

## ●症 例

## 一部に高度の線維化を示した剝離性間質性肺炎の1例

三輪 千尋<sup>1)</sup> 小山信一郎<sup>1)</sup> 渡辺 恭孝<sup>1)</sup> 坪地 宏嘉<sup>2)</sup>  
 遠藤 俊輔<sup>2)</sup> 野首 光弘<sup>3)</sup> 河端 美則<sup>4)</sup>

要旨：症例は39歳男性。喘息の加療中に発熱、筋肉痛、体重減少を認め精査目的に来院した。画像より間質性肺炎を疑い、確定診断目的に胸腔鏡下肺生検を行った。病理所見では胸膜直下肺に高度で時相の均一な線維化を認め fibrosing NSIP との鑑別が問題となった。しかし、胸膜直下以外では広範な立方上皮化生や肺胞内の好酸性のマクロファージ集簇を大量に認め、間質性肺炎に関する ATS/ERS 国際多分野合意分類による剝離性間質性肺炎の病理診断基準にある、線維化は中等度までにとどまり肺胞構築は比較的保たれるとされる点で一致した。また、胸部 CT で嚢胞性変化とともにすりガラス影を認める特徴的な所見もあり、一部に線維化期を示す剝離性間質性肺炎と診断した。また本症例は、禁煙及びステロイド加療によりすみやかに軽快し、良好な反応を示した。

キーワード：剝離性間質性肺炎、線維化期、ステロイド

Desquamative interstitial pneumonia, Fibrotic stage, Corticosteroid

## 緒 言

剝離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia: 以下 DIP) は、1965年に Liebow らにより報告された特発性間質性肺炎の一亜型であり、病理学的に肺胞上皮の広範な立方上皮化生および気腔内への大型マクロファージの集簇などを特徴とする<sup>1)</sup>。以後 Carrington らにより特発性肺線維症との自然経過と治療反応性の相違が報告された。それによると DIP は線維化期には蜂巢肺などを示すが特発性肺線維症より線維化期でも治療反応性があり予後が良いとされた<sup>2)</sup>。他の成績でも DIP は、ステロイド治療に対する反応が良く、予後も良好とされている<sup>3,4)</sup>。一方、間質性肺炎に関する ATS/ERS 国際多分野合意分類 (以下国際分類) による DIP pattern (以下 DIP/P) の病理学的な特徴は、a. 一様均等に広がる肺病変、b. 気腔内での顕著なマクロファージの集簇、c. 肺胞隔壁の軽度から中等度の線維性肥厚、d. 間質での軽度の慢性炎症 (リンパ球集簇やリンパ濾胞形成を含む) であるとされた<sup>5,6)</sup>。さらに、密ならびに広範な線維化、平滑筋の増殖、線維芽細胞巣や器質化肺炎の所見はほとんど認めず、蜂巢肺は認めないと付記された<sup>5)</sup>。

今回我々は、病理所見上、特に胸膜直下肺の線維化が高度であったため、国際分類での診断に苦慮したが一部は線維化期と判断した DIP 症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：39歳、男性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴：20本/日、19年間、飲酒歴 ビール 350ml/週。

アレルギー：なし。

職業：FAX の修理。

暴露歴：アスベストの暴露なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1年半前から乾性咳嗽を自覚し、近医で喘息と診断されステロイドの吸入を行っていた。半年前より夜間に間欠的に 37~38℃ の発熱が出現し、同時期より左殿部の筋肉痛と労作時の全身の筋肉痛も出現した。2カ月で 7Kg の体重減少もあり、膠原病が疑われ当院を紹介受診した。

入院時現症：身長 175.5cm、体重 59.5kg、血圧 106/66 mmHg、体温 36.9℃、心拍数 64 回/分、SpO<sub>2</sub> 97% (室内気吸入下)、顔面：結膜の貧血・黄疸なし、口腔内異常なし、頸部：リンパ節触知せず、甲状腺腫大なし、胸部：両側背側下肺野で fine crackles を聴取、wheeze は聴取せず、心音異常なし、腹部：異常なし、四肢：両下

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

<sup>1)</sup>自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器科

<sup>2)</sup>同 呼吸器外科

<sup>3)</sup>同 病理科

<sup>4)</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理科

(受付日平成 20 年 12 月 15 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	9,300/ $\mu$ l	RF	< 1 IU/ml
Nuetro	69.2%	ANA	$\times$ 1,280
Lymph	20.6%	PR3-ANCA	< 1
Hb	13.5 g/dl	MPO-ANCA	< 1
Plt	$24.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	Anti-Jo-1	negative
Biochemistry		Anti-Scl-70	negative
TP	7.6 g/dl	Anti-RNP	negative
Alb	3.8 g/dl	Anti-SS-A	negative
T-bil	0.5 mg/dl	KL-6	1,110 U/ml
AST	12 mU/ml	SP-D	118 ng/ml
ALT	7 mU/ml	Blood gas analysis	
LDH	161 mU/ml	pH	7.415
CK	80 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	41.1 Torr
ALP	232 IU/l	PaO <sub>2</sub>	84.4 Torr
BUN	10 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.8 mmol/L
Cr	0.69 mg/dl	SaO <sub>2</sub>	98.6%
Na	142 mmol/dl	Pulmonary function tests	
K	43 mmol/dl	VC	4.57 L
Cl	104 mmol/dl	%VC	112.3%
UA	5.8 mg/dl	FVC	4.40 L
T-cho	162 mg/dl	FEV1%	89.1%
HDL-cho	38 mg/dl	FEV1	3.92 L
CRP	1.19 mg/dl		



Fig. 1 Chest radiograph showing reticular shadows and unclear diaphragm lines in the bilateral lower lung fields.

腿浮腫なし，関節痛・筋肉痛・筋把握痛なし，皮膚：皮疹・紅斑なし，ばち指あり。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球 9,330/ $\mu$ l，CRP 1.19mg/dl と軽度炎症反応の上昇を認め，蛋白分画では  $\gamma$ グロブリンが 21% と軽度高値であった。抗核抗体の上昇は認めたものの，特異的な抗体の上昇は認めなかった。KL-6，SP-D はともに上昇し，室内気吸入下での血

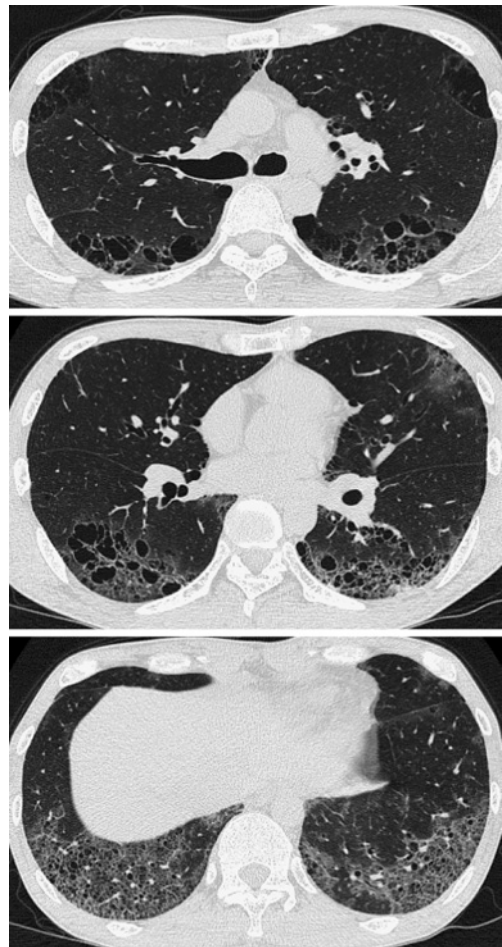


Fig. 2 Chest CT showed ground-glass opacification, multiple lung cysts and fine reticulation with traction bronchiectasis predominantly in the bilateral lower lobes.

液ガス分析では PaO<sub>2</sub> の低下は認めなかった。

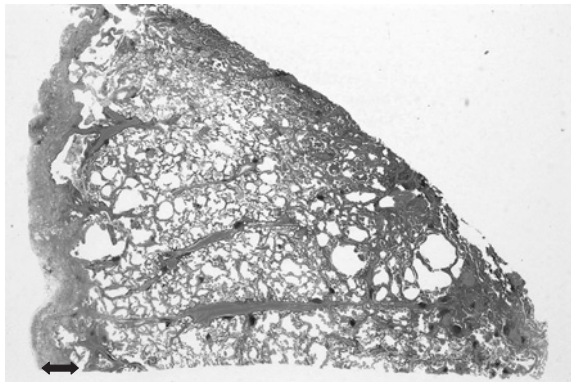
呼吸機能検査は，正常範囲内であった。

入院時胸部 X 線所見 (Fig. 1)：両側下肺野で血管影および横隔膜陰影の不明瞭化，両側中下肺野の網状影を認めた。

入院時胸部 CT 所見 (Fig. 2)：両側上葉胸膜直下及び両側肺底部に嚢胞性変化とともにすりガラス影を認め，両側肺底部には牽引性気管支拡張所見を認めた。

入院後経過：来院時，CRP および抗核抗体陽性より膠原病を疑われたが，明らかな膠原病の臨床所見は認めなかった。胸部 X 線写真と CT 所見より，鑑別診断として NSIP，DIP，RBILD，UIP や，S6 に認める不正形の嚢胞からは好酸球性肉芽腫症も考えられた。また，上葉では肺気腫などが考えられた。確定診断のために右上葉 S2 と下葉 S9 から胸腔鏡下肺生検を行った。胸腔鏡下肺生検組織 (Fig. 3, 4) では，胸膜の肥厚が目立っていたが，肺では時相の均一な線維化と立方上皮化生を認

め、肺胞腔内に好酸性で結合性のあるマクロファージの高度集簇をみた。高度の線維化は両部位とも胸膜直下肺の限られた範囲に止まり、内部では軽度から中等度の線維化と軽度の構造断裂（気腫性変化）にとどまる病変であった。また両病変間に緩やかな移行がみられた。さらに軽度から中等度の線維化部位では広範な立方上皮化生、間質への炎症細胞浸潤と、上皮性結合を伺わせるパック状に配列する多数の大型好酸性のマクロファージ集簇

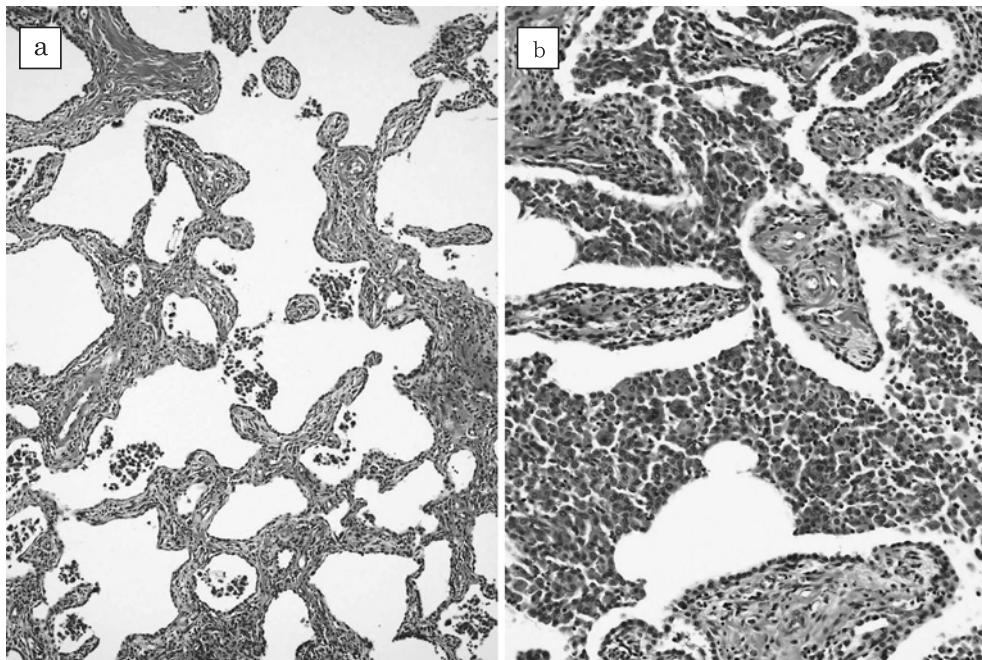


**Fig. 3** Histopathological findings from video-assisted thoracoscopic surgical biopsy (rS9) show severe fibrosis of only the subpleural lung (⇔), which appears to be of similar duration, and accumulation of eosinophils and macrophages in alveolar spaces. (hematoxylin and eosin stain, loupe)

をみた。この像はDIP/Pと判断できる像であった。原因を検索したが、膠原病や臓器単独の自己免疫疾患は無く、職業性曝露も無く、特発性間質性肺炎のDIPと判断した。禁煙とプレドニゾン 30mg/日の投与を開始した。反応は良好でプレドニゾンを徐々に漸減したが投与開始2カ月半後のCTでは嚢胞性変化は残存するもののすりガラス影の消失を認め、KL-6も低下した。発熱や咳嗽、筋肉痛などの症状も治療開始後より改善した。細気管支炎を疑う症状も現在のところ顕在化はしていない。1年9カ月後には、プレドニゾン内服を中止し、2年経過したが、増悪は認めてない (Fig. 5)。

## 考 察

本症例を国際分類に照らしてもDIP/Pと病理診断可能かを最初に検討したい。本症例の肺生検組織では、胸膜直下肺の線維化が高度なため、国際分類のDIP/P診断基準にあるように「線維化は中等度までにとどまり肺胞構築は比較的保たれる」とされる部分で合致しなかった。この部のみでは一様均等の線維性病変を示すfibrosing NSIP pattern (以下f-NSIP/P)に合致する所見であった。病変の大部分を占める線維化が軽度から中等度な部位は、立方上皮化生、肺胞内に好酸性のマクロファージ集簇を大量に認めるので、国際分類のDIPの基準に合致した。DIPの診断時と治療後に病理組織像を得ることの出来た症例についてのいくつかの報告<sup>7)8)</sup>や、筆者の一



**Fig 4 a, b** Histopathological findings from video-assisted thoracoscopic surgical biopsy specimens (rS9). A homogeneous and uniform pattern fibrotic is seen in the alveolar septal wall (Fig. 4a). Large amounts of acidophilic macrophages are densely packed in the alveolar septa (Fig. 4b). (×400)



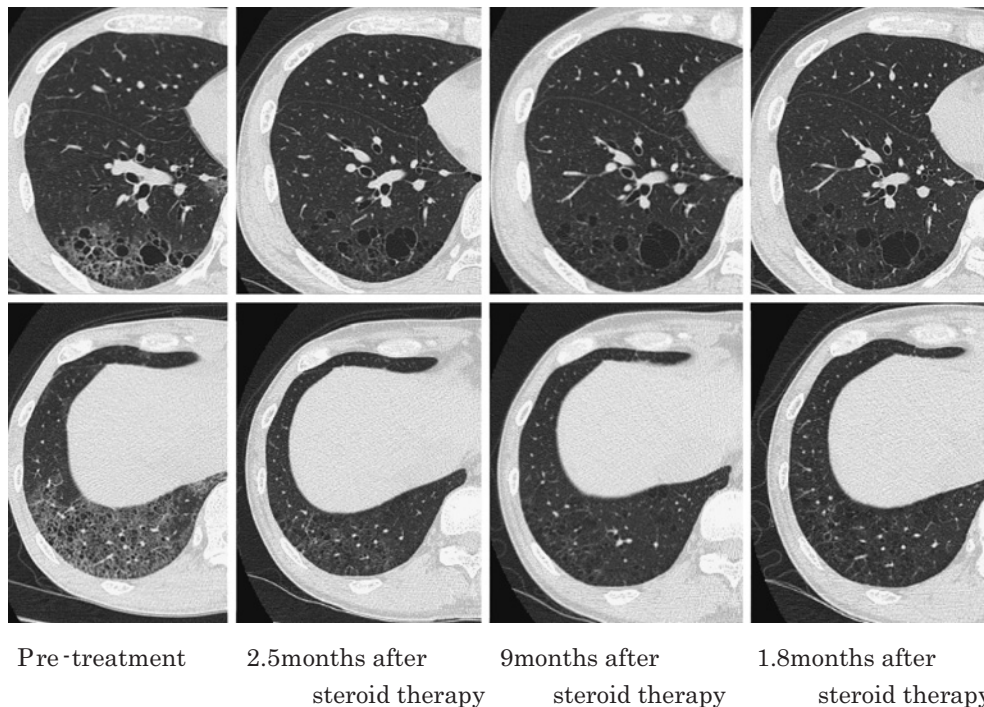


Fig. 5 Chest CT findings after corticosteroid therapy. After corticosteroid therapy cystic changes remained, however the ground-glass opacifications disappeared.

人河端らの報告では<sup>7)9)~11)</sup>, DIPは間質の炎症で始まり, 時間経過とともに間質の線維化と気腫化が進行するとされている. さらに病理組織上DIPに特異的な所見である気腔内マクロファージの集簇とリンパ濾胞は時間経過とともに減少し, 間質の肥厚と嚢胞性変化が残存し, 構造破壊を伴う非特異的な間質性肺炎(NSIP)と鑑別が困難になることを指摘した<sup>10)</sup>. また同一例で外科的肺生検の違った部位で一方ではDIPの国際分類を満たし, 他方で高度線維化部位の存在を指摘した<sup>11)</sup>. 他方, 国際分類後にだされた, 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き<sup>12)</sup>では, 症例により膠原線維が増加し, fibrotic NSIPに類似した肺の構造変化のみられるものもあると記載されており, 陳旧性線維化の存在を認めている. これらのことをふまえ総合的な病理判断として, 本例ではDIP/Pと診断は可能と思われ, 一部の高度線維化部位もその線維化期に受診した症例と判断した. 画像では, 胸部CTでDIPは下肺野, 胸膜直下優位のすりガラス影と線維化を示す不規則な線状陰影, 小嚢胞性変化を認める. Hartman<sup>13)</sup>らによる開胸肺生検でDIPと確定診断された22人の報告によると, 胸部CTでは全例にすりガラス影を認め下肺野優位73%, 中肺野優位14%, 上肺野優位は14%以下であった. また, 末梢分布優位は59%で認めた. 本症例では胸部CT所見で, 下葉肺底部背側に広範なすりガラス影と小嚢胞を認める典型的な所見で

あった. 小嚢胞部は採取されていないが, 本例でみられた顕微鏡的な気腫性変化を伴う線維化が拡大すると嚢胞化すると推定した. 多数例を検討した成績でも病理学的に構造破壊を伴う線維化がみられたとしている<sup>14)</sup>. 近年のNSIPによる総説<sup>15)</sup>によると臨床的には女性, 非喫煙者, 60代に多く, 半年程の期間, 息切れや咳嗽を認め, 胸部CTでは, 両側, 対称性で下葉に優位な牽引性気管支拡張を伴った網状影や下葉の容量減少がびまん性に胸膜下に認められるが, 胸膜直下が保たれることもとされている. 本症例では胸部X線では両側下肺野優位の網状影とすりガラス影でありUIPやNSIPとの鑑別を要したが, 胸部CTで下葉肺底部背側に広範なすりガラス影と小嚢胞, 両側上葉では胸膜直下優位に嚢胞性変化とともにすりガラス影を認めた事, 喫煙歴19年で1年以上続く乾性咳嗽があり, さらにステロイドによる治療反応が良好であった事などからNSIPよりはDIPに合致していると思われた. また, 膠原病とDIPとの関連が指摘されており<sup>16)</sup>, いくつかの報告例<sup>2)7)17)</sup>もみられる. 本例では, 抗核抗体の上昇は認めたが, 特異的な抗体の上昇は認めず, 臨床的にも膠原病を示唆する所見は認めなかった. しかし, 肺病変先行の膠原病に伴う間質性肺炎の可能性は否定できず, 慎重に経過観察を行っているが, 禁煙とステロイドによる治療に良好な反応を示し, 発症後1年9カ月でステロイドの内服を中止し, 2

年経過した現在も、悪化は認めておらず、膠原病も顕在化していない。

本症例では病理組織上特に胸膜直下の線維化が高度であるという特徴があり、国際分類の診断基準にすべては当てはまらない症例であるが、特徴的な画像とステロイドの反応性などの経過も加え、河端ら<sup>9)10)</sup>が提唱している線維化期のDIPと診断されるものと考えられた。今後、更なる症例の蓄積が期待される。

謝辞：胸部画像の読影をしていただいた自治医科大学附属さいたま医療センター放射線科の田中修先生に、深謝いたします。

### 引用文献

- 1) Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965;39:369—404.
- 2) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801—809.
- 3) Nicholson AG, Colby TV, du Bios RM, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213—2217.
- 4) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment—International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646—664.
- 5) Katzenstein AA, Myers JL. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301—1305.
- 6) Travis WD, King Jr TE. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277—304.
- 7) 河端美則. 剥離性間質性肺炎の臨床病理検討 第63回間質性肺疾患研究会討議録. 間質性肺疾患研究会 2000;63:61—85.
- 8) 松島秀和, 高柳 昇, 坂本龍彦, 他. 治療前と治療2ヵ月後の組織所見が得られた剥離性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2001;39:609—614.
- 9) Kawabata Y, Tamkemura T, Hebisawa A, et al. Increased Eosinophils in Bronchoalveolar Lavage Fluid and Lobule-Based Histologic Lesions Are Characteristic Features of Desquamative Interstitial Pneumonia. *Histopathology* 2008;52:194—202.
- 10) 河端美則. 剥離性間質性肺炎・呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患の病理. *病理と臨床* 2006;24:843—850.
- 11) 河端美則. 喫煙関連間質性肺疾患 (smoking-related interstitial lung disease, SR-ILD) の病理. *日胸* 2008;67:762—770.
- 12) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 2004年9月20日.
- 13) Hartman TE, Pnimack SL, Swensen SJ, et al. Desquamative Interstitial Pneumonia: Thin-Section CT Findings in 22 Patients. *Radiology* 1993;187:787—790.
- 14) Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004;45:275—282.
- 15) Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338—1347.
- 16) 石井 寛, 迎 寛, 松永優子, 他. 剥離性間接性肺炎の1例—本邦報告例の臨床的検討—. *日呼吸会誌* 2002;40:160—165.
- 17) 佐藤長人, 河端美則, 高柳 昇, 他. 膠原病合併が否定できない肺門縦隔リンパ節腫大を伴う剥離性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2004;42:446—453.

**Abstract****A case of desquamative interstitial pneumonia in the fibrotic stage**

Chihiro Miwa<sup>1</sup>, Shinichiro Koyama<sup>1</sup>, Yasutaka Watanabe<sup>1</sup>, Hiroyoshi Tsubochi<sup>2</sup>,  
Syunsuke Endo<sup>2</sup>, Mitsuhiro Nokubi<sup>3</sup> and Yoshinori Kawabata<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center

<sup>2</sup>Thoracic Surgery, Jichi Medical University Saitama Medical Center

<sup>3</sup>Pathology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

<sup>4</sup>Department of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 39-year-old man with bronchial asthma was admitted because of fever, muscle pain and body weight loss. Chest CT showed ground-glass opacification, multiple lung cysts and fine reticulation with traction bronchiectasis predominantly in the bilateral lower lobes. Histopathological findings from video-assisted thoracoscopic surgical biopsy showed severe fibrosis of the alveolar wall, interstitial fibrosis which appeared to be of similar duration, and accumulation of eosinophils and macrophages in the alveolar spaces. According to the ATS consensus classification of desquamative interstitial pneumonia (DIP), there is little fibrosis with only mild or moderate thickening of alveolar walls and no scarring fibrosis causing remodeling of the lung architecture. This case was compatible with the ATS consensus classification of desquamative interstitial pneumonia (DIP) without severe fibrosis of the alveolar wall. Finally, we diagnosed DIP in the fibrosing stage because the findings of chest CT were typical and the pathological findings showed the presence of increased amounts of cuboidal epithelium hyperplasia and intraalveolar acidophilic macrophages within a part of moderate interstitial fibrosis. Then we started orally corticosteroid therapy, and as a result he responded well.