

●原 著

気腫合併特発性肺線維症の臨床病理学的特徴

伊藤 貴文^a 杉野 圭史^a 坂本 晋^a
 黒崎 敦子^b 植草 利公^c 本間 栄^a

要旨：気腫を合併した特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) を combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) として、その臨床的特徴ならびに予後因子を明らかにし、次に CPFE の発癌部位に関して病理組織学的特徴を明らかにすることを目的とした。過去 6 年間に、東邦大学医療センター大森病院にて胸部 HRCT 検査を行った、気腫性病変と両肺に蜂巣肺を呈する CPFE 患者 (E 群) 35 例を対象に、同時期に入院した気腫非合併 IPF 患者 (F 群) 57 例と比較し、臨床的特徴を検討した。次に原発性肺癌合併のために外科的肺切除術を施行され、病理組織学的に E 群と診断された 6 例を対象に、気腫あるいは線維化と発癌の関連性について、F 群、肺気腫群と対比し病理組織学的にその特徴を検討した。患者背景では E 群で有意に喫煙指数が高く、原発性肺癌の合併も多かった。予後は E 群で有意に不良で、予後不良因子として肺気腫、原発性肺癌、肺高血圧症、composite physiologic index 増加ならびに急性増悪などが挙げられた。また肺癌合併例を除いた両群においても、予後は E 群で有意に不良で、肺気腫の合併が単独の予後不良因子であった。さらに E 群において、肺癌合併の有無別の予後に差は認めず、予後不良因子は、急性あるいは慢性増悪であった。病理組織学的に原発性肺癌合併 E 群の発癌部位は気腫あるいは線維化病変を伴った気腫に隣接しており、この線維化病変は線維芽細胞巣、肺胞虚脱および胸膜下病変が目立たず構造破壊が顕著で、F 群にみられる線維化とは異なるものであった。E 群では F 群に比して原発性肺癌の合併率が高いものの、肺癌合併の有無にかかわらず予後不良であった。病理組織学的には、E 群の発癌母地として F 群とは異なる線維化を伴った気腫の存在が重要であることが示唆された。

キーワード：気腫合併特発性肺線維症、特発性肺線維症、肺気腫、原発性肺癌

Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Idiopathic pulmonary fibrosis,
 Pulmonary emphysema, Primary lung cancer

緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) において、呼吸困難が強い症例¹⁾、一定観察期間における FVC や %DLco の漸減する症例²⁻⁴⁾、6 分間歩行試験で desaturation をきたす症例⁵⁾や歩行距離が短い症例⁶⁾、網状病変および蜂巣肺が広範に広がっている症例⁷⁾などが予後不良であることが報告されてきた。近年、Cottin ら⁸⁾や Mejía ら⁹⁾により報告された、気腫を合併し

た特発性肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) は、予後不良とされている。一方で、予後に差はなく、むしろ気腫合併例では年間の肺活量および肺拡散能変化率が IPF のみの患者に比べて軽度であるとする報告もみられ¹⁰⁾、その予後ならびに予後不良因子に関しては、一定の見解が得られていない。そこで今回、気腫を合併した IPF を CPFE とし、その臨床的特徴ならびに予後不良因子を検討した。さらに CPFE の発癌部位に関して、病理組織学的特徴を検討した。

対象および方法

2003 年 4 月から 2009 年 10 月までに東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科に入院した気腫性病変と両肺に蜂巣肺を呈する CPFE 患者 (E 群, clinical IPF with emphysema : pathological IPF with emphysema = 29 例 : 6 例) 35 例を対象に、同時期に入院した気腫非合併 IPF 患者 (F 群, clinical IPF : pathological IPF = 48 例 :

連絡先：杉野 圭史

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

^a 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

^b 虎の門病院放射線診断科

^c 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院病理診断科

(E-mail: k-sugino@med.toho-u.ac.jp)

(Received 12 Sep 2011/Accepted 30 Nov 2011)

9例) 57例と比較し、はじめに臨床的特徴ならびに予後不良因子を検討した。なお、気腫の診断は、HRCT上で壁のない、あるいは1mm未満の壁厚を有する低吸収領域が、上葉を中心に散在性に25%以上分布するものと定義した¹¹⁾。IPFの診断は、外科的肺生検あるいはAmerican Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) の international consensus statement¹²⁾ および厚生労働省びまん性肺疾患研究班第4次診断基準¹³⁾ に準じた。画像所見の評価は、両側の肺葉ごとに honeycombing (HC) と ground glass opacity (GGO) の程度を数値化し検討した¹⁴⁾。また判定は放射線科医1人、呼吸器内科医2人の同意による。呼吸機能検査はCHEST社製のChestac-33を使用し、拡散能は1回呼吸法で測定した。推定収縮期肺動脈圧 (estimated systolic pulmonary arterial pressure : esPAP) の測定は、室内気吸入下で経胸壁心臓超音波を用いて行われ、安静時のesPAPが35 mmHgを超えるものを肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension : PH) と診断した¹⁵⁾。また、composite physiologic index (CPI) は、 $[91 - (0.65 \times \% \text{predicted DLco}) - (0.53 \times \% \text{predicted FVC}) + (0.34 \times \% \text{predicted FEV}_{1.0})]$ により算出した。

次に原発性肺癌合併のために外科的肺切除術を施行されたE群6例について、F群 ($n=5$) および肺気腫群 ($n=5$) を対照として、切除肺を用いて気腫あるいは線維化と発癌の関連性について、hematoxylin and eosin (HE) 染色およびElastica van Gieson (EVG) 染色を行い、光顕で病理組織学的に比較検討した。なお、肺癌周囲の肺組織におけるそれぞれの病理組織学的所見に関しては、以下のように半定量的評価を行った。

(1) 線維芽細胞巣、扁平上皮化生 : 200倍5視野中3個以上の線維芽細胞巣あるいは扁平上皮化生を認める場合を3+, 2個を2+, 1個を1+, 0個を陰性(-)とした。

(2) 平滑筋増生、II型肺胞上皮細胞増生、腺様化生 : 100倍5視野中4~5視野で線維化病変内に平滑筋増生、II型肺胞上皮細胞増生あるいは腺様化生を認める場合を3+, 2~3視野を2+, 1視野を1+, 0個を陰性(-)とした。

(3) 弾性線維増生 : 100倍1視野あたり線維化病変内の80%以上を占める場合を3+, 50%以上80%未満を2+, 50%未満を1+, 増生のない場合を陰性(-)とした。

(4) 肺胞構造の破壊、拡張 : ルーペ像で明らかな肺胞構造の破壊、拡張を認める場合を3+, 4倍で認める場合を2+, 10倍で認める場合を1+, 0個を陰性(-)とした。

統計学的解析として、2群間の比較には、Mann-Whitney U 検定および χ^2 検定を用い、予後因子ならびに危険

因子の解析にはCox比例ハザード回帰分析、ロジスティック解析を用いた。また、肺癌合併の予測因子の解析におけるsmoking index, %TLC, %FVCの最適カットオフ値については、receiver operating characteristic (ROC) 線を作成することにより求めた。生存率はKaplan-Meier法で算出し、その有意差検定にはlog rank testを用いた。成績は平均値 \pm 標準偏差で示し、有意差水準を5%未満とした。なお統計解析ソフトはStat View (version 5.0, SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会で承認されている (承認番号22-36)。

結 果

Table 1に示すように、患者背景では、E群は男性で多く、喫煙歴、smoking index、肺癌合併率はともにE群で有意に高かった。また、肺癌組織型の内訳としては、E群では、扁平上皮癌 (38.9%) が最多で、次いで小細胞癌 (22.2%)、腺癌 (16.7%) であった。一方、F群では、扁平上皮癌 (12.5%)、腺癌 (12.5%)、小細胞癌 (25.0%) で両群間に有意差は認められなかった。6分間歩行試験では、歩行距離 (272 ± 119 m vs. 279 ± 134 m, $p=NS$)、Lowest SpO₂ ($87.2 \pm 4.7\%$ vs. $88.3 \pm 5.1\%$, $p=NS$)、 Δ SpO₂ ($8.1 \pm 3.7\%$ vs. $7.3 \pm 4.6\%$, $p=NS$)、Borg scale (2.59 ± 2.12 vs. 2.58 ± 2.14 , $p=NS$) とともに両群間で有意差は認めなかった。画像所見では、HC score (9.3 ± 3.0 vs. 11.4 ± 3.9 , $p=0.008$)、GGO score (7.0 ± 4.1 vs. 8.9 ± 4.3 , $p=0.04$) とともにF群において有意に高かった。呼吸機能検査ではFVC, %FVC, FEV_{1.0}, %TLCはE群で有意に高く、FEV_{1.0}%, %DLco/VAはE群で有意に低かった。さらにFig. 1に示すように、CPFEおよびIPFの診断後の生存期間中央値は、E群で18ヶ月、F群で25ヶ月とF群に比してE群で有意に生存期間が短かった ($p=0.007$)。死因としては、急性増悪19例、肺癌13例、呼吸不全の進行10例、細菌性肺炎4例、心不全3例、その他、心筋梗塞1例、気胸1例、胃癌1例であった。そこで予後不良因子を明らかにするためCox比例ハザード回帰分析を行ったところ、単変量解析では、年齢 (Hazard Ratio (HR) = 1.001, $p=0.96$)、性別 (HR = 1.750, $p=0.18$)、smoking index (HR = 1.000, $p=0.23$)、気腫合併 (HR = 2.202, $p=0.008$)、原発性肺癌合併 (HR = 3.254, $p=0.0001$)、MMRC scale (HR = 1.821, $p=0.0001$)、esPAP (HR = 1.057, $p=0.0003$)、6MWD (HR = 0.997, $p=0.02$)、CPI (HR = 1.023, $p=0.02$)、FVC (HR = 1.015, $p=0.93$)、%FVC (HR = 0.995, $p=0.46$)、%DLco (HR = 0.976, $p=0.007$)、急性増悪 (HR = 2.730, $p=0.0007$) であった。次に多変量解析を行ったところ、原発性肺癌

Table 1 Comparison of baseline patient characteristics between Groups E and F

	Group E (n=35)	Group F (n=57)	p value
Gender (M/F)	34/1	43/14	0.007
Age (years)	71.5 ± 6.5	74.1 ± 6.2	0.03
Smoking history (Current/Former/Never)	11/23/1	8/39/10	0.02
Smoking index	1,148 ± 742	699 ± 610	0.003
Dust exposure	12/26 (46.2%)	17/54 (31.5%)	0.30
Duration from onset of symptoms to hospital visiting (days)	144 ± 255	303 ± 378	0.04
MMRC scale (0/1/2/3/4)	3/14/15/3/0	8/27/16/4/2	0.30
Disease severity of IPF by JRS classification (I/II/III/IV)	16/5/9/5	30/5/12/10	0.76
Complication of lung cancer	18 (51.4%)	7 (12.3%)	<0.0001
Acute exacerbation	7 (20.0%)	12 (21.1%)	0.99
Histological type of lung cancer (AD/SCC/SCLC/others)	3/7/4/4	2/1/2/3	0.58
FVC (L)	3.0 ± 0.8	2.1 ± 0.7	<0.0001
%FVC (%)	91.6 ± 23.2	73.0 ± 18.2	<0.0001
FEV _{1.0} (L)	2.3 ± 0.6	1.8 ± 0.5	0.0003
FEV _{1.0%} (%)	79.1 ± 12.5	86.4 ± 7.4	0.0008
%FEV _{1.0} (%)	98.5 ± 20.5	90.1 ± 19.7	0.053
%TLC (%)	88.0 ± 16.7	71.4 ± 14.9	<0.0001
%DLco (%)	48.1 ± 13.9	51.0 ± 18.5	0.44
%DLco/VA (%)	50.4 ± 12.1	69.9 ± 19.5	<0.0001
CPI	44.6 ± 14.6	49.8 ± 14.6	0.10

MMRC, Modified British Medical Research Council; JRS, Japanese Respiratory Society; AD, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; CPI, composite physiological index.

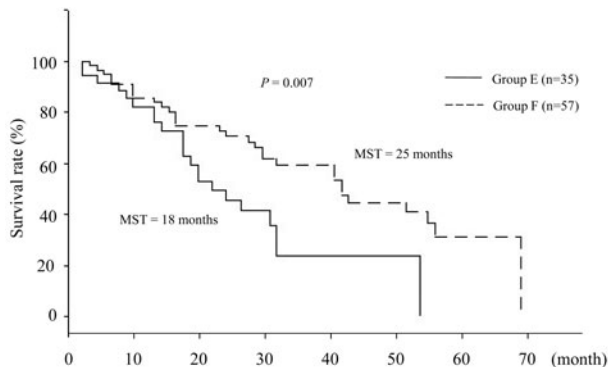


Fig. 1 The Kaplan-Meier survival curve in Groups E and F patients. Survival time was significantly lower in Group E patients than in those of Group F ($p = 0.007$).

Table 2 Prognostic factors (Groups E and F, $n = 92$): Multivariate Cox Proportion Hazard Regression Analysis

	HR	95% CI	p value
Age (years)	1.010	0.927-1.100	0.82
Male gender	0.930	0.265-3.265	0.91
Complication of emphysema	2.288	0.952-5.498	0.06
Complication of lung cancer	10.996	3.979-30.387	<0.0001
MMRC scale	1.393	0.852-2.278	0.18
esPAP (mmHg)	1.047	1.012-1.084	0.009
6MWD (m)	1.002	0.998-1.005	0.34
%DLco (%)	1.037	0.974-1.104	0.25
CPI	1.093	1.009-1.184	0.03
Acute exacerbation	2.581	1.016-6.557	0.04

MMRC, Modified British Medical Research Council; esPAP, estimated systolic pulmonary arterial pressure; 6MWD, 6-min walking distance; CPI, composite physiologic index.

合併, esPAP 上昇, CPI 増加, 急性増悪が有意な予後不良因子であった (Table 2). そこで最も強い予後不良因子である原発性肺癌合併に影響する因子として多変量ロジスティック解析を行ったところ, 肺気腫, smoking index > 775 が有意な危険因子であった (Table 3). さらに原発性肺癌合併例を除いた67例 (E群 : F群 = 17例 : 50例) で上記同様に検討を行ったが, E群はF群に比して有意に予後不良で, その予後不良因子は肺気腫合併が単独因子として挙げられた (Table 4). 次に, Table 5 に示すように, E群 ($n = 35$ 例) の原発性肺癌合併群

($n = 18$ 例), 非合併群 ($n = 17$ 例) を比較検討したところ, 原発性肺癌合併群では肺気腫スコアが非合併群に比して有意に高値であり, 非合併群ではMMRC scale, 血清SP-D値, esPAPが原発性肺癌合併群に比して有意に高値であった. 呼吸機能検査では, 原発性肺癌合併群でFVC, %FVC, %TLC, %DLcoが有意に高く, 一方, FEV_{1.0%}, CPIが有意に低かった. また両群間の予後に差は認められず (生存期間中央値, 肺癌合併群 : 非合併群 = 18.8ヶ月 : 17.7ヶ月), その予後不良因子は急性ある

Table 3 Predictive factors of complication of lung cancer (Groups E and F, $n=92$): Multivariate Logistic Analysis

	OR	95% CI	<i>p</i> value
Complication of emphysema	<u>4.031</u>	<u>1.258-12.916</u>	<u>0.02</u>
Smoking index >775	<u>4.261</u>	<u>1.197-15.169</u>	<u>0.03</u>
%TLC >81.1%	5.530	0.902-33.919	0.06
%FVC >76.5%	1.227	0.181-8.322	0.83

Table 4 Prognostic factors (Groups E and F without lung cancer, $n=67$): Multivariate Cox Proportion Hazard Regression Analysis

	HR	95% CI	<i>p</i> value
Age (years)	1.039	0.926-1.166	0.51
Male gender	0.896	0.208-3.851	0.88
Complication of emphysema	<u>3.659</u>	<u>1.033-12.964</u>	<u>0.04</u>
MMRC scale	1.716	0.927-3.178	0.08
esPAP (mmHg)	1.058	0.995-1.125	0.07
6MWD (m)	1.001	0.997-1.006	0.64
%FVC (%)	1.000	0.961-1.040	0.99
%DLco (%)	1.034	0.938-1.140	0.50
FEV _{1.0} (%)	1.073	0.983-1.172	0.11
CPI	1.069	0.918-1.246	0.39
Acute exacerbation	2.503	0.825-7.589	0.10

MMRC, Modified British Medical Research Council; esPAP, estimated systolic pulmonary arterial pressure; 6MWD, 6-min walking distance; CPI, composite physiological index.

Table 5 Comparison of baseline patient characteristics between 2 groups with or without lung cancer in CPFE

	Lung cancer (+) ($n=18$)	Lung cancer (-) ($n=17$)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	18/0	16/1	0.48
Age (years)	69.3 ± 7.1	73.0 ± 5.4	0.06
Smoking index	1,224 ± 614	1,068 ± 870	0.22
MMRC scale (0/1/2/3/4/)	<u>3/11/4/0/0</u>	<u>0/3/11/3/0</u>	<u>0.0003</u>
Honeycombing score	8.3 ± 2.1	10.4 ± 3.4	0.09
GGO score	6.6 ± 4.4	7.4 ± 3.8	0.36
Emphysema score	<u>10.7 ± 3.6</u>	<u>7.2 ± 3.6</u>	<u>0.005</u>
KL-6 (U/ml)	<u>653 ± 272</u>	<u>1,608 ± 2061</u>	<u>0.04</u>
SP-D (ng/ml)	<u>124 ± 94</u>	<u>283 ± 242</u>	<u>0.04</u>
esPAP (mmHg)	<u>27.0 ± 12.1</u>	<u>35.9 ± 8.1</u>	<u>0.02</u>
FVC (L)	<u>3.4 ± 0.7</u>	<u>2.6 ± 0.8</u>	<u>0.003</u>
%FVC (%)	<u>103.0 ± 19.5</u>	<u>79.5 ± 20.8</u>	<u>0.003</u>
FEV _{1.0} (L)	2.5 ± 0.6	2.1 ± 0.5	0.09
FEV _{1.0} (%)	<u>75.7 ± 14.8</u>	<u>83.0 ± 8.2</u>	<u>0.007</u>
%FEV _{1.0} (%)	103.0 ± 20.9	93.8 ± 19.5	0.32
%TLC (%)	<u>97.6 ± 14.4</u>	<u>77.9 ± 12.5</u>	<u>0.0004</u>
%DLco (%)	<u>55.2 ± 10.9</u>	<u>40.6 ± 13.0</u>	<u>0.0009</u>
%DLco/VA (%)	52.0 ± 13.6	48.4 ± 9.8	0.53
CPI	<u>35.5 ± 10.7</u>	<u>54.3 ± 11.7</u>	<u><0.0001</u>

GGO, ground glass opacity; CPI, composite physiological index.

Table 6 HRCT findings and semiquantitative analysis of histological findings in CPFE, IPF, and PE

Case	Sub-types	Localization of lung cancer (HRCT images)	Background lung structure adjacent to lung cancer (HRCT images)	Subtypes of lung cancer	Fibroblastic focus	Smooth muscle proliferation	Elastosis	Hyperplastic type II AECs	Bronchialization	Squamous metaplasia	Alveolar destruction and enlargement
1	CPFE	LUL (S ¹⁺²)	E	SCC	+	++	+	++	++	+	+++
2	CPFE	LUL (S ³)	E	SCC	+	+	++	+	++	+	++
3	CPFE	LLL (S ⁶⁻⁸)	F	AD	-	-	+	+	++	-	+++
4	CPFE	RLL (S ⁹)	E+F	SCC	-	+	++	+++	++	+++	++
5	CPFE	LLL (S ⁹)	E+F	SCLC	-	+	+	++	+++	++	+++
6	CPFE	RLL (S ⁸)	F	SCLC	+	+	+	++	++	-	++
7	IPF	RLL (S ⁶)	F	AD	+	++	+++	++	++	-	-
8	IPF	LLL (S ⁶)	F	AD	++	+++	+++	+++	+++	+	+
9	IPF	RUL (S ²)	F	SCLC	++	+++	+++	++	++	-	-
10	IPF	LLL (S ⁹)	F	SCC	++	++	+++	++	+++	-	-
11	IPF	RLL (S ⁸)	F	AD	+++	+++	+++	++	++	+	-
12	PE	RUL (S ²)	E	AD	-	-	-	++	+	-	+++
13	PE	LUL (S ³)	E	AD	-	-	-	-	++	-	+++
14	PE	LUL (S ¹⁺²)	E	SCC	-	-	-	-	+	-	+++
15	PE	RUL (S ⁶)	E	SCC	-	-	-	+	++	++	+++
16	PE	RUL (S ³)	E	SCLC	-	+	-	+	++	+	+++

Histological scoring: -, negative; +, weak; ++, moderate; +++, intense. CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; PE, pulmonary emphysema; LUL, left upper lobe; LLL, left lower lobe; RUL, right upper lobe; RLL, right lower lobe; E, emphysematous lesion; F, fibrotic lesion; AD, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; IP, interstitial pneumonia; AECs, alveolar epithelial cells.

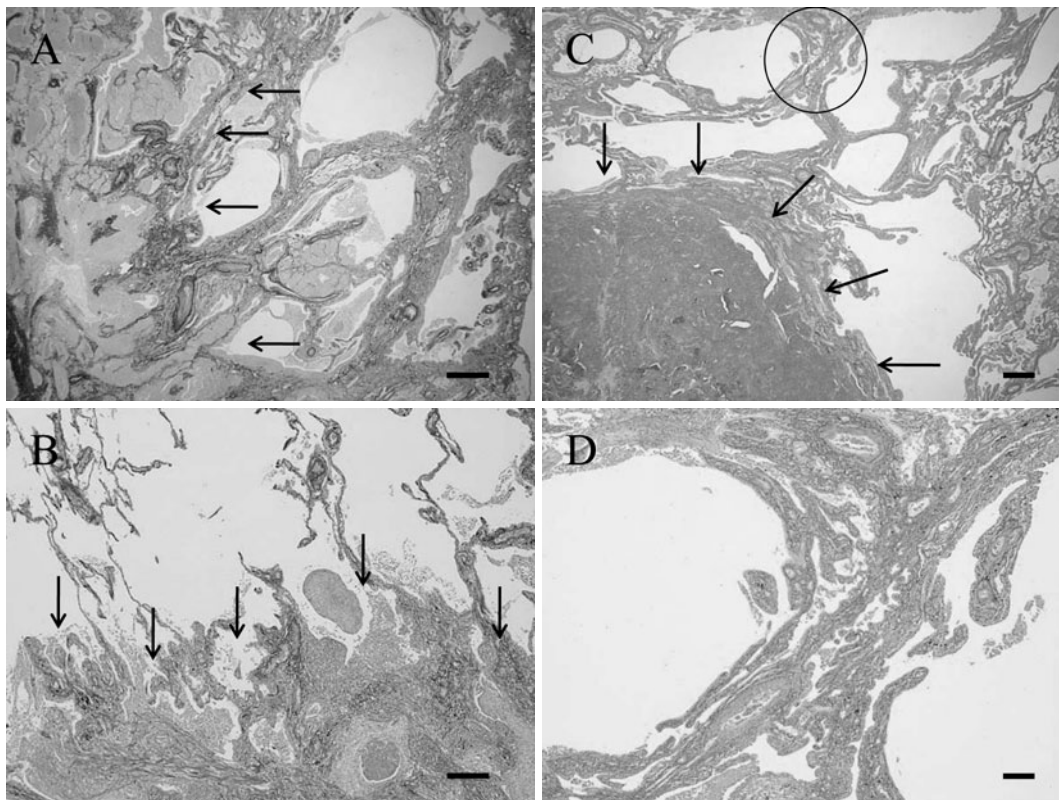


Fig. 2 (A) Lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. Patchy interstitial fibrosis with architectural distortion such as frequent honeycomb change shows a striking subpleural and peribubular distribution, alternating with areas of normal lung. Marked smooth muscle proliferation and collapse of alveoli, along with fibroblastic foci, are also present in dense collagen fibrosis. Squamous cell carcinoma of lung (arrows) invade adjacent to honeycomb lesions (Elastica van Gieson stain, scale bar: 250 μ m). (B) Lung cancer associated with pulmonary emphysema. Alveolar destruction and enlargement is seen in lung parenchyma. The local and irregular fibrosis without collapse of alveoli are present. Lung cancer, histologically squamous cell carcinoma (arrows), is located next to the emphysematous lesions (Elastica van Gieson stain, scale bar: 1 mm). (C) Lung cancer associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Small-cell carcinoma of lung (arrows) is located next to emphysematous lesions with or without fibrosis (Elastica van Gieson stain, scale bar: 1 mm). (D) Microscopic high-power view of the fibrosis corresponding to the circular mark in (C) shows a marked architectural distortion and less significant fibroblastic foci and a collapse of alveoli (Elastica van Gieson stain, scale bar; 250 μ m).

いは慢性増悪であった (HR=3.044, $p=0.01$).

次に発癌母地に関する画像病理組織学的検討 (Table 6) において, F 群 (case 7~11) では, 画像上, 全例で癌は線維化病変に隣接して認められた. この線維化病変は, 病理組織学的に胸膜下, 小葉辺縁性に分布しており, 健康部と隣接していた. 一部で気腔が単純化しており, 蜂巢肺を呈していた. 線維化内には肺胞虚脱および平滑筋増生が目立ち, ところどころ線維芽細胞巣もみられた. それらの蜂巢肺病変に隣接, または一部浸潤して癌の増生を認めた (Fig. 2A). 次に肺気腫群 (case 12~16) では, 画像上, 全例で癌は気腫性病変に隣接して認められた. 病理組織学的には, 胸膜側から中枢側にかけて, 肺胞の破壊, 拡張が認められたが, IPF や fibrotic NSIP

で見られるような線維化は存在せず, 一部の症例で限局的あるいは非常に不規則な肺胞虚脱を伴わない線維化を認めるのみであった. それらの気腫性病変に隣接して癌の増生を認めた (Fig. 2B). 一方, E 群 (case 1~6) では, 画像上, 線維化病変, 気腫性病変ならびに両者の混在部に隣接する症例がそれぞれ 2 例ずつに認められた. 病理組織学的に癌は気腫あるいは線維化病変を伴った気腫に隣接して存在し (Fig. 2C), この線維化病変は線維芽細胞巣, 肺胞虚脱および胸膜下病変が目立たず構造破壊が顕著で, F 群や肺気腫群で見られる線維化とは異なるものであった (Fig. 2D).

考 察

CPFE は気腫を伴う肺線維症として欧米に先駆けて厚生省特定疾患研究班で、特発性間質性肺炎慢性型 B 群としてすでにその概念が記載されていたものの¹⁶⁾、いまだ一定の診断基準は定められていない。このようにその概念は古くから認識されていたが、2005 年に Cottin ら⁸⁾ が画像学的に CPFE という概念を提唱したのを契機にその存在が再度注目されるようになった。彼らの報告では、CPFE の臨床的特徴として、①重喫煙者の男性に多い、② HRCT で上葉優位の気腫性病変（小葉中心性あるいは傍隔壁性）と下葉優位の線維化病変（主に usual interstitial pneumonia : UIP pattern）がみられる、③ 1 秒率や % 肺活量の異常は軽度であるが高度の拡散能低下がみられ、労作時の desaturation が顕著である、④ 肺高血圧症の合併が予後不良因子となる、というものであった。今回の検討でも、E 群で 35 例中 34 例に喫煙歴があり、smoking index も平均 1.148 と非常に高値であった。さらに原発性肺癌の高い合併率（51.4%）が挙げられるが、諸家¹⁷⁾¹⁸⁾の報告でも、CPFE において原発性肺癌の合併が約 50% で認められ、肺癌の組織型としては扁平上皮癌が最多であった。これらの臨床的特徴からも、CPFE の原因として喫煙が強く関連していると考えられた。しかしながら、その予後ならびに予後不良因子に関しては一定の見解が得られていない。近年、Mejía ら⁹⁾ は、CPFE 患者は、IPF 単独患者に比べて死亡率が高く、さらに肺高血圧が予後不良因子の一つであったと報告している。一方、Akagi ら¹⁰⁾ は、その予後に差はなく、気腫合併例では年間の肺活量および肺拡散能変化率が IPF のみの患者に比べて軽度であると指摘している。また Kurashima ら¹⁹⁾ の報告では、むしろ IPF 単独患者のほうが予後不良であったとしており、これは直接死因において IPF 単独患者で急性増悪の頻度が有意に高かったことなどが影響しているのではないかと考えられた。最近、Todd ら²⁰⁾ も間質性肺炎単独例で予後不良であったと報告しており、さらに CPFE 群では、気腫スコアが高いほど予後良好であったとしている。このように予後に関する見解が報告により異なる理由として、間質性肺炎および肺気腫の重症度や画像スコアならびに病変分布の偏り、間質性肺炎の中に IPF 以外の fibrotic NSIP やその他の慢性線維化型間質性肺炎が混在している可能性などが影響しているのではないかと推測された。そこで間質性肺炎を IPF に限定した今回の検討では、E 群では F 群に比して有意に予後不良であり、肺気腫、原発性肺癌、肺高血圧症、CPI 増加ならびに急性増悪などが有意な予後不良因子で、特に原発性肺癌合併で最も強い関連が認められた。さらに原発性肺癌合併例を除いた症

例においても、E 群は F 群に比して有意に予後不良であったことから、肺癌合併の有無にかかわらず両群間には予後に差があり、多変量 Cox 比例ハザード解析の結果、肺気腫合併が単独の予後不良因子であった。Schmidt ら²¹⁾ は、321 例の IPF 患者のうち、約半数に HRCT 上、肺気腫を合併していたとしており、その中で中等度～高度の気腫を合併している CPFE 患者において、12ヶ月後に FEV_{1.0} が 10% 減少した症例では、死亡率が 3.7 倍に上昇し、CPFE 患者において最も信頼できる予後因子としている。今回、さらに E 群において原発性肺癌合併群、非合併群に分けて比較検討したところ、原発性肺癌合併群では非合併群に比して気腫スコアが有意に高かった。また呼吸機能検査では、FVC、%FVC、%TLC が有意に高く、FEV_{1.0%} が有意に低かった。したがって、CPFE の中でも気腫の影響がより強い症例において、原発性肺癌を合併する可能性が高いことが示唆された。これらのことから、CPFE 患者の中でも特に気腫スコア 10 前後の気腫性変化が強い症例においては、原発性肺癌の合併に注意が必要である。

次に原発性肺癌の発生源地としての CPFE の病理組織学的特徴に注目したところ、肺癌は気腫あるいは線維化病変を伴った気腫に隣接して発生しており、この線維化病変は線維芽細胞巣、肺胞虚脱および胸膜下病変が目立たず構造破壊が顕著で、気腫非合併 IPF にみられる線維化とは異なるものであった。元来、肺気腫は肺胞構造の破壊を伴い、明らかな線維化がみられないものと定義されているが、肺気腫と肺線維症との関係について、TGF- β 、TNF- α 、PDGF- β 、IL-13 のトランスジェニックマウスで肺の線維化病変に加えて気腫性病変も生じることが報告されており²²⁾、肺の炎症や損傷に対する修復機転の過程において気腫性病変と線維化病変の両者が生じる可能性が示唆されている。また最近では、airspace enlargement with fibrosis (AEF) を肺気腫と間質性肺炎の接点にあるものととらえる研究がされており、この AEF の頻度は喫煙量とともに増加することが示されている²³⁾。さらに Rogliani ら²⁴⁾ は、免疫組織学的染色によりマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の陽性率を比較したところ、間質の線維芽細胞において、肺気腫単独症例に比べて CPFE 症例で MMP-2、MMP-7、MMP-9、membrane type 1-metalloproteinase の陽性率が高くなっていることを報告している。しばしば肺気腫にみられる線維化と CPFE の線維化を、形態学的に HE 染色のみで鑑別することは困難な事が多く、このような免疫組織学的手法により、これら線維化の質的相違点が明らかになれば、大変有用なものになりうると考えられた。

以上、CPFE 患者では原発性肺癌の合併率が高いもの

の、肺癌合併の有無にかかわらず予後不良で、肺気腫合併が単独の予後不良因子であった。また、病理組織学的には、CPFEにおける発癌母地として気腫非合併IPFとは異なる線維化を伴った気腫の存在が重要であることが示唆された。今後は、この発癌母地に浸潤する炎症細胞や線維化・リモデリングに関連した増殖因子の局在・分布を検討し、さらに発癌部におけるp53蛋白およびKi-67 labeling indexからみた増殖能についても評価することによって、気腫と線維化の形成機序、さらには発癌との関連性を明らかにしたい。

謝辞：病理診断に関して貴重な助言を賜った東邦大学医療センター大森病院病理科の密田亜希博士に深謝する。

引用文献

- 1) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1067-72.
- 2) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-8.
- 3) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.
- 4) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in FVC is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830-6.
- 5) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-64.
- 6) Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-9.
- 7) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 433-9.
- 8) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognized entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
- 9) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
- 10) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1209-15.
- 11) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982; 33: 379-87.
- 12) American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- 13) 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. 東京: 南江堂. 2004.
- 14) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-83.
- 15) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-9.
- 16) 本間行彦, 斎木茂樹, 土井修他, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) の臨床的診断基準 第3次改定案. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成3年度報告書. 1992; 20-32.
- 17) 小谷敬太, 村田和子, 吉田祥二. 肺気腫と特発性肺線維症の併存症例における胸部CTの評価. 断層映像研究会雑誌 2004; 31: 25-9.
- 18) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010; 15: 265-71.
- 19) Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2010; 15: 843-8.
- 20) Todd NW, Jeudy J, Lavania S, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Respir* 2011; 4: 6.
- 21) Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011; 38: 176-83.
- 22) Gauldie J, Kolb M, Ask K, et al. Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 8: 696-702.
- 23) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53: 707-14.

- 24) Rogliani P, Mura M, Mattia P, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med* 2008;102: 1753-61.

Abstract

Clinicopathological characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema

Takafumi Ito^a, Keishi Sugino^a, Susumu Sakamoto^a, Atsuko Kurosaki^b,
Toshimasa Uekusa^c and Sakae Homma^a

^a Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

^b Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital

^c Department of Pathology, Labor Health and Welfare Organization Kanto Rosai Hospital

The aim of this study was to clarify the clinicopathological characteristics and the prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), which is defined as pulmonary emphysema associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Of 92 IPF patients admitted to our hospital during the past 6 years, 35 were diagnosed as CPFE (Group E) and 57 as IPF without emphysema (Group F). We retrospectively compared the clinical features between these 2 groups. Furthermore, we investigated the histopathological localization and characteristic background parenchymal architecture of lung cancer in 6 patients with CPFE who had undergone surgical lung resection for complications of lung cancer. Lastly, we compared the histopathological differences in background lung structures of the origins of the lung cancers in the following 3 groups: Group E, Group F, and pulmonary emphysema. The smoking index values and the incidence of lung cancer were higher in patients in Group E than in Group F, but the survival times were significantly lower in Group E patients. The prognostic factors included emphysema, lung cancer, pulmonary arterial hypertension, increased composite physiological index, and acute exacerbation. Histopathologically, the localization of lung cancer in Group E patients was adjacent to emphysematous lesions with or without associated fibrosis, which showed a more marked architectural distortion with less significant fibroblastic foci, collapse of alveoli, and subpleural fibrosis than in Group F patients. In conclusion, this study demonstrated that the incidence of lung cancer was extremely high in patients with CPFE. However, the prognosis was unfavorable regardless of the presence of lung cancer, with the chief adverse prognostic factor being complications of pulmonary emphysema. Emphysematous lesions with fibrosis in Group E that are different from those seen in Group F may be background lung structures characteristic of the carcinogenesis of lung cancer.