

●症 例

診断から16年後に肺高血圧症で死亡した剥離性間質性肺炎の1剖検例

武知 寛樹^{a,b} 倉石 博^a 轟 有希^a
 小澤 亮太^a 山本 学^a 伊藤以知郎^c

要旨：46歳男性。20年前より咳嗽が遷延化し、16年前に他院で施行した胸腔鏡下肺生検で剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）と診断され、禁煙のうえで全身ステロイド治療を開始した。3年前より右心不全症状が出現し、20XX年に呼吸状態の悪化を認め当院に紹介となった。右心カテーテル検査で重度の肺高血圧症を認め、肺血管拡張薬や利尿薬に反応せず死亡した。剖検より死因は重度肺高血圧症に伴う右心不全と診断した。

キーワード：剥離性間質性肺炎，肺高血圧症

Desquamative interstitial pneumonia (DIP), Pulmonary hypertension

緒 言

剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）の予後は比較的良好とされているが、禁煙やステロイド治療後も線維化が進行する症例がある。従来DIPにおいて肺性心の合併は稀とされていたが、病理診断から16年の経過で線維化が進行し重度肺高血圧症を合併し死亡した1剖検例について報告する。

症 例

患者：46歳，男性。

主訴：呼吸困難感。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：48本/日×8年（20～28歳）。

職業：自動車整備業。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX-20年より慢性咳嗽が出現した。20XX-16年の胸部CTでは両肺野の胸膜直下に線維化を伴うすりガラス陰影を認めた（Fig. 1A）。各種自己抗体は陰性を確認した。胸腔鏡下肺生検では、気腫性変化と、胞隔壁の軽度の線維性肥厚を認めた。病変はびまん性で時

相はほぼ同様であった。肺胞壁にリンパ球、形質細胞、好酸球が浸潤し、肺胞壁内にリンパ濾胞形成を認めた。肺胞腔内には肺胞マクロファージのバック状集簇を多数認め、多核巨細胞や炎症細胞が混在していた（Fig. 2）。肺胞マクロファージはジアスターゼ抵抗性のPAS陽性顆粒を有した。以上の所見よりDIPと確定診断しステロイド治療を開始した。

経過中に2回の間質性肺炎の急性増悪で入院加療を行った。20XX-3年より両下腿浮腫が出現し、心臓超音波検査で右室拡大など右心負荷所見を認め、利尿薬治療と夜間の経鼻的持続陽圧呼吸療法を開始した。20XX-1年に抗線維化薬のニンテダニブ（nintedanib）300mg/日を導入したが、下痢症状が強くなり中止した。20XX年3月より呼吸困難感が増強し両下腿浮腫の悪化を認め、5月に当科紹介となった。

入院時現症：血圧87/76mmHg，脈拍91回/分，SpO₂90%（経鼻カスラ3L/分酸素投与下）。身長180cm，体重73.6kg。頸静脈怒張あり。胸部聴診では心尖部を最強点とするLevine第Ⅱ度の汎収縮期雑音と両下背部にfine crackleを聴取した。腹部は膨満・軟。ばち指あり。両下肢の圧痕性浮腫を認めた。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査ではKL-6 2,074 U/mL，BNP 1,010pg/mLと上昇を認めた。膠原病・血管炎関連の各種自己抗体は陰性であった。心電図は洞調律で右軸偏位と完全右脚ブロックを認めた。心臓超音波検査では左室駆出率75%，TRPG 37 mmHgであった。肺血流シンチグラムでは正常構造部位に集積を認め、血流の不均一分布を認めなかった。呼吸機能検査では重度の拘束性障害と拡散能障害を認めた。

連絡先：武知 寛樹

〒385-0051 長野県佐久市中込3400-28^b

^a 日本赤十字社長野赤十字病院呼吸器内科

^b 佐久医療センター呼吸器内科

^c 日本赤十字社長野赤十字病院病理部

(E-mail: h.takechi08229@gmail.com)

(Received 8 Sep 2023/Accepted 1 Nov 2023)

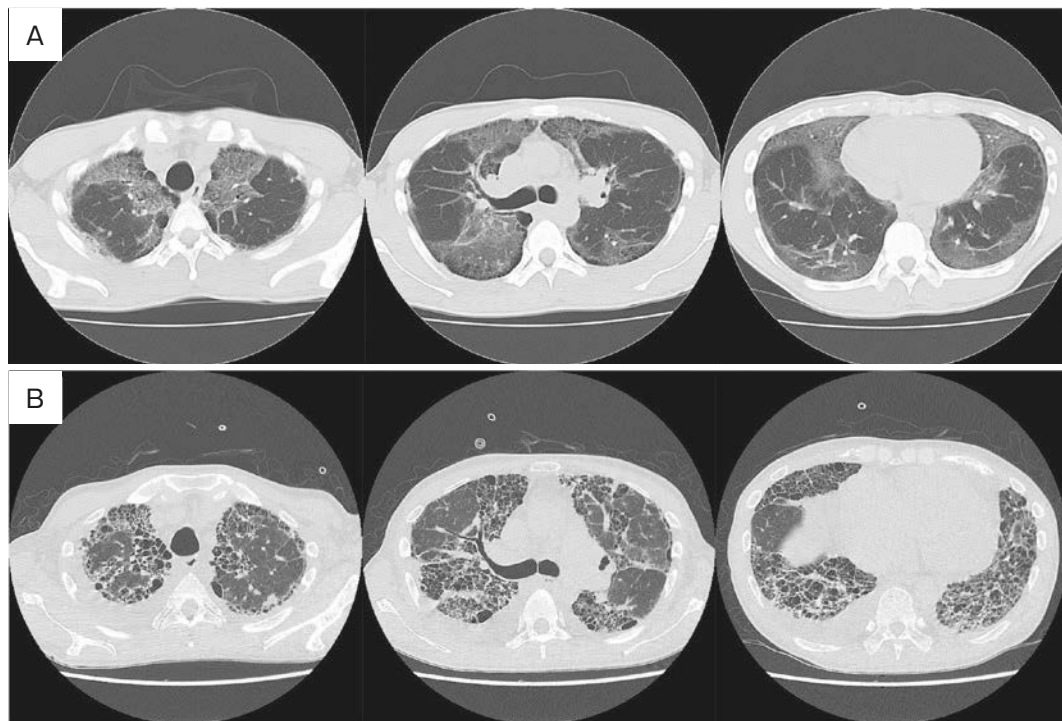


Fig. 1 Computed tomography (CT) images. (A) Sixteen years ago, chest CT scans showed subpleural, bilateral ground glass opacities surrounding cystic lesions. (B) On admission, widespread fibrosis and honeycomb lungs with a few pleural effusions were seen.

入院時CT所見 (Fig. 1B) : 両肺野の広範囲に線維化と蜂巣肺を認めた。両側少量胸水を認めた。

入院後経過 : 第2病日に右心カテーテル検査を行った。mPAP 42mmHg (≥ 25 mmHg) および肺動脈楔入圧 4mmHg (≤ 15 mmHg) より前毛細血管性肺高血圧症に相当し、重度の拘束性障害を伴う間質性肺炎の合併を鑑みて3群肺高血圧症と診断した。第3病日に更衣中の便失禁と血圧低下を認め、心拍出量低下に対しドブタミン (dobutamine) 持続静注を開始した。右心不全により、病状が急激に悪化する可能性があったが、注意深く肺血管拡張薬を導入し、肺移植登録施設に早急に相談する方針とした。第4病日より肺血管拡張薬としてタダラフィル (tadalafil) 20mg/日内服開始も血圧低下がないことを確認し、第9病日にマシテンタン (macitentan) 10mg/日を併用した。間質性肺炎の増悪も鑑別に、第16病日よりステロイドパルス療法を施行したが呼吸状態の改善は乏しかった。第25病日に排便中に意識消失し徐脈となり死亡した。

ご家族の同意を得て病理解剖を行った。蜂巣肺は胸膜直上だけでなく、中核側にも分布していた。蜂巣肺周囲では胞隔の線維性肥厚を認めた。線維性肥厚の多くで弾性線維の断裂を認めた。肺胞マクロファージは目立たず、肺胞壁のII型肺胞上皮細胞の立方化生が目立った。

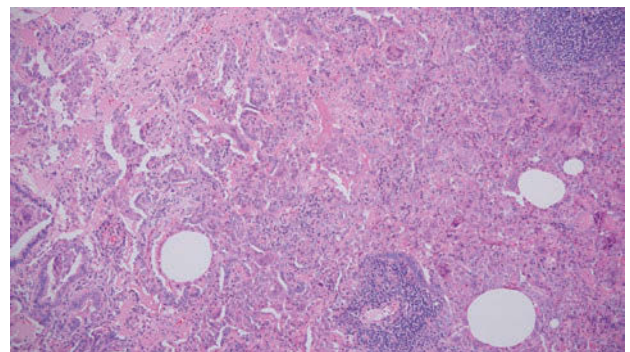


Fig. 2 Surgical biopsy of right lower lobe (hematoxylin-eosin stain). The alveolar septum was slightly thickened, and the alveolar spaces were filled with pigmented macrophages.

蜂巣肺周囲では肺動脈内膜は肥厚し、周囲の毛細血管のうっ血を認めた (Fig. 3)。肺動脈性肺高血圧症に特徴的な内膜から中膜の肥厚や叢状病変 (plexiform lesion) を認めず、肺高血圧症の肺動脈病理分類であるHeath-Edwards classificationではStage IIIに相当した¹⁾。肺静脈閉塞症や肺血栓塞栓症の合併はなかった。

心臓は右心室の拡大を認め、右室心筋細胞は肥大していた。肝臓は中心静脈域に肝細胞の萎縮および脱落と、線維化を認めた。両側大量胸水と腹水、心嚢液貯留と両

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Arterial blood gas (FiO ₂ 33%)	
WBC	6,250/μL	pH	7.45
Neu	70.2%	PaO ₂	66 Torr
Eos	3.2%	PaCO ₂	35 Torr
Bas	1.4%	HCO ₃ ⁻	24.5 mmol/L
Mono	4.5%	A-aDO ₂	117 Torr
Lym	20.7%		
RBC	511 × 10 ⁴ /μL	Pulmonary functional tests	
Hb	14.9 g/dL	VC	2.00 L
Plt	10.4 × 10 ⁴ /μL	%VC	41.8%
		FEV ₁	1.17 L
		FEV ₁ /FVC	67.6%
Biochemistry		TLC	3.39 L
TP	5.4 g/dL	DL _{co}	2.87 mL/min/mmHg
Alb	2.7 g/dL	%DL _{co}	11.4%
T-bil	1.9 mg/dL	DL _{co} /V _A	1.09 mL/min/mmHg/L
D-bil	1.2 mg/dL	%DL _{co} /V _A	21.3%
AST	43 U/L		
ALT	16 U/L	Echocardiography	
LDH	121 U/L	EF	75%
ALP	151 U/L	TRPG	37 mmHg
BUN	12.4 mg/dL	IVC	25 mm
Cr	1.13 mg/dL		
Na	134 mmol	Right heart catheterization (FiO ₂ 33%)	
K	3.9 mmol	PAWP	4 mmHg
Cl	95 mmol	mPAP	42 mmHg
		RA	9 mmHg
Serology		CO	2.71 L/min
CRP	2.07 mg/dL	CI	1.43 L/min/m ²
KL-6	2,074 U/mL	PVR	14.76 WU
BNP	1,010 pg/mL		
ANA	<40		
MPO-ANCA	<1		
Anti-Scl-70 antibody	(-)		
Anti-UI-RNP antibody	(-)		
Anti-ARS antibody	(-)		

TRPG: tricuspid regurgitant pressure gradient, PAWP: pulmonary artery wedge pressure, PAP: pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance.

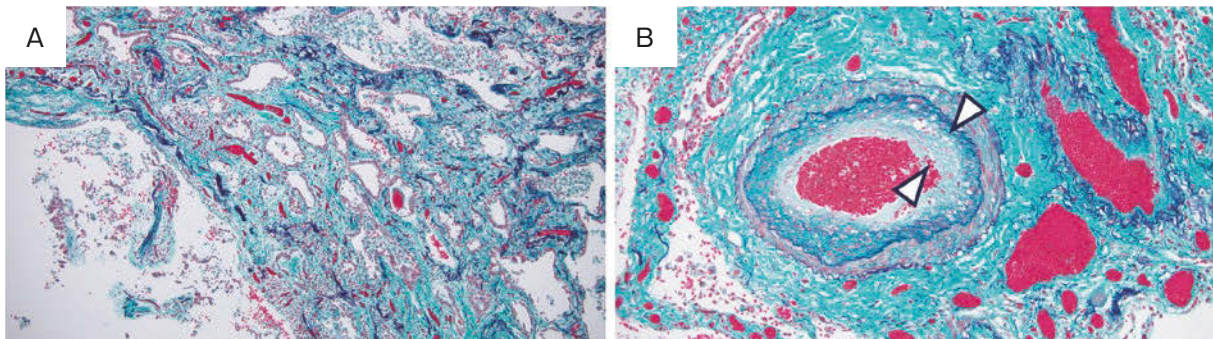


Fig. 3 Autopsy of right lower lobe (Elastica-Masson stain). (A) Histopathological specimens showed fibrous thickening of the alveolar septum around the honeycomb changes. The elastic fibers were partly ruptured. (B) The pulmonary artery intima (△) was thickened and the surrounding capillaries were enlarged.

腎、脾臓のうっ血像を認めた。全身のうっ血所見から死因は肺高血圧症に伴う右心不全と診断した。

考 察

DIPでは喫煙による肺GM-CSFの増加により肺胞マクロファージの集簇と活性化が促進され、胞隔壁肥厚や線維化と関連することが判明している²⁾。DIP類似の気腔内への肺胞マクロファージの著明な滲出(DIP様反応)を認める肺疾患として、Langerhans組織球症やRB-ILD(respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease)、じん肺、薬剤性肺障害、好酸球性肺炎等が挙げられる³⁾。Langerhans組織球症とRB-ILDはDIPと同様に発症に喫煙が関与する喫煙関連肺疾患である。

本症例ではLangerhans組織球症を示唆する皮膚病変や溶骨性病変の合併や、上葉優位の不整形嚢胞や結節影を認めなかった。またRB-ILDは呼吸細気管支腔内と周辺の肺胞領域のpigmented macrophageの集簇を伴う炎症変化を特徴とするが、本症例の肺胞マクロファージの分布はびまん性で否定的であった。

ほとんどの症例でDIPは禁煙とステロイド治療で改善し10年後の生存率は約70%と高いが⁴⁾、予後は必ずしも良好ではない。Kawabataらの報告ではDIPの長期経過例(平均125ヶ月)の14例中5例で線維化とともに小嚢胞や蜂巢肺を形成し、4例では肺癌の合併を認めた⁵⁾。362例のDIP症例を対象としたシステマティックレビューでは25%で治療の反応性が乏しく死亡に至り、18%で再発を生じた。非喫煙者や女性が予後不良因子であった⁶⁾。DIPは喫煙との関係が強いが、職業曝露や自己免疫疾患、薬剤使用歴なども関与する⁷⁾。本症例でもDIPの進行に自動車整備業による職業曝露が関与した可能性があった。

また従来DIPにおいて肺性心の合併は稀とされていたが⁸⁾、本症例では重度肺高血圧症を合併した。どのような病理学的特徴がDIPにおいて肺高血圧症の進行の予測因子となるかは明らかでない。特発性間質性肺炎では非線維化領域での鉄沈着や肺胞中隔の毛細血管密度(alveolar septal capillary density)の上昇が肺高血圧症の合併に関連しているとする報告がある⁹⁾。本症例では16年前の時点では肺動脈の壁肥厚を認めず、肺胞中隔は線維芽細胞の増生が主で、毛細血管の増生はごく一部にとどまった。一方、剖検時には蜂巢肺や蜂巢肺周囲の線維性肥厚を広範に認めた。以上より背景肺の高度な線維化の進行に伴い低酸素血症による肺動脈攣縮が生じ、肺血管抵抗の上昇により二次性に肺高血圧症が進行したと推測した。

DIPに合併する肺高血圧症の剖検例の報告は本症例が初めてである。特に線維化の進行が強いDIPでは、肺高血圧症の評価を行い、早期の治療介入や肺移植の検討を行う必要がある。

謝辞：本症例報告を執筆するにあたり、佐久医療センター呼吸器内科 柳澤 悟先生には多くのご指導、ご助言をいただきました。ここに厚く御礼を申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Heath D, et al. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; 18: 533-47.
- 2) Suzuki T, et al. Increased pulmonary GM-CSF causes alveolar macrophage accumulation. Mechanistic implications for desquamative interstitial pneumonitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020; 62: 87-94.
- 3) Bedrossian CW, et al. Desquamative interstitial pneumonia-like reaction accompanying pulmonary lesions. *Chest* 1977; 72: 166-9.
- 4) Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
- 5) Kawabata Y, et al. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012; 17: 1214-21.
- 6) Hellemons ME, et al. Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190181.
- 7) Cottin V. Desquamative interstitial pneumonia: still orphan and not always benign. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 200183.
- 8) Godbert B, et al. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 117-23.
- 9) Kim KH, et al. Iron deposition and increased alveolar septal capillary density in nonfibrotic lung tissue are associated with pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2010; 11: 37.

Abstract**An autopsy case of desquamative interstitial pneumonia comorbid with severe pulmonary hypertension**

Hiroki Takechi^{a,b}, Hiroshi Kuraishi^a, Yuki Todoroki^a,
Ryota Ozawa^a, Manabu Yamamoto^a and Ichiro Ito^c

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Nagano Red Cross Hospital

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Saku Central Hospital Advanced Care Center

^cDepartment of Pathology, Nagano Red Cross Hospital

After developing a chronic cough, a 46-year-old male was diagnosed with desquamative interstitial pneumonia (DIP) by thoracoscopic lung biopsy 16 years ago. Despite smoking cessation and systemic steroid therapy, symptoms of right heart failure began to appear three years ago. He was referred to our hospital because of his worsening respiratory condition. Right heart catheterization revealed severe pulmonary hypertension, and he died irrespective of treatment with pulmonary vasodilators and diuretics.

In some DIP patients, fibrosis progresses even after smoking cessation and steroid therapy, leading to severe respiratory failure and pulmonary hypertension. In patients with progressive fibrosis, it is especially important to evaluate pulmonary hypertension, and lung transplantation should be considered in severe cases.