

## 原 著

## 非特異性間質性肺炎 (NSIP) の 1 剖検例

原田 泰志<sup>1)</sup> 赤木 隆紀<sup>1)</sup> 松本 武格<sup>1)</sup> 久良木隆繁<sup>1)</sup>  
 白石 素公<sup>1)</sup> 渡辺憲太郎<sup>1)</sup> 白日 高歩<sup>2)</sup> 岩崎 宏<sup>3)</sup>

**要旨**：54 歳女性．1996 年に乾性咳嗽で発症した．胸部単純 X 線写真上，両側下肺野の異常陰影を発見され当科に入院した．特異性間質性肺炎が疑われ，胸腔鏡下肺生検を行ったところ病理組織学的に線維化を伴う非特異性間質性肺炎 fibrotic NSIP であった．以後約 6 年間にわたり，感染を契機とした増悪を度々繰り返す，ステロイドパルス療法などを行い治療を続けてきたが，進行性の経過をたどり死亡した．経過中の気管支肺胞洗浄では，当初低値であった T リンパ球の CD4+ /CD8+ 比が徐々に上昇していった．剖検では肉眼的に両肺に下肺野を中心としてびまん性病変がみられたが，肉眼的に蜂窩肺の所見はなかった．組織学的にびまん性の線維化病変がみられたが，通常型間質性肺炎 Usual interstitial pneumonia (UIP) の変化は見られず，胸腔鏡下肺生検と同様の fibrotic NSIP に一致する所見であった．本例は 6 年の経過で呼吸機能が悪化して呼吸不全で死亡したにもかかわらず組織学的には NSIP のままであった．

**キーワード**：非特異性間質性肺炎，通常型間質性肺炎，気管支肺胞洗浄，リンパ球サブセット，CD4/CD8 比  
 Non-specific interstitial pneumonia，Usual interstitial pneumonia，  
 Bronchoalveolar lavage，Lymphocyte subset，CD4/CD8 ratio

## はじめに

非特異性間質性肺炎 (Nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) は 1994 年に Katzenstein ら<sup>1)</sup>によって提唱された間質性肺炎であり，線維化病変の時間的経過がほぼ一様な慢性間質性肺炎である．Katzenstein がこの概念を提唱した当時は組織学的に通常型間質性肺炎 (Usual interstitial pneumonia, UIP) をはじめとする他のどの間質性肺炎にも当てはまらない“非特異的”な間質性肺炎を NSIP とするという捉え方であったが，最近 NSIP は独立した特異性間質性肺炎の 1 つであるとする考え方<sup>2)</sup>が浸透してきた．一般的に NSIP は特異性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) に比較し，ステロイドが有効で，予後も良好である<sup>2)-5)</sup>ため，臨床 NSIP と IPF を鑑別することは重要である．

ことに線維化を伴う NSIP (fibrotic NSIP) は IPF との異同が問題になっている<sup>2)</sup>．fibrotic NSIP は IPF とは異なる疾患概念であるとする考え方のある一方で，IPF の亜型<sup>6)</sup>であるとする考え方もある．

本症例は初診時胸腔鏡下肺生検 (VATS) により NSIP と診断されているが，経過中病状の進行と共に徐々に気

管支肺胞洗浄液 (BALF) の CD4+ /CD8+ 比が上昇し，呼吸不全で死亡の転帰をとった．しかし剖検の組織学的検索では時相のほぼ一致したびまん性の線維化であり，細胞成分が生検の時と比べて減少しているにもかかわらず NSIP の診断は変わらなかった．予後不良であった NSIP の 1 剖検例として，文献の考察を含めて報告する．

## 症 例

症例：54 歳，女性．

主訴：乾性咳嗽，微熱．

既往歴：19 歳時に急性虫垂炎で虫垂切除術．25 歳時，帝王切開にて出産．27 歳時，帯状疱疹．38 歳時，メニエール症候群．

家族歴：父；慢性関節リウマチ，くも膜下出血，高血圧 母；胆嚢癌 兄；肝癌 姉；直腸癌．

生活歴：喫煙歴，飲酒歴共になし．

現病歴：1996 年 6 月乾性咳嗽，発熱が出現したため，1 カ月後に近医を受診したところ，胸部単純 X 線写真にて両側下肺野に異常陰影を指摘された．抗生物質を投与され，自覚症状は若干改善したものの，胸部 X 線写真での異常陰影は変化しなかった．また胸部 CT にて両側の間質性陰影が認められたため，同年 7 月精査加療目的で当科に入院となった．

入院時身体所見：身長 141 cm，体重 41.8 kg，体温 37.3 ，血圧 122/72 mmHg，皮膚症状・関節症状は認められなかった．貧血・黄疸なし．頸部表在リンパ節は

〒814 0180 福岡市城南区七隈 7 45 1

<sup>1)</sup>福岡大学医学部第 4 内科 (呼吸器科)

<sup>2)</sup>同 第 2 外科

<sup>3)</sup>同 病理学

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	9,100/ $\mu$ L	CRP	1.2 mg/dL
RBC	448万/ $\mu$ L	IgG	1,600 mg/dL
Hb	12.6 g/dL	IgA	527 mg/dL
Ht	37.9%	IgM	263 mg/dL
Plt	26.7万/ $\mu$ L	IgE	29 IU/L
Biochemistry		C3	73 mg/dL
TP	6.3 g/dL	C4	25 mg/dL
Alb	3.2 g/dL	CH50	40 U/mL
T-Bil	0.4 mg/dL	Anti Sm Ab	( - )
GOT	30 IU/L	Anti Scl70 Ab	( - )
GPT	24 IU/L	Anti Jo1 Ab	( - )
LDH	466 IU/L	Anti DNA Ab	( - )
ALP	201 IU/L	RF	682 IU/mL
CK	109 IU/L	C-ANCA	< 10 EU
BUN	5 mg/dL	P-ANCA	< 10 EU
Cr	0.4 mg/dL	Blood gas analysis ( room air )	
Na	140 mEq/L	pH	7.440
K	3.7 mEq/L	PaCO <sub>2</sub>	41.0 torr
Cl	105 mEq/L	PaO <sub>2</sub>	95.6 torr
		HCO <sub>3</sub>	27.4 mmol/L
		Bronchoalveolar lavage fluid	
		T-cell	63%
		B-cell	2%
		T-Lymphocyte subset	
		CD4	16%
		CD8	60%
		CD4/CD8	0.3



Fig. 1 Chest radiograph on presenting revealed diffuse reticular shadows in both lower lung fields.

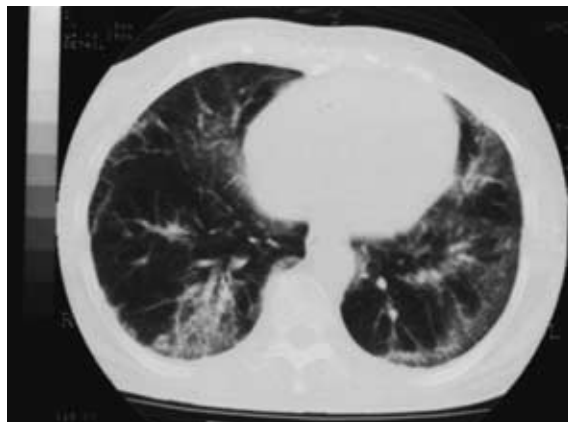


Fig. 2 Chest CT on presenting showed diffuse-reticular and ground-glass opacities with consolidation predominantly in the outer zones of both lower lung fields.

触知せず。胸部：心音は異常なく，呼吸音は両側全肺野に fine crackles を聴取した。パチ状指なし。レイノー症状なし。その他、腹部・神経系に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見 ( Table 1 ) : 血算では特に異常は認められなかった。生化学では LDH, CRP が若干上昇していた。室内気での動脈血液ガス分析は正常であり，自己抗体はリウマトイド因子のみ高値であったが，それ以外の検索範囲の自己抗体は全て陰性であった。各免疫グロブリン値や補体値も正常であった。気管支肺胞洗浄は右中葉を選択し，生理食塩水を 1 回 50 ml を 3 回 ( 計 150 ml ) , 注入・回収を反復して洗浄した。気管支肺胞洗浄液の T リンパ球サブセットの CD4/CD8 比は 0.3 であった。

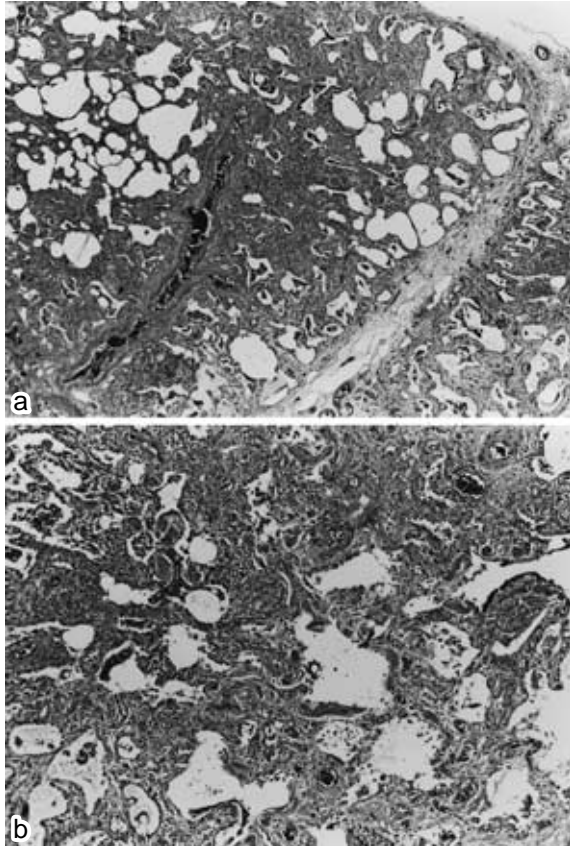
一方初診時の胸部単純写真 ( Fig. 1 ) では，両側下肺野を主体とするびまん性の網状影が認められたが，この時点では肺の容量減少は軽度であった。CT でもやはり中下肺野を主体としたすりガラス状陰影や充実性陰影が混在して認められた ( Fig. 2 ) が，明らかな蜂巣肺の所見はみられなかった。

画像上 IPF の所見に乏しく，診断確定のため VATS を行った。CT 上陰影の強かった左 S<sup>8</sup> を観察すると，肉眼的に一部白色調を呈する部位があり，同部位より生検を施行した。左 S<sup>8</sup> より得られた標本における病変はびまん性に分布しており，ほぼ時間的に均一な線維化による肺胞隔壁の肥厚がみられ，リンパ球浸潤を伴っていた。顕微鏡的な蜂巣状変化もみられたが，肺構築の改変は UIP ほど著しいものではなく，fibrotic NSIP に一致する所見と考えられた ( Fig. 3a, b )。

臨床経過：本患者は乾性咳嗽にて発症し，画像上間質性肺炎が疑われ，最終的には VATS で fibrotic NSIP と診断された。自己抗体のうちリウマトイド因子が上昇していたが，明らかな関節症状はなく慢性間質性リウマチの診断基準も満たしていない。また皮膚症状やレイノー症

状などの膠原病を示唆する所見は認められず、特異性と判断した。治療に対する反応性を期待してステロイドの投与を開始した。

治療開始後の検査データの推移を表に示す (Table 2)。気管支肺胞洗浄液中の T リンパ球の CD4/CD8 比は治療開始前の 1996 年には 0.3 と低値であった。本患者は喫煙歴はなく、また臨床的に明らかな感染症や薬剤によ



Figs. 3a and b A VATS specimen from left S<sup>8</sup> showing diffuse fibrosing interstitial pneumonia. Alveolar septa were thickened with fibrosis and mononuclear cell infiltration. (H.E. ×20 in Fig. 5a, and ×100, original magnification)

る CD4/CD8 比への関与も否定的であった。診断後プレドニゾロン 40 mg/日による治療が開始され、初期には良好な治療効果が得られ、1997 年には一時的に呼吸機能を改善させることができた。以後投与量を漸減していき、CD4/CD8 比はプレドニゾロン 20 mg/日投与中の 1997 年には 0.7、15 mg/日投与中の 1998 年には 1.0 と変化していった (Table 2)。経過中発熱や咳嗽などの呼吸器感染の併発を機に呼吸困難が増強し、入退院を繰り返した。その都度抗菌薬の投与により炎症反応の改善が得られると呼吸困難は軽減した。しかし病勢は増悪傾向が持続し、ステロイドを増量しても呼吸機能上初期のような良好な反応は得られなくなった。肺活量や全肺気量、拡散能力は病状の進行とともに徐々に低下し、LDH は上昇傾向を示した (Table 2)。1999 年労作時呼吸困難や低酸素血症が増強したため在宅酸素療法を導入した。当院にて測定が可能となった 2000 年以降は KL-6 の測定を開始した。その後も自覚症状の増悪傾向は続き、呼吸機能や LDH、KL-6 より原疾患の進行が考えられた。

胸部単純 X 線写真では両側下肺野を中心とする間質性陰影が徐々に増強し、肺の容量減少とともに横隔膜の上昇が認められた。初診から 6 年後の死亡直前の胸部単純 X 線写真 (Fig. 4) では、6 年前の初診の時に比べて、中下肺野主体の間質性陰影は同様であるが、横隔膜が挙上し肺の容量減少は進行しており、気管や縦隔が右方へ偏位している。CT (Fig. 5) ではやはり中下肺野を中心としたすりガラス状陰影や充実性陰影が認められ、6 年前に比較しこれらの陰影は密になっている。

気道感染を起こすたびに呼吸困難が増悪し加療を行ってきたが、治療に対する反応性も低下し予後不良の経過をたどった。診断ののち約 6 年後の 2002 年 3 月、急性増悪を契機に呼吸困難がさらに進行し、酸素投与を行ったが低酸素血症は改善せず、死亡の転帰をとり剖検が行われた。

剖検所見：開胸すると、横隔膜は第 4 肋間まで挙上しており、間質性肺炎による両肺の容量減少が裏付けられ

Table 2 Time course of pulmonary function and laboratory data

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
VC (ml)	1,370	1,500	1,060	850	-	-	700
%VC	57%	63%	42%	36%	-	-	30%
%TLC	66%	65%	48%	39%	-	-	-
%DLCO	73%	66%	28%	23%	-	-	-
LDH (IU/L)	359	463	463	371	399	581	1,052
KL-6 (U/ml)	-	-	-	-	3,080	5,790	6,980
CD4/CD8	0.3	0.7	1.0	-	-	-	-
recovery rate	53%	67%	33%	-	-	-	-
total cell count	-	190/ $\mu$ L	64/ $\mu$ L	-	-	-	-
lymphocytes	-	+	10%	-	-	-	-



Fig. 4 Chest radiograph 6 years after the first visit, showing volume loss of the lungs with bilateral diaphragm elevation and deviation of the trachea to the right



Fig. 5 Chest CT 6 years after the first visit, showing more extensive diffuse-reticular and ground-glass opacities with consolidation than at the first visit.

ていた。含気は不良であり、両側下肺野を中心として灰白色調の充実性病変が拡がっており、肉眼的な蜂巢状変化はなかった (Fig. 6)。右肺中葉、下葉、左肺上葉より顕微鏡標本を採取した。組織学的には肺は線維性組織に置き換わっていたが、UIPに見られるような斑状分布ではなくびまん性の病変分布であり軽度の慢性炎症細胞の浸潤を伴っていた。いわゆる顕微鏡的な“microhoneycomb”はあったが、UIPに見られるほどの肺構築の破壊、改変はなかった。また fibroblastic foci はみられず、全体的には時相がほぼ均一な線維化とみなして差し支えなく VATS の際と同様に fibrotic NSIP に一致する所見であった (Fig. 7)。剖検時の肺の顕微鏡的基本構造は生検と比べて大きな変化はなかったが、肺の線維化は生検

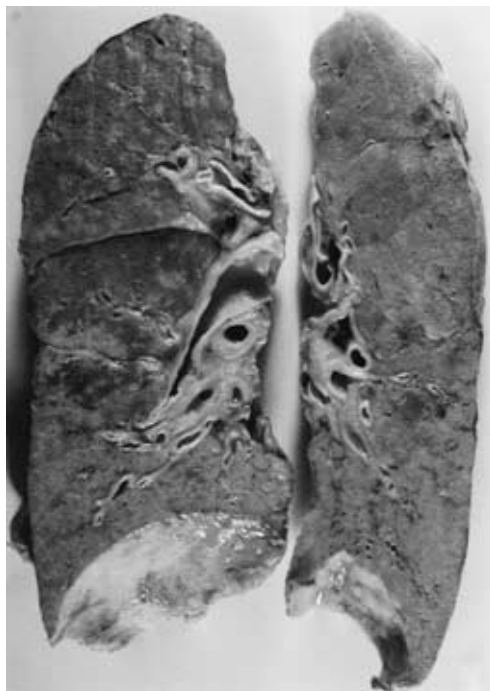


Fig. 6 Cut surface of the autopsied lung, showing consolidated lesions predominantly in both lower lung fields. Honeycombing was not evident.

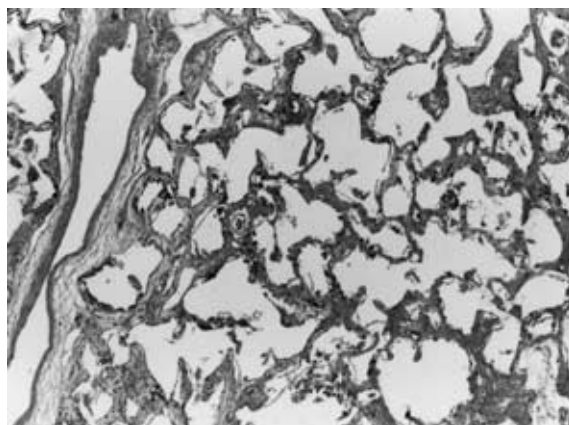
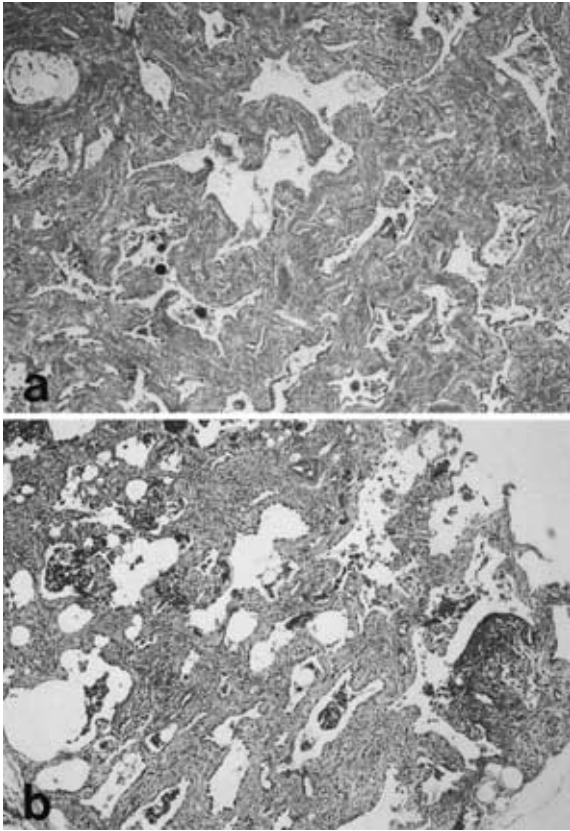


Fig. 7 A histologic specimen of an autopsied lung (right upper lobe) showing diffuse fibrosing interstitial pneumonia (H.E. x19, original magnification) The specimen was less cellular than the biopsied one.

時と比べて進展しており、膠原線維の増殖がより著明となっていた (Fig. 8a, b)。一方慢性炎症性細胞浸潤は VATS と比べて軽度であった。また、好中球の集簇などの肺感染症を示唆する所見も認められなかった。心臓は重量が 455 g と増加し、右室壁は著しく肥厚していた。死亡 1 カ月前の心臓超音波検査での肺動脈収縮期圧の最大値は 105 mmHg と上昇しており、剖検にて肝臓や消化管などの腹部臓器の高度のうっ血が認められたことが



Figs. 8a and b Collagen fibers in the autopsied lung ( Fig. 8a, right lower lobe ) were more dense than on the biopsy ( Fig. 8b, left 5<sup>o</sup> ) ( Masson trichrome stain  $\times 40$ , original magnification )

ら、肺性心の状態であったと考えられた。

## 考 察

NSIP は 1994 年に Katzenstein ら<sup>1)</sup>により提唱された間質性肺炎の臨床病理学的概念の一つである。一般的に NSIP はステロイドに対する反応が良好であり、UIP に比べ予後の改善も期待できる疾患である<sup>2)-5)</sup>。したがって UIP か否かを鑑別することは臨床上非常に重要である。NSIP は予後の良い cellular NSIP とそうでない fibrotic NSIP に分けられ<sup>2)-4)</sup>、本症例は胸腔鏡下肺生検により後者と診断されている。fibrotic NSIP であったので治療に対する反応を期待して加療を行ってきた。画像上の急激な悪化はなかったが呼吸機能は短期間に急速に低下し、治療に対する反応も一時的であった。また CD4/CD8 比は経時的に正常化し IPF に類似する特徴も有していた。にもかかわらず剖検時の組織標本では、6 年前の生検と同様に時相がほぼ均一な線維化病変であり fibrotic NSIP と診断された。

Fujita ら<sup>6)</sup>は予後不良で死亡の転帰をとった 3 例の NSIP 症例を報告している。3 例とも肺生検で Group II

の NSIP と診断されており、ステロイドが投与された。開始直後はステロイドが有効であったが、徐々に病状は進行し、それぞれ 41, 46, 91 カ月の経過を経て死亡している。死因は NSIP による呼吸不全であった。呼吸機能や BALF 所見の推移に関する検討はなされていなかったが、臨床経過や生存期間の点では今回の我々の報告例と類似していた。

また Nagai ら<sup>3)</sup>は NSIP と IPF, 特発性器質化肺炎 (COP) の間の臨床的特徴や予後の比較検討を行っている。IPF ではほぼ全例に、また NSIP では一部 (特に fibrotic NSIP) に、画像上肺容量の減少や蜂巣肺の所見を呈していたが、COP ではそのような所見は認められていない。また BALF 中のリンパ球比率は NSIP や COP で高く、T リンパ球の CD4/CD8 比は NSIP で低いが IPF では低くない。さらに NSIP の中で fibrotic NSIP は cellular NSIP に比較しリンパ球比率は低く、CD4/CD8 比は高くなっている。また IPF に比較すると NSIP や COP は良好な予後が期待できる。以上のことより臨床的に NSIP は UIP と BOOP の中間に存在する。fibrotic NSIP は cellular NSIP に比べて、IPF により類似した特徴を有するが、組織学的特徴は明らかに異なっており、fibrotic NSIP は臨床的にも病理組織学的にも IPF の早期病変ではないと述べている。しかし本症例は病状の進行に伴い CD4/CD8 比が徐々に上昇し病変の質的变化が疑われた。

Yamadori ら<sup>7)</sup>は NSIP の BALF 中の CD4/CD8 比と肺組織中の CD4, CD8 陽性 T リンパ球の分布との関連を検討している。CD4 陽性 T リンパ球はリンパ濾胞周囲や再構築された肥厚した肺胞隔壁に主に分布しており、一方 CD8 陽性 T リンパ球はびまん性、特に比較的薄い肺胞隔壁に分布していると報告している。このような肺組織中の分布の差異のため、線維化の程度が軽度であれば、CD8 陽性 T リンパ球は CD4 陽性 T リンパ球に比べて容易に回収されるとしている。すなわち CD4/CD8 比が低いということは肺胞構造の再構築が高度ではないことを裏付けている。本症例では組織学的に NSIP と診断されているが、CD4/CD8 比が経過とともに上昇していった。CD4/CD8 比を肺組織中の CD4, CD8 陽性 T リンパ球の分布や肺胞構造の再構築の程度と関連付けている Yamadori ら<sup>7)</sup>の報告を考えれば、本症例では CD4/CD8 比の上昇とともに何らかの組織学的変化が存在した可能性も考えられる。剖検の組織標本をみると、6 年前の診断時の組織標本に比べて NSIP としての基本骨格に変化は無かったが、線維成分の増加と慢性炎症細胞の浸潤が軽度になっている点で異なる。

また坂本ら<sup>8)</sup>は NSIP 及び UIP 症例の BALF 所見の検討を行っており、リンパ球比率は NSIP 群では UIP 群

に比較し有意に高値であり, CD4/CD8 比は NSIP 群では UIP 群に比較し有意に低値であった. このように両群間で明らかな差があり, BALF 所見が NSIP と UIP との鑑別の一助になると報告している. しかし Veer-araghavan ら<sup>10)</sup>は fibrotic NSIP と UIP の BALF のリンパ球比率に大きな差は見られず, 鑑別できないとしている. 本症例のように病態が進行にしたがって BALF 成分の比率が変化する可能性があるため今後症例を重ね検討する必要があると思われた.

自覚症状や呼吸機能検査成績の悪化や BALF 所見の推移から判断すると, 明らかに病状は進行し, UIP 様に変化している可能性も含め何らかの組織学的変化が生じていることを考えさせたが, 剖検肺の組織学的基本骨格は生検肺に比してほとんど変化していなかった. しかし細胞成分は減少しており, 膠原線維の増生は著明に進行していた.

今回我々は fibrotic NSIP と診断され予後不良の経過をたどり, 6 年後の死亡時にも組織学的に同様の所見が得られた 1 例を経験した. UIP との関連も含めて NSIP の経過を考える上で貴重な症例と考えられた.

## 文 献

- 1) Katzenstein A, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Histological features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
- 2) Travis WD, King TE, et al: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

- 3) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
- 4) Travis WD, Matsui K, Moss J, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33.
- 5) Riha RL, Duhig EE, et al: Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 1114-1118.
- 6) Vogelmeier C: IPF or NSIP? That is a question. *Eur Respir J* 2003; 22: 191-192.
- 7) Yamadori I, Fujita J, Kitaichi H, et al: Lymphocyte subsets in lung tissue of non-specific interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders: Correlation with CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage. *Lung* 2000; 178: 361-370.
- 8) Fujita J, Yamadori I, et al: Clinical features of three fatal cases of non-specific interstitial pneumonia. *Internal medicine* 2000; 39: 407-411.
- 9) 坂本憲穂, 迎 寛, 他: nonspecific interstitial pneumonia および usual interstitial pneumonia 症例での気管支肺胞洗浄液の検討. *日呼吸会誌* 2002; 40: 564-568.
- 10) Veeraraghavan S, Latsi PI, Pantelidis P, et al: BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239-244.

## Abstract

## An autopsy case of non-specific interstitial pneumonia

Taishi Harada<sup>1</sup>, Takanori Akagi<sup>1</sup>, Takemasa Matsumoto<sup>1</sup>, Takashige Kuraki<sup>1</sup>,  
Motokimi Shiraishi<sup>1</sup>, Kentaro Watanabe<sup>1</sup>,  
Takayuki Shirakusa<sup>2</sup> and Hiroshi Iwasaki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, <sup>2</sup>Department of Surgery II, and  
<sup>3</sup>Department of Pathology, Fukuoka University School of Medicine

An autopsy case of fibrotic non-specific interstitial pneumonia ( NSIP ) is herein reported. A 48-year-old woman was admitted to our hospital because of dry cough and fever that had continued for a month. Her chest radiograph showed diffuse reticular shadows in both lower lung fields. Analyses of bronchoalveolar lavage fluid ( BALF ) showed an increase in the percentage of lymphocytes and a decrease in CD4/CD8 ratio. Video-assisted thoracoscopic ( VATS ) lung biopsy revealed that she had fibrotic NSIP. She was treated with corticosteroid with a transient increase in vital capacity, but her condition gradually deteriorated, associated with a decrease in lymphocytes and an increase in CD4/CD8 ratio shown by repeated measurement of BALF. She died 6 years after the diagnosis. The autopsied lungs showed diffuse consolidated lesions predominantly in both lower lung fields, without honeycombing. Histologically, the lung parenchyma was diffusely involved with homogeneous fibrosis, compatible with fibrotic NSIP. However, mononuclear cell infiltration was less severe, and collagen deposition was more extensive than shown by the VATS specimen. There is a possibility that the CD4/CD8 ratio in BALF may reflect the severity of fibrosis in the lung parenchyma. Histological differences between autopsy and biopsy specimens in this case could help to elucidate the natural course of fibrotic NSIP.