

## ●症 例

## 急性増悪に伴いびまん性肺胞出血をきたした 特発性非特異性間質性肺炎の1剖検例

韓 元泰<sup>a</sup> 長谷川瑞江<sup>a</sup> 佐藤 昭寿<sup>a</sup>  
坪水小百合<sup>a</sup> 桂 秀樹<sup>a</sup> 廣島 健三<sup>b</sup>

要旨：症例は71歳，男性．2009年に間質性肺炎と診断され経過観察されていた．2012年8月に呼吸不全と両肺野すりガラス陰影が出現し，入院となった．間質性肺炎の急性増悪と考え，ステロイドパルス，サイクロスポリンによる加療を行ったが，血痰が出現，呼吸不全が進行し，第19病日に死亡した．剖検所見より，特発性非特異性間質性肺炎を背景とした高度のびまん性肺胞障害に伴う二次的な肺胞出血と診断された．間質性肺炎の急性増悪では，びまん性肺胞出血を合併しうることを念頭に置き，予後不良因子として認識すべきと考えられた．

キーワード：特発性非特異性間質性肺炎，急性増悪，びまん性肺胞出血，びまん性肺胞障害  
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, Acute exacerbation,  
Diffuse alveolar hemorrhage, Diffuse alveolar damage

### 緒 言

びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage : DAH) は，細動静脈や肺胞隔壁の毛細血管の障害により肺胞に血液が充満する予後不良な病態である．全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) やantineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎候群などの自己免疫性疾患を背景とする病態として広く認識されているが，間質性肺炎の急性増悪によるびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage : DAD) にも合併することが報告されている<sup>1)</sup>．今回，ステロイドパルス療法，免疫抑制剤投与にもかかわらず死に至ったDAHを伴う特発性非特異性間質性肺炎 (idiopathic nonspecific interstitial pneumonia : idiopathic NSIP) 急性増悪の1剖検例を経験したので報告する．

### 症 例

患者：71歳，男性．  
主訴：呼吸困難．

既往歴：高血圧，脂質異常症．

生活歴：喫煙10本/日×40年，既喫煙者 (禁煙後1年)．  
常用薬：テルミサルタン (telmisartan)，ロスバスタチン (rosuvastatin)，シロスタゾール (cilostazol)．

現病歴：2009年に前医で間質性肺炎と診断された．2012年6月当院へ転院．画像上NSIPパターンの間質性肺炎を疑ったが，自覚症状はなく経過観察の方針とした．同年8月より急速に進行する呼吸困難が出現し，同月31日当院受診時に低酸素血症と画像上の新たなすりガラス陰影を認めたため入院となった．

入院時現症：身長171cm．体重72kg．血圧130/70mmHg．脈拍90/min・整．体温37.3℃．貧血・黄疸なし．胸部聴診上，両肺にfine crackles聴取．心音異常なし．腹部所見に異常なし．表在リンパ節触知せず．ばち指・浮腫なし．皮膚・関節所見なし．

入院時検査所見 (表1)：好中球優位の軽度白血球増多，LDH，C反応性蛋白 (CRP) の軽度上昇を認めた．KL-6，surfactant protein D (SP-D) は著明に上昇していた．各種自己抗体，β-D-グルカン，サイトメガロアンチゲネミアは陰性であった．尿検査に異常所見はなかった．動脈血液ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 61 Torr (室内気) と準呼吸不全の状態であった．

胸部X線写真：従来認められた肺底部の線状網状影，下肺野の容積減少に加えて，上肺野優位に新たな網状影の出現を認めた．

胸部単純CT (図1)：NSIPを疑う下葉背側優位の網状

連絡先：長谷川 瑞江

〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96

<sup>a</sup> 東京女子医科大学八千代医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 病理診断科

(E-mail: hasemizue@yahoo.co.jp)

(Received 2 Nov 2014/Accepted 22 Apr 2015)

表 1 入院時検査結果

血算		凝固		動脈血液ガス分析	
WBC	12.28 × 10 <sup>3</sup> /μl	PT	12.4 s	pH	7.458
RBC	4.75 × 10 <sup>6</sup> /μl	PT-INR	1.13	PaO <sub>2</sub>	61.6 Torr
Hb	14.3 g/dl	APTT	31.7 s	PaCO <sub>2</sub>	34.2 Torr
Plt	32.8 × 10 <sup>4</sup> /μl	Fib	499 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.8 mmol/L
生化学		D-dimer	<0.50 μg/ml		
血糖	137 mg/dl	腫瘍マーカー			
HbA1c	6.5%	CEA	12.7 ng/ml		
TP	6.6 g/dl	SCC 抗原	0.8 ng/ml		
Alb	3.9 g/dl	免疫			
AST	23 IU/ml	マイコプラズマ抗体	16倍		
ALT	30 IU/ml	寒冷凝集反応	4倍		
LDH	388 IU/ml	各種自己抗体	陰性		
γ-GTP	32 IU/ml	β-D-glucan	<6.0 pg/ml		
BUN	22.8 mg/dl	その他			
Cre	0.87 mg/dl	BNP	39.6 pg/ml		
Na	138 mEq/L	KL-6	4,648 U/ml		
K	4.3 mEq/L	SP-D	766 ng/ml		
CRP	1.08 mg/dl				

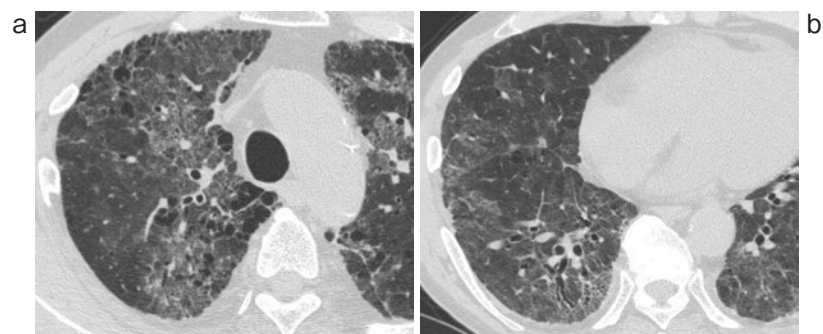


図 1 胸部 (単純) CT. (a) 上葉. 肺気腫と新たに出現したすりガラス陰影を認めた. (b) 下葉. 背側優位に牽引性気管支拡張を伴う網状影, すりガラス陰影を認めた. 明らかな蜂窩肺は認めず, 気管支血管束に沿った均一な病変も認めなかった.

影, すりガラス陰影に加えて, 上葉優位に新たなすりガラス陰影が出現していた.

臨床経過: 臨床的に発熱や黄色痰などの感染徴候を認めず, 血液検査で KL-6 の上昇を認めた. 胸部 CT では, 上葉優位に分布する広範なすりガラス陰影の出現を認めた. NSIP の急性増悪と考え, 入院日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000 mg/日によるステロイドパルス療法およびサイクロスポリン (cyclosporin) 50 mg/day 内服による治療を開始した. 内服中であったシロスタゾールは画像上, 肺胞出血が否定できなかったため入院日から中止した. 入院時より鼻カニユラ 4 L/min 酸素吸入下で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 90~95% で維持されており, 人工呼吸器管理は必要としなかった. パルス療法施行後, プレドニゾロン (predniso-

lone) 35 mg/day (0.5 mg/kg/日) 内服で維持療法を行った. 第 6 病日よりサイクロスポリンを 100 mg/日に増量した. その後, 自覚症状として呼吸困難は改善し, 鼻カニユラ 4 L/min 酸素吸入下で SpO<sub>2</sub> 95% と酸素化も改善傾向を示した. 胸部 CT 上もすりガラス陰影の改善を認めた. 退院に向けて, 病棟内での歩行訓練といったリハビリテーションを開始していたところ, 第 17 病日, 血痰出現とともに急速な呼吸困難が出現した. 約 1 日の経過でハイホーネブライザー® による高濃度酸素吸入下で SpO<sub>2</sub> 80% 台まで低下し, ヘモグロビン値は入院時 15.7 g/dl から 12.1 g/dl へ低下した. 胸部 CT では両肺野すりガラス陰影の再増悪を認めた. 血痰以外の明らかな出血傾向や播種性血管内凝固症候群を疑う所見は認めず, また, 胸部 X 線写真での心拡大や脳性ナトリウム利尿ペプ

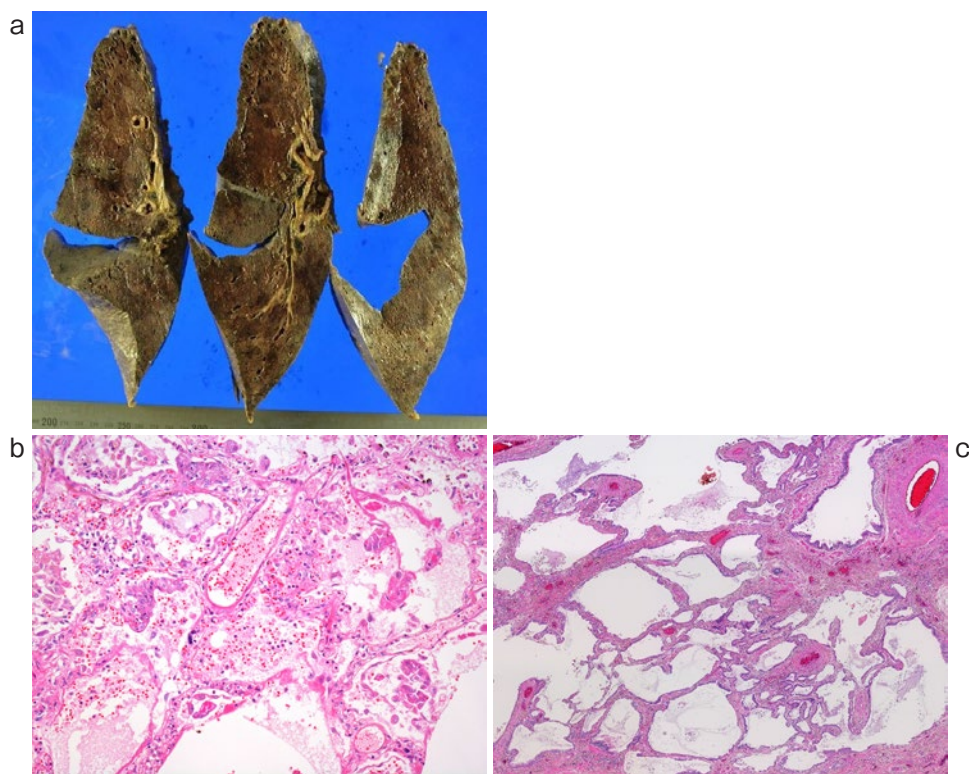


図2 剖検所見。(a)肉眼での右肺剖面所見。上葉主体の肺胞出血が認められた。(b)顕微鏡所見。上葉優位に硝子膜形成を伴う高度の肺胞内滲出像、肺胞内の出血、水腫を認め、DADに伴う肺胞出血の所見と考えられた。(c)下葉では細胞浸潤の乏しい胞隔内の線維化とmicroscopic honeycombを認め、既存病変としてのfibrosing NSIPに合致する所見と考えられた。肺内に感染を示唆するような炎症性細胞の浸潤や微生物の存在はなく、血管炎を示唆するような所見も認めなかった。

チド (BNP) 上昇など、心不全を疑う所見は認めなかった。間質性肺炎再増悪ないし肺胞出血を疑い、同日より再度ステロイドパルス療法を開始したが、第19病日に死亡した。

剖検所見 (図2)：右肺 1,070 g、左肺 965 g と、両肺の重量は著しく増加していた。肉眼所見では、肺剖面で両側上葉主体の肺胞出血が認められた (図2a)。顕微鏡所見では、上葉優位に硝子膜形成を伴う高度の肺胞内滲出像を認め、DADと診断した。また、上葉主体に、おもにDADと一致した部位に肺胞出血を認めた (図2b)。ベルリン青染色で肺胞腔内にヘモジデリンを貪食したマクロファージが集簇していた。下葉では、時相の一致した細胞浸潤の少ない線維化を認め、既存病変としてのfibrosing NSIPを認めた (図2c)。血管炎や感染症を示唆する所見は認めなかった。その他の臓器に明らかな異常所見は認めなかった。

## 考 察

本症例は診断後、約3年の経過で急性増悪をきたし、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤投与にもかかわらず

DAHを伴い、死に至ったidiopathic NSIPの1例である。血痰出現当初は、血管炎の合併や肺野先行型膠原病によるDAHを疑った。しかし剖検結果により、①肺胞出血は新たに出現した陰影に相当するDADの部位に認められ、すでに完成されたNSIPの部位にはほとんどみられないこと、②肺胞隔壁に血管炎を示唆する所見は認めないこと、③膠原病や血管炎を示唆するような肺外病変は認めないことが判明した。常用薬としてシロスタゾールを内服しており、薬剤性肺胞出血の関与を完全に否定することはできないが、入院時より中止しており、入院17病日に急速な増悪をきたす可能性は少ないと考えた。最終的に「idiopathic NSIPの急性増悪によるDADに伴う二次的なDAH」と診断した。

DAHは、呼吸困難、低酸素血症、血痰などの自覚症状や貧血に加え、画像上びまん性に広がる浸潤影やすりガラス陰影を特徴とする<sup>2)3)</sup>。血性の肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) を認めるか、多数のヘモジデリン貪食マクロファージの存在を確認できればDAHが強く示唆される。死亡率は24.7~41.0%と報告されており、予後は不良である<sup>4)5)</sup>。DAHの原因疾患は多

岐にわたり、いかなる原因によってもびまん性に肺胞構造が破壊され肺胞腔内が血液で充満されれば起こりうる。従来、DAHはSLEやANCA関連血管炎症候群など自己免疫性疾患を背景とする病態として認識されていたが、そのほかにも感染症、薬物、抗凝固療法やDADなどの疾患でも生じることが報告されている<sup>4)5)</sup>。村瀬らは、DAH 27例の臨床的検討を行い、主な原因として感染症(41%)、薬剤性肺障害(15%)、膠原病もしくは自己免疫性疾患(15%)が多く、間質性肺炎の急性増悪に伴うDADを背景としたDAHも2例(7%)認められたことを報告している<sup>5)</sup>。

特発性間質性肺炎の急性増悪に伴いDAHを合併した症例報告は少なく、我々が検索しえた限りでは我が国から3例の報告があるのみであった<sup>1)5)</sup>。本例を含む4例中、通常型間質性肺炎パターン2例、NSIPパターン2例であり、全例が経過中に死亡した。また、Maldonadoらは間質性肺炎急性増悪の1例を含むDAD 21例に対して気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)を施行し、BALF中のヘモジデリン貪食細胞が20%以上であった7症例の検討を行った。同症例の死亡率は100%(7/7例)であるのに対して、ヘモジデリン貪食細胞が20%未満であった症例の死亡率は50%(7/14例)であり、前者で予後がより悪いことを報告した<sup>6)</sup>。間質性肺炎の急性増悪にDAHが合併した場合には予後不良因子と考え、積極的な治療を検討する必要があると考えられた。一方で、芦谷らは間質性肺炎の経過観察中に肺胞出血をきたし、ステロイドパルス療法のみで救命された1例を報告している。病理学的な検索は行われていないためDADの有無に関しては言及されていないが、高熱とともに発症し、血液培養で $\alpha$ 溶連菌が検出されていることから、原疾患の急性増悪ではなく、敗血症に伴って肺胞出血が生じたものと推察している<sup>7)</sup>。本症例では原疾患の急性増悪がその根底にあり、「DADに伴う肺胞出血」である一

方で、芦谷らの症例は「感染に伴う肺胞出血」であることが推測される。ともに間質性肺炎を背景とした肺胞出血であるにもかかわらず、異なる転帰をとった一因と考えるが、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

本症例では入院直後にBALを施行しておらず、入院時からDAHを合併していた可能性は否定できない。この段階で血性BALFやヘモジデリン貪食細胞の存在が確認できていれば、より早期に診断できていた可能性があり、本症例の反省点として残る。

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

## 引用文献

- 1) 桑野和善, 他. 急性増悪に伴いびまん性肺胞出血をきたした特発性間質性肺炎の1剖検例. 日呼吸会誌 2001; 39: 787-91.
- 2) Krause ML, et al. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 587-600.
- 3) Park MS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013; 74: 151-62.
- 4) Prost N, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 2010; 35: 1303-11.
- 5) 村瀬公彦, 他. びまん性肺胞出血症例の臨床的検討. 気管支学 2010; 32: 14-20.
- 6) Maldonado F, et al. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. *Eur Respir J* 2009; 33: 1361-6.
- 7) 芦谷淳一, 他. 特発性間質性肺炎の経過中に肺胞出血を合併し、呼吸不全をきたした1例. 日呼吸会誌 1998; 36: 459-62.

**Abstract****Acute exacerbation of nonspecific interstitial pneumonia accompanied by diffuse alveolar hemorrhage: An autopsy case**

Motoyasu Kan<sup>a</sup>, Mizue Hasegawa<sup>a</sup>, Akitoshi Satoh<sup>a</sup>, Sayuri Tsubomizu<sup>a</sup>,  
Hideki Katsura<sup>a</sup> and Kenzo Hiroshima<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Respiratory Medicine, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

<sup>b</sup>Division of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

A 71-year-old man was admitted to our hospital with progressive respiratory failure. He was clinically diagnosed with nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 3 years earlier. He was asymptomatic; therefore he was followed monthly without any new drug therapy. Although hypoxemia was seen on admission, no other clinical symptoms or abnormal data suggesting bacterial infection were observed. A chest CT showed new, bilateral, ground-glass opacities. With a diagnosis of acute exacerbation of NSIP, steroid-pulse therapy and oral cyclosporine were started. Despite this treatment, respiratory failure progressed with appearance of hemosputum, and the patient died on the 19th hospital day. Autopsy findings showed severe diffuse alveolar damage accompanied by diffuse alveolar hemorrhage with nonspecific interstitial pneumonia as an underlying disease. It is important to know that diffuse alveolar hemorrhage may occur with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) including NSIP and to be aware that this condition may indicate a worse prognosis in patients with acute exacerbation of IIP.