

●症 例

生検時器質化肺炎像を主体とし8年の経過で急性増悪をきたした fibrotic nonspecific interstitial pneumonia の1剖検例

飯島 裕基^a 杉山幸比古^a 間藤 尚子^a
山沢 英明^a 武村 民子^b 坂東 政司^a

要旨：症例は79歳，男性．8年前に胸膜下浸潤影および経気管支肺生検にて気腔内器質化を認め特発性器質化肺炎（COP）と診断した．その後COPとして矛盾しない経過をとっていたが，8年後急性増悪をきたし死亡した．剖検における組織像はfibrotic nonspecific interstitial pneumoniaとびまん性肺傷害を呈していた．器質化肺炎（OP）はCOP以外のさまざまな病態においても認められる病理所見であり，OPと非特異性間質性肺炎が混在する病態や線維化の進行をきたすCOPなども報告されている．本症例では，気管支鏡検体でOP所見を認めた際の診断や臨床経過の評価の難しさについて考察を行った．

キーワード：特発性器質化肺炎，非特異性間質性肺炎，特発性間質性肺炎，肺線維症
Cryptogenic organizing pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia,
Idiopathic interstitial pneumonia, Pulmonary fibrosis

緒 言

特発性器質化肺炎（cryptogenic organizing pneumonia：COP）は特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia：IIP）の一つに分類され，肺胞道と肺腔内の器質化所見を呈する原因不明の間質性肺炎である．通常ステロイドに対する反応は良好であるが，漸減の過程で再燃しやすい^{1,2)}．

今回我々は，経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）にてCOPと診断されたが8年の経過観察の後，線維化の進行とステロイド不応性の急速な呼吸不全を認め死亡したIIPの1例を経験した．IIPのなかには非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia：NSIP）と器質化肺炎（organizing pneumonia：OP）が混在する1群や，経過中に線維化が進行し急性増悪をきたすCOPが存在する^{3)~5)}．初期診療においてCOPと類似した臨床像を示しているも，その後異なる経過をとりうる症例があることに注意すべきと考えられた．

症 例

症例：79歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：続発性気胸．

生活歴：喫煙40本/日×20年（20～40歳）．

家族歴：兄 糖尿病．

住居：風通し良好，カビなし，加湿器使用歴あり．

ペット飼育歴：なし．

現病歴：8年前に労作時呼吸困難と肺野異常陰影を認め当院受診．画像上は両側下葉にすりガラス影を認めていたが，OP patternと考えられる両側胸膜直下の浸潤影がみられていた（図1A）．気管支鏡検査を施行し，右B2bより3検体，右B4aより2検体採取した．いずれの検体にも肺胞管内にポリープ状の器質化とリンパ球，マクロファージ滲出がみられ，肺胞中隔にリンパ球浸潤が認められた（図1B）．気管支肺胞洗浄は施行しなかったが，前述のOP patternの画像所見とあわせてCOPと診断された．プレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mgにてステロイド治療が開始され反応も良好であった（図1C）．しかしその後8年間で5回の再燃を繰り返した．そのたびにステロイド増量により陰影の大部分が消失したが，一部すりガラス影の残存を認めていた（図2A～C）．2週間ほど前より労作時呼吸困難を認めるようになり，その後発熱と呼吸不全の進行を認めたため緊急入院となった．

連絡先：飯島 裕基

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

^a 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

^b 日本赤十字社医療センター病理部

(E-mail: iijiptulm@jichi.ac.jp)

(Received 23 Jun 2015/Accepted 7 Sep 2015)

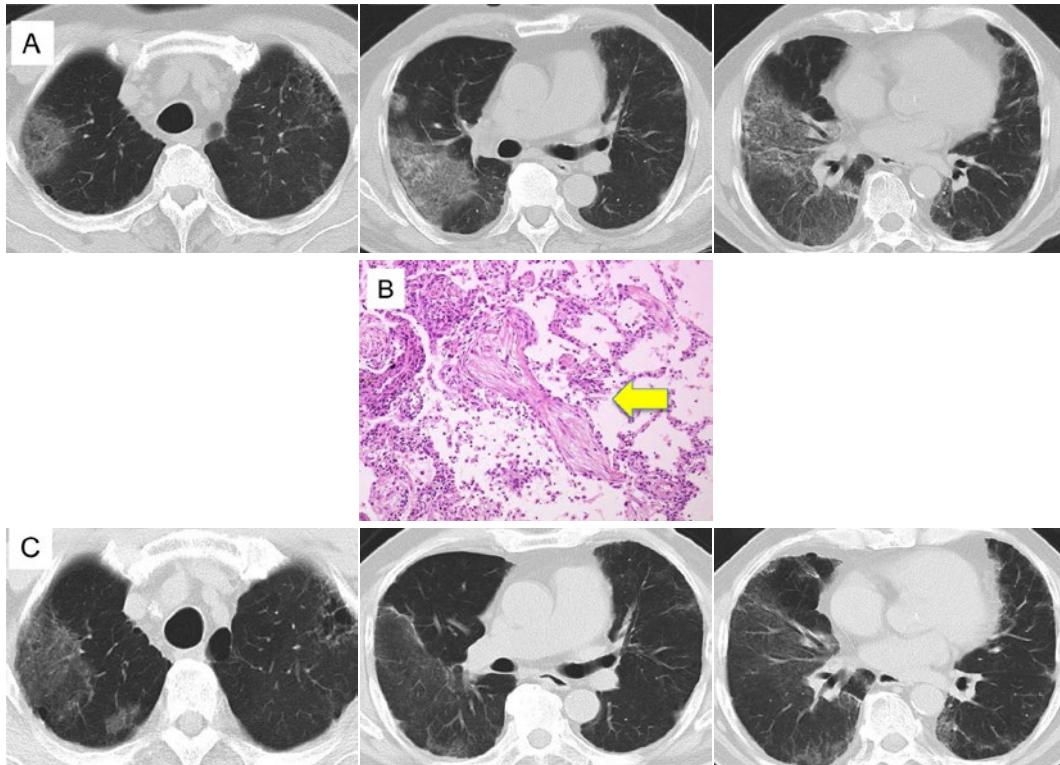


図1 気管支鏡下生検病理所見. (A) 初診時の胸部単純CT所見. 両側胸膜下に浸潤影を認める. 両側肺底部はすりガラス影も一部認めていた. (B) TBLB検体病理所見. 矢印部に腔内器質化を認め、肺胞中隔にはリンパ球浸潤をみる. 肺胞腔内にもリンパ球やマクロファージの滲出を認める. (C) ステロイド治療開始後の画像の変化. COP 診断後プレドニゾロン 30 mg/日の投与により陰影の改善を認めた.

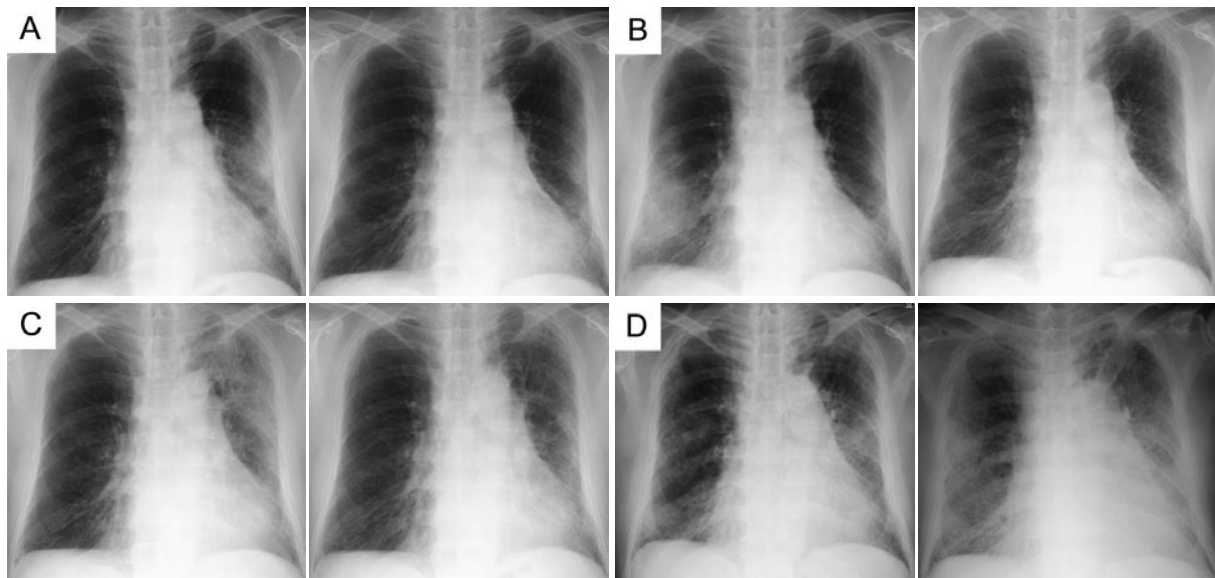


図2 胸部 X 線写真の推移. (A) 3 回目増悪時の推移. プレドニゾロン 5 mg/日から 25 mg/日へ増量したところ、左下肺野の浸潤影が消失した. (B) 4 回目増悪時の推移. プレドニゾロン 12.5 mg/日から 25 mg/日へ増量したところ、右下肺野の浸潤影が消失した. (C) 5 回目増悪時の推移. プレドニゾロン 10 mg/日から 25 mg/日へ増量したところ、左上肺野の浸潤影が消失したが、左下肺野のすりガラス影は一部残存した. (D) 今回入院時の推移. ステロイドパルス療法およびシクロホスファミド (cyclophosphamide) パルス療法を施行したが、両側肺野の陰影は増大し死亡した.

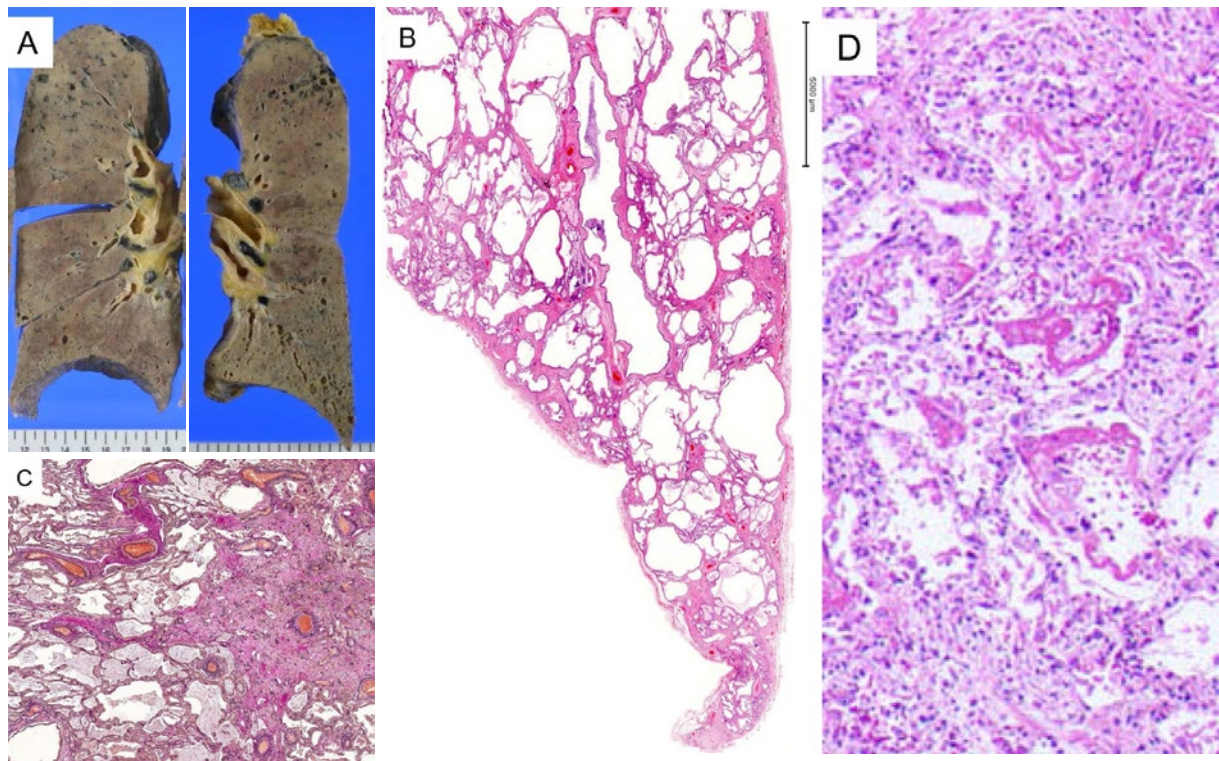


図3 病理解剖所見。(A) 剖検肺肉眼所見。上葉、中葉、下葉とも灰褐色調で硬く、含気のない部分が広く認められる。下葉は収縮し、微小嚢胞の集簇と牽引性気管支拡張がみられる。左肺上葉には薄壁嚢胞の集簇がある。上葉から下葉にかけて薄壁の微小嚢胞集簇を認める。(B) 左肺下葉 [hematoxylin-eosin (HE), $\times 1$, bar 5 mm]。左肺下葉は牽引性気管支拡張を伴う均一な線維化を呈していた。(C) 右肺下葉 (Elastica van Gieson, $\times 30$)。ところどころに陳旧性の気腔内線維化が認められた。(D) 左肺上葉 (HE, $\times 100$)。広範に硝子膜の形成とフィブリン析出を伴い急性期のDAD所見を呈していた。

来院時現症：血圧 129/70 mmHg, 脈拍 107/min, 呼吸数 28/min, 体温 37.7°C, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 77% (酸素 3L/min)。両側前胸部にて fine crackles および wheeze を聴取した。頸静脈怒張や下腿浮腫など、他の理学所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見：血算では特記すべき異常は認めていなかった。C 反応性蛋白 (CRP) が 14.20 mg/dl と上昇していた。そのほか生化学所見は異常なく、KL-6 は 457 U/ml, SP-D も 47.4 ng/ml と正常範囲内であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 11.5 pg/ml と上昇なく、抗核抗体、抗 Jo-1 抗体、そのほかの抗 ARS 抗体、 β -D-グルカンなどはすべて陰性であった。

入院時画像所見：高分解能 CT (high-resolution CT : HRCT) 検査で右下葉と左上下葉に広範なすりガラス影と網状影を認め、牽引性気管支拡張も伴っていた。

入院後経過：入院後細菌性肺炎としてピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin-tazobactam) およびレボフロキサシン (levofloxacin) の投与を開始した。また COP の増悪の可能性が否定できなかったためステロイドパルス療法を施行した。しかし低酸素血症は改善せず胸部陰

影のさらなる増悪を認めた (図 2D)。入院 5 日目に追加治療としてシクロホスファミド (cyclophosphamide) パルス療法を行ったが、呼吸不全はさらに進行し、7 日目に死亡した。死亡確認後、家族の了解を得て病理解剖を施行した。

剖検所見：剖検肺は右 1,141 g, 左 664 g で灰褐色を呈し、含気がなく両側下葉の収縮を認めたが、肉眼的には蜂巣肺は認めなかった (図 3A)。右肺下葉および左肺下葉には牽引性気管支拡張を伴う均一な線維化を認め、ところどころ気腔を充填する時間の経った線維化が認められた (図 3B, C)。左上葉では硝子膜の形成とフィブリン析出を伴い急性期のびまん性肺傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) 所見が認められた (図 3D)。

考 察

今回我々は、COP が疑われたが経過とともに線維化の進行とステロイド抵抗性を認め急性増悪から死亡に至った、fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP) の 1 例を経験した。本症例において注目すべきなのはその臨床経過で、肺炎の再燃を認めるたびにステロイドを

一時的に増量することで浸潤影が消失し COP として矛盾ない経過と思われていたが、一部すりガラス影が残存し f-NSIP 様の変化と思われる箇所もみられていた。そして最終的にはステロイド抵抗性を示し急性増悪から死亡に至った点は典型的な COP の経過と異なるものであった。確かに COP のなかにはステロイドが著効しない予後不良の群が存在することが知られている。Cohen らは急速進行性の COP に関して検討を行い、それらの病理解剖検体において広範な肺胞隔壁の炎症と線維化および蜂巢肺を認めていたと報告した⁴⁾。Yousem らは COP において予後良好群と予後不良群の外科的肺生検例を比較検討し、予後不良群において癒痕化や肺胞構造改変がみられることを報告した⁵⁾。本症例でも病理解剖で DAD の所見および線維化の進行を認めており、上記の Cohen らや Yousem らの検討における病理像に相当するものと思われた。しかし、これらの症例を本当に COP の重型としてとらえてよいのか、または二次性の OP や OP を含む別の病態をみているのかはそれぞれの症例において議論が必要と思われる。

本症例を説明する病態として、考えられる 4 つの可能性を以下に示す。1 つ目は、当初の COP の診断が妥当でなく NSIP に含まれる OP の病理像をみていた可能性である。American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 における IIP の分類では、NSIP の除外基準の一つに OP が大部分を占めるものをあげており、その後 Travis らが NSIP において OP の組織像が占める範囲の上限を 20% と修正した¹⁶⁾。2013 年に改訂された ATS/ERS の IIP の分類においては f-NSIP の要素を持つ OP に関して fibrosing variant of OP という名称で言及されている⁷⁾。このように NSIP と OP は 1 つの個体のなかで共存しうるものである。本症例でも、胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracic surgery : VATS) を行っていれば両側肺底部の病変からは NSIP の病理所見が得られていた可能性がある。以上より、OP と共存していた NSIP の部分が、再燃に伴い線維化の進行とステロイド抵抗性を示すようになった可能性が高いと思われた。2 つ目の可能性としては自己免疫学的な異常を背景に持つ可能性である。画像上 OP pattern を示していた右 B2b と B4a の TBLB 検体において腔内器質化所見のほかに著明なリンパ球浸潤と肺胞上皮に剥離を認めており、これは急性肺傷害にみる変化で、皮膚筋炎/多発性筋炎 (PM/DM) や抗 ARS 抗体症候群において報告されている⁸⁾。本症例は身体所見上皮膚炎や筋炎を示唆する所見は認めず、また血清学的にも抗 Jo-1 抗体を含めた抗 ARS 抗体が陰性であった。しかし膠原病の診断に先行して肺病変の進行をきたす例も存在するため、その可能性は否定できない。3 つ目の可能性としては、COP 自体

が再燃を繰り返すうちに線維化病変が進行した可能性である。Beardsley らは COP のなかで進行性の肺線維症を呈する肺病変に対して fibrosing OP の用語を提唱し、進行性の線維化を呈する純粋な OP 病変が一定の確率で存在するとした⁹⁾。またその病態に関しては、継続的な肺胞上皮細胞の傷害による上皮間葉移行が関与している可能性を示した。一方で鑑別すべき病態として二次性の OP、特に膠原病関連の肺疾患が重要であるとした。4 つ目の可能性として、近年新しい概念としてとらえられるようになった acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP) があげられる。AFOP は米国胸部学会 (American Thoracic Society : ATS) の共同声明においてまれな病理パターンの項目で言及されており、肺胞腔内に fibrin ball を形成し急性～亜急性の経過をとる予後不良な組織像である⁷⁾¹⁰⁾。しかし、本症例では fibrin ball を主な組織像としては認めず、また硝子膜を認めている点なども AFOP で言及されている特徴と異なるものであった。以上のように提示した 4 つの鑑別のなかからいずれかを確定診断として絞り込むことは難しいが、膠原病の所見が明らかでなく、初診時の肺底部の均一なすりガラス影や病理所見でのリンパ球の浸潤など純粋な OP とはいいい切れない要素がある以上、本症例においては OP を含む f-NSIP であったと診断とするのが妥当ではないかと思われる。

このように、COP と診断された症例のなかには、純粋な COP 以外にさまざまな病態が混在している可能性があることと認識することが重要である。そして通常と異なる経過をとるときは常にその診断の妥当性を振り返り、再生検やステロイドの目標維持量の変更も検討することが必要であると思われた。

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) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) Davison AG, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-94.
- 3) Kambouchner M, et al. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology* 2014; 65: 549-60.
- 4) Cohen AJ, et al. rapidly progressive bronchiolitis

- obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-5.
- 5) Yousem SA, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia with unfavorable outcome: pathologic predictors. *Mod Pathol* 1997; 10: 864-71.
 - 6) Travis WD, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
 - 7) 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.
 - 8) Fischer A, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009; 103: 1719-24.
 - 9) Beardsley B, et al. Fibrosing organizing pneumonia. *J Clin Pathol* 2013; 66: 875-81.
 - 10) Beasley B, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1064-70.

Abstract

An autopsy case of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia exacerbated after pathological diagnosis as organizing pneumonia

Yuki Iijima^a, Yukihiko Sugiyama^a, Naoko Mato^a, Hideaki Yamasawa^a,
Tamiko Takemura^b and Masashi Bando^a

^aDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

^bDepartment of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

The patient was a 79-year-old man who 8 years ago had dyspnea on exertion and an abnormal lung shadow. He was diagnosed as cryptogenic organizing pneumonia (COP) by typical appearance of subpleural consolidation and pathological findings in transbronchial lung biopsy. Although he had shown typical process as COP, he died by acute exacerbation 8 years after diagnosis. Autopsy findings in the lungs showed fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (f-NSIP) and diffuse alveolar damage. We can pathologically detect organizing pneumonia (OP) in many other diseases other than COP. Moreover, it is also reported that OP and f-NSIP may coexist in the same patient, and some patients diagnosed as COP show resistance to corticosteroid therapy and progression of fibrosis. Here we considered the difficulty in diagnosis and evaluation of the clinical course of OP in a bronchoscopy specimen from viewpoints of validity of the original diagnosis and etiology of the clinical course of fibrosis.