

●症 例

HRCTで気腫合併肺線維症と判断され胸腔鏡下肺生検で 剥離性間質性肺炎と診断された1例

下川 一生^a 神原 健太^a 猪又 峰彦^a
濱島 丈^b 篠田 千恵^c 林 龍二^d

要旨：61歳，男性．健康診断での胸部異常影で受診し，呼吸機能検査で拘束性換気障害，拡散能障害を認められた．胸部高分解能CT（high-resolution CT：HRCT）で気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema：CPFE）と判断されたが，胸腔鏡下肺生検の結果では剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）と診断された．胸部CTでCPFEと判断される症例が多くみられるが，肺線維症の組織パターンは一定ではなく，その鑑別は疾患のマネジメントに重要である．

キーワード：剥離性間質性肺炎，通常型間質性肺炎，気腫合併肺線維症，喫煙関連間質性肺疾患，胸腔鏡下肺生検

Desquamative interstitial pneumonia (DIP), Usual interstitial pneumonia (UIP), Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), Smoking-related interstitial lung disease (SR-ILD), Thoracoscopic lung biopsy

緒 言

間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）の病型分類は複雑であるが，喫煙が関与すると考えられる疾患があり注目されている（smoking-related ILD：SR-ILD）¹⁾．気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema：CPFE）は胸部高分解能CT（high-resolution CT：HRCT）上で気腫肺と線維化肺が混在する一連の患者を指す症候群で重喫煙者に多く，特徴的な臨床像を呈する²⁾．線維化部分の組織病理学的特徴に一定の見解はないが，Karataらは気腫化部分にも組織学的にusual interstitial pneumonia（UIP）パターンがみられたと報告している³⁾．今回我々はHRCT上CPFEに矛盾しない画像所見を呈し，胸腔鏡下肺生検で剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）パターンと組織診断された症例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：61歳，男性．

主訴：乾性咳嗽．

既往歴：15歳 脚気，50歳 十二指腸潰瘍．

生活歴：喫煙歴：20本/日×41年間，現喫煙者．飲酒歴：ビール500mL/日×41年間．

職業歴：会社員，粉塵曝露歴なし．

家族歴：母 高血圧症，兄 気管支喘息．

現病歴：1年前の健康診断で肺気腫，すりガラス陰影を指摘され，禁煙指導のうえ近医にて経過観察されていたが，乾性咳嗽が出現したため，精査加療目的で当院を紹介受診した．

入院時身体所見：身長179cm，体重62.0kg，BMI 19.4，血圧110/77mmHg，脈拍数89/min・整，体温36.0℃，経皮的酸素飽和度（SpO₂）98%（室内気）．眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし．表在リンパ節は触知せず，ばち状指なし．胸部聴診で，肺胞呼吸音の減弱を認め，背側下肺野に捻髪音を聴取した．

検査所見（表1）：CRP 1.52mg/dL，KL-6 766.8U/mL，SP-D 204.6ng/mL，SP-A 57.2ng/mL，抗核抗体80倍と軽度高値を認めた．呼吸機能検査では拘束性換気障害，拡散能障害を認めた．1秒率の低下は軽度であったが，呼気カーブの形で気流制限が示唆された⁴⁾．6分間歩行試験では歩行距離は436mであった．なお，心エコー検

連絡先：林 龍二

〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

^a 富山大学医学部第一内科

^b 同 病理診断学講座

^c 高岡ふしき病院内科

^d 富山大学附属病院臨床腫瘍部

(E-mail: hsayaka@med.u-toyama.ac.jp)

(Received 12 Jun 2018/Accepted 1 Oct 2018)

表1 検査所見

Hematology		Serology		Electrocardiography	
WBC	6,690/μL	Nt-proBNP	30 pg/mL	63/min, sinus rhythm	
Neutrophil	53.6 %	CRP	1.52 mg/dL↑	Arterial blood gas (room air, supine)	
Eosinophil	0.9 %	KL-6	766.8 U/mL↑	pH	7.413
Basophil	0.3 %	SP-D	204.6 ng/mL↑	PaCO ₂	43.4 Torr
Lymphocyte	8.3 %	SP-A	57.2 ng/mL↑	PaO ₂	82.5 Torr
Monocyte	3.8 %	IgG	1,830 mg/dL	HCO ₃ ⁻	27.2 mmol/L
RBC	432×10 ⁴ /μL	IgA	258 mg/dL	A-aDO ₂	13.0 mmHg
Plt	26.6×10 ⁴ /μL	IgM	77 mg/dL	Pulmonary function test	
Coagulation		CH ₅₀	26 U/mL	VC (%VC)	3.41 (76.8) L (%) ↓
PT-INR	1.07	RF	12 IU/mL	FVC (%FVC)	3.44 (79.8) L (%) ↓
APTT	28.7 sec	Anti CCP antibody	1.0 U/mL	FEV ₁ (%FEV ₁)	2.76 (76.9) L (%) ↓
Biochemistry		Antinuclear antibody	80倍↑	FEV ₁ /FVC	80.23 %
TP	7.7 g/dL	Homogeneous	80倍	FRC	3.76 L
Alb	3.9 g/dL	Speckled	80倍	RV	2.19 L
AST	25 U/L	Anti SS-A antibody	<0.5 U/mL	TLC (%TLC)	5.60 (96.6) L (%)
ALT	17 U/L	Anti SS-B antibody	<0.5 U/mL	DL _{CO} (%DL _{CO})	14.88 (74.3) mL/min/mmHg (%) ↓
LDH	241 U/L	Anti ARS antibody	(-)	DL _{CO} /VA (%DL _{CO} /VA)	3.3 (70.7) mL/min/mmHg/L (%) ↓
ALP	225 U/L	Anti Scl-70 antibody	<0.5 U/mL	6 minutes walk test	
CK	144 U/L	PR3-ANCA	0.6 IU/mL	Resting saturation	97 %
Amy	85 U/L	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL	Lowest saturation	94 %
T-bil	0.7 mg/dL	ImmunoCAP specific IgG		Maximum HR	105 /min
BUN	12 mg/dL	Budgerigar	2.77 mgA/L	6 minutes walk distance	436 m
Cr	0.7 mg/dL	Pigeon	6.55 mgA/L	Borg scale	
Na	136 mmol/L	BALF analysis		Before the test	
K	4.6 mmol/L	Lavage site	Left-sided B ⁵	Dyspnea	0
Cl	102 mmol/L	Recovery rate	39 %	Dullness	2
Ca	9.4 mg/dL	Total cell count	0.47×10 ⁵ /mL	After the test	
Plasma glucose	98 mg/dL	Macrophage	91.1 %	Dyspnea	0
HbA1c (NGSP)	5.7 %	Lymphocyte	6.1 %	Dullness	2
		Eosinophil	2.4 %		
		Neutrophil	0.3 %		
		CD4/CD8	1.1		
		Cytology	Class I		

BALF : bronchoalveolar lavage fluid. ↑ : Abnormally high, ↓ : Abnormally low.

査は施行されておらず、右心負荷所見は検出できていない。心電図は正常、歩行試験時の酸素飽和度低下はわずかであった。

初診時画像所見：胸部X線写真（図1）では両側下肺野にすりガラス陰影を認めた。胸部HRCTでは上肺野に傍隔壁型肺気腫を認め（図2A）、中葉舌区および下葉の胸膜直下に傍隔壁型肺気腫とともに線維化像と比較的均一なすりガラス陰影を認めた（図2B）。全体ではpossible UIPパターンと判断された。

気管支鏡検査所見：左B⁵から得た気管支肺胞洗浄液の回収率は39%で総細胞数0.47×10⁵/mL、マクロファージ91.1%、リンパ球6.1%、好酸球2.4%、好中球0.3%、CD4/CD8比1.1、細胞診class I、培養では特記所見を認めなかった（表1）。

胸部HRCT上、上肺野の気腫像、下肺野の線維化像に加えてすりガラス陰影が比較的広範囲であったため、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia : UIP）のほかDIPなどを疑い、診断目的で胸腔鏡下肺生検を施行した。検体は、舌区、左S¹⁰の2ヶ所から採取した。

胸腔鏡下肺生検検体の病理組織像（図3）：2検体とも同様の所見を呈していた。肺胞腔内にはマクロファージが充満し、肺胞壁には線維性肥厚がみられ、リンパ球主体の慢性炎症が軽度あり、好酸球の混在も少数認めた。部分的に肺気腫様の構造変化を認めた。DIPパターンと認められた。

禁煙を指導し、外来経過観察とした。禁煙後、HRCT所見でのすりガラス陰影の消退傾向、予測肺活量率(%VC)および予測一酸化炭素拡散能率(%DL_{CO})値の改善、



図1 初診時胸部単純X線写真. 両側下肺野にすりガラス陰影を認めた.

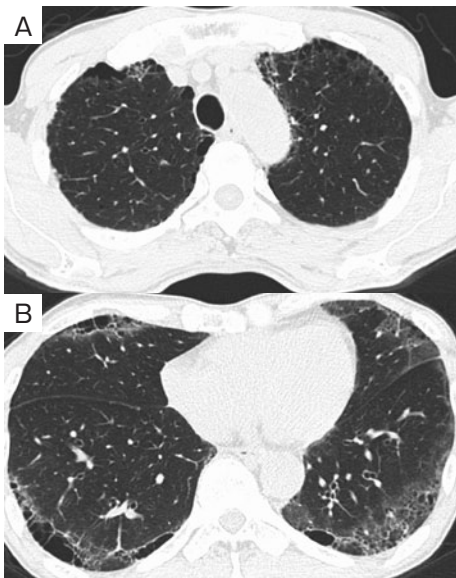


図2 初診時胸部HRCT. (A) 上肺野に傍隔壁型肺気腫を認める. (B) 中葉舌区および下葉の胸膜直下に傍隔壁型肺気腫とともに線維化像と比較的均一なすりガラス陰影を認めた.

LDH, KL-6値の低下を認めた (図4).

考 察

CPFEは肺の気腫化と線維化が混在する状態で胸部HRCTにより認識される. 臨床的に肺気腫と肺線維症の性質を有するため, どちらの疾患とも異なるきわめて特徴的な病態を呈する⁵⁾. つまり, スパイログラムでは拘束性換気障害と閉塞性換気障害が相殺され, 正常範囲か比較的軽度の障害にとどまる. 一方, 肺拡散能は著明に

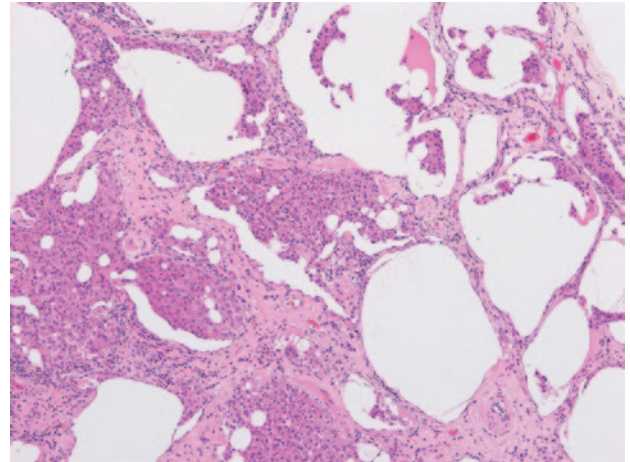


図3 胸腔鏡下肺生検検体の病理組織像. 肺胞壁の線維化と破壊を伴う肺気腫様変化と気腔内を充填する好酸性の細胞質を有するマクロファージを認めた [hematoxylin-eosin (HE) 染色, 200倍].

低下することが知られている. その他CPFEでは肺気腫や肺線維症単独に比べて運動性低酸素が強い, 肺高血圧, 肺癌合併が多いといった特徴がある⁶⁾. 本症例では明らかな労作時低酸素を認めず, 軽症であった可能性がある.

DIPはLiebowらが1965年に提唱した臨床病理学的な疾患概念である⁷⁾. 病理学的には肺胞腔内にperiodic acid-Schiff (PAS) 陽性物質を含む胞体を有する大型マクロファージが集簇している所見が特徴である⁸⁾. HRCT所見は下肺野胸膜直下から広がる汎小葉性および小葉辺縁性すりガラス陰影と線維化を示す不整線状陰影や嚢胞性変化の混合である⁹⁾. 画像所見として気腫性変化を示す報告は多くはないが, 長期罹患のうちにすりガラス陰影が気腫性に変化するという記載もある¹⁰⁾.

CPFEでは肺の線維化部分が病理学的にどの線維化肺パターンであるのかを正確に示した報告はない¹¹⁾. いくつかの報告ではHRCT所見におけるUIPパターンとNSIPパターンとの比較を行っている^{12) 13)}. 本症例ではCPFEと判断されるHRCT像であったが, すりガラス陰影が広範だった. 過去の報告ではCottinらが61例のCPFEを報告し病理組織学的検討ができた8例のうち1例がDIPパターンであったとしている²⁾. また, JankowichらはCPFE 10例中2例がDIPであったと報告した¹⁴⁾. DIPは喫煙関連の特発性間質性肺炎の1疾患に数えられるが, 気腫を合併した場合はCPFEと判断される.

Satoらは肺気腫を合併する特発性間質性肺炎患者のクラスター分類を行い, 3つのクラスターに分けた. そして, 線維化部分がUIPパターンである特発性肺線維症者を主とするクラスターが予後不良であることを報告し

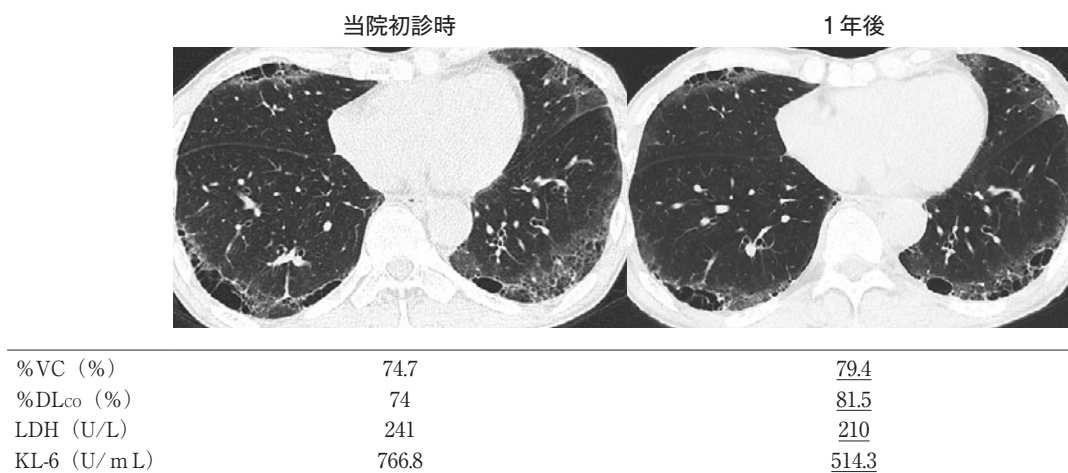


図4 禁煙後の経過。禁煙のみですりガラス陰影は消退傾向を示し、%VCおよび%DLco値の改善、LDH、KL-6値低下を認めた。

た¹⁵⁾。喫煙関連間質性肺疾患ではその線維化パターンとしてUIPやNSIP、DIPなどがあり、気腫性変化を伴えばCPFEと判断されうる¹⁶⁾。したがって、CPFE患者を診療する際に、線維化部分がUIPかそれ以外なのかといったことを考慮して治療することが重要になる。また、DIPでは経過とともに嚢胞性変化が目立ち、UIPパターン類似のHRCT所見を呈することがあり、注意が必要である¹⁷⁾。

今回我々はCPFEと判断された症例で胸腔鏡下肺生検を行い、DIPの診断を得た。CPFEではその線維化部分のパターン分類が診療において重要であることが示唆された。

謝辞：胸腔鏡下肺生検は富山大学附属病院第一外科 本間崇浩先生が行った。深謝申し上げる。

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) Ryu JH, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
- 2) Cottin V, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
- 3) Karata H, et al. Pathological and radiological correlation in an autopsy case of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1299-303.
- 4) Ohwada A, et al. Concave pattern of a maximal expiratory flow-volume curve: a sign of airflow limitation in adult bronchial; asthma. *Pulm Med* 2012; 2012: 797495.
- 5) Jankowich MD, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a review. *Chest* 2012; 141: 222-31.
- 6) Papaioannou AI, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med* 2016; 117: 14-26.
- 7) Liebow AA, et al. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369-404.
- 8) Katzenstein ALA. *Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease: volume 13 in the Major Problems in Pathology Series*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1990; 75-81.
- 9) Hartman TE, et al. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787-90.
- 10) Akira M. Radiographic differentiation of advanced fibrocystic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 432-40.
- 11) Ciccacese F, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): what radiologist should know. *Radiol Med* 2016; 121: 564-72.
- 12) Akira M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251: 271-9.
- 13) Oikonomou A, et al. Pulmonary fibrosis and emphysema: is the emphysema type associated with the pattern of fibrosis? *World J Radiol* 2015; 7: 294-305.
- 14) Jankowich MD, et al. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008; 75: 411-7.
- 15) Sato S, et al. Identification of clinical phenotypes in idiopathic interstitial pneumonia with pulmonary emphysema. *Intern Med* 2016; 55: 1529-35.

- 16) Wright JL, et al. Fibrosis with emphysema. *Histopathology* 2011; 58: 517-24.
- 17) Kawabata Y, et al. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012; 17: 1214-21.

Abstract

A case of desquamative interstitial pneumonia diagnosed by thoracoscopic lung biopsy with HRCT findings of combined pulmonary fibrosis and emphysema

Kazuki Shimokawa^a, Kenta Kambara^a, Minehiko Inomata^a,
Jou Hamashima^b, Chie Shinoda^c and Ryuji Hayashi^d

^aFirst Department of Internal Medicine, University of Toyama, Faculty of Medicine

^bDepartment of Pathology, University of Toyama, Faculty of Medicine

^cInternal Medicine, JCHO Takaoka Fushiki Hospital

^dClinical Oncology, Toyama University Hospital

A sixty-one-year-old man who was a current smoker visited Toyama University Hospital for the investigation of abnormal chest shadowing. Restrictive ventilatory impairment and diffusion disturbance were found on pulmonary function testing. On high-resolution chest computed tomography (chest HRCT), paraseptal emphysema was found in the upper lung fields, as well as paraseptal emphysema and coexisting fibrotic change and ground-glass opacification in the middle lobe lingula and immediately below the pleura of the lower lobe. These findings suggested combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE).

Thoracoscopic lung biopsy was performed for diagnosis. The pathological findings revealed that the alveoli were filled with macrophages, and lymphocytic infiltration and fibrotic changes were detected in the alveolar septa. These findings are typical of desquamative interstitial pneumonia (DIP). Lung function and laboratory data improved only on cessation of smoking. DIP is a smoking-related interstitial lung disease which might be considered to be CPFE on the basis of chest HRCT findings.