

## はじめに

特発性間質性肺炎 Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs)は、高率に肺癌を合併することが知られている。特に本症の中で最も頻度の高い特発性肺線維症 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)では10～30%に肺癌を合併し、その相対リスクは7～14倍とされている[1-5]。Kawasakiらは、肺癌切除例を検討し、その7.5%にIPFを合併していたと報告している[6]。このため、肺癌治療の現場では、間質性肺炎は最もポピュラーな合併症の一つと認識されている。しかしながら、治療に関連した急性増悪が高頻度に認められるため、間質性肺病変の存在は、肺癌治療の制限因子となっている。特に進行期肺癌の場合、化学療法の効果は限定的であり、治療に関連した急性増悪のリスクがあっても特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法が予後に寄与できるのか、については一定の見解はない。また、適切な患者選択や急性増悪の危険因子についても指針となる報告はほとんどない。これまでの報告では、化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は、10-20%とされている[7-10]が、いずれも単一施設からの少数例の報告である。実際の治療関連急性増悪の発症率、適切な治療適応や抗悪性腫瘍薬の選択についてもエビデンスが乏しく、臨床の現場では、その指針となる研究報告が望まれている。

## 対象と方法

平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班参加施設に対してアンケート形式で実態調査を行った。特発性間質性肺炎を合併する進行期または術後再発肺癌症例で、かつ全身化学療法が施行された者を調査対象とした。調査項目は、1)初回化学療法のレジメン 2)化学療法関連急性増悪の有無(レジメン別)であった。“特発性”の定義は、「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」(2004年)に準じた。また、“化学療法関連”の定義は、明確な根拠はこれまで示されていないが、当院での経験から抗悪性腫瘍薬投与最終日より3か月以内の発症とした。

日本医科大学 内科学講座 呼吸器感染腫瘍部門  
\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

図1. 初回化学療法レジメン別の実施状況と化学療法関連急性増悪の発症率

Regimen	N	AE (N)	%
CBDCA+PTX	140	12	8.6
CBDCA+ETP	82	3	3.7
CDDP+ETP	38	4	10.5
VNR alone	30	8	26.7
CDDP+UFT	17	5	29.4
CBDCA+VNR	10	0	0
CDDP+VNR	9	2	22.2
DOC alone	7	1	14.3
CBDCA+DOC	6	4	66.7
CDDP+DOC	6	1	16.7
Gefitinib	6	1	16.7
Others	51	10	19.6
Total	396	52	13.1

AE: acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias  
CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel,  
ETP: etoposide, VNR: vinorelbine, DOC: docetaxel

## 結 果

19施設から、計396症例について回答が得られた。化学療法に関連した特発性間質性肺炎の急性増悪は、52症例(13.1%)に認められた。図1に化学療法レジメン別症例数と急性増悪数を示す。カルボプラチン+パクリタキセル療法が最も使用頻度が高く、140症例で行われていた。次いで、プラチナ製剤+エトポシド療法の使用頻度が高く、合わせて全体の約7割を占めていた。各レジメン別の急性増悪発症頻度は、カルボプラチン+パクリタキセル療法で8.6%、プラチナ製剤+エトポシド療法で5.8%であり、比較的使用頻度の高かったビノレルビンまたはドセタキセルを含むレジメンでは、それぞれ19.6%、31.6%であった(図2)。薬剤性肺障害で問題となったゲフィチニブは、少数例であるが使用されており、6例中5例とやはり高率に急性増悪が認められていた。

## 考 察

今回、初めて全国規模で特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の実態調査を行うことができた。化学療法に関係すると思われる急性増悪の発症率は、13%とこれまでの単一施設からの報告のほ

図2. 初回化学療法の抗悪性腫瘍薬別の実施状況と化学療法関連急性増悪の発症率

Drugs *	N	AE (N)	%
PTX contain	146	18	12.3
ETP contain	124	7	5.6
VNR contain	51	10	19.6
DOC contain	19	6	31.6
GEM contain	6	1	16.7
CPT11 contain	2	1	50
VDS contain	17	1	5.9
Gefitinib	6	5	83.3

\*; プラチナ製剤を含む2剤/3剤併用療法と単剤療法の合計

AE: acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias

PTX: paclitaxel, ETP: etoposide, VNR: vinorelbine,

DOC: docetaxel, GEM: gemcitabine, CPT11: irinotecan

VDS: vindesine

ば中間値であり、実地臨床での印象に近いものであったと思われる。頻用されていたレジメンは、非小細胞肺癌の標準治療であるCBDCA+PTX、小細胞肺癌の標準治療であるプラチナ製剤+ETOPであり、これらは、急性増悪の発症率からみても他のレジメンに比較して安全性が高いように思われた。以上より、使用経験の豊富さと安全性、期待できる治療効果から、上記2レジメンが特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する標準的化学療法の有力な候補レジメンになると考えられる。しかしながら、小細胞肺癌においては、無治療での予後、治療への反応性から急性増悪のリスクがあっても化学療法による恩恵を受けられる可能性が非常に高いと言えるが、進行非小細胞肺癌においては、治療効果は限定的であり、リスクを担保できるだけの恩恵が得られるかは、意見の分かれるところである。急性増悪の危険因子の探索や適切な治療適応/患者選択の条件については、今後、検証が必要な課題である。最終的には、認容性を確認する前向き臨床試験が必要であると考えられるが、その前段階として、検討対象を候補2レジメンに限定して、臨床背景因子、間質性肺炎の病型/重症度、臨床検査値や予後といった詳細な追加調査を予定している。

## 参考文献

- 1) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 35 : 496-499, 1980
- 2) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA King TE Jr: Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: caused and assessment. *Am J Med* 88 : 396-404, 1990
- 3) Hubbard R, Ven A, Lewis S, et al: Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. Population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 5-8, 2000
- 4) Park JS, Kim DS, Shim TS, et al: Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 17: 1216-1219, 2001
- 5) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 646-664, 2000
- 6) Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al: Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Oncol* 76 : 53-57, 2001
- 7) 竹中圭(坪井病院), 吉村明修, 岡野哲也, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌における肺癌治療に伴うIIP急性増悪の検討: 肺癌, 39巻7号 Page955-962(1999)
- 8) 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌に対する肺癌治療後IIP急性増悪症例の臨床的検討: 肺癌, 41巻4号 Page281-286(2001)
- 9) 磯部和順, 秦美暢, 杉野圭史, 佐野剛, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討: 肺癌, 47巻7号 Page849-854 (2007)
- 10) 近藤康博, 西山理, 市川元司, 他. 間質性肺炎の急性増悪との関連から: 肺癌, 48巻6号 Page732-736 (2008)

## I. 重点項目

### (5) ガイドラインとしての「手引き」改訂

# 「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」第2版

本間 栄<sup>1\*</sup> 高橋 弘毅<sup>2\*</sup> 海老名雅仁<sup>3\*</sup> 稲瀬 直彦<sup>4\*</sup>  
吾妻安良太<sup>5\*</sup> 福田 悠<sup>6\*</sup> 萩原 弘一<sup>7\*</sup> 酒井 文和<sup>8\*</sup>  
千田 金吾<sup>9\*</sup> 井上 義一<sup>10\*</sup> 谷口 博之<sup>11\*\*</sup> 福岡 順也<sup>12\*\*</sup>  
長谷川好規<sup>13\*\*</sup> 田口 善夫<sup>14\*\*</sup> 上甲 剛<sup>15\*\*</sup> 坂東 政司<sup>16\*\*</sup> 杉山幸比古<sup>16\*\*\*</sup>

この「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」は、日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会が、今日における特発性間質性肺炎の正しい理解を進め、臨床における診断・治療の指針となるよう、厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班との共同で作成した物である。初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており、特に最近の治療の進歩を中心に盛り込み、早い時期の改訂版発行を目指す。本書は日本における手引きであり、日本の実情を反映するものとする。

## A Manual on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Interstitial Pneumonias-a revised edition-

S. Homma<sup>1</sup>, H. Takahashi<sup>2</sup>, M. Ebina<sup>3</sup>, N. Inase<sup>4</sup>, A. Azuma<sup>5</sup>, Y. Fukuda<sup>6</sup>,  
K. Hagiwara<sup>7</sup>, H. Sakai<sup>8</sup>, K. Chida<sup>9</sup>, Y. Inoue<sup>10</sup>, H. Taniguchi<sup>11</sup>, J. Fukuoka<sup>12</sup>,  
Y. Hasegawa<sup>13</sup>, Y. Taguchi<sup>14</sup>, T. Johkoh<sup>15</sup>, M. Bando<sup>16</sup>, Y. Sugiyama<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine

<sup>2</sup>Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

<sup>5</sup>Internal Medicine, Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School

<sup>6</sup>Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

<sup>7</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

<sup>8</sup>Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

<sup>9</sup>Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>10</sup>National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>11</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

<sup>12</sup>Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

<sup>13</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>14</sup>Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

<sup>15</sup>Department of Radiology, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public School Teachers

<sup>16</sup>Division of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University.

The Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare in collaboration with the Japan Respiratory Society (JRS), published a consensus statement in 2004 on the diagnosis and treatment of IIPs (1). The purpose of this revised manual is to analyze the additional evidence accumulated since the publication of the 2004 statement and to provide evidence-based recommendations for management, with an emphasis on diagnosis and treatment. This document is intended to replace the previous manual.

## 1. 改訂主旨

初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており、とくにこれまでの治療の進歩を中心に盛り込み、早い時期(2010年末)の改訂版発行を目指す。

改訂規模は小規模とし、初版同様「手引き」として刊行する。

治療については、NAC(N-アセチルシステイン)およびピルフェニドン(ピレスパ)の情報充実を図る。またCsA(シクロスポリン)、急性増悪(PMX, Sivelestat)、肺高血圧症(Bosentan, Sildenafil)、IIPs合併肺癌の治療指針についても追加する。

米国胸部疾患学会(ATS)のガイドラインについては、参考にはするが、本書は日本における手引きであり、日本の実情を反映するものとする。

## 2. 読者対象について

1)一般内科医の診断の助けとなる:今改訂において、一般内科医が特発性間質性肺炎診療のアウトラインがわかる項目を新設する。

2)呼吸器科医で特発性間質性肺炎が専門でない医師:呼吸器診療を専門としているが特発性間質性肺

炎は専門でなく、しかし地方医療機関等で特発性間質性肺炎患者を診療しなければならない医師がとくに診断(鑑別診断)について勉強できる内容がある。

3)特発性間質性肺炎診療のエキスパート:とくに治療においてはエキスパートが学べる内容とする。

## 3. 執筆・レビューワー体制について

執筆者:原案を元に各項目の執筆者を決定した(表1)。

レビューワー:初版同様各項目にレビューワー2名程度を設ける。

## 4. 画像について

画像診断については初版内容から大きな変更はせずに、ATSとERSのガイドラインのリファレンスを解説として加える程度の小改訂とする。

## 5. 病理について

鑑別診断を充実化し、典型例の提示やバーチャルスライドによる支援システムの紹介を加える程度の小改訂とする。

各論の病理写真は初版ではモノクロとなっているが、改訂版ではカラーとする。また病理写真自体は、初版のよいものはそのまま残し、初版よりよいものがある場合には差し替える方針とした。

## 6. 治療面での改訂

NACは日本での治療結果を盛り込み、またピレスパについては現在の薬剤情報はそのまま詳しく掲載する。

PMXは「IV-1-B. IPFの急性増悪」の項目に、またPH(Bosentan, Sildenafil)および合併肺癌は「III-5. 合併症の対策とその管理」の項目にそれぞれ記載する。

## 7. 一般内科医向け項目の追加

一般内科医(非呼吸器専門医)向けに、診療のアウトラインが簡潔に分かる項目を新たに追加するこ

<sup>1</sup> 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

<sup>2</sup> 札幌医科大学第三内科

<sup>3</sup> 東北大学大学院医学研究科呼吸器病態学分野

<sup>4</sup> 東京医科歯科大学呼吸器内科

<sup>5</sup> 日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

<sup>6</sup> 日本医科大学解析人体病理学

<sup>7</sup> 埼玉医科大学医学部呼吸器内科

<sup>8</sup> 埼玉医科大学国際医療センター放射線科

<sup>9</sup> 浜松医科大学第2内科

<sup>10</sup> 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

<sup>11</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>12</sup> 富山大学附属病院外科病理学講座

<sup>13</sup> 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

<sup>14</sup> 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

<sup>15</sup> 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科

<sup>16</sup> 自治医科大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

\*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

表1 『特発性間質性肺炎診断と治療の手引き(改訂第2版)』案  
 (編集: 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会、南江堂、2010年発行予定)

編・章 項	執筆担当 (敬称略)	レビューワー (敬称略)	備考
序 文	杉山幸比古	—	
<b>I. びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎</b>			
I. びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎	海老名雅仁	—	
<b>II. 診断の進め方</b>			
II-1. 診断のフローチャート	吾妻安良太		
II-2. 臨床像	本間 栄		
II-3. 一般検査-1) 胸部X線	酒井 文和 上甲 剛		
II-3. 一般検査-2) 高分解能CT	酒井 文和 上甲 剛		
II-3. 一般検査-3) 血液検査	高橋 弘毅		
II-3. 一般検査-4) 呼吸機能検査および血液ガス分析	谷口 博之 坂東 政司		
II-4. 特殊検査-1) 気管支肺胞洗浄 (BAL)	萩原 弘一 稲瀬 直彦		
II-4. 特殊検査-2) 経気管支肺生検 (TBLB)	福田 悠 吾妻安良太		
II-4. 特殊検査-3) 外科的肺生検 (SLB)	千田 金吾 福岡 順也		
II-5. 間質性肺炎の病理組織総論	福田 悠 福岡 順也		
II-6. 鑑別診断	千田 金吾 稲瀬 直彦		・図表を追加する ・チェック項目を追加する ・CVD, CHP, 化学性・職業性ものについても盛り込む
II-7. 一般内科医のための診療アウトライン	田口 善夫 千田 金吾 吾妻安良太 本間 栄		・以下の要素を盛り込む: ①フローチャート, ②一般内科医が専門医に送る際の判断基準, ③専門医の機能
<b>III. 治療総論</b>			
III-1. 日常生活管理	谷口 博之 田口 善夫		
III-2. 薬物療法	吾妻安良太 坂東 政司 本間 栄		
III-3. 在宅酸素療法とリハビリテーション	谷口 博之 田口 善夫		
III-4. 肺移植	長谷川好規		
III-5. 合併症の対策とその管理	井上 義一 海老名雅仁 田口 善夫		・PH (Bosentan, Sildenafil) を追加する ・IIPs合併肺癌について触れる
<b>IV. IIPs各疾患の概念と診断・治療</b>			
IV-1-A. 特発性肺線維症 (IPF)	高橋 弘樹 海老名雅仁 吾妻安良太 本間 栄		・★病理担当: 福田 悠, 福岡 順也 ・★画像担当: 酒井 文和, 上甲 剛 ・重症度と予後について追加する ・気腫合併についても触れる ・抗凝固薬についても触れる ・疫学についても触れる
IV-1-B. IPFの急性増悪	萩原 弘一 谷口 博之 田口 善夫		・★同上 ・AE (PMX, Sivelestat) を追加する ・抗凝固薬についても触れる
IV-2. 非特異性間質性肺炎 (NSIP)	谷口 博之 千田 金吾		・★同上
IV-3. 急性間質性肺炎 (AIP)	坂東 政司		・★同上
IV-4. 特発性器質性肺炎 (COP) (特発性閉塞性細気管支炎・器質性肺炎: idiopathic)	長谷川好規		・★同上 ・短縮する方向で改訂
IV-5. 剥離性間質性肺炎 (DIP)	千田 金吾		・★同上 ・短縮する方向で改訂 ・気腫合併についても触れる
IV-6. 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD)	井上 義一		・★同上 ・短縮する方向で改訂 ・気腫合併についても触れる
IV-7. リンパ球性間質性肺炎 (LIP)	杉山幸比古		・★同上 ・短縮する方向で改訂
<b>付 録</b>			
付1. わが国の特発性間質性肺炎の歴史と臨床診断基準の第四次改訂	杉山幸比古		
付2. 厚生労働省特定疾患認定基準 (36. 特発性間質性肺炎)	—		・原本ままの形で掲載する
付3. 厚生労働省特定疾患認定審査臨床調査個人票 (36. 特発性間質性肺炎)	—		・原本ままの形で掲載する
文献	全員		・文献は全体で通し番号として最後にまとめる
作業の経過と委員会の構成	本間 栄		

ととした。

新規項目には、①治療のアウトライン(概要)と治療の候補が分かるフローチャート、②一般内科医が専門医に送る際の判断基準、③専門医の機能、の3要素を盛り込こととした。

## 8. その他—全体的な事柄、今後の課題について

病型別に予後の情報が記載できれば記載する。

## 9. 改訂手順について

本書の著作権は日本呼吸器学会にあり、本文・図表はそのまま流用してもよいことを確認した。ただし、事前に初版執筆者には、改訂版発行と著作権について説明した手紙を送付する。

## 10. 今後のスケジュール

2010年2月末日 原稿締切(執筆者)  
2010年3月19日 第2回合同会議(原稿のブラッシュアップ作業、レビューワーへの依頼内容の検討)  
2010年3月末 レビューワーへの査読依頼  
2010年4月末 執筆者への原稿修正依頼  
2010年5月末日 最終原稿締切(執筆者)  
2010年7月上～中旬 初校出校・校閲  
2010年9月初～中旬 再校出校・校閲  
2010年10月 印刷・製本  
2010年11月 刊行

## ■委員会の構成

日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会

委員長：杉山幸比古

委員：高橋弘毅，海老名雅仁，坂東政司，鈴木栄一，稲瀬直彦，吾妻安良太，福田 悠，萩原弘一，酒井文和，小倉高志，本間 栄，山口哲生，千田金吾，谷口博之，長谷川好規，福岡順也，田口善夫，上甲剛，井上義一，長井苑子，河野修興，横山彰仁，菅守隆

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂委員会

委員長：杉山幸比古

委員：高橋弘毅，海老名雅仁，棟方 充，稲瀬直彦，江石義信，松島綱治，吾妻安良太，福田 悠，本間栄，萩原弘一，酒井文和，千田金吾，伊達洋至，井上義一，河野修興，西岡安彦，石井芳樹，大田 健，瀬戸口靖弘，桑野和善，岸 一馬，山口哲生，小倉高志，滝澤 始，慶長直人，福岡順也，長谷川好規，山口悦郎，谷口博之，三嶋理晃，田口善夫，中西洋一，杉崎勝教，菅 守隆，上甲 剛，竹内正弘，坂東政司

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂部会(○：部会長)

○本間 栄，高橋弘毅，海老名雅仁，稲瀬直彦，吾妻安良太，福田 悠，萩原弘一，酒井文和，千田金吾，井上義一，谷口博之，福岡順也，長谷川好規，田口善夫，上甲 剛，坂東政司，杉山幸比古

日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会

部会長：井上義一

## 【文 献】

- 1) 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会(編), 南江堂, 東京, 2004

## Ⅱ．臨床像に関する研究



# 特発性肺線維症急性増悪の病理学的解析

福田 悠\* 康 徳東 金子真由子  
高橋美紀子 功刀しのぶ 寺崎 泰弘

特発性肺線維症は、その経過中に急性増悪を来すことが知られているが、その病理学的な詳細は明らかではない。今回、急性増悪で死亡した剖検例15例で、臨床経過、治療、病理所見を対比検討した。急性増悪から死亡までの期間は3日から6ヶ月で、増悪のきっかけは、不明7例、感染症関連3例、心筋梗塞および、または手術操作3例、手術および放射線治療1例、抗癌剤投与1例であった。病的には、1)すべての症例で、臨床病期に一致したびまん性肺胞傷害所見がみられた。2)ポリープ型腔内線維化が5例で目立ったが、毛細血管再生不良、筋線維芽細胞出現、壁在型・閉塞型・リング状線維化への移行像があり、OPとは異なりDADの一所見と理解された。3)DADに加えて、fibroblastic fociが目立つ症例が約半数でみられた。それらの大部分の症例で、同様に蜂巢肺の壁にfibroblastic fociがみられた。IPFとしての活動性が強い症例が多いと判断された。

目 的：

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) は予後の悪い疾患であり、臨床診断されてから死亡までの期間は平均5年とされている。しかも、その経過中に急性増悪を来し、急速に進展し死亡する症例があることが知られており、その病態の解明と治療法の開発が待たれている<sup>1)</sup>。病理学的に急性増悪は、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) であると考えられているが<sup>2)</sup>、一般のDADと比較して病変が局所的であったり、硝子膜のない急性肺傷害の器質化として報告される症例があり<sup>1, 2)</sup>、病理学的に不明な点が多い。当研究では、IPFの急性増悪で死亡し剖検された症例に関して、臨床経過、治療、病理組織像の特徴について検討した。病理学的には、特に臨床的な増悪から死亡するまでの期間と、病理学的な所見の種類と病巣の時間的推移を対比して検討した。

症例と方法：

日本医科大学付属病院で死亡したIPFの急性増悪

症例で、剖検が行われた15例を対象とした(表1)。臨床的には、急性増悪から死亡までの期間、増悪のきっかけと考えられる事項、急性増悪に対する治療を検討した。病理学的に、剖検肺は経気道的に15%ホルマリンにて注入固定を行い、肉眼的にIPF関連部位、急性増悪関連部位を切り出し、再度ホルマリンで浸潤固定を行い、型のごとくパラフィン包埋を行った。一般染色としては、HE染色、Elastica Masson Goldner (EMG) 染色、Alcian blue-PAS染色を行った。免疫組織化学的には、抗ケラチン抗体、抗 $\alpha$ 平滑筋アクチン抗体、抗I型コラーゲン抗体、抗IV型コラーゲン抗体、抗マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-1抗体、抗MMP-2抗体、抗MMP-9抗体、抗MT-MMP-1抗体、抗ティシューインヒビターマトリックスメタロプロテアーゼ (TIMP)-1抗体、抗TIMP-2抗体を用いて酵素抗体法にて検討した。

結 果：

臨床的な急性増悪から死亡までの期間は3日から6ヶ月、平均41日であった(表1)。増悪のきっかけと考えられたのは、不明7例、インフルエンザ感染

表1 臨床像および病理所見

症例	臨床			病理所見				
	増悪から死亡	増悪のきっかけ	治療	DAD	Polyp	F.F.	HC:F.F.	Thrombi PA
1	3D	VATS肺生検	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Ex.Prol.2+	—	3+	3+	—
2	2W	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Ex.Prol.2+	3+	2+	1+	1+earlyOrg
3	2W	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス、シヘルス <sup>†</sup> タド <sup>‡</sup>	Ex.Prol.2+	1+	1+	1+	1+Fresh
4	3W	急性心筋梗塞 ステント術後5M	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Prol.3+	1+	1+	1+	—
5	3W	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス、PMX	Ex.Prol.2+	1+	1+	2+	—
6	1M	急性心筋梗塞	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Prol.2+	3+	3+	2+	—
7	1M	食道癌術後5M、放治後	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Ex.Prol.2+	2+	1+	1+	2+Emboli
8	1M	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Ex.Prol.2+	1+	2+	3+	—
9	1M	インフルエンザワクチン	ステロイド <sup>*</sup> バルス	Prol.2+	3+	1+	1+	—
10	1M	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス、PMX	Ex.Fib.1+	1+	2+	3+	—
11	1M	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス、エンドキサン療法	Ex.Prol.Fib.2+	2+	1+	2+	—
12	2M	なし	ステロイド <sup>*</sup> バルス、エンドキサンバルス	Fib.3+	1+	1+	2+	—
13	2M	急性気管支炎	ステロイド <sup>*</sup> バルス、シクロフォスファミド <sup>‡</sup> 、PMX	Prol.Fib.3+	1+	1+	2+	1+Old
14	2M	肺癌、抗癌剤	ステロイド <sup>*</sup> バルス、PMX	Prol.Fib.3+	1+	1+	1+	—
15	6M	インフルエンザ、タミフル	ステロイド <sup>*</sup> バルス、シヘルス <sup>†</sup> タド <sup>‡</sup>	Ex.Prol.Fib.2+	1+	2+	3+	—

PMX:polymyxin-B エンドトキシン吸着療法、Ex:浸出期、Pro:増殖期、Fib:線維化期、F.F:線維芽細胞巣、HC:F.F:蜂巢肺部の線維芽細胞巣、Thrombi PA:肺動脈血栓

日本医科大学解析人体病理

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

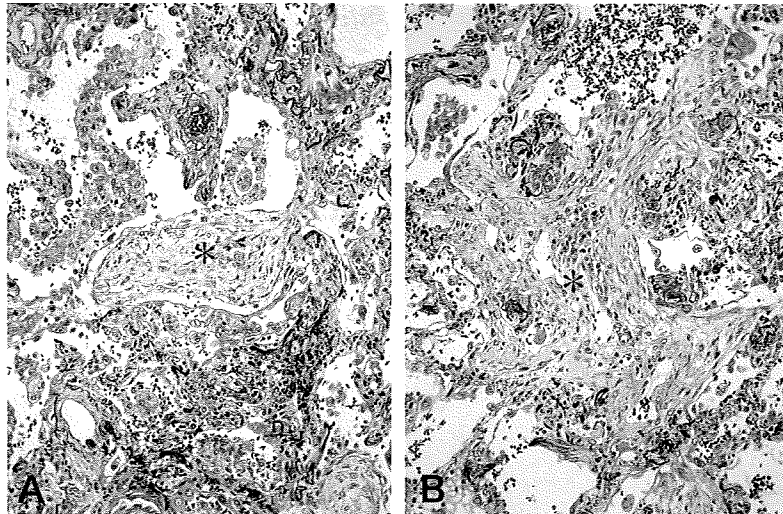


図1 急性増悪から2週で死亡した症例. A: ポリープ型腔内線維化巣(\*)が目立って認められる. B: すぐ近くの肺胞道には, 時期的に同様のリング状腔内線維化(\*)を認める.

1例を含む感染症関連3例, 心筋梗塞および, または手術操作3例, 手術および放射線治療1例, 抗癌剤投与1例であった. 治療として, 15例すべてでステロイドパルスが行われており, エンドトキシン吸着療法(PMX)が4例に, エンドキサンが2例で使用されていた.

病理学的には, 15例すべてで, DAD所見がみられ, 15例中11例で, 浸出期と増殖期などの時相の異なるDAD所見の混在がみられた(表1). また, 臨床的な急性増悪から死亡までの期間との対比から, 15例すべてで急性増悪発症時期に相当する時期のDADの存在が確認された.

肺胞腔内に器質化肺炎様のポリープ型の線維化を示す症例は14例で認められ, 内5例では, 比較的多くのポリープ型腔内線維化巣を確認した(図1A). しかし, すべての症例の同一標本内で, ポリープ型腔内線維化と同一時期と判断されるDADのリング状の腔内線維化巣が確認された(図1B). 一部では, それらの移行像が認められた. 免疫組織化学的に, ポリープ形成部を構成する間質細胞は $\alpha$ 平滑筋アクチンが陽性で筋線維芽細胞であることが確認された(図2A). また, ポリープを覆う大型の再生肺胞上皮細胞は, 不連続に観察された(図2B). MMP-1とTIMP-2の染色性は, ポリープ型腔内線維化を構成する間質細胞では, DADの増殖期のリング状腔内線維化を構成する間質細胞と同様にMMP-1よりもTIMP-2が優位に染色された(図2C, D).

15例すべてで, 蜂巢肺形成を示す通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)所見がみられ, 早期の線維化である線維芽細胞巣(fibroblastic foci)がすべての症例で確認された. ただし, 生検例の線維芽細胞巣にみる大型の筋線維芽細胞と比較して, すべての症例で, 構成間質細胞は小型であり, 線維芽細胞巣の細胞外基質もAlcian blue-PAS染色で青く染まるグリコサミノグリカンは少なく, 膠原線維に加え微細な弾性線維形成が目立つ症例が多く認められた(図3). また, 9例では, 蜂巢肺形成部の壁にも, 線維芽細胞巣が目立って認められた(表1, 図4).

それ以外の肺病変として, 一般のDAD症例に観察される肺動脈内血栓を検討したが, 15例中4例にのみ新鮮もしくは器質化血栓として観察された.

## 考 察:

IPFの急性増悪については, 日本でその頻度が高い事が知られているが, 近年では, 欧米での報告もあり, IPFの重要病態として理解されている<sup>3)</sup>. 病理学的には, DADの他に, 硝子膜のない急性肺障害の器質化の病型があることも記載されている<sup>1, 2)</sup>. 今回の検索では, すべての症例でDAD所見がみとめられており, 臨床的な急性増悪の時期と一致していた. また, 器質化肺炎様のポリープ型腔内線維化は高頻度で認められたが, 同時にDADのリング状

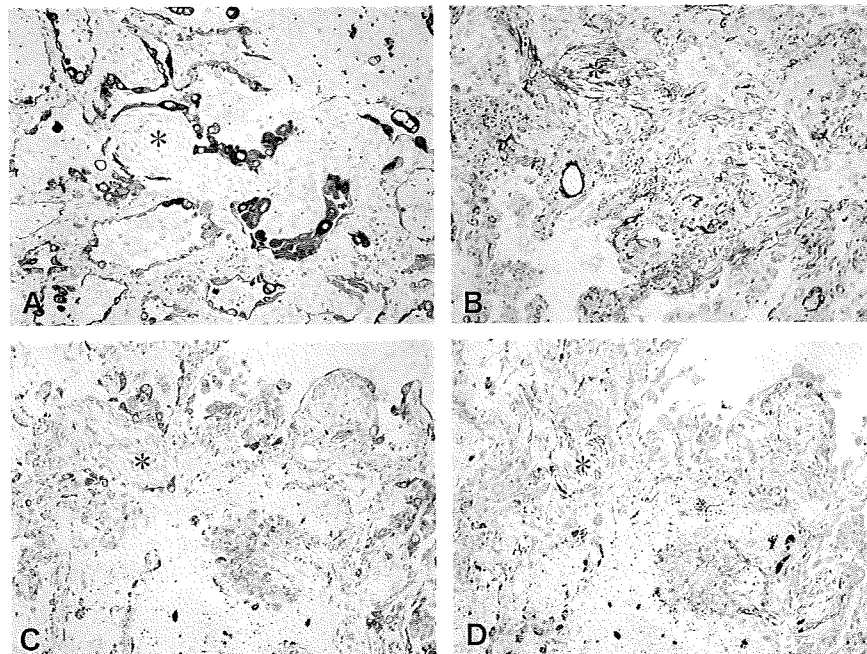


図2 急性増悪から2週で死亡した症例。  
 A：ケラチン陽性の再生肺胞上皮細胞は、ポリープ型腔内線維化巣(\*)を覆うが、不完全である。B：ポリープ型腔内線維化巣(\*)には、 $\alpha$ 平滑筋アクチン陽性の筋線維芽細胞が目立って認められる。C：間質コラゲナーゼ(MMP-1)は、ポリープ型腔内線維化巣(\*)の筋線維芽細胞に弱陽性である。D：ティシューインヒビターオプマトリックスメタロプロテアーゼ(TIMP)-2は、ポリープ型腔内線維化巣(\*)の筋線維芽細胞に強陽性である。これらは、DADの増生筋線維芽細胞と同様に、TIMP-2/MMP-1優位を示している。

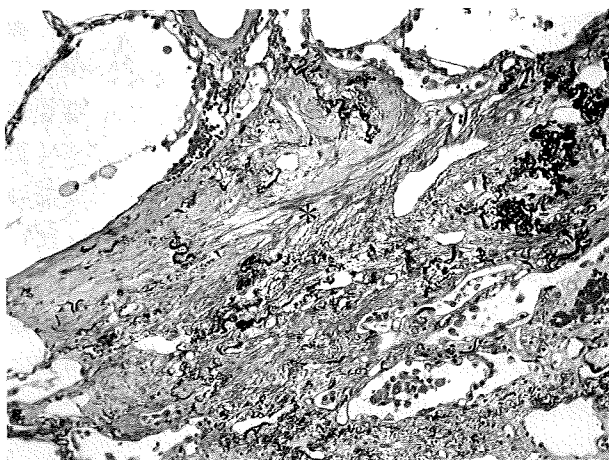


図3 急性増悪から6ヶ月で死亡した症例。  
 IPFの線維芽細胞巣(\*)には、治療の影響と思われるが、膠原線維に加え微細な弾性線維の沈着も顕著である。

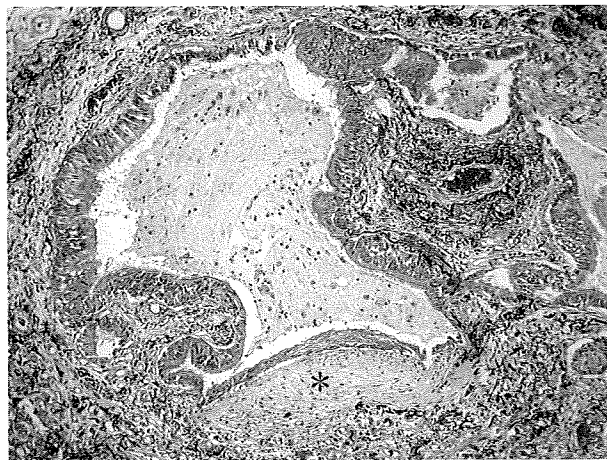


図4 急性増悪から1ヶ月で死亡した症例。  
 胞巣肺形成部にみられる線維芽細胞巣(\*)で、再生重層扁平上皮化生で覆われる。今だ活動性の線維芽細胞巣であることを示している。

腔内線維化が近くにみられ、ポリープ型腔内線維化との間に移行像が観察された。また、ポリープ型腔内線維化巣には、再生肺胞上皮の被覆が不十分で、毛細血管の進入は乏しく、構成する間質細胞は筋線維芽細胞化していた。また、筋線維芽細胞には、MMPとTIMPの検索でもTIMP優位の染色性が確認

された。これらの所見は、形はポリープ型ではあるが、本質的には、DADの特徴を示していると判断される。このような病理所見は、acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP)として報告された病態と類似している<sup>4)</sup>。我々の検索対象は剖検例ですべて死亡例ではあるが、腔内線維化の形成機序から考

察すると、ポリープ型の腔内線維化は、局所的には間質細胞よりも肺胞上皮の相対的な再生が良いために形成される訳であり<sup>5)</sup>、予後の良い可能性はあると考えられる。

時相の異なるDADの混在については、イレッサ(ゲフィチニブ)などの薬剤によるDADでは、特徴的に認められるが<sup>6)</sup>、IPFの急性増悪では、増悪病態が繰り返し起こっているのではないかと考えられる。

肺動脈血栓については、臨床的な急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の剖検例で、多臓器不全症候群(MODS)を伴う症例では特に目立つことが報告されているが、薬剤性のDADや、特発性の急性間質性肺炎では、少ないことが報告されている<sup>7)</sup>。IPFの急性増悪では、MODSや播種性血管内凝固症候群(DIC)の合併が少なく、肺が主体となる病態であり、肺動脈血栓が少ない理由と理解される。

## 文 献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患，診断・治療ガイドライン作成委員会 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京. 南江堂, 2004
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K.: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*. 1993;103(6):1808-12.
- 3) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V.: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821-826
- 4) Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD.: Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia. A histologic pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1064-1070
- 5) Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986;122:443-461,
- 6) 福田 悠: 剖検例にみるゲフィチニブ急性肺障害の病理学的特徴. 特集: 分子標的薬「ゲフィチニブ(イレッサ)」の急性肺障害をめぐって. 日本胸部臨床(総説) 2003;62:506-515
- 7) Kang D, Togashi M, Yamamoto M, Takahashi M, Kunugi S, Ishizaki M, Fukuda Y.: Two forms of diffuse alveolar damage in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Hum Pathol* 2009;40:1618-27

# 外科的肺生検を施行した 肺気腫合併間質性肺炎の病理学的検討

小倉 高志<sup>1\*</sup> 馬場 智尚<sup>1</sup> 遠藤 高広<sup>1</sup>  
土屋 典子<sup>1</sup> 矢澤 卓也<sup>2</sup> 武村 民子<sup>3</sup>

背景：肺気腫合併間質性肺炎が最近注目されているが，その間質性肺炎の組織パターンは明らかにされていない．目的：肺気腫合併間質性肺炎の組織像を明らかにすること．組織パターンを明らかにすることは肺気腫合併間質性肺炎における治療ならびに予後の点から重要である．方法：当院で外科的肺生検を施行しえた肺気腫合併の間質性肺炎症例70例の臨床像や病理学的特徴をretrospectiveに解析した．結果：間質性肺炎のパターン分類では，UIP pattern 37例(53%)，NSIP pattern 17例(24%)，RB-ILD pattern 4例(6%)，DIP pattern 2例(3%)，分類不能10例(14%)であった．結語：UIPパターンを50%で認めた．25%の症例をNSIPパターンとしたが，気腔の拡大を伴う線維化(AEF)との鑑別が重要である．Report of an American Thoracic Society Projectで特定されたNSIPの特徴は，中年女性の非喫煙者であり，喫煙者のNSIPもそのsubgroupになりうるか検討が必要である．

## Pathologic patterns of Combined pulmonary fibrosis and emphysema

Takashi Ogura<sup>1</sup>, Tomohisa Baba<sup>1</sup>, Takahiro Endo<sup>1</sup>,  
Noriko Tsuchiya<sup>1</sup>, Takuya Yazawa<sup>2</sup>, Tamiko Takemura<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>2</sup>Department of Pathobiology, Yokohama City University Graduate school of Medicine

<sup>3</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

Pathologic pattern of Combined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE) has not well been defined. We reviewed the pathological findings of 70 consecutive patients with CPFE who underwent surgical lung biopsy (SLB). (Results) Pathologically, 37 showed DAD, 17 NSIP, 4 RBILD, 2 DIP, 10 unclassifiable pattern. (Conclusion) NSIP is a pathologic pattern of CPFE. Further attempts are needed to disclose the relationship between cigarette smoking and NSIP.

## 【背景・目的】

肺気腫合併間質性肺炎が最近注目されているが、その間質性肺炎の組織パターンは明らかにされていない。今回我々はこのような特徴を示した一群のその組織学的特徴をretrospectiveに検討した。

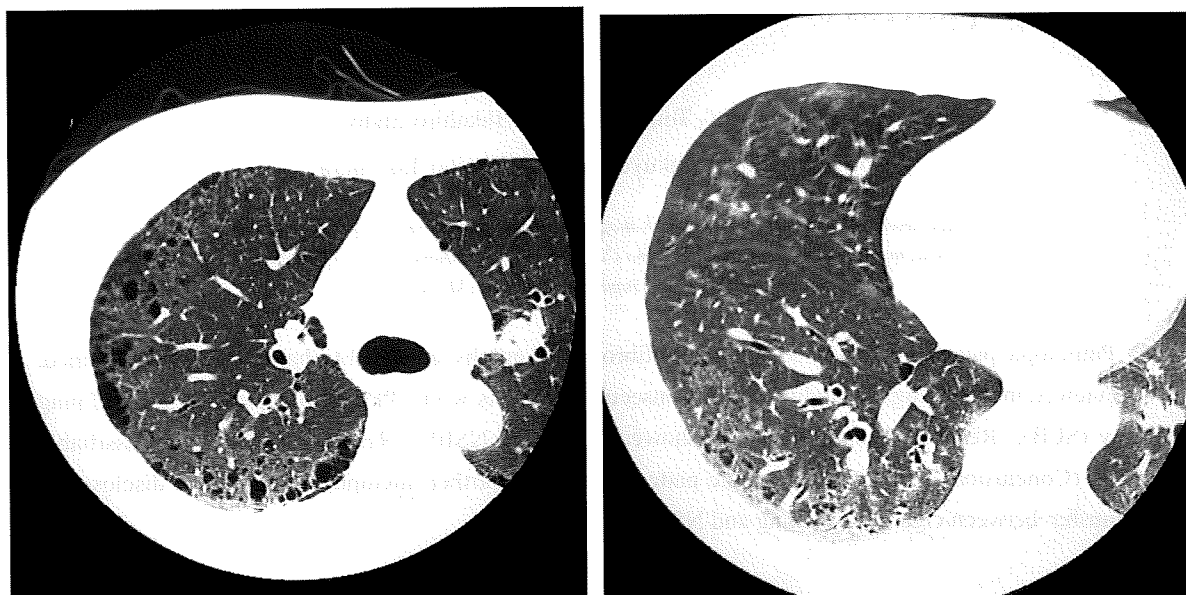
## 【方 法】

方法：1996年6月から2009年10月までに本施設で外科的肺生検を施行した間質性肺炎のうち、胸部HR-CTの再評価で肺気腫(小葉中心, paraseptal)を合併していた症例の組織を再評価した。病理組織学的分類は、びまん性肺疾患の病理診断に経験豊富な1人の病理医が、ATS/ERS statementに従って分類したり、間質性肺炎の7型に分類されない場合は、分類不能とした。

## 【結 果】

検討しえた肺気腫合併の間質性肺炎症例70例の内訳は、間質性肺炎のパターン分類では、UIP pattern 37例(52.9%)、NSIP pattern 17例(24.3%)、RB-ILD pattern 4例(5.7%)、DIP pattern 2例(2.9%)、分類不能10例(14.3%)であった。RBILDパターン症例のCT写真・病理像を図1,2に示す。DIPパターン症例のCT写真・病理像を図3,4に示す。NSIPパターン症例のCT写真・病理像を図5,6,7に示す。NSIPパターン類似であるが、小葉中心性の線維化より喫煙の関与が強いと考えられた慢性線維化の間質性肺炎症例のCT写真・病理像を図8,9,10,11に示す。分類不能パターン症例のCT写真・病理像を図12,13,14に示す。

## RBILD

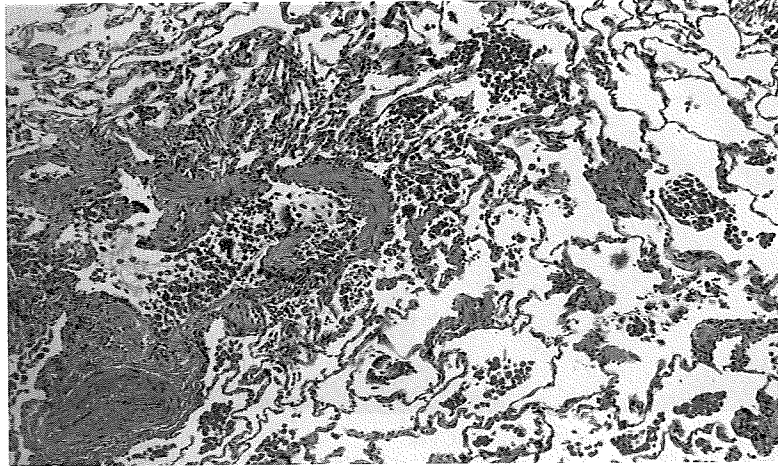


52494-53-30

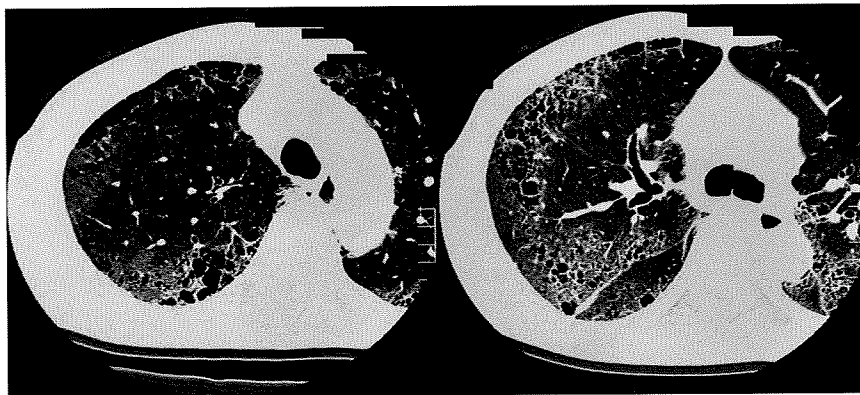
(図1) RBILDパターン症例の胸部HRCT像  
上葉優位にlow attenuation areaが辺縁優位に多発しています。小葉中心性の粒状影とすりガラス状陰影を認める

- 1 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
- 2 横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学
- 3 日本赤十字社医療センター病理部
- \* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

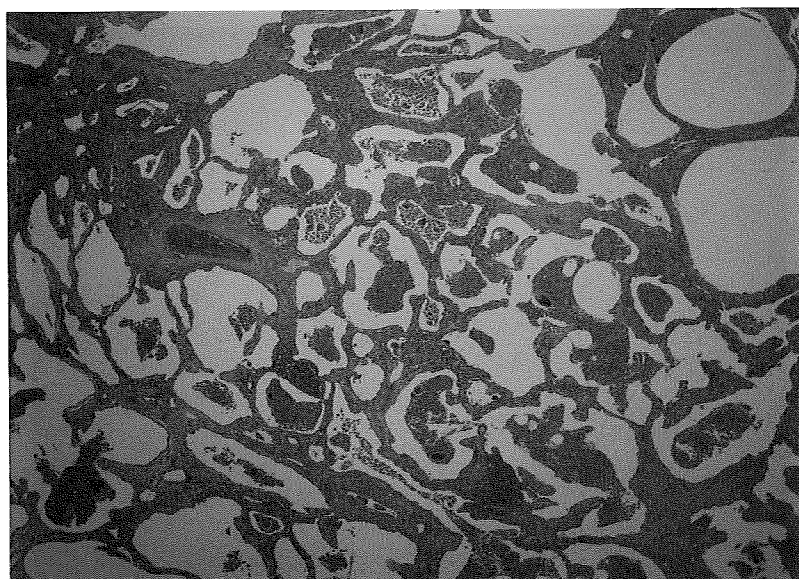




(図2) RBILDパターン症例の病理像(図1と同じ例)  
細気管支を中心とした肺胞隔壁は線維化により肥厚して、細気管支内腔、周囲肺胞に褐色のマクロファージ(smoker's macrophage)が集まっている

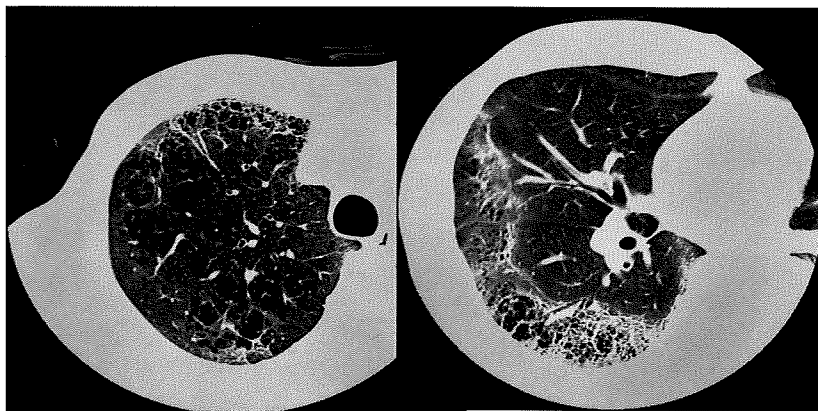


(図3) DIPパターン症例の胸部HRCT像  
胸膜直下の比較的境界が明瞭なすりガラス陰影と、その内部ののう胞性病変を認める。

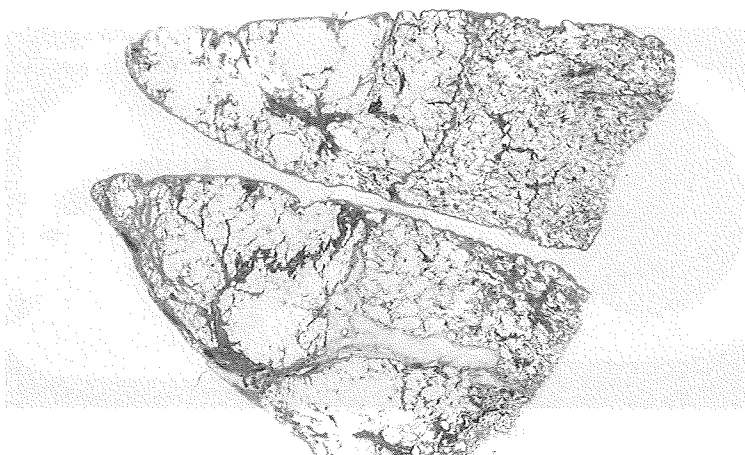


(図4) DIPパターン症例の病理像(図3と同じ例)  
肺胞構造は比較的保たれており、時相が同じ線維化病変がびまん性に広がっています。腔内にマクロファージが充満した病変が目立つ。

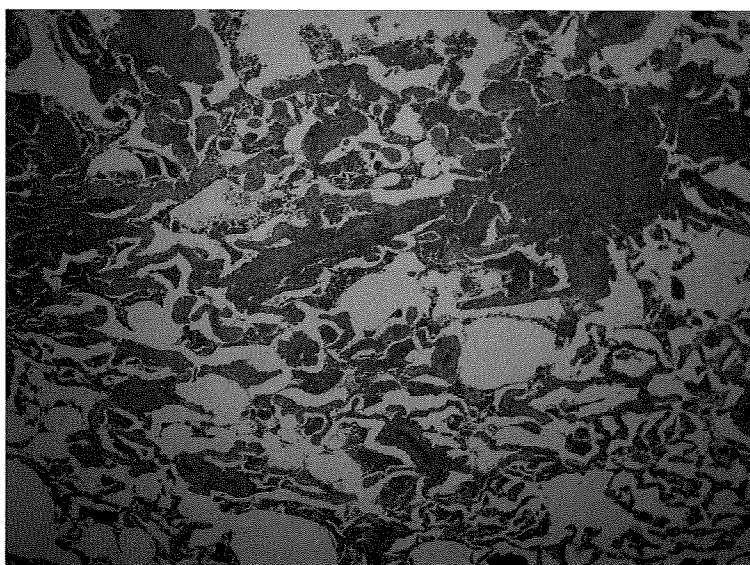




(図5) F-NSIPパターン症例の胸部HRCT像  
上葉には気腫像を、下葉には胸膜直下にすりガラス陰影と、その内部にのう胞性病変を認める。

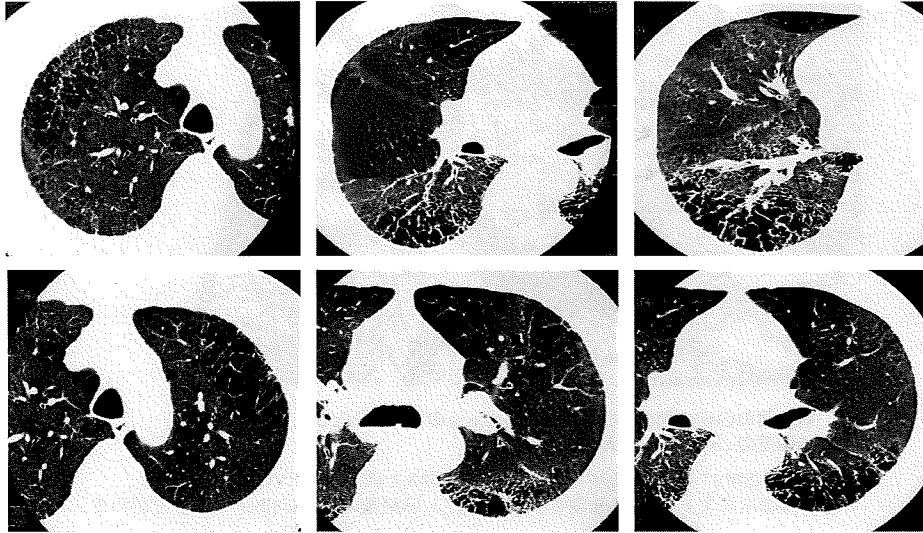


(図6) F-NSIPパターン症例の病理像(図5と同じ例, ルーペ像)  
小葉中心性肺気腫と時相の揃った肺胞の線維化像を認める。

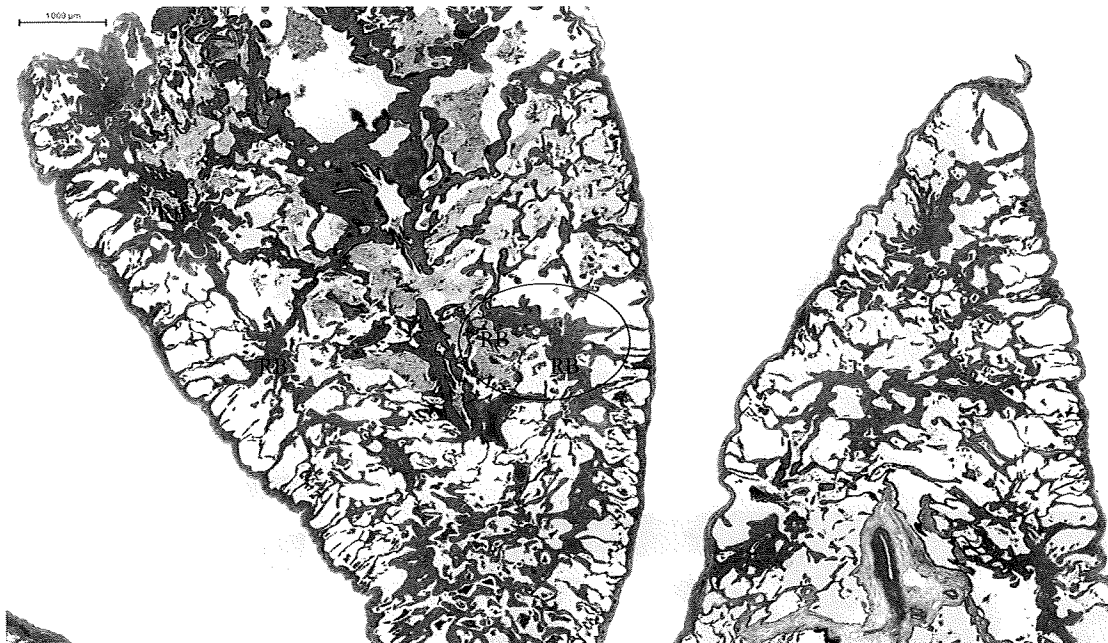


(図7) F-NSIPパターン症例の病理像(図5と同じ例)  
肺胞壁の線維化も伴いF-NSIPと診断したが、腔内にマクロファージが目立ちDIP reaction所見を認めます。

## 初診時胸部CT



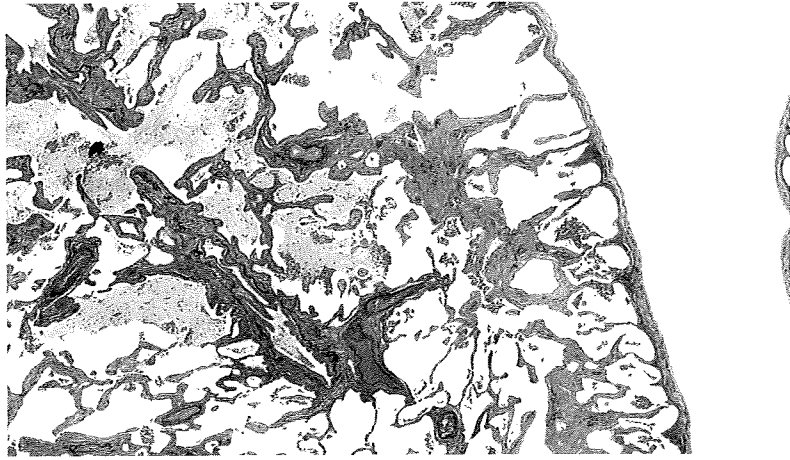
(図8) F-NSIPパターン類似の症例の胸部HRCT像  
上葉には、気腫変化とすりガラス性陰影を認める。下葉背側、胸膜下優位に嚢胞性病変を認める。



RB levelに強調される線維化、そこから横に連続する線維化と胸膜方向へ伸びる線維化とともに気腫化を生じる。  
上に嚢胞変化すでにみられ、膜性細気管支レベルからの拡張

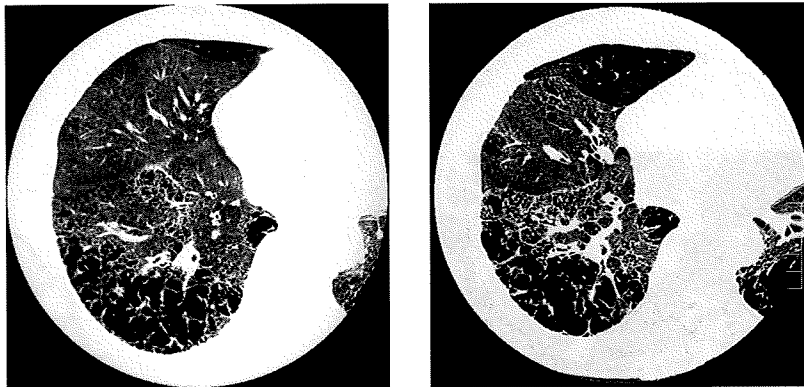
(図9) F-NSIPパターン類似の症例の組織像(図8と同じ例, HE染色)

病変はびまん性に拡がり、時相の揃った(temporal uniformity)病変で、一見F-NSIPパターン類似の例である。しかし、呼吸器細気管支レベルに強調される線維化を認める。そこから横に連続する線維化と胸膜方向へ伸びる線維化とともに気腫化を生じている。喫煙の関与が疑われる慢性線維性の間質性肺炎である。気腔の拡大を伴う線維化(AEF)との鑑別が重要である。



前の図の○印の部分、RB level, collagen typeの fibrosisとともに  
肺胞壁の elastic fiber の減少

(図10) F-NSIPパターン類似の症例の組織像(図8と同じ例, EVG染色)  
呼吸器細気管支レベルに強調される線維化, 肺胞壁の elastic fiber の減少を認める.



初診時

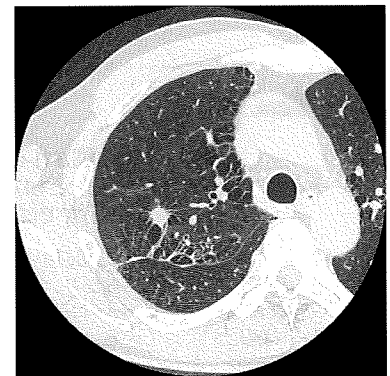
初診5年後

(図11) F-NSIPパターン類似の症例の胸部HRCT像の経過  
嚢胞は拡大していますが, IPFの画像の経過とは明らかに違い, 進行は緩徐である.  
気腫を伴うFNSIPの症例では, 嚢胞形成が顕著な症例があり, この嚢胞はIPFの蜂巣肺  
と明らかに違う.

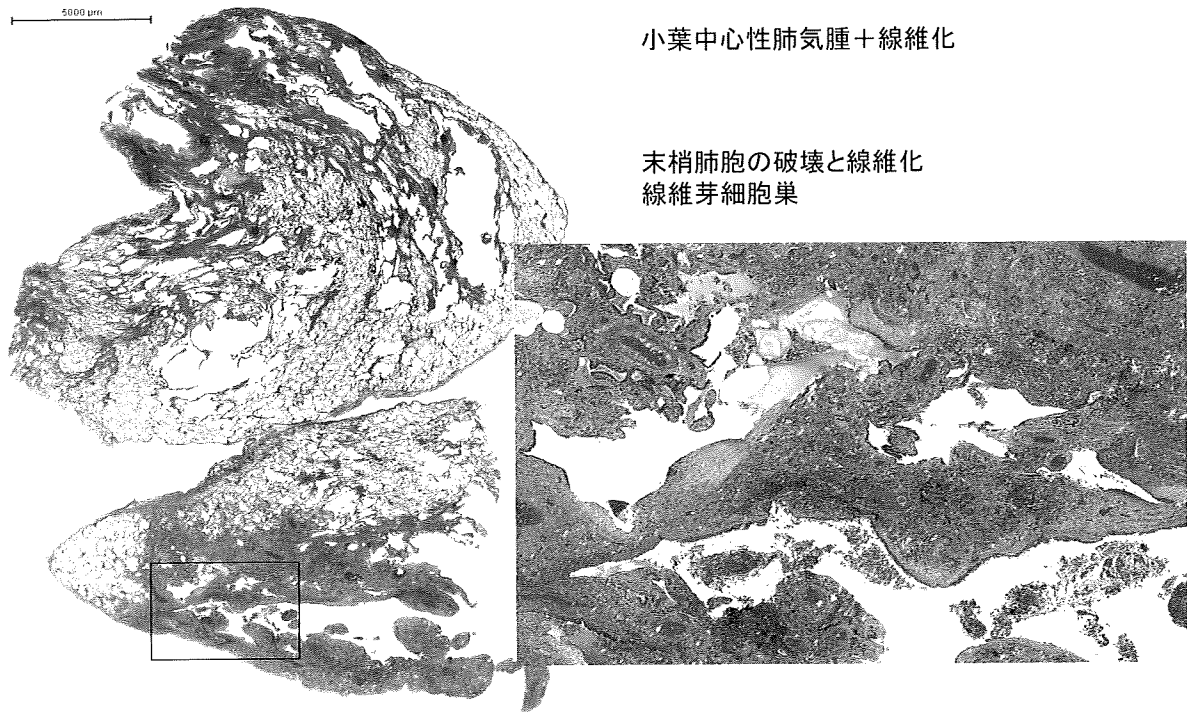
1年後に肺癌出現



(図12) 分類不能とされた症例の胸部HRCT像  
上葉には気腫像が目立ち, 胸膜下のすりガラス性陰影と内部にのう胞性変化を  
認める.



(図13) 分類不能とされた症例の胸部HRCT  
像((図12と同じ例, 初診1年後)  
1年後には肺癌が出現. 肺気腫合併間質  
性肺炎では, 肺癌の発症が高い.



【図14】分類不能とされた症例の病理像((図12と同じ例)  
小葉中心性肺気腫＋線維化の像を認める。末梢肺胞の破壊と線維化, その周囲に線維芽細胞巣も認める。

## 【考 察】

最近CPFE(Combined pulmonary fibrosis and emphysema)といった疾患概念が, Cottinらにより提唱されている<sup>2)</sup>。画像で, 上葉に肺気腫像を, 下肺は間質性陰影を呈する症例に命名している。CPFEも喫煙の関与が強いと考え, 喫煙関連性間質性肺炎の一つに含まれる可能性が高いと思われる。

当院の外科的肺生検した間質性肺炎においては, CPFEに該当する症例を集めると70例あり, 間質性肺炎の組織分類ではUIPパターンを50%で認めた。25%の症例をNSIPパターンとしたが, NSIPパターンが多いことも注目された。Report of an American Thoracic Society Projectで特定されたNSIPの特徴は, 中年女性の非喫煙者であり, 喫煙者のNSIPもそのsubgroupになりうるかは議論が必要である<sup>3)</sup>。

NSIPパターンの間質性肺炎は, 膠原病肺や慢性過敏性肺炎や薬剤性肺炎などでみられることが多いが, 一部喫煙に関連する症例群もあると考えられる。

## 【参考文献】

- 1) Travis WD, King Jr. TE: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia, Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165:277-304
- 2) Cottin V, Nunes H, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Eur Respir J. 2005 ;26:586-593
- 3) Marten K, Milne D, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study, Eur Radiol. 2009 19:1679-1685