

IgG4 関連肺疾患の臨床病理学的検討

花田 豪郎¹ 宇留賀公紀¹ 鈴木 進子¹ 高谷 久史¹，
宮本 篤¹ 諸川 納早¹ 黒崎 敦子² 藤井 丈士³ 岸 一馬^{1*}

【背景】IgG4 関連硬化性疾患は高IgG4血症と諸臓器へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とし、呼吸器領域でも多彩な病変をきたすと報告されているが、その詳細な臨床病理像は明らかではない。【目的】IgG4 関連肺疾患の臨床病理学的特徴を明らかにする。【対象と方法】IgG4 関連硬化性疾患と診断された症例のうち呼吸器病変を認めた41例を対象に臨床像、胸部CT所見、病理所見を検討した。【結果】性別は男性27例、女性14例、年齢中央値は72歳(39-84歳)で、21例(51%)がアレルギー疾患を合併した。IgG4 関連疾患と診断された最初の臓器は、膵臓が19例、肺が18例であった。主な症状・兆候は、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、喀痰、胸背部痛、発熱であったが、20例(49%)は無症状で、検診や肺外のIgG4 関連硬化性疾患の全身検索中に発見された。2例を除く全症例で血清IgG4が高値を示した(中央値 406mg/dl；範囲124－1,900)。胸部CTではリンパ節腫大をはじめとして多彩な画像所見を呈した。肺の組織が得られた7例の病理所見は、炎症性偽腫瘍3例、非特異的間質性肺炎3例、器質化肺炎1例であった。治療として、ステロイドが19例に投与され、胸腔鏡下肺手術が1例に行われたが、21例は無治療で経過観察された。ステロイド治療は89%に有効であったが、3例で再燃が認められた。【結論】IgG4 関連肺疾患は、慢性の全身性炎症に関連した多彩な臨床症状、画像所見、病理所見を呈する疾患群であり、ステロイド治療への反応は良好であるが、再燃に注意が必要である。

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

¹ 呼吸器センター内科

² 放射線診断科

³ 病理部

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

A. 研究目的

Yoshida ら¹⁾が1995年に自己免疫性膵炎の概念を提唱して以来、免疫グロブリンG4 (IgG4) に関連した多くの症例が集積されてきた。2001年Hamanoら²⁾により自己免疫性膵炎 (Autoimmune pancreatitis; AIP) におけるIgG4の関与が示されたが、その後、血清IgG4高値と病理学的にリンパ球とIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とした病態は、胆管、肝臓、涙腺、唾液腺、後腹膜、腎臓、リンパ節、肺などの全身の諸臓器で報告されている^{3)~6)}。IgG4関連肺疾患に関しては、多彩な臨床症状や画像所見を呈し、病理学的に炎症性偽腫瘍や間質性肺炎が報告されている⁷⁾⁸⁾。また、肺実質のみならず、気管支、胸膜、縦隔などにもIgG4関連の病態が生じる^{5)8)~18)}が、臨床経過やその病態についての詳細は明らかになっていない。

B. 研究方法

2006年1月～2010年12月に当院で診療したIgG4関連疾患(「IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群：IgG4⁺MOLPS」あるいは「自己免疫性膵炎」)と診

断された症例のうち呼吸器病変を認めた41例について、臨床病理学的検討を行った。

IgG4⁺MOLPSの診断は、(1)血清学的に高IgG4血症(135mg/dl以上)を認める、(2)組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4/IgGが40%以上)を認める、の2項目を満たすもので、1項目を満たすものは疑い症例とした(厚生労働省難治性疾患「新規疾患、IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4⁺MOLPS)の確立のための研究」班)⁹⁾。自己免疫性膵炎の診断は「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)に基づいた。

IgG4関連肺疾患の診断は、胸部CT所見に基づいて行い、Castleman病、アレルギー性気管支肺真菌症、ウェグナー肉芽腫症、サルコイドーシス、悪性リンパ腫、肺癌、転移性肺腫瘍や全身性エリテマトーデス、ANCA関連血管炎、シェーグレン症候群などの膠原病類縁疾患は除外した。

C. 研究結果

41例の臨床所見の概要をTable 1に示す。男性27例、女性14例で年齢の中央値は72歳(範囲39-84歳)

Table 1. Clinical characteristics of patients with IgG4-related pulmonary disease

		n=41
Age (year) : median (range)		72 (39-84)
Sex	Male / Female , n	27 / 14
Smoking	Never smoked / smokers , n	14 / 27
Complications		
Allergic predispositions , n (%)		21 (51)
Bronchial asthma , n (%)		14 (34)
Allergic rhinitis , n (%)		4 (10)
Atopic dermatitis , n (%)		3 (7)
Diabetes Mellitus , n (%)		13 (32)
The organs firstly diagnosed with IgG4-related sclerosing disease		
Autoimmune pancreatitis , n (%)		19 (44)
Pulmonary involvement , n (%)		18 (42)
Mikulicz disease , n (%)		9 (21)
Tubulointerstitial nephritis , n (%)		3 (7)
Retroperitoneal fibrosis , n (%)		2 (5)
Sclerosing cholangitis , n (%)		2 (5)
Prostatitis , n (%)		1 (2)
Initial symptoms and signs		
Asymptomatic , n (%)		20 (49)
Dyspnea , n (%)		11 (27)
Cough , n (%)		9 (22)
Wheezing , n (%)		5 (12)
Sputum , n (%)		4 (10)
Chest / back pain , n (%)		2 (5)
Fever , n (%)		1 (2)

であった。21例(51%)がアレルギー性疾患(気管支喘息14例, アレルギー性鼻炎4例, アトピー性皮膚炎3例)を合併していた。IgG4関連疾患と診断された最初の臓器は, 膵臓が19例(44%)で最も多く, 次いで肺が18例(42%), 唾液腺が9例であった。症状・兆候は, 呼吸困難, 咳嗽, 喘鳴, 痰, 胸背部痛, 発熱などであったが, 20例(49%)は無症状で, 検診や肺外のIgG4関連疾患の全身検索中に発見された。

血清IgGとIgG4は41例中39例で測定され, 37例でIgGの上昇(中央値2,039mg/dl, 範囲623-6,230)を,

38例でIgG4の上昇(中央値406mg/dl, 範囲124-1,900)を認めた(Table 2)。肺機能検査では, 概ね呼吸機能が保たれていたが, 気管支喘息を合併した14例のうち9例では閉塞性障害を認め, 間質性肺炎を合併した19例のうち3例で拘束性障害と拡散能低下を認めた。

主な胸部CT所見は, リンパ節腫大(95%), すりガラス影(76%), 結節・腫瘤(71%), 網状影(55%)などであった(Table 3)(Figure 1A)。

41例中19例でステロイド治療が行われた。初期

Table 2. Laboratory data and pulmonary function test of the patients

	n	median	range
Laboratory data			
IgG (mg/dl)	39	2,039	(623-6,230)
IgG4 (mg/dl)	39	406	(124-1,900)
IgE (IU/ml)	20	417.5	(89-2,440)
IL-6 (pg/ml)	6	9.3	(3.2-18.3)
KL-6 (U/ml)	17	835	(195-1,810)
SP-A (ng/ml)	16	163	(17.2-524)
SP-D (ng/ml)	17	40.7	(21.5-167)
Pulmonary function tests			
VC (L)	26	3.1	(1.2-4.7)
%VC (%)	26	98.5	(54-120)
FEV ₁ /FVC (%)	26	73.2	(62-90.8)
%DLco (%)	11	72	(34-138)

VC ; vital capacity, FEV₁ ; forced expiratory volume in one second,
DLco ; diffusing capacity for carbon monoxide

Table 3. Chest CT findings

	n=41
Hilar and / or mediastinal Lymph node enlargement	39 (95%)
Ground glass opacities	31 (76%)
Nodule(s) or mass(es)	29 (71%)
Reticular opacities	23 (56%)
Interlobular septal thickening	21 (51%)
Traction bronchiectasis	19 (46%)
Consolidation	18 (44%)
Cyst	16 (39%)
Thickening of bronchovascular bundle	15 (37%)
Pleural thickening / pleural effusion	14 (34%)

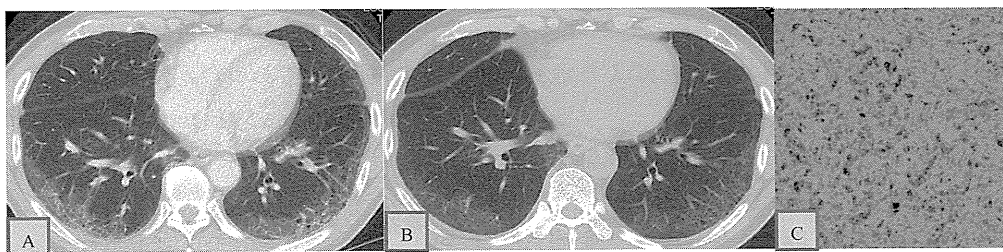


Figure 1. Chest CT scan showed ground-glass opacity and reticulation in the bilateral lower lung fields predominantly (A). After three months of prednisolone therapy, marked improvement of ground-glass opacity and reticulation were obtained (B). Immunohistological analysis revealed the number of IgG4-positive plasma cells consisted of more than 50% of IgG-positive plasma cells (C).

Table 4. Treatment and prognosis

		n=41
Treatment		
Prednisolone, n (%)		19 (46)
Initial dose (mg/day) :median (range)		30 (10–50)
Duration of therapy (months):median(range)		26 (1–128)
Video-assisted thoracoscopic surgery, n (%)		1
Untreated, n (%)		21 (51)
Response to prednisolone therapy, n (%)		17/19 (89)
Prognosis		
Improved, n (%)		30 (73)
Stable or unchanged, n (%)		7 (17)
Deterioration, n (%)		3 (7)
Death, n (%)		1 (2)

Table 5. Clinicopathological characteristics of 7 patients obtained lung tissue

Case	Age/ Sex	Compli- cations	Symptoms	Serum IgG4/IgG	Chest CT findings	Diagnostic methods	Pathological findings	Tissue IgG4 /IgG	Therapy	Prognosis
1	68M	—	Cough, Sputum	678/2214	GGO, Nodules	VATS	NSIP	>50%	PSL 20mg	Improved
2	53M	—	Cough	1500/6292	Mass	CTNB	OP	<10%	—	Spontaneous remission
3	76M	MD	Back pain	—/2419	Multiple masses	VATS	IPT	<10%	PSL 30mg	Relapse
4	76F	BA	Cough, Sputum	150/623	Nodules	VATS	IPT	10%	Surgical resection	Improved
5	71M	BA, AR	Fever	1580/2645	GGO, nodules, Pleural thickening	VATS	IPT	>50%	PSL 30mg	Improved
6	75M	COPD	Dyspnea	1300/6230	Thickening of BVB	VATS	NSIP	—	PSL 30mg	Improved
7	41F	—	Dyspnea	779/4767	GGO, nodules, Thickening of BVB	VATS	NSIP	>50%	PSL 30mg	Stable

MD: Mikulicz's disease, BA: Bronchial asthma, AR: Allergic rhinitis, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, GGO: Ground glass opacities, BVB: bronchovascular bundle, VATS: video-assisted thoracoscopic surgery, CTNB: CT guided needle biopsy, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, OP: organizing pneumonia, IPT: inflammatory pseudotumor, PSL: prednisolone

投与量は中央値30mg/日(範囲10–50)で89%の症例で有効性を認めた(Figure 1B)。1例は胸腔鏡下肺切除術により治療された。残り21例(51%)は症状がないか軽微であったため、無治療で経過観察された。41例中30例(70%)は治療もしくは無治療により改善したが、3例で再燃を認めた(Table 4)。

肺の組織が得られた7例の臨床病理学的所見をTable 5に示す。血清IgGは1例を除く全例で高値を示し(中央値3,599mg/dl, 範囲623–6292), 血清IgG4は測定された全例で上昇していた(中央値998mg/dl, 範囲150–1,580)。7例中6例は胸腔鏡下肺切除術, 1例はCTガイド下肺生検による検体で

診断された。病理所見は、炎症性偽腫瘍が3例、非特異的間質性肺炎が3例、器質化肺炎が1例で、いずれの症例でも著明なリンパ球、形質細胞浸潤と線維化を認めた。免疫染色により3例ではIgG4/IgGの比が40%以上であったが、その他の3例では10%以下であった(Table 5)(Figure 1C)。

D. 考察

対象症例41例において、IgG4関連疾患と診断された最初の臓器は、膵臓をはじめ肺や唾液腺など全身の諸臓器に及んだ。2001年にHamanoら²⁾による

AIPと高IgG4血症の報告以来、AIPに類似した病態が膵臓以外でも確認されており、現在では、IgG4関連硬化性疾患は全身性疾患と考えられている。

今回の検討では、51%の症例で呼吸困難、咳嗽、喘鳴、痰、胸背部痛、発熱などの症状を認めたが、その他の49%は無症状であった。これまでの報告でも、呼吸困難、咳嗽、胸痛などが約半数で認められている¹⁰⁾¹²⁾。

本研究では、51%の症例で気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎を合併した。IgG4関連硬化性疾患におけるリスク因子については現時点では明らかでないが、以前よりアレルギー疾患を高頻度に合併することが報告されている⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。この原因は、現在のところ不明であるが、IgG4関連疾患ではTh2と制御性の免疫応答が病変局所で亢進しており、制御性サイトカインであるIL-10やTGF- β の発現も亢進していることが報告されている。これらは、アレルギー性疾患の病因として重要な役割を有しているだけでなく、IgG4陽性形質細胞浸潤や線維芽細胞の活性化がみられる局所でも重要な役割を担っていることが想定されている^{18)~20)}。

画像所見の検討では、胸部CT上リンパ節腫大が最も頻度の高い所見であった。その他、すりガラス影、結節・腫瘤影、網状影など多彩な病変を認めた。IgG4関連肺疾患のHRCTの所見についてはさまざまな報告があるが^{5)7)8)10)~16)}、最近Inoueら¹²⁾は、solid nodular type, round-shaped ground-glass opacity type, alveolar interstitial type, bronchovascular typeの4つのタイプを提唱している。

一方、Ryuら²¹⁾は、胸腔内のIgG4関連硬化性疾患の病態を肺実質病変、気道病変、胸膜病変、縦隔病変の4つに分類し、画像所見と呼吸機能検査の異常について検討している。これによると、肺実質病変を有する症例では、胸部CT上、GGO、網状影、牽引性気管支拡張、小葉間隔壁の肥厚といったIP患者に類似した所見を呈し、呼吸機能検査では拘束性障害や拡散能低下を認めた。また、気道病変を有する症例では、胸部CT上、気管支血管束の肥厚や中樞側の気管支拡張などを認め、呼吸機能検査では、閉塞性障害を示すことがあった。本研究では、IP類似の画像を呈した症例や喘息を合併した症例では、呼吸機能検査上、それぞれ拘束性障害や閉塞性障害を認めたものも存在したが、同一症例で肺実質病変

と気道病変を有する症例が多く、画像や呼吸機能の観点から明らかな傾向は認めなかった。

本研究で肺組織が得られた7例のうち6例は胸腔鏡下生検によるものであった。IgG4関連肺疾患の病理学的特徴は、リンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化である⁶⁾¹²⁾¹⁶⁾²³⁾²⁴⁾が、これらの所見は、外科的肺生検の方が経気管支肺生検(TBLB)や針生検よりも得られやすい¹¹⁾²³⁾。われわれの7例は病理学的に炎症性偽腫瘍3例、非特異的間質性肺炎3例、器質性肺炎1例と診断された。AIPと関連した肺病変については2004年にTaniguchiら⁷⁾により間質性肺炎の合併が報告されて以降、炎症性偽腫瘍、器質性肺炎、非特異的間質性肺炎に類似の所見が報告されている⁸⁾¹⁴⁾²³⁾²⁵⁾。本研究の3例では免疫染色により著明なIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めたが、他の3例ではその割合が10%以下と低かった。Matsuiら²⁶⁾はミクリッツ病に合併した肺病変のうち29%は著しいIgG4陽性形質細胞浸潤を認めなかったとしている。

本研究で検討した89%の症例ではステロイド治療により改善したが、3例は観察期間中に再燃した。IgG4関連硬化性疾患はステロイド治療に対して良好に反応することが報告されている^{4)7)8)10)12)14)16)23)27)~32)}。ステロイドへの反応性が類似疾患との大きな違いであるが、その投与方法については明確な基準はない。初期投与量としては、プレドニゾロン換算で30mg/日、または、1mg/kg/日が多い²¹⁾³³⁾。ステロイドへの反応が良好な場合でも、一部の症例ではステロイドの減量や中止により病状の再燃が報告されており³⁴⁾、注意が必要である。

E. 結論

IgG4関連肺疾患は、慢性の全身性炎症に関連した多彩な臨床症状、画像所見、病理所見を呈する疾患群である。ステロイド治療へ良好に反応するが、一部の症例では再燃する場合があります。慎重に経過を観察する必要があります。

引用文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by

- an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Digest Dis Sci* 1995; 40 : 1561 – 1568.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344 : 732 – 738.
 - 3) Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3948-3955
 - 4) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197 – 1205
 - 5) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Euro J Radiol* 2010; 76 : 228-238
 - 6) Zen Y, Nakamura Y. IgG4-related disease : A cross-sectional of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-1819
 - 7) Taniguchi T, Ko M, Seko S, Nishida O, Inoue F, Kobayashi H, Saiga T, Okamoto M, Fukuse T. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 770-771
 - 8) Duvic C, Desrame J, Lévêque C, Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19: 2397-2399.
 - 9) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
 - 10) Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, Gabata T, Matsui O, Nakamura Y. IgG4-related lung and pleural disease : a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J SurgPathol* 2009; 33 : 1886 – 1893
 - 11) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, Koizumi T, Kawa S, Hamano H, Honda T, Uehara T, Kawakami S, Kubo K. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 714-722
 - 12) Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, Yoshikawa J, Miyayama S, Yasui M, Nakamura Y, Matsui O. Immunoglobulin G4-related lung disease : CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-270
 - 13) Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takeda H, Hayashi K, Kitajima Y, Nakao H, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232-237
 - 14) Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, Matsubara S, Togawa O, Arizumi T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J* 2006; 36: 58-61
 - 15) Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, Motoyoshi K, Aida S. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thor Imag* 2007; 22:360-362
 - 16) Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Manabe T. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis : report of 3 cases and review of the literature. *Am J SurgPathol* 2008; 32: 1620-1626
 - 17) Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310-1315
 - 18) Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakamura Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538-1546
 - 19) Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylora FR. What

- is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 119-124
- 20) Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 114-118
- 21) Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of IgG4-related sclerosing disease. *Eur Respir J*. 2011 Jun 30. [Epub ahead of print]
- 22) Inoue M, Nose N, Nishikawa H, Takahashi M, Zen Y, Kawaguchi M. Successful treatment of sclerosing mediastinitis with high serum IgG4 level. *Gen Thorac Cardiovas Surg* 2007; 55: 431-433
- 23) Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, Graziano P, Aubry M-C, Smyrk TC, Feldman AL, Cornell LD, Ryu JH, Chari ST, Dueck AC, Yi ES. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis : report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1450-1462
- 24) Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 74-79
- 25) Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, Fujimura M, Nakao S, Zen Y, Minato H. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008; 47: 291-294
- 26) Matsui S, Taki H, Shinoda K, Suzuki K, Hayashi R, Tobe K, Tokimitsu Y, Ishida M, Fushiki H, Seto H, Fukuoka J, Ishizawa S. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz' s disease. *Mod Rheumatol*. 2011 Aug 3. [Epub ahead of print]
- 27) Cheuk W, Yuen HKL, Chu SYY, Chiu EKW, Lam LK, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-681
- 28) Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. A case of suspected lymphocytic hypophysitis and organizing pneumonia during maintenance therapy for autoimmune pancreatitis associated with autoimmune thrombocytopenia. *Endocr J* 2006; 53: 563-566
- 29) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kuruyama H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Fujimura M, Nakamura Y. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Human Pathol* 2005; 36: 710-717
- 30) Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, Tsushima K, Tanabe T, Yokoyama T, Hamano H, Kawa S, Uehara T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 2009; 33: 680-683
- 31) Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *Euro J Nucl Med Mollmag* 2007; 34: 2088-2095
- 32) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki S, Kawa S, Hamano H, Yamamoto H. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12: 455-457
- 33) Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23: 67-71
- 34) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-1507

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

学会発表

S.Hanada et al. IgG4-related pulmonary disease: Clinicopathological features of 41 patients *Am. J. Respir. Crit.Care Med.*2011; 183 : A2775

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- いずれも該当せず

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis 症例の検討

千田 金吾* 中村祐太郎 草ヶ谷英樹 河野 雅人
榎本 紀之 藤澤 朋幸 乾 直輝 須田 隆文

[目的と方法] 上肺野優位型間質性肺炎の精査目的に胸腔鏡下肺生検を行い、希な間質性肺炎とされる Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis と診断しえた5例につき臨床的検討を行った。[結果] 年齢は67歳～74歳で4例が男性、1例が女性であった。また体型は4例がやせ型であった。家族歴で1例で叔父が原因不詳の肺疾患で死亡していた。肺機能では拘束性換気障害を呈し、3例でPaCO₂の上昇がみられた。画像所見では全例で病状の進行と共に上肺野の縮小と胸膜の肥厚が悪化し、1例では下肺野に陰影の進展がみられたが、明らかな蜂巢肺はみられなかった。病理組織所見では、胸膜直下に限局した厚い帯状の線維化病変が認められ、正常部位との境界は急峻に移行していた。エラスティカワンギゾン染色では弾性線維の増殖と断裂が顕著にみられた。治療では2例にPirfenidoneを導入した。[結論] Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis の疾患概念、疾患の独立性や診断基準などについては未だ確立されておらず、網谷病との鑑別、特に下葉にまで病変が進展した症例については更なる検討を要する。

はじめに

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis(IPPFE)は、Franckelら¹により提唱された疾患概念であり、希な間質性肺炎として本年改訂予定のATS/ERSのIIPの分類²に追加予定であるが、未だ報告は極めて少ない^{1,3,4}。今回我々は外科的肺生検を施行し同疾患概念の特徴を満たした症例を検討し、更に本邦における特発性上葉限局型肺線維症(網谷病)⁵との異同について考察したので報告する。

対象と方法

対象は2009年より2011年に当院および関連病院にて外科的肺生検にてIPPFEと診断した5症例。これらの症例の臨床的背景および血ガス、呼吸機能、BAL、血液検査所見、胸部レントゲン所見、胸部CT所見、治療、予後につき検討した。

研究結果

IPPFEの特徴を満たした5症例は全例60～70歳台で、男性4例、女性1例であった。一例を除き非喫煙者で、症例4は職業歴で電池製造業に就いた歴があるが詳細は不明であった。その他の症例では明かな粉塵吸入歴は認めなかった。家族歴は症例3で叔父がやせ型で肺疾患で死亡したとの歴があったが、詳細は不明であった。体型は肥満学会で定義されているBMI 18.5以下をやせ型と定義すると5例中4例がやせ型であった。また4例で軽度の労作時呼吸困難を認めた(表1)。呼吸機能検査では5例中3例で拘束性換気障害を認めたが、1秒率は全例正常であった。血液ガス所見ではPaO₂は正常範囲であったが、PaCO₂の上昇が認められた。気管支肺胞洗浄液(BAL)所見では1例でややリンパ球上昇がみられたが特徴的所見は認めず、血清中のKL-6、SP-Dは上昇例および正常例が混在していた。自己抗体は、リウマチ因子(RF)が1例で若干上昇していたがその他の症例では明かな上昇は認めず、抗核抗体も全例で有意な上昇を認めなかった(表2)。画像所見では、いずれの症例においても病状の進行とともに上肺野の縮小と胸膜の肥厚が顕著に悪化していた(図1)。症例1の胸部レントゲンの経過を示す(図2)。2003

表1 臨床的特徴

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢／性別	70歳, 男性	74歳, 女性	67歳, 男性	67歳, 男性	72歳, 男性
喫煙歴	Ex-Smoker	Never-smoker	Never-smoker	Never-smoker	Never-smoker
粉塵暴露歴	なし	なし	なし	電池製造業	なし
家族歴	なし	なし	叔父がやせ型肺疾患で死亡	なし	なし
体型	やせ型	やせ型	やせ型	標準	やせ型
主要症状	呼吸困難	呼吸困難	呼吸困難	呼吸困難	胸部異常陰影

表2 検査所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
FVC (%)	74.1	65.0	94.6	63.7	64
FEV1.0/FVC (%)	95.3	87.5	92.1	96.3	120
DLco (%)	87.0	76.8	105.8	96.1	-
PaO ₂ (Torr)	82	94.4	83.2	83.0	82
PaCO ₂ (Torr)	38	45.1	42.7	50.9	41
BAL lym (%)	8.6	0	16	1	ND
BAL Neu (%)	0.6	0	1.0	8	ND
BAL Eo (%)	0	1	0	3	ND
KL-6 (U/ml)	410	604	437	1000	469
SP-D (ng/ml)	204	131	129	437	133
RF (U/ml)	54	-	4	1	16
ANA	-	X 40	x40	-	-

年時のレントゲンでは明らかな異常陰影は指摘できないが、2006年には上葉の縮小と上肺野外側の胸膜肥厚がみられ、2010年の外科的生検前にはさらに進行していた。また症例5では病状の進行に伴い下葉にも陰影が出現していた。

症例1の病理組織所見を示す(図3, 4)。右上葉S3のVATS検体では、病変は斑状で、胸膜直下に限局した帯状の線維化病変を認めた。典型的なUIPパターンと異なり、帯状の線維化の層が非常に厚く、また正常部位との境界が急峻であった(図3a)。強拡大にすると強い線維化に加えてある程度のリンパ球浸潤を伴っていた。一部にはFibroblastic foci様の幼弱な線維芽細胞の集合体も認められた(図3b)。同じ検体のエラスティカ・ワンギーソン染色で弱拡大像では弾性線維の増殖を認めたが(図4a)、全体には肺胞構造が保たれており、時間的にも均一であった。強拡大像では扁平な弾性線維が確認される場所も認められた(図4b)。症例2～5においても同様な変化が認められた。症例5では画像上下葉にも陰影が認められたが、下葉の検体でも、胸膜下のElastosisの所見は同様であった。また下葉の一部に画像上囊胞

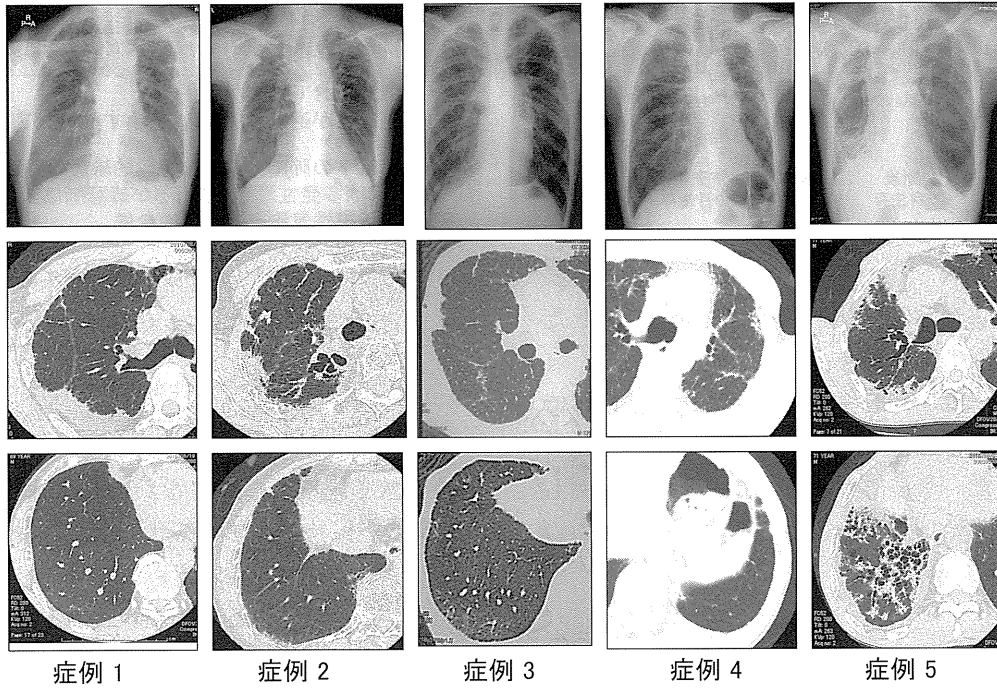


図1 画像所見

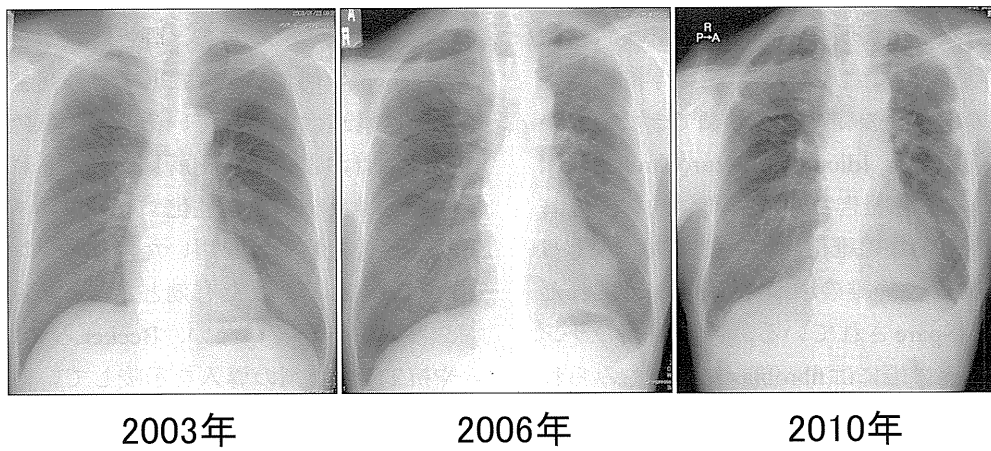


図2 症例1の胸部X線経過

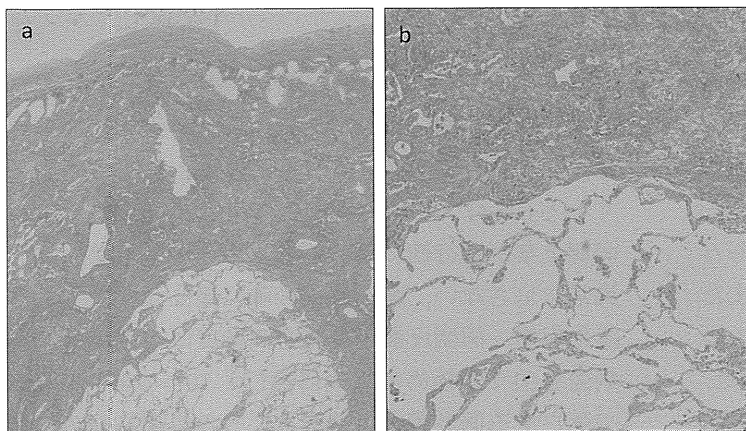


図3 病理組織所見(1)

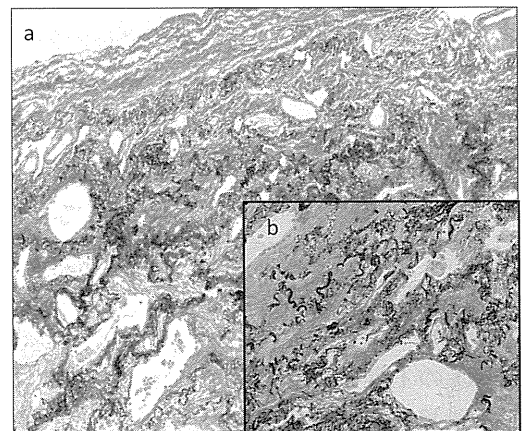


図4 病理組織所見(2)

表3 治療

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
治療	なし	なし	なし	Pirfenidone	Pirfenidone
治療期間	-	-	-	6ヶ月	2ヶ月
予後	診断後 1年生存	診断後 4ヶ月生存	診断後1年 5ヶ月生存	診断後 7ヵ月生存	診断後 1年3ヵ月 生存

様陰影が認められたが、肺の内層に位置していたため生検では採取は困難であった。

治療については症例1～3は無治療、症例4、5では、患者が治療を強く希望されたためPirfenidoneの投与を開始した。予後については、いずれの症例も生検時を観察開始日とすると観察期間が短いものの生存している(表3)。

考 察

2004年Frankelら¹は、原因不明の胸膜肺実質の肺疾患で 1)臨床的に慢性の原因不明の間質性肺炎様の像を呈し、2)画像上著明な胸膜および肺実質主体で上葉優位の陰影をきたし、3)病理組織学的に既存の間質性肺炎のいずれの範疇にも分類できないという特徴をもつ疾患群を Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis と名付け報告した。病理学的特徴として、胸膜直下の著明な線維化、均一で胸膜側にそった Fibroelastosis(弾性線維の増殖)、胸膜から離れた場所は肺実質が Spare されている、ある程度のリンパ球浸潤、fibrosisの端には fibroblastic foci もみられるとされている。これまで pleuroparenchymal fibroelastosis の報告は、わずか4報^{1,3,4,6}であり、うち2報は昨年(2011年)の報告である。また von der thusenら⁶の症例は、骨髄移植後症例をまとめた報告であり、報告症例数は Idiopathic の9例、骨髄移植後の症例が4例でいまだ全13例であり、現在のところ文献的には極めて希である。今回我々が経験した症例群も上記の所見を満たし、本疾患に矛盾しない症例群と考えられた。

今回5症例の検討では5例中4例がやせ型であったこと、3例で拘束性換気障害を認めたこと、また安静時血液ガス所見において、著明ではないものの PaCO₂の上昇が認められたことが特徴的であった。拘束性換気障害については、画像上肺の縮小が著明であることから容量の減少をきたしうることは十分

表4 特発性上葉限局型肺線維症 (idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis: IPUF)

- 体型が細身で胸郭が扁平
- 両側上葉が進行性に著しく縮小するが中下葉は殆ど異常を呈さない
- 胸膜直下の肺に優位な非特異的線維化病変
- しばしば多発性嚢胞を生じるが蜂窩肺は呈さない
- 両側反復性気胸を高頻度に合併
- 胸郭外病変を欠く
- 抗酸菌はいかなる検体からも検出されず抗結核化学療法も無効
- 進行例で時にアスペルギルス感染を併発
- 極めて緩徐に進行し10～20年の経過で死亡する例が多い

網谷ら 呼吸 1992

に予想できる。しかしながら PaO₂値からは十分な換気能が保持されている状態と予想されるにもかかわらず PaCO₂の上昇が認められたことは、興味深い。やせ型の体型による呼吸筋の疲弊との関連も考慮される。職業歴、家族歴などとの関連ははっきりしない症例が多く、また膠原病との関連も現在のところ明かではなかった。

本症の基礎的病態については、明らかな Elastosis が認められることから、弾性線維が過剰産生或いは分解障害の何れかをきたしている可能性もある。また肺胞構造は保たれているものの気腔内には膠原線維の沈着および器質化所見が認められ、やはり何らかの線維芽細胞を活性化するメカニズムが考慮される。今後生検肺等を用いたエラスチン産生能等の検討が望まれる。また有効とされる治療法も現在のところ報告されていない。Beckerら³は肺移植の適応や抗TNFα製剤の導入を示唆している。我々は患者と相談し、前述の線維芽細胞抑制等による抗線維化、抗エラスチン産生抑制作用^{7,8}を期待して2症例に Pirfenidone を導入した。導入後観察期間が極めて短いためその効果については今後評価していく予定である。

一方本邦においては、網谷らが約20年前に既に上葉優位の肺線維症で類似の病態を呈する症例群を、上葉限局型肺線維症(網谷病)と名付け報告している(表4)。IPPFE症例で網谷病と共通する点は両側上葉が進行性に著しく縮小するが中下葉は殆ど異常を呈さない、胸膜直下の肺に優位な非特異的線維化病変、両側反復性気胸を高頻度に合併、胸郭外病変を欠く、極めて緩徐に進行し10～20年の経過で死亡する例が多い点である。その他網谷病の特徴とされる細身は、IPPFEのこれまでの報告では言及

されていないものの我々の症例では、高率に認めている。また多発性嚢胞についても既報のCT写真上認められ、本疾患には特徴的な所見であることが示唆される。しかし上葉優位という点については共通するものの、中下葉にどの程度病変が及んでいるかについては、双方とも未だ明確な定義は存在しない。網谷らは下葉に明かな陰影を呈する症例は除外しているとされているが、PPFEの既報においてはどの程度まで上葉以外に病変があってもよいかなどは言及されていない。中下葉の病変の存在が病態に与える影響も不明であるが、本観点からは我々の症例5は網谷病からは除外すべきと思われる。しかしながら本点以外の特徴はほぼ合致していることから、基本的には同様な病態をみている可能性も高い。今後この点における多数例での検討が待たれる。

以上、自験5例のIPPFE症例を検討し網谷病との異同も考察した。本邦においては、上肺優位の間質性肺炎の研究歴は古く、症例の蓄積もなされている点から、今後も情報発信できる可能性が十分にあると思われる。

文 献

- 1) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126:2007-2013
- 2) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304
- 3) Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008; 21:784-787
- 4) Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011; 12:111
- 5) 網谷良一. 特発性上葉限局型肺線維症. *呼吸* 1992; 11:693-699
- 6) von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011; 24:1633-1639
- 7) Dosanjh A, Ikonen T, Wan B, et al. Pirfenidone: A novel anti-fibrotic agent and progressive chronic allograft rejection. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:433-437
- 8) Dosanjh A. Pirfenidone: anti-fibrotic agent with a potential therapeutic role in the management of transplantation patients. *Eur J Pharmacol* 2006; 536:219-222

上葉優位型肺線維症

渡辺憲太郎^{1*} 永田 忍彦² 北里 裕彦³ 若松謙太郎⁴ 鍋島 一樹⁵

背景：特発性上葉優位型肺線維症 (idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis, IPUF) は原因不明の肺線維症の中でも特異な位置を占めている。国際的にはまれな間質性肺炎の一員として idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, IPPFE の中に組み込まれる運命にあるが、未だその概念は必ずしも明確になったとはいえない。

目的：IPUFの臨床的、機能的、病理学的特徴を明らかにすること。

方法：各施設の外科的肺生検ならびに剖検症例のファイルから病理組織学的に IPUF に一致する症例を9例ピックアップした。症例の臨床データを診療録より得、フォローアップ期間の胸部X線・CT画像は可能な限り収集した。呼吸機能はスパイロメトリー、肺気量分画、DLcoについてフォローアップ期間の全てのデータを解析し、初期値とそれぞれのパラメーターの年間変動を一次回帰式より求めた。

結果：全患者がやせ型 (肥満指数 $17.0 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$) で、7例に気胸の既往があった。胸部異常陰影が発見された後のフォローアップ期間は 5.4 ± 1.0 年であり、9例中6例が死亡している。基本的な病理組織学的所見は上肺野を中心とする胸膜下肺胞内の膠原線維の沈着 (intra-alveolar fibrosis) である。胸膜直下では膠原線維を容れた肺胞が圧排され、弾性線維が密に集合 (subpleural elastosis) した状態になっていた。これらの病理組織学的所見は IPPFE に一致する所見である。しかし IPPFE で強調されている胸膜の線維性肥厚はあっても著明ではなく、3例ではみられなかった。拘束性換気障害は本疾患の呼吸機能障害の大きな特徴である。FVCを1年以上フォローアップできた7症例のFVCの年間減少率は $-407 \pm 72 \text{ mL}$ ($-18.8 \pm 2.4 \%$) であり、特発性肺線維症と比べても、FVCの低下が急峻であることが推察された。

結論：IPUFは換気機能障害が急速に進行する予後不良の肺線維症である。

¹ 福岡大学医学部呼吸器内科学講座

² 福岡大学筑紫病院呼吸器内科

³ 国立病院機構福岡東医療センター

⁴ 国立病院機構大牟田病院

⁵ 福岡大学医学部病理学講座

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

はじめに

原因不明の間質性肺炎のなかでも、既存の分類に当てはめられない間質性肺炎に遭遇することがある。上葉優位型肺線維症はその中の1つであり、過去幾度となく症例報告がわが国でなされて来た。過去の文献をみると、idiopathic progressive pulmonary fibrosis, pulmonary upper lobe fibrocystic changes, pulmonary apical fibrocystic disease, idiopathic progressive pleuropulmonary fibrosis, 特発性上葉限局型肺線維症 idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF)(1), marked pulmonary fibrosis in the upper lobe, marked pulmonary fibrosis in the upper lung field, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) (2,3), upper lobe-dominant pulmonary fibrosisなどのさまざまな病名を付与され報告されているが、いずれも上肺野を中心とした原因不明の進行性の肺線維症である。気胸を頻回に起こし、るいそうが目立つことも大きな臨床的特徴である。これらの報告にある症例はすべて単一の疾患で括れるとは限らないが、病理学的所見や臨床所見に共通の特徴がある。網谷ら(1)やFrankel(2)らの論文は中でも特に重要な論文である。これら2つの論文に報告された症例の臨床・病理像は類似しているが、異なる点もある。

本報告では、網谷らの提唱した上葉優位肺線維症に矛盾しない9症例を呈示し、その臨床的、病理学的特徴に加えて、呼吸機能の特徴をフォローアップ開始時とその後の呼吸機能の経時的推移に分けて紹介することにする。

材料と方法

患者の選択

福岡大学病院呼吸器内科、福岡大学筑紫病院呼吸器内科、国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科、国立病院機構大牟田病院呼吸器科に入院した患者の外科的肺生検と剖検例の病理組織学的所見をレビューし、臨床情報を参考にして9例の上葉優位肺線維症を同定した。

臨床情報

性、年齢、喫煙歴、気胸の病歴、ステロイド使用歴、肥満指数(Body Mass Index, BMI)、フォローアッ

プ期間などの情報を記録した。

画像所見と病理組織学的所見

全症例の経過中に撮影された胸部X線と胸部CT写真を可能な限り収集した。外科的肺生検(7例)あるいは剖検(2例)により得られた標本はヘマトキシリンエオジン染色、エラスチカワンギーソン(EVG)染色を施し、病理組織学的に検討した。

呼吸機能の測定

全症例の呼吸機能の基礎値(胸部X線あるいはCTにおける異常所見が確認された後に施行された最初の値)を求めた。また呼吸機能を1年以上フォローアップできた症例については、呼吸機能の年間変動を一次回帰式で求めた(4)。

結 果

臨床背景

- 1) 男性4名、女性5名、初診時の年齢は 61.1 ± 4.3 歳であった。
- 2) 非喫煙者が多く(7名)、前喫煙者が2名であった。
- 3) 気胸の既往を有する症例が7例あった。
- 4) 体格は全例やせ型で、肥満指数(BMI)は 17.0 ± 0.4 。
- 5) Cracklesが6例に聴取された。
- 6) 初診時KL-6が500U/mLを超えた症例は5例であった(624 ± 108 U/mL)。経過中に500U/mLを超えた症例が2例あった。
- 7) 胸部異常陰影が発見されてからのフォローアップ期間は 5.4 ± 1.0 年。
- 8) 全症例のフォローアップ期間を通じて9例中、生存3例、死亡6例。

画像所見と病理組織学的所見

症例2(48歳、女性)は右気胸で発見された。胸部X線写真で上中肺野に網状陰影が見られる(図1a)。CTでは局所的な胸膜の肥厚を思わせる陰影がみられる(図1b)。CTで胸膜の肥厚のように見えた部位の外科的肺生検標本を観察すると、EVG染色で赤色に染色される膠原線維が沈着している肺胞が胸膜に沿うように幾層にも見られる。膠原線維を容れた肺胞が圧排され、弾性線維が密に集合している部位

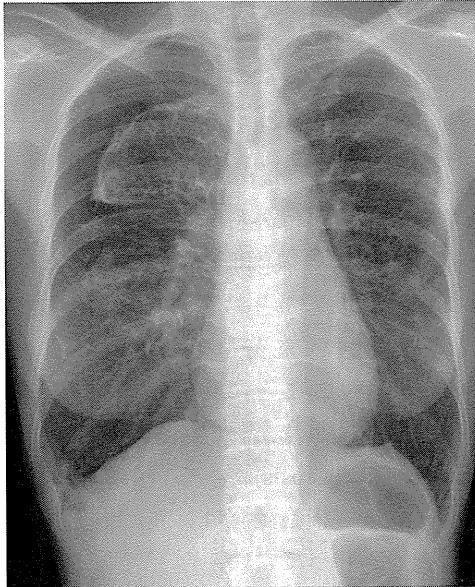


図 1a

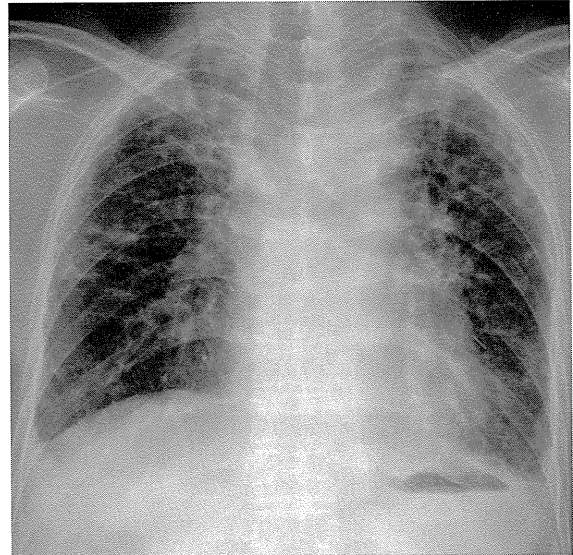


図 2a

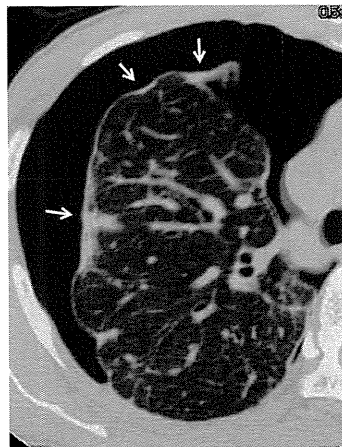


図 1b

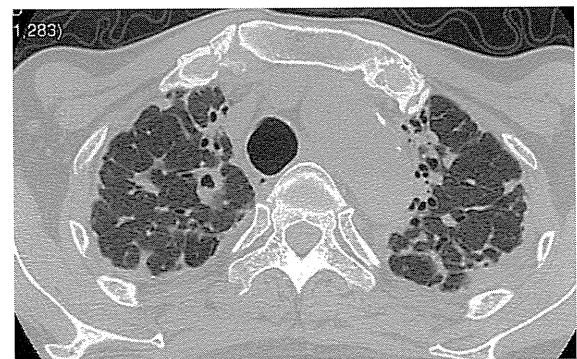


図 2b

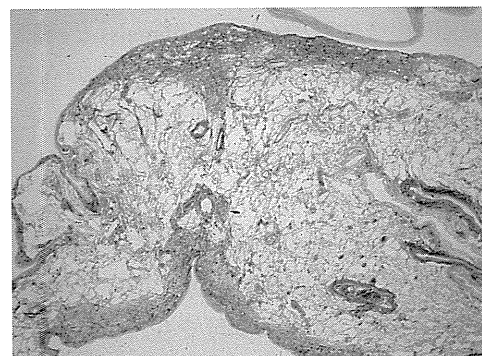


図 1c

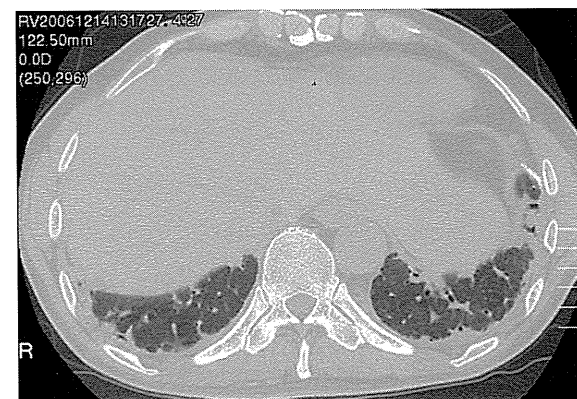


図 2c

もある(図 1c, FVG染色).

病変は必ずしも上葉に限局しているわけではない。上肺野に陰影が優勢な症例がほとんどを占めるが、症例7(59歳, 男性)のように上肺野のみならず下肺野にも同じように粗い網状陰影が見られる例も

あった(図 2a)。CT では両側上肺野に胸膜の肥厚あるいは胸膜下の充実性陰影がほぼ全周性に見られる(図 2b)。一方両側肺底部の胸膜下にも同様の陰影がある(図 2c)。外科的肺生検標本では、胸膜下に弾性線維が密に集簇しているのがわかる(図 2d)。拡大す

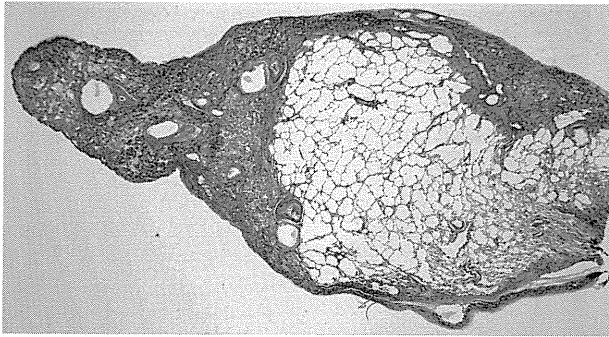


図 2d

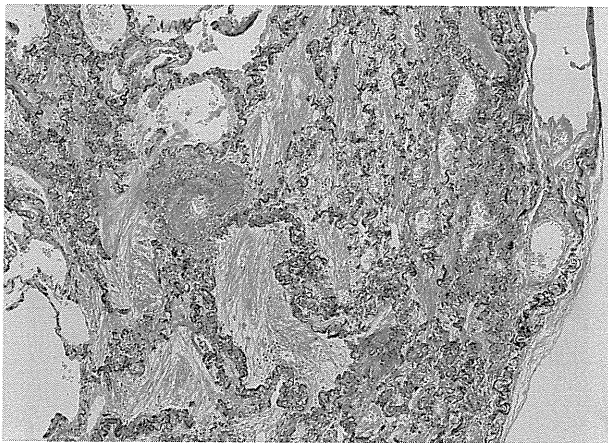


図 2e

ると、密に集簇している弾性線維は肺胞構築そのものであり、肺胞内に膠原線維が充満している。一方胸膜に近づくにつれ、膠原線維を容れた肺胞は圧排され、肺胞構築が確認できず弾性線維の集簇だけのようにみえる。何れの症例においても肺胞構築は保たれており、線維芽細胞巣は確認できなかった(図 2e, FVG 染色)。

呼吸機能

1) 基礎値

- (1) FVC $1960 \pm 212\text{mL}$ ($64.7 \pm 5.6\%$) $n=9$
- (2) TLC $3408 \pm 342\text{mL}$ ($76.8 \pm 9.5\%$) $n=6$
- (3) DLco $13.0 \pm 1.3\text{ mL/min/mmHg}$ ($80.8 \pm 8.0\%$) $n=6$

2) 年間変動

- (1) FVC $-407 \pm 72\text{mL}$ ($-18.8 \pm 2.4\%$) $n=7$
- (2) TLC $-821 \pm 127\text{mL}$ ($-21.4 \pm 3.8\%$) $n=4$
- (3) DLco $-2.6 \pm 0.6\text{ mL/min/mmHg}$ ($-18.8 \pm 4.7\%$) $n=4$

FVCの追跡期間は 3.1 ± 0.4 年であった。呼吸機能をフォローアップしている途中で3例に副腎皮質ステロイドが開始されているが、いずれも開始前の

呼吸機能の年次低下傾向を変えることができなかった。

考 察

今回集積した症例は外科的肺生検や剖検で確定診断した上葉優位型肺線維症の9例である。病理組織学的な共通点は以下のとおりである。1)胸膜下の肺胞内に膠原線維が充満している像がある (intra-alveolar fibrosis), 2)ことに胸膜直下では膠原線維を容れた肺胞が圧排され、弾性線維が密に集合している像(subpleural elastosis)がある, 3)肺胞構築は保たれている, 4)炎症細胞浸潤は目立たず、線維化の年齢はほぼ同様といてよい、などである。

網谷らは1992年邦文で特発性上葉限局型肺線維症を誌上発表した(1)。以来わが国では上葉限局型ないし上葉優位型肺線維症と思われる症例報告が多数ある。一方2004年、Frankelらは網谷らが報告した症例を念頭に置きながら、新たな疾患概念としてのidiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis(IPPFE)をCHEST誌に発表した(2)。掲載されている症例の中には特発性とはいえないような例も含まれているが、網谷らが最初に報告した症例との共通点が多く、同じ範疇の疾患をみている可能性がある。

網谷らは自身が最初に報告した論文の中で病理組織学的特徴を胸膜直下の非特異的線維化病変と表現している。EVG染色を呈示しているものの、それ以上の踏み込んだ記載はない。一方Frankelらは、臓側胸膜の線維性肥厚(pleural fibrosis)と胸膜下の弾性線維の集簇(parenchymal elastosis)という2つの病理組織学的特徴をIPPFEの根幹に据えたことで、上葉優位型肺線維症またはIPPFEを理解する1つの方向性が明確になった。

しかし、網谷の論文にはIPPFEの病理学的特徴の鍵になっている臓側胸膜の肥厚に関する組織学的記載はない。今回の我々の検討でも、得られた生検あるいは剖検標本を観察する限り、胸膜の線維性肥厚は3例で確認できなかった。また肥厚があってもごく限局した肥厚にすぎない症例もあった。CTで胸膜肥厚のように見える部位は胸膜下のparenchymal elastosisであって、pleural fibrosisではないことも確認された。この乖離を理解するためにはIPUF/IPPFEを膠原病や石綿肺など二次的に胸膜肥厚をと

もなう secondary PPFE(5)と分けて整理しなおすことも必要かもしれない。

今回の検討で我々は9例の上葉優位型肺線維症患者の呼吸機能の初期値と7例のFVCの長期的フォローアップ(3.1±0.4年)データを得た。その結果、症例数の少ないという制限があるが、1)呼吸機能障害はガス交換障害よりも拘束性障害が病初期に目立ち、2)FVCの年次減少を症例ごとにプロットすると、FVCはほぼ直線的に減少し、かつ、3)FVCの年間減少率が大きく(-407±72mL, -18.8±2.4%), 4)副腎皮質ステロイドは無効、などが明らかとなった。

特発性上葉優位型肺線維症というわが国発の病名が国際的にIPPFEのなかに埋没しつつある現在、今後の方向性をどのようにすべきであろうか。胸膜病変と肺内病変との関連を明らかにする上でも、上葉優位肺線維症は特発性と二次性に分けて考える必要があるだろう。

肺胞構築を破壊せずに、膠原線維が肺胞内に密に沈着する像はあたかも器質化肺炎が遷延した像を想起させる。IPUF/IPPFEにおけるintra-alveolar fibrosisとsubleural elastosisの関係はIPFにおけるfibroblastic fociとperilobular fibrosisの関係に対比して考えることができないだろうか。

胸膜下の弾性線維集簇はIPUF/IPPFEに特徴的な組織像であるが、IPFにおいても弾性線維の集合はみられる。蜂巢肺の壁には肺胞のたたみ込みによって弾性線維が密に集合(= elastosis)している。IPF/UIPと確定診断されている症例の弾性線維染色標本

を改めて観察すると、subpleural elastosisが案外多いことに気付かされる。とすればIPF/UIPとなにをもって区別するかという本質的な問題に戻ってくる。“上葉優位”という接頭語はやはり必要なのかもしれない。

参考文献

- 1) 網谷良一, 新実彰男, 久世文幸. 特発性上葉限局型肺線維症. 呼吸 1992; 11: 693-699.
- 2) Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: Description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007-2013.
- 3) Becker CD, Gil J and Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008; 21: 784-787.
- 4) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Makoto Tanaka, Takashige Kuraki, Masaki Fujita, Watanabe K. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 1209-1215.
- 5) von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM and Andrew G Nicholson AG. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011;24:1633-1639.

Ⅲ. 臨 床 研 究

北海道における臨床調査個人票に基づく 特発性間質性肺炎の疫学調査(北海道 study)

千葉 弘文 夏井坂元基 白鳥 正典 高橋 弘毅*

【背景】平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。特発性間質性肺炎(IIPs)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断制度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が難しかった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全例からの申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に基づいた厳正な審査を施行している。また、北海道在住者は日本の各地からの移住者またはその子孫が殆どであり、日本人の平均的抽出集団として妥当性が高いと考えられる。【目的】IIPs患者の疫学調査を実施し、その実態を把握する。【方法】2003年から2007年に特定疾患新規受給者として登録された594例の患者データを元に有病率、発生率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後因子、死亡原因について検討した。【結果】有病率は10万人対11.8人であり、同時期の全国調査の約3倍に当たる高い値であった。予後規定因子の検討では、単変量解析で年齢の高い群、ばち状指のある群、重症度の高い群、安静時PaO₂の低い群、%肺活量の低い群、%DLcoの低い群、血清SP-A、SP-DおよびKL-6が高い群、BAL中好中球比の高い群において有意差を認めた。多変量解析では、%肺活量、重症度で有意差を認め、%肺活量が最も強く予後に関与していた。さらに多変量解析の結果、急性増悪死に関与する因子として%VC、抗核抗体で有意差を認めた。

Epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias using clinical personal records in Hokkaido

Hirofumi Chiba, Motoki Natsuizaka, Masanori Shiratori and Hiroki Takahashi

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

【Background】Epidemiological study was conducted by using the clinical survey of individuals on idiopathic interstitial pneumonia newly received in Hokkaido during five years from 2003 to 2007. It was difficult to accurately understand the statistical facts from previous epidemiological studies on idiopathic interstitial pneumonia (IIP) due to insufficient systems for diagnosis of extracted populations as well as to institutional limitations that mild cases were not included in extracted populations. Unlike other prefectures, all applications including mild cases are accepted upon approval of benefits to receive medical care for specified diseases in Hokkaido, and strict judgment is conducted based on the diagnostic criteria stipulated by the Ministry of Health, Labor and Welfare. In addition, most residents in Hokkaido are settlers from various places in Japan and their descendent, which is considered as highly appropriate as the average extracted population of Japanese people. 【Purpose】An epidemiological study on IIP patients was conducted to understand their reality. 【Method】The prevalence rate and cause of death were reviewed based on the data on 594 patients newly registered as beneficiaries of benefits for specified diseases from 2003 to 2007. Furthermore, the survey on prognosis was mailed to each facility applied for the benefits, to review prognostic factors and cause of death. 【Results】The prevalence rate was 11.8 out of 100,000 people, equivalent to approximately three times the national survey for the same period. In the univariate analysis on prognostic factors with the Kaplan Meier method, a significant difference was recognized in age, presence of finger clubbing, severity, %VC, PaO₂ at rest, %DLco SP-D, KL-6 and neutrophils in BAL. A significant difference was also recognized in %VC and severity in the case of multivariate analysis with the Cox hazard model. Furthermore, as a result of multivariate analysis on acute exacerbation, a significant difference was recognized in %VC and Antinuclear antibody.