

特発性非特異性間質性肺炎における 喫煙の予後への影響の検討

北村 英也¹ 松尾 規和¹ 伊藤 博之¹ 馬場 智尚¹ 磯 真一郎²
岩沢 多恵² 奥寺 康司³ 武村 民子⁴ 小倉 高志^{1*}

背景：近年のアメリカ胸部疾患学会検証作業の報告では、特発性非特異性間質性肺炎は、予後良好であり、非喫煙者の中年女性が多い明確な臨床単位であると示されている。一方で近年の報告では、喫煙は非特異性間質性肺炎患者の予後因子であると示唆されているが、喫煙と特発性非特異性間質性肺炎の関係性は、よくわかっていない。喫煙と特発性非特異性間質性肺炎の死亡との関係を明確にするために、私たちは後ろ向きに評価検討を行った。

方法：当センターにて、2000年から2009年の間に外科的肺生検にて組織学的に非特異性間質性肺炎の診断を受けた123症例を選択した。その中で臨床、放射線、病理による総合的な診断のもとに50例がこの研究に組み込まれ、臨床的検討を行った。

結果：当センターにおける特発性非特異性間質性肺炎の5年生存率は90%であった。内訳は、男性26名、女性24名であり、平均年齢は61歳であり、48%が女性であった。その中で、喫煙者と既喫煙者は31名(62%)、非喫煙者は19名(38%)であった。画像解析においても、嚢胞性病変と気腫性変化は、非喫煙群に比較して喫煙群でそれぞれ有意に認められた(45.2% versus 5.2% $p<0.01$, 51.6% versus 0% $p<0.01$)。非喫煙者群は、既喫煙者と喫煙者群より、死亡率が有意に低かった($p<0.05$)。

結論：非喫煙者群は、既喫煙者と喫煙者群より、死亡率が有意に低かった。特発性非特異性間質性肺炎は、大変予後の良い疾患であるが、喫煙は予後に影響を及ぼすことが示唆された。

The prognostic influence of cigarette smoking in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia

H. Kitamura¹, N. Matsuo¹, H. Ito¹, T. Baba¹, T. Ogura¹, S. Iso², T. Iwasawa², K. Okudela³, T. Takemura⁴

¹Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

²Department of Radiology, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

³Yokohama City University Graduate School of Medicine Department of Pathobiology, Japan

⁴Department of Pathology, Japan Red Cross Medical Center, Japan

Rationale: The recent Report of an American Thoracic Society project has suggested that idiopathic NSIP does represent a distinct clinical entity, showing good prognosis and most commonly seen in middle-aged women with no history of smokers. Though a recent report suggested that cigarette smoking is a prognostic factor of patients with NSIP, the correlation between the cigarette smoking status and idiopathic NSIP is not well documented. To clarify the correlation between smoking status and mortality in idiopathic NSIP, we conducted this retrospective analysis.

Methods: A review of the medical records was performed on 123 patients who had received a histological diagnosis of NSIP on the basis of surgical lung biopsy between 2000 and 2009. Seventy-three cases of idiopathic NSIP were excluded because surgical lung biopsy, HRCT examination or clinical records were incomplete. The remaining 50 idiopathic NSIP cases had clinical, radiologic and pathologic consensus acceptable for inclusion in the study. The correlation between cigarette smoking status and mortality was evaluated using the Kaplan -Meier method.

Results: The patients studied consisted of 26 men and 24 women. Mean age was 61 years. The 5-year survival was 90% in idiopathic NSIP. In this study current and former smokers were 31 patients (62%) and never smokers were 19 patients (38%). Emphysema and cystic formation were higher in smokers than in never smokers (45.2% versus 5.2% $p<0.01$, 51.6% versus 0% $p<0.01$). Never smokers had a lower mortality than former and current smokers in idiopathic NSIP ($P<0.05$).

Conclusion: Never smokers had a lower mortality rate than former and current smokers in idiopathic NSIP. Although idiopathic NSIP has very good prognosis, cigarette smoking may have an impact on prognosis.

【背景・目的】

近年のアメリカ胸部疾患学会検証作業の報告では、特発性非特異性間質性肺炎(NSIP)は、予後良好であり、非喫煙者の中年女性が多い明確な臨床単位であると示されている⁽¹⁾。一方で近年の報告では、喫煙はNSIPの予後因子に関係していると示唆されており⁽²⁾、またNSIPと肺気腫との関係性について検討している研究も認めるが⁽³⁾、喫煙と特発性NSIPの関係性は、まだ十分に検討されてはいない。また、特発性肺線維症の予後に対する喫煙の影響はこれまでに数多く報告されているが、相反する結果も出ており⁽⁴⁾⁽⁵⁾、特発性NSIPに対しては、いまだ十分に検討されていない。喫煙と特発性NSIPの予後との関係を明確にするために、私たちは後ろ向きに評価検討を行った。

【方 法】

当センターにて2000年から2009年までの間に外科的肺生検で病理学的にNSIPと診断された症例を後ろ向きに検討した。100例が病理所見でNSIPパターンを呈しており、薬剤性、環境曝露、膠原病などの原因が既知の間質性肺炎を除外した50例を呼吸器専門医、放射線専門医、病理専門医と合議で特発性NSIPと診断した。その50例の特発性NSIPを喫煙群(現喫煙者と既喫煙者)と非喫煙群にわけ、臨床情報を解析した。また2人の画像診断医により全例のHRCTの読影を行い、牽引性気管支拡張、蜂窩肺、気腫、嚢胞の有無の確認を行い、喫煙者と非喫煙者の二群間で画像所見と臨床像を比較検討した。

【結 果】

特発性NSIPの31例の喫煙者中3例が細胞浸潤性NSIP(cellular NSIP)、28例が線維化性NSIP (fibrotic

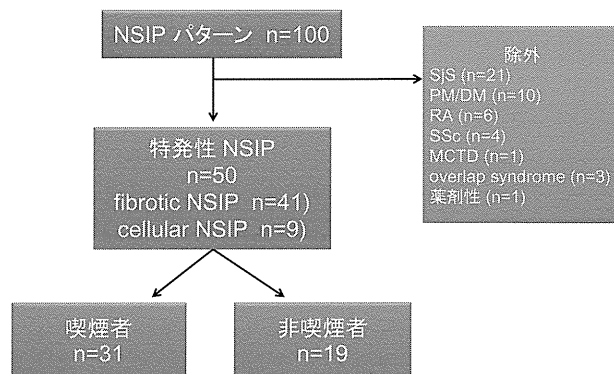


図1) 症例選択

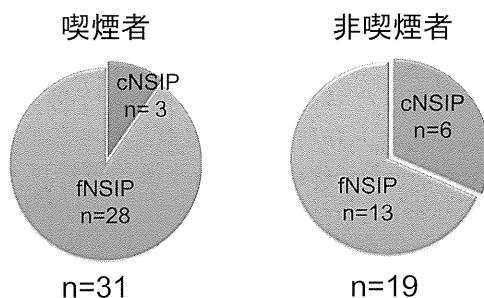


図2) それぞれの病理パターン

NSIP)であった。これに対し、19例の非喫煙例中6例がcellular NSIP、13例がfibrotic NSIPであった(図1、図2)。臨床像について、喫煙群で有意に男性が多く、抗核抗体陽性例が少なかった。画像所見については、喫煙群で有意に嚢胞と気腫を伴う例が多かった。

全特発性NSIP 50例において、有意に喫煙群が予後不良であった(図3)。

fibrotic NSIP 41例についても、有意に喫煙群が予後不良であった(図4)。同様の検討を画像所見で有意差があった気腫の有無で行ったが、特発性NSIP 50例とfibrotic NSIP 41例に関して、双方とも気腫を伴う群の方が有意に予後不良であった(図5,6)。

【考 察】

当センターでの検討では、特発性NSIPの中で喫煙者の生存率が有意に低く、fibrotic NSIP群でも同様に喫煙者の生存率が有意に低かった。

また喫煙に関連した画像所見の気腫の有無で2群間を検討しても、気腫あり群で有意な差が認められ、これらの結果からも特発性NSIPの予後に喫煙の影

¹ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
² 神奈川県立循環器呼吸器病センター放射線科
³ 横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学
⁴ 日本赤十字社医療センター病理
^{*} びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

表1) 患者背景

	喫煙者	非喫煙者	P値
患者数	31	19	
年齢(年)	60.97±9.96	58.75±7.96	0.179
男性	25 (80.6%)	1 (5.3%)	<0.001**
喫煙歴			
喫煙歴なし	0	19	
過去に喫煙歴あり	25	0	
喫煙者	6	0	
初発症状			
呼吸困難	25	14	0.564
咳嗽	16	14	0.122
発熱	1	1	0.721
ばち指	10	3	0.198
自己抗体			
抗核抗体	3	8	0.007**
RF	5	1	0.251
抗Jo-1抗体 (n=35)	1	3	0.112
急性増悪	6	1	0.163
発癌	6	1	0.163

表2) 画像所見

	喫煙者 n = 31	非喫煙者 n = 19	P値
牽引性気管支拡張(有 / 無)	30 / 1	17 / 2	0.549
蜂窩肺(有 / 無)	0 / 31	0 / 19	—
嚢胞(有 / 無)	14 / 17	1 / 18	0.004
気腫(有 / 無)	16 / 15	0 / 19	<0.001

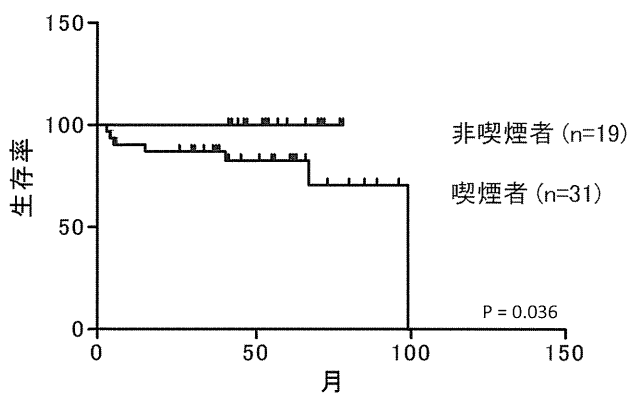


図3) NSIPにおける喫煙者、非喫煙者の生存曲線

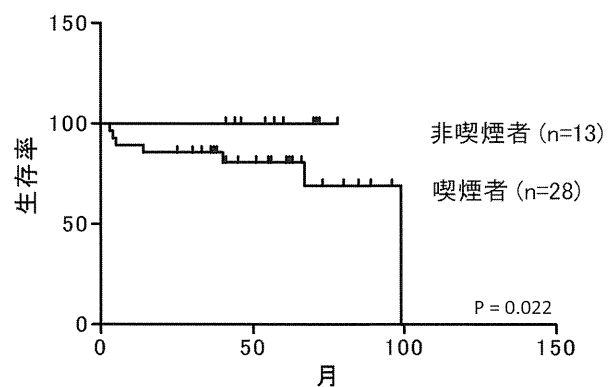


図4) fNSIPにおける喫煙者、非喫煙者の生存曲線

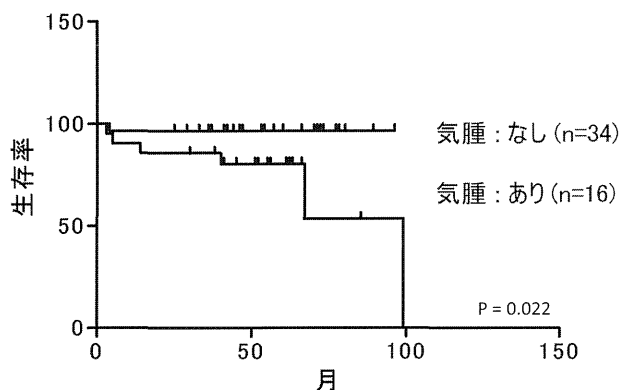


図5) NSIPにおける気腫例，気腫を伴わない例の生存曲線

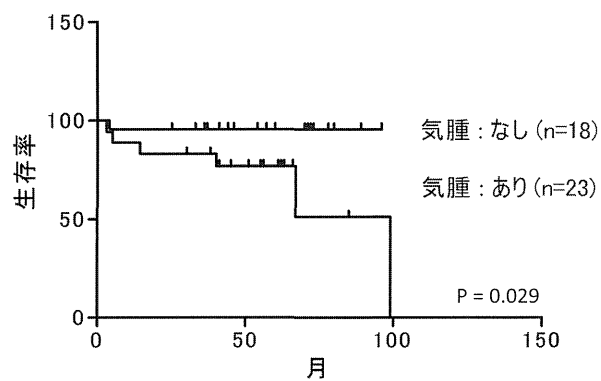


図6) fNSIPにおける気腫例，気腫を伴わない例の生存曲線

響があることが推測される。

当センターの結果と Travis らの報告¹⁾と比較すると、喫煙者(62%対31%)と男性の割合(52%対33%)に患者背景の違いが認められた。一方で、非喫煙群で、女性が多く、抗核抗体の陽性率が高いことは類似点を認める。膠原病等の診断による除外が比較的多かったため、当センターでの検討では喫煙者と男性の数が多かったと推測する。

胸部CTで気腫を伴う群の生存率が特発性NSIP全体また fibrotic NSIP群においても有意に低かったことは、喫煙による変化が、特発性NSIPの予後因子に影響を及ぼしている可能性が示唆される³⁾。

まだ、喫煙と特発性NSIPの検討は十分されておらず、さらに検討をすすめて行く必要がある。

【参考文献】

1) Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr et.al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of

an American Thoracic Society project. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 1338-47.

2) Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, et.al. Nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of high-resolution computed tomography in 59 patients. J Comput Assist Tomogr. 2011 35:583-9.

3) Marten K, Milne D, Antoniou KM et. al. Nonspecific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. Eur Radiol. 2009 19:1679-85

4) Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. Am J Respir Crit Care Med. 2008 15;177:190-4.

5) King TE Jr, Toose JA, Schwarz MI et.al Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med. 2001 1;164:1171-81.

間質性肺炎増悪に対するシクロスポリン 1日1回食前投与に関する検討(続報)

橋本 成修¹ 稲尾 崇¹ 安田 有斗¹ 森本 千絵¹
安田 一行¹ 辻 貴宏¹ 加持 雄介¹ 安田 武洋¹
黄 文禧¹ 羽白 高¹ 田中 栄作¹ 樽野 麻依²
野間 恵之³ 本庄 原⁴ 小橋陽一郎⁴ 田口 善夫^{1*}

【背景】 膠原病肺や間質性肺炎急性増悪に対してシクロスポリンA(CsA)併用療法の有効性が報告されている。通常1日2回投与であるが、近年、皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎を対象に1日1回投与を行い、同等の血中濃度や血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を得、またトラフ値(C₀)を減少させることが報告されている。しかし、現在のところ特発性間質性肺炎をはじめ様々な間質性肺炎を対象としたCsA1日1回食前投与に関する体内動態についての報告はない。

【目的】 間質性肺炎増悪例に対し、CsA1日1回食前投与を行い、血中濃度やAUCから体内動態を把握し、その至適モニタリング法および安全性について検討する。

【方法】 対象は、2012年8月～2013年11月当科入院中の間質性肺炎増悪例で本検討に同意が得られた13例とした。CsA投与禁忌例や、CsAの血中濃度に影響する薬剤使用例は除外した。ネオラル4mg/kg/日を朝食前に経口投与し、AUC₀₋₄ 4000～5000ng・hr/ml、C₀<200ng/mlを目標に投与量を調整した。投与開始1週間後および2週間後に、内服直前、内服0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24時間後の各9ポイントで血中濃度を測定した。それらより、AUC₀₋₄およびAUC₀₋₂₄を台形法にて算出した。各血中濃度、AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄の相関性、AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性、有害事象について検討した。

【結果】 最高血中濃度に達する時間は平均1.5時間後であった。各血中濃度の平均は、C₀ 114.0 ng/ml, C_{0.5} 625.9 ng/ml, C₁ 2097.7 ng/ml, C₂ 1605.3 ng/ml, C₃ 940.6 ng/ml, C₄ 649.6 ng/ml, C₈ 291.9 ng/ml, C₁₂ 192.3 ng/ml, C₂₄ 118.8 ng/ml, AUC₀₋₄は4786 ng・hr/mlとなった。AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄は相関性を認め(r = 0.753 (p < 0.001)), 各血中濃度のうち、C₂がAUC₀₋₄と最も高い相関性を認めた(r = 0.815 (p < 0.001))。副作用について、肝障害を約半数に認め、ほか腎障害、血圧上昇を認め、投与中止は3例あった。

【考案】 本検討より、間質性肺炎増悪例に対するCsA1日1回食前投与において、1日2回投与と同様に、AUC₀₋₄はAUC₀₋₂₄と相関を示し、またC₂がAUC₀₋₄と最も高い相関を示していた。しかし、相関性は既報よりやや弱く、また副作用も頻度が高く投与中止する症例もあり、今後の更なる検討が必要である。

¹ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

² 薬剤部

³ 放射線部

⁴ 医学研究所

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

【緒 言】

多発性筋炎／皮膚筋炎を中心にステロイド抵抗性の膠原病肺や間質性肺炎急性増悪に対する免疫抑制療法として、シクロスポリンA(CsA)併用療法の有効性が報告され^{1), 2)}, 我が国では頻用されてきている。CsAは免疫抑制効果を期待できる有効血中濃度と中毒域の差が小さく、治療薬物濃度モニタリング(TDM)を行いながら治療を進める必要がある。

これまで間質性肺炎に対するCsA投与方法について、1日2回投与が一般的であったが、近年、皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎に対し、CsA1日1回食前投与を行い、同等の血中濃度と血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を得、またトラフ値(C₀)を減少させることが報告され、1日1回食前投与により同等の効果と副作用軽減の可能性が示唆されている³⁾。しかし、現在のところ特発性間質性肺炎をはじめ様々な間質性肺炎を対象としたCsA1日1回食前投与に関する体内動態についての報告はない。

今回、間質性肺炎増悪例に対し、CsA1日1回食前投与を行い、血中濃度やAUCから体内動態を把握し、その至適モニタリング法および安全性について検討する。

【対象と方法】

対象

2012年8月～2013年11月当科入院中の間質性肺炎増悪例(急性増悪を含む)で本検討に同意が得られた13例とした。間質性肺炎に関する併用薬についての制限はしないが、CsA投与禁忌例や、CsAの血中濃度に影響する薬剤(マクロライドやアゾール系抗真菌薬など)使用例は除外した。

CsA投与方法

ネオオーラル4mg/kg/日を朝食前に経口投与した。AUC₀₋₄4000～5000ng・hr/ml、C₀<200ng/mlを目標に投与量を調整した。

血中濃度測定

投与開始1週間後および2週間後に、内服直前、内服0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24時間後の各9ポイントで、全血各2mlをEDTA加採血管で採血し血中

表1 患者背景

	年齢	性別	種類	喫煙歴	併存症	KL-6	SP-D	Cr
1	65	M	IIPs	never	DM	1613	515	0.9
2	61	F	CVD-IP	never	なし	1978	267.5	0.8
3	37	M	CHP	20本×8年	なし	1415	627	0.7
4	74	F	CVD-IP	never	DM	1015	413.8	0.4
5	57	F	CVD-IP	never	なし	947	175.6	0.5
6	69	F	CVD-IP	never	HTN, HL	959	349.1	0.5
7	56	F	CVD-IP	never	HTN	2563	2365	0.3
8	62	M	CVD-IP	5本×5年	なし	2883	241	0.7
9	75	M	CHP	10本×55年	HTN	449	189.6	0.7
10	67	F	CVD-IP	never	なし	2194	208.6	0.5
11	50	F	CVD-IP	never	なし	687	314.4	0.6
12	70	M	IIPs	15本×40年	なし	4537	411.1	1.3
13	75	M	CHP	20本×43年	HTN	4391	449.2	0.8

濃度を測定した。血中濃度の測定には化学発光免疫法によるARCHITECT(ABBOT JAPAN)を使用した。CsA投与直前から投与24時間後の各血中濃度よりAUC₀₋₄およびAUC₀₋₂₄を台形法にて算出した。

検討項目

①各血中濃度、②AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄の相関性、③AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性、④有害事象について検討した。また、相関性については、Pearsonの相関係数を使用した。

【結 果】

患者背景については、表1の通りであり、膠原病関連間質性肺炎が8例、慢性過敏性肺炎が3例、特発性間質性肺炎が2例であった。全例プレドニゾン内服にCsAを併用していた。

各症例のCsA血中濃度は、図1のようにC_{max}(最高血中濃度)に達する時間(T_{max}=最高血中濃度到達時間)は投与1時間もしくは2時間後であった(平均1.5±0.5時間後)。

CsA血中濃度の平均と標準偏差は、C₀114.0±40.1 ng/ml, C_{0.5}625.9±381.0 ng/ml, C₁2097.7±745.7 ng/ml, C₂1605.3±490.5 ng/ml, C₃940.6±270.9 ng/ml, C₄649.6±219.7 ng/ml, C₈291.9±109.3 ng/ml, C₁₂192.3±67.2 ng/ml, C₂₄118.8±41.8 ng/ml, AUC₀₋₄は4786±1062 ng・hr/mlとなった(図2)。

AUC₀₋₄とAUC₀₋₂₄は、 $r = 0.753$ ($p < 0.001$)と相関を認めた(図3)。

AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性について、C₀: $r = 0.403$ ($p = 0.051$), C_{0.5}: $r = 0.450$ ($p = 0.027$), C₁: $r =$

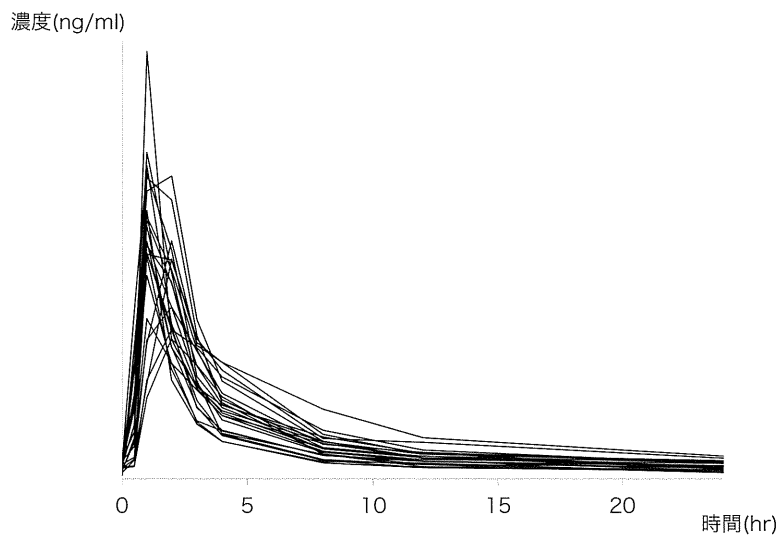


図1 血中濃度

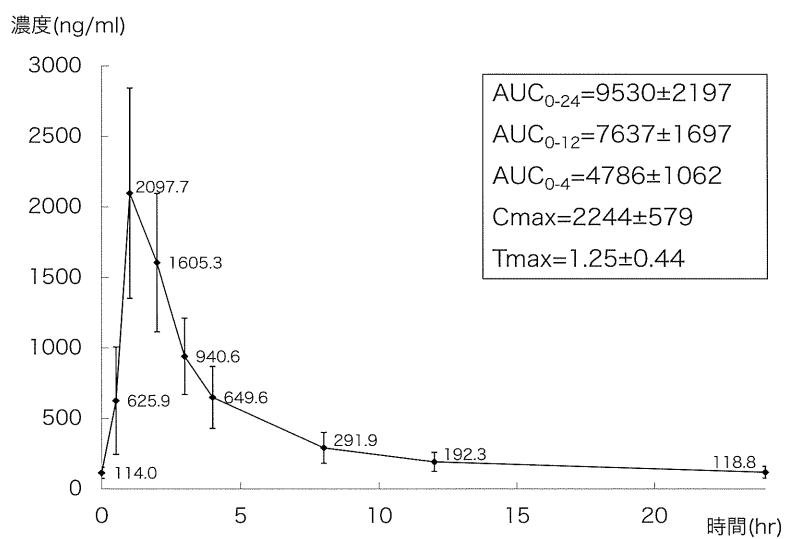


図2 平均血中濃度

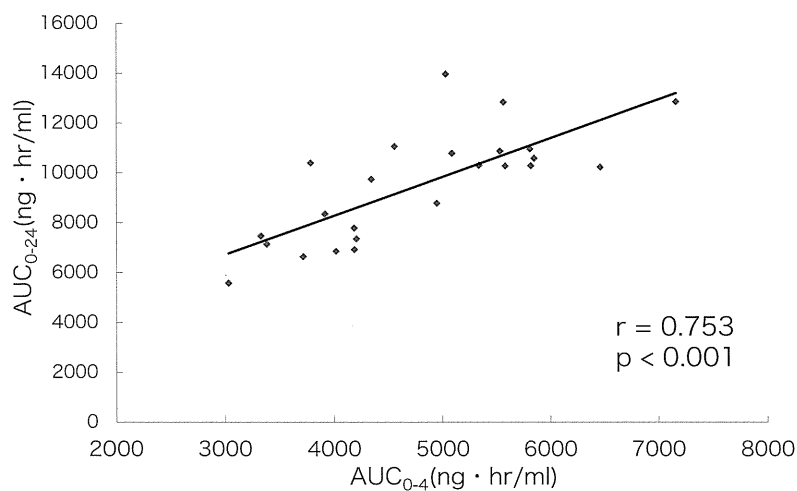


図3 AUC間における相関性

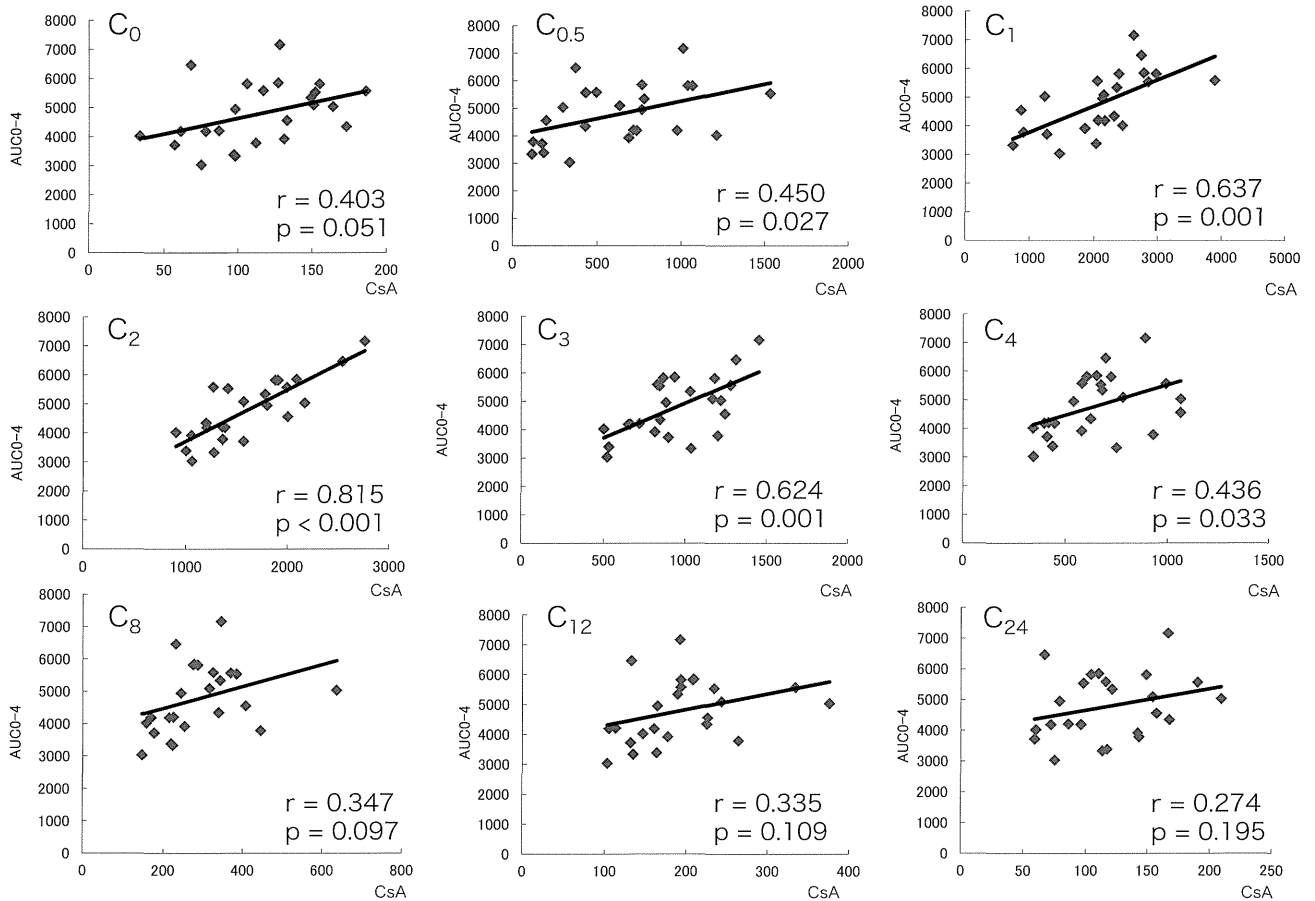


図4 AUC₀₋₄と各血中濃度の相関性

0.637 ($p = 0.001$), C₂: $r = 0.815$ ($p < 0.001$), C₃: $r = 0.624$ ($p = 0.001$), C₄: $r = 0.436$ ($p = 0.033$), C₈: $r = 0.347$ ($p = 0.097$), C₁₂: $r = 0.335$ ($p = 0.109$), C₂₄: $r = 0.274$ ($p = 0.195$)となり、各血中濃度のうち、C₂はAUC₀₋₄と最も高い相関を認めた(図4)。

一方、AUC₀₋₂₄と各血中濃度の相関性について検討したところ、C₀: $r = 0.773$ ($p < 0.001$), C_{0.5}: $r = 0.091$ ($p = 0.673$), C₁: $r = 0.184$ ($p = 0.389$), C₂: $r = 0.729$ ($p < 0.001$), C₃: $r = 0.808$ ($p < 0.001$), C₄: $r = 0.867$ ($p < 0.001$), C₈: $r = 0.846$ ($p < 0.001$), C₁₂: $r = 0.842$ ($p < 0.001$), C₂₄: $r = 0.775$ ($p < 0.001$)となり、C_{0.5}とC₁を除く各血中濃度は高い相関を示し、そのうちC₄がAUC₀₋₂₄と最も高い相関を認めた(図5)。

副作用について、肝障害は、AST上昇6例(46.2%)、ALT上昇8例(61.5%)、うち3例がGrade 2(CTCAE v4.0)であり、肝障害のほとんどが投与開始2週間以内に認められた。クレアチニン上昇は2例あり、血圧上昇のため降圧薬が開始されたのが2例あった。CsAを中止した症例は3例あり、肝障害が2例、腎

機能悪化が1例であった。

【考 案】

従来のサンディミュンに比べ、マイクロエマルジョン製剤となったネオーラルは服用早期に安定した吸収が可能となり、内服4時間以内にC_{max}が発現するため、臨床効果と副作用の観点から、AUC₀₋₄がAUC₀₋₁₂とほぼ同等の信頼性が得られるとされている。しかし、採血回数が多く、より簡便かつ低コストでモニタリングを行う上で、C₂がAUC₀₋₄と最も相関性が高く臨床的に有用とされている^{4),5)}。また、近年、移植、ネフローゼや乾癬に対するCsA1日1回投与に関する報告が増えてきている。1日1回投与により、C_{max}をより上昇させることにより、より免疫抑制効果が得られ、また投与量を減らすことも可能となり医療経済的によいという報告や、C₀を低下させることから腎障害を軽減できるという報告がある。

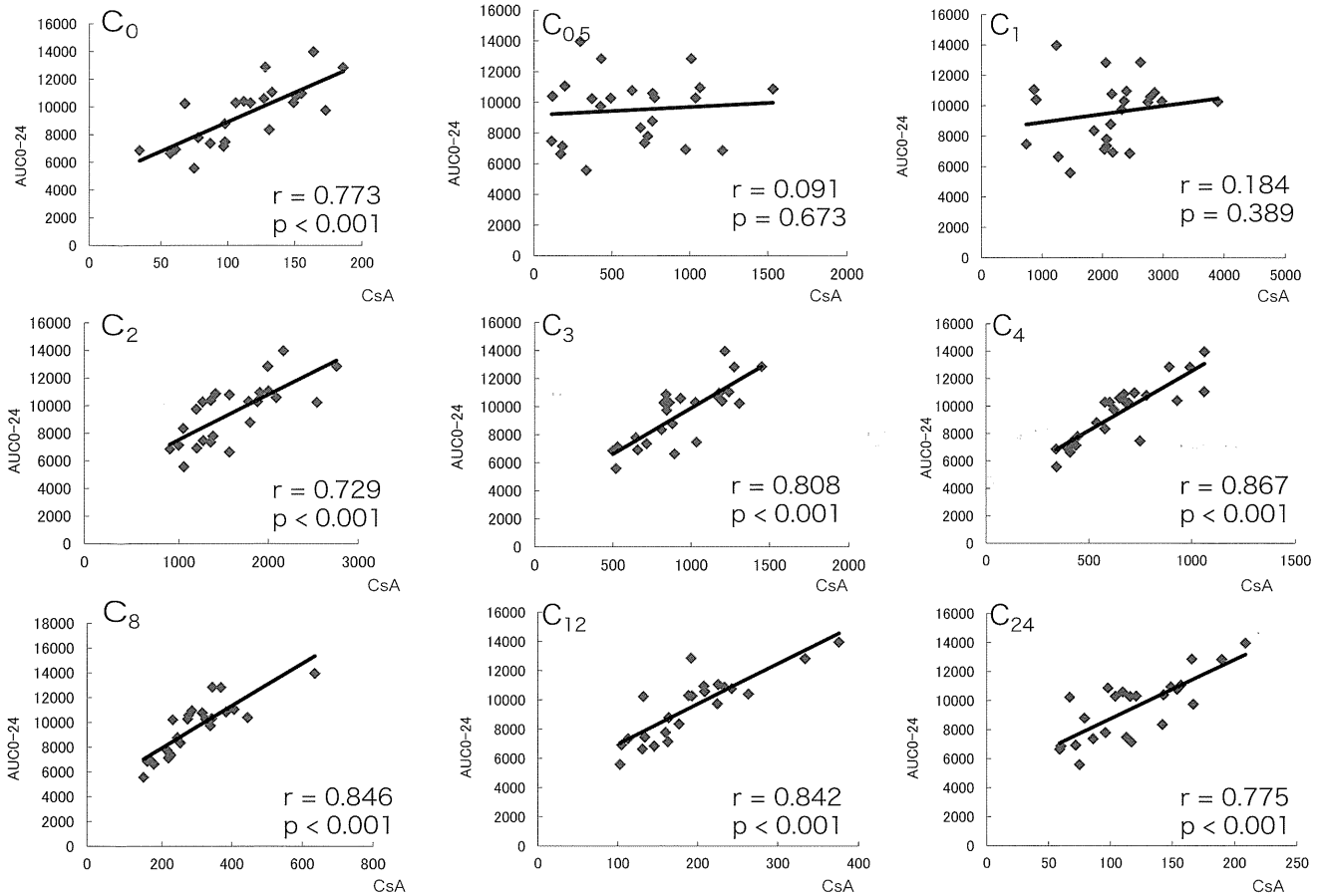


図5 AUC₀₋₂₄と各血中濃度の相関性

今回、われわれは様々な間質性肺炎を対象に、CsA1日1回食前投与の体内動態を検討したところ、AUC₀₋₄はAUC₀₋₂₄との相関性を認め、また各血中濃度の中ではC₂がAUC₀₋₄と最も高い相関を示すことがわかった。しかしながら、既報よりC₂とAUC₀₋₄の相関性はやや弱い傾向にあり^{3),6)}、AUC₀₋₂₄と各血中濃度の相関性からは、C₂が本当にTDMの指標として最も適切かどうか判断し難い。AUC₀₋₂₄と各血中濃度の相関性について、C_{0.5}とC₁を除く各血中濃度は高い相関を示し、C₄、C₈、C₁₂に特に高い相関関係を認めた。これはAUC₀₋₄のみならず、AUC₄₋₂₄の領域がAUC₀₋₂₄に影響している可能性が考えられた。ネオオーラルの体内動態において、個体間や個体内での動態の違いはCsAの吸収のばらつきに由来するものと考えられているが、特に1日1回食前投与の場合は、吸収以外に、代謝・排泄のばらつきも考慮する必要があるのかもしれない。

副作用について、ALT上昇が8例(61.5%)と頻度が高く、うち3例がGrade 2で、2例が肝障害のため

CsAを中止した。肝障害について、C₀が関与するという報告もあるが⁷⁾、いずれの症例もC₀、C₂、AUC₀₋₄といったパラメータが異常高値を呈した訳ではなかった。

今回は少数例での検討であり、間質性肺炎増悪例に対するCsA1日1回食前投与において、体内動態や至適モニタリング法、そして副作用の観点から、更なる検討が必要と考える。

【文 献】

- 1) Maeda K, Kimura R, Komuta K, et al: Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? Scand J Rheumatol 1997;26:24-29.
- 2) 澤田めぐみ, 大谷義夫, 海野剛, 他: 特発性間質性肺炎急性増悪に対するCyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み. 厚生科学研究特

定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成11年度研究報告書2001;104-107.

- 3) Nagai K, Takeuchi T, Kotani T, et al: Therapeutic drug monitoring of cyclosporine microemulsion in interstitial pneumonia with dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011;21:32-36.
- 4) Levy G, Thervet E, Lake J, et al: Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002;73:S12-18.
- 5) 井上哲郎, 田中栄作, 加藤晃史, 他: 間質性肺炎におけるシクロスポリン(ネオーラル)の血

中濃度モニタリングに関する検討. *日呼吸会誌* 2004;42:153-157.

- 6) Takeda A1, Horike K, Onoda H, et al: Benefits of cyclosporine absorption profiling in nephrotic syndrome: preprandial once-daily administration of cyclosporine microemulsion improves slow absorption and can standardize the absorption profile. *Nephrology* 2007;12:197-204.
- 7) 小角幸人, 近藤宣幸, 伊藤喜一郎, 他: Cyclosporinを使用した腎移植症例における肝障害について. *移植* 1986;21:181-189.

気腫合併肺線維症 (CPFE) に於ける 肺癌の組織型と部位の検討

瀬戸口靖弘* 藤原 赤人 津島 健司 杉山 伸也

CPFEは、気腫化と肺線維化を併存し、肺高血圧と肺癌を高率に合併することでも知られる。CPFEに合併する肺癌は、肺気腫や肺線維症に合併する肺癌よりも予後が悪いことが報告されている。この様な背景を基にCPFEの肺癌について組織型、発症部位について画像と病理組織から詳細な検討を加えた。対象は、274名の肺癌症例についてCPFEを含む背景呼吸器疾患別に解析したところCPFEは、36名(13%)を占め、肺気腫、間質性肺炎に比較して末梢型扁平上皮癌が多く、気腫化部位或いはその周辺から発生していることが明らかになった。またCPFE自体が扁平上皮癌の独立した危険因子にもなることも明らかになった。

東京医科大学内科学第一講座呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

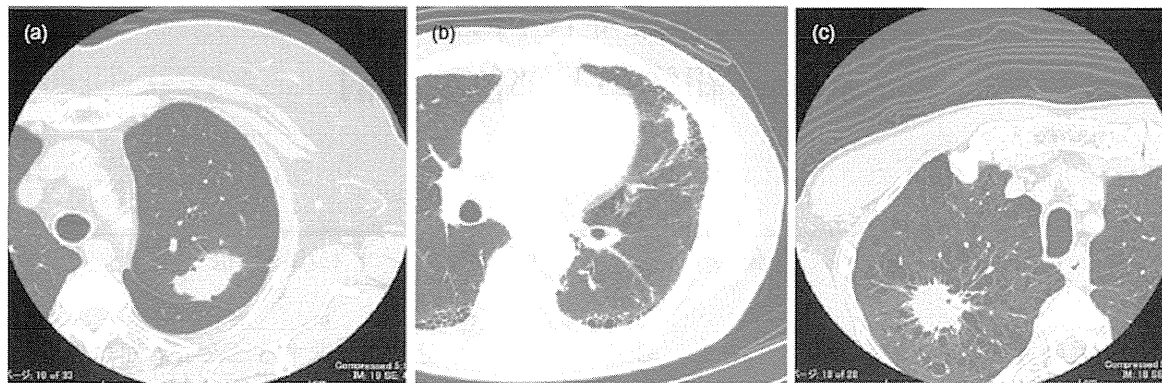


Figure 1 Chest computed tomographic images. (a) Adenocarcinoma in the normal lung fields (normal group). (b) Squamous cell carcinoma in the fibrotic area of lingular segment (fibrosis group). (c) Adenocarcinoma in the emphysematous area of right upper lobe (emphysema group).

はじめに

肺気腫と肺線維症の合併例は、本邦においては20年以上前から慢性型特発性肺線維症の非定型例(山中のB群)として病理学的に記載されてきた。一方、欧米においてCottinらによってまず画像の所見を中心にcombined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)としてまとめられ、加えて呼吸生理学的には換気能の障害は少ないがガス交換能の障害が著しく、臨床的に喫煙歴を有し、肺癌の合併、肺高血圧の合併を認める疾患として提唱されてきた^{1,2}。CPFEに合併する肺癌は、肺線維症に合併する肺癌より頻度が高く、予後も悪いことが報告されている^{3,4,5}。また、CPFEに合併する肺癌では、扁平上皮肺癌の頻度が高いことが知られている^{3,4,5}。しかし、肺癌の発生部位についての検討は、これまでなされていない。本研究では、CPFEに発生する肺癌の組織型と部位についての検討を行った。

対象と方法

2003年から2011年までの期間に当科で肺癌の診断治療を行った男性186名、女性88名についてHRCT画像所見、TBLBによる組織所見、喫煙歴を検討した。

画像所見：HRCTにて腫瘍以外の部分の肺組織で特に所見のないものをNormal lung、気腫化パターンのあるものをemphysema lung、線維化パターンのあるものをfibrotic lung、上肺emphysema下肺fibroticパターンのあるものをCPFEと分類した(Figure1)。

Emphysema lungについては、panacinar, centrilobular, paraseptal, combinedに分類した。間質性肺炎の画像については、ground glass, Honeycombing, consolidation, traction bronchiectasia, thickwall bulla, reticular, peribronchovascular thickeningパターンに分類した(Figure2)。肺癌の部位については、胸膜部位から3cmのラインで末梢か中枢部位かを分けて分類した。

結果と考察

背景呼吸器疾患別の検討では、正常肺53%、間質性肺炎5%、肺気腫29%、CPFE13%であった(Table1)。背景呼吸器疾患別の肺癌組織型の検討では、正常肺においては、腺癌が71.2%、扁平上皮癌13.7%、小細胞癌5.5%、間質性肺炎に於いては、腺癌50%、扁平上皮癌42.9%、肺気腫においては、腺癌38.5%、扁平上皮癌34.6%、小細胞癌15.4%、CPFEに於いては、腺癌30.5%、扁平上皮癌52.8%、小細胞癌16.7%でありCPFEに於いては他の背景呼吸器疾患にくらべ扁平上皮癌が多い傾向にあった。CPFEに於ける気腫化パターンは、paraseptalパターンが36.1%、paraseptalとcentrolubularパターンの混合しているものが25.0%と特に多い傾向を示した(Table2)。また間質影のパターンは、honeycombingパターンが41.7%、ground glassパターンが25%、reticularパターンが47.2%、Thick-walled bullaが33.3%であったが、特にthick-walled bullaは、CPFEに有意に多い特徴であった(Table2)。肺癌の発生部位別の評価では、CPFEに於いては、他の背景呼吸器疾患にくらべ腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌とも末梢型を呈し特に扁

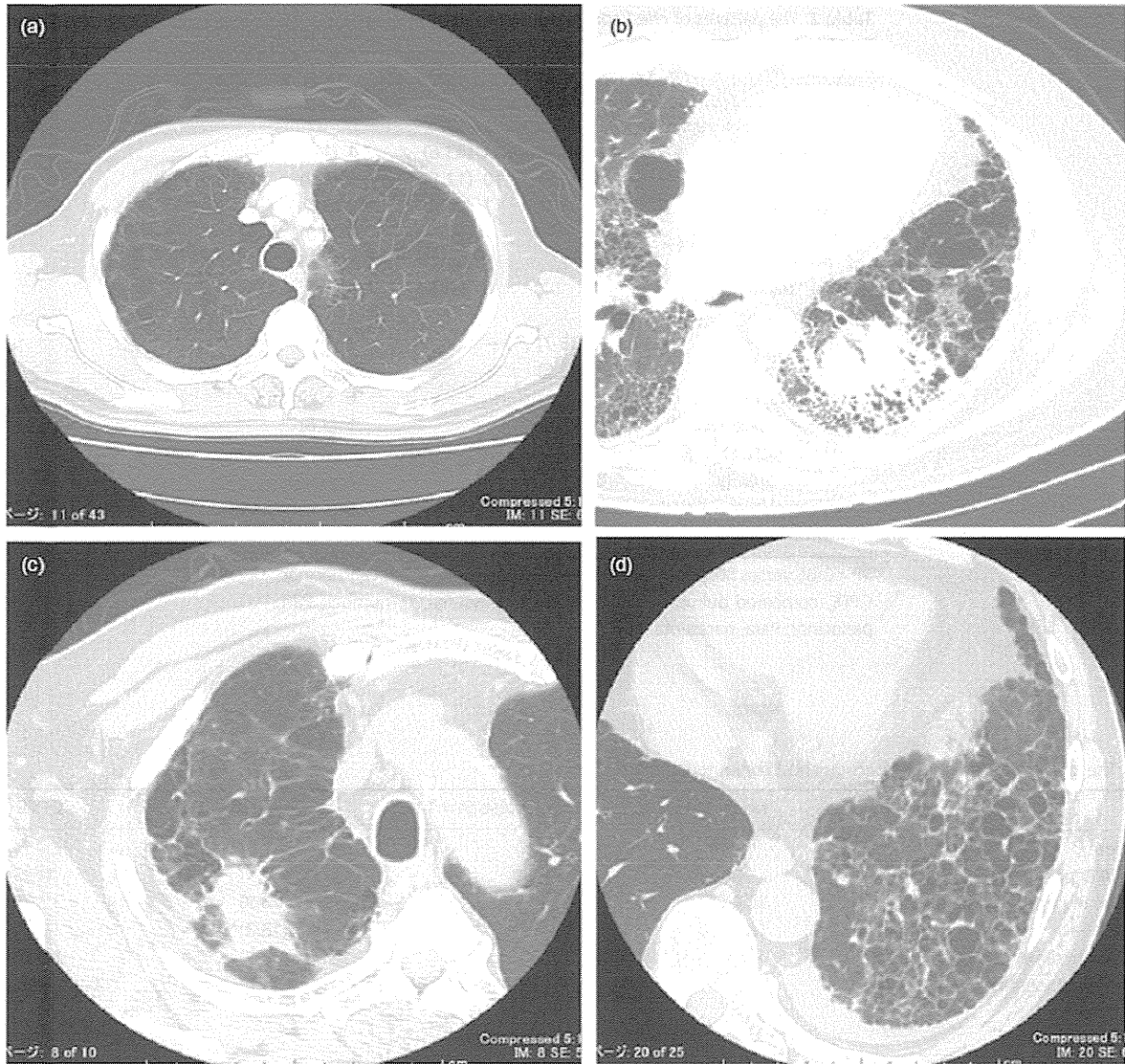


Figure 2 Chest computed tomographic images of a combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) patient (a) shows combined paraseptal and centriacinar emphysema in the right upper lobe, and (b) squamous cell carcinoma close to the fibrosis area of the left lower lobe area. Another CPFE patient's images (c) show squamous cell carcinoma close to the paraseptal emphysema in the right upper lobe and (d) thick-walled bulla in the lower lung fields.

Table 1 Characteristics of enrolled subjects

	Normal (n = 146)	Fibrosis (n = 14)	Emphysema (n = 78)	CPFE (n = 36)
Age (years)	65.6 ± 11.4	72.3 ± 8.4*	66.7 ± 10.2#	69.1 ± 7.0
Sex, M/F	71/75	11/3*	70/8*	34/2*
Ex or Current smoker (%)	105 (71.9)	12 (85.7)	73 (93.6)*	35 (97.2)*
Smoking pack-year	24.4 ± 27.5	36.7 ± 20.4	51.5 ± 37.4*	54.0 ± 38.3*
Histology (,%)				
Adenocarcinoma	104 (71.2)	7 (50.0)	30 (38.5)*	11 (30.6)*
Squamous cell carcinoma	20 (13.7)	6 (42.9)	27 (34.6)*	19 (52.8)*†
Small cell carcinoma	8 (5.5)	1 (7.1)	12 (15.4)*	6 (16.7)*
Others	14 (9.6)	0	9 (11.5)	0

*P < 0.05 versus normal, #P < 0.05 versus fibrosis, †P < 0.05 versus emphysema. CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; F, female; M, male; n, number.

Table 2 The patterns of chest computed tomography findings

	Fibrosis (n = 14)	Emphysema (n = 78)	CPFE (n = 36)
Emphysematous type, n (%)			
Centriacinar	–	34 (43.6)	4 (11.1)¶
Panacinar	–	10 (12.8)	3 (8.3)
Paraseptal	–	17 (21.8)	13 (36.1)
Pan+Cen	–	4 (5.1)	1 (2.8)
Pan+Para	–	5 (6.4)	6 (16.7)
Cen+Para	–	8 (10.3)	9 (25.0)¶
IP pattern (n)			
Ground glass opacity	5 (35.7)	–	9 (25.0)
Honeycombing	4 (28.5)	–	15 (41.7)
Consolidation	0	–	0
Traction bronchiectasis	0	–	1 (2.8)
Thick-walled bulla	1 (7.1)	–	12 (33.3)#
Reticular opacity	8 (57.1)	–	17 (47.2)
Peribronchovascular thickening	0	–	0

#P < 0.05 versus fibrosis, ¶P < 0.05 versus emphysema. Cen, centriacinar; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; n, number; Pan, panacinar; Para, paraseptal.

Table 3 The localizations of lung cancers on chest computed tomography scan

	Normal (n = 146)	Fibrosis (n = 14)	Emphysema (n = 78)	CPFE (n = 36)
Localization				
Central/Peripheral	39/107	5/9	18/60	1/35*#¶
Localization of peripheral nodules, n (%)	107 (73.3)	9 (64.3)	60 (76.9)	35 (97.2)
Normal area	107 (100)	6 (66.7)*	11 (18.3)*#	2 (5.7)*#
In the emphysema	–	–	40 (66.7)	12 (34.3)¶
Close to emphysema	–	–	9 (15.0)	7 (20.0)
In the fibrosis	–	1 (11.1)	–	8 (22.9)
Close to fibrosis	–	2 (22.2)	–	6 (17.1)
Around bronchus	2 (1.9)	1 (11.1)	0	0
Around vessels	1 (0.9)	0	0	0
Contact to pleura	5 (4.7)	0	3 (5.0)	2 (5.7)

*P < 0.05 versus normal, #P < 0.05 versus fibrosis, ¶P < 0.05 versus emphysema. CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; n, number.

平上皮癌に於いてこの傾向が強かった (Table3)。また CPFE に於ける末梢型肺癌は、気腫化部分か気腫化辺縁に出現しているものが約半数にのぼった (Table4)。本研究において扁平上皮癌は、CPFE に Odds 比で 2.639 の高さで出現していることが明らかになった (Table5)。以上の結果から CPFE の肺癌の発生要因に喫煙が大きく関わっているが、CPFE 自体が扁平上皮癌の独立した危険因子となっていることも考え合わせると喫煙が病因に関わる肺気腫に合併する肺癌ともその発症機序に異なる要因が働いている可能性も考えられた。つまり CPFE に合併する肺癌の発症には、喫煙、肺気腫、肺線維症の「triple

hit」による要因が絡んでいることが推測される。このため CPFE に合併する肺癌は、発症頻度が高く、予後が悪い可能性がある。CPFE が臨床的に考えられた場合、肺癌の合併の危険性を考慮し、定期的な CT 等による follow-up が必要である。

結 論

CPFE は、肺末梢の気腫周辺、気腫化部位からの扁平上皮癌発生が多いが、肺気腫に合併する肺癌とは、発症機序が異なる可能性が明らかになった。

本報告は Thoracic Cancer 4: 354-360, 2013 に発表した。

Table 4 Comparison between the pathology and localization of lung cancers

	Normal (n = 146)	Fibrosis (n = 14)	Emphysema (n = 78)	CPFE (n = 36)
Central, n (%)	39 (26.7)	5 (35.7)	18 (23.1)	1 (2.8)
Adenocarcinoma	22 (56.4)	1 (20.0)	4 (22.2)*	0
Squamous cell carcinoma	11 (28.2)	3 (60.0)	10 (55.6)	1 (100)
Small cell carcinoma	3 (7.7)	1 (20.0)	3 (16.7)	0
Others	3 (10.3)	0	1 (5.6)	0
Peripheral, n (%)	107 (73.3)	9 (64.3)	60 (76.9)	35 (97.2)
Adenocarcinoma	82 (75.7)	6 (66.7)	26 (43.3)*	11 (31.4)*
Squamous cell carcinoma	9 (8.4)	3 (33.3)	17 (28.3)*	18 (51.4)*¶
Small cell carcinoma	5 (4.7)	0	9 (15.0)*	6 (17.1)*
Others	11 (10.3)	0	8 (13.3)	0*¶

*P < 0.05 versus normal, # P < 0.05 versus fibrosis, ¶P < 0.05 versus emphysema. CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; n, number.

Table 5 Bivariate predictor for squamous cell carcinoma

	P value	Odds ratio	95%CI
Age	0.0187	1.037	1.006–1.069
Gender (male)	0.0511	2.163	0.996–4.694
Smoking (pack-year)	0.0385	1.009	1.000–1.017
CPFE	0.0118	2.639	1.241–5.618

CI, confidence interval; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema.

参考文献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; **26**: 586–93.
- 2) Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin PulmMed* 2012; **18**: 418–27.
- 3) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010; **15**: 265–71
- 4) Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Hoda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology* 2011; **16**: 326–31.
- 5) Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012 141:222-31

IgG4 関連疾患 (寺崎泰弘)

肺・呼吸器領域の IgG4 関連疾患の特徴と
鑑別，病理学的診断基準にむけて

寺崎泰弘¹⁾，松井祥子²⁾，蛇澤晶³⁾，酒井文和⁴⁾，山本洋⁵⁾，栗原泰之⁶⁾，早稲田優子⁷⁾，河村哲治⁸⁾，宮下知子⁹⁾，井上博雅¹⁰⁾，羽田憲彦¹¹⁾，増渕裕朗¹²⁾，杉野圭史¹³⁾，岸潤¹⁴⁾，小林英夫¹⁵⁾，石田正之¹⁶⁾，土屋裕¹⁷⁾，甲田賢治¹⁸⁾，漆山博和¹⁾，國保成暁¹⁾，寺崎美佳¹⁾，功刀しのぶ¹⁾，河端美則¹⁹⁾，小倉高志²⁰⁾，東京びまん性肺疾患研究会

1) 日本医大解析人体病理，2) 富山大保健管理センター，3) NHO 東京病院臨床検査科，4) 埼玉医大国際医療センター画像診断科，5) 信州大 1 内科，6) 聖路加国際病院放射線科，7) 金沢大呼吸器内科，8) 姫路医療センター呼吸器内科，9) 順天堂大膠原病内科，10) 鹿児島大呼吸器内科，11) 川口市立医療センター内科，12) 群馬大呼吸器・アレルギー内科，13) 東邦大医療センター大森病院呼吸器内科，14) 徳島大呼吸器・膠原病内科，15) 防衛医大呼吸器内科，16) 長崎大感染症内科，17) 昭和大藤が丘病院呼吸器内科，18) 藤枝市立病院病理診断科，19) 埼玉循環器・呼吸器病センター病理科，20) 神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科

IgG4 関連の肺病変の報告は増加しているが診断基準など確立されているとは言い難い。我々は IgG4 関連疾患として診断基準をみたし IgG4 関連の肺病変が疑われて肺の病理学的検索がなされた 44 症例の臨床画像病理学的検討を行った。半数は多臓器病変があり肺病変を合併している症例(多臓器合併例)で，ほぼ共通した病理所見があり，組織が十分に採取されている症例を典型例として病理像を主体に 2 タイプ(気管支血管周囲性タイプと腫瘍性タイプ)に分類した。残りの半数が肺病変単独例(肺単独例)で，一部多臓器合併例と共通した所見はみられたが，鑑別疾患に相当する多彩な病変もみられたので，典型症例と異なる，あるいは鑑別が必要と思われた症例群を大きく 3 タイプ(間質性肺炎タイプ，肺硝子化肉芽腫タイプ，リンパ増殖性肺病変タイプ)に分け鑑別診断について検討した。典型例の病理学的特徴を診断基準を想定し簡潔に記載すると以下の 5 項目程度にまとめられた。1) 肺の広義間質，リンパ路(気管支や血管の周囲，小葉間，胸膜，周囲の肺胞壁自体にも間質として病変が波及)を首座とするリンパ球形質細胞浸潤性の線維化病変。2) IgG4 陽性形質細胞の優位な浸潤。3) (肺異常陰影が変化する場合ならば)幼弱な活動性線維化・肉芽性変化を伴う病変。4) 肺の血管(静脈，動脈)狭窄病変。5) 好酸球の優位な浸潤。また，単独例の検討から一般的な IgG4 診断基準のみでは他の病態が病因と思われる肺病変も含まれてくる可能性が考えられた。肺ではリンパ増殖性疾患と総称される独特の類似病変があり，特に肺単独例では現況では臨床画像診断だけでは限界があり VATS 肺組織レベルの病理学的検索が必要と思われた。肺の病理学的な診断基準作成を試みる場合，今回のような典型例の特徴を元にした項目設定が必要で，TBLB 肺組織などだけや肺単独例での診断も想定した基準設定であれば，より慎重な基準作成の姿勢が重要と考えられた。

【背景】

IgG4関連の肺病変の報告はIgG4関連疾患としての診断基準の発表以来、近年ますます増加している[1]。肺病変も臨床画像病理学的に臓器病変などと共通性を持った特徴があるのは明らかであるが、一方で増加する症例報告からは肺病変には多臓器にはない多彩な病変報告が多い[2-9]。また元々、肺にはリンパ増殖性肺疾患と総称されるある意味特有の多くの類似した病変がある為、特に多臓器合併例ではなく肺単独の肺病変に関しては他疾患の鑑別がより重要となる。このようにIgG4関連の肺病変は未だ議論がなされ確立されているとは言い難い状況と思われる[9, 10]。

我々はIgG4関連疾患としての診断基準をみたしIgG4関連の肺病変が疑われて肺の病理学的検索がなされた44症例の臨床画像病理学的検討を行った。この中で約半数は多臓器病変があり肺病変を合併している症例(多臓器合併例)で、ほぼ共通した病理所見があった。残りの半数が肺病変単独例(肺単独例)で、一部多臓器合併例と共通した所見はみられたが、鑑別疾患に相当する多彩な病変がみられた。今回は典型例とした多臓器合併例群と肺単独例にみられた中で、典型症例と異なると思われた症例群を病理像を主体にタイプに分け鑑別診断について検討し、肺のIgG4診断基準作成も想定した診断の問題点について考察した。

【方法】

西暦2001から2011の間、共同研究施設33施設の中でIgG4関連の肺病変が疑われて肺の病理学的検索がなされた44症例をレトロスペクティブに評価検討した。各症例のそれぞれのデータを4人の呼吸器内科専門医と2人の胸部画像診断専門医、2人の肺病理専門医が各人、それぞれ独立してまず検討し、臨床的、画像的、病理学的な合同の検討会を経て各症例を最終鑑別診断した。厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業研究班による包括診断基準[1]を用い、血清IgG4濃度基準は >135 mg/dLとし、肺組織検体にびまん性にIgG4陽性形質細胞の浸潤を有するものとした(IgG4陽性細胞がIgG陽性形質細胞の40%を超え、かつ強拡大視野当たり10個を超え

る)。検体はHE染色, Elastica-van-Gieson(EVG)染色, IgG, IgG4などの免疫組織化学染色を施行した。

【結果と考察】

(臨床画像学的所見)

全体44例中、他臓器合併例22例、他臓器合併のない肺単独例22例であり、外科的肺生検例36例、経気管支鏡的肺生検例が12例であった。他臓器合併例22例の中で、VATS肺組織など評価にあたって充分組織が採取されている症例を典型例A群(13例)とし、TBLB等の不十分例をB群(9例)とした。他臓器合併のない肺単独例22例の中でA群典型例と組織学的に類似性がある例をC群(10例)、また、上記A群典型症例と組織学的に異なる、あるいは別の鑑別疾患が考えられると思われた症例群D群(12例)とした。

A群のうちVATS肺組織が検討できた9例の臨床的データを解析した。(表1) これらの患者の多くは中年から高齢の男性で、白血球数や血清CRPはおおむね正常であった。他臓器合併部位は脾、唾液腺、涙腺などいずれも典型部位であった。

共通する放射線学的所見は、縦隔リンパ節腫大、広義間質(気管支血管束、小葉間胞隔壁)の肥厚で、胸膜直下あるいは気管支血管束周囲のconsolidationを合併する場合もあった。これら臨床、画像データはいずれも過去の報告と一致していた[3, 6, 8, 9]。

(病理学的所見)

1: 典型例A群の病変

A群のうちVATS肺組織検討できた9例の組織学的まとめを(表2)に記した。

この9例をマクロ的に2タイプ(気管支血管周囲性タイプと腫瘍性タイプ)に分類した[11]。

1) 気管支血管周囲性タイプ(Infiltrate) (図1a,b)

肺の広義間質いわゆるリンパ路(気管支や血管の周囲、小葉間、胸膜、一部周囲の肺胞壁自体に及ぶ)を首座とするリンパ球形質細胞浸潤性の活動性線維化・肉芽性変化の病変がみられた(図1a,b)。他臓器病変と共通してIgG4陽性細胞が優位に高く、好酸球の浸潤や血管を閉塞するような病変を伴い、血管は静脈のみならず時に動脈も肉芽性病変で狭窄していた(図2a-d)。後述する腫瘍性タイプも含めて今回

表 1. A 群 (典型例) 他臓器病変合併 VATS 症例の臨床的特徴 (n=9)

Case No.		Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Age/sex		66/M	70/M	59/M	58/F	61/F	43/M	65/M	71/M	61/M
Extra pulmonary lesions		AIP	La, Sa, BD, K, P	K, P	AIP	La, Sa, AIP	La, Sa	AIP, RPF	La, Sa, RPF	AIP, RPF
Smoking Index (pack·year)		7.2	34.5	7.5	0	0	32	21	50	42
WBC	/mm ³	13700	3220	7780	6710	8100	7500	9000	9300	7200
eosinophil (%)		5	14	0	8	2	6	18	12	5
Hb	mg/dl	14				12	15		11	12
CRP	g/dl	5.25	0.61	1.41	0.22	0.44	0.14	0.60	0.14	2.00
LDH	IU/l	183	174	173	135	126	192	157	192	102
TP	g/dl	7.2	7.9		7.5	13.1		10.8		9.9
IgG (N: 870-1700)	mg/dl	2663	3378	4224	2191	5691	3489	7534	4367	4400
IgG4 (N: < 135)	mg/dl	408	499	374	780	3700	1740	6490	2970	572
IgE (N: < 170)	IU/ml	296	34	N.A	394	340	189.7	2560	861	1805
sIL-2 (N: < 500)	U/ml	2650	3990	NA	2893	N.A	1162	1570	1480	1750
KL-6 (N: < 500)	U/ml	N.A	N.A	N.A	298	280	213	272	245	660
ANA		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
RF	U/ml	(-)	(+)	(+)	(-)	N.A	(-)	(-)	N.A	(-)
Steroid Tx (PSL mg)		30	60	40	30		30	60	35	30
follow up (Months)		25	72	19	53	42	6	36	19	54
maintenance dose (mg)		5	2	10	5		tapering [*]	5	tapering [*]	10
outcome		remission	remission	remission	remission	remission	remission	remission	remission	remission

Abbreviations: AIP, Autoimmune pancreatitis; ANA, antinuclear antibody; BD, sclerosing cholangitis; CRP, C-reactive protein (mg/dl); IgE, serum IgE (IU/ml); IgG, serum IgG (mg/dl); IgG4, serum IgG4 (mg/dl); K, interstitial nephritis; KL-6, serum KL-6 (U/ml); La, Laryngitis; LDH, Lactate dehydrogenase (U/L); N, normal range; N.A, not available; P, prostatitis; RF, rheumatoid factor; RFP, retroperitoneal fibrosis; Sa, Sialadenitis; sIL-2, soluble interleukin-2 receptor (U/ml); steroid Tx, treatment of prednisolone (mg/day); tapering^{*}, under steroid therapy; N.A^{*}, withdrawal for pneumonia; remission^{*}, spontaneous remission

表 2. A 群 (典型例) 他臓器病変合併 VATS 症例の病理的特徴 (n=9)

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Age/sex	66/M	70/M	59/M	58/F	61/F	43/M	65/M	73/M	61/M
Pattern of involvement	Mass-like	Mass-like	Mass-like	infiltrate	infiltrate	infiltrate	Mass-like	infiltrate	infiltrate
lymphangitic Inflammation									
degree	3+	3+	3+	2+	2+	2+	3+	2+	2+
pleura	+	+	+	+	+	+	+	+	+
interlobular septa	+	+	+	+	+	+	+	+	+
vessel									
arteritis/obstructive	+	+	+	-	-	+	+	-	+
phlebitis/obstructive	+	+	+	+	+	+	+	+	+
peribronchiole	+	+	+	+	+	+	+	+	+
granulation/ active fibrosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+
OP							+		
prominent eosinophils 30>	-	-	-	-	-	1+	-	-	-
Eosino/HPF	15	6	3.3	8.6	3.6	35	8.3	4.3	2.3
lymphoid hyperplasia	-	-	+/-	-	+	+	-	-	-
plasma cell in inflammatory infiltrates	>50%	>50%	>50%	>50%	>50%	>50%	>50%	>50%	>50%
Plasma cell count/HPF	106.6	73.3	146.6	136.6	143.3	116.6	160	80	106.6
IgG/HPF	34	50	90	50	25	51		50	
IgG4/HPF	30	16	53	34	23	43	56	42	
IgG4 score	3	2	3	3	2	3	3	3	3
IgG4/IgG(%)	88.2	32	58.8	68	92	84.3		84	

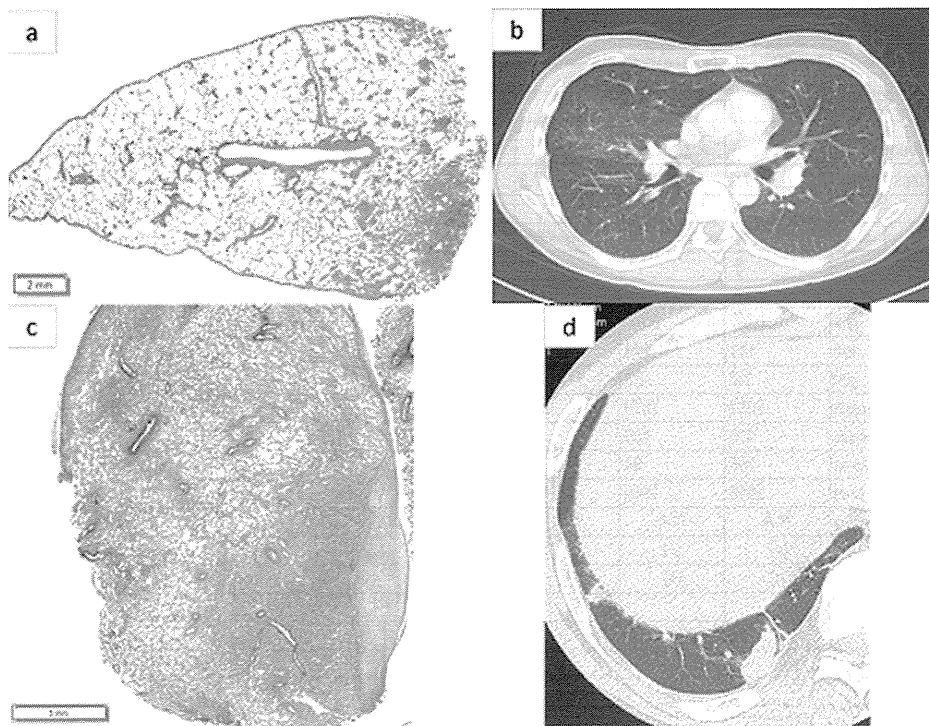


図1. 多臓器合併例肺病変(CT所見とEVG染色弱拡大像)
 a: リンパ路に沿った病変(EVG染色弱拡大像)
 b: 縦隔リンパ節腫大を伴う両肺野スリガラス及び網状影
 c: 胸膜肥厚を伴う腫瘤性パターン(EVG染色弱拡大像)
 d: 右肺下肺の胸膜下の結節影

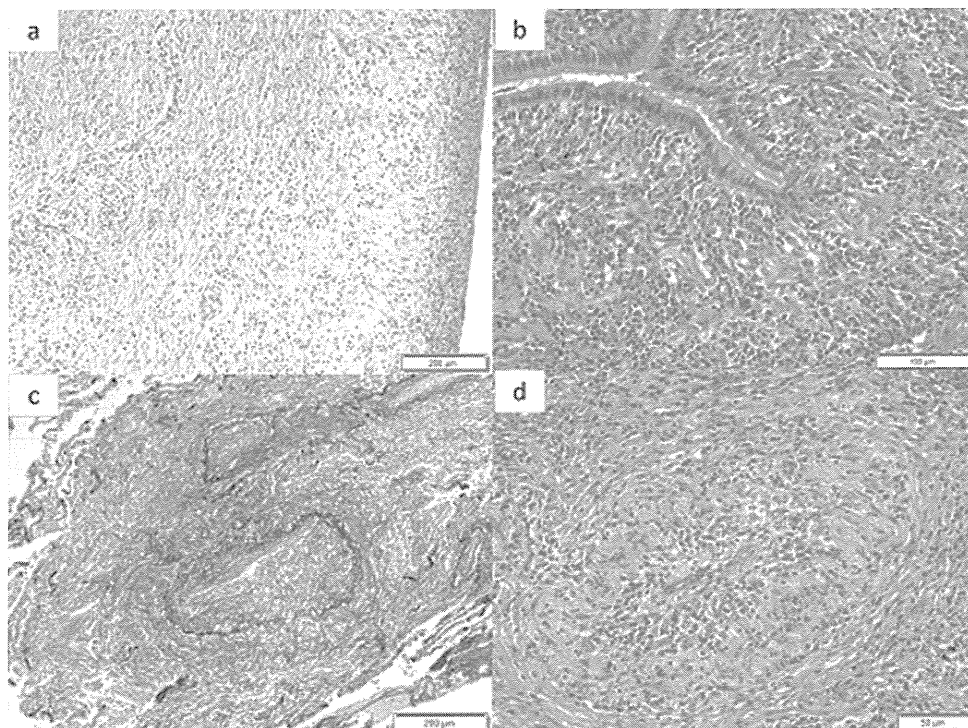


図2. 多臓器合併例肺病変(HE及びEVG染色拡大像)
 a: 肉芽性病変がみられる肥厚した胸膜(HE, x10)
 b: 気管支壁の著明な炎症細胞浸潤(HE, x20)
 c: 閉塞性静脈病巣(EVG, x10)
 d: 閉塞性動脈病巣(HE, x20).

検討した多臓器合併例では、この所見がいずれの症例にも基本として観察され、文献的報告からもこのタイプの変化の病変所見の出現頻度が高く特徴的であると思われた[7].

いわゆる肺の広義間質病変分布はリンパ増殖性肺疾患の病変分布の特徴であるリンパ路がある分布であり、鑑別にあがる lymphoma, Multicentric Castleman's disease(MCD),Lymphoid hyperplasia 病変などリンパ球増生性病変やサルコイドーシス, Extranodal Rosai-Dorfman disease, Erdheim-Chester disease など組織球増生性病変などのリンパ球, 形質細胞や組織球など免疫系細胞がこの経路を経て広がる状況が想定される[8]. 形質細胞浸潤が特徴の IgG4 関連肺病変も背景に免疫学的病態が想定され, 実際, Th2 優位の免疫応答が動いている報告から[12], 同様に広義間質の分布であるのは矛盾のない所見に思われた. 更に今回みられた肺血管, 特に動脈まで狭窄をきたす状況は, Lymphomatoid granulomatosis(LYG) 類似, あるいは特に壊死や異型性のない LYG の grade1 病変そのものの可能性が示唆される報告所見と一致していた[6]. IgG4 関連病変として認識されている胸腹部の大動脈周囲の病変は動脈外膜内のリンパ管分布を通じた病態が考察されており, この特徴的な肺動脈病変も同様にリンパ路がある分布の病態としての可能性があげられている[7].

更に, 他のリンパ増殖性肺疾患に比べて, 線維芽細胞の増生, 特に幼弱な線維化がより目立って伴われる事がこの肺病変では重要のように思われた. これは後述する MCD の肺病変との鑑別においても重要であるが, 多臓器で報告されている IgG4 関連病変での病態として制御性 T 細胞の浸潤と TGF- β の産生亢進が報告されている事に関連するものと思われた[12]. 時相などの問題がある可能性はあるが, 胸部画像の陰影増加など所見があれば, 活動性のある線維化病巣, 特にコラーゲンなどの線維系の細胞外基質が沈着する以前のグリコサミノグリカン系の細胞外基質の沈着程度までの幼弱な線維化を伴う所見が特徴的と思われた.

2) 腫瘍性タイプ (Mass-like) (図 1c,d)

腫瘍性タイプとして認識されるのは, 特に小葉間, 胸膜などが形質細胞浸潤性の線維性病変により肥厚が著しく, 更に周囲の肺胞が肺胞壁自身の間質病変

として広汎に波及し捲き込まれる形となり, 気腔も含めて正常肺胞領域を置換し腫瘤形成様になるものと思われた. 腫瘤の周囲は気管支血管周囲性タイプでみられた所見と同様に気管支血管束の周囲の肺胞隔壁への形質細胞浸潤性の線維性病変による肥厚を伴っていた. 腫瘤形成部の内, 外の血管は静脈のみならず動脈も肉芽性病変で狭窄, 閉塞していた.

このタイプは形質細胞浸潤が目立つ lymphoplasmacytic type の炎症性偽腫瘍型として報告される事が多いようであったが[3], その本体, 本質は前述の気管支血管周囲性タイプと同じで肺の広義間質と肺胞壁としての間質でのリンパ球形質細胞浸潤性の活動性線維化・肉芽性変化の病変と思われた. また, 腺病変などにみられる striform といえる典型的な病巣は, 肺病変においてはあまり目立たず, 一部肥厚した胸膜にはみられる程度と思われた. ここで述べた肺腫瘤病変の主体を占める肺胞領域を捲き込む病巣自体の所見は striform の形態所見には一致するとは言えず, 実際, 肺の lymphoplasmacytic type の偽腫瘍の形態所見で striform の形容は使用されていない[13]. 気腔領域が大きく間質成分が少ない肺本来の特有の構造上の違いによるものと考察している.

また, 典型例としての多臓器合併例では, 通常の慢性間質性肺炎でみられるような fibroblastic foci を含め壁在型の気腔内線維化病変や強い肺胞上皮傷害所見はいずれも乏しかった.

2: 典型例 A 群と異なり, 肺単独例にみられた鑑別が必要な群の病変

主に D 群など典型症例 A 群と異なる, あるいは別の鑑別疾患の検討が必要と思われた症例群の病変を間質性肺炎タイプ, 肺硝子化肉芽腫タイプ, リンパ増殖性肺病変タイプの 3 タイプに大きく分類した.

1) 間質性肺炎 (interstitial pneumonia, IP) タイプ (図 3a-c)

慢性 IP パターンの症例が 6 例あった. 肺胞上皮の腫大, 再生異型, 過形成など肺胞上皮障害所見と壁在型の腔内線維化病巣などを伴う, 主に肺胞壁が主体の線維化病変であった. 壁在型の腔内線維化病巣が正常肺胞領域との境界にコントラストよく明瞭に散在性にみられた (図 3a). 一部の症例は bronchiolization, 平滑筋増生を伴った肺胞領域の線