

特発性間質性肺炎合併肺癌における

術後急性増悪の臨床病理学的検討

岡田大輔^{1,2}・小泉 潔¹・川本雅司²・逸見しのぶ²・
平井恭二¹・三上 巖¹・田中茂夫¹・吾妻安良太³・
工藤翔二³・福田 悠²

要旨 **目的・方法**．特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia: IIP)合併肺癌症例における術後 IIP 急性増悪についての臨床病理組織学的検討を行った．**結果**．原発性肺癌手術症例 224 例中，病理組織学的検索にて usual interstitial pneumonia (UIP) パターンを呈した症例は 9 例(4%)であった．その内，術後急性増悪を起こした症例は 2 例(22%)で，各々 7，9 病日に増悪した．増悪群，非増悪群での術前因子(CRP, LDH, WBC, PaO₂, %VC), 術中因子(出血量, 手術時間, 術後 CPK 最大値)に増悪の危険性を予測できる傾向は見出せなかった．但し切除標本では 9 例中 4 例で線維芽細胞巣が著明であり，内，2 例(50%)に増悪が認められた．**結論**．病理組織学的に顕著な線維芽細胞巣の出現が術後急性増悪の危険因子になる可能性が推測された．(肺癌．2002;42:567-572)

索引用語 特発性間質性肺炎，原発性肺癌，線維芽細胞巣，急性増悪

Clinicopathologic Considerations of Postoperative Acute Exacerbation in Patients With Idiopathic Interstitial Pneumonia Combined With Lung Cancer

Daisuke Okada^{1,2}; Kiyoshi Koizumi¹; Masashi Kawamoto²; Shinobu Hemmi²;
Kyoji Hira¹; Iwao Mikami¹; Shigeo Tanaka¹; Arata Azuma³;
Shoji Kudo³; Yuh Fukuda²

ABSTRACT **Objective.** In 9 patients operated on for idiopathic interstitial pneumonia (IIP) associated with primary lung cancer, we clinicopathologically examined the predictive factors of postoperative acute exacerbation of IIP. **Methods.** We collected 9 patients who had been operated on for lung cancer and in whom a pathological diagnosis of usual interstitial pneumonia(UIP)pattern had been made based on resected tissues. We studied some predictive factors related to the acute exacerbation of IIP preoperatively and during operation, and analyzed the pathological findings of UIP. **Results.** The incidence of postoperative acute exacerbation of IIP was 22% (2 of 9 patients). No correlation between the two patients who developed acute exacerbation of IIP and the seven patients who did not was observed, in terms of CRP, LDH, WBC, PaO₂ and %VC of preoperation, blood loss, operation time and postoperative maximum CPK. Pathologically, abundant fibroblastic foci were observed in 4 patients and a half of them developed acute exacerbation of IIP at 7 and 9 days postoperatively. **Conclusion.** It was difficult to predict the development of acute exacerbation of IIP because most patients were in a controlled stable state of IIP preoperatively. However, we considered that abundant fibroblastic foci in the tissue specimens known as pathologically active lesions of UIP were possibly one of the predictive factors in the acute exacerbation of IIP.(*JJLC*. 2002;42:567-572)

KEY WORDS Idiopathic interstitial pneumonia (IIP), Primary lung cancer, Fibroblastic foci, Acute exacerbation

日本医科大学¹ 外科学第二，² 病理学第一，³ 内科学第四．
別刷請求先：岡田大輔，日本医科大学外科学第二，〒113-8602
東京都文京区千駄木 1-1-5.
Department of ¹Surgery(II), ²Pathology(I), ³Internal Medicine
(IV) Nippon Medical School, Japan.

Reprints: Daisuke Okada, Department of Surgery (II), Nippon
Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Ja-
pan.

Received March 19, 2002; accepted May 23, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Patient characteristics

Case	Sex	Age(y/o)	PS	Smoking	Brinkman index	Operation	Histology	Stage
1	F	74	0	(-)	0	RUL + ND2α(VATS)	Ad	I A
2	M	72	0	(+)	1100	RLL + ND2α(VATS)	Sq	II B
3	M	77	1	(+)	1800	RLL + ND2α(VATS)	Sq	II B
4	M	74	1	(+)	2040	LUL + ND2α(VATS)	Ad	III A
5	M	72	1	(+)	2000	RLL + ND2α(VATS)	Sq + LCC	I B
6	M	63	1	(+)	2000	RLL + ND2α(VATS)	Sq	I B
7	M	65	1	(+)	3000	LLL + ND2α(VATS)	Sq	I B
8	M	59	0	(+)	1000	RLL + ND2a	Sq	I A
9	M	74	0	(+)	420	RLL + ND2α(VATS)	NSCLC with NE diff.	III A

Case 8 and 9 showed the acute exacerbation.

F, female; M, male; PS, performance status; RUL, right upper lobectomy; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery; RLL, right lower lobectomy; LUL, left upper lobectomy; LLL, left lower lobectomy; Ad, adenocarcinoma; Sq, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; NE diff., neuroendocrine differentiation.

はじめに

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia : IIP)には高率に肺癌の合併が認められ, 肺癌手術後の IIP の急性増悪は重篤で, その予後は極めて不良である.¹⁻³ よって術前より従来報告されている IIP の急性増悪危険因子を念頭において治療にあたることは重要である.^{4,6} しかし, 一般的に外科的治療の対象となる症例には比較的 IIP が臨床的にコントロールされていることが多く, その場合, 急性増悪を術前より予知することは困難である. また, 現状では, 術後急性増悪を引き起こす可能性のある症例の病理組織学的検討はなされていない. 今回我々は, IIP 合併肺癌手術症例, 特に IIP の急性増悪をきたす症例の臨床病理組織学的特徴を明らかにすることを目的として検討を行ったので報告する.

対象および方法

1998年4月から2001年8月の間に, 日本医科大学第2外科で施行された原発性肺癌手術症例224例中, すべての切除標本を再検討した結果, 病理組織学的に usual interstitial pneumonia (UIP)パターンと診断された9例(4%)を対象とした. また, これらの症例の術前胸部 X-p および CT ならびに臨床的背景を再度確認し, IIP の診断基準 (第3次改定案⁷)に照らし合わせた結果, 臨床的にも IIP として矛盾しなかった. 対象症例に間質性肺炎を誘起する基礎的疾患は認められなかった. 治療に関連した IIP の急性増悪の判定基準は, IIP の急性増悪の定義を参考にした.^{8,9} つまり, 肺癌手術終了時より1ヵ月以内の経過で, 1. 呼吸困難の増強, 2. 聴診上, crackle 音の聴取範囲の拡大, 3. 胸部 X-p 上, 間質性陰影の増強, 4. 同条件下での PaO₂ 10mmHg 以上の低下, 5. 血清 LDH 活性の上昇の内, 1~3 の全項目と 4, 5 の少なくとも一方を満たす場合とした. 従来報告されている術前,

術中因子と癌以外の肺組織を組織学的に分類し, IIP の急性増悪の危険性を示唆する組織所見の解析を行った.^{4,6} 具体的には臨床検査所見は肺癌手術直前に測定した値を用い, IIP の活動性の指標として CRP, LDH, WBC について, 肺の線維化の進行度の指標として PaO₂ と %VC について検討した.⁶ また, 術中の侵襲の指標として術中出血量, 手術時間, 術後 CPK の最大値についても検討した.⁶ さらに病理組織学的には, 切除標本のうち癌病巣から離れた切片を選んで線維芽細胞巣, 扁平上皮化生, マロリー小体, 間質の炎症細胞浸潤, 平滑筋細胞増生, 肺胞の細気管支化の程度を観察した. 線維芽細胞巣に関しては hematoxylin eosin (H.E.) 染色だけでなく, elastica Masson Goldner (EMG) 染色と alcian blue-PAS (Al-PAS) 染色を併用し, 1 cm² あたりの平均個数を測定し, 評価した.¹⁰

結果

Table 1 に UIP パターンを呈した患者の背景因子を示す. 平均年齢 66.9 歳. 既往歴に特記すべきことはなかった. 喫煙は女性例 1 例のみ非喫煙者であった. 喫煙指数は平均 932 と重喫煙者が多く認められた. 術前の performance status (PS) は PS 0/PS 1 = 4/5. 原発性肺癌の組織型は扁平上皮癌が 5 例と最も多く, すべて末梢発生で, いずれも IIP 部位およびその部位に近接して存在していた. 肺癌手術は葉切以上で, その内, video-assisted thoracoscopic surgery が 8 例あった. また, 9 例中 7 例が下葉切除であった. 上葉切除例は 2 例あったが, 当科の術前肺機能から算出した術後予測肺機能は十分耐術し得るものであった.¹¹ 予防ステロイド投与は 2 例のみ (症例 1, 9) で, いずれも術前から IIP として認識されていた. また, 術後の肺合併症は肺癰 2 例, 低酸素血症が 1 例認められた. IIP の術後急性増悪を認めたのは 9 例中 2 例 (22%) で, それぞれ第 7 病日 (症例 8), 第 9 病日



Figure 1. Chest X-ray and computed tomography before operation show only slight linear and granular shadows in bilateral lower lobes (Case 9)

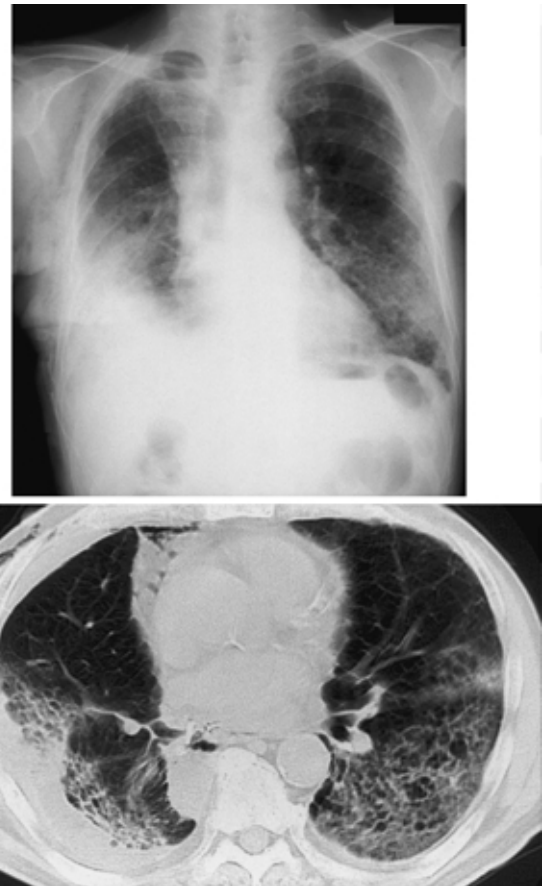


Figure 2. Postoperative chest X-ray and computed tomography (day 9) show a diffuse interstitial shadow (Case 9)

Table 2. Clinical and operative risk factors of acute exacerbation of IIP

Clinical data	Acute exacerbation of IIP		
	(+)		(-)
	Case 8	Case 9	n = 7
CRP (mg/dl)	0.4	0.1	0.14 ± 0.38
LDH (IU/l)	444	380	369.0 ± 50.0
WBC (/mm ³)	6000	7200	6328.6 ± 951.7
PaO ₂ (mmHg)	93.5	76.2	77.9 ± 13.7
%VC (%)	89.5	95.1	94.4 ± 14.6
Blood loss (ml)	223	500	499.6 ± 325.3
Operation time (min)	223	355	278.9 ± 46.3
Postoperative max CPK (IU/dl)	595	1090	1146.4 ± 652.8

(症例 9) に発症した。症例 8 は、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g , 2 日間) にて軽快し、その後、経過順調にて退院し、生存中である。症例 9 の術前および増悪時の胸部 X-p , CT を示す (Figure 1 , 2)。この症例は 1 年前から IIP として当内科にてフォローアップされていた。画像上、僅かに両下肺野に線状・粒状影を認め、

右 S¹⁰ 胸膜直下に径 30 mm 大の結節影を認めた。術前、術中、術直後にメチルプレドニゾロン 500 mg をそれぞれ使用していたが、第 9 病日後に急性増悪した。麻酔管理 特に酸素吸入に関しては特に配慮されていなかった。増悪後、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g , 3 日間)、エリスロマイシン、ウリナスタチンを使用

Table 3. Pathological features

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fibroblastic foci, mean/cm ²	13	7	2	0.7	1.5	15.3	0.8	12.7	12.3
Squamous metaplasia	(+)	(++)	(+)	(+)	(+)	(++)	(+)	(+)	(+)
Mallory body	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Interstitial inflammation	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(++)	(+)	(+)
Smooth muscle cell hyperplasia	(+)	(++)	(++)	(++)	(+++)	(++)	(+++)	(+)	(++)
Bronchiolization	(++)	(++)	(++)	(++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(++)

Case 8 and 9 showed the acute exacerbation.

(-) absent; (+) slight change; (++) moderate change; (+++) severe change.

したが、著明な効果は得られず、その後、当内科に転科し、その後も症状は遷延し治療に難渋したが、現在軽快し生存中である。

増悪群 2 例の術前 CRP, LDH, WBC, PaO₂, %VC および術中出血量, 手術時間, 術後 CPK 最大値(平均 ± 標準偏差)は,それぞれ 0.25 ± 0.21 mg/dl, 6600.0 ± 848.5/mm³, 412.0 ± 45.2 IU/l, 85.0 ± 12.7mmHg, 92.5 ± 3.54%, 361.5 ± 195.9 ml, 289.0 ± 93.3 分, 842.5 ± 350.0 IU/dl であった。いずれの因子においても増悪群, 非増悪群で症例数が少ないため統計学的検討はできなかったが, 増悪の危険性を予測できる傾向は見出せなかった (Table 2)。⁶

Table 3 に病理組織学的所見の比較を示す。Figure 3 A は UIP パターンの低倍像である。胸膜下の蜂巢肺葉は古い線維化を示し, 細気管支上皮で覆われ, 正常肺胞との境界部には線維芽細胞巣の出現が認められるような新旧の線維化巣の混在が特徴的である。線維芽細胞巣はすべて肺胞腔内に観察され, 壁在型の早期線維化巣であった (Figure 3 B)。症例 1, 6, 8, 9 の 4 症例に豊富な線維芽細胞巣を認めた。その内, 2 症例 (症例 8, 9) に急性増悪を認めた。扁平上皮化生はいずれにも認められ, その内, 2 例は中等度に観察された。また, マロリー小体は 3 例に観察された (Figure 3 C)。しかし, 線維芽細胞巣所見以外のこれら病理組織学的因子は症例間でばらつきがあり, 急性増悪との明らかな関連は見出せなかった。

考 察

IIP に肺癌が合併する頻度は 10~20% 前後と比較的高い。^{1,12} 肺癌治療において IIP の急性増悪の可能性は常に念頭に置く必要があり, 一旦, 発症すると時に治療抵抗性で致死的な臨床経過をたどることが多い。そのため, 様々な急性増悪の危険因子が検討されている。最近の報告では, 術前 PS 3 以上, CRP 2.5 mg/dl 以上, LDH 497 IU/l 以上, WBC 8000/mm³ 以上, PaO₂ 70 mmHg 未満, %VC 80% 未満を IIP 合併肺癌治療における IIP の急性増悪の指標および危険因子とし, 満たす項目が多いほど増悪しやすいとしている。⁶ これらの観点から我々の結

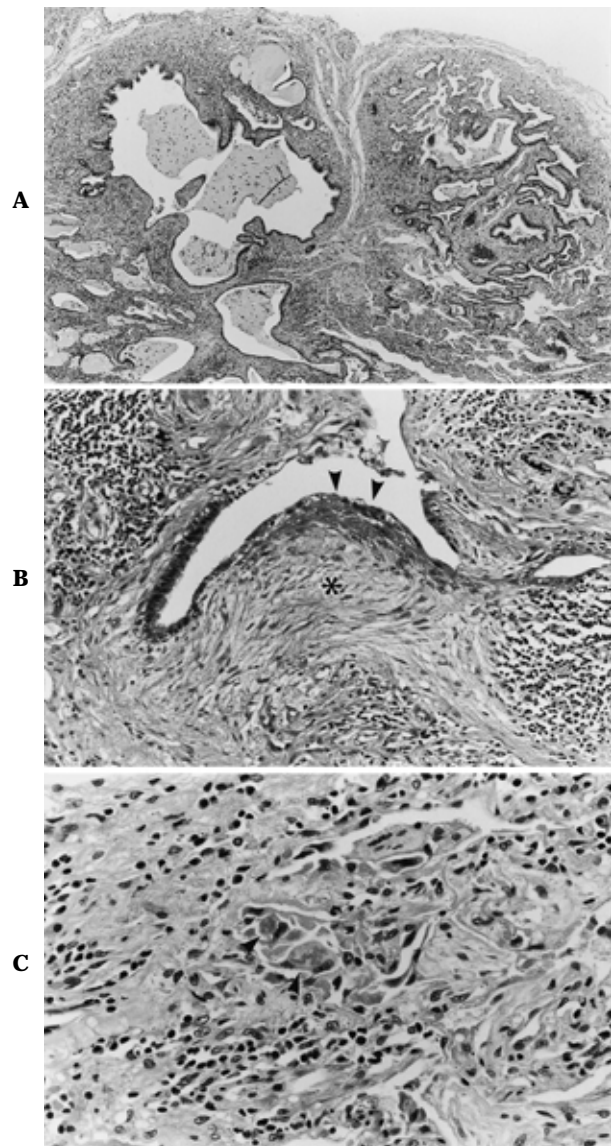


Figure 3. A. A honeycomb lesion is found in the subpleural area (H.E. × 25) B. Fibroblastic focus (*) with squamous metaplasia (arrowheads) is located in an intra-alveolar lesion (H.E. × 100). C. Mallory bodies are found in some segmented epithelial cells (arrowheads, H.E. × 150)

果を見ると,PSは全例0ないし1で,非増悪群の中のみPaO₂70 mmHg未満,%VC80%未満の症例が認められており,増悪を予測することはできなかった.また,現在では,新しいIIPの活動性のマーカーとしてKL-6(正常値:500 U/ml以下)やSpD(正常値:110 ng/ml以下)などがある.¹³⁻¹⁶ 今回の検討でこれらが術前測定されている症例は3例(症例1,2,5)で,KL-6(U/ml)/SpD(ng/ml)はそれぞれ1960/78,604/57,384/73.7で,症例1,2に術前から高値を示していた.しかし,いずれも術後急性増悪は認められなかった.但し症例1では術前,術中,術後に予防ステロイドが投与されており,術後より急速にこれらの数値は低くなった.また,増悪例2例において術前値は測定されていないものの,増悪時に一致して上昇傾向にあり,これらの指標は急性増悪の予測や管理に有用である可能性がある.以上より,現状で肺癌の外科的治療に限っての急性増悪の有意な危険因子は見出されていない.我々の検討からも,外科的手術適応症例はIIPが比較的コントロールされた状態が多く,術前の臨床的所見からIIPの急性増悪を予測することは困難であった.また,手術侵襲における因子についても増悪との関連は見出せなかった.さらに術中麻酔の酸素濃度に注目した報告も見られるが,より長時間にわたり高濃度酸素に暴露された症例が術後急性増悪を有意に認めるかどうかは未だ不明である.⁵ しかし,術中麻酔の酸素濃度はPaO₂100 mmHgを目標として,出来る限りFiO₂を下げる様にすることが提案されており,高濃度酸素暴露による活性酸素の組織傷害の面からも,理論的に有益と考えられる.^{5,17,18} 我々の症例の麻酔チャートをretrospectiveに見てみても,FiO₂は1.0~0.33で特に低くFiO₂を保つことに留意した形跡は見られず,PaO₂を保つことに難渋している症例が一部見られたのみで,十分な検討はできなかった.しかし,増悪した2症例において画像上の間質性陰影の増強パターンが術側の対側下肺野より始まることから,術中の片肺分離換気による術側の対側肺への高濃度酸素暴露による影響が推測される.術中のFiO₂と急性増悪との関連に対し,今後,麻酔科医との連携による細かい検討が行われるべきであろう.

現在のところ,IIP合併肺癌手術例における病理組織学的見地から論じたIIPの急性増悪例の検討は見られない.今回の対象は,切除標本からUIPと診断され,臨床的にもIIPと確認できた症例である.UIPパターンとしては,線維芽細胞巣,扁平上皮化生,マロリー小体,平滑筋増生,肺胞の細気管支化を伴う蜂巢肺を観察した.¹⁰ その内,線維芽細胞巣,扁平上皮化生,マロリー小体は病理組織学的なIIPの活動性,つまり肺胞上皮傷害に続く肺胞構造の改築の活動性の指標であると考えられている.¹⁹ UIPの線維芽細胞巣自体は,肺胞上皮細胞の傷

害・剝離,リンパ球・マクロファージ集簇,上皮基底膜断裂,間質細胞の肺胞腔内侵入・増生,細胞外基質の産生・沈着により形成される早期の肺胞腔内線維化巣である.¹⁰ また,UIPの線維芽細胞巣に出現する間質細胞は, α 平滑筋アクチン陽性で筋線維芽細胞としての性格が強く,後の肺の収縮に関与すると考えられている.^{20,21} これらの早期線維化巣の同定にはH.E染色だけでなく,EMG染色や,Al-PAS染色が有用であり,線維化の場所や時期の評価が明瞭に認識される.^{10,22} 今回の検討で豊富な線維芽細胞巣の出現が4例に観察されており,その内,2例(50%)にIIPの急性増悪が認められた.また,多数の線維芽細胞巣を認めた症例1は,同時期にステロイドが投与されており,このことが,急性増悪を抑制した可能性も考慮される.以上より病理組織学的に豊富な線維芽細胞巣の出現が術後急性増悪の危険因子になる可能性が推測された.よって,手術標本でのIIPの活動性を考慮した診断は重要である.術前臨床的所見では現れない潜在的なIIPの活動性を常に考慮する必要がある.今回の検討では症例数が少なく,今後,症例を蓄積し,術前血清学的検査や画像診断と病理組織像の更なる比較検討が望まれる.

REFERENCES

1. 小倉 剛,近藤有好,佐藤篤彦,他.特発性間質性肺炎における肺癌の合併とその臨床的特徴.日胸疾会誌.1997;35:294-298.
2. 谷田達夫,小野貞文,半田政志,他.肺癌手術後の間質性肺炎発症による術死症例の検討.胸部外科.1999;52:355-359.
3. 堀之内宏久,池田高明,酒井忠昭,他.術後肺合併症 特に関質性肺炎増悪例の臨床的検討.肺癌.1991;31(増刊号):712.
4. 竹中 圭,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.1999;39:955-962.
5. 土田正則,大和 靖,相馬孝博,他.間質性肺炎を合併した肺癌手術症例の周術期管理に関する検討.肺癌.1999;39:987-994.
6. 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急性増悪例の臨床的検討.肺癌.2001;41:281-286.
7. 本間行彦,斎木茂樹,土井 修,他.特発性間質性肺炎(IIP)の診断基準(第3次改訂案)について.日胸疾会誌.1992;30:1372-1377.
8. 佐藤篤彦.特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告.厚生省特定疾患びまん性肺炎患調査研究班.平成6年度研究報告書.1995:9-11.
9. 吉村邦彦,中谷龍王,中森祥隆,他.特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察.日胸疾会誌.1984;22:1012-1019.
10. Fukuda Y, Basset F, Ferrans VJ, et al. Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idi-

- opathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol.* 1995;26:53-61.
11. 小泉 潔, 原口秀司, 田中茂夫, 他. 予測術後肺機能からみた1期肺癌治療切除例の評価と反省. *日胸外会誌*. 1996; 44:162-168.
 12. 竹内栄治, 山口俊彦, 森 雅秀, 他. 肺癌を合併した特発性間質性肺炎症例の臨床的検討. *日胸疾会誌*. 1996;34: 653-658.
 13. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest.* 1989;96:68-73.
 14. 小清水直樹, 佐藤 潤, 塚本克己, 他. 特発性間質性肺炎の活動性とKL-6の有用性について. *日胸疾会誌*. 1996; 34:A189.
 15. 田畑俊治, 小野貞文, 谷田達夫, 他. 肺切除術後急性期における血清KL-6値の推移. *日呼外会誌*. 1998;12:10-14.
 16. 大塚満雄, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉, 他. 肺特異的血清マーカーの経時的測定が治療効果の判定に有用と思われた間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌*. 2001;39:298-302.
 17. 谷村繁雄, 友安 浩, 伴場次郎, 他. 特発性間質性肺炎に合併した肺癌に対する手術の検討. *日胸*. 1992;51:208-213.
 18. Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol Rev.* 1971;23:37-133.
 19. 福田 悠. 特発性間質性肺炎と肺線維症 病理. 最新内科学大系 61. 東京: 中山書店; 1994:259-266.
 20. Kuhn C, McDonald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol.* 1991;138:1257-1265.
 21. Katzenstein AL. Pathogenesis of " fibrosis " in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum Pathol.* 1985;16:1015-1024.
 22. 福田 悠. 特発性間質性肺炎の診断基準・病型分類. 内科 85. 東京: 南江堂; 2000:1055-1060.