

リンパ球性間質性肺炎の一例

永野, 修司
早良病院内科

高木, 宏治
早良病院内科

梅野, 守男
早良病院内科

岡本, 和彦
早良病院内科

他

<https://doi.org/10.15017/7236779>

出版情報：福岡醫學雑誌. 89 (8), pp.249-254, 1998-08-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



症 例

リンパ球性間質性肺炎の一例

早良病院内科*, 福岡大学第2外科**
永野修司*・高木宏治*・梅野守男*
岡本和彦*・武田誉久*・白日高歩**

A case of Lymphocytic Interstitial Pneumonia

Shuji NAGANO*, Koji TAKAKI*, Morio UMEMO*,
Kazuhiko OKAMOTO*, Takahisa TAKEDA*,
and Takayuki SHIRAKUSA**

*Department of Internal Medicine, SAWARA Hospital, Fukuoka, 819-0002

**The second department of surgery, School of Medicine,
Fukuoka University, Fukuoka 814-0180

Abstract A 56-year-old female was admitted on November 1995 to our hospital because of the abnormal shadow on her chest X-ray. Although the chest X ray film revealed diffuse reticulo-nodular shadows in the bilateral lung fields and right hilar lymphadenopathy, she had not any complaints. Furthermore, mediastinal lymphadenopathy and polyclonal hypergammaglobulinemia were noted. For a further examination, transcutaneous thoracoscopic lung biopsy was performed on August 1996. The lung specimens showed a interstitial infiltration of small lymphocytes exclusively around bronchioles. And the diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) was made. She had been suffered from bronchial asthma for 27 years. This is the first report of LIP accompanied with bronchial asthma. Its relationship between LIP and bronchial asthma remains unclear. In the 2 years of follow-up, she remained asymptomatic with unchanged chest radiogram. And her pulmonary function was preserved for the 2 years. But lymphocytic interstitial pneumonia may induce malignant lymphoproliferative disease potentially, we should carefully follow up.

はじめに

リンパ球性間質性肺炎 (LIP) は, 1966 年に Liebow および Carrington²⁾ によって提唱された疾患概念で, 稀な疾患ではあるが, 本邦ではシェーグレン症候群や慢性関節リウマチに合併した症例報告^{7,15)} として散見される. LIP の診断は組織学的所見によるため¹²⁾ 確定診断を得るのがしばしば困難である. 今回我々は, 気管支喘息の経過観察中にびまん性間質性肺炎を来し, 胸腔鏡下肺生検にて LIP と診断できた症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

症 例: 56 歳, 女性, 主婦
主 訴: 肺異常陰影の精査
既往症: 13 歳時に胸膜炎に罹患し, 47 歳時に子宮筋腫のため子宮全摘術を施行されている. 肺結核の既往はない.
家族歴: 父親に心臓病, 母親に糖尿病
生活歴: ブリンクマン指数 145 の喫煙歴があるが, 粉塵吸入, ペット飼育, 最近の海外渡航歴はない.
現病歴: 昭和 45 年にはじめて気管支喘息を指摘さ

Table 1 Examination findings

<ESR>		<Serology>	
(1 hr)	135mm	CRP	9.3mg/dl
<CBC>		IgG	3820mg/dl
WBC	9300/ μ l	IgM	464mg/dl
Stab.	15%	IgA	886mg/dl
Seg.	32%	IgE	3520 IU/ml
Lym.	37%	C 3	117mg/dl
Mono.	11%	C 4	30mg/dl
Eosino.	5%	RF	21 IU/ml
Baso.	0%	ANA	(-)
RBC	367×10^4 / μ l	α SS-A Ab	(-)
Hb	8.4 g/dl	α SS-B Ab	(-)
Ht	26.3%	ACE	11.8 U/L
Plt	55.2×10^4 / μ l	CA test	32 X
<Biochemistry>		PPD test	$\frac{11 \times 11 \text{ mm}}{17 \times 28 \text{ mm}}$
TP	8.8 g/dl	Cryptococcus Ag	(-)
Alb.	3.2 g/dl	HTLV-I Ab	(-)
α 1	4.3%	<Blood gas analysis>	
α 2	12.2%	pH	7.412
β	8.9%	PaO ₂	75.6 Torr.
γ	34.8%	PaCO ₂	41.3 Torr.
T-bil.	0.3mg/dl	O ₂ Sat.	95.0%
GOT	16 IU/L	HCO ₃ -	25.6 mEq/L
GPT	13 IU/L	BE	1.5 mEq/L
LDH	218 IU/L	<Pulmonary function>	
ALP	163 IU/L	%VC	106%
ChE	255 IU/L	FEV 1.0%	66%
BUN	11mg/dl	<Sputum analysis>	
Cr	0.4mg/dl	culture : normal flora	
Fe	17 μ g/dl	cytology : noatypical cell	
UIBC	237 μ g/dl		
Ferritin	24.5 ng/ml		
<Tumor marker>			
SCC	0.5 ng/ml		
CEA	0.5 ng/ml		
NSE	8.0 ng/ml		
SLX	25 U/ml		

れてからは、発作のたびに入退院を繰り返していた。平成5年以降は気管支拡張剤の内服で気管支喘息は安定し、特に自覚症状はなかったが、平成7年10月の検診にて胸写の異常陰影を指摘され、同年11月精査目的で早良病院内科に入院した。

入院時現症：体格栄養は中等度。血圧は108/58 mmHg、脈拍は毎分84、整で、呼吸数は毎分16回。眼瞼結膜に貧血を認めたが、球結膜に黄疸はなく、表在リンパ節腫脹や口唇チアノーゼを認めなかった。胸部では左第2肋間でLevine2度の収縮期雑音を聴取したが、呼吸音は肺泡呼吸音で副雑音を聴取しなかった。腹部所見、神経学的所見に異常を認めず、関節変形・

関節腫脹も認めなかった。

検査成績 (Table 1)：赤沈は1時間値 135 mm と高度促進。血計では核左方偏移を伴う白血球増多、中等度の小球性低色素性貧血、血小板増多を認めた。生化学では蛋白分画のうち α 1グロブリン、 α 2グロブリン、 γ グロブリン分画の増加を認めたが、M蛋白は検出しなかった。またLDHは正常範囲内であり、肝機能・腎機能ともに異常を認めなかった。血清免疫学的検査では、CRP 9.3 mg/dl と強陽性。免疫グロブリンはポリクローナルな増加を示し、IgE は 3520 IU/ml と著明高値を示した。リウマチ因子は陽性であったが、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体など他の自己抗体は

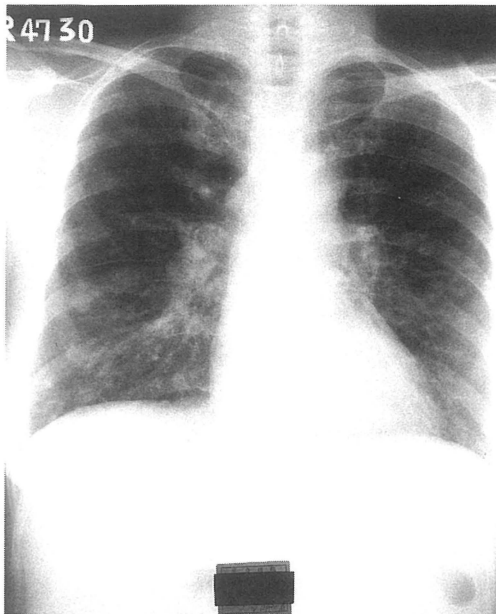


Fig. 1 Chest X-ray on October, 1995, showing bilateral interstitial pattern and right hilar lymphadenopathy.

陰性であった。血清 ACE は正常範囲内。ツベルクリン反応は中等度陽性を示した。クリプトコックス抗原、カンジダ抗原はいずれも陰性であり、抗 HTLV-1 抗体も陰性であった。マイコプラズマ抗体価、オウム病抗体価はともに 4 倍以下であり、EB ウィルス抗体価も既感染パターンで、腫瘍マーカーはいずれもカットオフ値以下であった。動脈血ガス分析では PO_2 75.6 Torr と軽度の低 O_2 血症を認めた。スパイロメトリーでは 1 秒率が 66% と低下し、閉塞性障害を認めた。喀痰の一般細菌培養は常在菌のみで、抗酸菌の培養と塗抹は、ともに陰性であり、細胞診も異型細胞を認めなかった。

気管支鏡検査は両側下葉気管支粘膜の発赤、浮腫を認めたが、粘膜面の不整や腫瘍所見を認めなかった。

胸部レントゲン写真：胸部異常陰影を初めて指摘された平成 7 年 10 月の胸部レントゲン写真正面像 (Fig. 1) では、心胸郭比は 43% と心拡大はなく、両側中～下肺野にびまん性に網状影、多発する粒状影を認め、右肺門リンパ節腫大を認めた。

胸部 CT 写真 (Fig. 2)：肺野条件 (upper) では、両側肺野にびまん性に分布する多数の小結節像を認め、

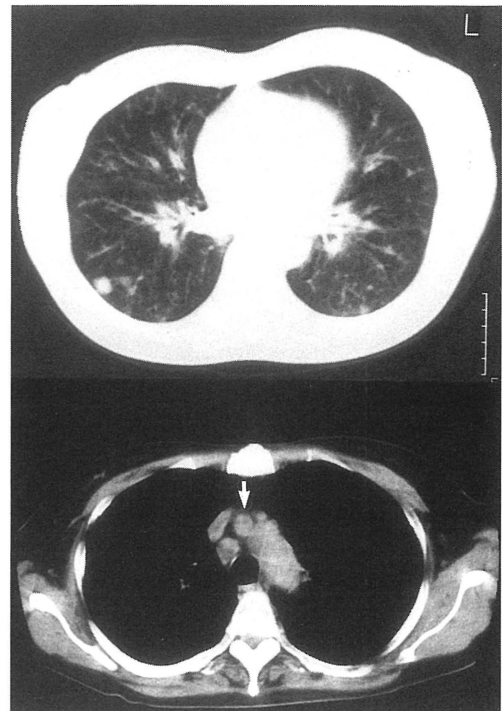


Fig. 2 Chest CT image of lower lung fields on October, 1995. (upper) Coarse interstitial pattern and nodular formation in S9 are seen. (bottom) Mediastinal lymphadenopathy is noted. (arrow)

右 S9 では胸膜直下の末梢肺野に斑状影を認めた。同じく縦隔条件 (bottom) では腫大した縦隔リンパ節を認めた。ガリウムシンチグラフィーでは異常集積を認めず、全身の画像検索でも有意なリンパ節腫大を認めなかった。

臨床経過：胸部の異常陰影と γ グロブリン増加を伴う著明な炎症反応が主な所見であり、びまん性間質性肺炎と診断した。経過中クリプトコックス抗原価が 32 倍と陽性であったため、肺クリプトコックス症を合併していると判断し、フルコナゾール 1 日 400 mg の投与を 1 カ月行ったが、CRP 値は 7~9 mg/dl と変化せず、胸写像にも変化がないため、フルコナゾールは中止し、びまん性間質性肺炎の診断で退院し、外来通院していた。その際に気管支喘息の増悪があり、短期間少量のステロイド剤 (1 日最大投与量：10 mg) を使用したが、胸写像上は特に変化を認めず、炎症所見も経過観察中変化しなかった。ただし腫大傾向はなかった。

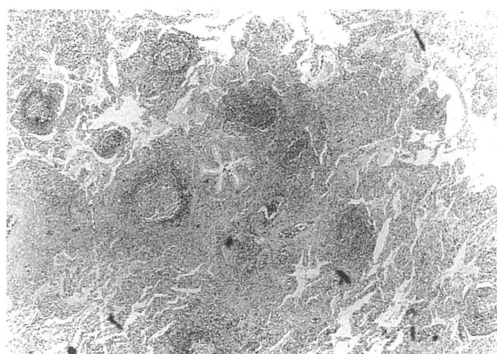


Fig. 3 Microscopic findings of lung specimen. Infiltrates of lymphocytes with lymph follicle formation, some with germinal centers exclusively around the bronchioles (Hematoxylin-eosin stain; magnification $\times 50$)

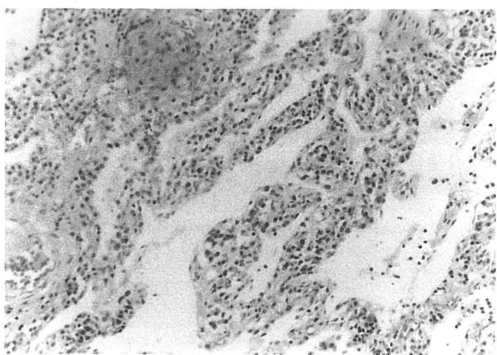


Fig. 4 Microscopic findings of lung specimen. Diffusely broadened septae due to infiltration mainly with small lymphocyte. (Hematoxylin-eosin stain; magnification $\times 200$)

ものの縦隔リンパ節腫脹があり、悪性病変、サルコイドーシスも完全には否定できないため、診断確定と治療方針決定のため、平成8年10月に胸腔鏡下肺生検、縦隔鏡下リンパ節生検を施行した。

組織所見：右肺下葉の結節部位より採取した標本の弱拡大像 (Fig. 3) では、リンパ濾胞の形成がびまん性にみられ、特に細気管支周囲に顕著であり、胚中心を認めるものもあった。肺生検組織の強拡大像 (Fig. 4) では、均一な成熟小リンパ球を中心とする肺胞隔壁への浸潤が著明で、これによる肺胞隔壁の肥厚を認めた。一部に形質細胞の浸潤もみられたが、膠原線維の増殖

はほとんどみられなかった。特殊染色でもリンパ球のモノクロナリティーを認めず、以上の病理組織所見よりリンパ球性間質性肺炎と診断した。

その後も CRP 値は 7 mg/dl 前後であったが、自覚症状はなく、胸写上もとくに変化がないため、経過観察を続けている。

考 案

リンパ球性間質性肺炎は、1966 年に Liebow および Carrington²⁾ によって初めて提唱された疾患概念で、びまん性間質性肺炎の 1 型として位置づけられており、リンパ球の浸潤と増殖を特徴とする疾患である。本邦においても 1970 年以降 10 数例の報告があるが、その病因などについては不明点が多い。診断には組織像が不可欠であり、肺生検を必要とする¹²⁾。気管支鏡下肺生検 (TBLB) では悪性リンパ腫などの鑑別診断がしばしば困難で、従来は開胸肺生検が必要であったが、近年では胸腔鏡下に肺生検が実施可能となった。

これまでに LIP の病因としては幾つかの説が提唱されてきたが、免疫異常が主な要因と考えられている。LIP は橋本病、重症筋無力症、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患との合併が知られており、病態形成にも自己免疫の関与が示唆されてきた¹²⁾。また、肺間質や肺胞基底膜に免疫蛍光染色で免疫グロブリンの沈着を認めたという報告⁴⁾や、免疫グロブリン H 鎖の CDR 3 (the third complementarity-determining region) の分析で患者リンパ球クローンの中にリウマチ因子や抗 DNA 抗体に autoreactive なリンパ球と高い相同性を有する集団があるという報告¹⁰⁾は、自己抗原で刺激された B リンパ球の病態形成への関与を示唆している。本症例はリウマチ因子陽性や高ガンマグロブリン血症を認めたことから、B リンパ球の病態形成への関与が考えられた。ただし、リンパ球や形質細胞は成熟したものがほとんどで、モノクロナリティーも認めず、悪性リンパ腫や他のリンパ増殖性疾患とは鑑別可能であった。

また近年 LIP は、HIV 感染患者の肺病変として認識されているが、肺局所の細胞に大量の HIV RNA の発現を認めたとする報告¹⁶⁾があり、HIV が LIP の病態形成に深く関与していると考えられる一方で、AIDS における LIP 症例の組織像は、反応性のリンパ

球増多であるとする見解もあり、ウイルス感染自体が LIP 発症に関係しているのか、あるいはウイルス感染を契機に免疫異常が惹起されて発症するのか詳細は不明である。また EBV¹⁾ や HTLV-1¹³⁾ など他のウイルス感染との関連を指摘する報告もあるが、本症例では先行感染を含めウイルス感染を示唆する所見はなかった。

実験動物モデルでは、ヒト Interleukin-6 (; IL-6) の過剰発現により LIP に類似した組織像が得られる¹⁸⁾ と報告されている。LIP では異常タンパク血症の合併が多く、LIP が慢性関節リウマチに併発したとする報告も散見される⁷⁾ が、多発性骨髄腫や慢性関節リウマチでは、その症状や臨床検査異常の多くが IL-6 の異常産生により説明可能である³⁾ ことから、LIP 症例でも IL-6 産生異常との関連に興味もたれる。これまでに LIP と気管支喘息の合併の報告はないが、喘息の病態形成にも IL-6 の関与が示唆されている¹⁷⁾ ことを合わせて考えると、本症例では喘息時の IL-6 過剰産生が、LIP 病態形成のひとつの機序である可能性が示唆された。ただしこれまで喘息症例で LIP の報告がないことから、IL-6 のみで説明づけることは困難であり、症例を蓄積しての検討が必要である。このほか、薬剤の関与は経過より否定的であった。

LIP はびまん性に肺が侵されることから呼吸困難、乾性咳嗽などの症状を認めることが多い¹²⁾¹⁴⁾ が、本症例のように自覚症状がなく、胸部の異常陰影で発見される症例も散見されている⁵⁾⁷⁾¹¹⁾。LIP 症例では通常認めない IgE の高値や軽度の閉塞性換気障害を本症例では認めたが、気管支喘息に起因するものと思われた。

治療については、肺切除やステロイド剤・免疫抑制薬使用の報告があるが、前者は Pseudolymphoma のように限局した病変に適応があり、悪性リンパ腫との画像的鑑別が困難で診断的に切除された例⁵⁾ も認められる。また後者のステロイド治療は無効例もあり効果は一定ではなく¹⁴⁾、現時点では LIP の確立した治療法はない。予後は、自然寛解と考えられる症例⁸⁾ や 5 年の経過観察でも不変の症例⁶⁾ がある一方で、診断後早期に悪性リンパ腫に転化した症例⁹⁾ もある。LIP での悪性リンパ腫の出現は、転化とするものから単なる併存とするものまであり、一致した結論を得ていない。このため反応性の病態としてだけでなく、前悪性リンパ

腫状態としての慎重なフォローアップも必要と考えられる。本例では一貫して自覚症状がなく、胸写所見も変化なく呼吸機能も保たれているため経過観察とした。

このように LIP は、病因としても種々の要因の関与があり、病態、治療効果や予後も一定ではなく、LIP が single entity に属する疾患であるのか意見の分かれるところであるが、胸腔鏡などより侵襲の少ない方法での診断が可能になっており、今後の症例の蓄積により解析が進むことが期待される。

おわりに

今回われわれは、気管支喘息の経過観察中に、びまん性間質性肺炎を来し、胸腔鏡下肺生検で、リンパ球性間質性肺炎 (LIP) と診断できた症例を経験した。本症例では自覚症状はなく呼吸機能も保たれている。しかし、LIP は悪性リンパ腫へ移行することがあり、今後とも注意深い経過観察が必要と考えられた。

この論文の要旨は、第 238 回日本内科学会九州地方会で発表した。

文 献

- 1) Barbera JA, Hayashi S, Hegele RG and Hogg JC: Detection of Epstein-Barr Virus in Lymphocytic Interstitial Pneumonia by In Situ Hybridization. *American Review of Respiratory Disease* 145: 940-946, 1992
- 2) Carrington CB and Liebow AA: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 48: 36 a, 1966
- 3) 團野典行, 西本憲弘, 嶋良仁, 吉崎和幸: IL-6 シグナル伝達障害による慢性関節リウマチの治療。医学のあゆみ 182 (9): 657-660, 1997
- 4) DeCoteau WE, Tourville D, Ambrus JL, Montes M, Adler R and Tomasi TB: Lymphoid interstitial pneumonia and autoerythrocyte sensitization syndrome: A case with deposition of immunoglobulin on the alveolar basement membrane. *Arch Intern Med* 134: 519-22, 1974
- 5) 平田世雄: 中葉症候群を思わせた lymphocytic interstitial pneumonia の 1 症例。日胸 33: 890-895, 1974
- 6) 池田隆明, 酒井英樹, 篠原陽子, 高山重光, 嶋瀬順二, 千田守, 宮里逸郎, 谷合哲, 武内重五郎, 橋本憲一: 両側肺に浸潤影を呈した lymphoid interstitial pneumonia の 1 例。日胸 41: 749-753, 1982

- 7) 岸本伸人, 橋詰俊二, 星島康男, 熊谷久治郎: シェーグレン症候群, 慢性関節リウマチに合併した lymphocytic interstitial pneumonia と考えられる 1 例と本邦報告例の文献的考察. 日胸 54: 974-979, 1995
- 8) Koss MN, Hochmolzer L, Langloss JM, Wehunt WD and Lazarus AA: Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. Pathology 19: 178-185, 1987
- 9) Kradin RL, Young RH, Kradin LA, Mark EJ: Immunoblastic lymphoma arising in chronic lymphoid hyperplasia of the pulmonary interstitium. Cancer 50: 1339-43, 1982
- 10) Kurosu K, Yumoto N, Furukawa M, Kuriyama T and Mikata A: Third complementarity-determining-region sequence analysis of lymphocytic interstitial pneumonia: most cases demonstrate a minor monoclonal population hidden among normal lymphocyte clones. American Journal of Respiratory & Critical Care medicine. 155: 1453-60, 1997
- 11) 野澤幸男, 北村四郎, 小島国次, 太田真: Lymphoid interstitial pneumonia の 1 例と文献的考察. 日胸 29: 845-853, 1970
- 12) 佐藤篤彦, 岩田政敏, 早川啓史, 北市正則, 泉孝英: Lymphoid interstitial pneumonia. 内科 67(3): 495-498, 1991
- 13) Setoguchi Y, Takahashi S, Nukiwa T and Kira S: Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia. American Review of Respiratory Disease 144: 1361-1365, 1991
- 14) Strimlan CV, Rosenow EC, Weiland LH and Brown LR: Lymphocytic interstitial pneumonitis: a review of 13 cases. Ann Intern Med 88: 616-621, 1978
- 15) 竹田剛, 酒井勲, 種市幸二, 芝木秀俊: Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP) を呈したシェーグレン症候群の 1 例. リウマチ 36 (3): 565-569, 1996
- 16) Travis WD, Fox CH, Devaney KO, Weiss LM, O'Leary TJ, Ognibene FP, Suffredini AF, Rosen MJ, Cohen MB and Shelhamer J: Lymphoid Pneumonitis in 50 Adult Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus. Human Pathology 23: 529-541, 1992
- 17) Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, Hamada H, Inoue Y, Fujioka S, Ishida S and Hiwada K: Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 151 (5): 1354-8, 1995
- 18) Yoshida M, Sakuma J, Hayashi S, Abe K, Saito I, Harada S, Sakatani M, Yamamoto S, Matsumoto N, Kaneda Y and Kishimoto T: A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of the interleukin 6, transforming growth factor β 1, or platelet-derived growth factor B gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 9570-9574, 1995

(受付 1998-5-27)