

ウム、珪素を含む粒子は認めしたが、IPF ではさらに鉄、チタン、クロム、コバルトなども含む粒子を認める症例が多かった。また間質性肺疾患を持たない肺癌症例の正常肺部分や肺気腫症例の分析でもアルミニウム、珪素は同様に検出された。

考案・結論

偏光顕微鏡による肺組織観察については、塵肺症例において偏光顕微鏡、電顕両者での検討を行った報告があるが⁹⁾¹⁰⁾、偏光顕微鏡での観察は silica (遊離珪酸) 及び silicate (珪酸塩) の存在を微小なものまで確認でき、通常の病理標本で観察できることからスクリーニング検査として有効と思われる。一方、塵肺以外の肺疾患で偏光顕微鏡での観察を検討した報告は少なく、今回我々は慢性鳥飼病、吸入因子の関与が少ない膠原病肺、明らかな原因が不明である IPF について検討した。職業性曝露のある IPF で粒子数が特に多い傾向があり塵肺症と同程度のものも含んでいることは職業歴の関与で説明可能だが、職業性曝露のない IPF でも他疾患と比べて多くの粒子を認めたことは IPF における吸入因子の関与を示唆するものである。また逆に膠原病肺では非 IP 例と同程度であったことから吸入因子の関与は少ないと考えられた。

電顕での元素分析は、職業歴は明確でないが塵肺症が疑われる場合、光顕で同定困難なタイプの石綿線維の同定などにおいて有効であるとされる¹¹⁾。間質性肺疾患においては患者の生活環境、職業、住居、趣味等を詳細に聴取することが重要であるが、短期間の経歴、かなり以前の生活歴などは不明な場合も多いため、このような電顕を用いた精査を積極的に行うことも重要と思われる。

今回測定した肺組織中の元素沈着量に関しては当然高齢であるほど蓄積は多いと思われ、また喫煙者では非喫煙者より肺組織中のアルミニウム、珪素の沈着が多く喫煙指数が高いほどこれらの元素沈着量も多いとの報告¹²⁾もあるが、今回比較した4群間では患者背景に差はなくこれらの影響は強くないと考えた。

元素分析において職業性曝露のある IPF で多く見られたアルミニウム、珪素については職業性吸入によるものと考えられ、珪素の線維化能と疾患との関連は考えやすいが、職業性曝露のない IPF においてもアルミニウム沈着が多かったことは、IPF と潜在的吸入の

関連、アルミニウムの肺線維化への関与を考える必要がある。もちろん個体側の感受性の要素はあるとしても、IPF においては職業歴以外の環境曝露の関与が考えられるため、認識困難な潜在的な吸入が肺局所における免疫反応を修飾したり直接病態に関与している可能性を考慮して IPF という疾患を認識していく必要がある。また、アルミニウム吸入による肺線維化に関しては、金属アルミニウム、アルミナなどの吸入により生じるとされるアルミニウム肺の報告がある¹³⁾。同じアルミニウムが肺線維化に関与しているという点では類似しているが、今回の検討ではアルミニウムのほとんどが珪素と共に存在し珪酸塩 (aluminum silicates) の形で検出されていること、アルミニウム肺に特徴的とされる上肺野優位、気腫性変化、胸膜肥厚などは目立たないことなどから異なった病態と考えられる。しかしアルミニウム肺の病態自体も詳細には理解されておらず¹⁴⁾、動物モデルでは単純な aluminum oxide 吸入のみでは軽度の炎症性変化しか起こさないと報告¹⁵⁾やアルミニウムによる肺障害に否定的な意見¹⁶⁾があること、症例報告ではアルミニウムと同時に吸入した珪酸などの関与も否定できないもの¹⁷⁾があることを考慮すると、今回認めたような珪酸塩 (aluminum silicates) として存在し沈着量が多いアルミニウムが肺線維化を進行させるような作用を及ぼしている可能性は十分考えられる。

粒子自体の分析をある一定の範囲で行った検討では過去の報告¹⁸⁾と同様に疾患に関係なく共通してアルミニウム、珪素を含む粒子を多く認めた。アルミニウム、珪素は鉄とともに土壤に多く含まれる元素として知られており¹⁹⁾²⁰⁾、主体は土壤由来の粉塵と考えた。また IPF において鉄、チタン、クロム、コバルトを含む粒子を認める症例が多かったことから、やはり IPF の一部の症例ではある特定の元素を多く吸入し肺に沈着していることが病態に関与している可能性が示唆された。

以上より IPF と診断している症例の一部に環境曝露が強く関与している群があると考えられるがこれらは厳密には特発性と言え難く、今後はこのような症例を正確に除外していく必要があると考えられる。

参考文献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmo-

- nary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 2) 吉澤靖之. IIPsの診断と治療. 鑑別すべき疾患. *日呼吸会誌* 2004; 42: 43-48.
 - 3) Monso E, Tura JM, Marsal M, et al. Mineralogical microanalysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Environ Health* 1990; 45: 185-188.
 - 4) 本間行彦, 井上幹朗, 小笠原英紀, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 症例における肺内無機粉塵の測定. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和60年度研究報告書 1986; 203-207.
 - 5) 井上幹朗. 特発性間質性肺炎における肺内無機塵埃の定量, 定性. *北海道医学雑誌* 1986; 61: 745-754.
 - 6) 田村昌士, 久保田公宜, 小川純一, 他. 粒子励起X線分析法による特発性間質性肺炎の肺内微量元素の定量—吸入無機粉塵が成因に及ぼす影響について—. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書 1993; 205-208.
 - 7) 橋本尚子, 田島 洋, 溝口 勲, 岩井和郎. 特発性間質性肺線維症症例の肺門縦隔リンパ節に含まれる元素含有量の分析. *日胸疾会誌* 1992; 30: 2061-2068.
 - 8) American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
 - 9) Wang BS, et al. Application of polarized microscopy and analytic electron microscopy in pneumoconiotic pathologic examination. *Chin J Tubercul Respir Dis* 1989; 12: 103-104.
 - 10) McDonald JW, Roggli VL. Detection of silica particles in lung tissue by polarizing light microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 242-246.
 - 11) 大島 晋 他. 分析電顕の応用—じん肺, 金属等の沈着—. 病理組織診断における電子顕微鏡の有用性, 文光堂, 東京 1992; 148-175.
 - 12) Vallyathan V, Hahn LH. Cigarette smoking and inorganic dust in human lungs. *Arch Environ Health* 1985; 40: 69-73.
 - 13) 渡部誠一郎, 坂谷光則. アルミニウム肺. *最新医学* 1992; 47(8): 1337-1341.
 - 14) Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 4): 685-696.
 - 15) Lindenschmidt RC, Driscoll KE, Perkins MA, et al. The comparison of a fibrogenic and two nonfibrogenic dusts by bronchoalveolar lavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 268-281.
 - 16) Abramson MJ, Wlodarczyk JH, Saunders NA, et al. Does aluminum smelting cause lung disease? *Am Rev Res Dis* 1989; 139: 1042-1057.
 - 17) Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, et al. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. *Am Rev Res Dis* 1990; 142: 1179-1184.
 - 18) Monso E, Tura JM, Pujadas J, et al. Lung dust content in idiopathic pulmonary fibrosis: a study with scanning electron microscopy and energy dispersive x ray analysis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 327-331.
 - 19) Yamasaki S, Takeda A, Nanzyo M, et al. Background levels of trace and ultra-trace elements in soils of Japan. *Proceeding of extended abstracts of 5th International Conference on the Biogeochemistry of trace elements* 1999; 622-623.
 - 20) 加藤邦彦, 小原 洋, 中井 信, 他. 日本の沖積土壌における元素組成. *土肥誌* 2000; 71(2): 143-153.

連続剖検例にみられた傍胸膜線維化症例の臨床病理学的検討

武村 民子^{1*} 日向 奈恵¹ 生島壮一郎² 安藤 常浩²
森本 泰介² 太田 啓介² 折津 愈^{2*}

IPF/UIPの初期病変の解明のため、日赤医療センターにおける1992年から2002年までの1,092例の連続剖検例において臨床的に顕在化せず、剖検において認められた傍胸膜線維化ならびに限局性蜂巢肺のみられた症例(以下focal UIPと称する)31例について、IPF/UIP 41例との臨床病理学的比較検討を行った。Focal UIP例は男女比21/10、平均年齢77歳、喫煙指数1,749(IPF/UIPでは35/6、74歳、1,549)、糖尿病合併はfocal UIP 16例(52%)、IPF/UIP 20例(49%)、肝疾患の合併(C、B型慢性肝炎、肝硬変)はfocal UIP 13例(42%)、IPF/UIP 11例(27%)であった。病理学的にはfocal UIPではIPF/UIPと同様に下葉肺底部、背側胸膜下の巣状の胸膜下、小葉辺縁の肺胞腔内器質化、肺胞虚脱とともに限局性蜂巢肺がみられた。線維芽細胞巣はfocal UIPで42%、IPF/UIPで63%にみられたが、1 cm²あたりの線維芽細胞巣の数、ならびに間質の平滑筋量はIPF/UIPよりも有意に少なかった。focal UIPの病理像からは胸膜下の肺胞傷害がUIP初期病変の形成過程に重要であることが推測された。focal UIP症例の臨床的背景ならびにその病理像はIPF/UIP症例と同一線上の病態であり、この病態はsubclinical IPF/UIPとして考慮されるべきであり、活動性病変として線維芽細胞巣が治療対象病変となると考えられた。

A clinicopathologic study of parapleural fibrosis in consequent autopsy cases

Tamiko Takemura¹, Nae Hinata¹, Souichiro Ikushima², Tsunehiro Ando²,
Taisuke Morimoto², Keisuke Oota², and Masaru Oritsu²

¹Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

²Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

To evaluate the early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/usual interstitial pneumonia (UIP), we examined the lung tissues with parapleural fibrosis and localized honeycomb lesion (focal UIP pattern), which were recognized first at autopsy without clinical respiratory symptoms. 31 cases of focal UIP and 41 cases of IPF/UIP were examined in consequent 1,092 autopsy cases between 1992 and 2002 at the Japanese Red Cross Medical Center. The patients with focal UIP consisted of elderly people with male/female ratio of 21/10, 79 years of average age, and 1,742 of Brinkman index, while male/female ratio was 35/6, 74 years of average age, and 1,549 of Brinkman index in IPF/UIP. The higher incidence of diabetes mellitus was 52% of focal UIP, and 49% of IPF/UIP. The incidence of the hepatic lesions such as chronic active hepatitis of HBV and HCV and cirrhosis was 42% of focal UIP and 27% of IPF/UIP. The histopathology of focal UIP consisted of subpleural and paraseptal focal fibrosis (mainly intraalveolar), subpleural collapse induration and localized honeycomb lesion, almost similar to those of IPF/UIP. The fibroblastic foci were detected in 42% of focal UIP cases, compared with 63% of IPF/UIP. The number of fibroblastic foci in an unit area and amount of smooth muscle were significant lesser in focal UIP than those of IPF/UIP. The clinicopathologic features of focal UIP were almost same as those of IPF/UIP. This study demonstrated that focal UIP could be considered as subclinical IPF/UIP and suggests that early alveolar injury at the subpleural and/or paraseptal areas was important for early event of IPF/UIP.

はじめに

高齢者では臨床的症狀として現れないが、剖検肺において病理学的にしばしば下葉に傍胸膜線維化や限局性の蜂巢肺がみられ、この病理像は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)/通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) においてみられる病理組織像と類似することがこれまで報告されている¹⁾。また、肺癌切除例においても限局性 UIP の存在が報告されている²⁾。いっぽう、臨床的には IPF では糖尿病の合併頻度が高く³⁾、高血糖値を示す患者では肺機能低下にも関連していることが明らかにされている⁴⁾。

傍胸膜線維化や蜂巢肺は非特異的な肺の病理像であるが、これらの病変が IPF/UIP の初期像を示唆するものであるのかどうかを解明するために、我々は臨床症狀としては顕在化せず剖検肺の病理学的検討で、はじめて明かになった傍胸膜線維化や限局性の蜂巢肺のみられた症例と IPF/UIP と診断された症例について臨床病理学的に比較検討した。

対象と方法

日本赤十字社医療センターで 1992 年から 2002 年末までの 1,092 例の連続剖検例を対象とした。臨床的には息切れや呼吸困難などの症狀が生前確認されず、剖検肺の下葉に胸膜下 1 cm 以内に線維化や蜂巢肺がみられた症例 (以下 focal UIP と称する) 31 例と 2002 年の ATS/ERS コンセンサス合議⁵⁾ に基づいて再評価された IPF/UIP 41 例について臨床病理学的検討を行った。各群について、性、年齢、喫煙指数、肺癌合併、肺以外の悪性腫瘍合併、糖尿病 (空腹時血糖値 126 mg/dl 以上、HbA1c 6.5% 以上) の合併、肝炎 (B 型、C 型) あるいは肝硬変合併、急性呼吸窮迫症候群の合併などの臨床的事項を検討し、Table 1 にまとめた。

病理学的には傍胸膜下線維化ならびに蜂巢肺は限局性で、胸膜より 1 cm 以内の病変とした。各症例について下葉病変部のパラフィン切片を用いて HE, EVG, Alcianblue-PAS 染色を施行し、また免疫組織化

学的に平滑筋アクチン染色を施行し両群の比較検討を行った。また病変部における 1 cm² あたりの線維芽細胞巢の数と平滑筋量を軽度 (grade1), 中等度 (grade2), 高度 (grade3) で表し、両群で比較した。

結 果

1. focal UIP 症例の臨床的事項

focal UIP は 31 例で全剖検例中 2.8%, IPF/UIP は 41 例で全剖検例中 3.8% であり男女比は focal UIP で 21/10, いっぽう IPF/UIP では 35/6 と圧倒的に男性に多かった。平均年齢は focal UIP 77 歳, IPF/UIP 74 歳で focal UIP でやや年齢が高いものの有意差はなかった。喫煙の記載のある症例について比較すると focal UIP では平均 1,742 (n=7), IPF/UIP では平均 1,549 (n=27) と検索しえた範囲では重喫煙者が多かった。肺癌の合併は IPF/UIP では 14 例 (34%) であったが、focal UIP 例においては 5 例 (16%) であった。

糖尿病の合併は focal UIP 例で 16 例 (52%), IPF/UIP 例が 20 例 (49%) と両群とも高い頻度であった。さらに HCV 抗体陽性例は両群で差はないが、慢性肝炎、肝硬変の合併は focal UIP 例で 23% と高い傾向がみられた。臨床的に急性増悪あるいは、剖検時にびまん性肺胞傷害を示した症例は focal UIP 2 例 (6.5%), いっぽう IPF/UIP 9 例 (22%) であった (Table 1)。

Table 1. Clinicopathologic comparison between focal UIP and IPF/UIP cases (Consequent 1,092 autopsy cases between 1992 and 2002)

	Focal UIP 31 cases	IPF/UIP 41 cases
Number of cases M/F	31 (2.8%) 21/10	41 (3.8%) 35/6
Average age (years)	77 ± 9	74 ± 9
Brinkman index	1742 ± 914 (n=7)	1549 ± 733 (n=27)
Lung cancer (% of cases)	5 (16%)	14 (34%)
Other malignancy (% of cases)	9 (28%)	3 (7.3%)
Diabetes mellitus (% of cases)	16 (52%)	20 (49%)
HCV + (%) HBV + (%) Liver cirrhosis / chronic hepatitis (%)	4 (12.9%) 2 (6.5%) 7 (22.6%) (HCV 3)	5 (12.2%) 2 (4.9%) 4 (9.8%)
Acute exacerbation/DAD(%)	2 (6.5%)	9 (22%)

¹ 日本赤十字社医療センター 病理部

² 同 呼吸器内科

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

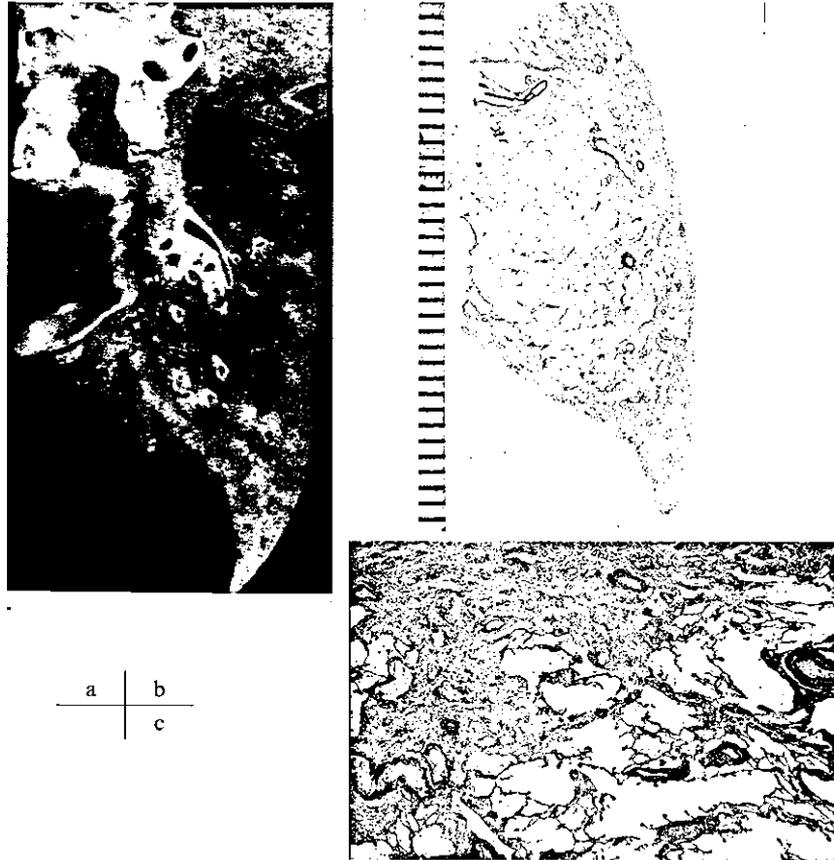


Fig. 1 a. Patchy whitish-grey fibrous lesions of the left lower lobe from a 76-year-old non-smoker, male, with diabetes mellitus.
 b. A low power microscopic section showing patchy fibrosis arising from the pleura (EVG staining)
 c. The same area showing subpleural intraalveolar fibrosis (EVG staining).

2. 傍胸膜線維化ならびに限局性蜂巢肺の病理像

focal UIP 例では傍胸膜線維化ならびに限局性蜂巢肺病変の分布は下葉 S¹⁰, S⁹, S⁸の肺底部や外側, S⁶外側, 胸膜側に分布し, 肉眼的に胸膜下 1 cm 以内の病変である (Fig. 1). 31 例中 15 例は両側性にこの病変が認められ, 片側性では右肺下葉 9 例, 左下葉 7 例であった. 病理形態像では胸膜下や小葉辺縁の肺胞腔内の器質化を伴う巣状の線維化を主体とするものが 8 例みられ, そのうち 2 例 (25%) に線維芽細胞巣がみられた. また胸膜下肺胞の虚脱とともに蜂巢肺を形成する例 (Fig. 2) は 23 例であり, 限局性に肺胞の虚脱硬化をきたして気腔の拡張と細気管支化をきたすものや, IPF/UIP 例と同じく拡張気腔の間質に肺胞の畳込みのあるものがみられた. 蜂巢肺形成を主体とする 23 例中, 線維芽細胞巣が認められた例は 11 例 (48%) と多かった (Fig. 3). なお, 糖尿病の合併の有無による病理組織像の差はなかった.

3. 線維芽細胞巣と平滑筋量

focal UIP の病変部において線維芽細胞巣は 13 例

(42%) にみられ, 1 cm² あたりの線維芽細胞巣の数は平均 2.2, いっぽう IPF/UIP 例では線維芽細胞巣は 26 例 (63%) に認められ, 1 cm² あたりの線維芽細胞巣の数は平均 3.9 で有意差 (p<0.01) をもって IPF/UIP 例で多く出現していた. また平滑筋の量は IPF/UIP 例で有意に多かった (Table 2). なお, 両群とも線維芽細胞巣の頻度や平滑筋量は糖尿病の有無で差はなかった.

考察と結論

臨床的には今回検討した IPF/UIP ならびに focal UIP 症例患者はいずれも高齢者であり, 糖尿病の合併が多いことが明らかになった. しかしながら, 糖尿病合併の有無でこの両群において病理形態像に大きな差はみられなかった.

IPF 発症の危険因子として喫煙⁶⁾ と糖尿病³⁾ は従来より指摘されている. hyperglycemia の状況下で glyco-gen end products が肺胞マクロファージのレセプター

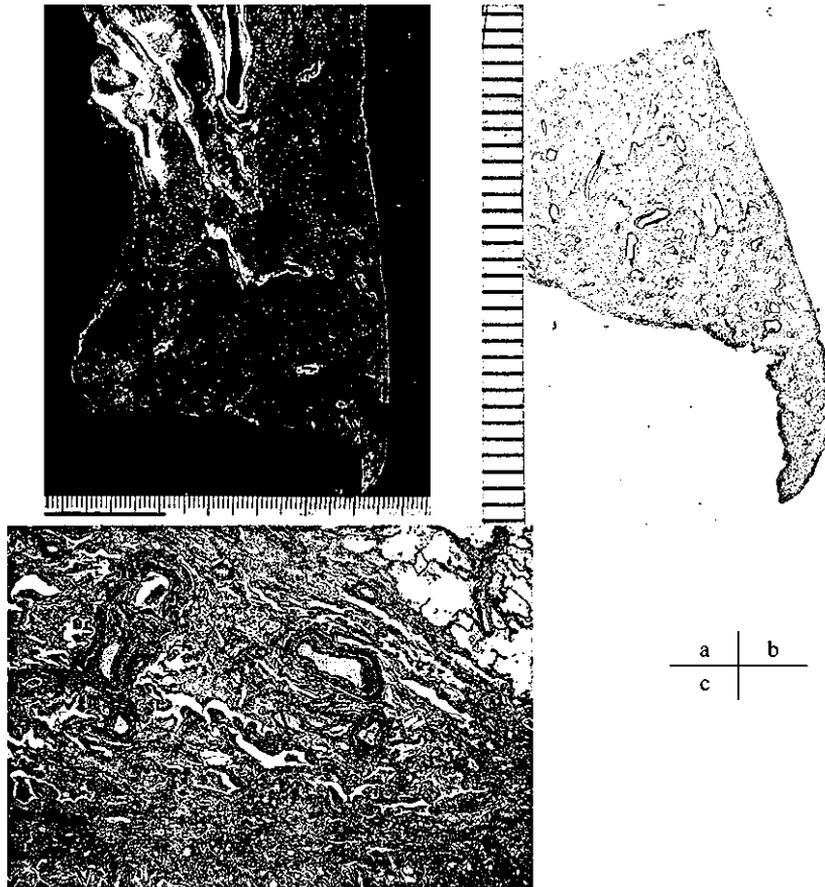


Fig. 2 a. Subpleural fibrosis of a 67-year-old, heavy-smoking (Brinkman index, 2000) man with diabetes mellitus and old myocardial infarction.
 b. A low power microscopy showing subpleural collapse induration (EVG staining)
 c. Subpleural collapse and fibrosis with microscopic honeycombing (EVG staining)



Fig. 3. Focal honeycomb lesion of left lower lobe of a 85-year-old woman with diabetes mellitus. A small fibroblastic foci (arrow) overlying the established fibrosis (HE staining).

と結合し間葉成分の増殖に関与することや^{7,8)}, 肺胞上皮のアポトーシスをきたし, 肺の線維化をひきおこす可能性が考えられている⁹⁾. また高血糖下ではとくに喫煙者において肺機能が低下することが報告されており⁴⁾, 糖尿病における肺傷害に関しては今後さらに

Table 2. Incidence of fibroblastic foci and grade of smooth muscle cells in focal UIP and and IPF/UIP

	Focal UIP 31 cases	IPF/UIP 41 cases
No. of fibroblastic foci	13 (41.9%)	26 (63.4%)
Numbers of fibroblastic foci/mm ²	2.2±0.9	3.9 ±1.7 (p<0.01)
Grade of smooth muscle		
mild (grade 1)	16	9
moderate (grade 2)	10	16
severe (grade 3)	5	16
Average of grade	1.6±0.75	2.2±0.8 (p<0.05)

追求していかなければならない。

慢性肝炎や肝硬変などの合併と肺病変との関わりについては, 我が国の IPF 患者で HCV 抗体陽性頻度が高いことが報告されたが¹⁰⁾, その後, 否定的な報告もあり, IPF/UIP の原因としての HCV の関与についてはなお議論の余地を残している。

focal UIP の病理形態像は下葉胸膜下の肺胞腔内線維化, 虚脱硬化と蜂巢肺からなり, 病変自体は非特異的であるが, IPF/UIP の病理像と同一の発症機序が考えられる。この病変の成立には胸膜下の肺胞傷害によ

る滲出物の器質化を経て、虚脱硬化、そして細気管支化を生じると考えられ、胸膜下肺胞傷害が UIP の初期病変の形成に重要であると推測される。とくに focal UIP に線維芽細胞巣が 42% に認められたことは、この病態を subclinical UIP/IPF として考慮されるべきものである。なお、蜂巢肺病変における平滑筋量が IPF/UIP で多かったことは構築改変の強さや病変の時間的経過を反映しているであろう。

さらにこれらの病変形成には下葉胸膜下の換気や血行動態などの解剖生理学的な特異性は十分考慮しなければならない問題である。focal UIP は基本的には IPF/UIP と同一の線上で生じる病態であるとの認識に立つと、活動性変化としての線維芽細胞巣が IPF/UIP の治療対象病変となることが理解される。

文 献

- 1) 山口和克, 末松直美, 岡 輝明: 傍胸膜線維化について 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 平成元年度研究報告書 1989; 34-36.
- 2) 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 中島由槻: 限局性慢性間質性肺炎 (限局性 UIP) 127 例の予後: びまん性間質性肺炎への進展の可能性 日呼吸会誌 1999; 37: 177-182.
- 3) Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S: Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 123: 2007-2011.
- 4) Walter RE, Beiser A, Giverber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ: Association between glycemic state and lung function The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 911-916.
- 5) American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 6) Baumgartner KB, Samet J, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA, Collaborating Centers: Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-248.
- 7) Matsuse T, Ohga E, Teramoto S, Fukayama M, Nagai R, Horiuchi S, Ouchi Y: Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 1998; 51: 515-519.
- 8) Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
- 9) Kasper M, Roehlecke C, Witt M, Ferhnenbach H, Hofer A, Miyata T, Weigert C, Funk RHW, Schleicher ED: Induction of apoptosis by glyoxal in human embryonic lung epithelial cell line L132. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 485-491.
- 10) Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, Watanabe J, Miyamoto T, Ito K: Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-268.

慢性過敏性肺炎 9 例の剖検例の病理学的特徴

明石 巧¹ 江石 義信**¹ 滝澤登一郎¹ 小池 盛雄¹
武村 民子*² 吉澤 靖之**³

原因物質の吸入によって発症するアレルギー性肺疾患である過敏性肺炎は急性型と慢性型に分類される。慢性過敏性肺炎 (CHP) は抗原暴露に伴う急性症状を欠き、臨床的に特発性間質性肺炎 (IPF/UIP) と鑑別困難なことが多い。今回我々は臨床的に CHP とされた剖検肺 9 例の病理形態学的所見を IPF/UIP と比較検討した。症例は鳥飼病 7 例、夏型 2 例。平均年齢 70 歳。男/女=6/3。喫煙者 6/9 例。平均経過 6.6 年。5 例は急性増悪をきたして死亡。病理所見では肺葉の収縮、蜂巢肺の分布は 8 例で下葉優位であり、蜂巢肺には線維芽細胞巣、やや目立つリンパ球浸潤、拡張気腔内面を覆う膜様器質化がしばしば認められた。特徴的な所見は小葉中心部の細気管支及び隣接肺胞の癒痕化であり、一部は胸膜下・小葉辺縁の腔内線維化巣と連続していた。類上皮細胞肉芽腫はみられず、コレスレロール肉芽腫が 6 例に認められた。急性増悪例の病理像は DAD であった。なお、生検材料では小葉辺縁性ならびに小葉中心性線維化とともに肺胞壁の単核細胞浸潤が IPF/UIP よりも広範囲に及ぶ傾向があった。潜在性に進行する CHP では細気管支・その周囲肺胞の癒痕化が形態学的に IPF/UIP との鑑別に重要な病変と考えられた。

Autopsy findings of 9 cases of chronic hypersensitivity pneumonia

Takumi Akashi¹, Yoshinobu Eishi¹, Touichirou Takizawa¹, Morio Koike¹,
Tamiko Takemura², and Yasuyuki Yoshizawa³

¹Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University

²Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

³Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

9 autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonia (CHP) were presented and the morphological findings of CHP were compared with those of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP). 9 autopsy cases of CHP includes summer type HP (2 cases) and bird fanciers' lung (7 cases). In 8 of the 9 cases, shrinkage and distribution of honeycomb lesion was dominant in the lower lobes. In the honeycomb areas, in addition to the fibroblastic foci and aggregated lymphocytic infiltration, membranous hyalinization covering the luminal surface of dilated alveoli and bronchioles was often observed. The most characteristic finding of CHP was the centrilobular scarring involving the respiratory bronchioles and neighboring alveoli. Such scarrings often conjugated with perilobular or subpleural fibrosis. Epithelioid cell granuloma could not be detected in any cases, however, cholesterol granuloma was often found in 5 cases. 5 cases were complicated by diffuse alveolar damage. Characteristic scarring involving the respiratory bronchioles and neighboring alveoli was the significant finding which could discern the insidiously progressing CHP from IPF/UIP.

緒 言

過敏性肺炎は有機粉塵や化学物質など原因物質の吸入によって細気管支や肺胞に炎症が発生するアレルギー性肺疾患であり、臨床症状から急性型と慢性型に分類される^{1,2)}。急性型は大量の抗原吸入によって突然に発症し、農夫肺や夏型が代表的なものである。一方、慢性型(慢性過敏性肺炎(CHP))は少量の抗原の持続的な暴露が原因となり、夏型過敏性肺炎、鳥飼病が代表的なものである。慢性型は抗原暴露に伴う急性症状を示す再発症状軽減型と急性症状を欠いた潜在型に分類される³⁾。後者は詳細な生活・環境歴の聴取や免疫学的検査を行わない限りは特発性間質性肺炎(IPF/UIP)との鑑別が困難なことが多い。

病理組織学的には急性過敏性肺炎の特徴(小葉中心主体の胞隔炎、肉芽腫形成、腔内器質化)はよく知られているが^{4,5)}、慢性型の病理学的特徴については生検^{6,7)}や、農夫肺の慢性期剖検所見⁸⁾に関して限られた報告が認められるのみである。今回、我々は臨床的に CHP と診断された剖検肺 9 例の病理形態学的所見を

報告し IPF/UIP と比較検討を行った。

対象と方法

対象として 1999 年から 2004 年 1 月までに東京医科歯科大学付属病院で剖検された CHP 9 例(5 例は生前の胸腔鏡下外科的肺生検を含む)、IPF/UIP 3 例を病理形態学的に検索した(表 1)。CHP の診断基準は 1. 環境あるいは抗原吸入誘発試験が陽性、2. 当該抗原に対する抗体あるいはリンパ球増殖試験が陽性、3. 拘束性肺機能障害が 1 年以上にわたって進行性、4. CHP と関連した症状が 6 ヶ月以上続く、5. HRCT で線維化所見と honeycomb が観察される、6. 組織学的に線維化が観察される(肉芽腫の有無は問わない)。以上 6 項目のうち、1 か 2、3 か 4、5 か 6 の 3 項目以上を満たせば CHP と診断した(表 2)⁹⁾。さらに抗原暴露に伴う急性症状を伴うものを急性型、欠くものを潜在型とした。

肉眼的・組織学的検索；各肺葉の長軸長、蜂巢肺の蜂巢径(50 個の平均)を計測した。リンパ濾胞の弱拡

表 1 CHP 9 例, UIP/IPF 3 例の臨床所見

症例	性	年齢	喫煙歴	全経過(年)	急性増悪	その他の病理所見	
CHP	1	男	78	20x53	6	+	
	2	女	72	-	7	-	膀胱癌
	3	男	55	20x10	8	+	
	4	女	69	-	5	-	肺梗塞
	5	男	76	-	9	+	
	6	男	72	20x42	6	-	
	7	男	59	20x27	9	+	
	8	男	67	15x42	9	+	肝癌、B型肝硬変
	9	女	81	30x42	0.3	-	
UIP/IPF	1	女	79	-	10	+	
	2	男	76	20x47	2	-	
	3	男	75	-	6	-	

表 2

症例	診断	病型	抗原暴露歴	抗体	末梢リンパ球 刺激試験	吸入誘発試験
1	夏型	再燃型	木造家屋(22年)	陽性(トリコスボロン)	(-)鳩0.9	未施行
2	夏型	再燃型	木造家屋(23年)羽毛 剥製	陽性(トリコスボロン)	未施行	未施行
3	鳥飼病	潜在型	鳥飼育(インコ1羽x8年)	弱陽性(鳩排泄物)	(+)鳩3.5	3項目陽性(PDE)
4	鳥飼病	潜在型	鳥飼育(鳥骨鶏300羽x15年)	陰性	詳細不明	未施行
5	鳥飼病	潜在型	鳥飛来(職場庭x30年)	陰性	(+)鳩2.1、羽毛1.8	3項目陽性(PDE)
6	鳥飼病	潜在型	鳥飛来(自宅庭) 羽毛布団(数年)	不明	不明	未施行
7	鳥飼病	潜在型	鳥飛来 羽毛布団(5年) 剥製(職場)	陰性	(+)鳩2.2	2項目疑陽性
8	鳥飼病	潜在型	鳥飛来 インコ(2羽x1年)	陰性(PDE, インコ血清)	(+)鳩2.7, 羽毛6.3	2項目疑陽性(PDE)
9	鳥飼病	潜在型	鳥飼育(インコ)	陰性	(+)鳩2.5	未施行

1 東京医科歯科大学医学部病理

2 日赤医療センター病理

3 東京医科歯科大学医学部呼吸器科

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者

表 3 CHP 剖検肺 9 例の組織所見のまとめ

症例		蜂巢肺内の膜様硝子化	リンパ濾胞 (個/x4倍1視野)	コレステリン肉芽腫	DAD	感染の合併
CHP	1	+	0-4 + びまん浸潤	-	滲出/器質化期	
	2	+	0-5	++	-	
	3	+	0-2	+	器質化期	アスペルギルス
	3 (VATS)	-	0-1	-		
	4	+	0-4	+	-	
	4 (VATS)	+	0-2 + びまん浸潤	-		
	5	+	0-4	-	滲出期	Corynebacterium/表皮ブ菌
	5 (VATS)	-	0-2	-		
	6	+	0-1	+	-	アスペルギルス
6 (VATS)	-	0-1	+			
7	+	0-3	-	器質化期		
7 (VATS)	-	0-7	-			
8	+	0-4	+	滲出/器質化期		
9	+	0-4	+	-	肺結核	
IPF	1	-	0-1	+	-	
	2	-	0-1	+	-	
	3	-	0-2	++	-	

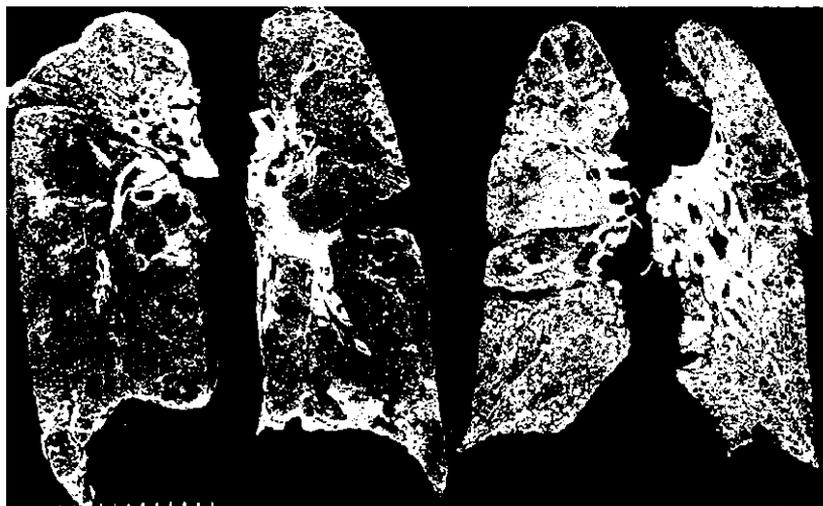


図 1 CHP 剖検肺の肉眼像 a) 上葉優位の線維化・収縮 (症例 CHP4) 右肺上葉の線維化・収縮が著明。左肺上葉肺尖部胸膜下にも蜂巢肺の形成が認められる。b) 下葉優位の線維化 (症例 CHP5) 小型の蜂巢肺が下葉主体に形成されている。



図 2 CHP (CHP 症例 2) に認められた膜様硝子化 a) 蜂巢肺の内腔面に好酸性・無構造的な膜様硝子化を認める (EVG) 染色 b) 拡大 (HE 染色) 内腔面の上皮は剝離している。

大 1 視野の平均数, 類上皮細胞肉芽腫の有無, コレステリン肉芽腫の有無, 蜂巢肺内腔面の膜状硝子化の有無を組織学的に検索した。

線維化巣の小葉内分布の検索; 肺胞構造の比較的保たれた部位の標本を用いて 1~3 mm 大の巣状の線

維化・瘢痕巣の小葉内局在を中心性, 辺縁性, 架橋性に分類し, それらの割合を定量した。解剖例では各症例ごとに 10~20 個の線維化巣について検索した。小葉内分布の判定基準としては, 中心性: 瘢痕内に細気管支あるいは肺動脈を含む, あるいは接するもの, 辺

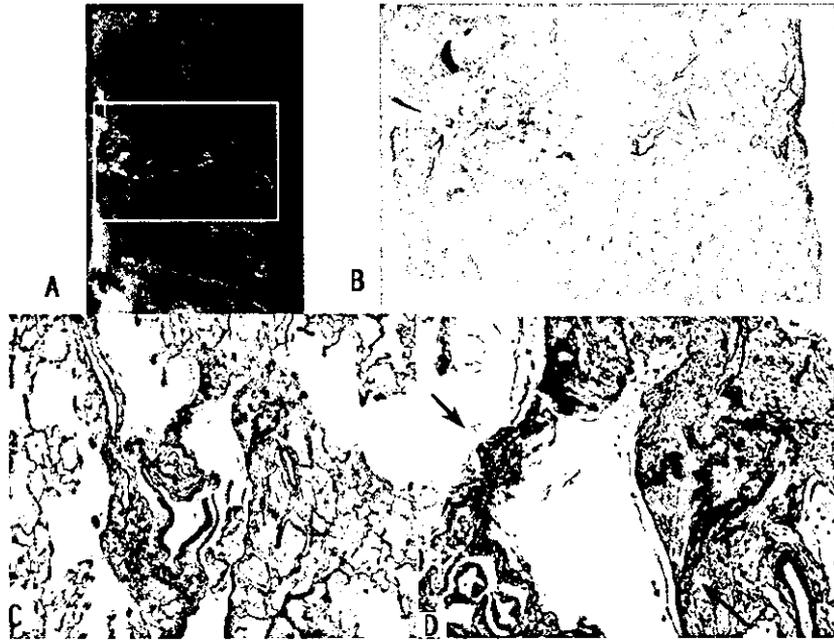


図3 CHP剖検肺の線維化巣の小葉内分布 (CHP 症例5) a) 検索部の肉眼所見 b) 組織像 (EVG 染色) 青矢印: 連続切片で細気管支との連続性の確認可能であった小葉中心性瘢痕 赤矢印: 細気管支との連続の認められなかった静脈周囲の辺縁性瘢痕 c)d) b) 青円部分の拡大。肺動脈 (青矢印) 周囲に 0.6 mm 大の線維化巣を認める。呼吸細気管支壁 (黒矢印) への連続性が認められる。細気管支壁の平滑筋が瘢痕内に連続している (青矢頭)。

縁性: 瘢痕が小葉間隔壁, 胸膜, 静脈あるいは太い気管支・動脈周囲粗大間質に接するもの, 架橋性: 瘢痕が中心部と辺縁部にまたがるものとした。判定の妥当性を検討するため, 症例 CHP5 を用いて 50 ミクロン間隔の準連続切片を作成し, 3次元再構築ソフトウェア Voxblast (Solution Systems) を用いて分布域の立体構築を行った。

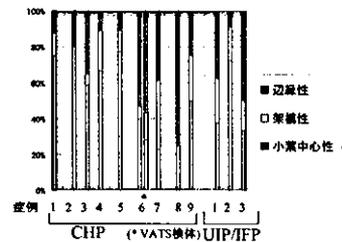


図4 CHP, UIP/IPF 剖検肺の線維化巣の小葉内分布

結果

肉眼所見; 肺葉の収縮・蜂巢肺が上葉優位の分布を明らかに示すものは9例中1例のみで下葉優位のものが多かった (図1)。2例において左肺優位の左右差を認めた。蜂巢肺の蜂巢径の大小には IPF/UIP と比較して特徴は認められなかった。

組織所見; 蜂巢肺におけるリンパ濾胞は CHP において, より著明に認められ, 時にリンパ球のびまん性浸潤を伴っていた。VATS, 剖検ともに, 類上皮細胞肉芽腫を認めた CHP 症例は 1 例も無かった。コレステリン肉芽腫は CHP (5/9 例), IPF/UIP (3/3 例) ともに認められた。

CHP5 例において剖検時に滲出期ないし器質化期の DAD の合併が認められた。CHP 9 例の剖検例いずれにおいても蜂巢肺の内腔面に好酸性・無構造な膜状



図5 CHP剖検肺の線維化巣の3次元再構築像 (CHP 症例5) A: 動脈, MB: 膜性細気管支, TB: 終末細気管支, RB: 呼吸細気管支, 水色の部分が線維化部分。線維化巣は呼吸細気管支の肺胞道分岐部から粗大間質 (小葉辺縁部) に連続して認められる。

硝子化を認めた (図2)。この変化は VATS 材料 5 例中 1 例にも認められた。一方, IPF/UIP 3 例には認められなかった。

CHPの剖検・VATS肺ともに小葉中心部の細気管支及び隣接肺胞の癒痕化、胸膜下・小葉辺縁の癒痕化、両者にまたがった架橋型の癒痕化を認めた(図3)。抗体陽性例(CHP症例1,2,3)、吸入負荷試験陽性例(CHP症例1,5)濃厚な抗原暴露例(CHP症例4)では小葉中心性の癒痕化が主体であった。IPF/UIP症例でも小葉中心性、辺縁性、架橋型の線維化が認められ、辺縁性/架橋性の癒痕化を主体とするもの、小葉中心性の癒痕化を主体とするものの両者を認めた(図4)。

CHP症例5で立体再構築を行うと線維化巣の多くは数mm大の大きさであり、呼吸細気管の肺泡道分岐部から膜性細気管支周囲あるいは肺動脈周囲の粗大間質(小葉辺縁部)に連続していた(図5)。一平面では見かけ上孤立している小線維化巣も立体再構築を行うと呼吸細気管支と連続した線維化巣の一部分であった。

考 察

今回検索した9例のCHPの中で上葉優位の線維化を示した症例は1例のみで、多くは下葉優位の蜂巣肺を形成し、蜂巣の大きさも特徴がなく、IPF/UIPに似た肉眼像を呈していた。症例数は極めて限られているが過去に報告されたCHPの剖検肺では、農夫肺5例のうち4例が上葉優位の線維化を示しており、いずれも星状ないし索状の線維化が主体で蜂巣肺の形成は明らかには認められず⁸⁾、今回の結果とは異なった肉眼所見であった。この違い説明の一つとして過去の報告例は急性型を取ることが多い農夫肺の慢性期所見であること、今回の検索例の多くが急性症状を欠いた鳥飼病であることが考えられた。

類上皮細胞肉芽腫の形成は急性型HPの生検では70%に認められる特徴的な所見であるが⁹⁾、今回検索したCHP9例中においては1例においても認められなかった。過去のCHPの報告でも急性増悪を伴わない慢性期には類上皮細胞肉芽腫が認められなかった⁸⁾。これは抗原暴露がない場合には類上皮細胞肉芽腫が約6ヶ月で吸収されるためと考えられる。また細気管支中心傾向のあるリンパ球浸潤⁴⁾も明らかには認められなかった。したがって従来考えられていた急性型HPの組織学的特徴のみによってはCHPとIPF/UIPとの鑑別は困難であると考えられた。

蜂巣肺内腔面の膜様硝子化はCHPに特徴的な所見

の一つであり、IPF/UIPとの鑑別に有用な可能性が考えられた。この変化は抗原の再暴露などの増悪因子によって進行した病変部において滲出性変化が繰り返された病態を反映していると推測される。

小葉中心性の癒痕はCHP剖検肺の全例に認められた。小葉中心性の癒痕はCHPの生検では約半数にしか認められなかったとされるが、この理由の一つとして検索領域の大きさが考えられる⁷⁾。比較的肺胞構造の保たれた部分で線維化巣の分布を半定量的に調べた結果では、CHP、IPF/UIPいずれの症例においても、小葉中心性、辺縁性、架橋型の癒痕が混在して見られたが、抗体陽性例、吸入負荷試験陽性例、濃厚な抗原暴露例と考えられるCHPの5例では小葉中心性の癒痕が主体であり、小葉中心性の癒痕が優位となる線維化の分布様式がCHPの特徴的な所見である可能性が考えられた。小葉中心性の癒痕が優位に認められたCHP肺を三次元再構築した結果、一平面上では細気管支との連続性のない小葉辺縁性の線維化も小葉中心部の線維化と連続性を持つことが示された。これらの変化は急性型HPの特徴の一つである細気管支-肺胞腔内の器質化⁴⁾が吸収されずに癒痕化したものと考えられる。

一方で、臨床的にIPF/UIPとされた症例の中でも小葉中心性の癒痕形成/線維化が優位に認められる症例があることは、これらの症例においても何らかの経気道性因子が原因となっている可能性を示唆している。臨床的にIPF/UIPとされた症例の線維化分布を検索し、小葉中心性の線維化が優位を占める症例の頻度を明らかにし、生活歴や免疫学的検査の再検討によってそれらの症例がCHPや塵肺である可能性について検討を加えていく必要性が考えられた。

参考文献

- 1) Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 1-10.
- 2) Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung* 1988; 166: 189-208.
- 3) Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:

604-10.

- 4) Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 514-8.
- 5) Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81: 142-6.
- 6) Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol*

1983; 110: 275-89.

- 7) Hayakawa H, Shirai M, Sato A, et al. Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* 2002; 7: 359-64.
- 8) Seal RM, Hapke EJ, Thomas GO, Meek JC, Hayes M. The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. *Thorax* 1968; 23: 469-89.
- 9) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382-9.

特発性間質性肺炎「分類不能型」の臨床病理学的検討

宮本 篤¹ 本間 栄¹ 高谷 久史¹ 杉野 圭史¹
坂本 晋¹ 泉川 公一¹ 川畑 雅照¹ 岸 一馬¹
坪井 永保¹ 元井 紀子² 黒崎 敦子³ 吉村 邦彦^{1*}

特発性間質性肺炎の一部には病理組織学的に ATS/ERS International Consensus Statement の 7 病型に分類できない「分類不能型」(unclassified idiopathic interstitial pneumonia: u-IIP) が存在する。今回 u-IIP と診断された症例についてその臨床病理学的特徴を検討した。2000 年 4 月より 2004 年 10 月までに外科的肺生検が可能であった IIP 症例のうち、病理学的に u-IIP と診断された 12 例を対象とし、臨床所見、高分解能 CT (HRCT) 所見、病理学的所見の特徴について retrospective に検討した。基礎疾患がない症例が 8 例、膠原病の疑いが 4 例であった。HRCT では 8 例に ground glass opacity, 4 例に consolidation, 2 例に蜂巣肺を認めた。組織学的にいわゆる広義の間質の線維化が 11 例、胸膜直下の限局性線維化が 9 例、顕微鏡的蜂巣肺が 2 例にそれぞれ認められた。u-IIP は多彩な臨床病理像を呈し、複数の組織パターンの移行型、膠原病肺などとの鑑別が重要である。

Clinicopathological Characteristics of Unclassified Type of Idiopathic Interstitial Pneumonia

A. Miyamoto¹, S. Homma¹, H. Takaya¹, S. Sakamoto¹, M. Kawabata¹, K. Kishi¹,
E. Tsuboi¹, N. Motoi², A. Kurosaki³, and K. Yoshimura¹

¹Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center,

²Department of Pathology

³Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

There are certain numbers of individuals who cannot be classified into any subtype of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) proposed by ATS/ERS, but are categorized as unclassified type. To assess the clinicopathological characteristics of unclassified type of IIP, we conducted a retrospective study for 12 individuals who met this category. All patients underwent surgical lung biopsy as a diagnostic procedure. The clinical features, HRCT scan images and histopathological findings were evaluated. The chest HRCT showed increased ground glass opacities in 8 patients, consolidation in 4, and peripheral honeycomb lesions in 2, respectively. Importantly, fibrosis was extended to the proximal interstitial tissues and interlobular septa in 11 of 12 individuals. Focal subpleural fibrosis with or without collapse of alveolar walls and microscopic honeycomb lesions were noted in 9 and 2 patients for each. Unclassified type of IIP exhibits complexed clinicopathological features. More attention needs to be paid to differentiate unclassified type from other types of IIPs, especially pulmonary fibrosis associated with collagen vascular diseases.

はじめに

ATS/ERS International Consensus Statement¹⁾²⁾ (以下ATS/ERSコンセンサスという)ではIIPsの診断にあたり、当疾患群が原因不明である以上様々な臨床病理学的疾患を包括している可能性があるとした上で、あらゆる診断手段を用いて既知のびまん性肺疾患を除外する努力をするように求めている。他方、これまで欧米諸地域、日本などで独自に展開されてきた間質性肺炎の疾患概念を全世界的に包括し疾患単位の単一化を図ったことが当コンセンサスの重要な位置づけである。日本においてはATS/ERSコンセンサスを受けてIIPsの診断基準が見直され、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第4次改定案³⁾⁴⁾ (以下第4次改定案という)が示され、ATS/ERSコンセンサスとの整合性が図られた。

たとえばATS/ERSコンセンサス以前にidiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP)と考えられた例の中には治療に比較的応じ予後が比較的良好な群が存在するとされていたが、現在ではその多くがnonspecific interstitial pneumonia (NSIP)やcryptogenic organizing pneumonia (COP)の範疇に入るのではないかという指摘もある⁵⁾⁶⁾。病理組織学的、放射線学的、臨床的所見を総合的に判定し、IIPsとして包括される疾患群を分類するという姿勢は治療反応性や予後を判定する上で極めて重要である。臨床研究における対象症例が診断のレベルでばらつきを持たないためにはATS/ERSコンセンサスや第4次改定案に基づいた可能な限り厳格な診断が求められる。

ATS/ERSコンセンサスに示された「分類不能型」unclassifiable idiopathic interstitial pneumoniaとしては臨床、病理、放射線学的情報が不十分、生検組織が不適切、などの症例が含まれる。これとは別にATS/ERSコンセンサスに示された7組織型に分類できない症例が存在することも最近知られるようになった⁶⁾⁹⁾。本稿におけるunclassified idiopathic interstitial pneumonia (u-IIP)は後者に属する概念でありATS

コンセンサスでのunclassifiable interstitial pneumoniaとはそれぞれ区別されるべきものである。そこで当科におけるu-IIPの臨床病理学的特徴を検討することにより、u-IIPのIIPs診断における位置づけについて提言したい。

方 法

2000年4月より2004年10月までに外科的肺生検が可能であったIIP症例のうち、病理学的にu-IIPと診断された12例(男性9例、女性3例、平均年齢55.4歳)を対象とし、臨床所見、high resolution CT (HRCT)所見、病理組織学的所見の特徴についてレトロスペクティブに検討した。

生検の方法は11例がVATS (video-assisted thoracoscopic surgery)、1例は開胸肺生検 (OLB: open lung biopsy)であった。

臨床所見はばち指の有無、咳嗽・喀痰の有無、喫煙歴、労作時呼吸困難の程度について検討し、その他職業歴(粉塵暴露歴)、鳥をはじめとする動物飼育歴または接触歴の有無について詳細に病歴を確認した。膠原病や血管炎を疑う臨床症状の有無について観察し、これらが疑われる症例については各疾患の診断基準を満たすかどうか(疑い例、確診例)検討した。

使用したCT機種はGE製CT9800またはHigh speed advantageであった。CT画像は10mm厚または3mm厚・10mm間隔で全肺を撮像し病変の強い部分を中心に1mm厚・5mm間隔でHRCT画像を作成した。HRCT所見はATS/ERSコンセンサスまたは第4次改定案に準じて検討した。

病理診断は肺生検で得られた検体をATS/ERSコンセンサスに従って分類し、7病理組織型と比較し最も鑑別を要する基本的病理組織パターンについて言及し、u-IIPと判断した(分類不能と判断した)根拠となる所見を併記することでu-IIPの特徴的組織像について検討した。

結 果

対象12例の理学所見では全例でfine crackleを聴取した。ばち指は1例にのみ認められた。肺生検実施時の呼吸困難は全例Hugh-Jones III度以下であった。全例明らかな粉塵暴露歴、鳥をはじめとする動物飼育

¹ 虎の門病院呼吸器センター内科

² 虎の門病院病理部

³ 虎の門病院放射線診断学科

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

Table 1 CT findings

•Distribution		
upper/ lower lung field predominant		2/10
patchy/ diffuse		1/11
peribronchovascular/ subpleural		6/4
•Consolidation/ ground-glass opacity/ mixed		4/6/2
• Honeycomb(small size)		2
• Traction bronchioloectasis		9
• Others		
emphysematous change		2
pleural effusion		0
pleural thickening		6
nodular opacities		0
volume loss		8

Table 2 Laboratory Findings

Blood Gas Analysis			
PaO2	mean 87.6	(range 59-115)	Torr
PaCO2	mean 40.0	(range 31-46)	Torr
Chemistry			
KL-6	mean 853.5	(range 442-1920)	U/mL
siL2R	mean 634.7	(range 344-1020)	U/mL
Pulmonary Function Test			
VC	mean 2.42	(range 1.05-3.59)	L
%VC	mean 71.6	(range 25-114)	%
FEV1.0	mean 1.97	(range 0.80-3.59)	L
FEV1.0%	mean 77.7	(range 75-97)	%
%DLco	mean 51.3	(range 20-98)	%

Table 3 u-IIP 12 症例の病理組織所見のまとめ

症例	基本組織パターン	非典型的組織所見	参考所見
1	NSIP	LH、広義間質病変、牽引性気管支拡張	dry eye
2	UIP and/or NSIP	LH、牽引性気管支拡張、気腫	
3	UIP	広義間質病変、顕微鏡的蜂巣肺	
4	NSIP	広義間質病変、牽引性気管支拡張、気腫	
5	NSIP	OP的变化patchyに分布、胞隔炎、牽引性気管支拡張、気腫	
6	分類できない	小葉辺縁に強い細胞浸潤、LH、肉芽腫、線維化なし	
7	分類できない	広義間質病変、限局性器質化	
8	UIP	LH、広義間質病変、蜂巣肺なし	関節痛
9	UIP	LH、広義間質病変	皮疹
10	UIP or NSIP	LH、広義間質病変、牽引性気管支拡張	
11	NSIP	LH、広義間質病変、線維化なし	皮疹
12	UIP	顕微鏡的蜂巣肺、広義間質病変	

LH: lymphoid hyperplasia

歴、接触歴を認めなかった。喫煙歴は ex-smoker 6 例、never smoker 5 例、不明 1 例であった。12 例中 4 例で dry eye、関節痛、皮疹など膠原病との鑑別を要する症状を呈したがそれぞれ、Sjögren 症候群、関節リウマチ、皮膚筋炎などを疑って検討した結果、それぞれの診断基準を満たさなかった。

CT 所見のまとめを Table 1 に示した。病変の分布は 10 例が下肺野優位であった。気管支血管束周囲/胸

膜直下領域に病変を認めるものがそれぞれ 6 例/4 例認められた。その他蜂巣肺と考えられた囊胞性病変が 2 例に牽引性気管支拡張が 9 例に認められた。

主な検査所見のまとめを Table 2 に示した。KL-6 は平均 853.5 U/mL (442-1,920 U/mL) であり、呼吸機能検査では VC 平均 2.42 L (1.05-3.59 L)、%VC 平均 71.6% (25-114%)、%DLco 平均 51.3% (20-98%) であった。

対象 12 例の病理組織学的所見のまとめを Table 3 に示した。まず、ATS/ERS コンセンサスの 7 病理組織型と最も鑑別を要する組織パターンについて「基本組織パターン」としてまとめ、それぞれ 7 組織型の特徴的所見とされる組織所見と比較し u-IIP と診断した根拠としてそれぞれ基本組織パターンに矛盾する非典型的組織所見を併記した。10 例が UIP パターンまたは NSIP パターンとの鑑別を要し、2 例では 7 病理組織型のいずれのパターンとも分類できなかった。「非典型的所見」として小葉間間質、気管支血管束周囲間質、胸膜などいわゆる広義の間質に病変を認める場合、Lymphoid hyperplasia が目立つ場合、様々な時相の限局性器質化とその末梢における肺泡領域の気腫性変化、あるいは牽引性気管支拡張などを認める場合、等が認められた。

当施設で 2000 年 4 月から 2004 年 10 月までに行われた外科的肺生検症例のうち IIPs であった 25 例の病理組織パターンの内訳は、UIP 3 例 (12%)、OP 6 例 (24%)、NSIP 4 例 (16%)、u-IIP 12 例 (48%) で、DIP、RB-ILD、LIP、DAD は認められなかった。病理組織パターン別頻度はこれまでも他施設で検討されてきたが、これらと比較すると UIP、NSIP パターンの割合が当施設では低く、その他 (本報告における u-IIP と同じものかは不明) の割合が高いことが判明した⁶⁾⁸⁾⁹⁾。

症例呈示 (症例 1)

症例：68 歳 女性
 主訴：咳嗽、喀痰
 家族歴：父 悪性リンパ腫、
 兄 胃癌
 既往歴：63 歳右手根部骨折
 喫煙歴：never smoker
 職業歴：主婦 明らかな粉塵暴露、動物飼育歴・接

触歴なし

経過：1997年頃から胸部異常陰影を指摘されていた。2000年胸部CTで肺線維症と診断された。Hugh-Jones (H-J) II度程度であったが、2003年2月より感冒症状が出現、H-J III度に増悪した。2003年9月頃から夜間体動時に増悪する咳嗽、咯痰を認めるようになった。症状が持続するため当院受診、精査目的に入院となった。

入院時検査所見：ESR 72 mm/hrと亢進、CRP 0.6 mg/dLと軽度高値であった。動脈血ガス分析はPaCO₂ 48 Torrとやや高値であったが安静時には低酸

素血症は認めなかった。呼吸機能検査ではVC 1.42 L、%VC 61%、%DLco 55%と低下し、拘束性障害、拡散能障害を認めた (Table 4)。

入院時CTではconsolidationとground-glass opacity (GGO)が混在する病変で末梢かつ下肺優位に分布していた (Fig. 1 A, B)。HRCTでは病変内部に牽引性気管支拡張を認め、気管支血管束や胸膜の肥厚を伴っていた。末梢背側優位に蜂巣肺と考えられる囊胞性病変を認めた (Fig. 1 C, D)。なお、VATS下肺生検は左舌区および左S⁸ (○)より実施した。

生検検体のルーペ像では小葉間間質が線維性に肥厚しており、CTで認められていた囊胞に相当すると考えられる気腔の拡大が散在していた (Fig. 2 A, B)。

Fig. 2 Cには強拡大を示した。個々の小葉内での病変分布はびまん性で、肺胞構造が比較的保たれている小葉と、線維化により肺胞領域が虚脱し呼吸細気管支や終末細気管支の拡張を認める小葉が混在していた。ひとつひとつの小葉単位では炎症あるいは線維化の時相が比較的均一であった。さらにlymphoid hyperplasia (LH)が散在していた。拡張した気腔部分の強拡大 (Fig. 2D, E)では気腔周囲に肺胞領域の折りたたみは認められず、蜂巣肺ではなく牽引性気管支拡張であると診断した。さらに小葉間間質および胸膜固有

Table 4 入院時検査所見 (症例1)

Hematology				
WBC	6000	/μL	KL-6 485 U/mL	
Hb	12.4	g/dL	sIL2R 689 U/mL	
Plt	24.5	×10 ⁴ /μL	Blood gas analysis (room air)	
ESR	72	mm/hr	pH	7.40
Chemistry				
TP	8.5	g/dL	PaO ₂	84 Torr
Alb	3.0	g/dL	PaCO ₂	48 Torr
UN	14	mg/dL	HCO ₃	29 mmol/L
Cr	0.7	mg/dL	SaO ₂	96.0 %
Pulmonary function test				
AST	20	IU/L	VC(%VC)	1.42 L (61%)
ALT	8	IU/L	FEV1.0(FEV1.0%)	
LDH	155	IU/L		1.25 L (88%)
CRP	0.6	mg/dL	%DLco	55 %

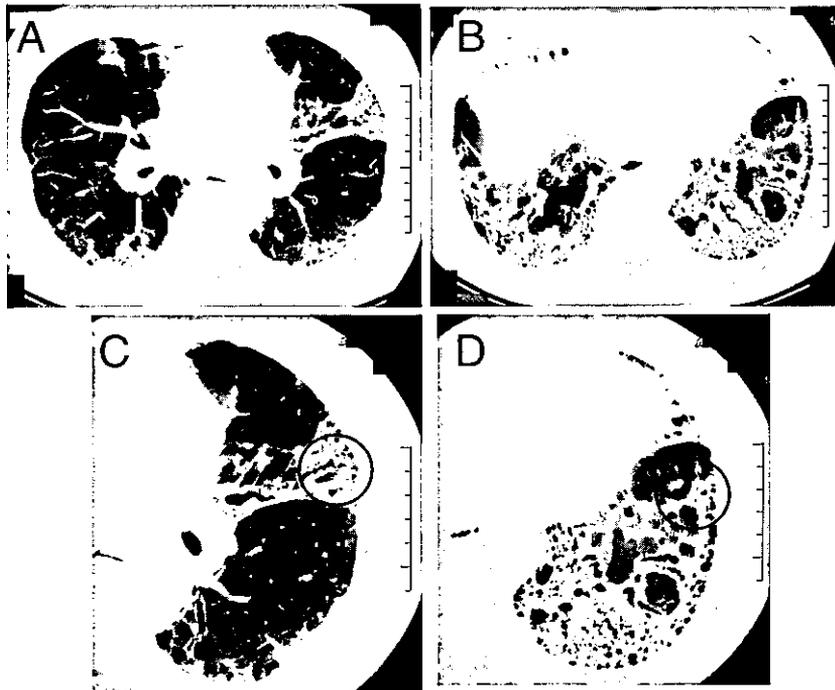


Fig. 1 A, B) 入院時胸部CT。びまん性末梢優位の病変分布を示す。C, D) HRCT。気管支血管束周囲にconsolidationを認め、気管支拡張および胸膜下に囊胞性病変を認める。○：生検部位。

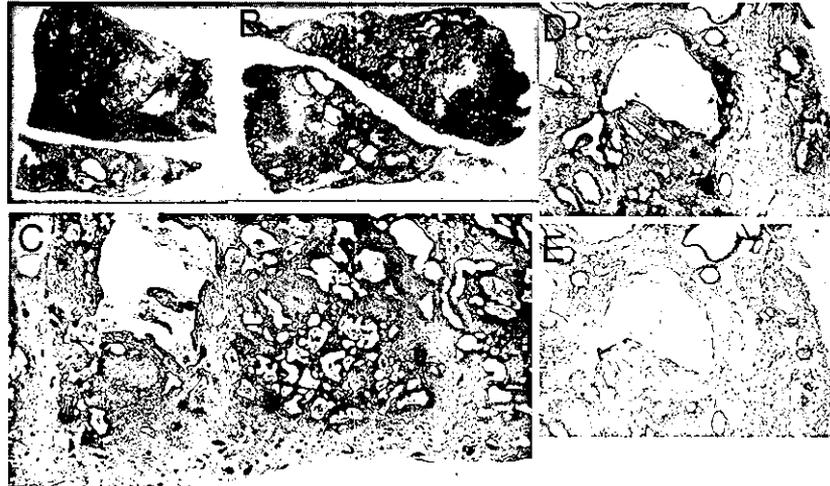
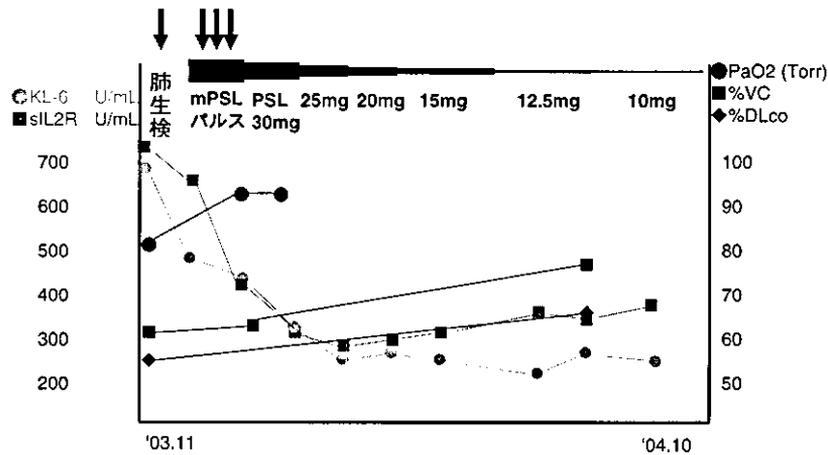


Fig. 2 A) 舌区, B) 左 S8 より採取した肺生検標本のルーペ像 Hematoxylin-Eosin 染色. C) B の一部強拡大 (×40) 2 つの小葉単位が確認できる. D) 拡大した気腔部分の強拡大 (×40) H-E 染色. および E) Elastica- van Gieson 染色. 牽引性気管支拡張であり, 蜂巣肺ではない.

Table 5 経過表



層などの広義の間質が線維性に肥厚していた。

臨床的に dry eye を認め, 基礎疾患として Sjögren 症候群など膠原病合併の有無を検討したが診断基準を満たさず, 原因不明であった. CT 所見での気腔の拡大所見の実態は牽引性気管支拡張であった. 気管支血管束・胸膜の肥厚などの所見から CT 所見上 non-UIP パターンと考えた. 病理組織学的には小葉ひとつひとつの炎症・線維化の時相は比較的均一であるが小葉間で比較すると不均一であった. また広義の間質に病変を認め, LH が散在するなど, 多彩な所見を呈し, 病理所見上は膠原病肺が鑑別として考えられた. 個々の小葉単位での病変分布についてみると NSIP との鑑別を要すると思われたが, 組織全体での病変の線維化・炎症の時相は不均一だった. 以上より CT 上 non-UIP パターンで NSIP としての特徴を有するが病理組織学的所見は NSIP ではなく分類不能であり u-IIP と診断

した.

臨床経過は H-J III 度の労作時呼吸困難と低酸素血症を認めたことから mPSL パルス療法を施行し, その後 PSL 30 mg/day を維持量とした. その後の経過は良好で H-J III 度にまで自覚症状は改善し, CT 所見ならびに KL-6, sIL2R などの血清マーカーや血液ガス分析, %VC, DLco などの呼吸機能検査も改善し, PSL の減量が可能であった (Table 5).

考 察

UIP パターン, NSIP パターン, および膠原病肺診断における現在の問題点と, u-IIP に含まれる症例の特徴について考察する.

UIP パターン:

病理組織学的に UIP パターンと判断する場合に間

題となるのは「線維化の時相の不一致」や「病変分布」といった所見の捉え方と、蜂巢肺の所見の捉え方である。UIP パターンの病変分布について最も重要な所見は正常肺と、肺のリモデリングが進み蜂巢肺を形成して強く線維化に陥った部分が隣り合わせに存在し病変の時相が不均一であるという所見である¹⁾²⁾⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾。また、蜂巢肺が認められること=UIP パターンであるとする立場もあるが、あくまでも蜂巢肺は肺構造リモデリングの終末像である。NSIP パターンでも蜂巢肺は認められることがあるがごく限局したものである。また HRCT における典型的画像所見および呼吸機能検査で矛盾しない所見が認められる場合、臨床的に原因が特定されない時に肺生検を必須とせず IPF を臨床診断することが許される²⁾⁴⁾。一方で蜂巢肺と牽引性気管支拡張の区別が難しい場合や、CT などでは明らかでないが肺生検において蜂巢肺が確認される場合もあり（顕微鏡的蜂巢肺^{12)~17)}、所見や経過に矛盾がある場合は肺生検を実施した上での診断が望まれる。慢性過敏性肺臓炎、サルコイドーシスやじん肺の一部に UIP パターンをとる症例があることが知られている^{18)~21)}。特に慢性過敏性肺臓炎の潜在進行型では組織学的にも区別がつかないという指摘もある。従って、臨床所見の認識や問診の聴取が不十分であるとこれらが臨床的に特発性であると判断されて、IPF/UIP として混在する可能性がある。

NSIP パターン：

NSIP は 1994 年 Katzenstein が提唱した病理組織概念である²²⁾。ATS コンセンサスや第 4 次改定案では一疾患概念として記載されているが「特徴的組織反応である」とする意見もあり、一疾患概念として扱うべきかどうか今後議論の余地がある。当初 Katzenstein は NSIP を Group I~II に亜分類した。その後 Nagai ら、Travis らが亜分類を提唱¹⁰⁾²³⁾し、最終的に ATS コンセンサスでは cellular NSIP と fibrosing NSIP に分類されている。Katzenstein が原著で group II を提唱したように、慢性炎症細胞浸潤主体の cellular type と線維化が主体の fibrosing type の中間的な症例が存在することが以前から指摘され、このような症例の扱いにも議論の余地があると思われる。

膠原病肺：

膠原病肺をはじめとする原因が推定可能な間質性肺炎の病理組織型分類は、本来は「特発性間質性肺炎」の分類である ATS コンセンサスに準じてパターン分

類されているのが現状である²⁴⁾²⁵⁾。「IIPs」と比較した場合の「膠原病肺」の病理組織学的特徴的所見として、胸膜・小葉間質・気管支血管束間質といったいわゆる広義の間質に病変が分布すること、lymphoid hyperplasia が散在すること、非常に所見が多彩であることなどが挙げられる²⁶⁾²⁷⁾。従って、膠原病肺は一般に非常に多彩な所見を呈する。膠原病肺診断の問題点は臨床的に膠原病の診断基準を満たさないと、肺病変を診断できないことである。すなわち、肺病変先行型膠原病は、prospective に経過観察し膠原病の臨床診断基準を満たすようになってはじめて診断される。従って診断時には「特発性」に入れざるを得ない場合が多いと考える。

第 4 次改定案では、それぞれの病理組織型の特徴を小葉内病変分布、線維化の時相、間質への細胞浸潤、膠原線維増生を伴う線維化、線維芽細胞の増生、ポリープ状腔内線維化、蜂巢肺、肺泡マクロファージの集簇、硝子膜形成といった項目に整理し、鑑別を試みている⁹⁾。u-IIP 症例をこの項目に当てはめ、UIP パターン、NSIP パターンのそれと比較すると、一定の傾向はなく症例ごとに所見が多彩であった。今回我々が u-IIP と判断した組織所見は、主に気腔内の限局した線維化およびその末梢肺泡領域の限局性気腫性変化、広義の間質病変や lymphoid hyperplasia などであった。

先に示したように UIP パターン、NSIP パターンそれぞれ現在の ATS コンセンサスに沿った診断を行う際にも議論すべき点が多いのであるが、さらに UIP、NSIP のどちらにも分類できない中間的な症例も存在する。また、今回提示した症例のように非常に多彩な所見を呈し、膠原病肺との鑑別が問題になるような症例も存在する。

先に示したサルコイドーシスやじん肺、慢性過敏性肺臓炎など、原因が推定可能で UIP パターンを呈する場合や膠原病肺の診断における問題のように、診断に際して臨床的に「特発性」であるかどうかを常に考慮に入れるべきである。肺病変先行型膠原病などのように場合によっては診断時に「特発性」であっても経時的に経過を追うと原因が判明する場合もあり得る。病理組織型がいずれにも当てはまらない場合だけではなく、臨床・画像所見との間に解離がある場合、病理組織型がいずれかの中間的位置にある場合には無理にいずれかの組織型に当てはめるのではなく、所見を

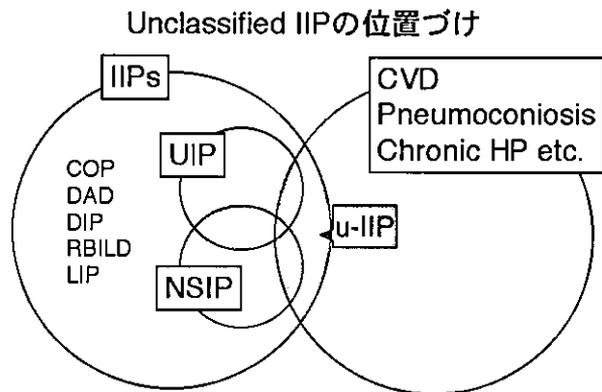


Fig. 3 u-IIPに含まれると考えられた症例の概念図。網掛け部分が該当する。すなわち膠原病肺などが鑑別に挙げられるが臨床的に特発性と考えられるもの、または、例えば組織学的にNSIPとUIPが鑑別に挙げられるが両者どちらも分類できないもの、が含まれる。(斜線部分)

記載するにとどめ、現時点では u-IIP と位置づけ経過観察するべきであると考えている (Fig. 3)。このような症例の蓄積が、現在の ATS コンセンサスあるいは第4次改定案の問題点を今後議論する土台になり得ると期待している。当施設での外科的肺生検症例のうち IIPs と診断された 25 例では UIP の割合が少なく、u-IIP の割合が多い。これは外科的侵襲により急性増悪の惹起などが懸念されることへの配慮から臨床的診断基準を満たす典型的 IPF/UIP では、肺生検を行わずに臨床的に診断しているためと考えられる。これらの結果 u-IIP と診断される症例の割合は今後増加する可能性があると思われる。

また、「IIPs」は定義上「原因が不明で同じような特徴を擁する疾患群」としてまとめられざるを得ないので²⁾、例えば仮に「IPF/UIP」として集められた症例が全例同一の疾患であるという保証はないのである。現在共通の疾患概念として7病理組織型が存在する以上、個々の組織型に含まれる症例が極力均一になるように診断は十分に慎重であるべきである。

結 論

ATS コンセンサスまたは第4次改定案における7病理組織型に当てはまらない症例が存在する。u-IIP 症例の臨床像は非常に多彩である。臨床的に特発性であるが、膠原病肺との鑑別を要するような多彩な所見を認める症例、UIP パターンまたは NSIP パターンなど複数の組織パターンの中間移行型といえる症例、病理組織所見と臨床・画像所見が解離する症例などが含

まれる。これらを無理にいずれかの組織型に分類せず u-IIP としてまとめることにより、現在の分類・診断上の問題点を整理していく予定である。

参考文献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 2) American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 3) 工藤翔二. 総括研究報告. 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12年度研究報告書. 2001; 83.
- 4) 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. 2004. 南江堂.
- 5) Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 696-704.
- 6) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 7) 野間恵之, 田口善夫, 小橋陽一郎: 特発性間質性肺炎の画像診断 放射線科医の関与について. *臨床画像* 2004; 20(1): 24-29.
- 8) 千田金吾, 鈴木研一郎, 須田隆文ら: 本邦における特発性間質性肺炎 (IIPs) の実態. 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13年度研究報告書. 2002: 106-108.
- 9) 金沢 実, 川端美則, 高柳 昇ら: びまん性肺疾患の外科的肺生検アンケート. *日呼吸会誌* 2000; 38(10): 770-777.
- 10) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: compar-