

特集

全身性強皮症とその周辺疾患

全身性強皮症および 類似疾患，肺病理

佐々木信人 鎌滝章央 澤井高志

日本胸部臨床
第69巻第3号別刷
克誠堂出版株式会社

全身性強皮症および類似疾患，肺病理

佐々木信人* 鎌滝章央** 澤井高志**

Summary

全身性強皮症およびその類縁疾患における肺の合併症については、間質を炎症の場とする間質性肺炎と血管を主体とする肺高血圧症が挙げられる。前者では、非特異性間質性肺炎が多く、後者では混合性結合組織病のように死亡率の高い疾患もある。もちろん、間質性肺炎によって肺高血圧症も発症するが、その程度は一般に高くなく呼吸不全の影響が大きい。ここでは多彩な組織像を示す膠原病の肺病変について病理学的な面から説明したい。

Key words▶ 全身性強皮症，混合性結合組織病，間質性肺炎，非特異性間質性肺炎，肺高血圧症，/systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, pulmonary hypertension

はじめに

全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc) および混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) における特徴的な肺病変として、間質性肺炎と肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) が挙げられる。いずれも SSc および MCTD では重篤な合併症となり生命予後を左右する。また難治性で呼吸苦を生じる合併症であり、QOL を著しく低下させる。現在のところ根本的な治療法がなく

さまざまな治療が試されている。今回はこれらの特徴について病理学的な面から述べてみたい。

間質性肺炎の病理像

2002 年 ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) の分類¹⁾では、最終診断は病理、画像、臨床を総合して診断することとなっており、以前に比べ病理学的診断の比重は低下した。しかし、治療の面から言っても、膠原病に先行する、または

Pulmonary Pathology of Systemic Sclerosis and Associate Connective Tissue Diseases

Nobuhito SASAKI*, Akihisa KAMATAKI**, Takashi SAWAI**

* Division of Pulmonary Medicine, Allergy, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka

** Division of Leading Pathophysiology, Department of Pathology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka

* 岩手医科大学内科学講座呼吸器アレルギー膠原病分野 (〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1)

** 岩手医科大学病理学講座先進機能病理学分野

合併する間質性肺炎と特発性間質性肺炎，感染症，ほかのびまん性疾患の診断鑑別に病理学的診断は重要である。

臨床医は間質性肺炎生検検体を実際観察し，イメージをつかんで画像診断および臨床症状に当たる必要があると思われ，また画像が示す変化を組織像で確認する意義は大きい。

病理学的診断をするうえで，①生検が採取された部位，②病変の分布や状態が重要な判断の手がかりとなる。例えば炎症後の焼け跡である蜂巢肺からの生検では線維化以上の情報はなく，疾患の原因を推測することが困難であるため，せつかくの侵襲的検査が無駄になる。生検部位としてはあくまでも治療を念頭におきながら新たに出現した病変部を優先し，余裕があるようであれば比較のため古い病変部からも生検することが望ましい。

病理組織像を観察するだけでもいろいろな情報が得られ，それによって，炎症のタイプ，程度，分布，stageなどを考えることができる。例えば新しい浸潤性病変がみられるかどうか，その主体は何か，フィブリンか，好中球，マクロファージ，リンパ球のいずれなのかなどの情報によってほぼ炎症の種類が予測できる。さらに，病変がどのように分布して線維化が始まっているかなどで炎症の程度とstageが把握できる。当然，そこでは既存組織の破壊の程度も問題となる。

実際には同じ症例でも，病理医によって病理診断が異なることがある。これは，病理医が持つ経験と判断にもよるが，肺の病理診断が難しいのは単に肺の面積が広く病像が時間的，空間的に見て多彩な像をとるだけでなく，疾患の原因や病態の本質，あるいは病像が混

同して整理しきれないところにある。これは一方で肺が消化器のように比較的検体が入手しやすく時間的変化を詳細に追跡できる臓器ではないことによるかもしれない。

重要なのは最終診断をつけるだけでなく，炎症細胞浸潤の有無，線維化，肺胞改築の程度などに注目し，治療の方向性を確定することである。

1 膠原病に見られる病理学的パターン

特発性間質性肺炎の病理学的パターンを当てはめることには若干問題があるが，以前の報告で，パターンにより予後に差が出たとあることから，ここではそれを踏まえてそれぞれの病理学的特徴を説明する。

A びまん性肺胞障害 DAD (diffuse alveolar damage)

薬剤性間質性肺炎，間質性肺炎の急性増悪時に認められる。滲出期，増殖期，線維化期の3期に分かれる。日常診療でみるのは早期滲出期である²⁾。滲出期では特に硝子膜形成およびうっ血浮腫が認められる。増殖期（器質化期）では間質における線維芽細胞，筋線維芽細胞の増殖が認められ，気腔内を埋めるように線維芽細胞の増殖が認められる。線維化期では usual interstitial pneumonia (UIP) パターンと異なる分布，均一なサイズの蜂巢肺が認められ，線維芽細胞の増殖部には膠原線維が沈着し肺胞構造は不明瞭になる。

B 器質化肺炎 OP (organizing pneumonia)

肺胞構造がよく保たれ，ポリープ状の腔内線維化が斑状に分布し時相が一致しており，ステロイドへの反応は良好である³⁾。

C 非特異的間質性肺炎 NSIP パターン

膠原病に合併する間質性肺炎は同一症例で多彩な病変を呈することから簡単に NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) パターンと診断されることが多い。最近の報告では強皮症、皮膚筋炎/多発筋炎の多くがこのパターンをとる^{4)~6)}。標本内の時相の一致、肺胞構造が保たれていることが NSIP の特徴である。リンパ球の間質への浸潤を主とし線維化が軽度である cellular NSIP と、細胞浸潤が軽度で間質の線維化がびまん性に認められる fibrosing NSIP に分けられる。細胞成分が多い cellular タイプは fibrosing タイプに比べ、治療に対する反応性は良好である。

Katzenstein の分類⁷⁾では、cellular と fibrosing タイプの中間を cellular and fibrosing パターンとしていたが、ATS/ERS 国際分類では cellular と fibrosing のみだけとなった。実際は cellular and fibrosing パターンが多いが、現在は fibrosing パターンと診断されるため、細胞浸潤が軽度とは限らないので実際の標本観察することを推奨する。

また、膠原病に合併する UIP パターン間質性肺炎と fibrosing NSIP では鑑別が困難であり、fibrosing NSIP は蜂巣肺をとることもあり、生検部位によっては UIP パターンと組織学的に鑑別できないこともある。fibrosing NSIP の特徴は、①胸膜直下から肺内側までびまん性に認められる、②時相差がなく(早期の線維化と陳旧性肺線維化までがなだらかな移行)、③蜂巣肺がより小型で肺胞構造の改築が少ない顕微鏡的蜂巣肺であることが挙げられる。これらが UIP との鑑別点になるが、UIP パターンをどれだけ厳しくとるかで診断が変わってくる。

D 通常間質性肺炎 UIP パターン

以前の報告では、SSc に合併する間質性肺炎はこのパターンであったが、最近の報告では少なくなっている⁶⁾。その理由は、萎縮期で線維化が進んだ最終 stage の剖検肺も含めた報告で、最近のように NSIP の概念が浸透していなかったことも UIP パターンが多い理由であろうと思われる。また、UIP パターンをどれだけ厳しく考えるかによって UIP の診断率は変化するので、注意が必要である。UIP の場合は、組織学的特徴として病変が胸膜面、小葉辺縁部に多く、正常肺と隣り合わせで見られ、肺胞構造が改変されて密な線維化病変が主体で同一標本内に時相差が認められるのが特徴である²⁾⁸⁾。

なお、膠原病に合併する UIP パターンではリンパ濾胞の形成や線維化病変内へのリンパ球浸潤が目立ち、蜂巣肺も小さいことが多いといわれている。UIP パターンは、NSIP パターンに比較してステロイド反応性が不良であるが、膠原病合併例の UIP はリンパ球浸潤も見られることからステロイド治療が期待できると思われる。

2 病理組織学的特徴

膠原病の間質性肺炎の特徴について、これまでいわれているものをまとめると、①リンパ球浸潤が強くリンパ濾胞が見られることがある、②病変分布が不規則で小葉中心部にも辺縁部にも分布している、③蜂巣肺構造があっても特発性間質性肺炎と比較すると典型的でない、④間質性肺炎以外の組織変化を伴っている。細気管支炎、胸膜炎が認められることもある、⑤原疾患の病変がそのまま肺に現れる。例えばシェーグレン (Sjögren) 症



図 1 SSc に認められた間質性肺炎 (UIP)
胸膜直下に蜂巢肺を認める。

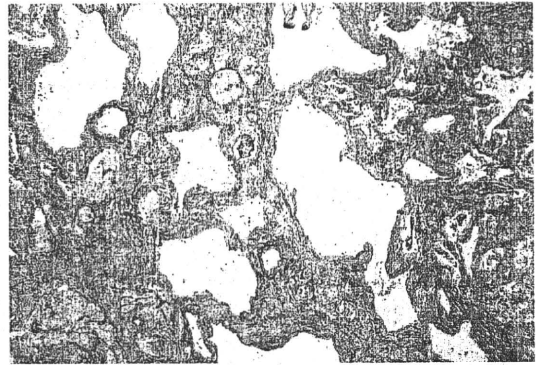


図 2 SSc に認められた蜂巢肺
肺胞構造は消失し不均一な大きさの空洞が認められる。

候群であれば気管支周囲にリンパ濾胞形成、SSc であれば強い線維化などが挙げられる⁹⁾。

3 SSc および MCTD に伴う間質性肺炎

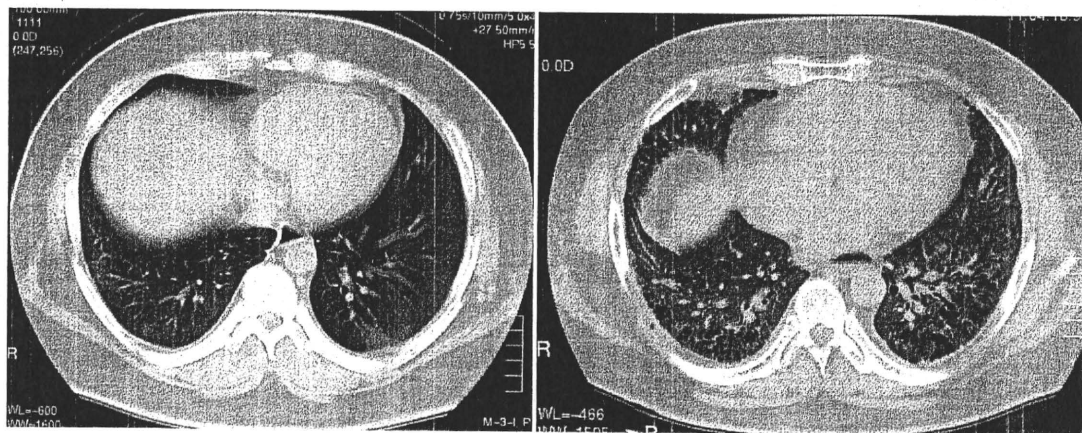
SSc, MCTD では、これまで間質性肺炎 (UIP) パターン (図 1, 2) が多いと報告されてきたが、最近では NSIP が多いとされている^{4)~6)}。SSc に合併する間質性肺炎では、ほかの膠原病肺に比べ線維化が強い印象を持つことが多い。予後の面では特発性間質性肺炎の NSIP パターンよりはよいとされている。ただし、注意しなければならないのが全身性の疾患であることから、他臓器の影響も肺に重なって現れることである。SSc, MCTD では嚥下障害および食道病変が高頻度に合併し、胃酸、または食物、口腔内常在菌の顕性および不顕性誤嚥が肺に少量ずつ起こってきている。元々ある間質性陰影に誤嚥による変化が重なることで肺の病変は多彩となり、診断上 NSIP と診断される可能性がある。

SSc は 3 つの病期に分かれていることから、どの時期に生検するかによって捕らえる像が変わってくる。炎症が強い浮腫期か、線維化が進み食道病変も進行した萎縮期かに

よって、肺に起こってくる病像も変わってくる。浮腫期では、間質性肺炎の先行例か、強い炎症で始まった間質性肺炎が急に進行してきた像であろう。あるいは、NSIP と診断されても、器質化肺炎で認められるようなマッソン体様の病変やリンパ球浸潤などが認められ、速やかなステロイドの反応性が期待できる病理像が得られることもある。一方、進行した萎縮期では、高度な線維化に誤嚥による炎症が重なった病理像、DAD 様のものが想像できる。

全身疾患の 1 つの症状として間質性肺炎を診断する必要がある。逆に考えれば全身症状と平行しない急激な進行はほかの疾患 (感染症など) を考える必要性があるだろう。

MCTD における間質性肺炎は臨床像において SSc と類似しており、病理学的診断も類似しているとされている。発症早期から現れることが多く、厚生労働省研究班の報告では、MCTD 診断時 30% に認められる¹⁰⁾。PH より予後はよく、呼吸不全による死亡は全死因の 6% である。軽症例もあるが亜急性の進行例も存在する (図 3, 4)。



a. 発症時

b. 3年後

図3 MCTDに認められた間質性肺炎・病理組織診断 (NSIP)

発症時は両肺にびまん性にすりガラス様陰影が認められ、3年後にはすりガラス様陰影の増強および一部蜂巣肺が認められる。

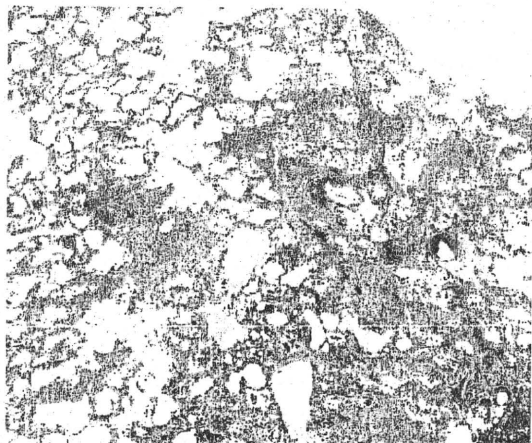


図4 MCTD発症時に認められた間質性肺炎(NSIP)
胸腔鏡下肺生検：肺胞構造は比較的保たれ時相は一致している。

4 SSc および MCTD に関する最近の話題

SScの病因として、①線維芽細胞の活性化、②血管障害、③免疫異常の3つの要因が挙げられているが、実際には血管内皮前駆細胞の減少¹¹⁾と分化の異常や、抗PDGF受容体刺激抗体の関与が挙げられている¹²⁾。

欧米で現在特発性間質性肺炎に対するイマ

チニブの phase II トライアルが行われているが、MCTDに合併した間質性肺炎、SScの皮膚硬化に対してイマチニブ内服で改善した症例報告¹³⁾があり、今後の成果が期待される。SScの皮膚硬化に関しては、CTGFの関与が以前報告されていたが、CTGFによる直接的な線維化促進作用で肺線維症が出現する可能性がブレオマイシン障害肺線維症マウスモデルで報告¹⁴⁾されており、今後の治療ターゲット蛋白として注目されている。CTGFと同様に線維化に関わるTGF- β は、特発性間質性肺炎に対してTGF- β のdown-regulatorであるIFN γ -1bの投与で肺活量が維持された報告からは、IFN γ -1bも今後SScに合併した間質性肺炎への治療のターゲットになると思われる。

5 SScにおける低酸素血症の成因

SScでは間質性肺炎が認められないが低酸素血症を呈する症例が散見される。

SSc 萎縮期で呼吸筋が低下した症例で呼吸

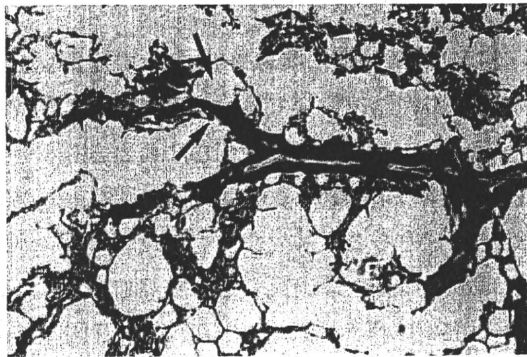


図 5 SSc (剖検肺)
肺血管が閉塞し、末梢にある肺胞が虚脱している (→)。

筋萎縮によるものと推測されているが、肺血管を詳しく観察すると肺血管の内膜肥厚や狭窄による肺胞の虚脱が散見される (図 5)。

肺高血圧症

PH は、さまざまな原因で平均肺動脈圧が 25 mmHg を上回る病態である。PH が持続すると右心室肥大が生じ、特徴的な画像、心電図所見を呈する。現在、PH は 2003 年の World Symposium on PAH において考案された分類法が 2008 年に改訂されたダナポイント分類¹⁵⁾で扱われている (表)。PH を発症する膠原病は SSc, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE), MCTD が主である。発生率は報告でさまざまであるが SSc 患者 2.6~11.4%, SLE 患者 0.9~9.3%, MCTD 患者 5~15%と報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension : PPH) の発生率が 100 万人中 1~3 人であることに比べ、膠原病での合併率が高い。予後も SSc においては、間質性肺炎より不良といわれており、MCTD においては死因の 19%を占めている¹⁸⁾。

1 膠原病に認められる PH の発生機序

低圧系の肺循環において高血圧が発生するには、2つの機序が考えられる。1つは機能的なものであり、低酸素による血管のスパズムなどが考えられる。これは実験あるいは誘発などでも証明されており、高い山岳地域に住む住民に PH が多いこともしばしばとりあげられている。間質性肺炎や膠原病に合併する PH の中にもこれらの機能的なタイプが含まれており、むしろ次に述べる器質的タイプに比べて治療に反応するのではないかと思われる。また、 $\text{血圧} = \text{血流} \times \text{抵抗}$ の式をあてはめてみると、血流が多い場合でも volume overload として血圧は上昇するが、これは心室中隔欠損症 (ventricular septal defect : VSD), 心房中隔欠損症 (atrial septal defect : ASD), 動脈管開存症 (patent ductus arteriosus : PDA) などの先天性心疾患、左→右シャントの場合に生じるが、ここではこれ以上述べない。

PH を生じるもう一つの要因は器質的な変化である。主に血管抵抗の増加である。図 6 のように血管の末梢抵抗を上げるには大きく 2つのタイプがある。1つは末梢抵抗が大きく上昇するタイプであり、肺線維症などでみられる。この場合、抵抗が上がるには広い範囲で血管がつぶれる必要があり、時間を要するため顕著な PH が生じる前に呼吸不全で死亡することが多い。これを間質型肺高血圧症という。一方、線維症を伴わない PH もある。原発性肺高血圧症 (PPH) に類似した像を示し、plexiform lesion (図 7) や線維性内膜肥厚を示す血管型肺高血圧症 (図 8) である。このタイプは一般に PH の程度は高い。

表 肺高血圧症・ダナポイント分類

1. 肺動脈性肺高血圧症
 - 1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)
 - 1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin (遺伝性出血性毛細血管拡張症合併あるいは非合併)
 - 1.2.3. 不明
 - 1.3. 薬物および毒物誘発性
 - 1.4. 他の疾患に関連するもの
 - 1.4.1. 結合組織病
 - 1.4.2. HIV 感染症
 - 1.4.3. 門脈圧亢進症
 - 1.4.4. 先天性心疾患
 - 1.4.5. 住血吸虫症
 - 1.4.5. 慢性溶血性貧血
 - 1.5. 新生児遅延性肺高血圧症
- 1' 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)
2. 左心疾患による肺高血圧症
 - 2.1. 収縮障害
 - 2.2. 拡張障害
 - 2.3. 弁膜症
3. 肺疾患および/または低酸素による肺高血圧症
 - 3.1. 慢性閉塞性肺疾患
 - 3.2. 間質性肺疾患
 - 3.3. 拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患
 - 3.4. 睡眠呼吸障害
 - 3.5. 肺胞低換気
 - 3.6. 高地への慢性曝露
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 原因不明の複合的要因による肺高血圧症
 - 5.1. 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘
 - 5.2. 全身性疾患: サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症: リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
 - 5.3. 代謝疾患: 糖尿病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患
 - 5.4. その他: 腫瘍塞栓, 線維性縦隔洞炎, 透析中の慢性腎不全

2 膠原病における PH の特徴

膠原病の PH というときすべて同じ像を呈すると思われているが、実際はそうではない。膠原病の PH は大きく SLE と SSc に分類され、MCTD はその中間的立場ないしは、やや SSc に近い立場を呈する。

A SLE にみられる PH の病理像

SLE では一般に肺線維症を示す症例は少ない。これは剖検例で調べてみても明らかである。SLE が呼吸不全で死亡するときは一般には急性の DAD あるいは出血で死亡し、線維化を認めることは少ない。したがって一般には PH の発生は少ないが、肺高血圧としては PPH の病変に類似した像、つまり図 7 のような plexiform lesion を呈する慢性型の像か、フィブリノイド血管炎を示す急性型の像となる。これらの場合の PH は発生頻度は少ないが、次に述べる SSc に比べて肺高血圧の程度は高い。

B SSc にみられる PH

SSc では一般にフィブリノイド血管炎や plexiform lesion の病変をとることは少ない。本疾患でみられる病変は中動脈を中心とする図 8 のような線維性の内膜肥厚である。場合によっては末梢に至るまで内腔の狭窄を伴い、ガス交換を障害していると思われる像も見られる。また、SSc の場合は線維症を合併する場合も多く、血流障害に呼吸不全が重なっている像も少なくない (図 5)。したがって、SSc の PH は SLE や次に述べる MCTD ほど高度なものにはならない。

C MCTD にみられる PH

MCTD は SLE と SSc の中間を示す病態を示すといわれてきたが、組織学的に見る限り SSc のほうに近い。皮膚、食道、腎病変など「あすなる強皮症」といわれてきたゆえんでもある。

しかし、PH を見る限り血管型の肺高血圧症の頻度が高く SLE に類似しているものの、

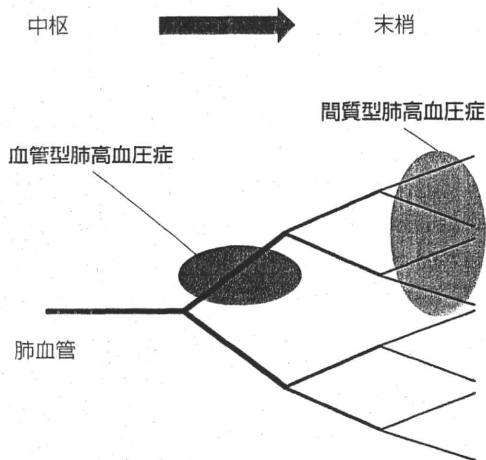


図 6 血管型と間質型による PH の成り立ち

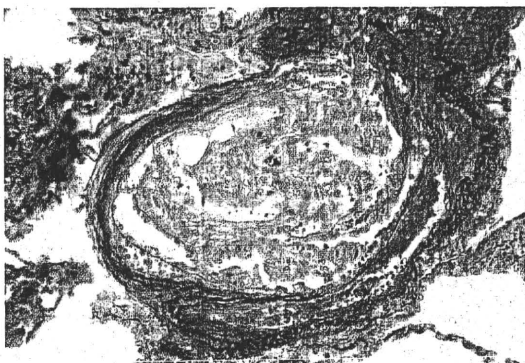


図 7 PH に伴う plexiform lesion

その病理像は線維性内膜肥厚であり、フィブリノイド血管炎や plexiform lesion を示すことはまれである。混合型は、血管型と間質型の両方の所見が混在した組織型であるが頻度は少ない。

3 PH の成因

PH の成因としては、最近、① 遺伝子異常、② 免疫異常による血管障害が想定されている。家族性肺高血圧症 (familial pulmonary hypertension : FPH) では、bone morphoge-



図 8 肺動脈の線維性内膜肥厚
高度な線維性内膜肥厚を認める。

netic protein receptor type II (BMPRII) や activin-receptor-like kinase-1 (ALK1) の変異であることが遺伝子解析により明らかになった¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、膠原病に伴う PH においては BMPRII, ALK1 の変異は検出されていないことから、遺伝変異の関与は膠原病では低いと思われる。

免疫異常では、① 抗 BMPRII 抗体が抗 U1RNP 抗体陽性の PH 群で有意に高い²¹⁾、② PPH でも 30% に免疫異常が認められること、③ 免疫抑制療法で MCTD, SLE 合併 PH では改善が認められることから免疫異常が関与している可能性が示唆される。また MCTD 患者では抗内皮細胞抗体 (anti-endothelial cell antibody : AECA) が PH 患者で有意に高い²²⁾。SLE 患者血中の AECA がエンドセリン産生を誘導するという報告も見られ、PH 発症機序への関与が示唆されている²³⁾。

4 MCTD の肺高血圧症と内皮細胞障害

われわれは、MCTD の剖検例を組織学的に検討した結果²⁴⁾、PH を合併した症例では内膜肥厚など血管の変化が太いほうから末梢にかけて連続的に続いている一方、臨床的に



PH は出現せず，ほかの原因で死亡した症例の肺においても直径 100 μm の小さな血管に内膜肥厚や血栓が認められたことなどから血管の内皮細胞障害による発生機序も想定されており，現在その抗原解析を行っている。

5 PH に関する治療の進歩

現在，先天性心疾患に合併する PH に対してイマチニブの治療が行われている。比較的副作用がなく予後の改善が得られており，現在までの血管収縮を抑制する治療から血管平滑筋異常増殖を抑える治療になってきている。

最近，PH，特に膠原病で発症する PH に対しては，いくつかの薬剤が開発されている。それらはプロスタサイクリン受容体，エンドセリン受容体，PDE5 阻害などを標的としているが，ヒトの病変に対してどのような変化をもたらすかということは今後の問題である。

文献.....

- 1) 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.
- 2) Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986 ; 10 : 256-67.
- 3) Davison AG, Heard BE, McAllister WA, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983 ; 52 : 382-94.
- 4) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1581-6.

- 5) Kim DS, Yoo B, Lee JS, et al. The major histologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoid Vas Diff Lung Dis* 2002 ; 19 : 121-7.
- 6) Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005 ; 127 : 2019-27.
- 7) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 136-47.
- 8) 福田 悠. 通常型間質性肺炎の病理. *病理と臨床* 2006 ; 24 : 814-20.
- 9) 山鳥一郎. 病理からみた膠原病肺の NSIP パターン. *日胸* 2008 ; 67 : 404-12.
- 10) 近藤啓文, 高橋道雄, 宮原英夫, ほか. MCTD の自然歴 (第 2 報). 混合性結合組織病調査研究班, 平成 7 年度研究報告書. 1996 : 20-3.
- 11) Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004 ; 364 : 603-10.
- 12) Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2667-76.
- 13) Distler JH, Manger B, Spriewald BM, et al. Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2538-42.
- 14) Ponticos M, Holmes AM, Shi-wen X, et al. Pivotal role of connective tissue growth factor in lung fibrosis : MAPK-dependent transcriptional activation of type I collagen. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2142-55.
- 15) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *JACC* 2009 ; 54 : S43-54.
- 16) Yoshida S, Katayama M. Pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. *Nippon Rinsho* 2001 ; 59 : 1164-7.
- 17) 吉田俊治, 遠藤平仁, 三森経世. 全身性免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究. 平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004 : 40-4.

-
- 18) Deng Z, Haghghi F, Helleby L, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1055-9.
 - 19) Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 325-34.
 - 20) 岡田 純, 鈴木園子. 肺高血圧症と bone morphogenetic protein. *リウマチ科* 2004 ; 31 : 278-83.
 - 21) Sasaki N, Kurose A, Sawai T, et al. A possible role of anti-endothelial cell antibody in the sera of MCTD patients on pulmonary vascular damage relating to pulmonary hypertension. *Ryumachi* 2002 ; 42 : 885-94.
 - 22) Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, et al. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54 : 361-5.
 - 23) Sawai T, Murakami K, Kasukawa R, et al. Histopathological study of mixed connective tissue disease from 32 autopsy cases in Japan. *Jpn J Rheumatology* 1997 ; 7 : 279-92.

日本臨床 68巻 増刊号5 (2010年5月20日発行) 別刷

関節リウマチ(第2版)

—寛解を目指す治療の新時代—

III. 関節リウマチの成因と病態生理

概論的事項

関節破壊の病理組織学的特徴

村上賢也 鎌滝章央 佐々木信人 澤井高志

III. 関節リウマチの成因と病態生理

概論的事項

関節破壊の病理組織学的特徴

Histopathological study on the process of joint destruction in rheumatoid arthritis

村上賢也¹ 鎌滝章央¹ 佐々木信人² 澤井高志¹

Key words : 関節リウマチ, 関節破壊, 病理組織学

はじめに

関節リウマチ(RA)は関節に始まり関節に終わるといわれるように、炎症の中心は関節であり、免疫異常を基礎とする全身性の炎症性疾患である。滑膜の慢性的な炎症、軟骨、骨の破壊、更には線維化に至り、臨床的には関節の強直、変形および高度の運動障害を引き起こす。このRAの病態は、最近、生物学的製剤の導入によって完全寛解に至る例もあり、治療におけるパラダ

イムシフトともいふべき状況である。RAの病理組織は一般に関節滑膜の絨毛状増殖(図1)、パンヌスによる軟骨、骨破壊(図2)、最終的には変形性関節症様の骨変化と周囲の軟部組織も含む線維化とされているが、本稿では、図3のResnickのStage分類に従って組織学的にその過程を説明し、最後に治療による最近の変化を呈示したい。

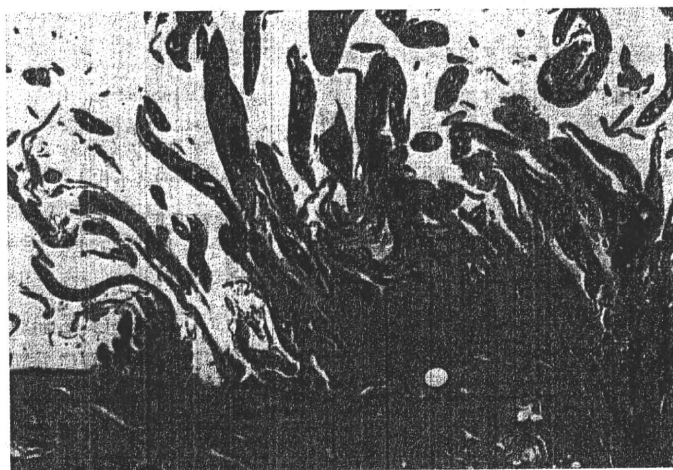


図1 RAの滑膜組織

RAでは絨毛状増殖を示す滑膜組織が認められる。

¹Kenya Murakami, Akihisa Kamataki, Takashi Sawai : Department of Pathology, School of Medicine, Iwate Medical University 岩手医科大学 病理学講座 ²Nobuhito Sasaki : Department of Respiratology and Immunology 同呼吸器内科

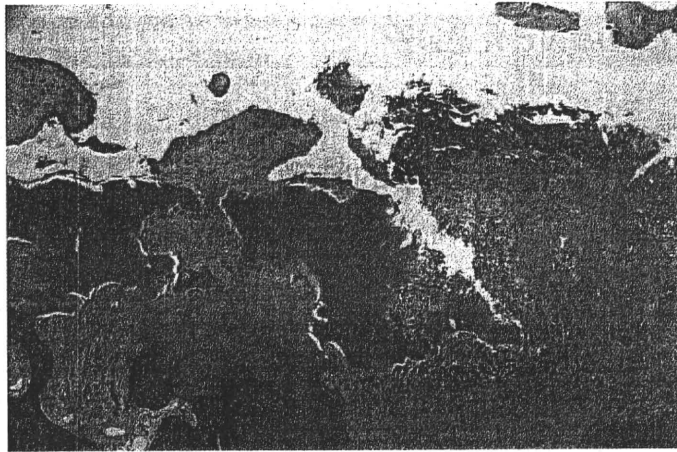


図2 パンヌス
炎症性の滑膜組織(パンヌス)は軟骨を吸収して骨組織の破壊に至る。

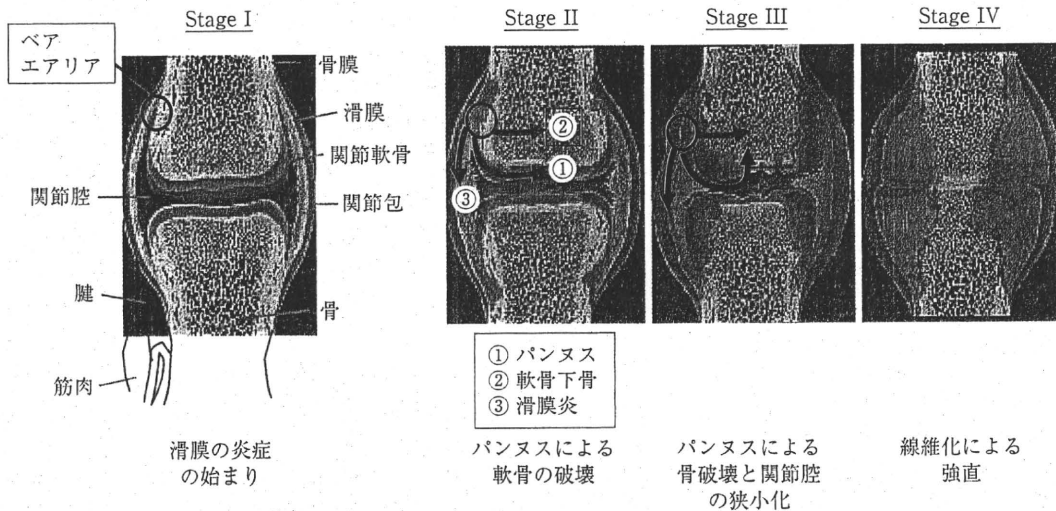


図3 Resnick による関節破壊の進行過程
RAではI期からIV期に分けて分類している。

1. 正常の滑膜組織

正常の滑膜組織は、その名前が示すように非常に滑らかな膜である(図4)¹⁾。組織学的には、滑膜表層細胞といわれる基底膜構造をもたない細胞が表層に1, 2個、浮遊しているような状態で存在し、その下には脂肪組織、更に、その外側に関節包と呼ばれる線維性の組織があり腱組織に移行する。

関節腔に面する滑膜の表層細胞については、

従来はマクロファージ系細胞の滑膜A細胞と間葉系細胞の滑膜B細胞に分類されてきたが、最近では間葉系細胞も含めてほとんどが骨髄由来の単球系細胞ではないかといわれている²⁾。

2. RAにおける炎症の進行過程

a. [Stage I] Marginal erosion and joint effusion (滑膜組織でみられる炎症)

一般的にRAの始まりは滑膜附着部の軟骨、骨移行部であり、bare areaと呼ばれている。組

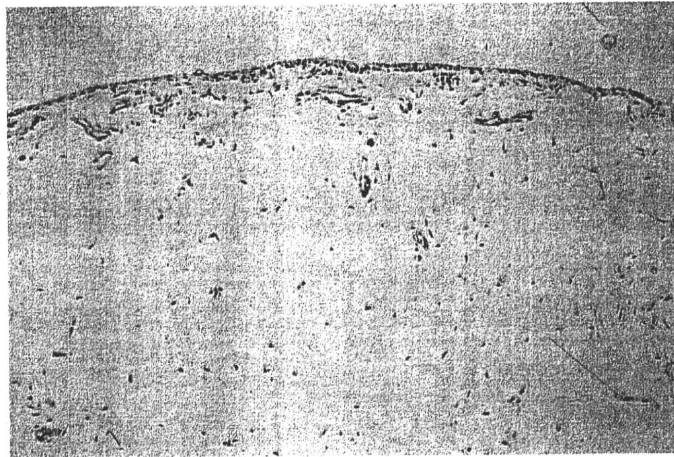


図4 正常の滑膜組織

名前の示すとおり表面は滑らかで下に脂肪組織がある(図1と対比).

組織学的には、未分化な間葉系組織と有窓性の毛細血管が存在し、炎症時に若い間葉系細胞の反応も起こりやすい場所である。一方、滑膜組織でも浮腫、HLA/DR陽性細胞、Tリンパ球などの浸潤が起こっている³⁾。炎症の経過に伴ってBリンパ球もみられるようになるが、初期はCD4陽性Tリンパ球が優位であり、炎症の最盛期にはBリンパ球も増加し、症例によっては、濾胞の形成もみられる。マクロファージは活性化され、抗原提示とともに、IL-1, TNF α などのサイトカインを分泌してリンパ球を活性化し、リンパ球は更にIL-2などの刺激によって抗体産生へと至る。これとほぼ並行して滑膜表層細胞の多層化とマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-3, カテプシンB, Lのほか、最近ではカテプシンK⁴⁾やADAMTSなどの種々のタンパク分解酵素の発現⁵⁾も証明され注目されている。また、コラーゲンなどの細胞外マトリックスについても分解だけでなく、一方では産生も亢進している。

表層下部では毛細血管の新生が盛んである。ここから好中球が浸潤して、IL-8やC5aなどの走化性物質の影響によって関節腔に向かって遊走する。関節液中では圧倒的に好中球の数が多く、リンパ球優位の滑膜組織とは極めて対照的である。この好中球はカテプシンG, エラスターゼなどのセリンプロテアーゼを多く保有して

おり、関節腔内にも多量に含まれ、関節腔側からの軟骨の分解に関与している。

初期の軟部組織の腫脹の原因は滑膜の炎症と関節液の貯留による影響である。関節液中には、タンパク分解酵素や軟骨の構成成分であるII型コラーゲンやグリコサミノグリカンなどが証明され、軟骨の分解が既に始まっていることを示している。形態学的には関節軟骨の表面では分解を示唆する毛羽立ち(fibrillation)がみられる。

b. [Stage II] Joint space narrowing (滑膜組織の炎症から軟骨の吸収(図2))

軟骨組織は2-3mmの厚さでX線の透過性が高いため正常では関節の裂隙としてしかとらえられないが、破壊が進行すると関節裂隙の狭小化として現れる。滑膜で起こった炎症性肉芽組織(パンヌス)は2つの経路を経て軟骨・骨破壊を引き起こす。一つはパンヌスが軟骨の表面をはうように伸びて、タンパク分解酵素の産生、分泌を通して軟骨を侵食していく経路であり、もう一つは軟骨、骨移行部である、bare areaから直接、骨髓内に浸潤する経路である。

最初の段階は軟骨のfibrillationであるが、やがて、プロテオグリカンなどの消失が起こり、弾性を失う。これには軟骨細胞自身のアポトーシスや軟骨下骨に存在する基質を分解する軟骨

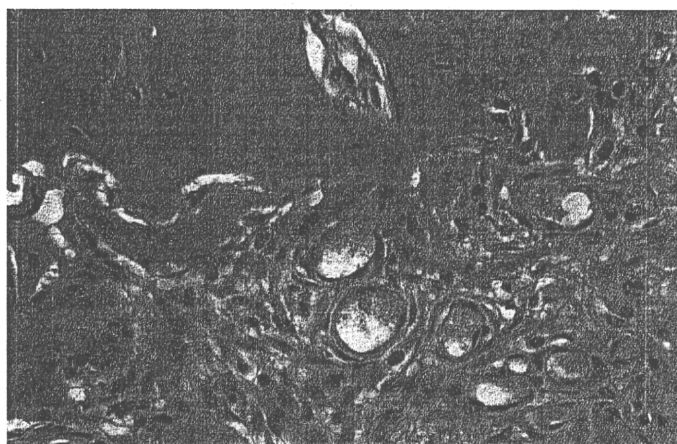


図5 骨縁にみられる破骨細胞

骨縁に沿って多核の巨細胞がみられるが、その周囲には単核球や紡錘形の細胞もみられる。

型の多核巨細胞である破軟骨細胞(chondroclast)の活性化も関与する。この時期では軟骨のマトリックスが有するコラーゲンやグリコサミノグリカンの関節液、血中での濃度が増加し、ヒアルロン酸は低分子化する。

c. [Stage III] Total destruction (骨組織の吸収、破壊)

軟骨を破壊したパンスがそのまま連続的に進展する。急性期での好中球に代わりこの時期の関節破壊の主体は、破骨細胞および線維芽細胞様滑膜細胞(FLS)である(図5)。破骨細胞の分化誘導因子であるNF- κ B活性化受容体リガンド(RANKL)は骨芽細胞や周囲のFLS、リンパ球によって産生され、破骨細胞の分化と活性化を亢進する⁹⁾。破骨細胞はプロトンポンプの作用で細胞周囲を酸性の環境にして、カタプシンL, B, Kなどの酸性プロテアーゼを活性化するだけでなく、MMP-2, MMP-9, MMP-13など中性型のタンパク分解酵素をも産生、放出する。また、同時にFLSも近傍にみられ、骨の吸収に何らかの役割を担っていることが示唆される。

RAでは、疼痛、変形による運動制限のために、骨組織の萎縮性変化がみられることがある。組織学的には筋組織の萎縮とともに骨粗鬆症が認められ、関節の障害はいっそう加速する。

d. [Stage IV] Ankylosis (組織学的には線維化、癒痕化による関節の強直化)

軟骨、骨の再生像も認められ、破壊だけではないことを示している。この時期は、表層の軟骨層はほとんど消失して骨が剥き出しになり、上下の関節の磨耗によって向かい合う関節面は研磨した平らな状態になる。骨の反応性増生もみられるが、これは象牙質と呼ばれる(図6)。周囲の関節包は炎症が沈静化して線維化するが、癒痕化した組織は強い牽引力を有するため炎症で脆くなった関節組織に大きな力が作用して高度の変形が起こる。このようにRAの炎症反応は一応、沈静化するが、高度の変形をきたし、可動域制限などの運動障害を残すことになる。

3. 最近の治療による影響

最近、生物学的製剤を用いたRAの治療によって、完全寛解に至ったという報告もみられるようになった⁷⁾。もちろん、すべての症例ではないし、反応しない症例もあるという。生物学的製剤投与後の変化については、エコーなどを用いた画像診断による滑膜表層での血流量の減少が指摘されたり⁸⁾、手術で採取された治療後の滑膜組織をみる機会が多くなった。組織学的には、表層下の血管のトームスの低下したような拡張や炎症性細胞の減少が特徴的で、冬に葉の

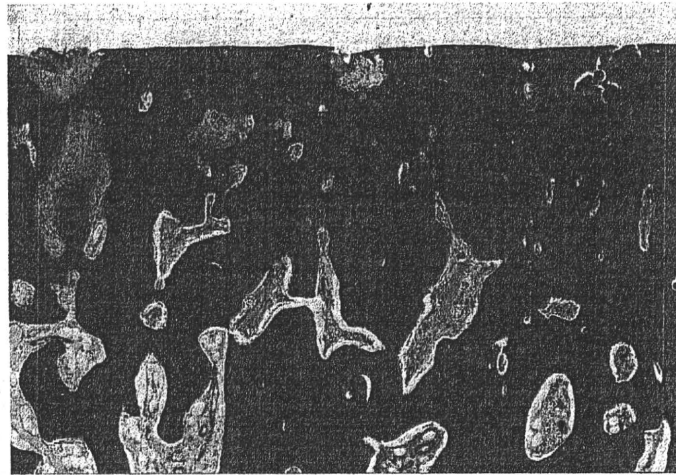


図6 IV期にみられる関節表面

軟骨は全く消失し、上下の骨の摩耗によって表面は刃物で砥いだようになると同時に象牙質と呼ばれる骨の反応性増殖がみられる。

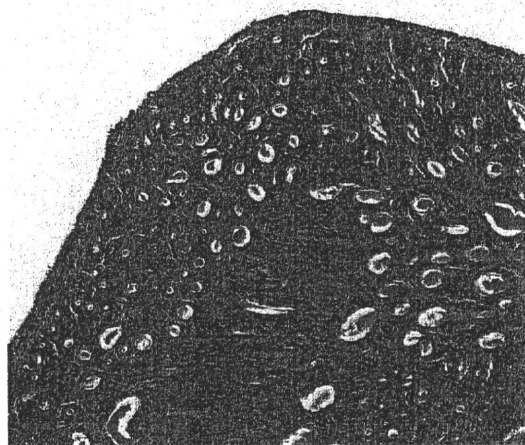


図7 生物学的製剤による治療後の滑膜組織

血管の拡張と浸潤する炎症性細胞の減少が目立つ。

落ちた木々のようであり、‘冬枯れ現象’とでもいべき像である(図7)。

おわりに

以上、リウマチの発生から滑膜の炎症、軟骨・骨の吸収と関節の変形について述べてきた。RAについて長い間研究してきて、本疾患の際立

った特徴は、長期にわたって炎症が持続することである。治療の面からみると、原因の究明と同時に self perpetuation といわれる炎症のサーキットを断ち切る必要があるが、最近の生物学的製剤によるサイトカインのネットワークのブロックは大きな成果といえる。

■ 文 献

- 1) 澤井高志：慢性関節リウマチの病態と発生機序. 現代病理学体系, 骨・関節, p165-178, 中山書店, 1996.
- 2) Hirohata S, et al: Induction of fibroblast-like cells from CD34(+) progenitor cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol* 70: 413-421, 2001.
- 3) 澤井高志ほか：慢性関節リウマチ初期病変の免疫組織化学的検討—モノクローナル抗体を用いた炎症性細胞の安定性ならびに定量的解析—. *リウマチ* 30: 247-254, 1990.
- 4) Asagiri M, et al: Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. *Science* 319: 624-627, 2008.
- 5) Tortorella MD, et al: The role of ADAM-TS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5 (aggrecanase-2) in a model of cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 9: 539-552, 2001.
- 6) Lacey DL, et al: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93: 165-176, 1998.
- 7) Goekoop-Ruiterman YPM, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis (the Best study): a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 52: 3381-3390, 2005.
- 8) Kasukawa R, et al: Doppler ultrasound measurements of knee joint synovitis in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Mod Rheumatol* 17: 376-379, 2007.

臨床リウマチ医のための基礎講座

免疫担当細胞のクロナリティ

岩手医科大学医学部病理学講座先進機能病理学分野
菅野 祐幸

クロナリティとは

1個体から増殖した子孫の集団をクローンという。単一のプラスミドを含む大腸菌のコロニーや単一の抗体産生細胞の集団もクローンであり、雑多な集団から均一のクローンを捨てるプロセスをクローニングという。プラスミドを含む大腸菌のクローニングは、すなわちプラスミドに繋がれた遺伝子のクローニングになる。集団がいくつのクローンにより構成されるかを示すのがクロナリティであり、1個のクローンに由来する(すなわち均一)のがモノクローナル、少数(数個)で構成されるのがオリゴクローナル、多数のクローンにより構成される場合がポリクローナルである。単一の抗体産生細胞の集団が産生する均一な抗体蛋白がモノクローナル抗体である。一方、免疫動物の血清中には抗原分子の多数の抗原ペプチド配列を認識する多種の抗体蛋白分子が混在し、ポリクローナル抗体と呼ばれる。

T細胞/B細胞のクロナリティ

免疫病態の形成に重要なT細胞・B細胞の増生を表す際にも、こうしたクロナリティの用語が用いられ、反応する抗原の均一性あるいは多様性を示すことになる。またリンパ増殖性疾患においても、増殖する細胞集団についてクロナリティの表記が用いられる。ポリクローナルな増殖であれば多様な細胞の増殖を示し均一な腫瘍性格は弱く、オリゴクローナル、モノクローナルと変化するにつれ、増殖活性の強いクロー

ンが優勢を占め悪性としての性格を増すことになる。T細胞・B細胞の場合は、遺伝子再構成後のT細胞抗原受容体(TCR)遺伝子や免疫グロブリン遺伝子がクロナリティの判定の指標として用いられる。

EBウイルス感染細胞のクロナリティ

Epstein-Barr (EB) ウイルスはヘルペスウイルスに属する二本鎖DNAウイルスであり、主に幼児期の無症候性感染によりヒト社会に広範に分布する。青年期での初感染は伝染性単核球症(infectious mononucleosis; IM)を来す。IMの場合も含め基本的には自然に治まるEBウイルス感染だが、一部の小児では活動性感染が遷延し慢性活動性EBウイルス感染(chronic active EB virus infection; CAEBV)と呼ばれる病態を来す。原因は不明だが本邦を含め東アジアで多く報告されており²⁾、診断については本邦のEBウイルス感染症研究会(<http://www.ebken.org>)から指針が示されている。血球系ではB細胞に感染すると考えられてきたEBウイルスだが、CAEBVではTあるいはnatural killer (NK)細胞にも潜伏感染が認められ、その病態はこれらウイルス感染細胞から産生されるサイトカインに由来する³⁾。一部の症例ではこうした潜伏感染細胞の増多症がみられ、増殖する細胞はポリクローナルからモノクローナルまで幅広いスペクトラムを示し、一部は非B細胞性リンパ腫の発生に至る⁴⁾。こうしたEBウイルス潜伏感染細胞、特にnon-T/non-B細胞であるNK細胞のクロナリティ判定に

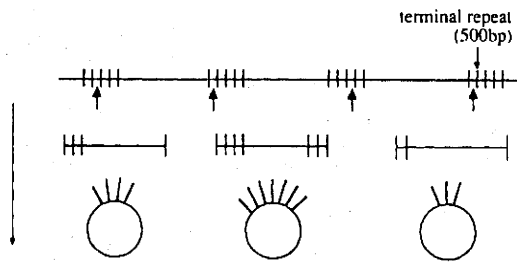
Clonality of immune cells.

Hiroyuki Kanno.

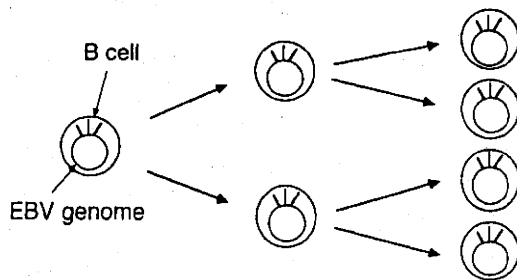
Department of Pathology, Iwate Medical University School of Medicine.

は、以下に示すようなEBウイルスのクロナリティが指標として用いられている。

EBウイルスは二つの感染様式を示す。一つは感染細胞の死滅とともに感染性のあるウイルス粒子ができる通常の溶解感染 (lytic infection) で、咽頭の粘膜上皮細胞が標的となり唾液中にウイルス粒子が検出される。もう一つは潜伏感染 (latent infection) とよばれ、ウイルス粒子を構成する蛋白以外のウイルス蛋白の発現を認め、ウイルス粒子は産生されず宿主細胞の機能変化を来す。溶解感染ではウイルスゲノムは線状に複製され、線状ゲノムの両端にある繰り返し配列 (terminal repeat ; TR) のランダムな位置で切断され、個々のウイルス粒子に格納される (図上)。一方潜伏感染細胞ではウイルスゲノムは環状のプラスミドをなし、細胞分裂に



線状に複製されたウイルスゲノムはTRのランダムな位置で切断され、溶解感染により産生されるウイルス粒子集団のTR数はばらばらである。このウイルス粒子集団が複数の細胞に潜伏感染を来すと、プラスミド状態になった感染細胞中のウイルスゲノムのTR数は両端のTR数の合計で、TRに関して不均一 (ポリクローナル) な細胞集団となる。

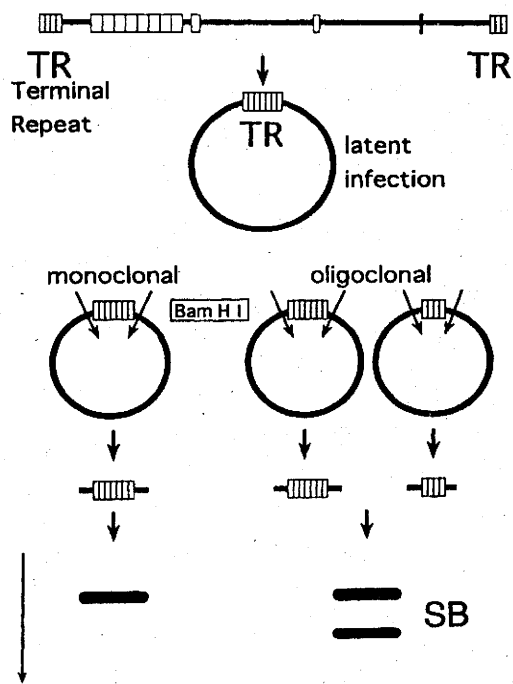


EBウイルスが感染し増殖を始めたB細胞ではEBウイルスゲノムはプラスミド状態で維持され、1個のEBウイルス感染細胞から増殖した細胞集団中のEBウイルスゲノムのTRは均一 (モノクローナル) となる。

あわせて複製されていく。従ってTRの繰り返し数は保存され、1個の潜伏感染細胞から増えた腫瘍細胞集団はTRに関してモノクローナルとなる (図中)。EBウイルス潜伏感染細胞の増殖ではウイルスゲノムのTR数がクロナリティの指標となり、こうしたクロナリティ解析法 (図下) は、CAEBVでしばしば引き起こされるNK細胞増殖性疾患のクロナリティの判定に用いられている。

文 献

- 1) Kawa, K., Okamura, T., Yagi, K., et al. : Mosquito allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease. *Blood*, 98 : 3173-3174, 2001.
- 2) Kimura, H., Hoshino, Y., Kanegane, H., et al. : Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus



TRを含むゲノム断片を検出するサザンブロット (SB) を行うことにより、ウイルスゲノムのクロナリティを判定できる。

Terminal repeat (TR) を指標としたEBウイルスゲノムのクロナリティ