

图 2b

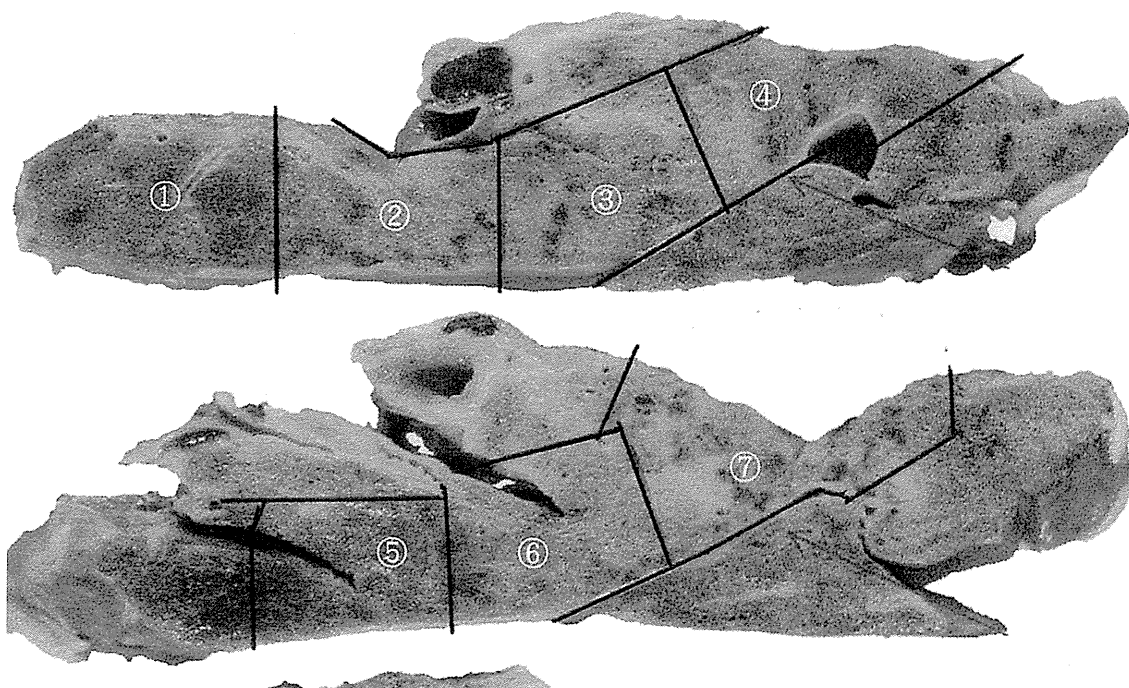


图 2c

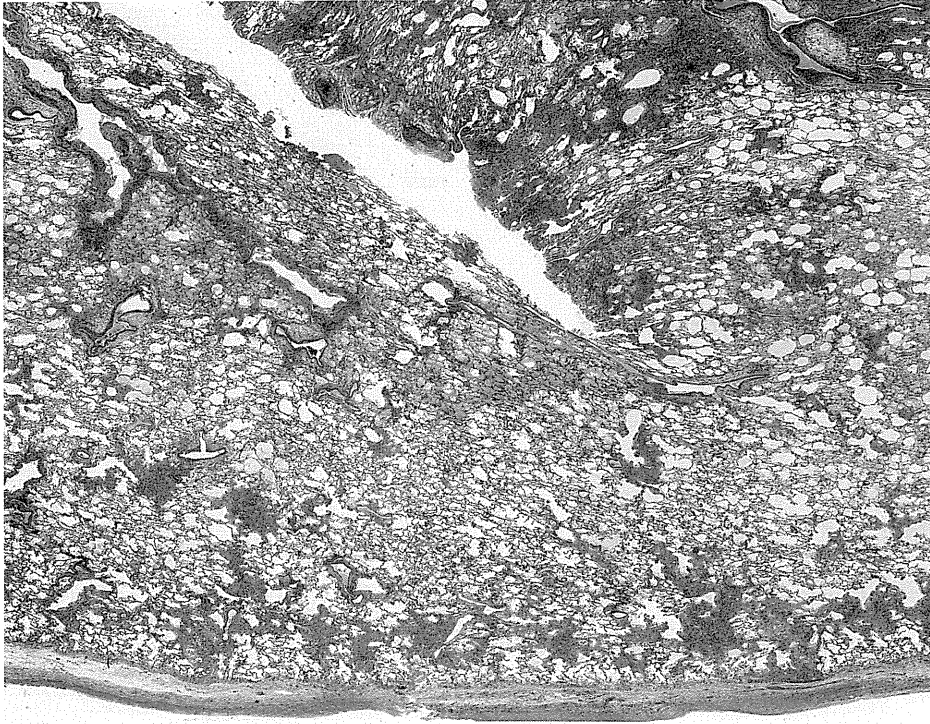
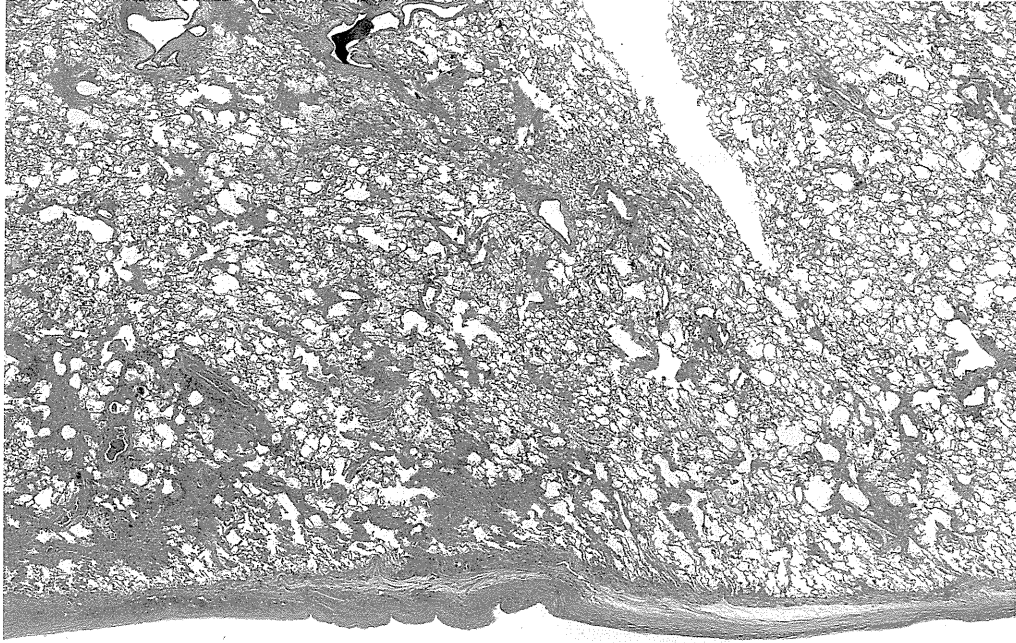


图 2d



图 2e



☒ 2f

症例 3

73 歳男性で、左下葉肺がんにて CT 撮影 2 ヶ月後に下葉切除術施行された。石綿小体数は 2,318,360 本/g。

HRCT では左下葉末梢に subpleural dot-like lesion が認められる(図 3a)。

葉切した標本の CT 断面像で、白枠の部位の病理標本を作製した(図 3b)。病理標本では、少数の結節が胸膜下に認められ、お互いに弱い連続性を示していた(図 3c)。subpleural dot-like lesion から SPCL に至る過程を示すものと考えられる。

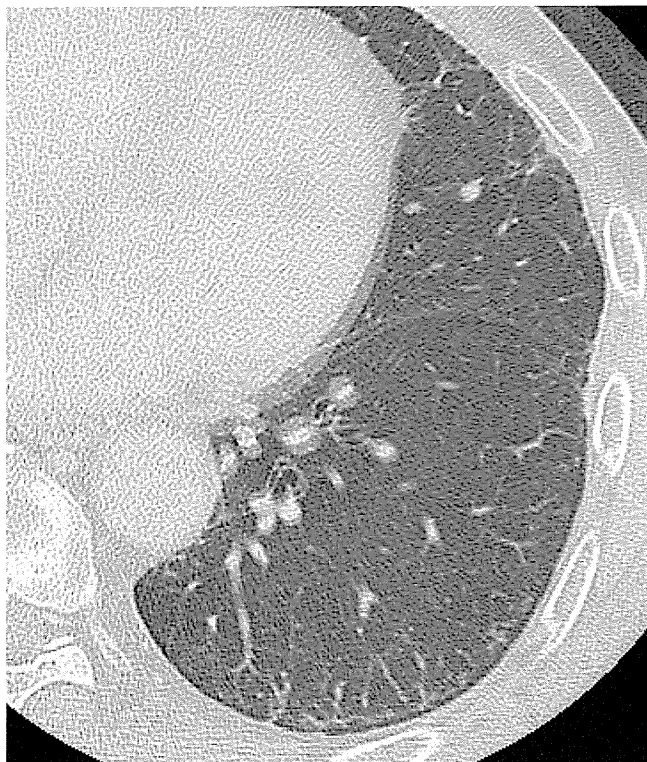


図 3a



图 3b

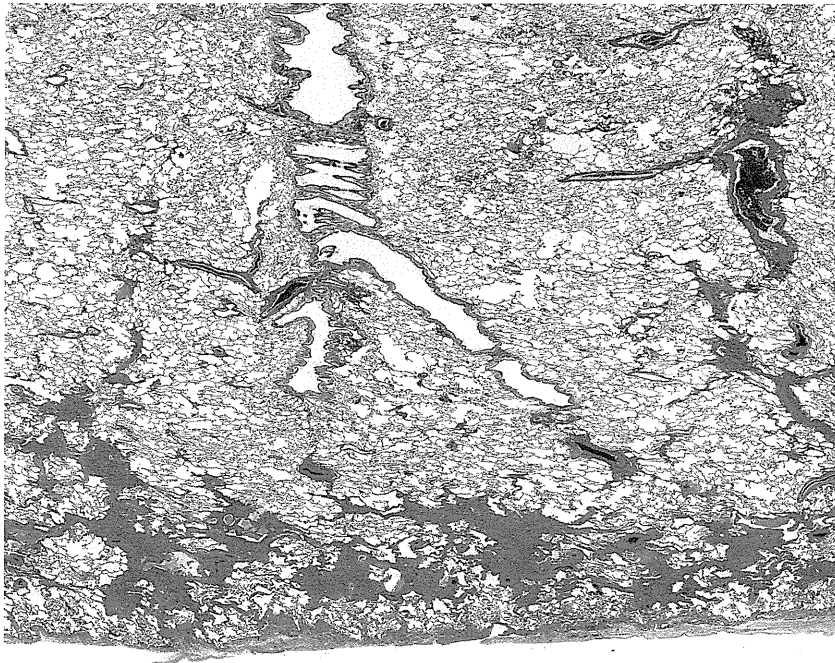


图 3c

症例 4

79 歳男性で、石綿ボードの切断や鉄骨・壁などにボードを貼る作業に 30 年間従事した。石綿肺の急性増悪にて死亡した。生前 CT と剖検は 1 ヶ月以内に施行された。石綿小体数は 7,673,423 本/g。

HRCT では右上葉にすりガラス影が広範囲にあり、急性増悪の画像所見と考えられる。左上葉では胸膜下に SPCL が認められる(図 4a)。この部位に該当すると考えられた病理組織標本では、一部胸膜に接するが、健常肺を介在する線維化病巣が胸膜に沿って認められる(図 4b)。この症例の線維化病巣は結節性の性格が余り見られない(図 4c)。HRCT 所見と合致するものである。

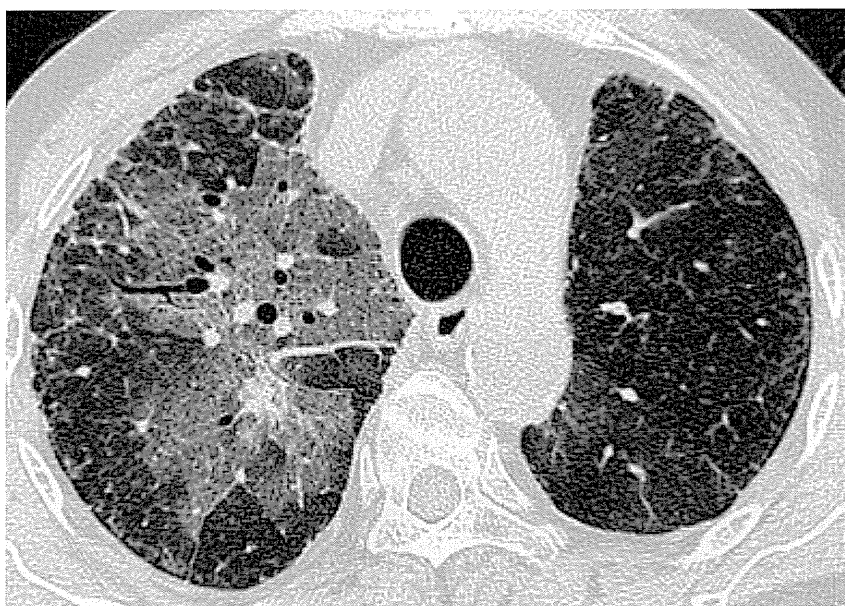
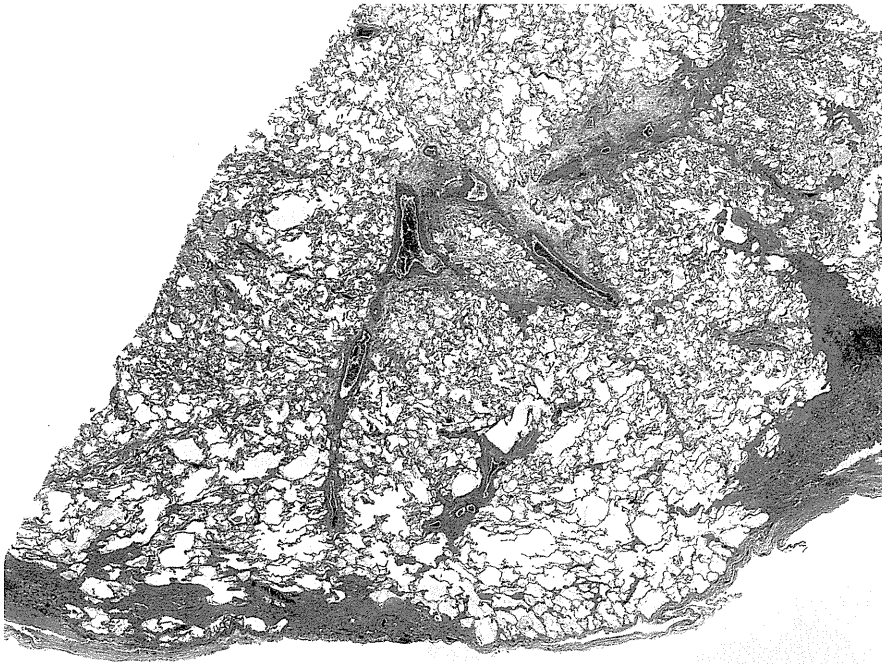
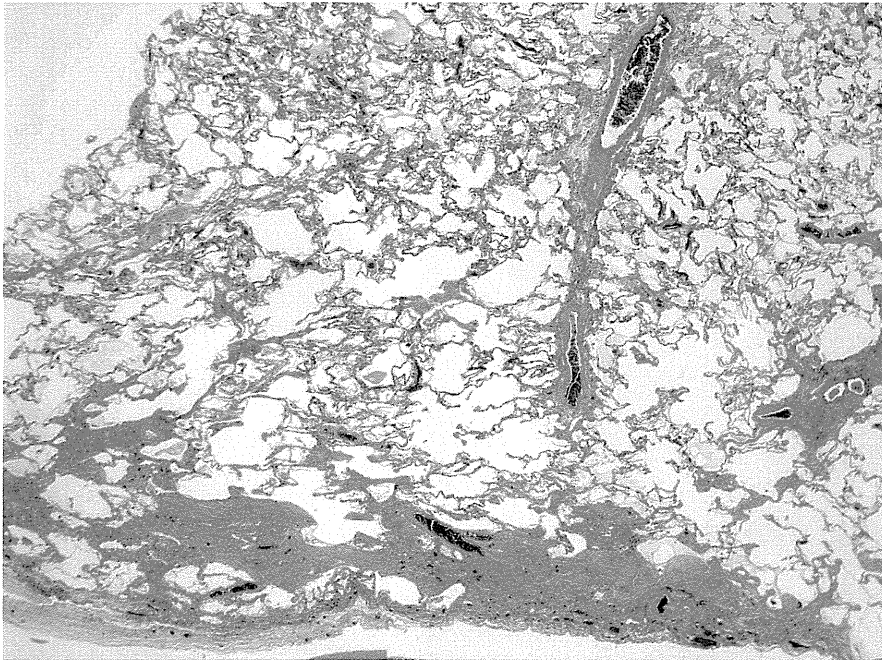


図 4a



☒ 4b



☒ 4c

症例 5

71 歳男性で、石綿製造に 24 年間従事していた。左上葉切除術を施行された。術後の肺組織より石綿小体数は 848,845 本/g。HRCT は 1 ヶ月以内に撮影されている。

左上葉の HRCT では胸膜下にごく限局性の結節状が見られる(図 5a)。その内層に少数の不明瞭なすりガラス影ないしは点状影が見られる。この症例の左上葉のマクロ標本から該当する部位を切り出した(図 5b、図 5c B 番号③の部位)。

病理組織では、胸膜に接して線維化があり、一部の線維化病巣が胸膜から離れた内層に向かって伸び、気道周囲の線維化病巣と連結している(図 5d)。HRCT 画像では殆ど観察されない病巣であり、おそらくその一部のみ辛うじて認められたに過ぎないと考えられた。症例 1~4 のような胸膜から離れて並行に並ぶ線維化病巣は認められない。

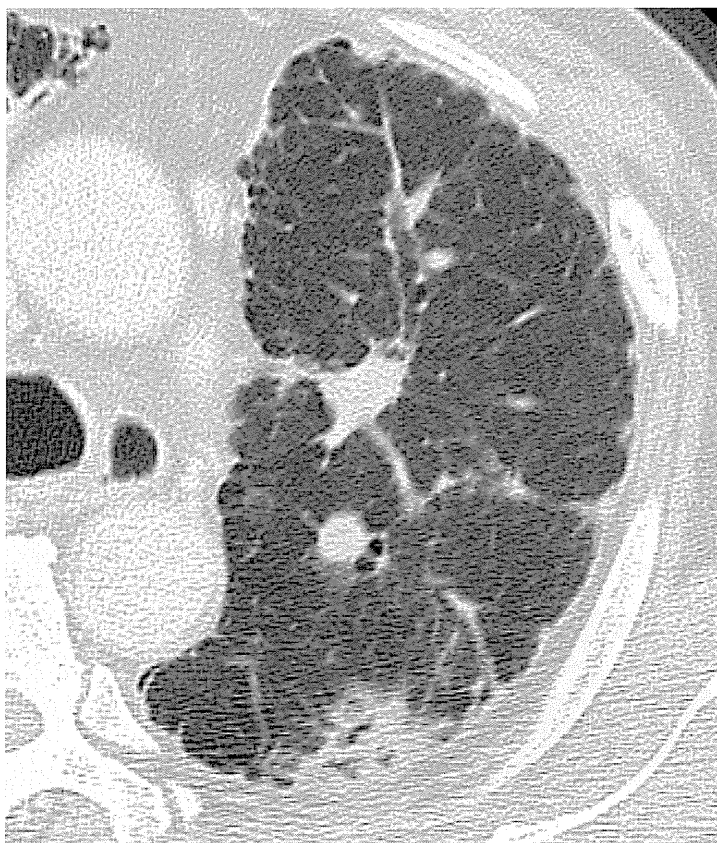


図 5a

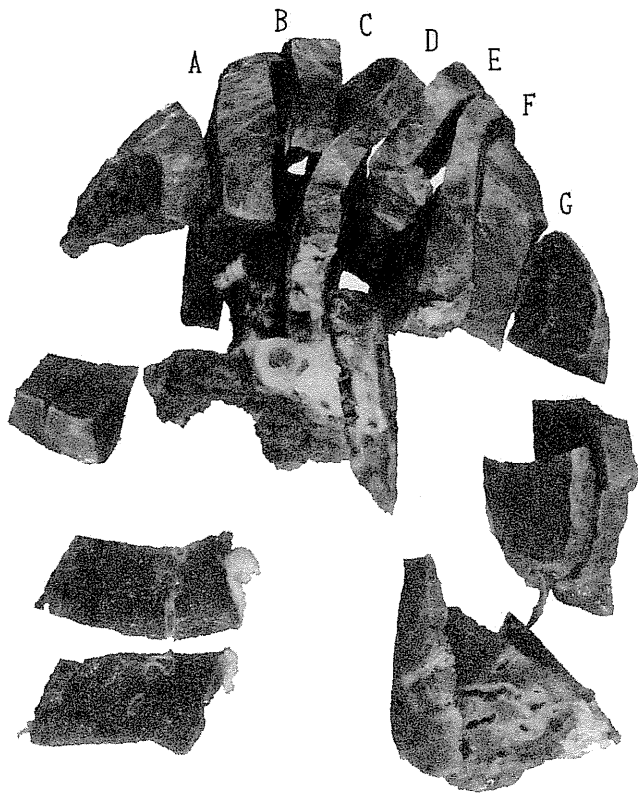


图 5b

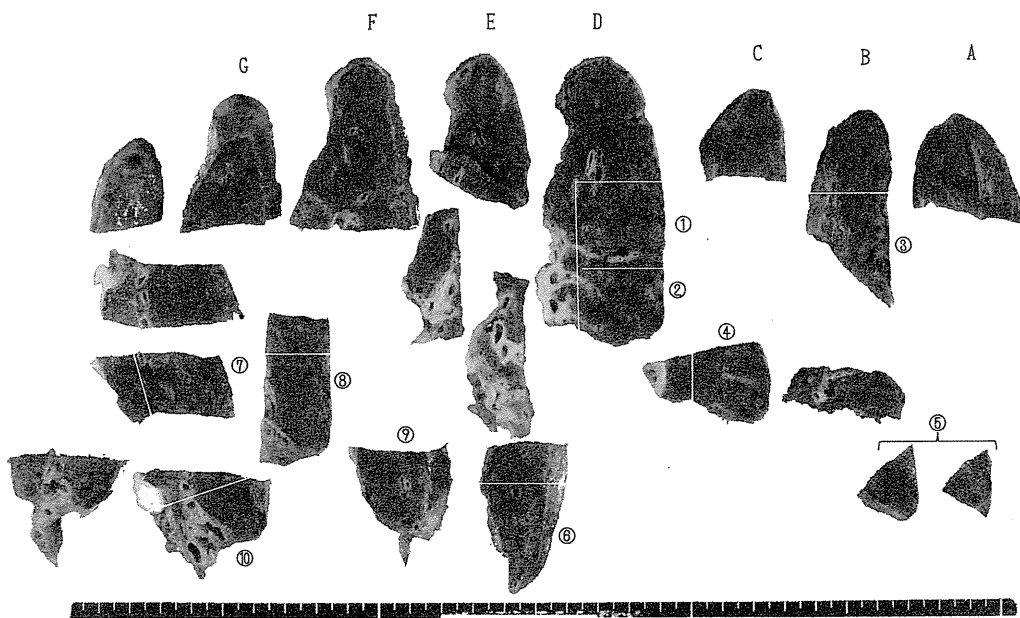


图 5c

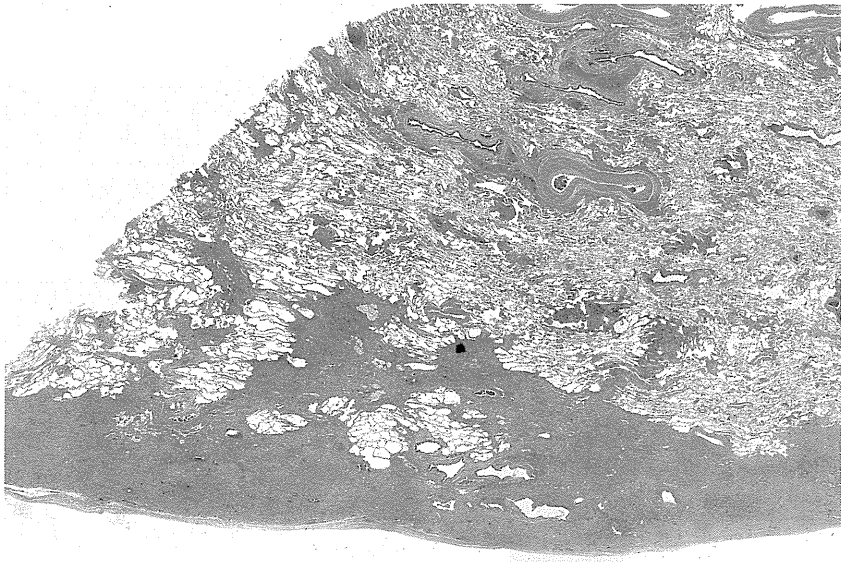


图 5d

考察

今回の検討では、症例 1~4 は典型的な subpleural dot-like lesion や SPCL が見られた症例であり、症例 5 は非典型的な subpleural dot-like lesion が、辛うじて見られる症例であった。

典型的な subpleural dot-like lesion は胸膜直下の細気管支周囲の線維化病巣であり、石綿肺の早期線維化病巣に相当することが確認された。SPCL はこれら subpleural dot-like lesion が胸膜に平行に連なったものであることを示す症例があり(症例 1~3)、Akira らの観察を裏付けるものであった³⁾。

画像上は SPCL として見えるもので、1 例では胸膜と線維化病巣が殆ど接して見える症例(症例 1)もあったが、そのような症例でも健常に近い肺が胸膜と SPCL との間にわずかに介在していることが観察された。このように、石綿肺で見られる subpleural dot-like lesion や SPCL は胸膜に非常に近い距離を持って形成される特徴があることは、他疾患で類似した画像所見を呈する病変との鑑別点となり得ると考えられる。たとえば、Pilate らは SPCL は胸膜下のリンパ組織が顕在化したものであると主張している⁷⁾。しかし、彼らが示した画像では SPCL は胸膜から 1cm 以上離れているように見え、石綿肺の SPCL とは異なるものと考えられる。

症例 5 では胸膜下に並ぶ subpleural dot-like lesion は明かではなかったが、より内層にかけて不規則に結節状の陰影が観察された。非常に弱い陰影であり、かつまた正常の肺動脈と鑑別を要する陰影であった。これらは Akira らの典型的 subpleural dot-like lesion と異なるものであるが、結節状に見える点では共通する。病理標本ではそれらに対応して末梢細気管支周囲の線維化が観察され、病理学的に石綿肺を示すものであった。こうした小葉内の結節は HRCT では、たとえば UIP など観察される小葉内線維化病変との鑑別が困難であると考えられる。UIP の HRCT 診断では dot-like lesion は通常観察されない¹⁰⁻¹¹⁾。UIP で小葉内に観察される結節状ないしは網状の陰影は通常「小葉内網状影」と言われ、dot-like lesion と表現されないことが一因と考えられる。しかし、dot-like lesion と小葉内網状影は今回のように類似した HRCT 所見を呈する可能性がある。

また、症例 5 では病理組織で観察される石綿肺の線維化病変が軽度であるところでは HRCT をもってしても病変を明確に指摘するのが困難であった。このことは、早期の石綿肺の診断における HRCT の限界を示すものと考えられる。

Akira らはそれぞれ 80 例の石綿肺と IPF の HRCT 所見を比較し、subpleural dot-like lesion が石綿肺、IPF でそれぞれ 81%、25% ($p < 0.0001$)、SPCL がそれぞれ 69%、29% ($p < 0.0001$)に見られると報告している³⁾。この数字を見る限り、いずれの所見も単独では強い鑑別所見となり得ないとし、石綿肺の画像診断はいくつかの所見の組み合わせが重要であると指摘している。たとえば、subpleural dot-like lesion と SPCL の両方が見られるのは石綿肺、IPF でそれぞれ 61%、13%であり、これに parenchymal band を加えると、それぞれ 35%、1%になると言う。このように、複数の画像所見を組み合わせることで特異度

を高める事が可能であるとしている。

石綿肺の HRCT 診断はいくつかの画像所見の組み合わせが重要であるが、個々の所見を正確に見極めることも重要であり、再現性のある読影が求められる。今回の検討で、典型的な subpleural dot-like lesion が石綿肺の病変を正確に表していることが確認され、再現性のある読影につながる事が期待される。

参考文献

- 1) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ajr.* 181(1):163-9, 2003.
- 2) Yoshimura H, Hatakeyama M, Otsuji H, et al. Pulmonary asbestosis: CT study of subpleural curvilinear shadow. Work in progress. *Radiology.* 158(3):653-8, 1986.
- 3) Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al. Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology.* 178(2):409-16, 1991.
- 4) Akira M, Yamamoto S, Yokoyama K, et al. Asbestosis: high-resolution CT-pathologic correlation. *Radiology.* 176(2):389-94, 1990.
- 5) Bergin CJ, Castellino RA, Blank N, Moses L. Specificity of high-resolution CT findings in pulmonary asbestosis: do patients scanned for other indications have similar findings? *Ajr.* 163(3):551-5, 1994.
- 6) Arai K, Takashima T, Matsui O, Kadoya M, Kamimura R. Transient subpleural curvilinear shadow caused by pulmonary congestion. *J Comput Assist Tomogr.* 14(1):87-8, 1990.
- 7) Pilate I, Marcelis S, Timmerman H, Beeckman P, Osteaux MJ. Pulmonary asbestosis: CT study of subpleural curvilinear shadow. *Radiology.* 164(2):584, 1987.
- 8) Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology.* 166(3):729-34, 1988.
- 9) Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology.* 186(3):643-51, 1993.
- 10) Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, et al. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology.* 241(1):258-66, 2006.
- 11) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 183(6):788-824, 2011.

4. HRCT 画像上の“subpleural dot-like lesion”および“subpleural curvilinear line”に相当する石綿肺病理組織像の検討

岡本 賢三、井内 康輝、荒川 浩明
加藤 勝也、芦澤 和人、岸本 卓巳

【背景】

HRCT 画像での“subpleural dot-like lesion”および“subpleural curvilinear line”が石綿肺診断において有意な所見とされている。その病理組織学的変化は、過去にハイツマン固定標本を用いて対比され、細気管支周囲線維化病変であることの説明がなされているが、病理組織学的に詳しく説明された報告はない。

【目的】

石綿肺症例の HRCT 画像 “subpleural dot-like lesion” および “subpleural curvilinear line” 所見に相当する病理組織学的所見を解明する。

【対象】

病理組織学的に石綿肺組織像の基本的な特徴とされている呼吸細気管支壁周囲肺胞壁部の石綿小体沈着を伴う線維性変化(Roggli らの Grade2 以上)が明瞭に認められ、石綿肺と病理組織学的診断を下した症例で、HRCT が撮影され “subpleural dot-like lesion” および “subpleural curvilinear line” 所見がみられた症例を対象とした。肺組織を消化して肺内石綿小体濃度測定を全例に行っている。今回は、岡山労災病院、香川労災病院、愛媛県立中央病院の各施設の 5 症例(剖検症例 3 例、肺がん手術症例 2 例)を検討した。

【方法】

HRCT 画像の“subpleural dot-like lesion” および “subpleural curvilinear line” が認められる部位を確認し、その部に相当すると思われる病理組織標本作製した。その作製標本の顕微鏡組織像をモニターに映し、ルーペ像および弱拡大像での病理組織学的変化と CT 画像とが合致していることを確認し、その病理組織像を検討した。病理組織学的検討は、HE 染色、Elastica-Masson 染色、鉄染色、無染、の各標本作製し観察した。

【結果】

HRCT 画像と病理組織のルーペ像および弱拡大像との比較検討は、本研究報告書の荒川報告書(p34)で報告している。ここでは強拡大像を含めた病理組織像を説明する。各症例番号は荒川報告書の番号と合わせている。

(1) 症例 1 [別写真図 1 a,b,c,d,e,f] 石綿小体濃度 703,542 本/g(dry lung)

HRCT 画像上“subpleural dot-like lesion”を呈していた部位に相当する病理組織像：

不整な形をした 2mm 前後の複数の結節病変が、胸膜から 1mm ほど離れて、胸膜平行性に並ぶように分布している。一部に軽く連結している像も認める。その結節病巣は、狭小した呼吸細気管支の周囲肺胞組織部が閉塞型の強い間質性線維化像を呈し、その外縁は周囲肺胞壁間質部に波及し、全体として starfish 状の不整な結節状形態を示している。線維化は高度で、炎症細胞浸潤は乏しく、平滑筋の増生を伴っている。ルーペ像にみるように、深層部には、石綿肺線維化としての小さい呼吸細気管支壁周囲肺胞組織線維化病巣が散在している。

(2) 症例 2 [別写真図 2 a,b,c,d,e,f] 石綿小体濃度 2,711,807 本/g(dry lung)

HRCT 画像上“subpleural dot-like lesion”と“subpleural curvilinear line”とを呈していた部位に相当する病理組織像：

胸膜から 1mm ほど離れ、starfish 状の不整な形をした 2mm 前後の限局性線維化病巣が、隣接する同様の病巣と手を繋ぐように軽く連結して胸膜と平行して分布する像を呈している。その限局性線維化病巣は、終末から呼吸細気管支壁周囲肺胞組織の閉塞型を主とする間質性線維化像で、周囲に線維化が広がり不整な starfish 状形態を示している。その病巣が隣接した同様の病巣と連結して上記の像を形成している。一部に胸膜に及ぶ線維化像もみる。気道粘膜部にやや炎症細胞浸潤がみられるが、全体として炎症細胞浸潤は乏しい。深層部に、石綿肺の線維化としての小さい呼吸細気管支壁周囲肺胞組織線維化病巣が多数散在している。1mm ほどの呼吸細気管支中心性限局性線維化病巣も散在しているが数は少ない。

(3) 症例 3 [別写真図 3 a,b,c,d,e,f] 石綿小体濃度 2,318,360 本/g(dry lung)

HRCT 画像上“subpleural dot-like lesion”と“subpleural curvilinear line”とを呈していた部位に相当する病理組織像：

胸膜から 1~2mm 離れて、2~3mm 大の starfish 状の不整形限局性線維化病巣が多数みられ、それらが軽く連結し、2~5mm の幅をもって胸膜平行性に分布している。その限局性線維化病巣は、呼吸細気管支壁周囲肺胞組織部の強い閉塞型間質性線維化像で、周囲に波及し starfish 状の不整な形を呈している。それらの病巣が隣接した同様の病巣と連結し、ルーペ像での上記の変化を形成している。線維化像は強く平滑筋増生を強く伴っている。炎症細胞浸潤は乏しい。深層部には石綿肺線維化としての小さい呼吸細気管支壁周囲肺胞組織線維化病巣が散在している。

(4) 症例 1 の別部位 [別写真図 4 a,b,c,d,e,f] 石綿小体濃度 703,542 本/g(dry lung)

症例 1 の HRCT 画像上 “subpleural curvilinear line” を呈していた部位に相当する病

理組織像：

胸膜下に、2mm 幅が主体で一部 4mm 幅の部も認める連続した帯状線維化層がみられる。胸膜に近接しているが、1mm 以下の幅で(その部の肺の膨らみがよくない)健常肺組織が介在している。帯状線維化部では線維化の程度に強弱がみられ、高度線維化部は結節状を呈しているようにみえる。線維化が高度でわかり難いが、その結節状部は呼吸細気管支壁周囲肺胞組織部の細葉中心性閉塞型間質性線維性巣のように思われ、帯状の連続した線維化はその線維化巣が高度化して隣接した同様の病巣と強く接合して生じたものと考えられる。線維化部は細胞浸潤が乏しく、平滑筋の増生を伴っている。深層部には石綿肺線維化としての呼吸細気管支壁周囲肺胞組織線維化の微小限局性病変が散在している。

(5) 症例 4 [別写真図 5 a,b,c,d,e,f,g,h] 石綿小体濃度 7,673,423 本/g(dry lung)

HRCT 画像上 “subpleural curvilinear line” を呈していた部位に相当する病理組織像：

本例は高度広範囲の肺炎での死亡剖検肺で、強い肺炎像が加わった部の病理組織像は HE 染色では判別困難で、Elastica-Masson 染色での説明をする。

高度の線維化を示す青色調病巣の広がり、胸膜下 1～5mm の領域に不規則に分布してみられる。この線維化は終末～呼吸細気管支壁周囲肺胞組織部の細葉中心性間質性線維化巣で、隣接する同様の病巣と連結した像を呈している。胸膜の線維性肥厚があり、胸膜に接した線維化像もみる。[別写真図 5 a,b,c,d]

肺炎像の乏しい部位が一部にありその標本は、胸膜から 2～3mm までの胸膜下肺組織部に胸膜平行に分布する不整形高度線維化像を認める帯状部が多い。胸膜に連続した部と胸膜と離れている部とがみられ、胸膜から離れた線維化は(線維化高度のためわかり難いが)、細葉中心性閉塞型間質性線維化巣が隣接同様病変と連結して生じた像のようにみえる。線維化は高度で平滑筋の増生を強く伴っている。炎症細胞浸潤は乏しい。深層部には石綿肺線維化としての小さい呼吸細気管支壁周囲肺胞組織線維化病巣が散在している。[別写真図 5 e,f,g,h]

(6) 症例 5 [別写真図 6 a,b,c,d] 石綿小体濃度 848,845 本/g(dry lung)

HRCT 画像上 “subpleural curvilinear line” はみないが、胸膜下に極限局性の結節がみられ、その内層に少数の点状影がみられた部位に相当する病理組織像：

1～3mm 幅の胸膜に沿った帯状線維化を認める。いずれの部も胸膜に接し胸膜側健常肺介在はみない。その線維化は均等な板状無気肺を思わせる像の部が多いが、結節状傾向を有するような強弱のあるような像の部もみられる。その深側の胸膜から 7mm までの領域には、3mm 径までの終末～呼吸細気管支壁周囲肺胞組織部の細葉中心性高度間質性線維化巣が複数分布し、帯状線維化部との接合をみる。線維化部は高度の線維化で、細胞浸潤が乏しく、平滑筋の増生が目立つ。深層部には石綿肺線維化としての呼吸細気管支壁周囲肺胞組織線維化の小さい限局性病変が散在している。

各症例の HRCT の“subpleural dot-like lesion” および “subpleural curvilinear line” 所見と対比して観察した各病理組織像は以上であった。

【考察】

HRCT の“subpleural dot-like lesion”を示す病理組織像は、胸膜から 1mm ほど離れて胸膜に平行して並んだ 2~3mm 大の呼吸細気管支壁周囲肺胞組織部の閉塞型間質性線維化病巣で、別な言い方をすると細葉中心性間質性線維化病巣であった。その形は、辺縁で線維化が周囲間質に波及し starfish 状の不整な結節形態を示していた。炎症細胞浸潤は乏しく、平滑筋増生を伴った高度の線維化像より成っていた。

“subpleural curvilinear line”を示す病理組織像は、“subpleural dot-like lesion”の基本像である上記の細葉中心性間質性線維化病巣が、隣接した同様の病巣との接合連結より成っていた。その接合連結の程度が弱い場合にはまだ“subpleural dot-like lesion”として反映し、強い場合には“subpleural curvilinear line”として画像に反映していることが分かった。その“subpleural curvilinear line”では、結合状態がかなり高度な状態で、胸膜側に健常肺組織を介して平行に走る比較的均一な幅をもった帯状線維化像もみられた。

細葉中心性線維化病巣は 2~3mm 大で、その分布領域は胸膜から 2~5mm までの領域に数多く分布し、離れた部でも 7mm までであった。それより深層部では、病巣がみられても数はかなり少なかった。

石綿小体が数多く沈着し呼吸細気管支壁および周囲肺胞壁線維化の Roggli らの Grade2 程度の線維化病変は、領域はそれほど広くはなく、深層部にも多数分布していた。今回検討した陰影を裏付ける胸膜下に分布する細葉中心性間質性線維化病巣とは、線維化の広がり方や分布から質的な違いがあるようであった。

石綿小体沈着度との関連では、今回検討した陰影を裏付ける胸膜下に分布する細葉中心性間質性線維化病巣部は、深層部にみられた Grade2 程度の線維化病巣部に比し、石綿小体沈着度が有意に多いとする像はみられなかった。

石綿肺の特徴の一つとして胸膜側の無気肺硬化像が指摘されている。今回はその病変の検討は行わなかったが、検討症例で胸膜下の細葉中心性線維化病巣が高度化し結節状変化が不明瞭化し帯状形態をとったような病変や、胸膜に強く波及し胸膜と連続した組織像がみられた。このような機序で無気肺硬化像病変を引き起こす可能性が示唆された。

“subpleural dot-like lesion”と“subpleural curvilinear line”を裏付けするこの病変が、なぜ胸膜から近接して平行に位置した部に生じるのかに関してはよくわかっていない。その要因の一つとしては、胸膜から 2~3mm 離れた部位ではリンパ液が肺門側に向かう流れと、胸膜側に向かう流れの境になる場所であることが昔から知られており、部位的にはその領域との関連性が考えられるが確かなことはわからない。

また、HRCT 画像上のこれらの像が石綿肺診断に有意な所見であることはよく知られて

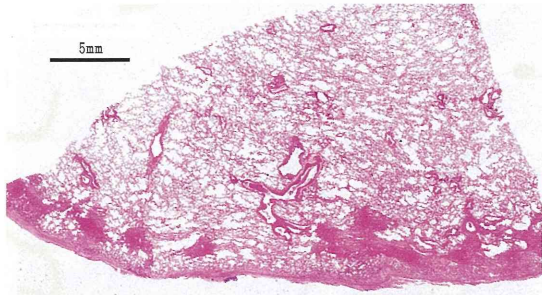
いるが、非特異的な所見であるとする意見もある。このような変化に関しての病理組織学的な検討はまだ十分にはなされていないのが現状である。他の疾患での同様の HRCT 画像所見を有した病理組織学的検討可能症例があれば、そのような症例との比較検討も必要かと思われる。

今回検討した症例は、病理組織学的に Roggli らの石綿肺線維化 Grade2 以上の像が明瞭に認められた石綿肺と確定診断した症例で、HRCT 画像が撮られて検討可能な症例を対象にした。その石綿肺と診断した対象症例の石綿小体濃度は 703,542 本/g(dry lung)以上と高濃度で、7,673,423 本/g(dry lung)と著しく高い症例もあった。それらの症例の HRCT 画像を検討し、“subpleural dot-like lesion” および “subpleural curvilinear line” 所見のある部を確かめ病理組織学的にその部位の病変を解明していったものである。その手順からも病理組織学的に石綿肺と診断できる症例は、その所見を裏付ける細葉中心性間質性線維化病巣形成の頻度が高いことが十分に考えられる。しかし今回検討し得た症例数は 5 例であるが、石綿肺と病理組織学的診断がなし得る症例をさらに集めて引き続き検討していきたい。

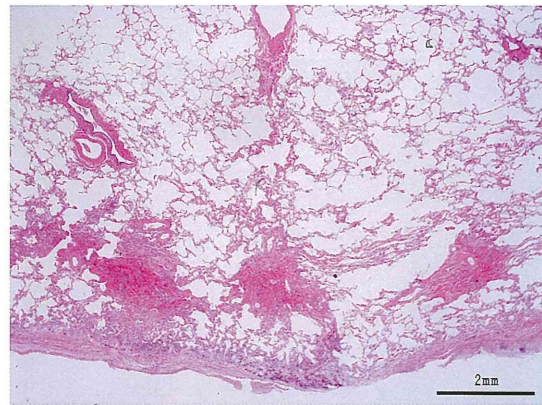
【文献】

- 1) Roggli VL, et al. Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria, Arch Pathol Lab Med 134(3): 462-480, 2010.
- 2) Roggli VL. Oury TD. Sporn TA. Pathology of Asbestos-Associated Diseases. Asbestosis. second edition, Springer-Verlag New York, :71-103, 2004.
- 3) Craighead JE. The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and cavities: Diagnostic criteria and proposed grading schema. Arch Pathol Lab Med, 106: 544-596, 1982.
- 4) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Ajr. 181(1):163-9, 2003.
- 5) Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al. Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology. 178(2):409-16, 1991.
- 6) Akira M, Yamamoto S, Yokoyama K, et al. Asbestosis: high-resolution CT-pathologic correlation. Radiology. 176(2):389-94, 1990.

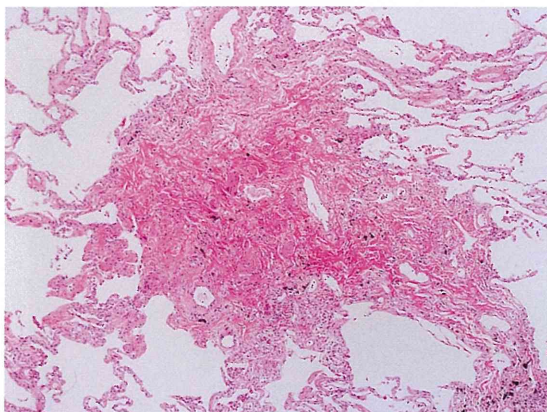
図1 症例1の”subpleural dot-like lesion”に相当する病理組織像



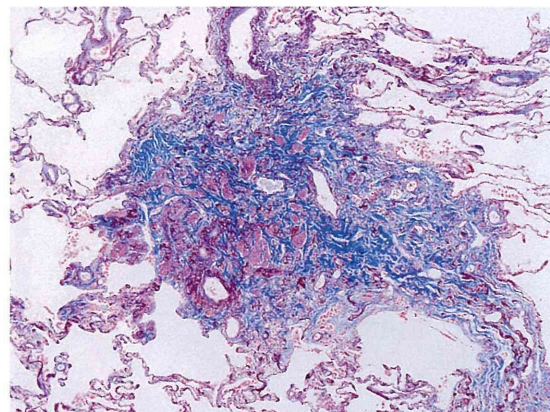
1a. ルーペ像 (HE 染色)



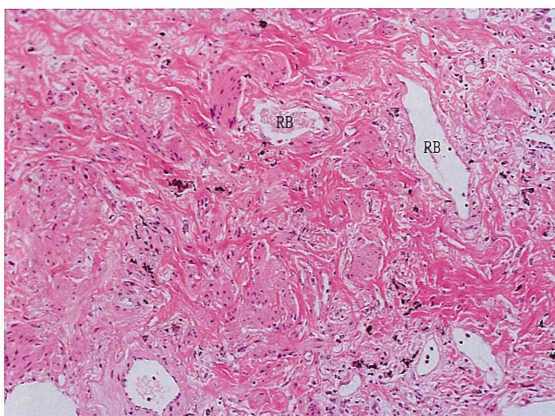
1b. 弱拡大像 (HE 染色)



1c. 中拡大像 (HE 染色)

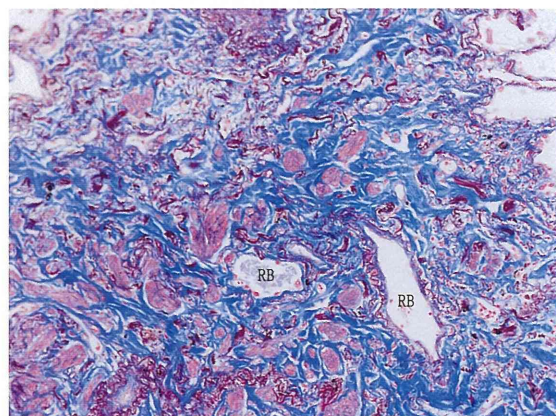


1d. 中拡大像 (Elastica-Masson 染色)



1e. 強拡大像 (HE 染色)

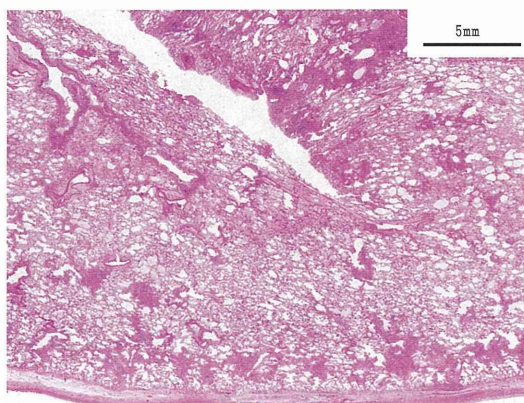
RB:呼吸細気管支



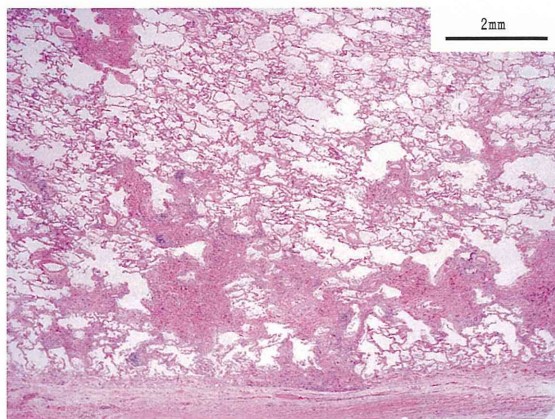
1f. 強拡大像 (Elastica-Masson 染色)

RB:呼吸細気管支

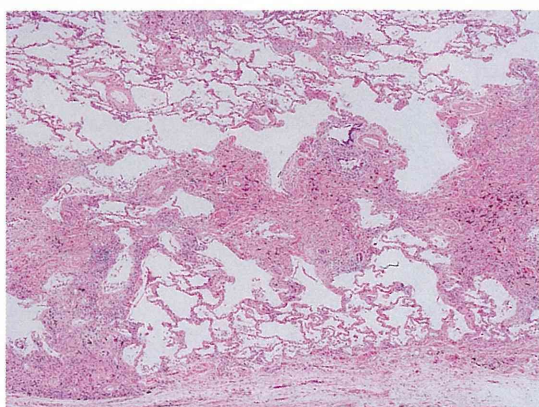
図2 症例2の “subpleural dot-like lesion” および “subpleural curvilinear line” に相当する部の病理組織像



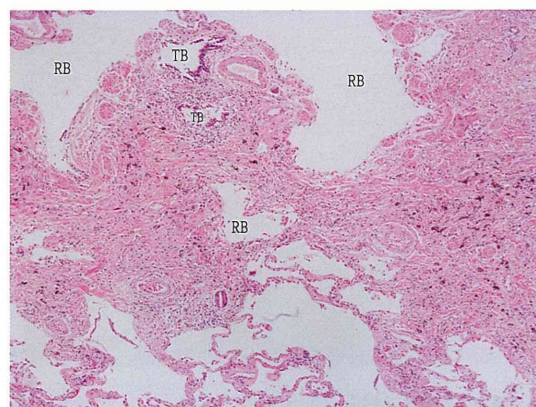
2a. ルーペ像 (HE 染色)



2b. 弱拡大像 (HE 染色)

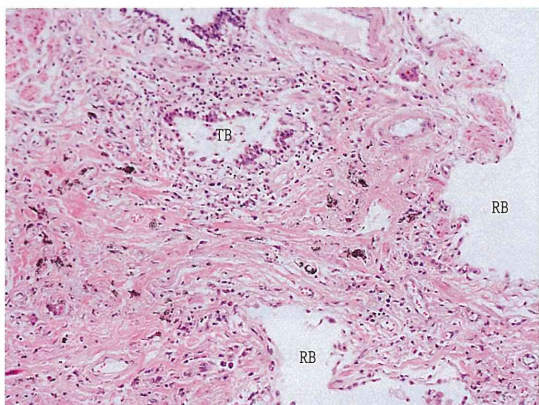


2c. 中拡大像 (HE 染色)



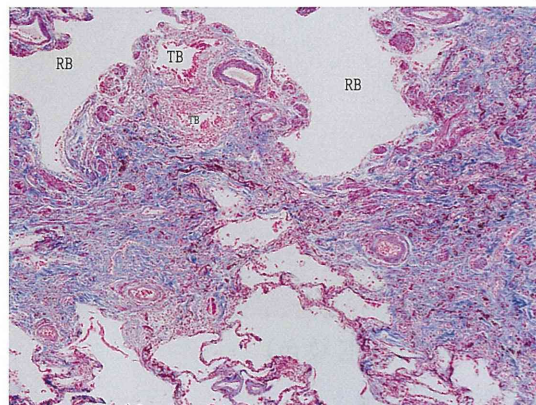
2d. 中~強拡大像 (HE 染色)

TB: 終末細気管支 RB: 呼吸細気管支



2e. 強拡大像 (HE 染色)

TB: 終末細気管支 RB: 呼吸細気管支



2f. 強拡大像 (Elastica-Masson 染色)

TB: 終末細気管支 RB: 呼吸細気管支