

肺サルコイドーシス肉芽腫に見られる壊死の成因について

高 橋 智 廣

北里研究所(所長 泰藤樹)

受付 昭和44年6月20日

ON THE PATHOGENESIS OF THE NECROSIS OF
PULMONARY SARCOID GRANULOM*

Tzihiro TAKAHASI

(Received for publication June 20, 1969)

Many papers have been published on the pathology of the pulmonary sarcoid granulom. In spite of that a few are concerned only about the pulmonary arterial changes^{1)~7)}, not about the venous changes.

In 1967~1968 we have reported the pulmonary venous sarcoid granulom⁸⁾⁹⁾.

In generally the necrosis in the tuberculous lesion is common, but rarely in sarcoidosis.

It's report of Prof. Dr. Oka and Dr. Iwai¹⁰⁾ that there are patho-histological difference between the necrosis in these two diseases, i.e. characteristic localisation of necrosis and attitude of arginophilic fibers in them.

But there is no paper about the pathogenesis of necrosis.

New findings of the pathogenesis of necrosis of pulmonary sarcoid granulom are reported in this paper.

Case: Mr. T.S. 31 years old, male, the desk. B.H.L., soft nodular lesions in both upper lobe and left lower lobe (S₆) (Fig. 1, 2) Tuberculin reaction $\frac{0}{11 \times 12}$, Kveim test negative, scalen node biopsy, "reticulosis", culture of tubercle bacilli, fungus and other bacteria negative.

Details of clinical observation are reported in another paper⁹⁾.

It is postulated the following conclusions by the pathohistological findings of the biopsy materials of pulmonary sarcoidosis.

(1) Some vascular granulom of lung project in the lumen of pulmonary vein. (see Fig. 3~6) and some others press the vessel wall from outside. (see Fig. 5, 6) Thereby the results are the stenosis of the vessel (see Fig. 3~6) and furthermore may occurs stasis of blood flow, so-called "sludged blood".

(2) Sarcoid granulom of the pulmonary vessel wall slowly injure and destroy the elastic fibers and collagen fibers (see Fig. 3~10) and some time occurs degeneration, desquamation of endothelium. (see Fig. 5, 8)

(3) Injuries of the endothelium means the loss of heparin^{14)~17)}.

(4) Above mentioned three factors, i.e. the stasis of blood flow, injuries of the endothelium and loss of heparin may be the most important factors of thrombus formation.

(5) It is postulated that the necrosis of the pulmonary sarcoid granulom is ischemic necrosis caused by coagulation thrombosis. (see Fig. 11, 13~16).

* From Kitasato Institute (Director Dr. T. Hata), Shiba Shirogane Sanko-cho, Minato-ku, Tokyo 108 Japan.

ま え が き

肺サルコイドーシス肉芽腫の組織学的所見についてはすでに多くの発表がある。

しかしながら肺血管病変については極めて少なく、しかもそれらの報告は動脈壁病変についてであつて静脈壁病変についてではない^{1)~7)}。我々の症例の肺生検で『肺静脈サルコイドーシス肉芽腫』を見つけ、これらについてはすでに報告した⁸⁾⁹⁾。その後サルコイドーシスに見られる特異な壊死の病理学的成因に関する2, 3の新知見を得たのでここに追加報告する。

症例： 31歳 男，事務職。

両側肺門リンパ腺腫脹，右上葉，左上・下葉に結節巣散布があり (Fig. 1, 2 参照)，急性気管支炎症状を伴う。「ツ」反応 $\frac{0}{11 \times 12}$ 。Kveim 反応陰性。斜角筋リンパ節生検『網内細胞増生』。肺腫瘍との鑑別のために行なわれた肺生検時，病巣の結核菌，一般細菌，真菌培養はすべて陰性。肺生検の組織所見でサルコイドーシスと診断された。臨床経過の詳細は既報⁸⁾⁹⁾を参照されたい。

肺生検の病理組織学的所見：切除された結節巣の組織像は定型的な，サルコイドーシスにみられる類上皮，巨細胞性肉芽腫の集合である。その他に気管支周囲あるいは血管周囲の新旧の肉芽腫が多数散在している。また気管支上皮¹⁰⁾の肉芽腫が管腔内へ突出しているものもあり，更に気管支炎で著明なムチン様物質が管腔をみだしている像と剥離性肺炎の像とが見られた。ただし気管支壁の好酸球浸潤はない。

(1) 肺静脈壁，主として内膜のサルコイドーシス肉芽腫⁹⁾：肋膜面に近い小さな肺静脈枝の壁に小さな肉芽腫が見つかった (Fig. 3, 4 参照)。類上皮—巨細胞の繁殖性浸潤であつて，この小肉芽腫は血管内腔に向かつて突出している。その部の血管内皮細胞層は破壊されていないが，管腔は狭められている。管腔内に血栓形成は見られない。この肉芽腫の血管壁側でそのほぼ中央部に弾力線維ならびに外膜結合織の断裂，欠損像が見られる。

(2) 静脈の壁および外膜の肉芽腫群 (Fig. 5, 6 参照)⁹⁾：血管外周が肉芽腫群に取り囲まれていて，弾力線維は一部細くなり (●印)，更に断裂している像 (○印) も見られる。外膜から中膜へかけて類上皮細胞の浸潤と結合織粗索化の像もある。また血管内壁，中膜にも肉芽腫群があり，そのために管腔の狭窄が著明である。血管内皮細胞の配列の乱れと一部に剥離脱落がある (×印)。鍍銀法によつても肉芽腫内に格子線維の増殖はなく，反応は繁殖性である。血管壁結合織の断裂と欠損がある。

(3) 血管外から血管壁へ侵入する肉芽腫：肉芽腫が密接している側の血管壁の弾力線維は極めて細くなり，

かつ染色性も悪くなっているが欠損像を示すまでには至っていない (Fig. 7 参照)。この部の血管壁では中膜から内膜へかけて，肉芽腫は組織球 (類上皮細胞) を主とし，桿状好中球と好酸球ははなはだ僅少である。

血管内皮細胞の核の空胞化と一部脱落像がある (Fig. 8 参照)。血管壁には軽度の浮腫があり，血管結合織線維が細くなり，粗索化と断裂像が鍍銀法でより明らかである (Fig. 9 参照)。

この血管内には好酸球が多く，単核好酸球もある。また好酸球の顆粒だけとなつたものが内皮細胞層の内外にわずかに散在している。全白血球数の約 1/3 が好酸球である。同じ組織片内で比較的新しいサルコイドーシス肉芽腫の散布のある部分を選び，試みに 32 血管内の白血球，リンパ球を数えた。その数 341 コ中 76 コすなわち 22% 強が好酸球であつた。

上記(1)~(2)の組織標本 (Fig. 3~6) の血管内にも好酸球が見られるがこの血管 (Fig. 8) のそれほど多くはない。

これに反して増殖性傾向の強いサルコイドーシス肉芽腫あるいはその集合の中やその周辺の血管中には好酸球が多いという所見はない。

(4) 壊死巣の血管：壊死巣ははなはだ少ないが，しかしサルコイドーシス肉芽腫の集合部の間に小さな壊死を発見できる。その中心部の小血管に管腔の狭窄と血管壁の弾力線維の部分的断裂欠損像が見られた (Fig. 10 参照)⁹⁾。血管内腔にエオジンで淡紅色，ほとんど homogen に染まり，Mallory の PTAH 染色で青く染まる線維素が見られた。この線維素束は大部分が血管壁にはほぼ平行に並び，壁に接した一部は短い束で壁にむしろ直角に並んでいる。細胞成分は極めて少ない。その形態から凝固血栓の極めて限局性かつ軽度のものと見られる (Fig. 11 参照)。これに連る血管を弾力線維染色標本で追求する管腔の狭窄と所々に弾力線維の欠損像はあるが鍍銀法 (Fig. 12 参照) あるいは Mallory のアザン染色によつても器質化の証査は見つからない。

(5) 壊死巣内の凝固血栓の種々相：壊死巣の中間あるいは周辺近くに多くの小さい血栓が見られた (Fig. 13 参照)。小血管の弾力線維の欠損などについては上記と同様である。更に毛細血管へ移行するような細小血管では，その血管壁に極めてわずかな線維素が付着している。そのあるものでは変形した赤血球塊と共にあり (Fig. 14 参照) あるいは細胞質が膨張し核がこわれた内皮細胞と思われるものと共に管壁に細くおおむね平行して集まっている。これらは血栓形成の最初期像と考えられる。次いで血管壁の一部に特に多く線維素束がかたまつたもの (Fig. 15 参照)。更に線維素の凝固が進み，わずかに数コの血球 (赤血球あるいは白血球) しか通過できないほど管腔が狭められた所見 (Fig. 16 参照) すなわ

ち凝固血栓形成の完成期であろう。

考 案

結核症では壊死の存在が通常であるがサルコイドーシスではむしろまれである。しかも結核症の壊死は肉芽腫の中心に見られるのに反してサルコイドーシスでは肉芽腫と肉芽腫の巢間に位置していて、格子線維の様相にも違いがある。これらの点に関してはすでに岡-岩井らが指摘している¹⁰⁾。

しかしながらサルコイドーシスに見られる壊死の病理形態学的成立機転についてはまだ報告がない。我々の症例の肺生検で、肺静脈に肉芽腫が見られた。肉芽腫の血管腔内への突出あるいは更に管壁にできた肉芽腫群によって、管腔の狭窄を来した所見がある。これらの結果として血流の停滞が起きるであろうことは容易に推定しうる。

また肉芽腫による血管弾力線維ならびに結合組織線維の破壊像と血管内皮細胞の変性、剥離脱落も見られた。

これらの変化すなわち(1)血管腔の狭窄による血流の停滞と(2)血管壁の破壊は血栓形成の重要な要因となる。

これら2要因に更に第3の要因すなわち血液成分の変化が加われば血栓形成のための3因子が出さうこととなろう¹¹⁾⁻¹³⁾。

血管壁細胞特に内皮細胞の破壊で heparin が失われる。ということは、heparin は血管外膜にある肥胖細胞から分泌され、そこから内皮細胞へ配分されている。この heparin は thrombin を不活性化し、antithromboplastin 能を持つている。すなわち anticoagulant として作用している。したがって内皮細胞がひどく傷害されたり、あるいは肥胖細胞の活動性に障害があつたりすると血栓ができるといわれる¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。

また血管壁の栄養血管に障害があると内皮細胞の剥離が起きるという実験もある¹⁷⁾。

これらのことから内皮細胞の損傷は heparin を失うことであり、それは anticoagulant factor の減少と、ひいては coagulant factor の比較的多増を意味することとなる。

また最近の研究¹⁸⁾によると血栓形成は内皮細胞が剥がれてむき出しになった内皮細胞下の組織すなわち結合組織に血小板が付着することから始まるといわれる。

ここに報告した肺サルコイドーシスの壊死はその所見から凝固血栓形成による貧血性壊死であるといえよう。

また肉芽腫特に新しい肉芽腫に接する血管内ならびに小肉芽腫の散布のある肺域血管内に好酸球過多の所見があつた。これに反して古い肉芽腫の周辺ではこの所見がなく、また気管支壁にも剥離性肺炎部にもかかる所見がない。しかも肺生検の行なわれた時期の流血中に好酸球

過多はない。したがってこの血管内好酸球過多の所見は新しい肉芽腫と関連のある一反応と考えられる。

Scadding は granular eosinophilic necrosis¹⁹⁾, Spencer は eosinophilic necrotic material²⁰⁾ について記載しているが我々の症例の所見とは異なるようである。

結 論

肺サルコイドーシスの肺生検の病理組織学的所見から次のように結論してよいと考える。

(1) 肺血管壁ならびに肺血管周囲にできた肉芽腫は時に管腔内に突出し (Fig. 3, 4 参照), 時に外周から圧迫し、あるいは時には更にその両方で、管腔の狭窄を作る (Fig. 5, 6 参照)。その結果はそこに血流の停滞を来す原因となる。

(2) 肺サルコイドーシス肉芽腫が血管壁に生じた場合にはその弾力線維ならびに結合組織線維をゆつくりと破壊し (Fig. 3~7, 9, 10 参照), 時には更に内皮細胞が変性、剥離、脱落する (Fig. 5, 8 参照)。

(3) 内皮細胞の傷害は heparin の喪失を意味する¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

(4) したがって以上の3因子すなわち血流の停滞と血管壁特に内皮細胞の障害と heparin の喪失は血栓形成の要因となる。

(5) 肺サルコイドーシス肉芽腫に見られる壊死は凝固血栓 (coagulation thrombosis) (Fig. 11, 13~16 参照) による貧血性壊死 (ischemic necrosis) と考えられる。

あ と が き

この報告の要旨は第44回日本結核病学会総会(京都)(1969. 7. 1)で発表予定。

内科的診療は北里研究所附属病院林田明博士、肺生検は外科部長畑中栄一博士らによって行なわれた。

稿を終るに当たり前東大病理学教授岡治道先生のご高閲を感謝し、組織標本の作成に当たった中原喜代子、高橋春江両嬢に謝意を表する。

文 献

- 1) Gartside, I. B. : J. Path. & Bact., 56 : 61, 1944.
- 2) Meyer, J. S. et al. : A. M. A. Arch. neurol. & Psychiat., 69 : 587, 1953.
- 3) Hebold, G. : Beit. kl. TBK. Bd., 115 : 184, 1956.
- 4) Bottcher, E. : A. M. A. Arch. Path., 68 : 419, 1959.
- 5) Michaelis, L. et al. : Arch. Path. (Chicago), 69 : 741, 1960.
- 6) Fresen, O. : Ergeb α TBK-Lungen Forsh., 14 : 603, 1958.
- 7) Uehlinger, E. : Acta Med. Scand. 176 (Suppl.):

- 425, 1964.
- 8) 高橋智廣・林田明：肺門-肺（大斑点）型サルコイドーシスの組織像について；日本結核病学会関東地方学会（71回），日本胸部疾患学会関東地方学会（7回）（1967年6月）発表。
 - 9) 高橋智廣：肺門-肺（大斑点）型サルコイドーシスの肺生検組織像の中 2, 3 の新知見について；第8回日本胸部疾患学会総会自由集会（1968年7月）で発表，印刷中（「最新医学」1970年1月号予定）。
 - 10) Iwai, K. and Oka, H. : Amer. Rev. Resp. Dis., 90 : 612, 1964.
 - 11) Anderson, W. A. D. : Pathology, 5th Ed., 1966.
 - 12) Alexander, B. : New Engl. J. Med., 252 : 526, 1955.
 - 13) 安部英：内科，9 : 205, 昭 37.
 - 14) McGovern, V. J. : J. Path. & Bac., 69 : 283, 1955.
 - 15) McGovern, V. J. : Australian & New Zealand J. Surg., 28 : 215, 1959.
 - 16) Pomerance, A. : J. Path. & Bact., 76 : 55, 1958.
 - 17) O'Neil, J. F. : Am. Surg., 126 : 270, 1947.
 - 18) Mustard, J. F. and Rowsell, H. C. : Am. J. m. sc., 248 : 469, 1964.
 - 19) Scadding, J. F. : Sarcoidosis(monograph), 1967.
 - 20) Spencer, H. : Pathology of the lung., 2nd Ed., 1968.

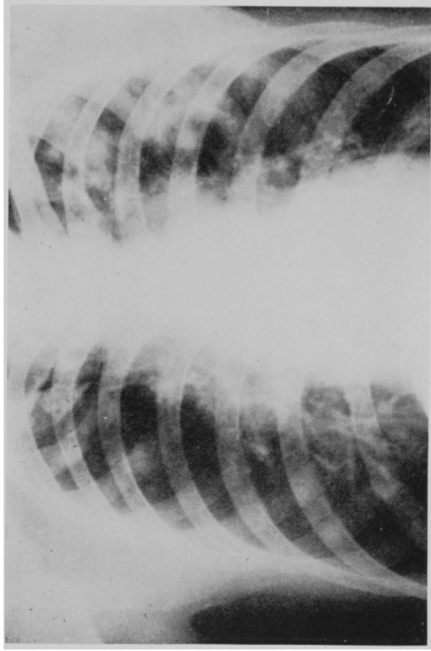


Fig. 1. Roentgenogram at admission (29, V, 1966)
Bilateral hilar lymph node enlargement and soft
nodular, partially dense cloudy pulmonary shadow.

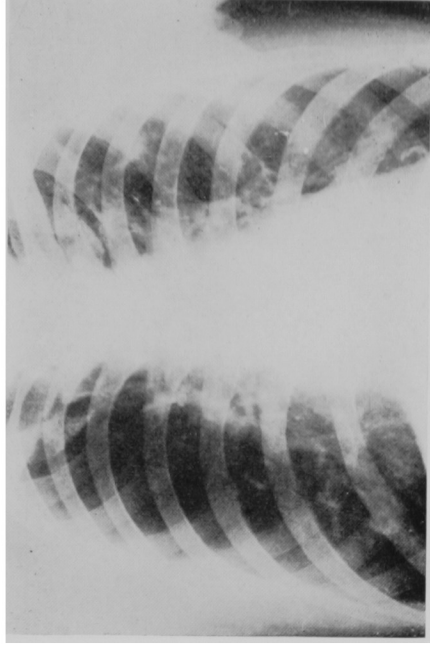


Fig. 2. Roentgenogram at discharge (XI, 1966).

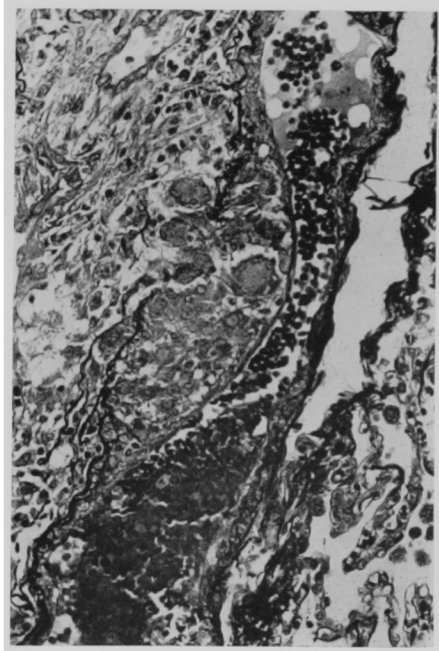


Fig. 3. Sarcoid granuloma protruding into the lumen
of pulmonary vein, partial lack of elastic fibers.
Elastic fiber stain with kernechte-rot stain $\times 400$.

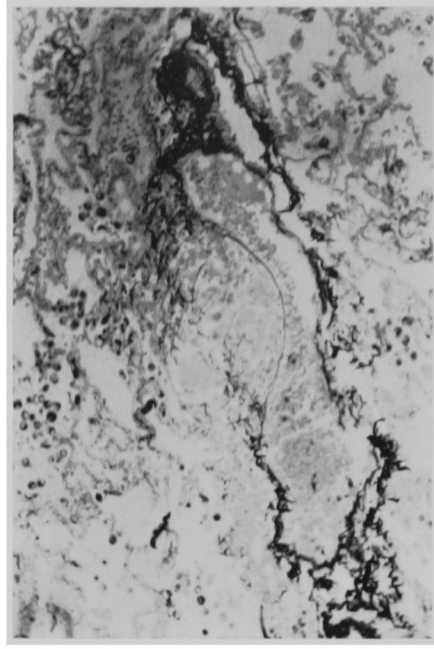


Fig. 4. Same granuloma in Fig. 3. Destruction of col-
lagen fibers of vein wall. Methenamin silver method
(Gomori) $\times 200$.

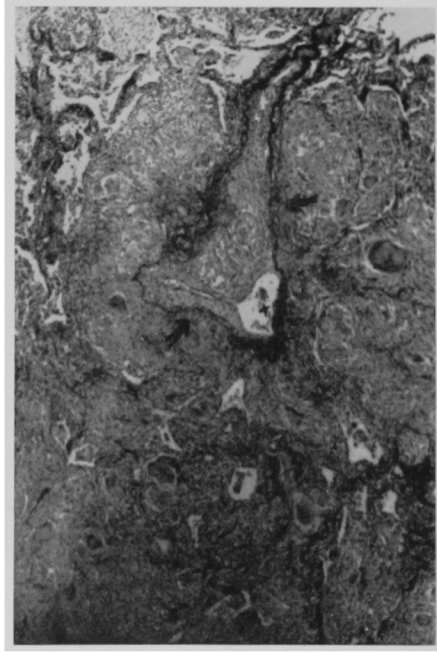


Fig. 5. Sarcoid granulomas in media and outside of a vein. Stenosis of the lumen of the vessel and partial lysis of elastic fibers, degeneration of endothelium. Elastic fiber stain with kernechterot stain $\times 80$.

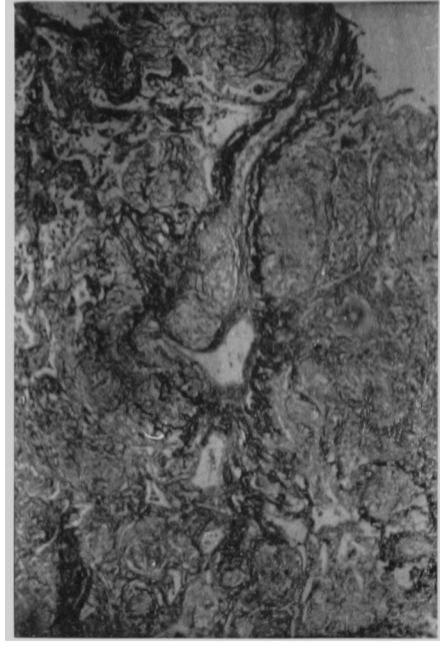


Fig. 6. Same lesion of Fig. 5. Destruction of collagen fibers. Methenamine silver method (Gomori) $\times 80$.

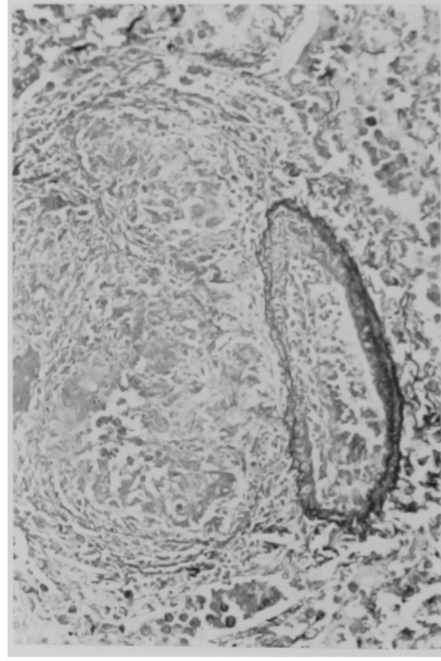


Fig. 7. Sarcoid granuloma invading into the vessel wall from outside. Lysis of elastic tissue of the vessel wall. Elastic fiber stain with van Gieson stain $\times 200$.

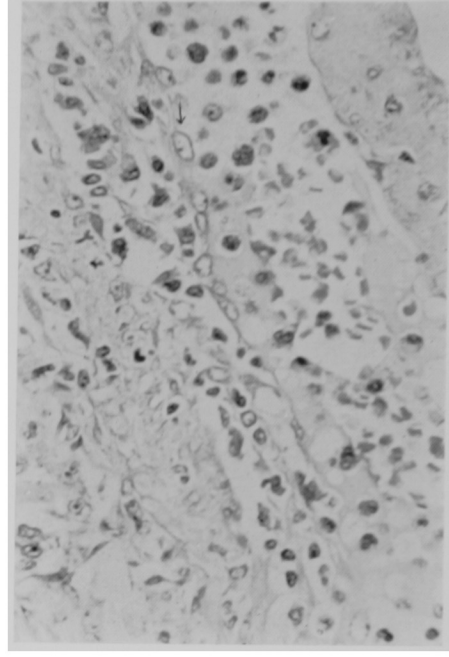


Fig. 8. Same vessel of Fig. 7. Invasion of epithelioid cells and few leucocytes in the vessel wall, degeneration of the endothelium (→) eosinophilia in the blood, H. and E. $\times 800$.

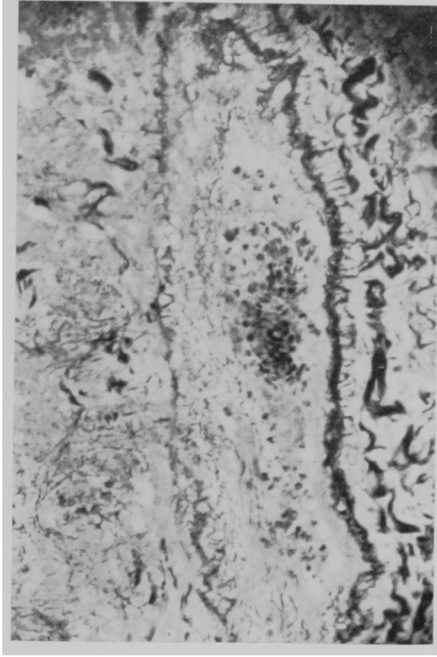


Fig. 9. Same vessel of Fig. 7. Degeneration of the collagen fibers of the vessel wall invaded by sarcoid granuloma. Bielschowsky's method for reticulum, Oka's modification $\times 400$.

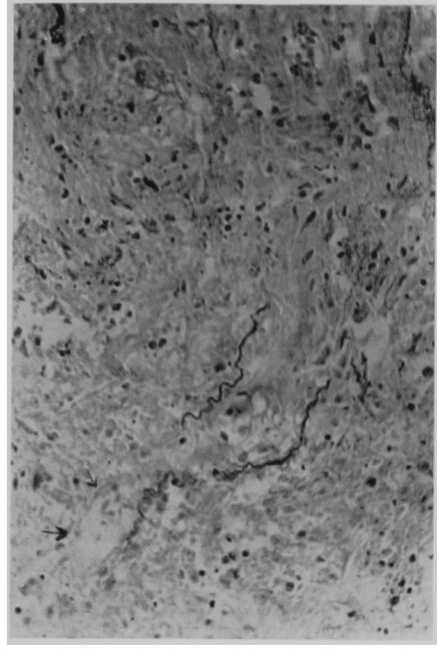


Fig. 10. Lack of elastic tissue fibers ($\blacktriangle$) of the small vessel wall in necrosis. Elastic fiber stain with kernechte rot stain $\times 400$.

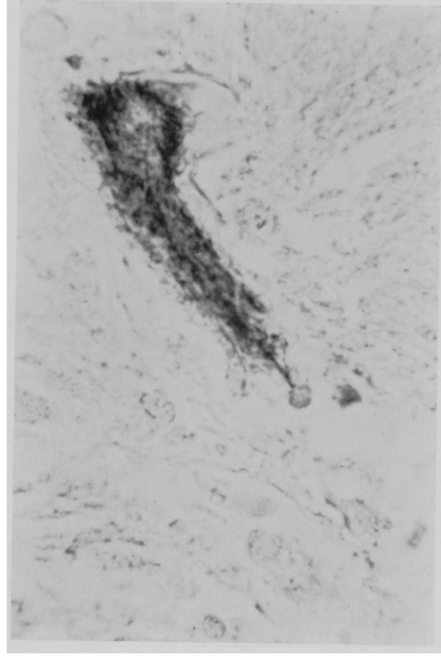


Fig. 11. Same vessel of Fig. 10. Fibrin bundle inside the vessel. Mallory's phosphotangustenic acid hematoxylin stain (PTAH), immersion $\times 1800$.

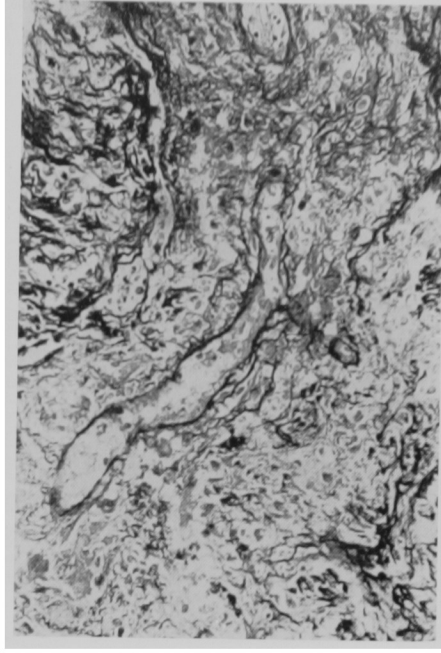


Fig. 12. Same vessel of Fig. 10~11. Organisation is not seen in the vessel. Methenamine silver method (Gomori) $\times 400$.

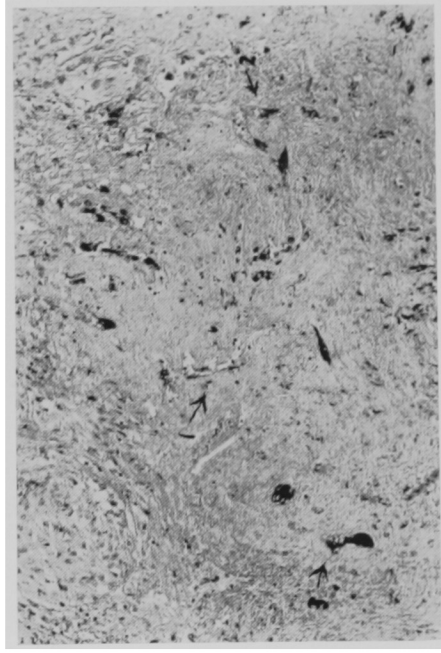


Fig. 13. Many microthrombi in necrotic lesion. Mallory's PTAH-stain. $\times 200$.

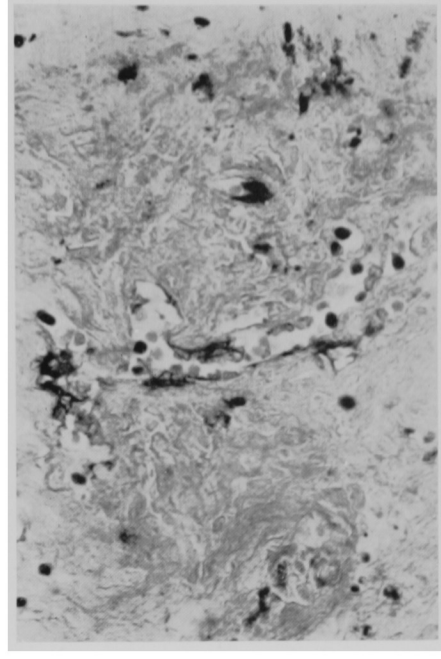


Fig. 14. Thrombus formation in the early stage. (1) in Fig. 13 (Mallory's PTAH stain) $\times 800$.

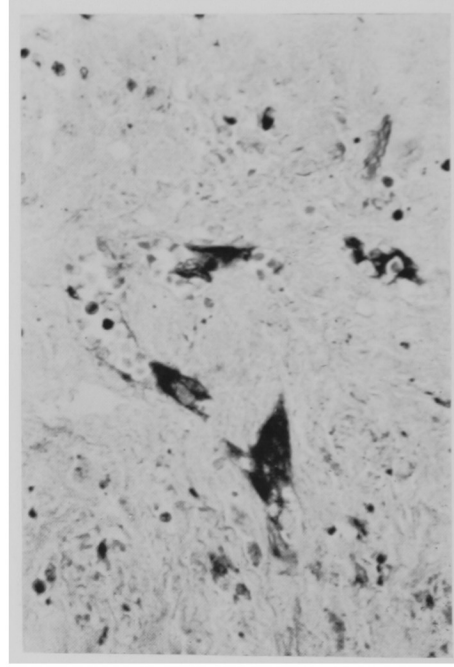


Fig. 15. Fibrin bundle of thrombi, more advanced one. (2) in Fig. 13 (Mallory's PTAH stain) $\times 800$.

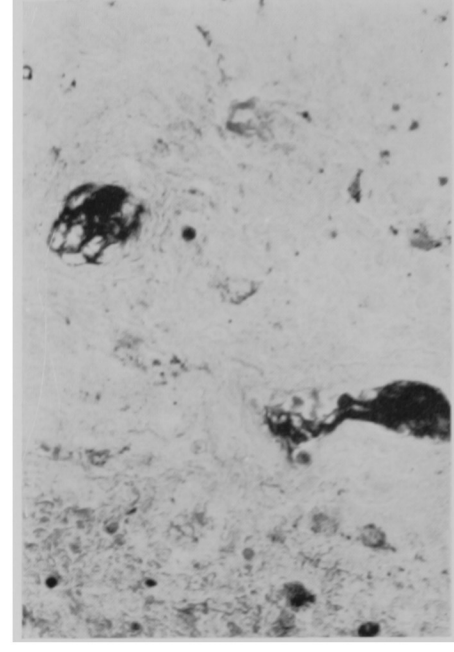


Fig. 16. Almost completed coagulation thrombosis. (3) in Fig. 13 (Mallory's PTAH stain) $\times 800$.