

第59回総会特別講演

肉芽腫炎と肺胞炎の臨床病理

岩井和郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和59年8月6日

The 59th Annual Meeting Special Lecture

PULMONARY GRANULOMA AND ALVEOLITIS

—Common Morphology but Different Histogenesis—

Kazuro IWAI\*

(Received for publication August 6, 1984)

In this paper, problems on the pathogenesis of various pulmonary granulomas and alveolitis are reviewed.

1. Diffuse histiocytic reaction due to atypical mycobacteria.

A few cases of mycobacteriosis demonstrated diffuse histiocytic reaction with abundant intracellular acid-fast bacilli without caseous necrosis. Three possibilities might be considered for this peculiar lesion: (1) Mycobacteria in specific serotype may cause such lesion, (2) Suppressed immunological, especially cell-mediated reaction, may play an important role, as many similar cases were reported in PPD negative children. (3) Specific intracellular situation of the mycobacteria may result in the reaction: clear halo between the phagosomal membrane and the engulfed mycobacteria, which is also seen in leproma cells electronmicroscopically, may inhibit transmission of antigenic information to the cell.

2. Sarcoidosis, berylliosis and extrinsic allergic alveolitis.

Epithelioid cell granulomas in sarcoidosis are presumed to develop by mitosis of single epithelioid cell which appeared in lymphocytic infiltration, not by gathering of many infiltrated precursor cells. Alveolitis in sarcoidosis is found extensively in the lung which show cotton-like shadow on chest X-ray films, accompanying dystelectasis in granulomatous area. Both of granuloma and alveolitis represent immunologic reactions to an unknown agent, which may be enhanced by adjuvant activities of Propioni-bacterium cultured in a high percentage in sarcoidosis lymph nodes.

In berylliosis, acute interstitial pneumonia, alveolitis, or chronic granulomatous change appears following inhalation of soluble or insoluble beryllium respectively, in conjugation with serum albumin.

In extrinsic allergic alveolitis, both of diffuse alveolitis and typical or immature epithelioid cell granuloma with slight bronchiolitis are the characteristic features of the disease. The extent of each lesion may depend upon whether the antigen is water-soluble or in

\* From the Research Institute of Tuberculosis Japan Anti-tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

particulate form.

3. Eosinophilic granuloma (EG), Hand-Schüller-Christian' disease (HSC) and Letterer-Siwe' disease (LS).

EG, HSC and LS had been included in a disease entity, Histiocytosis-X (HX), by Lichtenstein in 1953. However, histopathological features of the three diseases were found to differ markedly, upon the observation of autopsy and biopsy cases collected from many institutions in Japan. Early change of pulmonary EG seemed to appear in the bronchiolar walls, spread in the wall of peripheral airways, replacing them by granulomatous changes and resulted in cystic dilatation of airway lumens. Otherwise, nodular lesions are formed based on the alveolar walls, with intraalveolar changes.

Characteristic histologic feature of HSC are foamy Langerhans' (L) cell infiltration with marked fibrosis, usually limited to the interstitial connective tissue of various organs. Intra-lymphangic or intra-sinus accumulation of L cell were found in the lobular septum of lung or of the lymphnodes, respectively.

In LS, diffuse infiltration of L cells and mononuclear cells were found in the alveolar walls of the lung, lymphatic tissue of the lymph nodes, thymus, white pulp in the spleen, tonsils, intestinal lymphatic tissues and liver sinusoids. Intra-vascular localisation was noted in the lung, indicating hemic spread of the L-cells.

It is better to diagnose using each name of the disease, or to diagnose as HX (EG), HX (HSC) and HX (LS).

#### 4. Idiopathic interstitial fibrosis of the lung (IIF)

Radiological and pathological findings of 55 autopsied cases of IIF were reviewed, and were classified into two, typical and atypical cases. Typical cases showed extensive diffuse alveolitis with fibrous contraction of the lung especially in the supradiaphragmatic area, showing honey-comb appearance in the advanced stage. No pleural thickening or adhesion were found. Atypical cases showed diffuse alveolitis as well as scattered organized pneumonic lesions which differ from those in bacterial pneumonia in less carnification and in the presence of accompanying alveolitis. Adhesive pleurisy may associate with the pulmonary change. Radiological findings were similar although somewhat different when observed carefully, and lung function tests or laboratory data showed no difference between the two, indicating that the both have been included in IIF clinically. Pathogenesis of IIF may not be one, but many harmful noxes may cause similar clinical, sometimes pathological findings which led to diagnosis of IIF.

### 1. はじめに

肉芽腫炎とは、肺の実質・間質を問わず、通常は免疫学的機序の下に、主としてリンパ球・組織球系細胞が限局性に一定の配列をなして集簇した病巣であり、増殖炎の一表現であり、滲出炎がこれに対する病変である。一方、alveolitis 肺肺炎とは胞隔炎とも呼ばれ、肺胞壁にびまん性に炎症性変化のみられるものを指し、肺胞内肺炎がこれに対する病変である。

この異なった分類概念による2種の病変は、それぞれ多くの疾患に際してみられる変化であり、同一疾患でも両者の像を呈することも少なくない。本項ではそれぞれの代表的疾患についてその臨床病理学的問題を捨い出し、今後の研究の一端を探ることを目的とした。

なお、結核性肉芽腫は、そのみについてのシンポジウムや特別講演が何回も行なわれているので、ここでは対象から除外した。

### 2. 抗酸菌によるびまん性組織球性反応

結核性炎における滲出性炎と増殖性炎との病理発生については、免疫病理学的立場から種々分析がなされており、いずれも菌体成分ないし代謝産物を抗原としての免疫反応の表現であり、菌量と免疫とのバランスにより、惹起される病変の性状が左右される。

結核菌よりも毒力は低い、菌体成分には明らかな差が見出されていない非定型抗酸菌による病変は、結核のそれよりやや硬化性に傾き、散布巣は少ない傾向にあるとされているが、組織所見に質的な差異がなく、

鑑別は一般に不可能である。

しかし、一部の例では類上皮細胞やラ型巨細胞などによる肉芽腫形成が全くなく、びまん性に組織球の浸潤がみられるのみで、更にそれらの細胞質内には無数の抗酸菌が増殖しているにもかかわらず、壊死を全く伴っていない、特殊な病像を呈するものがある。

症例<sup>1)</sup> 2歳8ヵ月、女児。

1968. 8. 右頸部リンパ節腫大

1969. 5. 身体各所のリンパ節腫大

6. 呼吸困難、腹部膨満のため入院、胸部X線、右下葉無気肺、右肺門、傍気管リンパ節腫大を認め、喀痰培養で毎回抗酸菌陽性

1970. 1. 頸部リンパ節生検

抗酸菌はナイアシン陰性、至適発育温度30℃(22~40℃)、カタラーゼ強陽性、SM, INH, PAS, KM, THのすべてに耐性、培地上のコロニーの性状と合せて、*M. intracellulare-avium complex*と判定された。

組織所見は、びまん性の組織球性細胞の浸潤に、僅かにリンパ球を伴い、類上皮細胞やラ型巨細胞は全くみられず、乾酪壊死もどこにもみられない。抗酸菌染色では無数の抗酸菌が細胞質内に充満して発育しているのがみられる。

かかる病変の発生要因としては、(1)特殊な型の非定

型抗酸菌ではないのか、(2)免疫の低下した個体に起こるのではないか、(3)細胞内の菌の抗原情報が、生体側に伝わり難い、特殊な状態にあるのではないか、の3つの可能性が考えられる。(1)に関しては、現在 *M. intracellulare-avium complex* には、20近い serotype が見出されているが、それら serotype と生物学的活性との関係は全く知られておらず、不明である。

(2)については、過去の同様の報告をみると、小児にみられることが多く、成人では悪性リンパ腫など基礎疾患あるものに報告があるが、基礎疾患のない成人でも少数ながら報告があり、ツ反は陰性でも AM 菌  $\pi$  には陽性の反応を示すなど、必ずしも細胞性免疫の低下があるとは言いきれない成績を示している。(表2)

(3)に関連して、本例と同様の所見を呈する疾患として癩腫癩があり、lepra cell と呼ばれる組織球系の泡沫状細胞質をもつ細胞の集簇から成る病変には、無数の抗酸菌が染め出されるが、壊死は認めない。この癩腫と本症例との電顕所見を比較すると、共通してみられるのは菌体を取り囲む halo が、どん食空胞膜との間にあり、菌が phagosome 内に浮いたような形にみられる点である。癩では空胞内に充満するのは糖脂質で、菌と生体の両者に由来すると考えられているが、この物質の介在が菌と phagosome 膜との interaction を妨げている可能性が考えられる。

表1 肉芽腫炎と肺炎を来す疾患

肉 芽 腫 炎 を 来 す 疾 患

- 結 核
- 非定型抗酸菌症
- クリプトコッカス症
- 肺ジストマ症
- 珪 肺
- さとうきび肺、綿糸肺
- サルコイドーシス
- 慢性ペリリウム肺
- 好酸球性肉芽腫症
- Wegener肉芽腫症
- アレルギー性肉芽腫性血管炎
- Bronchocentric granulomatosis
- necrotizing sarcoid granulomatosis
- 一部に肉芽腫の所見を示すもの
- 外因性アレルギー性肺炎
- Lymphomatoid granulomatosis

肺 胞 炎 を 来 す 疾 患

- ウイルス・クラミジア・マイコプラズマ肺炎
- カドミウム・水銀蒸気による中毒性肺炎
- 急性ペリリウム肺炎、超合金肺
- アスベスト肺、アルミニウム肺
- 外因性アレルギー性肺炎
- (農夫肺 鳩飼育者肺 夏型肺臓炎)
- 特発性びまん性間質性肺炎
- 膠原病合併びまん性間質性肺炎
- 薬物・高濃度酸素・放射線による間質性肺炎
- LIP, シェーグレン症候群
- 一部に肺炎の所見を示すもの
- グラム陰性桿菌
- 結核 非定型抗酸菌症 真菌症
- 梅毒

近藤ら<sup>2)</sup>は細胞内結核菌を集めて生化学的に調べると、生体膜由来と思われる脂質が含まれており、菌とどん食空胞膜との間に何らかの interaction があると考えられることを強調してきた。最近に至り、Myrvik<sup>3)</sup>らは兎

の腹腔マクロファージに H37R<sub>v</sub>か H37R<sub>a</sub>かをどん食させた時の、phagosome 膜の状態を電顕的に観察し、強毒菌では膜の破壊消失が起こり、菌が細胞質内に遊離の状態で見られることがあるが、弱毒菌では膜はよく



写真1 細胞内抗酸菌の電顕所見

左：びまん性組織球性反応を示した *M. intracellulare* 症(本文症例)(慶応大病理三方淳男助教授の御好意による)

右：癩腫癩(国立多摩研病理佐々木紀典部長の御好意による)いずれも phagosome 内にあり、膜と菌との間には halo がみられ、接着性を欠いている

表2 全身まん延型・非定型抗酸菌症報告例(基礎疾患のない例)

報告者	年齢	性	AM 菌群	ツ反	組織所見			
					組織球性	膿瘍	類上皮細胞	病巣内菌
小児								
Cuttio	2歳10月	♀	M.intra	OT-	◎	—	○	≡
Van d Hoeven	2.	♂	III	OT-	○	—	○	≡
Ya Kovac	1. 7	♂	M.intra	OT+	◎	—	—	≡
Volini	0. 2	♂	"	OT-	◎	—	—	≡
Snijder	7.	♂	"	π +	◎	—	—	≡
Joos	3.	♀	II	OT-	◎	—	—	≡
Schonel	12.	♀	M.avium	PPD-	○	—	○	+
石原	5. 10	♂	M.intra	PPD-	◎	—	—	≡
星野	2. 8	♀	"	π +	◎	—	—	≡
Cashman	6.	♂	"	OT-	◎	—	—	+
Yin	13.	♀	II	PPD-	◎	—	—	≡
山鳥	5.	♂	III	—	◎	—	—	≡
成人								
河野	37	♀	III	—	—	≡	—	≡
McCuster	71	♂	III	OT-	—	—	◎	—
Ksnig	62	♀	III	OT100x+	◎	—	—	+
山鳥	57	♂	III	PPD-	◎	—	—	≡

保持されていると述べている。

これらを総合すると、同様の症例に遭遇した時は、菌の serotype まで調べる必要があるとともに、生体側の反応として細胞内での菌の状態の分析を、個体の T, B cell subset まで含めた詳細な免疫学的解析とともに、行なうべきものと考えられた。

### 3. サルコイドーシス, ベリリウム症, アレルギー性肺炎

この異なった原因をもち、それぞれ独立した疾患とされる上記3疾患も、組織所見のうえでは類上皮細胞肉芽腫と肺炎という共通した所見を示すため、生検肺標本での組織学的鑑別が問題となる領域である。また、両病変とも同じ免疫学的異常を基盤として発症しているのに、異なった変化として表現される理由が知りたいところでもある。

サルコイドーシスでは、類上皮細胞肉芽腫の形成が主であるが、本症では T cell の活性化が明らかで、helper-inducer T が増加し、suppressor-cytotoxic T が減少していることが気管支肺胞洗浄液の細胞分画から示されている。類上皮細胞肉芽腫の免疫組織学的研究からも、類上皮細胞と混在してみられる肉芽腫内リンパ球は inducer/helper T であり、suppressor/cytotoxic T および B リンパ球は肉芽腫外にしかみられないのが観察されている。更に、本症リンパ球はマクロファージ走向因子を放出し局所に集積せしめて、肉芽腫形成をもたらすとされている<sup>4)</sup>。

一方、サルコイドーシス患者では、単球・マクロファージ系も活性化されていることが酵素化学的手法で示されており、更に Interleukin I (IL-I) の産生も亢進しているという報告<sup>5)</sup>がみられる。類上皮細胞が活性化マクロファージから transform するという考えは、広く支持されているが、それが活性化リンパ球から放出されるリンフォカインによるものか、あるいはマクロファージの活性化が先で、それからの IL-I の放出が T リンパ球を活性化し、反応を増幅するのか、本症の免疫学的分析も新しい段階に入っているごとく思われる。

ここでサルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫が直径200 $\mu$ m前後の、ほぼ大きさの揃った肉芽腫の集まりであり、中心壊死を伴わないのが通例であり、なぜ結核のごとく大小不同の融合性・中心壊死性病変を形成しないのかの疑問が、組織発生の立場から生じる。

リンパ節内の肉芽腫形成の過程を観察すると、リンパ球集団の中に1個の類上皮細胞が出現し、ついで2~数个の互いに接着した細胞集団になり、一定の大きさにまで類上皮細胞の数を増すが、かかる小肉芽腫内には核分裂の像を示す類上皮細胞もみられ、また電顕的にも類上皮細胞細胞質内に中心小体を見出すことがある。即ち、局所に類上皮細胞前駆体である多数の単球・マクロファージの浸潤が起こり、それが局所で類上皮細胞化するというよりも、1個の類上皮細胞が局所で分裂増殖して、一定の回数分裂した後に、分裂を停止するものと思われる。肉芽腫の大きさが200 $\mu$ m前後である点より、分裂回数は8~10回位と計算される。

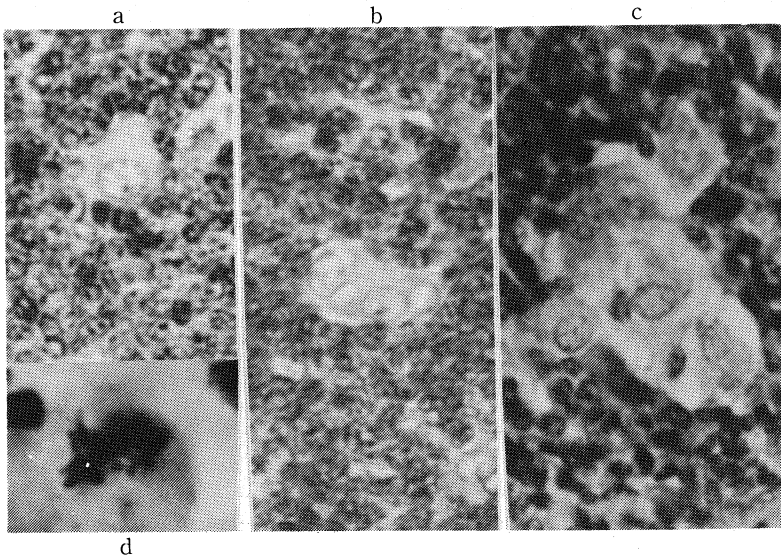


写真2 類上皮細胞肉芽腫の成育過程(リンパ節 HE 染色)

a から c に至る間、類上皮細胞は互いに接着しつつその数を増す。所によっては d にみるごとき、核分裂の所見もみられ、広い好酸性細胞質から類上皮細胞の分裂と考えられる。即ち、類上皮細胞は1個から分裂により、次第に数を増し、一定の大きさの肉芽腫に発育することが考えられる。

以後類上皮細胞は分裂能力を失い、一定期間格子線維形成に関与しながら、次第に変性に傾き、萎縮消失するものと思われる。(図1)

この考えは、細胞に寿命があり(表3)、一生の間に分裂しうる回数には限界があるという、老年病学領域では有名な Hayflick<sup>(1)</sup>らの実験成績を、類上皮細胞にあてはめてみたものであり、プライムされた1個の類上皮細胞の分裂増殖という点で、結核病変との差異を説明しようとするものである。

この肉芽腫形成を主とするサルコイドーシスにも、alveolitisを伴うことが、臨床的に<sup>57</sup>Gaの取り込みやBAL中のリンパ球%の著しい上昇から推定されてい

表3 細胞の寿命

- ☆ 可能な継代培養数は、臓器細胞の種類により異なる (Hayflick 1961)<sup>(1)</sup>
- ☆ ヒト胎児肺細胞では 平均48(35~63)代 成人肺細胞では 平均20(14~19)代 継代可能である(Hayflick 1965)<sup>(2)</sup>
- ☆ 培養細胞を種々の期間凍結保存した時 凍結前と解凍から死滅までの継代数の和は 凍結しない細胞が死滅するまでの継代数と同じである (Hayflick 1965)<sup>(3)</sup>
- ☆ 若い細胞と老化した細胞を混合培養しても それぞれの細胞はそれぞれの寿命に従って生存し死滅してゆく (Hayflick 1965)
- ☆ 老人の 心 肝 脳 などの臓器重量減少は分裂限界を越えて死滅した細胞の出現により 細胞総数が減少してくるためのものと思われる (田内 1977)

るが、組織所見としてそれが明らかにみられるのは、X線上 cotton-like shadow と呼ばれる陰影を示す例においてである。

開胸肺生検の行なわれた症例で検討すると、多くの肉芽腫形成とともに肺胞壁のリンパ球浸潤による肥厚が明らかで、それとともに肺胞腔の虚脱——肺胞表面活性物質の質的量的変化が関与することが疑われる——、時に少量の肺胞内滲出液などがみられ、一部には肺胞腔内肉芽腫形成過程もみられる。alveolitisによる肺胞含気不全とその虚脱による肉芽腫密度の高まりとが、cotton-like shadowの主因であり、ステロイドに極めてよく反応するのも、alveolitisの消退が含気不全の消失を伴って早急にあらわれるからと考えられる。

なお、サルコイドーシス患者では、各種の微小血管

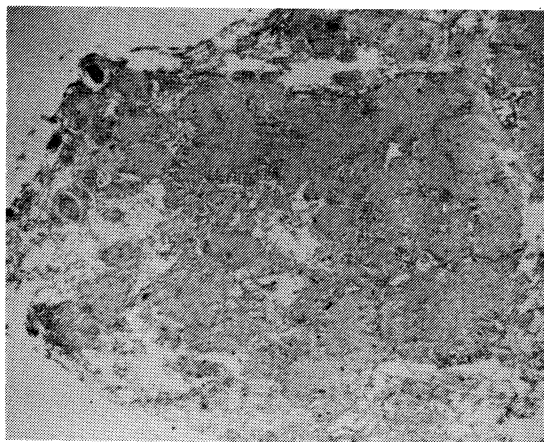


写真3 Cotton-like shadowを呈するサルコイドーシス病変

肺組織には多数の肉芽腫が形成されているが、肉芽腫間の肺胞は虚脱し、肉芽腫が互いに相寄って塊状の病変となっている。(HE染色8×)

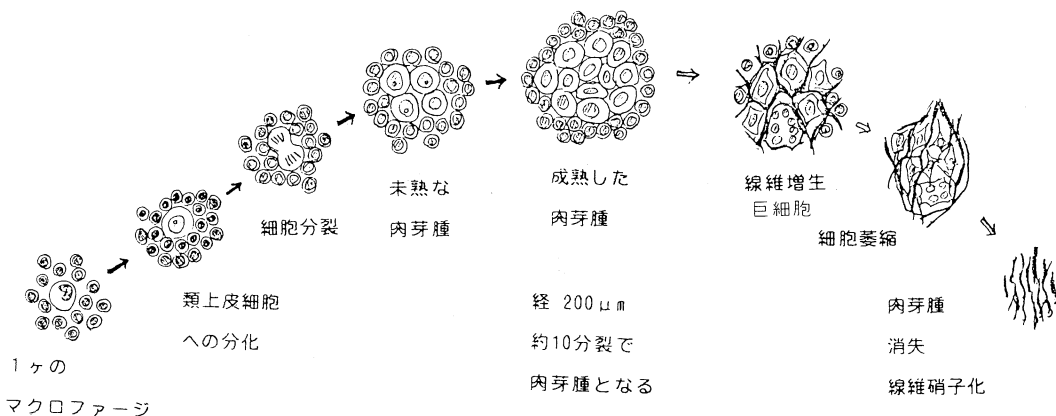


図1 サルコイドーシス類上皮細胞肉芽腫の life cycle

系の動きが観察されており、眼底血管の滲出像、血管硬化、脈絡膜萎縮像、気管支粘膜の血管怒張、滲出、フィブリン析出、横紋筋、心筋、気管支壁微小血管の基底膜層状化、腎糸球体 IgG 沈着などが報告されている(表4)。これらの変化が免疫学的変化とどのように関連するのかわからないまま残されており、また肺では気管支動脈系にはみられても肺動脈系には見出されていないため、肺肺炎との関連を考えることは、現在のところできない。

免疫学的疾患とされる本症患者リンパ節から、高いアジュバント活性をもつ *Propionibacterium acnes* が高率に検出されるという成績が得られている(表5)。リンパ節内での肉芽腫病変のひろがりにはほぼ比例した陽性率を示しているが、他疾患でも低率ながら陽性であり、本症に特異的な現象ではないことは明らかで、むしろ二次的な現象である可能性が大きい。しかし、増加した *P. acnes* が免疫学的反応を高める方向に働き、本症の病像形成に関与している可能性は否定できない。

ベリリウム症では、原子番号4の軽金属であるベリリウムが、体内でプレアルブミン領域の体蛋白と結合し、これをキャリアーとする抗原となって個体を感作し、再びベリリウムにさらされた個体では顕著な遅延型過敏反応が発現する。

急性型と慢性型とに分けられるが、急性型は肺胞内

表4 サルコイドーシスにおける微小血管系を中心とした動き

- 小血管を中心としたリンパ球浸潤→肉芽腫形成
- 眼底血管：滲出を思わせる sheathing 白斑 蛍光色素漏出
  - 内腔狭窄と貧血による 血管の節状狭小化 網膜萎縮
- 気管支粘膜血管：網目状拡張 フィブリン析出 蛍光色素漏出
  - 内皮細胞変化 白血球附着 血小板凝集
  - 基底膜層状肥厚
- 横紋筋 心筋：基底膜層状肥厚
- 手足の血管：寒冷刺激による血管収縮からの回復が著明に遅延
- 腎糸球体：一部に IgG 沈着

滲出、硝子膜形成を伴う亜急性性胞隔炎であり、X線上すりがらす様陰影を呈し、拘束性の肺機能障害を示す。ばくろ開始数週後に起こり、ステロイドによく反応し、労働環境改善の進んだ今日、殆んど見ることがないとされる。ばくろ後数年で発現する慢性型は、サルコイドーシスとよく似た類上皮細胞肉芽腫が、肺と肺内リンパ節に形成され、胸部 X 線上全肺野に粒状影が散布し、肺機能的には拘束性障害とともに拡散障害が目立つ。

本症ではいずれの例も Be 皮膚貼布試験が陽性で、遅延型過敏反応が発現しているが、急性型と慢性型との差異は、吸入抗原の量というよりもその性状の差が問題である。過去の例の分析から、可溶性の硫酸ベリリウム、弗化ベリリウムソーダなどの蒸気やエロゾルを吸入した時に急性型の alveolitis 型病変が生じ、難溶性の酸化ベリリウム粉末を吸った時に慢性型の肉芽腫性病変を来しているものごとくである。

いずれにせよベリリウム症は、外因性アレルギー性肺肺炎の一種と考えてもおかしくないと思われる。

外因性アレルギー性肺肺炎は、抗原の明らかなものと cryptogenic なものがあり、我国で多い夏型肺臓炎も抗クリプトコッカス抗体の高値がみられるが、吸入誘発試験は陰性で、原因不明である。

夏型肺臓炎の組織所見の特徴は、リンパ球浸潤を主とするびまん性肺肺炎で、しばしば細気管支壁にも変化を伴い、また萎縮性類上皮細胞肉芽腫をみることもあるも、その頻度は必ずしも高くない。肺胞壁には IgG, C3の沈着を証明できる。

しかし、*Micropolyspora faeni* あるいは *Thermoactinomyces vulgaris* の胞子が抗原として考えられている農夫肺の組織所見は、類上皮細胞肉芽腫の形成が顕著で、肺肺炎はむしろ限局性ないし軽微であり、夏型肺臓炎とはかなり様相を異にする。

即ち、同じ外因性アレルギー性肺肺炎と言っても、alveolitis を主にするものから、肉芽腫炎の顕著な例までがあり、ベリリウム症と共通のものがあると言える。また、ベリリウム症からの類推をすれば、alveolitis を主とする夏型肺臓炎は、易溶性抗原のエロゾル吸入

表5 組織内 *Propionibacterium acnes* 培養陽性率

	総数	陽性数	%	1 × 10 <sup>2</sup> /g 以上の菌数を示した検体数 %	
サルコイドーシス					
例数	40	31	77.5	19	38.0
検体数	50	37	74.0		
非サルコイドーシス				11	6.0
例数	180	27	24.7		
検体数	184	36	20.7		

※P<0.001

によって起こっている可能性があり、今後の抗原探索の機会にはこの可能性を考慮に入れて進めるべきと思われる。

外因性アレルギー性肺肺炎での別の疑問は、もし病変が吸入抗原を中心とした抗原抗体反応の表現であるとしたら、なぜかくも一様に肺全体に病変が出現するのかという点である。細菌感染症では血行散布以外には限局性ないし不規則散在性病変の形をとるのに比べて、明らかに異なるのを説明する理由が求められる。それは孢子などの inspirable な大きさの粒状抗原が空中に多数浮遊しているか、あるいはエロゾール化した可溶性抗原を吸入したとすると、容易に理解できる。結核菌のエロゾール吸入感染を行なった動物の肺でも、ほぼ一様に肺内に結節が形成されるのがみられている。

自然界での抗原のあり方に関連して、Blanchard<sup>9)</sup>は Bulb-burst jet droplet mechanism を提唱しているが、この考えは大気中に可溶性抗原が濃縮されたエロゾールとして、あるいは水中の粒子状物質が空中に浮遊する機序を説明している(図2)。例えば河川ないし海水中の非定型抗酸菌が、かかる機序で空中に移行することを示唆する実験成績も報告され、更に床上に飛散した菌液から空中に菌が移行する可能性を考えて、実験室内での器物破損時の感染防止対策が、真剣に討議されている。湖、河川、水たまりなどに溶けている蛋白質が、この機序で空中にエロゾールとして飛散し、人の肺に大量に吸い込まれる機会があると考えることも可能と思われる。

#### 4. 好酸球性肉芽腫, Hand-Schüller-Christian 病, Letterer-Siwe 病

Langerhans 細胞(以下 L 細胞)が共通して病変を構成する主細胞であることから、Histiocytosis X と 1 つにまとめられているこの 3 疾患が、本当に同一疾患としてよいか否か、問題が残されているとの指摘がある。

好酸球性肉芽腫は、厚生省特定疾患「肉芽腫性肺疾患」調査研究班の全国調査により、その臨床<sup>11)・X 線<sup>12)</sup>・病理所見<sup>13)</sup>が明らかにされ、その詳細は日本胸部疾患学会誌に報告されている。その一部を紹介すると、自覚症状は比較的軽いが尿崩症を呈するものが少数の例にあり、検査所見としては軽度の炎症所見と軽度の好酸球増多が一部にみられ、肺機能では混合性および拡散障害が一部にみられる。X 線上は粒状+薄壁輪状影が全肺野に一様にみられることが多く、予後は良好で死亡は乳幼児を除いて稀で、それも合併症によるもので剖検肺では線維化巣しかみられていない。</sup>

組織学的には好酸球浸潤を伴う L 細胞の肉芽腫形成を特徴とするが、細気管支上皮下の間質に初発するものごとくで、かがて上皮剥離、平滑筋破壊など、壁を肉芽組織で置き換えるようにして病変が形成されているのがみられる。病変は細気管支壁に沿って進展拡大し、分岐状の気腔をもち、肉芽で内面を被われた病変、更にはその拡張による嚢状の病変を形成する。このような壁内性進展病変とともに、肺胞壁に進展し結節性病変を作るものもあり、両者は混在し、中間型も

- 1 暖められた水中で発生した気泡は 水中を上昇する間に  
微生物や水にとけている物質を濃縮する
- 2 水面で気泡は破裂し 約 1 / 10 ( 20-100 μm ) 径の  
微小滴 3 ~ 4 ヶを水面上数 cm の空中に飛散させる
- 3 空中で乾燥により水滴は数 μm の大きさにまで縮小し  
その中に微生物や濃縮化学物質を含む

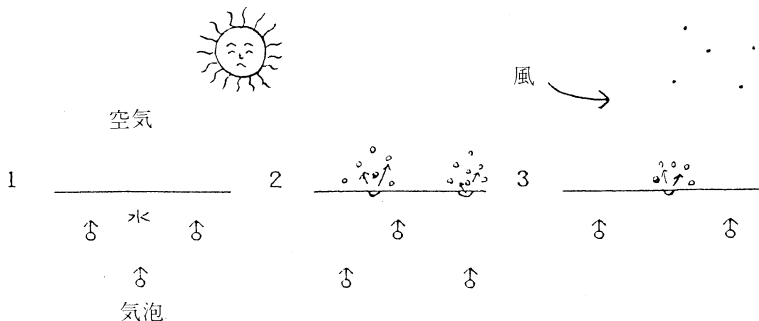


図2 Bubble burst jet droplet mechanism Blanchard DC 水相から気相への物質移行



みられる。好酸球浸潤の強い部分では、顆粒の細胞外放出, lysosomal enzyme によると思われる組織の necrobiosis の所見もあり, 肉芽の分離剥離が加わる陳旧化した病変では, リンパ球と多少とも好酸球浸潤を残した線維性組織に置き換えられ, 薄壁嚢状あるいは瘢痕性病変に変化している。

**Hand-Schüller-Christian 病**は, 昭和34年からの23年間に日本病理剖検輯報には28例の報告しかなく, うち14例を集めて組織学的検討を行なった。成人例も数例含まれている。

本症は尿崩症, 眼球突出, 頭骨地図状欠損を trias とし, コレステリン含有 foamcell が多数出現するのが特徴とされる。

肺病変が少なからず出現するが, その組織学的特徴をみると, 肺動脈周囲結合織, 胸膜, 小葉間隔壁結合織などが線維性に著しく肥厚し, その中にL細胞または foamy cell が浸潤しているのがみられる。肺胞壁は比較的病変に乏しい。小葉隔壁リンパ管内にL細胞の充満しているのがみられたり, 肺門リンパ節ではリンパ洞内にまずL細胞が増生し, 病変の進展とともにリンパ節全体にひろがる所見がみられるなど, リンパ行性進展が顕著な疾患と思われた。

**Letterer-Siwe 病**は, 臨床的に肝・脾腫, リンパ節腫大, 骨病変, 出血傾向, 貧血などを認め, 組織学的には non-lipoid reticuloendotheliosis, 即ちL細胞のびまん性増生を認めるものとされる。

肺病変も極めて高率に出現するが, 肺胞壁にびまん性に一様にL細胞ないしリンパ球マクロファージの浸潤がみられ, monotone なびまん性肺炎の所見を呈し, 小葉間隔壁, 胸膜, 太い気管支血管周囲結合織は変化に乏しい。肺胞壁毛細血管内にL細胞がつまっている所見もみられる。

肺以外の罹患臓器およびそこでの病変占位をみると, 表6のごとくとなり, Hand-Schüller-Christian病と Letterer-Siwe 病とはいずれも全身性疾患であるが, その間に罹患部位に大きな差のあるのがみられる。それ

表6 主要病変部位

E G	HSC	L S
骨 髄 肺 リンパ節	骨 髄 肺間質 リンパ節 肝 グ精 脾 被膜  脳膜 腹膜・後腹膜 周大動脈 真 皮	骨 髄 肺胞壁 リンパ節 T cell領域 肝 類洞 脾 白髄 胸腺 扁桃 腸リンパ嚢胞
真 皮	真 皮	真 皮

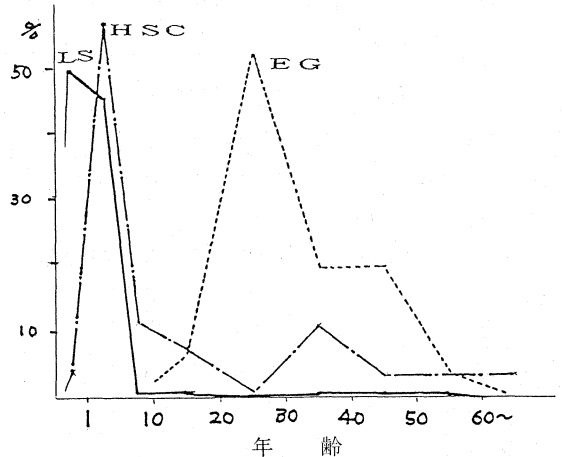
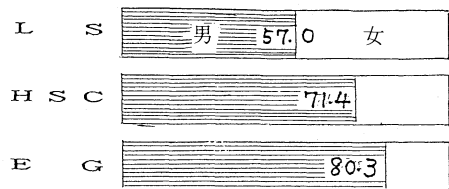


図4. HX 3疾患の性・年齢分布

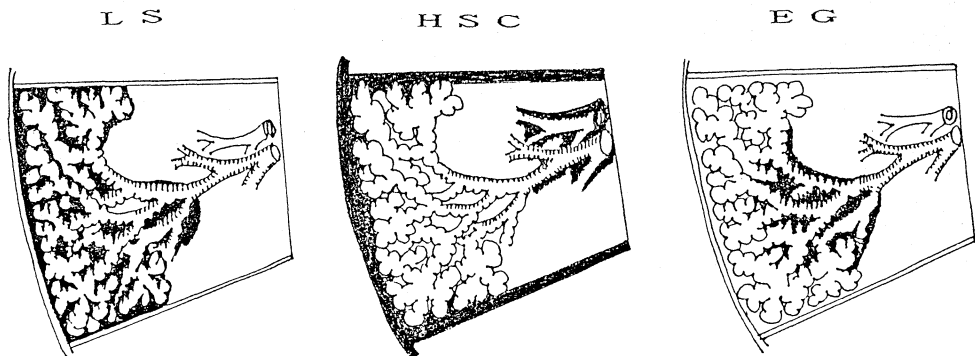


図3 H-X 3疾患の肺内病変部位の差

に対して好酸球性肉芽腫は、肺と骨を主要罹患臓器とし、細気管支粘膜を初発病変とする可能性のあることが考えられる。3疾患の年齢分布、性比、予後も異なっており(図4)、これらを一括して Histiocytosis X とすることは問題が大きく、その病因の明らかにされるまでは別々に取り扱うのがよいと考えられる。また、Letterer-Siwe 病は胎児期の未熟な L 細胞が体内に残存し、それが何らかの刺激をうけて生後増殖進展したとする、小児腫瘍一般の考え方をあてはめることも可能であり、好酸球性肉芽腫では成熟した L 細胞が何らかの刺激により反応性に増殖したものと理解することも可能である。

ところで L 細胞は、電顕的に独特の形を示す Birbeck 顆粒が細胞質内に認められる、S100蛋白陽性<sup>14)</sup>、OKT6 陽性<sup>15)</sup>の細胞で、IgG、および C3 受容体を持ち、どんな食能はないが、液性抗原を取り込み処理し、リンパ球に抗原情報を伝達する、マクロファージ系の細胞である。表皮内に樹枝状にはめ込まれているが、接触性皮膚炎では真皮、所属リンパ節内にも多数出現し、歯肉、扁桃、食道、胃、膣、子宮頸部、角膜縁などの粘膜上皮、更には脾、胸腺にも見出されている。最近の骨髄移植実験は、表皮 L 細胞が骨髄由来であることを示唆する成績が得られている<sup>16)</sup>。

表7 S100 蛋白陽性細胞

結核	2例中	0
アスペルギルス	5	0
サルコイドーシス肺	3	0
同 リンパ節	3	3 (肉芽腫周辺)
肺	1	0
アスベスト肺	1	0
タルク肺	1	0
ベリリウム肺	1	0
超硬合金肺	1	1
アレルギー性肺炎	1	0
びまん性間質性肺炎	3	3
肺癌	腺癌	4
	扁平上皮癌	3
	小細胞癌	4
正常骨髄	5例中	0
虫垂リンパ組織	1	1 ++
皮膚	顔面	+++
	上腕	++
	頸	++
	腹部	+
	大腿	++

抗 S100蛋白抗体を用いて、L 細胞の探索を行なうと、3疾患以外のいくつかの呼吸器疾患においても、本細胞が肺病変内で見出され、その意義が問題となる(表7)。肺癌と間質性肺線維症に高率に陽性であり、前者では腺癌、扁平上皮癌ではみられても、小細胞癌では全く見出せず、起源細胞の差異を示すものであることが考えられた。腺癌では上皮間や周辺部リンパ球浸潤に混じて間質に、扁平上皮癌では間質内にみられた。肺線維症では腺様化生を示す上皮附近の間質にみられ、単なる線維化巣にはみられなかった。

本細胞は、その機能に不明のところが多く、特有の Birbeck 顆粒の役割も不明であるが、免疫相当細胞の一つとして、リンパ球、マクロファージなどとの関連が、今後追求されてよいものと考えられる。

### 5. びまん性間質性肺線維症

Liebow は間質性肺炎の組織所見を5つに分け、UIP, BIP, DIP, GIP, LIP とし、その分類は多くの研究者により一先ず受け入れられてきた。しかし、その後そのあるものについては問題のあることが明らかとなり、分類の再検討が必要とされる現状である。

DIP は時間とともに UIP との区別が難しくなり、独立した disease entity か否かに疑問が出されてはいるが、その初期像は X 線所見の上でも病理所見の上でも UIP とは異なっており、ことに好酸球浸潤を伴っている点が質的差異を示唆する所見として強調されており、予後良好な点からも UIP とは別に扱ってよいと思われる。

GIP については、最近重金属ことにコバルト吸入時に巨細胞が多数出現する間質性肺炎の所見を呈することが Abraham ら<sup>17)</sup>により指摘され、我々も超硬合金製造作業に従事した男にみられた肺所見が、GIP に一致するのを経験した。タングステン・カーバイトに少量混入するコバルトが、人体を感作して引き起こす変化であることが疑われ、かかる例ではコバルトに対する遅延型皮膚反応が陽性となっていることも観察されている。本邦でも超硬合金肺の生・剖検例<sup>18)</sup>が数例報告されているが、組織内のコバルト定量では骨を除いて陰性に終っており、その易溶性が検出を困難にしていると考えられる。

LIP は高マクログロブリン血症、シェーグレン症候群などに伴ってもみられ、それらの疾患では後に悪性リンパ腫が発現することの稀でないことが報告されている。LIP は元来肺のみに病変のみられる疾患であるが、剖検例で肺外病変を伴っていたという報告もあり、その概念は今日なお流動的と思われる。

BIP は Liebow 門下の Carrington により Bronchiolitis obliterans and patchy organizing pneumo-

nia という診断名に置き換えられており、alveolitis というよりは末梢気道内炎症の強い病変であることを思わせ、びまん性間質性肺炎の範ちゅうからはずしてよい変化と思われる。

UIP が中心的問題であることは現在でも変りないが、その内容は必ずしも均一でないと思われる。我々は国療中野病院田島洋博士との協同で、両施設で剖検された、X 線上肺の広い範囲に線維化病変が散在し、臨床事項や肺機能所見と合せて、COPD など他疾患によるものではないと考えられる、びまん性肺線維化例53例について、その病理所見を検討した。

X 線所見は放射線医により5型に分類された。I型はいわゆる定型例で14例にみられ、II型はそれに肺上野ブラが加わったもので9例に、III型は定型例のびまん粒状輪状影に巣状の浸潤巣の加わったもので、肺野の縮小が明らかで、且つ胸膜癒着をしばしば伴うもの、19例にみられた。IV型はIII型にみるごとき巣状浸潤影が多発しているが、I型の基本的変化であるびまん粒状影の散布を欠き、肺野の縮小もないもので6例にみられた。V型は薄壁輪状影が下野から全肺にみられ、蜂窩肺の所見を呈し、肺野は過膨張の傾向にあるもので、5例にみられた。

一方、これらの症例の病理所見は、大きく3群に分けられた。A群はびまん性胞隔炎で、びまん性間質性肺線維症の名によく一致する組織所見を呈するもので、胸膜の肥厚癒着を欠く。12例にみられた。

B群はびまん性胞隔炎に中間型器質化肺炎巣を伴うもので、胞隔の elastosis を伴う線維性肥厚、肺胞腔の虚脱とともに、腔内の少・中等量の器質化物があり、これらが融合した、中間型器質化肺炎巣が、定型的びまん性胞隔炎の所見と混在しているものである。胸膜の肥厚癒着を伴うことが多い。この器質化巣は、細菌性肺炎の器質化巣が、肺胞壁はうすく elastofibrosis を欠き、肺胞腔は多量の器質化物を容れて著しく拡大し、器質化物が Cohn 小孔を介して隣接肺胞腔のそれと互いに連絡する所見を示すのとは、明らかに区別しうる。間質性肺炎と細菌性肺胞内肺炎との中間に位置づけられる所見であることから、中間型間質性肺線維症と呼んでよい症例で、15例にみられた。

C群はこの中間型器質化肺炎巣のみの例で、その間の肺

組織は胞隔炎を欠き、含気性とみ、時には気腫性変化を示す。胸膜は白濁肥厚していることが多い。14例にみられた。

以上の所見の詳細は、別に松本紫朗らが報告する予定であるが、このX線所見と病理所見を対比させると、表8のごとくとなり、X線I、II型は殆んど病理所見A群を示し、III型はB群、IV、V型はC群を示すのがみられる。

以上の成績からの結論として、病理所見C群、X線IV、V型の殆んどは、びまん性間質性肺炎の範ちゅうからは除外すべきものと思われ、残ったびまん性間質性肺炎にも定型例と中間型間質性肺炎型とがあり、症例数からは両者はほぼ同数であるということが言える。このB群は、山中晃の分類では“感染の疑あり”として、びまん性間質性肺線維症から除外する方向での取り扱いをされているが、本症の病因の明らかにされるまでは、両群とも平行して同等に研究対象とすることの方がよいのではないかと考えられる。

その後B群症例で数年前からのX線写真が入手できた6例について、最初の所見を検討すると、主として肺上野に結核を思わせるごとき病影がみられ——剖検肺では結核巣を見出せない——ある時期に肺全体に病影がひろがるとともに、肺野縮小の所見が明らかとなっているのが、共通してみられた。即ち、X線IV型からIII型への移行を思わせる所見であり、剖検時にはいずれも中間型間質性肺炎の所見を示していた。

これらの所見を総合すると、びまん性間質性肺線維症には、びまん性肺炎を示す定型例(A群)と、それに中間型器質化肺炎巣を伴う中間型間質性肺線維症(B群)とがあり、後者の少なくとも一部は、多発する中間型器質化肺炎巣のみの例(C群)がある時期びまん性肺炎を起こしてB群の所見を呈するに至ったのではないかと考えられた。(図6)

この中間型器質化肺炎巣の病因には、諸種のもの

表8 X線所見と病理所見の対応

病理所見 分類	X線所見分類				
	I	II	III	IV	V
A	18		1		0
B	2		13		1
C	1		3		10

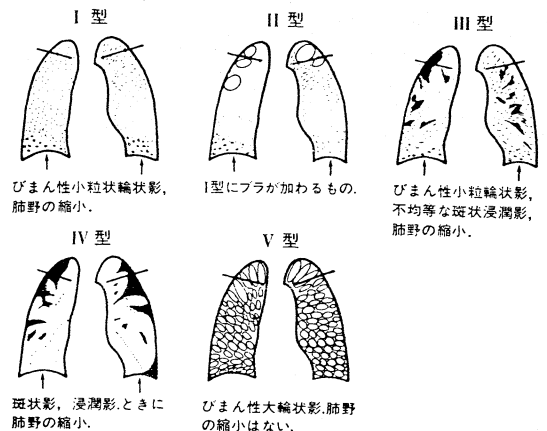


図5 X線所見の分類

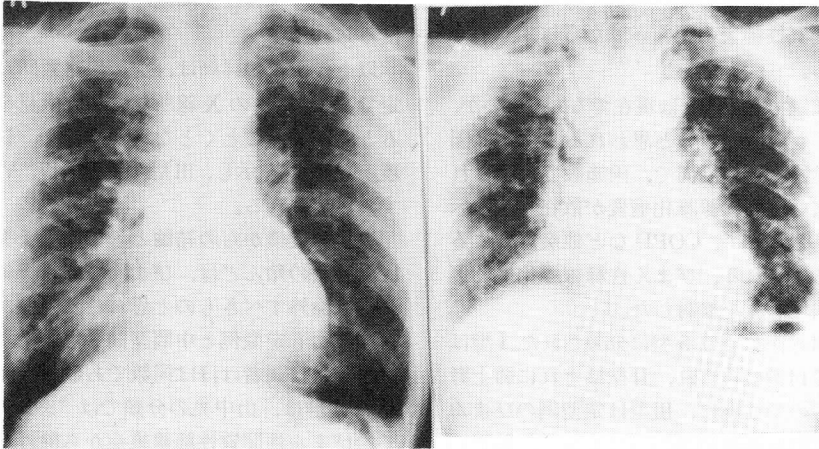


写真4 びまん性間質性肺線維症B群症例のX線所見の推移(左発見時,右4年後)

発見時下肺野は陰影に乏しく,左横隔膜癒着あり。肺野陰影は小掌状影が粒状影とともにみられる(III型)。4年後,肺野の縮小,横隔膜挙上が著明で,肺野びまん性粒状影は増加している。

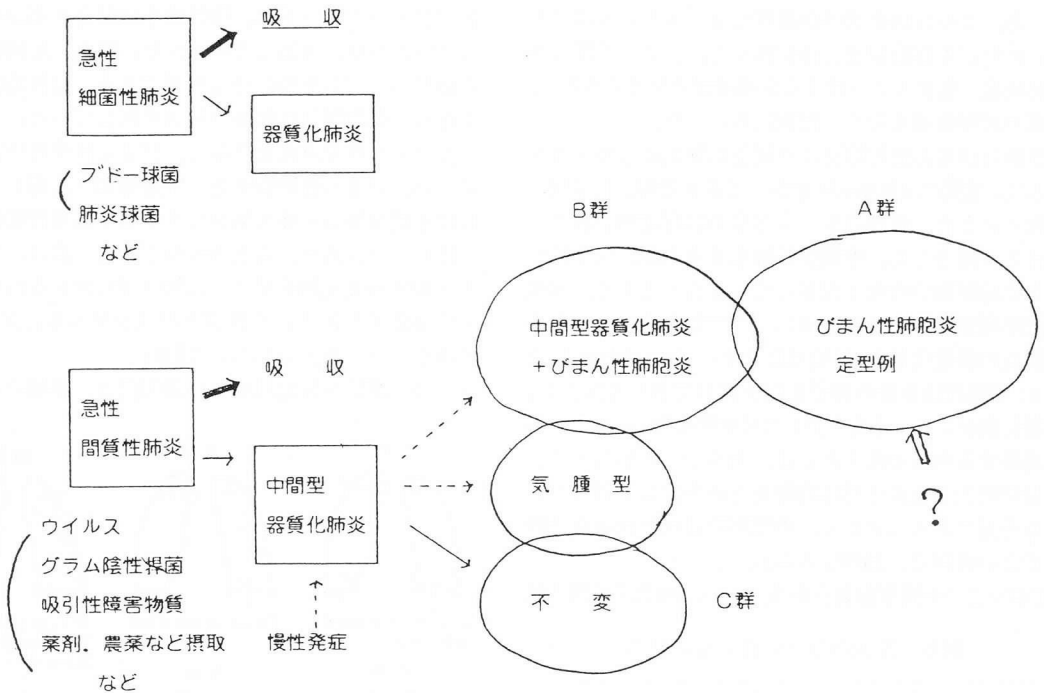


図6 中間型間質性肺炎の位置づけ

考えられ, ウイルス, 細菌などの微生物, 吸入あるいは経口摂取による有害化学物質の作用などが可能性としてあげられよう。肺に障害が加わる第一相は, やが

て自己免疫学的の機序も加わる第二相に移行し, びまん性肺肺炎が中間型器質化肺炎巣に加わってくるのではないだろうか。(図7)

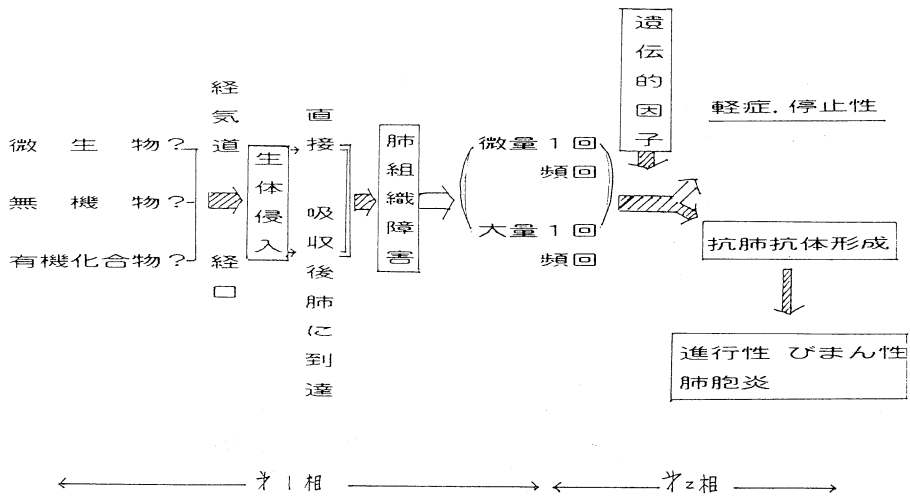


図7 びまん性肺肺炎の出現機序

以上の仮説を仮説に止まらせないためには、定型的なA群症例のみならず、非定型的B群症例にも注目し、その発症進展の自然史を多くの例でretrospectiveに検討するとともに、間質性肺線維症の範ちゅうには入らないC群症例を集めて発症要因を分析しつつ、その経過をprospectiveに追うことが、必要となる。

6. まとめ

壊死性血管炎に伴う肉芽腫炎を除いて、肺肺炎と肉芽腫炎の主な疾患についての問題点を指摘してきたが、そのいずれにも免疫学的反応が深く関与していることに疑いはない。同時に抗原の液性・易溶性か、粒状難溶性か、更には細胞内での抗原の状態も、病像に大きな影響を与えうると考えられる。遅延型皮膚反応を惹起するOTも、油とともに皮下投与すると類上皮細胞肉芽腫が形成されるという古い観察も、これを端的に物語っている。

また、肺における免疫反応は、外来性吸入抗原に対するとともに、内因性自己変性組織抗原に対するものもあり、その意味でアレルギー性肺肺炎にはextrinsic allergic alveolitisとprobably intrinsic allergic alveolitisとがあるとも言える。

肺肺炎・肉芽腫炎における免疫反応には、III型とIV型アレルギーとが関与し、肺肺炎ではIII型か、肉芽腫炎ではIV型が動いていると一般に考えられている。しかし、IV型アレルギーの代表とされる結核免疫においても、各種菌体成分に対する血清抗体も出現しており、それが滲出乾酪性炎での血管透過性亢進や血栓形成に全く関与していないとは言えない。あるいは血清抗体価で感染の有無を診断するウイルス感染症においても、細胞性免疫の意義の重要性が認められている。多くの

疾患でT細胞系とB細胞系とは関連しつつ動いていると考えるのがよいと思われる。

いずれにせよ、肉芽腫炎と肺肺炎においてはtriggerとなる物質の種類、量、肺への到達経路などの抗原側の因子と、免疫を含む個体の反応のあり方の因子との、両方からの分析と理解とが必要であると言える。

文 献

- 1) 星野皓・初鹿野浩：小児の非定型抗酸菌症—*M. intracellulare* 症の1例—日胸, 31:1002, 1972.
- 2) 近藤瑩子・鈴木健之・金井興美：表面活性剤 Triton WR1339を用いた結核感染の修飾, 結核, 59:295, 1984.
- 3) Myruik, Q. N., Leake E. S. and Wright, M.J.: Disruption of phagosomal membranes of normal alveolar macrophages by H37Rv Strain of *Mycobacterium tuberculosis*, *Am Rev Respir Dis*, 129:322, 1984.
- 4) Crystal, R.G., Roberts, W.C. and Hunninghake, G.W. et al.: Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T lymphocytes, *Ann Intern Med*, 94:73, 1980.
- 5) Hunninghake, G. W.: Release of Interleukin-I by alveolar macrophages of patients with active sarcoidosis, *Am Rev Respir Dis*, 129:569, 1984.
- 6) Hayflick, L. and Moorhead, PS: The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp Cell Res*, 25:585, 1961.
- 7) Hayflick, L.: The limited in vitro lifetime of

- human diploid cell strains, *Exp Cell Res*, 37 : 614, 1965.
- 8) 田内久 : 細胞の老化, *細胞*, 9 : 106, 1977.
  - 9) Blanchard, D.C., Syzde, K. L.D. : Importance of bubble scavenging in the water-to-air transfer of organic material and bacteria, *J Recherch Atmosphériques*, 8 : 529, 1974.
  - 10) Blanchard, D.C., Syzdek L.D. : Bubble scavenging of bacteria in fresh water quickly produces bacterial enrichment in air borne jet droplet, *Limnol Oceanogr*, 26 : 961, 1981.
  - 11) 伊藤慶夫 他 : 本邦における肺好酸球性肉芽腫症の実態について, *日胸疾会誌*, 21 : 539, 1983.
  - 12) 土井肇 : 肺好酸球性肉芽腫症の X 線所見, *日胸疾会誌*, 21 : 548, 1983.
  - 13) 岩井和郎 他 : 肺好酸球性肉芽腫症の病理所見一組織発生を中心として一日胸疾会誌, 21 : 555, 1983.
  - 14) Nakajima, T. et al. : S-100 Protein in Langerhans' cells, interdigitating reticulum cells and histiocytosis X cell, *Gann*, 73 : 429, 1982.
  - 15) Murphy, G. F., Hanist, T. J. et al. : Distribution of cell surface antigens in Histiocytosis-X cells : *Lab Invest*, 48 : 90, 1980.
  - 16) Katz, S. I., Tamaki, K. and Sachs, D. H. : Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow, *Nature*, 282 : 324, 1979.
  - 17) Abraham, J. L., Spragg, R. G. : Documentation of environmental exposure using open biopsy, transbronchial biopsy and bronchopulmonary lavage in giant cell interstitial pneumonia (GIP), *Am Rev Respir Dis*, 119, Suppl, 197, 1979.
  - 18) Kitamura, H., Tozawa, T. and Kimura, Y. : Cemented tungsten carbide pneumoconiosis, *Acta Path Jap*, 28 : 921, 1978.