話 題

治る間質性肺炎, 治らない間質性肺炎

日本医科大学病理学第1教室 福田 悠

間質性肺炎とは, 肺泡領域の間質をおもな場とする炎症性肺疾患である。間質の炎症に伴い, 肺泡には細胞外基質が沈着し, ガス交換が妨げられ, 呼吸困難が起こることとなる。近年, 間質性肺炎の診断にも, 肺の生検病理診断が取り入れられ, 間質性肺炎の病態も次第に明らかとなってきた。その理由は, 胸腔鏡下肺生検(VATS)などの外科的肺生検法の進歩とともに, 症例の蓄積, 臨床病理学的な検討が積み重ねられてきたためである。

間質性肺炎は, 種々の原因で起こることが知られている。原因が推測されるものとしては, 種々の膠原病に伴うもの, 粉塵曝露によるもの, アレルギーが関与したもの, 薬物・毒物・放射線によるもの, ウイルスなどの感染症によるものがあげられる。間質性肺炎では, その他に原因の明らかでない特発性のものである。ウイルスが主な原因である肝炎などと異なり, 肺ではこの特発性間質性肺炎が特に重要な病態である。

特発性間質性肺炎は, 病理形態学的に種々の型に分類が試みられており, 病理形態学的な分類が, 臨床症状, 治療, 予後の面からもよく対応することが明らかにされている。重要な業績として, 慢性の特発性間質性肺炎とされていたもののなかに, 病理学的に予後の良い病型を抽出することができたことがあげられる¹。また, 数年前から国際的な新分類の検討が, 米国胸部疾患学会を中心にして始まっている²。

病理形態学的分類は, おもにその組織学的なたたずまいにより行われる。おもなものは(1)通常型(UIP), (2)急性型(AIP), (3)器質化肺炎型(BOOP), (4)非特異型(NSIP)である。AIPをのぞくと, UIPが治らない間質性肺炎, BOOPとNSIPが治る間質性肺炎である。ここで, UIP, BOOP, NSIPにおいて, 病理学的に明らかにされた相違点, 類似点を示し, その病態を考察したい。UIPは, その名のとおりに通常みられる慢性間質性肺炎であり, 臨床的な特発性肺線維症(IPF)の病理像である。胸膜下から徐々に線維化が進行し, 最終的に蜂巣肺を来す。これらの古い線維化に加えて, 散在性に活動性病変としての早期線維化巣がある。このように, 時期的・場所的に不均一な線維化があることが, UIPの特徴である。

UIPの早期線維化巣では, 肺泡上皮細胞の傷害・剥離が顕著で, 上皮基底膜の断裂, 間質細胞の肺泡腔内侵入・増生が観察される。線維化巣への血管の侵入は乏しい。早期線維化巣を構成する間質細胞は, α 平滑筋アクチン強陽性で筋線維芽細胞としての性格が強く, 肺の収縮に関与していると考えられている。また, 細胞外基質の代謝に重要なマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)とそのインヒビターであるTIMPの検索では, MMPに比して, TIMPが優位であることが明らかにされている。すなわち, 線維化巣

で新生された膠原線維などの細胞外基質は, 消化されずに残存することとなる。これは, UIPが治らない病態であることを説明する一つの重要な所見である。線維化の進行とともに肺泡は失われ, 拡張した肺泡道を中心に細気管支構造に置き換わってしまう。線維化間質にも平滑筋の増生が起こり, あたかも細気管支壁のように変化する。真の細気管支化といわれるゆえんである。このようにして, UIPの蜂巣肺は形成される。

臨床的に器質化肺炎型(BOOP)は亜急性性病変, 非特異型(NSIP)は亜急性から慢性病変であり, ともに治療の適応があるという点でUIPとの鑑別が重要である。BOOPとNSIPは, 肺泡領域にCD8陽性の細胞傷害性Tリンパ球浸潤をともなう類似の間質性肺炎と考えられる。早期線維化巣の腔内に侵入した間質細胞にはTIMPに比してMMPが優位であり, 胞体にはコラーゲンの貪食像が顕著である。肺泡上皮細胞の再生は良好であり, 腔内線維化巣には血管新生も認められる。NSIPは閉塞型・壁在型優位の腔内線維化を示し, 肺泡構造はある程度改築される。BOOPでは, 肺泡上皮細胞傷害がNSIPより軽いため, ポリーブ型優位な腔内線維化をつくる。これが, 両者の相違点である。治癒期には, 盛んな肺泡上皮・毛細血管内皮細胞の再生による肺泡の再構築が行われる。

BOOPとNSIPでは, 新旧の線維化巣の混在は少なく, 時期的・場所的に比較的均一であることが病理形態像の特徴とされている。しかし, 時期的に均一ということについては, 古い線維化巣が無いわけではなく, 線維化が可逆性の性格をもち吸収されるため, 目立たないだけである。一部の古いNSIPの線維化巣は, 肺泡の基本構造が保たれたまま弾性線維増加を伴う線維化・虚脱巣となる。ポリーブ型は, コラーゲンの球となり, やがて消失する。NSIPでは, 時に小型の蜂巣肺が, 壁の平滑筋増生を伴わずに線維化巣内に認められる。すなわち, NSIPの蜂巣肺では, 真の細気管支化ではなく上皮のみの細気管支化が認められる。BOOP, NSIPにみられる所見は, 生理的な創傷治癒過程であり, 本質的には可逆性の性格をもつことが理解できる。これが, BOOP, NSIPの重症例でも, 適切な治療が行われれば, 治癒する理由と考えられる。

特発性とは言っても, 原因のない疾患は無いわけであり, ここに述べた病理像の違いをよりどころに原因・病態を解明し, 将来はUIPを治る間質性肺炎にしたいと考える。

文 献

1. Katzenstein AL, et al: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 18: 136-147.
2. Joint statement of ATS and ERS: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.

(受付: 2001年7月31日)

(受理: 2001年8月16日)