後天性気管軟化症例の免疫組織化学的検討

加納 有二・櫻井 尚夫・設楽 仁一

Immunohistochemical Studies of Acquired Tracheobronchomalacia

Yuji Kano, Hisao Sakurai and Jin-ichi Shidara

(Teikyo University School of Medicine)

After a 72-year-old male with glottic cancer received a permanent tracheostomy due to tracheostomal stenosis, dyspnea began to relapse and progress, and flexible fiberoptic bronchoscopy disclosed the prominent finding of "a saber sheath type" of tracheobronchomalacia. Histopathological examinations at autopsy disclosed that the cartilage of the tracheobronchial tree was selectively destroyed in worm-eaten shapes or had completely disappeared, and was replaced by collagen fibers. Immunohistochemical examinations demonstrated that CD68-positive and HLA-DR-positive macrophages were present inside the cartilage cavities, and had accumulated at the destroyed portions of the cartilage. These pathological changes indicated that the cartilage of the tracheobronchial tree was selectively destroyed, and immunologically, macrophages with HLA class II antigen directly affected the chondrocytes. We propose a new concept of the immunohistopathogenesis of tracheobronchomalacia.

Key words : tracheobronchomalacia, histopathological study, immunohistochemical study, CD68, HLA-DR

はじめに

気管・気管支軟化症は、気管壁とその支持軟骨の脆弱化により、気道が部分的あるいは全体に虚脱し狭窄する病態で、Baxter ら¹⁾により始めてその病態が報告され、Simmonds²⁾によって命名された。

気管・気管支軟化症は先天性と後天性に分類され、先天性は生下時より発症して気管・気管支軟骨の成熟不全による²⁾。後天性の気管・気管支軟化症は成人に多く、気管軟骨の脆弱化と変性である³⁾。

気管・気管支軟化症は、近年、局所麻酔下のフレキシブルファイバースコープ検査の発達で、実際の呼吸時の気道を観察できるようになり、容易に診断が可能になった⁴⁾。呼吸時の内視鏡所見により後天性の気管・気管支軟化症は、膜様部が弛緩して前壁に接近する三日月型(crescent type)⁵⁾と横径が短縮して両側の軟骨壁が接近

する刀鞘型(saber sheath type)⁶⁾がある。Johnson ら⁴⁾は、咳嗽時の気道狭窄の程度によって気管・気管支軟化症の重症度を4度に分類している。

後天性の気管・気管支軟化症は、気管切開、外傷、血管輪や腫瘍浸潤による外方からの圧排などに続発して発症することが報告されている⁷⁾。しかし、その病因が明らかでない場合も多い。

今回、喉頭癌の60 Gy 照射後に発症した気管・気管支軟化症の1例を経験し、その病因について病理組織学的および免疫組織化学的に検討したので報告する。

症例と組織検査法

1) 症 例

72歳、男性。1カ月前より始まり徐々に増悪する嚥声を主訴に帝京大学病院耳鼻咽喉科を受診した。喉頭鏡検

査で両側声帯に発赤を伴ったポリプ様病変を認めた。全身麻酔下の顕微鏡下喉頭微細手術時の生検で浸潤型の扁平上皮癌(T1bN0M0)と診断された。

治療として放射線外照射 60 Gy を行った。照射終了後 1 カ月目に、全身麻酔下の顕微鏡下喉頭微細手術を行ったが、生検標本では癌組織は認められなかった。照射 9 カ月後より声門開大制限と呼吸困難が出現し、気管切開術を行った。この時の局所麻酔下のフレキシブルファイバースコープ検査では、声門下から気管支に及ぶ粘膜の浮腫が認められたが、呼吸時および咳嗽時の気道狭窄は認められなかった。気管切開術 1 カ月後に、顕微鏡下喉頭微細手術を行い再発の有無を精査ならびに生検したが、癌組織は認められなかった。

気管切開術 4 カ月後に、気管孔狭窄のため永久気管孔を作成したが、その 6 カ月後に呼吸困難と呼吸不全が出現し、反復した。局所麻酔下のフレキシブルファイバースコープ検査では、呼吸時に気管の両側壁が接近して狭窄し気管の膜様部が気管内方に突出する所見が得られ、刀鞘型の気管・気管支軟化症と診断された。気道狭窄の程度は Johnson の分類⁴⁾の 4 度にあたり、咳嗽時には完全に気道の閉塞が認められ、安静呼吸時には気道の拡張が認められた。

保存的治療を行ったが、全身状態が徐々に悪化し、意識障害も徐々に進行し、死亡した。

なお、家族歴、既往歴には、特別なものはなく、喫煙の既往もない。

2) 病理組織学的検査法および免疫組織化学的検査法

剖検時に肉眼的な病理所見を検討した。剖検時に摘出した組織標本は 4 % のホルマリンに固定後、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、マッソン染色およびエラスチカ・ワンギーソン染色を行い、その病理所見を観察した。

免疫組織化学的検査では、脱パラフィン化した標本を ABC (avidin-biotin complex, ABC Vecta Stain Kit; Vector Laboratories Inc., Burlingame, California) 法⁸⁾にて、免疫組織染色を行った。用いた一次抗体は、マウスのモノクローナル抗体である CD68 (単球・マクロファージが主に反応する, Dako Japan Corp.; Kyoto, Japan) および HLA-DR (主要組織適合遺伝子複合体; major histocompatibility complex (MHC) のクラス II 抗原を染色, Biomedica Corp.; Foster City, California) であった。また、ヒト IgG (IgG の染色, ウサギの抗血清,

Dako Japan Corp.; Kyoto, Japan) および EGF リセプター (細胞増殖を見る, epidermal growth factor; Oncogene Science Inc., Uniondale, New York) も用いた。

病理組織学的所見および免疫組織化学的所見

1) 剖検時の肉眼的所見 (図 1)

喉頭蓋の下部より両側の主気管支に及ぶ気管壁は、著明な浮腫状の肥厚を示しており、内腔の粘膜表面は、数本の細い縦縞が認められた。気管切開孔直下の気管輪は希薄化しており、その下方の気管輪も部分的に破壊されていた。気管軟骨の障害は気管下部に強く、さらに気管分岐部、主気管支、葉気管支では、軟骨は消失していた。気道以外の軟骨の障害は認められなかった。

2) 剖検標本の病理組織所見 (図 2)

声門部では癌の残存は認められず、粘膜は浮腫状で肥厚し、筋層は軽度膠原線維に置き代わっていた。

気管から区域気管支までの軟骨が障害されており、軟骨の形状が保たれている部は、気管上部の気管切開孔付近のみであった。気管切開孔付近では、気管輪は希薄でわずかな石灰化を伴っていた。それより末梢の気管下部から区域気管支までの軟骨の辺縁は、虫食い状の破壊が認められ、わずかな石灰化を伴う部もあり、あるいは軟骨が完全に消失していた。軟骨の破壊された部は、膠原線維に置き代わっていた。これらの軟骨病変は、気道の末梢ほど著明であった。

気管軟骨の高倍率の病理所見では、軟骨細胞の層構造が消失し、軟骨の辺縁部では虫食い状の破壊が認められ

図 1 剖検時の気管の肉眼所見

気管壁の浮腫状肥厚 (E), 気管内の粘膜表面の小縦縞 (F), 気管軟骨の障害と希薄化 (T)。

図2 剖検標本の病理組織所見

- a. 気管切開部の縦断面(HE 染色, ×20).
 b. 気管分岐部より2 cm 上部の横断面(エラスチカ・ワンギーソン染色, ×20).
 c. 左側主気管支の横断面(マッソン染色, ×20).
 d. 区域気管支の横断面(マッソン染色, ×20).
 虫食い状の軟骨破壊部と軟骨消失部(←), 石灰化(Os), 増殖した膠原線維(*), 粘膜(M), 粘膜腺(G)

た(図3). 軟骨小腔は軟骨辺縁の破壊部に露出していた. その破壊部では, マクロファージが集積し, 少量のリンパ球と形質細胞が認められた. いくつかの軟骨小腔では軟骨細胞が消失し, 核が認められなかった. 障害されている軟骨小腔では, 軟骨細胞とマクロファージの浸潤が認められた.

軟骨周囲の結合組織は, 著明に膠原線維の増殖が認められ, 筋層はわずかに膠原線維に置き代わっていた. 粘膜および粘液腺はわずかに増殖していた. 弾性線維は保存されていた. 血管は膠原線維の増殖した部では圧排されていたが, その他の部では保存されていた.

細気管支や終末気管支では, 著明な障害は認められなかった. なお気管切開孔直下では扁平上皮化生が認められた. 気管の粘膜下には軽度の形質細胞の増多が認められた. 反回神経は, 線維増殖の顕著な部では障害されていたが, その他の部ではよく保たれていた.

気道以外の軟骨の障害は認められなかった.

3) 免疫組織化学的所見(図4)

CD68 陽性のマクロファージおよび HLA-DR 陽性(MHC クラス II 抗原陽性)のマクロファージが軟骨細胞に接着していた. さらに CD68 陽性のマクロファージおよび HLA-DR 陽性のマクロファージが気管・気管支

図3 気管軟骨の強拡大(HE染色, ×100)

虫食い状の軟骨破壊部に露出した軟骨小腔(←), マクロファージ(M), 空洞化した軟骨小腔(V), 軟骨小腔内の軟骨細胞とマクロファージ(*)

軟骨辺縁の破壊された部に集積していた。また, HLA-DR 陽性のマクロファージは, すでに破壊されて消失した軟骨部にも集積しており, さらに破壊軟骨周囲の毛細血管内皮にも認められた。

EGF リセプターの陽性染色は, 軟骨小腔内の軟骨細胞膜部に認められた。線維芽細胞は陽性染色を示さなかった。

IgG 陽性細胞は, 気管の粘膜下に認められたが, 軟骨およびその周囲には認められなかった。

正常の気管軟骨部の免疫組織化学所見(negative control)では, CD68 陽性のマクロファージは軟骨周囲に認められたが, 軟骨内とくに軟骨小腔内(軟骨細胞に接して)に認められず, しかも HLA-DR 陰性であった。ところが本症例の免疫組織化学的所見では, CD68 陽性のマクロファージおよび HLA-DR 陽性のマクロファージ(すなわち免疫反応が成立する抗原認識の過程としての主要組織適合遺伝子複合体(MHC)のクラスII抗原の提示をしている活性化マクロファージ)が, 気管・気管支軟骨の軟骨小腔とりわけ軟骨細胞に接触しており, また, 軟骨辺縁の破壊部に認められた。軟骨細胞は EGF リセプター陽性であり, 気道の軟骨細胞の細胞増殖能は保たれていることが示された。MHC のクラスII抗原の提示をしている活性化マクロファージが, 軟骨小腔内の軟骨細胞を直接に障害し, 選択的に軟骨を破壊していたと考えられた。

考 察

後天性気管・気管支軟化症は病理組織学的には3つの病態がある。すなわち, 三日月型, 刀鞘型および多発軟骨炎である。

三日月型の気管・気管支軟化症では, 気管・気管支の膜様部の縦縞が消失し膜様部が弛緩している。Herzog⁹⁾や Kiener ら¹⁰⁾や Jokinen ら¹¹⁾は, 病理組織学的に膜様部の縦走る弾性線維の萎縮と変性を認めると報告している。気管や気管支の軟骨のコラーゲン, ムコ多糖類, エラスチンは気管軟化症とコントロールを比較して差は認められなかったと報告されている¹¹⁾。この病態の病因としては, 慢性的咳嗽や肺気腫などの基礎閉塞性の肺病変に続発して生じる胸腔内圧の上昇の慢性的な刺激によると報告されている⁷⁾。

気管・気管支軟化症の刀鞘型においては, 病理組織学的に石灰化を伴った⁶⁾気管・気管支軟骨の萎縮と断片化⁵⁾が認められている。本症例の病理組織学的所見は, 刀鞘型の重症例に相当し, もっとも顕著な所見は軟骨組織病変であった。これらの病理組織所見の病因はいまのところ明確ではない。

気管・気管支軟化症では前述の2型のほかに, Johner ら¹²⁾と Mohsenifar ら¹³⁾の報告した軟骨炎の病理組織所見を示す2つの疾患がある。

Johner ら¹²⁾は新生児の多発軟骨炎の症例を報告している。それによると軟骨組織には部分的に空洞化した, すなわち核の消失した軟骨腔が認められるという。これらの組織では, 軟骨組織への炎症細胞の高度の浸潤の所見が認められると報告されている。新生児の多発軟骨炎において軟骨が障害され軟骨腔の空洞化を伴う所見は, 本症例の病理組織所見と類似している。しかしながら, 発症年齢, 臨床的背景, 炎症所見が本症例とは異なる点である。

Mohsenifar ら¹³⁾は, 耳介や鼻腔や気道などの全身の軟骨の反復性・進行性の炎症性疾患である再発性多発軟骨炎の症例について報告している。本症例の軟骨病変は気道に局限しており, 再発性多発軟骨炎とは異なっていた。

前述の3型のうち本症例の病理組織学的所見は, 後天性気管・気管支軟化症の刀鞘型の重症例と考えられた。本症例の病理組織学的あるいは免疫組織化学的特徴は, MHC クラスII抗原を提示している活性化マクロファージが, 気管から区域気管支までの軟骨小腔の軟骨細胞を

図4 気管軟骨とその周囲の免疫組織化学染色所見

- a. CD68 抗体染色 (×100)
- b. HLA-DR 抗体染色 (×200)
- c. EGF リセプター抗体染色 (×40)
- d. IgG 抗血清染色 (×400)

CD68 陽性マクロファージと HLA-DR 陽性マクロファージが軟骨小腔と軟骨破壊部に集積している。HLA-DR 陽性マクロファージは毛細血管内皮にも認められた(*)。EGF 陽性染色は軟骨細胞膜部に認められる(c)。IgG 陽性細胞は軟骨およびその周囲には認められない(d)。

直接に障害して選択的に軟骨を破壊し、破壊された軟骨部は膠原線維に置換していたことである。マクロファージの軟骨破壊の機構、あるいはマクロファージの軟骨細胞にたいする感受性の機構については、明確にすることができなかった。しかしながら、本症例の病因として、原発性胆道性肝硬変¹⁴⁾のような自己免疫疾患、細胞性免疫や組織適合性の異常あるいは遺伝異常などの関与がありうると考えられた。

まとめ

後天性気管・気管支軟化症の剖検例について報告した。本症例の病理組織学的あるいは免疫組織化学的特徴は、MHC クラス II 抗原を提示した活性化マクロファージが、気管・気管支の軟骨細胞を直接に障害し選択的に軟骨を破壊していたことである。われわれは、後天性気管・気管支軟化症の病因として免疫系の関与が考えられることを報告した。

本報告にご協力をいただいた帝京大学医学部第2病理学教室の樋田壽々子先生に感謝いたします。本報告は、第96回日本耳鼻咽喉科学会総会にて報告した。

引用文献

- 1) Baxter JD and Dunbar JS : Tracheomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **72** : 1013~1023, 1963.
- 2) Simmonds M : Uber Alterssabels cheidentrachea. *Virchows Archiv F Pathol Anat* **197** : 15~28, 1905.
- 3) Jacobs IN, Wetmore RF, Tom LWC, et al : Tracheobronchomalacia in children. *Arch Otorhinolaryngol* **120** : 154~158, 1994.
- 4) Johnson TH, Mikita JJ, Wilson RJ, et al : Acquired tracheomalacia. *Radiology* **109** : 577~580, 1973.
- 5) Hanawa T, Ikeda S, Funatsu T, et al : Development of a new surgical procedure for repairing tracheobronchomalacia. *J Thorac Cardiovasc Surg* **100** : 587~594, 1990.
- 6) Greene R and Lechner GL : "Saber sheath" trachea ; a clinical and functional study of marked coronal narrowing of the intrathoracic trachea. *Radiology* **115** : 265~268, 1975.
- 7) Feist JH, Johnson TH and Wilson RJ : Acquired tracheomalacia ; etiology and differential diagnosis. *Chest* **68** : 340~345, 1975.
- 8) Hsu SM, Raine L and Fanger H : Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques ; a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* **29** : 577~580, 1981.
- 9) Herzog H : Exspiratorische Stenose der Trachea und der grossen Bronchien durch die erschlaffte Pars membranacea ; Operative Korrektur durch Spanplastik. *Thoraxchir* **5** : 281~319, 1958.
- 10) Kiener M, Koblet H and Wyss F : Zur Pathologie des stenosierenden Bronchialkollapses mit Lungenemphysem. *Schweiz Med Wochenschr* **87** : 660~663, 1957.
- 11) Jokinen K, Palva T and Nuutinen J : Acquired tracheobronchomalacia. *Ann Clin Res* **9** : 52~57, 1977.
- 12) Johner CH and Szanto PA : Polychondritis in a newborn presenting as tracheomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **79** : 1114~1116, 1970.
- 13) Mohsenifar Z, Tashkin DP, Carson SA, et al : Pulmonary function in patients with relapsing polychondritis. *Chest* **81** : 711~717, 1982.
- 14) Gregory WL, Mehal W, Dunn AN, et al : Primary biliary cirrhosis ; contribution of HLA class II allele DR 8. *QJ Med* **86** : 393~399, 1993.

原稿受付 : 平成 7 年 1 月 13 日
 原稿採択 : 平成 7 年 5 月 11 日
 別刷請求先 : 加納有二
 〒173 東京都板橋区加賀2-11-1
 帝京大学医学部耳鼻咽喉科学講座