サルコイドーシス／肉芽腫性肺疾患の病理

田中伴典

【要旨】

肺にはさまざまな肉芽腫性疾患が存在する。サルコイドーシスをはじめ、抗酸菌・真菌などによる感染症、granulomatosis with polyangiitis (かつてのWegener's granulomatosis)、膠原病や自己免疫応答に関与するもの、過敏性肺炎や、悪性腫瘍に合併するものまで多岐にわたり、その病理像もまた多彩である。

サルコイドーシスをはじめとする肺の肉芽腫性病変の病理診断は、原因の多様性や、疾患ごとの組織像のオーバーラップ、非典型例も少なからず存在し、診断に困難を感じるものも少なくない。

本稿では、病理学的な“肉芽腫”および“肉芽腫様所見”のバリエーションとそれらの認識の一致度について簡単に述べ、サルコイドーシスを中心に肉芽腫性肺疾患の病理像の多彩性を紹介する。

〔日サ会誌 2013; 33: 23-26〕

キーワード：サルコイドーシス，肉芽腫，診断一致率

Pathology of Sarcoidosis and Granulomatous Lung Disease

Tomonori Tanaka

Keywords: sarcoidosis, granulomatous disease, granuloma, nontuberculous mycobacterial infection, interobserver reproducibility

1. 肉芽腫とは

肉芽腫とは炎症反応の一形態であり、類上皮細胞、組織球、多核巨細胞などの炎症細胞の集合よりなる巣状病変である。さらに、リンパ球、形質細胞と膠原線維が周囲を取り囲む。特異性炎症ともいわれるが、感染性、非感染性のいずれにおいても生じうる¹⁾。

一言で肉芽腫といっても、組織学的には多くのバリエーションがあり、それぞれの所見によって想起される疾患は異なる。たとえば、比較的明瞭な線維性被膜に取り囲まれた“サルコイドタイプ”と呼ばれる肉芽腫 (Figure 1a) であればサルコイドーシスの傾向が強いわけであるが、線維性被膜に乏しく組織球の集簇よりなる肉芽腫 (Figure 1b) であれば感染症や過敏性肺炎であることが多い。また、壊死の有無という観点からは、壊死がなければ、サルコイドーシスや非結核性抗酸菌症を、壊死があれば、結核菌などの感染症をまず考えるといった具合である。しかし、これはあくまで一般的な傾向であり、サルコイドーシスでも、肉芽腫の中央に微小な好酸性の壊死がみられることがある (Figure 1c)。

また、肉芽腫に関連した特殊な注意点を二点あげてお

きたい。一つは、granulomatosis with polyangiitis (GPA : かつてのウェゲナー肉芽腫症) にみられる肉芽腫は、組織球が柵状に並ぶ、“palisading granuloma”と呼ばれるもので、サルコイドタイプなどのしっかりした肉芽腫はみられないという点である (Figure 1d)。もしも、GPAを疑う組織像にサルコイドタイプなどの、明瞭な肉芽腫がみられた場合は、より感染症を強く疑うべきであろう。他の一つは、塵肺など粉塵暴露歴のある症例においてしばしばみられるdustを貪食した組織球の間質内集簇は、肉芽腫とほぼ同じ組織反応であるものの、“dust macule”と呼ばれ、病理学的には肉芽腫と区別されている場合もある (Figure 1e, 1f)。

2. 肉芽腫認識の一致度

ほとんどのサルコイドーシスおよび肉芽腫性肺疾患の症例では肉芽腫が目立った出現をするため、診断上問題とならない。ところが、肉芽腫が目立たない病変などで、その存在の有無を判断する上において、病理医によって認識の差が生じ、診断が異なってしまう場合が存在する。参考までに肉芽腫の認識を比較した簡単な検討の結果を

長崎大学病院 病理部

Department of Pathology, Nagasaki University Hospital

著者連絡先：田中伴典 (たなか とものり)
〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
長崎大学病院 病理部
E-mail : tanakatomonori@nagasaki-u.ac.jp

本論文の要旨は第32回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会の教育セミナー1：サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会の画像・病理・呼吸機能で発表した。

Figure 1. Variations of granulomas

a) Fibrotic demarcations are seen. b) Fibrotic demarcation is inconspicuous. c) Minimal necrosis (arrow) is seen in the center of sarcoidal granuloma. d) Palisading histiocytes seen in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). e) Dust macule. f) Polarized light revealed the birefringent material in the dust macule.

示す。6名の病理医が、肉芽腫が鑑別となる結節性病変の写真14枚（Figure 2）をみて、肉芽腫か否かの判定を行ったものであるが、全病理医の肉芽腫診断が一致したものは14件中わずか5件であり、病理医によって肉芽腫の判定基準に差のあることが伺える（Table 1）。もちろん最終診断は臨床・画像・病理によるコンセンサス診断により行われるため、わずかな差は問題とならないかも知れないが、病理診断のピットフォールについて認識することは重要といえる。

3. サルコイドーシスの肺病理像

a. 典型像

サルコイドーシスの肉芽腫は小型の類円形結節が癒合して結節を示し、大きな結節も基本的には小さな肉芽腫の集合体からできあがっている。肉芽腫の分布は、リンパ路に沿っており、リンパ管の存在する気道血管周囲、胸膜、小葉間隔壁などの広義間質に肉芽腫が存在する。個々の肉芽腫は前述の“サルコイドタイプ”であることが多く、一般的には壊死はない。ときに血管の弾性板を破壊する肉芽腫も存在する。肉芽腫内の巨細胞にはasteroid小体を認めることがあるが、サルコイドーシスに特異的なものではない。線維化期や、難治性のサルコイドーシスでは肺の構造が破壊され、硝子化した線維組織に置換されて肉芽腫が認識困難となるものもある²⁾（Figure 3）。

b. 非典型像

End stage sarcoidosis：end stageのサルコイドーシスでは、硝子化した線維性の変化が主体となり、肉芽腫が目立たないか消失する症例がある。稀に石灰化物のみが散見されるような症例もある。肉芽腫がみられない場合、サルコイドーシスの病理診断は困難といえる。

Necrotizing sarcoidal granulomatosis (NSG)：比較的大きな領域性の壊死を伴う結節性の肉芽腫を示し、肉芽腫性血管炎を伴うことが多い。常に抗酸菌などの感染症が鑑別となり、抗酸菌染色にて陰性であっても、感染は否定できないため、NSGと抗酸菌感染の鑑別はなかなか困難である。培養などの臨床情報が不可欠となるが、NSGの診断は、慎重に感染症を否定した後の除外診断として使用されるべきである。

c. 採取部位による違い

サルコイドーシスは、典型的な症例であっても、検体の採取部位により組織像の異なる場合がある。採取部位によっては診断困難例となりうるので、例を示す。Figure 3は、2ヵ所より外科的肺生検された症例で、1片の組織スライドでは、明瞭な肉芽腫を認めず、サルコイドーシスの診断は困難であった。しかし、他片では、癒合状のサルコイドタイプ肉芽腫がみられ、容易に診断をすることが可能となった。TBLBで採取部位を選定することは困難であるが、外科的肺生検では、画像上サルコイドーシス病変を疑う部位からのサンプリングが重要であろう。

Figure 2. Fourteen nodules of possible granulomas shown in Table 1.

Table 1. Result of evaluation for 14 nodules by 6 pathologists. Interpretation of a granuloma is varied among pathologists

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Pathologist A														
Pathologist B														
Pathologist C														
Pathologist D														
Pathologist E														
Pathologist F														

■ Interpreted as granuloma

□ interpreted as non-granuloma

4. 肺サルコイドーシスの鑑別疾患

a. 慢性ペリリウム症

慢性ペリリウム症はサルコイドーシスに類似した形態を示し、多くの場合、組織学的な区別は困難である。ペリリウム暴露歴の有無やリンパ球刺激試験などの情報が重要である。

b. 粟粒結核

肉芽腫の中心部に壊死を有する点や、肉芽腫周囲に線維化を伴わない点、肉芽腫周囲に器質化や炎症細胞浸潤が存在すること、小葉内における局在を有さない、ランダムな分布がサルコイドーシスとの鑑別点になる。

c. 非結核性抗酸菌症

肉芽腫に壊死はみられない場合が多く、サルコイドーシスとの鑑別が難しい。肉芽腫は癒合傾向に乏しく、周囲に器質化がみられることが多い。また、気道周囲に分布する傾向にある。鑑別困難な症例も少なくない。

5. サルコイドーシスの病理における最近の話題

a. EBUS-TBNA

近年、EBUS-TBNAが、縦隔リンパ節生検のスタンダードとなりつつあるが、EBUS-TBNAで提出される病理検体は、多くの場合、断片状で非常に小さい。サルコイドーシスあるいは鑑別となる他疾患の診断に十分な病理組織所見を得られず、診断できない可能性があるため、手技の熟練が重要である。

b. 免疫染色によるサルコイドーシスの鑑別

近年、*Propionibacterium acnes*に対する免疫染色により、サルコイドーシスと、結核や腫瘍に随伴するサルコイド反応とを鑑別できる可能性が示された³⁾。今後、免疫染色の使用により、鑑別困難な症例を、比較的容易に判定できるようになるかもしれない。

Figure 3. Features of granulomas seen in sarcoidosis.

a) Well demarcated granulomas are fused each other. b) Granulomas are distributed around the airway (arrow head) and on the pleura (arrow). c) Granuloma stays at interlobular septa. d) Granuloma destroyed the vessel wall (EvG stain). e) Asteroid body (arrow). f) Granulomatous inflammation destroying the lung architecture resulting in total replacement by hyalinizing collagen.

Figure 4. Discordant features of granuloma by sites.

Lung tissues were sampled from two lobes. One lobe (a) showed equivocal granulomatous change consisting of accumulation of histiocytes. Another lobe (b) showed classic “sarcoid-type” granuloma.

6. まとめ

サルコイドーシスの病理診断のポイントおよび肉芽腫性疾患のバリエーションについて述べた。サルコイドーシスの病理診断は比較的容易であるが、多様な組織像を呈しうるため、稀に診断困難例が存在する。そのような場合、CRP（clinical-radiological-pathological）診断が必要なことに留意すべきであろう。

明解な校閲をいただいた武村民子先生、山鳥一郎先生、福岡順也先生、江頭玲子先生に深く感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Elsevier/Saunders, Philadelphia. 2009; 82-3.
- 2) Leslie KO, Wick MR. Practical Pulmonary Pathology. 2nd edition. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2011; 250-2.
- 3) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. Mod Pathol 2012; 25: 1284-97.