病理から見たサルコイドーシスの鑑別診断

武村民子

【要旨】

類上皮細胞肉芽腫は病理学的にサルコイドーシス診断の最も重要な組織像である。しかし類上皮細胞肉芽腫は多様な疾患で観察されるため、その性状、分布様式に基づく鑑別診断が重要である。サルコイドーシスにおける肉芽腫は多くの場合、自然退縮するが、病変部に線維化をきたす場合がある。さらに、サルコイドーシスと他疾患、とくに膠原病や特発性間質性肺炎、リンパ増殖性疾患との合併もあるため、臨床、画像、病理の密接な連携が必要である。

〔日サ会誌 2016; 36: 45-51〕

キーワード：類上皮細胞肉芽腫，病理，鑑別診断，肺，サルコイドーシス

Differential Diagnosis of Sarcoidosis of the Lung: from the Viewpoint of Pathology

Tamiko Takemura

Keywords: epithelioid cell granuloma, pathology, differential diagnosis, lung, sarcoidosis

はじめに

サルコイドーシスの診断において非乾酪性類上皮細胞肉芽腫（以下肉芽腫）の存在は組織診断群として重要であるが¹⁾、非壊死性肉芽腫はサルコイドーシス以外の多くの疾患で認められるため鑑別が重要である（Table）²⁾。

本稿では、肺においてサルコイドーシスと類似の肉芽腫を示す疾患の鑑別に重要な点として、肉芽腫の性状と分布の特徴について述べ、サルコイドーシスとの合併疾患について、その病理像の注意点を解説する。

1. 類上皮細胞肉芽腫の性状と分布

1) 肉芽腫の性状

サルコイドーシスにみられる肉芽腫は成熟した類上皮細胞からなり、その大きさは200～300 μm前後であり、境界明瞭な結節状を呈する。しばしば融合して数珠状に連なって認められる。肉芽腫は周囲との境界が明瞭で、鍍銀染色では細い好銀線維が類上皮細胞を籠状に取り巻いている。融合性肉芽腫には中心部に好酸性壊死がみられることは稀ではない。P. acnesモノクローナル抗体（PAB）による免疫染色では外科的肺生検で74%に肉芽腫内に陽性

Table. 結核と鑑別すべき肉芽腫性疾患（文献1）を改変）

感染性	細菌	結核，非結核性抗酸菌症，ハンセン病，梅毒ゴム腫
	真菌	ヒストプラズマ症，クリプトコックス症，コクシジオイデス症 等
	寄生虫	住血吸虫症，イヌ糸状虫症
	原虫	トキソプラズマ症，レイシュマニア症
非感染性	無機粒子	珪肺症，ベリリウム症，ジルコニウム症
	異物	タルク，シリコン，縫合糸
	免疫学的機序	サルコイドーシス，過敏性肺炎，クローン病，原発性胆汁性肝硬変，壊死性サルコイドーシス，多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症），巨細胞性血管炎，ランゲルハンス細胞組織球症，好酸球性肉芽腫性多発血管炎，悪性腫瘍

* 類上皮細胞肉芽腫を形成する多数の疾患が結核との鑑別にあげられる。
とくに非結核性抗酸菌症は結核との鑑別は困難である。
またサルコイドーシスでは肉芽腫は非乾酪性類上皮細胞からなるが、結核の増殖性病変はサルコイドーシス肉芽腫との区別は難しい。

日本赤十字社医療センター 病理部

Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

著者連絡先：武村民子（たけむら たみこ）
〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22
日本赤十字社医療センター 病理部
E-mail：byori@med.jrc.or.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Figure 1. サルコイドーシスの類上皮細胞肉芽腫
a) 呼吸細気管支から肺胞壁の類上皮細胞肉芽腫。(Hematoxylin-eosin, $\times 20$)
b) その鍍銀染色では類上皮細胞を籠状に囲む好銀線維がみられ、肉芽腫周囲に膠原線維の沈着がみられる。(Silver impregnation, $\times 20$)
c) 肺の融合性肉芽腫内の *P. acnes* モノクローナル抗体陽性の褐色顆粒状物質。(anti-*P. acnes* monoclonal antibody, $\times 50$)

顆粒が認められる (Figure 1)。しかし経気管支的肺生検における肉芽腫内のPABの陽性所見は低い³⁾。

慢性ペリリウム症ではサルコイドーシスとほとんど同じ肉芽腫がみられ、形態的な鑑別は困難であり、非結核性抗酸菌症においても壊死のない肉芽腫との鑑別は容易ではない場合がある。

一方、過敏性肺炎の肉芽腫は一般にサルコイドーシスよりも小さく ($150\mu\text{m}$ 以下)、疎であるが、農夫肺やhot tub lungにみられる肉芽腫にはしばしば、抗酸菌症にみるような大きなものもあり、抗原の種類によって肉芽腫の形態の差は認められる。

壊死性サルコイド肉芽腫症 (necrotizing sarcoid granulomatosis, NSG) では凝固壊死を伴う肉芽腫と著明な血管侵襲がみられる。PAB染色ではこのような肉芽腫内に陽性顆粒状物質が認められる。多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangitis, GPA) では好中球壊死を伴う柵状肉芽腫 (palisading granuloma) が特徴であり、成熟類上皮細胞肉芽腫はないとされるが、ときにNSGとの鑑別が困難な肉芽腫を見ることがある (Figure 2)。

2) 肉芽腫の分布

サルコイドーシス肉芽腫は広義間質 (すなわち、気管支・血管束、胸膜、小葉間隔壁など) のリンパ管に沿って分布する⁴⁾ (Figure 3)。また肉芽腫の血管侵襲も高頻度であり、静脈侵襲のみならず、動脈侵襲も認められる⁵⁾ (Fig-

ure 4)。この肉芽腫の分布の特異性は経気道吸入による過敏性肺炎や抗酸菌症の肉芽腫分布との大きな違いである。過敏性肺炎や抗酸菌症においては、細気管支粘膜、肺胞腔や肺胞管に類上皮細胞肉芽腫を見ることが多い。サルコイドーシスにおいても肺胞腔内に肉芽腫が集簇し、結節型サルコイドーシスの像を示す場合がある。

3) サルコイド反応

腫瘍に対するサルコイド反応にみられる肉芽腫は、腫瘍組織周囲ならびにリンパ節で観察され、形態的にはサルコイドーシスにみられる肉芽腫と同様の性状を示すが、PAB染色は陰性であることが多い。類上皮細胞肉芽腫はしばしばリンパ増殖性疾患に伴って認められるが、浸潤するリンパ球からの様々のサイトカインによると考えられる。とくに末梢Tリンパ球系リンパ腫では類上皮細胞の出現頻度は高く、lymphoepithelioid variant (Lennertリンパ腫) と称される病変が認められる⁶⁾。肉芽腫に混じって浸潤する異型リンパ球を見出すことが重要である (Figure 5)。

2. サルコイドーシスと他疾患の合併例の病理診断

1) 膠原病

膠原病では関節リウマチやシェーグレン症候群がサルコイドーシスと合併することが多い⁷⁻⁹⁾。合併例では肉芽

Figure 2. サルコイドーシス肉芽腫と鑑別を要する疾患
a) 慢性ペリリウム症肺の孤立性肉芽腫. (Hematoxylin-eosin, $\times 40$)
b) 非結核性抗酸菌症の呼吸細気管支周囲の非壊死性類上皮細胞肉芽腫の集簇. (Hematoxylin-eosin $\times 10$)
c) 夏型過敏性肺炎の小さく疎な肉芽腫が肺胞腔内にみられる. (Hematoxylin-eosin, $\times 40$)
d) hot tub lungに見られる大きめの類上皮細胞肉芽腫が肺胞腔, 肺胞壁に存在. (Hematoxylin-eosin, $\times 20$)
e) 壊死性サルコイド肉芽腫症では中心部に凝固壊死のある肉芽腫がみられる. (Hematoxylin-eosin, $\times 4$)
f) GPAの小さい柵状肉芽腫. (Hematoxylin-eosin, $\times 40$)

腫とともにリンパ濾胞過形成, 細気管支炎, 間質性肺炎が認められる (Figure 6). サルコイドーシスのみでは通常リンパ濾胞の過形成や濾胞性細気管支炎は認められないため, これらの所見があればサルコイドーシス以外に何らかの膠原病が合併することを考慮し, 全身検索が必要となる.

2) リンパ増殖性疾患

サルコイドーシスとリンパ腫の合併は古くから sarcoidosis-lymphoma syndrome として知られているが, サルコイドーシスが先行することが多い¹⁰⁾. 多中心性キャッスルマン病とサルコイドーシスの合併もあり¹¹⁾, 同一組織内に

両病変が認められることもある (Figure 7).

3) 間質性肺炎

サルコイドーシス肺にみられる線維化病変については, 肉芽腫によるものか, あるいは特発性か, 合併する膠原病によるものか, 常に議論になるところである. サルコイドーシスでは肉芽腫が自然に退縮する例がある一方で, 肉芽腫に由来する線維化が残存, 進行する場合がある. とくに肉芽腫の頻度の高い上葉では肉芽腫に由来する線維化は気管支・血管周囲などの広義間質にみられ (Figure 8), 肺胞の虚脱硬化とともに嚢胞化する場合がある¹²⁾. また下葉に蜂巣肺を伴う線維化がある例も報告され¹³⁻¹⁵⁾, サルコ

Figure 3. サルコイドーシス肉芽腫の広義間質分布
小葉間隔壁や細気管支周囲に数珠状に肉芽腫が有り、線維化を伴う。(Elastic van Gieson, ×1)
ILS：小葉間隔壁，Br：膜性細気管支，V：小葉間静脈

Figure 4. サルコイドーシス肺の肉芽腫性血管炎
a) 筋性肺動脈周囲の肉芽腫が有り，中膜，外弾性板の破壊がみられる。(Elastic van Gieson, ×10)
b) 小葉間静脈の肉芽腫侵襲．壁の弾性板の破壊と周囲の線維化がある。(Elastic van Gieson, ×10)

イドーシスに由来する線維化か，慢性線維性間質性肺炎が合併しているのか，判断に迷う症例も少なくない (Figure 9)。

サルコイドーシス肺における線維化病変に関しては適切な治療の選択の観点からも，今後の検討課題である。

おわりに

サルコイドーシス是非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする全身性疾患であり，肉芽腫を確認することは重要であるが，同時に類似の肉芽腫は多くの疾患で観察されるため，十分な鑑別が必要である．とくにリンパ増殖性疾患に

おける肉芽腫や，サルコイドーシスと合併する膠原病あるいは特発性間質性肺炎の診断においては，常に臨床—画像—病理の緊密な連携が必要である。

謝辞：稿を終えるにあたり，貴重な症例の病理（本論文 Figure 6）を提供いただきました神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志先生に深謝いたします。

本報告の要旨は第35回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会シンポジウム（2015年11月8日，大阪市）にて発表した。

Figure 5. 末梢T細胞性リンパ腫の肉芽腫反応

- a) リンパ節内に疎で小さい類上皮細胞肉芽腫がみられる。(Hematoxylin-eosin, $\times 20$)
- b) 同症例の脾臓浸潤部にラングハンス巨細胞, 類上皮細胞がみられる。(Hematoxylin-eosin, $\times 10$)
- c) 異型リンパ球浸潤。(Hematoxylin-eosin, $\times 40$)

Figure 6. シェーグレン症候群とサルコイドーシスの合併例

- a) 下葉肺生検では細気管支の拡張, 肉芽腫の集簇, リンパ球浸潤がみられる。(Hematoxylin-eosin, $\times 1.3$)
- b) 融合性類上皮細胞肉芽腫が肺胞腔内や細気管支粘膜にみられる。(Hematoxylin-eosin, $\times 6$)
- c) リンパ球主体の細気管支炎と内腔の拡張がみられる。(Hematoxylin-eosin, $\times 10$)

Figure 7. サルコイドーシスと多中心性キャッスルマン病の合併
細気管支周囲にリンパ濾胞過形成，リンパ球，形質細胞浸潤があり，類上皮細胞肉芽腫も認められる．
（Hematoxylin-eosin, $\times 5$ ）G：肉芽腫

Figure 8. サルコイドーシス肺上葉の線維化
a) 中枢部気管支周囲の密な線維化．（Elastic van Gieson, $\times 1$ ）
Br：気管支
b) 細気管支周囲の肺胞の虚脱硬化．（Elastic van Gieson, $\times 4$ ）
br：細気管支

Figure 9. 長期の全身性サルコイドーシスに慢性線維性間質性肺炎の合併例
a) 剖検肺の肉眼像．胸膜下に5 mm大までの小嚢胞の集簇がみられる．
b) 肺胞腔内器質化とともに細気管支・血管周囲に密な膠原線維の沈着がみられる．（Elastic van Gieson, $\times 4$ ），
c) 下葉は壁の比較的薄い微小嚢胞で占められ，細気管支拡張がみられる．この部分には広義間質の陳旧性の線維化はみられない．（Hematoxylin-eosin, bar 5 mm）

引用文献

- 1) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会診断基準改定委員会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日サ会誌. 2006; 26: 77-82.
- 2) James G. Granuloma formation. In Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Marcel Dekker, New York, p 20-43, 1998.
- 3) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and bacterium. Mod Pathol. 2012; 25: 1284-97.
- 4) 羽野 寛, 高崎 捷, 牛込新一郎, 荻原正男. サルコイドーシスの肺病変—組織立体再構成による三次元的観察. 病理と臨床. 1995; 13: 781-7.
- 5) Takemura T, Matsui Y, Saiki S, Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: A report of 40 autopsy cases. Hum Pathol. 1992; 23: 1216-23.
- 6) Ioachim HL, Medeiros LJ. Peripheral T-cell lymphoma, unspecified. In Lymph Node Pathology. p482-490, Lippincott Williams & Wilkins, 4th ed. 2009, Philadelphia.
- 7) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国調査統計. 日胸. 1994; 52: 1508-15.
- 8) 福家 聡, 山口悦郎, 横田比呂仁, 他. 一次性Sjogren症候群を合併したサルコイドーシスの1例—文献例の集計も含めて—. 日本呼吸会誌. 2002; 40: 686-91.
- 9) 黒崎史朗, 坂東政司, 武村民子, 他. 関節リウマチにサルコイドーシスを合併した1例. 日本呼吸会誌. 2013; 2: 128-33.
- 10) Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. Br J Cancer. 1986; 54: 467-73.
- 11) Awano N, Inomata M, Kondoh K, et al. Mixed-type multicentric Castleman's disease during a 17-year follow-up of sarcoidosis. Intern Med. 2012; 51: 3061-6.
- 12) 武村民子, 生島壮一郎, 安藤常浩, 他. サルコイドーシス肺における構築改変-66剖検肺の病理学的検討. 日サ会誌. 2003; 23: 43-52.
- 13) Nobata K, Kasai T, Fujimura M, et al. Pulmonary sarcoidosis with usual interstitial pneumonia distributed predominantly in the lower lung fields. Intern Med. 2006; 45: 359-62.
- 14) Shigemitsu H, Oblad JM, Sharma OP, Koss MN. Chronic interstitial pneumonitis in end-stage sarcoidosis. Eur Respir J. 2010; 35: 695-7.
- 15) Sekine A, Takemura T, Baba T, et al. Two cases of pulmonary sarcoidosis presenting with subpleural reticular shadows in the lower lobes. Intern Med. 2014; 53: 455-60.