

## サルコイドーシスにおける肺血管病変に関する検討

— 血管病変と臨床病態との関連 —

大道光秀 平賀洋明

札幌鉄道病院 呼吸器科

札幌医科大学内科学第3講座 (主任 鈴木 明 教授)

### Vascular Involvement in Pulmonary Sarcoidosis.

— Correlation between Vascular Involvement and Clinical Manifestation —

Mitsuhide OHMICHI and Yohmei HIRAGA

*Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company*

*Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College*

(Chief : Prof. A. SUZUKI)

**ABSTRACT** The findings of transbronchial lung biopsy (TBLB) of 121 patients with sarcoidosis were compared with the findings of high resolution computed tomography (CT) and flexible bronchofiberscopy (BF) and the data of laboratory examinations to clarify the role of granulomatous angitis (GA) confirmed by TBLB in the development of pulmonary changes in sarcoidosis.

1) Noncaseating epithelioid cell granuloma (EG) was proven by TBLB in 102 of the 121 cases (84.3%) of clinically diagnosed sarcoidosis. The ratio of detectable EG increased in terms of the stage of sarcoidosis.

2) GA was seen in 60 of the 121 cases (50.0%), which corresponded to 58.8% of the cases with EG. The ratio of proven GA was 15.4% in stage 0, 59.3% in stage I, 86.4% in stage II. GA consisted of venous (61.7%), venous and arterial (31.7%) and arterial (6.7%) involvement.

3) Cases without CT findings were seen more often in the order of cases without EG by TBLB (group NG), cases with EG by TBLB (group EG) and cases with GA by TBLB (group GA). On the contrary, cases showing pulmonary involvement in CT were seen more often in the order of group GA, group EG and group NG. The findings of perivascular and peribronchial changes in CT, which are considered to be characteristic findings in sarcoidosis, were seen most often in group GA.

4) There were no significant differences between group GA and group EG in the value of serum angiotensin converting enzyme (S-ACE). The values of both groups were higher than that of group NG. The value of serum lysozyme, the lymphocyte ratio of bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the CD4/CD8 ratio of BALF of nonsmokers in group GA were higher than those of group EG and group NG. The positive ratio of vessel engorgement in the bronchial mucosa of group GA was higher than that of group EG and group NG. We concluded that detection of GA by TBLB is one of the good indications of activity in sarcoidosis and that GA plays an important role in pulmonary changes. GA may be one of the factors in the development of fibrous change in pulmonary sarcoidosis.

(Received June 7, 1991 and accepted July 1, 1991)

**Key words :** Sarcoidosis, Transbronchial lung biopsy (TBLB), Granulomatous angitis  
Bronchoalveolar lavage (BAL), High resolution computed tomography (CT)

## 1 緒 言

サルコイドーシス（以下サ症）はいまだ原因不明の疾患であって、多臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める全身疾患である。

最近サ症の病態で血管病変という考え方が注目され、三上らはサ症患者の下肢の筋肉生検、腎生検の電顕的研究で<sup>1-5)</sup>、糖尿病に見られるような微小血管症を認め、平賀<sup>6)</sup>は、サーモグラフィと指尖容積脈波、<sup>133</sup>Xeの皮膚血流量クリアランスを測定し、サ症において末梢循環障害を証明している。サ症は系統的な肉芽腫性病変であると同時に肉芽腫性血管炎を伴う疾患であることが次第に明らかになってきた<sup>7-9)</sup>。

一方 Carrington *et al*<sup>10)</sup>、Rosen *et al*<sup>11)</sup>、北市<sup>12)</sup>は開胸肺生検組織で、山口ら<sup>13)</sup>、Takemura *et al*<sup>14)</sup>は経気管支肺生検 Transbronchial Lung Biopsy (以下TBLB)組織で、肉芽腫性血管炎が高頻度にみられることを報告している。しかしこのような肉芽腫性血管炎がサ症の臨床病態、進展にどのように関連しているかに関しては十分検討されていない。今回はサ症の臨床病態、進展と肉芽腫性血管炎との関連を調べる目的で、サ症肺のTBLB組織における肉芽腫性血管炎と臨床検査所見につき対比検討を行った。

## 2 研究方法

### 2.1 対 象

対象は当科において臨床的にサ症と診断され、TBLBが施行された121例である。年齢は12歳から71歳、平均36.4歳、男性51例、女性70例(Table 1)である。病期はWurm *et al*<sup>15)</sup>の分類に準じてI期(肺門および縦隔リンパ節腫脹)、II期(肺門および縦隔リンパ節腫脹と肺野病変)、III期(肺野病変のみ)とした。これ

**Table 1** Age and sex distribution of sarcoidosis patients

sex	age (yrs.)						Total
	19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-	
Male	12	22	3	6	5	3	51
Female	9	17	7	7	17	13	70
Total	21	39	10	13	22	16	121

**Table 2** Relationship between radiographic stages and frequency of EG

Stage	No. of cases	No. of cases with EG	Frequency (%)
O	39	25	64.1
I	59	54	91.5
II	22	22	100
III	1	1	100
Total	121	102	84.3

EG: epithelioid cell granuloma

\* P<0.05

\*\* P<0.01

に胸郭内病変を認めないO期を加えると、O期39例、I期59例、II期22例およびIII期1例であった(Table 2)。

### 2.2 方 法

#### 2.2.1 TBLB

TBLBは喉頭麻酔後、flexible bronchofiberscope (オリンパス社製1TRまたは1T20)を用い、原則として、右肺S<sup>a</sup>, S<sup>b</sup>, S<sup>a</sup>, S<sup>b</sup>, S<sup>a</sup>より各2個、計10個採取し、hamatoxylin-eosin (HE)染色、elastica-van Gieson (EVG)染色、一部にはperiodic acid schiff (PAS)染色を施した。

#### 2.2.2 気管支鏡所見および気管支肺胞洗浄液 Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) の分析

flexible bronchofiberscope (オリンパス社製1T20)を用いて、気管支粘膜の網目状血管増生の有無について観察した後、右肺B4あるいはB5にその先端を楔入し、温生食を1回50mlを手下に3回、注入吸引を繰り返しBALFを得た。回収したBALFは滅菌したガーゼで濾過後、一部を細胞遠心法(サクラオートスマア、サクラ社製)で、4℃、1500回転・1分間で集細胞し、スライドグラスに付着させ、乾燥後Wright-Giemsa染色し、細胞分画標本を作製した。光学顕微鏡を用いて、400倍で、線毛円柱上皮を除く細胞成分500個以上をカウントし、肺胞マクロファージ、リンパ球、多核白血球の比率を算定した。リンパ球サブセットの分析では、T細胞の分析に抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体(Ortho社)を用い、第2抗体として、FITC標識ヤギ抗マウスIgG(Ortho社)を用いて

間接蛍光抗体法で、flow-cytometry (Coulter Epics C) により測定した。

### 2・2・3 胸部 X 線 CT 像

胸部 X 線 CT 像は GE 社製 CT/T 8800 または CT/T 9800 を用い、各症例の肺尖から肺底部までをスライス厚 5 mm, スライス間隔 10 mm, スキャン時間 4~9.6 秒で撮像し、縦隔、肺門リンパ節の同定には window 幅 300 Hounsfield units (H. U.), window レベル 20 H. U. で撮像し、径 10 mm 以上をリンパ節腫大とした。肺野病変の検出には window 幅 800~1200 H. U., window レベル -600 H. U. で撮像した。

### 2・2・4 その他の臨床検査

血清 angiotensin converting enzyme (以下 S-ACE) は、Kasahara 法<sup>16)</sup>で測定し、血清 lysozyme 活性(以下 LZM) は比濁法<sup>17)</sup>を用いた。

以上の臨床検査は TBLB 施行前の 1 週間以内に施行した。

### 2・2・5 推計学的検定

成績は、平均(mean)±標準偏差(SD)で表示し、各群間の検定は  $\chi^2$  検定、t 検定および Spearman の順位相関係数を用いて行った。

## 3 成績

### 3・1 TBLB による類上皮細胞肉芽腫の検出

#### 3・1・1 病期と類上皮細胞肉芽腫の検出頻度

臨床的にサ症と診断された 121 例中 102 例(84.3%)に、類上皮細胞肉芽腫が認められた。病期別にみると、O 期では 39 例中 25 例 (64.1%)、I 期では 59 例中 54 例 (91.5%)、II 期では 22 例全例 (100%) であった。なお III 期症例は 1 例のみであったが肉芽腫を認めた。O 期に比べ、I 期、II 期で有意に高率であり、胸部 X 線写真上の病期が進行するにしたがって、類上皮細胞肉芽腫の検出される頻度は高くなった (Table 2)。

### 3・1・2 類上皮細胞肉芽腫の部位別検出率

各区域における TBLB による類上皮細胞肉芽腫の検出率は右肺 S<sup>8</sup>a では 120 例中 62 例(51.7%)、S<sup>8</sup>b では 115 例中 62 例 (53.9%)、S<sup>4</sup>a では 82 例中 55 例 (67.1%)、S<sup>2</sup>b では 116 例中 59 例(50.9%)、S<sup>2</sup>a では 115 例中 64 例 (56.1%) と区域により有意差は認められなかった。

### 3・2 TBLB による肉芽腫性血管炎の検出

#### 3・2・1 病期と検出頻度および侵襲部位

肉芽腫性血管炎は、TBLB 組織で、肉芽腫が血管壁にあり、一部でも弾性線維の断裂のあるものとし、血管壁の全層に及ばない場合や連続しておこらない場合も含めた。

TBLB 検体中、肉芽腫性血管炎が見いだされたのは 60 例(50.0%)で、類上皮細胞肉芽腫が証明された 102 例の 58.8%で、肉芽腫性血管炎のみが見いだされた例はなかった。

病期との関係は (Table 3)、O 期では 39 例中 6 例 (15.4%)、I 期では 59 例中 35 例 (59.3%)、II 期では 22 例中 19 例 (86.4%) に肉芽腫性血管炎が認められ、

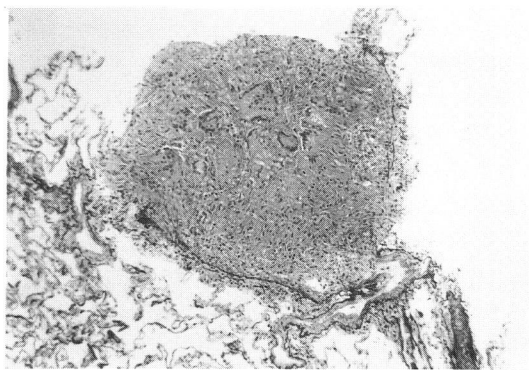


Fig. 1 Epithelioid cell granuloma involving the small vein (EVG, ×230)

Table 3. Relationship between radiographic stages and frequency of granulomatous angitis

Stage	No. of cases	Granulomatous Angitis				Total	Frequency (%)
		Venous involvement	Arterial and venous involvement	Arterial involvement			
O	39	4	0	2	6	15.4	
I	59	20	14	1	35	59.3	
II	22	13	5	1	19	86.4	
III	1	0	0	0	0	0	
Total	121	37	19	4	60	50.0	

\* P<0.05

\*\* P<0.01

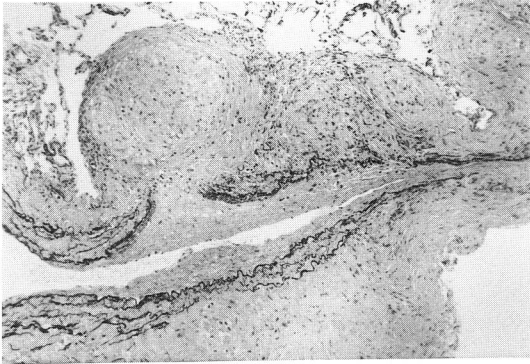


Fig. 2 Epithelioid cell granuloma involving the artery (EVG, ×230)

O期とI期およびII期の間に有意差があり、病期が進行するにしたがって肉芽腫性血管炎の検出される頻度が高かった。なおIII期は1例のみであって、肉芽腫性血管炎は検出されなかった。

侵襲部位別にみると、肺静脈のみが37例(61.7%)、肺静脈と肺動脈の両方が19例(31.7%)、肺動脈のみが4例(6.7%)であった(Table 3)。肺静脈は弾性線維が肉芽腫によって破壊され、時には肉芽腫により狭窄されていることもあった(Fig. 1)。肺動脈では外膜に肉芽腫が認められ、外弾性板の断裂や、時には中膜、内弾性板の断裂を伴う例も認められた(Fig. 2)。

### 3・2・2 肉芽腫性血管炎の部位別検出率

各区域におけるTBLBによる肉芽腫性血管炎の検出率は右肺S<sup>8</sup>aでは120例中22例(18.3%)、S<sup>8</sup>bでは115例中21例(18.3%)、S<sup>4</sup>aでは82例中18例(22.0%)、S<sup>8</sup>bでは116例中18例(15.5%)、S<sup>3</sup>aでは115例中32例(27.8%)と、区域による有意差は認められなかった。

### 3・2・3 TBLB所見と胸部X線CT所見との対比

TBLB所見に基づいて、対象をNG群(TBLBで類上皮細胞肉芽腫の認められなかった群)、EG群(TBLBで類上皮細胞肉芽腫の認められた群)、GA群(TBLBで肉芽腫性血管炎の認められた群)の3群に分類した。一方、胸部X線CT所見を胸部X線写真の病期分類に準じて、Type O(リンパ節腫脹も肺野病変も認めない群)、Type I(リンパ節腫脹のみ認める群)、Type II(リンパ節腫脹と肺野病変を認める群)、Type III(肺野病変のみを認める群)とした。TBLBによる病理学的所見と胸部X線CT所見を対比すると(Table 4)、胸部X線CT所見でリンパ節腫脹も肺野病変も認めないType Oは、NG群では19例中14例(73.6%)、EG群では41例中13例(31.7%)、GA群では60例中4例

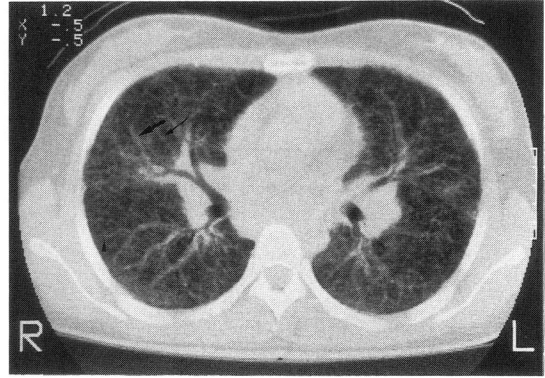


Fig. 3A A CT scan of a patient with pulmonary sarcoidosis. The irregular enlargement of the pulmonary artery (large arrow) and vein (small arrow) are seen. Pulmonary vascular shadows (arrowhead) are also well seen in the peripheral lesion

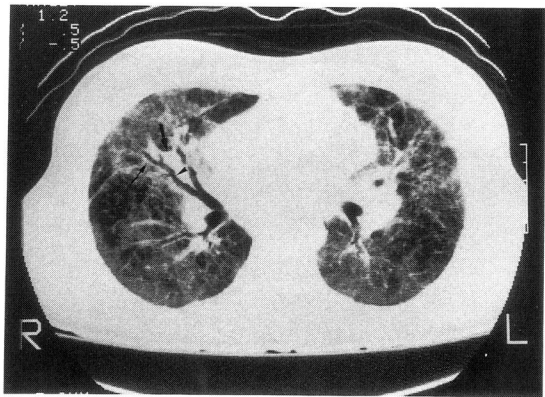


Fig. 3B The CT scan of the same patient and same site of Figure 3A 2 years later. Bronchial wall thickening (small arrow), atelectasis (large arrow) and bronchiectasis (arrowhead) are seen at the same sites which had irregularly enlarged pulmonary vessels two year before.

(6.7%)と、NG群、EG群、GA群の順で多く、逆に、肺野病変を認めるType IIとType IIIの症例は、NG群では1例もなく、EG群で41例中8例(19.5%)、GA群では60例中30例(50.0%)と、GA群で著明に多かった。

さらに肺野病変について、サ症に特徴的とされる気管支血管周囲病変について検討した。Fig. 3Aは、サ症肺野病変を呈する例の胸部X線CT像であるが、肺野に小粒状影の他、肺動脈影、肺静脈影の不整な腫大が認められ、末梢まで血管影が追跡できる。2年後の同部位の胸部X線CT像(Fig. 3B)では、中枢側の肺動脈影、肺静脈影の不整な腫大が認められた部位に一致し

**Table 4** Relationship between TBLB findings and CT findings

TBLB findings \ CT type	Type O	Type I	Type II	Type III	Total
	Group NG	14(73.6%)	5(26.3%)	0(0 %)	0(0 %)
Group EG	13(31.7%)	20(48.8%)	5(12.2%)	3(7.3%)	41
Group GA	4( 6.7%)	26(43.3%)	30(50.0%)	0(0 %)	60
Total	31	51	35	3	120

$r_s = 0.568$   $P < 0.01$

Group NG : cases without granuloma

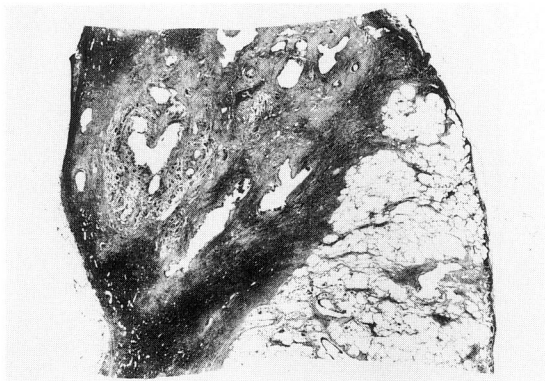
Group EG : cases with granuloma

Group GA : cases with granulomatous angitis

**Table 5** Relationship between TBLB findings and peribronchial and perivascular changes on CT findings

	Total	Cases with pulmonary involvements	Cases with peribronchial and perivascular changes	Frequency (%)
Group NG	19	0	0	0
Group EG	41	8	2	25
Group GA	60	30	17	56.7
Total	120	38	19	50

て、気管支壁肥厚、無気肺、気管支拡張が認められる。このような太い気管支血管周囲の変化は気管支血管周囲病変とされ、サ症に特徴的な所見とされている。このような無気肺、気管支壁肥厚、気管支拡張を呈した症例の剖検肺の病理所見を検討すると (Fig. 4), 気管支周囲の幅広い線維化と血管周囲の線維化があり、これらの線維化のなかに拡張した気管支が残存していた。この気管支の拡張は末梢にまで及んでいた。

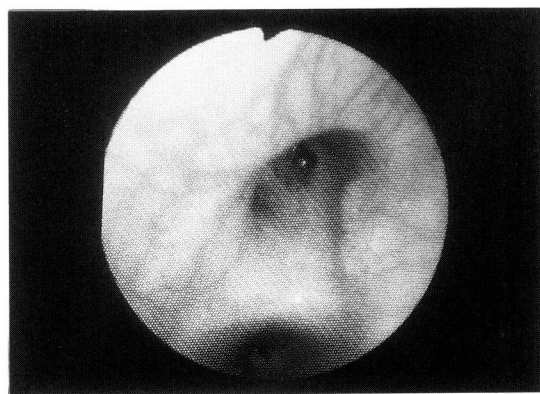


**Fig. 4** The histology of the autopsied lung of a patient with pulmonary fibrosis by sarcoidosis who died of respiratory failure. There are marked fibrous changes in the peribronchial and perivascular lesions. (HE,  $\times 1$ )

胸部 X 線 CT 像はこのような気管支血管周囲病変を検出するには有力な方法であり、胸部 X 線 CT 像での気管支血管周囲陰影と TBLB 所見を対比したところ、NG 群は、気管支血管周囲陰影はなく、EG 群では 8 例中 2 例 (25%), GA 群では 30 例中 17 例 (56.7%) に陰影を認めた (Table 5)。

#### 3・2・4 TBLB 所見と気管支鏡所見

サ症の気管支鏡所見としてサ結節、プラーク、粘膜不整、浮腫、粘膜下の網目状血管増生等があげられるが、この中で粘膜下の網目状血管増生はサ症において



**Fig. 5** Submucosal vessel engorgement are seen by BF in a sarcoidosis patient.

高率に見られる所見である。Fig 5はサ症患者の右主気管支を示しているが、拡張した粘膜下血管が網目状に増生している。TBLBによるNG群、EG群、GA群の各群について、気管支鏡での気管支粘膜下の網目状血管増生の有無を比較した (Table 6)。気管支粘膜下網目状血管増生のある例は、NG群では19例中12例

(63.2%)、EG群では42例中33例 (78.6%)、GA群では60例中57例 (95.0%)と、GA群はNG群、EG群に比べ粘膜下血管増生が高率に認められた。

3・2・5 TBLB所見とBALF中リンパ球比率 (Fig. 6)

TBLB所見とBALF中リンパ球比率について検討し

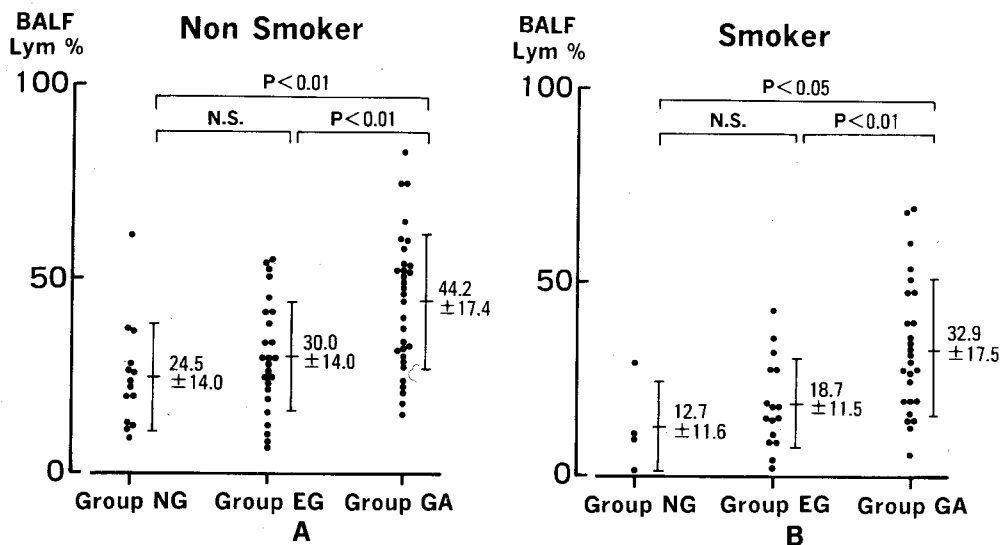


Fig. 6 Ratio of lymphocyte in BALF in group NG, group EG and group GA with or without smoking.

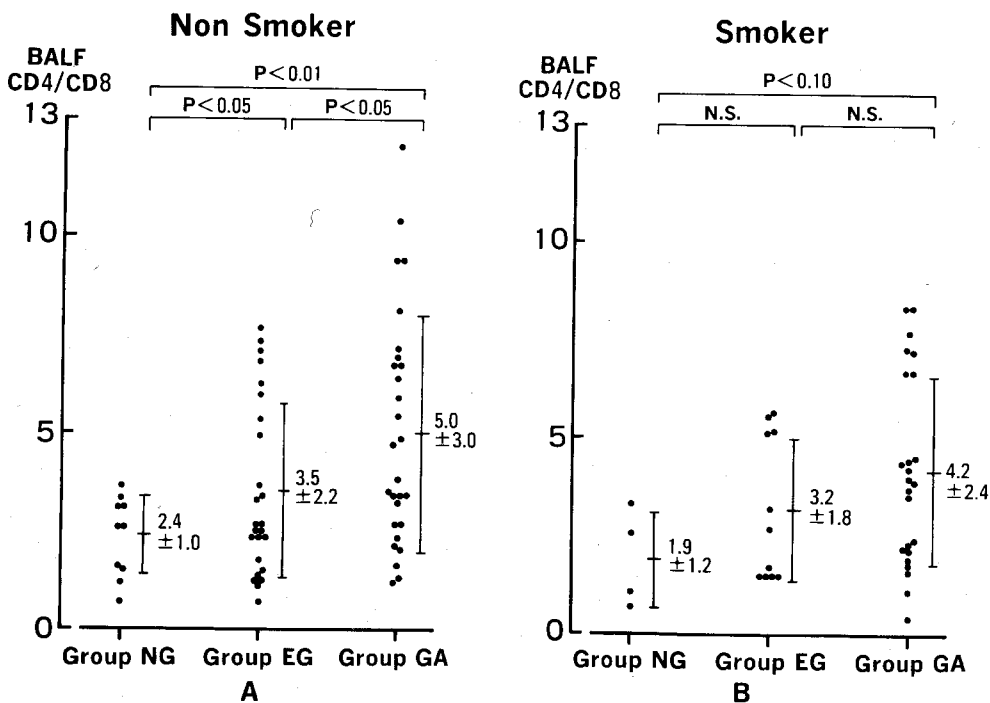
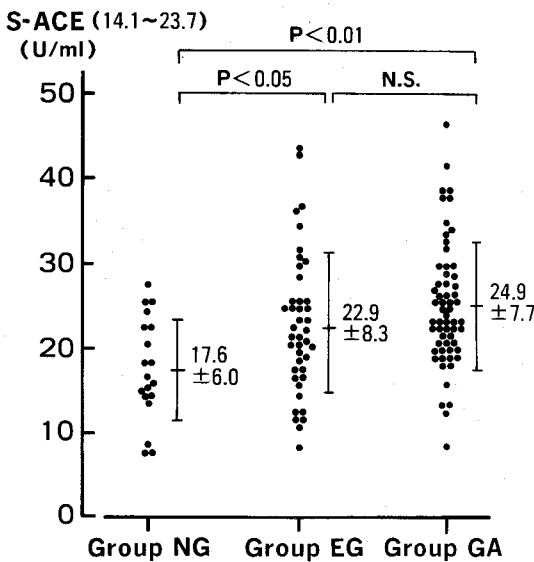


Fig. 7 CD4/CD8 ratio in BALF in group NG, group EG and group GA with or without smoking

**Table 6** Relationship between TBLB findings and submucosal vessel engorgement in BF

	-	+	Total
Group NG	7	12(63.2%)	19
Group EG	9	33(78.6%)	
Group GA	3	57(95.0%)	
Total	19	102(84.3%)	121

BF: flexible bronchofiberscope  
 Group NG: cases without granuloma  
 Group EG: cases with granuloma  
 Group GA: cases with granulomatous angitis  
 \* P<0.05  
 \*\* P<0.01



**Fig. 8** S-ACE in group NG, group EG and group GA.

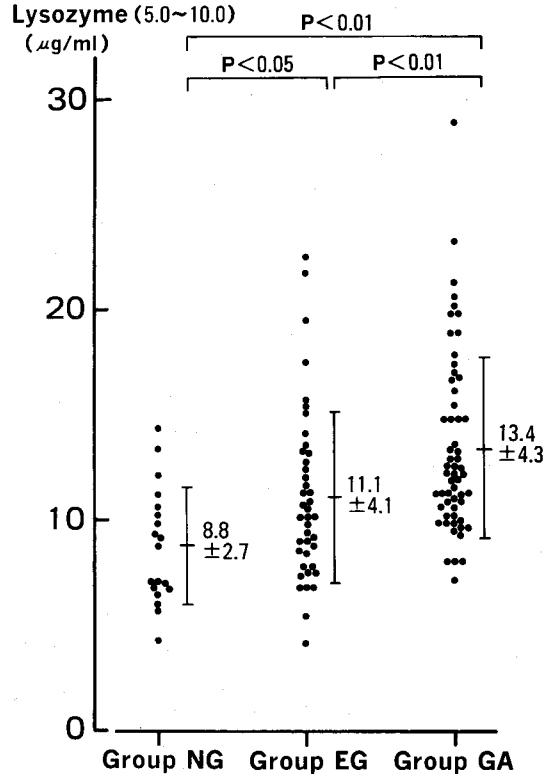
たところ、喫煙者、非喫煙者とも、NG群とEG群では差は認められず、GA群はNG群やEG群に比べBALF中リンパ球比率は有意に高かった。

**3・2・6 TBLB所見とBALF CD4/CD8比 (Fig. 7)**

非喫煙者において、TBLB所見とBALF CD4/CD8比について検討したところ、NG群に比べEG群とGA群でBALF CD4/CD8比は有意に高く、GA群はEG群に比べてもBALF CD4/CD8比は有意に高かった (Fig. 7A)。喫煙者においては3群間に有意差は認められなかった (Fig. 7B)。

**3・2・7 TBLB所見とS-ACE (Fig. 8)**

TBLB所見とS-ACEとの関係では、NG群に比べて



**Fig. 9** Lysozyme in group NG, group EG and group GA.

EG群やGA群でS-ACEが高かった。しかしEG群とGA群ではS-ACEに有意差は認められなかった。

**3・2・8 TBLB所見と血清LZM (Fig. 9)**

TBLB所見と血清LZMとの関係では、NG群に比べEG群とGA群では血清LZMは有意に高く、またGA群はEG群に比べて血清LZMは有意に高かった。

**4 考 察**

サ症は、1869年 Hutchinson<sup>18)</sup>により記載されてから120年を経ているが、未だに原因不明の疾患である。しかし病態生理像においては、気管支肺胞洗浄液の分析などにより、サ症の病変形成は以下のように考えられている。未知の病因物質により、マクロファージ、リンパ球が活性化され、両者から種々の mediator が産生され、肺内での活性化 T cell の増加をひきおこす。活性化 T cell から各種のリンホカインが分泌されて、肺内でのマクロファージの増加と活性化を促し、活性化マクロファージから類上皮細胞肉芽腫に至ると考えられている<sup>19)</sup>。またサ症の診断は、TBLB、BALやS-

ACEの普及により進歩しており、サ症肺病変の画像の解析は胸部X線CTの普及により進歩してきている。

TBLBはびまん性肺疾患の診断において有用であることが認められている<sup>20,21</sup>。サ症は特徴的な肉芽腫が高率に検出されることから、TBLBの診断価値が高い疾患の一つである<sup>22-25</sup>。

一方、本症における血管病変については、古くは、1899年、Boeck<sup>26</sup>が皮膚病変の組織像をperivascular sarcoid tissueと記載し、1929年Bernstein *et al*<sup>27</sup>は肉芽腫の小血管外膜への出現、Meyer *et al*<sup>28</sup>およびUrich<sup>29</sup>は中枢神経系での肉芽腫の血管への侵襲を報告している。

眼科においてサ症の眼底に網膜静脈周囲炎を認め<sup>30</sup>、小林<sup>31,32</sup>はサ症の眼症は動静脈および毛細血管を含む末梢性の血管病変がその病像の根底をなしていると報告している。また骨格筋の変化について、島田<sup>4</sup>はサ症の筋における血管病変を詳細に検索し、小血管において、細静脈、後毛細管静脈あるいは毛細管に、細胞浸潤、内皮細胞の増加と変性、基底膜の層状肥厚、毛細管周辺の筋病変を確認し、microangiopathyの存在を高率に見いだした。そして血管病変が周辺の筋病変の成立に重要な役割を演じていることを指摘した。さらに三上<sup>2,3,5</sup>は骨格筋、心筋、肺、腎の糸球体の電顕像で基底膜の多層化を含む血管病変を指摘し、全身性肉芽腫性病変における病態としてmicroangiopathyという概念を提唱している。

肺においては、Reed *et al*<sup>33</sup>は咯血を生じた例で、肺血管壁内に肉芽腫の存在を報告している。さらに、重松<sup>8</sup>、布施<sup>9</sup>はサ症生検肺の動・静脈に肉芽腫性血管炎を認めている。Carrington *et al*<sup>10</sup>は、開胸肺生検標本で類上皮細胞肉芽腫の動静脈壁への進展を43例中18例(42%)に認め、同じく開胸肺生検組織で、Rosen *et al*<sup>11</sup>は128例中全例に肉芽腫を認め、うち88例(69%)に肉芽腫性血管炎を、北市<sup>12</sup>は17例中15例(88%)に肉芽腫を認め、うち9例(53%)に肉芽腫性血管炎の存在を報告している。

一方TBLB組織で、山口<sup>13</sup>は肉芽腫の認められた75例中36例(48%)、Takemura *et al*<sup>14</sup>は98例中46例(46.9%)に、肺に肉芽腫性血管炎の存在を報告している。我々の成績では肉芽腫を認めた102例中60例(58.8%)に肉芽腫性血管炎を認め、開胸肺生検組織での成績と遜色なく、TBLBはサ症肺の肉芽腫性血管炎の証明において、開胸肺生検と同等の方法論といえる。しかし今までの報告は病理学的検討が主体で、臨床検査所見との対比は少なかった。そこで今回我々は

肉芽腫性血管炎と各種臨床検査成績、すなわち胸部X線CT、BF、BALF、S-ACE、LZMを比較検討した。

一方肺サ症は終末像として肺線維症に陥るとされているが、以前は日本には稀とされていた線維症を呈するサ症が次第に増加してきている<sup>34</sup>。平賀<sup>34</sup>はサ症における肺線維症を胸部X線写真上、上葉収縮型とびまん性線維化型の二つに分類した。そしてサ症肺線維症では上葉収縮型が多く、その成因として、胸部X線写真上、上葉の動脈系の陰影が消失していること、肺血流シンチグラムで上中肺野の血流が少ないこと、気管支粘膜の血管が網目状変化を有していることなどから上中肺野の血流障害を挙げている。

また加藤<sup>35</sup>はサ症肺線維症の剖検肺の伸展固定法による分析から、病変の場が気管支血管周囲、胸膜といった間質とその周囲の肺泡に多く認められることを報告している。著者<sup>36,37</sup>はサ症肺線維症の胸部X線CT像の特徴として気管支血管周囲の無気肺と気管支の拡張、気管支壁肥厚を報告している。

胸部X線CT像によりびまん性肺疾患の画像解析は著しく進歩している。サ症においても胸部X線CTにより、リンパ節腫大の検出率は向上し、肺野病変では小陰影、大陰影、肺野濃度上昇、無気肺、ブラ、蜂窩肺、胸膜病変、気管支血管周囲陰影などが認められている。特に気管支血管周囲陰影はサ症に特徴的とされており、サ症肺野病変の胸部X線CTによる解析で、線維化肺サ症において線維化を来す前から、気管支血管周囲に沿う類上皮細胞肉芽腫のためと思われる、肺血管影の不整像がみられ、サ症肺線維症形成において気管支血管周囲病変の重要性が指摘されている。

そこで、TBLBで得られた組織でのNG群とEG群、GA群で胸部X線CT所見を検討したところ、GA群では胸部X線CT所見で肺野病変を呈する割合はNG群、EG群に比べ高かった。またそのなかでも、気管支血管周囲陰影を呈する割合もGA群でEG群に比べ高く、肉芽腫性血管炎の存在はサ症肺の気管支血管周囲病変と関係がある可能性がある。

サ症の肺内リンパ系における肉芽腫の存在部位とその進展についての報告は少なく、武村<sup>38</sup>はサ症TBLB組織で、血管周囲リンパ管内に肉芽腫を見いだしている。また剖検肺の検討で、小葉間間質や血管・気管支周囲のリンパ管で肉芽腫が多く見られることを報告しており、肉芽腫性血管炎をもたらす機序の一つとして、リンパ管内の肉芽腫が進展し、血管を巻き込むためにおこる可能性も考えられる。



また、本症においては気管支粘膜下血管が網目状に増生していることが知られている<sup>39,40</sup>。今回の検討ではEG群に比べGA群で気管支粘膜下血管増生の陽性率が高く、肉芽腫性血管炎の存在は気管支粘膜下血管の増生に関与し、気管支病変の進展に影響を与えるものと思われる。さらに Ohmichi *et al*<sup>41</sup> は慢性肺静脈圧上昇時に気管支粘膜下の血管増生を認め、肺動脈楔入圧が高い程血管増生が強く、気管支循環障害が気管支粘膜下血管に影響を与えていることを報告している。したがって、サ症の気管支粘膜下血管の増生は血管自体の変化だけでなく血管病変による循環障害による可能性も示唆される。

一方、肺局所における病態を検索するために近年多用されている方法にBALFの分析がある。サ症でのBALF中リンパ球比率とCD4/CD8比はT cell alveolitisの程度を反映するものとして注目されている<sup>42</sup>。今回の検討では、BALF中リンパ球比率は喫煙者、非喫煙者ともNG群とEG群では差がなく、この両群に対しGA群では有意に高かった。同じくCD4/CD8比も非喫煙者でGA群はEG群に比べて高かった。したがってEG群とGA群では肺局所でのT cell alveolitisの程度に違いがあり、TBLBで肉芽腫性血管炎をとらえることは、サ症の肺局所での活動性の評価に有用であると考えられた。

また全身的には、Lieberman<sup>43</sup>の報告以来、S-ACEはサ症の診断、病変の広がりやの推定において有用性が認められている。S-ACEはサルコイド肉芽腫由来と考えられているが、今回の検討でS-ACEは、NG群に比べてEG群やGA群で高く、サ症におけるS-ACEの関与をより明確にしたと思われる。EG群とGA群ではS-ACEに差が認められず、この両群での肉芽腫の量、広がりには差はないと考えられる。

同様にサルコイド肉芽腫由来と考えられている血清LZMは、炎症性疾患を含めた多疾患で上昇し、S-ACEに比べて診断的特異性は劣る。しかし鳥井ら<sup>44</sup>は、S-ACEが正常で、血清LZMの高値な活動例がかなりみられ、有病期間2年以上の活動例の多くは、血清LZMのみ高値を示していると報告し、サ症の慢性持続例の経過観察上有用性を認めている。今回の検討では、GA群ではEG群に比べて血清LZMは有意に高く、GA群はEG群に比べサ症病変の慢性持続の可能性が考えられた。

以上のようにTBLBで肉芽腫性血管炎を認めることは、サ症肺の局所における活動性の評価とサ症肺病変の慢性持続の可能性の推定に有用である。さらに肉芽

腫性血管炎は気管支血管周囲病変形成や気管支病変形成と関連が考えられ、サ症肺の線維化への進展要因の一つと考えられた。

## 5 結 論

サ症患者の肺のTBLB組織における肉芽腫性血管炎と画像所見、検査所見を対比し、肉芽腫性血管炎がサ症病変の進展にどのように関連しているかを検討した。

### 5.1 TBLBによる類上皮細胞肉芽腫の頻度、病期、部位

臨床的にサ症と診断された121例中102例(84.3%)に類上皮細胞肉芽腫が認められ、病期別では、O期で64.1%、I期、91.5%、II期100%、III期、100%であった。

各区域におけるTBLBの類上皮細胞肉芽腫の検出率は、肺の区域により差は認められなかった。

### 5.2 肉芽腫性血管炎

#### 5.2.1 肉芽腫性血管炎の頻度、部位

TBLB検体中、肉芽腫性血管炎を呈する例は50.0%、類上皮細胞肉芽腫を有する症例の58.8%であった。病期別で、O期で15.4%、I期で59.3%、II期で86.4%、III期では認められなかった。侵襲部位別では、静脈のみが61.7%、静脈と動脈の両方が31.7%、動脈のみ6.7%であった。

TBLBの肉芽腫性血管炎の検出率は、区域による差は認められなかった。

#### 5.2.2 TBLB所見と胸部X線CT所見

胸部X線CT所見でリンパ節腫脹も肺野病変も認めないType Oは、NG群、EG群、GA群の順で多く、逆に肺野病変を認めるType IIとType IIIの症例は、NG群で一例もなく、EG群に比べGA群で著明に多かった。

サ症に特徴的とされる。胸部X線CT像での気管支血管周囲陰影とTBLB所見を対比したところ、NG群は、気管支血管周囲陰影はなく、EG群では8例中2例(25%)GA群では30例中17例(56.7%)に病変を認めた。

#### 5.2.3 肉芽腫性血管炎と検査所見

GA群は、EG群に比べS-ACE値に差がなく、血清LZM、BALFリンパ球比率、非喫煙者におけるBALF CD4/CD8比は有意に高く、気管支粘膜下血管増生所見の陽性率は高値であった。

以上より肉芽腫性血管炎はサ症肺の活動性の指標となるのみでなく、気管支血管周囲病変形成や気管支病変形成と関連が考えられ、サ症肺の線維化への進展要

因の一つと考えられた。

稿を終わるにあたり、御指導御校閲を賜った札幌医科大学内科学第3講座鈴木明教授に深甚なる謝意を表します。また病理学的検討に御教示を賜った日赤医療センター病理武村民子先生、当院中央検査部佐々木真由美先生に感謝いたします。

尚、本研究費の一部は、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班（班長田村昌士）によった。

## 文 献

- 1) 三上理一郎：サルコイドーシスにおける血管病変について，第19回日本医学会総会記録 1214-1215 (1975).
- 2) 三上理一郎，島田幸男，四元秀毅：血管病変の臨床と病理．サルコイドーシス．**循環器科** 1, 121-123 (1977).
- 3) Mikami, R., Shimada, Y. and Yotsumoto, H.: Microangiopathy in Sarcoidosis from the study of muscle biopsy. Vascular lesions of collagen diseases and related conditions. Japan Medical Research Foundation. Sarcoidosis. 236-244, University of Tokyo Press, Tokyo (1977).
- 4) 島田幸彦，四元秀毅，三上理一郎，布施裕輔，室隆雄：サルコイドーシスにおける血管病変—筋生検所見を中心に．**内科** 40, 922-930 (1977).
- 5) 三上理一郎，柴田整一，小林ふみ子，島田幸彦，布施裕輔，四元秀毅，石川兵衛，好井正明，林 需，室隆雄，宮川脩三，龍神良忠：サルコイドーシスにおける血管病変．**日本胸部臨床** 38, 837-853 (1979).
- 6) 平賀洋明：サルコイドーシスの末梢循環障害に関する研究．**札幌医誌** 51, 415-427 (1982).
- 7) Mikami, R., Sekiguchi, M., Ryuzin, Y., Kobayashi, F., Hiraga, Y., Shimada, Y., Mochizuki, I., Kobayashi, T., Tamura, S. and Hosoda, Y.: Changes in the peripheral vasculature of various organs in patients with sarcoidosis—Possible role of microangiopathy. **Heart Vessels** 2, 129-139 (1986).
- 8) 重松信昭，江森浩三，斉藤玲子，杉山浩太郎：サルコイドーシスの臨床病理．**最新医学** 27, 1339-1346 (1972).
- 9) 布施裕輔：サルコイドーシスにおける病理学的問題点．**内科** 40, 917-921 (1977).
- 10) Carrington, C. B., Gaensler, E. A., Mikus, J. P., Schachter, A. W., Burke, G. W. and Goff, A. M.: Structure and function in sarcoidosis. **Ann. NY Acad. Sci.** 278, 265-283 (1976).
- 11) Rosen, Y., Moon, S., Huang, C. T., Gourin, A. and Lyons, H. A.: Granulomatous pulmonary angitis in sarcoidosis. **Arch. Pathol. Lab. Med.** 101, 170-174 (1977).
- 12) 北市正則：サルコイドーシス，慢性ペリリウム肺および過敏性肺臓炎の肺病変の病理組織学的比較検討．**日胸疾会誌** 22, 769-781 (1984).
- 13) 山口隆子，横山 武，小池盛雄：経気管支肺生検 (TBLB) によるサルコイドーシスの臨床病理学的研究．**日胸疾会誌** 24, 264-271 (1986).
- 14) Takemura, T., Tamura, S., Matsui, Y., Hiraga, Y., Saiki, S., Mochizuki, I. and Mikami, R.: Vascular involvement in pulmonary sarcoidosis: Granulomatous vasculitis and microangiopathy (abstract). **Sarcoidosis** 6, 59 (1989).
- 15) Wurm, K., Reindell, H. and Heilmeyer, L.: *Der Lungenboeck in Rontgenbild*, George Thieme, Verlag-Stuttgart (1958).
- 16) Kasahara, Y. and Ashihara, Y.: Colorimetry of angiotensin I converting enzyme activity in serum. **Clin. Chem.** 27, 1922-1925 (1981).
- 17) Smolelis, A. N. and Hartsell, S. E.: The determination of lysozyme. **J. Bacteriol.** 58, 731-736 (1949).
- 18) Hutchinson, J.: (Longcope, W. T. and Freiman, D. G.: A study of sarcoidosis. **Medicine** 31, 1 (1952). より引用)
- 19) Thomas, P. D. and Hunnighake, G. W.: Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. **Am. Rev. Respir. Dis.** 135, 747-760 (1987).
- 20) Zavala, D. C.: Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. **Chest** 73 (Suppl. 5), 727-733 (1978).
- 21) Andersen, H. A.: Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. **Chest** 73 (Suppl. 5), 734-736 (1978).
- 22) Koerner, S. K., Sakowitz, A. J., Appelman, R. I., Becker, N. H. and Schoenbaum, S. W.: Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. **N. Engl. J. Med.** 293, 268-270 (1975).
- 23) Roethe, R. A., Fuller, P. B., Byrd, R. B. and Haferman, D. R.: Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. **Chest** 77, 400-402 (1980).
- 24) 本田和徳，門 政男，泉 孝英，大崎 饒，平賀洋明，岩井和郎，米田良蔵，鷲崎 誠，本間日臣，可部順三郎，長田 浩，岡野 弘，古家 堯，小須田達夫，細田 裕，伊藤慶夫，平沢喜久雄，望月一郎，佐藤篤彦，山本正彦，網谷良一，栗原直嗣，立花輝夫，人見滋樹，越智則夫，北谷文彦，中井 準，山木戸道郎，志摩 清，宮城征四郎，三上理一郎：サルコイドーシスに対する経気管支肺生検 (TBLB) の実施状

- 況とその診断学的意義に関する検討. **日胸疾会誌** 20, 777-783 (1982).
- 25) Koontz, C. H., Joyner, L. R. and Nelson, R. A.: Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. **Ann. Intern. Med.** 85, 64-66 (1976).
- 26) Boeck, C.: Multiple benign sarkoid of the skin. **J. Cut. Genito-Urin Dis.** 17, 543-550 (1899).
- 27) Bernstein, M., Konzlemann, F. W. and Sidlick, D. M.: Boeck's Sarcoid. Report of a case with visceral involvement. **Arch. Intern. Med.** 44, 721-734 (1929).
- 28) Meyer, J. S., Foley, J. M. and Campagna-Pinto, D.: Granulomatous angitis of the meninges in sarcoidosis. **Arch. Neurol. Psychiatr.** 69, 587-600 (1953).
- 29) Ulrich, H.: Neurological manifestations of sarcoidosis. **Practitioner** 202, 632-636 (1969).
- 30) Gould, H. and Kaufman, H. E.: Sarcoid of the fundus. **Arch. Ophthalmol.** 65, 453-456 (1961).
- 31) 小林フミ子: Sarcoidosis の眼底病変補遺. **日眼会誌** 75, 513-518 (1971).
- 32) 小林フミ子: Sarcoidosis の眼底病変補遺.(その2). **日眼会誌** 80, 694-701 (1976).
- 33) Reed, R., Rubnitz, M. E. and Toigo, A.: Hemoptysis in sarcoidosis. Report of case. **Dis. Chest** 46, 241-244 (1964).
- 34) 平賀洋明: サルコイドーシスによる "いわゆる肺線維症" について, 間質性肺疾患とその周辺, 内科MOOK, 188-196 (1983).
- 35) 加藤誠也, 小場弘之, 浅川三男, 鈴木 明, 平賀洋明: サルコイドーシス剖検肺の伸展固定法による分析, **サルコイドーシス研究会誌** 6, 62-63 (1986).
- 36) 大道光秀: サルコイドーシスにおける肺の線維化について.(臨床面から). 第42回間質性肺疾患研究会討議録, 70-80 (1990).
- 37) 大道光秀, 平賀洋明, 平澤路生: シンポジウム. 臨床所見とその問題点. 肺サルコイドーシス. **日胸疾会誌** 28, 48-55 (1990).
- 38) 武村民子: リンパ系における肉芽腫性病変. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 八幡平ワークショップ. in print (1990).
- 39) Kobayashi, T., Hiraga, Y., Ogiwara, M., Washizaki, M., Okano, H., Ryujin, Y., Kosuda, T., Mochizuki, I., Ozawa, K. and Mikami, R.: Vascular changes in bronchoscopy in patients with sarcoidosis. IXth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Paris. (1981).
- 40) 望月一郎, 小林俊夫, 小沢克良: サ症における気管支病変(電顕像). 昭和56年度, 厚生省特定疾患肉芽腫性肺疾患調査研究班会議 (1982).
- 41) Ohmichi, M., Tagaki, S., Nomura, N., Tsunematsu, K. and Suzuki, A.: Endobronchial changes in chronic pulmonary venous hypertension. **Chest** 94, 1127-1132 (1988).
- 42) Reynolds, H. Y.: Bronchoalveolar lavage. **Am. Rev. Respir. Dis.** 135, 250-263 (1987).
- 43) Lieberman, J.: Elevation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. **Am. J. Med.** 59, 365-372 (1975).
- 44) 鳥井義夫, 山本正彦, 森下宗彦, 高田勝利, 杉浦孝彦, 鈴木隆元, 青木 一, 市村貴美子, 伊奈康孝: 血清アンギオテンシン変換酵素と血清リゾチーム活性について—サルコイドーシスおよび各肉芽腫性肺疾患を中心に—, **日胸疾会誌** 19, 111-121 (1981).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学内科学第3講座 大道光秀