

〔臨床報告〕

特発性肺ヘモジデロースの1剖検例

東京女子医科大学 第二病理学教室

教授 ^{カジタ}梶田 ^{アキラ}昭・^{ヤジマ}矢島美穂子*・^{ミツヤス}豊田 充康

東京女子医科大学 循環器小児科学教室

教授 ^{タカオ}高尾 ^{アツヨシ}篤良

(受付 昭和59年8月17日)

I. はじめに

肺の広汎な出血は、なんらかの血管傷害があればおこりうることであり、その基礎疾患としては、肺炎、肺の慢性うっ血など比較的頻度の高いものを始めとして、特発性肺ヘモジデロース、Goodpasture 症候群、アレルギー性血管炎などが数えられており、後二者は免疫学的機序の介在によるものとされている。

著者らは、特発性ヘモジデロースと考えられる1例を経験したので、ここに臨床・病理学的な所見の概要を記載し、若干の考察を加えたいと思う。

II. 臨床経過

症例：A.Y. 女性（1961年11月生，1974年12月歿）

家族歴：母方祖母，父方祖父が脳卒中で死亡，同胞は妹1人，両親とも健康。

既往歴

母親が患児を妊娠中，2～5カ月間黄体ホルモンを服用した。満期産であったが早期破水し，1週間後に誘導分娩で生れた（生下時体重2,640g）。生後1カ月目の検診で心雑音を指摘された。2カ月目頃から風邪をひきやすくなり，小児喘息とい

われたがいつのまにか消失した。

2歳3カ月のとき顔色が悪くなり，寒さを訴えるとともに嘔吐，2～3日発熱が続いて，顔がはれぼったくなった。顔色が蒼いことと心雑音を主訴に，1964年3月6日から5月28日まで2カ月間，東京医科歯科大学小児科に入院した。このとき貧血，紫斑，肝脾腫があり（赤血球246万，ヘモグロビン27%，白血球7,600，血小板30,000），さらに胸部X線写真で胸水貯溜像があった。2週間後には胸膜の肥厚が認められている。胸水の細菌普通培養，結核菌培養ともに陰性。ASLO値833倍で非結核性好酸菌性胸膜炎の診断のもとにSM, INH, PAS, プレドニンなどの投与をうけた。このとき聴診で第3，第4肋間胸骨左縁に最強点をもつGrade IVの収縮期雑音が聴取され，心室中隔欠損（VSD）とも診断されている。退院時には貧血も改善し，以後半年に1回の割でfollow upすることとし，順調な経過をとっていた。

現病歴

1973年4月（11歳），運動時の動悸を主訴として女子医大心研を受診し，胸部X線写真でCTR 59%，肺血流量の増加，心電図でも心肥大が認められ，VSD+肺動脈弁閉鎖不全（PI）あるいは大

Akira KAJITA, Mihoko YAJIMA, Mitsuyasu TOYODA [Department of Pathology (Director: Prof. Akira KAJITA)] and Atsuyoshi TAKAO [Department of Pediatric Cardiology (Director: Prof. Atsuyoshi TAKAO)]: An autopsied case of idiopathic pulmonary hemosiderosis.

* 現・尾花沢市中央診療所

動脈弁閉鎖不全 (AI) の診断が下され、1年間 follow up していた。74年3月、上顎洞炎にかかり耳鼻科へ通院、また精査を目的として心研に入院した。胸部X線像で中等度の心拡大、肺動脈主幹および右房の突出と、右下肺野のびまん性くもりガラス状陰影が認められ、肺炎がうたがわれた。右心カテーテルで肺動脈圧が35/5mmHg と拡張期圧が低く、大動脈造影で大動脈弁逆流がみられなかった点より、AIは否定されPIが疑われた。また心室レベルでシャント率4.6%の左→右短絡がみられ、小さなVSDの存在が疑われた。以上よる closing VSD+PI と診断され、年1回の経過観察の予定で退院となった。またこのときの入院で、貧血と網状赤血球の増加、腎、肺機能の低下が認められている。

1974年12月8日頃から風邪気味で咳が出ていたが、12月10日学校で気分が悪くなり、帰宅。このとき動悸が激しく、38.5℃の発熱があった。11日午前5時心研救急外来を受診した。呼吸困難、チアノーゼ、頻脈があり、肺炎および心炎による上室性頻拍を疑って強心剤、向期外収縮剤、抗生物質などの投与をうけた。午前7時に入院するとまもなく血圧が低下、午前8時35分に死亡した。

III. 病理学的所見

死後約1時間で解剖した (剖検 # 6300)。

1. 肉眼的所見

皮膚および可視粘膜は貧血性で指趾には軽度のチアノーゼ、下腿には軽度の浮腫が認められる。

胸腔内に液の貯溜はなく、右胸腔に線維性の癒着が全面に認められる。また奇静脈、半奇静脈、冠静脈、肋間静脈の怒張が高度である。

肺は両側とも容積および硬度の増加がびまん性にみられ、右肺の肋膜は肥厚が目立つ (写真1)。剖面では、肺実質はかなり一様に赤褐色調が強く、含気量はきわめて少ない。肺門リンパ節はやや腫張し、軟いが、軽度の炭症とともにさび色の色素沈着がみられる。肺内の動脈壁はやや厚い。気管支腔には一般に著変がないが、ところにより血性の内容が入っている。実質は部位により多少血量分布がちがうが、変化は一般にびまん性である。

心嚢内には淡赤色の液が30mlほどたまってい

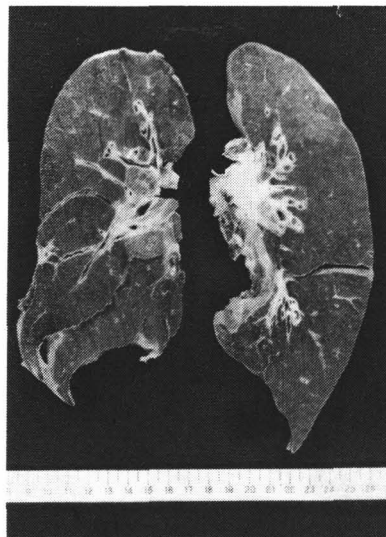


写真1 両肺の剖面。びまん性の出血による一様な肝変。

る。内腔は平滑である。心外膜の脂肪織は比較的少なく、冠動脈の迂曲はほとんどみられない。両心房にはあまり変化がないが、壁はやや厚い。右室は拡張と肥大が中等度にみられ、肺動脈円錐部の拡張が著明で、肺動脈弁口も拡張している。肺動脈弁は三弁から成るが、弁組織は遊離縁の形状が不規則で、fenestrationないしその破裂と思われる状態がみられる (写真2)。右弁は大部分が欠損している。左弁にはfenestrationと弁組織の肥厚、前弁には破裂かと思われる像があり、閉鎖不全の状態であったと思われる。左室には軽度の肥大がある。心室中隔膜様部よりやや前下方に心室中隔欠損がみられ (写真3)、左室側でみると直径1×2mmのごく小さいものであるが、周囲の心内膜はこれを取りまき、約1cm径の範囲で限局性に肥厚し、閉鎖しつつある欠損と思われる。またこの欠損は右室のcristaのすぐ後、三尖弁中隔尖の一番前に小さい穿孔をつくって抜けており、穿孔部の弁膜組織は肥厚している。大動脈弁には異常がない。僧帽弁も弁縁がやや肥厚しているが、腱索に短縮や肥厚はない。三尖弁も、前述の中隔尖における小欠損孔以外は著変がない。

大動脈、肺動脈の起始部の周径はそれぞれ5.0 cm, 7.6 cmである。

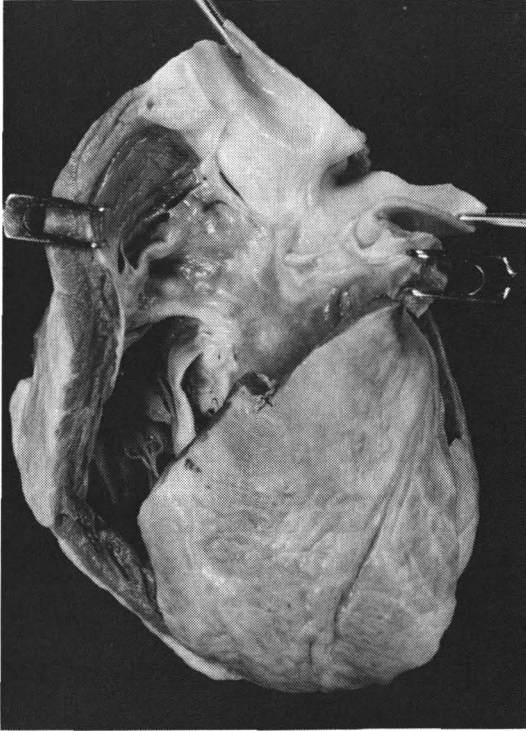


写真2 右室円錐部の拡張。肺動脈弁の変形、とくに欠損に近い右弁と左弁の破裂。

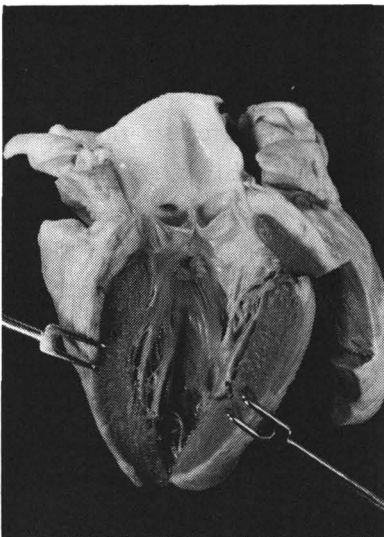


写真3 左室流出路。閉鎖しつつある高位心室中隔欠損。

肝はやや小さく、表面は平滑。剖面では左葉のうっ血が目立つ。

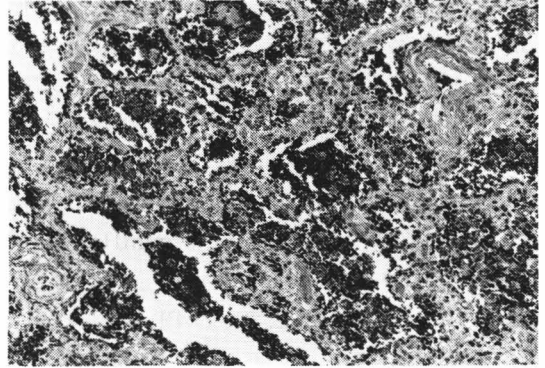


写真4 肺組織。肺胞壁の肥厚・線維化と肺胞内出血。

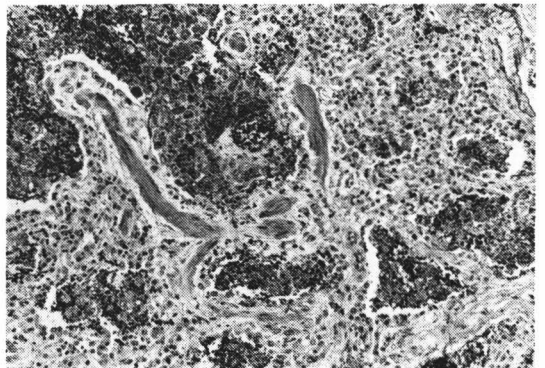


写真5 間質性の肺線維化。気道末端、肺胞壁の平滑筋増生。

腎は大きさ、重量は普通。表面は平滑で星芒静脈の拡張が軽度に認められる。剖面では髄質への血液の偏りがある。

2. 組織学的所見

a) 光学顕微鏡的所見

肺には、間質性の線維化が著明で(写真4)、とくに肺胞壁を中心とする膠原性間質の増加、気道末端および肺胞壁の平滑筋増生が認められる(写真5)。肺内の小動脈に硬化像もあるが不均等で、血栓の器質化も否定できない。きわめて著しい所見は肺胞内の出血で、各葉の肺胞内に一様におこっており、赤血球の大量漏出像と共に、橙褐色、微細顆粒状に染まるいわゆる担鉄細胞が、肺胞腔および肺胞壁内や、気管支周囲の結合織内に多数認められる(写真6)。その他、顆粒のみが遊離しても認められる。prussian blue による鉄染色を行

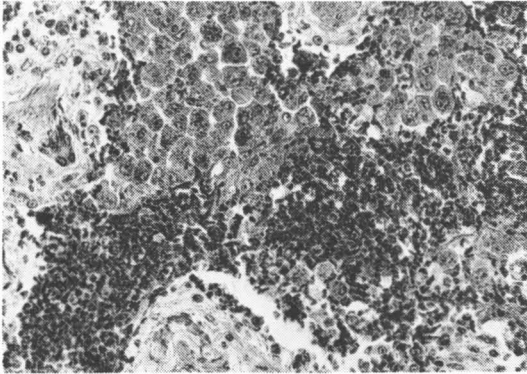


写真6 肺胞内の出血と多数の担鉄細胞 siderocyte.

なうと、これらの顆粒は青染する。また主に肺胞壁の膠原線維に一致して、ややうす青色に染まる無構造なものもある。

鉄の沈着が証明されたのは肺のみで、肝、腎、脾などではいずれも陰性である。

腎には光学顕微鏡的には何ら変化を認めなかった。

b) 肺組織の総鉄量の測定

肺組織を湿式灰化法によって灰化、鉄をイオンとして遊離せしめ、o-フェナントロリンを用いて、o-フェナントロリン鉄(II)錯体として赤橙色に発色させ、吸光光度計で比色定量する方法を用いた。本例と対照例(# 6370, 63歳女性、多発性胃潰瘍例で肺には軽度の浮腫と出血、気腫が認められた)の2例の肺組織に対して測定を行なった。ここには結果のみ述べるが、灰化肺組織量1g中の総鉄量は、本例では2.11mg、対照例では0.17mgであった。この測定値は、漏出赤血球のすべての鉄が入ったものである。なお試料の重量を記載しておく、本例の場合、乾燥前10.5g、風乾後3.2g、灰化量(粉末にして)0.095g、対照例では、乾燥前9.4g、風乾後1.1g、灰化量(固形のままで)0.561gであった。

c) 電子顕微鏡的所見

一たんホルマリンで固定した組織を1mm³位に細切し、リン酸緩衝液で洗浄、グルタル・アルデヒドおよびオスミウム酸で再固定してエポキシ樹脂に包埋、超薄切片をつくり、無染色あるいは

電子染色を行なって観察した。

肺内に多数みられる siderocyte 内には、種々の大きさの、電子密度の高い封入体が多数存在する。その形もいろいろで、このほとんどはヘモジデリンに当たると思われるが、中にはかなり密度が低いものもあり、高倍率ではフェリチンと区別がつかないものが群をなし、または散在している。この物質は、その他、毛細血管内皮細胞、基底膜、線維組織などの中にもみられる。肺胞上皮への沈着は目立たない。

d) 肺、腎の免疫組織学的検討

肺胞壁および腎糸球体の免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)および補体(C3)沈着の有無を、酵素抗体法(PAP法)によって検索した。方法は次のごとくである。0.01%プロテアーゼ(type VII, Sigma社)処理の後、1%過ヨウ素酸溶液で内因性ペルオキシダーゼ阻害を行なう。一次抗体は250倍、500倍、1,000倍に稀釈して試みたが、1,000倍が最適であった。二次抗体は20倍、PAPは50倍に稀釈して使用した。これらの抗血清は、すべてDAKO社のものを使用した。

この結果、肺胞壁には、免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)および補体(C3)の沈着は認められなかった。腎では、一部の糸球体(主として基底膜と思われる)に、これらの沈着が軽度に認められた。いずれもごく限局的である。

IV. 考 察

本例は、臨床的に、肺動脈弁の形成異常、心室中隔欠損の存在が確認され、肺炎が二次的に合併したものと推定された。剖検所見では、肺動脈弁の形成不全、右室とくに円錐部の拡張が認められ、閉鎖不全による逆流は否定できなかった。しかし右房の拡張、肝を始めとする大循環臓器の慢性うっ血像がほとんど認められないこと、などから、肺動脈弁の閉鎖不全による血行障害が、重大な結果をひきおこす程度に持続したとは考えにくい。また心室中隔欠損は、剖検時には、閉鎖しつつある、比較的小規模なものとして認められた。

肺は、出血、ヘモジデロシス、線維化が高度で、反復性出血に伴う肺線維症の像を示した。このような肺所見を呈するのは、基礎疾患として

左心側の弁障害（とくに僧帽弁狭窄症）をもつ場合が多いのは周知のことである。しかし本例では、僧帽弁に変化はなく、肺動脈弁の形成異常から説明するのも困難のように思われる。その意味では特発性の出血であり、いわゆる特発性肺ヘモジデロシス (idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH) に当たる、としてよいであろう。むしろ肺変化に対して、二次的に右室の拡張がおり、肺動脈弁の形成不全がより manifest なものになった可能性も考えられよう。

特発性肺ヘモジデロシス¹⁾は Ceelen (1921) が報告し、のち類似の病態を Gellerstedt (1939) が報告して、Ceelen-Gellerstedt 病 (Selander, 1944) の名もある²⁾。今日これが注目されるのは、Goodpasture 症候群との関係ないし異同によってであろう。後者は、肺出血に一種の糸球体腎炎を合併するもので、肺胞壁と腎糸球体の抗原構造における共通性を基盤として発症する、とされている。本症候群のある時期、あるいはある病型で、腎症状ないし腎病変が不明瞭のまま、特発性肺出血と診断される可能性はつねに存在すると予想される³⁾。本例では、肺、腎について、酵素抗体法による免疫グロブリン、補体の検索を行なったところ、肺ではまったく陰性であり、腎では一部の糸

球体に、これらの物質の軽度の沈着が認められたが、いずれもごく限局性であり、十分な意義づけは困難と思われた。

V. まとめ

13歳の女子で、肺動脈弁閉鎖不全、心室中隔欠損、肺炎の診断の下に致死的な経過を辿った1例を剖検し、解剖・組織学的所見から特発性肺ヘモジデロシスの像が認められた1例を記載し、若干の考察を加えた。

本例の剖検を直接担当されたのは第2病理学教室助手（当時）小林典子氏である。東京医科歯科大学入院時の病歴調査には岡安 勲博士（同大病理部）の御助力を頂いた。肺内鉄量の測定は、本学無機化学教室（米本 理教授）の御懇切な御指導によるものである。これらの方々に厚くお礼申し上げたい。

References

- 1) **Leiber, B. and G. Olbrich:** Die klinischen Syndrome. 4. Aufl. Bd. 1, 118, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966)
- 2) **Millard, M.:** Lung, pleura and mediastinum. In: Pathology. 7th ed., (ed. by Anderson, W.A. D. and J.M. Kissane), Vol. 2, 1048~1049 (1977)
- 3) **Soergel, K.H. and S.C. Sommers:** Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Amer J Med 32 499~511 (1962)