

## 症例報告

## 慢性ベリリウム症の2剖検例

東京女子医科大学 第一病理学教室 (主任: 小林槇雄教授)

<sup>1)</sup>第二病理学教室, <sup>2)</sup>第一外科学教室, <sup>3)</sup>第一内科学教室

トヨダ	チサト	カネダ	ヨシオ	カワカミ	マキオ	コバヤシ	マキオ
豊田	智里	・金田	良夫	・河上	牧夫	・小林	槇雄
タナカ	ミチオ	・カサジマ	タケシ	・オハラ	テツヤ	・ササノ	ススム
田中	道雄 <sup>1)</sup>	・笠島	武 <sup>1)</sup>	・小原	徹也 <sup>2)</sup>	・笹野	進 <sup>2)</sup>
オオヌキ	タカマサ	・ニツタ	スミオ	・カネヒサ	ナオコ	・コンノ	キミオ
大貫	恭正 <sup>2)</sup>	・新田	澄郎 <sup>2)</sup>	・金久	直子 <sup>3)</sup>	・金野	公郎 <sup>3)</sup>

(受付 平成6年8月17日)

## Two Autopsy Cases of Chronic Beryllium Disease

Chisato TOYODA, Yoshio KANEDA, Makio KAWAKAMI, Makio KOBAYASHI,  
 Michio TANAKA, Takeshi KASAJIMA, Tetsuya OBARA<sup>1)</sup>,  
 Susumu SASANO<sup>1)</sup>, Takamasa ONUKI<sup>1)</sup>, Sumio NITTA<sup>1)</sup>,  
 Naoko KANEHISA<sup>2)</sup> and Kimio KONNO<sup>2)</sup>

Department of Pathology, <sup>1)</sup>Department of Surgery I and <sup>2)</sup>Department of Medicine I,  
 Tokyo Women's Medical College

Two autopsy cases of chronic beryllium disease are reported from the viewpoint of pulmonary histopathology.

Case 1: A 47-year-old man was exposed to beryllium for 5 years. Eleven years later, abnormal chest shadows on an X-ray film were found. Eighteen years later, he died of cor pulmonale and bronchopneumonia.

Case 2: A 47-year-old man was exposed to beryllium for 2 years. Fourteen years later, spontaneous pneumothorax appeared, and he died of respiratory failure 13 years later.

The main pathological findings, which were very similar basic features to pulmonary changes, were predominantly parenchymal granulomatous chronic inflammatory infiltrate with or without secondary cavitory destruction. Anywhere was not found either pneumoconiotic nodules or an immunodepressed complication. Most pathognomonic changes were formation of a Schaumann body-like concrement which was positive in Suzuki's method, and frequent coexisting with cholesterol clefts. Morphological characteristics of berylliosis was discussed.

## はじめに

ベリリウム (以下 Be) は原子番号 4, 原子量 9.013 のアルカリ土金属で, 軽く強靱で熱伝導性などに優れており, 金属, 合金および工業原料として, とくに近年は航空宇宙産業や原子力産業において広く用いられている。Be 症はこの Be 化合物との接触, 吸引による職業性疾患として注目され, 抗原の特定可能なアレルギー性肺疾患として広く

理解されるにいたった。本稿でとくに重点的に述べようとする病理組織像に関しては, サルコイド類似病変として記載されることが通例である。また, Be 肺に肺癌が合併することもあり, それとの関係も注目されている<sup>1)2)</sup>。

一般に Be 症は皮膚, 粘膜, 呼吸器傷害を中心とした急性型と肺線維症を示す慢性型が区別される。前者は 1933 年 Weber と Engelhardt によりド

イツで初めて報告され、後者は1946年 Hardy および Tabershaw により米国で初めて報告された。以後、Be 症の漸増に対して米国では1952年 Massachusetts General Hospital に Be 症登録センターが設置され、登録管理が行われているが、1983年の Eisenbud<sup>3)</sup>の疫学的調査によれば、急性224例、慢性664例と計888例を数えている。1986年慢性 Be 肺の診断をめぐるワークショップが行われた時点でなお新患の発生が続いている状況であった<sup>4)</sup>。

わが国では、1958年に労働省資料(Be 障害の予防について)<sup>5)</sup>に急性 Be 症の報告がなされているが、慢性 Be 症は1967年の岩崎ら<sup>6)</sup>の報告が最初である。その症例は、42歳の酸化 Be の分析に従事していた技師で、その5年間の接触後に息切れで発症し、散佈性微細陰影を示す肺 X-P 所見、呼吸機能低下をみ、生検により慢性 Be 症と診断された症例である。その後、セラミック製造従業者の症例など計22例が報告されている<sup>7-10)</sup>。剖検例の報告は検索した範囲では、「肺のびまん性散佈性陰影」と題する症例集にある塩沢<sup>11)</sup>の1例のみであった。

今回筆者らは、Be 合金の業務に従事し、慢性呼吸困難をもって死亡した2症例を剖検する機会を得たのでここに報告する。

## 症 例

### 1. 臨床的事項

1) 症例1：47歳、男性、会社社長

主訴：咳嗽、喀痰、呼吸困難。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20歳 胃潰瘍。

現病歴：1962年(18歳)から1967年(23歳)まで5年間某硝子研究所にて Be 合金の研究に従事していた。1973年(29歳)頃より胸部陰影(びまん性結節性散佈状陰影)が出現。1975年(32歳)経気管支肺生検にて間質性びまん性肉芽腫と診断された。1983年(39歳)より呼吸困難が増悪し(Hugh-Jones IV 度)、ステロイド開始となる。1988年(44歳)頃より心不全症状が進行、1989年(45歳)2月、肺移植の評価目的で本学の呼吸器外科受診、各種検査を施行した。その後、外来で経

過観察。同年12月、肺機能悪化が認められたため、在宅酸素療法を開始した。1990年(46歳)10月、38°C台の発熱が持続、肺炎の診断で10月31日呼吸器外科入院となる。

入院時現症：身長168cm、体重63kg、脈拍90/分、呼吸数36/分、体温38.5°C、両手指にパチ状指を認め、爪床・口唇チアノーゼ著明であった。聴診では両上肺野の呼吸音減弱、両中下肺野の湿性ラ音を認めた。

検査成績：白血球数16,200/mm<sup>3</sup>、赤血球数488×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、Hb 16.9g/dl、ヘマトクリット49.8%、血小板数24.8×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、CRP 19.1、生化学データにはとくに異常を認めなかった。血液ガス分析では、Po<sub>2</sub> 43.5Torr、Pco<sub>2</sub> 37.0Torrであった。喀痰培養でインフルエンザ桿菌が証明された。ツ反応は5×5mmであった。

入院後経過：抗生剤投与にて症状は一旦改善したが、12月末より再び発熱し、白血球数15,200/mm<sup>3</sup>、CRP 11.9と上昇、呼吸困難が増悪、起坐呼吸の状態が続いた。さらに、喀痰の増加、呼吸不全の進行をみたため、1991年(47歳)1月8日気管切開を施行し、人工呼吸器による管理を開始した。しかしながら100%酸素投与にてても Po<sub>2</sub> 40~50Torr しか得られず重篤な低酸素血症の状態となった。さらに呼吸不全および心不全から多臓器不全へと進行し、1月16日死亡した。写真に経時的肺 X-P 所見を示す(図1)。

2) 症例2：47歳、男性、無職

主訴：呼吸困難、喀痰。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1960年(20歳)から1962年(22歳)某化学工業にて Be 銅合金作業に従事していた。1974年(34歳)突然咳嗽出現。近医で、右肺の自然気胸を指摘された。その後、約6カ月で3~4回の気胸を繰り返したが、安静にて軽快した(Hugh-Jones II 度)。1982年(42歳)咳嗽、呼吸困難が出現。他大学病院を受診し、両側気胸、巨大肺嚢胞と診断され、両側肺嚢胞切除術、胸膜癒着術を施行された。術後約1年間は経過良好であった(Hugh-Jones III 度)。1984年(44歳)咳嗽、呼

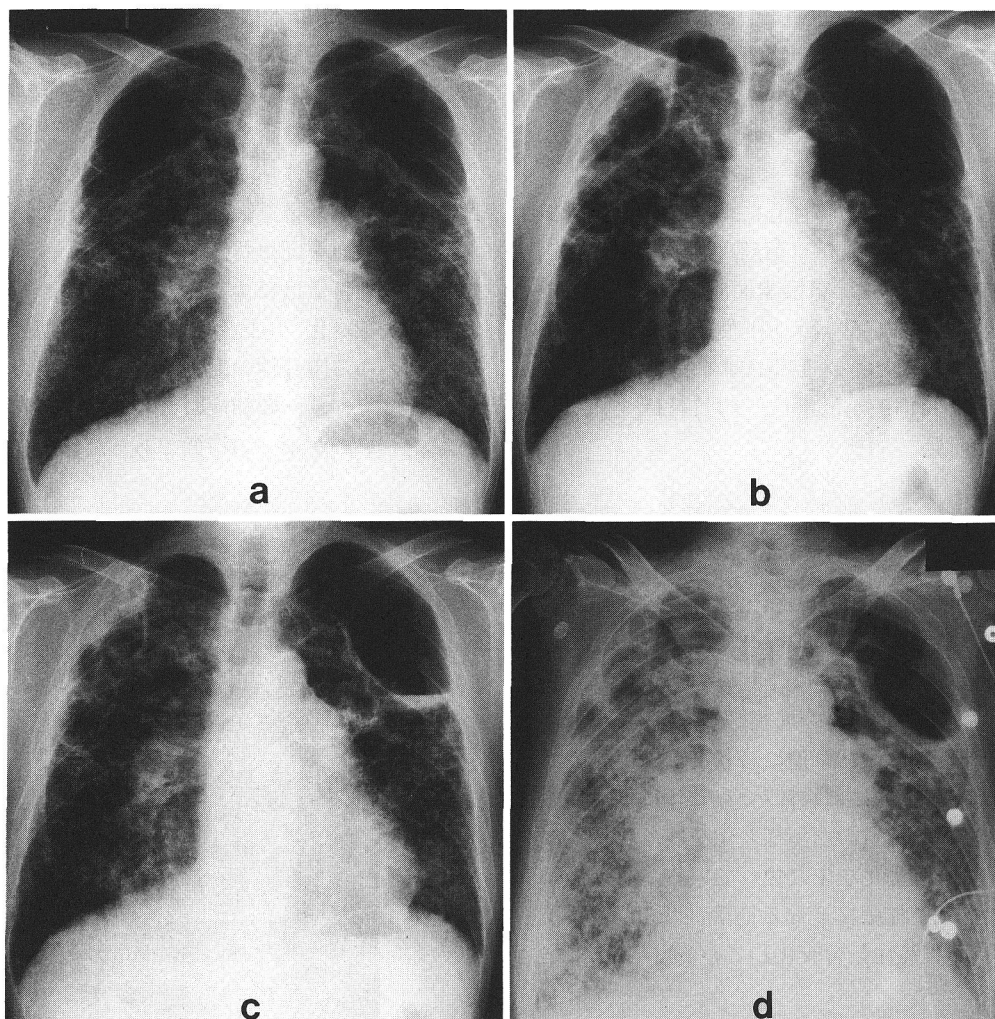


図1 症例1：経時的胸部 X-P 像

a: 1989. 8. 9, b: 1990. 11. 5, c: 1990. 12. 17, d: 1991. 1. 12

吸困難が増悪し、全身浮腫が出現した。左側胸水、心不全を指摘され、ジゴキシン、ラシックスの投与が開始された。1985年（45歳）8月本学呼吸器内科受診。右側気胸を認めた。同年9月2日第一回入院となる。右側気胸に対し、胸腔ドレーンを挿入した。前病院の開胸採取検体での原子吸光法検査により Be の存在を証明し（1g 肺中0.503 ppm）、慢性ベリリウム肺と診断され、退院後在宅酸素療法開始となった。以後、入退院を繰り返していた（Hugh-Jones V 度）。最後の入院は1986年（46歳）11月より仰臥位が不可能となり呼吸困難が

増悪し、12月初旬より喀痰が黄褐色となり呼吸困難が持続するため12月10日外来受診、入院となった。

入院時現症：身長163cm、体重43kg、血圧94/68 mmHg、脈拍104/分、呼吸数28/分、体温37.5°C、聴診では左呼吸音減弱、両下肺野の細かい湿性ラ音および左気管支音の増強を認めた。

検査成績：血液、生化学データにはとくに異常を認めなかった。心電図で III, aVf, V<sub>1</sub>~V<sub>4</sub>で陰性 T を示し、胸部 X-P で、右肺、左上肺は殆ど bulla で占められ、左下肺野は線維性であった。血

液ガス分析では  $P_{O_2}$  38.3Torr,  $P_{CO_2}$  47.8Torr であった。CRP 5.5であり、喀痰培養で結核菌は陰性であったが、緑膿菌が証明された。ツ反応は2回行い陽性であった(2mm×2mm/10mm×8mm)。

入院後経過：感染、肺性心による低酸素血症の進行を認め、抗生剤、抗真菌剤、利尿剤の投与を行った。しかしながら、低酸素血症は進行し、1987年(47歳)1月27日酸素テント使用、3月10日気管内挿管が施行され、一時低酸素血症の改善を認めたが、徐々に血圧が低下し、3月14日死亡した。

## 2. 剖検所見

### 1) 症例1

死後約13時間で、頭部を除く全身解剖を行った。

(1) 肺重量は左1,176g, 右1,675gで、肺は高度に腫大しているが、死後の膨化を考慮しても通常の約4倍以上である。肉眼像の特徴は(図2)、このように、①高度腫大、②下葉程強調されるびまん性肺線維症で、気道の拡張肥厚による月面クレーター状の剖面像と気道に沿う実質の荒廃が目立っている。気道内には膿性粘液が充満していた。S6, S7, S8は肺実質の石垣様変化を残存させており、前記の蜂窩肺化を未だ免れている。③上葉はそれに対し気道拡張に連なる崩壊性 bulla の形成が著しく(事実流注気管支化している)。とくに左

肺尖は巨大 bulla 形成へと進展していた。それに伴い同域の胸膜癒着を合併している。Bulla の直下肺実質には直径数 mm 以下の結節性硬化巣が融合性～散在性に認められた(図3)。気道内には下葉と同様、膿性粘液が充満していた。

右上葉前部、下葉後部、左上葉前下部、下葉後上部には溢血を認めた。

組織学的特徴はびまん性胞隔肥厚で、線維芽細胞賦活～線維化、小血管増生、組織球の動員といった、いわゆる内芽性の変化が主体で、リンパ球浸潤を伴っており、塵肺症のごとき結節性病変の形成に乏しいのが第一の特徴であった(図4)。この

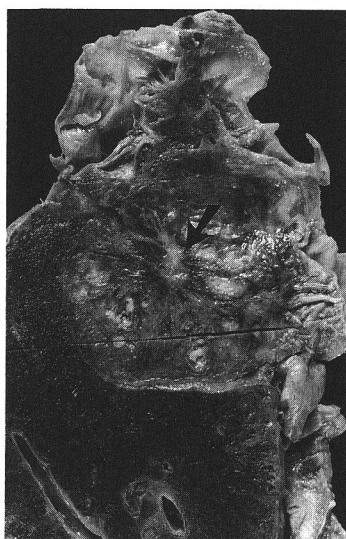


図3 症例1：小結節状硬化巣(矢印)

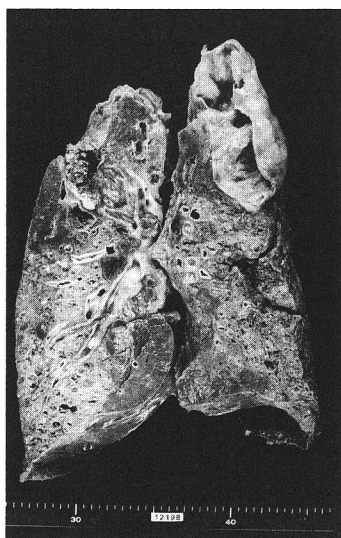


図2 症例1：肺肉眼像(前頭断)

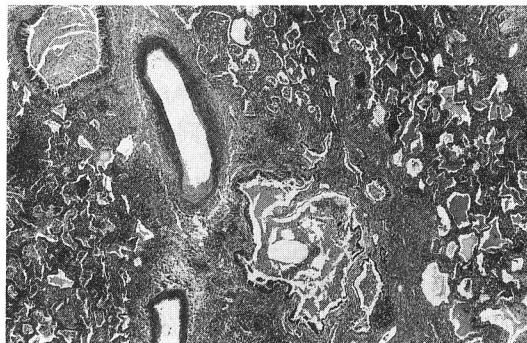


図4 症例1：リンパ球浸潤を伴うびまん性胞隔肥厚(H-E染色)

肉芽性変化には組織障害の強弱により差が認められ、病変の軽い部分では肺実質は気腫化に傾いていた。

上記病巣には類 Schaumann 小体、コレステリン結晶（H-E 標本上では標本作製過程でコレステリンが溶出し“コレステリン裂隙”を示す）を貪食する異物巨細胞、類上皮細胞が散在していた（図 5）。類 Schaumann 小体はヘマトキシリン好性の層板状析出物で、コレステリン結晶と密接に関連して存在していた（図 6）。そして、石灰沈着、鉄沈着があり、Be は Denz 法<sup>12)</sup>では鉄の色調が強く

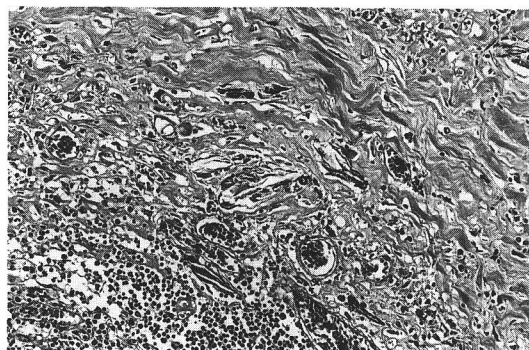


図 5 症例 1：肉芽腫性変化（H-E 染色）

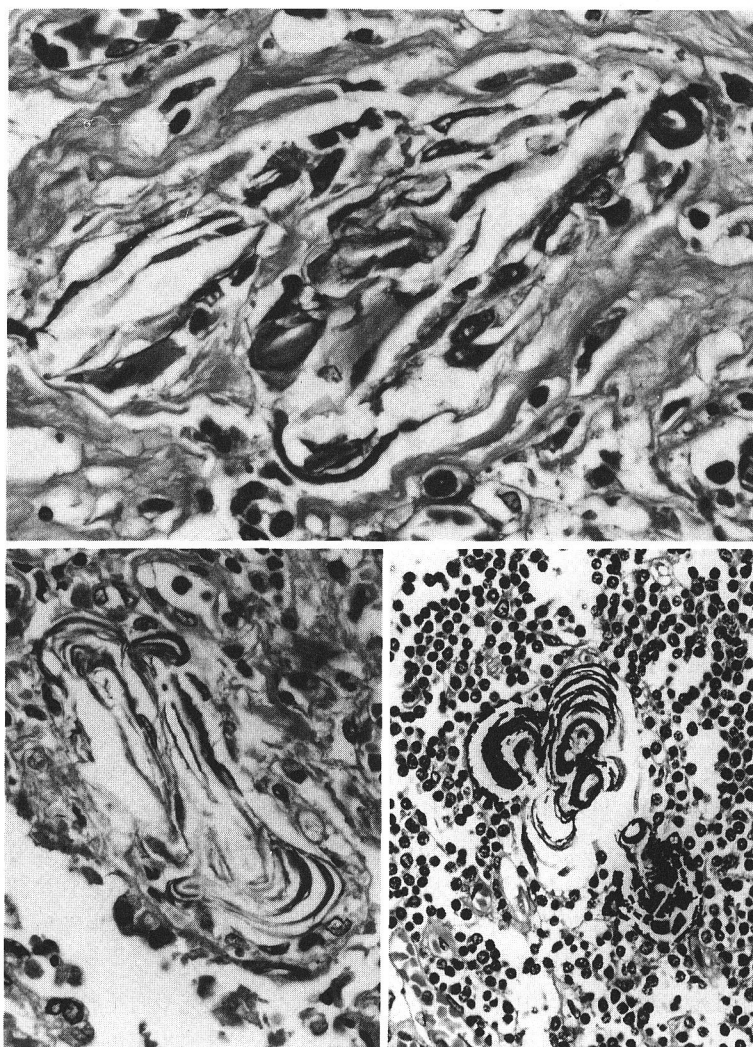


図 6 症例 1：コレステリン結晶と類 Schaumann 小体（H-E 染色）

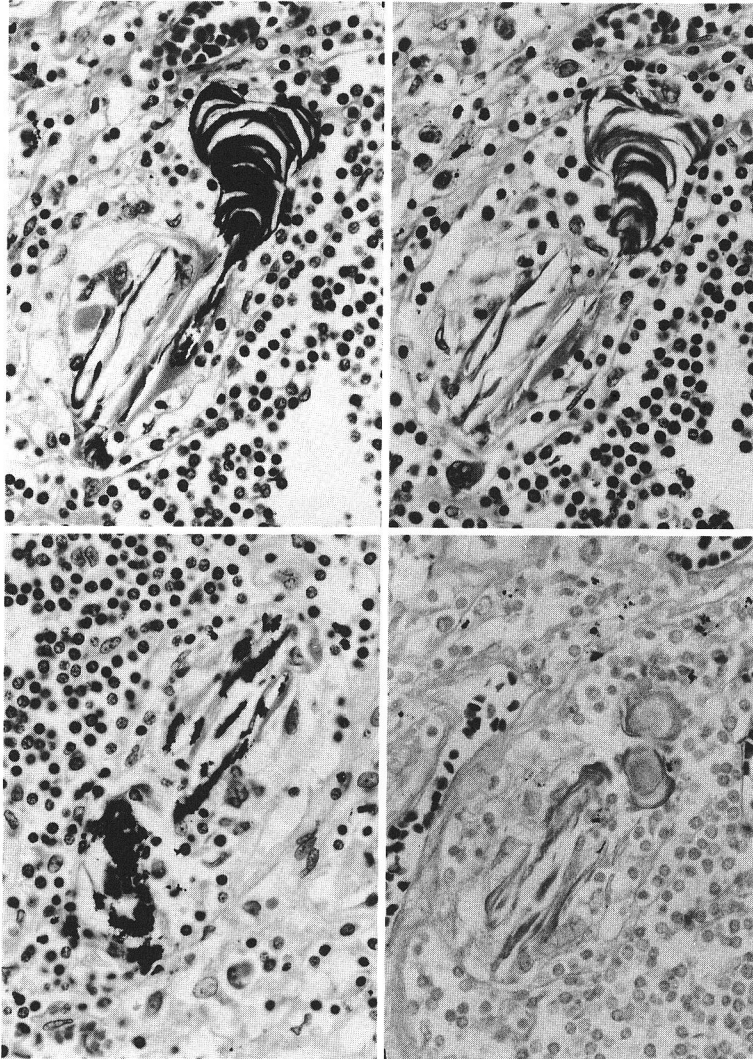


図7 症例1：類 Schaumann 小体の連続切片による各種染色  
 左上：H-E 染色，右上：鉄染色（ベルリンブルー染色），左下：石灰染色（コッサ法），  
 右下：Be 染色（鈴木法）。

Be の色は不明であったが，鈴木法<sup>13)</sup>では余り強くはないが陽性を示した(図7)。星芒体も認められたが，ごく少数であった。これらの変化は，bulla の壁や胸膜肥厚部に多くみられた。ホルマリン固定材料より作製した電子顕微鏡写真では類上皮細胞の胞体に電子密度の著明に高い層状結晶がみられた(図8)。結節部は殆ど癥痕化し，中心部に石灰沈着のあるものもあったが，その周辺部にはコレステリン結晶や所により類 Schaumann 小体を

含む肉芽腫性変化が残っていた(図9)。いずれにせよ間質にはびまん性～巣状のリンパ球浸潤があり，なお活動性炎症が続いていた。肺泡道付近には，器質化滲出物が散在性に認められた。両側肺尖部 bulla にはアスペルギルスの感染が加わり，空洞壁には壊死，フィブリン析出，細動脈のフィブリノイド壊死や血栓形成もあり，壁の結節性癥痕部にもアスペルギルスの浸潤を認めた。気管支拡張部内腔には好中球，大食細胞が多数みられ，

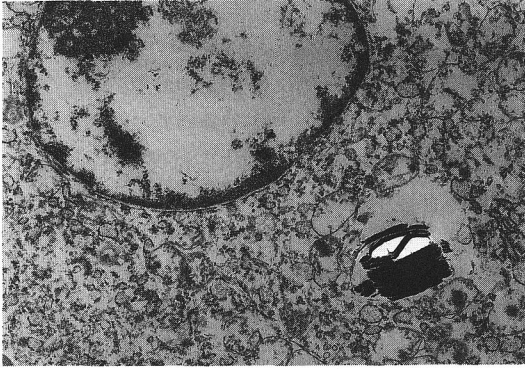


図8 症例1：類上皮細胞の電顕像

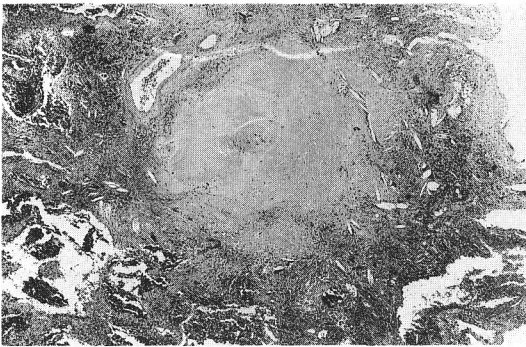


図9 症例1：小結節性瘢痕巣 (H-E 染色)

所によりコレステリン結晶～層状析出物を含む巨細胞も認められた。

(2) 心は506gで、Be性肺荒廃による続発性肺性心の状態で、右心は拡張性に肥大し、肺動脈円錐部では6mm厚であった。右心房、右心室は血液が充満しており、心内膜には新鮮血栓が形成されていた。組織学的に右室心筋は左室心筋よりも肥大しており、左室心筋には粗大空胞変性や横紋の不均一性がみられた。

(3) 肝は1,656gで、流出血は8.5%と増加していた。組織学的に小葉中心部類洞壁の線維性肥厚や一部肝細胞の壊死など高度慢性うっ血を示していた。

(4) 腎は左224g、右208gと腫大し、組織学的に糸球体の腫大を伴う慢性うっ血の状態であり、集合管部には小石灰沈着がみられた。

(5) 脾は175gで、うっ血の他、ステロイド治療

による濾胞の高度退縮がみられた。

(6) 骨髄は過形成性で、とくに、赤芽球系細胞の増殖が高度であった。

(7) 全身的には身長170cm、体重60.0kgと栄養状態はほぼ保たれていたが、仙骨部には広汎なびらん性褥瘡を認めた。また、ばち指がみられた。

## 2) 症例2

死後約2時間で、頭部を除く全身解剖が行われた。

(1) 汎発性胸膜癒着のため心と両肺一括して摘出した。肺容積は左肺は24×12×9cm大、右肺は28×17×15cm大と腫大していた。前例と共通した肺尖側の bulla 変化、底部側の気道拡張と蜂窩状化がコントラストをなしている。左肺上葉外側部には手拳大の巨大 bulla を形成し、右肺も上葉、下葉に巨大な嚢胞を形成し、肺実質は殆ど消失していた。大部分の気管支は嚢胞外を走行していた

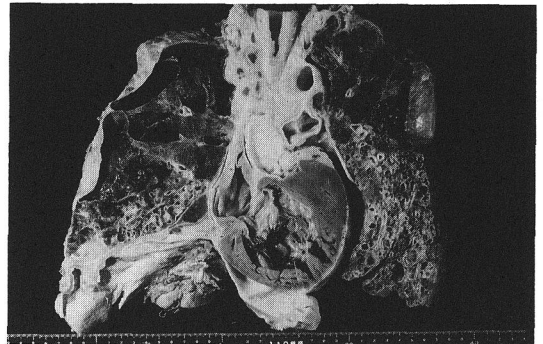


図10 症例2：心・肺肉眼眼像 (前頭断)

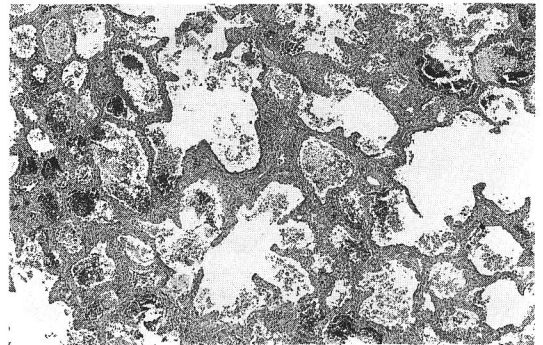


図11 症例2：リンパ球浸潤を伴うびまん性胞隔肥厚 (H-E 染色)

が、下葉の気管支一部では囊胞内に直通するものもあった。それに対し、左下葉，右下葉の一部には肺実質が残存しているが，そこでも直径5~15mm位の小囊胞が密在し，前症例よりも一段と蜂窩状であった（図10）。

組織像においても第1例と著しい類似を示した。即ち，①肺胞壁の肉芽性肥厚と肺胞上皮の高度腫大，リンパ球浸潤（図11）がそれである。②蜂窩肺状の領域は細気管支の拡張，肺気腫などを示していた。ここでもコレステリン結晶を伴った異物型巨細胞が出現し，類 Schaumann 小体と密接に関連して存在していた（図12）。類上皮細胞を主とした肉芽腫も少数みられ，星芒体も認められたが，瘢痕部は症例1より少なく，あっても小さかった。

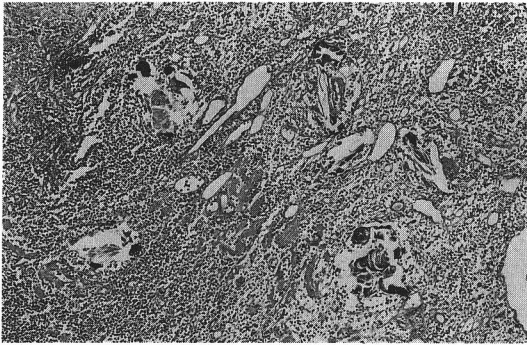


図12 症例2：肉芽腫性変化（H-E染色）

肺門リンパ節の炭症は軽度であったが，不規則な線維化やコレステリン結晶，類 Schaumann 小体，星芒体を伴う異物反応が認められた。

(2) 心は両室とも肥大性であった。

(3) 肝は1,400gで，小葉構造は保存され，処々に循環障害性中心変性が認められた。若干個の類上皮細胞よりなる肉芽腫がグ翰ならびに実質内に散在性に認められた。

(4) 脾は120gで，動脈周囲リンパ組織とくにコアの過形成が生ずるも二次濾胞の形成は高度に抑えられていた。同域に少数の類上皮細胞肉芽腫を認める他，赤髓のうっ血と軽度の髓索賦活があった。

(5) 腎は左230g，右200gと腫大し，症例1と同様糸球体腫大の認められる慢性うっ血の所見がみられた。

(6) そのほか，胃体部には5~6個の米粒大びらんを生じていた。

#### 考 案

慢性 Be 症の診断は，① Be 曝露歴，②肺・リンパ節・尿中の Be 量，③臨床所見，④胸部 X 線所見，⑤肺機能検査，⑥肺・リンパ節生検，⑦免疫学的所見などで行われている<sup>10)~14)</sup>。

両症例とも，日常生活で Be との接触があり，Be 症に共通の臨床症状を呈している。症例1では発症2年後行われた生検像で間質性びまん性肉芽腫の診断がなされ，しかも，同僚3人共 Be 肺のため

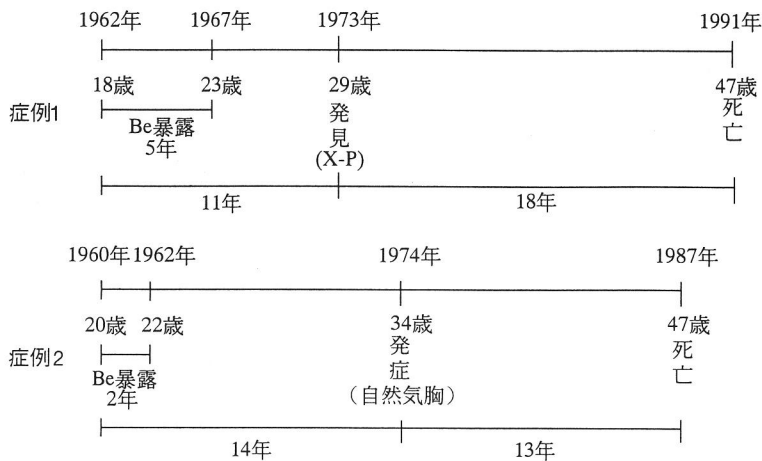


図13 2症例の経過



に死亡しているが、剖検2年後行ったBe分析で、蛍光光度法(Morin法)、Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry法それぞれ0.005  $\mu\text{g/g}$ 、0.00078  $\mu\text{g/g}$ と低い値であった。これは恐らく経過の長いこととBeイオンが水に容易に溶解するためと思われる<sup>15)</sup>。症例2では生検材料による原子吸光法で、肺組織1g当り0.503ppmと高い値を示していた。

症例1は曝露歴5年で、曝露開始11年後に胸部陰影で発見され、18年の経過で死亡し、症例2は曝露歴2年で曝露開始14年後に自然気胸で発症し、13年の経過で死亡している(図13)。両症例共巨大 bulla が多発し、蜂窩肺を来していた。ただ、症例1では肉眼的にも主として両肺上葉に結節状硬化病巣が認められたが、症例2では顕微鏡的結節状癭痕のみであった。これは、恐らく感受性の差もあろうが、曝露期間や曝露量による傷害の強さの差を示すものであろう。何れにしろ、第1例では肺腫大によって見事に代償しているのに対し、第2例では肉芽活動性がより低く、上下肺のコントラストを強くして代償している。しかし、それは程度差であって病変性格と分布は著しく酷似している。

また、組織像においても基本的には同性格と言える。慢性Be肺の組織学的所見はびまん性間質性肺炎と不連続な肉芽腫性病変の二つと言われるが<sup>16)17)</sup>、Freimanら<sup>18)</sup>は米国Be症登録124例の慢性例を組織学的に間質性細胞浸潤の程度により中等度～高度をGroup I、軽度あるいは欠如をGroup IIと二大別し、さらに、前者を肉芽腫性反応の形成の悪い欠如するものをSubgroup A、よく形成されたものをSubgroup Bと二つの亜グループに分類している。そして、Group IはGroup IIより予後が不良であり、間質性細胞浸潤の強さと予後の間に明らかな関連があると指摘している。しかし、そこでは両者が何故に分かれるものかは言及していない。

私共の2例で共通する変化は、①リンパ球の巣状浸潤を随伴する脈管周囲および胞隔のびまん性肉芽性肥厚、②コレステリン状結晶を含む異物巨細胞の出現と随所の(metallosis型)類

Schaumann小体の存在である。これらは通常のサルコイド結節とは似て非なるもので、点在性、孤立性にも出現している。そして、コレステリン結晶と類Schaumann小体の密接な関連は、脂質の結晶化過程に何らかBeが関与する可能性を示唆している。慢性Be症病変の成立機序としては、Beに対するIV型過敏性細胞性免疫反応を基盤とする病態であろうと言われているが<sup>19)</sup>、2例共結核結節のごとき類上皮細胞の動員に乏しかった。

全経過18年で死亡した症例1では、両肺上葉に陳旧化肉芽腫があり、局所的にはFreimanらのGroup IBに相当する所もある。しかし、全般的には肉芽腫は結節としてのまとまりが悪く、上記①のびまん性変化を前提としており、Group IAに属するものと考えられる。

症例2では巨大 bulla の多発があり、広汎な蜂窩肺のため残存肺組織は少ないが、ここでも肺胞壁の肥厚、びまん性～巣状リンパ球浸潤がみられ、蜂窩肺部とともに随所に類Schaumann小体、コレステリン結晶を伴った異物型巨細胞の出現がみられた。本例も上記分類ではGroup IAに分類される所見であったが、筆者らの印象ではこうしたGroup分類が予後判定に関してどの程度有効であるかはっきりしない。むしろ残存肺実質の空間的なまとまりの方が大きく影響していると思われる。

さらに、両症例とも、未だに類Schaumann小体やコレステリン結晶を伴った異物巨細胞の肺胞内への排出が認められた。

肉芽腫性病変のサルコイド症との組織学的類似性に関しては、北市<sup>19)</sup>はBe症では個々の肉芽腫病変が他の疾患に比較して大きいこと、中心部が硝子様変性と凝固壊死を伴うことが多く、これらが比較的特徴的所見であるという。また、VorwaldはBe肉芽腫では組織球はより疎に並び、Schaumann小体は弾性線維染色で染まらず、リンパ球浸潤はサルコイド症より密と述べている<sup>16)</sup>。しかし私共の症例では前述の2点が特徴的であった。

上述の微視的所見とは別にグローバルに両症例の肺変化を眺めてみると、そこには看過しえない

もう一つの側面が窺える。これは病変が全葉性の拡がりを持っていることと、それを受け止めて変容する過程で胸膜下、とくに肺尖側ほど荒廃度が目立つという点で特徴的である。このことは換気・血液比の差に依存する肺実質の基本性格に深く関連している。即ち、それは、①血液の立位時の位置ポテンシャル差による量分布と肺尖域の相対的換気過量、②吸気時の肺胞壁への牽引力負荷分布における胸膜直下および肋骨横隔膜角域の牽引負荷がストレートに効いているという意味であるが、このことは肺のびまん性線維化過程および胸膜癒着という条件下においてはより一層強化されやすい。肺の肉眼像は如実にそのことを物語っている。病態の予後もこの変化の中で有効な機能実質がどれほど温存されるかにかかっていると云ってよい。

さらに、このことより肺組織と Be の関係をみてみると、化合物特性としての Be の分子量、可溶性のほかに、組織内変化や移動のあり方が問題となる。上述のごとく肉芽腫の形成に対し広汎な組織反応が正常部を残さずに拡がっている点は、Be のもつ一般的特性と考えさせるものである。これは実質胞隔全域に一樣に生じた反応で、Be の分子量の大きさ、可溶性の高さなどの影響によるびまん性効果を物語っていよう。そのため結局は肺のコンプライアンスを著しく低下させることになり、巨大な肺尖 bulla の発生や蜂窩肺化にも大きく寄与していると思われる。両症例とも小結節形成がみられたが、いずれも小型であり、この点は局所反応性が際立ち粗大結節傾向に富む塵肺症の場合とは病変性格において一線を画していると思われる。

また、両症例とも両側肺門リンパ節が多発性に腫脹しており、症例 1 では石灰沈着のある硝子化巣も認められたが、細胞性反応は乏しく巨細胞内封入体はみられなかった。症例 2 では多数の不規則な小癍痕やコレステリン結晶、類 Schaumann 小体を伴った異物巨細胞の反応がみられた。

症例 1 では、二次的に拡張した気管支～肺泡道に粘稠な膿汁形成があり、両肺肺尖部に形成された巨大 bulla にはアスペルギルスによる菌塊形成

がみられたが、局在的变化のみで、免疫低下時のごとき真菌血症は招来していなかった。

Be 肉芽腫は肺・皮膚・リンパ節のほか、肝・脾・腎・心筋・骨格筋・骨・唾液腺および中枢神経などにもみられるという<sup>9)10)20)</sup>。症例 1 では肺と肺門リンパ節以外には認められなかったが、症例 2 では肝、脾に肉芽腫を認めた。この点も Be 分子の体内移動の容易さやリンパ球・マクロファージ系細胞系統の集約性の高さを物語るものであろう。

#### まとめ

Be 肺の病理組織学的特徴としては通常類サルコイド性肉芽腫とリンパ球浸潤が目され、その度合で病気の軽重を論ずることが多い。

2 例の自験例では以下の極めて共通した所見が認められ、次のことが Be 肺の病理組織の特徴と思われた。

(1) 軽症部では小葉中心域のリンパ球活動性肉芽性肥厚が主である。病変の強い所では小葉胞隔全体に高度の肥厚性肉芽性病変を惹起し、肺胞毛細管ブロック型の病変をつくる。

(2) こうした間質性肺炎は終末期にはコンプライアンス低下を来し、小葉中心域をはじめ種々の程度の破壊性変化を発生させ、とくに肺尖側ほど嚢胞化、空洞化を合併しやすい。

(3) 上記病変の通気路壁にはコレステリン結晶形成と類 Schaumann 小体が見られるが、これらは物理化学的結晶化などの反応が生体の内部条件下で進行する過程によって形成され、結晶はしばしば異物巨細胞に貪食されている。そして、後者は Be 染色も陽性であり、Be の処理と変性脂質の処理過程が同軌性に進行していると想定された。

(4) Be は肺実質内のみならず、ときに、肝・脾のリンパ球・マクロファージ系細胞系統やその他の臓器にも漂着して同域に類上皮細胞性反応を惹起することが示唆された。

稿を終えるにあたり、剖検および標本作製にご協力下さいました病理学教室技師の皆様ならびに症例 1 の肺組織 Be 分析の労をおとり下さいました結核研究所河端美則先生に深謝致します。

なお、症例 1 は 1993 年度東京女子医科大学 MD プロ

グラム unit 7で提示した症例であることを付記する。

文 献

- 1) **Steenland K, Ward E**: Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: A cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 83: 1380-1385, 1991
- 2) **Eisenbud M**: Re: Lung cancer incidence among patients with beryllium disease [letter; comment]. *J Natl Cancer Inst* 85: 1697-1699, 1993
- 3) **Eisenbud M, Lisson J**: Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: A 30-year update. *J Occup Med* 25: 196-202, 1983
- 4) **泉 孝英**: Chronic beryllium disease —A diagnostic workshop (1986年5月7日～8日, Cleaveland) 参加記一. *呼吸* 6: 441-444, 1987
- 5) **労働省資料**: ベリリウム障害の予防について. *産業医* 1: 60-71, 1959
- 6) **岩崎竜郎, 岩井和郎, 安野 博ほか**: 慢性ベリリウム症の1例. *日胸疾患会誌* 4: 158, 1967
- 7) **Izumi T, Kobara Y, Inui S et al**: The first seven cases of chronic beryllium disease in ceramic factory workers in Japan. *NY Acad Sci* 278: 636-653, 1976
- 8) **泉 孝英, 西川伸一**: 本邦における慢性ベリリウム肺. *日胸臨* 11: 805-813, 1976
- 9) **島 正吾**: ベリリウム中毒. *現代医療* 21: 932-936, 1989
- 10) **泉 孝英**: 慢性ベリリウム症—日本における慢性ベリリウム症と慢性ベリリウム症診断上の問題点一. *呼吸* 11: 790-796, 1992
- 11) **塩沢正俊**: 慢性ベリリウム肺の剖検例. 「肺のびまん性散布性陰影—本邦131症例—」(岩崎竜郎, 野辺地篤郎, 三上理一郎編) pp73-77, 日本臨牀社, 大阪 (1974)
- 12) **Lillie RD, Fullmer HM**: *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*, pp535-536, McGraw-Hill, New York (1976)
- 13) **Suzuki T, Nokubi K, Kato M**: Histochemical demonstration of beryllium. *Proceeding Fourth International Congress Histochemistry and Cytochemistry*: 277-278, 1972
- 14) **島 正吾**: 職業性アレルギーと免疫中毒の接点, ことに慢性ベリリウム症の診断基準をめぐって. *産業医* 34: 667, 1992
- 15) **鈴木卓朗**: ベリリウム症. *聖マリアンナ医大誌* 5: 333-340, 1977
- 16) **Spencer H**: Beryllium pneumonitis. *Pathology of the Lung*. 3rd ed, pp454-460, Pergamon Press, Oxford (1977)
- 17) **Thurlbeck WM ed**: *Pathology of the Lung*. pp655-657, Thieme, New York (1988)
- 18) **Freimann DG, Hardy HL**: Beryllium disease, The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. beryllium case registry. *Hum Pathol* 1: 25-44, 1970
- 19) **北市正則**: サルコイドーシス, 慢性ベ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. *日胸疾患会誌* 22: 769-781, 1984
- 20) **Stoeckle JD, Hardy HL, Weber AL**: Chronic beryllium disease, long-term follow-up sixty cases and selective review of the literature. *Am J Med* 46: 545-561, 1969