

びまん性肺胞障害および急速進行性肺線維症における筋線維芽細胞の関与

—免疫組織学的検討—

小橋 吉博, 真鍋 俊明*

臨床的に, 成人呼吸促迫症候群 (Adult respiratory distress syndrome, ARDS) と診断した症例を, Katzenstein らの定義に従い, 明らかな病因を有するびまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage, DAD) と病因不明の急性間質性肺炎 (Acute interstitial pneumonia, 別名 Accelerated pulmonary fibrosis, APF) に分類し, 両病態の肺内線維化巣にどういった性状の筋線維芽細胞が認められるか比較検討した. 硝子膜形成を特徴とする DAD の浸出期 (急性期) では, 間葉系細胞はビメンチンのみ陽性の線維芽細胞であったが, 増殖期 (器質化期) になるとビメンチン陽性, α -平滑筋アクチン陽性, デスミン陰性の筋線維芽細胞に変化していた. 一方, APF 症例では, intraluminal diffuse fibrosis が優位な 1 例でビメンチン, α -平滑筋アクチン, デスミンすべてが陽性の筋線維芽細胞が認められたが, 大半は DAD と同じ性状の筋線維芽細胞であった. 以上のことから, DAD, APF の両者とも肺胞腔内の線維化形成には筋線維芽細胞が関与するが, 筋線維芽細胞の性状は線維化の時期によって異なることが明らかとなった. (平成 9 年 4 月 12 日受理)

The Property of Myofibroblasts in Cases of Diffuse Alveolar Damage (DAD) and Accelerated Pulmonary Fibrosis (APF)

Yoshihiro KOBASHI and Toshiaki MANABE*

Autopsy tissues obtained from 20 cases of adult respiratory distress syndrome (ARDS) were clinically classified in two groups; diffuse alveolar damage (DAD) with obvious etiology (9 cases) and accelerated pulmonary fibrosis (APF) with unknown etiology (11 cases) and studied immunohistologically for the participation of myofibroblasts in the development of fibrosis.

In the exudative stage (acute stage) of DAD with hyaline membrane, the pulmonary interstitial cells were fibroblasts with only vimentin positivity, but in the proliferative stage (organizing stage), they became myofibroblasts with vimentin and α -smooth muscle actin immunopositivity but without desmin. Likewise, in the cases of APF, the pulmonary interstitial cells were myofibroblasts with vimentin and α -smooth muscle actin immunopositivity but without desmin in most cases. In one

川崎医科大学附属川崎病院 内科
〒700 岡山市中山下2-1-80

Department of Internal Medicine, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School: Nakasange 2-1-80,
Okayama, 700 Japan

* 川崎医科大学 病理学教室

Department of Pathology, Kawasaki Medical School

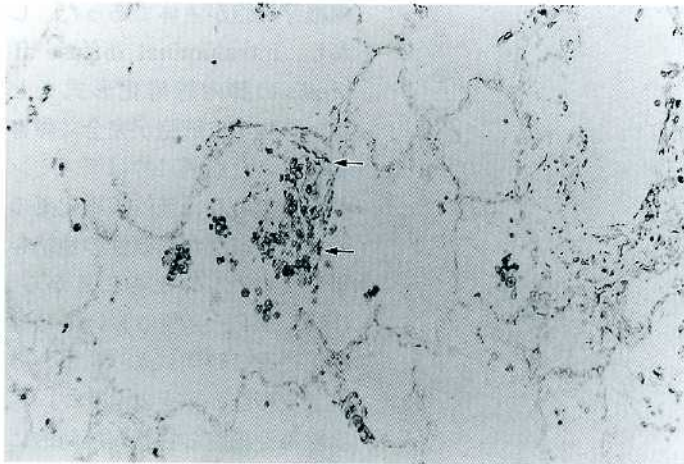


Fig. 4. Immunohistochemical findings of case 7 in the acute stage of DAD. (Vimentin, $\times 100$)
Pulmonary interstitial cells most likely represent fibroblasts because only vimentin is positive (arrow), but α -smooth muscle actin and desmin are negative (not shown in this photomicrograph).

Table 4. Immunohistochemical staining of accelerated pulmonary fibrosis (APF)

Case	Intraluminal			Interstitial		
	Anti-vimentin	Anti-smooth muscle actin	Anti-desmin	Anti-vimentin	Anti-smooth muscle actin	Anti-desmin
1	+	+	-	+	+	-
2	##	##	-	+	+	-
3	##	##	-	+	+	-
4	+	##	-	+	+	-
5	+	+	-	+	±	-
6	##	##	-	##	+	-
7	##	##	-	##	+	-
8	##	##	-	+	+	-
9	##	##	-	+	+	-
10	##	##	-	+	+	-
11	##	##	+	+	+	±

Intensity of immunopositive cells arbitrarily graded from - (negative) to # (strongly positive)

6c).

考 察

1987年に福田ら¹⁾は、DADの症例における肺胞構造の改築では間質の線維化よりも肺胞腔内の線維化が重要で、この時期における電子顕微鏡による観察では、筋線維芽細胞が肺胞腔内に増殖していることを明らかにした。一方、Skalli

ら⁵⁾は、筋線維芽細胞の病的意義を唱え、正常の肉芽組織で増殖していた間葉系の細胞は線維芽細胞であったのが、肥大した線維化巣においては大半の間葉系の細胞は α -平滑筋アクチンの性状を有するようになり、筋線維芽細胞に変化していたことを免疫組織学的に証明した。

私共は、器質化肺炎の症例でマッソン体周囲にフィブリンを伴う症例と伴わない症例に分類し、マッソン体を構成している間葉系細胞がどういった性状のものであるか免疫組織学的に検討した。その結果、ピメンチン陽性、 α -平滑筋アクチン陽性、デスミン陰性の筋線維芽細胞が組織所見や治療効果に無関係で肺胞腔内線維化巣の主体をなしていることを報告した⁶⁾。

そこで今回は、臨床的にはARDSと診断し、臨床病理学的にはOrganized DADとAPF (Katzensteinらの提唱するAIP)の症例に分けて、これら予後不良の症例にいかなる性状の間葉系の細胞が関与しているかも併せて検討した。

最近の知見では、筋線維芽細胞が線維芽細胞や筋芽細胞に変化していく可能性も示唆されて

いる⁷⁾。この筋線維芽細胞は、免疫学的にはピメンチンが陽性のV型、ピメンチン+ α -平滑筋アクチンが陽性のVA型、ピメンチン+ α -平滑筋アクチン+デスミンが陽性のVAD型、ピメンチン+デスミンが陽性のVD型の4つのタイプに分類される⁸⁾。今回の検討は、連続切片を使用し別個に染色した標本から推測したもので、完全に同一の細胞に異なる抗原が存在していると積極的に結論できないが、連続切片上では同一



A



B

Fig. 5. Immunohistological findings of case 5 in the organized stage of DAD.

A: Pulmonary interstitial cells are made of spindle cells with vimentin positivity (arrow) (Vimentin, $\times 100$).

B: Pulmonary interstitial cells showing α -smooth muscle actin-positivity (arrow) (α -smooth muscle actin, $\times 100$).

と思われる細胞が陽性であることが確認できた。DAD 症例のうち硝子膜形成が中心となる急性期の症例において肺胞腔内の間葉系の細胞はビメンチンのみ陽性であったため線維芽細胞もしくは V 型の筋線維芽細胞と考えられた。しかし、器質化期には VA 型筋線維芽細胞が肺胞腔内、間質内で認められ、間葉系の細胞の性状が V 型から VA 型に変化していた。一方、APF の症例でも間様の変化、性状を示しており、VA 型の筋

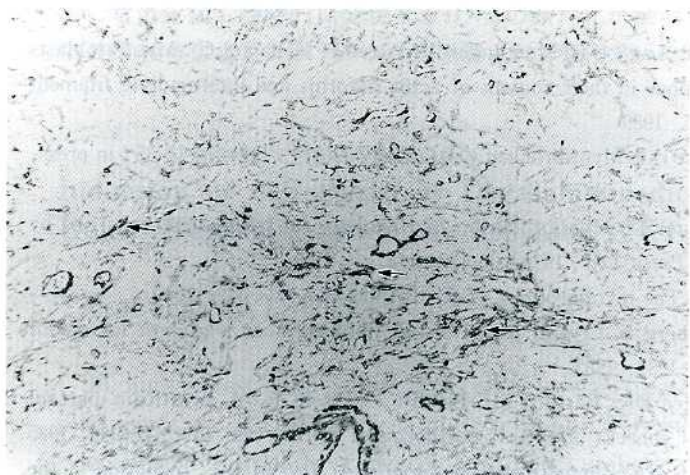
線維芽細胞が主体であった。しかし、intraluminal diffuse fibrosis の肺内線維化形式をとり、肺胞上皮細胞が完全に障害されていた症例 11 ではデスミンも陽性であり、肺内線維化巣の間葉系の細胞が筋原性の性状を帯びていた。以上のことから、DAD、APF 症例においては線維化過程の時期により、また肺胞上皮細胞の障害の程度により、筋線維芽細胞の性状が経時的に変化していくことが推測された。しかし、筋線維芽細胞の性状が V 型が軽症、VAD 型に変化することが症例の重症化とは関連せず、予後の指標にはなりえなかった。組織障害には間葉系細胞以外に活性化した肺胞マクロファージから分泌される種々の線維芽細胞増殖因子、遊走因子、また肺胞障害に伴い浸潤してきた炎症細胞から結合織成分を融解する種々の蛋白分解酵素等が筋線維芽細胞とネットワークを形成し、筋線維芽細胞の性状を変化させていくと考えられている^{9)~11)}。さらに今回の検討では電子顕微鏡による観察は行わなかったため、微細な形態レベルでの変化は不明であり、DAD 急性期のビメンチンのみ陽

性であった間葉系の細胞は線維芽細胞か、V 型筋線維芽細胞か断定できないが、DAD の大半の症例および APF 症例において肺内線維化の主役となる間葉系の細胞は少なくとも線維芽細胞よりもむしろ筋線維芽細胞の性状に近い細胞と考えられた。この結果は過去の報告¹⁾と一致している。

以上のことから、Katzenstein が病理学的に提唱した DAD、AIP の症例に対して、免疫組織学



A



B



C

Fig. 6. Immunohistochemical findings of case 11 with APF.

A : Pulmonary interstitial cells are vimentin-positive (arrow) (Vimentin, $\times 100$).

B : Pulmonary interstitial cells are also positive for α -smooth muscle actin (arrow) (α -smooth muscle actin, $\times 100$).

C : They are desmin-positive (arrow), as well (Desmin, $\times 100$).

的検討を行ったが、両者ともに肺内線維化には筋線維芽細胞が関与し、その免疫学的性状は線維化の時期によって異なっていたものの、多くはVA型でほぼ同じであった。両病態では、原

因如何にかかわらず、組織所見は同じであり、原因が明らかであるか否かによって、その呼称を変える意義はないと考えられた。

文 献

- 1) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kimura G, Kawanami O, Masugi Y : The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 126 : 171—182, 1987
- 2) Katzenstein A, Askins F : Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia, Sanders, 1982, pp 9—42
- 3) Katzenstein A, Myers L, Mazur T : Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10 : 256—267, 1986
- 4) Kobashi Y, Manabe T : The fibrosing process in "accelerated pulmonary fibrosis". *Kawasaki Med J* 22 : 27—40, 1996
- 5) Skalli O, Schurch W, Seemayer T, Lagace R, Montandon D, Pittet B, Gabbiani G : Myofibroblasts from diverse setting are heterogenous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab Invest* 60 : 275—285, 1989
- 6) 小橋吉博, 真鍋俊明 : 器質化肺炎における Myofibroblast の免疫組織学的検討. *日胸疾会誌* 35 : in press, 1997
- 7) Schürch W, Seemayer TA, Gabbiani G : Myofibroblast. *In Histology for pathologist*, vol 1, ed by Sternberg SS. New York, Raven Press, Ltd. 1992, pp 109—144
- 8) Lipper S, Kahn LB, Reddick RL : The myofibroblast. *Pathol Annu* 15 : 443—470, 1980
- 9) Bitterman PB, Rennard SI, Adelberg S, Crystal RG : Role of fibronectin as a growth factor for fibroblasts. *J Cell Biol* 97 : 1925—1932, 1983
- 10) Shimokado K, Raines EW, Madtes DK, Barrett TB, Benditt EP, Ross R : A significant part of macrophage-derived growth factor consists of at least two forms of PDGF. *Cell* 43 : 277—286, 1985
- 11) Gadek JE, Hunninghake GW, Eells GA, Zimmerman RL, Keogh BA, Crystal RG : Evolution of the protease-antiprotease theory of human destructive lung disease. *Bull Europ Physiopathol Resp* 16(Suppl) : 27—40, 1980