

慈大

1996
dec. 8-4

呼吸器疾患研究会誌

Jikei Journal of Chest Diseases

第32回慈大呼吸器疾患研究会を終えて	羽野 寛	53
テオフィリン誘発振戦・痙攣の基礎的研究	佐藤淳子ほか	54
肺胞上皮細胞における lactate dehydrogenase A および B 遺伝子の differential expression とその制御	清水 歩ほか	56
無治療で軽快した acute eosinophilic pneumonia の 1 例	古田島 太ほか	57
肺原発悪性リンパ腫の 2 例	帆足茂久ほか	59
経気管支鏡的肺生検にて確認した 原発性肺クリプトコッカス症の 1 例	江島正顕ほか	61
縦隔原発の Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor の 1 手術例	藤江由香ほか	63
胸壁合併切除を行なった肺腺癌の 2 手術例	平野 純ほか	64
気管支喘息；新しく提唱された定義と気道炎症の 免疫学的メカニズム	山口浩史	67
第32回研究会記録		71
投稿規定		72
エーザイ広告		73
編集後記		74

共催：慈大呼吸器疾患研究会

エーザイ株式会社

Jikei University Chest Diseases' Research Association

第32回慈大呼吸器疾患研究会を終えて

当番世話人・羽野 寛
(病理学講座第1)

今回は10月7日午後6時より南講堂にて一般演題7題の発表が行なわれた。前半4題の座長は佐藤哲夫先生(内科学講座第4)に、後半3題の座長は久保宏隆先生(外科学講座第2)をお願いした。

佐藤淳子先生ほか(薬理学講座第1)は「テオフィリン誘発振戦・痙攣の基礎的研究」を発表された。実験動物にテオフィリンを腹腔内投与し血中濃度、週齢などと振戦・痙攣の関連を検討され、テオフィリンの中毒作用の発現機序の解明を試みられた。清水歩先生ほか(DNA研)は「肺胞上皮における lactate dehydrogenase A および B 遺伝子の differential expression とその制御」を発表された。肺胞上皮細胞における LDH-A および B 遺伝子は同一の炎症刺激でも異なる発現を示すこと、したがって異なる調節を受けていることを明らかにした。最近では肺でもかなり分子生物学が導入されて来ているが、実りある発展を期待したい。古田島太先生ほか(呼吸器感染症科)は「無治療で軽快した acute eosinophilic pneumonia の1例」を報告された。周知のように acute eosinophilic pneumonia は、肺局所への好酸球浸潤を特徴とする多様な疾患を包含する pulmonary eosinophilia の一つである。致死経過をとる症例も報告されている中で、無治療で軽快した症例の報告は貴重である。帆足茂久先生ほか(第三病院内科学2)は「肺原発性リンパ腫の2例」を報告した。肺の悪性リンパ腫は続発性の場合でも多くはないが、原発性となると頻度はかなり低い。肺のリンパ球浸潤性病変の特に生検診断はやさしくないが、肺原発性悪性リンパ腫に BALT (bronchus associated lymphoid tissue) 病変が高率に認められること、偽リンパ腫の多くが低悪性度の悪性リンパ腫であることなどは診断技術の進歩の一つの現われであろう。江島正顕先生ほか(青戸病院内科)は「経気管支的肺生検にて確認した原発性肺クルリプトコッカス症の1例」を報告した。内蔵真菌症といえば日和見感染とまず結びつのが通例であるが、報告は健常人に発生した症例である。クリプトコッカス自体土中に普く存在しており、しかも人体に対する侵入門戸のほとんどが肺といわれているので、稀とはいえ、鑑別診断の一つとして念頭においておく必要がある。藤江由香先生ほか(外科学講座1)は「縦隔原発 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) の1例」を報告された。この症例は von Recklinghausen 病に合併した MPNST で、術後経過はよく、積極的に手術を行なうべきであることが結論として述べられた。MPNST はシュワン細胞由来と考えられていたが、近年別の細胞由来を示唆する説も出されており、また von Recklinghausen 病を背景にもたない場合には必ずしも診断は容易ではなく、免疫組織化学染色が助けになる。平野純先生ほか(第三病院外科)は「胸壁合併切除を行なった肺腺癌の2症例」において、相対的治癒切除が可能であったことを報告された。T3, T4 肺癌でも拡大手術を含めた集学的治療を積極的に取り組むべきであることを強調された。

以上、基礎的研究、診断、治療といつもながら呼吸器疾患を巡る内容の多彩な演題が発表された。高度に分化し、一見単純な構造に見える肺も一旦傷害因子にさらされると、周知のように驚くほど多様な反応を示すものである。その生物学的な複雑さを解きほぐし疾患の成立を、翻っては臓器あるいは個体の成立を、本当に理解するにはまだまだ未知の領域が多いわけだが、ある面ではこの研究会はそのことを如実に教えてくれているのではないだろうか。

テオフィリン誘発振戦・痙攣の基礎的研究

佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘
(慈大 薬理学講座第1)

テオフィリン (TP) は慢性閉塞性呼吸器疾患や未熟児無呼吸発作など広く用いられている薬物であるが, その安全域は狭く, 振戦や痙攣といった重篤な中枢神経系副作用を有することで知られている. その中枢神経系副作用は難治性であり, また小児における報告の多いことが特徴である. そこでわれわれは, TP誘発性の振戦・痙攣の発現に発育に伴う差があるか否か, また, この振戦・痙攣はどのような薬物によって抑制することができるかについての検討を行なった.

方 法

3および5週齢のddY系雄性マウスにTP 180, 360, 540 mg/kgを腹腔内投与し, 振戦・痙攣の発現を指標とした行動観察を行なった. また, 両週齢のマウスにTP 180 mg/kgを腹腔内投与し, HPLC法により, 血中濃度, 脳内濃度の経時的变化を測定した.

また同時に, TP誘発振戦・痙攣に対するベラパミル (Ver), アマンタジン (Ama) およびブロモクリプチン (Bro) の影響を検討した.

結 果

TP 180 mg/kgでは3週齢80%, 5週齢40%と3週齢のほうが振戦発現率が高く, いずれの用量においても3週齢が5週齢よりも短時間で振戦・痙攣を誘発した. 血中および脳内TP濃度測定の結果, 3週齢のほうが脳内濃度が高く, 脳内への移行率が高いことが示された.

また, TP誘発振戦・痙攣はVerの投与により発現までの時間が延長される傾向にあった. Amaの投与では振戦は完全に抑制されたが, 痙攣はAmaの投与量依存的に発現までの時間が短

くなった. しかし, このTP・Ama併用時に認められる痙攣は, TP単独投与時に認められる強直性痙攣とは異なり, 平衡異常を伴うようになった. BroではAmaのような効果は認められず, 振戦, 痙攣とも発現までの時間を延長するにとどまった.

考 察

幼弱および成体マウスを用いた中枢移行に関する検討の結果, 幼弱のほうが中枢移行率の高いことが明らかとなり, この移行率の相違が小児における振戦・痙攣の発現しやすさの一因となっている可能性が示唆された. Verにより振戦, 痙攣発現までの時間が延長される傾向が認められたことから, TP誘発性の振戦・痙攣にはCa²⁺イオン流入の関与が考えられる. また, Amaにより振戦のみが完全に抑制されたことから, TP誘発振戦には, ドパミン系ないしはグルタミン酸系の神経伝達が関与している可能性が示唆された. しかしながら, パーキンソン症候群の治療薬であるBroでは振戦だけを特異的に抑制するというのではなく, 振戦, 痙攣とも用量依存的に発現までの時間を延長するにとどまった. このことからTP誘発振戦のAmaによる抑制効果はD2刺激以外の機序を介している可能性が高い. また, Amaの併用によりTP誘発痙攣は, その発現様式が変化しており, TP単独投与時とは異なる痙攣発現機序の存在する可能性が示された. 両者の併用により痙攣発現時間が短縮され, その痙攣誘発作用が増強されたことから, Ama・TP併用時には, TP単独投与時よりも痙攣を発現しやすくなる可能性が示唆された.

A Study on Theophylline Induced Seizure and Tremor

Junko SATO, Seiji HORI, Masahiro KAWAMURA

Department of Pharmacology I, The Jikei University School of Medicine

Abstract It has been reported that overdose of theophylline-induced tremor and seizure, and that the incidence of theophylline-induced seizure is higher in immatures than in adults. Intraperitoneal injection of theophylline-induced tremor and seizures in mice and the latent periods was shorter in immatures than in matures. The theophylline concentrations in the central nervous system (CNS) was higher than in matures. Verapamil and bromocriptine prolonged the onset of the tremor and seizure. Amantadine completely inhibited the tremor, but shortened the latent period of seizure. These results suggest that higher CNS accumulation in immatures is one of the mechanisms of high incidence of CNS adverse effects of theophylline in immatures, and the disturbance in glutaminergic and dopaminergic transmission involved in the onset of theophylline induced seizure.

Key words Theophylline, Seizure, Tremor.

肺胞上皮細胞における lactate dehydrogenase A および B 遺伝子の differential expression とその制御

清水 歩¹⁾²⁾, 田辺 修¹⁾²⁾, 青木 薫¹⁾³⁾, 内田和宏¹⁾²⁾
安斎千恵子¹⁾³⁾, 衛藤義勝¹⁾, 吉村邦彦¹⁾²⁾
(慈大 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門¹⁾,
同 呼吸器・感染症科²⁾, 同 第三病院 内科学第2講座³⁾)

目 的

Lactate dehydrogenase (LDH) はA (M) とB (H) の subunit からなる 4 量体として構成され, 5 つの isozyme を形成する. LDH 活性は特発性間質性肺炎などの呼吸器疾患で上昇し, 病勢や治療効果判定の有用なマーカーであるが, 肺細胞における LDH 遺伝子の発現とその制御に関しては不明である. 今回, 肺の構成細胞での LDH-A, -B 遺伝子の発現の状況と, とくに肺胞上皮細胞における両遺伝子の発現およびその調節に関して解析を行なった.

方法および結果

- 1) 気道上皮モデルとして扁平上皮癌細胞 HS-24 および肺胞上皮モデルとして腺癌細胞 A-549 よりそれぞれ RNA 抽出後, 逆転写-PCR 法により LDH-A, -B 遺伝子の発現を検討した. その結果, 両遺伝子とも各種肺上皮細胞での発現を認めた.
- 2) A-549 細胞を phorbol myristate acetate (PMA),

LPS, TNF-a などの炎症性刺激に暴露し, 24 時間培養後 RNA を抽出, 両遺伝子の Northern 解析を行なった. LDH-A mRNA は PMA (100nM) 刺激により発現レベルが 150% 増強し, LPS (100 mg/ml) および TNF-a (100 ng/ml) 刺激でも軽度の発現の増加を認めた. これに対して LDH-B mRNA レベルには, 各種刺激によっても変化を認めなかった.

3) A-549 細胞を同様に刺激した際の細胞培養液上清中の LDH 活性については, 明らかな細胞融解を伴わないにもかかわらず, わずかな上昇を認めた.

考 察

肺胞上皮細胞における LDH-A, -B 遺伝子の発現は炎症性刺激により異なる調節を受けており, 炎症性肺疾患においてはこれらの発現の制御により LDH 蛋白の特異的な産生亢進が生じている可能性が示唆された.

A Case of Multiple Pulmonary Metastasis of Cholangiocarcinoma Associated with Hyperthyroidism

Hiroyasu MURAMATSU, Yoshiko AKIYAMA, Reiri ONODERA, Akira KIMURA,
Megumi MINATANI, Hiroko TADA, Ayumu SHIMIZU, Kazuhiro UCHIDA,
Futoshi KOTAJIMA, Osamu TANABE, Tetsuo SATO, Seibu MOCHIZUKI

Department of Internal Medicine IV, The Jikei University School of Medicine

無治療で軽快した acute eosinophilic pneumonia の 1 例

古田島 太¹⁾, 多田浩子¹⁾, 諸川納早¹⁾, 村松弘康¹⁾
内田和宏¹⁾, 佐藤哲夫¹⁾, 羽野 寛²⁾
(慈大 呼吸器・感染症科¹⁾, 同 病理学講座²⁾)

症例は22歳男性。入院2日前より40度の発熱，呼吸困難。既往にアレルギー性鼻炎，10日前より喫煙を開始。入院時の体温37.7度，両肺野にfine cracklesを聴取。白血球数9600/mm³，好酸球7%，CRP11.5 mg/dl，IgE 2500 IU/dl，PaO₂ 59.4 Torr。胸水は滲出性で好酸球が17%。胸部X線で両側広範なスリガラス陰影を認め，CTでは両肺野に非区域性の淡い濃度上昇を認めた

(Fig. 1)。BALは総細胞数3.6 × 10⁴/ml，好酸球30%，リンパ球31%，CD4/8比1.3。TBLBでは肥厚した胞隔に好酸球，リンパ球の浸潤を認め，肺胞腔内にも好酸球，組織球が見られた。投薬を行わずに経過を観察したところ入院第3病日に解熱，呼吸困難は改善し，第4病日には胸部X線も改善。末血好酸球は遅れて上昇し，改善までに1ヵ月間を要した (Fig. 2)。

Self-Limiting Course of Acute Eosinophilic Pneumonia

Futoshi KOTAJIMA¹⁾, Hiroko TADA¹⁾, Nasa MOROKAWA¹⁾,
Hiroyasu MURAMATSU¹⁾, Kazuhiro UCHIDA¹⁾, Tetsuo SATOH¹⁾, Hiroshi HANO²⁾

*Department of Respiratory and Infectious Disease¹⁾, Department of Pathology²⁾,
Jikei University School of Medicine*

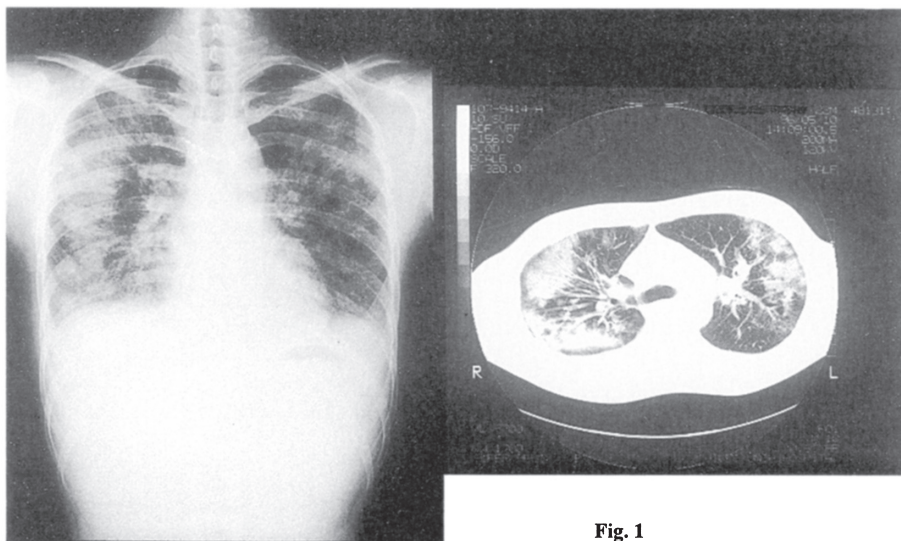


Fig. 1

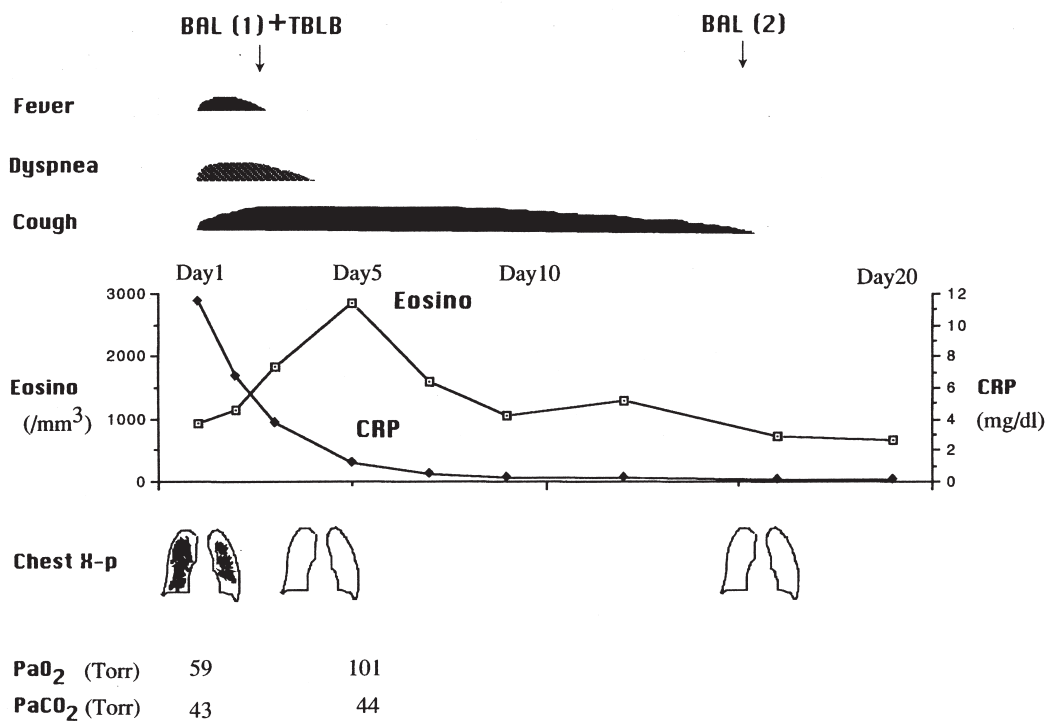


Fig. 2 Clinical course.

肺原発悪性リンパ腫の2例

帆足茂久¹⁾, 宮下吉弘¹⁾, 秋山一夫¹⁾, 石井慎一¹⁾,
青木 薫¹⁾, 玉利真由美¹⁾, 菊池一郎¹⁾, 岡島直樹¹⁾,
田井久量¹⁾, 岡野 弘¹⁾, 野村浩一²⁾, 高木敬三²⁾
(慈大第三病院 内科学講座第2¹⁾, 同 病理学講座²⁾)

当院にて1996年に入り肺原発と思われる悪性リンパ腫を2例経験したので報告する。

症例1 69歳 女性。

1996年6月の健診にて胸部異常陰影を指摘され7月3日当院に紹介入院。身体所見では呼吸音正常、また表在リンパ節は触知せず。入院時検査成績も異常認めず。胸部レ線上下右肺野に辺縁不明瞭な淡い陰影を認めた。スライス厚5mmの胸部CT所見では右S8に腫瘤影を認め腫瘤辺縁にあたる部位には血管周囲の間質の肥厚を疑う所見や、一部にそれらに連なる小結節影を認めた。肺門リンパ節腫大は認めなかった(Fig. 1)。この陰影に対してTBLBを施行したところ、気管支周囲、肺実質領域にかけて小円形から中型の核のくびれを有するリンパ球のび慢性増殖が認められ、他の部位には一部にはLympho-epithelial lesionも存在し、またCD25陽性よりMalignant lymphoma, diffuse small lymphocytic B cell typeと診断し、全身の検索で

は他に原発を思わせる所見を認めず、肺原発とした。

症例2 63歳 男性。

発熱と体重減少を主訴に他院に入院し精査加療目的で6月当院紹介入院。身体所見上呼吸音正常、表在リンパ節は触知せず。入院時の検査成績では軽度の貧血と低蛋白血症を認めた。胸部X線上下右肺野の浸潤影と右胸水貯留を認めた。胸部CT所見では右下葉無気肺と腫瘤と一塊になった肺門縦隔リンパ節の腫大を認め、右上葉には気管支気像を伴う陰影を、さらに左肺上葉に散布する陰影を認めた(Fig. 2)。気管支粘膜生検を右主気管支より施行した結果、大型の異型リンパ球の増生を認め、CD25陽性よりMalignant lymphoma, diffuse large B cell typeと診断した。

考 察

Isaacsonらが提唱したMucoid associated

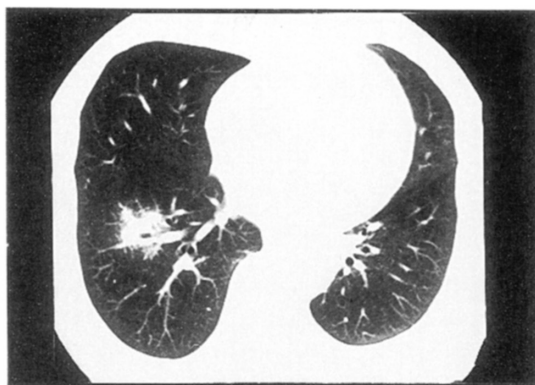


Fig. 1

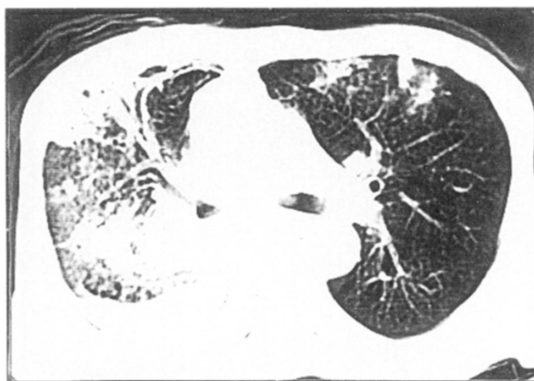


Fig. 2

lymphoid tissue (以下MALT) の概念を基に, LiらはB cell typeを低悪性度と高悪性度に分類し, さらに低悪性度はMALT typeかどうかに分けている. MALTの一つでBronchus associated lymphoid tissue (以下BALT) の概念が出現して以来, 肺原発悪性リンパ腫のうち, 69.4%がBALT typeであったと報告されている. また偽リンパ腫の多くが, 免疫組織学的検索にてリンパ球の単クローン性増殖を証明したり遺伝子解析を行なうことにより単クローン性低悪性度リンパ腫であることが判明してきた. 低悪性度リンパ腫の病理所見ではColbyらは主病変辺縁における間質の気管支血管周囲のリンパ流に沿った小結節の形成を認め, 本症の特徴と報告している. 症例1はBALT typeと考えられ, そのCT

所見は上記の所見に合致していると思われた.

高悪性度の場合, 直径3 cm以上の孤立性ないし多発性結節を認め, 血管, リンパ管, 周囲胸膜への浸潤を強く伴うといわれている. 2例目の症例は高悪性度に分類され, その画像所見は多彩な像を呈していた.

文 献

- 1) Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416.
- 2) Li G, Hansmann M-L, Zwingers T, et al. Primary lymphoma of the lung: Morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathol* 1990; 16: 519-531.
- 3) Colby T V, Carrington C B. Lymphoreticular tumors and infiltrates of the lung. *Pathol Annul* 1983; 18: 27-70.

Two Cases of Primary Pulmonary Malignant Lymphoma

Shigehisa HOASHI¹⁾, Yoshihiro MIYASHITA¹⁾, Kazuo AKIYAMA¹⁾, Shinichi ISHII¹⁾,
Kaoru AOKI¹⁾, Mayumi TAMARI¹⁾, Ichirou KIKUCHI¹⁾, Naoki OKAJIMA¹⁾, Hisakazu TAI¹⁾,
Hiroshi OKANO¹⁾, Kouichi NOMUKRA²⁾, Keizou TAKAGI²⁾

Department of Internal Medicine (II)¹⁾, Department of Pathology²⁾, Daisan Hospita¹⁾

Abstract We reported here two cases of primary pulmonary malignant lymphoma, which one was low grade B cell type and the other was high grade B cell type.

Key words Primary pulmonary, Malignant lymphoma, BALT.

経気管支鏡的肺生検にて確認した 原発性肺クリプトコッカス症の1例

江島正顕, 四方千裕, 土屋昌史, 望月正武
(慈恵医大青戸病院内科)

症例は48歳男性, 職業は印刷業である。前年も検診をうけているが, 胸部X線の異常は指摘されていない。

1996年6月検診にて, 右下肺野の異常陰影を指摘され, 7月26日当科外来を受診した。来院時胸痛, 発熱, 咳, 喀痰等の自覚症状は認めなかった。

既往歴では特記すべきことなし。鳥の飼育歴なし。飲酒歴なし。

理学的所見では, 胸腹部には異常を認めなかった。表在リンパ節は触知せず, 髄膜刺激症状を含む神経学的所見には異常を認めなかった。

外来での検査所見(表1)では, 白血球数, 白血球分画, CRP, 赤沈, 免疫グロブリン, CD4陽性細胞数等は正常であり, これらの検査よりは液性, 細胞性免疫の異常は明らかではなかつ

た。血清クリプトコッカス抗原は陽性であった。髄液所見は特に異常は認められなかった。

胸部X線では, 右下肺野に辺縁不整, 境界不鮮明な約20 mm大の陰影が認められた(Fig. 1)。胸部CTでは, 右S9の末梢に約15 mmの辺縁不整の陰影を認め, その周囲にも数mmの結節影を数個認めた。石灰化, 空洞は認めなかった。肺門, 縦隔リンパ節の腫脹はなく, 胸水の貯留もみられなかった。

確定診断をつける目的で気管支鏡を施行した。肉眼的には可視範囲内に異常がなく, 右B9a末梢の病変よりTBLB, BALを施行した。気管支洗浄液は細胞分画で好中液, リンパ球が軽度の増加を示したが, 培養では特に異常を認めなかった。組織学的にはグロコット染色で黒色に染まる球体が多数みられクリプトコッカスの菌

表1 検査所見

- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|-----------------|--------------|--|-----------|-----------------|-----------------|-------|--------|-----------------|---------|----------|--------|--|---------|-------|-------|------|-------|--------|---------|--------|-------|--------|---------|-----------|-----------------|-----------------|
| 1) 血液 | WBC6400 | RBC469万 | Hb13.9 | Hct40.7 | PLT26.5万 | ESR14/34mm | AST21 | ALT26 | LDH162 | γ -GTP26 | Al-p251 | T.bil0.5 | T.P7.4 | (Alb63.0%, α_1 2.0, α_2 11.5, β 11.1, γ 12.4) | BUN16.6 | Cr0.6 | Na140 | K4.3 | Cl106 | CRP0.2 | IgG1019 | IgA468 | IgM68 | CEA2.8 | CD4 43% | CD8 33.4% | 血清クリプトコッカス抗原 陽性 | 血清クリプトコッカス抗体 陰性 |
| 2) 髄液 | 細胞数 1/3 | 蛋白 28.6mg/dl | 糖 61mg/dl | 細菌培養: 陰性 | 抗酸菌染色: 陰性 | 髄液クリプトコッカス抗原 陽性 | 髄液クリプトコッカス抗体 陰性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3) 喀痰 | 細菌培養: 常在菌のみ | 抗酸菌培養: 陰性 (8週間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4) 気管支洗浄液 | 抗酸菌染色: 陰性 | 結核菌DNA: 陰性 | 細胞診: Class 1 | 細胞分画 (好中球 13% リンパ球 39% マクロファージ 47% 好酸球 1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5) ツベルクリン反応 | 強陽性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

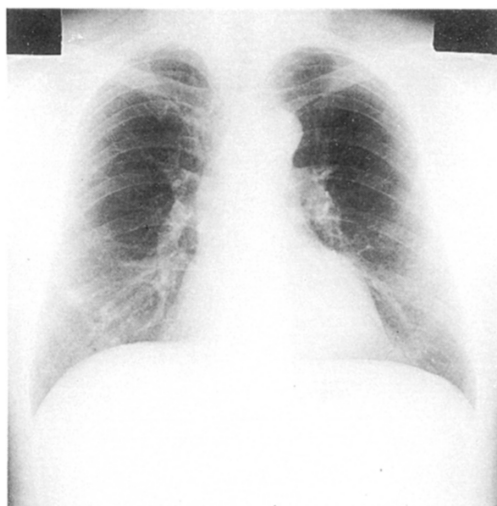


Fig. 1

体と考えられた。その周囲に単核組織球および、多核巨細胞より成る肉芽腫様病変の形成を認めた。

以上、明らかな基礎疾患、免疫異常を認めず。また、中枢神経系等とくに他臓器に病変を認めなかったところから、原発性肺クリプトコッカス症と診断した。

原発性肺クリプトコッカス症は重篤な基礎疾患や細胞性免疫の低下がみられない健康人にも発生することが知られている。無症状のものが多く、健康診断で発見される例がかなりあり、本症例もこれに含まれる。診断においてはクリプトコッカスの莢膜多糖抗原をラテックス凝集

反応で検出する方法が有用であり、肺クリプトコッカス症における陽性率は80～90%と高率である。これに対し抗体は陽性率が低く約10%である。治療に関しては一定の見解はまだないが、臨床所見等より軽症であると考えられる場合には1～2か月間経過観察をした後に治療の適応を決定したほうがよいとの意見が多い。しかしながら、近年副作用の少ない抗真菌剤が開発されており、積極的に治療する方向にある。

本症例においても初診より1か月間経過をみたが、陰影の変化はないため、現在 itraconazole 100 mg/day を経口投与し経過を観察中である。

A Case of Primary Pulmonary Cryptococcosis Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy

Masaaki EJIMA, Chihiro SHIKATA, Masahito TSUCHIYA, Seibu MOCHIZUKI

Department of Internal Medicine 4 (Aoto Hospital), The Jikei University School of Medicine

縦隔原発の Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor の 1 手術例

藤江由香, 尾高 真, 朝倉 潤, 塩谷尚志,
秋葉直志, 山崎洋次 (慈大 外科学講座第1)

われわれはレックリングハウゼン病に合併し縦隔に発生した Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (以下 MPNST) の 1 手術例を経験したので報告する。

症例は 30 歳女性。主訴は食思不振。既往歴として気管支喘息とアトピー性皮膚炎あり。

幼少時よりレックリングハウゼン病あり近医皮膚科に通院していた。1995年12月より胃部不快感, 食思不振が出現し, 近医受診したところ胸部異常陰影指摘され精査目的で入院した。身体所見としては全身に拇指頭大までの神経線維腫およびカフェオレスポットの散在が認められた。呼吸困難は軽度で, 神経症状はなく, 入院時検査所見で CRP6.4 と軽度上昇を認める以外異常所見なく, 腫瘍マーカーも NSE の軽度上昇のみであった。入院時の胸部 X 線では左上中肺野を占める巨大な腫瘍影を認めた。胸部 CT では左胸腔内に胸壁および縦隔に接して境界明瞭, 充実性で内部はやや不均一な巨大腫瘍が認められた。脊椎の骨破壊像は認められなかった。胸部 MRI では, T1 強調画像で出血巣を示唆する高信号を呈した。また, 縦隔の脂肪組織がスムーズに腫瘍に移行しており, この腫瘍が縦隔原発であることが強く疑われた。Ga シンチでは腫瘍への取り込みは見られなかった。気管支鏡では

主気管支の圧排所見のみで, TBLB でも悪性所見は得られなかった。病理学的な診断は得られなかったものの, 画像診断や現病歴から胸腔内に発生した悪性の神経原性腫瘍を疑い, 本年 6 月手術を施行した。胸骨正中切開に左第三肋間開胸を加えて, 大動脈, 鎖骨下動脈, 肺動脈などとの癒着, さらに胸壁および縦隔から剥離し腫瘍を摘出した。摘出標本 1160g, 15 × 12 × 10 cm の大きさで, 剖面上黄白色調を呈していた。組織像では大半は壊死および粘液様組織で占められていた。切片上は末梢神経線維束は認められるものの迷走神経および横隔神経と思われる太い神経束は認められなかった。組織像では核異型も認められることから, 病理学的に MPNST と診断した。術後 50 Gy の放射線照射を施行し, 術後 51 日目に退院した。現在, 術後 3 ヶ月経過したが, 再発の兆候は認められていない。本症例においては術前に病理学的な確定診断は得られなかったものの, 悪性腫瘍を強く疑い, 臨床的な背景から神経原性腫瘍を考慮し手術を行った。急速に増大するものでは悪性の可能性も高く, レックリングハウゼン病に合併した縦隔腫瘍に対しては積極的に外科的切除すべきであると考える。

胸壁合併切除を行なった肺腺癌の2手術例

平野 純, 鈴木英之, 朝倉 潤, 大森秀一郎,
三好 勲, 佐藤修二, 増渕正隆, 北 俊文,
穴澤貞夫, 山崎洋次 (慈大第三病院 外科)

われわれは、胸壁合併切除を行なった肺腺癌の2症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症例1

症例：71歳，男性。

主訴：咳嗽，右胸部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父，脳梗塞。母，心筋梗塞。

喫煙歴：1日30～40本，16年。B.I. 560。

現病歴：1995年冬頃より咳嗽，右胸部痛が出現しはじめ，96年2月14日近医を受診。胸部単純X線写真で異常陰影を指摘され，2月17日当

院内科第2を受診。3月13日入院となった。

当院における胸部単純X線写真(Fig. 1)にて，右上肺野に空洞を伴う腫瘤影が認められた。検査所見では，CEAが19.9と上昇。スパイログラムでは，肺活量2750 ml (85.7%)，1秒率85.6%であった。3月26日気管支鏡施行し，TBLB (B'a)にてadeno carcinomaと診断された。胸部CT (Fig. 2)にて縦隔リンパ節の腫脹 (N2)と腫瘍の胸壁浸潤 (T3)を判断し，術前化学療法を施行した (CBDCA 500 mg 1日目。VDS 3 mg 1日目，8日目。MMC 9.8 mg 1日目)。2クール予定であったが，間質性肺炎合併のため，1クールにて中止とし，その後，術前放射線療法

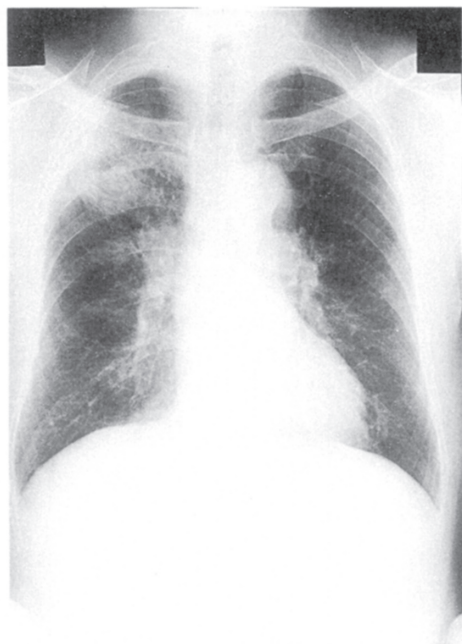


Fig. 1

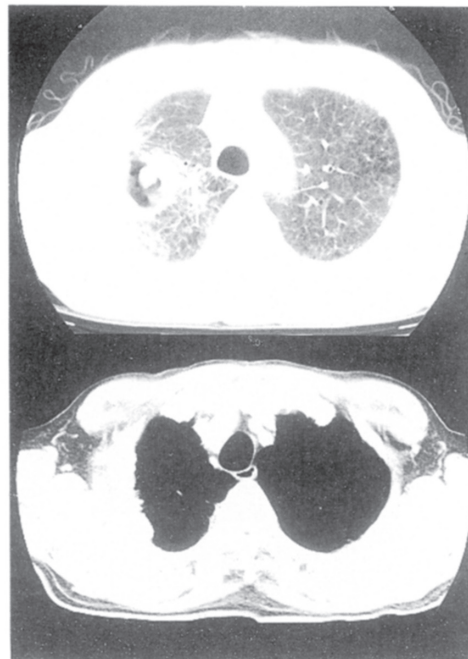


Fig. 2

を浸潤の疑われた胸壁に 30 Gy 施行し、7 月 16 日手術となった。

手術所見では、腫瘍が胸壁に浸潤し、また、#12u 転移リンパ節が肺動脈と強固に癒着し剥離不能であり、右 Pneumonectomy + R2a, 胸壁 (第 II, III, IV 肋骨) 合併切除を施行した (Fig. 3, 4)。

病理組織診断では、pT4, N2, M0 で、stage IIIb であった。

症例 2

症例：50 歳，男性。

主訴：右背部痛

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：1 日 40 本，20 年。B.I. 800。

現病歴：1996 年 3 月より右背部痛が出現したため、4 月当院内科第 2 を受診した。胸部単純 X 線写真 (Fig. 5) にて異常陰影を指摘され、4 月 24 日入院となった。

検査所見では CEA101.2, TPA 180 SLX 45 と上昇し、スパイログラムでは肺活量 1810 ml (52.0%)、1 秒量 1530 ml (88.9%) であった。4 月 25 日気管支鏡検査施行し、可視範囲に異常を認めないものの、透視下に B1a より腫瘍に達し、擦過細胞診にて class IIIa であった。

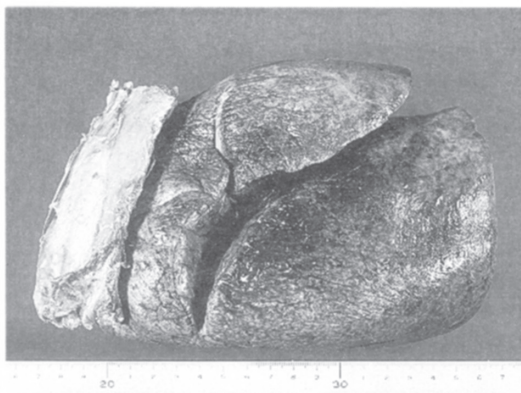


Fig. 3

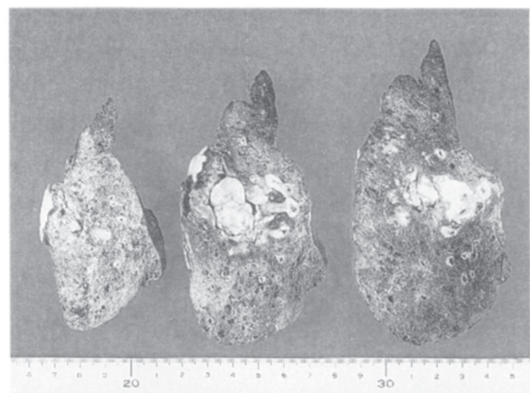


Fig. 4

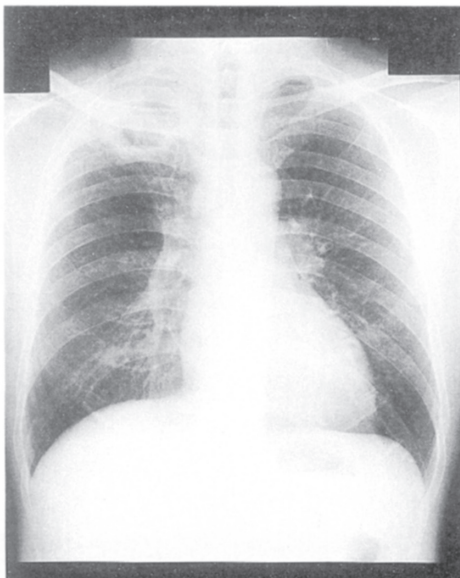


Fig. 5

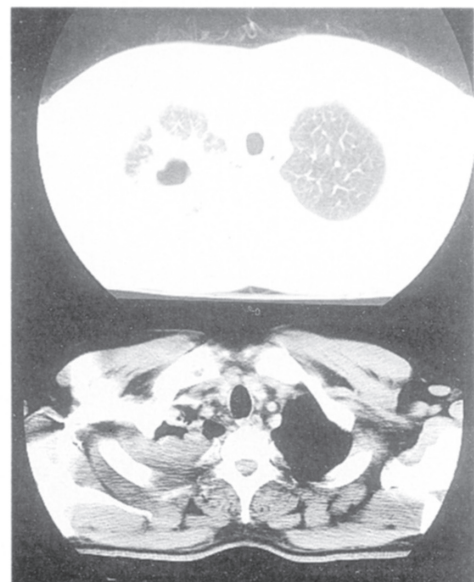


Fig. 6

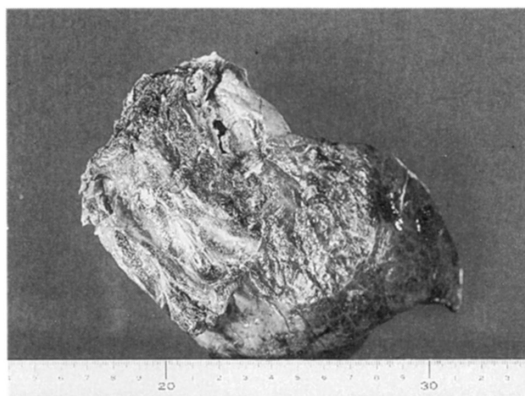


Fig. 7

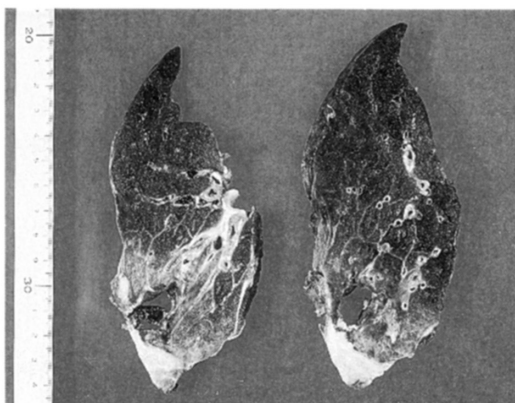


Fig. 8

胸部CT (Fig. 6) にて腫瘍の胸壁への浸潤を判断し、胸壁へ術前放射線療法40Gy施行の後、6月25日手術となった。

手術所見では腫瘍はS1に存在し、胸壁と強固に癒着しており、右上葉切除+R2a、胸壁(第II, III肋骨)合併切除術を施行した(Fig. 7, 8)。

病理組織診断では、pT3, N2, M0で、stage IIIaであった。

考察・結語

胸壁浸潤した肺癌(S1)2症例を経験した。肺尖部胸壁浸潤肺癌の組織型は、本邦の報告¹⁾²⁾では腺癌が最も多く、欧米の報告³⁾⁴⁾では扁平上皮癌が多いとされているが、今回われわれの経験した2症例は腺癌であった。いずれも胸壁合併切除を行ない、相対的治癒切除が可能であった。斉藤らはT3因子で最も良好な予後が期待できる切除部位は胸壁であると報告⁵⁾している。T3

あるいはT4肺癌において、拡大手術を含めた集学的治療にも積極的に取り組んでいき、拡大切除術の治療成績を検討していきたいと考える。

文献

- 1) 正岡 昭, 丹波 宏, 水野健郎, 市村秀樹, 柴田和男, 山川洋右, 小林 学, 全並秀司, 佐野正明. 肺尖部胸壁浸潤肺癌切除例に関する全国集計. 日本胸部外科学会雑誌 1984; 32: 162-173.
- 2) 甲原芳範, 石井芳樹, 北村 諭. 肺尖部胸壁浸潤肺癌の臨床的検討. 日本胸部疾患学会雑誌 1995; 33: 257-261.
- 3) Paulson D L. Carcinoma in the superior pulmonary sulcus. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 1095.
- 4) Attar S, Miller J E, Satterfield J, Ho C L, Slawson R G, Hankins J & McLaaughhlin J S. Pancoast tumor: Irradiation or surgery? Ann Thorac Surg 1979; 28: 578.
- 5) 斉藤 誠, 中村治彦, 小中千守, 小川一平, 野口正彦, 加藤治文. 肺癌における拡大手術と遠隔成績. 外科診療 1995; 37: 785-790.

2 Cases of Lung Cancer, Resected With Chest-Wall

Jun HIRANO, Hideyuki SUZUKI, Jun ASAKURA, Hideitiro OHMORI, Isao MIYOSI, Syuji SATOU, Masataka MASUBUCHI, Toshifumi KITA, Sadao ANAZAWA, Youji YAMAZAKI

Department of Surgery, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine

Abstract We experienced 2 cases of lung cancer invaded to chest-wall. Both of 2 are made of adenocarcinoma, and are able to be resected with chest-wall.

気管支喘息

— 新しく提唱された定義と気道炎症の免疫学的メカニズム —

山口浩史 (慈大第三病院 内科学講座第2,
同大DNA医学研究所分子免疫学研究部門)

はじめに

従来より気管支喘息の概念は、可逆性の気道狭窄と気道過敏性という機能的な面が強調され、American Thoracic Societyの定義(1962年)が広く用いられてきた。しかし、近年喘息は多くの炎症細胞が関与する慢性の気道炎症であるという病理学的側面が認識され、それによる機能障害として定義されるようになった。

本稿では、新しく提唱された気管支喘息の定義についてまとめ、喘息の本態である気道炎症を形成するT細胞、好酸球、マスト細胞などの役割について概説したい。

喘息の定義

1992年米国NIHより、International consensus report on diagnosis and management of asthma²⁾が発表され、1995年にはNIHとWHOの共同でGlobal strategy for asthma management and prevention³⁾が発表された。その中で、喘息の定義は以下のように述べられている。

喘息は慢性の炎症性気道障害で、多くの細胞、特に肥満細胞、好酸球およびTリンパ球が関与している。素因を有するものでは、この炎症により喘鳴、息切れ、胸部圧迫感、および咳の発作が特に夜間あるいは早朝に繰り返し起こる。これらの症状に伴って通常、広範であるが変動する気流制限が見られ、これは自然にあるいは何らかの治療により少なくとも部分的には可逆的(reversible)である。気道の炎症は、また種々の刺激に対する気道過敏性の原因ともなる。

一方、わが国では1993年に日本アレルギー学会から成人喘息の診断と治療ガイドライン⁴⁾が発表された。ここで喘息の定義は次のように述べている。

気管支喘息は広範かつ種々の程度の気道閉塞と気道の炎症により特徴づけられる。気道閉塞は軽度のものから致死的な高度のものまで存在し、自然にまた治療により可逆的である。気道炎症はリンパ球、肥満細胞、好酸球など多くの炎症細胞が関与し、気道粘膜上皮の損傷を示し、種々の刺激に対する気道の反応性亢進を伴う。

また1995年に日本胸部疾患学会から慢性閉塞性肺疾患・気管支喘息の診断と治療指針⁵⁾が発表された。この中で喘息の定義は上記に準じた内容となっているが、気道閉塞については炎症の持続にともない不可逆的な変化も伴ってくることから『可逆的』という表現は避け、『素因のある患者』という表現についても概念が不明確で誤解を招きやすいと考え、意識的に使用を避けている。

以上、近年発表されたガイドラインによる喘息の定義を記したが、多くの炎症細胞が関与し喘息の病態を形成している点が明確にされている。次に各炎症細胞の役割と細胞間相互作用について述べたい。

喘息の気道炎症メカニズム (Fig. 1)

喘息における気道のアレルギー性炎症は、主にIgE依存性・Tリンパ球依存性の機構およびIgE非依存性・Tリンパ球依存性の機構の両者により、ケミカルメディエーターが放出され生じると考えられている³⁾。以下にこの炎症カスケードの中心的役割をはたしているTリンパ球、好酸球、マスト細胞などの役割について述べる。

1) Tリンパ球は主にヘルパーT細胞(Th)として働くCD4+Tリンパ球とキラーT細胞(cytotoxic T lymphocyte; CTLともよばれる)として働く

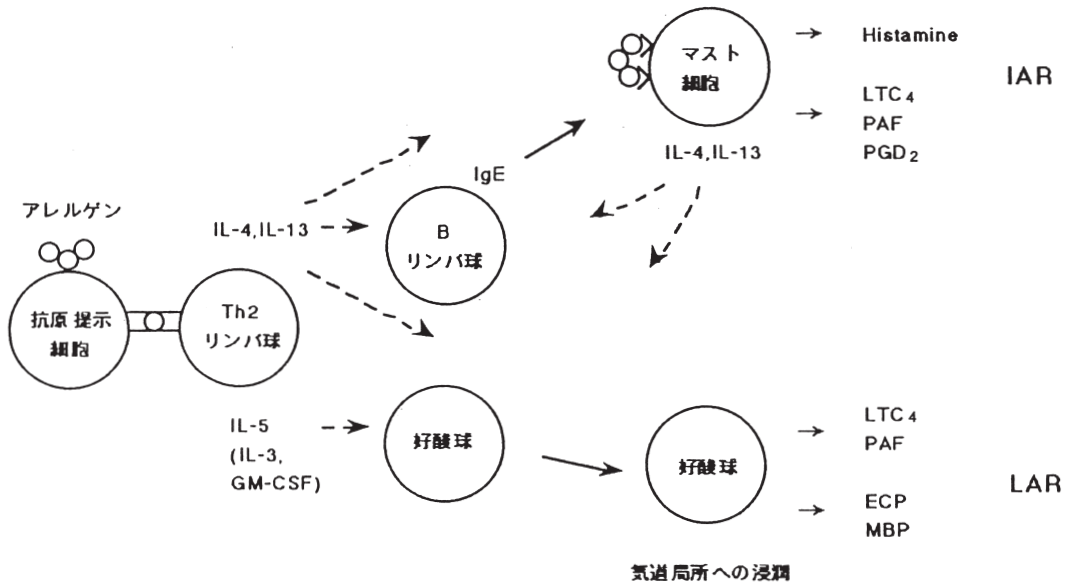


Fig. 1 気管支喘息における炎症細胞のネットワーク

CD8 + Tリンパ球に分類される。CD4 + Tリンパ球はサイトカイン産生能の違いによりTh1リンパ球とTh2リンパ球の2つのサブタイプに分けられることが近年明らかにされた⁶⁷⁾。

ほとんどのサイトカインを産生するTh0リンパ球は、マクロファージなどの抗原提示細胞から産生されるサイトカインによって、2つのサ

ブタイプへと分化する。IL-12はTh1リンパ球への分化を促進し、IL-10はTh2リンパ球への分化を促進するといわれている。そしてTh1リンパ球は特にIL-2やIFN- γ を産生し主に遅延型過敏反応に関与し、Th2リンパ球はIL-4、IL-5、IL-13などを産生するがIL-2やIFN- γ は産生せずアレルギー性炎症に関与する (Fig. 2)。このTh2

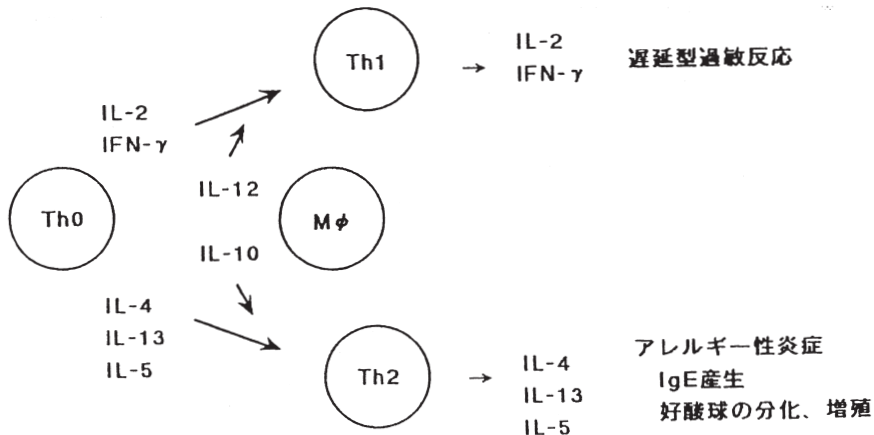


Fig. 2 Tリンパ球の分化とサイトカイン

リンパ球の産生するIL-4, IL-13はBリンパ球に作用してIgEを産生させ、IL-5は好酸球の分化・増殖を誘導する。またIL-4などによりマスト細胞は分化・増殖する。このようにTh2リンパ球が発端となり気道のアレルギー性炎症が展開していくわけであり、気道炎症の中軸的な役割を担っているといえる。

2) アレルギー性炎症のeffector phaseにおける主役は好酸球である。

IL-4により血管内皮細胞に選択的に発現されたvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) と好酸球上のvery late antigen-4 (VLA-4) が結合することにより、末梢血中の好酸球は血管壁に付着し気道粘膜へと浸潤していく。

そして気道局所に浸潤した好酸球は、eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP) などの顆粒蛋白を遊離し、気道上皮細胞に組織障害を生じさせる。またロイコトリエンC₄ (LTC₄), 血小板活性化因子 (platelet activating factor; PAF) などの炎症性メディエーターが産生・遊離され遅発型喘息反応 (late asthmatic response; LAR) を起こす。

3) Bリンパ球により産生されたIgEはマスト細胞上の高親和性IgE受容体 (FcεRI) に結合する。アレルゲンが架橋してこのIgEに結合することにより、マスト細胞は活性化しヒスタミン, LTC₄, プロスタグランジンD₂ (PGD₂) などのケミカルメディエーターが遊離する。これらが即時型喘息反応 (immediate asthmatic response; IAR) を惹き起こす。

またマスト細胞は活性化することによりIL-4を産生し、Bリンパ球のIgE産生を助けたり⁹⁾、血管内皮細胞にVCAM-1を発現させ好酸球主体の細胞浸潤を来たす一助となっている。これはマスト細胞がIARの発症だけでなく、LARへ関与していることを示す。

おわりに

近年提唱された気管支喘息の定義では気道炎症という考え方が前面に打ち出され、実際の喘息治療に大きく影響している。また各細胞が複雑なネットワークを構築し気道炎症を形成しているが不明な点も多く、今後新しい知見が集積されていくものと思われる。

文 献

- 1) American Thoracic Society (Committee on diagnostic standards for nontuberculosis respiratory disease). Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-768.
- 2) National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, U.S.A., International Asthma Management Project (Chairman: Sheffer, A.L.). International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Suppl.): 1-72.
- 3) 牧野荘平監修. 喘息管理・予防のグローバルストラテジー. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report). 国際医学出版 1995: 6-7.
- 4) 牧野荘平ほか. 成人喘息の診断と治療. 第5回日本アレルギー学会春季臨床大会特別シンポジウム, アレルギー疾患治療ガイドライン. ライフサイエンス・メディカ, 1993: 4.
- 5) 佐々木英忠ほか. 慢性閉塞性肺疾患・気管支喘息の診断と治療指針 (日本胸部疾患学会肺生理専門委員会). *メディカルレビュー*, 1995: 50-51.
- 6) Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
- 7) Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: Doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12(8): 256-257.
- 8) Montefort S, Holgate ST, Howarth PH. Leukocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1993; 6: 1044-1054.
- 9) Gauchat JF, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; 365: 340-343.

Bronchial Asthma

Definitions and the Immunological Mechanisms of Airway Inflammation

Hiroshi YAMAGUCHI

*Department of Internal Medicine (Daisan Hospital II), Department of
Molecular Immunology • Institute of DNA Medicine, The Jikei University school of Medicine*

Abstract Recently, definitions of asthma have been recognized as the chronic airway inflammation that involved a number of different inflammatory cells such as lymphocytes, eosinophils and mast cells. The mechanisms of allergic inflammation in asthma are thought to be both IgE dependent • T-lymphocytes dependent reactions and IgE independent • T-lymphocytes dependent reactions, and then the release of inflammatory mediators contribute to the development of airway hyperresponsiveness. Asthma results from complex interactions of various cells, but there are still unknown factors to be elucidated.

第 32 回慈大呼吸器疾患研究会記録

□□□□ 1996年10月7日(月) 18:00~20:00

□□□□ 東京慈恵会医科大学 高木2号館 南講堂

開会の辞 (18:00~18:08) 羽野 寛 (慈大病理学講座第1)

一般演題 I (18:03~18:39) 座長 佐藤哲夫 (慈大内科学講座第4)

- (1) テオフィリン誘発振戦・痙攣の基礎的研究
慈大 薬理学第1 ○佐藤淳子 堀 誠治 川上将弘
- (2) 肺胞上皮細胞における lactate dehydrogenase A および B 遺伝子の differential expression とその制御
慈大 DNA 研 遺伝子治療研究部門¹⁾ ○清水 歩¹⁾²⁾ 田辺 修¹⁾²⁾ 青木 薫¹⁾³⁾
呼吸器・感染症科²⁾ 内田和宏¹⁾²⁾ 安斎千恵子¹⁾³⁾ 衛藤義勝¹⁾
第三病院内科第2³⁾ 吉村邦彦¹⁾
- (3) 無治療で軽快した acute eosinophilic pneumonia の1例
慈大 呼吸器・感染症科 ○古田島 太 多田浩子 諸川納早
同 病理 村松弘康 内田和宏 佐藤哲夫
羽野 寛
- (4) 肺原発悪性リンパ腫の2例
慈大第三病院 内科第2 ○帆足茂久 宮下吉弘 秋山一夫
石井慎一 青木 薫 玉利真由美
菊地一郎 岡島直樹 田井久量
岡野 弘
野村浩一 高木敬三
同 病理科

一般演題 II (19:08~19:53) 座長 久保宏隆 (慈大外科学講座第2)

- (5) 経気管支的肺生検にて確認した原発性肺クリプトコッカス症の1例
慈大青戸病院 内科 ○江島正顕 四方千裕 土屋昌史
望月正武
- (6) 縦隔原発 Malignant peripheral nerve sheath tumor の1例
慈大 外科第1 ○藤江由香 尾高 真 朝倉 潤
塩谷尚志 秋葉直志 山崎洋次
- (7) 胸壁合併切除を行なった肺腺癌の2手術例
慈大第三病院 外科 ○平野 純 鈴木英之 朝倉 潤
大森秀一郎 三好 勲 佐藤修二
増淵正隆 北 俊文 穴澤貞夫
山崎洋次

閉会の辞 (19:53~20:00) 徳田忠昭 (富士市立中央病院臨床検査科)

会 長 岡野 弘
当番世話人 徳田忠昭 羽野 寛

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

編集後記 第32回慈大呼吸器疾患研究会が徳田忠昭先生、羽野寛先生の両当番世話人により1996年10月7日高木2号館南講堂で開かれた。南講堂は視聴学機器、コンピュータが設置されており、すばらしい研究会会場であった。コンピュータ上の画面がそのまま投影できるので、南講堂での研究会発表は今後スライドでなくフロッピーでも可能となるだろう。コンピュータが普及し、書籍類もCD-ROM版で出版される時代で当然かもしれないが、隔世の感がある。

当日は基礎的研究2題、臨床症例5題の発表があり、活発な討議がおこなわれた。5年後の本研究会の発表内容はどのように変わっていくのだろうか。楽しみである。本研究会の発展のために今後も多くの演題発表をお願いいたします。 (田井久量)

慈大呼吸器疾患研究会 (◎印: 編集委員長 ○印: 編集委員)

- 顧問** 谷本 普一 (谷本内科クリニック)
桜井 健司 (聖路加国際病院)
伊坪喜八郎 (前・第三病院外科学講座)
貴島 政邑 (町田市民病院)
牛込新一郎 (病理学講座第1)
天木 嘉清 (麻酔科学講座)
- 会長** 岡野 弘 (第三病院内科学講座第2)
- 世話人** 米本 恭三 (リハビリテーション医学講座)
川上 憲司 (放射線医学講座)
飯倉 洋治 (昭和大学医学部小児科学講座)
徳田 忠昭 (富士市立中央病院臨床検査科)
- ◎久保 宏隆 (外科学講座第2)
佐竹 司 (柏病院麻酔科学講座)
- 羽野 寛 (病理学講座第1)
○田井 久量 (第三病院内科学講座第2)
○島田 孝夫 (社会保険桜ヶ丘総合病院)
○佐藤 哲夫 (内科学講座第4)
○秋葉 直志 (外科学講座第1)
増渕 正隆 (第三病院外科学講座)

事務局 〒105 東京都港区西新橋3-25-8
東京慈恵会医科大学 放射線科 川上 憲司

慈大呼吸器疾患研究会誌 1996年12月30日 発行◎
第8巻第4号 慈大呼吸器疾患研究会
制作・ラボ企画 Tel & Fax. 045-401-4555

*本誌は慈恵医大 学外研究補助金の援助による。