

Review

特集「肺」導入として、肺線維症・肺気腫におけるリモデリング

福田 悠

日本医科大学病理学第一講座

Introduction, The Remodeling in Pulmonary Fibrosis and Emphysema

Yuh FUKUDA

Department of Pathology, Nippon Medical School

Received, 10 March 2002 ; accepted, 5 April 2002.

Abstract : “Remodeling” means the new formation of the different tissue structure and function in association with the previous destruction of the basic architecture of the organ. In interstitial pneumonia (IP), usual IP (UIP) and nonspecific IP show the pulmonary structural remodeling due to the coalescence of alveolar walls by intraalveolar fibrosis. Especially in UIP, the process to form honeycombing is a loss of alveoli and alveolar bronchiolization, and is irreversible. In cryptogenic organizing pneumonia, polyp-like intraalveolar fibrosis does not coalesce alveolar walls. Emphysema shows the structural remodeling of the alveoli with the overextension of the alveolar walls resulting from the degradation of their elastic fibers. Although the new elastogenesis is observed in emphysema, the structure of these fibers is not fibrous and the localization is abnormal. New deposited elastin in emphysema is not effective to show the elasticity in the alveoli.

Key words : pulmonary fibrosis, emphysema, remodeling

はじめに

肺の疾患において、肺線維症と肺気腫は細胞外基質の変化が主体となる重要な病態である。今回の特集「肺」では、この2つの疾患に関連する興味ある知見をとりあげる。最初に、肺線維症の発症に関連して、古山昭子先生に肺胞上皮基底膜形成とサイトカインについて、桑野和善先生に肺線維症と肺胞上皮細胞のアポトーシスについて解説頂く。また、上皮細胞の分化に重要とされるエピモルフィンの役割について寺崎泰弘先生に論説頂いた。最後に、別役智子先生には肺気腫発症のメカニズムについて、最近の進歩について要約頂いた。

ここでは特集「肺」の導入として、肺線維症の代表である間質性肺炎・肺気腫における形態的なリモデリングの機序について概略する。

リモデリングとは

リモデリング (remodeling) とは、「疾患において臓器の基本構造が破壊され、あらたに正常と異なる異常な構造・機能が造られること」をさしており、日本語では「改築」が当てられている。特にその典型像は、不可逆的な変化である。すなわち、正常な胎生期の臓器の発生を一つのモデリングとして、さらに疾患により、異なるものへのあらたなるモデリングという理解である。リモデリングが不可逆的な変化であるかどうかは、少なくとも治療が行われなければ不可逆的な病態であるものと理解するのが妥当であろう。近年、注目されている再生医療の進歩により、いままで不可逆的と考えられていた病変が治るようになる可能性がある。一方、傷害因子が取り除かれれば、生体には時間をかけて治癒に向かう機能も秘められている。

光学顕微鏡標本から、疾患もしくは病態を病理形態学的に診断できる理由は、腫瘍のように異型性という細胞自体の特有の変化の認識のほかに、非腫瘍性疾患では、組織固有の基本構造の変化、すなわち「たたずまいの変化」を把握することによる。このたたずまいの変化がリモデリングの基本的な変化である。

別刷請求先：福田 悠 〒113-0022 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学病理学第一講座

Reprint requests to : Yuh Fukuda, Department of Pathology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0022, Japan. Tel: +81-3-3822-2131, Fax: +81-3-5685-3067, e-mail: fukuda@nms.ac.jp

同じような言葉で異なる意味を持つものとして、再構築 (reconstruction) があるが、これは同じ造り直しでも、ほぼ同じものを造る場合であろう。生物学的には、再生、治癒などが再構築である。

間質性肺炎におけるリモデリング

はじめに間質性肺炎の分類について触れたい。間質性肺炎は、間質を炎症の場とする疾患であり、病理組織学的にパターン分類が行われている。これは、臨床的に間

質性肺炎と言われるものには種々のものがあり、治療に抵抗性で予後不良なものから、自然治癒するものまで含まれることが知られるようになり、病理組織学的分類が役立つことが明らかにされたためである¹⁾。原因不明な特発性間質性肺炎で線維化を来すものは、以下の4型に分類されている。1) 急性間質性肺炎 (AIP)、2) 通常型間質性肺炎 (UIP)、3) 特発性器質化肺炎 (COP)、4) 非特異的間質性肺炎 (NSIP) である。この中で肺胞のリモデリングを来すのは、UIP、AIP、NSIPであり、COP はリモデリングを来さない間質性肺炎である。

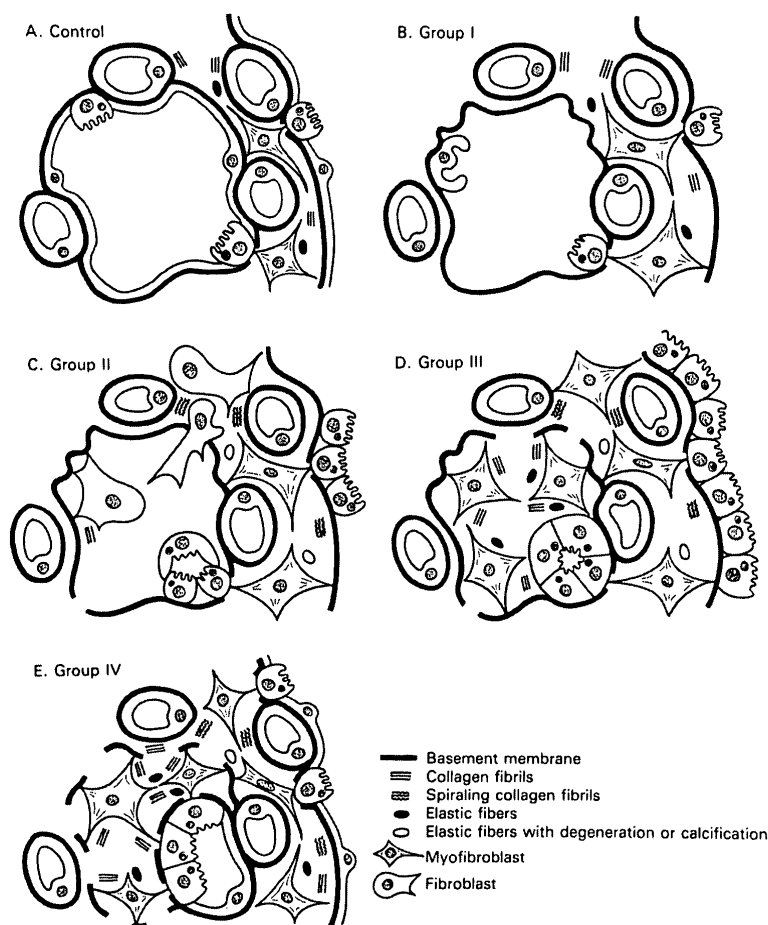


Fig. 1. Diagram of structural remodeling in interstitial pneumonia.

A: Control. Thin alveolar walls are lined by Type I and Type II epithelial cells. The basement membranes of the epithelial cells are fused with those of capillaries. Interstitial cells make contact with Type II epithelial cells through gaps in the epithelial basement membranes. B: Many epithelial cells are detached and epithelial basement membranes are denuded in many areas. C: Some alveolar spaces having disrupted epithelial basement membranes are invaded by activated fibroblasts, which penetrate through the basement membranes. D: Some alveolar spaces contain myofibroblasts, bundles of collagen fibrils, and small elastic fibers. Epithelial basement membranes in these areas are more frayed and disrupted. Alveoli not showing intraalveolar fibrosis (right) are covered by increased numbers of Type II cells. E: Epithelial basement membranes in areas of intraalveolar fibrosis are more disrupted. Alveolar epithelial cells form gland-like structures embedded in fibrous tissue. Cells that are attached to the original epithelial basement membranes are mainly Type I cells; most of those in intraalveolar fibrotic lesions are Type II cells. Alveoli not showing intraalveolar fibrosis (right) are covered by Type I and Type II cells and their structure is returning to normal. (from reference 4)

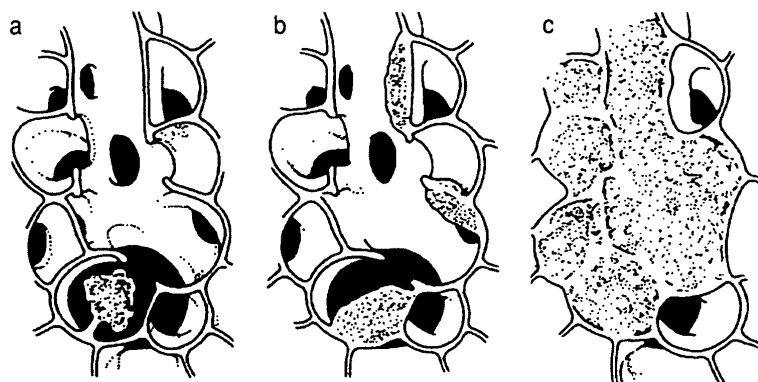


Fig. 2. Types of intraalveolar fibrosis in interstitial pneumonia.

a: Intraalveolar bud (polyp) is reversible lesion and usually observed in COP and frequently found in NSIP. b: Mural incorporation. c: Obliteration. b and c are observed in AIP, UIP and NSIP, and these types of fibrosis coalesce alveolar walls and make a pulmonary structural remodeling. (from reference 6)

特に間質性肺炎におけるリモデリングの典型像は、UIPで認められる蜂巣肺 (honeycomb lung) である。

正常肺泡では、薄いI型肺泡上皮細胞と肺泡毛細血管内皮細胞が1枚の基底膜を挟んで、呼吸単位を形成している。この呼吸単位を、肺泡の骨格とも言える膠原線維・弾性線維などの細胞外基質とその産生細胞である間質細胞が支えている。これらの細胞外基質は肺内でネットワークを形成し、物理的な呼吸運動および外力から肺泡を保護している。リモデリングでは、この基本構造が変化するわけである。

1. 急性間質性肺炎 (AIP)

AIPは、病理形態学的にはびまん性肺泡傷害 (DAD) と言われるものと類似している。DADは、火傷などによるショック、細菌のエンドトキシン、有毒ガスなど種々の傷害因子により発症する。肺泡壁の傷害により透過性の昂進が起こり、浸出性肺浮腫を来す。これが、臨床的な急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の本態である。空気に接する滲出液表層にはDADに特徴的な硝子膜を形成する。硝子膜とは、細胞崩壊物と滲出物の凝集したものである。AIPはDADと類似の病態であるが、原因は不明で特発性であり、硝子膜の形成が軽い傾向がある²⁾。

DADではARDSの症状が出現してから、1週間ほどで線維化が始まる³⁾。肺泡壁の特にI型肺泡上皮細胞が傷害され、上皮基底膜から剝離する。さらに基底膜の断裂部位から、活性化された間質細胞が肺泡腔内に侵入する^{4),5)}。侵入間質細胞は、肺泡腔内で筋線維芽細胞化し増生する。肺泡腔内で残存した肺泡上皮細胞は、間質細胞と陣取り合戦を行い、腔内の場を分け合うこととなる。筋線維芽細胞は腔内で、フィブリン、肺泡上皮基底膜に腔内から接着し、局所で線維性コラーゲンなどの細胞外基質を産生し、沈着させる。このようにして、肺泡

腔内線維化が完成する (Fig. 1)。

AIP・DADでは、上皮細胞の傷害が高度なため、腔内線維化は肺泡壁と広汎に癒合したものとなる (Fig. 2)⁴⁻⁶⁾。この時点では、肺泡腔内線維化は肺泡壁に取り込まれて癒合しているので、一般光顕標本では間質の肥厚と理解されることとなる。これがAIPのリモデリングの本態である。AIP・DADは、予後不良のことが多い。しかし、原因が取り除かれ、肺泡上皮細胞がある程度再生しこれらの肺泡腔内線維化を被い、空気・血液関門でのガス交換が十分に回復するまで治療が奏功した場合は、治癒に向かうこととなる。すなわち、形態的に全く不可逆的な病態というわけではない。

2. 通常型間質性肺炎 (UIP)

臨床診断である特発性肺線維症 (IPF) の典型的病理形態像がUIPである。下肺野の胸膜側から活動性の病変が進行し、最終的に蜂巣肺を来すパターンの間質性肺炎である (Fig. 3 a)。病変の初期像は、マクロファージ、リンパ球、好中球を中心とした肺泡炎である。AIPと異なり、活動性の早期線維化巣 (fibroblastic foci) が、蜂巣肺泡からその周囲の正常肺泡領域に巣状に散発的に出現する (Fig. 3 b)⁷⁾。Fibroblastic fociは、やはり肺泡腔内に形成される⁸⁾。肺泡上皮傷害、上皮基底膜の断裂部から間質細胞が肺泡腔内に侵入し、上皮の剝離した露出基底膜に腔内より付着し、細胞外基質の産生・沈着により壁在型、閉塞型の肺泡腔内線維化を作る (Figs. 2, 3 c)^{6),8)}。線維化が進行すると改築された蜂巣肺を残して欠損治癒する。また、小葉内の肺泡全体が次々に傷害のターゲットになるため、最終的に拡張した肺泡道を残して、その末梢は線維化・消失する。残存肺泡道は、気道から侵入した細気管支上皮に被われ⁹⁾、蜂巣肺の壁である線維化巣には、肺泡中隔先端部由来の平滑筋の増生がみられる。これが蜂巣肺の基本的変化であ

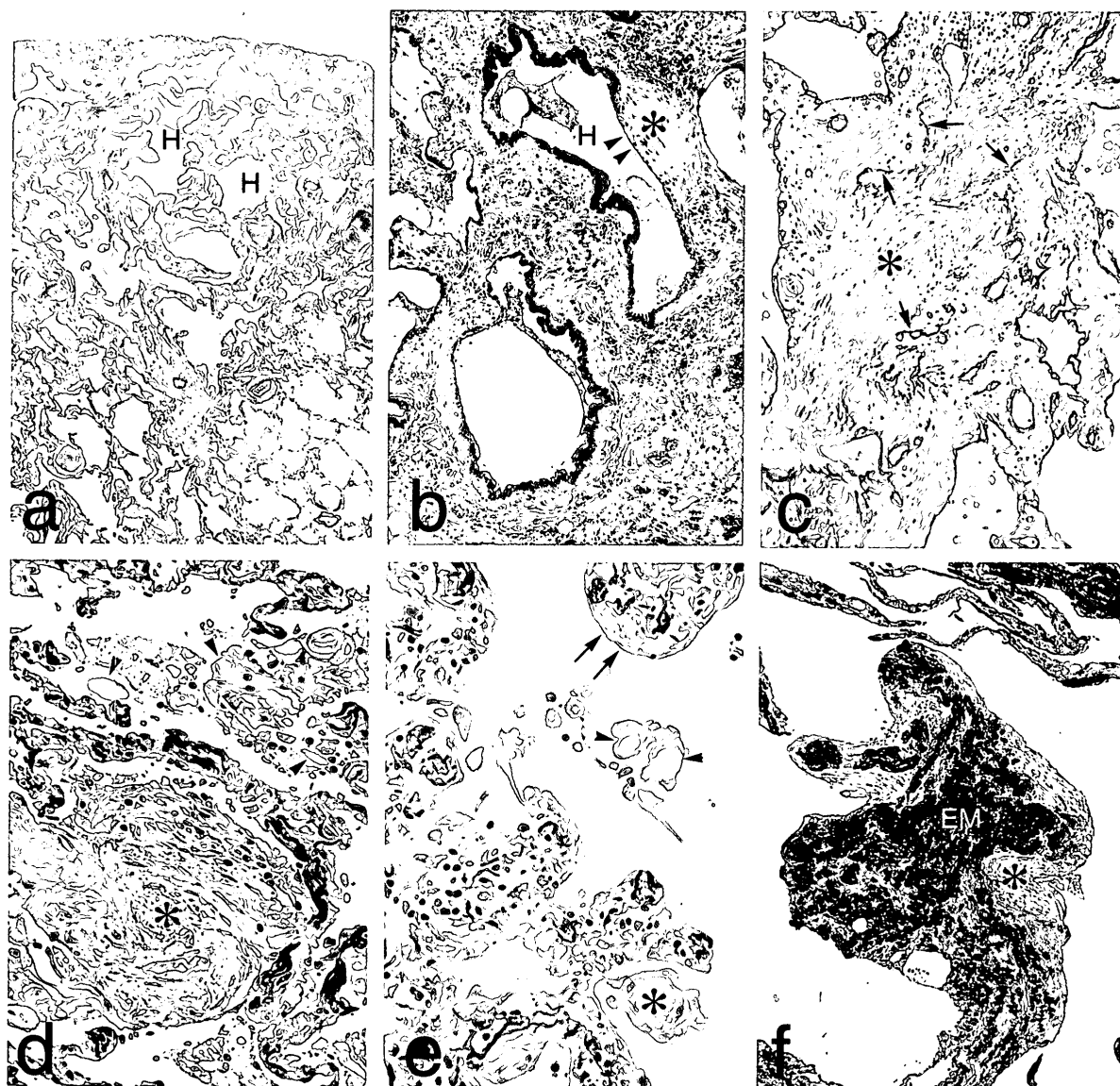


Fig. 3. UIP, COP, NSIP and emphysema.

a: Low magnification of UIP shows the honeycombing (H) adjacent to the pleura. (Elastica Masson stain) b: In higher magnification of UIP, wall of honeycombing (H) is covered with bronchiolar epithelial cells. Mural incorporation type early intraalveolar fibrosis (*) is covered by squamous epithelial cells (double arrow heads). Smooth muscle hyperplasia is found in the wall. This means the loss of alveoli and true alveolar bronchiolization. (HE stain) c: The localization of basement membrane (arrows) show early fibrosis (*) is formed in intraalveolar space and obliteration. (type IV collagen and PAS stain) (from reference 8) d: Bud (polyp) type intraalveolar fibrosis (*) in COP. Collagen globules (arrow heads), late lesions of bud (polyp) type intraalveolar fibrosis, are also observed. e: Mural incorporation type (double arrows), bud (polyp) type (*) intraalveolar fibrosis and collagen globules (arrow heads) are observed in NSIP. f: Young fibrosis (*) and elastic mass (EM) are observed in the area of centriacinal emphysema.

る。すなわち、UIP のリモデリングの過程は、「肺胞の消失と肺胞の細気管支化 (alveolar bronchiolization) である」といえる (Fig. 3 b)。特に、UIP では、壁の構造変化、すなわち平滑筋の増生を含めた真の細気管支化 (true bronchiolization) であり、不可逆的である。

UIP では、のちに肺の縮小を来す。その原因の一つは、筋線維芽細胞の収縮によると考えられている¹⁰⁾。筋線維芽細胞の出現は、間質性肺疾患の肺胞腔内線維化巣

では、共通したものである。しかし、特に UIP では α 平滑筋アクチン陽性の典型的な筋線維芽細胞であり、電顕的には、アクチン細線維、粗面小胞体の発達が目立つ (Fig. 4)。肺胞腔内の筋線維芽細胞での細胞外基質の産生も盛んである¹¹⁾。また、UIP では、腔内線維化巣に弾性線維新生はほとんど認められない。また、筋線維芽細胞のフィブロネクチンレセプター (インテグリン $\alpha 5 \beta 1$) の発現も強く、細胞外基質への接着が強固であ

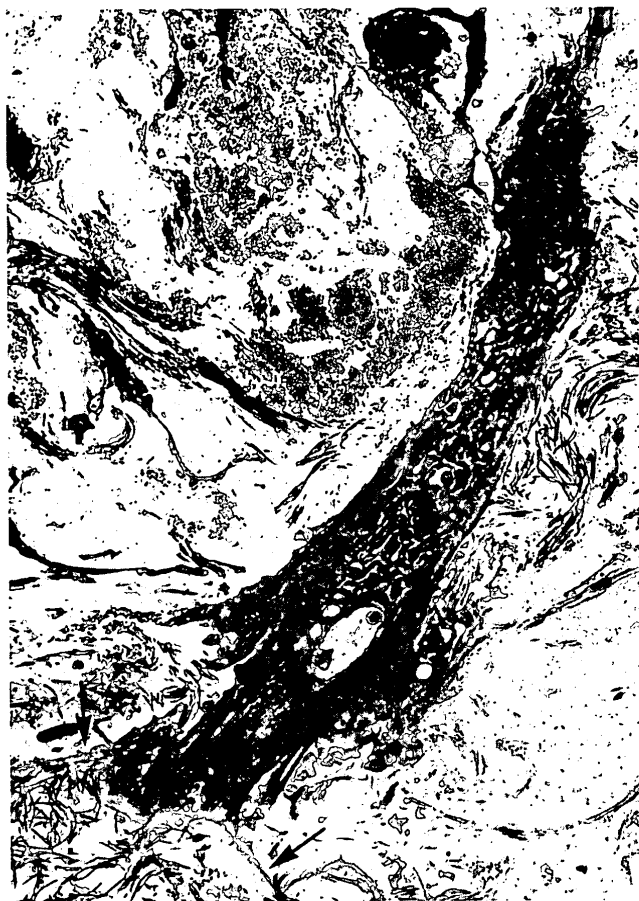


Fig. 4. Ultrastructure of myofibroblast observed in intraalveolar fibrosis of UIP.

Cell is large in size and attaches the denuded alveolar epithelial basement membrane (arrows), and has well developed rough endoplasmic reticulum and actin microfilaments. (from reference 12)

ることを示す⁸⁾。また、UIPの筋線維芽細胞には、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) に比し、そのインヒビター (TIMP) が有意で、局所での細胞外基質沈着を助長することが示唆されている^{12),13)}。肺の縮小のもう一つの理由として、肺胞上皮の剥離した肺胞の虚脱・癒合がある⁷⁾。この変化も、少量の肺胞腔内線維化による露出上皮基底膜間の癒合である^{4),8)}。

UIPをはじめとする間質性肺炎では、II型肺胞上皮細胞の増生が認められる。II型肺胞上皮がI型肺胞上皮の前駆細胞であることが明らかにされていることから¹⁴⁾、肺胞の治癒がこの部分では進んでいることが示唆される。しかし、UIPの線維化・蜂巣肺に巻き込まれた部分では、肺胞上皮はほとんど消失している。UIPでは肺胞上皮の傷害が強く、再生が悪いのが特徴である。活動性の早期線維化部には、気道上皮由来の扁平上皮化生、ケラチンなどの細胞骨格の凝集したマロリー小体を持つ再生上皮が目立つ^{8),15)}。肺においては、扁平上皮化生は古い変化ではなく、活動性の再生上皮として病変の初期に出現する¹⁶⁾。肺胞腔内線維化を被う再生上皮細胞には、アクチンの異常集簇、接着分子であるフィブ



Fig. 5. Ultrastructure of myofibroblast observed in intraalveolar fibrosis of COP.

Cell is small in size and less developed rough endoplasmic reticulum and actin microfilaments, and phagocytoses collagen fibrils (arrows). (from reference 12)

ロネクチンレセプター・ピンクリンの異常が認められる⁸⁾。このような接着不全、剥離を示す再生上皮は、肺胞腔内線維化を押し止めることができずに、線維化を助長していることが示唆される。

UIPでは、肺胞腔内線維化部に血管侵入をみることはほとんどない¹²⁾。時間の経過した線維化部の血管内皮細胞には fenestration が多くみられ、気管支細動脈のものに類似している¹⁷⁾。これら蜂巣肺部の血管の変化も、肺胞の細気管支化に対応しているといえる。

3. 特発性器質性肺炎 (COP)

臨床的に亜急性の病態であり、肺胞間質のリンパ球浸潤、特にCD8陽性の細胞傷害性T細胞浸潤が一つの特徴である。肺胞腔内線維化は、肺胞道あたりを中心に出現するが、その形はポリープ状である (Figs. 2, 3 d)^{6),18)}。その理由は、肺胞上皮細胞傷害がAIP, UIPと異なり、局所的に起こるためと考えられる^{6),19)}。その周囲の肺胞上皮には、傷害は軽く、再生が良好である。そのため、ポリープ状腔内線維化は、腔内への間質細胞侵入部である茎の部分以外では壁に癒合しないこととなる。UIPと異なりCOPでは、腔内に侵入した間質細胞にTIMPに比してMMPsが優位である。腔内の間質細胞には膠原線維の貪食像が観察される (Fig. 5)¹²⁾。これらの所見は、局所での細胞外基質の沈着を減少させ

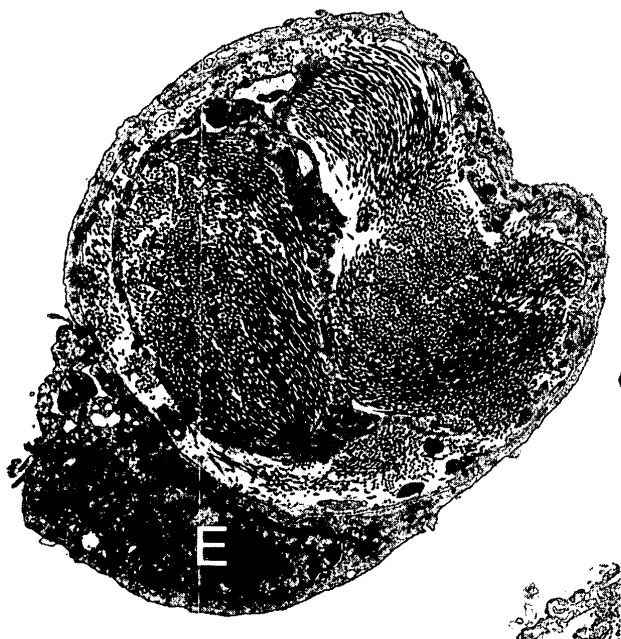


Fig. 6. Ultrastructure of collagen globule observed in COP.

Accumulated collagen fibrils are covered by type I alveolar epithelial cell (E). (from reference 12)

ることを示している。また、腔内線維化部に血管の侵入が高頻度に認められ、腔内に弾性線維の新生も認められる¹²⁾。肺の線維芽細胞を培養すると、皮膚由来の線維芽細胞と異なり、多くのエラスチンを産生・沈着させる。このように、COPの線維化はUIPと異なり、正常の創傷治癒過程の肉芽の形態をとっているものと考えられる。

時間が経つと、COPにみられるポリープ状線維化は、周囲の肺泡を癒合させることなく収縮し、コラーゲン球 (collagen globule) となり消失する (Figs. 3 d, 6)^{12), 20)}。これが、COPがリモデリングを起こさず、また可逆的に治癒する理由であろう。この過程において、線維化巣の構成細胞は著減するが、これらの細胞がアポトーシスにより消失している可能性が示唆されている²¹⁾。

4. 非特異的間質性肺炎 (NSIP)

臨床的にCOPに類似した亜急性間質性肺炎で、AIP, UIPよりは、予後が良いが、COPよりは悪いとされている。肺泡間質のCD8陽性のT細胞浸潤が目立つ点もCOPに類似している²²⁾。また、重要な点として、腔内に侵入した間質細胞にはTIMPに比してMMPsが優位であり、その間質細胞には電顕的に膠原細線維の貪食像が観察される²³⁾。これらの所見はCOPと共通しており、本質的には可逆的な間質性肺炎であることを示している。NSIPには、COPと同様のポリープ型腔内線維化巣が同時にみられることが多い (Fig. 3 e)。COPとの相違点は、COPがポリープ型優位の間質

性肺炎であるのに対して、NSIPは壁在型優位の間質性肺炎であることである (Figs. 2, 3 e)²³⁾。その差の理由は、NSIPではCOPに比べ、上皮傷害の程度がより強いと考えられる。また、COPからNSIPに移行した症例の存在は、まさに両疾患単位のスpektrumに連続性があることを示唆している。また、種々の肺泡腔内線維化の型の混在は、プレオマイシンなどの実験的肺線維症にも典型的に認められる²⁴⁾。NSIPでも、壁在型・閉塞型の肺泡腔内線維化は、肺泡の癒合、閉塞を来し機能的呼吸単位を減少させる。時間が経つと、症例によってはUIPに類似した顕微鏡的な蜂巣肺を来し、細気管支上皮に被われる。しかし、UIPと異なり、蜂巣肺の壁に平滑筋増生はほとんどみられない。そのため、肺泡領域の上皮のみの細気管支化 (epithelial bronchiolization) と呼ばれる。

また、NSIPでは、新旧の線維化巣の混在は少なく、時間的・位置的に比較的均一であることを一つの特徴としている²²⁾。しかし、時間的に均一ということについては、古い線維化巣がないわけではなく、線維化が可逆性の性格をもち吸収されるため、目立たないだけであると理解される²³⁾。

NSIPでは、間質細胞の細胞外基質を吸収する性格に加え、肺泡上皮細胞の再生がUIPより良好である。類似の線維化を示す実験的プレオマイシン肺線維症のデータを加え類推すると、肺泡上皮細胞の再生がある程度良い場合は、閉塞型の腔内線維化部も、肺泡の再構築・治癒がある程度可能なものと考えられる。NSIPは、ステロイドの反応性が比較的良好な病態であるので、早期の診断による治療が重要である。

肺気腫におけるリモデリング

繊細な構造を持つ肺泡は、呼吸運動に伴う胸腔内の陰圧環境下で、肺泡壁をはじめとして気道、血管、胸膜、小葉隔壁に存在する弾性線維・膠原線維がお互いに引き合うことにより、正常な三次元的肺泡構造を維持している (Fig. 7)。弾性線維の存在により肺泡壁はしなやかとなり、膠原線維により丈夫な構造を保っている。正常肺における弾性線維の代謝は非常に遅く、半減期は、その種の寿命と同じくらいとされている。弾性線維の主体であるトロポエラスチンの疎水性領域には疎水性アミノ酸が多くペンタペプチド、ヘキサペプチドなどの繰り返し配列が存在する。この繰り返し配列が、random coil または β -spiral と呼ばれる構造をつくり、バネ様弾性の基となっている²⁵⁾。

肺気腫の定義は、「肺泡壁の破壊をとめない、終末細気管支より末梢領域の異常な不可逆的拡張を特徴とし、明らかな線維化を示さない慢性肺疾患」とされてい

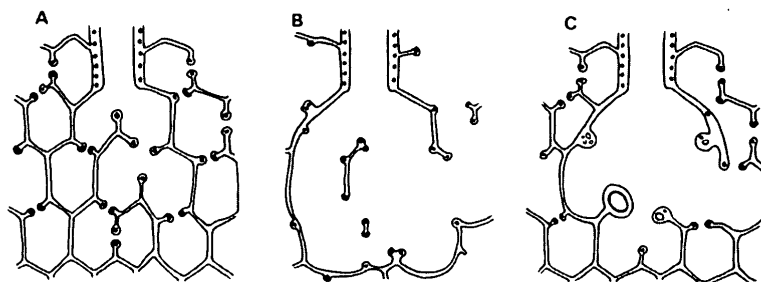


Fig. 7. Remodeling in emphysema.

A: Control lung. Elastic fibers (●) are distributed in bronchial walls and tips of alveolar septa, and make an elastic network and preserve the normal structure. B: In panacinar emphysema, elastic fibers in alveoli are diffusely damaged and show dilated and simplified alveoli. C: In centriacinar emphysema, elastic mass and young fibrosis in alveolar walls are found in the area of emphysema. These degraded elastic fibers (○) are positive for alpha 1 protease inhibitor. (modified from reference 29)

る²⁶⁾。このように、肺気腫は形態的变化が重要視された疾患単位である。ここでいう肺胞壁の破壊とは、細胞外基質、特に弾性線維の破壊がおもなものである。

肺気腫の原因は、エラスターゼとそのインヒビターのアンバランス、すなわちエラスターゼによる弾性線維障害であると考えられている。エラスターゼとしてはセリンプロテアーゼである好中球エラスターゼ²⁷⁾のほかに、メタロプロテアーゼであるマクロファージエラスターゼ²⁸⁾が有力候補として考えられている。詳細は、別役先生の総説を参照頂きたい。

肺気腫は、汎小葉性肺気腫と小葉中心性肺気腫に大きく分類される。障害された弾性線維を壁に持つ肺胞中隔は伸びきったゴムひものように伸展する。肺胞壁の過伸展が肺気腫のリモデリングの本態である。

エラスターゼにより障害を受けた弾性線維は、超微形態的に断裂化、空胞変性（脂質の沈着）および石灰化、エラスチン塊などを示す²⁹⁾。弾性線維の断裂像は、特に $\alpha 1$ プロテアーゼインヒビター ($\alpha 1$ PI) 欠乏症による汎小葉性肺気腫によく認められる (Fig. 8)²⁹⁾。動物実験で、気道からエラスターゼを投与すると、肺気腫像が形成され、弾性線維には同様の断裂像が出現する。汎小葉性肺気腫では、線維化を伴うことがなく、エラスターゼ/インヒビターのアンバランス説の典型像と考えられる。弾性線維の空胞変性、石灰化は、動脈硬化の弾性板でよく知られているが、肺気腫でも認められる。変性弾性線維は、血清中の脂質・カルシウムと親和性が高いことが知られており、空胞変性・石灰化は、障害を受けた弾性線維の二次的变化と考えられる。

また汎小葉性、小葉中心性を問わず、 $\alpha 1$ PI 欠乏症によるものを除き、変性弾性線維には $\alpha 1$ PI が陽性であり、その点からもエラスターゼ/インヒビターの関与が示唆される。小葉中心性肺気腫では、病変部で線維化、すなわち膠原線維の増生を伴うのが一般的である (Fig.



Fig. 8. Ultrastructure of elastic fibers in panacinar emphysema associated with alpha 1 protease inhibitor. In addition to normal elastic fibers (*), many degraded elastic fibers show fine disruption. (from reference 29)

3 f). 病巣部の線維化部には、大きなエラスチン塊が認められる²⁹⁾。病巣部では、線維としての形態は不明瞭となり、エラスチン塊として観察される。このエラスチン塊は、肺胞壁にあった弾性線維と新生弾性線維が混在・集簇して形成される。同部には炭粉の沈着を伴うが、それはマクロファージに貪食された炭粉由来のものである。エラスチン塊には空胞変性を伴うことも多く、肺気腫における弾性線維異常の終末像と考えられる。

弾性線維のみならず、肺気腫においては、膠原線維にも異常が観察される。肺気腫では、膠原線維は本来の密な線維束を作らず疎に配列し、一本一本の膠原細線維自体も縦断像でらせん状、横断像で花卉状の変化を来す。

この病的膠原線維は病的弾性線維の過伸展をくい止めることができず、肺胞の過伸展形成に関与するものと考えられる²⁹⁾。

このように、肺気腫では、弾性線維が必ずしも減少するわけではなく、エラスチン代謝の昂進・弾性線維新生により、その量は増加していると考えられる。ただし、正常な弾性収縮力を発揮できる部位には分布せず、線維としての構造もとらず小型球状・塊状である。線維自体も変性し、弾性収縮力を失っている。

お わ り に

間質性肺炎においては、腔内線維化による肺胞壁の癒合、閉塞がリモデリングの本態であり、AIP, UIP, NSIP で観察される。特に UIP の蜂巣肺での肺胞の消失は、肺胞の真の細気管支化によるものであり、不可逆的である。肺気腫におけるリモデリングでは、肺胞の弾性線維が障害され、肺胞は伸びきった状態となる。肺気腫でも弾性線維は新生されるが、その形態と沈着部位は異常で、正常な弾性収縮力には寄与し得ない。

文 献

- 1) American Thoracic Society, European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 277-304
- 2) Katzenstein, A. L., Myers, J. L., and Mazur, M. T. (1986) Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am. J. Surg. Pathol.* **10**, 256-267
- 3) Katzenstein, A. L., Bloor, C. M., and Liebow, A. A. (1976) Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am. J. Pathol.* **85**, 209-228
- 4) Fukuda, Y., Ferrans, V. J., Schoenberger, C. I., Rennard, S. I., and Crystal, R. G. (1985) Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. *Am. J. Pathol.* **118**, 452-475
- 5) Fukuda, Y., Ishizaki, M., Masuda, Y., Kimura, G., Kawanami, O., and Masugi, Y. (1987) The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am. J. Pathol.* **126**, 171-182
- 6) Basset, F., Ferrans, V. J., Soler, P., Takemura, T., Fukuda, Y., and Crystal, R. G. (1986) Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am. J. Pathol.* **122**: 443-461
- 7) Myers, J. L. and Katzenstein, A. L. (1988) Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest* **94**, 1309-1311
- 8) Fukuda, Y., Basset, F., Ferrans, V. J., and Yamanaka, N. (1995) Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Pathol.* **26**, 53-61
- 9) Kawanami, O., Ferrans, V. J., and Crystal, R. G. (1982) Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab. Invest.* **46**, 39-53
- 10) Kuhn, C. and McDonald, J. A. (1991) The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am. J. Pathol.* **138**, 1257-1265
- 11) Kuhn, C., Boldt, J., King, T. E., Crouch, E., Vartio, T., and McDonald, J. A. (1989) An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140**, 1693-1703
- 12) Fukuda, Y., Ishizaki, M., Kudoh, S., Kitaichi, M., and Yamanaka, N. (1998) Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. *Lab. Invest.* **78**, 687-698
- 13) Pardo, A., Selman, M., Ramirez, R., Ramos, C., Montano, M., Stricklin, G., and Raghu, G. (1992) Production of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases by fibroblasts derived from normal and fibrotic human lungs. *Chest* **102**, 1085-1189
- 14) Adamson, I. Y. R. and Bowden, D. H. (1975) Derivation of type 1 epithelium from type 2 cells in the developing rat lung. *Lab. Invest.* **32**, 736-745
- 15) Warnock, M. L., Press, M., and Churg, A. (1980) Further observations on cytoplasmic hyaline in the lung. *Hum. Pathol.* **11**, 59-65
- 16) Fukuda, Y., Takemura, T., and Ferrans, V. J. (1989) Evolution of metaplastic squamous cells of alveolar walls in pulmonary fibrosis produced by paraquat. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Mol. Pathol.* **58**, 27-43
- 17) Kawanami, O., Matsuda, K., Yoneyama, H., Ferrans, V. J., and Crystal, R. G. (1992) Endothelial fenestration of the alveolar capillaries in interstitial fibrotic lung diseases. *Acta Pathol. Jpn.* **42**, 177-184
- 18) Epler, G. R., Colby, T. V., McCloud, T. C., Carrington, C. B., and Gaensler, E. A. (1985) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *New Engl. J. Med.* **312**, 152-158
- 19) Myers, J. L. and Katzenstein, A. L. (1988) Ultrastructural evidence of alveolar epithelial injury in idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Am. J. Pathol.* **132**, 102-109
- 20) Fukuda, Y. (1994) Immunohistochemical analysis of interstitial lung disease. In: Takishima, T., (ed) Basic and Clinical Aspects of Pulmonary Fibrosis. CRC Press, Boca Raton, pp. 15-28
- 21) Polunovsky, V. A., Chen, B., Henke, C., Snover, D., Wendt, C., Ingbar, D. H., and Bitterman, P. B. (1993) Role of mesenchymal cell death in lung remodeling after injury. *J. Clin. Invest.* **92**, 388-397
- 22) Katzenstein, A. L. and Fiorelli, R. F. (1994) Non-specific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am. J. Surg. Pathol.* **18**, 136-147
- 23) Fukuda, Y., Mochimaru, H., Terasaki, Y., Kawamoto, M., and Kudoh S. (2001) Mechanism of structural

- remodeling in pulmonary fibrosis. *Chest* **120**, 41 S-43 S
- 24) Usuki, J. and Fukuda, Y. (1995) Evolution of three patterns of intra-alveolar fibrosis produced by bleomycin in rats. *Pathol. Int.* **45**, 552-564
 - 25) Urry, D. W., Long, M. M., Hendrix, C. F., and Okamoto, K. (1976) Cross-linked polypentapeptide of tropoelastin: an insoluble, serum calcifiable matrix. *Biochemistry* **15**, 4089-4094
 - 26) American Thoracic Society: Committee of Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases (1962) Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* **85**, 762-768
 - 27) Gadek, J. E., Hunninghake, G. W., Fells, G. A., Zimmerman, R. L., Keogh, B. A., and Crystal, R. G. (1980) Evaluation of the protease-antiprotease theory of human destructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* **16**, 27-40
 - 28) Hautamaki, R. D., Kobayashi, D. K., Senior, R. M., and Shapiro, S. D. (1997) Recruitment of macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* **277**, 2002-2004
 - 29) Fukuda, Y., Masuda, Y., Ishizaki, M., Masugi, Y., and Ferrans, V. J. (1989) Morphogenesis of abnormal elastic fibers in panacinar and centriacinar emphysema. *Hum. Pathol.* **20**, 652-659