

## UIP 病変 (Usual Interstitial Pneumonia Pattern/Lesion) を有する個体での術後急性増悪

河端美則<sup>1</sup>・星 永進<sup>2</sup>・生方幹夫<sup>3</sup>・高柳 昇<sup>3</sup>・杉田 裕<sup>3</sup>・  
青山克彦<sup>4</sup>・山田 勉<sup>5</sup>・上原健司<sup>6</sup>・水谷智彦<sup>6</sup>

**要旨**—— **目的.** UIP 病変 (Usual interstitial pneumonia pattern/lesion) を有する個体での急性増悪に関与する組織学的所見を知ること. **対象と方法.** 肺癌のため肺葉以上の切除がされた症例の中で、びまん性 (胸膜直下 10 mm 以上の幅の線維化) または限局性 (胸膜直下 10 mm 以下の幅) UIP 病変を有し、急性増悪を示した 12 例 (増悪群) と急性増悪の無かった対応する 24 例 (非増悪群). 増悪群は全例男性. 平均年齢±標準偏差は 68±7 歳, びまん性/限局性は 7/5 例. 代表的な部位 3 カ所のヘマトキシリン・エオシン染色と抗 EMA 抗体と抗ユビキチン抗体による免疫染色を実施し、病変の活動性と組織傷害性に関係する病変の定量的評価を行った. **結果.** 5% 以下の危険率で有意差が得られたのは a. 間質性炎症の幅, 増悪群 2.4±1.3, 非増悪群 1.3±1.3 mm, b. 線維化内および接した部位の幼若肉芽組織数 21.4±12.2, 12.6±9.1, c. 陳旧性線維化から離れた部位の幼若肉芽組織と間質性炎症カ所 7±5.9, 3.7±3.1, d. フィブリンを伴う急性間質性炎症カ所 1.6±3.2, 0.25±0.6 であった. **結論.** 上記 UIP 病変活動性の指標は急性増悪の背景因子になり得る. (肺癌, 2006;46:329-336)

**索引用語**—— 通常型間質性肺炎, 急性増悪, 肺癌, 肺葉切除

## Histological Changes Are Background Factors in Acute Exacerbation of Usual Interstitial Pneumonia Pattern/Lesions Following Lung Resection

Yoshinori Kawabata<sup>1</sup>; Eishin Hoshi<sup>2</sup>; Mikio Ubukata<sup>3</sup>; Noboru Takayanagi<sup>3</sup>; Yutaka Sugita<sup>3</sup>;  
Katsuhiko Aoyama<sup>4</sup>; Tsutomu Yamada<sup>5</sup>; Kenji Uehara<sup>6</sup>; Tomohiko Mizutani<sup>6</sup>

**ABSTRACT**—— **Objective.** The objective was to determine the histological features related to acute exacerbation of usual interstitial pneumonia pattern (UIP lesion). **Materials and methods.** The subjects were 12 patients with a diffuse (dense fibrosis extending more than 1 cm from the pleura) or a focal (less than 1 cm) UIP lesion showing acute exacerbation following lobectomy or more for lung cancer (exacerbation group), and 24 comparable patients without acute exacerbation (stable group). The exacerbation group: all men, mean ± SD 68 ± 7 years, 7 diffuse and 5 focal UIP lesions. We quantitatively examined the activity and tissue damage related to the UIP lesion on 3 representative histological slides by hematoxylin and eosin staining and by immunohistochemical staining using anti-EMA antibody and anti-ubiquitin antibody. **Results.** Significant differences (<0.05) were demonstrated: a. the thickness of interstitial inflammation continuous with dense fibrosis; exacerbation group 2.4 ± 1.3, stable group 1.3 ± 1.3 mm, b. number of granulation tissue in and next to dense fibrosis; 21.4 ± 12.2, 12.6 ± 9.1, c. quantification of interstitial inflammatory change with

埼玉県立循環器・呼吸器病センター 1 病理科, 2 呼吸器外科,  
3 呼吸器内科; 4NHO 東埼玉病院呼吸器外科; 日本大学医学部  
5 病理学教室, 6 内科学講座神経内科部門.

別刷請求先: 河端美則, 埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理科, 〒360-0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696 (e-mail: A1074836@pref.saitama.lg.jp).

<sup>1</sup>Division of Pathology, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, Japan; <sup>4</sup>NHO Higashisaitama Hospital, Japan; <sup>5</sup>De-

partment of Pathology, <sup>6</sup>Department of Neurology, Nihon University School of Medicine, Japan.

Reprints: Yoshinori Kawabata, Division of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, 1696 Itai, Kohnan-cho, Ohsato-gun, Saitama 360-0105, Japan (e-mail: A1074836@pref.saitama.lg.jp).

Received January 13, 2006; accepted June 19, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

granulation tissue apart from dense fibrosis;  $7 \pm 5.9$ ,  $3.7 \pm 3$ , d. quantification of acute interstitial inflammatory change with fibrin exudation;  $1.6 \pm 3.2$ ,  $0.25 \pm 0.6$ , respectively. **Conclusion.** The above findings suggestive of UIP activities might be background factors in acute exacerbation. (*JJLC*. 2006;46:329-336)

**KEY WORDS** — Usual interstitial pneumonia, Acute exacerbation, Lung cancer, Lobectomy

## はじめに

Liebow は特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, 以下 IPF) の病理発生を, Diffuse alveolar damage pattern (DAD) が, Usual interstitial pneumonia pattern (UIP) に進展すると考えた.<sup>1</sup> それは剖検で見られる DAD on UIP からの発想であった (メイヨー診, Colby TV 医師との私信). 外科的肺生検の蓄積により 1978 年以後 UIP と DAD は独立した別々の特発性間質性肺炎群 (IPF と Acute interstitial pneumonia) の病理像とされた.<sup>2</sup> 本邦では両病変は密接に関連すると考えられ, 原因不明の DAD on UIP は IPF (日本では特発性間質性肺炎の名称が使用されていた) の急性増悪 (以下増悪)<sup>3</sup> とさ

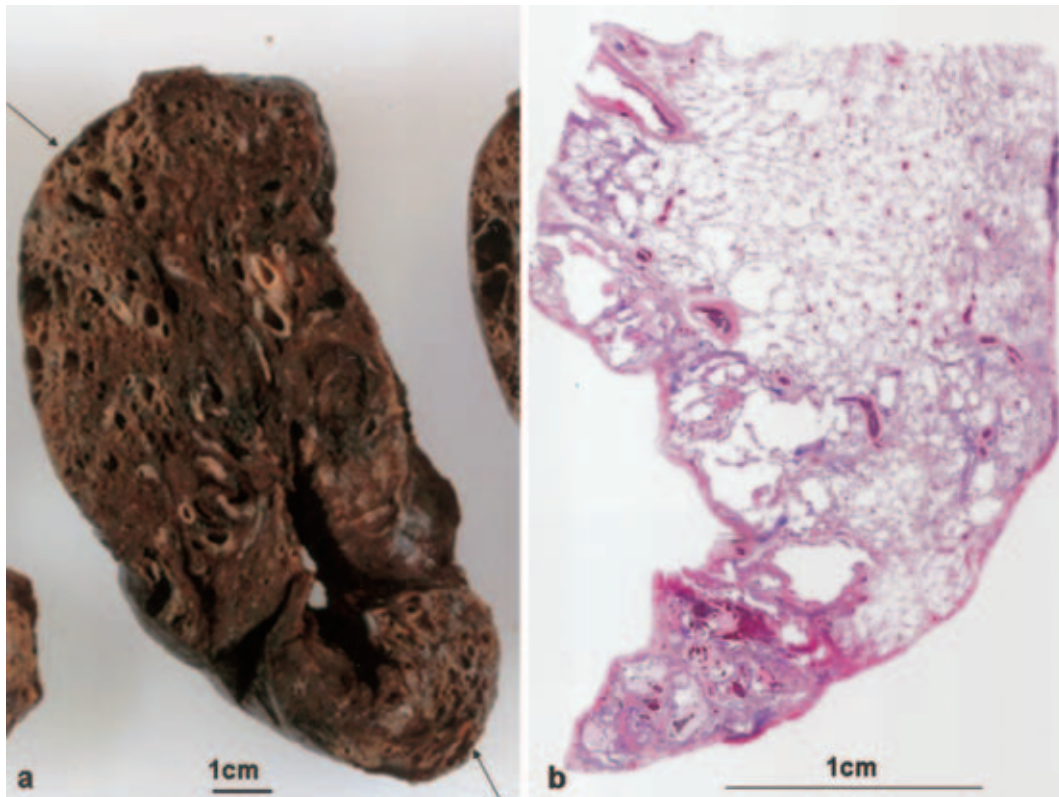
れた. 近年, 欧米でも DAD on UIP は本邦と同様な理解となった.<sup>4</sup>

現在まで増悪<sup>5</sup> を招来する病理組織学的な背景因子の検討は少ない.<sup>6</sup> 筆者らはこの問題を解明するため, UIP 病変 (病変の拡がりを問わず UIP と相同性のある病変)<sup>7-10</sup> 合併肺癌術後増悪例と対照の非増悪例とを, UIP 病変の活動性や細胞傷害像を中心に, 比較検討した.

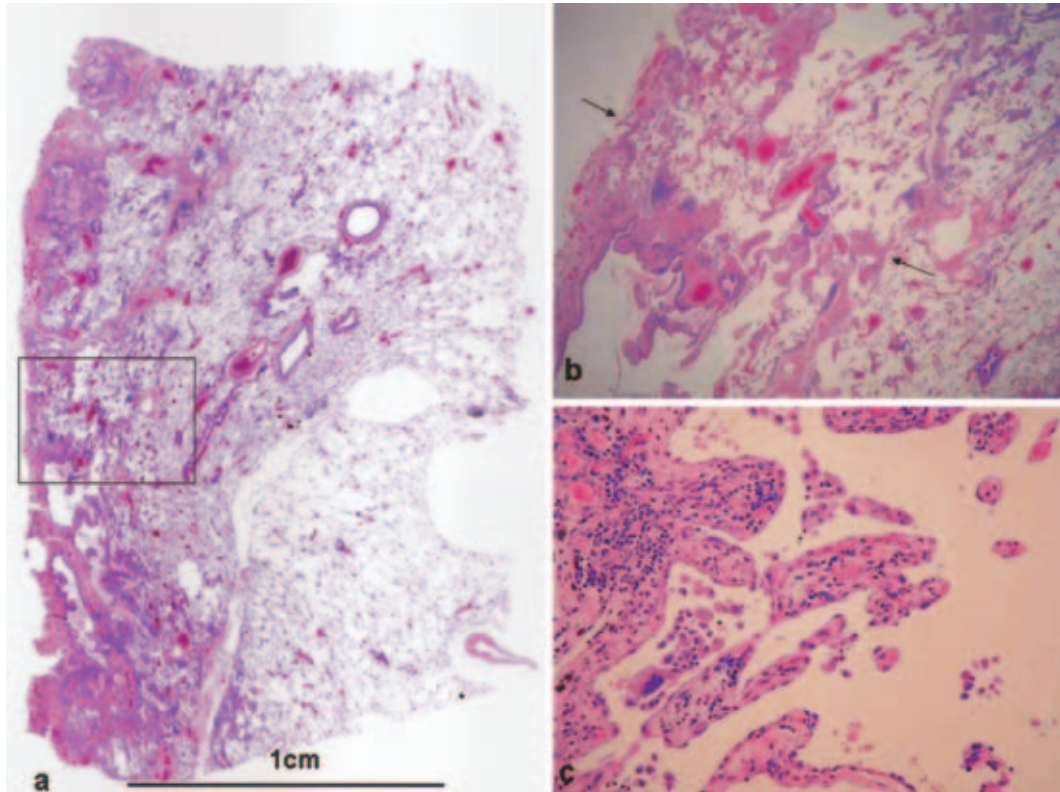
## 対象と方法

### 対象:

1989 年から 2005 年 3 月末までの肺葉切除以上の肺癌手術 1041 例中, 256 例の肺に American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ESR) の組織学



**Figure 1.** a. Macroscopic features of thin-walled honeycombing (HNCB)-type UIP lesion showing various-sized thin-walled HNCB along the pleura. Arrows show small sized HNCB. b. Panoramic view of the same lesion at the lower tip of the lower lobe showing variously sized thin-walled HNCB with tissue destruction. HE (hematoxylin and eosin staining).



**Figure 2.** a. Panoramic view of thin-walled HNCB-type UIP lesion less than 10mm in thickness from the pleura showing interstitial inflammation next to dense fibrosis. Visceral pleura located on the left side. b. Lower magnification view showing subpleurally located interstitial inflammation with fibrosis, inflammatory cell infiltration and tissue destruction (arrows indicate thickness) in the box shown in 2a. HE. c. Higher magnification view showing fibrosis and cellular infiltration of the interstitium with tissue destruction. HE.

的な基準<sup>4</sup>を満たす UIP 病変が存在した。61 例は 1 cm 以上のびまん性肺線維化, 116 例は胸膜直下 1 cm 以内の幅の肺線維化(限局性), 79 例は肉眼で確認出来ないミクロ的な拡がり,<sup>8</sup>であった。<sup>7-10</sup> 基準<sup>5</sup>を満たす(急性)増悪<sup>3</sup>は 14 例に見られた。

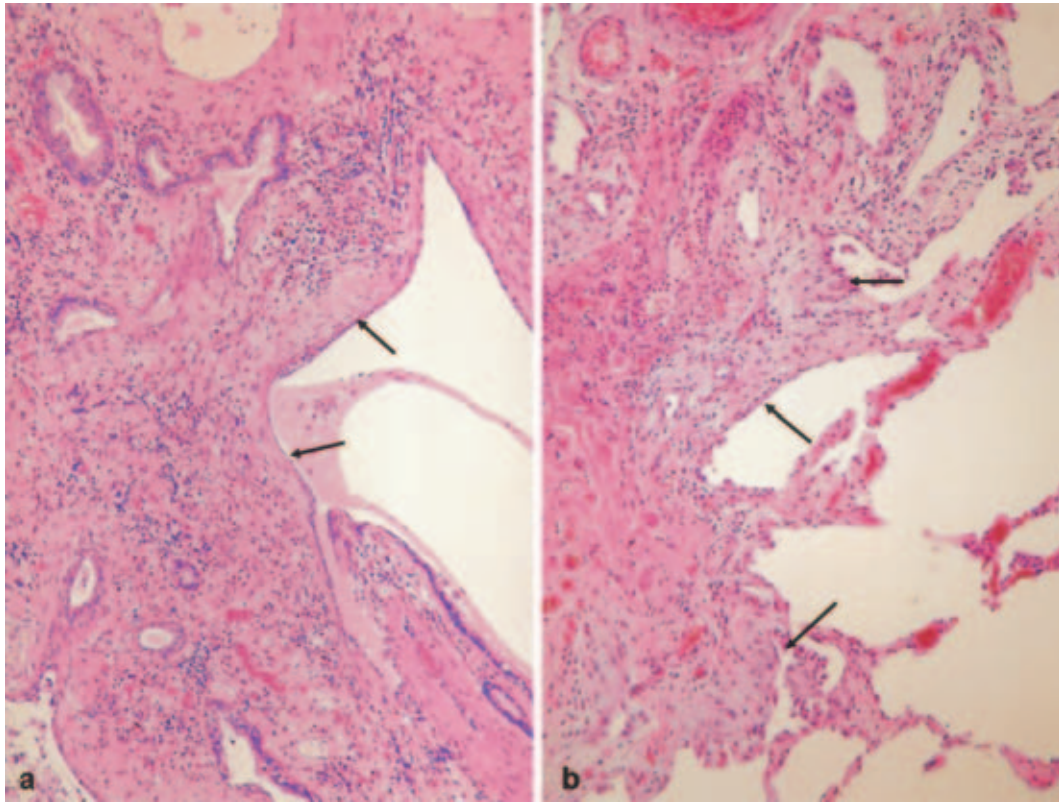
UIP 病変の肉眼亜型は, 線維化内に壁が厚く数 mm 大までの定型的な蜂窩肺を形成する厚壁蜂窩肺型, 蜂窩肺の壁が薄く大小不同の蜂窩肺を示す薄壁蜂窩肺型, ならびに線維化が主で蜂窩肺が目立たないか無い無気肺硬化型とした。<sup>7,8</sup>

限局性とびまん性例から増悪群と非増悪群を選択した。増悪群は 12 例(10 例は文献<sup>8</sup>, 2 例はそれ以後。増悪は術後 3~35 日, 平均 11 日, 5~7 日が最多)の組織標本を対象とした。全例男性で平均年齢±標準偏差は 68±7 歳, 特発性 10 例, 塵肺性 1 例, 塵肺性の可能性 1 例<sup>8</sup>であった。病変の拡がりはびまん性 7 例, 限局性 5 例, 肉眼亜型は厚壁蜂窩肺型 8 例, 薄壁蜂窩肺型 (Figure 1) 3 例, 無気肺硬化型 1 例である。切除肺葉は上葉切除 4 例,

下葉切除 8 例である。肺組織の切り出し部位として, 腫瘍近傍は感染に伴う器質化肺炎などの二次的变化を伴いやすいため避けた。限局性の例では病変がより高度に存在する部位, びまん性例で線維化が標本全体の 40~60% 程度の部位から切り出した。主に長方形に切り出した部位(長径はほぼ 20~30 mm, 短径は 15~20 mm, 一部の例では下葉下端)3 カ所を選んだ。標本 3 カ所の個々例の平均サイズは 3.2~4.8 cm<sup>2</sup> におよび, 増悪群の平均±標準偏差は 3.9±0.5 cm<sup>2</sup> であった。

対照の非増悪群は性, 病変の拡がりと同様を合わせ(無気肺硬化型は厚壁蜂窩肺型で代用。びまん性 14 例, 限局性 10 例, 厚壁蜂窩肺型 18 例, 薄壁蜂窩肺型 6 例), 年齢や切除時期を近接させた 2 組, 合計 24 例の組織標本とした。全例男性で平均年齢±標準偏差は 68±5 歳で, 特発性 19 例, 塵肺性の可能性 3 例, 癒着の存在などから二次性疑い 2 例<sup>8</sup>であった。上葉切除 4 例, 下葉切除 20 例。増悪群と同様の基準で標本を 3 カ所選択した。個々例の標本の平均サイズは 2.7~5.9 cm<sup>2</sup> におよび, 非





**Figure 3.** a. Immature mural-type granulation tissue (arrows) in dense fibrosis. HE.  $\times 100$ . b. Immature mural-type granulation tissue (arrows) next to dense fibrosis (fibroblastic focus). HE.  $\times 100$ .

増悪群としては  $4.1 \pm 0.6 \text{ cm}^2$  で、増悪群との間に有意差は無かった。

確認出来た 1998 年以降の 32 例全員喫煙者で、厚壁蜂窩肺型とした 24 例の平均ブリックマン指数は 1067、薄壁蜂窩肺型とした 7 例では 1008 (他の 1 例は有りのみのカルテ記載) であった。

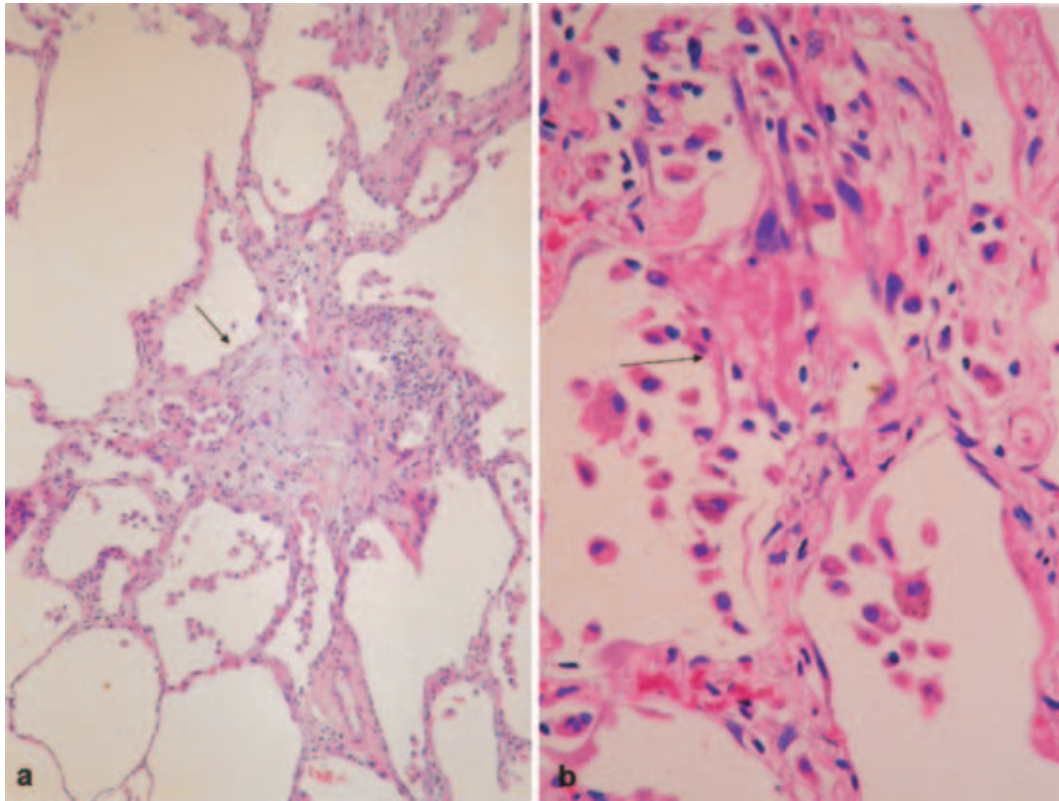
#### 方法：

通常のヘマトキシリン・エオシン染色 (HE)、弾性線維染色に加え、ダコ ENVISION+法による免疫染色を増悪群 11、非増悪群 22 例の組織で実施した。使用したのは、上皮の脱落を確認するマーカーとして抗 EMA 単クローン抗体 (ダコ社) とケラチンに対する単クローン抗体 (ダコ社, AE1/AE3)、ならびに細胞内異常蛋白蓄積のマーカーとして抗ユビキチンポリクロナール抗体 (以下 Ub, Sigma, Lot No U-5379) である。

検索部位は病変の活動性、進行性や組織傷害度など、増悪との関連を考慮し下記の組織所見とした。

a. 胸膜直下肺の陳旧性線維化から内部に向かい垂直に連続する間質性炎症 ± 幼若肉芽組織の拡がり (最大の部位で計測, Figure 2b 矢印間), b. 線維化内外の 100 ミクロン以上のリンパ球集簇・濾胞数, c. 線維化内

(Figure 3a) ならびに正常肺との境界部にある壁在型の幼若肉芽組織数 (後者は Fibroblastic focus, FF, Figure 3b) の合計, d. 陳旧性線維化から離れた肺での幼若肉芽組織を伴うミクロ的な間質性炎症部数 (Figure 4a), e. フィブリンの滲出を伴うミクロ的な急性間質性炎症 (時間経過とともに d に至ると推定したが今回別個に扱った) 数 (Figure 4b), f. ミクロ的な organized DAD を推定させる肺胞入口部を閉塞する膜状器質化 (Figure 5) 数, g. 炎症細胞付着 ± 幼若肉芽組織を伴う上皮のピラン (Figure 6a) 部数, h. 上皮傷害の指標としてアルコール性肝炎で見られると同様の細胞質内好酸性硝子化物 (マロリー小体) 陽性細胞 (Figure 6c) 数, i. 免疫染色による上皮脱落 ± 幼若肉芽組織表面の非上皮化 (Figure 6b) 部位数, ならびに j. Ub 陽性細胞 (Figure 6d) 数を調べた。なお d, e, f は UIP 病変の構成要素では無いが、便宜上その活動性病変として扱った。Figure は増悪群の肉眼像と組織像を使用した。結果は複数カ所 (HE は 3、免疫染色は 2 カ所) の平均として表した。統計処理は Student's t-test で行った。



**Figure 4.** Interstitial inflammatory lesion located apart from dense fibrosis. **a.** Interstitial inflammatory lesion with immature granulation tissue (arrow). HE,  $\times 100$ . **b.** Acute interstitial inflammatory lesion with immature granulation tissue and fibrin (arrow). HE,  $\times 200$ .

**Table 1.** Comparison of the Acute Worsening Group and the Stable Group

	Acute worsening group	Stable group
Interstitial inflammation next to dense fibrosis (mm in wide)	$2.4 \pm 1.3$	$1.3 \pm 1.3^*$
Lymphoid follicle (number, N)	$12.6 \pm 7.4$	$7.9 \pm 6.1$
Immature granulation tissue in dense fibrosis and next to dense fibrosis (N)	$14.8 \pm 7.3$	$9.0 \pm 7.2^*$
Immature granulation tissue and interstitial inflammation apart from fibrosis (N)	$7.0 \pm 5.9$	$3.7 \pm 3.1^*$
Acute change with fibrin exudation (N)	$1.6 \pm 2.9$	$0.25 \pm 0.5^*$
Membranous/ring organization (case)	2	0
Erosion by HE staining (N)	$2.5 \pm 2.3$	$1.9 \pm 1.8$
Mallory bodies in the cytoplasm (N)	$0.5 \pm 0.6$	$0.8 \pm 1.8$
Erosion by EMA staining (N)	$13.2 \pm 7.8$	$16.3 \pm 19.5$
Ubiquitin-positive cells (N)	$2.5 \pm 3.1$	$5.7 \pm 13$

Abbreviation: N: Number, \*Statistical significance between the acute worsening group and stable group ( $<0.05$ ).

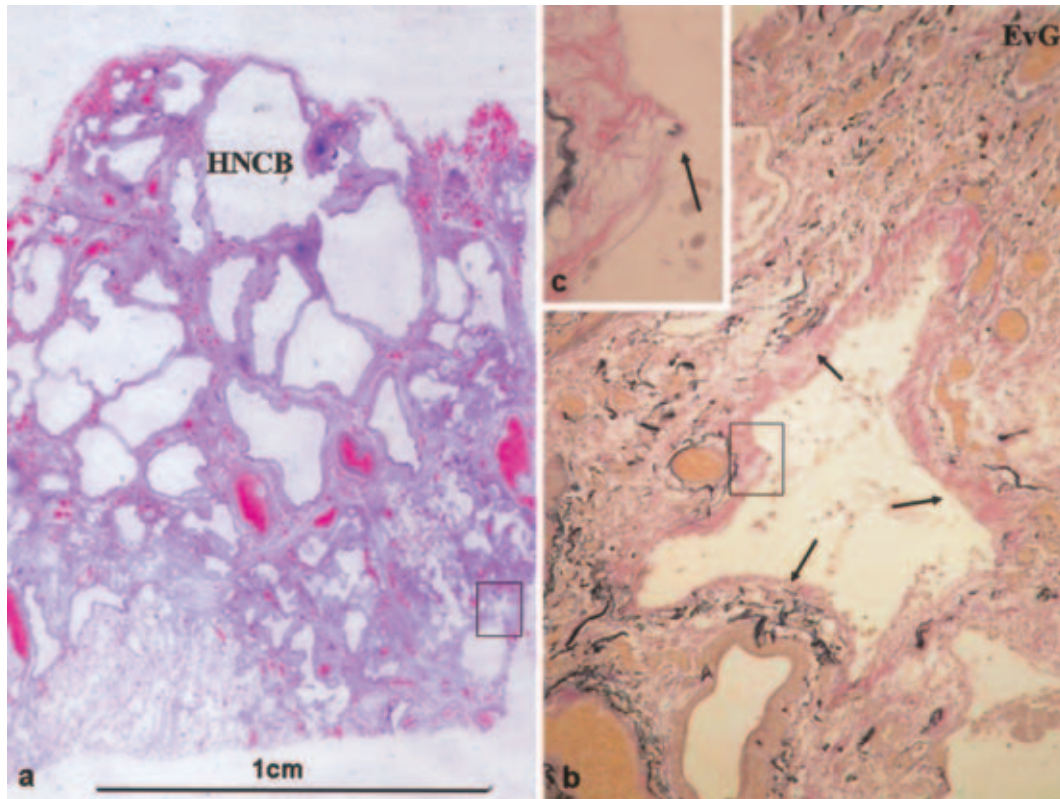
## 結果 (Table 1)

結果は Table 1 に示す。

5% 以下の危険率で有意差が得られたのは、a. 陳旧性線維化に連続する間質性炎症の幅で増悪群と非増悪群はおおのこの  $2.4 \pm 1.3$  と  $1.3 \pm 1.3$  mm, b. 陳旧性線維化内と線維化に接した幼若肉芽組織数で  $14.8 \pm 7.3$  と  $9.0 \pm 7.2$

カ所, c. 陳旧性線維化から離れた部位での幼若肉芽組織を伴う間質性炎症部数は 10 と 22 例に見られ  $7.0 \pm 5.9$  と  $3.7 \pm 3.1$  カ所, d. ならびにフィブリン滲出を伴う急性間質性炎部位数は 6 と 5 例に見られ  $1.6 \pm 2.9$  と  $0.25 \pm 0.6$  であった。膜状器質化は増悪群の 2 例にのみ見られた。有意差が無かったのは a. リンパ濾胞数で  $12.6 \pm 7.4$  と  $7.9 \pm 6.1$ , b. HE でのピランカ所で 11 と 21 例に見られ





**Figure 5.** Portion of membranous organization. **a.** Panoramic view of HNCB and normal-looking lung tissue on the left lower side and membranous organization in the box on the right lower side. **b.** Lower magnification view showing membranous organization along the alveolar wall (arrows indicate the orifice of the alveolar space). Elastica-van Gieson staining. **c.** Higher magnification in the box shown in 5b depicting elastic tissue in the alveolar orifice (arrow). This membranous organization was suspected to be organization of an old hyaline membrane.

2.5±2.3 と 1.9±1.3, マロリー小体陽性の細胞数で7 と 13 例に見られ 0.5±0.6 と 0.8±1.8 (8.7, 6.3 が1 例ずつ存在), c. 免疫染色での上皮脱落カ所で両群とも全例に見られ 13.2±7.8 と 16.3±19.5, d. ならびに Ub 陽性細胞数で 8 と 15 例に見られ 2.5±3.1 と 5.7±13 (47, 36.6 が1 例ずつ存在) であった. マロリー小体陽性細胞に加え陰性の細胞にも Ub 陽性を示した.

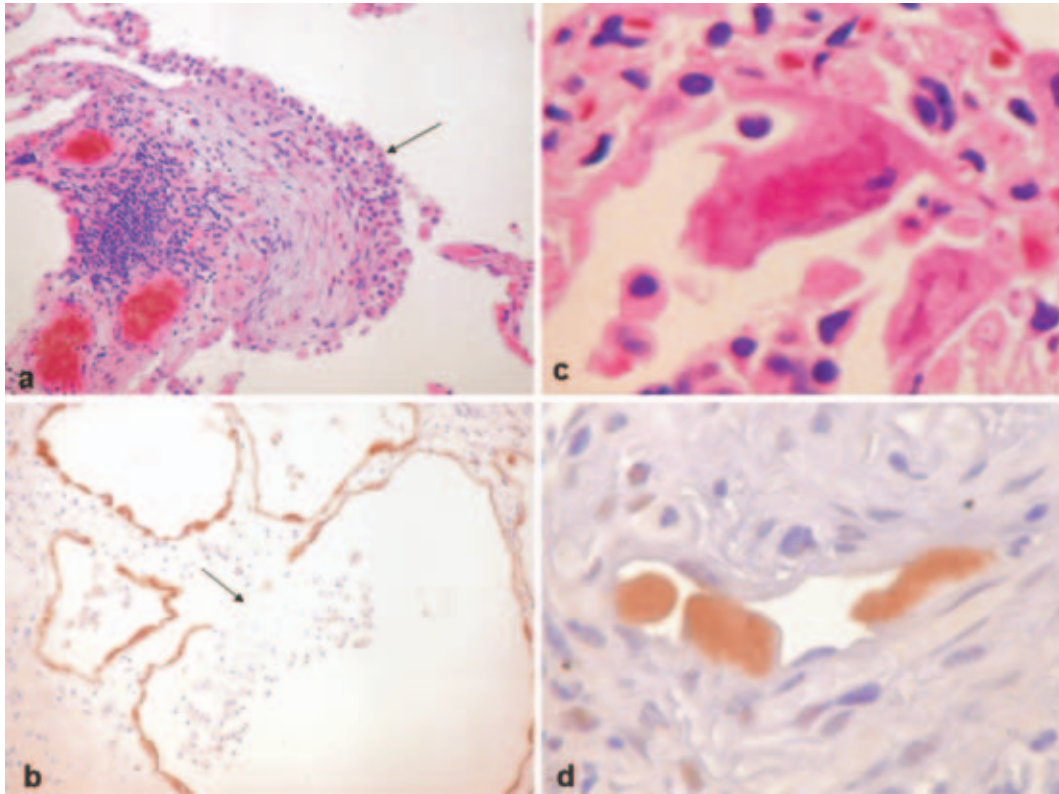
## 考 察

筆者らは, 急性増悪の頻度は UIP 病変の拡がりに関連すること, さらに肉眼亜型では無気肺硬化型と厚壁蜂窩肺型が薄壁蜂窩肺型よりも有意に高値と報告してきた.<sup>7-10</sup> 肺癌手術例を対象に, 増悪しやすい肉眼像の検討<sup>8</sup> に続き組織学的検討を実施した. 無気肺硬化型は肺癌例には乏しく<sup>7,8</sup> 今回の増悪群には1 例のみだった.

病理形態学では定量的な評価は困難である. 特に肺は部位により病変の程度に相違があり, UIP 病変は散在性分布と時相がヘテロな病変のためより困難となる. また

症例によるホルマリン注入の程度や肺の伸展性も一様でない. どの方法論でも検索部を代表的な部位と仮定した検討となる. 上記制約のため単位面積あたり (1 mm<sup>2</sup>, あるいは低倍率や高倍率の視野) で複数カ所を調べて平均しても, それは真の定量でない. この制約を前提に, 筆者らは UIP 病変の拡がりほぼ同様部位で, ほぼ同面積部の標本を代表的部位と仮定し (両群の標本面積には差は無い), 結果を数字で表した.

両群に有意差が見られたのは陳旧性線維化に連続する間質性炎症の幅, 陳旧性線維化内と接した部位の壁在型幼若肉芽組織合計数, 陳旧性線維化から離れた肺組織での同様な幼若肉芽組織を伴う間質性炎症部数ならびにフィブリン滲出を伴う急性間質性炎症部数であった. これらはいずれも活動性炎症の指標といえる病変である. FF の頻度が IPF の進行性を規定するとの報告がある.<sup>11,12</sup> 筆者らの検討では FF 単独では両群間に有意差はなかったが, 両部位の合計で有意差が得られた. 幼若肉芽組織は進行性の指標であると同時に急性増悪の指標



**Figure 6.** a. Epithelial erosion with the attachment of inflammatory cells (arrow) on the immature granulation tissue. HE.  $\times 200$ . b. Epithelial disruption (arrow) shown by immunostaining using an anti-epithelial membrane antigen antibody. Attachment and accumulation of macrophages on the surface of erosion.  $\times 100$ . c. Magnified view of intracytoplasmic hyaline of the alveolar epithelium. HE. d. Magnified view of ubiquitin-positive epithelial cells by immunostaining using an anti-ubiquitin antibody.

にもなる可能性がある。筆者らは過去に UIP の進展様式として a. 密な線維化に接する FF, b. 亜急性進展として腔内器質化を伴う間質性肺炎 [亜急性間質性肺炎<sup>13</sup>や細胞性非特異性肺炎: Cellular interstitial pneumonia non-specific pattern (C-NSIP)<sup>4</sup>にほぼ合致], c. 急性進展としての硝子膜の器質化, ならびに腔内器質化が主の器質化 DAD を提唱した。<sup>14</sup> 背景に限局性 UIP 病変を有する亜急性間質性肺炎はそれ単独より予後が悪い<sup>13</sup>と筆者らは報告し, また Discordant UIP (UIP+NSIP) の存在<sup>15</sup>が報告されている。それらは, 見方を変えれば非臨床期を含め IPF の経過中に亜急性増悪として NSIP<sup>4</sup> が合併しうるとのことかもしれない。陳旧性線維化に隣接する間質性炎症それ自身は, ある意味で NSIP のミニチュアともいえる。

陳旧性線維化から離れた部位で, 幼弱肉芽組織を伴う間質性炎症は大部分の標本で見いだされた。この病変は亜急性進展時の C-NSIP のミニチュアともいえ, 活動性の指標としたこの病変の存在は増悪の背景因子となり得る。またフィブリン滲出を伴う急性間質性炎症の頻

度は少なかったが, 増悪群に有意に高値に見られた。この病変は筆者らが IPF の急性増悪の病理像として報告した<sup>16</sup> 気腔内器質化が主体の器質化 DAD<sup>4</sup> のミニチュアともいえる。これら陳旧性線維化から離れた部位で見られた幼若肉芽組織やフィブリン滲出を伴う急性間質性炎症は前述のように IPF の病理像と性状を異にし, かつ健常肺に出現した病変である。DAD が健常な肺に出現する事実を考慮すると, 両病変は増悪の重要な前駆病変として重要視する必要がある。

UIP 病変に見られた膜状・輪状器質化<sup>17</sup>に関する記述はほとんど見られない。この膜状器質化は硝子膜主体の器質化 DAD の像と同じ<sup>4</sup>であり, 上葉優位型肺線維症<sup>18</sup>や個人的経験では IPF や UIP 病変を示す慢性過敏性肺炎でも時に見られる像である。この病変が見られたのは 2 例だが, 増悪群のみの事実は興味深い。

HE でのピランと免疫組織染色での上皮脱落は大部分の症例に見られた所見であるが, 当初の予測と違い有意差は見られなかった。ピランや上皮脱落は単に上皮傷害の指標であるのみでなく, 同時に炎症の進展・活動性と

も関与すると考えられるので、他施設からの同様な検討を期待する。

マロリー小体は石綿肺で初めて報告され<sup>19</sup>、傷害された上皮の反応とされている。また Ub は蛋白質に分解シグナルを出す翻訳後修飾因子だが、異常蛋白との結合を免疫組織化学的に証明することが出来る。<sup>20</sup> 筆者らは剖検でマロリー小体が見られた DAD 例に Ub 免疫染色を実施し、マロリー小体陽性のみでなく陰性の細胞にも Ub 陽性を示すことを初めて見いだした。<sup>21</sup> 引き続き、筆者らはマロリー小体ならびに Ub 陽性の細胞数の程度と DAD の拡がりに関連することを報告した。<sup>22</sup> 以上の結果から Ub の免疫染色は、マロリー小体よりも鋭敏な細胞傷害のマーカーと考えこの染色を実施した。マロリー小体と Ub 陽性の細胞数は非増悪群に 2 例極端に高値を示した例が存在し、それが数値からは非増悪群の平均 ± 標準偏差の高値傾向 ( $0.8 \pm 1.8$ ,  $5.7 \pm 13$ ) を招いた可能性は否定出来ない。これらは過去の細胞傷害や細胞の病的な状態での異常蛋白集積を知る指標ではあるが、急性増悪の指標にはなり得ないようである。岡田らも増悪 2 例にマロリー小体は無かったとしている。<sup>6</sup>

今回の検討のまとめと今後の展望は、a. UIP の活動性と考えた指標が術後増悪に有意差を示すとの結果を得た。今後多施設から組織学的な増悪背景因子を求めての研究を期待する。b. 今回の結果により、UIP 病変を有する肺癌手術肺の組織学的検索で上記の活動性病変が見いだされた場合、増悪の可能性を臨床医に指摘出来ると考えた。c. これら活動性の組織所見が、画像所見や血清中のマーカーを含む臨床所見と相関するかどうかを将来検討したい。

## REFERENCES

- Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, eds. *Frontiers of Pulmonary Radiology*. New York: Grune & Stratton; 1969:102-141.
- Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978;298:801-809.
- Kondo A, Saiki S. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. In: Harasawa M, Fukuchi Y, Morinari H, eds. *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology*. Tokyo: University of Tokyo press; 1989:33-42.
- Travis WD, King TE Jr. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304.
- 特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会, 編集. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 東京: 南江堂; 2004:36-40.
- 岡田大輔, 小泉 潔, 川本雅司, 他. 特発性間質性肺炎合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討. 肺癌. 2002;42:567-572.
- 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他. びまん性および非びまん性の Usual Interstitial Pneumonia パターンを呈した 50 剖検例の臨床病理学的検討. 日呼吸会誌. 2005;43:569-577.
- 河端美則, 青山克彦, 星 永進, 他. 肺癌切除肺の Usual Interstitial Pneumonia 病変とその急性増悪の病理学的検討. 肺癌. 2005;45:115-121.
- 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他. 肺癌切除肺にみられた限局性慢性間質性肺炎 (限局性 UIP) の検討. 肺癌. 1996;36:237-244.
- 河端美則, 福島一雄, 内山隆司, 他. 限局性 usual interstitial pneumonia の存在は diffuse alveolar damage の重要な危険因子—限局性 UIP 例の急性増悪—. 日呼吸会誌. 2001;39:316-321.
- King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1025-1032.
- Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, et al. The Relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:173-177.
- 河端美則, 金沢 実, 小倉高志, 他. 亜急性に経過する間質性肺炎群の予後は限局性 UIP 病変の有無で相違する. 日呼吸会誌. 2001;39:82-88.
- 河端美則. 慢性間質性肺炎の病理および病理発生をめぐって. 東海びまん性肺疾患研究会, 編集. 第 15 回東海びまん性肺疾患研究会特別例会討議録. 名古屋: 東海びまん性肺疾患研究会; 1995:97-100.
- Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1722-1727.
- Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*. 1993;103:1808-1812.
- Idiopathic interstitial pneumonia and other diffuse parenchymal lung diseases. In: Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al, eds. *Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract*. Washington: ARP and AFIP; 2002:49-232.
- 河端美則, 松岡緑郎. 上葉限局性肺線維症の臨床病理. 間質性肺疾患研究会, 編集. 第 56 回間質性肺疾患研究会討議録. 東京: 間質性肺疾患研究会; 1997:93-113.
- Kuhn C 3rd, Kuo TT. Cytoplasmic hyalin in asbestosis. A reaction of injured alveolar epithelium. *Arch Pathol*. 1973;95:190-194.
- Albrecht S, Bilbao JM. Ubiquitin expression in inclusion body myositis. An immunohistochemical study. *Arch Pathol*. 1993;117:789-793.
- 山田 勉, 川西竜太, 山田 寛, 他. ユビキチン陽性を呈する肺胞上皮細胞質内封入体を認めた剖検例. 呼吸と循環. 2004;52:759-763.
- Yamada T, Uehara K, Kawanishi R, et al. Immunohistochemical detection of ubiquitin-positive intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies in diffuse alveolar damage. *Histopathology*. 2006;48:846-854.