## 原著

Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)3 例の検討

## :特に HRCT 所見と病理所見の対比について

 中西 正教<sup>1</sup>)
 岡村誠太郎<sup>1</sup>)
 出村 芳樹<sup>2</sup>)
 石崎 武志<sup>3</sup>)

 宮森
 勇<sup>2</sup>)
 伊藤 春海<sup>4</sup>)
 北市 正則<sup>5</sup>)

要旨:RB-ILD は喫煙者に発生する臨床病理学的な一つの疾患概念と考えられている.今回,外科的肺生検 で病理学的に診断した RB-ILD の3 例を報告する.全例に継続する咳,1 例に痰,1 例に労作時呼吸困難が 認められた.全例に拡散能障害が認められた.胸部 × 線写真では全例異常は認められなかった.HRCT 所 見では全例にスリガラス影と小葉中心性粒状影が認められ,1 例に肺気腫,2 例に二次小葉内の微細な線状 網状影,1 例に牽引性細気管支拡張所見,2 例に胸膜下の微小のう胞が認められた.肺生検所見では全例に 小葉中心部の線維化病変,気腔内のマクロファージの集積,膜性細気管支への粘液とマクロファージの充満 が認められた.1 例に小葉中心性の肺気腫が,1 例に部分的に胸膜下の顕微鏡的蜂巣肺が認められた.RB-ILD は喫煙者に発生する間質性肺疾患として常に念頭に置くべき疾患と考えられた.

キーワード: Respiratory bronchiolitis-associated, Interstitial lung disease (RB-ILD), 喫煙者,

## 高分解能 CT (HRCT), 胸腔鏡下肺生検

Respiratory bronchiolitis-associated, Interstitial lung disease (RB-ILD), Smoker, High resolution computed tomography (HRCT), Video assisted thoracoscopic (VATS) lung biopsy

### 緒言

Respiratory Bronciolitis (RB)(呼吸細気管支炎)は, 1974年, Niewoehner らが,肺疾患以外の原因で死亡し た健常人剖検例の肺組織病理所見の解析から,喫煙が原 因と考えられる肺組織病理所見として報告したものであ る<sup>1)</sup>.その所見は,小葉中心部の細気管支とその近傍の 肺胞領域での,褐色調の細胞質を伴うマクロファージの 集積,及び,細気管支周囲と肺胞隔壁の線維化である. しかし,当時は,明らかな臨床症状,呼吸機能障害を有 しない喫煙者特有の病理組織所見と考えられていた<sup>12)</sup>.

1986年, Myers らは, 臨床所見と胸部画像所見に異 常を有し, RB のみが肺病理所見であった喫煙者 6 例を Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease として報告した<sup>3)</sup>. その後, Yousem らの報告<sup>4)</sup>が 続き, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD) 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患)と命名され,今日に到っている.RB-ILDは,臨床的に呼吸器症状や呼吸機能障害を有する間質性肺疾患の中で,頻度は稀ではあるが,喫煙と強く関連して発生する間質性肺疾患として,臨床病理学的な疾患概念と考えられている<sup>()-(3)</sup>. 組織学的には,RB-ILDと喫煙者に 潜在的に認められる RB とはおおよそ同一のものと考えられている<sup>())</sup>.

RB-ILD は稀な疾患と考えられており,本邦においては,若干の症例報告があるのみである<sup>10010</sup>.今回我々は, 外科的肺生検にて病理学的に RB-ILD と診断した 3 例の 臨床像,画像所見,病理組織像の検討を行った.

### 対象と方法

当院において,2000年に間質性肺疾患を疑われて胸 腔鏡下肺生検を施行した症例の中で,3例を病理学的に RB-ILDと診断した.それら3例において,臨床所見, 呼吸機能所見,気管支肺胞洗浄液(BALF)所見ととも に高分解能CT(HRCT)所見と病理組織学的所見の対 応関係について検討を行った.

### 結 果

臨床所見 (Table 1): 年齢は49歳,51歳,64歳,2

Patient No.	1	2	3
Age at diagnosis( years )	64	49	51
Sex	М	Μ	F
Smoking( pack-years )	40	28	30
Duration of smoking	40 yrs	28 yrs	30 yrs
Occupation	machine installer	manufacturing	saleswoman in trains
Occupational exposure	drilling and shaping of concrete walls	organic solvent	None
Mode of detection	symptoms	symptoms	symptoms
Symptoms	Cough DOE	Cough Sputum	Cough
Duration of symptoms( yr )	2	2	3
Basal crackles	Yes	No	No
Clubbing	No	No	No
Underlying disease	No	No	Hyperlipidemia

Table 1 Clinical findings in three patients with RB-ILD

Table 2 Pulmonary function tests of three patients with RB-ILD at admission for surgical lung biopsy

Patient No.	1	2	3
%VC(%)	123.1	127.1	108.2
<pre>FEV1/FVC(%)</pre>	71.7	79.3	86.9
%DLCO(%)	29.2	53.6	42.2
PaO <sub>2</sub> ( torr )	77.9	74.0	83.5
PaCO <sub>2</sub> ( torr )	35.8	45.6	45.8

Table 3 BALF findings of three patients with RB-ILD before the surgical lung biopsy

Patient No.	1	2	3
T.C.C( /ml )	2.8 × 10 <sup>5</sup>	4.8 × 10 <sup>5</sup>	5.0 × 10 <sup>5</sup>
$M\phi(\%)$	87.9	86.7	96.9
Neut(%)	1.8	1.0	1.4
Baso(%)	0.0	0.0	0.0
Ec(%)	0.0	9.0	0.0
Lym(%)	10.3	3.3	1.7
CD4/8	0.40	0.64	0.42

例が男性,1例が女性であった.3例とも喫煙者であった.1例(症例1)に粉塵暴露歴を認めた.自覚症状は 3例ともに継続する咳嗽が認められ,1例に労作時呼吸 困難が,1例に痰が認められた.自覚症状の継続する期 間は2年,2年,3年(平均2.3年)であった.聴診上1 例に fine crackles を聴取した.

呼吸機能所見(Table 2):3例ともに拘束性,閉塞性 障害は認められなかったが,拡散能の低下が認められた. 動脈血ガス分析では3例とも低酸素血症は認められな かった.

BALF 所見(Table 3): 3 例ともに総細胞数の増加が 認められた.細胞分画では,1 例に軽度の好酸球の増多 Table 4 Summary of HRCT findings in three patients with RB-ILD

Patient No.	1	2	3
Centrilobular nodules	(+)	(+)	(+)
Ground-glass opacities	(+)	(+)	(+)
Emphysema	(+)	(-)	(-)
Intralobular fine reticular pattern	(+)	(-)	(+)
Intralobular linear opacities	(+)	(-)	(+)
Traction bronchiolectasis	(+)	(-)	(-)
Small subpleural cystic lesions	(+)	(-)	(+)

(+): Present

( - ): Absent

#### が認められた.

HRCT 所見(Table 4):3例ともにスリガラス影と小葉中心性粒状影が認められた.スリガラス影を背景に, 多くの小葉中心性粒状影は重なって認められ,部位に よって小葉中心性粒状影のみ,或いは,スリガラス影の みの部分も認められた.これらの所見は3例ともに顕著 に認められ,RB-ILD の主要所見と考えられた(Fig.1, 2,3).1例に肺気腫が認められた(Fig.1).2例に胸膜 から連なる二次小葉内の微細な線状影(Fig.3),2例に 二次小葉内の微細な網状影(Fig.1),1例に牽引性細気 管支拡張所見(Fig.1),2例に胸膜下の微小のう胞が認 められた(Fig.1).

胸腔鏡下肺生検所見(Table 5):全例に胸膜病変,胸 膜肥厚,胸水貯留は認められなかった.全例に炭粉沈着 症と関係の少ない小葉中心部の間質性線維化病変が認め られ,呼吸細気管支,肺胞管,その周囲の肺胞腔内の褐 色のマクロファージの集積が認められた(Fig.4).また, 呼吸細気管支周囲の間質,および,その近傍の肺胞壁は 線維化,マクロファージ,リンパ球の浸潤,II型肺胞上 皮細胞の過形成により肥厚を示していた.さらに,膜性



Fig. 1 HRCT findings in Case 1: HRCT showing ground-glass opacities, multiple ill-defined centrilobular nodules and low attenuation areas. Centrilobular nodules are superimposed on ground-glass opacities (thin arrow) Traction bronchiolectasis (bold arrow) and fine intralobular reticular opacities associated with small subpleural cystic lesions (open arrow) are visible in the right lower lobes.



Fig. 2 HRCT findings in Case 2: HRCT showing ground-glass opacities and multiple ill-defined centrilobular nodules. The centrilobular nodules are superimposed on the ground-glass opacities (arrows)

細気管支への粘液,褐色のマクロファージの充満が認め られた(Fig.5).これらの所見に加えて,症例1のS<sup>6</sup> に小葉中心性の肺気腫と炭粉沈着症が認められたが,S<sup>10</sup> ではRBの所見が主体であった.また,fibroblastic foci/



Fig. 3 HRCT findings in Case 3: HRCT showing diffuse ground-glass opacities and multiple ill-defined centrilobular nodules. The centrilobular nodules are superimposed on the ground-glass opacities (arrows) Intralobular linear opacities are visible in the right lower lobe (open arrow)

Young connective tissue formation (線維芽細胞巣/幼弱 結合織新生)が,小葉中心部の線維化病変に伴って認め られた.症例3に,部分的ではあるが,胸膜下2mmま での範囲に肺胞構造の破壊,II型肺胞上皮細胞の過形成 を伴う顕微鏡的蜂巣肺が認められたが,fibroblastic foci (線維芽細胞巣)は認められなかった(Fig.6).

## 考察

RB-ILD は稀な疾患と考えられているが,我々の施設 では,外科的肺生検の施行によって短期間に3例が RB-ILD と診断できた.RB-ILD は間質性肺疾患としては比 較的軽症が多く<sup>3)45)</sup>,また,Yousem らの報告した18例 中5例は胸部 X 線写真上異常を認めていない<sup>4)</sup>.今回の 3 例も胸部 X 線写真で異常が認められていない.今回の 検討から,胸部 X 線写真で異常が認められない場合や, 安定した慢性間質性肺炎の場合は外科的肺生検の適応と はなりにくいため,RB-ILD は診断に到らない症例が少 なからずあり得ると推定された.

しかしながら, RB-ILD は他の間質性肺疾患, 特に特 発性肺線維症としばしば誤診される事が指摘されてお り<sup>5)</sup>, また,他の間質性肺炎との誤診例や重症例の報告<sup>(2)</sup> もされている. King は, 不要な治療をさける為の RB-ILD は正確な診断が重要性であると述べている<sup>5)</sup>. RB-ILD は喫煙者に発症する間質性肺疾患として常に念頭に 置かれるべき疾患と考えられる.

Table 5	Summary of histopathologic findings	in the surgical I	ung biopsy	specimens	from three	patients v	vith RB-
ILD							

Patient No.( Sites of the lung biopsy )	1 (ItS6,S9)	2 ( ltS9 )	3 ( rt\$9 )
Centrilobular interstitial fibrosis	(+)	(+)	(+)
Accumulation of macrophages within centrilobular air spaces	(+)	(+)	(+)
Mucin, macrophages and/or siderocytes packed in small conducting airways	(+)	(+)	(+)
Centrilobular emphysema	(+) (in S6)	(-)	(-)
Subpleural microcystic fibrotic changes	(-)	(-)	(+) (<2 mm in area)
Anthracosis	(+) (in S6)	(±)	( ± )
Fibroblastic foci/Young connective tissue formation	(+)	(-)	(-)

(+): Clearly present

(±): Minimally present

( - ): Not observed.

今回の3例の臨床所見,検査所見は,従来の報告<sup>3)(5)</sup> とほぼ同様のものであった.自覚症状は3例ともに咳が 認められ,1例に労作時呼吸困難,1例に痰が認められ たが,いずれも軽度であった.呼吸機能検査では3例と もに拡散能障害が認められたが,拘束性障害,閉塞性障 害は認められなかった.従来の報告では拘束性障害や閉 塞性障害が認められる場合も少なくない<sup>3)(5)</sup>ため,今回 の3例はいずれも RB-ILD の中でも軽症例と考えられ る.バチ状指は3例ともに認めらなかった.従来,バチ 状指は RB-ILD には認められないと報告されていた<sup>5)</sup>. しかし,バチ状指が認められた症例も報告<sup>3)(2)</sup>されてき ており,バチ状指の存在で RB-ILD の否定はできないと 思われる.

RB-ILDのHRCT所見は,これまでの報告<sup>(3)(4)</sup>による と,その主要な所見はスリガラス影と小葉中心性粒状影 である.今回の3例もスリガラス影と小葉中心性粒状影 が顕著に認められ(Fig.13),これらの所見はRB-ILD のHRCT像の主要所見と考えられた.それらの所見以 外に,1例に肺気腫を認めたが,肺気腫はこれまでの報 告<sup>(3)(3)(4)</sup>でも,喫煙に関連してRB-ILDに時折合併して認 められる所見である.また,2例に二次小葉内の線状影 と網状影,1例に牽引性細気管支拡張が認められた.こ れらの所見もこれまでの報告<sup>(3)(4)</sup>で指摘されている. HRCTにおいて,胸膜下の微小のう胞が認められたが, 蜂巣肺形成は認められなかった.

RB-ILD の確定診断は,現在のところは病理診断に拠らなければならない<sup>5)</sup>.3 例に認められた小葉中心部の 間質性線維化病変,および,呼吸細気管支,肺胞管,そ の周囲の肺胞腔内のマクロファージの集積は,従来から 述べられている RB-ILD の所見である<sup>3)-5)</sup>. Remy-Jardin らは喫煙者に見られる肺病変の HRCT 所見と病 理像との対比を行った<sup>15)</sup>.それによると,HRCT上のス リガラス影は,気腔内へのマクロファージと粘液の集積, 軽度の間質の炎症や線維化,正常の肺胞腔か器質化した 胞壁炎を伴う炎症性の肺胞壁の肥厚という3通りの病理 所見に相当し,また,HRCT上の二次小葉内の粒状影 は,細気管支周囲の線維化を伴う細気管支拡張であると 述べている.今回の3例の検討においては,スリガラス 影は気腔内へのマクロファージの集積,軽度の間質の炎 症および線維化に相当し,粒状影は細気管支周囲の線維 化に相当すると考えられ,Remy-Jardinらの報告とほぼ 一致すると考えられた.3例に認められた膜性細気管支 への粘液,褐色のマクロファージの充満は,RBを伴う 喫煙者の病理所見として指摘されている<sup>1)(5)</sup>.

また,症例1はHRCTにおいて,小葉内線状網状影, 胸膜下の微小のう胞,牽引性細気管支拡張が認められた. しかし,そのHRCT所見に対する病理像の詳細な検討 は生検標本の大きな制約があるため出来ていない.症例 3のHRCT上認められた小葉内線状影の部位は組織学 的には顕微鏡的蜂巣肺に相当していた.蜂巣肺は多くの 間質性肺疾患の終末像として認められる所見であるが, 現在までの報告では,組織病理学的にはRB-ILDに蜂巣 肺形成は認められないとされている<sup>7,9)</sup>.このため,症例 3はRB以外の肺線維化疾患が合併している可能性も考 えられた.しかし,多所性のfibroblastic foci (線維芽細 胞巣)の形成を認めず,肺生検後2年の経過でも臨床的, 血清学的に膠原病や他の間質性肺疾患を示唆する所見は 認めていない.

一方,RB-ILDの報告の中には,CT上蜂巣肺形成が 認められる症例も存在する<sup>6)</sup>.また,RB-ILDのHRCT 所見を解析した文献によると、小葉内の線状影や網状影, 牽引性細気管支拡張も報告されている<sup>13)4)</sup>.これらの所



Fig. 4 Lung biopsy findings in Case 1 : ( A )Abnormalities are seen in and around the respiratory bronchioles. The visceral pleura( P )is essentially normal ( Hematoxylin and eosin stain,  $4 \times 2.5$ ) ( B ) High-power magnification discloses macrophages with brownish cytoplasms in the respiratory bronchioles ( R ) and adjacent alveolar spaces. The alveolar walls were thickened with fibrotic changes and hyperplasia of the alveolar lining cells ( arrows ) ( Hematoxylin and eosin stain,  $20 \times 2.5$ ) ( C )A fibroblastic focus and young connective tissue formation were observed in another centrilobular area ( F ) The visceral pleura ( P ) is normal.( Hematoxylin and eosin stain,  $20 \times 2.5$  )

見は線維化の所見であるが,さらには,顕微鏡的蜂巣肺 形成を反映している場合もあることが示されてい る<sup>16 377)</sup>.今回の検討は3例と少数であり,また,これら の所見と病理像の詳細な対比が十分には検討できない 為,明確な言及は困難であるが,RB-ILDにも蜂巣肺形



Fig. 5 Lung biopsy findings in Case 2:(A) A respiratory bronchiole (R) and adjacent alveoli have macrophages with brown cytoplasms (arrows) The adjacent alveolar walls show fibrous thickening (arrow heads) (Hematoxylin and eosin staining, 10×2.5) (B) In another area of the biopsy specimen, a small conducting airway is filled with mucin(M) and macrophages with brown cytoplasms. Similar macrophages are also observed in adjacent alveolar spaces (arrows)(Hematoxylin and eosin staining, 10×2.5)

成を伴う場合もあり得ると考えられる.

軽度の間質の肥厚を伴い,肺胞腔内にマクロファージ が集積するという病理組織所見の類似性から, RB-ILD と剝離性間質性肺炎(DIP)とは,同一疾患の異なる病 期を見ている可能性が指摘されている<sup>89)3)</sup>.しかし,RB-ILD は病変が細気管支周囲に比較的限局するのに対し て, DIP は二次小葉内で病変がびまん性でありほぼ均一 に拡がる")
じという点で異なっている.今回の3例の病 理所見は病変が細気管支周囲に限局されており, DIP と は異なるものであった. DIP は非喫煙者での発症例も, 33 例中3 例と少ないが存在する<sup>4)</sup>. さらに,現在までの 所, RB-ILD が DIP に進展したという報告はない<sup>9)</sup>.と ころが,一方で,重症呼吸不全まで進展した RB-ILD の 報告<sup>12)</sup>がなされている.従って,RB-ILDとDIPとは異 なった疾患である可能性もあると考えられ,この点から も、今回の3例の長期間の経過観察が重要と考えられる. RB-ILD の鑑別診断においては,粉塵吸入による small



Fig. 6 Lung biopsy findings in Case 3 : (A) In addition to the several areas of respiratory bronchiolitis (asterisks) with fibrous thickening of adjacent alveolar walls, the subpleural region shows microcystic changes with interstitial fibrosis (H) The visceral pleura is essentially normal (Hematoxylin and eosin staining, 2 × 2.5) (B) High-power magnification reveals macrophages with brown cytoplasms in the air spaces of a respiratory bronchiole(R) the adjacent alveolar ducts and alveoli. The alveolar walls in the centrilobular area show mild fibrous thickening with mild type II pneumocyte hyperplasia. (Hematoxylin and eosin stain, 10 × 2.5)

airway disease との鑑別の重要性も述べられている<sup>79)</sup>. 症例1は粉塵吸入歴があり,偏光顕微鏡にて肺生検の炭 粉沈着症の部位に2~3mm大の偏光性物質の沈着を認 め 粉塵吸入による肺病変が関与していると考えられた. しかし,粉塵吸入による small airway disease の病理像 は,線維化と慢性炎症による細気管支周囲間質の肥厚が 主要所見であり,気腔内病変はほとんど認められな い<sup>(9)20)</sup>.それに対して,症例1では,小葉中心部の気腔 内にはマクロファージの集積が顕著に認められている. よって,肺病変の主体は RB-ILD によるものと考えられ た.

## まとめ

当院で短期間に胸腔鏡下肺生検で病理学的に診断した

RB-ILD の3 例を報告した.これら3 例の臨床像,HRCT 所見,組織病理像は従来の報告にほぼ一致するもので あった.今回の検討から RB-ILD は喫煙と強く関連して 発症する間質性肺疾患として,常に念頭に置くべき疾患 と考えられた.

### 文 献

- Niewoehner D, Kleinerman J, Rice D: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. N Engl J Med 1974; 291: 755 758.
- 2) Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE : Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airway. Am Rev Respir Dis 1980; 122:265 221.
- 3) Myers JL, Veal CF, Shin MS, et al : Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease : a clinicopathologic study of six cases. Am Rev Respir Dis 1987; 135 : 880 884.
- 4) Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA: Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin Proc 1989; 64: 1373 1380.
- 5) King TE : Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Clin Chest Med 1993; 14:693 698.
- 6) Moon J, Bois RM, Colby TV, et al : Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. Thorax 1999; 54: 1009 1014.
- 7 ) Aubry MC, Wright JL, Myers JL : The pathology of smoking-related lung disease. Clin Chest Med 2000; 21:11 35.
- 8) Katzenstein A-LA, Myers JL : Idiopathic pulmonary fibrosis : Clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 : 1301 1315.
- 9) Katzenstein A-LA : Idiopathic interstitial pneumonia. In : Katzenstein and Askin 's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3rd edition, Saunders, Philadelphia, 1997; 48 80.
- 10)岩田政敏,井田雅章,北 倫子,他:Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung diseaseの1 例.日胸疾会誌 1994;32:803 808.
- 11)車川寿一,小林英夫,叶宗一郎,他:Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease と考 えられた1例.日呼吸会誌 1998;36:881 885.
- 12) Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, et al : Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. Chest 2000; 117: 282 285.

- 13) Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al : Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumoni : Different entities or part of the spectrum of the same disease process? AJR 1999; 173:1617 1622.
- 14) Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, et al : High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. J Comput Assist Tomogr 1993; 17:46 50.
- 15) Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, et al : Lung parenchmal changes secondary to cigarette smoking : pathologic-CT correlation. Radiology 1993; 186 : 643 651.
- 16) Itoh H, Murata K, Konishi J, et al : Diffuse lung disease : pathologic basis for the high resolution com-

puted tomography findings. Journal of Thoracic Imaging 1993; 8:176 188.

- 17) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al : Usual interstitial pneumonia : histopathologic correlation with high-resolution CT. Radiology 1992 ; 182 : 337 342.
- 18 ) 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.
- 19) Churg A, Wright JL: Small airway lesions in patients exposed to nonasbestos mineral dusts. Hum Pathol 1983; 14: 688 693.
- 20) Wright JL, Churg A: Morphology of airways disease in patients with asbestos exposure. Hum Pathol 1983; 15:68.

#### Abstract

# Three Cases of Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease (RB-ILD): A Study of HRCT-Pathologic Correlation

Masanori Nakanishi<sup>1</sup>), Seitaro Okamura<sup>1</sup>, Yosiki Demura<sup>2</sup>), Takeshi Ishizaki<sup>3</sup>), Isamu Miyamori<sup>2</sup>), Harumi Itou<sup>4</sup>) and Masanori Kitaichi<sup>5</sup>) <sup>1</sup>Department of Internal Medicine, National Tsuruga Hospital, Tsuruga, Fukui, Japan <sup>2</sup>Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical University, Fukui, Japan <sup>3</sup>Department of Science of Nursing, Fukui Medical University, Fukui, Japan <sup>4</sup>Department of Radiology, Fukui Medical University, Fukui, Japan <sup>5</sup>Laboratory of Anatomic Pathology, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD) is a clinicopathologic entity occurring rarely in smokers. We report three cases of RB-ILD diagnosed pathologically by surgical lung biopsy. Cough was observed in all cases, sputum in one case and dyspnea on exertion in another. Reduction of diffusing capacity was observed in all three cases. No abnormality was found in the chest radiographs of any case. However, in high-resolution computed tomography (HRCT) ground-glass opacities and centrilobular nodules were observed in all three cases, emphysema in one case, intralobular linear or reticular opacities in two cases, small subpleural cysts in two and emphysema in one. Histologic examination of lung biopsy specimens taken by thoracoscopy showed peribronchiolar fibrosis and centrilobular intraluminal accumulation of macrophages in all three cases, centrilobular emphysema, membranous bronchioles filled with mucus and macrophages, and focal microscopic honeycombing in subpleural lesions in one case each. RB-ILD should be included in the differential diagnosis of interstitial lung disease in smokers.