

小葉中心性肺気腫の形態形成：弾性線維構築および血管構築変容の 肺厚切標本および組織再構成による3次元の観察

稲垣 卓也^{1, 2} 羽野 寛¹ 森川 利昭²

¹ 東京慈恵会医科大学病理学講座

² 東京慈恵会医科大学外科学講座

(受付 平成24年3月31日)

MORPHOGENESIS OF CENTRILOBULAR EMPHYSEMA: THREE-DIMENSIONAL OBSERVATION OF ELASTIC FIBER AND BLOOD VESSEL ARCHITECTURAL ALTERATIONS USING THICK LUNG SECTIONS AND HISTOLOGICAL RECONSTRUCTION.

Takuya INAGAKI^{1,2}, Hiroshi HANO¹, Toshiaki MORIKAWA²

¹Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

²Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

In this study we aimed to elucidate the morphogenesis of centrilobular emphysema by preparing thick histological sections (70, 100, or 150 μ m) from normal lungs and lungs of patients with emphysema and conducting three-dimensional examination of the structural alterations. We further investigated the alteration of blood vessel architecture by preparing serial sections 5 or 150 μ m thick and performing histological reconstruction. Thick sections showed various stages of lung damage from primary lesions, referred to as fenestrae, in alveolar tissues around emphysematous cysts to extensive destructive lesions with wire-like residual tissues containing elastic fibers. The destructive lesions extended to the alveolar attachment of bronchovascular bundles. Furthermore, the architecture of elastic fibers, which were distributed as a continuous network across the whole parenchyma in the normal lung, showed widespread collapse as destruction progressed. Collapse of this histological architecture may cause additional destruction by mechanical stress from air during respiration. As a result, the enlargement of the cystic lesions provoked check-valve formation in bronchioles. Eventually, the bronchioles and pulmonary arteries came to hang inside the expanded emphysematous air cavities. This change implies further loss of elastic recoil. Histological 3-dimensional reconstruction revealed a marked decrease in pulmonary artery branches as the emphysematous lesions progressed. This decrease may be caused by loss of the rich capillary bed in this region associated with destruction of the alveolar wall, and the resulting increase in vascular resistance may trigger secondary pulmonary hypertension.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2012;127:129-39)

Key words: centrilobular emphysema, elastic fiber architecture, blood vessel architecture,
lung elastic recoil, 3-dimensional reconstruction

I. 緒 言

肺気腫とは、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の病理組織的、形態変化の側面である。今日、COPDは本邦にお

ける10大死因に数えられるようになった。GOLD (the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)¹⁾によるとCOPDは“COPD is a preventable and treatable disease with some significant extrapulmonary effects that may contribute to the severi-

ty in individual patients. Its pulmonary component is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases”と定義されている。このCOPDの気流制限の代表的病態は肺気腫とobstructive bronchitisの混在である。気腫化は明瞭な形態変化を伴う病変である。肺気腫については“Emphysema is a condition of the lung characterized by abnormal, permanent enlargement of airspaces distal to the terminal bronchiole, accompanied by the destruction of their wall, and without obvious fibrosis”と定義される²⁾。2次元のミクロ像では、正常肺胞構造が失われ、結果的に形成された嚢胞性病変である。

COPDの注目度が高まる今日、肺気腫の生理・生化学的機序は、より明らかにされ、分子生物学的研究も進んでいる。形態学的にも、肺気腫は古くから研究されており^{3) 4)}、その肉眼的、組織学的一般的特徴については十分記述されている感があるが、組織学的3次元の観察、とくに末梢肺構造に畳み込まれた線維構築や、血管構築の変容に関しての報告は乏しい。本研究では、とくに小葉中心性肺気腫に的を絞り、この病的状態の形態的成り立ち：morphogenesisを知ることを目的とし、肺の構造変容、主として肺の線維構築、とくに弾性線維構築の病的変化の面を、正常構築を基盤に3次元の観察によって追究した。加えて、気腫性変化に伴う肺高血圧症の成因を血管構築の変容から考察した。

Table 1. Clinical background of the cases studied.

case	emphysema	age	gender	principal disease
autopsy case				
1	-	37	male	medullary infarct (inner side)
3	-	53	male	putaminal hemorrhage (intracerebral hemorrhage)
4	-	58	male	hypertrophic cardiomyopathy
6	-	67	female	multiple myeloma
7	-	68	male	liver cirrhosis
11	-	74	male	acute cardiac failure with chronic renal failure
13	-	77	male	liver cirrhosis
14	-	78	female	ovarian carcinoma
15	-	79	male	malignant lymphoma
16	-	80	female	multiple myeloma
19	-	94	female	renal carcinoma
2	+	48	male	retroperitoneal abscess (chronic pancreatitis)
5	+	65	male	myelofibrosis suspect
8	+	69	male	multiple organ failure by shower embolization
9	+	71	male	renal carcinoma
10	+	72	male	chronic obstructive pulmonary disease with pneumonia
12	+	75	male	lung cancer
17	+	80	female	colon ileus
18	+	90	male	pancreatic carcinoma, prostatic carcinoma
surgical case				
1 *	-	32	male	chronic broncho-bronchiolitis of lung
2	-	51	male	metastatic adenocarcinoma of lung
3	-	63	male	adenocarcinoma of lung
9	-	75	male	squamous cell carcinoma of lung
4	+	65	male	adenocarcinoma of lung
5	+	67	male	adenocarcinoma of lung
6	+	68	male	adenocarcinoma of lung
7	+	73	male	squamous cell carcinoma of lung
8	+	73	male	adenocarcinoma of lung
10 *	+	76	male	adenocarcinoma of lung

*: Cases illustrated in Figures 1 to 11.

通常組織標本の観察には、各種染色を施した3 μm 程度の厚さの組織標本が用いられるが、ここで得られる情報は当然2次元の情報である。多くの場合これで十分目的が達成されるのでそれはそれで良いのであるが、しかし本来3次元的存在である組織を、有りのままにより正確に捉えようとすると、どうしても3次元観察が必要となる。換言すれば、この事は組織が本来有している構造そのものへのアプローチを可能にするということに他ならない。これが本研究において、組織の3次元観察を採用した理由である。

II. 対象と方法

1. 対象

2001年1月から2012年3月までの期間に東京慈恵会医科大学病院病理部に保存されている気腫肺14例（剖検例8例，手術例6例），および対照肺15例（剖検例11例，手術例4例）を材料として用いた。症例の年齢，性別，主要疾患をTable 1に示す。本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の審査を受け承認されている（Permission No. 22-260-6437）。

2. 方法

1) 材料の固定および切片の厚さ

肺は剖検時に主気管支よりホルマリンを注入し十分に膨らませて固定し，さらに切り出された後もホルマリン固定した。手術肺も同様に固定した。十分な固定後，型のごとく処理しパラフィン包埋ブロックを作製した。通常観察目的には3 μm 厚の薄切標本を作製した。1枚の標本による組織構築の3次元観察の目的には全例70，100，150 μm の厚さに薄切した厚切標本を作製した。免疫染色による観察のためには50 μm 厚の厚切標本を作製した。正常肺および気腫肺各々より代表的な症例を1例選び，組織再構成による観察のために150 μm 厚の連続20枚の厚切標本および5 μm 厚の連続200枚の薄切標本を作製した。

2) 染色

通常および厚切標本の観察目的にMasson's trichrome染色および，弾性線維構築を知るために弾性線維染色であるelastica Masson-Goldner (EMG) 染色やelastica van Gieson (ElvG) 染色を

行った。

肺胞壁の毛細血管網を観察するために，基底膜の主成分であるラミニンのモノクローナル抗体・Human laminin (LAM-89 [Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom]) の免疫組織化学染色を行った。前述50 μm 厚の薄切標本を使用し，薄切切片を脱パラフィン後，自動染色装置 (BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA) を使用し，酵素消化法により抗原賦活処理と，diaminobenzidine detection system (i-VIEW, Ventana Medical Systems, Inc.) による染色を施行した。核染色はヘマトキシレンを使用した。

3) 厚切標本の観察

厚切標本での3次元観察のため，顕微鏡に立体視ユニットPERCEPTRA-Ts (Edge, Paia, Hawaii) を装着し，観察・撮影を行った。

4) 組織再構成

厚切標本を用いた組織再構成および5 μm 厚切片を用いた組織再構成の何れにおいても，各標本の対象領域を写真撮影し，それを原画として画像処理ソフトAdobe Photoshop CS4を使用して，血管および気道の輪郭を描画し，それを重ね合わせるにより3次元構築を行った。動・静脈に関しては，明らかにbroncho-vascular bundleを形成する比較的太い血管と連続するものを動脈，一方で小葉間を走行する比較的太い血管と連続するものを静脈と同定した。なお150 μm の厚切り連続切片のシリーズでは対象領域を5x5mm²とし，標本20枚を使用した（厚み3mm）。5 μm の連続切片のシリーズでは対象領域を3x3mm²とし，標本200枚を使用した（厚み1mm）。

III. 結果

1. 弾性線維構築の厚切標本による観察結果

1) 正常肺弾性線維構築の厚切標本による観察結果
対照肺15例の観察を行った。この結果を踏まえて代表例1例の厚切標本における弾性線維構築 (ElvG染色) について述べる。この染色において，弾性線維は黒褐色に，膠原線維は赤色に染まる。

肺胞管の壁をなすのは連続する肺胞入口部である。肺胞の入口部は輪状をなしており，ここに比

較的太い弾性線維束が走行し、相隣りあう入口輪の弾性線維は連続している (Fig. 1a). 肺胞壁には入口輪弾性線維束に発する弾性線維が分岐しながら分布しており、他部位から発する同様の線維とも繋がり、肺胞壁に不規則な網目を形成している (Fig. b). 肺胞管にはまた、それを囲むように太い弾性線維束が発達しているのもみられる (Fig. 1c, d, e.)^{5) 6)}.

細気管支壁には豊富な弾性線維が、管腔に対して縦走およびそれと直交する輪状走行を示している. 呼吸細気管支から肺胞管領域への移行部分では弾性線維は束をなして、上述の肺胞管—肺胞領域の太い輪状線維束とつながる (Fig. 1f).

Broncho-vascular bundleを形成する血管、気管支周囲の結合組織の中にも弾性線維が含まれているが、この弾性線維は、Broncho-vascular bundleに付着している肺胞壁の弾性線維と連続性が見られる (alveolar attachment) (Fig. 1g).

以上のように肺の弾性線維系は、細葉～小葉さ

らには大葉全体に限なく分布する一系統をなしている (Fig. 1h).

2) 弾性線維染色を施した厚切標本による肺気腫の弾性線維構築の観察結果

気腫肺 14 例の観察を行った. この結果をもとに中心性肺気腫として特徴的像を示す代表例 1 例をもとに、観察した結果を以下に記載する. この標本では、実質の破壊性病変とそれに伴う弾性線維構築の変容に主眼をおいて観察した.

肺気腫は肺胞の破壊を伴う嚢胞状病変であるため、嚢胞部分は既に相当破壊が進んでいる. これとは対照的に肺胞構造の残存している嚢胞の“壁”をなす周縁域、つまり気腫化進行のフロントでは、肺胞の傷害過程を追うことが可能である. まず初期の病変として、大きさから Kohn's pore と区別される肺胞壁の類円形の欠損 (fenestra) が観察される (Fig. 2a)^{7) 8)}. この fenestra は同一の肺胞に複数形成され、やがてこれらは癒合し次第に大きくなり、肺胞壁全体におよぶ. この過程

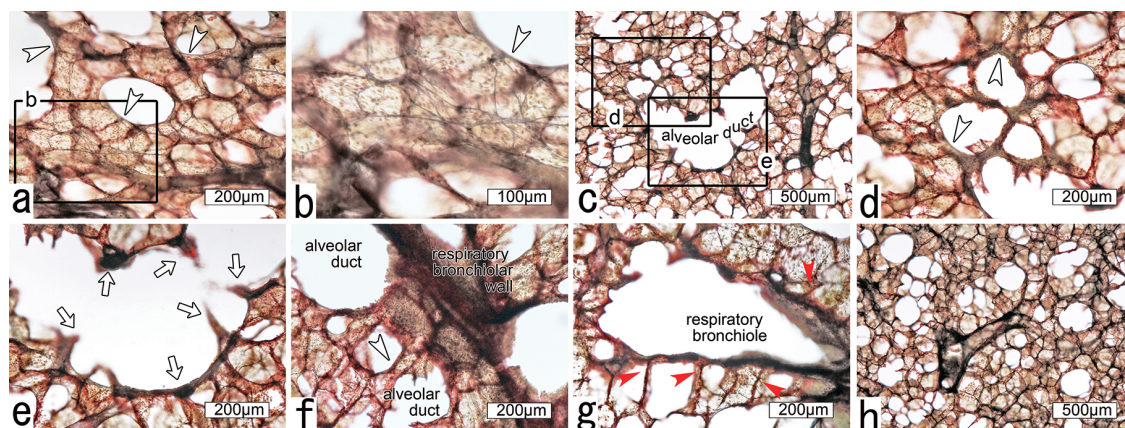


Fig 1. Elastic fiber architecture of normal lung tissue: Surgical Case 1 (100 μ m-thick sections stained by elastica van Gieson stain).
a. An area of alveoli. Alveoli belonging to multiple alveolar ducts are densely distributed. Many alveolar entrances (arrow heads) encircled by relatively thick elastic fiber bundles are present. Original magnification: $\times 100$.
b. Elastic fibers of alveolar wall (higher magnification of the area enclosed by the square 'b' in Figure 1a). In the alveolar wall, elastic fibers originated from relatively thick elastic fiber bundle at the alveolar entrance (arrow head) form an irregular network with each other. Original magnification: $\times 200$.
c. Alveolar duct and the surrounding alveoli. Original magnification: $\times 40$.
d. Higher magnification of the area enclosed by the square 'd' in Figure 1c. Thick elastic fiber bundles forming the alveolar entrances (arrow heads) are shown. Original magnification: $\times 100$.
e. Higher magnification of the area enclosed by the square 'e' in Figure 1c. Thick elastic fiber bundles similar to those shown in Figure 1d form the 'wall' of alveolar duct. These thick elastic fiber bundles (arrows) probably play a role in expansion and contraction of the alveolar duct. Original magnification: $\times 100$.
f. Transition from the distal end of respiratory bronchiole to alveolar duct. Elastic fibers of the respiratory bronchiole wall are connected with the thick elastic fiber bundles of the alveolar duct 'wall' and alveolar entrance (arrow head). Original magnification: $\times 100$.
g. Alveolar attachment (red arrow head). Elastic fibers of the alveolar wall and elastic fibers of the respiratory bronchiole wall are connected via the alveolar attachment. Original magnification: $\times 100$.
h. Overview of the lung elastic fiber architecture. Elastic fibers are distributed continuously in every minute structure throughout the whole lung parenchyma, and form a system. Original magnification: $\times 20$.

で、肺胞壁の弾性線維の崩壊も同時進行し、ついには弾性線維を含む針金状の構造物が形成されるに至る (Fig. 2b). この変化は当然1肺胞に限るものでなく、同様の傷害を受けている近隣の肺胞が一緒になり、針金状病変は拡大している (Fig. 2c). 一方この変化は、broncho-vascular bundleと肺胞壁の接合部にもおよび、broncho-vascular bundleはalveolar attachmentを失うに至っている (Fig. 2d, e). これが高度になった結果、broncho-vascular bundleの囊胞内宙吊り状態として観察される (Fig. 2f).

上述のように気腫肺においては、正常肺で見られた肺実質に限なく分布し連続した一系統をなす

弾性線維構築が随所でその連続性を失い、破綻をきたしていることが明らかである. 特筆されるのは呼吸細気管支で、alveolar attachmentを失った壁が周囲の囊胞により圧迫され、内腔が狭くなっているのが認められた (Fig. 2g) いわゆるcheck-valve化⁹⁾である.

2. 肺胞壁の毛細血管網の観察結果

Laminin 染色により毛細血管基底膜を染色、肺胞壁の毛細血管網を観察した. 非気腫域の肺胞壁においては、互いに吻合する網目状の密な毛細血管網が観察される.

気腫域の辺縁に残存する肺胞壁では、ほぼ正常と同様の毛細血管網 (Fig. 3a) もみられるが、破

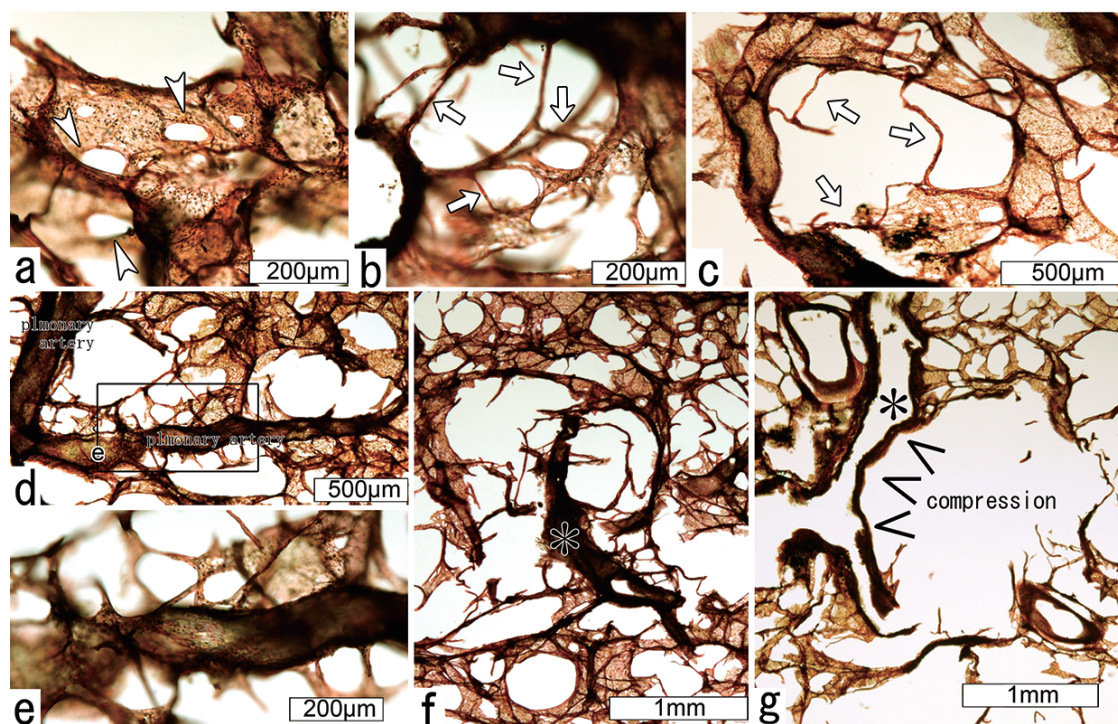


Fig 2. Alterations of elastic fibers in emphysematous lung: Surgical Case 10

(100 μ m-thick sections stained by elastica van Gieson stain)

- Fenestrae (arrow heads) in the alveolar wall. Fenestrae are observed as oval defects in the alveolar wall. Original magnification: $\times 100$.
- Wire-like residual tissues (arrows) in the alveolar wall. Destruction of the alveolar wall progresses through expansion and fusion of fenestrae. Finally only wire-like tissues containing elastic fibers remain. Original magnification: $\times 100$.
- Area of multiple destroyed alveoli. Wire-like residual tissues (arrows) decrease and air space becomes enlarged. Original magnification: $\times 40$.
- Loss of alveolar attachment. Original magnification: $\times 40$.
- Higher magnification of the area enclosed by the square 'e' in Figure 2d. Alveolar attachments become wire-like tissue, and remain only irregularly. Original magnification: $\times 100$.
- Respiratory bronchiole (*) hanging inside the cyst cavity. The respiratory bronchiole that has lost structural support by the alveolar attachment becomes hanging in emphysematous air cavity. Original magnification: $\times 20$.
- Check-valve formation of respiratory bronchiole (*). The respiratory bronchiole wall becomes a 'free wall' after losing the alveolar attachment, and the respiratory bronchiole wall is compressed by surrounding cystic air cavities. The narrowed respiratory bronchiole probably leads to obstruction of air outflow. Original magnification: $\times 20$.

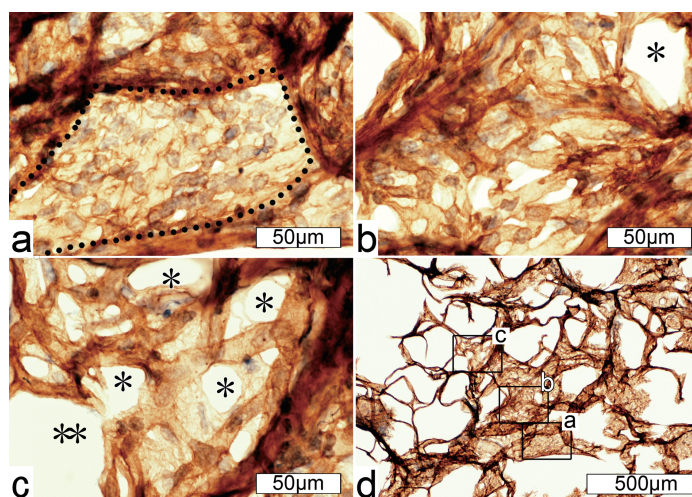


Fig 3. Alterations of alveolar wall capillaries in emphysematous lung: Surgical Case 10 (50 µm-thick sections stained immunohistochemically with monoclonal antibody against human laminin: LAM-89).

- a. Alveolar wall of non-damaged segment (portion enclosed by dotted line). The capillary basement membrane is stained brown by laminin immunostaining. The capillary bed is distributed densely. Original magnification: $\times 200$.
 b. Primary lesion of damage. Fenestra (*) are formed between capillaries. Original magnification: $\times 200$.
 c. Early advanced lesion of damage. Fenestrae (*) expand and fuse with each other, and capillaries are lost (**). Original magnification: $\times 200$.
 d. Low magnification of section. Capillary beds decrease markedly with progression of damage. Areas enclosed by squares a, b and c correspond to the micrographs shown in Figure 3a, b and c, respectively. Original magnification: $\times 20$.



Fig 4. Normal lung tissue: Surgical Case 1. Three-dimensional reconstruction of twenty 150 µm-thick serial sections (total thickness 3 mm) for an area of 5×5 mm² (elastica van Gieson stain).

Bronchiole includes the portion from the distal end of terminal bronchiole to respiratory bronchiole. Pulmonary arteries run along bronchioles and branch repeatedly. The branches of pulmonary artery interdigitate with ones of pulmonary vein like fingers of two hands being locked together. Pulmonary arteries and veins of similar calibers distribute in approximately 1:1 ratio. As a result, blood vessels distribute equally in an orderly manner. Red: pulmonary artery, blue: pulmonary vein, yellow: respiratory bronchiole,
 ※: transition from respiratory bronchiole to alveolar duct.

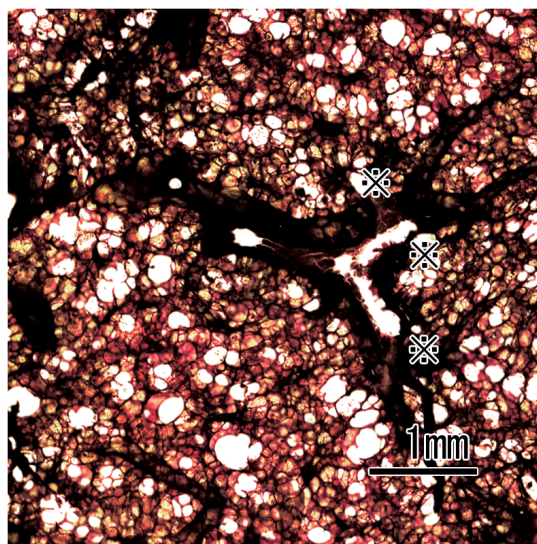


Fig5. The 7th serial section: one of the original images used in reconstruction of Figure 4 (normal lung tissue: Surgical Case 1; area of 5×5 mm² in a 150µm-thick section stained by elastica van Gieson stain).

※: transition from respiratory bronchiole to alveolar duct.
 Original magnification: $\times 4$

壊の中心部に近付くほどに, fenestra が形成され, それが大きくなるにつれて毛細血管の欠失が目立ってくる (Fig. 3b, c). 毛細血管網の荒廃の兆しである. 進行した領域を弱拡大で観察すると, Fig. 3d に示すように肺胞壁の毛細血管網が著しく減少していることが分かる.

3. 組織再構成による気道および血管構築の三次元的観察

前記の厚切標本の観察をもとに, 正常肺1例および特徴的組織像を示す気腫肺1例を対象とした.

1) 正常肺

正常肺の代表として可及的に若年症例でかつ正常肺の組織像を提示できる手術症例1の組織再構成を行った. Chronic broncho-broncholitis の症例であったが, 病変は限局しており, 病変より十分離れた部分の組織を, 顕微鏡的にも正常であることを確かめて使用した.

(1) 厚切標本を用いた正常肺の3次元構築

大まかな気道, 血管構築を知るために, 150 μ

m の厚切標本を用いて3次元再構成 (3mm厚) を行った (Fig. 4). 組織再構成を行った領域の厚切標本を写真に示す (Fig. 5). 組織再構成の領域は, 呼吸細気管支を軸に展開している肺実質で, 細葉に相当する. Fig. 4に米印 (※) を付してある部分は気道の呼吸細気管支から肺胞管に移行する部分である. 肺動脈は細気管支に沿いつつ, しかし一部はそれとは離れて走行, 順次分岐を重ねながら末梢に達している (ここに書き入れられている最末梢の動脈はおおよそ径80 μ mである). 肺静脈は, 小葉間結合組織内を走行する静脈に発する肺静脈枝が, 肺動脈に嵌合するように展開しており, 同じ太さのレベルに枝の分布密度の大きな差は無い.

(2) 5 μ m 厚標本を用いた正常肺の3次元構築

5 μ m 厚標本における組織再構成の結果 (1mm厚) は Fig. 6 に示すが, 厚切標本での再構成よりも拡大を上げている. 呼吸細気管支の枝の断片が分布しており, 細葉を中心とする領域であること

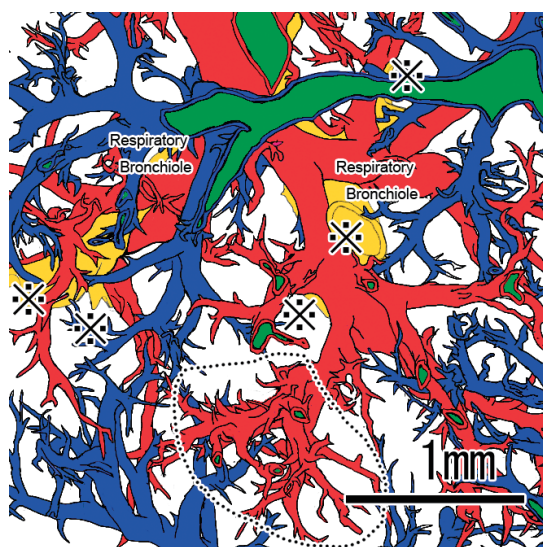


Fig 6. Normal lung tissue: Surgical Case 1. Three-dimensional reconstruction of two hundred 5 μ m-thick serial sections (total thickness 1 mm) for an area of 3 \times 3 mm² (elastica Masson-Goldner stain).

More detailed structures of peripheral blood vessel branches are depicted compared with Figure 4. The portion enclosed by dotted line shows extensive branching of pulmonary artery branches. Red: pulmonary artery, blue: pulmonary vein, yellow: respiratory bronchiole, ※: transition from respiratory bronchiole to alveolar duct.

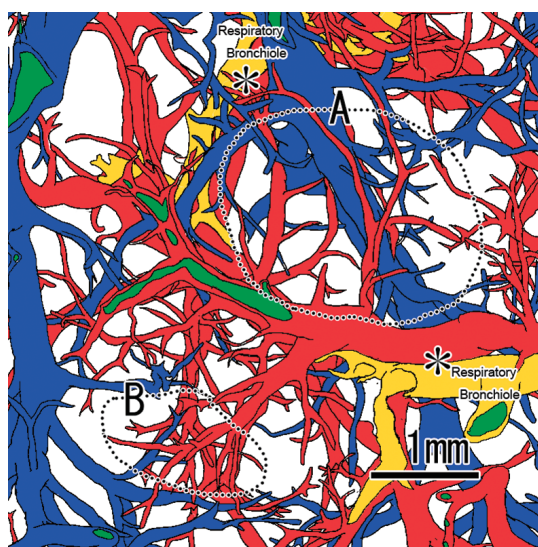


Fig 7. Emphysematous lung tissue: Surgical Case 10. Three-dimensional reconstruction of twenty 150 μ m-thick serial sections (total thickness 3 mm) for an area of 5 \times 5 mm² (elastica van Gieson stain).

Arteries and veins show markedly uneven distribution compared with normal lung tissue in Figure 4. The density of pulmonary arterial branches decrease significantly in area 'A' enclosed by dotted line, but is relatively normal in area 'B'. This image provides convincing evidence of the impact of tissue destruction in emphysema on blood vessels. Red: pulmonary artery, blue: pulmonary vein, yellow: respiratory bronchiole, *: broncho-vascular bundle.

が分かる。厚切り再構成の約2倍の倍率で描かれているため細部まで捉えられており、肺動脈は末梢にいくほどその分枝の数を増しているのが良く分る (Fig. 6の破線で囲まれている領域)。ここで示した血管の最末梢は平均径 $40\mu\text{m}$ で、肺胞に入る直前の部位である。肺静脈も動脈に対応した枝を展開している。

2) 気腫肺

用いた症例 (手術症例10) の呼吸機能は、%VC: 122.8%, FEV1.0%: 53.7%であった。

(1) 厚切標本を用いた気腫肺の3次元構築

厚切標本による3次元再構成図をFig. 7に示す。Fig. 7で星印(*)を付したbroncho-vascular bundleを中心に高度の気腫化が見られる症例である。正常再構成図と比較すると、正常では細気管支、肺動脈、肺静脈の分岐状態、分布に整然さが見られるのに対して、気腫肺ではその整然さが失われて枝の分布状態に粗密が生じ、乱雑さが目立

つ。今ここで、2つの対照的な領域に的を絞って観察を進める。1つはFig. 7中のA領域である。ここでは明らかに肺動脈の分布密度は減少し、分岐に乏しい枝が単純に走行している。この領域に対応する厚切標本はFig. 8に示すが、高度の気腫性病変の中に宙吊り血管が認められる。一方Fig. 7中のB領域では、枝の展開に歪みが見られるものの、ほぼ正常に近い分岐状態を示している。この領域に対応する厚切標本はFig. 9で示すが、fenestraの形成はあるものの、実質の破壊が少ない領域であることが分かる。両者は肺胞破壊という点で対照をなしており、気腫化が血管構築にきわめて重要な影響を与えている事を示唆している。

(2) $5\mu\text{m}$ 厚標本を用いた気腫肺の3次元構築

$5\mu\text{m}$ 連続切片による再構成図はFig. 10に示す。これに対応する組織はFig. 11である。Fig. 10中に見える範囲でも、とくに下1/3では高度の気腫化を示す領域で、正常再構成図と比較して肺動脈

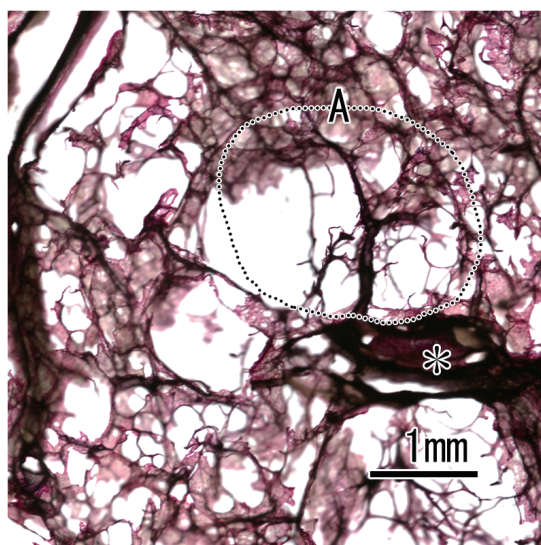


Fig 8. The sixth serial section: thick section equivalent to area 'A' shown in Figure 7 ($150\mu\text{m}$ -thick section stained by elastica van Gieson stain). Pulmonary artery branches decrease markedly in area 'A' enclosed by dotted line. *: broncho-vascular bundle. Original magnification: $\times 4$.

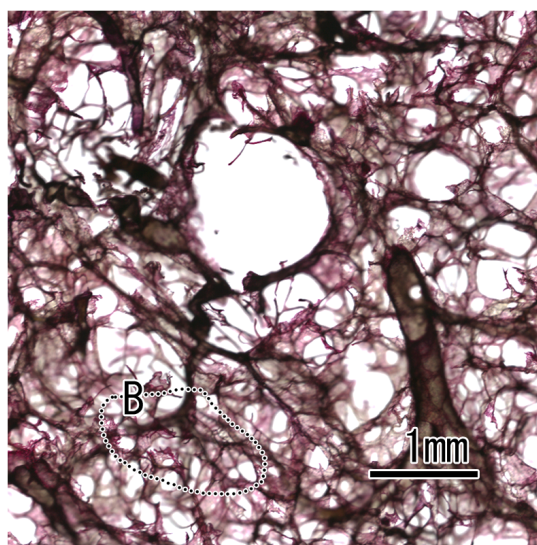


Fig 9. The 11th serial section: thick section equivalent to area 'B' shown in Figure 7 ($150\mu\text{m}$ -thick section stained by elastica van Gieson stain). Pulmonary artery branches are relatively conserved in area 'B' enclosed by dotted line. Original magnification: $\times 4$

枝の分岐が著明に減少しているのが一見して看取できる。また肺動脈と肺静脈の間の空間的対応も著しく歪んでいる。

IV. 考 察

肺は、吸気時には胸郭の拡がりによる胸腔の減圧によって受動的に拡張し、その終点に到達したあとは、自らに内在する力によって収縮を始め呼気相へと移り、最初の安定呼気位に戻る。「自らに内在する力」とはelastic recoil：肺弾性収縮力¹⁰⁾の事に他ならないが、吸気時に引き伸ばされた肺の結合組織が自らの弾性によって戻ろうとする力である。この力に寄与しているのは膠原線維と弾性線維であるが、引き伸ばす力に対して前者は強い抵抗性を持っており、後者は弱い。すなわちYoung率の相違するこの両者の存在下に、肺は拡張、収縮を繰り返すことになるが、弾性線維の働きは肺の拡張容積が小さい領域で大きく、逆に膠

原線維はTotal lung capacity：総肺気量に近い大きな容積のときにその関与が大きいといわれている。このことはまた機械的stressから、構造を守るという役目も担う事になる¹⁰⁾。

今回の研究では、線維構築特に弾性線維構築と血管構築に焦点をあて、正常肺と気腫肺の観察を行ない、気腫肺のmorphogenesisの解明を目指した。正常肺では弾性線維は細気管支—肺胞管—肺胞と、それぞれの部位で特徴ある分布を示しながら、連続した1系統を形成していた。この有機的に構造化された線維構築によって肺が肺全体として同期する動きが可能になっていると考えられる。とくに、細気管支壁の弾性線維から連続する、肺胞管を取り囲む太い弾性線維束は、肺の拡張、収縮に合わせて肺胞管を伸縮させる要の構築として重要であると思われる^{5) 6)}。我々の観察では確認できなかったが、この太い線維束はラセン状をなすと報告されている¹¹⁾。

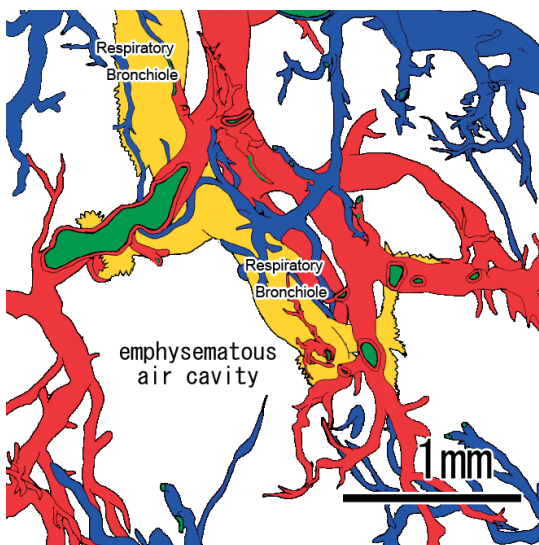


Fig 10. Emphysematous lung tissue: Surgical case 10. Three-dimensional reconstruction of two hundred 5 μ m-thick serial sections (total thickness 1 mm) for an area of 3 \times 3 mm² (elastica Masson-Goldner stain).

Loss of pulmonary artery branches and pulmonary vein branches results in a marked reduction in density of vascular branches compared with normal lung tissue in Figure 6. Especially, emphysematous air cavity becomes an avascular zone. Red: pulmonary artery, blue: pulmonary vein, yellow: respiratory bronchiole.

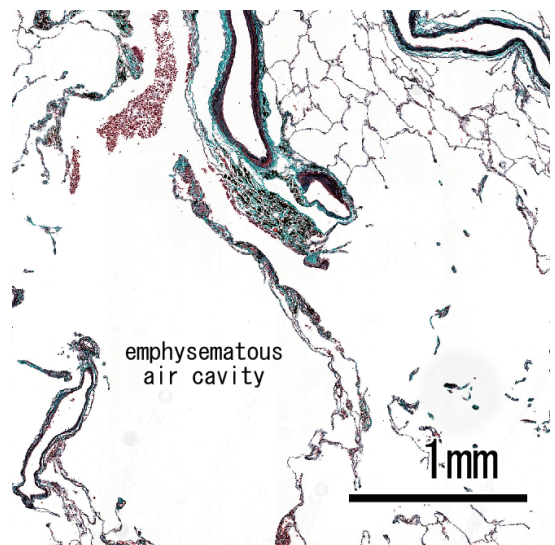


Fig 11. The 92th serial section: section equivalent to Figure 10 (5 μ m-thick section stained by elastica Masson-Goldner stain). Original magnification: $\times 4$.

肺気腫の定義は歴史的変遷^{1) 2) 12)}があるが、おおむね「肺胞壁の破壊を伴う終末細気管支より末梢肺実質の嚢胞状拡張」ということになる。肺胞壁の類円形の欠損 (poreあるいはholeとして記載)は古くから異常として認識されていたが¹³⁾¹⁴⁾、これらの異常欠損とKohn's poreとを大きさの点で区別し、fenestraと呼んだのはBoren⁴⁾である。Borenはこのfenestraを肺胞壁のdestructive lesionであることを明記しており、その後の研究者によってもこれが追認されてきている^{14) 15)}。

我々の弾性線維染色を施した厚切標本による3次元的観察においても、fenestra形成、その融合が肺胞壁破壊の基本的病変であることに、矛盾する像はなかった。これと同時に進行する肺胞壁に分布する弾性線維構築の破壊は、ついには弾性線維を含む針金状の構造物となるが、この針金状構造物の存在はSandberg¹⁶⁾やFinlayら¹⁷⁾によって指摘されており、福田らはcolumnar structureの1型として記載している¹⁸⁾。なおもう1つの型はこの後述べる我々の宙吊り血管に相当する。

Alveolar attachmentは肺胞壁とvascular bundleの結合をさすが、この組織機構が気道壁を牽引する事により、気道内腔の狭窄を防ぐと考えられている。肺気腫におけるこの喪失は古くから知られており¹⁹⁾、その後の研究者もalveolar attachmentの減少を報告している^{20) 21)}。我々の厚切標本においても、終末細気管支より末梢に高度のalveolar attachmentの喪失が見られた。当然このことは、弾性線維構築の1つの破綻型をも意味することになる。このalveolar attachmentの喪失は、broncho-vascular bundleの宙吊り状態を引き起こす組織学的素地となると考えられる。

改めて嚢胞形成に関して考察したい。肺の構造は弾性線維と膠原線維の作用によって力学的stressから構造を守っているということは、先に述べた。今回の研究では弾性線維について焦点を当ててきたが、弾性線維の崩壊にはこれと伴走する膠原線維の崩壊を伴っていることは言うまでもない。したがって肺気腫においては、肺胞壁とこれら線維系それ自体がprotease-antiprotease theoryの考え方^{22) 23)}に代表される様に、炎症に伴う化学的機序によって破壊が進行し、fenestraの形成から肺胞壁全体へと病変がおよぶと考えられる。

一方broncho-vascular bundleと肺胞の付着部においてもalveolar attachmentの喪失が進行する。このような変化は中心性肺気腫では細葉中心から辺縁へと拡大していき、1系統をなす線維構築の連続性が徐々に絶たれることになる。そうなると、肺は正常線維構築の中で処理してきた、空気の流入・流出に伴う力学的stressを処理できず、この結果として物理的な影響も加わり、肺の破壊はますます進み、嚢胞化すると考えられる。これがもっとも顕著な形で現れたのが、check valve化した肺の嚢胞による細気管支腔の圧迫であると考えられる。

肺気腫の血管構築の変容は実質変化を伴う2次的なものである。気腫化が進行するにつれ、肺動脈は分岐を失い単純走行を示していた。これは肺胞壁の破壊に伴う豊富な毛細血管網の喪失に伴うもので、その領域を還流していた肺動脈の分枝が消失したためである。毛細血管喪失の状況は免疫染色で一層明らかに示された。毛細血管の消失は、肺血流に対する血管抵抗の増大をもたらす事になる。二次性肺高血圧症発症の肺の基本的形態変化である。

V. 結 語

肺の弾性線維構築に焦点をあて、3次元的観察から小葉中心性肺気腫のmorphogenesisを検討し、つぎの結論を得た。①肺気腫における肺胞の破壊はfenestraを肺胞破壊の初期病変として進行し、肺胞壁は弾性線維を含む針金状遺残を示すまでに変化する。②同様の変化を示す近隣の病変が癒合しつつ病変は拡大する。一方、③肺胞壁の破壊はalveolar attachmentの喪失をも惹起する。これらと同時に④肺の弾性線維構築、膠原線維構築も崩壊し、実質内に連続する線維構築を失う。⑤線維構築の崩壊は、空気の流入、流出による力学的ストレスによる肺構造の破壊と嚢胞化を促進する。また、⑥肺胞壁の毛細血管網の消失は、肺高血圧症を招く組織学的基盤である。そして、⑦連続して一系統をなしていた線維構築の崩壊は、呼吸面積の減少と相俟って、肺の呼吸運動の同期性を喪失させ、呼吸機能に大きな影響を与える。

稿を終えるにあたり、標本作製などでご協力頂いた東京慈恵会医科大学病理学講座 林勇介技師ならびに東京慈恵会医科大学病理学講座、病院病理部の諸先生および技師の方々に深く感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- 2) The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-5.
- 3) Pratt PC, Kilburn KH. A modern concept of the emphysemas based on correlations of structure and function. *Hum Pathol* 1970;1:443-63.
- 4) Boren HG. Alveolar fenestrae. Relationship to the pathology and pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:328-44.
- 5) Young CD, Moore GW, Hutchins GM. Connective tissue arrangement in respiratory airways. *Anat Rec* 1980;198:245-54.
- 6) Pierce JA, Ebert RV. Fibrous Network of the Lung and its Change with Age *Thorax*. 1965;20:469-76.
- 7) Wright JL. Chronic airflow obstruction. In: Churg AM, Myers JL, Tazelaar HD, Wright JL, editors. *Thurlbeck's Pathology of the Lung*. 3rd ed. New York: Thieme; 2005. p. 675-741.
- 8) Dail DH, Hammar SP, editors. *Pulmonary Pathology*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1993. p. 37.
- 9) Dayman H. Mechanics of airflow in health and in emphysema. *J Clin Invest* 1951;30:1175-90.
- 10) Ayas NT, Zakyntninos S, Roussos C, Par? PA. Respiratory system mechanics and energetics. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, Jr TEK, Schraufnagel DE, Murray JF, et al., editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 89-107.
- 11) Whimster WF. The microanatomy of the alveolar duct system. *Thorax*. 1970;25:141-9.
- 12) The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Thorax*. 1959;14:286-99.
- 13) Miller WS, editor. *The lung*. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1947.
- 14) Cosio MG, Shiner RJ, Saetta M, Wang NS, King M, Ghezzi H, et al. Alveolar fenestrae in smokers. Relationship with light microscopic and functional abnormalities. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:126-31.
- 15) Pump KK. Emphysema and its relation to age. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:5-13.
- 16) Sandberg LB. Elastin structure in health and disease. *Int Rev Connect Tissue Res* 1976;7:159-210.
- 17) Finlay GA, O'Donnell MD, O'Connor CM, Hayes JP, FitzGerald MX. Elastin and collagen remodeling in emphysema. A scanning electron microscopy study. *Am J Pathol* 1996;149:1405-15.
- 18) Yamamoto M, Kunugi S, Ishikawa A, Fukuda Y. Considerations on the mechanisms of alveolar remodeling in centriacinar emphysema. *Virchows Arch* 2010;456:571-9.
- 19) Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax*. 1957;12:219-35.
- 20) Nagai A, Yamawaki I, Takizawa T, Thurlbeck WM. Alveolar attachments in emphysema of human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:888-91.
- 21) Petty TL, Silvers GW, Stanford RE. Radial traction and small airways disease in excised human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:132-5.
- 22) Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic $\alpha 1$ -globulin pattern of serum in $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-40.
- 23) Evans MD, Pryor WA. Cigarette smoking, emphysema, and damage to alpha 1-proteinase inhibitor. *Am J Physiol* 1994;266:L593-611.