

過敏性肺臓炎における好銀線維の動態

川崎医科大学 人体病理学教室
(指導: 中川定明教授, 山下貢司教授)

日 浦 研 哉

(昭和58年9月21日受付)

Reticulin Fibers in Hypersensitivity Pneumonitis

Kenya Hiura

Department of Human Pathology
Kawasaki Medical School

(Accepted on September 21, 1983)

過敏性肺臓炎は、いったん形成された肉芽腫が時間的経過とともに線維化や瘢痕を残さずに消失していく場合が多い。線維化をきたさずに吸収される理由を明らかにするために、胞隔炎形成ならびに肉芽腫形成からその吸収にかけての細網線維、膠原線維の形成、消失の動態をより詳しく観察する必要がある。

本報告は、モルモットでの過敏性肺臓炎で、細網、膠原両線維がいかなる変動を示しているかを調べたものである。膠原線維の形成は、いずれの時期にもみられなかった。急性期、胞隔炎形成期には細網線維はいったん増加するが、膠原線維化を起こさず、次期の肉芽腫内では、むしろその破壊、消失がさかんであることがうかがえた。一方、細網および膠原線維の消退を出現細胞とのからみあいの上から観察すると、好中球、マクロファージの浸潤が主体をなす炎症の時期では、細網線維の増加がみられるが、過敏性肺臓炎では、この期間が時間的に短く、軽微であり、細網線維の増生も軽度であることがわかった。また、細網線維の消失に先だってリンパ球、類上皮細胞の増加が認められた。本研究の結果から膠原線維化に至らずに細網線維が消退していく過程には、好中球、マクロファージの早期消失が重要な因子であると考えられた。ここには、リンパ球もなんらかの役割を果たしている可能性が推測される。

Granulomas in the hypersensitivity pneumonitis usually disappear without fibrosis or scar formation. In order to clarify the mechanisms for this consequence, more detailed histological observation is necessary, especially in the stages of alveolitis and granuloma formation.

This communication describes the histological patterns of reticulin fibers seen in the hypersensitivity pneumonitis which had been induced in guinea pig. No collagen fibrosis was apparent throughout the stages. Reticulin fibers, once increased in acute and alveolitis stage, tended to disappear in the next stage of granuloma formation. Those within the granuloma seemed to be fragmented and absorbed. While the increase of reticulin fibers were intimately associated with the appearance of neutrophils, the resolution of reticulin fibrosis followed after

the appearance of lymphocytes and epithelioid cells. These findings indicate that early disappearance of neutrophils and macrophages as well as appearance of lymphocytes and epithelioid cells may play an important role in the resolution of reticulin deposits in hypersensitivity pneumonitis. Possible implications of those cellular elements in this process are discussed.

Key Words ① Hypersensitivity pneumonitis ② Granuloma ③ Reticulin fiber

はじめに

過敏性肺臓炎は、肺胞中隔に単核細胞と類上皮細胞からなり壊死を伴わない肉芽腫形成を示す、いわゆる間質性肉芽腫性肺隔炎である。この肉芽腫形成は、抗原曝露から時間的経過を経て消失することも少なくないことが知られている¹⁾。

著者は前回、マウス、モルモットを用いた過敏性肺臓炎の実験モデルで、いったん形成された肉芽腫が時間的経過とともに瘢痕を残さずに消失していくのを観察し報告した^{2), 3)}。そこで、肉芽腫形成が慢性間質性肺炎や肺線維症、瘢痕としての線維化をきたさずに吸収される理由を、さらに明らかにする必要があることは言うまでもない。そのためには肺隔炎形成ならびに肉芽腫形成から吸収にかけての細網線維(好銀線維; 以下銀線維と記す)と膠原線維の増加、吸収の動態を観察することによりある程度解明できるものと考えたわけである。

先の過敏性肺臓炎実験モルモット肺を用い、銀線維ならびに膠原線維の消退の検討と、さらに出現細胞反応とのからみ合いの上からその動態をみることにした。すなわち銀線維化から膠原線維形成に至らない過程に好中球、マクロファージ、リンパ球が関与している可能性がないかを考察することにした。以下にこの実験結果について若干の考察を加えることにする。

材料および方法

実験方法は前回³⁾に述べた通りである。その大略を示すにとどめる。体重 120~300 g の Hartley 系 モルモット雄を使用し、bacterial

α amylase (以下, BaA; Sigma 社) を抗原とし、その BaA の生食溶液 (25 mg/ml) と complete Freund's adjuvant の等量混合液 0.5 ml を左右大腿部と背部の筋肉内へ 5 日間投与した。以後 3 週間放置し、腹腔内に BaA 溶液を 0.5 ml 投与し、1 週間後から 2 週間にわたって誘発曝露を噴霧吸入装置内で行った。曝露抗原量は BaA (10 mg/ml) の溶した 5 ml を毎日 20 分間ずつ吸入させた。2 週間の曝露を継続しながら、初回曝露後、6 時間目、24 時間目、6 日目、14 日目、15 日目、18 日目、21 日目、25 日目、28 日目、56 日目にモルモットを屠殺して、肺組織を採取した。

肺組織は、hematoxylin-eosin 染色 (H-E 染色)、金子の鍍銀染色変法、masson trichrome 染色を行って、観察した。

組織学的所見

本実験でみられる炎症の経時的組織変化についてはすでに記載し、大きく 4 期に分けることを報告した³⁾。銀線維の動態もほぼこれに一致して分けることができるので、各時期に応じてそれを記述することにする。

1) 急性期 (気管支肺炎様期, 6 時間目~6 日目): 細気管支と近傍の肺胞腔、肺胞壁に好中球の浸潤が強くみられた。この部の肺胞壁には、やや太い銀線維束と細い銀線維が交叉して格子状を示し、本質的には、正常毛細血管周囲に存在するものにほかならず、肺胞の基本構造をなすものと考えられた。これらの線維は一本の線維ではなく、樹枝状線維のからみあったものから成っていた。細い銀線維は、この太い銀線維束から放射状に枝分かれし、うねりながら走り、網目状構造を形成しているようにみえた

(Fig. 1-A, a). 細胞浸潤が強く、H-E 染色で肺胞腔と肺胞壁が不明瞭になっている部では、太い銀線維と細い銀線維とが不規則に入り混じり、肺胞壁の形態が不明瞭で、肺胞腔内にも線維が伸長し、浸潤細胞を取り囲みながら小さな格子状または網目状構造を作っていた。一部では、肺胞腔に向かって細い銀線維がハケ状に放出されている部や太い銀線維の断端が突出しているような部も認められた。

2) 胞隔炎形成期 (6日目～18日目): 好中球の浸潤が少なくなり、肺胞壁には、リンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤が主体となる時期である。

好中球の浸潤を認め単核細胞浸潤が軽度な胞隔炎形成前期では、太い銀線維束はさらに、数本の線維が集まったように太くなってみられ、樹枝状を示す線維の交叉も急性期よりも密にみられた。細い銀線維の網目状構造も著しくなり、網目内に数個の浸潤細胞がみられた。肺胞腔は狭くなり、細い銀線維が格子状、網目状の状態ですべて肺胞腔内に充満してみられる部もあった (Fig. 1-B, b)。

好中球に代わって単核細胞浸潤が増加し、H-E 染色でも胞隔炎像が著明になる胞隔炎形成後期では、肺胞壁は著しく肥厚しているものの銀線維は急性期、胞隔炎形成前期に比して増加の傾向は認められなかった。太い銀線維は樹枝状を示し浸潤細胞を数個ずつつるようになり、細い銀線維が網目状を示して2～3個の浸潤細胞をとり囲むようになり、一部では、太い銀線維がとぎれて、サンゴ状を示しているものもみられた (Fig. 1-C, c)。

単核細胞浸潤が著明で、特に集合性にみられる部位では、銀線維の増加はみられず、太い銀線維は長さも短く、サンゴ状または樹枝状を示していた。浸潤細胞をふちどるようになり、または、数個から十数個を不規則ながらわけるようになり、一部では、ちぎれた太い銀線維が浸潤細胞内に断片的に散見された。細い銀線維は数個の細胞をとり囲むようになり、太い線維から枝分かれしたものも長さも短く、時には

波状のものが散見された (Fig. 1-D, d)。肺胞腔はさらに狭くなっていた。

3) 肉芽腫形成期 (18日目～25日目): リンパ球、形質細胞、マクロファージを含む肉芽腫様変化がみられる時期である。肉芽腫内での銀線維は、胞隔炎の部よりもその量は少なくなっていた。太い銀線維は長さも短くサンゴ状を示しているもの、引き伸ばされて肉芽腫周囲を円弧状を示しているものもみられた。肉芽腫内の細い銀線維は数個から十数個の細胞を粗にとり囲むようになり、また、これら細胞内に太い銀線維が棒状を示すもの、細い銀線維が波状配列をするものが散見された (Fig. 1-E, e)。

4) 肉芽腫吸収期 (25日以降): 肉芽腫の大きさが小さくなり、構成する細胞成分も少なくなると、肉芽腫内の太い銀線維の太さも細くなり、断裂したように短いもの、樹枝状またはサンゴ状を示すもの、周囲を弧状にとり囲むようになり、また、細い銀線維の数は減少し、不完全に浸潤細胞をとり囲むようになり、波状を示しているものもあった。

肉芽腫がみられなくなる時期では、細胞浸潤が残って肺胞壁の肥厚している部では、太い銀線維が長さも短く、細くなり、疎な格子状を示してみられ、細い銀線維が波状を示していた。細胞浸潤が伴わずに胞隔が肥厚している部では、太い銀線維はみられず、細い銀線維が波状を示していた。

肉芽腫形成も消失し、H-E 染色でもほぼ正常の所見を呈する時期では、銀線維の増生はなく著変は認められない。しかし、対照群、実験初期の変化と比較すると空隙がやや大きくなり、気腫様変化が軽度加わっていることがうかがえた。

なお、全経過を通じて、膠原線維の増加は認められなかった。

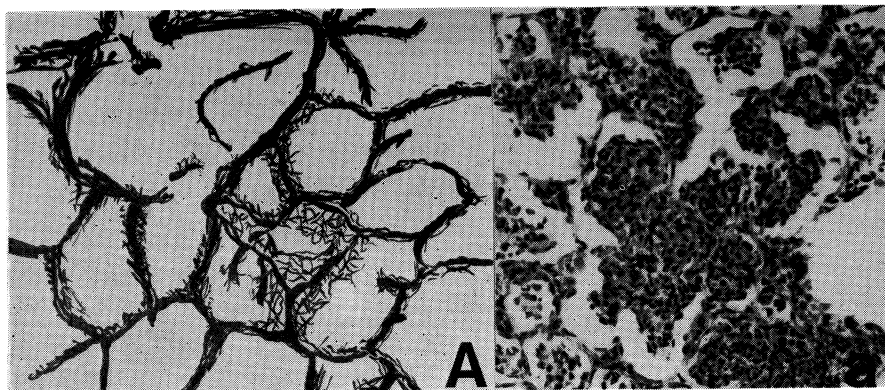
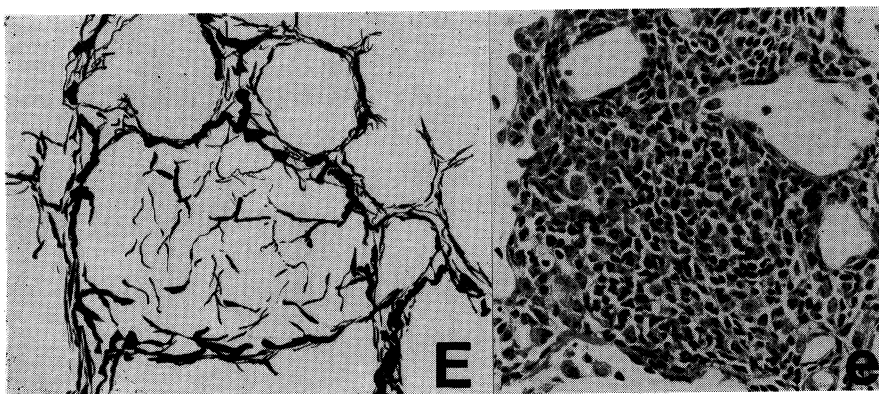
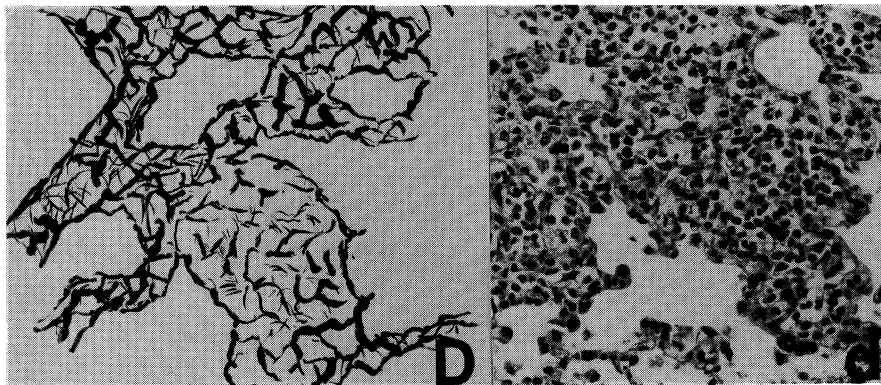
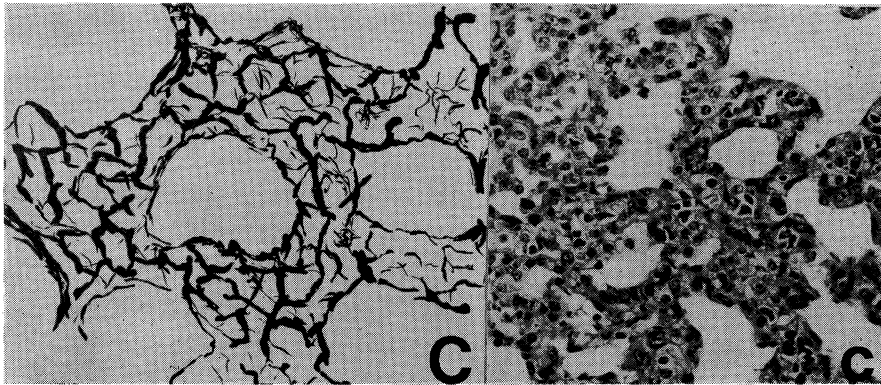
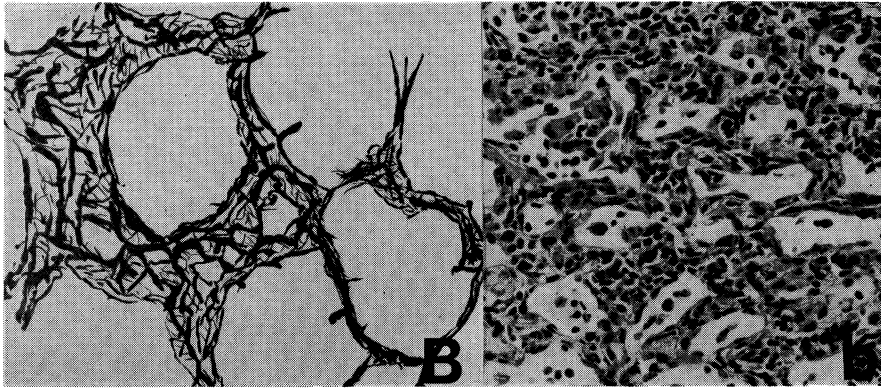


Fig. 1. Representative histology of various stages of the disease, (a, b, c, d, e). Characteristic features of each stage illustrated on the left, (A, B, C, D, E).
(H-E stain, original, a; $\times 100$, b, c, d $\times 200$, e $\times 400$)





考 按

本実験の胞隔での変化の中で銀線維の動態をまとめてみると次のようになる。

(1) 銀線維の増加は、急性期および胞隔炎形成前期までがピークの如く思われる。

(2) 胞隔炎形成後期、肉芽腫形成期には銀線維の増加はなく、また銀線維は肉芽腫内には少なく、線維が断裂したように短く、棒状を示すものが多く散見される。肉芽腫をとり囲む様に円弧状に配列し、細い銀線維は波状走行を示す。

(3) 以後、肉芽腫が小さくなるにしたがい銀線維も短く、細くなり量的にも減少していき、病変の消失と共に銀線維は正常部位と差異がみられなくなる。

(4) いずれの時期にも膠原線維の増加はみられない。

この銀線維の形成に関する組織学的所見に関して以下の点について考察を加えてみたい。

(1) 急性期、胞隔炎形成前期に、なぜ銀線維の増加が起こるか。

(2) 肉芽腫形成にみる線維の配列は何を意味するのか、また、なぜ肉芽腫内に銀線維が少ないのか。

(3) なぜ銀線維から膠原線維への移行、つまり線維化が起こらなかったか。
この点についてである。

銀線維は本来、膠原線維の一亜型であって細い膠原線維束の間をうめる間質物質の性状によって、その好銀性が与えられるという⁴⁾。炎症の中後期には、まず、これら銀線維が増加しそれが遷延化した場合には、しだいに膠原線維化が起こってくる。炎症反応が強くなく、また遷延化もしない場合には、銀線維の吸収もありえる。いわゆる銀線維から膠原線維の移行のメカニズムは、現在のところ、明らかにされていない⁴⁾。本実験からは急性期、胞隔炎形成期における銀線維の増加は、非特異的な炎症に伴う変化と考えられる。肉芽腫内、あるいは周囲にみられる銀線維の配列は、あたかも細胞が侵入し増殖することにより肉芽腫内部の線維の疎

開化・断裂をきたし、また圧迫により周囲の線維の円弧状配列をきたしたことを推定させる。つまり、この変化は、胞隔炎形成前期において形成された銀線維網の肉芽腫形成による修飾像であると考えることができる。

では、間質性肺炎における、いわゆる線維化には、いかなる機構が働くのであろうか。間質性肺炎における線維化に関しては、少なからず報告がある。Crystal⁵⁾ および Hunninghake⁶⁾ らによれば、まず好中球、マクロファージを伴う胞隔炎があり、肺胞壁の障害、破壊に伴った過剰修復反応としての線維化がみられるようになってくる。この場合、好中球の持続的存在、酵素の逸脱が壁破壊の重要な因子であると述べている。銀線維の増加はみられなくなった胞隔炎形成後期には、好中球の浸潤がみられなくなっている。本実験観察結果は逆に好中球の減少こそが、線維化をきたさなかった一因であることを示唆したことになる。

リンパ球が線維化に影響を及ぼすことがあり得るであろうか。過敏性肺臓炎と慢性間質性肺炎には、程度の差こそあれリンパ球浸潤を伴っている。平田⁷⁾ および泉⁸⁾ らは、特発性間質性肺炎と過敏性肺臓炎の気管支洗浄液におけるリンパ球検索で、増加するリンパ球の subpopulation に差異があることを報告している。特発性間質性肺炎では、B-cell, helper T-cell が増加し、過敏性肺臓炎では、suppressor T-cell の増加が特徴であるとしている。前者では抗原抗体反応の増強、好中球に対する Chemotaxis の増加、それに伴う線維化を推測することも可能であろう。本実験観察結果でも、胞隔炎形成期には、好中球に代わってリンパ球がしだいに主体となってきている。このリンパ球が平田や泉らが述べているように suppressor T-cell であるとすれば、B-cell に対する抑制的な働きと共に好中球の減少に対して何らかの役割を果たし、さらには、線維化に至らなかった理由を説明することもできる。この出現リンパ球の T-, B-cell の同定は、今後さらに検討していく必要があることを考えている。

肉芽腫自体は線維化に対して、いかなる役割を果たしているのだろうか。先に述べたCrystal⁹⁾とHunninghake⁶⁾によれば、マクロファージの出現、酵素の逸脱の機序を介して線維化を起こし得る可能性を示唆している。しかし、これに反対する実験結果はBowers⁹⁾らの報告に示されている。Bowersらは、ラットを用い、carrageenanを抗原として気管内注入による肉芽腫形成ならびに線維化の実験を行った。500日間の観察にもかかわらず、肉芽腫形成はみられたものの線維化はみられなかったとしている。その理由として、新しく合成されていく膠原線維の破壊が著明であるために線維の増加がみられなかったか、出現したマクロファージの寿命が長くなったため崩壊による酵素の放出がなかった可能性をあげている。本実験観察結果でも、肉芽腫内の線維は断裂し、ちぎれたような所見がみられており、合成された線維の破壊が進んでいったとみなされないこともない。

以上の事を考慮して本実験観察結果を再考察してみると、過敏性肺臓炎の経過において線維化がみられず消退していく過程は、好中球、マクロファージが主体となる胞隔炎形成が慢性間質性肺炎などの線維化を示すものに比べて時間的に短時間、軽微であり、また、線維の増生も軽度である点が重要な因子であることが指摘で

きる。これには、リンパ球が何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。この点は今後に残された課題と思われる。いずれにせよ肉芽腫内には、線維の増加よりも破壊、吸収が進んでいるものと考えられる。

最後に人の過敏性肺臓炎について考えてみると、人体例の場合、線維化を示す例の報告もある¹⁰⁾。線維化を示すか否かについて、Schleuter¹¹⁾は、大量の抗原を短期間投与するだけでは、急性炎症はみられるが反応は可逆的であり、少量の抗原を長期間投与すれば不可逆的变化を示してくると述べている。このことは、Crystal⁹⁾らが特発性間質性肺炎では、好中球が長期間存在し、肺胞壁の破壊を伴う胞隔炎が持続していることが線維化を助長していると述べていることと関係して考えられる。また、Bowers⁹⁾らは、同じ抗原を用いた場合、線維化を示すか否かは、抗原量の違いによって変わることを指摘している。過敏性肺臓炎における線維化の有無については、抗原量、その投与期間について、十分考慮して研究を進めていかなければならないと考える。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を頂いた川崎医科大学人体病理学教室、中川定明教授、山下貢司教授ならびに真鍋俊明助教授に謹んで深謝致します。

文 献

- 1) 小林節雄：過敏性肺炎，村尾 誠，小林節雄監修，泉 考英，河合 健，中沢次夫編集，東京，医学書院，1982，pp. 1—2
- 2) 日浦研哉：過敏性肺臓炎の実験病理学的検討，川崎医学会誌 8：322—331，1982
- 3) 日浦研哉：実験的過敏性肺臓炎の免疫組織学的研究—肉芽腫形成期における体液性免疫の関与—，アレルギー 32：546，1983
- 4) 石井敏広：リンパ節細網線維の光学顕微鏡的細細構造（細網線維の本態について），日網内会誌 6：18—32，1966
- 5) Crystal, R. G., Gadek, J. E., Ferrans, V. J., Fulmer, J. D., Line, B. R. and Hunninghake, G. W.: Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am. J. Med.* 70: 542—568, 1981
- 6) Hunninghake, G. W., Gadek, J. E., Kawanami, O., Ferrans, V. J. and Crystal, R. G.: Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease. Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am. J. Pathol.* 97: 149—206, 1979
- 7) 平田健雄，荏原順一，長井苑子，藤村直樹，泉 考英：過敏性肺臓炎の気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の機能的研究（第2報）Tリンパ球の subset について，日胸部疾患学会誌 20(増): 23，1982

- 8) 泉 考英, 長井苑子, 茆原順一, 藤村直樹, 平田健雄: 細胞免疫と肺疾患. 免疫と疾患 4: 313—319, 1982
- 9) Bowers, R. R.: A histological study of the carrageenan induced granuloma in the rat lung. J. Pathol. 132: 243—253, 1980
- 10) Seal, R. M. E., Hapke, E. J., Thomas, G. O., Meek, J. C. and Hayes, M.: The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. Thorax 23: 469—489, 1968
- 11) Schleuter, D. P.: Infiltrative lung disease hypersensitivity pneumonitis. J. Allergy clin. Immunol. 70: 50—55, 1982