

正常肺における末梢気道の組織構築像の検討

I. 厚切り切片標本による立体構築像解析への試み

川崎医科大学 人体病理 II

森谷 卓也, 真鍋 俊明, 山下 貢司

(昭和62年1月23日受付)

Structural Study of the Distal Airways of Normal Lungs

I. Tridimensional Observation Using Thick Tissue Sections

Takuya Moriya, Toshiaki Manabe
and Koshi Yamashita

Department of Human Pathology II
Kawasaki Medical School

(Accepted on January 23, 1987)

肺の構造を機能の面からみると、気道系と気腔系の2つに大きく分けることができる。両者の接点となる呼吸細気管支や肺胞管はその移行帯と呼ばれ注目されているが、詳細な立体的構築については十分に明らかにされていない。

剖検例の中からほぼ正常とみなされる肺を各年齢層から選び、それぞれ40 μm の厚切り組織切片標本を作製して、この領域の立体構築を明らかにすることを試みた。この方法では、1枚の組織切片で、末梢気道壁から肺胞壁に至るまでの組織構築を連続的に観察することが可能である。ヘマトキシリン・エオジン染色による観察では、末梢気道壁の構築保持には厚い結合線維束が骨格を形成し、加齢とともにこれらは太さを増していた。肺胞管壁にも同様の線維束が存在し、肺胞壁に向かって連続的に細い線維束が放出され、網の目状構造を作り、肺胞の構造を定めていた。また、肺胞壁は膜状物として透見観察され、通常切片ではみられない構造がその周囲の像と共によく理解された。

The lung parenchyma may be divided into two main portions; namely the conducting airways and respiratory areas. The intermediate zone between these two portions is composed of respiratory bronchioles and alveolar ducts, and is called the "transitional zone". Although it is said that this area may cause some weakpoints in pulmonary defense mechanisms, its structural characteristics have not been studied thoroughly.

Herein, we report our results of tridimensional observation of this portion of normal human lungs using 40 μm thick tissue sections. This procedure enabled a better appreciation of the lung structure and showed thick fibrous connective tissue bundles running along the long axis. Bundles became sparse in transition

to the alveolar wall. These bundles tended to be thicker according to aging.

Key Words ① Lung ② Distal airway ③ Connective tissue

I. 緒 言

肺の構造を機能の面からみると、気道系と気腔系の2つに大きく分けることができよう。気道系は生理的には吸気、呼気の導入、排出に関与する導管としての役割を果たし、直接ガス交換には関与しない。これは解剖学的に気管、気管支およびそれより分枝を重ねた終末細気管支に至るまでの部分にあたる。一方、気腔系は純粋にガス交換に関係する機能的部分で、肺胞がこれに相当する。

この終末細気管支と肺胞領域との間に介在するのが呼吸細気管支と肺胞管である。この領域は気道としての役目を持っているが、一方ではその構造自身に肺胞を有することから気腔系の役割をも担っている。したがって解剖学的には、ここは気道系から気腔系への移行帯 (transitional zone) あるいは中間領域と呼ばれる。^{1)~3)} この移行帯は他にもいくつかの解剖学的特徴を備えているが、肺の防御機構の面からみると逆にひとつの弱点となっているように思われる。

最近、臨床上、び慢性汎細気管支炎なる疾患概念が注目を集めている。この疾患の病変の主座は移行帯領域にあると考えられており、この領域の重要性が再認識されつつあるが、なおその構造的特異性の実体、特にその立体的構築は十分に明らかにされているとは言えない。

そこで、この移行帯の正常構築像、立体構築を正しく把握する目的で、10 μm 、40 μm の厚い組織切片を用いて光学顕微鏡学的に観察することにした。この方法は、組織構築のレベルで構造を立体的に観察できるのみでなく、特殊染色と組み合わせることでその組織成分の相互の構築関係 (tissue framework) をうきばりにすることができるという利点があり、単なる平面的な連続組織切片や走査型電子顕微鏡による立体的観察に勝ると考えられたためである。ま

た、各年代層の正常肺を検討しておくことも大切である。それは、構築形成が発育のどの時期よりどのようになされるか、また逆に、加齢によっていかに変化するかを知ることによって組織構築をより正しく把握することができ、病的状態を理解する際の基本となるからである。本報告では、通常のヘマトキシリン・エオジン染色標本で観察した所見を主体にまとめることにする。

II. 材料および方法

川崎医科大学附属病院剖検例の中から、主病疾患および直接死因が肺と関係なく、しかも肉眼所見、通常検索のための組織学的観察で肺内病変がほとんどみられない例の肺を、一応正常肺とみなして選り検討の材料とした。次に、これらの選出材料を年齢別に10歳未満、10歳ごとに90歳までと、90歳以上の10段階に分け、それぞれ各年齢層ごとに3例ずつを配し、合計30症例を本検索対象とした。

本学の場合、剖検肺はすべて採取後20%緩衝ホルマリン液を25 cm H_2O の圧で気管より注入し固定している。各症例とも保存された肺から左上葉、左下葉のそれぞれ末梢部と肺門部の3か所から、約2×2×0.5 cm 大の組織片を切り出した。組織標本作製は型通り脱水、パラフィン包埋後、4、10および40 μm の厚さに薄切し、通常のヘマトキシリン・エオジン染色 (H・E 染色) を施した。なお、組織学的検索に際しては、終末細気管支以下の間質を中心に、そこでの線維成分の局在に特別の注意を払うことにした。

III. 結 果

一般に、通常の4 μm の厚さの切片 (Fig. 1) に比べ、本法で採用した10 μm 、さらに40 μm (Fig. 2) の厚さの切片では、関係組織の立体

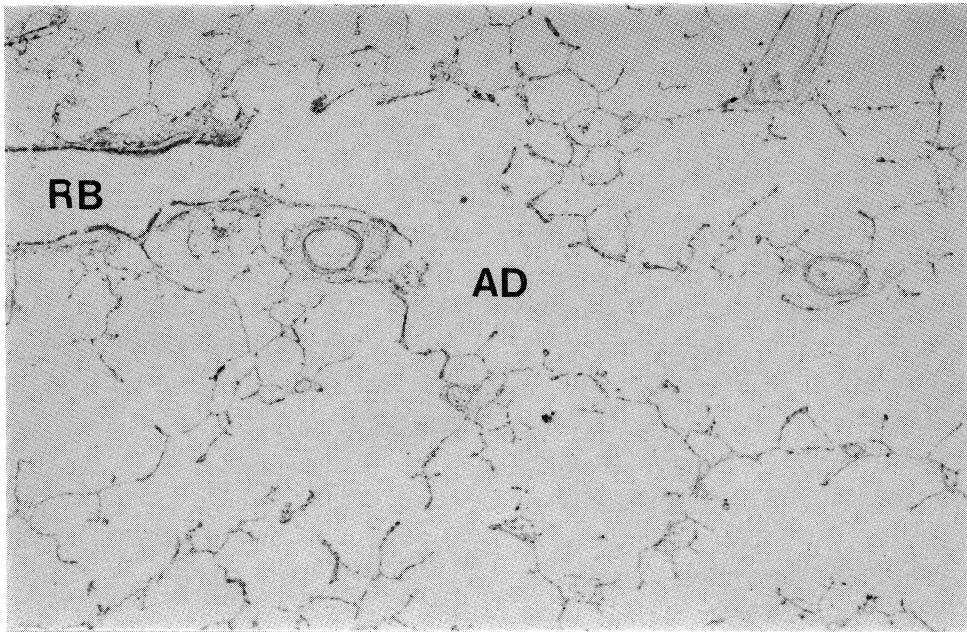


Fig. 1. Transitional zone in a 4 μm thick lung tissue section from a 83-year-old female. RB: respiratory bronchiole, AD: alveolar duct. H & E, $\times 25$.



Fig. 2. A 40 μm thick section of the transitional zone from a 14-year-old male. Note that the tissue can be observed tridimensionally. H & E, $\times 25$.

構築をより理解しやすくしていた。特に、呼吸細気管支および肺胞管から肺胞壁に移行する部の構築の変化は、1枚の切片でその実像を連続

的に観察することが容易であった。細気管支壁など厚みのある組織の場合でも、焦点を変えることにより、異なる組織構築が同一視野で観察

できた (Fig. 3a, b). さらに, 薄い肺胞壁は全層を透見する形で観察することも可能で, きわめて有用な方法と考えられた.

以下, 40 μm 切片を中心として, 各領域にお

ける構築組織の構成関係についての所見を述べる.

終末細気管支および呼吸細気管支: 上皮の基底膜直下, 平滑筋束との間には比較的厚い結合

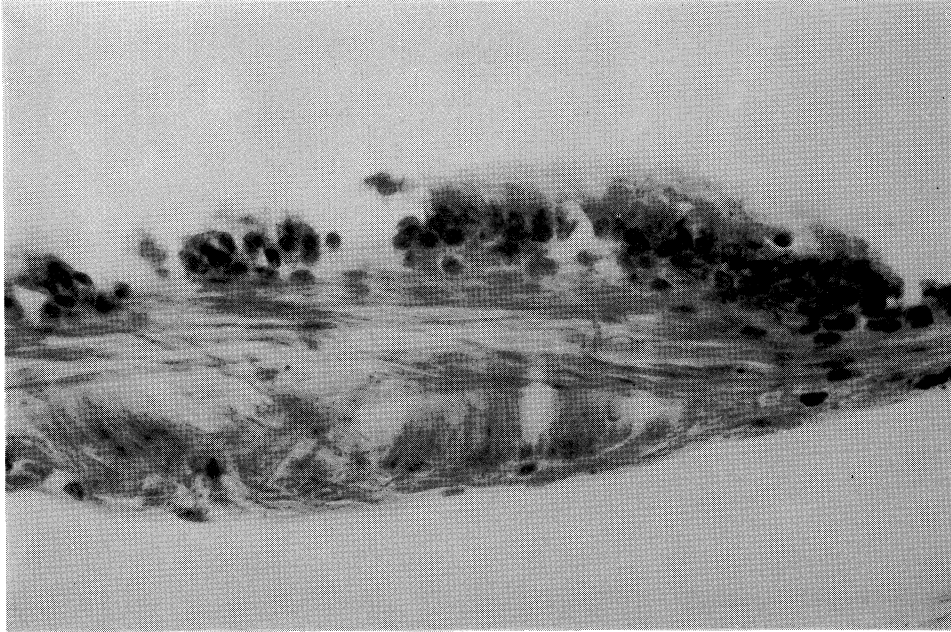


Fig. 3a. Bundles of connective tissue fibers in the wall of distal bronchiole (a 90-year-old female). H & E, $\times 500$.

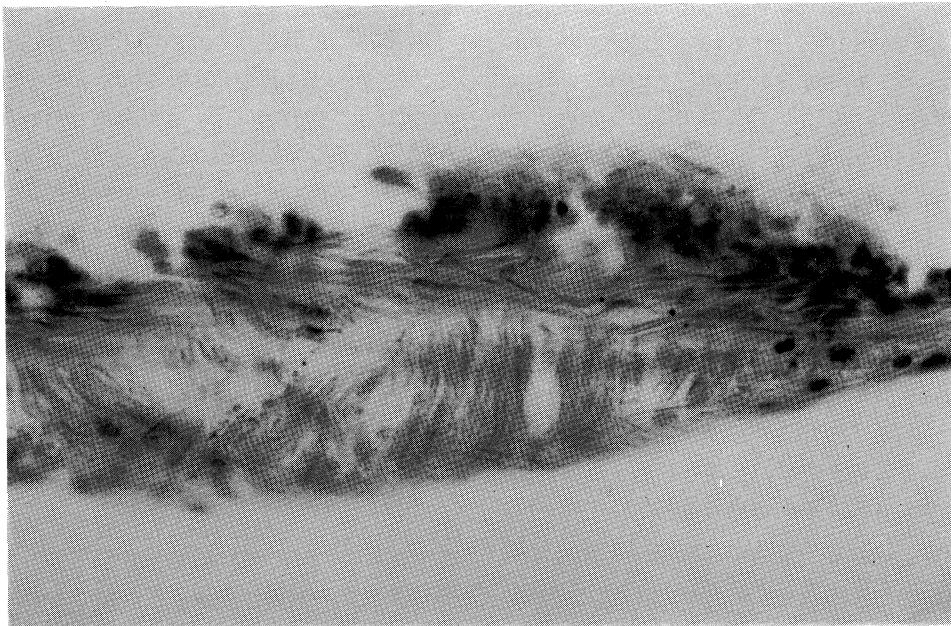


Fig. 3b. The same field as Fig. 3a in the different level of focus. Note that connective tissue bundles running in other direction are clearly seen.

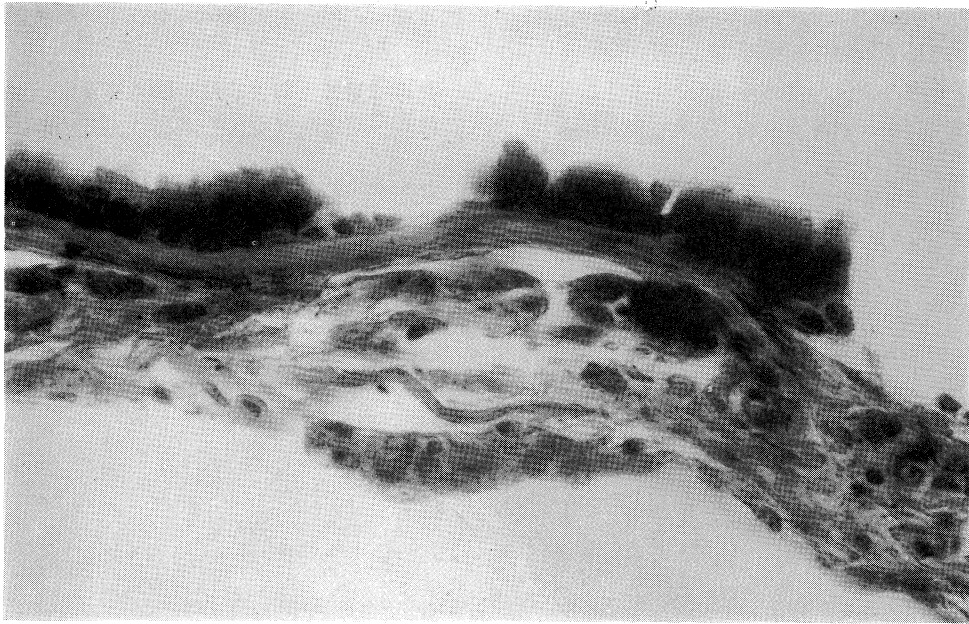


Fig. 4. Longitudinal connective tissue bundles in a distal bronchiole (a 93-year-old female). H & E, $\times 500$.

線維束が存在していた (Fig. 4)。この中には、細気管支の長軸方向に走る線維が主体をなしているが、長軸に対して交差的に走るやや粗な線維も少数認められ、これは細気管支内側から外側へと、90度回転のクロス切片では放射状に周囲組織まで伸びていた。外側で肺胞壁を形成する部分にも、細気管支に平行して線維束が存在した (Fig. 3a, b)。これらの線維束は生後3日目や17日目の例にもすでに存在しており、成長、加齢によってその太さを増す傾向がうかがわれ、特に60歳以上ではその肥厚が著しかった。主体となる比較的太い線維束は、終末細気管支では長軸に平行に走る線維としてとらえられたが、呼吸細気管支のうち特に肺胞が直接分かれ出る部分ではこの構造は見られなかった。かわりに後述する肺胞管の場合と同様、細気管支をふちどる肺胞との接合部 (肺胞入口部) に一致する弧状の線維束が認められた。

肺胞管: 肺胞管の構築は、数個の肺胞が集まり管構造を形作ることで示されるひとつの構造単位である。肺胞管とこれより分かれ出る肺胞の接合部分は肺胞入口部と呼ばれている。生後

3日目の例では、肺胞入口部と思われる部の間質結合織が他の間質よりやや厚く、17日目では同部の壁の厚さはさらに増加していた。6か月目では、それに加え索状の結合線維束が散在性、断片的に観察された。間質結合織は加齢によって厚みを増し、それに伴って線維束も太くなる傾向を示した。末梢細気管支壁と同様、60歳以上では特に太く、よく目立った。太い結合織束の多くは軽い弧を描き、それ自身が肺胞管を形作るとともに、これより膜状に肺胞壁が連なっていた。軽い弧を描く結合織束は、肺胞入口部の大きさに一致する幅で周期性を持って走行するものもみられた (Fig. 5)。また、周囲の肺胞入口部の線維束同士の間を橋渡しするようなやや直線的な線維束も散見された。

肺胞壁: 肺胞壁には、前述のような末梢気道に沿う結合織束の延長、あるいは類似の太い線維束の存在は明らかでなく、気道系の構造とは全く異なっていた。生後6か月の例では、壁内にわずかに波状の細い線維が存在していた。加齢によりこの線維は多少密度を増すものの、気道系の線維成分の構成に比してその分布は粗であった (Fig. 6)。肺胞壁全層が透見される部

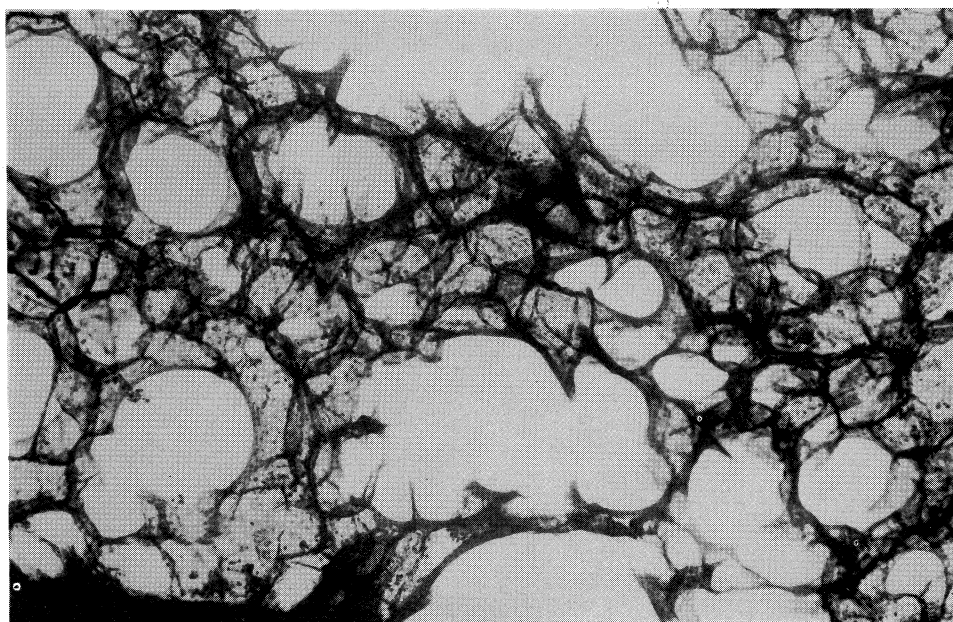


Fig. 5. Alveolar ducts and alveolar walls. Connective tissue bundles in alveolar duct and alveolar mouth are prominent. Alveolar walls are seen as membranous structures (a 48-year-old male). H & E, $\times 125$.

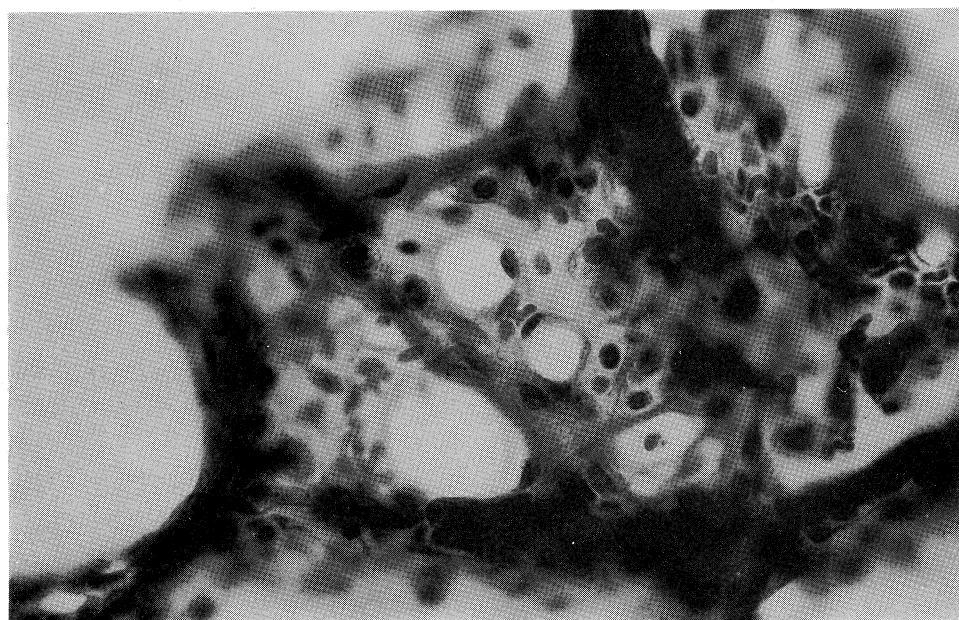


Fig. 6. Alveolar mouth and alveolar wall. The alveolar wall is thin and scanty in fibrous tissue. Kohn's pores are seen in places (a 78-year-old male). H & E, $\times 500$.

位 (**Fig. 7**) では、上皮細胞の間に上皮に覆われるように毛細血管網がみられ、その走行は肺胞壁を網の目状あるいは柵状に分布していた。

肺胞の Kohn の小孔は成人では長径 $10-15\mu\text{m}$ であるが、60 歳以降では $30\mu\text{m}$ 程度の大きな孔としてみられ、その数も増加していた (**Fig. 6**)。

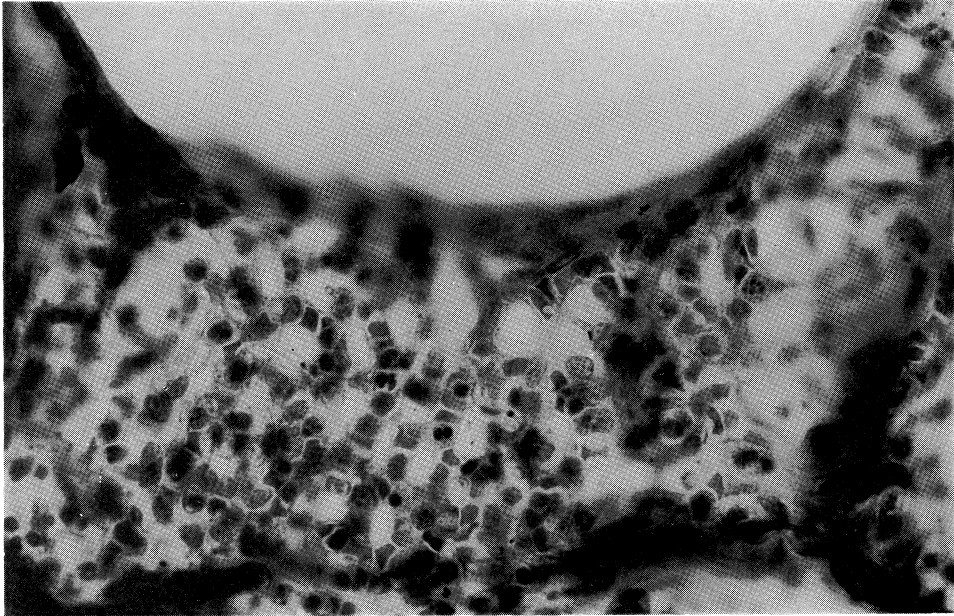


Fig. 7. Alveolar wall showing network of the capillaries (a 72-year-old female).
H & E, $\times 500$.

肺胞壁の細胞成分は、生後6か月以降では好中球がほとんどの例に認められたが、生理的意味があるかどうかは明らかではなかった。

以上の構築所見は、同年齢ではほぼ一定の傾向を示した。また、同一症例の上葉、下葉の末梢部や肺門部の移行帯部分同士でも明らかな差異は認められなかった。

IV. 考 察

ある臓器でその組織構築を観察する場合、光学顕微鏡学的にみることはきわめて容易で、優れた方法と言える。しかし、 $3-4\mu\text{m}$ 厚の組織切片を用いたのでは単に平面、二次元的観察のみにとどまり、立体的にその構築を把握することは困難である。したがってひとつの手段として、連続切片を作製し、これを組み合わせることにより立体像を把握することもできよう。しかし、この方法は間接的であり、手間もかかり、再構成するのに技術的にも困難であるのみでなく、時に不正確で、実際には一見して立体像をとらえることは難しいと思われる。その他、X線による解析、走査型電顕、鋳型注入に

よる観察法などは、その組織構築上の支持組織そのものをみるのが不可能で、目的を逸することになる。このような利点、欠点を考慮にいたった上での $40\mu\text{m}$ の厚切り切片による光学顕微鏡学的観察は、時間的、技術的にも容易で、目的に充分適した方法と言える。すなわち、 $40\mu\text{m}$ の厚切り切片による本検索法には、手技的に、1) 光学顕微鏡による組織観察に使用可能であること、2) 組織構築をより立体的に観察することが可能であること、3) 各線維組織の動態、走行をとらえやすく、また特殊染色の利用も可能であること、そして、4) 肺胞壁の構造がすべて透見でき、薄い壁からなる構造物の立体的観察に適している等の利点がある。したがって、末梢気道系の支柱ともいえる線維組織構築や、これよりつり下げられている気腔系との関係を立体的に観察するためにはきわめて有用な方法と思われる。

本報告の所見はH・E染色標本による観察についてのみであるが、上皮や血管成分を除く間質成分については、細気管支壁の多くの部は上皮直下を長軸方向に、肺胞が直接分かれ出る所

や肺胞管では肺胞入口部に比較的太い線維性結合織が束をなして認められた。すなわち、気道系末梢において、主体となる結合線維束は気道の管腔構造を裏打ちするように走行し、気道自身の構造を保つ役割に大きく関与していることは充分納得された。一方、肺胞壁や末梢気道壁の他の部分にも、気道系の太い線維束と連続する線維性結合織が観察されたことから、気道系のみならず末梢気腔系の構築保持にもこれらの線維成分が関与していると考えられた。

しかし、40 μm の厚切り切片による観察にも限界があることも事実である。肺胞が直接分かれ出ている末梢気道部では、気道壁のほとんどが線維束で占められているため、その立体構築の把握は比較的容易と思われたが、この線維束が全体としてらせん状を描くのか、直線状、あるいは他の走行を示すものなのかを40 μm の厚さのなかで判断することは困難であった。長軸方向の線維束については、厚い気道壁結合織の一部に存在しているため、詳細な線維走行の検討はさらに困難であった。このような厚切り切片観察上の限界については、今後他の方法を用いて欠点を補ってゆく必要がある。

気道系、肺胞壁の線維組織の分布については、多くの研究者によって過去に報告されている。しかし、本報告のように末梢気道、特に移行帯の特殊性に注目して観察された報告は少ない。末梢気道壁の線維束は、主に気道自身をらせん状に取り巻くことが一応は知られてい

る^{4)~6)}が、果たして終末細気管支から肺胞管にかけて支柱を形成している線維束がすべて同じ走行を示しているのか、またこれに付随する肺胞との関係について明確に記載したものはない。ただ、らせん構造が物理的にコイルとしての働きをし、呼吸運動に伴い気道の管系が容易に伸縮し得る機能をもたらすことは間違いなさそうである。本報告では、末梢気道の線維組織のらせん構造を証明することはできなかったが、主要となる線維束とその周囲組織の関係など、それぞれの局面における組織構築については、ある程度立体像を知ることができた。今後さらに、隣り合った近接管系、それに付随する肺胞との力学的関係から、これより末梢の線維との関係などをより深く追求してゆく必要があると思われる。この基本的線維組織構築が、呼吸細気管支の肺胞開口部、肺胞自体でも細葉中心帯と細葉辺縁帯との場所的な差、あるいは肺胞管の肺胞入口部の部分でいかなる走行形態をとるかなどを明らかにすることは、移行帯に発生する種々の病変の解析にきわめて重要と考えている。

以上、最も一般的なH・E染色の厚切り標本のみでこの移行帯の構築を観察し、その線維組織の基本的な走行について報告した。今後、細網線維、膠原線維、弾性線維など各成分について特殊染色の面から確認し、各線維成分の関係、年齢変化などについてより細かい観察を行い検討してゆきたい。

文 献

- 1) 滝沢敬夫：細気管支の構造。肺と心 17：1—6, 1975
- 2) 松本武四郎：肺の構造と肺病変の一般的関係。病理学講本 呼吸器。東京、杏林書院。1963, pp.7—19
- 3) 山中 晃, 横山 武：肺病理アトラス。東京、文光堂。1985, pp.5—7
- 4) Young, C. G., Moore, G. W. and Hutchins, G. M.: Connective tissue arrangement in respiratory airways. Anat. Rec. 198: 245—254, 1980
- 5) Hance, A. J. and Crystal, R. G.: The connective tissue of the lung. Am. Rev. respir. Dis. 112: 657—711, 1975
- 6) Snider, G. L. and Karlinsky, J. B.: Relation between the elastic behavior and connective tissue. Pathol. Annu. 7: 115—142, 1977