

# 正常肺における末梢気道の組織構築像の検討

## II. 細網線維の作る組織構築

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日受理)

## Structural Study of the Distal Airways in Normal Lungs

### II. Distribution of Reticulin Fibers

Takuya Moriya, Toshiaki Manabe  
and Koshi Yamashita

Department of Human Pathology II  
Kawasaki Medical School

(Accepted on January 23, 1987)

肺内末梢気道域である移行帯から肺胞壁にかけての立体的構造, 細網線維による組織構築形成の様式を把握する目的で, 厚切り肺組織切片に鍍銀法を応用し, 細網線維のとり態度を検討した. 末梢細気管支壁や肺胞入口部では一連の厚い好銀線維束がほぼ長軸に沿って存在し, これより気道自体や肺胞壁には細かい線維が分かれ出ている. 肺胞壁のものとは違った走行を示した. 加齢によって気道, 気腔系の線維は細く, あるいは粗になる傾向を示していた. 機能面から考えると, これらの線維には組織を固定する中枢よりのものと, 可動性を持った末梢の部分が存在することが示唆された. 移行帯部分においては, 気道系から気腔系への線維の分布に急激な変化も存在し, この領域に力学的ゆがみを生じやすい原因となると考えられた. また, 鍍銀法の染色性, 線維成分との関係についても考察した.

So-called transitional zones of the lung and distal airways play an important role in the pathogenesis of inflammatory lung diseases. Tridimensional observations of the normal reticulin networks in these areas as well as peripheral alveoli were made by using thick sections stained with silver impregnation. Thick reticulin bundles ran along the long axis of distal airways and surrounded the alveolar mouth. Fine reticulin networks were also seen in the bronchiolar walls or alveolar walls. All reticulin fibers were connected to each other. Fibers around the vascular walls seemed to be independent of the other networks. Generally, reticulin fibers became sparse with aging. The specificity of the silver impregnation method for reticulin fibers was also discussed.

Key Words ① Lung ② Distal airways ③ Reticulin fiber

## I. 緒 言

肺内末梢気道系，特に移行帯部は肺の炎症性疾患の病理発生を考える上で重要な領域と考えられている．この領域の組織構築を明らかにするためには，厚切り組織切片標本を用い光学顕微鏡的に観察する方法が，立体的構築の全視野的観察のために極めて容易でかつ有用な手段であることをすでに報告した.<sup>1)</sup> ヘマトキシリン・エオジン染色標本の所見では，厚い線維束は気道系を中心に存在し，壁に平行に走り，肺胞管部ではむしろらせん構造をとっていること，肺胞壁ではこの線維は存在しないことが観察され，移行帯周辺の線維組織の状態をより詳しく追求してゆく必要があることを指摘した．肺組織内には，線維成分として細網線維，膠原線維，弾性線維が存在する.<sup>2)</sup> これらの線維にはそれぞれ独得の機能的特徴が存在し，それが臓器の特異性をふまえた上で十分機能を発揮しうるように組織構造を形成しているはずである．本報告では，肺組織のすみずみにわたって存在し組織構築を作り上げている細網線維の走行について記載する．

## II. 材料および方法

ほぼ正常と思われる剖検肺を10歳未満から90歳以上まで10歳ごとに分け，各年齢層ごとに3症例ずつ，計30例を検索対象とした．肺は20%緩衝ホルマリンにより25 cmH<sub>2</sub>Oで気管より注入固定してある．各症例より3か所切り出しを行い，それぞれ型通りパラフィン包埋した．いずれの組織ブロックも10 μmの厚さに薄切し，細網線維染色には渡辺の鍍銀法を用いた.<sup>3)</sup> 黒染する線維を好銀線維，やや褐色に染まる線維を膠原線維と同定した．

## III. 結 果

終末細気管支および呼吸細気管支：終末細気管支や呼吸細気管支には，上皮直下に比較的太い，長軸方向に走る黒色からやや褐色調の好銀線維束がみられた．この線維束がすべて細網線維であるのか，あるいは膠原線維化しているのかは，厚切り切片のために黒色調を呈しているともみられ鑑別不可能であるが，いずれにせよこの線維束はさらに細かい波状線維の集合によってできていた (Fig. 1)．また，その束は

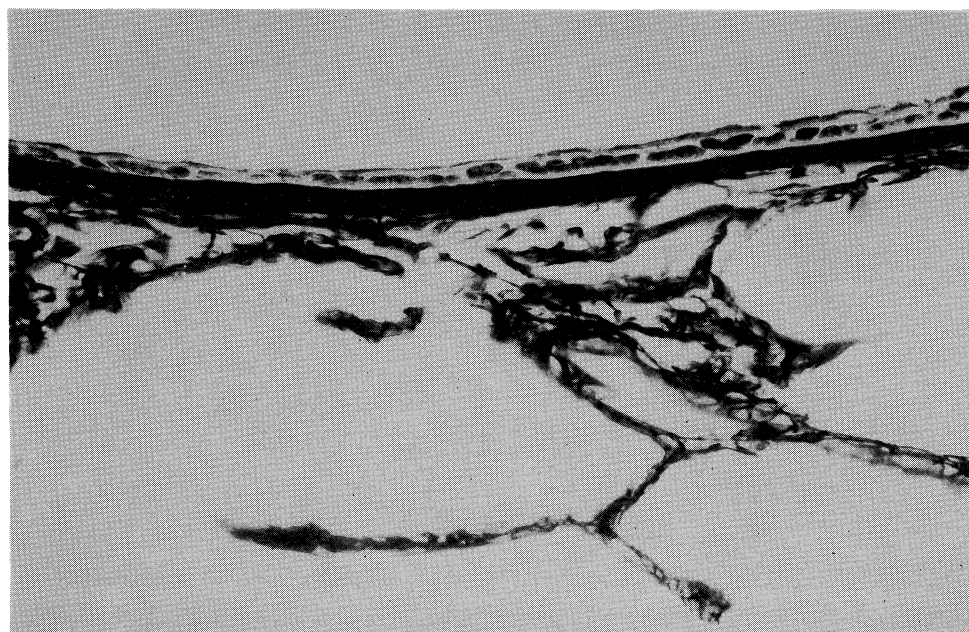
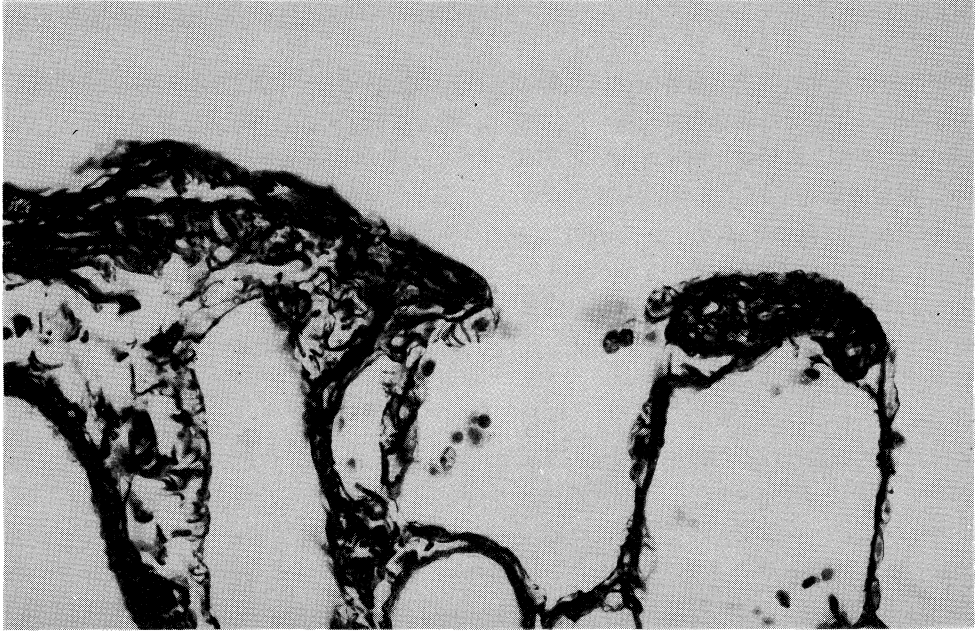
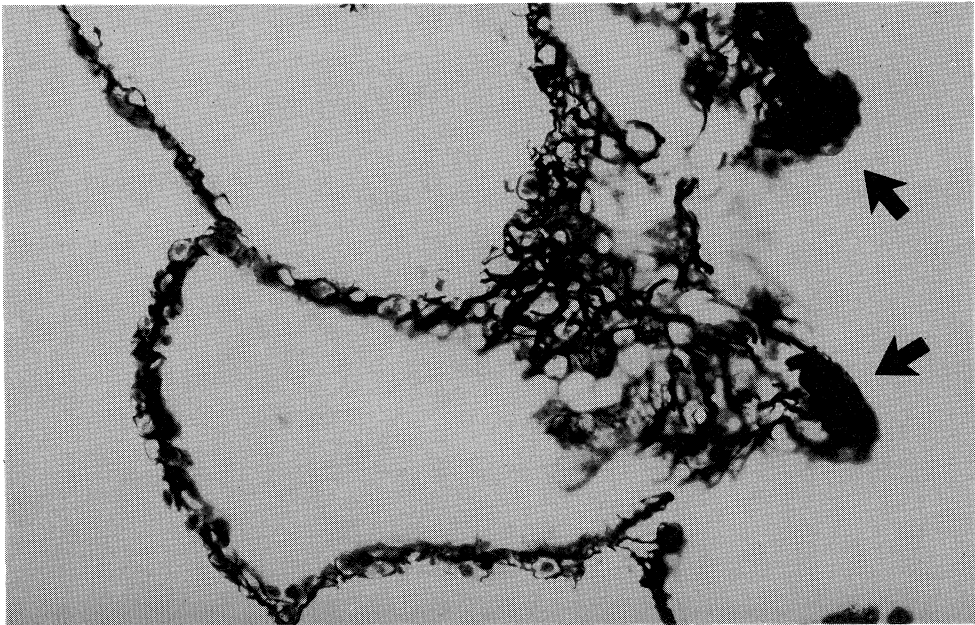


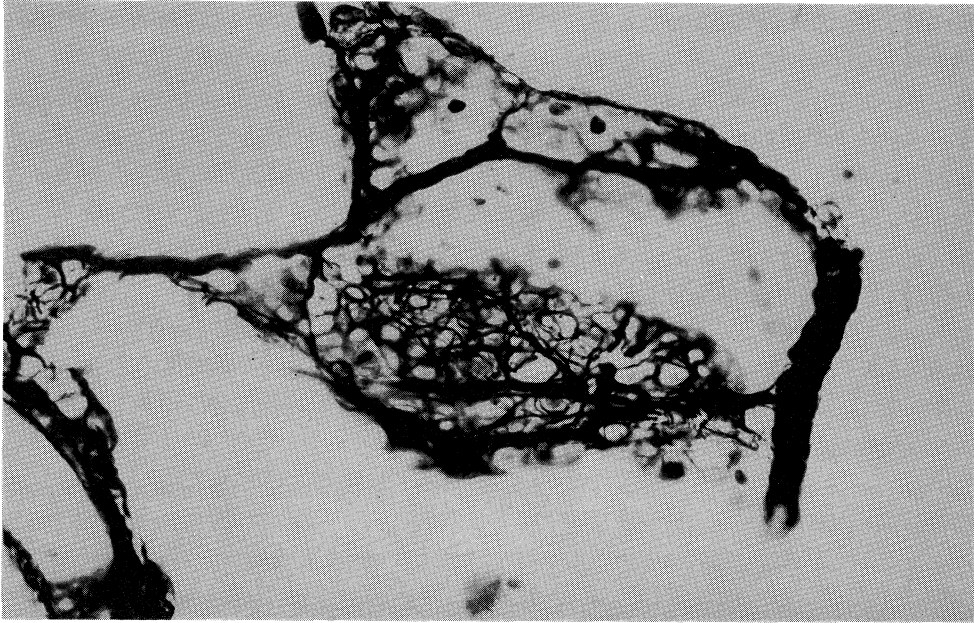
Fig. 1. Thick bundles of reticulin fibers which run along the long axis of respiratory bronchiole (a 24-year-old male). Silver impregnation,  $\times 600$ .



**Fig. 2.** Reticulin fibers in alveolar walls are slender and appear to stream out from thick bundles of the respiratory bronchiole (a 14-year-old male). Silver impregnation,  $\times 600$ .



**Fig. 3.** Thick reticulin fibers at alveolar mouth (arrows) (a 44-year-old male). Silver impregnation,  $\times 300$ .



**Fig. 4.** Ringed arrangement of reticulin fiber bundles along the alveolar mouth. Fine fibrous networks are present in the alveolar wall (a 14-year-old male). Silver impregnation,  $\times 600$ .



**Fig. 5.** Reticulin fibers in respiratory bronchiole. Wavy and thick bundles run in a parallel direction with the long axis. Note that fibers radiating from the former are also present in places (arrows) (a 12-year-old male). Silver impregnation,  $\times 600$ .

末梢にゆくにつれ多少細くなる傾向を示した。呼吸細気管支壁のうち、明らかな壁を有さず肺胞が分かれ出ている所では、大半の線維束が急に途絶しているが、その一部の線維には肺胞壁への移行がみられた (**Fig. 2**)。呼吸細気管支から肺胞管に移行する部でも同様の線維の走行を示したが、肺胞入口部にはところどころ、呼吸細気管支壁同様に太い線維束が認められた (**Fig. 3**)。この線維束には、肺胞管長軸方向に走行していると思われるもののほかに、輪状に走る線維があり、これらの両方から肺胞壁に伸びる線維が出ているのが観察された (**Fig. 4**)。

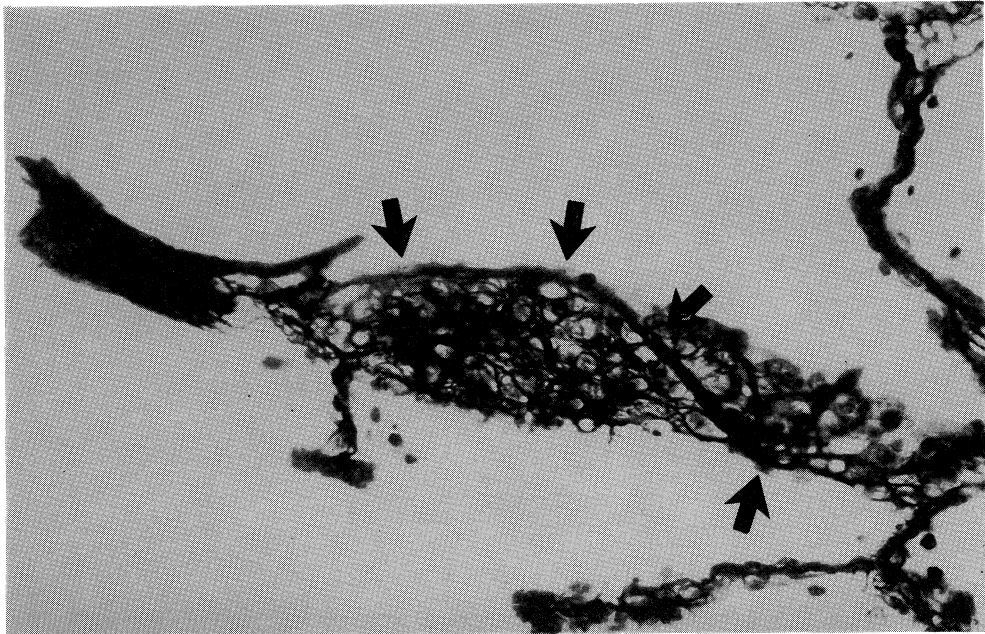
一方、末梢細気管支壁自身には、長軸方向に走る線維束のほかに、これらと垂直方向に交差、すなわち壁内側から外側に放射状に走る線維が存在した。これは長軸方向のものに比して粗で、細く短く、 $10\mu\text{m}$ の厚さの切片では断裂しているように見えた。さらにこの線維の一部は、細気管支の平滑筋を取り囲むように網目状構造を作るものも存在した (**Fig. 5**)。細気管支壁外縁は周囲の肺胞壁の一部を形成している

が、肺胞壁に沿ってやや太めの線維束が存在していた。その走行からは、細気管支壁の線維か肺胞壁固有の線維か判別できなかった。

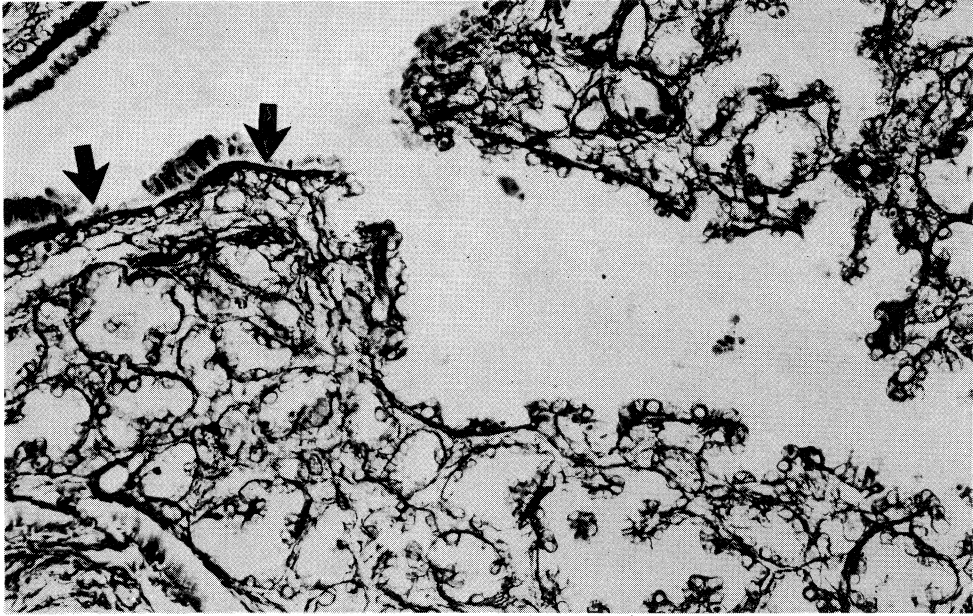
以上の細気管支壁に分布する各好銀線維成分は、各切片上いずれも互いに連続性を有していた。しかし、気道壁と周囲にみられる血管の好銀線維とはごくわずかな連続性を有するのみで、血管周囲のものは血管固有の線維網を形成しているにすぎなかった。

**肺胞管および肺胞壁:** 肺胞管には長軸方向および輪状に太い線維束がみられた。これよりやや細い線維が肺胞壁に分散して、密な網状構造 (network) を形成し、毛細血管周囲を取り巻く輪状の線維に移行するものがみられた (**Fig. 6**)。一般に、肺胞壁の好銀線維はやや太めの network を形成するタイプと、毛細血管や個々の肺胞を取り囲むような細いタイプの両者が混在していた。

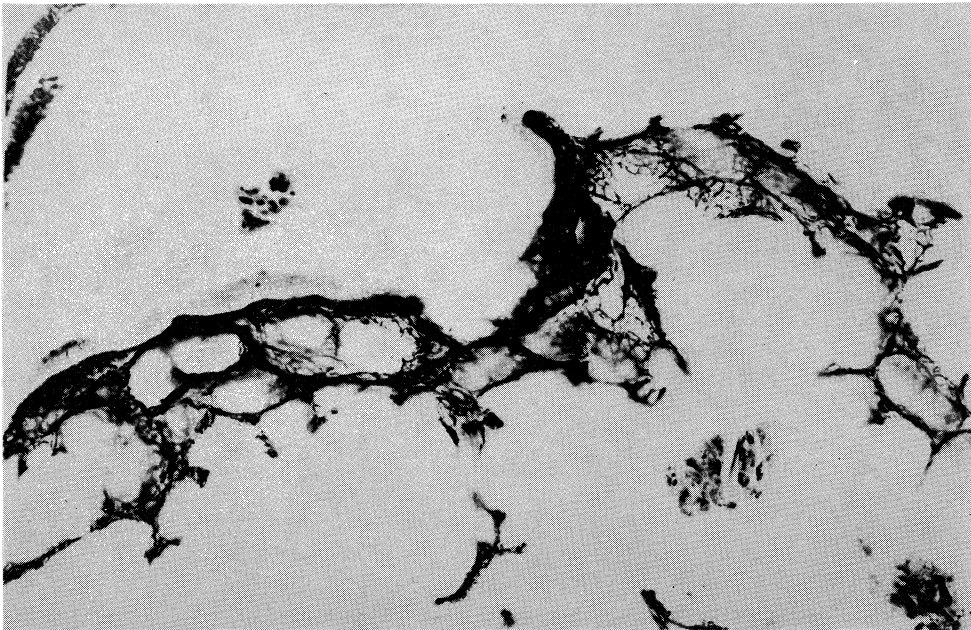
肺胞壁に存在する線維では、細気管支周囲、肺胞末梢、胸膜直下などの部位でその走行に差を認めなかった。胸膜直下の肺胞壁には好銀線



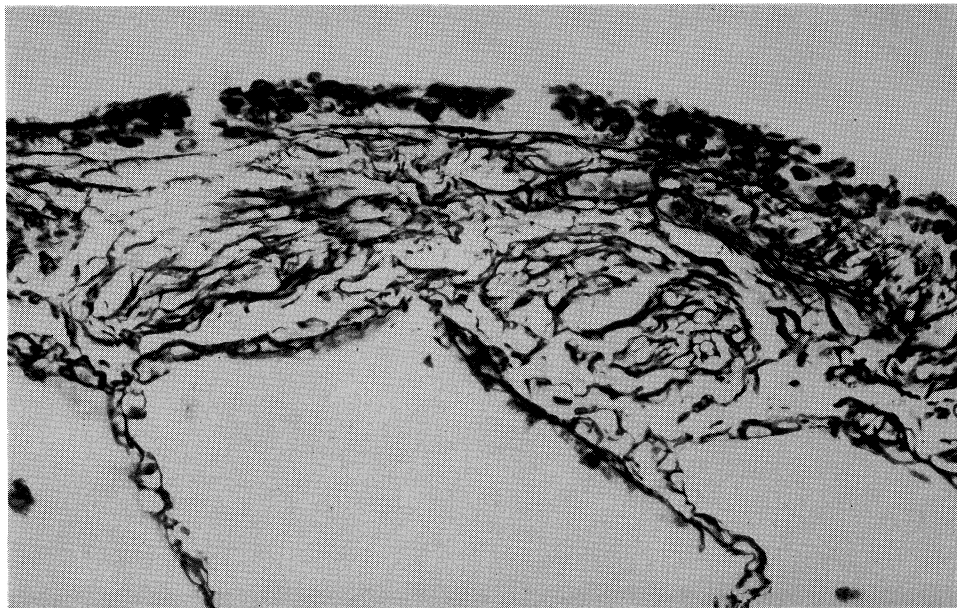
**Fig. 6.** Reticulin fibers in the alveolar ducts and alveoli. Thick bundles in alveolar ducts seem to run spirally (arrows). Fibers in the alveolar wall are finer (a 14-year-old male). Silver impregnation,  $\times 600$ .



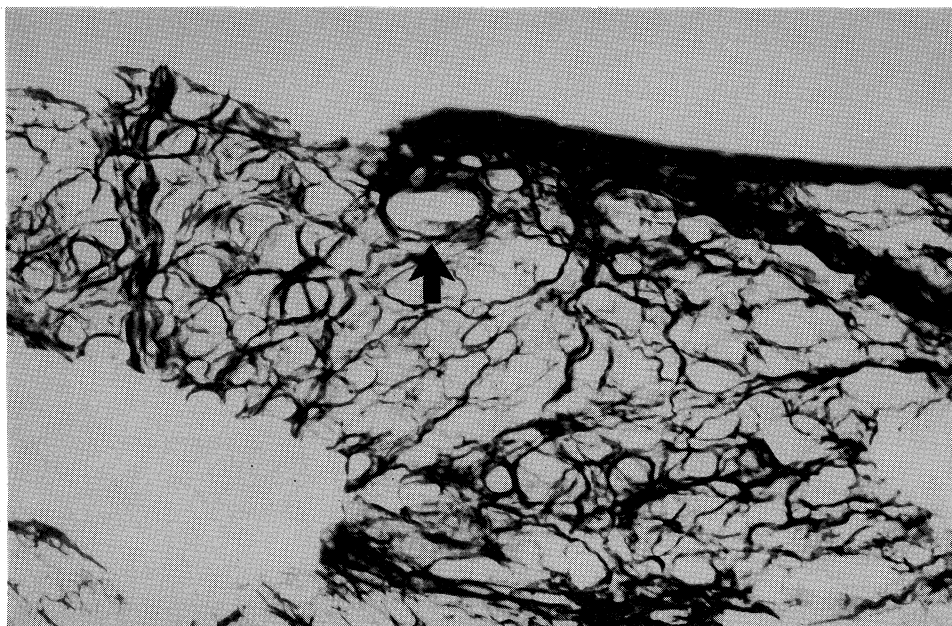
**Fig. 7.** Reticulin fiber network of the newborn (a 3-day-old female). Thick fibers are already present along the respiratory bronchiole (arrows). Silver impregnation,  $\times 300$ .



**Fig. 8.** Reticulin fiber network of a 17-day-old male lung. Fibers along the long axis of the bronchiole and alveolar duct are thicker. Silver impregnation,  $\times 300$ .



**Fig. 9.** Reticulin fibers in the respiratory bronchioles become either looser or thinner with aging (a 60-year-old female). Silver impregnation,  $\times 600$ .



**Fig. 10.** Reticulin fibers in the alveolar walls showing loose distribution with aging. Kohn's pores are prominent (arrow) (a 90-year-old female). Silver impregnation,  $\times 600$ .

維が存在するが、それは肺胞を取り囲むように存在し、胸膜固有の線維は明らかでなかった。

**好銀線維の加齢変化：**好銀線維の走行は生下時すでに完成されていると考えられ、生後3日目の例でもほぼ成人と同じ走行を示していた(Fig. 7)。生後17日目の例では、呼吸細気管支の長軸方向線維束、肺胞管の太い線維束も目立ち、すでに十分発育していることが示唆された(Fig. 8)。

高齢化と共に、細気管支の長軸方向の線維が徐々にその太さを減じた(Fig. 9)。特に60歳以降で著明であった。この線維に垂直に交差する線維束もまた60歳以降では非常に粗となる傾向を示した。肺胞管や肺胞入口部にみられる太い線維束については明らかな加齢変化は認められなかった。肺胞壁の線維は、非常に細かいものがやや減少し、全体的には均一な太さの線維が分布し、かつやや粗になっているようにみえた(Fig. 10)。また、Kohn小孔が増加、拡大し、その周囲に線維が集まっているようにみられた。

なお、以上の所見に関しては、上・下葉、肺門部などの部位による差は明らかに認められなかった。

#### IV. 考 察

肺組織内の間質を構成成分の面からみると、細胞成分、線維成分、液体成分に分けられる。線維成分には細網線維(reticulin fiber)、膠原線維(collagen fiber)、弾性線維(elastic fiber)が存在し、これらが複雑にからみ合って組織構築の枠組みを形成する。<sup>2)</sup>しかし、細網線維は膠原線維の一亜型、すなわち幼若な膠原線維にはかならないとされ、次第に太さを増すにつれ好銀性を減じ、やがては典型的な膠原線維になるとされている。<sup>4)</sup>成分的には、細網線維は膠原線維のほか、proteoglycan、脂質や他の蛋白より成る複合物で、この細い膠原線維束、膠原線維束の間質を埋める間質物質の性状によってその好銀性が与えられることも知られている。<sup>3)</sup>

しかし、肺末梢気道での細網線維と膠原線維は、単に好銀性の差のみでなく、前者が細く枝分かれに富み、繊細な格子状線維を作り、組織のすみずみにまで存在しているのに対し、後者は束をなして存在し、その局在はある構造単位に限局していた。生理学的には両者の間には差があり、後者は前者に比してその抗張力が高いことが知られている。<sup>5)</sup>また、膠原線維のない領域にも細網線維は存在し、細胞との密接な関係を示している事実から、細網線維は単なる発育途上の幼若膠原線維としての存在意義のみではなく、むしろ機能的には両者を分けて考える必要がある。

一般に細網線維と好銀線維はほぼ同じ意味として用いられている。<sup>4)</sup>今回、われわれは細網線維の持つ好銀性という性質を利用して、肺内末梢気道、気腔系壁内の細網線維の存在様式を厚切り切片で観察したわけであるが、われわれの同定した好銀線維束をすべて細網線維から成るものとするには問題がある。なぜなら厚切り標本であるがゆえに染色むらができたり、粗大な膠原線維束の表面にも存在するproteoglycan層を染める可能性もあるからである。これらの欠点を理解した上でも、以下のようにまとめることができよう。すなわち、終末細気管支、呼吸細気管支壁では好銀線維は上皮直下に、肺胞管ではその内側、特に肺胞入口部に太い線維束として存在していた。さらに、これより細かい線維が連続的に気道-気腔系(肺胞壁)に一連の線維網を形成しながら広がっていたが、血管周囲の細網線維とはほとんど連絡がなく、独立していた。

加齢変化については、これら一連の線維網は生後3日の例で観察され、生下時すでに完成されているものと予想された。Matsumoto<sup>6)</sup>は、ヒト胎児肺において、細網線維は胎生2か月に初めて太い気道や血管壁に出現するのを観察している。さらに、太い線維束は4か月目には末梢気道に、8か月目には肺胞壁に出現し、線維の量はその後増してゆくという。われわれの例で生下時に線維網がほぼ完成していたのは彼の観察に一致する所見と思われた。また、彼に



よれば、血管系と気道系の線維は独立して発達し、途中からいくつかの相互連絡する線維を有するようになるという。今回の観察でも、多くの血管細網線維は気道系のそれと独立しているようにみられ、この点でも彼の観察と一致していた。

一方、高齢者の肺の場合、ヘマトキシリン・エオジン染色上、各部の線維成分の増加があると報告<sup>1)</sup>したが、好銀線維にはこの傾向は認められなかった。終末・呼吸細気管支壁の線維は粗になり、肺胞壁でも細かい線維が欠如して粗なものが多く、肺胞管、肺胞入口部の線維束にはあまり変化はなかった。岡田、赤嶺<sup>7)</sup>は、肺では細網線維の多くは膠原線維や弾性線維に沿って走行すると報告している。したがって、ヘマトキシリン・エオジン染色でみえた線維成分の増加は膠原、弾性線維のいずれか、あるいはその両方の線維の増加による可能性が考えられる。

ここで、前報と本報告の所見をあわせ、生理学的、組織構築の面から考察してみたい。気道系末梢では長軸に沿って太い結合線維束が走行していたが、これが気道のある程度固定する働きをしていると推測される。肺胞管、肺胞入口部の線維束は、その一部が肺胞壁の線維に拡散、移行してゆき、これらの線維が肺胞を取り囲んでいた。この部位では、呼吸細気管支ほど急激な構築の変化は明らかでなかった。つまり、移行帯より末梢では細い束の細網線維が主体で、網状構造を形成し、組織により可動性、柔軟性を与えているのであろう。また、たとえ細網線維の構造的、機能的役割が十分明らかでないとしても、気道系から気腔系への移行部での線維束の太さ、走行の違いは、ここが他の部位よりも力学的ゆがみを生じやすい部位であることを示唆している。

最後に、今回の検索を通して残された問題点について触れる。呼吸細気管支より分岐した肺胞管の多くは、より末梢に向かってさらに分枝

を重ねるが、一部には中枢側に戻るような分枝をするものもあり、これは反回枝と呼ばれている。細気管支外側に接する肺胞壁の多くはこの反回枝肺胞壁から成ると考えられる。この部の好銀線維は肺胞壁に沿ってやや太めの線維として存在するが、細気管支壁のものとの移行もみられた。これが肺胞壁固有のものか否かは今回の検討では判定し得なかったが、肺胞構築の上からみると、この部の細網線維に他の肺胞壁のそれと差をみず、また肺小葉内の部位による差も認めないため、肺胞壁形成に伴って発生した細網線維と考えざるを得ない。この点は発生学的に今後さらに検索してゆくべき課題と考えている。

呼吸細気管支や肺胞管の太い線維がらせん状に走るとの考えは前報でも述べた<sup>1),8)</sup>が、10 $\mu$ mの厚さの切片観察ではその点を明らかにすることはできなかった。前報で40 $\mu$ m厚切片の有用性を強調しながらも、細網線維の観察に応用しなかったのは、厚い標本では銀粒子が非特異的に沈着しすべてを黒染してしまい、線維構造を確認し得なくなるためである。したがって、太いらせん状線維が観察できなかったのは、ひとつには10 $\mu$ mの厚さでは十分につかみとれないという手技上の問題があるとともに、もうひとつにはおそらくこの線維束が細網線維以外のものからできている可能性もあるためであろう。

呼吸細気管支には、長軸方向に走る線維が、肺胞管では直線状の線維束や肺胞に取り囲まれた輪状に走行する線維束があり、これらの細網線維は単に肺胞入口部を取り囲むのみでないことが確認された。この点の詳細な検討も、他の手段を用いて今後さらに研究を進めてゆきたい。

以上、移行帯を中心に肺末梢気道の細網線維のあり方について検索した結果と、その機能についての考察を述べた。

## 文 献

- 1) 森谷卓也, 真鍋俊明, 山下貢司: 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. 川崎医会誌 13: 142—149, 1987
- 2) Snider, G. L. and Karlinsky, J. B.: Relation between the elastic behavior and the connective tissue of the lungs. Pathobiol. Annu. 7: 115—142, 1977
- 3) 春日 孟, 松原 修: 臨床検査講座12. 病理学. 第3版. 東京, 医歯薬出版. 1985, pp. 313—317
- 4) 大迫義郎: 格子線維の塗銀機構について. 京府医大誌 68: 83—91, 1960
- 5) 佐野 豊: 組織学的研究法. 東京, 南山堂. 1965, pp. 265—291
- 6) Matsumoto, S.: A histogenetic investigation on the lung of the human embryo, especially on the elastic fiber and reticular fiber. Okajimas Folia Anat. Jpn. 30: 275—289, 1975
- 7) 岡田慶夫, 赤嶺安貞: 呼吸器疾患とその微細構造. 東京, 医学書院. 1975
- 8) Pierce, J. A. and Ebert, R. V.: Fibrous network of the lung and its change with age. Thorax 20: 469—476, 1965