

正常肺の末梢気道組織構築像の検討 Ⅲ. 膠原線維, 弾性線維が作る組織構築の違いを中心として

森谷 卓也, 真鍋 俊明, 山下 貢司

肺末梢気道であるいわゆる移行帯は, 結合線維束が作り出す組織学的支柱構造の面からみても, 機能的単位である気道系と, 気腔系との接点となっており, ひずみを生じやすいことが知られている. 本報告は, 線維成分の中でも膠原, 弾性両線維について, 走行, 加齢変化を厚切り組織切片を用いて観察した結果を呈示し, そのひずみを生じやすい構造上の特徴をよりよく理解することを目的としている. 我々の観察では, 各年齢とも膠原線維は気道系を中心に分布し, 気腔系には明らかでなかった. この線維は組織の構造, 特に気道系の固定に関与している可能性がある. 弾性線維は, 膠原線維の分布しない肺胞壁にも存在するとともに, 気道系, 気腔系以外の弾性線維系とも連続性を有し, 肺内組織全体にわたってのネットワークを形成していた. いずれにせよ, 各線維の走行は, 移行帯部分に境が大きく異なっており, この部が組織構築上, 機能上変化の激しい重要な部分であることが推測された. 既存の生理学的知識を基礎として, これら線維の構築上の特徴, 利点, 欠点について考察を加えた.

(平成元年6月3日採用)

Structural Study of the Distal Airways in Normal Lungs

Ⅲ. Difference in the Architecture Formed by Collagen and Elastic Fibers

Takuya Moriya, Toshiaki Manabe and Koshi Yamashita

Distribution and aging of the collagen and elastic fibers at terminal airways in normal lungs were analyzed using 10 μ m thick tissue sections. Collagen fibers were distributed mainly along the long axis of terminal airways but were never seen in alveolar walls. Elastic fibers were present not only in the walls of airways but also in the alveolar walls, and they formed a continuous meshwork including surrounding lung parenchyma. With aging, collagen fibers became dense and thicker while elastic fibers became sparse. These features seem to reflect the functional characteristics of those two fibers. The so-called "transitional zone" of the airway system provides the turning points for the gas-exchange system with regard to its architecture and function. (Accepted on June 3, 1989) *Kawasaki Igakkaishi* 15(3): 506-513, 1989

Key Words ① Distal airways ② Elastic fibers ③ Collagen fibers

I. 緒 言

肺の末梢気道である呼吸細気管支領域は、移行帯とも呼ばれ、気道系、気腔系の接点となっている。この部分は、その様々な解剖学的特徴のゆえに、構造上の弱点を有し、例えば肺の炎症性疾患の発生進展に重要な役割を演じているとされている。^{1)~3)} 我々は、この構造上の特徴をより明確にするために、厚切り組織切片を用い、その線維組織の構造を立体的に観察してきた。⁴⁾ また、鍍銀法を用いて細網線維の走行を検討した前回の報告⁵⁾ では、気道系、気腔系ではそれぞれ細網線維の太さ、分布様式が異なり、まさにこの移行帯が気道、気腔両系の接点となっていること、その構造から力学的ゆがみを生じやすいことを指摘した。本報告では、他の線維組織成分つまり膠原線維、弾性線維の分布と加齢変化を観察した結果を報告し、両線維の呼吸運動における役割、移行帯部の力学的ゆがみの本質について考察してみたい。

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例を選び出し検索対象とした。肺はいずれも剖検時20%緩衝ホルマリンにより25 cmH₂Oの圧で気管より注入固定してある。各症例より左上葉、下葉のそれぞれ末梢および肺門部の3か所から切り出しを行い、型通りパラフィン包埋した。いずれの組織ブロックも10 μ mの厚さに薄切し、膠原線維の染色には

Masson trichrome 染色を、弾性線維の染色には Elastica van Gieson (EVG) 染色を施した。前者では、ライトグリーンに緑染する比較的太い線維成分を膠原線維と同定し、非常に細かい緑色線維は細網線維と考えた。⁶⁾ また、後者では黒色～黒紫色に染まる線維を弾性線維とした。

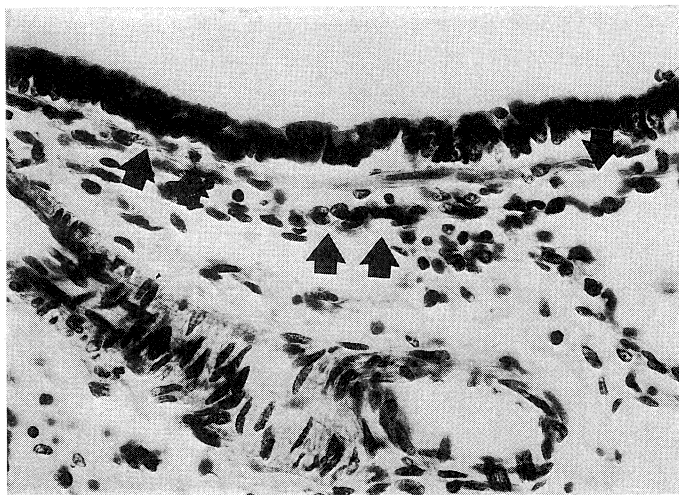


Fig. 1. Bundles of wavy, sparse collagen fibers are seen along the long axis of terminal bronchiole (arrows) (a 6-month-old male). Masson trichrome, $\times 600$

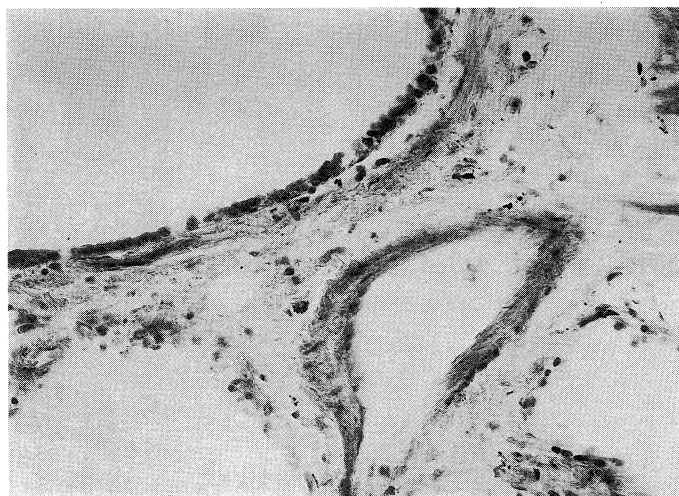


Fig. 2. Thick bundles of collagen fibers along the long axis of terminal bronchiole (a 60-year-old female). Masson trichrome, $\times 300$

III. 結 果

終末細気管支および呼吸細気管支: 生後3日目, 17日目の例では, 終末細気管支および呼吸細気管支のいずれの部位でも膠原線維の存在は明らかでなかった. 6か月目の例では, これら細気管支壁全体に, 長軸方向に沿って波状の膠原線維が認められ, 特に上皮直下, 平滑筋束周囲に密に走る傾向がうかがわれた (Fig. 1).

加齢によりその太さ, 密度は増加し, 60歳以降では個々の線維の太さが著明に増していた (Fig. 2). 呼吸細気管支の長軸方向の線維は連続性に肺胞管に移行していた. 他の方向に走る線維や, 周囲の肺胞壁, つまり呼吸細気管支より直接分かれ出る肺胞壁の線維への連続性はみられなかった.

弾性線維は, 3日目の例では上皮直下に, 長軸方向に走る細い線維が存在するのみであった. 17日目にはこの線維束はやや太くなり, 一方ではこれより垂直方向に非常に細い線維が放射するのが観察された (Fig. 3). 加齢に伴い, これらの線維は徐々に明瞭になり, 太さを増し, 直線的に走っていた. 20歳代では周辺組織にみられる弾性線維と線維網を形成していた (Fig. 4). 長軸方向のものは肺胞管および呼吸細気管支より分かれ出る肺胞壁に, 垂直方向のものは細気管支壁に接する肺胞壁に移行していた. この構造は50歳代までほぼ一定で規則的であったが, 60歳以降では, 線維が不規則, 粗造になり, 上皮直下の線維も細くなっていた (Fig. 5).

肺胞管: 生後17日目の例で

は, 肺胞管部に膠原線維はみあたらなかった.

6か月目では肺胞入口部に相当する弧状の結合組織部分や, 管の長軸方向に一致するほぼ直線状の間質結合組織部分に膠原線維束を認めた. 加齢によってこの線維束は太さを増し, 60歳以降では特によく目立った (Fig. 6). これらの膠原線維束の存在部位には, 紡錘型細胞や明らかな平滑筋細胞も認められた. なかでも肺胞入口

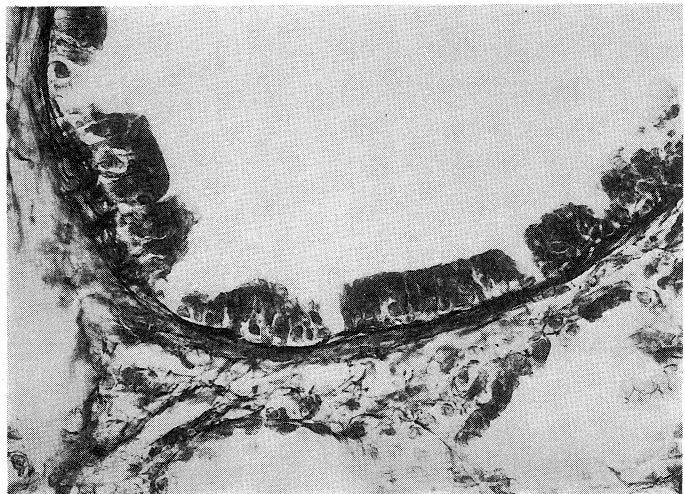


Fig. 3. Bundles of elastic fibers present beneath the basement membrane with some radiating fibers (a 17-year-old male). Elastica van Gieson, $\times 300$



Fig. 4. Elastic fibers in the bronchiole. Note that the fibers merge with those of adjacent alveolar walls (a 21-year-old male). Elastica van Gieson, $\times 500$

部の平滑筋束は、膠原線維と同様加齢によって太くなっていった。

弾性線維束は3日目の例ではみられないが、17日目では膠原線維と同じ部位に散見された。これらは徐々に太さ、密度を増し、20歳代では明らかな線維束として認められた (Fig. 7)。この比較的太い線維束より肺胞壁に細い線維、線維束が分かれ出る像もみられた。太い線維束

自体は、高齢者でもその構築にあまり差を認めなかったが、細い線維はやや粗になる傾向を示していた。

肺胞壁：厚切り切片上透見される肺胞壁では、全年代を通して明らかな膠原線維はみられなかった。Masson染色上、個々の肺胞上皮周囲や毛細血管周囲に細い緑色線維の存在が認められた。一方、弾性線維は、10歳代までは肺胞壁固有の線維の存在ははっきりしなかった。しかし、20歳代では肺胞管、肺胞入口部から分かれてきた線維が肺胞壁に不規則に分布していた (Fig. 8)。これらの線維の中には、やや太い線維束から非常に細いものまで様々な太さのものが入り混じっていた。60歳以降の高齢者では、非常に細いものはあまり目立たなかった。

他の構造系との関係：毛細血管を除く血管壁、胸膜、小葉間隔壁には、すべての年代で膠原線維が認められ、加齢によってその太さ、密度を増していた。気道系、血管系、胸膜の線維はそれぞれ独立して存在し、お互いに連続性はみられなかった。

弾性線維は血管壁では生直後から認められた。胸膜では、生後3日目の例で表層部分に少量、17日目では全体に弾性線維がみられ、加齢によって全体に線維束が密になる傾向を示した。小葉間隔壁の線維も生後17日目よりみられ、胸膜と同様の加齢変化があった。膠原線維と異なり、血管系や胸膜の弾性線維は、気道、気腔系の線維が出現すると、それらと連続性を示すようになり、全体で一つの

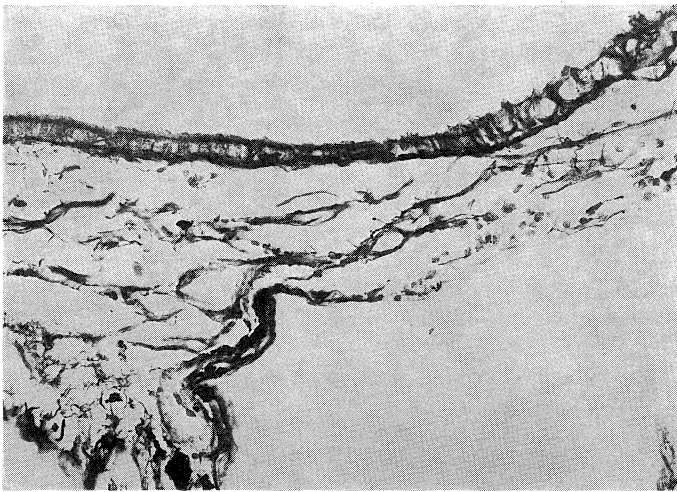


Fig. 5. Elastic fibers are sparse in the aged lung (a 60-year-old female). Elastica van Gieson, $\times 500$

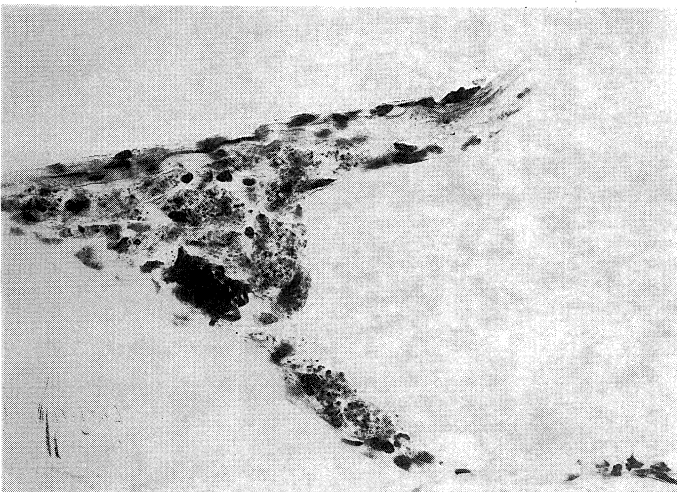


Fig. 6. Collagen fibers surrounding the alveolar mouth. Fibers are dense and thicker with aging (a 85-year-old male). Masson trichrome, $\times 600$

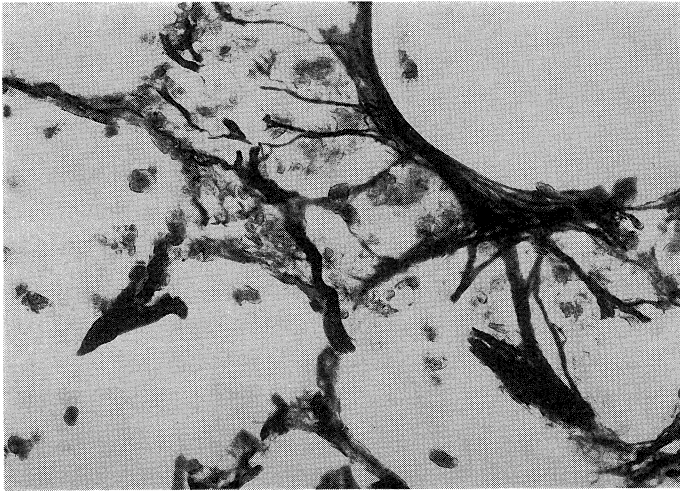


Fig. 7. Dense elastic fibers along the alveolar mouth, which radiate into alveolar walls (a 24-year-old male). *Elastica van Gieson*, $\times 600$

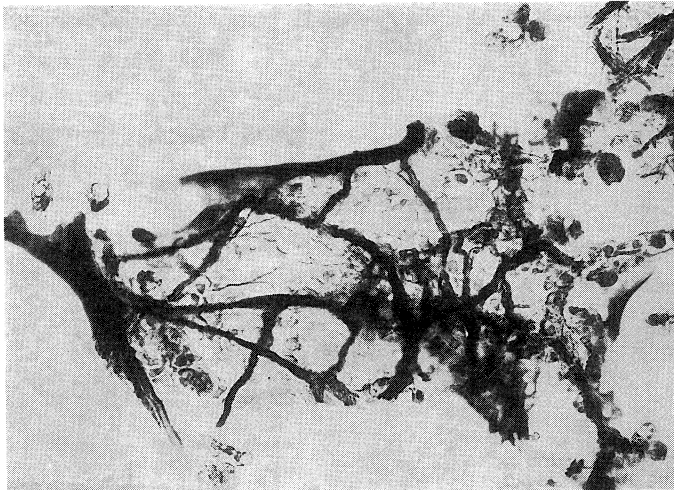


Fig. 8. Elastic fibers in the alveolar wall showing irregular meshwork arrangement. *Elastica van Gieson*, $\times 600$

線維網を形成するのが特徴と思われた。

以上のすべての所見は、肺の上、下葉、肺門部のいずれの部位でも明らかな差を認めなかった。

IV. 考 察

肺の最大の機能は、呼吸、すなわちガス交換にあるといえよう。しかし、ガス交換の場である気腔系まで外界の空気を出し入れする、いわ

ゆる呼吸運動も、それに付随する重要な機能の一つで、肺組織は胸郭系とともに呼吸運動にも関与する。肺臓の呼吸運動は非自動的、受動的で、呼吸筋の活動により胸腔内圧を変化させることによって営まれる。これには、呼吸筋以外にも、肺や胸郭の自重、弾力性、気道抵抗など多くの因子が複雑に絡み合っているといわれている。^{7),8)} これら諸因子のうち、肺組織自身が有する弾力性は、吸気によって進展された肺を、呼気時に収縮させる際の一助となるとともに、吸気時には肺を伸展させる力に対して拮抗的に働く。⁷⁾ 生理学的に、肺の弾力性は、胸腔内圧と肺容量の二つの指標を用いて表されている。圧変化に対する容量変化の比率はコンプライアンスと呼ばれ、この値が肺の伸びやすさを表現している。また、実際には吸気と呼気では、圧-容量関係にずれが生じ、これをヒステレシスと呼んでいる。⁸⁾ それでは、肺を構成する成分のうちで弾力性に関与しているものは何であろうか。

これまでに、肺の圧-容量関係を示す曲線に変化を及ぼす因子を調べることで、その本質を探ろうとする試みがなされてきた。例えば、肺に食塩水を注入すると、空気肺に比べ曲線の変化、ヒステレシスの消失が観察され、空気と肺組織液間の表面張力が肺の弾力性に関与していることが証明されている。⁹⁾ また、冷凍して細胞を死滅させる、あるいはアセチルコリンで平滑筋を収縮させても曲線に変化がみられないことから、細胞成分や平滑筋は肺の弾力性にはあまり関与して

いないと考えられている。¹⁰⁾ さらに、エラストラーゼ処理肺で弾力性が消失することから、肺結合織内の弾性線維が肺組織弾力性の主役を占めているとの報告もある。¹¹⁾ 他の線維成分である膠原線維は、弾力性への関与が少なく、むしろ支持組織としての働きが強いと考えられている。¹²⁾

今回我々が形態学的に検討を行った弾性線維と膠原線維とは、基本的にその力学的性質に差異がある。弾性線維は抗張力は低く、弾性伸び率は130%である。膠原線維は抗張力が高く、伸び率は2%しかない。¹³⁾ このことから、弾性線維は容易に伸び縮みする機能を有し、膠原線維はほとんどその長さを変えないと考えてよさそう。したがって、両線維の走行、分布を観察することによって、肺の組織構築と機能の関係をより明確にできると考えた。

膠原線維と弾性線維の走行、分布の違いを、二つの面から大きくとらえることができる。ひとつはその分布範囲の違い、もうひとつはその加齢変化における差である。まず、各線維の分布範囲の違いとその機能への関与について考察してみよう。膠原線維の分布は限局的で、細気管支壁、肺胞入口部の間質のみに存在し、肺胞壁や血管壁には存在しなかった。逆に、弾性線維は、膠原線維と同一の部に加えて肺胞壁、血管壁などに広く分布し、さらに各組織構築間に線維の連続性を認め、組織全体のバランスを保つ役割を担っていると思われた。¹⁴⁾ 機能的にみて、呼吸運動に伴って主に伸展、収縮するのは肺胞領域であろう。したがって、膠原線維が気道、実質管系に多く、肺胞壁に存在せず、伸展性の高い弾性線維が肺胞壁にまで存在する点は、抗張力の高い膠原線維が呼吸運動に関係なく気道系を保持し、呼吸運動に伴って肺胞壁を虚脱させるのに理想的な形態を形成させていると理解された。一方、呼吸細気管支から肺胞管領域（実質管系）においては、その壁に存在する太い線維束はらせん構造を描き、これが実際の呼吸運動に際してアコーディオン状に伸縮することが知られている。^{4), 15), 16)} 同部には膠原

線維、弾性線維の両者が分布しており、特に後者は肺胞領域とともに伸縮して弾力性を保っていることがうかがわれた。しかし、同様に走行する膠原線維は伸縮性が乏しいため、この部分の伸展度は膠原線維によって規定されていると理解されよう。^{13), 17)}

ここで、膠原、弾性両線維の分布と、組織のすみずみにまで広く分布している細網（好銀）線維との関係について触れておきたい。気道壁の上皮直下、長軸方向の太い線維束や、肺胞入口部の線維束は、細網、膠原両線維が共に分布しているごとく観察されている。⁵⁾ この部は、支持組織としての性格が強い点で、むしろ膠原線維が主体と思われ、基質の関係、あるいは厚切り切片ゆえに好銀性が与えられたと考えた。肺胞領域では細網線維がよく発達するが、その主体は個々の細胞を取り巻くことで、支持組織としての働きのなかでも、局所の細かい構築に関わっているようにみうけられた。

また、細網線維と弾性線維については、肺胞入口部から連続性に肺胞壁に線維が分かれ出る点では同様であった。しかし、弾性線維の分布様式は、細網線維とは明らかに異なっていた。弾性線維は、10 μ m厚切片上では断片的、直線的な線維で、方向、分布、線維の太さには一定傾向がなかった。細網線維は、肺胞壁全体に、細胞周囲を取り巻くように、比較的均一に分布し、太さはほぼ一定で、やや蛇行していた。したがって、弾性線維は、肺胞壁の構成物に関係なく分布し、肺胞の伸縮に伴い不規則に形成された線維網が粗になったり、密になったりしていることが予想された。

次に、膠原、弾性二つの線維の加齢変化について述べる。両者ともに、生下時には線維が完成されていない点で一致していた。しかし、老人肺ではその存在様式は正反対である。60歳以降では、膠原線維は、加齢に伴いその分布範囲が細気管支全層に広がっていた。また、肺胞入口部も含め、個々の線維自体は太く、束も密になっていた。弾性線維は、同じ頃より徐々に細く、粗造な線維分布を呈していた。すなわち、老人肺では、形態上気道壁に膠原線維が増

加するとともに、弾性線維は減少し、気腔の弾性線維も粗になっていく。

一般的に、老化に伴って、膠原線維はその直径を増すこと、個々の線維の大小不同が目だつこと、コラーゲン自体の性質が変化してゆくことが知られている。¹²⁾ その程度は動物種、組織によっても異なっている。ヒト肺においては、生化学的な分析の結果、加齢によってもコラーゲンの総量は不変であるという。¹⁷⁾ その理由として、線維の新生、破壊が起こっているが全体で収支が整っていた可能性や、変性したものも含めて実際の線維の量は不変であるが、介在する基質に変化が生じる可能性¹⁸⁾ などが挙げられている。後者の場合、これまで細網線維としてとらえられていたものが、基質の変化で膠原線維としての染色性を獲得したとも考えられる。ただ、気道壁において、基底膜直下の線維束以外は膠原線維が長軸に平行であるのに、細網線維は垂直に走ること、高齢者でも肺胞壁には膠原線維が現れないことから、単純に基質の変化のみでは説明しきれない。

弾性線維は、多くの動物種の組織で加齢に伴って減少するといわれる。¹²⁾ 弾性線維自体は、出生前後を除きその形成は活発でなく、加齢とともに徐々に変性、破壊が進行すると考えられている。形態学的にも、皮膚や血管壁の弾

性線維が加齢に伴って断片化、破壊される所見が観察されている。今回の観察結果もほぼ同様の傾向を示しており、弾性線維の減少によって、肺組織全体の弾性線維網の粗造化が生じ、各組織構築間のバランスが崩れ、弾力性が減少するものと考えたい。詳細な点は、今後血管系、胸膜の線維構築と加齢変化の検討によって、さらに明らかにされるであろう。

以上、肺に分布する膠原、弾性両線維の走行について、肺の弾力性との関係を中心に検討してきた。厚切り組織切片を利用したヘマトキシリン・エオジン染色での検討では、その走行の違いから肺末梢気道移行帯部分で、線維構築にひずみを生じやすいと考えてきた。⁹⁾ 実際には弾性線維、細網線維は、気道系、気腔系両者にまたがって分布しているが、膠原線維は気道壁を中心に分布し、肺胞壁には明らかでなく、両線維の生理学的特徴を考慮に入れると、これら線維の分布の違い自体、その機能を円滑にさせる要素をもっていないながら、他方で力学的ひずみを来す要因にもなっているとも想像される。逆に、弾性線維は肺組織全体にネットワークを形成し、ひずみを生じにくくしている可能性がある。この面からも、老人肺では気道の膠原線維がより多くなり、弾性線維網が崩れ、ひずみを強くしているものと理解された。

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) 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解析への試み。川崎医学会誌 13：142—149, 1987
- 5) 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。II. 細網線維の作る組織構築。川崎医学会誌 13：242—251, 1987
- 6) 医歯薬出版編：染色法のすべて。月刊 medical technology 別冊。東京、医歯薬出版。1988, pp. 25—27
- 7) 鈴木泰三：呼吸。鈴木泰三, 星 猛編：新生理学講義 I。東京、南山堂。1980, pp. 221—313
- 8) 望月政司, 宮本嘉己：呼吸機械学。高木健太郎, 岡本彰祐編：生理学大系 II。血液, 呼吸の生理学。東京、医学書院。1968, pp. 389—438
- 9) Neergaard, K.: Neue Auffassung über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in der Alveolen. Z. Ges. Exptil. Med. 66：373—394, 1929

- 10) Radford, J. E.: Static mechanical properties of mammalian lungs. *In Handbook of physiology*, ed. by Fisherman, A. P. Sec. 3, Vol. II, Chap. 15, Washington, D. C. The American Physiologic Society. 1964, pp. 429—450
- 11) Pierce, J. A., Hocott, J. B. and Hefley, B. F.: Elastic properties and geometry of the lungs. *J. clin. Invest.* 40 : 1515—1524, 1961
- 12) 梶川欣一郎：細胞間物質の病理。現代病理学大系，2巻B，総論Ⅲ，細胞間物質の基本構築。東京，中山書店。1988，pp. 141—243
- 13) Weibel, E. R.: Functional morphology of lung parenchyma. *In Handbook of physiology*, ed. by Fisherman, A. P. Sec. 3, Vol. III, Chap. 8, The Bethesda, American Physiologic Society. 1986, pp. 89—111
- 14) Blumenthal, H. T., Yu, S. Y. and Ridley, A. M.: Comparison of aging changes in elastic tissue of the lung and arteries. *In Aging of the lung*, ed. by Cander, L. and Ridley, A. M. New York, Grune & Stratton. 1964, pp. 21—40
- 15) Oder, C.: Architecture of the lung parenchyma studies with a specially designed X-ray microscope. *Am. Rev. respir. Dis.* 90 : 401—410, 1964
- 16) Wright, A. A.: Elastic tissue of normal and emphysematous lungs. A tridimensional histologic study. *Am. J. Pathol.* 39 : 355—367, 1971
- 17) Pierce, J. A. and Ebert, R. V.: Fibrous network of the lung and its change with age. *Thorax* 20 : 469—476, 1965
- 18) Laotinen, E. A.: An electron microscope investigation of the normal and the bronchiectatic human lung. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 49 : 136—150, 1960