

氏名（本籍） やま 山 ぐち 口 むつ 睦 み 美

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 1946 号

学位授与年月日 昭 和 63 年 2 月 24 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭 和 53 年 3 月
東北大学理学部化学科卒業

学位論文題目 肺線維症における肺組織内コラーゲン含量の動態
—剖検肺を用いた生化学的・計量組織学的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 高 橋 徹 教授 今 野 淳

教授 滝 島 任

論文内容要旨

肺線維症は間質性肺炎を先行病変として発生するものであるが、炎症の修復過程が含まれるため、病変の性質は非可逆的であり、確実な治療法のない難治性疾患の1つである。間質性肺炎の原因は多岐にわたるが、近年は増加の傾向にあり、早急な病態解明が待たれている。肺線維症の臨床的な特徴である肺組織の伸展性の障害は、間質における膠原線維の増生によることが、肺の形態像から推定されてきた。しかし、従来報告された、生化学的定量による組織中のコラーゲン量は種々で、病像の進行度とコラーゲン含量が相関するのさえ、未だに議論の多い所である。形態像と定量値が一致しない最大の理由としては、肺の単位重量当りのコラーゲン含量を指標とすることに起因すると考えられる。肺は炎症性変化・出血等により重量・体積共に変動し易い臓器であり、特に肺に病変がある場合には大きな誤差を伴うことが予想される。そこで伸縮状態が異なる肺を、同一の伸縮状態（基準状態）においた際の線維量として換算する独自の補正法を用いて、線維化の程度とコラーゲン含量の関係について検討した。

〔検索対象及び方法〕

肺線維症の疾患モデルとしてパラコート摂取後1-102日の間に死亡した14例、肺線維症3例（原因不明2例、RA 1例）の剖検肺を対象とした。各肺から採取した組織について、重量・体積を測定後、乾燥させ組織に含まれるコラーゲンに特異なアミノ酸であるヒドロキシプリンをBlumenkranz & Asboe-Hansenの方法に従い定量した。肺組織の基準化には高橋らの形量形態学による研究を応用し、外径100 μ m以上の肺動脈枝密度から伸縮度を求め、肺の体積に関する補正を行ない、基準状態でのコラーゲン含量を算出した。肺動脈枝の計測には、定量部位の隣接組織を採取し、パラフィン包埋による薄切後、Elastica-Goldner染色を施した組織標本を用いた。

〔結果〕

パラコート肺では、まだ線維化に至っていない症例でのコラーゲンの増加は見られないが、形態学的に線維化が顕在化する摂取後19日以降の症例で、コラーゲン含量の増加傾向が明らかになった。また、線維化が進行した症例では、コラーゲンの肺内分布に不均等が目立つようになり、著明な増加を示す部位がある一方、対照と同レベルの含量を示す部位が存在しているのが通例であった。これらの結果は肺の組織所見とも十分に整合し、線維化が高度に進展した症例においても呼吸可能な肺胞域の残存が見られた。原因不明、RAに合併した肺線維症については、パラコー

ト肺での結果を踏まえて、線維量の増加のみならず、肺内分布の様式をも把握する目的で、剖面を細分割してコラーゲン含量を調べた。進行した症例では、蜂窩肺化の部位に対応して著明なコラーゲンの増加が見られたが、パラコート肺における結果と同様に分布の不均等は一層顕著になり、ここでも一部には正常に近い肺胞構造が残っていた。これに対して、組織学的に線維化の軽度な症例では、コラーゲンの増加が見られる部位もあるものの、増加の程度は小さく、分布様式は肺全体にわたって概ね均等であった。

〔 考 察 〕

肺組織内物質を生化学的に定量するには、随伴する炎症性変化・水腫・出血などにより肺の重量や体積が変動し易いことから、特に状態の異なる多数例の肺を対象として、含量の比較・検討を行なうためには何らかの補正により、誤差を最少限に止めることが必要であろう。その補正法の1つとして、肺の伸縮度を求め体積に関して補正する方法を、肺線維症のモデルとされるパラコート肺でのコラーゲン量の検索に応用したところ、形態的に線維化が顕在化する時期に一致して、コラーゲン含量が増加するという良好な結果が得られた。そこで次に、パラコート以外の原因による肺線維症とコラーゲン含量との関連性、特にコラーゲンの肺内分布の様式について調べた結果、線維化の進行した部位でのコラーゲン含量は程度の差はあれ増加しており、肺線維症がコラーゲンの増加を基礎とすることが明らかになった。また、線維化は必ずしも肺内に均等に進行するのではなく、高度な線維症例では線維性変化の不均等性、そしてそれに対応してコラーゲン分布の局在化が著明となり、同時に一部には呼吸を行ないうる肺組織が必ず存在することが注目された。逆に線維性変化が軽く、コラーゲンの増加は僅かで肺胞構造も良く保たれていても、病変が均等に全肺にわたれば、線維化肺の完成を待たずに死に至ることが考えられた。人のパラコート肺は他の肺線維症に比べて線維化の進展が極めて急速であることから、疾患モデルとしての有効性には限界があるが、パラコート肺に反映される一般の肺線維症の性質が存在することが今回の研究で明らかになった。それは線維化の肺内分布の在り方であり、それが患者の予後、すなわち肺線維症がどこまで進行しうるかを決定する重要な因子であるということである。

審査結果の要旨

肺繊維症は間質性肺炎などを先行病変として発生するものであるが、炎症性滲出物の器質化過程を伴うため病変は非可逆的であり、慢性の経過で拘束性呼吸不全にいたる難治性の疾患である。肺繊維症の病態にはなお未解決の問題が多く、その臨床的な特徴とされる肺の縮小と硬化、すなわち肺組織の伸展性の障害も、組織内の膠原繊維の増加によると推定されているものの、従来報告されてきた肺内コラーゲンの定量値は様々で、肺繊維症がはたして膠原繊維の増加を伴うのかといったいわば疾患としての本質面に関してさえ意見の一致を見ていなかった。これは肺という伸縮性の著しい組織を対象として生化学的定量を行う場合に、当然要求される組織体積の基準化に困難があり、従来の研究ではこの点が解決されていなかったためである。

本研究では第一に肺組織からの成分定量を、肺の伸縮に影響されない基準状態への補正值に還元して行う方法を考案した。肺組織の断面上でモルフォメトリーを行い、あるレベル以上の直径を有する肺動脈枝の組織内密度を求め、これを基にして基準状態からの肺組織の伸縮度を決定して、定量したコラーゲン量を基準値に補正するものである。成人では十分に大きな領域を対象とした場合、肺動脈密度は一定との仮定は十分に成立するので、この方法によって種々の状態で固定された肺試料からコラーゲン量の補正值を容易に得ることができ、この方法は生化学的な研究に広く応用が可能である。この研究方法を確立したことに本研究の第一の意義がある。

次にこの方法を多数のパラコート中毒例、また数例の『原因不明の』肺繊維症の剖検肺に適用して肺内コラーゲン量の定量を行った。パラコート例は摂取後1日から101日の種々の経過のものを含み、日数と共に拘束性呼吸障害が進行して、肺繊維症としての一連の進行段階の症例が含まれる様に選ばれている。検索の結果、コラーゲン量は平均としては20日以降進行性に増加を示し、肺繊維症がこの前後に顕現する臨床像をよく説明する結果がえられたが、同時にコラーゲン量の肺内分布における分散もまた、日数と共に拡大することが見出された。このことは繊維化、またそれに先行する炎症性変化の肺内における分布の不平等性が患者の長期生存の条件であり、進行期の病変が完成するための基礎であることを示している。同様の関係は『原因不明』例においても証明され、肺繊維症の重要な一面と考えられた。ある意味では当然ともいえる結果であるが、従来の肺病理学、また病態生化学では立証困難な病態面である。

以上、この研究は一方で肺繊維症を臓器コラーゲン量の動態面から解析する方法論を確立し、同時にその応用により肺繊維症の病態に新たな認識をもたらした。これにより慢性肺疾患の病態解明に貢献するところ大であり、医学博士の学位授与に十分に価する研究と考えられた。