

## 第56回総会シンポジウム

## 肺の線維化をめぐって

座長 螺 良 英 郎

徳島大学医学部第3内科

受付 昭和56年9月21日

The 56th Annual Meeting Symposium

PULMONARY FIBROSIS

Moderator: Eiro TSUBURA\*

(Received for publication September 21, 1981)

Fibrosis is a distinct pathological phenomenon observed at the endpoint of inflammatory reactions by various kinds of etiology.

It attracts many attentions nowadays in the field of chest diseases due to the increasing number of cases with idiopathic pulmonary fibrosis, connective tissue vascular diseases of the lung and the aged lung. On the other hand, many advancements have been made on the biochemical analysis or natures of collagen and other fibrous elements.

In this symposium, participants presented and discussed about the problems on the biochemical characteristics of collagen fibers (Dr. Y. Nagai), experimental studies on the process of fibrosis in the pulmonary tissue (Dr. K. Oizumi), pathological observation of pulmonary fibrosis by tuberculosis (Dr. K. Iwai), clinical features and pathophysiological studies on idiopathic diffuse interstitial fibrosing pneumonitis (Dr. A. Kondo) and pulmonary physiology on the idiopathic pulmonary fibrosis (Dr. Y. Homma).

Through these discussions, the etiological aspects on pulmonary fibrosis, process of fibrosis and the pathophysiological effects of pulmonary fibrosis have been made clear, however, it was pointed out that there are many remaining problems to be solved and studied on pulmonary fibrosis in future.

## は じ め に

座長 螺 良 英 郎

線維化という現象はこれまで病理組織形態学の病変の一つとして、広く炎症の終末像としてしかみられていなかった。それがこのところ注目されるようになった背景には、1) 全身性の結合織、血管病変を示すいわゆる膠原病での線維化、2) 老化に伴う線維化、それに3) 原因

不明のびまん性肺線維症(DIFP)が臨床的に注目されたことと、一方では、4) 線維化の主因をなす線維成分の生化学的解析で、コラーゲンの生化学的解析が著しく進んだことによると考えられる。

本シンポジウムにおいては、肺の線維化という現象を

\* From School of Medicine, the University of Tokushima, Kuramoto-chō, Tokushima 770 Japan.

単に肺結核病変の終末像としてみるのみならず、より広い立場から呼吸器疾患に起因する線維化として生化学、代謝、病因、病態、病理の各方面から最近の知見を報告して討議することとした。

肺という臓器は外界に接して、種々の刺激をうける以外に、血流の関係から全身臓器での産生物質の影響を受けて、免疫学的に、あるいは生化学的に活発に反応する臓器でもある。

肺で生ずる炎症反応は種々な病因に基づくが、その結果としての線維化が、どのような機序で起こるのかを明らかにすることが、究極の課題である。その機序を知ることによつて当然、治療面への応用の道が開けることであろう。

線維化の機序解明については、線維そのものの生化学的性状、その生合成過程を知ることにあるが、一方ではこれに関与する細胞の問題も重要であろう。

ところでヒト肺という臓器の構成成分は80%が細胞成分、20%が間質マトリックス成分——すなわち線維成分が主であつて、その1%前後が酸性ムコ多糖となつてい

る。肺における細胞は heterogeneity に富んでいる。また matrix 成分も結合織、コラーゲン、エラスチン、プロテオグリカンから成り、これに血管系が大きく関与している。血管はもとより結合織成分が主体を成している。線維化という現象は、肺胞腔の壁、肺胞間質、血管、気道粘膜下とその分布が一樣でなく、どの部で線維化が起こっているかによつての違いがある。すなわち単に肺の線維化といつても、どういふ肺組織での線維化が生じているのかで異なり、また病因からみても一樣ではない。

しかし肺組織を構成している線維の代表はコラーゲンであり、現在5種のコラーゲンが生化学的に分類されている。

これらは生成部位と病因によつて異なる特徴があるので、今後、生化学、免疫学、病理学に立脚した呼吸器疾患の理解が要求されてくることであろう。

こうしてみると肺の線維化の解明は呼吸器疾患の新たな病態解明の一里塚で、残された研究課題は多方面にわたつているといえよう。

## 1. 肺コラーゲンの生化学

東京医科歯科大学難治疾患研究所異常代謝部門 永井 裕

### Biochemistry of Collagen in Lung

Yutaka NAGAI

Department of Tissue Physiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

生体において肺は最も複雑な組織構築を示す器官の一つであり、肺実質の約80%は細胞成分で、組織構築素材となる細胞間マトリックス(結合組織)成分、すなわち、コラーゲン、エラスチンおよびプロテオグリカン(酸性ムコ多糖)等は約20%を占めるにすぎない。これら結合組織成分のうち60%以上はコラーゲンから成り、恒常的肺機能維持のための組織構築、傷害、炎症に伴う組織修復の主役を担っている。一方、量的には0.1~1%程度の微量にしかすぎない酸性ムコ多糖は多量の水分を保持することにより、組織におけるイオン、栄養、中間代謝産物の輸送の場となるとともにコラーゲン線維形成の調節および細胞環境としての細胞活性の調節に関与している。本報ではこれら結合組織の2つの主要成分のうちコラーゲンにつき、1)分子種(型)としての多様性、2)肺におけるコラーゲンの組織特異的型分布、3)コラーゲン産生細胞と各型コラーゲンの生理機能、4)コラーゲン代謝と免疫および5)組織線維化に及ぼす諸因子につき考察する。

1) コラーゲンの多様性: 従来、生体中のコラーゲン

は遺伝子レベルで1種類のみから成り、ポリペプチド鎖が合成されたのちのプロリン、リジンの水酸化、ヒドロキシリジンへの糖の添加の程度の違い(タンパク質合成における翻訳後の修飾)が組織特異性をもたらしていると考えられてきたが、1969年、Millerにより軟骨中のコラーゲンが遺伝子レベルで皮膚、腱のコラーゲン(I型)と異なることが発見され、II型と名づけられて以来、幼若組織からIII型、基底膜特有のコラーゲン(IV型)および外胚葉、中胚葉由来の細胞表層と結合したABコラーゲン(V型)と発見が続いた。その結果、コラーゲンは単一の分子から成るのではなく一連のタンパク質群であり、これらの性質の違いが組織特異性を規定していると理解されるようになった(表1)。

2) 肺におけるコラーゲンの型分布: ウシ皮膚(I, III型)、関節軟骨(II型)、腎糸球体基底膜(IV型)および肺胞画分(V型)より各型コラーゲンを単離、精製し、ウサギへの感作により作成した抗コラーゲン抗血清からさらに免疫吸着カラムにより精製した型特異的抗コラーゲン抗体を用い、ウシ肺各組織におけるコラーゲンの型

表1 コラーゲンの分子種とその性状および生理機能

分子種	組成	主な分布	性状と生理機能
I 型	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$	皮膚、腱、強膜をはじめ全組織に広く分布	$\alpha 2$ を含むハイブリッド構造、リジンの水酸化低い。糖含量1%以下。太い線維を形成
I 型 トリマー	$[\alpha 1(I)]_3$	培養細胞系でみられる。鶏胚の腱、腫瘍組織	ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン含量がI型より多い。機能は不明
II 型	$[\alpha 1(II)]_3$	硝子様軟骨、弾性軟骨	リジンの水酸化中等度(約50%)。ヒドロキシリジンの約60~70%に糖が結合。軟骨に局在。発生初期に他組織にもみられる
III 型	$[\alpha 1(III)]_3$	I型とともに広く分布。血管平滑筋層、内膜。幼若組織、細網線維の主成分	シスチンを含む。プロリンの水酸化高い。リジンの水酸化低い(約15%)
IV 型 (基底膜型)	$\alpha 1(IV)$ $\alpha 2(IV)$ よりなる (組成は未定)	レンズキャプセル、腎糸球体ほか各組織の基底膜	3-ヒドロキシプロリン含量高い。シスチンを含む。リジンのほとんどが水酸化され糖を結合。アラニン、アルギニン含量低い。膜形成により物質透過、細胞の接着安定化、組織再構築の場となる
V 型 (A B型)	$\alpha A$ $\alpha B$ よりなる (組成は未定)	胎盤、筋肉、軟骨など広く分布し、各種細胞表層に存在	3-ヒドロキシプロリン含量高い。リジンの水酸化が高い(50~70%)。アラニン含量低い。各種細胞表層に存在し、フィブロネクチンとともにマトリックスと細胞との親和性保持に働く



図1 肺組織におけるコラーゲンの型分布を示す模式図。

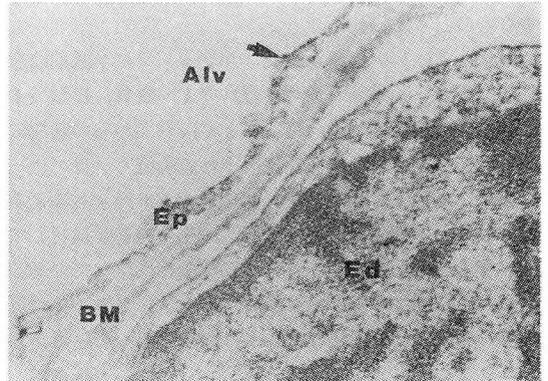


図3 ウン肺、肺胞壁におけるV(A B)型コラーゲンの分布を示す免疫電顕図。Alv: 肺胞腔, Ep: 肺胞上皮, Ed: 内皮細胞, BM: 基底膜。矢印は型特異的抗V型コラーゲン抗体との反応産物が肺胞上皮細胞表層に存在することを示す。

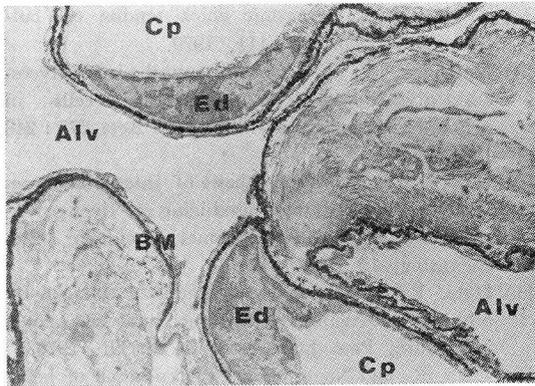


図2 ウン肺、肺胞壁におけるIV型コラーゲンの分布を示す免疫電顕図(ペルオキシダーゼ法)。Alv: 肺胞腔, Ed: 内皮細胞, Cp: 毛細血管, BM: 基底膜。

分布をみると、細気管支、動脈壁外側周辺にはI型、III型コラーゲンが、またIII型は細気管支粘膜固有層、肺動脈中膜平滑筋層への著しい濃縮がみられる。一方、肺胞においては、肺胞中隔が抗III型抗体で強く染色されるが、抗I型でもわずかに染色され、レチクリン線維はIII、I型

コラーゲンより形成されていることを示している。また、肺胞尖端 (alveolar nipples) の平滑筋細胞層にIII型が、その直下にI型コラーゲンが分布する可能性が示された。IV型コラーゲンは細気管支粘膜固有層中の小血管壁、粘液腺壁および上皮下に線状に一基底膜に相当一、また、平滑筋層への濃縮がみられる。肺胞においては肺胞壁全体にわたり、とくに毛細血管に沿って膜状に連続的に分布がみられ、腎糸球体基底膜との共通構造の存在が確認された。肺動脈においては外膜の太いコラーゲン線維層でI、III型が、内膜、中膜層ではIII型のみが認められ、IV型は内皮下および中膜平滑筋層と動脈周辺に沿う小血管部位に認められた。V型コラーゲンは肺胞上皮および内皮細胞表層への局在が免疫電顕法により確認された。II型コラーゲンは検索した組織標本中、気管支軟骨部位にのみしか検出されなかつた (図1, 2, 3)。

3) コラーゲン産生細胞とコラーゲンの生理機能: 長い間, 結合組織成分の産生は線維芽細胞など間葉系由来の細胞に限られるものと考えられてきた。しかし, 近年, コラーゲン生化学研究の著しい進歩と培養細胞を用いた研究技術の向上により, 間葉系細胞に限らず, 上皮, 内皮細胞もある型のコラーゲンを産生し, 特定の細胞に注目するとき, 産生するコラーゲンの型組成が種々の細胞環境因子により変化することが明らかになった。その1例は老化であり, ホルモンをはじめとする各種刺激因子, ウイルス感染等である。

一方, コラーゲンの機能を考えると, 各型コラーゲンの一次構造(遺伝子レベル)の違いに加えるに翻訳後修飾の程度の差が線維化の亢進, 抑制と関係し, I型では太い線維に, IV型では膜状(二次元)に, II型ではその中間にと規定される。V型コラーゲンはフィブロネクチンとともに細胞とマトリックスとの相互作用の媒的役割を果たすほか, 細胞増殖に伴う細胞運動と密接に関連するものと考えられる。

4) コラーゲン代謝と免疫: コラーゲンの半減期は意外にはやい。間質型(I~III型)で1~数日, IV型で1~数カ月と考えられる。肺ではとくに外界からの刺激に伴うマクロファージの活性化, それに引続くコラゲナーゼ産生, コラーゲンの分解, エンドサイトーシスによるコラゲナーゼ産生細胞による酵素産生の亢進が進行しているものと考えられる。とくに肺線維化に際してのある因子による刺激に基づくコラーゲンを抗原とする免疫反応系の成立は病態の慢性化と密に関連するものと考えられる。

5) 組織線維化に及ぼす諸因子: 軟骨(II型コラーゲン, コンドロイチン硫酸, ヒアルロン酸), 基底膜(IV型コラーゲン, ラミニン糖タンパク, ヘパラン硫酸), V型コラーゲンを除き, 生体における線維形成にはI型, III型コラーゲンおよびデルマタン硫酸の存在が密接に関連している。ヒト皮膚中のコラーゲン線維はその径の大小に関係なくI型/III型比は一定であり, レチクリンにおいても, I, III型が含まれる。またデルマタン硫酸/コラーゲン比は線維の大小に関係なく一定である。一方, 酸性ムコ多糖産生は細胞増殖と密接に関係する。間葉系細胞, 上皮系細胞により産生するムコ多糖の主成分は異なるが(前者ではヒアルロン酸, 後者ではヘパラン硫酸), 細胞増殖の最も盛んな対数期には細胞当りのムコ多糖産生はコンドロイチン硫酸が最も高く, 定常期になるとデルマタン硫酸の占める割合が増大する。このことは系全体としてコラーゲン線維化の方向へと移行していることを意味する。組織線維化において最も重大なことは発生分化により獲得した組織特性が組織修復に際し

て分化の記憶を保持できず, いずれの臓器組織においても間葉系細胞の形質発現へと均質化してしまうことである。この記憶の喪失をどのような措置により食い止めるかが線維化阻止のポイントといえよう。

## 文 献

- 1) 永井 裕: 肺線維症の生化学, 第21回肺線維症研究会討議録, p.14, 1979.
- 2) 永井 裕他: 抗コラーゲン抗体の作製とその応用—結合織疾患患者血清中抗コラーゲン抗体検出の試み, 1978年厚生省系統血管病変調査研究班(班長: 塩川 優一) 報告書, p.32, 1979.
- 3) Konomi, H. et al.: Immunohistochemical localization of type I, III and IV (basement membrane) collagens in the liver, *Acta Pathol Japan*, 31: 973, 1981.
- 4) Konomi, H. et al.: Immunohistochemical localization of type I, II, III, and IV collagens in the lung, *Acta Pathol Japn*, 31: 601, 1981.
- 5) Sano, J. et al.: AB (type V) and basement membrane (type IV) collagens in the bovine lung parenchyma: electron microscopic localization by the peroxidase-labeled antibody method, *Biomed Res*, 2: 20, 1981.
- 6) Tajima, S. and Nagai, Y.: Distribution of macromolecular components in calf dermal connective tissue, *Conn Tiss Res*, 7: 65, 1980.
- 7) Tajima, S. and Nagai, Y.: Isolation and partial characterization of collagen fibrils, fibers and fiber-bundles from insoluble calf dermis, *Conn Tiss Res*, 7: 157, 1980.
- 8) Ninomiya, Y. and Nagai, Y.: Modulation of glycosaminoglycan synthesis during cell growth as observed in an embryonic chick tendon cell culture, *J Biochem*, 86: 111, 1979.
- 9) Ninomiya, Y. et al.: Active synthesis of glycosaminoglycans by liver parenchymal cells in primary culture, *Biochem Biophys Acta*, 675: 248, 1981.
- 10) Hata, R. et al.: Biosynthesis of interstitial types of collagen by albumin-producing rat liver parenchymal cell (hepatocyte) clones in culture, *Biochemistry*, 19: 169, 1980.
- 11) Hata, R. et al.: Active synthesis of collagen by albumin-producing liver parenchymal cell clones in culture, *Proc Japn Acad*, 54 B: 391, 1978.
- 12) Hata, R. and Nagai, Y.: Differentiation of hepatocytes into type I collagen producing cells during primary culture in the presence of aphidicolin (inhibitor of DNA polymerase  $\alpha$ ), *Biochem Int*, 1: 567, 1980.
- 13) Nakamura, T. and Nagai, Y.: Developmental changes in the synthesis of glycosaminoglycans and collagen in embryonic chick skin, *J Biochem*, 87: 629, 1980.

## 2. 線維化の原因について—肺組織障害と修復

東北大学抗酸菌病研究所内科 大泉 耕太郎

Etiological Aspects on Fibrosis—Tissue Damage and Repair of Pulmonary Tissue

Kotaro OIZUMI

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and  
Cancer, Tohoku University, Sendai

### はじめに

肺線維症は肺末梢組織、とくに肺胞中隔における結合組織の異常増殖を来す疾患であるが、その発生機序はなお不明である。

最近、本疾患における肺胞中隔の結合組織異常は単なるコラーゲン量の増大ではなく、コラーゲンタイプの変化に基づく質的異常との指摘がなされている。

量的にせよ、質的にせよ肺末梢結合組織異常を招き線維化を来すには、まず肺組織障害が先行すると考えられる。肺組織に障害を与え線維化を来す原因としては、放射線照射、オゾン暴露、ブレオマイシンその他の薬剤等が注目されてきたが、その障害発生機序の生化学的解明はいまだなされていない。

最近、これら物理的・化学的原因による肺組織障害には、酸素の1電子還元によつて生ずるスーパーオキシド・アニオン (superoxide anion,  $O_2^-$ ) が直接関与することを示す研究報告がなされてきている。

パラコート (paraquat, 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium-dichloride) は除草剤として広く使用されているが、誤飲事故などのあとで肺の線維化を来すことが知られている。このパラコートの chemical inducer としての性質に着目し、肺線維症の発生機序に関する知見を得る目的で、パラコートによる肺組織障害の機序およびこれに対する生体防御系反応の *in vitro* 実験を行ない、以下の成績を得た。

### I. ラット肺ミクロソーム画分によるパラコートの還元

パラコートは通常酸化型として存在しているが、細胞内で NADPH と NADPH-チトクロムC還元酵素により嫌気性還元を受け、還元型パラコートとなる。この還元型パラコートは分子状酸素を1電子還元して、 $O_2^-$  を発生させる。還元型パラコートが 395 nm で最大吸収を有し青色を呈するという性質を利用し、*in vitro* でパラコートの還元の様相を観察した。図1に示したように、窒素ガスで気相を置換後、NADPH 添加直後より経時的に吸光度を測定した結果、ラット肺ミクロソーム画分に

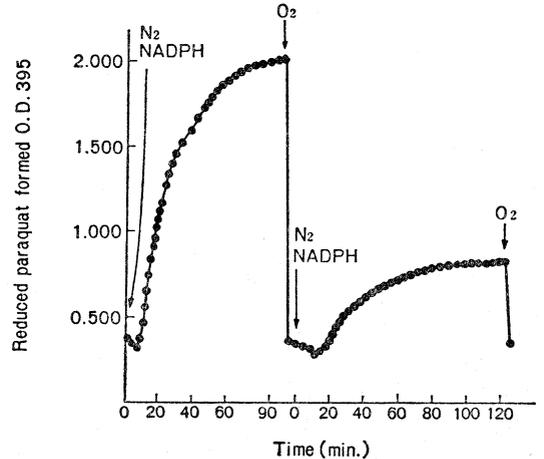


Fig. 1. NADPH-dependent anaerobic reduction of paraquat by rat lung microsomes.

含まれる NADPH チトクロムC還元酵素と NADPH により、パラコートは還元を受け 395 nm における吸光度が上昇すること、この状態で反応系に酸素を吹き込むことによりパラコート自身は再酸化されて無色化すること、を確認した。この際、分子状酸素は1電子還元を受けて  $O_2^-$  となる。反応系より電子供与体である NADPH, または電子受容体であるパラコートを除外した実験系では、いずれも 395 nm における吸光度の変化は認められなかった。

### II-1. パラコートによる生体膜の脂質過酸化

NADPH および NADPH-チトクロムC還元酵素により還元を受けたパラコートは、酸素分子より  $O_2^-$  を発生させる。この  $O_2^-$  は生体膜の不飽和脂質の過酸化反応を惹起する。生体膜不飽和脂質の過酸化により生成されるマロンディアルデヒド (malondialdehyde, MDA) を TBA 法で測定した結果、図2に示したように、パラコート、ラット肺ミクロソーム (生体膜不飽和脂質およびチトクロム-C還元酵素を同時に含む)、NADPH の3者を添加した反応系では、経時的に MDA が生成されること、すなわち、脂質過酸化反応が進行すること、が

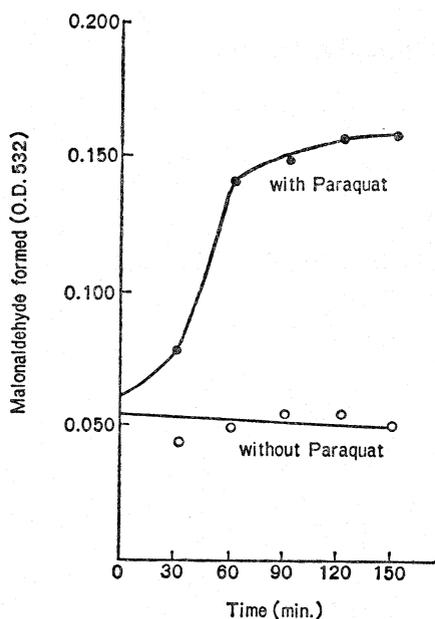


Fig. 2. Paraquat-induced rat lung microsomal lipid peroxidation.

示された。パラコートに含まない系では MDA の生成は認められなかつた。この反応は、パラコートを含む系であつても、窒素ガスで置換した場合には全く進行せず、純酸素で気相を置換した場合に最も効率よく進行し、空気の場合がこれに次いだ。すなわち、この反応は酸素に依存した。

## II-2. パラコートによる脂質過酸化に対するジフェニルフランの影響

前項で述べたパラコートによるミクロソーム膜の脂質過酸化に、 $O_2$  から非酵素的に発生する一重項酸素 (singlet oxygen,  $^1O_2$ ) が直接関与するか否かを明らかにするため、パラコートによる脂質反応系に、一重項酸素除去剤であるジフェニルフラン (diphenylfuran) を添加し、その影響を観察した。その結果、図 3 のように、1 mM のジフェニルフランの添加は、60分で72%、90分で76%の脂質過酸化阻害作用を示した。このことから、パラコートによる脂質過酸化反応は、 $O_2$  から非酵素的に発生する  $^1O_2$  の関与の大きいことが知られた。

## II-3. パラコートによる脂質過酸化に対するグルタチオンペルオキシダーゼの影響

生体膜の脂質過酸化によつて生成される lipid hydroperoxide を還元型グルタチオン (GSH) とグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH peroxidase) の作用により、無害な lipid alcohol に変換する機構が存在する。

パラコートによる脂質過酸化反応に対するこの防御系

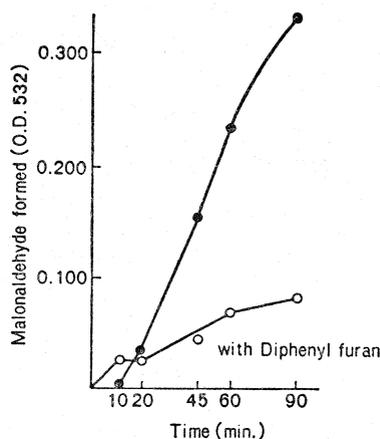


Fig. 3. Effect of diphenylfuran (singlet oxygen quenching compound) on paraquat-induced rat lung microsomal lipid peroxidation.

Table 1. Inhibitory Effect of GSH and Particle-free Supernatant on Paraquat-induced Rat Lung Microsomal Lipid Peroxidation

Addition	Malonaldehyde formed (O.D. 532)
None	0.655
Particle-free Sup.	0.218
Particle-free Sup. GSH	0.150
Particle-free Sup. (boiled) GSH	0.236
Particle-free Sup. GSH *boiled Microsomes	0.175
Particle-free Sup. (boiled) GSH *boiled Microsomes	0.178

の効果を観察した。

表 1 に示したように、ミクロソーム画分を  $100^{\circ}C$  5 分加熱処理することにより (最下段)、この画分中に含まれる NADPH-チトクロム C 還元酵素を失活させた場合には、MDA 生成は低下する。完全系に無顆粒画分 (105,000 g 上清) および還元型グルタチオンを添加した場合には、MDA 生成量は、前記の加熱処理ミクロソームを用いた場合と同程度に低下した。この無顆粒画分中には superoxide dismutase (SOD) も含まれるので GSH ペルオキシダーゼの活性を観察するためには、この SOD 活性による脂質過酸化抑制による影響を除外する必要がある。GSH ペルオキシダーゼは易熱性であるのに対し、SOD は耐熱性である。この性質を利用して無顆粒画分を  $100^{\circ}C$ 、5 分加熱処理した場合には、GSH ペルオキシダーゼによる脂質過酸化の防御効果は消失し、SOD による効果のみとなる。表 3 に示した成績から知られるようにパラコートによる脂質過酸化に対する抑制効果は、

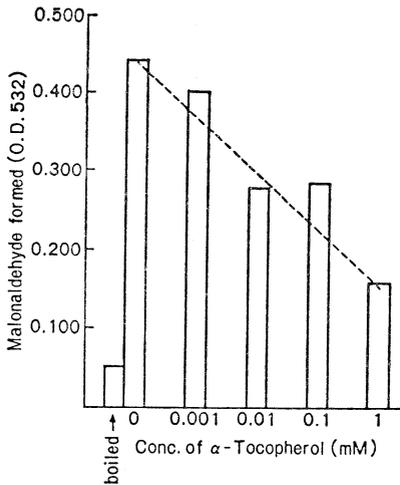


Fig. 4. Inhibitory effect of  $\alpha$ -tocopherol on paraquat-induced rat lung microsomal lipid peroxidation.

SOD によるものが大きく、GSH ペルオキシダーゼによるものが小さいことが示された。

II-4. パラコートによる脂質過酸化に対する  $\alpha$ -トコフェロールの影響

抗酸化剤である  $\alpha$ -トコフェロール (vitamin E) は生体膜安定作用を有し、脂質過酸化を抑制することが知られている。

ラット肺ミクロソーム画分とパラコートを用いた *in vitro* における生体膜脂質過酸化反応系においても、 $\alpha$ -トコフェロールが同様の防御効果を示すか否かを検討した。

図4に示したように、 $\alpha$ -トコフェロールを各種濃度で、パラコートによる脂質過酸化反応系に添加した結果、1 mM の  $\alpha$ -トコフェロールは64%の抑制効果を示したが、これより低濃度の  $\alpha$ -トコフェロールの抑制効果は低かった。

III. ラット肺組織中の superoxide dismutase (SOD) の部分精製とその性質

ラット肺組織より細胞質内顆粒画分を除去した105,000 g 上清を SOD の粗酵素として、6-hydroxydopamine (6-OHDA) の自動酸化の抑制を指標に SOD 活性を測定したところ、SOD 活性値は添加した105,000 g 上清の蛋白量と相関した。

次いでラット肺ホモジネートより SOD の部分精製を試みた。図5に示したように、SOD の比活性は、エタノール・クロロホルム処理後の遠心上清で蛋白量 1 mg 当り 8 単位、アセトン処理後に 80.2 単位、DE セルロースカラムおよびセファデックス G100 カラムによる分離操作後に 1 mg 当り 1612.8 単位と、最終的に約 200 倍

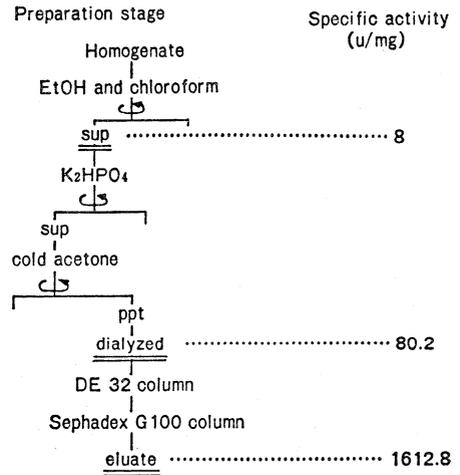


Fig. 5. Partial purification of rat lung SOD.

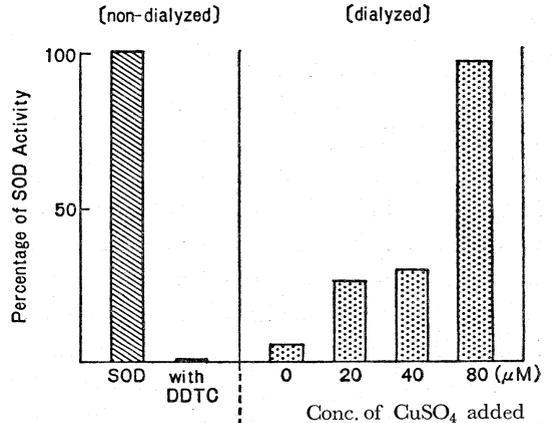


Fig. 6. Inhibition of SOD activity by DDTC and its recovery by CuSO<sub>4</sub> addition after dialysis.

に部分精製された。このラット肺由来の部分精製 SOD の sodium azide (NaN<sub>3</sub>), KCN, diethyldithiocarbamate (DDTC) に対する態度は以下のものであった。すなわち、NaN<sub>3</sub>を反応開始時にそれぞれ 1mM と 10mM の濃度に添加した場合、SOD 活性は非添加対照の 85.9%、75.3%にそれぞれ低下したが、阻害は顕著ではなかった。37C 30分のプレインキュベーションによっても阻害率の上昇は認められなかった。

次に KCN を反応開始時に、それぞれ 0.1mM、1mM の濃度に添加した場合、SOD 活性は、非添加対照の 84.4%、40.7%に低下し、濃度依存性の阻害を示した。また KCN と SOD との 37C、30分のプレインキュベーションにより、0.1mM の KCN では非添加対照の 73.3%に、1mM では 14%に低下した。DDTC は、反応開始時添加では SOD 活性阻害効果を全く示さないの対

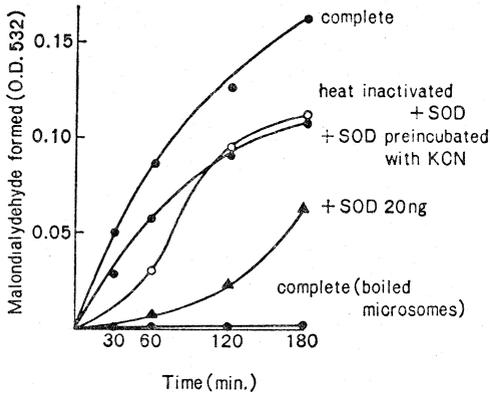


Fig. 7. Influence of SOD and its inhibitors on paraquat induced rat lung microsomal lipid peroxidation.

し、37°C、30分のプレインキュベーションでは SOD 活性をほぼ完全に阻害した。

現在、SOD には、Cu-Zn SOD、Mn-SOD および Fe-SOD の 3 種が知られている。

前記の阻害実験成績から、銅キレート剤である DDTc とラット肺 SOD をプレインキュベーションすることにより完全阻害が観察されたので、DDTC による阻害と透析による活性回復の様相を観察した。すなわち、図 6 に示したように、ラット肺ホモジネートから部分精製した SOD と 1mM の濃度の DDTc を 37°C、90 分プレインキュベートし SOD を完全に失活させた。その後、透析処理を行ない、DDTC および Cu-DDTC を除去したが、この透析処理による SOD 活性の回復はみられなかった。図の右半分に示したように、透析処理後の部分精製 SOD に、各濃度の  $\text{CuSO}_4$  を添加し、SOD 活性の回復率を測定したところ、80  $\mu\text{M}$  の  $\text{CuSO}_4$  の添加により、SOD 活性は 96% 回復した。この実験成績からラット肺由来の部分精製 SOD は、Cu-SOD であることが知られた。

#### IV. パラコートによる脂質過酸化に対するラット肺部分精製 SOD の抑制効果

パラコートによる脂質過酸化反応系に、ラット肺部分精製 SOD を添加してその影響を観察した。図 7 にその結果を示した。部分精製 SOD の添加は、脂質過酸化反応開始後 60 分まで、完全に過酸化反応の進行を抑制した。

この部分精製 SOD を 30 分煮沸処理により失活させた場合、および KCN とあらかじめ 37°C、30 分プレインキュベートし、SOD 活性を失活させた場合には、パラコートによる脂質過酸化に対する抑制効果は失われた。

#### まとめ

肺線維症の発生機序に関する知見を得る目的で、パラコート (paraquat) による肺組織障害の発生機序と、これに対する生体防御系に関して、ラット肺を用いて *in vitro* の実験を行ない、以下の成績を得た。

NADPH-チトクロム C 還元酵素を含むラット肺ミクロソーム画分と、NADPH によりパラコートは嫌氣的還元を受け、ラジカル・アニオンとしての還元型パラコートになる。この還元型パラコートは極めて反応性に富み、分子状酸素 ( $\text{O}_2$ ) を 1 電子還元して superoxide anion ( $\text{O}_2^-$ ) を発生させる。この  $\text{O}_2^-$  は生体膜の不飽和脂質 (不飽和多価脂肪酸) の脂質過酸化を惹起し、一旦生成された脂質過酸化物質自体がひきがねとなり、過酸化反応は連鎖的に進行し、不可逆的細胞膜障害、ひいては細胞死をもたらす。TBA 法で検討した結果、パラコートを添加した場合、*in vitro* での肺ミクロソーム膜上の多価不飽和脂肪酸の脂質過酸化が著明に進行することが知られた。また一重項酸素除去剤であるジフェニルフランが強い抑制効果を示すことから、 $\text{O}_2^-$  から非酵素的に発生する  $^1\text{O}_2$  (一重項酸素) が、直接、この反応に関与する度合の大きいことが知られた。生体膜上の脂質過酸化反応に対する防御機構として、抗酸化剤  $\alpha$ -トコフェロールによる膜安定化作用、GSH-ペルオキシダーゼによる抗脂質過酸化作用、および  $\text{O}_2^-$  の不均化酵素である superoxide dismutase (SOD) による防御機構などを検討した。SOD についてはラット肺からの部分精製を試み、これが Cu-SOD であること、およびその阻害物質に関する態度を明らかにした。

### 3. 肺結核の萎縮硬化

結核予防会結核研究所 岩井和郎

Fibrotic Induration in Pulmonary Tuberculosis

Kazuro IWAI

The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo

結核性病変には、滲出乾酪性病変、肉芽増殖性病変および線維硬化性病変の3基本型があり、肺結核症は同一個体内でも新旧種々の病変が混在する。結核性病変を特徴づける乾酪変性の発生や類上皮細胞形成の機序に関しては、数多くの研究があるが、その線維硬化の機序に関しては、炎症全体に共通する問題として、ほとんど研究をみない。

この結核肺の線維硬化には、結核結節や空洞壁自体の線維増殖過程とともに病巣から離れた肺組織に広範にみられる、いわゆる無気肺硬化と呼ばれる変化がある。この無気肺硬化の発生機序について、その説明は充分ではなく、肺の線維化を自己免疫の立場でとらえようとする人からは、珪肺や肺結核の患者血清中にはある%に抗肺抗体が証明されるという報告<sup>1)</sup>もなされており、結核病変で障害された肺組織に対する抗肺抗体形成が、無気肺硬化の出現に関係している可能性も考えられた。

本報告では、結核切除肺の無気肺硬化の発生機転を、病理組織学的立場より検討することを目的として、閉塞性無気肺や圧迫性無気肺の肺所見と対比し、さらにはびまん性間質性肺線維症における肺線維化との差異を明らかにすることを目的とした。

#### 研究方法

比較的最近の切除肺の中から、(1)気管支結核により、主ないし葉気管支の狭窄・閉塞の結果、無気肺の生じた閉塞性無気肺例、(2)既往の結核性胸膜炎の蓄水が、被包化されて大きな膿胸嚢となつて残存し、肺を圧迫して無気肺を起こさしている例。ただし肺穿孔を有するも、結核性肺内病変を肉眼的にほとんど認めない例に限つた。(3)胸部X線上、顕著な上葉の萎縮硬化像を認め、切除肺でもこれを認める例。以上の3群の対象について、その肺の種々の場所を切り出し、パラフィン切片を作成し、HE染色、弾力線維染色、格子線維染色などを行なつて鏡検した。一部の切片については、脱パラ後オスミウム酸で再固定し、電子顕微鏡的観察を行なつた。

#### 成績

(1) 気管支結核における無気肺例は、狭窄気管支末梢の腔内に、粘液貯留充満をみ、肺内には散在する結核性

乾酪性病変がみられる。組織学的には、気管支壁のリンパ球浸潤、所により類上皮細胞肉芽腫をみることもあるが、肺胞壁にはほとんど変化を認めず、肺うつ血による間質の線維増生もみられず、単に肺胞腔の含気不全と虚脱をみるのみであり、いわゆる単純性無気肺の所見を示していた。

(2) 結核性慢性膿胸例では、巨大な膿胸嚢に圧迫されて肺は肺門部に向かつて縮小し、組織学的には肺胞全体に種々な程度の含気不全の状態がみられる。それとともに気管支腔の虚脱があり、粘膜は波うち、深いきれ込みを有し、腔は狭小化、扁平化しており、それは軟骨のある太い気管支でも著しくみられる。気管支壁の平滑筋は

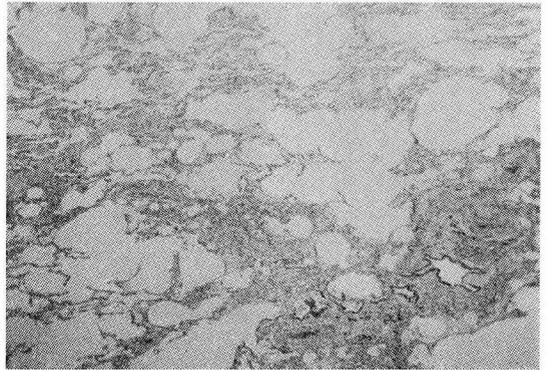


図1 気管支結核における単純性無気肺気管支壁の炎症性肥厚をみる。

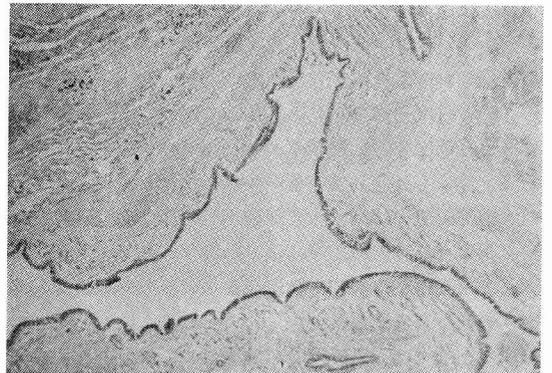


図2 圧迫性無気肺における気管支虚脱気管支腔は扁平化し上皮は波うつている。

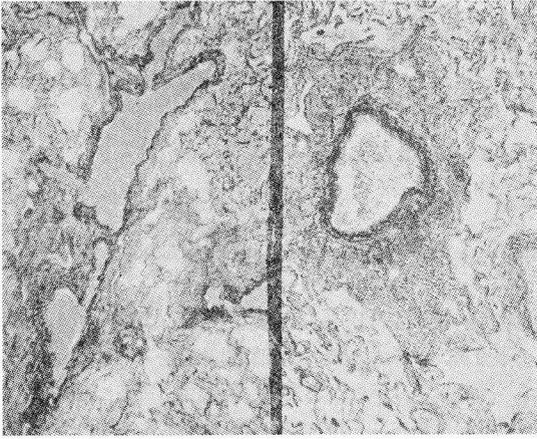


図 3 圧迫性無気肺における血管周囲線維増生。

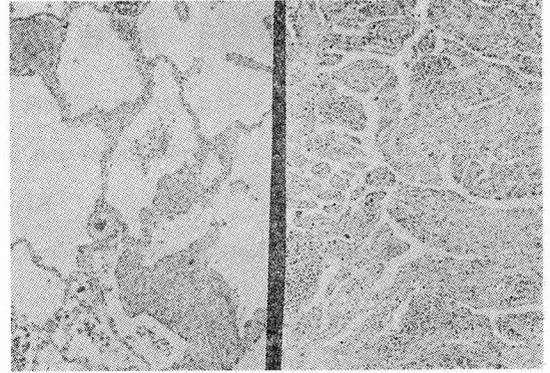


図 5 無気肺硬化における胞隔炎。左は軽度、右は高度の変化。

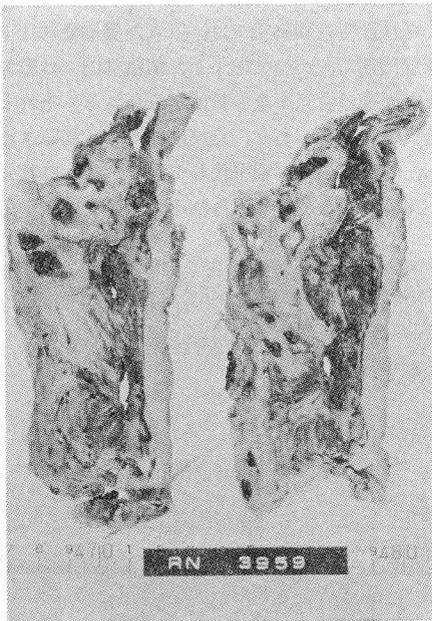


図 4 無気肺硬化の肉眼所見。左全葉の著しい萎縮硬化とその中に乾酪空洞性病変があり、著明な胸膜肥厚を示す。

萎縮性で、リンパ球浸潤が種々な程度にみられ、さらに類上皮細胞肉芽腫が気管支壁内の所々に形成されている。その数は通常の空洞性結核肺に比べて著しく多く、また穿孔部と肺門とを結ぶ *draining bronchus* 以外の気管支全体にも多発しているのがみられた。

末梢肺組織では、一般に肺胞壁の肥厚はなく、虚脱し含気不全となつた肺胞腔には、肺胞マクロファージが充満している所見もあり、肺胞マクロファージのクリアランスの低下と考えられた。

所によつては、胸膜近くの肺組織に、肺胞内滲出の器質化像を伴う、いわゆる中間型肺炎の所見もみられ、*elastosis* を伴う塊状の線維化巣をみる。このような例で

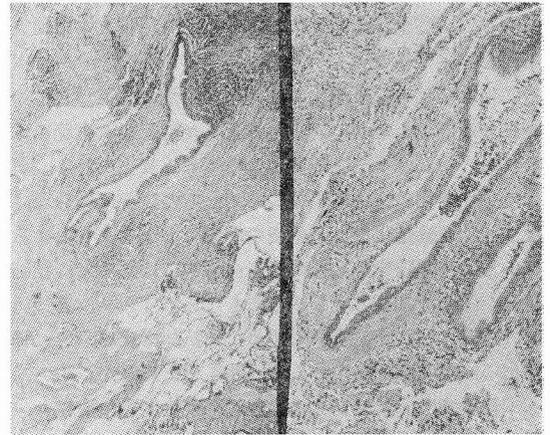


図 6 無気肺硬化にみられる気管支周囲炎。強いリンパ球浸潤や線維化のために気管支と周囲結合織とは、著しく肥厚している。

は、気管支壁のリンパ球浸潤もつよく、非特異的慢性気道炎症の存在を思わせた。

圧迫性無気肺における所見の一つとして、気管支血管周囲の結合織増生をあげることができる。殊に静脈周囲の間質において、細胞浸潤を全く伴わない、膠原線維のびまん性増生が種々な程度にみられ、時に内膜肥厚を伴う。その所見は心臓弁膜症などによるうづ血肺の所見とも共通したものがある。

さらに膿胸嚢に接する、活動性胸膜病変下の肺組織には、胸膜にそつて带状にあり、胸膜から離れるにつれて軽度となる、びまん性胞隔炎の所見がある。肺胞壁はリンパ球浸潤や線維増生のために種々な程度に肥厚しているが、肺胞腔内滲出やその器質化の所見はなく、さらに時には類上皮細胞肉芽腫を交えることもあり、膿胸腔内の活動性結核性炎症が連続性に肺組織に波及し、胞隔炎の形をとつたものと考えられた。

(3) 無気肺硬化性変化は、慢性空洞性変化に伴うもので、通常胸膜肥厚を伴い、臨床的には新しく発症し強力

な化療を行なったものには見られず、進展した空洞性結核に不十分な化療を長期に行なった例か、初診時すでに萎縮硬化の完成していた例であった。

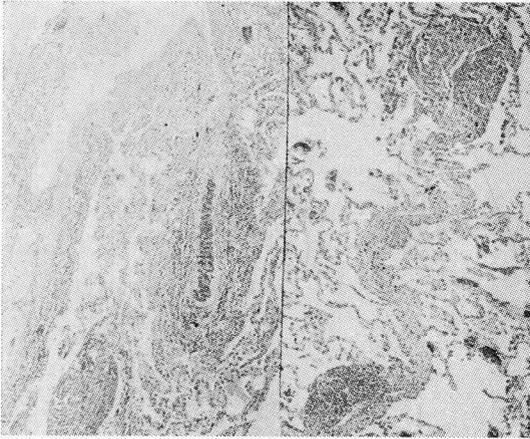


図7 無気肺硬化にみられる血管(静脈)周囲のリンパ球浸潤。

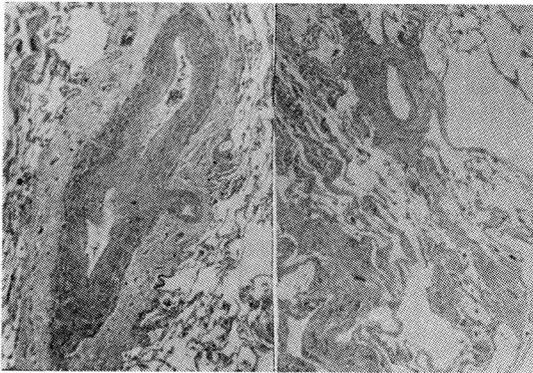


図8 無気肺硬化にみられた動脈周囲結合織肥厚。細胞浸潤を伴わない。

組織学的には、①肺胞壁全体の、種々な程度のリンパ球浸潤や線維化による肥厚が、肺胞壁の虚脱を伴ってびまん性にみられる。②時に気管支壁のリンパ球浸潤や結核結節形成あるいはその線維化。③血管ごとに静脈周囲リンパ球浸潤、肥厚した小葉隔壁内リンパ管腔に充満したリンパ球、同じく隔壁にそつたリンパ濾胞や結核結節の形成などがみられる。さらに④圧迫性無気肺にみられたごとき、気管支の虚脱や細胞浸潤を伴わない血管周囲結合織の線維増生もみられる。これらの変化と、本来の空洞性、結節性病変との位置的関連をみるに、(a)空洞と胸膜との間にもつとも強く、同じ空洞でも肺門側の肺組織では弱い。胸膜も線維増生が著しい。(b)肉眼的に一見乾酪性変化を認めないような無気肺硬化でも、組織学的には何らかの乾酪壊死病巣が散在し、広範な胞隔炎や間質肥厚は、周局炎の隔合したものと考えられる。

考 案

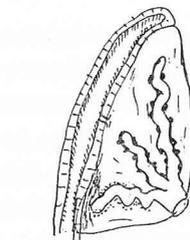
気管支結核における閉塞性無気肺では、肺組織の含気不全はあつても、細胞浸潤や線維化などの変化は乏しかつたが、これは無気肺出現から手術までの期間が、それほど長くない切除例を検索対象としたことが関係していると思われ、長期に無気肺が続いたことにより何らかの変化の起こる可能性を残している。

圧迫性無気肺における変化で目立つのは肺組織縮小に伴う気管支腔の虚脱であり、これに伴つておそらく気管支肺胞系のクリアランスの低下が起こつていないかと思われる。肺胞内に肺胞マクロファージの充満している所見がみられたり、気管支壁全体に結核性気管支炎を起こしやすいのがみられ、あるいはグラム陰性桿菌肺炎のときにも起こるとされる中間型肺炎の像を伴つたりするのは、すべてこの気管支肺胞系クリアランスの低下とそれによる易感染性の結果ではないかと考えられる。

1. 気管支腔虚脱と感染像

2. 血管周囲線維増加

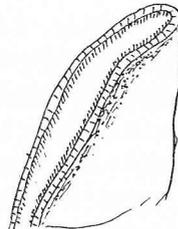
3. 胸膜下肺組織の胞隔炎



器質化肺炎と壁内リンパ球浸潤



小血管ごとに静脈周囲の結合織増生(不定)



胸膜に近いほど著しい(膿胸嚢内炎症に支配さる)



気管支結核(頻発)



図9 圧迫性無気肺における肺組織の変化

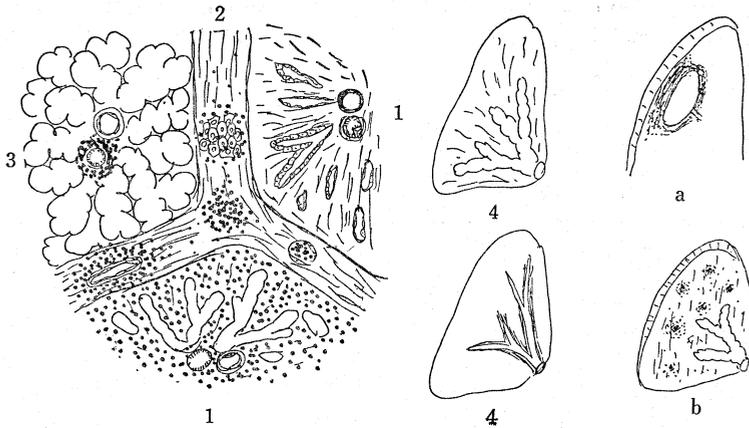


図 10 無気肺硬化模式図

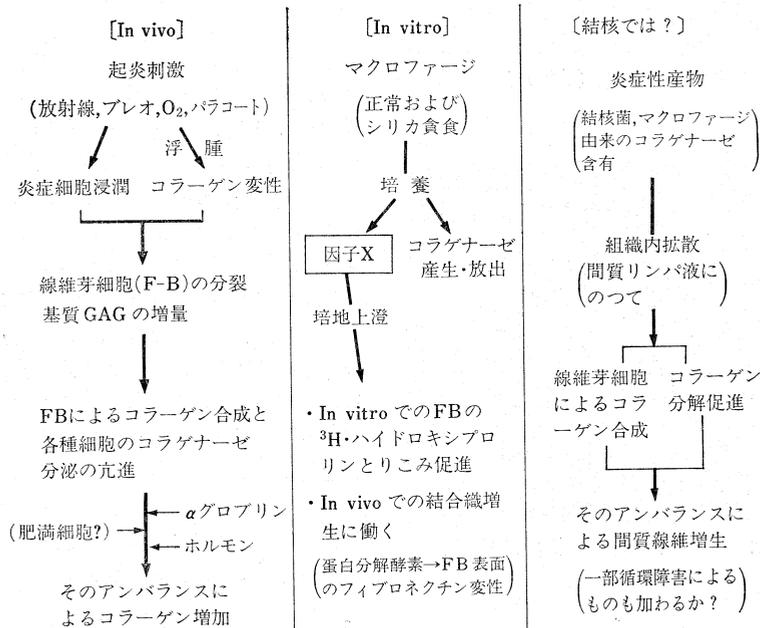


図 11 炎症における線維化の過程

圧迫性無気肺にみられる第2の所見としては、血管周囲の線維化の像で、その一部は肺内慢性炎症の結果でありうるが、炎症に乏しい肺組織にも種々な程度にみられ、肺に何らかの循環障害のあつたことが考えられる。

慢性膿胸例の胸膜下肺組織にみられる、広範な肺間質の炎症性反応と線維化は、肺圧迫という機械的変化によるものというより、胸膜内の炎症が肺組織に連続性に波及したものと考えられる。一種の周局炎であろう。

無気肺硬化による肺の変化は、主として周局炎が広範にみられるもので、一部に肺縮小による変化が、二次的に加わつてきていると考えられる。すなわち病巣周辺の肺胞壁および小葉間隔壁、気管支血管周囲結合織などの中を、炎症が進展拡大した像がみられ、広範な肺間質炎

の所見を呈する。非特異的細胞浸潤ないし線維化が主で、時にその中に類上皮細胞肉芽腫形成をみる。

結核性無気肺硬化における肺胞虚脱含気不全が起こる理由については、2, 3の可能性をあげることができる。第1に肺胞壁の炎症性肥厚による肺胞伸展性の低下、第2に肺胞壁の炎症の結果としての肺胞II型上皮機能ことに肺胞表面活性物質の産生が、質的量的に変化して、肺胞表面張力が上昇していること、第3に胸膜の著しい線維性肥厚と癒着を来すために、呼吸運動による肺伸展が拘束されることなどが考えられる。おそらく第2の可能性が、もつとも問題となると思われ、今回の検索でもその点を明らかにする一端として、無気肺硬化部の肺組織のパラフィン切片の戻し電顕を行なつたが、細胞構造の固

定が悪く、問題のⅡ型上皮細胞質内の層状封入体は破壊されてみられず、今後の検討に待ちたい。

肺間質のコラーゲンの産生に関しては、多くの基礎的研究がすでになされており、線維芽細胞によるコラーゲン前駆物質の産生過程や、間質基質内での maturation の過程が、分子レベルで明らかにされてきている<sup>2)</sup>。一方炎症における線維化の過程に関しては、間質におけるコラーゲン合成と分解とのアンバランス、すなわち生産過剰が起こることが問題とされ、一方では線維芽細胞の分裂増殖と機能亢進によるコラーゲン合成の亢進が、他方ではマクロファージなど各種細胞からのコラーゲナーゼの放出によるその分解の亢進が起こっているとされている。In vitro においても、マクロファージにシリカを食わせるか、そのままの状態に培養し、その培養濾液を線維芽細胞の培地内に加えると、線維芽細胞による <sup>3</sup>H-ハイドロキシプロリンのとり込みが亢進し、同じ濾液を動物に投与しても結合組織増生が起こるとされる。一方マクロファージがコラーゲナーゼをライソゾーム顆粒内に保有し、細胞外にこれを放出しうることも知られている。

結核性病変における線維増生においても、同様の機序が働くものと思われ、結核病巣に集まるマクロファージあるいは結核菌自身がもつコラーゲナーゼが組織間質内に放出され、それが組織コラーゲンの分解を起こすとともに、他方では線維芽細胞によるコラーゲン合成が諸炎症性産物により亢進し、そのアンバランスが持続することで線維化が起こることが考えられよう。

なお肺結核における間質の線維化が、特発性びまん性間質性肺線維症と大きく異なる点は、前者が血管周囲結合組織を含む、肺間質全体の炎症性変化であるのに対して、後者ではあくまで肺胞壁に限局し、気管支血管周囲結合組織や小葉隔壁、胸膜結合組織などの間質の線維性肥厚を来さない点である。後者の病変分布が、肺胞毛細血管レベルにびまん性に加わった、何らかの病因刺激を出発にして起こった線維化を考えやすいのに比して、結核のそれはあくまでも周局炎による変化として差し支えないパターンを示していることを、今一度指摘しておきたい。

## 結 語

閉塞性無気肺では肺胞壁の変化に乏しく、線維化は起

り難いが、長期に続いた圧迫性無気肺では肺胞のみではなく気管支の虚脱も起こり、それが気管支肺胞系のクリアランス低下と、それによる易感染性を起こしうること、また肺内循環障害を思わせる血管周囲結合組織の肥厚もみられた。慢性空洞性結核にみられる無気肺硬化では、肺胞壁とともに気管支血管周囲結合組織、小葉隔壁、胸膜など間質全体に変化がみられ、それが肺胞虚脱と含気不全を来していると考えられた。含気不全の出現さらには肺線維化の細胞レベルでの機序について、結核の立場から考察を加えた。びまん性間質性肺線維症とは、その病変の局在が大きく異なることを指摘した。

## 文 献

- 1) Hennes, A. E. et al.: Antibodies to human lung in patients with obstructive emphysema and pulmonary tuberculosis, *Amer Rev Resp Dis*, 83: 354, 1961.
- 2) 辛島紀元: けい肺およびけい肺結核症における自己抗体について, *日本災害医学会誌*, 13: 187, 1965.
- 3) Hance, A. J. and Crystal, R. G.: The connective tissue of the lung, *Amer Rev Resp Dis*, 112: 637, 1975.
- 4) 安平公平・竹田俊男: 膠原線維—その合成と代謝, 炎症学叢書 3. 慢性炎症と免疫, p. 204, 医学書院, 東京, 1977.
- 5) 渡辺洋望・大高裕一: 炎症と結合組織. II. 組織化学の立場から, 炎症学叢書 1. 炎症反応, p. 228, 医学書院, 1979.
- 6) Heppelston, A. G. and Styles, J. A.: Activity of a macrophage factor in collagen formation by silica, *Nature*, 214: 521, 1967.
- 7) Burrell, R. and Anderson, M.: The induction of fibrogenesis by silica-treated macrophages, *Environ Res*, 6: 389, 1973.
- 8) Richards, R. J. and Wusteman, F. S.: The effects of silica dust and alveolar macrophages on lung fibroblasts grown *in vitro*, *Life Sci*, 14: 355, 1974.
- 9) Richards, R. J. et al.: The direct effect of macrophages on collagen production by hamster fibroblasts. *J Pathol*, 109: 21, 1973.
- 10) Kilore-Smith, T. A. et al.: An insoluble fibrogenic factor in macrophages from guinea pigs exposed to silica, *Environ Res*, 6: 298, 1973.

## 4. 肺線維症の臨床と成因について

新潟大学医学部第2内科 近藤 有好・永井 明彦

Clinical Features and Etiology of Pulmonary Fibrosis

Ariyoshi KONDO and Akihiko NAGAI

The 2nd Department of Internal Medicine, Niigata University, School  
of Medicine, Niigata

肺に広範な線維化を来しうる疾患はいろいろあるが、最も典型的な疾患の一つは原因不明のびまん性間質性肺炎、肺線維症、すなわち特発性間質性肺炎である。この疾患は、終局的には肺の広範な線維化を招来する進行性の原因不明のびまん性間質性肺炎で、咳嗽、息切れを主訴とし、胸部X線像ではびまん性に粒状、粒状小輪状、あるいは多発輪状影を呈し、拘束性換気障害、拡散障害、低酸素血症などを来す一つの clinicopathological entity である。肺の線維化を論ずるに当つて、私共はこの疾患を取り上げ、本症の臨床像と線維化に伴う病態の変化、ならびに成因について検討を加えた。

### 対象と方法

#### 1. 対象

過去17年間に新潟大学第2内科を受診した特発性間質性肺炎95例、男68例(66.3±8.4歳)、女27例(58.2±13.8歳)、剖検17例、開胸肺生検9例、経気管支肺生検36例、臨床診断33例と、厚生省特定疾患肺線維症調査研究班によつて集められた組織学的診断例183例、男112例(60.0±10.3歳)、女71例(53.4±15.7歳)を対象とした。

#### 2. 方法

1) 肺血流スキャン:  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA 静注後肺血流スキャンを行ない、仰臥位で撮影した film について欠損部位の面積を planimeter で測定し、全肺面積に対する百分率を欠損率とした。

2) 肺  $^{67}\text{Ga}$  スキャン:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate 3 mCi を静注し、72時間後に肺への集積を測定したが、集積度は0~Ⅲの4段階に分け、

0: body background と同程度

I: 0~Ⅱの中間

Ⅱ: 肝臓と同程度

Ⅲ: 肝臓以上

とした。また両側肺を上中下肺野の6区画に分け、おのおの部の集積度を算定した。

3) 気管支肺胞洗浄: Flexible bronchofiberscope を右肺 B<sup>4</sup> または B<sup>5</sup> へ挿入し、滅菌生食水 100 ml を 30, 40, 40 ml の3回に分け注入、深吸気後吸引した。各回ごとの洗浄液を合計し、回収率、総細胞数を算定後、

May-Giemsa, peroxidase, Papanicolaou 染色などを行ない洗浄細胞を分類した。その後比重遠心法によりリンパ球を分離し、E, EAC rosette 法で T, B-cell を同定した。また回収洗浄液の遠心上清を PEG によつて20倍に濃縮し、Albumin, Immunoglobulin, その他を測定した。

4) 流液中免疫複合体の測定: Raji cell 酵素抗体法によつて測定した。すなわち Raji cell の補体の受容体を介して結合した免疫複合体を、免疫グロブリンに対する peroxidase 標識抗体で検出するもので、正常ヒト血清と反応させた熱凝集ヒト IgG を免疫複合体のモデルとして標準曲線を作成し、流液中の免疫複合体を  $\mu\text{g-AHG/ml}$  単位で表した。

### 成績

#### 1. 疫学

特発性間質性肺炎の疫学に関する研究は少ないが、国鉄職員を対象とした近内ら<sup>1)</sup>の調査では、年間発症率は10万対0.23、結核予防会検診ならびに剖検輯報より求めた岩井ら<sup>2)</sup>の有病率は、定型例10万対4.6、非定型例も合わせると10万対13.8、剖検例からの推定では2.7と報告されている。私共は新潟県下の住民検診545,005名より三次検診を経て組織診断例6例、臨床診断例10例、合計16例の本症を発見した。有病率は10万対2.9と推定された。

厚生省研究班症例183例の発症年齢、性別分布は、40~60歳代に好発し、男子で多くみられた。自験95例でも同様で、2.5:1で男子が多かつた。死亡108例の生存曲線は男女ともに3部分に分けられ、1~1.5年以内に死亡するもの、1.6~6年で死亡するもの、6年以上の長期生存するものの3群があるように思われた。しかし、いずれにしても本症の予後は重篤で、1年以内に約20%、4年で半数が死亡し、平均生存期間は4.2年であつた。

#### 2. 臨床像

##### 1) 自・他覚所見とその推移

自覚症状の特徴は乾性咳嗽と息切れで、初発時なびに初診時共に高率に認められたが、これらの症状は経時的に増加し、最終観察時には息切れは Hugh-Johns の4な

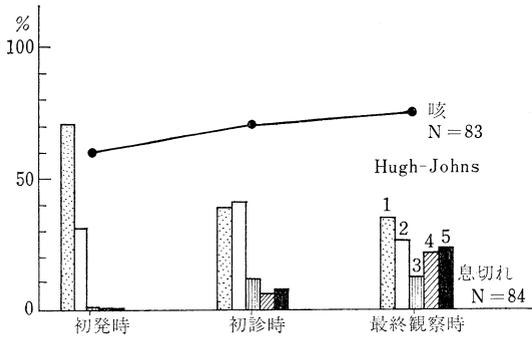


図1 特発性間質性肺炎—自覚症状の推移—

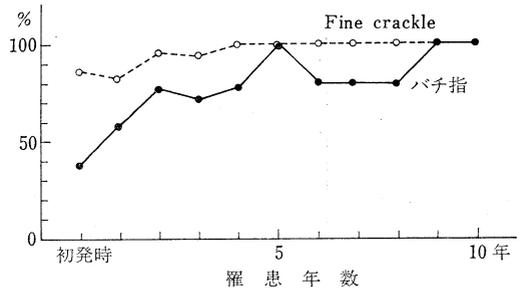


図2 特発性間質性肺炎—理学所見の推移—

初発時から初診時までの罹患年数とし、各症例の初診時における fine crackle とパチ指の頻度を表したものである。したがって、罹患年数ごとに症例数は異なる。

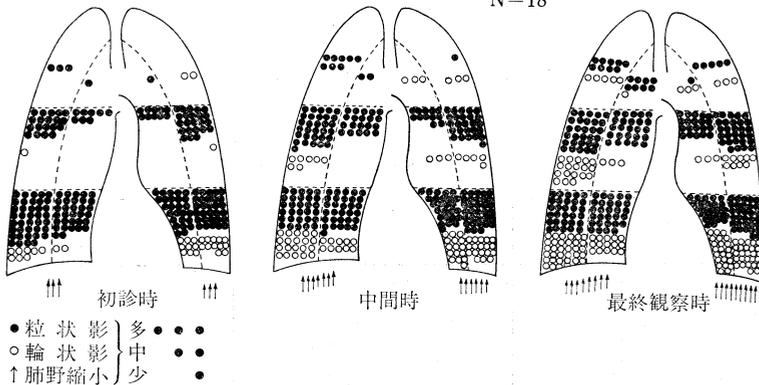


図3 特発性間質性肺炎—胸部X線像の推移—

いし5度の増加が著明であつた(図1)。また他覚所見では fine crackle とパチ指が多く、これらは発症から初診までの年数、すなわち罹患年数の長いものほど高率であつた(図2)。

2) 臨床検査所見

a) 胸部X線像とその推移: 本症の胸部X線所見は、野辺地により粒状、粒状小輪状、多発輪状および肺野の縮小所見に分類され、粒状影は本症の初期像を、多発輪状影は末期像を示すと考えられている。私共は2年以上の経過を追うことのできた慢性型18例のX線写真を、上中下肺野および外側、内側の左右各6区画に分け、各区画における粒状影と輪状影、ならびに肺野縮小所見を初診時、中間時、最終観察時について経過を追つて観察した。陰影の分布は、初診時には両側下肺野が主であつたが、経過とともに下肺野から中肺野、上肺野へと拡大し、内側部より外側胸膜下で高度であつた。また陰影の性状は初診時には粒状影を示すものが多かつたが、下肺野および中肺野胸膜下では経過とともに輪状影が出現し、同時に肺野の縮小所見も著明となつた(図3)。

b) CT 所見: CT による陰影の分布は平面写真と異なり一様でなく、むしろ散在性で、背部胸壁横隔膜角部

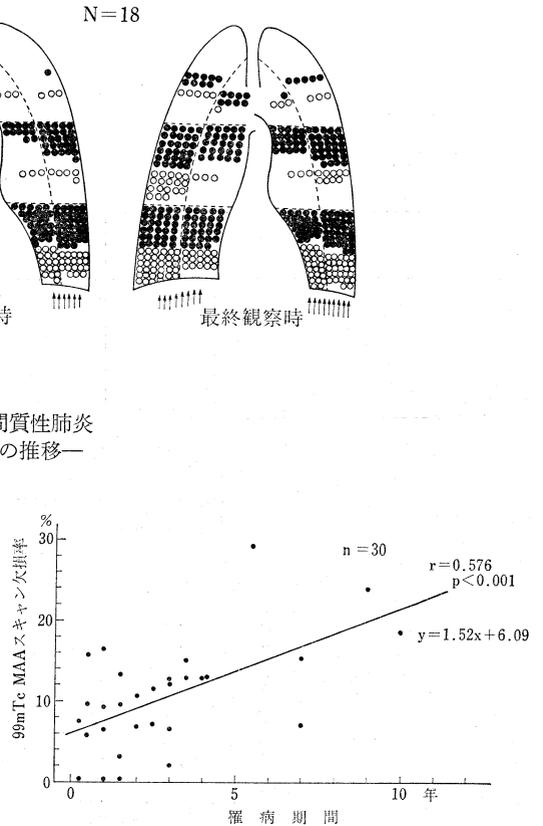


図4 特発性間質性肺炎—<sup>99m</sup>TcMAA 血流スキャンと罹病期間—

では一般に高度で進行した病変がみられた。また内側部より胸膜下で著明であつた。陰影の性状は粒状影と輪状影が主で、しばしば棍棒状に拡張した血管影と思われる陰影が病巣に達しているのが認められた。

c) 気管支造影, 選択的気管支肺胞造影所見: 線維化の進行の程度に応じて、末梢気管支の偏位、屈曲、辺縁不整、拡張像がみられ、蜂窩肺では輪状影に一致して拡張像が描写された。

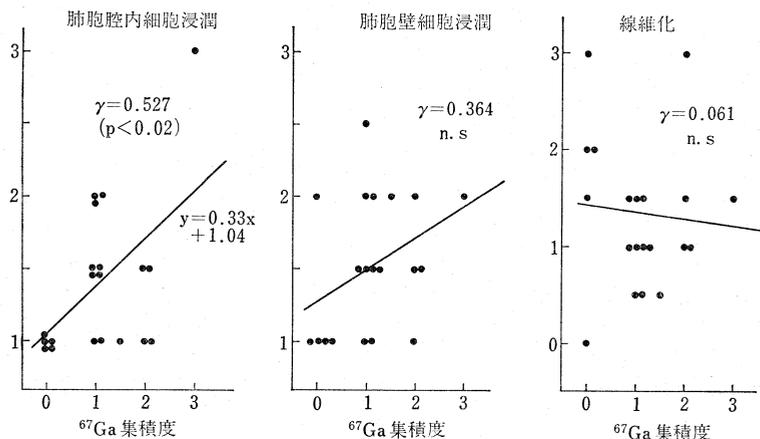


図5 特発性間質性肺炎(20例)  
—<sup>67</sup>Ga スキャンと組織像—

組織像 0: 線維化なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度  
 両側肺を上中下肺野の6区画に分け, 生検組織像と生検部位の<sup>67</sup>Ga 集積度を比較した。  
 1例を除き他はすべて生検と<sup>67</sup>Ga スキャンは1カ月以内に施行した。

表1 予後と相関する因子

因子	被検数 (N)	相 関 係 数	回帰方程式 { $y$ =余命(月) $x$ =検査成績}
末梢血リンパ球数	100	$r=0.230$ ( $p<0.05$ )	$y=5.555+0.0027x$
血清 LDH 値	84	$r=-0.203$ ( $p<0.064$ )	$y=13.261-0.0092x$
% VC	76	$r=0.299$ ( $p<0.05$ )	$y=-0.840+0.256x$
PaO <sub>2</sub>	82	$r=0.291$ ( $p<0.01$ )	$y=-9.935+0.347x$

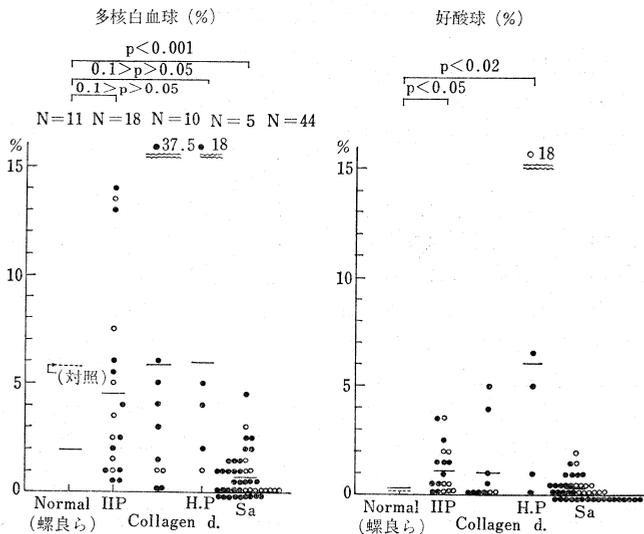


図6 気管支肺胞洗浄

● 非喫煙者 ○ 喫煙者 — 正常健康者平均値 ... 肺癌対照例平均値

d) 肺血流スキャン: <sup>99m</sup>Tc-MAA による肺血流スキャンの欠損率を, 本症28例(30回)について検討したところ, 欠損率は罹患年数と相関し, 罹患年数の長いものほど欠損率は高度であつた(図4)。

e) 肺<sup>67</sup>Ga スキャン: 28例, 35回について集積の程度, 分布, X線像との関連, 組織像との相関などを検討した。

肺への<sup>67</sup>Ga の集積は22例, 78.6%に認められ, 下肺

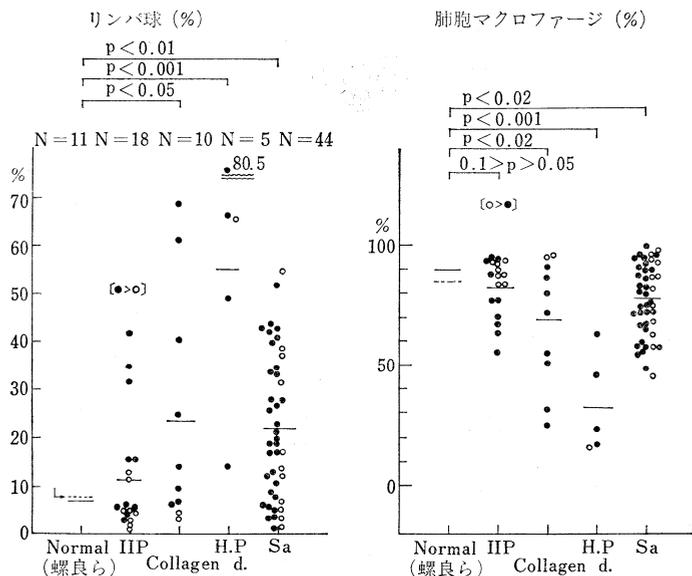


図7 気管支肺胞洗浄

● 非喫煙者 ○ 喫煙者 — 正常健康者平均値 ... 肺病対照例平均値

野に集積を示すものが多かった。陰影の性状との関連では、粒状影（スリ硝子状，雲架状影）を示す部への集積が著明で，粒状小輪状影 ( $p < 0.005$ )，多発輪状影 ( $p < 0.005$ ) を呈する部より有意に多くの集積像が認められた。また肺組織像を肺胞内細胞浸潤，肺胞壁細胞浸潤，線維化に分け，前2者はその程度を1～3の3段階，線維化は0～3の4段階とし， $^{67}\text{Ga}$  の集積度との関連をみると，私共の成績では肺胞腔内細胞浸潤との間に相関がみられ ( $p < 0.02$ )，細胞浸潤の多いものほど集積が高度であった(図5)。

f) 血清 LDH 値: 死亡直前にはしばしば血清 LDH 値の上昇がみられたが，治療開始前の任意の時点での血清 LDH 値と，その時点からの生存月数 (余命) との関連をみたところ，両者の間には逆相関関係が認められた ( $p < 0.064$ )。また血清 LDH 値が 491 単位以上を示した自験 8 例の isozyme pattern では，LDH<sub>1</sub> および LDH<sub>2</sub> の増加，LDH<sub>3</sub> の減少がみられた。

g) 末梢血リンパ球数，% VC, Pa<sub>02</sub>: 余命との同様な相関が末梢血リンパ球数，% VC, Pa<sub>02</sub> との間にも認められ，これらの低下は余命の短縮を示した(表1)。

h) 気管支肺胞洗浄: 特発性間質性肺炎18例，膠原病肺10例，過敏性肺臓炎3例(5回)，sarcoidosis 44例について検討した。今回は主として洗浄細胞分画の比較を行なったが，まず多核白血球は健康正常者(螺良ら<sup>3)</sup>)に比し，本症と膠原病肺では増加するものが多く，sarcoidosis では有意な低下を示した(図6)。しかし，対照を本症と同年代の肺癌患者(螺良ら<sup>3)</sup>)とすると，有意な増加はみられなかった。これに対して，好酸球は本症と過敏性肺臓炎では有意に増加した ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.02$ )。リ

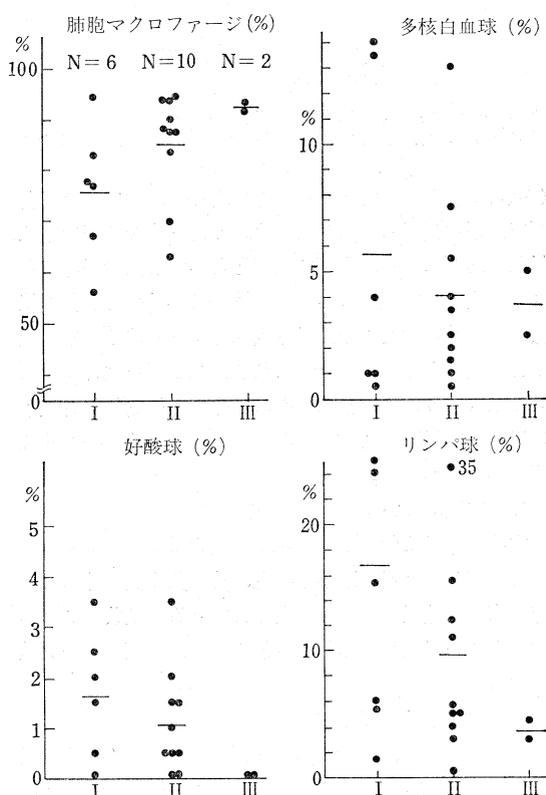


図8 特発性間質性肺炎

— 気管支肺胞洗浄と胸部X線所見—

X線分類 I: 粒状影, II: 粒状小輪状影, III: 多発輪状影

ンパ球分画は喫煙者と非喫煙者で異なり，喫煙者では有意に低下したが，両者を一緒してみた成績では膠原病肺 ( $p < 0.05$ )，過敏性肺臓炎 ( $p < 0.001$ )，sarcoidosis

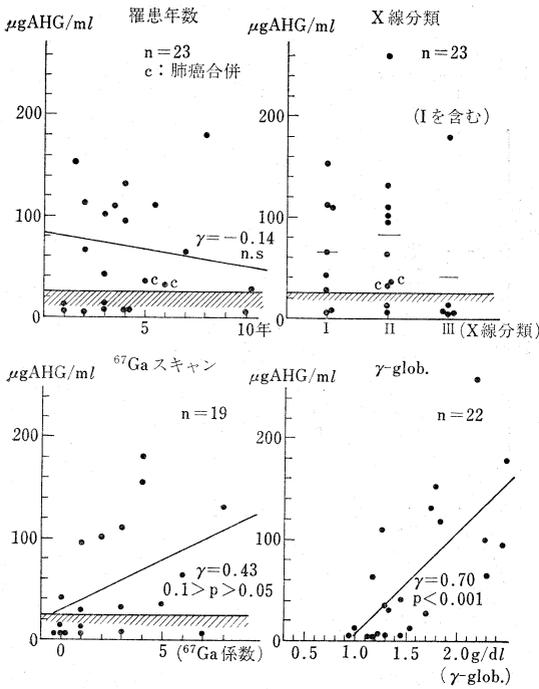


図9 特発性間質性肺炎  
— 流血中免疫複合体 —

X線分類 I：粒状影，II：粒状小輪状影，III：多発輪状影  
<sup>67</sup>Ga 係数：全肺6区画の<sup>67</sup>Ga集積度を合計したものを係数とした。

( $p < 0.01$ ) ともに対照より有意に増加し、本症では非喫煙者に増加例がみられた(図7)。また洗浄液の回収率は対照の65%に比し、本症では44%と有意な減少が認められた。次に、本症についてのみ洗浄細胞分画と胸部X線像との比較を行なったが、好酸球とリンパ球は陰影の性状と関連がみられるごとくであり、粒状影を主とするものでは好酸球、リンパ球ともに多く、多発輪状影を呈する場合には低下していた(図8)。多核白血球との関連は明らかでなかった。

3. 成因について

本症の原因は勿論不明であり、成因についても明らかでない点が多いが、近年免疫説、特に免疫複合体による肺障害と、遺伝素因説が重視されている。私共もこれらの点について検討を加えつつあるので、現在までの成績を報告する。

1) 流血中免疫複合体

Raji cell 酵素抗体法による流血中免疫複合体は、正常者20例ではいずれも 25  $\mu\text{gAHG/ml}$  以下であったが、本症22例では14例、63.6%がこれ以上で陽性を示し、その平均値は 69.1  $\pm$  68.0  $\mu\text{gAHG/ml}$  であった。

免疫複合体と罹患年数との間には相関は認められなかったが、X線像で輪状影を呈するものは正常である場合が多く、粒状、粒状小輪状影では大多数が免疫複合体陽性を示した。また <sup>67</sup>Ga スキャンで集積の認められるも

のほど ( $0.1 > p > 0.05$ )、 $\gamma$ -glob 値の高いものほど ( $p < 0.001$ ) 流血中免疫複合体は高値であった(図9)。

2) 肺組織中免疫複合体

本症16例の肺生検組織について蛍光抗体法で免疫グロブリンを検索したところ、3例、18.8%に IgG, IgA の沈着が認められた。肺胞壁を主とし、線維化の少ない部にみられたが、補体と Albumin の沈着は認められなかった。

3) 家族内発生病例

肺線維症研究班症例では183例中6例、3.3%、組織像が得られなかったため183例中に加えられなかったものも加えると6.8%に家族内発生病例が認められた。自験95例中にも3家系6例(6.3%)がみられた。

4) HLA 抗原分析

自験33例に施行したが、特異な抗原の集積は認められなかった。

5) 他の遺伝性疾患との合併

95例中1例に、oculocutaneous albinism との合併がみられた。

考 案

特発性間質性肺炎は、肺胞壁を主とする炎症性病変から広範な線維化を招来することを特徴とする疾患である。肺の線維化を解明しようとするに当たって、私共が本症を対象とした理由もそこにあるが、今回は主として病状の進行、すなわち線維化への進行に伴って変化する病態の推移と、成因に関する2、3の事項を中心に検討を加えた。

まず第1は、本症の自覚所見であるが、咳嗽、息切れ、fine crackle、パチ指などの主要所見は、経過とともにいずれもその出現頻度は増加し、程度は増強した。また胸部X線像では、陰影の拡大とともに、性状の変化がみられた。本症では、胸部の異常陰影は背部胸壁横隔膜角部より初発し、漸次胸膜下の肺野領域を上行して拡がるといわれるが<sup>4)</sup>、私共の成績でも同様で、漸次上方へと陰影は拡大し、胸膜下領域で陰影は高度であった。同時に、両側下肺野、中肺野胸膜下では線維化の進行とともに粒状影から多発輪状影へと陰影の変化がみられ、これらの部では肺野の縮小を示した。同様な所見は野辺<sup>4)</sup>が厚生省研究班症例で検索した成績でもみられ、初診時には粒状影の比率が多かつたのに、剖検時では輪状影の比率が高値を示したと述べている。川上、滝沢<sup>5)</sup>によると、本症のCT像は平面写真と同様に微細顆粒像、微細輪状像、ブラがみられ、陰影の分布は一様でなく散在性に胸膜直下が多いが、背部胸壁横隔膜角部では最も強く、進行した病変(輪状影)が認められると報告している。私共の成績も全く同様であった。また気管支肺胞造影では線維化の進行に伴って起こる肺野の縮小や輪状

影の出現を反映して、末梢気管支の偏位、屈曲、辺縁不整、拡張像などがみられた。線維化によつてもたらされる病態の変化の一つとして、このようなX線像の推移は重要な所見である。

病態の変化の第2は、核医学的検査所見の推移である。本症ではしばしば肺血流スキュンで欠損像を認めるが、進行例ではほぼ全例両側肺に不規則な陰影欠損像が観察された。この陰影の欠損面積は罹患年数と相関して増大し、線維化の進行とともに肺血流に何らかの変化が起ると推察された。<sup>67</sup>Gaは腫瘍組織以外に炎症巣にも集積し、本症や sarcoidosis、薬剤肺臓炎などで活動度の指標として重視されている。本症28例について検討した今回の成績では、集積の程度はいずれも軽度であつたが、22例78.6%に集積像が認められた。仰臥位のみでなく、側面像でより良く認められる場合もあつた。Lineら<sup>6)</sup>によれば、本症30例と対照19例を比較すると、本症では有意に<sup>67</sup>Ga indexが上昇し、肺胞壁細胞浸潤ならびに肺胞腔内細胞浸潤の程度と相関したといわれ、同様な検討を行なつた栗原ら<sup>7)</sup>の成績でも、13例中9例、69.2%が陽性で、肺組織中の炎症細胞の多いものほど、また線維化の少ないものほど集積像は強く、粒状あるいはスリ硝子状陰影を呈する場合に集積したと報告されている。X線像との関連を検討した私共の成績でも同様な傾向がみられ、<sup>67</sup>Gaの集積は一般に下肺野で高度で、粒状影を呈する部への集積は粒状小輪状、多発輪状のそれと比較して有意に強く、肺組織像との比較では肺胞腔内細胞浸潤の程度と相関がみられた。すなわち<sup>67</sup>Gaの集積は間質性肺炎の活動度を表し、線維化が進行するとともに集積像は消失すると考えられた。

病態の変化の第3は、気管支肺胞洗浄所見である。本法は、びまん性肺疾患の診断や病態の把握のために最近導入された新しい検査法であるが、本症では好中球と好酸球の増加、ならびにIgGの上昇が特徴とされ<sup>8)</sup>、リンパ球の増加はsteroid剤による改善と関連するといわれている<sup>9)</sup>。私共の成績はわずか18例であるが、好酸球の増加と非喫煙者でのリンパ球の増加傾向がみられ、好中球は同年代の肺癌を対象とした螺良ら<sup>3)</sup>のcontrolと比較すると、本症で必ずしも増加するとはいひ難かつた。同様な成績は螺良ら<sup>3)</sup>の報告でもみられ、彼らは好中球の増加は存在しても軽度であり、病初期の反応というより進展に伴う二次的現象と考えられるとしている。洗浄細胞分画とX線像の比較を行なつた私共の成績では、粒状影を示す初期では好酸球とリンパ球の増加傾向がみられ、輪状影を主とするものでは正常であつた。以上のことから、病初期には好酸球とリンパ球の増加がむしろ特徴的ではなからうかと推察し、今後の検索を行ないたいと考えている。

本症の原因は勿論、成因についても明確な結論は得ら

れていないが、現在最も有力と考えられる知見は、免疫複合体による肺障害と遺伝素因の関与である。本症のcellular phaseやdesquamative interstitial pneumoniaでは、流血中に免疫複合体が高率に認められ<sup>10)</sup>、肺組織に免疫グロブリンの沈着が証明される<sup>10)11)</sup>。私共の症例では63.6%に免疫複合体がみられたが、線維化の進行した症例では認められず、16例中3例に肺組織でIgG、IgAの沈着が証明された。本症の一部では、その成因に免疫複合体の関与することが示唆される。

家族内発生は、厚生省研究班症例では3.3%、自験95例では6例、6.3%にみられた。一卵性双生児での発生や<sup>12)</sup>、他の遺伝性疾患との合併<sup>13)</sup>は、遺伝性素因の関与もまた重要であることを示している。

## 結 語

特発性間質性肺炎(自験95例、厚生省研究班症例183例)について、肺の線維化に伴う病態の変化、ならびに成因を検討し、以下の成績を得た。

1. 自・他覚所見の特徴は咳嗽、息切れ、fine crackle、パチ指で、これらは経過とともに増強した。
2. 異常陰影は下肺野より上肺野胸膜下へと進展拡大し、線維化の進行に伴い粒状影より輪状影へと変化した。
3. <sup>67</sup>Gaの集積は、粒状影を示す部にみられ、肺胞腔内細胞浸潤と相関したが、線維化の進行した部では認められなかつた。これに対し、肺血流スキュンではしばしば欠損像がみられ、経過とともに増大した。
4. 気管支肺胞洗浄では、好酸球の増加、一部リンパ球、好中球の上昇例がみられた。粒状影を示す病初期では好酸球、リンパ球の増加がみられるが、線維化が進行し炎症の消滅したものではむしろ正常化することくであつた。
5. 本症の過半数で流血中に免疫複合体が証明され、16例中3例で肺に免疫グロブリンの沈着が認められた。
6. 家族内発生は6.3%に認められ、他の遺伝性疾患との合併例もみられた。
7. 以上より、成因として免疫複合体と遺伝性素因の重要性が示唆された。

本研究の一部は、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班補助金によつた。記して謝意を表する。

共同研究者：原口通比古、遠藤富士夫、重原秀樹、荒川正昭

## 文 献

- 1) 近内康夫他：肺のびまん性陰影症例について、厚生省特定疾患肺線維症調査研究班、昭和50年度研究報告書、p.45、1976。
- 2) 岩井和郎他：びまん性間質性肺線維症の疫学像に関する研究、日胸疾会誌、18:800、1980。

- 3) 螺良英郎他: びまん性間質性肺病変に対する気管支-肺胞洗浄法の診断的意義, 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班, 昭和54年度研究報告書, p. 188, 1980.
- 4) 野辺地篤郎: 原因不明のびまん性間質性肺炎-X線所見, 最新医学, 32: 1110, 1977.
- 5) 川上雅彦他: 原因不明の間質性肺炎のCT像, 日胸疾会誌, 17: 348, 1979.
- 6) Line, B. R. et al.: Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiologic and morphologic features and bronchoalveolar lavage, Amer Rev Resp Dis, 118: 355, 1978.
- 7) 栗原直嗣他: 各種びまん性間質性肺疾患における肺gallium スキャンの意義, 日胸, 37: 967, 1978.
- 8) Reynolds, H. Y. et al.: Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis, J Clin Invest, 59: 165, 1977.
- 9) Haslam, P. L. et al.: Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy, Thorax, 35: 328, 1980.
- 10) Dreisin, R. B. et al.: Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias, New Engl J Med, 298: 353, 1978.
- 11) Schwarz, M. I. et al.: Immunofluorescent patterns in the idiopathic interstitial pneumonias, J Lab Clin Med, 91: 929, 1978.
- 12) Javaheri, S. et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins: the importance of genetic predisposition, Chest, 78: 591, 1980.
- 13) Davies, B. H. and Tuddenham, E. G. D.: Familial pulmonary fibrosis associated with oculocutaneous albinism and platelet function defect: a new syndrome, Quart J Med, 178: 219, 1976.

## 5. 肺線維症の病態, 肺機能面から

北海道大学医学部第1内科 本間行彦・南幸論

Pathophysiology of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Special Reference to Pulmonary Function

Yukihiko HOMMA and Yoshitsugu MINAMI

1st Department of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Hokkaido, Sapporo

### はじめに

肺の線維化を招く代表的疾患である原因不明の肺線維症 (idiopathic interstitial pneumonia, 以下 IIP) では, 臨床的に低酸素血症が特徴的に認められるが, その原因として従来から指摘されていることは, 肺活量 (VC) や全肺気量 (TLC) などの低下にみられる拘束性換気障害, および肺胞気・動脈血酸素分圧較差 (AaD<sub>O<sub>2</sub></sub>) の開大や CO 肺拡散能力 (DL<sub>CO</sub>) 低下などに代表されるガス交換機能障害の2つである。拘束性障害についてはその存在が広く認められているが, その成因において, これが static lung recoil pressure (Pst(l)) の増加によつて表される肺組織の弾性ないし硬化性の増加によるのか, あるいは機能する単位肺胞の数, すなわち肺の容量の減少に主によるのかどうかという点で問題が残されている<sup>1)2)</sup>。ガス交換機能障害の成因については, 従来, 肺胞・毛細血管間膜の肥厚によるガス拡散障害, いわゆる肺胞・毛細管ブロック (a-c block)<sup>3)</sup> が重視されていたが, 近年, 肺胞レベルにおける換気と血流の関係のアンバランスすなわち換気/血流比 ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) の不均等分布がガス交換障害の主要な要因であることが指摘されるようになり, 古典的な a-c block の概念が本質的に改められるようになるとともに, IIP におけるガス交換障害の主因に

$\dot{V}_A/\dot{Q}$  の不均等分布をあげるものが多くなりつつあった。しかし最近, シンチグラムなどの結果から再び膜性因子を重視するものがあり<sup>4)</sup>, この問題は根本的に再検討されつつある。拘束性障害とは別に, 換気機能障害のもう一つの型である閉塞性障害が IIP に存在するかどうかという点についてもまだ問題が残されている。1秒率や気道抵抗によつて表される中心気道の閉塞性障害は存在しないものとして, ほぼ意見の一致をみている。しかし, 近年, 検査法の進歩によりその検出が可能となつた末梢気道の閉塞性障害の存在の有無についてはまだ意見の一致をみていない。

以上の問題点を解明する試みとして, 1) 推計学的手法である主成分分析法を用いた拘束性障害の要因分析, 2) 時定数 (CR) が一定である呼吸器系のモデルを用いた末梢気道病変を表す指標  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$  等の理論的検討および実験的成績, 3) 運動負荷試験によるガス交換障害の要因の検討および他のびまん性肺疾患との鑑別診断における有用性, 等を中心に検討した。

### 方 法

#### 1) 拘束性換気障害の要因分析

対象は, 多様な呼吸生理学的病態を呈するけい肺症患者93例で年齢  $63.9 \pm 7.3$  歳 (mean  $\pm$  SD), 全例が男性で

表1 運動負荷試験対象30例の内訳

	原因不明の 肺線維症	膠原病に伴う 肺線維症	過敏性肺臓炎	肺野病変を伴う サルコイドーシス	慢性びまん性 細気管支炎
症 例 数	7	10	6	5	2
年 齢 (歳)	51±4	50±11	51±8	37±20	39±19
男 : 女	2 : 5	1 : 4	5 : 1	1 : 4	1 : 1
身 長 (cm)	153±7	152±6	160±9	155±11	158±7
体 表 積 (m <sup>2</sup> )	1.53±0.11	1.46±0.15	1.59±0.13	1.50±0.10	1.47±0.11
FVC (ml)	1630±590	1790±350	3070±1050	2960±1050	2280±210
% FVC	58±14	66±9	90±25	98±19	71±2
FEV <sub>1.0</sub> (ml)	1430±550	1620±360	2370±790	2500±800	1510±100
FEV <sub>1.0</sub> %	87±5	87±7	78±9	86±7	66±1
MMF (l/s)	2.6±2.2	1.9±0.8	2.4±1.3	2.6±0.7	0.7
FRC (ml)	1260±380	1530±350	2460±900	2370±780	2610±1000
% FRC	58±16	75±21	73±13	109±49	84±1
RV (ml)	600±260	670±220	1420±810	1170±490	1840±1190
% RV	49±20	58±17	72±35	115±76	113±10
TLC (ml)	2220±670	2390±450	4490±1780	4190±1340	4150±1430
% TLC	50±11	57±8	73±19	90±26	74±5
RV/TLC (%)	28±10	28±6	30±6	28±7	41±13
Ṡ <sub>50</sub> (l/s)	3.2±2.7	2.7±1.1	2.6±1.6	3.3±0.5	2.3±1.4
Ṡ <sub>25</sub> (l/s)	1.0±1.0	0.9±0.4	0.7±0.8	1.4±0.4	0.9±0.9
ΔN <sub>2</sub> (%/l)	2.9±2.2	2.2±1.1	2.1±1.2	1.7±1.6	10±6
IDI	1.7±0.2	1.7±0.2	2.0±0.5	2.2±1.7	4.9
Rres (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)	5.4±1.4	4.4±1.1	3.7±1.2	4.5±1.5	4.2±0.6
Peso max (cmH <sub>2</sub> O)	-55±16	-28±7	-28±11	-29±8	-22±3
Cst (ml/cmH <sub>2</sub> O)	46±21	48±21	126±63	132±59	109±8
Cdyn 80% 以下	2/7	8/9	3/4	4/5	2/2
DL <sub>CO</sub> (ml/min/torr)	8.9±2.0	8.9±1.8	12.9±4.3	19.2±6.2	14.6±0.1
% DL <sub>CO</sub>	44±6	48±17	62±20	72±14	63±13

ある。呼吸機能検査の指標として肺活量 (%VC および IVC), 1 秒率, 最大中間呼気流量 (MMF), 50%および 25%肺活量位最大呼出速度 (Ṡ<sub>50</sub> および Ṡ<sub>25</sub>), クロージング・ボリュウム (CV/VC), 全肺抵抗 (Rres), 静肺コンプライアンス (Cst), 最大吸気位および FRC 位食道内圧 (Ppl(TLC) および Ppl(FRC)), 深吸気量 (IC), 呼気予備量 (ERV), 残気量 (RV), 機能的残気量 (FRC) を用い, 各測定方法はこれまでの方法<sup>5)6)</sup>と同様に行なつた。主成分分析はコンピューター (FACOM 230-75) を用い, そのプログラムとして SPSS を用いた。

2) MMF, Ṡ<sub>50</sub>, Ṡ<sub>25</sub> の理論的・実験的検討

Otis ら<sup>7)</sup>, McIlroy ら<sup>8)</sup> が inertance を無視できると仮定して導いた呼出時の運動方程式

$$P_{musc} + P_{el} + P_{res} = 0 \quad (1)$$

(ここに P<sub>musc</sub>, P<sub>el</sub>, P<sub>res</sub> はそれぞれ呼吸筋, 肺の弾性, 摩擦抵抗によつて生ずる力) において, 最大努力性呼気時の食道内圧曲線がほぼ矩形波を呈し, かつ呼気の始めから終わりまで CR が一定と仮定すると

$$f_0 + \frac{1}{c}V + R\dot{V} = 0 \quad (2)$$

が得られ, これを解くと

$$V = FVC(1 - e^{-t/CR}) \quad (3)$$

が得られる。これより, MMF, Ṡ<sub>50</sub>, Ṡ<sub>25</sub> は

$$MMF = \frac{FVC}{2CR \ln 3} \quad (4)$$

$$\dot{V}_{50} = \frac{FVC}{2CR} \quad (5)$$

$$\dot{V}_{25} = \frac{FVC}{4CR} \quad (6)$$

と表され, これらの指標は肺気量に依存することが知られたが<sup>7)</sup>, このことをさらに確かめる目的で, 正常人7例において, 呼出開始時の肺気量位を種々に変化させて MMF, Ṡ<sub>50</sub>, Ṡ<sub>25</sub> を実測し, FVC との間の関係を検討した。また, この関係図上に IIP 6 例, 膠原病に伴う肺線維症10例 (これらの症例の基礎データは他に記載<sup>6)</sup>) のそれぞれの実測値をプロットして比較検討した。

3) ガス交換障害要因の検討

原因不明の肺線維症7例, 対照として膠原病に伴う肺

表 2 15種の指標を用いた主成分分析の結果

主成分	固有値	寄与率 (%)	累積寄与率 (%)
1	4.90	32.6	32.6
2	3.46	23.1	55.7
3	1.74	11.6	67.3
4	1.15	7.7	75.0

表 3 直交回転後の因子負荷量

	FAC 1	FAC 2	FAC 3	FAC 4
% VC	0.118	0.898	0.219	0.150
1 秒率	0.898	0.137	-0.093	-0.255
MMF	0.953	0.172	0.062	-0.153
$\dot{V}_{25}$	0.943	0.054	-0.093	0.015
$\dot{V}_{50}$	0.924	0.219	0.064	-0.183
CV/VC	-0.033	0.155	0.076	0.347
Rres	-0.382	-0.508	0.079	0.121
Cst	-0.053	0.328	0.836	0.093
Ppl (FRC)	-0.162	0.442	-0.589	0.010
Ppl (TLC)	0.233	-0.108	-0.675	-0.288
FRC	-0.331	-0.090	0.136	0.762
IVC	0.167	0.879	0.184	0.284
IC	0.205	0.882	0.234	0.015
ERV	-0.100	0.066	-0.129	0.826
Cst/FRC	0.058	0.381	0.811	-0.239

線維症 (PF-C) 10例, 過敏性肺臓炎 (HP) 6例, 肺野病変を伴うサルコイドーシス (S-P) 5例, 慢性びまん性細気管支炎 (DPB) 2例の計30例に運動負荷試験を行なった。これらの対象の詳細は表1のとおりである。運動負荷は Master の二階段昇降試験を15回/分の速さで3分間を原則とした<sup>7)</sup>が, 症例によっては一般状態によりそれより少なくしたものがある。運動負荷前後の PaO<sub>2</sub>, Aa D<sub>O<sub>2</sub></sub>, DL<sub>CO</sub>, 生理学的死腔換気率 (V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>) の変化について特に検討した。

成 績

1) 主成分分析による拘束性換気障害の要因分析

多変量解析の一つである主成分分析法を15種の指標を用いて行なった結果, 固有値1.0以上の主成分は4コ抽出され, それぞれの寄与率は表2のとおりであった。これらの主成分に対する各指標の因子負荷量は表3のとおりで, 各主成分を構成する指標の検討により, 第1, 2, 3主成分はそれぞれ閉塞性, 容積性, 硬化性の因子を表現することが推測された。これらの結果をもとに指標の数を整理し, また従来から重要視されてきた Cst/FRC や, さらに Cst/IVC, ERV/Ppl (TLC) などの指標をも追加して同様に検討を行なった結果が図1である。図

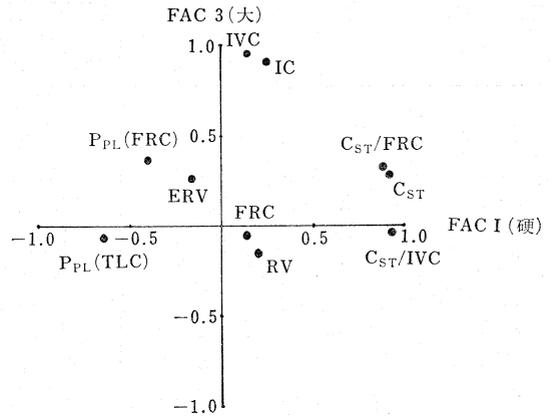


図 1 主成分分析の結果。X軸に硬化性因子, Y軸に容積性因子の負荷量をとつたもの。

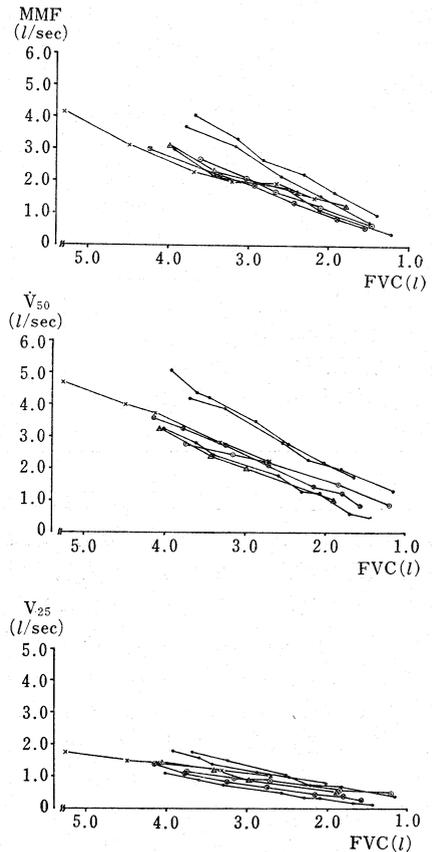


図 2 正常者 7 例について, 呼出開始時の肺気量位をいろいろと変えて得たフローボリューム曲線およびスパイログラフより得た諸指標の FVC との関係図。

は X 軸に主成分 1 (硬化性), Y 軸に主成分 3 (容積性) の因子負荷量を取り, 各指標をプロットしたものである。これから, 硬化性の指標としては Cst/IVC, Cst, Cst/FRC, Ppl (TLC) の順に, 容積性の指標としては

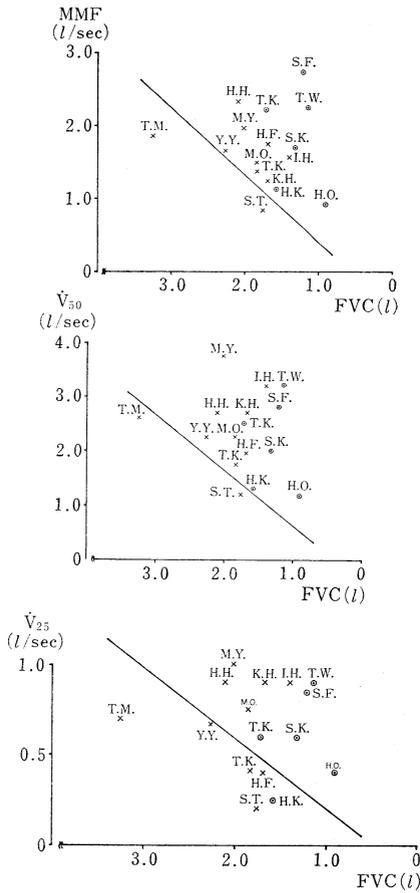


図3 MMF,  $\dot{V}_{50}$ , および  $\dot{V}_{25}$  と FVC との関係図上に各症例をプロットしたもの。○印: IIP, ×印: 膠原病に伴う肺線維症。図中の斜線は図2から得られたそれぞれの回帰直線。

IVC, IC の順に高い因子を有していることが知られた。以上の結果より、肺活量, Cst, Ppl (TLC) などの低下が特徴的な IIP<sup>2)</sup> では、拘束性障害は硬化性の増加および容積の減少の2つの要因によることが考えられた。

2) IIP における末梢気道病変についての検討

図2は正常者7例について、呼出開始時の肺気量位を種々と変えて得たフロー・ボリューム曲線およびスパイログラフより求めた MMF,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$  の肺気量位 (FVC) に対する関係図である。それぞれの回帰式は

$$MMF (l/sec) = -0.50 + 0.91FVC (l)$$

$$\dot{V}_{50} (l/sec) = -0.41 + 1.02FVC (l)$$

$$\dot{V}_{25} (l/sec) = -0.19 + 0.39FVC (l)$$

で、FVC との間に高い相関関係 (相関係数はそれぞれ 0.91, 0.86, 0.86) が認められた。図3はこれらの関係図上に IIP 6例, 膠原病に伴う肺線維症10例の実測値をプロットしたもので、斜の線は上記の回帰直線を書き加えたものである。IIP の多くは回帰直線より右上方にあ

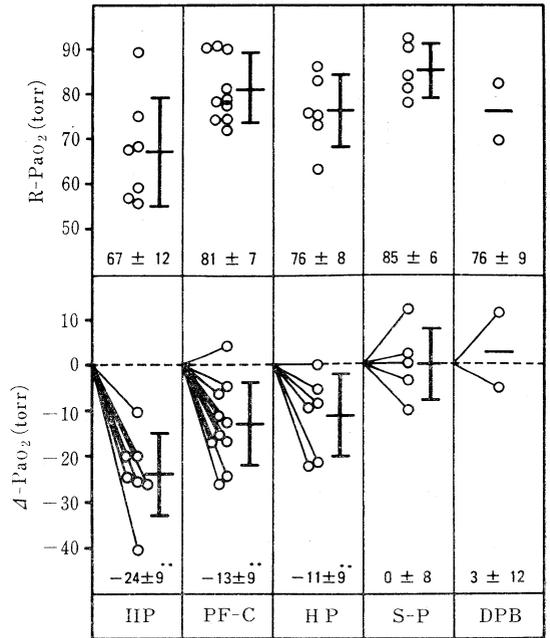


図4 運動負荷による PaO<sub>2</sub> の変化

IIP 原因不明の肺線維症 S-P 肺野病変を伴うサルコイドーシス  
 PF-C 膠原病に伴う肺線維症 DPB 慢性びまん性細気管支炎  
 HP 過敏性肺臓炎 \*\* 安静時の値に対する運動時の値の有意差  
 R- 安静時の値  
 Δ- 運動による変化分  
 (数値は m ± SD) (図5~7も同様) p < 0.01

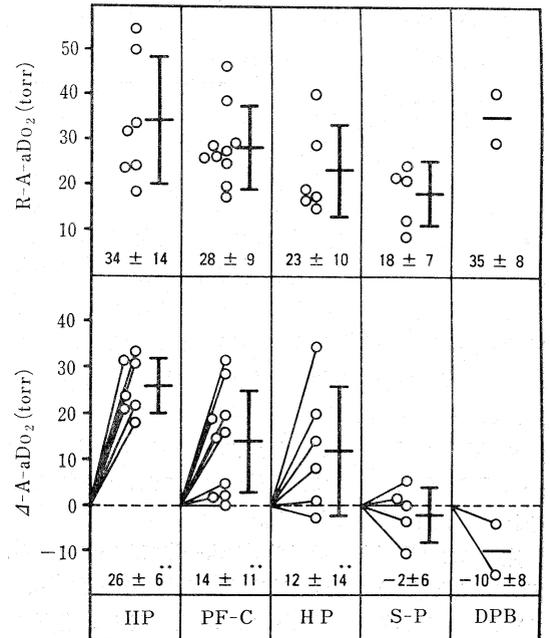


図5 運動負荷による A-aDO<sub>2</sub> の変化

り、膠原病に伴うものの2~5例はそれより左下方に分布した。

3) 運動負荷試験によるガス交換障害要因の検討

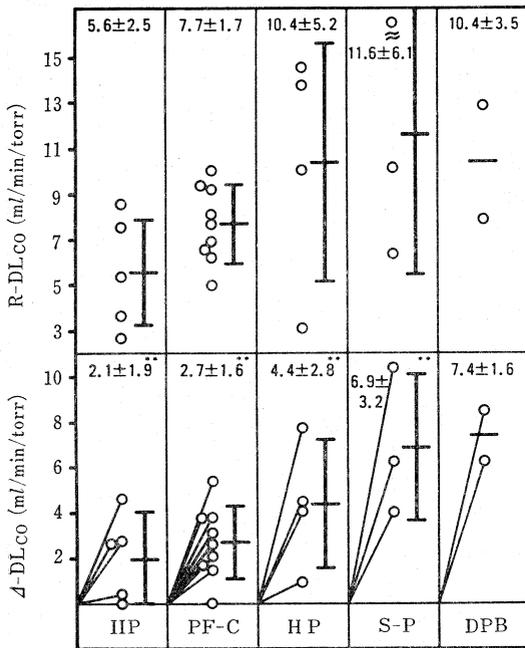


図 6 運動負荷による DL<sub>CO</sub> の変化

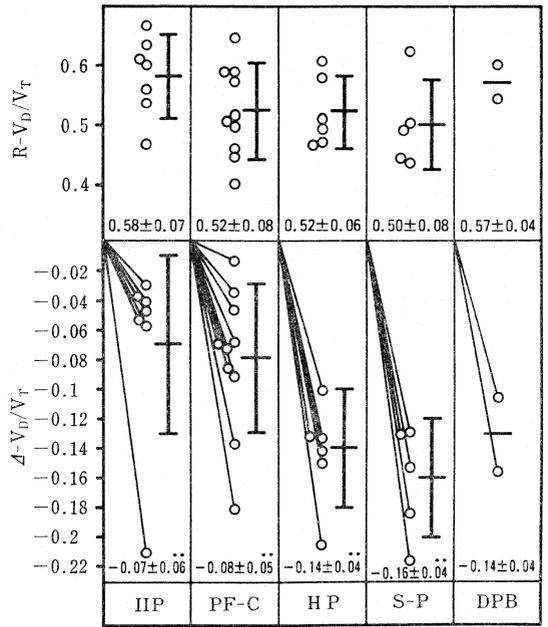


図 7 運動負荷による V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> の変化

表 4 運動負荷試験成績—酸素消費量の変化量 ΔV̇<sub>O<sub>2</sub></sub> で除して基準化したもの

	IPF	PF-C	HP	S-P	DPB
ΔPa <sub>O<sub>2</sub></sub> /ΔV̇ <sub>O<sub>2</sub></sub> (torr/l/min)	-49 ± 24	-28 ± 21	-13 ± 11 **	0 ± 9 ○ **	15, -6
ΔAaD <sub>O<sub>2</sub></sub> /ΔV̇ <sub>O<sub>2</sub></sub> (torr/l/min)	54 ± 28	28 ± 25	15 ± 18 *	-1 ± 7 ○ **	-20, -5
ΔDL <sub>CO</sub> /ΔV̇ <sub>O<sub>2</sub></sub> (ml/l/torr)	3.0 ± 2.2	5.4 ± 3.2	3.7 ± 1.7	9.0 ± 2.4 □ *	8.4, 10.4

\* 原因不明の肺線維症に対する有意差  
 ○ 膠原病に対する有意差  
 □ 過敏性肺臓炎に対する有意差

{ \*, ○, □ p < 0.05  
 \*\*, ○○, □□ p < 0.01  
 \*\*\*, ○○○, □□□ p < 0.001

運動負荷による成績を図 4~7 に示した。IIP では運動負荷による Pa<sub>O<sub>2</sub></sub> の低下, AaD<sub>O<sub>2</sub></sub> の開大が著明で, DL<sub>CO</sub> の改善の程度が小さかった。一方対照としての S-P, DPB では Pa<sub>O<sub>2</sub></sub> は不変かむしろ改善し, AaD<sub>O<sub>2</sub></sub> も改善し, DL<sub>CO</sub> の改善の程度が高かった。HP, PF-C では Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>, AaD<sub>O<sub>2</sub></sub> が悪化した但其の程度は IIP より軽度で, DL<sub>CO</sub> の改善の程度も中等度であつた。

V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> は, IIP では 1 例を除いてその改善が悪く, 一方 HP, S-P, DPB では改善がよかつた。PF-C ではそれらの中間の成績であつた。

症例により運動負荷量が必ずしも一定でないことから, 酸素消費量 (V̇<sub>O<sub>2</sub></sub>) で除して基準化した値 ΔPa<sub>O<sub>2</sub></sub>/ΔV̇<sub>O<sub>2</sub></sub>, ΔAaD<sub>O<sub>2</sub></sub>/ΔV̇<sub>O<sub>2</sub></sub>, ΔDL<sub>CO</sub>/ΔV̇<sub>O<sub>2</sub></sub> でみると (表 4), 各群において ΔPa<sub>O<sub>2</sub></sub>, ΔAaD<sub>O<sub>2</sub></sub>, ΔDL<sub>CO</sub> の上記の変化の傾向はさらに明らかとなる傾向がみられた。

考 案

拘束性障害の要因として肺の容積の減少および肺の弾

性, すなわち硬化性の増加の 2 つが従来から考えられているが, この 2 つの要因を臨床的に分離して検討することは困難であつたといえる<sup>2)</sup>。このため, IIP における拘束性障害の原因が主にどれによるかは不明のままであつた。今回の我々の呼吸生理学的立場をいつた分離した, 推計学的手法を用いた検討の結果, 両者の要因を分けて検討できる可能性が示唆された。結論として, 容積性因子は肺活量および IC により, 硬化性因子は Cst, Ppl (TLC) などにより良く表現されると思われ, これら両者の指標に明らかに異常が認められる IIP<sup>7)</sup> では, 拘束性障害は両者の要因によつてもたらされているものと思われた。

IIP に末梢気道障害があるかどうかは病因論との関連からも重要と考えられているが, いまだ一定の見解がみられない。これまでの著者らの成績では IIP において MMF, V̇<sub>50</sub>, V̇<sub>25</sub> が有意に低下していたが<sup>6)7)</sup>, 最近このような報告が多くみられるようになった<sup>8)~10)</sup>。しかし, その解釈はまちまちで, Ostrow, Cherniack<sup>9)</sup> は肺気量

の減少による気道腔の狭小化を、Yernaultら<sup>9)</sup>は単純に末梢気道の狭窄をそれぞれ推測している。一方、Jayamanneら<sup>10)</sup>は $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ を肺気量(TLC)で基準化してみると正常かむしろ高値であり、末梢気道の閉塞はないと推測している。著者らのこれまでの成績では、MMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ が低下している一方CV/VCは正常であり、不均等換気を表す指標のIDIが正常であり、動肺コンプライアンスの周波数依存性がみられず<sup>6)7)</sup>、<sup>133</sup>Xeシンチグラムによる検討<sup>11)</sup>でも換気の不均等性はみられず、病理組織学的な検討においても、末梢気道の閉塞は考えられない成績であった<sup>5)</sup>。このことから、線型モデルにより理論的に検討した結果、MMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ の諸指標は肺気量の減少のみでも低下する可能性が推測された<sup>6)7)</sup>。このことをさらに確かめる目的で正常者におけるこれらの諸指標とFVCとの回帰直線を求め、IIPと膠原病に伴う肺線維症のそれぞれの実測値をプロットしてみた。この関係図では、両疾患においても末梢気道抵抗の増大がないとすれば、肺弾性収縮力の増加により回帰直線より上方に分布すると思われる<sup>10)</sup>。実際には、IIPで、MMF、 $\dot{V}_{50}$ において全例が、 $\dot{V}_{25}$ において6例中H.K.例を除く5例が上方に分布した。一方、膠原病に伴う肺線維症では、MMF、 $\dot{V}_{50}$ において10例中2例が、 $\dot{V}_{25}$ において10例中5例が下方に分布した。H.K.例は原疾患の他に慢性気管支炎の既往があり、膠原病に伴う肺線維症の上記5例中4例において動肺コンプライアンスの周波数依存性を認めた<sup>6)</sup>。以上より、IIPでは末梢気道病変は本来は存在しない可能性が強く、一方対照としてみた膠原病に伴う肺線維症では末梢気道病変を伴いやすいと思われた。このことは病理組織学的に一般に認められていることとよく一致すると思われる。

IIPにおけるガス交換障害の要因を膜性因子と $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 不均等分布による因子の2つに分けて検討するよい方法はこれまでにないと思われる<sup>5)</sup>。そこで我々は運動負荷試験を行ない、その可能性を検討してみた。一般に運動負荷を加えると肺血流量が増加し、 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 不均等が存在すればそれが改善の方向に向かつて $V_D/V_T$ 、さらには $DL_{CO}$ が改善すること、一方ガス拡散においては、肺胞気と肺毛細血管との接触時間が短縮するために、a-c blockが存在すればそれが強調されて $AaDO_2$ が著明に開大することが予想される。今回の成績では、IIPで $V_D/V_T$ および $DL_{CO}$ の改善が少なく、一方 $AaDO_2$ は著明に開大し、 $PaO_2$ の低下が著明となつた。このことから、IIPでは、ガス交換障害の要因は主に膜性因子によるものであり、対照として検討したサルコイドーシスやDPBなどとは明らかに異なると思われた。また運動負荷試験がIIPを他疾患から鑑別する上で有用と思われた。しかし、前提となる上記の推論において、運動負荷が $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 不均等を必ずしも改善の方向へ向けない症例

のある可能性や、病変の強さの問題がどのようにこれらの結果に影響するかなど、まだ未解決の問題も多く、この問題はさらに検討を要しよう。

## まとめ

原因不明の肺線維症(IIP)の病態を、特に肺機能の面から検討し、以下の結論を得た。

1) 呼吸機能検査の諸指標を推計学的に主成分分析した結果、CstおよびPpl(TLC)は主に硬化性の因子を、肺活量は容積性の因子を表すと考えられた。この結果、これらのすべての指標に異常がみられるIIPでは、硬化性および容積性の両因子が拘束性換気障害をもたらしていると思われた。

2) IIPでは、MMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ が低下し、理論的検討からこれらの低下は主に肺気量の減少によると考えられた。これらの諸指標とFVCとの関係図における実験的検討の結果も同様の成績であり、IIPでは末梢気道病変は存在しないと思われた。

3) ガス交換障害要因を探る目的で運動負荷試験を行なった結果、IIPでは $V_D/V_T$ および $DL_{CO}$ の改善が少なく、一方、 $AaDO_2$ の開大が著明で $PaO_2$ が著しく低下することから、IIPのガス交換障害は主に膜性因子によることが推測された。

本研究に際し、ご指導いただいた村尾誠教授、ご協力いただいた藤屋秀一君はじめ教員の方々、岩見沢労災病院佐々木雄一先生に深謝します。

## 文 献

- 1) Gibson, G. J. and Pride, N. B.: A reappraisal of lung mechanics in fibrosing alveolitis. Chest, 69 (Suppl.): 256, 1976.
- 2) Gibson, G. J. and Pride, N. B.: Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis: The effects of lung shrinkage, Am Rev Resp Dis, 116: 637, 1977.
- 3) Austrian, R. et al.: Clinical and physiological features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar capillary diffusion, Am J Med, 11: 667, 1951.
- 4) Renzetti, A. D. et al.: Regional ventilation and perfusion in silicosis and in the alveolar-capillary block syndrome, Am J Med, 49: 5, 1970.
- 5) 本間行彦他: 肺胞隔膜障害に関する病態生理学的・病理学的研究: 特に原因不明の肺線維症における考察, 北海道医学雑誌, 55: 105, 1980.
- 6) 南 幸論: 原因不明の肺線維症における呼吸機能障害に関する研究: 特に末梢気道閉塞性要因について, 北海道医学雑誌, 55: 251, 1980.
- 7) 本間行彦: 肺線維症の呼吸機能, 呼吸と循環, 26: 35, 1978.
- 8) Ostrow, D. and Cherniack, R. M.: Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung

- disease, Am Rev Resp Dis, 108: 205, 1973.
- 9) Yernault, J. C. et al.: Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis, Bull Physiopath Resp, 11: 231, 1975.
- 10) Jayamanne, D. S. et al.: The influence of lung volume on expiratory flow rates in diffuse interstitial lung disease, Am J Med Sci, 275: 329, 1978.
- 11) 本間行彦他: 原因不明の肺線維症における  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  分布の不均等性について(第2報), 厚生省特定疾患・肺線維症調査研究班, 昭和52年度研究報告書, 村尾誠班長編, p. 75, 1978.