慢性気管支炎に関する二、三の研究

*戸 塚 忠 政

The Histological and Clinical Approaches to Chronic Bronchitis

Tadamasa Tozuka, et al.

The 1st Department of Internal Medicine,
Shinshu University

We have made the histological studies on the comparisons of the autopsy cases of chronic bronchitis, the biopsy samples taken under bronchoscopy and the experimental bronchitis. In the preparation of the autopsy cases, hypertrophy as well as hyperplasia of mucous glands and the feature of bronchiolitis accompanied by the plasma cell infiltration were observed at any height of the bronchial tract. Around the mucous glands, the hyperplasia of the nerve fibres was also found by silver impregnation, which attached with the dilated blood vessels. From the histological view of the biopsy samples, we have classified the severity of chronic bronchitis into 3 grades. The close relationships were found between the histological graders and the bronchoscopic appearances as well as the course of the disease.

The histological appearances of the experimental bronchitis gave some resemblances with the biopsy and autopsy samples. From the study, it was suggested that some immunological factors were contributive to the pathogenesis of chronic bronchitis. By the immunofluorescent study of the biopsy samples, it was found that IgA immunoglobulin located abundantly in the plasma cells in the lamina propria. The abundant existence of IgA in the sputa of chronic bronchitis was also observed.

序 言

慢性気管支炎（以下慢気）の研究は各方面から活発に行われているが、尚幾多の問題が残されている、本講演にあたって先づ剖検例の検索および気管支生検による組織像の臨床的意義について検討すると共に、本疾患の特徴をなす粘液分泌過剰に関し、気道壁神経系と粘液腺肥大との関連を追究し、SO₂吸入による動物実験を行つた。更に慢気の病態生理に関し、免疫学的実験的研究を行い、気道の組織学的変化から免

疫学的要因を考察した。次に慢気および各種呼吸器疾患の喀痰の蛋白分画について検索し、生検例での γ -A の局在についても考察した。

I 病理組織学的研究

a) 剖検例の検討

症例「1三〇昭〇」38才 農夫、咳嗽、喀痰が持続し再三肺炎症状を示し、発病13年後に労作時の息切れの増強をみ、入院した例で、頻脈、呼吸困難、チアノーゼ、ばち状指が明瞭であり、胸部に乾性、湿性ラ音を聴取し、一秒率、%VCの低下、残気率の上昇を認めた。喀痰中に γ -Streptococcus, Neisseria などの常在菌が主体

* 信州大学第一内科

を占め胸部レ線写真では両肺野に不規則小班状影乃至網状影を認め、下肺野に密度が高く、上肺野に一部線状影を認めた。喀痰量は毎日 200 から 300cc の間を終始し、微熱がみられ、呼吸困難は一時改善したものの、再び起坐呼吸となり、死亡 2 日前より肺炎症状にて入院 2 ヶ月半で死亡した。全経過は 14 年である。

剖検所見。気管、気管支は一様に拡張がみられ、亜区域気管支までおよんでいるが、特に中心部に強い。内腔は膿性の粘液が多量にみられ、粘膜面は粗く、凹凸に富み、充血、浮腫、一部横皺を認める。肺門リンパ腺の腫脹が著しく、心は肺性心の状態である。組織学的には気道は亜区域気管支に至るまで粘液腺の肥大増生がもつとも特徴的な所見であり、更に上皮下に形質球を主体とする細胞浸潤がみられ、腺の間質にまでおよぶ部分もみられる。気管支内腔の分泌物による圧排のため軟骨と軟骨の間の粘膜が著しい陥凹を示す部分もみられる。末稍気管支では、一部に細気管支炎の所見をみるが、他の部では細気管支拡張と滲出液の充満のみで炎症所見はみられない。また一部の末稍では不規則な局所性肺気腫の所見を示し、Reid¹⁾ のいう慢性気管支炎に基づく irregular emphysema の所見に一致する。左上葉気管支周囲には線維化傾向の部分がみられ、その他喀痰の吸引によると思われる肺炎像を認める。

症例 2 百〇み〇子 72 才家婦 既往に慢性副鼻腔炎があり、40 才頃の発病で毎年悪化と軽快をくり返し 69 才頃より息切れを覚え、翌年には当科に入院したことがあり、昭和 39 年には浮腫、呼吸困難の増強で 12 月再入院した。浮腫チアノーゼの他に上肢のばち状指が著明であり胸部に乾性ラ音をきき、喀痰量は 1 日 100gr 以上を示し、Pseudomonas が途中から多数を占め、血液ガスでは低 O₂ 血症がみられ、心電図で肺性心の所見を示す。胸部レ線写真では肺野全体に小班状乃至網状影を呈し、右下肺野は斑状影が融合して濃厚影を呈している。経過は粘稠な喀痰が 100cc を越え、呼吸困難が強く、強心剤、O₂ 吸入などを併用し浮腫は軽快したが呼吸困難が持続し、翌年 7 月肺炎症状にて死亡した。全経過 35 年。剖検所見。左右主気管支共著明

な縦皺を形成し、右 B₇ は軽度に拡張した状態で末稍まで続き、亜区域まで縦皺が明瞭である。右中葉は退縮し、上葉肺尖部は気腫状で下葉は肺炎病巣または蜂窩状の部分进行を認める。左下葉に出血巣をみる。リンパ腺は肺門部、分岐部に多数柔く腫脹している。組織学的には一般に気管支上皮の脱落が著しく、粘液腺肥大、導管拡張、粘膜下血管増生および拡張が著明である。縦皺形成の原因として平滑筋肥大の他に弾性線維増生の関与も考えられる。更にこの例で特徴的なのは細気管支の変化であり、壁全体に形質球を混える細胞浸潤が強く、汎細気管支炎の像がびまん性にみられ、また部位によつては形質球を含む肉芽組織により閉塞された像即ち閉塞性細気管支炎がみられる。その他中等大の気管支壁にも肉芽による突出を示し、気道壁の変化の強いことがうかがわれる。この例は山中氏等のいうびまん性汎細気管支炎の範ちゆうに入るものと考えられる。以上二例共その終末像として共通していることは、気道粘液腺の著しい肥大または増生であり、二症例の主気管支に

図 1

各剖検例の右主気管支粘液腺肥大傾向(Reid's Index)と年令分布

おける Reid's index がよくそれを示している (図 1)。リンパ腺は二例共腫脹が著しく、炎症性変化として感染が強調さるべきであり、更に両者共、形質球を主体とする細胞浸潤が強く、症例 2 はびまん性汎細気管支炎の像を呈し、症例 1 は細気管支炎に線維化の進展、不規則な局所的肺気腫の合併など、気管支炎の進展に部位的、質的に種々の変化が加味されるものと考えられる。

慢気の電子顕微鏡的所見に関し、多くの知見が得られているが、それらのうち基底膜の所見については、肥厚および厚さの不規則性が著明で half-desmosome の増加がみられ、光顕レベルでの基底層内にはコラーゲンの増加が著明であり、時に幼若な弾性線維もみられた。

b) 気管支生検による組織像と臨床病理学的検討

所謂 Fletcher の診断基準にほぼ該当する 62 例の慢気の主気管支生検を行い、その病理組織像を次の三型に分類した。I 型：気管支上皮に主に病変を認め、杯細胞の増生、粘膜下組織の浮腫、充血、軽度の細胞浸潤を認めるもの。II 型：I 型の上皮性変化の増強に加え、基底層の肥厚、粘膜下の強い細胞浸潤に加え粘液腺の肥大、増生の著明なもの。III 型：上皮は萎縮し、基底層の肥厚、蛇行、粘膜下組織の結合組織増生、それに基づく腺の不整形増生を示すものとした (分類にさいし移行型に属する例は結合組織増生、腺の変型などを参考にした)。罹病期間との関係をみると表 1 の如く I 型は 3 年未満が半

表 1
罹病期間と病理型

罹病期間 病理型	3 年未満	3 ~ 7 年	8 年以上
I	5	3	0
II	8	17	9
III	2	5	13
計	15	25	22

数以上を占め、8 年以上はなく、II 型は 3 ~ 7 年がもっとも多く、III 型は 8 年以上が半数以上で、3 年未満が 2 例に過ぎない。以上 I 型は罹病期間の短いものが多く、III 型は長いものが多

く、II 型はその中間に位し、罹病期間と組織病型の間に関連を認める。息切れのあるものは 62 例中約半数の 32 例で病型別にみると I 型で少なく III 型が多い。気管支鏡所見を萎縮を始め四つの所見群にわけて病型別にみると、萎縮を認める所見は I 型に無く、III 型に多く、また変化なしの所見は III 型に無く、気管支鏡的所見と病型との間に関連が認められた。

II 粘液分泌に関する研究

a) 気道壁の神経節細胞および神経線維

気道壁の平滑筋、血管、腺を支配する自律神経節は軟骨外および軟骨内にみられ、時に粘液腺の腺房間または腺に接して認められ、更に神経線維が腺房をとり囲むようにして認められる場合がある。慢気例では肥大した粘液腺の周囲に多くの神経節細胞がみられ、中には萎縮した神経節細胞とその周囲の Gliose の所見が認められる。腺内の神経線維の増生は極めて著しく、不規則に肥厚した線維の混在を認め、これらは同じ腺内の拡張した血管壁と密接な関連を有し、粘液腺の機能に対する血管と自律神経の関与がうかがわれる。

b) SO₂ 吸入による実験的研究

ウィスター系ラットを用い、Gas chamber 内 SO₂ 吸入による実験的研究を行つた。SO₂ 濃度は初めの 2 週は 200 ~ 400 p.p.m. で、以後は 400 p.p.m. とし、曝露期間により三群に分け、各気道部位の肉眼的粘液の有無および組織学的観察を行つた。粘液は対照では 13 例中 11 例に陰性であり、曝露群に全例陽性を示し、区域気管支以下に多くみられる傾向を認めた。組織学的に気管における杯細胞数は対照群と曝露群との間に有意の差なく、主気管支における杯細胞数は両群との間に有意差を示し (5% の危険率) 更に直径 500 μ 以下の細気管支の杯細胞数は対照群では極めて少ないのに対し、曝露群で多数増生して著明な差異を示し、細気管支側に変化の強いことを示している。長期曝露群の主気管支上皮に乳嚢状増生と扁平上皮化生を示すものがみられる。

III 病態生理に関する研究

a) 気管気管支粘膜遷延感作による実験的研究
 気道粘膜の抗原性が各研究者により報告されているが、²⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ 気道粘膜の慢性炎症にさいし、免疫学的な要素の関与を知る目的で、まづ hetero の動物間に crude な気管・気管支粘膜を用いて遷延感作を行い組織学的検索と皮膚反応を行った。実験には家兎の気管・気管支粘膜を剝離し、生食で洗滌後、Emulsion をつくり Freund's incomplete adjuvant を混じてモルモットに感作し、短期（1週1回で4回）、長期（10～25回までのもの）および対照群について比較した。気管基底層の肥厚およびその不規則性が感作の長期になる程著明となり、上皮組織の線維化が長期感作群の一部の例に軽度認められた。長期感作群では気管基底層の著しい不規則な肥厚を示すと共に、基底層内に毛細血管の侵入を認めた。皮膚反応については抗原として気道粘膜 Emulsion の他に对照として腎その他を用いた。12時間後の判定で両感作群共陽性反応が明瞭であり、ことに長期感作群に強い反応を示すものが多くみられた。尚腎抗原でも同様の交叉反応を認めた。家兎で行った passive cutaneous anaphylaxis 反応は陽性であった。以上気道粘膜の遷延感作により抗体の産生が推定されると共に気管基底層の変化は臨床的に経過の長い慢気にもみられる気管支基底層の肥厚の事実と関連して興味ある知見と考えられる。

b) 感作家兎における抗気管・気管支粘膜血清に対する気道の組織学的変化

前記と同様 hetero の動物間で作った抗気道粘膜抗体を、粘膜を提供したもとの動物にかえすことにより気道粘膜の組織学的変化を追究した。実験には家兎の気管・気管支粘膜 Emulsion を山羊に静注し、抗体価（補体結合反応）の上昇を確かめ、DEAE Cellulose Column Chromatography にて抗体価の高い分画を用いた。実験家兎群は正常山羊血清で感作後、週3回、10週にわたり、分画単独静注群、SO₂ 吸入併用群に静注し、対照¹⁾には正常山羊血清の対応分画の静注を行った。気管についての成績は粘膜固有層では対照、SO₂ 単独吸入、および無処置群にく

らべ、静注群および静注 + SO₂ 吸入併用群は、線維素染色陽性の細線維の増生がみられた。同部の弾性線維は増生の部位もみられるが嗜銀線維の増生はみられない。これら抗原抗体反応による細線維の形成は自己抗体の形態学的面での病変について示唆を与えるものと考えられる。

c) 喀痰の蛋白分画について

慢気および各種呼吸器疾患における気管・気管支分泌物および喀痰の蛋白分画を寒天ゲル内電気泳動法、免疫電気泳動法により検索し、さらに一元平板免疫拡散法により定量を行い、その結果、気道分泌物および喀痰中の分画にはアルブミン、トランスフェリン、 γ -A、 γ -M、 γ -G などが主であることが認められた。これらの量的関係から気管気管支分泌物および喀痰の蛋白分画パターンをO型からV型までの6型に分類し、⁶⁾ 各種呼吸器疾患別出現頻度を検討した。慢気ではⅢ型即ちアルブミンが少量認められ、slow moving の γ -グロブリンが中等度に認められるもの即ち Biserte 等⁷⁾ の分類の Allergic asthma type のものがもつとも多く、28例中 64.3%に認められた（図2）。慢気のⅢ型にみら

図 2

れる slow-moving のグロブリンは γ -A が主体であることが免疫電気泳動法で確認されたので各蛋白の分画の定量を一元平板免疫拡散法で行った。その結果、慢気では γ -A の喀痰中の濃度は平均 74.8mg/dl と高く、喀痰中の総蛋白量中に占める割合は40.1%にも及び、この値は他の呼吸器疾患における値に比し、著明に増加

している点が注目される(図3)。これは唾液、

図 3

唾液中の総蛋白質量に対する γ -A グロブリン量の百分率

鼻汁と共に分泌液中の抗体が主に γ -A であるとする見解を裏づける所見である。

d) 7S γ -A, γ -G 抗血清による気道壁の免疫組織学的変化

最近粘膜局所の防禦機構として分泌型 γ -A の概念が強調されるようになった。Tomasi 等⁸⁾によれば分泌型 γ -A は粘膜上皮細胞で産生される一種の糖蛋白と 7S γ -A が結合したものと考えられ、これが粘膜表面を保護するとされるが、その分泌液中の γ -A は血清 γ -A でなく粘膜固有層の形質球から産生され直接粘膜側に分泌されるといわれている。教室の各症例につき、血清 γ -A, γ -G などの抗血清を用い、蛍光抗体法直接法で検索した結果、生検気管支の粘膜固有層の形質球様の細胞蛍光は31例中半数以上の19例にみられず、またみられた例でも数は少なく、生検材料という制限はあるにしても Fourville⁹⁾のいう如く気道壁形質球は腸管などに比し、一般には数が少ないと考えられる。しかし、気道感染群(慢性気管支炎、気管支拡張症を含む)と肺癌その他(肺結核を含む)の二群に分けて観察すると感染群8例中固有層の細胞蛍光陽性例は5例で、肺癌その他の群23例中17例の陽性にくらべて明らかに多く、この点では感染と形質球の関連がうかがわれる。基底層の γ -A については、その外層部または内層部に顆粒状または断裂した線状にみられ、時に層全体にみられるかまたは散在性に認められる。気管支喘息例では肥厚した基底層の内層、外層にやや太い線状の蛍光が広範囲に認められる場合がある。上皮に関しては一般に γ -G では基底層を境にして蛍光が上皮側には殆どみられない例が多く、同一標本で γ -A では基底層を境

にして上皮側に蛍光がみられ固有層には細胞蛍光を除いては極めて弱くこのように γ -A と γ -G の蛍光のパターンが基底層を境にして異なる場合のあることは、分泌型 γ -A が粘膜上皮に関与する興味ある所見と思われる。症例の一部について組織 γ -A と血清 γ -A 値との比較を行ったが、血清 γ -A が高値を示すものでも上皮および固有層の蛍光は必ずしも増強せず、両者間に平行関係が認められるとは限らないことが判明した。

結 語

- 1) 慢性気管支炎の病理組織像は各気管支レベルにおける粘膜腺の肥大増生であり、一部には細気管支炎の存在、線維化の進展、肺気腫の合併などがみられる。
- 2) 肥大した粘液腺の周囲には変化した神経節細胞や神経線維が多くみられ、これらは同じ腺内の拡張した血管壁と密接な関連を有し、粘液腺の機能に対する血管と自律神経の関与がうかがわれる。
- 3) 気管支生検による組織像の病型分類は慢性気管支炎の罹病期間、気管支鏡所見等と密接な関係を有している。
- 4) 気管・気管支粘膜遷延感作実験により抗体の産生が推定される成績を得、また気管基底層の肥厚を認めた。
- 5) 感作家兎における抗気管・気管支粘膜血清に対する気道の組織学的変化を追究して、粘膜固有層の細線維の増生を認めた。
- 6) 喀痰の蛋白分画を検索し、慢性気管支炎では slow moving γ -グロブリンが中等度に認められ、この主体が γ -A であることを確認した。更に喀痰中 γ -A の濃度を一元平板免疫拡散法にて定量し、高値であることを認め、喀痰中の総蛋白量中に占める割合も他の呼吸器疾患に比し、明らかに増加していた。
- 7) 蛍光抗体法による生検気管支の粘膜固有層の γ -A による形質球様細胞蛍光は気道感染群に認められる例が多かった。
- 8) 血清 γ -A の定量成績と生検気管支組織の γ -A 蛍光の程度の間には、検索し得た範囲では平行関係が認められなかった。

協同研究者 草間昌三, 半田健次郎, 望月一郎
花里重利, 清水 浩安, 藤本宗行
百瀬邦夫, 清水 啓介, 中野晃明
小林俊夫, 中沢 武夫, 相馬昭彦
佐藤 忍, 藤森 勲, 伊藤公夫
立岩孝之

- 1) Reid L.: The Pathology of Emphysema Lloyd-Luke Ltd, 1967.
- 2) Suhs R.H.: Amer. Rev. Resp. D. 91: 64, 1965
- 3) Suhs R.H. et al: Amer. Rev. Resp. D., 91:59,

1965.

- 4) Rose N.R.: J. Immunol., 94: 741, 1965.
- 5) Wagner V.: Acta allergol., 20: 1, 1965.
- 6) 藤本宗行: 信州医誌 17, 593, 1968
- 7) Biserte G.R. et al.: Exposés Ann. Biochem. Med., 24: 85, 1963.
- 8) Tomasi, T.B. et al.: J. Exp. Med., 121: 101, 1965.
- 9) Tourville D.R.: J. Exp. Med., 129: 411, 1969

鳥居薬品の造影剤

for Bronchography

DIONOSIL OILY, AQUEO

- 特長 1. 影像きわめて鮮明
2. 吸収よく24時間後にはほとんど消失する
3. 操作技術が容易で刺激副作用を認めない
4. バイアル瓶入のため必要量だけ使用でき経済的である

包装 油性・水注 15ml 60ml バイアル入

発売元 英国 グラクソ社 輸入元 新日本実業株式会社
販売元 東京・中央区日本橋本町 鳥居薬品株式会社

★健保