カラゲニンとメチルコラントレンによる肺の 気腫性嚢胞の実験的作成

三橋武弘・茶之木頼彦・桑原秀樹・杉野盛規*

Experimental emphysematous bullae induced by carrageenan and methylchoranthrene

Takehiro Mitsuhashi・Yorihiko Chanoki・Hideki Kuwahara・Seiki Sugino*

肺の気腫性嚢胞 (bulla) は肺実質内の大きな、空気を容れた異常空間で、非薄壁を有し、しばしば肺尖部胸膜下に好発する。そして、特発性自然気胸のほとんどの症例に気腫性嚢胞が認められることから、自然気胸の重要な基礎疾患と見なされている。しかし、この気腫性嚢胞の成因、成り立ち過程については多くの研究や仮説が報告されているが、依然として詳細は明らかではない。その原因の1つにこれらの研究のほとんどが人体の外科的切除材料、ないし剖検材料によっているところにある。したがって、より詳細な研究には実験動物に気腫性嚢胞を作成して検討することが必要である。最近、われわれはメチルコラントレンとカラゲニンを使用して、家兎肺に気腫性嚢胞を惹起させうることを報告した¹⁾。そこで今回は実験的に作成しえた気腫性嚢胞について、その経時的な形態学的変化について検討したので報告する。

方 法

おおむね以前に報告した方法に準じた¹⁾。すなわち、無菌的な操作で、家兎 (白色、雄、体重 2.3~3.1 kg) を気管切開して、同切開部よりカテーテル (塩化ビニール製のチューブ) を挿管して、左肺下葉気管支に達させ、その状態でカテーテルに連結した注射器で薬液を注入した。投与した薬液は 100 mg の 20-methylchoranthrene (和光純薬社製) を 0.75% lambda carrageenan (シグマ社製、Lot # C3889)・生食液に懸濁した液で、その投与群を実験群とした。その対照として、① 0.75% カラゲニン・生食液を投与した群、② 100 mg のメチルコラントレンを 10% tween 60 (和光純薬社製) に懸濁した液を投与した群、③ 生食のみを投与した群、をそれぞれ作成した。薬液投与後、カテーテルはただちに抜去し、気管切開部は皮膚縫合し、飼育を続けた。薬液の投与後、2週目、および、1, 2, 3, 5, 8カ月目と経時的に屠殺した。屠殺には、軽く麻酔したのち、2.5% グ

ルタルアルデヒド・カコジール 酸緩衝液 (pH 7.4) を静注して屠殺。ふたたび気管切開を行い、気管経由で同グルタルアルデヒド液を約 10 cmH₂O の圧で肺内に注入、固定。そのあと、心肺を取り出し形態学的に検討した。

結 果

実験した動物の体重増加の割合を検討するため、薬液投与日の体重を 100% として、屠殺時の体重について、その体重増加率を計算し、実験群と対照群のそれぞれを比較検討した。実験群で 2週目屠殺例に若干の体重減少をみたが、それ以降の屠殺例では対照群のそれと差をみなかった。

(1) 形態学的所見

① 実験群：明瞭な嚢胞性病変をみたのは、2週目屠殺例 4羽中 1羽、1カ月後例の 4羽中 2羽、2カ月後例の 6羽中 4羽、3カ月後例の 3羽中 2羽、8カ月後例の 3羽中 1羽であった。つぎに実験群での嚢胞病変の詳細とその他の主要な形態的所見について述べる。2週目屠殺例：4羽に共通してみられたのは、薬液の投与した部に対応して左肺下葉の大部分にわたる気管支炎、ならびにマクロファージの集積の顕著な広範な肺炎、および、胸膜直下まで拡がる広範な虚血性肺梗塞の散在である。1羽では広範な肺炎病巣内に2つの大きな非薄壁を有する嚢胞形成をみた。1カ月後屠殺例：4羽とも、左肺下葉全体にわたる上述と同様の気管支炎、肺炎が持続していたが、多くのところでマクロファージの集積の程度が減っており、虚血性肺梗塞巣は認められなかった。2羽にその肺炎病変内に、非薄壁を有し、内容として一部に組織壊死物を容れた嚢胞性病変もみた (図1)。2カ月後屠殺例：6羽とも左肺下葉に上述の肺炎を認めるが、病変の拡がりの程度は下葉の 1/3~1/4 の大きさに減じていた。4羽にみられた多発性の非薄壁の嚢胞性病変は肺炎病変部内に、または、接して認められた。3カ月後屠殺例：肺炎病変、気腫性病変、嚢胞性病変の3病変をみたが、肺炎病変の程度は痕跡的なものから、一部に認められるものまで3羽とも種々さまざまであった。気腫性病変は3羽ともそれぞれ一部にみられたが、その強さは軽度から中等度までであった。大きな非薄壁の嚢胞性病変を2羽にみた。1羽では限局性の肺炎病変に接して、1

* Department of Pathology, Osaka City University Medical School 大阪市立大学医学部第二病理学教室

図1 実験群（メチルコラントレンとカラゲニンの併用投与例）の1カ月後屠殺例。組織壊死物，その他を容れた嚢胞（矢印）と肺全体に拡がる肺炎とがみられる。HE, $\times 6$

図2 実験群（メチルコラントレンとカラゲニンの併用投与）の8カ月後屠殺例。定型的な肺の気腫性嚢胞をみる。HE, $\times 6$

羽はそれ単独にみられた。5カ月後屠殺例：3羽とも小・細気管支炎と一部に肺炎をみた。軽度，および強い小葉中心性肺気腫を1羽ずつにみた。8カ月後屠殺例：3羽中1羽に図2に示すように定型的な気腫性嚢胞を左肺下葉にみた。他の1羽は小・細気管支炎を，他の1羽は無気肺を伴う小・細気管支炎をみた。

② 対照群：生食投与の対照群：各時期での屠殺症例の左肺下葉は正常のそれとほとんど同様であった。10% ツイン60にメチルコラントレンを懸濁した液の投与群：2カ月後屠殺例に強い無気肺形成を伴う気管支・細気管支炎を，3，5，8カ月後屠殺例では小・細気管支炎をみた。0.75%カラゲニン投与群：既述の所見²⁾とほぼ同様であった。

考 察

ヒト気腫性嚢胞は肺結核と，また，肺気腫との合併が知られている。また，北川³⁾，河端⁴⁾の報告にもみるように，ヒト気腫性嚢胞の臨床病理学的な詳細な検討で，器質性肺炎がその嚢胞病変に接して観察されることが多いことから，気腫性嚢胞と器質性肺炎の関連性を強調している。本実験に使用したカラゲニンについては，カラゲニンの家兎肺内投与により，家兎に肺炎を惹起し，かつその肺炎は長期に持続すること，また，このカラゲニン誘発肺炎は引き続き小葉中心性肺気腫を合併しやすいことを筆者ら⁵⁾は報告してきた。一方，ヒト気腫性嚢胞は肺癌にもしばしば合併することを Stoloff⁶⁾も指摘している。本実験に使用したメチルコラントレンについては Hirao⁷⁾も報告するように，家兎に肺癌を誘発させる有数の発癌物質として知られている。このように，カラゲニンとメチルコラントレンの両薬剤の併用投与により，家兎に気腫性嚢胞を惹起できたのも一理あるところと思われる。

本実験で2週目屠殺例にみられたごとく，早期の段階で肺炎と虚血性肺梗塞をみたのは興味ある所見である。Crenshaw⁸⁾，Amberson⁹⁾はヒト気腫性嚢胞の研究から，肺実質の虚血性変性・壊死がその成り立ちに重要な役割を果たすことを推定している。本実験でも上述の虚血性肺梗塞に加えて，早期では肺炎と嚢胞性病変が混在してみられ，後期では定型的な気腫性嚢胞を呈したことから，広範な肺炎と気腫性嚢胞病変の成り立ちとの関連性が重要であることは否定できない。

結 語

カラゲニンとメチルコラントレンの併用投与により，家兎肺内に気腫性嚢胞を惹起させえたことを示し，同病変と肺炎との関連性について考察した。

文 献

- 1) Mitsuhashi, T., et al.: Lung 162: 165, 1984.
- 2) 三橋武弘・他：炎症 3: 305, 1983.
- 3) 北川正信・他：日胸 27: 475, 1968.
- 4) 河端美則・他：日胸 42: 116, 1983.
- 5) Mitsuhashi, T., et al.: Tohoku J. Exp. Med. 140: 319, 1983.
- 6) Stoloff, I. J., et al.: Arch. Environ. Health 22: 163, 1971.
- 7) Hirao, F., et al.: Gann 58: 427, 1967.
- 8) Crenshaw, G.: Dis. Chest 25: 427, 1957.
- 9) Amberson, J. B., et al.: Trans. Ass. Am. Physicians 60: 92, 1947.