人屍体に於ける肺水腫の病理組織学的考察

神戸医科大学第一内科教室（指導 友松達弥教授）

友松 達弥, 安藤 武司, 吉田 稔, 池 芳彦
上野 正巳, 上羽 康之, 小武 敏郎, 明瀬 正彦
浜本 糸雄, 森本 真成

PATHOHISTOLOGICAL CONSIDERATION ON THE PULMONARY EDEMA IN MEN

BY

T. Tomomatsu, T. Andō, M. Yoshida, Y. Ike, M. Ueno,
Y. Ueba, T. Odake, M. Akase, I. Hamamoto
and M. Morimoto,

The 1st Department of Internal Medicine, Kobe Medical College
(Prof.: Tatsuya Tomomatsu)

Pathohistological study on the pulmonary edema was performed in 248 cases. Pulmonary edema was divided into two forms, i.e. intraalveolar and interstitial.

Of 248 cases pulmonary edema in alveolar cavity was found in 106 (42.7%), in connective tissue 64 (25.8%), and combined 58, only in alveolar cavity 23, and in connective tissue 5.

Some discussion has been made on the pathogenesis of interstitial edema, especially on the fact that both intraalveolar and interstitial edema were not found concurrently.

In contrast to the inflammatory type, derangement of nervous control is thought to contribute some part in producing the pulmonary edema in congestive type usually seen in the nervous, cardiovascular, and renal diseases.

緒 言

肺水腫の発生に関し現在迄臨床的並びに実験的研究により幾多の因子が挙げられているが、その発生機構に関しては未だ確かなる説を見ない。Altschule¹⁾の列記せる如き多くの因子が幾つか重なって、肺水腫を惹起すると考える向きが少なくない。Cameron²⁾は無選択に集めた100例の剖検所見から循環器系、中枢神経系及び多発性骨折時等に於ける肺水腫の発生頻度につき、特に循環器系の中、高血圧、慢性腎炎、冠動脈閉塞、僧帽

弁狭窄、脳障害に高率なる事を報告している。Luisada³⁾は肺水腫発生を高頻度に來たす臨床疾患を列挙し、又 Paine⁴⁾は中枢神経疾患とその他の疾患における肺水腫の発生頻度及び肺水腫発生例に於ける循環器障害の有無につき検討を加え、中枢神経疾患にて高率に肺水腫の発生をみ、かつその大部分が循環器障害を生前有していた事を明らかにしている。我が国では斎藤⁵⁾が中枢神経疾患と、心障害の合併の際肺水腫発生頻度が高い事を報告しており、勝木⁶⁾は臨床観察により循環器

Table I. Correlation between Intraalveolar and Interstitial Edema

		Interstitial Edema			Total
		Marked	Minimal	Negative	
Intraalveolar Edema	Marked	58	25	23	106
	Minimal	1	8	26	35
	Negative	5	17	85	107
Total		64	50	134	248

Table II. Incidence of Pulmonary Edema in Variety of Disease

	No. of Cases	Intraalveolar Edema		Interstitial Edema	
		No. of Cases	%	No. of Cases	%
Centralnervous	60	41	68.3	24	40.0
Respiratory	94	54	57.4	37	39.4
Cardiovascular	21	9	42.9	4	19.0
Kidneys	14	9	64.3	8	57.1
Blood	25	11	44.0	5	20.0
Digestive	51	13	25.5	6	11.8
Miscellaneous	52	23	44.3	13	25.0

疾患，中枢神経疾患，その他の三つに大別し，そのおののに於ける肺水腫の発生頻度につき調査し，前二者にて高率であつたと報告している。かくの如く何れも循環器疾患及び中枢神経疾患にて相当高率に肺水腫が発生すると報告されている。実験的肺水腫の研究にても，神経性因子が近来重要視されてきつゝある。我々も又如何なる疾患に肺水腫が発生するか，その頻度及び病理学的所見から，肺水腫の成因を考察し，その原因の解明に資する目的で，本学にて剖検せる 248 例の剖検肺につきその病理組織像を観察した。

材 料

昭和25年より32年に至る約 400 例の剖検材料中，研究材料として有用なる 248 例の肺につき検索した。肺はホルマリン固定をなし保存せるものである。

方法：肺の各葉より切片を作成し，Mayer の Hematoxylin 染色，Van Gieson 染色更に一部は鍍銀染色を施した。肺の病理組織像の検索に

Table III. Pathohistological Finding of the Intraalveolar Edema in Marked and Negative Group

Intraalveolar Edema		Leucocyte Infiltration					Congestion					Bleeding					Total
		++	+	±	—	—	++	+	±	—	—	++	+	±	—	—	
		0	32	42	33	28	10	31	57	5	3	3	37	20	43	106	
	Marked	0	32	42	33	28	10	31	57	5	3	3	37	20	43	106	
	Minimal	0	1	3	8	23	0	6	11	10	8	1	2	2	4	26	35
	Negative	0	1	11	20	75	1	12	31	11	52	0	2	7	1	97	107

Table IV. Pathohistological Finding in Edema and Non-edema Group in Variety of Disease

	Intraalveolar Edema							Intraalveolar Edema							Intraalveolar Edema							Total
	Marked			Interstitial Edema				Minimal			Interstitial Edema				Negative			Interstitial Edema				
No. of Cases	L	C	B	+	±	—	No. of Cases	L	C	B	+	±	—	No. of Cases	L	C	B	+	±	—		
Centralnervous	41	11	37	17	22	7	12	6	0	5	1	1	2	3	13	0	6	1	1	1	11	60
Respiratory	54	38	52	39	33	13	8	13	1	1	1	1	2	10	27	2	6	1	3	5	19	94
Cardiovascular	9	2	9	4	4	4	1	1	0	1	0	0	0	1	11	2	10	3	0	5	6	21
Kidneys	9	1	8	0	8	1	0	1	0	0	1	0	1	0	4	0	1	0	0	0	4	14
Blood	11	8	10	4	5	3	3	1	0	0	0	0	0	1	13	1	7	1	0	2	11	25
Digestive	13	7	11	7	5	5	3	7	1	3	2	0	3	4	31	4	13	1	1	4	26	51
Miscellaneous	23	12	22	10	12	5	6	5	1	4	1	0	2	3	24	2	11	1	1	4	19	52

当つては、肺胞内の肺水腫、白血球滲出、出血、肺毛細血管のうつ血、肺間質内の肺水腫の有無及び程度につき顕微鏡学的観察を行なつた。肺胞内肺水腫については次の如くその程度を分類した。

a) 強度。殆ど全視野に亘り、肺胞腔が水腫液にて充満されているもの。b) 中等度。数視野に亘り水腫液が肺胞腔を満しておるもの。c) 弱陽性。数コ乃至10数コの水腫液に満たされた肺胞腔が集簇性に、かつ島嶼状に認められるもの。d) 移行型。肺胞壁にそつて水腫液の附着が認められ、或いは散在性に肺胞腔が水腫液にて満されているもの。一方肺間質内肺水腫の程度については肺血管壁、気管支壁及びその周囲組織並びに小葉間組織につき観察し、組織間隙中明らかに認められるものを陽性となし、単に膠原線維の膨化、或は間隙を形成せるものを移行型とした。

成 績

I) 肺水腫発生頻度並びに肺胞内水腫と間質内浮腫との関係

肺胞内水腫は 248例中 106例 (42.7%)、移行型は35例 (14.1%)、水腫を認めないものは残りの 107例 (43.2%)であつた。一方間質内浮腫は 248例中64例 (25.8%)、移行型は50例 (20.2%)、浮腫を認めないものは残りの 134例 (54.0%)であつた (表I)。肺胞内水腫の頻度は間質内浮腫のそれより大きく、かつ両者の移行型を含めても肺胞内水腫の発生率が高い。肺胞内、間質内共に水腫発生をみたもの58例、共に水腫発生をみないもの85例でこの一致をみる事は当然であるが、他方一致しないもの23例、間質内浮腫があつて肺胞内水腫をみないものが5例、移行型を含めるとその数は倍加し、肺胞内水腫及び間質内浮腫の間に明らかなる相関々係はみられない。

II) 肺水腫の疾患別発生頻度

7系統の疾患別にみた肺水腫の発生頻度は中枢神経系、泌尿器系、呼吸器系疾患にてはなほ高率である。泌尿器系疾患では肺胞内肺水腫の発生例の殆ど全例に間質内浮腫を伴なっているに反し、中枢神経系、呼吸器系疾患では肺胞及び間質内肺

Table V. Incidence of Pulmonary Edema in Pulmonary Tuberculosis, Tuberculous Meningitis and Combined Cases

	No. of Cases	Intraalveolar Edema
Pulm. Tbc.	23	9 39.1%
Meningitis tbc.	4 19	4 100% 14 73.7%
Combined	15	10 66.7%

Table VI. Number of Central Nervous Disorders combined with Cardiovascular Disorders in Edema and Non-edema Group

	No. of Cases	No. of Central Nervous D.
Edema Group	9	3
Non-edema Group	12	0

Table VII. Incidence of Pulmonary Edema in Brain Tumor and Other

	No. of Cases	Intraalveolar Edema
Brain Tumor	11	8 72.7%
Others	76	18 23.7%

水腫の合併率がやゝ劣り、循環器系疾患では更に低率であつた (表II)。

III) 肺胞内肺水腫発生群と非発生群に於ける肺の病理組織像

表に示す如く肺水腫発生群 106例中、白血球滲出74例 (69.8%)、うつ血98例 (92.5%)、出血43例 (40.6%)で非発生群 107例中、白血球滲出12例 (11.2%)、うつ血44例 (41.1%)、出血9例 (8.3%)であつた (表III)。

IV) 疾患別にみた肺水腫発生群と非発生群に於ける肺の病理組織像

肺水腫発生群にては何れの系統の疾患においてもその大多数に肺毛細管のうつ血を認めるが (90%以上)、非発生群にては約半数に認めるに過ぎない。白血球滲出、出血の病理像についてみると疾患別に相当の差異があり、中枢神経疾患、循環器疾患の肺水腫発生群中20~40%に、呼吸器疾患、血液疾患ではその過半数に認めた。非発生群ではうつ血像以外、はなほだ所見に乏しかつた (表IV)。

V) 肺水腫と中枢神経障害との関連

呼吸器系疾患においては前項からもわかるように、感染症或は感染の併発が多いためにその肺水腫は炎症性機転に関係すると考えられるが、これらの中で殊に肺結核を採りあげてみると表Vの如くである。即ち肺結核単独、結核性脳膜炎単独、及びその両者の合併の3群に分けて肺水腫の発生状態をみるとそれぞれ23例、4例、15例で肺結核単独の23例中肺水腫は9例(39.1%)であるに対し、後2者合計19例中肺水腫14例(73.7%)で明らかな差を認めた。

循環器疾患においては21例中9例に肺水腫を見たが、中枢神経障害を合併したものが3例であった。肺水腫を認めなかった症例中には中枢神経障害例はなかった(表VI)。

中枢神経系の腫瘍は11例でその中8例に肺水腫を認めるが、その他の部位の腫瘍では76例中18例で両者の間にはなはだしい発生頻度の差が認められる(表VII)。

考 案

肺水腫が剖検肺にて相当高率に認められたが、肺胞内水腫と間質内浮腫の相関々係をみると合併例が単独例に比し著しく高率を示している。即ち合併例は58例、単独例は肺胞内水腫のみ23例、間質内浮腫のみ5例であった。即ち両者の間には相関々係は認め難かつた。又肺胞内水腫発生例106例中、間質内浮腫を認めたものは58例(54.7%)で、間質内浮腫発生例64例中、肺胞内水腫は58例(90.6%)で両者の間に著しい差を認めた。

この事は、(1) 肺胞内水腫と間質内浮腫とが同時に発生したとしても、その程度に差異があるか、又は水腫液の処置機転の差異によるものか、さもなくば、(2) 両者が無関係に発生することによると考えられる。

(1) 両型の水腫が同時に発生する場合

こゝで水腫の発生部位についても考慮を要すると思う。即ち肺胞内水腫は肺の末梢部肺胞に各所相次いで発生するであろう。その時同時に末梢部即ち肺胞間の間質にも浮腫の発生する事は、吉田⁷⁾が電子顕微鏡学的に確かめているところであ

ある。かように同時性、同所性に肺胞内にも間質内にも浮腫が発生する。恐らくこの様な型の発生が通例と思われる。この場合両型の間に程度の差異をみることは困難な事であるが、水腫液が同一の源をもつ以上、水腫液の量的差異があるとするのであつて当面の問題ではない。然らば問題は排泄処置の差異である。肺の末梢部の間質の浮腫液は細胞間液となつてリンパ管系を経て排泄される。肺胞内水腫液は岡田⁸⁾の言う如く直接毛細管に吸収されるか、間質に吸収されてリンパ管系によるか、或は気道を経て外界へ運び去られるかの三つの経路をとつて処置されるが、岡田⁸⁾は毛細管よりの吸収を重視している。リンパ管系による排泄は、肺におけるかゝる危機の際には極度に利用されるところとしても過大評価することは出来ない。故に肺胞内水腫と間質内浮腫が共に小循環系の毛細管より発生したとしても、両者の水腫液の

Fig. 1. Dilated Periarterial Lymphatic Duct in the Experimental Producing Pulmonary Edema in Rabbit

排泄処理の能率には上述の様に差異があるから、排泄の遅速を来たして肺胞内及び間質内の浮腫が全く一致して存在しない事が起り得よう。

(2) 両型が無関係に発生する場合

我々は吉田⁷⁾が電子顕微鏡学的に認めた肺末梢に於ける間質の浮腫から、光学的に認められる間質に於ける浮腫に発展するものとして前項において論じた。この事は Tobin⁹⁾による肺リンパ系に示された如く、肺の末梢間質の浮腫液が肺動脈

周囲のリンパ管で運び去られる事を、我々の家兎に於けるアドレナリン肺水腫実験の水腫肺にて間質内浮腫と共に肺動脈周囲リンパ管の著しい拡張として認めた(図I)。

しかし異論があるとするならば、それは光学顕微鏡的の間質浮腫は只に肺の最末梢部の間質浮腫液に由来するのみでなく、肺の栄養血管系たる気管支動脈系からの由来を如何に考慮するか点であろう。中村¹⁰⁾の言う如く、小循環系と大循環系の一分枝たる気管支血管の間に短絡があり機能的にも密接な関係を有しているのであるから、かゝる識別が容易でないことはいうまでもない。しかし我々の成績の中からこの考えを支持するものを抽出するならば、大循環系の毛細管障害が認められる泌尿器系疾患においては、殆ど全例に肺胞内水腫と間質内浮腫との合併を認めたことである。大循環系に於ける浮腫を主徴候の一つとする循環器系疾患において、前者と同様の関連が期待されるのであるが、我々の成績(循環器系疾患の症例が過少であるが)では、期待に反し間質浮腫の発生が非常に低率であつた。この事は循環障害のある時の肺水腫が、一つに後方障害に基因すると考えられる所見である。ともかく間質浮腫の発生が低率なこと、殊に肺胞内水腫なくして間質のみに認められるものが5例に過ぎないことは、前述の排泄処理の遅速の他に肺に於ける大循環系流血量が、全流血量の1~2%に過ぎない事実より気管支動脈系より間質浮腫を発生する程度が軽微と考えられる。この事は勿論前述した循環器疾患において、予期に反して間質内浮腫が少なかった事に関連する。即ち後方障害による肺循環の障害が圧倒的に気管支動脈系からの浮腫と比較にならないということである。従つて我々の成績中移行型が問題となるが、我々の用いた方法を以ては軽微な浮腫をとりあげて論ずるのは不適當と考えるので将来の研究に期待したい。

病理組織学的にみた肺水腫像；

剖検肺の病理組織については前述の如く、肺水腫の有無以外、肺うつ血、肺胞内の白血球滲出及

び出血の三つの所見を主体として観察したのであるが、肺水腫発生群にては、うつ血は92.5%、白血球滲出は69.8%、出血は40.6%であり非発生群にてはうつ血41.1%、白血球滲出11.2%、出血8.3%であつた。即ちうつ血が肺水腫の有無に拘らず高率であり、肺水腫が発生するにおよびいよいよ高率になる事から肺水腫の発生に緊密な関係のある事が容易に考えられる。Jordan は肺水腫の程度の分類にて、肺毛細管のうつ血を必須要項の中に入れている。一方白血球滲出は出血と同様非発生群の場合には低率に認められるに過ぎないが、白血球滲出は肺水腫発生群では出血に比し遥かに高率である事から、白血球滲出が肺水腫発生と関係が深いと考えられるが、原因とも結果とも判別は出来ない。しかし少なく共原因的存在であるものが少なくないといえる。出血に関しては原因と考える根拠が乏しい。

こゝで肺水腫の組織像よりみて、肺水腫をうつ血性と炎症性に分けて考えてみる。うつ血性肺水腫は毛細血管のうつ血が極めて著明で、肺胞内若しくは間質内に肺水腫を認め、その他の所見に乏しいものである。一方炎症性肺水腫はうつ血性肺水腫の組織像に加うるに肺胞内に白血球滲出、出血が認められ、肺胞壁を構成せる上皮及び内被細胞に膨化、排列の異常或は水腫液内に線維の滲出があり、いわゆる炎症像の色彩の濃いものである。

かくの如く病理像よりみると循環器系、中枢神経系及び泌尿器系疾患にみられる肺水腫はうつ血性肺水腫に属し、呼吸器系のそれは炎症性肺水腫に属する。

肺水腫と中枢神経障害との関連性；

各系統別に肺水腫の発生頻度をみると表Ⅱの如く、中枢神経系にて極めて高率(68.3%)であり、従来既に発表された諸家の循環器疾患、或は心不全を合併せる疾患に高率であるという報告とは相違しており、我々の得た成績では循環器疾患(他疾患に比し例数が少ないが)では、42.9%と予想外に低率であつた。

慢性炎症性疾患である肺結核ではむしろ、うつ

血性肺水腫像を示している事は興味ある事で、その発生例数の 50% が脳膜炎を合併している事より、肺結核では脳膜等の障害という神経因子が肺水腫発生要因に大きな役割をしましているように思われる。

更に中枢神経系に於ける腫瘍では、肺水腫の発生頻度は 72.7% で極めて高率で、他の身体各部の腫瘍例ではそれに比し 23.7% と著しい差が認められる。又中枢神経系の障害部位と肺水腫発生の相関々係をみるに、脳下垂体及び脳橋障害例の全例に高度の肺水腫を認めた以外、障害部位と発生頻度或は病理組織の間に特別な傾向は認めなかつた。

以上の各項より中枢神経障害、即ち神経因子が肺水腫発生に重要な役割をしましている事が考察された。

要 約

本報告に呈示した 248 例の剖検肺の病理組織学的研究により

(1) 肺胞内水腫と間質内浮腫に分けて観察した。

(2) この両者を分離した所以を検討した。

(3) 組織学的にうつ血性と炎症性とに分けて観察したところ、殊に後者例中において中枢神経障害が発生に関与すると考えられるいくつかの成績が示された。

文 献

- 1) Altschule M.D.: Grune & Stratton New York 1954. — 2) Cameron, G.R.: Brit. Med. J. 1: 965, 1948. — 3) Luisada A.A. & L. Cardi: Circulation 13: 113, 1956. — 4) Paine R.: J. A.M.A. 149: 643, 1952. — 5) 斎藤十六他: 呼吸と循環, 2: 176, 1954. — 6) 勝木司馬之助他: 呼吸と循環, 3: 658, 1955. — 7) 吉田稔他: 日本循環器学誌, 21: 181, 1957. — 8) 岡田慶夫: 第 5 回日本循環器近畿地方会にて発表. — 9) Tobin C.E.: Anatomical Record, 120: 625, 1954. — 10) 中村隆: 気管支血管系の研究, 医学書院, 東京, 1957. — 11) Jordan: Arch. Surg. 63: 119, 1951.