

実験的肺水腫の微細構造学的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：青柳安誠教授）

山 口 雅 崇

〔原稿受付：昭和34年11月20日〕

THE ULTRASTRUCTURE OF EXPERIMENTAL ACUTE PULMONARY EDEMA (LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY)

by

MASATAKA YAMAGUCHI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University School of Medicine

(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Pulmonary edema was induced experimentally by various methods in rats (Rats was fed a rat chow: a product of ORIENTAL Yeast Ind. Co. Ltd., Japan) guinea pigs and rabbits, and changes of the fine structure of the lung in this condition were studied with light and electron microscope.

1. Pulmonary edema in the alveolar region was studied at first roughly with the light microscope concerning its grade and its relationship with the neighbouring region, followed by the detailed study with the electron microscope and the following classification of pulmonary edema was made.

I. Adrenalin induced pulmonary edema.

II. Pulmonary edema induced by the rapid infusion of a large amount of fluid.

III. Pulmonary edema induced by the per oral intake of a large amount of water.

IV. Pulmonary edema induced by chemical poison agents.

V. Pulmonary edema induced by poison gases.

VI. Pulmonary edema induced stimulation of nerves

(Pulmonary edema due to inhalation of carbon dioxide gas).

2. After the study on the changes of fine structure of the lung in pulmonary edema induced by more than 20 ways, the following conclusion concerning the mechanism of pulmonary edema was obtained. Water enters at first the interstitial tissue following the increase of permeability of the alveolar capillary, and there takes place on so-called "inflammatory change" in the large alveolar cells. Then, when the increased permeability continues or a new load of water is added, it is presumed to occur that the alveolar epithelial cells swell up by absorbing water.

3. The mechanism of fluid leakage into the alveolar cavity could not be clarified from the observation of the specimen fixed with osmic acid.

However, it is probable that the leakage takes place when the swelling of the alveolar epithelial cells exceeds a certain limit.

4. The fact, that the earliest changes of edema is seen not on the capillary endothelial cells but on the alveolar epithelial cells which is located beyond the basement membrane, suggests the importance of the basement membrane relation with the permeability of the capillary wall.

5. In the subjects whose immediate cause of post-operative death is pulmonary edema, the histological finding of the lung was flood of fluid in the alveolar cavities. A good way to reproduce this change experimentally is let the body accumulate slowly a large amount of water, and the method of per oral water loading with the addition of subcutaneous injection of Vasopressin is thought to be very good one for the electron microscopic study of pulmonary edema, because it is simple without the need of complex maneuvers such as surgical operation and the histological findings induced is the typical pulmonary edema suitable for the electron microscopic study.

I. 緒 言

最近に於ける胸部外科の著しい発展に伴い、その術後合併症としての術後急性肺水腫も、頃々に注目されるようになり、その発生機転、病態生理、予防、治療等について、多くの研究がなされている。而してその際の微細構造学的変化に就いても、SCHAUZ,⁵⁰⁾ KIRSCH²⁵⁾、長石³⁵⁾³⁸⁾、脇坂⁵⁷⁾等の電子顕微鏡学的検索成績が報告されている。この研究に於ては、現在までに発表されて来た各種の実験的肺水腫と呼ばれるものが、微細構造学的立場からみて、全て劃一的に、全く同様の微細構造学的変化を示すものであるか、また夫々異なるものであるか、異なるものとすれば、如何ような相異が存在するものであるか、という点を解明する目的で、水腫肺の肺泡領域に於ける微細構造学的変化を、光学顕微鏡標本と対比しつつ、電子顕微鏡で追究した。

II. 実験方法並びに材料

試獣は、ウィスター系成熟ラット（ひろく固型食飼育が行われているので、オリエンタル・イースト社製固型食で飼育した）、雑種モルモット及び家兎（これらもラット固型食に準じた食餌で飼育した）を夫々使用し、何れも背臥位で、下記のような各種方法で、実験的肺水腫を惹起させた（動物名の記載してないものは全てラットによる実験成績である。）。

1. アドレナリン (0.4mg/kg及び5mg/kg) 静注 (約3~5分後)
2. アドレナリン(0.4mg/kg) + 5%葡萄糖液 (40cc/kg) 静注 (5分後)
3. アドレナリン(0.4mg/kg) + 生理食塩水(40cc/kg) 静注 (5分後)

4. アドレナリン(0.4mg/kg)+1.3%重曹水(40cc/kg) 静注 (5分後)
 5. 5%葡萄糖液(100cc/kg)单独急速静注
 6. 生理食塩水(100cc/kg)单独急速静注
 7. 1.3%重曹水(100cc/kg)单独急速静注
 8. 蒸溜水(100cc/kg)单独急速静注
 9. 肺葉切除術(右肺全別)
 - + { 5%葡萄糖液 (出血量+100cc/kg)
 - + {又は生理食塩水(〃 + 〃)
 急速静注(40分~4時間後)⁴⁹⁾.....(家兎)
 10. 肺葉切除術(右肺全別)
 - + { 5%葡萄糖液 (出血量+200cc/kg)
 - + {又は生理食塩水(〃 + 〃)
 急速静注(40分~4時間後).....(家兎)
 11. 胃切除術+{ 5%葡萄糖液 (出血量+200cc/kg)
 - + {又は生理食塩水(〃 + 〃)
 急速静注 (4時間後).....(家兎)

 12. 経口的水分負荷(50cc/kg, 1時間毎4回)+Vasopressin皮下注射(水分負荷毎に0.25I.U.皮下注射).....(日笠一長瀬)³⁴⁾
 13. ANTU(Alpha-naphthyl thiourea) (0.4mg/kg : オリーブ油懸濁液0.1mg/cc) 腹腔内注射¹⁰⁾⁴⁵⁾ (4時間後)
 14. エーテル麻酔 (Open-drop)³⁵⁾ (10分後)
 15. エーテル過麻酔 (Open-drop) (死亡直後)
 16. クロロフォルム過麻酔 (Open-drop) (死亡直後)
 17. Cl₂+HCl 混合ガス負荷 (15分後)
 18. 10 vol%CO₂ガス負荷⁴⁹⁾ (1時間後)
 19. 10 vol%CO₂ガス負荷⁴⁹⁾ (2時間後)
 20. 頸部交感神経節刺戟 (REILLY)⁵⁹⁾⁶⁰⁾
- 本実験に於ては、頸部皮切後、頸動脈が内外頸動脈に分岐する背面の部位に、20%アルコール0.1ccの浸

潤注射を行い、皮膚縫合を行つた(24時間後)。

21. Sac jugulaire (REILLY)⁵⁹⁾⁶⁰⁾

本実験に於ては、頸部皮切後、頸静脈を露出した上その両側を結紮。所謂“囊”を作り、囊内に20%アルコール約0.05ccを注入した。また刺入部からの注入液の漏出を防ぐため、最初の結紮部から中央寄りに、刺入部を越えた所を、針の抜去と共に更に結紮した上、皮膚縫合を行つた(24時間後)。

(20, 21の原法は、試験として、家兎を用いているが、ラットでも起り得る事を認め、本実験ではラットを使用した。)

22. 両側迷走神経切断

頸部皮切によつて気管を露出し、喉頭軟骨下部で両側迷走神経を同時に切断した(ラット：4時間後、モルモット：2時間後)。

各試験の肺組織の切除に際しては、まず開腹し、下大静脈並びに腹部大動脈を切断し、完全な放血を行つた後開胸し、心底部を鉗子で挟み、右肺門部を他の鉗子で結紮した後、主として、右上葉S₂の部を、鋭利なメスで切断して、標本材料を摂取した。即ち、附図1に示すように、互に相近接する部分を、夫々光学顕微鏡標本並びに電子顕微鏡標本に供し、両者の比較検討に便ならしめた。

而してまず光学顕微鏡標本により、肺水腫の有無、並びにその変化の程度を概括的に検討した後、これを規準として、その近接部位の電子顕微鏡学的変化を追究した(光学顕微鏡、電子顕微鏡共に、主として肺胞領域の変化を追究した。)

電子顕微鏡標本の作製にあつては、人工的因子を可及的に避ける為、種々の固定脱水法を検討した結果、次の方法が最も妥当なものであることが判明した。即ち、比較的大きな組織片を、1%オスミウム酸の等調糖液(m/25 磷酸緩衝液でpH7.3~7.4とする)中に15分間氷室内保存し、次いでこれを採り出して、1mm³片のブロックに細切した後、更に再び固定を継続して全固定時間が1時間30分となるようにし、然る後、蒸留水で軽く水洗し、次いで、30%、50%アルコ

ールで夫々45分宛、70%、95%、100%アルコールで夫々1時間宛脱水した後、型の如く包埋して標本作製に供した。超薄切片の作製は、日本マイクロトームによつて行い、日立HU-10型、HS-6型、及び明石TRS-50型電子顕微鏡で観察した。

Ⅲ. 観 察 所 見

A. 光学顕微鏡的所見

1. アドレナリン単独静注群

0.4mg/kg静注群では肺の出血、鬱血共に軽度で、肺水腫像を認める事は出来なかつた。5mg/kg静注群では全体として、特に出血傾向が強くなり、また鬱血が認められ、肺胞腔内にはエオジン好性漏出液が認められた(図2)。

2. アドレナリン+5%葡萄糖液静注群

3. “ +生理食塩水静注群

4. “ +1.3%重曹水静注群

以上のような静注液の性状によつて、各群の肺水腫の起り方には差異が認められず、而も何れの群も特に出血傾向が強くなり、また鬱血像も強く認められた。また出血像の強い部分では、出血像のため、肺胞内への水分漏出所見が、隠蔽されているかのような所見を呈した。また出血に伴い、細胞浸潤を来し、部分的に包隔が肥厚し、塵埃細胞の肥大、細胞剝離像もみられた(図3)。

要するに、第1,第2,第3,第4群には、肺水腫所見を認めはするが、同時に強い出血像、及び鬱血像を来している事が特徴的である。

5. 5%葡萄糖液単独急速静注群

6. 生理食塩水 “

7. 1.3%重曹水 “

8. 蒸留水 “ (何れも100cc/kg)

何れの群も、静注液の性状とは無関係に、出血、並びに鬱血の程度は軽く、肺水腫像を主体とし、エオジン好性漏出液が、肺胞腔内に多量に存在し、更に包隔の肥厚、肥大細胞の出現も認められた。第5,第6,第7群の静注液は何れも等調液であるのに反して、第8群の

附 図 1

MATERIALS AND METHODS

cutting into 20-25 pieces -- fixation -- electron microscopy
(2% osmic acid)



(r-upper lobe)

fixation ----- staining -- light microscopy
(10% formalin) (haematoxylin-eosin)

場合は蒸溜水を静注したのであるが、特異的な相異点は両者の間に認められなかつた(図4, 5)。

なお一般に臨床例に認められる術後急性肺水腫組織像(図1)では、非常に強い肺胞内への水分漏出を伴う典型的な肺水腫像を呈し、同時に鬱血を認め、更に或る部分では、気管支肺炎を思わせる所見を呈するのが通常である。併し出血は極めて乏しい(この組織標本は、52才、男子、噴門癌、胃全剝術後第2病日に術後急性肺水腫で死亡した患者の剖検時肺剝出標本である)。

9. 肺葉切除術(右肺全剝)

+ { 5%葡萄糖液 (100cc/kg) 静注群
又は生理食塩水(//) }

10. 肺葉切除術(右肺全剝)

+ { 5%葡萄糖液 (200cc/kg) 静注群
又は生理食塩水(//) }

11. 胃切除術 + { 5%葡萄糖液 (200cc/kg) 静注群
又は生理食塩水(//) }

第9, 第10群については、40分及び4時間後、第11群については、4時間後の所見を検討したが、何れも、静注液の性状とは無関係に、何れも肺水腫像を示し、輸液量の異なる程、また経過時間が延長する程、その水腫所見は高度となる傾向を示した。また鬱血、出血もそれに伴い、稍々強くなる傾向を示した。併し、アドレナリン肺水腫群に比べると、この際の出血像ははるかに軽微であるといえる。

12. 経口的水分負荷 + Vasopressin皮下注射群

部分的に鬱血像を認めるが、この際の主な変化は、肺胞腔内エオジン好性漏出液を伴う典型的肺水腫像で、更にまた細胞浸潤や肺胞腔内遊離細胞、主として白血球の出現等が認められた(図7)。併し、出血所見は乏しい。

13. ANTU (Alpha-naphthyl thiourea) 腹腔内注射群

肺水腫所見を示すが、この際の特徴的な所見は、肺毛細血管の破壊であつて、ために血液その他の遊離細胞が肺胞腔内に多量に認められることである。また細胞反応も甚だ強い(図8)。

14. Cl₂ + HCl 混合ガス負荷群

肺胞を構成する細胞の細胞反応が強くなり、水腫像も高度のものが認められた(図10)。

15. エーテル麻酔(3期と思われる時期)群

16. エーテル過麻酔(死亡直後)群

17. クロロフォルム過麻酔(死亡直後)群

第15群では、血管周囲、包隔に細胞浸潤があり、包

隔に軽い水腫像を認めるが、肥大した所見は少ない。第16群では肺胞壁が肥厚し、出血及び鬱血像は弱く、水腫所見も余り顕著ではない。第17群に於ても、鬱血並びに出血像は少なく、包隔に軽い水腫所見がみられ、また細胞反応も弱く、全体として第16群よりも変化が弱い(図9)。

18. 10 vol% CO₂ガス負荷1時間群

19. 10 vol% CO₂ガス負荷2時間群

何れも軽度の鬱血像を認めたが、細胞反応、水分漏出所見も少なく、全体として、肺水腫の所見は殆ど認められないぐらいである。なお1時間負荷群よりも、2時間負荷群のものの方が、以上の変化が稍々強いのではないと思われた(図11)。

20. 頸部交感神経節刺戟群

21. Sac jugulaire 群

22. 両側迷走神経切断群(ラッテ、及びモルモット)

第20群では、部分的に出血や、細胞反応を認める部分もあるが、肺胞腔内水分漏出所見は殆ど認められない。

第21群に於ては、鬱血並びに出血は殆どなく、部分的に包隔に水腫状態が、極めて軽く惹起され、また肺胞壁の肥厚を示す部分では、包隔の細胞反応も強く、水腫像も強い、併し、肺胞腔内への水分漏出は、殆ど認めがたい。

第22群のモルモット例では、包隔炎像を呈し、同部に極めて軽度の漏出液の滯留が存在し、その部の細胞反応も軽度であり、出血像は殆どみられない。併し、ラッテでは、かかる所見は更に一層軽微であり、包隔にわずかに変化を認めるに過ぎなかつた(図12, 13, 14, 15, 16)。

B. 電子顕微鏡的所見

正常ラットの肺所見

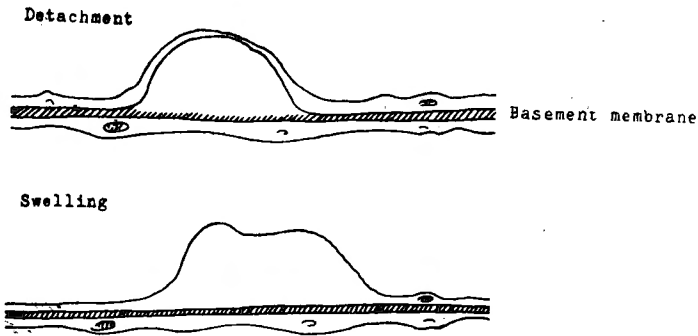
肺胞は、肺胞上皮細胞によつて連続性に被われ、核の存在する部分では厚くなつて居るが、他の部分では薄く、基底膜を隔てて、肺毛細血管内皮乃至間質に接して、細胞質は微細顆粒が数多く存在し、数は少ないが、円形乃至橢円形のミトコンドリアが存在する。なお肺胞壁には、上皮細胞に介在して居り、大肺胞細胞(Large alveolar cell, Alveolar wall cell, Alveolar macrophage等と呼ばれる)と一般に呼ばれる大型細胞があり、その周辺部は、肺胞上皮細胞の一部被われて居り、他の部分では小線毛(Microvilli)がみられる。この細胞には、原基不明の好オスミウム体(KiscaはPlasmasomeの名で初めて記載し³⁹⁾, Pou-

IGARD は Osmiophilic body³⁹⁾, KARRER は Inclusion body²³⁾ と名付けているが、本論では、POLIARD の命名に従った) があり、中に好オスミウム性の層状物質が存在する。ミトコンドリアも比較的大きく、Crista は管状乃至層状である。Endoplasmic reticulum 等、一般細胞に認められるような、細胞内実質もよく認められる。肺毛細血管内皮細胞は、肺胞上皮細胞とよく似ていて薄くのび、両者は類似の所見を示すが、毛細血管内皮細胞の方が、幾分基質が多く、濃くみえる。また肺胞上皮細胞と、毛細血管内皮細胞との間には、基底膜といわれる層があつて、この原基は未だ不明である¹⁹⁾。而も両細胞の核は、一般細胞の核と相異していないのである。そしてこれら細胞の間には、中隔間

質³³⁾といわれる部分があつて膠原線維、弾力線維、格子状線維等の線維物質が含まれ、中隔間質細胞が介在する。肺胞腔内には、塵埃細胞と呼ばれる遊離細胞が稀にみられ、大肺胞細胞と同様に好オスミウム体が存在する。毛細血管内には、血液成分(血球、その他)がみられる(図18)。

なお水腫肺の電子顕微鏡像の観察に当つては、肺胞上皮細胞乃至肺毛細血管内皮細胞の腫脹と剝離所見とは、嚴重に区別されなければならないもので、既に発表されている諸家の論文²⁴⁾³⁵⁾⁵⁰⁾でも、この両者が混同されて取扱われている憾みがあり、著者は附図2に示すように、この両者を判然と区別して論ずることとした。

附 図 2



1. アドレナリン単独静注群

0.4mg/kg 静注群では、電子顕微鏡学的にみても、これという判然とした異常所見は認め難いが、5mg/kg 静注群の場合には、肺胞上皮細胞は、全体として、軽度の腫脹像を示し、この腫脹部では、電子密度が小となり、写真では明るくみえ、Pinocytosis activity 亢進状態を示し、小水泡が多数みられる。大肺胞細胞内では、Endoplasmic reticulum の軽度開大、空胞形成があり、ミトコンドリアのCrista は、その管状乃至層状構造が幾分不明瞭となることがある。肺胞腔内には赤血球の遊出像が多数みられ、また肺毛細血管内皮細胞も軽度乍ら腫脹像を示すが、最も特異的変化はこれが強い剝離像を示すことで、また細胞内には、小水泡が正常時より増加し、剝離腔内には、毛細血管内と同様な物質が認められる(図20, 21)。即ち、アドレナリン単独静注肺水腫の際は、肺胞上皮細胞の腫脹が比較的軽度であり乍ら、肺毛細血管内皮細胞の剝離が高度に惹起されることが特徴的である。このような現

象は、アドレナリンの急速静脈内注入により、その作用によつて突発的に急激な肺毛細血管の収縮が起り、斯る器質的変化に迄発展するものと思われる。

2. アドレナリン+5%葡萄糖液静注群
3. アドレナリン+生理食塩水静注群
4. アドレナリン+1.3%重曹水静注群

光学顕微鏡所見と同様に、夫々の間に僅少な差異はあつたが、特異的所見の差異は認められなかつたので、一括して記載する。即ち、肺胞上皮細胞は、第1の実験群と同様に、全体として軽度の腫脹像を示す場合もあるが、変化の強い所では、部分的に大きく腫脹し、細胞内は疎となり、細胞成分に乏しく、時々小水泡が認められる。大肺胞細胞は、水分乃至体液成分の侵入によつて、好オスミウム体は膨化し、内容が一方に偏在乃至部分的に集合して、腔を作り、またリボン状、或は紐状に変化する。Endoplasmic reticulum は開大し、空胞形成があり、ミトコンドリアの膨化、Crista の管状、層状構造の崩壊がみられたが、更に肺

毛細血管内皮細胞の剝離所見が強くて、特にアドレナリン+5%葡萄糖液静注例では、その程度が著しいようである。従つて中隔間質内には血球の漏出が顕著に認められる(図19, 22, 23)。

5. 5%葡萄糖液単独急速静注群
6. 生理食塩水単独急速静注群
7. 1.3%重曹水単独急速静注群
8. 蒸溜水単独急速静注群

各群何れも、アドレナリン肺水腫群よりも高度の肺胞上皮細胞の腫脹像を示した。即ち、肺胞上皮細胞は、不規則に腫脹し、部分的には、非常に高度の腫脹像を示し、腫脹部は殆ど細胞内基質を認め得ないし、また水泡形成も余りみられない。大肺胞細胞内には、アドレナリン肺水腫の際と同様の所見があり、特に著しい特異的变化は認められない。更に肺毛細血管内皮細胞は、上皮細胞と同様に高度の腫脹像を呈し、ポーリー様となつて腫脹する時は、切断方向により非常に複雑な様相を呈する(図24)。

9. 肺葉切除術 + $\left\{ \begin{array}{l} 5\% \text{葡萄糖液 (100cc/kg)} \\ \text{又は生理食塩水} \end{array} \right.$ 静注群
(40分及び4時間)
10. 肺葉切除術 + $\left\{ \begin{array}{l} 5\% \text{葡萄糖液 (200cc/kg)} \\ \text{又は生理食塩水} \end{array} \right.$ 静注群
(40分及び4時間)
11. 胃切除術 + $\left\{ \begin{array}{l} 5\% \text{葡萄糖液 (200cc/kg)} \\ \text{又は生理食塩水} \end{array} \right.$ 静注群

第9群の中40分例では、変化の程度は軽度である。併し、第9, 第10, 第11群の4時間例は何れも水腫変化が強い(図25, 26)。

12. 経口的水分負荷 + Vasopressin 皮下注射群

肺胞上皮細胞は、通常極めて広い範囲にわたつて高度に腫脹し、比較的大きい水泡の出現があり、細胞内基質は殆ど認められない。また基底膜に接する細胞膜の、水門様破壊が認められた(図28)。肺胞腔内析出物は認められない。また大肺胞細胞内の好オスミウム体は、膨大し、リボン状乃至紐状変化を示し、Endoplasmic reticulum の開大、ミトコンドリアの膨化及びCristaの崩壊が認められた。また毛細血管内皮細胞の腫脹及び剝離もみられた(図27, 28, 29, 30)。

13. ANTU 腹腔内注射群

本実験群は、極めて特異な所見を呈した。即ち、肺胞上皮細胞は、やはり程度は軽いが肺胞腔に向つて腫脹する。併し、最も特異的なことは、基底膜が不規則、波状に屈曲し、高度の変形像を示すことである(図

31, 32)。ために肺胞上皮細胞の腫脹は、実際には左程高度でないにも拘らず、恰もそれが一見如何にも高度に惹起されているかのようにみえることがあり、時に剝離像も認められる。また肺胞腔内は、毛細血管内よりも多量且つ均等な、微細点状物によつて充満されている。大肺胞細胞内では、好オスミウム体に膨化像は全くないが、リボン状変化があり、また比較的大きい空胞形成及び空胞破壊像があり、Endoplasmic reticulum の開大が特に著しい。ミトコンドリアは膨化傾向なく、Cristaは管状乃至層状構造が消失し、崩壊像が認められた(図31, 32, 33)。肺毛細血管内皮細胞は、腫脹と共に剝離が起り、部分的に不連続となり、明かな破綻像と考えられる所見が認められ(図32)、光学顕微鏡所見とよく一致する。

14. エーテル麻醉群
15. エーテル過麻醉(死亡直後)群
16. クロロフォルム過麻醉(死亡直後)群

第14群では、殆ど肺水腫特有の所見は認められなかつた。また第15群では、肺胞上皮細胞の崩壊像が認められ、細胞内基質が分散乃至集合して、肺胞腔内に存在するが、血液成分の混入はみられない。上皮細胞の腫脹は軽度乍ら認められ、また剝離像もみられた。大肺胞細胞内のミトコンドリアの膨化はなく、点状崩壊像を示し、崩壊後も円形乃至橢円形でよくその形を保つていて(図35)、而も好オスミウム体の変化は乏しく、リボン状変化は認められず、核の崩壊もなかつた。肺毛細血管内皮細胞には、軽度の腫脹像が認められ、水泡形成が起るが、上皮細胞に較べ、その変化は少ない(図34, 35)。第16群のクロロフォルム過麻醉群では、肺胞上皮細胞は全体として、軽度ながら腫脹するが、水泡形成は軽度で、細胞の崩壊もみられず、大肺胞細胞内の好オスミウム体には、屢マリボン状変化がみられるが、ミトコンドリアには、エーテル過麻醉群にみられるような、崩壊像は認められなかつた。また肺毛細血管内皮細胞は、腫脹あるいは剝離像を呈し、腫脹の程度は、部分的にはかなり高度の場合もある。また比較的大きい空胞形成及び内皮細胞の崩壊像がみられた。

17. Cl₂ + HCl 混合ガス負荷群

本群特有の所見は、基底膜に起る特異的な変化である。まず肺胞上皮細胞は、部分的腫脹を示すことなく、全体として腫脹し、Pinocytosis activity が亢進して小水泡形成が高度となり、その数も多い。大肺胞細胞内では、Endoplasmic reticulum は開大し、空

胞形成傾向が強く、好オスミウム体は、特異的变化を示さず、ミトコンドリア内では、Cristaの管状乃至層状構造の崩壊がみられた。肺毛細血管内皮細胞は、上皮細胞同様軽度の腫脹像、あるいは剝離像を呈し、非常に数多くの小水泡が出現した。基底膜には、水分乃至体液の侵入があり、第36図にみられるように、基底膜は強く崩壊し、その均等性を失い、特殊な変化を呈して、このような変化は、他の何れの群に於いてもみられない特有の所見である。なお肺胞腔内への析出物は、全く見られなかつた。(図36)。

18. CO₂ ガス負荷 1時間群

19. CO₂ ガス負荷 2時間群

何れの群も肺胞上皮細胞には、極めて軽微の腫脹(図37)を認める程度で、殆ど正常像に近い所見を示した。また肺胞腔内には、析出物は認められなかつた。大肺胞細胞内では、Endoplasmic reticulumは開大し、あるいは囊状となり、空胞形成もみられる。ミトコンドリアの膨化像はないが、Cristaの管状乃至層状構造内に空隙を多く認める(図38)。肺毛細血管内皮細胞に於ては、第18群では、特記すべき所見を認め難く、僅かに、第19群に於て内皮細胞の軽度腫脹を認める箇所が、稀にみられる程度であつた(図37, 38)。

20. 頸部交感神経節刺戟群

21. Sac jugulaire 群

22. 両側迷走神経切断群

第20群では肺胞上皮細胞の腫脹像は、稀で且つ極めて軽度で、肺胞腔内析出物もなく、大肺胞細胞内のEndoplasmic reticulumが稍々開大するかのような所見を示すに過ぎなかつた。また肺毛細血管内皮細胞にも全く変化を認めない。また第21群に於ても、肺胞上皮細胞の腫脹は、極めて軽度で、剝離像もなく、僅かに大肺胞細胞内のEndoplasmic reticulumは開大し、空胞形成傾向が認められる程度である。また肺胞腔内析出物、肺毛細血管内皮細胞にも変化は全く認められなかつた。更に第22群でも、ラット(4時間後)例では、全く変化は認められず、モルモット(2時間後)例で僅かに肺胞上皮細胞の軽度腫脹を思わせる部分があるが、稀にみられるに過ぎず、正常所見と殆ど大差を認め難く、また大肺胞細胞、肺毛細血管内皮には、これという所見を認めなかつた。

IV. 綜括並びに考案

以上述べたように、光学顕微鏡学的には、微細構造学的変化まで追究することは出来なかつたが、電子顕

微鏡学的追究によつて、その所見から初めて、同じ実験的急性肺水腫なる名のもとに綜括されるものでも、その惹起方法の如何によつて、大凡次のように大別されて然るべきであるといひ得る。即ち、

(I) アドレナリン肺水腫

(II) 静脈内急速大量輸液肺水腫

(III) 経口の大量水分負荷肺水腫

(IV) 化学薬品毒肺水腫

(V) 有毒ガス負荷肺水腫

(VI) 神経刺戟肺水腫

(附：CO₂ガス負荷肺水腫)

の6種である。

(I) アドレナリン肺水腫

アドレナリン単独静注群、アドレナリン+各種等調液静注群にみられるもので、光学顕微鏡学的には、肺胞内漏出液は中等度で、それよりも高度の出血、鬱血像を主体とした所見を示すが、換言すれば、単なる肺水腫というよりも寧ろ出血像を主体とした変化が強く、更に電子顕微鏡学的にも、肺胞上皮の細胞腫脹は、輸液量が少なければ比較的軽度で、寧ろ毛細血管内皮細胞の剝離像が高度に起ることが特徴的であり、同時に肺胞腔内には、正常ではみられない程多数の血球が密集して存在する事があるのである。即ち、斯る際には、アドレナリン静注によつて突発的且つ強烈な毛細血管の収縮が起り、器質的变化を招来し、破綻を来して、そこに出血を招くに至るものと考えられるべきで、なお仲³⁵⁾が報告しているような、針状の析出物は、本実験に際しては肺胞腔内には全く認められず、僅少の点状物が認められたに過ぎなかつた。大肺胞細胞に於ては、アドレナリン単独静注群で、Endoplasmic reticulumが幾分開大し、空胞形成が起つた。

更にこれに輸液が加わると、ミトコンドリアの膨化、Cristaの管状、層状構造の崩壊、比較的大きい空胞の出現が起り、また好オスミウム体中の内容は、時にリボン状乃至紐状に変化した。この好オスミウム体中に起るリボン状変化は、水腫肺特有の現象であるかどうかは不明である。併し、多くの実験的急性肺水腫例に認められ、且つSchulzはこれを、Bandförmige Transformation der Mitochondrieninnenmembranenとよんでいるが、これは好オスミウム体の変化であつて、ミトコンドリア内の変化ではない。

(II) 静脈内急速大量輸液肺水腫

5%葡萄糖液、生理食塩水、1.3%重曹水、蒸溜水等何れも100cc/kg静注群では、光学顕微鏡学的に、

静注液の性状とは無関係に、何れも肺水腫所見を呈し、鬱血は比較的軽く、出血像も極く部分的に認められるに過ぎない。また細胞反応も余り強度でなく、肺胞腔内水分漏出の程度は、水分の経口の負荷 + Vasopressin 注射時に較べると軽度である。

電子顕微鏡学的には、肺胞上皮細胞は、肺胞腔に向つて、全体として不規則に腫脹し、また部分的には非常に高度の腫脹像を認め、細胞基質は点状にみられるに過ぎない。而も大肺胞細胞内の変化は、アドレナリン肺水腫群と同様であつた。肺毛細血管内皮細胞は、時に不規則な高度腫脹像を示し、特に図24では、それが各方向にポリープ様に膨大した所見を呈している。

(III) 経口的大量水分負荷肺水腫 (日笠—長瀬³⁴⁾)

光学顕微鏡学的には、水分の肺胞腔内に漏出所見が極めて高度で、この際の見所は人体剖検時に認められた術後急性肺水腫の病理組織所見と最も近似していて、典型的肺水腫像を呈した。即ち、電子顕微鏡学的にも、本実験群では、生体内水分の増量が比較的緩徐に起るために、腫脹現象もゆるやかに起り、肺胞上皮細胞は、肺胞腔に向つて大きく、且つ高度に腫脹し、その腫脹像は、大量輸液群のように部分的ではなく、全体的に広範囲にわたつて腫脹していることが特徴である。また変化の高度なところでは、剝離所見も認められ、上皮細胞内には時に大きな水泡が現れ、細胞内基質は疎となつて、殆ど認められない。また肺胞腔内析出物も認められない。大肺胞細胞の変化は、大量輸液群と区別し得るような特別な所見は認められない。肺毛細血管の内皮細胞は、上皮細胞が大きく腫脹するのに反して、その程度は軽度で(図30)、比較的大きな水泡を認めた。更に肺胞上皮細胞には、顕著な所謂Schleusenartige Öffnung (SCHULZ) (図28)を認めた。SCHULZ は之を Schleusenartige Öffnungen der basalen Membran der Alveolarzelle と呼んだが、KARRER の基底膜の定義¹⁹⁾に従えば、開口した部分は基底膜ではなく、上皮細胞膜で、Pinocytosis-activity が極度に昂まり、水泡とならず、破綻したものと考えたいものである。

これは、高度の水腫肺で屢々肺胞上皮細胞に認められる所見である。

(IV) 化学薬品毒 (ANTU) 肺水腫

ANTU 肺水腫の研究は、RICHTER⁴⁵⁾、HARLSSON¹⁰⁾によつて詳しく報告されており、光学顕微鏡学的に強い水腫像がみられ、細胞反応も強く、血管破壊傾向が

みられるが、電子顕微鏡学的にも、特異な所見を呈する。即ち、実際には肺胞上皮細胞の腫脹は比較的軽度であるのにも拘らず、基底膜に特有の不規則な波状屈曲が起るため、いかにも肺胞上皮細胞が高度腫脹を起したかのように見える場合が多い。また肺胞腔内は、毛細血管腔内にみられる物質よりも、電子密度の高い、均等な物質で充満されている。更に肺胞細胞内の好オスミウム体、ミトコンドリアの膨化は全くみられず、また Endoplasmic reticulum の開大が著しい。ミトコンドリアに於ては、その Crista の管状乃至層状構造が失われ、均等となる(図33)。肺毛細血管内皮細胞には、破綻がみられ(図32)、光学顕微鏡所見とよく一致する。基底膜には、Cl₂+HCl 混合ガス負荷肺水腫に際しみられるような、判然とした破綻開大像を認め難いが、高度の不規則な波状屈曲を示し、立体的にはかなりの伸展変化を起しているものと考えて差し支えない。即ち、ANTU は肺毛細血管に強く作用して、これを破壊し、基底膜に強い変化を起し、肺胞上皮細胞内実質をも崩壊する強力な化学薬品毒素と判断してよいであろう。従つて、(V)の項で述べる Cl₂+HCl 混合ガス負荷肺水腫と共に、ANTU 肺水腫は、真に非生理的ないわば実験的肺水腫であつて、臨床例にみられる肺水腫とは、凡そかけはなれたものであろう。

(V) 有毒ガス負荷肺水腫

Cl₂+HCl 混合ガス負荷、エーテル過麻酔、クロロフォルム過麻酔時の所見の中で、特に Cl₂+HCl 混合ガス負荷肺水腫所見が特異的であつた。即ち、肺胞上皮細胞は肺胞腔に向つて、全体として、軽度の腫脹を示し、Pinocytosis-activity が充進し、多数の小水泡が認められるようになり、細胞内基質は、砂を散らしたように点状、あるいは集合して比較的少量に認められ、基底膜には、本肺水腫特有の変化が起り、中央部では無構造物質(膠原物質¹⁹⁾)が破壊点存在し、細胞に接する部分も不規則に破壊され、基底膜層は、この破壊のために開大し、相当幅が広がる箇所を認めた。肺毛細血管内皮細胞の腫脹も軽度で、上皮細胞よりも小水泡が数多くみられ、剝離像も認められた(図36)。エーテル過麻酔死例では、肺胞上皮細胞の崩壊が起り、崩壊した細胞内実質は、肺胞腔内に分散乃至集合してみられ(図34)、血液成分の混入はない。これは血管内皮細胞の崩壊が未だ起つていない結果であろう。大肺胞細胞内のミトコンドリアは、独特の変化を示し、点状崩壊現象が起り、崩壊した点状物は、円形乃至楕円

形に集合しており(図35)、分散していない。また、クロロフォルム過麻酔死例では、肺毛細血管内皮細胞に破壊が起り、肺胞上皮細胞の変化は、比較的少なかった。光学、電子顕微鏡所見からエーテルはクロロフォルムよりも細胞原形質毒として強く働き、前者は肺胞上皮細胞に、後者は毛細血管内皮細胞に強い変化を与えるものと考えられる。

(VI) 神経刺激肺水腫

(附, CO₂ガス負荷肺水腫)

CO₂ガス負荷肺水腫は、惹起方法上神経肺水腫とは別のものであるが、その微細構造学的変化が非常に類似しているので、一括して記載することにしたが、10 vol%CO₂ガスの1時間、及び2時間負荷群について追究した成績によれば、光学顕微鏡的には、弱い鬱血、包隔の軽度の細胞反応並びに腫脹があり、肺胞腔内漏出像は殆ど認められない。また電子顕微鏡学的にも、肺胞上皮細胞の腫脹が稀にみられる(図37)が、その腫脹程度は、極めて軽度で、正常像の切断面による膨みとは区別し難い程度である。大肺胞細胞内では、Endoplasmic reticulumの変化が顕著で、開大像、嚢状変化像がみられ、また空胞形成、ミトコンドリア内Cristaの空隙形成等が認められた。

POLICARD³⁹⁾等は、大肺胞細胞内炎症所見として、

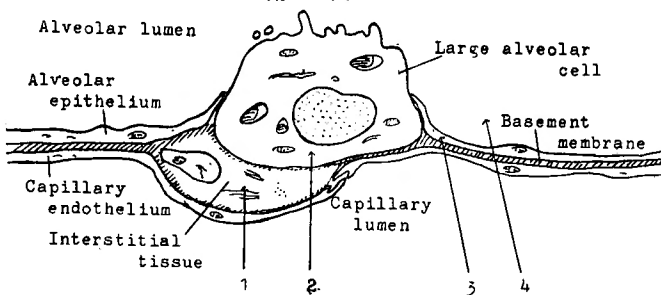
1) 小空胞の増加、2) Dark granulaの増加、3) ミトコンドリアのCristaの崩壊、4) ミトコンドリアの縮小、5) 細胞容積の増大、6) Microvilliの伸長及び増加をあげているが、光学顕微鏡で、包隔に細胞反応があり、包隔炎と呼ばれる変化が生じた時は、大肺胞細胞内に、上記の変化が起り得るものと判

断される(但し、本実験に際しては4)ミトコンドリアの縮小所見は認められなかった)。CO₂ガス負荷例でも、これと殆ど類似の変化を認めた(図38)。

神経刺激肺水腫は頸部交感神経節刺激、Sac jugulaire、両側迷走神経切断の3種類について検討したが、光学顕微鏡学的に、交感神経節刺激、Sac jugulaireのように経過時間(24時間)の長いものでは、比較的、出血、鬱血が強く、包隔の細胞反応も強いが、両側迷走神経切断例では、包隔の反応も軽い。電子顕微鏡学的には、Sac jugulaireの例では屢々(図37参照)みられる程度の軽度の腫脹が認められたが、頸部交感神経節刺激及び両側迷走神経切断の2例では、顕著な変化は認められなかった。頸部交感神経節刺激及びSac jugulaireの2例では、大肺胞細胞にPOLICARDの所謂“炎症性変化”がみられたが、両側迷走神経切断例では、顕著ではなかった。REILLY⁵⁹⁾⁶⁰⁾は、交感神経過剰刺激によって、血管拡張、次で毛細血管内皮細胞腫脹、透過性増加によつて浮腫、血液漏出を起すと述べているが、著者の観察所見では、肺胞上皮細胞にまず変化が起つた。これは、KARRER²²⁾のいう Blood-Air Barrierの中で、最も抵抗の弱い部分は、肺胞上皮細胞であるために、毛細血管内皮細胞は一番遅れて変化するものであろう。

以上述べた、20余種類の実験的急性肺水腫惹起実験によつて得られた所見を綜括すると、実験的急性肺水腫は、多くの場合、試験に何等かの肺水腫惹起要因が加われば、肺毛細血管及び基底膜の透過性が亢進して、① まず最初に、最も疎な構造を持ち、而も毛細血管内皮細胞に近い中間質内に水分が侵入し(附図

附 図 3



3), ② 次に大肺胞細胞に所謂“炎症性変化”が起こり、次いで③ 肺胞上皮細胞の腫脹を来すものと思われる。そして更に、ある域値を越えて惹起要因が加われば、ついには④ 肺胞腔内に水分の漏出が惹起され

ようになるのではないだろうか。そして、アドレナリン静注時のように肺毛細血管内皮の突発的、且つ強烈な収縮が惹起されたと思われる際には、肺胞上皮細胞の軽度腫脹と同時に、肺毛細血管内皮細胞の基底膜

からの剝離が起るものであろう。なお、水分の肺胞腔内漏出の時期、あるいはその程度は、オスミウム固定では、それを明らかにすることは不可能であり、本実験に於けるように、常に光学顕微鏡所見と対比しつつ検討することが必要である。また電子顕微鏡学的に、肺水腫発生初期に認められる所見が、肺毛細血管内皮細胞、及び基底膜を越えた肺胞上皮にまずみられるという事実は、血管透過性に、基底膜が非常に重要な役割を果しているものと推察されるのである。

V. 結 論

ラッテ、モルモット及び家兎を用いて、種々の方法により、実験的急性肺水腫を惹起させ、その各々について、夫々相隣接する部分を光学顕微鏡標本及び電子顕微鏡標本となし、而標本を互に相対比しつつ、観察して、次の結論に到達した。

1) 光学顕微鏡で肺水腫の肺胞領域に認められる変化を観察し、更に電子顕微鏡でも、その微細構造を追究した結果、実験的肺水腫は、その惹起方法から、次のように分類するのが妥当である。

- (I) アドレナリン肺水腫
- (II) 静脈内急速大量輸液肺水腫
- (III) 経口的水分負荷肺水腫
- (IV) 化学薬品毒肺水腫
- (V) 有毒ガス肺水腫
- (VI) 神経刺戟肺水腫

2) 光学顕微鏡学的所見よりすれば、臨牀的にみられる術後急性肺水腫像と類似所見を得る実験方法は、緩い速度で大量の水分を体内に蓄積させるような方法が適しており、その意味では経口的水分負荷 + Vasopressin 皮下注射の方法は、手術等の複雑な操作を加えないで水分を負荷させて、典型的な肺水腫を惹起し、而も電子顕微鏡学的にも、広範囲にわたる高度の肺胞上皮細胞の腫脹がみられ、なおその微細構造学的変化も亦典型的に把握されていて、臨牀的急性肺水腫像に酷似しており、この方法は非常に優れた急性肺水腫の実験的惹起方法である。

3) アドレナリン単独静注肺水腫は、水腫像をも呈するが、その際の主な変化は、寧ろ出血像におかれるべきで、電子顕微鏡学的にも、肺胞上皮細胞の腫脹は、比較的軽度であり、肺毛細血管内皮細胞の剝離像が高度に認められることが特徴的である。

4) 化学薬品毒肺水腫は、肺胞領域の高度の破壊を惹起させるものであつて、これは臨牀的にみられる肺

水腫とは、凡そ異つていて、特殊な実験的な肺水腫である。

5) 神経刺戟肺水腫は、何れも、判然とした肺水腫所見を示さない。

6) 20数種類の実験的急性肺水腫時にみられる微細構造学的変化を追究することによつて、肺水腫の発生は、まず肺毛細血管透過性の亢進によつて、中隔間質内に水分の侵入がおこり、同時に大肺胞細胞内に所謂“炎症性変化”を招来し、次いで血管透過性亢進状態が継続、増強される時に、更に肺胞上皮細胞への水分の侵入がおこつて、肺胞上皮細胞の腫脹を招くものと考えられる。

7) 水腫像の初期に認められる所見が、毛細血管内皮より寧ろ基底膜を越えた中隔間質乃至は肺胞上皮細胞である事実は、毛細血管透過性に、基底膜が重要な役割を果しているものと考えられる。

研究に際して終始御教示を得た日笠頼則講師、並びに実験に対し好意ある御援助を賜つた京都大学皮膚科特別研究所西占貢助教授に対し深甚な感謝の意を表する。

BIBLIOGRAPHY

- 1) Altschule, M.D. : Acute pulmonary edema. (Grune and Straton), 1954.
- 2) Beattie, J. E. : Pulmonary edema. *Am. J. Surg.*, **89**, 300, 1954.
- 3) Brandt : Die teilweise Lungenatelektase, ein Beitrag zur Frage post-operativer Lungenkomplikation. *Munch. Med. Woch.*, **2**, 1432, 1938.
- 4) Chiba, C. : Experiments on acute pulmonary edema especially the significance on elevation of pulmonary artery pressure and its influence on the wall of blood vessels. *J. J. A. T. S.* **9**, 1030, 1959.
- 5) Clemens, H. J. : Elektronenoptische Untersuchungen über den Bau der Alveolarwand in der Ratten Lunge. *Zeitsch. u. Mikroskop.* *Anat.*, (Berlin), **40**, 1, 1954.
- 6) Campbel, G.S. et al. : Circulatory changes and pulmonary lesions in dogs following increased intracranial pressure, and the effect of atropine upon such changes. *A. J. Physiol.*, **158**, 96, 1949.
- 7) Cecil, K., Drinker, Hardenberg, E. : Acute effects upon the lungs of large intravenous doses of Alpha-Naphthyl Thiourea. *A. J. Physiol.*, **156**, 35, 1949.
- 8) Gibbon, H. H., Bruner, H. D. : Studies on

- experimental phosgenic poisoning. *J. Thor. Surg.*, **17**, 264, 1948.
- 9) Haddy, F. J. et al.: Pulmonary vascular pressure in relation to edema production by air way resistance and plethora in dogs. *A. J. Physiol.*, **161**, 336, 1950.
 - 10) Harisson Latta : Pulmonary edema and pleural effusion produced by acute Alpha Naphthyl Thiourea poisoning in rats and dogs. *Bull. John Hopkins Hosp.*, **80**, 181, 1949.
 - 11) Hayashi, K. : Acute pulmonary edema after resection of pulmonary cancer. *J. J. A. T. S.*, **5**, 582, 1958.
 - 12) Henneman, P. H. : Acute pulmonary edema, with special reference to experimental studies. *New E. J. Med.*, **235**, 590, 1946.
 - 13) Imura, K. : The experimental study of the neurogenic pulmonary edema. *J. J. A. T. S.*, **6**, 720, 1959.
 - 14) Itagi, K. : Electron microscopic observation of pulmonary alveolar structures. *Acta Tub. Jap.*, **5**, 1, 1955.
 - 15) Itagi, K. : Electron microscopic observation of pulmonary alveolar structures of laboratory mammals. *Acta Tub. Jap.*, **6**, 75, 1956.
 - 16) Itagi, K. : On the epithelial covering tissue of the alveolar walls of human lung. *Acta Tub. Jap.*, **6**, 720, 1956.
 - 17) Jarisch, A. H., Richter, H., Thoma : Zentrogenes Lungenödem. *Klin. Wochschr.*, 1440, 1939.
 - 18) Jordan, G. J. : Standard methods for the production of pulmonary edema in the dogs. *A. M. A. Arch. of Surg.*, **63**, 191, 1951.
 - 19) Karrer, H. E. : The ultrastructure of mouse lung ; Some remarks regarding the fine structure of the alveolar basement membrane. *J. B. B. C.*, **6**, 287, 1956.
 - 20) Karrer, H. E. : The ultrastructure of mouse lung ; A note on the fine structure of mitochondria and endoplasmic reticulum of the bronchial epithelium. *J. B. B. C.*, **6**, 115, 1956.
 - 21) Karrer, H. E. : The ultrastructure of the capillary endothelium. *Exp. C. Res.*, **12**, 542, 1956.
 - 22) Karrer, H. E. : The ultrastructure of mouse lung ; General architecture of capillary and alveolar walls. *J. B. B. C.*, **5**, 241, 1956.
 - 23) Karrer, H. E. : The ultrastructure of mouse lung ; The alveolar macrophage. *J. B. B. C.*, **4**, 251, 1958.
 - 24) Kisch, B. : The role of the endothelium in acute pulmonary edema ; An electron microscopic study. *A. J. of Card.*, **3**, 392, 1958.
 - 25) Kisch, B. : Electron microscopy of the lungs in acute pulmonary edema. *Exp. Med. & Surg.*, (Basel), **16**, 25, 1958.
 - 26) Luisada, A. A. et al. : Acute pulmonary edema. *Circ.*, **8**, : 113, 1956.
 - 27) Luisada, A. A. : Pulmonary edema consequent to stimulation of cardiovascular receptor. *A. Heart J.*, **31**, 270, 1941.
 - 28) Low, F. N. : The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man. *Anat. Rec.*, **117**, 2, 1953.
 - 29) Low, F. N., Sampaio, M. M. : The pulmonary alveolar epithelium as an endodermal derivative. *Anat. Rec.*, **127**, 51, 1957.
 - 30) Moore, D. H., Helmut, Reseck : The structure of capillaries and small arteries. *J. B. B. C.*, **3**, 457, 1957.
 - 31) Nagaishi, C. et al. : The clinical and experimental study on pathogenesis of acute pulmonary edema in thoracic surgery. *Lung.*, **4**, 26, 1957.
 - 32) Nagaishi, C. : Pulmonary circulation with reference to venous admixture. *Jap. J. Tub.*, **4**, 23, 1956.
 - 33) Nagaishi, C. et al. : Hai to Sono Kozo (Igaku-shoin), 1958.
 - 34) Nagase, M. : Experimental study of pathogenesis of acute pulmonary edema. *Arch. jap. Chir.*, **29**, 69, 1960.
 - 35) Naka, T. : Pathohistological and electron microscopic studies of experimental pulmonary edema. *Acta Tub. J.*, **7**, 215, 1959.
 - 36) Ogura, M. : Morphological research on the solvent effect on the cytoplasmic granules with a electron microscope. *Electron-microscope Jap.*, **5**, 198, 1957.
 - 37) Ogura, M. : Deformation of intracellular granules. *Electron-microscope Jap.*, **5**, 65, 1956.
 - 38) Okada, Y. : Pathophysiological and electron microscopic observation of experimental pulmonary edema. *Resp. & Circ.*, **6**, 201, 1956.
 - 39) Policard, A., Collet and Pregermain, S. : Electron micropic studies on alveolar cells from mammals. *Electron microscopy*, **244**, 1956.
 - 40) Pain, R. et al. : Observation on the role

- of pulmonary congestion in the production of edema of the lung. *J. Lab. & Clin. Med.*, **36**, 288, 1950.
- 41) Pain, R. et al. : Pulmonary edema in patients dying with decrease of the central nervous system. *J. Am. Ass.*, **149**, 643, 1952.
- 42) Palade, G. E. : A small particulate component of the cytoplasm. *J. B. B. C.*, **1**, 59, 1955.
- 43) Reinhardt, E. : Beitrage zur Kenntnis der Lunge als neurovaskuloren und neuromaskularen Organs nach Beobachtungen an der Lunge des lebenden Kaninchens. *Virch. Arch.*, **292**, 322, 1934.
- 44) Reinhardt, E. : Die Topik der lobären Pneumonie als Beweis ihren Entstehung in Zentralnervensystem. *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, **29**, 222, 1936.
- 45) Richter, C. P. : The physiology and cytology of pulmonary edema and pleural effusion produced in rats by Alpha-Naphthyl Thiourea (ANTU). *J. Thor. Surg.*, **23**, 66, 1952.
- 46) Riechert, W. : Genese und Behandlung des toxischen Lungenödems. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.*, **212**, 321, 1951.
- 47) Sarnoff, S. J. & Sarnoff, L. C. : Neurohemodynamics of pulmonary edema. *Dis. Chest.*, **22**, 685, 1952.
- 48) Saegesser : Beitrag zur Entstehungs Frage der post-operativen Pneumonie. *Chirurgie.*, **10**, 655, 1938.
- 49) Sagawa, Y. : Pathogenesis of acute pulmonary edema in the thoracic surgery. *J. J. A. T. S.*, **5**, 569, 1958.
- 50) Schulz, H. : Electronmikroskopische Untersuchungen des experimentellen Lungenödems. *Electron microscopy* : 240, 1956.
- 51) Schlipköter, H. W. : Elektronen-optische Untersuchungen der ultradünnen Lungenschnitte. *Deutsch. Med. Woch.*, **79**, 1658, 1954.
- 52) Sturm, A. : Die klinische Pathologie, 1948.
- 53) Swigart, R. H. & Kane : Electron microscopic observation of the pulmonary alveoli. *Anat. Rec.*, **118**, 32, 1954.
- 54) Talor u. Zweifel : Partielle Lungenatelektase als postoperative Komplikation. *Fortschr. Röntgenstr.*, **49**, 157, 1934.
- 55) Virscher, M. B. : The physiology and pharmacology of lung edema. *Pharmacol. Rev.*, **8**, 389, 1956.
- 56) Wanke, R. : Zum Nachweis der traumatischer Hirnstammläsien. *Arch. F. Klin. Chir.*, **193**, 676, 1938.
- 57) Wakizaka, J. : Pathology and physiology of the postoperative pulmonary edema. *J. J. A. T. S.*, **5**, 551, 1958.
- 58) Warren, M. F., Peterson, D. K., Drinker, C. K. : The effect of hightend negative pressure in the chest, together with further experiments upon anoxia in increasing the flow of lung lymph. *A. J. Physiol.*, **137**, 641, 1942.
- 59) Yamaguchi, Y. : Reilly's phenomenon. (Reilly' syndrome d'irritation sympathique.) *Saishinigaku*, **10**, 366, 1955.
- 60) Yamaguchi, Y. : Reilly si syokubutusunkei kajyokofun to nisan no jittuken-seiseki. *J. M. J.*, **1665**, 8, 1956.
- 61) Yosiwara, Y. : A study of pulmonary edema in the heart surgery. *J. J. A. T. S.*, **5**, 589, 1958.

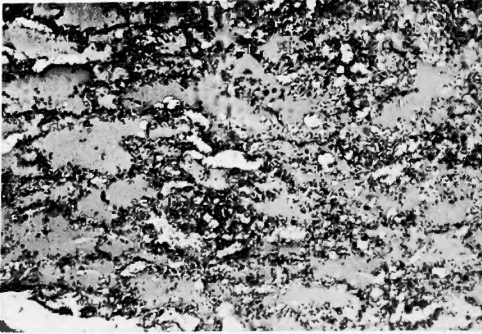


Fig. 1. Human lung, post-operative pulmonary edema

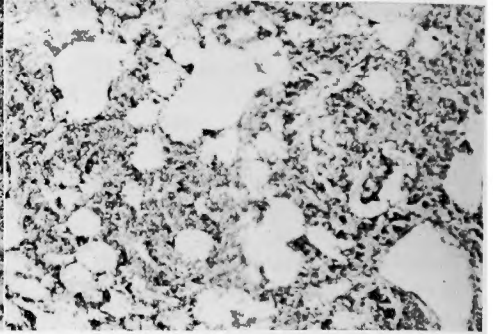


Fig. 2. Adrenalin (5 mg/kg) intravenous injection

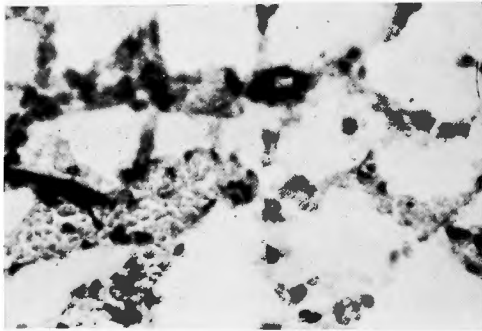


Fig. 3. Adrenalin(0.4mg/kg) + 5% glucose solution (40cc/kg) intravenous injection

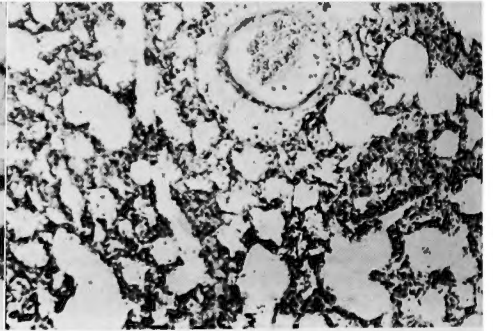


Fig. 4. 5% glucose solution (100cc/kg) intravenous injection

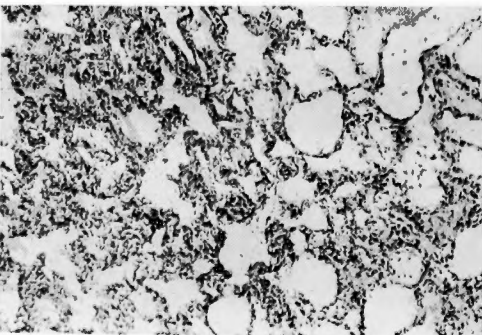


Fig. 5. Distilled water (100cc/kg) intravenous injection

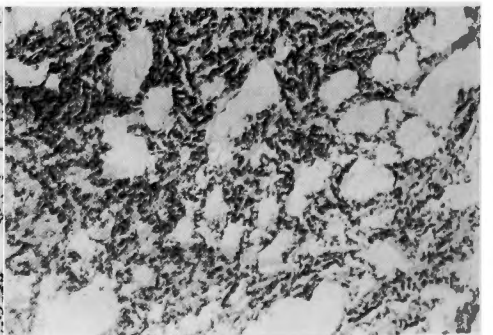


Fig. 6. Rabbit lung, right lung resection + 5% glucose solution (200cc/kg) intravenous injection.

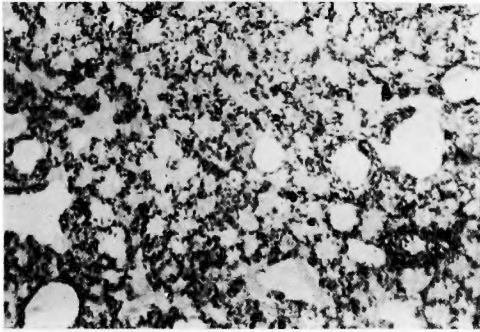


Fig. 7. Water (100cc/kg, per os) + vasopressin (0.25I.U.) subcutaneous injection

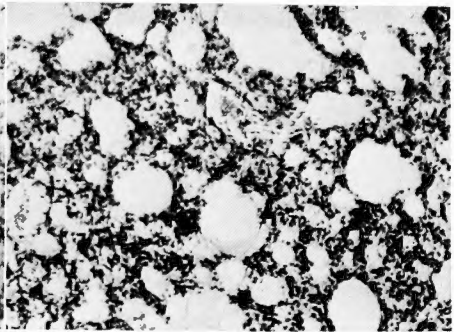


Fig. 8. ANTU (50mg/kg) intraperitoneal injection

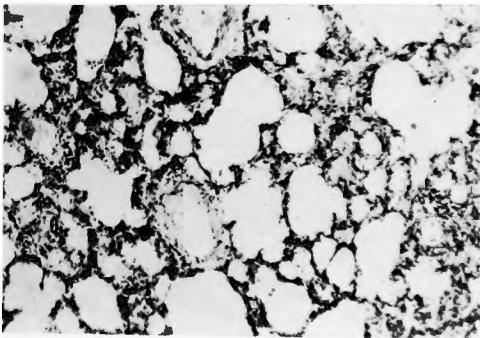


Fig. 9. Ether inhalation (open-drop), after death

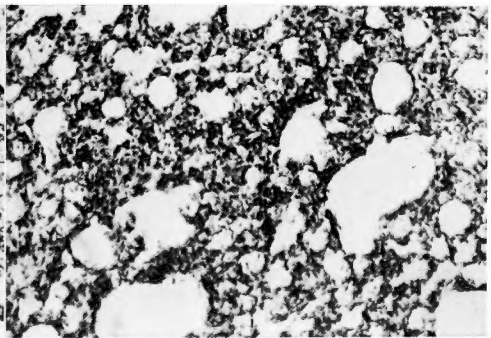


Fig. 10. Cl₂ + HCl mixed gas inhalation

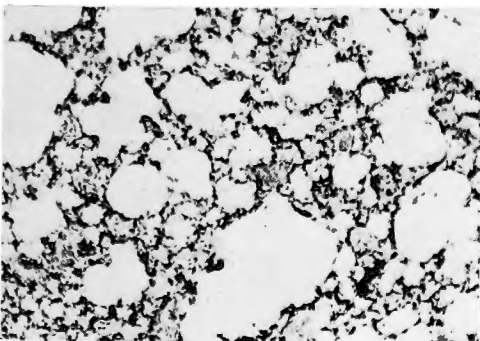


Fig. 11. CO₂ gas inhalation (1 hour)

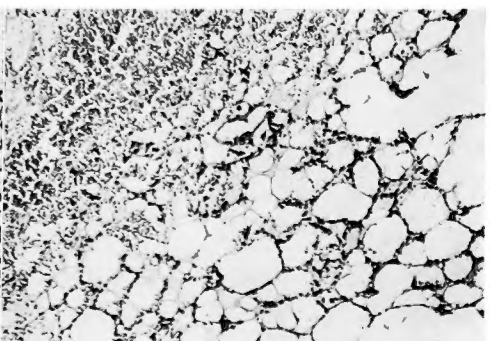


Fig. 12. Cervical sympathetic ganglion stimulation

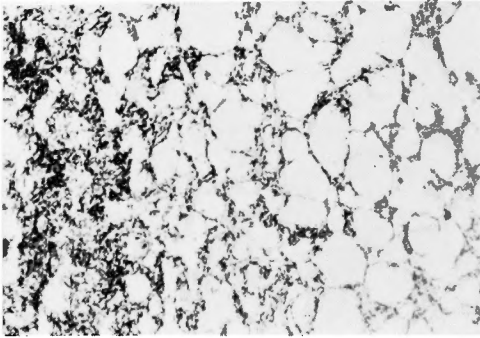


Fig. 13. Sac jugulaire

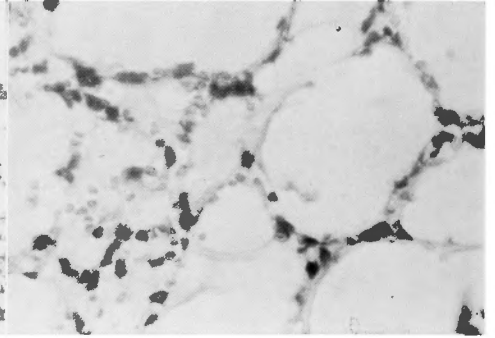


Fig. 14. Sac jugulaire

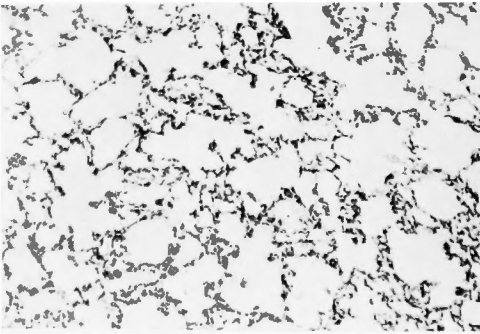


Fig. 15. Guinea pig lung, bilateral vagotomy

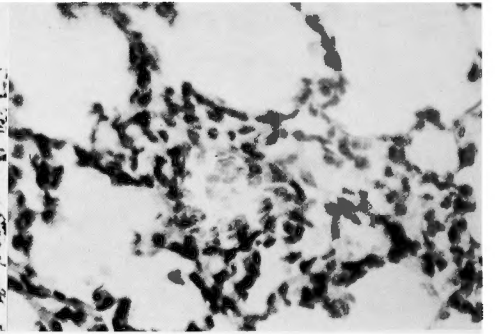


Fig. 16. Guinea pig lung, bilateral vagotomy

Abbreviation in the electron micrographs

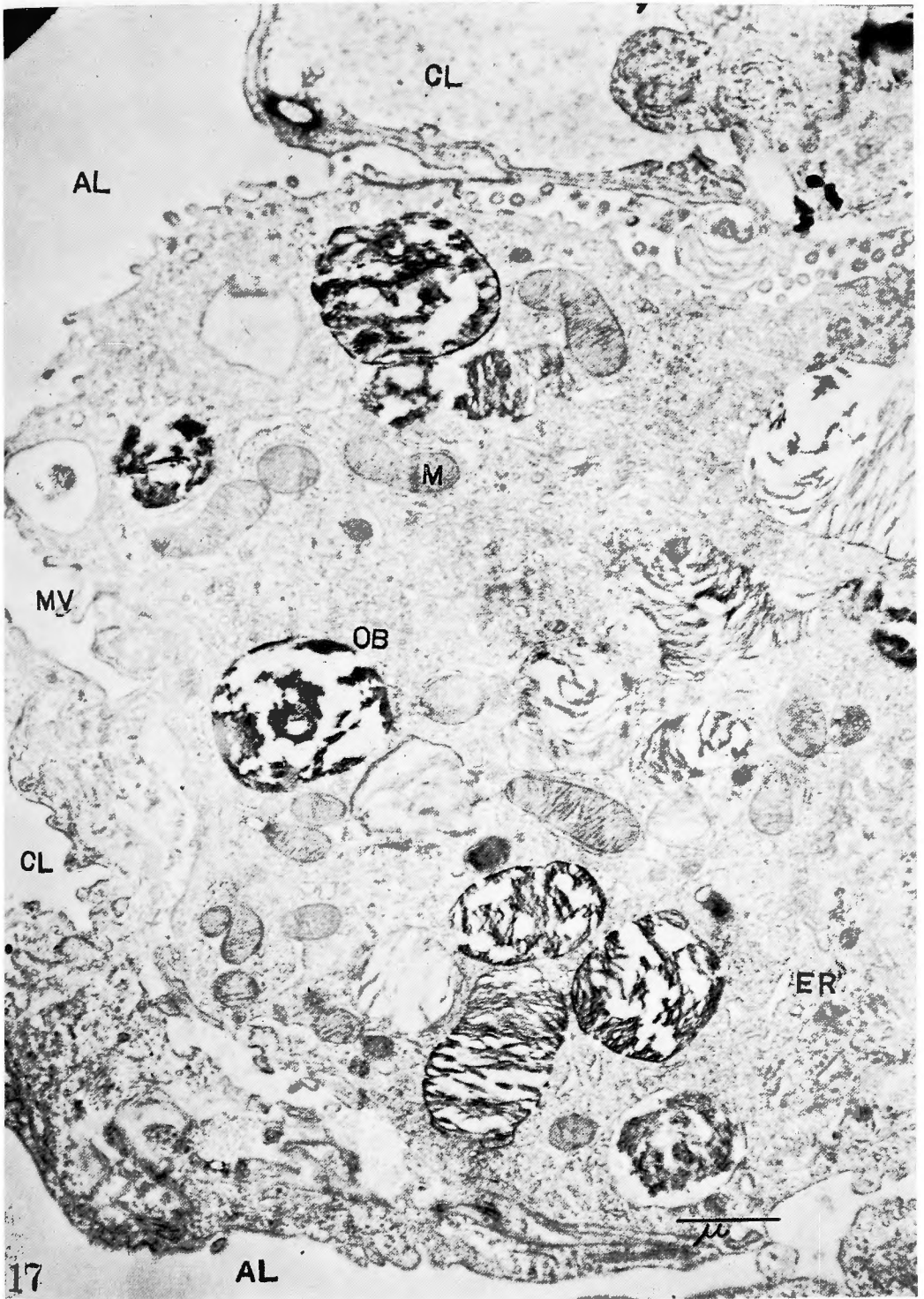
AE : Alveolar Epithelium	M : Mitochondria
AL : Alveolar Lumen	MV : Microvilli
BM : Basement Membrane	N : Nucleus
CE : Capillary Endothelium	OB : Osmiophilic Body
CL : Capillary Lumen	P : Pinocytosis
D : Detachment of Cell from the Basement Membrane	R : Red Blood Cell
ER : Endoplasmic Reticulum	V : Vacuoles
IT : Interstitial Tissue	W : White Blood Cell

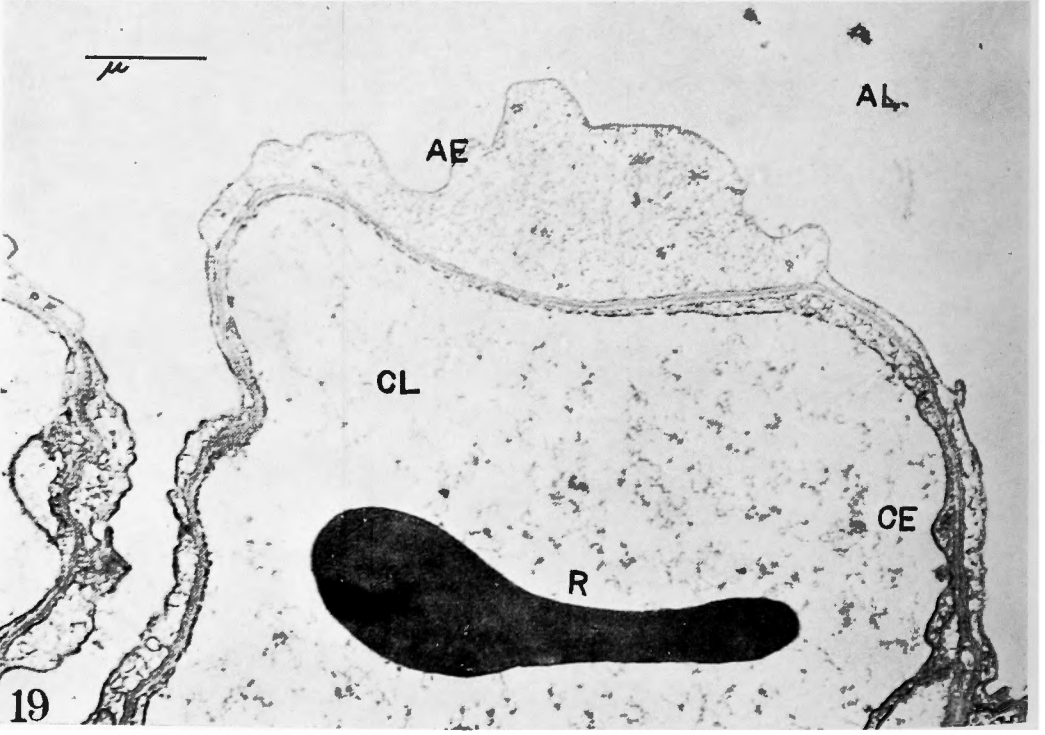
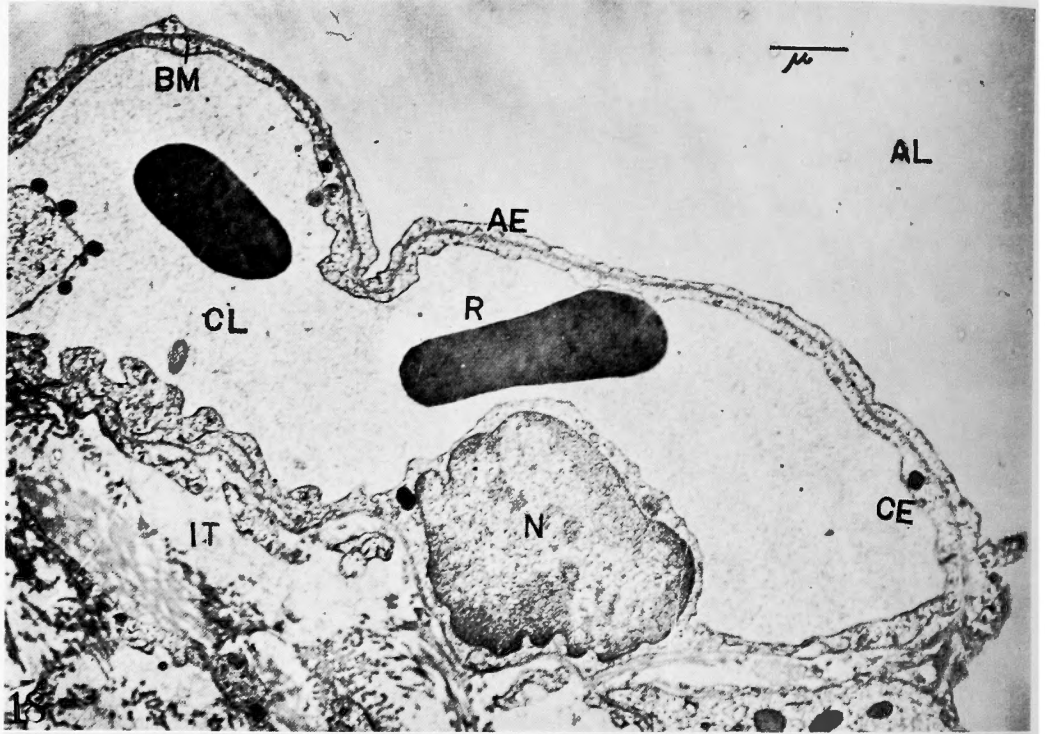
Explanation of Electron Micrographs

- Fig. 17** Normal lung. Large alveolar cell. ($\times 24,000$)
- Fig. 18** Normal lung. ($\times 14,000$)
- Fig. 19** Intravenous injection of adrenalin (0.4mg/kg) and physiologic saline solution (40cc/kg). Swelling up of alveolar cells toward the alveolar cavity. ($\times 25,000$)
- Fig. 20** Intravenous injection of adrenalin (5 mg/kg). Swelling up of alveolar cells with appearance of many fluid-filled vacuoles, viz., increased activity of pinocytosis. P : Pinocytosis. ($\times 25,000$)
- Fig. 21** Intravenous injection of adrenalin (5 mg/kg). Detachment of the capillary endothelial cells of the lung. ($\times 48,800$)
- Fig. 22** Intravenous injection of adrenalin (0.4mg/kg) and 5% glucose solution (40cc/kg). Detachment of the capillary endothelial cells of the lung. ($\times 31,200$)
- Fig. 23** Intravenous injection of adrenalin (0.4mg/kg) and 5% glucose solution (40cc/kg). Large alveolar cells change and the crista of mitochondria at the right end of the figure showed indistinctiveness of its tubular or stratified structure. There is enlargement of endoplasmic reticulum and vacuolization (V) in several areas. Osmiophilic bodies (OB) swell up and their contents show ribbon-like or string-like change. ($\times 31,200$)
- Fig. 24** Rapid intravenous injection of 5% glucose solution (100cc/kg). Marked swelling up toward the alveolar cavity of the alveolar cells. The capillary endothelial cells of the lung showed marked irregular swelling and the ring-form part is that of polypous swelling. ($\times 18,400$)
- Fig. 25** Pulmonary lobectomy with intravenous injection of 5% glucose solution (200cc/kg). 4 hour later. The alveolar cells swell up and form small, fluid-filled vacuoles. The capillary endothelial cells also swell up and form more numbers of fluid-filled vesicles, and some desquamate. ($\times 20,800$)
- Fig. 26** Pulmonary lobectomy with intravenous injection of 5% glucose solution (200cc/kg). 2 hour later. Swelling up of alveolar epithelial cells is seen, but there is yet no change of capillary endothelial cells. There is some number of erythrocytes in the interstitial tissue. ($\times 36,000$)
- Fig. 27** Per oral water loading and subcutaneous administration of vasopressin. Both the alveolar epithelial cells and the capillary endothelial cells swell up, the latter showing less degree of change. These cells show also vacuolization. ($\times 55,000$)
- Fig. 28** Per oral water loading and subcutaneous administration of vasopressin. The arrow shows so-called "Schleusenartige Öffnungen der basale Membran des Alveolarepithels" by SCHULZ, which is the condition of extreme elevation of pinocytic activity due to destruction of the epithelial cell-membrane. ($\times 73,200$)
- Fig. 29** Per oral water loading and subcutaneous administration of vasopressin. Swelling up and vacuolization of the alveolar epithelial cells and detachment of the capillary endothelial cells. ($\times 41,600$)
- Fig. 30** Per oral water loading and subcutaneous administration of vasopressin. The swelling up of the alveolar epithelial cells is so marked that it is readily seen with a small magnification, but not so much with the capillary endothelial cells. ($\times 6,760$)
- Fig. 31** Pulmonary edema induced by ANTU. Both the alveolar epithelial cells and the basement membrane shows wavy extension. Exuded materials in the alveolar cavity is homogenous and is higher in electron density than the fluid in the capillary lumen. ($\times 20,800$)
- Fig. 32** Pulmonary edema induced by ANTU. In addition to the changes as described in Fig. 31, there is destruction of the capillary endothelial cells. ($\times 20,800$)
- Fig. 33** Pulmonary edema induced by ANTU. There are changes in the large alveolar cells. As the change of mitochondria there is no swelling but the structure of crista becomes indistinct. Endoplasmic reticulum becomes enlarged and is indistinguishable from vacuoles. Osmiophilic bodies show ribbon-like or string-like change. ($\times 25,200$)
- Fig. 34** Anesthetic death by ether. Both the alveolar epithelial cells and the capillary endo-

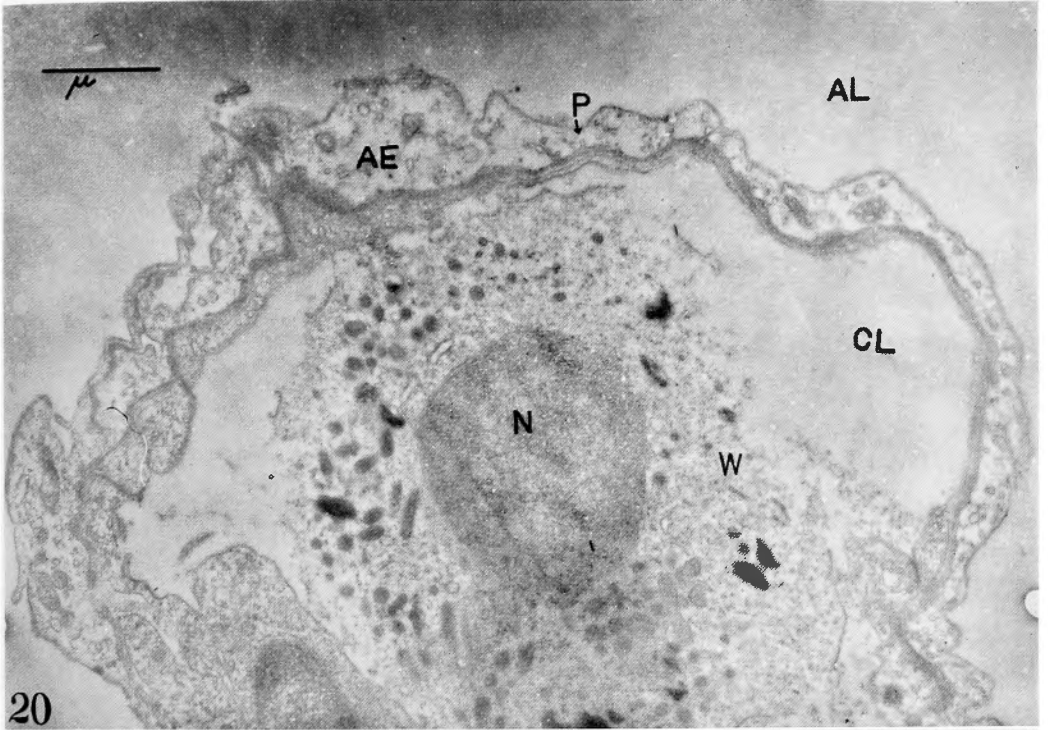
thelial cells swell up diffusely but slightly. Many fluid-filled vacuoles are seen in them and cytoplasm from destructed cells are seen in the alveolar cavity. ($\times 16,000$)

- Fig. 35** Anesthetic death by ether. Among the particles from the destructed cells, mitochondria show a specific change, viz., spotted destruction. The arrow shows that the destructed area lies side by side with the partially destructed area, and all are presumed to undergo spotty destruction soon. ($\times 24,000$)
- Fig. 36** Administration of Cl_2 and HCl gas. Both the alveolar epithelial cells and the capillary endothelial cells swell up diffusely with formation of many small fluid-filled vacuoles, and the former swells up more and forms less vacuoles than the latter. And detachment is seen also. A special change is seen on the basement membrane which showed destruction and widening. ($\times 32,200$)
- Fig. 37** Administration of CO_2 gas for 1 hour. The alveolar cells showed slight swelling. The area of swelling has a small amount of intracellular substance low in electron density. ($\times 39,600$)
- Fig. 38** Administration of CO_2 gas for 2 hour. In the large alveolar cells there are so-called "inflammatory changes" such as enlargement and vacuolization of endoplasmic reticulum and indistinctiveness of the tubular structure of crista of mitochondria. Please compare this with Fig. 17. ($\times 35,000$)

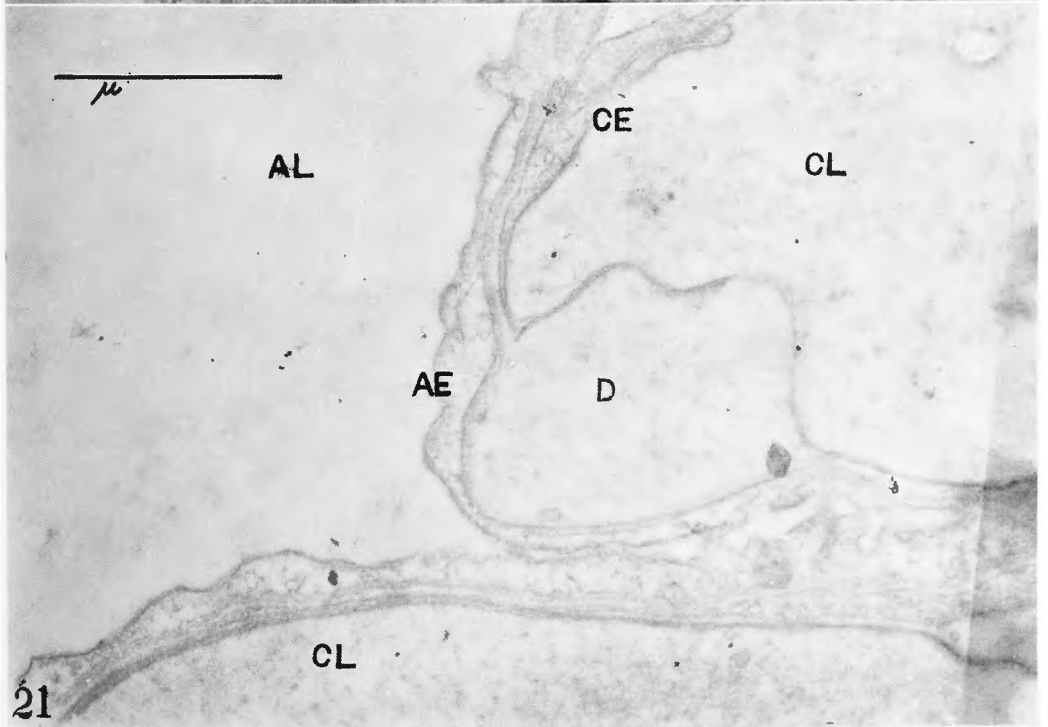




19



20



21

