

氏 名	土 屋 和 之 ひじ や かず ゆき
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 776 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Ultrastructural Study of Lung Injury Induced by Bleomycin Sulfate in Rats (ラットにおけるブレオマイシン肺障害の超微形態学的研究)

論文調査委員 (主 査)
教 授 安 平 公 夫 教 授 翠 川 修 教 授 寺 松 孝

論 文 内 容 の 要 旨

ブレオマイシン肺臓炎は放射線肺臓炎とならび肺癌治療の障害となっている。また術後呼吸不全症や体外循環後呼吸不全症の発生機序を解明するためにも肺胞毛細血管周囲の間質の動態を理解することが必要である。本研究において実験的ブレオマイシン間質性肺炎をラットにおいて作成し、その発生機序について透過型 (TEM) および走査型 (SEM) 電子顕微鏡を使用して形態学的解明をおこなった。

便宜上末梢肺を血管 (毛細血管を含む) 領域, 間質領域および肺胞上皮領域に分類して考察を加えた。

毛細血管内皮細胞において喰飲空胞の増加が認められた。Horseradish peroxidase (HRP) により毛細血管壁の透過性亢進を確認した。このような毛細血管周囲においては細胞間マトリックスの破壊がおり水腫形成が認められた。この場合血液空気関門に面する内皮では HRP 陽性の喰飲空胞は少なく間質に面する部位において増加が著しかった。Contractile interstitial cell の線維束の張力により血液空気関門部の血管壁透過性が制御されていると推定された。本実験において HRP は vesicular transport のみにより血管外へ移行し内皮細胞間隙を通過しなかった。細胞間マトリックスの破壊がコラーゲン増生の原因となっていると想像される。

一方、末梢肺野において毛細血管の栓塞が多発した。この現象は毛細血管構築を Mercor 樹脂による鋳型として SEM で観察することにより理解できた。筋性動脈の筋層肥厚による内腔の狭少化が認められた。これらの変化は末梢肺に虚血性変化を招来する。

間質の変化を、コラーゲン、アミノグリコサミノグリカンについては ruthenium red 染色により、弾力線維についてはタンニン酸染色をもちいて検討した。ブレオマイシン投与によりコラーゲンのみならず弾力線維も増加した。幼弱な弾力線維は平滑筋細胞基底膜に接して存在した。幼弱な小さい弾力線維が集合して太い成熟した弾力線維が形成されると考えられた。Fesin を tracer として使用した血管壁透過性実験で組織腔へ流出した Fesin は前述した水腫形成部には流入しなかった。したがって間質性肺臓炎においてはリンパ管へ集合する細胞外液の流れが障害されていると推定される。間質において形質細胞の増

加を認めたがその意義については尚研究を要する。

ラット肺胞上皮にはⅠ型およびⅡ型肺胞上皮細胞の他に肺胞刷子細胞が存在する。この細胞は感覚細胞として機能し、Ⅱ型肺胞上皮細胞に由来すると筆者は考えている。

ブレオマイシン投与により肺胞刷子細胞が肺胞管領域を中心として増加した。このような場合アルコールまたはフロン凍結割断法を SEM に応用することにより、表面の大部分を分泌物で覆われたⅡ型肺胞上皮細胞を観察しえた。すなわち肺胞刷子細胞が増加する場合、機能亢進をきたしたⅡ型肺胞上皮細胞が促進的な役割を果たすと推定される。

呼吸細気管枝領域において、気管枝刷子細胞および無線毛細胞の腺様増殖が認められた。同領域の細胞が、損傷した肺胞上皮細胞の補充細胞として機能すると考えられる。

本研究は現在筆者が行っている α -ペニシラミン、ハイドロコルチゾンおよびヒアルロン酸を使用したブレオマイシン肺障害の防止実験の基礎となるものである。

論文審査の結果の要旨

ブレオマイシンのラット肺構造に及ぼす変化を超微形態学および細胞化学的に検討した。

HRP を用い肺細胞毛細血管壁の透過性を検討した結果、間質側の毛細血管壁透過性の亢進が肺胞腔側より著明であることを知った。薬剤投与量の増大にともない、間質における水腫形成および細胞間マトリックスの破壊が著明となるが、このような変化はコラーゲン線維および弾力線維の増加を招来する。間質の変化に呼応して、肺胞上皮においては肺胞刷子細胞の増加がおこり、Ⅱ型肺胞上皮細胞は相対的に減少する。このような上皮系の変化をきたす原因の一つとして肺胞間質の線維化が考えられる。

このような未梢肺における構造的および質的变化は、ブレオマイシンによる肺機能低下につながると推定される。

以上の研究は間質性肺炎および肺線維症の病態の解明に貢献するのみならず、肺癌の治療方針にも寄与するところが多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。