

酸素吸入に関する実験的研究

第 3 編

結合組織の増生に及ぼす酸素吸入の影響

岡山大学医学部病理学教室（主任：妹尾左知丸教授）

難 波 幸 一

〔昭和33年12月27日受稿〕

緒 言

著者は前編に於て高濃度酸素吸入による障害作用について、内臓組織を病理組織学的に追求して、肺及び血管系統に著変を認め、その変化に就て詳しく報告した。その結果は特に動脈管壁の変化と毛細管の障害にある事が明かにされた。創傷治癒に関して結合組織細胞が増殖し、之が一定の増殖後に停止する事実に就ては、現在の病理学はその機構に就て説明する所が少ない。然し毛細管の伸展と、之に伴う血液の供給が大きい役割を果している事は想像にかたくない所であり、妹尾、内海等は先に酸素圧を種々変化させて細胞を培養し、酸素圧と細胞の増殖の間に密接な関係のある事を示した。そこで著者は Robert, J. Boucek 等の方法にならい、塩化ビニールスポンジを皮下結合組織内に埋没して、スポンジ周囲組織から細胞がスポンジ内に侵入して行く状態を、高濃度酸素吸入動物に於て観察しここに一定の結果に到達したので報告する。

実験材料並びに実験方法

実験動物はラットの雌雄の区別なく80～120gのものを60匹を一定の飼料を与えて準備飼育を行つた後、実験に使用した。実験中感染を起したものは除外した。

スポンジは Kanebo の Photo-Sponge（塩化ビニール）を 0.3mm のパンチで打抜き長さ1cmとし、之を30分間煮沸消毒して使用した。

実験方法は上述のスポンジをラットの脊椎骨に沿つて腸骨嚢の前3cmの部に、0.5cm縦切開を加えてスポンジを皮下に挿入し皮膚縫合を行つた。この様にした動物を第1編に述べた装置内に1日12時間高濃度酸素吸入を行つて追目的に之を切開して周囲の結合組織と共に取り出した。対照群として同様の装作によりスポンジを埋没し、酸素吸入群と同じデシケーターに入れ酸素吸入と同時間だけ投入し、後は酸素吸入群と同

様に処理した。

取出したスポンジは10%中性ホルマリン固定し、パラフィン包埋で切片とし、ヘマトキシリン・エオジン2重染色及びワン・ギーソン染色を行つた。

実験成績

判定基準として上述スポンジ内の結合組織の侵入度より

（一）：スポンジ内侵入のないもの。

（±）：スポンジ周辺部に、部分的に結合組織の侵入あるもの。

（十）：ただ周辺部のみに結合組織侵入のあるもの。

（++）：周辺部より更に進んで、中心に近く侵入するも、なお中心部に細胞、スポンジを認めて結合組織のないもの。

（+++）：スポンジ全体に結合組織の侵入されているもの。

以上の基準を定めて組織変化を日を追つて追求した。結果は第1表の如くである。

即ち実験3日迄は両群に差異なくスポンジ内には漿液の浸潤を認めるが細胞浸潤は殆んどなく、周囲に円形細胞の増加を認めるのみである。

4日目の所見では、対照群はスポンジの中心部近く迄ごく軽度の白血球の游出を見る。又スポンジの周囲には、線維芽細胞の増殖を認める。この増殖帯は所々スポンジの内部に僅かに侵入しかけているのが認められる。結締組織線維はスポンジの周辺に沿つて伸びている所が処々にあるが、内部には殆んど認められない。

（±） 酸素吸入群ではスポンジは漿液性線維素性浸潤で充されて、スポンジ周辺にごく僅かに線維芽細胞の軽度の反応を見る程度である。（一）

5日目の所見では対照群は漿液性線維素性浸潤が中心部にあり、スポンジを取りまいて結締組織の増殖があり、周囲から或る程度の局所的な結締組織の侵入を認められる。又一部のスポンジの表面には増殖した細胞が

第 1 表

日数 反応		3	4	5	6	7	8	9	10
対 照 群	(卅)							55 56	27 13 51
	(卅)					26	44 41		
	(+)			5 6 7 8	16 17	31 32	17 42		
	(±)		20 21						
	(-)	①							
酸 素 吸 入 群	(卅)								12 9 10
	(卅)							24 25	53
	(+)			2	59	30 17	48 39 40		
	(±)		18	54 53	46 57	29			
	(-)	60	52 59						

連つて延びているのが見られる。或は線維状結締織の増殖を認め、之等は内部にも侵入しスポンジの間隙には線維細胞乃至線維芽細胞の侵入を受けている。(+) 酸素吸入群では漿液性線維素性浸潤がスポンジ内に認められ、周囲には結合織の増殖がかなり高度に認められるがスポンジ内への結合織細胞の侵入はごく軽度である。(±) ~ (-)

6 日目の所見では対照群では中心に白血球の浸潤がかなりあり、その周囲に漿液性線維素性浸潤があり、その間に線維細胞の増殖を認める。(+) 酸素吸入群では漿液性線維素性浸潤が全体を支配しているが、周囲に結合織の増殖が軽度につており、しかもその増殖はスポンジに接着して増殖する傾向があり、その間に線維芽細胞を軽度に見る。(±)

7 日目の所見では、対照群に於ては中心は漿液性線維素性浸潤であるが、スポンジ周囲に於ては結締織の増殖はかなり高度に認められ、スポンジ内の周辺部には線維芽細胞の侵入を認める。(+) 酸素吸入群ではなおスポンジ内は漿液性浸潤物で充され、その中に円形細胞の浸潤があるが、線維芽細胞の増殖は周辺部に軽度認められるのみ。(+)

8 日目には、対照群ではスポンジの中心に於ては殆んど例が細胞浸潤を未だに認められるが、中間部より外側にかけては結締織の増殖がかなり高度にして、スポンジの表面に於ては血管新生を見る例もあり、又スポンジの周囲に著明な増殖帯を作っているものもある。(+) ~ (卅) 酸素吸入群に於ては中心部は漿液性線維素性浸潤で充され、その周囲に僅かに粘液腫様に線維芽細胞の増加を認める。之に連る外側に於ては場所によつてかなり強い結締織の増殖を認め線維形成はスポンジの周帯に認められるのみである。(+)

9 日目では、対照群は中心部迄結締織の増殖があるが、未だその構造は疎である。細胞及び線維は周囲に行くにつれて密になる。増殖した結締織の間に単球、リンパ球存在する例もある。線維細胞の増殖もかなり高度であり、血管新生は中心部迄あり、又周囲に於てもスポンジに沿つて新生血管が延長する傾向がある。スポンジの表面には結合織細胞が密に並び線維の増殖盛である。(卅)。酸素吸入例では一部には細胞浸潤が多いが他の部分には結締織が増殖し、スポンジの間には柵状に細胞の増殖を認めるが、その他の部分に於ては結締織の増殖は中等度である。場所によつては血管の新生を認めるが、之はスポンジに沿つて多く見られ、内部に侵入するものは少い。一般的にその増殖は対照動物のそれに比し弱い。(卅)

10 日目では対照群に於ては中心部迄結締織化しているのが見られる。又処々に巨大細胞も散見され、その間に僅かに単核性細胞の浸潤が認められる。(卅) 酸素吸入群では場所によつては結締織細胞が柵状に並び増殖盛であり、その間に血管の新生も見られ、処々に巨大細胞がある。中心部には未だ少々の単核細胞を容れるも周辺に及ぶにつれて結締織の増殖大である。(卅)

線維並びに考按

皮下に埋没されたスポンジへの結合織細胞の侵入状態は飯田の云う如く炎症第 1 期に於ては滲出液が著明にして細胞成分としても多型核白血球の浸潤が少数見られるのみにして、スポンジの中はただ単に漿液を見る事が多い。炎症第 2 期になると多型核白血球と共に単球が表れ、同時に線維細胞が表れて次第に結締織化に傾くが、炎症第 3 期になると、細胞成分は次第に減少して線維細胞が大半を占有し、その間に佐々木の云う如く肉芽組織内に血管を新生して来るものであり、10 日になると殆んど瘢痕化してしまう。この様な変化の中、感染のない場合は細胞特に多核球の浸潤は極めて

軽度に止る。

奥田によれば2～5日に於ては皮下挿入poly vinyl formal スポンジ内に単球、少数の線維細胞の侵入を見るが、更に組織球の侵入が加つて5日目に於てはスポンジ内細胞は顆粒白血球が大部分をなしており、7日以後になるとスポンジを取り囲む線維性肥厚が現れて次第に内部に侵入し線維細胞が網状に拡がり、細い繊維状突起で連絡して網状構造をなすと云う。又線維細胞の出現も早期に表れるがその比率も少く10日於ても20%以下と述べ、大部分が結合織で埋るのは3週以後であると述べている。途中の白血球浸潤はスポンジの種類に依り、或はその時の条件により相違するであろうが、その経過は大略著者の場合と同様であり、只少し結合織の増生が遅い様に思はれる。

Robert J. Boucek は1週に於ては多型核白血球と円形細胞の浸潤と共に線維母細胞が見られ、2週では白血球は消失して結締織でスポンジは充されると云う。(Ivolon による)之等の所見はポリビニールの種類に依つて起る時間的变化に可成の相違が認められる事を示している。

宮本は塩化ビニールスポンジは2週で細胞浸潤高度であると云うが、著者の場合には10日で略々細胞浸潤は消失している。

以上の実験結果からして著者は酸素吸入実験の時の結果を今迄報告された結果と比較する事は極めて危険

であると考えられ、同一実験条件でのもののみに就て比較は可能である。著者の場合には酸素吸入はその経過の傾向は線維芽細胞の増殖、毛細管の伸長、その他全て対照群と同一であるが、只一般に之等の変化が対照群にやや遅れて現れると云う程度であつた。この事は酸素吸入は主としてその効果が血漿中に溶けているごく少量の酸素量に依つて左右されるものであり、血管周囲からそれ程遠くまで及ばないものであると云う事を証明するものであろう。この事は酸素の過剰が細胞の増殖を著しく抑制すると云う *in vitro* の実験結果と対比して見れば容易に背かれよう。

結 論

ラッテ皮下結合織内に塩化ビニールスポンジを埋没して、その中に起る線維芽細胞、血管の新生に就て、酸素吸入動物の場合とそうでないものとを比較して酸素吸入群に於て僅か乍ら細胞増殖、毛細管新生の抑制を認めた。

稿を終るに臨み、終始御懇切なる所指導と御校閲を賜つた妹尾左知丸教授に深甚なる謝意を捧げると共に、多大なる御援助を賜つた、久山技官に深謝します。

本論文の要旨は昭和34年6月第483回岡山医学会に於て報告。

参 考 文 献

- 1) 奥田：炎症性反応の位相差顕微鏡並びに超生体染色による細胞学的研究，京都大学結核研究所紀要，4；1；97，1955。
- 2) 家森：位相差顕微鏡に依る細胞反応の研究，神戸医大紀要，5，2；1427，1954。
- 3) 飯田：結合織の細胞学的研究，弘前医学，7，2；180，1956。
- 4) Robert, J. Boucek, M. S., M. D. and Nancy L. Noble, Pa. D., Coral Gables, Fla; Connective Tissue A. Technique for Its Isolation and Study A. M. A. Arch. of Path. 553, 1956.
- 5) 宮本：関節囊の再生修復に関する研究，日整会誌，31，10；69，1958。
- 6) 佐々木：肉芽組織の新生血管に就て，日本病理学会々誌，34；30，1944。
- 7) 妹尾，内海他：細胞の増殖と酸素張力の問題，岡山地方癌研究会々報，137，第1集，1957。

附 図 説 明

図の記号；S；-Sponge, I；-Infiltration, F；-Fibroblasts, C；周囲の結合織

1. スポンジ（以後S）移植4日目対照動物；周囲から液体成分と細胞成分がSの間隙に入っている。Sの周囲から Fibroblast が少しずつ入っているのが見られる。
2. S移植4日目酸素吸入動物，1のものに比して浸潤液に細胞成分が少く Fibroblast の侵入は見られない。
3. S移植6日目対照動物；細胞浸潤著明に現れ Fibroblast の侵入も見られる。
4. S移植6日目酸素吸入動物；細胞浸潤依然少く Fibroblast の増殖も弱い。

5. S 移植 7 日目対照動物；細胞浸潤は **Fibroblast** の増殖に依つておきかえられつつある。
6. S 移植 7 日目酸素吸入動物；6 日目のものに比し細胞の浸潤はやや強いが、対照に比し少く **Fibroblast** の増殖も弱い。
7. S 移植 8 日目対照動物；**Fibroblast** の増殖はかなり著明で S の大半をうめ線維の形成が見られる。
8. S 移植 8 日目酸素吸入動物；細胞浸潤は強くなり、**Fibroblast** も増殖して来るが線維形成が対照に比し劣る。
9. S 移植 9 日目対照動物；**Fibroblast** 著明に増殖し殆んど S の中心部迄到り著明な発育を示し線維形成が旺盛である。
10. S 移植 9 日目酸素吸入動物；この頃になると対照動物とあまり変らなくなるが線維の形成がおくれている。
11. S 移植 10 日目対照動物；S は完全に **Fibroblast** で埋められ毛細管の侵入も認められる。
12. S 移植 10 日目酸素吸入動物；所見は対照動物と区別が出来難い。この時期には細胞増殖の「おくれ」はとりもどされる。

Studies on the Effect of Oxygen Inhalation

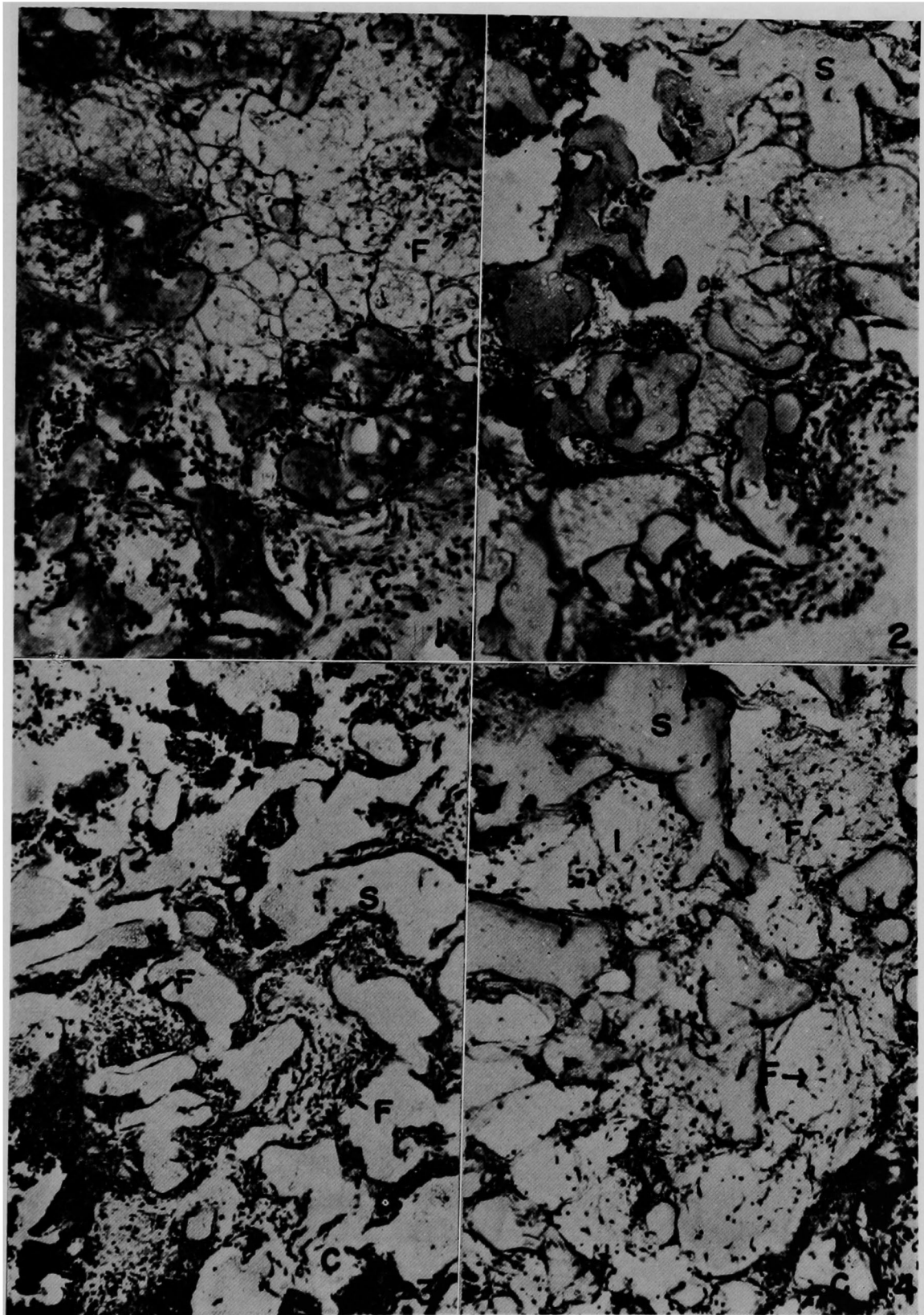
Part 3. The Effect of Oxygen Inhalation on the Production of the Connective Tissues

Yukikazu NAMBA

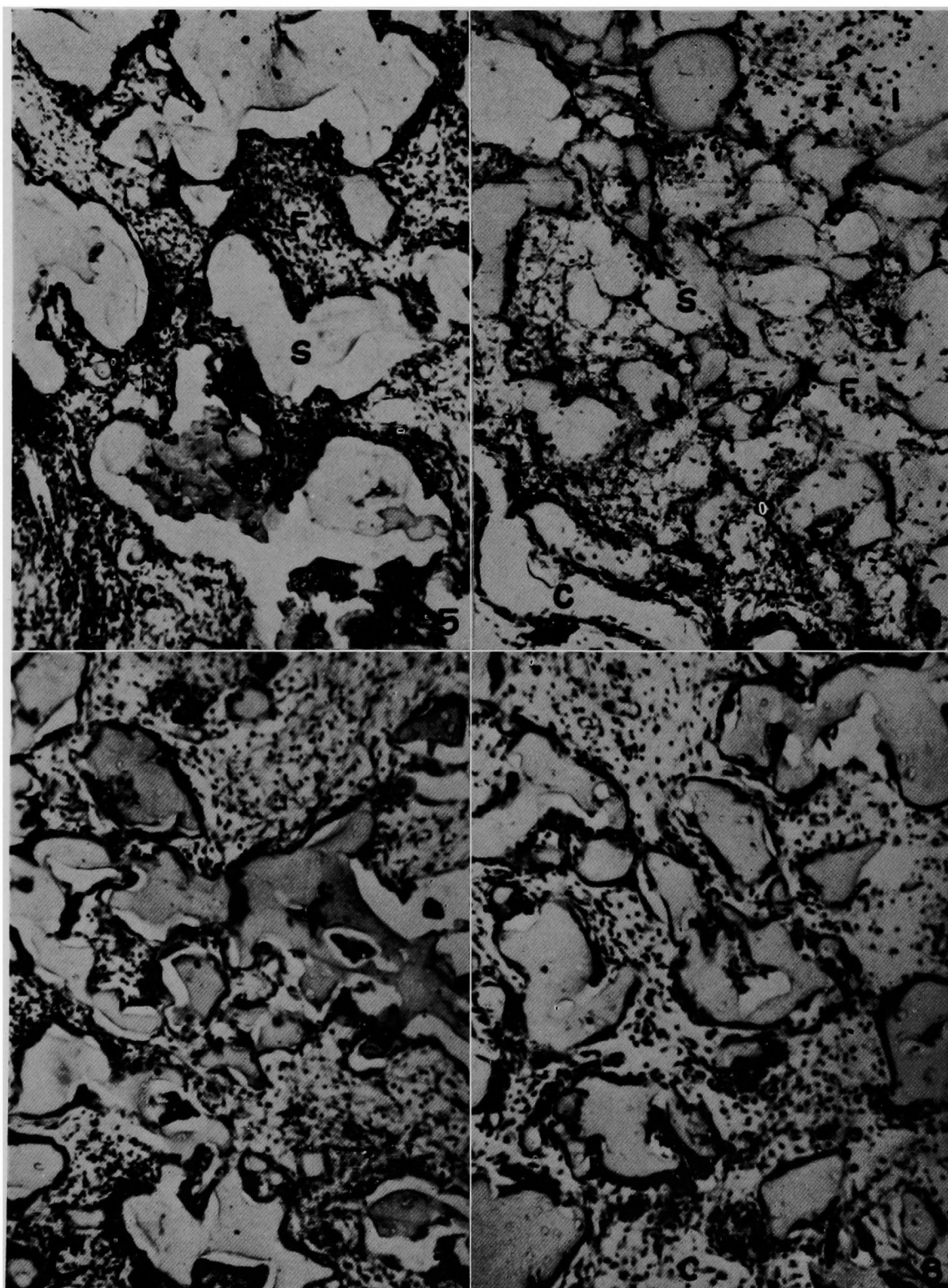
Department of Pathology Okayama University Medical School
(Director ; Prof. Satimaru Seno)

After implanting a small sponge block subcutaneously the production of the fibroblasts and capillaries growing into the sponge block have been observed in the rats given oxygen inhalation for 12 hours a day, and on comparing it to that of the sponge bearing animals living on air, some delay in the growth of the granulation tissues has been found in the O₂-inspiring animals.

難波論文附図



難 波 論 文 附 図



難波論文附図

