

慢性気管支炎の粘液分泌に関する実験的研究

第Ⅱ編 病理組織学的所見について

昭和41年3月18日 受付

信州大学医学部戸塚内科教室

(主任: 戸塚忠政教授)

花 里 重 利

Experimental Studies on the Tracheo-bronchial
Mucus Secretion in Chronic Bronchitis
Part 2. Pathological Findings of Tracheo-bronchial
Trees of Rats

Shigetoshi Hanasato

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

第1章 緒 言

慢性気管支炎の組織像に関する報告は大部分が剖検例についてなされている^①。Glynn and Michaels^②及び教室の細萱^{③④}は生検例について報告しており、特に細萱は、剖検例によるものが慢性気管支炎の末期像としてしか把握出来ず、初期及び経過中の所見をとらえることが困難であるという点から、経気管支鏡的に気管支粘膜の生検を行い、臨床経過と生検標本の病理組織学的所見とを対比検討している。しかし、これらの報告の大部分は、気管及び主気管支についてであり、末梢細気管支をも対象とした報告は少ない。Reid^⑤は、慢性気管支炎の初期に主としておかされる部位は気管支であり、更に病変が進行すると細気管支及び肺胞の破壊がみられると述べている。一方長期多量喫煙などが原因となつて起る慢性気管支炎は末梢型で、主として細気管支がおかされるとの報告もある^⑥。慢性気管支炎の定義として呼吸困難(息ぎれ)を含めるか^{⑦⑧⑨}、Fletcher^⑩、Renzetti^⑪及びAmerican Thoracic Society^⑫の定義の如く、これを含めないかについても、細気管支の関与が問題となるものと考えられる。

著者は慢性気管支炎の原因として、大気中に含まれる刺激性物質特にSO₂が重要であるとする見地から、ラットを出来るだけ長期間SO₂に曝露させ、ラットの気道に、慢性気管支炎の組織学的特徴の一つとされている粘液分泌機構の肥大増生を作り出そうと試みた。更に気管、主気管支並びに末梢細気管支における粘液分泌機構の態度につき比較検討し、あわせて気管

並びに気管支の粘膜及び粘膜下組織の変化を観察した。

第2章 実験動物並びに実験方法

体重約100gのウイスター系ラットを45匹用い、第1編に記述したのと全く同一の装置及び方法でSO₂曝露を行つた。SO₂濃度は最初の2週間は200~400ppm、この後は400~600ppmとした。曝露期間は最高22週に及んだ。ラットを経時的に屠殺し、胸腔を切り開き、気管、主気管支、肺並びに心を一塊としてとり出し、10%ホルマリン溶液で7日間固定し、気管、右側主気管支の上葉枝分岐直上部並びに末梢肺実質の3カ所より組織片をとり、パラフィン包埋し、厚さ4.5μの標本作製した。標本はヘマトキシリン・エオジン染色並びに粘液多糖類を染色する目的でPAS染色を施した。気管並びに主気管支につき、粘膜上皮細胞、セン毛、杯細胞、基底膜及び粘膜下組織の変化を観察し、末梢肺実質から得た標本については、全視野から直径1,000μ以下で長径と短径の差の少い気管支を全部選び出し、直径を測定し、粘膜上皮細胞並びに杯細胞の変化につき観察を行つた。又、粘液分泌機構のうちから、後述する理由により杯細胞だけをとりあげ、気管、主気管支並びに直径1,000μ以下で長径と短径の差の少い気管支の杯細胞数を算定した。

第3章 実験成績

第1節 対照群(非曝露群)の組織所見

1. 気 管

主に1層の円柱上皮でおおわれ、一部の例に2層を

示すもの、又は上皮の丈の低いものがみられる。セン毛は明瞭に認められる。杯細胞は不均一、散在性に少数みられるものが多い。粘膜下組織にはごく少数例に軽度の細胞浸潤を認めるが、粘液腺は認めない。(図1参照)

2. 主気管支

上皮は1層の円柱上皮からなり、ある例では上皮の丈が高く、一部乳頭状増生を示す部分もあるが、多くは1層の配列を保つ。セン毛は大部分が明瞭に認められる。粘膜下組織にリンパ濾胞様組織をみるが、粘液腺をみない。(図2, 3)

3. 中等大の気管支

丈のやや低い1層の上皮よりなり、一部にては2ないし多層を示し、丈の高い上皮もみられる。セン毛はほぼ明瞭に認められるが、一部不明瞭なものもみられる。杯細胞は殆んど認められない。

4. 末梢細気管支

上皮は1層で丈が低く、杯細胞は全く認められない。(図4, 5)

第2節 曝露群の組織所見

SO₂ 曝露群において、曝露期間を前期(9週まで)、中期(10~18週)並びに後期(19~22週)の3期に分け、それぞれにつき、気管、主気管支及び中等大の気管支においては上皮細胞、セン毛、杯細胞、基底膜、粘膜下組織の変化を、直径1,000 μ 以下の気管支においては直径、上皮細胞、杯細胞の変化を経時的に観察した。

第1項 曝露前期(曝露9週まで)群

1. 気管

上皮は軽度増生を示し、2~3層の円柱上皮から成り、一部で乳頭状を示す例もある。セン毛は大部分は不明瞭で、曝露8週で完全に消失している例もある。杯細胞は曝露初期より増加がみられ、多くの例にては均等に増加している。粘膜下に充血、浮腫、小型の円形細胞浸潤が軽度に見られる。基底膜は肥厚していない。

2. 主気管支

上皮の腫大増生が軽度のものから、著明なものまでみられ、一部では乳頭状増生を示す。セン毛は大部分不明瞭であるが、一部明瞭なものも認められる。杯細胞は均等に増生しており、粘膜下には充血、浮腫のほか、炎症性細胞浸潤が軽度ないし中等度にみられる。一部の例で筋層の肥大と曝露9週の例に一部基底膜の肥厚がみられる。(図6)。

3. 中等大の気管支

上皮の腫大増生がみられ、一部は乳頭状を呈する。セン毛は不明瞭で、杯細胞は軽度ないし中等度に増生

し、粘膜下にリンパ濾胞様組織の増生と軽度の細胞浸潤をみる。(図7)

4. 細気管支

上皮は丈がやや高く、杯細胞が散在性にみられる例がある。(図8, 9)

第2項 曝露中期(曝露10~18週)群

1. 気管

上皮は一様に増生し、丈の高いものもみられる。1~2層の扁平上皮化生がみられ、又一部では多層を示す。セン毛は不明瞭なものが多い。杯細胞は上皮が増生している部分では著明に増加しているが、上皮が萎縮している部分にては少く、散在性に認められる程度である。粘膜下には充血、浮腫、細胞浸潤がみられ(図10)、粘膜下層は著しく肥厚し、一部に線維性肥厚を認める例もある。基底膜は軽度に肥厚している。6例中2例において粘膜下に、核が基底部に扁平化し、PAS染色陽性である胞状腺の出現をみる。

2. 主気管支

上皮は乳頭状に増生している部分がみられる他、同一標本において、萎縮性変化を示す例があり、一部においては扁平上皮化生の傾向を認める。セン毛は不明瞭なものが大部分で、杯細胞は増生し、粘膜下に炎症性細胞浸潤、リンパ濾胞様組織の増生がみられる。一部に結合組織の増生が認められ、粘膜下筋層の増生を示す例もある。(図11)

3. 中等大の気管支

上皮は乳頭状に増生している部分があるほか、一部の例では萎縮性の所見を示す。セン毛は標本の一部にて明瞭に認められる部分もあるが、大部分は不明瞭化している。杯細胞は全域にわたり、均等に増生している例が多い。粘膜下には細胞浸潤が著明で、平滑筋の増生のみられる例もある。(図12)

4. 細気管支

腔内に滲出物が認められない例にても内腔の拡張がみられ、上皮は一層の円柱状、一部にて多層を示す部分がある。セン毛は部分的に保存されている例もある。杯細胞は多くの例にみられ、均等に増生している例もある。粘膜下組織に炎症性細胞浸潤をみる。(図13, 14)

第3項 曝露後期(曝露19~22週)群

1. 気管

上皮は立方ないし1~2層の扁平上皮化生を示す例が多い。尚、乳頭状増生を含めた円柱上皮でおおわれている例もみられるが、これらの例にても、一部には萎縮性の変化並びに立方ないし扁平上皮化生を示す部分が混在する。セン毛は、化生を示す部分では認めら

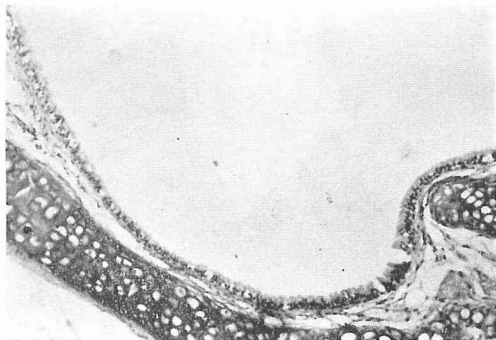


図 1. No.41 対照群 気管
(H-E染色 40×)

丈の低い1層の円柱上皮でおおわれ、杯細胞は散在性にみられている。

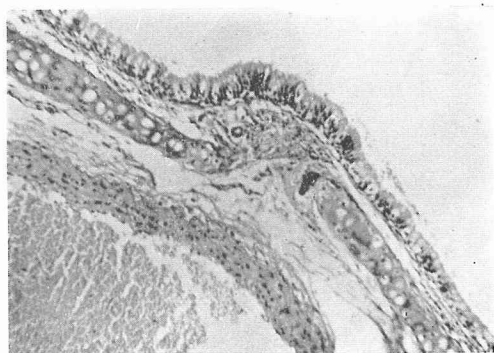


図 2. No.37 対照群 主気管支
(H-E染色 100×)

1層、一部2層の円柱上皮でおおわれている。

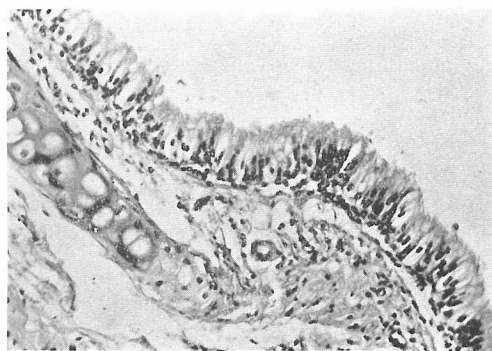


図 3. 図 2. の強拡大 (PAS染色 200×)
セン毛は正常。杯細胞は散在性、一部にて密に存在している。

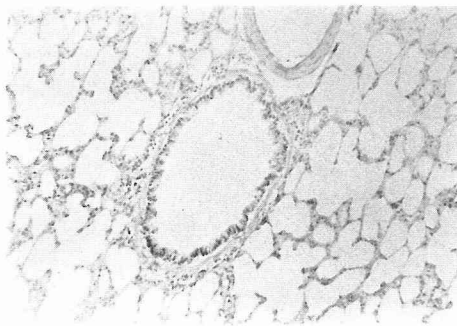


図 4. No.15 対照群 直径 280 μ の気管支
(PAS染色 100×)

丈の低い1層の上皮でおおわれている。
杯細胞は認められない。



図 5. No.19 対照群 直径 230 μ の気管支
(PAS染色 200×)

1層の立方上皮でおおわれている。
杯細胞はみられない。

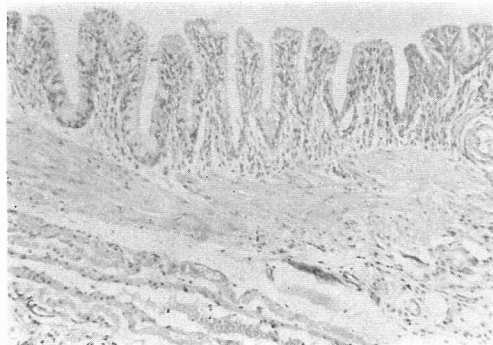


図 6. No.13 曝露前期群 主気管支
(H-E染色 200×)

上皮軽度増生。セン毛不明瞭。粘膜下細胞浸潤軽度。杯細胞様に増生。筋層肥大。

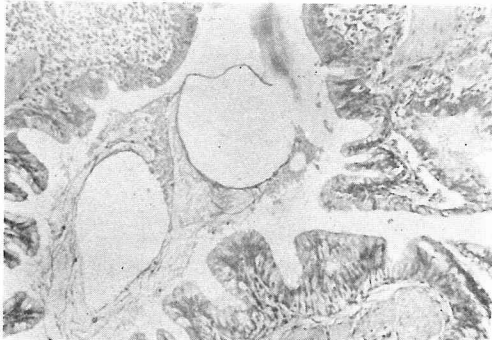


図 7. No.13 曝露前期群 直径 990μ の気管支 (PAS染色 $100\times$)
上皮増生し、一部乳頭状。基底膜一部にて肥厚。杯細胞増生。一部にて扁平上皮化生。

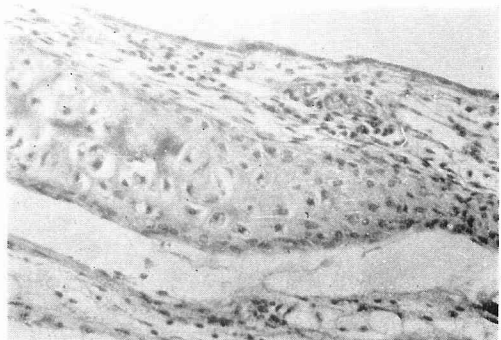


図10. No. 9 曝露中期群 気管 (H-E染色 $200\times$)
1層の扁平上皮化生。粘膜下の充血及び細胞浸潤。

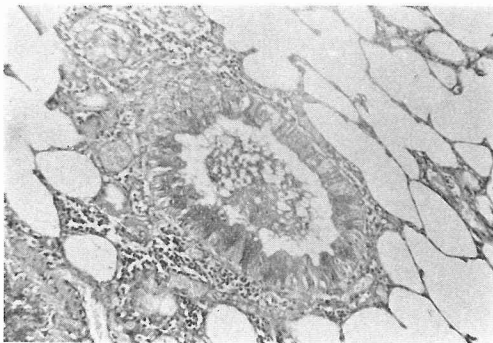


図 8. No. 7 曝露前期群 直径 440μ の気管支 (PAS染色 $100\times$)
上皮腫大増生。杯細胞増生。内腔に粘液貯留。



図11. No.11 曝露中期群 主気管支 (PAS染色 $100\times$)
上皮の腫大増生著明。セン毛完全に消失。リンパ濾胞様組織の増生がみられている。

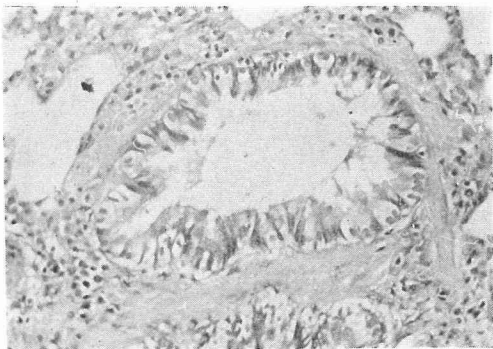


図 9. No.16 曝露前期群 直径 290μ の気管支 (PAS染色 $200\times$)
上皮著しく腫大。不均等に杯細胞がみられている。周囲の充血が著明。

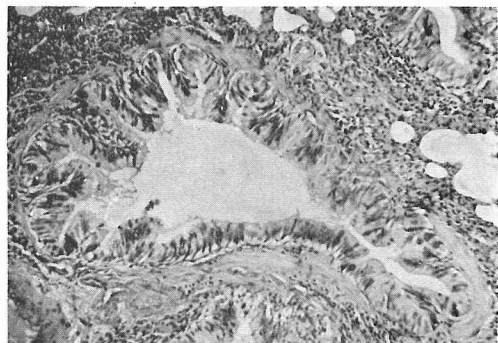


図12. No.10 曝露中期群 直径 810μ の気管支 (PAS染色 $100\times$)
上皮細胞の腫大増生著明。周囲に炎症性細胞浸潤をみる。

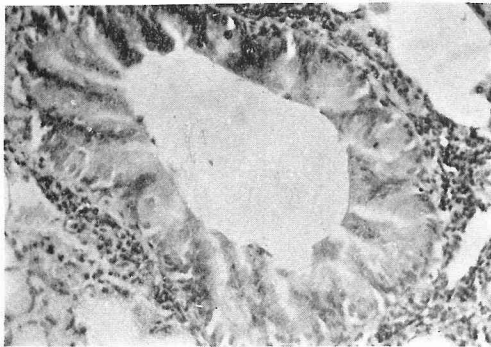


図13. No.11 曝露中期群 直径 340μ の気管支 (PAS染色 200 \times)
上皮腫大増生著明。杯細胞均等に増生。
セン毛完全に消失。

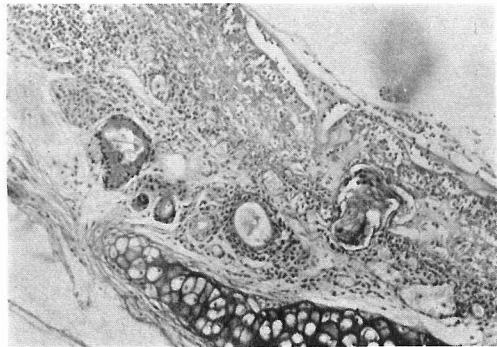


図16. No.30 曝露後期群 気管 (PAS染色 100 \times)
粘液腺と考えられる胞状腺を認める。
細胞浸潤著明。

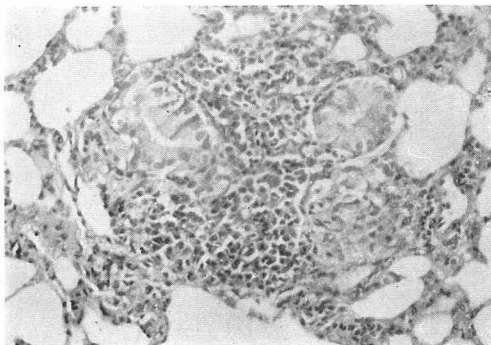


図14. No.10 曝露中期群 直径 $60\sim 90\mu$ の気管支 (PAS染色 200 \times)
上皮の著しい腫大。杯細胞が認められている。周囲の細胞浸潤著明。

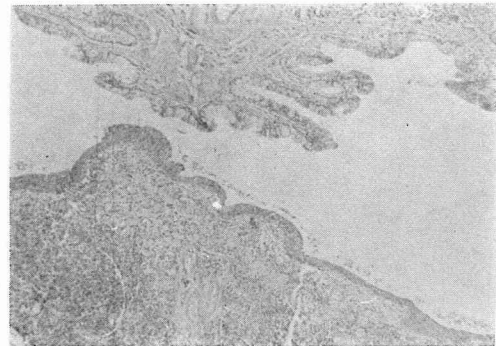


図17. No.44 曝露後期群 主気管支 (PAS染色 40 \times)
上皮は一部にて乳頭状増生を示し、広範囲の扁平上皮化生が混在する。粘膜下の細胞浸潤著明。

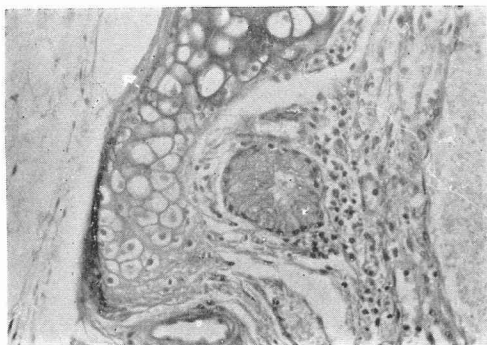


図15. No.27 曝露後期群 気管 (PAS染色 200 \times)
扁平上皮化生。粘液腺と考えられる胞状腺がみられている。腺細胞の核は基底部に圧排され扁平化している。

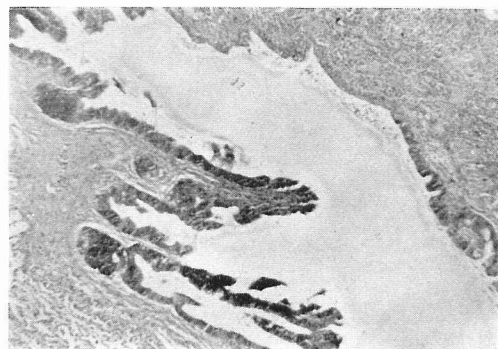


図18. No.34 曝露後期群 主気管支 (PAS染色 40 \times)
扁平上皮化生と乳頭状増生の混在。

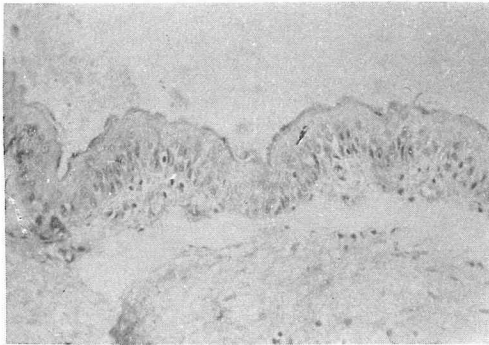


図19. No.27 曝露後期群 主気管支
(H-E染色 200×)
典型的な重層扁平上皮化生。

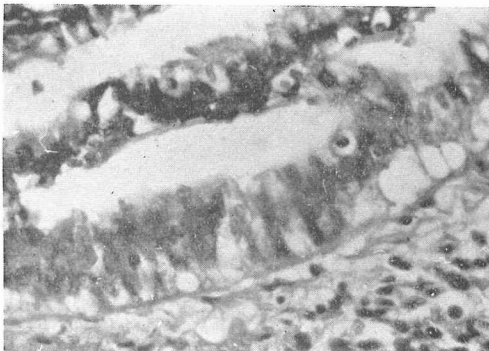


図20. No.29 曝露後期群 主気管支
(PAS染色 400×)
上皮の腫大増生と基底膜の肥厚。杯細胞は増生し、粘膜下に細胞浸潤がみられている。

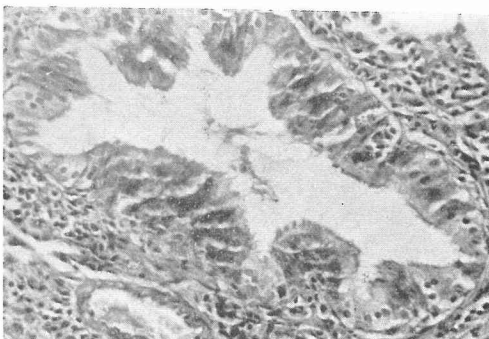


図21. No.34 曝露後期群 直径 400 μ の気管支
(PAS染色 200×)
セン毛一部分にて保存されているが、大部分にては不明瞭。上皮の増生著明。杯細胞均等に増生。

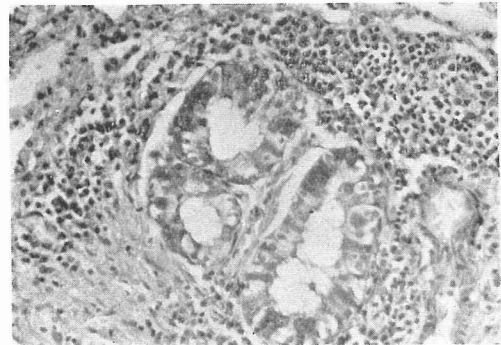


図22. No.44 曝露後期群 直径 90~170 μ の気管支
(PAS染色 200×)
上皮の腫大と杯細胞の増生。周囲の円形細胞浸潤著明。

れず、一部の例にては部分的に保存されている所もある。杯細胞は、上皮が丈の高い円柱上皮ないし乳頭状を示す部分にては増加しているが、一般に少くなり、立方ないし扁平上皮化生を示す部分では、全く認められない。粘膜下には細胞浸潤、結合組織増生がみられるほか、11例中6例に胞状腺が出現している。この胞状腺は一部は漿液腺と考えられるが、大部分は核が基底部に扁平し、PAS陽性を示し、粘液腺と考えられる。基底膜の肥厚がみられる例が多い。(図15, 16)

2. 主気管支

各例の一部分に、尚増生した円柱上皮を認める場合もあるが、各例共大部分は扁平上皮化生の所見を呈する。上皮は1層から多層を示し、典型的な重層扁平上皮化生の部分もみられる。(図19) セン毛は、保存されている円柱上皮の一部分にのみみられる例もあるが、大部分は消失している。杯細胞は、増生した円柱上皮内にては増生が著しいが、他の部分では消失している。基底膜は軽度の肥厚から著明なものまでがみられる。(図17, 18, 20)

3. 中等大の気管支

上皮は一般に丈の高い円柱上皮を示し、一部に乳頭状増生を示す例もあるが、ある例では立方上皮化生ないし萎縮の傾向を示すものもある。セン毛は不明瞭であり、杯細胞は散在し、又、均等に増生しているものもみられる。粘膜下に細胞浸潤がみられ、基底膜は軽度に肥厚を示す例が多い。

4. 細気管支

上皮は丈の高い円柱上皮で、部分的には増生を示すが、特に閉塞性気管支炎にみられるような肉芽による内腔閉塞はみられない。セン毛は不明瞭。杯細胞は、

散在性のものから全周にわたって均等に増生しているものまである。巣状に気管支肺炎像をみる例も多いが、これらのみられない例にも、細気管支周囲に炎症性細胞浸潤がやや高度の所見をみる。(図22)。

小 括

1. 気管並びに主気管支

上皮は同一標本にても、気管並びに主気管支の全周にわたり、均等に同一所見を呈するものではなく、正常に近い部分、腫大増生している部分、反対に萎縮し、立方ないし扁平上皮化生を示す部分などが混在しているが、曝露9週までは腫大増生を示す例が多く、10週以降は上皮萎縮を示す部分もみられ、19週以降では、腫大増生を示す部分並びに萎縮し立方ないし扁平上皮化生を呈する部分が混在している。セン毛は、曝露前期にても消失している例がみられているが、曝露期間が長くなるに従い消失している例が多くなる傾向がみられる。基底膜は曝露期間が長いものに肥厚している例が多い。粘膜下組織においては、曝露22週までの所では著明な結合組織増生はみられていない。腺組織については、曝露10～18週の群にては6例中2例の気管に、曝露19～22週の群にては11例中6例の気管に、対照群並びに曝露9週までの群にては全くみられていない胞状腺が認められ、これらは粘液腺と考えられる。

2. 中等大の気管支並びに細気管支

中等大の気管支にては、9週までの例に、上皮の腫大増生、一部乳頭状変化を認め、10週以降では、一部萎縮性の所見がみられるようになる。杯細胞は、中期以降均等に増生するものが多くなり、後期に著明となる。セン毛は不明瞭なものが多い。

細気管支では、中期以降内腔の拡張がみられ、上皮の腫大増生と杯細胞の増生がみられる様になり、後期に著明となる例が多い。

第3節 杯細胞

第1項 杯細胞数

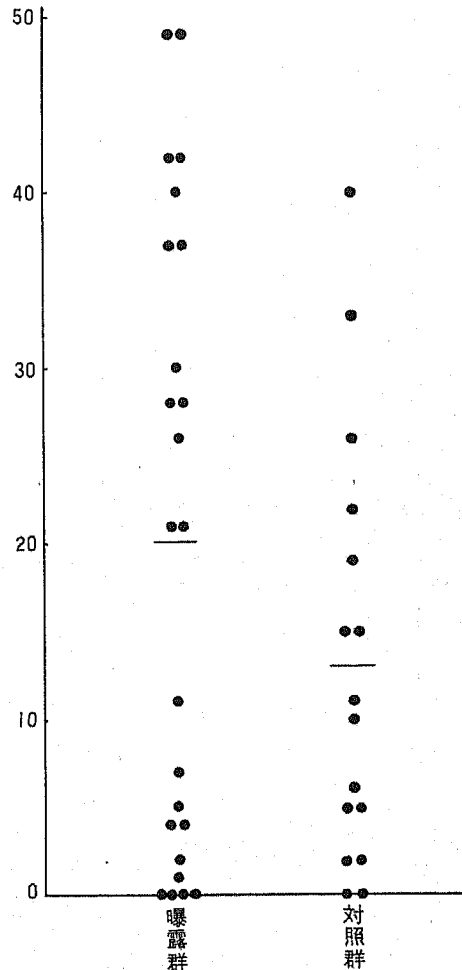
曝露群、対照群両群の気管、主気管支並びに直径1,000 μ 以下の気管支について杯細胞を数え、曝露群にて杯細胞数の増加がみられるか否かをみた。有意差にかんする検定には Student の t-検定を用いた。

1. 気 管

曝露群、対照群両群につき、気管上皮 500 μ 周囲中(基底膜上にて)に存在する杯細胞を数えた。1つの標本から出来るかぎり多くの計測を行い、平均値を求め、これをその個体の気管上皮 500 μ 周囲中に存在する杯細胞数とした。両群の杯細胞数は表1に示す如くである。曝露群の杯細胞数の平均値は20.2、対照群の

それは13.2であり、曝露群の杯細胞数は対照群の杯細胞数に比し増加してはいるが、推計学的には有意の差はみられなかつた。

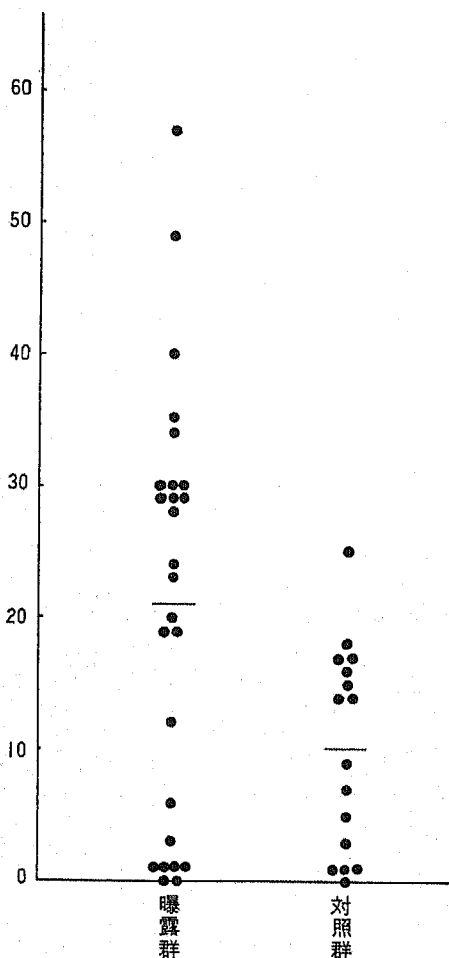
表 1 気管における杯細胞数



2. 主気管支

両群について上葉枝分岐直上部の右側主気管支を対象とし、基底膜上で、250 μ の長さの上皮中に存在する杯細胞を数えた。1つの標本から出来るかぎり多くの計測を行い、平均値を求め、これをその個体の杯細胞数とした。表2に示す如く、主気管支上皮 250 μ 周囲中に存在する杯細胞数の平均値は、曝露群にて21.2、対照群では10.2であり、両者の間には有意の差が認められ ($P < 0.05$)、主気管支上皮の杯細胞数は曝露群にて明らかに増加している。

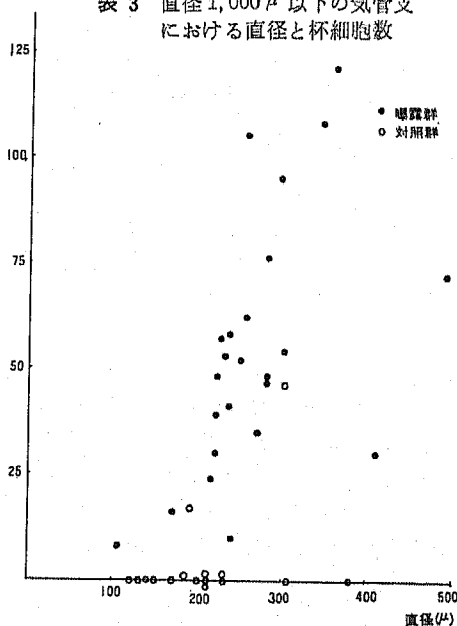
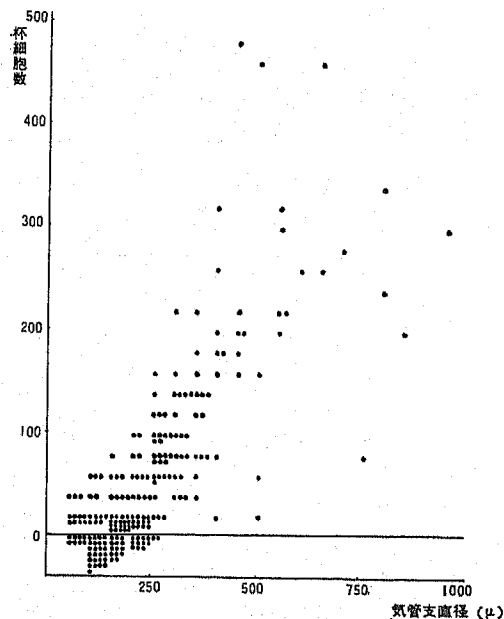
表 2 主気管支における杯細胞数

3. 直径 1,000 μ 以下の気管支

ここでは直径 1,000 μ 以下の気管支を対象とした。

3カ所より得た標本のうちから、主として末梢肺実質の標本を用い、この標本中にみられる気管支のうち、長径と短径（長径、短径いずれも基底膜から基底膜までの距離を測定した。）の差の少ないものを全部選び出し、長径と短径の平均値を求め、この値をその気管支の直径とした。これらのうち、直径 1,000 μ 以下の気管支につき、全周に存在する杯細胞を数えた。各症例毎に直径と杯細胞数の平均値を求め、この平均値をもってその症例の直径及び杯細胞数を代表させ、曝露群、対照群両群につき、直径と杯細胞数との関係をみたところ表 3 に示す如くであつた。直径 1,000 μ 以下の気管支の杯細胞数平均値は、曝露群では 55.2、対照群では 4.3 であり、両者の間には有意の差がみられた ($P < 0.001$)。又直径 1,000 μ 以下の気管支の直径

の平均値は、曝露群では 265.0 μ 、対照群では 211.0 μ であり両者の間にも有意の差がみられている ($P < 0.05$)。尚、曝露群の直径 1,000 μ 以下の気管支全部について、その直径と杯細胞数との間の相関係数を求めてみたところ $0.74 \leq \rho \leq 0.84$ ($1-2\alpha = 0.95$) であつた。(表 4)

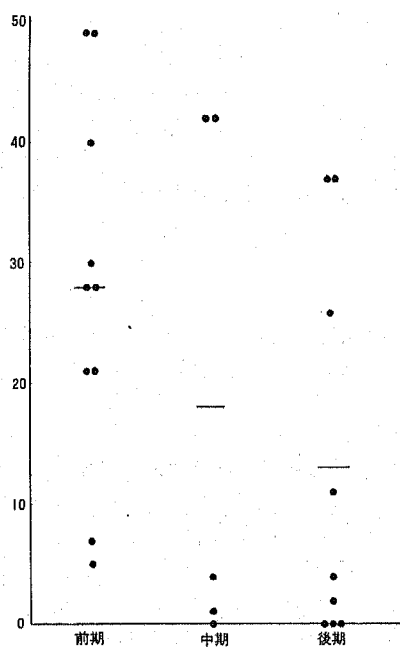
表 3 直径 1,000 μ 以下の気管支における直径と杯細胞数表 4 曝露群における直径 1,000 μ 以下の気管支の直径と杯細胞数との関係

第2項 曝露期間と杯細胞数

曝露期間を先に述べた如く前期(曝露9週まで), 中期(曝露10~18週)並びに後期(曝露19~22週)に分け, 曝露期間と杯細胞数との関係を見た。

1. 気管

曝露期間と気管上皮 500 μ 周囲中に存在する杯細胞数との関係は表5に示く如くである。曝露前期群の杯細胞数の平均値は27.8, 曝露中期群の杯細胞数の平均値は17.8, 曝露後期群の杯細胞数の平均値は13.0と曝露期間が長くなるに従い, 杯細胞数は減少しており, この減少の程度は曝露前期群と中期群の間並びに中期群と後期群の間においては有意の差はみられていないが, 後期群の杯細胞数を前期群の杯細胞数と比較してみると有意の差がみられた ($P < 0.01$)。

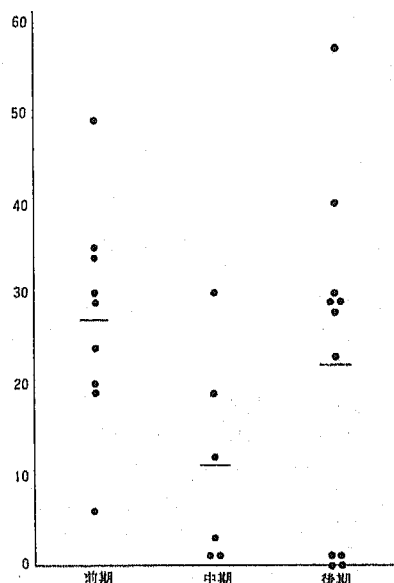
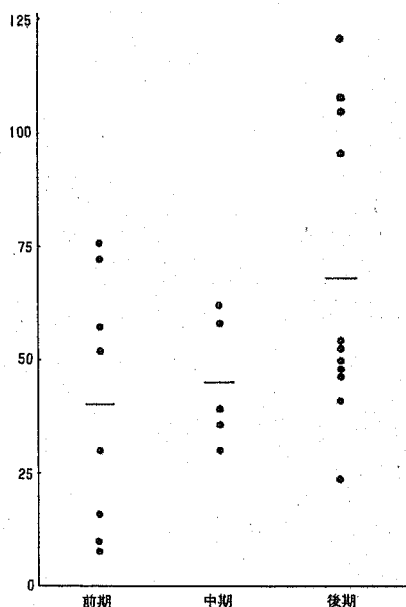
表5 曝露期間と杯細胞数
(気管)

2. 主気管支

曝露期間と主気管支上皮 250 μ 周囲中の杯細胞数との関係は, 表6に示す如くである。曝露前期群の杯細胞数平均値は27.3, 中期群のそれは11.0, 後期群にては21.6であり, 一定の関係がみられなかった。

3. 直径 1,000 μ 以下の気管支

直径 1,000 μ 以下の気管支について, 曝露期間と杯細胞数との関係を見ると, 表7に示す如く, 曝露期間が長くなるに従い杯細胞数は増加している。曝露前期

表6 曝露期間と杯細胞数
(主気管支)表7 曝露期間と杯細胞数
(直径 1,000 μ 以下の気管支)

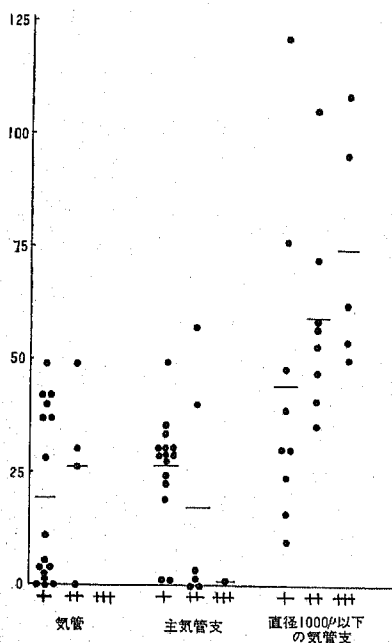
群と中期群の杯細胞数を比較すると, 前者の杯細胞数平均値は40.1, 後者のそれは44.8であつて推計学的には有意の差はない。曝露中期群と後期群とを比較すると, 前者の杯細胞数の平均値は44.8, 後者のそれは67.8であり有意の差がみられた ($P < 0.02$)。又,

後期群を前期群と比較しても有意の差が認められた ($P<0.001$)。即ち、曝露後期群の杯細胞数は前期群及び中期群の杯細胞数に比し、明らかに増加している。尚、曝露前期群の杯細胞数を対照群のそれと比較してみると、前者は後者に比し、有意の差をもつて増加しており ($P<0.001$)、曝露群においては、曝露前期よりすでに杯細胞が増加していることを示している。

第3項 曝露群における粘液量の多寡と杯細胞数

曝露群の気管及び主気管支における粘液量の多寡と杯細胞数との関係並びに区域気管支以下の気管支に存在する粘液量の多寡と直径 $1,000\mu$ 以下の気管支に存在する杯細胞数との関係をみた。(表8) 気管及び主気管支の粘液量と杯細胞数との間には一定の関係はみられなかつた。区域気管支以下の気管支に存在する粘液量と直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の杯細胞数との関係をみると、粘液量(+)の群の杯細胞数平均値は43.8, 粘液量(++)の群の杯細胞数平均値は58.5, 粘液量(+++)の群のそれは73.8と粘液量が増加するに従い杯細胞数も増加しているが、個々の例についてみると、かなりの Overlapping がみられている。

表8 粘液量と杯細胞数



小 括

曝露群、対照群両群における杯細胞数を比較してみ

ると、気管においては曝露群の杯細胞数の平均値は20.2, 対照群のそれは13.2と曝露群にて増加しているが、推計学的には有意の差はみられていない。これに対し主気管支並びに直径 $1,000\mu$ 以下の気管支においては曝露群の杯細胞数は対照群のそれに比し有意の差をもつて増加している。又、その増加の程度は直径 $1,000\mu$ 以下の気管支において著しく、次いで主気管支である。曝露群について、曝露期間を前期(9週まで)、中期(10~18週)並びに後期(19~22週)の3期に分け、曝露期間と杯細胞数との関係をみると、気管においては、曝露期間が長くなるに従い、杯細胞数は減少の傾向を示しているが、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支では、曝露期間が長くなるに従い杯細胞数は増加しており、曝露前期においてすでにその増加が認められている。粘液量の多寡と杯細胞数との関係をみると、区域気管支以下の気管支の粘液量が増加するに従い、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の杯細胞数は増加する傾向がみられているが、気管並びに主気管支においては、両者の間に一定の関係はみられなかつた。曝露群の直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の直径は対照群のそれに比し明らかに大きく、気管支の拡張があることを示している。又、曝露群における直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の直径と杯細胞数との間の相関係数は $0.74 \leq r \leq 0.84$ ($1-2\alpha=0.95$) であつた。

第4章 総括並びに考按

慢性気管支炎の組織学的特徴の一つは、粘液分泌機構即ち粘液腺並びに杯細胞の肥大増生である。慢性気管支炎の組織に関しては、剖検例の組織所見に基づいた報告が多くなされており、気管支上皮の肥大あるいは萎縮、杯細胞の肥大増生、基底膜の肥厚、粘膜下組織における細胞浸潤、充血、浮腫並びに漿液腺の減少と粘液腺の肥大増生などがあげられている。Huber and Koessler^⑩は慢性気管支炎患者の剖検例において粘液腺の増生を認め、Florey, Carleton and Wells^⑪は慢性気管支炎患者の気管支上皮において、杯細胞が増加しているのを認め、深部腺組織は小葉が大きくなり、腺細胞内及び腺腔に粘液を容れているのを認めている。Herzog^⑫は粘膜上皮の杯細胞における粘液生成の増加及び粘膜下組織における粘液腺の増生が、殆んど全部の慢性気管支炎患者に共通に認められると述べている。Reid^⑬は慢性気管支炎患者の剖検、生検及び手術によつて得られた標本について研究し、慢性気管支炎の組織所見を初期のものと進行したものとに分け、次の如く記述している。初期の所見：主たる特徴は粘液分泌組織の肥大である。これは気道における

粘液の過剰分泌によつて確証される。杯細胞は増加し、正常では殆んどみられない細気管支にも多数みられる。気管支の粘液腺は肥大しており、粘液腺の導管も拡張している。常に基底膜の肥厚を伴った気管支壁の浮腫がみられ、又、いくつかの小円形細胞浸潤がみられる。進行した時期の所見：気管支の変化は初期の所見と同一であり、更に細気管支にて杯細胞の肥大、化膿性細気管支炎、化膿性空洞の形成、内腔の閉塞、びまん性又は限局性の拡張が認められる。Hentel^⑭は慢性気管支炎の重症例4例の剖検にて気管支上皮の肥大、扁平上皮化生、潰瘍性変化、基底膜の肥厚、粘膜下組織へのリンパ球浸潤と充血、気管支腺の増生及び細気管支における粘液の栓状閉塞などを認めている。

著者の実験にてみられる気管、主気管支並びに中等大の気管支の所見も、これらの報告とよく一致している。

1. 粘膜上皮細胞

気管、主気管支並びに中等大の気管支の粘膜上皮は、ほぼ正常の部分、肥大増生している部分、上皮萎縮し立方ないし扁平上皮化生を示す部分などがみられる。気管あるいは主気管支あるいは中等大の気管支の一標本においても、その全周にわたり、均等に同一所見がみられるものではなく、これらの所見が混在している。しかし、ある一定の傾向はみられ、曝露9週までの群にては肥大増生している部分が多いが、10週以降になると、上皮萎縮し立方ないし扁平上皮化生を示す部分もみられるようになり、曝露19週以降では正常の部分少く、上皮萎縮し立方ないし扁平上皮化生を示す部分と肥大増生を示す部分とが混在している。Oswald^⑮は慢性気管支炎患者の気管支上皮は、セン毛を有した円柱ないし立方上皮よりなっているばかりでなく、一部にては扁平上皮化生がみられると述べている。Herzog^⑯は刺激ガスの長期吸入、慢性炎症、ビタミンA欠乏などにて円柱上皮が扁平上皮に改変されると報告し、Glynn and Michaels^②は慢性気管支炎と気管支喘息患者の気管支生検標本にて扁平上皮様化生を認めたが、この変化は上皮全体に均等にみられるものではなく、ある一部分にてみられ、他の部分は正常の円柱上皮であつたと述べている。

2. セン毛

近年、呼吸器系の防禦機構という面でセン毛の作用が重要視されて来ている。Hilding^⑰は、煙草の煙は気管支粘膜上皮のセン毛運動を停止させると述べ、Daihamn^⑱はラット、兎及び猫の気管のセン毛運動を高速度カメラで記録し、10ppmのSO₂、ホルマリ

ン及びアンモニアがラットの気管のセン毛運動を停止させることを観察している。三上^⑲は呼吸器系の生体防禦機構の重要性を認識し、その観点から慢性気管支炎を呼吸器系における防禦機構の障害によつて惹起される病態と考え、防禦機構としてはセン毛上皮系の濾化・浄化作用、喉頭における防禦反射並びに上気道における空気調節機構の3つの生理機能が主な役割を果しているが、セン毛上皮機構が臨床的に特に注目されると述べている。

Herzog^⑯は、慢性気管支炎では早期からセン毛上皮が障害されている事が多く、セン毛上皮の機能障害が慢性気管支炎の本質的な原因であろうと推察している。又 Chang^⑳は剖検例について気管支粘膜のセン毛の長さを測定し、喫煙群は非喫煙群に比し短く、不規則であると述べ、井出^㉑も米国人の剖検材料において、気管並びに気管支粘膜のセン毛の長さは、喫煙量に逆行して短縮して行くのがみられたと報告している。著者の実験においてもセン毛は曝露前期より障害をうけており、曝露期間が長くなるに従い著明となつていく。

3. 基底膜

基底膜の変化に関しては、Glynn and Michaels^②は、慢性気管支炎及び気管支喘息患者の気管支生検標本について、基底膜の異常所見として菲薄、二重及び肥厚をあげており、Reid^⑩、Hentel^⑭、細萱^③も慢性気管支炎患者の気管支にて、基底膜の肥厚をみとめている。著者の実験において気管及び気管支の基底膜の変化は、曝露期間が長い例にて肥厚している例が多くみられ、曝露18週までには16例中3例に肥厚がみられているに過ぎないのに対し、19週以降では11例中7例に基底膜の肥厚がみられ、その肥厚の程度も曝露19週以降の群にて著しい。

4. 粘膜下組織

曝露22週までの所では、粘膜下組織には著しい結合組織の増生はみられず、一部の基底膜下に限局性の結合組織性変化がみられたのみであり、この他に、リンパ球を主体とした細胞浸潤、充血、浮腫などがみられた。又粘膜下にリンパ濾胞様組織がみられる例が多く、著明に認められる例もある。

5. 腺組織

正常人の気管並びに気管支の腺組織は粘液腺、漿液腺並びに混合腺よりなっているが、慢性気管支炎患者の腺組織にては、粘液腺が増加しているのみならず、この増加した粘液腺が漿液腺にとつて替り、漿液腺は著明に減少し又は消失している^{②⑳}。Reid^⑩は慢性気管支炎において気管支腺の肥大増生を重要視し、慢

性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫並びに手術例より無作為的に選び出した症例の主気管支、肺葉気管支及び区域気管支より得た標本につき、腺の厚さを計測し、これと同一線上で基底膜から軟骨内面までの厚さを計測し、両者の比を Gland wall thickness ratio (Reid index) として現わし、この方法で主気管支と葉気管支において、正常の気管支と慢性気管支炎の気管支とを明らかに区別出来るとし、喀痰量の増加に比例して Reid index が階段状に増加していることを報告した。Thurlbeck and Angus²⁷⁾も、この Reid index を用いて慢性気管支炎と肺気腫との関係につき研究し、Reid index の増加は全て気管支腺の肥大によるものであると述べている。Restrepo and Heard²⁸⁾は Reid とは異った方法を用いて、慢性気管支炎患者の気管支の横断面で、腺細胞の占める範囲が増加していることを発表した。ところで正常のラットの気管及び気管支には粘液腺は殆んど存在しないと考えられる。Goco ら²⁹⁾は、ラット、雑種犬、馬、猿及び豚の気管支腺並びに杯細胞につき比較検討し、これらの動物のうちでラットには粘液腺が認められず、杯細胞も他の動物に比し少いと述べている。著者の実験にて、非曝露(対照)群のラット16例の気管及び気管支には粘液腺は全く認められなかつた。しかしながら曝露群の気管には粘液腺と考えられる胞状腺が認められている例があり、曝露10～18週の群においては、6例中2例に、曝露19～22週の群にては11例中6例の気管に認められている。従つて曝露群の粘液腺は SO₂ 曝露により出現したものと考えられる。又、曝露9週までの気管では胞状腺は1例にも認められていないのに対し、曝露10週以降の群の気管に認められているのは、この胞状腺の出現と曝露期間との間には密接な関係があり、胞状腺の出現には比較的長期間の曝露(本実験にては10週以上)が必要であることを意味している。

当教室の細査^①は慢性気管支炎患者に経気管支鏡的に気管支生検を行い、その病理組織学的所見を次の如く、

I型：気管支上皮に主として病変を認めるもの。即ち円柱上皮肥大し、セン毛を保つており、杯細胞は肥大増生し、粘膜下組織には炎症性浮腫、少数の小円形細胞浸潤を認めるもの。

II型：I型の上皮性変化の増強に加えて、気管支腺特に粘液腺の肥大増生が著明なもの。即ち気管支上皮が乳頭状に肥厚し、杯細胞も多く、ヒマン性に多数の炎症性細胞が浸潤し、大小不同の粘液腺の肥大増生が認められるもの。

III型：気管支上皮の萎縮、基底膜の肥厚、間質結合組織の肥厚増生が著明で、粘液腺の変形が認められ、萎縮性病変を主体とするもの。

とに分類し、病理型分類と臨床症状との関係についての記述^④の中で、この病理型分類と罹病期間とは密接な関係を有していると報告している。著者の実験においても SO₂ 曝露期間が長くなるに従い、上皮の萎縮、基底膜の肥厚などがみられるようになるが、同一症例にても I、II、III型の所見が混在して、いずれともはつきり分類出来ない症例も多くみられた。SO₂ 曝露22週までのところでは、上皮の変化はIII型の特徴とされている萎縮像まで、基底膜もIII型にみられる肥厚が認められたが、間質結合組織の明瞭な肥厚増生はみられず II型、III型の間まででの所見がみられている。

慢性気管支炎の組織学的特徴の一つに杯細胞の肥大増生がある^{②③④⑬⑭⑮⑯}。Florey, Carleton and Wells^⑭は主として猫の気管を用いての粘液分泌の神経的調節に関する実験の後、気管内に直接ホルマリンを作用させ、杯細胞が著明に増加するのを観察している。Elmes and Bell^⑮はラットを 14～80ppm の Cl₂ に 5～9 週間にわたり、1日に1～2時間ずつ曝露させ、気管支において杯細胞の増生をみとめている。Oswald^⑯は、杯細胞は健康人の気管や大きな気管支に多数存在しているが、慢性気管支炎にては、杯細胞の増加がみられ、より小さな気管支及び細気管支にまでも多数みられるようになると述べている。又、Reid^⑳はラットを 300～400ppm の SO₂ に1週に5日、1日に5時間、最高6週間曝露させ、気管及び両側肺の切片において杯細胞を数え、大きな気管支と細気管支の両方に杯細胞が増加しているのを認めたが、この両者を比較した場合、正常では杯細胞の存在しない末梢細気管支に杯細胞がみられるようになったことの方が意義があると述べている。

著者は第I編において SO₂ 長期曝露により、気道における粘液分泌が明らかに増加しているのを認め、その増加は気管及び主気管支におけるよりも、区域気管支以下の気管支にて著明であることを報告したので、更に粘液分泌機構について本実験にて得られた知見を述べ、若干の考察を加えてみたい。粘液分泌機構には粘膜下腺と杯細胞とがあり、前者は容積において後者の約40倍あるといわれる^㉑。この点より粘液分泌機構の態度をみる場合、前者が非常に重要となるわけであるが、先に述べた如く、SO₂ 曝露10週以降のラットには、粘液腺と考えられる胞状腺がみられるようになるが、対照群のラット及び曝露9週までのラットには粘液腺は全くみられていない。そこで杯細胞に主眼

をおきその増生の程度を出来るだけ定量的に表現しようとした。Reid^⑧は肺葉気管支を第1次の気管支とし、第何次の気管支には杯細胞が何個存在しているか、又、何次の気管支にまで杯細胞が存在しているかをみることによって、杯細胞の増生の程度を表わしている。しかし末梢のある気管支が第何次の気管支であるかをきめることは非常に困難であるため、著者は末梢の気管支における杯細胞の増生の程度を表わすのに、その気管支の直径と気管支全周に存在する杯細胞数により、又、気管並びに主気管支においては基底膜上で、それぞれ 500μ 、 250μ の長さの上皮中に存在する杯細胞数により定量的に表現することを試みた。以下、1. 曝露群、対照群両群における気管、主気管支並びに直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の杯細胞数。2. 曝露期間と杯細胞数。3. 曝露群の粘液量と杯細胞数。などにつき考察してみたい。

1. 両群における気管、主気管支並びに

直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の杯細胞数

気管、主気管支並びに直径 $1,000\mu$ 以下の気管支のいずれの部位においても、曝露群の杯細胞数は対照群のそれに比し増加してはいるが、気管においては両者の間に推計学的に有意の差はみられていないのに対し、主気管支並びに直径 $1,000\mu$ 以下の気管支には有意の差がみられている。杯細胞は SO_2 曝露群においては Oswald^⑩、Reid^⑧ が指摘している如く、対照群にて殆んど杯細胞がみられない末梢の気管支にもみられているのみならず、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支における増加の程度は気管並びに主気管支のそれを凌駕している。即ち、杯細胞の増生は直径 $1,000\mu$ 以下の気管支にて最も著しく、次いで主気管支、気管の順である。Restrepo and Heard^⑨ は慢性気管支炎患者において、粘液の分泌は主気管支より区域気管支以下の気管支にて多くみられるが、これは、より多くの粘液分泌細胞が区域気管支以下の気管支に存在しているからであると述べている。著者の実験にても、曝露群における粘液は区域気管支以下の気管支に多く存在し、杯細胞も直径 $1,000\mu$ 以下の気管支にて増生が著しい点は Restrepo and Heard の見解と一致する。又、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の直径の平均値は曝露群で 265.0μ 、対照群では 211.0μ であり、曝露群にて明らかに増加している。即ち、曝露群の直径 $1,000\mu$ 以下の気管支は対照群のそれに比し拡張している。Reid^⑧ も慢性気管支炎にて、細気管支の拡張がしばしばみられると述べ、長沢^⑪ も長期にわたり慢性気管支炎症状を呈し、胸部レ線写真上汎発性に線状陰影をみとめた症例の細気管支にて内腔の拡張がみられたと述べてい

る。

2. 曝露期間と杯細胞数

曝露期間を前期 (9週まで)、中期 (10~18週) 並びに後期 (19~22週) に分け、曝露期間と杯細胞数との関係を見た。気管では杯細胞数は曝露期間が長くなるに従い減少する傾向を示しているが、これは SO_2 曝露が長くなるに従い気管上皮が萎縮し、立方ないし扁平上皮化生を示す例が多くなるためであると考えられる。これは長期曝露例にても上皮が腫大している部分では、杯細胞が増加しているのにもかかわらず、立方ないし扁平上皮化生を示す部分では、杯細胞が著明に減少、又は全くみられなくなっている点からも理解される。主気管支にては、曝露期間と杯細胞数との間には一定の関係をみなかつた。これに反し、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支では曝露期間が長くなるに従い、杯細胞数が増加しており、肉眼的所見即ち粘液量は区域気管支以下の気管支に多く、曝露期間が長い例に多いという所見と一致している。又、曝露前期群において、すでに直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の拡張と杯細胞の増生がみられている。

3. 粘液量と杯細胞数

気管並びに主気管支における粘液量と杯細胞数との間には一定の関係はみられていないが、区域気管支以下の気管支に存在する粘液量と直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の杯細胞数との間には、粘液量が多い例にて杯細胞数も多い傾向がみられている。これは気管並びに主気管支上皮において、上皮が萎縮している部分では杯細胞が著明に減少ないし消失しているのに反し、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支にては、上皮が萎縮している部分が少いということも関係しているであろうが、曝露群の直径 $1,000\mu$ 以下の気管支における杯細胞の増生及びこれによる粘液分泌の増加という事も考慮に入れなければならない重要な点であろう。三上^⑩ は慢性気管支炎の臨床症状、レ線所見、肺機能検査並びに気管支造影所見などを検討し、その発生機序からみて臨床的に慢性気管支炎を中心性気管支病変から始まる中心型と末梢細気管支が主におかされる末梢型の二つに分類し、前者の代表的な原因は副鼻腔炎であり、下行性に中心性気管支炎の変化が起り、感染性が強く、続発性気管支拡張症または気管支性肺線維症に進展することが多いが、後者は長期多量喫煙などによつて起り、細気管支炎の型をとり、早期に呼吸困難が現われ易く、慢性肺気腫又は細気管支拡張に進み易いという。著者の実験において、杯細胞増生が気管及び主気管支におけるよりも直径 $1,000\mu$ 以下の気管支にて著明であり、直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の拡張がみられ

る点は三上らのいう末梢型に類するものであり、原因としての SO_2 吸入の重要性をも物語るものである。

本実験にて SO_2 長期曝露により、ラットに人の慢性気管支炎の特徴とされている粘液分泌機構の肥大増生、更に上皮の腫大又は萎縮、基底膜の肥厚などを作り得た。これらの所見のうちで、対照群のラットの気管及び気管支には全く認められていない粘液腺と考えられる胞状腺が曝露群ラットの気管に認められたのはきわめて重要であるが、曝露早期よりみられた直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の変化もおそろそかに出来ず、粘液分泌の状態は気管並びに主気管支におけるよりも、むしろ直径 $1,000\mu$ 以下の気管支の変化によく反映されている。

第5章 結 論

ラットを高濃度の SO_2 に長期間曝露させ、人の慢性気管支炎の組織学的特徴の一つとされている粘液分泌機構の肥大増生を作り出そうと試み、更に粘膜上皮細胞、セン毛、基底膜並びに粘膜下組織などの変化を観察し、次の如き結果を得た。

1. SO_2 長期曝露により、ラットに人の慢性気管支炎の組織学的特徴の一つとされている粘液分泌機構の肥大増生を作り得た。

i) 曝露10週以降のラットの気管に、対照群並びに曝露9週までのラットの気管及び気管支には全くみられていない粘液腺と考えられる胞状腺の出現をみた。

ii) 曝露群の気管、主気管支並びに直径 $1,000\mu$ 以下の気管支における杯細胞数は、対照群各部位における杯細胞数に比し明らかに増加していた。

iii) その増加の程度は直径 $1,000\mu$ 以下の気管支において最も著明であり、次いで主気管支、気管の順であった。

iv) 曝露群の直径 $1,000\mu$ 以下の気管支における杯細胞は、曝露期間が長くなるに従い増加しているが、気管上皮の杯細胞は逆に減少の傾向を示した。

v) 曝露群にて気道内に存在する粘液量と杯細胞数との関係を見ると、気管並びに主気管支においては一定の関係がみられなかったが、区域気管支以下の気管支にては、粘液量が多い例にて杯細胞も多くみられた。

2. 粘膜上皮は曝露9週までは肥大増生を示す例が多いが、11週以降は上皮萎縮を示す部分がみられるようになり、19週以降には正常の部分は少く、肥大増生している部分と上皮萎縮し立方ないし扁平上皮化生を示す部分とが混在していた。

3. セン毛は曝露9週までの群にても消失している例が少なくないが、曝露期間が長くなるに従い消失している例が多くなる傾向がみられた。

4. 基底膜は曝露期間が長くなるに従い肥厚している例が多くみられた。

5. 粘膜下組織には細胞浸潤、充血並びに腎腫を認めたが、著しい結合組織増生はみられなかった。

6. 慢性気管支炎の組織学的所見に関しては、気管並びに主気管支の所見と同様に末梢気管支の所見も重要視されるべきである。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導御校閲を賜りました恩師戸塚忠政教授に深甚なる謝意を表すると共に、種々御助言御教示頂きました草間昌三助教授並びに望月一郎講師に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第5回日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

- ①Giese, W.: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie, Walter De Gruyter & Co., 1499, 1960
- ②Glynn, A. A. & Michaels, L.: Thorax, 15: 142, 1960
- ③細萱昌利: 信州医誌, 13: 633, 1964
- ④細萱昌利: 信州医誌, 13: 645, 1964
- ⑤Reid, L.: Recent Trends in Chronic Bronchitis, P. 26, 1958, Lloyd-Luke, London
- ⑥三上理一郎・他: 日医事新報, 2088: 10, 1964
- ⑦Oswald, N. C. et al.: Lancet, II: 639, 1953
- ⑧Stuart-Harris, C. H. et al.: Chronic Bronchitis, Emphysema and Cor Pulmonale, John Wright & Sons, Bristol, 1957
- ⑨Association of physicians of Great Britain and Ireland: Quart. J. Med., 21: 460, 1952
- ⑩Fletcher, C. M.: Am. Rev. Resp. Dis., 80: 483, 1959
- ⑪Renzetti, A. D. et al.: Am. Rev. Tuberc., 78: 191, 1958
- ⑫American Thoracic Society: Am. Rev. Resp. Dis., 65: 762, 1962
- ⑬Huber, H. L. & Koessler, K. K.: Arch. Int. Med., 30: 689, 1922
- ⑭Florey, H., Carleton, H. M. & Wells, A. Q.: Brit. J. Exp. Path., 13: 269, 1932
- ⑮Herzog, H.: Deut. Med. Wschr., 85: 2269, 1960
- ⑯Reid, L.: Lancet, I: 275, 1954
- ⑰Hentel, W. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 87: 216, 1963
- ⑱Oswald, N. C.: Recent Trends in Chronic Bronchitis, P. 101, 1958, Lloyd-Luke, London
- ⑲Herzog, H. et al.: Schweiz Med. Wschr. 85: 477, 1955
- ⑳Hilding, A. C.: Dis.

- Chest, **39** : 357, 1961 ②①Dalhamn, T. : Am. Rev. Resp. Dis., **83** : 566, 1961 ②②三上理一郎・福島保喜 : 最新医学, **17** : 2406, 1962 ②③Chang, S. C. : Cancer, **10** : 1246, 1957 ②④井出源四郎 : 日本臨床, **18** : 336, 1960 ②⑤Restrepo, G. L. & Heard, B. E. : J. Path. Bact., **85** : 305, 1963 ②⑥Reid, L. : Thorax, **15** : 132, 1960 ②⑦Thurlbeck, W. M. & Angus, G. E. : Am. Rev. Resp. Dis., **87** : 815, 1963 ②⑧Restrepo G. L. & Heard, B. E. : Thorax, **18** : 334, 1963 ②⑨Goco, R. V. et al. : Dis. Chest, **46** : 115, 1964 ③⑩Reid, L. : Bronchitis I (An International Symposium 27-29 April 1960 University of Groningen) p. 137, 1961 ③⑪Elmes, P. C. & Bell, D. : J. Path. Bact., **86** : 317, 1963 ③⑫Reid, L. : Brit. J. Exp. Path., **44** : 437, 1963 ③⑬長沢 潤・他 : 日内会誌, **50** : 1074, 1962