

慢性気管支炎の粘液分泌に関する実験的研究

第 I 編 気道における粘液及び細菌について

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 BronchitisPart 1. Relation of the Secretion to Mucus and
Bacteria in 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

慢性気管支炎についての医学的記述は1808年 Badham によつて初めてなされた。彼は気管支炎を急性、無力性 (asthenic) 及び慢性の3型に分類し、慢性型は主として中年以後に発症し、冬季の咳嗽、喀痰及び歩行時の胸部絞扼感を主症状として有し、気候不順やアルコール中毒によつて増悪するとした^①。

この十数年間の慢性気管支炎に関する疫学的、臨床的並びに病理組織学的研究の発展はめざましく、疫学的研究により、慢性気管支炎と大気汚染、わけてもSO₂との関係が重要視されるようになった。Waller and Lawther^{②③}は診断の確定している慢性気管支炎並びに肺気腫患者につき、毎日の症状(主観による)とSO₂濃度、煤塵量、温度及び湿度などとの関係のみ、大気汚染の程度に一致して、慢性気管支炎並びに肺気腫患者の平均症状が明らかに増加していることを認めた。我国でも笹本^④は1962年1月、9月並びに1963年1月、9月に呼吸器外来を訪れた慢性気管支炎患者の推移をみると、62年、63年共に、大気汚染の強い1月に気管支炎の占める割合が増加しており、これらの患者の症状と大気汚染の程度との関係を見ると、大気汚染がひどい時に呼吸困難、咳及び痰などの症状が悪化し、大気汚染がなければ著明に改善する関係がみられると述べている。

慢性気管支炎の成因について、Oswald^⑤、Fletcher^⑥、大島^⑦は大気汚染と喫煙が重要であると述べている。又、外山らは、1~60ppmのSO₂吸入によつて気道抵抗増加を認めたこと^{⑧⑨⑩⑪}、気道抵抗

はSO₂濃度の上昇に従い階段状に増加(Dose response relationship)する傾向がみられること^{⑧⑨⑩}、SO₂と降下煤塵との混合物吸入により、この気道狭窄反応が増強すること^⑧、SO₂とそれ自体不活性の食塩エーロゾル混合によつても同様の相乗作用が起ること^{⑧⑨⑪}、更にSO₂をいろいろの大きさのH₂O₂のミストによつて酸化し、H₂SO₄のミストに変化させて吸入実験を行つた結果、H₂SO₄ミストの方が刺激作用が強いことを明らかにし^{⑧⑩}、これらは急性反応であるが、慢性影響、例へば慢性気管支炎や肺気腫などの慢性閉塞性呼吸器疾患に対しても、将来の研究の方向を示唆すると述べている^⑩。

一方慢性気管支炎の根本的な変化は粘液の過剰な生成であるといわれている。粘液の過剰分泌が行われる過程は不明であるばかりでなく、細菌感染とはいかなる関係にあるかも不明であるといつてよい。粘液分泌に関する実験的研究は、大部分が急性刺激を用いての実験によつて行われ、刺激を長期間作用させての実験は殆んど行われていない。古くはFlorey, Carleton and Wellsら(1932年)^⑫、最近ではElmes and Bell(1963年)^⑬並びにReid(1963年)^⑭の報告が知られているのみである。

著者は、ラットを長期間(最高22週)SO₂に曝露せしめ、気道における粘液の有無並びに多寡と細菌につき検索し、

1. SO₂曝露により粘液の過剰分泌が起りうるかどうか。
2. 起りうるとすれば、気道のどの部分にて著明であるか。

3. その時検出される細菌の種類並びにその部位。
 4. 粘液の有無並びに多寡と細菌との関係。
- などについて検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

第2章 実験動物並びに実験方法

第1項 実験動物

体重約100gのウイスター系ラットを40匹用いた。

第2項 曝露装置

装置は図1に示す如く3つの部分よりなっている。

1. SO₂ ガスボンベ、検圧計兼流量計並びにグリセリンを容れたコルベン。
2. 曝露室。
3. 排気管並びに排気扇。

曝露室の中央にはポリエチレン製の Sampling tube を挿入してある栓をした。この Sampling tube により、曝露室内の任意の場所から任意の時にサンプルをとることが出来る。

排気扇はスライド・トランスにより回転数を調節す

ることが出来、これにより曝露室内の混合ガスの流れを調節し、検圧計並びにコルベンにおける発泡数による調節とあわせて SO₂ 濃度を調節した。

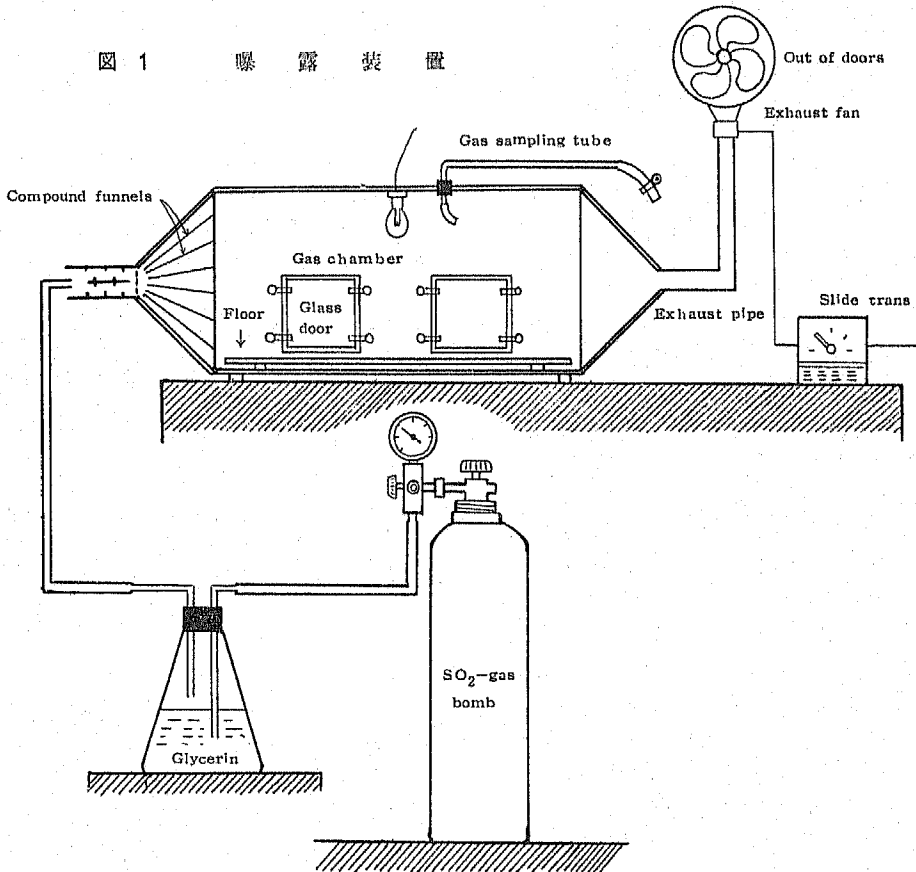
第3項 曝露室内の SO₂ 濃度の時間的推移 (予備実験)

一定量の SO₂ を流し、排気扇の回転数を一定に保ち、30, 60, 120, 180, 240 分後に、曝露室内の4カ所より混合ガスを取り、SO₂ 濃度を測定したところ、ほぼ満足出来る結果を得た。(表1)

表1 曝露室内 SO₂ 濃度の時間的推移 (ppm)

	中心部	上部	床に近く	出口に近く
30分	580	480	620	580
60分	580	520	640	540
120分	540	520	620	540
180分	580	540	640	540
240分	600	540	600	610

図1 曝露装置



SO₂ 濃度は Fuchsin-Formaldehyde 法により測定した。

第4項 SO₂ 曝露

ラットを曝露群と対照群とに分け、曝露室の扉の大きさと動物籠の大きさとの関係から、両群を無作為的にそれぞれ3つの群に分け、別々の籠に入れ、籠のまま曝露室に入れて SO₂ 曝露を行った。曝露は1週に6日、1日に6時間行い、最も長いものは22週に及んだ。曝露中は飼料及び水を与えなかつた。曝露期間外は全ての動物は全く同じ条件下に飼育した。

第5項 SO₂ 濃度

初めの2週間は200~400ppmとし、その後は400~600ppmとした。SO₂ 濃度は Fuchsin-Formaldehyde 法により、NaHSO₃ の水溶液で標準液を作製し、光電比色計を用いてサンプルを標準液と比色し、濃度を決定した。

第6項 鼻咽腔、気管、気管支並びに肺の検索

ラットを屠殺し、胸腔を開き、気管、気管支、肺並びに心を一塊としてとり出し、気管、両側の主気管支並びに区域気管支以下の気管支を切り開き、肉眼的に粘液の有無並びに多寡を観察した。鼻咽腔、主気管支並びに肺を切り開いたその表面から培養に供する材料をとり、48時間培養した。培地は人血液寒天培地、ドリガルスキー培地並びにブドウ球菌培地を用いた。

第3章 実験成績

第1節 粘液分泌に対する SO₂ 曝露の影響

曝露群27例のうち、不測の事故によつて死亡し、数時間経過してから発見されたため、粘液の有無を観察出来なかつた5例を除いた曝露群22例と対照群13例の気管、主気管支並びに区域気管支以下の気管支につき、粘液の有無を肉眼的に観察した。区域気管支以下の気管支については、5カ所において区域気管支以下の気管支を細い鉗で切り開き、粘液の有無を観察し、1カ所にも粘液のみられるものを粘液陽性とし、5カ所共に粘液のみられないものを粘液陰性とした。曝露群、対照群共に気管、主気管支並びに区域気管支以下の気管支の1カ所にも粘液のみられるものを粘液陽性、いずれにもみられないものを粘液陰性とした。

第1項 曝露群と対照群の粘液の有無

曝露群と対照群とにおける粘液の有無に関しては、表2に示す如く、曝露群は全例にて粘液陽性であり、対照群は13例中11例にて粘液陰性であつた。対照群13例中2例は粘液陽性であつたが、2例共に気管にだけわずかに認められたに過ぎない。

表2 曝露群と対照群の粘液の有無

曝露群			対照群		
粘液		計	粘液		計
+	-		+	-	
22	0	22	2	11	13

第2項 曝露期間と粘液の有無

曝露期間と粘液の有無との関係は表3に示す如くである。曝露群では曝露開始後8週に2例、9週に4例屠殺し、粘液の有無を観察しているが、全例にて粘液陽性であつた。

表3 曝露期間と粘液の有無

	曝露群			対照群		
	粘液		計	粘液		計
	+	-		+	-	
<9週	6	0	6	1	3	4
10~18週	5	0	5	0	3	3
19週<	11	0	11	1	5	6
計	22	0	22	2	11	13

第3項 曝露群各部位における粘液の有無

曝露群の気管、主気管支並びに区域気管支以下の気管支について粘液の有無をみると(表4)、いずれの部位でも粘液陽性であつた。

表4 曝露群各部位における粘液の有無

	気管			主気管支			区域気管支以下の気管支		
	粘液		計	粘液		計	粘液		計
	+	-		+	-		+	-	
<9週	6	0	6	6	0	6	6	0	6
10~18週	4	1	5	5	0	5	5	0	5
19週<	11	0	11	11	0	11	11	0	11
計	21	1	22	22	0	22	22	0	22

第4項 曝露群各部位における粘液量の多寡

曝露群の気管、主気管支並びに区域気管支以下の気管支のそれぞれについて、存在する粘液量の多寡をみると、表5に示す如く、区域気管支以下の気管支に多くみられる傾向があり、この傾向は曝露期間の長いもの程著明であつた。

表5 曝露群各部位における粘液量の多寡

	A	B	C	D	計
<9週	2	0	2	3	7
10~18週	0	2	3	2	7
19週<	1	2	8	2	13
計	3	4	13	7	27

- A. 気管にて粘液の最も多いもの
- B. 主気管支にて粘液の最も多いもの
- C. 区域気管支以下の気管支にて粘液の最も多いもの
- D. 殆んど差のみられないもの

2部分にて同程度にみられ他の1部分にて粘液の少ないものは多い方の2部分を算えた。

小 括

対照群は13例中11例にて粘液陰性であるのに対し、曝露群では全例にて粘液陽性であった。曝露開始後8週に2例、9週に4例屠殺し、粘液の有無を観察しているが、すでに全例において粘液陽性であった。粘液は気管、主気管支並びに区域気管支以下の気管支のうち、区域気管支以下の気管支に多くみられる傾向があり、この傾向は曝露期間の長いもの程著明であった。

第2節 細菌

鼻咽腔、主気管支並びに肺を切り開いたその表面から材料をとり、48時間培養した。培地は人血液寒天培地、ドリガルスキー培地並びにブドウ球菌培地を用いた。

第1項 両群各部位における細菌検出率

表6に示す如く、細菌は曝露群、対照群共に鼻咽腔のみから検出され、主気管支並びに肺を切り開いた表面からは全く検出されなかつた。

第2項 検出された細菌の種類

曝露群22例全例、対照群13例中11例の鼻咽腔から細菌が検出されたが、このうち細菌の分離同定が可能であった曝露群13例、対照群8例について、同定された細菌の種類をみると、表7に示す如くであった。

両群において検出された細菌の種を比較してみると、著明な差はみられていないが、Staphylococcus albusは曝露群にては13例中5例に検出されているのにもかかわらず、対照群では8例中1例にも検出されていない。細菌各種についてみると、曝露群にてはProteus speciesが最も多く13例中6例に検出され、次いでα-Streptococcus並びにStaphylococcus albusが13例中5例に、Neisseria 4例、Klebsiella、

G. tetragena, Pseudomonas species 2例、E. coli 1例の順であり、対照群ではNeisseria、Klebsiellaが最も多く8例中4例に検出され、次いでα-Streptococcus 8例中3例、γ-Streptococcus、Proteus species 2例、G. tetragena、E. coli 1例の順である。H. influenzae、Diplococcus pneumoniaeは両群共に1例からも検出されなかつた。

表6 両群各部位における細菌検出率

曝露群

	鼻咽腔			主気管支			肺を切り開いた表面		
	細菌		計	細菌		計	細菌		計
	+	-		+	-		+	-	
<9週	6	0	6	0	6	6	0	6	6
10~18週	5	0	5	0	5	5	0	5	5
19週<	11	0	11	0	11	11	0	11	11
計	22	0	22	0	22	22	0	22	22

対照群

	鼻咽腔			主気管支			肺を切り開いた表面		
	細菌		計	細菌		計	細菌		計
	+	-		+	-		+	-	
<9週	3	1	4	0	4	4	0	4	4
10~18週	3	0	3	0	3	3	0	3	3
19週<	5	1	6	0	6	6	0	6	6
計	11	2	13	0	13	13	0	13	13

表7 両群より検出された細菌の種類

	曝露群 (13例)	対照群 (8例)
α-Streptococcus	5	3
γ-Streptococcus	0	2
Staphylococcus albus	5	0
Neisseria	4	4
Proteus species	6	2
Klebsiella	2	4
G. tetragena	2	1
Pseudomonas species	2	0
E. coli	1	1

第3項 細菌と粘液の有無及び多寡並びに

曝露期間との関係

細菌の種類と粘液の有無及び多寡並びに細菌の種類

と曝露期間との間には相関関係がみられなかつた。

小 括

細菌は曝露群、対照群共に鼻咽腔のみから検出され、主気管支並びに肺を切り開いた表面からは検出出来なかつた。検出された細菌の種類に関しては、両群の間に著明な差はみられなかつたが、曝露群のみから13例中5例に *Staphylococcus albus* が検出されている。慢性気管支炎にて問題となつてゐる *H. influenzae* 並びに *Diplococcus pneumoniae* は検出されなかつた。粘液の有無及び多寡並びに曝露期間と細菌叢との間には何ら相関関係をみなかつた。

第4章 総括並びに考按

現在の疫学では、宿主、作用物質並びに環境の3つから慢性気管支炎の原因を追求しようとする多要因原因説 (Multifactorial causation theory) がとられているが¹⁶⁾、多要因のうちでも大気中に含まれる種々の刺激性物質の吸入並びに細菌感染が注目され、諸家により論議されて来た。大気中に含まれている刺激性物質の代表的なものは SO_2 、 NO_2 、 O_3 などであるが、特に重要視されているものは SO_2 である。刺激性物質特に SO_2 の気道に及ぼす影響については、諸家により多くの報告がなされているが、これらは急性刺激による研究が多く^{17) - 20)}、慢性刺激を用いての研究は少い。

SO_2 を用いた慢性刺激実験では、Humperdink²¹⁾ は、 $0.06 \sim 0.4mg/dl$ の濃度の SO_2 に曝露されているエレクトロン・メタル鑄造工場の労働者の上気道には慢性カタル性症状が普通にみられ、時には肺気腫もみられたと報告し、Menely²²⁾ はラットを用い、1, 2, 4, 8, 16, 32ppm の SO_2 を2年間吸入させた結果、皮膚及び結膜の炎症性変化と気管支炎症状の発現をみると、 SO_2 濃度の高い程死亡率も高かつたと述べている。桂ら²³⁾ は家兎を用いての実験で、病理解剖学的所見から上気道の炎症、更に進んでは気管支炎が主なる所見であると記載している。刺激性ガス長期曝露による気道の粘液分泌に関する実験的研究には大野²⁴⁾、Elmes and Bell²⁵⁾ 並びに Reid²⁶⁾ の報告がある。大野²⁴⁾ は家兎5例を用い、毎日1~3時間ずつ1~2カ月間、最低30ppm、最高80ppm の SO_2 を連続的に吸入せしめ、このうち2例を60日後に屠殺し、その1例の気管並びに気管支に粘液分泌増加をみるとめている。Elmes and Bell²⁵⁾ はほぼ同数の hooded rats 及び white rats を用い、それぞれを2つの曝露群 (a, b) 群と対照群に分け、a 群は生後7~10週目から14~30ppm の Cl_2 に3~4週間にわ

たり24~50時間曝露させ、曝露中止後8~12週経過してから、第2回目の曝露として、40~80ppm の Cl_2 に1~5週間に17~50時間曝露させ、b 群は生後18~31週目からa 群2回目と同様の曝露を行つた。曝露終了まで生存していたラットを曝露直後に屠殺検索し、全例の気管支に粘液が存在していることを認め、粘液の増加は気管支粘膜の杯細胞の数及び拡がりの増加と関係しており、又これらの変化は生後20週以内に曝露したラットに著明であつたと述べている。Reid²⁶⁾ はラットを SO_2 に長期間曝露させ、慢性気管支炎の Stigmata 即ち、粘液分泌細胞の肥大増生を作り出そうと試み、更に、感染がどんな役割を演じているかについても研究した。彼女は最初40ppm の SO_2 を3カ月間吸入させたが、肺には大きな変化がみられなかつたので、濃度を徐々に上昇させ、300~400ppm の SO_2 に1週に5日、1日に5時間、最高6週間曝露させ、ラットを経時的に屠殺し、気道における粘液の有無を肉眼的に観察し、対照群と比較した。曝露群にては、最初の2週までには気管並びに気管支にて粘液がみられなかつたが、2週を過ぎてからは種々の量の粘液がみられ、4週後にはいくらかの量の粘液は全てのラットにみられ、数匹にてはかなりの量の粘液がみられるようになった。粘液は曝露3週までの群で8例中2例、3¹/₂~6週までの群で7例中7例、6週の群では73例中43例に陽性であるが、対照群では、それぞれ10例中0、8例中0、40例中8例にて粘液陽性であり、粘液の検出率は曝露群にて明らかに多かつたと報告している。著者の実験にても粘液は曝露群においては全例に陽性であり、対照群にては、わずか2例に陽性であつたのみである。又、曝露9週までで、すでに、全例に粘液が陽性である (6例中6例) ことより、粘液の過剰分泌は Reid²⁶⁾ の報告の如く、比較的早期よりみられるものと思われる。Restrepo and Heard²⁷⁾ は、粘液の大部分は末梢気管支よりも主気管支に由来するとの一般的な考えに対し、逆に末梢気管支に由来する可能性の方が大きいと述べているが、本実験にても、粘液は気管及び主気管支に比し、区域気管支以下の気管支に多く存在する傾向があり、この傾向は曝露期間の長いもの程著明であるのは、組織学的所見 (第II編) と合せ考えた時、非常に興味深い点であり、Restrepo and Heard の見解を支持するものである。

慢性気管支炎の原因菌として、*H. influenzae* と *Diplococcus pneumoniae* が重要視されている。1938年 Mulder²⁸⁾ が慢性気管支炎と気管支拡張症患者より検出される菌は *H. influenzae* が多いと報告し

た。この後、May³⁶³⁷³⁸を初めとして英国諸家³⁹⁴⁰⁴¹⁴²により検討され、H. influenzae と Diplococcus pneumoniae が重要視されるようになった。英国や北欧の研究者によれば H. influenzae は慢性気管支炎患者の80~90%に検出されるという³⁵⁴³⁴⁴。Brumfitt⁴⁵と Lees and McNaught⁴⁶は経気管支鏡的に喀痰を採取し、比較的高率に H. influenzae をみとめている。May⁴²、Edwards⁴⁰及び Murdoch⁴⁷によれば、膿性痰にては特に H. influenzae の検出率が高いという。Dowling ら⁴⁸は慢性気管支炎と気管支拡張症に関する自身の研究成績と共に、従来の諸家による両疾患の細菌検索成績を表示紹介しているが、これを見ても、H. influenzae 及び Diplococcus pneumoniae の検出率が高いとする報告が多い。

これに対して、我国における報告をみると、検出される細菌は外国のそれとはかなり異り、H. influenzae の検出率はかなり低いようである。中村ら⁴⁹は慢性気管支炎に由来したと考えられる肺気腫患者についての喀痰、咽頭培養並びに気管支分泌液中、細菌叢はほぼ同じ分布を示し、他の呼吸器疾患に比較すると、慢性気管支炎では Staphylococcus albus の検出率が高く、膿性痰では Staphylococcus aureus が優位のものが多いと述べている。高橋ら⁵⁰は慢性気管支炎64例と亜急性又は急性気管支炎68例についての喀痰培養の結果、 α -Streptococcus を66%、Neisseria species を50%、Staphylococcus epidermidis を49%、Micrococcus を36%、Diphtheroid などのグラム陽性菌を35%に検出した。これらの菌は慢性、急性(亜急性も含む)ともに検出率に大差なく、ただ Staphylococcus aureus が急性気管支炎群に35%検出されたのに対し、慢性気管支炎にては16%である。他方 H. influenzae、Diplococcus pneumoniae、Klebsiella、Pseudomonas、Coli group などの検出率はいずれも低率で、1~5%であると報告している。宝来ら⁵¹も菌検索を行い得た19例中 α -Streptococcus 6例、Neisseria 5例、Staphylococcus aureus 4例、Staphylococcus albus 3例、Gram negative bacilli 11例を検出している。著者の実験はラットを用いているため、人体例についての研究であるこれらの報告と同一視は出来ないが、ラットの鼻咽腔から検出された細菌については、 α -Streptococcus、Neisseria の検出率が高く H. influenzae、Diplococcus pneumoniae、E. coli などの検出率が低かった。又曝露群のみから Staphylococcus albus が13例中5例に検出された事は中村らの報告をも考慮に入れた場合興味ある点と思われる。又 α -Strepto-

coccus、Neisseria、Pseudomonas、Klebsiella などが対照群の鼻咽腔からも検出されている、即ちラットの鼻咽腔における常在菌であると考えられるのに対し、Staphylococcus albus は曝露群のみから検出され、対照群からは検出されていない。これは SO₂ 曝露によつて鼻咽腔の細菌叢が変化したためと考えられる。この意味では曝露群ラットの鼻咽腔のみから Staphylococcus albus が検出されたのは重要視されてよい事と思われる。

Reid⁵²はラットを長期間 SO₂ に曝露せしめた前述の研究において、曝露期間が長くなるに従い、気管、両側の主気管支並びに肺を切り開いた表面からの細菌検出率が高くなるが、検出された細菌は鼻咽腔より検出された細菌と同じであり、病原菌というより常在菌であると述べている。

著者の実験においては、細菌は主気管支並びに肺を切り開いた表面からは検出されなかつた。即ち SO₂ 曝露22週までのところでは、主気管支並びに肺を切り開いた表面は無菌的であつた。しかし、すでに慢性気管支炎の特徴の一つとされている粘液分泌細胞の増生の結果(第II編)粘液の過剰分泌が起つている。これは SO₂ 曝露によつて主気管支並びに肺を切り開いた表面から細菌が検出されない初期において、すでに、粘液の過剰分泌が起つている時期があることを示している。この点を明らかにし得たことは慢性気管支炎の初期、即ち粘性喀痰はあるが未だ細菌感染の証明されない初期の病像の解明に役立つものと考えられる。

第5章 結 論

慢性気管支炎の発生原因としての SO₂ の占める位置の重要性を考え、ラットを長期間 SO₂ に曝露させ、気道各部位における粘液分泌及び細菌叢につき対照群と比較検討し、次の如き知見を得た。

1. 対照群では13例中11例に粘液陰性であつたが、曝露群では 全例に粘液陽性であるばかりでなく、存在する粘液量も多く、曝露群にては明らかに粘液の過剰分泌が認められた。

2. 粘液は気管並びに主気管支よりも区域気管支以下の気管支に多く認められ、曝露期間の長いもの程著明であつた。

3. SO₂ 曝露9週までに屠殺した6例全例に粘液の過剰分泌が認められた。これより SO₂ 曝露の比較的早期より粘液の過剰分泌が起ると考えられる。

4. 細菌は、曝露群では22例中全例に、対照群では13例中11例に鼻咽腔のみから検出され、主気管支並びに肺を切り開いたその表面からは検出されなかつた。

5. 分離同定された細菌のうち *Staphylococcus albus* は対照群からは1例も検出されなかつたのに対し、曝露群からは13例中5例に検出された。その他の細菌については両群の間で殆んど差がみられなかつた。*H. influenzae*, *Diplococcus pneumoniae* は検出されなかつた。

6. 粘液の有無並びに多寡と細菌との間には何ら相関関係を見出し得なかつた。

7. 主気管支並びに肺を切り開いた表面からは細菌が検出されなかつた。しかるに、この時期に、すでに粘液の過剰分泌がみられたことは、慢性気管支炎にて粘性喀痰をみるに、主気管支以下に、いまだ細菌感染の証明されない初期の病像の解明に役立つものと考えらる。

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

- ①Badham, C.: *Observations on the Inflammatory Affections of the Mucous Membranes of the Bronchiae*, 1808, London, Callow (Oswald, N. C.: *Recent Trends in Chronic Bronchitis*, P. 1, 1958, Lloyd-Luke, London より引用)
- ②Waller, R. E. & Lawther, P. J.: *Brit. Med. J.*, **II**: 1356, 1955
- ③Lawther, P. J.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, **51**: 262, 1958
- ④笹本 浩・他: *胸部疾患*, **7**: 1295, 1963
- ⑤Oswald, N. C.: *Lancet*, **II**: 639, 1953
- ⑥Fletcher, C. M.: *Am. Rev. Resp. Dis.*, **80**: 483, 1959
- ⑦大島良雄: *綜合臨床*, **14**: 205, 1965
- ⑧外山敏夫: *労働衛生工学会第1回シンポジウム*, 1-10, 1962
- ⑨外山敏夫: *産業医学*, **4**: 86, 1962
- ⑩外山敏夫・他: *慶応医学*, **41**: 21, 1964
- ⑪中村健一: *日衛誌*, **19**: 322, 1964
- ⑫外山敏夫: *日公衛誌*, **11**: 396, 1964
- ⑬Florey, H., Carleton, H. M. & Wells, A. Q.: *Brit. J. Exp. Path.*, **13**: 269, 1932
- ⑭Elmes, P. C. & Bell, D.: *J. Path. Bact.*, **86**: 317, 1963
- ⑮Reid, L.: *Brit. J. Exp. Path.*, **44**: 437, 1963
- ⑯重松逸造: *最新医学*, **15**: 2076, 1960
- ⑰Amdur, M. O. et al.: *AMA Arch. Ind. Hyg. & Occup. Med.*, **5**: 318, 1952
- ⑱Amdur, M. O. & Mead, J.: *Am. J. Physiol.*, **192**: 364, 1958
- ⑲Amdur, M. O.: *J. Air Pollution*, **1**: 170, 1959
- ⑳Balchum, O. J. et al.: *Am. J. Physiol.*, **197**: 1317, 1959
- ㉑Salem, H. & Aviado, D. M.: *Arch. Environ. Health*, **2**: 656, 1961
- ㉒Amdur, M. O.: *The Effect of Aerosoles on the Response to Irritant Gases. Inhaled Particles and Vapours*, Davies, C. N., Pergamon Press, 1961 (宝来善次・植嶋亨介: *肺疾患研究の進歩*, 37号, 16, 1964 より引用)
- ㉓Frank, R. N. et al.: *J. Appl. Physiol.*, **17**: 252, 1962
- ㉔Whittenberger, J. L. & Frank, R. N.: *Arch. Environ. Health*, **7**: 244, 1963
- ㉕Brown, E. A. et al.: *Ann. Allergy*, **12**: 14, 1954
- ㉖Zeidberg, L. D. et al.: *Am. Rev. Resp. Dis.*, **84**: 489, 1961
- ㉗大野宗二: *医学研究*, **22**: 1160, 1952
- ㉘山田静六郎: *岩手医誌*, **7**: 44, 1955
- ㉙山田静六郎: *岩手医誌*, **7**: 53, 1955
- ㉚Humperdink, K.: *J. Ind. Hyg. Tox.*, **22**: 164, 1940
- ㉛Humperdink, K.: *Arch. Gewerbepathol.*, **10**: 4, 1940
- ㉜Menely, G. R.: *Vanderbilt University Ap* 235, 2 (山林 一・他: *呼吸と循*, **12**: 173, 1964 より引用)
- ㉝桂佐元・他: *労働科学*, **27**: 184, 1951
- ㉞Restrepo, G. L. & Heard, B. E.: *Thorax*, **18**: 334, 1963
- ㉟Mulder, J.: *Acta. Med. Scand.*, **94**: 98, 1938
- ㊱May, J. R.: *Lancet*, **II**: 534, 1953
- ㊲May, J. R.: *Lancet*, **II**: 899, 1953
- ㊳May, J. R.: *Lancet*, **II**: 839, 1954
- ㊴Edwards, G. et al.: *Brit. Med. J.*, **II**: 259, 1957
- ㊵Elmes, P. C. et al.: *Lancet*, **II**: 903, 1953
- ㊶Brown, C. C. et al.: *Am. J. Med.*, **17**: 478, 1954
- ㊷May, J. R. & Oswald, N. C.: *Recent Trends in Chronic Bronchitis*. P. 91, 1958, Lloyd-Luke, London
- ㊸Allibone, E. C. et al.: *Brit. Med. J.*, **I**: 1457, 1956
- ㊹Mulder, J. et al.: *Acta. Med. Scand.*, **143**: 32, 1952
- ㊺Brumfitt, W. et al.: *Lancet*, **II**: 1306, 1957
- ㊻Lees, A. W. & McNaught, W.: *Lancet*, **II**: 1112, 1959
- ㊼Murdoch, J. M. et al.: *Brit. Med. J.*, **II**: 1277, 1959
- ㊽Dowling, H. F. et al.: *Am. Rev. Resp. Dis.*, **81**: 329, 1960
- ㊾中村 隆・他: *最新医学*, **15**: 2024, 1960
- ㊿高橋久雄・他: *胸部疾患*, **7**: 1151, 1963
- ㊿宝来善次・他: *呼吸と循*, **12**: 413, 1964