

綜 説

慢性気管支炎に関する2, 3の問題

望 月 一 郎

信州大学医療技術短期大学部教授

Chronic Bronchitis: A Few Recent Problems

Ichiro MOCHIZUKI

Shinshu University, School of Allied Medical Science

Key words: MCT (Mucociliary transport system), Mucous glycoprotein, DPB (Diffuse panbronchiolitis), Cholinergic and adrenergic nerves, Neuropeptide (VIP, substance P, pancreatic polypeptide, bombesin, GRP)

粘液線毛輸送機構, 粘液糖蛋白, びまん性汎細気管支炎, コリン性およびアドレナリン性神経, 神経ペプチド

I はじめに

1808年 Badham¹⁾が初めて慢性気管支炎(以下慢気と略)という語を用いてすでに一世紀半が過ぎたが, 呼吸器疾患の中でも輪郭のもっとも曖昧なのがこの疾患である。彼は中年すぎの男性の冬の咳と歩行時息切れを訴える患者にこの診断名をもちいたが, Laënnec²⁾はこの疾患を乾性と湿性にわけ, 後者を粘液性炎症と膿性カタルの2つに分けている。その後, 英国で好んで診断されるようになったが19世紀後半にはこの分野での研究は乏しく, 1910年代にレントゲン診断学, アレルギーの概念の進歩による喘息乃至気管支けいれんの病態が区別されるようになり, さらに疫学的研究が活発となった。1953年には英国本土および Wales において呼吸器疾患は肺炎, 肺癌を抜いて慢気が死因のトップを示し, 死者が年間3万人に及んだ³⁾。これは英国では慢気に肺気腫を含めているため, 慢気が死因となるわけで, 寒冷と湿気的气候(damp weather)または smog の面々で英国における閉塞性肺疾患が多く, それが生因につながることは了解される。しかし外因としての煙草の影響も無視できず, 成長期の副鼻腔炎, アレルギー素因その他の内因⁴⁾⁵⁾が複雑にからんで慢気は形成される。さて本邦においては,

気道病変は直接死因にむすびつかないためか, 病理学者によって慢気はほとんど無視され, その病態生理の解明は著しくおくれていたが, 最近漸く吸入肺シンチ, 電顕による検索などにより粘液線毛輸送機構(mucociliary transport system: MCT)の解明の重要性が認識され, 発表がみられるようになった。最近我が国の山中⁶⁾, 本間ら⁷⁾⁸⁾によって提唱されたびまん性汎細気管支炎 diffuse panbronchiolitis: DPB)の問題は診断基準その他で議論のあるところであるが, 予後について肺不全に移行しやすく臨床的には重要である。これら慢気の診断基準と粘液の問題, 気道と自律神経系の問題などについて概説を試みたい。

II 慢性気管支炎の定義と粘液分泌過剰の問題

現在, 慢気でもちいられている診断基準は病理形態面と臨床的立場よりなされている。前者では古くは Giese⁹⁾によってなされ Hartung の記載¹⁰⁾があるが山中ら¹¹⁾は炎症面と気管支固有成分の肥大, 萎縮の二方面の分類をおこなった。その他臨床病理学的には生検気管支による細管¹²⁾, 鮎橋¹³⁾の分類がある。これに対し臨床的立場からは Fletcher の診断基準¹⁴⁾が有名であるが, これは疫学的意味の内容すなわち「喀痰を伴った咳が冬3カ月以上毎日つづき, それを2年間連

Table 1 Classification of chronic bronchitis

1. Simple chronic bronchitis
2. Chronic or recurrent mucopurulent bronchitis
3. Chronic obstructive bronchitis

British Medical Research Council (1965)

統し、肺・気管支の限局性病巣および心疾患を除く」というものであってスクリーニングにはよくも臨床的には物足りない面がみられる。事実、Fletcherの基準を満たさない症例でも気管支造影をしてみると、慢気の所見を示すものが44%にあり、本学第1内科でしらべた1,721例の大気汚染工場従業員中Fletcherの基準に該当しないborderline case 28例をとりあげて気管支造影をおこなうことにより慢気に該当する例を86%にみとめている¹⁵⁾。我が国における定義では症状が2年以上にわたればその持続期間は3カ月にこだわらないとし、1~3カ月間毎日としており、臨床的に咳のみで痰を伴わない、いわゆる乾性気管支炎を必ずしも除外しないとしている¹⁶⁾。1965年Medical Research Council¹⁷⁾(英)は慢気を表1のごとく3群にわけた。①は慢気の本態である分泌過剰であり、②はそれにhaemophilus influenzae, streptococcus pneumoniaeなどの感染による咳・痰のくり返しであり③は気道狭窄、閉塞性障害を伴うものである。この分類がなされるきっかけになったCibaシンポジウムから25年経過してFletcher¹⁸⁾は慢気の定義について3番目の慢性閉塞性気管支炎という語は除外すべきであるとし、喫煙者にみられる非気腫性不可逆性閉塞疾患には慢性閉塞性細気管支炎という語の使用を提案している。西本¹⁹⁾は治療方針に役立つ分類として第1型(単純型)、第2型(感染型)、第3型(閉塞型)、第4型(感染・閉塞型)をあげている。病理解剖学的に慢気は気管支腺とくに粘液腺の肥大・増生がみられることはよく知られた事実で、分泌過剰ということが強調されてきたが、Petoら²⁰⁾は慢気を含む閉塞性肺炎患者2,718人の初期喀痰量と肺機能、死亡予後を20年間にわたってしらべ、喀痰量の多いものが予後が悪いという結果はみられず、104名の死亡者の内訳はいずれも初期気道閉塞の程度との相関を示し、すべてが喫煙者であった。この疫学的調査は喀痰の量よりは質が予後に関連しているのではないかとも考えられるが、著者が生検気管支で組織化学的にしらべた

結果でも量より質に注目すべきことを示している²¹⁾。

以下慢気を始めとして気道粘液の問題について概説する。喀痰そのものについての研究はDulfano²²⁾のSputum: Fundamentals and clinical pathologyなる単行本に種々の立場からの報告がみられるが、その時期を前後して気道分泌物の研究方法の移り変わりとしては、喀痰を材料とするものから²³⁾⁻²⁹⁾、気道擦過材料³⁰⁾³¹⁾、そしてさらに最近の特徴で以前にもみられた気道組織の培養³²⁾⁻³⁵⁾による粘液の研究という方向がうかがわれる。喀痰がもともと唾液、血清成分の混在したものであるため、その生化学的分析における成果が期待できない面があり、目下もっとも研究の焦点となっている粘液線毛輸送機構:MCTの働きに粘液が重要な役割を果たしているとなると気道粘液の研究方法も大切な因子となってくる³⁶⁾³⁷⁾。MCTは一名Mucociliary clearance system(粘液線毛浄化機構)というごとく、気道の防禦機構としてもっとも重要であり、1分間に1,000回近く一定の物理的運動で異物排除に働く線毛周囲にはゾル状粘液とその上にはゲル状の粘液が層状にみられ、両者の濃度が一定の割合でないと線毛運動が円滑にいかないといわれる。例えばゾル状の部分の粘度が増したり、線毛上のゲル状の部分が薬剤などで粘度が低下しすぎてもよくないわけで、この点粘液のレオロジーにおいて微細な解析が要求される。しかしフランス学派が主張している病的状態の喀痰つまり患者を苦しめる咳出困難な粘稠な痰については、多くの症例における喀痰そのものの物理的性質の把握も必要である。健康者の喀痰または気道分泌物の検索³¹⁾³⁸⁾の他に最近の組織培養による気道粘液の生化学的分析の報告³⁴⁾では密度勾配遠心法によるhigh densityとlow densityの部分にわけた結果は前者にthreonine, serine, proline, glycine, alanineなどのアミノ酸が多く、後者のアミノ酸にはphenylalanine, tyrosineなどaromaticのアミノ酸が多いとし、糖蛋白は両者にほぼ同じ量で、sulfateが前者に5.4%、後者に3.6%の相異を示し、lipidに関して

は後者が前者の3倍以上含むとしている。Shelhamerら³⁵⁾は同じく培養下での気道粘液の成分をしらべ、糖蛋白は73%、蛋白は27%とし、その糖蛋白の内容の不均一性と強い陰性荷電を強調した。Carlstedt³⁹⁾は正常の気道粘液が heterogenous で、分子量数百万の巨大分子であり、シアール酸、sulfate による多価陰イオンで強固な S-S 結合がみられるとしている。Havez と Biserte²³⁾により人の喀痰の種々の性質が生化学的、生理学的にしらべられたが、彼らが始めて人の気道の sulfated mucin を指摘しており、しかもこれが粘液のゲル層に多くみられるとし、この部分は線維性網状構造をとることが光顕、電顕で証明されている。正常の痰にみられる線維性網状構造が線毛運動の効果をよくし、且つ固形の異物をとらえたり、空気を濾過させる働きをし浄化と防禦機能をもつとするのがフランス学派の考えである²³⁾²⁷⁾³³⁾。Havez と Biserte²³⁾によれば慢気の過剰分泌のさいには変わった線維形成となり、ゼラチン様の物質が液状の上に浮遊した形でみられ、厚い線維性網状構造を示すという。さらに彼はこの成分は酸性の mucin と弱酸性または中性の mucin であり sulfate が増加していることを述べている。Lopez-Vidriero⁴⁰⁾はゾルとゲル相における糖蛋白量をしらべ、慢気においては fucose, sulfate, n-acetyl neuramic acid がゾル相にくらべゲル相に多く、これは喘息においても同じであったが、fucose と sulfate の比をとると喘息にくらべ慢気の方が圧倒的にゲル相に高い値を示した。喀痰のレオロジー的検索の報告はその他にもみられるが⁴¹⁾⁴⁴⁾、いずれも粘性、弾性の面から検索している。著者は慢気の気道擦過材料を塗抹し、パバニコロー染色および HID+AB 染色をしているがブラシに附着する粘液の plasticity という因子にも着目すべきと考える。慢気の主気管支生検組織の粘液腺で sulfomucin と sialomucin の占める面積比の増加が対照にくらべ有意であり、しかも臨床経過の長い例にその傾向を認め、パバニコロー染色で線維性構造の粘液の著しい所見が sulfomucin の増加と関連するものと考えている。この sulfomucin に注目した文献は Havez と Biserte²³⁾をはじめフランス学派に多い⁴⁵⁾⁴⁷⁾³⁰⁾⁴⁸⁾。IgA は分泌型として MCT とともに重要な局所防禦機構の機能を果たし⁴⁹⁾⁵⁰⁾、気道疾患による変化の報告⁵¹⁾⁵³⁾もみられるが、最近 IgA と気道粘液のレオロジーの面との関連の報告⁴⁴⁾⁵⁴⁾が注目される。その他リゾチーム、ラクトフェリンも粘弾性に関連があるものと考えられる。

気道の粘液についての組織学的または組織化学的研究⁵⁵⁾⁵⁷⁾は多く、人の慢気の報告⁴⁶⁾⁵⁸⁾、さらに動物における気道粘液の heterogeneity を証明する研究⁵⁹⁾⁶²⁾がみられるが、組織化学的手法による糖蛋白組成の解析において新しい技術の開発もみとめられる⁶³⁾。今後粘液線毛輸送がもっとも効果的である粘液の性状の研究が進展して、ひろく疾患に応用されることが望ましい。

III びまん性汎細気管支炎 (DPB) との関連

従来の慢気の設定で気道の病変部位については、あまり注意が払われなかったが、本邦において山中⁶⁾、本間ら⁷⁾⁸⁾⁶⁴⁾によってびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB) なる1つの疾患単位としての病気が提唱されて、にわかに慢気の初発部位、病変の進展つまり中枢気道より末梢へ進むのか、末梢から中枢へ進むかなどの問題が議論されるようになった。肺機能研究のグループから DPB に関する現在の診断基準⁶⁵⁾が果たして末梢気道とくに DPB でうたっている呼吸細気管支レベルの変化を正しく現わし得るかという問題である⁶⁶⁾。TBLB (transbronchial lung biopsy) でも必ずしも組織所見が得られるというわけではなく、現実には重症となって TBLB 施行は困難である。外国では細気管支炎としては塩素ガス吸入とかウィルスによる病変としてとらえられており⁶⁷⁾、DPB は日本に独特とされる⁶⁸⁾。副鼻腔炎が75%の頻度で合併しており、host 側の因子が強調され、現在はマイコプラズマ抗体価は上昇しないで CHA (寒冷凝集素価)の上昇、血清 IgA 値上昇、ツベルクリン反応の陰性化などが特徴的な変化としてとりあげられているが⁶⁸⁾⁶⁹⁾、その後さらに免疫学的な研究報告⁷⁰⁾⁷²⁾がみられ、ツベルクリン反応の陰性化については吉村ら⁷²⁾はステロイド投与の因子が影響しているとし、DPB での特異性については否定的である。彼は Tリンパ球サブセットが OKT₄増加と OKT₈減少をみとめ、その比があたかもサルコイドーシスと同様に有意の高値があるとしている。CHA の上昇は慢気とことなりはっきりとしており⁶⁸⁾、その原因として泉⁶⁸⁾は宿主素因としての自己抗体産生抑制機能の低下をあげているが、今後さらに追究すべき問題である。いずれにしても DPB は副鼻腔炎合併が高頻度で個体の要因がからんでおり、著者の経験では BALT (bronchus associated lymphoid tissue)⁷³⁾が著しく発達しており、あたかも扁桃組織が下方に向かって発達した状態が

DPB と考えている。臨床的に起炎菌が *Haemophilus influenzae* から *pseudomonas aeruginosa* に菌交代をおこす頃には低 O_2 血症で予後が悪く、我が国において臨床的に重要な疾患である。慢気との関連を考えるにあたって、今後は慢気そのものの症例の病変の進展に注目し、臨床の各時期において中枢、末梢気道病変の把握が必要である⁷⁴⁾。喀痰量の多いことが強調されており、後期になる程著明である。DPB では呼吸細気管支が主病変の座であるにもかかわらず中枢気管支側の粘液腺の増生がみられるが、これなどは粘液分泌における自律神経の関与も考慮しなくてはならない。

IV 粘液分泌と自律神経

各臓器の病態を正しく理解するのに常になおざりにされてきた研究分野として自律神経の関与の問題があげられる。気管支においては喘息の病態でアレルギー因子の他に自律神経関与の問題は大きく、その方面の研究はもっぱら薬理学的な方面で多くなされているが、気道の正常または病的状態における自律神経の働きについての全貌を示すには至っていないことは他の臓器の場合と同様であるといえる。過去において気道および肺の神経支配の形態学的研究⁷⁵⁾⁻⁷⁹⁾により、また近年における綜説的論文⁸⁰⁾⁻⁸²⁾により、気道における cholinergic, adrenergic の他に nonadrenergic, noncholinergic の線維がみられ、後者は neuropeptide として胃腸管でみられたと同じ VIP,⁸³⁾⁻⁸⁵⁾ substance P⁸⁴⁾, neuropeptide Y (NPY)⁸⁴⁾ その他がみとめられている。Acetylcholine, catecholamine について第3の neurotransmitter というべき polypeptide の働きは気道平滑筋を弛緩させ、アドレナリンおよびコリン作動伝達物質の遮断薬で抑制されず、tetrodotoxin でブロックされる。この neurotransmitter にはその後、種々の働きが知られるようになったが、ここで気管支腺の粘液分泌の神経支配について述べたい。Häkanson ら⁸⁴⁾ はモット気管の腺のまわりに substance P をみとめ、Uddman ら⁸⁵⁾ は VIP を気道で証明し、各種動物の気管腺のまわりにみている。彼は猫の鼻粘膜で報告しているが、さらに興味ある実験として猫の翼口蓋神経節に鼻粘膜と同様に VIP が豊富に証明され、その神経節を摘出すると鼻粘膜の VIP が完全に消失することをみている。また Coles ら⁸³⁾ は腺のメタコリン刺激による放出を VIP は抑制し、慢気患者の腺では抑制し得なかったことを気管支移植片で実験し、VIP は

気道粘液分泌を neurohumoral に調整しており、慢気症例ではその抑制がなくなって粘液の過剰分泌になっているのではないかと推論した。気道粘液が cholinergic の刺激で分泌されることはよく知られているが adrenergic の機能についての報告では Phipps ら⁸⁶⁾⁸⁷⁾ はとくに猫で硫酸化糖蛋白量と Na^+ , Cl^- の量をラジオアイソトープ法でしらべ、 α -adrenergic の刺激剤で両者とも増加し、分泌と同時に気道腔へのイオンを介して水の移動がおきることを証明した。Nadel⁸⁸⁾ は気道の腺につき、迷走神経は粘漿液腺細胞より顆粒の放出、水分の分泌、Sを含む粘液の増加、種々の反射を司るが、粘液の粘弾性には影響を与えず、 β -adrenergic の線維は粘液腺細胞へ選択的に働き、水分の分泌は少なく、蛋白、Sは多く、粘性は上昇し、弾性は低下させるとし、 α -adrenergic は漿液腺の分泌を亢進し、リゾチーム分泌を刺激し、水分は多く、蛋白、Sは低濃度となり粘性は低下するとした。non-adrenergic, noncholinergic については粘液の分泌を増すとしている。Prostaglandin E_1 は気管支拡張に、 $F_{2\alpha}$ は収縮に働くことはよく知られているが prostaglandin $F_{2\alpha}$ 吸入による慢気患者の粘性痰の増加⁸⁹⁾, leucotriene C_4 , D_4 による粘液の増加⁹⁰⁾, さらに最近では monocyte による粘液増加の報告⁹¹⁾などがみられる。Marom ら⁹²⁾ はアラキドン酸の lipoxigenase products が PGF-A (prostaglandin=generating factor of anaphylaxis) に反応してでき、これが粘液産生をおこすとしている。猫で直接気管腺の導管へ micropipette を入れて粘液をはかった Ueki ら⁹³⁾ の報告では基礎分泌が4時間にわたって constant であったという結果も興味深い。鼻でしらべた Ånggard ら⁹⁴⁾ の報告は気道にとっても興味もたれ、pancreatic polypeptide は上頸部神経節の noradrenergic ganglion cells にみられ、粘膜の動脈を選択的に支配しているという。Laitinen ら⁹⁵⁾ は adrenergic nerves の電顕的検索で顆粒の形態、大きさにより type I, II, IIIにわけ、前2者は気道平滑筋と腺に分布し large granular vesicles は VIP であるかもしれないと述べ、Johansson と Lundberg⁹⁶⁾ は cholinergic の線維の中に VIP 線維の混在していることをみとめ、血管拡張と外分泌腺の分泌をおこし得るとした。気管支の強い収縮作用を示すとされる bombesin が人の肺で証明され⁹⁷⁾, それと交叉反応をする GRP (gastrin releasing peptide) が胎児および病変をもつ成人肺でみとめられている⁹⁸⁾。

V ま と め

近年 neuropeptide に関する研究は広くおこなわれるようになり、動物における局在から人についても検索され、さらに今後は疾患における変化が追究されるようになると考えられる。これら immunohistochemistry の進歩のほかに電顕による研究が神経系に應用されるばかりでなく気道の線毛の変化についても走査型を含めてしらべられるようになり最近では疾患例についての検討がなされつつある⁹⁹⁾⁻¹⁰¹⁾。慢気における線毛の消失、運動性の欠如を示す複合線毛の増加および短縮、慢気患者の喫煙のさいの有意の線毛消失、短縮の事実も知られている¹⁰¹⁾。

Kartagener 症候群¹⁰²⁾ (右胸心、慢性副鼻腔炎、気管支拡張症)がいわれたのが1933年で、inner and outer dynein arm の欠如がこの症候群の感染の原因であることがつきとめられたのは電顕の普及した44年経過のあとのことであり、Afzelius ら¹⁰³⁾により男性不妊症の精子鞭毛異常につけられた Immotile cilia 症候群が電顕の検査手段によって Kartagener 症候群を包括した系統的疾患群となったことに興味を覚える。この症候群は現在では線毛の無動ということではなく運動の協調性、同時性が失われているという

ことから primary ciliary dyskinesia という概念にわかりつつある¹⁰⁴⁾。

一方核医学的研究の応用により気道内エアロゾル吸入肺シンネンチにより dynamic に気道線毛の輸送機構の様子がみられるようになり、疾患別の観察がなされるようになった¹⁰⁵⁾。

Clamp¹⁰⁶⁾がいうごとく、気道は同じ分泌を営む消化器系、泌尿器系とはことなり、盲端に終わっており、MCT の機能がきわめて重要視される所以であり、その機能の廃絶で喀痰の排出困難という生体にとって非常に不利な状態となり、肺不全に移行する。線毛自体のみならずそれを囲むゾル相の粘液とその上層のゲル相の粘液のレオロジー的性質が人の病的状態において検索されるようになることが望ましいと考えられる。慢気が分泌過剰というだけでなく、質を考慮すべきであり、とくに酸性多糖類が粘液のレオロジーに大きな意味をもってくる。

疫学的には慢気は人口の3%前後にみられるのではないかといわれるが、気道はその他かぜ症候群または外界に接し常に感染の門戸となっており、もっとその病態生理に注目されるべきと考えられる。以上慢気を中心に著者が任意に選択した内容に限って最近の研究の概説を試みた。

文 献

- 1) Badham, C. : Observations on the inflammatory affections of the mucous membranes of the bronchiae. London, Callow, 1808
- 2) Laënnec, R.T.H. : A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation. Trans Forbes J. 4th ed., London, Longmans, 1834
- 3) Ostwald, N.C. : Recent trends in chronic bronchitis. pp.5-16, Lloyd-Luke, London, 1958
- 4) Bernard, E., Israel, L. and Debris, M.M. : Chronic bronchitis and mucoviscidosis. Am Rev Respir Dis, 85 : 22-24, 1962
- 5) Falk, G.A. and Smith, J.P. : Chronic bronchitis. A seldom noted manifestation of homozygous alpha₁-antitrypsin deficiency. Chest, 60 : 166-169, 1971
- 6) 山中 晃, 齊木茂樹, 田村静夫, 齊藤 建 : 慢性気管支閉塞性疾患の問題点—とくにびまん性汎細気管支炎について—。内科, 23 : 442-451, 1969
- 7) 本間日臣 : びまん性汎細気管支炎。日胸疾会誌, 13 : 383-395, 1975
- 8) 本間日臣 : びまん性汎細気管支炎 (びまん性呼吸細気管支炎)。日内会誌, 65 : 645-659, 1976
- 9) Giese, W. : Die Entzündung der Bronchien und Bronchiolen. In : Kaufmann, E. (ed.), Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie, II Band, 3 Teil, pp.1494-1525, Walter De Gruyter and Co., Berlin, 1960
- 10) Hartung, W. : Bronchus. In : Schweigek, H. (ed.), Handbuch der Inneren Medizin, IV Band, pp.143-157, Springer-Verlag, Berlin, 1979
- 11) 山中 晃, 齊木茂樹 : 閉塞性肺疾患の病理形態像—特に慢性気管支炎について—。臨床科学, 17 : 136-145, 1981
- 12) 細堂昌利 : 慢性気管支炎に関する研究。(1) 気管支生検病理組織像とその分類。(2) 気管支生検病理組織像と

- 臨床症状. 信州医誌, 13 : 633-644, 645-651, 1964
- 13) 鮎橋建夫 : 慢性気管支炎に関する臨床的および基礎的研究—とくに気管支鏡所見, 生検組織所見および気道粘膜電気抵抗を中心として—. 日胸疾会誌, 13 : 13-32, 1975
 - 14) Fletcher, C.M. : Chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*, 80 : 483-494, 1959
 - 15) 倉石安男 : 慢性気管支炎の研究 第二編大気汚染職場に於ける Borderline case の気管支造影. 信州医誌, 16 : 1091-1098, 1967
 - 16) 藤田真之助, 田中元一, 古家 堯 : 慢性気管支炎—診療に有用な数値表—, 日本臨床, 32 : 1567-1568, 1974
 - 17) Medical Research Council : Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet*, li : 775-779, 1965
 - 18) Fletcher, C.M. : Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction : 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax*, 39 : 81-85, 1984
 - 19) 西本幸男 : 治療効果よりみた慢性気管支炎の臨床的分類. 日内会誌, 53 : 424-433, 1964
 - 20) Peto, R., Speizer, F.E., Cochrane, A.L., Moore, F., Fletcher, C.M., Tinker, M., Higgins, T.T., Gray R.G., Richards, S.M., Gilliland, J. and Norman-Smith, B. : The relevance in adult of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung diseases. *Am Rev Respir Dis*, 128 : 491-500, 1983
 - 21) 草間昌三, 望月一郎 : 慢性気管支炎. 診断と治療, 70 : 463-466, 1982
 - 22) Dulfano, M. J. : Sputum : Fundamentals and clinical pathology. pp.243-274, Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1973
 - 23) Havez, R. and Biserte, G. : Biochemical study of bronchial secretions. *International Colloquium on Thoracic Pathology (Lillie France 1968)*, translated from French by Gomez, L. pp.3-29, 1970
 - 24) Keal, E.E. and Reid, L. : Neuramic acid content of sputum in chronic bronchitis. *Thorax* 27 : 643-653, 1972
 - 25) 笠間清士 : 慢性閉塞性肺疾患における喀痰の酸性ムコ多糖に関する研究. 日胸疾会誌, 12 : 310-319, 1974
 - 26) Charman J., Lopez-Vidriero, M. T., Keal, E. and Reid, L. : The physical and chemical properties of bronchial secretion. *Br J Dis Chest*, 68 : 215-227, 1974
 - 27) Degand, P., Roussel, P., Lamblin, G., Durand, G. and Havez, R. : Donnees biochimiques et rheologiques dans l'expectoration-Definition biochimique des mucines dans l'expectoration. *Bull Physio-path Resp*, 9 : 199-216, 1973
 - 28) Roberts, G.P. : Isolation and characterisation of glycoproteins from sputum, *Eur J Biochem*, 50 : 265-280, 1974
 - 29) Lamblin, G., Lhermitte, M., Degand, P., Roussel, P. and Slayter, H.S. : Chemical and physical properties of human bronchial mucus glycoproteins. *Biochimie*, 61 : 23-43, 1979
 - 30) Boat, T.F., Cheng, P.W., Iyer, R.N., Carson D.M. and Polony, I. : Human respiratory tract secretions : Mucous glycoproteins of nonpurulent tracheobronchial secretions and sputum of patients with bronchitis and cystic fibrosis. *Arch Biochem Biophys*, 177 : 95-104, 1976
 - 31) Williams, I.P., Hall, R.I., Miller, R.J. and Richardson, P.S. : Analysis of human tracheobronchial mucus from healthy subjects. *Eur J Respir Dis*, 63 : 510-515, 1982
 - 32) Last, J.A., Jennings, M.D., Schwartz, L.W. and Cross, C.E. : Glycoprotein secretion by tracheal explants cultured from rats exposed to ozone. *Am Rev Respir Dis*, 116 : 695-703, 1977
 - 33) Roussel, P., Lamblin, G., Degand, P. and Havez, R. : Isolement des mucines bronchiques secretees au cours de la mucoviscidose. *Clin Chim Acta*, 36 : 315-328, 1972
 - 34) Woodward, H., Horsey B., Bharvandan, V.P. and Davidson, E.A. : Isolation, purification, and properties of respiratory mucus glycoproteins. *Biochemistry*, 21 : 694-701, 1982
 - 35) Shelhamer, J.H., Marom, Z., Logun, C. and Kaliner M. : Human respiratory mucous glycoproteins. *Exp Lung Res*, 7 : 149-162, 1984
 - 36) Dulfano, M. J., Adler, K. and Philippoff, W. : Sputum viscoelasticity in chronic bronchitis.

- Am Rev Respir Dis, 104 : 88-98, 1971
- 37) Dulfano, M. J. and Adler, K. B. : Physical properties of sputum VII Rheologic properties and mucociliary transport. Am Rev Respir Dis, 112 : 341-347, 1975
- 38) Lopez-Vidriego, M. T. and Reid, L. : Bronchial mucus in health and disease. Br Med Bull, 34 : 63-74, 1978
- 39) Carlstedt, I. : "Normal" respiratory mucin. Eur J Respir Dis. 63 : 493-495, 1982
- 40) Lopez-Vidriero, M. T. and Reid, L. : Bronchorrhoea--separation of mucous and serum components in sol and gel phases. Thorax, 34 : 512-517, 1979
- 41) Lopez-Vidriero, M. T. and Reid L. : Chemical markers of mucous and serum glycoproteins and their relation to viscosity in mucoid and purulent sputum from various hypersecretory diseases. Am Rev Respir Dis, 117. 465-477, 1978
- 42) Stockley, R. A., Mistry, M., Bradwell, A. R. and Burnett, D. : A study of plasma proteins in the sol phase of sputum from patients with chronic bronchitis. Thorax, 34 : 777-782, 1979
- 43) Lopez-Vidriero, M. T. and Reid L. : Respiratory tract fluid--chemical and physical properties of airway mucus. Eur J Respir Dis. 61 : 21-25, 1980
- 44) Purchelle, E., Zahm, J. M., Polu, J. M. and Sadoul, P. : Drug effects on viscoelasticity of mucus. Eur J Respir Dis [Supple], 61 : 195-203, 1980
- 45) Jennings, M. A. : The uptake of sulphur³⁵ by the trachea and gallbladder. Q J Exp Physiol, 43 : 60-64, 1958
- 46) Haller, R. De. and Reid, L. : Adult chronic bronchitis. Morphology, histochemistry and vascularisation of the bronchial mucous glands. Med Thorac, 22 : 549-567, 1965
- 47) Degand, P., Ruffin, P., Lamblin, G. and Havez, M. R. : Biochimie-Etude en ultracentrifugation de deux mucines bronchiques humaines. C R, Acad S.C, 276 : 113-116, 1973
- 48) Lafitte, J. J., Lamblin, G., Lhermitte, M., Humbert, P., Degand, P. and Roussel, P. : Etude des glycoproteines bronchiques humaines de type mucique obtenues par lavage de bronches macroscopiquement saines. Carbohydr Res, 56 : 383-389, 1977
- 49) 望月一郎 : 分泌型免疫グロブリン. 信州医誌, 22 : 101-106, 1974
- 50) 望月一郎, 藤森 勲, 小林俊夫, 関 東和, 三浦靖雄, 和田龍藏, 川口哲男, 須沢博一, 小沢克良, 藤井忠重, 草間昌三 : 気管支壁における IgA の局在—主気管支壁の蛍光抗体直接法による検索および血清 IgA 値—. 日胸, 38 : 272-280, 1979
- 51) 藤森 勲 : 呼吸器疾患と免疫グロブリン—血清および気管支粘膜内免疫グロブリンと気管支鏡所見との関連について—. 信州医誌, 21 : 277-299, 1973
- 52) 望月一郎, 須沢博一, 小林俊夫, 和田龍藏, 川口哲男, 小沢克良, 福島雅夫, 草間昌三 : 慢性気管支炎の局所 IgA—臨床経過と主気管支壁 IgA—. 日胸, 40 : 750-757, 1981
- 53) 須沢博一 : 気管支壁における免疫グロブリン (IgA, IgE, IgG) の局在に関する臨床病理学的研究. 信州医誌, 25 : 130-145, 1977
- 54) Hayem, A. and Degand, P. : Some biological components of bronchial mucus in relation to rheological properties. Eur J Respir Dis [Supple], 61 : 27-29, 1980
- 55) Reid L. : Histopathological aspects of bronchial secretion. Scand J Respir Dis [Suppl], 190 : 9-15, 1974
- 56) Jeffery, P. K. : Morphologic features of airway surface epithelial cells and glands. Am Rev Respir Dis, 128 : s14-s20, 1983
- 57) Basset, F., Poirer, J., Crom, M. Le. and Turiuf, J. : Etude ultrastructurale de l'epithelium bronchiolaire humain. Zellforsch, 116 : 425-442, 1971
- 58) Thurlbeck, W. M., Malaka, D. and Murphy, K. : Goblet cells in the peripheral airways in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis, 112 : 65-69, 1975
- 59) Spicer, S. S., Mochizuki, I., Setser, M. E. and Martinez, J. R. : Complex carbohydrates of rat tracheobronchial surface epithelium visualized ultrastructurally. Am J Anat, 158 : 93-109, 1980

- 60) Mochizuki, I., Setser, M.E., Martinetz, J.R. and Spicer, S.S. : Carbohydrate histochemistry of rat respiratory glands. *Anat Rec*, 202 : 45-59, 1982
- 61) Spicer, S.S., Setser, M.E., Mochizuki, I. and Simson, J.A.V. : The histology and fine structure of glands in the rat respiratory tract. *Anat Rec*, 202 : 33-43, 1982
- 62) Spicer, S.S., Schulte, B.A. and Thmopoulos G. N. : Histochemical properties of the respiratory tract epithelium in different species. *Am Rev Respir Dis*, 128 : s65-s68, 1983
- 63) Katsuyama, T., Ono, K., Nakayama, J. and Kanai, M. : Recent advances in mucosubstance histochemistry. In : Kawai, K. (ed.), *Gastric mucus and mucus secreting cells*. pp.3-18, Excerpta Medica, Tokyo, 1985
- 64) Homma, H., Yamanaka, A., Tanimoto, S., Tamura, M., Chijimatsu, Y., Kira, S. and Izumi, T. : Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest*, 83 : 63-69, 1983
- 65) 草間昌三, 望月一郎, 小沢克良, 泉 孝英, 本間日臣 : びまん性汎細気管支炎 : 本邦臨床統計集. *日本臨床*, 41 : 393-400, 1983
- 66) 本間日臣, 滝沢敬夫, 谷本普一, 横山哲朗, 吉良枝郎, 滝島 任, 田中元一, 山村 一 : びまん性汎細気管支炎をめぐる. *呼と循*, 31 : 134-149, 1983
- 67) Green, M. and Turton, C.W. : Bronchiolitis and manifestations. *Eur J Respir Dis [Suppl]*, 63 : 36-42, 1982
- 68) 泉 孝英 : わが国におけるびまん性汎細気管支炎. *日胸*, 41 : 663-673, 1982
- 69) 平田健雄, 西川伸一, 泉 孝英 : びまん性汎細気管支炎の免疫学的考察. *日胸*, 38 : 90-95, 1979
- 70) 草間昌三, 望月一郎, 小沢克良, 本郷 実 : びまん性汎細気管支炎—1 剖検例の組織免疫グロブリン. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班. 昭和56年度研究報告書 pp.93-95, 1982
- 71) 本郷 実, 望月一郎, 大久保喜雄, 小沢克良, 小林俊夫, 山田博美, 大久保信一, 草間昌三, 小野謙三 : びまん性汎細気管支炎の1例—免疫学的所見を中心として—. *信州医誌*, 31 : 128-136, 1983
- 72) 吉村邦彦, 内田好彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 中森祥隆, 中田紘一郎, 谷本普一 : びまん性汎細気管支炎の免疫学的研究—とくに本症におけるTリンパ球サブセットの解析—. *日胸疾会誌*, 22 : 992-999, 1984
- 73) Race, P., Tenner-Racz, K., Myrvik, N. and Fainter L. K. : Functional architecture of bronchial associated lymphoid tissue and lymphoepithelium in pulmonary cell-mediated reactions in the rabbit. *J Reticuloendothel Soc*, 22 : 59-83, 1977
- 74) 草間昌三, 望月一郎 : 慢性気管支炎の診断基準. *内科*, 55 : 1027-1030, 1985
- 75) Glaser, W. : Die Nerven in der Bronchialwand. *Z Anat*, 83 : 332-338, 1927
- 76) Larsell, O. and Dow R.S. : The innervation of the human lung. *Am J Anat*, 52 : 125-146, 1933
- 77) Sunder-Plassmann, P. : Über pathologische Veränderungen des intramuralen Ganglien Apparates bei Bronchiektasie. *Arch Klin Chir*, 183 : 166-170, 1935
- 78) Hayasi, S. : Mikroskopische Studien zur Innervation der Lunge. *J Orient Med*, 27 : 37-74, 1937
- 79) Dijkstra, C. : Über die Innervation der Lungen. *Beitr Klin Tbk*, 92 : 445-471, 1939
- 80) Richardson, J.B. : Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis*, 119 : 785-802, 1979
- 81) Richardson, J.B. : Recent progress in pulmonary innervation. *Am Rev Respir Dis*, 128 : 565-568, 1983
- 82) Laitinen, A. : Autonomic innervation of the human respiratory tract as revealed by histochemical and ultrastructural methods. *Eur J Respir Dis [Suppl]*, 66 : 3-42, 1985
- 83) Coles, S. J., Said, S.I. and Reid, L.M. : Inhibition by vasoactive intestinal peptide of glycoconjugate and lysozyme secretion by human airway *in vitro*. *Am Rev Respir Dis*, 124 : 531-536, 1981
- 84) Häkanson, R., Sundler, F., Moghimzadeh, E. and Leander, S. : Peptide-containing nerve fibres in the airways : Distribution and functional implications. *Eur J Respir Dis [Suppl]*, 131 : 115-140, 1983
- 85) Uddman, R., Alumets, J., Densert, O., Häkanson, R. and Sundler, F. : Occurrence and dis-

- tribution of VIP nerves in the nasal mucosa and tracheo-bronchial wall. *Acta Otolaryngol*, 86 : 443-448, 1978
- 86) Phipps, R. J. and Richardson, P. S. : The effects of irritation at various levels of the airway upon tracheal mucus secretion in the cat. *J Physiol*, 261 : 563-581, 1976
- 87) Phipps, R. J., Nadel, J. A. and Davis, B. : Effect of α -adrenergic stimulation on mucus secretion and on ion transport in cat trachea *in vitro*. *Am Rev Respir Dis*, 121 : 359-365, 1980
- 88) Nadel, J. A. : Neural control of airway submucosal gland secretion. *Eur J Respir Dis [Suppl]*, 64 : 322-326, 1983
- 89) Lopez-Vidriero, M. T., Das, I., Smith, A. P., Picot, R. and Reid, L. : Bronchial secretion from normal human airways after inhalation of prostaglandin $F_{2\alpha}$, acetylcholine, histamine, and citric acid. *Thorax*, 32 : 734-739, 1977
- 90) Marom, Z., Shelhamer, J. H., Bach, M. K., Morton, D. R. and Kaliner, M. : Slow-reacting substances, leucotrienes C_4 and D_4 , increase the release of mucus from human airways *in vitro*. *Am Rev Respir Dis*, 129 : 449-451, 1982
- 91) Marom, Z., Shelhamer, H. and Kaliner, M. : Human monocyte-derived mucus secretagogue. *J Clin Invest*, 75 : 191-198, 1985
- 92) Marom, Z., Shelhamer, J. H., Steel, L., Goetzel, E. J. and Kaliner, M. : Prostaglandin-containing factor of anaphylaxis induces mucous glycoprotein release and formation of lipoxygenase products of arachidonate from human airways. *Prostaglandins*, 28 : 79-91, 1984
- 93) Ueki, I., German F. and Nadel, J. A. : Micropipette measurement of airway submucosal gland secretion. Autonomic effects. *Am Rev Respir Dis*, 121 : 351-357, 1980
- 94) Änggard, A., Lundberg, J. M. and Lundbald, L. : Nasal autonomic innervation with special reference to peptidergic nerves. *Eur J Respir Dis [Suppl]*, 64 : 143-148, 1984
- 95) Laitinen, A., Partanen, M., Hervonen, A. and Laitinen, L. A. : Electron microscopic study on the innervation of the human lower respiratory tract: evidence of adrenergic nerves. *Eur J Respir Dis*, 67 : 209-215, 1985
- 96) Johansson, O. and Lundberg, J. M. : Ultrastructural localization of VIP-like immunoreactivity in large dense-core vesicles of "cholinergic type" nerve terminals in cat exocrine glands. *Neuroscience*, 6 : 847-862, 1981
- 97) Cutz, E., Chan, W. and Track, N. S. : Bombesin, calcitonin and leu-enkephalin immunoreactivity in endocrine cells of human lung. *Experientia*, 37 : 765-767, 1981
- 98) Tsutsumi, Y., Osamura, Y., Watanabe, K. and Yanaiharu, N. : Immunohistochemical studies on gastrin-releasing peptide and adrenocorticotrophic hormone-containing cells in the human lung. *Lab Invest*, 48 : 623-632, 1983
- 99) 永井厚志 : 気道疾患における線毛の超微形態学的研究. *日胸疾会誌*, 21 : 564-573, 1983
- 100) 滝沢敬夫 : 気道線毛系の構造とその異常. *日胸疾会誌*, 22 : 833-844, 1984
- 101) 玉置 淳, 岡沢光芝, 工藤 律, 安井修司, 片山道夫, 川上雅彦, 滝沢敬夫 : 慢性気道感染における気管支粘膜の超微形態学的研究. *日胸疾会誌*, 23 : 436-443, 1985
- 102) Kartagener, M. : Zur Pathogenese den Bronchiektasien : Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. *Beitr Klin Tuberk*, 83 : 489-501, 1933
- 103) Afzelius, B. A., Eliasson, Johnsen. and Lindholmer, C. : Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J Cell Biol*, 66 : 225-232, 1975
- 104) 滝沢敬夫 : Immotile cilia 症候群. *呼吸*, 1 : 30-35, 1982
- 105) 龍神良忠, 伊藤新作, 春日宏友, 沢木政好, 堅田 均, 成田亘啓, 浜田信夫, 三上理一郎 : エロソール吸入肺シネンチグラフィによる気道粘膜線毛輸送機構の研究—びまん性汎細気管支炎, 肺気腫症および慢性気管支炎の比較検討—. *日胸疾会誌*, 22 : 479-458, 1984
- 106) Clamp, J. R. : Mucus in health and disease. *Adv Exp Med Biol*, 89 : 1-15, 1977

(61. 1. 18 受稿)