

原 著

各種呼吸器疾患における気管支生検と
気管支擦過の臨床病理学的研究

小 野 秀 正

信州大学医学部第一内科学教室 (主任: 戸塚忠政教授)

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES ON VARIOUS
RESPIRATORY DISEASES BY BRONCHIAL BIOPSY
AND BRONCHIAL BRUSHING

Hidemasa ONO

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

Key words: 気管支生検 (bronchial biopsy), 気管支擦過 (bronchial brushing),
杯細胞 (goblet cell), 肥満細胞 (mast cell), 好酸球 (eosinophil)

緒 言

近年、肺癌の早期診断の目的からX線診断、気管支鏡検査とともに剝離細胞診断、気管支生検が重要視されている。細胞診には大きくわけて、1) 喀痰を直接塗抹する方法、2) 気管支分泌物を直接採取する方法、3) 気管支擦過法の三通りがある。気管支擦過細胞診の方法としては気管支鏡直視下におこなう経気管支擦過法のほか、メトラ氏ゾンデを用いる方法、T-V 下の擦過法がある。剝離細胞診断は痛診を中心に進歩し、土手内の選択的気管支擦過法¹⁾や服部らの T-V ブラッシュ法により末端病巣の細胞を得ることが可能になり、さらに細胞形態学的には Papanicolaou²⁾ などの秀れた業績がある。当教室では各種呼吸器疾患に対して気管支鏡検査をおこない、直視下に気管支生検及び擦過をおこなっているが、実際には生検が困難であって擦過法だけで病理学的診断を行うことが屢々あり、両者の病理組織学的比較が必要と思われる。著者は気管支擦過法により杯細胞、肥満細胞、好酸球およびその他の遊走細胞について形態学的観察をし、かつ生検の所見と比較し、両検査所見の特徴と差異について疾患別に検討をおこなった。さらに気管支喘息につ

いては、発作時と緩解時およびステロイド剤使用前後の肥満細胞と好酸球の動態についても観察した。

対象と方法

昭和45年4月から昭和47年3月までに呼吸器疾患で当科を訪れ、気管支鏡下に気管支生検と気管支擦過をおこなったもののうち、確定診断のえられた144名について検索した(表1)。このうち生検、擦過ともに可能であったものは83例、擦過だけおこなったものは54例、生検だけおこなったものは7例であった。なお気管支喘息症例(15例)については、ステロイド剤非使用例(11例)のうち3例(症例5, 8, 11)は発作時におこない、その他は発作の緩解時に検査した。ステロイド剤使用例(4例)はいずれも発作の緩解時に検査した(表4)。

気管支鏡検査にあたっては10%フェノバル、又はオピアト0.5mlの前処置をおこなった後、4%キシロカインで局所麻酔をおこない、気管支鏡を挿入し、気管支粘膜を観察した。右主気管支から右下気管支幹において気管支擦過をおこない、さらに生検鉗子にて右主気管支より組織片を採取した。擦過標本作製にあ

表 1 対 象

患者年令	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	生検	擦過	計
慢性気管支炎		4	2	7	10	11	1	27	33	35
気管支喘息	1	5	1	3	2	2	1	11	13	15
気管支拡張症		1	2	3	2	5	1	7	12	14
肺化膿症			1	1	1	2		3	5	5
肺結核	2		1	1	4	2		6	10	10
急性気管支炎		1	2	1	2			5	6	6
肺 癌			1	5	12	15	4	17	36	37
その他の疾患			3	4	6	3	1	10	17	17
健常例			1	2	2			4	5	5
計	3	11	14	27	41	40	8	90	137	144

たつては、10%ホルマリン固定-0.1% (pH 6.5) トルイジンブルー染色、エーテルアルコール固定-PAS および H. E 染色を施行した。生検組織については10%ホルマリン固定のあとパラフィン包埋をおこない厚さ3μの組織切片を作り、0.1% (pH 6.5) トルイジンブルー、PAS、H. E の各染色を施行した。

擦過及び生検標本の鏡検にあたっては、杯細胞化の観察を杯細胞化率と杯細胞粘液含有度の両面から検索した。杯細胞化率とは線毛上皮細胞1,000個に対する杯細胞の数を百分率で表わし、杯細胞粘液含有度とは杯細胞のムコ多糖体の含有量を形態上から、①滴状粘液が原形質の1/2以下の面積をしめているもの、②滴状粘液が原形質の1/2以上をしめているもの、③滴状粘液が融合して原形質全体を充たしているもの、④粘液が均等に原形質をみたし、細胞が風船状に膨満しているもの、に分けそれぞれをⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度と記載した(図1)。

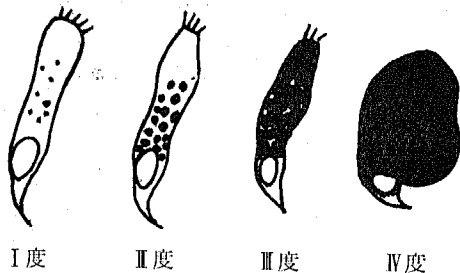


図1 杯細胞粘液含有度

肥満細胞については当教室の相馬らの分類にしたがい、無顆粒細胞、顆粒細胞、脱顆粒細胞の三型にわけ、擦過、生検ともに20視野(×400)中の細胞数を数えた。白血球、小円形細胞、大唖細胞の観察はその

浸潤の程度が少ないもの、中等度のもの、多いものの三段階にわけてそれぞれ(-), (+), (++)と記載した。上皮萎縮、扁平上皮化生(立方及び移行上皮化生を含む)、基底細胞増殖の観察結果により、ないもの、軽度に見られるもの、強くみられるものに分け、(-), (+), (++)とした。

好酸球については、生検、擦過ともに20視野(×400)中の細胞数を数えた。

結 果

1) 杯細胞化(表2)

擦過法では慢性気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症、肺結核の各群で杯細胞化率が27~32%と高かったが、この4疾患の間には大きな差はなかった。急性気管支炎群(23.3±6.9)、肺癌群(23.1±13.5)では比較的低く、健常群では19.8±5.6ともっとも低かった。生検法における杯細胞化率は慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核の各群で27~32%と高く、気管支喘息群は24.7±14.1とあまり高くなかった。興味あることは気管支喘息例の多くで、杯細胞が線毛上皮列から脱落している所見がみられた。擦過と生検の杯細胞化率を全症例について比較すると、相関がみられた($r=0.51$, $n=83$, $P<0.05$)が大多数の症例で擦過の杯細胞化率の方が生検のそれより上まわっていた。

杯細胞化を粘液含有度から観察すると、擦過所見でⅢ度以上を示した症例は気管支喘息群が13例中10例(76.9%)で最も多く、次いで気管支拡張症群が12例中7例(58.3%)、慢性気管支炎群が33例中15例(45.5%)であった。生検組織における杯細胞粘液含有度も擦過とほぼ同じ結果が得られた。健常例でⅢ度以上の

各種呼吸器疾患における気管支生検と気管支擦過の臨床病理学的研究

杯細胞粘液含有度を示した症例は擦過法ではなく、生検法で一例に認められた。

2) 基底細胞増殖, 扁平上皮化生,

上皮萎縮 (表3)

これらの粘膜上皮の変化は生検組織で観察した。基底細胞の増殖が(++)であった症例は気管支喘息群11例中4例(36.3%), 慢性気管支炎群27例中9例(33.3%)で多く、次いで肺癌群が17例中4例(23.5%)であった。健常例では(++)を示すものはなかった。

扁平上皮化生が(+)以上にみられた症例は、気管支喘息群11例中4例(36.3%), 肺結核群6例中2例(33.3%), 肺化膿症群3例中1例(33.3%), 肺癌群17例中5例(29.4%), 慢性気管支炎群27例中8例

(29.6%)であり、対照群では0%であった。擦過標本において敷石状の剝離扁平上皮化生が観察された症例は慢性気管支炎6例, 肺癌5例, 気管支喘息2例, 気管支拡張症1例であった。

粘膜上皮の萎縮が(+)の高度であったものは気管支喘息群11例中4例(36.3%), 肺化膿症群3例中1例(33.3%), 慢性気管支炎群27例中8例(29.6%), 肺癌群17例中5例(29.4%)で多かった。

3) 好中球, 小円形細胞 (表3)

生検組織における好中球と小円形細胞浸潤は、著明な疾患差はみられなかったが、慢性気管支炎, 気管支喘息, 気管支拡張症, 肺結核の慢性炎症性疾患でやや多い傾向がみられた。擦過所見でもほぼ同じ結果であ

表 2 疾 患 別 杯 細 胞 化

	生 検					擦 過							
	杯細胞化率		杯細胞粘液含有度			杯細胞化率		杯細胞粘液含有度					
	杯細胞数 線毛細胞数 × 100	(平均値 ± 標準偏差)	I 度	II 度	III 度	IV 度	Ⅴ度以上 を呈した 症例の比 率	杯細胞数 線毛細胞数 × 100	(平均値 ± 標準偏差)	I 度	II 度	III 度	IV 度
慢性気管支炎	27.6 ± 18.9	6	10	7	4	40.7	28.5 ± 12.7	5	13	10	5	45.5	
気管支喘息	24.7 ± 14.1	2	3	2	4	54.5	31.1 ± 16.6	1	2	7	3	76.9	
気管支拡張症	32.0 ± 10.3		4	3		42.9	29.6 ± 12.6		5	5	2	58.3	
肺化膿症	25.0 ± 28.2	2			1	33.3	25.0 ± 12.4	2	3			0	
肺結核	28.3 ± 7.3		4	1	1	33.3	27.0 ± 7.5		6	4		40.0	
急性気管支炎	23.0 ± 11.2	3	1	1		20.0	23.3 ± 6.9	2	4			0	
肺 痛	24.4 ± 14.5	7	6	2	2	23.5	23.1 ± 13.5	9	17	8	2	27.8	
その他の疾患	13.8 ± 9.1	6	2	2		20.0	25.3 ± 12.1	3	10	4		23.5	
健 常 例	19.2 ± 11.8		3	1		25.0	19.8 ± 5.6	3	2			0	

表 3 粘 膜 上 皮 の 変 化 と 遊 走 細 胞 浸 潤

	生 検						擦 過																			
	扁平上 皮化生		基底細 胞増殖		上皮萎縮		好中球		小円形 細胞		大喰細胞		好中球		小円形 細胞		大喰細胞									
	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++								
慢性気管支炎	19	5	3	5	13	9	9	10	8	7	11	9	9	13	5	26	1	2	15	16	4	20	9	5	9	19
気管支喘息	7	3	1	3	4	4	2	5	4	1	7	3	3	5	3	11		2	8	3	3	7	3	4	3	6
気管支拡張症	6	1		5	1	1	4	2	1	2	4	1	2	4	1	7		2	6	4	8	3	1	6	3	3
肺化膿症	2			2	1		2		1	2	1		2	1		3		2	3		4	1		1	2	2
肺結核	4	1	1	3	2	1	2	4		2	4		1	2	3	5	1	2	6	2	2	4	4	4	4	2
急性気管支炎	4	1		3	2		3	2		1	2	2	2	3		5		1	3	2	3	3		3	2	1
肺 痛	12	3	2	8	5	4	6	6	5	8	6	3	7	10		17		14	18	4	17	19		20	12	4
その他の疾患	7	2	1	6	2	2	3	4	3	3	5	2	7	2	1	10		10	5	2	11	5	1	8	5	4
健 常 例	4			3	1		3	1		2	2		3	1		4		4	1		4	1		3	2	

った。しかし、生検組織において粘膜下の結合織化が高度で細胞浸潤の少ない症例でも、擦過標本では好中球、小円形細胞が多数みられるものが慢性気管支炎で7例、気管支喘息で2例あった。

4) 大喰細胞 (表3)

生検組織において粘膜上皮及び粘膜下組織に本細胞

が見られたものは全例中2例と稀れであったが、擦過法では慢性気管支炎群で57.6%、気管支喘息群で46.1%、肺化膿症群で40.0%に(+)の高度出現を示した。肺癌群では11.1%と少なく、健常群で(+)の出現を示したものはなかった。

5) 肥満細胞 (表4, 5)

表 4 気管支喘息症例の生検と擦過所見

症 氏 年 性 例 番 号 名 令 別	生 検										擦 過											
	杯 細 胞 化 率	杯 細 胞 粘 液 含 有 度	扁 平 上 皮 化 生	基 底 細 胞 増 殖	上 皮 萎 縮	小 円 形 細 胞	好 中 球	好 酸 球	肥 満 細 胞 数	肥 満 細 胞 顆 粒	肥 満 細 胞 顆 粒 率	杯 細 胞 化 率	杯 細 胞 粘 液 含 有 度	小 円 形 細 胞	好 中 球	好 酸 球	肥 満 細 胞 数	肥 満 細 胞 顆 粒	肥 満 細 胞 顆 粒 率			
1 H. I. 72 ♀	27.3	II	-	-	-	+	+	5	11	2	3	6	54.5									
2 T. A. 50 ♂	37.4	III	-	+	+	+	+	8	14	3	4	7	50.0	39.6	III	+	+	3	4	3	1	
3 K. O. 52 ♀	31.5	III	-	-	-	+	+	3	17	2	4	11	64.7	32.8	III	+	+	1	8	8		
4 S. O. 48 ♀	56.7	IV	-	-	+	+	+	11	12	1	3	8	66.7	62.4	IV	+	+	4	4	4		
5* Y. H. 20 ♀	28.3	II	-	+	+	-	+	7	5			1	4	80.0	29.6	II	-	+	8	2	2	
6 S. Y. 24 ♀	29.4	IV	+	+	+	+	+	12	12	4	1	7	58.3	56.3	IV	+	+	3	4	3	1	
7 T. Y. 70 ♀														4.9	I	+	+	12	0			
8* M. T. 19 ♂	3.7	I	+	+	+	+	+	4	4	1	1	2	50.0	17.1	III	+	-	0	5	5		
9 K. K. 21 ♂														21.2	III	+	+	9	2			
10 H. T. 45 ♂														18.8	III	+	+	0	6	5	1	
11* N. Y. 66 ♂	17.6	IV	+	+	+	-	+	7	3				3	100.0	33.0	III	+	+	6	2	2	
12 T. K. 42 ♂	14.1	IV	-	+	+	-	-	0	4				3	25.0	28.2	IV	-	+	0	3	2	1
13 K. Y. 60 ♀	23.0	II	-	+	+	+	+	2	6	2	2	2	33.3	38.3	III	+	-	0	4	2	2	
14 K. H. 33 ♂														22.2	II	-	+	4	0			
15 I. M. 22 ♀	3.2	I	+	+	+	+	+	0	7	1	3	3	42.9									

症例1~10はステロイド剤非使用, 症例12~14はステロイド剤使用中, *は発作頻発時に検査

表 5 肥 満 細 胞

	生 検					擦 過				
	無顆粒 細胞	顆粒 細胞	脱顆粒 細胞	総細胞数	脱顆粒 率	無顆粒 細胞	顆粒 細胞	脱顆粒 細胞	総細胞数	脱顆粒 率
慢性気管支炎	1.5±1.6	4.2±3.3	3.6±2.6	9.3±6.3	38.7	5.6±5.9	1.2±1.7	0.1±0.3	6.8±7.4	
気喘	1.6±1.3	2.1±1.5	6.0±2.7	9.8±4.8	61.5	3.2±2.3	0.3±0.5		3.7±2.4	
管息	1.0±0.3	2.6±0.5	2.0±0.8	5.7±1.3	35.3	1.3±1.0	1.0±0.8		2.3±1.7	
気管支拡張症	1.3±1.2	2.7±2.3	2.1±1.2	6.1±3.7	34.4	3.6±4.2	0.9±1.0		4.5±4.8	
肺化膿症	0.8±1.3	3.5±3.1	1.7±1.3	6.0±4.6	27.8	4.0±5.2	0.6±1.3		4.6±6.5	
肺結核	1.3±0.7	1.7±1.4	1.3±1.2	4.3±2.5	30.8	2.9±5.1	1.1±1.7		4.0±6.1	
急性気管支炎	0.7±0.6	2.3±2.2	1.2±1.1	4.2±2.7	28.5	2.2±1.4	0.6±0.5		2.8±1.8	
肺癌	1.4±1.1	2.7±1.8	2.4±3.2	6.5±5.3	35.7	4.2±5.8	1.0±1.8	0.03±0.1	5.2±7.4	
その他の疾患	1.0±1.2	3.6±3.7	2.0±1.6	6.6±4.6	30.0	2.7±3.3	0.7±0.6		3.4±3.6	
健常例	0.8±1.0	1.9±2.0	1.3±0.8	4.0±2.7	31.3	1.4±1.2	0.6±0.5		2.0±1.3	

生検組織における肥満細胞数を疾患別に比較すると、ステロイド非使用気喘群が 9.8 ± 4.8 、慢性気管支炎群が 9.3 ± 6.3 と多く、ステロイド使用気喘群では 5.7 ± 1.3 と少なかった。健常群は 4.0 ± 2.7 であった。脱顆粒率についてみるとステロイド非使用気喘群で61.5%と他の疾患に比して著しく高く、次いで慢性気管支炎群が38.7%でやゝ高かった。ステロイド使用気喘群は35.3%と低かった。健常群は31.3%であった。同じステロイド非使用喘息でも症例5, 8, 11は発作の頻発時に生検をおこなったものであるが、肥満細胞数はそれぞれ5(脱顆粒細胞4), 4(脱顆粒細胞2), 3(脱顆粒細胞3)であり、発作の緩解時に検査した症例より細胞数の減少傾向がみられ、脱顆粒率は著しく高かった。生検組織の無顆粒細胞は、ステロイド非使用気喘群(1.6 ± 1.3)で他の疾患群よりやゝ多かった。

擦過標本における肥満細胞は慢性気管支炎群で 6.8 ± 7.4 と多く、次いで肺癌群が 5.2 ± 7.4 とやゝ多かった。ステロイド非使用気喘群は、生検で本細胞が最も多かったにもかかわらず擦過では少なかった。またステロイド非使用気喘群とステロイド使用気喘群とでは細胞数に大きな差がなかった。擦過標本にみられる肥満細胞も無顆粒細胞、顆粒細胞、脱顆粒細胞の三型にわけて観察したが、その比率は生検所見と全く異っていた。即ち全症例において脱顆粒細胞はほとんどみられず、顆粒細胞も少なく、大多数が無顆粒細胞でしめられていた。擦過標本にみられる無顆粒細胞は生検でみる無顆粒細胞と形態が多少異り、原形質が均等に薄いメタクロマジーを呈しているが、①少量の顆粒を原

形質内に残しているもの、②細胞全体が膨化して異常に大きくなっているもの、③細胞の輪廓が凹凸不整をなし一部細胞膜のはっきりしないものなどの多様なtypeがみられた。

全症例について生検と擦過の肥満細胞数を比較すると低い相関($r=0.40$, $n=83$, $P<0.05$)がみられた。

6) 好酸球浸潤 (表6, 図2)

生検組織ではステロイド非使用気喘群の全例が(+)以上の陽性を示し、(++)を示した症例は8例中5例(62.5%)であった。この(++)を示した症例のうち2例(症例5, 11)は、喘息発作の頻発時に検査したものである。ステロイド使用気喘群では(+)陽性を示したものは3例中1例であり、(++)を示したものはなかった。その他の疾患群では気管支拡張症群以外は、いずれも(+)以上の陽性率は35%以下であり、健常群は全例陰性であった。気管支喘息以外の疾患で(++)を示した症例は、気管支拡張症に1例、肺癌に2例あった。

擦過所見の好酸球発現率は全般に生検よりやゝ低かった。ステロイド非使用気喘群では(+)以上の陽性を示したものは80.0%であり、ステロイド使用気喘群では33.3であった。

擦過と生検との好酸球数を比較すると高い相関($r=0.78$, $n=83$, $P<0.05$)を示した(図2)。

7) 肥満細胞と好酸球の関係

生検組織において肥満細胞と好酸球の関係には相関はみられなかった。

しかし脱顆粒率と好酸球の関係では有意の相関(r

表 6 好 酸 球 浸 潤

	生 検				擦 過					
	-	+	++	平均細胞数	陽性率	-	+	++	平均細胞数	陽性率
慢性気管支炎	21	6		0.6 ± 1.3	22.0	26	7		0.6 ± 1.2	21.8
気管支喘息										
{ステロイド非使用		3	5	7.1 ± 3.0	100	2	4	4	4.6 ± 3.9	80.0
{ステロイド使用	2	1		0.7 ± 0.9	33.3	2	1		1.3 ± 1.9	33.3
気管支拡張症	3	3	1	2.0 ± 2.2	57.1	9	3		0.8 ± 1.3	25.0
肺化膿症	2	1		0.7 ± 1.4	33.3	4		1	1.6 ± 3.2	20.0
肺結核	5	1		0.6 ± 1.1	16.7	9	1		0.3 ± 0.9	10.0
急性気管支炎	5			0	0	6			0	0
肺癌	11	4	2	1.4 ± 3.3	35.3	27	8	1	1.1 ± 2.3	25.0
その他の疾患	8	2		0.5 ± 1.0	20.0	14	3		0.6 ± 1.2	17.6
健常例	4			0	0	5			0	0

- (0), + (5以下), ++ (6以上) 400倍率20視野中

=0.52, n=90, P<0.05) がみられた (図3)。気管支喘息例で好酸球 (H) の症例はいずれも肥満細胞の脱顆粒率は高かった。肺癌で好酸球 (H) を示した2例は、1例は脱顆粒細胞が多かったが他の1例は少なかった。気管支拡張症で好酸球 (H) の1例は脱顆粒細胞は少なかった。

考 按

生検と擦過では採取される組織について、前者が局部的、立体的であるのに対して、後者は広範囲、表面的であり、標本作製上においては、擦過法では剝離細胞をスライドガラスに塗沫するという物理的外力が加わること、また剝離された細胞が分泌物中に浮遊された状態で塗沫されるゆえ、滲透圧の違いや外気との接触で容易に細胞変性を来し易いことが問題となる。個々の細胞を観察する上で両検査法で形態的に少しづつ異なる所見がみられたのは当然と思われた。

1) 杯細胞化

杯細胞化の機序について Wang⁵⁾ は、犬、豚を使い粘液腺導管頸部に粘液滴を含んだ杯細胞がふえ次第に粘液滴の数を増し、周辺に杯細胞化が波及してゆくと述べている。杯細胞は主気管支に多く病期の進行とともに区域気管支にまで拡がってゆくことは既にいわれている。杯細胞の役割としては、粘液腺とともに mucin の産生にあずかっていると考えられるが、粘液腺由来の粘液と杯細胞由来の粘液との病態生理学的、生化学的差異は不明の点が多い。Salvato⁶⁾ は気管支喘息で viscous な粘液が特徴であり、慢性気管支炎で watery な粘液がみられることについて、前者は主として杯細胞由来であり、後者は杯細胞と粘液腺が同程度に関与しているだろうと述べている。

従来、"杯細胞化" という言葉が漠然とした意味で使われているが、著者は数的杯細胞化 (杯細胞化率) と質的杯細胞化 (杯細胞粘液含有度) の両面から観察した。杯細胞化率とは線毛上皮細胞中の杯細胞の数の比率を表わしたものである。しかし杯細胞にもいろいろな label のものがあり、最初、線毛上皮列の細胞に小粘液滴が生じ、粘液滴の数を増すとともに次第に細胞内分布が不均等となり粘液滴の融合がおこる。更に成熟すると粘液が充満し、風船状に細胞膨化を来すと考え、杯細胞の粘液含有度を前記のごとく4段階にわけて観察した。

疾患別に杯細胞化率をみると、擦過法、生検法ともに慢性気管支炎、気管支拡張症、肺化膿症、肺結核、気管支喘息のいわゆる慢性呼吸器感染症で高かったが、これ等の疾患群の間に大きな差はなかった。

しかし、杯細胞粘液含有度で観察するとⅢ度以上を示す症例は、気管支喘息群で76.9%と他の疾患群にくらべて著しく多かった。気管支喘息において杯細胞化が亢進するとする説⁷⁾⁸⁾もあるが、気管支喘息でむしろ軽度であるとするもの⁹⁾、慢性気管支炎で亢進する

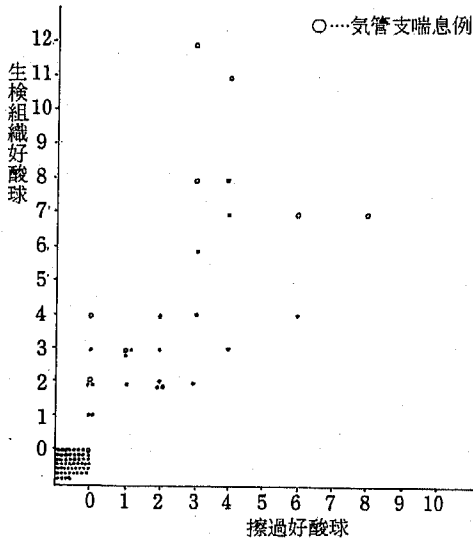


図2 生検組織と擦過標本にみられる好酸球の関係

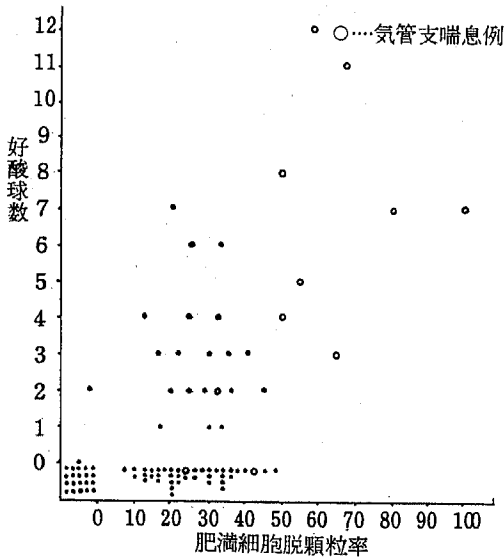


図3 生検組織における好酸球と肥満細胞脱顆粒率の関係

写真 1 杯細胞
(気管支喘息, 症例15)
PAS ×400

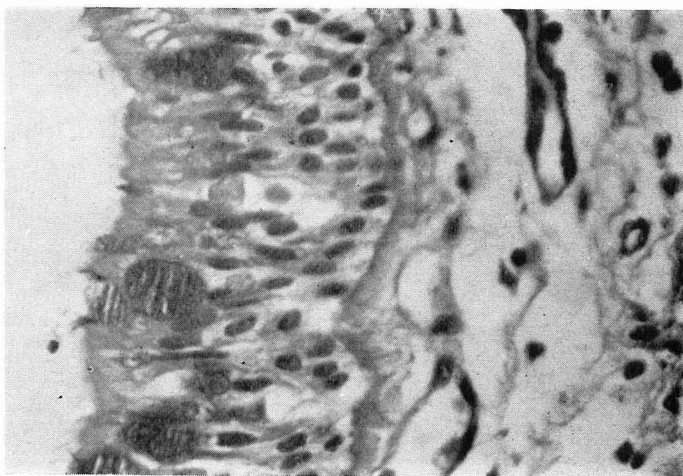


写真 2 擦過標本の杯細胞
(慢性気管支炎)
粘液含有度はⅢ度とⅣ度。
PAS ×900

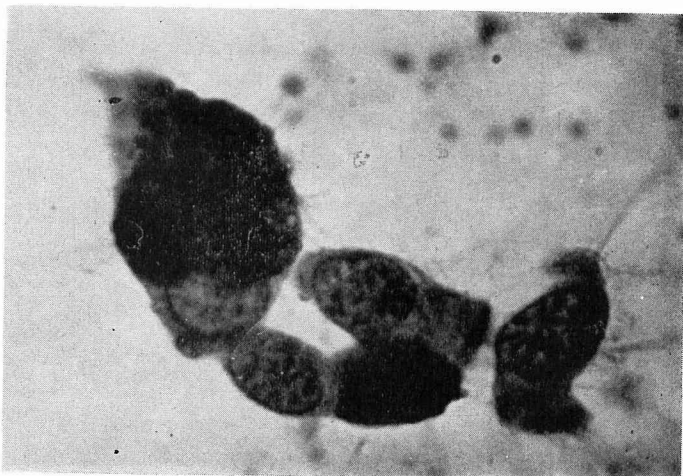
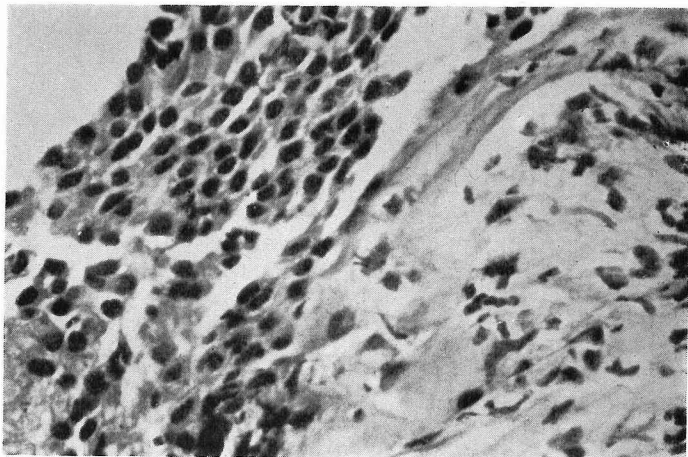


写真 3 扁平上皮化生
(肺癌)
H·E × 200



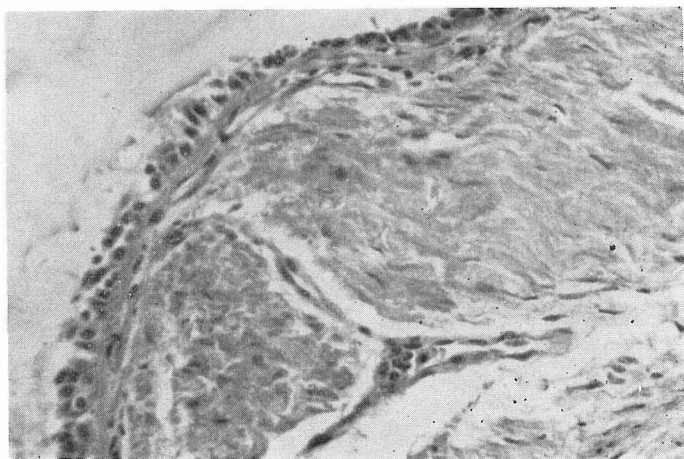


写真 4 粘膜上皮萎縮
(慢性気管支炎)
上皮萎縮と粘膜下の結合織の
増生が強い。
H. E. ×200

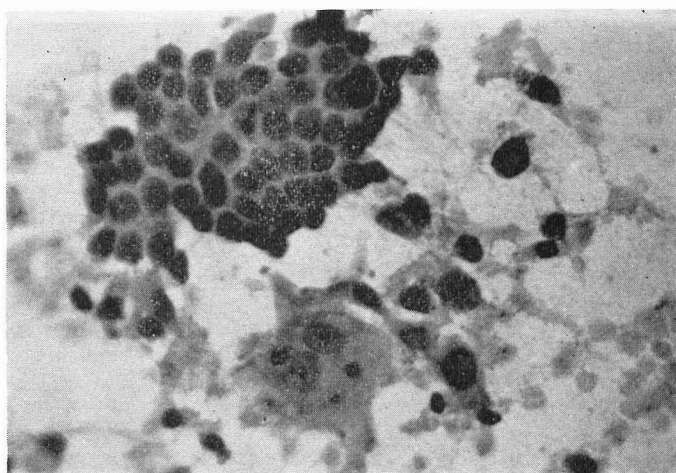


写真 5 擦過標本でみられる敷石状
の剝離扁平上皮化生
(肺癌)
中央下部に大喰細胞がみられ
る。
P A S ×400

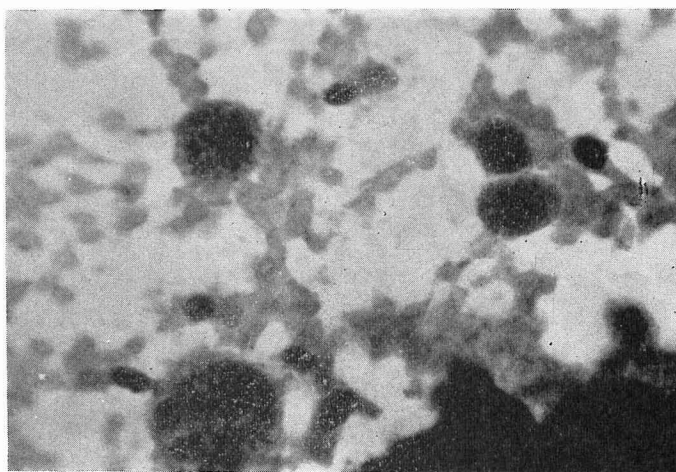


写真 6 擦過標本の大喰細胞
(慢性気管支炎)
P A S ×400

写真 7 粘膜下組織の肥満細胞
(気管支喘息, 症例 2)
粘膜下組織深部に無顆粒, 顆粒, 脱顆粒の各細胞がみられる。
Toluidine blue ×400, 900

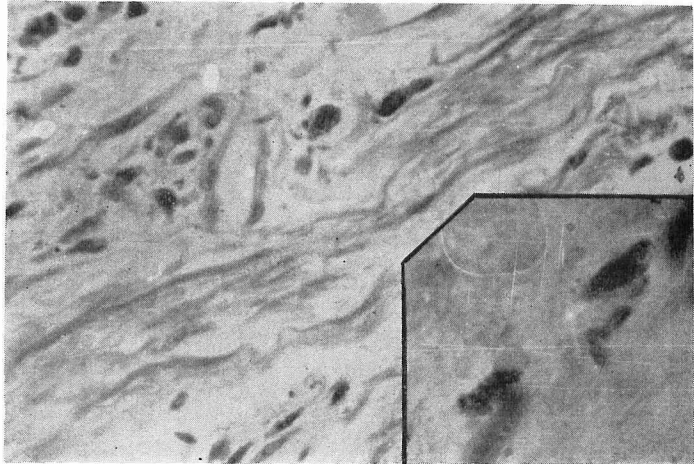


写真 8 気管支腺周囲の肥満細胞
(気管支喘息, 症例 5)
気管支腺細胞の周辺に脱顆粒細胞の散在がみられる。
Toluidine blue ×400

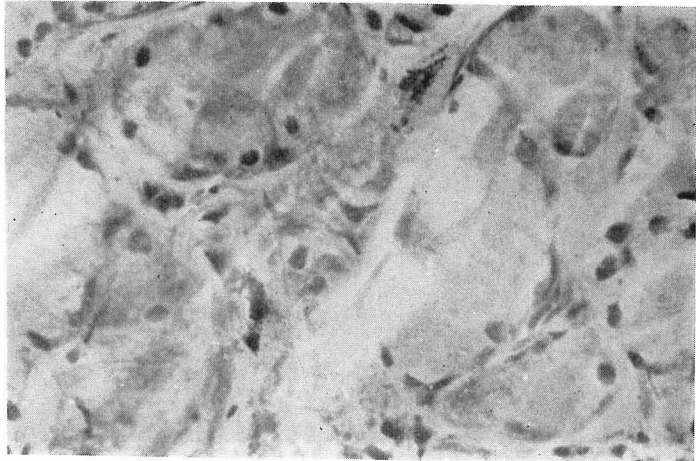


写真 9 筋層内の肥満細胞
(気管支喘息, 症例 5)
顆粒細胞と脱顆粒細胞がみられる。
Toluidine blue ×900



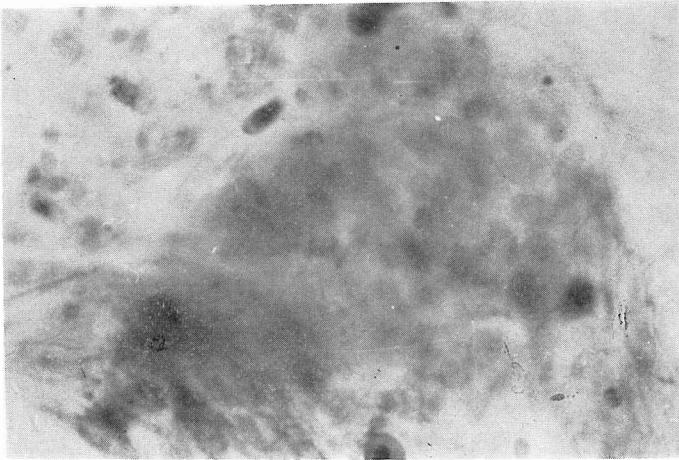


写真10 擦過標本の肥満細胞
(慢性気管支炎)
無顆粒細胞が数個みられる。
中央下部は膨化した無顆粒細胞。
Toluidine blue ×400

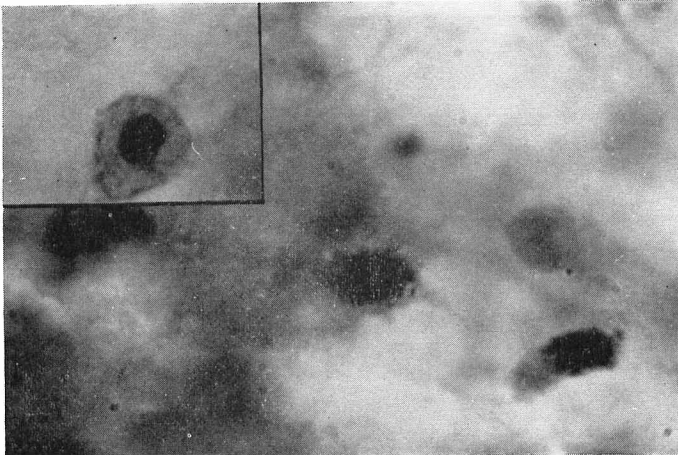


写真11 擦過標本の肥満細胞
(慢性気管支炎)
中央は顆粒細胞，左上は膨化
し辺縁不整の無顆粒細胞。
Toluidine blue ×900

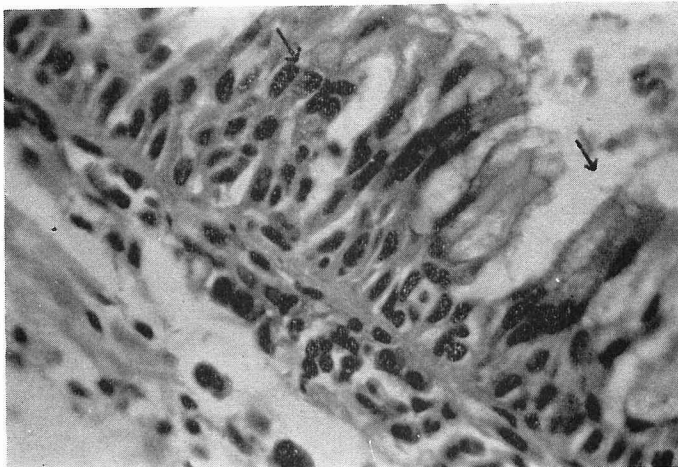


写真12 上皮内好酸球浸潤と杯細胞
の上皮細胞列からの脱落
(気管支喘息，症例11)
H, E ×400

とするもの¹⁰⁾¹¹⁾、疾患に特異差はなく、慢性気道炎症では一様に増加するもの¹²⁾とするもの等定説はない。著者の検索では、気管支喘息において個々の杯細胞の粘液含有量は著しく亢進していたが、杯細胞数は他の慢性気道疾患にくらべて必ずしも多くなかった。気管支喘息では線毛上皮列の随所に上皮細胞の欠損がみられたことが特徴であったが、これは成熟した杯細胞が抜け落ちた跡と思われ、実際には杯細胞の著しい増加があったものと思われる。気管支喘息でみられるような粘液が充満した杯細胞は外的刺激により容易に脱落し易いことを表わしており、Salvato⁹⁾のいうように本疾患の気道粘液は杯細胞に由来する傾向が強いことを示唆しているといえよう。各疾患の大多数の症例で杯細胞化率が生検よりも擦過法で高かったが、これは擦過の際に正常線毛上皮にくらべて杯細胞が剝離され易いためと思われる。生検では粘膜上皮の萎縮が強く杯細胞がみられないのに、擦過法で杯細胞が多くみられる症例が少数例で見られたが、これは生検が微小局所の組織像を表わすのに対して擦過ではその周辺の粘膜の平均的態度を表わしているためと思われる。

2) 基底細胞増殖, 扁平上皮化生, 上皮萎縮

慢性気管支炎, 気管支喘息, 肺癌の粘膜上皮の形態像の一つとして扁平上皮化生を挙げるものが多い。肺癌と扁平上皮化生及び基底細胞増殖との関連性については、昭和37年文部省総合研究の統計によれば、肺癌と対照群とは扁平上皮化生はそれぞれ32%と14%であり、基底細胞の増殖は(+)以上では15%と4%であると報告し、Carroll¹³⁾は92例の肺癌で扁平上皮化生は17%、基底細胞増殖は50%に認められたと述べている。呼吸器感染症との関連については、Glynn¹⁴⁾は、扁平上皮化生が気管支喘息に多く慢性気管支炎に少ないとし⁷⁾、沖坂は気管支喘息48例中12例(25%)、慢性気管支炎28例中6例(21%)に扁平上皮化生を認めたという。愛野¹⁵⁾は円形細胞浸潤の多い症例に基底細胞増殖が強く炎症反応に対する防禦活動と考えると云い、相馬⁴⁾は扁平上皮化生は炎症罹病期間の長いものに著しかったと述べている。

著者の成績では、扁平上皮化生のみられた症例は慢性気管支炎, 気管支喘息, 肺化膿症, 肺結核, 気管支拡張症の慢性呼吸器感染症と肺癌群で25~37%と高率であった。基底細胞増殖と上皮萎縮についても前記疾患で高頻度にみられた。児玉⁹⁾らの述べるように基底細胞増殖, 上皮化生, 上皮萎縮の変化は特異的なものではなく、二次感染の結果おこる組織の損傷, 修復像

と考えられる。

3) 小円形細胞, 好中球, 大喰細胞

小円形細胞および好中球の気管支壁浸潤については、両細胞とも気管支喘息で少ないとするもの¹⁶⁾¹⁷⁾、混合型や感染型の気管支喘息では組織好中球の増加があり、さらに重症度と関連があるとするもの⁹⁾、慢性気管支炎で細胞浸潤が少なかったとするもの¹⁰⁾¹⁵⁾、円形細胞浸潤は慢性炎症の普遍的所見であるとするもの⁷⁾等定見がない。著者の観察では生検組織で慢性気管支炎, 気管支喘息, 気管支拡張症, 肺結核, 肺癌において好中球, 円形細胞浸潤がやゝ多く見られた。擦過法においてこの傾向は更に強くみられた。しかし、気管支喘息及び慢性気管支炎において、生検組織では上皮萎縮, 粘膜下の結合繊維化が強くて細胞浸潤がみられないのに擦過で細胞浸潤の強い症例が9例あった。これは同一症例でも気管支壁の炎症性変化は部位により多種多様であることを表わしており、局所の生検像で全体を推し測ることの危険性を示すものだろう。

大喰細胞は喀痰中に屢々みられる細胞であるが擦過において慢性気管支炎, 気管支喘息, 肺化膿症に最も多く、次いで肺癌に多く観察された。生検所見では大喰細胞は極く稀れで、疾患の差がなくみられない例が多かった。生検の大喰細胞は組織球であり、擦過標本でみる大喰細胞は、ほとんどが肺胞大喰細胞と思われ、このことから擦過細胞の中には分泌物とともに肺胞ないし末梢気管支からの細胞成分が多分に混入していることが想像される。

4) 好酸球

組織好酸球浸潤は蕁麻疹, アレルギー性鼻炎などのほか、気管支喘息に特徴とする報告⁶⁾⁹⁾¹⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾が多い。一方必ずしも多くないとするもの²¹⁾²⁰⁾、発作死で増多が見られなかったという報告⁸⁾¹⁶⁾もある。好酸球がアレルギーの反応の場によく出現することから、アレルギーと密接に関係すると考えられているが、そのメカニズムについては不明の点が多く、①抗体産生に関与する、②抗原抗体反応の結果生じた組織変化の修復に関与⁴⁰⁾²²⁾する、③抗原抗体複合体を貪食する²³⁾、④好酸球中のヒスタミンの含有を証明した²⁴⁾、⑤好酸球中に空胞を認め貪食像を考える²⁵⁾²⁶⁾、等の報告がある。

著者の検索ではステロイド非使用気喘群では、生検にて100%に好酸球浸潤が認められ、擦過法では80%に認められた。ステロイド剤非使用例で喘息発作頻発時に検査した3例のうち2例は生検、擦過ともに(+)

の浸潤を示した。ステロイド使用喘息例では減少ないし消失していた。これらのことから気管支喘息における組織好酸球の動態は発作の消長と密接に関係し、ステロイド剤使用で減少することが理解される。気管支擦過の好酸球所見を報告したものはないが、喀痰中の好酸球発現率については、気管支喘息で久保ら²⁷⁾は88.8%、本間ら²⁸⁾は87.2%、児玉²⁹⁾は92.7%と述べている。著者の気管支擦過では80%とやや低率であったが、20視野に限定したことが出現率を低くしたものと思われ、全視野を対象にすれば喀痰中よりも出現率は高くなると想像される。

症例11)は小児期から喘息発作が出没していたが、最近8年間は年間を通して咳、痰、喘鳴が持続し、臨床的には気管支喘息とも慢性気管支炎とも診断に迷ったが、組織好酸球増多と脱顆粒細胞の増多を認めたことから気管支喘息とした症例である。Reid⁴⁰⁾は組織好酸球増多が認められる症例は慢性気管支炎から除外すべきであると、Hers⁴¹⁾は慢性気管支炎の成因にアレルギー反応が関与するとの立場から組織好酸球増多のあるものも慢性気管支炎に入れている。また沖坂²⁾は気管支喘息と慢性気管支炎の組織所見はよく類似しており最終的には好酸球浸潤が決め手になるとし、移行型慢性気管支炎の診断根拠にもなると述べている。著者は、慢性気管支炎と気管支喘息の最終鑑別に好酸球浸潤と併わせて脱顆粒性肥満細胞の増加をあげたい。

気管支喘息以外の疾患では、肺癌生検例の17例中2例及び気管支拡張症生検例の1例に好酸球(++)の浸潤を認めた。組織のアレルギーの場合において好酸球が増多することは否定できないが、好酸球増多があるからといってアレルギー反応に起因すると即断することは危険であることを表わしているよう。好酸球の動態は、自律神経系や下垂体副腎系の調節も受けているものと思われる。

各症例において擦過と生検の好酸球発現の程度はよく平行しており、これは好酸球が擦過で採取され易い粘膜上皮、固有層及び比較的浅い粘膜下組織の血管周囲に多く分布していたことと関連があるように思われた。

5) 肥満細胞

肥満細胞は von Recklinghausen により1863年に最初に記載され、1877年に Ehrlich³²⁾が結合織中にみられた塩基性アニリン色素にメタクロマジーを呈する顆粒を含む細胞を mast cell と名付けた。更に1953

年 Reley と West³³⁾が肥満細胞と組織中ヒスタミンの相関性を記載して以来本細胞の重要性が認識され、形態学のみならず組織化学の面でも究明され、本細胞がヒスタミン、セロトニン、ヘパリン、ヒアルロン酸を含む一種の内分泌細胞であることが指摘され、更に近年 IgE が発見されたことから肥満細胞や好塩基球がリアギン型アレルギーの場合として理解されるようになった。本細胞は生体の結合織中、とりわけ外界と接触する器管、即ち皮膚、気道粘膜、胃腸粘膜、リンパ腺などに多く分布している。形態は円形ないし多角形を呈し原形質内に0.2~0.6 μ の多数の顆粒を有している³⁴⁾³⁵⁾。組織中での形態はさまざまであり、顆粒を有し細胞輪廓が明瞭であるもの、顆粒脱出をおこしているもの、胞体内が無構造で顆粒がないものに大別される。須藤³⁶⁾は異常肥満細胞の形態を7型に分類し、電顕的には異常細胞の顆粒の変性融解、顆粒周囲の空隙形成、細胞膜からの顆粒脱出をあげている。肥満細胞の由来については細網細胞起原とする説が多いが、線維芽細胞、組織球、血管外膜細胞、リンパ球、形質細胞等³³⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁷⁾の諸説がある。本細胞の好発疾患をみると気管支喘息で増加するというもの³⁾、むしろ減少を示したとするもの²⁶⁾、慢性気管支炎で増加するというもの⁶⁾、癌病巣の周囲の間質中にも本細胞が多くみられたというもの³⁵⁾、炎症疾患の急性期に一過性に減少し線維組織の増生とともに増加する³⁴⁾等の報告がある。気管支喘息において脱顆粒細胞やその他の異常細胞が多くなり、ステロイド剤使用で減少すると述べるものが多い⁶⁾⁹⁾³⁸⁾³⁹⁾が、ス剤使用でも変わらないかむしろ増加をみたとする報告³⁰⁾³⁷⁾もある。著者の検索では生検組織において、ステロイド非使用気喘群で細胞数は増加し、ステロイド使用気喘群で減少していた。また脱顆粒率ではステロイド非使用気喘群で61.5%と著明に増加し、ステロイド使用気喘群で35.3%と低下していた。気管支喘息で肥満細胞が減少するという報告が多いのに、本研究では増加していたことについては、報告者の多くが喘息発作死の剖検組織について観察しており、死に至るような重症発作では本細胞の動員とそれに次ぐ脱顆粒が極限に達していると思われる。発作の緩解時に行った本生検所見とは動態が異なるとも想像できる。事実症例5), 8), 11)は発作の頻発時に生検を行ったものであるが、この症例では肥満細胞は減少しており、脱顆粒率は著しく高かった。

慢性気管支炎群については、肥満細胞の増加がみら

れたが脱顆粒率は高くなかった。本細胞の増加はアレルギー疾患のみならず、粘膜下組織の肉芽組織の増殖時にも起きると思われるが、大量の脱顆粒のみがアレルギー反応を惹起せしめると思われる。

擦過標本における肥満細胞の形態や発現状態は生検所見と著しい違いがあった。擦過では顆粒細胞が著明に減少し脱顆粒細胞はほとんどみられなかった。大多数は無顆粒細胞であってその形態は、細胞が膨化し輪廓は凹凸不整のものが多く、原形質内に僅かな顆粒を残すものもあった。これらの現象については、擦過塗抹の過程で剝離細胞中の顆粒細胞及び脱顆粒細胞は破壊消失し無顆粒細胞だけが残ったと考えられる。しかも膨化した細胞が多いことは組織内と組織外の浸透圧の違いのためと思われる。これらの事実は、本細胞の化学的物理的なぜい弱性を表わす一面といえよう。人工的および生理的脱顆粒の違いは、電顕的に顆粒を囲む空胞の有無である程度判別できる³⁰⁾といわれるが、さらに追求が必要と思われる。生検組織において肥満細胞は、比較的深い粘膜下組織の血管周囲、腺組織、筋組織の周辺に多く分布しており、上皮内には少なかったが、このためか擦過では本細胞の全くみられない症例が多数あった。擦過と生検との肥満細胞発現数の相関は低かったことから、擦過法による本細胞の観察は不適當であると思われた。

6) 好酸球と肥満細胞の関係について

組織好酸球数と肥満細胞数との間には相関がみられなかったが、組織好酸球数と脱顆粒率の間には比較的高い相関がみられた。Riley と West³²⁾や Sheldon と Bauer³¹⁾らは炎症部位において肥満細胞が顆粒を放出したときに好酸球が発現し、顆粒を保持しているときは好酸球浸潤はおこらないと述べているが、著者の検査結果もこれを裏付けるものであった。

Welsh と Geer³⁰⁾は肥満細胞の放出した顆粒を好酸球が貪食すると述べ、堀口⁴²⁾はアレルギー性鼻炎の誘発試験で、発作より2~3日遅れて好酸球浸潤が認められたと報告している。これらは、組織好酸球の出現が肥満細胞の大量脱顆粒による二次的現象であることを表わしていると思う。本研究において、肥満細胞が粘膜下組織、筋層、腺組織周囲等の深部に分布しているのに対して、好酸球は線毛上皮列内、固有層および粘膜下組織の浅い部分に集まる傾向がみられ、両細胞の分布が必ずしも一致しなかった。これは、好酸球が深部で脱顆粒細胞を処理したあと気管支内腔に向けて遊出して来た像と理解することもできる。また気

管支喘息以外の少数例では、好酸球浸潤が多くみられながら肥満細胞の脱顆粒が少ない症例があった。これらの事実は、両細胞の関係を理解する上に今後さらに追求する必要がある。気管支喘息において、発作前後の両細胞の動態を経時的に観察することが可能ならば両者の関係はさらに明らかになる。

以上生検と擦過における形態像について検討したが、擦過では広範囲の粘膜の状態を一度に見られる利点があり、杯細胞、遊走細胞、好酸球の動態を観察するには生検に劣らないと思われた。人工的に変性破壊を起し易い肥満細胞の観察には不適當と思われ、また細胞配列や組織構造の観察では生検に及ばないのは当然である。気管支擦過は癌の細胞診の手段としておこなわれているのが現状であるが、慢性び慢性肺疾患の病理像の把握のためにも生検と併用しておこなってゆくのが両者の欠点を補いながらより適確な診断へアプローチしてゆく意味で重要であろう。

結 語

各種呼吸器疾患患者 144 名に対して気管支生検と擦過をおこない、杯細胞、好酸球、肥満細胞、各種遊走細胞について観察した結果をえた。

1) 生検、擦過ともに気管支喘息、気管支拡張症、慢性気管支炎、肺結核、肺化膿症のいわゆる慢性呼吸器感染症で杯細胞の数的増加がみられたが、各疾患群に大きな差はなかった。杯細胞の粘液含有度について観察すると、Ⅲ度以上(粘液が原形質内に充満し膨化している杯細胞)を示す症例が気管支喘息群で最も多かった。気管支喘息では杯細胞の線毛上皮列からの脱落が著明であった。

2) 杯細胞化率は気管支擦過と生検でよく平行していたが、全般に擦過法で高値を示した。

3) 生検組織における上皮萎縮、扁平上皮化生、基底細胞増殖は、各種慢性呼吸器感染症と肺癌で同程度に強くみられた。

4) 擦過標本では慢性気管支炎、気管支喘息、肺化膿症で大喰細胞が多くみられたが、生検組織では少数例で大喰細胞(組織球性)がみられた。

5) 生検組織における好酸球浸潤は、ステロイド非使用気管支喘息群の全例にみられ、ステロイド使用気管支喘息例ではみられないものが多かった。他疾患では好酸球浸潤を示すものは少なかったが気管支拡張症の1例、肺癌の2例で(+)浸潤を認めた。擦過標本における好酸球出現率は生検よりやや低かったが、ま

く平行していた。

6) 生検組織における肥満細胞数は、ステロイド非使用気管支喘息群、慢性気管支炎群で多く、ステロイド使用気管支喘息群では減少していた。ただしステロイド非使用気管支喘息例でも発作頻発時に検査した3例では、いずれも肥満細胞数は減少していた。脱顆粒率はステロイド非使用気管支喘息群で高く、特に発作頻発時検査症例で著高を呈した。ステロイド使用気管支喘息群では低かった。

7) 擦過標本でみる肥満細胞は、脱顆粒細胞の消失、顆粒細胞の減少が特徴的で、大多数が無顆粒細胞であった。擦過では、肥満細胞の全くみられない症例が多くあり、生検の肥満細胞数との相関は低かった。

8) 好酸球浸潤は気管支壁の線毛上皮内、固有層、浅い粘膜下組織などの粘膜上皮に近い所に多く集る傾向がみられたのに対し、肥満細胞は固有層から深部粘膜下組織、筋層、粘液腺周囲に多くみられ、両者の分布にずれがあった。好酸球浸潤と肥満細胞脱顆粒率とは良く相関し、アレルギー疾患で両者が密接に関連していることが想像された。

本稿の一部は第13回日本胸部疾患学会で発表した。終りに、本研究に際して御協力をいただいた戸塚内科気管支鏡グループの諸先生、種々御指導をいただいた戸塚忠政教授、草間昌三助教授、望月一郎講師に深謝いたします。

主要文献

- 1) 土手内守人：選択的気管支擦過法による癌診断の研究，胸部外科，10：836-849，1957
- 2) 服部正次，松田 実，杉山 直，和田 昭，寺沢敏夫：早期肺癌の細胞診断の再認識，ことに T-V ブラッシュ法について，胸部疾患，7：893-901，1963
- 3) Papanicolaou, G. N. : Atlas of exfoliative cytology, Harvard Univ. Press., Cambridge, 1963
- 4) 相馬昭彦：各種呼吸器疾患における内視鏡的並びに臨床病理学的研究，信州医学雑誌，19，45-59，1971
- 5) Wang, N. S., Huang, S. N. and Thurlbeck, W. M. : Squamous metaplasia of the opening of bronchial glands, Amer. J. Path., 67 : 571-582, 1972
- 6) Salvato, G. : Some histological changes in

chronic bronchitis and asthma, Thorax, 23 : 168-172, 1965

- 7) 沖坂重邦，斉木茂樹，山中 晃，山口和克，横山武，乾 道夫：慢性気管支炎と気管支喘息の病理学的問題点，日本臨床，24：851-861，1966
- 8) 矢川寛一，高橋昭子，須藤守夫：気管支喘息の病理，岩手医学雑誌，19：147-153，1967
- 9) 児玉太郎：気管支喘息の臨床病理学的研究，アレルギー，17：707-725，1968
- 10) Reid, L. : Pathology of chronic bronchitis, Lancet, 1 : 275-278, 1954
- 11) 細萱昌利：慢性気管支炎に関する研究，信州医学雑誌，13：633-651，1964
- 12) Könn, G. : Pathologische Anatomie der Bronchitis, Beiter. Klin. Tuberk., 133 : 217-224, 1966
- 13) Carroll, R. : Changes in the bronchial epithelium in primary lung cancer, Brit. J. Cancer, 15 : 215-219, 1961
- 14) Glynn, A. A. and Michaels, L. : Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma, Thorax, 15 : 142-153, 1960
- 15) 愛野孝志：慢性気管支炎症候群に関する研究，日本耳鼻咽喉科学会会報，72：2207-2238，1969
- 16) 山中 晃：気管支喘息の病理，内科，15：806-827，1965
- 17) Dunnill, M. S. : The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa, J. clin. Path., 13 : 27-33, 1960
- 18) Cardell, B. S. and Pearson, R. S. B. : Death in asthmatics, Thorax, 14 : 341-352, 1959
- 19) Messer, J. W., Peter, G. A. and Bennett, W. A. : Causes of death and pathologic findings in 304 cases of bronchial asthma, Dis. Chest, 38 : 616-624, 1960
- 20) 海佐裕幸：気管支喘息の病理，広島大学医学雑誌，19：223-231，1971
- 21) 萩原忠文，中島重徳，飯塚健郎，松本外四雄，平間石根，長野孝鳴，磯部秀隆：気管支喘息の肺生検を行なった1例，内科，18：695-699，1966
- 22) Vaughn, J. : The function of the eosinophile leucocyte, Blood, 8 : 1-15, 1953
- 23) Sabesin, S. M. : A function of the eosinophil;

- phagocytosis of antigen-antibody complexes, Proc. Soc. Exp. Biol. 112 : 667-670, 1963
- 24) Dalton, D. J. : Eosinophil leucocyte, eosinophilia and allergy, Lancet, 2 : 607-609, 1949
- 25) Connell, J. T. : Morphological changes in eosinophils in allergic disease, J. Allergy, 41 : 1-9, 1968
- 26) 奥田 稔, 関根啓一, 石川 喙, 高柳長子, 宮下久夫, 藤田洋祐, 島田哲男, 浅野佳徳, 神田 敬, 清水 天, 戸川 清, 今野昭義, 高橋柳子 : 鼻アレルギー (病) の発生機序をめぐって, アレルギー, 18 : 653-691, 1969
- 27) 久保政次, 船橋 茂, 内田佐太臣, 中野洋子, 刈雪華, 溝口 勝 : 小児の気管支喘息およびアレルギー性気管支炎における鼻汁, 喀痰の細胞像に関する研究, アレルギー, 18 : 412-413, 1969
- 28) 本間日臣, 谷本普一, 田村昌士, 広瀬康子, 高林嬉子, 阿野泰子 : 肺気腫と慢性気管支炎および気管支喘息鑑別の臨床上的の問題点, 日本臨床, 24 : 839-850, 1966
- 29) Anderson, W. A. D. : Pathology : 671, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1961
- 30) Welsh, R. A. and Geer, J. C. : Phagocytosis of mast cell granule by the eosinophilic leukocyte in the rat, Amer. J. Path., 35 : 103-108, 1959
- 31) Sheldon, W. H. and Bauer, H. : Tissue mast cells and acute inflammation in experimental cutaneous mucormycosis of normal, 48/80-treated and diabetic rats, J. exp. Med., 112 : 1069-1084, 1960
- 32) Ehrlich, P. : Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik, Arch. mikro. Anat., 13 : 263-277, 1877
- 33) Riley, J. F. and West, G. B. : The presence of histamine in tissue mast cells, J. Physiol., 120 : 528-537, 1953
- 34) 矢村卓三, 森安昌次郎 : マスト細胞, 臨床と研究, 44 : 1463-1469, 1967
- 35) 宝来善次, 道沢常裕, 金田正之 : 実験的肺線維症における肥胖細胞の分布に関する研究, 奈良医学雑誌, 20 : 284-289, 1969
- 36) 須藤守夫 : 気管支喘息の病理学的研究, アレルギー, 18 : 313-336, 1969
- 37) 馬場 実 : アレルギーにおける Mast cell の意義について, 小児科, 5 : 75-82, 1964
- 38) 戸塚忠政, 草間昌三, 半田健次郎, 望月一郎, 城崎輝美, 中野晃明, 相馬昭彦, 佐藤 忍 : 気管支喘息の生検例, 日本内科学会雑誌, 59 : 309-318, 1970
- 39) Asboe-Hansen, G. : The mast cell. Cortisone action on connective tissue, Proc. Soc. exp. Biol., 80 : 677-679, 1952
- 40), 41) は 7) より引用
- 42) 堀口申作, 斎藤洋三 : アレルギー性鼻炎における好酸球の動態, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 68 : 1076-1085, 1965

(1973. 6. 13 受稿)