

秋田医学(Akita J. Med.), 12, 287~319, 1985.

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

伊藤 永子*

Morphological changes on the trachea, the bronchi and the lung in rabbits with nasal obstruction

Eiko Iro*

ABSTRACT : For better understanding of the nasal defence mechanism in the lower airway, the trachea and the lung removed from rabbits with or without artificial nasal obstruction, were examined with light microscopy and electron microscopy after conventional histological procedures.

i) Trachea : At the end of 2 weeks after the surgery of nasal obstruction, goblet cells and undifferentiated cells increased greatly in quantity, whereas s-ER containing cells decreased. Ciliated cells degenerated and decreased. At the end of 4 weeks, tracheal epithelium showed temporary regeneration. At the end of 8 weeks, severe degeneration of ciliated cells was found and some of them were desquamated from the tracheal epithelial layer.

ii) Lung : Until the end of 4 weeks, these lungs showed a little morphological changes. At the end of 8 weeks, Clara cells with enhanced secretory activity were prominent at the terminal bronchioles. In the alveoli, amorphous substance, cell debris and many alveolar macrophages accumulated. II type epithelial cells proliferated on the alveolar septa, in which pseudeosinophils increased.

These morphological changes observed in the respiratory tract were considered to be attributable to the deprivation of nasal function as a filter and as an air conditioner.

I. はじめに

呼吸器としての鼻腔の役割には、嗅覚, air conditioner

としての加温, 加湿, 浄化作用, 防御反射(くしゃみ, 呼吸停止)が挙げられている。これら鼻腔の役割に関する研究は, 19世紀後半からなされてきたが¹⁾,

* 秋田大学医学部耳鼻咽喉科学講座
Department of Oto-Rhino-Laryngology, Akita
University School of Medicine(Director : Prof. K.
Togawa)

キーワード : 鼻閉塞, 気管, 肺, 兎, 超微形態学
和文外見出し : 実験的鼻閉作製家兎における気管・気管
支及び肺の形態学的変化

(124)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

その重要性を広く認識させるに至らなかった。覚醒時における成人の鼻閉塞による呼吸困難は、口呼吸で代償され、重篤な状態におちいることは稀であるため、軽視されがちである。しかし乳児では覚醒時でも口呼吸による調節がうまくできず、鼻をつまむだけでチアノーゼをおこす^{2),3)}。睡眠時では口呼吸による代償が行われず、換気障害が起り、血液ガス組成に変動をきたす。その結果催起される反射性努力呼吸は睡眠を強く妨げ、また吸気時に生じる強い胸腔内陰圧が胸骨下部を陥凹させ、持続すれば漏斗胸を生じることが報告されている⁴⁾。また、成人の鼻閉塞においても、睡眠時は、換気不足が生じ、かつ持続し、反射的呼吸仕事量増大による休息不足が生じていると言われる^{5),6)}。

鼻呼吸障害の生理的な実験は古くはZwaademaker (1905)⁷⁾により家兎で行われている。我国では平井 (1936)⁸⁾の犬、湯浅 (1939)⁹⁾のヒトの成績があげられる。近年では、末光(1975)¹⁰⁾、Cavo(1975)¹¹⁾らが動物実験の成績を報告している。しかし、動物に鼻閉塞（以下鼻閉と略す）を作製し、それを長期間維持することが困難なことから、鼻閉の気道系に及ぼす影響を形態学的に検索した成績は今までみられなかった。戸川らは^{5),6)}、呼吸生理学的に全呼吸系に占める鼻の役割と鼻呼吸の意義を検討してきた。著者は、この研究の一環として、家兎に鼻閉を作製し、口呼吸が下気道及び肺に及ぼす影響を形態学的に検索したところ、新しい知見を得たので、報告するとともに鼻呼吸の意義について若干の考察を加えた。

II. 材料及び実験方法

1. 実験動物

動物は生後5.0~5.2カ月令、ヒマラヤン家兎SPF、雄（日本クレア）25羽を用いた。実験群19羽、正常群6羽の二群に大別し、前者は2週目（5羽）、4週目（4羽）、8週目（4羽）を経時的に屠殺した。なお、2週までに3羽、2週から4週までに3羽死亡した。飼育は清浄室（東京都公害研究所動物実験室、温度25℃、湿度40~60%、換気速度は4分間に約1回）で行い、操作は全て亜無菌的に行った。餌はCR-3ウサギ飼育用を用いた。対照は2週、4週、8週目に各2羽ずつ屠殺した。

2. 鼻閉作製法

鼻閉作製は局所浸潤麻酔後、両外鼻孔周囲無毛部

に輪状に切開を入れ、軟骨を傷つけないように皮下組織及び筋を剝離し、鼻腔周囲組織と遠位組織の2つに分離した（図1-a）。次に前者を鼻腔側に翻転

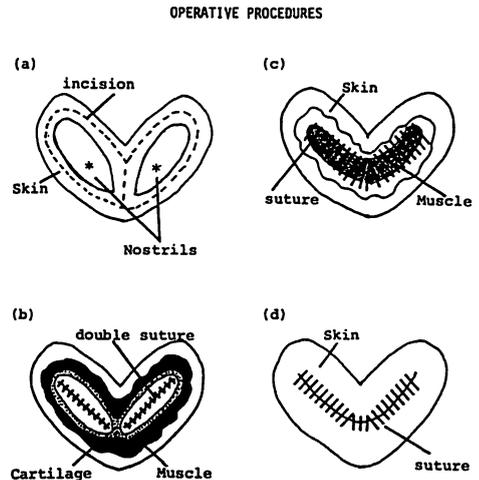


図1 鼻閉作製法

する様にマットレス縫合し、さらにその縫合線上下の組織を用いて二次縫合した（図1-b）。その後、遠位組織を引きよせ、縫合線を筋肉で被う様に筋肉間縫合を加え（図1-c）、最後に皮膚縫合を行った（図1-d）。手術終了一日後にGlazel鼻息法を用いて鼻閉を確認し、実験に用いた。実験終了時にも同法を用いて鼻閉を再確認した。

3. 試料作製法

各実験群は2週、4週、8週後にネプタール麻酔下に門脈より生理食塩水で灌流脱血し、その後2.5%グルタルアルデヒド磷酸緩衝液(0.1M, pH7.2-7.4)にて灌流固定した。門脈からの灌流は、気管、肺の固定法として最適ではなかったが、他実験班との協同実験のため上記の方法をとった。固定液灌流は組織器官の硬化を確かめつつ行った。気管は軟骨輪下から分岐部まで（約6cm）を4等分（上部、中部、下部、分岐部）し、肺より左右肺尖部及び横隔膜面を採取し、光顕及び電顕試料に供した。

光顕標本は型の如くパラフィン包埋し、3μ切片とし、HE、PAS、Alcian blue、弾性線維-Masson-Golder染色の各染色を施した。電顕試料は2.5%グルタルアルデヒド、1%OsO₄の二重固定を行った後型通りの方法で脱水Epok 812に包埋し、薄切後二重染色を施

し、JEM100-Cで観察した。走査電顕試料は脱水後、酢酸イソアミル処理、臨界点乾燥装置を用いて乾燥した。その後イオンコーター装置(EIKO, IB-3)を用いて金を蒸着し、JSM T-200で観察した。

4. 計測的検討方法

a) 気管上皮細胞の高さは、上皮細胞基底面から細胞表面までとし、400倍にて、接眼マイクロメーターを用いて計測し、正常群及び鼻閉群の気管上部と下部の各々につき、上皮細胞をランダムに100個ずつ計測した。

b) 杯細胞の出現頻度は、200倍の一定視野で気管上部、中部、下部、分岐部の各部で上皮細胞約1200~1500個中に見られたPAS及びAlcian blue陽性の杯細胞を数え、決定した。

c) PAS及びAlcian blue陰性の無線毛細胞は、HE及び弾性線維—Masson-Golder染色をPAS及びAlcian blue染色標本と比較しつつ200倍の一定視野で同様に細胞を数えた。

III. 実験結果

1. 体重の変化及び途中死亡例の検討

体重の変化：正常群では、実験開始時から2週目では体重の変化はみられないが、4週目で増加がみられた。8週では4週よりやや減少していたが、2週目よりは増加傾向を示していた(図2)。

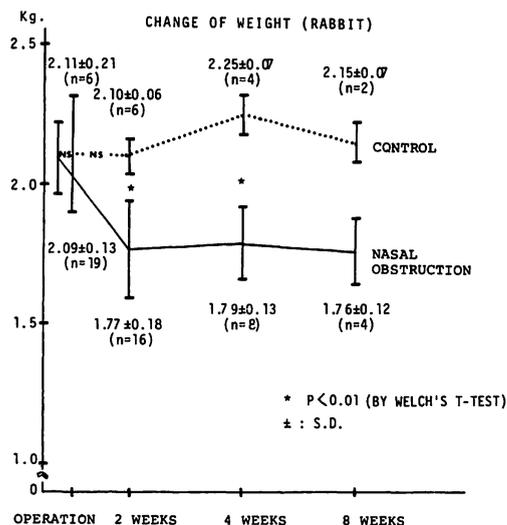


図2 体重の変化

鼻閉清浄空気吸入群(以下鼻閉群と略す)では2週から8週まで体重の減少がみられ、体重推移の相違は2週群、4週群ともに正常群との間でt検定(welch法)により有意であった(図2)。8週群は個体数が少ないため検定ができなかったが、減少傾向を示していた。

途中死亡例の検討：実験中鼻閉群で2週までに3羽、2~4週までに3羽、計6羽が死亡した。途中死亡の家兎は全例体毛につやが無く、剖検上、皮下組織は乾燥していた。その程度は2週前死亡例で特に強く、2週から4週目までの例では遅く死亡するものほどその程度は弱くなっていた。2週前死亡例では腸管には内容をほとんど認めず、気体が充満しており、いわゆる鼓腸を呈していた。それ以後の例では腸内容物は正常群に比較し若干少ないが認められた。

肺の組織学的検索(HE染色)でも、誤嚥像は認められなかった。以上から死亡原因は食餌、水の摂取不能による飢餓と空気嚥下現象によると結論した。

2. 形態学的観察

A. 気管

a. 光顕による組織観察所見

i) 正常群：気管上皮細胞層は、ほぼ二層の偽多列線毛円柱上皮よりなり、上皮は整然と配列していた(図6)。細胞は線毛を有する線毛細胞、PAS及びAlcian blue陽性(以下PAS-ALB(+))と略す)の杯細胞、PAS及びAlcian blue陰性の無線毛細胞(以下PAS-ALB(-))細胞と略す)、基底細胞が区別された。

線毛細胞は気管上皮細胞の70~80%を占めており、気管分岐部で少ない傾向を示した。PAS-ALB(+))の杯細胞の頻度は、上部、中部、下部で約3%、分岐部で約1%の率に認められた(図3)。PAS-ALB(-))細胞の頻度は、上部で約19%、分岐部では約27%でやや増加していた(図4、図7)。

上皮の高さは、気管上部で2週例 $12 \pm 2 \mu$ 、4週、8週例、上部 $13 \pm 2 \mu$ で、これらの間ではU検定で有意差は認められなかった。気管下部では、2週例で $8 \pm 2 \mu$ 、4週、8週例で $10 \pm 2 \mu$ を示し、これらの間では、2週例が危険率1%で有意差を認め、丈が低かったが、他は有意差は認められなかった(図5)。

上皮直下の粘膜固有層は薄く、炎症性細胞の浸潤はみられなかった。

(126)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

PERCENTAGE OF GOBLET CELL IN EACH PARTS ON TRACHEA

PARTS	PERCENTAGE(%)	Tr. upper		Tr. middle		Tr. lower		Bifurcation	
		0	20	0	20	0	20	0	20
CONTROL	2w	3.7%		4.2%		3.9%		1.0%	
	4w	3.7%		2.2%		1.7%		1.3%	
	8w	4.7%		2.2%		3.2%		1.2%	
OBSTRUCTION	2w	23.4%		20.3%		15.7%		2.4%	
	4w	19.4%		14.6%		13.0%		5.3%	
	8w	18.6%		10.5%		8.0%		4.0%	

SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL AT P<math><0.05</math> LEVEL BY χ^2 -TEST

図3 杯細胞の割合

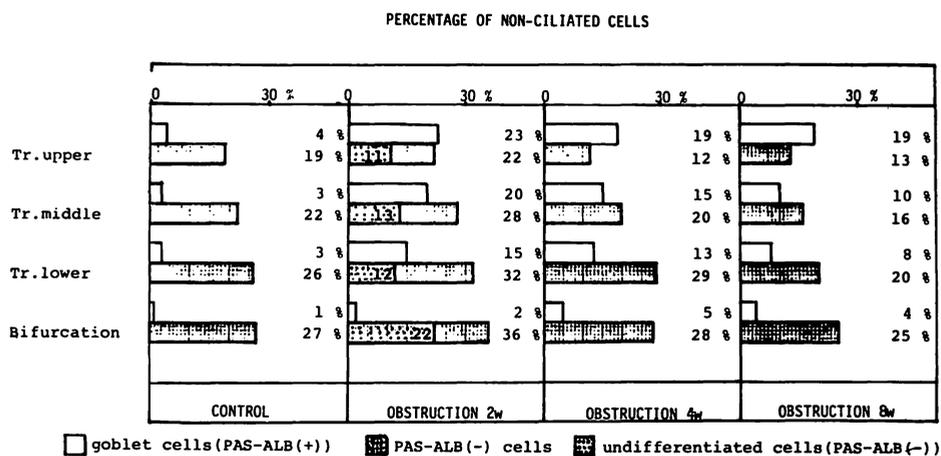
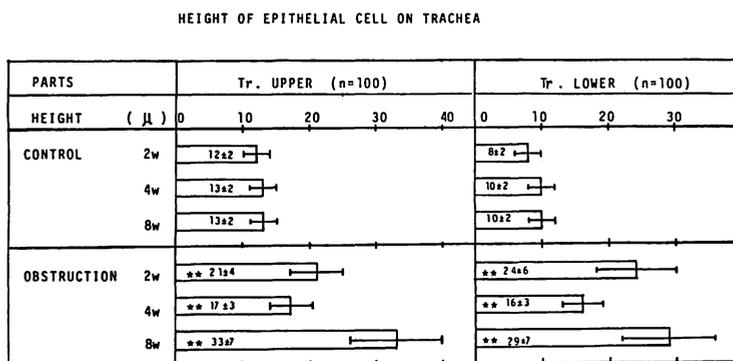


図4 無線毛細胞の割合



** SIGNIFICANTLY GREATER THAN CONTROL AT $P<0.01$ BY U-TEST
 \pm : S.D.

図5 気管上皮細胞の高さ

ii) 鼻閉群：鼻閉2週例では、線毛細胞が減少し、杯細胞が各部位とも集簇して増生しており、上部、

中部で約20%以上、下部で15%、分岐部で2%と著しく増加していた(図3, 図8)。PAS-ALB(-)細胞は上部22%, 中部28%, 下部32%, 分岐部36%で、正常に比べ増加していた(図4)。この細胞の内、明るく腫大した無線毛細胞はかなりのばらつきはあったが、気管各部でみられ、上部11%, 中部13%, 下部12%, 分岐部22%であった(図4, 図9)。この割合はPAS-ALB(-)細胞のほぼ半数を占めていた。

また細胞質の中心部にHEで赤く濃染する物質が濃縮した限局性の細胞緻密化現象を示す細胞もしばしば出現していた(図10)。

上皮の高さは、気管上部 $21 \pm 4 \mu$ 、下部で $24 \pm 6 \mu$ を示し、いずれも正常群との間にU検定により、危険率1%で有意差を認め(図5)、丈の増大が認められた。

粘膜固有層はやや肥厚し、各部位で円形細胞が軽度ながら慢性に出現していた。

4週例では、線毛細胞は増加し、整然と並び、正常群に類似した所見を呈していた(図11)。杯細胞は上部で19%、中部で14%、下部で13%と増加していたが、2週例よりは少なかった。しかし分岐部では5%で2週例より著しく増加していた(図3)。PAS-ALB(-)細胞は上部12%、中部20%、下部29%、分岐部28%で2週例より減少し、明るく腫大した細胞はほとんどみられなくなっていた(図4)。濃縮変性細胞の数はわずかに増加した。

上皮細胞の高さは、気管上部 $17 \pm 3 \mu$ 、下部 $16 \pm 3 \mu$ でいずれも正常群との間に、U検定により、危険率1%で有意の差を認めた(図5)。

粘膜固有層は2週例よりもわずかに肥厚し、円形細胞が軽度に浸潤し、分岐部では他の部位に比べ多い傾向がみられた。

8週例では気道面に皺が生じている部分や、多層性に上皮細胞が増加している部分もあり、上皮細胞の配列は乱れていた。また、しばしば細胞質の明るい線毛細胞が増加していた。上皮細胞間には多数の類円形の細胞の浸潤が認められた。気道面には粘液が付着し、その中には肺胞食細胞や、脱落した細胞が混在していた(図12)。杯細胞は上部18%、中部10%、下部8%、分岐部4%で、4週よりは減少していたが、正常に比べて、やはり著しく多かった(図3)。PAS-ALB(-)細胞は、上部13%、中部16%、下部20%、分岐部25%で、やや減少傾向を示していた(図4)。濃縮変性細胞の出現は4週例とほぼ同程

度であった。

上皮の高さは、気管上部 $33 \pm 7 \mu$ 、下部で $29 \pm 7 \mu$ で、正常に比較し、約3倍にも増大していた。いずれも正常群との間に、U検定により、危険率1%で有意の差を認めた(図5)。

粘膜固有層はやや肥厚し、円形細胞の浸潤が軽度び慢性に認められ、気管中部、下部、分岐部に多い傾向がみられ、その浸潤範囲も2週及び4週例よりも拡大し、細胞数も増加していた(図13)。

b. 透過電顕(TEM)による観察所見

i) 正常群: 気管上皮層には線毛細胞、杯細胞、基底細胞、神経内分泌細胞、中間細胞、分類不能細胞(仮称)の各細胞が観察された。

線毛細胞は線毛と微絨毛を有し、線毛は9対の周辺小管が2本の中心小管をとりかこむ構造(以下9+2構造と略す)を示していた。細胞質は明調で、核は類円形を呈し、ヘテロクロマチンは少なかった。核上部には多数の桿状のミトコンドリアが存在し、粗面小胞体(以下r-ERと略す)及びリボゾームが中等度に散在性に存在していた(図14)。

杯細胞は微絨毛を有し、細胞質は暗調で核はヘテロクロマチンが多く、基底部に偏在していた。核周囲にはr-ERが発達し、ミトコンドリアは桿状で核下部に多くみられる。核上部には多数のGolgi装置が存在し、多量の明調な粘液顆粒を有していた(図14)。この細胞は光顕標本ではPAS-ALB(+)を示しており、成熟杯細胞とした。この細胞は気管上部でやや多く、気管中部から分岐部では減少していた。

基底細胞は上皮層の基底部、基底膜に接して存在し、小型で紡錘状をしており、気道面に接することはない。細胞質は暗調で、核は大きくやや扁平化し、リボゾームの他は細胞小器官は乏しかった(図14)。

神経内分泌細胞は、所謂 Kultschitzky type cell と呼ばれている細胞で、細胞表面には刷子が確認されているが、通常は基底側にフラスコ状に位置し、ごく稀にしかみられない。細胞質は明調で核は類円形を呈し、Golgi装置、リボゾーム、桿状のミトコンドリアが散在性に存在し、多数の有芯小顆粒を有していた(図15)。

中間細胞は線毛細胞または杯細胞の特徴を備えるに至っていない、細胞小器官の乏しい未分化な細胞(以下未分化細胞と略す)、もしくは分化過程にあり、典型的な線毛細胞または杯細胞に充分成熟していな

(128)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

い細胞（以下未成熟細胞と略す）とした。これらの細胞は基底細胞層の直上に位置し、先端が気道面へ達していないもの、あるいは達しているものの両者が認められた。

正常群では、未分化細胞はみられなかった。しかし、気管中部から分岐部にかけて、細胞質が細長く暗調で、核が基底側に位置し、Golgi野に小型の二相性の顆粒や、電子密度の高い顆粒を有し、核周囲にr-ERの発達がみられ、リボゾームが多く、光顕標本ではPAS-ALB(-)を示すいわゆる未成熟杯細胞が多数みられた。

分類不能細胞（仮称）は、上記の細胞のいずれにも属さない特徴をもつ細胞とした。その様な細胞は、正常群及び実験群の両者に何種かみられたが、本論文では特に出現頻度の高かった細胞について記載する。

この細胞は、正常群気管中部から分岐部に認められ、光顕標本でPAS-ALB(-)を示していた。細胞質は暗調で、大きさは線毛細胞とほぼ同大であり、わずかな微絨毛を有する無線毛細胞であった(図16)。核はやや基底側に偏して位置し、類円形でヘテロクロマチンが多かった。細胞の表面には時にわずかな明調顆粒がみられた。また核上部に高電子密度の大型暗調顆粒を有する細胞もあった。細胞小器官は、大型球形のミトコンドリア、多量の管状の滑面小胞体（以下s-ERと略す）が特徴的であった(図17)。その他r-ER、リボゾームがみられGolgi野にはしばしば拡張囊がみられた。そこでこの細胞をs-ER含有細胞とした。

ii) **鼻閉群**：2週例では気管各部、特に上部で、線毛細胞が暗調変性を示し、減少している部位がみられた。線毛構造はほぼ正常に類似していた。杯細胞は気管上部をはじめ、各部で著しく増加していた(図18)。また光顕標本でPAS-ALB(-)で明るく腫大した細胞が気管各部で出現していたが、その細胞は、細胞表面にわずかな微絨毛を有し、核は類円形でヘテロクロマチンは少なかった。細胞小器官はミトコンドリアとリボゾーム、わずかなr-ERが認められるだけで、ライソゾームはみられなかった。そこでこの細胞は線毛細胞及び杯細胞に分化していない、未分化な細胞、すなわち中間細胞の中の未分化細胞とした(図19)。またこの明るい未分化細胞に並んで、r-ERが少し増加し、細胞質内がやや暗調を示す未分

化細胞もわずかにみられた。この様な部位では、基底細胞は明るく腫大していた(図19)。

また、s-ER含有細胞は確認できなかった。

4週例では、気管全域に線毛細胞が密に配列していた(図20)。線毛細胞の核は陥凹し、多数のミトコンドリア、リボゾームがみられ、時に渦巻状r-ER(図21)がみられ、細胞表面にはしばしば基底小体の増加が認められた(図22)。線毛構造はほぼ正常であった。

杯細胞は、気管上部で明調な粘液顆粒を有し、肥大したものがみられたが、その他の部位では細胞質が暗調で細く、顆粒も小型で核上部にわずかに貯溜したものが多くみられた。2週例に多数出現した未分化細胞は認められなかった。s-ER含有細胞は気管下部、分岐部にごくわずかに認められ、細胞質は細くなっていた。

粘膜固有層内には、リンパ球、大食細胞、形質細胞が多数出現していた。

8週例の気管全域では、線毛細胞は核の陥凹が激しく、ライソゾーム、小空胞等が増加し、時に空胞変性した線毛細胞が増加した(図23)。しかし一方、細胞表面に基底小体の増生もみられた。線毛構造は、ごく稀に複合線毛、外膜の変形がみられる程度で、ほとんどの線毛は9+2構造を保っていた。線毛の脱落による無線毛化現象はみられなかった。

杯細胞は顆粒を多量に含むものは減少し、細胞質が細く暗調な細胞が多かった。分泌顆粒はわずかで小型の二相性あるいは暗調のものが増し、未成熟杯細胞が多くなった。未分化細胞はみとめられなかった。

s-ER含有細胞は気管下部、分岐部で時にみられるが、正常群に比べ丈が高く、細胞質も細長くなっていた。

また、上皮間及び粘膜下層にはリンパ球、大食細胞、偽好酸球がしばしば認められた。

尚、神経内分泌細胞は本実験による変化は認められなかった。

c. 走査電顕 (SEM) による観察所見

i) **正常群**：気管表面は、気管上部から下部、分岐部まで、ほぼ類似した表面構造で、線毛細胞の多数の線毛の間に散在性に微絨毛を有する細胞が存在していた(図24)。気管下部、分岐部では、無線毛細胞がやや多くなっていた。

ii) 鼻閉群：気管表面は、2週例で無線毛細胞の増加と膨隆がみられ(図25)、4週例では、線毛が2週例より増加し、正常群と類似している箇所が多かったが、無線毛細胞は膨隆しているものが多数みられた。8週例では、4週とほぼ同様な外観を呈していたが、時に線毛細胞の脱落像がみられた(図26)。

B. 肺組織 (小葉気管支, 肺実質)

a. 光顕による組織観察所見

i) 正常群：小葉気管支は線毛細胞からなる一層の上皮層で形成されており、終末細気管支になると無線毛細胞が混在する様になり、呼吸細気管支では無線毛細胞が増加し、その細胞質は気道に突出していた(図27)。直径約1mm～3mmの軟骨を伴った気管支では稀にリンパ組織の集簇が気管支壁に観察され、基底膜肥厚が同時にみられた。この部位で、杯細胞はみられなかった。

肺実質は、肺細胞がほぼ均等に拡大し、肺胞中隔は薄く、炎症性細胞の浸潤は認められなかった(図28)。

ii) 鼻閉群：2週例では、直径約1mm～3mmの軟骨を伴った気管支に杯細胞がわずかにみられた。細気管支、終末細気管支及び呼吸細気管支の上皮細胞はわずかに丈が高くなり、呼吸細気管支では粘膜表面の突起は減少し、より平坦であった。細気管支、終末細気管支等も平坦化を示していた(図29)。

肺実質には変化は見られずほぼ正常群と類似していた。

4週例では、直径約1mm～3mmの軟骨を伴った気管支に杯細胞がわずかにみられた。直径が1mm未満の細気管支では、ほぼ正常に類似したものと変化のあるものが混在していた。後者では、細気管支周囲結合織内にリンパ球の浸潤がみられた。またその部位では粘膜に皺形成が見られ、上皮細胞の丈は高くなっていた(図30)。その様な細気管支に接した肺実質では巢状に含気量は減少し、肺胞中隔の肥厚、肺胞内に滲出液が認められ、水腫様変化を呈していた(図31)。

8週例でも、直径約1mm～3mmの軟骨を伴った気管支に杯細胞の出現がみられた。直径が1mm未満の細気管支、終末細気管支壁のリンパ組織は増生がみられた。細気管支の上皮細胞は増加し配列は乱れ、無線毛細胞の膨隆も著しかった。気道内腔には、脱落した上皮細胞がみられる所もあった(図32)。呼吸

細気管支の周囲にもリンパ球の浸潤がみられるものがあった。

肺実質では血管壁及び終末細気管支近傍に巢状の無気肺が見られ(図33)、炎症性細胞の浸潤、肺胞食細胞の増加(図34)、巨細胞の出現(図35)が見られ、肺炎の所見を呈していた。その他の部分でも肺胞中隔の軽度の肥厚、炎症性細胞の出現、血管壁の肥厚を伴っていた。

b. 透過電顕 (TEM) による観察所見

i) 正常群：終末細気管支上皮細胞層は、小型立方形の線毛細胞とクララ細胞(分泌型無線毛細胞)で構成され、末端に近くなる程、クララ細胞は多かった。

線毛細胞はその表面に微絨毛とわずかな線毛を有し、核は類円形で、細胞質内にはミトコンドリア、r-ER、リボソームが散在している。クララ細胞は核が類円形で、細胞質内には核上部にミトコンドリアが多く、わずかなr-ER、グリコーゲン顆粒がみられ、細胞自由縁内側には縁にそって電子密度の高い小顆粒が観察された。細胞質内のs-ERは正常時には膜が薄く顕著ではなかった(図36)。

肺胞壁には細胞質が薄く細胞小器官の乏しいI型上皮細胞と、細胞表面に微絨毛を有し、層状封入体をもつII型上皮細胞が配列しており、毛細血管の内皮細胞も薄かった。肺胞中隔には、時に脂肪滴を有する中隔細胞がみられた(図37)。肺胞腔には肺胞食細胞がわずかに見られるが、腔内は清浄であった。

ii) 鼻閉群：鼻閉2週例では、細気管支の上皮細胞が平坦化しているものが多かった。この様な部位のクララ細胞や線毛細胞は、突出部の膨隆がみられず、細胞質がほぼ正常に類似しているか、または、ミトコンドリア、r-ER、グリコーゲン顆粒等の細胞小器官が増加しているものがみられた(図38)。しかし、肺実質にはあまり変化はみられず、ほぼ正常に類似していた。また、時に肺胞腔内が均質物質等で汚染されている所があったが、その様な部位の細気管支では、クララ細胞が内腔に突出膨隆し、細胞小器官が著しく増えて、膨隆部に一致してs-ERが顕著になり増加していた(図39)。

鼻閉4週例では、肺実質の変化の弱い例と強い例がみられたが、変化の強い例では、細気管支内腔に多数の肺胞食細胞が遊出しており、不定形物質や細胞破片が多数みられた。クララ細胞は膨隆している

(130)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

もの、平坦化しているもの等、多彩な変化を示していた(図40)。

肺実質では、光顕的に見られた無気肺巣に一致して、肺胞腔に均質物質の貯溜、細胞破片がみられ、同時に肺胞食細胞の増加がみられた。毛細血管内にも、リンパ球や偽好酸球の出現がみられた(図41)。偽好酸球は、家兎において好中球に相当する細胞であるが、核は分葉し、クロマチンに富んでいた。細胞質内には、微細顆粒をはじめ、アズール顆粒に類似した種々の電子密度の顆粒を有していた。I型上皮細胞及びII型上皮細胞は軽度の肥大がみられた。肺胞の拡大している部位では、肺胞中隔は正常群のそれと一致していた。変化の弱い例では細気管支も肺胞も正常群に類似しており、肺胞中隔がやや肥厚している程度であった。

8週例では、ほとんどの細気管支で、クララ細胞は増加し、丈は高くなり、気道内腔に細胞質が突出膨隆し、膨隆部に一致してs-ERの増加とその空胞化がみられた(図42)。細気管支の内腔には、細胞破片、不定形物質、肺胞食細胞、偽好酸球及び脱落細胞がみられた。

肺実質では巣状の無気肺に一致して、肺胞腔内に、層状封入体、細胞破片及び不定形物質等が貯溜し、汚染がみられた。さらに、多量の肺胞食細胞、偽好酸球が出現し、稀に巨細胞もみられた(図43)。

無気肺の部分では、II型上皮細胞は肥大し、一部では腺様増殖がみられた(図44)。I型上皮細胞も細胞質が軽度に肥大しており、その中に小胞の増加がみられた(図45)。

肺胞中隔は肥厚し、中隔細胞の増生、膠原線維の増加(図46)、偽好酸球、リンパ球、形質細胞の強い浸潤が観察された。毛細血管では、内皮細胞の肥大とpinocytotic vesiclesの増加(図47)、基底膜の肥厚がみられた。

その外の変化の弱い肺実質でも、肺胞中隔の肥厚、I型上皮細胞の小胞の増加、血管内皮細胞のpinocytotic vesiclesの増加がみられ、4週と比較して、変化は肺の全体に広がっていた。

IV. 考 案

鼻腔は呼吸器の一部として気道の先端に位置し、ここで空気中の粗大異物、菌の粘液吸着、除去、清浄化、加温加湿が行われ、清浄な空気が下気道の気管、気管支へと送られている。気管・気管支の気流

は、分岐による気道の総断面積増加により、その速度が低下する。それとともに、鼻腔を通過した吸入空気中の生体に有害なものは、気道粘膜からの粘液分泌、粘液線毛輸送運動、あるいは咳による喀出の働きも加わり、浸入をはばまれ、肺胞環境の清浄化が保たれている。

本実験では、上気道として重要な働きをもつ鼻腔を閉塞し、その機能を消失させ、口呼吸を行わせることによって、下気道にどのような変化が生じるのかを形態学的な面から追究した。

気管、気管支及び肺の各名称は、主に岡田の記載に準じた¹²⁾。気管粘膜の無線毛細胞は、多数の研究者により、中間細胞^{12),13),15),16),17)}、刷子細胞^{12),13),14),15),18)}、無線毛細胞¹⁴⁾(刷子細胞及びクララ細胞、その他)と呼称され、用語が統一されていない。そこで、本論文では、無線毛細胞という記載は単なる形態的表現のみに限定して使用した。

1. 正常SPFヒマラヤン家兎の気管・気管支及び肺組織について

SPFヒマラヤン家兎の気管、気管支及び肺組織は、他種の家兎(日本白色家兎SPF、クリーン日本白色家兎、ニュージーランドホワイト)に比較し終末細気管支壁にリンパ球の集簇をみることはあっても、その発達は悪かった。この様なリンパ球の集簇は上気道のリンパ濾胞と同様、免疫防御装置と考えられるが、特に増生がなければほぼ正常と考えられる¹²⁾。従って本実験に使用したヒマラヤン家兎はほぼ正常と考えて良いと推定された。

また杯細胞の出現率からみると、正常では気管上部でいくらかの刺激による反応がみられるが、それ以下の気道には、細気管支のクララ細胞及び肺胞系の各細胞を含め、外部からの刺激に対する反応が認められず、きわめて穏やかな状態に保たれていることが明らかであった。

気管、気管支、肺組織において、気管では線毛細胞、杯細胞、基底細胞、神経内分泌細胞、中間細胞がみられ、細気管支で線毛細胞、クララ細胞、肺実質で、I型上皮細胞、II型上皮細胞、中隔細胞、肺胞食細胞が各々観察され、その細胞構成並びに超微構造はほぼ成書に一致していた。

しかし、中間細胞の中には、未分化細胞はみられなかった。

また今まで記載されなかった細胞として、正常気

管の中部以下にs-ER含有細胞がみられた。この細胞について以下に考察した。

s-ER含有細胞はPAS-ALB(-)細胞に相当した。その外、正常群では、中間細胞の中の未成熟杯細胞が、PAS-ALB(-)細胞の大部分を占めていた。

前者、s-ER含有細胞は正常では気管中部以下に分布し、特に下部、分岐部に多かった。しかし実験群では激減し、稀にしかみられなかった。形態学的には、細胞質が線毛細胞とはほぼ同大で、暗調な無線毛細胞であった。核はやや基底側に位置し、ヘテロクロマチンに富み、中等度に発達したr-ER、多量のリボソーム、大型球形のミトコンドリアを有し、核上部Golgi野には拡張した囊胞がみられた。細胞表面には時に明調な小顆粒がわずかにみられ、高電子密度の暗調大型顆粒が細胞上部に2~3個存在することもある。さらに細胞質内には、s-ERが多量につまっていた。

一方、後者は、正常では気管上部から下方へ減少しつつ分布し、その形態は、細胞質が細長く、暗調な無線毛細胞で、核は基底部に位置し、ヘテロクロマチンが多かった。r-ERは良く発達し、リボソームは豊かで、桿状のミトコンドリアを有していた。核上部Golgi野には、小型で暗調な芯をもつ二相性顆粒、または高電子密度の暗調顆粒を有していた。二相性顆粒は、漿粘液性腺に、暗調顆粒は漿液腺にみられる分泌顆粒に類似していた。顆粒は糖蛋白が含まれており、光顕では弱いPAS陽性を示し、芯の部分は主に蛋白成分からなっており、Alcian blue陰性と言われている¹⁹⁾。しかし本実験では、組織固定の際にグルタルアルデヒド液を灌流したため、顆粒はPAS染色反応が弱く、かつ少量で小型だったので、陰性として観察された可能性が強い。従ってPAS陰性に関しては断言出来ないと考えられた。

以上の二種の細胞は、細胞質の暗調さ、核のクロマチン、明調あるいは暗調顆粒の存在、という点できわめて類似していた。

James²⁰⁾はモルモットとネズミの空腸で、未分化な杯細胞と吸収上皮細胞の区別は、未分化な杯細胞のGolgi装置が、吸収上皮のそれよりも大きく、かつs-ERを有していないと述べ、未分化な杯細胞は球形卵型のミトコンドリアと多量のリボソーム、層板状r-ERを有し、それよりもやや分化が進み、未成熟杯細胞になると、Golgi野に小型の二相性顆粒、あるいは暗調な顆粒を有すると述べ、杯細胞と吸収上皮細胞

が同じ前駆細胞から生じていると推定しながらも、杯細胞が吸収上皮細胞から生じるかどうかという点は形態学的に未解決な問題としている。

著者の観察した未成熟杯細胞の形態は、Jamesの挙げる未分化な杯細胞からすこし成熟した杯細胞に一致した。

他方、s-ER含有細胞は、未分化な杯細胞と種々の点で一致しながらもs-ERの多量な存在という点で違っていた。

従って両者は、形態学的には異なったものである様に印象づけられる。

しかし、時間の因子をいれた村上のラットの気管上皮細胞の分化の報告では、胎生期及び幼若期の杯細胞に多く見られるs-ERは成熟期近くなるとr-ERが主になると述べられている²¹⁾。また、吉岡は家兔の気管上皮細胞を観察し、杯細胞の分泌期を3期に分け、第I期は粗面小胞体及び滑面小胞体が細胞全体に散在し、リボソームに富む時期としている²²⁾。

以上から、s-ER含有細胞は、未分化細胞より、少し分化しているが、しかし未成熟杯細胞まで至っていない、幼若な杯細胞で、吉岡の指摘する分泌期第I期に相当する細胞と考えられ、中間細胞¹⁷⁾に属すると言える。この様な細胞が正常群に多数みられたのは、SPFヒマラヤン家兔が、温度、湿度とも調整され、かつ清浄な環境の下で飼育され、杯細胞の活動性が低くても充分であったためと考えられた。

2. 鼻閉群：気管の変化

a) 線毛細胞

線毛細胞は気管上皮細胞を構成する諸細胞の中で数も多く、線毛機能を有し、生理的に最も重要な細胞の一つである。本実験では、2週で線毛細胞は一部暗調変性し、減少傾向を示しており、代って杯細胞及び未分化細胞が増生置換していた。4週では一見正常群に類似した像を示しているが、これは2週で増生置換した未分化細胞が、未成熟線毛細胞または未成熟杯細胞へ、そして成熟細胞へと分化し補充した結果と考えられる。しかし、8週では線毛細胞の線毛は正常群にも見られる程度ではあるが、外膜の変形、複合線毛等が認められ、細胞質内にはライソソームが増加し、空胞変性がみられた。また気道内腔には脱落細胞の出現、線毛上に多量の粘液の付着等が見られ、線毛運動の機能低下が推定できた。

b) 杯細胞

杯細胞の消長については、各種環境下において、種々検討されている^{23),24),25)}。それらの成績を総括すると、慢性炎症の場合はその炎症の呈度に比例して増加を示しているが、炎症の長期化に伴って杯細胞は減少してくる^{26),27)}。本実験でPAS-ALB(+)を示し、明調な粘液顆粒を有した典型的な成熟杯細胞(以下杯細胞)は、鼻閉早期ほど、気管の上部、中部、下部で著しく増加し、8週ではその程度は減少しており、従来の成績とほぼ一致していた。しかも杯細胞の増加の程度は、気道上部に著しく、下部に行くほど弱かった。しかし、分岐部では杯細胞は2週より4週目に多くなり、以後減少していた。杯細胞は多量の粘液を産生・分泌する機能を有しており、気道の粘膜保護、湿度の維持、粘液による異物排泄及び浄化に関与しているものと考えられ、本細胞の増減は気道粘膜への刺激と重要な関連があると考えられる。

杯細胞増生の原因は、本実験の部位別、週別に見られる頻度の推移から、第一に口呼吸による乾燥性空気の吸入、第二に異物の吸入や誤嚥による刺激、第三に感染、手術の侵襲等が挙げられる。

第一因に対し、今野は²⁸⁾ヒトの鼻呼吸と口呼吸における吸気の加温加湿能を調べ、頸部気管に吸気が達すると、両者の昇温率には差がみられるが、加湿の差はわずかで、口呼吸では、口腔、咽頭、喉頭粘膜が加湿を代償している。しかし、長時間口呼吸を強いられた時、咽頭乾燥感、咽頭痛が認められるが、その原因は本来加温、加湿器としての機能が充分でない咽頭以下の気道粘膜が、加温・加湿の異常な負担を強いられた結果ではないかと述べている。

本実験では家兎の口腔、咽頭の構造はヒトのそれと異なり、しかもこの領域が全気道に占める比率も異なり、ヒトと一率に論ずることはできないが、気道の杯細胞の出現状態からみると、吸気は気道上部ではかなり強い刺激となっており、末梢側になるに従い加温・加湿も加わり刺激の程度は緩和されている様に推察される。

第二因は、口呼吸では吸気時に口腔、咽頭及び喉頭が開放され、かつ胸腔内陰圧の増加のため、口腔内の食物残渣が気管及び肺へ吸引されやすく、また誤嚥が起る可能性が高いと考えられる²⁹⁾。終末細気管支周囲の巢状の無気肺、組織学的には滲出、偽好酸球(家兎における好中球)、肺胞食細胞の遊出、異物巨細胞の見られることにより分泌物の吸引、異

物及び脱落細胞等による呼吸細気管支の閉塞が推定される。またそれを裏づける様に、鼻閉8週例で、気管表面に粘液の付着、気管下部、細気管支内腔への微細物質、変性細胞の出現がみられた。従って吸気時に気流により運ばれる物質は気道粘膜に落下し、粘膜面を刺激し杯細胞の増生をうながすものと推定される。

c) 中間細胞と基底細胞

中間細胞についてRhodin^{15),16)}は未だ線毛細胞もしくは杯細胞への方向づけがなされていなくて、基底細胞の直上に位置し、線毛細胞及び杯細胞の下方の中間的位置にある未分化な細胞を指し、Leela et al.¹⁷⁾は、その他にすでに線毛細胞もしくは杯細胞への方向づけはなされているが、成熟した典型的な形に至っていない細胞も含めている。前者は、著者が未分化細胞とした細胞を示し、後者は未成熟細胞及びより幼若な細胞としたs-ER含有細胞が含まれると考えられる。

鼻閉2週例に出現した明調な未分化細胞及び暗調な未分化細胞は、細胞小器官が乏しく、細胞の基底部と微絨毛のある表面が見られ、位置的には中間的存在ではないが、線毛細胞あるいは杯細胞に分化していない点で、より未分化な細胞と推定された。

細胞の明調及び暗調の差は細胞質の基質の電子密度と細胞内小器官の増加の差と考えられ、明調な細胞がより未分化な細胞と考えられた。細胞表面近くで基底小体の増生している明調な未成熟細胞は、線毛細胞へ分化を示し、暗調で細胞質内にr-ERが発達し、典型的な杯細胞ではないが、Golgi野に明らかな粘液顆粒、あるいは二相性顆粒、暗調顆粒がわずかにみられる未成熟細胞は、杯細胞への分化を示唆する所見ではないかと理解した。

また上記変化に一致して基底細胞に腫大明調化が見られることにより、未分化細胞が基底細胞から生じるのではないかと推測した。

Latta et al.³⁰⁾はヒトの鼻腔粘膜で、基底細胞から線毛細胞と杯細胞が分化し、時に線毛細胞が杯細胞に変化すると述べている。また渋谷³¹⁾はオートラジオグラフ及び電顕を用いて基底細胞から無線毛細胞、無線毛細胞から杯細胞及び線毛細胞への移行を報告している。従って2週例に見られた所見はこれらの成績と矛盾していない。しかし杯細胞は線毛細胞から変性あるいは移行して出来ると述べている小野沢の所見³²⁾は本実験では見られなかった。

鼻閉2週例における未分化細胞の増生は、種々の刺激に対する杯細胞の増生及び線毛細胞の減少に対し、補充するために生じたものと推測した。

d) PAS-ALB(-)細胞

鼻閉群において、光顕でPAS-ALB(-)の細胞は、電顕で確認すると、未成熟杯細胞、未分化細胞及び稀にみられるs-ER含有細胞であり、これらは全て中間細胞に属していた。前述した如く、これらの細胞は、未分化細胞、s-ER含有細胞、未成熟細胞の順で成熟杯細胞のPAS-ALB(+)細胞に近い形態を有していた。

正常群及び鼻閉群のPAS-ALB(-)細胞と、PAS-ALB(+)の杯細胞の割合(図4)を比較し、かつ未成熟杯細胞及びs-ER含有細胞の分布を検討すると、正常ではPAS-ALB(+)の杯細胞が気管上部から下部で約4~3%,分岐部で1%を占め、PAS-ALB(-)細胞は気管上部から下部で19~26%,分岐部27%を占め、後者は気管上部では未成熟杯細胞が主で、中部から分岐部ではs-ER含有細胞が増加し混在していた。

鼻閉群では、2週例でPAS-ALB(+)杯細胞が気管上部で23%も増加し、中部、下部も同様に増加している。一方PAS-ALB(-)細胞は、約30%前後に増加しているが、光顕で明るく腫大した未分化細胞を差し引くと、その割合は、上部11%,中部15%,下部20%,分岐部14%を示し、正常群のほぼ2/3に減少していた。しかも気管上部から分岐部までの全ての細胞は未成熟杯細胞が主となりs-ER含有細胞は極端に減少していた。4週、8週では、PAS-ALB(-)細胞は、正常群よりわずかに減少している程度で、その割合は正常群に近づいていた。構成細胞はほとんどが未成熟杯細胞で、稀にs-ER含有細胞が混在していた。

PAS-ALB(+)の杯細胞は、4週、8週では、正常より増加しているが2週より減少し、より長期では、次第に減少する傾向がみられた。

従ってPAS-ALB(-)細胞とPAS-ALB(+)杯細胞の関係を時間的推移と四種の細胞の変動から推察すると、刺激により、幼若なs-ER含有細胞は未成熟杯細胞へ、未成熟杯細胞は成熟杯細胞へと連続的に成熟し、2週目では急激な成熟化のため減少したs-ER含有細胞や変性減少した線毛細胞を補充するため、明るく腫大した未分化細胞が増生したと考えられた。尚、鼻閉群でs-ER含有細胞がわずかしみ

れないのは、刺激の持続が、杯細胞の急激な分泌機能亢進を強いるからであろう。

以上からPAS-ALB(-)で示された中間細胞は、刺激に対し、細胞補充の上で重要な役割を担っていることが示唆された。

e) 炎症性細胞

炎症性細胞の浸潤は、気管上皮細胞の間には、2週、4週例ではごくわずかであったが、8週例ではその浸潤の程度は強くなっており、刺激の多い吸気に曝露されている期間と概ね並行していた。一方、粘膜固有層では、2週から8週まで、軽度び慢性に浸潤がみられるが、4週例では分岐部に、8週例では中部から下部、分岐部に多い傾向がみられ、浸潤範囲が広がっており、前者と浸潤部位の広がりが逆の関係を示していた。このことは、気道下部程、粘膜上皮の外気に対する防御作用が弱いことを示唆しているように思える。

家兎における炎症性細胞、特に好中球に相当する白血球は偽好酸球と呼ばれ、一般の家畜とは異なった独特な形態を有しており、核は2~3分葉し、微細顆粒とやや粗大な顆粒が混在していると述べられている³³⁾。電顕により、アズール顆粒に類似した種々の電子密度の顆粒と高電子密度の微細顆粒がみられた。

f) 気管上皮細胞の背高

実験群で見られた気管上皮細胞の丈の増大については、他の慢性炎症実験でも観察され、炎症による上皮細胞の反応性増加により、細胞が密に配列するための現象、あるいは生理的な生体防御反応の結果と理解されるが、その意義は明らかではない。

g) ヒト気管呼吸者との比較

ヒトの気管呼吸者は、吸気時空気が鼻腔を通らず、鼻腔での加温、加湿が行われないという点で本実験の家兎と類似している。

この様な気管呼吸者の気道の変化については種々検討されている^{34),35)}。山本³⁶⁾によれば喉頭全摘者で気管切開術を受け、気管呼吸を強いられた患者の気管孔対側部気管粘膜では術後2週で杯細胞の著明な増生と一部に線毛細胞の変性脱落、1箇月で線毛の消失と無線毛細胞の出現が観察され、3箇月では微線毛を有する扁平な細胞の出現、8箇月では微線毛の乏しい扁平上皮に化生しているのを観察している。また気管孔直下の気管粘膜では無線毛細胞を主体とする未熟な線毛細胞が散見されると言う。本実験で

(134) 実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

認められた気道粘膜の変化は基本的にはこれと類似しているが、その程度は軽い。

従って気道のこの様な変化は基本的には吸気の加温、加湿の障害の程度と異常気流の程度とその期間の長短により左右されるものと考えられた。

以上、鼻閉による強制的口腔呼吸による気道粘膜細胞の変化を総括してみると、新しい事態に対する対応の時期（2週目）と粘膜変化が軽快した様に見える順応期（4週目）を経過して8週目でみられる様な、細胞の変性脱落及び増生に見られる慢性炎症期に至るのではないかと理解された。

3. 鼻閉群：肺組織の変化

a) 小葉気管支（細気管支）の変化

気道の変化が慢性化した時期、8週目になって細気管支壁にリンパ組織の増加やクララ細胞の増加、配列の乱れ、膨隆変化がみられた。クララ細胞は、杯細胞、腺細胞のない細気管支、終末細気管支及び呼吸細気管支に存在し、磷脂質を含む表面活性物質を分泌し、細気管支被覆層（bronchiolar lining layer）の形成に関与していると考えられ^{13),37),38),39),40)}、その増加と細胞質の膨隆は、薬剤刺激⁴¹⁾、有害ガス刺激⁴²⁾等でみられ、細気管支の局所的防御物質を産生している可能性が指摘されている。

従って、本実験における細気管支のクララ細胞増加は、遷延した口腔呼吸による吸気が下部気道に対しても刺激性になったことを表現していると理解された。また増生したリンパ組織の存在もこの見解を支持するものと言えよう。

b) 肺実質の変化

本実験の肺実質の主な変化は、2週ではあまりみられず、4週の一部において肺胞腔に貯溜物がみられ、水腫様変化もみられた。8週に至り、肺実質は巣状の無気肺像を呈し、II型上皮細胞の増生をはじめとして多彩な変化がみられた。これらの変化は、他の種々の実験的間質肺臓炎の進展経過と概ね一致しているが^{12),43),44),45),46)}、硝子膜形成や線維化巣の形成に至るほど強い変化ではなかった。

一般に肺の病変が慢性化するにつれ、II型上皮細胞は増生してくる^{12),42),45),47),48)}。本実験の8週例でも無気肺部ではII型上皮細胞の増生が多数みられた。しかし、肺病変は肺胞腔の汚染、肺胞食細胞の増加、リンパ球及び偽好酸球の浸潤、血管透過性の亢進等、刺激反応性の変化で、急性変化が主体であったので、

II型上皮細胞の関与はprimaryのものではない様に思える。

肺胞内に認められた種々の汚染物質は、細胞破片、層状封入体、気道内粘液あるいは微粒子状の食物残渣等であった。この様な物質が肺胞内に存在することは、呼吸器の異物排除機能すなわち線毛能動輸送（muco ciliary transport mechanism以下MCTMと略す）の障害を示唆している^{49),50)}。

この障害には線毛の異常によるものと粘液系の異常に起因するものがある。前者は線毛の数の減少と運動能の異常が挙げられ、後者では粘液の過剰生産、逆に粘液の減少及び比粘度の変化が挙げられている⁵¹⁾。

喉頭全別者の気管粘膜では、線毛運動を営む細胞が減少していると言われる⁵²⁾。本実験群では、気管の線毛そのものの構造には正常範囲内と考えられる複合線毛及び外膜の変形が認められた以外著変はなかった。しかし線毛細胞の変性（2週例）、脱落（8週例）が見られ、やはり線毛細胞は減少していると考えられる。他方、杯細胞は有意な増生が認められ、粘液分泌機能亢進がうかがわれて、鼻閉群の気道内にはしばしば多量の粘液の被膜が形成されていた。

実験的に気管におけるMCTMの機能の障害を起し、肺胞内に多量のfoamy cellが充満する“retention lung”を作成した報告があるが⁵³⁾、これと類似した処見が本実験の8週例で肺にみられ、本実験でもMCTMの障害が存在したことが推察された。

鼻閉清浄空気吸入の家兎、肺の変化は上部気道の荒廃化が進むにつれて惹起されたと言えそうである。巣状に無気肺に陥った部分は、前述の如く異物による気道末端の閉塞による反応と理解される。開放されている肺胞では肺胞中隔と血管壁に肥厚がわずかに生じていることは気道の荒廃化が肺胞にも影響していることを示唆しているが、その発生機序については本実験のみでは明らかにすることは出来なかったため、更に詳細に検討する必要がある。

以上本実験により、①乾燥性空気の吸入、②異物の吸引及び誤嚥、③口呼吸の不応によるストレス、④不十分な食餌摂取による体重の減少等、複合した異常刺激の持続によって、気管、気管支及び細気管支に形態学的な変化が惹起されることがわかった。その際、実験が長期に及ぶと病変は気道の下方、肺深部にゆるやかに広がり、気管、気管支及び細気管支の荒廃化が、線毛能動輸送の機能低下を招来し、

肺胞腔の汚染とそれに対する反応性の変化を生じさせるものと理解される。これらの刺激と変化がさらに持続すれば、下気道及び肺組織は、正常な機能がしだいに障害され、感染に対する抵抗力の減弱を招き、二次的に、炎症を起し易くなるものと考えられる。従って長期化の病変に対しては、更に検討する必要がある。

V. 結 語

正常ヒマラヤン家兎を用い、外鼻孔を閉じ、清浄空気を口腔吸入させた時の気管及び肺の組織学的変化を経時的に形態学的に追求し、次の結論を得た。

1. 正常SPFヒマラヤン家兎は他種家兎と比較して呼吸器系がきわめて清浄であった。気管では、線毛細胞、杯細胞、中間細胞、基底細胞、神経内分泌細胞、細気管支で線毛細胞、クララ細胞、肺実質ではI型上皮細胞、II型上皮細胞、中隔細胞がみられ、各々その形態は成書に一致していた。

2. 正常群の気管中部以下の中間細胞には、幼若な杯細胞と考えられる滑面小胞体に富む無線毛暗調細胞(s-ER含有細胞)がみられた。

3. 鼻閉清浄空気吸入家兎の気管では、2週例で無線毛な未分化細胞及び杯細胞が増加し、4週例で見かけの変化の減弱を、8週例で変性脱落細胞の増加を認めた。気管上皮層内では、鼻閉長期化につれ、気管上部から下部に向って炎症性細胞が浸潤し、粘膜固有層内では気道下部に向うに従って増強していた。

4. 2週目に増生した未分化細胞は、細胞小器官が極めて乏しく、明調な細胞と暗調な細胞がみられた。その様な増生部位では、基底細胞が腫大明調化していた。

5. 杯細胞は2週例で著しく増加し、4週、8週と漸次減少する傾向を示したが、いずれも正常群に比べて多く、その差は有意であった。

6. s-ER含有細胞は、鼻閉群では激減し、4週、8週でごくわずかに観察された。

7. 粘膜上皮の有意な背高増大は形態学的に広い内腔に対してそれほど有意義な気道狭窄とは言えないが、機能的には不明であり、今後の追求が必要である。

8. 正常群及び鼻閉群の両者にみられた無線毛細胞の内、光顕でPAS及びAlcian blue陰性の細胞は、未成熟杯細胞、s-ER含有細胞、未分化細胞が相当した。

9. 小葉気管支、すなわち、細気管支、終末細気管支、呼吸細気管支では、鼻閉8週で、クララ細胞の増加と膨隆がみられ、その活動性の亢進が示唆された。

10. 肺実質の変化は軽度であったが、4週以後になると、肺胞腔に細胞破片、微細な均質物質の貯溜等の汚染部位が出現し、8週では、巣状の無気肺領域が出現していた。結合織内にはリンパ球、偽好酸球がみられ、肺胞腔には肺胞食細胞が多数出現していた。それと同時に、I型上皮細胞の肥大、II型上皮細胞の肥大と増殖が観察された。また、著しい変化のみられない部位でも、肺胞中隔及び血管の肥厚が、肺実質全体に広がっていた。肺胞内の汚染物質には、吸気の際に吸引及び誤嚥された気道分泌物や食物残渣の可能性も挙げられる。

11. 肺胞内汚染物質の貯溜は、気管、気管支の線毛の排泄機能の低下による可能性が示唆された。

以上の結果から、鼻閉塞は気管、気管支、細気管支に異常刺激を与え、それらの荒廃化が、線毛能動輸送の機能低下を招来し、肺胞腔の汚染とそれに対する反応性変化を生じさせる。すなわち、鼻閉塞の長期持続により、下気道及び肺には軽度の慢性炎症が惹起され、その変化は二次的病変の素地になりうることを示唆された。

本論文の要旨の一部は、日本臨床電子顕微鏡学会、第13回及び第14回学術講演会において発表した。尚、本研究は昭和57年度文部省科学研究費(奨励A)補助を受けた。

謝 辞

稿を終るに臨み、終始御指導と御校閲をいただいた戸川 清教授、今野昭義助教授に深謝致します。また御校閲にあたり、適切な御助言と御指導をいただきました第二病理学教室、所沢 剛教授に心から深謝致します。実験において、御協力いただいた同教室川村公一助手及び教室員の皆様に感謝致します。

また、実験動物の実験指導、御援助をいただいた東京都公害研究所、遠藤立一先生に深謝致します。そして、いつも適切な御助言と励ましを下さった恩師、千葉大耳鼻科講師、神田 敬先生に心からの謝意を捧げます。

VI. 参 考 文 献

1) Paulson, E. : Experimentelle Untersuchungen

(136)

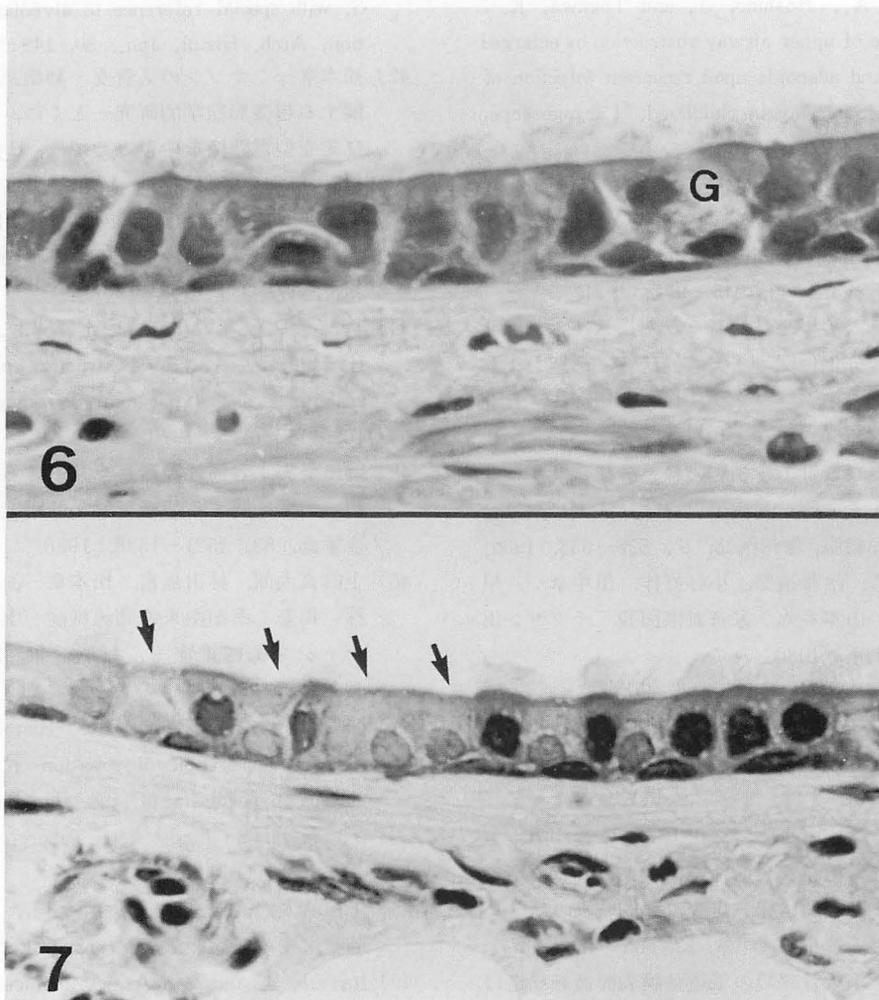
実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

- über die strömungen der Luft in der Nasenhöhle. Sitzungsbericht der K. Akademie der Wissenschaften. Section III, 352-372, 1882.
- 2) Flake, C.G. and Ferguson, C.F. : Congenital choanal atresia in infants and children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 73, 458-473, 1964.
 - 3) Devgan, B.K. and Harkins, W.B. : Congenital choanal atresia. *International Surgery*, 62, 397-399, 1977.
 - 4) Konno, A., Togawa, K. and Hoshino, T. : The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation. *Laryngoscope*, 90, 699-709, 1980.
 - 5) 戸川 清, 今野昭義, 井上周一, 星野忠彦, 西平茂樹, 岡本美孝 : 呼吸生理における鼻呼吸の意義, 昭和55年科学研究費補助金(一般B)研究成果報告書, 1980. *日本医師会雑誌*, 79, 1273-1290, 1978.
 - 6) 戸川 清 : 宿題報告II. 鼻呼吸障害—その病態生理と臨床—, *日耳鼻*, 85, 1425-1436, 1982.
 - 7) Zwaademaker, H. : *Zentralblatt für Laryngologie*, 1905, 湯浅浩一 : 鼻呼吸障害に関する呼吸生理学的研究, *日耳鼻*, 44, 833-843, 1938より参照.
 - 8) 平井篤太郎 : 実験的鼻呼吸障害の「インジカン」形成に及ぼす影響, *満州医誌*, 25, 789-797, 1936.
 - 9) 湯浅浩一 : 鼻呼吸障害に関する呼吸生理学的研究, 第一報告 : 壮年男子に関する実験報告, *日耳鼻*, 44, 833-843, 1938.
 - 10) 末光迪生 : 上気道閉塞による下気道(肺機能)の変化についての実験的研究, *耳展*, 18, 121-140, 1975.
 - 11) Cavo, W.J., Kawamoto, S., Berlin, P.B., Zollinger, W. and Ogura, H.J. : Arterial blood gas changes following nasal packing in dog. *Laryngoscope*, 85, 2055-2068, 1975.
 - 12) 岡田慶夫, 赤嶺安貞 : 呼吸器疾患とその微細構造, 医学書院, 東京, 1975.
 - 13) 上田真太郎 : 肺の超微形態と機能への対応, *日本界面医学会雑誌*, 12, 1-26, 1981.
 - 14) 柴崎 晋 : 気道粘膜上皮の無線毛細胞, *日気食会報*, 31, 86-97, 1980.
 - 15) Rhodin, J. and Dalhamn, T. : Electron microscopy of the tracheal ciliated mucosa in rat. *Z. Zellforsch*, 44, 345-412, 1956.
 - 16) Rhodin, J. : Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 93, 1-15, 1966.
 - 17) Leela, K. and Kanagasuntheram, R. : Some intermediate cell forms in the nasopharyngeal epithelium of *Macaca fascicularis*. *J. Anat.*, 112, 329-335, 1972.
 - 18) 大野郁夫, 山本 誠, 花牟礼豊, 小川 敬, 大山 勝 : 気管粘膜上皮のいわゆる刷子細胞—超微形態と機能についての考察—, *日気食会報*, 32, 207-211, 1981.
 - 19) Ichikawa, M. and Ichikawa, A. : Light and electron microscopic histochemistry of the serous secretory granules in the salivary glandular cells of the Mongolian gerbil (*Mongolian meridianus*) and Rhesus monkey (*Macaca irus*). *Anat. Rec.* 189, 125-140, 1978.
 - 20) James, A.F. : Goblet cell fine structure. *Anat. Rec.*, 154, 121-148, 1966.
 - 21) 村上享司 : 胎生および幼若ラットの気管粘膜上皮の分化に関する電子顕微鏡的研究, *日耳鼻*, 75, 1380-1406, 1972.
 - 22) 吉岡 弼 : 家兎の気管粘膜上皮細胞に関する電子顕微鏡的研究(第1報), *大阪市大医誌*, 10, 315-320, 1961.
 - 23) 井出源四郎 : 喫煙の気道に及ぼす変化について, *日本臨床*, 18, 336-346, 1960.
 - 24) 佐藤嗣人 : 気道内分泌の性状に関する臨床的ならびに実験的研究, *気食会報*, 25, 207-225, 1974.
 - 25) 豊田泰雄 : オゾン暴露ハツカネズミにおける上・下部気道の病理組織学的所見および血液所見に関する研究, *大阪医誌*, 25, 305-324, 1976.
 - 26) Reid, L. : The pathology of chronic bronchitis. *British J. of Clin. Prac.*, 15, 409-420, 1961.
 - 27) 陳 英鴻 : 病理組織学的にみた上気道と下気道の関連性について, *耳展*, 補1, 29-54, 1983.
 - 28) 今野昭義, 戸川 清 : 下気道に対する Air Conditioner としての鼻腔機能—呼吸様式および鼻腔形態の違いが鼻腔の加温, 加湿能に与える影響についての検討—, *日耳鼻*, 80, 101-110, 1977.

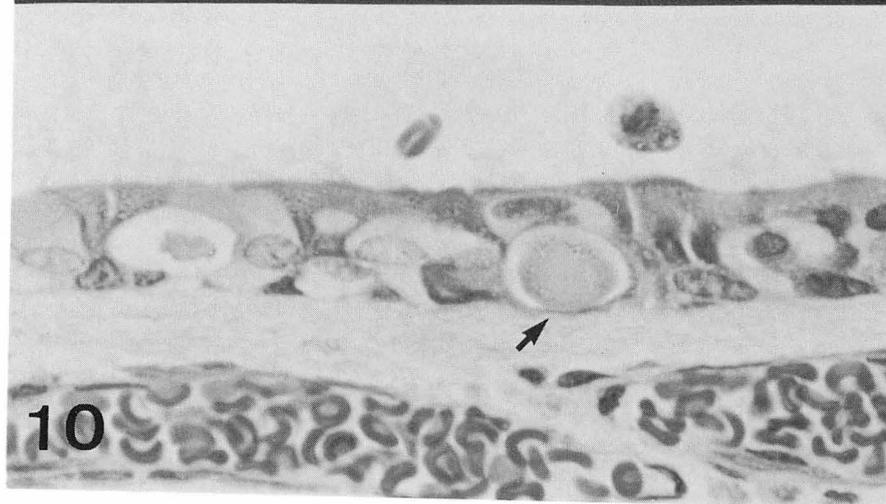
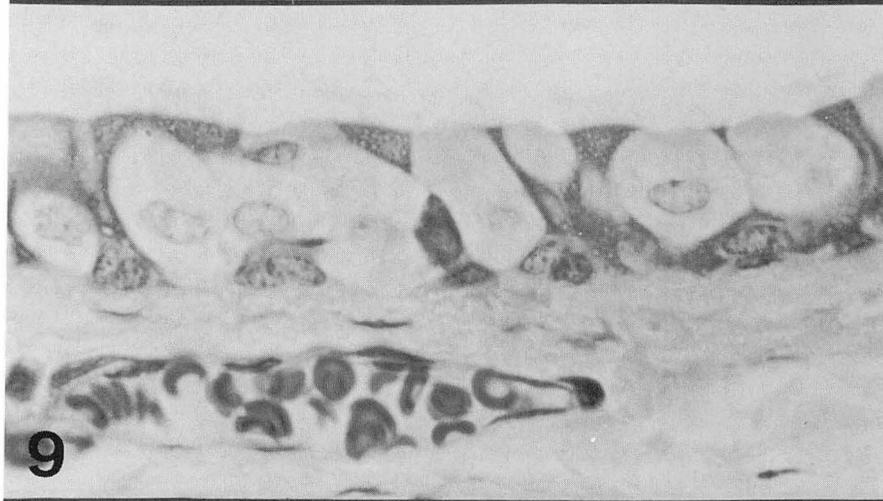
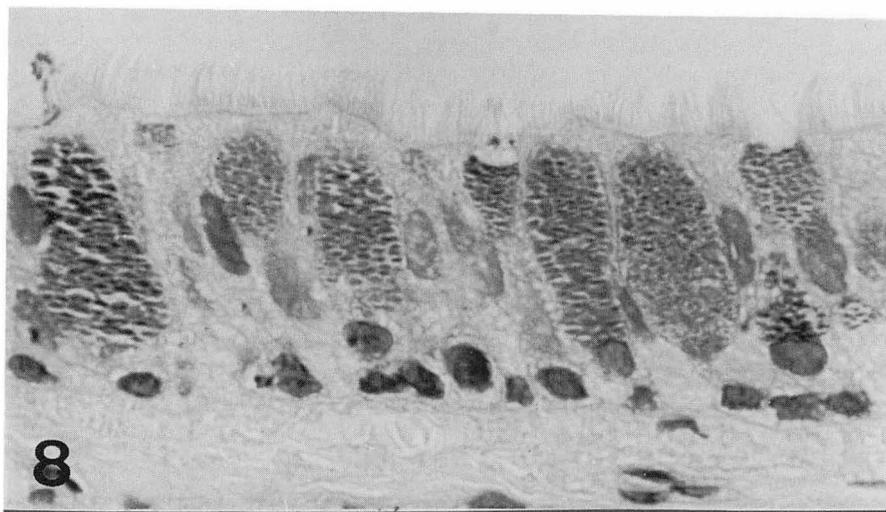
- 29) Konno, A., Hoshino, T. and Togawa, K. : Influence of upper airway obstruction by enlarged tonsils and adenoids upon recurrent infection of the lower airway in childhood. *Laryngoscope*, 90, 1709-1716, 1980.
- 30) Latta, J.S. and Schall, R.F. : The histology of the epithelium of the para-nasal sinuses under various conditions. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.*, 43, 945-971, 1934.
- 31) 渋谷幸一：胎生及び幼若ラットにおける気管粘膜の発育分化に関する実験的研究—形態およびオートラジオグラフィー法による研究—, *日耳鼻*, 80, 1360-1379, 1977.
- 32) 小野沢実：気管上皮細胞の無系分裂に関する研究, III. イヌ胎児, 新生児および成犬における気管上皮細胞, *信州医誌*, 9, 528-533, 1960.
- 33) 石谷類造, 伊藤道男, 小林好作, 田中享一, 早川龍雄, 山本春弥：家畜血液図説, チクサン出版社, 東京, 1980.
- 34) Friedberg, S.A., Griffith, T.E. and Hass, G. M. : Histologic changes in the trachea following tracheostomy. *Ann. Otol.*, 74, 785-798, 1965.
- 35) 大山 勝, 山本真平, 藤田恒夫, 安達一男：気管呼吸の気道粘膜表面微細構造におよぼす影響に関する実験的研究—走査電顕の映画の新しい試みによる解析—, *耳鼻*, 23, 666-686, 1977.
- 36) 山本真平：気管呼吸の気道粘膜表面微細構造におよぼす影響に関する研究, *耳鼻臨床*, 73, 1363-1378, 1980.
- 37) Clara, M. : Zur Histobiologie des Bronchialepithels. *Zeitschrift. f. mikr. anat. Forshung*, 41 Bd, 321-347, 1937.
- 38) Niden, A.H. : Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism. *Science*, 158, 1323-1324, 1967.
- 39) Cutz, E. and Conen, P.E. : Ultrastructure and cytochemistry of clara cells. *Am. J. Path.*, 62, 127-142, 1971.
- 40) Roth, J. : The clara cells and the pulmonary surfactant system. *Exp. Path.*, 8, 305-313, 1973.
- 41) Ebe, T. : Light and electron microscope studies on experimental pneumonitis induced by blasticin-S. with special reference to alveolar regeneration. *Arch. Histol. Jpn.*, 30, 149-182, 1969.
- 42) 松本章一：オゾンの気管支・肺胞系への影響に関する超微形態学的研究—とくに、透過型および走査型電顕像を中心として—, *日大医誌*, 33, 643-656, 1974.
- 43) Kojima, K. and Tachikawa, S. : Pathological studies on radiation pneumonitis. *Acta. Path. Jap.*, 17, 330-341, 1967.
- 44) Toner, P.G., Veters, J.M., Spily, W.G. and Harland, W.A. : Fine structure of the lung lesion in a case of paraquat poisoning. *J. Path.*, 102, 182-185, 1970.
- 45) 岡田慶夫：各種呼吸器疾患における肺胞上皮細胞の病変に関する超微形態学的研究, *日本医師会雑誌*, 83, 1521-1538, 1980.
- 46) 上田真太郎, 林田福富, 松本章一, 石井信義, 林 和宏：薬剤由来性肺線維症—実験的ブレオマイシン肺線維症—, *細胞*, 14, 259-262, 1982.
- 47) Okada, Y. and Genka, K. : Histological and electron microscopic observation on the adenomatous hyperplasia of the alveolar epithelial cell in human lung. *Acta Tuberc. Jap.*, 16, 48-56, 1966.
- 48) 上田真太郎, 松本章一, 林 和宏, 石井信義：肺胞上皮の変態能, *細胞*, 12, 501-504, 1980.
- 49) Irvani, J. and Van As, A. : Mucus transport in the tracheobronchial tree of normal and bronchitic rats. *J. Path.*, 106, 81-93, 1972.
- 50) Wanner, A. : Clinical aspects of mucociliary transport. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 116, 73-125, 1977.
- 51) 高坂知節：粘液纖毛浄化(mucoçiliary clearance)—その機能, 形態そして病態—, *耳鼻喉*, 54, 663-674, 1982.
- 52) 西井龍雄：喉頭全別出術の気道粘膜におよぼす影響についての研究, *三重医学*, 4, 459-469, 1960.
- 53) 石館卓三, 藤原慶之, 大泉哲之助, 柿崎五郎, 遠山卓郎, 藤原哲郎：ラット気管X線照射による"Retention Lung"の実験的作成(第1報). 組織学的所見を中心として, *日胸疾会誌*, 13, 205-209, 1975.

(138)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

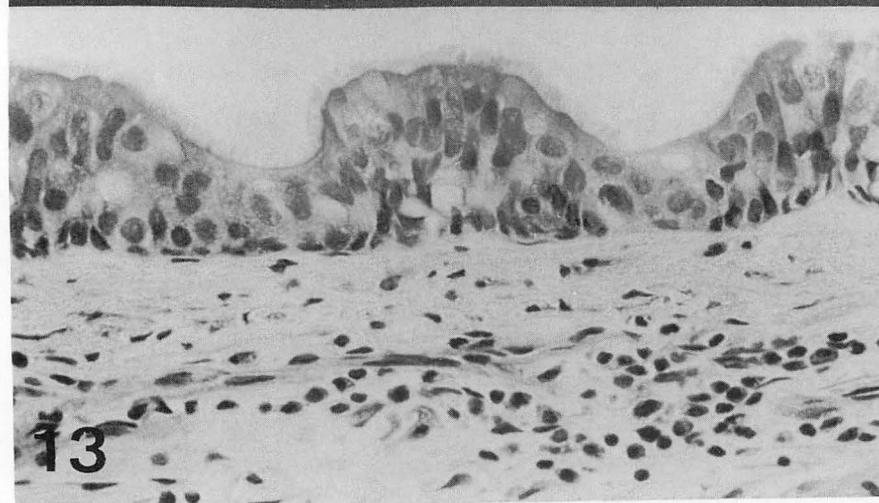
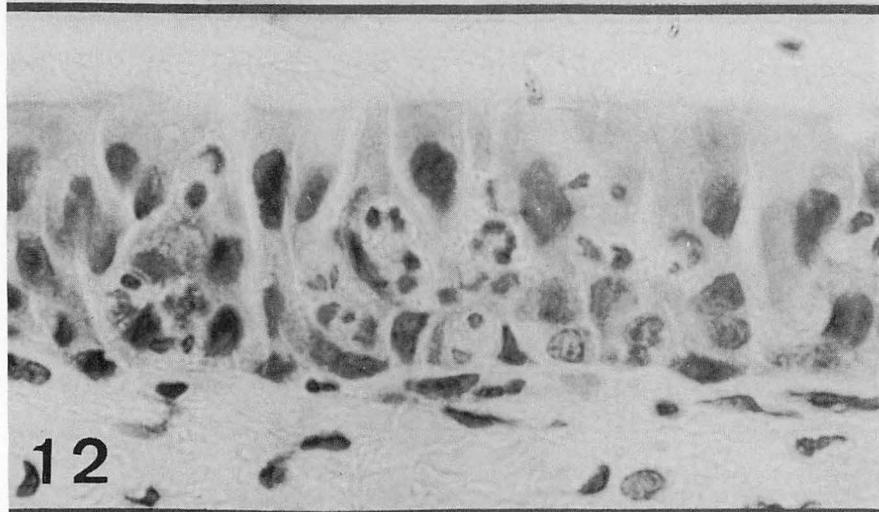
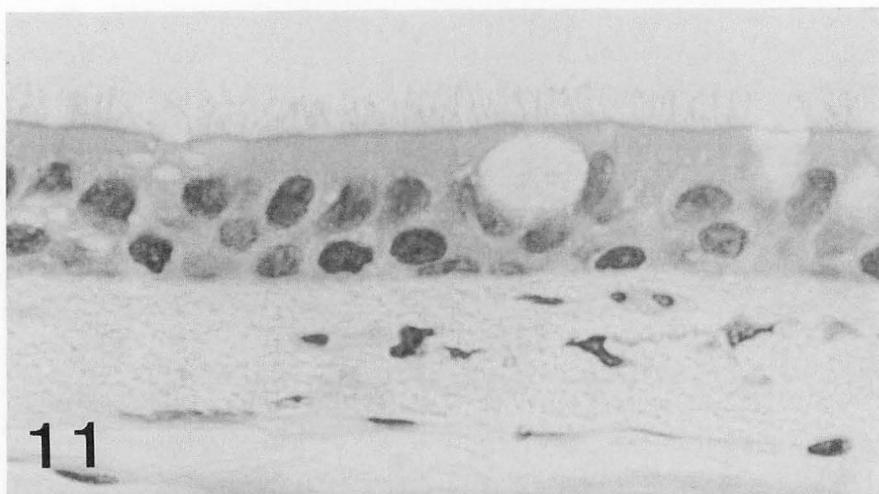


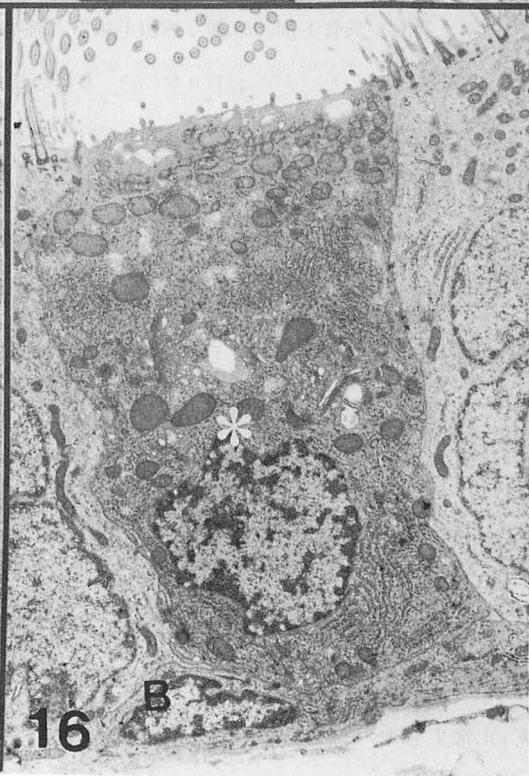
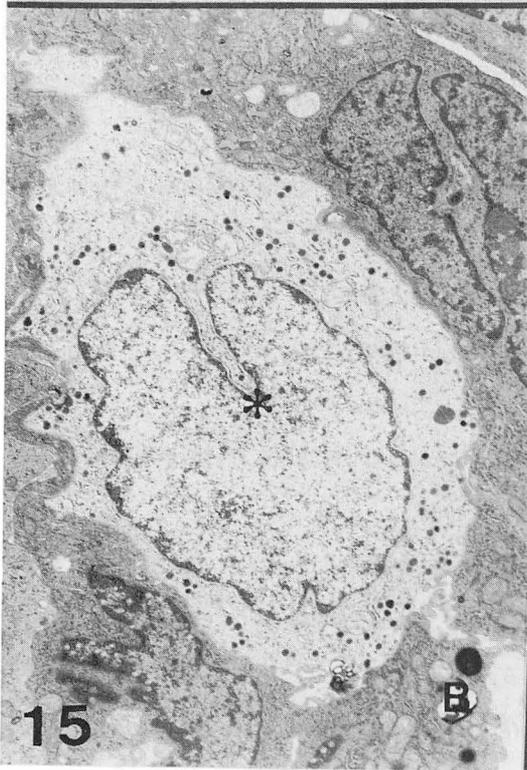
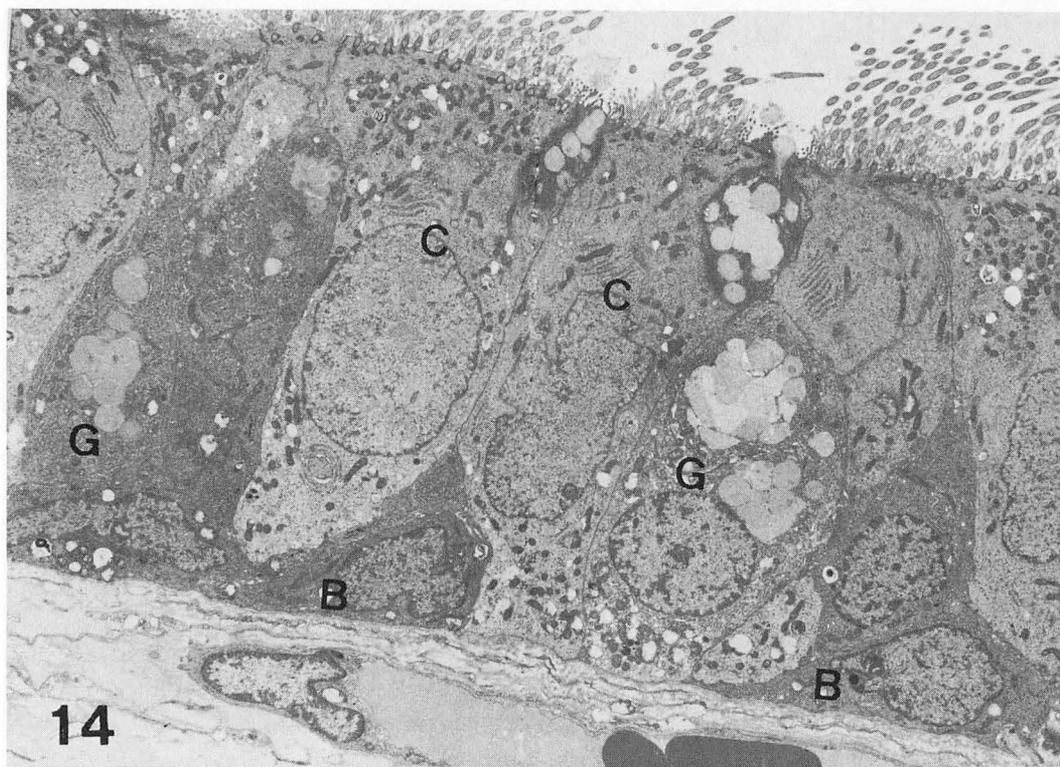
- 図6. 正常2週例：気管上部 気管上皮細胞は整然と並んでいる。杯細胞(G)。×1200(HE)
- 図7. 正常2週例：気管下部 矢印はPAS-ALB(-)細胞。×1200(HE)
- 図8. 鼻閉2週例：気管上部 杯細胞の増加が著しい。×1200(HE)
- 図9. 鼻閉2週例：気管上部 明調な無線毛細胞が出現する。×1200(HE)
- 図10. 鼻閉2週例：気管上部 濃縮変性像。×1200(HE)
- 図11. 鼻閉4週例：気管上部 上皮細胞は背高を示す他は正常例に類似している。×1200(HE)
- 図12. 鼻閉8週例：気管上部 上皮細胞の間隙に、類円形細胞が多数浸潤している。気道面には粘液の付着がみられる。×1200(HE)
- 図13. 鼻閉8週例：気管中部 気管上皮細胞は重層化し、波状の配列を示す所もある。粘膜固有層には、類円形細胞の浸潤がみられる。×480(HE)
- 図14. 正常2週例：気管上部 線毛細胞(C), 杯細胞(G), 基底側には基底細胞(B)が各々位置している。×3100
- 図15. 正常8週例：気管下部 神経内分泌細胞(*), 細胞質内には有芯顆粒がみられる。×6600
- 図16. 正常2週例：気管下部 細胞表面にわずかな明調顆粒を有する暗調な無線毛細胞がみられる(*), ×4400



(140)

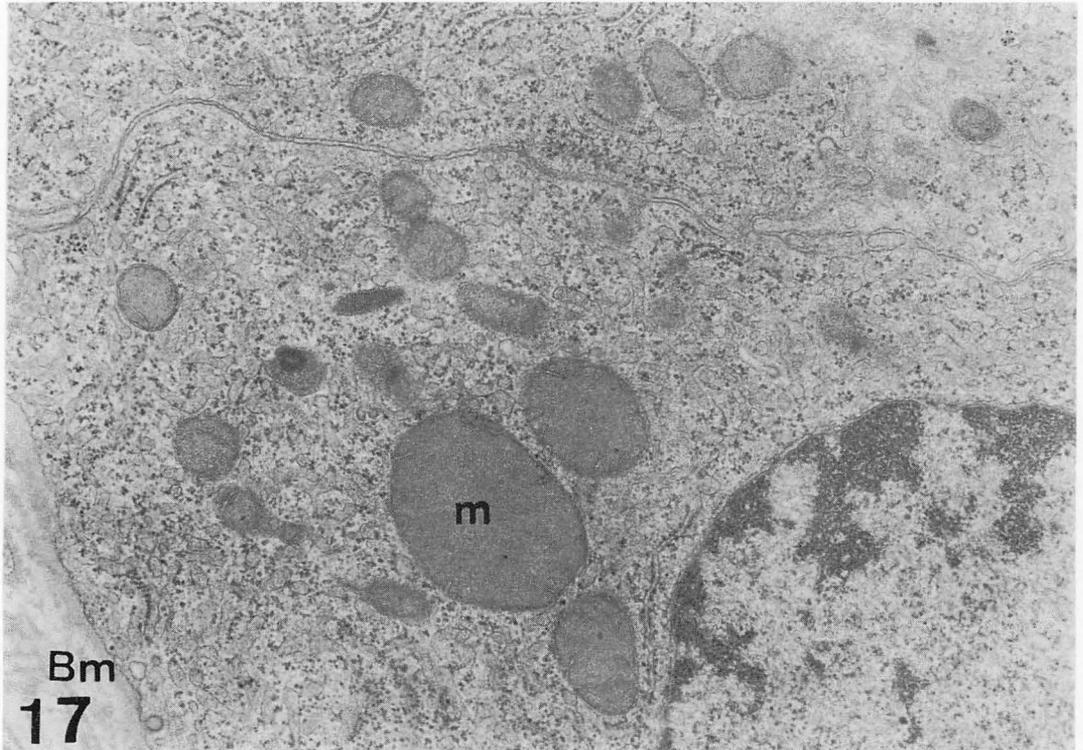
実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化



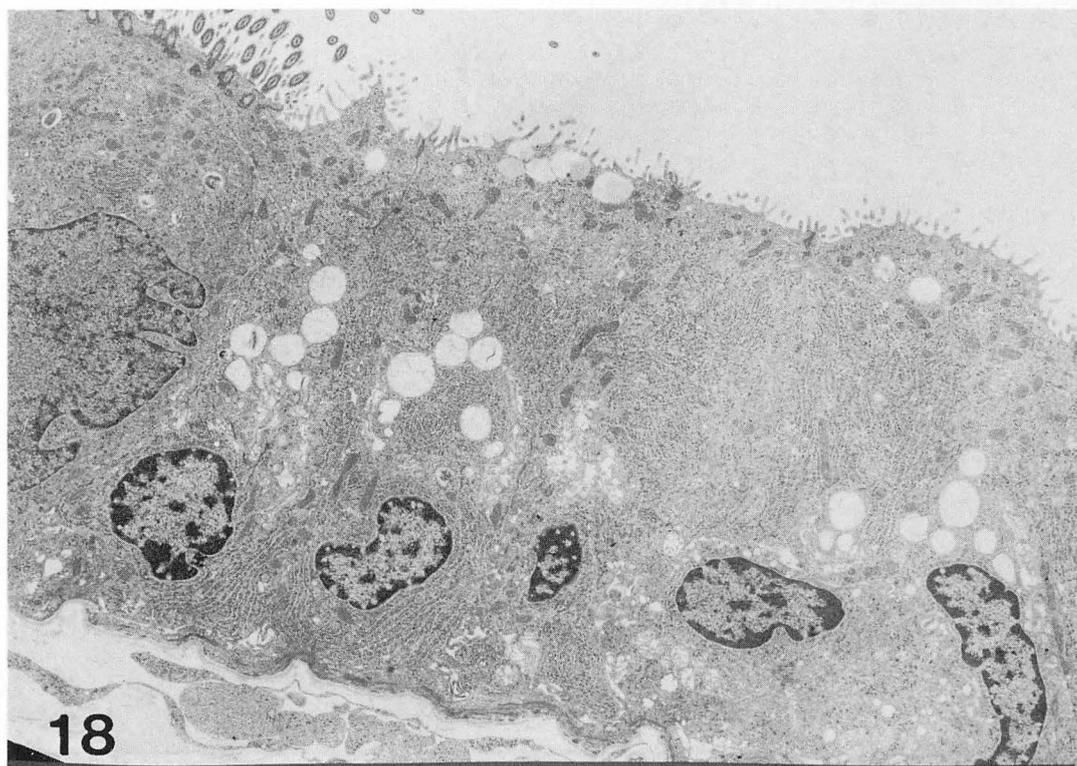


(142)

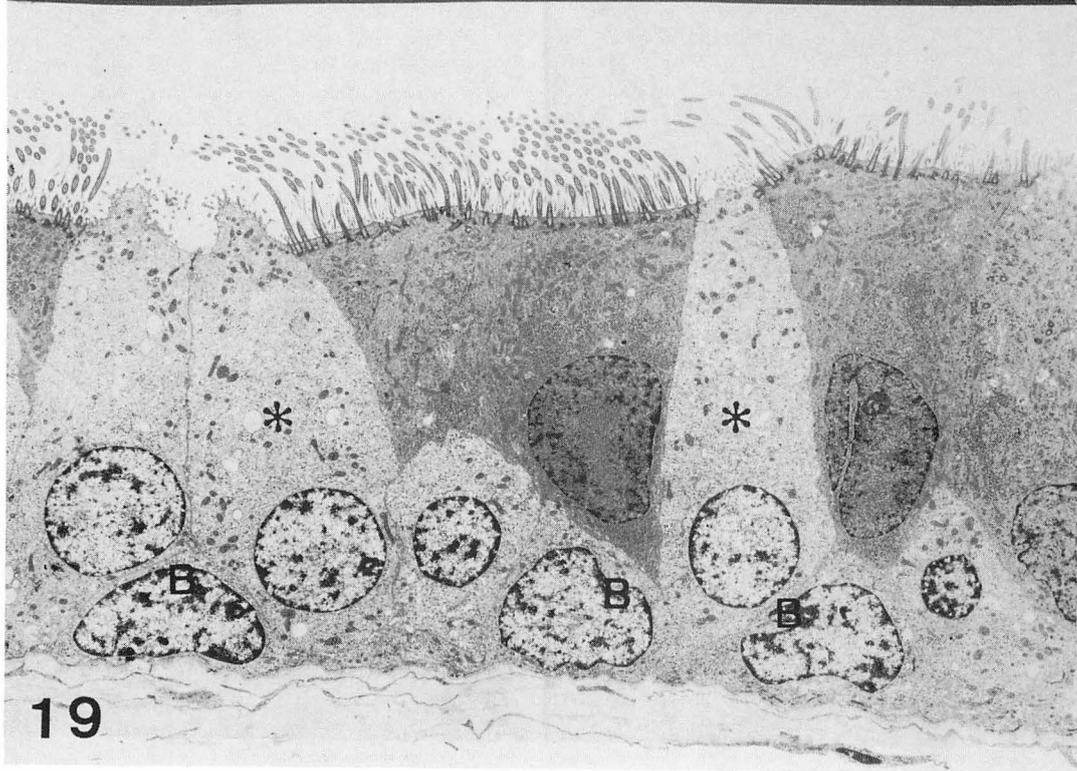
実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化



- 図17. 正常 2 週例：気管下部 暗調な無線毛細胞の強拡大像。細胞質内にはクリステの少ない大型球型のミトコンドリア(m)、多量の滑面小胞体(s-ER)がみられる。基底膜(Bm), ×20000
- 図18. 鼻閉 2 週例：気管上部 明調な顆粒を有すん杯細胞が増生している。×5200
- 図19. 鼻閉 2 週例：気管上部 明調な未分化細胞(*)が増生し、同時に基底側では基底細胞(B)が腫大、明調化している。×3200
- 図20. 鼻閉 4 週例：気管上部 線毛細胞が増加している他は正常例に類似している。×3000
- 図21. 鼻閉 4 週例：気管上部 線毛細胞内にみられる渦巻状粗面小胞体(r-ER)。×10000
- 図22. 鼻閉 4 週例：気管上部 基底小体が増生し、線毛が発生している。×9900
- 図23. 鼻閉 8 週例：気管下部 線毛細胞内にはライソゾーム(↑)が増加し、空胞変性細胞が増加している。リンパ球(Ly)。基底細胞(B)。×1700
- 図24. 正常 4 週例：気管上部 線毛細胞(C)の間に無線毛細胞(*)が混在している。×2500
- 図25. 鼻閉 2 週例：気管上部 無線毛細胞(*)は膨隆し、増加している。×2500
- 図26. 鼻閉 8 週例：気管下部 線毛細胞の脱落がみられる。×4700
- 図27. 正常 2 週例：呼吸細気管支では無線毛細胞が多数存在し、その細胞質は気道面へ突出している。
×460(HE)



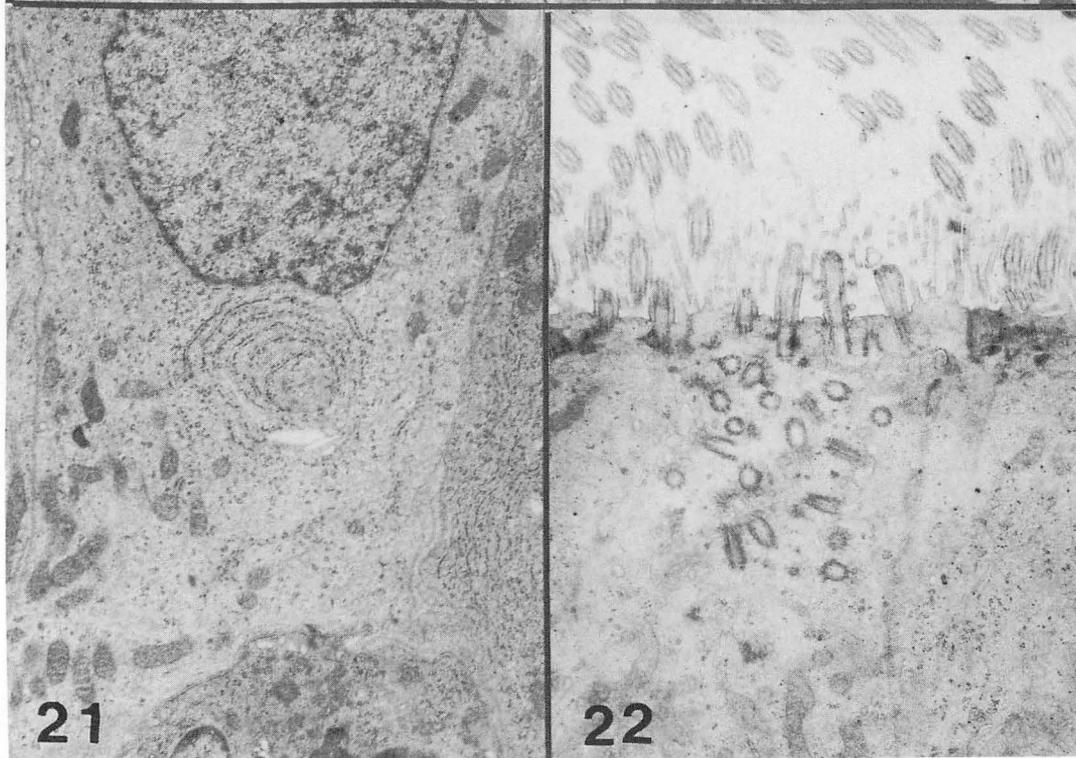
18



19

(144)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化



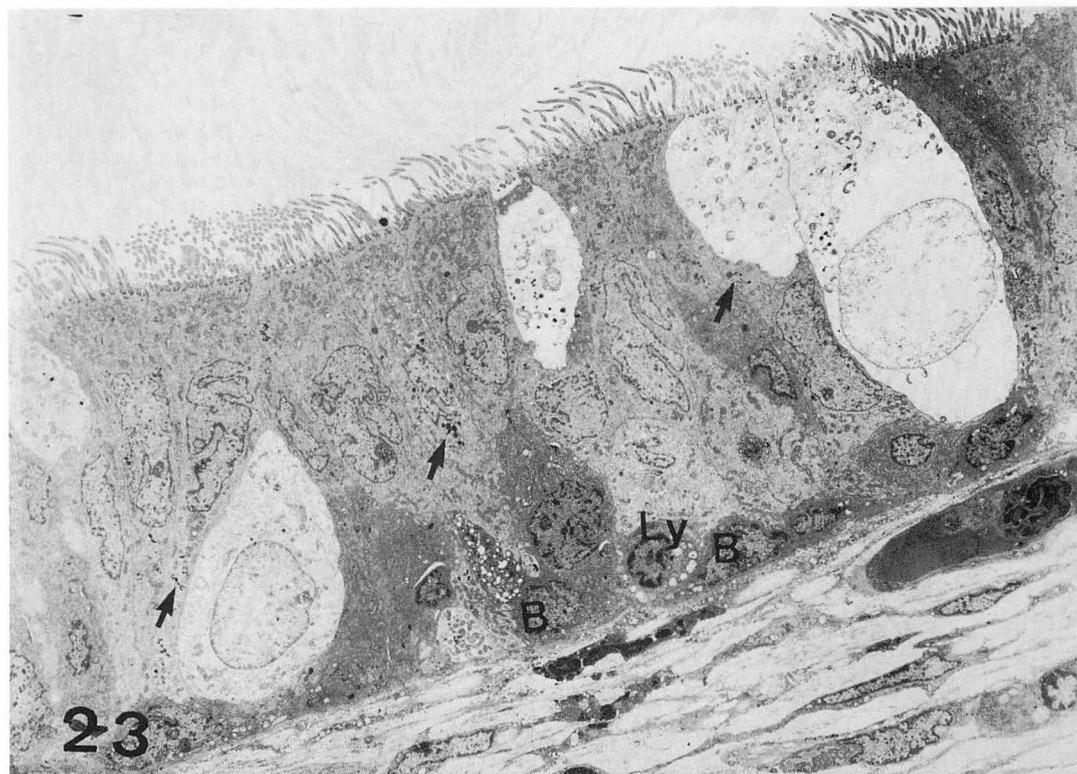


図28. 正常2週例：肺実質では肺胞中隔は薄く、炎症性細胞はみられない。×110(HE)

図29. 鼻閉2週例：細気管支は平坦化している。×460(HE)

図30. 鼻閉4週例：細気管支は波状に配列し、その周囲結合織内にはリンパ球の浸潤がみられる。×230(HE)

図31. 鼻閉4週例：肺実質では、肺胞腔内に水腫様変化が出現する。×230(HE)

図32. 鼻閉8週例：細気管支は波状に配列し、気道内には肺胞食細胞や脱落細胞がみられる。×460(HE)

図33. 鼻閉8週例：肺実質では血管壁及び終末細気管支近傍に、巣状の無気肺がみられる。×110(HE)

図34. 鼻閉8週例：巣状の無気肺の部位には、炎症性細胞が浸潤し、肺胞食細胞が多数肺胞腔を満たしている。
×460(HE)

図35. 鼻閉8週例：巣状の無気肺の部位には、巨細胞（矢印）が出現している。×460(HE)

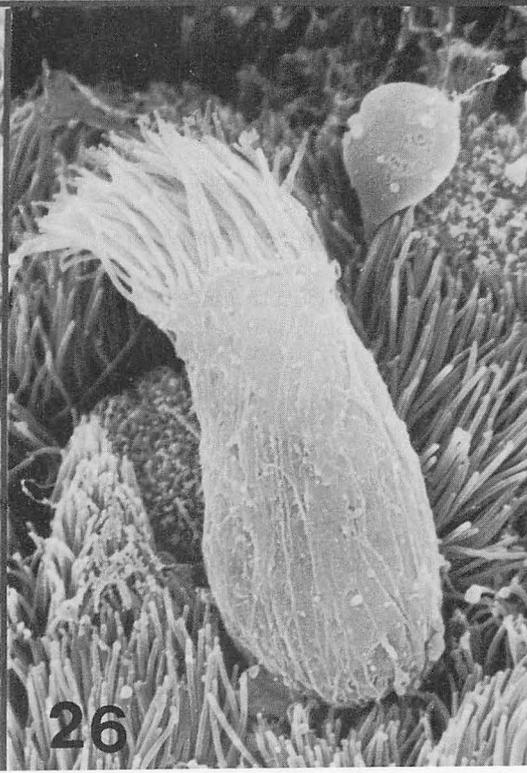
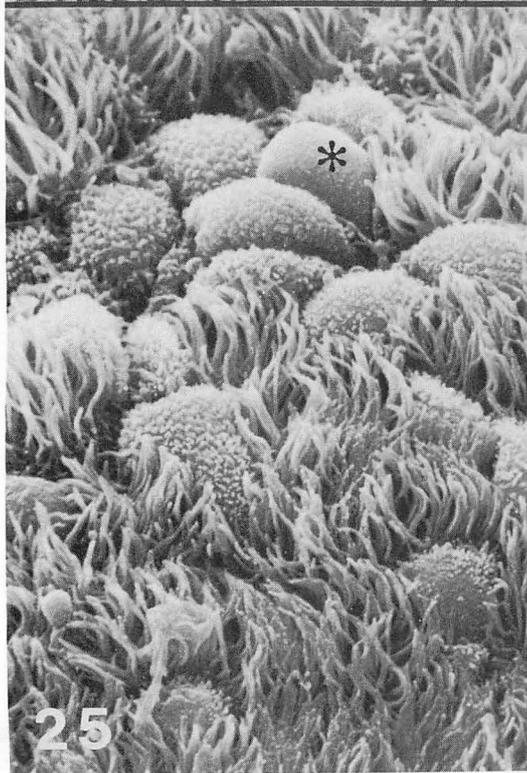
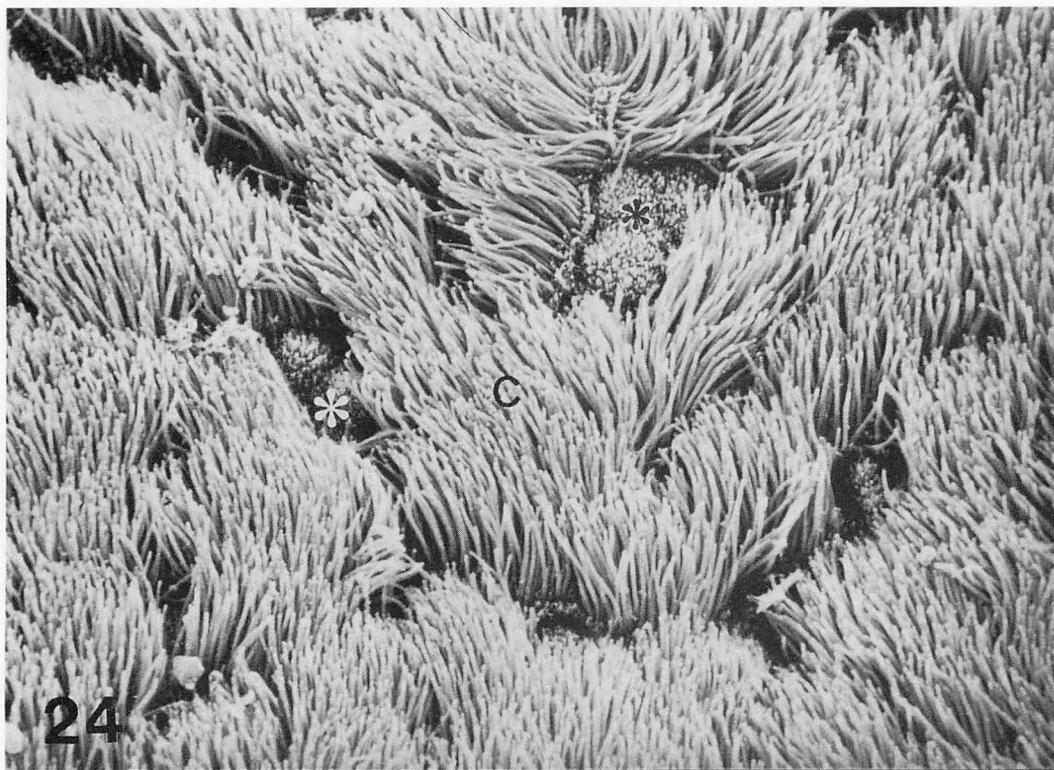
図36. 正常2週例：細気管支にはクララ細胞(CL)と線毛細胞が存在し、クララ細胞の細胞質内には暗調顆粒がみられる（矢印）。×4000

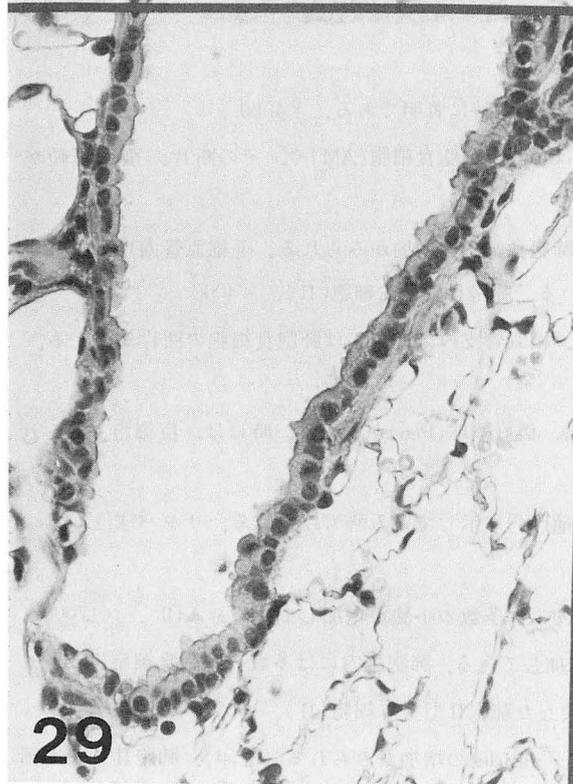
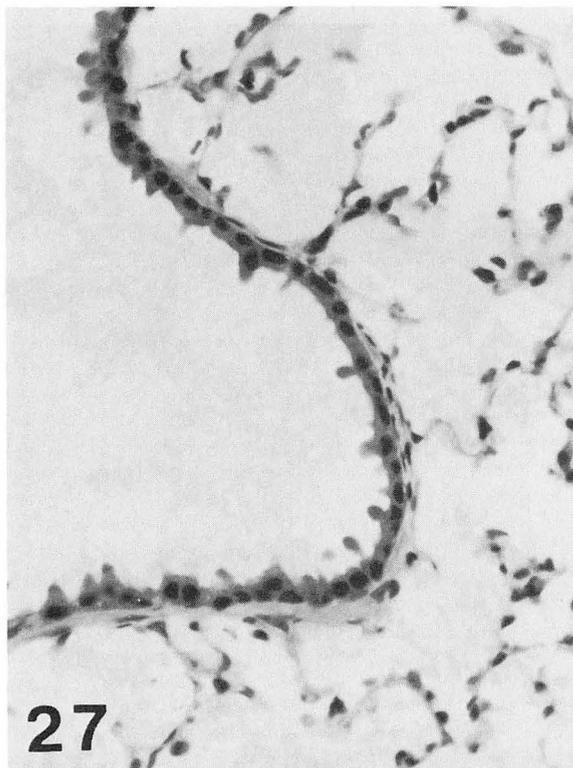
図37. 正常2週例：肺胞I型上皮細胞(I), 肺胞II型上皮細胞(II), 中隔細胞(Sep)。×3200

図38. 鼻閉2週例：細気管支は平坦化し、クララ細胞内にはグリコーゲン顆粒(gly), ミトコンドリア, 暗調顆粒, r-ER, が増加している。×5000

(146)

実験的鼻閉作製家兔における気管・気管支及び肺の形態学的変化





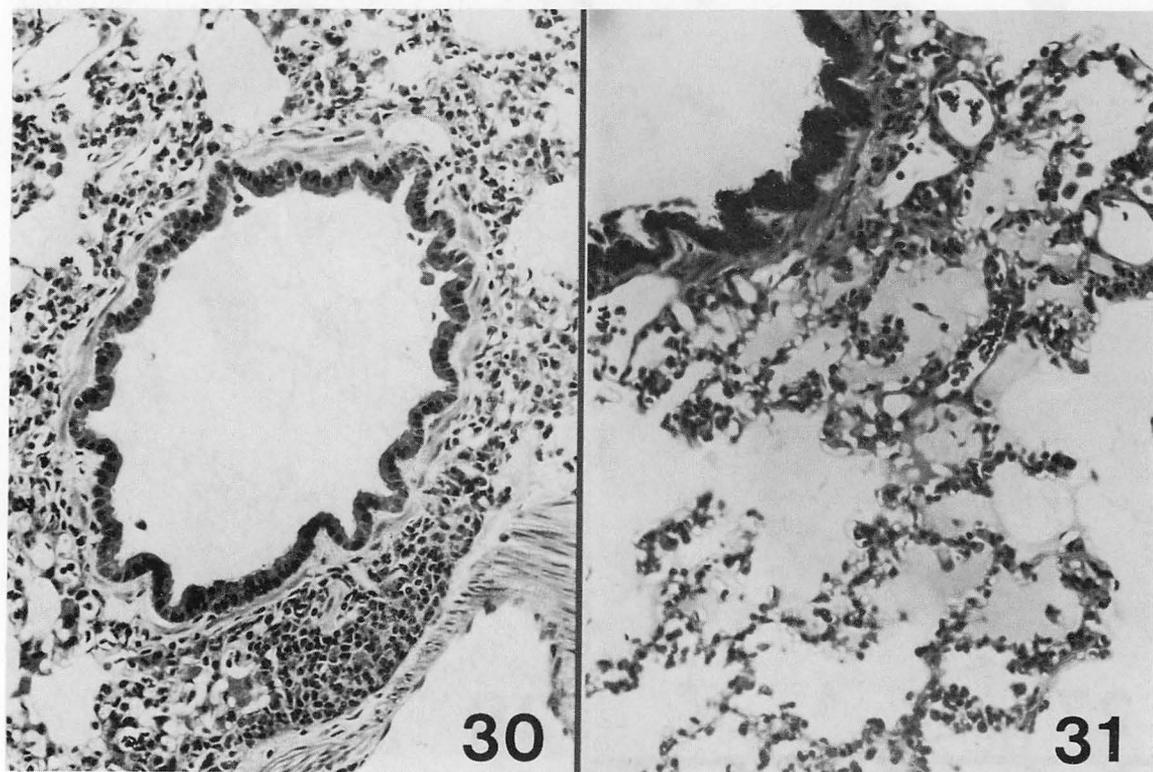


図39. 鼻閉2週例：クララ細胞は膨隆し，核上部にはs-ER(s)が特に著明である．×4000

図40. 鼻閉4週例：細気管支は波状に配列し，気道内には多数の肺胞食細胞(AM)や，その断片，微細顆粒がみられる．×4000

図41. 鼻閉4週例：肺胞腔内には均質物質の貯溜(*)，肺胞食細胞の増加がみられる．毛細血管内には偽好酸球(Peo)やリンパ球(Ly)が増加している．肺胞II型上皮細胞(II)．×4000

図42. 鼻閉8週例：クララ細胞は伸長し，膨隆している．細気管支の気道内には肺胞食細胞の断片がみえる．×4000

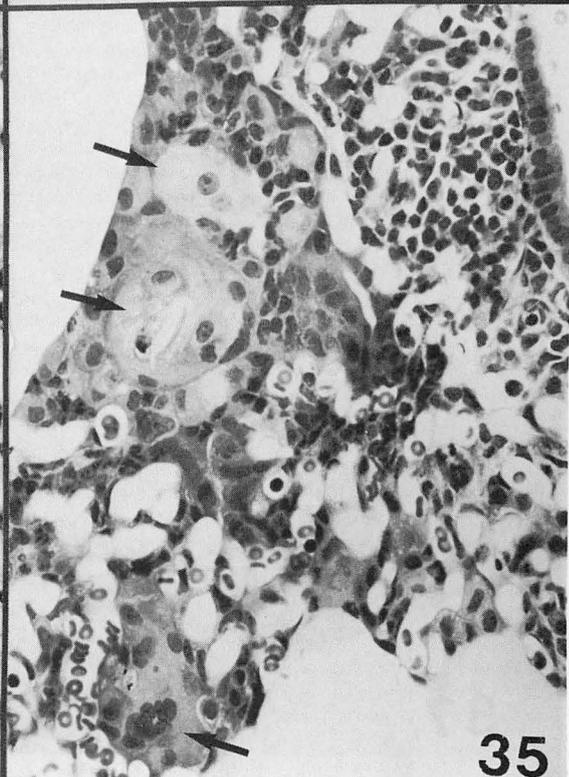
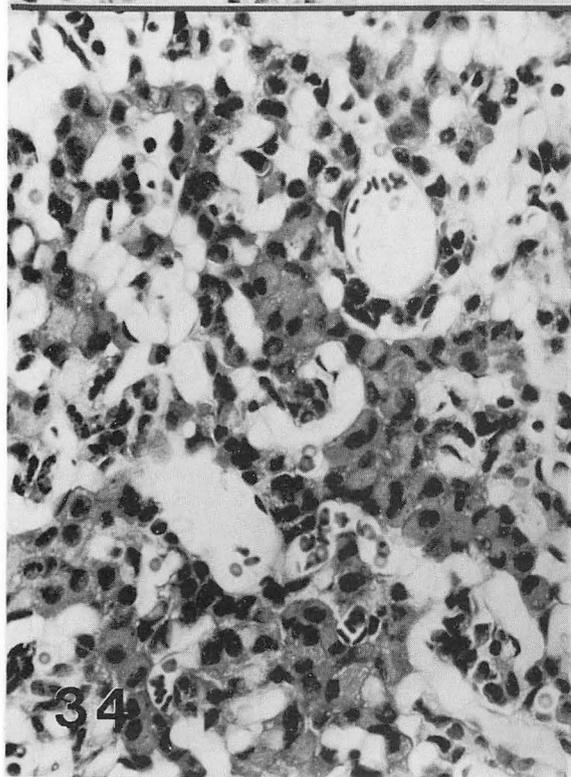
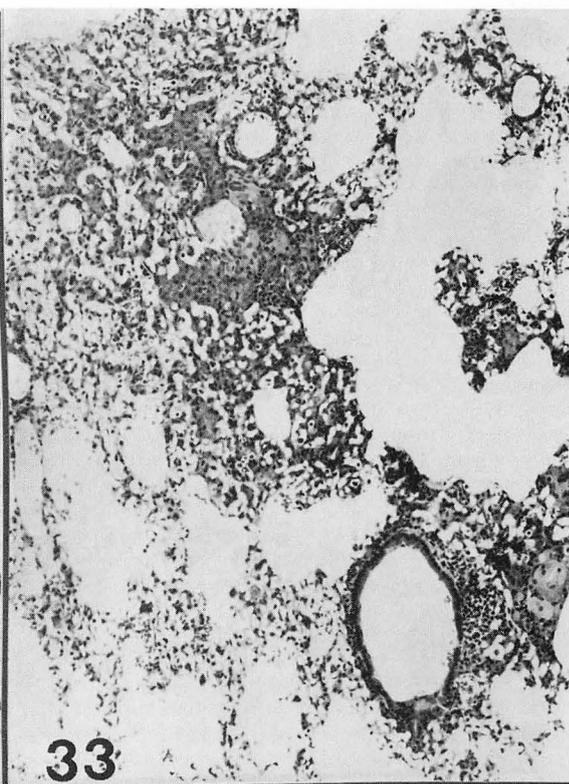
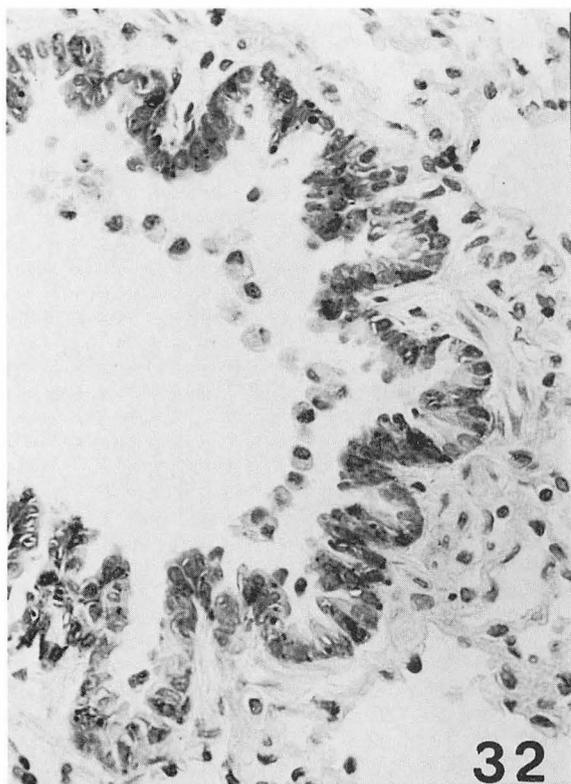
図43. 鼻閉8週例：肺胞腔内には多数の肺胞食細胞(AM)，偽好酸球(Peo)がみられ，時には，巨細胞もみられる(*)．×2000

図44. 鼻閉8週例：肺胞II型上皮細胞は肥大し，腺様増殖(*)を示している所もみられる．リンパ球(Ly)．×4000

図45. 鼻閉8週例：肺胞I型上皮細胞の強拡大像．細胞質内には多数の小胞が増加している(▲印)．×17000

図46. 鼻閉8週例：肺胞中隔内には，膠原線維(Co)が増加している．肺胞腔内には多数の肺胞食細胞(AM)や偽好酸球(Peo)が詰まっている．肥大した肺胞II型上皮細胞(II)．×3200

図47. 鼻閉8週例：毛細血管の内皮細胞には，pinocytotic vesiclesの増加がみられる(矢印)．肺胞II型上皮細胞(II)．×20000



(150)

実験的鼻閉作製家兎における気管・気管支及び肺の形態学的変化

