

大気汚染に関する実験的研究

—呼吸器系細菌感染にたいする SO₂ の影響—

百 瀬 昌 人*

(昭和46年3月13日受付)

要 旨

有力な大気汚染物質である SO₂ の呼吸器系微生物感染におよぼす影響を検索する目的で、普通モルモットと並列して無菌モルモットをも用いて実験を行ない、細菌学的ならびに病理組織学的に検討を加え、つぎの結果を得た。

1. Silica 吸入モルモットでは、SO₂ 曝露により肺胞壁における Silica 粒子数の増加とその滞留が見られる。

2. エアゾールとして自然吸入されたモルモット肺内の黄色ブドウ球菌は急速に減少し、ついで消失するが、SO₂ 曝露無菌モルモットでは著明な肺内滞留が認められる。

3. SO₂ 曝露または黄色ブドウ球菌吸入により、モルモットの肺は軽度ないし中等度の間質性炎の像を呈す。しかるに SO₂ 曝露下に同菌を吸入させると、無菌モルモットでは出血性気管支肺炎の病像を呈する激烈な炎症が惹起される。

4. 以上のことから、SO₂ は呼吸器系感染の成立を容易にすることが明らかであり、その主要な作用機序は気道、肺の清浄機構の障害であって、それが大気汚染による呼吸器疾患の素因を形成するものと推察した。

5. 普通モルモットと無菌モルモットの吸入異物にたいする肺の反応の相違、および Silica 吸入無菌モルモットに見られる適応現象とから、気道および肺は出生後に経験する異物との接触により、その防御機構が強化されることと推測した。

Keywords: 大気汚染, SO₂, Silica, 呼吸器系微生物感染, 黄色ブドウ球菌感染, 無菌モルモット。

略語一覧: SO₂: 亜硫酸ガス, 無菌モルモット: 無菌飼育モルモット, 普通モルモット: 普通飼育モルモット, H. E. 染色: ヘマトキシリン・エオジン染色。

緒 言

1930年, Meuse Valley における劇的な呼吸器障害集団発症事件は、大気中にうすめられた汚染物質も人体に有害であることを強く認識させた。以来、石炭から石

油へのエネルギー転換, 化学産業の急速な発展などにもない大気汚染の様相は変化してはいるものの、近年の工業都市の汚染度はまさに憂慮すべき状態になりつつある。そして、人体、なかでも呼吸器におよぼす影響が疫学的に、あるいは実験的に指摘されて、医学的ならびに

* 千葉大学大学院医学研究科社会医学系衛生学

MASATO MOMOSE: Experimental studies on air pollution: Effect of SO₂ on susceptibility to respiratory infection.

Department of Hygiene, School of Medicine, Chiba University, Chiba.

Received for publication, March 13, 1971.

社会的対策が強く要望されるに至った。

大気汚染研究は、大気汚染と呼吸器疾患との強い相関関係の存在を示唆する疫学的調査により方向づけられ、動物を用いる実験的研究へと進んだ。それは、各種汚染物質の呼吸器障害作用の個別的観察であり、ついで実際の汚染大気を想定してなされた複数汚染物の相加または相乗作用の検討であった。

しかしながら、呼吸器系における微生物感染への影響を考慮したものは、その検索方法の困難性のゆえに非常に少ない¹⁻⁶⁾。著者は大気汚染物質および感染菌として、それぞれ SO_2 と黄色ブドウ球菌をモデル的に取り上げ、無菌動物をも使用して、感染と汚染物質との相互関係を明らかにしようと努めた。

実験方法

1. 実験群

a. 実験1：生後2週前後の Hartley 系無菌ならびに普通モルモットを用い、 SO_2 曝露下に感染菌を投与した(実験群)。対照として細菌単一投与群(対照群)、 SO_2 単独曝露群および無処置群を設けた。

b. 実験2：前もって Silica を吸入した兩種モルモットに同一処置を施した(実験群)。対照として Silica 吸入後細菌投与群(対照群)、Silica 単一吸入群を設けた。なお、無菌動物の獲得および飼育は田波ら⁷⁾⁸⁾の方法に従った。

2. SO_2 濃度および曝露方法

塚田⁹⁾の考案による曝露装置を使用し、40 ppm の濃度で3日間昼夜の別なく連続曝露を行なった。

3. 感染菌の種類および投与方法

コアグラゼ陽性黄色ブドウ球菌(209P株)を使用した。動物は SO_2 曝露3日目にエアゾールボックス(図1)に移され、エアゾール化された菌液(菌濃度： $5.0 \times 10^6/l$ 空気)を1時間自然吸入せしめられる。

4. Silica の性状および吸入方法

粉塵として用いた Silica は SiO_2 を 88% 含有し、粒子の大きさは全て 6μ 以下で、その 49% が 1μ 以下という微細なものである。吸入は小林¹⁰⁾の方法に従い、1日30分間とし、実験開始までの5日間行なった。当吸入器内では該当時間に 0.6 g の Silica が発塵される。

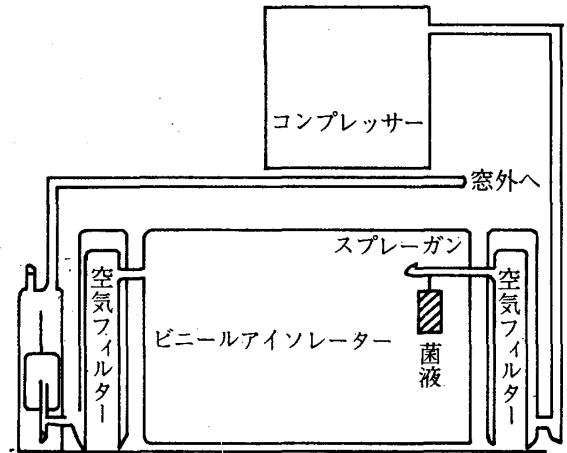


図1. エアゾールボックス(説明: 本文)

5. 肺内菌数測定法および病理標本作製法

菌数測定は肺を無菌的にホモジナイズし、平板法により算出した。病理組織標本は、肺を10%ホルマリン固定、パラフィン包埋後に型のごとく種々の染色を行なった。また Apathy ゴムシロップ封入による無染色標本を作製し、肺内 Silica を偏光顕微鏡にて観察した。

実験成績

1. 肺内菌消長

a. 実験1

図2、図3はそれぞれ感染菌投与後の無菌および普通モルモットの肺における感染菌の消長を示す。無菌モルモット実験群では対照群に比べ減少が緩慢で、3倍の日数を要す。普通モルモットでは両群の間に差異を見出し

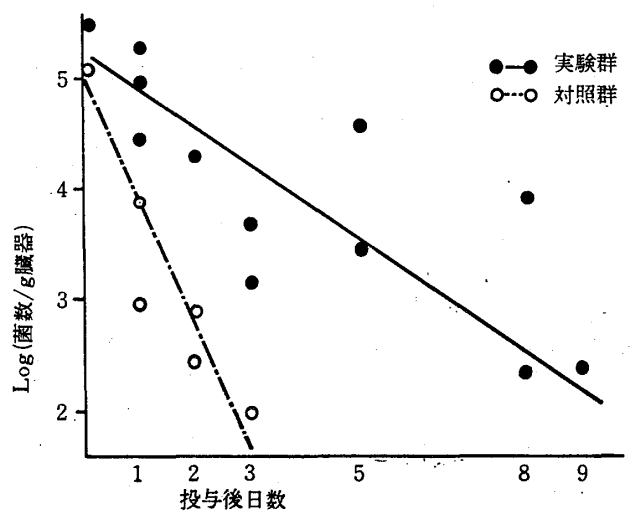


図2. 実験1—無菌モルモットの肺内感染菌の消長(説明: 本文)

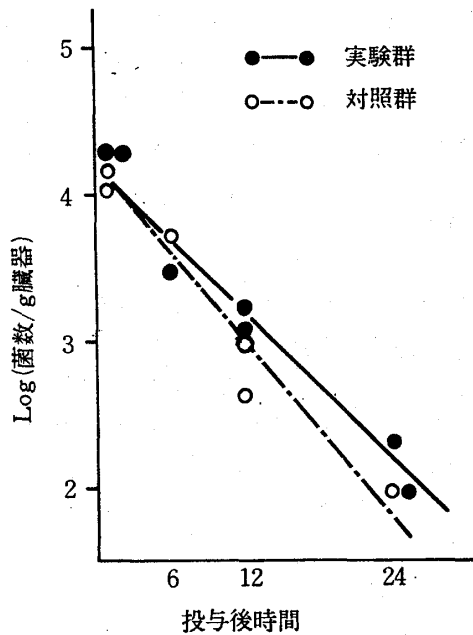


図3. 実験1—普通モルモットの肺内感染菌の消長 (説明: 本文)

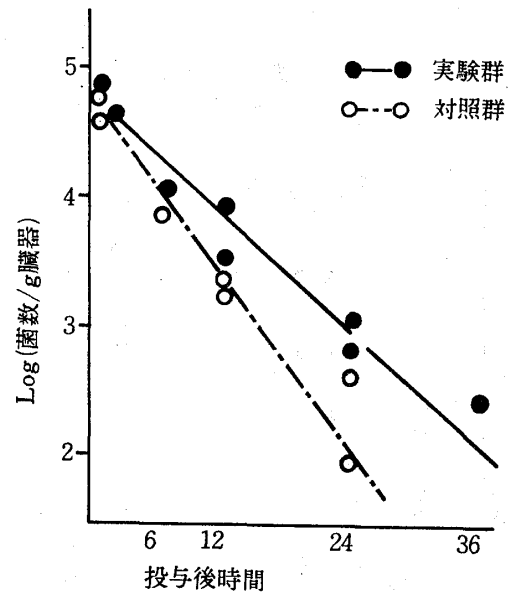


図5. 実験2—普通モルモットの肺内感染菌の消長 (説明: 本文)

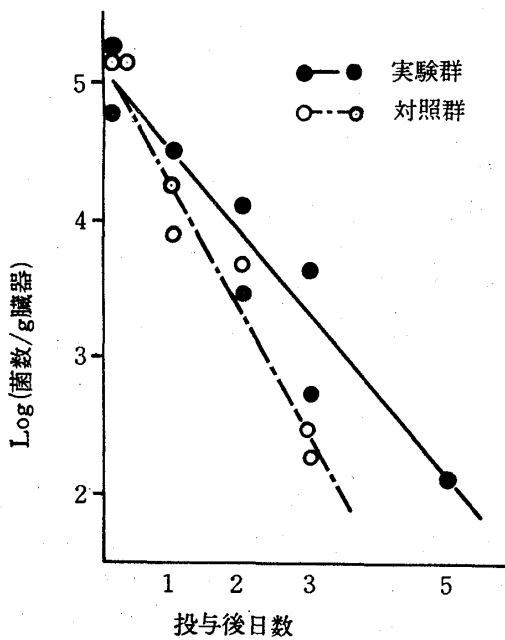


図4. 実験2—無菌モルモットの肺内感染菌の消長 (説明: 本文)

得ず、ともに急速な減少線をたどる。

b. 実験2

Silica 吸入無菌および普通モルモットの肺における感染菌の消長を図4、図5に示す。両種モルモットの間には減少速度の遅速は見られるが、実験群は対照群と顕著な相違は認められない。すなわち、無菌モルモット実験群では、実験1の実験群に比べ排菌速度の高進が示される。

2. Silica の肺内分布

吸入された Silica 粒子は全肺野にび慢性に分布しており、各肺葉間に顕著な量的相違は見られない。個々の肺葉では気管支、小気管支壁に比較的多く、粘膜下層、筋層にも微細な粒子が見られる。肺胞壁は比較的均等であるが、気管支、小気管支周辺により多い。これらの所見は実験群モルモットに著明である (図7、図8)。大多数の粒子は集合体をなして食細胞内に存在する。これは染色標本による検討で確認されている (図9) が、実験群では粒子の大きさが大小さまざま、微細なものが著しく多い。なお、無菌モルモットでは肺門リンパ節を見出し難いが、普通モルモットに存在するそれには多量の Silica の集積を認める。

図6は実験2各群モルモットの左肺上葉における所定面積 (偏光顕微鏡 400 倍率の 1 視野) 中の平均 Silica 粒子数をあらわしたものである。微細な粒子が集合して一塊となすものは 1 個と数えた。図は両種モルモットとも実験群に明らかに多く存在することを示す。その上、対照群では SO₂ 曝露開始時より経時的減少傾向を認めるのに反して、実験群では増加の一途をたどり、ついで停滞する。また全般的に、無菌モルモットは普通モルモットより多量存在する傾向がうかがわれる。

3. 病理組織学的所見

a. 実験1

1) 無菌モルモット

40 ppm の SO₂ 3 日間曝露モルモットの肺の初期変

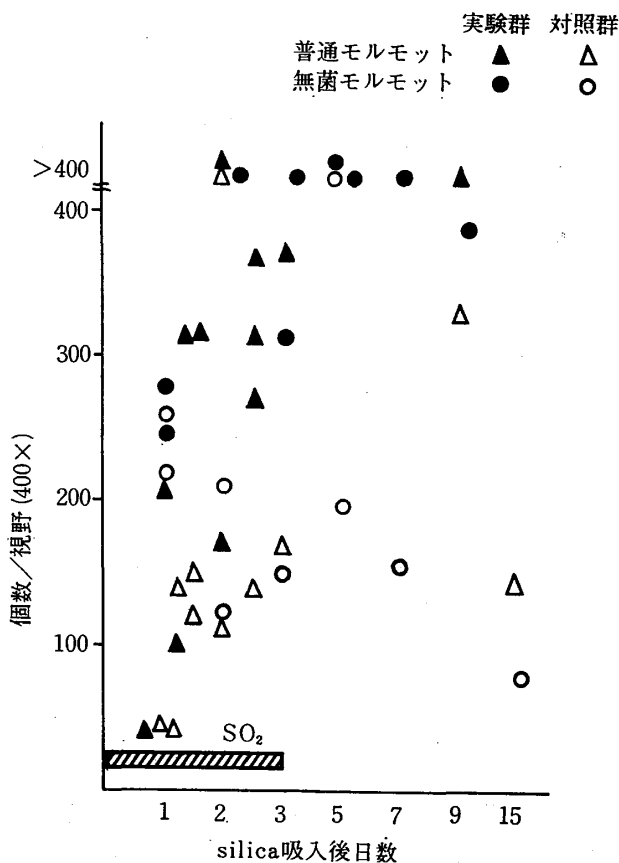


図 6.

化は、肺胞上皮細胞の腫大、肺胞壁の浮腫、肥厚ならびにうっ血である。これらの変化は非ガス環境への移転5日後ではほとんど見られない。気管支、小気管支では一部に上皮細胞層の不整ないし剝離が見られる。

黄色ブドウ球菌単一投与モルモットの肺では、細菌投与24時間後にて間質における小円形細胞浸潤が認められ、その他の所見はSO₂単独曝露モルモットのそれに類似する。これも細菌投与7日後では見られず、軽度の線維芽細胞ならびに銀線維の増生を認める。

実験群の肺では数例に下記の所見を認める。すなわち、中および小気管支を中心とした肺胞腔内に大単核細胞や顆粒球の遊出と変性した肺胞上皮細胞の剝脱が著明である。変性細胞は膨化して、核が濃縮ないし染色性を失って融解等を示し、原形質は明るくぬけて見える。肺胞壁の血管には強い充血、うっ血があり、一部肺胞内に濾出性の出血をおこしている。気管支では上皮の剝離、壁および周囲の浮腫とともに、多量の浸出液や遊走細胞を腔内に認める。すなわち出血性気管支肺炎の像を呈す(図10)。残余例では肺胞壁の肥厚とうっ血が著明であり、同部には肺胞上皮細胞の腫大、変性ならびに増殖が認められ、大単核細胞や小円形細胞浸潤が見られる。小

血管および毛細血管では内皮細胞の腫大や壁の浮腫が著明である。残存肺組織の気腫も非常に強い(図11)。

なお肺内ブドウ球菌数が10⁵/g以上の肺では、気管支腔あるいは肺胞腔内に遊出した貪食細胞による感染菌貪食像が認められる(図12)。

2) 普通モルモット

実験群では主として小血管ないし気管支、小気管支周囲肺胞壁に軽度の肥厚が見られる。同部はやや浮腫状で、肺胞上皮細胞も軽度に腫大しているが、変性細胞はわずかに見るのみである。大単核細胞や小円形細胞の浸潤ならびに線維芽細胞の増生も認められる(図13)。

SO₂単独曝露および細菌単一投与動物の肺は実験群のそれとほとんど相違が見られない。

b. 実験2

1) 無菌モルモット実験群

実験1—実験群に見られた気管支肺炎像を呈する例はなく、中等度の間質性変化を主体とする。しかしこれらの変化は主に小血管や終末ないし呼吸細気管支周辺に強く見られ、種々の形の大きさの核を持つ貪食細胞の存在が顕著である(図14)。細菌投与7日後では肺胞は軽度に気腫状で、気管支、小気管支周囲肺胞壁にのみ限局性に軽度の肥厚が見られる。気管支上皮では基底細胞の肥大、増殖を認める。

2) 普通モルモット実験群

これも実験1—実験群に類似の組織像を呈するが肺胞大貪食細胞および小円形細胞浸潤と線維芽細胞の増生がより強い。また気管支周囲は線維芽細胞の増生をともなう軽度の線維化を認める。

考 察

吸入された塵埃や微生物の排除をつかさどる肺の主要な防御機構は清浄機構(Clearance Mechanism)と呼ばれていて、肺胞表面を被う厚さ0.2μの表面活性物質と線毛を有する気道粘膜上皮がこれを分担する。前者は肺胞壁から遊出する貪食細胞の支援を得て肺胞面に達した異物の間質内侵入を阻み、粘液の流れに乗せて終末気管支まで運び出す^{(11),(12)}。後者はいうまでもなく、線毛の持続的運動により粘液包埋異物を喀痰として排出する。

著者はSilica吸入モルモットの肺胞壁におけるSilica粒子を定量的に検討し、SO₂被曝が同粒子の肺胞内滞留の助長ないし排出の遅延を来すことを認めた。その一因として、気管支上皮の剝離または線毛の消失という病理組織学的所見より、粘膜上皮の異物排出障害による肺胞内再吸入が推察される。文献的にもこの種の実験は多数

あり、Dalhamn ら^{13),14)} は、SO₂ 曝露ラットおよび家兎の気道粘膜において、粘液流速の低下あるいは線毛運動の停止を認めるとともに、組織学的に粘膜上皮層の乱れ、固有層の浮腫など観察している。従って、SO₂ 曝露後における肺胞壁内の Silica の増量は、肺胞内に蓄積されたものが表面活性物質層およびその産生細胞^{11),12)} とされる肺胞上皮細胞にたいする SO₂ の障害作用により間質内侵入を来した結果であろう。本実験において、組織学的にうっ血、肺胞上皮細胞の腫大、変性をともなう肺胞壁の浮腫、肥厚が観察されたが、刺激性物質との遭遇による血管壁の透過性の高進、その結果として濾出する血清ないし血漿は表面活性物質を不活化することが Abrams ら¹⁵⁾ により報告されている。また Miller ら¹⁶⁾ は、タバコの煙が肺胞表面張力減弱効果を有することを認めている。それゆえ、このような表面活性物質層の防御機能低下時には、SO₂ 作用による気道抵抗の上昇も加わって、異物の直接的間質内侵入が助長されるのではなからうか。Gross ら¹⁷⁾ は、食細胞の仲介なしに炭粉が肺胞呼吸膜を貫通し、血管あるいは気管支周囲リンパ腔へ移動すると述べている。

また、SO₂ が間質内 Silica の排除に障害的に関与していることも否めない。その作用機序として、循環障害によるリンパ管への組織液流の停滞などのほかに、食細胞自体の機能低下が推測される。一般に間質内粉塵の大部分は食細胞による貪食と同細胞の死による放出とのかり返しにより、リンパ腔まで運搬されると考えられているが、Myrvik ら¹⁸⁾ は、SO₂ が肺胞大食細胞の酵素活性および貪食能を抑制すると報告している。本実験において、SO₂ 曝露モルモットの肺胞壁では吸入 Silica 粒子が対照群に比べ明らかに多く、食細胞外と思われる微細な粒子もいちじるしく多いことを観察した。それが必ずしも食細胞の貪食能の低下を意味するとは言えないが、考慮に価することであろう。

なお、SO₂ はその大部分が上気道で吸収され、肺への直達成分はわずかだと言われているものの^{14),19)}、SO₂ の酸化によって形成される硫酸またはほかの硫酸塩粒子の方が生物学的により刺激性があり、さらに、これらの粒子に SO₂ が吸着されて、より深く吸入されることが Amdur²⁰⁾ により明らかにされている。ゆえに、血行性に運ばれた SO₂ の肺毛細管からの拡散による肺障害説^{9),19)} を合せて、比較的低濃度の SO₂ も吸入塵埃の排出障害を惹起するものと考えた。

さて、これまで粉塵を対象として述べられてきた肺の清浄機構は、その機序が微生物の場合でもほとんど異なるものでないと言われている。Simon ら²¹⁾ は黄色ブドウ

球菌吸入モルモットの上気道における保菌状態維持日数を測定しており、佐守ら²²⁾ はマウスを用いて結核菌の肺における消長を観察しているが、飛沫ないし飛塵感染を模擬した本法は、大気汚染研究における肺の清浄機能の評価という面で重要性を帯びてくる。Laurenzi ら²³⁾ は、黄色ブドウ球菌吸入マウスの肺内菌消長を検索し、タバコの煙吸入によりその排菌速度が 50% 低下すると述べている。著者も、比較的病原性が弱く、健康な動物では肺より急速に排除されるという利点から、偶然にも同一株を用いてモルモットに投与し菌消長を測定した結果、SO₂ 曝露モルモットにおいて感染菌の著明な肺内滞留を認めた。本群ではその半数例が死亡し、Fisher の直接確率計算法²⁴⁾ により、対照群および SO₂ 単独曝露群と統計学的に有意の差 ($P < 0.01$) を見た。病理組織学的にも、他群に見られない出血性気管支肺炎などの激的な炎症を惹起している。これは普通および無菌モルモットを用いて SO₂ の影響を観察した塚田⁹⁾ の研究を実験的に確証したものと考える。彼は、SO₂ により両モルモットとも一種の間質性炎を起すが、普通モルモットでは気管支炎から気管支肺炎におよぶ変化をとめない、同モルモットの肺内菌数増加より細菌感染の関与を推測していた。また Boren ら²⁵⁾ は、NO₂ 曝露マウス全例に一時的な肺内細菌数の増加と形態学的に肺水腫、小気管支の炎症像を認めている。感染実験では Miller ら²⁾、Purvis ら³⁾ および Ehrlich⁴⁾ が、病原性の強い感染菌による気道感染成立にたいする O₃ ないし NO₂ 被曝の効果を認めているが、それらの報告は主に死亡率等の統計的評価であり、病理組織学的に見た肺の障害度との間に矛盾がある。また Tienes ら⁵⁾ の報告では、結核菌接種マウスは O₃ 曝露により多数の死亡例を出したが、病理組織学的に結核の進展は見られず、非結核性気管支肺炎を惹起していると述べられている。従って、上述の諸研究から微生物感染に対する大気汚染物質の役割が解明されてきたが、その相互関係の詳細な検討には、汚染物質の被曝濃度ならびに感染菌の選定などとともに実験動物に留意すべきであろう。著者の実験においても普通動物では SO₂ 作用の差異が見られず、空中雑菌などとの接触機会を持たない無菌動物を用いて成功し、SO₂ が呼吸器系細菌感染の成立を容易にすることを明らかにした。それより、大気汚染地区において、汚染物質による住民の気道・肺の清浄機構の障害に起因する生体の変化が、感染菌により惹起される呼吸器疾患にたいする素因を形成するものと推測する。

最後に、本実験に見られた普通モルモットと無菌モルモットの外来異物にたいする反応の相違について触れた

い。文献的には Dolowy ら²⁶⁾が、無菌マウスはインフルエンザウイルス感染にて普通マウスより高い罹患率を示し、病理組織学的にも主要な白血球反応はリンパ球浸潤のみであって、リンパ球、多形核白血球および大単核球と多彩な反応を示す普通マウスとの大きな相違を認めている。また翠川²⁷⁾は結核菌感染実験より、無菌モルモットは好中球、大単核細胞など食細胞の活躍や結節形成能が自然モルモットよりかなり劣ると述べている。著者の実験からも無菌動物は細菌の侵襲にたいする抵抗性が劣ることは事実であるが、他方、Silica 吸入無菌モルモットでは無処置のものに比べ排菌速度が高まっており、組織学的にも血管反応や組織反応がより強く、SO₂による影響が少ないことが認められた。それは、無菌モルモットの気管上皮層における Silica 量が Silica 吸入回数を増すほど少なくなる傾向を認めた小林¹⁰⁾の報告との関連性を否定しえない。

汚染物質にたいする清浄機能の高進は適応または“なれ”とも呼ばれている。LaBelle ら²⁸⁾は、炭粉吸入ラットの肺の Free Phagocyte が10倍も増加すると述べており、Ferin ら²⁹⁾も、TiO₂ 吸入ラットでは2日後吸入した Silica の排除が促進され、組織学的に肺胞大食細胞の動員をとともなうことを報告している。加えて、気道粘膜の杯細胞の増加をとともなう粘液産生や線毛運動の高進、および肺胞表面活性物質の量的増加による肺胞壁の浮腫抑制^{12),30)}という機転が認められている。すなわち、著者の実験に用いた Silica が肺をいちじるしく障害する量でないために、それが清浄機構にたいする賦活刺激として働いたものと考えられる。

以上のことから、自然界に存在する動物の気道・肺は出生後に経験する頻回の異物との接触により、その防御機能が高められていくことと推察した。

稿を終るに臨み、ご指導を賜りました田波潤一郎前教授ならびに桜井信夫助教授に深謝致します。また本研究を行なう機会をお与え下さいました第一内科教室三輪清三名誉教授、および病理組織学検村についてご指導下さいました肺癌研究施設林豊教授ならびに第一病理学教室井出源四郎教授に感謝致します。なお日夜無菌動物の飼育にご協力いただいた衛生学教室員各位に謝意を表します。

(本論文の要旨は第16回国際労働会議ならびに第27回日本公衆衛生学会にて発表した。また本論文は審査学位論文である。)

SUMMARY

Experimental studies were carried out on the effects of irritant gas and dust on susceptibility to the respiratory infection with *Staphylococcus aureus* (209 P). Animals used were young guinea pigs in germfree and conventional conditions. They were exposed to 40 ppm of SO₂ for three days and subsequently challenged with bacterial aerosol. Two groups of animals, simultaneously either exposed or challenged, served as controls.

When germfree animals were treated with SO₂, followed once by the bacterial inhalation, they developed symptoms of bronchopneumonia and exhibited statistically significant increase in mortality compared with controls. The bronchopneumonia, however, was not brought about in experimental animals of conventional ones or germfree ones exposed to silica dust prior to the experimental treatments.

The results seemed to suggest that SO₂ exposure lowered resistance of the germfree animals to subsequent staphylococcal bronchopneumonia and the phenomenon was closely related to depreciation of clearance mechanisms of the respiratory organs. It may be also suggested that conventional animals were more resistant against airborne bacterial infection than germfree ones, and that their vital resistance was a manifestation of "adaptation" to an adequate amount of pollutants in conventional atmosphere.

参 考 文 献

- 1) Vintinner, F. J. & Baetjer, A. M.: Effect of bituminous coal dust and smoke on the lungs—Animal experiment. I. Effect on susceptibility to pneumonia, Arch. Indust. Hyg. Occup. Med. 4, 206-216, 1951.
- 2) Miller, S. & Ehrlich, R.: Susceptibility to respiratory infections of animals exposed to ozone. I. Susceptibility to *Klebsiella pneumoniae*., J. Infect. Dis., 103, 145-149, 1958.
- 3) Purvis, M. R., Miller, S. & Ehrlich, R.: Effect of atmospheric pollutants on susceptibility to re-

- spiratory infection. I. Effect of ozone., *J. Infect. Dis.*, **109**, 238-242, 1961.
- 4) Ehrlich, R.: Effect of air pollutants on respiratory infection, *Arch. Environ. Health*, **6**, 638-642, 1963.
 - 5) Thienes, A. quoted by Heimann, H.: Status of air pollution health research, 1966, *Arch. Environ. Health*, **14**, 488-503, 1967.
 - 6) Coffin, D. L. & Bloomer, E. D. quoted by Heimann, H.: Status of air pollution health research, 1966, *Arch. Environ. Health*, **14**, 488-503, 1967.
 - 7) 田波潤一郎, 桜井信夫, 小林茂樹, 小林俊憲, 斉藤彰男, 漆原昌人, 川島公明, 矢野三男, 本田昭生: エチレンオキサイドフレオンによる各種ビニールアイソレーターの滅菌方法について, *千葉医学会誌*, **44**, 88-90, 1968.
 - 8) 田波潤一郎, 小林茂樹, 斉藤美恵, 長島幸一, 小林俊憲, 漆原昌人, 斉藤裕, 矢野三男: 無菌動物飼育装置運転標準装置, *モダンメディア*, **14**, 162-171, 1968.
 - 9) 塚田悦男: SO₂ 曝露無菌飼育モルモットの肺の病理組織学的研究, *千葉医学会誌*, **44**, 877-888, 1969.
 - 10) 小林俊憲: 刺激性ガスおよび粉塵吸入による生体の反応に関する実験的研究, 一気道粘膜の反応について一, *千葉医学会誌*, **45**, 35-59, 1969.
 - 11) Macklin, C. C.: The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumocytes., *Lancet*, **1**, 1099-1104, 1954.
 - 12) Pattle, R. E.: Property, function and origin of the alveolar lining layer., *Proc. Roy. Soc. Biol.*, **148**, 217-240, 1958.
 - 13) Dalhamn, T.: Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases., *Acta physiol. scand.*, **123**, 1-161, 1956.
 - 14) Dalhamn, T. & Sjöholm, J.: Studies on SO₂, NO₂ and NH₃: Effect on ciliary activity in rabbit trachea of single in vitro exposure and resorption in rabbit nasal cavity., *Acta physiol. scand.*, **58**, 287-291, 1963.
 - 15) Abrams, M. E. & Taylor, F. B. quoted by Morrow, P. E.: Adaptations of the respiratory tract to air pollutants., *Arch. Environ. Health*, **14**, 127-136, 1967.
 - 16) Miller, D. & Bondrant, S.: Effect of cigarette smoke on the surface characteristics of lung extracts., *Amer. Rev. Resp., Dis.*, **85**, 692-696, 1962.
 - 17) Gross, D. & Westrick, M.: The permeability of lung parenchyma to particulate matter., *Amer. J. Path.* **30**, 195-213, 1954.
 - 18) Myrvik, Q. N. & Evans, D. J.: Metabolic and immunologic activities of alveolar macrophages. *Arch. Environ. Health*, **14**, 92-96, 1967.
 - 19) Frank, N. R., Yoder, R. E., Yokoyama, E. & Speizer, F. E.: The diffusion of ³⁵SO₂ from tissue fluid into the lungs following exposure of dogs to ³⁵SO₂., *Health Physics*, **13**, 31-38, 1967.
 - 20) Amdur, M. O.: "The effect of aerosols on the response to irritant gases." Davies, C. N., *Inhaled particles and vapours*, 281-294, London, Pergamon Press, 1961.
 - 21) Simon, H. G.: Epidemiology and pathogenesis of staphylococcal infection. I. An experimentally induced attenuated staphylococcal infection in guinea pigs and its modification by tetracyclin., *J. Exper. Med.*, **118**, 149-164, 1963.
 - 22) 佐守信男, 武田真太郎, 岡嶋佳子, 三木勝治, 大島一馬: 動物実験的研究 (3) 結核菌の単個浮遊液空気を呼吸した動物の肺臓内における生菌数の時間的変動, *日公衛誌*, **6**, 増刊号, 221, 1959.
 - 23) Laurenzi, G. A., Guarneri, J. J., Endrigo, R. B. & Carey, J. P.: Clearance of bacteria by the lower respiratory tract., *Science*, **142**, 1572-1573, 1963.
 - 24) 立川清: 治療効果の統計的判定, 124-129, 第一出版, 1961.
 - 25) Boren, H. B., Comstock, E. G., Gast, J. H., Rue, R. R. & Rlumenthal, B. J.: Pulmonary reactions to air pollutin demonstrated by fume fixation., *Amer. Rev. Resp. Dis.*, **83**, 417-419, 1961.
 - 26) Dolowy, W. C. & Muldoon, R. L.: Studies of germfree animals. I. Response of mice to infection with Influenza A virus., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **116**, 365-371, 1964.
 - 27) 翠川宏: 無菌動物を利用する結核症の研究, *名古屋医学*, **86**, 8-22, 1963.
 - 28) LaBelle, C. W. & Brieger, H.: The fate of inhaled particles in early postexposure period.

- II. The role of pulmonary phagocytosis., Arch. Environ. Health, 5, 423-427, 1960.
- 29) Ferin, G., Urbankova, G. & Vlckova, A.: Pulmonary clearance and the function of macrophages., Arch. Environ. Health, 5, 423-427, 1960.
- 30) Pattle, R. E. & Burgess, F.: The lining film in some pathological conditions., J. Path. Bact., 82, 315-323, 1961.

附 図 説 明

- 図 7. 実験 2—普通モルモット実験群の一例, 細菌投与後 1 日生存, 無染色, 100× 偏光。肺胞壁, ことに気管支周囲に多数の Silica 粒子が存在する。気管支壁でも同様である。
- 図 8. 実験 2—普通モルモット対照群の一例。細菌投与後 1 日生存 無染色 100× 偏光。肺胞壁にはほぼ均等な Silica 粒子の存在を認めるが, 図 7 に比べ明らかに少ない。気管支壁でも同様である。
- 図 9. 図 8 と同一例 H.E. 染色 400× 偏光。肺胞貪食細胞による Silica 貪食像。肺胞腔内に遊出したものにも認められる。
- 図 10. 実験 1—無菌モルモット実験群の 1 例 細菌投与後 3 日生存 H.E. 染色 100×。気管支を中心に肺胞腔は多数の遊走細胞で占められている。一部に出血も見られる。
- 図 11. 実験 1—無菌モルモット実験群の 1 例 細菌投与後 3 日生存 E.H. 染色 100×。肺胞壁の浮腫, 肥厚ならびにうっ血が著明であり, 残存肺組織は気腫が強い。
- 図 12. 実験 1—無菌モルモット実験群の 1 例 細菌投与後 1 日生存 グラム染色 1000×。肺胞腔内に遊出した食細胞による黄色ブドウ球菌貪食像。同菌は食細胞外にも認められる。
- 図 13. 実験 1—普通モルモット実験群の 1 例 細菌投与後 1 日生存 H.E. 染色 100×。小気管支ならびに小血管周囲肺胞壁の軽度の肥厚と気管支上皮の剥脱が認められる。
- 図 14. 実験 2—無菌モルモット実験群の 1 例 細菌投与後 1 日生存 H.E. 染色 100×。主に小血管, 終末ないし呼吸細気管支周囲肺胞壁が中等度に肥厚し, そこには大単核細胞, 小円形細胞ならびに線維芽細胞の浸潤, 増生が認められる。

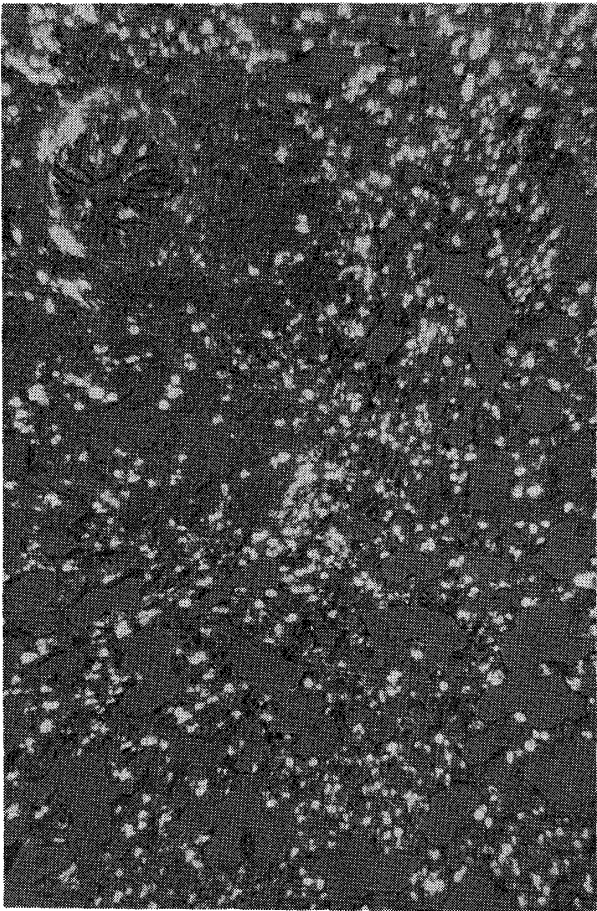


図 7

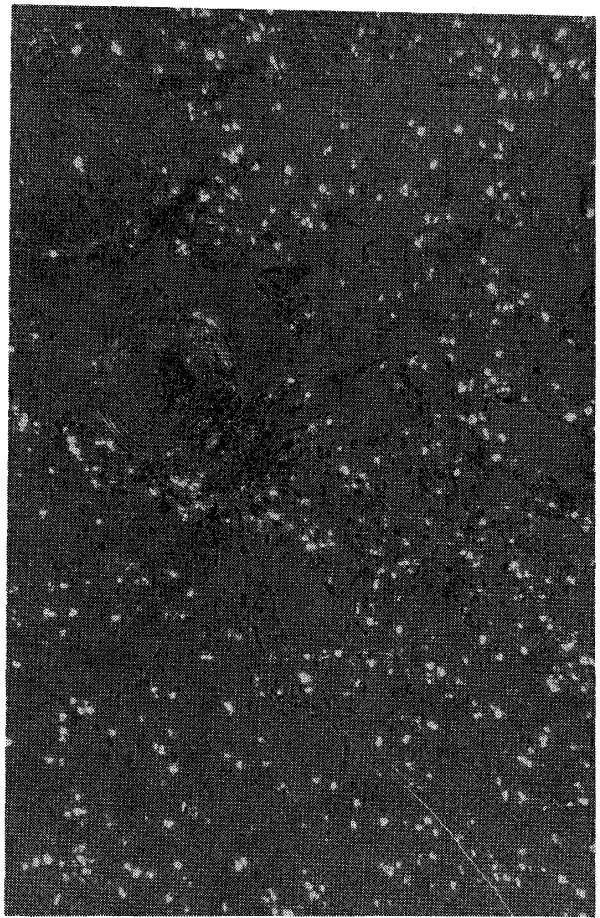


図 8

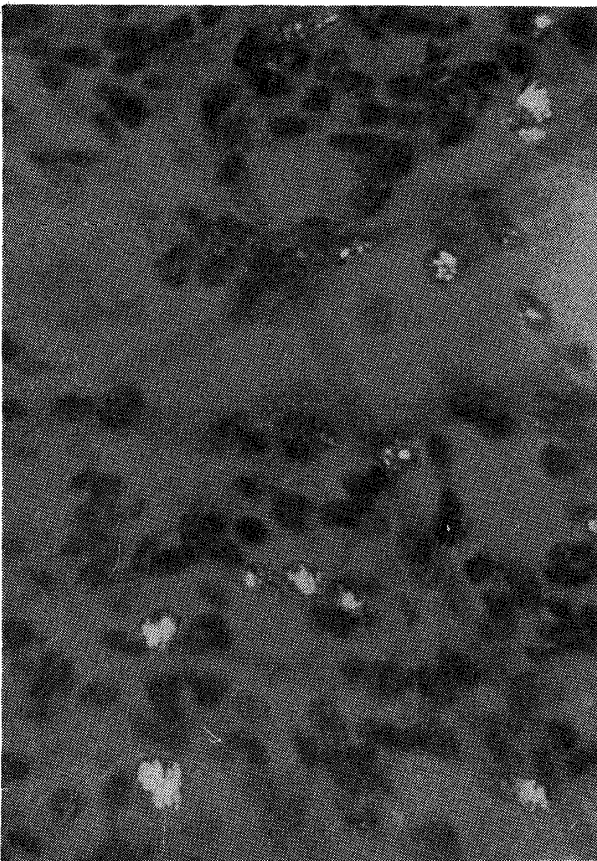


図 9

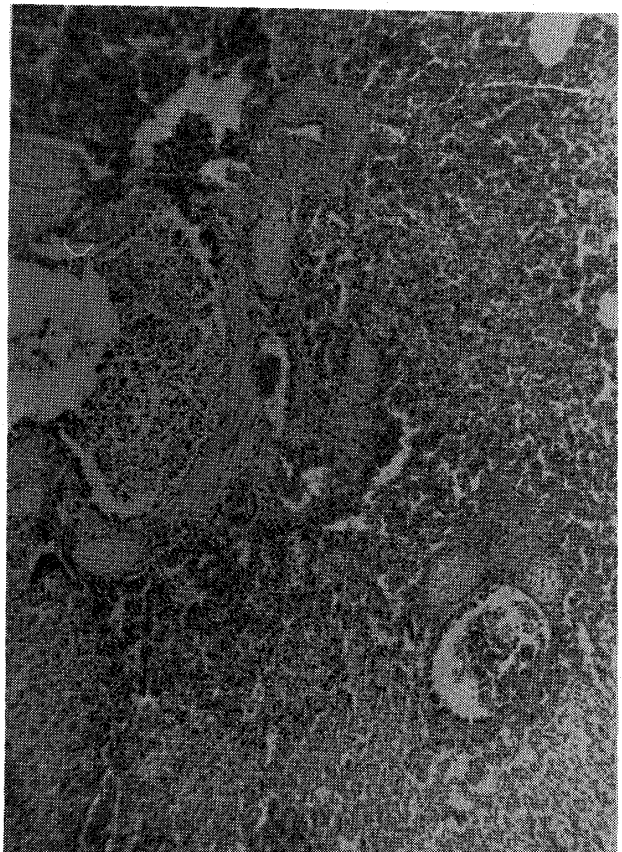


図 10

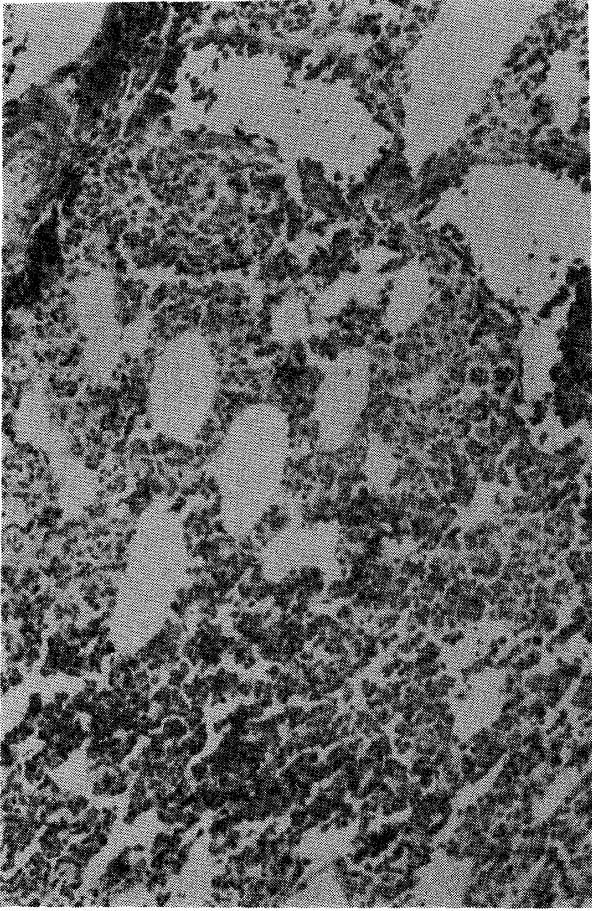


図 11

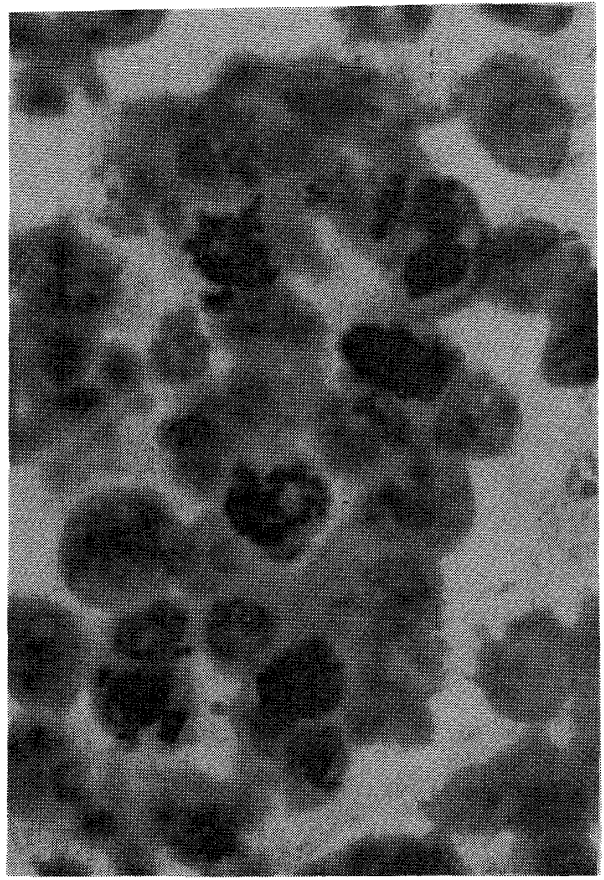


図 12

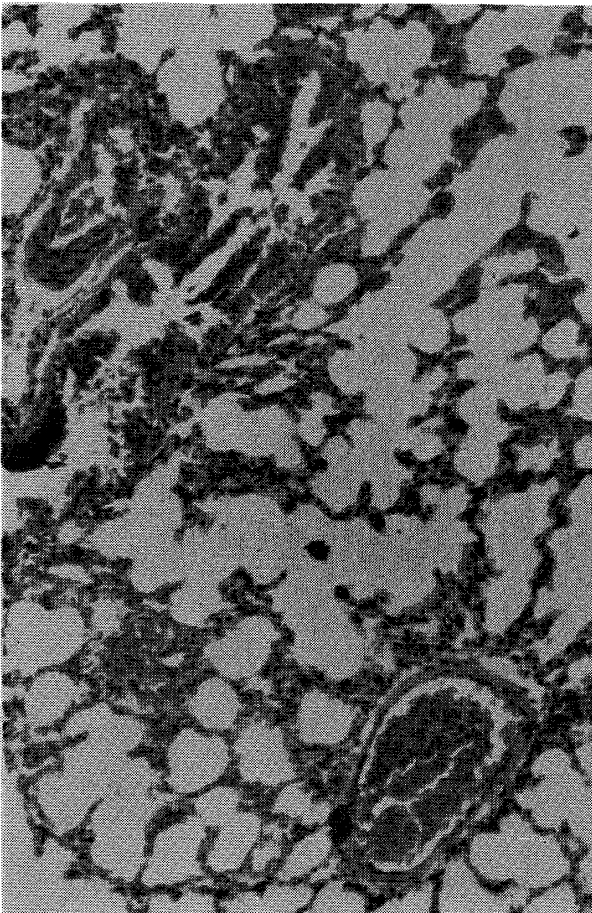


図 13

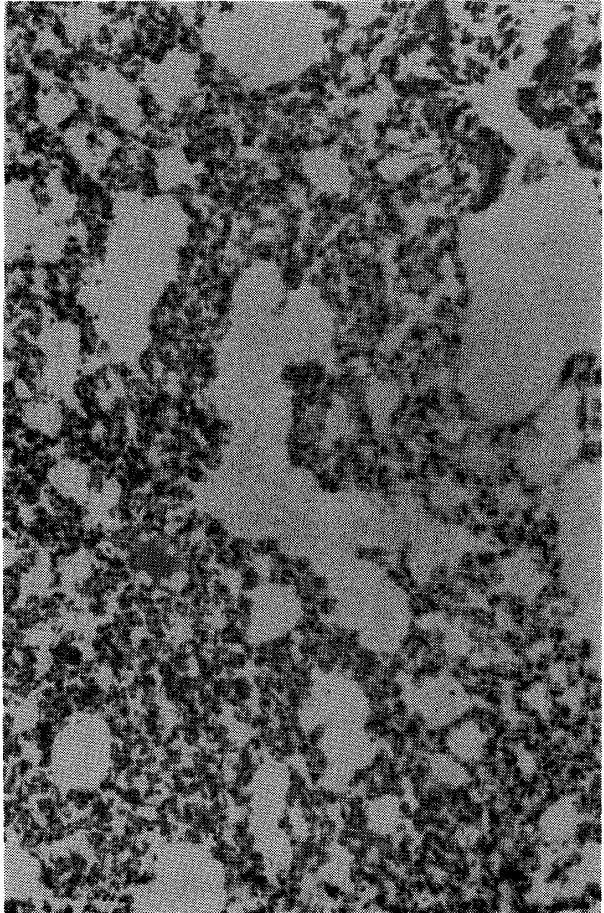


図 14