

大気汚染の呼吸器系に及ぼす影響に関する病理組織学的研究

杉 林 昭 男*

(昭和48年1月31日受付)

要 旨

大気汚染の呼吸器系に及ぼす影響を調べるため、静岡県汚染地区(SO₂濃度: 0.03~0.064 ppm)の飼育犬45頭および対照地区の飼育犬9頭の呼吸器系を病理組織学的に検索した。

1) 気管・気管支上皮の変化として、汚染地区例では中~高度の杯細胞の増生が45例中21例に認められ、特に細気管支に及ぶ広範囲な増生を特長としていた。なお、基底細胞の増殖につれて杯細胞は減少する所見がみられた。変化が著明となると、基底細胞の増殖が著るしく目立ち、45例中22例に中~高度の増殖を認め、特に4年以上の飼育例では高度であった。この基底細胞増殖例では、限局性の扁平上皮化生、乳頭状および、基底部に向かう強い増殖を伴う例もみられたが、肺癌の発生例は認められなかった。

2) 気管・気管支の粘膜固有層・粘膜下層では、慢性気管支炎の病変を主としており、炎症性細胞浸潤、線維化性病変が飼育期間と共に著明となり、特に4年以上の飼育例では、前者は17例中12例に、後者(膠原線維増生)は17例中16例(軽度7, 中等度4, 高度5)に認められた。なお、この線維化過程には、上皮直下より嗜銀線維の増生に始まり、次いで collagen が同線維に沈着する所見が認められた。

3) 肺実質では、45例中35例に軽~中等度、3例に高度の小葉中心性肺気腫を認め、ことに飼育期間2年以上の例に明らかであった。

Keywords: 大気汚染, 慢性気管支炎, 気道上皮細胞増殖, 気道壁線維化, 肺気腫。

緒 言

近年、大気汚染の生体・特に呼吸器系に及ぼす影響が注目されて以来、多くの研究者たちによる疫学的あるいは臨床的な調査研究が行なわれてきている。病理学的には、人体例の検索による江波戸¹⁾、柴田²⁾、宝来³⁾らの都市生活者の高度炭粉沈着症、山際・武田ら⁴⁾⁵⁾の四日市での慢性気管支炎、肺気腫などの報告がある。また、動物の検索では、山際ら⁶⁾⁷⁾が大気汚染地域のニワトリ・ウサギの気道壁の変化、間質性肺炎、肺気腫を報じ、杉原⁸⁾、佐野⁹⁾、山田ら¹⁰⁾はそれぞれイヌで炭粉沈着症につき考察し、さらに竹本ら¹¹⁾は東京地区の野犬の肺末梢

領域における増殖性変化に着目しているが、厳密な生活環境、期間などの条件を明らかにし得ていない。

本研究は、人間と生活環境の近い飼育犬を対象に選び、環境・飼育期間・個々の健康状態などを考慮しつつ呼吸器系の病理組織学的検討を行ない、大気汚染下の生体に惹起されている病変を見いだそうとするものである。

研究材料および研究方法

昭和45年10月より47年8月までの期間に、静岡県富士市の大気汚染地区(SO₂濃度: 0.03~0.064 ppm)

* 千葉大学医学部肺癌研究施設病理部門(主任: 林豊教授)

TERUO SUGIBAYASHI: Influence of Air Pollution on the Respiratory System of House Dogs.

—A Histopathological Study—

Department of Pathology, Institute of Pulmonary Cancer Research, School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.

Received for publication, January 31, 1973.

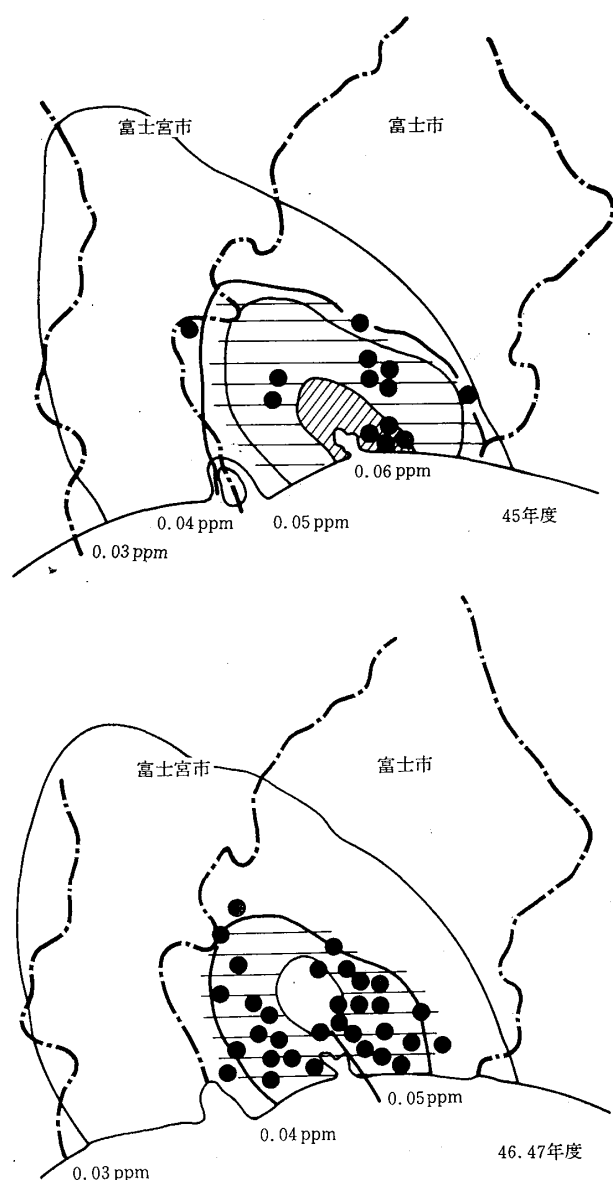


図 1. 静岡県富士市における大気汚染状況（大気中の SO_2 の等量線で表示）および提供された飼育犬の散布状態

より提供された飼育犬 45 頭および対照として富士宮市（ SO_2 濃度： ~ 0.014 ppm）より提供された飼育犬 9 頭を検索した。 SO_2 濃度は導電率法による硫酸化物濃度の一時間値の年平均値をとった。なお、汚染地区の SO_2 濃度は図 1 のごとく変動しており、詳しくは、45 年度においては、製紙工場群を中心とした海岸寄りの 0.06 ppm 以上の高濃度地区より 4 頭、0.05～0.06 ppm の中濃度地区より 6 頭、0.03～0.05 ppm の低濃度地区より 3 頭を得たのであるが、46 年度以降は高濃度地区がなくなり、海岸からやや離れた市街地だけが 0.05 ppm となり同地区より 4 頭、その周辺の 0.03～0.05 ppm 地区より 28 頭を得た。しかし、46 年度からの 0.03～0.05 ppm 地

区は前年度の 0.05 ppm 地区にほぼ一致しており、46・47 年度に提供された飼育犬の大部分は 45 年度における 0.05 ppm 地区で飼育されたことになる。

なお、富士市の大気汚染地区における降下煤塵量は軽度であり、 $1.34 \sim 9.86$ トン/ km^2 /月であった。

対象犬はラボナール静注麻酔後、頸動脈を切断して十分な瀉血を行ない直ちに解剖した。材料は各例につき、気管・気管分岐部・左右の主気管支・肺葉気管支・区域気管支のほか、両側の肺尖部葉・心尖部葉・横隔膜葉および中間葉（右肺）より採取し、必要に応じて追加切出しを行なって、1 例につきブロック約 20 個の標本を作り、H. E., van Gieson, Azan-Mallory, 弾力線維 (Weigert), PAS, 鍍銀 (Bielshawsky), Toluidine blue, の諸染色を行ない、新鮮材料の一部は凍結切片として組織化学的に ADP ase, ATP ase そのほかの酵素反応を行なった。

検 索 結 果

1) 気道粘膜上皮細胞の変化

a) 杯細胞は、対照地区例では一般に線毛細胞の間に散在性にみられるが（図 4-1），多少の個体差が認められている。汚染地区例では杯細胞が増生し、上皮を形成する細胞のほぼ半数を占める例（軽度例）から上皮の大部分を占める例（高度例）までがみられる。このような基準で全例を調べると、中～高度の増生が 45 例中 21 例に認められ（表 1），基底細胞増殖のみられぬか軽度な例に多く、また、比較的短期間の飼育例に多い。これらの増生の範囲は、汚染地区例では対照地区例にみられるよりも広範囲で、細気管支上皮にも PAS 反応陽性物質をもつ

表 1. 汚染地区犬の気道（気管・気管支）粘膜上皮細胞の増殖と飼育期間との関係

飼育期間 上皮細胞 の増殖	飼育期間				計
	～2年	2～4年	4～6年	6年～	
杯細胞 (－)	2	4	0	1	7
基底細胞 (－)					
杯細胞 (＋)	3	9	2	2	16
基底細胞 (－)					
杯細胞 (－)	3	6	6	2	17
基底細胞 (＋)					
杯細胞 (＋)	0	1	2	2	5
基底細胞 (＋)					
計	8	20	10	7	45

上皮細胞の増殖は中等度以上をとった。

（数値は頭数を示す）

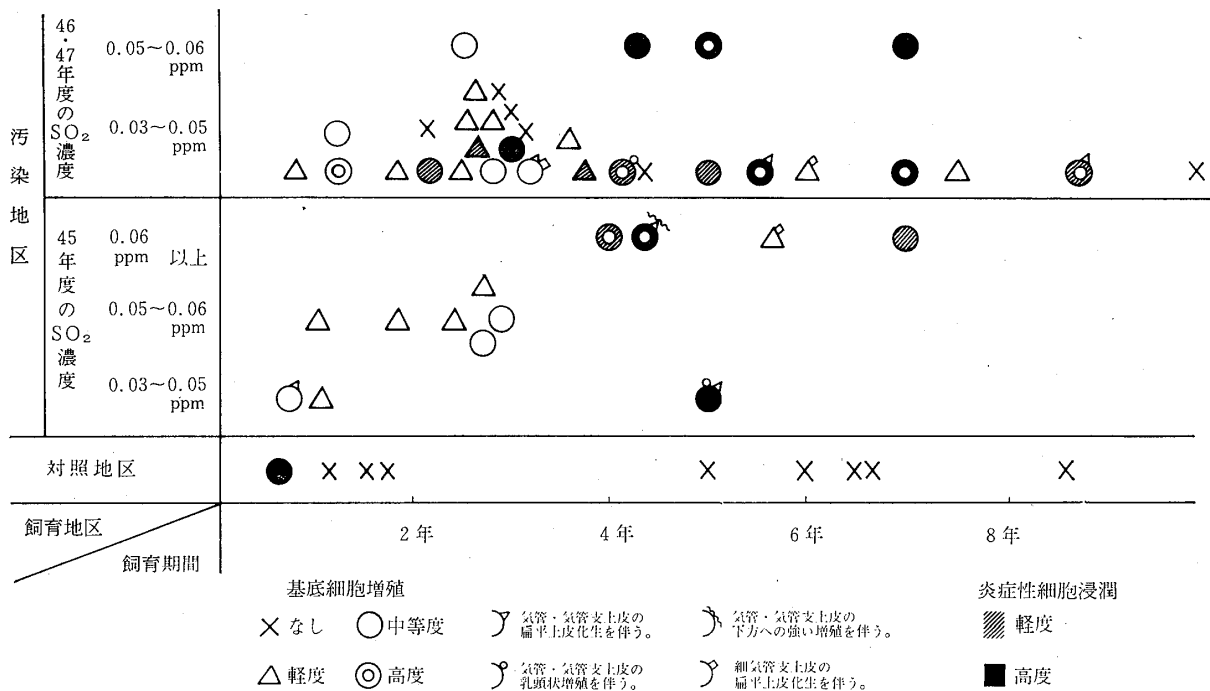


図 2. 気道（気管・気管支）上皮の基底細胞増殖と飼育地区および飼育期間との関係

に至る例がみられる。これに対して対照地区例では細気管支に変化の及ぶ所見はまれである。また、汚染地区例では対照地区例に比して、個々の杯細胞がより膨大して盛んな分泌像を示すものが多い（図 4-2）。

b) 基底細胞は、汚染地区例では著明な増殖を示す例が多く、その程度を 3 段階に分けて 2～3 層を軽度、3～4 層を中等度（図 4-3）、4 層以上を高度の増殖例（図 4-4）とした。そして、気道全域で最も広汎にみられる増殖の程度をその例の変化として、それぞれ、汚染地区・飼育期間別にプロットしたのが図 2 であり、汚染地区における基底細胞増殖は軽度 17 例、中等度 14 例、高度 8 例となっている。なお、中～高度の増殖例では限局性の扁平上皮化生を示す 6 例（図 4-5）、乳頭状増殖を示す 2 例（図 4-6）、基底部、すなわち下方に向かって強い増殖を示す 1 例（図 4-7）が含まれている。このような変化は気道で広範囲に認められるが、それを部位別に纏めてみると、中～高度の増殖を示すのは気管分岐部（ $20/45$ 例）、主気管支（ $16/45$ 例）、区域気管支（ $12/45$ 例）、気管（ $10/45$ 例）、肺葉気管支（ $6/45$ 例）の順である。基底細胞増殖と飼育期間の関係は図 2 に見るごとく、4 年以内では軽度増殖例が 28 例中 14 例（50%）を占め、4 年以上では高度増殖例が 17 例中 7 例（41%）である。基底細胞増殖と炎症の関係は、粘膜固有層・粘膜下層の炎症性細胞浸潤（小円形細胞浸潤を主とし、好中球も軽度に関与する）の程度で検討すると、細胞浸潤の多い例では基底細胞の増殖を認めるも

の多いが、細胞浸潤の軽度か認めぬ例でも基底細胞増殖がみられている。対照地区で中等度の基底細胞増殖を示す 1 例は強い炎症性細胞浸潤を伴っている。

c) このほか、汚染地区の 3 例に細気管支上皮細胞が限局性に強く増殖した扁平上皮化生像（図 4-8）がみられるが、フィラリアの寄生による肺実質の線維化をみる例は除外して観察した。

なお、汚染地区の濃度差による病理所見の差異は、得られた症例数の範囲で結論を出すことが困難であった。

2) 気道壁（粘膜固有層・粘膜下層）の変化

a) 対照地区例に比して汚染地区例では炎症性細胞浸潤が様々の程度にみられている。すなわち、図 2・3 図にみるごとく、汚染地区の飼育期間 2 年以内の例では認められぬ（ $0/8$ 例）が、2～4 年の例では増加（ $4/20$ 例）し、4 年以上の例では高頻度（ $12/17$ 例）となる。（図 4-9）

b) 上記の炎症性変化と関連して、気道壁における線維増生所見につき検索した結果が図 3 であり、対照地区では 9 例中 3 例に軽～中等度の膠原線維増生をみるが、ほか 6 例には認めていない（図 4-10）。汚染地区では 45 例中 38 例に軽～高度の増生（図 4-11）を認める。そして、この線維化病変と飼育期間との関係は、4 年以内では軽度線維化例が 28 例中 18 例（64%）、線維化のない例が 6 例（21%）であるが、4 年以上では中等度と高度の線維化例が 17 例中 9 例（53%）を占めている。

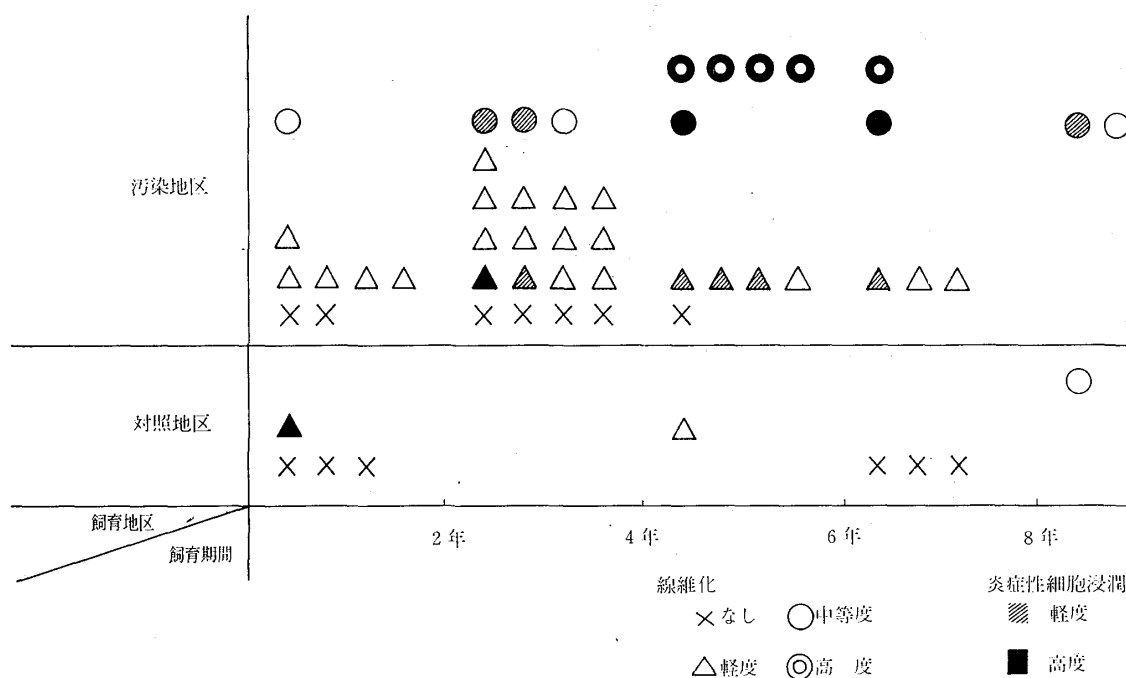


図3. 気道壁（粘膜固有層・粘膜下層）における線維化（膠原線維増生）と飼育期間

一般に、この線維化病巣では線維芽細胞の増生は少なく、嗜銀線維と膠原線維との増生の間に密接な関係がみられる。すなわち、基底膜直下を走る少数の嗜銀線維（図4-12）が網目状に且つ下方に伸長して増加し（図4-13）、その一部には紫染して太さを増す部分があり collagen の沈着像と推定される。このような症例では、組織化学的にも上皮直下に ATP ase 反応陽性を示す線維芽細胞が乏しく、同細胞の活性増強を示唆する所見は認められない。ADP ase 反応によっても同様の傾向を示す。両種の線維の増生につき症例をまとめて表2に示すと中等度以上の膠原線維増生を示す例は全例に中等度以上の嗜銀線維増生を認める。また、膠原線維増生が軽度の例でも嗜銀線維が中等度まで増生している例が多く、各症例の間でも上記の線維化過程の段階が示唆される。なお、弾力線維の増加は何れの例においても明らかでない。

表2. 汚染地区犬の気道壁（粘膜固有層・粘膜下層）における膠原線維増生と嗜銀線維増生との関係

膠原線維増生	嗜銀線維増生	増生				計
		なし	軽度	中等度	高度	
なし	なし	5	2	0	0	7
軽度	軽度	3	11	11	0	25
中等度	中等度	0	0	7	1	8
高度	高度	0	0	2	3	5
計		8	13	20	4	45

（数値は頭数を示す）

c) 汚染地区の45例中3例が喘鳴を呈していたが、同例では杯細胞の増加、粘膜下層の軽～中等度の炎症性細胞浸潤、筋層の肥大、肥満細胞の増加があり、末梢小気管支腔内に粘液貯溜もみられるが、人体の喘息例の定型的病像にみる好酸球浸潤、基底膜硝子化はみられない。

3) 肺実質の変化

a) 汚染地区例には、組織学的レベルであるが種々の程度の肺気腫像が明らかで、汚染地区の45例中35例に軽～中等度の、3例に高度の気腫性変化を認めており、飼育期間2年以上で中～高度の病変を示す例が多い。対照地区では9例中2例に軽～中等度の変化をみるのみである。なお、これらの検索にあたっては、イヌに寄生するフィラリアにより頻発する線維化性病変に伴う気腫は、可能な限り除外した。気腫の高度な例は図4-14のごとく、拡張した細気管支を中心に膨大した肺胞や、肺胞壁の一部の破壊とその融合をみる小葉中心性気腫像である。また、肺葉全体に気腫像がひろがって、一見、汎小葉性気腫のごとくみえる例も詳細に観察すると、小葉中心性気腫が著明となったものである。なお、細気管支炎などの細気管支壁の脆弱をもたらす所見は形態学的に認められていない。

b) 炭粉沈着については、対照および汚染地区を通じて沈着の程度の軽い例が多く、柴田²⁾の人体例における血管周囲への沈着度による分類に従うと、炭粉貪食細胞をわずかに認める程度から、同細胞が塊状をなして血管周

囲に散在するもの、および、炭粉沈着塊が血管を取り巻きはじめる程度までがみられるが、血管全周を帯状に取り巻く強い沈着像はみられない。その頻度においては、対照地区と汚染地区における症例の間に差異はなく、年令とともに増加する傾向を示している。

考 案

大気汚染地区のイヌの気道粘膜では、杯細胞の増生が基底細胞増殖のみられぬ軽度な例で著明に認められたが、その多くは飼育期間の比較的短い例であった。すなわち、杯細胞の増生は汚染大気吸入による軽度の障害とみなし得るであろう。また、その杯細胞増生は範囲が広範であり、著明な例では細気管支上皮が PAS 陽性を示した。山田ら¹²⁾も実験的に SO_2 を白鼠に吸入させて、杯細胞増生が末梢気管支にまでみられたことを報告している。

次に、基底細胞増殖は飼育期間4年以上の多数例に著明であったが、今日まで、大気汚染による動物における高度な上皮の増殖所見の報告は少ない。すなわち、山際・武田ら⁷⁾が汚染地区飼育のウサギで粘膜上皮の部分的重層化を報じ、竹本ら¹¹⁾¹³⁾は汚染地区の野犬の検索で気管分岐部および肺末梢領域に増殖性変化をみると報告しているに過ぎない。この、部位についての今回の検索では、気管分岐部はもちろん、主気管支、気管などでも中等度以上の基底細胞増殖を示していた。また、竹本らは肺癌発生例をも認めているが、今回の検索にもみられたが、細気管支上皮の著明な増殖像がフィラリアの寄生とそれによる線維化に関係する例もみられることに留意すべきであろう。

気道壁(粘膜固有層・粘膜下層)には、膠原線維とともに嗜銀線維の増生が汚染大気内の飼育期間の長さに関連してみられたが、林ら¹⁴⁾の報ずる喫煙などに関係した弾力線維の増生はみられなかった。線維化病変の軽度な例では炎症性細胞浸潤を主とする滲出性変化がみられ、この線維化病変は、汚染大気による軽い炎症性変化の持続した結果と考えられる。また、線維化の過程については、嗜銀線維の増生がまず生じて、その部に collagen が沈着する所見が認められ線維芽細胞の関与の少ない事実を知り得た。以上のほか、喘鳴を呈したイヌの気道所見では人の喘息例の定型像を示さず、むしろ、山中¹⁵⁾のいう慢性気管支炎の肥大性の病変に類似している。本研究では肥厚細胞の増加もみられたが、この病変への免疫学的機序の関与の有無については将来の研究にゆだねたい。

肺実質では、汚染地区例で組織学的に小葉中心性の気腫像を示す例が多かった。また、炭粉沈着は一般に軽度であり、且つ、汚染地区と対照地区に差がみられず年令と関連を示した。その理由は、検索した地域で降下煤塵量が少なく、主に SO_2 による汚染地区区分に従ったためと考えられる。山田ら¹²⁾も、炭粉沈着は降下煤塵量および年令の因子によることを指摘している。

以上、大気汚染地区の多数の人体例を研究資料として得難い現在、患者は大気汚染の環境下に飼育したイヌを対象として呼吸器系を観察し、幾つかの変化が各例に共通して認められることを明らかにし得た。それらの所見は、今後とも呼吸器系における大気汚染の影響を観察する際の指標になし得るものと思われる。

謝 辞

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なるご指導を賜った林豊教授、適切なるご助言を賜った小形岳三郎助教授、大和田英美博士に深く謝意を表するとともに、この研究上の便宜を図りご協力下さった富士市衛生部、富士保健所、富士宮保健所、沼津保健所畜犬指導班、富士家畜保健所の方々ならびに千葉大学公衆衛生学教室の吉田亮教授に衷心より感謝いたします。最後に、この研究に深くご理解を賜った肺癌研究施設・施設長の香月秀雄教授への深謝の意をも表させていただきます。

SUMMARY

A histopathological study on the respiratory organs of 45 house dogs was made to observe the influence of air pollution (SO_2 concentrations of 0.03-0.64 ppm). Those exposed to air pollution had an increase in goblet cell production (21/45 dogs) which was found even in the peripheral bronchi and bronchioli, basal cells hyperplasia was rare in these cases. A middle to high grade increase of basal cell hyperplasia was noted in 22/45 dogs, especially in those exposed to air pollution for over 4 years, severe basal cell hyperplasia was seen, and squamous cell metaplasia and papillary production were observed in some but no cancerous changes were noted. In the subepithelium inflammatory cell infiltration and fibrosis increased directly in ratio to duration of exposure. It was noted

that this fibrosis occurred by increase in the reticular fibers to which collagen deposited. Most of the dogs showed middle grade to severe emphysematous changes and those were of centrilobular type. Anthracosis was seemed to increase in ratio to the age.

文 献

- 1) 江波戸俊弥: 粉塵歴のない都市生活者の塵肺症, 日病会誌, 52, 136, 1963.
- 2) 柴田衛敏: 剖検例よりみた肺内炭粉沈着度と大気汚染との関連, 胸部疾患, 7, 1300-1305, 1963.
- 3) 宝来善次, 柴田衛敏, 佐野辰雄: 大気汚染の影響による人体肺における病理学的研究, 医学のあゆみ, 64, 481-490, 1968.
- 4) 山際裕史, 武田 進: 四日市大気汚染地域における剖検例の肺ならびにいわゆる四日市咽頭炎の病理, 医学のあゆみ, 65, 29-40, 1968.
- 5) 山際裕史, 武田 進: 四日市大気汚染地域における呼吸器系の病理学的検討, 最新医学, 24, 1955-1965, 1969.
- 6) 山際裕史, 石塚喜四郎, 伊藤勝也, 武田 進: 四日市大気汚染地域におけるニワトリの呼吸器系の病理学的変化, 医学のあゆみ, 68, 73-82, 1969.
- 7) 山際裕史, 武田 進, 坂倉康夫: 四日市大気汚染地域で2年間飼育した家兎の呼吸器系病変, 医学のあゆみ, 75, 69-70, 1970.
- 8) 杉原雪夫: 降下煤塵量と犬肺沈着塵埃量の関係について, 慶応医学, 38 (4), 357-384, 1961.
- 9) 佐野辰雄: 大気汚染による呼吸器疾患の臨床と病理, 肺疾患研究の進歩, 37, 6-15, 1964.
- 10) 山田 明, 徳岡昭治, 海佐裕幸, 東 信隆, 田原栄一, 大杉豊照, 岸弥太彦, 大西隆之, 中森純三, 岡田常生, 杉 胖, 岡田泰二, 前田 勉, 神辺真治, 折田良造: 広島地区に於ける大気汚染の生体及ぼす影響に就いての病理学的研究, 広大医誌, 13, 323-331, 1965.
- 11) 竹本和夫, 浪江健二, 大谷 誉: 大気汚染と犬肺の粉塵沈着および上皮増殖との関係, 医学のあゆみ, 65, 89-93, 1968.
- 12) 山田 明: 大気汚染の呼吸器におよぼす影響についての病理学的解析, 和田直編集: 喫煙と大気汚染の医学, 金原出版, 東京, 1970. pp. 33-49.
- 13) 浪江健二, 竹本和夫, 鶴田益清, 遠藤立一: 大気汚染の肺・呼吸器系に及ぼす影響 (I), 肺癌, 11, 179, 1971.
- 14) Hayashi, Y., Gowdly, E. V., Sontzeff, V.: Microscopic properties of the basement membrane and elastic fibers of trachea and bronchus of smokers and nonsmokers Cancer, 14, 1175-1182, 1961.
- 15) 山中 晃: 慢性気管支炎の組織像, 最新医学, 15, 2035-2044, 1960.

付 図 説 明

- 図 4- 1 対照地区 6 年飼育犬の正常な気管支上皮。(No. 39 主気管支) H. E. 染色 ×400
- 図 4- 2 汚染地区 2 年飼育犬の気管支上皮。高度の杯細胞増生像を示す。(No. 26 肺葉気管支) アザン・マロリー染色 ×400
- 図 4- 3 汚染地区 4 年飼育犬の気管支上皮。中等度の基底細胞増殖像を示す。(No. 22 主気管支) H. E. 染色 ×400
- 図 4- 4 汚染地区 7 年飼育犬の気管支上皮。高度の基底細胞増殖像を示す。(No. 21 主気管支) H. E. 染色 ×400
- 図 4- 5 汚染地区 1 年飼育犬の気管支上皮。扁平上皮化生像を示す。(No. 31 区域気管支) H. E. 染色 ×100
- 図 4- 6 汚染地区 5 年飼育犬の気管支上皮。乳頭状増殖像を示す。(No. 33 気管分岐部) H. E. 染色 ×100
- 図 4- 7 汚染地区 4 年飼育犬の気管支上皮。基底 部 に向かう強い増殖像を示す。(No. 23 気管分岐部) H. E. 染色 ×100
- 図 4- 8 汚染地区 5 年飼育犬の細気管支上皮の扁平上皮化生像を示す。(No. 32 左心尖部葉) H. E. 染色 ×100
- 図 4- 9 汚染地区 4 年飼育犬の気管支。粘膜固有層の炎症性細胞浸潤像を示す。(No. 23 気管分岐部) H. E. 染色 ×100
- 図 4-10 対照地区 5 年飼育犬の気管支。粘膜上皮に軽度の杯細胞増生をみるが、粘膜固有層・粘膜下層では膠原線維の増生は認められない。(No. 38 区域気管支) アザン・マロリー染色 ×100
- 図 4-11 汚染地区 4 年飼育犬の気管支。粘膜固有層・粘膜下層の高度な線維化像を示す。(No. 23 気管分岐部) アザン・マロリー染色 ×100
- 図 4-12 対照地区 6 年飼育犬の気管支。基底膜の部分に嗜銀線維（濃染）がほぼ一層の線維として認められる。(No. 37 肺葉気管支) ビルシ ュ ウスキー鍍銀染色 ×400
- 図 4-13 汚染地区 2 年飼育犬の気管支。上皮直下の嗜銀線維（濃染）は網状構造を示し、さらには深部に向かって増生し、同時に膠原線維（淡染）の形成の初期像を示す。(No. 25 区域気管支) ビルシ ュ ウスキー鍍銀染色 ×400
- 図 4-14 汚染地区 4 年飼育犬の肺組織。高度の小葉中心性肺気腫像を示す。(No. 22 左横隔膜葉) H. E. 染色 ×100

