

氣管支上皮化生에 關한 實驗的研究

—「호루마린·깨스」吸入에 依하여 起起되는 家兔 氣管支上皮化生—

Experimental Studies on Metaplasia in Tracheo-bronchial Epithelium of Rabbit, especially on Metaplastic Regeneration in Respiratory Mucosa following Inhalation of Formalin Gas

서울大學校 醫科大學 病理學教室

<指導 李濟九 教授>

咸毅根

<目次>

1. 緒論
 2. 實驗材料 및 實驗方法
 3. 實驗成績
 - (I) 正常對照群成績
 - (II) 第1次 實驗群成績(短期處置群)
 - (III) 第2次 實驗群成績(長期處置群)
 - (IV) 實驗成績의 綜合
 4. 總括 및 考按
 5. 結論
- 英文抄錄
文獻
寫真附圖

緒論

近年에 이르러서 發癌性物質 投與에 依하여 起起되는 癌發生過程을 經時的으로 觀察追求하는 한편 剖檢材料에 對한 敏密한 系統的 觀察이 並行됨에 따라 肿瘍 特히 惡性腫瘍發生에 있어서 가장 初期의 組織像乃至 이에 關聯된 여러가지 點이 漸次로 明瞭하게 되어가고 있는 것은 周知되고 있는 바와 같다. 扁平上皮化生과 扁平上皮癌이 頻繁히 發生하는 部位에 있어서 이들의 關係를 찾으려는 努力은 이미 오래 前부터 傾注되어 왔으며 여러 學者들의 關心의 對象이기도 하였다. 正常(Normal)上皮, 扁平上皮化生(Squamous metaplasia), 上皮內癌(Carcinoma in situ), 侵襲癌(Invasive carcinoma)의 相互關係가 熱心히 追求되어 왔으며 特히 子宮頸部에서의

많은 觀察이 進歩되어서 이 課題에 關하여相當한 成果를 올리고 있는 것이다^{60, 92}. 또 氣管支에 있어서도 이와 같은 正常上皮(Normal Epithelium), 基底細胞增殖(Basal cell proliferation), 扁平上皮化生(Squamous metaplasia), 上皮內癌(Carcinoma in situ) 및 侵襲癌(Invasive carcinoma)等의 相互移行關係가 推測되고 있어서 여러 가지로 論議되어 오고 있는 것도 널리 알려져 있는事實이다. 그러나 現在까지의 觀察結果에 依하면 特히 典型的 扁平上皮化生과 氣管支癌發生과의 사이에 密接한 病因的 關係가 存在하리라는 見解에 對하여는 異論이 적지 않은 狀態에 있다고 하겠다(Reimann⁶⁷).

처음으로 明確히 氣管支上皮의 化生現象을 記錄한 Virchow⁹¹(1884) 以來로 일찌기 Kromayer⁴⁹(1889), Kanthack⁴⁹(1890), Ohloff⁶¹(1891), Siegert⁸⁰(1892), Teschendorf⁸⁷(1893), Ribbert⁶⁸(1899), Borst¹⁶(1902), Watsuji⁹³(1904), Lubarsch⁵³(1907), Wolff¹⁰¹(1907), Kitamura¹³(1907), Schridde⁷⁸(1909), Askanazy²(1919), Wegelin⁹¹(1919) 그리고 가까이는 Krompecher⁴⁸(1924) 와 其他 여러著者들이 氣管支上皮化生에 關하여 그 原因 및 發生機轉等을 檢討論議한 바 있다. 그러나 이들은 거의가 假設的인 理論展開에 不過할 뿐 아니라 그들의 觀察은 大概 氣管支의 扁平上皮의 偶然한 附帶所見을 그 細胞構造研究의 基礎로 두고 있으며 그 記錄들은 記述에 疏忽한 點이 적지 않았다고 하겠다. Krompecher⁴⁸(1924)에 依하면 圓柱上皮細胞下部에는 一貫된 基底層을 거의 이루지 않은 Pluripotent 한 基底細胞가 不規則하게 散在하고 있어서 이것이 어떤 原因으로 增殖或

은 非正常的 分化를 일으킨 結果가 바로 化生이라고 하 고 그 原因으로서 局所의인 것과 全身의인 것의 두 가지 를 생각할 수 있다고 한다. 그리고 前者로서 細菌 等에 依한 毒素, 各種 化學物質 或은 機械的刺戟等을 後者로서 Vitamin A 缺乏, 性 Hormone 特히 Estrogen 平衡障礙等을 列擧하고 있다. 抽象的 論議보다는 그가 指摘한 것과 같은 具體的原因이 近年에 이르러서 重要視되고 있다고 하겠다. 局所性原因에 關하여는 Sanderud⁷⁶⁾(1958), Hilding³⁷⁾(1960), Wilhelm⁹⁶⁾(1953)等의 여리 機械的刺戟 또는 粘膜傷害에 따르는 上皮化生의 觀察을, Otto⁶³⁾(1956), Leuchtenberger et al⁵⁰⁾(1958), Rockey et al^{71, 72)}(1958, 1962), Kotin et al¹⁶⁾(1958), Knudtson¹¹⁾(1960), Rigdon^{59, 70)}(1961, 1963), Holland³⁸⁾(1963)等의 煙草(담배) 煙氣 또는 그 Tar 과 Methylcholanthrene 같을 發癌性物質, 臭化한 깨소린(Ozonized gasoline) 等 여러가지 刺戟性 化學物質에 依하여 起起되는 上皮化生의 實驗的 觀察 그리고 氣管支粘膜의 炎症性障礙 特히 여러가지 急性 또는 慢性呼吸器炎性疾患에 있어서의 扁平上皮化生의 觀察(Askanazy²¹⁾, Schmidtmann⁷⁷⁾, Wegelin⁹¹⁾, Sanderud⁷⁶⁾, Zuelzer & Newton¹⁰⁸⁾, Andrial¹¹⁾, Mckenzi⁵⁵⁾, Brandt¹⁸⁾, Haythorn³⁴⁾, Oudendal⁶⁵⁾, Womack¹⁰⁶⁾, Smith⁸¹⁾, Brack¹⁷⁾, Berkheiser⁹⁾, Kromayer¹⁹⁾, Ohloff⁶¹⁾, Goldzieher²⁵⁾, Stumpf⁸⁵⁾ 等의 大量的研究業蹟을 들 수 있다. 또 全身的原因에 關하여는 Wolwach & Howe¹⁰⁵⁾(1925), Blackfan & Wolbach¹²⁾(1933), Wilhelm⁹⁶⁾(1954), Bo^{13, 14)}(1955, 1957) 等의 Vitamin A 缺乏動物의 化生上皮出現의 觀察, Korpasy⁴⁵⁾(1939), Barr & Sommers⁶⁾(1957), Bo¹⁴⁾(1957) 等의 性 Hormone 特히 Estrogen 平衡障礙動物 및 Totten & Moran³⁹⁾(1961), Berkheiser⁸⁾(1963)의 Cortisone 投與動物에 있어서의 氣管支上皮變化에 關한 觀察等 實驗業蹟을 列擧할 수 있다.

그 後 Niskanen⁵⁹⁾(1949), Wittekind & Strüder¹⁰²⁾(1953), Lindberg⁵²⁾(1953), Weller⁸³⁾(1953, 1955), Valentine⁹⁰⁾(1957), Sanderud⁷⁵⁾(1958)等에 依하여 氣管支上皮化生出現의 年齡, 性別, 部位 및 그 程度에 關하여 系統的이고도 넓고 精密한 檢討가 加해졌으며 有益한 知見이 發表되었다. 이들은 比較的 높은 頻度의 扁平上皮化生現象을 觀察하고 있다. 그리고 特히 注目되는 바는 成人에서 보다 小兒에서 化生頻度가 高率이고 또 大多數의 主幹部 氣管支에서와 마찬가지로 氣管(Trachea)에서도 그 陽性率이 높았다는 事實(Brack¹⁷⁾(1926), Bodian¹⁵⁾(1952))과 이를 化生性扁平上皮中에서 細胞의 多形性(Pleiomorphism, Zell Polymorphie)이 높고 認定되는 것은 하나도 觀察할 수 없었다는 것이다. 그 밖에 Wilhelm⁹⁶⁾(1953), Otto⁶³⁾(1956) 및 Sanderud⁷⁶⁾(1958)는 實驗動物에서 化生上皮所見을 經時의으로 觀察함으로써 그 修復

現象에 關하여, 그리고 Leuchtenberger⁵⁰⁾(1958)는 化生上皮의 D.N.A. 含有量의 增加에 對하여 各各 興味 있는 知見을 提供하고 있다.

宮川 및 柴田⁵⁷⁾(1955) 그리고 田內⁵⁸⁾(1954), 林 및 松山³²⁾(1955), 太田³⁸⁾(1955), 竹本⁸⁶⁾(1955) 等은 氣管支粘膜上皮化生을 發癌焦點으로서의 價値考察이라는 立場에서 보아 化生은 安全한 方向으로 向하는 狀態이며 發癌과 並行共存하고 있어도 組織發生으로서의 根據로는 意義가 없다고 하고 있다.

最近 特히 文明國家에서 氣管支癌이 增加하여 감에 따라 氣管支上皮化生에 關한 關心은 자못 커져가고 있으며 더우기 吸煙과 氣管支上皮變化, 化生 및 癌發生과의 關聯에 對한 追求가 活潑할뿐만 아니라 大量의 論議가 있는 것은 周知되고 있는 바와 같다(Womack & Graham¹⁰⁶⁾(1945), Niskanen⁵⁹⁾(1949), Black¹¹⁾(1952), Wittekind & Strüder¹⁰²⁾(1953), Auerbach^{3, 4, 5)}(1956, 1957, 1962), Chang²⁰⁾(1957), Ryan et al.⁷³⁾(1957), Valentine⁹⁰⁾(1957), Hamilton et al.³⁰⁾(1957), Sanderud⁷⁶⁾(1958), Cunningham²¹⁾(1959), Ide et al.³⁹⁾(1959), Carr¹⁹⁾(1960), Ford et al.²¹⁾(1961), Hayashi et al.³³⁾(1961), Witkowski¹⁰¹⁾(1963)). 또 이에 關한 實驗觀察도 大量의 것이다(Niskanen⁵⁹⁾(1948), Wynder¹⁰⁷⁾(1953), Correll & Beattie²³⁾(1957), Kotin et al.¹⁶⁾(1958), Leuchtenberger et al.⁵⁰⁾(1958), Rockey et al.^{71, 72)}(1957, 1958), Knudtson¹¹⁾(1960), Rigdon^{59, 70)}(1961, 1963), Holland³⁸⁾(1963)).

가장 關心의 焦點이 되고 있는 癌發生과 上皮化生과의 關聯에 對하여는 아직 未確定段階에 있다고 하겠으나 肯定的 見解와 否定的 見解가 서로 對立하고 있는 狀態라고 하겠다. 何如는 現在로는 적어도 氣管支上皮化生을 그 基底細胞層의 細胞多形性與否에 따라 典型的扁平上皮化生인 再生性上皮化生(Regenerative metaplasia)과 非典型的 上皮化生(Atypical metaplasia)으로 分明히 나누어 생각하고 있는 것이다. 非典型的 上皮化生은 所謂 基底細胞(또는 Reserve cell)의 不安狀態(Unruhe)라는 概念을 가지고 解釋되고 있으며(田內⁵⁸⁾(1954)) 癌發生의 素地를 여기에서 求하려는 努力이 大量의 듯하다(Kinsella¹²⁾(1959), Spain⁸²⁾(1959), Ford²¹⁾(1961), Berkheiser¹⁰⁾(1964)).

比較的 安定된 狀態의 基底細胞를 가지고 있는 것으로理解되는 典型的 再生性扁平上皮는 高率의 氣管支上皮化生例의 大部分을 차지하고 있는 것으로서 Sanderud⁷⁶⁾(1957) 및 Otto^{63, 64)}(1957) 그리고 일찌기 Wilhelm⁹⁶⁾(1953)은 白鼠 및 Mouse의 氣道粘膜에 있어 人爲的 損傷部에서 出現하는 것으로서 一定時日後에 圓柱上皮로 還元할 수 있는 것이라고 解釋하여 再生性(또는 修復性) 上皮化生이라고 記述하고 있다. 即 呼吸器系統

特히 氣管支粘膜에 있어서 單純한 局所的傷害에 對한 治癒過程으로 나타나는 上皮再生과 關聯하여 比較的 典型的扁平上皮化生이 나타나는 것을 말하는 것으로서 剖檢組織或은 生檢組織에서 偶然히 드러나 종종 觀察되는 所見이며 後日 圓柱上皮로 還元하는 것이라고 理解하고 있다. 그러나 이들이 觀察한 所見은 氣管支에 一定한 損傷을 惹起시킨 後 數週까지에서 觀察된 것으로서 그 以後 또는 長期間에 걸친 것이 아니기 때문에 典型的扁平上皮化生組織의 轉歸에 對하여 充分한 觀察을 하였다고 할 수는 없을 듯하다.

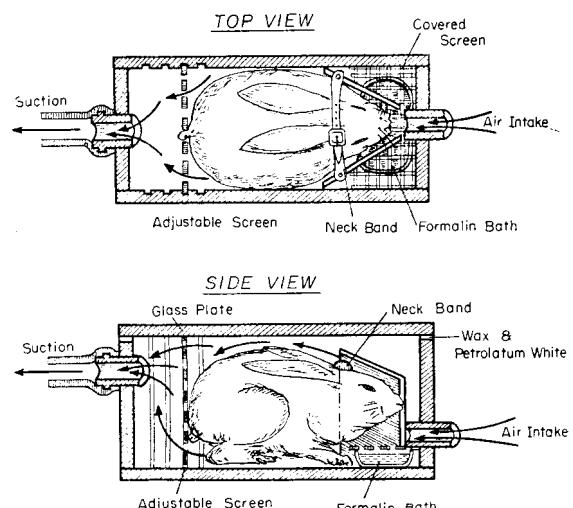
著者は 韓國人の 氣管支上皮粘膜에서 觀察되는 重層扁平上皮化生의 出現頻度, 年齡別, 性別關係 및 若干의 痘因論의 關係와 組織學의 樣相等을 觀察하여 이미 報告한바 있고(1961)²⁸⁾ 最近도 肺結核患者의 痘巢誘導氣管支에 나타나는 上皮化生狀況을 觀察한 바 있다(1965)²⁹⁾. 이에 著者は 호루마린·캐스를 實驗의 으로 家兔에 持續的으로 比較的 長期間(約 10個月間) 反復吸入시키면서 時間經過에 따라 氣管支粘膜에 나타나는 化生所見 特히 그 初期像 및 扁平上皮化生 等에 이르는 여려가지 上皮變化所見을 觀察하고 著者が 이미 報告한바 있는 人體材料에서 觀察되는 氣管支上皮化生과 實驗動物에서 觀察되는 그것과를 比較検討하고자 本實驗을 施行한 것이다.

實驗材料 및 方法

實驗動物로서는 體重 1.5 Kg 內外의 家兔를 使用하였다. 家兔의 自然發生의 肺癌에 關한 記錄이 全혀 없을 뿐 아니라 猿類를 除外한 實驗動物中에서 呼吸器感染때의 痘因論의 所見이 人體의 그것에 가장 비슷하고 또 Hamilton³⁰⁾의 同位元素 tracer를 利用한 連續撮影裝置에 依한 觀察로서 家兔에게 뚜렷한 吸入僻이 있음이 알려져 있기 때문이다. 健康한 78 마리의 家兔를 一定한 飼料로서 約 2週間 飼育한 後 硅肺, 氣管支擴張症, 氣管支性肺炎, 肺梗塞症 및 肺腫瘍等의 有無를 밝히기 爲하여 胸部 X-線撮影所見(Steenken et al.³¹⁾) 및 末梢血液像(正常家兔: R.B.C; 500~800 萬/mm³, W.B.C.; 5,000~12,000/mm³, Hb.; 約 76% (Gradwohl²⁶⁾))을 觀察하고 正常範圍라고 理解되는 75 마리의 家兔(3 마리除去)를 54 마리(雄 25, 雌 29)의 實驗群과 21 마리(雄 9, 雌 12)의 正常對照群으로 나누었다.

前者에 對하여는 多少 改造한 Holland 式吸入裝置³²⁾(第1圖 參照)를 使用하여 Formalin gas (40% 中性 Formaldehyde 飽和溶液; N.F. Hachik Beach Co., Philadelphia, U.S.A.)로서 4時間의 基本吸入(I.D. to 表識함)處置(1日 2時間씩 2日間)한다음 隔日로 1時間씩 反復吸入시켜가면서 最長 10個月에 걸쳐서 時日經過에 따

라 順次로 一定한 實驗日에 屠殺하였고 對照群에 있어서는 아무런 處置를 加하지 않고 實驗群의 屠殺日에 該當된 날에 屠殺하여 比較觀察하였다. 實驗途中 死亡한 家兔도 死亡한 實驗日에 屠殺한 것과 同一視하였다. (實驗家兔中 處置群의 死亡率은 54例中 14例 死亡으로 約 26%이며 그 大部分이 雌兔이었음). 實驗群은 다시 第1次 實驗(處置回數 I.D. 後 1~30回, 吸入延時間 1~34 時間 實驗日數 1~63 日)의 短期處置群(家兔 29 마리)과 第2



第 1 圖

次 實驗(處置回數 I.D. 後 31~140回, 吸入延時間 35~144 時間, 實驗日數 64~283 日)인 長期處置群(家兔 25 마리)으로 나누어 實驗은 遂行되었다. 吸入裝置內 溫度는 22.6 ± 3.1°C.이고 그 濕度는 78 ± 3.5%(毛髮濕度計)였으며 裝置된 吸引器(Suction)는 15 Lb. 壓力 으로서 每分마다 2秒間隔으로 30乃至 60 C.C. 씩 Gas 排出을 圖謀하였다. 實驗動物은 각각 該當 實驗日에 大量의 空氣를 靜脈注入하여 瞬間的으로 屠殺하고, 家兔의 氣管支粘膜上皮의 化生變化가 主로 主氣管支에 일어나는 것이 普通임으로 氣管 및 左右 氣管支 主幹部의 一定한 11個部位에서 (第2圖 參照)組織片을 切取하여 10% Formalin-40% Alcohol 液³³⁾에 24時間 固定한 後 Paraffin 包埋法에 依하여 5~7 micron의 切片을 만들어 Hematoxylin-Eosin 染色을 加하여 痘因論의 으로 觀察하였다. 또 必要에 따라 特殊染色으로서 P.A.S. 染色, Van Gieson 染色, Weigert 染色等^{26, 62, 38)}을 加하고 詳細히 觀察하였다.

實驗成績

이미 記述한 바와 같이 胸部 X-線撮影結果 氣管支性

(第 1 次 實 驗 群)

第 1 表

I	末梢血液像 및 X-ray, P-A view, Chest cheking;			R-F-1	R-A-3	R-B-4	R-8-WF R-20-WF R-26-WF	} 氣管支性肺炎으로 除去		
				R-F-2	R-A-4	R-B-3				
II	正常對照群	R-F-3	R-A-5	R-C-5	R-F-4	R-A-6	R-C-4	21마리 {一定한 主要氣管支 9個 部位에서 切取, 病理組		
		R-14-WF	R-B-1	R-C-3	R-A-1	R-B-2	R-C-2			
		R-A-2	R-B-5	R-C-1						
番號	實驗動物番號	種類	性別	平均體重(g)	實驗日數	Formalin gas 處置回數	吸入延時間	室內溫度	死因	肺重量(g)
1	R-13-WF	白	♀	1600	3	I.D.+ 0	4 hrs	28° ~ 30°C	d	15
2	R-19-WF	白	♀	1400	3	I.D.+ 0	4	25° ~ 28°C	d	17
3	R-27-WM	白	♂	1400	3	I.D.+ 0	4	23° ~ 30°C	d	15.5
4	R-30-WF	白	♀	1700	3	I.D.+ 0	4	22° ~ 23°C	k	13
5	R-11-WF	白	♀	1550	5	I.D.+ 1	5	23° ~ 27°C	d	11
6	R-12-BF	黑	♀	1700	5	I.D.+ 1	5	27° ~ 30°C	d	16
7	R-15-WF	白	♀	1700	5	I.D.+ 1	5	23° ~ 27°C	d	13
8	R-35-BF	黑	♀	1550	5	I.D.+ 1	5	?	d	16
9	R-16-WF	白	♀	1650	7	I.D.+ 2	6	21° ~ 28°C	d	12.6
10	R-34-BF	黑	♀	1800	9	I.D.+ 3	7	?	d	19
11	R-7-WM	白	♂	1450	13	I.D.+ 5	9	24° ~ 32°C	d	13
12	R-10-WF	白	♀	1400	13	I.D.+ 5	9	26° ~ 30°C	d	21
13	R-21-WF	白	♀	1500	17	I.D.+ 7	11	25° ~ 30°C	d	14
14	R-22-WM	白	♂	1450	19	I.D.+ 8	12	26° ~ 33°C	k	18.5
15	R-25-WF	白	♀	1400	21	I.D.+ 9	13	27° ~ 30°C	k	17
16	R-3-WM	白	♂	1400	23	I.D.+ 10	14	27° ~ 34°C	k	11.5
17	R-5-WM	白	♂	1450	23	I.D.+ 10	14	27° ~ 34°C	k	12.5
18	R-17-WF	白	♀	1450	23	I.D.+ 10	14	26° ~ 33°C	k	9.1
19	R-6-WF	白	♀	1400	33	I.D.+ 15	19	23° ~ 33°C	k	7.2
20	R-18-WM	白	♂	1400	33	I.D.+ 15	19	27° ~ 33°C	k	7.7
21	R-4-WM	白	♂	1600	43	I.D.+ 20	24	26° ~ 30°C	k	11
22	R-23-WM	白	♂	1500	43	I.D.+ 20	24	27° ~ 33°C	k	9.8
23	R-28-WF	白	♀	1450	43	I.D.+ 20	24	24° ~ 33°C	k	9.7
24	R-2-WF	白	♀	1700	53	I.D.+ 25	29	22° ~ 31°C	k	12
25	R-9-BM	黑	♂	1400	53	I.D.+ 25	29	25° ~ 33°C	k	16.2
26	R-38-WM	白	♂	1500	61	I.D.+ 29	33	18° ~ 20°C	k	14
27	R-1-WM	白	♂	1700	63	I.D.+ 30	34	22° ~ 33°C	k	13.5
28	R-24-WM	白	♂	1500	63	I.D.+ 30	34	22° ~ 31°C	k	11.5
29	R-29-WM	白	♂	1500	63	I.D.+ 30	34	22° ~ 31°C	k	11

T₁, T₂, T₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R_c, L₅, L₆, L₇: 採取部位(第1圖 參照)

i: 正常上皮, h: 基底細胞增殖 m: 扁平上皮化生 Tm: 移行上皮化生

↑: 化生上皮新生 ↓: 化生上皮脫落 K: 屠殺 d: 死亡 I.D.=Initial Dose(基本吸入)

I.: 實驗動物群에서 除去 II.: 正常對照群 III.: 實驗群

成績一覽表

織學의으로 檢索한 扁平上皮化生所見을 觀察한 吳鉉음

肺 肉 眼 所 見	上 皮 所 見											其 他 所 見
	T ₁	T ₂	T ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rc	L ₅	L ₆	L ₇	
出血性斑點
出血性斑點, 氣管支粘膜出血
m	新生複層扁平上皮化生
左下葉에 氣管支肺炎	m	m	↑ m	m	↑ m	m	·	↑ m	m	m	m	新生單層扁平上皮化生
血性斑點(右中葉)
右中葉出血性斑點
//	↑ m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	典型的再生性重層扁平上皮化生
出血性斑點(心葉의 中間部)	m	·	↑ m	·	↑ m	m	m	·	m	m	m	//
出血性斑點, 氣管의 硬化	h	·	m	h	h	h	·	·	h	m	m	//
//	·	↓ m	·	↓ m	h	·	·	·	·	·	·	新生한 圓柱上皮(Cilia無) 出現
肋膜捲着(硬結性病變)	·	h	h	m	h	m	m	·	m	m	m	·
氣管硬化度增加	h	m	↓ m	m	m	m	·	h	h	m	h	·
//	h	h	h	m	* m	m	·	h	·	·	·	* (Papillary projection)
肺肋膜에 出血性斑點	h	·	h	h	·	*	·	h	h	h	h	//
//	·	h	h	h	h	h	·	h	m	m	m	·
氣管支硬化度增加, 出血性病變	·	m	Tm	·	Tm	Tm	Tm	Tm	m	Tm	Tm	Papillary forming, Transitional metaplasia
//	·	↓ m	·	·	m	h	·	·	h	·	·	·
//	m	h	Tm	·	m	m	m	·	·	↓ m	↓ m	Transitional metaplasia
//	·	m	·	m	Tm	Tm	Tm	h	m	m	m	Bronchopneumonia
氣管支性肺炎(下葉)	h	m	m	Tm	Tm	Tm	Tm	·	m	Tm	Tm	Atypical bronchiolar proliferation
//	↓ m	↓ m	↓ m	m	↓ m	m	h	m	↓ m	m	m	Papillary projection
// (右中葉)	m	m	m	m	m	m	m	·	m	m	m	//
// //	·	·	h	h	Tm	Tm	·	·	h	·	·	//
右中葉의 硬結	·	m	Tm	m	Tm	Tm	Tm	h	m	m	m	//

肺炎을 가진 3 마리의 家兔(R-8-WF, R-20-WF, R-26-WF)를
除外한 健康한 家兔 75 마리를
正常對照實驗群(21 마리), 第 1
次實驗群(29 마리) 및 第 2 次
實驗群(25 마리)으로 나누어
飼育하면서 該當處置를 加하
고 각各 屠殺하여 氣管 및 氣
管支粘膜의 化生出現狀況을
觀察하였다.

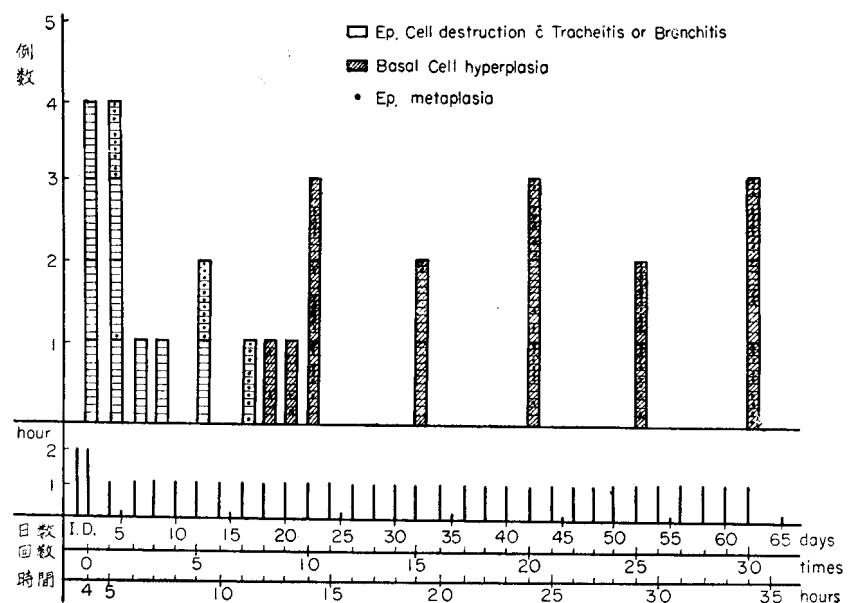
(I) 正常對照群成績:

Formalin gas 吸入處置치 않
은 正常對照群(21 마리)家兔
의 氣管 및 主要氣管支의 一
定한 9 個部位에서 切取한 組
織切片의 病理組織學的 檢索
結果 典型的 扁平上皮化生이
觀察되는 例는 1 例도 없었다.
(第 1 表 參照).

(II) 第 1 次 實驗群成績(短期處置群):

第 1 次 實驗群의 化生出現成績을 보면 다음과 같다.
Formalin gas 吸入處置한 第 1 次 實驗家兔群(29 마리)
에서는 Formalin gas 反復吸入回數 乃至 程度에 따라 氣
管支粘膜의 上皮壞死 및 崩壞 그리고 上皮再生過程에서
의 各種 各狀態의 雜複雜한 組織變化가 觀察된다(第 1 表,
第 2 表, 第 3 圖 및 寫真附圖參照).

그리고 Formalin gas 吸入處置後 나타내는 氣管 및 氣

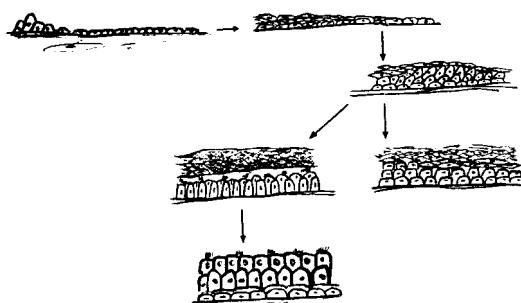


第 2 表

管支上皮의 組織變化를 時期的으로 아래와 같이 세 가지
로 나눌 수 있는 듯하다. 即

- 初期의 正常圓柱上皮의 崩壊性脫落 및 化生上皮新生.
- 中間期의 化生上皮의 崩壊脫落 및 修復性圓柱上皮新生.
- 比較的後期의 化生上皮의 乳嘴狀突出形成 또는 角化性 扁平上皮化生 出現.

① 化生上皮新生: Formalin gas 基本吸入(I.D. 以
後 表記함)後 1 乃至 7 回의 隔日 Gas 吸入을 한 家兔의
大多數에 있어서 急性 乃至 亞急性 出血性 氣管·氣管支
炎 또는 氣管支性肺炎變化가 觀察되어 粘膜에 甚한 充
血 및 出血과 粘膜上皮의 廣範圍한 崩壊脫落을 나타내
는 것이 많고 被覆上皮가 脫落된 基底膜에 一致하여 特
異한 扁平 또는 立方形의 單層扁平上皮가 나타난다. 이
와 같은 扁平上皮가 가장 早期에 觀察된 例는 I.D. 後 1
回의 Gas 吸入을 實施한 例로서 Gas 吸入延時間은 5 時
間에 지나지 않는다.



第 3 圖

第 2 圖

T ₁ : Larynx	R ₄ : Rt. Lower Lobe Br.
T ₂ : Upper Trachea	R _c : Rt. Cardiac Lobe Br.
T ₃ : Lower Trachea	L ₅ : Lt. Main Br.
R ₁ : Rt. Main Br.	L ₆ : Lt. Upper Lobe Br.
R ₂ : Rt. Upper Lobe Br.	L ₇ : Lt. Lower Lobe Br.
R ₃ : Rt. Middle Lobe Br.	

이와 같은 單層의 扁平上皮는 Formalin gas 吸入回數가 많은例에서는 2乃至 3層以上 或은 重層의 扁平上皮로 移行하여 가며 그段階의 移行을 觀察할 수 있다. 또 이것이 漸次 細帶狀으로 되어서 元來의 基底膜에 따라 崩壞脫落物 및 織纖素性滲出物 사이를 開고 增殖하여 가는 像도 觀察된다. 이런 곳에는 正常圓柱上皮가 全然 殘存하지 않는 것이 普通이다. 그리고 Gas吸入回數가 많을 수록 氣管·氣管支에 典型的 扁平上皮化生所見이 자주 觀察된다.

② 化生上皮脫落: Formalin gas의 I.D. 後 8~20回의 吸入(隔日)을 實施한 家兔에 있어서는 氣管 및 氣管支上皮의 基底細胞增殖, 移行性上皮化生, 扁平上皮化生等의 三樣相으로 大別할 수 있는 所見이 보다 觀察된다. 그리고 扁平上皮化生狀態로부터 元來 被覆되었던 것과 같은 圓柱上皮로 移行되어 가는 所見 即 所謂上皮修復過程이라고 理解되는 所見을 觀察할 수 있다.

化生, 如何든 扁平上皮가 變性 및 壞死에 빠져가면서 崩壞되는 同時에 그 基底膜面에서 圓柱上皮 또는 移行性上皮가 나타나면서 增殖되어 가는 것을 볼 수 있다. 그런데 이 경우에 崩壞된 紡織層과 新生圓柱上皮의 上部面과의 사이에는 分明한 境界가 이루어져 있는것이 普通이다(第3圖)(寫眞附圖).

이 경우에 再生되어 가는 圓柱上皮는 氣管支粘膜을 被覆하고 있는 正常 紡織性 圓柱上皮와는多少 달라 큰것으로서 보다 未熟한듯 하여 核質이 보다 豐富하고 紡織毛는 잘 觀察되지 않으며 보다 堅固稠密한 細胞乃至 紡織層을 이루고 있다. 따라서 이런 경우의 新生圓柱上皮는 大體로 基底細胞가 增殖한데 지나지 않은 所見을 하고 있는것이 普通이다. 그러나 比較的 長期間 Gas吸入한 第1次試驗群 家兔中의 氣管·氣管支에서 觀察되는 扁平上皮化生所見을 보면 大概는 重層을 이루고 있고 때로 最高 10層에 이르는 例도 있으며(寫眞附圖), 部位에 따라서는 角化를 하고 있는 것도 觀察된다. 扁平上皮의 出現頻度, 分布 및 範圍는 例에 따라, Gas吸入回數에 따라 다를 뿐만 아니라 複雜하고 標準을 理解하기 조차 困難하다(第3圖 및 寫眞附圖).

③ 化生上皮의 乳嘴狀突起形成: Formalin gas의 I.D. 後 28~30回의 Gas吸入을 한 家兔에 있어서는 上記 初期群에서 觀察되는 所見以外의 各種上皮所見이 나타난다. 그리고 化生上皮가 乳嘴狀突起(Papillary projection)를 形成하고 있는것이 多數例에서 觀察된다. 1例의 家兔(R-9-BM: I.D.+25回)에서는 肺葉에 局所의 非典型的 毛細氣管枝의 腺腫樣增殖 또는 肺胞上皮化(Alveolar epithelialization)라고 理解되는 所見이 觀察되었다. 그런데 이 家兔의 肺下葉部에는 局所性 肺膿瘍이 있었던 것이다.

이 程度의 吸入實驗家兔에서 觀察되는 扁平上皮(化生)은 Gas吸入回數가 많아짐에 따라高度의 角化를 나타내는 듯하다(第3圖 및 寫眞附圖).

(Ⅲ) 第2次實驗成績(長期處置群)(第3表參照):

第1次實驗群인 I.D. 後 1~30回 Formalin gas吸入處置群에 比해 보다 長期인 I.D. 後 31~140回吸入處置한 家兔群(25마리)의 氣管 및 氣管支의 上皮化生出現狀況 및 그 上皮의 組織學的變化를 觀察하여 보면 그 成績이 다음과 같다.

一般的으로 人體의 氣管支上皮 檢索例에서 觀察되는 바 所見인 基底細胞增殖, 移行上皮化生 및 扁平上皮化生의 三樣相으로 大別할 수 있는 所見이 모두 그리고 正常纖毛圓柱上皮에서부터 扁平上皮化生으로 移行하는 段階의 樣相이라고 생각되는 여러 上皮性變化를, 또한 1次實驗群家兔의 特히 後期實驗日의 家兔 氣管支上皮에 觀察된 再生性上皮(扁平上皮化生) 및 修復性上皮(圓柱上皮)新生의 여러 移行過程의 上皮變化의 所見들이 數많이 混在되어 觀察되며 Gas吸入回數에 따르는 化生出現頻度, 分布 및 範圍等의 大綱 조차도 理解하기 어려울 程度로 複雜한 上皮變化들이다.

以上의 여러가지 上皮變化中에도 特히 Berkheiser¹⁰⁾ 그리고 其他 여러 著者들이 檢索觀察한 所謂 “非典型的上皮化生”(Atypical metaplasia) 또는 上皮內癌(Carcinoma in situ)이라 理解할 수 있는 所見은 1例도 觀察되지 않았다. 그리고 長期間 Gas吸入이 反復處置된 家兔의 氣管 및 氣管支에서는 보다 高度의 角化性 扁平上皮化生을 나타냄을 보았다. 또한 長期間 反復된 Gas吸入이 家兔 氣管支에 特히 大多數의 肺下葉部에 氣管支擴張症을 招來하고 있음을 보며 氣管支壁周圍의 細胞에 顯著한 結締織增殖像을, 그리고 比較的 顯著한 氣管支壁肥厚 및 氣管支上皮의 乳嘴狀突起(Papillary projection)等을 觀察할 수 있다. 特히 乳嘴狀突起部에서 局所性의 扁平上皮化生 또는 移行上皮化生이 보다 高度로 나타남을 본다. (寫眞附圖, 第4圖)

大概, 氣管支上皮化生이 限局性인 境遇와 濫蔓性인 境遇가 있는데 그中 特히 前者에서 化生의 移行段階의 所見을 觀察할 수 있다. 그리고 濫蔓性으로 扁平上皮로 代置된 例에서는 그 上皮가 “Intervening papilla”와 “Rete ridge”를 이룬 侵襲構造를 呈示할 程度로 잘分化되고 角化되어 있음을 본다. 化生이 限局性인 大多數例에 있어서는 그 正常氣管支의 縱行稜脊(Longitudinal ridge)의 頂上部에 一致해 化生된 것을 볼 수 있으며 粘膜下分泌腺의 排出管上皮에 까지 化生이 進展되어 있고 심지어는 腺腔까지 化生이 蓋起되어 있다(家兔番號 R-60-WM).

(Ⅳ) 實驗成績의 綜合:

上述한바의 Formalin gas吸入處置한 第1次實驗家兔

(第2次實驗群)

一覽表

番號	實驗番號	實驗動物種類	體重(g)	Formalin吸入量(mg)	Formalin吸入時間	實驗gas處置回數	死後溫度(°C)	死肉重(g)	肺內溫度(°C)	肺肉眼所見			T ₁	T ₂	T ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _c	L ₅	L ₆	L ₇	其他所見			
										T ₁	T ₂	R ₁															
1	R-20-WM	白♂	1500	81 I.D.+39	43.15°~18°C	K	8	左下葉에硬結 支氣管炎 및 膜粘液 (1.0×0.4×0.1cm)	18	氣管支氣管炎 白色頸結 (1.0×0.4×0.1cm)	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	Papillary forming, 新生肺上皮			
2	R-56-WM	白♂	1400	81	// +40	44.13°~20°C	K	8	左下葉에白色頸結 (1.0×0.4×0.1cm)	13.5	特記所見無	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	化生上皮脫落 Papillary forming		
3	R-42-WF	白♀	1600	89	// +43	47.12°~13°C	K	8	左下葉에白色頸結 (1.0×0.4×0.1cm)	13.5	特記所見無	m	i	i	m	m	m	m	i	m	m	m	m	m	*Cornified squamous metaplasia		
4	R-61-WF	白♀	2000	123	// +60	64.13°~17°C	K	13	//	13.5	左葉(氣管支氣管炎)	m	h	m	m	m	m	m	i	m	m	m	m	m	*Cornified squamous metaplasia		
5	R-62-WM	白♂	1500	123	// +60	64.11°~20°C	K	13	特記所見無	13.5	左葉(氣管支氣管炎)	m	h	m	m	m	m	i	m	m	m	m	m	m	*Cornified squamous metaplasia		
6	R-64-WM	白♂	1500	123	// +60	64.13°~17°C	K	13.5	左葉(氣管支氣管炎)	14	//	h	i	m	m	m	m	i	h	m	m	m	m	i	*Cornified squamous metaplasia		
7	R-65-WM	白♂	1450	123	// +60	64.12°~18°C	K	14	//	14	肺氣管支擴張症	h	m	i	h	m	i	↓ m	i	h	m	i	i	i	*Cornified squamous metaplasia		
8	R-8-WF	白♀	1500	125	// +61	65.11°~18°C	K	13	特記所見無	13	特記所見無	*m	↑ m	m	m	m	m	m	↑ m	m	m	m	m	m	m	*Cornified squamous metaplasia	
9	R-26-WM	白♂	1500	163	// +80	84.13°~19°C	K	22	下葉氣管支擴張(R ₄ , L ₇)	14	//	*m	m	↑ m	m	m	m	↑ m	m	m	↑ m	m	m	m	*Cornified squamous metaplasia		
10	R-45-WF	白♀	1600	173	// +85	89.14°~22°C	K	14	//	14	肺氣管支擴張症	*m	m	↑ m	m	m	m	↑ m	m	m	↑ m	m	m	m	*Cornified squamous metaplasia		
11	R-50-WM	白♂	1400	181	// +89	93.16°~20°C	d	12	肺氣管支擴張症	14	肺氣管支擴張症	↑ m	↑ m	*A	A	m	m	↑ m	m	↑ m	m	↑ m	m	m	A *A A A		
12	R-54-WF	白♀	1700	183	// +90	94.15°~20°C	K	20	//	20	氣管支氣管炎	*m	m	h	m	m	m	↑ m	h	i	m	h	h	h	Papillary projection		
13	R-55-WF	白♀	1550	183	// +90	94.16°~23°C	K	21	//	21	氣管支氣管炎 (着色)	m	·	m	h	m	m	↑ m	h	i	m	h	h	h	Transitional metaplasia		
14	R-57-WF	白♀	1300	183	// +90	94.17°~20°C	K	20	中等度氣管支擴張	20	中等度氣管支擴張	m	m	↑ m	Tm	Tm	m	h	↑ m	m	m	m	m	m	*Duct metaplasia		
15	R-60-WM	白♂	1400	183	// +90	94.17°~24°C	K	20	氣管支氣管炎	20	氣管支氣管炎	m	m	↑ m	Tm	Tm	m	m	↑ m	m	m	m	m	m	Transitional metaplasia		
16	R-32-WM	白♂	1200	189	// +93	97.17°~24°C	K	23	(R ₃) (Focal abscess)	23	(R ₃) (Focal abscess)	m	m	A	m	Tm	m	m	m	m	m	m	m	m	化生上皮脫落		
17	R-43-WM	白♂	1750	203	// +100	104.16°~23°C	K	22.5	氣管支氣管炎, Formalin色素沈着, Emphysematus area	A	m	i	A	m	↑ m	A	A	m	↑ m	A	A	A	m	A	*Extensive cornified squamous metaplasia		
18	R-49-WF	白♀	1400	213	// +105	109.17°~23°C	K	20	氣管支擴張(0.5×0.8cm)	20	氣管支擴張(0.5×0.8cm)	*m	*m	*m	m	m	m	↑ m	m	m	*m	m	m	m	A	化生上皮新生	
19	R-48-WF	白♀	1500	223	// +110	114.14°~23°C	K	20	特記所見無	20	右上葉肥滿, 下葉氣管支擴張	m	i	h	m	m	m	↑ m	Tm	↑ m	m	A	A	A	Pm	Transitional metaplasia	
20	R-40-WF	白♀	1400	245	// +121	125.12°~21°C	K	24	張瘤	24	張瘤	*m	m	m	A	Tm	Tm	↑ m	Tm	m	A	A	A	A	Pm	Papillary projection	
21	R-44-WF	白♀	1600	261	// +129	133.15°~23°C	d	20	氣管支擴張症(2.8×0.5)	20	氣管支擴張症(0.6×0.4)	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	(死亡後變態不真)	
22	R-52-WM	白♂	1400	267	// +132	136.12°~23°C	K	14	左下葉寄生虫殼(0.6×0.4) ×0.4) Bronchiectasis	14	左下葉寄生虫殼(0.6×0.4) ×0.4) Bronchiectasis	m	↑ m	h	m	m	↑ m	m	i	m	m	m	m	m	*h	↓ 矢狀切面 3×18mm 左)	
23	R-36-WF	白♀	1400	275	// +136	140.12°~21°C	K	22	Bronchiectasis(下葉)	22	Bronchiectasis(下葉)	m	h	↑ m	m	m	m	i	i	m	m	m	m	m	m	A	(化生上皮新生)
24	R-51-WF	白♀	1400	279	// +138	142.12°~23°C	K	12	(萎縮肺)比較的小	12	(萎縮肺)比較的小	m	↑ m	h	m	m	m	h	i	m	i	m	m	m	m	(/)	
25	R-53-WM	白♂	1500	283	// +140	144.14°~25°C	K	13.5	肺:	13.5	肺:	//	m	i	h	i	m	i	h	i	m	w	i	i	Testicle: (teratoma)		

*標識参考 $\left\{ \begin{array}{l} T_1, T_2, T_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, L_5, L_6, L_7: 增殖部位(第1回參照) \\ i: 正常上皮 \\ h: 基底細胞層 \\ m: 鳞狀上皮化生 \\ d: 增殖 \\ d: 死亡 \\ P: Papillary Projection \end{array} \right.$

A : 白色細胞
Tm : 移行上皮化生

I.D. = Initial dose
I.D. = Initial dose
P: Papillary Projection

第4表

Formalin Gas 吸入期間과 上皮化生出現

處置回數	吸入延時間	實驗日數	實驗動物數	上皮化生		其他上皮變化				計
				出現例數	%	基底細胞增殖	正常上皮	脫落上皮		
I.D.+ 1~5	1~9	5	12	3	25	0	0	9	9	9
	6~10	10~14	23	6	83	0	0	1	1	
	11~30	15~34	63	11	91	1	0	0	1	
	1~30	1~34	~63	29	62	1	0	10	11	
31~60	35~64	123	7	7	100	0	0	0	0	0
61~90	65~94	188	8	8	100	0	0	0	0	0
91~120	95~124	243	4	4	100	0	0	0	0	0
121~140	125~144	283	6	5	83	0	1	0	1	1
31~140	35~144	~283	25	24	96	0	1	0	1	1

第5表 性別과 扁平上皮化生

性 別	動 物 數	化 生 上 皮	
		出 現 例 數	%
雄 (♂)	25	23	約 92
雌 (♀)	29	20	69
計	54	43	80

群과 第二次實驗家兔群의 그 程度 및 微細한 所見에 差異를 나타내는 化生過程의 變化의 出現狀況을 總括하여 다시 觀察하여 보면 아래와 같다.

(가) 化生의 頻度 및 性別과의 關係:

Formalin gas 反復吸入處置한 家兔 54例中에서 氣管 및 氣管支上皮化生陽性例는 43例로서 約 80%의 高率을 占하며 그 雄兔 25例中 23例陽性(約 92%) 雌兔 29例中 20例陽性(約 69%)이다. 그라므로 雄兔에서 그 頻度가 보다 높다(第5表).

(나) Formalin gas 吸入期間과의 關係:

Formalin gas 吸入處置한 第一次實驗群(短期處理群, I.D. 後 1~30回)의 29例中 氣管·氣管支上皮化生陽性例는 18例로서 約 62%를 呈示하고 第二次實驗群(長期處理群, I.D. 後 31~140回)의 家兔 25例中 24例陽性으로 約 96%의 高度의 陽性率을 나타낸다. 그리고 總實驗動物 54例中 43例 陽性으로 80%의 陽性率을 呈示하였다. 長期間(I.D.後 30回以上) Formalin gas 를 吸入한 群에서 家兔의 氣管 및 氣管支上皮化生傾向이 顯著히 強하여서 오직 1例가 化生을 出現치 않았을 뿐이다(第4表).

(다) 化生의 分布範圍 및 그 侵襲度:

各氣管支에 對하여 그 上皮化生의 出現度의 分布狀況을 調査한 바 T₁ 部에서 27, T₂ 部에 20, T₃ 部에 21, 그리고 R₁ 枝에 26, R₂ 枝에 25, R₃ 枝에 30, R₄ 枝에 26, R_c 枝에 20, L₅ 枝에 26, L₆ 枝에 25, L₇ 枝에 24의

出頻度를 하고 있다. 따라서 特別히 化生頻度가 高度인 氣管支部位를 指摘하기가 困難한듯하다. 또 氣管(採取 3個部位)에 陽性인 것 68例, 右肺氣管支(採取 5個部位)에 陽性인 것 127例, 左肺氣管支(採取 3個部位)에 陽性인 것 75例로서 亦是 化生이 優勢한 部位를 指摘하는 困難하겠다(第6表).

第6表 化生의 分布

部	位	化生出現	其他上皮變化		
			基底細胞增殖	正常細胞	脫落上皮
氣 管	T ₁	27	7	1	20
	T ₂	20	10	6	17
	T ₃	21	10	5	18
	計	68	27	12	55
右肺氣管支	R ₁	26	6	3	19
	R ₂	25	12	1	15
	R ₃	30	7	4	13
	R ₄	26	5	5	16
	R _c	20	1	6	5
左肺氣管支	計	127	31	19	68
	L ₅	26	9	1	17
	L ₆	25	9	1	17
	L ₇	24	8	3	18
	計	75	26	5	52

그 化生의 範位를 보건대 9個枝에 모두 陽性인 것 9例로 最高이고 採取 11個枝에 모두 陽性인 것 4例, 1個枝에서 陽性인 것 2例이어서 化生出現氣管支個數와 陽性例數와의 關係에 意義를 붙이는데는 亦是 困難함이 있다(第7表).

氣管支上皮化生의 範位를 가지고 그 侵襲度를 第Ⅰ度(化生이 1~3個枝에 出現), 第Ⅱ度(化生이 4~6個枝에 出現), 第Ⅲ度(化生이 7個枝以上에 出現)로 나누어 그

頻度를 보건데 第 8 表에서 보는 바와 같이 第 II 度群이 約 41%로서 最高이고 또한 短期實驗群과 長期實驗群을 侵襲度로 比較하여 보면 亦是 兩群 共히 第 II 度가 優勢하고 短期實驗群에서 34%, 長期實驗群에서 48%로서, 長期實驗群(Formalin gas 吸入 I.D. 後 31~140回)에서 그 化生侵襲이 보다 強함을 본다.

第 7 表 化 生 的 範 圈

化生出現氣管·氣管支數			化生出現例數
1個	支		2
2個	支		5
3個	支		3
4個	支		3
5個	支		4
6個	支		6
7個	支		3
8個	支		1
9個	支		9
10個	支		3
11個	支		4
合計			43

第 8 表 侵襲程度로 본 上皮化生

*侵襲程度	I.D. + 0~30回		I.D. + 31回以上		合計	
	出現例數	%	出現例數	%	出現例數	%
第 0 度	11	約 38	1	約 4	12	約 22
第 1 度	5	17	3	12	8	15
第 II 度	3	10	9	36	12	22
第 III 度	10	34	12	48	22	41
計	29	100	25	100	54	100

*侵襲程度:

- { 第 0 度: 化生이 없는 경우
- 第 1 度: 化生이 1~3氣管·氣管支에 出現
- 第 II 度: 化生이 4~6氣管·氣管支에 出現
- 第 III 度: 化生이 7 氣管·氣管支 以上에 出現

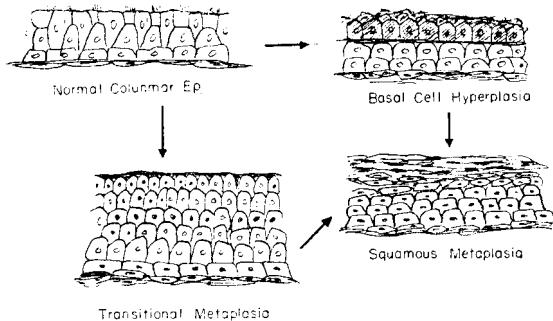
總括 및 考按

著者가 觀察한 成績을 總括考按하여 보건데 對照群의 正常家兔에 있어서는 氣管 및 氣管支粘膜上皮에서 典型的上皮化生이라 理解되는 所見이 觀察되지 않았으며 實驗의으로 Formalin gas를 吸入시킨 家兔에 있어서는 그 氣管 및 氣管支粘膜에 炎性 및 變性變化, 再生所見 特히 化生所見 그리고 複雜한 修復性變化等이 나타남을 보았고, 比較的 初期에는 家兔氣管支 및 氣管支粘膜에 圓柱上皮의 崩壞 및 脫落, 單層扁平上皮新生 乃至 重層扁平上皮增殖(化生)等의 一聯의 所見이, 比較的 中間期에는 氣管支粘膜에 扁平上皮(化生)의 變性 및 崩壞에서 圓柱上皮의 新生에 이르는 修復性所見 그리고 比較的正常

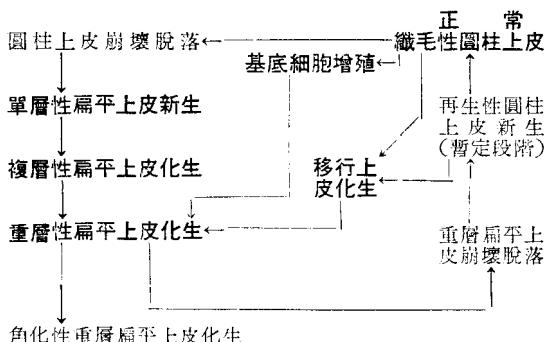
인 圓柱上皮로 부터 典型的인 重層扁平上皮(化生)이라고 理解되는데 이로는 化生의 一聯의 段階의 所見들을 그리고 比較的 後期 또는 長期間 Formalin gas를 反復吸入시킨 家兔의 氣管 및 氣管支에서는 上記의 一聯의 上皮의 化生 및 修復의 段階의 各種樣相들이 모두 觀察되어 乳嘴狀突出(Papillary projection) 狀態의 氣管支上皮化生의 相當例數를 그리고 特異한 肺胞上皮化(Alveolar epithelialization)의 1例를 觀察하였다. 特히 吸入回數가 比較的 높은例에서는 氣管 및 氣管支의 高度의 角化性重層扁平上皮化生을, 그리고 肺下葉部에 中等度乃至高度의 氣管支擴張症의 所見이 大多數例에서 觀察되었다. 特히 위의 實驗成績中에 分明한 事實은 人體 氣管支 檢索例에서 唯獨 觀察되고 있는 所謂 Niskanen⁵⁹⁾(1948), Weller⁶⁰⁾(1953, 1955), Valentine⁶¹⁾(1957)이 일찌기 指摘하였고 著者^{23, 29)}(1961, 1965)도 觀察하였던 바와 같이

- (a) Basal cell hyperplasia(基底細胞增殖)
- (b) Transitional metaplasia(移行性上皮化生)
- (c) Squamous metaplasia(扁平上皮化生)

의 三樣相으로 大別할 수 있는 所見이 Formalin 吸入實驗家兔의 氣管支粘膜에서 觀察되는 바 이는 正常纖毛圓柱上皮에서부터 扁平上皮化生으로 移行하는 段階의 樣相이라고 생각되고 있다. 이 三群의 變化樣相의 移行像이 보일뿐 아니라 詳細히 觀察하면 微細한 點에 있어서 각各相異한 所見을 보여주고 있다(第 4 圖). 即 氣管支上皮의 基底細胞가 多리程度의 增殖을 이르키고 있는것에서부터 複雜한 增殖 그리고 上皮의 變形을 일으키고 있는 것 等을 볼 수 있다. 基底細胞의 增殖의 境遇에는 이 細胞들은 흔히 間接分裂像을 지니고 있으며多少 크고 透明한 圓形核을 가지고 있다. 이 變化가 더 進展되면 增殖을 일으킨 基底細胞가 그위에 被覆된 圓柱上皮의 單層사이에 比較的 銳利한 境界線이 생긴다. 이때 圓柱上皮는 아직 粘液을 分泌하고 있으며 때때로 纖毛를 아직 갖고 있다. 이 上部의 圓柱上皮層은 漸次 減縮되어 離平하여 점이며 結局 消失되고야 만다. 그리하여 深部에서 增殖된 細胞만으로 덮이게 되며 乃終에는 "Prickle cell"이 가끔 發見되는多少 不完全해 보이는 扁平上皮型의 上皮로 代置된다. 그러나 이 上皮는 正常扁平上皮層과 비슷한 層으로 進行하는 分化過程을 顯示하고 있지는 않다. 氣管支에서 보는 扁平上皮化生에 있어서는 大概는 이런 過程의 形態를 取하는 것일지만 어떤 境遇에는 比較的 잘分化된 扁平上皮性格을 띠우지 않고 移行型의 上皮로되어 버리기도 하는 것이다. 또 어떤 氣管支에서는 잘分化된 角化性扁平上皮가 보이며 어떤 境遇에는 粘膜下 分泌腺의 排出管上皮에게 까지 化生이 進展되어 있고 심지어는 腺腔까지 化生이 起起되어 있음을 본다(第 4 圖 및 第 5 圖, 寫眞附圖).



第 4 圖



第 5 圖

이러한 三樣相으로 大別할 수 있는 所見들은 Formalin 吸入 實驗家兔中에서도 特히 吸入初期 實驗群을 除外한 남여지의 中期以後의 Formalin 吸入 實驗群에서 觀察되었으며 이리한 正常纖毛圓柱上皮에서 扁平上皮 化生으로 移行하는 段階의 樣相이라고 理解되는 所見들은 人體의 氣管支檢索例에서만 唯獨 評價되었을 뿐 實驗動物에서 이리한 所見들을 아직껏 遽窮하여 本이 없는듯하다. 大部分의 動物實驗例는 앞서 諸論에서 記述한 바와 같이 數週에 걸쳐 上皮의 修復現象을 追求하였을 뿐이다.^{76, 81, 93)}

氣管 및 氣管支粘膜 傷害로 惹起된 實驗中 初期群에서 觀察되는 所見들은 이미 Straub⁸⁴⁾(1939), Wilhelm^{96, 97)}(1953, 1954), Wolf¹⁰³⁾(1895)等에 依해 白鼠에서, 그리고 Sanderud⁷⁶⁾(1958)에 依하여 家兔에서 實驗的으로 追求된 바 있다.

이들의 一致된 意見으로는 氣管 및 氣管支 粘膜에 傷害를 입혀 各種 實驗 動物에서 觀察한 結果는 傷害에 對한 最初의 上皮性反應이 바로 傷害입은 部位邊에서 惹起되어 基底細胞의 增殖에 依한 扁平上皮形成이 이루어진다

는 것이다. 即 傷害입은 第 3 日이면 1乃至 3 層 內外의 扁平上皮가 增殖形成되어 粘膜의 基底面을 被覆케 되고 6日에서 42日에는 瘢痕組織을 隨伴하면서 심지어 20~30의 成層(Stratification)을 갖는 扁平上皮化生을 招來함을 보며 49日에 이르려서는 正常의 纖毛圓柱上皮의 修復像(Restitution)을 觀察할수 있다는 記錄들이다. Winternitz(1920)는 家兔의 呼吸氣道에 0.25%의 鹽酸을 注入하여 氣管支上皮가 死滅(Killed)됨을 觀察하여 이 變化를 "Red-ribbon"이라고 Eosin에 強染되는 物體로 說明記載하고 있는바 이는 그 氣管支粘膜의 壞死가 粘膜 基底面을 侵害치 没有었던 實驗結果라 짐작되는 바이며 亦是 여기에서도 36時間後에 온 基底細胞層의 "尋常치 不은 增殖性"에 對해 言及함을 찾을수 있다. Otto⁶¹⁾(1957)는 白鼠의 氣管支에 Formalin gas를 吸入시켜 亦是 Sanderud 其他의 所見에 同一한 實驗成績을 얻음을 본다. 그 觀察期間은 16日이었다. 이들의 모든 所見은 著者の Formalin 吸入 初期實驗群의 家兔氣管支上皮變化의 그것에 一致됨을 본다.

以上의 모든 動物實驗이 그期間이 너무 短期이었다는 事實이 있고 거의 大部分이 氣管支粘膜 上皮에 傷害을 주어 그 可逆의 修復現象을 觀察하는데 汲汲하였으며 따라 著者の 實驗動物에서 長期 Formalin吸入으로 본 여러 所見들을 觀察하기에 이르지 못하였던 것이라고 理解된다. 長期 Formalin吸入으로 惹起된 家兔氣管支의 上皮變化를 著자의 實驗成績으로 整理하여 보면 第 5 圖와 같이 그 化生上皮의 形成 및 衰退狀況을 概觀할 수 있겠다.

著者の 實驗成績에서 注目되는 것은 重層扁平上皮化生이 占하는 位置이며 이는 長期間의 Formalin吸入의 結果로서 二個方向으로 進展됨을 보는데 即 아주 高度의 角化性上皮化生을 이루거나 또는 崩壞脫落 및 衰退되어 暫定段階의 非典型的 非纖毛性인 再生性 圓柱上皮로 移行케 되고, 이것이 다시 移行性上皮化生으로 또는 正常纖毛性圓柱上皮로 轉換해 갑을 觀察할 수 있다.

여기 나타나는 暫定型의 再生性 圓柱上皮는 正常纖毛性圓柱上皮와는 달라多少 그 細胞性狀이 보다 未熟하고도 그 核質이 보다 豐富하여 退形成(Anaplasia)을 이루고 있으며 一般으로 纖毛를 缺하고 보다 堅固하고도 보다 強忍稠密한 細胞乃至組織構築을 이루고 있는 듯 觀察된다. 때로 基底細胞의 成層을 갖고 있는 例도 보인다.

氣管文化生의 乳嘴狀突起(Papillary Projection) 形成은 刺戟性 Gas에 依한 氣管支壁의 瘢痕形成에 隨伴된 現象이라고 理解되는 所見이며 Sanderud⁷⁶⁾其他의 觀察 또는 Greenberg²⁷⁾(1961)의 實驗 觀察에서는 瘢痕組織의 形成에 對해 強調하고 있음을 본다.

長期間 Formalin吸入한 一例의 家兔에서 限局된 非典

型的 腺腫樣增殖 또는 肺胞上皮化의 所見을 呈示하고 있음을 보았는데 이例에서 亦是局所性 肺膜癌을 隨伴하고 있음을 알았다. Berkheiser¹⁰⁾(1964), King¹¹⁾(1954), Menton⁵⁶⁾(1951), Herbert³⁵⁾(1962)等著者들에 依하면 毛細氣管枝의 腺腫樣增殖(Adenomatous proliferation)은 相當히 頻繁히 觀察되는 所見으로서 硅肺症, 肺梗塞症, 其他 慢性肺疾患에서 起起되는 纖維增殖 또는 非特異性炎症에 隨伴되는 것이라고 理解되고 있다. 大概는 그組織像이 여러 複雜한 原因에 對應하는 非特異의 反應規律로서 單純한 毛細氣管枝의 基底細胞增殖에 然由 함이라 본다.

著者의 Formalin 長期反復吸入한 實驗動物群에서 非典型的 上皮化生(Atypical metaplasia) 또는 上皮內癌(Carcinoma in situ)이라 理解되는 所見은 하나도 觀察되지 않았다. 氣管支上皮의 Atypical metaplasia(非典型的的上皮化生)의 組織學的定義는 여러 著者에 따라 見解가 다른 듯 하다. 即, Weller⁵⁵⁾(1953)는 化生을 “增殖性”型 (Atypia: “proliferative” form)과 “潛在性”型 (“Dormant” form)으로, Wittelkind & Strüder¹⁰²⁾(1953)은 type I (Dysplasia)과 type II로, 그後 Auerbach et al^{3, 4, 5)}(1956, 1957, 1962), Kinsella¹²⁾(1959), Ryan et al⁷³⁾(1957), Spain⁸²⁾(1959) 等은 一種의 細胞 및 核의 非典型性을 考慮하여 Atypical metaplasia(非典型的的上皮化生)으로 理解하였던 것인데 이것이 上皮內癌으로 進展함이라고 또는 進行하는 한 時期라고 생각함에서 이에 對한 追求가 恒常論議되고 있다. Sanderud⁷⁵⁾(1958), Friedländer⁷⁶⁾(1876) 等은 家兔 또는 人體의 氣管支上皮에서 不規則하게 增殖된 扁平上皮化生을 자주 觀察하였는데 特히 이는 肺炎으로 死亡한 例에서 頻繁히 發見되는 所見으로 所謂 非典型的的上皮化生(Atypische Epithelwucherungen)으로 誤認되기 쉽다는 것을 指摘하고 있다. 如何든 化生現象을 크게 再生性上皮化生(Regenerative metaplasia)와 非典型的 上皮化生(Atypical metaplasia)로 나누어 考慮한다면 Formalin 長期吸入으로 起起된 上皮化生은 再生性上皮化生(Regenerative metaplasia)의 領域에 머드르고 있는듯 理解된다.

Formalin gas 長期吸入으로 因한 家兔氣管支의 上皮化生 頻度는 約 80%이며 그中 雄性例에서 25例中 23例陽性으로 거의 92%의 高度의 陽性率을, 그리고 I.D. 後 31回以上의 吸入群에서는 25例中 24例로 거의 96%의 高度의 陽性率를 나타냄을 알게된다. 또한 그 侵襲度를 살펴보면 大部分이 高度의 第Ⅱ度이며 亦是雄性例가 優勢함을 본다. 이러한 事實은 長期 Formalin gas를 I.D. 後 31回以上 反復吸入한 雄性家兔의 氣管 및 氣管支에서 上皮化生이 거의 全例에서 觀察됨을 알게 한다. 그리고 Formalin gas吸入家兔의 氣管支에서 最初의 扁平上皮(化生)出現은 吸入延 5時間(實驗第4日)의 例에

서 보았는데 이런 事實은 Straub⁸¹⁾(1939), Wilhelm^{96, 97)}(1953, 1954), Wolf¹⁰³⁾(1895) 및 Sanderud⁷⁶⁾(1958) 等의 觀察例와 一致되는 것이라 하겠다. 如何든 Formalin gas 反復吸入은 家兔氣管 및 氣管支에 高率의 化生上皮出現을 그리고 高度의 化生侵襲을 起起함을 理解케 한다.

結論

肺疾患을 가지고 있지 아니한 1.5 Kg 内外의 健康成熟家兔에게 Holland³³⁾式 吸入裝置를 使用하여 Formalin gas를 長期間 反復吸入시키면서 時間經過에 따라 屍殺하고 氣管 및 左右氣管支의 主幹部의 一定한 11個部位에서 組織片을 切取하에 上皮化生(Metaplasia)의 出現狀況을 觀察하였다. 다음과 같은 結論을 얻었다.

(1) 正常家兔에 있어서는 氣管 및 氣管支粘膜上皮에 典型的扁平上皮化生이라 理解되는 所見이 時期에 따라 觀察되지 않았다.

(2) Formalin gas 反復吸入家兔에 있어서는 氣管 및 氣管支粘膜에 炎性變化, 變性變化, 再生所見 特히 化生所見 그리고 複雜한 修復性變化 等이 나타난다.

ⓐ 比較的初期(1~18 實驗日)에는 家兔氣管 및 氣管支粘膜에 圓柱上皮崩壞 및 脫落, 單層扁平上皮新生乃至 重層扁平上皮增殖(化生)等의 一聯의 所見이 觀察된다.

ⓑ 比較的中間期(19~43 實驗日)에는 家兔氣管 및 氣管支粘膜에 扁平上皮(化生)의 變性 및 崩壞脫落에서 圓柱上皮의 新生에 이르는 修復性所見 그리고 比較的 正常의 圓柱上皮로 부터 典型의 重層扁平上皮(化生)이라고 理解되는 化生所見을 나타나는 過程의 여러 各種樣相을 觀察할 수 있었다.

ⓒ 比較的後期(43~63 實驗日)에는 家兔氣管 및 氣管支에서 上記의 一聯의 上皮의 化生 및 修復의 段階의 各種樣相들이 모두 觀察되며 乳嘴狀突出(Papillary projection) 狀態의 氣管支上皮化生의 相當數例를 그리고 特異한 肺胞上皮化(Alveolar Epithelialation)의 1例를 觀察하였다.

ⓓ Formalin gas 反復吸入家兔에서 氣管 및 氣管支에 扁平上皮(化生)가 가장 早期에 觀察된 것은 吸入延 5時間의 家兔例 이었다.

(3) 長期間 Formalin gas 反復吸入한 實驗家兔(65~283 實驗日)의 氣管 및 氣管支에도 역시 上述한 一聯의 上皮化生 및 修復의 段階의 所見들이 보다 複雜하게 觀察되어 特히 吸入回數가 比較的 높은 例에서 氣管 및 氣管支에 高度의 角化性重層扁平上皮化生을, 그리고 보다 顯著한 乳嘴狀突出狀態의 化生上皮所見을 觀察하게 된다. 또한 肺下葉部에 中等度乃至 高度의 氣管支擴張症의 所見이 大多數例에서 觀察되었다.

(4) Formalin gas 反復吸入한 家兔의 氣管 및 氣管支에 非典型的上皮化生(Atypical metaplasia) 또는 上皮內癌(Carcinoma in situ)이라 理解되는 所見은 1例도 觀察되지 않았다.

(5) Formalin gas 反復吸入한 家兔의 氣管 및 氣管支에 出現한 上皮化生頻度는 高率의 約 80%이고 高度의 侵襲度를 보이며 雄性例(約 92%陽性)에서 雌性例(約 69%陽性)에 比해 그 陽性率이 越等 높음을 알수 있고, 長期 Gas 吸入家兔群(96%陽性)은 短期 Gas 吸入家兔群에 比해 그 化生傾向 및 侵襲度가 高度로 強함을 보인다.

化生의 分布 및 範圍를 보건대 特別히 化生이 優勢한 部位 및 氣管支를 指摘하기는 困難한듯 하다.

(擗筆함에 있어 本研究를 始終 指導하여 주신 恩師 李濟九 教授 및 協助를 아끼지 않으신 朴鴻直 博士 그리고 教室諸員에게 深甚한 感謝를 드립니다.)

ABSTRACT

Experimental Studies on Metaplasia in Tracheo-bronchial Epithelium of Rabbit, especially on Metaplastic Regeneration in Respiratory Mucosa following Inhalation of Formalin Gas

Eui Keun Ham, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

(Directed by Professor Chae Koo Lee, M.D.)

Bronchial epithelial metaplasia of the rabbits was experimentally studied by means of long-standing repeated inhalation of formalin gas. Used animals were healthy adult rabbits weighing about 1.5 kgm. and having no pulmonary diseases. Formalin gas was administered according to Holland³⁸⁾ method and eleven sections were taken from the definite sites of the trachea and both main bronchi.

The following results and conclusions were made.

1. In the group which was not exposed to the formalin gas inhalation typical squamous metaplasia of bronchial epithelium in the course of time was not observed.
2. In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation inflammatory changes, degenerative changes, regenerative findings especially metaplastic change and complicated reparative changes were observed.

② In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation, a certain serial changes; i.e., destruction and desquamation of columnar epithelium, newgrowth of single layered squamous epithelium and proliferation of multilayered squamous epithelium (metaplasia) were observed in early stage(1-18 experimental days).

⑤ In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation various changes ranging from degeneration, destruction or desquamation of squamous epithelium to regenerated columnar epithelium, and also ranging from relatively normal-columnar epithelium to typical stratified squamous metaplasia were observed in early phase of middle stage(19-43 experimental days).

⑥ In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation various gradational changes described above were observed in the trachea and bronchi, and moreover, papillary projections of bronchial metaplastic epithelium were observed in a considerable proportion, and also characteristic alveolar epithelialization was observed in one case, in late phase of middle stage(44-64 experimental days).

⑦ In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation the earliest case showed rather typical squamous metaplasia of trachea and bronchi after five hours of actual exposure.

3. In the group which was exposed to the long-continued and repeated formalin gas inhalation(65-283 experimental days) a certain serial changes described above were observed, and in this group more marked keratinizing stratified squamous metaplasia and conspicuous papillary projection of metaplastic epithelium were observed.

In most cases, moderate to marked bronchiectatic changes were observed in lower parts of the lungs.

4. In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation findings consistent with atypical metaplasia or carcinoma in situ were not observed.
5. In the group which was exposed to the repeated formalin gas inhalation the incidence of epithelial metaplasia of trachea and bronchi was approximately 80 per cent. Male rabbit (92% positive) showed definite high positivity compared to the female rabbit (approximately 69% positivity).
6. In the group which was exposed for long time(96%

- positive) metaplastic tendency was apparently increased compared to that of short-term exposure group (62% positive).
7. Observations on distribution and range of metaplasia failed to indicate the site preponderance in trachea and bronchi.
 8. In the group which was exposed to the repeated formalin inhalation invasiveness of metaplasia was relatively high and it was especially conspicuous in the group of long-continued exposure.

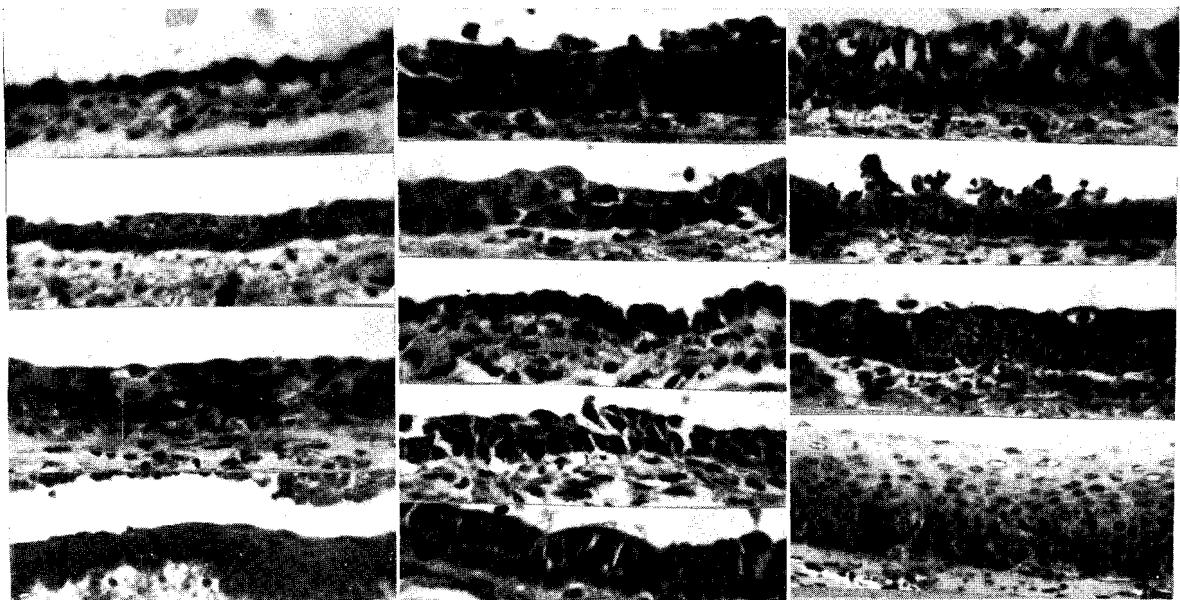
REFERENCES

- 1) Andrial, M.: *Tracheal and bronchial squamous metaplasia in Influenza*, Arch. path. 68; 94-102, 1956.
- 2) Askanazy, M.: *Korresp. Bt. Schweiz. Ärz.*, 44, 465, 1919.
- 3) Auerbach O., Petrick, T.G., Stout, A.P., Statisinger, A.L., Muesam, G.E., Forman, J.B., and Gare, J.B.: *The anatomical approach to the study of smoking and bronchogenic carcinoma*, Cancer 9; 76-83, 1956.
- 4) Auerbach O. et al: *Changes in bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of lung; report of progress*, New Eng. j. med. 256, 97-104, 1957.
- 5) Auerbach O. et al: *Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking and pneumonia*, New Eng. j. med., 267; 111-119, 1962.
- 6) Barr, R.W. & Sommers, S.C.: *Endocrine abnormalities accompanying hepatic cirrhosis and hepatoma*, 17; 19, 1017, 1957.
- 7) Berkheiser, S.W.: *Bronchiolar proliferation and metaplasia associated with bronchiectasis, pulmonary infarct and anthracosis*, Cancer 12; 499-508, 1959.
- 8) Berkheiser, S.W.: *Bronchiolar proliferation and metaplasia associated with thromboembolism*, Cancer 16; 205-211, 1963.
- 9) Berkheiser, S.W.: *Bronchiolar proliferation and metaplasia associated with cortisone administration* Cancer 16; 1354-1364, 1963.
- 10) Berkheiser, S.W.: *Atypical bronchiolar proliferation and metaplasia associated with tuberculosis*, Dis. Chest 45; 522-527, 1964.
- 11) Black, H., and Ackerman, L.V.: *Importance of epidermoid carcinoma in situ in histogenesis of carcinoma of lung*, Ann. Surg. 136; 44-55, 1952.
- 12) Blackfan K.P. & Wolwach, S.B.: J. pediatrics 3; 679, 1933.
- 13) Bo, W.J.: *Anato. Rec.* 121(2) 24-250, 1955.
- 14) Bo, W.J.: *Am.J. clin. nutrit.* 5(6) 666-673, 1957.
- 15) Bodian, M.: *Fibrocystic disease of the pancreas. London*, 1952.
- 16) Borst, M.: *Die Lehre von der Geschwülsten Wieschaden*, 1902, pp 43-45.
- 17) Brack, E.: *Virchows arch.*, 259; 79, 1926.
- 18) Brandt, M.: *Ibid*, 262; 211, 1926.
- 19) Carr, D.T.: *Is cigarette smoking a cause of carcinoma of the bronchus?* Proc. Mayo clin., 35; 358-367, 1960.
- 20) Chang, S.C.: *Microscopic properties of whole mounts and section of human bronchial epithelium of smokers and no-smokers*, Cancer 10; 1246-1262, 1957.
- 21) Cunningham, G.J. et al.: *The frequency of tumor-like formations in bronchiectatic lungs*, Thorax 13; 64-68, 1958.
- 22) Cunningham, G.J. and Winstanley D.P.: *Hyperplasia and metaplasia in the bronchial epithelium*, Ann. Royal Coll. Surgeons, England 24; 323-330, 1959.
- 23) Correll, N. O., Jr. and Beattie, E.J., Jr.: *Experimental method for production of squamous metaplasia of respiratory epithelium*, A.M.A. Arch. Surg. 75; 542-545, 1957.
- 24) Ford, D.K. et al.: *Dysplastic lesions of bronchial tree*, Cancer 14; 1226-1234, 1961.
- 25) Goldzieher, M.: Zbl. allg. path. path. anat. 24; 506, 1918.
- 26) Gradwohl: *Clinical Laboratory Method and Diagnosis* pp. 864-865.
- 27) Greenberg, S.D. and Wilms: *Regeneration of respiratory epithelium, an experimental study in dogs*, Arch. path. 73 (1), 1961.
- 28) 成毅根: 氣管支上皮의 化生에 關한 研究, 醫學다이제스트 3; 77-96, 1961.
- 29) 成毅根, 金珍植, 李濟九: 肺結核病巢誘導氣管支의 上皮化生에 關한 觀察, 서울의대잡지, 6(3), 1965.
- 30) Hamilton, J.D. et al.: *Morphological changes in smokers' lungs*, Canada, M.A.J. 77; 177-182, 1957.
- 31) Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen v/3 Verdauungs Apparat III Atmung apparat.
- 32) 林活次, 松山圭吾: 氣管支粘膜に於ける所謂非正型的 増殖について, 癌, 46; 287-288, 1955.
- 33) Hayashi, Y. et al: *Microscopic properties of the basement membrane and elastic fibers of trachea and bronchus of smokers and no-smokers*, Cancer 14;

- 36) Hilding, A.C.: *Ciliary streaming in the bronchial tree and the fine element in carcinogenesis*, *New Eng. J. med.* 256; 119-125, 1957.
- 37) Hilding, A.C.: *Air-flow as an etiologic factor in metaplasia in the tracheo-bronchial tree*. *arch. path.* 70; 550-561, 1960.
- 38) Holland, E.J. et al.: *The effect of cigarette smoke on the respiratory system of the rabbit. A final report*, *Cancer* 16; 612-615, 1963.
- 39) Ide., G. et al.: *Comparison of histopathology of tracheal and bronchial epithelium of smokers and non-smokers*, *Cancer* 12; 473-484, 1957.
- 40) Kanthack, A.A.: *Virchows arch.* 120; 273, 1890.
- 41) King, L.S.: *Atypical proliferation of bronchiolar epithelium*, *Arch. path.* 58; 59-70, 1954.
- 42) Kinsella, D.L. Jr.: *Bronchial cell atypias; report of preliminary study correlating cytology with histology*, *Cancer* 12; 463-472, 1959.
- 43) Kitamura, S.: *Virchows arch.*, 190; 163, 1907.
- 44) Knudtson, K.P.: *Pathologic effects of smoking tobacco on trachea and bronchial mucosa*, *Am. J. clin. path.* 33; 310-317, 1960.
- 45) Korpassy, B.: *Virchows arch.* 303; 356, 1939.
- 46) Kotin, P. et al.: *III; Experimental inductions of pulmonary epithelium in c57BL mice following their exposure to atmosphere of ozonized gasoline*, *Cancer* 11; 473-481, 1958.
- 47) Kotin, P. and Falk, H.L.: *The Role and action of environmental agent in the Pathogenesis of lung cancer, I. air pollutants*, *Cancer* 12; 147, 1959.
- 48) Krompecher, E.: *Über die Basalzellen tumoren der zylinder-epithelschleimhaute mit besonderer Berücksichtigung der Karzinoide des Darumes*, *Btg. Z path. anat. path. allg.* 65; 79, 1919. 72; 163, 1924.
- 49) Kromyer, E.: *Virchows arch.* 117; 3, 1889.
- 50) Leuchtenberger, C. et al.: *A correlated histological, cytological and cytochemical study of the tracheo-bronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke*, *Cancer* 12; 490-506, 1958.
- 51) Leuchtenberger, C.: *A correlated histological, cytological and cytochemical study of the Tracheo-bronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke*. *Acta Unio internat. contra cancrum* 15; 632-
- 53) Lubarsch, O.: *Verb. dtsc. path ges.*, 10-198, 1907.
- 54) McGrath, E.J., et al.: *Bronchiogenic carcinoma product of multiple sites of origin*. *J. Thoracic Surg.* 24; 271-283, 1952.
- 55) Mokenzil, L.: *Virchows arch.* 190; 350, 1907.
- 56) Menton, M.L. et al.: *Histopathology and etiology of pneumonia in children dying after antibacterial therapy*, *Am. j. path.* 27; 477-491, 1951.
- 57) 宮川正澄, 柴田勲: 粘膜上皮化生の病理組織學的研究(発癌の場としての價値の考察)[I] *癌* 46: 284-288, 1955. [II] *癌* 47; 797-798, 1956.
- 58) 中原和郎, 吉田富三: *癌研究の進歩*, 1st ed. July. 1956. 東京醫學書院。
- 59) Niskanen, K.O.: *Observation on metaplasia of bronchial epithelium and its relation to carcinoma of lung; patho-anatomical and experimental reserches*, *Acta path. et microbiol. scandinav. [suppl.]* 80; 1-80, 1949.
- 60) Nieberg, H.E.: *The significance of tissue cell changes proceeding uterine cervix carcinoma*, *Cancer* 16; 141-159, 1963.
- 61) Oholoff, E.: *Über Epithelmetaplasie an des Schleimhaut von Gallen blasse und Trachea*, Greifswald, 1871.
- 62) 緒方知三郎: *病理組織顯微鏡標本の作り方手ほどき*, 東京 南山堂。
- 63) Otto, H & Wagner, H.: *Beitrage zur Frage der Regeneration des Bronchial epithels*, *Beitr. path. anat. all. path.* 116; 436-460, 1956.
- 64) Otto, H.: *Die Bewertung des metaplastischen bronchial Epithel Regenerates*, *Beitr. path. arat.* 117; 397, 1957.
- 65) Oudendal, A.F.J.: *Virchows arch.* 244; 59, 1923.
- 66) Pai, H.C. & Hu, C.H.: *Chinese med. J.*, Suppl. 2, p. 32., 1938.
- 67) Reimann, S.P.: *The pathological anatomy of the bronchial tree and lungs, method used for a cooperative study*, *Arch path.* 70; 757-762, 1960.
- 68) Ribbert, H.: *Arch. path. anat.* 157; 106, 1899.
- 69) Rigdon, R.H.: *Pulmonary neoplasm produced by methylcholanthrene in the white pekin duck* *Cancer Res.* 21; 571-574, 1961.
- 70) Rigdon, R.H. and Corssen, G.: *Pulmonary lesions in dogs from methylcholanthrene*. *Arch. path.* Vol. 75; 393-331, 1963.

- 33) Valsarac, E.A.: *Squamous metaplasia of bronchial*, *Cancer* 10; 272-279, 1957.
- 73) Ryan, R.F., et al.: *Histopathologic observations on bronchial epithelium with specific reference to carcinoma of lung*. *J. Thoracic surg.* 33; 264-274, 1957.
- 74) Sanderud, K.: *Squamous epithelial metaplasia in respiratory tract in uremia*, *Brit. j. cancer*, 10; 226-231, 1956.
- 75) Sanderud, K.: *Squamous metaplasia of respiratory tract epithelium, relation to bronchial carcinoma*. *Acta path. et microbiol. scandinav.* 44; 329-344, 1958.
- 76) Sanderud, K.: *Squamous metaplasia of respiratory tract epithelium, A contribution of the pathogenesis of metaplasia*, *Acta path. microbiol. scandinav.* 44; 345-362, 1958.
- 77) Schmidtmann, M.: *Virchows arch.* 228; 44, 1920.
- 78) Schridde, M.: *Die Orts fremden Epithel gewebes des menschen*, 1909.
- 79) Shimkin, M.B.: *Pulmonary tumors in experimental animals*, in Greenstein, J.P., and Hard-dow, A., Editors, *Advances in cancer research*, 3; 223-267.
- 80) Siegert, F.: *Virchows arch.* 129; 3, 1892.
- 81) Smith, L.W.: *Arch path* 4; 732, 1927.
- 82) Spain, D.M.: *The distinction between regenerative and atypical alterations in the bronchial mucosa*, *Am. Review of Tuberculosis and pulm. Dis.* 79; 591-596, 1959.
- 83) Steenken, et al.: *Am. Res. Tub.* 68; 65-74, 1953.
- 84) Straub, M.: *Cong. Intern. di. pat. compar.* 2; 197, 1939.
- 85) Stumpf, R.: *Berlin klin. wschr.* 49; 1274, 1912.
- 86) Takemodo, K.(竹本和夫): *Primary carcinoma of the lung; histo-pathological studies on 60 autopsy cases*. *Gann*(癌) 46; 281-291, 1955.
- 87) Teschendorf, E.: *Ein Fall von multiplen papillomen des Larinx und der Trachea*. Königsberg, 1893.
- 88) TM book 8-227-AFM 160-14, *Method for medical laboratory technicians*, 1952.
- 89) Totten, R.S., and Moran, T.J.: *Cortisone and atypi-*
- 90) Virchow, R.: *Virchows arch.*, 97; 410, 1884.
- 92) Voutsas, N. & Foraker, A.G.: *Relative maturation of surface epithelium and intraepithelial carcinoma of the Uterine cervix*. *Cancer* 14; 1045-1051, 1961.
- 93) Watsuji, S.: *Z. Krebsforsch.*, 1; 445, 1904.
- 94) Wegelin, G.: *Schweiz. med. Wschr.*, 39; 1053, 1942.
- 95) Weller, R.W.: *Metaplasia of bronchial epithelium, postmortem study*, *Am. j. clin. path.* 23; 768-774, 1953.
- 96) Wilhelm, D.L.: *J. path. bact.* 66; 543, 1953.
- 97) Wilhelm, D.L.: *J. path. bact.* 167; 361, 1954.
- 98) Willis, R.A.: *The Borderland of embryology and pathology —metaplasia in epithelia*, pp. 506-526 1958, Butterworth Co. (London).
- 99) Willis, R.A.: *Metaplasia in studies in pathology, Rev. Peter MacCallum*, Melbourne, 1950.
- 100) Winternitz, M.C. et al.: *J. exp. med.*, 32; 205, 1920.
- 101) Witkowski, F.: *A morphological and pathological characteristic of the metaplasia of the histogenesis of the primary bronchogenic carcinoma*. *Acta. Un. Int. Canck*, 19; 1318-1319, 1963.
- 102) Wittekind, D., and Strüder, R.: *Beiträge zur Histogenese des Bronchial Carcinomas; über Epithel-metaplasie im Bronchial baum*. Frankfurt. Ztschr. path. 64; 294-311, 1953.
- 103) Wolf, K.: *Fortschr. med.*, 13; 19, 1895.
- 104) Wolff, J.: *Die Lehre von der krebskrankheit*. Jena. 1907.
- 105) Wolwach S.B. & Howe, R.R.: *Tissue changes following deprivation of fat soluble avitamin*. 1925.
- 106) Womack, N.A. & Graham, E.A.: *Epithelial metaplasia in congenital cystic disease of the lungs*. *Am. J. path.* 17; 645-654, 1941.
- 107) Wynder, E.L. et al.: *Experimental production of carcinoma with cigarette tar*. *Cancer reserch* 13; 855-864, 1953.
- 108) Zuelzer, W.W. & Newton, W.A.: *Pediatrics*, N.Y. 4; 53, 1949.

▷咸毅根論文寫真附圖◁



第1圖 實驗初期(1-8實驗日)：單層扁平上皮新生으로부터 重層扁平上皮增殖(化生)에 이르는 一聯의 上皮所見($\times 430, H.E.染色$) (上左)

第2圖 實驗中期(19-43實驗日)：扁平上皮(化生)의 炎性 및 崩壞脫落에서 固住上皮의 新生에 이르는 一聯의 修復所見($\times 430, H.E.染色$) (上中)

第3圖 實驗後期(44-64實驗日)：基底細胞增殖으로부터 절 分化毛扁平上皮化生에 이르는 一聯의 上皮所見($\times 430, H.E.染色$) (上右)

第4圖 第5 實驗日에 出現한 單層扁平上皮(化生). 氣管粘膜의 炎性 및 變性變化를 示す($\times 100, H.E.染色$) (中)

第5圖 移行性上皮化生 및 高度의 重層扁平上皮化生($\times 430, H.E.染色$) (下左)

第6圖 長期實驗群(65-283 實驗日)乳嘴狀突出狀態의 扁平上皮化生. 粘膜下分泌管의 上皮化生을 示す($\times 100, H.E.染色$) (下右)

