

急性一酸化炭素中毒이 白鼠 肺의 Clara細胞에 미치는 影響에 關한 研究*

The Clara Cells in Acute Carbon Monoxide Poisoning Rats

서울大學校 醫科大學 病理學教室

成 毅 根 · 宋 啓 用

緒 論

肺內 氣管支粘膜炎은 서로 다른 機能을 가진 것으로 理解되는 몇가지 上皮性細胞로 被覆되어 있는데, 오늘날 알려져 있는 것으로는 纖毛性上皮細胞(ciliated cells) 외에 杯狀細胞(goblet cells), Kulchitsky細胞, Feyrter細胞 및 Clara細胞(非纖毛性 細氣管支 上皮細胞)등을 들 수 있다.

杯狀細胞나 Feyrter細胞는 그 大部分이 氣管支에 分布되어 있으나 그와는 달리 Clara細胞는 주로 細氣管支에 多數 分布되어 있어 특징적인 棍棒狀 原形質突起를 細氣管支腔內에 形成함을 본다. 이런 특징적인 非纖毛性細氣管支上皮細胞의 最初觀察者는 Kölliker(1881)이었으나 Clara(1937)가 이細胞의 形態學的 特徵과 非粘液物質을 apocrine 分泌함을 觀察하고 人體 및 動物의 終末細氣管支에 主要 分布함도 밝혀 詳細한 記述을 함으로써 오늘날 이 非纖毛性細氣管支上皮細胞를 Clara細胞로 通稱하기에 이르렀다 (Azzopardi and Thurlbeck, 1969).

大部分의 Clara細胞가 尖端의 棍棒狀 細胞質突起를 가지고 있는 形態學的 특징을 고려하여 많은 學者들間엔 이細胞가 分泌性機能을 누리고 있다고 理解되어왔다(Azzopardi and Thurlbeck, 1969; Corrin, Etherton and Conning, 1973). Clara(1937)가 일찍이 이細胞가 非粘液物質을 apocrine 分泌함을 記述한데 對하여 von Hayak(1962)는 喘息例에서 好酸性粘液物質을 分泌함을 觀察報告하였고 Niden(1967)은 ^3H -palmitate와 ^3H -acetate를 使用하여 自己放射線寫眞術(autoradiography)로 이細胞內에 分泌性 小滴이 陽性出現함을 觀察함으로써 이細胞가 pulmonary surfactant의 起源

일 것이라고 示唆하였으며 그 以來로 Clara細胞와 surfactant와의 關聯性을 밝히는 多數의 研究業績이 發表되었고 (Etherton and Conning, 1971; Corrin, Etherton and Conning, 1973) surfactant는 Clara細胞에서 合成되어 type II pneumocyte에서 吸收破壞된다는 Niden(1967)의 主張을 支持하기에 이르렀다.

Smith, Heath and Moosavi(1974)는 電顯像에서 Clara細胞內에 絲粒體(mitochondria), 小胞體(endoplasmic reticulum) 및 Golgi裝置가 잘 發達되어 尖端 棍棒原形質突起의 cisterna狀으로 擴大한 分泌能을 갖고 있음을 觀察하였으며 Etherton, Conning and Corrin(1973)은 位相差顯微鏡을 통한 連續切片觀察에서 apocrine 分泌能을 가짐을 證明하였다.

Clara細胞는 組織化學的으로 PAS 染色에 弱陽性으로 反應한다는 意見이 支配의이며 Azzopardi and Thurlbeck(1969)는 醋酸處理後 luxol fast blue 및 磷 molybden液에 好染되는 事實을 들어 組織化學的으로 Clara細胞의 分泌物이 脂肪蛋白質이며 choline을 含有한 磷脂質이지만 肺胞上皮細胞(pneumocyte type II)에서는 遊離脂質狀態로 存在한다고 하였고 Clara細胞內에 新陳代謝가 活潑히 이루어짐을 示唆하였다. Etherton, Conning and Corrin(1973)은 Clara細胞는 palmitin酸鹽基(palmitate base)를 迅速히 分泌함을 主張하여 palmitin酸 投與後 3分內에 Clara細胞의 小胞體(endoplasmic reticulum)에 出現하고 約 35%에서 肺胞上皮細胞(pneumocyte type II)에 1時間後 出現함을 밝혔다.

또한 Petrik and Collet(1974)는 定量的電顯自己放射線寫眞術을 使用하여 surfactant의 脈力活性部分인 phosphatidyl choline의 高度의 特異性先行物質(precursor)인 ^3H -leucine, ^3H -acetate와 같이 蛋白質合成에 必要한 物質만이 活氣있게 結合함을 밝혀 肺胞 surfactant 形成에 Clara細胞는 內表層의 脈力活性部分(tensioactive fraction)보다는 基底層의 hypophase fashion에

* 本研究은 C.M.B 研究費(74-332-5)의 一部로 이루어진 것이다.

더 큰 寄與를 하는 것이라고 主張하였다.

以上과 같이 數 많은 Clara細胞에 關한 研究業績이 있음에도 不拘하고 아직도 人體 및 哺乳類肺의 非纖毛性 細氣管支上皮細胞(Clara細胞)의 正體는 完全히 밝혀져 있지 못하다고 하겠으며 오직 肺胞 surfactant代謝의 合成 및 分泌에 깊이 關與하여 重要한 役割을 하리라고 추정되고 있을 뿐이다. 事實 尖端棍棒狀原形質突起를 갖는 形態學的 特徵 및 apocrine 分泌를 하고 있다는 觀察뿐이다.

이에 著者는 白鼠의 一酸化炭素 急性中毒時 組織低酸素症으로 因한 Clara細胞의 形態學的 特徵 및 細胞分布의 變動을 終末細氣管支를 中心으로 觀察하여 Clara細胞의 正體의 理論에 도움하고자 本 實驗을 實施하였다.

實驗材料 및 方法

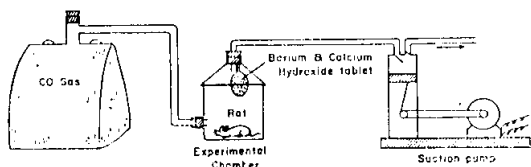
1) 實驗動物

體重 210gm~230gm의 성숙한 Sprague-Dawley系의 雄白鼠 28마리를 사용하였으며 對照群 및 一酸化炭素 曝露群으로 나누어 1주일 以上 一酸化炭素(CO gas)의 曝露有無에 關係없이 同一條件下에서 飼育되었다.

2) 實驗方法

① CO gas發生과 曝露

CO gas의 發生과 曝露는 다음 圖示된 것과 같은 裝置를 利用했으며 濃黃酸과 蟻酸을 作用시켜 發生되는 95~96%의 순도를 가진 CO gas를 wet gas meter와 Douglas bag을 사용하여 각각 5%, 1%의 濃度로 희석한 후 Bendix-Gastec 會社제품의 CO detector tube를 사용하여 確認하였다.



Apparatus Experimental Set-Up for the Exposure to CO.

② 曝露實驗

一酸化炭素曝露는 plexi유리로 만든 gas chamber에 넣고(圖示參照) 5%와 1%의 CO gas가 들어있는 Douglas bag을 연결시킨후 gas chamber에 부착된 suction pump로 10~15 l/min의 流出率(flow rate)로 CO gas를 注入시켰다. CO gas曝露도중에 O₂의 分壓을 D₂ oxygen analyzer(Beckman社제품)로 수시로 측정했다.

③ 實驗群

i) 對照群 4마리는 CO gas를 曝露하지 않았다.

Table 1. Experimental method: age, sex, and treatment of rats in six groups

Group	Age	Sex	Wt.(gm)	No.	Treatment*
Control	Adult	M		4	free air
7 min.	Adult	M	210	4	5%CO
15 min.	Adult	M	?	4	3.5~3.7%CO
30 min.	Adult	M		4	1%CO
45 min.	Adult	M	230	4	1%CO
60 min.	Adult	M		4	0.7%CO
120 min.	Adult	M		4	0.4%CO

* During treatment, partial pressure of oxygen in the chamber was maintained 18%~21% to avoid simple hypoxia.

ii) 7分 gas 曝露群 4마리는 5%濃度의 CO gas를 曝露시켰다.

iii) 15分 gas 曝露群 4마리는 5%濃度의 CO gas에 曝露시켜 Y-tube로 3.5%~3.7%의 CO농도를 유지시켰다.

iv) 30分 gas 曝露群 4마리는 1%濃度의 CO gas를 曝露시켰다.

v) 45分 gas 曝露群 4마리는 1%濃度의 CO gas를 曝露시켰다.

vi) 60分 gas 曝露群 4마리는 1%濃度의 CO gas를 曝露시켜 Y-tube로 空氣를 공급하여 0.7%의 CO gas濃度를 유지했다.

vii) 120分 gas 曝露群 2마리는 1%濃度의 CO gas를 曝露시키면서 계속 Y-tube를 使用하여 空氣를 공급하여 0.4% CO농도를 유지시켰다.

各實驗群의 白鼠는 CO gas 曝露完了後 即時 屠殺하여 氣管支를 통해 buffered formalin 10%용액을 (10 cc) 注入하여 肺를 生時의 크기로 확장시킨後 中性포르말린용액 속에서 固定하였다. 固定된 肺組織의 5肺葉에서 各各 切片을 切取하여 部位에 따라 1, 2, 3, 4, 5, 로 表識하며 paraffin包埋하였으며 H&E, PAS, alcian blue, toluidine blue染色等を 施行하여 終末細氣管支部位의 Clara細胞의 形態學的所見 및 細胞分布의 變動을 光學顯微鏡 ×400의 視野에서 觀察하였다(表 1, 實驗方法參照).

實驗成績

1) 形態學的 觀察

Clara細胞는 特異한 好酸性의 尖端棍棒狀細胞突起의

組織學的 構造로 쉽게 發見할 수 있었으며 주로 終末細氣管支部位(terminal bronchiole level)에 分布되어 있었으며 對照群에서는 總細氣管支上皮細胞의 27.7% 정도를 차지하고 있었다(別圖 Fig. 1. 參照).

7分 gas 曝露群에서 Clara細胞의 出現이 顯著하여 細胞性突起가 뚜렷하게 細氣管支腔內로 突出된 細胞質突起의 크기도 커지며 apocrine型으로 腔內에 脫落되어 나가는 尖端突起(apical process)가 관찰되었다(別圖 Fig. 2,3 參照). PAS 염색에서 Clara細胞 原形質突起는 弱陽性이었고 alcian blue, toluidine blue에는 陰性이었다. 15分 曝露群과 30分 曝露群에서도 7分 曝露群과 類似한 所見을 보여주었다.

그러나 45分, 60分, 120分 曝露群에서는 腔內細胞性突起의 크기와 數的 감소를 나타냈고 同時에 細氣管支內腔의 擴張을 보였다(別圖 Fig. 4,5 參照).

2) 細胞分布의 變動

急性一酸化炭素中毒白鼠의 終末細氣管支를 40倍 光學顯微鏡下에서 檢索하여 Clara細胞 分布密度의 變動을 時間經過에 따라 계산하면 表 1과 같다. 即 Clara細胞의 終末細氣管支內의 總上皮細胞數에 對한 比率은 對照群에서 27.7%, 7分 曝露群에서 27.8%, 15分에는 26.5%, 30分에는 27.1%였으나 45分 曝露와 60分, 120分後에는 16%線으로 현저한 減少를 나타냈다(表 2와 Fig. 1 參照). 그러므로 急性一酸化炭素中毒後 時間經過에 따라 Clara細胞 分布密度는 점차 減少했으며 45分에서 가장 현저한 減少를 나타낸다고 思料되었다.

Clara細胞의 各肺葉分布密度를 조사해본 結果 對照群에서 各肺葉別間에 有意한 差를 나타내지 않았으며(表 3), 7分과 30分 曝露時에도 各肺葉別 分布가 有意하지 못하였다(表 4,5)($p(\chi^2) > 0.1$). 그러나 45~120分 曝露群에서는 各肺葉間分布度가 有意성을 나타내었다(表 6,7) ($p(\chi^2) < 0.01$). 그러므로 曝露群에서 各肺葉間의 Clara細胞의 分布度가 시간경과에 따라 氣管支內壁으로 부딪 脫落되면서 差를 나타낸 것으로 思

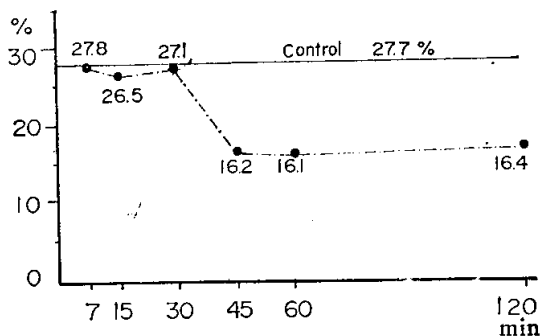


Fig. 1. Population of Clara cells in acute carbon monoxide poisoning rats.

Table 2. Population of Clara cells in acute carbon-monoxide poisoning rats

Groups	No.	Clara Cells	Non-Clara	Total	Per cent
Control	4	2,568	6,688	9,256	27.7
7 min.	4	3,195	8,289	11,484	27.8
15 min.	4	2,924	7,984	10,908	26.5
30 min.	4	3,481	9,365	12,846	27.1
45 min.	4	1,564	8,090	9,654	16.2
60 min.	4	1,513	7,910	9,423	16.1
120 min.	4	1,596	8,154	9,750	16.4

p-value between control group and 7~30 min exp. group > 0.1

p-value between control group and 45~120 min exp. group < 0.01

Table 3. Site incidence of Clara cells in control group (non-exposure)

Sites	Clara cells	Non-Clara	Total	Per cent
Rt. upper lobe	584	1,524	2,108	27.7
Rt. middle lobe	454	1,393	1,937	28.1
Rt. lower lobe	467	1,235	1,702	27.4
Rt. postcaval lobe	458	1,302	1,760	26.1
Lt. lobe	515	1,234	1,749	29.5
Total	2,568	6,688	9,256	27.7

Non-significant $\chi^2 = 5.38 < 7.78$
 $p(\chi^2) > 0.1$

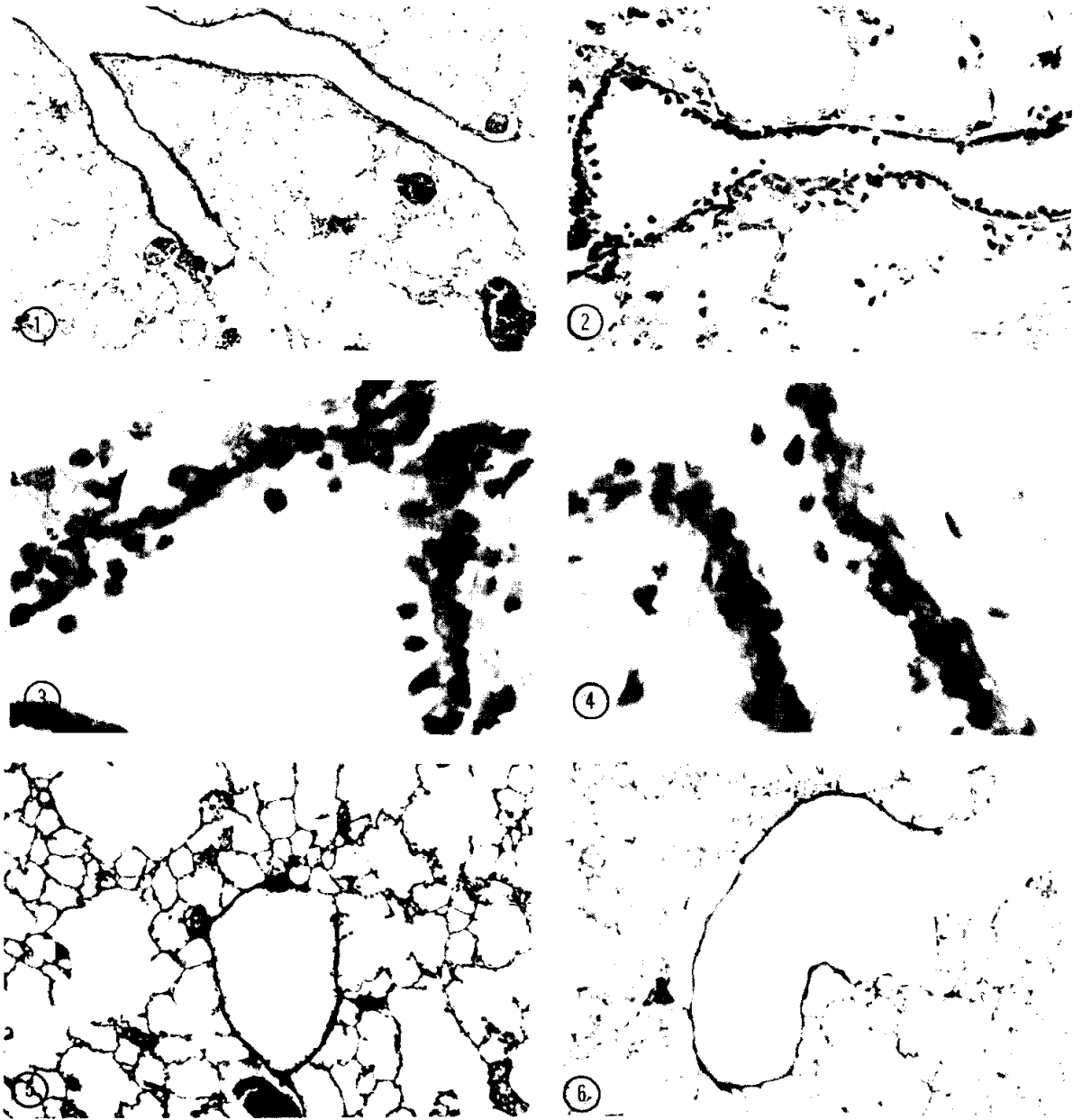
Table 4. Site incidence of Clara cells in CO exposure group(7 minutes)

Sites	Clara cells	Non-Clara	Total	Per cent
Rt. upper lobe	593	1,532	2,125	27.9
Rt. middle lobe	652	1,629	2,281	28.6
Rt. lower lobe	717	1,839	2,556	28.1
Rt. postcaval lobe	664	1,766	2,430	27.3
Lt. lobe	569	1,523	2,092	27.2
Total	3,195	8,289	11,484	27.8

Non-significant $\chi^2 = 1.58 < 7.78$
 $p(\chi^2) > 0.1$

料되었으나 特定好發肺葉에 局限되지 않고 個體差를 나타내었다.

正常對照群과 各曝露群의 Clara細胞의 分布密度의 有



LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** The Clara cells of the terminal bronchioles in rat lungs (control group), H-E, $\times 30$.
- Fig. 2.** Prominent feature of the Clara cells in the terminal bronchioles of rat lungs. They are increased in numbers. (7 minutes CO exposure group), H-E, $\times 400$.
- Fig. 3.** High power view of Fig. 2. Note characteristic nonciliated columnar cells having club shaped cytoplasmic processes (7 minutes CO exposure group), PAS, $\times 1000$.
- Fig. 4.** Prominent features of Clara cells in the terminal bronchioles of rat lungs. They are increased in size, and show apocrine type secretion. (7 minutes CO exposure group), PAS, $\times 1000$.
- Fig. 5.** Distended terminal bronchioles of rat lungs, showing decreased numbers of Clara cells, compared with Fig. 1 and 2. (60 minutes CO exposure group), H-E, $\times 100$.
- Fig. 6.** Another areas of markedly dilated terminal bronchioles of rat lungs, showing increased numbers of the Clara cells (60 minutes CO exposure group), H-E, $\times 100$.

Table 5. Site incidence of Clara cells in CO exposure group (30 minutes)

Sites	Clara cells	Non-Clara	Total	Per cent
Rt. upper lobe	554	1,497	2,051	27.0
Rt. middle lobe	536	1,371	1,907	28.1
Rt. lower lobe	499	1,371	1,870	26.7
Rt. postcaval lobe	456	1,245	1,701	26.8
Lt. lobe	568	1,505	2,073	26.9
	2,613	6,989	9,602	27.1

Significant $\chi^2=3.43 < 7.78$
 $p(\chi^2) > 0.1$

Table 6. Site incidence of Clara cells in CO exposure group(60 minutes)

Sites	Clara cells	Non-Clara	Total	Per cent
Rt. upper lobe	349	1,539	1,888	18.5
Rt. middle lobe	331	1,650	1,981	16.7
Rt. lower lobe	275	1,728	2,003	13.7
Rt. postcaval lobe	262	1,234	1,496	17.5
Lt. lobe	296	1,759	2,055	14.4
Total	1,513	7,310	9,423	16.1

Significant $\chi^2=42.46 > 14.86$
 $p(\chi^2) < 0.01$

Table 7. Site incidence of Clara cells in CO exposure group(120 minutes)

Sites	Clara cells	Non-Clara	Total	Per cent
Rt. upper	127	783	910	14.0
Rt. middle	174	745	919	18.9
Rt. lower	132	631	763	17.3
Rt. postcaval	155	981	1,036	15.0
Left lobe	210	1,037	1,247	16.8
Total	798	4,777	4,875	16.4

Significant $\chi^2=17.75 > 14.86$
 $p(\chi^2) < 0.01$

意性 檢證結果 15~30분까지는 有意性を 나타내지 않았으나($p(\chi^2) > 0.1$) 45~120分 曝露後에는 강한 有意性を 나타냈다($p(\chi^2) < 0.01$). 그러므로 終末氣管支의 Clara細胞의 減少 및 脫落度는 急性一酸化炭素曝露後 45~60分 經過後부터 顯著하다고 思料되었다.

總括 및 考按

本實驗에서 檢索한 終末細氣管支크기는 光學顯微鏡 400倍 視野에 完全히 포함되는 終末細氣管支(terminal bronchiole)을 선택하여 氣管支上皮細胞中 Clara細胞를 대표하는 細胞質突起를 參考 계산하여 그 比率를 관찰했던 대 對照群에서는 27.7%였다. Jeffery & Reid (1975)는 白鼠의 氣管支上皮細胞를 1 μ m의 조직절편을 使用하여 上, 下氣管, 肺外氣管支, 肺內氣管支와 終末細氣管支로 나누어 Clara細胞의 分布度를 檢索한 結果 終末細氣管支에는 대부분이 纖毛上皮와 非纖毛上皮(Clara細胞)로 構成되어 있으며 65%와 35%정도의 비율이라고 報告하였으나 報告者들간에 차이를 나타내었다(Jeffery等, 1975; Bolande等, 1964; Castleman等, 1977). 그러나 本實驗에서는 27.7%이므로 上記 報告보다 약간 數의 減少를 나타냈으며 著者들이 檢鏡한 조직절편은 4~5 μ m이었으며 표층에 突出된 分明한 細胞만 Clara cell로 간주하고 계산했으므로 基底에 증첩된 細胞들속에 계산되지 못한 Clara細胞들의 存在 때문이었 細織다고 思料된다. 그러나 本實驗의 目的이 Clara細胞의 內低酸素症이 유발되었을 때 反應을 관찰하기 위 함이었으므로 큰 問題는 되지 않는다.

本實驗에서 15~30分까지 一酸化炭素中毒時에는 細胞質突起가 현저하게 突出됨과 同時에 氣管支內腔으로 apocrine型으로 脫落되고 있었으나 數의 變動도 對照群과 有意하지 않았고 各肺葉間의 差도 없어서 脫落現象이 경미하였다. 그러나 45~120分 一酸化炭素中毒時에는 심한 數의 減少와 名肺葉間의 差가 有意성을 나타냈다.

Smith, Heath & Moosavi(1974)는 成熟한 白鼠에서 發現된 急性低酸素症狀態에서 Clara細胞內에 分泌物의 蓄積이 촉진된다고 했으며 그후 Corrin과 Etherton等(1973)의 apocrine型 分泌로서 bronchiolar lining layer中 hypophase를 구성한다고 한 주장과 本實驗의 結果는 일치되며 一酸化炭素中毒으로 因한 低酸素症 때문에 形成된 심한 Clara細胞의 反應의 結果라고 추정할 수 있겠다.

時間的인 고찰을 해볼 때 45分이후부터 Clara細胞의 數의 減少와 輕微한 細氣管支의 擴張等을 관찰할 수 있었는데 이러한 사실은 Castillo & Johnson(1969) 등이 急性低酸素症을 유발시킨 생쥐에서 45分經過後 조직추출물(tissue extract)에서 가장 많은 surfactant物質을 發見하였다는 報告로 미루어 45分에서 대다수의 Clara細胞가 同時的으로 脫落내지는 分泌하는 것이 아닌가

-ABSTRACT-

The Clara Cells in Acute Carbon Monoxide Poisoning Rats

Eui Keun Ham and Kye Yong Song
Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University

The authors report light microscopic and histochemical studies on the Clara cells of the terminal bronchioles in acute carbon monoxide poisoning rats. And, moreover, the morphologic features of the Clara cells and its population changes in the terminal bronchioles following short term exposure to carbon monoxide were observed.

The nonciliated bronchiolar epithelial cells (the Clara cells) were responded to acute carbon monoxide poisoning as an acceleration of prominent extrusion of the apical caps and resulted in apocrine secretion into the terminal bronchiole as well as significant decrease of their numbers in lobal distribution by 45 to 60 minutes ($p(\chi^2) < 0.01$). And by the 2 hours, there was slight degree of compensation, similar to that seen in the acute hypoxia caused a deficiency of pulmonary surfactant.

The results of this study indicated that the Clara cells were actively metabolic and has apocrine secretory function, which might be related to the pulmonary surfactant mechanism.

(This study was supported in part by the research grant(C.M.B. 74-332-5), the China Medical Board of New York. This paper was read at the 4th Asia Pacific Congress on Disease of the Chest.)

REFERENCES

Askin, F.B. and Kuhn, C.: *The cellular origin of pulmonary surfactant. Lab. Invest.*, 25:260, 1971.
Azzopardi, A. and Thurlbeck, W.M.: *The histochemistry of the nonciliated bronchiolar epithelial cell. American Review of Respiratory Disease*, 99:516, 1969.
Bolande, R.P. and Klaus, M.H.: *The morphologic demonstration of an alveolar lining layer and its*

思料되며 Clara細胞 自體가 低酸素症에 敏感한 代謝反應을 할 수 있다고 추정된다. 즉 지속적인 一酸化炭素中毒으로 인한 低酸素症으로 말미암아 初期에 Clara細胞內的 分泌物은 細氣管支粘膜표면으로 방출된후에 재합성이 되지 못하여 120分경과시에도 消盡상태로 남아있어 45分과 비슷한 것이라고 思料되었다. 以上の 所見은 Ebert & Terracio(1975)와 Miller(1962) 등이 喫煙者들의 肺에서 pulmonary surfactant物質이 正常보다 減少되어 肺胞의 安定도가 감소될 뿐만 아니라 Clara細胞數도 감소되어 2mm以下の 細氣管支의 閉鎖 및 肺實質性 肺氣腫와 無氣肺가 초래된다는 보고와 一致된다.

그러므로 Clara細胞가 pulmonary surfactant代謝에 관련한다는 사실과 本實驗結果로 미루어 Clara細胞는 一酸化炭素中毒으로 인한 低酸素에 敏感하게 反應하여 數的減少를 나타내므로써 pulmonary surfactant代謝障 碍을 惹起하여 細氣管支 및 肺胞의 安定도를 파괴하고 개스교환작용을 저해하므로 단순한 CO-Hb 결합으로 인한 組織內 低酸素症과 복합적으로 작용하리라고 思料되었다.

Edmunds等(1967)이 肺動脈을 차단후 肺의 surfactant가 減少하며 부분적인 無氣肺와 肺胞의 安定性的 減少를 보았으나 特別히 어느葉이 特發部인가를 알 수 없듯이 本實驗에서도 有意한 差는 各肺葉間에 있었으나 일관성이 없어 個體差가 작용하리라 思料되며 큰 의 미를 부여하기 어렵다고 본다.

結 論

著者들은 終末細氣管支에 주로 分布되어 있으며 肺 surfactant代謝에 關與하리라 추정되고있는 Clara細胞에 對한 急性一酸化炭素中毒이 미치는 影響을 研究하기 위하여 白鼠 28마리를 對照群과 曝露群 6群에 各各 4마리씩 7~120分間 急性一酸化炭素를 曝露하여 經時的으로 光學顯微鏡으로 觀察하고 比較的他細胞와 감별이 되는 Clara細胞의 終末細氣管支에서의 形態學的 및 分布密度的 變化를 檢索하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

急性一酸化炭素曝露後 Clara細胞의 PAS에 弱陽性인 細胞質突起는 15~30分까지는 對照群과 類似한 形態學的 및 密集度(26~28%)를 나타냈으나 45~60分後에는 氣管支腔內로 細胞質突起의 apocrine型 脫落을 나타내어 통계적으로 有意한 數的 減少(16~17%) 및 各肺葉間의 密集度的 變動을 招來하여 Clara細胞는 組織內 低酸素症에 敏感하게 反應하는 細胞라고 思料되었다.

- relationship to pulmonary surfactant. Amer. J. Pathol.*, 45:449, 1964.
- Buckingham, S., Heinemann, H.O., Sommers, S.C. and McNary, W.F.: *Phospholipid synthesis in the large pulmonary alveolar cell. Its relation to lung surfactant. Amer. J. Pathol.*, 48:1027, 1966.
- Castillo, Y. and Johnson, F.B.: *Pulmonary surfactant in acutely hypoxic mice. Lab. Invest.*, 21:61, 1969.
- Castleman, W.L., Dungworth, D.L. and Tyler, W.S.: *Intrapulmonary airway morphology in three species of Monkeys; A correlated scanning and transmission electron microscopic study. Am. J. Anat.*, 142:107, 1977.
- Chu, J., Clements, J.A., Cotton, E., Klaus, M.H., Sweet, A.Y., Thomas, M.A. and Tooley, W.H.: *The pulmonary hyperfusion syndrome. Pediatrics*, 35:733, 1965.
- Clara, M.: *Zur histobiologie de bronchal epithels. Zeitschrift F. mikr. anat. Forschung*, 41 Bd. 321, 1937.
- Clements, J.A. et al.: *Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. New. Engl. J. Med.*, 284: 1185, 1971.
- Corrin, B., Etherton, J.E. and Conning, D.M.: *Apocrine secretory activity in the terminal bronchiole of mouse lung: morphological evidence. Proceedings of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. Journal of Pathology*, 109: Pp. 1973.
- Cutz, E. and E. Conen: *Ultrastructure and cytochemistry of Clara cells. Amer. J. Pathol.*, 62:127, 1971.
- Ebert, R.V. and Terracio, M.J.: *The bronchiolar epithelium in cigarette smokers. Amer. Rev. Resp. Dis.*, 111:471, 1975.
- Ebert, R.V. and Terracio, M.J.: *Observation of the secretion in the surface of the bronchioles with the scanning electron microscope. Amer. Rev. Res. Dis.*, 112:491, 1975.
- Editorials: *Smoking and pulmonary surfactant. New Eng. J. Med.*, 286:261, 1972.
- Edmunds, L.H. Jr. and Huber, G.L.: *Pulmonary artery occlusion. I. Volume pressure relationships and alveolar bubble stability. J. Appl. Physiol.*, 22: 990, 1967.
- Esterly, J.R. and Faulkner, C.S. II.: *The granular pneumocyte. Am. Rev. Resp. Dis.*, 101:869-876, 1970.
- Etherton, J.E., Conning, D.M. and Corrin, B.: *Autoradiographical and morphological evidence for apocrine secretion of dipalmitoyl lecithin in the terminal bronchiole of mouse lung. Am. J. Anat.*, 138:11-36, 1973.
- Faulkner, C.S.: *The role of the granular pneumocyte in surfactant metabolism. Archives of Pathology*, 87:521, 1969.
- Finley, T.N. and Ladman, A.J.: *Low yield of pulmonary surfactant in cigarette smokers. New Eng. J. Med.*, 286:223, 1972.
- Gil, J. and Weibel, E.R.: *Extracellular lining of bronchioles after perfusion-fixation of rat lungs for electron microscopy. Anat. Rev.*, 169:185, 1971.
- Huber, G.L. and Edmund, H. Jr.: *Pulmonary artery occlusion. II. morphologic studies. J. Appl. Physiology*, 22:1002, 1967.
- Jeffery, P.K. and Reid, L.: *New observations of rat airway epithelium: a quantitative and electron microscopic study. J. Anat.*, 120:295, 1975.
- Kuhn, C., Callaway, L.A. and Askin, F.B.: *The formation of granules in bronchiolar Clara cells of the rat. I. Electron microscopic study. J. Ultra. Res.*, 49:387-400, 1974.
- Kuhn, C. and Callaway, L.A.: *The formation of granules in the bronchiolar Clara cells of the rat. II. enzyme cytochemistry, J. Ultra. Res.*, 53:66, 1975.
- Miller, D. and Bondurant, S.: *Effects of cigarette smoke on the surface characteristics of lung extracts. Am. Rev. Resp. Dis.*, 85:692, 1962.
- Morgan, T.E.: *Pulmonary surfactant. New Eng. J. Med.*, 284:185, 1971.
- Morgan, T.E. and Edmunds, L.H. Jr.: *Pulmonary artery occlusion. III. Biochemical alterations. J. Appl. Physiology*, 22:1012, 1967.
- Niden, A.H.: *Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism. Science*, 158: 1323, 1967.
- Petrik, P. and Collet, A.J.: *Quantitative electron Microscopic autoradiography of in vivo incorporation of H³-choline, H³-leucine, H³-acetate and H³-galactose in non-ciliated bronchiolar(Clara) cells of mice.*

- Am. J. Anat.*, **139**:519-534, 1974.
- Pratt, S.A., Finley, T.N., Smith, M.H. and Ladman, A.J.: *A composition of alveolar macrophages and pulmonary surfactant (?) obtained from the lungs of human smokers and nonsmokers by endobronchial lavage. Anat. Rec.*, **163**:497, 1969.
- Roth, J.: *The Clara cells and the pulmonary surfactant system. Exp. Path. Bd. S.S.* 305-313, 1973.
- Smith, P., Heath, D. and Moosavi, H.: *The Clara cell. Thorax*, **29**:147, 1974.
- Sorokin, S.P.: *A morphologic and cytochemical study on the great alveolar cell. J. Histo. Cytochem.*, **14**:884, 1967.