

4. 研究結果

(1) 光学顕微鏡による所見

気管は粘液細胞の混在した多列線毛円柱上皮が覆っており、その細胞構成は末梢に移行するにしたがってアポクリン化生様の細胞質好酸性が強いクララ細胞が介在しはじめ、終末細気管支に及んではクララ細胞が主体となる組織像を示していた。

その細胞像ならびに構成細胞比率は各コントロール群とチャンバー内曝露のみの A 群・パラホルムアルデヒド溶液 20mg/kg であらかじめ高濃度感作を行った B 群の各濃度曝露群とは光顕的に類似しており、特に病理学的な変化は見られなかった。

また、肺胞においてもコントロール群と A・B 曝露群の間で差異は認められなかった。

(気管支・肺の組織像：写真 1-10、写真には 2000ppb の結果のみ掲載した。)

その他、肝、腎、脾、胸腺、心、腸管（食道・胃・小腸・大腸）、膀胱の各組織を比較検討したが、A・B 曝露群ともに各コントロール群と比較して大差ない組織像を呈しており、特に著変は認められなかった。

(2) 透過型電子顕微鏡による気管・気管支上皮、肺胞の所見

光顕組織と同様に、気管の上皮には線毛細胞と粘液細胞が分布し、気管支より末梢にかけては線毛細胞とクララ細胞が観察された。

線毛細胞は管腔側表面に多数の線毛と微絨毛を有し、細胞質内にミトコンドリアや粗面小胞体が見られたが、粘液細胞に比してその量は少なく細胞が淡明にみえた。

一方、粘液細胞は細胞の電子密度が高く、粗面小胞体やゴルジ装置がよく発達しておりさらに分泌粘液顆粒を含んでいた。

また、クララ細胞は管腔側表面は円滑で、細胞質内には発達した滑面小胞体とゴルジ装置、基質の豊富な類円形のミトコンドリアが見られ、遊離縁近くに分泌顆粒が観察された。

肺胞では、肺胞表面を覆う扁平肺胞上皮細胞や細胞質内に類円形の封入体を有する大肺胞細胞等が見られた。

気管・気管支上皮、肺胞において、コントロール群と曝露群はともに同様の所見を呈し両者の間で形態学的な差はみられなかった。

(気管支上皮の透過電顕像：写真 11-12)

5. まとめ

ホルムアルデヒドの吸入毒性に関する病理組織学的な報告は、ラットを用いたものが多い¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

William ら⁶⁾は、ラットとマウスにおいてホルムアルデヒドの長期吸入曝露を行いその組織学的変化について検討しているが、ホルムアルデヒド曝露に対する感受性は動物差があり、マウスよりもラットの方が低い濃度で変化が出現したと報告している。

また Kamata ら²⁾は、ラットにホルムアルデヒドを 0.3, 2, 15ppm の濃度で、28 ヶ月長期吸入曝露を行い組織学的変化の出現について検討している。この報告によると、鼻腔組織の変化として炎症細胞の浸潤、びらん、浮腫はコントロール群にも散髪してみられたが、非増殖性扁平上皮化生は鼻顎骨甲介の呼吸上皮を中心に曝露開始から 18 ヶ月以降に出現し、増殖性病変はどの濃度においても 12 ヶ月以内では観察されていない。なお鼻腔以外に変化は認められなかったとされている。これらの報告は、今回の我々の結果と一致するものである。

電顕的には亀井ら⁷⁾が、走査型電子顕微鏡を用いて気管組織の変化を観察している。ホルムアルデヒド(4ppm, 10ppm)を 1 時間単発ならびに 4 日間連続曝露した結果、低濃度単発曝露から線毛の配列にわずかな乱れがみられ、連続曝露においては線毛の配列は著しく乱れ、線毛の凝集・萎縮・屈折を伴って一部脱落していたとしている。また、粘液細胞では表面の均一な微小突起は粗になって表面は凹凸を示したと報告されている。

我々は今回、透過型電子顕微鏡を用いて気管・気管支上皮ならびに肺胞組織の観察をおこなったが、それらにみられた各細胞の細胞内小器官の量や形態には変化を認めなかった。

以上、今回の実験結果から 2000ppb 以下の濃度で 12 週間ホルムアルデヒドを吸入曝露してもマウスの気道(気管・肺)、その他主要臓器には病理組織学的な変化はみられないものと考えられた。

6. 参考文献

- 1) Ohtsuka R et al. Response of respiratory epithelium of BN and F344 rat to formaldehyde inhalation. *Exp Anim* 1997; 46(4):279-86
- 2) Kamata E et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sci* 1997;22(3):239-54
- 3) Kamata E et al. Effect of formaldehyde vapor on the nasal cavity and lung of F-344 rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15(1):1-8
- 4) Roemer E et al. Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolin. *J Appl Toxicol* 1993;13(2)103-7
- 5) Dallas CE et al. Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde. *JAppl Toxicol* 1992;12(3):199-203
- 6) William D.Kerns et al. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats Mice after Long-Term inhalation Exposure. *Cancer Research* 1983;43:4382-4392
- 7) 亀井英夫他. ホルムアルデヒドの気管組織に対する作用の毒性学的研究. *衛生化学* 1981,27(6)356-362

7. Abstract

Histopathological changes of the respiratory systems after repeated formaldehyde exposure in mice

**Fusae Sato , Makoto Kikuchi , Naoki Kunugita , Keniichi Arashidani
(School of Health Sciences , University of Occupational and Environmental Health ,
Japan)**

To study the effect of repeated formaldehyde exposure on respiratory systems , histopathological exchange of the lung and trachea has been observed in mice. After the end of the exposure , formaldehyde exposure did not show any adverse effects on morphology of the lung and trachea under light microscope and electron microscope. There were also no significant exchanges in the lever , kidney , spleen , thymus , and intestine. There results indicated that the repeated formaldehyde exposure at the dose of 2000ppb did not show any adverse effects on morphology.