

学位申請論文

# 火災剖検例および熱風吸入動物モデルにおける 気管支上皮の形態学的変化の検討

獨協医科大学 法医学

木戸 雅人

**要 旨** 本研究では、焼死体の法医解剖の結果、一酸化炭素中毒死と死因を確定した気管支上皮に杯細胞の増生・腫大が認められ、その形態が気管支喘息に類似していることか獨協医科大学法医学教室で法医解剖となった焼死体のうち、解析が可能であった71件とし、その気管支上皮の形態の違いを分類した。その結果、気管支上皮に著明な杯細胞の増生が認められ、増生した杯細胞が腫大することで、気管支内腔が相対的に狭くなっている所見が認められた。熱風の気管支上皮に対する影響を見るために、ラットに熱風を吸入させる装置を作製し動物実験を行った結果、熱風を吸入したラットの気管支上皮に杯細胞が多く認められることがわかった。本検討と動物実験によって、熱風を吸入することが気管支上皮において杯細胞が増生・腫大するための要因の1つである可能性があり、杯細胞の増生・腫大という形態学的変化が、短時間で起こり得る可能性が示唆された。

**Key Words** : 法医解剖, 気管支上皮, 杯細胞, 気道熱傷

## 緒 言

火災によって発生する熱は数千度にもなることから人体に与える影響は多大である。これまでに、救急の分野では、火災現場より救出された患者の全身熱傷、気道熱傷、一酸化炭素中毒に対する治療やその形態学的な考察をした報告が散見される<sup>1-5)</sup>。これに対して、法医学の分野では、これらの火災現場からの遺体に対して、被災状況などの報告例はあるものの<sup>6)</sup>、形態学的な考察をした報告はない。

著者が所属する施設では、法医解剖で焼死体の死因を確定するために、心臓血の一酸化炭素ヘモグロビン飽和度を測定し、その値によって死因を確定している。すなわち、血中一酸化炭素ヘモグロビン飽和度が20%未満のものを火傷死、20%以上で60%未満のものを焼死、60%以上のものを一酸化炭素中毒死としている<sup>7)</sup>。

今回、焼死体の中で死因が一酸化炭素中毒死の気管支上皮に、特異的な形態学的な変化を認めたので、これに考察を加え報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

1999年3月から2005年7月の817件の法医解剖症例のうち、焼死体71件（以下：A群）を対象とした。71件の内訳は男性48例、女性23例、年齢は2歳から96歳で平均年齢は56歳であった（不詳3例）。対照症例には、高血圧や虚血性疾患などの既往ありが39例、既往なしが26例、不詳が6例であった。焼死体の死因別に、火傷死22件（以下：A-a群）、焼死28件（以下：A-b群）、一酸化炭素中毒死21件（以下：A-c群）に分類した。（今回検討の対象症例はいずれも生前に火災に被災した例であり、死後に火災に被災した例は除外した。）

さらに、気管支喘息の既往がなく、死因が失血死などの外因死や虚血性心疾患などの内因死の症例から無作為に抽出した20件を対照群とした。対照群の内訳は男性17例、女性3例、年齢は14歳から89歳で平均年齢は55歳であった。また、練炭自殺による一酸化炭素中毒死5件（以下：C群）も対照群とした。5件の内訳は男性3例、女性2例、年齢は17歳から55歳で平均年齢は32歳であった。

### 2. 方法

#### 2-a. 染色方法

各症例の肺を10%ホルマリンで浸透した。固定後、パ

平成19年12月11日受付, 平成19年12月14日受理

別刷請求先: 木戸雅人

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 法医学

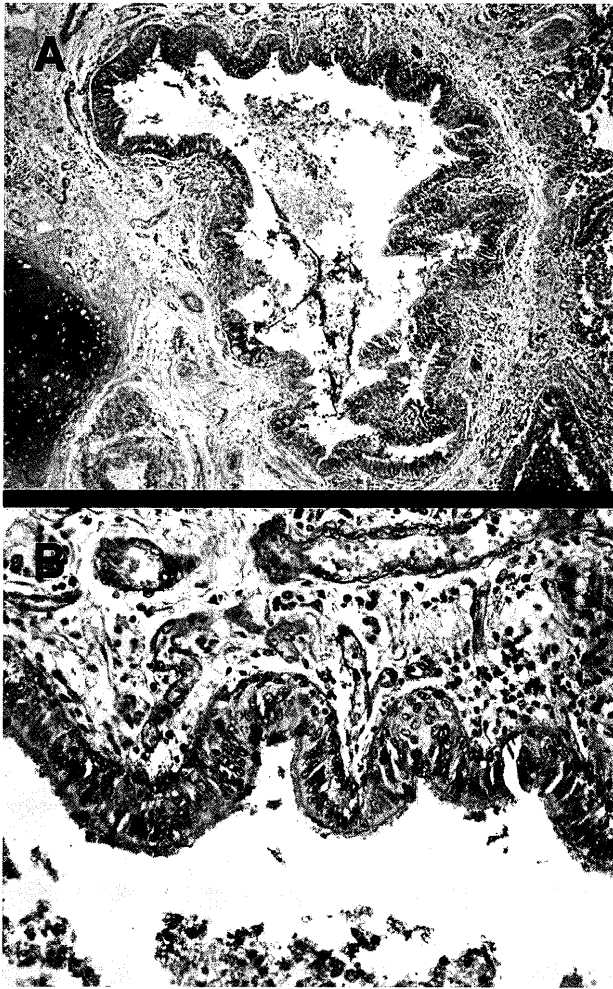


図1 杯細胞の形態学的変化 (Lv.1)

正常の気管支上皮に比べ杯細胞の増生が多く見られる組織像 (PAS-アルシアンブルー染色, A: ×50, B: ×200)

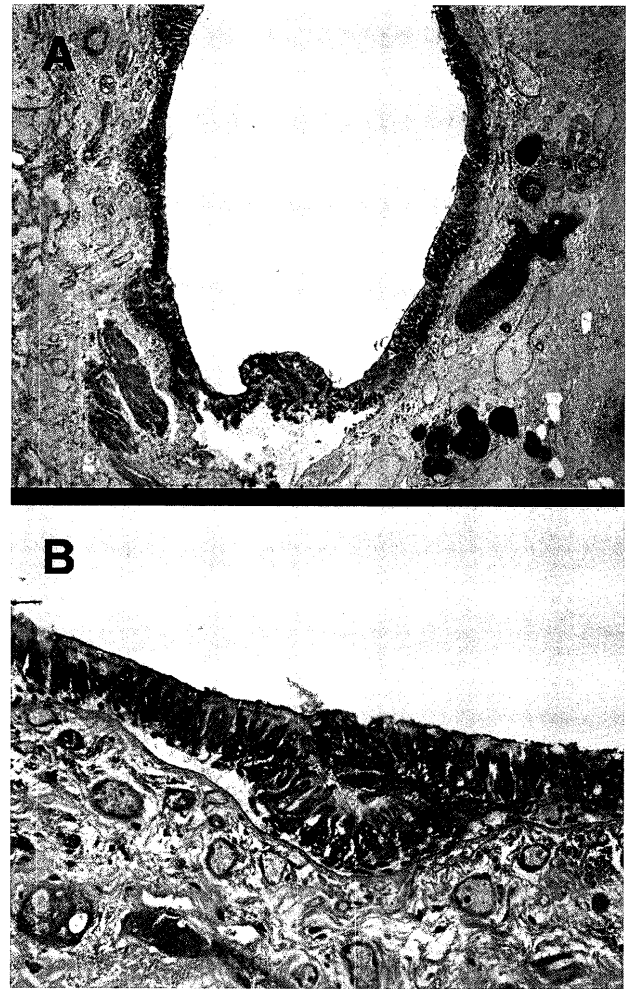


図2 杯細胞の形態学的変化 (Lv.2)

気管支上皮がほぼ全て杯細胞に置換されている組織像 (PAS-アルシアンブルー染色, A: ×50, B: ×200)

ラフィン包埋し、厚さ4 $\mu$ mに薄切し、脱パラフィン後に、ヘマトキシリン・エオジン染色, periodic acid Schiff (PAS)-アルシアンブルー染色を行って、気管支上皮の形態学的変化を光学顕微鏡で観察した。

#### 2-b. 動物モデル作成方法

熱風吸入の再現実験を行うために、熱風を発生させて、ラットが鼻孔部から熱風を吸入させることが出来る装置を作製して動物実験を行った。それぞれの条件で4～5匹の生後20週前後のWister種の雄ラットに、ケタミン麻酔薬の腹腔内投与を行い、各々、50℃から250℃に設定した熱風を5分から15分間吸入させた。実験直後に、ラットより気管と肺を摘出し、それぞれの組織標本作製した。なお、実験を実施するに辺り、当大学の実験動物倫理委員会から許可を得た。

## 結 果

### 1. 焼死体標本の形態学的特徴

観察した気管支上皮には、著明な杯細胞の増生が認められ、増生した杯細胞の背丈が高くなることで、気管支内腔が相対的に狭くなっている所見が認められた。

今回は、杯細胞の増生と背丈の高さの程度を分類するために、その杯細胞の形態の特徴をレベル (以下: Lv.) 0から3に分類した。すなわち、Lv.0とは正常の気管支上皮とほぼ変わらない状態、Lv.1とは正常の気管支上皮に比べ杯細胞の増生が多く見られる状態、Lv.2とは気管支上皮がほぼ全て杯細胞に置換された状態、Lv.3とは気管支上皮の杯細胞が著明に増生して背丈が高くなることで気管支内腔が狭くなっている状態、である (図1, 2, 3)。

さらに、増生した杯細胞を含む気管支上皮で、基底膜から全周性に剥離している像が認められ、剥離した気管

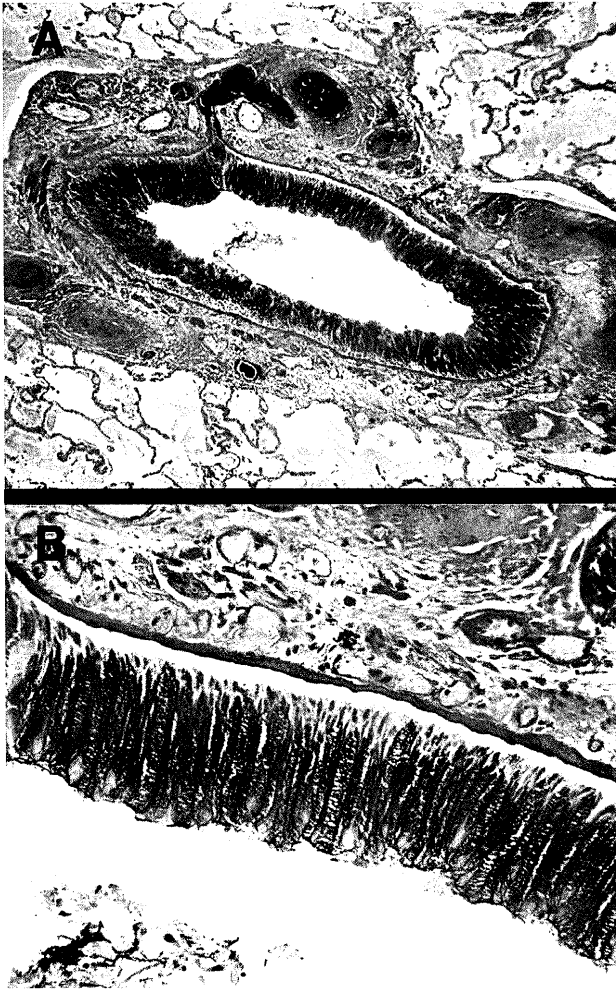


図3 杯細胞の形態学的変化 (Lv.3)

気管支上皮の杯細胞が著明に増生して背丈が高くなることで気管支内腔が狭くなっている組織像 (PAS-アルシアンブルー染色, A: ×50, B: ×200)

支上皮, 気管支分泌物および吸引した炭粉によって気管支内腔がほぼ閉塞した像も認められた (図4).

肺末梢部分では, 肺胞の拡張と最小動脈の拡張, 血液のうっ滞が認められた. これは窒息死に類似した所見であった.

### 2. 焼死体と対照群の比較

焼死体のA群 (71件) と, 対照群 (25件) で杯細胞の形態の比較を行った. A群ではLv.0が18件 (25.3%), Lv.1が25件 (35.2%), Lv.2が19件 (26.8%), Lv.3が9件 (12.7%) であった. 対照群ではLv.0が16件 (64.0%), Lv.1が4件 (16.0%) であった (表1).

### 3. 焼死体の死因別の比較

火傷死症例のA-a群 (22件), 焼死症例のA-b群 (28

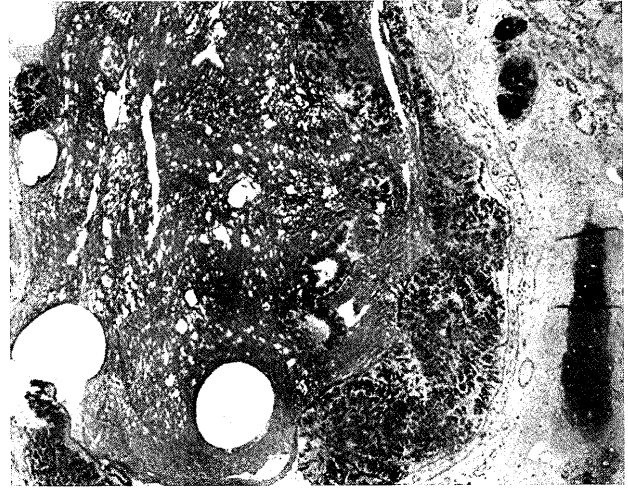


図4 増生した杯細胞を含む多くの気管支上皮, 気管支分泌物および吸引した炭粉によって気管支内腔がほぼ閉塞した組織像

(PAS-アルシアンブルー染色, ×200)

表1 焼死体と対照群の比較

	Lv.0	Lv.1	Lv.2	Lv.3
A群	18件 (25.3%)	25件 (35.2%)	19件 (26.8%)	9件 (12.7%)
対照群	16件 (64.0%)	4件 (16.0%)	0件 (0%)	0件 (0%)

死因の分類

A群: 焼死体

対照群: 気管支喘息の既往がない外因死および内因死

気管支上皮 (杯細胞) の形態

Lv.0: 正常の気管支上皮とほぼ変わらない形態

Lv.1: 正常の気管支上皮に比べ杯細胞の増生が多く見られる形態

Lv.2: 気管支上皮がほぼ全て杯細胞に置換された形態

Lv.3: 気管支上皮の杯細胞が著明に増生して背丈が高くなることで気管支内腔が狭くなっている形態

件), 一酸化炭素中毒死症例のA-c群 (21件) で杯細胞の形態の比較を行った. A-a群ではLv.0が10件 (45.5%), Lv.1が9件 (40.9%), Lv.2が1件 (4.5%), Lv.3が2件 (9.1%) であった. A-b群ではLv.0が5件 (17.9%), Lv.1が9件 (32.1%), Lv.2が9件 (32.1%), Lv.3が5例 (17.9%) であった. A-c群ではLv.0が3件 (14.3%), Lv.1が7例 (33.3%), Lv.2が9件 (42.9%), Lv.3が2件 (9.5%) であった (表2).

表2 焼死体の死因別の比較

	Lv.0	Lv.1	Lv.2	Lv.3
A-a群	10件 (45.5%)	9件 (40.9%)	1件 (4.5%)	2件 (9.1%)
A-b群	5件 (17.9%)	9件 (32.1%)	9件 (32.1%)	5件 (17.9%)
A-c群	3件 (14.3%)	7件 (33.3%)	9件 (42.9%)	2件 (9.5%)

## 死因の分類

A-a群：火傷死 A-b群：焼死

A-c群：一酸化炭素中毒死

## 気管支上皮（杯細胞）の形態

Lv.0：正常の気管支上皮とほぼ変わらない形態

Lv.1：正常の気管支上皮に比べ杯細胞の増生が多く見られる形態

Lv.2：気管支上皮がほぼ全て杯細胞に置換された形態

Lv.3：気管支上皮の杯細胞が著明に増生して背丈が高くなることで気管支内腔が狭くなっている形態

表3 一酸化炭素中毒の焼死体と練炭自殺の比較

	Lv.0	Lv.1	Lv.2	Lv.3
A-c群	3件 (14.3%)	7件 (33.3%)	9件 (42.9%)	2件 (9.5%)
C群	5件 (100%)	0件 (0%)	0件 (0%)	0件 (0%)

## 死因の分類

A-c群：一酸化炭素中毒死

C群：練炭自殺による一酸化炭素中毒死

## 気管支上皮（杯細胞）の形態

Lv.0：正常の気管支上皮とほぼ変わらない形態

Lv.1：正常の気管支上皮に比べ杯細胞の増生が多く見られる形態

Lv.2：気管支上皮がほぼ全て杯細胞に置換された形態

Lv.3：気管支上皮の杯細胞が著明に増生して背丈が高くなることで気管支内腔が狭くなっている形態

## 4. 焼死の一酸化炭素中毒死と練炭自殺の一酸化炭素中毒死の比較

一酸化炭素の影響を検討するために、A-c群（21件）と、練炭自殺などの一酸化炭素中毒死症例のC群（5件）の杯細胞の形態の比較を行った。A-c群ではLv.0が3件（14.3%）、Lv.1が7例（33.3%）、Lv.2が9件（42.9%）、Lv.3が2件（9.5%）であり、C群ではLv.0が5件（100.0%）であった（表3）。

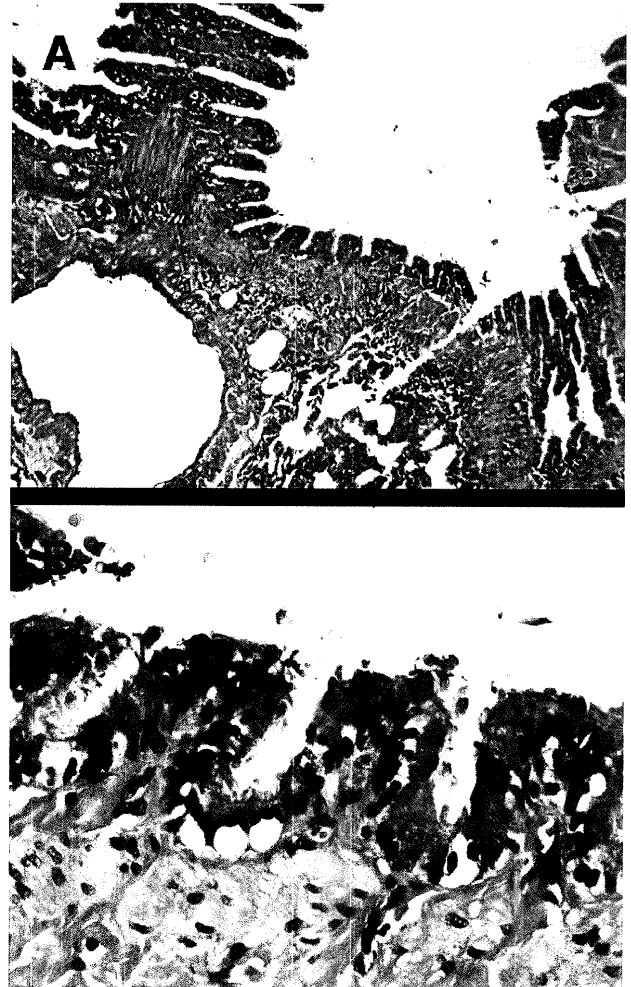


図5 250℃の熱風15分間吸入後ラット気管支上皮の形態学的変化  
(ヘマトキシリン・エオジン染色, A: ×100, B: ×200)

## 5. ラットを用いた熱風吸入実験

比較的高温の熱風を吸引したラットの気管支上皮には、熱風を吸入していないラットに比べて、杯細胞がやや多く認められることがわかった。また、250℃の高温の熱風を吸入したラットの気管支上皮には、50℃の低温の熱風を吸入したラットの気管支上皮に比べて杯細胞がやや多く認められた（図5, 6）。

## 考 察

火災現場では、数千度の高温が発生する。また、建築材の燃焼によって各種ガスが発生し、乏酸素状態の環境を惹起する。これらの火災における環境因子により、全身熱傷や気道熱傷を生じ、高度の脱水、創部の感染症、肺水腫や呼吸不全となることで、人は死に至る。

これまでに、火災から救出後の救急処置や治療に対する報告や、実験動物に煙を吸入させることで呼吸器系に

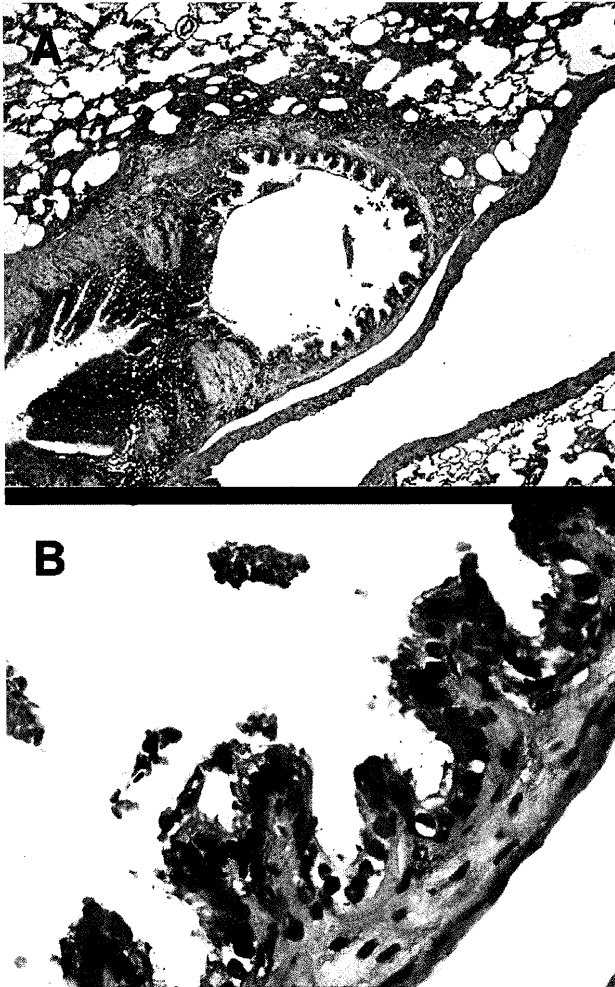


図6 正常ラットの気管支上皮  
(ヘマトキシリン・エオジン染色, A:  $\times 100$ , B:  $\times 200$ )

及ぼす影響を検討した報告は散見されるものの、いわゆる焼死体に対して法医学の立場から、火災が人体へ与える影響を形態学的に検討した報告はない。

われわれの以前から、焼死体の気管支上皮における杯細胞が増生・腫大しているという形態学的な変化が、気管支喘息の気管支上皮の形態と一見類似していることに注目していた。そこで、今回、焼死体の気管支上皮の形態学的変化について検討し、その変化が生じる要因について考察した。

### 1. 焼死体の気管支上皮の形態学的変化

今回の結果より、A群とした焼死体の気管支上皮には、気管支喘息の既往がない対照群とした外因死や内因死の症例と比べて、著明な杯細胞の増生・腫大が認められた。対照群の気管支上皮はLv.0が64.0%でLv.1が16.0%とほぼ正常の気管支上皮の形態を保っていたのに対して、A群ではLv.0が25.4%、Lv.1が35.2%、Lv.2が26.8%

Lv.3が12.7%と、杯細胞の増生が認められた。また、杯細胞の背丈が腫大し、そのため気管支内腔が狭くなった症例が認められた。したがって、火災がもたらす環境が気管支上皮の杯細胞の増生・腫大に何らかの影響を与えている可能性があると考えられた。

### 2. 焼死体の死因による比較検討

火傷死(A-a群)ではLv.0が45.5%、Lv.1が40.9%、Lv.2が4.5%、Lv.3が9.1%であった。焼死(A-b群)ではLv.0が17.9%、Lv.1が32.1%、Lv.2が32.1%、Lv.3が17.9%であった。一酸化炭素中毒死(A-c群)ではLv.0が14.3%、Lv.1が33.3%、Lv.2が42.9%、Lv.3が9.5%であった。焼死体症例のうちで、高熱作用の影響が高い火傷死(血中一酸化炭素ヘモグロビン飽和度が20%未満:A-a群)より、燃焼ガスの影響が高い一酸化炭素中毒死(血中一酸化炭素ヘモグロビン飽和度が60%以上:A-c群)が、杯細胞の増生・腫大の程度が強かったことが分かった。したがって、杯細胞の増生・腫大が生じる要因として、一酸化炭素や熱風を吸入したことが影響している可能性が示唆された。

### 3. 一酸化炭素の影響の比較検討

気管支上皮の形態学的変化に影響を与えている要因をさらに検討するため、一酸化炭素と熱風を吸入して死に至った一酸化炭素中毒死症例と、練炭自殺などで単独に一酸化炭素を吸入して死に至った一酸化炭素中毒死症例で比較検討を行った。その結果、焼死体の一酸化炭素中毒死(A-c群)ではLv.0が14.3%、Lv.1が33.3%、Lv.2が42.9%、Lv.3が9.5%と杯細胞の増生が認められたのに対して、練炭自殺の一酸化炭素中毒死(C群)では全てがLv.0であり、正常の気管支上皮の所見であった。以上より、気管支上皮の杯細胞の増生・腫大には、一酸化炭素そのものは関与しないと考えられた。

### 4. 動物モデルを用いた熱風に対する影響

熱風を吸入したラットに杯細胞がやや多く認められた。これらの結果より短時間の熱風を吸入することで、気管支上皮に杯細胞が増生する可能性が示唆された。しかし、今回、ラットに吸入させた熱風は、50℃から250℃と、実際の火災に発生する熱よりはるかに低い温度であったことと、動物実験の倫理的な理由でラットが死亡する前に実験を中止したため、焼死体の気管支上皮ほどの形態学的変化が認められなかった可能性がある。

### 5. 気管支喘息症例との鑑別

一般的に、気管支上皮に杯細胞が多く見られることが

特徴的である内因性疾患に、気管支喘息が挙げられる。気管支喘息症例の気管支では杯細胞の増加によって気管支内腔の面積の狭窄が認められると、早乙女は報告している<sup>8)</sup>。本検討の対象としている火災における一酸化炭素中毒死症例の気管支上皮の形態は、気管支喘息症例の形態と杯細胞の増生・腫大という点で一見類似していた。そこで、われわれの施設で解剖された気管支喘息で死に至った症例と、火災における一酸化炭素中毒死症例の組織標本を比較検討した。気管支喘息の症例では、杯細胞の増生だけでなく、粘膜下に認められるいわゆる基底膜の相対的な肥厚が認められることが特徴的である。Saotomeらは気管支喘息の剖検症例の気管支上皮の組織標本を抗ヒト・ラミニン抗体で免疫染色することで、肥厚したいわゆる基底膜で特異的な反応が観察されると報告している<sup>9)</sup>。そこで気管支喘息との鑑別することを目的に、一酸化炭素中毒死の気管支標本に対して、抗ヒト・ラミニン抗体で免疫染色を試みた。その結果、染色条件の変更を加えて試みたにもかかわらず、火災の一酸化炭素中毒死症例では、基底膜のラミニン反応は一様にして弱かった。また、気管支喘息症例のようないわゆる基底膜の肥厚は認められなかった(データ未発表)。このことから、焼死体では抗ヒト・ラミニン抗体による免疫染色で反応が弱かった理由として、火災の一酸化炭素中毒死症例では高熱を吸入したことによってラミニン蛋白が熱変性したことによるものか、あるいは喘息における基底膜肥厚には長い経過を要するため、その違いが出たものと推測された。

## 6. まとめ

今回対象とした焼死体の症例はいずれも、剖検時の警察の情報で既往歴に気管支喘息がない症例であったが、実際には気管支喘息と診断がされていない症例や、情報不足で本当は気管支喘息であった症例も含まれる可能性はある。そのため、気管支喘息に特有の組織所見であるいわゆる基底膜の肥厚や気管支平滑筋の発達などの所見は認められなかったものの、火災現場から発生するその他の燃焼ガスや湿度の影響も考慮する必要があるため、必ずしも気管支上皮に杯細胞が増生している要因が熱風の吸入であると断言することはできない。また、特に死因を火災の一酸化炭素中毒死とした症例では、一酸化炭素や熱風と一緒に炭粉を多量に吸引している所見を組織標本で確認することが出来た。この炭粉の吸引を定量評価することは出来なかったため詳しい検討が行えなかったが、炭粉などの異物の吸引が、杯細胞が増生・腫大する要因となっている可能性も十分に考えられる。

また同時に、被災する以前より何らかの基礎疾病に罹

患して、気管支の上皮細胞に形態学的変化が生じており、例えば杯細胞が増生し、さらに杯細胞の背丈が高く気管支内腔が狭くなった症例もあると考えられる。このような症例では、火災による熱風や一酸化炭素の吸入刺激により分泌物が大量に増加し、上皮組織の脱落により気管閉塞が生じて死に至りやすい可能性も考えられる。

一方、本検討と動物実験によって、熱風を吸入することが気管支上皮において杯細胞が増生・腫大するための要因の1つである可能性があり、杯細胞の増生・腫大という形態学的変化は、今までの細胞学的には考えられないほどごく短時間に生じる可能性があるとも考えられる。

わが国は、その密集した住宅事情や建築材料などの様々な環境の影響で、世界でも有数の火災大国である。そのため、火災によって被災する人は非常に多い。現在、救急医療によって火災に遭われた患者の治療は確立したものとなりつつある。しかし、今回の研究によって、火災で高温の熱風を吸入して気道熱傷がある死者の気管支上皮には杯細胞の増生・腫大を認めたことから、ムチンを含む粘液の分泌が急激に増加することが予測される。今回われわれは、救急の現場で気道熱傷が疑われる症例に対しては、十分に気道を確保した上で、急激に増加した杯細胞から分泌される粘液を抑制するなどの早急な対処が求められると考える。

## 結 論

1. 火災における死亡例の気管支上皮に杯細胞の増生・腫大が認められた。
2. 熱風の吸入が杯細胞の短時間での増生をもたらす可能性がある。

謝 辞 稿を終えるにあたり、御指導ならびに御高閣を賜りました獨協医科大学法医学教室徳留省悟教授には深甚なる感謝の意を表します。また、本研究を御指導いただきました国土交通省国土技術政策総合研究所の成瀬友宏先生、国立千葉東病院臨床研究センターの城謙輔先生、自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門の屋代隆教授を始め、教室員の皆様に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Arakawa A, Fukamizu H, Hashizume I, et al.: Macroscopic and histological findings in the healing process of inhalation injury. *Burns.*, **33**: 855-859, 2007.
- 2) Salahadin A, Michael J. E, Robert A. C, et al.: Inhalation injury to tract epithelium in an ovine model of cotton smoke exposure. Early Phase (30 minutes). *Am*

- Rev Respir Dis., **142** : 1436-1439, 1990.
- 3) Traber DL, Herndon DN, Stein MD, et al. : The pulmonary lesion of smoke inhalation in an ovine model. *Circ Shock.*, **18** : 311-323, 1986.
  - 4) Burns TR, Greenberg SD, Cartwright J, et al. : Smoke inhalation : an ultrastructural study of reaction to injury in the human alveolar wall. *Environ Res.*, **41** : 447-457, 1986.
  - 5) Walker HL, McLeod CG Jr, McManus WF. : Experimental inhalation injury in the goat. *J Trauma.*, **21** : 962-964, 1981.
  - 6) Zikria BA, Weston GC, Chodoff M, et al. : Smoke and carbon monoxide poisoning in fire victims. *J Trauma.*, **12** : 641-645, 1972.
  - 7) 徳留省悟, 松尾義裕, 小島原将直 : 火災生成ガスの人体ダメージ. 火災便覧 (第3版). 日本火災学会 (編). 共立出版株式会社, 東京, pp.209-213, 1997.
  - 8) 早乙女敦子 : 病理学的に重症気管支喘息と推定された症例における気管支の形態学的特徴に関する定量分析. *日本呼吸器学会雑誌*, **40** : 550-557, 2002.
  - 9) Saotome A, Kanai N, Nagai T, et al. : Immunohistochemical classification of the localization of laminin in the thickened bronchial epithelial basement membrane of deceased bronchial asthma patients. *Respir Med.*, **97** : 688-694, 2003.