研 究

ヒト嗅粘膜の加齢による組織学的変化

いし い てつ お とり やま みのもる
石 井 哲 夫*・鳥 山 稔**

は じ め に

嗅覚器は神経細胞自体が嗅細胞として外界にきわめて近い場所に位置している感覚器官である。鼻腔粘膜を嗅部と呼吸部に分けると嗅部は嗅粘膜と呼ばれ、嗅上皮と粘膜上皮下組織にわけられる。上皮下から骨（鼻中隔または上鼻甲介）までの厚さは呼吸部に比べて薄く、その結合組織成分はエオジンに濃く染まる。嗅腺は嗅上皮直下に分布し、漿液腺の形をとるが分泌内容は高度の粘液反応を示す¹⁾。

最近嗅覚の機構、臨床、嗅覚測定などについて研究が盛んになった。動物における電子顕微鏡学的研究もあるが、ヒトにおける組織学的な研究はとくに生理との関連においても重要である。鼻粘膜呼吸部は鼻症状がなくても、組織学的には多くの変化がある。嗅部も呼吸部と連続しているので諸種の変化が波及するものと思われるし、また嗅部に特有の変化もあると考えられる。これらのうち採取した嗅粘膜で高齢者群に多くみられ、若年層に少ない変化は一応加齢による変化としてよいと思われる。この報告では鼻症状のない剖検体20の嗅粘膜につき組織学的特徴を抜き出してみた。

材 料・方 法

20体の剖検体より採取した。生前嗅覚障害を含めた鼻症状をとくに訴えず、鼻副鼻腔および頭蓋に著しい病変のない例を選んだ。年齢は22~72才、男12例・女8例であった。採取方法は開頭後、脳を取出したあと、側頭骨採取にもちいる回転鋸で篩板を中心に採取し、次いでトルコ鞍を壊し蝶形洞に入り、鼻腔の後上方から鼻中隔その他を鋏で切り、鶏冠をつまんで一塊にして取出した。これで鼻中隔は軟骨との持合部まで含まれ、上・中鼻甲介、下鼻甲介の一部、篩骨洞が連続して取出される。このうち15例はセロイジン包埋による連続大切片に、5例は粘膜部をはがしてパラフィン切片にした。セロイジン切片作成の手順は次のようにした。

1. 固定。10%ホルマリン液で2週間以上。

2. 脱灰。5%三塩化醋酸で平均3週間で脱灰。脱灰後硫酸ナトリウムで中和。

3. セロイジン包埋。アルコールで段階的に脱水ののち、エチルエーテルに入れ、各3週間づつ3%、6%、10%セロイジンへと移し、硬化としては10%セロイジンのビンの蓋を開けてほぼ3カ月以上で固めるようにした。

4. 切片作成。大型滑走式マイクロトームにて20~25ミクロンで切った。方向は13例は前頭断、2例は水平断でおこなった。前頭面に平行な切片は300~400枚の連続切片を作り10枚おきに染色した。

5. 染色。ヘマトキシリン、エオジン、アザン、PAS 染色のほか無染色の標本も作成した。

Histological Findings of Olfactory Mucosa in Aged People.

Tetsuo Ishii, M.D.* & Minoru Toriyama, M.D.**

*帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

**関東労災病院耳鼻咽喉科

観 察 結 果

前頭断の大切片は鶏冠, 篩板, 鼻中隔, 上鼻甲介, 下鼻甲介を含む (第1図). 鼻粘膜は嗅部において粘膜下の組織が薄く, とくに鼻中隔において明瞭である. 第1図で上皮から骨までの結合組織部分が薄く呼吸部と嗅部との境がわかる. 上鼻甲介においては粘膜下から骨までの厚さはとくに呼吸部と嗅部とで大きな差はない. 上

鼻甲介と鼻中隔粘膜が癒着した例が2例あった²⁾. 水平断では篩板が必ずしも水平になっていないため, 一枚の切片で嗅脳, 篩板, 嗅裂, 篩骨洞が同一切片にみとめられる (第2図). 嗅神経は鼻中隔, 上鼻甲介に多くの穴を穿ち, 下方の嗅上皮と連絡している. この切り方では嗅神経の萎縮の有無と嗅上皮の後方への拡がりがわか

第1図 鼻腔の前頭断セロイジン切片 (46才女). HE 染色. 嗅裂(R), 上鼻道(S), 篩板(L), 上鼻甲介(sc), 中鼻甲介(mc), 篩骨洞(E), 鼻中隔がみとめられる. 矢印は鼻中隔の嗅部と呼吸部が変わるところで, 粘膜上皮から骨までの結合組織が薄いのが嗅部の特徴である. A: 前頭蓋窩

第2図 鼻腔水平断 (38才男) のセロイジン切片 (HE 染色). 嗅球(O), 篩板(L), 嗅裂(R) がみとめられる. このレベルでは, 嗅裂に面した上皮はほとんど嗅上皮である.

る. セロイジン切片は大きな組織塊で骨を含んだものを連続的に弱拡大で観察するには適しているが, 欠点は切片が厚いことである. そのため粘膜上皮の特徴を観察するため倍率を大きくして鏡検しても細胞がいくつも重なりあって各構成部の細胞学的観察に困難がある. とくに40才以上の例では, 嗅細胞が疎になり, 嗅上皮中の核が少なくなっているが, この場合呼吸部粘膜と酷似していて境界を確認することがきわめて

むづかしい. ある例では, 嗅部粘膜はエオジンでやや強く染まり呼吸部上皮と境界がはっきりしていた. また若年者例では嗅部と呼吸部の上皮の特徴はセロイジン切片でも明らかである. 22才男の嗅上皮は第3図に示すように核が多く, 上皮基部に基底細胞が一列に並び, その上方に多数の円形の核がありこれらは嗅細胞と支持細胞であるが光学顕微鏡ではその区別はできない. 第3図の例では嗅腺がみとめられ, 上皮下

第3図 セロイジン切片は厚いので細胞構成がわかりにくい場合がある。この例は22才男で、嗅上皮は多数の細胞核があり、嗅細胞と支持細胞との区別はつかないが、基底細胞は明らかである。嗅腺と導管がある。

に浮腫がある。第4図は57才女で、嗅上皮はパラフィン切片によって嗅細胞、支持細胞、基底細胞と明確に区別できる。40才以上の例では前述のように嗅上皮中の核が減少し、嗅細胞の核は細長く濃縮された状態を示し、支持細胞の円形の核と容易に区別できる。嗅小胞はパラフィン切片でも支持細胞の線毛とはっきり見分けられない。第4図の例と同じ切片を第5、6図に示す。第5図でもわかるように細胞は嗅上皮中で疎になっており、支持細胞間にも細胞間隙が目立っている。第3図の22才例と第5図の57才例と比べれば明らかである。この嗅上皮中の細

第4図 57才女の嗅上皮（パラフィン切片，HE染色）。嗅細胞（矢印）、支持細胞（S）、基底細胞（B）の区別が明らかである。

第5図 57才女. 第4図と同一症例のパラフィン切片である. 疎らではあるが嗅細胞は存在する. 細胞間隙が目立つ.

第6図 第5図症例の嗅上皮. 別の部分の同一拡大写真. 嗅細胞がほとんど完全に消失して支持細胞と基底細胞だけから成り上皮の厚さが著しく減少している. 所々に嗅細胞の変性したものが残っている. 線毛はないが, 嗅腺は存在する.

胞減少と細胞間隙の発生は加齢による変化といえよう。第5図の例で嗅上皮は所々第6図に示すように嗅細胞を全く欠き上皮の厚さも1/3に減少している。第5, 6図は同一例の2カ所の嗅上皮で拡大も同じにしてある。この部分的な嗅細胞の完全消失と嗅上皮平低下は老令者嗅上皮の変化のうちもっとも特徴的な所見である。第6図では嗅上皮が支持細胞と基底細胞だけに

なっており、線毛も消失しているが、嗅腺は存在している。この嗅上皮の平低下は40才以上に75%みとめられ、50才以上では90%以上に観察される。この嗅上皮の平低下の部分は嗅粘膜の各所に点在しており、鼻中隔部、上鼻甲介、天蓋など無規則に分布している。左右対称の箇所にも存在することもあり、一側に広く存在し、他側にはないこともある。

第7図 前頭断セロイジン切片 (HE 染色). 70才男. 嗅神経の一部に変性萎縮がみとめられる (矢印). 前頭蓋窩 (A), 篩骨洞 (E), 鼻腔天蓋 (R).

第8図 第7図の嗅神経の部分拡大したもの。嗅神経の変性萎縮したあとは疎な結合繊維の線維が存在している(A)。他方健在な嗅神経線維群もみとめられる(N)。

これら嗅上皮の部分的平低化がある症例のうち嗅神経が萎縮消失している例がみられた(第7図)。嗅上皮の部分的平低化があった例のうち80%近くに嗅神経変性がみられ、嗅上皮平低化がない例には一例も嗅神経の変性萎縮はみとめられなかった。第7図のうち嗅神経の部分拡大したものを第8図として掲げる。萎縮消失した部分は非常に疎な結合繊維の線維があり、他方一部の嗅神経は健在である。

このほか嗅上皮の基底細胞下に透明な結合繊維膜の増殖がみられる(第9図)。呼吸部鼻粘膜において、今回の標本全例において上皮下に程度の違いはあるがこの結合繊維膜の存在がみとめられた。嗅上皮下に存在する例は53%であった。嗅粘膜下に存在し、呼吸部鼻粘膜上皮下に存在しない例はなかった。このことは呼吸部からの変化が連続的に嗅粘膜にも波及したものと考えたい。またこの結合繊維膜の発生は必ずしも老化による変化といえない。22才の鼻粘膜呼吸

部にも存在したからである。この結合繊維膜の厚さは種々で核をほとんど含まない。この結合繊維膜はPAS染色で大部分は染まらず、アザンでは青染される。結合繊維膜が存在してもその上の嗅上皮に萎縮や変性があるとは限らない。この変化は鼻粘膜呼吸部から続いて嗅粘膜の天蓋近くではもっとも程度が少なくなるか消失してし

第9図 嗅上皮下の結合繊維膜の増殖(46才女)(矢印)。

まう。

これらの変化のほかに加齢による変化と必ずしも速断できないが、嗅腺の変性、嗅上皮全体

の核の変化、静脈洞の増殖、細胞浸潤、浮腫などの病変が少数例にみとめられた。

討 論

他の感覚と同様に嗅覚にも加齢による減退があることが報告されている³⁾⁴⁾。組織学的に老令者に嗅上皮の変化があることは容易に推測される。つまり嗅細胞は鼻腔の奥で外力から守られているとはいえ、神経細胞自体が外界に露出しており、鼻腔呼吸部の炎症やその他諸種の影響が容易に波及しやすい位置にある。鼻粘膜呼吸部にみられる病的変化は上皮の扁平上皮への化生、結合組織膜の増殖、静脈洞の増加などである。呼吸部鼻粘膜における上皮下の結合組織膜の増殖はとくに鼻の症状を示さない例でも多くみとめられる現象であり全例に観察されたが、Halopainen⁵⁾によると下鼻甲介に13%、中鼻甲介に12%の割合で存在するという。この成因や機能面に対する影響については諸説はあるが結論はでない。この結合組織膜はヒアリンに富み、PAS 染色では基底膜に近い一層が染まるだけで大部分は染まらず、アザン染色では青染する。嗅上皮下にも呼吸部からの結合組織膜増殖が連続してみとめられるが、嗅裂が天蓋へ近くなるにつれその厚さが減少する傾向をみとめた。また今回の研究の観察結果で、嗅上皮中の嗅細胞はこの結合組織膜増殖によって影響を受けないことがわかった。つまりこの結合組織が厚く嗅上皮下に沈着していても嗅細胞は存在し、上皮下結合組織膜が全く存在しなくても嗅細胞が消失し平低化した組織が多かった。この上皮下結合組織膜の発生は加齢と直接の関係がないと推測されるが、さらに今後の研究が必要である。

加齢による嗅上皮の変化については Naessen⁶⁾は胎児から65才までのヒトにつき、Epon 包埋の組織で観察したが、老令者嗅粘膜は薄くなり、嗅細胞が消失した嗅上皮では厚さが減少しニウロンも減ることを報告した。加齢による変化で老令者（たとえば50才以上）ではほとんど

が嗅細胞が全体として減少しており、これに加えて部分的に嗅細胞が完全に消失して上皮の厚さが1/3近くまで薄くなる部分が生じる現象は興味深い。嗅神経は無髄線維であり⁷⁾、嗅細胞1に対して軸索1と対応されており、嗅細胞の減少や消失は嗅神経においても変性萎縮および消失があるものと想像される。Smith⁸⁾は嗅球の表面に集まってくる嗅神経の数を組織学的に数えたが、検討例中55%以上に嗅神経変性があり、13%にすべての嗅神経が変性消失していた。しかし彼は集めた嗅球に年令など記載がないため老令化と結びつけることはできなかった。著者らが第8図に出した嗅神経の部分的変性消失は部分性が強いので、嗅上皮の部分的平低化すなわち嗅細胞の部分的完全消失に対応した変性と推測される。

高木⁹⁾がまとめたところによれば、動物実験において嗅球の除去や嗅神経の切断による嗅細胞の変性によって上皮が薄くなるという。また嗅細胞が一旦消失したあとと再生が起るかどうかについて対立する2つの意見があるといわれている。

以上嗅粘膜の老令者における組織学的特徴をまとめてみると、

1. 嗅細胞の全体的減少。嗅上皮中支持・嗅細胞層に相当する部分に核が少なくなり、細胞間隙が生じる。

2. 嗅粘膜の各部分に嗅細胞の完全消失がありその部分の上皮が平低化している。

3. 嗅神経が所々変性萎縮している。となる。

このほか、必ずしも加齢によるものと決められないが、嗅上皮下に結合組織膜が増殖したり、嗅腺の変性、核の濃縮化、静脈洞の増加、細胞浸潤、浮腫などの病変もみとめられる。

ま と め

とくに鼻症状を訴えない20体の剖検体の嗅粘膜の組織学的観察をおこない、諸種の変化のうち老令者群に多くみられる病変をまとめてみた。これらは、嗅細胞の全体的減少、嗅細胞の部分的消失とその部の上皮の平低化、嗅神経の萎縮であった。これらは50才以上の剖検体には高率に観察され機能的にも何らかの障害を起していることが充分推測される。

文 献

- 1) 豊田守國：諸種哺乳動物嗅腺の細胞学的組織学的研究，日本組織学記録 20 : 1 ; 57-106, 1960.
- 2) 北嶋俊之：嗅裂部形態異常に関する病理組織学的観察—嗅裂炎に対する私見—日耳鼻 64 : 980-989, 1961.
- 3) 市原文彦：老人の嗅覚について，日耳鼻 66 : 1146-1155, 1963.
- 4) 梅田良三，宮崎為夫，野垣俊幸，徳田紀九夫，米野邦彦，大城功也：嗅覚閾値の年令的推移，耳鼻臨床 65 : 6 ; 568-572, 1972.
- 5) Halopainen, E. : Nasal membrane in atrophic rhinitis with reference to symptom free nasal mucosa. Histology, histochemistry and exfoliative cytology. Acta Otol. Suppl. 227, 1967.
- 6) Naessen, R. : An Enquiry on the morphological characteristics and possible changes with age in the olfactory region of man. Acta Otol. 71 : 49-62, 1971.
- 7) 石井哲夫：内耳および嗅粘膜の自律神経支配，自律神経（印刷中）.
- 8) Smith, C.G. : Incidence of atrophy of the olfactory nerves in man. Arch Otol. 34 : 533-599, 1941.
- 9) 高木貞敬：感覚ニューロンの変性と再生—嗅上皮に関する研究—，神経研究の進歩 13 : 1 ; 152-163, 1969.

（原稿到着：昭和48年4月12日
別刷請求先：石井哲夫
〒173 東京都板橋区加賀2の11の1
帝京大学医学部 耳鼻咽喉科学教室）