

線維芽細胞抑制剤による慢性肝疾患の治療に関する研究

第 2 編

実験的慢性肝障害に及ぼすクロロキン剤の影響について

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

大学 院 山 名 正 俊
学 生

〔昭和40年6月1日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒言

第2章 実験材料並びに実験方法

第3章 実験成績

第1節 慢性四塩化炭素肝障害家兎

第2節 四塩化炭素・磷酸クロロキン併用家兎

第3節 磷酸クロロキン投与家兎

第4節 肝の組織学的所見

第4章 総括並びに考按

第5章 結語

第1章 緒言

結合織の本態については多くの疾患の病態を解明する上で問題となり、就中密接な関連を有する肝疾患、各種膠原病、又最近では悪性腫瘍の問題とも絡んでその解明が急がれている。

それ故に肝線維化の解明は肝臓病に関する重要な課題の一つであり、かかる肝線維化即ち肝における結合織の増加という問題を解決すべく結合織に関する多くの研究がなされ、形態学的な追求から始まって近年生化学の発展に伴い結合織の生化学的研究が主体となり、未知な部分も徐々に明らかにされつつある。しかしながら未だ不明の点があまにも多く、この事は従つて肝線維症にも当てはまる事である。

結合織の主たる細胞成分である線維芽細胞の役割について Buck¹⁾, Jackson²⁾ は線維芽細胞は結合織線維の母体であると報告し、最近でも Robertson³⁾, Piez⁴⁾ はムコ多糖体を主体とするコラーゲン前駆物質の存在を想定し、梶川⁶⁾ は線維芽細胞の電顕的観察によりその粗面小胞体がコラーゲン合成に直接関係するものであろうと推定し、Galambos⁷⁾ は肝硬変患者の剖検例について肝にムコ多糖体の増加を認め、これは増殖した線維芽細胞が産生したものであると述べており、現在の所かかる現象が結合織生成における線維芽細胞の役割として一般に認められている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。これらの事柄は逆に最近平木及び木村¹²⁾ が癌の実験により裏付けた所の線維芽細胞

の増生を抑制すれば同時にコラーゲン線維乃至は結合織線維の生成が妨げられ、この際、酸性ムコ多糖体も減少するという事からも窺い得る。かかる意味で線維芽細胞抑制剤を慢性肝疾患に適用して有意なる成績を収めた事は既に述べた。

本実験ではかかる現象を動物実験により観察した。即ち肝線維化予防の可能性を検索する目的で、家兎に作成した実験的肝線維症に対し線維芽細胞抑制剤であるクロロキンを使用してその投与前後における家兎の体重の変化、血清膠質反応及び血清蛋白像の変化、更にクロロキン剤の正常家兎肝に対する影響についても前記諸検査及び肝組織像を中心に検討を加えて考察を行なつた。

第2章 実験材料並びに実験方法

実験材料

体重2kg以上の健康な白色雄性家兎について血清膠質反応、血清蛋白量及びその分画の正常範囲のものを選び下記の諸群に分けた。即ちこれら家兎における肝機能は高田反応(-)、グロス(-)、コバルト R₃~R₅、血清蛋白量は6.5~7.0g/dl、血清蛋白分画、就中γ-グロブリンは20.3~26.3%であつた。

1) 慢性四塩化炭素肝障害家兎

四塩化炭素(CCl₄)を体重 pro. kg 0.3cc 宛1週1回の割で計13回背部皮下に注射して慢性肝障害を惹起せしめ、最終回注射の4日後に屠殺して実験に

供した。

2) 四塩化炭素クロロキン併用家兎

CCl₄ を体重 pro. kg 0.3cc 宛, 1週1回の割で計13回背部皮下に注射して慢性肝障害を惹起せしめ, 一方初回の注射と同時に磷酸クロロキンを体重 pro. kg 10mg 宛隔日に耳静脈より極めて徐々に注射を行ない, 計45回の継続投与後, 同様に実験に供した。

3) 磷酸クロロキン投与家兎

磷酸クロロキンを体重 pro. kg 10mg 宛隔日に計43回耳静脈より注射を行ない, 最終回注射の約24時間後に屠殺して実験に使用した。

実験方法

前述せる家兎について屠殺前に体重を測定し, 次いで頸動脈より瀉血すると共にその血液を採取して血清を分離し血清膠質反応として高田, グロス, コバルト反応を, レフラクトメーターにより血清蛋白量を, 濾紙電気泳動法により血清蛋白分画を行なった。更に速かに肝を摘出した後, 重量を測定して, 体重に対する肝重量比を求めた。又 Hematoxylin-Eosin 染色により前記各群の各々につき肝組織像を, 更に線維化の程度を知るため, van Gieson 染色, 鍍銀染色を施して結合織の状態を正常家兎のそれらと対比しつつ検討した。

尚, クロロキンを耳静脈より投与する際, 急速な注射により家兎が一時的にショック状態となる事が時に観察されたが, かかる現象は緩徐に注射する事

により軽減する事が可能であつた。

第3章 実験成績

第1節 慢性四塩化炭素肝障害家兎

(表1, 図1, 2, 3, 4)

CCl₄ 投与により5例共すべて全身状態がかなり悪化した。即ち CCl₄ 注射前の平均体重 2.23kg に比し屠殺直前のそれは 1.88kg と著明に低下し, 一方肝重量は平均 53.1gr であつた。その結果体重・肝重量比は平均 0.025 と他の二群とはほぼ同様の値が示されたが, 家兎番号 No. 3, No. 4 ではやや上昇をみた。

血清膠質反応は屠殺時において高田 (卅)~(卅), グロス (+)~(卅), コバルト R₆~R₈ とすべて異常値を示し, 肝障害の存在を示唆していた。血清蛋白量は投与前の平均 6.2gr/dl に比較して投与後は平均 5.8gr/dl と低く, γ-グロブリン分画も投与前の 23.8% に比し 29.1~40.9%, 平均 34.8% と著明な上昇が示され, その結果 A/G 比も投与前の 0.84 に対し 0.65 と低値を示し, 血清膠質反応と同様, 各例共著明な肝障害の存在を意味する結果が得られた。

第2節 四塩化炭素・磷酸クロロキン併用家兎 (表2, 図1, 2, 3, 4)

慢性肝障害を惹起せしめると共に磷酸クロロキンを注射した家兎の注射前及び屠殺前の体重はそれぞれ平均 2.48kg 及び 2.45kg でほぼ同値を示し, 又摘出した肝重量は平均 50.0gr, 体重・肝重量比

表 1. 慢性四塩化炭素肝障害家兎

家兎番号	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5		平均		
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	
体 重 (kg)	2.30	1.75	2.20	1.80	2.25	2.00	2.20	2.00	2.20	1.85	2.23	1.88	
肝 重 量 (gr)	50.0		50.0		55.0		54.0		56.5		53.1		
体重・肝重量比	0.022		0.023		0.027		0.027		0.025		0.025		
肝機能	高 田	—	卅	—	卅	—	卅	—	卅	—	卅	—	卅~卅
	グ ロ ス	—	卅	—	+	—	卅	—	+	—	+	—	+
	コ バ ル ト	R ₃	R ₇	R ₅	R ₇	R ₅	R ₆	R ₄	R ₆	R ₄	R ₇	R ₃ ~R ₅	R ₆ ~R ₇
血清蛋白量 (gr/dl)	6.4	5.9	6.2	6.0	6.0	5.8	6.6	5.8	5.8	5.6	6.2	5.8	
蛋白分画 (%)	alb.	47.8	34.4	50.0	44.5	45.7	40.0	42.5	39.3	43.3	39.1	45.8	39.4
	α-glob.	14.7	18.6	16.5	16.5	16.8	11.5	19.4	20.6	18.8	18.9	17.3	17.3
	β- "	11.4	8.8	12.7	7.5	14.0	7.6	13.8	11.0	13.6	7.7	13.1	8.5
	γ- "	26.1	38.2	20.8	31.5	23.5	40.9	24.3	29.1	24.3	34.3	23.8	34.8
	A/G	0.91	0.52	1.0	0.80	0.84	0.66	0.74	0.65	0.76	0.64	0.84	0.65

図1. 体重の変化

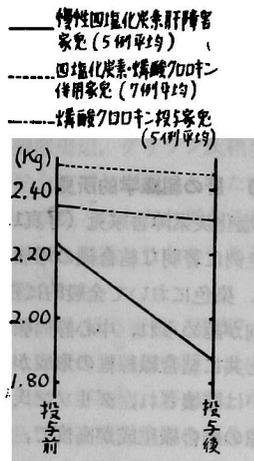


図2. 肝重量, 体重・肝重量比の比較

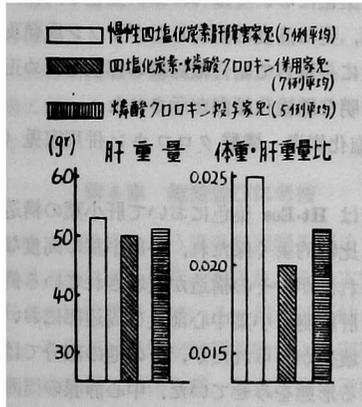


図3. 血清膠質反応の変化

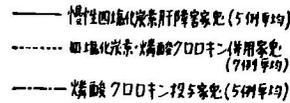


図4. 血清蛋白の変化

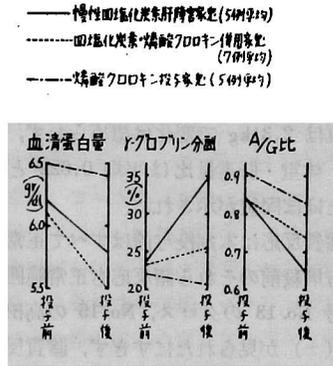


表 2. 四塩化炭素・磷酸クロロキン併用家兎

家兎番号	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10	No. 11	No. 12	平均									
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後							
体重 (kg)	2.35	2.40	2.20	2.30	2.50	2.55	2.40	2.40	2.30	2.35	3.20	2.75	2.48	2.45			
肝重量 (gr)	50.0	47.0	50.0	46.0	44.0	56.0	57.0	50.0					50.0				
体重・肝重量比	0.021	0.020	0.019	0.019	0.018	0.023	0.020	0.020					0.020				
肝機能	高田	-	-	-	-	±	-	+	-	±	-	-	-	-	-		
	グロス	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-		
	コバルト	R ₄	R ₃	R ₅	R ₅	R ₆	R ₅	R ₆	R ₅	R ₆	R ₃	R ₄	R ₄	R ₄	R ₃ ~R ₆		
血清蛋白量 (gr/dl)	6.1	6.4	6.0	5.8	6.6	5.0	5.6	5.5	6.5	4.2	6.2	6.4	6.0	5.0	6.1	5.5	
蛋白分画 (%)	alb.	39.0	37.8	42.4	40.5	43.2	39.2	49.3	45.2	50.0	48.4	42.4	40.3	50.0	47.9	45.2	42.7
	α-glob.	22.1	22.8	17.3	18.1	18.9	18.5	14.5	15.4	12.9	13.9	19.2	19.3	16.7	19.4	17.4	18.2
	β- "	16.8	15.6	14.4	15.4	11.6	14.3	15.9	15.0	15.7	13.3	13.1	14.3	11.4	7.2	14.1	13.6
	γ- "	22.1	23.8	25.9	26.0	26.3	28.0	20.3	24.4	21.4	24.4	25.3	26.1	21.9	25.5	23.3	25.5
	A/G	0.64	0.61	0.74	0.69	0.76	0.64	0.98	0.82	1.00	0.93	0.74	0.67	1.00	0.81	0.84	0.74

は平均0.020であつた。

血清膠質反応は屠殺時において高田 (-)~(+), グロス (-)~(±), コバルト R₃~R₆ で著明な障害を示す例はなく, 総括的にみて軽度の異常を認めたにすぎなかつた。又血清蛋白量は投与前の平均6.1gr/dl に比し投与後は5.5gr/dl とやや低値が示され, γ-グロブリン分画も投与前平均23.3%に対し投与後は平均25.5%と僅かに上昇し, A/G 比もそれぞれ0.84に対し0.74と多少の低値が示された。一方家兎番号 No. 6, No. 11, No. 12 は投与後も肝機能障害は上記諸検査では見出されなかつた。全体的には投与後におけるこれら諸検査成績より軽度の肝機能障害を窺わしめる結果が得られた。

第3節 磷酸クロロキン投与家兎

(表3, 図1, 2, 3, 4)

正常家兎肝に対するクロロキン剤の影響を検討する目的で磷酸クロロキンの静脈内投与を行なつた。

即ち本剤投与前の平均体重は2.35kg, 一方屠殺前のそれは2.31kg で変化は認められず, 肝重量は51.4gr, 体重・肝重量比は平均0.022 と記2群のそれらとほぼ同値が示された。

血清膠質反応は本剤投与前はすべて正常範囲にあり, 一方屠殺前のそれら諸反応も正常範囲を示し, 家兎番号 No. 13 のグロス, No. 15 の高田反応にそれぞれ(±)が見られたにすぎず, 膠質反応の明らかな異常値を示した例は存在しなかつた。又血清蛋白量について本剤投与前後の値は各々平均6.5gr/dl

及び6.4gr/dl と差異は認められず, γ-グロブリン分画もそれぞれ平均22.2%及び20.8%と正常範囲内であり, 更に A/G 比についても同様な結果が得られ, 総括的にみて, 上記諸検査の範囲内ではクロロキン剤投与による家兎肝機能の変化は見出されなかつた。

第4節 肝の組織学的所見

1) 慢性四塩化炭素障害家兎 (写真1, 2, 3)

本群では全例に著明な結合織の増加がみられた。即ち Ht-Eos. 染色において全般的に残存せる肝細胞は萎縮傾向が認められ, 中心静脈周囲には高度の肝細胞壊死と共に結合織線維の形成がみられ, 肝小葉は変形或いは破壊され, グリソン氏鞘を中心とした肝小葉間隙の結合織生成が高度で, これが肝小葉を圧迫しているが如く見受けられた。又 van Gieson 及び鍍銀染色においては Ht-Eos 染色と同様, 中心静脈周囲, 更に高度に拡大したグリソン氏鞘及び肝小葉間隙に一致して結合織線維の存在を認め正常肝に比し著明な線維化傾向が示された。

2) 四塩化炭素・磷酸クロロキン併用家兎 (写真4, 5, 6)

本群では Ht-Eos 染色において肝小葉の構造は前者よりも比較的良好に保たれ, 一部小葉の高度な変形が認められたが, その構造が破壊されている例は存在せず, 肝細胞は小葉中心部及び周辺部において一部萎縮, 壊死がみられたが, その他の部分では比較的正常なる形態をみせていた。中心静脈の周囲は軽

表 3. 磷酸クロロキン投与家兎

家兎番号	No. 13		No. 14		No. 15		No. 16		No. 17		平均		
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	
体 重 (kg)	2.50	2.45	2.35	2.30	2.20	2.20	2.30	2.30	2.40	2.30	2.35	2.31	
肝 重 量 (gr)	58.0		52.0		44.0		50.0		53.0		51.4		
体重・肝重量比	0.023		0.022		0.020		0.021		0.023		0.022		
肝機能	高 田	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
	グ ロ ス	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	コ バ ル ト	R ₄	R ₃	R ₄	R ₄	R ₅	R ₄	R ₃	R ₃	R ₅	R ₅	R ₃ ~R ₅	R ₃ ~R ₅
血清蛋白量 (gr/dl)	7.0	7.0	6.5	6.0	6.5	5.9	6.2	6.5	6.4	6.8	6.5	6.4	
蛋白分画 (%)	alb.	48.7	42.7	50.1	48.8	42.4	41.0	47.8	46.5	49.0	47.9	47.6	45.4
	α-glob	21.5	25.5	18.5	15.8	20.8	28.5	16.0	14.2	17.2	22.1	18.8	20.8
	β- "	7.6	11.8	7.3	14.1	16.2	10.3	14.1	16.8	11.0	12.0	11.4	13.0
	γ- "	22.2	20.0	24.1	23.3	20.6	20.2	21.3	22.5	22.8	18.0	22.2	20.8
	A/G	0.94	0.74	1.00	0.96	0.74	0.69	0.81	0.87	0.96	0.81	0.91	0.83

度の結合織増殖が認められ、又結合織周辺には肝細胞壊死が存在していた。グリソン氏鞘及び肝小葉間隙では正常肝に比し拡大はしていたもの前記 CCl₄ 肝障害家兎に比較して軽度であつた。van Gieson, 及び鍍銀染色においてもその所見は Ht-Eos. 染色と同様で中心静脈周辺, グリソン氏鞘及び肝小葉間隙にかなりの結合織増加が認められたがその程度は軽く、正常肝の所見とはかなり異なるにしても CCl₄ 肝障害家兎における所見よりもむしろ正常肝の所見に近い印象が得られた。

3) 磷酸クロロキン投与家兎 (写真7, 8, 9)

結論からいえば本群では正常肝とほぼ一致した所見が得られた。即ち肝細胞, 肝小葉, 中心静脈周辺, グリソン氏鞘及び肝小葉間隙等の部分に何ら異常所見は認められなかつた。唯, 家兎番号 No. 14 において一部肝小葉周辺部の肝細胞にやや膨化しているが如き像を呈したものが存在したものの, その他の部分に異常所見はみられず, かかる所見より既成の結合織に対しクロロキンが殆んど影響を与えない事を確かめた。

第4章 総括並びに考按

肝線維化の阻止という重要な課題を解決すべく古くより多方面に亘る研究がなされ, その本態についても多角的に追及されている。例えば肝結合織の形態学的, 生化学的研究が諸種薬物により実験的に作成された線維肝又は肉芽腫, 創傷治癒の過程或いは組織培養等について行われ, 近年に到り結合織の線維成分であるコラーゲンを中心とする生化学的検索の進歩に伴って線維芽細胞は多種の酸性ムコ多糖体を生成すると仮定され, Robertson ら⁴⁾ は線維蛋白を主体とするコラーゲン前駆物質の存在を想定し, 又 Piez ら⁵⁾ も同様な物質の存在を想定し, 更に Orekhovitch ら¹³⁾, Prockop ら¹⁴⁾, Gerber ら¹⁵⁾ によりコラーゲンの前駆物質たるプロコラーゲン (可溶性コラーゲン) の存在が確認され, コラーゲンの生成, 進行に伴いプロコラーゲンの量が減ずるとい事が明らかにされた。かかる観点より線維芽細胞がコラーゲンの合成に大なる役割を有する事は確かであろう。

私は前編においてクロロキン剤の線維芽細胞抑制作用を慢性肝疾患の治療に応用し, 有効なる成績を収めた事を報告したが, 本編では家兎に惹起せしめた実験的慢性肝障害に対するクロロキンの影響について検討を行なつた。

慢性四塩化炭素肝障害家兎

CCl₄ は肝毒性物質として動物に実験的肝障害を作成する際に広く用いられ, これと平行して Gallagher¹⁶⁾, Recknagel¹⁷⁾, Isselbacher 等¹⁸⁾ により発生機序の追求も詳細になされているが, 未だ結論は得られていない。

さて本群家兎において体重が減少した事は慢性肝障害による栄養障害のためと推測され, 又平山ら¹⁹⁾ の実験成績と同様肝重量が他の二群とほぼ同じ値を示した事は肝機能障害の程度と肝重量との間には関連性が存在しないものの如く, CCl₄ により肝は萎縮する事なく, 組織像の検索で肝細胞の萎縮, 変性及び壊死はグリソン氏鞘を中心とした間質組織の増殖で置換された事を示している。更に高田, グロス, コバルト等の血清膠質反応の著明な異常が示された事は肝における間質組織の高度の障害を意味しており又 γ -グロブリン値の上昇も本群に肝線維化の存在を示す重要な指標である。

Myren²⁰⁾ は CCl₄ による肝障害についての詳細な検討を行ない, CCl₄ 中毒による肝の組織学的特長は中心性壊死であり, CCl₄ 投与後1時間にして肝細胞の変性, 3~6時間後には壊死の出現を見, 12~24時間後では中心性壊死は強くなると報告したが, 私の実験においても肝小葉中心帯の細胞壊死, 脂肪化変性, 小葉構造の破壊, グリソン氏鞘, 肝小葉間隙及び中心静脈周辺の著明なコラーゲン線維並びに結合織の増加が認められた事は本群において肝実質及び間質全般にわたり高度の障害と線維化が存在している事を明確に示しており, 前記血清膠質反応や血清蛋白像の結果を裏付けている。

四塩化炭素・磷酸クロロキン併用家兎

CCl₄ の長期投与により家兎肝が広範囲にしかも高度に障害され, 著明な肝線維化が認められたが, かかる肝線維化の進展は志水²¹⁾ により肝コラーゲン量の測定から6~8週後には不可逆となり, それ以後は更に急激な肝線維化が進行すると報告されている。この様な意味でクロロキン剤の線維芽細胞抑制作用を慢性肝障害に適用する場合, 肝障害初期の段階即ち肝線維化の軽度な時期より本剤を使用すればより高い効果が期待できるものと考えられる。

私は肝病変が発現するのとはほぼ期を同じくして磷酸クロロキンを使用し長期間 CCl₄ と併用した結果, 血清膠質反応が一部異常を示したものの家兎番号 No. 6, No. 11, No. 12 においては正常であつた。又血清蛋白分画におけるアルブミンの減少, γ -グロブリン値の上昇もそれぞれ CCl₄ 投与家兎に比し僅か

な程度に留まり、更に肝組織像においては6例とも大体平均して肝小葉の構造は保たれ、小葉周辺及び中心静脈周辺部にのみ一部の肝細胞壊死が見られ又 van Gieson 及び鍍銀染色でも正常肝に比較してコラーゲン線維及び結合織の増加が認められ、多少の肝線維化が示されたものの CCl₄ 投与群の所見に比し正常肝の所見により近かつた。かかる所見は本群において CCl₄ の毒性が余りにも強いため、燐酸クロロキン 10 mg/kg の量では肝線維化の進行が充分阻止できなかったものと考えられるけれども CCl₄ 投与家兎に比較した場合本群に線維化の著明な抑制が示されている。

もとより肝は極めて余裕のある臓器で肝細胞の再生能力も旺盛であるが、かかる肝細胞の壊死の存在並びに線維化の著明な抑制は病変部の修復機転としての線維化が遅延しその結果、二次的にクロロキンが肝細胞の再生を助長している事も考えられる。しかしながらクロロキンが直接に肝細胞の再生に関与するか否かは不明である。しかるに Lange 及び Haberland²²⁾ は関節リウマチ患者にみられる自己抗体の活性価がクロロキンにより抑制される事より、本剤が抗体不活性化作用を有する事を認め、一方山本²³⁾ により肝炎は自己免疫疾患としての一面を有し、その慢性化に従い肝組織に対する自家抗体の出現率、抗体価の強さが高くなり、自家アレルギー性病変の性格をもつ様になると報告されている。又平木²⁴⁾ はクロロキン剤が間葉系細胞の増生を抑制する事をリンパ腺の組織培養で確認し、悪性リンパ腫患者に本剤を使用して有効なる成績を収め、又平山²⁵⁾ はエチオン障害による肝線維化に際し、肝に間葉系細胞の増加が予想され、その結果、これら細胞の増加と肝線維化とが密接な関係をもち、又肝線維化の動向は肝細胞機能により支配されていると判断しているが、かかる報告は私の実験結果に重要な意義を与えている。

一方、結合織細胞成分の主体である線維芽細胞の機能及び結合織における役割については古くより結合織の生成母体と考えられ、更に各種酸性ムコ多糖体の生成の他、コラーゲン生成等が推測され、一般に認められているが、未だ充分解明されない点が多い¹⁰⁾¹⁰⁾¹¹⁾。私の実験が前記の如き成績を示した事は線維芽細胞が直接或いは間接にコラーゲン生成、更には結合織生成に重要な役割を占めている事を裏付けるものである。又肝線維化の抑制にはクロロキン

の線維芽細胞抑制作用ばかりでなく、線維芽細胞も含めた間葉系細胞の増生の抑制作用、抗炎症作用等の関与も考えられる。

燐酸クロロキン投与家兎

本群家兎における燐酸クロロキン投与前後の体重、血清膠質反応、血清蛋白量及びその分画について有意の差がみられず、投与後の体重・肝重量比も他の二群とはほぼ同値を示し、又組織像において5例中1例に限局性の肝細胞の膨化が観察されたものの残り4例は正常肝と同じ所見を呈した結果が得られ、特にグリソン氏鞘を中心とする既成結合織に対し何ら影響する所が認められなかつた事は、本剤の長期投与が正常肝に対しては何ら認むべき変化を生ぜしめない事を物語っており、平木²⁶⁾ が気管支喘息患者400余例に対しクロロキン剤の長期投与を行なつた結果、患者の肝機能に何らの変化も認められなかつたと報告した事は前記の結果を支持するものであろう。

第5章 結 語

正常家兎及び四塩化炭素による家兎慢性肝障害に及ぼすクロロキンの影響について諸種検索を行ない次の結果を得た。

1) 慢性四塩化炭素肝障害家兎においては著明な肝機能障害と肝組織像の変化が認められ、広汎な肝実質障害並びに高度の線維化が認められた。

2) 四塩化炭素・燐酸クロロキン併用家兎においては慢性四塩化炭素肝障害家兎に比して肝機能障害が殆んどなく組織学的にも軽度の肝線維化が認められた程度で線維化の抑制など明らかに改善像が示された。

3) 正常家兎肝に対して燐酸クロロキンの長期投与は、血清膠質反応、血清蛋白量及び蛋白分画更に組織学的検索の結果、何らの影響も及ぼさず、又既成結合織にも変化はみられなかつた。

4) 慢性肝障害の防止に際してはクロロキン剤の線維芽細胞抑制作用が重要な役割を演じているものと考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師平木教授に深甚の謝意を表すると共に木村講師の御教示と御校閲を深謝致します。

【本論文要旨は第49回日本消化機病学会総会において発表した】

主 要 文 献

- 1) Buck, R. C.: Regeneration of tendon., *J. Path. Bact.*, 66 : 1, 1953.
- 2) Jackson, S. F.: Fibrogenesis in connective tissues., *Nature*, 173 : 950, 1954.
- 3) Robertson, W. van B. & Schwartz, B.: Ascorbic acid and formation of collagen., *J. Biol. Chem.*, 201 : 689, 1953.
- 4) Robertson, W. van B., et al.: The relation of ascorbic acid to the conversion of proline to hydroxyproline in synthesis of collagen in the carrageenan granuloma., *J. Biol. Chem.*, 234 : 105, 1959.
- 5) Piez, K. A. & Likins, R. C.: The conversion of lysine to hydroxylysine and its relation to the biosynthesis of collagen in several tissues of the rat., *J. Biol. Chem.*, 229 : 101, 1957.
- 6) 梶川欽一郎: 結合織の電子顕微鏡的観察, *最新医学*, 16 : 1767, 1961.
- 7) Galambos, J. T.: Acidmucopolysaccharides and human cirrhosis., *Gastroenterol.*, 44 : 481, 1963.
- 8) 平山千里: 肝線維化の生化学的機序, *消化器病の臨床*, 3 : 149, 1961.
- 9) 小泉岳夫, 満谷夏樹: 肝疾患とムコ多糖体, *診療*, 17 : 1487, 1964.
- 10) 榎屋富一, 他4名: 肝線維化機転とその対策, *内科*, 11 : 674, 1963.
- 11) Hauss, W. H. & Hülsing, G. J.: Veränderungen des Bindegewebsstoffwechsels durch toxische Einflüsse., *Zschr. f. Rheumaforsch.*, 20 : 161, 1961.
- 12) 平木 潔, 他13名: 線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究. クロロキン剤の基礎と臨床(第一報), *岡山医学会誌*, 75 : 297, 1963.
- 13) Orekhovitch, V. N. & Shpikiter, V. O.: Procollagens., *Science*, 127 : 1371, 1958.
- 14) Prockop, D., et al.: Hydroxyproline and collagen turnover., *Fed. Proc.*, 19 : 143, 1960.
- 15) Gerber, G. B., et al.: Studies of collagen turnover in lathritic rats., *Arch. Biochem. Biophysiol.*, 96 : 601, 1962.
- 16) Gallagher, C. H., et al.: Enzyme changes during liver autolysis., *J. path. & Bact.*, 72 : 247, 1956.
- 17) Recknagel, R. O. & Litteria, M.: Biochemical changes in carbon tetrachloride fatty liver., *Am. J. Pathol.* 36 : 521, 1960.
- 18) Isselbacher, K. J. & McCarthy, E. A.: Effect of carbon tetrachloride upon glucuronide formation by guinea pig liver., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103 : 819, 1960.
- 19) 平山千里, 他3名: 実験的肝障害に対するコンドロイチン硫酸の効果について, *日内会誌*, 46 : 957, 1957.
- 20) Myren, J.: Injury of liver tissue in mice after single injection of carbon tetrachloride., *Acta Path. Microbiol. Scand., Suppl.* 116 : 1956.
- 21) 志水洋二: 肝線維化と基質多糖類代謝に関する研究, *大阪大学医学会誌*, 10 : 2239, 1957.
- 22) Lange, A. & Haberland, G. L.: Über die antikörperinaktivierende Wirkung der Antirheumatica., *Zschr. f. Hygiene*, 145 : 367, 1958.
- 23) 山本祐夫: 肝疾患における免疫現象, *綜合臨牀*, 11 : 1601, 1962.
- 24) Hiraki, K. & Kimura, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agent IV. Effects of Chloroquine on malignant lymphomas., *Acta Med. Okayama*, 18 : 87, 1964.
- 25) 平木 潔, 他6名: 気管支喘息に対する新治療法の提唱——磷酸クロロキンの長期投与療法について——(第二報), *綜合臨牀*, 13 : 152, 1964.

写 真 説 明

- | | |
|----------------------------|----------------------|
| 写真1 : Ht-Eos. 染色, 10×10 | } 家兔の慢性四塩化炭素障害肝 |
| 写真2 : van Gieson 染色, 10×10 | |
| 写真3 : 鍍銀染色, 10×10 | |
| 写真4 : Ht-Eos. 染色, 10×10 | } 四塩化炭素・磷酸クロロキン併用家兔肝 |
| 写真5 : van Gieson 染色, 10×10 | |
| 写真6 : 鍍銀染色, 10×10 | |

写真 7 : Ht-Eos. 染色, 10×10
 写真 8 : van Gieson 染色, 10×10
 写真 9 : 鐵銀染色, 10×10

} 磷酸クロロキン単独投与家兎肝

Studies on the Treatment of Chronic Hepatic Disorders with Fibroblast-inhibiting Agents

Part 2. Effects of Chloroquine on the Experimental Chronic Hepatic Disorders of the Rabbit

By

Masatoshi Yamana

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director; Prof. Kiyoshi Hiraki)

Followings are the results of experimental studies on effects of chloroquine on the normal liver damages with carbon tetrachloride in rabbits.

1) It was noted that the animal treated with carbon tetrachloride showed prominent disturbance of liver functions and histological changes revealing extensive damage of the parenchymal cells and marked fibrosis in the liver.

2) The animal administered both chloroquine and carbon tetrachloride revealed normal liver function tests but had a slight degree of liver fibrosis, while the animal administered chloroquine alone revealed normal liver function without any fibrotic findings. However, the liver findings of the animal in combining treatment showed lesser pathological changes than those of the animal with carbon tetrachloride alone.

3) No influences were observed by long term administration of chloroquine to the normal animal on several laboratory examinations such as serum colloidal reactions, total serum protein and electrophoresis. Nor histological changes were noted in the normal liver, especially in its connective tissue.

4) It may be considered that fibroblast-inhibiting action of chloroquine has important roll to the prevention of chronic liver disturbance.

山名論文附図

写真 1

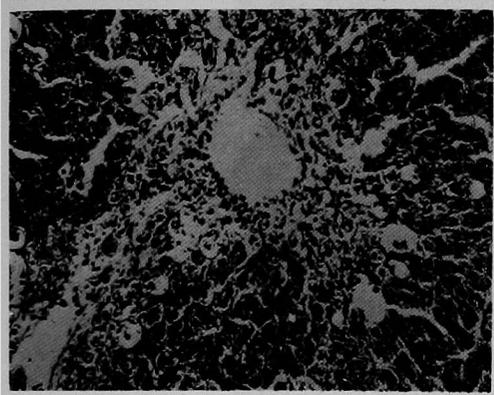


写真 4

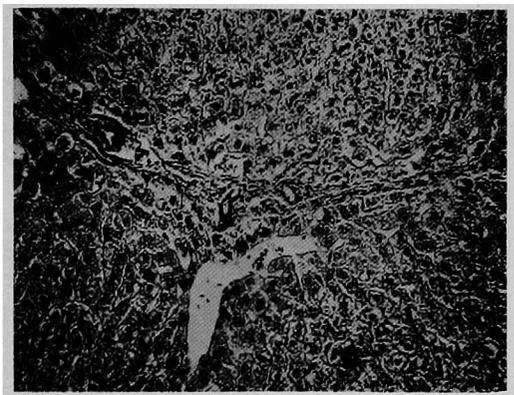


写真 2

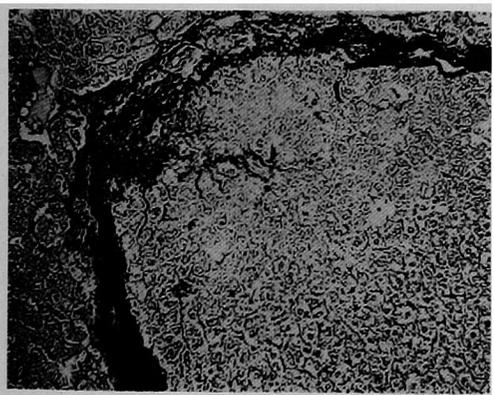


写真 5

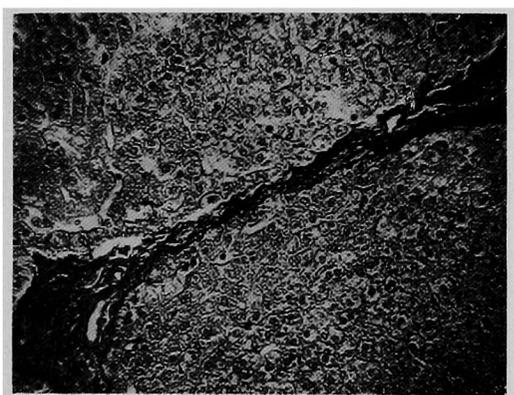
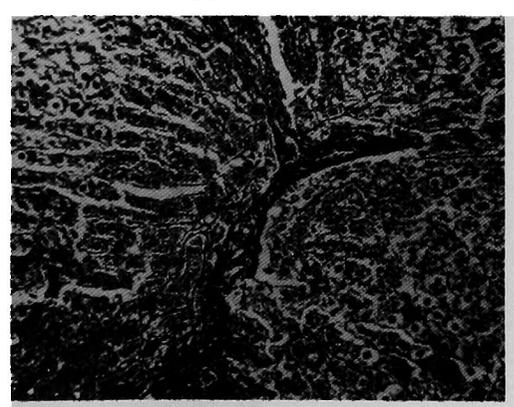


写真 3



写真 6



山名論文附図

写真 7

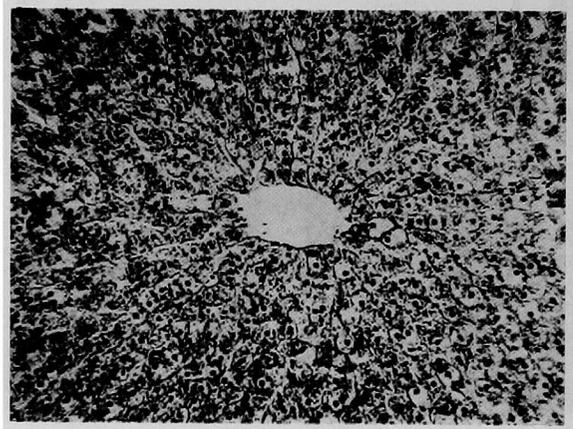


写真 8

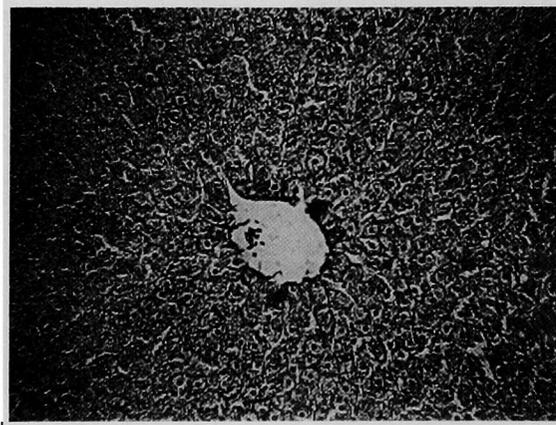


写真 9

