

線維抑制剤投与による珪肺の予防 並びに治療に関する研究

第 1 編

ACTH, 及び副腎皮質ホルモンによる実験的研究

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

岡山労災病院 (指導: 津田誠次院長)

岡山大学平木内科副手 栗 山 純 一

[昭和 39 年 4 月 28 日受稿]

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	第 1 項 4 カ月後屠殺せしめたもの
第 2 章 実験材料並びに実験方法	第 2 項 11 カ月後屠殺せしめたもの
第 3 章 実験成績	第 4 章 総括並びに考案
第 1 節 対照群の所見	第 1 節 実験材料並びに実験方法に対する考案
第 1 項 4 カ月後屠殺せしめたもの	第 2 節 実験成績に対する考案
第 2 項 11 カ月後屠殺せしめたもの	第 5 章 結 語
第 2 節 副腎皮質ホルモン投与群の所見	

第 1 章 緒 言

珪肺は遊離珪酸塵が肺内に沈着し、二次的に肺内線維の増殖をおこし、これが各種の障害をもたらす疾病である。

遊離珪酸塵の肺内沈着が珪肺の凡ての直接原因であるから、その治療は必然的に粉塵の体外除去あるいは粉塵の無害化に向けられ、種々の療法が試みられてきた。しかし先人の努力にもかかわらず残念ながらその成果については悲観的にならざるをえない。遊離珪酸が物理的にも化学的にも極めて安定したものであることがその一因であろう。

たしかに粉塵は珪肺の一次的原因に違いないが、その病像を支配するものは、二次的な肺内の線維増殖にほかならない。

近時線維の形成は主として線維芽細胞に由来することが明らかとなつてきた¹⁾。教室の研究で、組織培養中に或種薬剤が線維芽細胞の増殖を抑制することも既に知られている²⁾³⁾⁴⁾²⁴⁾。これら薬剤が生体内でも線維芽細胞の増殖を抑制し、さらに線維形成を抑制するならば、これらは当然珪肺の治療にも応用できるはずのものである。ここに線維抑制剤

Antifibroplastica の概念が生れ、これら薬剤に対してこの名称を与えたい。

線維増殖は他面生体の防禦機転とも考えられている。しかしながら、ケロイドや珪肺のように不必要に線維増殖を来す場合は、たとえ防禦機転であるにせよ、生体にとつては、きわめて不利である。線維抑制の功罪に関する議論のわかれめこのあたりから出発するであろう。線維抑制剤の広汎な使用は将来の課題として、期待されるものである。

著者は、実験的に珪肺症を作成し、同時にその作用の一端として線維抑制作用を有すると考えられている副腎皮質ホルモンを投与し、その効果について、検討を加えてきたので報告する。

第 2 章 実験材料並びに実験方法

実験動物は、生後 50~60 日 (体重 1.5~2 kg) の健康なる雄性家兎 10 匹を使用した。

まず肺線維症作成のため全実験動物にボールミル粉碎機で得た石英粉末 (結晶性珪酸 99.5%, 5 μ 以下の粒子 80~90%) の 5% 生食水浮游液 (1.5cc) を、前頸部穿刺法⁵⁾⁶⁾ によつて毎週一回右気管内注入を行なつた。注入時には、ペニシリン G 水溶液

5000単位を加えて合併症を防ぐよう心がけた。これら実験動物のうち、5匹に粉塵気管内注入と同時にプレドニソロンを毎週5日間0.5mg/kg、筋肉注射した。

実験動物のうちまず2匹ずつを実験開始後4カ月で屠殺し、途中経過を観察し、残り3匹ずつを11カ月で屠殺して実験を完了した。家兎を致死後開胸し、肉眼的にリンパ腺、肺及び腹腔内臓器を観察したのち、リンパ腺、肺を摘出して10% Formalin 液で固定し、各種組織片を Paraffin 包埋後3~6 μ の薄切片を作成した。特に肺は各肺葉毎の連続切片標本を作成し全体としての傾向を見逃さないようにした。組織検索に使用した染色法は、ヘマトキシリン・エオジン、エラスチカ・ワンギーソン染色である。これらを一括表示すると、表1.2.となる。

表 1.

I. 肺線維症の作成

珪酸塵気管内注入法

材料—雄性家兎 (1.5~2.0kg)

方法—5%珪酸塵浮游液(生塩水) 1.5cc
+5000単位ベニシリン液 0.5cc 右気管内
注入(前頸部穿刺法) 週←1回

II. 線維抑制剤投与

プレドニソロン 筋肉注射

0.5mg/kg 5日間/週

表 2.

	日数	実験群	粉入塵回注数	プレドニソロン注射回数	全粉塵量	全プレドニソロン量
ブ投 レド ニ与 ソ ロン 群	122	P ₃	17	85	1275 mg	106.25 mg
	122	P ₄	17	85	1275 mg	106.25 mg
	336	P ₁	48	240	3390 mg	300 mg
	335	P ₂	44	220	3300 mg	275 mg
	338	P ₅	46	230	3450 mg	287.5 mg
対 照 群	122	C ₂	17		1275 mg	
	122	C ₄	16		1200 mg	
	336	C ₁	44		3300 mg	
	338	C ₃	46		3450 mg	
	339	C ₅	17		1275 mg	

第3章 実験成績

第1節 対照群の所見

第1項 4カ月後屠殺せしめたもの

a C₂(対照群 No. 2)について

i 一般状態

体重は1.2kgから4カ月後2.6kgとなり、減少することなく徐々に増加した。脱毛とみられるものは粉塵注入部位(前頸部)を除いてはなく、下痢、食欲不振もなかった。レ線所見でも珪肺性変化はみられず、その他特別の所見もみられなかった。

ii 剖検所見

肉眼的には気管周囲のリンパ腺に色素沈着又は肥厚はみられず、脾、肝にも肥大、出血巣、硬結等はみられなかった。肋膜でも癒着等の所見はなかった。肺は全体的に淡黄赤色を呈していたが、灰白色の粉塵滞留と考えられる小結節病巣が右肺門部に限局性に密集していた(写真1)。

組織学的にまずリンパ腺では Marksinus に限局性に平均6~7コ程度の細網細胞が増殖し、透明褐色の粉塵を貪喰しているのが認められた(写真2)。肺では肺胞壁に円形細胞の浸潤、Septumzellenの増殖がみられ、これらによつて同部の肥厚が生じ、又一部には肺胞腔に脱落した肺胞上皮細胞によつて粉塵が貪喰されている病変がみられた(写真3)。しかし、ヘマトキシリン・エオジン染色、エラスチカ・ワンギーソン染色でも線維増殖はみられなかった。

b C₄(対照群 No. 4)について

i 一般状態

体重は1.5kgから4カ月後3.0kgとなり、実験群中最もよい成長を示した。したがって食欲不振はなく、下痢、脱毛等の症状もみられず、レ線所見でも特記すべきものはなかった。

ii 剖検所見

肉眼的にはリンパ腺、脾、肝ともにC₂と同様特記すべきものはなかった。

肺には前記の小結節病巣が肺門部以外に、右肺中葉にも散在性にみられ、又右肺上葉に小指頭大の出血斑がみられた。硬結、線維増殖はみられなかった。

組織学的にリンパ腺にはC₂と同様細網細胞が増殖していたが、その数はやや多く、平均7~8コみられた。肺には全体的に軽度の肺胞壁の肥厚がみられ、C₂と同様な細胞浸潤がみられ、又数視野に1~2コ程度肺胞内に褐色透明な粉塵を増殖細胞がとりまき、1つの異物巨細胞を形成して突出しているのがみられた。

第2項 11カ月後屠殺せしめたもの

c C₁(対照群 No. 1)について

i 一般状態

体重は4カ月後2.0kgで、対照群中最も悪い成

長状態であり、したがって食欲もやや障害されていたようである。しかし、11カ月後は普通の発育を示し 3.7 kg となった。脱毛と思われる症状はなかった。

ii 剖検所見

肉眼的には4カ月後のものと大差なく、脾、肝等にも著変なく、リンパ腺にも肥大、色素沈着等は見られなかった。

肺は全体に淡黄赤色を呈していたが、右肺門、右上葉に灰白色の粉塵滯溜と考えられる小結節病巣と、右中葉に赤黒色の小指頭大の出血斑をみとめた。

組織学的にはまずリンパ腺では、肺内リンパ装置、前縦隔洞リンパ腺の髄質内に平均10コ程度の細胞増殖巣がみられ、これらの増殖細胞の中には1 μ 前後の褐色透明な粉塵がかなり多数みられ、4カ月後のものにくらべてこれら病変はやや高度化していたが、線維増殖はみられなかった(写真4)。

次に、肺にはかなりの珪肺性変化がみられた。即ち肺の広汎な領域に肺胞壁に単核の食細胞が多数増殖してこれを充填していた。又その病巣の一部には、肺胞壁が増殖細胞出現の結果、肥厚しており、肺胞腔内にも前記の増殖細胞巣が突出しているのがみられた。このような病巣の部分では、肺胞壁細胞がやや立方化し肺胞壁と肺胞腔内の増殖細胞につながっている所もみられ、これら増殖細胞の部分には透明円形の1 μ 程度の粉塵が多数にみられ、ときには10 μ を超える不整形の粉塵塊も見られ、偽好酸球も少数ながらみられた。その他の部分にも大小種々の同様な肺胞内変化を示しているのがみられたが、極端に小さいものでは肺胞腔内に1コの異物巨細胞のみられるものもあり、大きな異物に対して巨細胞がただ1コ見られるような所もあつた。これら病変の強いところではワンギーソン染色でわずかに線維増殖がみられた(写真5, 6)。

d C₃ (対照群 No. 3) について

i 一般状態

体重は4カ月後 2.4 kg となり、11カ月後は 3.8 kg と順調に増加した。脱毛、下痢、食欲不振は示さなかった。

レ線所見は4カ月後、11カ月後とも珪肺性変化と考えられる所見はみられなかった。

ii 剖検所見

肉眼的に気管周囲のリンパ腺を発見できなかった。その他、肝、脾、肋膜に著変はなく、肺には前記と同様な粉塵滯溜とみられる病巣が表面よりやや隆起

して、右肺門に密集していた。

組織学的にまずリンパ腺では髄質内に細胞増殖巣がみられたが、これは C₁ の所見とほぼ同程度のものであつた。次に肺でも C₁ とほぼ同程度の所見で、肺胞壁に多数の食細胞が増殖して、同部の肥厚が広汎域にみられた。又前記の異物巨細胞は毎視野15コ程度肺胞内に突出していた。又ワンギーソン染色で線維増殖を認めた。

e C₆ (対照群 No. 5) について

i 一般状態

体重は4カ月後には 2.5 kg、11カ月後には 4.0 kg となり、よい成長を示した。食欲不振、下痢、脱毛の症状はなく、レ線でも著変はみられなかった。

(この動物は、粉塵注入を4カ月間行ないその後7カ月間放置したもので、11カ月間注入を持続したものととの比較検討)

ii 剖検所見

肉眼的にリンパ腺には肥大、色素沈着はみられず、脾、肝にも出血斑、肥大、硬結等の所見はみられなかった。肺は肋膜癒着なく、容易に摘出できた。又全体に淡黄赤色を呈していたが、灰白色針頭大の粉塵滯溜とみられる斑点が、右上葉に散在していた。組織学的にリンパ腺は他の対照群の所見と大差なく、気管周囲リンパ腺、肺内リンパ装置ともに髄質内に約10コ程度の細胞増殖巣が多数の粉塵を貪食して存在していた。肺も他の対照群とほぼ同程度の所見で、広汎な領域に食細胞が多数増殖して肺胞壁に肥厚をもたらした。又肺胞腔内に増殖細胞巣が突出しているのがみられた。これら病巣には1 μ 程度の多数の粉塵が食細胞に貪食されているのがみとめられた。前記の異物巨細胞は毎視野8~9コ存在していた。しかし、ワンギーソン染色で線維増殖はほとんどみられなかった。

第2節 副腎皮質ホルモン投与群の所見

第1項 4カ月後屠殺したもの

a P₃ (プレドニソロン投与群 No. 3) について

i 一般状態

体重は4カ月後 2.8 kg に増加した。食欲不振、下痢等の症状もなく、脱毛も両外側大腿部の注射部位以外にはみられなかった。レ線所見でも特記すべきものはみとめられなかった。

ii 剖検所見

肉眼的にまず、気管周囲のリンパ腺は発見できなかった。脾、肝に肥大、出血、硬結はなく、肋膜にも癒着はみられなかった。肺は全体に淡黄赤色を

呈し、対照群と同様な粉塵滞留と考えられる病変が、右肺門に隆起してみられた。組織学的には、肺内リンパ装置に、対照群と同様、多数の褐色透明な粉塵を貪食した細網細胞が、6~7コ存在していた。肺には対照群にみられたような変化即ち、肺胞壁における円形細胞の浸潤、Septumzellenの増殖等の所見がほとんどみられず、したがって、肺胞壁の肥厚もほとんどみられなかつた。ワンギーソン染色でも線維増殖はみられなかつた(写真7)。

b P₄(プレドニソロン投与群 No. 4)について

i 一般状態

体重は2.4kgとなつたが、成長は他のものにくらべあまりよくなかつた。食欲不振、下痢、脱毛等の症状はなく、レ線所見でも異常はみられなかつた。

ii 剖検所見

肉眼的にリンパ腺、脾、肝、肋膜等に著変はみられなかつた。肺はP₃とほぼ同じ所見であつたが、右下葉に針頭大の出血斑がみられた。組織学的にリンパ腺には、やはりP₃と同様、細網細胞増殖巣が毎視野6~8コみられた。肺にはP₃と同様細胞反応がほとんどみられず、肺胞壁肥厚等はみられなかつた。

第2項 11カ月後屠殺したもの

c P₁(プレドニソロン投与群 No. 1)について

i 一般状態

体重は4カ月後3.0kg、11カ月後4.0kgと増加し、非常によい発育を示した。脱毛は注射部位以外にみられず、レ線写真でも、4カ月後、11カ月後とも異常はみられなかつた。

ii 剖検所見

肉眼的に気管周囲のリンパ腺には、肥大、色素沈着はみられず、脾、肝、肋膜にも4カ月後屠殺したものと同様著変はなかつた。肺には右上葉に灰白色粟粒大の粉塵滞留と考えられる小結節病巣がみられた。組織学的にリンパ腺には、4カ月後のものと同様、髄質内に平均6~7コ程度の細胞増殖巣が多数の粉塵を貪食して存在していた。線維増殖はみられなかつた。肺にはほとんど粉塵も見られず、細胞反応もみられなかつた。即ち、対照群にみられた細胞増殖、粉塵の撒布、これらによる肺胞壁の肥厚、線維増殖等はみられなかつた(写真8)。

d P₂(プレドニソロン投与群 No. 2)について

i 一般状態

体重は4カ月後2.2kgで、あまり増加しなかつ

たが、11カ月後には3.8kgとなり、普通の成長に復した。その他特に著変はみられなかつた。

ii 剖検所見

肉眼的にはリンパ腺、脾、肝、肋膜等に他群に比べて著変がなかつた。肺は前記と同様な粉塵滞留と考えられる病変が右肺全体に散在性にみられた。組織学的にはリンパ腺に前記と同様な細胞増殖巣が同程度にみられた他著変はなかつた。肺には他のプレドニソロン群と同様、殆んど粉塵もみられず、かつ細胞反応もみられなかつた。

e P₅(プレドニソロン投与群 No. 5)について

i 一般状態

体重は4カ月後2.4kgに、11カ月後3.2kgと順調に増加した。その他には特記することはない。

ii 剖検所見

肉眼的には粉塵滞留と考えられる病変が右肺上葉にみられた他、著変はなかつた。組織学的にリンパ腺は、他のプレドニソロン群と同様の所見で、特記

表3. 体重の推移(平均値)

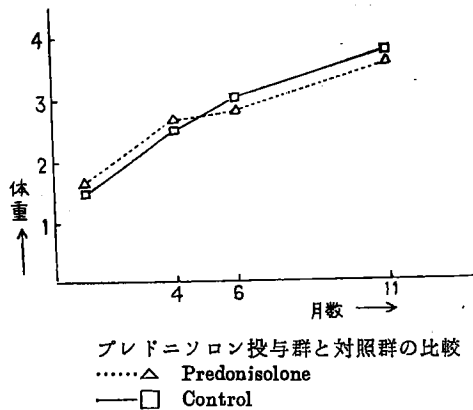
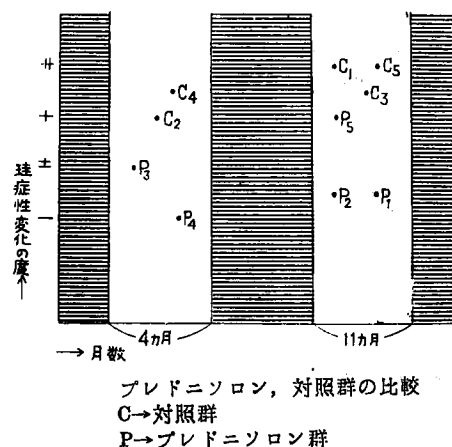


表4. 右気管内粉塵注入実験



すべきことはないが、肺では一部気管支周囲の肺胞壁に肥厚がみられ、又そのような部分では脱落した肺胞上皮細胞によつて粉塵が貪喰されている病変がみられた。しかし対照群にくらべこれら病変ははるかにその程度が軽微であつた。

以上の各群の成績を整理し、一括表示すると表3, 4, 5となる。

第4章 総括並びに考案

脳下垂体副腎皮質ホルモンには、各種の作用が知られているが(表6)、膠原病に対して治効を奏すること、創傷局所の治癒を遅延せしめる作用を有すること、そして線維芽細胞の増殖を抑制し肉芽形成

を不良とする作用を有することも明らかとなつている。これら線維組織増殖の抑制作用を利用して珪肺症の Fibrosis に皮質ホルモンが何か好影響を与えはしないかと注目されてきた。1951年 Kennedy⁷⁾によつて、珪肺患者に ACTH, Cortisone が使用されて以来、動物実験においても肺線維症に対して副腎皮質ホルモン投与を試みる研究がなされてきた。

第1節 実験材料並びに実験方法に対する考案

実験にあつて、まず肺線維症作成のための動物の選定が問題となる。従来、家兎、モルモット、ラット、マウス、犬、ネコ、サル等が使用されてきた

表 5.

実験群		月数	症例 No	珪肺性変化	肉 眼 的 所 見									
					肺			リンパ腺		肋 膜		その他腹内臓器		
					粉塵撒布	硬肥結厚	充血	肥厚	色素沈着	癒着	肥厚	粉塵撒布	硬結	充血
ブレドニッロン	4月後	3	3	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4	4	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
	11ヵ月後	1	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		5	5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
対照	4月後	2	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4	4	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
	11ヵ月後	1	1	±	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
		3	3	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		5	5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

実験群		月数	症例 No	珪肺性変化	組 織 学 的 所 見									
					肺					リンパ腺				
					増殖細胞	粉貪喰塵像	異巨細胞	線維増殖	気腫	充血	細胞浸潤	増殖細胞	粉塵撒布	線維増殖
ブレドニッロン	4月後	3	3	±	-	-	-	-	±	±	±	+	+	-
		4	4	-	-	-	-	±	±	±	+	+	-	
	11ヵ月後	1	1	±	-	-	-	+	+	±	+	+	+	-
		2	2	-	-	-	-	±	-	+	+	+	+	-
		5	5	+	-	+	-	-	±	±	+	+	+	-
対照	4月後	2	2	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-
		4	4	±	±	±	-	-	+	±	+	+	+	-
	11ヵ月後	1	1	±	±	±	+	+	+	±	±	±	±	-
		3	3	±	±	±	+	+	+	±	±	±	±	-
		5	5	±	±	±	±	+	-	±	±	±	±	-

表6.

副腎皮質ホルモンの生理作用	
I. 新陳代謝作用	
① NaCl 及び水分貯溜	② K 排泄増加
③ 尿素及尿酸排泄増加	④ 糖新生の増加
⑤ アルカローシス傾向	⑥ 脂肪の利用及び動員
II. 免疫血清学的方面	
① ツベルクリン皮内反応等の抑制	
② 抗原抗体反応抑制	
③ 異種血清に対する血管及び局所反応抑制	
④ 血沈速度の抑制	⑤ A/G の正常化
III. 細胞関係	
① 好酸球とリンパ球の減少	
② 好中球, 血小板, 赤血球等の増加	
③ 淋巴組織及ある種腫瘍組織の退縮	
④ fibroblasten の増殖阻止	
IV. 酵素関係	
① Hyaluronidase 活性低下	
② 皮膚色素生成の抑制	
③ Arginase, pepsin, peptidase 等の増加	
④ 血清 glutathion 量の減少	
V. 内分泌腺関係	
① ACTH の合成分泌抑制, 内因性皮質ホルモ 分泌抑制	② 甲状腺機能抑制
③ 月経阻止	④ インシュリン分泌促進
VI. 神経学的関係	
① 精神状態の変化	② 多幸性, 興奮性の亢進
③ 脳波の変化	④ 筋力及び筋トーンの維持
(綜合臨牀 1964 Vol. 13 山口与市より引用)	

ようであるが、最近では家兎、ラット及びマウスが最もよく使われている。粉塵に対する組織反応はラット及び家兎が同程度によいとされているが¹⁶⁾、又一方ラットは線維増殖をおこしやすいが、家兎は線維増殖をおこしにくいとも述べられている。著者は諸種薬剤投与の便宜のために家兎を使用した。粉塵注入開始4カ月後屠殺したもので、細胞反応等珪症性変化の一端はよくうかがえたが線維増殖は認めえなかつた。11カ月後屠殺したもので、細胞増殖及びそれらによる粉塵貪食像等の細胞反応は、更に高度化し、線維増殖がおこりつつある段階までにいたつていた。

次に粉塵注入期間についてであるが、長期間注入を反復する必要があるのか、或いは一定期間注入しその後放置しておけば珪肺性変化が形成されていくのかを知るために、11カ月間持続注入したものと4

カ月間注入して7カ月間放置したものとを比較検討してみた。その結果両者とも珪肺性変化においては大差はなかつた。家兎を使用する場合には、実験期間は長期間、少なくとも1年間が必要で、一定期間粉塵を注入しておけばあとは放置しても充分であると考えている。

次に粉塵投与方法として、気管内注入法・吸入法・腹腔内注入法・皮下注入法・胸腔内注入法・静脈注入法・角膜接種法・リンパ管注入法等多くの方法が試みられてきたが、現在は腹腔内注入法、気管内注入法が最もよく使用されている。著者は、粉塵投与方法として、多量の粉塵を確実に肺内に到達させ、且つ比較的操作が簡単で、又比較的短期間に珪症性変化をおこしうるとされている気管内注入法を採用した。

第2節 実験成績に対する考察

現在までに、珪肺症に脳下垂体副腎皮質系ホルモンを投与した実験的研究の多くの報告がある。

1952年 Magarey⁹⁾ は、家兎の腹腔内に石英粉塵を注入し、Cortisone 投与により珪肺性結節には線維芽細胞の増殖及び線維形成がみとめられず、Cortisone が線維性増殖に対して抑制的作用を有するとのべている。Schiller (1953)¹⁰⁾ も、マウスの腹腔内に 2μ 以下の石英粒子食塩水浮游液を注入し、副腎皮質ホルモン投与により結節形成抑制作用を観察している。

更に、Pierre, Simone-Ducommun, Policard (1951) Harrison, Dale, Sichel, Tuchmann-Duplessis, Curran (1952)¹⁶⁾ 等の多くの研究もある。

本邦では、大井¹²⁾ は Compound F (17-Hydroxy-corticosterone) 0.1cc を石英粉末 (25mg) に加えて動物の腹部へ皮下注射し、対照群においては粉塵を取囲んで多形核白血球の浸潤があり、数日後には白血球浸潤におきかわつて単核細胞の増殖が始つていたが、Compound F を使用したものでは、白血球浸潤はおこらず、数日後には細長い単核細胞の数層が粉末を取り囲んで判然と境界を劃し、その内部への白血球又は単核細胞等の細胞浸潤又は増殖は全然みられなかつたと報じている。坂部¹³⁾ も、Steroid-hormon を Silica と共にラットの腹部へ皮下注射して、皮質ホルモンの阻止効果を観察し、その際阻止作用は局所的であると報告している。最近、宝来²¹⁾ は経気管肺内注入法でラットに肺線維症を作成し、最初の実験では、副腎皮質ホルモン投与は肺内の線維増生阻止には効果がなかつたが、リンパ節におい

ては喰細胞の浸潤が少なく、その結果粉塵移行が少なくなり、間接に線維増生を阻止した結果が得られたと報じた。次に行なつた実験では、まず石英粉塵を大量注入した動物に Dexamethasone を投与し、その結果線維抑制作用はリンパ節においては認められたが、肺内では明らかでなかつた。石英粉塵を少量注入した動物では、Dexamethasone, Paramethasone 投与により線維増生抑制作用は肺内およびリンパ節でも明らかに認められたと報告している。山田²⁰⁾ は、気管内注入法と吸入法を使用して、家兎、マウス及びラットに肺線維症を作成し、粉塵処置と同時に Prednisolone を投与して予防的効果を報告している。

気管内注入法によつて家兎に珪肺症を作成し、同時にプレドニソロンを投与した著者の実験成績を考察してみる。

4カ月、11カ月後屠殺せしめたものともにレ線所見、一般状態等については、対照群に較べてさしたる相異はなかつた。更に肉眼的所見においてもリンパ腺、肺、その他脾、肝等の腹部内臓器においても、対照群と同様珪肺性変化はみられず、特別の所見はなかつた。組織学的には、まずリンパ腺では対照群とほぼ同様な珪肺性変化がみられた。即ち Marksinus に限局性に細網細胞が増殖し、黄褐色の粉塵を貪喰している病変がみられ、これらから線維化がおこってくるものように考えられた。このように、リンパ腺所見からはプレドニソロンによる粉塵移動の阻止作用はうかがえない。

肺には、治療群と対照群との間に明らかに差がみられた。即ち4カ月後屠殺したものでは、対照群においてみられた肺胞壁の円形細胞の浸潤、Septumzellen の増殖、そしてこれら細胞増殖による肺胞壁の肥厚等の細胞反応がほとんどみられなかつた。11カ月後屠殺したものでも、対照群にみられたような珪肺性変化即ち、肺胞腔を充填してみられた食細胞の増殖、異物巨細胞の存在、増殖細胞による肺胞壁の肥厚、そしてこれら細胞反応のみられる場所での粉塵の撒布等の病変が全くみられなかつた。これら肺所見からは、プレドニソロン投与によつて、粉塵の咯出が容易にされたか、細胞反応が起らなかつたか、粉塵がリンパ腺に速かに移行したかの3つの機序が推定されるが、とにかく珪肺症発生に対して予防的効果があつたと考えてよからう。

次に、副腎皮質ホルモンが、珪肺性変化のいかなる時期に作用するかを考えてみたい。

King 等¹⁸⁾ は、ラットの気管内注入実験で、Cortisone 投与が進行中の珪肺性変化に対しては効果があつたが、完成された珪肺性変化には効果がないという結論を得ている。その作用機序を、Cortisone が SiO₂ の肺から肺門リンパ腺への移動を防ぎ、更に肺組織の Collagen 量を少なくする作用があるためと説明している。これに反して Marenghi¹⁹⁾ (1954) 等は石英粉塵注入実験において、Cortisone は初期の細胞性反応には殆んど影響しないが、線維化過程の後期において、網状線維の膠原化を遅延または防止するといつている。小佐々¹⁴⁾ は家兎に副腎皮質ホルモンを投与して、珪肺性変化の発生過程でその進展を抑制する作用を認めている。又前述の山田²⁰⁾、宝来²¹⁾ 等も副腎皮質ホルモンと粉塵を同時に投与したいわば予防実験でその効果を報告している。このように副腎皮質ホルモンの珪肺変化に対する作用時期に関する諸家の見解は必ずしも一致していない。

著者の実験では前述のように、粉塵注入と同時にプレドニソロンを投与したので、プレドニソロンは珪肺性変化の初期に作用したものと考えたい。完成された珪肺症に対する皮質ホルモンの効果については更に検討が必要である。

珪肺症に対する治療は多くの問題を今後へのこしているが、これら脳下垂体副腎皮質系ホルモンを珪肺症の線維化の予防、ないしは進行阻止の意味で使用すれば重要な意味を持つものように考える。

第5章 結語

1. 家兎に気管内注入法によつて石英粉塵を注入し、肺線維症を作成し、同時にプレドニソロンを筋注して、その予防的効果を追求した。
2. リンパ腺と肺の珪肺性変化の度を組織学的に対照群とプレドニソロン投与群と比較してみると、リンパ腺には両群に著明な差が見られず、肺には対照群では肺胞壁の食細胞の増殖、肺胞肺の肥厚、粉塵の撒布、異物巨細胞の存在等かなりの珪肺性病変がみられたが、プレドニソロン投与群ではこれら病変はほとんどみられなかつた。
3. 副腎皮質ホルモンは珪肺症の初期病変に抑制的に作用し、珪肺症の予防的効果があるものと推測する。

擧筆するにあたり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謝します。また本研究のために御援助を賜つた岡山労災病院長津田誠次博士

及び内科部長柴田完博士に厚く御礼申し上げます。
本論文の要旨は、昭和37年、38年、39年の日本産

業医学会で発表した。

文

- 1) 梶川欽一郎：網内糸と線維形成，最新医学，17：1047，1962.
- 2) 平木 潔他：キノリン誘導体による気管支喘息並びに珪肺の治療，日本医事新報，1998：26，1962.
- 3) 平木 潔他：線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究（第1報），総合臨床，11：1087，1962.（実験癌におけるクロロキンの効果を中心に）
- 4) 平木 潔他：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1報，岡山医学会誌，75：616，1963.
- 5) 松永豊太：珪肺症に関する実験病理学的研究，長崎医学会誌，29：241，1954.
- 6) 佐藤清一郎：前頸部穿刺法，肺臓外科：平凡社，東京，1947.
- 7) B. J. Kennedy, et al: Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on Beryllium, Granulomatosis and silicosis., Am. J. Med., 10: 134, 1951.
- 8) Magarey et al: The effect of cortisone on the reaction to quartz in peritoneal cavity., Brit. J. Exper. Path., 33: 76, 1952.
- 9) Schiller et al: The influence of hormones on the development of silicotic nodules produced by intraperitoneal injection of quartz., Brit. J. Inpust., 10: 1, 1953.
- 10) 大西清治他：珪肺症に対するコーチゾン及びDOCAの効果について，労働科学，28：233，1952.
- 11) 赤坂喜三郎他：珪肺症に対するACTH療法，東北医誌，49：536，1954.
- 12) 大井徹夫他：実験的珪肺症に及ぼすCompound Fの影響，労働科学，29：633，1953.
- 13) 坂部弘之他：実験的珪肺症に及ぼすSteroid hormonの影響，労働科学，29：633，1953.
- 14) 小佐々霽志：珪肺症発生に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響に関する実験病理学的研究，長崎医学会誌，35：10，1960.
- 15) G. J. Dinischiotu et al: Die Behandlung der

献

- akuten Silikose mit Kortikosteroiden., Munch. Wschr., 103: 1505, 1961.
- 16) G. Worth and Schiller: Experimental Pharmakologie, Hormen-Behandlung, Die Pneumokoniosen., 154: 426, 1953.
- 17) A. J. Orenstein: Therapy of silicosis., proceedings of the pneumoconiosis conference., 491: 7, 1959.
- 18) King, E. J.: The effect of cortisone of experimental silicosis, Brit. J. Indust., 9: 165, 1952.
- 19) Marengi, et al: Effect of cortisone on experimental silicosis in rats., Arch. Indust. Hyg. Occupat. Med., 9: 315, 1954.
- 20) 山田豊次他：実験的肺線維症の予防と合併感染症の治療，日本内科会誌，50：1039，1962.
- 21) 宝来善次：肺線維症の線維増生阻止にかんする実験，日本内科学会誌，51：10，1963.
- 22) D. OCHS: Zur Anwendung von Nebennierenrinden-hormon bei Silicotuberculose, Die Behandlung der akuten Silikose mit Kortiko-steroiden., Munch. Med. Wschr., 103: 1505, 1961.
- 23) 新沼奎彦他：結核性肋膜炎の発生とその癒着に対するPredonineの作用について，結核の研究，11：20，1959.
- 24) 木村郁郎他：気管支喘息に対するキノリン誘導体（クロロキン剤）の長期投与療法について，アレルギー，11：80，1962.
- 25) 小山内博：塵肺症の動物実験に関する基礎研究，33：369，1957.
- 26) H-W, Schlipkötter, et al: Ein Beitrag zur Therapie der experimentellen Silikose., Dtsch. Med. Wschr., 88: 1895, 1963.
- 27) G. W. H. Schepers, et al: Reaction of Monkey lung to siliceous Dusts., 5: 276, 1962.
- 28) 山口与市：副腎ステロイドの使い方，総合臨床，13：1841，1964.
- 29) 井林 博：内科領域における副腎皮質ホルモン療法，診断と治療，48：126，1960.

- 30) Hench. P. S.: The discriminate use of cortisone and corticotropin in general medicine with special reference to the collagen diseases., *Acta. Medica. Scandinav. Suppl.*, 312 : 274, 1956.
- 31) 沢田 豊: 単純性珪肺の進展に関するレ線学的考案, *労働科学*, 35 : 203, 1959.
- 32) 笹本 浩: スパイログラムの臨床, 医学書院, 第1版, 1959.
- 33) 中村 隆: 慢性肺気腫, 肺線維症をめぐる問題, *総合臨床*, 13 : 217, 1964.
- 34) 柴田 完: 珪肺結核と単純珪肺との鑑別, *日本胸部臨床*, 22 : 811, 1963.
- 35) 宝来善次: 合併症, 殊に肺気腫, 肺線維症の対策, 13 : 257, 1964.
- 36) 川上保雄: 副腎皮質ホルモンの臨床的作用と気管支喘息におけるその使い方, *総合臨床*, 13 : 242, 1964.
- 37) Vernon E. et al: *Microstructure of the lung., Environmental Health*, 6 : 37, 1962.
- 38) A. G. Heppleston: *Deposition and Disposal of Inhaled dust., Environmental Health.*, 7 : 548, 1963.
- 39) G. Worth et al: *Dust inhalation., Environmental Health.*, 7 : 556, 1963.

Studies on the Treatment and prevention of Silicosis Fibroblastinhibiting Agent

Part. I. Experimental Studies with ACTH and Steroid Hormone.

by

Jyunichi Kuriyama

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama Japan

(Director: Professor Kiyoshi Hiraki)

- 1) Pneumoconiosis was induced in rabbits by intratracheal injection of quartz powder and the prophylactic effects of prednisolone on the silicotic lung changes were studied.
 - 2) The lymph nodes and lungs from prednisolone-treated and control groups were histologically examined. In the lymph nodes, there were no significant differences between these two groups, but the control lungs showed proliferation of septal macrophages, thickening of the alveolar wall, scattered quartz powder, and foreign body giant cells. These silicotic changes were seldom seen in the prednisolone-treated lungs.
 - 3) It appeared that the steroid hormone was inhibitory to early silicotic changes and acted to prevent the development of silicosis.
-

栗山論文附図



写真1 肺肉眼的所見

矢印の所に、粉塵滯溜とみられる灰白色の病巣が肺門に密集してみられた。

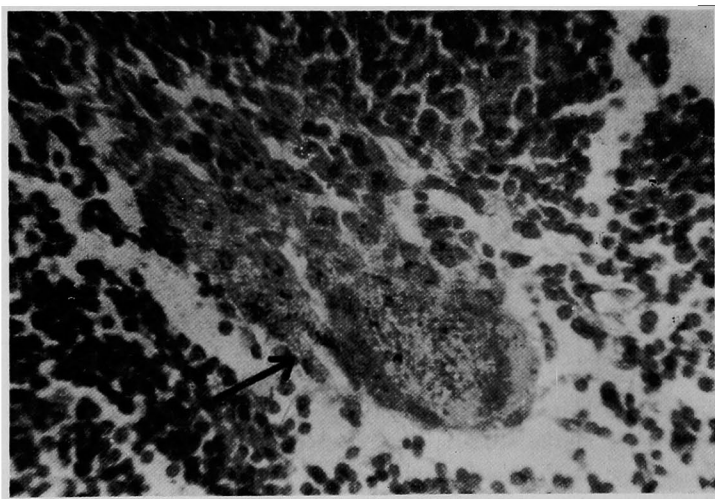


写真2

対照群気管周囲リンパ腺
(4ヵ月時) 400倍
髄質内に限局性に細網細胞
が増殖して粉塵を貪喰して
いるのがみられる。

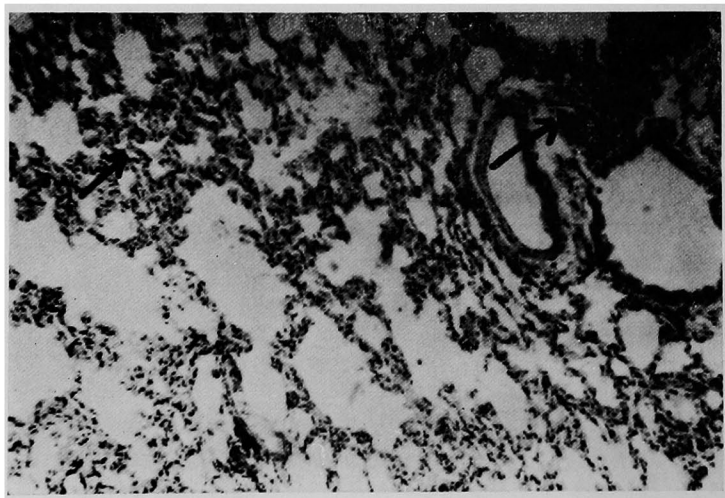


写真3

対照群肺組織所見
(11ヵ月後) 100倍
肺胞壁に円形細胞の浸潤,
Septumzellen の増殖がみら
れ、同部の肥厚がみられ
る。

栗山論文附図

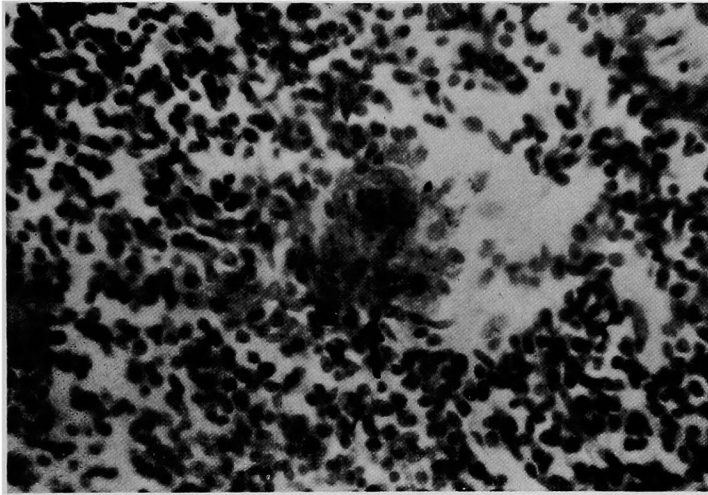


写真4

対照群リンパ腺
(11ヵ月後) 400倍
髄質内に細網細胞が増殖し
粉塵を貪喰している。

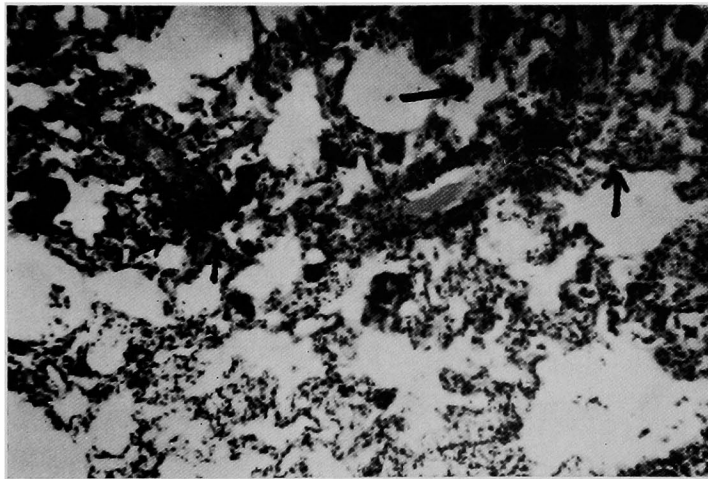


写真5

対照群肺組織所見
(11ヵ月後) 100倍
肺胞壁に多数喰細胞が増殖し、同部の肥厚をもたらし、又異物巨細胞が粉塵を貪喰しているのがみえる。

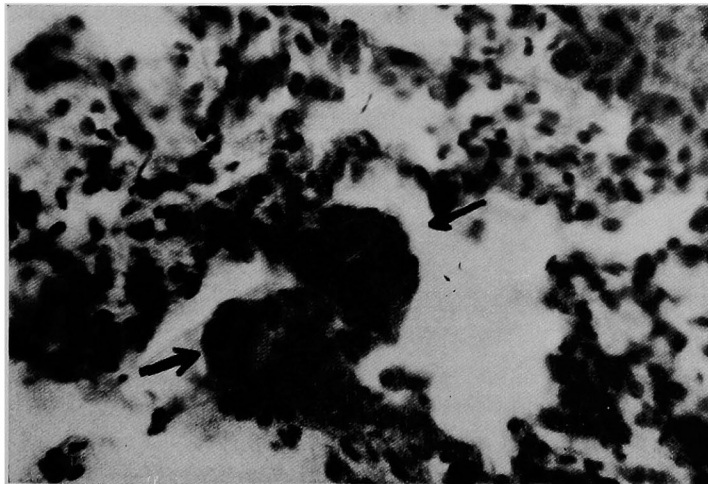


写真6

対照群肺組織所見
(11ヵ月後) 400倍
肺胞壁の肥厚、肺胞腔内に大きな褐色透明な粉塵を貪喰した異物巨細胞が突出しているのがみられる。線維増殖もみられる。

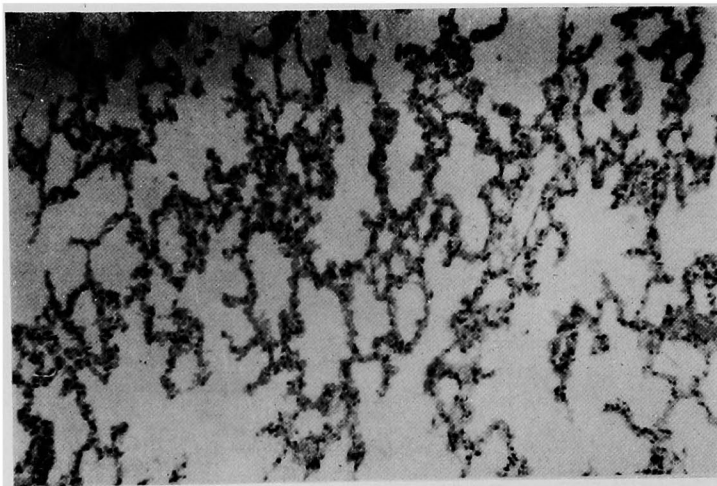


写真7

プレドニソロン投与群

(4ヵ月後) 100倍

ほとんど病変がみられない。

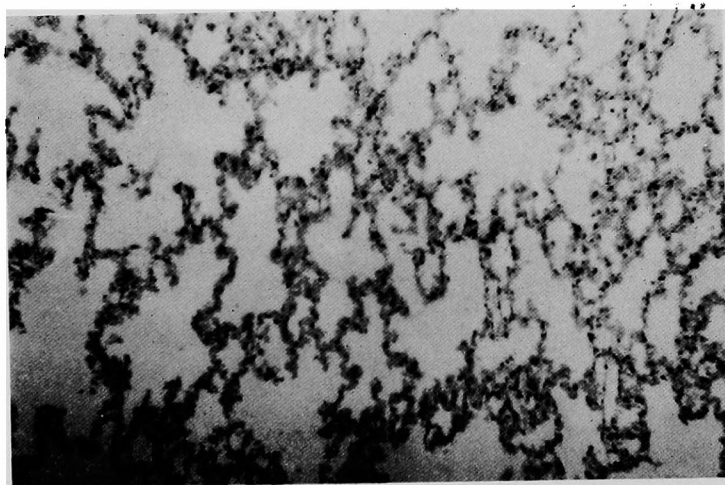


写真8

プレドニソロン投与群

(11ヵ月後) 100倍

ほとんど病変がみられない。