

氏 名 中 島 郁 子

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 2 9 年 3 月 東 京 女 子 医 科 大 学 卒 業

学 位 論 文 題 目 肺 関 係 実 験 的 研 究
オ 1 報 単 純 肺 吸 入 実 験
オ 2 報 肺 結 核 と の 関 連 関 係 について

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 中 村 隆

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

東 北 大 学 教 授 海 老 名 敏 明

論 文 内 容 要 旨

緒 言

実験的珪肺症の研究は Gardner を始めとし本邦においても赤崎一門のすぐれた業績がある。然しながら実験的珪肺症の作製はその操作が必ずしも容易でなく、また飼育期間も長期にわたる為、多くの困難を伴いなかなか詳細をつくせない恨みがある。著者は実験的珪肺症の作製に最も妥当と考えられる珪酸じん吸入によつて家兎珪肺を発生せしめ、特に珪肺進展の問題や、珪肺と結核との関連に関してレ線学的、或いは病理組織学的検討を行つた。

実験資料並びに方法

実験動物としては家兎33羽を用いた。粉じんとしては山形県小国町産の石英($\text{SiO}_2=96\%$)を用い、これをボールミルにて粉碎、更に6規定の塩酸で処理し酸化第二鉄及び酸化アルミニウムを除去した。粉じんの粒度はすべて 3μ 以下で、その中、85%が 1μ 以下であつた。吸入実験装置としては先に三菱金属長谷川によつて考案されたものを参照し、東北大学科学計測研究所で改良作製したものをを用いた。吸入箱内の粉じん濃度は発じん時 $5500/1\text{cc}$ 、停止時 $1400/1\text{cc}$ であつた。

珪酸じん吸入家兎を2群に分け、1群(20羽)を単純珪肺家兎とし2群13羽を珪肺結核家兎とした。

単純珪肺家兎は吸入時間通常1日平均2乃至3時間としたが、最短39時間から最長676.5時間に及び吸入実日数24日から222日、吸入開始後全飼育期間は140日から720日に達した。この1群の家兎20羽のうち4羽に1回25r、週2回全レントゲン線量500rのレ線弱照射を家兎胸部に行つている。吸入実験の経過中、胸部レ線写真の撮影を行い、珪肺結核群の家兎も結核感染前の経過に於いてその推移を検討すると共に死乃至屠殺後肺所見の病理組織学的検討を実施した。珪肺結核家兎は上記の1群と同時に平行して飼育吸入を行つたものである。1群の所見から推定して珪肺未形成家兎(D群)、軽症珪肺家兎(C群)、高度珪肺家兎(A群)に分け、夫々に結核感染を施行した。結核菌としては牛型菌 10^6 株を用い、この5週間培養1%を1ccの生理的食塩水に混和しこの浮遊液をとり、気管内に注入して感染せしめた。感染后経日的に屠殺、その肺所見を検討した。対照としては同時に結核感染のみを行つた12羽の成熟家兎を用いた。死乃至屠殺後の標本作製はすべて気管内ホルマリン注入法によつて固定し、固定后パラフィン包埋、 5μ 切片を作製、必要によつては連続切片による検索を実施した。

検索成績並びに考按

レ線所見の推移： 従来家兎吸入実験に際して、そのレ線所見の推移をみた報告は少い。著者の検索にあつては吸入開始後2~4ヶ月の推移を検討したD群に於いて有意の所見を認めず、吸入開始4~5ヶ月後の推移を対照として検討したC群で肺紋理の軽度増強をみるにとどまつた。吸入開始後10ヶ月以降のレ線所見の推移を対称としたA群にあつては特に下肺野で肺紋理の増強が著明となつたが、なかでもA5, A8, A9, A10の4羽に有意の所見を見ることが出来た。殊に14ヶ月以降のレ線所見の推移において家兎A9では珪肺性変化(珪肺結節)の投影によると思

われる小結節の多数撒布を認め、しかもその中には石灰化と見なされる所見も指摘された。この症例は死后解剖的にも径1mm前後の粗大結節の密な撒布が屢々石灰沈着を伴つて認められている。経過中肺炎の合併を思わせる淡い均等陰影をA5の両側中野から上野にかけて、A8の左右下肺野において認め、またA10では中肺野、上肺野にかけて濃淡多様の均等陰影をみたが、これら3例は何れもレ線所見と一致して解剖学的にもびまん性不規則な線維化巣を形成し、過去における炎症変化の合併を察知させるに充分であつた。

珪肺の発生と進展：病理組織学的に肺内に於ける珪肺性変化の発生を明確に指摘できたものは

表1 単純珪肺群

単純吸入家兎20羽のうち13羽であつた。肺野に於ける珪肺性変化の発生は気道末梢部から肺胞域への移行部に於いて肺胞領域に好発して認められ、その初期形態にあつては好銀線維の増殖を伴つた類上皮細胞様の大単核球の結節性増殖にもとづき、屢々肺胞腔内に球状膨隆して認められた。肺野における結節の形成と血管との関係は人珪肺症に見る程明らかでないが、膠原化結節の多発性撒布を認めたと下11の如きでは肺野に於ける結節発生部に同歩する細小動脈を囲んで層球状の結節形成が指摘された。一般に上記の様な肺野の結節結成に先立つて気管支壁リンパ濾胞に珪肺性変化の発生を認め、F16、C6、C1では肺野に結節の発生を指摘出来なかつたのに反して、気管支壁リンパ濾胞に一致し、類上皮細胞の結節性増殖を認め得た。肺内リンパ節における珪肺性変化は髄索部に初発するが、肺内(肺野、気管支壁リンパ濾胞)珪肺性変化に先行して出現し、且つ最も高度に認められた。

とくに吸入時間、飼育期間などの関係について

家兎珪肺の発生と進展とを特に吸入時間、飼育期間などとの関係においてみると珪肺の発生進展は吸入時間、吸入実日数とよりはむしろ飼育期間と密接な相関を示すことが知られた。即ち著者の

実験で最も短期間で珪肺発生を確認した吸入実日数25日、吸入時間42時間の家兎H8や、吸入実日数60日、吸入時間158時間にすぎなかつた家兎F9は吸入停止后飼育期間が夫々368日、214日、また全飼育期間が夫々470日、630日に及び、これと略々類似の吸入実日数、吸入時間を有する家兎H3、E7、E4、D4などが何等珪肺性変化を発生せしめ得なかつたのび反して、明らかに肺野における珪肺性変化の進展を示した。或いはまた吸入時間250時間に及びながら夫々全飼育期間が200日前后、吸入停止后飼育期間が60日以内にすぎなかつた家兎A4、C6、C1では肺野に明らかな珪肺性変化の進展を認めることが出来なかつた。

びまん性線維化巣の形成：単純吸入家兎20羽のうち、びまん性線維化巣の形成をE2、A7、11.6、10、3、5の7例で認め得たが、之らの症例では、屠殺時まで元氣であつたA7、A11を含めて何れも巣状肺炎乃至気管支肺炎の合併が認められた。逆に肺炎合併を示した10例中7例がびまん性線維化巣の形成を示した。更にレ線学的に肺所見の推移を検討し、生前肺炎様陰影の合併を認め得た症例A5、A8、A10(A8は珪肺結核家兎群に含まれるが、結核感染前の推移に於いて)では死乃至屠殺后その部に一致し、胞隔に沿つた非珪肺性肉芽が珪肺性変化をとりこめながらびまん性に増殖している所見に接し得た。この様な部位にあつては肺胞腔は扁平、萎縮し、上皮は連続性に配列して腺管様の形態を呈している。

放射線弱照射の影響について：放射線弱照射を行つた家兎A11ではその対照とされたA7、A1に比較して高度の珪肺を発生していることが注目され、またA5では胞隔の線維性肥厚と肺胞

家兎番号	吸入実日数	吸入時間	飼育期間	放射線照射回数	死因	珪肺性変化					肺野結核	
						肺野	気管支壁	リンパ濾胞	肺内リンパ節	びまん性		
H3	24	39	140	9	死	+	+	+	+	+	+	+
H8	25	42	470	260	死	+	+	+	+	+	+	+
E7	42	158	200	13	死	+	+	+	+	+	+	+
E4	57	143	210	7	死	+	+	+	+	+	+	+
F16	49	157	535	114	死	+	+	+	+	+	+	+
F9	60	158	630	214	死	+	+	+	+	+	+	+
D4	30	160	150	102	死	+	+	+	+	+	+	+
F10	51	160	525	174	死	+	+	+	+	+	+	+
F11	51	160	400	60	死	+	+	+	+	+	+	+
A4	72	242	210	1	死	+	+	+	+	+	+	+
E2	81	246	540	350	死	+	+	+	+	+	+	+
C6	70	250	210	60	死	+	+	+	+	+	+	+
C1	70	250	180	2	死	+	+	+	+	+	+	+
A7	44	241	375	36	殺	+	+	+	+	+	+	+
A11	93	245	375	2	殺	+	+	+	+	+	+	+
A1	106	249	345	3	死	+	+	+	+	+	+	+
A6	155	245	720	2	死	+	+	+	+	+	+	+
A10	148	443	535	67	死	+	+	+	+	+	+	+
A5	151	500	375	2	死	+	+	+	+	+	+	+
A8	222	675	325	4	殺	+	+	+	+	+	+	+

内に於けるエオジン好性グラーゼ様物質を認め、一部に硝子様膜形成とも見られる所見に接し放射線弱照射の影響が顧慮されぬでもなかつたが少数例の爲結論は避けたいと思ふ。

珪肺に付加された結核性変化(珪肺結核家兎群 表2)：珪肺未形成の時期にあるD群においては結核感染後10日前後までは対照結核家兎に比して結核性病変は著しく軽度であることが先づ注目される。すなわち対照結核家兎K16, K20が細葉性乃至融合性に撒布する結核性変化を示しているのに反し、D6では類リンパ球を主とする胞隔の結節性肥厚を見たにすぎず、またD15では間質、とくに比較的大きな肺動脈周囲に好発して結核結節の発生を見たにとどまつた。同じD群でも飼育期間が之よりやゝ長く且つ結核感染後

表2 珪肺結核群

家兎番号	吸入回数	吸入時間	飼育期間(日)	結核感染後(日)	結核性病変の発生状況															
					肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲	肺動脈周囲						
I	30	15	6	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II	20	15	6	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III	20	15	6	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV	20	15	6	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V	20	15	6	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VI	20	15	6	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

60~84日の3例(D2, D7, D5)については1例(D2)が対照例に比較して結核巣の数も少く、融合性も少であることが注目されたが、他の2例は病巣の密度、融合性も大であり、とくに結核感染後84日目の1例(D5)は著明な滲出性機転を伴っている。軽症珪肺群に相当するC群に於いては結核感染後21日で屠殺した1例(C3)で対照例より悪化を示し、また感染後60日で屠殺した2例(C5, C7)では1例(C7)で増殖性病巣を可成りみるが、類リンパ球層に乏しく壊死がつよく、C5では病巣の密度も融合性も大で、滲出性傾向も強いことが注目される。更に結核感染後120日で屠殺した2例(C2, C4)は何れも対照例に比較して著明な悪化を来しており、病巣は密に撒布して融合し壊死巣は飲化崩壊して空洞を形成している。高度珪肺群に属するA群にあつては夫々結核感染後25日(A8), 21日(A9)で死亡、屠殺した2例においても既に著明な結核性病変の進展、悪化を示し、また感染後66日(A12)で死亡せる1例でも対照例とかげはなれた増悪が認められる。

家兎肺に於いても人肺に於ける場合に類似して珪肺性変化と結核性変化との発生、進展の場は概ね一致しており、従つて両者が修飾し合うことは容易に想像されたが、両者による病変が相似しているため形態像の上から之を具体的にとり出すことはなかなか困難であつた。そして結核性変化が屢々珪肺結節を中心とした細葉性の撒布を示し、また珪肺結節に接するところから壊死化を来していたことなどが注目された。また軽症珪肺群に属するC2にあつては結核性類上皮細胞結節に混在して類似の形態を示す結節が屢々強い膠原化を伴つて認められたが、対照珪肺家兎に於いてこの様に完成した膠原結核を認め得なかつたことから考え、珪肺に付加された結核性変化がその器質化を促進したものと推測された。またA9では可成り太い肺動脈をとり囲んで膠原結節の発生する所見が認められたが、単純珪肺家兎ではたとえ血管周囲に結節の発生をみても細小動脈周囲であり、且つ対照結核家兎では屢々比較的大きな肺動脈周囲に結核結節の発生をみたことから、かかる膠原結節の形成にも多分に付加結核が加味されていると考えられる。

結 論

- 1) 石英粉じんを用い家兎に吸入せしめ実験的珪肺症を作製、その発生進展を検討すると共に結核感染を行い珪肺と結核との関係につき検討した。
- 2) レ線学的に明確な珪肺結節の撒布は1例に認められたに過ぎないが、病理組織学的には単純珪肺家兎20羽中13羽に明らかな肺内珪肺結節の発生を見た。
- 3) 肺内珪肺発生は肺野、気管支壁リンパ滲胞を比較して後者に先行する傾向にあつたが、肺内

リンパ節の珪肺発生は更に之に先行し、且つ高度であつた。

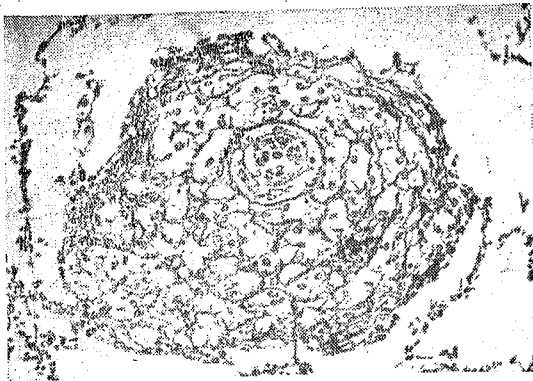
4) 珪肺発生は吸入時間、吸入実日数とよりは寧ろ全飼育期間と密接に關係、吸入時間の短いものでも飼育長期に及ぶと珪肺を発生することが注目された。また珪肺発生には個体差のあることが察知された。

5) 肺炎の合併とびまん性線維化巣形成との間には密接な關係が見られたが、放射線弱照射の影響については少数例の爲結論を得なかつた。

6) 珪肺に付加された結核は対照結核家兎に比し概ね増悪する傾向にあり、とくに高度珪肺で然りであつたが、珪肺未形成家兎のうち、特に吸入時間も飼育期間も短かいものでは少くとも一時結核性変化の進展が抑制されるかの感をつけた。

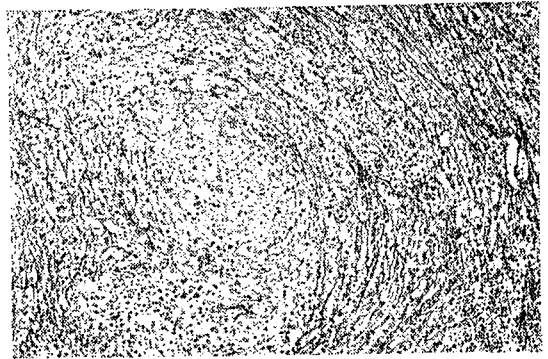
7) 一般に珪肺未形成、珪症珪肺に付加された結核は結核感染后日時を經るに伴つて逐次的増悪を來す傾向にあつたが、高度珪肺には付加された結核はその進展が迅速で急速の悪化を示した。

第 1 図



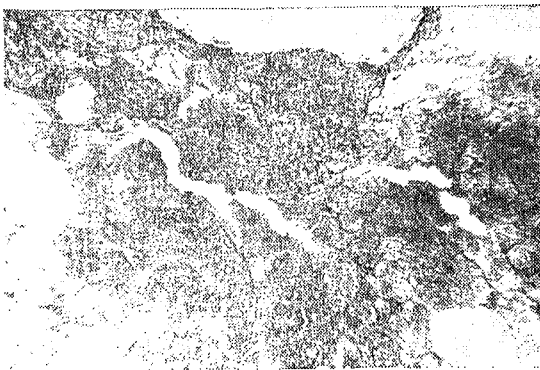
家兎 F 11 小血管をとり囲む珪肺性結節。格子線維が増殖している。

第 3 図



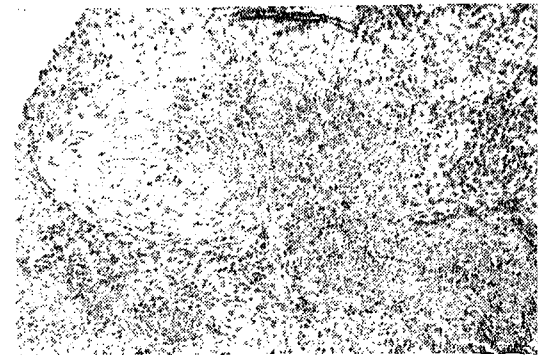
家兎 A 9 氣道末梢から肺胞域への移行部において、肺胞領域に形成された珪肺結節を中心として進展した結核性病変

第 2 図



家兎 F 16 肺門リンパ節の珪肺性変化。好銀線維が層球状に増殖してみとめられる。

第 4 図



家兎 A 9 珪肺結節をとりこんだ結核巣。珪肺結節の形が崩れて來ており、また之に接する部から壊死化が起つている。

審 査 結 果 要 旨

珪肺の発生、進展や珪肺と結核との関係を明らかにするため、山形県小国町産の石英粉じん ($\text{SiO}_2=96\%$) を用い、東北大学科学計測研究所で作成した粉じん吸入装置を使用して著者は実験的珪肺症を作製した。実験には家兎33羽(対照も含めると45羽)を用い、之を1群、単純珪肺家兎20羽と2群、珪肺結核家兎13羽とに分けたがいずれも同様に飼育、吸入を行ったもので、後者については更に珪肺未形成、軽症珪肺、高度珪肺の3群に分けて夫々に結核感染を気管内注入法によつて実施している。

著者が吸入実験経過中におけるレ線所見の推移を検討した結果では吸入后10ヶ月以降で明らかな肺紋理増強を認めたと、珪肺性と見られる結節撒布を示したものは死后剖検で径1mm前後の膠原結節の密な撒布を示した1例にとどまつたが、病理組織学的には単純珪肺家兎20羽中13羽に於いて明らかに肺内珪肺結節の発生を見ている。肺内珪肺結節の発生は肺野、気管支壁リンパ濾胞を比較して後者に先行する傾向にあり、また肺門部リンパ節では珪肺性変化は髄索部に発し、肺内珪肺性変化に先行し、且つ高度であつたとしている。

珪肺の発生進展は吸入実日数、吸入時間とよりは寧ろ全飼育期間、吸入停止后飼育期間の長さとも密接に関係し、吸入時間の短いものでも飼育期間が長期に及ぶと珪肺を発生し、珪酸が生体に働きかけるためには或る程度の時間を必要とすることが強調された。同一の条件下に飼育吸入を行った家兎でも発生する珪肺性変化の程度には差異があり個体差が見られ、また肺炎の合併とびまん性線維化巣形成との間には密なる関係が認められた。放射線弱照射を4羽に行い其の影響を顧慮させる所見に接し得ぬでもなかつたが、少数例のため結論は避けている。

珪肺に付加された結核は概ね対照例に比し、病巣の密度、融合性が大、且つ滲出性傾向の強いことが注意され、特に高度珪肺でかかる傾向にあつた。しかし珪肺未形成群のうちでも特に粉じん吸入時間短く、飼育期間も短時間で結核感染后10日前後に屠殺した2例は対照例に比し結核の進展が遙かに軽く、抑制される感があつたと言う。

一般に珪肺未形成群、軽症珪肺群に付加された結核感染后長期となるに伴い逐次的強悪を示す傾向にあり、一方高度珪肺群にあつては結核性変化の進展が著るしく迅速で、急速の悪化を示すと報告している。