

氏 名（本籍） 富 貴 秀 生

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 1906 号

学位授与年月日 昭 和 62 年 9 月 30 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最終学歴 昭 和 52 年 3 月  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 ラット実験パラコート中毒における肺病変に関する研究

(主 査)

論文審査委員 教授 今 野 淳 教授 滝 島 任

教授 仲 田 祐

## 論 文 内 容 要 旨

ラットにパラコートを腹腔内投与することにより、パラコート中毒の急性期及び慢性期肺病変の実験モデル作製を試みた。また、高濃度酸素投与の影響と副腎皮質ステロイドホルモンの治療効果についても検討した。

### <実験方法及び結果>

A) 急性実験（大量一回投与）：雄性SDラットにパラコート 25 mg/kg を腹腔内投与し、1ないし4日後に屠殺した。病理組織所見の検討、静肺コンプライアンス（Cst）及び全肺気量の測定、気管支肺洗浄液（BALF）の分析、肺組織中のヒドロキシプロリン（Hyp.）及びグリコサミノグリカン（GAG）含量の測定を実施した。

パラコート投与後、組織学的に好中球を中心とした肺胞腔への細胞浸潤や浸出液の貯留・出血などが観察されたが、これらの所見はパラコート投与後3日目に最も強く、4日目以降には改善する傾向が認められた。

Cstもパラコート投与後に低下し3日目に最低値をとった。しかし4日目には回復傾向を示し、病理組織所見とよく対応していた。全肺気量は投与後2日目以降に低下をみた。

BALF中の好中球比率はパラコート投与後に増加し、2日目に最高値をとった。

肺胞マクロファージを分離し、機能検定の目的でchemotaxis、定量的NBTテスト、non-immune mediated phagocytosisを実施した。その結果、パラコート投与後にマクロファージの機能は若干低下する傾向がみられた。

末梢肺組織中のHyp含量にはパラコート投与後4日目までの間に有意の変化を認めなかった。GAG量はパラコート投与後に日を追って増加した。分子種比率では、デルマタン硫酸の比率の増加が特徴的だった。

B) 高濃度酸素投与実験：パラコート 25 mg/kg体重を投与後40%酸素下に飼育した。5日後に屠殺し、病理組織所見の検討、組織中のHyp.含量の分析を実施した。

パラコート投与後に高濃度酸素下で飼育することにより死亡率の上昇が認められた。組織学的には、細胞浸潤、浸出液、肺胞虚脱、肺胞中隔の肥厚などの所見が高濃度酸素投与群において増強かつ遷延化する事が知られた。

肺組織中Hyp.含量には高濃度酸素下飼育後でも有意の変化がみられなかった。

C) 副腎皮質ステロイドホルモン投与実験：パラコート 25 mg/kgを腹腔内投与したラットにメチルプレドニゾン 10 mgをパラコート投与の前日から一日二回皮下注した。5日後に屠殺し病

理組織所見の検討，組織中Hyp.の分析を行った。

病理組織学的には細胞浸潤，浸出液の貯留，肺胞の虚脱などが観察されたが，ステロイド投与群と非投与群間で病変の程度に明らかな差を認めなかった。

肺組織中のHyp.含量にも両群間で有意差は認められなかった。

D) 慢性実験（少量反復投与）：パラコート 10 mg/kg を 4 日おきに計 8 回腹腔内投与した。最終投与から 8 日目に全ラットを屠殺し，病理組織学的検討，Cst と全肺気量の測定，BALF の分析，肺末梢組織中のHyp.ならびにGAGの分析を実施した。

パラコート反復投与後の生存率は 47% だった。組織学的には，胸膜直下の末梢肺を中心として細胞浸潤，肺胞の虚脱，肺胞中隔の肥厚，線維成分の増生などが認められ，間質性肺炎ないし肺線維化の進行が示唆された。しかしながら病変の分布は不均一で，病変の程度にも個体差が大きかった。

Cst はパラコート反復投与群で低下していた。全肺気量にもわずかながら減少が認められた。

BALF 中の有核細胞数は，パラコート反復投与群でやや増加していた。分画では好中球比率の軽度上昇が認められた。

肺胞マクロファージの定量的NBTテストと non-immune mediated phagocytosis の結果は，両試験ともにパラコート反復投与群で高値をとり，マクロファージ機能の亢進が示唆された。

末梢肺組織中のHyp.含量には，パラコート反復投与群で対照群に比較して有意の増加が認められた。

GAG含量にもパラコート投与群で有意の増加が認められた。しかしながら分子種比には一定の傾向がみられなかった。

## ＜ 考 察 ＞

パラコート 25 mg/kg 一回投与により急性期病変の実験モデルを，また 10 mg/kg 8 回反復投与により慢性期病変のモデルを作製した。急性実験ではGAG量の増加とBALF中の好中球の増加が特徴的だった。慢性実験ではHyp.の増加と肺胞マクロファージの機能亢進が認められ，肺線維化との関連をうかがわせた。高濃度酸素投与により病変の増強が認められた。またステロイドホルモン剤単独での治療効果は認められなかった。

## 審査結果の要旨

人パラコート中毒における肺病変は、臨床的に以下の二つに大別できる。すなわち肺出血や肺水腫を主体とする急性期病変と、間質性肺炎や肺線維症の病像を呈する慢性期病変である。

本論文においてはラットにパラコートの大量一回投与（25mg/kg体重）と少量反復投与（10mg/kg体重×8回）の二種類の投与を実施し、それぞれパラコート中毒の急性期病変と慢性期病変の実験モデル作成を目指した上で病理組織学的検討、静肺コンプライアンス（Cst）の測定、気管支肺胞洗浄液（BALF）の分析、そして肺末梢組織中のヒドロキシプロリン（Hyp.）とグリコサミノグリカン（GAG）含量について検討した。更にパラコートによる肺傷害に対する40%酸素曝露と副腎皮質ステロイドホルモン投与の影響についても検討を加えた。

その結果、大量一回投与では病変は組織学的にパラコート投与後3日目に最も強くみられ、病変の程度はCstの低下およびBALFの好中球比率の増加とに対応する事実が認められた。また末梢肺組織中のGAG量はパラコート投与後、日を追って増加することが示された。一方少量反復投与では末梢肺を中心に線維化の所見が観察され、それに伴ってCstの低下が認められた。また肺胞マクロファージ機能の亢進が認められ、線維化との関連が示唆された。末梢肺中のHyp.並びにGAG含量は増加し、生化学的にも肺線維化の所見を裏付けた。40%酸素曝露実験の結果病変の増強が観察された。また副腎皮質ホルモン投与による明らかな治療効果は認められず、本剤単独による効果の限界が示唆された。以上、本研究ではパラコート中毒の肺病変の発現及び進展に関与する様々な因子について検討を加え新知見を得ている。特に慢性期病変における肺胞マクロファージ機能の亢進を示したことは意義深いものと思われる。また、高濃度酸素曝露による病変の悪化と副腎皮質ホルモンによる治療の限界を示したことは、パラコート中毒における治療方針に示唆を与えるものであり、学位授与に値する。