

担鉄肺胞マクロファージの機能 に関する研究

第 1 編

呼吸器疾患，特に溶接工肺における 肺胞マクロファージの機能について

岡山大学医学部第2内科学教室（主任：木村郁郎教授）

入 江 誠 治

（昭和58年3月28日受稿）

Key words：担鉄肺胞マクロファージ，
溶接工肺

緒 言

肺胞マクロファージ（以下 $M\phi$ ）の研究は、1961年 Myrvik ら¹⁾ がウサギの肺を洗浄することにより肺胞 $M\phi$ を採取する方法を見出して以来広く行なわれるようになった。ヒトにおいても、近年気管支ファイバースコープの応用による気管支肺胞洗浄法^{2,3)} が普及し、比較的簡単に肺胞 $M\phi$ が得られるようになったため、その研究が急速に進んでいる。最近では、肺胞 $M\phi$ は吸入した粒子の貪食、あるいは他の細胞の機能に影響を及ぼす種々のメディエーターを放出することなどにより、肺の炎症反応において重要な役割を担っていることが示唆されている⁴⁻⁷⁾。各種呼吸器疾患についても、肺胞 $M\phi$ を中心にその病態に関する研究が数多くなされている。塵肺、特に珪肺については、急性、慢性の動物モデルを使った実験により silica の肺組織障害性が詳細に検討されているが⁸⁻¹²⁾、それに近い組織障害を有すると思われる溶接工肺についての研究は殆んどなされていない。教室の松坂ら¹³⁾ は、溶接工肺など各種呼吸器疾患について、気管支肺胞洗浄液中の肺胞 $M\phi$ に鉄の存在することを証明し、さらに溶接工肺患者で頸部リンパ節に担鉄細胞を認めうることや、貯蔵鉄の指標とされる血清フェリチンが高値をとる症例があ

ることから、肺胞腔からの鉄の移送の可能性もあると考えた。他方、担鉄肺胞 $M\phi$ の出現する肺血鉄症では、しばしば鉄欠乏性貧血を伴うことが知られており、肺胞 $M\phi$ の胞体に含まれる鉄（ヘモジデリン）は造血に利用されにくい^{14,15)} ことが示唆される。このように担鉄肺胞 $M\phi$ の動態に関しては不明な点が多いが、肺胞 $M\phi$ はヒトにおいて容易に得られる唯一の $M\phi$ であり、鉄代謝における網内系細胞の関与について何らかの情報を与えてくれるものと思われる。そこで本編では担鉄肺胞 $M\phi$ に注目し、その肺組織障害性、および鉄代謝における役割についての手掛かりを得る目的で、溶接工肺および松坂ら¹³⁾ によって報告された担鉄肺胞 $M\phi$ を高率に証明する呼吸器疾患について、主にその機能の面から検討し、若干の知見を得たので報告する。

対 象

対象症例患者は、当科外来通院中および入院中の溶接工肺3例（男性3例、年齢39～49才、平均45.0才）、および各種呼吸器疾患のうち松坂ら¹³⁾ の報告により担鉄肺胞 $M\phi$ を高率に認める傾向にある疾患を選んだ。すなわち気管支喘息13例（男性8例、女性5例、17～60才、平均36.8才）、過敏性肺臓炎9例（男性3例、女性6例、33～76才、平均52.2才）、サルコイドーシス7例

(男性 2 例, 女性 5 例, 21~65 才, 平均 47.9 才) であり, 対照としてアレルギー性疾患および急性, 慢性気道炎を有しない健康人 10 例 (男性 9 例, 女性 1 例, 25~36 才, 平均 28.4 才) を選んだ。

方 法

1) 肺胞 M ϕ の採取

肺末梢領域からの肺胞 M ϕ の採取は, 教室の竹山¹⁶⁾の方法に準じ, 右肺 B 4 あるいは B 5 領域の気管支肺胞洗浄により行なった。すなわち気管支ファイバースコープ (Olympus BF-1T) の鉗子口より 37°C の無菌生理食塩水を 1 回 50 ml 注入し, 被検者に 2~3 回深呼吸させた後に吸引器を用いて洗浄液の回収を行なった。この操作を 4 回繰り返し, 合計約 200 ml の生理食塩水にて洗浄を行なった。回収した気管支肺胞洗浄液 (以下 BALF) を二重のガーゼと間隙 250 μ m の stainless steel mesh (飯田製作所) で濾過して粘液を除き, 得られた細胞浮遊液を化学走性, 貪食能, β -galactosidase 活性, スーパーオキシサイド産生能測定 of 各検査用に分割した。また一部を沈渣と上清に分離し, 沈渣中の細胞成分については細胞数の算定とともに May-Giemsa 染色を行ない, 出現細胞の分類について検討を加えた。

2) 肺胞 M ϕ の走性の検討

教室の佐藤の方法¹⁷⁾を一部 modify して以下の如く行なった。

肺胞 M ϕ 浮遊液の作成: BALF を 4°C, 250 G で 10 分間遠心分離し, 沈渣と上清に分離し, ついで沈渣の細胞に 10% 非働化牛胎児血清加 RPMI 1640 培養液を加えよく攪拌し 4°C, 250 G, 10 分間の遠心を 2 回行なって細胞を洗浄した後, 最終的に肺胞 M ϕ が 1×10^7 /ml となるように調整して, 肺胞 M ϕ 浮遊液を作成した。

agarose plate の作成: agarose (Behring institute) 0.06 g に 3 ml の蒸留水を加え, 約 15 分間煮沸浴槽につけて agarose を溶解させた後, 48°C 浴槽に移し, 別に準備した medium [M-199 培養液 (千葉県血清研究所製) 2 ml, 非働化健康人血清 1 ml, NaHCO₃ 2.5 mg, penicillin G 100 unit/ml, streptomycin 100 μ g/ml] を 48°C

に加熱した後, 両液をよく混和し, 組織培養用プラスチック dish (Falcon 3002, 60 \times 15 mm) に注入した後, 4°C で凝固させて agarose plate を作成した。

遊走因子の調整: 同一健康人の新鮮血清 1 ml あたり zymosan (Sigma) 5 mg を添加し, 37°C, 45 分間反応させ, この血清に 56°C, 30 分間加熱による不活化操作を加えて, 1000 G, 10 分間遠心して上清を採取し, 遊走因子として用いた。

遊走能の測定方法: 直径 2.5 mm のステンレス製穴あけ器で agarose plate に 2.5 mm 間隔で直線上に 3 個の well を作成し, そのうち中央の well には肺胞 M ϕ 浮遊液 10 μ l (1×10^5 cells) を入れ, 外側の well には chemoattractant として前述の zymosan activated serum を 10 μ l, また内側の well には control として M-199 を 10 μ l 注入した。agarose plate を 37°C, 5% CO₂ 培養器内で 24 時間培養した後, 2.5% グルタルアルデヒド液で室温, 30 分間固定を行ない, その後中性緩衝ホルマリンに置換して室温で 30 分間静置した。注意深く agarose plate をはがし, メタノールで洗浄後, Giemsa 染色を行ない顕微鏡下 ($\times 100$) で遊走細胞の観察を行なった。

走性の計測は Nelson らの方法¹⁸⁾に従い中央 well の辺縁からそれぞれ chemoattractant 側と control 側の方向の遊走細胞の先端までの直線距離を micrometer で測定し, それぞれ chemotaxis (以下 CT) と random migration (RM) を migration value として表わした。また CT と RM の差を chemotactic differential (CD), 両者の比を chemotactic index (CI) として表わした。なお本実験は全て triplicate で行なった。

3) 肺胞 M ϕ 貪食能の検討

BALF から分離された細胞に 10% 非働化牛胎児血清加 RPMI 1640 培養液 (penicillin G 100 unit/ml, streptomycin 100 μ g/ml) を加え, 遠心を 2 回行なって細胞を洗浄した後, 最終的に肺胞 M ϕ が 2×10^5 cells/ml になるように調整した。この 0.5 ml を Lab-tek chamber (No. 4808) に滴下し 37°C, 5% CO₂ 培養器内に 60 分間静置後, 浮遊細胞を除去しガラス板付着細胞を得た。この付着細胞にヒト補体結合 zymosan (0.5 mg/ml) を 0.5 ml 添加し, 培養器内で 20 分

表1. Bronchoalveolar Lavage Findings of Normal Subjects and Patients with Lung Diseases

	No. of cases	% Volume recovered	Total cell count ($\times 10^6$)	Differential cell count (%)				
				Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil
Normal subject	10	64.5 \pm 11.0	27.99 \pm 28.70	88.8 \pm 8.1	10.1 \pm 8.2	0.7 \pm 0.6	0.4 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0
Arc welder's lung	3	60.8 \pm 11.3	15.24 \pm 12.51	83.8 \pm 16.7	5.5 \pm 1.2	10.6 \pm 17.4	0.1 \pm 0.2	0.0 \pm 0.0
Bronchial asthma	13	47.0 \pm 19.2	8.35 \pm 5.08	73.4 \pm 18.3	19.9 \pm 18.1	1.1 \pm 1.9	5.6 \pm 9.7	0.0 \pm 0.0
Hypersensitivity pneumonitis	9	62.3 \pm 11.7	47.75 \pm 35.22	43.0 \pm 23.1	51.4 \pm 22.2	5.0 \pm 5.8	0.6 \pm 0.4	0.0 \pm 0.0
Sarcoidosis	7	58.5 \pm 27.2	19.43 \pm 18.62	51.7 \pm 26.6	47.5 \pm 26.3	0.4 \pm 0.3	0.3 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0

間反応させたのち、浮遊 zymosan を洗浄除去し、chamber よりスライドグラスを取りはずし Giemsa 染色を行なった。肺胞 M ϕ 200個中の貪食細胞の出現率を求め貪食指数とした。なお以上の実験は全て duplicate で行なった。

4) 肺胞 M ϕ の β -galactosidase 活性の検討

β -galactosidase 調整染色液は N,N-dimethyl formaldehyde 1ml, 5-bromo-4-chloro-3-indolyl- β -D-galactopyranoside (Sigma) 4 mg を pH 5.4, 0.1M 酢酸緩衝液 62ml に溶かし, spermidin-HCl (Sigma) 16mg, 生理食塩水 1 ml を混合し, 1 M potassium ferrocyanide, 1 M potassium ferricyanide の各々 3ml を加えて作成した。3) と同様にして肺胞 M ϕ 浮遊液を作成しその塗抹標本を作成し、乾燥後直ちに 25% グルタルアルデヒドにて 3 分間固定し、調整染色液にて 37°C, 18 時間染色を行なった。さらにメチルアルコール：ホルマリン：氷酢酸混合液 (20：2：1) で 3 分間固定し、Mayer-Hematoxyline 液にて 20 分間染色した。顕微鏡下 ($\times 1000$) にて肺胞 M ϕ 200個中の β -galactosidase 陽性細胞の出現率を求めた。

5) 肺胞 M ϕ スーパーオキシド (O_2^-) 産生能の検討

肺胞 M ϕ 浮遊液の作成：BALF より分離した細胞を modified Krebs-Ringer phosphate buffer (KRP) (pH 7.4) で遠心洗浄後、細胞数が $1.0 \sim 2.0 \times 10^7$ /ml となるように細胞浮遊液を調整し測定まで水中に保存した。

O_2^- の測定方法：65 μ M 酸化型 cytochrome C, 0.05mM glucose を含む KRP に肺胞 M ϕ 浮遊液を $0.1 \sim 0.2 \times 10^6$ /ml の濃度に加え、37°C, 5 分間 incubate し、ついで Concanavalin A

(Con A) と cytochalasin E (Cyt-E) をそれぞれ 100 μ g/ml, 20 μ g/dl の最終濃度となるように同時添加し、最終反応液量 2.0ml とした。なお Con A は生理食塩水に、Cyt-E は dimethylsulfoxide (DMSO) に溶解した。産生される O_2^- による cytochrome C の還元を波長 550nm における吸光度変化として、double beam spectrophotometer UV 210A (島津) を用いて測定した。なお O_2^- 産生能は肺胞 M ϕ を純粋に分離することが不可能であったため洗浄液中の細胞 10^6 個あたりの産生能として表わした。

成 績

1) 各種呼吸器疾患患者における気管支肺胞洗浄所見

① 洗浄液回収率並びに細胞数

健康人並びに各種呼吸器疾患における洗浄液回収率は、健康人、溶接工肺、過敏性肺臓炎、サルコイドーシスでは 58.5~64.5% と高値であったが、慢性閉塞性肺疾患の気管支喘息では 47.0 \pm 19.2% と回収率が低値で、これは気道過敏性が亢進しているための影響で、注入液の trapping によるものと考えられた。一方、回収総細胞数は健康人が $27.99 \pm 28.70 \times 10^6$ であるのに比し、炎症性疾患である過敏性肺臓炎では $47.75 \pm 35.22 \times 10^6$ と高値であり、気管支喘息、溶接工肺ではそれぞれ $8.35 \pm 5.08 \times 10^6$, $15.24 \pm 12.51 \times 10^6$ と低値であった (表 1)。

② BALF 中の出現細胞の検討

洗浄液中に出現する細胞の検討では、表 1 の如く健康人では肺胞 M ϕ は 88.8 \pm 8.1% であり、溶接工肺では 83.8 \pm 16.7% とほぼ同程度であったが、好中球の出現は 10.6 \pm 17.4% と高率であっ

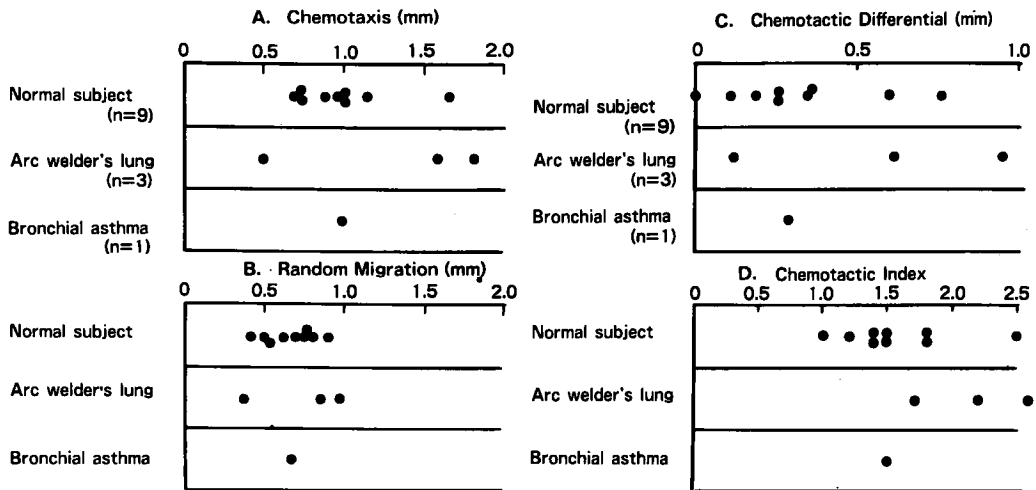


図1. Chemotaxis of alveolar macrophages in normal subjects and patients with lung diseases. Quantification of chemotaxis is done by measuring the linear distance the cells have migrated from the margin of the well toward the chemotactic factor (chemotaxis; CT) and the distance the cells have migrated from the margin of the well toward the control medium (random migration; RM). The chemotactic differential is represented by CT-RM and the chemotactic index by CT/RM.

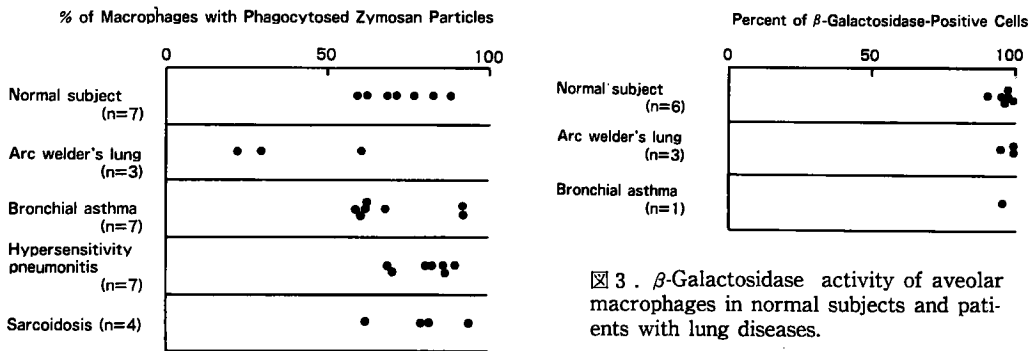


図2. Phagocytosis of zymosan particles by alveolar macrophages in normal subjects and patients with lung diseases.

た、気管支喘息ではMφはやや低値となり好酸球、リンパ球の出現が特徴的であった。過敏性肺臓炎ではリンパ球が51.4%と著増する傾向がみられた。またサルコイドーシスでは過敏性肺臓炎と同じく、リンパ球の比率が増加しMφの比率が減少する傾向がみられた。

2) 肺胞Mφの機能についての検討

① 肺胞Mφの走性の検討

健康人9例、溶接工肺3例、気管支喘息1例においてchemotaxis (CT), random migration (RM); chemotactic differential (CD), chemotactic index (CI) について検討を行なった。CT (図1-A) は健康人 $0.97 \pm 0.30\text{mm}$ に比し、溶接工肺で $1.28 \pm 0.71\text{mm}$ と亢進しており、個々の症例では、2例は 1.57mm , 1.80mm と著明に亢進していたが1例は逆に 0.48mm と低下していた。また気管支喘息では 0.97mm であった。RM (図1-B) はそれぞれ $0.66 \pm 0.16\text{mm}$, $0.72 \pm 0.31\text{mm}$, 0.67mm , CD (図1-

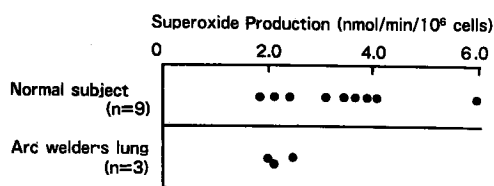


図4. Superoxide production by alveolar macrophages in normal subjects and patients with arc welder's lung.

C)は 0.32 ± 0.24 mm, 0.56 ± 0.42 mm, 0.29 mm, CI (図1-D)は 1.6 ± 0.5 , 6.2 ± 7.4 , 1.5 であった。健康人と溶接工肺との間ではCT, RM, CD, CIにおいて有意差は認められなかったが、溶接工肺では肺胞M ϕ のchemotaxisが亢進している傾向が窺われた。

② 肺胞M ϕ の貪食能の検討

健康人7例, 溶接工肺3例, 気管支喘息7例, 過敏性肺臓炎7例, サルコイドーシス4例においてopsonizeしたzymosan粒子の貪食能において検討した。貪食肺胞M ϕ の出現率は健康人では $71.2 \pm 9.8\%$, 溶接工肺では $37.8 \pm 20.6\%$, 気管支喘息では $67.4 \pm 10.1\%$, 過敏性肺臓炎では $79.8 \pm 7.9\%$, サルコイドーシスでは $75.7 \pm 10.1\%$ であり, 健康人に比べ溶接工肺では貪食能の低下する傾向 ($p < 0.20$) がみられた (図2)。

③ 肺胞M ϕ の β -galactosidase活性の検討

健康人6例, 溶接工肺3例, 気管支喘息1例において β -galactosidase活性について検討した。 β -galactosidase陽性肺胞M ϕ の出現率は, 健康人では $95.7 \pm 3.1\%$, 溶接工肺では $97.3 \pm 2.9\%$, 気管支喘息では 95.0% であり, 溶接工肺と他の呼吸器疾患および健康人との間には有意差はみられなかった (図3)。

④ 肺胞M ϕ のO₂⁻産生能の検討

健康人9例, 溶接工肺3例のO₂⁻産生能について検討した。O₂⁻産生能は, 健康人の 3.38 ± 1.25 nmol/min/10⁶ cellsに比し, 溶接工肺では 2.26 ± 0.32 nmol/min/10⁶ cellsとO₂⁻産生能の低下する傾向 ($p < 0.05$) がみられた (図4)。

総括並びに考案

胞体内にヘモジデリンあるいはフェリチンを

含み Prussian blue 染色で陽性に染まる担鉄肺胞M ϕ は1847年 Virchow によって僧帽弁狭窄症の患者の肺から発見された¹⁹⁾が, 肺血鉄症, Good pasture 症候群などの肺内出血を伴う疾患や鉄粉を吸入する溶接工肺でも同様に検出され, 既に松坂ら¹³⁾の検討で, 溶接工肺のみならず他の各種呼吸器疾患でも担鉄肺胞M ϕ の出現が観察されているが, これらのうち溶接工肺を除く疾患では, 担鉄肺胞M ϕ 内の鉄は, 恐らく肺内小血管の破綻により血管外に漏出した赤血球由来のものであろう。すなわち血管外に出た赤血球は24時間後には貪食細胞に対して attractant として作用し, 肺胞M ϕ に貪食され, 溶血し, 消化されてヘモジデリンにまで合成されたもの²⁰⁾と思われる。原因不明の肺内出血を繰り返す肺血鉄症では肺の器質的障害が認められており²¹⁾, ヘモジデリンの由来が外因性, 内因性のいずれであるにせよ肺胞M ϕ の機能に及ぼす影響は大であると思われる。また溶接工肺では担鉄肺胞M ϕ 内の鉄は殆んどが溶接のフュームによる外因性のもので, 一部他の呼吸器疾患にみられるような内因性のもも含まれると思われる。

溶接工肺は, 酸化鉄粉塵を吸入することによって起きる肺疾患で, 酸化鉄肺とも呼ばれている。空気中では $0.2 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 以下とみられる酸化鉄フュームは肺内では凝集して $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 以上の大きさとなり, 肺胞内に滞留して線維増殖をひき起こす²²⁾。しかし線維化は比較的軽度で, 滞留粉塵の充填による気道の閉塞などの組織変化が主体とされている。溶接作業による障害については, Doig & McLaughlin (1936年)の報告²³⁾以来, 欧米では古くから多くの報告がある²⁴⁻²⁷⁾が, 最近は少なく, 本邦ではその報告は殆んどみられない^{22,28)}。また必須金属として生体内に存在する鉄を主成分とする粉塵が原因となっている点で, 珪肺など他の塵肺とは吸入粉塵に対する生体反応が異なっており, 鉄代謝に何らかの影響を及ぼす可能性もある。一方, 松坂ら²⁹⁾のラットを用いた実験では, 鉄剤を腹腔内投与後に担鉄肺胞M ϕ が出現し, その程度は肺, 肝, 骨髄の組織の貯蔵鉄と有意の正の相関を示した。このことは肺胞M ϕ も網内系の一員とし

て鉄代謝に関与する可能性のあることを示唆している。

今回著者が行なった溶接工肺の肺胞 $M\phi$ の機能検査では、走性において chemotaxis, random migration, chemotactic differential, chemotactic index とともに健康人と有意差はみられなかった。しかし個々の症例についてみると、担鉄肺胞 $M\phi$ の出現率が最も高い症例で chemotaxis, random migration とともに低下していた。肺胞 $M\phi$ が貪食した異物を肺外に除去するためには、肺胞 $M\phi$ が喀痰中に混入するにせよ、リンパ管に入るにせよ、自らのアメーバ様運動によって肺胞管まで到達せねばならず³⁰⁾、従って走性の低下は異物を貪食した肺胞 $M\phi$ の肺胞腔からの除去を妨げるものと思われる。また β -galactosidase 活性も健康人と有意差はなかったが opsonized zymosan 貪食能は健康人に比して低下する傾向がみられた ($p < 0.20$)。溶接工肺での貪食能の低下は、細胞内ヘモジデリン含量の差、ヘモジデリンの内因性、外因性の別などの影響によるものと思われる。Stossel³¹⁾ は貪食の過程を① particle recognition (異物粒子の認識)、② reception of the message to initiate phagocytosis (貪食開始指令の受容)、③ transmission of the message from receptor to effector (指令を受容体から効果器へ伝達)、④ adhesion of plasma membrane to the particle (細胞膜の異物粒子への付着)、⑤ assembly of pseudopodia (偽足の形成)、⑥ movement of pseudopodia to engulf the particle (偽足による異物粒子の包み込み)、⑦ fusion of pseudopodia (偽足の融合) の7つの段階に分けており、最近ではカルシウムイオンの "second messenger" としての関与も推察されている³²⁾。貪食能の低下は、これらのいずれかまたは複数の段階の障害によるものであり、溶接工肺の担鉄肺胞 $M\phi$ においては、receptor の質、量の異常の他に、actin と他の細胞内蛋白成分との反応が妨げられ pseudopod の形成から融合の過程が障害されている可能性が考えられる。また Fischer ら³³⁾ が肺胞 $M\phi$ の機能に及ぼす喫煙の影響について報告しているように、フェームの刺激により、機能的に未熟な $M\phi$ 前駆細胞が

肺胞腔に動員される可能性も考えられる。

また溶接工肺の肺胞 $M\phi$ の O_2^- 産生能については、鉄粒子を貪食することにより細胞外への O_2^- の放出が亢進することが予想された³⁴⁾ が得られた結果は逆であった。しかし著者が対象とした溶接工肺患者は3例とも溶接作業を中止して1年以上経過した症例であり、急性期を過ぎ、慢性期さらには炎症が消退している時期である可能性が大きい。従ってその肺胞 $M\phi$ も、単に細胞内のヘモジデリン含量の増加した肺胞 $M\phi$ としてとらえた方がよいのかもしれない。

Boxer³⁴⁾, Gee³⁵⁾, Drath³⁶⁾ らが報告しているように肺胞 $M\phi$ によって産生放出される O_2^- anion は抗菌作用をもつので、 O_2^- 産生放出の低下は肺における抗菌作用低下を意味すると思われる。溶接工肺の慢性期におけるこのような肺胞 $M\phi$ の貪食能、 O_2^- 産生能の低下は、溶接工肺では肺結核、肺炎の罹病率が高いとする従来の報告³⁷⁾ と一致する。また肺癌を含め悪性腫瘍患者で末梢血単球、好中球の機能低下を認めるとする報告^{38,39)} もあり、著者の認めた肺胞 $M\phi$ の貪食能、 O_2^- 産生能の低下は、溶接工肺に肺癌の合併する頻度が健康人に比べて高いとする報告^{37,40,41)} と、免疫監視機構の異常と肺癌の発生という点で何らかの関連を有するものかもしれない。また肺線維化の機序については、著者の得た結果からは説明し難いが、恐らく silica 粒子の場合と同様に、鉄粒子貪食の急性期に "respiratory burst" が起こり O_2^- の産生並びに細胞外への放出が亢進し、また lysosomal content の細胞外への逸脱、好中球、線維芽細胞遊走因子等の monokine の産生により線維化が促進される¹⁰⁾ のと推察される。これらの急性期に起きるとされる変化については、モルモットを用いて実験を行なったので第2編で詳述する。

また今回経験した溶接工肺の1例では、才野ら⁴²⁾ の報告にみられるように、血清フェリチンが 1446ng/ml と高値を示し Rath & Finch⁴³⁾ の方法による bone marrow hemosiderin の検索でもその増加 (Grade 4) が認められ、sideroblast の出現率も93%と高率であった。なお血清鉄、TIBC はそれぞれ86、258 μ g/dl、肝機能に異常なく CRP は (-) であった。肺血鉄症で

は一般に担鉄肺胞 $M\phi$ 中のヘモジデリンはヘモグロビン合成に利用されず、デスフェリオキサミンの投与を行なっても急速に除去されることはないとされているが、Yarnら²⁰⁾は担鉄 $M\phi$ の一部には再び血中に入るものもあると報告しており、本症例で貯蔵鉄の増加が認められたことは、肺から鉄の取り込みが可能であることを示唆するものと思われる。

結 論

溶接工肺その他の担鉄肺胞 $M\phi$ を高率に認めるとされる呼吸器疾患を対象に気管支肺胞洗浄を行ない、肺胞 $M\phi$ の走性、貪食能、 β -galactosidase 活性、 O_2^- 産生能等について検討を行ない以下の結果を得た。

1. 溶接工肺と健康人との間には、化学走性に有意の差は認められなかった。

2. 溶接工肺では、健康人に比して opsonized zymosan 粒子の貪食能は低下する傾向 ($p < 0.20$) がみられた。

3. 溶接工肺を除く呼吸器疾患と健康人との間には、opsonized zymosan 粒子の貪食能に有意の差は認められなかった。

4. 溶接工肺と健康人との間には、 β -galactosidase 活性に有意差は認められなかった。

5. 溶接工肺では、健康人に比して O_2^- 産生能は有意 ($p < 0.05$) に低下していた。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御懇篤なる御指導を賜った高橋清助手に深謝します。

なお本論文の要旨は第24回日本臨床血液学会総会(昭和57年出雲)において発表した。

文 献

1. Myrvik, Q.N., Leake, E.S. and Fariss, B.: Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit: A technique to produce them in a high state of purity. *J. Immunol.* **86**, 128—132, 1961.
2. Reynolds, H.Y. and Newball, H.H.: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J. Lab. Clin. Med.* **84**, 559—573, 1974.
3. 竹山博泰, 谷崎勝朗, 細川正雄, 多田慎也, 中村之信, 原田 寛, 佐藤利雄, 木村郁郎: 気道細胞反応からみた気管支喘息の病態に関する研究—気管支肺胞洗浄法による検討—アレルギー, **29**, 875—881, 1980.
4. Pierce, J.A. and Senior, R.M.: Alveolar macrophage secrets. *J. Lab. Clin. Med.* **97**, 463—466, 1981.
5. Hocking, W.G. and Golde, D.W.: The pulmonary-alveolar macrophage. *N. Engl. J. Med.* **301**, 580—
6. Kaltreider, H.B.: Alveolar macrophages: Enhancers or suppressors of pulmonary immune reactivity? *Chest* **82**, 261—262, 1982.
7. Godard, P., Chaintreuil, J., Damon, M., Coupe, M., Flandre, O., Paulet, A.C. and Michel, F.B.: Functional assessment of alveolar macrophages: Comparison of cells from asthmatics and normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* **70**, 88—93, 1982.
8. Lugano, E.M., Dauber, J.H. and Daniele, R.P.: Silica stimulation of chemotactic factor release by guinea pig alveolar macrophages. *J. Reticuloendothel. Soc.* **30**, 381—390, 1981.
9. Lawrie, D.B.: What goes wrong with the macrophage in silicosis? *Eur. J. Respir. Dis.* **63**, 180—182, 1982.
10. DeShazo, R.D.: Current concepts about the pathogenesis of silicosis and asbestosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **70**, 41—49, 1982.
11. Burns, C.B. and Zarkower, A.: The effects of silica and fly ash dust inhalation on alveolar macrophage effector cell function. *J. Reticuloendothel. Soc.* **32**, 449—459, 1982.
12. Lugano, E.M., Dauber, J.H. and Daniele, R.P.: Acute experimental silicosis; Lung morphology, histology, and macrophage chemotactic secretion. *Am. J. Pathol.* **109**, 27—36, 1982.

13. 松坂宏人, 藤原寛太, 宮田 明, 竹山博泰, 高橋 清, 才野 進, 木村郁郎: 肺における鉄代謝に関する研究. 日本血液学会雑誌, **43**, 311, 1980.
14. Degowin, R.L., Sorensen, L.B., Charleston, D.B., Gottschalk, A. and Greenwald, J.H.: Retention of radioiron in the lungs of a woman with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Ann. Intern. Med.* **69**, 1213, 1968.
15. Yettra, M., Goldenberg, E. and Weiner, H.: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Calif. Med.* **93**, 330-336, 1960.
16. 竹山博泰: 気道細胞反応からみた呼吸器疾患の研究. 第1編: 気管支肺胞洗浄法による気管支喘息の病態に関する研究. 岡山医学会雑誌, **93**, 667-683, 1981.
17. 佐藤利雄: 呼吸器疾患における単球および肺胞マクロファージの走性に関する研究. 第2編: 肺胞マクロファージの化学走性に関する研究. 岡山医学会雑誌, **94**, 115-129, 1982.
18. Nelson, R.D., Quie, P.G., Simmon, R.L.: Chemotaxis under agarose: A new and simple method for measuring chemotaxis and spontaneous migration of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Immunol.* **115**, 1650-1656, 1975.
19. Virchow, R.: Die Pathologischen Pigmente. *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Virchow's* **1**, 379-486, 1847.
20. Crosby, W.H.: Iron and the macrophage: The monocyte is a metabolic idiot. *Arch. Intern. Med.* **142**, 233-235, 1982.
21. Irwin, R.S., Cottrell, T.S., Hsu, K.C., Griswold, W.R. and Thomas, H.M.: III. Idiopathic pulmonary hemosiderosis; An electron microscopic and immunofluorescent study. *Chest* **65**, 41, 1974.
22. 佐野辰雄: 溶接工肺の病理とその有害性. 一労働科学, **41**, 213-238, 1965.
23. Doig, A.T. and McLaughlin, A.I.G.: X-ray appearances of the lungs of electric arc welders. *Lancet* **i**, 771-775, 1936.
24. Britton, J.A. and Walsh, F.L.: Health hazards of electric and gas welding. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **22**, 125-151, 1940.
25. Nayer, R.H.: Chronic pulmonary changes and bronchial ulceration in an electric-arc welder. *J.A. M.A. (J. Am. Med. Assoc.)* **119**, 1500-1501, 1942.
26. Doig, A.T. and McLaughlin, A.I.G.: Clearing of x-ray shadows in welders siderosis. *Lancet* **i**, 789-791, 1948.
27. Charr, R.: Respiratory disorders among welders. *Am. Rev. Tuberc.* **71**, 877-884, 1955.
28. 宝来善次: 溶接工肺について. 一胸部疾患, **5**, 925-939, 1961.
29. 松坂宏人, 藤原寛太, 入江誠治, 松本 勉, 高橋 清, 才野 進, 木村郁郎: ダイコクネズミ肺胞マクロファージの貯蔵鉄に及ぼす鉄剤腹腔内投与の影響. 昭和58年5月10日発行医学と生物学 第106巻第5号掲載予定.
30. Bertalanffy, F.D.: Respiratory tissue; structure, histopathology, cytodynamics. I. review and basic cytomorphology. *Int. Rev. Cytol.* **16**, 233-328, 1964.
31. Stossel, T.P.: The mechanism of phagocytosis. *J. Reticuloendothel. Soc.* **19**, 237-245, 1976.
32. Yin, H.L. and Stossel, T.P.: The mechanism of phagocytosis, In *Phagocytosis-Past and Future*, ed, M.L. Karnovsky, and L. Bolis, Academic Press, New York, pp. 13-27, 1982.
33. Fischer, G.L., McNeill, K.L., Finch, G.L., Wilson, F.D. and Golde, D.W.: Functional evaluation of lung macrophages from cigarette smokers and nonsmokers. *J. Reticuloendothel. Soc.* **32**, 311-321, 1982.
34. Boxer, L.A., Ismail, G., Allen, J.M. and Baehner, R.L.: Oxidative metabolic responses of rabbit

- pulmonary alveolar macrophages. *Blood* **53**, 486—491, 1971.
35. Gee, J.B.L. and Khandwala, A.S.: Oxygen metabolism in the alveolar macrophage; friend and foe. *J. Reticuloendothel. Soc.* **19**, 229—236, 1976.
36. Drath, D.B., Karnovsky, M.L.: Superoxide production by phagocytic leukocytes. *J. Exp. Med.* **141**, 257—262, 1975.
37. McLaughlin, A.I.G. and Harding, H.E.: Pneumoconiosis and other causes of death in iron and steel workers. *Arch. Ind. Health* **14**, 350—378, 1956.
38. 中田安成, 片岡幹男, 山下二郎, 佐藤俊雄, 野田憲男, 中田康則, 平木俊吉, 大熨泰亮, 木村郁郎: 肺癌患者の末梢血の単球機能異常について, 一肺癌, **20**, 293—300, 1980.
39. 厚井文一, 大本英次郎, 小田康広, 藤本修逸, 遠藤 裕, 内田耕三郎, 高岡和子, 原 雅道, 渡辺清一郎, 頼 敏裕, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田 浩, 依光聖一: 急性白血病における好中球 superoxide 産生能の検討. 一臨床血液, **24**, 1—8, 1983.
40. Kennaway, N.M. and Kennaway, E.L.: A study of incidence of cancer of lung and larynx. *J. Hyg.* **36**, 236—267, 1936.
41. Turner, H.M. and Grace, H.G.: An investigation into cancer mortality among males in certain Sheffield trades. *J. Hyg.* **38**, 90—103, 1937.
42. 才野 進, 松坂宏人, 藤原寛太, 竹山博泰, 宮田 明, 木村郁郎: 溶接工肺に関する研究—職歴及び鉄代謝の検討. 一日本胸部疾患学会雑誌18増刊号, **174**, 1980.
43. Rath, C.E. and Finch, C.A.: Sternal marrow hemosiderin. A method for the determination of available iron stores in man. *J. Lab. Clin. Med.* **33**, 81—86, 1948.

Functional studies on iron-laden alveolar macrophages
Part I. Functions of alveolar macrophages in lung
diseases, especially arc welder's lung

Seiji IRIE

Second Department of Internal Medicine, Okayama

University Medical School, Okayama 700, Japan

(Director: Prof. I. Kimura)

Alveolar macrophages are essential components of pulmonary defense. They are unique among mononuclear phagocytes in having direct exposure to inhaled microorganisms and environmental toxins and in their metabolic adaptations to the aerobic environment. On the other hand, they are thought to have some properties common to all mononuclear phagocytes which constitute the reticuloendothelial system. Moreover, the ironladen alveolar macrophages seem to play a role in the induction of tissue injury and iron transport of the lung. In this experiment, the functions of alveolar macrophages, namely, chemotaxis, phagocytosis, β -galactosidase activity and superoxide production were studied in patients with arc welder's lung, other lung diseases and normal adults as controls.

No significant difference was present in the chemotaxis of alveolar macrophages to zymosan activated serum between normal subjects and patients with arc welder's lung. The phagocytosis of opsonized zymosan particles by alveolar macrophages from patients with arc welder's lung was less than that of normal subjects. No significant difference was observed in the phagocytosis by alveolar macrophages between normal subjects and patients with lung diseases except for arc welder's lung. There was no significant difference in β -galactosidase activity of alveolar macrophages between normal subjects and patients with arc welder's lung. Superoxide production by alveolar macrophages from patients with arc welder's lung was significantly lower than of normal subjects.

The observations reported here indicate that the functions of alveolar macrophages, especially phagocytosis and superoxide production, are suppressed in arc welder's lung.

Key words: iron-laden alveolar macrophage, arc welder's lung