総説

じん肺と自己免疫疾患

松岡芳子*, 富田真佐子*, 吉野 泉*
細田 裕**

RELATIONSHIP BETWEEN AUTOIMMUNE DISEASES
AND PNEUMOCONIOSIS

Yoshiko MATSUOKA,* Masako TOMITA,* Izumi YOSHINO*
and Yutaka HOSODA**

In recent years, with the aging of patients with pneumoconiosis, autoimmune diseases as a complication have been observed. One of the reasons for this may be that autoimmune diseases are prone to develop among the elderly.

On the other hand, it has been reported that dust itself, such as silica for example, has adjuvant effect. A review of the recent literature published in Japan and abroad was made to clarify the relationship between pneumoconiosis and autoimmune diseases and the following results were obtained.

1) Disorders which accompany pneumoconiosis: Scleroderma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), and disorders of the kidney and liver have been reported. In Japan, about 30 cases of pneumoconiosis accompanied with autoimmune diseases have been reported. In many of the reports, patients with pneumoconiosis and scleroderma have a past history of exposure to silica. In both case studies and case control studies, patients with rheumatoid arthritis and history of silica exposure are prone to develop pneumoconiosis.

2) Immunological studies of patients with pneumoconiosis: As for humoral immunity, elevation of polyclonal γ -globulin, especially IgG, has been often reported together with high positive rate of autoantibodies such as antinuclear antibodies. In cellular immunity, decreased delayed type skin reaction and decreased CD4/8 ratio have been reported. In human leukocyte antigen (HLA) typing the elevated frequency of DR4 has been reported. In the study of BAL increased production of superoxide anion O_2^- by alveolar macrophages has been observed.

3) Experimental studies: Silica is well known for its toxicity to cells and also for its adjuvant effect. In the German Democratic Republic, patients with scleroderma and history of long term silica exposure are recognized as patients with occupational disease even though pneumoconiosis is not clearly demonstrated on X-ray film.

It is difficult from this review to make a definite conclusion regarding the relation between silicosis and autoimmune diseases. There is a need to repeat this review of the literature on autoimmune diseases and pneumoconiosis in the near future.

Key words: pneumoconiosis; autoimmune disease; immunological response; dust exposure

I. はじめに

近年、じん肺患者の高齢化に伴い、自己免疫疾患の合

併が目目されてきている。しかし、じん肺も自己免疫疾患もどちらも高齢者に出現しやすいということもあり、両者の因果関係は明らかにされていない。国内外の自己免疫疾患を合併したじん肺症の症例報告、あるいは疫学的な解析報告を検討してみると、合併する自己免疫疾患の種類も、また吸入粉じんの種類もさまざまである。さらに、近年の免疫学の目覚ましい発展に伴い、免疫学的見地からのじん肺症の成立に関する臨床報告や実験報告

* JR 東日本中央保健管理所

** 放射線疫学調査センター
平成3年8月29日受付

* Central Health Supervision Office, East Japan
Railway Company

** Institute of Radiation Epidemiology
Received for publication, August 29, 1991

Table 1. Clinical features of patients with both pneumoconiosis and autoimmune diseases in Japan.

Case reports	Patient's age	Chest X-P	Autoimmune diseases	Humoral immunity			Cellular immunity		Other dysfunctions
				γ G	ANA	Others	CD4/8	PPD	
Fukuya ⁶⁾	56	S	PSS	↑	ND	RF(+)	ND	ND	ulcerative colitis, myasthenia gravis
Miyoshi et al. ²⁷⁾	42	S	polymyositis	↑	ND	LEcell	ND	+	anemia
Ueshima ¹³⁾	58	S	RA	↑	ND	RF(+)	ND	ND	
Fukano et al. ⁷⁾	44	S	PSS	↑	-		ND	ND	
Ugaki et al. ²⁸⁾	46	S	Wegener's granuloma	↑	ND		ND	ND	proteinuria, GOT74, glomerular necrosis and hepatic central necrosis at autopsy
Nobunaga et al. ³⁴⁾	47	S	AIHA	WNL	-	RF(+)	ND	-	bilirubinuria(±)
Ohashi et al. ²⁵⁾	71	S, F	SLE-like	↑	+	LEcell	ND	-	anemia, lymphocyte migration inhibition test ↓
Irino et al. ⁸⁾	40	S	PSS	↑	ND	RF(+)	ND	ND	anemia, liver cirrhosis, membranous glomerulonephritis
Miyoshi et al. ²⁶⁾	52	S	SLE	↑	ND	LEcell RF(+)	ND	ND	subacute glomerulonephritis
	42	S	polymyositis	↑	ND	LEcell	ND	ND	
	43	S	Hashimoto disease	WNL	ND	RF(+)	ND	ND	
Yodoi et al. ⁹⁾	56	S	PSS	WNL	-		ND	ND	
Ichikawa et al. ²⁴⁾	58	S	RA		+	RF(+)	ND	-	
Hirota et al. ³⁵⁾	52	S, IP	AIHA	↑	+	RF(+)	ND	ND	anemia
Ebihara ¹⁰⁾	45	S, F	PSS	↑	+	RF(+)	ND	ND	
	70	S, F	PSS	↑	+	RF(+)	ND	ND	
	64	P 2/1	SLE-like	↑	+	LEtest(+)	ND	ND	proteinuria
						RF(+)			
Shiragami et al. ³²⁾ (6 cases)	49	S, F	PSS	↑	+		ND	ND	anemia
	46~67	S	AD AIHA(1)	↑	ND		ND	ND	liver dysfunction (all cases), liver cirrhosis(2)
Ebihara et al. ³¹⁾	56	P 2/1	AD	↑	-		WNL	-	anemia, GOT 139, endocarditis
	56	P 1/0	AD	WNL	+	ADNA(+)	WNL	-	anemia, proteinuria, pleuritis

	69	S 1/2	SLE-like	WNL	+	↓	↓	anemia, proteinuria, creatinine 3.1 mg/dl, pleuritis
	76	P 2/1	AD	↑	-	↓	↓	anemia, proteinuria, pleuritis
	66	P 1/1	AD	↑	-	↓	↓	anemia, pleuritis
	67	S 2/2	AD	↑	-	↓	↓	anemia ICGR ₁₅ 21%
	76	S 2/3	AD	WNL	+	↓	↓	anemia, lymphocyte blastogenesis ↓
	60	S 2/1	AD	↑	+	↓	↓	creatinine clearance 52 ml/min, PSP test 20%
	67	S 2/1	AD	WNL	-	↓	↓	anemia, lymphocyte blastogenesis ↓
	70	S 2/1	AD	WNL	-	↓	↓	anemia
Muramatsu et al. ³⁶⁾	72	S	AIHA	↑	+	↓	↓	ND

rG, γ globulin; ANA, anti-nuclear antibody; S, silicosis; F, fibrosis; P, pneumoconiosis; IP, interstitial pneumonia; PSS, progressive systemic sclerosis; RA, rheumatoid arthritis; AIHA, autoimmune hemolytic anemia; SLE, systemic lupus erythematosus; AD, adjuvant disease; RF, rheumatic factor; ADNA, anti-DNA antibody; WNL, within normal limit; ND, not done.

も相次ぎ、吸入粉じんに含まれる物質がアジュバントとして免疫系に働き、病態に大きく関連していることも示唆されてきている。

自己免疫疾患合併のじん肺症を引き起こした粉じんの種類としては、ケイ酸粉じん、硫化鉱粉じん、石炭粉じんが主な粉じんとしてあげられる。中でも、けい肺および炭鉱夫肺に関する報告が多い。石綿粉じんは鉱物学的には線維状のケイ酸塩であるが、非線維状のケイ酸やケイ酸塩によるものとは免疫応答が異なる面がみられ、自己免疫疾患よりも、発癌性との関連を示唆する報告が多い。今回のレビューではケイ酸粉じんおよび石炭粉じんについて主にふれ、石綿に関しては別の機会にふれることとする。

II. じん肺に合併した自己免疫疾患

これまでに報告されている合併自己免疫疾患を、疾患別に述べる。文献を入手しえた国内の報告例は Table 1 にまとめた。

自己免疫疾患といわれるものは、強皮症にしても、全身性エリテマトーデス (SLE) にしても、原因がはっきりしていないため臨床的に診断基準を決めて診断されている。じん肺に自己免疫疾患を思わせる症状や免疫検査の異常を伴っている場合、ヒトアジュバント病として記載されている報告もある。アジュバントというのは、それ自体は免疫原性がないが、何らかの抗原と混合して投与するとその抗体産生能や細胞性免疫などの免疫反応を増強する補助剤を指す。アジュバント病とは、何らかの形で体に入った物質がアジュバント効果を発揮して宿主に有害な免疫反応を引き起こしてしまった場合を指している。実験的にはさまざまな動物でいろいろなアジュバントを投与してアジュバント病を証明している。ヒトアジュバント病としてすでに報告されているのは、乳房形成術のためパラフィン注入を受けた症例¹⁾で、高熱、関節痛、高 γ グロブリン血症などがみられ、また、同じく乳房形成術のためシリコン注入を受けた女性例では関節痛がみられ、強皮症も報告²⁾されている。シリカも実験的にはアジュバント効果が認められており、吸入粉じん中のシリカや、それ以外の粉じん成分がアジュバントとして働き、人体の免疫応答を増強させ、さらにはさまざまな形のアジュバント病を引き起こす可能性も十分考えられる。しかしながら、今回のまとめでは、アジュバント病の内容が報告者により必ずしも一致していないので、Table 1 にアジュバント病としてまとめてみたが、可能な限り全身性自己免疫疾患、あるいは臓器別自己免疫疾患として分類してみた。

1. 強皮症

すでに 1914 年に Bramwell¹⁾ が石工に強皮症の発症する頻度の高いことを報告している。その後 1957 年, Erasmus⁴⁾ が金鉱夫に発症している 17 例を報告し, このうち 6 例にけい肺のレントゲン所見がみられ, 半数以上の症例に強皮症特有の肺線維症の特徴がみられたとしている。また, 金鉱夫における強皮症の頻度を, 40/10 万人としている。1967 年, Rodnan ら⁵⁾ は, 60 例の強皮症の患者のうち, 26 例 (43%) にシリカ粉じん暴露歴や, 炭鉱夫の職業歴が認められたと報告している。これら 26 例は皮膚所見以外に, 関節, 内臓, 特に食道, 肺, 心臓, 腎臓, 胃腸にも病変が認められた。うち 19 例の胸部レントゲン写真では, 8 例にけい肺所見があり, カテゴリー 1 が 1 例, カテゴリー 2 が 5 例, カテゴリー 3 が 2 例あった。しかし, カプラン症候群に特徴的な結節は認められなかった。また, 炭鉱夫での強皮症の頻度は 17/10 万人, 非炭鉱夫の男性では 6/10 万人であった。

日本では 1967 年, 福屋⁶⁾ が「けい肺症に合併した全身性強皮症の一例」を報告して以来, 1970 年, 深野⁷⁾ が「けい肺症に合併した強皮症の一経験例」として 44 歳の元鉱夫の例を報告, 1972 年入野⁸⁾ の 1 剖検例, 1973 年淀井⁹⁾ の 1 例報告が相次ぎ, 1982 年, 海老原¹⁰⁾ が 3 例の強皮症合併けい肺症を報告している。

1985 年, 旧東ドイツの Hausteiner¹¹⁾ は, 環境が起こした全身性強皮症様病的状態 (Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders) と題する論文の中で, 86 例の強皮症患者につき検討を行っている。それによると, 86 例の患者は職業性または非職業性に環境からのシリカ暴露歴があり, うち 66 例 (77%) にシリカの職業性暴露歴があった。シリカの職業性暴露の有無にかかわらず, 39 例 (45%) がけい肺症に罹患しており, 10 例 (12%) に肺線維症の所見が認められた。けい肺症の 39 例中, 22 例はけい肺症が強皮症より先に発症し 9 例では強皮症が先に, 8 例では両方同時に発症していた。けい肺症が発症する平均年齢は 45 歳, 強皮症が発症する平均年齢は 47.5 歳であった。これら 39 例は 38 例が強皮症のアメリカ・リウマチ協会の基準を満たしており, 23 例は内臓障害 (食道障害 14 例, 抗核抗体陽性 12 例, 腎障害 13 例) を伴っていた。15 例は剖検されており, いずれも強皮症が主な死因と考えられた。また, シリカの職業性暴露歴のある強皮症患者とそうでない患者との比較も行っており, 両者間に臨床症状, 染色体の変化 (姉妹染色分体, 異数体の増加, unstable C の増加) に差はないとしている。この研究の結果, ドイツ民主共和国 (旧東ドイツ) ではシリカに長期間暴露したことのある強

皮症の患者では, けい肺が未だ発症していなくても, 強皮症が粉じん暴露による職業病として認識されるようになった。また, Sluis-Cremer ら¹²⁾ はシリカ, けい肺, および進行性全身強皮症 (Silica, silicosis and progressive systemic sclerosis) という論文の中で, 南アフリカの白人の金鉱夫にみられた 79 例の強皮症患者の検討を行っている。本論文では, 強皮症患者の金鉱夫と, そうでない金鉱夫でのけい肺症の頻度に差がなく, また, 強皮症とけい肺症との間に相関関係はなかったと否定的である。しかしながら強皮症の症例のほうがコントロールに比べシリカの蓄積量が有意に高く, しかも暴露期間よりも暴露量 (intensity) に関連したと報告し, シリカが強皮症発症の誘因となりうると推察している。1987 年 Cowie¹³⁾ は元金鉱夫の黒人 10 例の強皮症を見出し, 33~57 歳での発病頻度は 81.8/10 万人/年であったと報告している。また, 患者はすべてけい肺がなくても肺機能低下を示し, 結核の合併頻度も高かったとしている。どの報告も, シリカ暴露が強皮症発症にまったく無関係であると結論づけているものではなく, けい肺の発症と強皮症の発症のいずれにもシリカが関与しうる可能性を示唆するものが多い。けい肺と, 強皮症の相関については, 否定的とする文献がみられているが, この二つの疾患の発症に免疫応答の固体差が関与するならば必ずしも相関していなくともよいのではないだろうか。

1986 年の Barnadas ら¹⁴⁾ の 1 例は, けい肺と強皮症のほかにインポテンスを合併し, 1987 年の Agarwal ら¹⁵⁾ は, 32 歳の石工がけい肺に強皮症を合併し, さらに三叉神経領域および末梢神経の知覚鈍麻や筋力低下を併発した 1 例を報告している。この神経障害の病因については不明であるが, 今後神経障害の合併にも注意して観察する必要がある。

2. 関節リウマチ

1953 年に Caplan¹⁶⁾ が関節リウマチを伴ったじん肺症の炭鉱夫を報告し, 以後カプラン症候群として記載されるようになった。1955 年, Gough ら¹⁷⁾ は, カプラン症候群の炭鉱夫で, じん肺症による心不全あるいは結核で死亡した 14 例を剖検し, 病理学的な検索を行っている。この時点ですでに, リウマチ性じん肺結節は, 普通のコラーゲン結節とは異なっており, 周辺に活発な炎症所見を伴っていると報告し, カプラン症候群の胸部レントゲン写真の丸い陰影はリウマチによるものという病理学的証拠はないとしている。その後もカプラン症候群の報告¹⁸⁾ は数多くなされているが, その中では免疫学の進歩に伴いさまざまな検索がなされている。免疫学的な考察は後に別項目を設けて検討する。

1973年のLippmannら¹⁹⁾の報告では、軟炭を扱う鉱夫と無煙炭を扱う鉱夫で抗核抗体の陽性率に差があることから、粉じんの種類によってアジュバント効果が異なる可能性を示唆している。以後、石炭粉じんの種類について、1980年Hahonら²⁰⁾、1982年Boydら²¹⁾も比較検討しており、粉じんの種類によって引き起こされる自己免疫異常の種類が異なることを推察している。また、Boydら²¹⁾は、喫煙習慣の有無、年齢の要素を考慮すると、抗核抗体については加齢や喫煙習慣の影響のほうが大きく、じん肺の程度との相関はみられなかったとしている。石炭粉じん以外でも関節リウマチを合併するじん肺症が報告されている。1986年Sluis-Cremerら²²⁾は南アフリカの金鉱夫のケース・コントロール・スタディで157例の関節リウマチのある鉱夫のうち、definite 91例、probable 66例をリウマチのない鉱夫とけい肺の発症に関して比較したところ、age-matchさせないとリウマチ群はオッズ比2.84 ($p=0.0001$) となり有意に発症しやすい。age-matchさせるとオッズ比はdefinite リウマチ群3.79 ($p=0.0006$)、probable リウマチ群は有意差なしとなり、両群のリウマチ因子陽性者はオッズ比5.00 ($p=0.0003$) になった。またリウマチ群のけい肺の進展度は対照群より進んでおり、粉じん暴露総量や濃度のみでは説明がつかないとしている。

1983年Darkeら²³⁾はヒト白血球抗原 (HLA: human leukocyte antigen) の検索を行い、じん肺にかかりやすい、あるいはかかりにくいタイピングがいくつかあることを見出している。このうち、DR4に関しては、すでに関節リウマチで多く見出されるHLAのタイピングとして報告されているが、この論文でもカブラン症候群に多い傾向が認められたとしている。強皮症での検討と同様に、多くの症例報告から考えると、じん肺と関節リウマチは少なからぬ関連のあることが考えられるが、これらの相関性を検討した論文の結果からは、二つの疾患の関連性は強いものの、吸入粉じんに対する個体差、つまり別々の免疫応答遺伝子の関与も少なからず大きいことも示唆していると考えられる。粉じんの種類による免疫応答の差については、反応する個体の条件が一致しなければその差を明確にするのはむづかしく、症例報告から結論づけるのは困難と考えられる。

関節リウマチに加えて、潰瘍性大腸炎も合併し、ストレプトマイシンにより筋無力症状を誘発されたけい肺症の1例報告²⁴⁾もみられるが、粉じん暴露により強い感作状態が引き起こされている可能性が示唆される。

3. 全身性エリテマトーデス (SLE)

大橋ら²⁵⁾は、多発性関節炎、高 γ グロブリン血症、

LE細胞陽性その他から、SLE類似の病態を合併したと考えられたけい肺症の1例を報告しているし、三好ら²⁶⁾も52歳の例を報告している。しかし明らかなSLEを合併したとする報告は多くはみあたらない。

4. その他の全身性自己免疫疾患

三好ら^{26,27)}の多発性筋炎、および、宇垣ら²⁸⁾のWegener肉芽腫症の1例の報告がある。

5. 腎障害

1981年Boltonら²⁹⁾が急性進行性シリコン腎症の4例を報告している。9年間粉じん作業に従事していた39歳の症例、および1.6年墓石の砂吹きをしていた23歳の症例は、いずれも呼吸困難、関節痛、腎機能低下を来し死亡している。1.7年墓石の砂吹きをしていた43歳の例では、呼吸困難と腎機能低下を示し、肺生検で急性けい肺acute silicosisと診断され、副腎皮質ホルモンのパルス療法にて軽快した。もう1例は、鋳物工場で3年働いた55歳の例で、拘束性肺機能障害と腎機能低下を示し透析療法を行うようになった。また1984年のMiossecら³⁰⁾の報告では、58歳の砂ふき業 (職業歴26年) が、レーノー現象と体重減少、関節痛にネフローゼ (生検では巣状区域性増殖性糸球体腎炎focal segmental proliferative glomerulonephritis) を合併した1例を報告、抗核抗体、抗dsDNA抗体などの自己抗体が陽性であったことからSLEとの重複も考えられるとしている。

わが国では、1985年、海老原ら³¹⁾が、粉じん作業でアジュバント病と思われる11例 (けい肺6例、その他のじん肺4例、じん肺所見のないもの1例) の中で7例に何らかの腎障害を認めている。報告例から推察する限り、粉じんが腎障害を引き起こす可能性のあることは明らかであるが、じん肺患者に何らかの腎障害を考えさせる所見、たとえばたんぱく尿などがどの程度合併するのか、一般の集団と比較した文献はみあたらない。じん肺に自己免疫疾患やアジュバント病として発症した患者のほうが腎障害が発見されやすいのか、こういった自己抗体などの関与とは別の機構で腎障害がもたらされるのか、現時点では不明であるとしきれない。

6. 肝障害

じん肺の程度強いものでは吸入された粉じんが肝内にも沈着しているが、白神ら³²⁾の報告では、けい肺症に合併した6例の肝障害を発表している。肝腫大、肝の線維化、ケイ酸の沈着などの肝障害以外に、 γ グロブリン上昇、各種自己抗体陽性など、アジュバント病様の変化も示している。

肝組織中の粉じんの存在は、おそらく貪食細胞を介し

て粉じんが体内に侵入している証明と考えてよいであろう。このことは、吸引された粉じんが沈着した粘膜上、あるいはその付近のみで異物として刺激源となる可能性だけでなく、さらに体内に侵入して局所リンパ節等で免疫反応に関連してくる可能性も示唆していると考えられる。

7. その他の臓器障害

増田の報告³⁸⁾によると、慢性甲状腺炎 90 例中 10 例にけい肺を発見、また、けい肺 74 例について抗甲状腺抗体陽性が 13 例 (17.5%) (健常対照 1.7~3.4%) と高率に認められた。

自己免疫性溶血性貧血もけい肺症に合併した例が報告されている^{34~36)}。

すでに述べてきたように、粉じんが体内でアジュバント効果を示し、人によって免疫反応を必要以上に増強すると考えられるが、引き起こされる自己免疫疾患には個人の免疫応答の差が大きく関わっていると考えられる。

Ⅲ. じん肺症の免疫異常について

1. 液性免疫

Uber ら³⁷⁾は 1982 年、シリカの免疫毒性についての総説の中で、けい肺症では一般的に高 γ グロブリン血症を起こす報告が多数あること、自己抗体の出現率の高いことを述べている。自己抗体の出現に関しては 1973 年 Kang ら³⁸⁾はじん肺と特発性肺線維症で抗核抗体の陽性率を調べ、石綿肺では 34.4%、けい肺では 25.8%、特発性肺線維症では 55.6% であったとしているが、コントロール群として健康人および自己免疫疾患の比較対照を置いていない。1982 年の海老原の報告¹⁰⁾の中ではじん肺患者 71 例と慢性閉塞性肺疾患 COLD 患者 35 例を比較し、じん肺患者で血沈亢進、RF 陽性、抗核抗体陽性、 γ グロブリン高値、IgG 高値であったと報告している。特に石綿肺では RF 陽性、抗核抗体陽性が有意に高率であり、けい肺では γ グロブリン高値、IgG 高値が有意であったとしている。この 71 例のじん肺患者は、検査時点ではほとんどが自己免疫疾患の合併は認められておらず、粉じんによる液性免疫反応の増強が示唆された。その他自己免疫疾患の合併についての記載はないが、じん肺症での抗核抗体の陽性率を検討している報告は多い。1983 年 Rom ら³⁹⁾は炭鉱夫 238 人の血清中の抗核抗体を調べ、52% が 4 倍以上の陽性を示し、そのほとんどが speckled pattern であったこと、抗体価の上昇につれじん肺の発生率も高くなり、抗核抗体の陽性率は年齢と粉じん暴露歴の長さに関連していると報告している。1984 年海老原⁴⁰⁾はじん肺療養患者 360 例を調べ、IgA、IgG、

抗核抗体陽性は作業年数の増加、じん肺の進展に相関していると述べている。また、Youinou ら⁴¹⁾は、けい肺患者の anti-perinuclear factor (APF) と IgG クラスのリウマチ因子の陽性率を調べ、じん肺症でない自己免疫疾患やアルコール性肝障害での陽性率を比較しているが、けい肺症での陽性率は APF はコントロールと差はなくリウマチ因子はコントロールより高いものの、自己免疫疾患群よりはずっと低い値である。この報告ではけい肺症は 19 例と少なく、けい肺の程度、合併症や年齢の記載もなく、自己免疫疾患をはじめとする他疾患とけい肺を、自己抗体との関連で検討した点は意義深いだが、この結果をそのままけい肺の特徴と考えるのは危険であろう。1989 年の Idel の報告⁴²⁾では、けい肺症患者の血清 400 検体を調べ、粉じん暴露歴のないコントロールと比べ、IgG、A、M 抗体の上昇、補体成分 (C₃)、抗核抗体陽性率の上昇や免疫複合体の増加が認められ、また、ライソゾーム、アンギオテンシン転換酵素、フェイブロンネクチンなどのマクロファージ活性化を推察させる血清中のいくつかの指標の上昇がみられたとしている。しかし、これらは血清中の測定であり、マクロファージ活性化の直接の証明とはいえず、また、局所の反応をそのまま反映しているわけではない。

自己免疫疾患合併のじん肺症の液性免疫としては、ポリクローナルな γ グロブリンの増加、特に IgG の増加が多くみられ、自己抗体では抗核抗体、抗 Sm 抗体、リウマチ因子、クッパー細胞 Kupffer cell に対する自己抗体レチクリン抗体、抗甲状腺抗体、ケラトヒアリン顆粒に対する自己抗体 APF、抗 DNA 抗体などが陽性に出ている報告がある。ほとんどが臓器非特異的な自己抗体であるものが陽性である報告が多い。抗肺抗体が認められるけい肺症の報告²⁵⁾もあるが、この報告例では抗核抗体や抗 DNA 抗体などの自己抗体も陽性であり、抗肺抗体のみが特異的に病態に深く関わっているとは考えられない。

2. 細胞性免疫

じん肺症の細胞性免疫は低下していると考えられるが、Uber ら³⁷⁾の総説でもツ反の減弱、皮膚移植片拒絶反応の遅延、易感染性、特にウイルス、真菌、抗酸菌に対する抵抗力の減弱をあげている。海老原⁴⁰⁾は、じん肺療養者のリンパ球サブセットで T 細胞比率の減少、OKT4/8 比の低下、末梢単核球の PHA (phytohemagglutinin) に対する幼若化反応の低下などが、じん肺の進展度に比例している、と報告している。Youinou ら⁴¹⁾は、シリカ暴露歴のあるものは、シリコーシスの患者も患者でないものも OKT8 細胞が age, sex-matched

control に比べ低下していると報告している。そして抗核抗体陽性者で特に低下していた。また、Miossec ら³⁰⁾はサブプレッサーT細胞が属すると考えられる Tg 細胞の比率も低下し、血中の免疫複合体量と逆相関していたと報告している。自己免疫疾患合併例では、1976 年 Dauber ら⁴³⁾の報告で、カプラン症候群の末梢リンパ球では、EAC ロゼット陽性細胞の比率の低下と、自己血清を培養液に添加して Concanavalin A で刺激したときの反応の低下から、T細胞、B細胞いずれもコントロールに比べ、変化があったとしている。また、海老原ら³¹⁾の報告した 10 例のアジュバント病の患者では全例ツ反が陰性ないし疑陽性であり、10 例中 4 例に OKT4/8 比の低下を認めている。T細胞マーカーの検索に関しては報告によって相反する結論が出されているのが現状であるが、リンパ球サブセットの変化の意味を決定するには、検索した症例数があまりに少なく、現状では困難であろう。最近では細胞マーカーに対する多くのモノクロナル抗体が開発され、サブセットや機能に関してもさらに細分化して種々の免疫疾患の解明に応用されている。じん肺関連の疾患でも、細胞性免疫に関する報告はむしろこれから積極的になされ、意味付けされるであろう。

3. ヒト白血球抗原 (HLA)

1983 年 Darke らの報告²³⁾では、カプラン症候群の HLA を調べた結果、カプラン症候群を伴わない炭鉱夫や非炭鉱夫の健常コントロールに比べ、じん肺患者群で B27 の頻度が有意に低いが、じん肺患者群で有意に高いものではなく、B5, 8, 27, w45, DR4, 2 が高い傾向をみせたにすぎない。1988 年 Honda らの報告⁴⁴⁾では、日本人のけい肺症患者と関節リウマチ患者の HLA を比較し、Bw54, DR4, DRw53 の頻度がいずれの疾患群でも有意に高く、Bw52, DR2 を持つ頻度は低かった。関節リウマチにおける DR4 の頻度の高いことは多くの文献にすでに報告されており、けい肺患者に DR4 の頻度が高いことは、カプラン症候群との関連を考えると興味深い。

4. 肺病変の免疫学的変化

病理学的にはじん肺症の肺病変に関する報告は数多くあり、じん肺結節に集まる炎症性細胞、免疫グロブリンやヒアリンなどの沈着、線維化など詳細は専門書に譲るとするが、今回レビューした文献をみる限りは従来の染色法に加えてモノクロナル抗体などを使った新しい免疫学的アプローチを試みた報告はみあたらない。最近肺病変の解明に大変有力な手段となった気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞成分の分析による病変の解析の試みはじん肺症でもいくつか報告がみられる。より正確な病態

把握のためには Rennard ら⁴⁵⁾の提唱するように気管支と肺胞の内容物をできる限りわけて採るなど BALF の採取方法に注意を払うことも必要であろう。1987 年 Rom ら⁴⁶⁾は石綿肺、炭鉱夫肺、けい肺患者で、非喫煙者の BALF を調べ、肺胞マクロファージの生体内での活性酸素 O_2^- 、過酸化水素 H_2O_2 やファイブロネクチンの産生が亢進しており線維芽細胞増殖因子も産生増強していたと報告している。これらの症例に自己免疫疾患が合併したかは記載がない。1990 年, Wallaert ら⁴⁷⁾は非喫煙炭鉱夫の単純じん肺 simple pneumoconiosis (SP) と、進行性塊状線維性じん肺 progressive massive fibrosis (PMF) の患者で、肺胞マクロファージの生体内での O_2^- の産生が SP でコントロールの 3~4 倍、PMF ではさらに高値であることを報告し、これがマクロファージの O_2^- 分解酵素欠損によるのではないことを証明している。これらの報告から、肺胞マクロファージは肺胞内ですでに活性化されて O_2^- を産生し、この O_2^- が肺の組織障害と関連していると考えることができる。

5. 実験による粉じんの免疫系への影響の検討

じん肺症の病態を明らかにして、疾病の予防、進行の阻止、治療の方法を確立するために、*in vitro*, *in vivo* の実験は必要欠くべからざるものである。実際にじん肺症と自己免疫疾患を合併して発症する実験モデルがみつければ、非常に有力な研究手段となるであろう。しかしながら手元の文献ではこのような実験はみあたらない。加齢とともに自己免疫疾患を発症する純系マウスがみつまっているが、このような実験モデルに粉じんの吸入を試みる可能性も考えられる。

粉じんの種類別による検討では、ほとんどの実験で使われているのはシリカである。シリカも粒子サイズ等いくつかの種類があるし、シリカ以外の粉じんはコントロールとして使われているものが多い。以下、実験論文の紹介では、quartz と記されているものもシリカと書かれているものも、単にシリカと記載する。

動物実験では、1959 年 Powell ら⁴⁸⁾はウサギの胸腔内にシリカを注入しシリコン肺を実験的に作らせたが、この際、ウサギにウマ血清を投与して過敏性を高めておくと、シリカへの反応性も高まり、シリカへの個体の感受性に差がありうることを示唆した。しかし、ステロイドはシリカへの反応性を抑制した、と報告した。1962 年 Pernis ら⁴⁹⁾はシリカ (トリジマイト) の抗体産生に及ぼすアジュバント効果をウサギの *in vivo* 実験で証明している。1968 年, Szymczykiwicz⁵⁰⁾の論文によるとウサギまたはモルモットに実験的に肺線維症を起こさせたが、その際、結晶性のクリソタイルやケイ酸で処理した

場合は γ グロブリンの上昇がみられたが、無晶性のクリソタイルや石炭ではみられなかったことを報告し、粉じんの種類や結晶形態と病原性に関連があるのではないかと推察している。また、別の論文で、マウスにシリカを静注して特異抗体産生に対するそのアジュバント効果を調べているものもある⁵¹⁾。一方シリカを貪食するのはマクロファージであるので、マクロファージに対するシリカのアジュバント効果のみでなくその毒性を調べ、その結果マクロファージの貪食能が落ちると報告⁵²⁾しているものもある。この実験では、静注したシリカの濃度が高い可能性があるが、別の報告で、シリカを吸入暴露させたマウスの実験で、末梢血、縦隔リンパ節、胸腺および脾臓のB細胞機能や、細胞性免疫いずれも著明に低下し、血清中にB細胞機能抑制因子のあることが示唆され、かつまたこの抑制は暴露を中止しても3か月続いていた、と報告⁵³⁾しているものもある。Lugano ら⁵⁴⁾はモルモットにシリカを気管内注入し、その肺胞マクロファージから産生される線維芽細胞増殖因子を測定しているが、暴露2日のものでは増殖因子の産生は抑制され、42～180日暴露したものでは産生増強していた、と報告している。Brody ら⁵⁵⁾はラットにシリカを吸入暴露し、吸入後の肺組織のシリカの沈着の様子や遊出細胞の種類を観察している。それによるとシリカはタイプI細胞、間質細胞、結合組織、マクロファージに吸着している。35～65%のマクロファージが取り込んでいるが、その14%は壊死している。遊出細胞はマクロファージと好中球が多い。Bignon ら⁵⁶⁾の報告では粉じんを気管内注入したラットの肺胞洗浄液中のマクロファージの粉じん粒子貪食による細胞破壊を観察しているが、その程度はシリカ、クロソライト、クリソタイルの順に強かったと報告している。

ヒトの細胞を使った *in vitro* の実験では、1984年、Schmidt ら⁵⁷⁾はヒト末梢血単核球を使った *in vitro* の培養実験で、シリカを加えると線維芽細胞増殖因子の産生がみられたが、ダイヤモンドダストではこの効果はみられず、この増殖因子はインターロイキン1であろうと報告している。1989年 Klein ら⁵⁸⁾はヒト末梢血単球に対するシリカの毒性を *in vitro* でみているが、個人差、日差が強かったと報告している。これは、検者の技術的な問題もあるかもしれないが、じん肺発症の個人差の反映かもしれない。Ghio ら⁵⁹⁾は、シリカによる肺病変がオキシダントによるものとの仮説を発表し、その産生される病態の解析を行っている。

多くの文献では粉じんによる自己免疫疾患発症のメカニズムを主に個人の免疫能の差異に基づくものと推察し

Table 2. List of particulate matters which can give rise to pneumococcosis.⁶⁴⁾

Asbestos
Alumina or alminum oxide
Aluminum
Micas
Clays
Diatomaceous earth (amorphous silica)
Mineral fiber
Graphite (natural)
Cristobalite
Iron oxide (welding fume)
Quartz
Talc
Coal dust
Carbon black
Steatite (talc)
Tridymite
Tripori
Perlite
Fly ash
Portland cement
Fused quartz
Sulphide minerals
Roseki, pyrophyllite (agalomatolite)

ているが、粉じんの種類による差異について言及しているものもある^{19-21,50,56)}。Table 2 にはじん肺法施行規則別表第1に記載されたじん肺起因物質をあげた。英訳に伴って一部改変されている。じん肺起因物質とされている粉じんが必ずしも単一の成分から成っているわけではない。構成成分の分析とその一つひとつの成分に対する実験的裏付けが必要かと思われるが、今回集めた文献ではほとんどシリカの毒性に関するもののみであった。

IV. ま と め

いわゆる自己免疫疾患は、SLEにしても関節リウマチにしても診断基準は定められているが、原因について単一の病因が決定しているものはない。罹患しやすい傾向については遺伝性があると考えられているが、誘因についてははっきりしたものはない。言い換えると、一部の免疫応答遺伝子の異常が存在し、T細胞、B細胞やマクロファージなどに発現すると考えられるが、その異常が疾患として発現するためには何らかの環境因子、たとえば、ウイルス感染やホルモン異常などが関与すると考え

られている。その一つの可能性として粉じん吸入があげられる。一方じん肺も粉じん吸入と疾患の因果関係がかなり明らかになってはいるものの、じん肺の発病には個人差もあるし、粉じんの中のじん肺起因成分も必ずしも明確にされているわけではない。じん肺も自己免疫疾患も発病の原因や病態に依然不明確なところが数多く残されており、その二つの疾患群の因果関係を明らかにするのは非常に困難な仕事である。これまでに述べてきた多くの報告の事実から推論し、少しでも可能性の高い関連性を考えてみたい。

じん肺と自己免疫疾患の関係を想定してみると、Fig. 1 のようにいくつかの関連性が考えられる。1はじん肺と自己免疫疾患の間には何の関連もなく、合併した症例は単に偶発的なものであるという仮定である。2は、円の重なる部分が合併例群であり、粉じん暴露下で一部の自己免疫疾患の素因を持つ人が合併症例となるという仮定である。3はじん肺そのものが粉じんにより誘発された一種の自己免疫疾患であるという仮定である。つまり、自己免疫疾患のみでもいろいろな疾患があり、さらにそれらがオーバーラップしている症例も多数みられるので、じん肺と自己免疫疾患の合併例もオーバーラップしたものと考える仮定である。

1の仮定は Sluis-Cremer ら¹²⁾の述べている考え方であるが、それでもなおシリカと強皮症の関連を否定しているわけではない。また観察を行ったときにレントゲンのけい肺のなかった例について、その後の経過や呼吸機能については言及していない。

一方、Erasmus⁴⁾、Rodnan ら⁵⁾、Cowie¹⁸⁾は一般との発生頻度の比較で粉じん暴露者に強皮症が多いことを述べ、この仮説には否定的である。Sluis-Cremer もリウマチに関する報告²²⁾では definite リウマチ群にじん肺が発症しやすいと述べ、両疾患群に関連性のあることを推測している。

ほとんどの疫学的な検討は2の仮定を考えていると思われる。Darke ら²³⁾の報告にみられる HLA の検索はこれを直接証明しようとしたものと思われる。今のところ、HLA に関する報告はそれほど多くはないが、タイピング法もさらに発展してきているので、同一のタイプでの粉じん暴露群、非暴露群の比較など、今後も検討を重ねることが望まれる。

3の仮定はじん肺症の免疫学的病態が明らかにされなくては肯定も否定もできないが、粉じん暴露があってもじん肺症を発症しない群をも詳細に検討する必要がある。この仮定は、古くから論じられており、1958 年に Vigliani and Pernis⁶⁰⁾ が総説の中でまとめている。

Fig.1. Correlations between pneumoconiosis and autoimmune diseases.

いずれにしても、疫学的検討はコントロールの条件を一定にしなければ比較が難しく、コントロールの取り方によって odds ratio も変わってくる⁶¹⁾。じん肺症と自己免疫疾患の関連性を否定する論文も出されているが、否定されたものはどういう条件での解析か、詳細に吟味しなくてはならない⁶²⁾。すなわち、じん肺と自己免疫疾患の合併を、頻度的に両者の関連性を否定していても、粉じんそのものと自己免疫疾患の発症の関連を否定しているわけではない場合もあるからである。

患者の諸検査については、非特異的自己抗体の出現の報告が多く、シリカのアジュバント効果についての実験結果と一致していると思われる。シリカが一度吸入沈着すると排泄されがたく、吸入を止めてもその刺激が持続する。したがって、たとえ局所であってもそのために免疫系が刺激を受け、炎症性の細胞などにより破壊された自己組織を抗原として免疫反応が起こり、さらにシリカがアジュバント効果を示し、その結果として自己抗体の出現をみることも考えられる。

肺胞マクロファージのシリカによる刺激の状態を検索することは大きな鍵を握っていると思われるが、肺局所の免疫検査は特に臨床例の報告が乏しく、じん肺のみの場合と、自己免疫疾患の場合と、合併例とを条件を揃えて比較した報告はないので結論を得ることができない。

すでにあげた諸文献のほかにも優れたレビューが出されている⁶³⁾。いずれの論文でも、粉じん暴露下での自己免疫疾患の発症を、じん肺との合併として安易に考えるだけでなく、「粉じん暴露と自己免疫疾患」の相互関係

をいろいろな観点から研究していく必要性を示唆している。今後は粉じん暴露のない自己免疫疾患患者と、粉じん暴露のある自己免疫疾患患者、粉じん暴露のみで自己免疫疾患を発症していない群、これらのリスクの何もないコントロール群を、性、年齢を合致させて比較検討することが望ましい。特に、肺局所の病変を、病理組織学的に比較するだけでなく、BALF中の細胞を使用した免疫能の測定などの新しい手法を用い、*in vivo*の病変を*in vitro*で推定、あるいは確認するようなアプローチが必要であるし、動物実験でもこれらの病変を免疫学的に確認できるような実験条件が考えられなければならない。ことに粉じん作業従事者の職業病としての自己免疫疾患の可能性、という観点もふくめ、疫学的にも臨床的にも、さらに検討する必要がある。

稿を終えるにあたって、粉じんの英訳をご指導くださいました秋田大学鉱山学教室林久人教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 三好和夫, 岡岡輝夫, 小林泰雄, ほか. 人体における adjuvant 加遷延感作を思わせる高 γ グロブリン血症—乳房形成術の後にみられた障害. 医事新報 1964; 2122: 9-14.
- 2) Baldwin CM, Kaplan EN. Silicone-induced human adjuvant disease? Ann Plast Surg 1983; 10: 270-273.
- 3) Bramwell B. Diffuse scleroderma; its frequency; its occurrence in Stonemasons, its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin injections. Edinb Med J 1914; 12: 387-401.
- 4) Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. South Afr J Lab Clin Med 1957; 3: 209-231.
- 5) Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. Ann Intern Med 1967; 66: 323-334.
- 6) 福屋正史. けい肺症に合併した全身性強皮症の一例. 鉱山医誌 1967; 7: 22.
- 7) 深野浩一, 梶原長雄, 藤居 光, 橋田 隆, 平岡 到. 珪肺症に合併した強皮症の一経験例. 日内会誌 1970; 59: 298.
- 8) 入野敏夫, 岩波黄葵, 丸山定之, 忠田守喜. 汎発性強皮症を合併した珪肺症の1剖検例. 日本臨床 1972; 30: 1030-1042.
- 9) 淀井淳司, 内田温士, 藤田 宗, 恒松徳五郎, 深瀬政市, 高島昭佳. 珪肺症に合併した汎発性強皮症の1症例. 日内会誌 1973; 62: 427-428.
- 10) 海老原勇. じん肺症にみられる自己免疫疾患に関する臨床的研究. アレルギー 1982; 31: 189.
- 11) Haustein UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. Int J Dermatol 1985; 24: 147-151.
- 12) Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Nizdo EH, Churchill AR, Zeiss EA. Silica, silicosis and progressive systemic sclerosis. Br J Ind Med 1985; 42: 838-843.
- 13) Cowie RL. Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). Chest 1987; 92: 260-262.
- 14) Barnadas MA, Tuneu A, Rajmil HO, Abudo O, de Morgas JM. Impotence in silicosis associated scleroderma. J Am Acad Dermatol Corresp 1986; 15 (6): 1294-1296.
- 15) Agarwal R, Vasan RS, Singh RR, et al. Trigeminal and peripheral neuropathy in a patient with systemic sclerosis and silicosis. Clin Exp Rheum 1987; 5: 375-376.
- 16) Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. Thorax 1953; 8: 29-37.
- 17) Gough J, Rivers D, Seal RME. Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal miners with rheumatoid arthritis (Caplan's syndrome). Thorax 1955; 10: 9-18.
- 18) 上島宏一. 人アジュバント病としての珪肺症. 四国医誌 1968; 24: 513-528.
- 19) Lippmann M, Leckert HL, Hahon N, Morgan WKC. Circulating antinuclear and rheumatoid factors in coal miners. Ann Intern Med 1973; 79: 807-811.
- 20) Hahon N, Morgan WKC, Petersen M. Serum immunoglobulin levels in coal workers' pneumoconiosis. Ann Occup Hyg 1980; 23: 165-174.
- 21) Boyd JE, Robertson MD, Davis JMG. Autoantibodies in coal miners: their relationship to the development of progressive massive fibrosis. Am J Ind Med 1982; 3: 201-208.
- 22) Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. Thorax 1986; 41: 596-601.
- 23) Darke C, Wagner MMF, Nuki G, Dyer PA. HLA-A, B, and DR antigens and properdin factors B allotypes in Caplan's syndrome. Br J Dis Chest 1983; 77: 235-242.
- 24) 市川幸延, 的場邦和, 中田安成, 有森 茂. 珪肺症に慢性関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎を合併し, ストレプトマイシンにより筋無力症状を誘発した1例. 最新医学 1975; 30(3): 465-472.
- 25) 大橋 晃, 入宇田能順, 仲 紘嗣. 高グロブリン血症を伴い adjuvant 病様病像を呈した珪肺症の一症例. 日内会誌 1973; 62: 620-625.
- 26) 三好和夫, 白神 峰, 吉田和代. 人アジュバント病. 臨床免疫 1973; 5: 785-794.
- 27) 三好和夫, 上島宏一, 八木田正聖, ほか. 人体 Adjuvant 病としての珪肺症, 多発性筋炎症状を呈した特殊例. アレルギー 1967; 16: 169.
- 28) 宇垣公晟, 渡辺晃次, 岡田 茂. 珪肺に合併した Wegener 肉芽腫症の一例. 日災害医誌 1973; 19: 241-247.
- 29) Bolton WK, Stuart PM, Stugrill BC. Rapidly progressive silicon nephropathy. Am J Med 1981; 71: 823-828.
- 30) Miossec P, Youinou P, Cledes J, et al. Lowered Fc IgG receptor bearing T lymphocytes correlate with non-organ specific autoantibodies in silicosis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1984; 73: 212-215.
- 31) 海老原勇, 川見正機. 粉じん作業者にみられるアジュバ

- ント病と思われる症例に関する臨床的研究. アレルギー 1985; 34: 1028-1039.
- 32) 白神 峰, 増田和彦, 武市俊彰, ほか. 珪肺症に合併した肝障害—珪酸アジュバントとしての肝病変. アレルギー 1983; 32: 760.
 - 33) 増田和彦. 人アジュバント病としての珪肺症に見られる慢性甲状腺炎, 四国医誌 1981; 37: 119-129.
 - 34) 延永 正, 橋永邦彦, 末宗敬康. 珪肺症患者に見られた溶血性貧血. 臨床免疫 1972; 4: 935-939.
 - 35) 広田正毅, 林 敏明, 朝長昭光, ほか. 自己免疫性溶血性貧血と間質性肺炎の合併をともなった人アジュバント病の一例. 日胸 1979; 38(1): 58-62.
 - 36) 村松公美子, 山本 保, 長谷川明, ほか. 自己免疫性貧血を合併した珪肺症の一例. 日胸 1989; 48(1): 45-50.
 - 37) Uber CL, McReynolds RA. Immunotoxicology of silica. Crit Rev Toxicol 1982; 10: 303-319.
 - 38) Kang KY, Yagura T, Sera Y, Yokoyama K, Yamamura Y. Antinuclear factor in pneumoconioses and idiopathic pulmonary fibrosis. Med J Osaka Univ 1973; 23(4): 249-256.
 - 39) Rom WN, Turner WG, Kanner RE, et al. Antinuclear antibodies in Utah coal miners. Chest 1983; 83: 515-519.
 - 40) 海老原勇, 川見正機. 粉じん作業者の液性, 細胞性免疫能に関する疫学的研究. アレルギー 1984; 33: 808.
 - 41) Youinou P, Ferec C, Cledes J, et al. Immunological effect of silica dust analyzed by monoclonal antibodies. J Clin Lab Immunol 1985; 16: 207-210.
 - 42) Idel H. Immunological changes in silicosis: cause or consequence? Silicosis Report North-Rhine Westphalia 1989; Vol 17: 343-350.
 - 43) Dauber JH, Finn DR, Daniele RP. Immunological abnormalities in anthrosilicosis. Am Rev Respir Dis 1976; 113: 94.
 - 44) Honda K, Hirayama K, Kikuchi I, Nagato H, Tamai H, Sasazuki T. HLA and silicosis in Japan. N Engl J Med 1988; 15: 1610.
 - 45) Rennard SI, Ghafouri M, Thompson AB, et al. Fractional Processing of sequential bronchoalveolar lavage to separate bronchial and alveolar samples. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 208-217.
 - 46) Rom WN, Bitterman PB, Rennard SI, Cantin A, Crystal RG. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1429-1434.
 - 47) Wallaert B, Lassalle P, Fortin F, et al. Superoxide anion generation by alveolar inflammatory cells in simple pneumoconiosis and in progressive massive fibrosis of nonsmoking coal workers. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 129-133.
 - 48) Powell DEB, Gough J. The effect on experimental silicosis of hypersensitivity induced by horse serum. Br J Exp Pathol 1959; 40: 40-43.
 - 49) Pernis B, Paronetto F. Adjuvant effect on silica (tridymite) on antibody production. Proc Soc Exp Biol Med 1962; 110: 390-392.
 - 50) Szymczykiwicz K. Niektóre Zagadnienia Etiologii I. Patogenezy Azbestowej. Med Pr 1968; XIX(2) 152-173.
 - 51) Spitznagel JK, Allison AC. Mode of action of adjuvants; retinol and other lysosome-labilizing agents as adjuvants. J Immunol 1970; 104: 119-127.
 - 52) Levy MH, Wheelock EF. Effects of intravenous silica on immune and non-immune functions of the murine host. J Immunol 1975; 115: 41-48.
 - 53) Miller SD, Zarkower A. Silica-induced alterations of murine lymphocyte immunocompetence and suppression of B lymphocyte immunocompetence: a possible mechanism. J Reticuloendothel Soc 1976; 19: 47-61.
 - 54) Lugano EM, Dauber JH, Elias JA, Bashey RI, Jimenez SA, Daniele RP. The regulation of lung fibroblast proliferation by alveolar macrophages in experimental silicosis. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 767-771.
 - 55) Brody AR, Roe MW, Evans JH, Davis GS. Deposition and translocation of inhaled silica. In: Gee JBL, Morgan WK, Brooks SM, eds. Occupational Lung Disease. New York: Raven Press, 1984: 168-169.
 - 56) Bignon J, Maho SL, Lambre C, Jaurand MC, Masse R. Cellular and biochemical acute alveolar responses to asbestos and quartz dusts in rats. In: Gee JBL, Morgan WK, Brooks SM, eds. Occupational Lung Disease. New York: Raven Press, 1984: 176-177.
 - 57) Schmidt JA, Oliver CN, Lepe-Zuniga JL, Green I, Gery I. Silica-stimulated monocytes release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1: a potential role for interleukin 1 in the pathogenesis of silicosis. J Clin Invest 1984; 73: 1462-1472.
 - 58) Klein B, Postesher S, Bruch J. Results of studies on dust suppression and silicosis prevention in hard coal mining. Silicosis Report North-Rhine Westphalia 1989; Vol 17: 237-245.
 - 59) Ghio AJ, Kennedy TP, Schapira RM, Crumbliss AL, Hoidal JR. Hypothesis: is lung disease after silicate inhalation caused by oxidant generation? Lancet 1990; 336: 967-969.
 - 60) Vigliani EC, Pernis B. Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of silicosis. Br J Ind Med 1958; 15: 8-14.
 - 61) Hessel PA, Sluis-Cremer GK. Control group selection in the studies involving compensation for occupational disease. Int Arch Occup Environ Health, 1987; 59: 97-105.
 - 62) Members of Silicosis and Silicate Disease Committee, National Institute of Occupational Safety and Health. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 673-720.
 - 63) 海老原勇. 粉じんと健康障害—継続的な免疫疾患としての把握—. 東京: 労働科学研究所出版部, 1986: 1-162.
 - 64) 労働省労働基準局補償課編. 新・業務上疾病の範囲と分類. 東京: 労働法令協会, 1988: 44.

著者への通信先: 松岡芳子, 〒151 東京都渋谷区代々木 2-1 JR 東日本中央保健管理所 Reprint requests to Central Health Supervision Office, East Japan Railway Company, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, 151 Japan (Y. Matsuoka)