



Title	肺におけるアレルギー反応の免疫病理学的研究：第2報 異物反応
Author(s)	柘植, 薫; TSUGE, Kaoru; 奥山, 春枝 他
Description	
Citation	結核の研究, 16, 19-26
Issue Date	1962
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26726
Type	departmental bulletin paper
File Information	16_P19-26.pdf



肺におけるアレルギー反応の免疫病理学的研究

第2報 異物反応

柘植 薫・奥山 春枝・富崎 方子

(北海道大学結核研究所病理部 主任 森川和雄教授)

第1報の蛋白アレルギー実験において抗原と混合した adjuvant が相当強い病変をもたらす可能性が高いことを知ったので、今度は adjuvant 単独を注入した際の病変を一応知っておく必要を認めた。一方において従来油脂類を用いて異物炎の例から類上皮細胞出現を認めた報告も少なくない¹⁻⁶。肺内に注入した難吸収性の異物が一体どのような病変をもたらすかを知ることは類上皮細胞出現の条件をさぐる一つの方法にもなると考えられる。

次に油脂とは別に固型抗原も生体内では難処理性である為に油脂と同様な働きをする可能性もある。ここでは Kaolin 凝集反応に用いる Kaolin 末を同様に肺に注入してみた。

又類上皮細胞の起原が単核細胞であるとすれば、生体内に注入時単核細胞滲出を強く招来する作用を有する刺戟物質もこれらと同様の働きをしてもよいと考え、乳酸

を選んだ。新保ら⁷は皮下伸展法で乳酸が強く単球反応を起す事実を報告しているからである。

1) 実験3. 流動パラフィン注入実験

今迄実験に用いた adjuvant は前述の如く Drackeol 9: Arlcel 1 の混合物である。この内主成分の Drackeol は流動パラフィンの一種で Bayol F 同様鉱物油に属する。この実験では前実験の adjuvant として用いた組成そのままで行なった。

方法:

Drackeol 9: Arlcel 1 の混合物 1 ml を生理食塩水 1 ml に混じ、これを前記の方法で家兎 10 羽の気道内から注入し日を追って剖検した。

成績:(第5表参照)

1日目群には先ず強い出血が見られた。肺胞内には赤

第5表 Adjuvant 注入病変の成績

動物 番号	剖 検 日 数	滲 出 炎			繁 殖 炎		結 節 炎		胞 出	
		多 核 球 反 応	単 核 球 反 応	大 滲 出 細 胞	大 単 核 細 胞 性	類 上 皮 細 胞 性	単 核 細 胞 性	類 上 皮 細 胞 性	胞 隔 肥 厚	血
Ad 1	1	++	++	±	-	-	-	-	-	++
2		++	++	+	-	-	-	-	-	++
5*		++	+	±	-	-	-	-	-	++
3	5	+	++	++	干	-	-	-	++	+
8*	10	±	+	++	++	-	-	-	++	+
4		±	++	++	++	-	-	-	++	-
6	15	-	++	++	+	-	±	干	+	-
7		-	++	++	+	-	+	-	+	-
9	30	干	++	±	++	+	+	-	++	-
10		-	++	±	++	-	+	-	++	-

* 死後剖検例

第6表 Kaolin 末注入病変の成績

群別	注入異物	剖検日数	動物番号	滲出炎			繁殖炎		結節炎		胞隔肥厚	出血
				多核球反応	単核球反応	大滲出細胞	大単核細胞性	類上皮細胞性	単核細胞性	類上皮細胞性		
I	カオリン末 2mg	1	K 1, 9	+	±	±	-	-	±	-	±	-
		3	2, 3	-	+	-	-	-	+	-	±	-
		5	5, 6	干	+	+	+	-	+	-	+	-
		7	4, 7	-	±	+	+	-	±	-	±	-
		10	11, 12	-	-	-	-	-	±	-	干	-
		15	8, 10	-	-	-	-	-	干	干	-	
II	カオリン末 2mg + Adj.	1	K 13, 16	++	+	+	-	-	-	-	±	+
		3	14, 15	+	++	+	±	-	±	-	+	+
		5	17, 18	±	++	+	+	-	+	-	++	-
		7	19, 24	-	++	++	++	-	++	-	++	-
		10	21, 22	-	++	++	++	±	++	干	++	-
		15	20, 23	-	-	+	+	±	+	+	-	

血球、漿液に混じり、多核球反応の強い肺炎巣が存在する。単核球は多核球に比すれば少ないが、しかし相当強い滲出を示す。その一部には大滲出細胞も散見される。

5日目になると多核球反応はごく限局性となり、単核球反応が主体となる。胞隔は強い肥厚を示し、肺胞内には普通染色で空泡性変化を示す大単核細胞が少量滲出している。

10日目、限局的ではあるがリポイド肺炎像が見られ始め、胞隔内には大食細胞の増加が目せられる。出血巣は殆んど見出されない。

15日目では単核細胞結節が少数認められ、その一部には幼若な類上皮細胞がごく少量混在する。肺胞にはリポイド肺炎像が見出されるが、この充満した肺胞は非常に小さい。又気管支周囲リンパ小節内にもごく少数の類上皮細胞が見出された。

30日目、大きな肺胞に空泡性細胞の充満を示す肺炎像が見られる。その一部には分化の低い類上皮細胞性繁殖炎像がごく少し見出される。リンパ小節内にも肺胞内と同様の空泡性大食細胞の著明な増加が認められる。脂肪酸染色 (Fischler) で空泡の内容は全て陽性に染色せられた。胞隔にも大食細胞の著明な増加が見られ、ために胞隔は著明な肥厚を示している。

2) 実験4. Kaolin 末注入実験

方法:

高橋の Kaolin 凝集反応⁸⁾ に使用する Kaolin 末浮游液 (1 mg/ml) の 2 ml (2 mg) を正常家兎 12 羽 (第 I 群) の気道内へ、又別の 12 羽 (第 II 群) にはこの浮游液を遠心し、上清を除いて (2 mg/ml) の浮游液にし、之に 1 ml の adjuvant を加え同様に注入し、日を追って剖検した。

成績:

各剖検日に両群共 2 例宛剖検したが、ほぼ同様の病変程度を示したので、その傾向のみを数的に現わして第 6 表に示した。

第 I 群病変: (Kaolin 末単独注入群)

1 日目少量の多核球滲出を主体とした軽い気管支肺炎の形成が見られ、又間質には小単核細胞の結節様集合巣も存在する。

3 日目、この集合巣は結節の形態をとり、大きさもやや大きくなる。胞隔内には少量ながら単核細胞の瀰慢性浸潤で不規則な肥厚を少し示す。

5 日目、肺胞内には大滲出細胞が充満し、剝離性肺炎像が存在する。その中には異物型巨細胞も散見される。リンパ小節中には貪食像がさかんで、細網細胞の増加が起り始めている。結節性病変はやや弱くなっている。

7 日目になると、剝離性肺炎巣はごく限局性となり、

結節は著明な粗性化と吸収が起って来ており、10日以降はごく小さな小単核細胞結節が少数不規則な胞隔肥厚として残っているにすぎなくなる。

第 II 群病変: (adjuvant 加 Kaolin 末注入群)

1 日目激しい気管支肺炎像が見られ、出血も起っているが、病巣周辺部の肺胞内には大滲出細胞も多量に出ている。3 日目から肺胞上皮の立方化、肺胞壁食細胞の増殖が起り、胞隔内大食細胞の増加を加え広範囲な無気肺巣の形成が見られる。無気肺巣の中には大小の adjuvant 滴による空泡性所見が見られる。

5 日目立方上皮化はほぼ完成し、胞隔の大単核細胞は益々増加し、ために強い肥厚が起っている。又小肺泡性リポイド肺炎が形成せられ、間質には単核細胞性結節が少数ながら出現している。多核球反応はほぼ終熄している。

7 日目、リポイド肺炎像はほぼ完成し、大単核細胞性繁殖炎巣が相当広範囲に現われている。10 日目以降、この繁殖炎巣に少数の類上皮細胞が出現し、又単核細胞結節の中心部にごく分化の低い類上皮細胞もごく少数出現している。

3) 実験 5. 乳酸注入実験

方法:

乳酸を比重から換算して 5 mg/ml の生理食塩水希釈

液を作り、この 2 ml (10 mg) を正常兎 12 羽 (第 I 群) の気道内に注入、又別の 12 羽 (第 II 群) には Kaolin 末注入実験同様、10 mg/ml 乳酸液 1 ml に等量の adjuvant を加え同様に注入し、日を追って剖検した。

成績:

前実験同様病変程度を便宜上数的に現わして第 7 表に示した。

第 I 群病変: (乳酸単独注入群)

1 日目、肺胞内には強い細胞滲出が起っているが、一般に単核球の方が多核球にややまさる。肋膜下域、病巣周辺部には特に大滲出細胞も相当量出現している。その他軽い赤血球の肺胞滲出も認められる。

3 日目、胞隔の肥厚によって殊に気管支周囲の部には無気肺巣が形成せられ、大小の単核細胞の出現が認められるが、その量は余り多くない。又その一部には肺胞上皮の立方化像も認められる。

5 日目、やや広範な無気肺中に気管支の埋没像が見られ、又小単核細胞の結節状集合巣も見出される。7 日目には剖面では気管支を底辺とした楔型の無気肺巣中に肺胞上皮の再生が著明に見られ、上皮細胞が塊状の集合をなして出現している。又胞隔内に単核細胞が増加している。

10 日目、無気肺巣中肺胞の新生が起り、単核細胞浸潤は弱体化しており、15 日、病変は著しく軽減するが、多核

第 7 表 乳酸注入病変の成績

群別	注入異物	剖検日数	動物番号	滲出炎			繁殖炎		結節類		胞隔肥厚	出血
				多核球反応	単核球反応	大滲出細胞	大単核細胞性	類上皮細胞性	大単核細胞性	類上皮細胞性		
I	乳酸 10 mg	1	M 1, 2	±	+	±	-	-	-	-	干	干
		3	7, 10	干	+	+	-	-	±	-	+	-
		5	6, 8	±	+	+	-	-	±	-	++	-
		7	3, 4	+	++	++	±	-	-	-	++	-
		10	5, 9	干	+	+	+	-	-	-	++	-
		15	11, 12	+	±	±	±	-	±	-	+	-
II	乳酸 10 mg + Adj.	1	M 13, 19	+	±	±	-	-	-	-	-	+
		3	21, 22	+	++	++	-	-	-	-	++	+
		5	14, 15	±	++	++	±	-	±	-	++	-
		7	16, 17	±	++	++	+	-	±	-	++	-
		10	18, 20	±	++	++	++	-	+	-	++	-
		15	23, 24	-	+	++	++	+	++	++	-	

球の巣状出現はまだ認めることができる。

第II群病変：(adjuvant 加乳酸注入群)

1日目、やはり多核球反応の強い肺炎巣に出血が混じることが3日目、強い単核細胞性肺炎巣と変る。無気肺性病巣には大食細胞の著明な増量が見られ、多数の有糸分裂像を認める。一方肺胞上皮の立方化も同様に起り始め胞隔の肥厚を示す。

5日目からは小範囲のリポイド肺炎像、小単核細胞結節の形成が加わる。肺胞内には大小の空泡像が出現し始めている。

7日目、リポイド肺炎巣はやや広範となり、大単核細胞性繁殖炎も著明となる。10日目以降この繁殖炎、更に結節炎が成熟し始める。15日目には肺胞内及び結節中心部、更にはリンパ小節内に分化はやや低く、数は少ないが類上皮細胞の出現を見る。

以上の乳酸注入実験の病変は、異物注入実験中最も強くしかもより広く、又類上皮細胞の出現もより多かった。

総括・考按

以上は流パラ、Kaolin末、乳酸注入による兎肺の異物反応を組織学的に検査した所見であるが、前述の如くこのような異物反応は結核結節の形成あるいは類上皮細胞の出現を説明する一つの因子として古来幾多の研究がなされているところである。

古く Morse & Stotti³⁾ は治療の目的で人体皮下にパラフィン注入した所、多数の類上皮細胞、巨細胞の出現が起り、全く類上皮細胞性結核に一致する組織像を呈するのを認めている。又森⁷⁾ は流動パラフィンをモルモット皮下に注入し、5日目に組織球形細胞、上皮様細胞(類上皮細胞)が遊出、集合巣を作り、10日で少々稠密になり、25日でパラフィン塊中に浸入、40日で広汎な類上皮細胞性浸潤巣の形成を見、又ラ型巨細胞の出現を見たとして述べている。そしてこのような所見は彼が結核菌体成分殊にリポイド分画注入所見に一致するところから、結節および類上皮細胞の出現は単なる異物反応に附随するものにすぎないと結論している。このような結論に導く実験事実は数多く報告されているが、これに対する総括的考按は後述するとして、ここでは個々の組織所見について考えてみたい。

先ず今回の3種の異物反応実験で共通するのは、肺の反応は一般に単核球性反応が強いことである。前記森は流動パラフィン注入時多核球の出現を見ないと述べているが、著者らの成績では1日目は殆んど多核球性反応が主体をなしている。森は5日目から剖検しているので初期反応を見てない為による差と考えられる。米沢⁹⁾も同

じ流動パラフィンを肺内に注入して多核球の強い遊出を認めている。皮下と肺との細胞反応形式に若干の差があることは第1報考按の部でふれた通りであるが、初期反応に多核球反応が欠如することは理解に苦しむ。「ツ」反応の型式は単核球性反応ではあるが、初期反応はやはり多核球反応であることに異論がないところである。

このように1~3日目は多核球の多い出血を伴った異物肺炎が共通するが、只乳酸の場合は単核球の滲出がやや上廻る。この事実は前述新保ら⁷⁾の成績に一致する。さてこのような初期の細胞浸潤に引続いて3日目あたりから何れの場合にも単核球性反応が起る。殊にこの傾向は流パラ成分からなる adjuvant 添加注入群に強い。この場合静脈周囲の外套性小単核細胞浸潤、胞隔内単核細胞浸潤更に肺胞内に小型単球、大滲出細胞の滲出が起り5~7日あたりから所謂大食細胞の胞隔内増加、更には肺胞内に多量の出現が見られ、大単核細胞性繁殖炎の基礎となる。7~10日目頃からは流パラ成分の貪食による空泡性細胞が増加し、典型的なりポイド肺炎像に近よって行く。このように流パラ成分は特に単核球及び大食細胞の著明な増加を示すことは既に森が述べている所見に一致し、又 Pierson¹⁰⁾、華岡¹¹⁾も脂肪或いはリポイドと組織球増殖作用を認めた報告にも関連する。

なおこのような単核細胞性病巣に伍して adjuvant 使用群では類上皮細胞が15日以降出現するのを認めることが出来た。その量は何れも少数にすぎないが、adjuvant 成分単独注入群より、乳酸を添加した場合に若干多い。この事実は類上皮細胞形成に油脂類が関係するとしてもその速度あるいは量において別の因子が大きく作用することを意味すると思われる。

結 論

家兎肺に注入した異物による反応を組織学的に見るために、正常兎の気道内に第1報実験に adjuvant として用いた Drackeol 9: Arlancel 1 の混合物、又は Kaolin 末及び乳酸と更に之らに前記 adjuvant を混じて夫々注入し、日を追って病変の動きを調べた。

1) 前記 adjuvant 単独注入では第1日から多核球反応の強い出血を伴った気管支肺炎の形成があり、5日以降単核球反応と入れ代り多量の大滲出細胞の滲出を見る。

2) リポイド肺炎像が10日以降見出され実験終了の30日迄続いた。又15日以降異物結節の形成が起った。そしてこのような大単核細胞性繁殖結節炎に伍して15日以降少数ながら類上皮細胞の出現を見た。しかし成熟度は弱い。

3) Kaolin 末注入病変は一般に軽く大体7日で終熄してしまい、前記広範な繁殖炎は発生しない。

4) 乳酸注入の場合も病変は弱いのが、注目されるのは初期の単核細胞性反応がやや他の場合より強く、そして経過も15日迄続き、胞隔の肥厚が強く又細胞浸潤の著明でない広範な無気肺巣の形成が特徴的であった。

5) Kaolin 末、乳酸に adjuvant を添加注入した病変経過は殆んど adjuvant 単独注入のそれと同様であるが強さにおいては若干上廻る。殊に adjuvant 加乳酸注入の場合は特に強く、10日以降やや多量の大単核細胞性病巣及び類上皮細胞の出現を認めた。

引用文献

- 1) 森 良雄：結核, **16**, 455 (昭13)
- 2) Tschistowicsh, A.: Ziegler's Btr., **42**, 163 (1907)
- 3) Morse, P. F. & Stotti, E.: J. Lab. & Clin. Med., **2**, 159 (1917)
- 4) Camus, J. & Pagniez, P.: CRSB., **59**, 701 (1907)
- 5) Gaehlinger & Tilmont: 3. による
- 6) 多田孝平：長崎医会誌, **22**, 101 (昭19)
- 7) Shimpo, K. & Tsukada, H.: Acta Pathol. Jap., **1**, 247 (1951)
- 8) Takahashi, Y., et al.: J. Exp. Med. **113**, 1141 (1961)
- 9) 米沢隆之：大阪医誌, **31**, 3873 (1932)
- 10) Pierson, A. A.: J. A. M. A., **99**, 1163 (1932)
- 11) 華岡陽之助：十全会誌, **38**, 1556 (昭8)

写真説明

Fig. 1~Fig. 10 第1報実験1,2病変

Fig. 1: A 12, 卵白アルブミン (EA) 感作後気道内に EA を注入後5日の家兎肺。気管支周囲に小単核細胞浸潤, および肺胞内に大単核細胞の出現。

Fig. 2: A 22, EA 感作後 adjuvant を加えた EA を注入後1日目の肺, 強い肺胞炎の発生を見る。写真では単球性細胞が殆んどに見えるが大半は疑好酸性顆粒を持った多核球である。

Fig. 3: A 26, EA 感作後 adjuvant 加 EA を注入後7日の肺。閉塞された小静脈を中心として単核細胞浸潤があり, 更に周囲には類上皮細胞性肺胞炎の形成がある。

Fig. 4: A 45, 正常兎に adjuvant 加 EA を注入7日目の肺。リポイド肺炎像の形成を見る。

Fig. 5: A 49, 正常兎に adjuvant 加 EA を注入15日後の肺。幼若類上皮細胞を少数含む単核細胞結節を見る。

Fig. 6: T 474, 「ツ」蛋白 (TPt) 感作後 TPt を注入, 10日後の肺。小単核細胞結節中にごく少数の幼若類上皮細胞の出現。

Fig. 7: T 478, TPt 感作後 adjuvant 加 TPt 注入, 3日後の肺。肺胞壁大食細胞の異常増殖, 肺胞内には脱落細胞及び変性多核球を多量に認める。

Fig. 8: T 473, TPt 感作後 adjuvant 加 TPt 注入, 7日後の肺。小範囲ながら類上皮細胞性肺胞炎の形成, および単核細胞浸出による胞隔の強い肥厚を見る。

Fig. 9: T 469, 正常兎に adjuvant 加 TPt 注入16日目の肺。リンパ小節に比較的多数の含油脂食細胞が認められる。

Fig. 10: T 469, 同上例肺。リポイド肺炎性肺胞内容の気管支への流出像。一部に多核球の混入を見る。

Fig. 11~Fig. 16: 第2報実験3, 4, 5病変

Fig. 11: Ad 4, 正常兎の気管内に adjuvant (Drac-keol 9: Arlcel 1) 注入10日後の肺, リンパ小節内に多数の含油脂食細胞の出現を見る。

Fig. 12: Ad 9, 正常兎に adjuvant を注入30日目の肺。類上皮細胞, 巨細胞の出現。

Fig. 13: K 12, 正常兎に Kaolin 末浮游液注入10日後の肺。単核細胞性結節の形成。

Fig. 14: K 20, 正常兎に adjuvant 加 Kaolin 末浮游液注入後15日後の肺。リポイド肺炎巣。

Fig. 15: M 3, 正常兎に乳酸注入7日目の肺。気管支の崩壊, 肺胞壁食細胞の増殖, 肺胞上皮の再生は恰かも類上皮細胞の如く見える。

Fig. 16: M 24, 正常兎に adjuvant 加乳酸注入15日後の肺。単核細胞結節中に少数の類上皮細胞の出現。

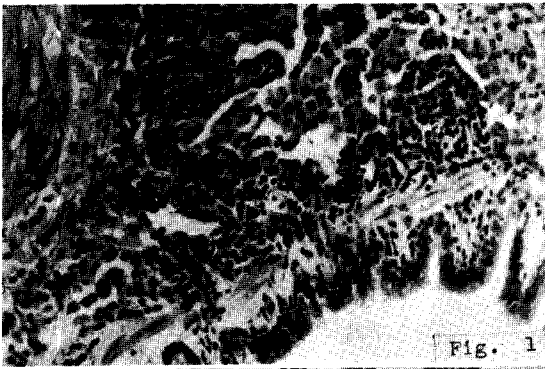


Fig. 1

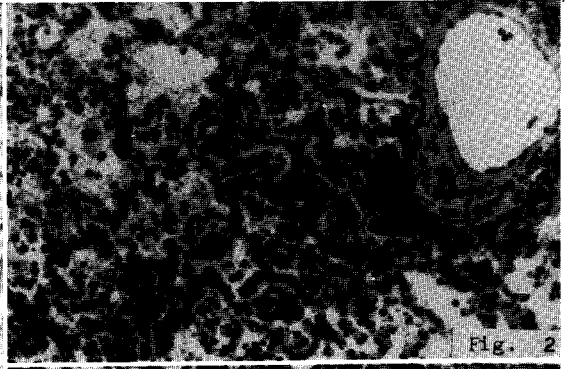


Fig. 2

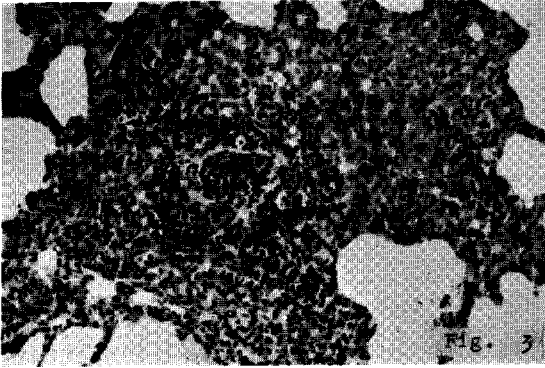


Fig. 3

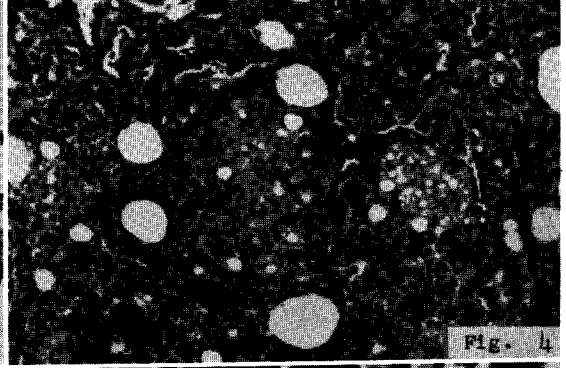


Fig. 4

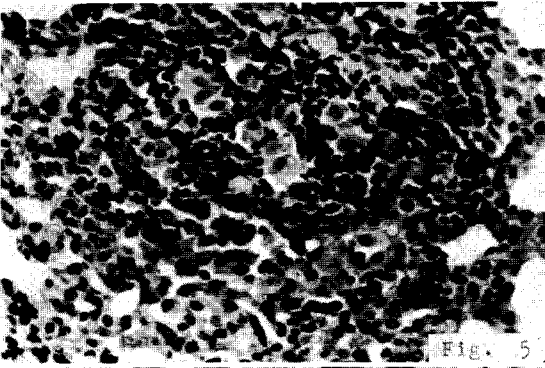


Fig. 5

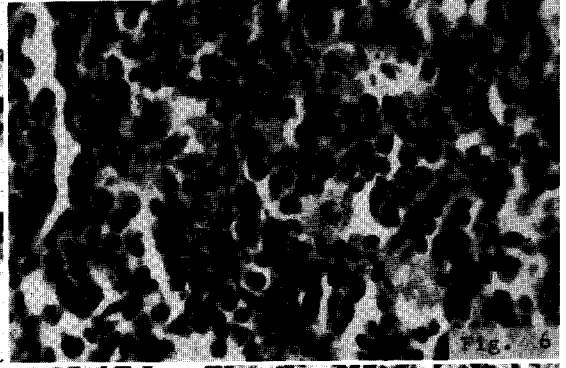


Fig. 6

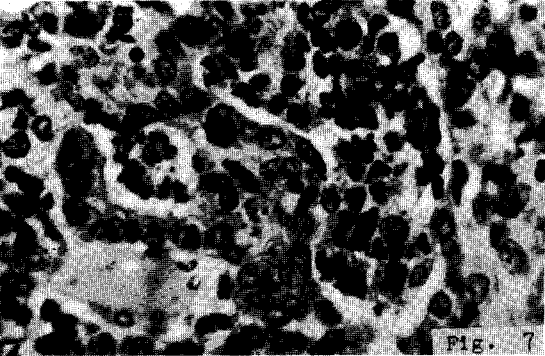


Fig. 7

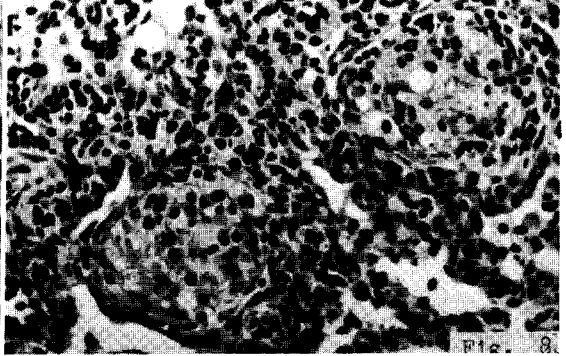


Fig. 8

