



Title	肺におけるアレルギー反応の免疫病理学的研究：第4報 結核死菌による反応
Author(s)	河内, 薫; KAWACHI, Kaoru; 富崎, 方子 他
Description	
Citation	結核の研究, 17-18, 21-26
Issue Date	1963-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26732
Type	departmental bulletin paper
File Information	17_18_P21-26.pdf



肺におけるアレルギー反応の免疫病理学的研究

第4報 結核死菌による反応

河内 薫・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)

肺におけるアレルギー反応の一連の研究の第一歩として、異種蛋白アレルギー¹⁾ 更に対照実験として異物反応²⁾ における肺病変の追求を行って来たが、この報告からいよいよ結核菌体画分によるアレルギー反応に入りたいと考えているが、その前に菌体成分を全て合わせた全菌体株に死菌体によるアレルギー反応が対照の実験成績と考えられるので、今回は加熱死菌によるアレルギー反応を調べてみることにした。

結核菌重感染実験は古くから実に多数の人によって行われており、特別に報告としてここに提出する必要もない位ではあるが、われわれの実験方法における、われわれの成績の見方がこれからの菌体画分実験のスタンダードとして必要でないかと考え、あえて報告する次第である。

実験材料及び方法

結核加熱死菌 H37Rv 株(当予防部保存株) 15 mg/0.5 ml 生食浮遊液に等量の adjuvant を加え、10羽の正常白色家兎各々の後肢皮下に注射、5週間後採血して血清抗体価を抗原としてツベルクリン蛋白(TPt)³⁾ と結核磷脂質(高橋反応抗原)⁴⁾ に対し調べ、又 TPt によるツベルクリン反応を行い、24時間判定後1日において新たに対照として加えた10羽の正常白色家兎と同時に、同様の死菌浮遊液 2 ml (5 mg 菌体含有, adjuvant を含まず) を前報同様に肺内に注入し、3, 5, 7, 10日目に両群2羽宛、その他感作群は1日目、対照群は15日目に2羽宛を殺し剖検した。なお全例剖検の前日採血し血清抗体価及び「ツ」反応を調べた。

成績

1. 血清抗体価及び「ツ」反応

TPt に対する沈降反応抗体価と「ツ」反応および、高橋反応抗原(結核菌磷脂質)に対する凝集反応抗体価は第1表に示した。

死菌感作によって1例(No. 446)を除く全例に強い抗体価と「ツ」反応性が現われた。次にこの感作兎に死菌を注入すると3日迄は沈降価、「ツ」反応性の著しい低下が見られる。但し凝集価はむしろ上昇を示す。5日以

低下した沈降価、「ツ」反応性は旧に復するか、更に上昇する。なお凝集価の低い例は沈降価も低い傾向を示している。一方対照群では15日迄ごく少数例を除いて沈降価も「ツ」反応性もごく弱い。但し7日例の凝集価にやや陽性度の高いものを見た。

2. 剖検所見(第2表参照)

肉眼的に感作群は1日目から強い充血、浮腫を示し、3日目から肺炎様像が作られ、次第に硬度をまし、限局性肋膜炎の発生を見る。一方対照群は初期には充血を見るが、病変はごく弱く、軽い肺炎様症状を後期に認めるにすぎない。

組織学的に、感作群は1日目から多核球、小単核球の滲出が見られ、多核球は肺胞内にも又血管周囲あるいは動脈壁の中に多量に出現し、小単核細胞は多量に肺胞壁に浸潤し、又大単核細胞も肺胞内に少量存在し、著明な無気肺像を示す。なおこの際 No. 439 においては多核球反応が強く認められ、No. 446 においては単核球反応がより著明に認められ、反応全体の強さにおいて No. 439 がまさる。3日目、滲出液に混じ大滲出細胞の肺胞内出現が目立ち、単核細胞性肺炎あるいは剥離性肺炎の像を呈し多核球は減少する。5日になると滲出液はなくなり緻密な大単核細胞性肺炎像が確立され、その中には幼若な類上皮細胞が出現する。7日目相変ず剥離性肺炎像は著明ではあるが、結節炎の形態が出現し、小さな類上皮細胞結節が多発して来る。繁殖炎も類上皮細胞性成分の著明な増加を見せる。10日目類上皮細胞が成熟し、「ラ」型巨細胞も散見されるようになり、結節炎、繁殖炎共に完成の域に達する。

之に対し非感作対照群では、全体を通じ病変は比較にならない位軽く、3日目、動脈周囲に多核球、静脈周囲に小単核細胞、肺胞壁に単核細胞が何れも少量出現し、5日目小さな小単核細胞結節をごく少量作るが、7日目例には殆んど病変を認めず、10日目、肺内のリンパ装置内に大単核細胞を少量認め、15日目これが若干増加する。又これにごく小範囲の繁殖炎が加わり、ごく少数の幼若類上皮細胞を混入する程度にすぎない。

考 按

前述の如く経気道的に結核感染を行った報告は非常に多く、又死菌注入実験も之に劣らぬ位多数認められる。それらには種々の実験条件の差が存在するために成績には多少の差異はあるが、一般的には同様の所見を呈すると見て差支えない。但しごく一部の報告には結核菌による感作殊に死菌による感作が、後の結核感染による結核病変発生に何の影響も与えないとの報告も見られる。これは明らかに感作量が足りないか、感染量が多すぎるためによるものであり、結節炎を始めとして病変発生に感作という前処置がいかに大きな因子として働くかは今回の実験でもわかる通り、従来からの原則といつてよい。又類上皮細胞の出現について感作の影響が全く見られないとの報告⁹⁾もあるが、これも今回の成績を始め数多くの実験によって明らかに否定することが出来る。

なおこのような感作動物には早期に大量の類上皮細胞性病変の発生の事実に加えて、非感作兎には15日以降始めて幼若類上皮細胞の出現を見た事実が本細胞の出現にアレルギー現象が密接に関係していることを物語ると考えられる。

ここで血清抗体価と「ツ」反応の成績を見ると、両者は弱い程度の反応性においては大体相関する。しかし感受性が高度となると両者は並行関係を失なう。このような事実は以前から注目されていたものであるが、「ツ」蛋白に対する感受性が血清抗体価と皮内反応性において差があることは、個体の感受性の程度をどちらにおいて考えるべきかという点で困難を感じる。又「ツ」蛋白とは異なる菌体磷脂質に対する抗体価は大体沈降価に準じてはいるが、これも必ずしも他と並行関係を示さない。次にこれらのアレルギーの程度と病変との関係を見ると、感作群3日以降の病変には同じ日に剖検した2例兎の間に余り差を見ないが、1日目の No. 439 と No. 446 の両者の間では前者は多核球反応が強く、後者には単核球反応がより著明に表現されていた。前者は後者より抗体価においても又皮内反応性においても遙かに高いもので、アレルギー化の強い個体においては初期の多核球反応が相当強いものであることを示しており、第1報¹⁾に述べた卵白アルブミン感作兎に卵白アルブミンを注入した場合に単核球反応が比較的強かった成績とある程度の対比を示しており意味ある所見と思われる。但し死菌注入の場合は固形の異物の注入という物理的な刺激が加わっていることは考えに入れる必要がある。

最後に感作群の3日群迄は「ツ」蛋白に対する感受性が血清においても皮膚においても低下している。これは確かに死菌体による脱感作に相当しているもので、従っ

て肺組織において激しいアレルギー現象が惹起せられたことの傍証になる事実と考えられる。当研究室においてBCG感作家兎に生菌あるいは大量の旧「ツ」を静脈内注射した際に、血清蛋白、補体に著しい変動が起ることを報告^{7,8)}しているが、経気道性に死菌を与えてもこれに準ずる変化が起ると考えて差支えないと思う。

今回の実験は今後実施する予定の菌体成分アレルギー実験の代表実験として行ったものであり、死菌チャレンジによって定型的な病変発生の基本を知ることが出来た。これをもととして今後アレルギー化の本態と考えられる蛋白質と更に従来強調せられている菌体磷脂質の面から、基本的結節病巣、繁殖炎病巣の組織発生を検討する予定である。

結 論

結核加熱死菌感作兎及び対照の正常兎の気道内に同じ加熱死菌を注入し、径時的に肺の病変を追求し、一方感作の程度を「ツ」蛋白による血清沈降反応及び皮内反応、更に菌体磷脂質を抗原としたKaolin凝集反応(高橋反応)で調べ、チャレンジによる感受性の変化を見た。

- 1) 死菌感作により全例「ツ」蛋白及び菌体磷脂質に対する高い感受性を示した。
- 2) この感受性はチャレンジによって3日迄程度の差こそあれ低下を示した。
- 3) 感作群ではチャレンジ後早期から滲出炎の発生を認め、5日より幼若類上皮細胞の出現を認め、7日より結節炎が始まり、10日以降繁殖炎、結節炎共に完成し、類上皮細胞は著明な成熟像を示す。
- 4) これに対し非感作群では全般を通じて病変は著しく軽く、15日以降幼若な類上皮細胞を含む結節炎が発生するにすぎない。
- 5) 感作群の中で「ツ」蛋白及び菌体磷脂質に対する感受性の強弱と病変発生の形式、経過については全般的には余り著明な相関関係を認めることは出来なかった。

文 献

- 1) 柘植 薫 他：結核の研究，**16**，**11** (1962)
- 2) 河内 薫 他：結核の研究，**17**，**19** (1963)
- 3) 柘植 薫 他：結核の研究，**16**，**19** (1962)
- 4) 小林豊司：結核の研究，**11**，**109** (1959)
- 5) Takahashi, Y. et al.: J. Exp. Med., **113**, 1141 (1961)
- 6) 葉 曙 他：日病会誌，**30**，**426** (1940)
- 7) 奥山春枝 他：結核の研究，**3**，**99** (1955)
- 8) 奥山春枝 他：結核の研究，**6**，**84** (1956)

第 1 表 死菌注入実験の血清抗体価及び「ツ」反応

群別	前処置	番号	肺内注入直前			後処置	剖検日数	剖検時		
			沈降反応抗体価	カオリン凝集反応	「ツ」反応 発赤径 mm			沈降反応抗体価	カオリン凝集反応	「ツ」反応 発赤径 mm
感 作 群	加熱死菌 15mg 注射	439	64	512	22(+)	加熱死菌 5mg 肺内 注入	1	64	1024	14(+)
		446	<4	64	11(±)		1	<2	256	(-)
		361	128	256	29(+)		3	64	2048	15(+)
		369	64	512	22(+)		3	8	512	18(+)
		440	128	1024	15(+)		5	256	512	14(+)
		442	128	512	20(+)		5	128	1024	28(++)
		374	128	2048	24(+)		7	256	2048	16(+)
		436	128	512	19(+)		7	128	2048	14(+)
		437	128	1024	19(+)		10	256	1024	24(+)
		438	128	2048	18(+)		10	64	512	17(+)
対 照 群		451				加熱死菌 5mg 肺内 注入	3	<2	16	(±)
		452					3	<2	-	(±)
		453					5	<2	32	15(++)
		454					5	<2	-	8(±)
		455					7	<2	256	13(+)
		456					7	16	512	(±)
		457					10	<2	128	(±)
		458					10	<2	-	(±)
		459					15	<2	-	21(+)
		460					15	<2	16	(-)

第 2 表 結核死菌肺内注入肺所見

群別	前処置	後処置	剖検日数	滲出炎	結節炎	繁殖炎	類上皮細胞
感 作 群	結核死菌 15mg 注射	結核死菌	1	++	±	-	-
			3	+++	±	±	±
			5	++	+	+	+
			7	+	++	++	++
			10	+	++	++	++
対 照 群		肺内 注入	3	+	-	-	-
			5	±	±	-	-
			7	-	-	-	-
			10	±	±	-	-
			15	±	±	±	±

写真説明

Fig. 1-Fig. 8 第3報論文写真

Fig. 1: A 63. 凝固卵白アルブミン (CA) 感作兔に同 CA 100/3 mg を肺内注射, 1日目肺, 動脈内及び周囲に多量の多核球, 肺胞内単核細胞の出現。

Fig. 2: A 64. CA 感作 CA 肺内注射, 3日目肺, 血管周囲に単核球及び多核球の結節様浸潤, 肺胞内多核巨細胞の出現。

Fig. 3: A 65. 同じく3日目肺, 単核細胞滲出及び肺胞内大単核細胞出現による限局性無気肺。

Fig. 4: A 67. CA 感作CA 肺内注射, 5日目肺, 単核細胞結節内に少量の大単核細胞の出現。

Fig. 5: A 63. CA 感作CA 肺内注射, 8日目肺, 肺胞内に多量の大滲出細胞の出現。

Fig. 6: A 70. 同じく8日目肺, 不完全な大単核細胞結節の形成。

Fig. 7: A 72. CA 感作CA 肺内注射, 11日目肺, 小繁殖性病巣, 類上皮細胞化は弱い。

Fig. 8: A 80. 感作せず CA を等量肺内注射, 5日目肺, 大単核細胞の結節様集合巣, 以降の例には見られない。

Fig. 9-Fig. 16. 第4報論文写真

Fig. 9: T 446. 結核加熱死菌 15 mg 感作兔に同死菌 5 mg を肺内注射, 1日目肺, 大量の小単核細胞, 多核球に混って大単核細胞も出現している。

Fig. 10: T 440. 死菌感作死菌肺内注射, 5日目肺, 肺胞隔に多量の小単核細胞の滲出, 肺胞内に大滲出細胞の出現。

Fig. 11: T 436. 死菌感作死菌肺内注射, 7日目肺, 血管壁に大単核細胞結節。

Fig. 12: T 436. 同上例肺, 繁殖性病巣, **Fig. 11** と共に類上皮細胞性分化を若干認めうる。

Fig. 13 T 437. 死菌感作死菌肺内注射, 10日目肺, 肺胞隔には小単核細胞滲出が著明であり, 肺胞内には多核球の滲出が強いが, 定型的類上皮細胞性繁殖炎が完成し, 「ラ」型巨細胞も出現している。

Fig. 14: T 433. 同じく10日目肺, 繁殖性病巣。

Fig. 15: T 459. 死菌感作を行わずに死菌等量を肺内注射, 15日目肺, 動脈周辺の小単核細胞浸潤巢中に大単核細胞小結節の形成。

Fig. 16: T 46), 同じく非感作群, 15日目肺, 肺胞隔の小単核細胞浸潤, ごく軽度の小繁殖性病巣の形成。**Fig. 13, 14**に比べ範囲も小さく又類上皮細胞化の程度も遙かに低い。



Fig. 1

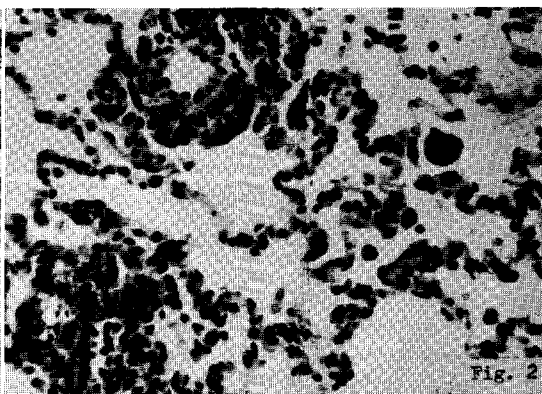


Fig. 2

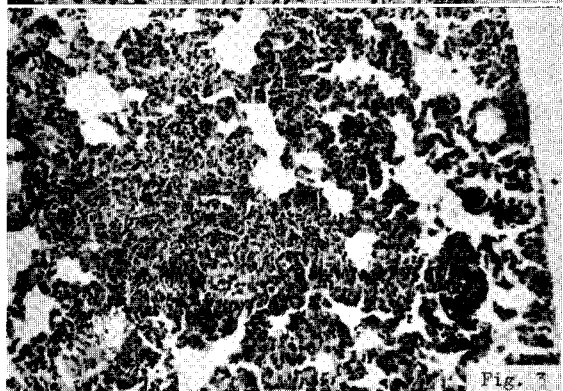


Fig. 3

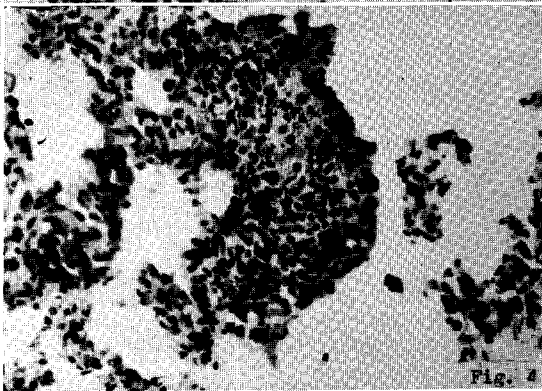


Fig. 4

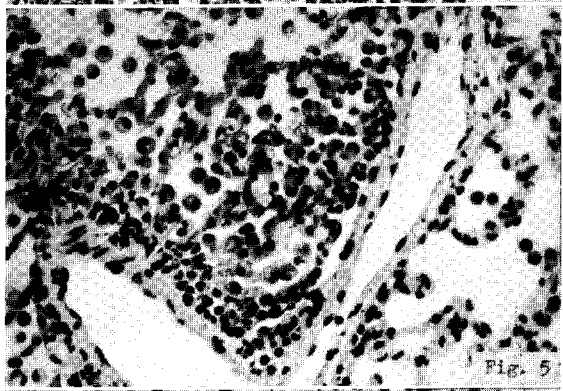


Fig. 5

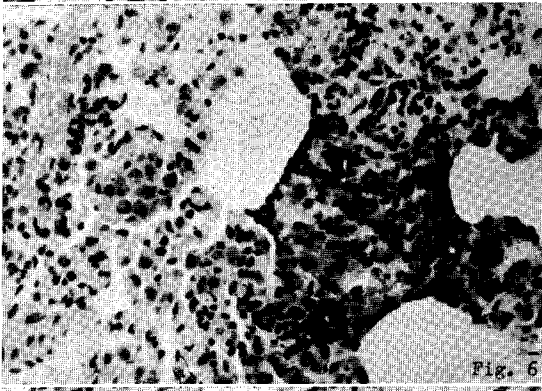


Fig. 6

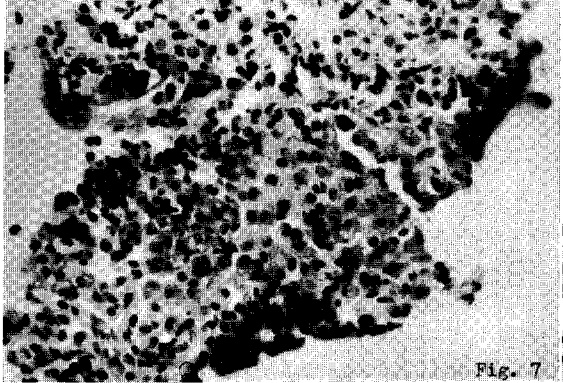


Fig. 7

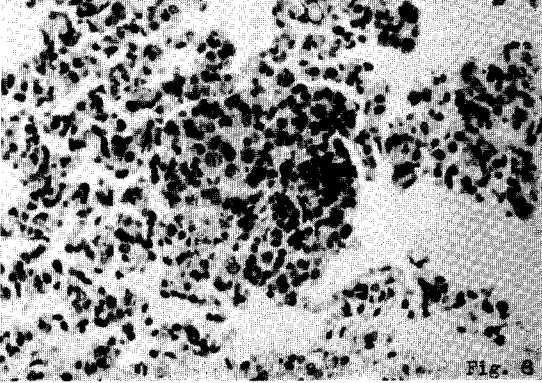


Fig. 8



Fig. 9

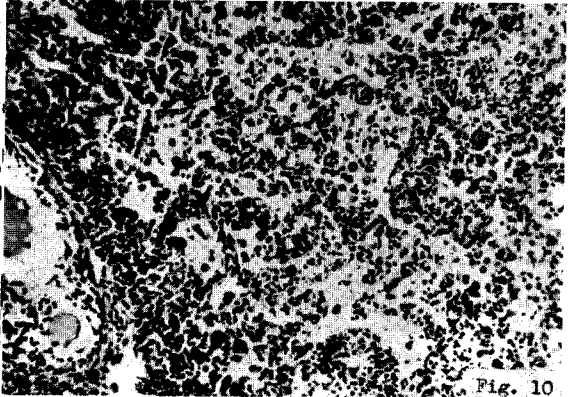


Fig. 10

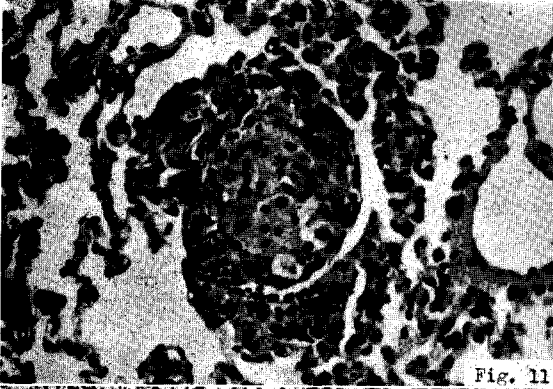


Fig. 11

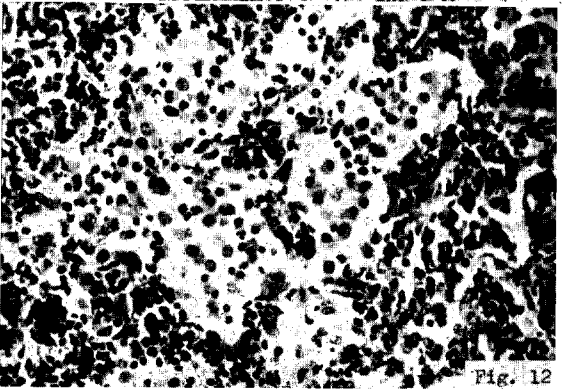


Fig. 12

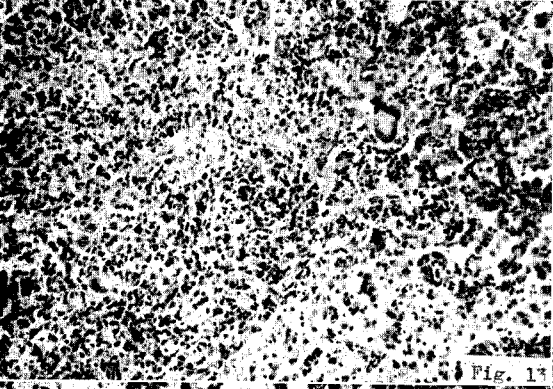


Fig. 13

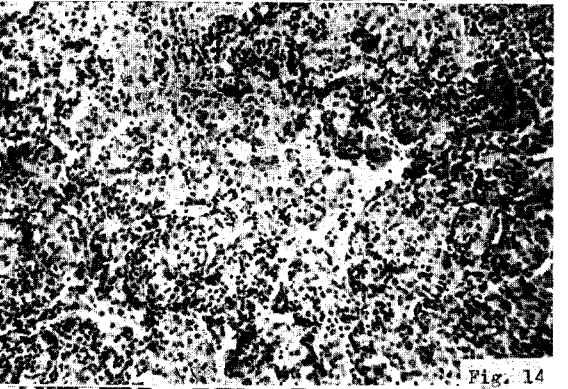


Fig. 14



Fig. 15

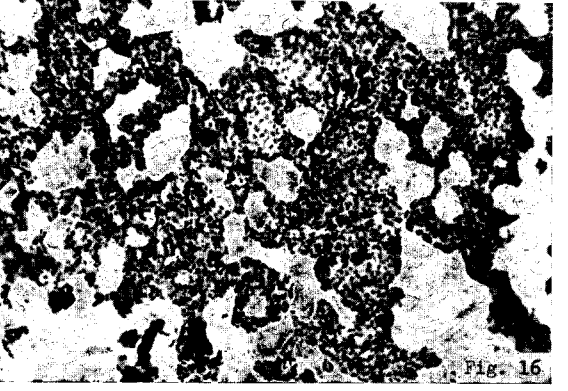


Fig. 16