



Title	アスペルギルス症の免疫病理学的研究 : 1. 抗原の精製及び加熱死菌によるアレルギー反応
Author(s)	河内, 薫; KAWACHI, Kaoru
Description	
Citation	結核の研究, 20, 33-44
Issue Date	1964
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26748
Type	departmental bulletin paper
File Information	20_P33-44.pdf



アスペルギルス症の免疫病理学的研究

1. 抗原の精製及び加熱死菌によるアレルギー反応

河 内 薫

(北海道大学結核研究所病理部 主任 森川和雄教授)

(昭和39年1月10日受付)

近年、化学療法、殊に抗生物質ならびに副腎皮質ホルモン治療の著しい発達と共に菌交代症として真菌に対する関心が深まってきている。一方従来からアレルギー性呼吸器疾患の病因として真菌の重要性が指摘されている¹⁾。allergenとしての真菌の中 Aspergilli 特に *Aspergillus fumigatus* は最も重要な真菌の1つと考えられている。また *A. fumigatus* 感染症における病変の多様性は結核、癩等に似ており、同じように複雑な免疫機構が関与していることが想像される²⁾。

一般に临床上、真菌症特に外因性真菌症では感染後の抗体産生が低いにもかかわらず、強い免疫を得て再感染は殆んどみられないことが特徴とされている³⁾。しかし感染時に allergen としてどのような役割を果たすのだろうか。又宿主側の感染状態は他の細菌感染症の場合と同じだろうか。更には実験的に感染の成立を免疫によって防禦出来るだろうか。

これら真菌症の免疫機序に関する問題は、いまだ充分明らかでなく基礎的究明が望まれている。そこで筆者は免疫病理学的立場からアスペルギルス(以下アスペと省略)症の本態を究明せんと試みた次第である。

今回は *A. fumigatus* から抗原性のより高い成分の分画を試み、更に *A. fumigatus* 死菌感作時の種々のアレルギー反応を検索した。

実験 1 抗原について

(1) 各種分画法の試み

Czapeck-Dox 液体培地で1.5ヶ月間37°Cで培養して得たアスペ菌体(

当研究所予防部門より譲り受けたもの)及び培地から蛋白成分及び多糖体成分を目標として表1, 2のように様々な分画法を試みた。得られた画分の中、実際に抗原として使用し得たのは①, ②, ⑧, ⑩画分であった。③, ⑦画分は水への溶解度が低く、その他は収量が少いため使用出来なかった。

(2) 各画分の皮内反応原性及び沈降反応原性

材料及び方法

a) Czapeck-Dox 液体培地で37°C, 1.5ヶ月間培養した

表 1 *A. fumigatus* 培地の分画法

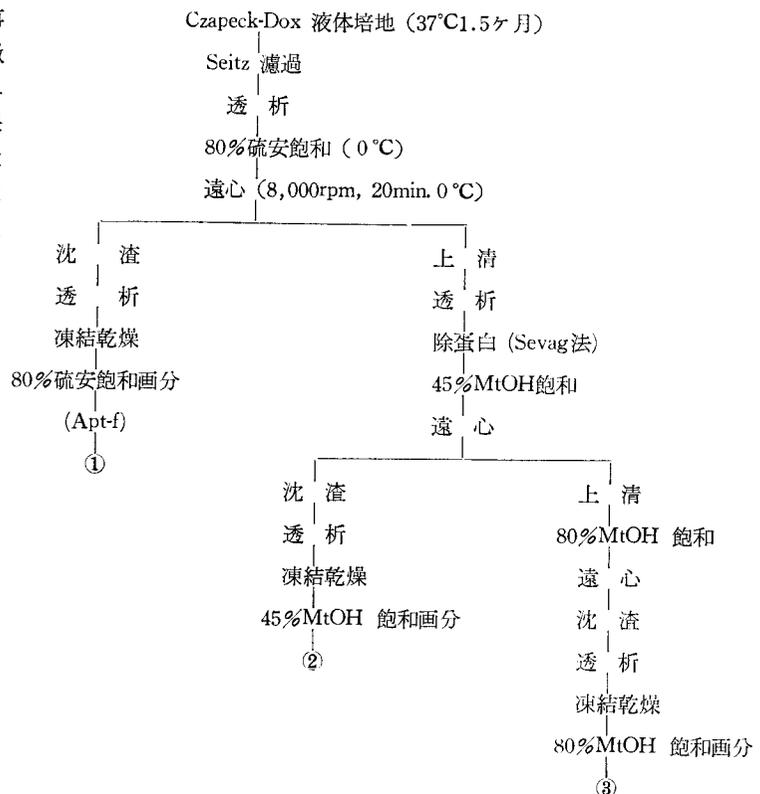
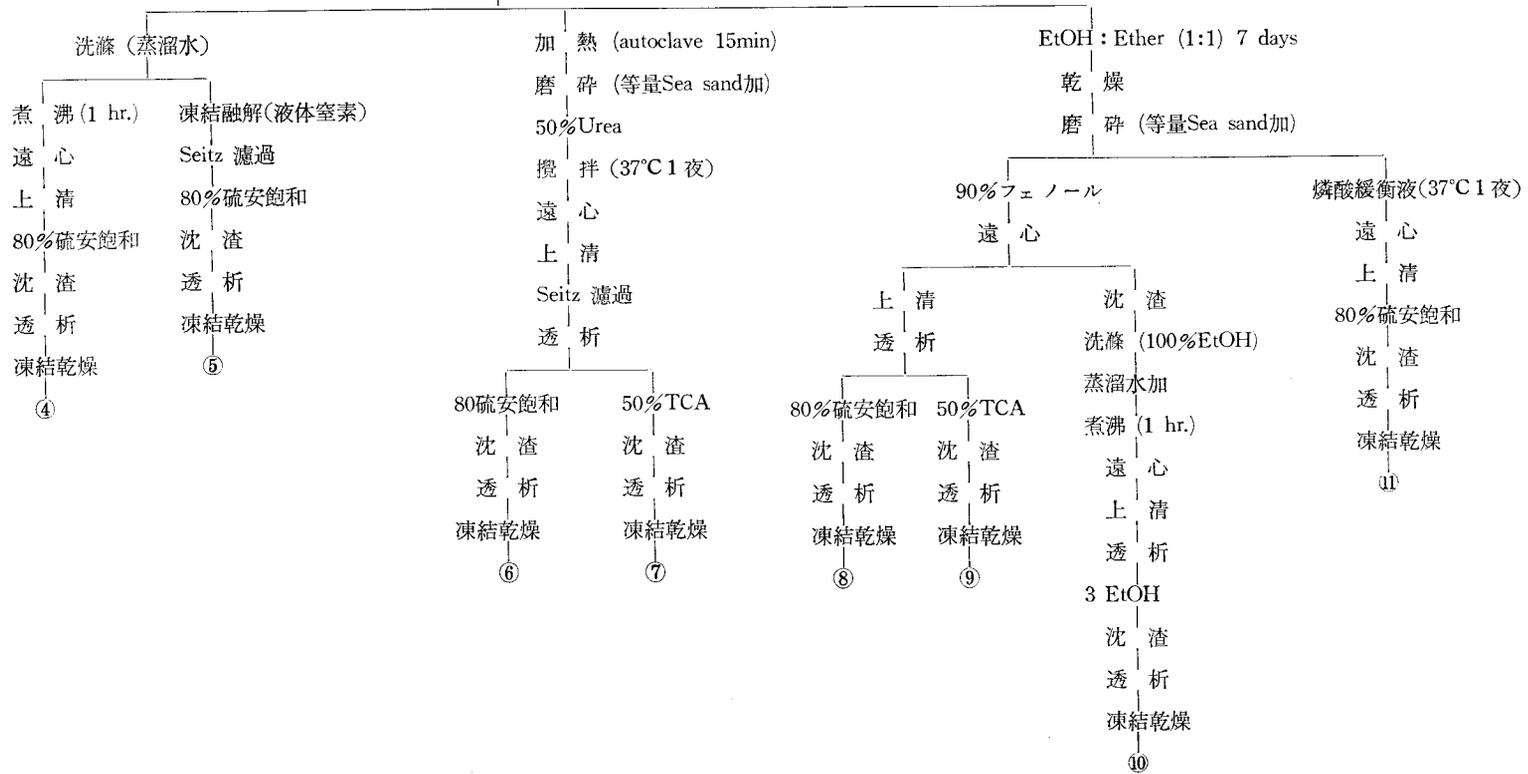


表 2 A. fumigatus 菌体 の 抽出 法

Czapeck-Dox 液体培地 (37°C, 1.5ヶ月)

濾 過
菌 体



アスペ菌体を集め、100°C15分 (Koch) で加熱死菌を作り乾燥後磨砕した。乾燥菌として50mgを1mlの生食水に浮遊させ、等量の adjuvant (Drackeol 9 : Arlancel 1) を加え2mlとして4日間隔で6回、健康家兎10匹の臀部筋肉内に注射した。最終感作後7日目に①, ⑧, ⑩画分の0.001%生食溶液を0.1ml宛皮内注射後24時間目に反応を計測した。

b) 上記アスペ死菌 30 mgを2ml生食水に浮遊させたもの及び1ml生食浮遊液に等量の adjuvant を加え2mlとしたものを各2回宛健康家兎8匹の臀部筋肉内に注射した。最終感作後10日目に①画分は0.001%生食溶液を、②画分は0.01%生食溶液を各0.1ml宛皮内注射した。注射後24時間目に反応を測定した。

以上 a), b) 実験共に皮内反応直前に心採血により血清を分離し、抗原として各画分の0.01%生食溶液を用い重層法により沈降抗体価を測定した。

成績

a) 実験は表3に、b) 実験は表4にその結果を示した。アスペ死菌感作家兎での皮内反応は①画分即ち培地からの硫安塩析で得られる蛋白成分が最も反応が強く、次で⑧画分即ち菌体の硫安塩析による蛋白成分、及び⑩画分即ち菌体のアルコール沈澱法による多糖体成分が強く、②画分即ち培地のアルコール抽出による多糖体成分が最

表3 ①, ⑧, ⑩画分による皮内反応及び血清沈降価

動物番号	①画分		⑧画分		⑩画分	
	皮内反応* mm	沈降価**	皮内反応 mm	沈降価	皮内反応 mm	沈降価
P 11	23×21	64	22×22	8	16×15	32
12	20×20	16	15×14	8	16×15	32
13	25×24	16	±	8	±	32
14	20×18	32	22×20	32	15×14	0
15	22×20	8	15×15	2	14×13	8
16	21×20	4	—	2	14×14	0
17	19×18	2	14×13	0	±	4
18	33×31	16	24×23	8	19×17	0
19	21×20	8	15×14	2	13×12	16
20	20×18	0	—	0	13×11	0

* 0.001%抗原液の皮内注射

**沈降反応, 重層法, 血清稀釈倍数

も弱い。更に沈降抗体価についてみると同じ動物でも画分によって抗体価に相当の差があり、又個体による差も著しい。それで沈降反応原性の比較は困難だが64倍を示したのは①画分だけであり、陰性の割合も最も小さい。尚沈降抗体価と皮内反応の強さの間には特に相関関係は見られない。

(3) ①, ⑩画分の皮内反応の経過

材料及び方法

アスペ死菌感作家兎10匹 (実験(2) a) と同じ感作法)

表4 ①, ②画分による皮内反応及び血清沈降価

動物番号	①画分		②画分	
	皮内反応 mm	沈降価***	皮内反応 mm	沈降価
P 73	30×28	32	4×3	0
78	12×11	32	—	0
80	18×17	32	3×2	0
97	25×22	32	—	0
84	21×19	64	8×7	0
87	11×10	32	—	0
74	13×13	8	—	0
81	20×17	32	—	0

* 0.001%抗原液を使用

** 0.01%抗原液を使用

*** 沈降反応, 重層法, 血清稀釈倍数

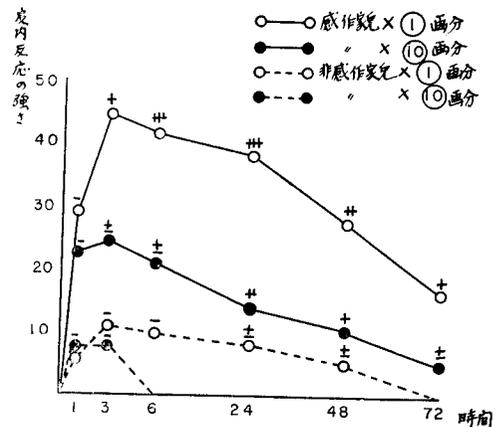


図1 ①及び⑩画分の皮内反応の経過

注1 反応の強さは縦横発赤の平均値に硬結により増加した皮膚の厚さをかけた値である。

注2 +, —, は発赤の程度

と健康家兎2匹の皮内に各画分の0.001%生食溶液0.1ml宛を注射後、経時的に反応の強さを計測した。(図1)

成績

感作家兎での①画分による皮内反応では注射後3時間目に強い浮腫から或る wheal 反応が著名だが24時間で中心硬結を伴った境界鮮明な発赤が最強となる。②画分による皮内反応もほぼ同様な経過を示すが、反応の程度はより弱い。

以上皮内反応原性及び沈降反応原性の点から①画分が比較的優れていると考え、Apt-f と名付け、今後のアスペ実験の抗原として用いることにした。この Apt-f は窒素量:8.74% (Biuret法),グルコース量:14.5% (Anthrone法),水可溶性褐色粉末で、濾紙電気泳動上血清蛋白の β -globulin 画分に一致する1つの peak を示した。

(図2, 末尾44頁に掲載)

(4) Apt-f を抗原とした際のアレルギー反応

a. passive cutaneous anaphylaxis.

材料及び方法

使用動物:成熟正常モルモット6匹

抗アスペ血清:アスペ加熱死菌感作家兎(感作方法は後述)P51の心採血より分離した。

抗原液:Apt-f 4mgを1mlの生食水に溶解し、0.5%濃度になるように Evans blue を混合した。

色素液:0.5% Evidns blue 生食水溶液

モルモット6匹の腹部皮内に非稀釈,10倍,50倍稀釈抗血清を図3(末尾44頁に掲載)の如く各2ヶ所に0.1ml宛注射した。対照として1ヶ所に生食水0.1mlを注射した。皮内注射後,2群に分け,1時間目及び6時間目にそれぞれ2匹のモルモットに Evans blue 加抗原液の1mlを静注した。対照として1匹に Evans blue 色素液を静注した。15分後にエーテルにより屠殺し,皮膚を剥離し,裏面より皮内注射部の着色斑を計測した。

成績

表5, 図3(末尾44頁に掲載)の如く反応の強さは全て静注した抗血清の濃度に比例しているが, Ovary⁴⁾によれば非稀釈血清を注射した場合はヒスタミン遊離による非特異的な小血管の透過性が起り,6時間は持続する

表5 Apt-f による passive cutaneous anaphylaxis

1) 1時間実験

動物番号	抗血清稀釈	後処置	colour spotの大きさ mm *	反* 応* 程度
P 1	1 ×	色素加抗原液静注	20 × 19	卅
	10 ×		3.5 × 3	±
	50 ×		3 × 2.5	±
	生食水		3 × 3	±
2	1 ×	色素液静注	15.5 × 10	卅
	10 ×		1.5 × 1	±
	50 ×		5.5 × 5	+
	生食水		3 × 2	±
3	1 ×	色素液静注	12 × 11.5	卅
	10 ×		6.5 × 6	+
	50 ×		5.5 × 5	+
	生食水		4 × 3	±

2) 6時間実験

動物番号	抗血清稀釈	後処置	colour spotの大きさ mm *	反* 応* 程度
P 4	1 ×	色素加抗原液静注	18 × 16.5	卅
	10 ×		10 × 9	+
	50 ×		3.5 × 2.5	±
	生食水		—	—
5	1 ×	色素液静注	23.5 × 21	卅
	10 ×		17 × 15.5	卅
	50 ×		9.5 × 8.5	+
	生食水		—	—
6	1 ×	色素液静注	3.5 × 3	±
	10 ×		4 × 4	±
	50 ×		—	—
	生食水		—	—

* 後処置15分後の判定

** Ovary の判定規準による

が血清を50倍以上に稀釈した場合は透過性亢進は起らないと述べられている。これに従って1時間値では抗血清50倍稀釈部位の着色斑の強さを比較すると、抗原液注射モルモットと色素液注射の対照モルモットとの間に殆んど差は認められず、又生食水注射部位にも疑陽性の反応がみられる。しかし6時間値では非稀釈血清部位及び50倍稀釈血清部位共に抗原液注射モルモットでは反応は明らかに陽性である。これに反して対照モルモットでは非稀釈血清部位ですらも疑陽性程度に出ているにすぎない。この結果から抗アスペ血清中に皮膚過敏性抗体が存在することを確認した。

b. Schwartzman 反応

材料及び方法

使用動物：体重2.5～2.8kgの健康家兎4匹。

皮膚準備因子：アスペ菌体多糖体画分（前記⑩画分）、Apt-f（前記の①画分）、培地の多糖体画分（前記②画分）の各0.01%生食液及び培養濾液（アスペ1.5月培養の Czapeck-Dox 液体培地を Seitz 濾過により無菌的としたもの）、2倍濃縮培養濾液（上記液体培地を減圧濃縮法により1/2量にしたもの）

皮膚誘発因子：培養濾液、10倍濃縮培養濾液

家兎背部皮内に上記皮膚準備因子を各0.25ml宛注射し対照として1ヶ所に生食水0.25mlを注射した。24時間後に誘発因子として2匹には体重1kgあたり1mlの割りにアスペ培養濾液を、残りの2匹には同量の10倍濃縮培養濾液を静注した。注入後4時間目に準備因子注射部位の

表6 アスペ培養濾液及び培養濾液成分による Schwartzman 反応

動物番号	誘発因子	準備因子	反応の大きさ mm	* 出血壊死
P84	ア ス ペ 培 養 濾 液	⑩画分	— (1.5×1.5)	— (—)
		①	— (2×2)	— (—)
		②	— (2×2)	— (—)
		濾液1×	32×32 (36×35)	± (—)
		濾液2×	28×28 (33×30)	± (—)
		生食水	— (—)	— (—)
P85	ア ス ペ 培 養 濾 液	⑩画分	— (—)	— (—)
		①	— (—)	— (—)
		②	— (—)	— (—)
		濾液1×	40×30 (43×27)	± (—)
		濾液2×	39×35 (31×34)	± (—)
		生食水	— (—)	— (—)
P86	ア ス ペ 10 培 濃 縮 培 養 濾 液	⑩画分	— (—)	— (—)
		①	— (—)	— (—)
		②	— (—)	— (—)
		濾液1×	30×30 (31×30)	± (—)
		濾液2×	40×37 (38×38)	± (—)
		生食水	— (—)	— (—)
P87	ア ス ペ 10 培 濃 縮 培 養 濾 液	⑩	— (—)	— (—)
		①	— (—)	— (—)
		②	— (—)	— (—)
		濾液1×	43×36 (44×36)	± (—)
		濾液2×	40×37 (40×39)	± (—)
		生食水	— (—)	— (—)

* 誘発因子注射後4時間目判定

** () は誘発因子注射直前（準備因子注射後24時間）の反応

反応を測定した。

成績

表6の如く、アスペ培養濾液では準備注射後24時間目にもなお相当強い発赤を残しているが、誘発因子の注射後発赤の中心部に明瞭な出血性壊死をきたし Shwartzman 反応陽性と判定した。準備因子としての培養濾液注射部以外の場所は全て陰性だった。

c. Prausnitz-Küstner 反応

材料及び方法

使用動物：正常家兎 2 匹

抗アスペ血清：アスペ加熱死菌感作家兎 P51 (感作方法は後述) の心採血より分離した。

抗原：Apt-f

家兎の背部皮内に抗アスペ家兎血清0.2mlを注射した。48時間後、同部位に抗原 Apt-f の0.001%生食溶液を0.1ml再注射した。対照として同じ家兎に正常家兎血清、及び抗アスペ血清を注射した部位に上と同様、それぞれ抗原及び生食水を再注射した。再注射後経時的に反応の強さを測定した。

成績

図4は再注射後の皮内反応の強さを時間を追ってグラ

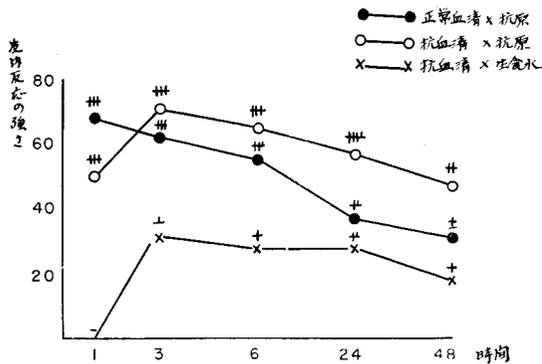


図4 Prausnitz-Küstner 反応

図1と同じ記載法による。

フに表わしたものである。注射後6時間までは正常血清×抗原部位も抗血清×抗原部位と同程度の反応を示すが6時間以後反応は次第に減弱する。一方抗血清×抗原部位は24時間目に発赤反応は最も著名になった。48時間後にもなお明らかな発赤を残していた。対照部位との差はPCA反応ほどで明白ではない。

実験 2. アスペ加熱死菌重接種実験

材料及び方法

使用菌株：A. fumigatus 教室保存株

使用動物：体重2—3kgの成熟健康家兎

感作方法：(Zapeck-Dox 液体培地で37°C 1ヶ月間培養した A. fumigatus を集め100°C 15分で加熱死菌とし、乾燥後磨砕した。この50mgを1mlの生食水に浮遊させ、等量の adjuvant を加えて2mlとし、13匹の家兎の臀部筋肉内に4日間隔で5回、更に45日後に追加免疫を1回行った。

重接種方法：最終感作後14日目に上記加熱死菌0.5mgを1ml生食浮遊液として静注した。なお対照群として13匹の家兎に同様な方法で菌液を静注した。接種後、日を追って剖検し、肺の病理組織変化を比較観察した。なお静注直前及び剖検時に採血し、重層法により抗体稀釈法で血清沈降価を測定した。抗原としては Apt-f の0.01%生食溶液を用いた。

成績

1. 血清沈降価の変動

表7をみるとアスペ加熱死菌感作家兎における重接種(以下チャレンジと呼ぶ)直前の沈降価は2倍から128倍の間に広がっている。死菌チャレンジにより沈降価の多くは影響を受けないか又は上昇している。しかしチャレンジ後経時的な変動はみられない。又対照群では菌静注後の沈降価は全経過を通じて陰性だった。

2. 肺の病理学的変化

a) 感作群

1日目：

肉眼所見：全肺葉に小出血斑が散在し、粟粒大以上の灰白色半透明結節が無数に認められた。特にP33は全葉が著しく膨隆していた。

組織学的所見：多核白血球を中等度に混えた単核細胞群がび慢性に又集合的一部繁殖的に増加しているのが特徴的で、菌塊、多核白血球を中心に大結節状を示す所もあった。P33は肺胞内への出血が限局的に強くみられ、胞隔浮腫も著名だった。又動脈周囲にリンパ液のうづ滞が目立った。

3日目：

肉眼所見：1日目と同じような灰白色の小結節が更に増加して全葉に密生し、結節の融合化も目立った。出血斑は殆どみられなかった。死亡したP38は全葉が著しく膨隆して硬度を増し暗赤紫色を呈していたが他の2匹に見られるような結節は全く認められなかった。

組織学的所見：菌塊、多核白血球、大単核細胞からなる大集合巣に胞隔肥厚も加わり、病変はび慢性で最も高度の時期である。更に胞隔浮腫及び大滲出細胞の肺胞内への滲出が目立ち、小動脈周囲には滲出液と共に大滲出

表7 アスベ死菌静注による肺の病変

感作群

対照群

剖検日数	動物番号	肉眼病変程度	組織病変程度	組織病変					血清沈降価	
				細胞浸潤	胞隔肥厚	結節形成	肺胞内滲出液	肺胞内出血	(前)	(後)
1	P34 33	+++	+++	+++	+	+	±	+	32	32
		++	++	+	±	+	+	++	32	64
3	35	+++	+++	+	+	+	±	+	64	32
	32	+++	+++	++	+	+	±	+	8	32
	38	++	+	+	-	-	++	++	32	
5	42	++	+	+	±	++	-	±	32	32
	40	++	+	+	-	++	-	+	32	32
7	46	±	+	+	++	+	+	±	64	64
	36	+	±	+	+	±	+	±	4	64
14	52	+	+	+	+	+	±	+	64	128
	39	+	+	±	+	±	-	±	16	16
21	51	±	±	-	-	±	-	-	128	16
	41	±	±	±	±	±	-	±	16	32

細胞及び多核白血球の滲出がみられた。P38は肺胞内への出血と滲出液が著名で、胞隔浮腫が強度に認められたが、間質及び肺胞内への細胞浸潤は全く少なく、繁殖炎像は全くみられなかった。

5日目：

肉眼所見：病変は軽快して粟粒大以下の小結節及び小出血斑が散在していた。

組織学的所見：幼若類上皮細胞及び大単核球を主とした結節が散在し、病変の結節化が強くみられた。胞隔肥厚も更に増強していた。多核白血球の量は3日目と比べ減少しているが、肺胞内には大滲出細胞が散在性に認められた。

7日目：

肉眼所見：粟粒大の灰白色結節が数個散在性に認められるにすぎなかった。

組織学的所見：限局性に胞隔肥厚がみられ、更に分化の進んだ類上皮細胞を主とした結節が少数認められた。P35は結節傾向は少ないが胞隔肥厚が強かった。

14日目：

肉眼所見：病変は更に軽度になり、粟粒大以下の結節

剖検日数	動物番号	肉眼病変程度	組織病変程度	組織病変					血清沈降価(後)
				細胞浸潤	胞隔肥厚	結節形成	肺胞内滲出液	肺胞内出血	
1	P55 68	+	++	+	++	+	+	±	
		±	+	±	±	-	-	++	
3	56	++	++	+	±	+	-	+	0
	57	+	+	+	±	++	±	±	0
5	58	+	+	+	±	+	±	+	0
	59	+	+	+	±	+	-	±	0
7	60	+	±	±	-	-	±	±	0
	61	±	-	±	±	-	-	-	0
14	62	±	±	±	-	-	±	+	0
	63	±	+	+	+	±	±	±	0
21	64	±	-	±	-	±	±	±	0
	65	-	-	±	-	±	±	+	0

が2-3個認められるにすぎなかった。

組織学的所見：散在性に軽度の胞隔肥厚が残り、類上皮細胞からなる小結節がみられた。気管支リンパ節中に大きい類上皮細胞巣が所々にみられた。肺胞内への細胞滲出は殆んど認められなかった。

21日目：

肉眼所見：病変は全く認められなかった。

組織学的所見：小血管周囲に小単核細胞浸潤の遺残がわずかに認められるにすぎなかった。

b) 対照群

1日目：

肉眼所見：出血斑は全く認められず、感作群に比べてやや小さい灰白色半透明の結節が全葉に散在性に認められるにすぎなかった。

組織学的所見：菌塊を混じえた多核白血球の浸潤巣が大単核球層が取り囲んでいる像がみられるが、感作群に比べると遙かに小さく、病変程度も軽かった。多核白血球の肺胞内への滲出が比較的多くみられた。P68は軽度の胞隔肥厚が慢性にみられるだけで、繁殖炎像は全くなかった。

3日目:

肉眼所見: 粟粒大の白色ないし灰白色の結節がわずかに散在するにすぎなかった。

組織学的所見: 菌塊, 多核白血球を中心に大単核細胞層がとりまいた結節状集合巣像がわずかにみられた。細胞質にエオジン嗜好性物質を貪食し, 膨化した大滲出細胞が肺胞内に滲出している像もみられたが, 感作群と異なり, 病変が限局性であるのが特異的である。

5日目:

肉眼所見: 病変は一層軽快して粟粒大の結節が数個認められるにすぎなかった。

組織学的所見: 多核白血球を殆んど含まない大単核細胞を主とした小繁殖炎像が散在していた。胞隔肥厚は限局性にみられるが病変は更に限局化の傾向を示した。

7日目:

肉眼所見: 粟粒大以下の小結節が2—3個認められるにすぎなかった。

組織学的所見: 小単核球からなる小結節が所々残存しているにすぎなかった。

14日目:

肉眼所見: 病変は殆んど認められなかった。

組織学的所見: 軽度の胞隔肥厚がわずかに残っているにすぎなかった。

21日目:

肉眼所見: 病変なし

組織学的所見: 病変なし

c) 小括

以上, 肺の病理変化を総括すると, 感作群ではアスペ死菌チャレンジ後すでに1日目から病変は慢性に発生し, 3日目の病変は最も高度で, 間質への著しい細胞浸潤, 胞隔浮腫, 出血を主とした広範な病変となった。それに反して対照群では終始, 感作群と比較すると遙かに病変は軽度で, 始めから浸潤細胞の集積的傾向があり, 限局化され, 次第に吸収されていった。病変の持続日数は感作群の方がむしろ延長する傾向にあるが, 繁殖細胞の分化程度はより早いように思われた。尚, 肺の病変程度と血清沈降価の間には何等関連性は認められなかった。

総括と考案

現在一般にアスペ症の免疫学的診断用として臨床的にも用いられている抗原は秋葉法⁵⁾による菌体多糖体画分であるが(前記10画分), 培養濾液を抗原として用いている実験もわずかにみられる⁶⁾⁷⁾⁸⁾。筆者も抗原性のより

高い成分を得ようとして, 菌体の凍結融解による抽出, urea 抽出, buffer による抽出等を試みたが, いずれも収量が悪く, 実際には使用出来なかった。Pepys⁸⁾は *A. fumigatus* から3種の抗原を作り, 皮内反応抗原としては1ヶ月培養濾液が最も有効であり, 次に mycelial matt から抽出した cell sap が, ついで乾燥した mycelium からの石炭酸抽出液がよいと報告している。それで筆者は培養濾液から抗原性の高い成分を分画することを試み, 硫酸塩析により蛋白成分をえた。収量が少ないという難点はあるが, 皮内反応原性及び沈降反応原性の面で優れた抗原であり, 分画操作も簡単であると考え。アスペ加熱死菌感作家兎では128倍までの血清沈降価と11×10mm~33×31mmの皮内反応を示した。この皮内反応は注射後3時間目に著名な浮腫をきたし, 24時間目には硬結を伴った境界鮮明な発赤が最強となるいわゆる Arthus 型の反応である。この抗原はまだ実験的にしか使用しておらず, 臨床上どの程度の価値があるかは確実なアスペ患者と健康人について検査した上でその特異性を検討する必要がある。今後の実験ではこの Apt-f 抗原を使用することにした。各画分の皮内反応原性の比較において, 培養濾液画分, 菌体成分抽出画分ともに蛋白成分が多糖体成分より優れていたことは興味深い。

Apt-f の抗原性を確認する目的で行なった3種のアレルギー反応の中, 特に PCA 反応は明らかに陽性を呈し, 抗アスペ血清中に皮膚過敏性抗体の存在することを証明した。

次に実験的アスペ症においてアレルギー性感作の成立を確認し, アレルギー病変発生の基礎を知る目的でアスペ死菌チャレンジを試みた。アスペ死菌感作により血清沈降価は4倍~128倍までの値を示したが各家兎による個体差があり又チャレンジによる沈降価への影響も規則的ではない。Pepys⁸⁾は沈降素が肺の Arthus 様反応を仲介するという仮説を立てており, 又 *A. fumigatus* に対する沈降反応陽性率は気管支喘息患者が最も高い¹⁾ことから *A. fumigatus* に対する hypersensitivity が病変発現上重要な役割を果たす可能性が考えられたが, 今回の実験では沈降抗体価と肺病変の間には何ら相関関係は認められなかった。しかし感作家兎の肺においてチャレンジ後1~3日目にみられる肺胞内への出血を特徴とした多核白血球及び大単核球の大量の浸潤はアレルギー反応によるものと考えられる。つまり, アスペ死菌で感作された肺組織は再び侵入してきた抗原と強く反応し, 広範な病変を生じ, その吸収治癒には一層の時間を費やしているものとする。これに反して対照群では初期に異物炎

るだけですみやかに吸収消失する。岩田⁹⁾は感作家兔にアスペ生菌をチャレンジして、感作によって感染が成立し易くなり、病変程度はより強くなることを観察しているが、今回の実験から、感作による初期の広範なアレルギー反応病変が抵抗力の低下をきたし、生菌の定着、発育をより容易にしているのではないかと考えることも出来る。

更に感作家兔では高度のアレルギー病変発生後、早期に類上皮細胞性繁殖炎に変わるのに反して、非感作家兔では単核細胞性炎症に終わることは実験的結核症における感作処置の影響に全く類似しており¹⁰⁾、hypersensitivityが密接に関与していることを確認するものである。しかし実際に临床上遭遇する病変は抗原抗体反応のみで成立するのではなく、生菌感染による菌の増殖、代謝産物による toxicity も加わり、host-parasite relationship による更に複雑な反応が予想出来る。それで次に感作処置の影響を生菌チャレンジによって試みる必要を感じた。

結 論

1. アスペ死菌及び培養濾液から抗原性のより高い成分を得るために種々の分画法を試みた。

a. 培養濾液から硫酸塩析法により蛋白成分を分画した。これは (Apt-f) 抗原として皮内反応原性、沈降反応原性の面で比較的優れた成績を示した。

b. Apt-f を抗原として、抗アスペ血清中に皮膚過敏性抗体の存在することを証明した。

2. 実験的アスペ症において、アレルギー性感作の役割をみるためにアスペ加熱死菌感作家兔にアスペ死菌をチャレンジして肺病変を経時的に観察し、血清沈降価の

変動と比較検討した。

a. 感作家兔ではチャレンジ後直ちに高度の出血、多核白血球、大単核球の浸潤からなる広範なアレルギー性病変が発生し、すみやかに類上皮細胞性繁殖炎に変わるのに対して非感作家兔では初期に軽度の異物炎をみるだけで病変はすみやかに吸収消失した。

b. 沈降抗体価の変動と肺病変の間には何ら相関関係は認められなかった。

c. アスペ病変発生に感作処置が重要な因子として作用し、死菌チャレンジによって定型的なアレルギー病変が発生することがわかった。

文 献

- 1) Feinberg, J. G. and Temple, A. : *Int. Arch. Allergy*, **22**, 274 (1963)
- 2) Henrici, A. T. : *J. Immunol.*, **36**, 319 (1939)
- 3) Wilson, J. W. : *Clinical and Immunologic Aspects of Fungous Diseases*, C. C. Thomas, Springfield-III. (1957)
- 4) Ovary, Z. : *Progress in Allergy*, **V**, p459. (1958)
- 5) 秋葉朝一郎：菌交代症 p106, 医学書院, 東京 (1958)
- 6) 間瀬南他：真菌と真菌症, **1**, 88 (1960)
- 7) 三上次郎, 大久保新也他：呼吸器診療, **12**, 664 (1957)
- 8) Pepys, J. : *Am. Rev. Resp. Dis.*, **80**, 167 (1959)
- 9) 岩田和夫：真菌と真菌症, **3**, 157 (1961)
- 10) 河内薫, 富崎方子：結核の研究, **17/18**, 21 (1963)

写 真 説 明

1～8 実験Ⅱ病変

1：P34, アスベ死菌感作家兎にアスベ死菌静注後1日目の家兎左肺下葉。多核白血球を混じえた大単核細胞群が繁殖炎状に増加している。

2：P33, 同じく1日目の左肺下葉。肥厚した動脈周囲にリンパ液がうつ滞し、小単核球が血管壁及び肺胞内に浸潤している。

3：P32, 同じく3日目の右肺下葉。菌塊、多核白血球大単核細胞が慢性に浸潤増殖し、胞隔肥厚も目立ち、病変は最強の時期。

4：P42, 同じく5日目の右肺下葉。類上皮細胞を含む

大単核細胞結節。

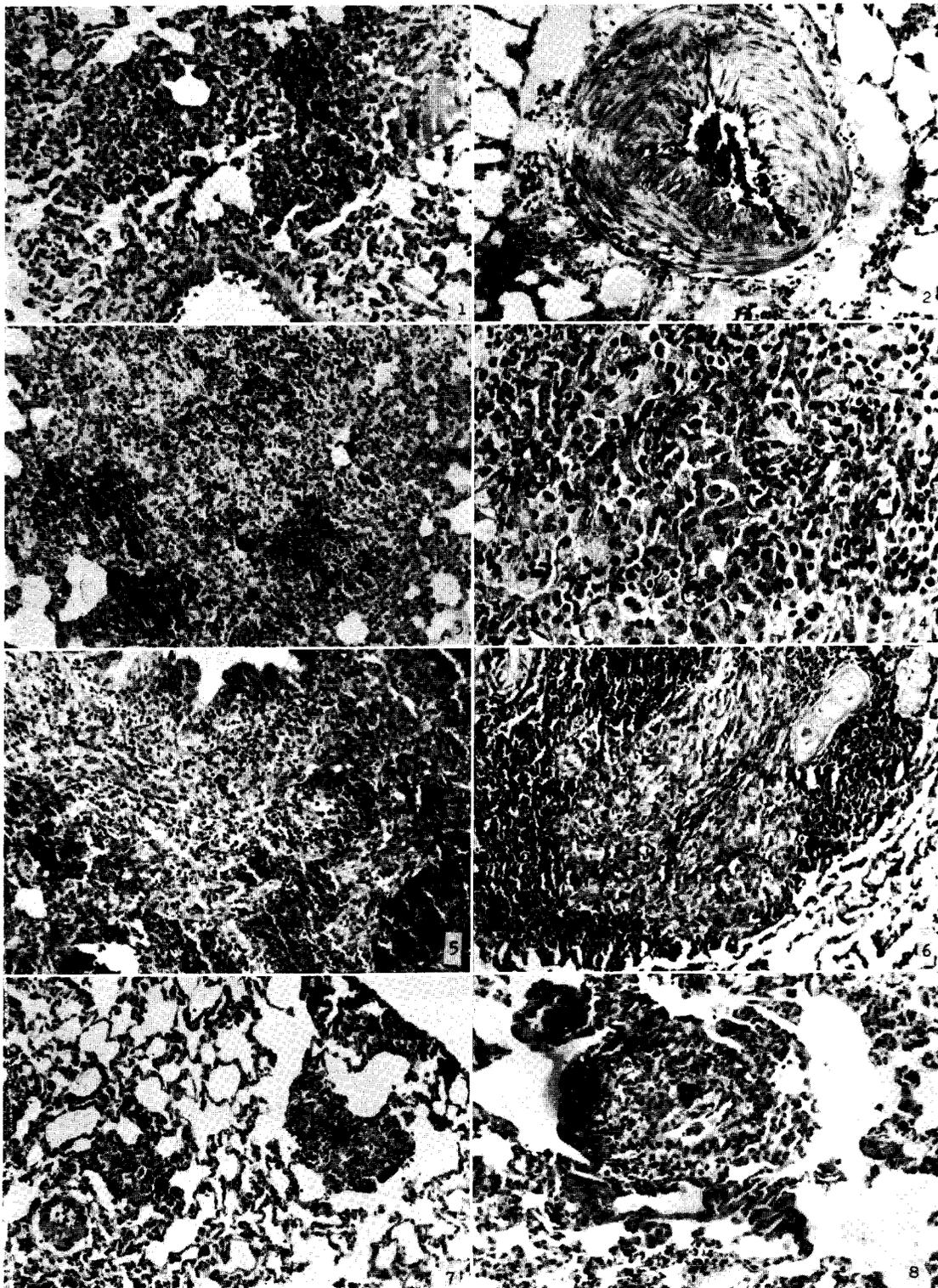
5：P46, 同じく7日目の右肺下葉。気管支周囲に更に分化の進んだ類上皮細胞を含む結節。

6：P39, 同じく14日目の右肺上葉。気管支リンパ節中に類上皮細胞の大結節。

7：P55, 正常家兎にアスベ死菌静注後1日目の右肺上葉。菌塊をわずかに混じえた大単核細胞、小単核細胞から成る小結節。胞隔の肥厚が限局性に軽度に見られる。

8：P60, 同じく7日目の左肺下葉。小単核球を主にした小結節の残存像。

(以上全てHE染色)



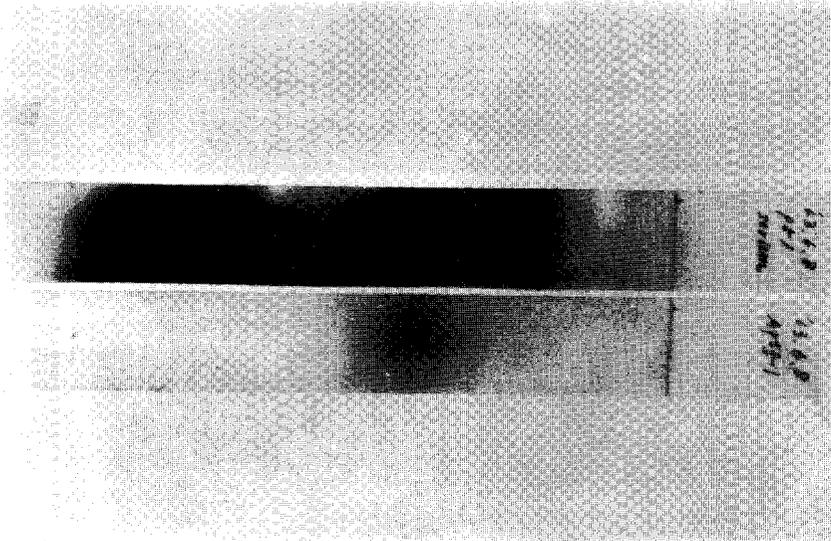


図 2 培養濾液蛋白画分 Apt-f の濾紙電気泳動

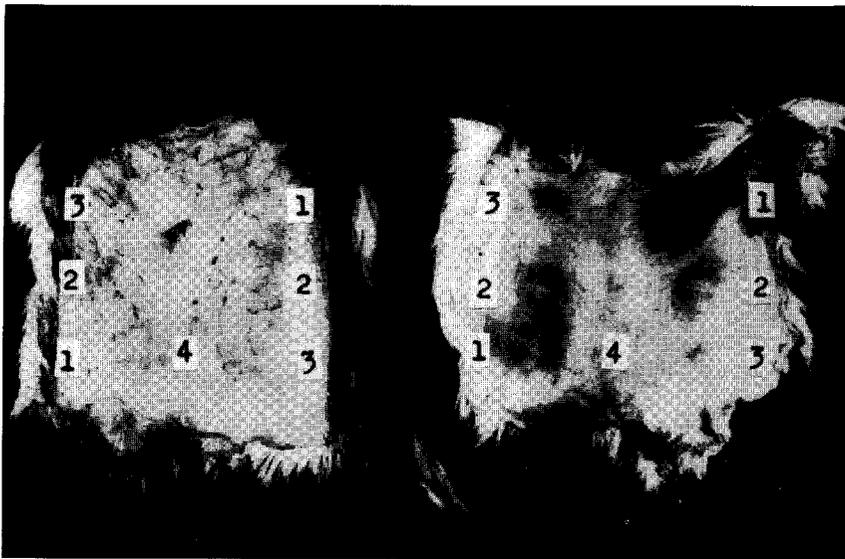


図 3 passive cutaneous anaphylaxis

右：P 5，後処置として色素加抗原液静注

左：P 6，後処置として色素液静注

6 時間実験

1：非稀釈血清，2：10倍稀釈血清，3：50倍稀釈血清 4：生食水