



Title	アスペルギルス症の免疫病理学的研究 : 5. 全編に対する総括・考按
Author(s)	河内, 薫; KAWACHI, Kaoru
Citation	結核の研究, 25-26, 37-44
Issue Date	1967-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26775
Type	departmental bulletin paper
File Information	25_26_P37-44.pdf



アスペルギルス症の免疫病理学的研究

5. 全編に対する総括・考按

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41年8月15日受付)

従来、環境中に常在する真菌は主として気管支喘息等、アレルギー性呼吸器疾患のアレルゲンとし注目されていた。ところが近年化学療法、抗生物質、副腎皮質ホルモン、抗癌剤等の著しい発達及び広汎な使用により、本来、非病原性又は毒力が低いと考えられていた真菌による感染症が増加し、感染原としても注目されるようになってきた。

深在性真菌症をきたすアスペルギルスも自然界に広く常在する真菌であり、元来、鳥類に対しては病原性が認められていたが、人体に対しては病原性は低いと考えられていたものである。深部アスペルギルス症としては、肺を主体とする感染が大半を占め、殆んどの場合 *Aspergillus fumigatus* によって引き起こされると言われている¹²²⁾。しかしながら空中に常在する真菌が気道内に侵入した場合、そのまま感染の成立、発症へと進行するのではなく、その感染発症には宿主側又は寄生体側のいずれか又は両方に何らかの誘因が存在すると考えられ、特に宿主側の感染防禦因子が重要な役割を演ずると思われる³²⁴⁾。

一方、アスペルギルスが気管支喘息症のアレルゲンとして作用することは周知の事実である^{57)~9)}。従って肺のアスペルギルス症を考える場合、菌の侵入増殖性とアレルゲンとしての作用の両面から追求されねばならない。事実アスペルギルスが原因したアレルギー肺炎の報告もみられる^{10)~13)}。

肺アスペルギルス症の発症因子として、他の肺疾患や、肺、気管支の損傷があり、局所的な抵抗性減弱部位が存在するとアスペルギルスの定着、増殖をきたしやすいことは勿論考えられるが、その他の要因としてアレルギーの関与を考えてみる必要がある。アスペルギルス感染症における寄生体側のアレルギー的役割は、一般の細菌感染症の場合と本質的には異なるものではないと思うが、形態的にも成分上からもはるかに複雑であり、そのために感染及び免疫上にみられる多様性がその解明を一層困難

にしていると考えられる。

1. 抗原の精製及び生物学的活性

肺アスペルギルス症では殆んどの場合、菌は喀痰中に発見されるが、感染症に関係なく常在菌として混じていることがあるので、菌の分離だけでは診断が確定されないという困難さがある。それで、アスペルギルス症の診断の一助として免疫学的反応の問題が比較的古くから言われており、すでに1939年 Henrici¹⁴⁾ は cell sap を抗原として免疫家兎を用いて皮内反応を試みている。我国では三上¹⁵⁾、間瀬¹⁶⁾等が培養濾液を用いて臨床的に皮内反応を試みており、Longbottom¹⁷⁾ も培養濾液を抗原として、アスペルギローム患者の93%に陽性反応を認めている。更にアスペルギルス菌体そのものを用いて直接凝集反応が試みられたが、自家凝集反応が強いため不適であった^{18)~20)}。一方、瀬尾²¹⁾はアスペルギルス菌体の多糖体画分を抗原として感作血球凝集反応を試みている。沈降反応としては、古くは松本¹⁸⁾が培養濾液を抗原として用いているが、我国では現在、免疫反応用抗原として、もっぱら秋葉法²²⁾による菌体多糖体画分が使われている。補体結合反応も試みられているが、特異性が認められていない^{18)~20)}。このように免疫学的反応の試みと平行して、より抗原性の高い、純化された抗原を得ようとする努力がなされており、現在までは菌体の多糖体成分を抗原とした場合が多い^{21)23)~25)}。ところが、血清抗体価の低いことがアスペルギルス症を含む外因性真菌症の特徴であり、皮内反応は別として免疫血清反応ではいずれの場合も高い抗体価が得られていない。

そこで筆者はまず、反応原性の更に高い抗原を得ようとしてアスペルギルス菌体の煮沸又は凍結融解による抽出、Urea 抽出、フェノール抽出、緩衝液による抽出等を試みた。この中、フェノール抽出法以外は収量が非常に悪く、実際の使用に耐えず、抗原性の比較は行ないえなかった。更にアスペルギルス培養濾液を80%硫酸飽和

で塩析を行ない、又その上清をメタノールで分画した*。得られた各成分について沈降反応原性及び皮内反応原性を比較した。その結果、皮内反応原性は培養濾液から硫酸塩析法で得られた蛋白画分が最も優れており、乾燥量 1 γ をアスペルギルス死菌感作兎に皮内注射すると、24 時間後 11 \times 10mm \sim 33 \times 31mm の発赤を呈し、次いで菌体からのフェノール—硫酸抽出蛋白画分、次いで菌体からのフェノール—エタノール抽出多糖体画分が反応原性の高いことがわかった。沈降反応原性を同一抗血清で測定すると、培養濾液から得た蛋白画分 (Apt-f) の抗原価は 2¹¹ 倍 (1 mg/ml を原液として、以降同じ)、抗体価 2⁶ 倍、菌体蛋白画分及び菌体多糖体画分は抗原価 2⁹ 倍、抗体価 2⁴ 倍、培養濾液多糖体画分は抗原価 2³ 倍、抗体価 2⁰ 倍だった。このように蛋白画分が優れた抗原性を示したことは従来、アスペルギルスを含む真菌類の抗原としてもっぱら多糖体成分が追求されて^{23)27)~30)} 来たことに反して興味深い事実である。Salvin²⁰⁾ はアスペルギルス cell sap, 菌体の蛋白画分及び多糖体画分を用いて沈降反応を比較し、沈降反応原性は蛋白画分にあるのではないかと推定している。一方、皮内反応原性については、培養濾液においても菌体成分においても蛋白画分は多糖体画分よりも優れていた。最近、青木³¹⁾ は真菌類のアレルゲン性は多糖体を含む蛋白性画分にあると報告している。また木村等³²⁾ は *A. fumigatus* の菌体から蛋白画分を得て、皮内反応抗原として、より優れていることを認めている。多糖体抗原を主に追求している人々は抗原の活性をいわゆる即時型反応に基準を置いているが、筆者の得た蛋白画分 Apt-f では 24 時間値、即ち、Arthus 反応に基準を置いている相異とも言える。なお、アスペルギローム患者にこの Apt-f 1 γ を皮内注射したところ、24 時間値で 32 \times 22 mm の発赤硬結を示した。このように筆者が得た培養濾液からの蛋白画分即ち Apt-f は比較的優れた抗原性を有していることがわかった。しかし実際に臨床的に使用するにあたっては、気管支喘息症等、アスペルギルスに対して感受性の高い場合にはこれらの免疫反応が陽性になる可能性があるため、感染症との鑑別が必要となる。又、その特異性については Longbottom¹⁷⁾ はアスペルギルス培養濾液を抗原とした場合の皮内反応で、アスペルギルス属間の交叉反応を認めており、今後に残された問題である。

Apt-f による皮内反応を感作家兎及びアスペルギローム患者で経過を追って観察すると、注射後数時間で著明な浮腫をきたすのが特徴的で、次第に浮腫の消退と共に発赤が現われ、24 時間で最強となり、硬結を伴った境界鮮明な発赤を示す。この 2 つの型を示す皮内反応につ

いては後述する。

2. 感作のアスペルギルス感染に及ぼす影響

肺アスペルギルス症の感染及び病巣形成についてみると、その多くは局所的な抵抗減弱部位に定着増殖する形をとり、周囲組織への侵襲や他臓器、全身への撒布は殆んどみられないのが特徴である。ところが末期感染の形で感染発病する場合には、全身的又は種々の臓器に侵襲的に撒布する傾向がある。このように宿主の抵抗性因子がアスペルギルス症の病巣形成に大きい役割を果していることが推定出来る。そこで筆者はアスペルギルス感染発症に、特異的なアレルギー反応が関与するか否かを追求するために、アスペルギルス死菌感作家兎を用い、死菌又は生菌をチャレンジした場合の肺病変を経時的に観察し、同時に皮内反応及び沈降抗体価の変動を追跡した。この 2 つの実験で、感作動物と無処置動物間の病変の差及び死菌チャレンジと生菌チャレンジ間の肺病変の経過及び免疫反応の変動に著しい差が認められた。

死菌チャレンジ実験では、感作群は早期に肺に高度の病変即ち血管壁のフィブリノイド様変化、肺胞内への漿液滲出、血管内への血漿うっ帯、血管の拡張破壊による出血、白血球及び単核細胞の浸潤からなる典型的な Arthus 反応様病変が起こされ、速やかに肉芽腫性増殖炎を形成し、次第に吸収されていくが、対照群では単なる異物炎が軽度のみられるにすぎなかった。

ところが生菌チャレンジ実験では、死菌チャレンジ実験の場合のように初期の著しい滲出性病変は認められず、チャレンジ後 1 週頃から大小単核細胞を主にした増殖性繁殖炎は速やかに巨細胞を混じた類上皮細胞性結節炎に発育し、次第に吸収されていった。これに対して対照群では感染後 2 週目頃より、中心壊死に陥った大結節性病巣が崩壊して高度の気管支肺炎又は剥離性肺炎に変じ、次第に繁殖炎に移行していった。

このように死菌及び生菌チャレンジ実験共に感作群と対照群の間には病変の相異が明らかに認められたが、これが果して循環抗体に基づくものか、組織結合抗体又は宿主の防禦力の変化に関係しているのかは不明である。しかし今回の実験では血中抗体価 (沈降抗体価) と肺の病変程度の間には直接的な相関関係はないように思われた。肺の病変経過を観察すると、死菌及び生菌チャレンジ実験共に感作処置により類上皮細胞性結節が早く、しかも多量に出現する事実は類上皮細胞出現に関する免疫学的機序の究明を目的として筆者らの行なった実験的結核症における感作群の肺にみられた病変経過と同じであ

る³³⁾³⁴⁾。類上皮細胞を主体とする結核性肉芽腫の成立に関しては古来、結核菌体成分が注目され、多方面から研究されているが、中でも菌体脂質が重視されており⁵⁾⁶⁾、筆者らの実験でも Folch の変法で得られた脂蛋白が最も関連性の深いことを認めている⁷⁾⁸⁾。一方、アスペルギルス菌体の acetone-ether 可溶性脂質に Adjuvant 作用があり、即ち抗体産生を高める作用を有していることが報告されている⁹⁾。これは局所的に単核細胞を強く滲出増殖させる作用にもとづくと考えられているが、アスペルギルスのこのような性格と感作によるアレルギー炎が相乗して可成り早期に成熟した類上皮細胞性結節が形成されたと考えられる。

従来、一般にアスペルギルスはこの菌に対して過敏状態にある人に病原性を発揮すると考えられている¹⁾²⁾⁴⁾³⁰⁾⁴¹⁾。即ち、アスペルギルス胞子が吸入されると、これが抗原となり気管支内にアレルギー性反応が起こり、粘液、フィブリンの滲出、好酸球等の細胞浸潤が気管支腔を閉塞し、肺の虚脱や硬化をきたしやすいのではないかと推定している。実験的にも岩田⁴²⁾は細胞壁画分であらかじめ感作した家兎にアスペルギルス生胞子を肺内接種で感染させ、肺に壊死性空洞が形成されるのをみている。しかし一方、人は外因性真菌の感染を受けると血清抗体価は低い強い免疫を得て、再感染は少ないとも言われている⁴³⁾⁴⁴⁾。真菌に対する獲得性抵抗については菌種によりいろいろの説があり、*Coccidioides immitis*^{45)~47)}、*Histoplasma capsulatum*^{48)~50)} では獲得性抵抗が得られるが、*Cryptococcus neoformans*、*Candida albicans*⁵⁶⁾⁵⁷⁾ については両説がある。たとえば *C. neoformans* についてこのように相反する説があるのは免疫条件が関与し、感作量及びチャレンジ量の相関関係によることが証明されている⁵²⁾。筆者の生菌チャレンジ実験では、感作処置により感染成立を防禦することは出来なかったが、病変の性格は対照群との間に可成りの差を認め、速やかに繁殖炎を形成し治癒におもむいた。この成績は岩田⁴²⁾の実験成績と全く相反する。岩田は肺アスペルギルス症の感染成立のためには感作処置が必要であると報告している。ここで両者の実験条件の最も異なる点は、筆者は 10^6 /ml の生胞子を静注によりチャレンジしているが、岩田は同程度の菌量を肺内又は経気道的に直接注入していることである。したがって肺実質内に侵入する菌量及び分布には可成りの差があるものと考えられる。肺内に大量の生菌が局所的に注入されて生じる壊死空洞病巣は結核症における Koch 現象のように傷害性のアレルギー反応が関与していることが考えられる。即ち同じ Koch 現象でも 2 次的にチャレンジされる菌量が多い時には局所の

はげしい傷害性病変が生じるのに対して、チャレンジ量が少ない場合は局所のアレルギー反応はきわめて軽微で、菌の全身への撒布が阻止され、免疫が成立すると考えられる。小坂⁵⁸⁾は家兎に経気道的にアスペルギルスを注入して気管支肺炎、空洞化を起こさせているが、菌を比較的多くすれば感染成立に感作処置は必ずしも必要のないことを報告している。

今回の実験で、死菌をチャレンジした場合は初期に強い滲出性病変が生じたが、これは菌体がすでに破壊されているために大量の抗原が一時に作用したためであると考えられる。これに反して生菌チャレンジでは死菌チャレンジの時のように初期の強い滲出炎はみられず、始めから繁殖炎又は結節性病変の傾向を示した。これは菌量が少ないこと及び菌体が厚い被膜でおおわれているために菌体抗原が宿主の組織と接触するのを妨げ、弱い抗原としてしか作用出来ないためとも考えられる。一方、生菌感染した対照動物では抗体による防禦機序の無いために菌の増殖を許し、非特異的に大量の多核白血球が浸潤して作られた大結節性病巣は容易に崩壊され、高度の肺炎をきたしたものと思われる。小坂⁵⁸⁾は家兎を用いて実験的アスペルギルス症を起こさせ、免疫群では中心壊死を伴う大病巣は少なく、むしろ結節を形成する傾向がみられるのが特徴であると報告している。これは筆者の生菌チャレンジ実験と一致した結果である。

末期感染症としてのアスペルギルス症が侵襲的で全身撒布をきたし易いのは宿主の抵抗性の減弱という漠然とした概念に基づいているが、一方しばしばみられる肺アスペルギローームは特有用限局性病巣を形成し、周囲組織への侵襲が少なく、他臓器への撒布は殆んどみられない。この病理学的特異性からアスペルギローーム形成機序に結核における空洞形成に類似した免疫機序⁵⁹⁾⁶⁰⁾の関与を推定させる。沢崎⁶¹⁾は実験的に肺動脈血管の狭窄を起こさせることでアスペルギローームの形成に成功しているが、アレルギー反応の 1 つとして生じた血管炎が速やかに血管の肥厚狭窄をきたし、これがアスペルギローームの発育を促がしているのかもしれない。

一方、副腎皮質ホルモン投与は細網内皮系の機能を低下させ抗体産生を遅延抑制させることは周知の事実であるが、臨床的にも副腎皮質ホルモンの投与と深部真菌症との関連性が検討されている^{62)~67)}。Sideransky⁶⁸⁾ はマウスにアスペルギルス胞子を吸入させると一時的に致死しない程度の肺炎を起こすが、コーチゾンの投与で胞子は菌糸に発育し、肺実質を穿通して致死的な肺アスペルギルス症になることを報告している。また、マウスに病原性のない *A. niger* も、コーチゾンの投与で著しい病

変を起こさせている⁶⁹⁾。同じように網内系及び造血系の機能を抑制させる放射線照射でマウスにアスペルギルスの感染を起こさせ、死に致らしめた報告もある^{70)~72)}。これらの処置がアレルギー性反応又は免疫反応の抑制因子として作用していると考えられる。このような免疫機構の欠如とアスペルギルス感染の関連性を、最近 Wahner¹²⁾ は多数の肺アスペルギルス症例を集計し、侵襲性に肺組織を侵す型は4才以下の幼児にみられ、成人ではみられなかった事実から推定している。

以上、実験的肺アスペルギルス症における感作の役割を主として病理組織学的に観察し検討した。更にこの時の免疫学的反応を皮内反応及び血清沈降抗体価の両面から検討した。一般に実験動物での Arthus 現象は血清中の沈降抗体と密接な関係にあることが報告されているが、今回のアスペルギルスチャレンジ実験では肺の病変程度と血清沈降価の間には明らかな相関関係はみられなかった。したがってチャレンジにおける肺病変は単なる Arthus 現象ではないことを意味している。しかしチャレンジ直後に沈降価が一時的に低下し、ついで次第に上昇する事実は菌と血中抗体の間で抗原抗体反応が引き起こされたことを物語っている。一方、皮内反応はチャレンジの翌日から増強し、肺の病変の強い例は皮内反応の程度も強いことがわかった。この事実及び沈降抗体価と皮内反応の間に関連性の全くないことからアスペルギルスチャレンジによる肺のアレルギー性病変は血中抗体よりもむしろ組織結合性抗体と密接な関係があるのではないかと思われる。Pepys¹¹⁾ は肺アスペルギルス症の患者にアスペルギルス菌体抽出液を注射すると沈降素は消失したがアスペルギルスに対する過敏性は消失しないので、又逆の場合もあり、少なくとも2型の抗体が関与しており、その第1は非沈降性で皮膚過敏性抗体に属するものであり、第2は沈降性で“late” Arthus 反応をきたすものであろうと言及している。その後の報告¹⁷⁾によれば、アスペルギルスに対する気管支喘息症と肺好酸球症の両方を持った患者では沈降素と wheal 型皮内反応性を最も強く持っているので、沈降素とレアギンの両方が肺病変に関与しているのではないかと推測している。

以上、肺アスペルギルス症の病巣形成に、感作が大きな意義を持つことがわかった。

3. アスペルギルス症の血中抗体について

肺アスペルギルス症の血中抗体の特異性や意義については殆んど解明されていない。これは免疫反応として行なわれている沈降反応を含め、抗体価が非常に低いため

とも考えられる。まず、アスペルギルス生菌感染家兎の血清蛋白を濾紙電気泳動法で経時的に分析した。その結果、感染直後から β - 及び γ - グロブリンの増加するのが特異だった。

次に抗アスペルギルス家兎血清、更にアスペルギローム患者血清を DEAE-cellulose column chromatography で分画して各種抗体の分布を検索した。一般にセルロースイオン交換体による血清蛋白の分画で、 γ_2 - グロブリンに沈降抗体が含まれ、皮膚感作抗体は β - 又は γ_1 - グロブリンに含まれることが報告されている⁷⁵⁾⁷⁶⁾。

抗アスペルギルス家兎血清では、沈降反応活性、PCA 反応活性及び BDB 反応活性は第1分画、即ち濾紙電気泳動で遅い易動度に相当する γ - グロブリン分画にみられた。Prausnitz-Küstner 反応活性は II, III 分画、即ち速い易動度の γ - グロブリンに相当する分画に軽度認められた。ここで用いた BDB 感作血球凝集反応は非沈降性抗体を検出する目的⁷⁷⁾ で Coombs⁷⁸⁾, Stavitsky⁷⁹⁾, Gordon⁸⁰⁾ らによって改良されてきた鋭敏度の高い凝集反応であり、もっぱら気管支喘息症等のアレルギー性疾患に応用されている⁷⁸⁾⁸¹⁾⁸²⁾。BDB 反応は Boyden による Tannin 酸法と同じように蛋白抗原を赤血球に couple させて抗原抗体反応を起こさせるもので、そのつなぎ手として Bis-Diazotized-Benzidine を用いる。抗原蛋白の tyrosine 又は histidine を還元して一層強い結合系を作ったもので、抗原の遊離が防がれていると言われている⁸⁴⁾。その鋭敏度は Tannin 酸法と略同じか、より鋭敏である⁸²⁾⁸⁵⁾。しかし、Arbessman⁸²⁾はこの両者は全く異なる型の抗原抗体系からなると述べている。筆者も抗アスペルギルス家兎血清と Apt-f を用いて BDB 反応と同時に Tannin 酸処理赤血球による感作血球凝集反応を試みたが後者は全く陰性だった(未報)。BDB 法と Tannin 酸法における抗原抗体系の相異か、又は Tannin 酸法による conjugate が不安定のためかは不明である。

次に、アスペルギローム患者血清を同様に DEAE-cellulose を用いて分画し、同じように抗体活性の分布を調べた。BDB 反応活性は I 分画に限局性にみられ、IV 分画即ち γ_2 グロブリン分画にもわずかに認められた。Prausnitz-Küstner 反応活性は II 分画に可成り強く現われたが、沈降反応及び PCA 反応活性は全て陰性だった。BDB 抗体価は抗アスペルギルス家兎血清よりもアスペルギローム患者血清の方が高い値であるにもかかわらず沈降反応活性及び PCA 反応活性が全く陰性であるのは、これらの反応に関与する抗体が異なるためであると思われる。BDB 抗体と Prausnitz-Küstner 抗体の関係

については種々論議されているが、Sehon⁸⁶⁾は ragweed に過敏な患者で感作処置を受けていない例は BDB 抗体価と Prausnitz-Küstner 抗体価はほぼ平行する事実から BDB 抗体の 1 部は皮膚感作抗体とも関連しているが、BDB 抗体と皮膚感作抗体が同一でない根拠は 56℃ 数時間の加熱で Prausnitz-Küstner 反応活性は消失しても BDB 反応活性は減少しないので明らかであり、BDB 抗体には少なくとも 2 つの性状があると指摘している。一方、皮膚感作抗体と凝集反応抗体を分離しようとする試みは DEAE-cellulose⁸⁷⁾⁸⁸⁾、Electrophoresis⁸⁹⁾⁹⁰⁾、アルコール分画法⁹¹⁾、硫酸亜鉛沈澱法⁹²⁾⁹³⁾等を用いて行なわれているが、結局、凝集反応抗体は γ_2 -グロブリンに、皮膚感作抗体は γ_1 -グロブリンに主に関係していると考えられている^{76)92)~94)}。抗アスペルギルス血清においても、今回の実験で BDB 抗体は I 分画、即ち γ_2 -グロブリンに比較的限局してみられ、皮膚感作抗体は II 分画、即ち γ_1 -グロブリン領域を中心に可成り広範囲に含まれることがわかった。しかし皮膚感作抗体に凝集反応力があるか否かはいまだ不明である⁹⁵⁾。

ここで Apt-f を抗原とした場合の皮内反応の様式を振り返ってみると、アスペルギルス感作家兎及びアスペルギローム患者共に注射後即時性の強い浮腫を呈し、その消退後、発赤硬結が現われ、24時間値が最強となる。注射後間もなく出現する浮腫反応に皮膚感作抗体が関与するのではないかと思われる。

抗アスペルギルス血清中の抗体について基礎的な分析を行なったが、アスペルギローム患者血清については現在応用されている抗体検出法では十分な抗体価が得られず、必ずしも満足出来る結果が得られなかったのに対して BDB 凝集反応による抗体の検索は比較的優れた方法であり、その反応機序については今後追求して行きたいと思う。

4. 感作の食菌作用に及ぼす影響

アスペルギルスは人体にとっていわゆる弱毒真菌であり、従ってその発症には宿主側の因子即ち抵抗力が大きな役割を果たすものと考えられる。上述したアスペルギルス死菌及び生菌チャレンジ実験で、感作家兎肺には明らかなアレルギー性病変を認めた。この事実は肺アスペルギルス症の発症に宿主側の免疫反応が何らかの影響を及ぼしていることを示唆するものである。一般に感染症における宿主の食菌作用及び抗体産生はその生体の感染防禦機構の重要な因子と考えられている。従って食細胞の食菌過程については細菌に対する食菌と感染症の関連において古くから興味を持たれていた。寄生体が食細胞

に貪食される際、宿主の体液成分が関与するだろうことは容易に想像出来る。血清中のオプソニンが菌に対する食作用を促進する事実は古くから認められているが、その機序はいまだに不明である。このオプソニン及び血中抗体の免疫効果は菌種によって異なり、たとえば連鎖球菌に対しては貪食促進作用は非常に著明であるのは、結核菌、チフス菌、ブルセラ菌等に対しては効果が低いと言われている⁹⁶⁾⁹⁷⁾。最近 Boyden ら⁹⁸⁾⁹⁹⁾は感作により生じる cytophilic antibody が大食細胞に吸着されると、抗原粒子を細胞表面に吸着させ、補体の存在下で貪食過程を促進すると報告している。そこで筆者はアスペルギルスのような弱毒真菌に対する食菌作用を、主に感作処置との関連において追求したのである。

感作家兎及び対照家兎の腹腔にはアスペルギルス生孢子を感染させたところ、共に食細胞の食菌作用は著明で、比較的速やかに浄化されるが、食菌能力は感作群で非常に上昇していた。アスペルギルス孢子は大きな粒子であるためにもっぱら大食細胞により貪食消化され、多核白血球にはわずかに取られるにすぎない。感作動物の食細胞の食菌能が亢進している証拠として、食菌率がより速やかに上昇していること、遊離孢子が速やかにみられなくなるの他に、対照動物では感染後 3 時間目に大量の多核白血球が滲出していることが指摘出来る。食細胞の貪食能が劣っているために、非特異的に多核白血球の滲出が惹起されたものと思われる。これは前述の生菌チャレンジ実験で、対照家兎肺に多核白血球の反応が非常に強かった結果と一致しており、大量滲出にもかかわらず、貪食能が弱いために容易に崩壊され、肺炎に進んだものと思われる。

感作動物での食菌率の増強は果たして体液成分、即ち血中抗体の影響を受けているか否かが次の目標になり、充分洗滌した感作細胞及び無処置細胞に各々抗血清又は正常血清を添加して、試験管内で菌を加えて食菌作用を観察した。in vivo の場合と同じように感作細胞はより早く食菌能を現わしたが、抗血清の影響は殆んどみられない。前述の生菌チャレンジ実験で、肺病変の程度と血中沈降抗体価の間に何ら関連性のみられなかった事実を一面で物語っているとも言える。これらの結果からもアスペルギルスによる感作状態は結核菌やチフス菌によるのと同じように「細胞免疫」の傾向を示していると考えられる。これらの菌では血中抗体に関係なく、免疫細胞のみで菌の細胞内増殖を抑制出来ることがわかっている^{100)~102)}。今回の in vitro の実験では 24 時間後、感作細胞においても正常細胞においても孢子は発芽しており、感作処置による菌の発育抑制効果はみられなかつ

た。これは添加した菌量が多かったためと考える。

アスペルギルス生菌チャレンジ実験において、感作動物の肺組織では対照物より早期に大単核細胞が大量浸潤し、菌は浄化され速やかに繁殖炎が形成されたとみなすならば、抗体の他に感作細胞による菌の貪食、消化の亢進も一役かっていると考えられる。

以上、アスペルギルスの抗原の精製に始まり、感作による肺病変への影響、更には血中抗体の分布、感作と食菌作用の関係について検討してきた。その中では抗原抗体反応の面では特異性ということが今後の問題として残されている。筆者のこの論文は医原病としてクローズアップされてきた真菌症の病理に小さいながらいくつかの示唆を与えたものと信ずる。

結 論

肺アスペルギルス症の感染発病を免疫病理学的な立場から究明することを試みた。

1. まず、より優れた抗原を得るためにアスペルギルス菌体及び培養濾液を各種の方法で分画してその抗原性を比較したところ、培養濾液から硫酸塩析法で得られる蛋白画分が最も優れた抗原性を示した。この抗原(Apt-f)を用いてアスペルギルス感作家兔血清で沈降反応、PCA 反応、BDB 感作血球凝集反応、Prausnitz-Küstner 反応を試み、それぞれ陽性反応が得られた。また皮内反応抗原としても優れていた。

2. アスペルギルス感作家兔血清及びアスペルギローム患者血清を DEAE-cellulose で分画し、画分中の抗体活性の分布を検討した。

3. 肺アスペルギルス症の感染時における抗原抗体反応の関与を追求するために、アスペルギルス感作家兔にアスペルギルス死菌又は生菌をチャレンジして、無処置家兔の場合とその病変を比較した。死菌チャレンジ実験では、感作家兔肺に明らかなアレルギー性滲出炎を認めた。生菌チャレンジ実験ではチャレンジ後、感作家兔肺では速やかに繁殖炎が形成され、次第に吸収されるのに対して、無処置家兔では著明な気管支肺炎を起こし、治療は延長した。

4. 感作により生じたこのような病変の軽減は、果たして獲得性抵抗が授与されたことによるのかを検討する1方法として、アスペルギルス感作家兔より得た大食細胞にアスペルギルス生胞子を感染させ、その食菌能を観察した。感作細胞は in vivo においても in vitro においても貪食能は亢進しており、in vivo では菌は速やかに清掃されることを認めた。

5. 以上の成績より、肺アスペルギルス症の感染発症

に及ぼす感作の影響を病理組織学的見地及び食菌能の両面から考察を加え、更に宿主側の免疫反応についても検討した。

文 献

- 1) 沢崎博次：真菌と真菌症，5，45，1964.
- 2) Seabury, J. H. and Samuels, M. : Am. J. Clin. Path., 40, 21, 1963.
- 3) Okudaira, M. and Schwarz, J. : Laboratory Invest., 11, 1053, 1962.
- 4) Louria, D. B. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 98, 617, 1962.
- 5) Feinberg, S. M. : Allergy in Practice, Year Book, Publishers Inc., Chicago, 1946.
- 6) Maunsell, K. : Progress in Allergy, Switzerland, 4, 1954.
- 7) Weiner, A. : Ann. Allergy, 18, 1004, 1960.
- 8) 高橋昭三：アレルギー，103, 223, 1961.
- 9) Feinberg, J. G. and Temple, A. : Int. Arch. Allergy, 22, 274, 1963.
- 10) Hinson, K. F., Moon, A. J. and Plummer, N. S. : Thorax, 7, 317, 1952.
- 11) Pepys, J., Riddell, R. W. et al. : Am. Rev. Resp. Dis., 80, 167, 1959.
- 12) Wahner, H. W., Hepper, N. G. G. et al. : Ann. Int. Med., 58, 472, 1963.
- 13) Finegold, S. M., Will, D. and Murray, J. F. : Amer. J. Med., 27, 463, 1959.
- 14) Henrici, A. J. : J. Immunol., 36, 319, 1939.
- 15) 三上次郎，大久保新他：呼吸器診療，12, 664, 1957.
- 16) 間瀬，南地：真菌と真菌症，1, 88, 1960.
- 17) Longbottom, J. L. and Pepys, J. J. : Path. Bact., 88, 141, 1964.
- 18) Matsumoto, T. : Trans. Brit. Mycol. Soc. 14, 64, 1929.
- 19) Ninared, P. : Paris Medical., 22, 531, 1929.
- 20) Salvin, S. B. : Prog. in Allergy, 7, p. 220, 1963.
- 21) 瀬尾昌克：岡山医学会誌，72, 2049, 2069, 2091, 2111, 1960.
- 22) 秋葉朝一郎：菌交代症，p. 106, 医学書院，東京，1958.
- 23) 秋葉朝一郎：真菌と真菌症，1, 3, 1960.
- 24) 和田敏郎：日細菌誌，15, 528, 1960.
- 25) Stanley N. F. : Austral. J. Exper. Biol. Med. Sci., 28, 99, 1950.
- 26) 河内 薫：結核の研究，20, 33, 1964.
- 27) Sternberger, L. A. : J. Allergy, 22, 1951.
- 28) Pappagianis, D. et al. : J. Bact., 82, 714, 1962.
- 29) Summers, D. F. and Grollman, A. P. Immunol., 92, 491, 1964.
- 30) Mitchell, W. O. and Hasenclever, H. F. : J.

- Immunol., **93**, 763, 1964.
- 31) 青木良雄：真菌と真菌症, **6**, 279, 1965.
 - 32) 木村破魔子, 東市郎他：真菌と真菌症, **6**, 281, 1965.
 - 33) 柘植 薫, 奥山春枝, 富崎方子：結核の研究, **16**, **11**, 1962.
 - 34) 河内 薫, 富崎方子：結核の研究, **17**, **18**, 21, 1963.
 - 35) Sabin, F. R. : J. Exper. Med., **52**, Supple. 3, 1930.
 - 36) Roulet, F. and Bloch, F. : Virch., Arch., **298**, 311, 1937.
 - 37) 河内 薫, 富崎方子：結核の研究, **19**, **12**, 1963.
 - 38) 河内 薫, 森川和雄：結核の研究, **19**, **19**, 1963.
 - 39) Stanley, N. F. : Am. J. of Exper. Biol. and Med. Sci., **28**, 109, 1950.
 - 40) Argabrite, J. W. : Ann. of Allergy, **21**, 583, 1963.
 - 41) Clayton, Y. M. : Proc. Royal. Soc. Med., **51**, 501, 1958.
 - 42) 岩田和夫：真菌と真菌症, **3**, 157, 1961.
 - 43) 福島孝吉：真菌症, 金原出版社, 東京1963.
 - 44) Wilson, J. W. : Clinical Immunologic Aspects of Fungous Disease, Charles C Thomas, Publisher, U. S. A., 1957.
 - 45) Fiese, M. J. : Charles C Thomas, Springfield III, 1958.
 - 46) Levine, H. B. et al. : J. Immunol., **89**, 242, 1962.
 - 47) Converse, J. : Amer. Rev. Resp. Dis., **92**, 159, 1965.
 - 48) Salvine, S. B. : J. Immunol., **70**, 267, 1953.
 - 49) Knight, R. A. et al. : Proc. Exper. Biol. Med., **100**, 356, 1959.
 - 50) Salvin, S. B. : Jr. New York-Acad. Soc., **18**, 462, 1956.
 - 51) Gadebusch, H. H. and Gikas, P. W. : J. Inf. Dis., **112**, 125, 1963.
 - 52) Arbahams, I. and Gleran, J. G. : J. Immunol., **85**, 629, 1963.
 - 53) Louria, D. B. et al. : J. Exper. Med., **117**, 509, 1963.
 - 54) Hoff, C. L. : J. Lab. Clin. Med., **27**, 751, 1942.
 - 55) Marcus, S. and Rambo, F. R. : Proc. Soc. Am. Bact., **8**, 92, 1955.
 - 56) Hasenclever, H. F. and Mitchell, W. O., : J. Bact., **84**, 401, 1963.
 - 57) 阿多実茂：日臨, **18**, **21**, 1960.
 - 58) 小坂不二彦：真菌と真菌症, **6**, 93, 1965.
 - 59) Yamamura, Y. : Med. J. of Osaka Univ., **5**, 187, 1954.
 - 60) Yamamura, Y. : Med. J. of Osaka Univ., **2**, 197, 1955.
 - 61) 沢崎博次：真菌と真菌症, **1**, 258, 1960.
 - 62) 大和人士, 人見泰他：真菌と真菌症, **5**, 241, 1964.
 - 63) Levery, E. S. and Cohen, D. B. : Arch. Inter. Med., Chicago, **95**, 118, 1955.
 - 64) 堂野前維摩郷：日本内科誌, **44**, **6**, 1955.
 - 65) 美甘義夫：日本の医学の1959年, p. 525, 1959.
 - 66) Welsch, R. A. and Buchness, J. M. : Am. J. Clin. Path., **25**, 782, 1955.
 - 67) 米倉幸夫：真菌と真菌症, **1**, 24, 140, 1960.
 - 68) Sideransky, H. and Friedman, L. : Am. J. Path., **35**, 169, 1959.
 - 69) 杉本 裕：日新医学, **46**, 495, 1959.
 - 70) 町田宗永：日大医学雑誌, **19**, 1638, 1960.
 - 71) 阿多実茂：真菌と真菌症, **1**, 197, 1960.
 - 72) 福島孝吉：真菌と真菌症, **6**, 77, 1965.
 - 73) Cannon, P. R. and Marshall, C. F. : J. Immunol., **40**, 121, 1941.
 - 74) Ovary, F. and Bier, O. : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., **81**, 584, 1952.
 - 75) Cann, J. R. and Loveless, M. H. : J. Allergy, **28**, 379, 1957.
 - 76) Kuhns, WM. J. : J. Exper. Med., **99**, 577, 1954.
 - 77) Pressman, D., Campbell, D. H. et al. : J. Immunol., **44**, 101, 1942.
 - 78) Coombs, R. R., Howard, D. A. et al. : J. Exper. Path., **33**, 390, 1952.
 - 79) Stavitsky, A. B. and Ariquilla, E. R. : J. Immunol., **74**, 306, 1955.
 - 80) Gordon, J., Rose, B. et al. : J. Exper. Med., **108**, 37, 1958.
 - 81) Richter, M. and Rose, B. : J. Allergy, **34**, 142, 1963.
 - 82) Arbessman, C. E., Rose, N. R. et al. : J. Allergy, **31**, 317, 1960.
 - 83) Boyden, S. V. : J. Exper. Med., **93**, 107, 1951.
 - 84) Turcotte, R. et al. : Am. Rev. Resp. Dis., **88**, 725, 1965.
 - 85) 山村雄一, 石坂公成：免疫化学, p. 616, 朝倉書店, 東京, 1963.
 - 86) Sehon, A. H. : Proceeding of the Third International Congress of Allergology, p. 208, Flammarion, Paris, 1958.
 - 87) Perermutter, L., Freedman, S. O. et al. : Inter. Arch. Allergy, **19**, 129, 1961.
 - 88) Humphrey, J. H. and Porter, R. R. : The Lancet, **272**, 6958, 1957.
 - 89) Sehon, A. H., Fyles, T. W. et al. : J. Allergy, **26**, 329, 1955.
 - 90) Robert, A. C., Menzel, A. E. O. et al. : Int. Arch. Allergy, **17**, 129, 1960.
 - 91) Augustin, R. and Hayward, B. J. : Immunology, **3**, 45, 1960.
 - 92) Vaerman, J. P. and Heremans, J. F. et al. : J.

- Immunol., **91**, 7, 1963.
- 93) Schultze, H. E. : Clin. Chim. Acta, **4**, 610, 1959.
- 94) Yagi, Y., Maier, P. et al. : J. Immunol., **90**, 760, 1963.
- 95) Gyenes, L., Schon, A. H. et al. : Int. Arch. Allergy, **24**, 106, 1964.
- 96) Mitsuhashi, S., Sato, I. et al. : J. Bacteriol., **81**, 863, 1961.
- 97) Holland, J. J. and Pickett, M. J. : J. Exper. Med., **108**, 343, 1958.
- 98) Boyden, S. V. : Immunology, **7**, 474, 1964.
- 99) Sorkin, E. : The Immunologically Competent Cell, p.38 J. and A. Churchill LTD., London, 1964.
- 100) Suter, E. J. : J. Exper. Med., **97**, 235, 1953.
- 101) Fong, J., Shneider, P. et al. : J. Exper. Med., **104**, 455, 1956.
- 102) Ushiba, D., Saito, K. et al. : Japan. J. Microbiol., **3**, 231, 1959.