

カンジダ接種によるラット歯肉病変の 組織学的研究

小木曾 暁

信州大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任: 小谷 朗教授)

A Histopathologic Study on Gingival Lesions Induced by *Candida* Inoculation in Rats

Akira OGISO

Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Akira KOTANI)

This study was carried out to investigate the morphological changes of the rat gingiva following inoculation of *Candida albicans*. Rats were divided into two groups: the leukopenic group treated with cyclophosphamide prior to inoculation of the fungus and the control group without pretreatment. Each animal was inoculated with 2×10^6 viable *C. albicans* subepithelially into the maxillary molar gingiva. The animals were sacrificed 6, 12 hours, 1, 2, 3, 5, 7, 10 and 14 days after inoculation, and subjected to histopathologic and electron microscopic examinations. In the control animals, acute suppurative lesions developed in the molar gingiva by 12 hours after inoculation. The lesions were gradually infiltrated by macrophages and finally replaced by granulation tissue. In contrast, the pretreated animals developed larger abscesses with extensive growth of the inoculated fungi. The covering epithelium engulfed and continuously excluded the abscesses to outside. This mechanism was considered as so-called "transepithelial elimination". In addition, generalized dissemination of the infection occurred in all animals of this group.

These results indicate that polymorphonuclear leukocytes (PMN) may play a significant role at the early stage of oral candidiasis and that so-called transepithelial elimination can occur in the gingival mucosa as in the skin when infiltration of PMN is prominent. *Shinshu Med. J.*, 38: 615-625, 1990

(Received for publication August 1, 1990)

Key words: oral candidiasis, *Candida albicans*, transepithelial elimination

口腔カンジダ症, *Candida albicans*, 経上皮の排除

I 緒 言

カンジダは口腔内正常菌叢の1つで、宿主の感染に対する抵抗性の減弱や菌交代現象などに伴い、しばしば粘膜に病変を形成し、口腔カンジダ症を惹起する¹⁾。その病態は多様であり、慢性化すると化学療法に対し抵抗性で再発しやすい。特にいわゆる compromised host においては、ときに全身への播種を生ずることも

あり、臨床上問題となる²⁾。また、口腔白板症などの角化性病変にカンジダ感染が合併していることが多く、その悪性転化に深く関わっているといわれている³⁾。したがって口腔組織のカンジダ感染は、単なる日和見感染というだけではなく、さらにいくつかの重要な問題を含んでいると考えられる。

口腔組織のカンジダ感染に関しては、すでにいくつかの *in vivo* での実験的検索がなされている⁴⁾⁻¹³⁾。し

かし生体防御という観点から、粘膜下に一旦侵入したカンジダに対しいかなる細胞反応が生じ、カンジダがいかに処理され、かつ排除されるかを検索した報告はない。

そこで著者は、一般に、粘膜の表層部に限局した感染巣を形成するカンジダが、粘膜上皮下に接種された際の組織反応を明らかにするため、無処置対照ラットと抗癌剤投与により一時的に免疫不全状態としたラットとを用いて、口腔粘膜の中でもやや特殊な構造を有する歯肉粘膜上皮下にカンジダを接種し、経時的に組織反応を検索した。

II 材料と方法

1 実験動物：体重160～200gで、8～9週齢のWistar系雄性ラット(日本エスエルシー)54匹を使用し、無処置群(27匹)と抗癌剤投与群(27匹)に分けて用いた。

2 抗癌剤の投与方法：菌接種5日前と、1日前に、cyclophosphamideをそれぞれ50mg/kg, 25mg/kg腹腔内に投与し、菌接種時の末梢白血球数を1,000/mm³以下とした。なおこれら動物に、0.05% tetracycline hydrochloride 溶液を、菌接種5日前より実験終了時まで飲料水として与えた。

3 使用菌株：信州大学医学部第2病理学教室に保存されている川崎病患者より分離された、*Candida albicans* MCLS-2¹⁴を使用した。

4 菌液の調整：Sabouraud寒天培地にて、30°C, 4日間培養した後、滅菌生理食塩水で孢子浮遊液を作成した。この浮遊液を遠沈後、2回滅菌生理食塩水で洗浄した後1×10⁸個/mlに調整した。

5 菌液の接種：それぞれのラットをエーテル麻酔下に、開口状態で固定し、27G注射針を用いて、上記の菌液0.02ml (2×10⁶個)を上顎両側第1臼歯部口蓋側歯肉上皮下に注入接種した。

6 検索方法：両群のラットをそれぞれ3匹ずつ、菌液接種6時間、12時間、1日、2日、3日、5日、7日、10日、14日後と経時的にエーテルにて屠殺した。また同時に末梢白血球数を測定した。それぞれの時点で屠殺したラットのうち1匹は電顕用に、他は光顕用に用いた。

① 光顕用試料：上顎部を頭部とともに一塊として採取し、10%ホルマリンにて固定した。固定完了後、Plank, Rychlo 急速脱灰液にて脱灰し、通常の方法でパラフィン切片を作成し、hematoxylin eosin (HE) 染色, periodic acid-Schiff (PAS) 染色を行った。

② 電顕用試料：メスで菌液接種部の歯肉組織を骨および歯牙から剝離切除し、片刃で細切した。2%グルタルアルデヒドで2時間前固定し、1%四酸化オスミウムで2時間後固定した。通常の方法に従って脱水、エポン包埋し、銀色の超薄切片作成後、酢酸ウラン、クエン酸鉛にて重染色した。試料の観察には日立HU-11A (加速電圧75KV) およびHS-8 (加速電圧60KV) を用いた。

また接種されたカンジダの全身播種の有無を観察するため、全ての動物の肺、肝臓、脾臓および腎臓の一部を採取し、10%ホルマリンで固定後、パラフィン切片を作成してPAS染色を行った。

III 結果

A 末梢白血球数

菌液接種後の末梢白血球数の変動はFig. 1に示す通りである。無処置群では、菌液接種後6～12時間でピークに達し、2日後には正常値に戻った。抗癌剤投与群では、菌液接種3日後まで1,000/mm³以下に保たれていたが、その後急激に上昇し、5日後には20,000/mm³にまで達した。7日後からは減少し、14日後にはほぼ正常値となった。

B 組織学的所見

1 無処置群

a 6時間後：菌要素は、上皮下結合組織、角化上皮内および接合上皮内に散在性に見られた。すでに多形核白血球 (PMN) による貪食が結合組織内および上皮内で観察され、所々に小膿瘍が形成された。周囲の間質は軽度浮腫状であった。多くの菌要素は酵母型のままであったが、一部は発芽して仮性菌糸を形成していた (Fig. 2)。電顕的には、PMNとともに少数のマクロファージ (Mφ) による貪食も認められ、貪食された菌体の一部はすでに変性に陥っていた (Fig. 3)。

b 12時間後：PMNの浸潤が著明となり、大型の膿瘍が形成されていた (Fig. 4)。菌要素は膿瘍内に存在し、仮性菌糸を形成しているものが多くみられた (Fig. 5)。

c 1日～2日後：光顕的にはほとんど全ての菌体が貪食されていた。Mφの浸潤も活発となり、部分的に組織の壊死や上皮下結合組織の浮腫が目立った。電顕的には菌体成分を貪食したMφが集簇する像が多くみられた。またこの時期に、上皮下の膿瘍、あるいは壊死組織に向かって接合上皮の上皮脚が伸長増殖する像がしばしばみられた (Fig. 6)。これに対し、角化

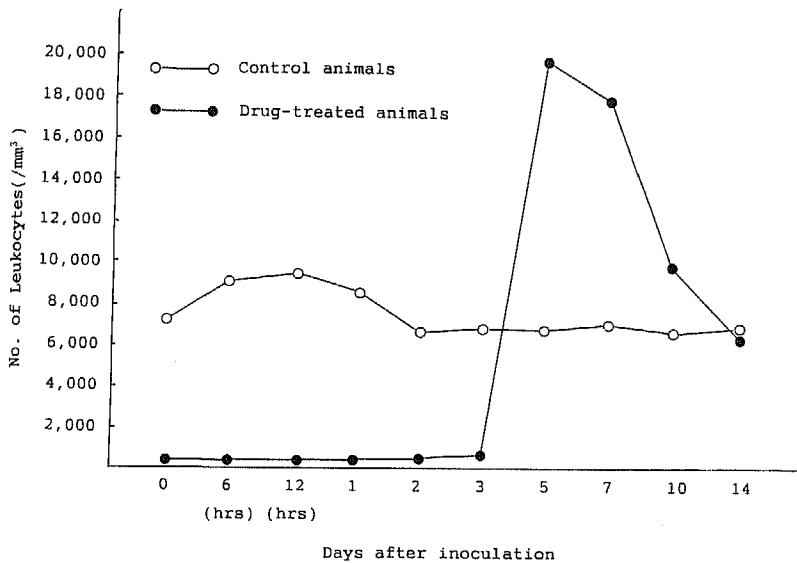


Fig. 1 Average numbers of leukocytes in the peripheral blood of the animals in each group.

上皮においては、上皮脚のわずかな乱れをみるのみであった。

d 3日後：PMN に代わって Mφ の浸潤が主体となり、光顕的には菌体成分は確認できなくなった。一部では軽度の血管の新生や膠原線維の増加もみられた。1～2日後にかけてみられた接合上皮の変化はなく、上皮脚に軽度の乱れがあるのみであった。角化上皮には変化はみられなかった。電顕的には、Mφ 様細胞の細胞質内に著しく変性した菌体成分が確認された (Fig. 7)。

e 5日～7日後：血管の新生や線維の増加が著明となり、肉芽組織が形成された (Fig. 8)。菌体成分は、電顕的に Mφ の細胞質中に確認された。

f 10日～14日：膠原線維がさらに増加し、瘢痕化が始まっていた (Fig. 9)。菌体成分は、Mφ の細胞質内に細胞壁の破砕物が認められる程度となった。なお、観察期間中、多核巨細胞の出現は認められなかった。

2 抗癌剤投与群

a 6～12時間後：菌要素は無処置群の場合と同様、上皮下結合組織および上皮内に認められた。菌の増殖は著明ではないが、仮性菌糸が主体で、この時点ではまだ PMN や Mφ による食食像はほとんどみられなかった。上皮内に仮性菌糸が存在する部分では、12時間後には上皮の錯角化が充進し、上皮の軽度肥厚が認められた (Fig. 10)。

b 1日後：著しい菌の増殖により、角化上皮および

接合上皮が破壊され、潰瘍が形成されていた。著しく増殖した菌要素の周辺部に PMN の浸潤がわずかにみられた (Fig. 11)。

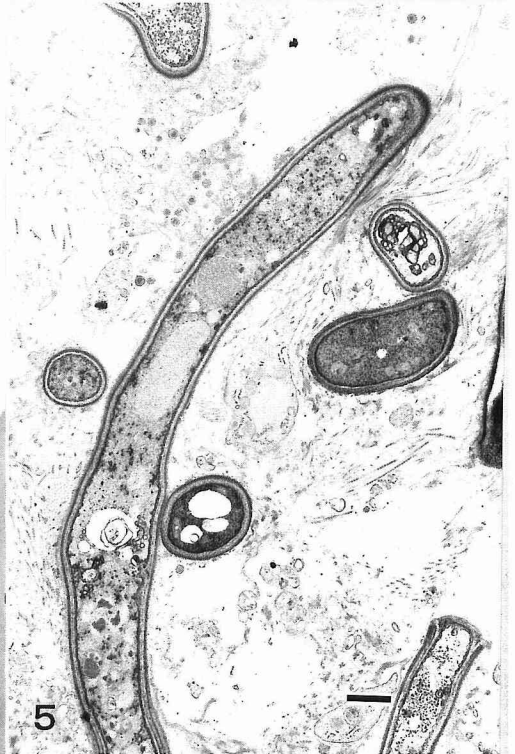
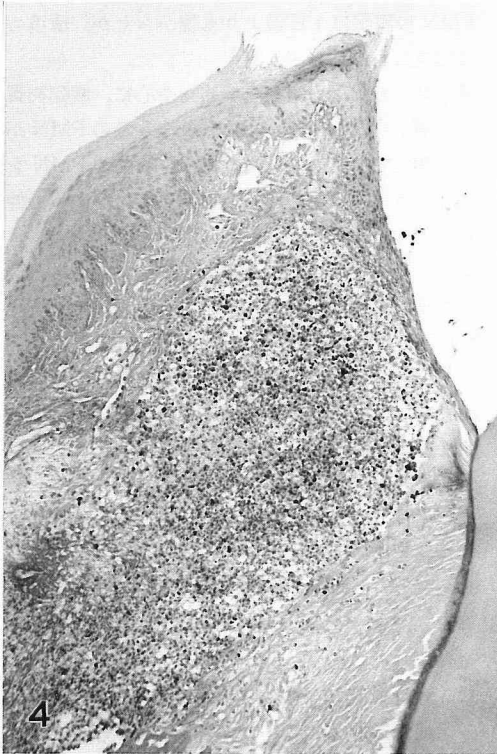
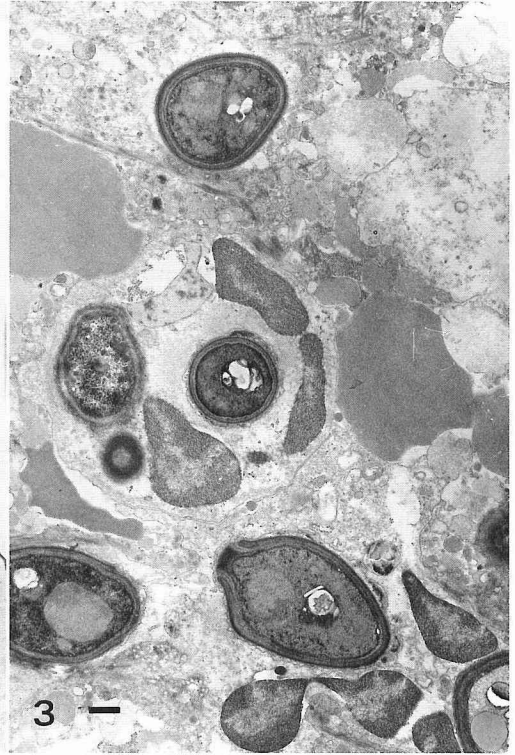
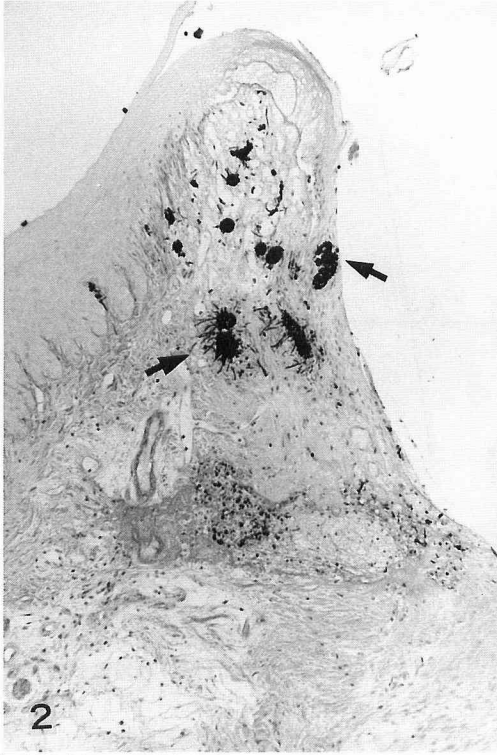
c 2日後：菌の増殖は一部歯根膜組織にも拡がった。PMN の浸潤は1日後よりも強かったが、潰瘍の範囲は拡大し、細菌の侵入を伴っていた。

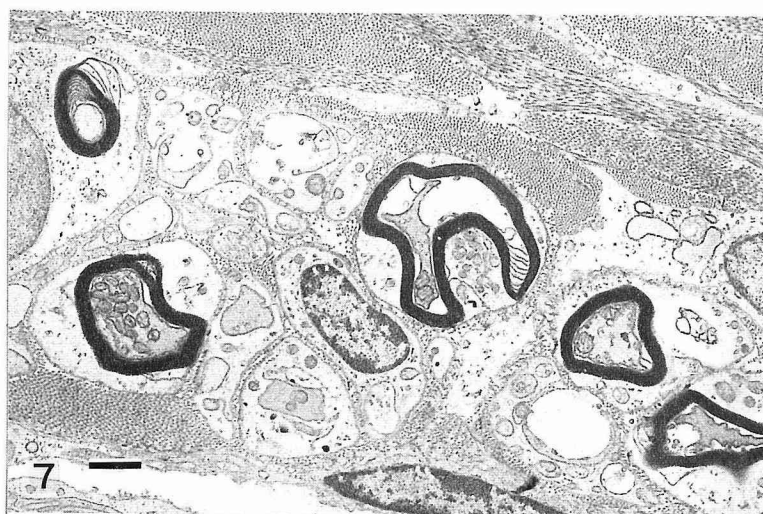
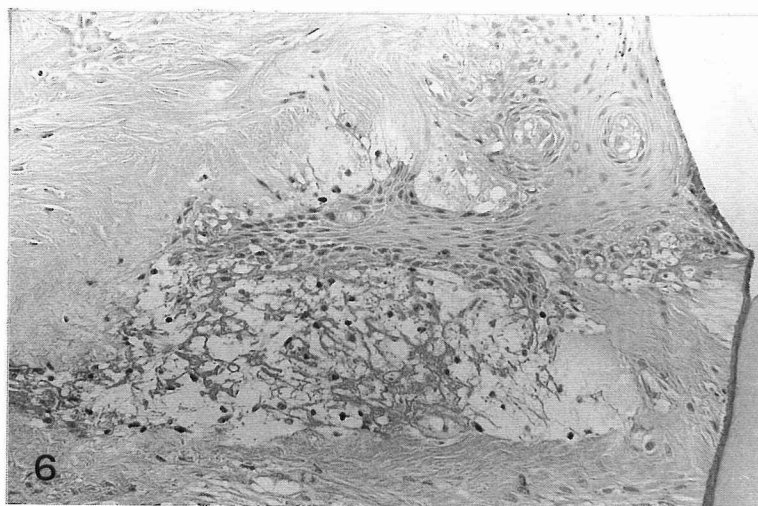
d 3～5日後：潰瘍形成部を中心に、壊死物質とともに著しい菌の増殖が認められ、多量の PMN が周囲に浸潤していた。これら菌要素や周囲の PMN を取り囲むように、潰瘍辺縁の上皮が深部に向かって伸長増殖している像が認められた (Fig. 12, 13)。

e 7～14日後：接種された菌体は、ほとんど全て排除あるいは貪食されていた。PMN に代わって、次第に Mφ の浸潤が顕著となり、膿瘍は縮小した。潰瘍辺縁部の上皮の伸長増殖は3～5日後の所見とほぼ同様であったが、明らかな潰瘍形成のない部位でも、角化上皮の基底部より上皮索が膿瘍に向かって伸び、これを取り囲むようになった (Fig. 14)。また、接合上皮にも伸長増殖像がみられた。10日～14日後では、この角化上皮の伸長増殖がさらに進行し、潰瘍部の被覆もみられた。再生上皮外表面には一部膿苔が付着しており、上皮下には PMN や Mφ を含む肉芽組織が認められた。

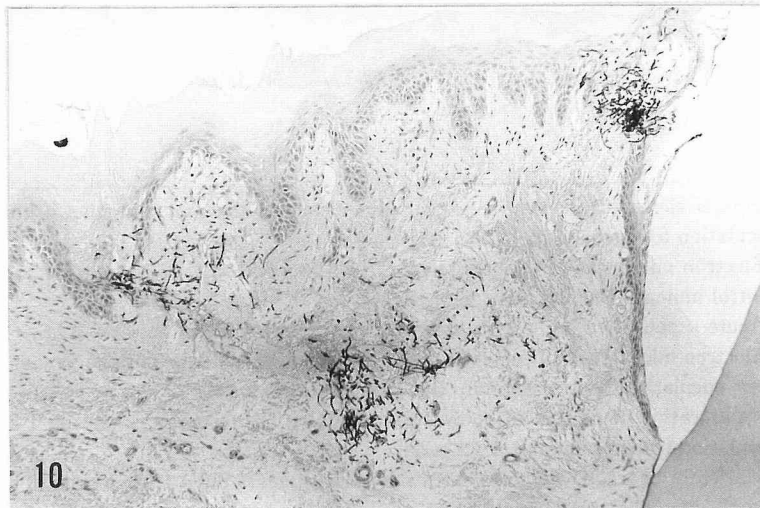
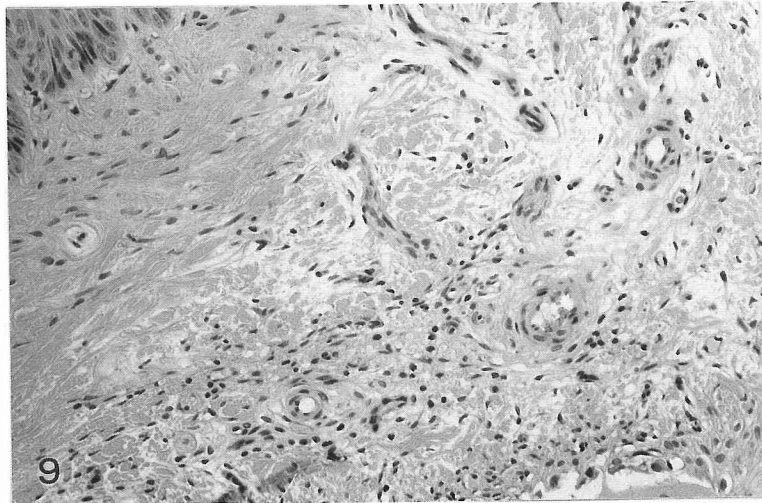
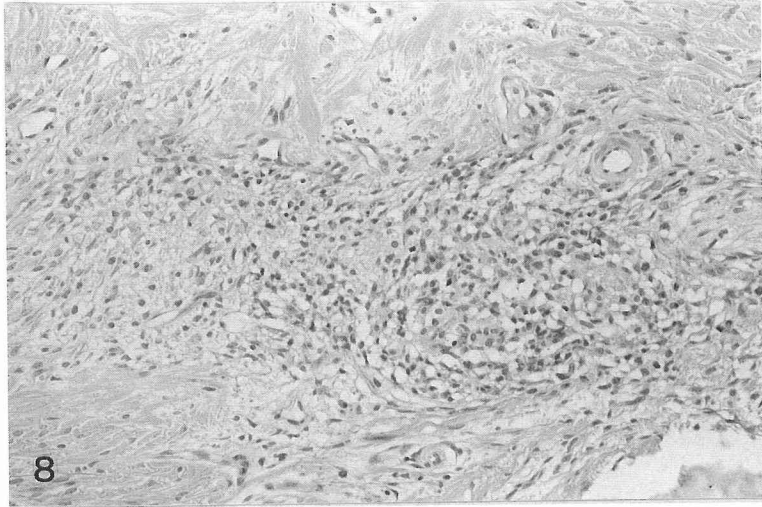
C 全身臓器への播種

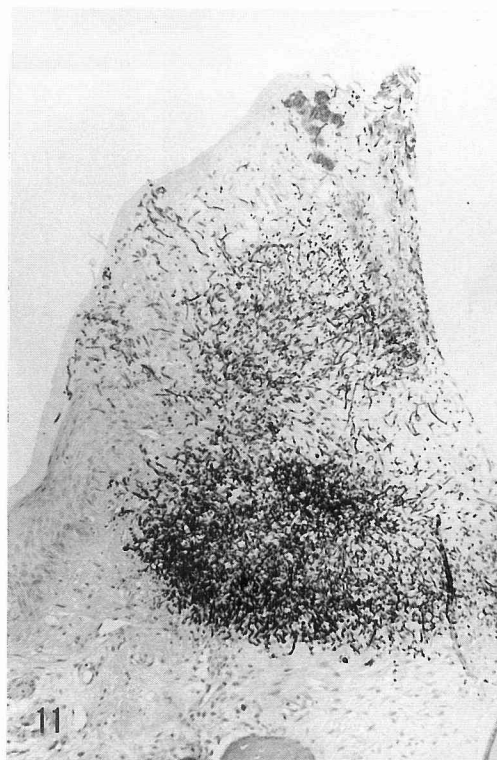
無処置群では、全ての動物の臓器に感染巣は認められなかったが、抗癌剤投与群では、2日目以降、ほと





- Fig. 2 Fungal elements (arrows) in subepithelial tissue of the molar gingiva 6 hours after inoculation (control animal). PAS, $\times 110$
- Fig. 3 Electron micrograph of spores phagocytized by neutrophils 6 hours after inoculation (control animal). Bar indicates $1\mu\text{m}$. $\times 5,400$
- Fig. 4 Acute suppurative lesion 12 hours after inoculation (control animal). PAS, $\times 110$
- Fig. 5 Electron micrograph of pseudohypha of fungus with cell debris of phagocytes 12 hours after inoculation (control animal). Bar indicates $1\mu\text{m}$. $\times 5,800$
- Fig. 6 Proliferation of junctional epithelium extending into edematous stroma 1 day after inoculation (control animal). PAS, $\times 220$
- Fig. 7 Markedly degraded fungal elements in phagocytes 3 days after inoculation (control animal). Bar indicates $1\mu\text{m}$. $\times 6,500$





んどの動物で腎臓にカンジダによる感染巣が認められた。また一部肺に病巣が形成されたものもあった。組織学的には膿瘍の形成に引き続いてMφの浸潤による肉芽腫が形成された。他の臓器には感染巣は認められなかった。

IV 考 察

今回実験部位として使用したラットの上顎臼歯部口蓋側歯肉は、ヒトの歯肉と組織学的に類似することから¹⁵⁾、これまでも主として歯周疾患の実験にしばしば用いられてきている。この部位は、粘膜が厚く、上皮下結合組織が比較的疎で、また舌や頬粘膜のごとく粘膜直下に筋組織が存在しないため、上皮下結合組織内に菌液を確実に接種でき、感染に伴う上皮の反応を観

察するうえでも適していると考えられる。

口腔内には多くの微生物が常在しているため、混合感染を可及的に避ける目的で、抗癌剤投与群のラットには、予防的に抗生剤水溶液を飲料水として持続投与した。しかしながら、口腔内を完全に無菌的な状態にすることは不可能であり、そのため抗癌剤投与群では上皮の潰瘍化に伴って組織内に細菌が一部侵入した。これらの細菌はその後増殖傾向を示さず、単に潰瘍部に腐生したにとどまったものと思われる。したがって、これらの細菌がカンジダ接種による組織反応に及ぼす影響は、ほとんど無視できるものと考えられる。

カンジダに対する生体の防御反応は、宿主の免疫能や食細胞系の機能などによって異なるが、一般的には2段階から成っている¹⁶⁾。すなわち、第1段階は、PMNによる菌の貪食と殺菌が主体であり、完全に処理できない場合、第2段階として単核細胞にその役割が引き継がれる。無処置群のラット歯肉においては、この段階的な反応が明確で、まず急性化膿性病変¹⁷⁾¹⁸⁾が形成され、Mφの浸潤に伴って病変は縮小し、肉芽組織に置き換わっていった。抗癌剤投与群においては、菌接種時の末梢白血球数を $1,000/\text{mm}^3$ 以下としたため、感染初期には無反応性の病変¹⁷⁾¹⁸⁾が形成され、同時に遠隔臓器への播種を許したが、回復に伴い上記の段階的細胞反応が認められた。

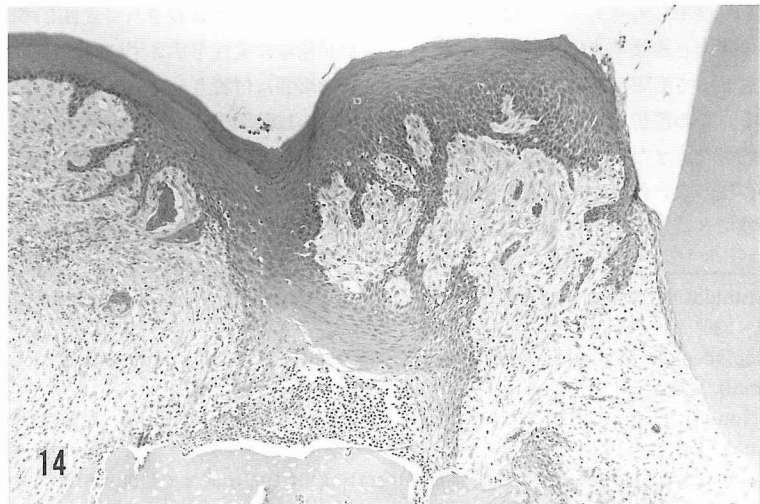
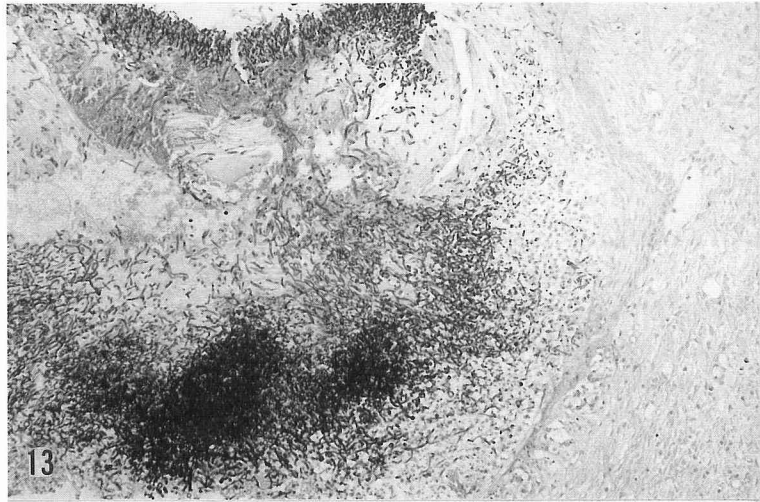
無処置群では、菌液接種6時間後においてPMNあるいはMφによる菌の貪食像が目立ち、これらの細胞質中には1個から数個の菌体を取り込まれており、そのなかにはすでに変性を示すものも多くみられた。12時間後になると、仮性菌糸の形成が目立った。PMNやMφに貪食されて変性しているものもみられたが菌体の変性を示さずに、これらの食細胞の破碎物質を周囲に付着させている仮性菌糸も認められた。この6~12時間後にかけての電顕所見より、歯肉におけるカンジダに対する組織反応は、皮膚と同様菌接種直後からきわめて速やかに開始されると考えられる¹⁹⁾。しかし貪食された菌体のなかにはそのまま死滅するも

Fig. 8 Granulation tissue with surrounding fibrosis 5 days after inoculation (control animal). HE, $\times 220$

Fig. 9 Replacement of the lesions due to granulation tissue 10 days after inoculation (control animal). HE, $\times 220$

Fig. 10 Non-inflammatory lesion with fungal growth 12 hours after inoculation (pretreated animal). PAS, $\times 110$

Fig. 11 Marked growth of the fungi with ulceration of the mucosa 1 day after inoculation (pretreated animal). PAS, $\times 220$



のばかりでなく、PMNやMφの細胞質内で仮性菌糸を形成し、場合によってはこれらの細胞を破壊してゆくものもあると考えられる。*C. albicans*が食細胞内で仮性菌糸を形成する性質があることはKagayaとFukazawa²⁰も指摘している。したがって、接種された菌が全てPMNやMφによって処理されるまでには、比較的短期間のうちに何回もの貪食反応が繰り返されていくものと推測される。

これら炎症性細胞の反応とともに、上皮にも目立った変化が認められた。松尾²¹は、モルモットでカンジダの皮内接種を行い、その組織反応を光顕的に観察しているが、接種された菌の処理には細胞反応とともに、上皮による排除現象、すなわち経上皮の排除 (trans-epithelial elimination, 以下TEと略す)²²が関与することを指摘している。そして、このTEの過程で、毛包上皮が重要な働きをなすと述べている。今回の実験で、無処置群においては、菌液接種1~2日後にかけて、接合上皮の不規則な伸長増殖像が認められたものの、菌要素や壊死組織の組織外への排除には結びつかず、また角化上皮には著変はみられなかった。これに対し、抗癌剤投与群においては、菌液接種3日目以降、角化上皮にTEに相当する現象がみられた。森下²³は、やはりモルモットでいくつかの物質を皮内接種し、TEのモデルを作成したが、ある種の物質では毛包はほとんど関与せず、直接皮表に排泄されたと報告している。すなわち、毛包上皮を持たない口腔粘膜においても、TEがおこる可能性があり、今回のカンジダ接種による実験でそのことが確認されたことになる。TEがおこる条件として、炎症反応、特に好中球の浸潤の程度や^{23,24}、菌体の異物性²¹が指摘されている。今回の実験でも確かに抗癌剤投与群では菌の著しい増殖を許したため、結果的に無処置群に比べより強いPMNの浸潤がみられ、これに伴ってTEがおきている。しかし、抗癌剤投与群のなかにも膿瘍の中心が比較的深部に位置し、被覆上皮の破壊が軽度のものではTEがおこらずに、単に膿瘍を取り囲みながら上皮が伸長増殖してただけであった。このことから、TEが生じるためには、単にPMNの強い浸潤があるとい

うだけではなく、浸潤が上皮内におよび、上皮が破壊されることが必要であると考えられる。このようなPMNの浸潤の程度、範囲の面から、今回の実験で観察された組織反応をまとめると3型に分類でき、その模式図をFig. 15に示した。

ところで、TEには至らなかったものの、接合上皮においてもこれに類似した像が認められた。接合上皮は、エナメル質とhalf desmosomeにより接着する、非角化重層扁平上皮である²⁵。細胞間隙が疎であるため、低分子物質を比較的自由に透過させること、また上皮細胞自体が物質の取り込み能を有することなどが知られている^{25,26}。この上皮が角化上皮に比べて障害を受けやすく、細胞のturnoverも早い²⁷ため、無処置群においても再生性の変化が生じたものと考えられる。しかし病巣を囲む接合上皮の増殖像は無処置群および抗癌剤投与群共に認められず、接種されたカンジダが接合上皮を介して歯肉溝に排除されることはない²⁸と推測される。

以上、歯肉組織内に接種された菌体の処理という観点から検討してきたが、この他に注目すべき所見として、抗癌剤投与群の動物において、主として腎への播種が認められたことが挙げられる。これは、歯肉上皮下結合組織内の血管からの血行性伝播と考えられるが、詳細なメカニズムや、宿主の免疫状態と播種の頻度や程度との因果関係などについては、今後さらに検索していく必要がある。

V ま と め

ラットを無処置群、抗癌剤投与群に分け、上顎第1臼歯部口蓋側歯肉に*C. albicans*を接種し、その組織反応を検索した結果、以下のような結論を得た。

- 1 無処置群および抗癌剤投与群ともに、PMNおよびMφによる2段階の細胞反応が認められた。
- 2 無処置群では、接合上皮に変化を認めたが、角化上皮には著変がなく、いわゆるtrans-epithelial eliminationはおこらず、接種菌体は組織内で処理され、病巣は癒痕化した。
- 3 抗癌剤投与群では、菌の著しい増殖に伴う膿瘍の

Fig. 12 Marked regeneration of keratinized epithelium growing inward along the border of the abscess 3 days after inoculation (pretreated animal). HE, ×150

Fig. 13 Growing fungal elements in Fig.12. PAS, ×220

Fig. 14 Inward growth of keratinized epithelium surrounding the abscess 14 days after inoculation (pretreated animal). HE, ×220

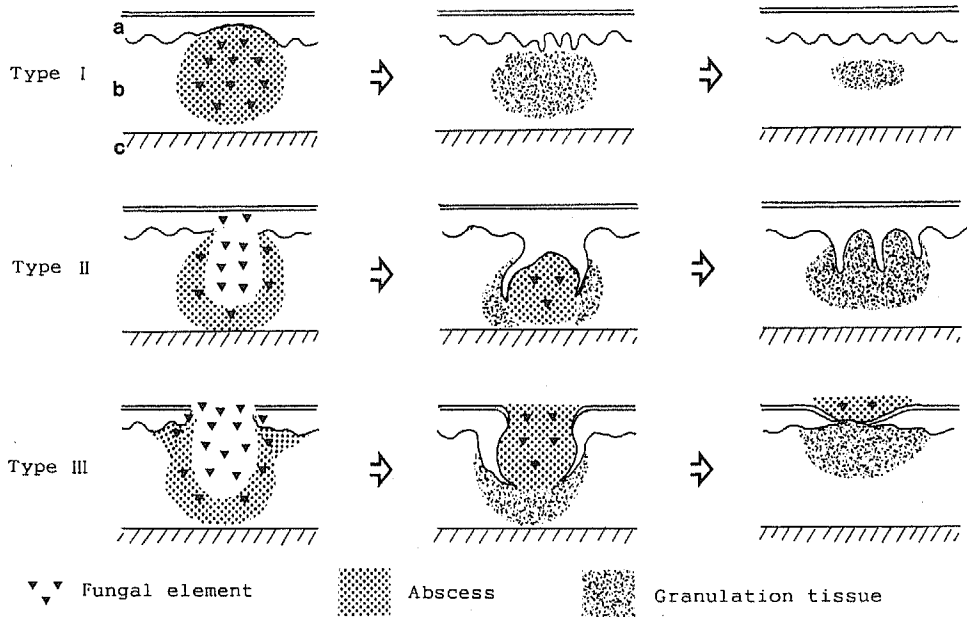


Fig. 15 Schematic diagram of tissue responses of rat gingiva to inoculated *Candida albicans*.
 Type I : control animals
 Type II : pretreated animals
 Type III : pretreated animals
 (a : covering epithelium of gingiva
 b : subepithelial tissue
 c : maxillary bone)

形成があり、角化上皮が破壊され、transepithelial elimination が認められた。

4 抗癌剤投与群では、菌接種の比較的早期から他臓器への播種が認められた。

以上の結果から、ラット歯肉粘膜では、カンジダが粘膜内に侵入しても、健康な動物では比較的容易に処理され、粘膜の損傷もほとんどないが、compromised host では、粘膜の損傷のほかに、全身への播種がおりやすいことが判明した。

本論文の要旨は、第79回日本病理学会総会（1990年

3月、福岡）、および第44回日本口腔科学会総会（1990年4月、松江）において発表した。

稿を終えるにあたり、終始懇篤なる御指導御校閲を賜りました恩師小谷朗教授、第2病理学教室発地雅夫教授に深甚なる謝意を表します。同時に本研究に際し、御指導、御助言をいただきました阿部章彦助教授をはじめとする第2病理学教室の諸先生方に深く感謝いたします。さらに、標本作製に御協力いただいた第2病理学教室羽山正義技官、今井文衛技術補に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Epstein, J. B., Truelove, E. L. and Izutzu, K. T. : Oral candidiasis : pathogenesis and host defense. Rev Infect Dis, 6 : 96-106, 1984
- 2) Degregorio, M. W., Lee, W. M. F. and Ries, C. A. : Candida infections in patients with acute leukemia : ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. Cancer, 50 : 2780-2784, 1982
- 3) Field, E. A., Field, J. K. and Martin, M. V. : Does Candida have a role in oral epithelial neoplasia ? J Med Vet Mycol, 27 : 277-294, 1989
- 4) Russel, C. and Jones, J. H. : Effects of oral inoculation of *Candida albicans* in tetracycline-treated rats.

- J Med Microbiol, 6 : 275-279, 1973
- 5) Russel, C. and Jones, J. H. : The histology of prolonged candidal infection of the rat's tongue. J Oral Pathol, 4 : 330-339, 1975
 - 6) Olsen, I. and Bondevik, O. : Experimental candida-induced denture stomatitis in the Wistar rat. Scand J Dent Res, 86 : 392-398, 1978
 - 7) Allen, C. M., Blozis, G. G., Rosen, S. and Blight, J. S. : Chronic candidiasis of the rat tongue : a possible model for human median rhomboid glossitis. J Dent Res, 61 : 1287-1291, 1982
 - 8) Allen, C. M. and Beck, F. M. : Strain-related differences in pathogenicity of *Candida albicans* for oral mucosa. J Infect Dis, 147 : 1036-1040, 1983
 - 9) Shakir, B. S., Martin, M. V. and Smith, C. J. : Relative effectiveness of various yeasts, *Candida* spp. and *Torulopsis glabrata*, for inducing palatal infection in the Wistar rat. Arch Oral Biol, 28 : 1069-1071, 1983
 - 10) Martin, M. V., Craig, G. T. and Lamb, D. J. : An investigation of the role of true hypha production in the pathogenesis of experimental oral candidosis. J Med Vet Mycol, 22 : 471-476, 1984
 - 11) Shakir, B. S., Smith, C. J. and Martin, M. V. : Epithelial mitotic activity during the induction of palatal candidosis in the Wistar rat. J Oral Pathol, 15 : 375-380, 1986
 - 12) Allen, C. M. and Beck, F. M. : Differences in mucosal reaction related to *Candida albicans* isolates. J Oral Pathol, 16 : 89-93, 1987
 - 13) Lacasse, M., Fortier, C., Trudel, L., Collet, A. J. and Deslauriers, N. : Experimental oral candidosis in the mouse : microbiologic and histologic aspects. J Oral Pathol Med, 19 : 136-141, 1990
 - 14) Murata, H. : Experimental candida-induced arteritis in mice. Relation to arteritis in the MCLS. Microbiol Immunol, 23 : 825-831, 1979
 - 15) Listgarten, M. A. : Similarity of epithelial relationships in the gingiva of rat and man. J Periodontol, 46 : 677-680, 1975
 - 16) 宮治 誠 : 真菌感染における組織応答. 宮治 誠, 高橋 久, 高橋伸也 (編), 真菌症と生体防御機構, pp. 38-57, 協和企画通信, 東京, 1988
 - 17) 発地雅夫 : 真菌症の病理. 臨床と微生物, 15 : 297-302, 1988
 - 18) 発地雅夫 : 真菌感染における病変形成. 宮治 誠, 高橋 久, 高橋伸也 (編), 真菌症と生体防御機構, pp. 93-106, 協和企画通信, 東京, 1988
 - 19) 奥田長三郎 : 皮内接種 *Candida albicans* に対するモルモット皮膚組織反応の電顕的研究—特に菌と食細胞との相互関係について—. 真菌誌, 26 : 330-342, 1985
 - 20) Kagaya, K. and Fukazawa, Y. : Murine defense mechanism against *Candida albicans* infection. II Opsonization, phagocytosis, and intracellular killing of *C. albicans*. Microbiol Immunol, 25 : 807-818, 1981
 - 21) 松尾 茂 : 皮内接種 *Candida albicans* に対するモルモット皮膚の形態学的挙動 : 光顕的検討. 真菌誌, 26 : 238-248, 1985
 - 22) Mehregan, A. H. : Elastosis perforans serpiginosa : a review of the literature and report of 11 cases. Arch Dermatol, 97 : 381-393, 1968
 - 23) 森下美知子 : 動物モデルによる異物排除機構の研究—とくに好中球の役割について—. 日皮会誌, 94 : 1615-1624, 1984
 - 24) Bayoumi, A. H. M., Gaskell, S. and Marks, R. : Development of a model for transepidermal elimination. Br J Dermatol, 99 : 611-620, 1978
 - 25) 二階宏昌 : 病因論的にみた歯周組織構造の特徴. 歯医学誌, 6 : 114-122, 1987
 - 26) Tanaka, T. : Transport pathway and uptake of microperoxidase in the junctional epithelium of healthy rat gingiva. J Periodont Res, 19 : 26-39, 1984
 - 27) Attström, R. : The roles of gingival epithelium and phagocytosing leukocytes in gingival defence. J Clin Periodontol, 2 : 25-32, 1975

(2. 8. 1 受稿)