

気道疾患の免疫学的機序に関する実験的研究

気道粘膜抗原による遷延感作実験

清水 啓 介

信州大学医学部第一内科学教室 (主任: 戸塚忠政教授)

Experimental Studies on Immunopathology of Diseases of Respiratory Tract

Prolonged Sensitization with Tracheobronchial Mucosa

Keisuke SHIMIZU

The Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. T. TOZUKA)

I 緒 言

近年種々の疾患に於いて自己抗体が証明されると共に自己免疫と云う概念が導入され病態解明に大きな意義が認められつつある¹⁾。

呼吸器疾患についての自己抗体の報告は少ないが、Hennes²⁾ は閉塞性肺気腫患者及び肺結核患者に、粟津³⁾ は気管支拡張症、肺化膿症及び肺結核患者に、Burrell⁴⁾ は気管支喘息、肺気腫、塵肺症、肺線維症、肺癌等の患者の50%以上に抗肺抗体を認め、小西池⁵⁾ も肺結核症の30.7%、珪肺症の40.8%に抗肺抗体を検出している。

しかし血清自己抗体が常に細胞傷害性を有するとはかぎらず自己抗体検出即自己免疫疾患と結論することは出来ない⁶⁾。

一方岡林⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾は遷延感作実験により諸疾患の発生に自己免疫の概念を適用し肺そのものに生菌感作を必要としない感作に基く肺臓炎の存在に注目した。

高木¹¹⁾は卵白を用いた実験的肺臓炎を報告している。

気道粘膜の抗原性については Suhs¹²⁾ Wagner¹³⁾ Rose¹⁴⁾ 等が報告している。

著者は気道疾患に於ける免疫学的機序の解明のため先ず異種動物間の遷延感作実験を行った。即ち家兎の気管、気管支粘膜を用いてモルモットを遷延感作し皮膚反応、血清蛋白像を調べ更に主として気管中心に病理組織学的に追求し興味ある知見を得たので報告する。

II 実験材料および実験方法

1) 抗 原

体重2.5~3.5kgの成熟雄家兎を空気塞栓にて屠殺し直ちに開胸を行い気管支分岐部より約7~8cm口側の

気管を糸糸にて結紮した後、気管、肺を一括して取り出し生理的食塩水(以下生食水と略)にて洗滌後、気管・気管支をハサミを用いて縦に切開した後、気管・気管支粘膜をメスにて注意深く剝離し集めた。

この粘膜を滅菌生食水に浮遊させ赤血球を出来るだけ取り除く為、液を3~4回変えながら30分~60分洗滌した後冷凍保存した。冷凍した粘膜はその日の中が長くても1週間以内に実験に用いた。

使用に際し滅菌生食水を加えてホモジナイザーにて10%エムルジョンを作り、これに等量の Freund's Incomplete Adjuvant (Iatron) を充分に混じてから実験に用いた。

2) 実験動物

500g前後の雄モルモットを使用し次の四群に分けた。

- ① 長期感作群 (11匹)
- ② 短期感作群 (6匹)
- ③ Adjuvant 群 (6匹)
- ④ 無処置群 (19匹)

尚全動物は同一条件下で飼育した。

3) 感 作

① 長期感作群

前述したエムルジョン、Adjuvant 等量混合液1mlをモルモット背部皮下に1週1回の割合で注射を行った。1回に用いた気管・気管支粘膜の量はほぼ家兎半羽分に相当した。

感作回数は11回から最高26回に及んだ。

② 短期感作群

長期感作群と同様の方法により4回感作を行った。

③ Adjuvant 群

1週1回の割合で Freund's Incomplete Adjuvant を1回0.5mlづつモルモット背部皮下に注射した。

注射回数は13回から17回に及んだ。

4) 皮膚反応

各群に対し家兎気管・気管支粘膜, 家兎腎, 家兎赤血球, Freund's Incomplete Adjuvant 及び滅菌生食水を抗原として皮膚反応を行った。

尚これらの抗原は次の様な方法により作成した。

気管・気管支粘膜: 感作に用いたと同一方法で作成した10%エムルジョンを1000回転10分間遠沈し, その上清を用いた。

腎: 成熟雄家兎3羽より腎を集め10%エムルジョンを作り気管・気管支粘膜と同様に遠沈しその上清を用いた。

赤血球: 3羽の家兎より集めた赤血球0.1mlを0.5mlの滅菌蒸留水に入れ赤血球を破壊し更に0.5mlの滅菌生食水を加えて用いた。

これらの皮膚反応はモルモット背部の毛を切除し更にエバークリームを用いて脱毛させ, 各抗原を0.05~0.1mlを皮内に注射し12時間, 24時間及び48時間後に皮膚の発赤の直径を計測した。

5) PCA反応及びCA反応

4回感作後のモルモット血清を分離し抗血清とし, 無処置モルモット血清を対照として家兎を用いてPassive cutaneous anaphylaxis (PCA反応)を試みた。

即ち家兎腹部の毛を出来るだけ切りとり, 抗血清及び対照血清を各0.2ml皮内注射し, 3時間後に皮膚反応に用いたと同様に作成した気管・気管支粘膜溶液10mlに0.5%エバンスブルー5mlを混じり耳静脈より注入し, 20分後に屠殺し腹部皮膚を剥離して内面より観察した。

又5回感作後のモルモット皮内に気管・気管支粘膜抗原0.1ml注射し5分後に0.5%エバンスブルーを1ml静注し60分後に屠殺しCutaneous anaphylaxis (CA反応)を観察した。

6) 血清蛋白分画

各群モルモットの屠殺時に採血しチセリウス電気泳動法にて観察した。

7) 組織学的観察

モルモットを屠殺し, 直ちに気管(分岐部より約1cm上方), 主気管支, 肺, 腎, 胸部リンパ節を取り出し10%ホルマリン溶液で固定しパラフィン切片標本作製した。

染色にはヘマトキシリン・エオジン染色, 過沃素酸シッフ染色(PAS染色)を主に行い, 一部はElastica Van Gieson, Mallory-Azan染色, および鍍銀染色を行った。

気管基底層の厚さの測定はPAS染色標本を用い気管の四等分点4ヶ所にて計測しその平均値をもって基底層の厚さとした。

III 実験結果

1) 皮膚反応

各抗原に対する反応は表1に示す如くである。

反応の時間的变化は図1, 2, 3, 4に示す如く12時間乃至24時間の間が強くその後は次第に減弱がみられた。

12時間後の各群の反応は表2に示す如くであり, 気管・気管支粘膜では長期感作群, 短期感作群とも10mm以上の発赤を示し, ことに長期感作群では20mm以上の反応を示すものが半数にみられ, 一部は点状出血を示す例もあり(写真1)他の赤血球, Adjuvant, 生食水と比べて明らかに差異を示した。

腎抗原に対しては気管・気管支粘膜抗原と同様に著明な反応を示し発赤の直径では腎の方が強い例もみられたが著明な出血などはみられなかった。

硬結を認める例が気管・気管支粘膜抗原, 腎抗原の両者にみられた。

一部(動物番号5, 10, 17, 18, 20等)においてAdjuvantに対して10mm以上の反応を認めたものもあったがこれは気管・気管支粘膜や腎に対する反応が一樣な発赤を示したのに比べてその中心部は蒼白でその周辺に1~2mmの発赤を認める程度でありAdjuvantの性質上その吸収が悪い為と思われた。

2) PCA反応及びCA反応

PCA反応は陽性に反応し(写真2), CA反応も対照の生食水に比べて明らかに陽性所見を呈した(写真3)。

3) 血清蛋白分画

同一動物について経時的な観察を行っていないが屠殺時の各蛋白分画の値は表3に示す如くである。

実験例が少なくはっきりした傾向は見出しにくい, 長期感作群のうち11回感作後に調べた2例(動物番号4, 5)とも γ -globulinが24.4%及び22.9%と他のものに比べて増加が認められた。

各群の γ -globulinの平均値をみると長期感作群16.3%, 短期感作群14.5%, Adjuvant群12.9%, 対照群13.0%であった。

しかし推計学的に有意差を認めない。

4) 組織像

i) 気管

主な所見は表4に示す如くであり, 最も特徴的な所見は基底層(光顕的に従来基底膜といわれた部分)に

表1 皮膚反応測定結果

実験群	動物番号	時間	抗原				
			気管・気管支粘膜 (mm)	腎 (mm)	赤血球 (mm)	アジパント (mm)	生食水 (mm)
長期感作群	1	12	20×18	18×21	5×6	5×5	0×0
		24	17×17	13×12	6×6	0×0	0×0
		48	11×11	14×12	6×6	0×0	0×0
	2	12	19×22	19×21	9×11	6×6	6×7
		24	18×15	20×23	6×6	0×0	0×0
		48	8×11	20×23	0×0	0×0	0×0
	3	12	14×13	19×18	2×2	3×2	0×0
		24	14×13	17×17	0×0	0×0	0×0
		48	12×12	12×17	0×0	0×0	0×0
	4	12	12×13	21×20	7×5	6×5	0×0
		24	10×11	18×16	0×0	0×0	0×0
		48	10×11	13×12	0×0	0×0	0×0
5	12	15×14	16×14	9×8	4×3	0×0	
	24	13×13	14×14	8×8	3×3	0×0	
	48	6×6	11×10	0×0	12×13	0×0	
6	12	18×21	11×12	0×0	3×3	0×0	
	24	14×16	10×11	0×0	3×3	0×0	
	48	7×8	10×11	0×0	0×0	0×0	
7	12	26×26	27×27	21×20	4×5	2×2	
	24	22×24	32×30	12×14	3×3	0×0	
	48	5×6	14×14	7×7	8×8	0×0	
10	12	22×22	26×26	11×10	11×10	0×0	
	24	14×14	19×18	5×5	12×12	0×0	
	48	6×6	6×5	12×10	17×12	4×4	
36	12	22×23	34×35	0×0	8×8	0×0	
	24	22×23	35×36	0×0	0×0	0×0	
	48	18×18	9×11	7×8	0×0	2×2	
11	12	12×11	15×15	0×0	0×0	0×0	
	24	12×12	14×15	0×0	0×0	0×0	
	48	9×10	9×10	0×0	0×0	0×0	
短期感作群	12	12	18×20	25×26	0×0	0×0	0×0
		24	22×20	32×30	9×10	0×0	0×0
		48	21×20	17×18	6×7	0×0	0×0
13	12	18×18	18×19	0×0	0×0	0×0	
	24	13×14	22×23	0×0	0×0	0×0	
	48	12×12	24×28	0×0	0×0	0×0	
14	12	13×12	10×10	0×0	0×0	0×0	
	24	13×13	14×15	7×7	0×0	0×0	
	48	12×12	16×15	0×0	0×0	0×0	
15	12	10×11	12×12	0×0	0×0	0×0	
	24	13×13	16×14	7×6	0×0	0×0	
	48	14×17	14×16	0×0	0×0	0×0	
16	12	14×14	17×17	0×0	0×0	0×0	
	24	16×15	16×16	5×5	0×0	0×0	
	48	12×12	13×13	0×0	0×0	0×0	
アジパント	17	12	12×12	11×11	5×6	2×2	0×0
		24	11×11	11×11	4×5	1×1	0×0
		48	14×15	14×15	6×7	12×12	0×0
18	12	6×4	0×0	0×0	0×0	0×0	
	24	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	
	48	0×0	3×5	3×5	12×14	2×4	

実験群	動物番号	時間	抗原				
			気管・気管支粘膜 (mm)	腎 (mm)	赤血球 (mm)	アジパント (mm)	生食水 (mm)
バント	19	12	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0
		24	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0
		48	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0
20	12	21×21	22×24	11×11	22×24	4×4	
	24	17×17	22×25	6×6	22×25	4×4	
	48	17×19	28×29	5×5	28×29	11×12	
21	12	7×6	7×7	5×6	5×5	1×1	
	24	4×5	10×7	6×6	5×6	2×2	
	48	5×8	11×9	6×8	15×16	2×2	
22	12	2×2	1×1	0×0	0×0	0×0	
	24	2×2	2×2	0×0	0×0	0×0	
	48	2×2	3×5	2×2	0×0	0×0	
23	12	7×6	7×7	2×2	0×0	1×1	
	24	5×4	6×6	1×1	8×8	1×1	
	48	3×4	5×4	0×0	0×0	0×0	
24	12	8×7	8×8	0×0	0×0	0×0	
	24	9×8	8×8	1×1	0×0	0×0	
	48	7×6	6×6	0×0	0×0	0×0	
25	12	8×8	9×9	1×1	7×7	0×0	
	24	7×6	7×7	1×1	8×7	0×0	
	48	5×4	5×6	0×0	0×0	0×0	
26	12	3×4	6×5	1×1	2×2	0×0	
	24	4×3	8×7	1×1	0×0	0×0	
	48	2×3	5×6	0×0	0×0	0×0	
27	12	5×7	11×8	2×2	8×8	2×2	
	24	4×3	8×7	2×2	11×10	2×2	
	48	3×2	5×4	0×0	6×5	0×0	
28	12	17×16	18×18	1×1	0×0	0×0	
	24	19×18	16×18	1×1	0×0	0×0	
	48	14×14	12×17	0×0	0×0	0×0	

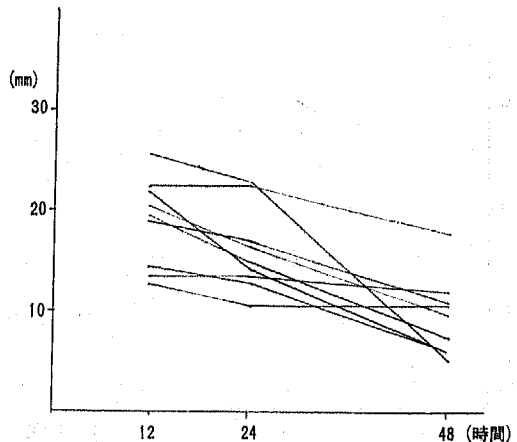


図1. 気管・気管支粘膜抗原に対する皮膚反応の経時的変化 (長期感作群)

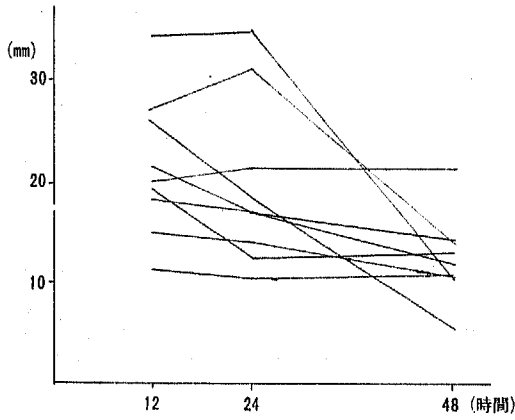


図 2. 腎抗原に対する皮膚反応の経時的変化 (長期感作群)

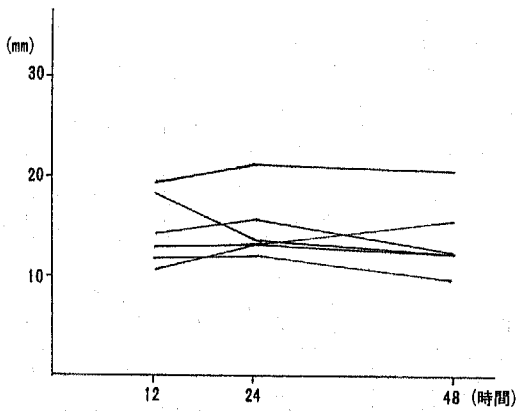


図 3. 気管・気管支粘膜抗原に対する皮膚反応の経時的変化 (短期感作群)

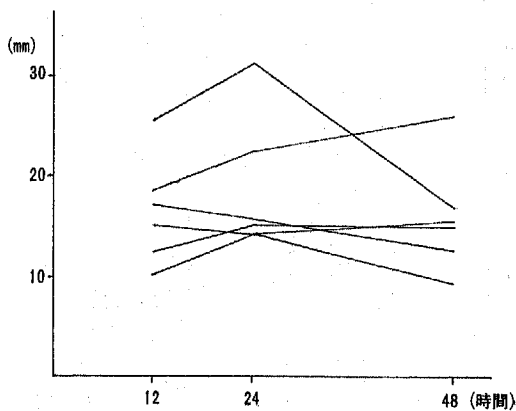


図 4. 腎抗原に対する皮膚反応の経時的変化 (短期感作群)

表 2 皮膚反応 (12 時間后)

抗原 反 群	気管・気管支粘膜			腎			赤血球			アジュバント			生食水				
	-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+		
長期感作群	0	0	3	2	4	0	0	1	3	5	3	3	2	0	1	0	0
短期感作群	0	0	4	2	0	0	0	0	3	1	6	0	0	0	0	0	0
アジュバント群	2	2	1	0	1	3	1	1	0	1	3	2	1	0	0	0	0
無処置群	1	4	0	1	0	0	5	0	1	0	6	0	0	0	0	0	0

判定 0 ~ 4.5mm (-) 5 ~ 9.5mm (±) 10 ~ 14.5mm (+)
15 ~ 19.5mm (++) 20mm ~ (+++)

表3 血清蛋白分画

群	動物番号	T.P (g/dl)	al	α -gl	β -gl	ϕ	γ -gl (%)	
長期感作群	1	6.0	61.9	10.0	9.3	4.5	14.3	
	2	7.0	51.2	11.9	10.8	11.5	14.7	
	3	6.0	53.1	13.4	10.0	9.6	13.9	
	4	5.0	45.7	9.7	13.2	7.1	24.4	
	5	5.6	45.1	8.8	14.9	8.3	22.9	
	6	6.0	52.5	11.7	10.0	6.9	18.8	
	7	6.4	58.8	11.3	11.8	5.5	12.4	
	10	6.4	57.0	16.2	12.1	5.9	8.7	
	短期感作群	12	6.0	63.4	10.1	7.5	5.1	13.9
		14	5.0	60.6	10.6	9.6	6.3	12.8
15		5.0	50.6	10.2	17.7	8.9	12.8	
16		5.8	30.4	10.6	26.2	14.4	18.4	
アジュバント群		17	5.0	57.8	15.3	10.4	8.1	8.5
		18	5.8	67.1	12.3	6.1	5.5	8.9
	19	6.0	49.3	14.0	11.6	8.8	16.2	
	20	5.8	61.3	10.7	9.0	4.7	14.2	
	21	6.0	44.3	7.5	18.0	10.6	19.6	
	22	6.0	61.1	13.3	9.7	5.7	10.2	
無処置群	23	5.0	60.0	8.9	10.8	6.3	14.2	
	24	5.2	55.7	11.1	11.8	4.5	16.9	
	25	5.2	61.9	11.0	13.8	4.2	9.1	
	27	5.0	59.8	15.0	8.6	5.5	11.0	
	28	5.2	66.9	8.5	10.0	4.3	10.3	
	31	4.4	57.6	10.0	11.2	6.0	15.3	
	32	5.0	61.7	8.9	12.4	5.6	11.5	
	33	5.0	54.4	13.2	10.1	5.4	15.9	

みられた。即ち短期および長期感作群では基底層の硝子様肥厚が無処置群および Adjuvant 群にくらべ著明であり感作が長期に及ぶ例に特に不規則な肥厚がみられた。先づ短期感作群では上皮は比較的正常なものが多く粘膜固有層の血管は著しく拡張し、その内皮細胞は腫大するものが多く、毛細血管が基底層内にみられるもの多くなり上皮下に細胞浸潤がみられる(写真16, 17, 18)。基底層の計測の結果は図5に示す如く全例 20 μ 以上の肥厚がみられ平均値は 21.9 μ であった。

長期感作群では基底層は全例に肥厚を認め、その所見は一様な肥厚を示す例の他に更にそれに加えて厚さが極めて不規則性を示し上皮側に向って基底層の一部が不規則に突出したり(写真13)、梁状の構造を示し中に上皮細胞の一部をとり囲むものや、拡張した毛細血管を包むものもみられた(写真12, 14, 15)。

これらの基底層の不規則性は Mallory-Azan 染色

表4 気管の組織所見

動物番号	上皮増生	基底層肥厚の程度	層不規則肥厚の程度	細胞浸潤	偽好酸球		上皮内	繊維線維化	リンパ濾胞
					粘膜下	上皮内			
長期感作群	1	+	III	III	+	II	III	-	-
	2	+	III	II	+	+	II	±	+
	3	+	III	III	±	+	II	+	+
	4	+	II	II	+	+	+	-	+
	5	±	III	+	+	II	II	-	-
	6	+	II	+	+	+	III	-	+
	7	-	II	±	±	+	+	±	+
	8	+	II	+	+	+	±	±	+
	9	+	III	II	+	+	+	-	+
	10	+	III	III	+	+	±	-	-
短期感作群	11	+	II	+	+	+	-	-	-
	12	±	II	+	+	+	-	-	-
	13	±	III	II	±	±	-	-	-
	14	±	III	-	+	+	-	-	+
	15	±	II	+	+	+	-	-	+
	16	±	II	+	+	+	-	-	-
アジュバント群	17	-	+	±	+	±	+	-	-
	18	-	+	+	-	±	+	-	-
	19	-	II	+	-	-	-	-	-
	20	+	II	+	-	+	-	-	-
	21	+	II	+	±	+	II	-	+
	22	±	II	+	+	+	II	-	+
無処置群	23	±	+	+	+	+	II	-	+
	24	±	±	±	+	+	II	-	+
	25	-	+	-	+	+	+	-	-
	26	-	+	±	+	±	±	-	+
	27	-	II	-	+	+	+	-	-
	28	-	II	+	+	+	+	-	+
	29	-	III	+	±	+	+	-	-
	30	-	+	+	±	±	±	-	-
	31	-	+	±	+	+	+	-	+
	32	-	II	+	±	+	+	-	+
	33	±	+	±	±	+	+	-	-
34	-	+	±	±	+	+	-	+	
35	-	II	+	+	+	II	-	-	

でよくうかがわれた(写真13)。

これらの基底層はPAS染色で弱陽性であり鍍銀染色および Mallory-Azan 染色で均一な染り方を示す。

計測では平均値で 23.5 μ を示し四群中もっとも高値を示し推計学的にも無処置群に比べて有意差を認めた(P=0.05)(図5)。

上皮は増生を示す部分も混在し、上皮側への偽好酸

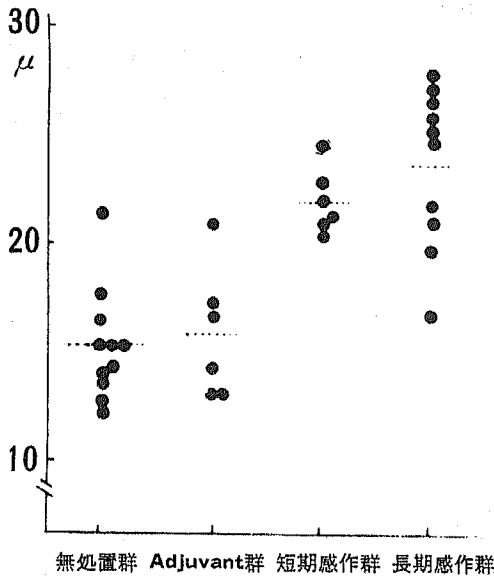


図5 気管基底層の厚さ

球の遊出の著しい部分がみられる(写真11, 表4)が他の群の上皮の多くは線毛が良く保たれている。

粘膜下組織における線維化は長期感作群の一部に軽度に認められた(表4)が対照に比べて弾性線維の増生は著明でなく(写真9)格子線維についても同様であった。

以上の変化に対し対照の無処置群では一例に 21.3μ に及ぶ基底層の肥厚を認めたが感作群にみられた不規則性はなく平均値は 15.3μ であった。Adjuvant群でも一例のみ 20.8μ の肥厚を認めたが平均値では 15.8μ と全般的には肥厚は認められなかった(図5)。

ii) 主気管支

上皮の変化については各群で一定の傾向はみられず基底層の肥厚も限局性的の変化を除けば特に感作群に著明という所見は得られなかった(写真19)。

基底層と毛細血管の関連では肥厚のみられる部分に毛細血管の入りこむ傾向のものが多かった。

偽好酸球の浸潤の程度についても特に各群で差がみられず長期感作群の2例のみに気管支壁に接したリンパ節の腫大を認めた。

iii) 肺

長期感作群に間質の比較的広範囲にわたる細胞性肥厚が1例にみられ(写真21), その他短期感作群に気腫状の肺と一部軽度の間質性肥厚の合併をみたが, 一般的には無処置群, Adjuvant群に比べ著変はみられなかった。

細気管支上皮は短期及び長期感作群共一部に腫大し

た上皮の増生がみられたが各例に普遍的な変化とは認められなかった。

iv) リンパ節

長期感作群5例中2例に形質細胞増生の所見がみられた(写真22)。この2例には小壊死巣が合併していた。

線維化は他の群にくらべやゝ明瞭にみられるが著明ではなかった。二次小節は一部の例に萎縮傾向がみられた。

短期感作群での特徴は二次小節の腫大が全例にみられたことで, その程度の著しいものもみられた。

Mallory-Azan 染色で細線維化が軽度のみられるものが多かった。

形質細胞の増生はみられず多くの例に偽好酸球の浸潤と泡沫細胞がみられた。

Adjuvant群には二次小節の腫大, 増生は殆どみられず, 細線維化は短期感作群と同程度のものがあり一部細網細胞の増生がみられた。又殆どの例に偽好酸球の軽度の浸潤がみられた。

無処置群では二次小節の変化に著しいものはみられなかった。

v) 腎

長期感作群では糸球体の変化は Mesangium 細胞または内皮細胞の増生が軽度のみられるものが多く(写真26) Bowman 氏嚢内の滲出液のみられるものが約半数にみられ, 同嚢の拡張を示す糸球体が集簇している例も認められた(写真27)。

嚢上皮の肥厚を示すものが半数の例にみられた。

近位および遠位尿管管内に円柱が半数の例にみられ, 一部では間質の細胞浸潤を認めた。

Adjuvant群では近位尿管管において約半数例に拡張が強く, 中に PAS 陽性物質をいれている。

無処置群では円柱を示すものは殆どなく, 糸球体に著変を認めなかった(写真23)。

考 索

Wagner¹³⁾はゲル拡散法を用いて慢性気管支炎, 気管支喘息患者に於いて気管支粘膜に対する抗体の出現が健康人よりも大きいといい, 又肺或は気管支全体よりも気管支粘膜単独の方が抗原性が大きいと述べている。

Rose¹⁴⁾はヒト気道粘膜をウサギに感作し免疫電気泳動法を用いて気管支粘膜の抗原性を証明し, 又 Ouchterlony 寒天板を用いて気管支粘膜が気管, 区域気管支, 食道とも共通抗原のあることを示している。

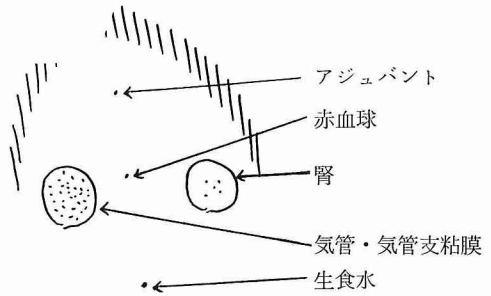
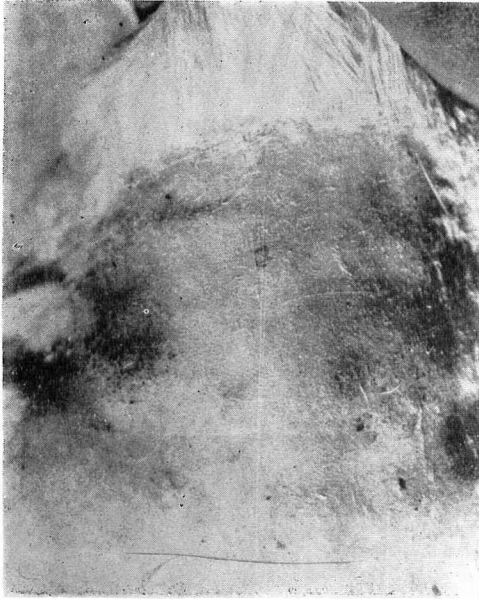


写真1の説明図

写真1. 皮膚反応
(動物番号12)

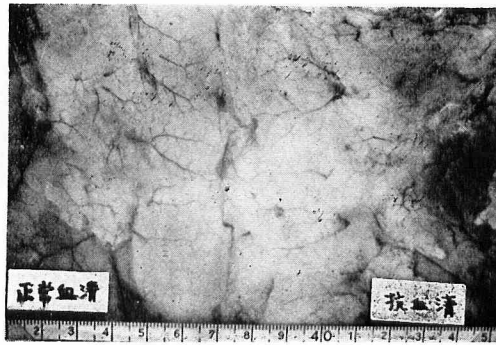


写真2. PCA 反応

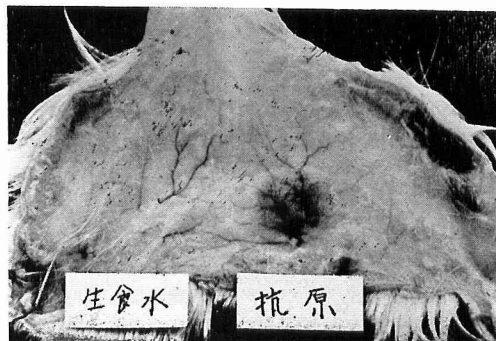


写真3. CA 反応

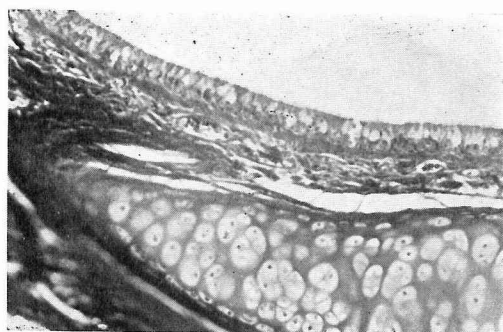


写真 4. 対照群(動物番号29)気管
正常の厚さの基底層
Mallory-Azan 100×

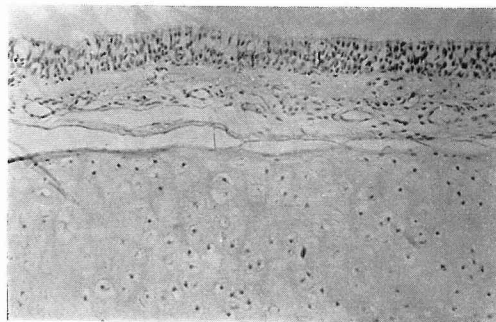


写真 5. 対照群(動物番号30)気管
基底層の肥厚が軽度に見られるがその厚さは比較的一様である。
H. E 100×

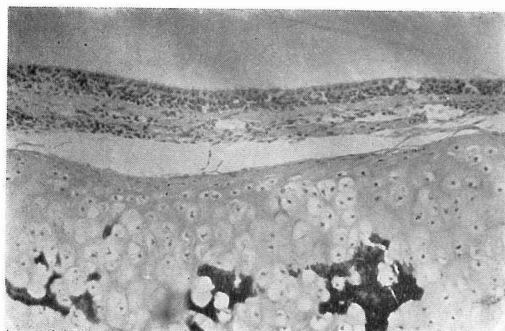


写真 6. アジュバント群(動物番号19)気管
正常の厚さの基底層
H. E 100×

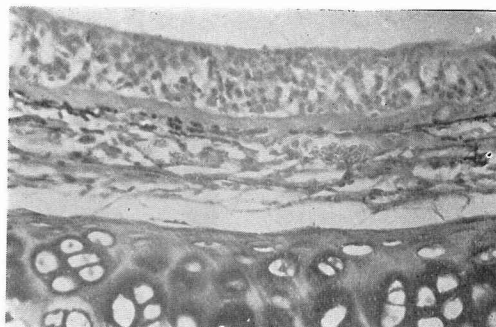


写真 7. アジュバント群(動物番号22)気管
基底層の弾性線維の増生はみられない。
Elastica 200×

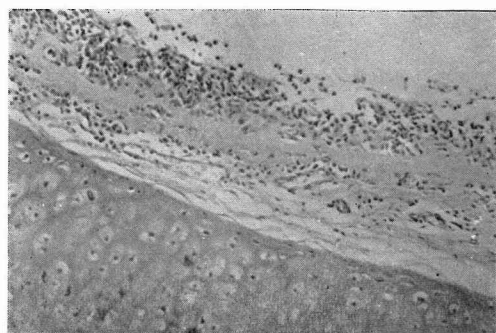


写真 8. 長期感作群(動物番号1)気管
基底層の著明な不規則肥厚, 上皮の剝離がみられる。
H. E 100×

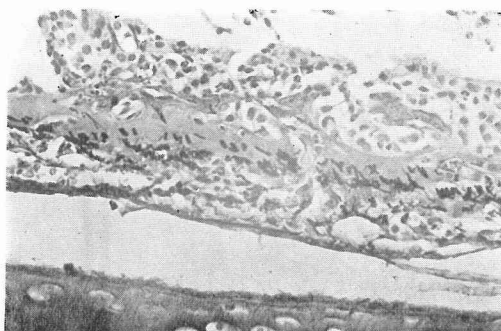


写真 9. 長期感作群(動物番号1)気管
基底層の弾性線維の著明な増生はみられない。
Elastica 200×

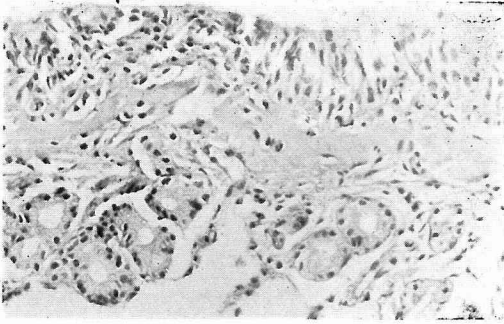


写真 10. 長期感作群 (動物番号2) 気管
基底層の不規則肥厚のほか腺の導管の増生が
みられる。 H. E 200×

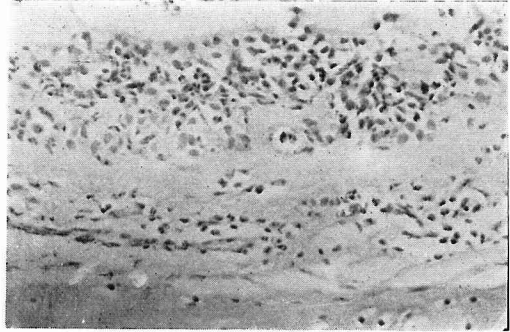


写真 11. 長期感作群 (動物番号2) 気管
偽好酸球浸潤が上皮間および上皮下組織にみら
れる。 H. E 200×

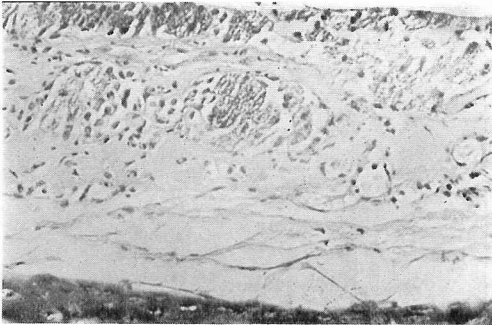


写真 12. 長期感作群 (動物番号3) 気管
基底層が上皮をとり囲むが如き極めて不規則な
肥厚を示し毛細血管が基底層内に多数みられ
る。 P A S 400×



写真 13. 長期感作群 (動物番号3) 気管
上皮側に不規則に突出した基底層
Mallory-Azan 400×

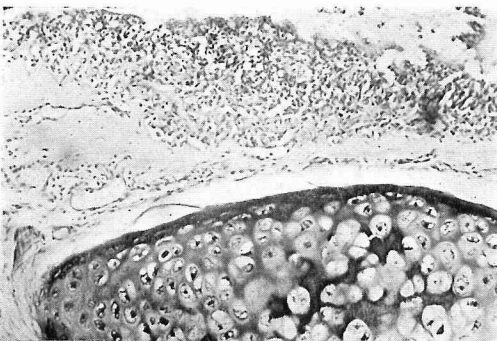


写真 14. 長期感作群 (動物番号10) 気管
肥厚した基底層内毛細血管と上皮の増生
P A S 100×



写真 15. 長期感作群 (動物番号9) 気管
基底層内の拡張した毛細血管 H. E 100×

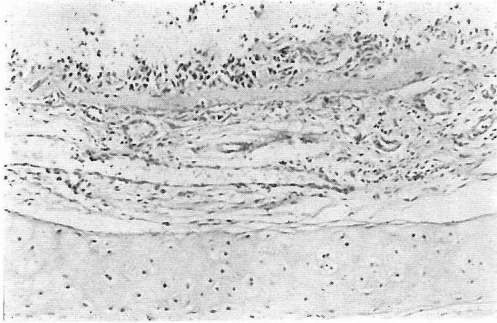


写真 16. 短期感作群 (動物番号13) 気管
上皮の剝離と基底層の不規則肥厚 H. E 100×

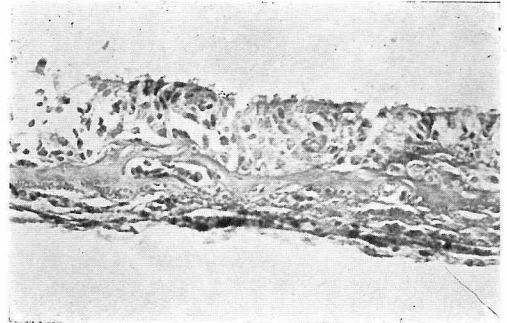


写真 17. 短期感作群 (動物番号13) 気管
基底層内の拡張した毛細血管
Mallory-Azan 200×

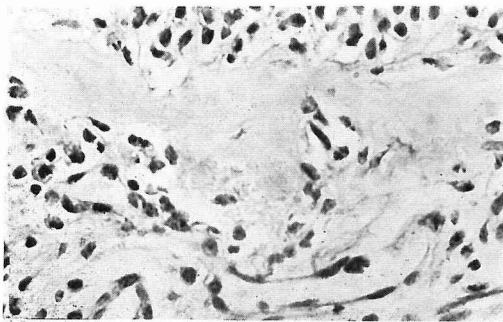


写真 18. 短期感作群 (動物番号14) 気管
基底層の不規則肥厚, 偽好酸球の上皮層, 固有
層における増生, 毛細血管内皮細胞の腫大
H. E 400×

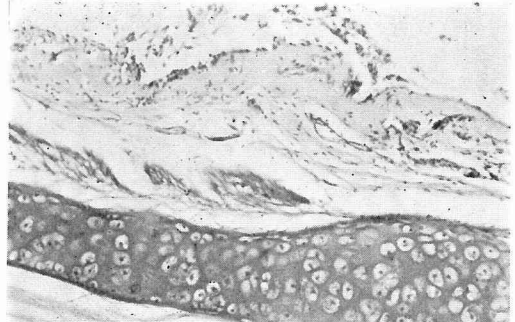


写真 19. 長期感作群 (動物番号3) 主気管支
基底層の不規則肥厚 P A S 100×

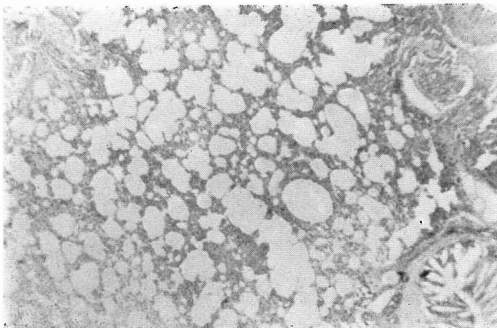


写真 20. 対照群 (動物番号27) H. E 40×
正常肺

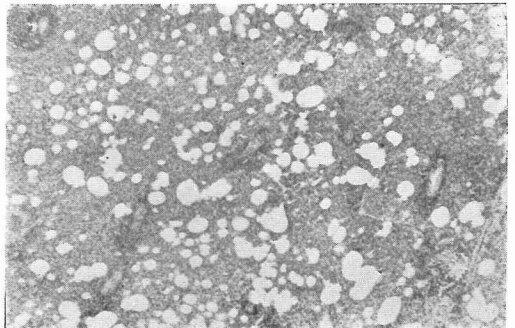


写真 21. 長期感作群 (動物番号2) 肺
やゝ広汎な間質の細胞性肥厚 H. E 40×

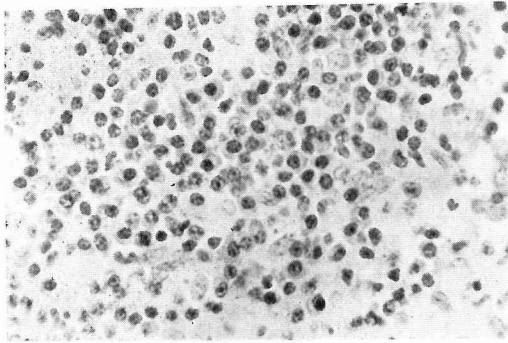


写真 22. 長期感作群 (動物番号6) リンパ節
小壊死巣周辺の形質細胞の増生 P A S 400×

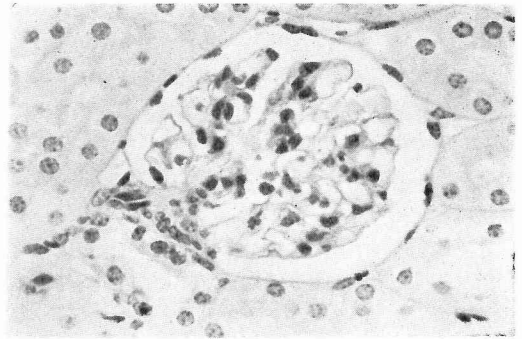


写真 23. 対照群 (動物番号33) 腎 P A S 400×

正常腎糸球体

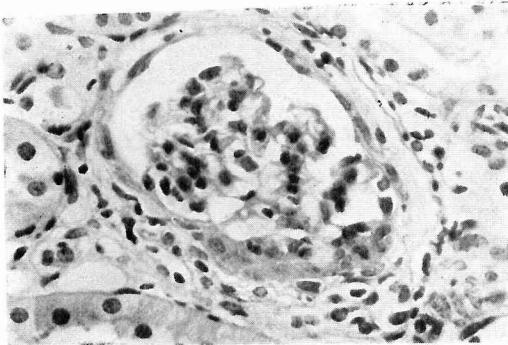


写真 24. 短期感作群 (動物番号15) 腎
Bowman 氏囊の肥厚癒着 P A S 400×



写真 25. 短期感作群 (動物番号11) 腎皮質
尿細管の囊腫状拡張と P A S 陽性物質
P A S 40×

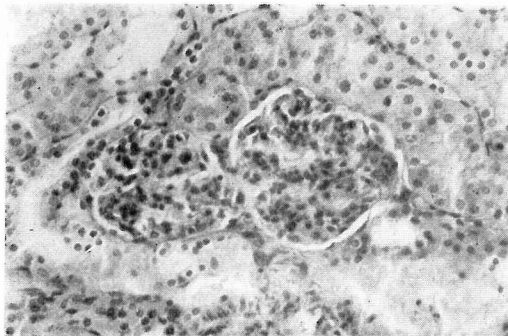


写真 26. 長期感作群 (動物番号2) 腎糸球体
Mesangium 細胞の増生 P A S 200×



写真 27. 長期感作群 (動物番号6) 腎皮質
Bowman 氏囊の囊腫状拡張と滲出液
Bowman 氏被膜の肥厚と間質の細胞浸潤
P A S. 100×

Suhs¹²⁾¹⁵⁾はウサギ気管支粘膜を Adjuvant とともにウサギに注射しその後腎、肝、赤血球、FPD などの抗原を用いて皮膚反応を試み気管支粘膜では80%の陽性例をみとめている。更にヒト気管・気管支粘膜をウサギに注射して抗血清を得た後 Ouchterlony 寒天板及び免疫電気泳動法を用いて慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性気管支疾患患者の喀痰に対する患者血清と抗ヒト気管・気管支粘膜ウサギ血清との間に共通の沈降線を認めている。

本実験に於ける皮膚反応でも気管・気管支粘膜抗原に対する反応は長期及び短期感作群では他の群に比べて著明であった。

皮膚反応は抗原抗体反応の結果だけでなく物理的乃至薬理的な作用によっても起ることは明らかであり、又その個体の過敏性も関与する、この誤認を防ぐ目的で一般に生食水或は抗原溶媒を同時に試みて抗原による反応と比較されている¹⁶⁾。

本実験に於いても対照に用いた生食水、Adjuvant、赤血球液ではほとんど紅暈を認めなく、又感作群に於いてのみ強い反応を認めたことは、この反応を陽性と判定して良いものと考えられた。

抗原に用いた気管・気管支粘膜について血清学的検討を充分試みていないがこの皮膚反応の陽性所見及び P·C·A、C·A 反応が陽性であったことより著者が本実験に用いた気管・気管支粘膜に抗原性があるものと考えられる。

肺と腎組織の間に共通抗原が存在することについては先に述べた Suhs¹²⁾の報告の他、Pressmann¹⁷⁾はラット肺血清に I³¹ をラベルしてラットに静注後その放射能活性を追求し腎にも局在化することを認めている。

Tamanoi¹⁸⁾は螢光抗体法を用いて抗ラット肺ヤギ血清及び抗ラット腎ウサギ血清をラットに静注後屠殺し肺及び腎が同じ様に染色されることを認めている。

小西池⁵⁾は抗肺抗体陽性の抗血清を肺組織又は腎組織で吸収するとその抗体価がなくなることより肺及び腎に共通抗原の存在を認めている。

本実験に於ける皮膚反応に於いても腎抗原で気管・気管支粘膜抗原と同程度の陽性所見を得ておりこれらの報告と一致し気管・気管支粘膜と腎組織には抗原性からみてかなり共通した因子の存在が考えられた。

臨床に於いても最近注目されて来た Transplant lung¹⁹⁾ Goodpasture's Syndrome²⁰⁾ などの病因に腎と肺の共通抗原を基とした免疫学的機序が考えられている。

遷延感作に於ける血清蛋白の変動について北条²¹⁾はアルブミンの急激かつ高度の減少、 α 及び β グロブリン

の著増、総蛋白量の下降のみられる急性相のものに40~80日の実験前半に於いて高グロブリン血症がみられ、更に100実験日を過ぎた後半に再び高グロブリン血症を認めている。

この様な遷延感作実験の前半と後半の二相性高グロブリン血症については小泉²²⁾も同様な結果を報告している。

本実験に於いて長期感作群のうち11回感作後の実験日80日の2例(動物番号4, 5)のみが高グロブリン血症を示している。

これが北条、小泉等のいう前半の高グロブリンの時相と推定される。

本実験では血清蛋白についてこの他の特別な所見が得られなかったが、これは経時的な追求がなされなかったこと、及び諸家の報告と異なり気管・気管支粘膜と云う特殊な抗原を用いた為と思われる。

組織ないし臓器などの様な複雑な抗原構成を示すものを用いて感作しその組織ないし臓器に病理学的変化を認める報告は少ない。しかし前川²³⁾は任意の臓器組織にアレルギーを惹起するためには当該臓器の磷脂質と異種蛋白とを結合させた完全アレルギー抗原を用いて動物に感作をくり返せば良いと云うアレルギーと免疫の理論に基づいて各種臓器のアレルギー炎を報告している。

神経組織乳剤を Freund's Adjuvant に混じり実験動物に接種し1乃至3週間後に播種性脱髄性脳脊髄炎と呼ぶ急性脳脊髄炎が起きることは1933年 Rivers の報告以来周知の事実となっている²⁴⁾。

大高²⁵⁾は家兎心組織乳剤を Freund's Adjuvant とともに家兎に注射し9羽中5羽に心筋線維の障碍など心病変を認めている。

本実験の組織像で最も注目された点は長期感作群及び短期感作群に於ける気管基底層の肥厚であり殊に長期感作群にみられた様な不規則な肥厚像であった。

高木¹¹⁾は卵白その他による家兎の遷延異種蛋白感作実験により実験的肺炎の発生をみているが気管支・細気管支壁については上皮をとりまいて線維性硬化があり平滑筋線維も萎縮硬化し上皮は好塩基性を増すとともに多少異型的な増生を示すものが多いと述べているが基底層についてはふれていない。

小泉²²⁾も卵白を用いての遷延感作実験に於いて気管・気管支基底層については何も述べていない。

教室の細置²⁶⁾は慢性気管支炎の患者について経気管支鏡的に気管支粘膜生検を行い慢性気管支炎をI型からIII型までに分類し気管支上皮萎縮、基底層の肥厚、間質結合織の肥厚増生の著明なIII型は罹病期間が長く又息切れなどの臨床症状の強いものにみられたと云う。

更に教室の中野²⁷⁾は電顕的に追求し基底細胞やセン毛細胞に直接接している薄い電顕的基底膜とその下に続く光顕的基底膜(基底層)につき観察し両者とも慢性気管支炎では肥厚しており後者には膠原線維が増加し複雑に交叉していると云う。

又教室の戸塚等²⁸⁾は気管支喘息患者の生検により主気管支にも平滑筋の肥大例があり更に基底層肥厚、好酸球浸潤などの組織変化がみられ特に生検時喘鳴のみられた症例に於いては基底層の肥厚の程度が強くと厚さの不規則性が著明であると報告している。

気管支基底層の肥厚は沖坂²⁹⁾によると慢性気管支炎の50%に気管支喘息の60%に認められると云う。

しかし基底層の肥厚はこの両疾患だけでなく肺病、肺結核症、気管支拡張症等に於いても認められると云う報告もみられる³⁰⁾。

基底層の肥厚の原因について中野²⁷⁾は慢性気管支炎では繰り返される咳嗽による物理的的刺激や白血球が電顕的基底膜を通して上皮内に侵入する事実よりこの白血球の物理的並びに化学的的刺激によって起るのであると述べている。

山中³¹⁾は気管支喘息に於ける基底層の肥厚は単に気管支攣縮と云う現象に附随した水腫性変化が加ったものと解釈している。

しかし児玉³²⁾は基底層肥厚の程度と罹病の年数の長さ、又緩解期の短かさに関係あるといい、前田³³⁾も経過年数との間に関連性を認めている。

この様に基底層の肥厚が罹病期間と関連ある点は先に述べた様に教室の細萱は慢性気管支炎に於いても認めている。

これらのことより気管支粘膜基底層の肥厚と云う形態はその遷延する病因に重要な関係がある様に思われる。

Mac Cater³⁴⁾は螢光抗体法を用いて気管支喘息患者の気管支生検例について抗 IFA では上皮に近い層のみ染まり、抗 γ gl, 抗 α l, 抗フィブリノーゲンでは基底層が一様に染まることを認め、その結果から基底層には血漿蛋白があり吸入された抗原と接する最初の場所として基底層の意義は大きく、その集った血漿蛋白を基として膠原が形成されその結果基底層が肥厚するといひ、Gloor³⁵⁾も気管支喘息の基底層の肥厚は抗原抗体反応の結果による変化としている。

本実験では異種動物間ではあったが気管・気管支粘膜の感作により気管基底層の肥厚をみたことはその成因に抗原抗体反応の介在が考えられる。

高柳³⁶⁾はヒト気管支粘膜基底層を発生学的に追求し繊毛上皮下に銀線細網とその網間に介在するゾル乃至

ゲル状の基質からなる薄い原始基底膜がすでに胎生期に於いて形成され生後9ヶ月位になりこの膜の直下の疎性結合織に一種の生理的現象として膜様硝子化が起り年令とともに次第に著明化する。

又この疎性結合織中にある毛細血管はそのまま二次的硝子層の中に包埋され不可視の状態になっているが血管充盈により可視状態になると云う。

本実験の長期感作群にみられた不規則なそして拡張した毛細血管をとり囲む様な基底層の肥厚像は繰り返された強い抗原抗体反応に基く変化と考えられる。

これらのことより慢性気管支炎、気管支喘息などの慢性気管支疾患に於いては気道粘膜が感染或は亜硫酸ガス、炭粉や煙草の煙などの物理的、化学的刺激によりアレルギーの状態におかれており、繰り返されるこれらの刺激に対し過敏に反応し疾患が慢性化する一つの原因になっているものと考えられる。

また慢性気管支炎患者や気管支喘息患者には慢性副鼻腔炎の合併することが多く、その根治によりこれらの疾患の症状が軽快すると云う報告³⁷⁾もあり、副鼻腔粘膜と気道粘膜の間には共通の抗原性がある³⁸⁾ことを考え合せるとこれらの慢性疾患に気道粘膜が関与していることは十分に考えられる。

高木¹¹⁾は遷延異種蛋白感作実験において発生をみた肺臓炎の特徴は肺胞壁及び肺胞管壁における毛細血管、周囲の結合織および上皮が一体となって炎性過程にあずかるもので、遷延感作前半に主にみられる肺胞壁、肺胞管壁における細胞増生を主徴とする増生性肺臓炎と中期以後にみられる類繊維素性変性と肥厚を特徴とする変質性肺臓炎とに分けられるとしている。

本実験では長期感作群の一例(動物番号2)に於いて間質の比較的広範囲の細胞性肥厚を認めている。光永等³⁹⁾はラット肺を Freund's Adjuvant とともに同種に遷延感作しびまん性気腫像と肺胞壁の膠原線維を主とする線維増生傾向を認めているが、本実験では一部に気腫性変化を認めたが線維化傾向は認められなかった。

藤田⁴⁰⁾は卵白アルブミンその他を抗原としてウサギに感作を行い遷延感作時に於けるリンパ節の態度としてまず早期に顆粒球の浸潤、漿液滲出不いし組織融解性変化がみられ、ひきつづきリンパ球性細胞、細胞網細胞、形質細胞などの増生を認め、更に感作を繰り返すことにより形質細胞を含めた細胞性反応が持続し感作の遷延化とともに細線維の増加が目立つ様になって来ると述べている。

本実験におけるリンパ節の変化も短期感作群全例に二次小節の腫大を認め又長期感作群の2例(動物番号

3, 6) に形質細胞の増生と小壊死巣を認めておりいわゆる生理的ヒペルエルギーの状態にあると考えられる。

岡田⁴⁾は遷延感作ウサギの腎の組織像として糸球体炎、類澱粉症、骨髄化生、ボウマン氏嚢腔中の液体の貯溜、半月体形成、尿細管上皮の変性、萎縮、間質性腎炎、細動脈内の血栓形成等を挙げている。

特に糸球体炎に於いては感作の前半に於いては係蹄の液性滲出、組織融解に伴う細胞増生性反応を特徴とし、後半では係蹄壁の変質性反応を特徴とすると述べている。

本実験での長期感作群の糸球体の変化は岡田の云う細胞増生性反応を示す前半の時期のものと思われる。

岡林¹⁰⁾は遷延感作を続けることにより種々の臓器炎、血管炎、免疫血液学的疾患などの発生を認めている。

本実験における肺、腎、リンパ節などの組織変化は遷延感作前半にみられるいわゆるアレルギー性ヒペルエルギー性炎を認めるのみで後半にみられると云う変性病変はほとんど認めなかった。

しかし気管基底層の肥厚を認めた本実験から慢性気管支炎や気管支喘息などの慢性気管支疾患の病態に自己免疫の関与を直に肯定することは出来ないが、気道粘膜がこれらの疾患の臨床病変の進展に重要な意義を有しその遷延化に関与していると考えられる。

結 論

気道疾患における免疫学的機序の解明のために家兎の気管・気管支粘膜を用いてモルモットを短期(週1回、計4回)、および長期(週1回、計11~26回)にわたって感作を行い次の結果を得た。

1. 感作モルモットに対するウサギ気管・気管支粘膜抗原の皮膚反応では12時間後に短期、長期感作群では10mm以上の発赤を示し、特に長期感作群では半数以上が20mm以上の発赤を示し、対照に用いた赤血球、Adjuvant、生食水と明らかな差異を示し、腎抗原とは共通反応を示した。

2. 正常家兎に対する抗家兎気管・気管支粘膜モルモット血清のPassive cutaneous anaphylaxisは陽性を示し、Cutaneous anaphylaxisも陽性を示した。

3. 長期、短期各感作群及びAdjuvant群、無処置群のモルモット屠殺時の血清蛋白分画の測定では長期感作群(9匹)中2匹に γ -globulinの増加を認めた。

4. 組織学的に短期、長期感作群共気管基底層に硝

子様肥厚を認め、ことに長期感作群に基底層の不規則な肥厚が著明であった。

同群の胸部リンパ腺に形質細胞増生を示すものが5例中2例に認められた。

以上より気道粘膜の抗原性が証明されると共に組織学的に気管基底層の肥厚の原因の一つとして抗原抗体反応があげられることを実験的に証明した。

本論文の要旨は、第7回日本胸部疾患学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導御校閲を賜りました恩師戸塚忠政教授に深謝致しますと共に種々御教示御助言頂きました草間昌三助教授、皇月一郎講師に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 畔柳武雄：臨床アレルギー学，p56，1967，朝倉書店。
- 2) Hennes, A. R., Moore, M. Z., Carpenter, R. L. and Hammarsten, J. F.: Amer. Rev. resp. Dis., 83: 2354, 1961.
- 3) 粟津良祐：岡山医誌，77: 97, 昭40.
- 4) Burrell, R. G., Wallace, J. P. and Anderws, C. E.: Amer. Rev. resp. Dis., 89: 697, 1964.
- 5) 小西池稔一：日本臨床，27: 1788.
- 6) 畔柳武雄：臨床科学，2: 607, 昭41.
- 7) 岡林 篤：最新医学，16: 1816, 昭36.
- 8) 岡林 篤，藤本輝夫：胸部疾患，5: 281, 昭36.
- 9) 岡林 篤：最新医学，18: 506, 昭38.
- 10) 岡林 篤：日病会誌，51: 223, 昭37.
- 11) 高木良章：千葉医誌，39: 407, 昭38.
- 12) Suhs, R. H. and Lepper, M. H.: Amer. Rev. resp. Dis., 91: 64, 1965.
- 13) Wagner, V., Jankova, J. and Novackoua, D. Acta allerg., 20: 1, 1965.
- 14) Rose, N. R., Bonstein, H. S., Mazow, J. B., Arbesman, C. E. and Witebsky, E.: J. Immunol., 94: 741, 1965.
- 15) Suhs, R. H. and Lepper, M. H.: Amer. Rev. resp. Dis., 91: 59, 1965.
- 16) 石崎 達，荒木英斉，久津見晴彦：アレルギー，10: 307, 昭36.
- 17) Pressmann, D., and Eisen, H. N.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 73: 143, 1950.
- 18) Tamanoi, I., Yagi, Y., Hiramoto, R. and Pressmann, D.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 106: 661, 1961.
- 19) Slapark, M., Lee, H. M. and Hume, D. M.:

- Brit. med. J., 13: 80, 1968.
- 20) Goodpasture, E. W.: Amer. J. med. Sci., 158: 863, 1919.
- 21) 北条憲二: アレルギー, 10: 554, 昭36.
- 22) 小泉富美朝: アレルギー, 14: 682, 昭40.
- 23) 前川孫二郎: 日内誌, 37: 78, 昭23.
- 24) 大谷杉士: 日本臨床, 22: 1260, 昭39.
- 25) 大高裕一: アレルギー, 14: 247, 昭40.
- 26) 細萱昌利: 信州医誌, 13: 633, 昭39.
- 27) 中野晃明: 信州医誌, 17: 603, 昭43.
- 28) 戸塚忠政, 草間昌三, 半田健次郎, 望月一郎, 城崎輝美, 中野晃明, 相馬昭彦, 佐藤忍: 日内誌, 59: 309, 昭45.
- 29) 沖坂重郎, 山中晃: 日本臨床, 24: 851, 昭41.
- 30) Crepea, S. R. and Harmann, J. W.: J. Allergy, 26: 453, 1955.
- 31) 山中 晃, 齊木茂樹: 内科, 23: 442, 昭43.
- 32) 児玉太郎: 日胸疾学誌, 5: 67, 昭42.
- 33) 前田克孝, 川上保雄: 日胸疾学誌, 5: 65, 昭42.
- 34) Mc Carter, J. H.: Arch. Path., 82: 328, 1966.
- 35) Gloor, F.: Virchows Arch. path. Anat., 325: 189, 1954.
- 36) 高柳輝雄: 日大医誌, 15: 1821, 昭31.
- 37) 粟田口省吾: 肺と心, 10: 1, 昭38.
- 38) Quintero, J. M. and Burell, R. G.: J. allergy, 37: 84, 1966.
- 39) 光永慶吉, 片山博雄, 竹本和夫, 浪江健二: 日胸疾会誌, 6: 437, 昭43.
- 40) 藤田昌宏: 千葉医誌, 39: 417, 昭38.
- 41) 岡田正明: 千葉医誌, 38: 396, 昭37.

(昭和45年6月8日 受付)