

家兎摘脾後の遷延感作における生体反応

杉 山 賀 丸

信州大学医学部第一病理学教室 (主任: 河合博正教授)

信州大学医学部第一外科学教室 (主任: 林 四郎教授)

Immunopathological Findings induced by Prolonged Sensitization following Splenectomy in the Rabbits

Yoshimaru SUGIYAMA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. H. KAWAI)

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. S. HAYASHI)

緒 言

ある種の動物を感作することにより、主として造血ならびにリンパ系諸臓器に現れる病理組織学的変化、細胞反応などについて、従来より数多くの研究がなされてきた。一方、抗原の反復投与による長期感作の実験研究も行われ、本邦では古くは古賀(1935)¹⁾が抗原として「カゼイン」、「牛血清」を用いて脾臓の形質細胞様塩基性細胞の増生、偽好酸球の出現などを観察し、また久保・藤本(1939)²⁾は家兎に「卵アルブミン」、「卵白」を非経口的に投与し、生体の主要臓器の病理組織学的変化の観察に加えて、血清学的検索を行っている。近年、免疫血清学的研究の進歩は目をみはるものがあり、脾の抗体産生臓器としての重要性の、よりいっそうの解明が要求されており、岡林教授ら³⁾⁻⁸⁾により主に研究されている長期間にわたる計画的な抗原投与遷延感作実験の目的とするところは、慢性疾患に基づく諸種疾患の病理発生の解明である。ある種の疾患の治療として摘脾が行われるが、摘脾後の免疫学的反応に関する研究は Wissler (1953)⁹⁾、Sahar (1965)¹⁰⁾、Blinkoff (1966)¹¹⁾などによって行われているが、その知見は未だ一致しておらず、摘脾後の遷延感作による生体の反応の追求は、問題解決の一助になる。

今回の実験では、摘脾後、うし血清アルブミン感作による遷延感作実験を行い、生体の免疫反応の変化を、主として血液学的、免疫病理学的に追求した。

実験材料および実験方法

1) 実験動物

雄の成熟家兎で体重 2.5kg 前後のものを使用した。

これらは一定の環境の下に、「おから」、「ふすま」および新鮮な野菜を与えて飼育した。

2) 感作方法

抗原としては、うし血清アルブミン (Nutritional Biochemicals Corporation U. S. A. ならびに、第一化学薬品製品) (BSA) を用いた。

感作は江頭・桜林法¹²⁾に準じて、下記の如く音波処理懸濁抗原液を作成して、これを用いた。蒸溜水 1ml にうし血清アルブミン 50mg を加えた溶液に Adjuvant として Arlcel-A (mannit monooleate) (Atlas Chemical Industries 製品) 0.1ml と流動パラフィン 0.8ml の割合で加えた混合液を作り、これを KMS 200 型音波発生装置 (久保田) を用いて、180KV, 10Kc/sec の条件のもとに約15分間音波処理をほどこした。

感作は原則として1週1回の頻度で、抗原懸濁液 1ml/宛家兎の固有背筋内に注射することによった。しかし1回の感作量は、はうし血清アルブミン 26mg, Arlcel-A 0.05ml, 流動パラフィン 0.42ml である。注射は反復して行うことにより硬結が生じた場合には、その周辺部に場所を変えて行い、抗原の吸収を円滑ならしめた。

実験動物は(表1)の如く、5群に分けた。即ち、第Ⅰ群は摘脾1週間後に上記抗原で感作した群、第Ⅱ群は上記抗原で感作した群、第Ⅲ群は摘脾後未処置の群、第Ⅳ群は摘脾後上記抗原の BSA を除いた混合液で感作した群、第Ⅴ群は上記抗原の BSA を除いた混合液で感作した群に分けた。第Ⅲ、ⅣおよびⅤ群はいわゆる対照群である。

感作回数は原則として22回とし、実験日数は153日から183日におよぶものが主で、100日未満のものも

表 1 実 験 動 物
(成熟家兎 8, 体重 2500g 前後)

群	実 験 方 法	匹数	実験 日数	(注射 回数)
感 作 群	摘 脾		164	
	B S A 50mg	週 1 回宛	153	(22)
	蒸 溜 水 1ml	1 cc		
	Arlacel A 0.1ml	背 筋 注		
対 照 群	流動パラフィン 0.8ml		83	(11)
	B S A 50mg	週 1 回宛	183	
	蒸 溜 水 1ml	1 cc	154	(22)
	Arlacel A 0.1ml	背 筋 注		
対 照 群	流動パラフィン 0.8ml			
	Ⅲ 摘 脾	6	178 91	(0)
	摘 脾	週 1 回宛	172	
	蒸 溜 水 1ml	1 cc	165	(22)
群	Arlacel A 0.1ml	背 筋 注		
	流動パラフィン 0.8ml			
	Ⅴ 蒸 溜 水 1ml	週 1 回宛	161	(22)
	Arlacel A 0.1ml	1 cc		
	流動パラフィン 0.8ml	背 筋 注		

若干匹ある。

3) 摘 脾

手術はエーテルを用いた点滴麻酔の下に、左上側腹縦切開で開腹して行い、血管の結紮ならびに創の縫合には絹糸を用いた。術後感染防止のための薬剤は、手術野の皮膚消毒以外にはいっさい使用しなかった。

4) 検査方法

検血は、第Ⅱ、第Ⅴ群については原則として各感作直前に行い、他群は摘脾直前のもの 1 回を加えた。かくして注射前後の値の間に短期間に生ずる著しい一過性の変動を避けた。

採血は耳翼の小血管にメスをもって小切開を加えることによって行い、事前に 14% 硫酸マグネシウム液を用いて局部を清拭した。

血色素量：被検物は Nachdunkeln を除き、速かに最高濃度に達せしめるため約 15 分間約 50°C の温浴後ザーリー氏色素計を用いて測定した。

血球計算：時計皿ならびに検定ずみのメランジュールは、すべてシリコン処理をほどこしたものを使用し、計算はすべて Thoma の計算板を用いて行った。

栓球：14% 硫酸マグネシウム液を用い、Arensburger 法¹⁹⁾に準じて観察した。

白血球百分比：血液塗抹標本はギムザ染色をほどこ

して観察し、リンパ球は大・中・小のものを一括して記載した。

抗体価：血清は、最終感作は 2 週後の屠殺直後の動物の心臓より採取し、-25°C に保存したものを検査に先立ち遠心非動化を行った。沈降反応は 0.05% うし血清アルブミン溶液を抗原とし、抗血清の希釈液としては 1.0~1.5% アラビアゴム溶液を用い、抗血清減量による重層法で行い、沈降性抗体価を求めると共に平板法によるゲル内沈降反応を試みた¹⁴⁾¹⁵⁾。

剖検後の材料の固定および染色：動物はすべて空気栓塞により屠殺した。材料は 10% フォルマリン、ならびに純アルコール固定後パラフィン包埋切片として、主にヘマトキシリン・エオジン染色を、必要に応じてアズール・ギムザ染色¹⁶⁾、メチルグリーン・ピロニン染色、鍍銀染色、アザン・マロリー染色、コンゴ赤染色を加えて病理組織学的検索に供した。

実験結果

1) 血液所見

第 I 群

末梢赤血球総数は実験開始後 2 週まで貧血を示し、その後軽度には恢復し、むしろ赤血球増多が 65 日頃まで続く。しかし再び貧血が約 10 日間認められ、後一

時増多をみるが20日間ほど正常にもどる。その後はゆるやかに増多の一途をたどり、160日目頃には平均 $700 \times 10^4/\text{cmm}$ に達する。摘脾による赤血球形態の変化として、Howell-Jolly 小体、および的形赤血球が50日目まで著明にみられる。

血色素量は実験中殆んど変わらない。

末梢白血球総数は3週間の減少をみた後、110日前後まで徐々に増多を示し、平均10000、最高15000/ cmm に達したもののさへある。その後は漸次正常にもどる。

白血球百分比では、60日目頃から成熟偽好酸球がわずかつ増多して平均60%近くに達する。

血小板総数は20日前後から40日目にかけて最高値を示し、その後はゆるやかに減少していくが正常値にはもどらない。

第Ⅱ群

末梢赤血球総数は30日前後に一時的な貧血を示すが、直ちに恢復し、ほぼ正常に復するが、110日目頃より徐々に減少する。全般にわたり変化に乏しく、また、正常範囲をあまり越えることはない。

血色素量は実験中殆んど変わらない。

末梢白血球総数は他群に比べ全般に低値であるが、150日前後まで増多し、平均9000、最高12000/ cmm を数えるが、後減少して正常にもどる。

白血球百分比では、40日目頃の初期には成熟偽好酸球が多いが、白血球総数が増多を示すに従いリンパ球が約3週間ほど変動の主体を占めるようになる。併し、その後80~90日目再び偽好酸球が50%近くまで多くなり、以後次第に減少しリンパ球がこれに代り正常にもどる。

血小板総数は、20日目頃まで急速な増多をみた後、ゆるやかに上昇して70日前後で平均 165×10^4 、最高 $230 \times 10^4/\text{cmm}$ となり、その後は徐々に減少し、第Ⅰ群と類似した経過をたどる。

第Ⅲ群

末梢赤血球総数は摘脾後よりあまり貧血をみずに増多がおこり、40日目頃平均 $800 \times 10^4/\text{cmm}$ 近くに達した後、90日目頃まで減少してわずかな貧血をみる。しかし増多をはじめて150日目まで $700 \times 10^4/\text{cmm}$ 近くを維持した後、急速に貧血に向う。第Ⅰ群でみられたように赤血球形態の変化として、Howell-Jolly 小体、ならびに的形赤血球が現れるのは、70日目ぐらいまで著明である。

末梢白血球総数は6000/ cmm 近くを上下しているが、80日から100日の間に平均10000/ cmm 余りに達した後、急速に正常にもどり、160日目頃再び急激な増多をみる。

その百分比では、20日目近くと、100日目近くの2度にわたり偽好酸球が半数に達する。

血小板総数は10日から30日目ぐらいまでが最も増多し、その後は急激に減少していき、むしろ正常より低い値を示している。

第Ⅳ群

末梢赤血球総数は第Ⅲ群とほぼ類似した変動を示すが、150日目頃からの急速な減少はみられない。赤血球形態の変化では、Howell-Jolly 小体、的形赤血球がみられる。

末梢白血球総数は145日目まで増多が続き、その後減少する。

百分比では成熟偽好酸球が40日と80日附近で一時半数を割るが、全般に優位を示し、末期になると更に増多する。

血小板総数は増多が続き、10日から30日目頃が最も高く、その後減少して70日前後に一旦正常値にもどるが、再び110日目頃まで増多し150日近くから減少して正常にもどる。

第Ⅴ群

末梢赤血球総数は60日前後と150日目頃に平均 $850 \times 10^4/\text{cmm}$ のピークがみられる他はあまり変動を示さないし、形態的にも変化に乏しい。

末梢白血球総数は30日目頃まで減少した後、次第に増多していく。百分比も偽好酸球が40%近くを上下しており、全期間を通じてあまり変動しない。

血小板総数は20日目頃まで増多し、その後は急速に減少して正常にもどり、この状態を維持する(表2)。

小 括

概観すると、末梢赤血球総数は実験期間を通じて感作群の方が対照群に比べて低く、変動の時間的な差異は第Ⅲ群に最も早く現れ、第Ⅰ群は第Ⅱ群に比べて変化がかなり早期にずれている(図1)。

赤血球の形態の変化は、摘脾群において、Howell-Jolly小体ならびに的形赤血球の出現が50日目までみられる。

血色素量は全日数を通じて各群共に時間的な変化を示さないが、感作群の方が対照群よりも低く、しかも摘脾群の方が5%ほど高くなっている(図2)。

末梢白血球総数は第Ⅲ群を除いては140~150日目まで増多の傾向を示す。第Ⅲ群にみられる100日近くのピークも考えに入れるならば、各群の変動の時間的なずれは、およそ、第Ⅲ、第Ⅰ、第Ⅱ群の順となる傾向がみられる(図3)。

百分比で成熟偽好酸球の変動をみると、概して摘脾群の方が摘脾しないものよりも強く、3~4週目頃か

表 2

感作各期における末梢血血球数

B S A 累 積 量 (mg)	累 績 量 (mℓ)	累 績 量 (mℓ)	感 作 回 数	群	ウ サ ギ No.	初 感 作 後 日 数	Hb %	赤 血 球 数 (10^4)	白 血 球 数 (10^3)	血 小 板 数 (10^4)	体 重 (g)	群	ウ サ ギ No.	初 感 作 後 日 数	Hb %	赤 血 球 数 (10^4)	白 血 球 数 (10^3)	血 小 板 数 (10^4)	体 重 (g)
0	0	0	0	I	S I 145	-12	75	547	114	108	2960	II	S I 130						
0	0	0	0			0	71	617	66	113	2780			0	73	593	47	45	2670
26	0.05	0.42	1			6	75	657	80	128	2670			8	73	621	60	131	2570
52	0.1	0.84	2			12								15	74	433	61	123	2770
78	0.15	1.26	3			20								20	72	601	40	139	2750
104	0.2	1.68	4			28								28	70	627	64	132	2900
130	0.25	2.10	5			35	77	575	72	186	2300			35	74	674	46	102	2990
156	0.3	2.52	6			42	76	739	61	118	2160			42	66	441	87	126	2720
182	0.35	2.94	7			48	75	676	82	136	2100			49					
208	0.4	3.36	8			58								55	73	688	67	92	2650
234	0.45	3.78	9			61	75	623	128	142	2530			62	80	674	60	125	2730
260	0.5	4.20	10			70	76	807	93	133	2600			69	72	803	59	122	2930
286	0.55	4.62	11			78	77	846	62	117	2720			76	76	652	55	124	2860
312	0.6	5.04	12			84								83	76	714	55	105	3090
338	0.65	5.46	13			91								91	80	685	80	119	2960
364	0.7	5.88	14			97	79	724	87	118	2880			97					
390	0.75	6.30	15			103	81	780	102	105	2820			105	78	587	91	159	3010
416	0.8	6.72	16			111								119	70	520	103	130	3010
442	0.85	7.14	17			117	78	659	150	146	2680			133	75	503	92	106	3230
468	0.9	7.56	18			128								脾重 141					
494	0.95	7.98	19			131	77	728	128	124	2820			2.8g 148	71	560	66	139	3290
520	1.0	8.40	20			141								154	72	507	75	135	3300
546	1.05	8.82	21			145	84	767	108	137	2840			167				130	
572	1.1	9.24	22			163	84	933	38	126	2550			175	73	533	70	193	3370
0	0	0	0	IV	S I 163	-7	77	627	50	118	2050	V	S I 178						
0	0	0	0			0	74	472	78	126	2050			0	80	724	67	118	2820
0.05	0.42	1	1			3	75	593	79	109	2170			8	76	668	45	116	2850
0.1	0.84	2	2			11	74	630	46	149	2160			11	75	593	49	109	2880
0.15	1.26	3	3			18	76	562	84	125	2340			20	79	657	36	130	2870
0.2	1.68	4	4			25	73	600	66	125	2410			28	80	698	41	84	2860
0.25	2.10	5	5			31	78	801	110	121	2480			34					
0.3	2.52	6	6			41	75	674	91	106	2550			41					
0.35	2.94	7	7			44								47	77	641	57	102	3000
0.4	3.36	8	8			53								53					
0.45	3.78	9	9			59	76	636	80	92	2700			60	81	756	56	59	2960
0.5	4.20	10	10			65								68					
0.55	4.62	11	11			72	80	662	108	105	2600			78	82	754	73	86	3130
0.6	5.04	12	12			80								82					
0.65	5.46	13	13			90	78	415	52	93	2820			91	80	742	78	62	3150
0.7	5.88	14	14			94								95					
0.75	6.30	15	15			113	79	566	92	104	2800			113					
0.8	6.72	16	16			119								120					
0.85	7.14	17	17			137								123	82	793	47	82	3170
0.9	7.56	18	18			144								脾重 132					
0.95	7.98	19	19			147	78	608	108	128	2720			140	75	763	76	67	3220
1.0	8.40	20	20			156								148					
1.05	8.82	21	21			164	76	550	66	50	2850			155	76	855	103	84	3650
1.1	9.24	22	22			172	76	763	71	89	2800			161	82	758	79	110	3320

ら多くみられるようになるが、全般に摘脾群の方が変動がわずかながら早期にずれ、100日前後から正常に復するのに反し、非摘脾群では増多を持続する。単球

は各群共に5%前後みられるが、変動の時間的差異はみられない。形質細胞の出現したものは第I群で2例、第II群に1例で、赤芽球はI、II群共各1例、骨

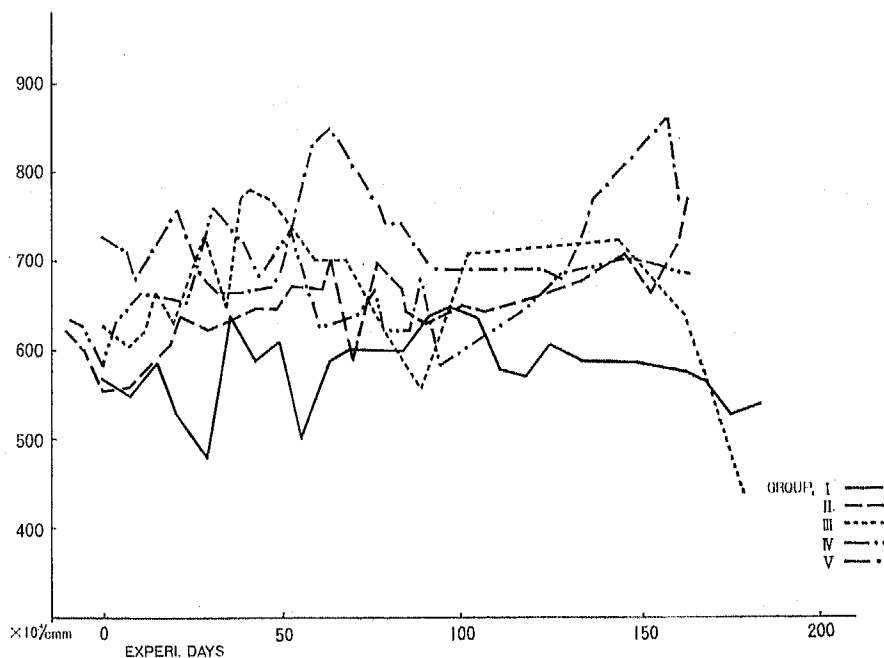


Fig. 1. Peripheral blood in prolonged sensitization and splenectomy groups
Erythrocyte

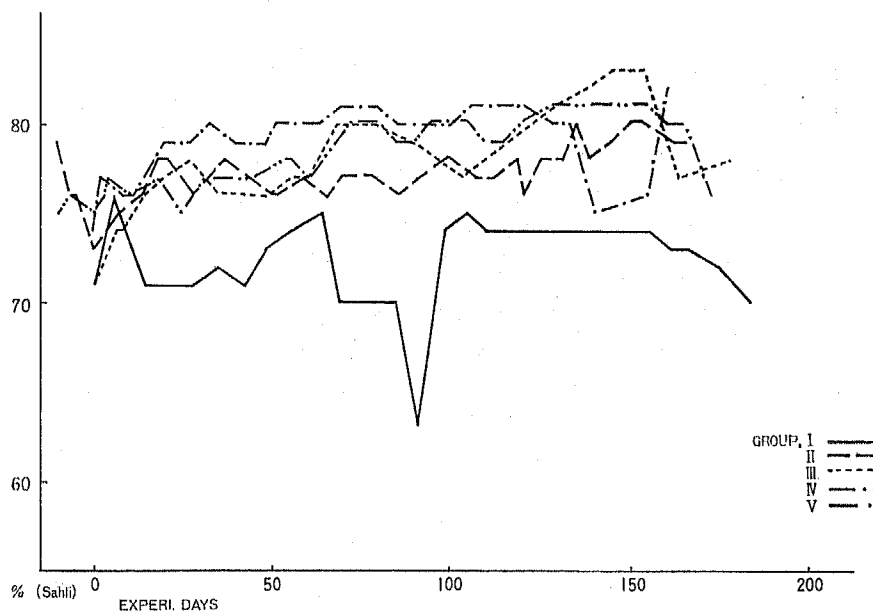


Fig. 2. Peripheral blood in prolonged sensitization and splenectomy groups
Hemoglobin

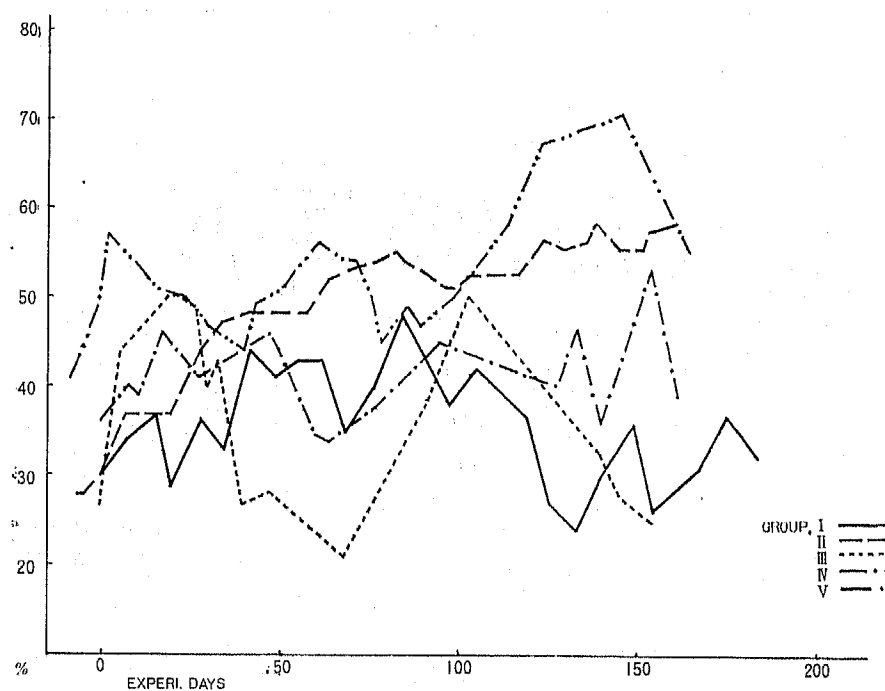
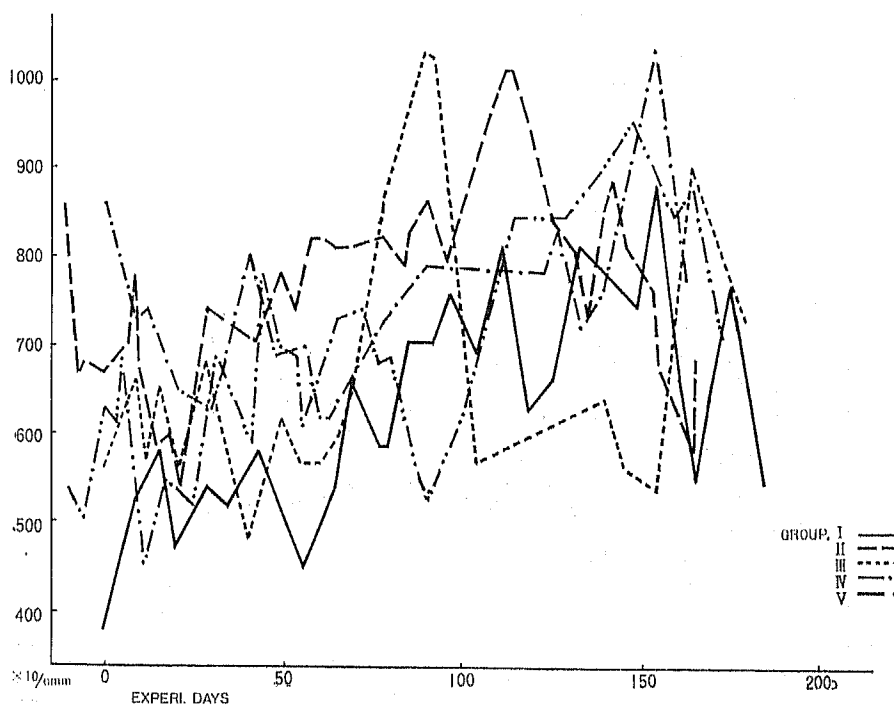


表 3

感作各期における末梢白血球の百分率

群	ウ サ ギ No.	感 作 回 数	初 感 作 後 日 数	桿 状 核 球	分 葉 核 球	計	リ ン パ 球	単 球	末 熟 球	群	ウ サ ギ No.	初 感 作 後 日 数	桿 状 核 球	分 葉 核 球	計	リ ン パ 球	単 球
II	S I 130		0	0	2	43	45	54	1	V		0	1	33	34	65	1
			1	8	1	19	20	75	5			8	0	34	34	66	0
			2	15	7	22	31	68	1			11	0	28	30	69	1
			3	20	3	17	21	78	1			20	1	35	37	60	3
			4	28								28	0	26	27	73	0
			5	35	3	26	32	66	2			34					
			6	42	6	52	58	41	1			41					
			7	49								47	1	40	43	55	2
			8	55	6	29	37	62	1			53					
			9	62	5	51	56	43	1			60	0		28	70	2
			10	69	2	32	35	62	3			68					
			11	76	3	33	37	52	11			78	2	27	30	67	3
			12	83	0	31	31	65	4			82					
			13	91	0	41	42	58	0			91	1	33	38	59	3
			14	97								95					
			15	105	0	44	45	51	4			113					
			16	119	1	42	43	54	3			120					
			17	133	0	28	30	67	3			123	4	36	41	56	3
			18	141								132					
			19	148	1	42	44	53	3			155	2	31	36	60	4
			20	154	2	30	33	60	7			140					
			21	167	1	30	32	66	2			155	0	50	53	41	6
			22	175	0	36	38	55	7			161	2	36	39	57	4
I	S I 145		0	-12	1	11	13	85	2	IV		-7	3	28	32	67	1
			0	0	5	33	38	60	2			0	7	44	51	49	0
			1	6	8	44	53	44	3			3	13	56	69	31	0
			2	12								11	4	44	49	50	1
			3	20								18	0	30	32	66	2
			4	28								25	4	41	45	54	1
			5	35	9	64	73	25	2			31	3	34	37	60	3
			6	42	7	64	71	28	1			41	2	29	34	62	4
			7	48	5	63	68	31	1			44					
			8	58	3	79	82	18	0			53					
			9	61								59	6	39	49	46	5
			10	70	1	66	67	32	1			65					
			11	78	1	59	62	36	2			72	5	54	60	37	3
			12	84								80					
			13	91								90	4	33	40	56	4
			14	97								94					
			15	103	2	67	70	28	2			113	5	44	50	47	3
			16	111	7	62	69	29	2			119					
			17	117								137					
			18	128	6	73	79	19	2			144					
			19	131	1	65	66	32	2			147	7	57	65	35	0
			20	141	8	65	73	23	4			156					
			21	145								164	2	35	37	58	5
			22	163	19	37	57	41	2			172	2	47	50	40	0

髄芽球はⅠ群に2例、後骨髄球はⅡ群の1例にみられた(表3, 図4)。

末梢血小板総数は各群共、実験開始後直ちに急激な増多がはじまり、減少を示すものはみられない。全般にわたり感作群は対照群よりも空間的にいっそう高い値を示し、しかも時間的にもこの状態を維持するのに反し、対照群は一旦高値を示すものゝ、8週目近くで正常にもどったまゝである。各群間にみられる変動の時間的なずれは、およそ第Ⅲ、第Ⅰ、第Ⅱ群の順となる傾向を示し、赤血球数、白血球数の場合と同様に摘脾群の方が早期にずれている(図5)。

2) 免疫反応

Ouchterlony に従った寒天沈降反応では、図6の如く明らかに第Ⅰ群、第Ⅱ群感作家兎血清と、1% BSA との間にし血清アルブミン抗体を認める。また、沈降反応で屠殺時血清の沈降性抗体価をしらべると、表4、図7の如く、第Ⅰ群では4倍から64倍を示すに反し、第Ⅱ群は64倍から256倍であり、摘脾群がかなり低くなっている。

3) 病理組織学的所見

第Ⅰ群

i) リンパ節：主に検索したリンパ節は腋窩リンパ

節である。リンパ節は一般に軽度の腫大を示し、皮質の腫大したリンパ濾胞は一部に第3次結節(Ehrlich, 1966)¹⁷⁾も形成され、これらの濾胞には増生したリンパ芽球あるいは Germinoblasts がみられるいわゆる反応型¹⁸⁾と、食食の旺盛な細胞細胞とリンパ芽球および Germinoblasts が認められ、且、周辺のリンパ球層の狭いいわゆる障害型である。濾胞周辺には少数の形質細胞および少数の偽好酸球が存在している。髄索には形質細胞が多くはないが存在し、洞には細胞細胞の

表4 屠殺時における血清の沈降抗体価

感作+摘脾群(Ⅰ群)				感作群(Ⅱ群)			
ウ サ ギ No.	感 作 日 数	感 作 回 数	沈 降 抗 体 価	ウ サ ギ No.	感 作 日 数	感 作 回 数	沈 降 抗 体 価
S-117	164	22	64	S-118	183	22	128
S-136	153	22	64	S-122	183	22	128
S-145	163	22	64	S-123	175	22	128
S-146	154	21	32	S-126	175	22	128
S-150	164	22	4	S-129	183	22	256
S-156	161	22	8	S-130	175	22	64
S-180	83	11	16				

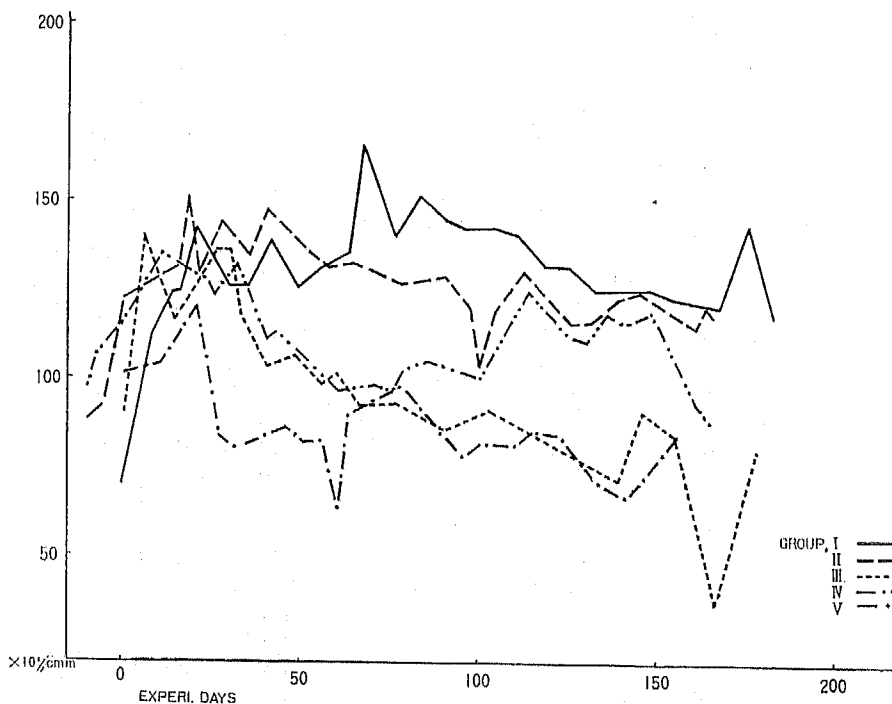


Fig. 5. Peripheral blood in prolonged sensitization and splenectomy groups
Platelet

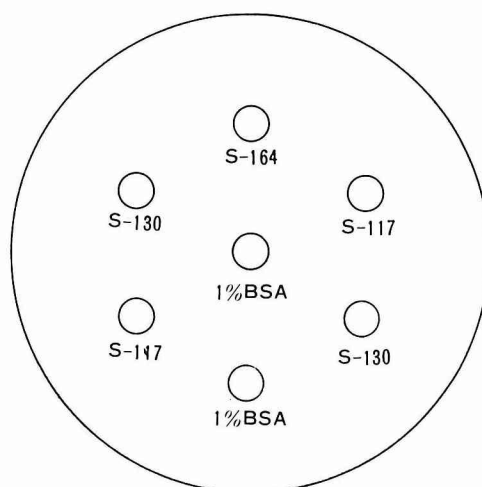
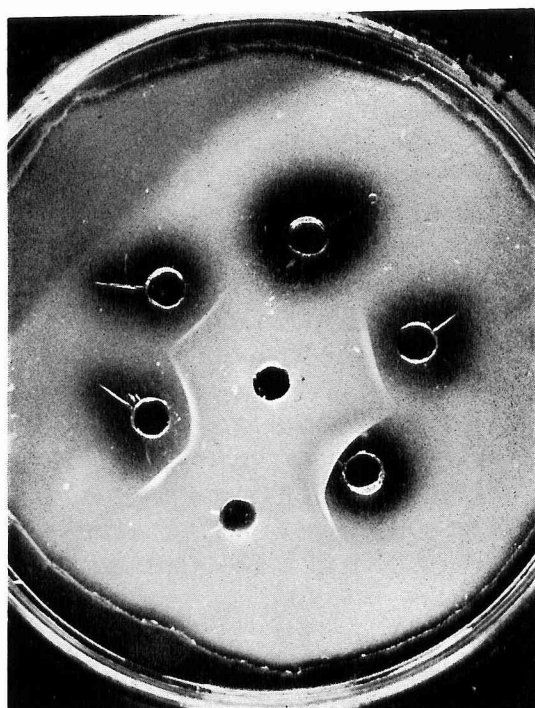


図 6 反 応 開 始 17 時 間 後 の 所 見

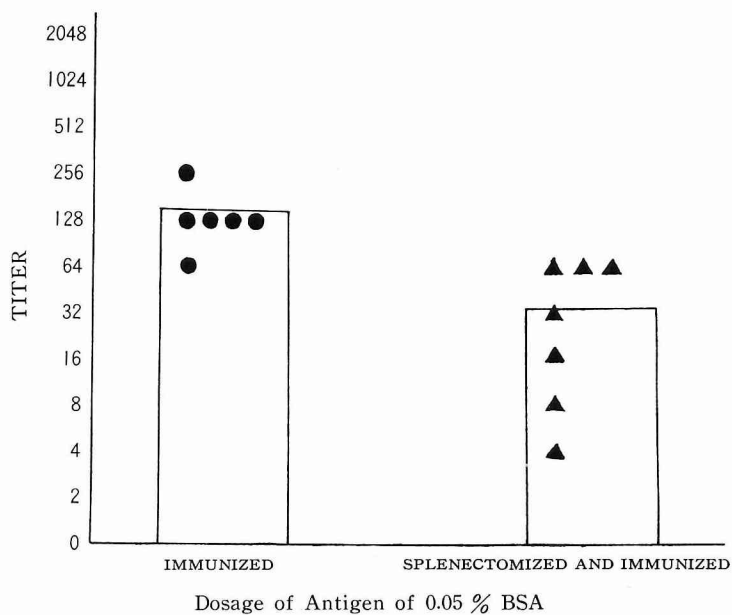


Fig. 7 PRECIPITIN REACTION

生を認めるが活性化を示していない。

ii) 骨髓：骨髓は増生を示し、髄索の顆粒球系細胞は全般的に成熟型が多く、赤血球系細胞は第Ⅱ群に比較すると幼若細胞が多い。骨髓巨核球は数的に増加し、殆んど成熟球である。形質細胞は毛細管周辺に少数認めるのみである。また2例に膠様髄を認めた。これら膠様髄の部では未熟脂肪絨毛間に滲出液がみられ、散在的に未熟顆粒球系細胞、少数の成熟顆粒球、未熟赤血球系細胞、成熟骨髓巨核球が集団を形成しながら散在している。また、所々に形質細胞もみられる。たゞ骨髓巨核球が少数の偽好酸球を貪食している像は膠様髄例にしかみられない。また、洞は狭く、腔内の血清蛋白が多い所見も認められた。

iii) 腎臓：群中の3例に糸球体にアミロイド沈着がみられた。即ち、著明に沈着した例では糸球体メサンギウムに瀰漫性に、また一部結節状にH-E染色標本で淡エオジン色、コンゴ赤染色で赤色のアミロイドがみられ、そのため毛細管係蹄上皮は腫大しているものもある。また、ボーマン氏嚢内に血清蛋白を貯溜しているものもある。軽度の病変としては、局在して結節状の糸球体メサンギウムにおけるアミロイドの沈着である。これらはコンゴ赤染色で赤色、アザン・マローリー染色で淡青色を呈する。その他、少数の偽好酸球が毛細管係蹄に認められる。尿細管上皮の変化はアミロイド沈着の特に著しい例に硝子様変性を認めた以外著変はない。皮質静脈周辺には殆んど例に軽度の形質細胞の浸潤もある。また、腎盂粘膜下にアミロイドの沈着しているものが1例ある。

iv) 肝臓：全般的に鬱血肝であり、星細胞の軽度の腫大を認めるが、特に腺腫様増生とか、貪食能が亢進している所見はない。

v) 肺臓：肺泡道より肺胞にかけて所々肺泡毛細管の嚢状の拡張、部位によっては類上皮細胞、異物巨細胞よりなる肉芽腫を認める。これは第Ⅱ、Ⅳ、およびⅤ群にもみられる所見である。

第Ⅱ群

i) 脾臓：脾重量は平均2.3gで、対照群の平均1.3g

に比較しやゝ大きい。組織学的に濾胞は軽度の腫大を示しているが、胚種中心は殆んどが類上皮細胞型で、周辺のリンパ球層との境界も不明瞭で硝子様物質の沈着も認められ、周辺リンパ球層にもRussell小体形成の形質細胞が存在する。その他少数例であるが多数のリンパ芽球、細網細胞の増生が認められ、その一部に核破片の軽度の貪食のある反応型と、リンパ芽球の増生はあるが滲出機転のみられる障害型も存在する。赤脾髄索の細胞は主に増生している細網細胞であり、血液細胞は減少し成熟偽好酸球が散在しているのみで、洞内には少数の形質細胞を認める。鬱血像は強く、ヘモジデリン色素もかなり認められる。

ii) リンパ節：検索したものは主として腋窩部のリンパ節であり、その濾胞は軽度の腫大を示すが、胚種中心は障害型が主で稀に反応型を認める。髄索には形質細胞を軽度に認め、その中にはRussell小体形成もみられる。洞の細網細胞の増生は第Ⅰ群に比べ非常に軽度である。皮質に軽度の偽好酸球の散在がみられる例もある。

iii) 骨髓：骨髓は軽度の増生を示し、主として顆粒球系細胞が多く、これらは成熟球が多い。また、赤血球系細胞も第Ⅰ群より多く、骨髓巨核球と共にかなり成熟球が多い。形質細胞は毛細管周辺に少数認めるが、第Ⅰ群に比べ非常に少ない。

iv) 腎臓および肝臓：鬱血のみられる例もあるが著変がない。たゞ、腎糸球体毛細管係蹄に少数の偽好酸球を認める例がある。

v) 肺臓：Ⅰ群と同様、肺毛細管が局部的に拡張し、時にはリンパ球、偽好酸球の浸潤を伴う肉芽腫を形成している。

第Ⅲ群

i) リンパ節：濾胞は軽度の腫大を示し、胚種中心は反応型で、核破片を貪食した細網細胞とリンパ芽球よりなっている。髄索には著変がない。

ii) 骨髓：髄索の細胞数は第Ⅰ、第Ⅱ群に比べてかなり少く、その各細胞系では赤血球系細胞が顆粒球系細胞より多い。また、ヘモジデリンの貪食が第Ⅰ、Ⅱ

リンパ濾胞の分類に応用した小野の分類¹⁸⁾は、

反 応 型：中心淡明巣の拡大と、ここに核崩壊物の多少の増加、細網細胞の腫脹および増殖。

障 害 型：滲出現象、細網細胞の腫脹と増生が著しく、核崩壊も増強して中心淡明巣は広い。小リンパ球の集積する暗環層に対する限界は鋸歯状。

大食細胞型：障害型の一推移で、核崩壊物を多量に含有する大食細胞の出現が著しい中心限界不整、小リンパ球の中心への浸潤、血管網の消耗。

類上皮細胞型：縮小せる小節の中心に類上皮細胞または紡錘形細胞の求心的集積、辺縁への小リンパ球浸潤で、淡明中心部限界の不明瞭。

網 状 型：液体滲透により中心は変性膨化せる細網組織性網状構造。多少の硝子様変性物質の沈積と少数の小リンパ球の散逸。

第 I 群

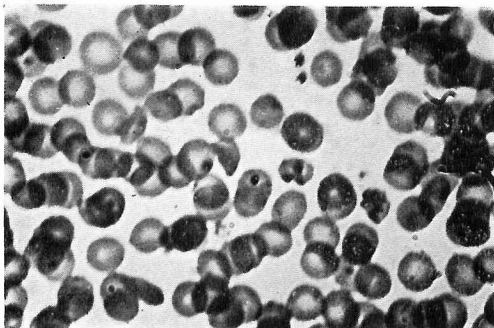


图 1

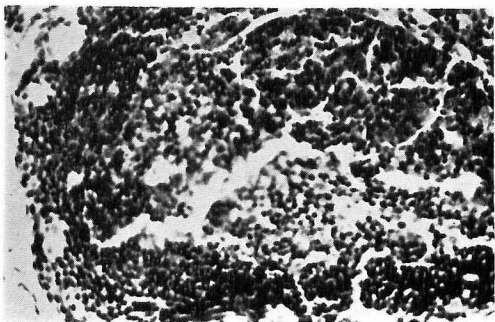


图 2

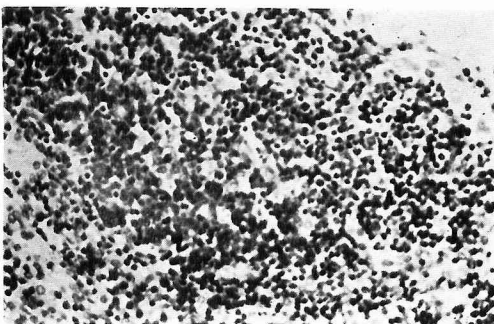


图 3

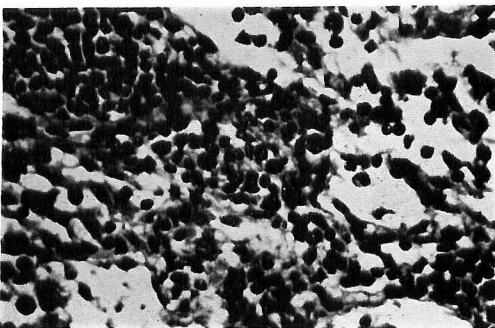


图 4

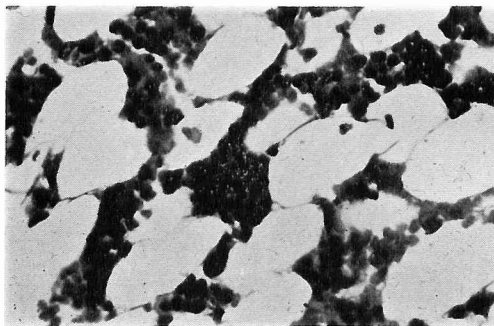


图 5

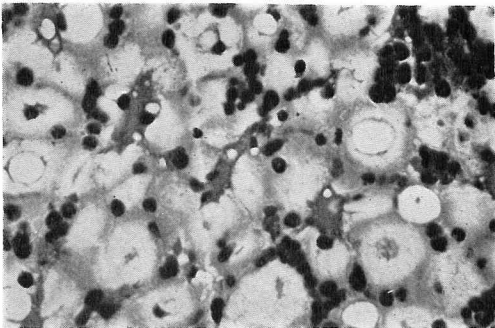


图 6

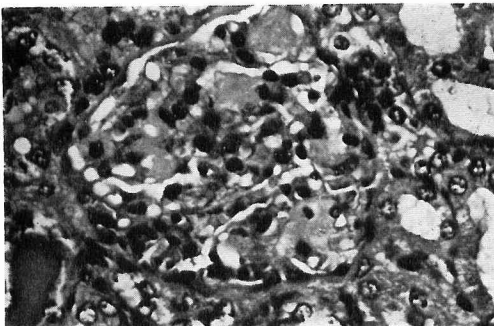


图 7

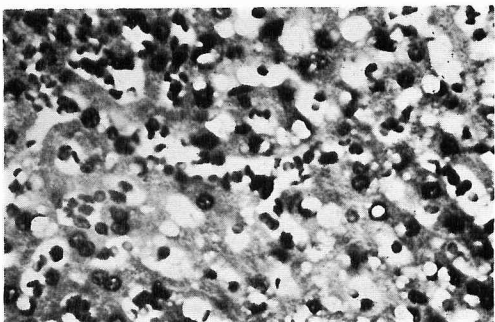


图 8

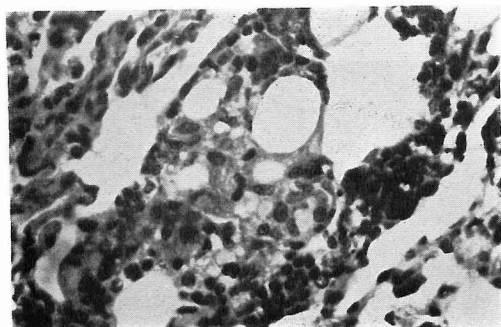


図 9

附 図 説 明 第 I 群

- | | | | | |
|-------|--|-------------|--------|------|
| 図 1 : | 末梢血に認められた Jolly 小体。 | S-175 | ギムザ染色 | ×900 |
| 図 2 : | リンパ節 濾胞の胚種中心が著明に腫大し、細網細胞、リンパ芽球の増生が著明である。 | (反応型) S-146 | H-E 染色 | ×250 |
| 図 3 : | リンパ節 濾胞の胚種中心は拡大しているが、核破片が、やゝ多く、周辺リンパ球層が狭い。 | (障害型) S-157 | H-E 染色 | ×250 |
| 図 4 : | リンパ節 髓質は髓索に形質細胞を中等数認めると共に洞細網細胞の増生も認める。 | S-180 | H-E 染色 | ×400 |
| 図 5 : | 骨 髓 幼若赤血球系細胞がやゝ優勢を示している。 | S-156 | H-E 染色 | ×400 |
| 図 6 : | 骨 髓 一部骨髓に認められた膠様髓。 | S-117 | H-E 染色 | ×400 |
| 図 7 : | 腎 臓 糸球体のメサンギウムに主にアミロイドの沈着を認める。 | S-145 | PAS 染色 | ×400 |
| 図 8 : | 肝 臓 星細胞の腫大を認める。 | S-117 | H-E 染色 | ×400 |
| 図 9 : | 肺 臓 肺泡毛細管の拡張を伴い、類上皮細胞、リンパ球よりなる肉芽腫を認める。 | S-156 | H-E 染色 | ×400 |

第 II 群

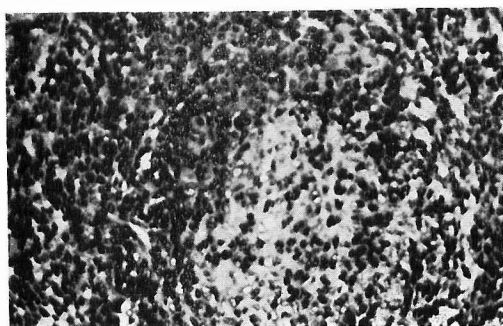


図 10

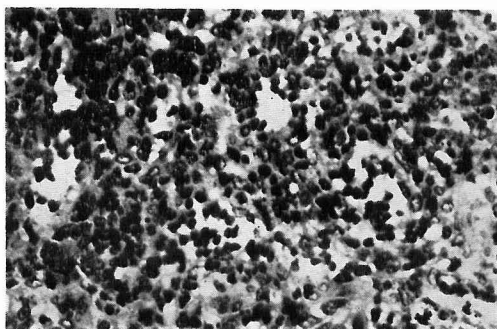


図 11

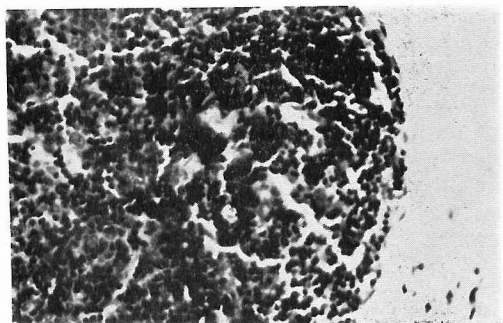


図 12

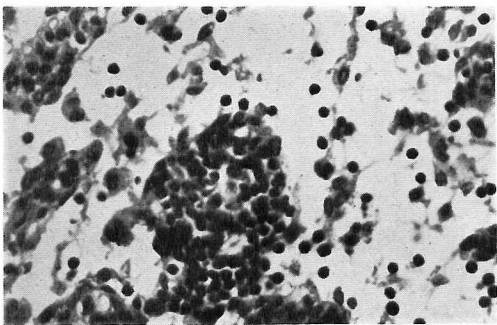


図 13

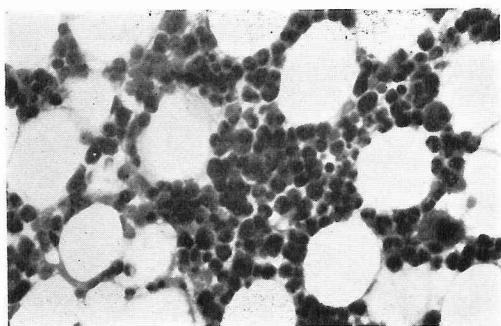


図 14

附 図 説 明 第 II 群

- | | | | | |
|-------------|---|-------|--------|-------|
| 図 10 : 脾 臓 | 白脾胚種中心には類上皮細胞と, その間に滲出現象を認める。
(類上皮細胞型) | S-122 | H-E 染色 | × 250 |
| 図 11 : 脾 臓 | 赤脾は鬱血と脾髄は主に細網細胞の増生を認める。 | S-122 | H-E 染色 | × 400 |
| 図 12 : リンパ節 | 濾胞は障害型である。 | S-123 | H-E 染色 | × 250 |
| 図 13 : リンパ節 | 髄索は少数の形質細胞を認め, 洞細網細胞の増生は軽い。 | S-122 | H-E 染色 | × 400 |
| 図 14 : 骨 髄 | 顆粒球系細胞がやゝ優勢である。 | S-122 | H-E 染色 | × 400 |

第 III 群

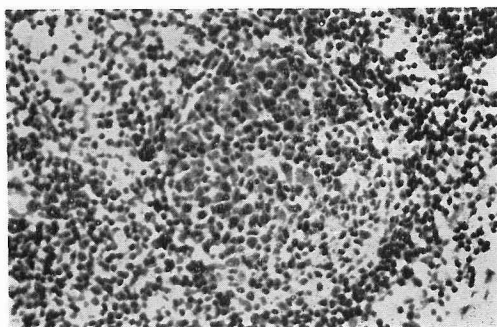


図 15

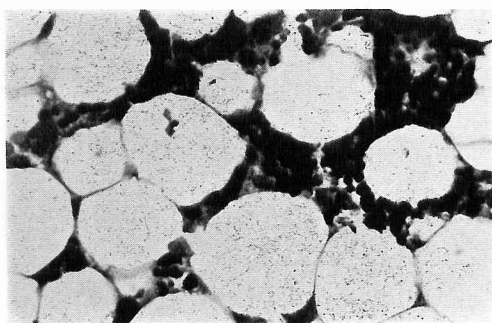


図 16

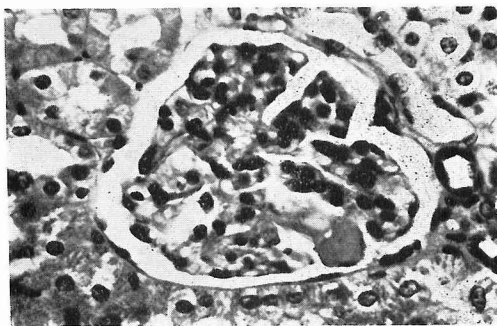


図 17

附 図 説 明 第 III 群

- | | | | | |
|-------------|------------------|-------|--------|-------|
| 図 15 : リンパ節 | 反応型の濾胞。 | S-175 | H-E 染色 | × 250 |
| 図 16 : 骨 髄 | ヘモジデリンの貪食が著明である。 | S-164 | H-E 染色 | × 400 |
| 図 17 : 腎 臓 | 糸球体毛細管に血栓を認める。 | S-164 | H-E 染色 | × 400 |

第Ⅳ群

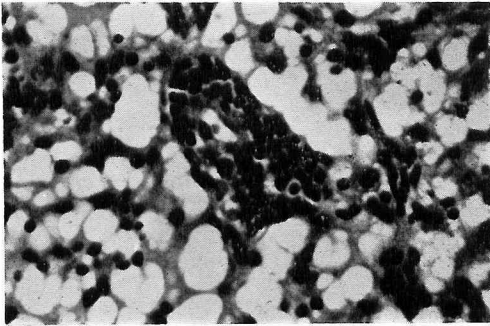


図 18

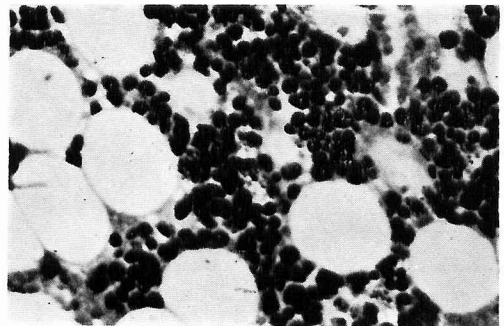


図 19

附図説明 第Ⅳ群

図 18 : リンパ節 洞細胞の増生は殆んどみられない。

S-163 H-E 染色 ×400

図 19 : 骨 髄 ヘモジデリンの貪食が著明である。

S-162 H-E 染色 ×400

第Ⅴ群

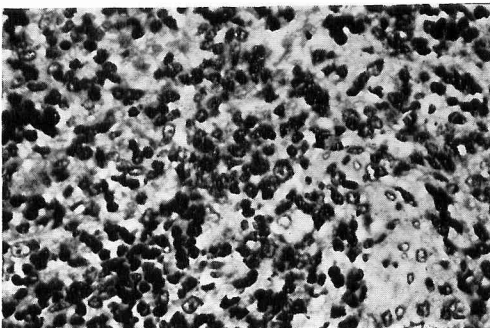


図 20

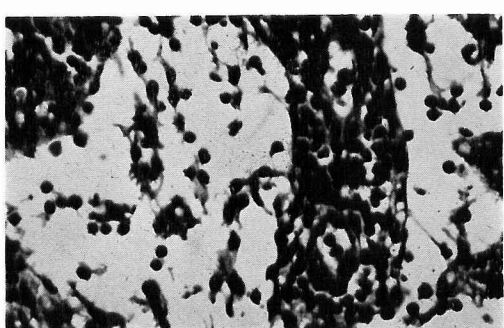


図 21

附図説明 第Ⅴ群

図 20 : 脾 臓 鬱血を示し、且、赤脾髄に認められる多数の顆粒球系細胞。

S-178 H-E 染色 ×400

図 21 : リンパ節 髄索、洞共に殆んど変化がない。

S-160 H-E 染色 ×400

群より多い。

iii) 腎臓：糸球体毛細管係蹄中に血栓を形成している腎が1例に認められる以外に著変がない。

iv) 肝臓：星細胞の軽度の腫大を認めるが、特に食食の活性化はみられない。

v) 肺臓：著変がない。

第Ⅳ群

i) リンパ節：濾胞は軽度の腫大を示し、胚種中心は反応型で特にいわゆる第三次結節も認められ、細網細胞の食食も著明である。髄索には少数の形質細胞を認めるが、第Ⅰ、Ⅱ群にみられる細網細胞の増生は全く認めず、細網細胞の疎なのが特徴的である。

ii) 骨髓：対照群の第Ⅲ群より髄索中の細胞数は多く、また、細網細胞のヘモジデリン食食は第Ⅲ群と同じ位認める。顆粒球系細胞は赤血球系細胞より優位を占め、且、かなり多くなっている。形質細胞は極少数であるが認められる。

iii) 腎臓：間質静脈周辺にリンパ球、あるいは形質細胞の浸潤が2例にみられる以外に著変がない。

iv) 肝臓：星細胞は中等度に腫大しているが活性化はない。

v) 肺臓：肺胞毛細管の局所的な拡張を認めるが、その他の著変はない。

第Ⅴ群

i) 脾臓：髄血で濾胞は軽度の腫大を示し、反応型の胚種中心が殆んどである。赤脾洞内にはヘモジデリン食食の Splenocyte も多数みられ、また、赤脾髄索には幼若な顆粒球系細胞も認められる。

ii) リンパ節：皮質濾胞は反応型で、皮質細網細胞の食食は第Ⅳ群ほど著しくはない。髄索には形質細胞を認めるが、対照群全般に比べると洞細網細胞の増生は殆んどみられない。

iii) 骨髓：顆粒球系および赤血球系細胞は多数認められるが、対照群に共通してみられるヘモジデリンの食食は第Ⅳ群より著しい。

iv) 腎臓：1例の間質に極少数のリンパ球、形質細胞の浸潤を認めるのみである。

v) 肝臓：軽度の髄血がみられる。

iv) 肺臓：局在的に肺胞毛細管の拡張をみる。

小 括

対照群と比較して感作群にみられる著明な変化は、リンパ節、脾臓共リンパ濾胞の胚種中心の動きと、細網細胞の動きであり、骨髓では骨髓巨核球系、顆粒球系、赤血球系に数的な差異とヘモジデリン食食の低下を認める。腎の第Ⅰ群に認められたアミロイド沈着は、他群には全くみられなかった。たゞ、糸球体毛細

管係蹄に血栓が形成されているのは摘脾群のみである。第Ⅰ群と第Ⅱ群との差異はリンパ節、脾臓共にその胚種中心の変化が、第Ⅰ群では未だ感作に対して反応を示しているのに対し、第Ⅱ群では長期感作のために既に疲弊している像を呈している。また、骨髓の顆粒球系に対する摘脾の影響はむしろ亢進しているとはいえない像である。且、赤血球系細胞は末梢血の変動を物語るように、第Ⅰ群、第Ⅲ群、第Ⅳ群では、第Ⅱ、Ⅴ群に比べむしろ未熟球が少く、成熟赤血球が多い像を示している。一方、形質細胞の反応性浸潤は未だリンパ節、脾臓、骨髓、腎臓共に第Ⅰ群の方がやゝ強いといえる所見に接した(表5)。

考 按

成熟家兎の赤血球数は各研究者^{(10)~(22)}により多少異なるが、およそ $500 \sim 550 \times 10^4 / \text{cmm}$ であり、季節的な変動も少い。卵白による遷延感作を行い、末梢血所見の変動をしらべた徳田(1956)⁽²³⁾、中馬(1957)⁽²⁴⁾、中島(1960)⁽²⁵⁾の報告するところによると、赤血球系は感作回数を重ねるにつれて漸次貧血がおこり、徳田はまた、白血球数は70日前後から増多をはじめ、100日を過ぎすと急激にその数を増すという。鈴木(1961)⁽²⁶⁾は比較的初期にみられる貧血を溶血性貧血によるものとしてこれを追求し、また、河合(1957)⁽²⁷⁾は感作中期(155日)以降の造血機能不全による赤血球の著明な減少と、白血球の増多を述べている。一方、溶血性連鎖球菌による遷延感作を行った森(1960)⁽²⁸⁾によると、感作後一時的に増加するが、末期(150日)では貧血を示している。うし血清アルブミンを用いて感作を行った本実験では、赤血球系の貧血はあまり著明でなく、感作のみ行ったものにあつては逆に増多の傾向がみられ、しかも一般に正常値よりもやゝ高い値を示す。また、摘脾後の赤血球異常として従来より報告されている Howell-Jolly 氏小体、Hb合成の量的に不完全な型的赤血球の出現を第Ⅰ群、第Ⅲ群、第Ⅳ群にみた。Naegeli ら(1930)⁽²⁹⁾は脾動脈枝を切除することによって動脈血流を阻止しても、摘脾の場合と同様に末梢血の変化を惹起し、赤血球、白血球が増多し、Howell-Jolly 小体をはじめ赤芽球が目立つことを述べている。

血色素は季節により影響を受け、夏季には減少するというが⁽¹⁰⁾、各群共に正常範囲を越えず変動も少く、全般に感作群の方が低く、そのうち摘脾を加えたものの方が高い。卵白感作にみられるような漸減現象は認められない^{(23)~(25) 27)}。

白血球数の日中時間による差は Jackson ら(1930)⁽³⁰⁾

頻繁に使用すると、白血球数、ことに偽好酸球数が増多することを報告している。本実験では感作のみまたは摘脾のみ行ったものでは、諸家の述べる如くリンパ球%の方が偽好酸球のそれよりも高値を示すが、摘脾したものに感作を行うかまたは Adjuvant を与えた群では、100日目より成熟偽好酸球%の方が高くなっている。感作のみのものでは偽好酸球の増減は、およそ1ヶ月のずれをもって森の場合とほぼ類似の経過をたどるが、摘脾を加えたものでは次第に増加していく。末梢血への形質細胞の出現は多田(1963)³¹⁾の例と同じく、極めて少い。

遷延感作時の血小板の変化は森によると35~55日にピークを示し、末期には正常値近くなると述べている。一方、脾臓と血小板との間に密接な関係があることが古くから知られている。Steiner ら (1931)³²⁾は家兎に種々な手術をほどこし、術後の血小板数の上昇を検索した中で、摘脾による上昇が最も高水準に達することを報告し、また、Fisher (1931)³³⁾は人について同様な結果を得ている。更に石田(1934)³⁴⁾も同様な観察をなし、摘脾後にみられる末梢血小板数の増多は、脾の持つ骨髓機能制御の能力が失われるためではなく、脾の持つ血小板破壊能が失われた結果、流血中の血小板の蓄積が生ずるためであることを報告している。本実験においても各群共に血小板数の上昇をきたすが、単に摘脾のみ行ったものは一時的な上昇の後、漸次減少に向うのが観察され、組織学的に未熟骨髓巨核球の増加はなく、むしろ成熟球の増加が認められるので、血小板の脾による過剰の破壊が摘脾で失われたか、血小板破壊に対する自己抗体産生の方が失われたのか不明である。これに反し、感作群にあっては脾臓の有無にかかわらず高値を示し、しかもこの値が持続しており、感作の血小板変動への影響が大きいことを物語るが、いずれもゆるやかな下降の傾向を示しており、非感作群のそれとは異り、河合²⁷⁾のいうような300日近くの長期感作の後にくる、造血機能不全による極度の減少へと向う徴候とも考えられる。更にまた、末梢血球数ならびに血小板数の変動については、時間的に摘脾のみのものが最も早く反応が最高調となり、次いで摘脾感作群、感作群の順となる傾向があることは先にも述べた。

遷延感作家兎における抗体産生についての検索は古くは久保の論文²⁾にみられ、沈降価は卵白遷延感作で漸次低下すると述べ、また多田の論文³¹⁾によると、うし血清アルブミン感作家兎では投与抗原量が1回300mgにおよぶと、流血中の抗原過剰状態のため抗体の出現が全く認められないのに反し、100mg投与の家

兎では卵白アルブミン投与の場合と同様に100日前後までは沈降性抗体の著しい上昇をみ、以後は次第に減少していくという。多田はまた、沈降性抗体の量と血球凝集素価との間には必ずしも平行関係を認めなかった。大川(1964)³⁵⁾によると、抗原の血中からの消費過程を I³¹-BAS によって検索した結果から、抗原の一部が組織に結合される第1相、抗原が組織で破壊される第2相、抗体により抗原が排除される第3相の過程は約13日としている。

岡林(1960)³⁶⁾や、北条(1961)³⁷⁾も沈降反応は50~100日間に最高に達し、100日を過ぎると急速に下降すると述べ、また、小泉(1965)³⁸⁾は血清の γ -グロブリン値は前半と後半で2相性の高 γ -グロブリン血症を示すが、前者では組織に形質細胞様細胞、やゝ遅れて形質細胞が増加し、第2相の高 γ -グロブリン血症の時にはリンパ芽球様細胞、次いでリンパ芽球、リンパ球の増生を示すとして、第2相の時はむしろリンパ球の増加をあげている。本実験ではうし血清アルブミン(1回26mg)感作により、180日頃まで高い沈降抗体価を示しているが、一方摘脾を加えたものについては160日前後であるにもかかわらず、前群に比べかなり低い値を示している。摘脾が抗体産生に如何に影響をおよぼすかは、諸家によってその見解が未だまとまっていない。Blinkoff はマウスについて、抗原投与により脾臓は急速にその重さを増し、その重量曲線は脾中の抗体産生に反応するものであり、摘脾により血清中の抗体価は低い値をとるが、 γ -M 抗体と γ -G 抗体の割合には変化を示さないと述べ、また、Roweley (1950)³⁹⁾や Wissler もラットについて摘脾により循環中の抗体産生が抑制されるという見解をとっているが、抗原を腹腔内に投与した場合は、この現象がみられないという。家兎の脾臓をX線照射によって機能を破壊すると、血中抗体が低下することが認められている(Jacobson ら、1950⁴⁰⁾、1952⁴¹⁾)。更に免疫血清学的にみると、摘脾家兎においては γ -M 抗体産生は変りなく持続するにもかかわらず、 γ -G 抗体産生がみられなくなり(Davidsohn ら、1964⁴²⁾)、マウスでは γ -M 抗体産生が弱まるという(Adler、1965⁴³⁾)。Kearney ら(1965)⁴⁴⁾も家兎摘脾後の抗体産生低下の見解をとっている。一方、Sahiar ら¹⁰⁾は摘脾家兎においては、よりいっそうの抗体価の上昇を報告し、通常7-S抗体合成を阻害する6-MP(6-mercaptopurine)の能力が摘脾により逆に阻止されることを述べている。

以上の如く、いずれにしても抗体産生に関する摘脾の影響については、実験動物、抗原の質ならびに量、および接種部位によりそれぞれ影響を受けるものであ

り、一概に決めてかゝるわけにはいかないが、本実験にみられたように摘脾群の抗体低下は肯定される。

病理組織学的所見としてリンパ節、および脾臓の組織学的変化を生検を反復して動的に追求した藤田(1963)⁴⁵⁾の報告によると、抗原ならびに感作方法が異なるにもかゝらず、岡林(1954)⁴⁶⁾がすでに述べた如く、感作の経過につれて変化がほぼ一定した順を追うことを明らかにしている。即ち、早期に漿液性炎または漿液滲出組織融解炎にはじまり、感作前半の細胞増生を主とした機能亢進性過形成期を経て、大食細胞、細線維の増加と共に組織の萎縮、硬化に至るという。また、児島(1962)⁴⁷⁾によると濾胞が最も大きく変形が著明となり、濾胞数が最も多くなるのは感作22日以後36日の間で、100日前後では濾胞は減少し小形となり、200日以上になると濾胞数はますます減少し、脾内のリンパ組織は著しく減退するという。本実験では遷延感作後の所見であるので、岡林の系統的免疫反応の疲態期に属するのであって、感作のみのものはリンパ濾胞が障害型、ならびに類上皮細胞型が主で、反応型は稀であり、摘脾后感作した群では前者に比べて反応型を示す例が多い。形質細胞はリンパ節髄索、濾胞周辺にみられるが、摘脾群の方が多く認められる。この細胞は感作の経過につれて増加し、50~80日頃で頂点に達した後漸次減退を示すという(中馬ら、1955⁴⁸⁾、山中、1957⁴⁹⁾、藤田⁴⁵⁾)。徳田は末梢血に各期に0.5~1.0% みられるが、組織の形質細胞反応に比べ極めて少いことを述べている。形質細胞が抗体産生に関連するであろうことは Ehrlich ら (1949)⁵⁰⁾によって報告されているが、Leduc ら (1968)⁵¹⁾は形質細胞中の抗体の存在について電子顕微鏡を用いてくわしく検索し、成熟形質細胞のすべてが抗体を含有するとはかぎらず、時に応じて正負いずれのものも生ずることを論じており、また、沈降性抗体産生が組織の形質細胞数に必ずしも比例しない事実(天野⁵²⁾)のいうように、本実験の第Ⅰ群と第Ⅱ群の組織像と抗体価との比較からもいえることであり、抗体グロブリンの形質細胞から血清への放出を重視したい。

感作家兎の骨および骨髓の変化について近藤(1963)⁵³⁾は詳細に検索しているが、これらは脾およびリンパ節と同様な経過をたどり、骨髓性細胞各系の増生がみられるが顆粒球系が特に著明で、早期には成熟形が多いが、150日以降になると骨髓性細胞全般にわたる未熟細胞の増生が目立つという。河合²⁷⁾や森²⁸⁾はまた、粗鬆化、線維化、肉芽腫様細胞浸潤をあげているが、本実験では認められず、わずかに第Ⅰ群の2例に膠様髄を認めた。また、卵白による遷延感作の骨髓は

小泉³⁸⁾によると、感作62日までは過形成の状態で、82日以降は低形成となると報告している。

うし血清アルブミン投与時の腎臓の変化は、木原(1966)⁵⁴⁾によると主として非常に軽い糸球体の変化で、その変化の解釈として、(1)感作した抗原が先に糸球体に沈着した後に抗体と反応して病変が現れたか、(2)抗原抗体物質がこの部に沈着したか、(3)毒性物質となって病変を現したか、の三点から考察し、(2)の可能性を示唆している。また、Waughら(1952)⁵⁵⁾は異種蛋白投与による家兎の腎炎発生に関して、投与抗原の特殊性よりも抗体反応の強さを重視している。岡林³⁰⁾や岡田(1963)⁶⁰⁾は遷延感作中に糸球体の浮腫性膨化、非化膿性炎症(糸球体腎炎)、類線維素変性、類澱粉変性⁶¹⁾、硬化肥厚等を、また間質に円形細胞浸潤、骨髓化性、類澱粉変性、硬化などを認めている。同様に小泉は感作53日までは変化を主に糸球体に、62~120日には糸球体基底膜の肥厚と共に尿細管上皮の変性を認めている。即ち、彼は典型的亜急性性腎炎、Bellの膜性糸球体腎炎様変化をも得ている。古くは久保も卵白腹腔内注射で腎に類澱粉症を認め、併しこの出現を抗原抗体反応に直接関連させることを無理のように述べている。そして彼は類澱粉症の出現する例の沈降素量の低いことを指摘している。

本実験では類澱粉症を摘脾后感作群のみ認めているが、この群の沈降性抗体価が低いものと関連があるのかも知れない。

一般に、感作群においてはすでに執拗な感作の経過の後の抗体産生組織が疲態した像を示しているが、これに比べ摘脾を加えた群の所見は、感作に対する脾の防禦が失われたために抗体産生組織が前群に比べ、いっそう積極的に反応せざるを得ないためか、また、抗体産生に関しては脾以外の臓器のもつ他の抗原に対する抗体産生細胞を徐々に括弧化するためか、リンパ節はむしろ未だ機能亢進性の変化を示している。しかし、抗体形成が著しく低下しているのは、脾自体のもつうし血清アルブミン抗体産生が著しく大きいことを示唆している。

結 語

摘脾により感作に対する生体反応が如何に変化するかを、家兎を用い、摘脾後、うし血清アルブミンによる遷延感作を行い、血液学的、免疫病理学的に検索した。

(1) 血液学的には摘脾による血液学的変動(軽度の顆粒球増多、赤血球増多、Howell-Jolly 小体および形赤血球の出現、血小板の一時的増多)に、感作による血液学的変動(顆粒球の増多後減少、軽度の貧

血、血小板の増多)が加わった所見を呈した。

(2) 沈降性抗体価は非摘脾群に比べかなり低い値を示した。

(3) 病理組織学的所見として最も差異の現れたのは、リンパ濾胞と細胞網細胞の動きであり、摘脾後感作群ではむしろ未だ感作に対し反応する組織像に接し、このことは脾臓の抗体産生の場としての役割が如何に大きく、且、長期感作に対し脾臓が存在している時は組織学的に状態が速かにくすることを示した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った、星子直行名誉教授、ならびに、河合博正教授、実験中終始御助言と御鞭撻をいただいた、浅野正英助教授に、深く感謝の意を表します。

本論文の要旨は、日本病理学会第57回総会(1968)において発表した。

文 献

- 古賀茂雄：各種蛋白注射による脾臓並びにリンパ腺の組織学的変化に関する実験的研究，北海道医誌，13：2001，1935。
- 久保久俊・藤本初徳：反覆抗原抗体反応を惹起せしめた場合の生体内変化及び沈降素価並びに沈降素量の追跡，東京，医事新誌，63：2037，1939。
- 岡林 篤・中島平太郎・徳田 修：感染脾と実験感作脾，日病会誌，42(地方会号)：157，1953。
- 中馬英二・徳田 修：感作ウサギに於ける類白血病的反応の発生，日病会誌，42(総会号)：148，1953。
- 河合博正・新谷善典・小川弥栄：感作ウサギに於ける脾性貧血症の発生，日病会誌，42(総会号)：150，1953。
- 藤本輝夫・明石茂雄・西村喜永：感作ウサギに於ける類澱粉症の発生，日病会誌，42(総会号)：151，1953。
- 山中 博・河合博正：感作ウサギにおける脾臓の病理組織学的研究，特に線維腺症の発生，日病会誌，45：472，1956。
- 岡林 篤：感作感染の免疫病理学的研究，日病会誌，51(2)：223，1962。
- Wissler, R. W., Robson, M. J., Fitch, F. W., Nelson, W. and Jacobson, L. O.: The Effect of Spleen Shielding and Subsequent Splenectomy upon Antibody Formation in Rats receiving Total-Body X-Irradiation, J. Immun., 95: 345, 1965。
- Sahiar, K. and Schwartz, R. S.: The Immuno-globulin Sequence I. Arrest by 6-Mercaptopurine and Restitution by Antibody, Antigen or Splenectomy, J. Immun., 95: 345, 1965。
- Blinkoff, R. C.: γ -M and γ -G Antibodies in Mice: The Response to S. Adelaide and the Effect of Splenectomy, J. Immun., 97: 725, 1966。
- 桜林武成：“Adjuvant 超音波処理”による効果的な1感作法，第1報 本法で処理した卵白の1回皮下注射によって成立したモルモットの Arthus 現象，アレルギー，8(2)：86，1959。
- 小宮悦造：日本血液学全書，6-I，P 16，1964，丸善。
- 新井 浩・他分担執筆：細菌学実習提要，P 244，1965，伝染病研究所学会。
- 山村雄一・石坂公成：免疫化学，P 19，593，1966，朝倉。
- 河野通俊・馬場為義：組織内血小板に関する研究，日病会誌，27：293，1937。
- Ehrich, W. E.: Structure and Function of the Lymphoid Tissue with Special Consideration of the Germinal Centers, 日病会誌，55：67，1966。
- 小野興作：日本血液学全書，P 831，1962，丸善。
- 安東洪次・田島嘉雄：動物実験法，P 129，1956，朝倉。
- Jackson, J. W. and Stovall, W. D.: The normal Blood Count of the Rabbit, J. Lab. Clin. Med., 16: 82, 1930。
- Pearce, L. and Casey, A. E.: Studies in the Blood Cytology of the Rabbits, J. Exp. Med., 51: 83, 1930。
- 神戸照雄・江波太郎・萩村正男：家兎の赤血球数及び血色素量，慶応医誌，23：349，1943。
- 徳田 修：慢性遷延卵白感作ウサギに発生した類白血病的反応，特にその血液学的，組織病理学的研究，大阪市大医誌，9：167，1960。
- 中馬英二・中島平太郎：炎症と血液諸要素の反応，実験的研究，日血会誌，20(3)補冊：40，1957。
- 中島平太郎：ウサギにおける遷延卵白感作の血液学的研究，大阪市大医誌，9(3)：979，1960。
- 鈴木忠彦：遷延感作と溶血性貧血，アレルギー，10：549，1961。
- 河合博正：遷延感作と造血機能不全，日血会誌，20(3)補冊：24，1957。

- 28) 森祥 市：溶血性連鎖球菌による副鼻腔感染ウサギの血液学的、組織病理学的研究、大阪市大医誌、9：167, 1960.
- 29) Naegeli, T. und Reinhold, K.: Experimentelle Untersuchungen über dem Einfluß der Entfernung der Arterienunterbindung und der Entfernung der Milz auf das periphere Blutbild, Deut. Zeit. Chirurg, 228: 404, 1930.
- 30) 丹羽七次郎：家兎白血球像の検査方法に就いて、北越医誌、43: 391, 1928.
- 31) 多田富雄：遷延感作ウサギに於ける抗体産生の変貌、日新医学、50: 404, 1963.
- 32) Steiner, P. E. and Gunn, F. D.: Effect of Splenectomy and of Other Surgical Procedures upon Circulating Blood Platelets (Rabbits), Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28: 1088, 1931.
- 33) Fisher, L. C.: Platelet Count After Splenectomy and Other Operations, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 29: 316, 1931.
- 34) Ishida, T.: The Spleen and Blood Platelets, Trans. Jap. Path. Soc., 24: 232, 1934.
- 35) 大川澄男：遷延感作末期ウサギの抗体産生、アレルギー、13: 753, 1964.
- 36) 岡林 篤：遷延感作ウサギにおける腎臓の変化、最新医学、15: 579, 1960.
- 37) 北条憲二：遷延感作と血清蛋白変動、実験的研究、アレルギー、10: 555, 1961.
- 38) 小泉富美朝：遷延感作実験における免疫病理学的研究、アレルギー、14: 32 (682), 1965.
- 39) Rowley, D. A.: Effect of Splenectomy on Formation of Circulating Antibody in Adult Male Albino Rat, J. Immun., 64: 289, 1950.
- 40) Jacobson, L. O., Robson, M. J. and Marks, E. K.: The Effect of X Radiation on Antibody Formation, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75: 145, 1950.
- 41) Jacobson, L. O. and Robson, M. J.: Factors Effecting X-Ray Inhibition of Antibody Formation, J. Lab. Clin. Med., 39: 169, 1952.
- 42) Davidsohn, I., Lee, C. L. and Zandrew, F.: Antibodies in Splenectomized Rabbits after Repeated Injections with Mouse Erythrocytes, Fed. Proc., 23: 190, 1964.
- 43) Adler, F. L.: Studies on Mouse Antibodies I. The Response to Sheep Red Cells, J. Immun., 89: 285, 1962.
- 44) Kearney, R. and Holliday, W. J.: Enumeration of Antibody-Forming Cells in the Peripheral Blood of Immunized Rabbits, J. Immun., 95: 109, 1965.
- 45) 藤田昌宏：遷延感作ウサギに於けるリンパ節および脾臓の態度、千葉医誌、39: 417, 1963.
- 46) 岡林 篤：ウサギにおける卵白感作にもとづく諸種疾患の発生とその意味づけ、日病会誌、43 (総会号): 583, 1954.
- 47) 児島 保：感作家兎脾の腫大に関する立体的研究、特に脾リンパ組織と脾内動脈について、米子医誌、13 (4): 290, 1962.
- 48) Chiuma, E. and Tokuda, O.: Plasma Cellular and Myeloid Cell Reactions in Various Organs Induced by Chronic Sensitization in Rabbits, Acta Path. Jap., 5: 45, 1955.
- 49) 山中 博：感作ウサギにおける脾臓の病理組織学的研究、大阪市大医誌、6: 530, 1957.
- 50) Ehrlich, W. E., Drabskin, D. L. and Forman, K.: Nucleic Acid and the Production of Antibody by Plasma Cells, J. Exp. Med., 90: 157, 1949.
- 51) Leduc, E. H., Avrameas, S. and Bouteille, M.: Ultrastructural Localization of Antibody in Differentiating Plasma Cells, J. Exp. Med., 127: 109, 1968.
- 52) 田島基男・浅野 稔：無菌モルモットの免疫血液学的研究、日血会誌、22: 822, 1958.
- 53) 近藤洋一郎：感作ウサギにおける骨と骨髄の態度、千葉医誌、38: 382, 1963.
- 54) Kihara, I.: Renal Changes in Experimental Hypersensitivity of Rabbits, Acta Path. Jap., 16: 421, 1966.
- 55) Waugh, D. and More, R. H.: Experimental Globulin Glomerulonephritis in Rabbits, Morphological and Functional Changes, J. Exp. Med., 95: 555, 1952.
- 56) 岡田正明：感作ウサギにおける腎臓の態度、千葉医誌、38: 396, 1963.

(昭和43年12月26日 受付)