

# 局所免疫およびアレルギーに関する実験的研究

## とくに実験的結核性肺空洞形成との関連について

木村 良知・岡村 昌一・植田 昭幸・橋本 武彦\*

新田 俊男・喜井 清之助\*\*

\* 大阪府立羽曳野病院 (院長 山本和男博士)

\*\* 京都府立医科大学河村外科 (主任 河村謙二教授)

受付 昭和 34 年 9 月 20 日

### I 結 言

局所免疫に関しては古く 1888 年 Meierowitsch<sup>1)</sup> の実験的丹毒に関する研究に始まり, その後多くの研究がなされ<sup>2)~5)</sup>, Besredka<sup>6)</sup> の広範な研究によつて大きな発展を遂げた。すなわち氏は病原性細菌の多くは特定の組織に限局する傾向を有することに注目し, 赤痢菌や胆汁で処置したチフス菌を経口的投与して前処置した兎は, その後いかなる経路による細菌感染に対しても抵抗性の増強することを認め, 腸管粘膜の局所免疫の意義を提唱した。さらに氏の考えは Gay 一派<sup>7)</sup> によつて発展せしめられた。

さて結核に関する局所アレルギーと免疫の関係に関する研究はほとんどみられないが, 感作の程度が病巣の進展を左右することは容易に考えられることであり, 肺を直接感作した場合も全身性免疫の一部として肺が感作された場合との比較は当然重要視されなければならぬものと考えられる。かかる観点から森川<sup>8)</sup> は BCG をあらかじめ静脈内に接種せる家兎群と皮内接種群および無処置群について実験を行ない, 人型菌再感染に対して静脈内感作群がもつとも強い免疫を獲得し病変の軽度であったことを報告し, これは静脈内接種により BCG はまず肺毛細血管に栓塞し, その部のノルメルギー異物炎を起こし肺局所に抗体産生が起こり再感染に対して準備せられた抗体量は肺に一番多量に含まれるためと考え, 肺局所の免疫の意義を重視している。

われわれ<sup>9)</sup> は先に実験的家兎肺結核症について血中抗体と肺浸出液の抗体価を Middlebrook-Dubos 赤血球凝集反応によつて測定し, 後者のそれが前者に比して高いことを経験し, 肺結核症の抗体が局所臓器に多量に存在することを示唆する成績を得ている。また<sup>10)</sup> 喀痰浸出液と血清の抗体価を比較した場合も多くの場合, 前者の抗体価の高いことを報告した。これらの成績は肺結核症においても肺臓局所が高度に感作されていることを示すものであり, 局所免疫あるいはアレルギーの概念に一連の関連を有するものと考えられる。

一方実験的に結核性肺空洞がアレルギー反応を基盤として惹起形成されることは, 山村らの一連の研究<sup>11)~14)</sup> によつて明らかになつたが, われわれ<sup>15)</sup> は空洞形成機序に関して山村らとは全く異なつた立場から研究を進め, 主として免疫血清学的に空洞形成を中心としてアレルギーと免疫の関連について考究し, その成績についてはしばしば報告し, アレルギーと表裏の関係にある免疫が空洞形成に阻力的に作用する可能性を示唆する成績を得たのである。今回は感作部位を肺局所とした場合についての実験を行なつた。すなわち感作原を直接家兎の一侧肺野に注入したのち, 強毒結核菌を感作側と非感作側に同量注入し, 両側における病巣(とくに空洞)形成の状態を比較し, 肺局所免疫が空洞形成に及ぼす影響について観察を行なつた。また感作原には牛型結核菌三輪株死菌, BCG 生菌, 非病原性チモテ菌生菌の 3 種を使用して, これら感作原の差異による各群の空洞形成率の相違についても比較し, 興味ある成績を得たのでここに報告する。

### II 実験材料ならびに実験方法

1. 実験材料: 体重 2 kg 内外の Römer 反応陰性の成熟家兎を使用。

2. 実験方法: 家兎を下記の 3 群に分ち実験を行なつた。

三輪死菌一側肺局所感作群…… 4 匹

BCG 生菌一側肺局所感作群… 5 匹

チモテ生菌一側肺局所感作群… 5 匹

#### i) 感作方法

感作菌液; 三輪死菌, BCG 生菌およびチモテ生菌の各 10 mg を造影剤 (40% モリヨドール 8 容に流動パラフィン, 脱水ラノリン各 1 容を添加) 1 cc に含有するように調製してよく混和する。

感作方法; 内径 1 mm のビニール細管に細い針金をマンドリンとして使用し, あらかじめその先端部を曲げて気管支に入りやすくしておく。家兎に気管切開を行ない, レ線透視下にビニール管を挿入し, 左右いずれかの

気管支まで達したらマンドリンを抜去して、上記菌液 1cc を徐々に注入する。そのさい注入側を下側に傾斜して対側肺への流入を防ぎ、注入後数分間その位置を保てる。さらにレ線撮影を施行して、菌液が一側肺のみに注入されたことを確認した(写真1)。

ii) 二次抗原肺注

以上のごとく肺局所感作を施行した各群につき、3週後に Römer 反応陽性転化を確かめたのち、二次抗原として牛型三輪株生菌 1mg (流動パラフィン、脱水ラノリン浮遊液 0.1 ml) 宛一齊に各群家兔の左右両側肺に直接肺内惹起注射を行なった。

惹起注射後 20 日および 40 日にそれぞれ屠殺剖検し各群の空洞形成、病巣の拡りおよび性状を感作側と非感作側に分けて比較検討し、さらに各群の一部については、肉眼的にはほぼ類似した病巣をとり 10% 中性ホルマリンにて固定したのち、3~5 μ のパラフィン切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色、Bielschowsky 氏法の古井氏変法による好銀線維染色、van Gieson 氏膠原線維染色を施行して、感作および非感作側の病変の性状を病理組織学的に精査した。また以上の経過中 Römer 反応を実施しその推移を観察した。

III 実験成績

1) Römer 反応の推移

感作前陰性であった Römer 反応は、表1のごとく肺局所感作 3 週間後にはほとんどが陽転し、二次抗原肺注後剖検時にいたるまでの Römer 反応は各群とも陽性を持続した。

表 1 Römer 反応の推移 (直径平均 mm)

三肺輪感死作菌群	家兔番号					平均
	29	31	26	30		
施行時						
感作後3週(肺注前)	12.5	10.0	7.5	11.0		10.3
剖検時	30.5	14.5	12.0	10.5		16.9
B肺C感G生作菌群	家兔番号					平均
	35	36	32	33	34	
施行時						
感作後3週	27.5	23.5	22.5	10.5	27.0	22.2
剖検時	30.0	26.5	37.5	12.0	23.0	23.8
チ肺モ感テ生作菌群	家兔番号					平均
	21	24	22	23	25	
施行時						
感作後3週	15.5	14.5	16.0	20.5	13.0	15.9
剖検時	20.0	27.5	12.5	16.5	12.5	17.8

2) 剖検所見

i) 三輪死菌肺感作群 (表 2)

感作側肺の病変の拡りを非感作側肺と比較すると、4例中 2 例は軽度であり、1 例はほぼ同程度、1 例は非感作側のほうが大であった。かつ感作側に限局化の程度はやや強いようである。また肉眼的にその性状をみると一般に感作側のほうが非感作側に比して増殖傾向がやや強い。空洞の形成は 4 例中 2 例に認められたが、いずれも非感作側であり感作側にはみられなかつた(写真 2)。

ii) BCG 生菌肺感作群 (表 3)

病巣の拡りは前群と異なり、むしろ感作側が非感作側

表 2 剖検所見 (三輪死菌肺感作群)

家兔番号	剖検までの日数	肺感作側	病変の拡り		空洞の有無, 大きさ (mm), 形成率		増殖傾向の強さ		
			感	非	感	非	感	非	
29	20	右	+	卍	無		有	5 × 8	>
31	20	右	卍	卍	無		無		=
26	40	右	+	卍	無		有	8 × 10	>
30	40	右	卍	卍	無		無		=

注: 病変の拡り: + 一葉の 1/2 まで  
 卍 一葉全体  
 卍 全葉  
 感は感作側  
 非は非感作側  
 増殖傾向の強さ: >: 感作側が非感作側よりも増殖傾向大  
 =: " と同程度のもの  
 <: 非感作側が感作側よりも増殖傾向大

に比して大となる傾向を示したが、個々の病巣は小さく細葉性でかつ病巣の周辺の増殖傾向は非感作側よりも強く認められるものが多かつた。また空洞の形成は感作側では 5 例中 2 例に認めたにすぎなかつたが、非感作側では 5 例中 4 例と高率に認められた。このことから BC

G 感作群においては、当初のアレルギー反応が感作側においては非感作側に比して強かつたが、局所感作による免疫効果の出現により乾酪化に陥る傾向が少なく、そのために空洞の形成をみなかつたのではないと思われる(写真 3)。

表 3 剖検所見 (BCG生菌肺感作群)

家兎番号	摘要 剖検までの 日数	肺感 作側	病変の拡り		空洞の有無, 大きさ (mm), 形成率				増殖傾向の強さ			
			感	非	感		非		感	非		
35	20	左	冊	冊	無			有	$\frac{8 \times 3}{6 \times 2}$		>	
36	20	右	冊	冊	無			有	$4 \times 4$		>	
32	40	右	冊	冊	有	$5 \times 7$	2/5	有	$5 \times 7$	4/5	=	
33	40	右	冊	冊	無			無				>
34	40	右	冊	冊	有	$10 \times 15$		有	$15 \times 15$			=

注: 表2に同じ

表 4 剖検所見 (チモテ生菌肺感作群)

家兎番号	摘要 剖検までの 日数	肺感 作側	病変の拡り		空洞の有無, 大きさ (mm), 形成率				増殖傾向の強さ			
			感	非	感		非		感	非		
21	20	左	冊	+	有	多房性 蜂窩状	4/5	無		2/5	<	
24	20	右	冊	+	有	多房性 蜂窩状		有	$5 \times 5$			<
22	23死亡	右	冊	+	有	$10 \text{ mm}$ 前後, 3コ		無				<
23	40	右	冊	+	有	$10 \times 15$		無				=
25	40	右	冊	冊	無			有	$2 \times 3$			=

注: 表2に同じ

iii) チモテ生菌感作群 (表4)

病変の拡りは全例において感作側のほうが大で、空洞の形成も感作側が5例中4例で、非感作側の5例中2例に比して高率であり、形成された空洞も感作側においては多房性の比較的大きな蜂窩状のものが多く、その様相は非感作側のそれらに比して著しい差を認めた。このようにチモテ菌による場合は感作側にかえつて高率に空洞の形成がみられたのはチモテ菌に免疫付与能がなく結核菌との共通抗原によつて、二次抗原との間に強いアレルギー反応を起こしたためと考えられる (写真4)。

3) 病理組織学的所見

肉眼的にはほぼ類似した限局性病巣について各群同一家兎における感作および非感作側の病変部をとり、病理組織学的に比較検討した。すなわち三輪死菌感作群の感作側の結節は組織学的には増殖性肺炎および類上皮細胞結節であるのに反し、非感作側は乾酪性肺炎および空洞で壊死傾向は非感作側のものがいずれも感作側より著明であった。またBCG生菌感作群においても全く同様の結果が得られ、感作側の病巣はともに一部壊死巣を伴う増殖性肺炎の像を呈していたのに対して、非感作側は乾酪性肺炎であり前群と同様増殖傾向はいずれも感作側のほうが強かつた。一方チモテ生菌感作群は以上の2群とは異なり、感作側においても乾酪性肺炎の像を呈し非感作側に比して大差を認めなかつた。以上組織学的所見

は肉眼的の性状とよく一致していた。

IV 総括ならびに考察

緒言において述べたごとく Meierowitsch に始まつた局所免疫の研究は Besredka によつて大きな発展を遂げたが、肺臓疾患ことに肺結核症における局所免疫あるいはアレルギーに関する研究はきわめて少ない。

肺における結核病巣が局所アレルギー反応に基因して進展することは周知の事実であり<sup>17)</sup>、また空洞形成がアレルギー反応を基盤として誘起形成されることも山村ら一連の研究によつて明瞭になつた。

かくのごとく結核病巣の進展とくに空洞の形成が肺臓局所におけるアレルギー反応に起因することから、肺組織自体が感作されていることが推定される。実験的空洞形成に関する山村らの実験はすべて感作原の皮下接種により全身性感作を行なつて試みられており、肺臓局所の感作の状態に関してはなんら考慮されていない。われわれ<sup>15) 16) 18)</sup>も氏らの行なつた空洞形成実験に関して追試を行ない、主として免疫血清学的立場から形成の機序を考察ししばしば報告してきた。すなわち<sup>19)</sup>感作原と二次的に肺内に注射する二次抗原との関係を種々変えて、空洞形成の状況を観察してみたところ、これら感作原と二次抗原の量的、質的な関連の相違により空洞形成の阻止される場合のあることを認め、これに関与する因子が

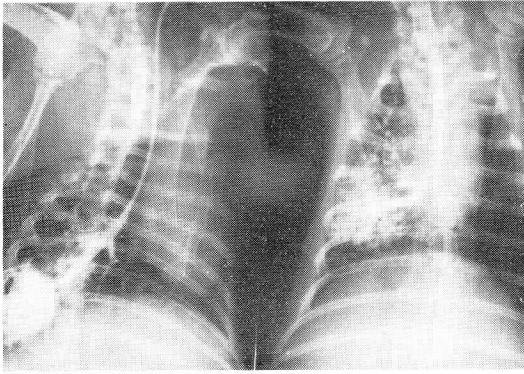


写真 1 肺局所感作方法のレ線写真  
一側肺野のみに造影剤の流入がみられる。

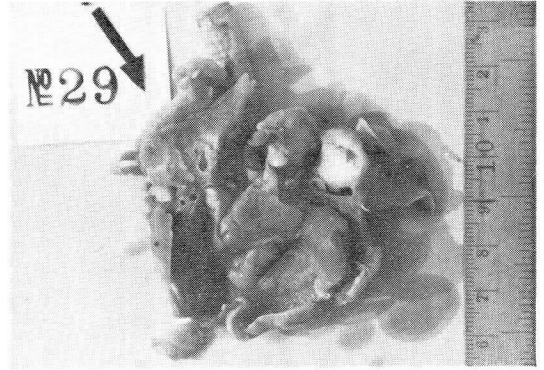


写真 2 牛型三輪株死菌感作群  
感作側(矢印)の病変は限局性、非感作側に小空洞を認める。

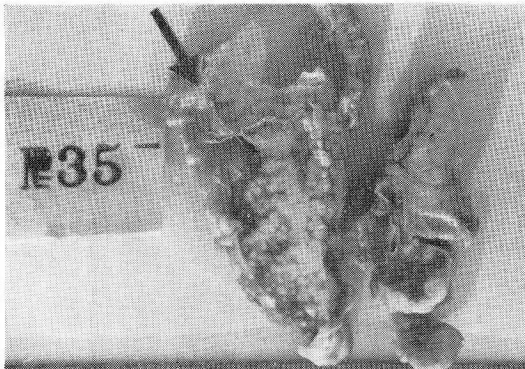


写真 3 BCG生菌感作群  
感作側の病変の拡りは大きいが肉眼的に集合結節の像を呈し増殖傾向強し。非感作側は広範な乾酪集中に小空洞2コを認む。

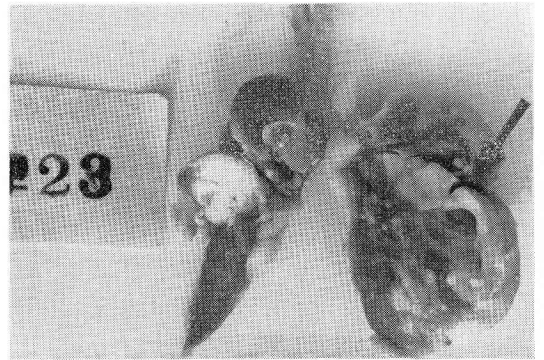


写真 4 チモテ生菌感作群  
感作側の病変の拡りは大で中等大の空洞を認む。非感作側は限局性の小乾酪巣を認む。

表5 病理組織学的所見

実験群	家兎番号	肉眼的ならびに組織学的病型		壊死層				肉芽層			周辺の変化							
		肉眼的所見	組織学的所見	滲出性核細胞	好中球	単核球	小細胞形	類上皮細胞	好銀線維	膠原線維	小細胞浸潤	滲出性炎	壊死巣	小細胞浸潤	増殖性炎	類上皮細胞	好銀線維	肺細胞増殖
三輪死菌感作群	No. 26	感	結節	増殖性肺炎	+	(+)	(+)		+	+	+		+	+	+		+	+
		非	乾酪巣	乾酪性肺炎	+	(+)	(+)		+	+	+	+	+	+	+		+	+
	No. 29	感	結節	類上皮細胞結節					+	+	+				+	+		+
		非	乾酪巣一部空洞	空洞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+
B感C G作生菌群	No. 33	感	集合結節	増殖性肺炎一部壊死巣	+	(+)	(+)	+	+	+	+			+	+	+	+	+
		非	乾酪巣	乾酪性肺炎	+	(+)	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	No. 35	感	集合結節	増殖性肺炎一部壊死巣	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+
		非	乾酪巣一部空洞	乾酪性肺炎一部空洞化	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+
チ感モテ作生菌群	No. 23	感	乾酪巣	乾酪性肺炎壊死巣	+	(+)	(+)	+	+	+	+			+	+		+	+
		非	乾酪巣	壊死巣	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	No. 25	感	乾酪巣	壊死巣	+	(+)	(+)	+	+	+	+				+			
		非	乾酪巣	乾酪性肺炎	+	(+)	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+

注：もつとも著明に認めるもの $\oplus$ 、軽度に認めるもの $\oplus$ 、その中間を $\oplus$ とした。きわめて軽度に認めるもの以下は記載せず。  
 感：感作側 非：非感作側

アレルギーと密接な関連を有し、広義のアレルギー反応を論ずる場合無視することのできない免疫であろうという結論に到達した。

またわれわれ<sup>21)</sup>は先に空洞形成を中心として免疫とアレルギーを解析する方法として、感作原に免疫付与能を保有する結核菌とこれを欠除するが結核菌と共通抗原を有するチモテ菌を用いて家兎を感作した場合の空洞形成に及ぼす影響を検討した結果、前者においては空洞形成率は低かつたが、後者においてはきわめて高率に空洞形成がみられ、かつ形成された空洞も前者に比して著明に大きいことを認めた。そこで今回は肺組織における局所免疫あるいはアレルギーの存否を確かめるため、これらの感作原を直接肺臓にピニール管を用いて注入して局所を感作した場合、二次抗原の肺注により形成される空洞について観察を試みた次第である。

森川は緒言でもふれたごとく、BCG 静脈内注射によって肺局所免疫を検討し、局所免疫の存在を肯定し、これは静脈内接種によってBCGが肺毛細血管に栓塞し、このため肺局所に抗体産生が起こるものと解釈している。われわれは上記の方法で一側肺に感作原を注入しこれによつてもたらされる局所感作と、同時に全身的感作に起因して発現する対側肺の感作の状態の差異が空洞形成に及ぼす影響を及ぼすかを比較検討してみた。

その成績は実験成績の項において記載したごとく、免

疫付与能を有する結核死菌およびBCGによつて感作した場合は感作側は対側に比して空洞形成率は低く、かつ病巣の組織学的所見も対側肺に比して増殖傾向が強かつた。これは直接局所を感作した側は対側肺に比して感作の程度が強いため、肺内に注入された二次抗原との間に惹起された抗原抗体反応が日時の経過とともに免疫の表現をとつたのに反して、対側は感作の程度が弱かつたためアレルギーの表現をとり病巣の進展、空洞形成にいたつたものと考えれば解釈がつく。かかる事実は大原らの提唱する免疫とアレルギーの関連に関する理論とほぼ合致した成績と考えられる。

一方チモテ菌感作家兎においては、前者と全くその趣を異にし感作側は対側に比して空洞形成率高く形成された空洞もきわめて大きい巨大空洞であり、チモテ菌が免疫力を全く欠除し結核菌との共通抗原による強力なアレルギー反応に起因して病巣の進展、空洞形成にいたつたもので免疫作用の発現をみながつたためと考えられる。もちろん対側肺にも病巣の形成をみたが感作側に比して軽く、空洞形成も低率であつた。これは感作の程度が対側肺に弱かつたためと考えてよからう。これらチモテ菌をもつて行なつた実験結果から、免疫とアレルギーの関連は大原のいう抗原抗体の量的関係のみによつては解釈は困難であり、両者の関連はこれらのほかにさらに複雑な因子の加わる可能性を示唆するものと考えられる。

いずれにしても肺臓局所の感作の状態が空洞形成にある程度影響を及ぼしうることを認めることができた。そして空洞形成が局所アレルギー反応によつて誘起形成されることを再確認するとともに、免疫原性を有する感作原を使用した場合は感作側における空洞形成はむしろ阻止せられ、われわれがかかねて提唱してきた免疫の効果を肺臓局所を直接感作した場合にも認めることができた。

## V 結 論

ツ反応陰性の家兎にビニール管を気管内に挿入して一側肺に感作原を注入して肺臓局所を直接感作したのち、両側肺に同時に結核生菌を肺内注射し空洞形成の状態について感作側、対側を比較検討し次の結果を得た。

1) 結核死菌，BCGを用いて一側肺を感作した家兎においては感作側の空洞形成は対側に比し低率であり、かつ組織学的にも増殖傾向が強かつた。

2) チモチ菌を用いた場合は前項の成績と全く逆で、感作側の空洞形成率は対側に比して高かつ形成された空洞はきわめて大きい巨大空洞であつた。

稿を終わるにのぞみ御校閲を賜つた京都府立医科大学河村謙二教授に深謝の意を表します。

本論文の要旨は第33回日本結核病学会総会において発表した。

## 参 考 文 献

1) Meierowitsch : Zbl. Bakt. Ref., 3 : 406, 1888.

- 2) Cobbett & Melsome : Zbl. Allg. Path. Anat., 9 : 827, 1898.
- 3) Rivers : J. Exp. Med., 41 : 179, 1925.
- 4) Cooper : J. Infect. Dis., 38 : 491, 1926.
- 5) Amoss & Bliss : J. Exp. Med., 45 : 411, 1927.
- 6) Besredka : Ann. Inst. Pasteur, 33 : 301, 1919.
- 7) Gay & Morison : J. Infect. Dis., 33 : 338, 1923.
- 8) 森川和雄 : 札幌医大紀要, 2 : 72, 昭26.
- 9) 木村良知 : 未発表.
- 10) 堂野前維摩郷・木村良知 他 : 結核研究の進歩, 4 : 143, 昭28.
- 11) 山村雄一 他 : 結核, 29 : 143, 205, 316, 昭29.
- 12) 山口正民 他 : 結核, 30 : 512, 昭30.
- 13) 山口正民 他 : 結核, 33 : 84, 昭33.
- 14) Y. Yamamura et al. : Am. Rev. Tuberc. and Pul. Dis., 75 : 9, 1957.
- 15) 木村良知 他 : 胸部疾患, 2 : 277, 昭33.
- 16) 高井馨 : 大阪大学医学雑誌, 11 : 547, 昭34.
- 17) 武田勝男 : アレルギーと結核, 寧楽書房.
- 18) 木村良知 他 : 第17回日本結核病学会近畿地方会, 昭33.
- 19) 桜井徹 : 大阪大学医学雑誌, 11 (8) : 161, 昭34.
- 20) 木村良知 他 : 胸部疾患, 3 (12), 昭34, 掲載予定.
- 21) 新田俊男 : 京都府立医科大学雑誌, 65 (5), 掲載予定.