

原 著

同種可溶性肺抗原投与によるマウス肺病変に関する研究

高 田 伸 介

日本大学医学部第1内科学教室

(主任：天木一太教授 指導：岡安大仁助教授・川生明助教授)

受付 昭和55年3月1日

A STUDY ON PULMONARY LESIONS IN MICE INDUCED BY
ALLOGENEIC SOLUBLE LUNG ANTIGEN

Shinsuke TAKADA*

(Received for publication March 1, 1980)

Recently, some pulmonary diseases such as sarcoidosis, Hamman-Rich's syndrome and Goodpasture's syndrome are thought to be caused by immunological reactions. As to animal models of these diseases, there are many reports on pulmonary lesions induced by lung antigen.

In this study, allogeneic soluble antigen was injected to mice subcutaneously and the lung tissue was studied by light microscopy and electron microscopy.

Allogeneic soluble lung antigen was shown to be capable of producing pulmonary lesions in mice following subcutaneous injection. The pulmonary lesions were consisted of the followings; a) peribronchial and perivascular plasma cell aggregation; b) numerous macrophage infiltration into the alveolar space; c) swelling and proliferation of granular pneumocytes following intravenous booster injection.

The immunological pathogenesis was suggested by the demonstration of antibody in the sera to allogeneic soluble antigen by hemagglutination test.

The serum angiotensin I converting enzyme (ACE) activity was also tested. The injection of allogeneic soluble lung antigen caused significantly high serum ACE level compared with that of normal controls, and it was suggested that the high level of serum ACE was due to proliferation of macrophages in the alveolar space.

緒 言

近年、病因不明の肺疾患のうち、サルコイドーシス、Hamman-Rich 症候群および Goodpasture 症候群などは、免疫反応がその主因ではないかと考えられるようになってきた。そして、これらの実験モデルとして、各種薬剤、放射線などとともに、肺抗原を異種動物に免疫して得られた抗肺血清投与による肺病変についても、すで

に多くの研究がなされてきた。

1958年、Read¹⁾は、ラット肺ホモジネイトをウサギに免疫して得た抗ラット肺血清を、経気管的に注入することにより、肺臓炎の惹起に成功し、一部では線維化も認められたと報告した。本邦でも浦上²⁾は、あらかじめ感作しておけば、アヒル抗ウサギ肺血清を経静脈的に投与することでも、肺臓炎の発生を認めうると報告している。1970年、Willoughby ら³⁾の可溶化した肺抗原で免疫し

* From the First Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Ohyaguchi, Kamimachi, 30-1, Itabashi-ku, Tokyo 173 Japan.

て得られた抗肺血清投与による肺病変についての報告以来、異種可溶性肺抗原投与によつて得られた抗血清に関する報告は、非常に多くみられる。しかしながら、同種可溶性肺抗原、あるいは同種不溶性肺抗原投与については、杉山ら⁴⁾、Schiefer ら⁵⁾の報告をみるにすぎず、その組織学的検討は充分にはなされていない。そこで著者は、C3H/He マウスに ddY 系マウス可溶性肺抗原液を投与し、光顕的および電顕的に肺の経時的变化を追求し、更に血清アンギオテンシン I 変換酵素および血中の可溶性肺抗原に対する抗体についても検討した。

I. 材料と方法

1. マウス可溶性肺抗原の抽出

週齢 2 週の ddY 系雄マウスを用い、Sulitzeanu⁶⁾ および Willoughby ら³⁾の抽出法に改良を加えた中田⁷⁾の方法で抽出した(図 1)。すなわち ddY 系マウスをクロロホルムで麻醉して右心室から PBS (0.01M, pH 7.2) で、肺が真白になるまで灌流する。次に肺だけをとり出して、ハサミで細断後、等量の PBS を加えて、ホモジナイザー (OMEGA, type SM-3) に 10 分間かける。10 倍量の PBS を加えて 4,000 rpm で 10 分間遠沈する。この操作を上清がスルホサリチル酸試験で陰性になるまで繰り返す。得られた沈渣に等量の PBS を加え、6A で 30 分間 sonication する (OHTAKE sonicator)。

sonication 後 2,500 rpm で 30 分間遠沈する。上清の蛋白濃度を Kjeldahl 法で測定して、最終蛋白濃度が 0.2 mg/ml となるよう調整し、これを ddY マウス可溶性肺抗原液とする。

2. 肺病変の作製

(1) 実験群 (E 群)

可溶性肺抗原液と complete Freund's adjuvant (CFA, DIFCO Laboratories) を体積比 1 : 1 でミキサー (Virtis 45) にかけて、エマルジョンをつくる。得られたエマルジョン 1 ml を週齢 2 週の C3H/He 雄マウスの背部に皮下注射する。皮下注射後 14 日目に、尾静脈より可溶性肺抗原液 0.15 ml を注入する。注入後 1 日、4 日、7 日、10 日、14 日、21 日目に屠殺し、光顕的ならびに電顕的に観察した。

(2) 対照群 (C 群)

① C-1 群

可溶性肺抗原液と CFA のエマルジョン皮下注射後 14 日目に、PBS 0.15 ml を静注する。

② C-2 群

PBS と CFA のエマルジョン皮下注射後 14 日目に PBS 0.15 ml を静注する。

③ C-3 群

皮下注射なしに、可溶性肺抗原液 0.15 ml を静注する。

3. 病理組織学的検討

(1) 光顕的検討

動物はクロロホルムで麻醉し開胸後、心室より約 1 ml 採血後、左肺を取り出し、Zamboni 液 (ピクリン酸加 2% paraformaldehyde) で固定、パラフィン包埋した。4~5 μm のパラフィン切片を切つて、H-E 染色を行なつて観察した。

(2) 電顕的検討

右肺を Karnovsky 液 (2% paraformaldehyde, 2.5% glutaraldehyde 入り 0.1M cacodylate buffer) と 2% オスミウム酸で二重固定し、エポンで平皿包埋し、LKB ミクロトームで準超薄切片をつくり、トリジンブルー染色し、トリミング後、LKB ミクロトームで超薄切片を作製し、ウラニール染色および鉛染色の二重染色を行なつて、日本電子の 100 C 型電子顕微鏡で観察した。

4. アンギオテンシン I 変換酵素値 (ACE 値) の測定法

Cushman ら⁸⁾の方法に改良を加えて、各動物の血清 ACE 値を測定した。すなわち pH 7.2, 0.01M の PBS で 3 倍希釈したマウス血清 0.15 ml に基質として pH 8.3 の borate buffer (boric acid-borax) で 12.5 mM に調整した hippuryl-L-histidyl-L-leucine (ペプチド研究所:大阪) 0.10 ml を加え、37°C の恒温槽で 60 分間反応させる。60 分後、0.25 ml の 1N HCl を加えて反応をとめる。次に、酢酸エチルを 1.5 ml 加えて 3,000 rpm で 10 分間遠沈し馬尿酸を抽出する。得られた上清 1.0 ml を高さ 7.5 cm の試験管に入れ、120°C 下 20 分間放置して蒸発させる。蒸発後 1M 食塩水 3 ml を加え、光電比色計 228 nm で測定する (A228.1h)。同時に 37°C での反応開始前に 1N HCl 0.25 ml を加えておいたコントロールも測定する (A228.0h)。

$$ACE = \frac{(A228.1h - A228.0h) \times 10^3 \times 3 \times 3}{9.8 \times 0.91 \times 0.67 \times 60 \times 0.15}$$

5. 可溶性肺抗原に対する血清中の抗体の検出法

C3H/He マウス血清中の ddY マウス可溶性肺抗原に対する抗体の検出には NBL, cellgen (Nippon Bio-Test Laboratories Inc.) のキットによる間接血球凝集反応を用いた。

(1) 感作赤血球浮遊液の作製

cellgen 液 (アルコール、ホルマリン固定したタンニン酸処理した 2.5% ヒツジ赤血球浮遊液) と、0.2 mg/ml の可溶性肺抗原液を等量で混和し、37°C の恒温槽中で 40 分間加温感作する。感作後生理食塩水を 3 倍量加えて、3,000 rpm 5 分間、2 回遠沈洗浄する。この操作で過剰抗原を除いた後、PBS (0.01M, pH 7.2) を、最初に使った cellgen 液と等量加え、これを感作赤血球浮遊液とする。

(2) 被検血清の吸取

マウス血清を PBS (0.01M, pH 7.2) で4倍に希釈する。これを5% 吸収用抗原液と体積比 2:1 で混和し、37°C 恒温槽中で2時間放置し吸収する。吸収後 3,000 rpm で5分間遠沈し上清を得る。

(3) 抗体価の判定

凝集反応用試験管に、吸収マウス血清を 0.5 ml ずつの倍数希釈系列を、各群について2列ずつ作る。次にこのおの試験管に、1列は感作赤血球浮遊液を、他の列には未感作赤血球浮遊液を 0.05 ml ずつ滴下し、よく混和する。混和後、室温で12時間放置後、肉眼的に判定する。

II. 実験結果

1. 肺病変について

(1) E 群

① 静注後1日目

静注後1日目では、胞隔は蛇行しているが、間質、肺胞腔内共に細胞成分の増加はみられない。また、かなり強い充血がみられる(写真1)。電顕的にもやはり充血と胞隔の蛇行がみられる。また写真2に示したように、I型肺胞上皮の形態に特異な点はみられない。写真3にはII型肺胞上皮細胞がみられるが、これは lamellar body の発達した通常の形態を示している。また Yamaguchi ら⁹⁾ のいう vacuolization を認めることができる。

② 静注後4日目

静注後4日目には、胞隔が1日目に比してかなり厚くなってくる(写真4)。電顕的には肺胞腔内への好中球の出現がみられ、II型肺胞上皮は、1日目にみられたような lamellar body の発達したものもみられるが lamellar body の発達していない幼若なものも出てくる。また間質にはリンパ球が出現し始める(写真5)。

③ 静注後7~14日目

静注後10日目には、血管周囲、気管支周囲に多数の単核球の出現、肺胞腔内への好中球、マクロファージの出現を認めるようになる。その代表的な病変部位を写真6に示した。静注後7~14日の間は、このような病巣を散在性に認めることができる。電顕的には、肺胞腔内には好中球を認め、幼若なII型肺胞上皮に接するように、間質にリンパ球がみられたり(写真7)、肺胞腔内の好中球が徐々にマクロファージによつて置換されていくところがみられるようになる(写真8)。また、血管周囲の間質には形質細胞が出現し始める(写真9)。

このように、静注後7~14日の間に、間質へのリンパ球、形質細胞の動員が進み、肺胞腔内の好中球は、少しずつマクロファージによつておきかえられてくる。

④ 静注後21日目

静注後21日目には、血管および気管支周囲には単核球が多数出現し、肺胞腔内は、ほとんどマクロファージに

よつて占有されるようになる(写真10)。したがつて、形質細胞の群とマクロファージの群は一線を画するように並んでいる(写真11)。写真12は同様の部位を電顕でとらえたところで、一方に形質細胞群、他方にマクロファージの群がみられる。

電顕的にいまひとつ気づく点としては、II型肺胞上皮の著しい増生であり、中には極性をもつて並んでいるところもある(写真13)。また2核細胞も散見され(写真14)、lamellar body の発達の悪い N/C 比の高いもの(写真15)から、lamellar body が中等度に発達しているもの(写真16)、著しく lamellar body が発達しているもの(写真17)までさまざまである。これらの所見はII型肺胞上皮の増生が著しいことを物語っている。

(2) C-1 群

C-1 群についても、基本的には E 群と同様の所見をみた。特に間質に著しい数の形質細胞の出現をみた(写真18)。しかし、II型肺胞上皮の増生は顕著でなかつた。

(3) C-2 群

C-2 群では、中等度の胞隔の肥厚を認めた(写真19)。

(4) C-3 群

C-3 群では、肺に著変を認めなかつた。

2. 血清 ACE 値について

結果は図2に示した。normal control (mean \pm 1SD = 70.45 \pm 9.42) に比して、E 群 (131.01 \pm 15.31, $p < 0.001$), C-1 群 (117.96 \pm 25.02, $p < 0.001$), C-2 群 (91.15 \pm 24.49, $p < 0.05$) では有意の上昇を認めたが、C-3 群 (71.85 \pm 5.02) では有意の差を認めなかつた。また、C-2 群と E 群では $p < 0.01$ で有意の差を認めたが、E 群と C-1 群、C-1 群と C-2 群の間に、有意の差はなかつた。

3. 同種可溶性肺抗原に対する血中抗体価について

図3に示すように E 群、C-1 群では血清希釈 16 倍まで陽性を示したが、他の群は陰性であつた。

III. 考 案

1. 可溶性肺抗原について

肺抗原は当初、肺を灌流して血清成分を除去して、ハサミで細断後ホモジナイザーにかけたものが主として使われていた。しかし、その後、肺の不溶性分画中に抗原性が存在することがわかり、遠沈後の沈殿物を使うようになってきた¹⁰⁻¹³⁾。

1970年、Willoughby ら³⁾ は、Sulitzeanu⁶⁾ がラット肝の結合組織の antigen component の抽出に sonication を施している点に注目して、抗原性を有する肺ホモジネイトの不溶性分画を sonicator にかけることにより、可溶性分画中に抗原性を抽出することに成功した。ここで問題となるのは、血清成分の混入の問題であろう。Willoughby らは、肺ホモジネイトを十分に洗つて遠沈

し、上清が清明になる点を強調している。しかし、これではまだ血清成分の混入の可能性があり、著者は中田⁷⁾の方法をとり入れ、上清がスルホサリチル酸試験で陰性になるまで遠沈洗浄を繰り返し、その沈殿を sonicator にかけて、可溶性肺抗原を得た。このようにして得られた可溶性肺抗原が、正常肺ではどの部位に局在するものであるかについては、異種動物に免疫して得た抗肺血清を使つた蛍光抗体法による多くの報告がある。それらによると、肺毛細血管基底膜およびその周辺の間質という点で、諸家の報告はほぼ一致している^{37)10)~13)}。しかし、免疫電顕的に観察したものはなく、厳密に間質のどの部位であるかはわかつていない。

2. 肺病変について

1958年、Read¹⁾は、ラット肺ホモジネイトをウサギに免疫して得た抗ラット肺血清を、ラットに経気管的に注入してできた肺病変について詳細に報告している。病理組織学的には、早期から、肺胞腔内への好中球および好酸球の出現を認め、一部では出血も認める。次いで単核球の出現、肺胞マクロファージの動員、肺胞上皮増生のため肺胞壁は肥厚してくる。血管系に異常はなく、一部では巨細胞性肉芽腫もできてくる。彼はこの病変を肺胞上皮に対する抗体による変化であると推論しているが、免疫学的に実証されてはいない。本邦では、浦上²⁾があらかじめアヒル血清で感作しておいたウサギに、アヒル抗ウサギ肺血清を静脈内あるいは気管内に注入し、抗肺血清による肺臓炎を惹起している。病理組織学的特徴としては、肺胞壁の浮腫、肺胞腔内への漿液性線維素の析出、マクロファージの動員、肺胞上皮由来の巨細胞の出現、肺胞毛細血管の拡張などを指摘している。また1970年、中田⁷⁾は、ラット可溶性肺抗原でウサギを免疫し、得られた抗ラット肺血清を経静脈的あるいは経気管的に投与して肺臓炎をつくり、光顕的ならびに電顕的に詳細に観察報告している。報告によると、初期に肺胞毛細血管内への白血球集積、出血、漿液性浸出が現れる。中期の変化としては、巨細胞を伴う細胞増殖性肺臓炎であり、電顕的に内皮細胞の腫大および膨化融解、II型肺胞上皮の腫大、大単核球の浸潤、間質細胞の腫大増生、フィブリンの析出がある。末期には、ヘモジデリンを貪食したマクロファージを中心に肉芽腫が形成されたとしている。

以上のように、異種動物に免疫して得た抗肺血清投与に関する報告は、かなり発展してきている。一方、同種肺抗原投与に関する最初の報告は、杉山ら⁴⁾の報告である。彼らはモルモットの foot pad に同種不溶性肺抗原を注射して、肺に perivascular lymphoid cell aggregation を認め、更に可溶性肺抗原を経気管的に投与することによつて peribronchial lymphoid cell aggregation, monocyte や lymphocyte による胞隔の肥厚、肺胞腔内

への炎症性細胞浸潤および monocyte と lymphocyte の出現を認めている。また Schiefer ら⁵⁾はモルモットとラットを使つて、おのおのに同種不溶性および可溶性肺抗原を foot pad に注射して、その肺病変を光顕的に観察している。その結果、モルモットでは、2週間後に interstitial pneumonia を認めたが、ラットでは軽微な胞隔の肥厚を認めるにすぎず、いずれも可溶性分画投与群と、不溶性分画投与群の間には、差がなかつたとしている。これらの報告は、同種肺抗原の投与によつても肺病変を形成しうることを示した点で意義深い。しかし、その病理組織学的検討は不十分であり、電顕的検討は全くなされてない。また同種肺抗原に対する抗体産生の有無などの免疫学的裏づけもなされてない。

一方、臨床面では Dill ら¹⁴⁾の asymptomatic cigarette smoker はヒト肺抗原、すなわち同種可溶性肺抗原に対して cellular immunity を有するという報告、辛島¹⁵⁾の肺結核症、けい肺症およびけい肺結核症患者血清中に、ラテックス結合反応によつて、同種可溶性肺抗原に対する抗体を検出しえたとする報告があり、これらの報告は、同種可溶性肺抗原およびそれに対する抗体が慢性肺疾患の病理発生に何らかの意味を有することを示唆している。そこで著者は、マウスに同種可溶性肺抗原を投与し、光顕的ならびに電顕的に観察すると共に血清 ACE 値の変動、同種可溶性肺抗原に対する抗体産生の有無を検討して、次のような結果を得た。

間接血球凝集反応で、同種可溶性肺抗原に対する抗体産生を認めえた E 群および C-1 群において、対照群である C-2 群と C-3 群とは明らかな差を有する肺病変を認めた。肺病変は、肺胞腔への著しい数のマクロファージの動員、間質への単核球、特に多数の形質細胞の出現であつた。また E 群では、II 型肺胞上皮の増生が目立つた。さて、杉山ら⁴⁾、Schiefer ら⁵⁾は perivascular および peribronchial lymphoid cell aggregation を指摘しているが、その細胞が形質細胞か否かについては言及していない。しかし病変の部位としては、著者の結果に一致している。Schiefer らは、更に bronchiolitis obliterans を指摘している。杉山らは alveolar lavage を施行しており、コントロールに比して、total cell count が有意に上昇しており、これは好中球とマクロファージの増加によるものであり、初期は好中球優位であり、徐々にマクロファージ優位となる点を指摘している。これは著者の実験における肺胞腔内の経時的变化と一致している。しかしII型肺胞上皮の変化については、杉山らも Schiefer らも何ら言及していない。一方、中田⁷⁾は、ウサギ抗ラット肺血清の経静脈的投与の実験で、booster をかけた群でのII型肺胞上皮の腫大増生を指摘しているし、Yamaguchi ら¹⁶⁾は、BSA-anti BSA の immune complex をモルモットに経静脈的投与した実験で、II型

肺胞上皮の増生をみたし報告している。著者の実験で、経静脈的 booster をかけた E 群に限って、II 型肺胞上皮の増生がみられた原因は不明であるが、単なる物理的刺激に反応したことも考えられる一方、前述した中田¹⁷⁾ や Yamaguchi ら¹⁶⁾ の報告からすると、II 型肺胞上皮が何らかの形で、免疫反応に関与している可能性も考えられる。

今回の実験における pathogenesis としては、C3H/He マウスの体内に入った ddY 系マウスの allogeneic な可溶性肺抗原をマクロファージが貪食処理し、抗原情報をリンパ球に伝達する。次いでこれに反応するように形質細胞が出現して抗体を産生すると想定される。また何らかの形で II 型肺胞上皮がこれに関与している可能性を想定したい。

3. 血清 ACE 値について

ACE は、不活性のアンギオテンシン I を昇圧作用を有する活性のアンギオテンシン II に変換する酵素で、同時にブラディキニンの不活化に作用するとされ、キナーゼ II と同一であるとされている。具体的には、ペプチドの C 末端から dipeptide を切り離す dipeptidyl carboxylase に属する¹⁷⁾。この酵素は、生体内では主として、肺で作用するとされている¹⁸⁾。しかしその生理的意義については、充分解明されていない。1975年、Lieberman¹⁹⁾ が種々の慢性肺疾患のうち、サルコイドーシスで特異的に血清 ACE 値が上昇すると報告して以来、にわかに注目を集めるようになった。Una²⁰⁾ は、酵素電顕的に、正常肺では、ACE は肺胞毛細血管内皮の血管腔側表面に存在するとしている。しかし、Lois ら²¹⁾ は健康非喫煙者、健康喫煙者、サルコイドーシス患者に、気管支肺洗浄を施行して、おのおののマクロファージを集め、そのいずれにも ACE 活性を認め、マクロファージ 1 個当りの活性については、サルコイドーシス患者で有意の高値を示したと報告している。著者の結果では、E 群、C-1 群では normal control に比して $p < 0.001$ で上昇しており、C-2 群では $p < 0.05$ で上昇していた。E 群、C-1 群での上昇は、その組織像からして、マクロファージの動員による上昇であると推察される。上田ら²²⁾ は、ウサギに 0.5 ml の CFA を耳静脈から注入して、対照群に比して、血清 ACE 値が低下したと報告しているが、著者の実験で CFA を皮下注射しただけの C-2 群では上昇していた。上田らの実験では、皮下注射でなく静脈内注射であること、また注射後 3 日、7 日、14 日と比較的早期の ACE 値であるのに対し、著者の実験では、注射後 14 日以後 35 日目の間で測定していること、扱っている動物が異なっていることなどが関係しているのかもしれない。

IV. 結 語

C3H/He マウスに同種の ddY 系マウス可溶性肺抗原液を CFA とのエマルジョンの形で皮下注射し、14 日後に尾静脈から booster をかけた実験で次のような結果を得た。

- 1) C3H/He マウスの肺に対照群とは明らかな差を有する病変を惹起することができた。
- 2) 病変は、気管支周囲および血管周囲への著しい形質細胞の浸潤、肺胞腔へのマクロファージの動員、II 型肺胞上皮の腫大増生であつた。
- 3) 経静脈的 booster をしなかつた C-1 群では、基本的には E 群と同様の病変を認めたが II 型肺胞上皮の増生は明らかでなかつた。
- 4) 血清 ACE 値は、E 群と C-1 群では、normal control に比して有意に ($p < 0.001$) 上昇していた。また CFA のみを投与した C-2 群でも $p < 0.05$ で有意の上昇を認めた。
- 5) ddY 系マウスの可溶性肺抗原を投与した E 群と C-1 群では、これに対する抗体産生のあつたことを確認しえた。

稿を終るにあたり、御校閲を賜つた天木一太教授、種々御教示頂いた日本大学医学部第 1 病理学教室志方俊夫教授に深く感謝致します。また直接御指導頂いた岡安大仁助教授、日本大学医学部第 1 病理学教室川生明助教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の研究費の一部は、昭和54年度厚生省特定疾患・肺線維症調査研究班（班長：村尾誠）の研究費および昭和53年度日本大学学術研究助成・共同研究「肉芽腫性肺疾患の発生ならびに進展に関する研究」（代表者：岡安大仁）の研究費によつた。記して謝意を表する。

文 献

- 1) Read, J.: J. Path. Bact., 76 : 403, 1958.
- 2) 浦上英一: 千葉医誌, 35(上), 701, 1959.
- 3) Willoughby, W.F. and Dixon, F.J.: J. Immunol., 104: 28, 1970.
- 4) 杉山浩太郎他: 文部省科学研究費助成総合研究 (A) 原因不明の肺線維症ならびに本態究明に関する研究, p. 50, 1974.
- 5) Schiefer, B. and Stünzi, H.: Zbl. Vet. Med. A., 26 : 1, 1979.
- 6) Sulitzeanu, D.: Brit. J. Exp. Path., 46 : 481, 1965.
- 7) 中田耕太: 奈良医誌, 21 : 433, 1970.
- 8) Cushman, D.W. and Cheung, H.S.: Biochem. Pharmacol., 20 : 1637, 1971.
- 9) Yamaguchi, H. et al.: Acta. Path. Jap., 22 : 441, 1972.
- 10) Pressman, D. and Eisen, H. N.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73 : 143, 1950.

- 11) Mellors, R.C., Siegel, M. and Pressman, D.: *Lab. Invest.*, 4 : 69, 1955.
- 12) Tamanoi, O., Yagi, Y., Hiramoto, R. and Pressman, D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 106 : 661, 1961.
- 13) Tsuzuki, O., Yagi, Y. and Pressman, D.: *J. Immun.*, 98 : 1053, 1967.
- 14) Dill, J.R. et al.: *Clin. Allerg.*, 8 : 321, 1978.
- 15) 辛島紀元: *日災医誌*, 13 : 4-5, 187, 1965.
- 16) Yamaguchi, H. et al.: *Int. Archs. Allerg. Appl. Immun.*, 49 : 464, 1975.
- 17) Yang, H. and Erdős, S.E.: *Nature*, 215 : 1402, 1967.
- 18) Bakhle, Y.S. Reynard, A.M. and Vame, J.R.: *Nature*, 222 : 956, 1969.
- 19) Lieberman, J.: *Am. J. Med.*, 59 : 365, 1975.
- 20) Una, S.: *Tissue and Cell*, 8 : 125, 1976.
- 21) Lois, M. et al.: *Science*, 205 : 202, 1979.
- 22) 上田英之助他: *日胸疾会誌*, 17 : 83, 1979.

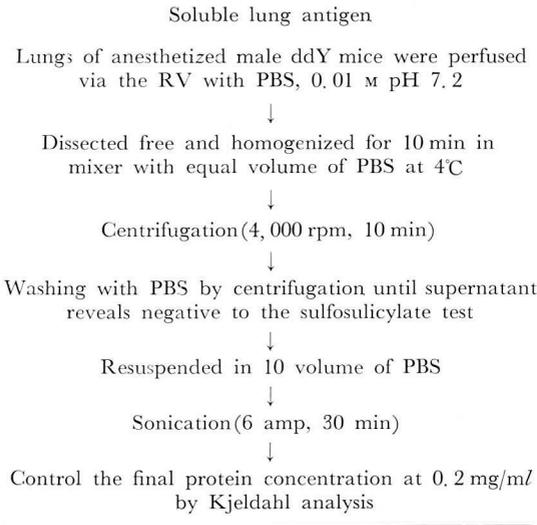


図1 可溶性肺抗原液作製法

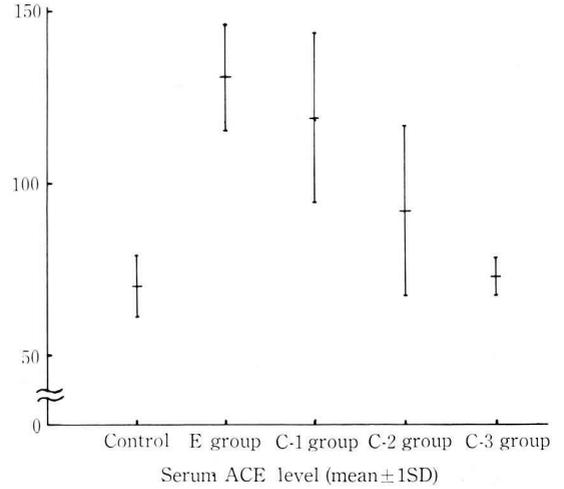


図2 血清 ACE 値

E-group	sensitized
	non-sensitized
C-1-group	sensitized
	non-sensitized
C-2-group	sensitized
	non-sensitized
C-3-group	sensitized
	non-sensitized

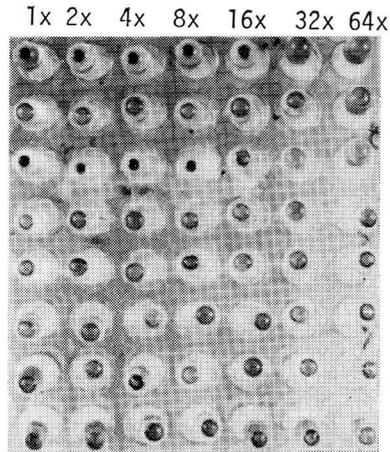


図3 同種可溶性肺抗原に対する血中抗体価(間接血球凝集反応)

E群とC-1群では、血清希釈16倍まで血球凝集を認めることができる。

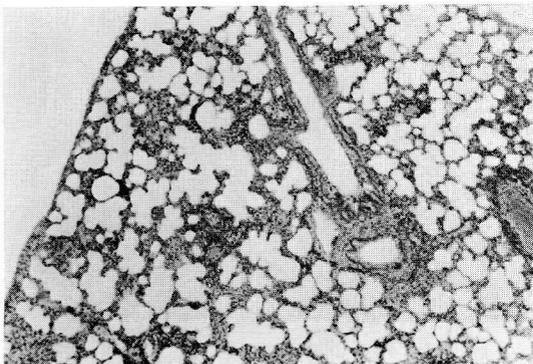


写真1 H-E 染色 80×

E群: 静注後1日目。充血と胞隔の蛇行を認める。

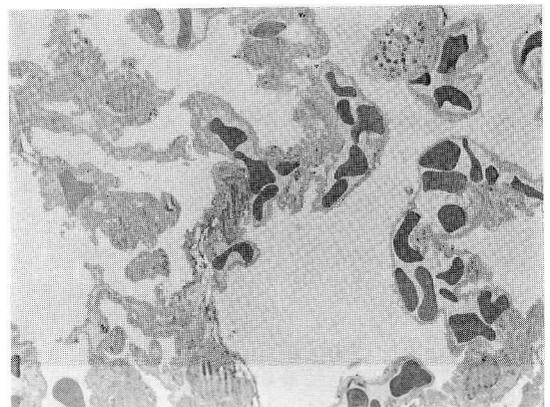


写真2 ウラン・鉛二重染色 1740×

E群: 静注後1日目。充血と胞隔の蛇行を認める。右上方には肺胞マクロファージがみられる。

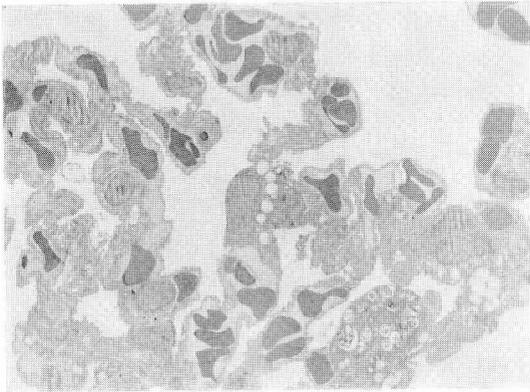


写真 3 ウラン・鉛二重染色 1740×
E 群: 静注後 1 日目。右下方にはⅡ型肺胞上皮がみられるが、その形態に特異な点はない。また胞隔のいたるところに vacuolization を認める。

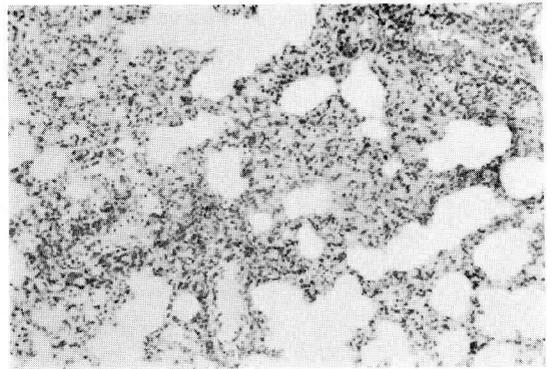


写真 4 H-E 染色 200×
E 群: 静注後 4 日目。胞隔が肥厚してきている。

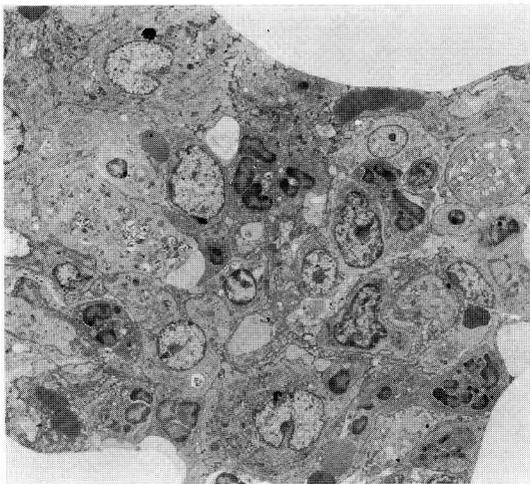


写真 5 ウラン・鉛二重染色 1740×
E 群: 静注後 4 日目。間質へのリンパ球、肺胞腔内への好中球の出現がみられる。また左下方には未熟なⅡ型肺胞上皮がみられる。

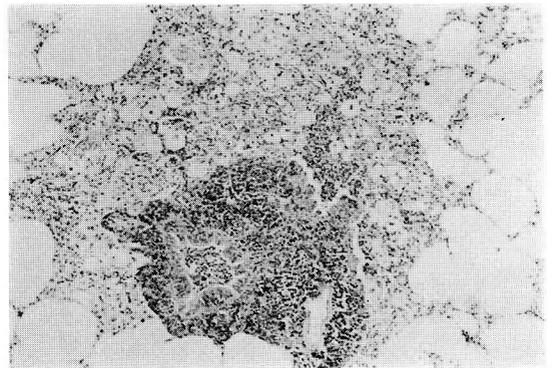


写真 6 H-E 染色 200×
E 群: 静注後 10 日目。気管支周囲、血管周囲への単核球の集簇がみられる。肺胞腔内は、好中球とマクロファージが混在している。

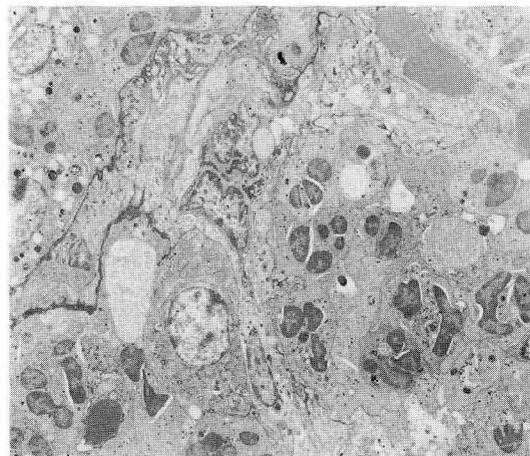


写真 7 ウラン・鉛二重染色 1740×
E 群: 静注後 10 日目。幼若なⅡ型肺胞上皮に隣接して、間質にリンパ球が出現している。肺胞腔は、好中球とマクロファージで充たされている。

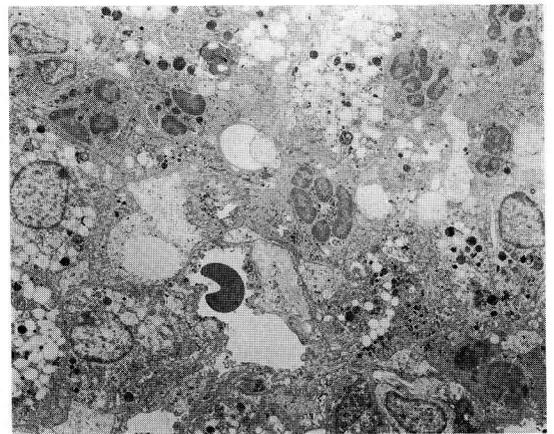


写真 8 ウラン・鉛二重染色 1740×
E 群: 静注後 10 日目。肺胞腔内には、好中球とマクロファージが、ほぼ同じ割合で混在している。

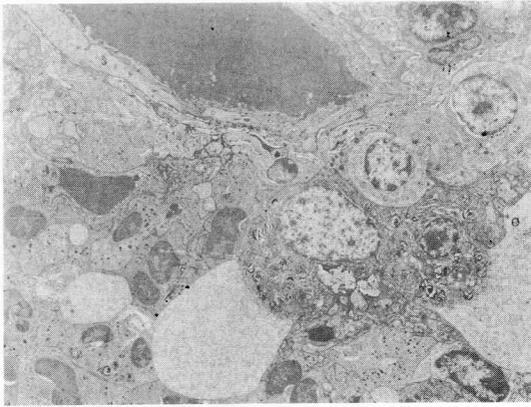


写真 9 ウラン・鉛二重染色 2350×
E 群: 静注後14日目。血管周囲の間質に、形質細胞が出現してきている。なかには、粗面小胞体の発達の悪い未熟な形質細胞もみられる。

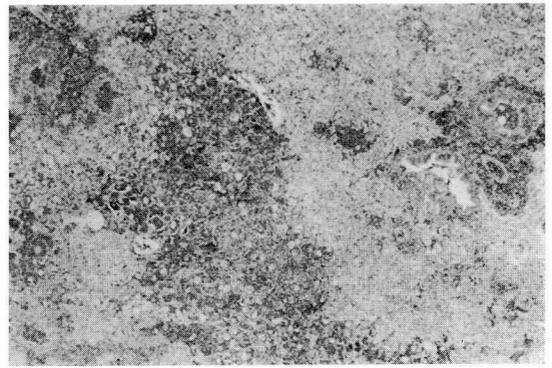


写真 10 H-E 染色 80×
E 群: 静注後21日目。血管および気管支周囲には単核球がみられ、肺胞腔はマクロファージによつて充填されている。

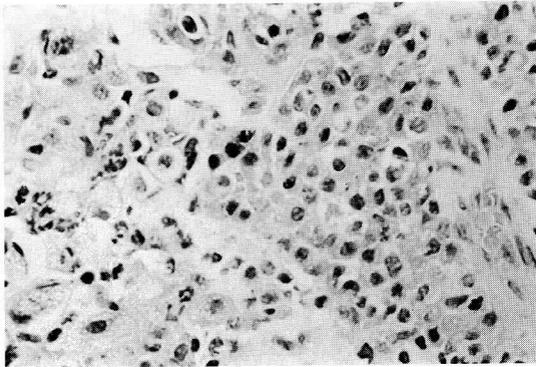


写真 11 H-E 染色 800×
E 群: 静注後21日目。右側に形質細胞群、左側にマクロファージの群と、一線を画するように並んでいる。

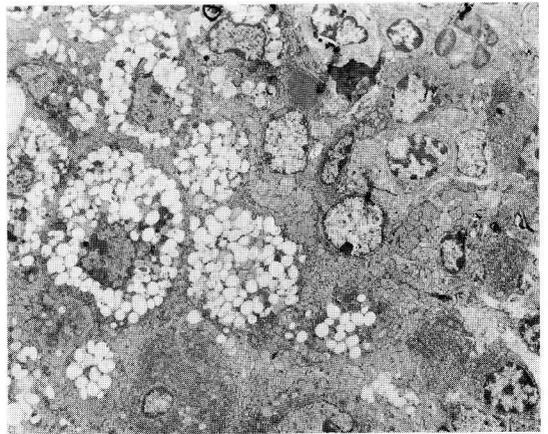


写真 12 ウラン・鉛二重染色 1740×
E 群: 静注後21日目。写真11と同様に右側の形質細胞群と左側のマクロファージ群が、きれいに分かれて並んでいるのがわかる。

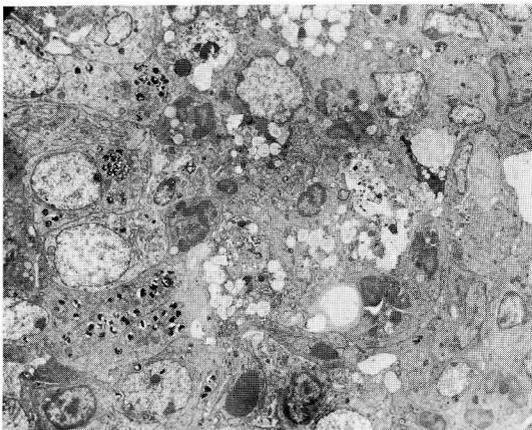


写真 13 ウラン・鉛二重染色 1740×
E 群: 静注後21日目。左方に、幼若なII型肺胞上皮が極性をもつて配列している。



写真 14 ウラン・鉛二重染色 8700×
E 群: 静注後21日目。写真に示したような2核のII型肺胞上皮が散見される。

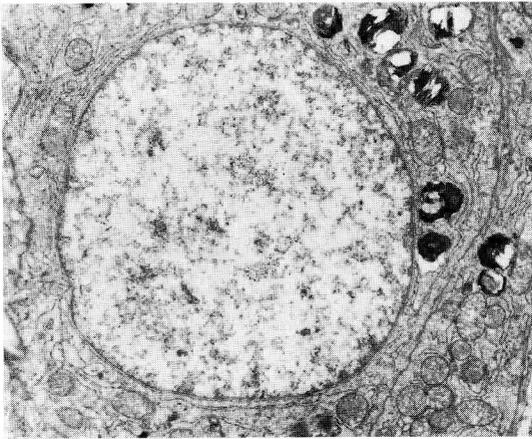


写真 15 ウラン・鉛二重染色 8700×
E 群: 静注後21日目。N/C 比が高く lamellar body
の発達の悪い II 型肺胞上皮である。

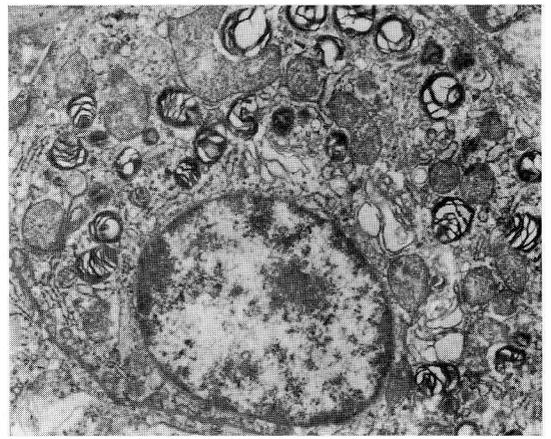


写真 16 ウラン・鉛二重染色 8700×
E 群: 静注後21日目。lamellar body はやや発達し
ている。

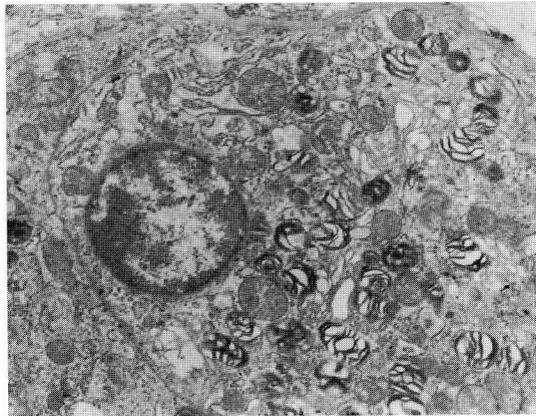


写真 17 ウラン・鉛二重染色 8700×
E 群: 静注後21日目。lamellar body は著しく発達
している。

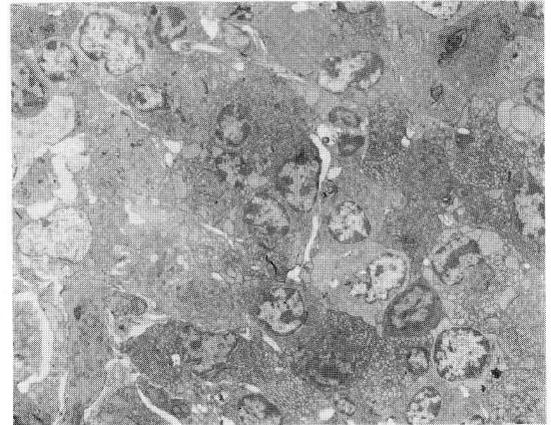


写真 18 ウラン・鉛二重染色 1740×
C-1 群: 静注後21日目。形質細胞の集簇がみられ
る。

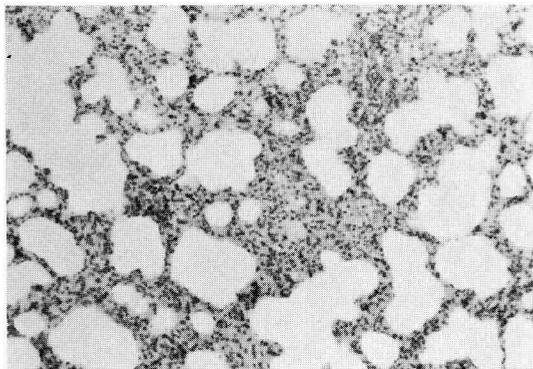


写真 19 H-E 染色 200×
C-2 群: 静注後21日目。中等度の胞隔の肥厚を認
める。