

脳アレルギーの実験的研究

千葉大学医学部神経精神科学教室 (主任 荒木直躬教授)

佐藤 竜三

ICHIZO SATO

(昭和34年8月19日受付)

I. 緒言

アレルギー炎症の、脳以外に於ける組織表現が、血管結合組織の類線維素膨化を特徴とする急性高度の滲出炎の型をとり、慢性に移行しては、結節性の特徴ある肉芽腫形成を示す事は、既によく知られているが、脳に於けるアレルギー炎症が如何なる組織表現をとるかに就いては、尙未知の点が多い。

このような観点から我々の教室では1937年頃から、中枢神経に於けるアレルギー現象の実験的研究に着手した。即ち宮原、中西らは、家兎を卵日より感作した後、その脳槽内又は頸動脈中へ、抗原を再び注入する事により惹起される臨床並びに解剖学的所見を検索した結果、抗原が血管或は脳脊髄膜腔の何れを介して到達しても、感作動物の脳には著明な病変が起る事、そして従来挙げられた一般アレルギー反応の形式並びに理論がその儘、脳病変でも観察される事を明かにした。

一方1933年頃よりRiversらは赤毛猿に脳組織を繰返し注射する事により脳に著明な脱髓性病変を生ぜしめたが、1942年頃より感作に際し Freund の Adjuvant 法を利用する事により、広く種々の動物に同様の病変を生ぜしめ得る事が明かとなり、これがアレルギー性変化とされ、Isoallergic Encephalitis として多発硬化の発生病理等と関連し広く注目され、我国でもその追試結果が報告され、これと狂犬病予防注射後の脱髓性脳炎との関連等も論じられている。しかして果してこれらの病変がアレルギー概念のみで説明され得るかどうかには未だ疑問の残る所である。

そこで我々は今一度アレルギー反応の脳に於ける組織表現を追求すべく、再びこの問題を取り上げたのである。

そして先ず Adjuvant 法は卵白による感作をも、極めて簡易化する事を知り、それにより宮原、中西の成績を追試、又犬に於ても類似の所見を作り出したが、更にこの方法を応用し、感作家兎の脳実質内

に直接抗原を再注射することにより、脳を場とするアレルギー反応の最も定型の所見を作り、相当の経過に涉りこれを観察した。ここにその結果を述べ、聊か考察を試みる事とする。

II. 実験方法及び実験成績

A. 実験方法

1) 抗原としては卵白をホモジナイザーで攪拌、濾過したものをを用い、実験動物には成熟家兎を使用した。

2) 感作は凡て Freund の Adjuvant 法を利用して行つた。即ち抗原1, 無水ラノリン1 (60°C 30分で1日1回, 3日間繰り返して滅菌したもの), 及び死結核菌 (Sauton 培地で4週間培養後, 菌膜をあげ高圧で殺菌 Aceton を通じて乾燥したもの) を加えた流動パラフィン2 (高圧滅菌したもの) の割合で混和十分攪拌したもの (死結核菌の量は、この Water in Oil Emulsion 1 cc 中に 10 mg となる様加える) を1週1回の割合で筋肉内に注射する。

3) 被注射動物の耳朶に於ける Arthus 現象或は血清の沈降価 (1万~200万倍) を検べて感作の成否を知る。(Opie 等によると、Arthus 現象と沈降反応は大体並行すると云われている。)

4) 感作に成功した事を確かめて後1週以上を隔てて本注射を行う。即前記した精製卵白液或はその生理食塩水稀釈液を、穿顱孔より右前頭葉の脳実質内に直接注入する。

以上の操作は終始無菌的に行うのは勿論である。

B. 実験成績

概要は次表の如くである。

実験成績表

動物 No.	感作回数	アルテュス現象	本注射抗原濃度と量	臨床所見	剖見所見
17	2×	卅	5倍 0.1cc	注入後痙攣 18時間後死亡	右半球注入部 大出血壊死 同周辺に点在する血管周囲炎

32	2×	+	5 倍 0.1 cc	痙攣なし 18時間後死亡	同上
43	2×	卅	2 倍 0.1 cc	痙攣 12時間後死亡	同上、時に軟 脳膜炎併存す
60	対照	—	5 倍 0.2 cc	痙攣なし 24時間後殺	極めて軽度の 漿液性炎症
8	4×	卅	5 倍 0.1 cc	痙攣 1週間後殺	軟化窠
40	対照	—	2 倍 0.1 cc	症状なし 1週間後殺	変化殆んどな し
31	2×	+	10 倍 0.1 cc	痙攣なし 4週間後殺	陳旧なる軟化 窠
35	2×	卅	10 倍 0.1 cc	軽い痙攣 5週間後殺	同上
33	3×	+	5 倍 0.1 cc	痙攣なし 6週間後殺	同上
34	2×	+	10 倍 0.1 cc	痙攣なし 6週間後殺	同上
25	対照	—	2 倍 0.2 cc	症状なし 5週間後殺	変化なし

尚以上の所見の顕微鏡的検索は主として Nissl 氏染色法及び Hämatoxylin-Eosin 染色法によつたが、更に Bielschowsky 氏染色法、髓鞘染色法、脂肪染色法、Gliafaser 染色法等を時に応じて併用した。

C. 総 括

以下実験成績表に於ける大綱的記載を、経過に従つて補足総括して見る。

1. 臨床所見

注射直後、あるものは数秒後、強直性間代性痙攣を起し、時に左方に廻転するものがあり、多く一時虚脱状態に陥り、又四肢麻痺、眼球震盪等の症状を呈するものあり、症状甚しい時は 12～18 時間以内に死の転帰をとるが、それを経過すると多くはやがて回復する。これら生存した動物は、その後表情動作その他生活態度が一般に不活潑な状態が続く事が多いが、半身不随その他粗大な神経学的症状は呈さない。

2. 脳の解剖学的所見

1) 急性の経過をとり 12～18 時間以内に死亡した症例では、肉眼的には穿刺側半球に軽度の腫脹、浮腫の見られるものがあり、その為正中線がやゝ左側によつていいる場合がある。

穿刺部には、単に点状の出血のみしか認められないものもあるが、時に著明な出血があり、組織が一部壊死に陥っている事もある。しかしこの部を横断して見ると何れの例でも著明な出血壊死巣が穿刺部を中心に拡つていいる。これを鏡検すると変化は穿刺部より症例によつては後方尾状核、内囊附近にまで波及する大小の出血巣、白血球浸潤、血行停止、線維素析出等であり、注入部附近の出血巣中心部は壊

死に陥り、原構造は全く消失している。出血巣は、病巣辺縁では斑状に分散浸潤せる白血球は大部分が多形核白血球である。尚血行停止部では、血管は拡大し血球で満たされ白血球が周囲に溢出している事が多い。神経細胞は壊死部では稀に影の如く見るのみで殆んど消失しているが、その他の病巣部及びその周辺では浮腫性の変化を示し、Lückenbildung, Vaquollenbildung 等の像が見られ、又 ischämische Zellerkrankung 或は Inkrustation d. Golgi-Netz 等断血性の変化を示している。

尚反対側半球には著明の変化は見られない。又軟脳膜には多くの場合穿刺側に軽い炎症性変化を示すのみであるが、中にはそれが強く、他側に迄及ぶものもある。之は穿刺時抗原液が漏洩したための所見であろうか。

尚膠質細胞の活躍は未だ全く見られない。

これらを要するに、感作動物の脳実質内に抗原を注入した結果、局所に抗原抗体反応に基く重篤な循環障害を生じ、その結果多数の断血、出血、壊死巣等を生じたもので、極めて定型的なアレルギー性病変と考えられる。神経組織の異常は常にそれに従属する二次的なものである。

尚対照、即非感作動物の前頭葉内に抗原を注入したものでは、穿刺部に軽度の出血と細胞浸潤を見る程度で、上述の様な重篤な変化は全く見られない。(図 1～9 参照)

2) 1 週間後の剖見例では、外面よりは著変は見られないが、横断面では、右半球穿刺部の病巣は軟化し均質なかたまりとなり、その辺縁には膠質細胞、血管組織による清掃、増殖の機転が頻りに行われているのが見られる。即ち外胚葉或は中胚葉に起源する顆粒細胞が増殖し、又 Fibroblasten, Endothelien の増殖、血管の分芽、新生の像が見られる。又膠質細胞も増殖し膠質籐の像も見られる。軟化部内の神経細胞はすべてその形を失い消失しているが、周辺の神経細胞は浮腫性或は断血性の変化を示し、時に脱落すること前述せると同様である。

この広大な軟化巣の周辺には、点々と血管周囲細胞浸潤像が見られるが、この場合浸潤細胞は多形核白血球より次第にリンパ球、或はプラズマ細胞に置換されつゝある。

対照例には殆んど変化を見出し得ない(図 10～12 参照)。

3) 4 週間或はそれ以上を経た剖見例では、外面よりは殆んど変化を認め難い。しかし鏡検すると、

出血或は軟化巣の清掃増殖機転が更に進んでいる。

例えば4週間後剖見の例では軟化巣は、顆粒細胞、プラズマ細胞、線維芽細胞に加えるに多数の Mikroglia が集積、中心部には Lipoid 或は鉄色素が囲まれている。又 Gliafaser も出現し、附近には大きな蜘蛛細胞も見られる。その隣接部標本を髄鞘染色法で検すると一見確然と限界された脱髓像が見られるが、これはこの軟化巣の連続と考えられ、変化は軸索にも及び全く破壊し尽されている。その周辺その他にも脱髓像は見られない。

清掃増殖の機転の進行は必しも一様でなく、例えば6週間後剖見の例では、広汎な軟化巣が見られるが膠質細胞の増殖も疎で、膠質線維は十分証せられない様である。尚この例ではそれに隣接し、極めて細胞の密集した病巣も見られるが、これは中心に多量の鉄色素を囲む、顆粒細胞、Fibroblasten、プラズマ細胞の集りで、タンニン銀染色では格子線維がこれを満している。陳旧な出血巣であろう。

その他の例でもほぼ相似た所見が得られたが、対照例では無論何らの所見も認められなかつた(図13~17参照)。

4) 以上の所見を要約して見ると、感作動物の脳実質内に抗原を再注射する時、そこには極めて重篤な局所アレルギー反応を惹起する。即ち急激な循環障害に基く、毛細血管或は小血管の断血、類線維素膨化、線維素凝塞形成、血行停止、出血、白血球浸潤が起り、変化の甚しい場合、病巣は nekrobiotisch となりやがて軟化する。血管周囲の浸潤細胞は当初多形核白血球が大部分を占めるが、次第にリンパ球、プラズマ細胞に置換され、後これに膠質細胞が加わる。軟化巣は脂肪顆粒細胞、線維芽細胞等の活躍で活潑に清掃機転が行われ、後次第に膠質細胞、膠質線維の増殖が之に加わり、吸収縮小化の傾向を示す。

この様に変化は循環障害に始まるもので、神経組織の変化は常に二次的なものであり、病巣周辺の神経細胞には、浮腫性、断血性の種々の変化を示す。壊死巣内の神経要素は勿論破壊消失の運命にある。従つて神経線維はこの様な病巣内では髄鞘・軸索共に破壊されて了う。しかし影響の軽い周辺その他の部でも軸索のみ残存する純粹の脱髓所見は認め難い。

III. 考 按

以上の成績について2,3の考察を加えて見たいと思う。

1) 前述の如く我々は感作に際して Freund の Adjuvant 法を用い、従来に較べて極めて迅速容易に感作する事が出来た。即ち、宮原・中西の場合は、感作成功には4~17回の抗原注射を必要としているが、我々の場合、大部分2回の注射で十分であつた。しかも Adjuvant 自身は、宮原・中西の成績追試の報告で述べた様に、その後の脳病理所見には何ら質的影響は与えない様である。Adjuvant の感作力強化(抗体産成の促進)作用の由来に就いては、Freund 自身を始めとし種々の研究が多くの人によつてなされ未だ必しも意見の一致を見てないが、前述の如く Iso-allergic Encephalitis の急激な症状発現には、殊に死結核菌の存在が欠くべからざるものと云われている。従つて一部の人は Adjuvant の併用が、この Isoallergic Encephalitis の病理所見に及ぼす影響について強く危惧しているが、我々の実験の場合は上記の様な結果を得ている。それ故 Adjuvant 自身の脳病変への影響は Isoallergic Encephalitis の場合も、Freund らの主張する様に、あまり考慮しないでいいのかもしれない。

尚 Adjuvant に就ては考察すべき種々の点が存すると思われ、我国でも最近栗栖の報告があるが、影響という点では同じような考えを述べている。この問題に就いては我々は之以上は追求しなかつた。

2) 一般アレルギー性反応の組織表現の意美に就いては未だ議論のある所であるが、何れにせよ前述した如く、それは間葉組織を舞台として発生するものであり、臓器実質の変化は続発性のものとされている。しかし本実験の所見も亦、之を裏書するものであつた。即ち脳を場とするアレルギー反応は、感作動物の大脳半球内に直接抗原を到達させた場合も、脳槽内あるいは動脈を介して到達させた場合も本質的には全く同様の病理所見を呈するもので、よく先人の成績と一致しているものである。但しその様相は勿論注入方法に従つて色々な差異を示している。急性期の変化については、宮原・中西らの報告その他によると、血管より抗原を注入した例では、大脳前中部より間脳・小脳・延髄に広く波及する脳実質内の断血巣が最も主なもので、之に多少の脳実質及び脳膜の出血が加わる程度で、軟脳膜及び血管周囲の白血球浸潤は痕跡的に認めるに過ぎない。一方脳槽より注入した例ではその逆で、軟脳膜及び脳実質表在部の血管炎症が最も顕著で、脳実質内の出血及び脳腫脹等は極めて重篤な場合に限つて之を認めるに過ぎない。尚その変化は脳底部に著しく穹隆

部に軽い。又血管例に於ける断血巣或は出血等は炎症性要素を殆んど欠くに反し、脳槽例では一般炎症と殆んど異なる所見を示し、軟脳膜炎及び血管炎症は素より、重篤の際、病機が脳実質内に波及して起る出血性機転にも多少出血性炎症を伴うと云うが、脳実質に注入した本実験では、変化は穿刺部附近の脳実質内に限局集中するものが大部分で、その程度は前二者と較べ猛烈を極めており、大出血巣の中心部は殆んど壊死に陥っている。時に変化が同側半球の近接部に及ぶ事もあるが、この場合はその程度が弱まり散在性となる。その何れの場合も、血管例に較べ炎症性要素が目立つている。尚脳膜の変化は特殊の場合を除いて軽微である。この差異に就いては他の要因も考えられようが、最も与つて力あるのは言う迄もなく抗原伝達の方法それ自身であると思われる。即血管例に於ては抗原は血液を介し血管壁内部より、広汎急速に作用し、脳槽例では脳脊髄液を介し脳膜腔壁より緩慢持続的に限局性に作用するに對し、本実験の場合、直接抗原が脳実質内に注入される故、その作用は限局的で激甚であると共に、又持続性もあるため、上記の様な変化を呈するものと思われる。

尚アレルギー炎症は次第に肉芽腫形成成分画癥痕化の道をたどるが、本実験でもその傾向が伺われる。但し神経組織の特殊性より膠質細胞・膠質線維がこれに置換され次第に主役を演ずる傾向にあるのが、特徴である。

3) 我々の実験の目的の一つは、これらの所見と脱髓を主徴とする Iso-allergic Encephalitis との関係を問う事にもあつた。この脱髓炎が、アレルギー性であるという理論の基礎となるものは、脳自身、又はその崩壊成分が抗原として働き流血中に抗脳抗体を生じ、それが脳と特異的に結びつき脱髓像を主徴とする脳病変を形成するというアレルギー学にとつてはいわば鬼子である Autoallergisierung の考えである。従つて之に就ては血清中その抗脳抗体を証し得ない事、又抗脳皮膚反応が陰性である事等から、疑念を懐いている人も少なくない様である。Isoallergic Encephalitis に就いての研究は極めて多数あり、我邦でも若干その追試報告があるが、その組織像を簡単にのべれば、主要な変化は主として大脳、小脳、視神経、脊髄等の白質で、側脳室、第三、第四脳室附近に一次性に生ずる脱髓巣であり、多くは小血管殊に小静脈を中心としその周りに生じているが、大きな病巣では血管との関係がはつきり

しない場合もある。病巣の中心部では髓鞘のみでなく軸索も侵され、脂肪顆粒細胞が多量に出現し、血管周辺の Mikroglia が活性化し、多核巨細胞が現れる事もある。血管殊に小静脈を中心として円形細胞の浸潤が著明である。以上は Adjuvant 法を用いない実験による所見であるが、Adjuvant 法による実験では更に分布が広汎になり、又急性のものでは血管周囲性に、リンパ球、形質細胞、多核白血球の浸潤が目立ち、浮腫・出血・線維素析出等 Arthus 現象に類似した病変を示すという。

さてこの脱髓機転について、これが果してアレルギー性のものであるかどうかは勿論疑問のある所であるが、これを今アレルギー性機転によると前提して考えを進めるとすると、

1. 脱髓現象が、髓鞘構成成分を抗原として生体内に作られ、之と特異的に反応する抗体と、髓鞘との間に於ける抗原抗体反応の結果一次的に惹き起されるという考え、と

2. 脱髓現象は神経組織内で起る一般アレルギー反応によつて続発的に誘発される、いわば二次的な変化ではなからうか、という考えに分れるかと思う。

これに関しては、現在の所、第1の考えの方が有力で、脱髓巣に認められる血管周囲浸潤、浮腫、出血、肉芽腫形成等一連のアレルギー性病変は二次的な意義しか持たないと考える人が多いが、我々は或は第2の考え方の如く脱髓現象が起るのではないかとの立場で本実験の病理組織所見を検索したが、脱髓像は軟化部に一致してのみ見出され、従つてその部では常に軸索・髓鞘すべてが破壊されているもので、その周辺は勿論、その他の部でも、Isoallergic Encephalitis に見られる様な、真の意味での脱髓所見を得る事が出来なかつた。

之に對し Ferraro & Roison は、最近卵白を抗原とし、猿を用いその脳内に卵白を再注入する事により、その注射半球のみか、反対側半球に迄、播種性、限局性、多発性の脱髓病変を得たとの注目すべき報告を出している。この場合実験方法の微妙な差異巧拙と云う事も考えられるが、脱髓炎は実験動物によりその発現に難易があり、猿は研究初期より最も脱髓像を発現し易い動物として記載されているものである故、動物の種による差異の方を重視すべきではあるまいかと思われる。従つてすべて脱髓所見が、脳に於ける一般アレルギー反応の二次的な変化であるとの結論を下すには慎重でなければならないと思われる。

4) 最後に、本実験では抗原の脳実質内注射部位を、右前頭葉部に限つた為、病変は前頭葉附近及びその隣接部に限られてしか観察されなかつたが、脳は他の臓器と異なり、極めて精密複雑で変化に富んだ構造を示すが故に、各部位に於ける組織反応必しも同じであるとは勿論言い切れない。例えば血管或は脳槽を介しての病変の分散については、従来は之を血管の分布或は脊髄液との接触という面にのみ注目し、精査されていない様であるが、脳に於けるアレルギー反応の部位特異性という事も又慎重に考慮さるべきかもしれない。この様な意企で、抗原注入を小脳部に行い、その所見も検索中であるが、之らは今後の研究にまつ所である。

IV. 結 論

我々は卵白により感作した家兎脳内に直接抗原を再注射し、脳局所アレルギー反応の定型的な所見を得、これを経過を追つて観察した。

変化の主たるは、穿刺部を中心とする限局的な出血壊死巣で、日を追つて軟化・清掃・増殖の機転が見られた。

その所見は、血管或は脳槽を介して抗原を注入した場合に較べ、甚だ重篤であるが、本質的には同一で、間葉組織を主体とする変化で、神経組織の変化は従属的なものであり、又間葉組織の異常は一般的アレルギー反応に見られるものと同一であつた。

尚軟化巣に一致して、一見脱髄所見が見られるが之は軸索も共に侵され、真の脱髄像とはいへなく、真の脱髄像はその他何れの部にも見られなかつた。

尚感作に際して Freund の Adjuvant 法を利用したが、之は脳に何ら病的所見を加える事なく感作を迅速容易ならしめる、有効な方法であつた。

稿を終えるに当り、本研究に就いて終始御懇篤な御指導を賜つた荒木教授に衷心から感謝の意を、表する次第である。又常に協力戴いた教室員香取郁雄君並びに技術員各位に深く感謝する。

尚本論文の要旨は1955年、第52回精神神経学会総会で発表したものである。

参考文献

1. 荒木・佐藤・香取：精神経誌，54，1952。（抄録）
2. 荒木・佐藤・香取：精神経誌，56，1954。（抄録）
3. 荒木・佐藤・香取：精神経誌，57，1955。（抄録）
4. Davidoff, Seegal, B. C. & Seegal, D.: J. Exp. Med., 55, 1932.
5. Ferraro: J. Neuropath. & Exp. Neurol., 3, 1949.
6. Ferraro, Jervis: Arch. Neurol. & Psychiat., 43, 1940.
7. Ferraro & Roison: J. Neuropath. & Exp. Neurol., 13, 1954.
8. Freund: Annual Rev. Microbiol., 1, 1952.
9. Freund, Thomson, Hough, Somner, Pisani: J. Imm. 60, 1948.
10. Jervis & Koprowsky: J. Neuropath. & Exp. Neurol., 7, 1948.
11. 川合・新幡・斎藤：日病会誌，42，1953.
12. Kabat, Wolf, Berger: J. Exp. Med., 85, 1945.
13. 畔柳：最新医学，11，1956.
14. 栗栖：精神経誌，58，1956.
15. 宮原：精神経誌，42，1938.
16. Morrison: Arch. Neurol. & Psychiat., 85, 1947.
17. 中西：精神経誌，43，1939.
18. Rivers & Schwentker: J. Exp. Med., 61, 1935.
19. 沢見：精神経誌，52，1950.
20. 白木：医学のあゆみ，13，1952.
21. 武田：アレルギーと結核，東西医学社，1946.
22. Thomas, Patterson, Smithwick: J. Exp. Med., 92, 1950.
23. 内村・白木・春原：精神経誌，56，1955.
24. 陣内：アレルギー，3，1954.

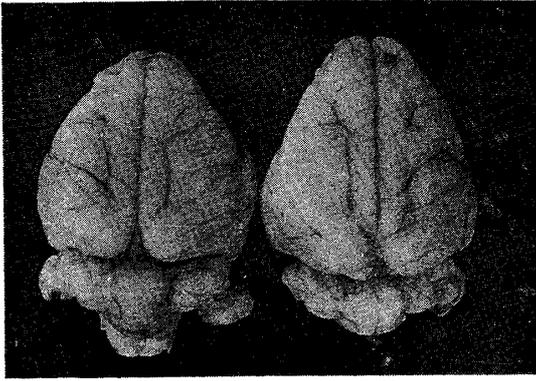


図1. 急性例 右が症例, 穿刺部に出血点がある。



図4. 急性例 穿刺部附近の出血, 壊死巣, H. E. 染色。

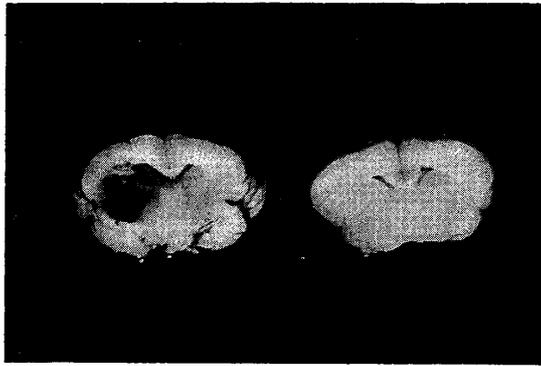


図2. 急性例 前頭葉横断面, 右は対照例。



図5. 同前, 中拡大。

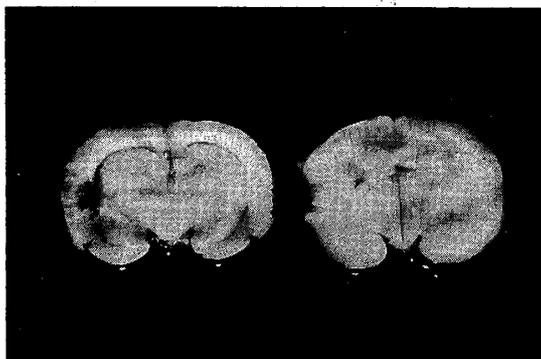


図3. 急性例 中央部の横断面, 病変がこゝ迄及んでいる, 右は対照。

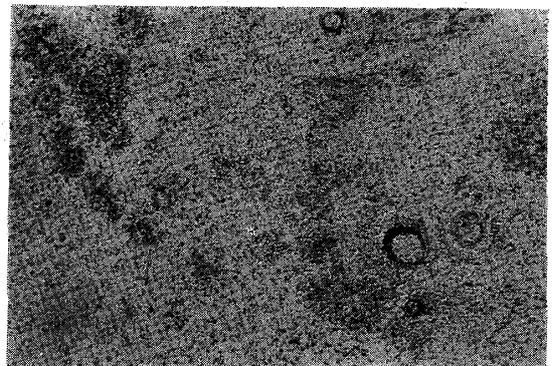


図6. 急性例 病巣辺縁部, H. E. 染色。

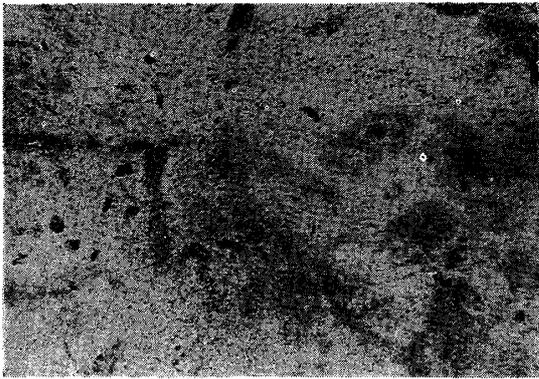


図7. 同 前。

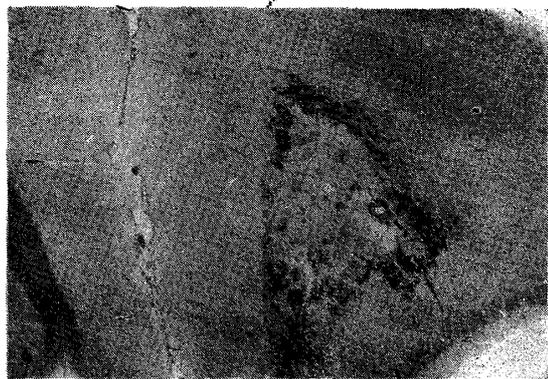


図10. 1週間後の剖見例, 広大な軟化巣, H. E. 染色。

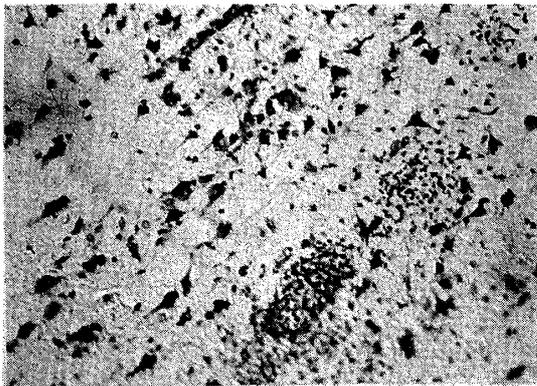


図8. 急性例 病巣附近の神経細胞の変化, Nissl 染色。

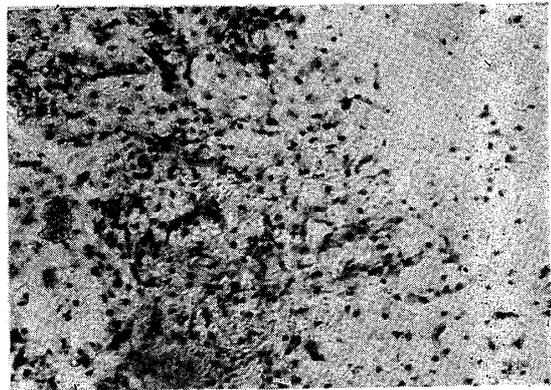


図11. 同前, 強拡大, 血管新生の像が見られる, H. E. 染色。

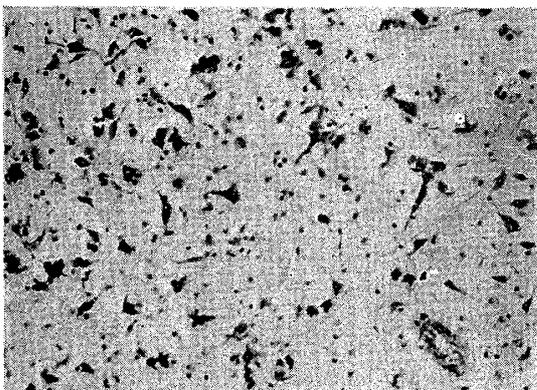


図9. 同 前。

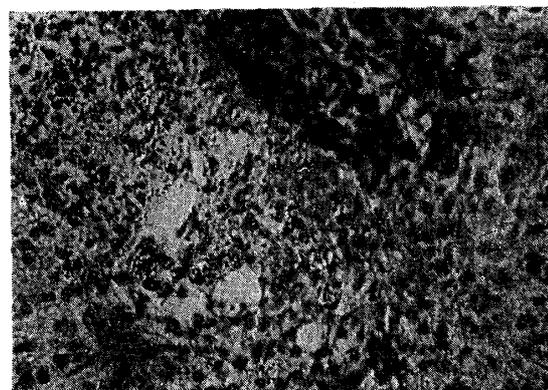


図12. 同前, 軟化巣を囲む脂肪顆粒細胞, 脂肪染色。

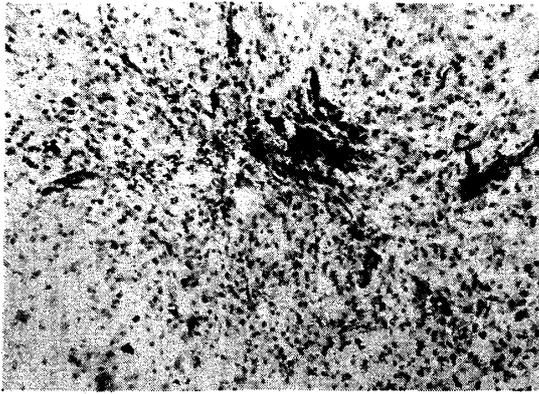


图 13. 4 週間後剖見例，陳旧な軟化巣，
H. E. 染色。

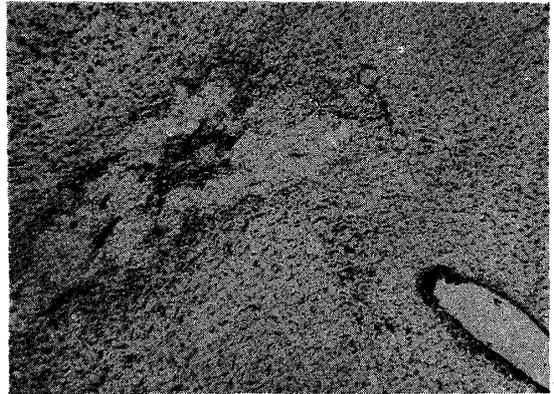


图 16. 6 週間後剖見例，大軟化巣，
H. E. 染色。

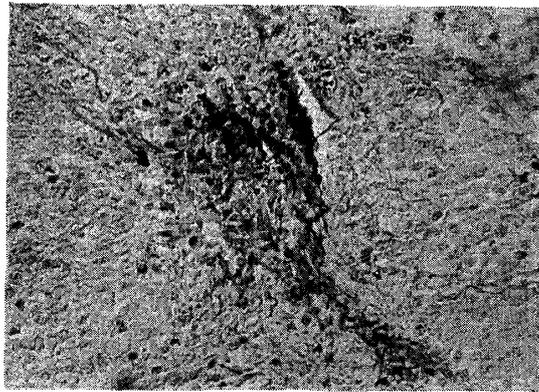


图 14. 同前，Gliafaser 染色。

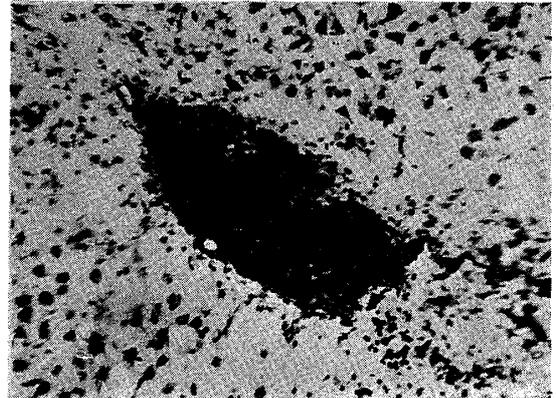


图 17. 同前例，著明な細胞浸潤，
H. E. 染色。

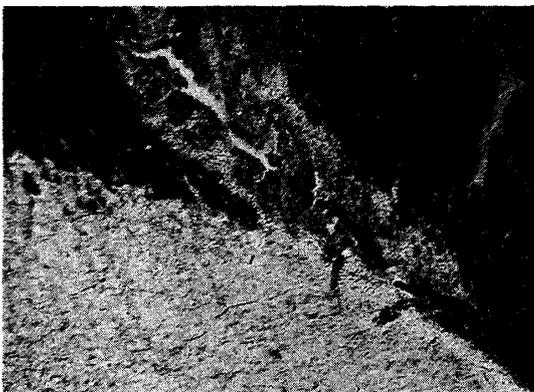


图 15. 同前，髓鞘染色法。