

本症の病態の一端を明らかにすることを試みた。

方法：患者T細胞においてサプレッサー機能の活性化が起こっているかどうかをみる目的で、そのT細胞ないしT γ 細胞を単離し、健康人B細胞群及びT細胞の組み合わせに加えて培養して、pokeweed mitogen (PWM) 刺激による健康人リンパ球からの免疫グロブリン産生細胞の出現をどの程度抑制するかを検討した。

T細胞は末梢血リンパ球とヒツジ赤血球とのロゼット形成反応を行わせた後、ロゼットを形成したリンパ球(T細胞)を比重遠心法で単離した。T γ 細胞はT細胞をテオフィリンで37°C 2時間処理することによりロゼット形成性を失うT細胞としてこれも比重遠心法で単離した。

TないしT γ 細胞非添加時に出現した免疫グロブリン産生細胞数に比し、TないしT γ 細胞の添加によりそれがどの程度減少するかによってサプレッサー機能を評価した。同一症例について経過を追って検査することを原則とした。

患者血清中の免疫複合体がT γ 細胞にサプレッサー機能を誘導する作用が確かに存在するかどうかを検討するため、健康人から単離したT γ 細胞に患者血清を加え、37°C 30分処理した後細胞を洗って血清を除去し、上記と同様の方法で処理T γ 細胞がサプレッサー能を獲得したかどうかを調べた。

成績：急性期においては約80%の症例においてそのT細胞ないしT γ 細胞に免疫グロブリン産生を抑制するサプレッサーとしての機能が証明された。4～5週病日になるとこのようなサプレッサーT細胞活性は健康者のものと同等にほとんどみられなくなったが、一部の症例では更に長く持続した。このような長期持続例に重症のもの

のが多く含まれる傾向がみられた。

健康人T γ 細胞を健康人血清で処理してもサプレッサー機能は誘導されないが、MCLS患者血清で処理することにより強いサプレッサー能が誘導された。このような誘導作用は検討したほとんどの症例の血清に認められた。

考察：以上の成績から、発生した免疫複合体がT細胞の中のT γ 細胞のFcレセプターに結合し、その結果T γ 細胞がサプレッサーとして活性化されているものと考えられる。免疫複合体の出現と一致してT γ 細胞がサプレッサーとして活性化されていることは本症ではこのような型での体液性免疫の調節機構は健全に保たれており、急性糸球体腎炎などにみるパターンと一致している。慢性関節リウマチとは異なっている。しかし、急性糸球体腎炎では免疫複合体の出現やサプレッサーT細胞の活性化が一過性であるのに対して、本症では数週にわたって持続しているという点が特徴的である。免疫複合体の由来を外來抗原に求めるとすると、生体内でかなり長期に生産されつづけるような種類のものを想定しなければならず、それを排除すべき免疫機構が不十分であることも考えねばならない。その意味において今回みられたように抗体産生を抑制するようなサプレッサーT細胞が病初期から活性化されているという所見は必ずしも望ましい過程でないのかも知れない。外來抗原排除のための免疫応答は十分に起こり、自己組織に向けられる応答は抑制されるという健全な免疫応答調節機構の乱れが本症でも関与している可能性がある。一般に幼若者ではサプレッサーが優位に働きやすい、MCLSが幼若者に発生しやすい理由のひとつがこのような点にあるかも配慮すべきであろう。

カンジダ菌体成分によるマウスの実験的 動脈炎と薬剤の影響

東邦大学公衆衛生 村 田 久 雄
飯 島 肇
東邦大学大橋病院病理 直 江 史 郎
昭和大学第一病理 増 田 弘 毅

川崎病の病因は未だ明らかではないが、その多くの症例において、心血管系の異常が認められ、臨床的にも大

きな関心が持たれている。村田¹⁾²⁾は、川崎病患児から分離されたC. albicansの菌体成分をマウスの腹腔内

に接種することによって、冠状動脈を中心とした動脈炎を惹起せしめることに成功し、さらに、これらの動脈炎が川崎病患児の剖検例にみられる血管病変の組織像と極めて類似することを明らかにしてきた。

本実験では、このマウスの実験的動脈炎を実験モデルとして、現在、川崎病の治療に広く用いられている消炎剤としてのアスピリン及びステロイド剤の血管炎に対する影響を検討した。また、これら実験的動脈炎の原因物質を検索する目的で、カンジダ菌体成分を蛋白体及び多糖体に分画、精製し、実験に供した。

実験材料及び方法

実験動物には、ICR 系マウス（日生材）の雄、4週

図 1 Preparation of purified protein and polysaccharides of *C. albicans*

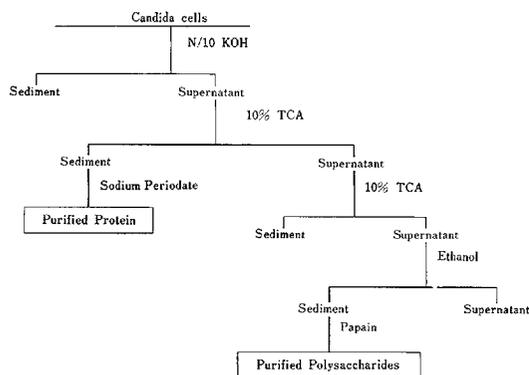


図 2 Experimental method in mice

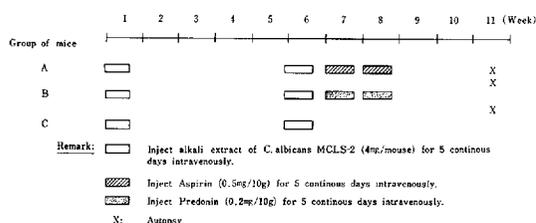
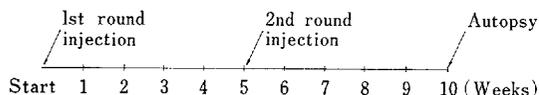


図 3 Experimental schedule in mice

Animal: ICR, male, 4 weeks dged mice

Injection: 1mg of purified polysaccharide or protein fraction intraperitoneally for 5 continuous days per round



令のものより、糞便培養により、カンジダ陰性のものを選んで使用した。

カンジダは、川崎病患児の糞便から分離した *C. albicans* MCLS-2 株を用い、既報¹⁾の方法で処理、菌体アルカリ抽出液を作成し、流水及び蒸留水中で透析、凍結乾燥したものを用いた。さらに、菌体アルカリ抽出液を出発材料として、阿多らの方法²⁾に準じ、Fig. 1 に示す如く、菌体蛋白体及び多糖体を分画、精製して実験に供した。精製蛋白体に含まれる総多糖体量及び精製多糖体に含まれる総蛋白質量は、それぞれアンスロン法及びローリー、ホーリン法で0.01%以下であった。

実験 1: カンジダ菌体成分によるマウスの実験的動脈炎の発生に及ぼす薬剤の影響を検討した。その方法は、Fig. 2 に示す如く、前処置として、カンジダ菌体成分 4 mg をすべてのマウスの腹腔内に、連続 5 日間接種し、5 週後に再び同接種法を繰返した。アスピリン投与群 (A 群) には、アスピリン 0.5mg/10g 体重を、また、プレドニン投与群 (B 群) には、プレドニン 0.2mg/10g 体重を、それぞれ実験 7 週及び 8 週に、マウスの腹腔内に 5 日連続、計 10 日間接種した。そして、これら薬剤投与群及び薬剤非投与群 (C 群) すべてのマウスを実験 11 週に屠殺、解剖して病理組織学的検索を試みた。

実験 2: 準備された菌体精製蛋白体及び多糖体を用いて、動脈炎の発生実験を試みた。Fig. 3 に示す如く、菌体蛋白体または多糖体の 1mg をマウスの腹腔内に連続 5 日間接種し、5 週後に再び同接種法を繰返し、更に 5 週後に屠殺、解剖して病理組織学的検索に供した。

実験成績

1. 動脈炎発生に及ぼす薬剤の影響: 成績は表 1 に示す如くである。すなわち、薬剤無投与群では 19 匹中 16 匹 (84.2%) に、また、薬剤投与群では、アスピリンで 19

表 1 Influence of Aspirin and Predonin for the production of experimental *Candida*-induced arteritis in mice

| Group of mice | A | B | C |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Drug | Aspirin | Predonin | None |
| No. of examined | 19 | 18 | 19 |
| Incidence of arteritis (%) | 15 (78.9) | 10 (55.6) | 16 (84.2) |
| In Coronary artery (%) | 9 (47.4) | 10 (55.6) | 13 (68.4) |
| In other arteries (%) | 11 (57.9) | 5 (27.8) | 13 (68.4) |

表 2 Incidence of coronary arteritis on mice with purified polysaccharide or protein fraction of *C. albicans* MCLS-2

| Fraction | Examined | No. of Mice |
|----------------|----------|---------------------------------|
| | | Incidence of coronary arteritis |
| Polysaccharide | 6 | 3 |
| Protein | 10 | 0 |

匹中15匹 (78.9%)、ブレドニンでは18匹中10匹 (55.6%) に動脈炎の発生がみられた。これら動脈炎の発生部位は、冠状動脈を始めとして、腎臓間ならびに弓状動脈にみる事が多く、その他、大動脈、腸間膜動脈および睾丸周囲小動脈等にも広くみられたが、その発生部位は、各実験群により差異のあることが認められた。すなわちアスピリン投与群では、冠状動脈に病変が認められたもの19匹中9匹 (47.4%) に対し、他部の動脈に病変のみられたものは11匹 (57.9%) であった。またブレドニン投与群では冠状動脈に病変の認められたもの18匹中10匹 (55.6%) に対し、他部の動脈に病変のみられたものは5匹 (27.8%) であった。これに対して、薬剤無投与群では、冠状動脈に病変のみられたものが19匹中13匹 (68.4%) に対し、他部の動脈に病変のみられたものは13匹 (68.4%) であった。

2. 動脈炎の原因物質：成績は表2に示す如く、多糖体接種群のみに、冠状動脈炎の発生 (3/9) がみられ、蛋白体接種群では、同動脈炎の発生は1例もみられなかった (0/10)。

考 按

川崎病の病因は未だ明らかにされていない。しかし、川崎病患児の糞便から分離された *C. albicans* の菌体抽出液によるマウスの実験的動脈炎¹²⁾は、その発生部位の中心が冠状動脈であり、また、その組織像の特徴は、類線維素性壊死を伴わない増殖性血管炎である。この血管炎は川崎病患児の剖検例にみられる血管炎像に極めて類似することから、これは、現在、川崎病血管炎を解明するための唯一の動物モデルと考える。

現在、川崎病の治療法は、多くの研究者により、ほぼ確立されつつある感はあるが、未だ不明な点も多く、病因の不明な現在、その特効薬は存在しない。社会的にも関心が深い川崎病突然死の予防の上からも、その適切な治療法の情報の入手が強く望まれている。今回は、この動物モデルを用いて、現在、川崎病の治療に広く用いられている薬剤のうち、アスピリン及びブレドニンを選び、

表 3 Comparison of Rf values between polysaccharides of *C. albicans* MCLS-2 and standard sugars

| Sugars | Rf values |
|----------------------------|-----------|
| Candida polysaccharide | 0.50 |
| D-rhamnose (Wako) | 0.30 |
| D-mannose (Wako) | 0.10 |
| D-xylose (Wako) | 0.18 |
| D-ribose (Wako) | 0.20 |
| D-arabinose (Wako) | 0.12 |
| D-digitoxose (Tokyo Kasei) | 0.51 |

Remark: Thin layer: Silica-gel G (Merck)
Solvent system: Ethyl-acetate/Isopropyl-alcohol
Reagent for colour reaction: Anisaldehyde reagents

動脈炎発生に及ぼす影響を検討した。その結果、アスピリン及びブレドニン共に、血管炎の発生を促進する成績はみられなかった。一方、血管炎の発生を抑制する効果に関しては、なお今後の検討がまたれる成績に終わった。すなわち、アスピリンは冠状動脈における血管炎の抑制効果がやや (21.0%) 認められたが、ブレドニンには期待出来ず、逆に、冠状動脈以外の動脈における血管炎の抑制効果は、ブレドニンに高く (40.6%) 認められ、アスピリンにはみられなかった。このことから、アスピリンあるいはブレドニンの単独使用よりも、両者の併用が、動脈炎の発生防止により効果的であることが示唆されるが、両者のそれぞれ異なった動脈への作用機転は全く不明であり、今後、更に1回の投薬量及び投薬期間等を変えて検討を加えると共に、他のより効果的な薬剤の発見に努めたい。

また、この実験では菌体成分の接種量を増加することにより、従来の成績¹²⁾⁴⁾に較べて、動脈炎の発生率が極めて高くなり、かつ、その発生部位も冠状動脈に限定することなく、大動脈、中動脈及び小動脈に広く認められたことは、今後の研究に与える意義が極めて大であると考える。

他方、これら実験的動脈炎の発生機序は現在不明である。そこで今回は、その原因物質を検索する目的で、カンジダ菌体抽出液を蛋白体及び多糖体に、それぞれ分画、精製して実験に供した。その結果、これら動脈炎の原因はカンジダ菌体多糖体に存在することが明らかとなった。現在、これら多糖体の構成を検討中であるが、薄層クロマトグラフィーにより、その Rf 値 (表3) が、ジギタリス配糖体の加水分解産物であるジギトキソースに極め

て近い物質の存在が示唆される成績を得ており、これら動脈炎の発生機序を解明する上で、極めて興味ある知見と考える。

文 献

- 1) 村田久雄：カンジダ抗原によるマウスの実験的動脈炎—川崎病にみられる血管病変との関連において—, 日感染学誌, 52: 331-337, 1978.
- 2) Hisao, Murata: Experimental Candida-Induced Arteritis in Mice-Relation Arteritis in the

Mucocutaneous Lymphnode Syndrome, Microbiol. Immunol. 23: 825-831, 1979.

- 3) 阿多実茂, 近藤譲, 神戸俊夫, 藤井富美子, 高橋高明, 後藤幸子: Candida albicans 菌体成分の細胞性免疫学的活性に関する研究. 真菌と真菌症, 18: 40-47, 1977.
- 4) 村田久雄, 飯島肇, 直江史郎: カンジダの菌体抽出物によるマウスの実験的冠状動脈炎に関する研究, 第1報, 真菌と真菌症, 20: 214-219, 1979.

川崎病剖検例の組織学的検討

—冠状動脈病変の程度と臨床経過との関連について—

昭和大学第一病理 増 田 弘 毅

東邦大学大橋病院病理 直 江 史 郎

千葉県がんセンター研究所 田 中 昇

〔はじめに〕

川崎病の血管病変の進展の過程は、我々¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾による川崎病冠状動脈瘤発生の解析などにより徐々に解明されつつある。しかしながら冠状動脈病変の量的変化(直径・内径・内膜肥厚等)に関しては、予後を含む⁴⁾⁶⁾臨床的な重要性にもかかわらずいまだ十分な検討が行われていない。

今回我々は川崎病冠状動脈病変の程度を分類するとともに、それにもとづく川崎病の分類を試みるため、冠状

動脈を計測しながら病理組織学的検討を行った。

〔材料と方法〕

全国各機関から収集し得た38例の川崎病剖検例を用いた。冠状動脈を種々の太さで検討し、外径、内径、内膜肥厚等を計測しながら病理組織学的検討を行った。

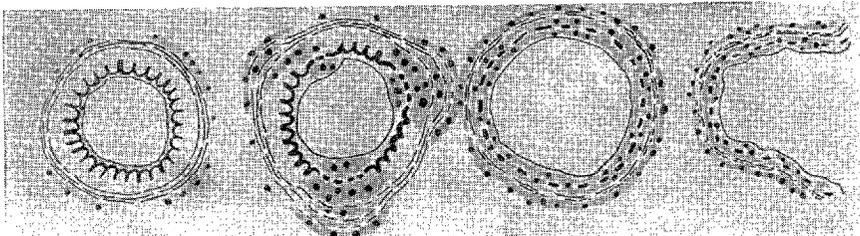
〔結 果〕

冠状動脈病変の程度(図1): Grade-1 —炎症が外膜と内膜に限局し、中膜への波及が認められないもの

図 1

Grading of Coronary Artery in Kawasaki Disease

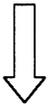
| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Periarteritis and endoarteritis | Panarteritis without aneurysm | Panarteritis with aneurysm | Panarteritis with ruptured aneurysm |





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



川崎病の病因は未だ明らかではないが、その多くの症例において、心血管系の異常が認められ、臨床的にも大

きな関心が持たれている。村田 1)2)は、川崎病患児から分離された *C. albicans* の菌体成分をマウスの腹腔内に接種することによって、冠状動脈を中心とした動脈炎を惹起せしめることに成功し、さらに、これらの動脈炎が川崎病患児の剖検例にみられる血管病変の組織像と極めて類似することを明らかにしてきた。