

過敏性肺臓炎の病態に関する研究

第 1 編

実験的過敏性肺臓炎における免疫学的並びに病理組織学的検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

榎 本 晃

(平成 2 年12月27日受稿)

Key words: 実験的過敏性肺臓炎, 気管支肺胞洗浄法, リンパ球幼若化反応, 沈降抗体

緒 言

過敏性肺臓炎は, Pepys ら¹⁾による農夫肺についての検討から免疫異常に基づく呼吸器疾患であることが明らかにされ, アレルギー疾患として確立された。患者血清中に原因抗原に対する沈降抗体が認められ, 抗原暴露後 5~8 時間で急性期の症状が出現するアルサス型反応を呈するなど, III型アレルギー反応の関与が考えられている。一方, 本症では病理組織学的検討において肉芽腫性肺病変を呈し, 気管支肺胞洗浄法 bronchoalveolar lavage (BAL) による検討では BAL 液 (BALF) 中の総細胞数と共にリンパ球比率の増加²⁾, 原因抗原に対するリンパ球の反応性亢進^{3,4)}も認められるなど, IV型アレルギー反応の関与も認められている。一方, 沈降抗体陽性の症例においても, 原因抗原吸入により必ずしも発症するとは限らず, 本症診断には原因抗原に対する血清沈降抗体とともにIV型アレルギー反応の証明が重要と考えられている。しかしながら, 抗原吸入による感作成立, 引き続く抗原吸入による過敏性肺臓炎発症の詳細な機序は依然明らかではない。そこで, モルモットを用いて農夫肺症の原因抗原である *Micropolyspora faeni* (Mf) による実験的過敏性肺臓炎を作成し, 組織学的な検討を行なうとともに, 摘出肺の BAL を行ない, 肺局所における細胞反応, 特異抗原 (Mf) に対するリンパ球の反応性についての検討を行なった。

対象と方法

1. 実験モデルの作成

1) 抗原の作成

(1) 抗原としては Mf (菌株 KCC A-0099) を用いて, brain heart infusion 液体培地 (栄研) にて 50℃ 14 日間振盪培養により増菌し, 10,000 G にて 60 分間遠沈し菌体を分離した。回収した菌体は蒸留水にて洗浄遠沈を 4 回繰り返した後 Cell homogenizer (Buhler) にて破壊, 凍結乾燥し Mf 粗抗原とした。

(2) 経皮的感作用抗原は Mf 粗抗原の生理食塩水浮遊液 (10mg/ml) を等量の Complete Freund Adjuvant (CFA) と混合し, エマルジョンとしたものを用いた。経気道投与抗原は粗抗原の PBS 浮遊液 (5 mg/ml) を使用した。

(3) リンパ球幼若化反応添加用抗原は, Mf 粗抗原を 10mg/ml の濃度で 0.1% 食塩水に浮遊し 4℃ 48 時間攪拌抽出後, 4,000 G にて 30 分間遠沈し上清を流水にて 4 日間透析, Lowly 法で蛋白濃度を測定し RPMI-1640 にて 1 mg/ml に調整し用いた。

2) 実験動物

ハートレー系雌モルモット, 体重 250~300 g を用いた。

3) 感作方法

経皮的感作は感作用 Mf 抗原 0.1 ml をモルモット背部皮下 5ヶ所 (計 0.5 ml/匹) に 4 週間隔で 2 回投与した。経気道感作は Nembutal 5 mg/

kg. BW 腹腔内投与により麻酔後、皮内注射針 (27G) にて経皮的に気管を穿刺し、経気道投与 Mf 抗原0.4ml/匹を注入した。なお、経気道抗原チャレンジについても経気道感作と同様にして行なった。

4) 各 group の感作およびチャレンジ方法

group ①は抗原感作も抗原チャレンジも行わない未処置対照群とし、group ②は CFA 単独経皮感作のみの群、group ③は Mf 抗原+CFA 経皮感作のみの群、group ④は抗原感作を行わず抗原チャレンジのみの群、group ⑤は CFA 単独経皮感作後 1 回抗原チャレンジ、group ⑥は Mf 抗原+CFA 経皮感作後 1 回抗原チャレンジした群とした。また、group ⑦は経皮感作を行わず、group ⑧は CFA 単独経皮感作後、抗原チャレンジを 1 週間隔で 8 回計 7 週にわたって行なった (Table 1)。

2. 沈降抗体

モルモット血清中の沈降抗体の検討は BAL 施行直前に耳朶より採血した血清で、Mf 培養上清を抗原として Ouchterlony 法にて行なった。

3. 肺局所細胞反応の検討

抗原チャレンジを行なった group ではチャレンジ 1 週間後に、行なわない group では経皮感作の 5 週間後に BAL を施行した。BAL は Nembutal 麻酔下に開胸後胸腔穿刺により脱血屠殺、心肺同時に摘出し左肺門にて左主気管支を結紮した後、右肺を生理食塩水 10ml にて 5 回、計 50ml にて洗浄し行なった。BALF 中の細胞分類は BALF を 1,500G 5 分間遠沈し、総細胞数を算定すると共に細胞成分をスライドグラスに

塗抹し、May-Giemsa 染色後、1,000 倍にて検鏡した。

4. Mf 抗原によるリンパ球幼若化反応

Mf 抗原に対するリンパ球幼若化反応は、10% FCS 加 RPMI 1640 にてリンパ球を 1×10^6 /ml に調整し、抗原 (最終蛋白濃度 $10 \mu\text{g/ml}$) 添加後 5% CO_2 にて 37°C 6 日間培養し $^3\text{H-TdR}$ の uptake から以下の式を用い Stimulation Index (S. I.) を求めた。また、PHA に対する反応性は、PHA ($30 \mu\text{g/ml}$) 添加後同様の条件で 4 日間培養し S. I. を求めた。

$$\text{S. I.} = \frac{\text{抗原添加後 } ^3\text{H-TdR uptake (dpm)}}{\text{抗原非添加 } ^3\text{H-TdR uptake (dpm)}}$$

5. 肺病変の組織学的検討

摘出肺の組織学的検討は、気管支断端より 30%ホルマリン加磷酸緩衝液を注入固定後、Hematoxylin-Eosin 染色標本を作成し 400 倍にて検鏡した。

1) 肉芽腫性病変は、各視野毎に肉芽腫を認めない視野を score 0、直径 $200 \mu\text{m}$ 以下の肉芽腫を score 1、それ以上の肉芽腫を score 2 とし、1 標本中の全視野での score の合計を 100 視野当りに換算し granuloma score とした (Fig. 1)
2) 胞隔炎は、正常な組織を score 0、軽度の細胞浸潤あるいは軽度の胞隔の肥厚を score 1、中等度の細胞浸潤と軽度の胞隔の肥厚を score 2、高度の細胞浸潤と著明な胞隔の肥厚を score 3 とし 1 標本中の全視野の score の合計を 100 視野当りに換算し alveolitis score とした (Fig. 2)。

結 果

1. 沈降抗体に関する検討

血清中沈降抗体は Mf 抗原+CFA 経皮感作を行なった group ③⑥で陽性であったが、未処置対照群の group ①、CFA 単独感作のみの group ②、抗原チャレンジ 1 回のみの group ④、および CFA 単独感作後抗原チャレンジ 1 回のみの group ⑤では陰性であった。また、抗原チャレンジを繰り返した group ⑦⑧においては、あらかじめ CFA 感作を行なわなかった group ⑦では沈降抗体は認められなかったが、CFA 単独経皮感作を行なった group ⑧では抗原チャレ

Table 1 各 group の感作、チャレンジ内容

group	感 作	チャレンジ
①	-	-
②	CFA	-
③	Mf + CFA	-
④	-	Mf 1 回
⑤	CFA	Mf 1 回
⑥	Mf + CFA	Mf 1 回
⑦	-	Mf 8 回
⑧	CFA	Mf 8 回

ンジ開始後約4週間で沈降抗体の出現が認められた。

2. 肺の組織学的検討 (Fig. 3)

1) 各群における摘出肺の granuloma score で表した肉芽腫性病変の程度は、未処置対照群 group ① 3.7 ± 1.6 , CFA 単独経皮感作のみの group ② 6.9 ± 2.5 , Mf 抗原+CFA 経皮感作のみの group ③ 4.1 ± 1.1 , 経皮感作を行わず抗原チャレンジ1回のみ group ④ 4.3 ± 2.6 といずれも組織学的な変化は軽度で差は認められなかった。一方, Mf 抗原+CFA 経皮感作後に抗原チャレンジを1回行った group ⑥では 29.6 ± 6.3 と高い score であり肉芽腫性病変が認められた。また CFA 単独経皮感作後抗原チャレンジを1回行った group ⑤で granuloma score は 15.9 ± 5.6 と, group ①②③④と比較し高値であったが, Mf 抗原+CFA 経皮感作の group ⑥に比べると低値であった。また, 抗原チャレンジを繰り返した群で経皮的感作を行なわなかった group ⑦で 60.3 ± 14.9 , あらかじめ CFA 単独経皮感作を行なった group ⑧で 42.3 ± 14.5 と

いずれも著明な肉芽腫性病変が認められた。

2) 各 group の胞隔炎の程度を alveolitis score で表したところ, 抗原チャレンジを行なわなかった group ①②③および経皮感作を行わず抗原チャレンジを1回行った group ④では, 各々 11.7 ± 2.3 , 8.5 ± 2.6 , 11.7 ± 3.7 , 18.5 ± 5.8 と軽度であった。一方, Mf 抗原+CFA 経皮感作後抗原チャレンジを1回行った group ⑥では 112.7 ± 17.1 と CFA 単独経皮感作後抗原チャレンジを1回行った group ⑤の 30.9 ± 4.8 と比較しても明らかに強い胞隔炎が認められた。

抗原チャレンジを繰り返した group では, CFA 単独経皮感作を行なった group ⑧では 94.3 ± 29.8 と, 行なわなかった group ⑦の 57.1 ± 10.9 に対し, より強い胞隔炎が認められた。

3) BALによる感作モルモット肺局所細胞の検討

(1) BALF 中総細胞数は, 抗原チャレンジを行なわなかった group ①②③ではそれぞれ $4.2 \pm 0.7 \times 10^6$, $5.3 \pm 1.2 \times 10^6$, $6.1 \pm 1.0 \times 10^6$ また, 経皮感作を行わず抗原チャレンジ1回のみ行な

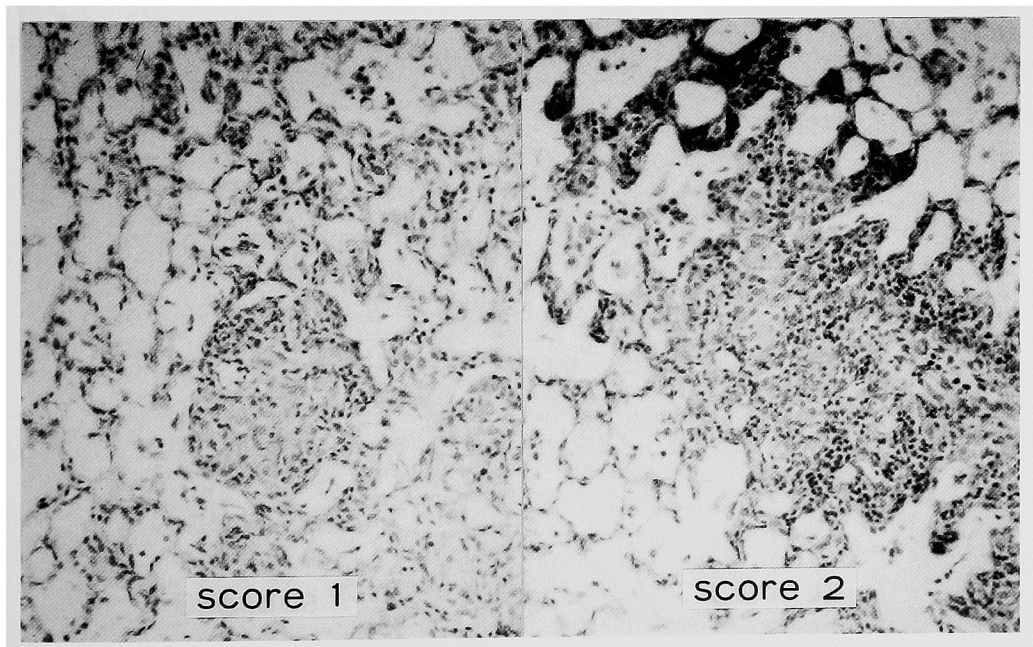


Fig. 1 Mf 抗原の感作後に経気道チャレンジを行ない作成したモルモット過敏性肺臓炎モデルにおける肺組織像を示す。各々直径 $200\mu\text{m}$ 以下の肉芽腫 (score 1) と直径 $200\mu\text{m}$ 以上の肉芽腫 (score 2) を認めている。(HE 染色標本 $\times 400$)

った group ④⑤では、各々 $5.1 \pm 0.2 \times 10^6$ 、 $6.2 \pm 1.0 \times 10^6$ といずれも差を認めなかった。一方、Mf 抗原+CFA 経皮感作後抗原チャレンジを1回行なった group ⑥では $9.8 \pm 1.4 \times 10^6$ であり、group ⑤と比較しても総細胞数の有意な増加が認められた。一方、抗原チャレンジを繰り返した群では、あらかじめ CFA 単独経皮感作を行なった group ⑧で $38.7 \pm 15.4 \times 10^6$ と、行っていない group ⑦ $7.0 \pm 1.1 \times 10^6$ と比較し総細胞数の著明な増加が認められた (Table 2)。

(2) BALF 中細胞のリンパ球比率は group ① $9.3 \pm 1.6\%$ 、group ② $9.3 \pm 0.9\%$ 、group ③ $12.5 \pm 2.8\%$ 、group ④ $8.4 \pm 1.3\%$ 、group ⑤ $11.5 \pm 1.2\%$ 、group ⑥ $23.1 \pm 1.7\%$ 、group ⑦ $18.5 \pm 1.6\%$ 、group ⑧ $18.2 \pm 3.0\%$ と、抗原チ

ャレンジを行わなかった group ①~③及び、Mf 抗原+CFA 経皮感作を行わず抗原チャレンジを1回行なった group ④⑤ではリンパ球比率の増加は認められなかったが、Mf 抗原+CFA 経皮感作を行った後に抗原チャレンジを1回行なった group ⑥では有意なリンパ球比率の増加が認められた。一方、group ⑦⑧では中等度の増加にとどまった。

(3) リンパ球実数についても同様の検討をしたところ group ①②③④⑤ではリンパ球実数の増加は認められなかったが、group ⑥⑦⑧では有意なリンパ球実数の増加が認められた (Fig. 4)。

4) 肺局所リンパ球の反応性の検討

BALF 中リンパ球の Mf 抗原に対する幼若化

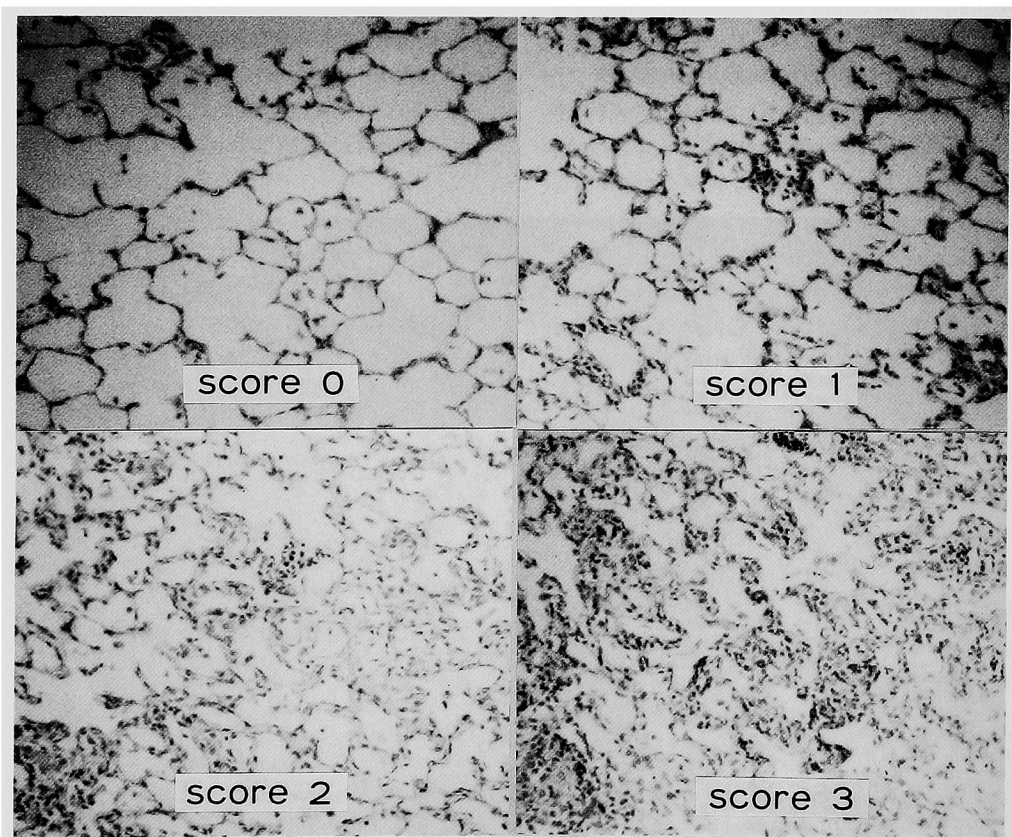


Fig. 2 Fig. 1 と同様にして作成した肺組織における種々の程度の胞隔炎像を示す。モルモットの正常な肺組織 (score 0)、軽度の細胞浸潤あるいは軽度の胞隔の肥厚 (score 1)、中程等の細胞浸潤と軽度の胞隔の肥厚 (score 2)、高度の細胞浸潤と著明な胞隔の肥厚 (score 3)。(HE 染色標本 $\times 400$)

反応は、Mf 抗原+CFA経皮感作も、繰り返し抗原チャレンジも行わなかった group ①②④

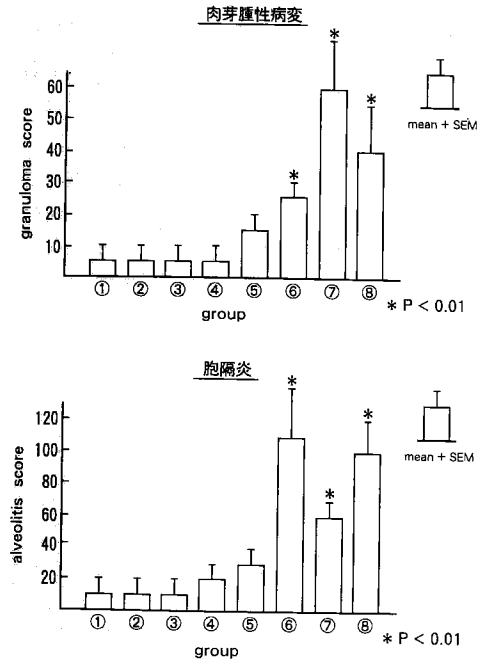


Fig. 3 各 group における肺組織中、肉芽腫性病変と胞隔炎の程度を各々 score で表して比較した。肉芽腫性病変については CFA のみ感作後あるいは未処置で Mf 吸入を繰り返した group 7, 8 に高度、次いで Mf + CFA 感作後 1 回 Mf 吸入チャレンジの group 6 で中等度に認められた。胞隔炎はこの group 6 で最も強く、次いで group 8, 7 の順に認められた。

⑤では、S. I. が各々 0.80 ± 0.13 , 0.90 ± 0.07 , 0.82 ± 0.12 , 1.03 ± 0.12 と低値であったが、繰り返し抗原チャレンジを行なった group ⑦⑧では S. I. が 1.20 ± 0.28 , 1.58 ± 0.38 と肺局所リンパ球の抗原に対する反応性の亢進が軽度ながら認められた。一方、あらかじめ Mf 抗原+CFA 経皮感作をした group ③では、S. I. が 3.97 ± 1.02 と高い反応性を示したが、1 回抗原チャレンジを行なった group ⑥では 1.89 ± 0.29 であり、抗原チャレンジ前の状態に相当する group ③と比較し抗原チャレンジ後にリンパ球の反応性の低下が認められた。

同時に検討した PHA に対する BALF 中リンパ球の幼若化反応は S. I. で、group ① 2.06 ± 0.37 , group ② 2.67 ± 0.61 , group ③ 2.21 ± 0.36 , group ④ 2.11 ± 0.40 , group ⑤ 1.80 ± 0.66 , group ⑥ 3.42 ± 0.68 , group ⑦ 1.52 ± 0.19 と group ①~⑦では有意な差は認められなかったが、CFA 単独経皮感作後 Mf 抗原経気道感作を繰り返した group ⑧では、 5.41 ± 1.65 と著明な反応性の亢進が認められた (Fig. 5)。

5. 胞隔炎と BALF 中リンパ球比率

抗原チャレンジを行なった group ④~⑧において、BALF 中リンパ球比率と alveolitis score で表した胞隔炎の程度との関連を検討したところ、 $r = 0.74$, 1% 以下の危険率で有意な正の相関が認められ、BALF 中リンパ球比率が alveolitis の程度を反映していると考えられた (Fig. 6)。

Table 2 各 group の BAL の細胞分類

group	総細胞数 ($\times 10^6$)	Mφ (%)	Ly (%)	Nt (%)	Eo (%)
①	4.2 ± 0.7	79.0 ± 2.6	9.3 ± 1.6	4.7 ± 1.3	6.7 ± 1.3
②	5.3 ± 1.2	76.3 ± 3.1	9.3 ± 0.6	5.7 ± 1.9	8.8 ± 3.1
③	6.1 ± 1.0	78.0 ± 3.8	12.5 ± 2.8	3.5 ± 1.3	6.0 ± 0.4
④	5.1 ± 0.2	79.1 ± 3.5	8.4 ± 1.3	8.5 ± 1.8	6.5 ± 1.1
⑤	6.2 ± 1.0	64.0 ± 4.5	11.5 ± 1.2	6.6 ± 0.9	18.0 ± 4.8
⑥	9.8 ± 1.4	53.5 ± 3.4	23.1 ± 1.7	7.4 ± 2.2	16.0 ± 2.8
⑦	7.1 ± 1.1	35.2 ± 8.6	18.5 ± 1.6	22.3 ± 7.3	24.0 ± 6.0
⑧	38.7 ± 15.4	49.6 ± 6.5	18.2 ± 3.0	26.5 ± 9.3	5.6 ± 2.9

mean \pm SEM

6. 胞隔炎と BALF 中リンパ球の Mf 抗原に対する反応性

同様に group ④～⑧において, S. I. で表した BALF 中リンパ球の Mf 抗原に対する反応性と, alveolitis score で表した胞隔炎の程度との関連を検討したところ, $r = 0.54$, 1%以下の危険率で有意な正の相関が認められ, BALF 中リンパ球の特異抗原に対する反応性の亢進が, alveolitis の程度を反映していると考えられた (Fig. 7).

7. 肉芽腫と BALF 中リンパ球の比率並びに Mf 抗原に対する反応性

同様に group ④～⑧において granuloma score で表した肉芽腫性肺病変の程度と BALF 中リンパ球比率並びに, S. I. で表した BALF 中リンパ球の Mf 抗原に対する反応性との関連を検討したところ, 各々 $r = 0.48$, $r = 0.27$ といずれも有意の相関は認められなかった。

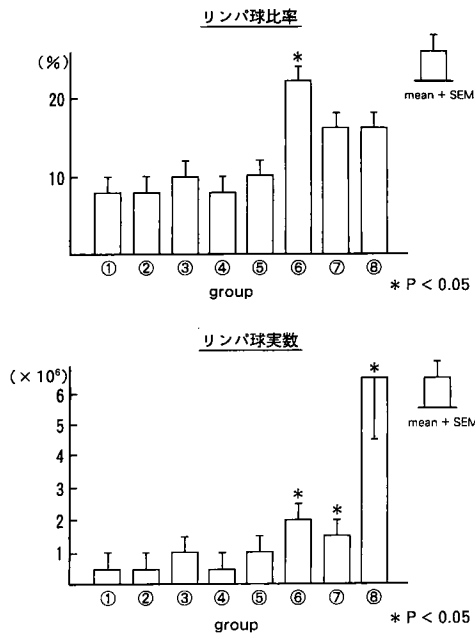


Fig. 4 各 group における BAL 液中リンパ球比率とリンパ球実数を示す。リンパ球比率は Mf + CFA で感作後 1 回 Mf 吸入チャレンジした group 6 で有意に高く, 実数では同 group 並びに CFA のみ感作後あるいは未処置で Mf 吸入チャレンジを繰り返した group 7, 8 で有意に高値であった。

考 察

実験的過敏性肺臓炎における, 肺局所の IV 型アレルギー反応に関して特異抗原添加による肺胞マクロファージの遊走阻止反応の検討⁵⁾⁶⁾, 肺門リンパ節リンパ球の特異抗原に対する幼若化反応の検討⁷⁾, 肺胞リンパ球の実数あるいは比率の増加や, 特異抗原に対する幼若化反応等肺局所リンパ球の動態に関する検討を行なった報告⁸⁾があり, 胞隔炎, 肉芽腫性肺病変等肺の組織学的所見を検討した報告⁹⁾もみられる。しかしながら肺局所リンパ球の動態と組織学的所見を対比検討した報告は少ない。今回, モルモットを用いて農夫肺症の原因抗原の 1 つである Mf を抗

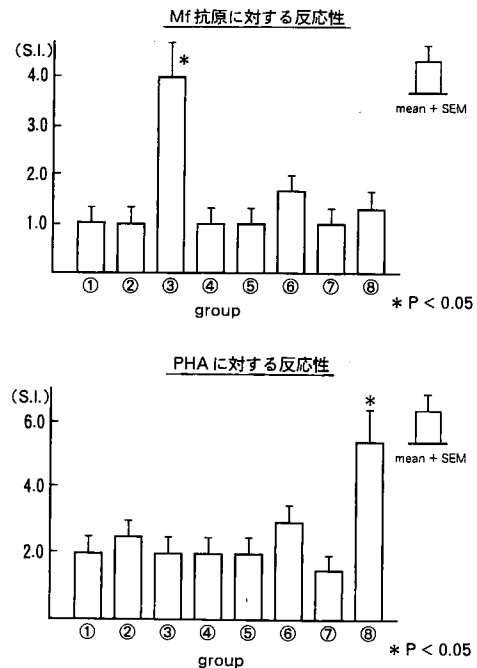


Fig. 5 各 group における BAL 液中リンパ球の Mf 抗原並びに PHA に対する反応性を示した。Mf 抗原に対する反応性は Mf + CFA で感作したのみの group 3 で有意に高く, 次いで Mf + CFA で感作後 1 回 Mf 吸入チャレンジした group 6 で高い反応性を示した。PHA に対する反応性は CFA のみ感作後 Mf 吸入チャレンジを繰り返した group 8 で有意に高値であった。

原とした実験的過敏性肺臓炎を作成し、肺の組織学的所見と肺局所リンパ球の動態に関して検討を行なった。

組織学的検討では、胞隔炎は経皮的抗原感作後抗原チャレンジを行なった group で最も強く認められ、同群においては血清中に特異抗原に対する強い沈降線が出現し、BAL により得られた肺局所リンパ球も同抗原に対して胞隔炎の程度に相関した高い反応性が認められたことより胞隔炎の形成には液性並びに細胞性の強い感作状態が必要と考えられた。

一方、肉芽腫性肺病変についてはあらかじめ特異抗原による経皮感作を行なわず抗原チャレ

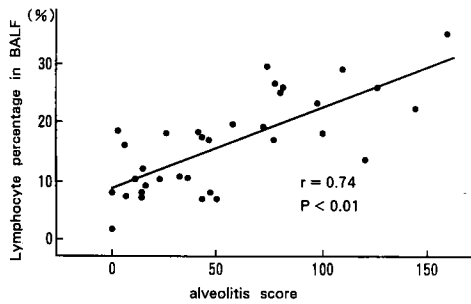


Fig. 6 Mf 抗原吸入チャレンジを行なった group 4～8を一括して、BAL 液中リンパ球比率と alveolitis score の相関を検討した。両群間には推計学上有意 ($P < 0.01$) の正の相関が存在することが示された。

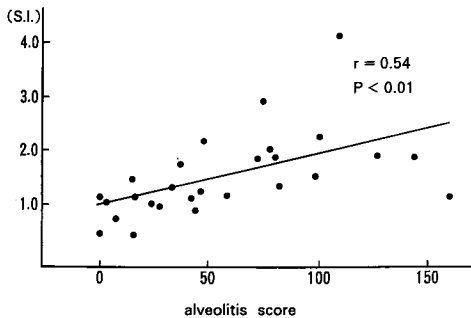


Fig. 7 Mf 抗原吸入チャレンジを行なった group 4～8を一括して BAL 液中リンパ球の Mf 抗原に対する反応性 (S.I.) と alveolitis score の相関を検討した。両群間には推計学上有意 ($P < 0.01$) の正の相関が認められた。

ンジを繰り返した group において強く認められたことより、抗原特異的な免疫反応以外に Mf 菌体成分が有する補体の活性化作用¹⁰⁾などによる非特異的な反応が関与した可能性が考えられた。

また、肺局所リンパ球の検討では経皮的に抗原感作を行なった group で、抗原チャレンジ前に BALF 中リンパ球の抗原に対する反応性充進が認められ、経皮感作のみでも肺局所リンパ球が感作されることが明らかとなった。経皮抗原感作後抗原チャレンジを 1 回行なうことにより肺局所リンパ球実数及び比率の増加が認められ、抗原抗体反応により生産される種々のメディエーター¹¹⁾¹²⁾を介して、流血中より肺局所にリンパ球が移行したと考えられた。一方、抗原チャレンジにより BALF 中リンパ球の抗原に対する反応性は著明に低下し、PHA に対する反応性が抗原感作前後および抗原チャレンジ前後において有意な変化を示さないことより、抗原特異的な T-cell の活性化などの抑制因子によるリンパ球の反応性低下¹³⁾が、抗原チャレンジにより生じた可能性が推察された。一方、ヒトにおいては有症期に BALF 中リンパ球の抗原に対する幼若化反応の充進¹⁴⁾¹⁵⁾が明らかにされている。したがって、今回の成績はヒトとモルモットの種差としてとらえるか、実験モデルと実際の症例における病態の差によるものか更に検討する必要がある。

モルモット実験モデルにおける BALF 所見と組織学的所見の対比では、胞隔炎の程度と BALF 中リンパ球比率および BALF 中リンパ球の特異抗原に対する反応性との間に有意な正の相関が認められ、BALF 所見は肺局所の病態をよく反映していると考えられた。一方、肉芽腫形成と BALF 中リンパ球比率、BALF 中リンパ球の特異抗原に対する反応性の間には相関がみられなかった。胞隔炎とは異なり肉芽腫形成にはリンパ球のみの検討ではその病態をとらえるには不十分であり、macrophage-monocyte 系の活性化についても検討する必要があると思われた。また、あらかじめ CFA 単独経皮感作後、抗原チャレンジを繰り返した群では血清沈降抗体の出現を認めるとともに高度の肉芽腫性肺病変を認めたことより、CFA が経気道的に投

与された抗原に対する抗体産生を促進するとともに、Mf の持つ非特異的炎症作用をも増強した可能性が考えられた。

過敏性肺臓炎の成立には特異抗原に対して個体が液性並びに細胞性免疫の双方に感作されていることが必要とされており、実験的過敏性肺臓炎の作成においてはこのような感作状態を得るため鳩血清¹⁶⁾、卵白アルブミン¹⁷⁾、Mf 培養上清¹⁸⁾等可溶性抗原を経皮感作し、感作成立後に同一抗原を経気道チャレンジすることにより作成した報告が多くみられる。一方、繰り返し経気道チャレンジを行なうことにより症状所見が次第に軽減するとの報告がなされている¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。今回の検討では可溶性および不溶性抗原を含む Mf 菌体を抗原として用いることにより、あらかじめ経皮感作した群では強い沈降抗体の出現と共に肺局所リンパ球の特異抗原に対する反応性亢進が認められ、抗原チャレンジにより胞隔炎と肉芽腫性肺病変を伴った典型的な過敏性肺臓炎の肺組織所見が得られた。また、経皮抗原感作を行わなかった群においては抗原チャレンジを繰り返すことにより、胞隔炎、肉芽腫性病変および BALF 中総細胞数およびリンパ球比率の増加を認めた。しかしながら、血清中の特異抗体並びに特異抗原に対する肺局所リンパ球反応性亢進は軽度であり、あらかじめ経皮的抗原感作を行わない場合は液性、細胞性いずれも感作は不十分であった。さらに、CFA 単独経皮感作群においては抗原チャレンジを繰り返すことにより血清中に特異抗体の出現、即ち沈降抗体が形成され、さらに同群では肺組織において高度の胞隔炎および肉芽腫性病変を認め、BALF 中の総細胞数およびリンパ球数の著明な増加とともに BALF 中リンパ球の抗原に対する反応性の亢進が認められた。

このことから、ヒトにおいても免疫系の活性化された状態であれば繰り返し抗原を吸入するのみで容易に過敏性肺臓炎を発症する可能性を証明したものと考えられた。また、従来のモデ

ルにみられた繰り返し経気道抗原投与による肺組織所見の軽減を抑制することができ、ヒトの過敏性肺臓炎により近いモデルと考えられ、今後過敏性肺臓炎の病態を研究する上で有用であると考えられた。しかしながら、ヒトにおいて CFA に相当する免疫系の刺激因子が何かは今後更に検討する必要がある。

結 論

1. モルモットに Mf 菌体抗原を経気道投与することにより胞隔炎と肉芽腫を伴う実験的過敏性肺臓炎モデルを作成することができた。
2. 実験的過敏性肺臓炎成立の条件として、Mf 抗原+CFA 経皮感作後に抗原チャレンジを行うか、CFA 単独経皮感作後繰り返し抗原チャレンジをする必要があった。
3. 胞隔炎の程度と、BALF 中のリンパ球比率、BALF 中リンパ球の抗原に対する反応性との間に正の相関が認められた。しかしながら肉芽腫形成と、BALF 中のリンパ球比率、BALF 中リンパ球の抗原に対する反応性との間には有意な相関関係は認めなかった。
4. BALF 中リンパ球の特異抗原に対する反応性は経皮的抗原感作により亢進し、1 回の抗原チャレンジにより低下を示した。一方、PHA に対する反応性は抗原感作前後および抗原チャレンジ前後において変化はなかった。
5. ヒトにおける過敏性肺臓炎と比べ、モルモットの実験的過敏性肺臓炎における肺組織像、BALF 所見、沈降抗体、抗原特異的リンパ球幼若化反応などの成績がヒトにおける過敏性肺臓炎の病態と共通しており、臨床的に有用と考えられた。

本稿の要旨は、第34回日本アレルギー学会総会および第25回日本胸部疾患学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接御指導頂いた多田慎也講師に深謝いたします。

文 献

- 1) Pepys J, Jenkins PA, Festensen GN, Gregory PH, Lacy ME, Skimmer FA: Thermophilic

- actinomycetes as a source of "farmer's lung hay" antigen. *Lancet* (1963) **2**, 607—611.
- 2) Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM and Crystal RG : Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* (1977) **59**, 165—175.
 - 3) Schuyler MR, Thigpen TP and Salvaggio JE : Local pulmonary immunity in pigeon breeder's disease. A case study. *Ann Int Med* (1978) **88**, 355—358.
 - 4) Moore VL, Pedersen GM, Hauser WC and Fink JN : A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis. In vitro response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* (1980) **65**, 365—370.
 - 5) Kawai T, Salvaggio J, Harris JO and Arquembourg P : Alveolar macrophage migration inhibition in animals immunized with thermophilic actinomycete antigen. *Clin Exp Immunol* (1973) **15**, 123—130.
 - 6) Salvaggio J, Phnuphak P, Stanford R, Bice D and Claman H : Experimental production of granulomatous pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* (1975) **56**, 364—380.
 - 7) Bernardo J, Hunningake GW, Gadek JE, Ferrans VJ and Crystal RG : Acute hypersensitivity pneumonitis. Serial changes in lung lymphocyte subpopulations after exposure to antigen. *Am Rev Respir Dis* (1979) **120**, 985—994.
 - 8) Schuyler M, Schmit D and Steinberg D : Hypersensitivity pneumonitis in strain II guinea pig. II. Immunological features. *Int Archs Allergy Appl Immunol* (1982) **68**, 112—116.
 - 9) Pepys J : Hypersensitivity disease of the lungs due to fungi and organic dusts. *Monogr Allergy* (1969) 1—147.
 - 10) Baena C, Baena CE : Immunopathological mechanisms in extrinsic allergic alveolitis. *Allergol Et Immunopathol* (1980) **8**, 117—124.
 - 11) Schuyler M, Schmit D and Steinberg D : Hypersensitivity pneumonitis in strain II guinea pig. I. Histological features. *Int Archs Allergy Appl Immunol* (1982) **68**, 108—111.
 - 12) Edwards JH : A quantitative study on the activation of the alternative pathway of complement by mouldy hay dust and thermophilic actinomycetes. *Clin Allergy* (1976) **6**, 19—25.
 - 13) Outteridge PM, Lepper AWD : Immunosuppressive factors released by transforming lymphocytes in the delayed type hypersensitivity skin response to tuberculin. *Immunology* (1973) **25**, 981—994.
 - 14) 多田慎也, 田村尚彦, 榎本 晃, 武田 昌, 佐藤 恭, 北出公洋, 大枝泰彰, 木村郁郎 : Budgerigar Fancier's Lung におけるリンパ球幼若化反応による特異抗原検出の意義. : *アレルギー* (1985) **34**, 155—161.
 - 15) 多田慎也, 宮川秀文, 名部 誠, 白石高昌, 榎本 晃, 佐藤 恭, 武田 昌, 大枝泰彰, 北出公洋, 木村郁郎 : *Rhizopus* による過敏性肺臓炎の1例. —リンパ球幼若化反応の有用性— : *日胸疾患会誌* (1987) **25**, 1126—1134.
 - 16) Henley TH, Fink JN, Barboriak JJ : Hypersensitivity pneumonitis in the monkey. *Arch Pathol* (1974) **97**, 33—38.
 - 17) Richerson HB, Edwards JH, Davies P, Allison AC : Macrophage response to mouldy hay dust, *Micropolyspora faeni* and zymosan, activator of complement by the alternative pathway. *Clin Exp Immunol* (1977) **27**, 198—207.
 - 18) Harris JO, Bice D, Salvaggio JE : Experimental granulomatous pneumonitis. Bronchopulmonary response to *Micropolyspora faeni* in the rabbit. *Chest* (1976) **69**, 287—288.
 - 19) Schuyler MR, schmitt D : Experimental hypersensitivity pneumonitis. Lack of tolerance. *Am Rev Respir Dis* (1980) **122**, 772—777.

- 20) Wilson BD, Mondloch VM, Katzenstein AL : Hypersensitivity pneumonitis in rabbits. Modulation of pulmonary inflammation by long-term aerosol challenge with antigen. *J Allergy Clin Immunol* (1984) **74**, 180—184.
- 21) Schuyler MR, Kleinerman J, Pensky JR, Brand C and Schmitt D : Pulmonary response to repeated exposure to *Micropolyspora faeni*. *Am Rev Respir Dis* (1983) **128**, 1071—1076.

**Studies on the pathogenesis of
hypersensitivity pneumonitis**

Koh MAKIMOTO

**Part 1. Immunological and pathological examination of experimental
animal model of hypersensitivity pneumonitis**

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Hypersensitivity pneumonitis is well known as an allergic respiratory disease although the exact pathogenesis is still in controversy. An experimental animal model was established with *Micropolyspora faeni* (Mf) as the antigen, and the various immunological mechanisms were evaluated. Transtracheal challenge of Mf antigen in guinea pigs sensitized with Mf antigen showed granulomatous pneumonitis compatible with hypersensitivity pneumonitis in humans including the precipitating antibody. The cellular responses in the lungs of animal model was examined with bronchoalveolar lavage (BAL) and the increase of total cell count and lymphocyte percentage were shown to correlate with the degree of alveolitis. Lymphocytes in BAL fluid of sensitized guinea pigs were shown to respond to Mf antigen specifically.

Several characteristics of hypersensitivity pneumonitis were clearly shown in this animal model. Although the actual pathogenesis in humans is still obscure, this model could be useful in the evaluation of the patients with hypersensitivity pneumonitis.