

氏 名 すが わら しゅう じ  
菅 原 脩 二

授 与 学 位 医 学 博 士

学位修与年月日 昭和36年3月8日

学位授与の根拠法規 学位規則第5条第2項

最 終 学 歴 昭和 年 月

学位論文題目 球後視束炎の成因とその病態とに関する脳アレルギー—実験的研究

論文審査委員 東北大学教授 桐 沢 長 徳

東北大学教授 赤 崎 兼 義

東北大学教授 村 上 次 男

# 論 文 内 容 要 旨

## 目 的

球後視束炎の原因に関しては、古来多くの説が唱えられていたが、いずれも決定的なものをおかた。球後視束炎が所謂脱髓疾患に合併することが多く、また麻疹、痘瘡、水痘、耳下腺炎及インフルエンザ等の経過後、あるいは狂犬病予防接種、その他のワクチン注射の後に偶々みられる。

上記の各種の病型が、今日脱髓進行過程とよばれる神経組織病変を共通的な病態特徴とする白質脳脊髄症であることがおきらかになるに及んで、これらの各種の病型にみられる球後視束炎も単に偶発的な合併症ではなく、大脳白質の実態を具える視束を「場」として、ここに惹起された脱髓病変によることの多い事実が明らかになつてきた。

脱髓疾患に合併する球後視束炎および原因不明の球後視束炎も含めて、今日新しい観点より再検討すべきであると考え、その成因、発生機序および病態を説明すべく実験動物について、異種同種および自家の脳組織乳剤を接種して惹起される変化について、以下の実験を行つた。

## 実 験 方 法

実験動物は家兎およびモルモットである。注射材料は、異種(牛)、同種の脳または脊髄および自家脳(前頭葉)の白質の多い部分を選び、これに Freund 氏の方法になつて作製した附加媒剤を加えた乳剤である。即ち、注射材料1ccの中には、脳組織200mg、脱水ラノリン0.2cc、流動パラフィン0.2~0.4cc、結核死菌体成分0.5ないし0.63mgを含む。

この乳剤0.5ccを家兎では足蹠皮内に、モルモットでは背部皮下に接種した。注射回数は1回である。

自家脳接種の場合は、家兎を用い前頭葉約0.5grを切除し、上記の方法で附加媒剤を加え、手術終了後直ちに接種した。

これらの動物について、第1篇に於ては、補体結合反応による抗体価の測定、および、視束、中枢神経その他の臓器の組織学的検索を、第2篇ではこれらに対するACTH、コルチゾンおよびプレドニゾロンの影響について観察した。

## 実 験 成 績

脳乳剤接種後、異種及同種脳接種群では13~18日、自家脳接種群では23~26日の潜伏期を経て上下肢また下肢の急性運動麻痺を起こす。

麻痺は初めに下肢にくることが多く、1側から他側の下肢にくることも、両下肢に同時に起ることもある。最初は痙攣性麻痺のことが多いが、やがて弛緩性麻痺となり、腹部から下は全く動かなくなる。重症の例では、麻痺が1側の上肢または両側上肢に進み、尿失禁を起し、鼻呼吸となり数日で死亡する。

然し、急性かつ激烈に両下肢の麻痺が起つて、死を予想された例でも、これが軽快に起つた2例を経験した。

また、潜伏期が2ヶ月前後で麻痺が比較的徐々に進行し約3週間で死の転帰をとつた慢性型と称すべきものが2例あつた。

以上すべての例において、明らかに高度の視力障害をみとめたものはなく、また瞳孔の大きさに異常をきたしたものもなかつた。眼底では乳頭の多少の潤濁を認めたものもあるが、著明なものはみられず、うつ積乳頭や乳頭萎縮を認めたものはなかつた。然し約半数に多少の静脈の拡張および蛇行をみとめた。

発症率は異種脳接種群では10例中発症6例(急性5例、慢性1例)で60%、同種脳接種群では10例中4例(急性1例、慢性3例)で40%、自家脳接種群では15例中2例(急性2例)で13.3%であつた。

A C T H、コーチゾンおよびプレドニゾロンを注射した場合には、モルモットについての発症率が夫々 $\frac{1}{10}$ 、 $\frac{2}{10}$ 、 $\frac{3}{10}$ であり対照の $\frac{5}{10}$ よりもはるかに減少した。特に脳乳剤接種前から投薬を開始した場合には、発症をほとんど完全に阻止することができた。

### 第1部 補体結合反応に関する成績

脳乳剤接種後10日目ごろから、脳に対する抗体が血中に証明され、抗体価は次第に上昇して、約3週間目頃に最高値に達して、以後徐々に減少していくが、発症は丁度抗体価が最高値に達した頃におこる。

抗原として臓器の食塩水浮遊液を用いた場合には、脳のほかに腎、睪丸、肝、脾などにも反応し、明らかに脳に特異的とは云い難い。然し、被検血清を浴槽中で65°C45分加温し、いわゆる自然抗体natural antibodyを破壊した後には、脳にだけ強く反応して、腎その他の臓器には反応しない。

更に吸収試験を行つて、産生される抗体は脳に特異的であることが証明された。

また、臓器のアルコール抽出液を抗原とした場合には、脳にだけ特異的に反応し、他の臓器には全く反応せず、アルコール可溶物質の重要性を物語る。

抗体価は異種脳、同種脳、自家脳接種の順に高く、この序列は既述の発症率の順序と一致する。大脳皮質、大脳髄質、延髄、小脳、脊髄および視束などの中枢神経の各部分を抗原にした場合いずれもよく反応して有意の差はなく、視束にも、他の中枢神経の部位におけると同様な病変のおこりうる可能性を示した。

抗体に種属特異性は認められなかつた。

発症した家兎と発症しない家兎の抗体価を、発症時期の前後に於て測定してみると、その間に差はない。また麻痺の程度と抗体価との間にも平行関係は認められなかつた。

A C T H、コーチゾンおよびプレドニゾロンの投与を行つた場合には、投薬中には全然抗体が生ぜず、投薬を中止してから、コーチゾンでは3週間目、A C T H、プレドニゾロンの場合は夫々2週間目に抗体が産生されてくる。

### 第2部 病理組織学的成績

脳乳剤を接種した動物の視束および中枢神経には、多かれ少なかれ病変がみとめられ、一般に臨床症状がつかよの場合には病変も強度かつ広汎であり、臨床症状の軽い例では病変も軽度であつた。

また、病理組織学的には、異種脳接種群が最も激烈で、自家脳接種群が最も軽い傾向を示した。病変は中枢神経組織のいずれの部分にも生ずるが、大脳白質、殊に脳室に近接する場所、脊髄白質には最も好発し、視束にはやゝ少ない。

脳幹にはしばしば変化をみるが、脳橋、延髄には少なく、小脳には稀であつた。大脳では前頭葉にはほとんどなく、後脳室角附近に最も多い。脊髄では胸髄に最も多く頸髄および腰髄下部がこれに次ぎ、腰髄上部および中部には少ない。

視束では乳頭から視束交叉部にいたるまでの部位に多く、交叉部近くの視束に病変を認めたもの

は極く稀にあつた。外側膝状体に変化をみとめたものはない。

灰白質にも或る程度の病変を認めることはあるが、一般に白質の変化が優位を占め、灰白質の変化は、これから波及したと考えられることが多かつた。

次に脊髄、脳および視束の病理像をまとめて、その特徴をのべる。

1) 病巣はつねに小血管、特に小静脈の周囲につくられ、血管と無関係に生ずる病巣はほとんどみられなかつた。時に小動脈が関与すると思われることもあるが、甚だ稀れであつた。病巣は多くは楕円形であるが、血管周囲に作られるため、全体としては円筒状と推定される。

2) 好中球、リンパ球、単核球、時に組織球およびプラズマ細胞などの浸潤を伴ない、後にミクログリアによつて置き換えられる。ミクログリアははじめ浸潤の外層に現れて、或時期には、内層の細胞浸潤と外層のミクログリアの2層が区別される。

3) 同一個体において、病巣にある程度の新旧の差がある。病巣は次第に大きくなる傾向を示し、2個以上の病巣の融合によつて拡大することもある。

4) 細胞浸潤に伴つて、殆ど常に脱髄が証明され、病変の強いところでは、軸索も破壊されるが、髄鞘の破壊に比較すると常に軽微である。細胞浸潤のない脱髄巣はない。しかし、脱髄のほとんど認められないような細胞浸潤をみることがある。従つて脱髄は2次的変化過程であると考えられる。

5) 時に出血および浸出を認めることがあり、血栓の形成がみられることもあるが、稀れであつた。血管壁自身にも白血球の浸潤を認めることがある。

6) 中枢神経組織内の変化の延長として、視束鞘または脳膜に炎症をおこし、出血、白血球の浸潤を見ることがあるが、これとは別に、単独に視束鞘炎および髄膜炎の所見をみることがあり、逆に、ここから視束及び脳、脊髄に炎症が波及したと思われるものもあつた。

以上の変化はACTH、コルチゾンおよびプレドニゾロンの投与によつて、ほとんど完全に阻止することが出来、抗体生産量と中枢神経の病変のつよさとの間に平行関係を認めた。

つきに中枢神経以外の臓器の変化についてをべる。

まず肺では、小數例にリンパ組織の軽度の反応と軽度の間質性炎症をみとめた。肝における変化は最も少なく、少数に小葉間結合織の血管鞘リンパ球集合に多少の活動性、および小葉間胆管の拡大を認めた。脾ではリンパ濾胞の拡大と境界不鮮明によつて示される活動性増強があり、これは投薬した場合に軽度となる。腎には殆ど全例に多かれ少なかれ病変がある。主病変は皮質糸球体であり、半数は髄浸性、半数は限局性であつた。その変化は糸球体腎炎の像であつて、細尿管の変化は糸球体にくらべてはるかに軽度であつた。腎の変化も投薬群に軽微であつた。副腎では投薬群の半数に、束状帯における細胞の膨化、核の消失、空胞形成、原形質不染などの変化が認められた。

脳乳剤接種局所の変化は、投薬群と非投薬群との間に格段の相違がある。即ち、後者では接種後旬日にして著明な発赤、腫脹および出血がおこり、組織学的には空胞形成、血管拡張、リンパ球、組織球、多核白血球、類上皮細胞あるいは形質細胞などの浸潤が認められる。これに反し、投薬例ではすべて非常に軽微な変化しか認められず、また投薬を中止して、抗体が血中に証明される時期に一致して上記の変化がよくなる。即ち、脳乳剤接種局所の変化のつよさと、抗体産生とは明らかな平行関係が認められた。

## 結 論

1) 異種、同種および自家脳組織に附加媒剤を加えた乳剤を、家兎の足蹠皮内およびモルモットの背部皮下に接種し、急性および慢性の脱髄病変を視束および中枢神経に起すことができた。

2) 脳組織乳剤の接種によつて生ずる血中抗体は、明らかに脳に特異的である。脳と睪丸の交叉反応は認められなかつた。

3) 脳と脊椎の発症能は後者につよく、発症物質は白質中に多量に存在するものと思われる。

4) 異種、同種および自家脳乳剤接種の何れの群においても、生ずる抗体は同種脳に反応するが故に、自家アレルギーと云いうる。

5) 発症の有無と抗体の存否との間には、かならずしも平行関係は証明されない。しかし、抗体の変動と発症との間には一定の関係があり、また異種、同種および自家脳乳剤接種群の抗体価と発症率とは平行関係がみとめられる。

6) 抗体は家兎視束にもよく反応し、脳脊髄と同様に、視束幹および視束交叉部にも病変を起こすことを証明した。

7) これらの病変は、病理組織学的に静脈周囲性脳脊髄炎に一致するものであり、神経組織のそれは血管周囲の炎症性変化に伴つた脱髄索が主要病変をなすものであり、これに髄膜の病変および髄液の補助作用がくわつたものと推定される。

8) 本実験における発病の機序およびその病態は、脳アレルギー説によつて最も合理的に説明されるものと推論する。

9) ACTH, コーチゾンおよびプレドニゾロンは発症を著明に阻止し、抗体産生をほぼ完全に抑制することが出来る。

10) 上記薬剤は各種臓器に対する影響よりも、脳乳剤接種部位に対する作用の方がはるかに顕著であり、該部の反応と抗体産生並びに発症率は全く平行関係にある。

## 審 査 結 果 要 旨

球後視束炎の成因，発生機序および病態を解明すべく，実験動物に脳乳剤を接種して惹起される変化について実験を行なつた。

異種，同種および自家脳にフロイント氏附加媒剤を加えた乳剤を，家兎足趾皮下またはモルモットの背部皮下に接種した。

脳乳剤接種後，異種および同種脳注射群では13～18日，自家脳注射群では23～26日の潜伏期を経て，下肢又は上下肢の急性運動麻痺を起し，多くは発症後数日で死亡するが，緩解する例もある。発症率は異種，同種，自家脳注射群が夫々60%，40%，13.3%であつた。

脳乳剤接種後10日目頃から脳に対する特異的抗体が血中に証明され，抗体価は約3週間目頃最高値に達して，この頃に発症が起り，以後徐々に減少する。抗体価は異種脳，同種脳，自家脳接種の順に高く，これは発症率の序列と一致する。

この抗体は視束および中枢神経のどの部分にも同様によく反応する。また抗体に種特異性は認められなかつた。

ACTH，コルチゾン，プレドニゾロンを投与した場合には，ほぼ完全に発症を阻止し，抗体も薬剤投与中は抗体産生も抑制される。

脳乳剤を接種した動物の視束および中枢神経には，多かれ少なかれ病変が認められる。病変は孤立性で時に融合し，小静脈を中心にした細胞浸潤であり，ごく初期のもの以外は例外なく該部に脱髄が認められる。細胞浸潤巢の内側は好中球およびリンパ球が主で，単核球，時に組織球，プラスマ細胞，まれに多核白血球を伴ない，外側にはミクログリアと少数の組織球が認められることもある。長期間生存した例ではグリア細胞が次第に多くなる。灰白質にも或程度の病変を認めることはあるが，一般に白質の変化が優位を占め，灰白質の変化はこれから波及したと考えられることが多い。視束鞘および軟脳膜にも膜わりつ血，出血，細胞浸潤がある。

以上の変化は，ACTH，コルチゾン，プレドニゾロンの投与によつて，その出現をほぼ完全に阻止することができる。

脳乳剤接種局所には接種後旬日にして著明な発赤，腫脹，および細胞浸潤がみられ，この変化は薬剤投与によつて，非常に軽微となり，該部の変化と抗体産生および発症とは密接な関係がある。