

氏 名 鈴木 千代吉

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 9 年 7 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 3 1 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 Griseofulvin 投 与 白 癬 モ ル モ ッ ト に お  
ける 免 疫 生 物 学 的 研 究

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 高 橋 吉 定

東 北 大 学 教 授 石 田 名 香 雄

東 北 大 学 教 授 佐 藤 三 郎

## 論 文 内 容 要 旨

以前著者は、Griseofulvin (GF) の生体内における作用機転に関し、接種白癬モルモットの毛について検索中、次の如き興味ある現象に遭遇した。すなわち、モルモットに白癬菌を接種し同時にGFを投与する場合は、接種後紅斑の発生をみるが通例の実験的白癬炎症とは異なり、それは短時日で消失し、しかも真菌検査により該紅斑において、その発生時およびその後の経過中に菌の発育は証明し得なかつた。従つてこの紅斑は、果して白癬性炎症であるかどうか疑問を抱かざるを得なかつたのである。しかるにかゝる紅斑を経過したモルモットにトリコフィチン反応を試みた結果陽性を示し、かつその再接種所見は初回接種と異なり、早期の強反応と迅速な経過をとり、明らかにアレルギーと免疫を獲得していることを示した。従来、実験的白癬動物におけるアレルギーの発生は、肉眼的並びに真菌検査から確実に皮膚に白癬性病変を示し、かつある期間白癬性炎症を継続した後に成立するものと考えられている。従つてこの除皮膚組織の果す役割が重視され、これを組織アレルギーとする見解がとられて来た。かように白癬アレルギーの発生には皮膚における白癬病変の成立が必須の条件と信じられているが、叙上の通りそれと矛盾するような現象の下でアレルギーおよび免疫の発生を実証したのである。この興味と疑問を含んだ現象の主要点は、菌接種部位に生ずる病変が確実に白癬菌によるものでないことにあるので、今回著者は問題をこの点に絞り、その当否を各方面から検討した。すなわち、まず第一に予備試験でトリコフィチン反応陰性を示すモルモットに対し、*Trichophyton mentagrophytes* を接種した後に、接種と同時に以後連続14日間(A群)、接種前7日間および接種後A群と同じ(B群)、接種第4日以後14日間(O群)の3群に分けて、1日60mg/kgのGFを投与した動物群と、GF非投与の対照例における接種皮膚病変との差異を比較検討した。第二に、真菌検査上、全被験動物の出現時紅斑における菌発育の有無を苛性カリ標本、培養、組織学的標本(PAS染色)および死菌接種所見と対比させて精査し、就中問題となるA、B群については、出現時紅斑とその全経過中の紅斑とについて菌の発育を検索した。第三に、全被験動物に対するトリコフィチン反応および再接種所見を検討した。以上の結果、1) 対照例における炎症々状は接種後第3~4日に紅斑を以て発症し、第10~13日に極期に達し、第12~14日に急変し、第26~30日に治癒した。かゝる炎症過程において、出現時紅斑には菌の発育は証明できず、第6~8日に発育を開始することが確認された。2) A、B群における皮膚所見とその経過は殆ど同じで、接種後第3~4日に紅斑の発生をみたが、該紅斑は約1週間で消失した。紅斑の全経過中上記の真菌検査方法で菌の発育を検査したが、これを証明し得なかつた。3) O群においては他の動物群と同様に出現時紅斑には菌の発育を証明できなかつたが、第5~7日に軽度の発育を認めた。皮膚症状は対照例に比し軽度の炎症々状を示し、極期や急変などの病相は不明瞭で、接種後第16日頃に治癒した。4) 全被験動物における接種後第3~4日に発生する紅斑が菌の

発育に無関係のことは、既述真菌検査における苛性カリ法、培養、組織学的方法によつたほか、死菌接種を試みた動物においても、これと同様の紅斑を生じたことによつて証明され、該紅斑は接種菌の単なる化学的ないし異物反応によつても発生し得るものと推測した。5) 全被験動物に対し、接種後第12日に施行したトリコフィテン反応の成績では、終始菌の発育を証明し得ないA、B群においても陽性を示し、アレルギーの発生を示した。6) 接種後第24日に全被験動物について再接種を試みた結果、A、B群においても、C群や対照例と同様で、初回接種と異なり早期の強反応と経過の短縮を示し、確実に免疫を発生していることが実証された。

以上の結果、A、B群におけるアレルギーおよび免疫の発生は如何なる機転に基づくものかという点については、次のように臆測した。すなわち、死菌接種群における皮膚所見はA、B群の初回接種所見と殆ど同じであるにも拘らず、死菌接種群ではアレルギーおよび免疫を発生しないということから、畢竟化学的ないしは異物反応と推定された出現時紅斑はアレルギーおよび免疫の発生には何ら関係せず、接種自体の相違、すなわち生菌か死菌かという点にのみ関係するものと思われる。かように菌の生死による皮膚変化は同様であるのに、免疫生物学的差異を生ずるのは生菌として皮膚以外の内部（例えば皮膚以外の網内系）に対する作用が抗体産生に大きな役割を果すという推測も成り立つ。少くとも皮膚以外における機構が密接に関連しているという考えは否定し難い。以上に関連して、接種生菌の流血内侵入という事実がある。よつて、A群と同じ条件の23匹のモルモットにSulzbergerの実験と同じ方法で、表皮接種後1.5〜3.5時間に心臓穿刺により採取した血液2mlの培養を試みた結果、23匹中16匹に陽性の結果が得られた。この成績からA群においては接種後早期に菌の血中侵入が起つたものと推測した。この血中菌要素は、おそらく網内系に捕捉され、それが如何なる機構に基づくかは第二の問題として、抗体産生に関与すると推測すればA、B群におけるアレルギーおよび免疫の発生は一応説明できる。さらに、実際網内系機能が抗体産生に如何なる影響を及ぼすかについての文献的考察を加え、上記の臆測に対する一つの確実性を示唆した。

結論的に白癬アレルギーおよび免疫は、従来考えられているような白癬病変の成生を必須とはしないと思惟する。

## 審 査 結 果 の 要 旨

最近、抗生物質グリセオフルビンが白癬の治療においては的確な効果を示すことが明らかにされたが、本剤の白癬感染に対する影響並にそれに伴う免疫生物学的変化については知られるところがない。著者はこの問題を解明すべく、動物実験による検索を行った。

研究方法として、1) モルモットの皮膚に星芒状菌を接種し、接種と同時に14日間(A群)、接種前7日間およびその後14日間(B群)、接種4日以後14日間(C群)グリセオフルビンを毎日経口的に投与し、これらの諸群と本剤非投与の対照群(D群)との皮膚病変を比較した。2) 全被験動物について接種部における菌発育の有無を苛性カリ法、培養、組織学的方法によつて検査し、対照として死菌接種による所見と比較した。3) 全被験動物における接種後のトリコフィン注射および再接種による反応を検索した。4) A群と同一条件下における動物の心臓穿刺により血液培養を行った。

かくして得た実験成績は次の如く要約される。1) 対照のD群においては接種後第3~4日に炎症性紅斑を発生、才10~13日に炎症の極期に達し、才12~14日に急激に軽快し始め、才26~30日で治癒した。菌の発育は才6~8日から認められた。2) A群とB群とにおける皮膚症状とその経過は同様で、接種后才3~4日に紅斑発生、これは約1週間で消失した。経過中菌の発育は全く証し得なかつた。3) C群においてはD群に比し皮膚症状は軽度、その経過は才16日頃に終つた。菌の発育を認めたが軽度であつた。4) 死菌接種によると才3日に紅斑発生、その後3~7日にして消失した。5) 全被験動物において接種後12日に施行したトリコフィン反応は、菌の発育を認めたC、D群において陽性を示したのみでなく、終始菌の発育を証し得なかつたA、B群においても陽性を示し、アレルギーの発生を確認した。6) 接種後24日に全被験動物に対し再接種を試みた結果は、A、B群においても、C、D群と同様に初回接種と異なり、早期の強い反応とその経過の短縮を示し、免疫の発生を証し得た。7) A群と同じ条件下の動物からの血液を培養し、動物の過半数において菌の培養に成功した。

### 結 語

モルモットに白癬菌を皮膚接種し、それと同時にグリセオフルビンの投与を始めれば、白癬感染を防止し得る。この際接種部に生ずる炎症は、死菌接種におけると同様で、菌の発育を伴わず、従つて白癬菌による感染症状ではない。従来、白癬性アレルギーおよび免疫は、皮膚における白癬菌感染による炎症の存在がその発生の必須条件と信ぜられているが、皮膚に白癬病変の存在なしにも、その発生し得ることを明らかにした。その発生機転はなお不明であるが、皮膚接種後流血中に侵入した菌に何らかの関係があると推慮した。

以上本論文は学位授与に値すると認める。