

マウスの *Cryptococcus neoformans* Duke 株 静脈内感染に及ぼす大腸菌またはその内毒素の影響

京都大学結核胸部疾患研究所 細菌血清学部

小林 博

Cryptococcus neoformans の感染及び発病に際しては、種々の要因が影響するものと考えられるが、この感染とほぼ同時に起こることも予想される細菌感染の影響を検討すべく、大腸菌（以下 E）ならびに大腸菌内毒素（以下 LPS）をとりあげ、体重 20 ± 2 g の dd 系雌性マウスを用い、*Cryptococcus neoformans* Duke 株の静脈内感染について行なった実験成績を紹介した。

1. *Cryptococcus neoformans* Duke 株単独 静脈内接種マウスの感染経過

Duke 株静脈内感染時の病原性発現のパターンを次のように区分し得た。

- 大量 (5×10^6 以上) 感染でみられる早期死亡（感染 7 日以内）は「肺栓塞」に起因する。
- 中等量 (3×10^6 前後) 感染でみられる中期死亡（感染 8～28 日）は「肺の肉芽腫形成病変」を主因とする。
- より少ない菌量の感染では晩期（感染 29 日目以後）に頭蓋変形が出現し死亡するケースが多いが、その主因は「脳における多数の巨大な cyst 形成」にある。

2. 大腸菌またはその内毒素併用の影響

Duke 株静注時の上記病原性発現パターンは、E または LPS の併用により次のように修飾された。

- 大量 (1.5×10^7) 静注マウスは 3 日以内に死亡するが、ほぼ同時に E または LPS を併用すると、相当数のマウスは早期死亡

を免がれた。これら延命マウスにおける頭蓋変形出現死亡は、少量単独静注時と比較すると、早期に現われ、しかもばらつきが少なかった。

実験クリプトコックス症において、「肺栓塞」或いは「肺肉芽腫」を主病像としない、こうした早期の脳発症は、ヒトのクリプトコックス症研究の材料として、より適していると思われた。しかし、菌量を 1×10^7 以下に下げると、LPS による延命効果は高まったが、脳発症、死亡はともに遅れ、ばらつきも大となった。

- 中等量静注に前後して E または LPS を与えると中期死亡を顕著に抑制し、晩期の脳発症死亡に移行させる傾向を認めた。
- 感染の 3～7 日前に E または LPS を与えておくと、一般にその死期を早める傾向を示した。

以上のように、マウスの実験クリプトコックス症については、大腸菌またはその内毒素は、同時併用では、早期→中期→晩期へと死亡を移行（延命効果）させ、3～7 日前に処置しておくと、晩期→中期→早期へと死亡を移行（死亡促進）させた。

一般に動物に細菌感染を行なう際、グラム陰性菌またはその内毒素を同時に注射すれば感染防禦力の低下がみられ、2 ないし数日前に後者で処置しておくと感染防禦力が高まると言われているが、このグラム陰性菌の示すいわゆる non-specific acquired resistance という概念で

の二相性とは全く逆の現象が、マウスのクリプトコックス感染において示された。

この機構について検討した結果は

- a) 大量静注の1時間後に LPS を与えると、単独群にくらべて、肺における生菌数が少なく、また肺栓塞所見も軽いことが認められた。この現象については、LPS の肺循環系に与える直接作用により毛細血管内で栓塞状態にある菌体のうちの相当数が肺静脈、心を経て全身に送り出されるために、マウスは肺栓塞による死亡を免がれる。
- b) 中等量の接種と同時に E または LPS を

併用した場合でも、肺に留まる菌数は単独接種に比して少なくなり、その結果肺肉芽腫形成による中期死亡を免がれる。

- c) LPS で3～7日前に処置されたマウスは著明な体重減少をきたし、その回復は1週間後でも十分でない。このように一時的な発育阻害を受けたマウスでは、対照マウスに比べて肺毛細血管床が比較的になく、これが、肺栓塞は勿論、肉芽腫形成病変による呼吸障害を助長する結果となり、死亡を促進するものと思われる。