

氏 名	小 林 博 こ ばやし ひろし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 546 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	マウスの <i>Cryptococcus neoformans</i> 感染に及ぼす 大腸菌またはその内毒素の影響
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 占 貢 教 授 上 坂 一 郎 教 授 野 島 徳 吉

論 文 内 容 の 要 旨

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期に起こることも予想される細菌感染の影響については未だ十分な検討はなされていない。

著者は実験クリプトコックス症におけるこれら細菌感染の影響を研究する一環として、先ず、大腸菌（以下 E）ならびに大腸菌内毒素（以下 LPS）を取り上げ、dd 系雌性マウスを用い、主として *Cryptococcus neoformans* Duke 株感染について検討を行った。

I *Cryptococcus neoformans* 単独接種マウスの感染経過

先ず、Duke 株単独感染マウスの経過を検討した結果、腹腔内感染では脳発症或いは死亡が均一ではなく、一定したパターンは示されなかった。しかしながら、静脈内感染ではその病原性発現のパターンを次のように区分し得た。

- a) 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。
- b) 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。
- c) より少ない菌量の感染では晩期（感染 29 日以後）に頭蓋変形が出現し死亡する 場合が多いが、その主因は脳における多数の巨大な Cyst 形成にある。

II *Cryptococcus neoformans* 大量静脈内感染の際の大腸菌またはその内毒素の影響

III *Cryptococcus neoformans* 大量静脈内接種に大腸菌またはその内毒素を併用して長期生存し得たマウスにおける脳症状発現、その他 2, 3 の検討について

次いで、Duke 株静注時における上記病原性発現のパターンが、E または LPS を併用した際にはどのように修飾されるかを検討し、次の結果を得た。

- a) 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、しかもバラツキが少なかった。

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、死亡はともにおくれ、バラツキも大となった。

b) 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。

c) 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言われているが、このグラム陰性菌の示すいわゆる nonspecific acquired resistance という概念での二相性作用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とになる。

次に上記所見の機構について検討した。

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 の肺微細循環系に与える直接作用により、毛細血管内に栓塞状態にある菌体のうち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、対照マウスに比して肺毛細血管床が比較的少なく、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。

論文審査の結果の要旨

本論文は大腸菌或はその内毒素が dd 系マウスの *Cryptococcus neoformans* (Duke 株) 感染に及ぼす影響について行なった研究に関するものである。著者はまず、Duke 株単独接種マウスの感染経過を検討し、Duke 株接種菌量の差によって、その病原性発現様式に下記の 3 つの型がある事を明らかにした。(1) Duke 株 500 万個以上の大量静脈内接種では肺栓塞により、7 日以内の早期死亡を来し、(2) 300 万個内外の中等量静脈内接種では肺の肉芽腫形成により 8~28 日の間の中期死亡がみられ、(3) 更に少い菌量の場合には、脳の多発嚢胞形成と頭蓋変形を示す晩期死亡が多くなる。

つぎに著者は、上記の病原性発現様式が大腸菌または、その内毒素の投与により、どの様に修飾されるかを検討した結果、一般の細菌感染におけるグラム陰性菌またはその内毒素の影響とは反対に、大腸菌或はその内毒素の同時注射では、内毒素が肺の微細循環系に与える影響により、肺毛細血管中で栓塞状態にある Duke 株菌体が追出され、このために肺栓塞による早期死亡を免かれるので、早期死亡→中期死亡→晩期死亡への傾向が出てくる事を認めた。

一方、大腸菌或は内毒素を Duke 株接種数日前に与えると感染促進されて、晩期死亡→中期死亡→早期死亡への傾向が見られる事が明らかになった。これは内毒素による体重減少と毛細血管の阻害のため肺栓塞或は肉芽腫形成が助長され、死亡を促進する結果となる事が判明した。

著者は、この研究により、人体に病原性を有する *Cryptococcus neoformans* の病原性発現機構に関する一つの実験方法を確立し、また、Duke 株と大腸菌或はその内毒素との混合接種実験において、従来の一般細菌と大腸菌の混合感染の場合とは全く異なる新しい現象を見出し、その機構を解明した。

この研究の成果は *Cryptococcus* 症の感染病理学に多くの示唆を与えるものである。

よって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。