



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	免疫現象から見た補体結合反応と沈降反応の比較：(特に結核症の場合について)
Author(s)	池端, 隆; IKEHATA, Takashi; 沼田, 達夫 他
Description	
Citation	結核の研究, 9, 38-46
Issue Date	1958-10
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26655
Type	departmental bulletin paper
File Information	9_P38-46.pdf



免疫現象から見た補体結合反応と沈降反応の比較

(特に結核症の場合について)

池 端 隆 沼 田 達 夫

石 山 司 浪 平 野 五 郎

(北海道大学結核研究所細菌部 主任 大原 達教授)

(昭和 33 年 7 月 29 日 受付)

生体が病原微生物の侵襲を受けた場合、その抗原刺激によつて血中に各種の抗体が産出せられる事は多言を要しない所である。然しこれらの抗体が、「感染防禦」と云う意味の眞の免疫に対して如何なる役割を果しているか、については殆んど知られていない。一般的に云えば、色々な体液性抗体のうち virus 性疾患における中和抗体を除いては、免疫に直接参与している抗体は無い様に思われる。

結核症の場合も、沈降素、凝集素、補体結合性抗体、Opsonin その他が試験管内において証明されているが、いずれの抗体も結核免疫を成立せしめる上にどれだけの役割を演じているかは甚だ疑問である。結核の免疫機構は未だ十分に解明されているとは云い難いにしても、少くとも上述の如き体液性の抗体が直接菌に働くことにより、結核免疫を招来するものとは考えられていない。然しながら体液性抗体の生成が病原微生物の抗原刺激によつてはじめて見られるものである以上、たとえ直接的には免疫に参与していないとしても、これらが感染防禦力との間に間接的なつながりすら持たない程の無関係な存在であるとは考えられない。結核における血清反応としては、先に述べた凝集反応、沈降反応、補体結合反応のほか、近年は Middlebrook¹⁾ の赤血球凝集反応及びこれを modify した溶血反応等も広く用いられており、これら諸血清反応間の比較に関しては古くから相等数の報告がなされているが、必ずしも一致した結論は得られていないようである。即ち、各反応によつて得られた血清の抗体価について相互関係を調べた研究を見ると、2つ又は2つ以上の反応間に平行関係を認めるものもあれば全くこれを認めない学者もあり、又平行関係を認めた場合も、学者によつてそれぞれ異つた反応間にこれを認めると云つた風に、その成績は可なり区々である。然し各反応の成績が平行するにせよ、しないにせよ、それぞれの血清反応について、得られた抗体価は免

疫学的にどのような意義を持つているものか、換言すれば各々の血清反応によつて測定された血清力価は何を表現するものか、を調べる事は血清学的に見て甚だ有意義な事と考える。従来かかる観点からの研究は余り為されていない様に思われるので、我々は結核において最も屢々用いられる沈降反応と補体結合反応の2つを特に取り上げ、両者の成績を詳細に比較すると共に、これと動物の有する免疫度との関係を調べて見た。即ち色々な菌量の BCG をもつて免疫された家兎について日を追つて沈降反応と補体結合反応を検し、両反応による力価は平行するものか否か、もし又平行しないとすれば何れがよりよく感染防禦力を示す指標になり得るものであろうか、と云う点について追求して見た。以下に得たる成績を報告する。

実験材料及び実験方法

(i) 実験動物： 体重 2 kg 前後の健康白色家兎計 70 頭 (無処置対照 3 を含む) に色々な量の BCG を 1 回、又は数回に分けて接種、1 回接種群の量は 1 mg, 10 mg 及び 100 mg の 3 種で接種後 10 日、20 日、30 日、40 日、50 日、60 日及び 80 日後に任意の数頭を撰んで沈降反応と補体結合反応を検し、分割注射群は最終免疫より 7 日、14 日及び 20 日後に同じく両反応の成績を比較した。後者に対する BCG 接種方法は第 2 表に記載した如くである。

(ii) 沈降反応： a) 抗原。人型結核菌 H₂ 株の中性水加熱菌体抽出液 (以下 H₂ 抗原と略記) 及び 10 倍稀釈旧ツベルクリンを抗原として用いた。前者の製法は次の如くである。人型菌 H₂ 株を大量培養してアルコール・エーテルで脱脂乾燥し、粉末状になつた菌体を乳鉢で磨砕しつつ 100 倍量の中性蒸溜水を加えて菌乳剤を作り、これを振盪しながら 100°C 30 分宛 3~4 回十分に加熱浸出、更に一昼夜 37°C の孵卵機に放置した後上清

を Seitz 濾過管で濾す。得たる澄明な濾液が沈降反応の抗原として用いられた。

b) 反応実施法。被検家兎血清を 1.5% のアラビアゴム溶液で段階的に稀釈し、型の如き重層法によつて 2 時間後に抗体価を測定した。

(iii) 補体結合反応: a) 抗原。沈降反応に用いた上記 H_2 抗原をそのまま補体結合反応用抗原として用いた。

b) 反応実施法。Stein & Ngu²⁾ が梅毒血清について行つた方法に準じ、大原・池端³⁾ の報告と全く同様に 50% 溶血単位法によつて力価を計算した。

(iv) 感染試験: 動物の免疫度を検索するために BCG 免疫 2 カ月後に強毒人型結核菌種野株生菌を静脈内に challenge した後、一部の家兎はそのまま放置して生存日数を観察し、他の一部は感染 60 日後に屠殺して病理組織学的な変化を調べた。菌の challenge に当つては全家兎を 3 群に分ち第 1 群には上記種野株を 50 mg, 第 2 群には 1 mg, 第 3 群には 0.01 mg を接種し、その結果を観察した。然しこの目的のためには、本実験において抗体価の比較に用いた 70 頭の家兎は種々の点において満足すべきものではなかつた。即ち感染試験において意義のある成績を得るためには些か頭数不足であること、同一動物について日を追つて反復抗体価を測定した為、丁度 60 日目に採血し得る頭数は制限されていた事、従つてこの時の抗体価の分布は均等でなかつたこと(すべての抗体価を網羅しておらず、頭数も一定でなかつたこと)、及び動物中には採血のため多少弱つたものがあり、challenge test において信頼すべき成績が得られるか否か疑問なものもあつた事、等の難点が見られた。幸いわれわれの教室においては本実験と平行して結核アレルギーに関する広汎な実験を実施しており、ツ反応と抗体価(沈降反応による)並びに免疫度の関係を追求すべく本実験と同時に免疫された家兎が多数あつたので、これに本実験の動物中適当な条件のものを加えて沈降反応による抗体力価別の頭数を略々同数にし、新たに無処置の正常家兎(抗体価 0) 17 頭を加え、合計 133 頭の家兎について感染試験を行つた。

実験成績

1. 経過日数別に比較した沈降価と補体結合価

BCG によつて家兎を免疫した後 7 日目から 80 日まで色々な時期に採血して沈降反応による血清力価と補体結合反応によるそれとを比較した。第 1 表は 100 mg, 10 mg 及び 1 mg の BCG 生菌をそれぞれ 1 回注射した群について免疫後 10 日, 20 日, 30 日, 40 日,

50 日, 60 日及び 80 日目に測定した価を纏めたものである。この表においてツベルクリンを抗原とした場合の抗体価と H_2 抗原を用いた場合の抗体価とは大体一致した値が得られているが、沈降価と補体結合価との比較においては平行関係の認められるものもあれば然らざるものもあり、この表だけからは conclusive な結果は得られていない。第 2 表は同じく BCG 分割注射群について両反応による血清力価を比較したもので、BCG 接種条件は前者より複雑であるが大体第 1 表と同傾向の成績が得られた。両表を通じて窺われることは、接種した BCG 量が多い程高い沈降価が得られる事である。補体結合価については沈降価の場合程明確な関係は得られていないが、ある程度の例外を認めるならば、免疫菌量と補体結合価の間にも一定度の平行関係は認め得られた。

2. H_2 抗原による沈降価を基準に比較した補体結合価と沈降価の相互関係

第 1 表及び第 2 表の数字を眺めただけでは沈降価と補体結合価の関係を明確に把握する事は困難なので、 H_2 抗原による沈降価を基準として補体結合価を分類し、両者を対比して較べたのが第 1 図である。但し第 1, 第 2 表の成績すべてをこの様に分類すると膨大な表となるので一部を省略して纏めて見た(主として平行関係の明らかなものを省略した)。図において斜線を施したものは実際の長さを 1/2 に縮尺したものであり、黒線は同じく 1/6 に縮めたものである。図から明らかなように、沈降価が同じでも補体結合価は必ずしも近似しておらず、逆に補体結合価の略々等しいものを較べても沈降価において相当な開きが見られるものがあり、両者の間に密接な関係が存在するとは云い難い。但しこの図は特に平行関係の明確なものを省略してあるので、条件を一定にして比較すれば、両者はこの図から観察される程無関係なものでなく、次項に述べる如くある程度関連を持つものである事が分る。

3. 沈降価と補体結合価の時間的推移

第 1 図の成績は単に補体結合反応の力価を沈降価別に比較しただけであつて、図に記載してある如く、接種菌量、接種方法及び反応実施までの経過日数等、比較の条件が一定でない。この点を考慮して、同一菌量接種群について同一時期に両反応を比較して見た。第 2 図はその 1 例として 100 mg 接種群の家兎 No. 309 から No. 313 までの成績を纏めて図示したものである。図において斜線を施した線は H_2 抗原による沈降価を示したものであり、これに重ねた黒線は同一時日における補体結合反応の力価を表わすものである。補体結合価は頭書の如くそれぞれ 1/20 から 1/40 に縮尺して示した。図の如

第1表 沈降反応と補体結合反応の力価比較（其の1）1回注射

日数	菌量 反応	100 mg			10 mg			1 mg					
		番号	補結反応	沈降反応 H ₂ ツ	番号	補結反応	沈降反応 H ₂ ツ	番号	補結反応	沈降反応 H ₂ ツ			
10 日		302	960.0	4	4	401	141.5	2	2	501	410.0	1	1
		308	870.5	4	4	403	362.0	4	4	504	118.9	1	1
		311	1354.8	8	8	404	709.1	8	8	506	*	1	1
		312	2413.8	8	8	407	620.5	4	4	507	215.3	2	2
		315	1576.2	4	2	409	450.7	4	4	509	240.5	1	1
		平均	1340.4	5.3	4.6	平均	403.0	4.0	4.0	平均	224.0	1.1	1.1
20 日		302	742.0	4	4	405	2153.4	32	8	508	683.0	0	0
		309	1097.5	16	16	406	623.1	8	8	510	87.1	1	1
		310	1076.7	32	16	408	526.0	4	4	511	215.0	2	2
		313	1211.4	32	16	410	458.8	16	8	514	512.0	1	1
		316	972.5	8	4	412	550.3	8	8	515	72.0	1	1
		318	1120.3	8	8	413	445.0	8	8				
	平均	1010.0	12.7	9.2	平均	651.8	10.1	7.2	平均	235.0	1.2	1.2	
30 日		308	720.0	16	8	402	401.5	4	4	501	544.3	8	4
		311	685.8	64	16	403	273.2	8	4	504	104.5	4	1
		312	2050.0	16	8	404	210.9	4	2	506	25.5	0	0
		314	566.4	16	16	407	315.0	8	8	507	120.3	4	4
		315	1100.7	32	16	409	238.5	16	16	513	75.7	4	4
		平均	910.0	24.2	12.2	平均	280.0	7.0	5.3	平均	103.0	4.7	2.9
40 日		307	652.3	8	8	405	828.2	4	4	508	184.6	0	0
		309	679.6	32	16	408	395.0	4	4	510	25.8	1	1
		310	653.7	16	8	411	99.1	4	4	514	86.1	1	1
		313	698.4	16	16	412	320.4	4	1	515	70.3	4	4
		317	715.3	16	16	413	250.4	16	16	516	350.0	8	8
		平均	680.0	16.0	12.2	平均	304.9	5.3	4.0	平均	100.0	2.4	2.4
50 日		311	476.5	8	16	401	0.0	4	4	501	276.2	4	4
		312	346.5	32	16	403	320.3	4	4	504	40.4	1	2
		314	405.2	32	32	404	80.0	4	4	506	20.1	2	2
		315	415.0	64	32	409	45.3	32	32	507	80.2	16	16
		318	256.6	32	32	410	150.2	32	32	511	120.3	16	8
		平均	371.0	27.9	24.3	平均	114.8	9.2	9.2	平均	72.7	4.6	4.6
60 日		309	457.6	64	64	405	201.9	8	8	508	42.3	2	4
		310	415.8	64	32	411	85.2	4	16	510	22.1	2	2
		313	131.8	64	32	412	202.8	4	8	513	15.8	16	8
		316	320.5	64	32	413	75.5	16	16	514	40.6	2	4
		317	337.5	64	64	414	105.1	64	32	516	175.1	16	16
		平均	305.5	64.0	42.2	平均	122.2	10.3	13.8	平均	40.3	4.6	5.3
80 日		308	190.0	32	32	405	223.8	4	2	508	0.0	2	1
		310	589.0	32	32	408	195.0	4	4	509	75.0	4	4
		311	320.0	64	64	410	25.5	16	16	510	83.5	2	2
		313	153.9	32	16	411	237.7	2	2	514	80.0	1	2
		318	256.5	32	32	414	72.7	16	16	515	18.0	2	2
		平均	269.8	36.7	32.0	平均	117.5	6.1	5.3	平均	53.2	2	2

註： 平均値は何れも幾何平均。

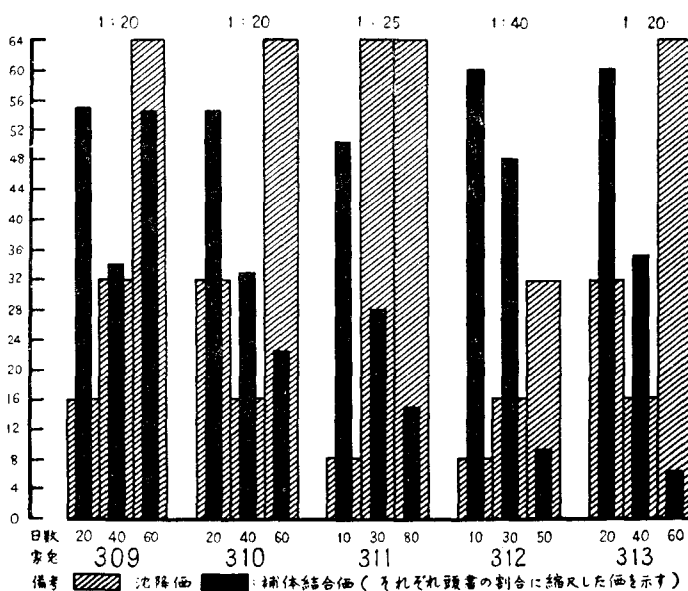
第2表 沈降反応と補体結合反応の力価比較（其の2）数回注射

家兎番号	反 応 実 施 日	沈 降 反 応		補 体 結 合 反 応	BCG 接 種 方 法
		H ₂	ッ		
103		64	64	818.2	} 100 mg を 7 回に分割 2 日間隔で漸増的に皮下, 腹腔内 及び静脈(内)接種
107		32	32	*	
108		64	64	1471.0	
120		16	8	952.0	} 10 mg を 3, 3, 4 mg 宛 2 日間隔で皮下注射
121		8	8	750.0	
201	最終注射	1	2	120.0	} 0.0 1mg 腹腔内注射, 1 ヲ月後に 0.01 mg 静脈内接種
205	よ り	4	4	218.5	
208	7 日 目	4	4	577.5	
300		16	16	870.5	} 100 mg を 5 回に分割, 2 日間隔で漸増的に皮下及び静脈 内接種
301		16	16	529.7	
303		16	8	464.0	
K40		0	0	12.0	} 無処置対照
K60		0	0	13.5	
101		4	1	320.0	} 皮下 0.5 mg 腹腔内 0.5 mg 1 ヲ月後 1 mg 静注
102		8	8	553.0	
106		2	1	614.1	
202		2	2	68.1	} 皮下 0.00 5mg 腹腔内 0.005 mg, 1 ヲ月後に 0.01 mg 静注
203		4	4	274.8	
207	同	4	4	353.3	
304		16	32	880.5	} 1 mg 宛 1 週間隔で静注, 1 週後 100 mg を 5 回に分けて 2 日間隔で皮下注射
305	14 日 目	32	32	965.9	
306		8	8	433.3	
415		16	16	415.5	} 皮下 0.5 mg, 腹腔内 0.5 mg, 1 週後 10 mg を皮下
416		16	8	316.5	
417		16	16	452.0	
K20		0	0	13.9	無処置対照
103		64	64	572.0	} 100 mg を 7 回に分割, 2 日間隔で漸増的に腹腔内, 皮下 及び静脈内接種
107		64	64	1277.9	
108		128	64	490.0	
300		32	16	745.0	} 100 mg を 5 回に分割, 2 日間隔で漸増的に皮下及び静脈 内接種
301	同	16	8	835.4	
303		16	8	1484.5	
502	20 日 目	64	32	575.0	} 1 mg 宛 10 日間隔連続注射
503		64	32	348.0	
505		32	32	750.0	
517		16	16	314.2	} 100 mg を 3, 3, 4 宛 2 日間隔で皮下注射
518		32	32	520.0	

沈降価	家兔番号	接種法	日数	補体結合反応力価
1	501	1mg 1回	10	2x
	504	1 : 1 : 1	10	1x
	514	1 : 1 : 1	20	2x
	514	1 : 1 : 1	40	1x
	504	1 : 1 : 1	50	1x
2	401	10mg 1回	10	1x
	402	10 : 1 : 1	80	1x
	506	1 : 1 : 1	50	1x
	514	1 : 1 : 1	60	1x
	510	1 : 1 : 1	80	1x
4	403	10mg 1 : 1	10	1x
	404	10 : 1 : 1	30	1x
	411	10 : 1 : 1	40	1x
	405	10 : 1 : 1	40	2x
	401	10 : 1 : 1	50	0
	412	10 : 1 : 1	60	1x
8	302	100mg 1 : 1	7	1x
	311	100 : 1 : 1	10	1x
	312	100 : 1 : 1	10	1x
	307	100 : 1 : 1	40	2x
	311	100 : 1 : 1	50	2x
	404	10mg 1 : 1	10	2x
16	301	100mg 分割	7	2x
	303	100 : 1 : 1	7	2x
	303	100 : 1 : 1	20	1x
	312	100 : 1回	30	1x
	313	100 : 1 : 1	40	2x
	205	100mg 2 : 1	30	2x
32	313	100mg 1回	20	1x
	309	100 : 1 : 1	40	2x
	312	100 : 1 : 1	50	1x
	310	100 : 1 : 1	80	2x
	313	100 : 1 : 1	80	1x
64	103	100mg 分割	7	2x
	311	100 : 1回	30	2x
	313	100 : 1 : 1	60	1x
	309	100 : 1 : 1	60	2x
	310	100 : 1 : 1	60	1x

▨ = 2 × □ ■ = 6 × □

第1図 沈降価別による補体結合価の比較



第2図 100 mg 接種群血清力価の時間的経過

く免疫後経過日数を追って調べて見ると、沈降価及び補体結合価はそれぞれ独自の消長を示すことが明らかになる。即ち No. 309 の家兔を例にとつて見ると、沈降価は 20 日目に 16, 40 日目に 32, 60 日目に 64 と次第に力価が上昇して行くに反し、補体結合価の方は 20 日目が最も高く (1097.5), 以後日数の経過と共に図の如く次第に低下して行く。かかる関係はこの図のすべての動物において例外なく観察された。即ち補体結合性抗体は可なり早期から現われ比較的早く消失してしまうに反し、沈降素の出現は稍遅く、maximum に達するには略々 2 カ月前後の日数を要する。

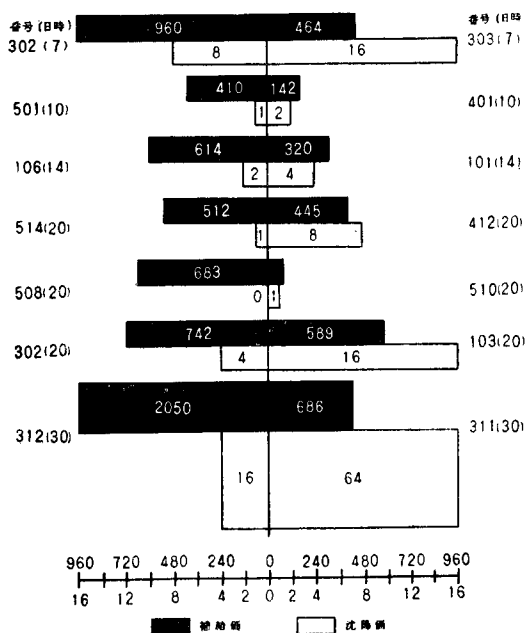
この様に両反応の消長は時間的に逆の関係が認められるもので、血清力価の curve は互に交叉するから、免疫日数の異なるものを較べた場合両者の関係が丁度正反対になる事は十分に有り得る。従つて沈降反応及び補体結合反応による血清力価を調べる場合、両抗体の出現時期及び消長が異なることを考慮に入れない比較は無意味である。

かくの如く、条件を一定にして比較すれば沈降価と補体結合価の間には一定の関連性がある事を認め得る。即ち同一時期に両者を比較すればその値は明らかに平行する。然しこの関係にも例外がない訳ではない。第 3 図はこの様な例外を図示したもので、沈降価の curve と

補体結合価の curve が交叉する以前である 30 日以内に、同一時期にして而も両者の値が逆行的関係にある例を対比して示したものである。例えば No. 302 の家兔は免疫 7 日後の沈降価 8, 補体結合価 960 であるが、同じ 7 日後における No. 303 の家兔は沈降価が 2 倍の 16 であるに対し補体結合価は略々半分の 464 に過ぎず、沈降価と補体結合価の関係が逆行している。以下この図に示したものはすべて同様な逆行関係にあるもので、いずれも沈降価は白線、補体結合価は黒線を以て表わした。かくの如く同一条件の下において、しかも補体結合の低下しはじめない様な早い時期に比較して見ても、必ずしも沈降価と補体結合価との間に平行関係が成立するとは限らない。然しこの図は両者の関係が逆行する例のみを集めたもので、全般的に見れば沈降価と補体結合価の間には同一条件で比較する限りある程度の関連があると見るのが妥当である。

4. 沈降価と感染防禦力との関係

沈降価と補体結合価との関係は上述の如く、ある程度の関連はあるが必ずしも常に平行関係にあるものではない事を知り得たので、何れが感染防禦力を知るよりよき指標になるかを知らんとし、実験方法の項に述べた如く合計 133 頭の家兔に菌を challenge して生存日数と病理所見を観察した。この際いずれか一方の抗体価を基準としてこれと感染防禦力の関係を調べるより他ないので比較的抗体の安定な沈降価を主体とし、色々な量の BCG で免疫された家兔を沈降価別に分類し、それぞれについて感染防禦力を調べた。その結果は第 4 図に示した如くである。図において各菌量接種群には抗体価 0 から 128 までの家兔がそれぞれ 7~8 頭平均に含まれているが、そのうち一部は放置して生存日数を調べ、一部は 60 日目に屠殺して病理組織学的な変化を検査した。但し頭数不足の group は 60 日付近で結核死した生存日数調査動物の病理所見をそのまま記録して 60 日目屠殺のそれに代えた。第 4 図において * 印を附したものがそれである。図から明らかな如く、抗体価の高いもの程同一菌量の challenge に対して生存日数が長く且病理所見も軽度であつた。即ち抗体価と平行して感染防禦力は強くなるので沈降価の高低は一定の限界内においては大体感染防禦力の程度を知る指標となり得るものと考えて差支えないと思われる。但し沈降価の特に高いもの (64, 128) については少量の菌を感染せしめた場合強い免疫が観察されているが、50 mg の菌を challenge した場合にはかえつて対照や沈降価の低いものよりも早く斃死するのが認められた。然し病理組織学的に見てこの場合の死は結核死でなく、アレルギーによる死と考えらるべ



第 3 図 同一時期 (30 日以内) に於ける補結価と沈降価の比較 (逆行例)

抗体価 検査別	感染菌量 所見	50 mg		1 mg		1/100 mg	
		所見	平均	所見	平均	所見	平均
0	生存日数	47, 65, 52, 39	51.6	69, 70, 52, 59	62.5	81, 71, 74, 68	73.5
	剖見						
1-2	生存日数	43, 51, 60, 71	56.3	78, 82, 69, 90	87.3	98, 81, 59, 86	81.0
	剖見						
4-8	生存日数	31, 62, 47, 80	55.0	90, 96, 112, 89	96.8	106, 90, 126, 130	113.0
	剖見						
16	生存日数	54, 72, 35	40.3	119, 71, 95	95.0	174, 91, 140, 131	134.0
	剖見						
32	生存日数	22, 34, 70, 29	38.8	113, 85, 127, 98	105.7	180, 75, 152, 135	135.5
	剖見						
64	生存日数	17, 14, 14, 16	15.3	96, 82, 90, 101	92.3	S, 175, 190, S	>182.5
	剖見						
128-	生存日数	13, 15, 12	13.3	82, 73, 91	82.0	S, S	S
	剖見						

○=(-)全く所見のないもの ●=(+)半ば以上所見を認めるもの ⊙=(+)葉粒大程度の病巣を少数認めるもの ⊕=(+)葉粒大乃至米粒大の病巣稍多きもの
 ⊗=(+)全可なり多きもの ⊖=(+)病巣更に多く大部分融合しているもの ⊕=(+)病巣部の面積が全肺面の1/2内外に及ぶもの ⊗=(+)病巣部の面積が全肺面の1/2と多きもの ⊕=(+)病巣部が全肺面の大部分を占めるもの。S=200日を経過するも生存しているもの。

第4図 抗体価と感染防禦力の関係

きものであつた。

考 察

結核免疫は古くから「感染免疫」の名で呼ばれている如く、体内に菌の感染が続く間だけ再感染に対し抵抗を示すが、結核が完全に治癒した場合には免疫も亦消失するものと一般には考えられている。且又この際、免疫の主体は菌感染に伴つて変調を来たした組織細胞にあるものと考えられ、体液中に見出される諸種の抗体には副次的な意義しか与えられていない。然し Ehrlich の側鎖説に俟つまでもなく体液性の抗体が組織細胞から遊離したものとすれば、このものも亦免疫乃至免疫反応において何らかの意義を持つてゐるものと考えるのが妥当であろう。事実また古くから行われている slide cell culture の成績によれば、体液性抗体にも bacteriostatic な働きのある事は否定出来ないように思われる。Slide cell culture 法は云うまでもなく 1923 年 Wright⁹⁾ によつて考案された全血を用いる結核菌培養法であるが、その後多くの追試者は結核個体又は免疫動物の全血に結核菌

増殖阻止能力のある事を認めている。但しその本態をなすものが血球にあるのか、抗体その他の液体成分にあるのか、更に後者の場合如何なる抗体によるものであるのか、等の点については未だ明らかにされていない。尚最近辻⁹⁾⁻¹⁰⁾は特殊な実験方法(彼らの所謂 chamber 法及び ring method) による一連の研究によつて結核免疫における液性因子の重要性を強調しており、又教室の石山¹⁴⁾の研究においても免疫血清が結核免疫の成立に全く無力ではないと考えるべき成績が示されている。このように観察方法乃至実験方法如何によつては体液性因子の免疫における意義も十分認めらるべきではあるが、さりとてこれのみによつて免疫の機構をすべて説明し得るだけの成績は未だどこにも示されていないと考える。従つて著者らは体液成分の静動的な働きを否定するものではないが、先人諸家の実験並びに教室における他の成績¹⁵⁾から推しても、直接結核免疫に参与するものは細胞性、組織性の因子であろうと考えている。

本研究はかかる免疫の本態を追求したものではなく、感染防禦力によつて表現される免疫の程度と体液性

抗体との関連を求めたものである。即ち結核において行われる色々な血清反応のうち最も屢々用いられる補体結合反応及び沈降反応の二者を特に取り上げ、両者の力価が平行するか否かを検すると共に、いずれの抗体が免疫の程度を知るためのよりよきパラメーターになり得るかを調べて見た。

結核における血清反応の比較については緒言の項にも述べた如く、諸家の成績は一致していない。例えば凝集反応と補体結合反応の関係について Finzi¹⁰、今泉ら¹²は平行関係を認めていないのに対し、長谷川・東風¹⁵、原¹⁹らは両者の間に平行関係を認め、Bezançon & Serbonnes²⁰は凝集素と沈降素の間に平行関係を見ているに反し、Preisich & Ramon²¹は凝集反応、沈降反応、補体結合反応の三者間には何ら関係が無いと述べている。又赤血球凝集反応と溶血反応についても Euhuber²²は極めて高率に平行例を観察したが Mollov ら²³は両反応を比較して関連性が少ないことから抗体が異なるのではないかと推論している。本実験において沈降価と補体結合価を比較して見た成績によれば、両者はある程度の関連を持つものとは考えられるが、必ずしも密接な関係があるとは云い難い成績であった。但し沈降素と補体結合性抗体は出現の時期及び消長を異にするから、この点を考慮に入れて比較しなければ意味がない。

結核に限らず一般に補体結合反応は早い時期から陽性になるため早期診断法として利用されているが、その代り抗体消失も亦早く、我々の成績によれば大体 20 日乃至 30 日以後力価は次第に低下して行くのを認めた。一方沈降素の方は補体結合価の maximum である 20 日頃にはいまだやつと証明されはじめたばかりであり、爾後次第に増加して maximum に達するのは補体結合価の消失過程にある 60~70 日前後であるから、沈降価と補体結合価を「力価」だけについて比較すれば第 3 図の如く完全に逆の関係にある。即ち図の成績のみから見れば沈降価の低いものの方が補体結合価は高く、この逆も又成り立っている。然し同一時期についてすべての動物の沈降価と補体結合価を比較して行けば、両者の間には一定の関連がある。即ち第 1 表に見る如く大量の BCG をもつて免疫された動物ほど補体結合価は平均して高い。この事は第 1 表における平均値を同一時期のものについて比較して見れば明らかで沈降価の高いもの程補体結合価も高いが、経過日数を異にするものについて力価だけを較べればこの関係がくずれて来る事は前述した通りである。

この様に反応の消長を異にするものについて免疫との関係を求める事は厳密に云えば不可能である。「免疫」

は生体の連続した反応過程であり、それを如何なる方法によつて、又如何なる時期において測定するかによつて得られる結果は相違するに違いない。この意味において各血清反応によつて示される抗体価は、生体の持つそれぞれの時期の免疫学的な状態を、それぞれ異つた角度から表現しているものと考えらるべきであろう。然し本実験においては各種血清反応によつて示される血清力価の意義を「免疫度の表示」と云う観点から眺める事に重点をおき、沈降価と補体結合価の二者のうちいずれかが動物の持つ免疫度と平行関係にあるかを調べて見た。而して本実験においては動物の免疫度を challenge に対する生存日数と病理所見から判定する方法を取つたので、この目的の為に便利な沈降価を一応基準としてこれと感染防禦力との関係を求めた。既に教室の大原ら²⁴は動物を BCG によつて免疫した場合、免疫菌量と沈降価は平行関係にあること、換言すれば強く免疫する程得られる沈降価は高い事を報告した。我々の行つた第 4 図の成績は逆に沈降価の高いもの程感染防禦力の強いことを示したもので、この 2 つを考え併せれば、免疫菌量とこれによつて得られる沈降価、並びに感染防禦力の三者間には明らかな平行関係が成り立つものと云える。これを結論的に云うならば、沈降素が結核免疫に直接参画する抗体であるか否かは暫くおき、少くとも沈降素が動物の免疫度を示す 1 つの尺度となり得ることは明らかである。

さて一方補体結合価と免疫の関係はどうであろうか？ これに対する直接的な解答を得るためには沈降価の場合と同様、動物を補体結合価別に分類し、色々な補体結合価ごとに感染防禦力の強弱を調べて両者の関係を求めれば良い。然し動物の感染防禦力は沈降価と極めて良く平行するものであり、一方沈降価と補体結合価とは必ずしも平行するものでないとするれば、感染防禦力と補体結合価との関係は自ら明らかである。上に述べた沈降価が免疫度判定の尺度となると云う意味は、沈降価の高いものは免疫度が強く、沈降価の低いものは免疫度が弱いと見做し得ると云う事である。然りとすれば沈降価と必ずしも平行せず、時によつては全く逆行的な関係にある補体結合価は免疫度判定の尺度たり得ない事になる。表面的には確かにその通りであるが、一步進んで沈降価と補体結合価の消長が異なることを考えれば問題はさほど簡単ではない。

一般に動物を菌によつて免疫した場合、生体内に一定の反応が起りその結果個体が当該菌に対し抵抗を示すようになるまでには一定の期間を要する。結核の場合生体と菌との interaction が平衡状態に達し、個体が安定した免疫力を示すには大体 2 カ月前後の日数を要するも

のと考えられている。この時期に丁度沈降価は最高値に達し、暫く stationary な価を保つた後次第にその価を減少して行く。この意味から云えば、未だ十分免疫の出来ていない免疫開始当初に早くも maximum の価に達し、以後漸減して行く補体結合価は免疫とあまり関係のない存在のように一応考えられる。然し補体結合価もまた免疫菌量の多寡と平行関係を有し、一定条件のもとに比較すれば沈降価とも関連を有している事を考えれば、免疫と全く無関係の存在とも思われぬ。ここで注意すべきは免疫度測定の方法殊にその時期である。我々は本実験において家兔を BCG で免疫した後、安定した反応能力を示す時期即ち 60 日後に菌を challenge し、この時期が偶々すべての動物において大体沈降価の最高値を示す時期にあたるので、challenge 時における沈降価を基準としてこれと感染防禦力との関係を求めた。抗体価と免疫との関係を求める場合、前者の価が動きつつある時期は比較の基準とならないから、かかる研究は各種抗体ごとに stationary になつた時期を正しく撰んで感染試験を行わなければならない。この意味において、沈降価の場合ここに撰んだ 60 日と云う時期は妥当なものとする。然しこの時の沈降価はあくまでも start line におかれた価を示すもので、challenge に伴う影響によつてこれが如何に変化するかは分らない。即ち本実験は出発点としての沈降価の意義を追求すべく行われたものである。而してその結果、既に繰り返した述べた如く沈降価はその時の免疫度の強弱を示すパラメーターと見做し得る事を知つた。然しながら、もし出発点を challenge の時期に限定しないとすれば、補体結合性抗体も亦免疫度とよく平行する抗体であるのかも知れない。60 日目と云う start line における補体結合価が免疫度を示す尺度になつていないとしても、challenge によつてこの値が直ちに免疫度と平行する値に回復しないと云う保証はないからである。然しこれを追求し、更に免疫度との関係を求めることは殆んど不可能に近い。

以上を要するに、適当な実験方法によれば補体結合反応もまた免疫度と平行関係にある事が示されるかも知れないが、本実験の方法によつて観察した限りにおいては、動物の免疫度とよく平行するものは沈降反応であり、少くとも沈降価は補体結合価に較べてより良き免疫度判定の尺度であると考えられる。

結 論

家兔を BCG によつて免疫し、日を追つて個体の沈降価と補体結合価を比較すると共に両者と感染防禦力との関係を求め、次の結果を得た。

1) 感染防禦力の強弱と沈降価の高低とは良く平行する。この意味において沈降価は個体の免疫度を知る 1 つの尺度となり得る。

2) 沈降価と補体結合価とは同一時期に比較すれば一定の関連を有するが、力価自体は必ずしも常に平行するものではない。

3) 補体結合性抗体は早期に現われ早く消失するに反し、沈降価は早期に低く maximum に達するまでに約 2 カ月を要する。従つて免疫後 1 カ月前後を交叉点として両者の消長は互に逆行する。

4) 従つて沈降価及び補体結合価と免疫との関係を求めるには、実験方法並びに観察時期が重要な意味を持つ。

引 用 文 献

- 1) Middlebrook, G. & Dubos, R. J.: J. Exp. med., 88, 521, 1948.
- 2) Stein, G. J. & Ngu, D. V.: J. immunol. 65 (1), 17, 1950.
- 3) 大原 達・池端 隆・萩田友雄・谷野政次: 日本細菌学雑誌 10(1), 41, 1955.
- 4) Wright, A. E.: Lancet, 24, 365, 1923.
- 5) 辻 周介・日置辰一郎・安平公夫・伊藤 薫・陶 棣土・大島駿作: 結核研究の進歩 8, 215, 昭 29.
- 6) 辻 周介・日置辰一郎・伊藤 薫・陶 棣土・大島駿作: 最新医学 11 (5), 210, 昭 31.
- 7) 辻 周介・伊藤 薫・大島駿作: 最新医学 11(6), 134, 昭 31.
- 8) 辻 周介・伊藤 薫・陶 棣土: 結核 31 (増刊号), 115, 昭 31.
- 9) 辻 周介・日置辰一郎・伊藤 薫・陶 棣土・大島駿作・武岡純子: 最近医学 12 (7), 177, 昭 32.
- 10) Tsuji, S. & Ito, K.: Am. Rev. Tuberc. 72, 393, 1955.
- 11) Tsuji, S., Ito, K. & Oshima, S.: Am. Rev. Tuberc. 76(1), 90, 1957.
- 12) Tsuji, S., Oshima, S. & Takeoka, A.: Am. Rev. Tuberc. 77 (3), 524, 1958.
- 13) Tsuji, S., Heki, S., Ito, K., Oshima, S. & Takeoka, A.: Am. Rev. Tuberc. 77 (3), 529, 1958.
- 14) 石山司浪: 第 32 回日本結核病学会演説.
- 15) Ohara, T., Shimmyo, Y., Sekikawa, I., Morikawa, K. & Sumikawa, E.: Jap. Jour. Tuberc. 5, 128, 1957.
- 16) Finzi, G.: C.r. Soc. Biol., 68, 704, 1910.
- 17) 今泉 透・山本 緑・小田切信男: 結核 14, 836, 1936.
- 18) 長谷川秀治・東風睦之: 東京医事新誌, 60, 2153, 1936.
- 19) 原 順吉: 結核 14, 959, 1936.
- 20) Bezançon F. & Serbonnes, H.: C.r. Soc. Biol. 67, 531, 1909.
- 21) Preisich, K. & Ramon, E.: Beitr. Klin. Tbk. 47, 202, 1921.
- 22) Euhuber, E.: Tbk. Arzt. 8, 305, 1954.
- 23) Mollov, M. & Kott, T. J.: Am. Rev. Tuberc. 65 (2), 194, 1952.
- 24) 大原 達・中川駿一郎: 東京医事新誌 68(12), 5, 昭 26.