



Title	結核菌磷脂質による赤血球凝集反応の疫学的研究
Author(s)	正宗, 恵; MASAMUNE, Kei
Description	
Citation	結核の研究, 11, 1-14
Issue Date	1959-10
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26672">https://hdl.handle.net/2115/26672</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	11_P1-14.pdf



## 原 著

# 結核菌磷脂質による赤血球凝集反応の疫学的研究

正 宗 恵

(札幌医科大学小児科教室 主任 南浦邦夫教授)

(北海道大学結核研究所予防部 主任 高橋義夫教授)

(昭和 34 年 5 月 1 日受付)

### 緒 言

1948 年 Middlebrook 及び Dubos<sup>1)</sup> は人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv より耐熱性の多糖体を抽出して、これを抗原として綿羊赤血球に吸着させた感作赤血球と、結核患者血清との間に特異的凝集反応が起ることを報告し、特に本反応は活動性結核の診断に優秀であると述べて、結核症の血清学的診断に新しい分野を開いた。Scott 及び Smith<sup>2)</sup> は原法を改めて、旧ツベルクリンで赤血球を感作しても同様な反応が起ることを報告し、Rothbard<sup>3)</sup> はこの変法を健康人、非結核性患者及び活動性結核患者に行い、活動性結核に陽性率が高く診断的価値ありと述べた。Smith 等<sup>4)</sup> はこれに反して活動性結核のみならず、健康人においても陽性を示すものがあり、殊にツベルクリン皮内注射は本反応の陽性を促す事実より、活動性結核の診断には役立たないという見解に立つた。以後多くの追試者により結核症及び健康人における陽性率、ツベルクリンアレルギーとの関係、BCG 接種の影響等に関する報告がなされて来たが、本反応は現在まで結核症の適格なる診断法となるには未だ多くの問題が残されているものようであつた。しかしながらこの間、この分野の研究にたゆまぬ努力がつけられ、赤血球、抗原に種々の検討が加えられ、本邦においては矢追<sup>5)</sup>が鶏血球、熊谷<sup>6)</sup>は O 型人血球、小路<sup>7)</sup>は山羊血球を用いたが、本反応の本態に関しては Middlebrook<sup>1)</sup> は多糖体であると推定し、Scott 及び Smith<sup>2)</sup>、Gernez-Rieux<sup>10)</sup>、Pound<sup>11)</sup> も同様な見解であつたが、Boyden<sup>12)</sup> は予めタンニン酸で赤血球を処理すると蛋白が感作元になる事を報じ、更に進藤<sup>13)</sup>、若倉<sup>14)</sup> は結晶卵白アルブミンをタンニン酸前処置なしの赤血球に吸着させて本反応を成立させた。根津<sup>15)</sup> もはじめ精製多糖体、後にツベルクリン蛋白を用いて実験し、同様にタンニン酸前処置なしの血球に蛋白が

感作元になり得ること、抗原材料により抗原因子が異なるから反応に現われるそれに対応する抗体も違つて来る筈であると述べている。

1958 年高橋、小野<sup>16)17)</sup> は従来補体結合反応抗原として用いられていた菌体磷脂質を本反応の抗原として使用したところ、本物質も亦優秀な赤血球感作元となり、又菌体磷脂質を感作元とする赤血球凝集反応の抗原抗体系は、ツベルクリン多糖体を感作元とする凝集反応のそれとは全く独立している事、及び生体内において菌体磷脂質に対する抗体は少なくともツベルクリン多糖体に対する抗体とは異なることを報告し、次いで高橋、深江<sup>18)</sup> は臨床的に磷脂質を抗原とする赤血球凝集反応を試みて、ツベルクリン蛋白、多糖体を抗原とする場合は重症結核患者、軽症患者及び健康者において著明な差がないに反し、磷脂質抗原の場合は軽症より重症に高い凝集価を示し、健康者においては極めて低い凝集価に止まるという報告をして、磷脂質抗原の意義が注目されるに至つた。著者はこれらを更に追及するため結核菌々体磷脂質並に多糖体を感作元とする赤血球凝集反応を健康小児、成人、小児及び成人結核患者に実施して疫学的研究を行つたので、以下これらの成績を報告する。

### 実 施 対 象

健康人としては 1~5 才までの幼児 32 名、小学校 1 年から中学 3 年までの学童生徒 532 名、結核の既往なき成人 18 名、結核の既往あるも現在治癒している成人 42 名を対象とした。これらはいずれも X 線の間接或は直接撮影で異常を認めていない。結核患者としては小児 65 名、成人 99 名に実施し、以上の対照として 100× ツ陰性の 46 名を選んだ。

## 実施方法

Middlebrook-Dubos<sup>1)</sup>の法に準じて行つた。

1) 赤血球：0.38% チトラート加綿羊血液を脱せんいた後、綿花で濾過し、等量の Alsvet 溶液<sup>19)</sup>と混じて氷室に貯え、生理的食塩水と磷酸緩衝液を 9:1 に混じた pH 7.2 の食塩水で 3 回洗滌した。以下食塩水は凡てこの緩衝食塩水を使用した。

2) 感作元並に感作方法：感作元は菌体磷脂質及び菌体多糖体の 2 種で、いずれも北大結核研究所高橋教授より分与されたもので、磷脂質は Boquet-Nègre 法<sup>20)</sup>を参考にして、仲野、H<sub>37</sub>Rv、BCG 菌の 3 つを混合したものより分離した pd. mix 及び H<sub>37</sub>Rv、青山 B より分離した Pd. ha を用い、多糖体は尿素により菌体より抽出した U-Lps I である（抽出精製法の詳細はいずれ高橋教授自身発表の予定である）。感作方法は磷脂質、多糖体のそれぞれを 0.5 mg/cc の溶液とし、この 4 cc に洗滌綿羊血球 0.1 cc を加え、ふらん器に 2 時間保ち、その間 15 分毎に振盪し、その後食塩水で 3 回洗滌し、0.5% の血球浮遊液とした。血球浮遊液は反応実施の都度作製した。

3) 可検血清：56°C 30 分加熱して非働化した後、正常抗体を吸収する目的で、血清 1 cc に洗滌綿羊血球 0.1 cc を加えて、10 分間室温に静置し、2000 回転 5 分間遠沈して上清を捨てることなく、その上に血球 0.1 cc を加えて混合し、再び 10 分間室温に静置後遠沈し上清を分離して使用した。

4) 反応の実施は血清 0.25 cc に食塩水 0.25 cc を加えた 2 倍稀釈より始まり、10 本の小試験管に倍数稀釈して、最終稀釈は 1024× とし、この各試験管に 0.5%

血球浮遊液を 0.25 cc 宛入れて、よく振盪した後、2 時間ふらん器中に保ち、その間 30 分毎によく振盪し、その後室温に 18 時間放置後判定した。

5) 対照として次の 3 つを置いた。

i) 0.5% 非感作血球+可検血清

ii) 0.5% 感作血球+家兎の免疫既知血清

iii) 0.5% 感作血球+食塩水

6) 判定は管底に沈澱した血球の状況を一定のパターンに従い<sup>21)</sup> -, ±, +, 卍, 卍 とした。

## 実施成績

### I] 健康人の凝集価

1. 幼児における凝集価

a) 年令別凝集価

1~5 才までの幼児について各年令別にみると磷脂質抗原では表 1 に示す通り、凝集価は極めて低く、97% が 0 を示したが、多糖体抗原では 0 が 50% で最高凝集価は 16×、9.4% を示した。

表 1 幼児期における年令別凝集価  
磷脂質抗原

年令	凝集価		2		4		計
	数	%	数	%	数	%	
1	4	100.0					4
2	10	91.0			1	9.0	11
3	6	100.0					6
4	6	100.0					6
5	5	100.0					5
計	31	97.0			1	3.0	32

表 2 多糖体抗原

年令	凝集価		2		4		8		16		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
1	3	75.0	1	25.0							4
2	3	27.2	2	18.4	3	27.2			3	27.2	11
3	2	33.3	1	16.7	2	33.3	1	16.7			6
4	4	66.6	1	16.7	1	16.7					6
5	4	80.0					1	20.0			5
計	16	50.0	5	15.6	6	18.7	2	6.3	3	9.4	32

b) 幼児の平均凝集価

i) 磷脂質抗原  $\bar{x}=1.04$

ii) 多糖体抗原  $\bar{y}=2.13$

2. 学童における凝集価

昭和 33 年 4 月に BCG を接種した小学校 1 年から中

学 3 年までの学童生徒 532 名について同年 10 月に採血して反応を実施し、同時に 2000× ツベルクリン反応を行い、X 線間接撮影ではいずれも異常を認めなかつた。採血は凡てツ反施行前に行つた。

a) 磷脂質抗原

表 3 学童における年令別凝集価  
磷脂質抗原

学年別	凝集価	2 <sup>0</sup> x		2		4		8		16		計
		数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
小	1	38	48.7	27	34.6	9	11.5	3	3.9	1	1.3	78
	2	15	41.6	12	33.2	6	16.7	2	5.6	1	2.8	36
	3	29	54.7	16	30.2	5	9.5	2	3.8	1	1.8	53
	4	32	51.5	18	29.0	10	16.3	2	3.2			62
学	5	25	47.1	16	30.1	9	17.0	2	3.8	1	2.0	53
	6	16	47.1	9	26.5	6	17.6	2	5.9	1	2.9	34
中	1	38	49.0	22	28.2	14	17.9	2	2.5	2	2.5	78
	2	33	42.8	26	33.8	16	20.8	2	2.6			77
	3	22	43.3	17	33.2	7	13.7	3	5.9	2	3.9	51
計		248	47.5	163	31.1	82	15.7	20	3.8	9	1.7	522

表3に示す通り0は47.5%、最高凝集価は16×、1.7%と漸減している。

表4に示すように0は20.3%、4×は35.2%で最も多く、最高凝集価は256×で0.57%であった。

b) 多糖体抗原

表 4 学童における年令別凝集価  
多糖体抗原

学年別	凝集価	2 <sup>0</sup> x		2		4		8		16		32		64		128		256		計
		数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
小	1	17	21.8	13	16.7	33	42.3	12	15.4	2	2.5	1	1.3							78
	2	8	22.2	7	19.5	14	38.9	6	16.6							1	2.7			36
	3	19	34.6	10	18.4	18	32.7	6	10.8									2	3.6	55
	4	17	26.6	21	32.8	15	23.4	7	10.9	2	3.1	2	3.1							64
学	5	7	12.9	7	12.9	23	42.6	6	11.1	8	14.8	2	3.7	1	1.9					54
	6	4	11.1	11	30.6	12	33.4	6	16.7	2	5.5	1	2.8							36
中	1	16	20.0	20	25.0	37	46.2	4	5.0	3	3.8									80
	2	10	12.8	28	35.9	18	23.1	13	16.7	5	6.4	2	2.6			1	1.3	1	1.3	78
学	3	10	19.6	16	31.4	17	33.3	4	7.9	3	5.9	1	1.9							51
計		108	20.3	133	25.0	187	35.2	64	12.0	25	4.7	9	1.7	10	1.9	20	3.8	30	5.7	532

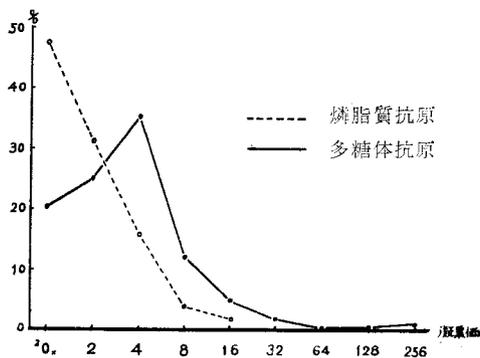


図 1 学童における凝集価

c) 両抗原の凝集価の分布を図示すると図1に示すように磷脂質抗原では指数型に近く、多糖体抗原では正規型に似た分布を示した。

d) 年令別凝集価

年令別に凝集価の推移をみるため、小学1~3年、4~6年、中学1~3年の3つの群に分けて検討した。

表5, 6は両抗原の学年別凝集価を示し図2, 3はこれを図示したものであるが、磷脂質抗原では3群は殆ど接近し、多糖体抗原では小学4~6年、中学1~3年の群では小学1~3年の群より0が減少して2×がやや高く、16×以上の凝集価のものもやや多くみられる。3群

表 5 学童における年令別凝集価  
磷脂質抗原

学年別	凝集価		2		4		8		16		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
小学 1.2.3	82	49.1	55	33.0	20	12.0	7	4.2	3	1.7	167
4.5.6	73	49.0	43	28.9	25	16.8	6	4.0	2	1.3	
中学 1.2.3	93	45.1	65	31.6	37	18.0	7	3.4	4	2.0	206
計	248		163		82		20		9		522

表 6 学童における年令別凝集価  
多糖体抗原

学年別	凝集価		2		4		8		16		32		64		128		256		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
小学 1.2.3	44	26.0	30	17.8	65	38.5	24	14.2	2	1.2	1	0.6			1	0.6	2	1.2	169
4.5.6	28	18.2	39	25.3	50	32.5	19	12.3	12	7.8	5	3.2	1	0.7					
中学 1.2.3	36	17.2	64	30.6	72	34.5	21	10.0	11	5.3	3	1.4			1	0.5	1	0.5	209
計	108		133		187		64		25		9		1		2		3		532

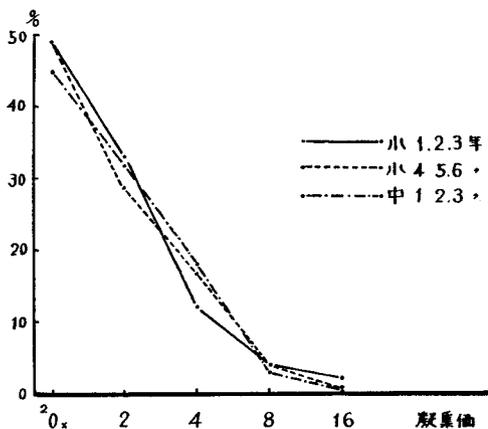


図 2 学童における年令別凝集価  
磷脂質抗原

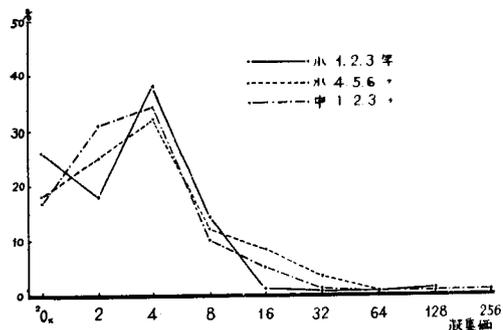


図 3 学童における年令別凝集価  
多糖体抗原

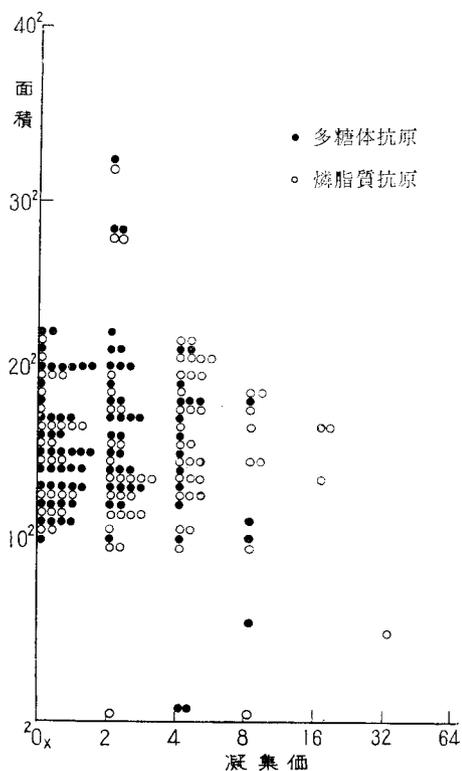


図 4 ツ反の発赤面積と凝集価

共に最高凝集価は  $4\times$  であつた。

i) 磷脂質抗原の平均凝集価

小学 1~3 年  $\bar{x}_1=1.70$

小学 4~6 年  $\bar{x}_2=1.74$

中学 1~3 年  $\bar{x}_3=1.69$

ii) 多糖体抗原の平均凝集価

小学 1~3 年  $\bar{y}_1=2.96$

小学 4~6 年  $\bar{y}_2=3.50$

中学 1~3 年  $\bar{y}_3=3.27$

e) ツ反の発赤面積と凝集価

$200\times$  ツ反の発赤面積と両抗原の凝集価は図 4 に示

す通りであるが、両抗原共に発赤面積との間に相関性は認められなかつた。

磷脂質抗原： $r=-0.002$

多糖体抗原： $r=-0.047$

3. 成人における凝集価

結核の既往歴なく、現在 X 線直接撮影で異常を認めない 18 名及び結核の既往歴あるも、現在は X 線上治癒と認められる 42 名の凝集価をみると次の通りである。

a) 結核の既往なき者の両抗原による凝集価は表 7 に示すように、磷脂質抗原では 0 は 89%， $2\times$  5.5%， $4\times$  5.5%，これに対して、多糖体抗原では 0 は 33.4%

表 7 健康成人の凝集価

(結核の既往なき者)

抗原別	凝集価		$20\times$		2		4		8		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
磷脂質抗原	16	89.0	1	5.5	1	5.5					18
多糖体抗原	6	33.4	5	27.8	6	33.4	1	5.5			18

$2\times$  27.8%， $4\times$  33.4% で最も多く、最高凝集価は  $8\times$  5.5% であつた。図 5 はこれを図示したものであるが、磷脂質抗原では 0 が最も多くて急速に凝集価は低下しているが、多糖体抗原では 0， $2\times$ ， $4\times$  が夫々 30% 前後を示している。

i) 磷脂質抗原の平均凝集価  $\bar{x}=1.12$

ii) 多糖体抗原の平均凝集価  $\bar{y}=2.16$

b) 治癒と認められるものの凝集価は表 8 に示されるが磷脂質抗原では 0 は 95%，最高凝集価は  $4\times$ ，5% であり、多糖体抗原では 0 は 28.6%， $2\times$  28.6%， $4\times$  40.5% で最も多く、最高凝集価は  $8\times$  で 2.3% であつた。図 6 はこれらを図示したものであるが、磷脂質抗原では 0 が最も多く、 $4\times$  まで急速に低下しているが、

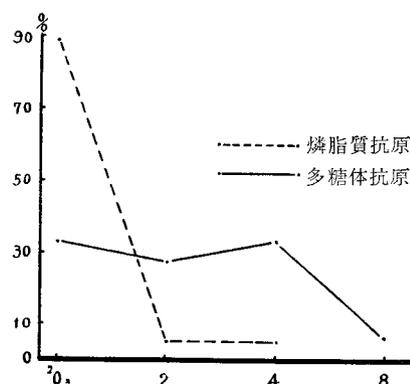


図 5 健康成人の凝集価  
(結核の既往なき者)

表 8 健康成人の凝集価

(結核の既往あるも治癒している者)

抗原別	凝集価		$20\times$		2		4		8		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
磷脂質抗原	40	95.0			2	5.0					42
多糖体抗原	12	28.6	12	28.6	17	40.5	1	2.3			42

多糖体抗原では  $4\times$  を頂点として、0， $2\times$  が多くなつており、さきの結核の既往歴なき群と似た傾向を示している。

i) 磷脂質抗原の平均凝集価  $\bar{x}=1.07$

ii) 多糖体抗原の平均凝集価  $\bar{y}=2.25$

4.  $100\times$  ツ反陰性者における凝集価

対照として満 6 才の  $100\times$  ツ反  $15\times 15\text{mm}^2$  未満、BCG 未接種の 46 名を選び凝集価を調べた。

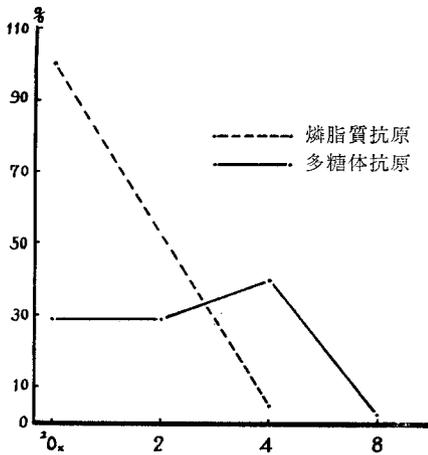


図 6 健康成人の凝集価 (現在治療せる者)

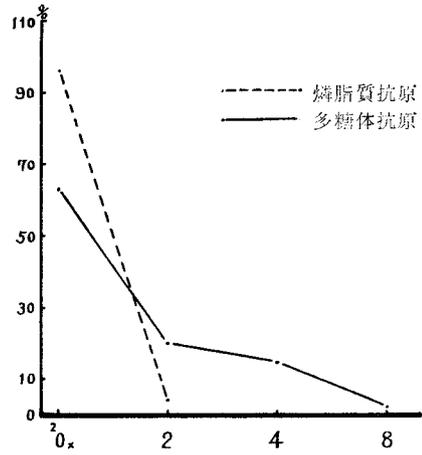


図 7 100× ツ反陰性者の凝集価

a) 表 9 は両抗原の凝集価を示すが、磷脂質抗原では 0 が 95.7%, 2× 4.3% であり、多糖体抗原では 0 は 63%, 2× 19.6%, 4× 15.2%, 8× 2.2% であり、磷脂質抗原の方の陽性度は低い。

- i) 磷脂質抗原の平均凝集価  $\bar{x}=1.02$
- ii) 多糖体抗原の平均凝集価  $\bar{y}=1.48$
- b) 図 7 は両抗原の傾向を図示したものである。

5. 健康人における両抗原の平均凝集価をまとめて図示すると図 8 の通りである。

すなわち、磷脂質抗原では 100× ツ反陰性者は 1.0, 幼児 1.0, 小学 1~3 年 1.7, 小学 4~6 年 1.7, 中学 1~3 年 1.7, 成人 1.1 で学童生徒は最も高値を示している。一方多糖体抗原では 100× ツ反陰性者 1.5, 幼児 2.1, 小学 1~3 年 2.9, 小学 4~6 年 3.5, 中学 1~

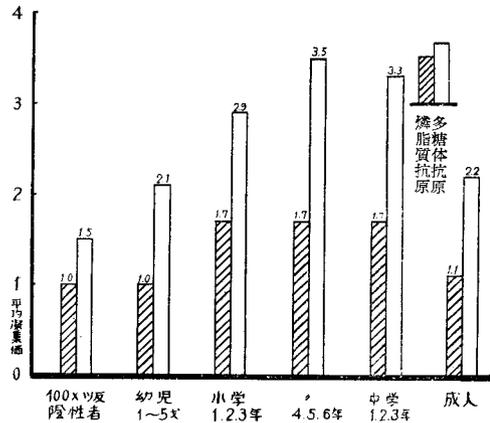


図 8 健康人における平均凝集価

表 9 100× ツ反陰性者における凝集価

抗原別	凝集価		2		4		8		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	
磷脂質抗原	44	95.7	2	4.3					46
多糖体抗原	29	63.0	9	19.6	7	15.2	1	2.2	46

3 年 3.3, 成人 2.2 で、同様に学童生徒が最も高い値を示し、次いで成人, 幼児, 100× ツ反陰性者の順である。

6. 健康人における陽性率

陽性率のとり方は諸家により異なるが、著者は 1 応 2× 以上を陽性とした。

- a) 100× ツ反陰性者の陽性率
  - i) 磷脂質抗原 4.3%

- ii) 多糖体抗原 37.0%
- b) 幼児の陽性率
  - i) 磷脂質抗原 3.0%
  - ii) 多糖体抗原 50.0%
- c) 学童生徒の学年別陽性率
  - i) 磷脂質抗原
    - 小学 1~3 年 50.9%
    - 小学 4~6 年 51.0%

- 中学 1～3 年 54.9%  
 ii) 多糖体抗原  
   小学 1～3 年 74.0%  
   小学 4～6 年 81.8%  
   中学 1～3 年 82.8%  
 d) 成人の陽性率  
 i) 磷脂質抗原  
   結核の既往なき者 11.0%  
   治癒と認められる者 5.0%  
 ii) 多糖体抗原

結核の既往なき者 66.6%  
 治癒と認められる者 71.4%

## II] 肺結核患者の凝集価

1. 小児結核 65 名について両抗原による凝集反応を実施し、病型別、病勢別に凝集価の分布をみた。

a) 病型別凝集価

病型は岡氏の分類に従い、10 型に分けた。

i) 磷脂質抗原による凝集価の分布は表 10 に示す通りである。

ii) 表 11 は多糖体抗原による凝集価の分布を示す。

表 10 小児結核における病型別凝集価

磷脂質抗原

病 型	凝集価											計
	≥0 ×	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	
初 期結核症	6		1	1								8
播種状 //	1					1		1				3
肺炎型 //	3											3
浸潤型 //	15		4	1	3	2	1	1				27
結節状 //	3			1								4
硬化型 //	2	1	1									4
混合型 //	2			1	1	1	1		2		1	9
肋 膜 炎			1									1
石 灰 沈 着	3											3
加 療 変 位	1		1	1								2
計	36	1	8	5	4	4	2	2	2		1	65

表 11 小児結核における病型別凝集価

多糖体抗原

病 型	凝集価											計
	≥0 ×	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	
初 期結核症	1		4	1	2							8
播種状 //			1				1		1			3
肺炎型 //	1	1	1									3
浸潤型 //	5	2	8		7	2	1	1	1			27
結節型 //		1	3									4
硬化型 //		1	1	1			1					4
混合型 //		1			1	2	1	1	2	1		9
肋 膜 炎					1							1
石 灰 沈 着	2	1										3
加 療 変 位			2		1							3
計	9	7	20	2	12	4	4	2	4	1		65

iii) 図 9 は両抗原による病型別平均凝集価を示し、磷脂質抗原では一般に多糖体抗原より低い値を示し、両抗

原共に初期結核、肺炎型、結節型、硬化型、石灰沈着、加療変位では平均凝集価低く、浸潤型、肋膜炎は中等度

に高く、播種状、混合型に高い値を示している。

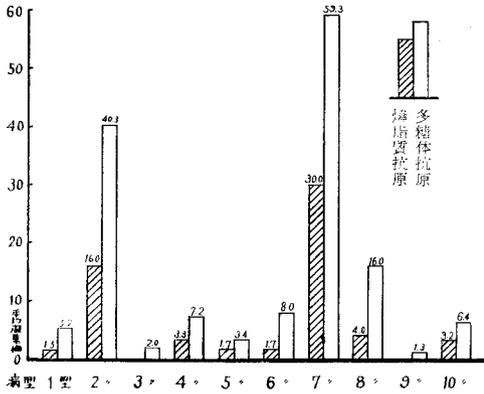


図 9 病型別平均凝集価 (小児)

b) 病勢別凝集価

病勢を安静度に従い、安静度 1~2 度を重症、3~4 度を中等症、5~8 度を軽症とし、この 3 群について凝集

価を検討した。

i) 表 12 は磷脂質抗原による病勢別分布を示すが、最高凝集価は軽症 4×, 中等症 64×, 重症 1024× で重症に最も高い。図 10 はこれらを図示したものであるが、軽症、中等症においては指数型に近い線を示している。

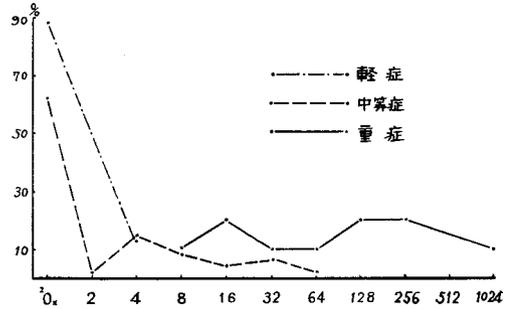


図 10 小児結核における病勢別凝集価  
磷脂質抗原による凝集価

表 12 小児結核における病勢別凝集価  
磷脂質抗原

凝集価	20×		2		4		8		16		32		64		128		256		512		1024		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
軽 症	7	87.5			1	12.5																	8
中 等 症	29	61.8	1	2.1	7	14.9	4	8.5	2	4.2	3	6.4	1	2.1									47
重 症							1	10.0	2	20.0	1	10.0	1	10.0	2	20.0	2	20.0				1	10
計	36		1		8		5		4		4		2		2		2				1		65

ii) 表 13 は多糖体抗原による病勢別分布で、最高凝集価は軽症 16×, 中等症 256×, 重症 512× を示して

磷脂質抗原と同様重症例に高い凝集価がみられる。図 11 は病勢別に凝集価の推移を示した。

表 13 小児結核における病勢別凝集価  
多糖体抗原

凝集価	20×		2		4		8		16		32		64		128		256		512		1024		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
軽 症	1	12.5	1	12.5	4	50.0			2	25.0													8
中 等 症	8	16.6	6	12.5	16	34.0	2	4.2	9	20.1	2	4.2	2	4.2	1	2.1	1	2.1					47
重 症									1	10.0	2	20.0	2	20.0	1	10.0	3	30.0	1	10.0			10
計	9		7		20		2		12		4		4		2		4		1				65

iii) 平均凝集価

磷脂質抗原

- 軽症  $\bar{x}_1=1.19$
- 中等症  $\bar{x}_2=2.28$
- 重症  $\bar{x}_3=73.51$

多糖体抗原

- 軽症  $\bar{y}_1=4.76$
- 中等症  $\bar{y}_2=5.62$
- 重症  $\bar{y}_3=97.00$

図 12 は病勢別に平均凝集価を図示したものであるが、

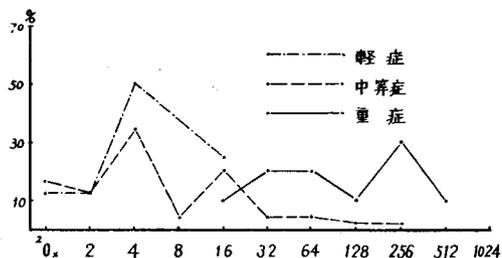


図 11 小児結核における病勢別凝集価  
多糖体抗原による凝集価

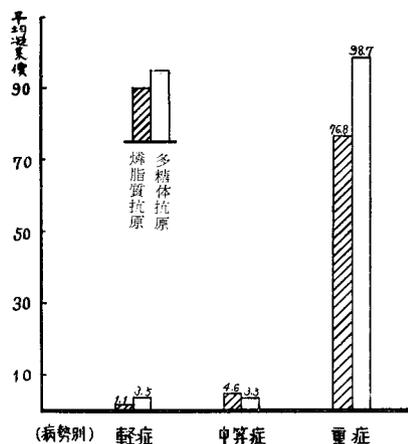


図 12 小児結核における病勢別平均凝集価

重症における平均凝集価は他をひき離して極めて高い。

iv) 重症例の信頼限界

重症例にのみ高い凝集価を示すことより陽性限界を求めると、95% の信頼度において次に示す通りである。

磷脂質抗原 73.51±5.87, すなわち, 上限は 79.38, 下限 67.64 である。

多糖体抗原 97.00±3.10, すなわち, 上限 100.10, 下限 93.90 である。

v) 病勢別陽性率 (2× 以上陽性)

	磷脂質抗原	多糖体抗原
輕 症	12.5%	87.5%
中 等 症	38.2%	83.4%
重 症	100.0%	100.0%

多糖体抗原では軽症より 80% 代であるに反し, 磷脂質抗原では軽症, 中等症では低率を示している。

c) 年令別凝集価

65 名の結核児を 6~8 才, 9~11 才, 12~14 才, 15~17 才の 4 群に分け, 図 13 に示すように両抗原による年令別凝集価の分布をみた。これらを 6~11 才, 12~17 才の 2 群に分けて両群の有意差を  $t$  テストにより検

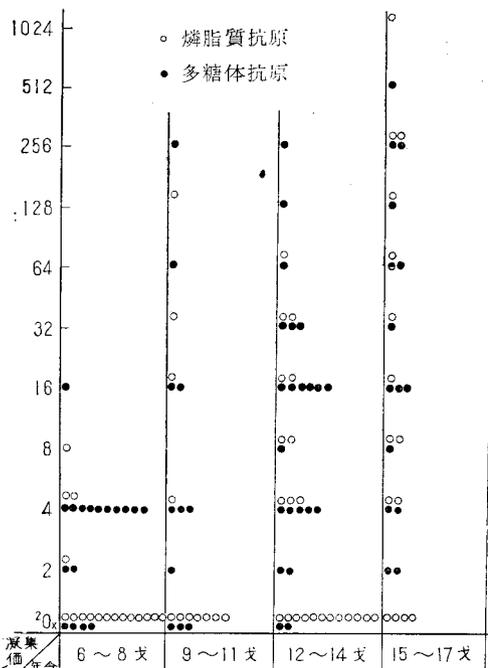


図 13 小児結核における年令別凝集価

討すると, 5% の危険率において磷脂質抗原では  $t=0.028$  で有意差は認められない。多糖体抗原では  $t=3.945$  で有意差が認められる。

2. 成人結核患者 99 名について凝集反応を実施し, 小児結核と同様に病型別, 病勢別に凝集価の分布をみ, 陽性率を検討した。

a) 病型別凝集価

i) 表 14 は磷脂質抗原による凝集価の分布を示した。

ii) 表 15 は多糖体抗原による凝集価の分布を示した。

iii) 病型別平均凝集価

図 17 は病型別平均凝集価である。磷脂質抗原による凝集価は多糖体抗原のそれより概ね低く, 両抗原共に浸潤型, 混合型に高い値を示している。

b) 病勢別凝集価

i) 軽症, 中等症, 重症 3 群の磷脂質抗原による凝集価は表 16 に示す通りであるが, 最高凝集価は軽症 8×, 中等症 256×, 重症 512× である。図 14 はこれらの凝集価の推移を図示したものである。

ii) 表 17 は多糖体抗原による病勢別凝集価を示し, 最高凝集価は軽症 64×, 中等症 64×, 重症 1024× である。図 15 はこれらの凝集価の推移を図示したものである。

表 14 成人結核における病型別凝集価  
磷脂質抗原

病 型	凝集価											計
	$2^0 \times$	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	
初 期結核症												
播種状 //	1											1
肺炎型 //			1									1
浸潤型 //	3	2	1	1	2	3	2	3	2			19
結節状 //	5		1									6
硬化型 //	17		4	2	1							24
混合型 //	4	1	4			2	4	1	3	3		22
肋 膜 炎	2				1							3
石灰沈着	20				1							21
加療変位	2											2
計	54	3	11	3	5	5	6	4	5	3		99

表 15 成人結核における病型別凝集価  
多糖体抗原

病 型	凝集価											計
	$2^0 \times$	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	
初 期結核症												
播種状 //			1									1
肺炎型 //		1										1
浸潤型 //	1				6	4	2	4	2			19
結節状 //	2	2	1		1							6
硬化型 //	5	4	8	3	2	1	1					24
混合型 //				4	5	3	3	1	2	3	1	22
肋 膜 炎			2			1						3
石灰沈着	7	9	5									21
加療変位		1	1									2
計	15	17	18	7	14	9	6	5	4	3	1	99

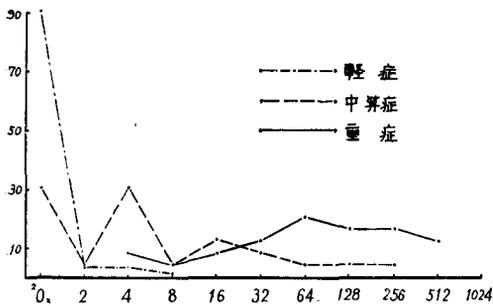


図 14 成人結核における病勢別凝集価  
磷脂質抗原による凝集価

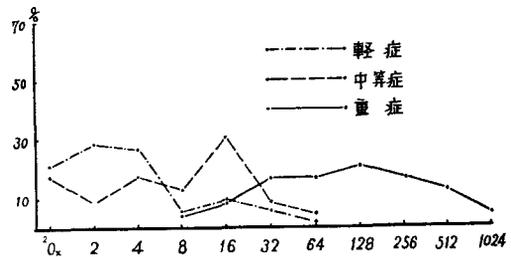


図 15 成人結核における病勢別凝集価  
多糖体抗原による凝集価

表 16 成人結核における病勢別凝集価  
 磷脂質抗原

凝集価	20x		2		4		8		16		32		64		128		256		512		1024		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
軽症	47	90.5	2	3.9	2	3.9	1	1.7															52
中等症	7	30.4	1	4.4	7	30.4	1	4.4	3	13.0	2	8.7	1	4.4			1	4.4					23
重症					2	8.3	1	4.2	2	8.3	3	12.5	5	20.8	4	16.7	4	16.7	3	12.5			24
計	54		3		11		3		5		5		6		4		5		3				99

表 17 成人結核における病勢別凝集価  
 多糖体抗原

凝集価	20x		2		4		8		16		32		64		128		256		512		1024		計
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
軽症	11	21.2	15	28.9	14	26.9	3	5.8	5	9.6	3	5.8	1	1.7									52
中等症	4	17.4	2	8.7	4	17.4	3	13.0	7	30.4	2	8.7	1	4.4									23
重症							1	4.2	2	8.3	4	16.7	4	16.7	5	20.8	4	16.7	3	12.5	1	4.2	24
計	15		17		18		7		14		9		6		5		4		3		1		99

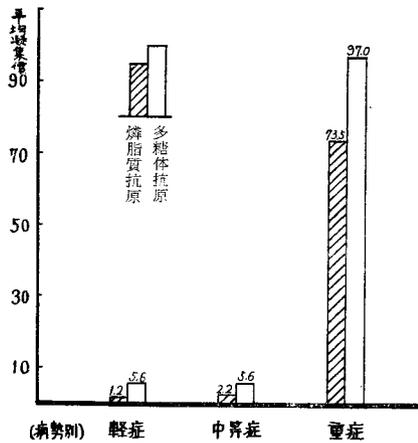


図 16 成人結核における病勢別平均凝集価

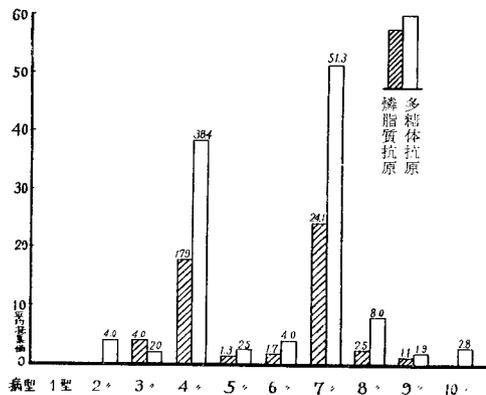


図 17 病型別平均凝集価 (成人)

iii) 病勢別平均凝集価

磷脂質抗原

- 軽症  $\bar{x}_1 = 1.13$
- 中等症  $\bar{x}_2 = 4.61$
- 重症  $\bar{x}_3 = 76.81$

多糖体抗原

- 軽症  $\bar{y}_1 = 3.46$
- 中等症  $\bar{y}_2 = 3.31$
- 重症  $\bar{y}_3 = 98.72$

図 16 は病勢別に平均凝集価を图示したものであるが、両抗原共に重症においてのみ高い値を示している。

iv) 重症例の信頼限界

重症に高い凝集価を示すので信頼限界を求めると、95% の信頼度において次に示す通りである。

磷脂質抗原  $76.81 \pm 2.52$  すなわち信頼限界の上限は 79.33, 下限 74.29 である。

多糖体抗原  $98.72 \pm 2.60$  すなわち上限 101.32, 下限 96.12 である。

v) 病勢別陽性率 (2x 以上陽性)

	磷脂質抗原	多糖体抗原
軽症	9.5%	78.8%
中等症	69.6%	87.6%
重症	100.0%	100.0%

多糖体抗原では軽症より 70% 代を示すが、磷脂質抗原では軽症に低率である。

### 総括並に考按

結核菌磷脂質を感作元とする赤血球凝集反応は、高橋、小野<sup>16)17)</sup>によれば、多糖体、蛋白を感作元とする凝集反応とは全く違つた抗原抗体系をなし、又生体内において、磷脂質抗体は多糖体及び蛋白抗体とは別個に独立して産生されるという。著者が行つた健康人並に患者における磷脂質凝集反応は、同時に行つた多糖体抗原による凝集反応とは些か違つた所見に達した。そこで以下、特に結核菌磷脂質による赤血球凝集反応の疫学的意義を Middlebrook 以来多糖体乃至は蛋白をもつてした多くの先人の業跡と比較しながら考察をすすめたいと思うが、個々の実験例においては、抗原、赤血球の相違があり、又陽性限界のとり方にも現在のところ一定の方法がないので、厳密な意味における比較は今後の研究にまたねばならないと思われる。しかしながら得られたデータを一応まとめて見ると、健康人であれば、100× ツ反陰性者、幼児、学童生徒、成人のいずれを問わず、磷脂質抗原による成績は指数型の分布を示し、これに反して多糖体抗原のそれは正規型に近い分布を示しているので、このことから磷脂質凝集反応は従来の多糖体が主として感作元となる赤血球凝集反応とは異質のものであるといえよう。即ち両抗原に対応する抗体は別個のものであることが推察される。平均凝集価では磷脂質は多糖体より概ね低い値を示している。健康人の中では学童生徒の平均凝集価が最も高く、小学 1~3 年、小学 4~6 年、中学 1~3 年では磷脂質はいずれの場合も 1.7 を示し、一方多糖体はそれぞれ 2.9, 3.5, 3.3 を示し、幼児では磷脂質 1.0, 多糖体 2.1 で学童より低い。成人の場合、結核の既往なく現在も異常なものにおいては磷脂質 1.12, 多糖体 2.16, 既往歴はあるが現在治癒と認められるものにおいては磷脂質 1.07, 多糖体 2.25 で、いずれの場合も凝集価には差が認められない。ツ反の発赤面積と凝集価の間には、磷脂質の場合も多糖体の場合も、相関性は認められなかつた。この点に関し、従来の Middlebrook 反応について、矢追<sup>5)</sup>、熊谷<sup>6)</sup>、Gernez-Rieux<sup>10)</sup>、吉田<sup>22)</sup>、水野<sup>23)</sup>、佐々木<sup>24)</sup>、吉田(清一)<sup>25)</sup>、Török<sup>26)</sup>も同様な報告をしている。又従来の Middlebrook 反応が健康人に陽性を示すことについては諸家の報告が多いが、陽性基準を 8× 以上とするものが多く、又 2×, 7×, 10× 以上とする人もあり一定しない。小児についてみるとツ反陰性 BCG 未接種群では吉田<sup>22)</sup> 9.2%, 水野<sup>23)</sup> 12.5%, Török<sup>26)</sup> は非結核児に 12.8%, 中江<sup>27)</sup> 5.3% と報告している。著者の成績では陽性限界を 2× 以上とすると、100× ツ反陰性 BCG 未接種者についてみる

と、磷脂質 4.3%, 多糖体 37.0% で、多糖体抗原では相当高い陽性率を示している。2000× ツ反陽性の幼児の場合の陽性率は磷脂質 3%, 多糖体 50% である。従来の M.D. 法で、吉田<sup>22)</sup> は自然感染と思われるツ反陽性者では 53.6% と報告している。学童生徒の陽性率は磷脂質 52.3%, 多糖体 79.5% で、両抗原とも健康人の陽性率中最も高い値を示すが、これら学童生徒は BCG を接種してから 6 ヶ月後に採血したもので、BCG の影響が問題となる。BCG の影響については、Smith<sup>4)</sup> は 100× ツ反陰性且つ凝集反応陰性者に BCG を接種して、7 週後に 76% 陽性、3 ヶ月後には 100%, 4~5 ヶ月で 76% と陽性率は低下したと言ひ、水野<sup>23)</sup> は BCG 接種後 6 ヶ月が最も高いと述べ、Haley<sup>28)</sup> は学生に BCG を接種したところ、3 ヶ月で 4~6 倍に凝集価は上昇し、6 ヶ月後には接種前に戻つたと述べ、Yoshida<sup>29)</sup> は 3~7 ヶ月以内に凝集価は漸減するといひ、沢田<sup>30)</sup> は 6 ヶ月で最も高いと述べている。これらを総合すると BCG 接種後 3~6 ヶ月で凝集価は最高に上昇し、以下漸次低下するものと、6 ヶ月で既に低下しているものがあるようであるが、著者の成績で学童生徒に両抗原とも凝集価が高いことはやはり BCG の影響が残つているものと思われる。小児の年齢と凝集価の関係について Török<sup>26)</sup> は 1~14 才までのツ反陰性非結核児の凝集反応の結果、年齢の進むに従ひ陽性率は高くなると報告しているが、著者の成績でも学童生徒においては高学年になるに従ひ、やや高率となつている。健康成人の陽性率は、結核の既往のない場合、及び治癒と認められる場合、磷脂質ではそれぞれ 11.0% 及び 5.0%, これに反して多糖体ではそれぞれ 66.6% 及び 71.4% であつた。諸家の報告によると Middlebrook<sup>1)</sup> は健康人に陽性者を認めず、Smith<sup>4)</sup> はツ反陰性者に 5%, ツ反陽性者に 52%, 矢追<sup>5)</sup> は 9%, 熊谷<sup>6)</sup> 18.3%, 佐々木<sup>24)</sup> は集団検診で異常でない者に 31%, Haley<sup>28)</sup> 17.1%, Thalheimer<sup>31)</sup> 19%, Kirby<sup>32)</sup> 10%, Fleming<sup>33)</sup> 20%, Cuthbert<sup>34)</sup> 17%, Vidal<sup>35)</sup> 33%, 加勢<sup>36)</sup> は 15.3%, Levine<sup>37)</sup> は 10%, 新海<sup>38)</sup> は 19% である。著者の実験において多糖体抗原に対して陽性率が従来の報告に比べて極めて高い事は、使用した多糖体抗原が化学的に菌体から分離されたものであるため、純度が高い事にもとづくものと思われる。又一方この場合磷脂質に対しては極めて低い陽性率しか示ささない事は、磷脂質赤血球凝集反応の診断的価値を示唆するものと思われる。

小児結核の場合、初期結核では最高凝集価、磷脂質 8×, 多糖体 16× で、平均凝集価は低かつた。Witte<sup>39)</sup> も初期結核では凝集価は低いと述べている。浸潤型は高

い値ではなく、播種型は中等度に高く、最高凝集価磷脂質 128×、多糖体 256× であつたが、混合型では最も高く、年長児に多くみられた。病勢別にみると、その陽性率は、磷脂質の場合病勢に並行して、軽症に 12.5%、中等症に 38.2%、重症に 100% で、その間明かに有意の差が認められたが、これに反して多糖体の場合は、それぞれ 87.5、83.4 及び 100% で、その間に殆んど差が認められなかつた。この事は結核患者の流血中の磷脂質抗体は病勢の進展に平行して消長する事を意味し、従つて磷脂質赤血球凝集反応は結核症の病勢の診断に価値ある事を示すものと思われる。従来の M. D. 法をもつて吉田<sup>22)</sup>は活動性結核に 77.1%、水野<sup>23)</sup>は 71.1%、中江<sup>27)</sup>は 48.1% と報告し、中江<sup>27)</sup>、Witte<sup>39)</sup>は小児の方が成人より陽性率低いことを指摘している。著者の成績でも小児の場合は成人より陽性率低かつた。中江<sup>27)</sup>はこの事を小児における抗体産生能力が弱いこと、大部分が初感染結核であつた事より説明している。又病勢と凝集価の関係については Witte は平行性がないといい、Beblinger<sup>40)</sup>は臨床的経過と凝集価の推移は一致し、高い凝集価は活動性であることを意味すると云つている。Langercranz<sup>41)</sup>は凝集価の上昇の最も多くは発病後 3~5 ヶ月であるとし、臨床像と凝集価の間に明確な関係はないと述べている。著者の成績では重症例において平均凝集価が高値を示し、重症の信頼限界をみると、磷脂質抗原では上限 79.4、下限 67.6 であるから 64× 以上は活動性か否かの判定に有用であり、多糖体抗原では上限 100.10、下限 93.90 であるので、64× は疑わしく、128× 以上は活動性を意味するものと思われる。又年齢別凝集価は多糖体抗原では年長児の方に高い凝集価を持つ者が多いが、磷脂質抗原では年少児と年長児の間に有意の差は認められず、この事も又磷脂質赤血球凝集反応の方が診断的価値が高い事を意味するものと思う。

成人結核については病型別の平均凝集価は、両抗原とも、浸潤型と混合型に特に高く、他の病型では低かつた。岡本<sup>42)</sup>は肺病巣の切除により M. D. 法凝集価に著しい変動があることから、凝集価は直接病巣の拡がりとの関係があると云つている。病勢別に平均凝集価をみると、軽症、中等症では磷脂質、多糖体それぞれ 1.1、3.5、4.6、3.3 であるが、重症では磷脂質 76.8、多糖体 98.7 という高値を示し、これらの信頼限界は磷脂質抗原の上限 79.33、下限 74.28 で、多糖体抗原では上限 101.30、下限 96.10 でいずれも 64× は疑わしく 128× 以上は活動性結核を想像出来る。陽性率をみると、磷脂質抗原では軽症 9.5% で極めて低く、中等症では 69.6% と上昇し、重症では 100% で病勢間に差が認められるが、

多糖体抗原では軽症 78.8%、中等症 87.6%、重症 100% で病勢間に差が認め難い。多糖体の場合を報告と比較してみると、Rothbard<sup>37)</sup> 92.3%、Smith<sup>43)</sup> 80%、矢追<sup>5)</sup>は結核症に 93%、活動性結核に 96%、佐々木<sup>34)</sup>は集団検診で異常を認めたものに 81%、吉田(清一)<sup>33)</sup>は凡ての結核に 83.3%、軽症 51.2%、中等症 93.6%、重症 100%、Haley<sup>38)</sup> 54.5%、Fleming<sup>38)</sup> 44%、Cuthbert<sup>34)</sup> 62%、Vidal<sup>35)</sup> 66%、加勢<sup>36)</sup> 89.9%、Mollov<sup>43)</sup> は 70% と報告している。このように従来の M. D. 法に関して諸家の報告はまちまちで、陽性率は 40% 代より 100% まであり、本法は活動性結核に特異的であるとするものと、診断的には役立つないとするものがあるが、この不一致は従来の M. D. 法には主としてツベルクリンが感作元として用いられたために生じたものと思われる。元来ツベルクリンは蛋白、多糖体、リピッドを含有しており、血球感作元としては極めて不純なものであるばかりでなく、感作能も各サンプルによつてまちまちである事はよく経験されているところである<sup>44)</sup>。従つて研究者によつて成績に差を生ずるわけで、診断法としては信頼度が高いとは云われない。他方、磷脂質赤血球凝集反応の成績を見ると、結核症の病型との関係は未だ明かではないが、病勢とはよく並行している。この事は磷脂質赤血球凝集反応が結核症の進展治癒の度合の客観的診断法としてかなりの価値をもつている事を示すものと思われる。

## 結 論

1. 健康人については 100× ツ反陰性 BCG 未接種者 46 名、幼児 32 名、学童生徒 532 名、成人 60 名、結核患者については小児 65 名、成人 99 名を対象とした。
2. Middlebrook-Dubos の法に準じ、赤血球は綿羊、感作元は結核菌々体磷脂質 Pd. mix, Pd. ha 及び菌体多糖体 U-Lps I を使用した。
3. 磷脂質抗原による凝集価は多糖体抗原より一般に低く、健康人の凝集価の推移は磷脂質抗原では指数型、多糖体抗原では正規型に近い分布を示し、両抗原による凝集反応の抗体は異質のものであることが推測された。
4. 健康人の平均凝集価は磷脂質、多糖体それぞれ、100× ツ反陰性者 1.0、1.5、幼児 1.0、2.1、小学 1~3 年 1.7、2.9、小学 4~6 年 1.7、3.5、中学 1~3 年 1.7、3.3、成人 1.1、2.2 である。
5. ツ反の発赤面積と凝集価の間に両抗原共相関性は認められなかつた。
6. 健康人の陽性率は 2× 以上を陽性とする 100× ツ反陰性者では磷脂質、多糖体それぞれ 4.3%、37.0%、

幼児 3.0%, 50%, 学童生徒 52.3%, 79.5%, 成人は結核の既往なき者 11.0%, 66.6%, 治癒と認められる者 5.0%, 71.4% で, 学童生徒に陽性率高いのは BCG 接種の影響と思われる。

7. 小児結核では混合型に高い平均凝集価を示し, 病勢別平均凝集価は磷脂質, 多糖体それぞれ, 軽症 1.2, 5.6, 中等症 2.2, 5.6, 重症 73.5, 97.0 で重症に特に高く, 重症の信頼限界は磷脂質では上限 79.4, 下限 67.6 で, 多糖体では上限 100.10, 下限 93.90 である。年令別凝集価は多糖体抗原では年長児の方に凝集価が高いが, 磷脂質抗原では年長児と年少児の間に有意な差は認められない。陽性率は磷脂質, 多糖体それぞれ軽症 12.5%, 87.5%, 中等症 38.2%, 83.4%, 重症 100%, 100% で, 磷脂質では病勢間に差が明かなのに反し, 多糖体抗原では差が認め難い。

8. 成人結核患者の平均凝集価は病型別に浸潤型と混合型に高く, 病勢別平均凝集価は磷脂質, 多糖体それぞれ軽症 1.1, 3.5, 中等症 4.6, 3.3, 重症 76.81, 98.7 で重症に特に高く, 重症の信頼限界は磷脂質では上限 79.33, 下限 74.29, 多糖体では上限 101.32, 下限 96.12 である。陽性率は磷脂質, 多糖体それぞれ, 軽症 9.5%, 78.8%, 中等症 69.6%, 87.6%, 重症 100%, 100% で小児結核患者と同様磷脂質抗原では病勢間に差があるに反し, 多糖体抗原では差が認められず, 磷脂質赤血球凝集反応は結核症の病勢の客観的診断法としてかなりの価値をもつものと思われる。

#### 文 献

- 1) Middlebrook, G. & Dubos, R.J.: J. Exp. med., **88** (5), 521, 1948.
- 2) Scott, N.B. & Smith, D.T.: J. Lab. & Clin. Med., **35** (2), 303, 1950.
- 3) Rothbard, A.S., Dooneief, A.S. & Hite, K.E.: Proc. Soc. Exp. Bio. & Med., **74**, 72, 1950.
- 4) Smith, D.T. & Scott, N.B.: Amer. Rev. Tbc., **62**, 121, 1950.
- 5) 矢追秀武, 武井 盈, 前田博司: 総合医学, **8**, 109, 165, 412, 569, (昭 26).
- 6) 熊谷直秀: 日新医学, **38** (8), 481 (昭 26).
- 7) 小路 弘: アレルギー, **1** (2), 16 (昭 27).
- 8) Middlebrook, G.: Amer. Rev. of Tbc., **62** (2) 223, 1950.
- 9) Middlebrook, G.: J. Clin. Invest., **29**, 1480, 1950.
- 10) Gernez-Rieux, C.H., & Toquet, A.: Ann. Inst. Pasteur., **3**, 1, 1950.
- 11) Pound, A.W.: J. Path. Bact., **64**, 136, 1952.
- 12) Boyden, S.V.: J. Exp. Med., **93**, 107, 1951.
- 13) 進藤宙二: Yokohama, Med Bull., **3**, 298, 1952.
- 14) 若倉和美: アレルギー, **2** 1, 110, (昭 29).
- 15) 根津尚光: 日細, **8**, 777 (昭 28).
- 16) 高橋義夫, 小野勝男: 結核の研究, 第 7 集, **1** (昭 32).
- 17) Y. Takahashi & K. Ono: Science, **127**, 3305, 1053, 1958.
- 18) 高橋義夫, 深江 肇: 結核の研究, 第 8 集, **19** (昭 33).
- 19) Bukonz, S.C.: J. Lab. & Clin. Med., **31**, 394, 1946.
- 20) Boquet, A., & Nègre, L.: Ann. Inst. Pastur., **37**, 787, 1923.
- 21) 進藤宙二: 血清学の新しい見方と考え方, 78 (昭 31).
- 22) 吉田 久, 内藤昭三: 小児科臨床, **5**, 5, 1 (昭 27).
- 23) 水野幸治: 日新医学, **39**, 8, 435 (昭 27).
- 24) 佐々木馨: 北海道医学雑誌, **29**, 9-10, 1559 (昭 29).
- 25) 吉田清一, 原沢道美: 結核, **29**, 2, 55 (昭 29).
- 26) Török, J.: Mschr. Kinderheilk., **104**, 447, 1956.
- 27) 中江亮一, 野々山町子, 瀬戸吉枝: 小児科臨床, **7**, 5, 372 (昭 29).
- 28) Haley, R.R.: Amer. Rev. Tbc., **66**, 58, 1952.
- 29) H. Yoshida: Mschr. Kinderheilk., **102**, 6, 301, 1954.
- 30) 沢田昌三: 小児科臨床, **5**, 1, (昭 27).
- 31) Thalheimer, W.: Amer. Rev. Tbc., **63** (6), 667, 1951.
- 32) Kirby, W.M.M.: Amer. Rev. Tbc., **64** (1), 71 1951.
- 33) Fleming, J.W., Runyon, E.H., & Cammings, M.M.: Amer. J. Med., **10**, 6, 704, 1951.
- 34) Cuthbert, R.J.: Glasgow Med. J. 1952.
- 35) Vidal, J., Carrere, L., Roux & Husson: Montpellier Med., **45**, 3, 26, 1954.
- 36) 加勢定熊: 北海道医学雑誌, **30**, 1-2-3, 70 (昭 30).
- 37) Levine: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **76**, 171, 1951.
- 38) 新海 恒: 日本医科大学雑誌, **19**, 1011, (昭 27).
- 39) Witte, A. & Gericke, D.: Mschr. Kinderheilk., **100**, 11, 485, 1952.
- 40) Berblinger, W. & Brodhage, H.: Bull. schweiz. akad. med. Wiss., **9**, 3-4, 235, 1953.
- 41) Langercranz, R., Peterson, J.C. & Lind. J.: Acta Pediatr., **42**, 2, 113, 1953.
- 42) 岡本享吉: 結核, **31**, 10, 612 (昭 31).
- 43) Mollov, M. & Kott, T. J.: Amer. Rev. Tbc., **65**, 2, 194, 1952.
- 44) Gernez-Rieux: Fortschritte der Tuberkuloseforschung, V, 67, 1952.