



Title	内因性ブドウ膜炎における自己免疫機構の関与に関する研究：第1報 間接血球凝集反応による自己抗体の証明
Author(s)	工藤, 英夫; KUDO, Hideo; 木村, 卓郎 他
Description	
Citation	結核の研究, 29, 17-23
Issue Date	1969
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26793
Type	departmental bulletin paper
File Information	29_P17-23.pdf



内因性ブドウ膜炎における自己免疫機構の関与に関する研究

第1報 間接血球凝集反応による自己抗体の証明

工 藤 英 夫

(北海道大学医学部眼科学教室 主任：杉浦清治教授)

木 村 卓 郎

(北海道大学結核研究所細菌部 主任：大原 達 教授)

眼科学の領域において、内因性ブドウ膜炎の病因論は最も論議の多い問題の一つである。その成因に関して、従来いろいろな説が唱えられたけれども、結核説、連鎖球菌過敏症説、ウィールス感染説等はその論拠の乏しさの故に次第に影をひそめ、現在自己免疫説が最も有力視されているのは周知の如くである。ブドウ膜は解剖学的にみて極めて血流に富み、眼の網内系細胞はその大半がここに存在するから、膜自体免疫学的な修飾を受け易く、この意味で、ブドウ膜炎に自家免疫機構の関与を考へることは理由のないことではない。事実臨床的な立場からみても、ブドウ膜炎のうちには交感性眼炎、Vogt—小柳—原田症候群、Behçet 症候群、uveoencephalitis 等、自家感作に基づくと考えられる全身症状を伴うものが多い。ブドウ膜炎にアレルギー説が提唱されたのはかなり古く、1910年 Elschmig¹⁾ が交感性眼炎においてブドウ膜の自己抗原性を記載したのに始まる。彼は^{1)~4)}、ブドウ膜が損傷を受けるとこれから色素が遊離し、体細胞がこれと反応することによって自己抗体を形成するものと考えた。この説は大方の興味と注目を浴び、爾来今日に至るまで、賛否相半ばする多数の追試が行なわれてきた。生体内において自己の体成分が抗原性を発揮するという考え方は、当時非常に大胆なものと見られたに違いないが、橋本病において thyroglobulin に対する自己抗体の存在が確認されて以来⁵⁾、Elschnig の pioneer 的見解は再び高く評価されようとしている。しかしながら、これに対して反対のないしは懐疑的意見を持つ学者も決して少なくはない。鹿野⁶⁾ も述べているように、「ブドウ膜炎自己免疫病説の根拠は現在なお明確なものということはできず、これ迄の報告を仔細に検討してみるならば、ブドウ膜の自己抗原性の証明においてもはなはだあきたらぬものがある」からである。

自己免疫の立場からブドウ膜炎を検討した論文を通覧

してみるに、i) ブドウ膜組織の免疫学的研究、ii) 抗原感作によるブドウ膜炎の実験的再現、iii) ブドウ膜成分に対する皮膚アレルギーの観察、iv) 血清反応による自己抗体の証明、等に分類することができよう。しかしこれら4項目のすべてにおいて、なお検討すべき余地は多分に残されている。以下各項目について、これまでの研究業績を簡単に振り返ってみたい。

ブドウ膜の抗原性を調べた Elschmig は、前記の如く特異抗原としてその色素を重視し、このものは種属特異性を示さず、臓器特異性のあることを立証した。これに賛同するものに Woods⁷⁾、中村⁸⁾、曾根⁹⁾¹⁰⁾、村上¹¹⁾ 等の報告がある。これに対して酒井¹²⁾ は、ブドウ膜色素に抗原性を認めながらも、過敏性抗原としての働きはないと結論し、Szily,¹³⁾ 遊佐¹⁴⁾ らは、純粋な色素が同種は勿論、異種動物に対しても抗原性を示さなかったのを見ている。水川一派^{15)~17)} は免疫電気泳動、ゲル内沈降反応、補体結合反応等によってウシ・ブドウ膜の抗原構成を詳細に追求し、ブドウ膜に独自の特異抗原が存在することは観察しているが、色素自身には抗原性を認めていない。

第2の項目、すなわちブドウ膜炎の自家アレルギー説を証明するため、homologous な uveal tissue で動物を感作し、人工的な uveitis の発症を見ようとした実験は古来はなはだ多い。初期の研究は多く不成功であったが、1949年 Collins¹⁸⁾ は、モルモットおよびサルにおいて homologous なブドウ膜組織による experimental uveitis の発現を報じ、その後 Aronson ら^{19)~24)}、Walker ら²⁵⁾ によってこれが確認された。これに対し Collins の追試を行なった Miescher²⁶⁾ および Naquin²⁷⁾ は否定的な成績を得ている。実験的ブドウ膜炎の成立にはかなり大量のブドウ膜抗原と長期間の反復感作を一般に必要とする。しかし、このような注意を払っても、ウサ

ギにおいては多くの場合ブドウ膜炎を起すことができなかった^{26)28)~33)}。ウサギにおける成功例としては、Vannas ら³⁴⁾ および Aronson²⁴⁾ の報告をあげ得る。前者は、切除した眼を腹腔内に埋没するという新しい technique でウサギを免疫し、5週後に切除手術をしない眼に uveitis の組織変化が起るのを観察した。後者の成績で注目すべき点は、homologous な抗原によって uveitis の発症が見られるのに反し、heterologous な眼組織では、単に抗体産生を認めるのみで、uveitis は起らないという事実である。一方最近の Wacker ら³⁵⁾ によれば、網膜を Freund の adjuvant と共に接種すると、ただ1回の注射でも uveitis を起し得るが、ブドウ膜自身の1回注射はこれを起し得なかったという。ブドウ膜の頻回注射を要する理由として、uveal tissue 中に少量 contaminate している retinal specific antigen の存在が、ブドウ膜炎成立に必要な因子である、と彼らは考えている。この点、特異性に疑問を生ずるが、更に注目すべきは rat における Waksman ら³⁶⁾ の報告で、彼等は単に complete Freund's adjuvant のみで kerato-uveitis その他のアレルギー性病変が惹起するのを見ている。もしこれが真であるならば、上述した諸家の実験は、ほとんどすべてが Freund の adjuvant を用いたものである点において、その特異性に重大な疑義を懐かずにはいられなくなってくる。

項目第3の皮膚反応に関しても、上記と同様賛否両論がある。Woods^{37)~39)} らはウシのブドウ膜色素を抗原として患者に皮膚反応を行ない、交感性眼炎患者に過敏性反応が出るのを最初に報告した。Friedenwald⁴⁰⁾ もこれを認め、Mc Pherson & Woods⁴¹⁾ は Vogt—小柳—原田症候群患者5例中3例に皮膚反応の成立を見ている。しかしブドウ膜炎における皮膚反応を全く否定する学者も決して少なくはない^{42)~45)}。また Wacker ら³²⁾ によると、ブドウ膜抗原による skin test は正常ウサギも免疫ウサギも同様に positive であったので、患者の場合にも non-specific に反応の現われる可能性を、十分考慮に入れる必要がある。

第4の自己抗体を証明する研究については、Elschnig が補体結合反応によってこれに成功して以来、夥しい数の論文が発表されている。用いられた血清学的方法は、沈降反応⁴⁶⁾、immunodiffusion²³⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾、補体結合反応¹⁾²⁾²⁵⁾³⁷⁾、間接血球凝集反応¹⁶⁾¹⁷⁾、PCA⁵⁴⁾ 等極めて多彩で、あるものは患者血清^{1)2)17)17)37)46)~50)52)53)} について自己抗体を証明し、あるものは実験動物²³⁾²⁵⁾⁵¹⁾ において、自己または同種眼組織で免疫した場合の autoantibody を証明している。これら諸報告の問題点については、後

に考察の項で論ずることにしたい。

以上述べた如く、ブドウ膜炎の成立機転については自己免疫説が有力であるとはいえ、諸家の成績は必ずしも一致しておらず、この説を支持すると思われる実験成績も、詳細に検討してみれば幾多の弱点を含んでいることは否めない。

われわれもまた、ブドウ膜炎が真に自己免疫病の範疇に入る疾病であるか否かを検討する目的で本実験を始めた。特にここでは内因性ブドウ膜炎中 Vogt—小柳—原田症候群と Behçet 症候群に重点をおき、患者血清中よりの自己免疫抗体の証明を先ず本報において試みた。これらが自己免疫病であるためには、自家組織に対する抗体の存在が第一要件だからである。もとより自己抗体の証明にはいろいろな困難が伴う。その1つは純粋な反応原を得ることであり、他の1つは自己抗体の検出に当って最も感度の高い方法を見出すことである。一般に自家組織は抗原性が弱いものであるから、血清の抗体価は低いのが常識で、これを検出することは必ずしも容易ではない。諸家の報告の中には非常に高い陽性率を示した成績も見られるが、われわれは検出率そのものよりも、異論のない自己抗体であるか否かを、より重視すべきであると考ええる。換言すれば、この場合最も問題にされなければならないのは反応の特異性である。われわれの自己抗体を証明し得た例数ははなはだ少数ではあるけれども、血清反応から見た限りにおいては、Vogt—小柳—原田症候群、Behçet 症候群共に自己免疫機構の関与を想定して差支えあるまい。但し他の免疫病と同様、それが疾病の原因であるのか結果であるのかは別の問題である。

実験材料並びに方法

1) 被検血清。Vogt—小柳—原田症候群患者血清12例、交感性眼炎血清1例、Behçet 症候群患者血清12例、その他のブドウ膜炎患者血清(発症後1ヵ月未満の外来患者)17例、健康者血清47例、計血清試料89例。

2) 自己抗体証明法。自己抗体の証明には間接赤血球凝集反応(以下 HA)を用いた。すなわち患者血清を10倍から始めて倍数稀釈し、これにタンニン酸処理・抗原感作ヒツジ赤血球一滴ずつを加えて一夜放置、Stavitsky⁵⁵⁾ の criteria における two plus pattern を endpoint として成績を判定した。本報においては、血清稀釈40倍以上に血球凝集が認められた時、これを陽性反応と見なした。

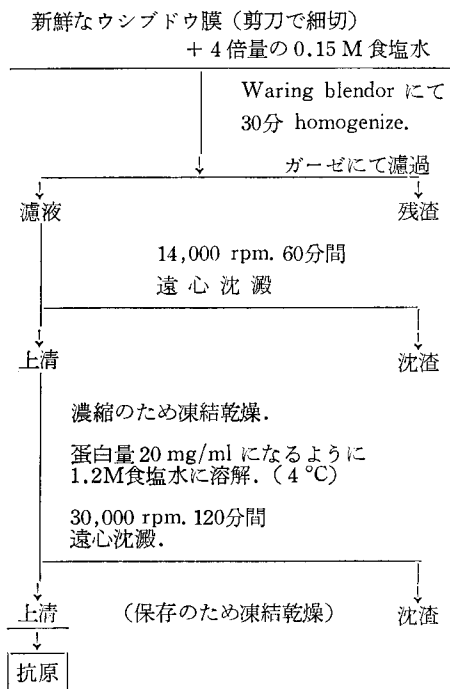
a) 抗原作製法：その大略は表1に示す如くである。すなわち屠殺牛より摘出した新鮮なブドウ膜を剪刀でできるだけ細切した後、これに4倍量の0.15 M 食塩水を

加え、周囲を氷で冷した Waring blender で30分間十分に homogenize する。これによってブドウ膜組織は泥状の suspension になるが、なお若干の粗雑物を含むから、これをガーゼにて除去、濾液を 14,000 rpm, 60分間遠沈して沈渣を捨てる。上清は淡褐色を呈しブドウ膜色素と蛋白成分よりなるが、濃縮の目的でこれを凍結乾燥した後、蛋白量 20 mg/ml になるように 1.2 M 食塩水に溶解する。これを更に 30,000 rpm 2時間遠沈して沈渣を除き、得たる上清液を抗原液として血球感作に用いた。なおこの上清は保存のため凍結乾燥し、用に臨んで適宜の蛋白濃度になるよう蒸留水に溶かして使用した。

b) 血球感作法：大体 Stavitsky⁵⁵⁾ の方法に準じ、次の如くして感作血球を作った。

(i) Alsver 液に保存したヒツジ赤血球を十分洗滌し、pH 7.2 の phosphate buffered saline (以下 PBS) で 2.5% の血球浮游液を作る。ii) これに同量の 10,000 倍タンニン酸を加えて 37°C に 10 分間 incubate 後、PBS で 3~5 回よく洗う。iii) 再びこれを 2.5% の浮游液とし同量のブドウ膜抗原液を加えて室温に 30 分間放置する。抗原液は蛋白濃度 2 mg/ml のものを用いた。iv) 1/100 量の正常家兎血清 (ヒツジ赤血球で吸収したもの。以下 NRS) を含む PBS で iii) の浮游液を 3~5 回静かに洗

表 1 ブドウ膜抗原の調製法



い、最後に 1/100 NRS 加 PBS で 2.5% 浮游液としたものを HA に用いた。なお対照として抗原液の代りに食塩水で同様に処置した非感作血球を作った。

実験成績

1. 至適血球感作濃度の検討

本試験を行なうに先立って、血球感作に用いるブドウ膜抗原の至適濃度を決定するために次の予備実験を行なった。すなわちブドウ膜抗原の蛋白濃度をいろいろに変えて 10 mg/ml から 0.25 mg/ml に至る 6 段階の溶液を作り、それぞれで血球を感作して、同じ血清に対する反応の現われ方を比較した。用いた血清は同じブドウ膜でウサギを免疫して得たものである。結果は表 2 に示す如く、蛋白濃度 2 mg~5 mg/ml のブドウ膜抽出液に対して最も強い反応が得られたので、以下血球感作には 2 mg/ml のブドウ膜抽出液を用いた。

表 2 HA 反応における抗原感作濃度の検討*

抗原濃度	血清稀釈 **											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10 mg/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-
5 mg/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-
2 mg/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-
1 mg/ml	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-
0.5mg/ml	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-
0.25mg/ml	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-
非感作	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* 抗血清はウシ・ブドウ膜抽出液で免疫したウサギ血清。

** 血清稀釈の数字は 20×2^n における n の値を示す。

2. Vogt—小柳—原田症候群患者血清における自己抗体の証明

Vogt—小柳—原田症候群を示す 13 例の患者血清 (うち 1 例の交感性眼炎を含む) について HA 反応を行なった成績は表 3 の如くである。陽性者は 13 例中 3 例に過ぎなかったが、それぞれ 80 倍、160 倍、320 倍と、かなり高い力価を示し、かつ時期を異にして血清を採取した場合にも同じ成績が見られたことから、再現性の点においても問題はない。なお便宜上この表に加えた交感性眼炎の患者では陽性成績が得られなかった。この表において陽性者はいずれも発病後の経過が比較的長いもの (1 年以上) である点に興味がある。

3. Behçet 症候群血清における自己抗体

表 4 に示す如く、12 例中 1 例にしか自己抗体は証明できなかった。力価は 80 倍で中等程度のものであるが、対

照(表5)と比較して非特異的なものでないことは明らかである。

4. その他のブドウ膜炎患者並びに正常対照者の HA 反応。

結果は表5に示した。この表に掲げた患者は Vogt-小柳-原田症候群, Behçet 症候群以外のブドウ膜炎でいろいろな原因のものが含まれており, 発病後1ヵ月未満の外来者であるが, うち1例に80倍の力価を示す陽性例がみられた。これまで検査した患者血清の対照として, 健康者47例の成績をこの表に加えたが, 全例陰性で, 最初の稀釈10倍においても血球凝集は全く見られなかった。

表3 Vogt-小柳-原田症候群患者血清の HA 反応

症例	年齢	性別	眼症状以外の所見	発病後の経過年数	その後の観察期間	HA 力価
古熊	42	♂	白斑, 白毛	3年	2年	160
湯浅	30	♂	白毛	4年	6ヵ月	320
佐藤	26	♀		2週	2ヵ月	—*
早崎	26	♀	白斑, 白毛	1週	8ヵ月	—
藤居	30	♀	白毛	6ヵ月	1年	—
高木	18	♀		1週	1ヵ月	—
青野	37	♂		2日	6ヵ月	—
釜	27	♂		6ヵ月		—
二宮	26	♂		1ヵ月	3ヵ月	—
北出	31	♂	白毛	6ヵ月	3ヵ月	—
中山	42	♀		2ヵ月		—
鈴木	26	♂	白斑, 白毛	1年		80
佐藤**	39	♀	白毛	2週	1年	—

* 血清稀釈10倍で陰性のもの。

** 交感性眼炎患者(受傷6週後に発症)。

表4 Behçet 症候群患者血清の HA 反応

症例	年齢	性別	ブドウ膜炎以外の所見	発病後の経過年数	その後の観察期間	HA 力価
林	9	♂	アフタ, 紅斑	3ヵ月	3ヵ月	—*
荒井	34	♂	アフタ	1ヵ月	1年	—
常富	34	♀	アフタ, 紅斑, 陰部潰瘍	1ヵ月	6ヵ月	—
関田	30	♂	アフタ, 陰部潰瘍	5年	1年	—
和田	34	♀	アフタ, 紅斑, 陰部潰瘍	3年	1年	—
常陸	39	♀	紅斑	2年		—
中林	26	♂	アフタ, 陰部潰瘍	4年	1年	—
種田	41	♂	アフタ, 紅斑	1年	1年	—
横山	34	♂	アフタ	3ヵ月	3ヵ月	—
松本	24	♂	アフタ, 紅斑, 陰部潰瘍	6年	1年	—
遠藤	41	♂	アフタ	3年	3ヵ月	80
永島	31	♂	アフタ, 紅斑, 陰部潰瘍	1ヵ月	3週	—

* 血清稀釈10倍で陰性のもの。

表5 Vogt-小柳-原田症候群, Behçet 症候群, 以外のブドウ膜炎患者並びに正常者の HA 反応

ブドウ膜炎				正常対照	
症例	年齢	性別	成績	成績はすべて陰性	
小川	13	♀	80	高岡26♀, 辰巳33♂, 渡辺25♂	
滝本	35	♀	—	宮崎33♂, 麻生52♂, 藤田34♂	
梅沢	26	♀	—	中井36♀, 山内34♀, 三上23♀	
本間	43	♀	—	日陰15♂, 差敷11♂, 村田43♀	
森国	34	♂	—	能田24♂, 三浦23♀, 田所32♀	
西津	46	♂	—	米沢54♀, 西山46♂, 清田21♀	
本山	37	♀	—	橋本28♂, 福本34♀, 大石35♀	
大茂	32	♂	—	宮本5♂, 菅原27♂, 長谷川40♂	
菅野	36	♀	—	萩生20♀, 遠藤28♂, 国井33♀	
竹田	20	♀	—	三沢6♂, 小山48♂, 花田47♂	
平松	43	♀	—	亀川33♀, 菊部65♀, 村井33♀	
加治	33	♀	—	望月28♀, 竹本48♀, 畑中13♀	
樋口	39	♀	—	佐藤43♂, 宮田26♂, 山本36♀	
大下	21	♂	—	千成17♂, 三上23♂, 今野23♂	
吉田	38	♂	—	和仁58♂, 浜谷5♂, 池田67♀	
岩崎	26	♀	—	渡辺44♀, 渡辺10♂,	
塩原	26	♀	—		

考 察

本報告において自己抗体の証明された症例は Vogt-小柳-原田症候群患者3例, Behçet 症候群患者1例, その他のブドウ膜炎患者1例で, 陽性率の点からみればはなはだ低い。しかしながら対照47例中1例も陽性例をなかった事から, ブドウ膜色素がブドウ膜炎の発症に対し何らかの因果関係を持つものであることは肯定してよからう。すなわちブドウ膜色素は自家抗原性を有し, ブドウ膜炎患者はこれに対して自己抗体を産生する。問題は自己抗体を detect すべき反応の鋭敏度と特異性である。各種血清反応によって証明される抗体が同じものであるという保証はないから, 厳密に言えば血清反応の感度は相互に比較し得べきものではない。しかし抗体窒素に換算して検出し得べき最少量という観点から比べるならば, 最も鋭敏な group として PCA および immune adherence, 次いで HA と補体結合反応(以下 CFT) をあげ得る。われわれはブドウ膜炎の自己抗体を証明せんとするに当って比較的感度の高い HA と CFT の両者を採んだが, CFT では全例が陰性であった(本報においては成績省略)。すなわちわれわれの用いた 50% 溶血単位法では, 血清の20倍稀釈まで抗補体作用を示すのでそれ以上の稀釈で溶血阻止が起らなければ陽性と判定し

得ないが、かかる力価は1例も得られなかった。HAは大体抗体窒素0.005 μg までを証明することができ、われわれ80は倍から320倍まで4例の陽性例を観察した。しかしCFTとの違いが反応の感度によるものか、抗体自身の性状によるものかは更に検討の余地があろう。なお抗原としては、いう迄もなく同種であるヒト・ブドウ膜を用いることが望ましいけれども、ヒトから十分量の抗原を得ることは困難であるから、本実験においてはウシのそれを用いた。ブドウ膜、ことにその色素は臓器特異性を持つことが証明されているので¹⁹⁻²³⁾、抗原がヒト以外の動物に由来するものであっても、得たる成績に著差はないものとする。

ここで先人の業績を振り返ってみるに、ブドウ膜炎における自己抗体の検出率は、報告者によってかなりの開きが見られる。これは反応の実施、条件、手技の相違に基づくところ大であろうが、判定基準の相違も無視することはできない。例えば山本¹⁶⁾はわれわれと同じくウシ・ブドウ膜の水溶性成分を抗原としてHA反応を行ない、Vogt—小柳—原田症候群で83%、Behçet 症候群50%、その他のブドウ膜炎50~80%、交感性眼炎100%（但し2例中2例）と驚くべき高率の陽性成績をあげ、水川¹⁷⁾も同じくHAで52.5~62.5%（三村のドイツ人患者についての成績）の高率に陽性例を観察しているが、前者は8倍以上を陽性とし後者は20倍以上をプラスとしている如く、判定基準が一定していない。反応の陽性限界を厳格に求めるには多数の例を推計学的に処理して決めるべきであるが、われわれは一応HAにおいて、40倍以上を陽性に採れば大過ないものとする。この稀釈以上では非特異反応および自然抗体による反応を除外し得るからである。およそこの種の研究において重要なことは非特異反応を除くことであり、検出された自己抗体は、想定される自己免疫疾患以外の血清において、全く、または殆んど証明されないものでなければならない。この意味からすれば、諸家の成績のうち特異性に疑問のあるものを少なからずあげることができる。例えばHallett⁵⁰⁾はCFTによってブドウ膜炎の半数以上に自己抗体を証明しているが、正常人を含めこれ以外の疾患にもほぼ同率近く同じ抗体を見ているので、彼らのいう抗体を真の自己抗体と考えることはかなり無理である。Wacker⁸²⁾は自家ブドウ膜で免疫したウサギにおいてCFTで低力価の自己抗体を観察したが、i) 免疫しない正常ウサギにも同じものがみられること、ii) HA反応においてもnaturally occurring agglutininが認められたことから彼らの証明したものは抗体でなくて、血清の抗補体作用に自然抗体の働きが加わったものと結論している。更に

また、氏原⁴⁶⁾の報告の如く、血清学の専門的立場からみて、明らかに誤りと思われる成績のあることも指摘することができる。彼らはBehçet 症候群、その他のブドウ膜炎計15例について沈降反応重層法により自己抗体を追求し、Behçet 症候群において8例中6例、後者において7例中3例とかなり高率に陽性成績を認めたが、その中に512倍、1,024倍等の如き高力価のものが記載されているのは、重層法の常識を逸脱したものといわなければならない。沈降反応重層法の感度は抗体窒素量5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を限度とするから、上述の成績は手技の誤り、または判定の誤りのいずれかによるものであろう。彼らの得たprecipitin titerの算術平均は461.7倍という驚くべきものであり、同じ血清のHAによる平均は30倍に過ぎないが、感度のはるかに高い後者が前者の1/10にも及ばないことは、抗体産生のheterogeneityを考慮に入れても、理解に苦しむところである。なお例数は少ないが、正常者controlにおいて高力価の陽性者（retinaに対して64倍~512倍）があることも、特異性の点で大きな問題である。

このように、諸家の研究業績のうち一部にはかなり疑問点を含んだ報告も見受けられるが、このことから自己抗体の存在そのものを否定するのは行き過ぎであろう。われわれの観察で陽性成績を示したものは、率こそ低けれども、反応の現われ方、再現性、力価のいずれからみても問題のないものであった。ただしわれわれの用いた抗原は精製したものではないから、この中に含まれる真の反応原を指摘することは難かしい。自家抗原性物質の本態は、今後に残された問題である。

結 論

Vogt—小柳—原田症候群、Behçet 症候群を示す患者血清およびこれ以外のブドウ膜炎患者、交感性眼炎患者血清計47例について、ブドウ膜抽出物を抗原とするHA反応を行ない、自己抗体の存否を調べた。その結果、低率ではあるがブドウ膜組織に対する自己抗体を証明し得たので、血清反応の面から見限り、内因性ブドウ膜炎の成立には何らかの自己免疫機構が働いているものと考えられる。

引用文献

- 1) Elschmig, A. : Studien zur sympathischen Ophthalmie. I. Wirkung von Antigenen vom Augennern aus. Graefe Arch. Ophthal. 75, 459-73, 1910.
- 2) Elschmig, A. : Studien zur sympathischen

- Ophthalmie. II. Die antigene Wirkung des Augenpigmentes. Graefe Arch. Ophthal. **76**, 509-46, 1910.
- 3) Elschnig, A. : Studien zur sympathischen Ophthalmie. III. Teil. Graefe Arch. Ophthal. **78**, 549-85, 1911.
 - 4) Elschnig, A. & Salus, R. : Studien zur sympathischen Ophthalmie. IV. Die antigene Wirkung der Augenpigment. Graefe Arch. Ophthal **79**, 428-41, 1911.
 - 5) Roitt, I. M., Doniach, D., Campbell, P. N. & Hudson, R. V. : Auto-antibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goitre). Lancet, **271**, 2, 820-21, 1956,
 - 6) 鹿野信一 : 「アレルギー」—基礎と臨床— **901** ~2, 医学書院, 1968.
 - 7) Woods, A. C. : Ocular anaphylaxis. I. The reaction to perfusion with specific antigen Arch. Ophthal. **45**, 557, 1916.
 - 8) 中村辰之助 : 交感性眼炎の本態, 河本記念論文, **211**, 1919.
 - 9) 曾根竜益 : ブドウ膜色素は抗体元たり得るか, 日眼, **25**, 110, 1921.
 - 10) 曾根竜益 : 再びブドウ膜色素の抗体元作用について, 日眼, **26**, 553, 1922.
 - 11) 村上俊泰 : 硝子体ブドウ膜並びに水晶体の特異性について, 日眼, **27**, 675, 1922.
 - 12) 酒井利孝 : 眼色素について, 日眼, **25**, 729, 1923.
 - 13) Szily, A. : Neue Wege zur experimentellen Erforschung der sympathischen Ophthalmie. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1958, 1926.
 - 14) 遊佐良雄 : 眼色素の抗原性について, 日眼, **38**, 255, 1934.
 - 15) 三村康男 : 吉田礼子, 幸塚悠一, 山本一江, 塩崎陽一 : ブドウ膜成分の抗原構成について, 日眼, **65**(7), 349-54, 1961.
 - 16) 山本一江 : ブドウ膜成分の抗原性に関する研究, 眼紀, **13**(10), 367-79, 1962.
 - 17) 水川孝, 幸塚悠一, 三村康男 : ブドウ膜アレルギー, その抗原構成と自家免疫性ブドウ膜炎, 眼紀, **15**(12), 809-16, 1964.
 - 18) Collins, R. C. : Experimental studies on sympathetic ophthalmia. Am. J. Ophthal. **32**, 1687-99, 1949.
 - 19) Aronson, S. B., Hogan, M. J. & Zweigart, P. : Homoimmune uveitis in the guinea pig. I. General concepts of auto-and homoimmunity, methods, and manifestations. Arch. Ophthal. **69**, 105-9, 1963.
 - 20) Aronson, S. B., Hogan, M. J. & zweigart, P. : Homoimmune uveitis in the guinea pig. II. Clinical manifestations, Arch. Ophthal. **69**, 203-7, 1963.
 - 21) Aronson, S. B., Hogan, M. J. & Zweigart, P. : Homoimmune uveitis in the guinea pig. III. Histopathologic manifestations of the disease. Arch. Ophthal. **29**, 208-19, 1963.
 - 22) Aronson, S. B. : "Hypersensitivity reactions in the uveal tract due to uveal antigen-antibody reactions" in Immunopathology of uveitis : Third Sloan Symposium on Uveitis, Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 182-191, 1964.
 - 23) Aronson, S. B. : The homoimmune uveitises in the guinea pig. Ann. N. Y. Acad. Sci. **124**, 365-67, 1965.
 - 24) Aronson, S. B. : Experimental allergic uveitis following immunization to homologous and heterologous uveal and retinovitreal preparations. Arch. Ophthal. **80**, 235-42, 1968.
 - 25) Wacker, W. B, Lipton, M. M. & Ongchua, F. E. : Antibody production in the guinea pig to homologous uvea. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **117**, 150-54, 1964.
 - 26) Miescher, A. : Experimental allergic uveitis. I. Production in the guinea pig and rabbit by immunization with retina in adjuvant.
 - 27) Naquin, H. A. : An unsuccessful attempt to produce hypersensitivity to uveal tissue in guinea pigs. Am. J. Ophthal. **39**, 196-200, 1955.
 - 28) Lucic, H. : Uveal tissue sensitization in rabbits by synergic action of staphylo toxin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **40**, 273-75, 1939.
 - 29) Suie, T. & Dodd, M. C. : An immunologic study of rabbits sensitized with homologous uveal tissue. Amer. J. Ophthal. **39**, 377-84, 1955.
 - 30) Bullington, S. J. & Waksman, B. H. : Uveitis in rabbits with experimental allergic encephal-

- lomyelitis : Results produced by injection of nervous tissue and Freund's adjuvant. Arch. Ophthal. **59**, 435-45, 1958.
- 31) 浦沢章郎：実験的ブドウ膜炎の研究, 1. Freund 型 Adjuvant 附加による実験的ブドウ膜炎の研究, 日眼, **64**, 78~88, 1960.
- 32) Wacker, W.B. & Dodd, M. C. : The immunologic response of rabbits to homologous and heterologous corneal and uveal tissue. J. immunol. **86**, 690-703, 1961.
- 33) Sola, M. & Baldini, E. : Cln. Oculist., Unio. di Modena A. Ottal. **87**, 67, 1961.
- 34) Vannas, S., Nordman, E. & Teir, H. : Uveitis resembling sympathetic ophthalmia. Acta Ophthal. **38**, 618-34, 1960.
- 35) Wacker, W. B. & Lipton, M. M. : Experimental allergic uveitis. I. Production in the guinea pig and rabbit by immunization with retina in adjuvant. J. immunol. **101** (1), 151-6, 1968.
- 36) Waksman, B.H. & Bullington, S.J. : Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. II. Lesions of the eye. Arch. Ophthal. **64**, 751-62, 1960.
- 37) Woods, A. C. : Immune reactions following injuries to the uveal tract. J. A. M. A. **77**, 1317-22, 1921.
- 38) Woods, A. C. : Diseases of the uvea. I. Sympathetic ophthalmia : the use of uveal pigment in diagnosis and treatment. Trans. Ophthal. Soc. U. K. **45**, 208-51, 1925.
- 39) Woods, A. C. & Little, M. : Uveal pigment. Hypersensitivity and therapeusis. Arch. Ophthal. **9**, 200-26, 1933.
- 40) Friedenwald, J. S. : Notes on the allergy theory of sympathetic ophthalmia. Am. J. Ophth. **17**, 1008, 1934.
- 41) Mc Pherson, S. D. Jr. & Woods, A. C. : The significance of the intracutaneous test for hypersensitivity to uveal pigment. Am. J. Ophthal. **31**, 35-45, 1948.
- 42) Gifford, S.R. : Modern views of sympathetic ophthalmia, Nebraska M. J. **14**, 432, 1929.
- 43) Verhoeff, F. H. : Effective treatment for sympathetic uveitis. Tr. Am. Ophthal. Soc. 1926, 173, Arch. Ophthal. **56**, 28, 1927.
- 44) 生井 浩：眼結核の病理と治療に関する研究, 日眼, **55**, 1079, 昭26.
- 45) 飯田芳雄：ブドウ膜色素皮内反応 (Woods) にいて, 眼臨, **46**, 649, 昭27.
- 46) 氏原 弘, 小暮美津子：ブドウ膜炎における自己抗原性の研究, 第1報, 臨床的研究, 日眼, **65** (7), 1060-8, 1961.
- 47) Aronson, S. B., Yamamoto, E., Goodner, E. K. & O'Connor, G. R. : The occurrence of an autoantiuveal antibody in human uveitis. Arch. Ophthal. **72**, 621-5, 1964.
- 48) Arosen, S.B., Schnellman, D.C. & Yamamoto, E. A. : Uveal autoantibody in ocular disease. J. A. M. A. **196** (3), 225-8, 1966.
- 49) Woods, A. C. : Ocular anaphylaxis. VI The antigenic properties of uveal pigment as shown by complement fixation. Arch. Ophthal. **46**, 503, 1917.
- 50) Hallet, J. W., Wolkowicz, M. I., Leopold, I. H., Canamucio, C. & Wijewski, E. : Auto-immune complemet fixation test in endogenous uveitis. Arch.Ophthal. **68**, 163-71, 1962.
- 51) Hallet, J.W. et al : Autoimmune complement fixation test in guinea pigs. Summary of a lecture delivered in Capetown, South Africa. J. A. M. A. **186**, 33, 1963.
- 52) 氏原 弘：ブドウ膜炎における自己抗原性の研究, 第1報, 臨床的研究補遺, 日眼, **68**(3), 附録, 萩原記念論文集, 747-53, 昭39.
- 53) Perkins, E. S. & Wood, R. M. : Auto-mmun-ity in uveitis. Brit J. Ophthal. **48**, 61-9, 1964.
- 54) Mills, P. V. & Shedden. : Serological studies in sympathetic ophthalmitis. Brit. J. Ophthal. **49**, 29-33, 1965.
- 55) Stavitsky, A.B. : Micromethods for the study of protins and antibodies. I. Procedure and general applications of hemagglutination and hemagglutination inhibition reactions with tannic acid and protein-treated red blood cells. J. immunol. **72**(1), 360-67, 1954.