

ツベルクリン感作赤血球凝集反応に関する研究

— 血漿蛋白電気泳動像との関係について —

昭和34年2月10日受付

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導: 戸塚忠政教授)

浦野一彦

A Study on the Hemoagglutination Reaction

— The relationship between hemoagglutination titer of blood and the changes of electrophoretic plasma protein fractions in pulmonary tuberculosis —

Kazuhiko Urano

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

I 緒言

Middlebrook & Dubos⁽¹⁾⁽²⁾に依り創始されたツベルクリン感作赤血球凝集反応は其の后多くの研究者に依り、結核症に於ける血清学的診断法として勝れたものであり、病勢乃至は活動性の指針たり得る事が認められるに至つた。私は先に⁽³⁾肺結核の経過を追つてツベルクリン感作赤血球凝集反応を施行し、病巣の拡り、空洞、喀痰中排菌、レ線像の変化と凝集価の関係を検討し、本反応から病勢を窺い得るのみならず、凝集価の推移を追究する事に依り、肺結核の予後を判定し得る事を報告した。

結核症の血漿蛋白電気泳動像については Luetcher⁽⁴⁾の研究以来内外に之に関する多数の研究業績があり、当教室でも血漿蛋白の分層の変動と結核症の病像、経過、予後、化学療法の効果等との関係を追究し、結核症の血漿蛋白像の変動と病態との間に密接な関係を認めるに至つた。従つて結核症に於けるツベルクリン感作赤血球凝集反応と血漿蛋白像の夫々の変動との関係追求は、その病態生理的或は臨床的意義が少なからざるものと考えられるが、肺結核症に於ける血漿蛋白像とツベルクリン感作赤血球凝集反応、就中両者の推移の関係を検討した報告は殆んどないのでここに報告する。

II 検査症例及び検査方法

1) 検査症例

当教室に入院し、化学療法を施行された肺結核患者76例で、6ヶ月以上2ケ年間に亘つて経過を追いツベルクリン感作赤血球凝集反応及び血漿蛋白電気泳動像を観察した。

2) ツベルクリン感作赤血球凝集反応

既に報告⁽⁵⁾した如く Smith-Scott⁽⁶⁾の方法に準拠

し、概ね月に1回の割合で繰り返し施行した。

3) 血漿蛋白像測定

早朝空腹時採血を行い採血量 10cc に対して 15% 醋酸カリ 0.1cc 宛混じて凝固を防いだ。血漿蛋白濃度は日立蛋白計を用い測定し、電気泳動分層は日立 HT-A 型泳動装置に依り、電気泳動会規定の方法 (緩衝液 $\frac{M}{20} \text{KH}_2\text{PO}_4 : \frac{M}{20} \text{Na}_2\text{HPO}_4 = 1:16$) に依り測定した。値定値は下降脚よりプラニメーター法で算出した。

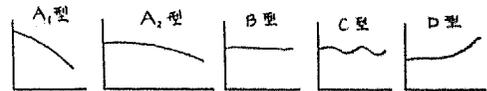
III 成績

凝集価推移様相の分類:

ツベルクリン感作赤血球凝集反応の凝集価は種々なる推移を示したが、前報⁽³⁾の如く之を A₁型、A₂型、B型、C型、D型の5型に分類した。

即ち図1の如く A₁型は倍々稀釈の試験管で、2本以上の凝集価の下降を始めた5ヶ月以内に認めるものの。

図1 ツベルクリン感作赤血球凝集反応値の推移型



A₂型は凝集価が始めの5ヶ月は全く不変か、或は試験管1本の下降に止まるが、以後長期の経過で徐々に下降を示すものである。A₁型、A₂型を下降型とする。

B型は凝集価が終始殆んど動かず、不変に止まるもの、C型は経過の途中で下降し或は上昇を示し乍らも、比較的短時間で原値に復し観察の終りでは殆んど

治療前の値を示すもの、D型は経過の途中で凝集価が上昇し、観察の終りでは治療前の値より高凝集価を示すものとした。

蛋白像の分類:

当教室では肺結核患者の蛋白像を分層の変動の程度に依り、図2の如く次の5型に分類している。

- ① 正常乃至分層変動軽度症例 (I型)
- ② 分層変動中等乃至高度症例 (II型)
- ③ 分層変動が平行して変動せず特異な型を示す症例 (III型)
 - a) α -G1, ϕ の変動著明で A1, r -G1, の変動少ない症例 (IIIa型)
 - b) 分層変動極めて高度で ϕ 変動最高症例 (IIIb型)
 - c) r -G1, A1 変動大きく α -G1, ϕ の変動少ない症例 (IIIc型)

図2 肺結核の血漿蛋白像の型分類

	I 型	II 型	IIIa 型	IIIb 型	IIIc 型
			α -G1 Δ ϕ \blacktriangle	ϕ \blacktriangle A1 \circ	r -G1 \bullet A1 \circ
+ σ		ϕ \blacktriangle A1 \circ α -G1 Δ r -G1 \bullet		α -G1 Δ	
患者 平均値	ϕ \blacktriangle α -G1 Δ r -G1 \bullet A1 \circ		A1 \circ	r -G1 \bullet	ϕ \blacktriangle
- σ			r -G1 \bullet		α -G1 Δ

肺結核患者血漿蛋白分層 (%) (67例)

	総蛋白濃度	A1	α -G1	β -G1	ϕ	r -G1
最小	4.7	31.0	5.4	9.0	3.8	10.4
最大	8.0	61.2	19.9	18.0	16.1	32.2
平均値	6.73	44.90	11.20	12.52	10.31	20.99
標準偏差	0.62	6.44	2.93	1.85	2.65	4.86

治療前の蛋白像の型と凝集反応値の関係は表1の如くである。即ちI型20例に於ては凝集価は8倍から128倍迄に亘り、内32倍以下の低い値のものが13例(65.0%)、64倍以上のもの7例(35.0%)である。II型12例では16倍以上128倍に亘り、32倍以下のもの2例(16.7%)、64倍以上のもの10例(83.3%)である。IIIa型18

例では32倍以上256倍に亘り、内32倍以下5例(27.8%)、64倍以上13例(72.2%)である。IIIb型は64倍以上であり、IIIc型は20例中32倍以上512倍に亘り64倍以上のものが大部分で19例(95.0%)を示した。64倍以上の高い値を示すものゝ比率はIIIb、IIIc型に最も多く、次でII型、IIIa型、I型の順である。

表1 蛋白像と凝集価との関係

	8倍	16	32	64	128	256	512	計
I 型	1	7	5	6	1			20
II 型		1	1	7	3			12
IIIa 型			5	6	5	2		18
IIIb 型				2	2	2		6
IIIc 型			1	4	7	6	2	20

次に蛋白像の型と凝集価の推移を観察すると表2の如くである。

I型に於ては急速な改善を示すA₁型8例、緩慢な改善を示すA₂型7例で、下降型の合計15例(75.0%)、下降を示さないB型、C型は4例(20.0%)、上昇せるもの即ちD型1例(5.0%)であった。

表2 蛋白像と凝集価の推移との関係

	A ₁	A ₂	B	C	D	計
I 型	8 15(75%)	7	3 4(20%)	1	1 5%	20
II 型	0 8(67%)	8	0 4(33%)	4		12
IIIa 型	8 15(83%)	7	3 3(17%)	0		18
IIIb 型	0 5	5	1 1	0		6
IIIc 型	2 12(60%)	10	3 8(40%)	5		20

II型では緩慢な下降を示すもの8例(66.7%)、下降を示さないもの4例(33.3%)、IIIa型ではA₁型8例、A₂型7例計15例(83.3%)、下降を示さないもの3例(16.7%)、IIIc型ではA₁型2例、A₂型10例計12例(60.0%)、下降しないもの8例(40.0%)であった。

凝集価の下降を示すものゝ比率はIIIa型、I型に最

も多く、II型、IIIc型の順である。即ち凝集価の推移ではI型とIIIa型、II型とIIIc型は夫々近似の関係にある事が認められた。IIIb型は例数が少なく斯る傾向は求められなかつた。

血漿蛋白像の各型に於ける治療前の凝集価と、治療に依る推移の関係は表3より表7に示した如くである。

I型に於ては表3の如く、治療前凝集価の高いものは治療の経過に従い下降を示すものが多く、治療前低値のものにも下降が認められるが、他方下降を示さないものは治療前の値が極めて低いものに限られた。

IIIa型も表5の如く略々同様な傾向が認められた。

II型、IIIb型、IIIc型は表4、6、7、の如く、I型、IIIa型に比してA₁型が少なく、B型、C型の凝集価が下降を示さないものが多いのみならず、其の凝集価は何れも高値を示し、就中IIIc型に於ては治療前の値が極めて高いに拘らず凝集価が下降しないものが多い特徴を示した。

表3 蛋白像I型の治療前の凝集価と推移の関係

	8	16	32	64	128	256	512	小計	計
A ₁		1	3	4				8	} 20
A ₂		3	1	2	1			7	
B, C		3	1					4	
D	1							1	

表4 II型の凝集価と推移の関係

	8	16	32	64	128	256	512	小計	計
A ₁								8	} 12
A ₂		1	1	4	2			8	
B, C				3	1			4	

表5 IIIa型の凝集価と推移の関係

	8	16	32	64	128	256	512	小計	計
A ₁				2	4	1		7	} 18
A ₂			2	4	1	1		8	
B, C			3					3	

表6 IIIb型の凝集価と推移の関係

	8	16	32	64	128	256	512	小計	計
A ₁								5	} 6
A ₂				2	2	1		5	
B, C						1		1	

表7 IIIc型の凝集価と推移の関係

	8	16	32	64	128	256	512	小計	計
A ₁					1		1	2	} 20
A ₂			1	1	6	2		10	
B, C				3		4	1	8	

次に治療に依る蛋白像の変化と凝集価の推移の関係を観察すると、表8より表12の如くである。

治療前の蛋白像がI型であつたもの、治療に依る蛋白像の変化と凝集価の推移の関係は表8の如くである。

表8 治療に依る蛋白像I型の移行と凝集価の推移の関係

	A ₁	A ₂	B	C	D
I型(20)→	I型	18	7	1	1
	II型	0			
	IIIa型	2		2	
	IIIb型	0			
	IIIc型	0			

I型20例の内蛋白像がI型に止まるものは18例であり、IIIa型に変化したものは2例であつた。I型に止まるもの18例中凝集価の推移は急速な下降を示すもの8例、緩慢な下降を示すもの7例計15例で下降を示すものが大部分であつた。IIIa型に変化したもの2例は何れも凝集価は下降を示さなかつた。

蛋白像がII型を示したもの、治療経過中の蛋白像の変化と凝集価の推移の関係は表9の如くである。

表9 蛋白像II型の移行と凝集価の推移の関係

	A ₁	A ₂	B	C	D
II型(12)→	I型	4	4		
	II型	4	3		1
	IIIa型	4	1		3
	IIIb型				
	IIIc型				

12例中II型に止まるもの、I型及びIIIa型に変化したもの夫々4例宛であつた。其の内I型に変化した4例は凝集価はA₂型4例で凡て緩慢な下降を示し、II型に止るものはA₂型3例、C型1例であり、IIIa型に変化したものはA₂型1例、C型3例であつた。

IIIa 型は表10の如く18例中I型に変化するもの14例で大部分を占め、IIIc 型に1例変化し、IIIa 型に止まるもの3例であつた。其の中I型に変化したものはA₁ 型7例、A₂ 型7例で凡て凝集価は下降を示し、IIIa 型に止まった3例中2例、及びIIIc 型に変化した1例は何れもB型で凝集価は下降を示さなかつた。

IIIb 型は表11の如く、6例中IIIb 型に止まったもの、I型、IIIa 型に変化したもの夫々2例であり、IIIb 型に止まったものの中1例が凝集価が不変であるが、其の他はA₂ 型の緩慢な下降を示した。

IIIc 型の20例では表12の如く、IIIc 型に止まるもの11例、I型に5例、II型に4例変化した。IIIc 型に止まった11例中B型、C型合せて7例で下降しないものが多い。I型になつた5例はA₁ 型2例、A₂ 型3例で全例下降し、II型になつた4例はC型1例、A₂ 型3例で大部分下降を示した。

表10 蛋白像 IIIa 型の移行と凝集価の推移の関係

		A ₁	A ₂	B	G	D
IIIa 型 (18) →	I 型	14	7	7		
	II 型					
	IIIa 型	3	1	2		
	IIIb 型					
	IIIc 型	1		1		

表11 蛋白像 IIIb 型の移行と凝集価の推移の関係

		A ₁	A ₂	B	C	D
IIIb 型 (6) →	I 型	2		2		
	II 型					
	IIIa 型	2		2		
	IIIb 型	2		1		
	IIIc 型					

表12 蛋白像 IIIc 型の移行と凝集価の推移の関係

		A ₁	A ₂	B	C	D
IIIc 型 (20) →	I 型	5	2	3		
	II 型	4		3		1
	IIIa 型					
	IIIb 型					
	IIIc 型	11	4	3	4	

即ち、治療に依る蛋白像の変化と凝集価の推移の関

係では、治療前I型に於ては、治療後I型に止まるものも凝集価は治療に依り下降するものが大部分であるが、其の他の型では蛋白像が治療後同型に止まるものは凝集価は大半不変であり、下降を示すものがあつても其の凝集価の推移は大部分緩慢な下降であつた。

蛋白像が正常値に近づく例では、凝集価は殆んど下降を示した。蛋白像が治療前に比して正常値より離れる例は極めて少数であつたが、凝集価は何れも下降を示さず不変であつた。

IV 総括並びに考按

治療前の蛋白像と凝集価の関係では、蛋白分層変動の少ないI型では凝集価は低値のものが多く、分層変動の極度のIIIb型、並びにr-GI, A1変動の大きいIIIc型では高い凝集価を示すものが多い、II型、IIIa型では其の中間に位している事が窺われた。

凝集価の推移では、IIIa型、I型に急速に下降するものが多い、又凝集価の下降を示すもの割合も多いのに比して、II型、IIIc型に於ては凝集価の下降は緩徐乃至は不変のものが増加する事が認められた。

次に治療に依る蛋白像の変化と凝集価の推移の関係では、I型に於ては終始I型に止まるものが大部分であるが、凝集価は大部分下降を示した。其の他の型では治療に依り、蛋白像が正常値に近づくに従い、凝集価は之に伴い、下降するものが多い、蛋白像が不変に止まるものは其の凝集価も不変に止まるものが多い事が認められた。

一般感染症に於て抗体とr-GI分層との関係については既に多くの報告があり、多くの抗体は電気泳動的にr-GIである事が認められている。結核症に於ても其の血漿にr-GI増加の見られる事は多数の報告^⑦~^⑩があり、又r-GI増加の著明のものは予後不良であると云はれている。

小路^⑭、吉田^⑮は本反応は結核の免疫抗体に関係があると述べ、Witmer^⑯は濾紙電気泳動法で分離した結核患者血清の各分層について、夫々の抽出液を用いて本反応を実施した処、r-GI分層に於て凝集反応の程度が最も強く見られる点より、本凝集素がr-GIに最も多く存在するとしている。又齊藤^⑰も略々同様な結果を発表している。又木村等^⑱は家兎に依る実験動物結核に於てr-GIは凝集価と平行して増加する事を認めている。私の観察でもr-GIの増加しているIIIc型に於て凝集価の最も高いものが多い、尚且凝集価の推移では下降を示さないものが多い、下降を示すものでも緩慢な下降を辿るものが多い点は、上記諸家の見解と一致する所見と思われる。

野崎^⑲は血清r-GIと一定の関係がなかつたと述

べ、武田²⁰は本反応の抗体は血清中のGI特に γ -GIより血清リポイドと大いに関係があると述べ、又Klee²¹等は結核症に於て増加する γ -GI分層には特異的な抗体の他に非特異的な所謂随伴性GIのある事を指摘しているが、 γ -GIの著明に増加しているIIIc型の中にも凝集価の余り高くもないものも含まれている点は、Klee²¹の述べている如き非特異的な随伴性GIを考慮に入れた場合説明し得る様に思われる。

α -GIに関してはObladen²²、Tepe²³は病型に関係し滲出型に増加すると述べ、Klee²¹は α GIの著明増加のある疾患として初期滲出性肋膜炎をその典型と考え、 α -GIの増加せる場合を滲出型蛋白像とした。 α -GIの増加せるIIIa型に於ては凝集価はIIIc型に次いで高いに拘らず、凝集価の推移では急速に下降するものが多い事が認められ、下降を示さない症例が極めて少ない特徴を示した点は、IIIa型がKlee²¹の云う所謂滲出型蛋白像に近いもので、 γ -GIの増加がなく、 γ -GIの増加のあるIIIc型、II型、IIIb型の蛋白像との間に差がある点は凝集価は γ -GIの変動と関連が深いものと考えられて興味深い。

V 結 論

長期化学療法を施行した肺結核患者76例について、6ヶ月以上2年間に亘つてツベルクリン感作赤血球凝集反応及び血漿蛋白像を追求し、両者の関係を検討し次の結果を得た。

1) 凝集価と吾々の行つている蛋白像の型との関係では、

- a) I型では凝集価の低いものが多い。
- b) IIIb型、IIIc型では凝集価の高いものが多い。
- c) II型、IIIa型は略々両者の中間に位した。

2) 治療前の蛋白像と治療に依る凝集価の推移の関係では、

- a) I型、IIIa型では凝集価の下降を示すものが多い、特に比較的急速に下降するものが多い。
- b) II型殊にIIIc型では下降を示さないものが多い、下降を示すものでも推移は緩慢である。
- c) 凝集価の下降を示さないものは各型に認められたが、其の凝集価はI型、IIIa型では多くは極めて低いのに反して、IIIc型、II型では高凝集価であり然も殆んど下降を示さない特徴を示した。

3) 治療に依る蛋白像の変化と凝集価の推移との関係では、

- a) 蛋白像の型が変化しないものゝ内、I型に於てのみ凝集価は下降するものが多いが、他の型では下降を示さないものが多い。
- b) 蛋白像が移行しI型になるものでは凝集価は下

降するものが多い事が認められた。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授並びに種々御援助下されました松岡正俊助教授に深謝致します。

本論文の要旨は昭和32年施行第54回日本内科学会で発表した。

文 献

- ①G. Middlebrook & R. J. Dubos; J. Exp. Med., 88, 512, 1948.
- ②G. Middlebrook; Am. Rev. Tub., 62, 223, 1950.
- ③浦野一彦; 発表予定。
- ④T. A. Luetcher; J. Clin. Invest., 20, 99, 1941.
- ⑤浦野一彦; 信州医誌., 7, 447, S. 33.
- ⑥D. T. Smith & N. B. Scott; Am. Rev. Tub., 62, 121, 1950.
- ⑦F. B. Seibert & J. W. Nelson; Am. Rev. Tub., 47, 66, 1948.
- ⑧B. W. Volk; Am. Rev. Tub., 67, 299, 1953.
- ⑨K. Janke & W. Scholtan; Beit. Klin. Tbk., 105, 249, 1951.
- ⑩H. E. Weimer; Am. Rev. Tub., 70, 344, 1954.
- ⑪A. Saifer; Am. Rev. Tub., 70, 344, 1954.
- ⑫H. Brodhage; Beit. Klin. Tbk., 107, 494, 1952.
- ⑬松岡正俊; 結核., 29, 42, S. 29.
- ⑭小路 弘; アレルギー., 1, 126, S. 27.
- ⑮吉田清一; 結核., 29, 134, S. 29.
- ⑯R. Witmer; Schweiz. Med. Wschr., 16, 449, 1952.
- ⑰高藤典穂; 結核., 31, 95, S. 31.
- ⑱木村良知; 綜合臨床., 5, 53, S. 31.
- ⑲野崎幸久; お茶の水医誌, 1, 81, S. 28.
- ⑳武田直良; 抗酸菌研究雑誌, 11, 177, S. 30.
- ㉑P. Klee et al; Deutsch. Med. Wschr., 77, 525, 1952.
- ㉒H. B. Obladen; Beit. Klin. Tbk., 112, 495, 1954.
- ㉓J. Tepe; Tbk. Arzt., 7, 574, 1953.