

肺結核及び結核性肋膜炎に於ける骨髓形質細胞と血漿蛋白像との関係に就いて

昭和33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)

草 間 昌 三

緒 言

形質細胞が生体の防衛に関与し而も血漿 γ グロブリンとも密接な関係があることは既に衆知の事実であつて、近年血漿蛋白に関する研究の進歩に伴い、抗体は主として γ グロブリン中に含まれることが確認されるに及んで、形質細胞と抗体との関係に一層関心が払われるようになった。之に就いては現在迄臨牀的にも実験的にも数多くの研究が行われて、抗体発生母地として形質細胞が大きな役割を演じているであろうことが略明らかになつて来た。之に対し古くから網内系説又は淋巴球説があつて、抗体生成場所に関しては必しも一致した結論に達していない。私は之等の関係を臨牀的に推測する一手段として、結核性肋膜炎12例、肺結核39例に就き骨髓内形質細胞と血漿蛋白像、特に γ グロブリンとの関係を比較検討し、興味ある成績を得たので以下報告する。

実験方法

1) 骨髓穿刺は佐藤式骨髓穿刺針を用いて、第2乃至第3肋間胸骨上にて実施した。骨髓内細胞の分類は塗沫ギムザ染色標本で、有核細胞1000個を観察して千分比を算出した。

2) 血漿蛋白像の測定。血漿蛋白の濃度は採血量10 cc. に対し15% 蓚酸カリ液 0.1cc. 宛混じて凝固を防ぎ日立蛋白計を用いて測定し、蛋白分層は日立 HT-A 型泳動装置で電気泳動会規定の方法 (緩衝液 $M/20$ $KH_2PO_4 : M/20$ $Na_2HPO_4 = 1 : 16$) により測定した。測定値は下降脚からプランメーター法で算出した。

実験成績

1) 健康者15例の成績

1) 健康者の血漿蛋白量及び同分層

健康者15例の成績は表1に示す如く、血漿蛋白量平均値は6.99g/dl., アルブミン平均4.06g/dl., α グロブリン平均0.51g/dl., β グロブリン平均0.76g/dl., フィブリノーゲン平均0.49g2dl., γ グロブリン平均1.17g/dl.である。健康者 γ グロブリンは全例1.50g/dl.以下であつて、正常値は略1.50g/dl.以下と認められる。

2) 健康者骨髓像

健康者8例の骨髓像は表2に示す如くで、特に形質細胞と淋巴球をみると形質細胞20%, 淋巴球は200%を越えないようである。

表 1 健康者の血漿蛋白量, 同分層 (15例)

	血漿蛋白量	アルブミン g/dl.	α グロブリン g/dl.	β グロブリン g/dl.	フィブリ ノーゲン g/dl.	γ グロブリン g/dl.
最低~最高	6.0 ~ 8.0	3.38~4.84	0.32~0.92	0.55~0.99	0.37~0.66	0.89~1.48
平均値	6.99	4.06	0.51	0.76	0.49	1.17

表 2 健康者骨髓像 (千分比)

	骨髓芽球	前骨髓球	好中球				好酸球	好塩基球	単球	淋巴球	形質細胞	細網細胞	赤芽球	巨核球
			骨髓球	後髓骨球	桿状球	分節球								
最低	9	19	63	81	116	81	20	(+)	6	88	4	1	211	(+)
最高	26	87	98	138	216	184	46	1	18	194	20	6	296	1
平均値	16.4	47.6	84.2	108.5	165.5	131.9	37.3	0.1	9.5	138.5	11.6	1.9	246.8	0.2

表 3 骨髓形質細胞と血漿γグロブリン量

	γグロブリン量 g/dl.	実験回数	骨髓形質細胞千分比				検 定
			最 低	最 高	平均値	不偏分散	
39例の 成績	1.50 以下	23	0	24	12.96	58.32	差有意ならず
	1.51 以上	16	6	42	12.13	67.60	

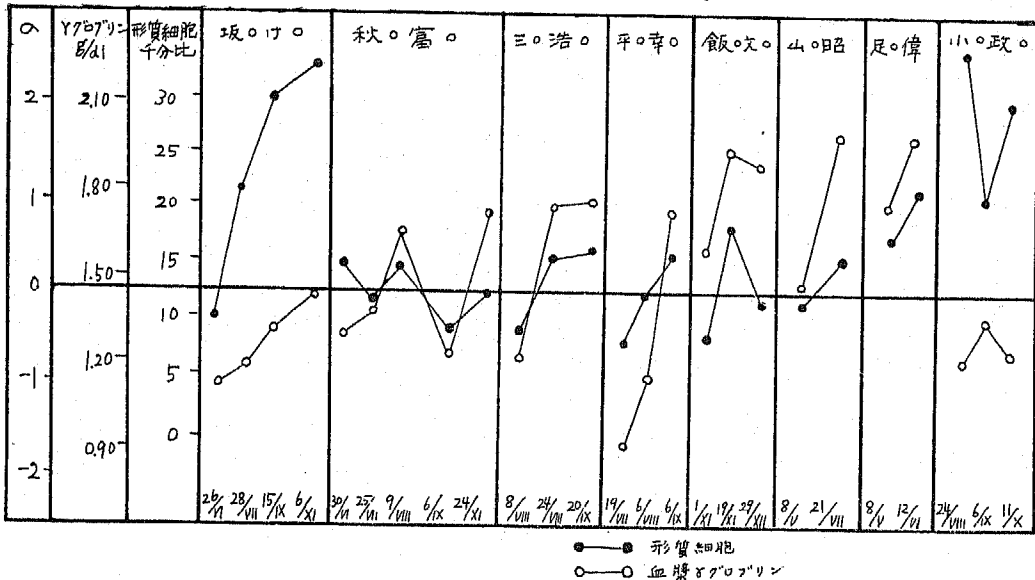
表 4 骨髓淋巴球と血漿γグロブリン量

	γグロブリン量 g/dl.	実験回数	骨髓淋巴球千分比				検 定
			最 低	最 高	平均値	不偏分散	
39例の 成績	1.50 以下	23	16	254	135.52	3860.72	差有意ならず
	1.51 以上	16	74	221	124.63	2332.65	

表 5 骨髓形質細胞及び淋巴球と血漿γグロブリン量との関係

	形 質 細 胞		淋 巴 球	
	結核性肋膜炎	肺 結 核	結核性肋膜炎	肺 結 核
平行するもの	7 (87.5%)	12 (75.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)
平行しないもの	1 (12.5%)	4 (25.0%)	6 (75.0%)	12 (75.0%)
計	8	16	8	16

図 1 結核性肋膜炎に於ける骨髓形質細胞と血漿γグロブリン量との関係



Ⅱ) 骨髓形質細胞と血漿γグロブリン量との関係

肺結核39例につき骨髓形質細胞とγ血漿グロブリン

量との関係をみると、表3に示す如く血漿γグロブリンが1.50g/dl.以下の23例では骨髓形質細胞千分比の平均値は12.96で、血漿γグロブリンが1.51g/dl.以上

の16例では骨髓形質細胞千分比の平均値は12.13であつて、之等の間には統計学的に有意の差はない。然し形質細胞は個体夫々の基準があつてその附近を動揺することが考えられるので、結核性肋膜炎8例、肺結核16例計24例につき経過を追つて血漿γグロブリン量と骨髓形質細胞の増減との関係を観察すると、表5、図1~2に示す如く、両者が平行して増減したものは結核性肋膜炎では8例中7例(87.5%)、肺結核では16例中12例(75.0%)で、平行しなかつたものは結核性肋膜炎では1例(12.5%)、肺結核では4例(25.0%)であつて骨髓形質細胞と血漿γグロブリン量とは平行して増減するものが多い。

Ⅲ) 骨髓淋巴球と血漿γグロブリン量との関係
肺結核39例につき骨髓淋巴球と血漿γグロブリン量との関係をみると、表4に示す如くγ血漿グロブリン1.5g/dl.以下の23例では骨髓淋巴球千分比の平均値は135.52で、血漿γグロブリン1.51g/dl.以上の16例では骨髓淋巴球千分比の平均値は124.63である。この平均値の差異は統計学的に有意ではない。次に結核性肋膜炎8例、肺結核16例につき経過を追つて血漿γグロブリン量と骨髓淋巴球の増減を比較観察してみると、表5、図3~4に示す如く、両者が平行して増減したものは結核性肋膜炎では8例中2例(25.0%)、肺結核では16例中4例(25.0%)であるが、平行しなかつたものは結核性肋膜炎では6例(75.0%)、肺結核では12例(75.0%)

図 2 肺結核に於ける骨髓形質細胞と血漿γグロブリン量との関係

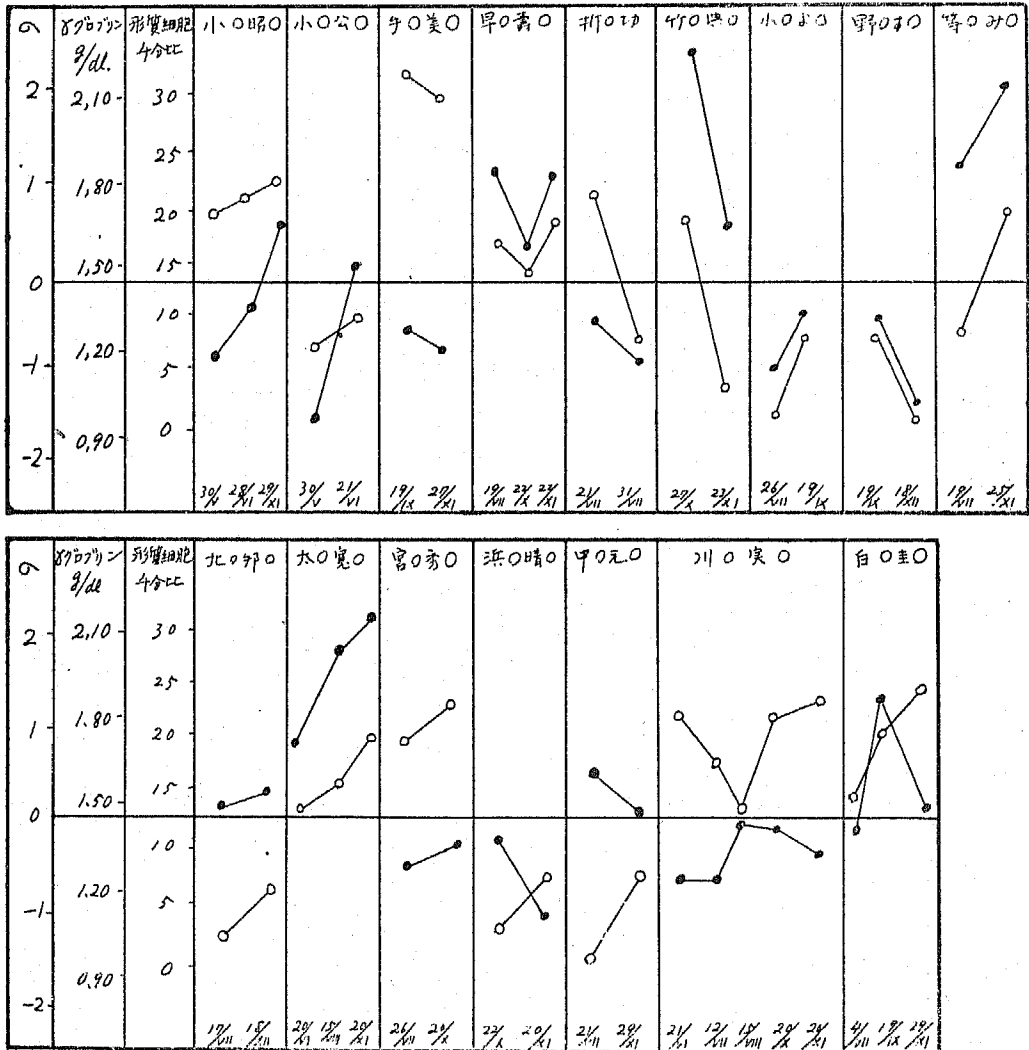
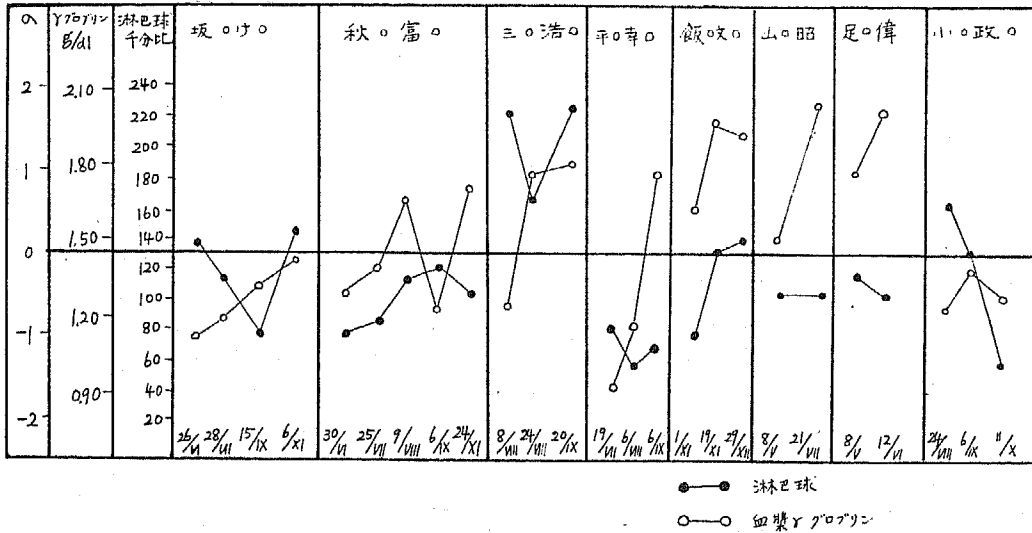


図 3 結核性肋膜炎に於ける骨髓淋巴球と血漿γグロブリン量との関係



で、平行しなかつたものが大部分である。即ち骨髓淋巴球とγグロブリン量とは平行しないものが多い。その他の骨髓細胞とγグロブリン量との間には一定の関係は認められない。

IV) その他の血漿蛋白分層と骨髓形質細胞及び淋巴球との関係

血漿アルブミン、α・βグロブリン及びフィブリノーゲン量と骨髓形質細胞及び淋巴球の増減との間には一定の平行関係は認められなかつた。

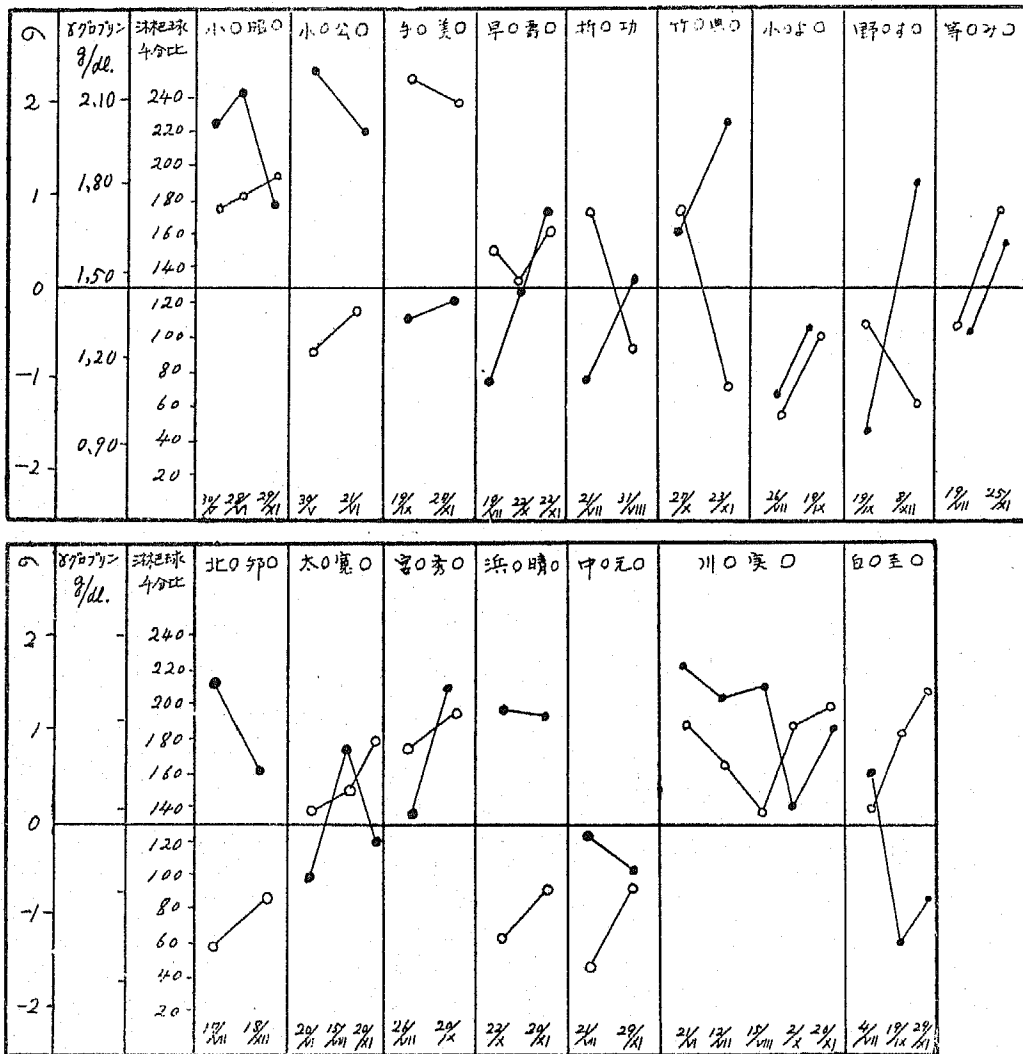
総括並びに考按

肺結核39例につき血漿γグロブリンが1.51g/dl.以上の群とそれ以下の群に分けて、骨髓形質細胞千分比の平均値を比較してみると両群の間に有意な差は認められなかつたが、経過を追つて両者を比較し得た24例中結核性肋膜炎7例(87.5%)、肺結核12例(75.0%)に於いて骨髓形質細胞と血漿γグロブリン量は略平行して増減していた。之に反し骨髓淋巴球と血漿γグロブリン量との間には一定の関係が認められなかつた。即ち形質細胞の基準は各個体によつて異なるが之と血漿γグロブリン量との間には密接な相関のあることが窺われ、γグロブリン乃至は抗体の産生母地として、形質細胞説に一つの根拠を与えるものである。形質細胞と血漿γグロブリンの関係は臨床的にもPlasmazytomに關聯して古くから問題になり、1937年Bing^①は骨髓内形質細胞の増加と高γグロブリン血症との関係を各種疾患に就き研究し、形質細胞と血漿蛋白合成能との関係を明らかにした。又Jarrod^②は肝硬変症に、Linkは亜急性心内膜炎患者に、Good, Campbell^③ははリウマ

チ熱に於いて夫々骨髓形質細胞の増加度と高γグロブリン血症の間に平行関係のあることを明らかにしている。我国に於ても三好^④は血液疾患につき、能取^{⑤⑥}は各種疾患123例につき血漿γグロブリン量と骨髓形質細胞との間に密接な相関々係を証明し、γグロブリン産生細胞として形質細胞説に支持を与えている。

一方之と平行して形質細胞と抗体に関する研究も数多く行われている。即ちBjørneboe, Gormsen^⑦は肺炎多価ワクチンで家兎を感作すると、血清中の抗体価の上昇と共に、脾臓及びその他の臓器に著明な形質細胞の増加を認め、Campbell, Good^③もこの事実を追証している。又Bjørneboe, Gormsen及びLundquist^⑧は形質細胞から抗体抽出を最初に試み、感作家兎ではrenal sinus中の脂肪組織中に多量の形質細胞の集団を認め、之等の抽出液は抗体の含有量が極めて高いことを証明しているが、一方淋巴球の多い胸腺では形質細胞は寧ろ少なく抗体も又殆んど認められなかつた。Fagraeus^⑨は馬血清又はチフス菌で家兎を感作した後再注射を行ふと脾には形質細胞増加と血清中には抗体の上昇を認め、又感作家兎の脾臓の組織培養でも脾臓の赤色髄には多量の形質細胞と抗体が含まれているが、逆に淋巴球の多いマルピギー小体には抗体は少ないことを報告している。その他抗体と形質細胞の關係に就いてMoeschlin^⑩、山口^⑪、上西^⑫、田中^⑬、服部^⑭、志村^⑮等も同様の見解を發表している。天野^⑯は広範な研究に基き「外膜形質細胞系」を唱へ形質細胞は血管外膜細胞より生じγグロブリンを産生すると主張し、同氏門下の平田^⑰は直接形質細胞中にグロ

図 4 肺結核に於ける骨髓リン球と血漿γグロブリン量との関係



ブリンを証明し、又最近に至り花岡・天野¹⁸⁾は proteus vulgaris 生菌浮遊液をマウス尾静脈より注射し感作後再注射を行つたところ、脾内に Russel 小体を含む形質細胞多数を認め、この形質細胞の超生体位相差像を検した所針状結晶封入体が屢々認められた。之等の Russel 小体及び結晶を Weigert の繊維染色、更に PAS, Mann, Van Gieson 染色を施し、組織学的に蛋白質であることを確認している。永井¹⁹⁾も肺結核患者の肋骨々髓を病理組織学的に検索し Russel 小体と骨髓形質細胞の増加とは密接な関係があると述べている。

かゝる形質細胞説に対し形質細胞の抗体産生機序の経過中に淋巴球が何等かの影響を与えるであろうとの

説が最近注目されるようになった。曾て淋巴球説を唱えた Ehrlich²⁰⁾は最近に至り形質細胞の原形質中には淋巴球に比べてより多くのリボ核酸を含み、而も淋巴腺に於ける抗体産生と形質細胞及びその原形質中のリボ核酸発生との間に時間的な一致を認め形質細胞説を支持するに至つた。更に同氏²¹⁾は抗体の発生機序として、喰細胞が細菌を喰食するとその細胞は変性し Antigenmoleküle 又はそれと同様の物質を生じ、之が血中又は淋巴液中に出て感染局所又は所屬淋巴腺に於ける形質細胞から抗体が生成される。この Antigenmoleküle が形質細胞産生を促す際に淋巴球が何等かの役割を果すものと考えている。大野²²⁾は侵襲により淋巴球が破壊されると、低重合 DNA を生じ之が血中

に移行し形質細胞及び血漿 γ グロブリンの増加を来すことを実験的に証明している。Tullis²³もリンパ球の変性と関連した酵素有を考へ、之が間接的に抗体生成に影響すると述べている。沖中・畔柳²⁴は家兎にチフスワクチンを注射し、足趾膝窩淋巴腺を調べると血清ビダール値が高い値を示す時には、大型リンパ球及び形質細胞の増加が特徴的であつて、この大型リンパ球が何等かの機能を営み、生体防衛に寄与するものと推定している。然し之が直接抗体を産生するか否かは決定し難いと報じている。Altuniç²⁵も又伝染性疾患83例におきアズール顆粒淋巴球の増加に伴い、 γ グロブリン及び凝集価も時間的に一致して増加し、このリンパ球は形質細胞と共に抗体生成に関与するものと認めている。又深瀬²⁶は淋巴球に抗体産生促進因子 (APP) を含有するとこの因子は或種の酵素又は酵素様物質であつて非免疫淋巴球では不活性状態にあり、抗原刺激により活性化され作用を発揮するものと考えている。その他淋巴球説として Mc Muster, Hudack²⁷は二十日鼠の皮内に種々の抗原を注射し、淋巴球に於ける抗体生成を証明し、Haris²⁸, Dougherty²⁹等も淋巴球説を唱えている。以上の如く淋巴球と抗体との関係については、直接抗体産生説、間接的作用、又はアズール顆粒淋巴球の問題等があつて、之に対する確実な証明は尙将来の研究に俟たねばならない。

私の成績では骨髓成熟淋巴球と血漿 γ グロブリン量の間には一定の関係は見出し得なかつた。又大型淋巴球或はアズール顆粒淋巴球と血漿 γ グロブリンとの関係迄明らかにすることは出来なかつたが、血漿 γ グロブリンの産生細胞に関する限り形質細胞説に有力な支持を与え得るものとする。

結 語

肺結核39例結核性肋膜炎12例につき、骨髓形質細胞並びに骨髓淋巴球と血漿蛋白像特に γ グロブリンとの関係を検査し次の結果を得た。

1) 血漿 γ グロブリン量 1.51g/dl. 以上の群とそれ以下の群に分けて骨髓形質細胞千分比の平均値を比較してみると、両群の間に有意の差は認められない。

2) 骨髓形質細胞と血漿 γ グロブリン量の増減の関係を結核性肋膜炎8例、肺結核16例に就き経過を追つて比較すると、結核性肋膜炎7例(87.5%)、肺結核12例(75.0%)において両者の間に平行的な増減が認められた。

3) 骨髓淋巴球と血漿 γ グロブリン量との間には平行的関係は認められなかつた。

本論文の要旨は第49回日本内科学会に於いて発表した。

擧筆に臨み御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚教授、並びに種々御援助を戴いた松岡助教授に深甚

の謝意を表します。

文 献

- ①Bing J.: Acta Med. Scandinav., 103: 565, 1940.
- ②Jarrod J. & Vilter R. W.: J. Clin. Invest., 28: 286, 1949.
- ③Good R. A. & Campbell B.: Am. J. Med., 9: 330, 1950.
- ④三好和夫; 日新医学, 34: 84, 1947.
- ⑤能取敏之: 日本血液学会雑誌, 16: 347, 昭和28年.
- ⑥能取敏之・桃井宏直・他: 最新医学, 7: 623, 昭和27年.
- ⑦Bjørneboe M. & Gormsen H.: Acta Path. Microbiol. Scand., 20: 649, 1943.
- ⑧Bjørneboe M., Gormsen H. & Lundquist F.: J. Immunol., 55: 121, 1947.
- ⑨Fagraeus A.: Acta Med. Scandinav. Supple., 130: 7, 1948.
- ⑩Moeschlin S., Demiral B.: Klin. Wschr., 30: 827, 1952.
- ⑪山口芳文: 化学療法研究彙報, 7: 103, 昭和28年.
- ⑫上西彬夫・安田純一・他: 日本病理学会誌, 42: 95, 昭和29年.
- ⑬田中信男: 日本細菌学雑誌, 8: 65, 昭和28年.
- ⑭服部純一・他: 日本血液学会雑誌, 18: 279, 昭和30年.
- ⑮志村一・高橋金彌: The Japanese J. of Exp. Med., 20: 433, 昭和25年.
- ⑯天野重安: 血液学の基礎, 上巻, 昭和23年.
- ⑰平田もとゑ: 血液学の基礎, 上巻, 昭和23年.
- ⑱花岡正男・天野重安: 日本血液学会雑誌, 19: 205, 昭和31年.
- ⑲永井一徳: 結核, 28: 248, 昭和28年.
- ⑳Wintrobe: Clinical Hematology, 1952.
- ㉑Ehrich W. E.: Klin. Wschr., 33: 315, 1955.
- ㉒大野 乾: 日新医学, 38: 618, 昭和26年.
- ㉓Tullis J. L.: Blood cell and plasma proteins, 1953.
- ㉔沖中重雄・畔柳武雄: 血液討議報告会, 第6輯, 110, 1954.
- ㉕Altuniç A.: Klin. Wschr. 33: 848, 1955.
- ㉖深瀬政市・紺田 進: 日本血液学会雑誌, 19: 204, 昭和31年.
- ㉗Mc Muster P. D., Hudack S. S.: J. Exp. Med., 61: 783, 1953.
- ㉘Haris S., Haris T. N.: J. Exp. Med., 90: 169, 1949.
- ㉙Dougherty T. F., Chase J. H., White A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57: 295, 1944.

The Relationship between Bone Marrow Plasma Cells and Serum Protein Fractions in Pulmonary Tuberculosis and Tuberculous Pleurisy

Shozo Kusama

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

The relationship between plasmocyte and lymphocyte counts in the bone marrow and levels of serum γ globulin was studied in 39 cases of pulmonary tuberculosis and in 12 cases of tuberculous pleurisy. The results were summarized as follows:

1) The patients of pulmonary tuberculosis were divided in two groups according to the levels of serum γ globulin: one was over 1.50g/dl., and the other less than 1.51g/dl. No significant difference was seen between the mean value of plasma cell counts in both groups.

2) The changes of bone marrow plasma cell counts were compared with those of the serum γ globulin in each case during the course of the disease. These changes were almost parallel in 7 cases (87.5%) of pleurisy and in 12 cases (75.1%) of pulmonary tuberculosis respectively.

3) No correlation was found between the numbers of bone marrow lymphocyte and the levels of serum globulin.

酸性凝集反応の研究

昭和33年2月10日受付 (特別掲載)

琉球政府社会局長 原 実

(指導者: 信州大学医学部法医学教室 野田金次郎)

緒言並文献概要

同種人血球凝集反応が発見(1901)されてから、臨床的にも輸血の副作用との関係に於て、各方面で血液型判定が行われる様になり、血球凝集現象が型特異性抗体による外に、他の原因でも同様の現象を現わす事が気付かれた。その主なるものを挙げて、Panagglutination, Cold Agglutination, Acid Agglutination 等がある。これらの現象は現在でも血液型判定時の誤認の因となる事柄であり、血液型判定法の記載の際には、各国でもこの点の注意を喚起されている事柄である。

この内 Panagglutination については殆どが細菌汚染等外来の原因によるが、Cold Agglutination は血清中に原因が在する事が判っている。戦後之が種々な疾病によりその強さを変じ、それが診断乃至予後判定上の参考とされつゝある事は周知の事実である。

一方、Acid Agglutination についての検討の報告はあまり見当たらない。以下文献的に考察してみよう。

血球又は細菌が種々の化学的物質により凝集状態になることは古くから観察されている。血清学的凝集反応のメカニズムを説明するために、血球又は細菌をコロイド様浮游物として考える時、各種の電解質の影

響を除外することは出来ないで、この方面から凝集反応について研究した業績は多い^{①-⑨}。とくに、Field & Teague^①(1907) は凝集素は陽性に荷電し、細菌は陰性に荷電し、また電流を通ずることにより、細菌と結合している凝集素は分離されると報じ、Bechhold^②(1904) は正常の細菌は Albumin 様被膜によつて保護されていて、アルカリ又は酸類などによつて、浮游状態が乱されることを防いでいるが、凝集素が作用した後には、これ等の保護作用がなくなるので、塩類等の電解質溶液中で沈澱すると述べている。Buxton & Schaffer^③(1907) は凝集素の作用した細菌は、正常状態のものに比べて、蛋白の塩類を吸収する能力が、あたかも増加したかの様に反応すると報告し、同時に濃厚な塩類溶液は凝集を阻止することを見出している。

Michaelis^④(1911)、Beiniasch^⑤(1912) は細菌の酸性凝集反応について興味ある報告をしている。すなわち、細菌の酸性凝集反応は血清学的凝集反応よりも一層種属的な特異性があり、例えばバチルス菌は H イオン濃度 $4 \sim 8 \times 10^{-5}$ 、パラチルス菌は $16 \sim 30 \times 10^{-5}$ で凝集し、大腸菌はこれ等の濃度では凝集しないと報じている。