STUDIES ON THE ELECTROPHORESIS OF LEPROUS SERUM

Masashi Namba (Nagashima Aiseien National Leprosanatorium)

Hiroshi Fujiwara (Pediatric Dep., Okayama Med. Faculty)

In this experiment, the serum proteins of each types of Leprosy were analysed with Tiselius's apparatus.

1) No remarkable change was seen in lepra maculosa and l. nervosa except a slight increase of γ -globulin.

2) In lepra tuberosa γ globulin increased stolonely. And in some cases albumin increased.

3) In erythema nodosum which occurred in lepra tuberosa γ globulin increased as much as in lepra tuberosa, and marked decrease of albumin and increase of α and β globulin were seen.

4) In the so-called second nervous leprosy almost the same changes were seen as in lepra maculonervosa.

癩の血清蛋白電気泳動分層像に
關する研究

国立療養所長島愛生園 (指導 光田園長)

厚生技官 難波政士

岡山大学医学部小兒科教室 (指導 浜本教授)

助手 藤原弘

1. 緒 言

癩血清の蛋白分層像並にこれが臨床所見との關係に關しては既に Frazier and Wu^① (1925), Stevenson^② (1925), Schlossmann^③ (1930), 村上^④ (1932) の報告があるがこれ等は何れも屈折計及粘度度計を使用してアルブミン及グロブリン分層のみについて觀察したものである。最近 Tiselius 電気泳動裝置の普及するに及び坂口^⑤は初めて昭和25年10月22日第28回日本癩学会總會において癩血清の電気泳動分層像に關する追加報告をなし、次いで同年11月3日我々^⑥は日本皮膚科泌尿器科学会四国岡山連合地方会において各種癩病型と血清蛋白電気泳動分層像との關係について報告した。また荒木・坂口^⑦は同年11月25日第1回電気泳動研究会總會において同じく癩血清蛋白の電気泳動分層像を發表した。我々は目下小兒癩の研究を続行中であるが、現在までに得られ

た成績を綜合し興味ある結果を得たので報告する。

2. 研究材料並に方法

1) 研究材料

愛生園收容の成人癩患者中特に結核・梅毒・外傷その他合併症のないもののうち未治療乃至治療日数浅き新鮮患者を選択し検査の対照とした。また対照は療養所勤務の職員中より選択した。

2) 研究方法

血清総蛋白濃度は早朝空腹時正中靜脈より採血分離した血清につき日立製血清蛋白計並に硫酸銅法^⑧により測定し、蛋白分層は日立製 Tiselius 電気泳動裝置を使用して分析した。泳動条件その他は電気泳動研究会規定^⑨に従つた。なお同一患者につき光田氏皮膚反応並に村田

氏微毒反応を検査して参考とした。

認めた。次に各病型の平均値を比較すれば第3表aの如くなる。

3) 成績

成績の全般は第1表に示す。

本研究においては特に病型並に病勢分類に慎重を期し、そのために光田氏皮膚反応を基準としカイロ国際会議における分類および林文雄氏基準表に従いこれ等を分類した。

先ず光田氏反応の成績を述べると健康者5例、斑紋類3例は何れも光田氏反応陽性であり、神経類は3例中2例は陽性で1例は擬陽性である。

結節類患者および結節類にしてその浸潤吸収期に類性結節性紅斑を併発した患者においては光田氏反応は全例陰性である。また長年月を要して類結節良く吸収し神経症状のみを遺すに到つた所謂二次神経類と稱せらるる患者においては9例中2例はなお光田氏反応陰性であるが7例は既に陽性転化している。次に村田氏血清微毒反応は結節類に1例陽性、1例擬陽性の外は何れも陰性である。なお病勢・年令・性別・経過年数並に症状の概略は第1表に示す。

血清蛋白分層像に関しては患者全例の平均値を健康と比較すれば第2表の如くなる。

第2表 癩患者平均血清蛋白分層像と健康者との比較

	単位	総蛋白	アルブミン	グロブリン	蛋白商	α -グ	β -グ	γ -グ
健康者	g/dl	6.94	4.20	2.74	1.53	0.67	0.94	1.13
癩患者	ク	7.45	3.68	3.77	0.98	0.71	1.05	2.01
増減百分率	ク	+7.3	-12.4	+37.6	-35.9	+0.60	+11.7	+77.9

即ち総蛋白濃度においては癩血清は健康血清に比7.3%の増加を示し、アルブミンは12.4%の減少、グロブリン分層（以下グ分層と略記す）は37.6%の増加、蛋白質は35.9%の低下を示している。各グロブリン分層については α -グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン（以下 α -グ、 β -グ、 γ -グと略記す）は夫々6.0、11.7、77.9%の増加を示している。即ち癩血清の蛋白分層像は全般的に著しいグロブリン増加に基く蛋白商の低下を特徴とし、グ分層の増加は主として γ -グの増加に因ることを

第3表 a 病型別平均値

病型	例数	単位	総蛋白	アルブミン	グロブリン	α -グ	β -グ	γ -グ	蛋白商
健康者	5	% g/dl	6.94	60.6 4.20	39.4 2.74	9.6 0.67	13.4 0.94	16.4 1.13	1.53
斑紋類	3	ク	6.90	57.4 3.98	42.6 2.92	6.3 0.48	12.2 0.84	23.6 1.60	1.36
神経類	3	ク	7.17	57.8 4.11	42.2 3.06	8.7 0.63	12.9 0.94	20.6 1.49	1.34
結節類	8	ク	8.12	48.0 3.86	52.0 4.26	7.4 0.59	13.0 1.05	31.6 2.62	0.91
結節性紅斑	5	ク	7.50	36.2 2.71	63.8 4.79	16.5 1.26	15.9 1.19	31.4 2.35	0.57
二次神経類	9	ク	7.12	53.5 3.82	46.5 3.30	8.8 0.63	15.2 1.08	22.5 1.59	1.16

これを健康者と比較して増減百分率を求めると第3表bの如くなる。

第3表 b 健康血清に対する増減百分率

病型	総蛋白	アルブミン	グロブリン	α -グ	β -グ	γ -グ	蛋白商
斑紋類	-0.6	-5.2	+6.6	-23.3	-10.6	+42.1	-11.1
神経類	+3.3	-2.1	+11.7	-6.0	0	+31.9	-12.4
結節類	+17.0	-8.1	+55.5	-12.0	+11.7	+131.8	-40.6
結節性紅斑	+8.1	-35.5	+74.8	+86.5	+26.6	+108.0	-62.7
二次神経類	+2.6	-9.0	+20.4	-6.0	+15.1	+40.7	-24.2

斑紋類・神経類

発病後の経過が比較的短い斑紋類や若しくは経過は多少遅延するも身体の類菌に対する抵抗性を或程度まで保持している神経類においては血清蛋白像の変化は比較的軽度であつて総蛋白・アルブミン・グロブリンには大なる変化なく α -グは却つて減少しているが γ -グのみは兩病型ともに軽度の増加を示しこれが反映して蛋白商は低下する。なお第11例の

如く神経類にしてしかも光田氏反応の出現度は既に減弱し結節類への移行を推察せしめるような所謂 Antepo-nieren の症例はなお目下例数を重ねて検索中である。

結節類

結節類においてはアルブミンは健康血清と大差なく正常濃度を維持しているがグ分層は著明な増加を示し従つて総蛋白濃度はかなり著しい増加を示している。特に第18、19例においては著しい高蛋白血症が認められた。蛋

白商はグ分層の増加に反比例して低下する。各グ分層について言えば α -グは少々低下するが β -グは軽度の増加を示し次に述べる癩性結節性紅斑併発患者における著しい β -グ増加との関連性を想像させる。しかし最も著しい変化は斑紋癩・神経癩と同様に γ -グ分層の増加であつてこの際の γ -グ増加は各病型中最も著明で平均値においても正常血清の2倍以上の増加を示し、特に第18, 19例の如きは γ -グ分層はアルブミン分層を凌駕しその泳動図形は恰もアルブミン峯と γ -グ峯がその位置を転倒したのではないかと感ぜしめるほどであつた。また γ -グの増加は結節癩の病勢と大体平行して増加するのを認めた。なお結節癩の症例には村田氏反応陽性のもの1例、擬陽性のもの1例が含まれているがその γ -グが特に増加しているという所見は見られなかつた。

癩性結節性紅斑併発患者

次に結節癩の経過中に併発した癩性結節性紅斑患者は普通結節癩と異りアルブミンの著明な減少が認められ逆に α -グおよび β -グも γ -グと同様に著しい増加を呈しグ分層全体は70%以上の増加を示した。従つて蛋白商は普通結節癩の夫れに比較して更に一層甚しい低下を示し各病型中最低値であつた。総蛋白濃度はアルブミンの減少とグ分層の増加が相殺するために著しい変化は見られなかつた。要するに癩性結節性紅斑併発患者は普通結節癩の蛋白分層像の外に更に結節性紅斑なる急性症状のためにアルブミンの減少と α -グおよび β -グの増加が招来されたものと考えられる。しかし本病型の患者において結節性紅斑が発生する以前若しくは消褪後は果して普通結節癩の蛋白分層像に一致するや否やに関しては目下検索中である。

二 次 神 經 癩

次に長年月を要して癩結節或いは浸潤が良く吸収し光田氏反応も大部分において陽転し神経症状のみを遺すに至つた。所謂二次神経癩と稱されるものにおいては蛋白分層像も全般的に非常に好転し概ね斑紋癩・神経癩の程度若しくはこれ等と結節癩との中間程度の変化を示していた。即ち総蛋白・アルブミン・ α -グには大なる変化無く β -グと γ -グは軽度の増加を示し蛋白商は中等度の低下を示していた。しかしこのような二次神経癩患者が結節癩の時期においては如何ような変化を呈していたかという問題は今後の研究に待たなければならない。

なお二次神経癩患者は癩の進展経過を観察する上に非常に興味ある貴重な材料であるからその症状の概略を述べる。

第25例, 62才, 女, 32才発病, 33才結節発生, 53才頃より吸収し始め病型固定す。現在眉毛なく, 指強度に屈曲。趾は脱落す。皮膚よりの菌検出(一)。

第26例, 52才, 男, 24才頃発病, 33才入園す。診断I, Ⅲ, 四肢・顔面に浸潤および小結節を多数発生す。50才に至り発疹は全く吸収し現在禿頭・眉毛脱・落指屈曲・一部脱落あり。趾も脱落す。結節浸潤なし。菌検出(一)。

第27例, 85才, 男, 64才発病, 69才入園。診断I, Ⅲ, 治療により吸収し78才光田氏反応(±), 79才(+)となる。現在禿頭, 眉毛疎。指屈曲・脱落。神経麻痺あり。発疹なし。菌検出(一)。

第28例, 47才, 女, 24才発病。28才入園。診断I, Ⅲ, 全身殊に顔面に浸潤結節強度なりしが治療により吸収。32才の頃より著しく吸収す。現在頭髪発生なし。眉毛疎。浸潤無し。肘部に知覚麻痺を遺すのみにして菌検出(一)。光田氏反応(+)

第29例, 46才, 男, 10才発病, 14才顔面に結節発生, 治療により26才頃全吸収し, 光田氏反応陽転す。現在眉毛脱落あるも他に所見なし。菌検出(一)。

第30例, 42才, 男, 17才発病, 25才入園。診断I, Ⅲ, 26才頃より吸収を始め31才には神経症状のみとなる。現在眉毛あり。左指屈曲し, 癩痕多し。菌検出(一)。光田氏反応(+)

第31例, 57才, 女, 14才発病, 22才頃結節あり。29才頃より吸収し, 43才にて光田氏反応(+)。現在癩痕を遺し, 眉毛なし。左指屈曲, 鼻梁陷凹す。菌検出(一)。

第32例, 56才, 女, 19才発病, 治療により吸収し, 現在所謂大風子顔にして発疹なく, 眉毛なし。菌検出(一) 光田氏反応(+)

第33例, 49才, 男, 19才発病, 40才頃より大風子注射にて吸収す。現在浸潤結節全く吸収し, 眉毛疎, 左手指屈曲す。菌検出(一)。光田氏反応(+)

以上の如くこれ等の二次神経癩患者は何れも発病後20年以上(平均28年)を経過しているものであつて嘗ては顔面・四肢に高度の癩結節を有していたが3~20年前より徐々に吸収し現在は神経症状のみとなり最早癩癰は證明されず光田氏反応も大部分において陽性転化したものである。

二次神経癩の血清蛋白像において今一つ注目すべきことは上に述べた症例の如き長年月を要して癩結節の吸収した患者に比し最近の諸治療により比較的短期間に癩結節浸潤の吸収した患者においては血清蛋白像は如何なる変化を呈するかという問題である。これに関しては未だ症例僅少のため発表するまでには至らないが今回発表の

二次神経癩の症例の如くには好転しないのではないかと考えられるような所見を得ている。また二次神経癩において光田氏反応陽転者と未陽転者との間における γ -グ濃度の差異に関しては症例未だ僅少のため未だ考按の時期に達していない。

3. 考 按

癩血清の蛋白分層に関する研究は前述の如く既に数人によつて発表されているがこれ等の成績と我々の成績を比較するに当り、先ず問題となるのは癩の病型分類である。幾多の論争を経て漸く今日に至つて出来上つた病型分類法に基く我々の成績と古い分類法に従つた先人の成績とをその儘比較することの妥当で無いことは申すまでもないが、今先人の報告した成績のうち病型と無関係に癩患者全体の平均血清蛋白像として挙げた数値と我々の成績とを比較して見る。先ず癩血清の総蛋白濃度に関しては前記 Frazier and Wu^①, Schlossmann^③, 村上^④, 荒木^⑦等は何れもその上昇を認めているが我々の検査成績においても同様に癩血清の平均総蛋白濃度は7.45 g/dl で健康血清の 6.94 g/dl に比し7.3%の増加を示している。ただ我々の成績において総蛋白濃度の増加度が諸家の成績に比し比較的軽度であつたのは総蛋白濃度の高い結節癩の例数に対しこれの低い爾余の病型の症例が多かつたためと考えられる。次にアルブミンに関しては癩血清は平均値において先ず正常範囲内にあると報告されているが我々の成績においては癩血清は健康血清に比し12.4%の減少を示していた。これは前述の如くアルブミンが著明に減少している癩性結節性紅斑併発患者が5名含まれていたためと解される。グ分層並に蛋白商に関しては我々も諸家の報告と一致し前者は37.7%の増加、後者は35.9%の低下を認めた。各分層に関しては荒木^⑦は癩血清においては β および γ -グの増加が著明であると報告しているが我々は α -グ, β -グ, γ -グは健康血清の夫れに比し夫々6.0, 11.7, 77.9%の増加を認めた。

以上の如く諸家の報告と我々の成績は大体において一致するがなお多少の差異が見られるのは病型により著しく相違する癩血清の蛋白像を総平均したための誤差と考えられる。前述の如く癩血清の蛋白像は病型によつて著しく相違するものであるからこれは各病型別に論すべきもので総平均して考察することは無意味では無いかと考える。古来幾多の論争を遂げた癩の病型分類の重要性は血清蛋白分層像にも強く反映することを知つた。

次に病型別に血清蛋白像を考按すれば Frazier and Wu^①, Schlossmann^③, 村上^④等は癩を結節型, 混合

型, 斑紋型の3型に分ち総蛋白濃度および蛋白商を測定した結果三型ともに総蛋白濃度並びにグロブリン分層の増加と蛋白商の低下を認め、且つグロブリンの増加は結節型, 混合型においては斑紋型より著しくグ分層の増加は癩の活動性と密接なる関係を有すると報告している。またアルブミンは大多数において正常であつたと述べている。しかしこれ等の成績は病型分類がなお十分確立されていないときになされたものであり、且つ蛋白像も屈折計および粘度計によるアルブミン・グロブリン比率のみに関する成績であつて我々のように光田氏反応を基準とし且つ臨床的に病理組織学的根據に基いて決定した確実なる病型について Tiselius 電気泳動法により血清蛋白を分析した報告は無い。

我々が各病型につき電気泳動分析した結果は既に実験成績の項で述べた通りであつて先ず斑紋癩や神経癩の如く癩菌が末梢神経等に局限して存在し未だ癩結節を形成せざる時期においては血清蛋白像には大なる変化なく唯 γ -グのみが軽度に増加している。即ちこの種の病型においては生体の蛋白代謝は比較的正確に保たれている。しかし軽度ながらも γ -グが増加していることは慢性感染性疾患の存在を明白に示すものと解される。これに対して結節癩においては γ -グは非常に高値を示し且つその程度は病勢と大体平行し甚しきに至つてはアルブミンを凌駕するものさへあるという事実は癩結節の発生と γ -グの著明な増加とが密接なる関係を有することを意味するもので、換言すれば結節癩においては神経癩, 斑紋癩に比し甚しく大量の癩菌が結節中に存在するためにその癩菌に対する生体反応の一として高度の γ -グが増加を来したものと解される。このことは更に結節癩が良好の経過を辿り癩結節が再び吸収され癩菌も證明されなくなり唯神経癩の臨床症状のみを遺すに至つた所謂二次神経癩においては γ -グ濃度も低下するという事実によつてよく裏書きされると考える。

癩結節と血清グ分層との関係については既に1930年 Schlossmann^③は癩血清のグ分層の増加は癩病竈における癩菌並に臓器細胞の破壊産物が抗原となつてこれが網内系に作用しグ分層の増加を招来するものであらうと述べている。氏の言うグロブリン産生母地の問題は兎も角としてもこの種の生体反応が血清蛋白像においてはグ分層特に γ -グ分層に表現されることが我々の研究室で明らかとなつたのである。唯々問題となるのはこの γ -グ増加の主原因となる抗原は菌体並にその破壊産物に在るのかまたは臓器組織の破壊産物に在るのか或はまた類脂体の如き新陳代謝産物に存するのであるかということとは

非常に複雑なる問題であつてその解決は一に今後の研究に待たなければならない。結節癩の蛋白分層像で今一つ注目すべきは肝機能の問題である。即ち結節癩においては斑紋癩、神経癩と同様にアルブミン濃度は健康血清と大差なく肝のアルブミン産生能は良く保たれているが、 β -グは稍々増加している。このことは癩性結節性紅斑併発患者における著しいアルブミンの減少並に β -グ増加との間に一脈の関連性を想像せしめるのである。血清蛋白分層像において β -グの増加は一応肝機能障碍の存在を疑ふべきであろうが結節癩においては病理組織学的に肝のクツベル氏細胞並に間質細胞は癩の侵襲を受けるが肝実質細胞は通常全く侵されないと考えられているからこれ等の病理解剖的变化と血清 β -グ増量との関係は今後に遺された問題である。

結節癩の経過中に併発した癩性結節性紅斑患者は通常結節癩患者と同程度の著しい γ -グの増加を示すが、更に強度のアルブミンの減少、 α および β -グの増加が加わつて非常に特色ある蛋白像を示している。即ち血清蛋白分層像よりすれば結節性紅斑併発患者は一見結節癩の病症に急性肝障碍の症状が加わつたと解されるが本症の発生病理の解明がなお十分でない今日においては勿論断定的なことは言い得ない。恐らくは結節性紅斑経過中における発熱による蛋白代謝の亢進、食慾不振に基く栄養の不及、肝機能障碍による蛋白合成の障碍等の諸因子が原因となつてこの特異な蛋白像を呈するのではないかと考える。

最後に長年月を要して癩結節が良く吸収し神経症状のみを遺す所謂二次神経癩においては蛋白分層像も非常に好転し γ -グ濃度も低下することは前述の通りである。癩の進展経過を観察する上に非常に貴重な材料である二次神経癩の検査には我々も特に重点を注ぎその例数を増した次第である。

以上要するに癩血清の蛋白分層中最も重要なものは γ -グ分層の態度である。申すまでも無く γ -グ分層は生体の免疫体と密接なる関連を有するものであるから、癩における免疫性乃至抵抗性とこの γ -グ分層との関係について少しく考察する。先ず γ -グと血中免疫体との関係であるが癩における免疫反応の中最も要々用いられる補体結合反応の成績と我々の成績とを比較対照して見る。各種抵抗を以てする補体結合反応の術式は現在までに多数発表されておりその成績もかなり区々でこれ等について一々検討する余裕を持たないが、最近愛生園において我々と同じ病型分類に従つて石原^⑩が行つた補体結合反応の成績と比較すると氏は新鮮癩結節の水性乳剤および酒

精浸出液を抗原として補体結合反応を行つた結果、斑紋癩9例、神経癩17例、二次神経癩3例は何れも補体結合反応陰性であり、結節癩は43例中1例のみ陰性で42例は陽性を示し結節性紅斑5例も全例陽性であつたと報告している。しかも結節癩における陽性度は病勢の進行に応じて増加することを認めている。この成績は我々が観察した γ -グ濃度は斑紋癩、神経癩および二次神経癩においては正常血清に比し軽度増加するが結節癩（結節性紅斑併発患者を含む）においては著しく増加するという成績と全く一致する。即ち癩における補体結合抗体は主として γ -グ分層中に含有されるのではないかと考えられる。唯ここで注意しなければならないことは斑紋癩、神経癩、二次神経癩においても軽度ではあるが γ -グ分層は健康血清に比し増加しているということである。それにも拘わらず補体結合反応は全例陰性であつたということは何を意味するものであろうか。補体結合反応は或程度以上 γ -グ分層が増加した状態において初めて陽性反応を呈するのであろうか。それともまたこの γ -グ分層中には補体結合抗体以外のものでもしかる癩患者特有の抗体が含まれているためにその量が斑紋癩、神経癩、二次神経癩における軽度の γ -グ増加に表現されているのであろうか。何れにしても γ -グ分層に現わされる血中免疫体と実際に生体が癩菌に対して持つ抵抗性とは如何なる関係にあるかという問題である。現在一般には種々の観点より癩患者が癩菌に対して示す抵抗性は神経癩、斑紋癩において強く結節癩において弱いとされている。一方光田氏により始められた結節乳剤を以てする皮膚反応(光田氏反応)^⑪は乳幼児期を除く大多数の非癩者並びに斑紋癩、神経癩患者においては陽性反応を呈するに反し、結節癩においては陰性であり、二次神経癩においては再び陽転するという事実が判明して以来光田氏反応が陽性なることは生体が癩菌に対し或程度の抵抗性を保持していることを意味し、逆に陰性は抵抗力の喪失を示すものと考えられている。これ等の知見に対し血清 γ -グ分層は前記実験成績並に第1表記載の如く光田氏反応陽性なる健康職員、斑紋癩、神経癩、並に二次神経癩患者においては正常若しくは軽度の増加を示すに反し光田氏反応陰性なる結節癩（結節性紅斑併発者を含む）においては著しい増加を示しているのである。換言すれば癩における γ -グ分層の増加は光田氏反応引いては生体の癩菌に対する一般抵抗性と逆相関の關係に立つことを知つた。即ち癩患者においては癩菌に対する生体の抵抗性は γ -グを根拠とする体液免疫の概念を以てしては説明出来ないものであつてこれは寧ろ組織免疫乃至臓器

免疫に解決の鍵を求むべきことを暗示するようである。

最後に血清 γ -グ分層の著しい変化を主体とする顆血清は果して何が抗原となつてこの体液免疫体の増加が招来されるのであるか、そしてまたこれは生体に対し如何なる意味を持つものであるかということは古くより多方面において研究されていることであり我々も目下この方面に研究を進めているがこれについては稿を改めて発表する予定である。

4. 結 論

成人顆の血清蛋白分層像を各病型別に Tiselius 電気泳動法により分析した。

1) 斑紋顆、神経顆においては大きな変化なく γ -グ分層のみ軽度増加する。

2) 結節顆において γ -グは著明に増加しアルブミンを凌駕するものさえある。

3) 結節顆の経過中に顆性結節性紅斑を併発したもの

においては γ -グは一般結節顆と同程度に増加し且つ著明なアルブミンの減少と α -グおよび β -グの増加が認められる。

4) 顆結節が長年月を要して吸収した所謂二次神経顆においては血清蛋白分層像も好転し概ね斑紋顆、神経顆の程度である。

要するに顆の血清蛋白分層像における変化の主体は γ -グ分層であつて補体結合抗体は主として γ -グ分層に含まれると考える。

顆患者が顆菌に対して示す抵抗性は血清 γ -グ分層によつて現わされる体液免疫体の増減とは寧ろ逆相関の関係にあり、生体が顆菌に対して示す抵抗性は組織免疫乃至臓器免疫にもとむべきではないかと考える。

終りに臨み本研究を命ぜられ終始御懇篤なる御指導と御校閲を忝うした恩師浜本教授、光田院長に対して深甚の謝意を表す。また本研究を援助して頂いた愛生園職員各位並に岡山大学医学部小兒科教室森石氏に対し厚く御禮申し上げる。