白血球溶解現象に関する研究

第四篇 抗白血球血清による実験

関西医科大学第一内科教室（指導 大久保晃教授）

今 西 二 三 男

Studies on the Lysis-Phenomenon of Leucocytes. Rep. IV. Experiment with Anti-Leucocyte-Serum

Fumio Imanishi

Department of 1st Internal Medicine, Kansai Medical School (Supervised by Prof. H. Ôkubo, M.D.)

After a certain time following to the intra-peritoneal injection of physiologic saline solution to the rabbits, the peritoneal fluid was collected and physiologic saline solution containing 5% leucocyte suspension was prepared by means of gathering leucocytes in that peritoneal fluid.

2.0 cc of this solution were injected intraperitoneally to guinea pig every other day, five times. Serum was separated from the blood taken out entirely from the animals on the 10th day from the last immunization. The lytic activity of thus obtained anti-rabbit leucocyte guinea-pig-serum to the rabbit leucocytes was observed.

Results were as follows:

- 1) Anti-leucocyte-serum showed agglutination titer of 8650×.
- 2) Anti-leucocyte-serum caused distinct degeneration to peripheral pseudoeosinophiles, and the cells going to complete lysis were recognized.
- 3) Anti-leucocyte-serum is stable at 56.0°C for 30 minutes, and necessitates the existence of the complement.
- 4) Anti-leucocyte-serum did not influence myeloblastes, promyelocytes were scarcely influenced, some of myelocytes were recognized slightly affected, and metamyelocytes were influenced to some extent. In another word, higher the maturity of the cells, the more of them were influenced.

緒 言

免疫血液学の分野に於て Bordat¹⁾が赤血球で他動物を免疫して、赤血球に対する抗血清を得、之を hemolysine と命名して以来、種々の細胞毒素の研究が行われた。白血球を抗原とする実験も種々行われ、この抗血清が白血球溶解を起すか否かについて Funck, M.²⁾, Bierry³⁾, Loeschke⁴⁾, Spät, W.⁵⁾, 飯田⁶⁾, 沖田⁷⁾, 菅原⁸⁾ 及び Besis,⁹⁾らはいづれも溶解能を認めて居る。

著者は白血球溶解現象の研究として、第一篇にて藥物過敏症に於ける溶解現象の形態的観察を行い、溶解現象

の起り得る事を認めたので、第2篇に於て実験的アレルギーに於ける溶解現象の研究として人血清で家兎を感作し、量的、形態的に観察し白血球溶解現象の起り得る事を知り得た。

本篇に於ては直接、家兎白血球で海溟を感作し抗家兎白血球血清を作成し、白血球を抗原とする抗原抗体反応に於て白血球の変化を量的、形態的に観察し、同時に抗体の熱に対する影響、補体作用の有無、骨髓細胞に対する影響を観察した。

実験材料及び実験方法

第1表 末梢白血球溶解現象
抗白血球血清による血液像の変動 (家兎 No. 21)

時 間			前	5 分	1 時	2 時	3 時	
白 血 球 数			7000	6400	4900	4500	4200	
偽 好 酸 球	% 絶 对 值 減 少 率		43.5 3045 0	34.0 2176 + 29	26.5 1299 + 57	18.5 832 + 73	15.0 680 + 79	
	桿 核 Ⅰ 核 Ⅱ 核 Ⅳ 核	球	18.5	15.0	10.0	7.5	6.5	
		核	16.5	14.0	13.0	7.0	5.0	
		核	7.5	4.5	3.0	3.0	3.0	
		核	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	
淋 巴 球	% 絶 对 值		55.5 3885	65.0 4160	72.5 3552	81.5 3668	85.0 3570	
	小 大	淋 淋	53.5 2.0	63.5 1.5	71.0 1.5	81.0 0.5	84.5 0.5	
好 好 單	酸 球 塩 基 球 球		0	0	0	0	0	
			0	0	0	0	0	
			1.0	1.0	1.0	0	0	
偽 好 酸 球 被 障 碍 細 胞	計 %		4.0	67.0	93.0	100	100	
	核	粗 大	4.0	15.0	29.0	9.0	0	
		無 構	0	29.0	31.0	54.0	100	
		膨 化	0	23.0	33.0	37.0	0	
		濃 縮	0	0	0	0	0	
		空 胞	0	0	0	0	0	
		染 色	ヒ ポ ビ ベル	0 0	8.0 0	38.0 0	64.0 0	83.4 0
		原 形 質 空 胞		0	6	4	4	6
	顆 粒	中 毒		0	0	0	0	0
		染 色	ヒ ポ ビ ベル	0 0	8 0	13 0	16 0	18 0

第2表 末梢白血球溶解現象
対照血清による血液像の変動 (家兎 No. 21)

時 間		前	5 分	1 時	2 時	3 時
白 血 球 数		6900	6800	6500	6600	6500
偽 好 酸 球	% 絶 对 值 減 少 率	44.0 3036 0	46.0 3128 - 3	44.5 2893 + 5	45.0 2970 + 2	43.0 2795 + 8
	桿 核 球	19.0	18.0	21.5	20.5	17.0
	I 核	16.5	18.5	17.0	18.5	18.0
	II 核	7.0	8.5	5.5	5.0	7.5
	IV 核	1.5	1.0	0.5	1.0	0.5

淋巴球	% 絶対値	55.0 3795	52.5 3570	54.0 3570	54.5 3597	56.5 3607
	小大	53.5 1.5	50.5 2.0	52.5 1.5	53.5 1.0	55.5 1.0
好酸球	酸球	0	0	0	0	0
好塩基球	塩基球	0	0.5	0.5	0	0
好単球	単球	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5
偽好酸球被障礙細胞	計 %	4.0	3.0	8.0	11.0	15.0
	粗大無構造膨化濃縮空胞	3.0 1.0 0 0 0	2.0 1.0 0 0 0	2.0 4.0 2.0 0 0	4.0 5.0 2.0 0 0	5.0 6.0 4.0 0 0
	染色ヒポヒペル	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	原形質空胞	0	0	2.0	4.0	6.0
	顆中毒	0	0	0	0	0
	染色ヒポヒペル	0 0	0 0	0 0	0 0	1.0 0

I. 実験動物

抗白血球血清作成には健康海豚400~500g のものを用い、白血球採取には2.5kg 前後の雌性家兎を用いた。骨髓細胞採取にも2.5kg 前後の家兎を用いた。

II. 感作方法

第3篇既述の方法により、家兎白血球を採取し、5% 生食液浮遊白血球を2.0cc 5回2日間隔で海豚腹腔内に接種し、最終接種後、10日目に全採血し血清を分離、56℃ 30分で非働化し0.5%の割に石炭酸を加え氷室に保存した。対照として健康海豚血清を同様方法の下に保存し正常血清として用いた。

III. 実験方法

1) 末梢白血球に対する実験方法

第2篇既述の方法によりこれを行つた。但し血液を2分し2.5ccに抗白血球血清0.5cc [生食2倍稀釈、以後(×2)と記載す。]を加え、一方に正常血清を同様に加え対照とした。

位相差顕微鏡による観察も同様既述の方法により、新鮮家兎血清1.25ccに抗白血球血清0.25cc (×2)を加え又、対照には同様家兎血清に正常血清を加え注入観察した。

2) 加熱試験方法

新鮮家兎血清、あるいは56.0℃30分で非働化した家兎血清で、第3篇既述の如き白血球浮遊血清を作成し、こ

の1.25ccに抗白血球血清0.25cc(×2)を加え、時間的に算定すると同時に混和直後位相差標本を作成し形態的に観察した。

3) 骨髓細胞に対する実験方法

始めに次の如き a, b, 二様の血清を作成した。

a) 家兎血清1.2cc+10%葡萄糖0.12cc+ヘパリン0.1cc (0.25mg)

b) 家兎血清1.25cc+抗白血球血清0.25cc(×2)

家兎大腿骨に骨髓穿刺を施行, a 血清0.1cc を入れた注射器で吸引, 骨髓穿刺液を得, これに b 血清0.1cc を混和, 直ちに位相差標本を作成し1時間後に骨髓芽球, 前骨髓球, 骨髓球, 後骨髓球, 桿核球及び分葉核球の夫々一定数を観察し, その変化により分類した。

実験成績

抗白血球血清は家兎偽好酸球に対し8650倍の凝集素価を示したが、之に対し正常血清では一部自然凝集と思われる小集塊を認めたのみで、明らかな凝集を認めなかった。

I. 末梢白血球溶解現象について。

1) 白血球の減少

第1, 第2表は夫々抗白血球血清, 正常血清で行った

第1図 末梢白血球溶解現象 家兎 No. 22
に於ける白血球数の変動

成績(家兎 No. 21)である。

白血球数は5分後, 既に7000より6400と減少し, 1時間後には4900に減じ, 爾後減少は緩徐となつて居る。之に反し対照例の白血球減少は極めて少なく, 漸減傾向をみせている。

偽好酸球の減少は白血球数の減少に従い, 5分後すでに減少率29%を示し, 1時間では57%の減少率を示している。これに反しリンパ球は著明な変動を示さなかつた。家兎 No. 22に於ても同様であり, 白血球の変動を図示すれば第1図の如くである。即ち白血球数は5分後すでに5700より5100と減少し, 1時間では4400と著減して居る。

偽好酸球は白血球の減少に従い5分後2510より1790となり, 1時間では1230と減少している。

本例に於てもリンパ球は著明な変動を示さなかつた。本例に於ける白血球の変動をその減少率よりみると第2図の如くであり, 白血球は5分後すでに11%の減少率を示

第2図 末梢白血球溶解現象 家兎 No. 22
に於ける減少率

し、1時間では23%の減少率となつている。偽好酸球は5分で29%、1時間では51%の減少率を示し、淋巴球は殆んど減少を示さないことを表わしている。

2) 血液塗抹標本による被障碍細胞の観察

血液塗抹標本により、その形態的变化を観察すると白血球百分率に於て(第1表)5分後偽好酸球は43.5%より34%となつて居り、その残存偽好酸球は67%の多くに障碍を認める。その変化は核を主体とし粗大、無構造、膨化である。又原形質の膨化、顆粒の粗大、染色性の減退である。

これに反し対照例(第2表)では時間的に被障碍細胞の漸増を認めたのみである。

家兎 No. 22に於ても同様結果を認めた。

3) 位相差顕微鏡による形態的観察

抗白血球血清混和家兎血清を注入すると数秒にして偽好酸球は反応を表わす。先づ細胞の円形化、原形質の膨化を来し、顆粒は著明なブラウン運動を示す。核は一時

萎縮せる如くみえるが直ちに膨化し始め、無構造となり、更に膨化が進み遂には一部に於て破れ原形質内に流入するに至り、原形質は更に膨化し、遂には細胞膜の破壊を示し、細胞形骸となるに至る。

細胞膜の破壊に至らぬものでも、著明な顆粒のブラウン運動の下に原形質の膨化、核の融解又は無構造化を来し著明な変性を示すものが多い。

影響度の少ないと思われる細胞に於ても、核の膨化、無構造化、又原形質の膨化等を示し、又核の溶解癒合するものを認めた。

空胞は著明な崩壊、変性を来す細胞では明らかではなかつたが、障碍の軽度の細胞にこれを認めるものがあつた。

この様に著明な溶解に至るものから軽度の変性細胞に至る迄、幾分の被影響度の差位を認めたが、第3表家兎 No. 21に示す如く、1時間後には既に100%に影響を受ける。著明なものは数分内に破壊し、10~20分後には

第3表 末梢白血球溶解現象 家兎 No. 21に於ける位相差像による形態的分類%(1時間)

分類様式	型	抗血清	計	対照	計
溶解変性細胞	I	2	94	2	4
	II	32		0	
	III	30		0	
	IV	30		2	
被影響細胞	V	4	6	4	24
	VI	0		2	
	VII	2		18	
正影き常響も又少のはな	VIII	0	0	30	72
	IX	0		42	
	X	0		0	
	X	0		0

註: 型分類は第2表と同じ

第3図 加熱試験

殆んど100%著明な障碍を受けた。然し変性化した細胞が時間の経過と共に細胞膜の破壊を来すと云う様な、所謂変性溶解現象を認めなかつた。

この様な強い変化は対照例については全然認めず時間の経過と共に運動力の消失、顆粒の粗大化を来すものを一部認めたのみである

I. 加熱試験

偽好酸球を新鮮家兎血清及び非働化家兎血清に浮遊せしめ、これに抗白血球血清(非働化)を加えると第3図に示す如く、新鮮血清浮遊偽好酸球は10分後すでに37%の減少率を示し、1時間では72%の減少率を示したのに反し非働化血清に浮遊せしめた偽好酸球は抗白血球血清(非働化)を加えた時も、正

常海球血清（非働化）を加えた時と差を認めず、殆んど減少を示さなかつた。

形態的分類に於ても第3図に示す如く新鮮血清浮遊偽好酸球に於ては100%の溶解、変性像を認めたが、非働化血清浮遊偽好酸球に於ては著明な変性像は殆んど認められず、運動性を認める細胞が多数みられた。

Ⅱ. 骨髓細胞に対する影響

骨髓穿刺液に抗白血球血清を加え位相差顕微鏡で観察すると、成熟細胞については前述の如くであるが、骨髓芽球には特に変化を認めず、前骨髓球、骨髓球では核構造がやや不明瞭となり顆粒の粗大化を認めるものがあつたが概して変化を受けず、後骨髓球になると核の粗大、無構造化を来すものを認めた。即ち第4表に示す如く細胞は成熟度の高い程、被影響度の高い事を認め得た。

第4表 抗白血球血清の骨髓細胞に対する影響
位相差像による形態的観察

			抗血清	対 照
骨髓芽球	正	常	100	100
	軽度変性		(-)	(-)
	変性		(-)	(-)
前骨髓球	正	常	90	100
	軽度変性		10	(-)
	変性		(-)	(-)
骨髓球	正	常	80	100
	軽度変性		20	(-)
	変性		(-)	(-)
軽度変性あり、前骨髓球、 骨髓球の区別不明なるもの			少数	(-)
後骨髓球	正	常	10	100
	軽度変性		60	(-)
	変性		30	(-)
桿分節核球	遊	走	(-)	90
	静	止	(-)	10
	軽度変性		(-)	(-)
	変性		80	(-)
	形	骸	20	(-)
溶解変性の為種別不明			多数	(-)

註：数字はそれぞれの細胞種類毎に%として表す

考 案

本篇に於て抗白血球血清の対応白血球に対する溶解現象、補体の必要性、熱に対する影響、骨髓細胞に対する影響を観察した。

この抗白血球血清の諸研究の内、所謂好中球溶解現象

を認めた人々は、Funck, M⁹⁾, Bierry¹⁰⁾, Loeschke¹¹⁾, Spät, W¹²⁾, 飯田¹³⁾, 沖田¹⁴⁾, 菅原¹⁵⁾, 及び Besis¹⁶⁾ らであり、反対に渥見¹⁷⁾ 及び Moeschlin¹⁸⁾ はこの溶解能を無視、否定して居る。

然しこれらの研究方法は Besis¹⁶⁾ を除き大同小異で、血液または白血球浮遊液に抗血清を加え37.0°C一定時間後の細胞数の減少を測定し、塗抹標本による変性像の追究、又は懸滴標本による観察であり、赤血球の場合と異り白血球に於ては、その細胞構造より判然とした結果を得る事は困難であり、白血球溶解現象を認めた人々も白血球の溶解現象は変性崩壊であり、完全な溶解をみないとするものが多い。

Besis¹⁶⁾ は人血球感作家兎血清を用い位相差顕微鏡で観察し、その形態的变化を詳述して居り、小延¹²⁾も同様、抗白血球顆粒血清を用いて核緊満破裂に至る激しい好中球の崩壊を認めて居る。

著者は本実験に於て、その減少率、塗抹標本、位相差顕微鏡による観察を行つたが、細胞の減少は5分後すでに認められる。

位相差像に於て核の破壊を来し、原形質内に核質の流入を認めると共に細胞膜の破壊を来すのを認め、所謂白血球溶解の起り得る事を認めた。この様な現象は数分内に完了し、その他の細胞は100%に変性を認むるも溶解を認めなかつた。この事はその減少率より考えると5分後の減少は溶解白血球を主体とし、以後の白血球数の減少は変性細胞の算定操作による崩壊を主体となすと考えられる。

本血清は偽好酸球の全細胞に対して完全な溶解能をもつものではないが、著明な溶解能、及び変性能を持つて居る。淋巴球に対しては特別の影響を示さない。

空胞形成は著明な溶解及び変性細胞には明らかでなく、障碍度の軽度のものに認め得た。Besis¹⁶⁾, 小延¹²⁾は同様抗白血球血清を用いる実験で空胞を変性様式の一つとして居るが、氏等の凝集素価は著者の血清より著明に低く力価の差によるものかと考えられる。即ち著者の被影響度の少ない細胞に於ける変化に一致するのではないかと思われる。

又上述の様に抗白血球血清で個々の細胞に於て幾分の差を認めたのは、注入により血清濃度が部分的に稀釈されることによる可能性もあるが、又細胞個々についても幾分の差があるものかとも考えられる。

補体作用について木村¹⁹⁾らは組織培養を用いた種々の細胞に対する細胞毒（抗細胞免疫血清）の研究で、かかる血清は補体の協力なしに培養細胞の発育を阻止し、細胞の球状化、空胞、顆粒形成を併う細胞の変性作用を有

すると報じて居る。Besis⁹⁾ は抗人血球家兎血清の新鮮な時に溶解現象を認めると述べ、菅原⁹⁾ は補体を加えて溶解現象を認めると述べている。

著者は新鮮家兎血清浮遊の白血球に減少を認め、非働化家兎血清浮遊白血球には認めなかつた事は、白血球溶解現象の補体作用の必要性を示して居り Besis⁹⁾、菅原⁹⁾ の報告に一致する。即ち抗白血球血清は補体の存在下で溶解現象を起すものである。

骨髓穿刺液を用いて骨髓細胞の変化を観察したが、骨髓芽球は変化を受けず、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球とその被障得度の増加を認め、成熟する程被障得度の大きな事を認めた。菅原⁹⁾ は著者と同様抗家兎白血球血清で骨髓細胞に対する影響をみ、同様結果を認め、成熟偽好酸球と、骨髓球及び後骨髓球、又前骨髓球及び骨髓芽球の三群の間に血清学的に其抗原蛋白質の相違が存在するのではないかと述べている。

尚、大島¹⁴⁾ は抗家兎骨髓海蜆血清で補体の存在の下に末梢白血球のみならず、骨髓細胞に対しても之を障碍し白血球細胞は幼若型に至る迄変性障碍される、と述べている。

結 論

抗家兎白血球海蜆血清を作成し、それによる家兎白血球溶解現象について観察し、次の結果を得た。

1. 抗白血球血清は8650倍の凝集素価を示した。
2. 抗白血球血清は末梢偽好酸球に著明な変性を生ぜしめ、又完全溶解を来す細胞を認め得た。
3. 抗白血球血清は56.0°C30分で安定であり、補体の存在の下に白血球溶解現象を呈する。
4. 抗白血球血清は骨髓芽球に対し影響を与え得ず、前骨髓球は殆んど変化を受けず、骨髓球は一部軽度の障碍を受けるものを認め、後骨髓球は或る程度の影響を受けた。即ち成熟度の高い細胞程影響を受けるものが多かつた。

(大久保教授の御指導、御校閲に深く感謝致します。本論の要旨は第21回日本血液学会総会に於て発表した。)

全 篇 の 考 察

Summary in general

To the peripheral blood of drug-hypersensitive patient, plasma of the patient's blood treated with corresponding drug was contacted. Observation was made from time to time under phase contrast microscope and the process of degeneration and destruction was pursued recognizing the possibility of occurrence

of the leucolytic phenomenon.

Further, rabbits were sensitized by the serum of different species, and, by quantitative and morphologic observation, it was recognized that the same leucolytic, degenerative phenomenon occurred. The principal factor of this lysis and degeneration were existing in serum, stable at 56.0°C for 30 minutes and necessitating the complement. Also the existence of antigen-specificity was recognized. However, it did not show ability of lysis to the leucocytes of different species which was not related to antigen and antibody, and it was not recognized that leucocytes themselves tended to degenerate or lyse by sensitization. Anti-leucocyte-serum either lysed or degenerated leucocytes completely, but had no effect to bone marrow cells especially myeloblasts. The lytic activity of this serum was also found to be stable at 56.0°C for 30 minutes and necessitating the existence of complement to cause leucolysis.

顆粒球減少症が注目されるに至つたのは W. Schultz¹⁵⁾ が Agranulocytose という疾患名を提唱して以来の事であり、以後 Kracke¹⁶⁾ が1931年 Acetophenetidin によると考えられる顆粒球減少症を報告したのを初めとし1933年には Videbeck¹⁷⁾ がアミノピリン投与後の顆粒減少症を報告し、Madison & Squier¹⁸⁾ がピラミドンを使用する人によつて特異感受性があり、急性顆粒球減少症を起すことがあると発表し、Agranulocytose は Granulocytopenia として進展し、Benjamin & Biederman¹⁹⁾、Klumpp²⁰⁾、Dameshek & Colmes²¹⁾、Plum²²⁾ によつてアミノピリン剤による過敏症によつて起るであろうと考えられるようになった。

また Moechlin & Wagner²³⁾ はピラミドン過敏症の人に経口的に0.3gのピラミドンを投与し3時間後に採血しその血液を輸血することにより、健康人に著明な顆粒球減少の起り得ることを見出し、又その血清中に同じ血液型の正常人白血球に対する凝集能を見出して居る。

実験的アナフィラキシーショックの末梢血液像を観察したのは Biedl, Kraus²⁴⁾ を以て嚆矢とし、彼は馬血清を用いアナフィラキシーショックの際一過性の白血球(特に顆粒球)減少を認めて以来 Dean, Webb²⁵⁾、Kinsell, et al.²⁶⁾ 等により認められて居り、近年、黒川²⁷⁾ 等はズルファチゾールを蛋白結合させ、これにより家兎を感作し、アナフィラキシーショックを起し著明な顆粒球の一過性減少を認め、結合蛋白を換えても起り得る事を認め、そのアレルギー決定因子がズルファチゾールであ

る事を認めている。この様な過敏症状による顆粒球減少の機序について従来、分布の変化、即ち白血球が体内臓器に集まる為に末梢血から姿を消すという説が有力である。実際にアナフィラキシーショック時に末梢血中白血球の減少に比し、内臓（特に肺）に白血球殊に顆粒球の抑留、集積を Webb³⁸⁾、正井³⁹⁾、兵頭³⁰⁾等により認められて居り、この体内分布の変化がショック時の末梢血中白血球の減少の主因と考えられ、Miescher³¹⁾等は実験的アナフィラキシーショックに於ける白血球減少について抗原抗体結合物が白血球を凝集させ、これが内臓に抑留されると云う説を出して居る。また Moeschlin¹¹⁾は抗体の附着した白血球が抗原によつて凝集するという仮説を立てている。この白血球凝集反応、分布異常の他に白血球溶解現象が起るか否かに就いては意見の一致をみない。Webb³⁹⁾は馬血清で感作した犬の血液に試験管内で馬血清を加え白血球の減少率をみたが対照と差を認めず、白血球溶解現象は起らないとしているが、一方 Waksman³²⁾は卵白アルブミン、牛γグロブリンで感作した家兎を用い、抗原抗体反応により試験管内で白血球溶解現象が起る事を証明して居る。又石田³³⁾は諸種ワクチンで感作した家兎血液に同様に抗原を加え白血球の減少を認めて居る。

Favour³⁴⁾らは結核動物、或は患者の白血球にツベルクリンを添加すると白血球の溶解を起す事を認め、本邦に於ても中山³⁵⁾ら、川原³⁶⁾もこれを追試し確認している。この現象は鳥居³⁷⁾によりペニシリン過敏症に応用され、ペニシリン添加により白血球溶解現象の起るのを或る程度認め、同じく岡本³⁸⁾はアスピリンで、楠野³⁹⁾はパス、川原⁴⁰⁾は多数の薬物過敏症に於てこの現象を認めている。

この白血球溶解現象について先人諸家の研究術式は大同小異で血液又は白血球浮遊液に抗原を加え、37.0°Cに保温し一定時間後、細胞数の減少を算定し、血液塗抹標本についての変性像の追究などであり、その変性過程を追跡している報告は Besis⁹⁾が人血球感作家兎血清を用いて位相差顕微鏡で観察し溶解現象を認め、小延¹²⁾は抗家兎好中球顆粒犬血清を用い同様位相差顕微鏡を用い、著明な崩壊を10分以内に來たと述べているにすぎない。

著者は第1篇に於て先づ薬物過敏症患者の末梢血に当該薬物加被験者 Plasma を作用させ位相差顕微鏡で形態的観察を行い、数分内に著明な顆粒のブラウン運動の下に核崩解、細胞膜の破裂を認め、細胞崩壊を來たすもののあるのを認め、又殆んど変化を受けないものに至る迄種々の反応様式のある事を述べ、白血球溶解現象の起り得る事をのべた。又家兎を異種血清で感作し in vitro で抗原抗体反応を起させると白血球減少率の増大を認め、

位相差顕微鏡による偽好酸球の観察でも形態的に薬物過敏症の場合と略々同様の變化を起し、崩壊に至る細胞は短時間内に崩壊することを知り得た。又その主体をなすものは好中球（偽好酸球）であつた。この事はアナフィラキシーショック後一過性の白血球減少（特に顆粒球）の機序の一部に白血球溶解現象が関与する可能性を示すものかと考えられる。

この白血球溶解現象の主要因子は Favour³⁴⁾は Plasma 中の Euglobulin 分劃中に存し熱に対して不安定であり、補体を必要とすると述べ、Waksman³²⁾は血清中に溶解因子を認め55.0°C～58.0°C 4時間加温しても溶解力は減じないとしている。石田³³⁾も同様結果を述べ、下条⁴¹⁾も又同様結果を述べている。本実験に於て血清中に溶解因子を認め56.0°C30分で安定でありかつ補体を必要とする事を認め得た。この事は Favour³⁴⁾の熱に不安定であるとするのに一致せず、ツベルクリン・アレルギーの場合は別な性質を有するものと思われる。

薬物過敏症について抗原特異性のある事は臨床的にすでに知られて居り、アレルギーの診断に試験投与により一過性の末梢白血球の減少を指標とする方法がかねてより (Widal⁴²⁾, Vaugham⁴³⁾, Rost⁴⁴⁾) 行われて居り、大久保⁴⁵⁾もその変動（特に減少）を認めて居る。

白血球溶解現象に於ても石田³³⁾はこれを認め、下条⁴¹⁾もペニシリン過敏症に対応抗原で特異的な反応を認めているが、同時にストレプトマイシン、プロカインを附加した場合に若干の白血球溶解を認めこれが非特異的現象であるか、又ペニシリン過敏症患者が同時にストレプトマイシン、プロカイン等に対して多少過敏状態になつて居るのかは明らかでないとして居る。著者は人血清感作家兎に卵白アルブミンを対照抗原とし対応抗原との間に差を認め、同様抗原特異性の存在を認め得た。

Waksman³²⁾は溶解因子は沈降抗体量と関係なく、沈降抗体を除いても溶解力を減じないとし、本実験に於ても沈降抗体量と平行関係のないことを見出した。又抗原抗体が存在すると常に白血球を溶解するものではなく、抗原抗体と無関係な異種属白血球に対しては溶解力がなく種属特異性の存在を認め、又被感作白血球が特に崩壊し易い状態になるものではない事を知り得た。

以上の実験は薬物過敏症、人血清、卵白アルブミン等で家兎を感作した場合である。これに対し第4篇では直接家兎白血球を用いて海馬を感作し抗家兎白血球海馬血清を作成し、白血球を抗原とする抗原抗体反応に於ける白血球の變化を観察した。この抗白血球血清についても溶解能を有するものとして Funck, M.³⁾, Bierry³⁾, Loeschke⁴⁾, Spät, W.⁵⁾, 飯田⁶⁾, 沖田⁷⁾, 菅原⁸⁾及び Besis⁹⁾らがあり、渥見¹⁰⁾, Moeschlin¹¹⁾はこの溶解能を

無視、否定して居る。

然し本実験に於ては100%の溶解、変性細胞を認め得、又この場合も同様、この血清は56.0°C30分で安定であり補体作用の必要性を認め得た。然しこの抗白血球血清は幼若骨髓細胞に対しては作用が弱く、特に骨髓芽球に対しては変化を与えなかつた。菅原⁸⁾も同様結果を得ている。

空胞については古来異論多く、Philipsborn⁴⁰⁾は空胞形成を Nekrobiose の一つの標準として居り、緒方⁴¹⁾等、片山⁴²⁾は一種の被害状態の現われであると見做している。Besis⁹⁾、小延¹²⁾は白血球溶解現象を位相差顕微鏡で観察し、空胞を変性様式の一つとしているが、本実験に於ては著明な溶解、変性細胞では空胞は明らかでなく、変性の軽度のもの、又遊走細胞に於てもみとめられ、白血球溶解現象とは直接関係はないと考えられるが、その時間的増加を認める事より、一種の被害状態の表われであるという事には異論がない。抗白血球血清に於ては100%に溶解、変性像を認めたが、薬物過敏症、人血清、卵白アルブミンで感作した家兎実験では著明な崩壊細胞から殆んど変化を受けないと思われる細胞迄認め得た。この事は白血球が直接抗原抗体反応を呈するものではなく、白血球凝集反応に於て Moeschlin¹¹⁾が抗体の附着した白血球が抗原によつて凝集するという仮説を立てて居り、又 Miescher³⁰⁾は抗原抗体結合物が白血球を凝集すると考えているが、白血球溶解現象に於ても同様、血清中の溶解因子が白血球に附着、又は抗原抗体結合物が白血球に作用し、その因子の附着、又は抗原抗体結合物の作用が個々の白血球に於て差異を生じ、この差が著明な崩壊細胞から殆んど変化を受けないもの迄、種々の差異を生ずるものかと考える。

全 篇 の 総 括

薬物過敏症患者の末梢血に当該薬物加被験者 Plasma を接触せしめ位相差顕微鏡で逐時的に観察し好中球の変性、崩壊過程を追跡し白血球溶解現象の起り得る事を認めた。更に家兎を異種血清で感作し、これを量的、形態的に観察し同様の白血球溶解現象の起り得る事を認め、この溶解変性の主要因子は血清中に存在し56.0°C30分で安定であり、補体の存在を必要とすること、及び抗原特異性を認め得た。然し抗原抗体と無関係な異種属白血球に対して溶解能力はなく、又白血球自体が感作により変性崩壊をし易くなると言うことは認められなかつた。

抗白血球血清は100%白血球を溶解又は変性せしめたが幼若骨髓細胞特に骨髓芽球に対しては影響力がなかつた。

この抗白血球血清も56.0°C30分で安定であり、白血球

溶解を起すには補体の存在を必要とする事を認め得た。

拙筆に当り、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りたる大久保侃教授に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Bordet, J : Ann. Inst. Pasteur, 12 : 688, (1898)
- 2) Funck, M. : Zentralbl. f. Bakt. Parasit. u. Infektions Krh. Abt., I : 670, (1900)
- 3) Bierry, M. H. : Compt. rend Soc. de biol., Paris, 54 : 1001, (1902)
- 4) Loeschke, E. : Zeitschrift f. imm. Forschung u. exp. Therapie, 16 : 627, (1913)
- 5) Spöt, W. : Zeitschrift f. imm. Forschung u. exp. Therapie 21 : 565, (1914)
- 6) 飯田博 : 東京医学会雑誌, 38 : 1121, (1924)
- 7) 沖田穩 : 成医会雑誌, 47 : 46, (1928)
- 8) 菅原譲 : 内科宝鑑, I : 11, (1954)
- 9) Besis, M.C. : Ann. of N.Y. Acad. of Sciences, 59 : 986, (1955)
- 10) 堀見伝蔵 : 千葉医学会誌, 13 : 116, (1935)
- 11) Moeschlin, S., Meyer, H., Israels, L. G., Tarr-Gloor, E. : Acta Haemat. 11 : 73 (1954)
- 12) 小延知暉 : 日血会誌, 21 : 767, (1958)
- 13) 木村廉 : 組織培養, 1947, 南条書店, 東京.
- 14) 大島啓志 : 菊池教授退職記念教室研究業績集 (京大第2内科) 387, (1956)
- 15) Schulz, W. : Dentsch. med. Wochschr, 48 : 1495, (1922)
- 16) Kracke, R.R. : Am. J. Clin. Path., 1 : 385, (1931)
- 17) Videbech : -Kracke, R.R., Parker, E.P. : J.A.M.A., 105 : 960, (1935) による.
- 18) Madison, F.W. and Squier, J.L. : J.A.M.A., 102 : 755 (1934)
- 19) Benjamin, J. E. & Biederman, J.B. : J.A.M.A., 107 : 493 (1936)
- 20) Klumpp, T.G. : J.A.M.A., 108 : 637 (1937)
- 21) Dameshek, W. and Colmes, A. : Clin. Invest., 15 : 85 (1936)
- 22) Plum, P. : Lancet, 1 : 14 (1935)
- 23) Moeschlin, S., et Wagner, K. : Acta Haemat. 8 : 29 (1952)
- 24) Biedl u. Kraus : Wien. Klin. Wochscher. 22 : 363 (1909)
- 25) Dean, H.R., Webb, R.A. : J. Path. & Bact. 27 : 65 (1924)

- 26) Kirzell, I.W. et al. : J. Immun. 42 : 35 (1941)
- Stavitsky, A.B. et al. : J. Immun. 63 : 389 (1949)
による
- 27) 黒川伝太郎他 : 日血会誌, 21 : 2, 補冊, 566, (1958)
- 28) Webb, R.A. : J. Path. & Bact. 27 : 79 (1924)
- 29) 正井寿英 : 菊池教授退職記念教室業績集 (京大第2
内科) 393, (1956)
- 30) 兵頭毅久 : 日血会誌, 18 : 325 (1955)
- 31) Miescher, P., Staessle, R., Miescher, A. : Sang 26 : 76
(1955)
- 32) Wacksmann, B.H. : J. Immun. 70 : 331 (1953)
- 33) 石田政男 : 日血会誌, 18 : 282 (1955), 19 : 238
(1956)
- 34) Favour, C.B. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.
65 : 269 (1947), 67 : 502 (1948), 70 : 738 (1949)
71 : 592 (1949)
- 35) 中山進, 安部井英一 : アレルギー 2 : 94 (1953),
3 : 31 (1955)
- 36) 川原福江 : 関西医大誌, 8 : 128 (1956)
- 37) 鳥居敏雄 : 日本化学療法学会誌, 3 : 134 (1955)
- 38) 岡本緩子 : 日本内科学会誌, 44 : 756 (1955)
- 39) 楠野弥与子 : 関西医大誌, 8 : 66 (1956)
- 40) 川原福江 : 関西医大誌, 10 : 266 (1958)
- 41) 下条順 : アレルギー, 6 : 11 (1957)
- 42) Widal, F. et al. : Cpt. rend. hebdom. des seances
171 : 148 (1920)
- 43) Vaughan, W.T. : J. Allergy, 6 : 78, (1934)
- 44) Rost : 畔柳武雄 : 臨床アレルギー, 医学書院, (1956)
- 45) 大久保滉 : 日本血液学会誌, 20 : 3 補冊 (学会号)
13, (1957)
- 46) E.V. Philipsborn : Dentsch. Arch. Klin. Med. 155 :
186 (1927)
- 47) 緒方 (知), 三田村, 緒方 (富) : 病理学総論, 中
巻, 1 版, 南山堂, 昭和6年.
- 48) 片山貞志 : 日血会誌, 11 : 21 (1948)