結核抗原の免疫血清学的意義

高 橋 義 夫

北海道大学結核研究所

1. はじめに

いうまでもなく結核症は細菌と生体の相互作用による疾病の1つであるから、結核症の本態の究明には、何はともあれ、先づ第一に相互作用の結果としての免疫血清学的諸関係を詳にする必要があることは他の細菌性疾患の場合と同様である。ただ結核症は極めて複雑多岐な様相を呈し、その発病、増悪、治癒乃至は再発等の諸現象の複雑さは通常の細菌性疾患の比ではなく、又これらの諸現象は強度の細菌性アレルギーの介入および不可解な獲得抵抗の存在によつて増々複雑になっているのである。従つて、このような極めて複雑な生体現象の陰に存在する免疫血清学的諸関係もまた極めて複雑多岐であることは想像に難くないのであつて、過去半世紀以上にわたつてなされて来た結核に関する大きな研究業績にも拘わらず、我々は此問題に関しては未だ系統的知識の持合せがないというのが偽りのない現状の姿であろう。

結核の免疫血清学的諸関係の中で、最も重要なものは何といつても“アレルギー”と“免疫”であろう。これらの生体反応は結核菌と生体の相互作用の直接的結果として出現するものと考えられるから、医学における最大研究課題の1つとして、これに関する業績は枚挙に遑がない。然し乍ら従来の研究の大部分はいわば形態学的内至現象論的であつて、形態乃至現象としての“アレルギー”乃至“免疫”はかなり詳細に研究論議されて来たが、それら現象の機転は解明されてはいない^{11, 16, 19, 25, 30, 36, 55, 63}。例えば現在、具体的に、BCG接種は結核予防のための細菌免疫学的手段として実際に用いられているが、BCGの免疫効果はいわば単に経験的事実として認められているにとどまり、何故にBCG接種が免疫を賦与するかという免疫機構の点になると系統的には何も分っていないのである^{21, 26, 56}。

又、他方、結核菌はかり特殊な生物学的性状を持っているので、はやくから化学者の研究対象となり、化学的性状はかなり明かにされている。しかし、そのことと免疫血清学的諸関係との関聯性に関する我々の知識には欠くところが甚だ多い。

抑、免疫血清学的立場から結核菌を眺めると、結核菌

は抗原物質として、常識的に、蛋白、多糖体、磷脂質等の異つた物質をもっている。近年の免疫血清学的知見によれば、これらの物質はそれぞれ独立した生体内および試験管内抗原性をもっているだろうことは容易に考えられるところであるが、菌体内においてはこれらの物質は単純な形で存在するのではなく、相互に化学的に結合していわゆる、シンプレックス(symplex)として存在しているのであるし、それに結核菌は、それ自体は生体内抗原性をもたないが、ツベルクリン蛋白と共存すれば生体をアレルギー化するといわれるワックスを持つている³⁷。そこで、生体との相互作用の場において、これらシンプレックスはシンプレックスとして作用するものか、或はシンプレックスを構成する蛋白、多糖体および脂質などがそれぞれ独立して作用するものかという疑問が生じて来る。結核症の複雑な免疫血清学的諸関係の解明には、先づこの疑問に対する解答が必要不可欠である。そこでここ数年来、私の数室の研究の主力はこの点にこそがれて来たのである。

ところが此種の研究にとつて最大の障害は、個々の菌体構成物質の生体内反応を知るための適格且つ簡易な血清学的方法がなかつたことである。幸い近年、Middlebrook-Dubos (1948)²³および Boyden (1951)⁹によつて、それぞれ正常赤血球およびタンニン酸処理血球を用いる感作赤血球凝集反応が導入され、問題の糾明に対してかなりの進歩もたらされた。しかし、両反応はそれぞれ多糖体および蛋白系の抗原抗体反応に関与するとする創始者達の主張にも拘わらず、両反応の血清学的特異性は依然として論議の対象となつており^{9, 15, 40}、それに加えて、磷脂質系の血清反応は依然として面倒な補体結合反応によらなければならないことが^{31, 39}、問題の本質的追及を困難にしていたのである。そこで私の教室では先づ磷脂質系抗原抗体反応とその特異性、および上記の2つの感作赤血球凝集反応の特異性の追及から研究が開始

TAKAHASAI Yoshio: The Immunological Science of the Tubercle Antigens Research Institute for Tuberculosis, Hokkaido University. —Jap J. of Bact., 15(10), 935-955, 1960.

されたのである。

2. 結核菌磷脂質感作赤血球凝集反応^{34,45-47,52)}

従来、結核菌磷脂質は感作赤血球凝集反応の感作原にはならないとされ¹³⁾、この方面の研究は皆無であつたが、結核菌磷脂質もまた立派に赤血球を感作し、対応する抗血清の存在下において凝集反応をおこすことが私の教室で初めて立証されたのである。即ち Anderson⁶¹⁾ 又は Lederer 等⁶¹⁾ の方法、乃至は私が考案した方法(表1) によつて結核菌から抽出精製された磷脂質のメタノール

表1 結核菌磷脂質抽出法(高橋法)

表2 結核菌磷脂質感作赤血球凝集反応

抗原濃度と血球量

抗原濃度 mg/ml \ 血球量	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160
2.0	320	320	320	320	320
1.0	320	320	320	320	320
0.5	320	320	320	320	320
0.25	320	320	320	320	320
0.1	160	320	320	320	320
0.05	—	—	80	160	160
0.01	—	—	—	—	—

数字は凝集価を示す

溶液から定量的に食塩水エマルジョンを作り、これを感作原として緬羊血球を用い、既存の方法に従つて、赤血球凝集反応を行つと、0.1 mg/ml 以上の抗原濃度で完全に凝集反応が起る(表2)。

従来結核血清学において用いられた磷脂質抗原は Boquet et Nègre の antigène méthylque (メチル抗原) であつて、一般にはこれを生食水で30倍に稀釈して補体結合反応の抗原として用いるのである²⁸⁾。我々の研究で明かのように、この抗原はアセトン脱脂結核菌の単なるメタノール抽出液であるため、試験管内抗原性のない不純物が多量に含まれている(註1)、又このように稀釈された抗原液に含まれる磷脂質の量は極めて微量であつて、これを用いたのでは赤血球凝集反応は成立しない。又血球感作用の濃厚な磷脂質エマルジョンを作る場合は混在するメタノールを出来るだけ完全に除去する必要があるのであるが、従来結核菌の磷脂質は感作赤血球凝集反応の感作原にならないとされていた原因は使用された磷脂質の量的関係にあつたといえよう。

結核菌磷脂質は一般動植物の磷脂質と違つて、多量の多糖体を含有するのが特徴であるから^{1,28,61)} 註2), 磷脂質反応に関与する感作原は多糖体ではないかとの疑問が生ずる。そこで多糖体劃分を感作原とする従来の Middlebrook-Dubos 反応との間に交叉阻止試験を行つてみると、磷脂質反応は対応する磷脂質抗原によつてのみ阻止され、多糖体抗原によつては阻止されない。逆に多糖体反応は多糖体抗原によつてのみ阻止され磷脂質抗原では阻止されないのである。このことは両反応の抗原抗体系

註1) 私の磷脂質抽出法の原理は Boquet et Nègre の方法に準じて、メタノールで抽出した粗製の磷脂質を化学的に精製することである。単にメタノールで抽出した粗製の磷脂質の中には試験管内抗原性の認められない熱アセトン可溶脂肪とクロロホルム不溶性脂肪が多量に混在する。試験管内抗原性を持つていて、赤血球を感作するものは、熱アセトン不溶、クロロホルム可溶の磷脂質である。これを精製して行くと之の粗磷脂質の $\frac{1}{3}$ 内外になる。従つて Boquet et Nègre のメチル抗原には血清学的に不活性な物質が70%内外含まれているわけである。因に私の方法で精製した磷脂質は、N: 0.7%内外、P: 2.8%内外、Ps: 20%内外 (Anthrone) である。

註2) 精製した磷脂質を弱アルカリで過水分解して脂肪酸を分離し、分離した脂肪酸と残渣について感作カオリン凝集反応を用いて抗原性をしらべたところ、いづれの部分にも抗原性は全く認められなかつた(佐々木昭雄)。このことは磷脂質は複合脂質それ自体として抗原性をもつことを示唆しているものと考えられるが、此点は目下追及中である。

表 3 多糖体抗原との交叉阻止反応成績

阻止抗原 感作抗原	Pd 1	Pd 2	Pd 3	Old tuber- culin	Ps 1	Ps 2	Ps 3
Pd 1	128	512	512	—	—	—	—
Pd 2	128	128	512	—	—	—	—
Pd 3	128	2048	2048	—	—	—	—
Old tuberculin	—	—	—	128	1024	—	—
Ps 1	—	—	—	—	16	16	16
Ps 2	—	—	—	—	128	32	16
Ps 3	—	—	—	—	512	256	256

Pd: 磷脂質 Ps: 多糖体

が完全に異っている事を示している(表3)。

即ち磷脂質抗体は生体内において独立して産生されている事が明かにされたのであるが、このことは次の実験によつてはつきり裏書きされたのである。

完全死菌体(BA), アセトン・メタノール・クロロホルム脱脂菌体(RC), およびRCを1%塩酸アルコールで処理して結合脂質を除去した残渣(RHA)(表4)をウサギに注射すると、完全死菌体の場合は多糖体、抗体も磷脂質抗体も同じ程度に産生されるが、脱脂菌体の場合は、多糖体抗体のみ産生されて、磷脂質抗体は殆んど産生されないが赤血球凝集反応によつて分つた。結合脂質を除去した残渣ではもはや多糖体抗体も産生されなくなる(表5)。このことは結核菌の遊離脂質中に含まれる磷脂質が生体内において独立した抗原性を有することを示すものであり、且つ多糖体抗体の産生にあつて結合脂質が重要な役割を演じていることを示している。蛋白抗体も同様に脂質の協力の下に産生されている⁽⁴⁾。

表 4 BCG Sauton 8週培養

表 5 磷脂質抗体および多糖体抗体の産生状況

血清 番号	免疫原	Pd 1	Pd 2	Pd 3	Ps 1	Ps 2	Ps 3	Old tuber- culin
1	B A	1280	1280	2560	640	—	—	—
2		640	640	640	640	160	160	160
3	R C	—	—	—	640	160	320	320
4		—	—	—	1280	640	640	640
5	RHA	—	—	20	40	—	—	—
6		40	—	40	80	—	—	—
7	青 山 生 菌	320	320	320	320	160	160	320
8		320	160	320	640	—	640	160
9	無処置	—	—	—	40	—	—	—
10		—	—	—	20	—	—	—

表 6 凝集反応と溶血反応

方 法	血清稀釈 1 : 補体 単位/0.1	20	40	80	160	320	640	1280	2560	対照 1	対照 2	HL判定
HA		卅	卅	卅	+	±	—	—	—	—	—	160
HL	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	160
	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	160
	5	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	320
	6	3	3	3	3	2	2	0	0	0	0	640
	8	3	3	3	3	3	2	0	0	0	0	640
	10	3	3	3	3	3	2	1	1	0	1	

対照 1 : 非感作血球+20 倍血清

対照 2 : 感作血球+生食水

結核菌磷脂質感作赤血球凝集反応は多糖体抗原を感作原とする Middlebrook-Dubos 反応の場合と同様に、凝集血球に補体を添加すると溶血反応に移行する。添加する補体の量によつて溶血価が変動することは多糖体反応の場合と同様である(表6)。

3. Middlebrook-Dubos 反応および Boyden 反応の特異性と3つの抗体の独立性¹⁷⁾

磷脂質感作赤血球凝集反応と多糖体を感作原とする Middlebrook-Dubos 反応(以下 M.-D. 反応)はそれぞれ血清学的特異反応であること、およびそれぞれの抗体は生体内で独立して産生されていることが以上の実験結果から明かであるが、次に問題になるのは蛋白抗体に関与するといわれている Boyden 反応(以下 B. 反応)である。

はじめに述べたように、この B. 反応と M.-D. 反応の特異性は現在のところ未だ完全には立証されていないのである^{9,15,18)}。それはツベルクリンは勿論、PPD-S、通常の菌体蛋白乃至は多糖体抗原は大部分両反応の感作原になり得るし、反応の特異性を検べるためにそれらの抗原を用いて交叉阻止試験を行つてみて中々はつきりした成績が得られないからである。そこで我々は両反応が果してお互いに特異反応であるかどうかを糾明するために、ツベルクリンおよび結核菌体から色々な方法で抽出した30種以上のいわゆる蛋白および多糖体抗原を感作原として両反応を検討し、その結果を各抗原の化学的性状と比較してみた(註3)。その結果抗原は血清学的に4種類に分けられた。即ち第1群は M.-D. 反応のみの感作原になつて、B. 反応の感作原にならないもの、第2群は逆に B. 反応のみの感作原になつて M.-D. 反応の感作原にならないもの、第3群はいずれの反応にも感作原になるもの、および第4群はいずれの反応にも感作原にならないものである。そこで群毎にこれら抗原の化学的性状を検べて見ると(表7)、第1群は S ②および S ③のように、含窒素量1%以下の多糖体抗原、第2群は R ⑨のよ

註3) ツ蛋白はツベルクリンを pH 4.2 とするか、或は三塩化醋酸によつて沈澱分離し、溶解、沈澱、乾燥を繰返し精製するか、又は90%フェノールに溶解して精製した。ツ多糖体は除蛋白後のツベルクリンからメタノール沈澱法によつて先ず血清学上不活性ないわゆる Seibert の Polysaccharide I を除去し、のこりに70~80%にメタノールを加えて沈澱せしめ、同じく沈澱溶解を繰返すか、又はSevag 法によつてクロロホルム・アミルアルコールを用いて除蛋白した。菌体蛋白多糖体はアセトン・メタノール・クロロホルム脱脂菌体から10~20%ウレアで抽出、三塩化醋酸によつて両者を分離、同様な方法で精製した。

表 7 各抗原の血清反応と化学的性状

抗 原	性 状	N(%) G(%) M-D B 沈降反応				
		N(%)	G(%)	M-D	B	沈降反応
多 糖 体	S ①	1.17	40	1280	80	
	S ②	0.72	60	2560	0	10
	S ③	0.16	81	1280	0	5
	S 1	0.02	68	0	0	>100
	S 6	2.27	21	0	0	>100
蛋 白 質	R ⑩	11.7	12.1	640	640	10
	R 1	8.7	4.2	1280	2560	10
	PPDs	13.7	4.2	80	320	10
	R 6	11.5	2.0	20	640	5
	R ⑨	11.9	0.6	0	1280	0
	R 7	10.7	1.6	0	0	1

沈降反応は8倍血清に対する抗原価

うに、含糖量1%以下の蛋白抗原、第3群は S ①のように、含窒素量1%以上の多糖体抗原と、R ⑩、R-1、PPD-S、R-6のように含糖量1%以上の蛋白抗原であつた。面白いことに蛋白抗原の場合は含糖量が低下するにつれて M.-D. 反応の抗体価は低下して行くが、B. 反応の抗体価とは無関係であることが明かに見られる(註4)。第4群は含窒素量、含糖量に関係なく、アルカリで抽出した蛋白および多糖体抗原、活性炭で精製した多糖体抗原、および pH 2.0 以上で沈澱してくるツベルクリン蛋白であつた。表に示してあるように、感作原にならないこれらの抗原でも沈降反応は陽性であつた。この事は抗原の血球感作能と抗原性とは無関係であることを示している。

以上の実験成績から、M.-D. 反応は多糖体系抗原抗体反応に、B. 反応は蛋白系抗原抗体反応にそれぞれ特異的に関与していることが窺われるのであるが、このことは各抗原の吸収試験によつて完全に立証された。即ち単一性格の多糖体抗原 S ②の感作赤血球でウサギの抗結核血清を吸収すると、蛋白抗体はそのまま残り、逆に単一性格の蛋白抗原 R ⑨の感作血球で吸収すると、多糖体抗体がそのまま残るのである(表8)。

次に問題になるのは M.-D. および B. いずれの反応にも感作原になるような二重性格抗原を感作原とした場

註4) 二重性格をもっている多糖体抗原を Sevag 法を10数回(クロロホルム・ゲルが形成されなくなるまで)繰返して殆んど完全に除蛋白すると、除蛋白前は反応陽性であつた B. 反応は完全に陰性になるが、M.-D. 反応の抗体価はさして影響を受けないことがその後つきとめられた(菌体多糖体の場合)。この事は B. 反応が蛋白系反応にのみ関与することを立証している。

表 8 感作血球を用いた吸収試験成績(I)

血清	反応抗原	20	40	80	160	320	640	1280	2560	C ₁	C ₂
原血清	S②	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
S②で吸収した血清	S②	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R⑨	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-
原血清	R⑨	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-
R⑨で吸収した血清	S②	+++	+++	+++	+++	++	++	±	-	-	-
	R⑨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

C₁: 血球対照 C₂: 血清対照

合, 果して M.-D. 反応は多糖体系抗原抗体反応に, B. 反応は蛋白系抗原抗体反応にのみ関与するものかどうかということである。そこで単一性格の多糖体抗原 S②で吸収した血清について, 二重性格蛋白抗原である R-1 および PPD-S を感作原として M.-D. 反応を行ってみると, 反応は陰性に終り, 逆に蛋白抗原 R 6 で吸収した血清について同様に反応を検べると原血清と殆んど同程度の陽性反応が見られる。次に同じく多糖体抗原 S②で吸収した血清について同じ二重性格抗原を感作原として B.

表 9 感作血球を用いた吸収試験成績(II)

反応	吸収原	反応抗原	20	40	80	160	320	640	1280	2560	C ₁	C ₂
M.-D	(原血清)	S②	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		R 1	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		PPDs	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
	S—②	S②	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		R 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		PPDs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R—6	S②	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		R 1	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		PPDs	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
B	(原血清)	R 6	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		R 1	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		PPDs	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
	S—②	R 6	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		R 1	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
		PPDs	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
	R—6	R 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		R 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		PPDs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

C₁: 血球対照 C₂: 血清対照

反応を検べると反応は依然として陽性, 蛋白 R 6 で吸収すると反応は陰性になる (表 9)。この事実は M.-D. 反応および B. であることを端的に立証するものであつて, たとえ二重性格抗原を感作原とする場合でも, M.-D. 反応の場合は, その抗原に含まれている多糖体の部分が特異的に反応の場に現われ, B. 反応の場合は蛋白の部分が特異的に反応の場に現われることを示している。

これまでの実験成績によつて, 結核血清中には少くとも蛋白, 多糖体, および磷脂質に対応する抗体が独立して存在していることが明かになったが, これらの抗体は対応する抗原を感作させたカオリン粒子で簡単に吸収することが出来る註#。即ち多糖体 S②の感作カオリンによつて多糖体抗体は完全に吸収され磷脂質 (pd, ha) および蛋白 (R-6) に対応する抗体は殆んど無傷でこの (表10)。同様の操作で蛋白および磷脂質抗体を吸収することが出来る。又 3 つの抗原のうちいずれか 2 つで吸収して 1 つの抗体のみを含有するいわば '因子血清' をもつてすることが出来るのである (表11)。

表 10 感作カオリンを用いた吸収試験成績(I)

吸収抗原	反応抗原	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	C ₁	C ₂
(原血清)	S ②	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
S ②	S ②	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pd. ha	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
	R 6	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
(原血清)	Pd. ha	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
Pd. ha	S ②	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
	Pd. ha	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R 6	+++	+++	+++	+++	+	+	-	-	-	-
(原血清)	R 6	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
R 6	S ②	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
	Pd. ha	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
	R 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Pd ha: N., 0.35 P, 2.8 G, 1.69

註#) 血清反応に用いるカオリン浮游液の製法については, 阿部正英著「梅毒凝集法の基礎理論的研究」(東京医学雑誌, 61(4), 249, 昭 28) を参照されたい。但し局法カオリンといつても種々雑多で, 血清学的目的のために使用出来ないのが多い。私の経験では「岩城製薬」のものが一番よい。阿部氏もこのカオリンを用いている。

表 11 感作カオリンを用いた吸収試験成績(II)

吸収抗原	反応抗原	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	C ₁	C ₂
(原血清)	S ②	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Pd. ha	S ②	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
R ⑨	Pd. ha	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R ⑨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(原血清)	Pd. ha	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
R ⑨	S ②	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S ②	Pd. ha	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	R ⑨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(原血清)	R ⑨	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
S ②	S ②	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pd. ha	Pd. ha	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R ⑨	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-

Pd. ha: N, 0.35 P, 2.8 G, 1.69

4. 実験結核症と3つの抗体³²⁾

独立性が立証された3つの血中抗体は実際に結核症の進展とどのような関係にあるか、これが次に続く興味ある問題である。ここで先づ考えられることは、結核菌の毒力、感染様式乃至は化学療法によつて3つの消長に差があるかどうかという問題である。そこでウサギを4群に分け(各群5羽)第1群にはBCGを皮下に、第2群

図 1 Middlebrook-Dubos 反応の推移

図 2 Boyden 反応の推移

図 3 磷脂質感作赤血球凝集反応の推移

には静脈内に、第3群にはヒト型有毒菌仲野株を皮下に、第4群には静脈内に接種し、3つの抗体の消長を感作赤血球凝集反応で追及してみた。接種菌量はすべて1mgである。この一連の研究に用いた抗原はヒト型菌中野株のツベルクリン蛋白および多糖体、およびヒト型菌

H₃₇Rv 株と青山 B 株の混合菌から我々の方法で抽出した磷脂質 (pd. ha) である。

成績を見ると (図 1, 2, 3), 先ず多糖体抗体は全群に最も顕著に産生され、その消長の模様は各群とも大同小異である。蛋白抗体は一般に多糖体抗体より産生され方が弱い、BCG 接種群では、皮下接種静脈接種を問わず、時の経過と共に消失する傾向が見られる。これに反して、毒力菌感染の場合は抗体は消失せず、寧ろ感染が進むにつれて上昇する傾向が見られる。磷脂質抗体は、多糖体および蛋白抗体と違って、その消長には菌の毒力および感染様式によつて著しい差異が見られる。即ち BCG 皮下群では磷脂質抗体の産生は極めて弱く、感染後 5 週目あたりから消失するが、静脈群では、蛋白抗体とほぼ同様な消長を示し、接種後 7 週目あたりに最高値に達するが、以後は漸次消失する傾向が見られる。これに反して毒力菌接種の場合は抗体の産生は強く、とくに静脈群では感染の進行と共に抗体価の上昇が見られる。

周知のように、BCG は生体内において進行性病変を形成せず、接種後 1~2 ケ月頃まで増殖するが、以後漸次消失する。又感染様式として皮下接種と静脈接種を比較すると、皮下接種の場合は、局所に被包乾酪果が形成されて菌の伝播が阻止されるため、病変は緩慢に進行するに反し、静脈内接種の場合は菌は一挙に体内に伝播するために感染初期から強い増殖性の病変が形成される。このことは剖検所見によく窺われる (図 4)。

図 4 培養所見 (肺病変とその生菌単位)

扱、この事実を背景にして、3つの抗体の消長を眺めてみる、多糖体抗体は菌の毒力および感染様式に殆んど関係なく、単に感染という事実を前提として産生され、蛋白抗体は菌の毒力に関係はあるが、感染様式には殆んど無関係であるといえる。これに反して磷脂質抗体は菌の毒力および感染様式に密接に関係していることが窺わ

れる。このことは、取りも直さず、結核菌抗原物質の抗体産生能力に差があることを示しており、菌体蛋白、多糖体、なかんづく多糖体には水溶性のものが多く、生体内に結核菌が存在するだけで一即ち単に感染という事実だけで一常時抗体が産生され、これに反して磷脂質は吸着性ではあるが水溶性でないので、多糖体のように抗体産生が容易でなく、生体内に存在する結核菌の破壊融解の程度一即ちいわゆる発病の程度一によつて抗体産生がかなり左右されるものと思われる。

又磷脂質抗体は SM 或は INAH による治療により早期に消退を開始するが、多糖体および蛋白抗体は病変が治癒傾向を辿るにも拘わらず、消退の速度は緩慢であることが認められた。

5. 人の結核症と3つの抗体¹⁷⁾

蛋白、多糖体および磷脂質の3つの抗体が人の結核症の場合でのような態度をとるかは又興味ある研究課題である。それで療養中の肺結核患者 201 名とツベルクリン反応陽性ないわゆる健康者 100 名について、感作赤血球凝集反応によりそれぞれの抗体を追及してみた。使用した抗原はいづれも強度の反応を示すものである (註 5)

表 12 各赤血球凝集反応の陽性率

血清	抗 原	陽性	陰性	計	凝 集 価	
					最低	最高
患者血清	多糖体 S ②	201 (100)	0 (0)	201 (100)	4	1024
	蛋白質 R ⑩	102 (54.2)	92 (45.8)	201 (100)	0	1024
	磷脂質 Pd. ha	59 (79.1)	42 (20.9)	201 (100)	0	256
健康者血清	多糖体 S ②	100 (100)	0 (0)	100 (100)	4	128
	蛋白質 R ⑩	45 (45)	55 (55)	100 (100)	0	128
	磷脂質 Pd. ha	5 (5)	95 (95)	100 (100)	0	0

() は %

先ず陽性率を見ると (表 12), 多糖体抗原による M-D. 反応は患者健康者の別なくいづれも 100 % 陽性、蛋白抗原をもつてする B. 反応は患者には 55 % 内外陽性、健康者にも 45 % 内外陽性で、この 2 つの反応は陽性率の上か

註 5) 用いた多糖体及び蛋白抗原は H₃₇Rv のグリセリンブイヨン培養脱脂菌から 10 % ウレアで抽出したもので、同一ウサギ抗血清に対して蛋白抗原は M-D. 640 ×, B. 2560 ×, 多糖質体抗原は M-D. 2560 × B. 0 × であつた。磷脂質抗原は Pd. ha, 同じ血清に対して 2560 × 陽性。

図 5 病勢と陽性率および平均抗体価

ら見ると患者健康者の別なく先ず一様に現われる。これに反して磷脂質反応は患者には80%内外陽性、健康者には僅かに5%で明かに患者の方に極めて高率である。

そこで次に患者を活動性と非活動性に分けて(註6)同じく健康者と対比しながら、陽性率および平均抗体価を比較してみると(図5)、平均抗体価の点ではいずれの反応も活動性患者に最高で、非活動性患者がこれに次ぎ、健康において最低価を示す傾向が見られるが、陽性率の上から見ると、多糖体反応は全部一様に100%陽性、蛋白反応は3者の間でまちまちであるが、ひとり磷脂質反応のみは、活動性患者において極めて高率を示し非活動性患者においては低率、健康者には殆んど陰性である。このことは各反応の度数分布曲線にはつきり見られる(図6)。

以上の事実から、人の結核感染症の場合も、実験結核症の場合と同様、結核菌蛋白および多糖体に対する血中抗体は“感染”という事実によつて産生され、病変の有無およびその性状によつてあり大きな影響をうけないと考えられる。これに反して磷脂質抗体は単に感染だけで抗体産生がうながされることは極めて少く、抗体産生は病変形成の有無およびその活動性非活動性によつて著しく影響されるといえよう。即ち磷脂質抗体は結核菌が生

註6) 胸部X線像に活動性病変を認めることなく、過去1年以内胸部X線像に変化なく、又排菌もなかつたもので、他の臨床症状も安定しているものを非活動性とし、この規準に入らないすべての患者を活動性とした。

図 6 病勢と各抗体価の分布との関係

体の炎症反応によって強く破壊融解をおこすような条件下で特に產生されるものと考える。

以上の事実から、結核症の血清学的診断に多糖体又は蛋白抗体を追及することは価値が少く、そのためには磷脂質抗体をこそ追及すべきであることが明かになった。当初結核の血清学的診断法として囑目されていた多糖体を感作原とする Middlebrook-Dubos 反応が、其後幾多の研究の結果、期待に反してその診断的価値がすつかりうすらいってしまったのは⁴⁾、我々の研究結果から見ると当然の帰結であつたといえよう。

ここで述べておきたいことは磷脂質抗体はかなり易熱性で、56°C, 30分の非動化操作によりその大半が機能を失うことである。これを防ぐには血清を加熱せずにEDTA (Disodium ethylenediamine-tetraacetate) (註7)を用いると一段と高い陽性率と抗体価が得られる¹⁰⁾。80%内外の陽性率は92~3%になる。

6. ツベルクリン反応と3つの抗体^{17, 32)}

アルサス型の皮膚反応と違って、ツベルクリン反応(以下ツ反応)と血中抗体の間には平行関係がないというのが従来の定説であるが、この定説は血中抗体が一種類と考えられていた時代のものであるから、現在結核血清中に蛋白、多糖体および磷脂質の3つの抗体が各独立して存在していることが判明した以上、一応この問題を再検討する必要があるわけである。それで前の実験でそれぞれの抗体の消長を見るために、BCGを皮下および静脈内に接種したウサギについてツ反応を追及してみた(図7)。

ツ反応の消長は皮下接種群と静脈内接種群ではかなり趣を異にしているが、いずれの場合も特にどの抗体と並行関係があるという結果は得られなかつた。ツ反応は蛋白系の抗原抗体反応によるものであるが、血中蛋白抗体もツ反応と関係があるとはいえないようである。

以上の事実は結核患者およびツ反応陽性な健康者について検べてみても同様の結果であつた。即ち前の実験で抗体の態度を検べた被検者のツ反応の大きさを縦軸に、抗体価を横軸にとつて相関表をつくつてみると(図8, 9, 10), いづれの場合も血中抗体とツ反応の間には相関関係は見られない。殊に蛋白反応である Boyden 反応陰性者の中に強弱様々のツ反応を呈するものが散在していることは、血中蛋白抗体はツ反応に関係がないことを如実に物語っている。

註7) 3%のEDTA水溶液を血清10に対して1の割合に混入する。

図7 BCG接種時の3つの抗体とツ反応の推移

図8 ツ反応と多糖体感作赤血球凝集反応

図 9 ツ反応と蛋白感作赤血球凝集反応

図 10 ツ反応と磷脂質感作赤血球凝集反応

以上の実験で、各抗体を別々に見ても、ツ反応と血中抗体の間には関係がないことが分つた。

7. 脱感作と3つの抗体²⁾

結核における脱感作現象は結核アレルギーと免疫の相

互関係を知るために重要な研究対象の1つである。本問題も又新しい知見の上に立つて再検討をする必要がある。従来脱感作実験のために用いられている抗原はツベルクリン O.T., ツベルクリン蛋白 (PPD) 乃至菌体そのものであつて、菌体蛋白はこの問題に関して殆んど研究されていないので、ツ蛋白と菌体蛋白が免疫血清学的に同じであるかどうか分っていないのである。そこで O.T. の外に菌体蛋白 (Pmpa) (註 8) を用いて結核死菌感作ウサギを脱感作しながら、3つの血中抗体の消長を追及してみた。又近年コーチソンは生体の免疫反応を修飾する作用があることが認められているので^{38, 62)}, Prednisolone 連続注射の影響をしらべた。Pmpa は 100 γ で 100 $\times$ O.T. と大体等力価である。O.T. は通常の方法に従つて毎日注射、Pmpa は Arlacial および Drackeol を用いて水、油のエマルジョンとして漸増的に注射した。Prednisolone は 1日 1 mg である。

成績を見ると (図11), 对照群では多糖体抗体特に蛋白抗体がツ反応の消長によく一致するように見える。O.T.

註 8) ヒト型仲野株, H37Rv及び青山 B株の脱脂菌体から 10~50 % ウレアで抽出, 三塩化醋酸で分離した菌体蛋白を乾燥後 90 % フェノールに溶解して不溶物を除去し, 5 倍のアルコールで沈澱, 再び弱苛性ソーダ液にとかして, 塩酸で pH 4.8 にし沈澱精製したもの N: 14.2 %, Ps: 1.8 %, P: 0.86 %

図 11 脱感作と血中抗体

図 11 (つゞき)

脱感作群ではツ反応は除々に消失して行くが、各種の抗体は殆んど影響されない。たゞ多糖体抗体がやや下り気味である。Pmpa 脱感作群では、面白いことに、ツ反応は消失の傾向を辿るが、蛋白抗体価は逆に上昇して、10週目には O.T. 脱感作群の殆んど10倍になった。Prednisolone 注射群ではツ反応が减弱すると同時に、各抗体価もまた一様に减弱する傾向が見られる。これらの事実は O.T. によるツ反応と各種血中抗体との間には直接関係がないことを示している。しかし乍ら、ここに注目すべきは、O.T. に対して脱感作された動物が菌体蛋白 Pmpa に対しては殆んど脱感作されていないことである。10週目の実験終了時において対照群は O.T. および Pmpa に対して全く同じ強さの反応を示したが、O.T. 脱感作群および Prednisolone 連続注射群においては、O.T. に対する反応は殆んど消失したにも拘わらず、Pmpa に対しては依然としてかなり強い反応を示している。特に Pmpa 脱感作群においては、O.T. に対する反応は减弱して行くにも拘わらず、Pmpa 自体に対する反応は O.T. の最高時における反応の強さを凌駕している。この事実の免疫学的解釈は今後の研究に俟たねばならないが、少なくともこの事実はツ蛋白と菌体蛋白を免疫血清学的に同一視することが出来ないことを示しているといえよう。

8' 結核菌体抽出残渣の免疫学的性状^{48, 49, 57)}

疾病としての結核の細菌免疫学的特徴を一口に言えば、通常の細菌性疾患に比べて、強力な細菌性アレルギーが発現すること、およびその反面免疫が獲得されにくいことであろう。このような特徴は結核菌の特殊な生物学的性状によるものと考えられる。

結核菌は通常30%前後の遊離脂質と、同じく2~30%前後の結合脂質をもっている。それ故結核菌の主要構成物質はリピッドであつて、それに蛋白、多糖体その他が化学的に結合したいはばリピッドの塊りとみることが出来る。従つて結核菌と生体との相互作用の場合において抗原性のありとなしに拘わらず、菌体リピッドがかなりの影響力をもつたろうことは想像に難くない。遊離脂質中のワックス割分にツベルクリン蛋白賦活作用があることが Raffel³⁷⁾によつて見出されたが、これはその証査であろう。そこで我々は通常のアセトン致死完全菌体(BA), アセトン, メタノール, クロロホルムで順次抽出して遊離脂質を除去した残渣(RC), およびRCを1%の塩酸アルコールで加水分解して結合脂質を除去した残渣(RHA)をウサギに注射して、各菌体の抗体産生能を検べたところ(註9), 完全菌体(BA)は蛋白、多糖体および磷脂質抗体産生能をもっているが、RCには磷脂質抗体産生能がなく、RHAにはもはや抗体産生能は殆んど認められなかつた(表5)そこでこれらの材料を用いてモルモットで免疫実験をしてみると、RCにはアレルギー賦与力も免疫力も殆んど完全にのこつていたが、RHAにはその能力が全く認められなかつた(表13 図12) この事実は結合脂質の免疫学的重要性を示してい

註9) 顕微鏡で見ると、RCの菌体は非常に細く瘦せているが、未だ殆んど完全に抗酸性である。RHAは完全に抗酸性を欠除した不定形の物質である。

図 12 菌体残渣による感染防禦試験成績

黒い部分は内臓病変、白い部分はリンパ腺病変の大きさを示す。

表 13 菌体残渣接種後のツ検査成績

接種材料	初 接 種		再 接 種		Cha llenge
	10日	5 週	2 週	4 週	6 週
BA	18 (+)	19.5(++)	16.5(+)	0	22.5(++) 22.5(++) 18.5(++) 18.5(+)
	16.5(+)	17 (+)	8 (+)	0	
	13.5(+)	19.5(+)	12 (+)	15 (+)	
	12 (+)	18.5(+)	12.5(+)	0	
	0	21.5(++)	6.5(±)	0	
	0	10 (±)	10 (+)	0	
RC	10 (-)	0	12.5(+)	0	26.5(++) 21.5(++) 16.5(+)
	0	14 (±)	18.5(+)	20 (+)	
	0	0	19.5(+)	22.5(+)	
	0	0	10.5(+)	0	
	12 (+)	13.5(-)	16 (+)	19 (+)	
	8 (±)	17.5(+)	15.5(+)	21 (+)	
	0	10.5(-)	13 (+)	16.5(+)	
RHA	0	0	0	0	12 (±) 20.5(++) 20.5(++) 21 (++) 16.5(++) 18 (++) 20.5(++)
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
対 照					10.5(+) 25 (++) 21 (++) 22.5(++) 20.5(++) 20.5(++) 21.5(++)

る。即ち結核菌体蛋白および多糖体が生体内において何らか免疫学的作用を発揮するためには、それらがリビッドと結合していなければならないと考えられる。多分そのことによって強い細胞反応が惹起されて抗体産生がうながされであろう。そこでこの考え方の当否をみるために、次の実験では脱脂菌体(RC)を塩酸水で加水分解して結合脂質の結合を分離した残渣(RHD)(表4)を加え(註10)、同時にRHAおよびRHDに、それ自

註10) RHAからは結合脂質を除去してあるが、RHDは結合脂質の結合を離しただけで、脂質を除去していない。しかしRHAと同様、完全に抗酸性を欠除した不定形の物質である。

体では免疫およびアレルギー賦与力のないWax-BCG(註11)を加え、それらを流動パラフィンに混合してモルモットの腹腔内に接種、通常の食塩水浮游液のものと比較してみた。

図 13 リンパ腺および内臓各器の肉眼的病変

結果を見ると(図13, 14),通常の食塩水浮游液では何ら反応を示さないRHAおよびRHD残渣が, adjuvantの添加によってその能力を恢復し, 完全菌体およびBCGに匹敵する程の免疫力を発揮したのである。この際ツ

註11) メタノール抽出後のBCG菌体から低温(5°C)でクロロホルムで抽出, エーテルで精製したもので, m. p. は4.5°C内外, AndersonのいわゆるWax-DとWax-Cの混合物と考えられる。N: 0.02%でAr-lacel, Drackeolで水・油のエマルジョンとして1~2mgをモルモットに注射してもアレルギー賦与力は認められない。

図 14 菌体残渣接種後のアレルギーと免疫

反応は殆んど発現しなかつたが、これは加水分解によって菌体蛋白が変性するか又は破壊されたためであろう。この事実から、結核菌体リビッドは、結核菌と生体との相互作用の場において、免疫学的には adjuvant としての役割を果たしていることが明かになった。又一般に加水分解に対して蛋白は変性し易いが、多糖体は比較的強いので、結核免疫の発生には菌体の或種の複合多糖体がかなりの役割をもっているのではないかと想像される。或は又、ツ・アレルギー賦与力のない不溶性の蛋白と多糖体の複合物であるかも知れない。

9. 結核抗原物質の免疫学的性状^{20, 50)}

これまでの実験によつて 結核抗原物質の中にはアレルギーに関与するものと免疫に関与するものが別々に存在しているように思われたので、菌体およびツベルクリンから取つた多糖体分割を中心にして一連の実験をした。ここにはその中の1について記述する。

多糖体、蛋白、磷脂質およびワックスを順次に組合せて、表面活性剤 Arlacel およびミネラルオイル Drackeol を adjuvant としてモルモットに筋注^{24, 40)}、免疫およびアレルギー効果を検べた。多糖体 (Ps) はヒト型菌 H₃₇Rv よりウレアで抽出したもの、蛋白 (Pr) は予研より分与された PP-s、磷脂質 (Pd) およびワックス (W) は前に記載した Pd. ha および Wax-BCG である。

先ずワクチンとして多糖体単独、多糖体+蛋白、多糖体+蛋白+磷脂質、およびこれにワックスを加えて4者混合したものを作り、各々 1 mg あて注射、1回注射と3回注射を比較した。

剖検して免疫効果を検べると(図15, 16), 対照群に比べて、いずれの実験群にもかなりの免疫効果が認められた。又各群を総合して比較すると、多糖体単独群においても加熱死菌群に匹敵する程の免疫効果が認められ、それに蛋白、磷脂質、ワックスと順次追加するに従つて免疫効果は増強し、3者および4者混合群は加熱死菌群を

図 15 肉眼的病変のヒストグラム

図 15 (つづき)

はるかに凌駕した。この関係は剖検時の脾内生菌数にもよく反映している(図17)。

1回注射群についてツ反応の消長を見ると(表14, 図

図 16 (総合図)
肉眼的病変のヒストグラム

図 17 脾内生菌数

表 14 菌体成分接種後のツベルクリン反応

		週						
実験群		2	3	4	6	8	10	
Ps	1回注射	2.0	7.5	7.0	6.9	7.9	17.2	
Ps+Pr	1回注射	3.3	6.5	5.6	14.1	11.1	18.1	
Ps+Pr+Pd	1回注射	10.9	18.8	24.6	22.4	24.6	22.7	
Ps+Pr+Pd+W	1回注射	15.4	25.2	29.8	27.4	26.4	24.2	
Ps	3回注射	1.9	10.3	13.1	11.7	19.3	17.8	
Ps+Pr	3回注射	4.8	3.9	4.6	12.6	12.5	19.5	
Ps+Pr+Pd	3回注射	6.8	10.7	15.8	19.7	20.3	22.0	
Ps+Pr+Pd+W	3回注射	19.2	21.5	22.5	22.9	21.0	25.0	
対照		0	0	0	2.9	7.9	16.8	
加熱死菌		0	13.8	16.9	22.0	21.9	23.0	

18), 多糖体単独注射群では明かな陽性反応はみられなかったが, これに蛋白を加えると, ツ反応は明かに陽性転化し, 燐脂質, ワックスを加えるに従って反応は増々増強した。ここに使用した燐脂質およびワックスには, 前述の通り, それ自体 だけでは, たとえ両者を混合しても, 免疫およびアレルギー賦与力は認められないので, これら割分の添加によつてアレルギーおよび免疫効果が増強するのは, 燐脂質およびワックスの adjuvant 効果によるものと考えられる。結核菌燐脂質にも adjuvant 効果があることが, この実験成績から窺われる。

この実験成績でもう1つ注目されることは, 多糖体単独群と加熱死菌群の免疫効果は殆んど同程度であるにも拘わらず, 両者のツ反応は極めて大きな有意の差で消長していることである。この事実もまたツ・アレルギーと免疫とが分離することを示している。

図 18 ツベルクリン反応の推移

10. 脱感作の免疫学的意義^{3), 4)}

正常および免疫モルモットの静脈内から有毒結核菌を感染せしめ, 直後および7日以内に脾臓を取出し, 組織培養をすると, 免疫動物の培養組織の中では, 正常動物に比べて, 結核菌の増殖が顕著に抑制されるという事実が我々の研究室で, 有馬, 山本により, 明かにされた。そこで此方法を利用して免疫モルモットに対する O.T. 脱感作および Prednisolone 連続注射の影響を検べてみた。

先ずモルモットに結核死菌を注射して, ツ反応が強く出揃った時に, 1群には通常の方法で O.T. 脱感作操作

を施し、他の群には Prednisolone 毎日 1 mg の連続注射を開始し、O. T. によつて完全に脱感作される迄約 1 カ月続ける。我々の実験では Prednisolone 連続注射によつてツ反応は殆んど影響されなかつた。O. T. による脱感作が完全に成立する時期に、両群の免疫効果を上記の方法で検べた。組織培養の期間は 37°C, 3 日、次いで培養組織中に増殖して来た結核菌の菌数を計算して、対照として室温に放置したものと比較して増殖率を出した。増殖率が小さければ免疫効果があり、大きければ効果はないことになる。それは正常動物の場合を対照として判定する。

表 15 アレルギーおよび免疫に及ぼす
ツ脱感作およびプレドニゾロンの影響

群 別	ツベルクリン 皮膚反応	菌 数		増 殖 率
		対照	37°C 3 日	
プレドニゾロン	$\frac{++}{17 \times 17}$	3	19	6.3
	$\frac{++}{20 \times 21}$	7	40	5.7
ツ 脱 感 作	$\frac{-}{0 \times 0}$	8	21	2.6
	$\frac{-}{0 \times 0}$	6	5	0.8
免 疫	$\frac{++}{20 \times 22}$	5	11	2.2
	$\frac{++}{18 \times 21}$	1	3	3
対 照	$\frac{-}{0 \times 0}$	10	61	6.1
	$\frac{-}{0 \times 0}$	5	66	13.2

実験成績を見ると(表15), 先ず何らの処置を受けなかつた免疫群では、強度のツ反応と同時に、対照に比較してかなりの免疫効果が認められた。O. T. 脱感作群ではツ反応は完全に消失したが、免疫効果は無処置の免疫群と同程度であつた。Prednisolone 注射群ではこの関係は全く逆で、ツ反応の強さは免疫群とかわりなかつたが、免疫効果は全く認められなかつた。この実験は日を異にして 2 回繰返したが、2 回とも同様の結果に到達した。

以上の事実から、ツ・アレルギーと免疫とはお互いに何ら関係がないことが分る。殊に Prednisolone のような薬剤によつて、ツ・アレルギーは影響されずに免疫の発現が阻止されることは、両者の発生の機序が異なることを示しているといえよう。

11. 各種抗酸菌間の共通抗原^{4,53,60}

ツベルクリン・アレルギーと免疫の立場から、色々な

ミコバクテリア症相互の免疫血清学的関係を眺めてみると、興味ある事実が窺われる。即ちトリ型菌、フレイ菌、其他非定型抗酸菌による実験的ミコバクテリア症と実験的結核症の間にはかなりの交叉ツ反応が存在するが、交叉免疫は殆んどないか或は微弱であることが、色々な研究者のデータから窺われる^{40,41}。これに反して実験的単癩症と実験的結核症の間にはかなりの交叉免疫が存在することが認められている³⁹。殊に近年 BCG 接種が顕著な癩予防効果をもっていることが予研柳沢博士等によつて明かにされている⁶⁴。

以上の事実はツ・アレルギーと免疫との間にはさしたる関聯性がないことを示唆していると同時に、免疫血清学的には、各ミコバクテリア相互の抗原構造に差があることを暗示しているかに見える。それで結核菌と他のミコバクテリアの間にはどのような共通抗原があるかを検討した。

そこで先ず、ツ反応陰性ならい患者血清 50 例について結核菌多糖体、蛋白および磷脂質を感作原として感作赤血球凝集反応をしらべてみた。多糖体は S②で、ヒト型菌 H₃Rv よりウレアで抽出したもので N: 0.72%, M-D. 反応のみの感作原になる単一抗原、蛋白抗原は R⑨で BCG のツ蛋白を 90% フェノールで精製したもの。含糖量 0.6% で B. 反応のみの感作原になる単一抗原。磷脂質は Pd. ha である。

表 16 結核血清とらい血清の各種
結核抗原に対する陽性率

	検査人員	多糖体抗体	蛋白質抗体	磷脂質抗体
結 核	201	100	55	80
ら い	50	86	4	44

成績を見ると(図19, 16), 抗体価はいづれも低い、多糖体に対しては 50 例中 43 例、約 86%, 磷脂質に対しては 22 例、約 44%, 蛋白に対しては 2 例、約 4% に陽性反応を呈した。この成績は結核菌と癩菌の共通抗原は主として菌体多糖体および磷脂質、特に多糖体であることを示しているものと思われる。

次にいわゆる非定型抗酸菌と結核菌との共通抗原をしらべてみた。用いた非定型菌株は 6 株で、通常の方法で分離したツ蛋白およびツ多糖体、ウレアで抽出した菌体蛋白および多糖体、それに我々の方法で抽出精製した磷脂質を感作原として、各抗血清との間に交叉赤血球凝集反応を行つてみた。

成績を見ると(表17), ヒト型結核菌の磷脂質はすべて

図 19 結核抗原とらい血清の間の反応

の非定型抗酸菌血清と反応するが、逆に非定型抗酸菌の磷脂質はヒト型菌血清に対して反応しない。これは血清学的に奇妙な現象であるが、この事実から少くとも結核菌と非定型抗酸菌と結核菌の磷脂質は完全な共通抗原であるとはいえないようである。これに反して、ツ多糖体、菌体多糖体、ツ蛋白および菌体蛋白は相互に反応しあう点から見て共通抗原であると考えられるが、強く反応しあう点から見て、ツ蛋白特に菌体蛋白が重要な共通抗原であるといえよう。この点は結核血清と癩血清の関係とは全く逆である。即ち結核菌と癩菌との共通抗原は主として多糖体、次に磷脂質、蛋白は共通抗原ではない。これに反して、結核菌と大部分の非定型抗酸菌との主要共通抗原は蛋白、次に多糖体、磷脂質は完全な共通抗原ではないのである。この事実は最初に述べたように、実験的結核症と非定型抗酸菌による実験的ミコバクテリア症の間の交叉アレルギー反応の存在、および結核と癩との共通免疫性を考察する上に興味ある知見と思われる。

表 17 非定型抗酸菌の血清学的性状

赤血球凝集反応による交叉反応

抗 菌 株	抗血清						
	# 8	100616	Forbes	# 4	# 1	# 6	人型菌
ツベルクリン多糖体	# 8	—	—	—	—	—	—
	100616	—	—	—	—	—	—
	Forbes	—	—	—	—	—	—
	# 4	80	10	20	10	—	40 20
	# 1	160	40	80	—	—	80 160
	# 6	—	—	—	—	—	—
菌体多糖体	# 8	—	—	—	—	—	—
	100616	80	160	80	40	160	320
	Forbes	—	—	—	—	—	—
	# 4	—	—	—	—	—	—
	# 1	—	—	—	—	—	—
	# 6	—	—	—	—	—	—
菌体磷脂質	H37Rv	320	320	320	320	320	320
	# 8	—	—	—	—	—	—
	100616	—	1280	—	—	—	—
	# 4	320	40	320	320	320	—
	# 1	160	20	320	320	320	—
	# 6	40	40	320	320	320	—
ツベルクリン蛋白質	H37Rv	320	320	320	320	80	160 320
	# 8	—	—	—	—	—	—
	100616	—	—	—	—	—	—
	Forbes	—	—	—	—	10	10 10
	# 4	20	20	160	80	80	160 40
	# 1	160	160	—	10	—	40 320
菌体蛋白質	# 6	—	—	10	80	160	80 20
	B C G	—	—	—	160	320	160 640
	100616	—	320	—	20	20	10 20
	Forbes	1280	1280	1280	1280	1280	1280
菌体蛋白質	# 4	—	—	20	320	320	80 —
	# 1	160	20	1280	160	640	1280 1280
	# 6	1280	1280	1280	1280	1280	1280 1280

12. 考 按

以上私は結核抗原に関する我々の一連の研究を総括的に報告した。我々の研究で先ず第一に判った事は結核血清中には多糖体、蛋白および磷脂質に対する抗体がそれぞれ独立して存在していること、およびそれらの抗体を検出する M-D. 反応、B. 反応および我々の磷脂質感作赤血球凝集反応はそれぞれ血清学的特異反応であることである。多糖体および蛋白抗体の存在はすでに1952年

Grabar¹²⁾が抗原感作赤血球による抗体吸収試験によって証明しているが、この研究が一般に認められなかつたのは、この研究に用いられた M.-D. 反応および B. 反応の特異性が当時未だ立証されていなかったためと思われる。

磷脂質抗体の存在は、磷脂質を主成分とするいわゆる Boquet et Nègre のメチル抗原が結核血清と補体結合反応をおこすことから想像されてはいたが、この抗原は、最初に述べたように、化学的に極めて不純であるため、そこに関与する抗原抗体系が果して磷脂質系のものかどうか確証が得られないまま今日に到つたのである。

従来、M.-D. 反応と B. 反応の特異性を吟味するためにいわゆる交叉阻止試験が用いられて来た¹³⁾。この試験は具体的には、多糖体で感作した赤血球を被検血清に混入するに先立ち、その血清の中に予め蛋白抗原を入れて抗体と接触させておいて、それによって以後の凝集反応が阻止されるかどうかを見るのである。感作抗原と阻止抗原が同じものなら凝集反応は阻止される筈であるし、異なるものなら阻止されないわけである。ところが実際には多糖体で感作した管の赤血球を用いて行う M.-D. 反応が大概の場合、程度の差はあるが、いわゆる蛋白抗原によって阻止されるのである。此点が常に問題になる点であつて、1955年 Ciba Foundation のシンポジウムにおいて、M.-D. 反応および B. 反応の特異性について激論がたたかわされたものも此点である⁹⁾。しかし、これは反応そのものに罪があるのではなく、蛋白抗原のもつている血清学的二重性格によるのである。即ち多糖体反応である M.-D. 反応が蛋白抗原によって阻止されるのは、その蛋白抗原の中に介在する微量の多糖体が反応に関与して阻止現象を起し、あたかも蛋白抗原によって阻止されたかのような観を呈するのである。この事は我々の実験成績からはつきり理解されると思う。

結核菌から含窒素量 1% 以下の血清学的に単純な多糖体抗原を取り出す事は化学的にさして面倒ではなく、Sevag 法による除蛋白法を繰返すと大概の場合成功することは我々の研究室で経験されている。しかし含糖量 1% 以下の単純蛋白抗原をつくる事はかなり面倒であつて、90% フェノールによる精製法¹²⁾を繰返しても仲々目的が達成されない。そのようなわけで、通常の方法でつくられる蛋白抗原は PPD を含めて、すべて糖蛋白であつて、通常 2 ~ 3% の多糖体を含有し¹⁰⁾、血清学的には二重性格をもち、M.-D. 反応の感作原にも B. 反応の感作抗原にもなりうることを強調したいと思う。予研から分与された PPD-S も含糖量 8.2% で、いづれの反応の感作原にもなりうる事が我々の実験成績から明かにさ

れている。

この点に関してもう 1 つ注意を要することは、結核蛋白、多糖体および磷脂質抗原、特に蛋白および多糖体抗原は抽出方法によりサンプルによって、試験管内抗原性にかかなりのひらきがあることである。我々が現在までに製造した 50 数種類の蛋白および多糖体抗原の中には、赤血球凝集反応の感作原になるものとならないものがあり、ならないものでも、その大部分は沈降反応、補体結合反応陽性であるが、凝集価、沈降価および補体結合価は抗原によって必ずしも一定しない。近年結核の血清学においても抗体の複雑性 (Diversity) が注目されているが^{42, 43)}、私はこのことに先立つて抗原の複雑性乃至は不均一性 (Heterogeneity) をこそ考慮すべきであると考えた。同じ目的のために同一血清学的方法が用いられたとしても、血清学的性格の異つた抗原が用いられる限り、同一結果には到達出来ないからである。

蛋白、多糖体および磷脂質抗体の産生状況が異なることは注目すべき事実であると思われる。現在一般に漠然と結核抗体は蛋白抗体であろうと考えられているようであるが^{15, 41, 43)}、事実は想像に反して、少くとも血流中においては、多糖体抗体が主体をなしているのである。今日まで M.-D. 反応を結核研究における血清学的手段として用いて来た研究者は、知らず識らずの間に、皆この多糖体抗体を追いかけて来たわけである。この多糖体抗体の産生は結核菌の毒力および感染様式にはさしたる関係をもたず、単に“感染”という事実を前提として殆んど一律に産生されるのであるから、この多糖体抗体を追及する M.-D. 反応の診断的血価はツベルクリン反応と何ら選ぶところがないといえよう。これに反して磷脂質抗体の産生は感染後の病変の炎症反応が前提となり、生体内に存在する結核菌の破壊融解が著明な時に特に高度に産生されると考えられるので、結核症の血清学的診断のためには磷脂質抗体を追及すべきであることは容易に理解出来る。我々は赤血球の代りにカオリンを使用する結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応を考案して、約 700 名の患者および健康者について、1 年間磷脂質抗体の消長を動的に追及したが、その結果、磷脂質抗体の消長は結核症の病勢、活動性非活動性を如実に反映して、病勢が悪化するにつれて抗体価は上昇し、治癒に赴くに従つて下降し、特にシェーブの前駆現象として急激な抗体価の上昇が認められた。この事実は上述の我々の考えを裏書きするものであろう。

ツベルクリン・アレルギー発現の免疫血清学的機序に対して、菌体多糖体および磷脂質は直接関係がないこと

が我々の研究結果からはつきり理解出来る。磷脂質に関しては、結核菌が磷脂質を持っていたりなくても、ツ・アレルギー賦与力には殆んど変りがないこと、および抽出精製した磷脂質をワックスと混合し、Arlacel, Drackeol を Adjuvant として動物に注射してもツ・アレルギーは殆んど出現しないことがその動かない証査である。又我々が通常の方法で取り出した菌体多糖体およびツベルクリン多糖体の中にはツ活性を有するものもあるが、除蛋白操作を繰返すと大概の場合ツ活性は消失する。又このような多糖体抗原を Drackeol, Arlacel を Adjuvant として動物に注射してもツ・アレルギーは発来しない。ところがこのような多糖体抗原又は磷脂質抗原にツ蛋白又は菌体蛋白を加えると、俄然ツ・アレルギーが発現するのである。このことはツ・アレルギーは菌体蛋白或は生体内に放出されたツ蛋白による感作状態であることを如実に物語っているといえよう。従つて、ツ反応は蛋白系の抗原抗体反応であつて、多糖体および磷脂質はそこには全く関与しないことが判る。

従来、ツ反応は血中抗体と並行しないとされて来たが、血中多糖体抗体、磷脂質抗体および蛋白抗体を別々にみても、それらのいずれもツ反応と並行関係があるという結果は得られなかつた。ツ反応は上述のように蛋白系抗体抗原反応と考えられるが、蛋白反応である Boyden 反応陰性者の中には強弱様々のツ反応を呈するものがあることは、血中蛋白抗体はツ反応の発現に直接関与していないことを示していると思われる。又近年、ツ・アレルギー乃至結核アレルギーの免疫血清学的研究に関連して、M.-D. 反応およびその変法である溶血反応が用いられているようであるが^{15,43,60}、この反応は少くともツ・アレルギーとは何等関係のない多糖体抗体にのみ関与するものであるし、感作赤血球凝集反応および溶血反応は同じくツ・アレルギーとは無関係な磷脂質抗原を感作原としても立派に成立するのであるから、M.-D. 反応の成績を直接結核におけるアレルギーの問題に結びつけて考えるのは聊か的はづれであるといえよう。血中抗体であれ組織抗体であれ、結核アレルギーの研究は蛋白抗体を中心にしてなさるべきであらう。

ツベルクリン・アレルギーを伴わない強度の免疫、免疫を伴わない強度のツベルクリン・アレルギーが存在すること、即ち、この2つの状態は全く異つた機序に属することが我々の研究結果から明かになつた。しかし私はこの事実を普遍して、「結核においては“アレルギー”と“免疫”とは全く異つた機序に属する」と結論することは現段階では避けたいと思う。それはツ・アレルギー

は結核アレルギーの総てを代表するものでないことが我々の研究結果からはつきり判るからである。O.T.によつて脱感作された動物、および Prednisolone 連続注射によつて O.T. に対して脱感作された動物が、菌体蛋白 Pmpa に対しては依然として強い反応を示すことがその証査である。このことはツ蛋白と菌体蛋白は免疫血清学的に異なるとことを示すものであつて、菌体蛋白と免疫との関係は今後の研究課題である。この点に関し、最近 BCG 接種後長期間を経て、もはやツベルクリンにも菌体自体にも皮膚反応を示さなくなつたモルモットが結核に対して依然強い抵抗を示すことが Nègre および Bretey²⁷によつて報告されている。これは一般に結核アレルギーと免疫は各々独立した別個の状態であることを示唆するものと思われるが、免疫血清学的には尚検討の余地があるように思う。

結核における脱感作現象は一部の研究者から“過免疫”(Überimmunsierung)と考えられて来たが^{6,31}、ツベルクリン脱感作操作は各種の血中抗体に殆んど影響を与えないこと、および O.T. 脱感作動物は非脱感作免疫動物に比べてあながち強い免疫を示さないで、ツベルクリン脱感作を過免疫と考えるのは当を得ていないといえる。このことはツ・アレルギーと免疫とは全く異つた機序に属することのもう1つの有力な証査であらう。

Raffel²⁷が結核菌体のワックス割分(Wax-D)がツ・アレルギー発来に重要な役割をもっていることを発見したのはかなり重要な事実である。我々の研究によれば、磷脂質も亦、程度の差はあつても同様の性質をもつていられると考へられるし、結合磷脂質の役割も共存する抗原物質の生体内抗原性を増強することにあると考へられるので、このような性質はあながちワックスのみの特異的性状ではなく、結核菌磷脂質の一般的性状とみる方が妥当であらう。結核菌はこのような脂質を極めて多量にもつているので、これが生体との相互作用の場において、組織細胞を強く刺激し、強い細菌性アレルギーを発来するものと考えられる。

最後に結核免疫発来の免疫血清学的機序について考察を加えてみよう。

或種の多糖体複合物はそれだけでかなりの免疫力をもち、不溶性の多糖体複合物か或はツ反応発来に関与しない蛋白と多糖体の複合物と考えられる結核菌の結合磷脂質除去残渣がワックスと協力して強い免疫力を発揮することと、顕著な交叉免疫が存在する結核と癩との間では菌体多糖体が主要共通抗原であること、ツ・アレルギーは蛋白系抗原抗体反応であつて免疫との間に直接

関係が認められないこと等から、結核免疫の発来には菌体多糖体複合物がかなりの役割を演じているのではないかと推測されるのである。勿論多糖体抗体自体に免疫能力があるというのではなく、唯私は多糖体抗体が多量に産生されるような生体の準備状態が免疫状態ではないかと考えるのである。

従来、結核多糖体は試験管内抗原性は強いが、免疫能力はないと考えられて来た^{36, 39, 50}。それは多糖体割分は大部分ハプテンで、単なる水溶液は動物に対して見るべき免疫血清学的反応をおこして来ないためと考えられる。然し乍ら、此点は蛋白割分の場合も同様であつて、ツ蛋白であれ菌体蛋白であれ単なる水溶液を動物に注射したのでは抗体産生は殆んど見られないことは周知の事実である。又従来結核多糖体の研究は化学者の化学的興味からなされたものが大部分であつて^{39, 61}、これに関する系統的な免疫学的研究は殆んどない。部分的研究も数える程しかない^{5, 38}。それに結核菌の脂質についても、詳細な化学的研究はあるが^{1, 61}、免疫学的意義は脂質について部分的に行われて来たに過ぎない^{28, 59}。特にワックスにはアレルギー増強作用があるとして一方的に考えられて来たようである^{37, 41}。このような現段階において一方的に多糖体には免疫能力はないと きめつけるのは蛋白偏重の考え方で実証的根拠に乏しいといわざるを得ない。

生体内抗原性の点から見ると、結核菌のもつ蛋白、多糖体および脂質は大量のリピッドの協力の下に、生体内においては、いずれおとらず完全抗原としての働きをしていることが我々の研究結果から窺われる。又人工的に菌体外に取出された菌体蛋白又はツ蛋白が、菌体ワックスおよびその他適当な adjuvant の協力を得てはじめて完全抗原としての能力を発揮して生体をアレルギー化するように、ハプテン多糖体が同様な条件下で完全抗原としての能力を発揮する可能性は当然考えられるところである。現に我々は或種のツ多糖体および菌体多糖体がワックスおよび他の適当な adjuvant の協同作用の下で、多量の抗体を産生して来る事実をつきとめている⁵⁴。従つて結核菌のすべての抗原物質は、生体に対してそれぞれ何らかの反応をおこすという点で、皆同じ価値をもっていると考えるのが妥当であろう。果して多糖体複合物が免疫を担当するものかどうか、或は蛋白、脂質等が何らかの形でそこに関与するものかどうかは今後の大きな研究課題といえよう。

13. ま と め

1. 結核菌体脂質は感作赤血球凝集反応の感作原になる。
2. 生体内においては、結核菌体複合物の構成因子である蛋白、多糖体、脂質に対して抗体はそれぞれ独立して産生される。
3. 多糖体、蛋白および脂質に対応するそれぞれの抗体を検出する Middlebrook-Dubos 反応、Boyden 反応および脂質感作赤血球凝集反応は血清学的特異反応である。
4. 多糖体および蛋白抗体、特に多糖体抗体は“感染”を前提として殆んど一様に産生されるが、脂質抗体の産生は感染後の病巣の炎症反応の有無によつて左右される。
5. 結合脂質を含めて、結核菌のもつすべての脂質は、程度の差はあつても、すべて共存する抗原物質の生体内抗原性増強作用をもつていてと考えられる。この作用はひとりワックスのみの作用ではない。
6. 蛋白抗体、多糖体抗体および脂質抗体の3つの血中抗体とツベルクリン反応の間には並行関係は認められない。
7. 少くともツベルクリン・アレルギーと獲得抵抗としての免疫の間には相互関係は認められない。両者はお互いに発来の機序を異にする独立した生体反応である。
8. ツベルクリン・アレルギーが蛋白による感作状態であることを否定する根拠はない。他方結核免疫の発来には菌体の多糖体複合物が関与している可能性が大きい。

謝 辞

講演を終るにあたり、本総会において特別講演の機会と榮譽をお与え下さつた会長山田守英教授に心からの謝意を表します。らい血清を御分与下さつた国立らい研究所阿部正英博士、国立松丘保養園荒川巖博士に深謝致します。又本研究は北大結核研究所有馬純君、山本健一君、佐々木昭雄君、山野勝男君、国立北海道第一療養所安達恵君、国立北海道第二療養所望月孝二君、永山能為君、藤田誠一君、国立療養所旭川病院小野寺忠純君、桑島核君、深江肇君等の絶大な協力によつてなされた協同研究であります。諸氏の協力に対して深く感謝致します。最後に本研究は文部省試験研究費、総合研究費並びに特殊研究費に負うところ甚だ大きいことを申し述べて併せて感謝の意を表します。

主要文献

- 1) Asselineau, J. : Advances in Tuberculosis Res. V, 1952 (Basel).
- 2) Arima, J. et Yamamoto, K. : C.R. Soc. Biol., séance du 27 mai, 1960, Tokyo.
- 3) Arima, J. et Yamamoto, K. : C.R. Soc. Biol., séance du 25 mars, 1960, Tokyo.
- 4) Arima, J. et Yamamoto, K. : C.R. Soc. Biol., séance du 27 mai, 1960, Tokyo.
- 5) 荒見三郎 : 胸部疾患, **3**(4), 273, 昭 34.
- 6) 安住貞吉 : 札幌医学雑誌, **3**, 41, 1952.
- 7) 安達恵 : 結核の研究 (XIV) に発表予定.
- 8) Boyden, S. : J. Exp. Med., **93**, 107, 1951.
- 9) Boyden, S. and Soakin, E. : Experimental Tuberculosis (A Ciba Foundat. Symp.), 144, 1955 Churchill (London).
- 10) Cole, L.R. and Farrell, V. R. : J. Exp. Med., **102**, 631, 1955.
- 11) Canetti, G. : L'allergie tuberculeuse chez l'homme, Flammarion (Paris) 1946.
- 12) Grabar, P. et al. : C.R. Acad. Sci., **234**, 899, 1952.
- 13) Gernez-Rieux, Ch. et Tacquet, A. : Advances in Tuberculosis Res. V, 66, 1952 (Basel).
- 14) Haurowitz, F. : Chemistry and Biology of Proteins, Academic Press (New York), 1950.
- 15) 檜山斌男 : 日新医学, **45**(10), 578, 昭 33.
- 16) 比企能達, 羽生順一 : 結核とアレルギー, 南山堂 昭 25.
- 17) 藤田誠一 : 結核の研究 (XIII), 13, 昭 35.
- 18) Iland, C. N. and Peacock, D. B. : Exp. Tuberculosis (A Ciba Foundat. Symp.) 163, 1955, Churchill (London).
- 19) 北野幸夫 : 肺結核の化学療法とアレルギー, 医学書院, 1956.
- 20) 桑島核 : 結核の研究 (XIII), 1, 昭 35.
- 21) 結核予防審議会 : BCG に関する調査書, 洋文社 昭 27.
- 22) Lamensans et al. : C.R. Acad. Sci., **232**, 1967 1951.
- 23) Middlebrook, G. and Dubos, R. J. : J. Exp. Med., **88**, 521, 1948.
- 24) Mayer, R. L. and Summit, N. J. : J. Allergy, **28**(3), 191, 1957.
- 25) 馬杉復三 : 結核の病理とアレルギー, 寧楽書房, 昭 25.
- 26) Nègre, L. : Prévention et traitement spécifiques de la tuberculose par le BCG et par l'antigène méthylique, Masson (Paris), 1956.
- 27) Nègre, L. et Bretey, J. : Ann. Inst. Past., **98** (11), 1, 1960.
- 28) Nègre, L. : Les lipoides dans les bacilles tuberculeux et la tuberculose, Masson (Paris), 1950.
- 29) Ohara, T. and Nakagawa, S. : Jap. J. Tuberc. **1**, 32, 1953.
- 30) 大原達 : 第 15 回日本医学会総会 学術集会記録 (III), 450, 昭 34.
- 31) 大原達, 他 : アレルギー, **1**, 29, 1952.
- 32) 小野寺忠純 : 結核の研究 (XII), 23, 昭 35.
- 33) 小野勝男, 高橋義夫 : 結核の研究 (IX), **1**, 昭 33.
- 34) 小野勝男 : 結核の研究 (X), **1**, 昭 34.
- 35) 緒方知三郎 : 第 15 回日本医学会総会学術集会記録 (III), 485, 昭 34.
- 36) Rich, A. R. : The Pathogenesis of Tuberculosis, Charles E. Thomas (Illinois) 1951.
- 37) Raffel, S., Asselineau, J. and Lederer, E. : Exp. Tuberc. (A Ciba Found. Symp.) 174, 1955, Churchill (London).
- 38) Seibert, F.B. : J. Inf. Dis. **99**, 76, 1956, **103**, 52, 1958.
- 39) Stacey, M., Advances in Tuberculosis Res. VI, 7, 1955.
- 40) 染谷四郎 : 第 15 回日本医学会総会学術集会記録 (III), 445, 昭 34.
- 41) 染谷四郎 : 日本細菌学雑誌, **7**(6), 475, 1950.
- 42) 進藤宙二 : 日新医学, **46**(11), 625, 昭 34.
- 43) 進藤宙二 : 第 15 回日本医学会総会学術集会記録 (III), 458, 昭 34.
- 44) 進藤宙二 : 日本細菌学雑誌, **13**(7), 560, 1958.
- 45) Takahashi, Y. and Ono, K. : Science, **127**, 1053 1958.
- 46) Takahashi, Y. et Ono, K. : C. R. Soc. Biol., **152**, 380, 1957.
- 47) Takahashi, Y. et Fukae, H. : C.R. Soc. Biol., **152**, 690, 1958.
- 48) Takahashi, Y. et Yamamoto, K. : C. R. Soc. Biol., **152**, 377, 1958.
- 49) Takahashi, Y. et Yamamoto, K. : C. R. Soc. Biol., séance du 25 mars, 1960, Tokyo.
- 50) Takahashi, Y., Kuwashima, T. et Yamamoto, K. : C. R. Soc. Biol., séance du 25 mars, 1960 Tokyo.
- 51) Takahashi, Y., et Adachi, K. : C.R. Soc. Biol., séance du 29 janvier, 1960, Tokyo.
- 52) 高橋義夫, 小野勝男 : 結核の研究 (VII), **1**, 昭 32
- 53) 高橋義夫 : 文部省科学研究費総合研究抗酸菌の変異と毒力研究班記録, 昭 35.
- 54) 高橋義夫 : 近く発表の予定.
- 55) 武田勝男 : アレルギーと結核, 東西医学社, 1948
- 56) 戸田忠雄 : 結核菌と BCG, 南山堂, 昭 22.
- 57) 高木重敏 : 結核の研究 (VI), 75, 1956, (VII), 86, 1957.
- 58) Vallery-Radot, P. : Précis des maladies allergiques, Flammarion (Paris) 1949.
- 59) William, A.C. and Dubos, R.J. : J. Exp. Med., **110**(6), 981, 1959.
- 60) Yamamoto, K., Sasaki, A., Arima, J. et Taka-

- hashi, Y. : C.R. Soc. Biol., séance du 27 mai, 1960, Tokyo,
- 61) 山村雄一: 結核菌の生化学, 共立出版社. 昭30.
- 62) 柳沢謙: 第15回日本医学会総会 学術集会記録 (III), 464, 昭34.
- 63) 柳沢謙, 金井興美: 結核症における免疫とアレルギー, 日本結核全書 (全原) 1957.
- 64) 柳沢謙: 第15回日本医学会総会 学術集会記録 (III), 493, 昭34.

特 別 講 演 追 加 抄 録

澱粉ゲル電気泳動法による結核 血清中の抗体分布の調査

金沢謙一，土屋院司（武田薬工研究所）

結核患者血清および二，三の結核感作動物の血清について電気泳動各分劃についてM-D, B, 反応と同時に Pd, K, A, を行つてみた。その結果，三種の抗体はいずれもγ-グロブリン部分にあるがその分布は多少異つていることが判つた。

金沢謙一（武田研）

（本部に抄録提出してあります）

附録

進藤宙二（伝研）

lipin の抗原性を取り上げられたこと興味深いことであります。古くからのワッセルマン反応の抗体は自己抗原抗体系に関係があり，その抗原因子としてはcardiolipinとして純粋なものであることが明らかにされ，今日広く実用されています。また狂犬病ワクチン接種による後麻痺も脳物質から分離した phosphatide による histolysis が原因であろうことも分つています。京大前川教授も数年来アレルギー起因抗原は phosphatide であると主張しているなどがあります。それ故抗原因子として lipin は当然いろいろの場合とり上げなければならないものでありましょう。ただ一般に lipin の化学は遅れているようで，化学的単離が難しいこと，水に不溶である点が血清学的研究の障害になっています。

御説明にありましたように，結核菌の多糖体，蛋白および磷脂質に対する抗体が独立して産生されるであろうとは肯けることでありまして，私も昨年第15回日本医学会総会で自己抗原抗体系，lipin 抗原を含めた抗原抗体系の複雑性を主張したのであります。

お話によりますと，比較的簡単な操作で作られた phosphatide 抗原が，簡単に passive hemagglutination conditioned hemolysis を成立すること，交叉阻止反応によつて蛋白抗原，多糖体抗原と区別出来ているわけですが，化学的立場からは批判の必要な事柄が残つているように思います。Wax D の精製についても可なり議論のあつたことは御承知のことと思います。また phosphatide のコロイド状抗原液を使つて抗原因子を血球に感作して血清反応を行ないます時は血球凝集にしても溶血反応にしても非特異的機作が問題になるように思います。

次に多糖体抗原は Middlebrook & Dubos の passive

hemagglutination を蛋白抗原は Boyden 法による hemagglutination を成立すると割り切つておられる処は，多糖体抗原・蛋白抗原にも単離や純粋性に問題が残つていますし，多年の私の経験からはうなづけないところであります。

追加

本多 一（大阪大医学皮膚）

演者は結核菌磷脂質抗体の消長は結核症の活動性，非活動性に密接な関係があり，其の結果 Pd, K, A は肺結核症の発病，増悪，軽快治癒の経過を如実に反映する事が分つたと述べられましたが，私共も BCG Wax-D を用い補体結合反応を以て癩患者の1年間の病状経過をみました処スライドに示す様に一端治癩剤によつて軽快した患者において当時反応が陰性であつたものが其の年中は頃より症状の悪化をみる1週以前に反応が陽転し其の後において症状が悪化した例であります。これは演者の云はれる様に癩菌磷脂質抗体の消長が，癩の病状の活動性，非活動性に密接な関係が有るものと考えております。

特別講演に対する追加発言

結核抗原の免疫血清学的意義

生体内における3種抗体の消長に対する追加

本多 一（阪大皮膚科血清）

演者は結核菌磷脂質抗体の消長は結核症の活動性非活動性に密接に関係し其の結果 pd, k, A は肺結核症の発病，増悪，軽快，治癒の経過を如実に反映する事が分つたと述べられた点に就て，午前一般講演(No. 20)において申述べたBCG菌 Wax D～4抗原を用いて補体結合反応によつて，1ケ年の「らい」患者の病状経過を京大特研入院者に就いて観察した処，第1例松○英○は発病24年前現在38才病型 N₂ 光田(+)治療，経過良好，反応は常に陰性であつたが昨年6月に入つて突然 +₃と強く反応を示した後，患者が Kopfschmerz を訴え神経症状を示した例，治らい剤はDDS 100mg 隔日注射パント錠4 Tab/1日併用悪化後CS 638 Tab/1日内服対照療法にRheumason, Methasolon 投与し治療継続している。反応は依然 +₃，第2例は木○仙太郎73才♂病型T₂ 発病4年前光田(+)入院一昨年DDS 100mg Methasolon 併用治療中 Neuralgie があり弱い反応を示したが其の後11月に再び Neuralgie が再発を示した。然し反応は認められなかつた。

スライドⅡ, 第3例木○きう38才♀発病4年前L₂型光田(一)これは昨年1月の検査で溶血反応(一)であつたが3月検査の折疑陽性で担任医師は頭をかしげていた処, 5月+₃と反応は強くなり病巣から92.8%の「らい菌」を検出した。其の後次第に減少と共に本年に入つて0%となり血清反応も陰転した。悪化の際病状として急性浸潤が発症し治らい剤は大風子油 5 cc, D D S 100 mg 隔日注射 C I B A 2 g/1日悪化の際薬剂量を代え C I B A 0.5g/1日次で C I B A 2 g/1日 C S 63 8 Tab/1日

を投与した。

この外2例共にL型光田(一)治療継続1例は4年前他例は3年前発病病状変化なく血清反応においても依然+₃と+₂, この外2例同様の状態故除いた。又京都府大細菌室の四方は結核症例においても症状と血清反応が一致する傾向を認めている。

これは演者の云われるように癩においても磷脂質抗体の消長は「らい」病状の活動性, 非活動性に同様密接な関係があるものと考えられる。