健康人男性の補体価の変動

—健康人男性9人の長期観察結果よりみて—

伊藤 哲朗・大井 洋之・関 正人
藤田 宜是・小島 弘之・渡辺 静彦
岡野 喜久夫・生沢 哲朗・大森 史彦・波多野 道信

Jpn. J. Clin. Immun., 11(1): 40~44, 1988.

Alteration of complement value in healthy male subjects

— Long term observation in 9 healthy male subjects —

Tetsuro Ito, Hiroyuki Ohi, Masato Seki, Takayuki Fujita,
Hiroyuki Kojima, Shizuhiko Watanabe, Kikuo Okano, Tetsuro Ikezawa,
Fumihiko Ohmori and Michinobu Hatano

Department of Internal Medicine II, Nihon University School of Medicine

【Summary】

Total hemolytic complement (CH 50) and the serum levels of C3 and C4 were measured in 9 healthy male subjects for three months every week, in order to demonstrate the intra-individual variation in healthy subjects.

The mean values of intra-individual physiological variations in 9 subjects were as follows; CH 50 : Standard Deviation (SD) 2.0 unit/ml and Coefficient of Variation (CV) 5.0%, C3 : SD 14% and CV 10%, and C4 : SD 15% and CV 12%.

There was no correlation between CH 50 and the serum levels of C3 and C4. Hypocomplementemia was not seen. Elevated levels of CH 50 were observed in 5 subjects when they showed signs of common cold.

It may be important in assessing alterations of complement value in various disease states to consider about such intra-individual variations of complement in healthy subjects.

Key words : CH 50,
C3,
C4,
physiological variations

I. 緒 言

血清補体価 CH 50 および C3, C4 の定量は、臨床的に多くの疾患でルーチンの検査として行われており、診断治療の面で参考とされている現在、各種疾患の病態解明のうえで欠かせないものとなっている。これら補体価を評価するとき、一時点の値より算出された正常値から解釈するだけでなく、健常人の変動を知っておくことは、臨床的にもまた病態解明のうえでも重要なことと思われる。しかし、健常人の補体価の変動を観察した報告は少ない。本研究は健常人男性 9 人の CH 50, C3, C4 を長期間観察し、その変動を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対 象

男性 9 名を対象とした。年齢は 28~42 歳である。

2. 採 血

1985 年 10 月~1986 年 1 月の約 3 ヶ月間毎週同一曜日の同一時刻 16 時に行った。3 ヶ月間で 8 例は 11 回、1 例は 9 回採血を行った。血液は採血後 1 時間半室温放置後、血清分離し、測定まで -70°C に保存した。

3. CH 50

Mayer 法により、各例ごとに 3 ヶ月間の検体を、同一の感作血球を用い、同一の日に測定を行った。測定は血清 $200\mu\text{l}$ を Gelatin Veronal Buffer (GVB⁺⁺) により 80 倍希釈し 15ml とし、これより、1.6, 2.0, 2.5, 3.2 ml を試験管にとり 4 系列に分け、1 ml ($5 \times 10^8/\text{ml}$) の感作血球を加えた後、GVB⁺⁺ により全量を 7.5 ml とした。 37°C 90 分 incubate し、溶血の程度を吸光度で測定後、値を算出した。

4. 補体成分

Single Radial Immunodiffusion 法 (SRID) により、各例ごと 3 ヶ月間の検体を同一のプレートを用い測定し、プール血清を 100% とし % normal で求めた。抗 C3 は Tack らの方法¹⁾により精製した C3 でウサギを免疫し作成した。C1q, C4, C6, C9 の抗血清は Cytotech 社, C2, H, I は Miles Laboratories 社, C5, B, C1 INH, C4bp の抗血清は Behringwerke 社製を用いた。

5. 誤差の推定

同一検体を CH 50, C3, C4 について 10 回測定し、アッセイ内誤差を推定した。

図 1 Changes of CH 50, C3 and C4 during 24 hours (n=4)

6. CRP

毛細管内沈降反応によった。

7. 生理的変動の算出

11 回 (9 回) 測定した各個人ごとの平均値 Mean (M) と標準偏差 Standard Deviation (SD) を求め、さらに $\pm 2\text{SD}$, および変動係数 (標準偏差/測定平均) Coefficient of Variation (CV) を求めた。感冒症状などなんらかの自覚症状を訴えた時期は計算から除いた。

III. 結 果

1. 誤差の推定

CV で CH 50 : 1.3%, C3 : 2.3%, C4 : 3.2% であった。

2. 日内変動

CH 50 の最高値と最低値の差は平均 4 単位であった。C3, C4 はほとんど変動はみられなかった (図 1)。

図 2 Changes of CH 50 in 9 healthy individuals. The arrow indicates common cold stage.

表 1 Physiologic variations of CH 50, C3 and C4

	M	SD	CV	R
CH50 (u)	38.7	2.0	5.1	5.9
C3 (%)	128.0	14.0	10.3	41.7
C4 (%)	121.0	15.0	12.1	42.0

M : Mean, SD : Standard deviation, R : Range

CV : Coefficient of variation ($CV=SD/M$)

3. CH 50 の変動

9例の3ヵ月間のCH 50の変動をみると(図2),各例は一定の範囲内で変動している傾向が認められた。個人内変動のSDは0.8~3.2単位,平均2.0単位で,CVは2.1~8.5%,平均5.2%認めた。最高値と最低値の差Rは2.0~9.5平均5.9単位で,±2SD,±2CVの平均はそれぞれ±4.0単位,±10%であった(表1)。また,29単位以下の値を呈した例はみられなかった。Case 1, 2, 4, 7, 8の5例で感冒様症状を訴えた時期に一致して,通常の変動以上の高値を認めた。とくにCase 8において,感冒時に一致して補体価は明らかな上昇がみられた。

4. C3 と C4 の変動

感冒様症状を訴えたときを除いた個人内変動は,C3 : SD 7~21%で平均14%, CV 7.2~14.6%で平均10.3%, C4 : SD 7.6~22.5%で平均15%, CV 6.4~17.3%

図 3 C3 and C4 levels in 9 healthy individuals.

—Case 6—

—Case 4—

図 4 Changes of CH 50, C3 and C4 in 2 cases.
The arrow indicates common cold stage.

で平均 12% であった (図 3), (表 1). CH 50 と C3 と C4 の変動で有意な相関を認めたものは C3 に 2 例, C4 に 1 例で, 他例は認めなかった. 相関を認めなかった例のうち, CH 50 の変動が少ない Case 6 と, CH 50 が一過性に上昇した Case 4 をみると (図 4), CH 50 の変動の少ない Case 6 で, C3, C4 には変動が認められた. 一方, 一過性に CH 50 が上昇した Case 4 において, C3, C4 が CH 50 と同じく感冒時上昇傾向にあるものの, 全体の変動をみると明らかな相関は認められなかった.

5. 感冒様症状と高補体

軽度の感冒様症状を 5 例でそれぞれ 1~3 回認め, この時期に通常の変動の範囲をこえた高補体を認めた. その CH 50 の最高値と個人平均との差は 4.2~17.1 単位で, 平均 8.9 単位 (5.1 SD) の上昇がみられた. 5 例につき, 感冒様症状を認め高補体を呈したときと症状を認めなかったときの, 他の補体成分および CRP の値を比較した (図 5 A). 有意な上昇を C9, C4, C6, B におい

図 5 A Changes of complement components in the common cold stage.

図 5 B Changes of complement components in Case 8. The arrow indicates common cold stage.

て認めた. Case 8 において B と C9 が 200% 以上と明らかに上昇し (図 5 B), CRP は同例で (2+) だったがその他は 3 例 (±), 1 例 (-) であった.

IV. 考 案

補体価の測定は, 種々の疾患の診断や病態の解明に重要な検査である. 補体価を検討するにあたり, ほとんどは 1 時点のみ測定した値より定めた正常値との比較によって行っている. しかし実際種々の疾患において補体価の変化をみたとき, 果たして病態により変動したものなのか, また, 補体価は正常の状態においてこの程度は変動するものなのか判定は困難である. そこで今回健康人男性 9 例の補体価を経時的にみて, どの程度の変動があるかを観察し, 考慮すべき各成分の通常の変動値を明らかにすることを目的とした. 今回の検討では測定上での条件を一定にするため, 各例ごとに約 3 ヶ月間の検体を同一の感作血球やプレートを用いて測定した. 測定による誤

差は CH 50 : 1.3%, C3 : 2.3%, C4 : 3.2% であり, 各変動幅と比較し低値で, 測定による誤差の影響は少ないと思われた。日内変動をみると C3, C4 ではほとんど変動を認めなかったが, CH 50 では最高値と最低値の差で平均 4 単位の変動を認めたことにより, 同一時刻に採血を行った。データの処理に際し, まず感冒様症状を訴えたときを除いて計算し, 生理的変動とした。生理的変動を SD, CV で表すと, CH 50 ではそれぞれ 2 単位, 5% の変動がみられたが, CV で 2.1 から 8.5% の個人差を認めた。C3, C4 においては平均 C3 : CV = 10.3, C4 : CV = 12.1 を示した。CV で C3 : 7.2% から 15%, C4 : 6.4% から 17% の個人差を認め, 各健常人の C3, C4 の変動にはかなりの差を認めることが明らかとなった。

C3, C4 の変動については, 奥村ら²⁾がレーザーネフェロメーターにより測定した報告がある。彼らの報告と数値的にやや異なるものの, 今回の結果はほぼ一致するものと思われる。C3, C4 と CH 50 の変動の大きさを CV で比較すると, C3, C4 の値に比較し CH 50 は 5% で, C3, C4 より CH 50 の変動は少なかった。C3, C4 は補体蛋白の定量であるが, 一方, CH 50 は補体活性であり, しかも C1 より C9 までの補体系全体の総活性をみている。このことより各補体成分で変動を認めても, 全体の補体活性では変化を認めにくく, 生体において補体は恒常性を保っていることも考えられ興味深く思われた。また実際の補体価の測定では, CH 50 と C3, C4 の変化

に関係がみられなかったことから, 補体系の変化を評価するには CH 50, C3, C4 の 3 者を同時に測定することが, 判定上より有効と思われた。CH 50, C3, C4 とともに低補体になった例はなく, 低補体への変化は補体系の明らかな異常として注意すべきものと考ええる。感冒様症状の出現時に CH 50 は個人の平均に比較し平均 9 単位上昇し, acute phase reactant として知られる C9, B, C4 など³⁻⁵⁾の上昇が認められた。このときの CH 50 の平均値をとると 44 単位で (n=8), 正常値よりみると高補体とはいえないが, 各人の通常の変動の +2 SD 以上を示し, 経過よりみると高補体を示していると考えられた。このことより, 個人の生理的変動を考慮しておくことは, 病態の解明等に際し重要であると思われた。

V. ま と め

健常人の変動を知る目的として, 健常人男性 9 人の CH 50, C3, C4 を 3 ヶ月間観察した。CH 50 は SD で 2.0 単位, CV 5% の生理的変動を認め, C3 : CV 10%, C4 : CV 12% であった。CH 50 と C3, C4 との関係は明らかでなく, 低補体になった例はなかった。軽度の感冒様症状の出現とともに高補体になる傾向を認め, C9, B, C4 などの上昇がみられた。健常人の補体価の変動を考慮することは, 種々の疾患の補体価の解釈に有益であると思われた。

文 献

- 1) Tack, B.F., Prah, J.W. : Third component of human complement : Purification from plasma and physicochemical characterization. *Biochemistry.*, 15 : 4513~4521, 1976.
- 2) 奥村伸生・亀子光明・亀谷清和・金井正光 : レーザーネフェロメーターによる血清 C3, C4 測定に関する基礎的検討—第 2 報 正常値と生理的変動—。臨床病理, 31 : 727~731, 1983.
- 3) Shutte, M., Dicamelli, R., Murphy, P., Sadove, M., Gewurz, H. : C3 Proactivator (C3PA) as an acute phase reactant. *Clin. Exp. Immunol.*, 18 : 251~256, 1974.
- 4) Takahashi, M., Kawachi-Takahashi, S., Yamamoto, K. : Synthesis of the ninth component of guinea pig complement (C9) in response to experimentally induced inflammation. *Int. Arch. Allergy*, 47 : 887~893, 1974.
- 5) Hashimoto, S., Migita, S. : Changes of thirty-nine serum protein components following surgical stress. *Acta Haem. Jap.*, 42 : 667~677, 1979.