

抗肺抗体に関する研究

第 2 編

抗肺抗体に関する実験的研究

岡山大学医学部第一内科教室 (主任小坂淳夫教授)

専攻生 粟津良祐

〔昭和39年12月22日受稿〕

I 緒 言

第一編において、主として人の肺結核症における抗肺抗体の消長とその臨床的意義について検討を加え、併せて、該抗体と血中「ツ」完全抗体及び「ツ」不完全抗体の関係を観察し、肺結核症の肺病巣の推移と抗肺抗体の消長とはかなりの関連性のあることを明らかにしえた。本編では、家兎肺に実験的結核病巣を形成させて、その実験的経過における抗肺抗体、血中「ツ」完全抗体の消長、および肺における病巣形成と抗肺抗体の関係を検索して、抗肺抗体の臨床的意義をさらに明確にしようところみだ。

II 実験材料及び方法

実験材料 体重 3kg. の健康雄性家兎で、「ツ」完全抗体および抗肺抗体が血中に証明されないものを使用した。

感作方法および惹起注射

家兎を A, B, C, D, E 及び F の各群に分け、A 群は 7 羽で人型結核死菌 H₃₇ RV 感作群、B 群は 6 羽で同種肺組織エムルジョン感作群、C 群は 5 羽で卵白感作群、D, E, F の各群はそれぞれ 2 羽で対象群とした。

A 群. 人型結核死菌 H₃₇ RV 20 mg を流動パラフィン、脱水ラノリン、混合比 1:2 の Incomplete Adjuvant, 1.0 ml 中に浮遊したものを家兎大腿部内側皮下に 1 週間隔にて 2 回感作した。惹起注射は前記感作終了 1 週間後、同死菌 4 mg を Incomplete Adjuvant 0.1 ml 浮遊して家兎右肺下葉に無菌的注射した。

B 群. 5% の家兎肺エムルジョン 1.0 ml を家兎大腿部内側皮下に週 3 回、合計 6 回感作した。惹起注射は A 群と同様の方法で Adjuvant 加入型結核死

菌 4 mg を家兎右肺下葉に注射した。

C 群. 5% の卵白溶液 1.0 ml を B 群と同様の方法で感作し、惹起注射は A 群と同様に行つた。

D 群. 感作方法は A 群と同様であるが、惹起注射は感作終了 1 週間後に Incomplete, Adjuvant (人型結核死菌 H₃₇ RV を除く) 1.0 ml のみを用いた。

E 群. 無感作群で、惹起注射は A 群と同様に行つた。

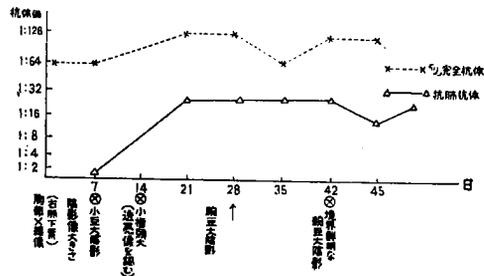
F 群. 無感作群で、惹起注射は Incomplete Adjuvant のみを用いた。

III 実験成績

1. 抗肺抗体および「ツ」完全抗体の消長

A 群 (人型結核死菌 H₃₇ RV 感作群)

図 1 のような経過を示した。血中「ツ」完全抗体価は感作によつて惹起注射時すでに 1:64 で、抗肺抗体の出現と共に漸次高価を示し、惹起注射後 3 週間目には最高 (1:128) に達している。抗肺抗体は惹起注射後 1 週間目より出現し始め、その抗体価は漸次増加して 3 週間目には 1:32 を示した。そのさいの胸部 X 線像では、惹起注射後 1 週間目にはすでに小豆大の陰影として認められ、2 週間目迄に小指頭大に増大し、透亮像を明らかに認めるようにな

図 1 A 群 (人型結核死菌 H₃₇RV 感作群)

る。4 週間目頃該陰影は縮少傾向を示し、透亮像も消失、6 週間目には病巣部陰影は境界鮮明となる。

B 群 (同種エムルジョン感作群) (写真 I)

図 2 のような経過を示した。血中ツ完全抗体は惹起注射後 1 週間目より出現し始め、3 週間目に最高抗体価 (1:16) に達し、5 週間目迄最高値を維持し、6 週間目に減少している。抗肺抗体価は 1:32 に出現し、1 ないし 3 週間目にかけて、漸次増加して最高 (1:64) となり以後持続的にその抗体価を維持した。胸部 X 線像で病巣陰影は 1 週間目に米粒大、3 週間目に豌豆大、4 週間目には拇指高大に拡大し、6 週間目に小指頭大に縮少している。

図 2 B 群 (同種肺エムルジョン感作群)

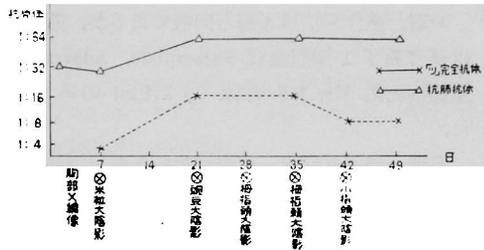
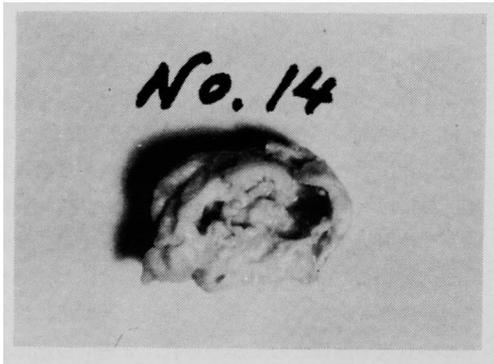


写真 I

B 群 (同種肺エムルジョン感作群)



C 群. (卵白アルブミン感作群) (写真 II)

図 3 のような経過を示した。両抗体ともに 1 週間目より出現をみている。「ツ」完全抗体価は漸次増加して 2 週間目に最高 1:16 に達し、以後 1:8 ないし 1:16 の間を動揺している。抗肺抗体価は 4 週間目迄は漸次増加して最高 1:128 に達し、以後 1:64 ないし 1:128 の間を動揺している。胸部 X 線像は惹起注射後 1 週間目に小豆大、3 週間目に小指頭大と拡大し、6 週目に豌豆大に縮少をみている。8 週間目には境界鮮明な陰影となつている。

図 3 C 群 (卵白アルブミン感作群)

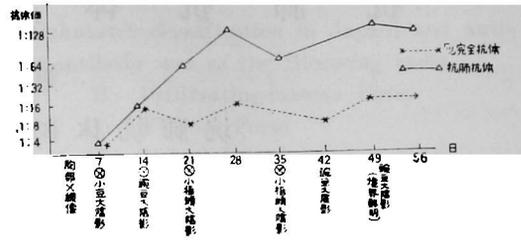


写真 II

C 群 (卵白アルブミン感作群)

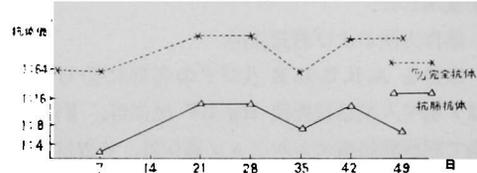


D 群 (人型結核死菌 H₃₇ RV 感作, 惹起注射 Incomplete Adjuvant のみ) (図 4)

両抗体価の消長は A 群に類似している。胸部 X 線像でも病像は出現せず、又屠殺後摘出肺においても病巣は認められなかつた。

図 4 D 群人型結核 H₃₇RV. 惹起注射

Incomplete Adjuvant のみ



胸部 X 線像は病的陰影は認められない

E 群 (無感作, 惹起注射は人型結核死菌 H₃₇RV)

(図 5)

両抗体価の消長は C 群に類似している。胸部 X 線像は 1 週間目に米粒大、3 週間目に小指頭大、5 週間目に拇指頭大と漸次陰影の増大をみ、以後屠殺時 (6 週間目) 迄不変であつた。

F 群 (無感作, 惹起注射は Incomplete Adjuvant のみ) (図 6)

抗肺抗体は 1 週間目より出現し始め、4 週間目で最高に達し、5 週間目より漸次減少している。胸部

図5 E群 (無感作惹起注射は人型結核死菌 H₃₇RV)

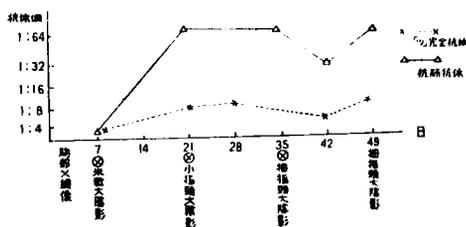
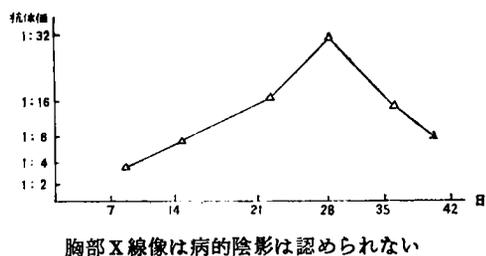


図6 F群 (無感作惹起注射は Incomplete Acjuvant のみ)



X線像では病的陰影はみられず、又剖検で肺に病巣を認めえなかつた。

2. 空洞形成率 (空洞形成例数/例数)

- A群 6/7 B群 5/6
- C群 4/5 D群 病巣なし
- E群 1/2 F群 病巣なし

3. 組織学的検討 (表1) 各実験群の肺組織像では、A, BC各群の間には有意の差を認めなかつた。D群は殆んど正常、F群は全く正常であつた。

IV 総括および考按

家兎に実験的結核性肺病巣を上述の方法で形成した場合、おおむね、惹起注射後1週間目には既に胸部X線像で惹起注射部位の肺野に小陰影が出現し、漸次増大し、人型結核死菌感作群では惹起注射後2週間目、他の群では3週ないし4週を経て最大の大きさに達する。その後、2週間前後其の大きさを維持し、A群では4週間目、その他の群では5週ないし6週間目より縮少する傾向がみられた。6週ないし7週間目以後になると境界鮮明な陰影として残存した。

抗肺抗体は惹起注射後1週間目より出現し始め、3週間目に最高抗体価に達し、5週間目前後迄、その価を維持した。

以上の実験成績から抗肺抗体の出現時期は、実験動物における胸部X線像で病巣陰影が形成される時

期でX線陰影の増大時期には最高抗体価を示している。このことから、抗肺抗体の産生には肺における病変に基づく組織破壊が先立つことが明確である。E. Frick¹⁾もラットを同種肺組織抗原に結核死菌とツベルクリンを添加した抗原で感作し、一部の実験動物に肺炎病巣を認め、その成因を自己抗体の産生に求めている。山村²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾は感作抗原として結核死菌及び卵白を用いているが、惹起注射には感作抗原と同一の抗原を使用し、空洞形成をみている。そのさい、結核死菌によるものは惹起注射後10日ないし14日で、卵白によるものは、20日前後で高率に空洞形成がみられ、非感作群は感作群に比して10日ないし14日空洞形成がおくれるとし、また、空洞形成率も感作群に比して低率であることを報告したが、その空洞形成のおくれる理由として動物が感作される期間が加わるためである。という点を指摘している。

著者の実験において注目されるのは、感作抗原は卵白、同種エムルジョン、人型結核死菌 H₃₇RVであるが、惹起注射として人型結核死菌 H₃₇RVを用いると、感作抗原の種類を問わず高率に肉眼的にも、組織学的にも同様な空洞形成がみられることである。即ち、A, B, C各群において、長期間観察群に高率に空洞形成がみとめられることはいうまでもないが、短期間の観察群においても11日ないし19日で高率に空洞形成がみられることで、対照群の空洞形成率が低率であるのに比して明らかに相違している。このことより、感作抗原の種類によつて、空洞形成に殆んど相違が認められないことが明らかになった。ただ、各群間における相違点は、結核病巣の拡大する速度が結核死菌感作群 (A群) と他の群 (B, C群) の間に相違が認められる点である。即ち、A群では惹起注射後2週間で陰影は最大に達するのに対して、他の群では3週間ないし4週間で最大に達した。

V 結 論

実験的肺病巣を家兎に惹起させ、抗肺抗体の産生とその消長を検討し、次のような知見がえられた。

1) 家兎における実験的結核病巣形成において、抗肺抗体が証明され、肺病巣の拡大と共にその抗体価の増加傾向が認められた。

2) 実験的肺空洞形成において、人型結核死菌 (H₃₇RV)、卵白及び同種肺エムルジョンを感作抗原とし家兎を感作し、惹起注射として人型結核死菌

表 1 肺 組

				A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	B ₁	B ₂	
肺 胞 中 隔	う 出 壁 細	つ 肥 浸	血	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	
			血	+	+	+	+	+		+	+	+	+
			厚	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	卅	卅
			潤	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	卅	卅
肺 肺	胞 上 皮	増	炎	卅	卅	卅	卅	卅	+	巢	±	卅	
			殖	+	+	+~卅	卅	卅	+		±	卅	
間 質	気 血 管 リ 単 妊 好 ブ 類	管 間 核 中 酸 ス 上	支	±	±	+	-	+	+	な し	-	卅	
			性	+	+	卅	-	+	±		-	卅	
			反	卅	+~卅	卅	卅	+	+		+	卅	
			応	+~卅	卅	卅	卅	卅	±		-	卅	
			球	±	+	+~卅	卅	±	+		+	卅	
			球	-	+	卅	+	-	+		±	卅	
壊 結 空	核 洞 形	死 腫 成	腫	卅	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
			成	卅	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
			成	卅	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
抗肺抗体価(最高抗体価)				1:16	1:16	1:32	1:8	1:4	1:64	1:32	1:128	1:64	
「ツ」完全抗体価(最高抗体価)				1:64	1:128	1:64	1:128	1:64	1:128	1:32	1:16	1:8	
惹起注射より屠殺時迄の生存日数				50	46	32	13	11	42	21	55	55	

(H₃₇RV)を使用したさいには、感作抗原の如何を問わず、肺病巢の肉眼的、組織学的所見には差違がなかつた。

3) 実験的肺結核病巢形成時の抗肺抗体と「ツ」完全抗体の消長は、ほぼ平行関係が認められ、肺結

核症における両抗体の消長と類似している。

稿を終るにあたり小坂淳夫教授ならびに長島秀夫助教授の御指導と御校閲を深謝する。

参 考 文 献

- 1) Frick, Z. Immunit-Forschg., 108, 253 (1951)
- 2) 山村雄一: 実験的空洞, 日本臨床, 13, 1 (昭30)
- 3) 山村雄一: 空洞形成の生化学, 結核研究の進歩 25, (昭34)
- 4) 山村雄一: Symposium 47, Tuberculosis. (2), Immunity and Allergy in Tuberculosis III, 473 (1961)
- 5) 山村雄一ら: American. Review of Tuberculosis, 75, 99 (1957)

織 像															
B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	D ₁	D ₂	E ₁	E ₂	F ₁	F ₂	
卅	+	卅	卅	+	卅	+	卅	卅		+		卅			
卅	+	+	卅	+	卅	-	卅	卅		-		+			
卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	正	+	結核	卅	正	正	
卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅		±		卅			
卅	卅	卅	卅	-	卅	卅~卅	卅	卅		-	球	+			
卅	+	+	卅	卅	卅	+	卅	卅		-		+			
卅	卅	卅	卅	-	卅	+	卅	卅		-		+			
卅	卅~卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	常	±	卅	卅	常	常	
+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-		±	卅	卅			
+	卅	+	+	+	+	+	+	+		-	±	+			
卅~卅	-	-	-	±	-	+	±	-		-	-	+			
+	+	-	卅	+	+	+	+	卅		±	+	±			
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		+	卅	卅			
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		-	+	卅			
+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		-	+	卅			
1:64	1:32	1:8	1:2	1:256	1:16	1:16	1:64	1:64	1:16	1:16	1:16	1:64	1:32	1:16	
1:8	1:8	1:8	1:8	1:16	1:8	1:8	1:16	1:8	1:64	1:64	1:8	1:8			
50	38	11	18	61	19	40	18	18	39	54	43	43	61	52	

Studies on the Anti-Lung-Antibody

2nd Chap. Experimental Studies on the Anti-Lung-Antibody

By

Riyosuke Awazu

The First Department on the Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: K. Kosaka)

This attempt was made to examine the anti-lung antidody production in the experimental tuberculosis of the lung in rabbits.

The results summarized as follows;

1. Anti-lung-antidobodies were increased in titer in parallel with the development of the experimental lung tuberculosis lesions.

2. In the experimental lung cavity formations rabbits were inoclated intracutaneously with human type killed tuberculouous bacillus (H37RV), ovalbumin and homologous lung emulsion and 1 week after inoculations with above described antigens, the injection was made aseptically into the lung of sensitized rabbits with the emulsion of 4 mg human type killed tuberculouous bacillus suspended 1.0 ml incomplete djuvant.

There were no significant differences in histological findings of the lung lesions among these experimental animals.

3. The close relationship between anti-lung-antibody and complete tuberculin antibody was seen, and was similar to that of human lung tuberculosis patients.