

結核免疫に関する研究

第 4 報

免疫原注射と放射線の抗体産生及び生体防禦力に
及ぼす影響に関する研究

第 2 篇

チフス・ワクチン注射とレ線放射の抗体産生、
血清蛋白像及び白血球像に及ぼす影響の観察*

其 の 2

チフス・ワクチン注射の影響

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任: 柿下正道教授)

藤 井 彰

(受付: 昭和31年3月10日)

緒 言

Tiselius¹⁾の電気泳動法の発表以来多数の学者達²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾に依り血清抗体に関する研究が行われ、一般に γ -Globulin又はそれに近い性質をもつGlobulin即ち抗体性Globulinが抗体と最も密接な関係にあると考えられるに至つた。当教室に於ても武内⁶⁾は結核免疫動物について実験し、抗体産生に伴なつて γ -Globulinの増加することを認めた。

私は結核免疫の血清蛋白像に及ぼす影響に関

する研究の対照として、さきに西東等⁷⁾と共に健康家兎にX線放射を行つた際の血清蛋白像の変化について報告したが、今回はチフス・ワクチンを以つて家兎を免疫し抗体の産生と血清蛋白像との関係を検討すると共に、さきに行つた非特異性刺激であるX線放射の場合とチフス・ワクチン注射の際に於ける血清蛋白像の変動を比較し些か知見を得たのでこゝにその成績を報告する次第である。

実 験 方 法

- 1) 実験動物: 体重 2.5kg 前後の健康家兎を使用した。
- 2) チフス・ワクチンの製法: 腸チフス菌 No.58株の寒天斜面18時間培養のものを0.5%石炭酸加生理的食塩水に0.2mg/ml (皮内注射用)~0.5mg/ml (静

- 注用)の割合に浮游し56°C, 30分加熱殺菌, 注射用抗原とした。
- 3) 免疫方法: 家兎は皮内注射群と静脈内注射群の2群に分ち毎週1回, 皮内注射群には0.02mg/kg (体重)宛背部皮内に3回, 静脈内注射群には第1回0.5

* 本論文の要旨は昭和29年10月, 第8回日本細菌学会北陸地方支部集會に於て発表した。

- mg, 第2回 1.0mg, 第3回 1.5mg宛耳静脈に注射した。尙家兎は皮内注射群5頭, 静注群3頭を使用した。
- 4) 採血: 免疫開始前1回, 抗原注射後は毎週1回4週目迄早朝空腹時(免疫原注射当日は注射前)に耳静脈より行つた。
- 5) 電気泳動法: 使用装置は日立製HT—B型で, 血清はpH8.0の磷酸緩衝液で24時間水室内に於て透析して泳動した。泳動電流は10mA, 恒温槽内温度は18°C以下, 泳動時間は約60分, Slit傾斜角は35°として下降脚についてプランメーターで面積を測定

した。蛋白濃度の測定にはプルーリツヒ氏屈折蛋白計を使用した。

- 6) 凝集反応術式: 凝集反応用抗原としてはNo.58株よりVi抗原を, 二本株よりH及びO抗原を小西⁹⁾の報告に従つて作製し, 反応術式, 判定方法も之に準じた。
- 7) 白血球数及び白血球像の測定: 免疫開始前及び毎回の抗原注射後3時間, 6時間, 24時間, 2日, 3日及び7日後に耳静脈より採血し, 測定は型の如く行つた。

実験成績

1) 血清蛋白分層の変動

a) 皮内注射群に於ける変動(第1表, 第1図)

血清総蛋白量は免疫開始1週後(以下すべて免疫開始何週後を意味する)には5%余りの増加を示したが2週後には減少して殆ど免疫開始前値に戻り以後そのまま経過した。

Albumin(以下A lb.と略記)は之に反し1週後より減少を始め2,3週と更に減量したが4週後に至つて稍回復の傾向を呈した。

α -Globulin(以下 α -Gl.と略記)は1週後には24%もの著しい増加を示したが以後減少して4週後には略々処置前値に復した。

β -Globulin(以下 β -Gl.と略記)は1週後37%, 2週後33%の増加を示したが, 3週後より減少して4週後には旧値に復した。

γ -Globulin(以下 γ -Gl.と略記)は2週後迄は殆ど変動なく, 3週後には21%の増加を示して最高とり4週後にも約9%の増加を示していた。

b) 静脈内注射群に於ける変動(第2表, 第2図)

総蛋白量は1週及び2週後は10%の減少を示し3週後は回復に向い4週後には旧値に戻つた。

Alb.も之に伴つて殆ど同様な経過を辿つたが減少率は更に大きく2週及び3週後は最高18%の減少を呈した。

α -Gl.は終始特記すべき変化を示さなかつた。

然るに β -Gl.は1週後既に30%の増加を示し

2週後迄持続し後次第に減少したが, 4週後に至つても尙12%の増加を示していた。

之に反し γ -Gl.は2週後迄は殆ど変化を示さなかつたが3週後には13%, 4週後には9%の増加を示した。

之要するにチフス免疫時の血清蛋白分層の変動に於て特記すべきことは皮内注射群, 静脈内注射群を通じて免疫の早期には β -Gl.の著しい増加, 後期にはその復旧に伴い γ -Gl.の増加が認められたことであろう。

2) 抗体価の消長

皮内注射群(第3表, 第3図)及び静脈内注射群(第4表, 第4図)共に凝集価はワクチン1~2回注射で急角度に上昇し3回の注射完了後最高値に達した。静脈内注射群の凝集価は皮内注射群のそれよりも数倍高かつた。

3) 免疫過程に於ける白血球の変動

a) 白血球数

第5表及び第5図に示す様に皮内注射群では第1回注射時の増加率が最も大きく, 2回, 3回と注射する度に増加率が少くなつた。この注射時の初期増加は3時間後に始まり第1回注射の場合は72時間後, 他は24時間後に正常値に戻つた。静脈内注射群では皮内注射群に比し各回共増加率が大きく且つ第2回注射後が最大で, 第1回, 第3回の順であつた。只し第1回注射時は3時間後に一度減少を示し, 6時間後になつて始めて増加, 他は3時間後に増加を示し, 72時

間以後になつて始めて正常値に復した。

b) 白血球像

上記の検査時に於ける白血球像を検すると第5表の如く白血球数の初期増加の殆どは仮性

「エ」好球の増加によるもので淋巴球は却つて減少していた。この傾向は静脈内注射群に於てより顕著に認められた。酸好球、塩基好球、単球には特別の変化を認めることが出来なかつた。

総括並に考案

一般に動物は免疫に依りその血清総蛋白量は増加するといわれて居り、家兎チフス免疫に於ける山根⁹⁾の報告では1週後より漸増し、結核免疫に於ける武内の報告でもその増加が認められているが、本実験では皮注射群に於て1週後に多少の増加が見られたのみであつて静注群では却つて減少した。この点小山¹⁰⁾も塩析比色法ではあるがチフス静注免疫の時余り増加の傾向を認めていない。

Alb. は総蛋白量と殆ど同様な経過を示したがその減少率は更に大であつた。

α -Gl. は1週後に僅に増加を呈したがその他では著しい変動を示さなかつた。

β -Gl. は興味ある変動を示した。即ち両群共1週後既に30%に及ぶ増加を呈し2週後迄持続し、以後漸減したが4週後に至つても尙免疫前に比し可成りの増加が認められた。

之に反して γ -Gl. はその増加開始が遅く凝集価の上昇期である1~2週後は殆ど変化なく凝集価の最高となる3週及び4週後に増加を示した。(第6, 7図参照)このことは山根も指摘している処であつて血中抗体価の上昇は γ -Gl. の増量より先行しむしろ β -Gl. の増量と併行している。即ち β -Gl. は免疫の早期に増加し同時に血中抗体価も β -Gl. と併行して上昇するが、後期になると γ -Gl. が増加して β -Gl. は旧値に復し血中抗体価は γ -Gl. の増加と共に最高値を示すことが認められた。

この事実は免疫原注入による血清蛋白像の変動に γ -Gl. のみならず β -Gl. も亦重要な役割を果しているものと推察される。今日抗体の所在に関しては、 γ -Gl. にのみあるとする説、 β -and Lipoid complexにあるとする説及び β -Gl. と

γ -Gl. との間の新抗体 Gl. にあるとする説の3つに大別出来よう。Tiselius & Kabat²⁾は抗肺炎菌馬血清をもつてする実験に於て最初抗体が β -Gl. と γ -Gl. との間に新蛋白分層として現れ、免疫の持続に伴い γ -Gl. に属して抗体が現れると説明し、又 van der Scheer は β -Gl. と γ -Gl. の間に T-component という新蛋白体の出現をのべている。私の実験では免疫初期の β -Gl. の著しい増加からみて β -Gl. が γ -Gl. と共に抗体の重要な位置にあり免疫初期の抗体は β -Gl. 分層に属して現れ、免疫の進行と共に γ -Gl. に移動するのではないかと考えられる。Wührmann¹¹⁾は α_2 -Gl. を Frueh-antikörper とよび、諏訪¹²⁾は一過性急性感染では Alb. の減少と $\alpha + \beta + \phi$ Gl. の増加(人間の場合)が同時に起り、 γ -Gl. は感染初期には無変化か或は幾分低下し、後次第に増加するがその頃には $\alpha + \beta + \phi$ Gl. は減少して正常値に近くなるとのべている。又田中¹³⁾はチフス免疫の第1回注射では各分層に変化がみられず第3回注射後に至つて γ -Gl. に変化がみられたといつている。之等の点について荒木¹⁴⁾は各分層は条件によつて相互に移行するのであらうと考えている。我々のX線放射の実験に於ても β -Gl. は最も敏感に反応した分層であつた。只荒木の如く凝集価及び補体結合性抗体価の高い血清でも特別に高い γ -Gl. 価を示すとは限らないことを考慮に入れると、之等の関係について早急に結論を出すことは難しく今後抗体の吸収実験を併せて行つて此の問題を検討すべきであると思ふ。

白血球数は抗原注射後3~6時間で増加し1~2日で正常値に戻つた。増加率は静脈内注射群は皮内注射群に比し大であつたが、その増加率

は皮内注射群では第1回注射後が最も大で第2回、第3回の順で之に次ぎ、静脈内注射群では第2回注射後が最も大で第1回、第3回の順であつた。この現象は免疫原の量、注射方法並に個体の感受性の差——異物反応、過敏性及び慣れ等——による複雑な表現であろうと考えられる。このことは既に小西も報告している所である。又静脈内注射群の第1回注射の3時間後に白血球数が減少したが此の点について木村¹⁵⁾はチ・ワを始めて静注すると、ワクチンは恐らく網内系に抑留されると同時に白血球も集簇して末梢血管に於ては白血球減少が起るものであらうと説明している。

結 論

私は家兎にチフス・ワクチンを注射しその免疫過程に於ける血清蛋白像と抗体価の消長、並びに白血球像の変化を観察し次の如き結果を得た。

- 1) 血清総蛋白量は免疫によつて増加しなかつた。
- 2) Alb. は減量し、 α -Gl. には著変がなかつた。
- 3) β -Gl. は免疫早期に増加し、後期に至り

白血球数の増加をその百分率からみると仮「エ」球が主役を演じ淋巴球はむしろ減少を呈した。入山¹⁶⁾はチフス免疫に於て仮「エ」球は1時間後に減少し1日後になつて増加、淋巴球は1時間後に増加し1日後に減少したと報告し、田中¹⁷⁾は凝集素産生の旺盛な時には形質細胞の増加が著しく淋巴球の増加は認められなかつたとのべている。今回の実験成績のみでは今迄抗体の産生場所とされている網内系、淋巴球系、形質細胞系の諸説のうちの何れかに特別な根拠を与えることは出来なかつたが、免疫の程度と血清蛋白像並に白血球の変動についてその相互関係を明らかにすることが出来た。

Gl. の増加するに従つて旧に復した。血中抗体価は免疫早期には β -Gl. の増加と併行して上昇し、後期には γ -Gl. の増加と共に最高を示した。

- 4) 白血球数は毎ワクチン注射3~6時間後に増加を示し3日後に復旧したがその主体は仮「エ」球であつた。

文 献

1) Tiselius, A.: Trans. Faraday Soc., **33**, 524, 1937. 2) Tiselius, A. and Kabat, E. A.: J. Exp. Med., **69**, 119, 1939. 3) Boyd and Bernard: J. Imm., **33**, 111, 1937. 4) Moore, D. H., van der Scheer, J. and Wyckoff, R. W. G.: J. Imm., **38**, 221, 1940. 5) van der Scheer, J., Wyckoff, R. W. G. and Clarke, H.: J. Imm., **39**, 65, 1940. 6) 武内修: 金大結研年報, **12** (上), 129, 1954. 7) 西東利男, 他: 金大結研年報, **12** (中), 89, 1954. 8) 小西健一: 金大結研年報, **10** (下),

354, 1952. 9) 山根徳治: 日細誌, **9** (5), 329, 1954. 10) 小山誠吾郎: 十全医学会雑誌, **55** (10), 2170, 1953. 11) Wuhrmann, F.: Schweiz. Med. Wochens., **82**, 937, 1952. 12) 諏訪紀夫: 最新医学, **9** (5), 7, 1954. 13) 田中秀俊: 東京医事新誌, **68** (7), 29, 1951. 14) 荒木仁: 最新医学, **10** (10), 2170, 1955. 15) 木村隆義: 日本内科学会誌, **40** (5), 1205, 1951. 16) 入山謙三, 他: 日本伝癌学会誌, **11** (91), 1035, 1937. 17) 田中俊男: 日細誌, **8** (2), 193, 1953.

第 1 表

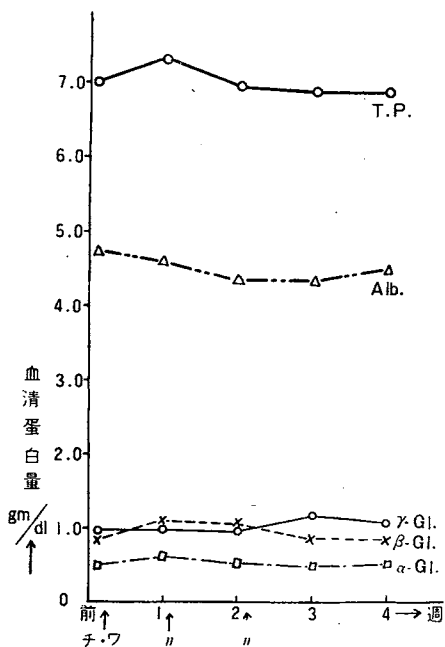
チフス・ワクチン皮内注射群に於ける血清蛋白像の変動 (5例平均)

検査 事項 検査 日時	T. P. (gm/dl)	血清蛋白分層 (%) (gm/dl)				Alb./Gl.	絶対量 (gm/dl) 変動率				
		Alb.	α-Gl.	β-Gl.	γ-Gl.		T.P.	Alb.	α-Gl.	β-Gl.	γ-Gl.
チ・ワ 前 0.04mg →	7.01	67.5 (4.73)	7.2 (0.50)	11.5 (0.80)	13.8 (0.98)	2.08	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1週 →	7.35	62.9 (4.62)	8.4 (0.62)	14.9 (1.10)	13.8 (1.01)	1.70	1.05	0.98	1.24	1.37	1.03
2週 →	6.96	63.0 (4.39)	7.5 (0.52)	15.3 (1.06)	14.2 (0.99)	1.71	0.99	0.93	1.04	1.33	1.01
3週 →	6.90	63.6 (4.39)	6.9 (0.49)	11.8 (0.83)	17.7 (1.19)	1.71	0.98	0.93	0.98	1.04	1.21
4週 →	6.91	65.3 (4.51)	7.6 (0.52)	11.7 (0.81)	15.4 (1.07)	1.81	0.99	0.95	1.04	1.01	1.09

註: T. P. : 血清総蛋白量
 Alb. : Albumin
 α-Gl. : α-Globulin
 β-Gl. : β-Globulin
 γ-Gl. : γ-Globulin
 本篇に於ける以下の表も同様である。

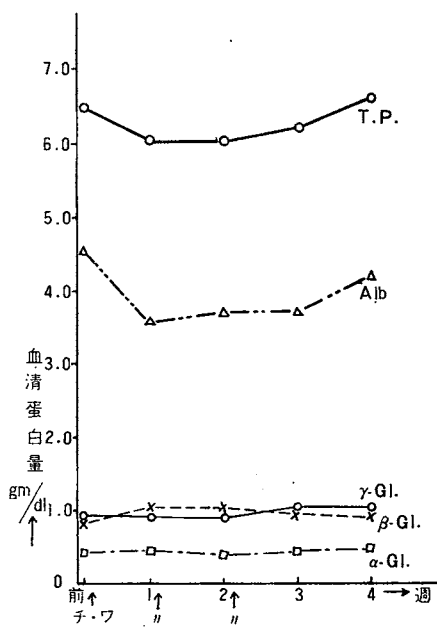
第 1 図

チフス・ワクチン皮内注射群に於ける血清蛋白像の変動



第 2 図

チフス・ワクチン静脈内注射群に於ける血清蛋白像の変動



第 2 表

チフス・ワクチン静脈内注射群に於ける血清蛋白像の変動 (3例平均)

検査 事項 検査 日時	T. P. (gm/dl)	血清蛋白分層 (%) (gm/dl)				Alb./Gl.	絶対量 (gm/dl) 変動率				
		Alb.	α-Gl.	β-Gl.	γ-Gl.		T.P.	Alb.	α-Gl.	β-Gl.	γ-Gl.
チ・ワ 前 0.5mg→	6.72	67.5 (4.54)	6.7 (0.44)	12.2 (0.82)	13.6 (0.92)	2.08	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1週 1.0mg→	6.05	59.4 (3.59)	7.6 (0.46)	17.6 (1.08)	15.4 (0.92)	1.40	0.90	0.99	1.05	1.30	1.00
2週 1.5mg→	6.05	61.3 (3.71)	6.2 (0.38)	17.9 (1.09)	14.6 (0.87)	1.58	0.90	0.82	0.85	1.31	0.95
3週	6.22	59.6 (3.70)	7.6 (0.46)	16.2 (1.02)	16.6 (1.04)	1.47	0.93	0.82	1.05	1.23	1.13
4週	6.62	63.9 (4.23)	7.4 (0.49)	13.9 (0.92)	14.8 (0.98)	1.76	0.99	0.93	1.13	1.12	1.08

第 3 表

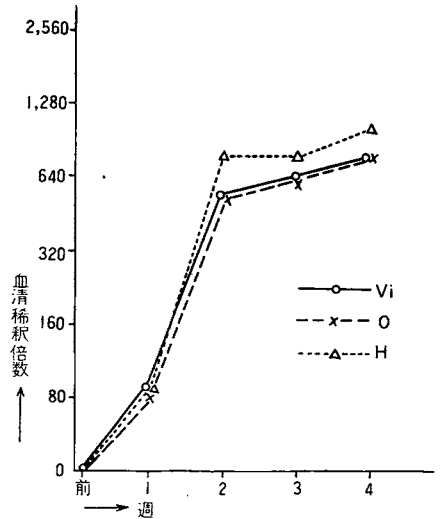
チフス・ワクチン皮内注射群に於ける凝集素
産生状況

抗原 検査日	Vi	O	H
チ・ワ 前	1:5<	1:5<	1:5<
1週	1:100	1:80	1:100
2週	1:530	1:530	1:850
3週	1:640	1:640	1:850
4週	1:850	1:850	1:1,060

註) 5例平均値

第 3 図

チフス・ワクチン皮内注射群に於ける凝集素
産生状況



第 4 表

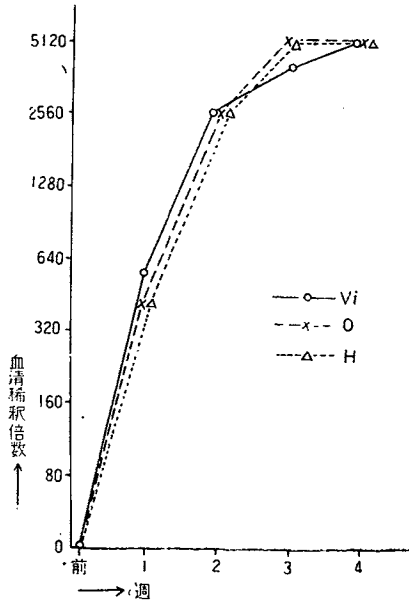
チフス・ワクチン静脈内注射群に於ける凝集素産生状況

抗原	Vi	O	H
検査日			
チ・ワ 前	1: 5<	1: 5<	1: 5<
1 週	1: 530	1: 420	1: 420
2 週	1:2,560	1:2,560	1:2,560
3 週	1:4,300	1:5,120	1:5,120
4 週	1:5,120	1:5,120	1:5,102

註) 3例平均値

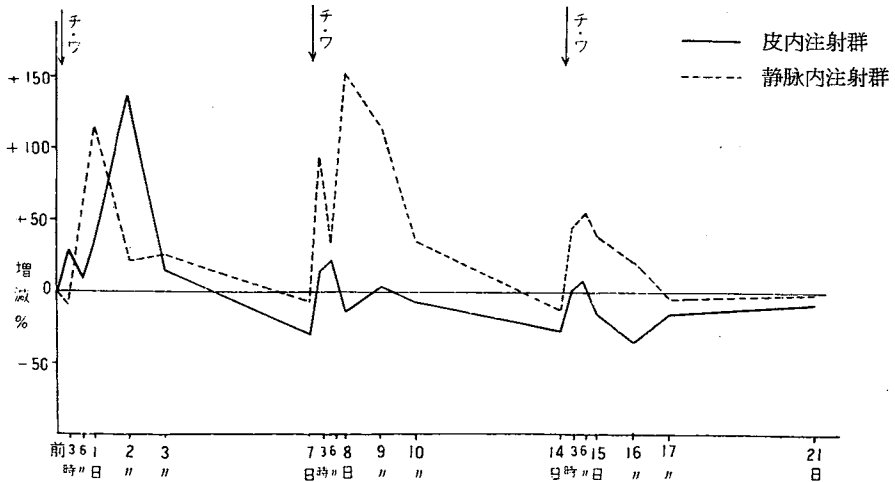
第 4 図

チフス・ワクチン静脈内注射群に於ける凝集素産生状況



第 5 図

チフス・ワクチン注射時の白血球数の変動



第 5 表

チフス・ワクチン注射による白血球の変動

家 兎 群 項目 検査日時	皮 内 注 射 群						静 脈 注 射 群					
	白血球数	P	E	B	L	M	白血球数	P	E	B	L	M
前	7,600	35	2	1	57	5	8,100	48	2	0	47	3
チ・ワ →	8,300	38	2	0	54	6	5,400	38	2	0	57	3
3時	10,100	45	2	3	46	4	6,100	45	5	0	47	3
6時	9,600	38	1	3	52	6	11,300	72	5	2	19	2
1日	10,600	33	3	3	56	5	14,600	61	4	2	30	3
2日	13,700	41	2	1	53	3	9,900	55	2	1	39	3
3日	9,100	49	1	1	47	2	8,500	42	2	0	54	2
チ・ワ →	5,500	43	1	0	54	2	6,400	42	1	0	53	4
3時	9,000	61	3	0	34	2	13,100	70	2	0	26	2
6時	9,600	61	1	1	35	2	13,500	68	1	1	28	2
8日(1日)	6,800	59	2	0	37	2	17,000	68	2	0	29	1
9日(2日)	8,200	39	2	0	57	2	14,500	53	1	1	41	4
10日(3日)	7,300	35	1	0	62	2	9,200	50	1	0	46	3
チ・ワ →	5,800	39	1	0	58	2	5,900	45	2	0	49	4
3時	7,900	58	2	1	37	2	9,800	69	3	1	25	2
6時	8,600	60	2	1	35	2	10,500	68	2	0	37	3
15日(1日)	6,600	44	4	0	48	4	9,400	57	3	0	37	3
16日(2日)	5,200	50	3	0	43	4	8,100	53	1	0	41	5
17日(3日)	6,700	46	3	0	48	3	6,600	57	0	0	41	2
21日(7日)	7,300	37	3	0	55	5	7,200	50	2	0	45	3

註) 各群 3 例平均

P : 仮性「エ」嗜好白血球

E : 酸性嗜好白血球

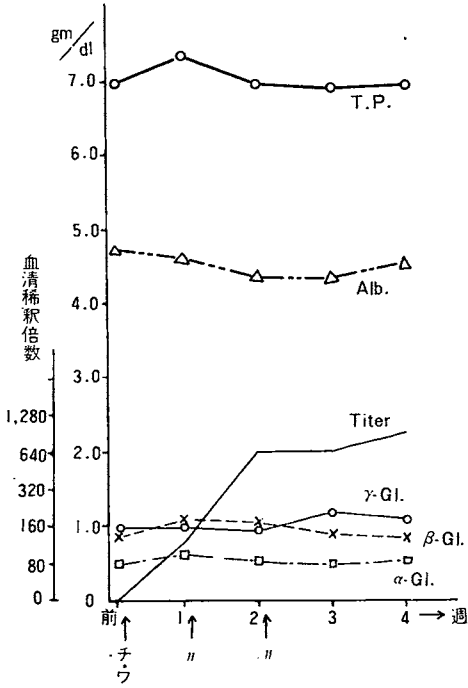
B : 塩基性嗜好白血球

L : 淋巴球

M : 単球

第 6 図

チフス・ワクチン皮下注射群に於ける血清蛋白像と血中抗体価の変動の関係



第 7 図

チフス・ワクチン静脈内注射群に於ける血清蛋白像と血中抗体価の変動の関係

