

学童における結核抗体に関する研究 (第3報)

とくにBCG接種前後における結核抗体について

報告Ⅱ 赤血球凝集反応および溶血反応の推移ならびにツベルクリン皮内反応と血中抗体との関係

進藤 宙二・歌橋 昭和・檜山 斌男
 金子 康男・芳賀 邦夫・糸井 教雄
 矢口 秀男・細田 行隆・中西 精作
 山口 巖・内藤 昭三・丸山 寛*
 樋渡 喜一・根津 尚光・永山 公平**

* 東京大学伝染病研究所

** 茨城県衛生研究所

受付 昭和34年5月21日

すでにわれわれはツベルクリン皮内反応と血中抗体の関係について研究し^{1)~3)}、皮内反応と血中抗体との間にある程度の平行関係を推定しうる事実を報告してきた。

前報にも記載したように、今回は地方小学校の学童を対象とし、Seibert 女史から分与を受けた PPD-s を用い、定量的ツベルクリン皮内反応を行なうと同時に、PPD-s に近い tuberculoprotein である TA₂⁴⁾ を抗原とした赤血球凝集反応および溶血反応を行なつて BCG 接種前後のツベルクリン皮内反応と血中抗体の消長を追求した。

材料および方法

第2報(報告I)¹⁵⁾ に詳述したように、学童(1~6年生)についてあらかじめ 2,000 倍 OT により皮内反応を行ない、その陰性および疑陽性者について、BCG 接種直前、BCG 接種 1 カ月後、3 カ月後および 6 カ月後に各種濃度の PPD-s による皮内反応と同時に採血を行なつて血中抗体を検査した。BCG 接種前より 6 カ月後まで皮内反応と血中抗体(赤血球凝集反応および溶血反応)の変動を追求し検査しえた例数は 220 例である。赤血球凝集反応および溶血反応の方法の詳細は前報⁷⁾ 同様である。綿羊赤血球に感作した抗原 TA₂ の濃度は前報に用いた Fr. II 750 倍と等力価である 8,000 倍に稀釈して用いた。

成績

1) BCG 接種前後の血中抗体の平均値による経過観察

図1 BCG接種前後の血中抗体陽性例の変動 (220例)

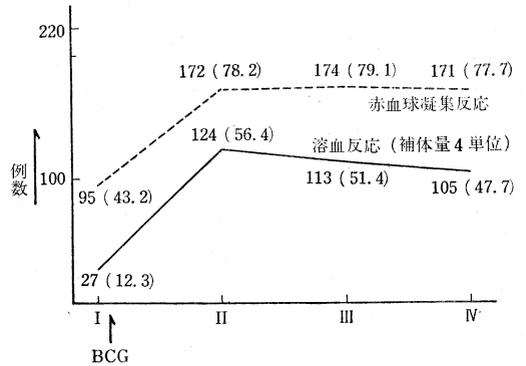
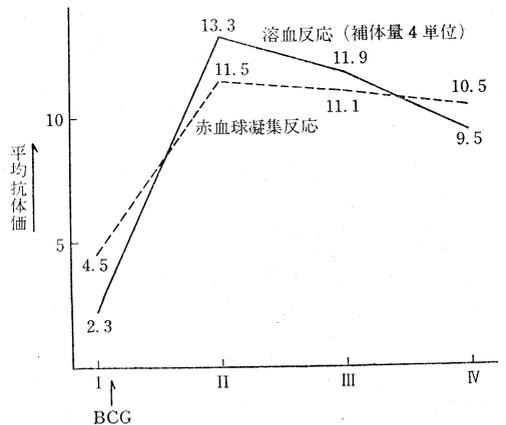


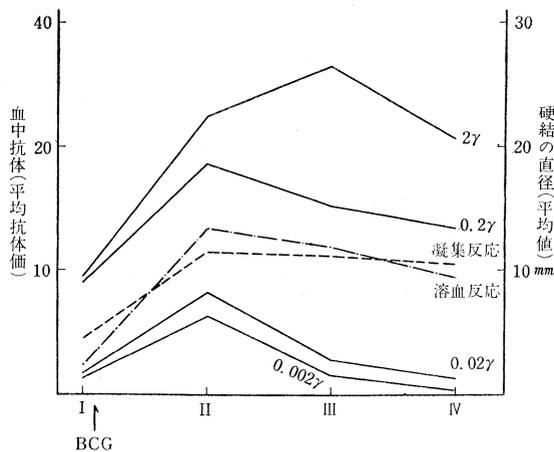
図2 BCG接種前後の平均血中抗体値の変動 (220例)



BCG 接種前後の血中抗体の平均値の変動を示したものが図 1, 2 である。図 1 は BCG 接種前後の血中抗体陽性例の変動を示したもので、BCG 接種前の赤血球凝集反応陽性例は 95 例 43.2%, 溶血反応陽性例は 27 例 12.3% であつたが、BCG 接種 1 カ月後には前者は 172 例 78.2%, 後者は 124 例 56.4%, 3 カ月後には前者は 174 例 79.1%, 後者は 113 例 51.4%, 6 カ月後には前者は 171 例 77.7%, 後者は 105 例 47.7% となつた。すなわち BCG 接種によつて血中抗体の陽性例は著しく増加し、赤血球凝集反応は BCG 接種後 6 カ月まで全く低下せずに持続し、また溶血反応(補体量 4 単位)は赤血球凝集反応よりも陽性率が低かつたが、ほぼ同様の経過をとり、次第に陽性例の減少する傾向がみられた。

血中抗体の平均抗体価の変動をみると、図 2 のように赤血球凝集価は BCG 接種によつて著しく増加し、6 カ月後にいたるもたいした低下はみられなかつた。他方溶血価(補体量 4 単位)も BCG 接種によつて著明に増加し、3 カ月、6 カ月の経過に従つてやや減少する傾向がみられ図 1 とほぼ同じような経過であつた。したがつて BCG 接種前の血中抗体が BCG 接種によつて著しく増加し、とくに 1 カ月後に最高となつて漸次減少するのであるが、このような消長は第 2 報に詳述したツベルクリン皮内反応のそれとほとんど同様である。すなわち図 3 に示したように皮内反応(PPD-s)

図 3 BCG 接種前後のツベルクリン皮内反応(PPD-s)と血中抗体との関係



の消長は PPD-s 2 γ による反応以外のものはすべて BCG 接種後 1 カ月を最高とする反応様相である。OT 2,000 倍等力価と考えられる PPD-s 0.02 γ による皮内反応は BCG 接種 6 カ月後には接種前の反応程度となるけれども、2 γ , 0.2 γ のような高濃度による皮内反応の平均値は BCG 接種 6 カ月後になおかなり強く反応し、血中抗体も同様に BCG 接種 6 カ

月後になつても接種前と比べてかなり平均抗体価が高かつた。

2) BCG 接種前後の皮内反応と血中抗体価との関係

この報告の検査総数 220 例中 OT 2,000 倍等力価と考えられる PPD-s 0.02 γ による皮内反応を行なつたものは 111 例であつた。図 4~9 は縦軸に血中抗体価を、横軸に PPD-s 皮内反応の硬結の縦横の直径の平均値を mm で示し、両反応の各例についての成績を点で表わしたものである。これらの図による BCG 接種前後のツベルクリン皮内反応と血中抗体との比較は BCG 接種前、1 カ月後および 6 カ月後について行なつた。図 4~6 はツベルクリン皮内反応と赤血球凝集反応について、図 7~9 はツベルクリン皮内反応と溶血反応の BCG 接種前後の消長を示した。枠内でとくに皮内反応陰性、疑陽性の境界を示す縦の点線の右側の点で示された例(疑陽性以上を陽性とみなす)は前報同様、皮内反応と血中抗体が平行していると考えられるものであ

図 4 BCG 接種前における PPD-s 0.02 γ 皮内反応と赤血球凝集反応との関係

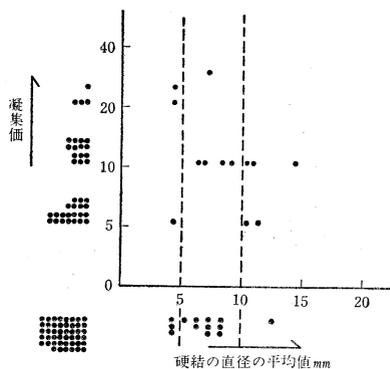


図 5 BCG 接種 1 カ月後における PPD-s 0.02 γ 皮内反応と赤血球凝集反応との関係

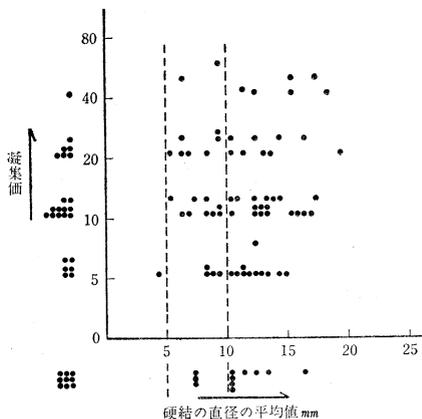
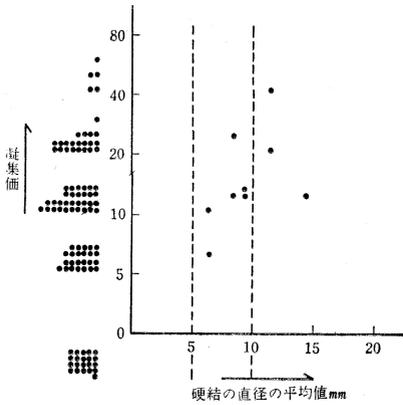


図6 BCG接種6ヵ月後における PPD-s 0.02 γ 皮内反応と赤血球凝集反応との関係



る。

PPD-s (0.02 γ) による皮内反応と赤血球凝集反応の消長について検討すると、BCG 接種前には図4のように両反応ともに陽性のものより両反応ともに陰性のものが多く、BCG 接種1ヵ月後には図5に示すように稗内に入るものが著しく増加し、したがって皮内反応、赤血球凝集反応ともに陽性のものが増加した。さらにBCG 接種6ヵ月後になると、図6のごとく皮内反応は陰性、赤血球凝集反応陽性のものが増加し、両反応ともに陽性のものが減少した。

同様に PPD-s 0.02 γ による皮内反応と溶血反応について検討すると、BCG 接種前には図7のように同じく両反応ともに陰性のものが多かったが、BCG 接種1ヵ月後には図8に示すとおり、稗内に入るものが増加し、皮内反応、溶血反応ともに陽性のものが増加し、BCG 接種6ヵ月後になると図9のごとく皮内反応の陰性化が著明であるにもかかわらず血中抗体はか

図7 BCG接種前における PPD-s 0.02 γ 皮内反応と溶血反応との関係

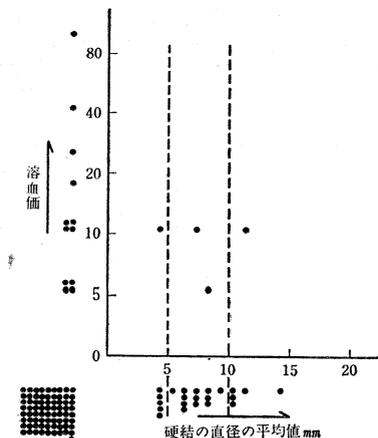


図8 BCG接種1ヵ月後における PPD-s 0.02 γ 皮内反応と溶血反応との関係

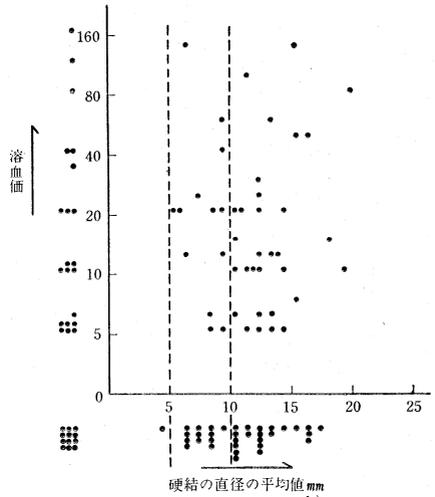
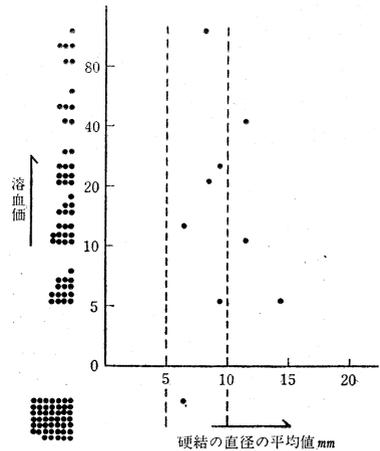


図9 BCG接種6ヵ月後における PPD-s 0.02 γ 皮内反応と溶血反応との関係



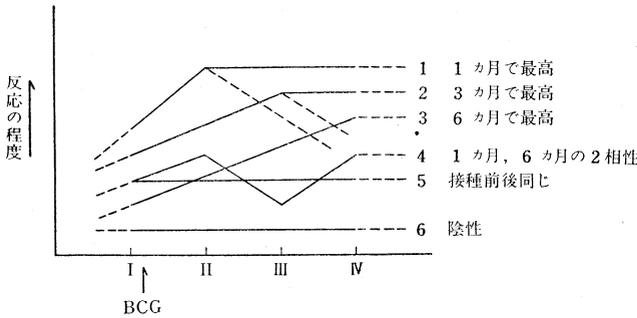
なり証明され、また両反応ともに陰性のものも多くなっている。

以上の BCG 接種前後の PPD-s 0.02 γ による皮内反応の平均値と血中抗体価の動的観察で、とくに接種後1ヵ月後に稗内に入るものが多く、皮内反応と血中抗体と平行しているものがかなり多いことが分かった。

3) BCG 接種前後の皮内反応と血中抗体の消長の形式の比較

個々の例についてみると、BCG 接種前後の皮内反応および血中抗体の消長は非常に複雑な様相を示したので、その消長形式を皮内反応では主として硬結の強弱を参考にし、血清反応ではその抗体価の高低によつて次のように分類することができた(図10)。

図 10 BCG接種前後のツベルクリン皮内反応, 赤血球凝集反応および溶血反応の消長形式



- 〔1型〕 BCG 接種後 1 ヲ月で最高に達し, そのま 持続したものとおよび次第に低下したものと。
- 〔2型〕 BCG 接種後 3 ヲ月で最高に達し, そのま 持続したものとおよび次第に低下したものと。
- 〔3型〕 BCG 接種後 6 ヲ月で最高に達したものと。
- 〔4型〕 BCG 接種後 1 ヲ月および 6 ヲ月に増し たものと。
- 〔5型〕 BCG 接種前後に増減のみられなかつたも のおよび接種後に低下したものと。
- 〔6型〕 全く反応陰性に経過したものと。

以上の型を参考にし, PPD-s 0.02 γ (2,000 倍 O T 等力価) を使つて皮内反応を検査した 111 例について赤血球凝集反応および溶血反応の消長とを比較検討した結果は次のとおりであつた。

i) 皮内反応の消長

皮内反応の消長は 1 型 67 例, 2 型 3 例, 3 型 1 例, 4 型 3 例, 5 型 2 例および 6 型 35 例であつて, 1 型がもつとも多く 6 型がこれにつき 2 型および 3 型はわずかであつた (表 1, 2)。

表 1 BCG接種前後における PPD-s 0.02 γ を用いた皮内反応の消長形式と凝集反応との関係

型	ツベルクリン皮内反応						
	1	2	3	4	5	6	
1	44	2	1	3	1	20	71
2	11	0	0	0	0	3	14
3	1	0	0	0	0	0	1
4	1	0	0	0	0	1	2
5	3	0	0	0	1	1	5
6	7	1	0	0	0	10	18
	67	3	1	3	2	35	111

ii) 皮内反応の消長形式と赤血球凝集反応の比較

表 1 の対角線上に示す実数のように皮内反応, 赤血球凝集反応ともに同じく 1 型を示したもの 44 例, 2 型, 3 型, 4 型を示したもの 0 例, 5 型を示したもの 1 例, 6 型を示したもの 10 例であつて, 111 例中 55 例 48.6 % が平行したことになつた。また皮内反応より赤血球凝集反応が先に最高の反応を示したものは 111 例中 3 例皮内反応が赤血球凝集反応より先に最高の反応を示したものは 111 例中 12 例であつた。

iii) 皮内反応の消長形式と溶血反応の比較

表 2 の対角線上の実数のように, 皮内反応, 溶血反応ともに同じく 1 型を示したもの 19 例, 2 型, 3 型, 4 型および 5 型を示したもの 0 例, 6 型を示したもの

表 2 BCG接種前後における PPD-s 0.02 γ を用いた皮内反応の消長形式と溶血反応との関係

型	ツベルクリン皮内反応						
	1	2	3	4	5	6	
1	19	2	1	0	1	13	36
2	16	0	0	1	1	7	25
3	5	0	0	1	0	0	6
4	1	0	0	0	0	0	1
5	1	0	0	0	0	0	1
6	25	1	0	1	0	15	42
	67	3	1	3	2	35	111

15 例であつて, 111 例中 34 例 30.3 % が平行した結果であつた。また皮内反応より溶血反応が先に最高の反応を示したものは 111 例中 3 例, 皮内反応が溶血反応より先に最高の反応を示したものは 111 例中 21 例であつた。

iv) 赤血球凝集反応, 溶血反応の抗体価の消長形式の比較

表 3 に示した全例 220 例の血中抗体価の消長形式について, 赤血球凝集反応では 1 型 132 例, 2 型 25 例, 3 型 4 例, 4 型 3 例, 5 型 15 例および 6 型 41 例であつて, 1 型を示したものがもつとも多く次に 6 型および 2 型であつた。

溶血反応では 1 型 88 例, 2 型 29 例, 3 型 8 例, 4 型 3 例, 5 型 2 例および 6 型 90 例であつて, 6 型を

表3 BCG接種前後における赤血球凝集反応，溶血反応の消長形式の関係

型	赤血球凝集反応						
	1	2	3	4	5	6	
1	65	8	1	1	7	6	88
2	20	6	1	0	2	0	29
3	6	2	0	0	0	0	8
4	1	0	0	1	1	0	3
5	1	0	0	0	1	0	2
6	39	9	2	1	4	35	90
	132	25	4	3	15	41	220

示したものもつとも多くついで1型，2型が多かつた。

さらに両血清反応の消長を形式に分類して比較検討すると表3の対角線上に示す実数のようにともに同じく1型を示したものの65例，2型を示したものの6例，3型を示したものの0例，4型を示したものの1例，5型を示したものの1例，および6型を示したものの35例であつて，220例中108例49.1%に両反応のかなりの平行がみられた。またBCG接種後の経過で赤血球凝集反応が溶血反応より先に最高の抗体価を示したものは19例，赤血球凝集反応より溶血反応が先に最高の抗体価を示したものは10例であつた。

4) BCG接種前後の溶血反応の反応域 pattern の差

抗体稀釈および補体減量によつて得られる2次元的検査の溶血反応域を検討すると，BCG接種前には抗体価低く，少量の補体によつて反応するものは少ないけれどもBCG接種後には前述のように抗体価が増大すると同時に少量の補体によつて溶血反応陽性となり，したがつて pattern が大きくかつやや急勾配となる傾向がみられ，ことにBCG接種1カ月後にもつとも著明であつた。

考 索

Middlebrook らが画期的な結核血中抗体証明法として赤血球凝集反応⁹⁾，溶血反応¹⁰⁾を発表して以来，われわれも結核について患者，健康成年層^{3) 5) 6)}，学童²⁾，妊婦あるいは臍帯血清等¹¹⁾ について種々改良を加えた方法によつて血中抗体を検索し，新しい事実を発見すると同時にこれら反応の特異性についても批判を加えてきた。そしてMaillardら¹²⁾のいう結核菌と葡萄球菌との共通抗原は，檜山¹³⁾の実験で明らかに否定できたのである。けれども，今回の実験によつてわれわれの行なつている赤血球凝集反応，溶血反応はさらに特異的反応で

あるということの立証にもなつた。すなわち，BCG接種によつて皮内反応の強さ，陽性率の増加と同時に tuberculo-protein である TA₂ を抗原とした血清反応の陽性例が増加し，またその抗体価が上昇したことである。そして皮内反応および赤血球凝集反応，皮内反応と溶血反応の消長の一致するものがかかなり多いという結果は従来われわれが皮内反応と血中抗体との関係を追求して予測してきたとおり，両者間に平行関係があるであろうことの1つの証拠になつた。

ただその場合皮内反応と赤血球凝集反応，溶血反応のいずれがもつとも早期に現われる反応であるかという点は，詳細な検査を行なうことのできない人体実験であるために残された問題である。しかしながら皮内反応と血中抗体の消長の比較検討から両者の一致するものがかかなり多かつたけれども，皮内反応が血中抗体より早期に最高になる例の比較的多いこと，ならびに赤血球凝集反応が溶血反応より先に最高の抗体価を示したものの多いことから推量すると，BCG接種によつて人体ではまず皮膚にツベルクリン皮内反応を起こすべき抗体が出現し，ついで血中に赤血球凝集反応に関与する抗体が溶血反応に関係する抗体に先立つて出現する(赤血球凝集反応に関与する完全抗体が early immune antibody とよばれる所以でもあるようである)のであろうと想像される。このことについて細田¹⁴⁾は動物実験によつて完全抗体，不完全抗体の関係から明らかにしている。けれども全体の様子は結核死菌と adjuvant によつた細田の結果とはかなり違つている。

BCG接種によつて結核発病者の減少したことは，多くの集団検診や臨床経験によつて明瞭であるが，この実験でもツベルクリン皮内反応および血中抗体ともにBCG接種1カ月後より著しく増加し，溶血反応では同時に溶血反応域が大きくかつ急勾配となり，とくに上昇した血中抗体量が6カ月後にいたるもなお維持されていることが分かつたのである。したがつて従来BCG接種の影響を皮内反応だけで追求して結論づけられていたことが，血中抗体の証明によつて一層確実になつたのである。この血中抗体上昇の結核の免疫およびアレルギーに対する意義はなお今後の追求によつて明らかにされる必要があるが，大ざつばに考えて結核の感染防禦になんらかの役割をなすものと思われる。

結 論

2,000倍OT陰性および疑陽性の農村学童についてBCG接種前後のツベルクリン皮内反応の消長を数種濃度のPPD-sを使い同時に血清反応(赤血球凝集反応，溶血反応)を行なつて，次のような結果を得た。

1) 総数220例中赤血球凝集反応の陽性例および平均抗体価は，BCG接種前95例および4.5，1カ月

後 172 例および 11.5, 3 カ月後 174 例および 11.1, 6 カ月後 171 例および 10.5 であつて, BCG 接種後増加しその後 6 カ月間に著しい変動はみられず維持されていた。

2) 溶血反応の陽性例と平均抗体価は, 220 例中 BCG 接種前 27 例および 2.3, 1 カ月後 124 例および 13.3, 3 カ月後 113 例および 11.9, 6 カ月後 105 例および 9.5 であつて, BCG 接種直後増加し, その後 6 カ月間に著しい変動はみられなかつた。

3) 第 2 報に記載したように PPD-s 0.2, 0.02 および 0.02 γ による ツベルクリン皮内反応では BCG 接種後 1 カ月を最高とする 消長形式であり, 血中抗体と同様な経過を示した。さらにこのツベルクリン皮内反応と血中抗体の消長は個々の例で一致するもの多く 111 例中皮内反応と赤血球凝集反応では 55 例, 皮内反応と溶血反応では 34 例がそれぞれ平行することを示している。また皮内反応が血中抗体よりも先に最高を示すものが比較的多かつたが, 皮内反応が試験管内反応よりも微量の抗体によつて反応することに原因するであろうと理解された。

4) 赤血球凝集反応と溶血反応については, 両反応の消長が同行するものが多く, また赤血球凝集反応が溶血反応より先に最高の反応を示す例がやや多かつた。

5) 溶血反応の抗体稀釈および補体減量によつて作られる反応域は BCG 接種によつて明らかに抗体価増加し, 急勾配になり, したがつて反応域が著しく増大した。

摺筆するにあたり TA_2 の分手を受けた伝染病研究所田所一郎博士の御好意を深謝します。

本論文の要旨は昭和 32 年 10 月第 6 回日本アレルギー学会総会で発表した。

文 献

- 1) 進藤宙二: アレルギー, 5: 361, 昭32.
- 2) 進藤宙二・歌橋昭和・檜山斌男・芳賀邦夫 他: アレルギー, 7: 147, 昭33.
- 3) 進藤宙二・歌橋昭和・檜山斌男・芳賀邦夫 他: 最新医学, 13: 1, 昭33.
- 4) 武田徳晴 他: 日本細菌学雑誌, 6: 43, 昭29.
- 5) Sindo, T., Middlebrook, G. & Oestreicher, R.: Jap. J. Tuberc., 2: 345, 1954.
- 6) Sindo, T., Oestreicher, R. & Middlebrook, G.: Jap. J. Tuberc., 3: 54, 1955.
- 7) 進藤宙二・歌橋昭和・檜山斌男・芳賀邦夫: 日本細菌学雑誌, 12: 303, 昭32.
- 8) 進藤宙二: 血清学の新しい見方と考え方, 医学書院, 昭31.
- 9) Middlebrook, G. & Dubos, R.J.: J. Exp. Med., 88: 521, 1948.
- 10) Middlebrook, G.: J. Clin. Invest., 29: 1480, 1950.
- 11) 歌橋昭和: 日本細菌学雑誌, 12: 463, 昭32.
- 12) Maillard, E.R. & Gagliardo, F.J.: Am. Rev. Tuberc., 66: 762, 1952.
- 13) 檜山斌男: 日本細菌学雑誌, 13: 140, 昭33.
- 14) 細田行隆: アレルギー, 7: 219, 昭33.
- 15) 進藤宙二・金子康男・樋渡喜一 他: 結核, 34: 406, 昭34.