

原 著

肺 結 核 患 者 の 血 清 蛋 白 像

—低 γ -グロブリン血症の観察成績—

今 井 昌 雄 ・ 小 川 喜 代 子

国立療養所東名古屋病院

受付 昭和 50 年 1 月 9 日

SERUM PROTEIN IN PULMONARY TUBERCULOUS PATIENTS

—With Particular Reference to Hypogammaglobulinemia—

Masao IMAI and Kiyoko OGAWA

(Received for publication January 9, 1975)

In view of the fact that specific immunity continues for a long period in the case of pulmonary tuberculosis, it is considered that serum antibody is not the principal factor of immunity of tuberculosis.

However, fluctuations of the serum γ -globulin have great value, for the observation of course of pulmonary tuberculosis. In this research, out of 2,642 cases of pulmonary tuberculosis, we picked out cases with hypogammaglobulinemia, and investigated its relation with the extent of pulmonary lesions and several other clinical factors. At the same time, we tried to search for some of the immuno-serological trends of pulmonary tuberculosis in cases with hypogammaglobulinemia on the basis of the findings of immunoelectrophoresis.

1. 緒 言

肺結核の場合、抗感染免疫が長期間持続する点からみても血清抗体が結核免疫の主体でないことは確かだと思われるが、臨床的に γ -グロブリンの変動は肺結核において明らかに観察される。古くから結核の免疫血清学的反応には大きな関心が寄せられてきたが、他の細菌性疾患と違って結核抗体は極めて多様性に富んでおり、またその生物学的活性についても不明な点が多いため、結核における血清抗体の直接的な役割は明らかでなく推測にとどまっているといつても過言ではない。本研究では肺結核における γ -グロブリンの意義を解明する手がかりとして、慢性感染症では異常状態とも考えられる低 γ -グロブリン血症を肺結核症例(2,642例)の中から選出し、その臨床的進行度を初めとする幾つかの臨床的事項との関連を検討すると共に、その一部に行つた免疫電気泳動所

見その他に基づいて、抗体免疫不全の際における肺結核の免疫血清学的動向の一端を探つてみたい。

2. 検査対象および測定方法

(1) 検査対象：当院の職員の中から(1)胸部レ線所見(正常)、(2)結核菌(-)、(3)臨床所見なし、(4)血沈(正常)、(5)末梢血所見(正常)、(6)尿所見(異常なし)、(7)Z. T. T.(正常)、(8)体重が標準体重の0.9~1.1倍の8条件を満たすもの50例(20~60歳)を対照群として選び、肺結核患者としては過去9年間に主として当院に入院した2,642例(Min. Ad.: 1,318例, Mod. Ad.: 908例, Far Ad.: 416例)について調査した。初めから血清蛋白像に著明な影響を与える疾患(重症肝硬変、ネフローゼ症候群、骨髄腫、原発性マクログロブリン血症)や重症糖尿病を合併するものは除外することにした。

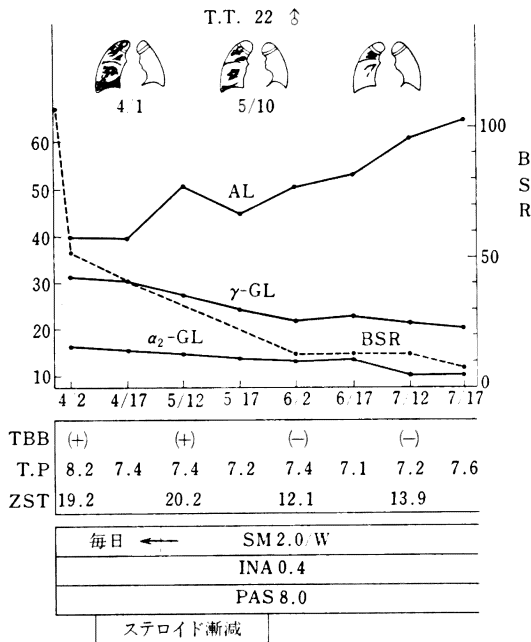
(2) 測定方法：全例にセルローズ・アセテート膜電気泳動法(セパラックス使用、デンシトメトリー法)による血清蛋白分画測定を行い、血清総蛋白の測定には屈折

* From the National Higashi-Nagoya Chest Hospital, Showa-ku, Nagoya 468 Japan.

表1 NTA 分類による肺結核患者の血清蛋白分画

NTA		アルブミン	α_1 -グロブリン	α_2 -グロブリン	β -グロブリン	γ -グロブリン	総蛋白	例数
Min. Ad.	%	59.64±3.44	3.91±0.63	9.40±1.44	8.24±1.32	18.82±3.07	g/dl 7.14±0.48	568
	g/dl	4.26±0.36	0.28±0.05	0.67±0.12	0.59±0.16	1.35±0.24		
Mod. Ad.	%	52.98±4.97	4.41±1.01	11.55±2.29	9.01±1.36	22.05±4.09	g/dl 7.38±0.59	396
	g/dl	3.91±0.41	0.32±0.08	0.85±0.19	0.67±0.12	1.63±0.14		
Far Ad.	%	46.08±6.26	5.06±1.17	12.66±2.35	9.15±1.58	27.11±5.45	g/dl 7.33±0.70	198
	g/dl	3.37±0.37	0.37±0.08	0.93±0.19	0.67±0.14	1.99±0.47		
対 照	%	61.53±3.58	3.51±0.63	9.67±1.44	8.59±1.12	16.70±3.23	g/dl 7.52±0.34	50
	g/dl	4.62±0.25	0.26±0.05	0.73±0.01	0.65±0.01	1.26±0.15		

図1



(↑)の2段階を区別した。なお免疫電気泳動を行ったgroupには同時にLEテスト、RAテストを行った。(電気泳動および免疫電気泳動はいずれも電気泳動学会の標準操作法に従った。)

また低 γ -グロブリン血症の全例について末梢リンパ球数(肘静脈血, 自動血球計算機使用), および換気機能のメルクマールとして%V.C.を, ガス交換の指標として耳朶血による PO_2 , PCO_2 (I.L.メーター使用)を測定した。肺結核患者の臨床的進行度の基準としてNTA分類を用いたが, これは前に学会分類, 学研分類, NTA分類に従って血清蛋白分画の統計的処理を行ったところ, 化学療法の発達した現時点では肺障害の程度を表すのにNTA分類が最も便利であり, かつ, その成績も良好な分離を示したことに基づいている¹⁾。退院についてはつきりした規程がなく, 入院年数がすべて厳密な意味での医学的入院を必要としたものかどうか, したがって入院年数をそのまま治療遷延化に結びつけてよいかどうかについては問題があるにしても, 慢性感染症である肺結核はいろいろな要素によって修蝕されているため厳密な分析が困難な場合も多いので, 今回は選出した低 γ -グロブリン血症の治療遷延度の指標として入院年数を用いることにした。

3. 成績

(A) 血清蛋白分画を中心にして

(1) 肺結核患者の血清蛋白分画の変動(症例)

22歳男, 右上葉の多房性空洞と右下葉の滲出性胸膜炎が認められGaffky(5号)血沈(114mm)を示す初回治療例の血清蛋白分画の変動をみると, 図1のように治療の奏効に従ってアルブミン(AL)は上昇し, α_1 -グロブリン(α_1 -GI), α_2 -グロブリン(α_2 -GI), γ -グロブリン(γ -GI)は減少して正常値に近づくのが明らかに認められた。

(2) NTA 分類による血清蛋白分画の統計的解析

肺結核患者(1,162例)をNTA分類に従って断面的に分類し, 血清蛋白分画を統計的に処理したところ,

率法(日立蛋白計)を用い, 血清蛋白分画は%分画値およびg/dl値について観察した。デンストメトリー法は数値性とパターン性の二面を具えており両面からの分析が望ましいが, 今回は主として定量値について検討した。低 γ -グロブリン血症の一部に抗人全血清, 特異抗血清(ウサギ, Hoechst)による寒天免疫電気泳動を行い, major classの免疫グロブリン(γ A, γ M, γ G)の動向を観察した。免疫電気泳動は定性試験であるため比較的感受度の低い方法なので, コントロール血清に比して明らかに変化の認められるものを上昇(↑)または減少(↓)と判定しその他のものを不変(N)で示すことを原則とした。しかし γ A, γ Mの(↓)を確認するのは困難な場合が多いので, 特異抗血清を併用すると共に γ A(↑)は更に γ A(↑) γ A

表2 肺結核症の γ -グロブリン(%)の度数分布表(2,642例)

		Min. Ad.		Mod. Ad.		Far Ad.		総計		対照	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
γ -GL (%)	45.0 以上	0	0	0	0	3	0.72	3	0.11	0	0
	43.0~44.9	0	0	0	0	8	1.92	8	0.30	0	0
	41.0~42.9	0	0	0	0	8	1.92	8	0.30	0	0
	39.0~40.9	0	0	0	0	16	3.85	16	0.61	0	0
	37.0~38.9	0	0	0	0	16	3.85	16	0.61	0	0
	35.0~36.9	0	0	0	0	29	6.97	29	1.10	0	0
	33.0~34.9	0	0	12	1.32	31	7.45	43	1.63	0	0
	31.0~32.9	0	0	35	3.85	33	7.93	68	2.58	0	0
	29.0~30.9	15	1.14	37	4.07	43	10.34	95	3.61	0	0
	27.0~28.9	24	1.82	99	10.90	56	13.46	179	6.78	0	0
	25.0~26.9	82	6.22	114	12.55	52	12.50	248	9.50	0	0
	23.0~24.9	115	8.73	178	19.60	22	5.29	315	11.92	0	0
	21.0~22.9	256	19.42	118	12.99	28	6.49	401	15.18	0	0
	19.0~20.9	279	21.17	97	10.68	25	6.10	401	15.18	8	16.0
	17.0~18.9	240	18.21	82	9.03	14	3.37	336	12.71	22	44.0
	15.0~16.9	188	14.26	52	5.73	15	3.60	255	9.65	17	34.0
	13.0~14.9	81	6.14	55	6.10	8	1.92	144	5.47	3	6.0
11.0~12.9	23	2.50	11	1.21	5	1.20	39	1.48	0	0	
9.0~10.9	14	1.06	14	1.54	3	0.72	31	1.18	0	0	
7.0~8.9	1	0.07	4	0.44	2	0.48	7	0.27	0	0	

図2 低 γ -グロブリン血症の規準

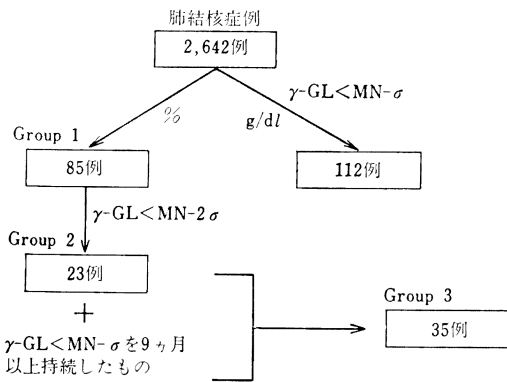


表1のごとく%分画値, g/dl 値のいずれも経時的变化とよく似た傾向を示している。すなわち Far Ad.→Mod. Ad.→Min. Ad. と軽症化につれて Al は上昇し, α_1 -G1, α_2 -G1, γ -G1 は減少して正常値に近づいている。(表に示した数字は正常群および NTA 各群の平均値±標準偏差 (M± σ) を示している)。

(3) γ -グロブリンの度数分布

肺結核患者(2,642例)の γ -グロブリン(%)の度数分布をみると, 表2のごとく NTA 各群の最高値は Min. Ad. (30.9%), Mod. Ad. (34.9%), Far Ad. (45% 以上) と病巣の拡大と γ -グロブリンの増加の程度は一致しており, 各群の M± σ も Min. Ad. (19.42±3.82%), Mod.

Ad. (22.65±4.42%), Far Ad. (28.84±4.12%) と肺結核病巣の進展につれて γ -グロブリンは増加し, 表1に示した動向に近似しているが, γ -グロブリン低下例は各症度に少数ながら認められ明らかな分離を示してなかつた。また全例を通じて7% 以下のものは認められなかつた。

(4) 低 γ -グロブリン血症の規準(図2)

低 γ -グロブリン血症の規準については, 統一したものが無いので, 当院における正常者(50例)の γ -グロブリンの正常値平均±標準偏差 (MN± σ) に基づいて(表1), MN- σ (13.5% または 1.10 g/dl) 以下を低 γ -グロブリン血症として集計すると, % 値では 85 例 (3.2%) に, g/dl 値では 112 例 (4.3%) に低 γ -グロブリン血症を認めた。今回の報告は後記の理由により% 値を用いたが, γ -グロブリン < MN- σ (13.5%) を低 γ -グロブリン血症の一次規準とし, この 85 例を Group 1 と呼ぶことにした。

(5) 低 γ -グロブリン血症例の分布

Group 1 の内訳は Min. Ad. (43 例), Mod. Ad. (30 例), Far Ad. (12 例) であるが, 各群の総例数に対する低 γ -グロブリン血症の発生率をみると, 臨床的進行度と発生率の間には明らかな差異は認められなかつた(表3 左欄)。図3に γ -グロブリン濃度および NTA 分類別による Group 1 の頻度分布図をあげたが, Min. Ad. では MN- σ から MN-2 σ の範囲内に 90% が, Mod. Ad. では 46.6% が, Far Ad. では 59.3% が分布しており,

表3 Group 1, Group 2 における低 γ -グロブリン血症の発生率

	Group 1 (γ -GL < MN- σ (%))		Group 2 (γ -GL < MN-2 σ (%))		総例数
	例数	%	例数	%	
Min. Ad.	43	3.2	4	0.30	1,318 例
Mod. Ad.	30	3.3	14	1.54	908 例
Far Ad.	12	2.9	5	1.20	416 例

図3 γ -グロブリン血症 (Group 1) の濃度別分布 (85例)

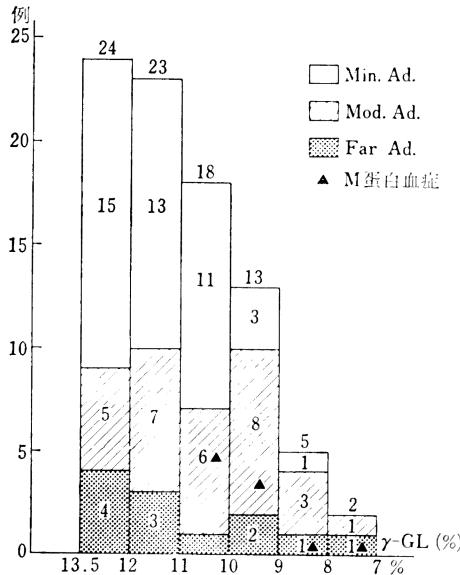
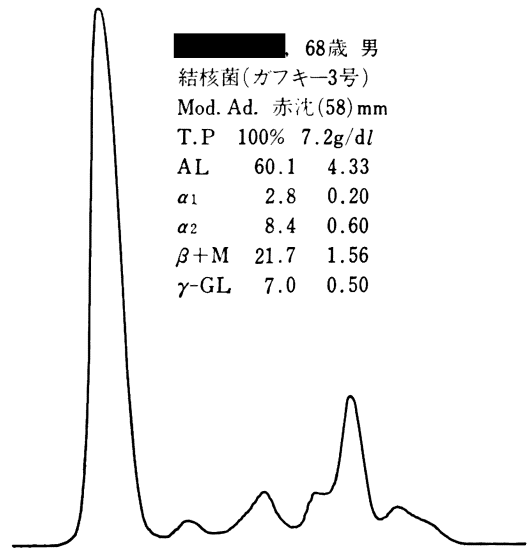


図4



Group 1 の 71% がこの範囲内に分布している。すなわち MN-2 σ の線を境として低 γ -グロブリン血症の分布に大きな段階が認められる。ここで MN-2 σ 以下のものを Group 2 として、それらの NTA 各群の総例数に対する発生率を比較すると表3右欄に示したように、Mod. Ad., Far Ad. ではほぼ等しく Min. Ad. ではその率はかなり低い。頻度分布図(図3)に▲印で示したのは図4に1例をあげた低 γ -グロブリン状態にみられたM蛋白

血症であるが、これらは β および fast γ に M 蛋白帯を認めた。なおこれらの M 蛋白血症は Min. Ad. には認められず、Mod. Ad. に3例、Far Ad. に1例認められた。

(B) 低 γ -グロブリン血症とその他の臨床的事項

(1) 入院年数について

Group 1 の入院年数は図5のごとく Min. Ad. では1年以上のものが24%に過ぎなかつたが、Mod. Ad. と Far Ad. を併せた42例では2年以上のものが83%と著増している。ところで一方病巣面積の広さそのものが治療遷延につながることも、また血清蛋白分画が病像によつ

図5 低 γ -グロブリン血症例と入院年数

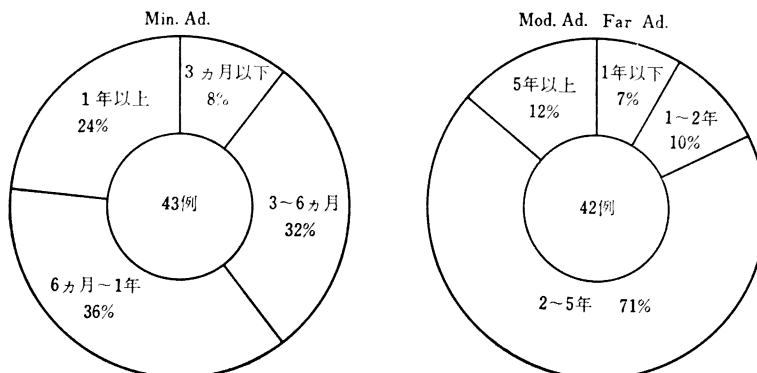


表4 低 γ -グロブリン血症例 (Group 1, 3) の入院年数

入院年数	Group 1		Group 3	
	例数	%	例数	%
5年以上	5	5.82	5	14.31
2~5年	34	40.00	21	60.04
1~2年	10	11.76	5	14.30
1年以下	36	42.35	4	11.42

表5 低 γ -グロブリン血症 (Group 1, 3) における呼吸機能と γ -グロブリンの相関係数

検査項目	Group 1 (85例)	Group 3 (35例)
% V. C.	+0.212	-0.126
PO ₂	+0.148	+0.208
PCO ₂	+0.024	-0.226

大きく変動することなどを考え合せて、NTA分類と無関係に γ -グロブリンがMN-2 σ 以下を示すものおよび3カ月毎の測定でMN- σ 以下を3回以上持続したものを併せた35例を選出しこれをGroup 3と呼んだが、Group 1とGroup 3の入院年数を比較してみると表4のごとくGroup 3では治癒遷延例が増加しているのがみられた。

(2) 呼吸機能との関係

呼吸不全もまた肺結核遷延とかなり強く重なり合う場合が多いので% V. C., PO₂, PCO₂をGroup 1全例について測定し、この3つの呼吸機能指数と γ -グロブリンの相関率を計算したが、表5のごとくGroup 1, Group 3のいずれにおいても3指数との間に統計的有意の相関がみられないうえに、Group 1とGroup 3における相関係数の比較からも何かを示唆するような方向は認められなかった。

(3) 末梢リンパ球との関係

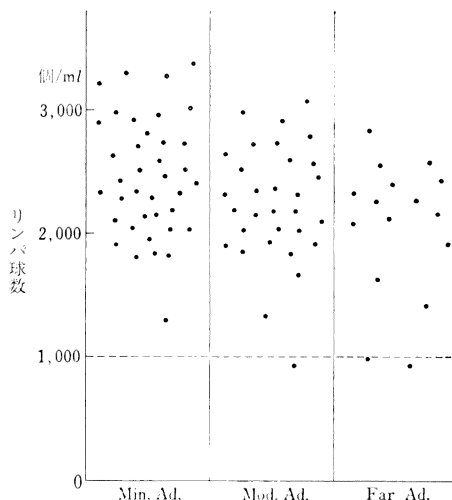
リンパ球はツベルクリン・アレルギーのtransferとしても結核免疫に大きな位置を与えられているが、慢性炎症に出現するリンパ球の役割は必ずしも明らかでなく、個体発生、系統発生の立場においても細胞免疫不全と抗体免疫不全の独立性は明らかでない。そこでGroup 1の低 γ -グロブリン血症の末梢リンパ球数(個/ml)の分布をNTA分類に従って観察すると共に(図6)、 γ -グロブリンとリンパ球の相関率を計算してみたが、低 γ -グロブリン血症のNTAに基づいた臨床的進行度とリンパ球数の間に特別な傾向は認められず、また相関係数も(+0.281)と統計的有意の値に達していなかった。

リンパ球数1,000個/ml以下を細胞免疫不全のメルクマールと考える²⁾と、抗体免疫不全と細胞免疫不全を合

表6 低 γ -グロブリン血症 (Group 3) における γ A, γ Gの動向

		γ G			合計
		↑	N	↓	
γ A	↑	0	3	14	17例
	N	0	3	5	8例
	↓	3	1	6	10例
合計		3例	7例	25例	35例

図6 低 γ -グロブリン血症のリンパ球数 (Group 1, 85例)



併したものは3例にすぎなかったが、その中の2例は悪性腫瘍の合併により、他の1例はそれほど薬剤耐性はなかったのに化学療法の奏効が悪く感染症(黄色ブドウ球菌、クレブシエラ)の合併によつて死亡している。

(C) 低 γ -グロブリン血症の免疫電気泳動的視察

(1) 免疫グロブリン

Group 3の低 γ -グロブリン血症(35例)に寒天免疫電気泳動を行い、major classの免疫グロブリン(γ A, γ M, γ G)の動向を観察した。 γ A, γ Gの増減をみると表6のごとく γ Gは(↓)が25例(71%)と最も高率を占め、 γ G(N), γ G(↑)の順に続いている。 γ Aは(↑)が17例(49%)と最も多いが、 γ A(↓)が10例(28%), γ A(N) 8例(23%)と後2者の間にはあまり大きな差は認められなかった。表7から γ Mの動きをみると γ M(↓)が22例(63%)と最も多く γ M(N) 9例(26%), γ M(↑) 4例(11%)の順を示している。 γ A, γ M, γ Gのおのおのを(↑)(N)(↓)に分けた組合せは理論的に27通り考えられるが、セルローズ・アセテート膜法による γ -グロブリンの低下は大体 γ G(↓)を反映しているといわれる。われわれは γ -グロブリン(%)と γ G(定量値)の相関が正常群では(+0.890)であつたが、肺結核群では(+0.661)

表7 低 γ -グロブリン血症(Group 3)における γ A, γ Mの動向

		γ M			合計
		↑	N	↓	
γ A	↑	1	5	11	17例
	N	2	1	5	8例
	↓	1	3	6	10例
合計		4例	9例	22例	35例

表8 低 γ -グロブリン血症の分類(Group 3, 35例)

γ G	γ A	γ M	例数
↓N	↑	↓	11
↓N	↓	↓	6
↓N	↑	N	5
↓N	N	↓	5
↓N	↓	N	3
↓N	N	↑	2
↓N	↑	↑	1
↓N	↓	↑	1
↓N	N	N	1

表9 γ A 所見と LE テスト, RA テスト(Group 3)

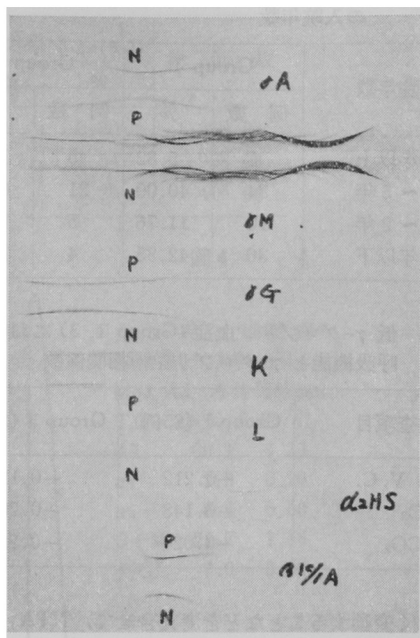
	LE テスト(+)	RA テスト(+)	例数
A. γ A(↑)	3	5	17
[a γ A(↑) γ G(↓) γ A型 M 蛋白血症 b γ A(↑) γ G(N)	[3	[4	[14
	1	2	3
	[0	[0	[3
B. γ A(N)	0	1	8
C. γ A(↓)	0	1	10
合計	3	7	35

だつたという自験例の成績³⁾に基づいて、 γ Gを(↓またはN)という形でとらえて γ A, γ Mとの組合せをみると、表8のごとく γ G(↓またはN) γ A(↑) γ M(↓)が最も多く、 γ G(↓またはN) γ A(↓) γ M(↓)がこれに次ぎ、 γ G(↓またはN) γ A(↑) γ M(N)と γ G(↓またはN) γ A(N) γ M(↓)が同数でこれに次ぎ、他の組合せは低率で続いている。 γ A(↓) γ M(↓) γ G(↓)は4例にみられ、 γ A(N) γ M(N) γ G(N)は1例にみられたにすぎない。

(2) M蛋白血症と免疫グロブリン

Group 3にM蛋白血症が4例認められたことは先に述べたが、特異抗血清を用いて γ A(↑)を更に γ A(↑) γ A(↑↑)の2段階に分けて観察すると、 γ A(↑)17例中5例が γ A(↑↑)を示しており、その5例中3例がM蛋白血症に一致していた。図7は図3に示したM蛋白血症の免疫電気泳動像であるが、 γ A沈降線の中央がややふくらんだ特有なM.bowを示し、 γ G, γ Mに減少がみられ抗 κ

図7



に対する沈降線に変形がみられる。残り1例のM蛋白血症は γ G沈降線の中央より左よりにM.bowを認めた。すなわち β およびfast γ にM蛋白帯を有するM蛋白血症4例中3例は γ A型であり、1例が γ G型を示していた。なおこれらは κ 型(2例) λ 型(2例)であつた。

(3) 免疫グロブリンと他の血清学的検査

γ M, γ Gについてはかなり一定した傾向を示すが、最も多彩な動向を示した γ Aの異常所見を中心にして同時に行つたLEテスト, RAテストの成績を対比してみると、表9のごとくRAテスト陽性例はGroup 3: 35例中7例に認められ、その5例は γ A(↑)群にみられたが γ A(N) γ A(↓)群にも各1例ずつ認められた。 γ A(↑)群におけるRAテスト陽性5例中4例は γ A(↑) γ G(↓)群にみられた。LEテスト陽性例は35例中3例に認められたが、これは γ A(↑) γ G(↓)群のものであつた。 γ A型M蛋白血症の1例は両所見とも陽性のもの1例、RAテストのみ陽性を1例に認めたが γ G型M蛋白血症では陽性所見はみられなかつた。

4. 考 案

(1) 血清蛋白分画を中心に

Tiseliusの電気泳動法の開発によつて、幾多の報告が肺結核症の血清(または血漿)蛋白分画についてなされてきた。ゾーン電気泳動法の普及は化学療法の抬頭と普及に重なり合つているため、これらの成果の中には純粹に結核菌の人体への侵襲状態を示さないものも多いと考えねばならないが、肺結核が治癒に向かつた場合、Al(↑) α_1 Gl(↓) α_2 Gl(↓) γ Gl(↓)(すなわち正常化)の方向を辿る

ことについては諸家の意見がほとんど一致しており⁶⁾、本研究に示した自験例の統計的分析もこれを裏づけている。こうした結果に基づいて血清蛋白分画の多次元分析による肺結核進行度の判定規準について提唱したことがあり⁷⁾、正常値の標準偏差を共通尺度にとつた蛋白分画スペクトルによる進行度判定の試み⁸⁾もかなりの成功を収めている。

ところで結核免疫では細胞性免疫が特に強調されているが、液性免疫についての明らかな説明はなく、主方向である高 γ -グロブリン血症についても宿主の病原体の侵入増殖に対する関心をあらかずきもので、化学療法によつて病原体の増殖が抑えられると共に生体反応も減弱し γ -グロブリンが正常化に向かうという抽象的な理解にとどまる場合が多い。本研究では慢性感染症では異常状態ともいえる低 γ -グロブリン血症(抗体免疫不全)の選出を肺結核における γ -グロブリンの意義を探る手がかりにしたわけであるが、免疫不全は近代免疫学の発達によつて最近急速に開拓されつつある問題であり、過去の肺結核の血清蛋白分画に関する報告では注目されていなかった。もちろん肺結核の血清蛋白については古くから塩析法による研究もあり、特にA/G比は肺結核進行の指標として臨床的意義を持ち続けてきたが、その結果から低 γ -グロブリン血症の存在を予測することはできなかった。

リンパ臓器の破壊を伴う慢性リンパ性白血病⁹⁾やホジキン氏病¹⁰⁾では低 γ -グロブリン血症についての報告も多いが、化学療法の発達によつて肺結核の臨床経過が大きく変化した現在、どの程度に低 γ -グロブリン血症が存在するかについては一部の疑問も持たれている。しかし本研究ではMN- σ を規準にとつた場合、 γ -グロブリンの%値によれば85例(3.2%)にg/dl値では112例(4.5%)に低 γ -グロブリン血症が認められた。g/dlによるものが%によるものより多かつた原因は、肺結核遷延による血清総蛋白(\downarrow)および γ -グロブリンを構成する免疫グロブリンその他 γ -グロブリンに関係する血清蛋白成分の変動がまず考えられよう。本研究で%分画値に基づいて検討を進めたのは、以前の報告で肺結核患者の場合正常群と異なり、 γ -GI(%)と γ -GI(g/dl)の間に免疫グロブリンに対する相関係数の差があまりみられなかつたこと³⁾、%分画値は4変数で規定されるため前に触れた多次元分析に便利だつたこと、血清総蛋白測定がキエルダール法でなく屈折率法を用いたため異常血清では屈折率がそのまま蛋白濃度を示さないこと、%によるものがg/dlによるものより例数が少ないためある意味では肺結核における低 γ -グロブリン状態を純粹に示すのでなかろうかと考えたことに基づいている。

結核抗体が明らかでない以上、 γ -グロブリンの反応は結核菌による二次病巣に対応する反応かも知れず、抗体

免疫不全が肺結核の進行とどの程度と係り合いを有するものかを直接的に証明することは困難なので、間接的証拠を列記しながらその意義について考察したいと思う。 γ -グロブリンが加齢に伴つて増加することはほぼ確実視されているが¹¹⁾、自験例による年代別の正常値も50歳位まで γ -グロブリン上昇が認められる。しかし多くの実験動物において加齢と共に発癌率が増すことは免疫能の低下によつて説明されており、自験例においてもツベルクリン反応が70歳を境にして、急に低下してくることを考えると、 γ -グロブリン測定値と生物学的免疫活性がどの程度平行するかという未解決の問題に遭遇するが、測定値だけに注目した場合、Group 1のMin. Ad.の平均年齢は28.3歳であり、Mod. Ad., Far Ad.群の48.7歳に比べてかなり若年層に位置すること、Min. Ad.における低 γ -グロブリン血症は大半がMN- σ からMN-2 σ の間に分布すること、Min. Ad.群における肺結核治療遷延化の比率がMod. Ad., Far Ad.群に比してずっと少なくMN-2 σ 以下の4例にしても化学療法の管理下で異常な遷延を示すものは認められなかつたことなどを考え合せると、MN- σ からMN-2 σ の範囲内にある若年層のものもとより、Min. Ad.では低 γ -グロブリン血症の病的意義は少ないと思われる。

しかし表1に示したMod. Ad.群, Far Ad.群のM \pm σ から考えるとこの両群ではMN- σ においてさえも正常値との重なり合いは考え難く、病的なものと考えざるをえなかつた。次にGroup 2すなわちMN-2 σ 以下の低 γ -グロブリン血症におけるNTA各群の総例数に対する比率をみると、統計的傾向からは低率であるはずのMod. Ad.群, Far Ad.群の方がMin. Ad.群より大きいことは、病巣進展に低 γ -グロブリン状態が何らかの関連を有することを考えさせた。もちろん先在性の免疫不全状態が肺結核治療遷延の要因として働いたのか、肺結核という遷延感作による続発性抗体不全なのか、低 γ -グロブリン血症と肺結核が単に混在したにすぎないのかについては、患者の肺結核発病以前の γ -グロブリンの測定記録がないこともあつて推定にとどまらざるをえないが、第3の可能性は最も考え難いと思われる。肺結核の治療遷延にとつて、発見段階における病巣面積の広がりだけでも大きな原因をなすことは明らかなので、NTA各群の混在しているGroup 3とGroup 1の間で入院年数を比較したところGroup 3の方が治療遷延率が多かつた。これは低 γ -グロブリン状態の進行が治療遷延に関連するという推定を許すものであり、低 γ -グロブリン状態にあるMod. Ad., Far Ad.の肺結核患者では1つの悪循環をなして病巣拡大に絡みあつていることを考えさせた。

ところで障害が純粹に発見されたとしても実際には多くの要素が重なり合い継起してくる場合が多いの

で、われわれも血清蛋白分画以外の要素を加味した多次元分析による肺結核の進行度判定を企図しているが、呼吸不全と肺結核遷延の over-lap の多い事実に基づいて低 γ -グロブリン状態と呼吸機能の相関をしらべてみた。Group 1 の全例が低肺機能というわけではないが、その半数(42例)が Mod. Ad., Far Ad. に属するので呼吸不全もかなり含まれている。そこで Group 1 および Group 3 の γ -グロブリンと% V. C. PO_2 , PCO_2 の関連を相関係数から検討したところ、いずれの項目についても統計的有意の数値がみられないように、Group 1 と Group 3 の間でも何かを暗示するような差異は認められなかった。% V. C. の換気指数としての意義には疑問を持たれているが、 PO_2 , PCO_2 はかなりの客観性を持っている。先に低 γ -グロブリン血症が肺結核の遷延化と関連があると推論したが、これらの結果を総合すると呼吸不全と低 γ -グロブリン状態は肺結核の治癒遷延に独立した要因として作用していると思われる。

また Lemenagers¹²⁾ らは肺結核患者における抗体免疫不全2例について、抗体免疫不全のみの1例では良好な経過を示し、それと細胞免疫不全を合併した例では不幸な転帰を示したと報告しているが、本観察における複合免疫不全3例がいずれも不幸な転帰をとつたこととよく一致している。しかしこうした特殊な症例を除いては低 γ -グロブリン状態における末梢リンパ球と肺病巣の進展度の間に明らかな関連を求めることができず、また同状態における末梢リンパ球と γ -グロブリンの間に統計的有意の相関を証明しえなかった。リンパ球はその形態が単純で染色性に乏しく研究が困難であつたが、細胞化学、細胞培養の発達によつてリンパ球と免疫、リンパ球と抗体産生に関する実験的研究が数多く発表され、近代免疫学は免疫球はリンパ球であること、免疫にはT細胞の関与する胸腺依存性の免疫とB細胞が主役を演ずるブルザ依存性の免疫があるという基本的な立場に立つており、Miller ら¹³⁾ はT細胞はB細胞由来であるが胸腺に移住してから胸腺リンパ球になり末梢リンパ球に出て行くのであつて主として細胞性免疫に関係すると推測している。結核免疫では特に細胞性免疫が強調されているが、 γ -グロブリン産生がB細胞への依存度が大きく末梢血に胸腺依存性のリンパ球が少なかったとすれば、血清 γ -グロブリンと末梢リンパ球の相関が低率だつたことは首肯しうることであり、低率ながら正の方向を示したことに今後の手がかりを得たいと思う。複合免疫不全は僅少例であり、シュープや免疫抗体産生の繰り返しが細胞性免疫と液性免疫に与える影響や相関性については推測しえないが、両系の疲癒によるとみられる複合免疫不全の発生には十分な臨床的配慮が必要だと思われる。

(2) 免疫電気泳動所見を中心に

感染と異常免疫状態の間には病原体自体が抗原となつ

ている場合と、感染が抗原に対する異常状態の発生に補助的な役割を演じている場合と他の抗原抗体系による異常免疫状態が感染を起こしやすくしている場合が原則的に考えられよう。 γA , γM , γG は抗結核抗体ではないが γ -グロブリンが肺結核の病像とともに変化することから出発して、低 γ -グロブリン血症という特殊な状態における免疫グロブリンの動向について考察してみた。

原発性免疫不全はいろいろの立場から分類されているが、Seligmann¹⁴⁾によつて11の subgroup に分けられており体液免疫不全では通常2~3の免疫グロブリンが欠如または著明に低下しているといわれる。本観察では少数例に $\gamma A(\downarrow)\gamma M(\downarrow)\gamma G(\downarrow)$ が認められたが、来院以前の血清蛋白分画所見がなく、肺結核として来院したのが比較的高年性であり、 γ -グロブリンも7%以上であること、初診の時点で原発性免疫不全を疑わせるような既往歴などがなかつたことを考えると、原発性のものはもちろんその移行型が先在した可能性は少ないと思われた。

γM は低下例が非常に多くみられたが、 γM は最も原始的な免疫グロブリンであり、感染症の初期に増量するが間もなく γG の増量が起り γM は減少するという一般法則からみても、 $\gamma M(\downarrow)$ は肺結核のような慢性感染症では低 γ -グロブリン血症とあまり関係なく発生しうるとも考えられる。次に低 γ -グロブリン血症という特異状態において (\uparrow) (49%), (\downarrow) (28%), (N) (23%)と多彩な動きを示した γA について考えてみたい。 γA の細菌感染に対する防衛上の役割はあまり明らかでないが、上気道の感染防御に大きな役割を果たす粘膜炎抗体は γA が作つたものであることはほぼ確実であり、 γA レベルの低下はウイルス感染を招き更に食機能の変化を来して細菌感染を惹起するといわれている¹⁵⁾。 γA が感染症において漸増性の経過を示すことを考え合わせると、 $\gamma A(\uparrow)$ が最多数を占めることは一応理解されるが、 $\gamma A(\uparrow)$ は肺結核における高 γ -グロブリン血症でも $\gamma A(\uparrow)\gamma G(\uparrow)$ の組合せとして多数例に認められることであり、 $\gamma A(\uparrow)$ のほとんどが $\gamma A(\uparrow)\gamma G(\downarrow)$ の形を示したことは異常現象と解釈せざるをえない。 $\gamma A(\uparrow)\gamma G(\downarrow)$ は慢性腎炎、リウマチ性疾患その他にも認められ、 $\gamma A/G$ paradox と呼ばれて異常免疫状態(アレルギー、自己免疫疾患)の1つの表現と考えられるが、 $\gamma A(\uparrow)$ 状態は肺結核における高 γ -グロブリン血症の $\gamma A(\uparrow)$ が低 γ -グロブリン状態でもあまり影響を受けないで残つたのか、 $\gamma A(\uparrow)$ が $\gamma G(\downarrow)$ に対する代償作用なのか、 γA 型M蛋白血症によつて代表される γA の異常増殖によつて均齊のとれた免疫能が失われることから $\gamma G(\downarrow)$ という二次免疫不全を生じたかについては明らかでなく、免疫グロブリンの定量拡散法やその他の血清学的検査と平行した経過観察が必要だと思われた。ところで3例の γA 型M蛋白血症は、症例の選択において骨髄腫、原発性マクログロブリン血症

(Waldenström)の合併は初めから除かれていること、血清総蛋白が8g以下であること、M蛋白が1.2g以下であること、悪性化の経過をとらなかつたことから良性M蛋白血症(Benign Monoclonal Gammopathy, BMG)と考えられる。BMGにみられるM蛋白の発生機構については仮説をでてないが、セルローズ・アセテート膜法の普及によつてBMGはかなり発見されており、河合¹⁶⁾はこれを3群に分ち第2群として慢性抗原刺激が免疫産生組織を異常に刺激するタイプのもの、すなわち慢性感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患によるものをあげ、ウサギによる岡林¹⁷⁾の遷延感作病の実験から説明できるとしている。肺結核に合併するM成分はそれ自体が自己抗体であるかも知れないし、また反応性に出現したとの推定も成り立つが、免疫不全の状態にあつては自己抗原に反応しやすい変異クローンの存在が許されるという考え方から、免疫不全症、肺結核治癒遷延化、M蛋白血症の関連を追求することは、以前から想定されているに拘らず自己抗体が直接証明されないままに足踏みを続けている肺結核慢性化における自己免疫機転の解明に示唆を与えるものと思われる。

また $\gamma A(\uparrow)$ とは逆方向の $\gamma A(\downarrow)$ は第2位を占めるが $\gamma A(N)$ と $\gamma A(\downarrow)$ の差が小さいことは、 γM , γG の動向とはかなり違つた感じを受ける。Stroberら¹⁸⁾は γA は粘膜表面で産生される免疫グロブリンであるため環境抗原の除去に重要な役割を果たしているが、各種の環境抗原は体内各種抗原と交叉反応を起こす可能性があり、選択的 γA 欠乏症では種々の環境抗原に対して全身的な抗体反応を起こす可能性があると指摘しており、慢性関節リウマチやSLEの患者に高率にみられることが報告されている¹⁹⁾。しかし肺結核における低 γ -グロブリン血症のように免疫能が疲乏した状態では $\gamma A(\downarrow)$ $\gamma G(\downarrow)$ はむしろ自然の形とも考えられ、この場合 $\gamma A(\downarrow)$ だけに意味を付することは留保を要するものと思われる。むしろこのように方向の相反する所見が多彩な形で併存すること自体が $\gamma A(\uparrow)$ $\gamma G(\downarrow)$ と共に免疫調節系の失調状態をあらわすものと考えたい。更に本検討における γA 異常群にLEテスト(+), RAテスト(+)がかなりみられ γA 型M蛋白血症に両者とも陽性を示す例がみられたが、これらは二次病巣または併発症に対する反応かも知れず傍証的な事実には止まるとはいへ、低 γ -グロブリン状態における遷延性肺結核の自己免疫化の可能性を推測させる。畔柳²⁰⁾は長期間の異種抗原の刺激により、免疫細胞系の非腫瘍性のdysplasiaが招来され、ついにimmunological homeostasisの破綻を来し禁忌クローンの発生、自己免疫現象の成立をみる場合があることを臨床例の分析から指摘し、慢性感染に伴う自己免疫現象のなかで自己免疫疾患に近い位置にある病像にimmunodysplasia syndromeという概念を提唱しているが、本検討

における異常所見もそれにつながるものと考えたい。

ところで自己免疫疾患では免疫グロブリンの量が正常値の上限1.5g以上であることを第1目標にしているが、本研究における低 γ -グロブリン血症では著明なM蛋白血症を示したもので免疫グロブリン定量値は1.5g/dlを超えていない。しかしFudenberg²¹⁾は長期間にわたる成人期発症低 γ -グロブリン血症の患者に自己抗体による溶血性貧血を発見し、これがリンパ腫に発展したことから免疫不全が自己免疫疾患とリンパ腫の出現に第一義的なものであると主張し、加納ら²²⁾も免疫不全症、自己免疫疾患、リンパ系腫瘍の三位一体論的考察を行っている。Bernier²³⁾の報告した100例の低 γ -グロブリン血症の中にも自己免疫疾患が含まれているが、かなりのcriteriaを満足した自己免疫疾患においてもそうだとすれば、感染症の自己免疫化によつて高 γ -グロブリン血症は必ずしも第一義的なものにはならないと思われる。

発生病理的に肺結核はリンパ系腫瘍とは全く異なつたものであり、化学療法の発達した現時点では単純にリンパ系その他の免疫器官の荒廃を来すとは考え難く、結核菌の遷延感作による負担とともに、二次病巣である結核性肉芽腫の作用、および長期の化剤投与によつて変性に陥つた臓器成分と薬剤またはその中間代謝物との結合体が何らかの機序の介在によつて自己免疫化をも含めた免疫失調状態に変容させたものと考えたい。

5. 結 論

肺結核症(2,642例)の中からセルローズ・アセテート膜法によつて低 γ -グロブリン血症を選出し、NTA分類に基づく分布状態、入院期間、呼吸機能、末梢リンパ球などの臨床成績と対比すると共に、その一部35例(Group 3)に免疫電気泳動、LEテスト、RAテストを行い次のごとき成績を得た。

(1)肺結核患者(1,162例)の血清総蛋白およびセルローズ・アセテート膜電気泳動法により血清蛋白分画を測定したが、健康成人に比し肺結核患者では血清総蛋白にあまり違いはなく、血清アルブミンの低下、 α_1 , α_2 , γ -グロブリンの上昇がみられた。これをNTA分類別にみると、Min, Ad., Mod. Ad., Far Ad.の順にアルブミンの減少、 α_1 , α_2 , γ -グロブリン量の増加を認めた。この傾向は%分画値、g/dl値のいずれにも共通して認められた。

(2)肺結核患者(2,642例)の γ -グロブリン分布をみるとNTA各群ともに γ -グロブリン低下例がみられた。 γ -グロブリン(%)が正常値平均-標準偏差(MN- σ)以下をGroup 1, MN-2 σ 以下をGroup 2, MN-2 σ 以下およびMN- σ 以下を9カ月以上持続したものを合せてGroup 3の低 γ -グロブリン血症とすると、Group 1では85例(3.2%)に、Group 2では23例(0.9%)に、

Group 3 では35例 (1.3%) に低 γ -グロブリン血症がみられる。

(3) 低 γ -グロブリン血症の NTA 分類による分布状態, NTA 各群における発生率, 入院年数の比較から, Min. Ad. では治癒遷延にほとんど影響しないが, Group 2 では Mod. Ad., Far Ad. における低 γ -グロブリン血症の発生率はむしろ Min. Ad. よりも高く, Group 3 は Group 1 より治癒遷延の傾向が強くみられた。全例を通じて γ -グロブリン $<7\%$ のものはなかつたが, Mod. Ad., Far Ad. 群に4例の M 蛋白血症が認められた。

(4) 呼吸機能と低 γ -グロブリン状態の間には有意の関連は認められず, 呼吸不全と低 γ -グロブリン血症は肺結核治癒遷延化に独立した要因として作用していることを考えさせた。

(5) 同状態における末梢リンパ球数と γ -グロブリンの相関率は低く, NTA 分類と末梢リンパ球数の間にも特別な関連はみられなかつたが, 3例の複合免疫不全はいずれも不幸な転帰を示していた。

(6) Group 3 において γ M, γ G はいずれも(\downarrow)を高率に認めたが, γ A は最も多彩な動向を示し, γ A (\downarrow) γ M(\downarrow) γ G(\downarrow) は4例認めたにすぎない。特に immunological paradox といわれる γ A(\uparrow) γ G(\downarrow)の多発, γ A型 M 蛋白血症が M 蛋白血症4例中3例にみられたことは, LE テスト, RA テストの(陽性)所見が γ Aの異常群に多くみられたことと共に, 肺結核の低 γ -グロブリン血症は抗原刺激による過剰の負担が自己免疫化をも含めた免疫調節系の失調状態を惹起したものと考えられ γ Aの動向が特に注目される。また抗体欠乏症と自己免疫化という一見逆説的な関係を, 免疫グロブリンと他の臨床成績を手がかりにして追跡することは肺結核における免疫状態を把握するのに役立つものと考えられた。

(7) γ -グロブリンは抗結核抗体と直接関係ないとはいえ, γ -グロブリンの動向は肺結核の経過観察に大きな意義を有すること, γ -グロブリンの異常減少は肺結核治癒遷延化の一因をなすこと, 免疫グロブリンの組合せ所見を併せて考える必要があることを考えさせた。

本稿の要旨の一部は第49回日本結核病学会総会, 第42回, 第43回日本結核病学会東海地方会において発表した。

稿を終わるにあたり御校閲をいただいた金沢大学医学部右田俊介教授, 名市大生化学佐々木実助教授, 統計的解析に御協力いただいた名大電子工学鳥脇純一郎助教授に謝意を表すると共に, ご鞭撻いただいた国療東名古屋病院長横内寿八郎先生に感謝致します。

文 献

- 1) 今井昌雄他: 第31回日本結核病学会東海地方会発表。
- 2) 河合忠: 内科, 32: 419, 1973.
- 3) 今井昌雄他: 投稿中(臨床病理)。
- 4) “結核における血漿蛋白質” シンポジウム, 生物物理化学, 1: 143, 1953.
- 5) 阿部正和: 生物物理化学, 6: 189, 1960.
- 6) 武谷慶宜他: 医療, 19: 957, 1965.
- 7) 今井昌雄・鳥脇純一郎他: 医用電子と生体工学, 10: 40, 1972.
- 8) 今井昌雄他: 第46回日本結核病学会総会発表。
- 9) 山田一正他: 免疫学叢書“免疫不全症候群”医学書院, p.178, 1971.
- 10) 狩野昌吾: 免疫学叢書“免疫不全症候群”医学書院, p.143, 1971.
- 11) Hacferkamp, O. et al.: Gerontologia, 12: 30, 1966.
- 12) Lemenager, D. et al.: Sem. Hôp. Paris, 46: 1875, 1970.
- 13) Miller, J. F. A. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 59: 296, 1968.
- 14) Seligmann, M. et al.: Am. J. Med., 45: 817, 1968.
- 15) 三上理一郎他: 臨床免疫, 4: 561, 1972.
- 16) 河合忠: 総合臨床, 22: 1629, 1973.
- 17) 岡林篤: 内科, 18: 1011, 1966.
- 18) Strober, W. et al.: Bull. Rheum. Dis., 22: 686, 1972.
- 19) Cassig, J. T. et al.: New Eng. J. Med., 280: 275, 1969.
- 20) 畔柳武雄: 免疫学叢書“リンパ球と免疫”医学書院, p.222, 1970.
- 21) Fudenberg, H. H.: Am. J. Med., 51: 295, 1971.
- 22) 加納正他: 総合臨床, 17: 2198, 1968.
- 23) Bernier, G. M.: Am. J. Med., 36: 618, 1964.