

原 著

肺結核患者における免疫グロブリンの動態に関する研究

志 摩 清・池 田 俊・安 藤 正 幸
福 田 安 嗣・徳 臣 晴 比 古

熊本大学医学部第1内科

受付 昭和51年5月24日

THE STUDIES ON THE SERUM Ig LEVELS IN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSISKiyoshi SHIMA*, Shun IKEDA, Masayuki ANDO,
Yasutsugu FUKUDA and Haruhiko TOKUOMI

(Received for publication May 24, 1976)

The serum immunoglobulin levels of 110 patients with pulmonary tuberculosis hospitalized at our Hospital were assayed by single radial immunodiffusion technique and the correlation with immunoglobulin levels in the serum and several factors in pulmonary tuberculosis were investigated. The results were as follows:

1. In the average of the serum immunoglobulin levels of 110 cases, IgG levels were increased but IgM and IgA showed no definite tendency.
2. All immunoglobulin levels were increased in the cases with cavities or active lesions.
3. In the improved cases on the chest X-ray, IgM and IgA levels were decreased but IgG had no definite tendency. On the other hand, in the unchanged cases on the chest X-ray, IgG levels were increased. IgM levels were increased in the cases with infiltrative lesions but decreased in the cases with sclerotic lesions.
4. Generally, the tendency of increasing in the IgG levels was observed according to the activity of the tuberculous lesions. Of particular relevance was the fact that IgM levels as well as IgG had a relation to the activity of tuberculous lesions.

I. 緒 言

細胞性免疫に関する知見は結核症を中心とする研究に端を発し、現在ほぼその全貌が明らかとなってきた^{1)~3)}。また液性免疫との相互関係も論じられている⁴⁾。

感染症においては immune deviation の存在が指摘され⁵⁾¹⁹⁾、肺結核症についてもT細胞、マクロファージが主役をなすと考えられる⁶⁾細胞性免疫だけでなく、液性免疫の病態についても注意を払うべきと考えられる。現在までこれに関する報告は多いが^{7)~14)}今回われわれは

主として結核病巣の状態、治療による変動および病状不変例について血清免疫グロブリンの動態を検討したので報告する。

II. 方 法

対象は当内科に入院した肺結核患者110例で、男性48例、女性62例、年齢は18歳より88歳まで平均54歳である。学研分類ではB型42例、C型51例、D型8例、E型3例、F型7例でうち有空洞は79例で、Ka 5例、Kb 20例、Kc 7例、Kd 1例、Kx 10例、Ky 8例、Kz 11例で

* From the 1st Dept. of Int. Med., Kumamoto Univ., Med. School, Kumamoto-shi 860 Japan.

表1 症例構成

肺結核患者総数	110名								
男	48名								
女	62名								
病型分類									
A	0		Ka	5		Kx	10		
B	42		Kb	20		Ky	8		
C	51		Kc	7		Kz	11		
D	8		Kd	1					
E	3								
F	7								
病型分類と年齢									
年齢分類	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	Total
B	2	13	5	5	6	4	6		41
C		3	3	4	14	15	10	2	51
D	1	2	1		1	2		1	8
E			1	1		1			3
F				1	2	2			7
Total	3	18	9	11	23	24	16	5	110

図1 血清免疫グロブリン値と年齢との関係

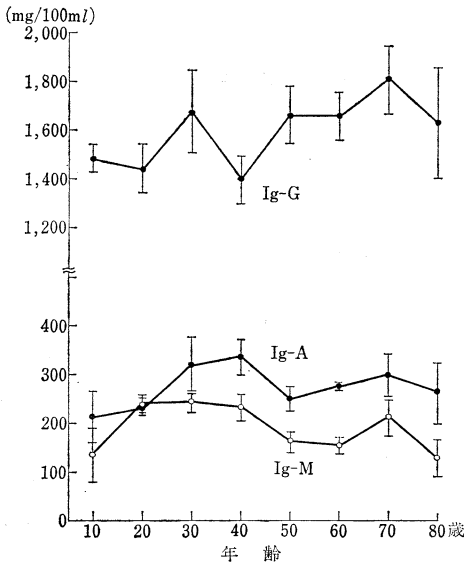


表2 肺結核患者における血清免疫グロブリン値

症例	例数	IgGmg/100ml Mean ± SE Range	IgAmg/100ml Mean ± SE Range	IgMmg/100ml Mean ± SE Range
Patient	110	1,625 ± 149 3,260~520	255 ± 41 738~74	170 ± 9 387~74
Cont	59	1,530 ± 479 2,526~654	282 ± 10 520~144	162 ± 10 387~52

表3 肺結核患者におけるIg値(病型別分類)

学研分類	例数	IgGmg/100ml Mean ± SE Range	IgAmg/100ml Mean ± SE Range	IgMmg/100ml Mean ± SE Range
B型	41	1,647 ± 71 2,667~705	280 ± 21 738~106	188 ± 17 347~34
C型	51	1,601 ± 148 3,260~520	254 ± 16 440~122	160 ± 12 320~41
D型	8	1,280 ± 127 1,900~780	201 ± 48 488~74	137 ± 24 218~56
E型	3	1,533 ± 253 1,800~1,300	128 ± 18 146~110	207 ± 12 219~196
F型	7	1,681 ± 199 2,380~1,100	251 ± 50 516~104	184 ± 40 300~40
Cont	59	1,530 ± 479 2,526~654	282 ± 10 520~144	162 ± 10 387~52

図2 病型別とIg値

IgG : D < cont = E < C = B = F

IgA : E < D < F = C < B = cont

IgM : D < C = cont < F = B < E

—印間には有意差を認む (p < 0.01)

表4 初回治療肺結核患者における改善例とIgの関係

Ig	例数	治療前	治療1年後
IgG	31	1,740 ± 84 2,865~705	1,655 ± 82 2,655~1,125
IgA	31	286 ± 19 738~34	225 ± 11 340~70
IgM	31	189 ± 16 307~54	141 ± 14 350~28

B型 27 C型 4 (31例)

表5 初回治療肺結核患者における改善例とIgの関係

Ig	例数	治療前	治療1年後
IgG	16	1,888 ± 118 2,865~1,425	1,735 ± 126 2,692~1,125
IgA	16	304 ± 33 738~164	235 ± 17 340~70
IgM	16	208 ± 22 338~34	151 ± 16 207~28

Ka 2例 Kb 11例 Kc 3例 (16例)

ある。病型分類と年齢との関係は表1に示してあるごとく、50歳、60歳代が多く次いで70歳、40歳代が多い分布を示している。また年齢と免疫グロブリン値との関係を

図1に示したが、加齢による影響は著明には認められていない。

血清免疫グロブリン値の測定法：早朝空腹時に患者の肘静脈より血液10mlを採取し、30分間室温に放置後、2,000 r. p. m. 15分間遠沈し、血清を採取し直ちに測定に供した。免疫グロブリン(以下 Ig)の測定は Single radial immuno-diffusion で行ない、Behring-werke の partigen を用いて測定した。

III. 成 績

肺結核患者全症例の血清 Ig 値の平均値：表2に示すごとく肺結核患者の IgG 値は 1,625±149, IgA 値は 225±41, IgM 値は170±9で健康対照59例の IgG 値 1,530±479, IgA 282±10, IgM 162±10と比較して差は認められなかつた。

病型別にみた Ig 値：表3に示すように、IgG ではD型が 1,280±127と対照 1,530±479より低く、他はE型 1,533±253, C型 1,601±148, B型 1,647±71, F型 1,681±199順で高値を示した。IgA ではE型が 128±18で対照 282±10より明らかに減少を示した ($p<0.01$)。

B型は280±21と対照と同程度、他はD型 201±48, F型 251±50, C型 254±16の順で低値を示した。IgM ではE型が 207±12と対照 162±10より明らかに高値を示し ($p<0.01$)、F型は 184±40, B型188±17と高く、C型は 160±12と対照と同程度、D型で 137±24と低値を示す傾向が認められた。以上の結果のまとめを図2に示した。

初回治療患者における改善例と Ig 値：初回治療の肺結核患者のうち胸部レ線改善を認めた31例、無空洞例でB型を示すもの27例、C型4例について、抗結核剤の治療前および治療1年後における Ig 値の変動を観察した結果、表4のごとく IgG ではさしたる変動は認められなかつたが、IgA では 286±19から 225±11と明らかな減少を示し ($p<0.05$)、IgM でも 189±16から141±14と減少が認められた ($p<0.05$)。一方有空洞例で Ka 2例, Kb 11例, Kc 3例の計16例について同様に Ig 値の変動を観察した結果、表5に示すように IgG では変動はなく、IgA で 304±33から 235±17と減少傾向を認め ($p<0.1$)、IgA では 208±22から 151±16と明らかに減少が認められた ($p<0.05$)。

表6 肺結核患者の病型不変例における Ig 値 (基本病変)

基本病変	例数	0 カ 月			6 カ 月 後		
		IgGmg/100ml	IgAmg/100ml	IgMmg/100ml	IgGmg/100ml	IgAmg/100ml	IgMmg/100ml
B 型	7	1,516±123	272±56	217±48	1,662±70	294±35	166±52
C 型	40	1,280±127	201±48	137±24	2,260±325	281±79	147±17
F 型	6	1,693±243	269±61	201±42	1,960±195	245±31	162±44

表7 肺結核患者の病型不変例における Ig 値 (空洞型)

空洞型	例数	0 カ 月			6 カ 月 後		
		IgGmg/100ml	IgAmg/100ml	IgMmg/100ml	IgGmg/100ml	IgAmg/100ml	IgMmg/100ml
非硬化壁空洞	8	1,265±112	212±30	140±33	1,653±117	318±36	166±49
硬化壁空洞	23	1,771±124	266±26	182±21	1,999±118	247±23	247±23
非 空 洞	32	1,529±67	219±25	162±20	1,630±77	272±18	143±14

注: Kb 4, Kc 4, Kx 8, Ky 5, Kz 10

表8 肺結核症における血清 Ig 値

報告者	全症例	空洞群	X線改善例	X線不変例	活動性
斎藤 ¹⁴⁾	G↑M↓	G↑		G↑	G↑A↑
山崎 ¹⁵⁾	G↑M~A↓	G↑A↓			G↑A↓
尾辻 ¹⁰⁾	G↑M↓A~		G↓A↓	G↑M↑A↑	
戸田 ¹²⁾	G↓M↓A↓				
佐竹 ⁹⁾	G↑M~A↓				
Faulkner	G↑M~A↑				
志摩	G↑M~A~	G↑M↑A↑	G~M↓A↓	B型G↑M↑A~ C型G↑M~A↓ F型G↑M↓A~ 非硬化G↑M↑A~ 硬化G↑M↓A↑	G↑M↑A↑

肺結核患者の不変例における Ig 値：抗結核剤ですでに治療中の肺結核患者について、6カ月の間隔を置いて二時点で Ig 値の測定を行なつて比較検討を試みた。その結果、基本病変例でみると表6のごとく、B型では IgG および IgA では変動はみられず、IgM で 217 ± 48 より 166 ± 52 と減少傾向を認めた。C型では IgG が $1,280 \pm 127$ から $2,260 \pm 325$ と明らかに増加を示し ($p < 0.01$)、IgA も 201 ± 48 から 281 ± 79 と増加傾向、IgM は変動を認めていない。F型では IgG および IgA では特に変動はみられないが、IgM で 201 ± 42 から 162 ± 44 とやや増加の傾向を認めた。次に空洞型別について比較検討を行なつた結果、表7に示すように、非硬化壁空洞では IgG は $1,265 \pm 112$ から $1,653 \pm 117$ とやや増加を示し、IgA は 212 ± 30 から 318 ± 36 と明らかな増加を示したが ($p < 0.01$)、IgM では変動は認めなかつた。硬化壁空洞においては、IgG が $1,771 \pm 124$ より $1,999 \pm 118$ と増加傾向、IgA は変動を認めず、IgM では 182 ± 21 から 247 ± 23 と明らかな増加を認めた ($p < 0.01$)。非空洞例では IgG および IgM では変動を認めず、IgA で 219 ± 25 から 272 ± 18 と増加の傾向が認められた ($p < 0.1$)。

IV. 考 案

血清 Ig 値は人種、年齢、性等によつても差があり、また免疫グロブリン代謝において、合成・異化の強弱にも個体差があり、かつ種々の factor が介在し、測定しえた値はそれらの総合結果であり、個体にはなほだしい変化が生じている特殊な免疫疾患以外は、その値の解釈は難しい。また一方各報告者の血清 Ig 値の範囲をみても相当の幅があり、なお更困難にしている。

われわれが従来行なつてきた実験結核症の研究^{15)~17)}は主としてマクロファージの動態についてであり、現在は更にリンパ球との相互関係を追求している。この際、結核免疫において見逃せないのが Ig 値の動きである。これらを総合的に観察する際には Ig 値の動態にも目を向ける必要があるとの考えに立ち、従来この問題に関する報告が多いが、その対比もかねて肺結核症の血清 Ig 値についての臨床的検討を行なつた。

肺結核全症例についての血清 Ig 値の変動は表8に示したように、IgG 値では殆んどすべての報告者が上昇を認めたと述べ、IgG 値の上昇の存在はまず間違いないと考えてよい。IgM については、齋藤、尾辻、戸田は減少、他は変動を認めなかつたと述べている。これは各報告者の測定時期の相違によるものと思われる。結核以外の抗原刺激を無視して考えた場合、一般に早期には IgM の上昇があるはずであり、この時期を捕らえれば当然上昇していると推定される。表4および表5に示すごとく、初回治療例で発病当時に測定した非空洞例でB型27例、C

型4例、計31例の IgM 値は 189 ± 16 、有空洞例16例の IgM 値は 208 ± 22 で対照59例の 162 ± 10 より高値を示している。故に結核感染のあつた初期においては、IgM の上昇が存在するものと思われる。

空洞の有無と Ig 値との関係について検討すると、齋藤¹⁴⁾は有空洞群で IgG の上昇、山崎¹¹⁾は IgG の上昇、IgA の低下を認めたと報告している。われわれの症例で有空洞例は全 Ig 値の上昇を認め、中でも IgM が有意の差 ($p < 0.05$) をもつて対照に比し上昇が認められた。しかしながら治療後1年で 151 ± 16 と正常値に復していた。非空洞例よりやや高値を示していたが、この IgM 高値は、空洞の存在のためかまたは活動性に原因があるのか明らかでない。

胸部レ線改善例において、尾辻¹⁰⁾は IgG と IgA の減少を認めたと報告している。われわれの場合は IgG にはさしたる変動は認められず、IgM および IgA において低下を認めた。胸部レ線上不動例において齋藤¹⁴⁾は IgG の上昇、山崎¹¹⁾は全 Ig 値の上昇を認めており、われわれの症例では非空洞例において学研分類でC型において特に IgG の上昇が著明であり、B型、F型でも上昇の傾向にあつた。IgM ではB型で上昇、F型で低下、C型で不変の傾向を示し IgA では一定の傾向は認めていない。空洞群では、硬化壁、非硬化壁共に IgG の上昇を認めたと IgM は前者で上昇、後者で低下を示し、IgA は後者で上昇を示した。すなわち一般に IgG の上昇は間違いないものと思われるが、IgM は硬化性の病巣を有する症例で低下傾向、浸潤性の病巣を有する症例で上昇の傾向を示すものと考えられ、X線改善例での IgM 低下の傾向と考え合わせ、病巣の浸潤性変化に応じて IgM が変動することが推定される。

次に結核病巣の活動性に関して Ig 値との関係をみると齋藤¹⁴⁾は結核病巣が活動性を有する症例では、IgG および IgA の上昇を認めたと報告し、山崎¹¹⁾は IgG の上昇、IgA の減少を認めたと述べている。われわれの症例の場合 IgG、IgM、IgA とも上昇を認めていた。肺結核において、その活動期には IgG の上昇を認めることは確かなようである。

表8にあげた各報告者の結果を総合してみると、一般に肺結核患者で IgG の上昇を認めることおよび結核病巣の活動性と IgG の上昇は共通した成績であり、IgG の上昇に臨床的意義を求めている報告者が多い。

われわれが検討した結果からは以上の他に IgM の動きが目立つ。すなわち病巣の活動期には上昇し落ち着くにつれて低下の傾向を示すように思われ、IgG ほど大きく変動はしないが、少なからず IgG 同様動いているように感じられる。Horner¹⁸⁾は結核症において、初期の免疫反応では大きい分子量の抗体が反応し、後には次第に小さい分子量付近の抗体が出現しており、一般感染症と

同様の傾向を示していると述べており、このことは活動期の結核の診断に役立つであろうとすでに報告している。一般に Horner のいうごとく初期の免疫反応には IgM が早期に出現、消失し、後に IgG がこれにとつて変わるというのが通常の抗原刺激における抗体産生のパターンであり、そして第二次反応の際には IgM の再生はあつてもごく少ないとされている。

われわれの対象とした症例では、IgM の動きは病巣の活動性とともに関連して変動する印象を強く受けた。常に間欠的な抗原刺激に合う場合 IgM の産生が少量ながらも起こり、その turn over rate を越えて増量していく結果、IgM の増加となつて現れているものと解釈される。炎症性疾患において結核のごとく慢性炎症とそれ以外の炎症との間に IgM の態度の相違があることも考えられ今後検討すべきものと考えている。

V. 結 語

当内科に入院した肺結核患者 110 例につき血清 Ig を測定し種々の因子との関係を検討した結果以下の事実を認めた。

1. 肺結核患者全症例についての血清 Ig 値は IgG の上昇傾向を認めたが、IgM、IgA には一定の傾向は認められなかつた。
2. 有空洞群において IgG、IgM、IgA とも上昇の傾向を認めた。
3. 病巣が活動性である症例においては全 Ig の上昇を認めた。
4. 胸部レ線上改善を見た症例群では IgG には一定の傾向は認めないが、IgM の減少、IgA の減少を認めた。一方胸部 X 線上不変群では、IgG の上昇を認めたが、IgM では病巣が浸潤性のもものでは上昇、硬化性のもものでは減少の傾向が認められた。

5. 肺結核病において、病巣の活動性に依りて IgG の上昇する傾向が認められたが、IgM においても同様の傾向を認めたことが特徴的であつた。

本論文の要旨は第 50 回日本結核病学会総会で報告した。

本研究は文部省科学研究補助金によつて行なつた。

文 献

- 1) David, J. R.: Progress in Immunology, p.399, Editor B. Amos Academic press, New York, 1971.
- 2) Machaness, J.B.: ibd. p.413, 1971.
- 3) Lefford, M.J.: ARRD, 111: 243, 1975.
- 4) Claman, H.N.: Proc. Soc. Exp. Biol., 122: 1167, 1966.
- 5) 野本亀久雄: 蛋白質核酸酵素, 18: 168, 1973.
- 6) 志摩清: 結核, 48: 521, 1973.
- 7) Fahey, J.L. and Mckelvey, E.M.: J.Immunol., 94: 84, 1965.
- 8) Faulkner, J.B. et al.: Am. J. Clin. Path., 48: 556, 1967.
- 9) 佐竹辰夫: 現代医療, 1: 240, 1968.
- 10) 尾辻省悟・奥野馨二: 臨床免疫, 4: 901, 1972.
- 11) 山崎二郎: アレルギー, 18: 594, 1969.
- 12) 戸田武二: 生物物理化学, 13: 83, 1968.
- 13) 佐藤徳蔵: 北海道医学雑誌, 40: 151, 1965.
- 14) 斎藤玲子・石橋凡雄・杉山浩太郎: 九大胸部疾患研究所紀要, 15: 1, 1972.
- 15) Shima, K. et al.: Amer. J. Path., 67: 159, 1972.
- 16) Ando, M. et al.: J.Immunol., 109: 8, 1972.
- 17) Dannenberg, A.M., Jr. et al.: J.Immunol., 109: 1109, 1972.
- 18) Horner, G. and Elliot, G.B.: Canad. Med. Ass. J., 92: 461, 1965.
- 19) Asherson, G. L. and Stone, S. H.: Immunol., 9: 205, 1965.