

被働性過敏症に於ける感作持続期間に就て

(過敏症研究第2報)

岡山大学医学部衛生学教室(主任 緒方教授)

山下敬三

[昭和29年4月7日投稿]

第1章 緒論並に文献

1907年 M. Nicolle¹⁾ はアルツス現象に関する研究の中に於て馬血清により感作されたる家兎の血清を他の正常家兎に注入すれば後者も馬血清に対して過敏となり24時間後馬血清を皮下に注射すれば定型的な浸潤を生ずることを実験し其の後間もなく Richet²⁾ は貽貝の毒素に対する過敏性を感作犬から正常犬に移すことに成功せり。又同年 Otto³⁾ も海馬に就て同様被働性過敏症実験を試み、その潜伏期は抗体の腹腔内注射に於ては24時間を以て最適とすることを報告せり。斯の如く Nicolle, Otto 等により過敏性が他働的にも賦与され得る事実が明かにされて以来、本現象に關与する感作免疫血清量、再注射抗原量、潜伏期並に感作持続期間等の問題は注目の焦点となり今日に到る迄多数の業績の発表を見たり。Ottoは過敏性は異種蛋白に依り免疫されたる動物の沈降素血清中に含まれると述べ Doerr u. Russ⁴⁾ は感作力と沈降素との間の量的關係に就て検索せり。又潜伏期に就ては Friedberger 派は体液説の立場より過敏症発現に一定の潜伏期を要するは試獣の体内に注入せられたる異種抗体即ち感作免疫体自身の抑制作用なりと唱へたるも、之は Doerr u. Russ., Weil, Coca 等により否定せられ此等は体細胞説の見地から潜伏期は体細胞が被働的に注入せられたる感作抗体を必要量迄吸着し結合するに要する時間なりと主張せり。然るに之等の問題に就て明快なる解決を与へたるは緒方教授⁵⁾にして1927年同教授により沈降反応に於ける抗体稀釈法が提唱せられて以

来同教室景山⁷⁾、白玖⁸⁾、杉本⁹⁾、伊東¹⁰⁾、桑名¹¹⁾、石原¹²⁾、大田原¹³⁾等により、被働性過敏症に於ける過敏原、過敏性抗体の量的關係は詳細に研究せられ、即ち被働性過敏症に於ては過敏症の程度は沈降素量の大小に比例すること換言すれば動物に於ける感作状態の強弱と其の血清が他働的に感作する能力の大小は従来用いられたる Uhlenhuth 氏沈降素価の高低よりも緒方氏抗体稀釈法に於ける稀釈沈降素価の多少により緊密に指示されるという事実を証明し此の方面の研究に一新紀元を劃せり。潜伏期の問題に就いても景山⁶⁾は稀釈沈降素価の高価なる免疫血清を用うれば同種免疫血清のみならず異種免疫血清を以てしても殆んど潜伏期なくして被働性過敏症を起し得るものならんとの予想の下に極めて高価なる稀釈沈降素価を有する抗卵白家兎血清を以て海馬を感作し抗体稀釈法に基き測定したる結合帯相当量の抗原再注射を行いたるに静脈内注射の場合は5分腹腔内注射の場合は5時間の潜伏期にて過敏症死を起さしむることに成功せり。更に湊¹⁴⁾は抗牛血清免疫家兎血清を用いて異種被働性過敏症実験を試み感作沈降素増加により潜伏期を5分迄短縮せしめ得ることを報告せり。又大田原¹³⁾は同種並に異種分離沈降素の感作力の強弱を潜伏期の短縮により比較研究し同種分離沈降素の異種の夫れと比し感作力大なることを証明せり。

以上の如く被働性過敏症の潜伏期を短縮せしむる方向への業績は多数の学者より報告せられたるも其の多くは過敏症発現時期に関する研究にして発現より消失に到る迄の期間即ち感作持続期間に就ての研究は比較的少し。

感作消失時期と過敏性との関係については Rosenau u. Anderson¹⁶⁾ は被働性感作後26日迄弱度ながら過敏性の存在することを述べ、Weil¹⁶⁾¹⁷⁾ は同種被働性過敏症に於て感作後60~70日迄過敏性を証明し得たりと言ひ、又 Wei¹⁸⁾, Coca u, Kosakai¹⁹⁾ 等に依れば異種被働性過敏症に於ては感作後6日迄は過敏性を証明し得るも其の後は急速に過敏性減退し6日より14日の間に於て消失するに到ると言わる。而して前記諸研究者の実験に於ては果して動物を感作するに何程の沈降素量を以てせしや、又発症注射に於ても再注射せし抗原量が果して適当なりや否や等の疑問多く感作沈降素量及び発症注射量に於て満足し得ず。この点につき当教室湊¹⁴⁾ は抗牛血清免疫家兎血清による被働性過敏症実験を試み結合帯相当量の抗原再注射により過敏症ショック死を惹起し得るは500単位感作の場合には感作後48時間迄にして72時間にては最早過敏症ショック死を惹起し得ず、感作沈降素量を増加するにしたがい1000単位の場合には4日間持続し5日目には消失し、2000単位の場合には7日間持続し8日目に消失し4000単位の場合に於ては8日間持続し9日目に消失する結果を得たり。又大川²⁰⁾ は抗牛免疫家兎血清による異種海鯊被働性過敏症実験に於て再注射抗原量を結合帯相当量より増加するに従いある範囲内迄潜伏期を短縮或は感作持続期間を延長し得ることを報告せり。

余は緒方氏抗体稀釈沈降反応により其の沈降素量を正確に測定せる、抗卵白免疫家兎血清を用いて海鯊を血中1c.c. 当り沈降素量夫々5単位、10単位、20単位、40単位、となるが如く感作して被働性過敏症の実験を行い、感作消失時期を系統的に追求すると共に血中に於ける補体及感作抗体の消長に就き検索せり、以下其の成績について報告せんとす。

第2章 実験材料並に実験方法

第1節 実験材料

実験動物としては体重220瓦より340瓦迄の健康活潑なる海鯊を選び使用せり。免疫原

並に再注射抗原として10%卵白生理的食塩水溶液を使用せり。抗原溶液の製法は前報に詳細に述べたるにより略す。被働性感作に使用せる抗血清は次の如くして調製せり。

10%卵白溶液を家兎の耳静脈に3日の間隔を置いて初回3c.c. 第2回目より5c.c. 宛15回免疫し最後の注射より7日目に無菌的に全採血を行い血清を分離し防腐剤を加へることなく冷蔵庫内に保存して実験に供せり。

第2節 実験方法

抗卵白免疫家兎血清を用いて海鯊を被働性に感作するに当り一定の量的条件を具備せしめたり。即ち被験海鯊を4群に分ち血中沈降素量が血液1c.c. 当り5単位、10単位、20単位、40単位となる如く感作を行へり。この際の5単位感作とは感作海鯊の血液1c.c. 中に5単位の沈降素を含有せるを意味し、例えば体重260瓦の海鯊の推定血液量は $260 \div 13 = 20c.c.$ なるを以て其の血液1c.c. 中に5単位の沈降素を含有せしむるためには感作沈降素量として $5 \times 20 = 100$ 単位を必要とする訳なり。若し抗血清の稀釈沈降素価512なる時には $100 \div 512 = 0.19$ 即ち0.19c.c. の免疫血清量を必要とす。感作部位はすべて頸静脈内を選べり。

第一項 抗原再注射法

抗原再注射即ち発症注射はすべて潜伏期24時間及其の倍数の時間後に於て結合帯相当量の抗原を頸静脈内に注射せり。免疫血清の結合帯より結合帯相当量の算出方法は前報に於て詳述したるを以て之を略す。

第二項 過敏症状

過敏症状の程度及び記載法はすべて前報と同一なるも本報に於ては感作持続期間決定の目標として発症注射後5分間に定型的過敏症状を惹起して「ショック」死に陥るものを標準とせり。

第三項 補体価測定法

過敏症前後に授取せる海鯊血清を生理的食塩水を以て通降的に稀釈し、次で2単位の抗山羊溶血素及び5%の山羊血球浮游液を各々等量に混じ37°Cの孵卵器に2時間保つた後

其の溶血度を検し完全溶血最後の試験管の海
 溟血清の絶対量を以て補価とせり

第3章 実験成績

第1節 抗卵白免疫家兎血清の沈降反
 応及び血清蛋白分割

被働性感作に使用せる抗卵白免疫血清 A, B

の緒方氏抗体稀釈沈降反応による成績は第1
 表及び第2表に示す如くなり 抗血清 A は稀
 釈沈降素価 1 : 512, 結合帯 1 : 320, 抗血清
 B は稀釈沈降素価 1 : 1024, 結合帯 1 : 320 を
 示し何れも高価にして被働性感作に適当なり。
 (第1表及び第2表)

第一表 抗卵白免疫家兎血清 A の沈降反応

抗体稀釈度										
抗原稀釈度	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024
1 : 5	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 10	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 40	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 80	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 160	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 320	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 640	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 1280	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 2560	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 5120	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

第二表 抗卵白免疫家兎血清 B の沈降反応

抗体稀釈度											
抗原稀釈度	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024	1 : 2048
1 : 5	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 10	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 40	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 80	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 160	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 320	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 640	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 1280	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 2560	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 5120	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 10240	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1 : 20480	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

抗血清 A のチセリュウス電気泳動装置に
 による血清蛋白分割は第1図の如く「アルブミ
 ン」62.8%, α-「グロブリン」4.04%, β-
 「グロブリン」13.3%, γ-「グロブリン」19.7
 %にして総蛋白量は 7g/dl なりき 之を正常
 家兎血清と比較する後者5に例の平均は「ア

ルブミン」72~76%, α-「グロブリン」3~5%,
 β-「グロブリン」は 10~14%, γ-「グロブリ
 ン」8~15%にして, 高度に免疫せる抗血清
 に於ては「グロブリン」量は正常血清に比較
 して増加し殊にγ-「グロブリン」量は著しく
 増加せるを見る。(第1図)

第4章 総括並に考按

以上実験の結果を総括し且つ多少考按を加えんとす。Nicolle, Otto 等により過敏性が他働的に賦与されると言う事実が明にされて以来被働性過敏症に関して感作免疫血清量、再注射抗原量、潜伏期並に感作持続期間等の諸問題に就て多数の業績の発表を見たるも之等は何れも過敏性抗体たる沈降素の測定方法に不充分なる点多く過敏原、過敏性抗体間の詳細なる量的関係全く不明なりき。1927年当教室緒方益雄教授により沈降反応に於ける抗体稀釈法提唱せられ爾来当教室諸先輩により被働性過敏症に於ける抗原抗体の量的関係は詳細に検索せられ此の方面の研究に著しき進歩をもたらすに到れり。緒方氏抗体稀釈法を応用して被働性過敏症に於ける感作沈降素量と被働性過敏性持続期間との関係を攻究せるものには景山、湊、大田原等の報告ありて精細に検索せられたるも、感作沈降素量と被働性過敏性持続期間との関係については其の研究少く僅かに湊、大川等の成績あるに過ぎず、依て余は高価なる抗卵白免疫血清を用いて海猿被働性過敏症実験を試み感作沈降素量と過敏性持続期間との関係に就て検索せり。感作方法は被働性海猿血液 1c.c. 当り血中沈降素量が夫々5単位、10単位、20単位、40単位となる如く感作を行いたり。

先ず感作抗体単位量と抗体の血中存在期間との関係を同一海猿について日を追つて追求し一般に血中の抗体は注入抗体量の多寡に比例して血中に存在するものにして多量の抗体にて感作を行えば長く血中に存在することを知り得たり。次で過敏症「ショック」死を判定標準として感作沈降素量と過敏性持続期間との関係を検索して次の成績を得たり。即ち5単位感作にては潜伏期 24時間、48時間、72時間、96時間何れの場合に於ても結合帯相当量の抗原再注射により定型的過敏症「ショック」死を惹起し得ず、10単位感作の場合は感作後24時間より6日迄はすべて結合帯相当量の発症注射により定型的過敏症「ショック」死を

惹起し7日目が丁度過敏症「ショック」による生死の境界なるが如き結果を得たり。更に感作単位が増加して20単位とする時は感作後24時間より7日迄はすべて定型的過敏症「ショック」死を早し其の最長の過敏性持続期間は10日を示せり。40単位感作の場合には感作後24時間より16日迄はすべて定型的過敏症「ショック」死に陥り海猿生死を基準とする最長過敏性持続期間は19日なることを認めたり。以上により感作沈降素量の増加とともに過敏性持続期間の延長することを明かにし得たり。尚感作海猿流血中の沈降素は感作後単時間の間は多く感作後時間の経過に従つて或は組織細胞に鉤着せられ或は排泄せられ次第に流血中より減少消失するものにして、一方組織細胞に結合せらるる抗体は感作直後より次第に増加し一定期間経過後次第に減少し行くものにして、それ故流血中の沈降素のみを以て直に感作程度の強弱を云々することは早計にして実験成績上感作後に於ける流血中沈降素量の消長と過敏性持続期間とを相対称する時、一定潜伏期経過後は過敏症「ショック」死を判定標準とする過敏性の強さは略々血中の沈降素量に比例して減少し行くものと考へて差支なかるべし。又過敏症発症前後に於ける血中補体価の変動は注入せる抗体量の高単位なる程抗原再注射後の補体価の減少著しき結果を得たり。

第5章 結 論

稀釈沈降素価の高価なる抗卵白免疫家兎血清を以て海猿を被働性に感作し結合帯相当量の抗原を再注射して被働性過敏症実験を行い感作沈降素量の感作持続期間に及ぼす影響を検索し次の成績を得たり

1. 被働性に感作せられたる海猿流血中の沈降素は感作沈降素単位量の高価なる程血中に長く残存す。
2. 海猿の過敏症「ショック」による生死を判定基準とせる過敏性の持続期間は感作沈降素単位量の増加とともに延長す。
3. 過敏症発症前後に於ける血中補体価の

変動は感作沈降素単位量の大なる程抗原再注射後の補体価の減少度著し。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲と

を賜りたる恩師緒方教授に対し謹みて謝意を表す。

本論文要旨は昭和28年10月第2会アレルギー学会に於て発表せり。

文 献

- 1) Nicolle, · Ann. Inst. Pastur. T. 21, P. 128, 1907.
- 2) Richet, . ibid., T. 21, P. 497, 1907.
- 3) Otto, . Münch. med. woch., Nr. 54, S. 1665, 1907.
- 4) Doerr u. Russ, Zeitschr. f. Immunitäts f., Bd. 3, S. 181, 1909.
- 5) 緒方益雄 : 第1回衛生学, 微生物学, 寄生虫学会講演.
- 6) 緒方益雄 . 岡医雑, 第41年, 3号, 694頁. 昭和4年.
- 7) 影山 岡医雑, 第41年, 2号, 392頁. 昭和4年.
- 8) 白玖 : 岡医雑, 第42年, 6号, 1372頁. 昭和5年.
- 9) 杉本 . 岡医雑, 第41年, 11号, 2562頁. 昭和4年.
岡医雑, 第42年, 9号, 2241頁. 昭和5年.
- 10) 伊東 . Arb. med. Fak. Okayama, Bd. 3, Ht. 1, S. 436, 1934.
- 11) 桑名 : Arb. med. Fak. Okayama, Bd. 2, Ht. 3, S. 436, 1934.
- 12) 石原 : ebeuda, Bd. 4, Ht. 2, S. 233, 1934.
- 13) 大田原 . 岡医雑, 第51年, 6号, 1343頁. 昭和14年.
- 14) 湊, 岡医雑, 第48年, 7号, 1689頁. 昭和11年.
- 15) Rosenau & Anderson, : Immunity principles & Application in Medicin and public Health, P. 347, 1939.
- 16) Weil : Zeitschr. f. Immunitäts f., Bd. 20, S. 119, 1914 Bd. 22, S. 59, 1914 Bd. 23, S. 1, 1914.
- 17) Weil : J. of Immünol., Vol. 1, P. 1, 1916.
- 18) Weil u. Coca : Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 17, S. 141, 1913,
- 19) Coca u. Kosakai : J. of. Immünol., Vol. 5, P. 297, 1920.
- 20) 大川 . 岡医雑, 第54年, 12号, 1895頁, 昭和17年.

Department of Hygiene, Okayama University Medical School.

(Director : Prof. Dr. M. Ogata)

Studies on the sensitizations period of passive anaphylaxis.

By

Keizo Yamasita.

The duration of sensitization in guinea pig injected with antiegg white rabbit serum was measured by the passive anaphylactic method.

The results were as follows,

1. The precipitin of the passive sensitized guinea pig remained in its blood vessel in proportion to sensitized precipitin titer.

2. The duration of sensitization measured by foetal anaphylaxis took a longer time in proportion to sensitized antibody titer.

3. It was found that the complement titer after anaphylaxis proved decrease in proportion to the sensitized precipitin titer.