

重症消化不良症(乳児腸炎)の血清蛋白分層 変動の意義に関する研究

第 3 篇

網内系填塞家兎の血清蛋白分層像

岡山大学医学部小児科教室(主任:浜本教授)

佐 野 英 二

[昭和29年10月23日受稿]

緒 言

第1篇,第2篇に引続き γ グ分層の変動と,重症消化不良症発生病理との関係を追求した。 γ グはすべて抗体であるわけではなく,又すべての抗体が γ グに含まれるわけでもないが, γ グが抗体と最も密接な関係を有する分層である事は広く認められている。一方抗体並に γ グの産生母地に関しては幾多の説明があり,帰一するところを知らない有様であるが,少くとも網内系は抗体産生に関与するものと考えられている¹⁾²⁾³⁾ 従つて何らかの機転で網内系機能が低下した場合には, γ グが減少する事になる。こゝで私は第1篇,第2篇に述べた慢性鬱熱や低蛋白食の代りに,本篇では長期間の網内系填塞を行い,之が血清蛋白分層特に γ グに及ぼす影響を観察し,網内系が果して γ グ産生に関与するか否かを追求し,引いては重症消化不良症患者及び各種条件の慢性鬱熱幼若獣に於て観察された網内系機能障碍⁴⁾がその低 γ グ血症の原因をなすものであるか否かを確かめんとした。

実験材料並に方法

実験動物には体重1.2乃至2.1kgの健康白色家兎を使用した。

網内系填塞は墨汁並にトリパン青によつた。墨汁作成法は小宮⁵⁾に従い,作成後濾紙で濾過し60°Cの温浴中で1時間加温滅菌し,トリパン青は生理的食塩水に溶解,濾過した

後95°C30分間滅菌した。以上の溶液は何れも5日毎に作製し氷室に貯蔵しおき,用に臨んで加温使用した。

填塞方法,墨汁では2%溶液を1日1回15cc宛連続30日間,トリパン青では1%溶液を1回5cc宛連続21日間共に耳静脈より注入した。

何れも最終回の注入後12時間絶食状態においた後,頸静脈より採血し,総蛋白濃度を硫酸銅法により,蛋白分層をTiselius電気泳動法により測定した。泳動条件その他は電気泳動研究会規定⁶⁾に従つた。

実験成績

一般症状,填塞物質があまり大量過ぎると試獣を斃す事があるが,相当量を用いなければ填塞の目的を達しないため,私は上記の様に長期に亘り大量を使用した。従つて対照群は1匹も死亡しなかつたが,墨汁填塞群は5匹中2匹,トリパン青填塞群は7匹中2匹が死亡した。実験開始前と注入後21日目の体重の変動は第1表に示す様に対照群は増加したが,填塞群はトリパン青群第5例の他はすべて増加が思わしくなかつた。

血清蛋白分層値,第1表の様に総蛋白濃度は対照群では5.92g%,トリパン青群,墨汁群では夫々5.7g%,5.76g%で,填塞群が何れも低値であつた。アルブミンも対照群では62.1%,3.68g%であつたが,トリパン青群,墨汁群では夫々61.0%,3.48g%,56.5%,

3.25g%で何れも減少していた。従つて両填塞群の蛋白商は対照群に比し低値であつた。グロブリン各分層に就てみると、 α グはアルブミンとは逆に百分率でも絶対濃度でも両填塞群の方が遙に高値であつた。即ち対照群の

7.6%, 0.45g%に対しトリパン青群では11.3%, 0.64g% (対照群の142%), 墨汁群では14.5%, 0.84g% (対照群の187%)であつた。 β グには著変を認めなかつた。最も著明な変化を示したのは γ グで、両填塞群で

第1表 網内系填塞家兎血清蛋白分層値 (総蛋白濃度 単位 g% 各分層上段は百分率 下段は絶対濃度)

	動物 番号	総蛋白	アルブミン	グロブリン	α ・グ	β ・グ	γ ・グ	A G	体 重 (瓦)	
									開始時	終了時
トリパン 青填塞群	1	5.4	61.6 3.33	38.4 2.07	12.1 0.65	15.5 0.84	10.8 0.58	1.60	1440	1560
	2	5.6	63.7 3.57	36.3 2.03	12.7 0.71	10.9 0.61	12.7 0.71	1.72	1200	1240
	3	6.2	61.5 3.81	38.5 2.39	11.6 0.72	15.4 0.96	11.5 0.71	1.59	1830	1760
	4	5.4	56.9 3.07	43.1 2.33	9.8 0.53	22.5 1.22	10.8 0.58	1.32	1450	1350
	5	5.9	61.4 3.62	38.6 2.28	10.1 0.60	13.8 0.81	14.7 0.87	1.59	1450	1750
	平均	5.7	61.0 3.48	39.0 2.22	11.3 0.64	15.6 0.89	12.1 0.69	1.56		
墨汁填塞群	1	5.8	65.5 3.80	34.5 2.00	9.1 0.52	12.7 0.74	12.7 0.74	1.89	1970	2030
	2	6.1	57.1 3.48	42.9 2.62	9.0 0.55	22.6 1.38	11.3 0.69	1.33	2070	2100
	3	5.4	46.9 2.53	53.1 2.87	25.4 1.37	17.1 0.93	10.6 0.57	0.88	1500	1680
	平均	5.76	56.5 3.25	43.5 2.51	14.5 0.84	17.5 1.01	11.5 0.66	1.29		
対 照 群	1	5.6	66.4 3.72	33.6 1.88	5.2 0.29	12.9 0.72	15.5 0.87	1.97	1500	1700
	2	6.0	60.6 3.64	39.4 2.36	7.5 0.45	16.9 1.01	15.0 0.90	1.53	1500	1610
	3	6.1	60.5 3.69	39.5 2.41	10.2 0.62	15.3 0.93	14.0 0.86	1.53	1650	1750
	4	5.9	62.9 3.71	37.1 2.19	7.8 0.46	13.8 0.81	15.5 0.91	1.67	1450	1970
	5	6.0	60.3 3.62	39.7 2.38	7.0 0.42	16.1 0.97	16.6 0.99	1.51	1500	1720
	平均	5.92	62.1 3.68	37.9 2.24	7.6 0.45	15.0 0.89	15.3 0.90	1.63		

第2表 対照群と網内系填塞群の比較

(絶対濃度より算出)

	総蛋白	アルブミン	グロブリン	α ・グ	β ・グ	γ ・グ
トリパン青注入群 対 照 群	96.2	94.5	99.1	142.2	100.0	76.6
墨汁注入群 対 照 群	97.2	88.3	112.0	186.6	113.4	73.3

(百分率より算出)

トリパン青注入群 対 照 群		98.2	102.9	148.6	104.0	79.0
墨汁注入群 対 照 群		90.9	114.7	190.7	116.6	75.1

は全例に互り百分率に於ても絶対濃度に於ても著しく低値であつた。即ち对照群の γ グは15.3%, 0.90g%であつたが、トリパン青群では12.1%, 0.69g% (对照群の77%), 墨汁群では11.5%, 0.66g% (对照群の73%)で著明に減少していた。今危険率5%として推計学的検討を行つてみると、对照群に比し両填塞群共 α グの増加並に γ グの減少が百分率も絶対濃度も有意と認められる。

解剖的所見。トリパン青並に墨汁注入により最も著明な変化を示したのは肝及び脾で、夫々青変、黒変し、殊に脾では臓器の腫大がみられた。ついで骨髓、肺、淋巴腺等も着色していたが、程度は前者程強くなかつた。墨汁群では肝、脾共墨汁粒子で掩われ、組織の変化をうかがい得ない位であつた。トリパン青群の組織所見は次の通りである。

肝。星細胞は多数の微細なトリパン青顆粒（以下ト顆粒と記す）を摂取し、一部は胞体が円形又は楕円形に腫大し管腔内に遊離せんとして居り、ト顆粒は中心静脈に近い方が著明である。肝細胞も多少腫大し、中等度に微細なト顆粒が認められる。

脾。含顆粒細胞は洞上皮細胞及び細網細胞である。淋巴濾胞では細網細胞の軽度増殖及び萎縮があり、ト顆粒が散在性に摂取されている。脾洞は広く、腫大した洞上皮の脱落が著明である。細網細胞の部分では一部の細網細胞は繊維性となつて居り、その部にト顆粒が中等度に認められる。

肺。肺胞中隔に於てト顆粒を貪喰せる細胞が認められ、肺胞中隔が肥厚し中隔細胞は軽度に増殖している。

淋巴腺。縁洞及び中心洞に於て脾と同様に洞上皮の腫大及びト顆粒がみられるが、細網細胞のト顆粒貪喰は少い。一部にエオシン嗜好細胞並に多数の多核白血球が認められるが、形質細胞増加の傾向はみえず、細網細胞の一部は繊維性に傾いている。

骨髓。毛細血管内皮細胞は著明にト顆粒を貪喰している。

副腎。毳状層及び索状層の部の細網細胞は微細なト顆粒を摂取しているが、腫大はあまり著しくない。網状層の部の細網細胞は顆粒少く、むしろ核濃縮が著明である。

之等は何れも網内系填塞が充分に行互つている事を示していた。

考 按

抗体の産生母地に就ては幾多の説が行われている。天野³⁾は抗体グロブリンを産生するのは外膜形質細胞系であり、網内系はグロブリン産生には直接関与しないが、固形抗原の破砕により之を自家中の抗体産生に利用するか、又破砕抗原が外膜形質細胞系にふれて生じた抗体を貪喰保存する点で関係があるという二系性免疫論を提唱して居り、この説を支持する人は少くない。教室の猪木⁷⁾も脾及び骨髓の形質細胞が抗体を産生するらしいと推定した。一方木村¹⁾は組織培養法により脾をはじめ網内系に富む組織の抗体産生能を立証し、Sabin²⁾も網内系細胞は正常時グロブリンを産生し、抗原が之に作用すればグロブリン合成が特殊の変化をうけて抗体となるものと推測した。今日のところでは抗体産生母地として両者が認められている。網内系填塞や脾剔出で網内系機能を削減し、血清抗体価や血清蛋白の変化を追求した報告は甚だ多い^{8) 9) 10) 11) 12) 13) 14)}。然しその填塞方法や検査方法が異なる為か、それ等の成績は必ずしも一致していないが、凝集素、沈降素、溶血素など各種抗体の産生は多くの場合低下している。中には抑制作用なしというもの、或は機能亢進を唱えるものもあるが、之は動物の種類や填塞物質の種類等により網内系への沈着状態や毒力が異なる為と考えられる。例えば填塞物質は必ずしも撰択的に網内系のみを障碍するとは限らず、又もし毒性が強い場合は充分な填塞状態に達する前に動物が斃死してしまう。之等の点を考慮し本実験では毒性小で

あり、比較的よく皮下組織にも吸収される填塞物質を選んだのであるが、之でも填塞程度の強弱により実験成績には差が出来る。例えば Jungeblut¹⁶⁾ も少量及び大量の墨汁で家兎を填塞し沈降素産生を検すると、少量ならば沈降素形成を刺戟し、大量ならば抗体の減少を来す事を見、「弱い刺戟は充進せしめ、強い刺戟は麻痺せしむ」という生物学の基本原則の妥当性をこゝにも確認している如きである。之に対し本実験では填塞方法、死後の病現組織像及び填塞獣の死亡率等から考えて填塞は長期且充分であつたと確認される。かゝる動物の血清蛋白を電気泳動法で検し、前述の様に撰択的に γ グ分屑の有意な低下を証し得た。この事は網内系填塞と血清蛋白像の変化に就て一つの重要な事実を提供したものと考える。即ち網内系を長く充分に填塞すると、 γ グ産生は抑制される事が明かとなつたのである。

嘗て教室の畑野⁴⁾はAdler u. Reimann のコンゴロート法により、重症消化不良症患児並に慢性鬱熱幼若家兎の網内系機能低下を認め、後者の網内系機能は平温環境下におけばやがて正常に復する事から、その機能低下が鬱熱による事は確定的であると述べた。

又藤原¹⁶⁾は重症消化不良症で γ グが他の蛋白分屑に先行して減少するのを見、慢性鬱熱家兎でも同様の成績を観察した。次いで私は第 1, 2 編に於て慢性鬱熱が Plasmapheresis や低蛋白食よりも更に著しい低 γ グ血症を招来する事を報告し、今又網内系填塞が γ グ低下を招来する事を証し得たのである。

之等の成績を総合考察すると、鬱熱により乳児の網内系機能が障碍されて低 γ グ血症が生じ、引いて乳児は Dysergie 状態に陥り、各種感染に対する抵抗力が減弱して一般感染、腸内細菌叢の上昇等を招来し、その結果重症消化不良症を発症するに到る一連の因果関係が明かになつたと考える。

結 論

重症消化不良症並に慢性鬱熱獣にみられる

低 γ グ血症は、網内系機能低下にもとづくものではないかと考え、家兎にトリパン青並に墨汁を注入して網内系填塞を行い血清蛋白像を検したところ、 α グはトリパン青群では 11.3%, 0.64g% (対照群の 142%), 墨汁群では 14.5%, 0.84g% (対照群の 187%) と著しく増加したのに反し、 γ グはトリパン青群では 12.1%, 0.69g% (対照群の 77%), 墨汁群では 11.5%, 0.66g% (対照群の 73%) と著明な低値を示した。之は γ グ産生に網内系が関与し、網内系の機能が低下すれば γ グ産生が障碍される事を示している。

第 1, 2, 3 篇に対する総結論

重症消化不良症患児血清 γ グの低下は既に報告されているが、私にかゝる変化が如何なる機転で発生するものか究明する事により、重症消化不良症発生病理の一端を追求せんとした。

即ち我国初夏の高温高湿環境にもとづく乳児の慢性鬱熱が原因ではないかと考え、先づ慢性鬱熱状態にした幼若犬に Plasmapheresis を行い、その血清 γ グの恢復状況を平温環境下の対照獣と比較したところ、著しく遅延しているのを認めた。之より慢性鬱熱は間葉機能を低下させ γ グ産生を抑制する事を知つた。

ついで鬱熱と離乳期乳児の陥りやすい低蛋白栄養の何れが低 γ グ血症の主原因であるかを検討した。今幼若犬に低蛋白食を投与しても血清 γ グは低下せず、之に鬱熱が加わつてはじめて低 γ グ血症が発生したのを認め、低 γ グ血症の発生に対しては鬱熱が低蛋白栄養より重要な原因であると推察した。

更にかゝる低 γ グ血症は鬱熱による網内系機能障碍の結果ではないかと考え、家兎に網内系填塞を行い血清蛋白分屑像を検したところ、 γ グは対照群より明に低値である事を認め、第 1, 2 篇に於ける γ グの低下は鬱熱による網内系機能障碍にもとづくものと考えらるに到つた。

かくの如く鬱熱により網内系機能が低下し

て低 γ 血症が生じ、引いて乳児は Dysergie 状態に陥り、各種感染に対する抵抗力が減弱し、腸内細菌叢の異変や上昇を招来し、こゝに重症消化不良症発生の礎地が作られるものとする。

拙筆に臨み本研究を命ぜられ終始御懇篤な御指導

と御校閲を忝うした恩師浜本教授に満腔の謝意を捧げると共に、絶えず御助言をいたゞいた小児科教室藤原講師並に病理所見について御指導を賜はりし病理学教室佐藤助教授に深甚の謝意を表します。

本稿の要旨は昭和26年4月、第54回日本小児科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 木村 廉：組織培養。昭22.
- 2) Sabin, F. R. · J. Exp. Med., 70, 67, 1939.
- 3) 天野重安：血液学の基礎。602頁, 1948.
- 4) 畑野栄一：岡山医学会雑誌。65巻, 409頁, 418頁, 昭28.
- 5) 小宮悦造：熊本医学会雑誌。5巻, 1頁, 昭4.
- 6) 電気泳動研究会 Tiselius 電気泳動実施規定。昭25.
- 7) 猪木悌三：岡山医学会雑誌。64巻, 1369頁, 昭27.
- 8) Tsunekawa, S. J. Biochem. 6, 237, 1926.
- 9) 斎藤彰寿：乳児学雑誌。26巻, 141頁, 昭14.
- 10) 沢田利：大阪医学会雑誌。34巻, 1109頁, 昭10.
- 11) Cutting, W. C., Cutter, R. D. · Am. J. Physiol. 114, 224, 1935.
- 12) 中村真一：熊本医学会雑誌。5巻, 323頁, 昭4.
- 13) 石島福督：千葉医学会雑誌。6巻, 1120頁, 昭3.
- 14) 佐々木貞雄：岡山医学会雑誌。42巻, 1238頁, 昭5.
- 15) Jungeblut, E. · Erg. Hyg. Bakt., 11, 1, 1930.
- 16) 藤原 弘：日本小児科学会雑誌。55巻, 340頁, 403頁, 昭26.

Department of Pediatrics, Okayama University Medical School.
(Director · Prof. Dr. E. Hamamoto)

Study on the Significance of Changes in Serum Protein Fractions in "Jusho-Shokafuryosho", a Serious Infantile Dyspepsia in Japan.

Chapter III. Serum Protein Fractions in Blocked Rabbits.

By

Eiji Sano.

Rabbits were blocked with injections of trypan blue and Indian ink and their serum protein fractions were studied.

α -globulin was remarkably high in the group of blocked rabbits. γ -globulin in the group blocked with trypanblue was 12.1%, 0.69g% (77% in control group) and that in the group blocked with Indian ink was 11.5%, 0.66g% (73% in control group) indicating remarkable decreases.

This means that the reticuloendothelium may play a role in the production of γ -globulin and that if its function is disturbed, the productin of γ -globulin will decrease.

The above mentioned results reveal that hypo- γ -globulinaemia in dogs reared in high

temperature and high humidity in chapters 1 and 2 is due to reticuloendothelial functional disturbances.

Summarizing the results in chapters 1, 2 and 3, it is evident that hypo- γ -globulinaemia in Jusho-Shokafuryosho is due to reticuloendothelial functional disturbances caused by high temperature and high humidity and that high temperature and high humidity play an important role in the pathogenesis of this disease.
