

異種臓器抗体に関する研究

第 2 編

異種臓器抗体負荷による生体反応について

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

山 崎 謙 三 郎

〔昭和34年9月15日受稿〕

1. 緒 言

或動物を異種動物臓器抽出抗原を用いて感作してえられた抗臓器血清を元の動物に負荷した場合、どのような変化が生体に惹起されるであろうかという問題に関しては、1898年 Bordet が溶血素を発見して以来、現在迄に多数の研究が行われて来た。その結果こうした所謂 Cytotoxin は感作に使用した該当臓器に特異的な変化をもたらすという説とそれを否定する説とがあり、その当否をめぐる今なお多くの論議が行われている。即ち20世紀に入つて Delezenne¹⁾, Joannovics²⁾ らは Hepatotoxin を、又 Lindemann³⁾, Lüdke u. Schüller⁴⁾, Wilson a. Oliver⁵⁾ らが Nephrotoxin を夫々単独に使用して機能的並びに組織学的所見よりその該当臓器の特異性を強調したが、佐多は Hepatotoxin, Nephrotoxin の両者を使用して実験し、夫々に比較的な臓器特異性があり他臓器にも多少の変化を見た述べている。処で Pearce⁶⁾ は肝、腎の他に副腎及び膀胱で感作した抗血清を注射して起る臓器の変化を検して、肝、腎では比較的特異性が認められるが副腎及び膀胱には特異性がないことを明らかにしたのを始めとして、Woltmann⁷⁾ は山羊各種臓器（大動脈内膜、淋巴腺、脾、肝及び腎）の Cytotoxin を作成して鷺鳥に負荷し、その血液学的変化（白血球分類、赤血球数及び白血球数）及び組織学的変化を観察してその特異性を否定した。又本多⁸⁾ も Hepatotoxin, Myotoxin u. Kardiotoxin により実験を行い、その特異性に否定的な見解を述べた。そしてその後馬杉⁹⁾ は所謂馬杉腎炎を作成して Nephrotoxin の臓器特異性を強調している。著者は第1編で異種（犬）胆のう、結腸抽出抗原により家兔を感作したさいの生体反応及び該抗原の特異性について観察したが、本編ではこれら該当臓器抗血清を犬に負荷することによつて

胆のう、結腸粘膜抗原の臓器特異性の有無について若干の検討を加えた。

2. 実験材料並びに実験方法

2. 1 実験動物

体重 10 kg 前後の健康雑種雄性犬28頭を使用し、数日間一定の食餌で飼育した後実験に供した。

2. 2 実験方法

2. 2. 1 抗血清作製

胆のう、結腸粘膜抗原を夫々 2.0 cc/kg、週3回、合計15～21回負荷して感作し、感作終了後1週間を経て該抗体価の最高値に達した時期に家兔の頸静脈から全血を脱血し、型の如く血清を分離した。

2. 2. 2 抗血清負荷法

抗血清は滅菌生理的食塩水にて2～3倍に希釈し、犬の股静脈より極めて徐々に注射した。注射量は抗血清 0.25 cc～3.0 cc/kg とし、注射回数は1～2回とした。

2. 2. 3 臓器（胆のう、結腸）抗原の調製

抗原の作製は健康雄性犬を脱血致死させて生理的食塩水で下大静脈より充分灌流後、胆のうを可及的無菌的に肝より剝離し、輸胆管を切断した後マーズン加生理的食塩水中に浸し、次の方法によつて乳剤にした。即ち胆のうを滅菌した鋏で切開し粘濁な胆汁を排除した後、胆のう粘膜を有鉤ピンセットにより鈍的に剝離し、これをマーズン加滅菌生理的食塩水中で胆汁色の殆ど消失する迄数回洗滌し、以上のようにして処理してえられた胆のう粘膜を集めて鋏により可及的細切し、生理的食塩水を加えて硝子製 Homogenizer によつて10%の乳剤とした。結腸粘膜抗原は同様にして結腸を摘出し、糞塊を取除いて内腔をマーズン加生理的食塩水により充分洗滌した後、メスを以てその粘膜を鈍的に剝離し、生理的食塩水を加えて硝子製 Homogenizer によつて

10%乳剤とした。そして更に防腐剤として0.01%の割合にマーゾニンを加えて氷室に保存した。

尚実験に際しては該抗原は可及的新鮮なものを使用した。

2. 2. 4 抗体価測定法

米国陸軍軍医学校法¹⁰⁾による補体結合反応を用いた。被検血清の採取は早朝空腹時股静脈より行い、型のように血清を分離後 56°C, 30 分間非働化したものを使用した。

2. 2. 5 血清補体価測定法

米国陸軍軍医学校法に準じた。

2. 2. 6 血清蛋白像

小林式濾紙電気泳動装置¹¹⁾を使用し、緩衝液は Veronal 緩衝液 (pH 8.9, $\mu=0.1$), 濾紙は Schleicher & Schüll 2043 a を用い、泳動条件は電圧 150 ~ 300 Volt で電流 3 ~ 5 mA で 3 ~ 5 時間泳動を行い、泳動距離は約 8 cm とした。

2. 2. 7 病理組織学的検査

実験犬は最終観察日或は急死を来した例においてはその後、頸動脈より脱血致死させ、夫々所要の内臓を採取した。組織片はフォルマリン固定を行って、パラフィンで包埋し、ヘマトキシリン、エオジン染色で検索した。

3. 実験成績

3. 1 抗犬胆のう粘膜家兔血清負荷犬例

抗犬胆のう粘膜家兔血清を健常犬に負荷した直後 No. 1, No. 2, No. 3, No. 4 では僅かに無力状態、疲労状を呈したが間もなく恢復し、以後一般状態に何等著変を示さなかつた。ただ No. 3 では注射 5 分後に嘔気を 2 ~ 3 回来したが恢復した。No. 5, No. 6 は共に該抗血清負荷後夫々 3 分, 10 分を経て腹位となり、欠伸、嘔気を数回示していたが、No. 5 は嘔吐し、苦悶状を呈した。然し乍ら 2 時間及び 4 時間後には夫々正常状態に恢復した。No. 7 は該抗血清負荷直後僅かに疲労状態となり、腹位をとつていたが恢復した。然し 2 日目以後次第に食欲不振におち入り、10 日目には全身衰弱甚しく、11 日目に斃死した。No. 8 は該抗血清負荷 5 分後嘔気、嘔吐あり 3 時間後に恢復したが、次に食欲不振、全身衰弱を来し 12 日目に斃死した。No. 9 は該抗血清負荷直後何等異常を示さなかつたが、次第に衰弱し該抗血清負荷 7 日後斃死した (表 1)。

3. 1. 1 抗体価及び補体価

抗犬胆のう粘膜抗血清を健常犬に負荷した際の該抗体及び補体価の消長をみると、表 2, 3 のように

表 1 抗犬胆 嚢 粘 膜 家 兔 血 清 負 荷 例

犬 番 号	体 重 kg	性	負 荷 抗 体 価	負 荷 回 数	負 荷 量 cc/kg	実 験 日 間	負 反 荷 後 応	抗 体 価	血 補 体 価	血 清 蛋 白 像	膜 組 織 像	胆 組 織 像
No. 1	11.0	♂	64	1	0.5	14	—				—	+
No. 2	6.3	♂	64	2	0.5 1.0	14	—				±	+
No. 3	9.0	♂	64	1	2.0	14	+					
No. 4	9.5	♂	16	2	1.5 1.5	14	—			Al α β γ Gl	—	—
No. 5	8.5	♂	16	1	3.0	14	+			Al α β γ Gl	+	+
No. 6	7.8	♂	32	1	3.0	14	+					
No. 7	10.3	♂	32	1	3.0	10	+++					
No. 8	9.0	♂	32	1	3.0	10	+++					
No. 9	8.4	♂	32	1	3.0	7	+++					

表 2 抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷例
補体価の消長

犬番号	負荷後の日数	前	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日	10 日	14 日
No. 1	抗体価	16	16	32	16	32	64	16	16
	血清補体価	0.06	0.06	0.04	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
No. 2	抗体価	128	128	256	128	128	256	128	128
	血清補体価	0.06	0.06	0.04	0.04	0.06	0.08	0.06	0.06
No. 3	抗体価	128	128	512	256	512	256	128	128
	血清補体価	0.06	0.06	0.06	0.04	0.04	0.06	0.04	0.06
No. 4	抗体価	16	16	32	64	64	128	64	32
	血清補体価	0.04	0.04	0.06	0.03	0.04	0.04	0.03	0.04

表 3 抗犬胆のう並に結腸粘膜家兎血清負荷例
抗体価の消長

犬番号	負荷後の日数	前	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日	10 日	14 日
No. 5	抗体価	16	16	128	128	16	32	32	16
No. 6	抗体価	4	4	2	64	8	16	8	16
No. 7	抗体価	0	0	8	2	4	4	0	斃死
No. 8	抗体価	4	2	8	4	8	4	4	斃死
No. 9	抗体価	0	0	16	4	4	32	斃死	
No. 9	抗体価	4	4	4	8	32	64	8	4
No. 10	抗体価	8	32	8	32	32	32	32	16
No. 13	抗体価	8	16	8	8	16	16	32	16

負荷第1日目に No. 8 が寧ろ負荷前に比し低値を示しているのを除いては全例原値を示しているが、第2日目には No. 6 を除いて全例該抗体価の上昇がみられ、以後第7日目迄の間に夫々最高値に達し、第10～第14日で前の値に復している。然し No. 4 のように該抗血清を2回負荷した例にあつては負荷前値に復帰する時日が延長し、No. 9 は斃死前に最高値に達している。又この際の補体価の消長は全例において多少の変動はみられるが、略々正常範囲内の動揺であつた。

3. 1. 2 血清蛋白像

抗犬胆のう粘膜家兎血清を健常犬に負荷し経時的に血清蛋白像を観察すると、表4にみるようにアルブミンはやや減少し、 γ -グロブリンはむしろ増加の傾向を示している。又総蛋白量は軽度の減少傾向をみている。

3. 1. 3 病理組織学的所見

抗犬胆のう粘膜家兎血清を健常犬に負荷した際に肝、胆のうの病理組織学的検索を行い検討すると、該抗血清の負荷量、抗体価の高低で多少の相違はあ

るが、肝組織像は表5に示したように No. 1 では肝細胞の変化では極めて軽度の水腫変性や白血球浸潤が見られ、星細胞の腫大、間質の浮腫及び白血球浸潤門脈血管壁の膨化及び胆道系においては胆管上皮の変性が認められた。こうした変化は No. 2 においても略々同様である。ところが該負荷抗血清の抗体価は低値でも負荷量の増量と負荷回数を増加した No. 4 ではこれらの変化が No. 1～No. 3 に比較しやや著明となり、胆道系には胆栓形成が見られ、更に No. 5 ではこれらの変化が著明となつている。胆のうにおける組織像は表6にみるように No. 1 は胆のう炎の像が著明で胆のう上皮細胞の変性及び浮腫像や胆のう壁の肥厚が見られた。かかる変化は No. 2 で更に著明となつている。

3. 2 抗犬結腸粘膜家兎血清負荷犬例

抗犬結腸粘膜家兎血清を健常犬に負荷した際 No. 1, No. 2, No. 3 では殆んど著明な変化は見られなかつたが、No. 1 は負荷直後僅かに無力状態におちいり腹臥位を示していたが回復した。No. 4 は該抗血清負荷2分後突然苦悶状となり奇声を発して

表 4 抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷例
血清蛋白像の消長

犬 番 号	体 重 kg	性	負 荷 抗 体 価	負 荷 回 数	負 荷 量 cc/kg		前	1日	2日	3日	4日	5日	7日	10日	14日	21日
No. 4	9.5	♂	16	2	1.5 1.5	抗 体 価 Albumin % Globulin α% β γ 総蛋白量 mg/dl	16 42.2 10.8 33.7 14.3 6.4	16 45.4 10.5 28.3 15.8 6.3	32 39.0 13.8 26.6 20.6 5.9	64 41.3 9.3 36.0 13.0 6.0		64 37.1 8.5 34.9 19.5 4.9	128 30.4 25.6 28.1 15.9 5.2	64 34.9 18.0 27.1 20.0 5.3	32	
No. 5	8.5	♂	16	1	3.0	抗 体 価 Albumin % Globulin α% β γ 総蛋白量 mg/dl	16 34.9 18.9 29.5 16.7	16 37.6 18.4 30.9 13.1	128 36.4 23.7 26.0 13.9	128 29.3 28.1 31.3 11.3	26.1 23.3 32.7 17.9	16 30.4 18.4 34.2 17.0	32 29.6 20.8 33.9 15.7	32 32 32 32 32	16 33.3 14.9 32.7 19.1	16 37.3 20.7 28.1 13.9

表 5 抗犬胆嚢粘膜家兎血清負荷犬群における肝組織像

犬 番 号	体 重 kg	負荷 抗血清		注射後の反応	毛細管		肝 細 胞					星 細 胞			間 質			門変脈血管壁の化	胆道系	
		抗体価	注射量cc/kg		充血	出血	水腫変性	核変性	細胞壊死	再生像	白血球潤	消耗色素	腫大	増殖	遊細胞走化	浮腫	増殖		白血球潤	胆栓形成
No. 1	11.0	64	0.5	—	—	—	±	—	—	±	—	リボスチン	—	—	+	—	±	+	—	+
No. 2	6.3	64	0.5 1.0	—	—	—	±	—	—	+	+	リボスチン	—	—	+	—	±	＋膨化	—	+
No. 4	9.5	16	1.5 1.5	—	—	—	—	—	—	—	—	リボスチン	—	—	+	+	—	+	＋濃厚胆汁	+
No. 5	8.5	16	3.0	＋度の急性症状	+	—	—	—	—	＋好中球単	—	リボスチン	—	—	+	—	＋好中球単	+	—	+

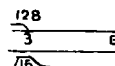
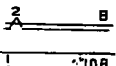
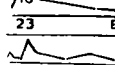
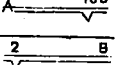
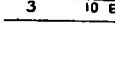
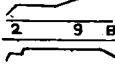
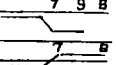
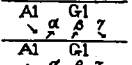
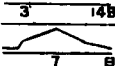
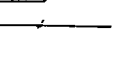
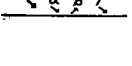
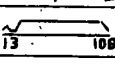
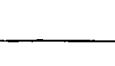
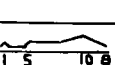
表 6 抗犬胆嚢粘膜家兎血清負荷犬群における胆嚢組織像

犬 番 号	体 重 kg	負 荷 抗 血 清		注 射 後 の 反 応	上 皮 細 胞 変 性	ル 増 シ ュ カ 氏 腔 加	血 管 充 盈	出 血	胆 嚢 炎	浮 腫	壁 肥 厚
No. 1	11.0	64	0.5	—	++	—	—	—	++	++	+
No. 2	6.3	64	0.5 1.0	—	++	+	—	—	++	++	++
No. 4	9.5	16	1.5 1.5	—	—	—	—	—	—	++	—
No. 5	8.5	16	3.0	+	+	—	—	—	+	++	+

横臥位をとった後、四肢を急速に動かし呼吸数増加し、次いで流涎を来し10分後に嘔気続いて嘔吐を来した。嘔吐は以後数回続き、横臥位を続けて2時間後には全く無力状態となり、5時間後には大呼吸を呈し始め6時間で斃死した。No. 5 は No. 4 例より更に急激な経過をとり、該抗血清負荷後2分にして突然嘔気嘔吐を来して横臥位となり、呼吸は促迫し次いで浅在性となり、嘔気が連続し、大呼吸に移つて2時間後に斃死した。No. 6 は該抗血清負荷後5分頃より不安状態を示し、腹臥位をとつたまままで恢復すると思われたが、次第に衰弱し24時間後斃死した。No. 7 は該抗血清負荷第1回及び第2回目後僅かに不安状態を示しているように思われたがそのまま恢復した。然し乍ら以後全く食慾不振におちいり、5日目より水様下痢を来し、7日目よりテール様便を排出し始め、9日目には全身が極度に衰弱し

遂に斃死した。No. 8 は殆ど異状を示さなかつた。No. 9 は負荷直後やや不安状態であつたが恢復した。然し乍ら第3日目より下痢を来し14日迄持続した。全身衰弱が著明であつた。No. 10 は負荷直後より側腹臥位となり呼吸は促迫し、10分後嘔気及び嘔吐を来し、60分間嘔吐が持続したが徐々に恢復した。No. 11 は該抗血清負荷直後直ちに苦悶状を呈し、四肢を激しく又大きく運動させ呼吸は促迫し、流涎も著明で5分後これらの症状は消失したが、呼吸数が減じて大呼吸に移行し18分後に斃死した。No. 12 は抗血清負荷後やや無力状となつて腹臥位をとつておりその他の著明な症状はなかつたが、次第に無反応状態となり24時間後に斃死した。No. 13 は該抗血清を2回負荷したが、著明な変化は見られなかつた。但し5日目より下痢を来し持続した。従つて全身衰弱が著明であつた(表7)。

表 7 抗犬結腸粘膜家兎血清負荷例

犬 番 号	体 重 kg	性	負 荷 抗 血清 価	負 荷 回 数	負 荷 量 cc/kg	実 験 期 間	負 反 荷 後 応	抗 体 価	血 補 体 価	血 清 蛋 白 像	肝 組 織 像	胆 組 織 像	結 腸 組 織 像
No. 1	6.8	♂	64	1	0.5	14	±				+	-	+
No. 2	9.0	♂	64	1	0.5	14	-					+	
No. 3	8.5	♂	64	1	0.5	14	-				+	-	
No. 4	9.0	♂	256	1	1.5	1	+++				-	±	
No. 5	9.0	♂	256	1	0.5	1	+++				±		
No. 6	9.5	♂	256	1	0.25	1	+++						
No. 7	9.0	♂	256	2	0.25 0.25	9	+++				+	-	±
No. 8	8.0	♂	256	2	0.3 0.5	21	-				+		
No. 9	15.4	♂	128	1	0.5	14	++						
No. 10	8.4	♂	128	1	0.5	14	++				-		+
No. 11	6.7	♂	128	1	0.7	1	+++						
No. 12	6.9	♂	128	1	0.5	1	+++						
No. 13	11.2	♂	128	2	0.3 0.5	14	++						

3. 2. 1 抗体価及び補体価

犬結腸粘膜家兎血清を健常犬に負荷した際の犬結腸粘膜抽出抗原に対応する抗体価は該抗血清を1回負荷した No. 2, No. 3, No. 9, No. 10 の4例においては、負荷後第2日目から第7日目の間において夫々最高値をとり、以後第10~第14日目で低下している。ところが2回該抗血清を負荷した No. 8,

No. 13 では該抗体価の低下は前者より延長している。又 No. 7 は斃死前最高の抗体価を示している。血清補体価の消長は全例において負荷後多少の変動はみられるが、殆んど正常範囲内であつた(表8, 3)。

3. 2. 2 血清蛋白像

抗犬結腸粘膜家兎血清を健常犬に負荷した際、表

表 8 抗犬結腸粘膜家兎血清負荷例
補体価の消長

犬番号	負荷後日数	前	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日	10 日	14 日	21 日
No. 1	抗体価	128	128	128	64	64	64	64	64	
	血清補体価	0.06	0.06	0.08	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
No. 2	抗体価	4	16	64	64	16	8	4	4	
	血清補体価	0.06	0.08	0.06	0.06	0.06	0.06	0.04	0.06	
No. 3	抗体価	64	128	64	1024	128	64	128	64	
	血清補体価	0.06	0.06	0.04	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
No. 7	抗体価	4	8	16	16	16	32	64	第9日における価	
	血清補体価	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	0.06		
No. 8	抗体価	8	16	16	32	32	32	32	32	16
	血清補体価	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06	0.06	0.06

表 9 抗犬結腸粘膜家兎血清負荷例
血清蛋白像の消長

犬番号	体重 kg	性	血清抗体価	負荷回数	負荷量 cc/kg		前	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日	10 日	14 日	21 日
No. 7	9.0	♂	256	2	0.25 0.25	抗体価	4	8	16	16	16	32	64	第9日における価	
						Albumin %	37.0	34.6	36.0	33.4	34.6	38.6	31.4		
						Globulin α %	10.2	7.4	10.7	13.1	13.3	8.0	15.0		
						β	14.8	25.9	19.8	23.0	18.6	26.3	24.1		
						γ	38.0	32.1	33.5	30.5	33.5	27.1	29.5		
						総蛋白量 mg/dl	6.4	6.0	6.3	6.9	6.3	6.3	6.0		
No. 8	8.0	♂	256	2	0.3 0.5	抗体価	8	16	16	32	32	32	32	32	64
						Albumin %	35.3	56.1	42.1	31.4	28.9	42.5	37.3	34.6	32.2
						Globulin α %	16.2	20.5	10.1	12.8	18.5	12.4	10.9	13.3	14.0
						β	30.6	30.0	32.4	40.3	39.8	30.4	36.2	37.2	35.7
						γ	17.9	13.4	15.4	15.5	12.8	14.7	15.5	14.9	18.1
						総蛋白量 mg/dl	7.7	8.0	6.0	6.3	6.7	6.3	3.4	6.3	5.2

9 のように No. 7 においてはアルブミンは減少傾向を示したが、γ-グロブリンの増加する傾向は明瞭でなく、総蛋白量は何れも減少している。

3. 2. 3 病理組織学的所見

抗犬結腸粘膜家兎血清を健常犬に負荷した際の肝組織像は表10に示すように No. 1 においては該抗血清負荷後の反応は軽度であつたが、肝細胞に水腫変性、核変性、細胞増殖、再生像及び白血球浸潤が著明にみられ又消耗色素もかなり著明に認められた。星細胞においては、その増大、増殖及び遊走細胞化が見られ、間質においても浮腫、増殖及び白血球浸潤が見られた。門脈血管壁の変化は僅かにその膨化

がみられ、又胆道系には著変はなかつた。処が負荷後6時間で急死した No. 4 では、毛細管の極めて著明充血、又肝細胞の蛋白変性及び壊死、間質の浮腫及び門脈血管壁の膨化をみるので特異な変化を示し、同様注射後2時間で急死した No. 5 でも略々同様な変化を示した。負荷後の反応がやや激しい No. 7 では毛細管の軽度の充血と肝細胞の壊死、再生像、白血球浸潤及び消耗色素がかなり著明に認められ、星細胞にはその腫大、増殖をみ、又間質はかなりの変化を示した。負荷後なんらの変化をも示さなかつた No. 8 では、No. 1 よりやや軽度な変化がみられた。No. 10 も又 No. 1 と殆んど同様な変

表 10 抗犬結腸粘膜家兔血清負荷犬群における肝組織像

犬 番 号	体 重 kg	負荷抗血清		注射 後の 反応	毛細管		肝 細 胞						星 細 胞		間 質			門脈 血管 壁の 変化	胆道系		
		抗 体 価	注 射 量 cc/kg		充 血	出 血	水腫 変性	核 変性	細胞 壊死	再 生 像	白 血 球 浸 潤	消 耗 色 素	腫 大	増 殖	遊 走 化	浮 腫	増 殖		白 血 球 浸 潤	胆 栓 形成	胆 管 上皮 変性
No. 1	6.8	64	0.5	±	—	—	++ 脂肪 変性	+	+ 小葉 周囲	++ 好中 球	++ 好中 球	++ リボ スチ ン	++ リン 酸	+	++ 硝子 様変 性	+	++ 好中 球 プラ ズマ 細胞	±	—	—	
No. 4	9.0	256	1.5	+++ 6分間 後急死	+++	—	++ 蛋白 変性	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	+	膨化	—	
No. 5	9.0	256	0.5	+++ 2時間 後急死	+++	—	—	—	+	—	+	+	—	—	—	+++	—	— 組織球	+	—	+
No. 7	9.0	256	0.25 0.25	+++ テール 便9日 目斃死	+	—	—	—	±	+	++ 好中 球	++	+	+	—	++	±	++ 好中 球	±	—	—
No. 8	8.0	256	0.3 0.5	—	—	—	++ 水腫 変性	—	—	—	+	++ リボ スチ ン	+	—	+	—	+	— 組織球	+	+	+
No. 10	8.4	128	0.5	++ 軽度の 急性症 状	+	—	++ 蛋白 変性	—	—	—	+	—	+	—	—	+++ 硝子 様化	—	—	+++ 膨化 硝子 様化	—	—

化を示している。

胆のう組織像は表11に示したように、No. 1 では上皮細胞の変性及び浮腫が見られたが、No. 2 では浮腫が極めて著明で壁肥厚も強く胆のう炎がかなり著しかった。No. 3 は殆んど変化を見なかつたが、No. 4 では浮腫及び壁の肥厚が著明で胆のう炎の像を見、又出血及び血管充盈像もかなり著しかった。上皮細胞もその変性がやや著しい。No. 7 においては浮腫及び胆のう炎の像を見、又上皮細胞の変性も

認められた。

結腸組織像は表12に示したが、No. 1 においては粘膜下の浮腫が著明で血管充盈像も見られ、又細胞浸潤もかなり著しい。又粘膜上皮ではその変性強く杯細胞は著しく増加している。筋層及び漿膜下層には変化は見られなかつた。No. 7 の変化は略々No. 1 と同様であるが、粘膜下の血管壁にフィブリノイド変性が見られた。No. 10 では粘膜下層の細胞浸潤が著明であつた以外、略々同様な変化を示し

表 11 抗犬結腸粘膜家兔血清負荷犬群における胆嚢組織像

犬 番 号	体 重 kg	負荷抗血清		注射 後の 反応	上皮 細胞 変性	ル増 シ ュ カ 腔加	血 管 充 盈	出 血	胆 嚢 炎	浮 腫	壁 肥 厚
		抗体 価	注射 量 cc/kg								
No. 1	6.8	64	0.5	± 軽度の 急性症状	+	—	—	—	—	++	—
No. 2	9.0	64	0.5	—	—	—	±	—	++	+++	+++
No. 3	8.5	64	0.5	—	—	—	—	—	—	++	—
No. 4	9.0	256	1.5	+++ 6時間 後急死	+	—	+	+	+	++	++
No. 7	9.0	256	0.25 0.25	+++ テール 便9日 目斃死	±	—	—	—	+	+	—

表 12 抗犬結腸粘膜家兎血清負荷犬群における結腸組織像

犬 番 号	体 重 kg	負荷抗血清		注射 後の 反応	粘変 膜上 皮細胞 性	粘膜下細胞浸潤				粘充 膜下 血管盈	粘膜 下浮腫	筋 層	漿 膜下層
		抗体 価	注射 量 cc/kg			ブ細 ラスマ 胞	好酸 球	淋 巴球	好中 球				
No. 1	6.8	64	0.5	±	上皮変性強く杜細胞著しく増加	+	+	+	++	+	++	-	-
No. 7	9.0	258	0.25 0.25	+++ テール便 9日目斃死	杜細胞極めて多し	+	+	+	+	±	++	-	-
No. 10	8.4	128	0.5	++ 軽度の急性症状	杜細胞少々増加核大きく核小体著明	++	+	+	++	++	++	-	-

た。

の反応は表13のように全くみられず、両臓器抗体価

3. 3 健常家兎血清負荷犬例

並びに血清補体価は殆んど変化がないか或は全く変

健常家兎血清を健常犬に負荷した際には、負荷後

化を示さなかつた。又病理組織学的検索においても

表 13 健常家兎血清負荷例

犬 番 号	体 重 kg	性	負荷抗 血清価	負荷回 数	負荷量 cc/kg	実験期 間	負反 荷後 応	抗 体 価	血 清 補 体 価	肝組 織像	胆組 織像	結組 織像
No. 1	8.7	♂	4 8	1	0.5	14	-	胆のう抗原 結腸抗原	日 日	-	-	-
No. 2	6.5	♂	8 32	1	1.5	14	-	胆のう抗原 結腸抗原	日 日	-	-	-
No. 3	10.5	♂	4 8	1	3.0	14	-	胆のう抗原 結腸抗原	日 日	-	-	-

表 14 健常家兎血清負荷例

抗体価並に血清補体価の消長

犬番号	負荷後日数										
		前	1 日	2 日	3 日	5 日	7 日	10 日	14 日		
No. 10	抗体価	16	8	8	16	8	16	16	8		
No. 11	抗体価	16	16	16	16	32	16	32	16		
No. 12	抗体価	8	8	8	8	8	8	8	8		
No. 14	抗体価	32	64	32	32	32	64	32	32		
No. 15	抗体価	16	16	16	32	16	32	16	16		
No. 16	抗体価	32	32	32	32	32	64	64	32		
No. 10 No. 14	血清補体価	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
No. 11 No. 15	血清補体価	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04		
No. 12 No. 16	血清補体価	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		

著変は見られない。

4. 総括並びに考按

動物(犬)の臓器(胆のう、結腸)を抗原として他動物(家兎)を感作してえられた抗臓器血清を動物(犬)に負荷した際に如何なる変化がおこるかを検討したところ、負荷抗血清の抗体価、負荷量、負荷回数を考慮した際には、臓器抗血清負荷後の反応は該抗血清の抗体価、負荷量、負荷回数に比例してその反応も併行するという結果がえられた。従来抗血清負荷後の諸症状及び負荷方法に関しては古くから多くの研究成果が報告されており、Delezenne は Hepatotoxin を 2.0~4.0 cc/kg 宛犬の腹腔内に負荷して急性のものは15分ないし20時間でこれを致死させたと報告し、Joannovics は Hepatotoxin を 4 匹の猫の静脈内に注射したが2匹は注射中に斃死し、5~10 cc を注射する時は斃死しない場合においては急性症状が直ちに現われ、猫はその呼吸運動を停止し、一方心搏動はなおしばらく認めたと云っている。又 Krahmer¹²⁾ は Hepatotoxin 及び Myotoxin を夫々 0.3 cc~1.8 cc/kg 及び 0.62 cc~1.0 cc/kg 宛静脈内に注射して無反応のものから著明なショック死を来すもの迄種々の反応を示したと云っている。藤本¹³⁾ は Hepatotoxin の犬腹腔内注射において少量では何等症状を示さず、ただ僅かに嘔吐を示すか或は疲労感、無力等の症状を呈するだけで間もなく恢復するが、大量注射では即刻或は30分後又は1昼夜の内に死亡するといった。小山¹⁴⁾ は Hepatotoxin を犬の腹腔内に注射後、犬は無力疲労状を呈し、すぐ恢復するものもあるが、或るものは嘔吐したが1~2時間後恢復した。然し乍ら実験動物には注射後1~2日で斃死するもの、1~2週の後斃死するもの、次第に恢復するもの及び何等変化のないものの4種があるとした。これらの報告では以上のようにその実験条件により多種多様であることが判明するが、著者の実験では上述の方法で負荷条件を規正すれば比較的併行した生体反応が負荷動物に惹起されることが判明した。又該抗血清の負荷量と負荷回数を増加させると、その血清学的変化も大きいということが出来る。又臓器抗血清負荷後一般の生体反応が著明に現われない場合には血清学的変化も亦著明ではないが、抗原負荷回数を増加すると該抗体価の上昇期間は延長し、負荷後の生体反応が比較的激しい場合には該抗体価はむしろ上昇を示しているのが注目せられる。ところでチトキシニアレルギー

については所謂 Doerr の逆アレルギー説があり、更に武田¹⁵⁾ もこれについて主として病理組織学的所見から説明しているが、とまれ著者の実験における血清学的変化から云つても反応の強弱はあるが生体内での抗原抗体反応過程を端的に表現している。

次にかかる過程の血清蛋白像の変化について考察すると、抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷群では負荷後やや γ -グロブリンの増加がみられる。教室矢部は同種及び異種臓器(肝、胃、十二指腸等)抗血清を同種及び異種動物に負荷した際、該臓器抗原に対する抗体の生成は γ -グロブリンの増減と略々平行するとしている。従つて著者の成績でも臓器抗血清負荷後 γ -グロブリン分割の増加と該臓器抗体の産生とが相まつてみとめられることから生体内において抗原抗体反応が惹起されたことを示唆するものといえよう。しかしながら抗犬結腸粘膜家兎血清負荷群では γ -グロブリンの増加の傾向が明らかでなく、 γ -グロブリンの減少傾向をみた例は抗血清負荷後9日で斃死し特異な経過をたどつた。

更に病理組織学的変化について検討すると、先ず抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷群及び抗犬結腸粘膜家兎血清負荷群における胆のう組織像の変化をみると、上皮細胞の変性、胆のう炎及び壁の肥厚像が抗犬結腸粘膜家兎血清負荷群より抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷群においてより強く現われていることが注目される。特に抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷群では他型的な胆のう上皮下の細胞浸潤等を有するアレルギー性炎の像が著明である。又両群における肝組織像を比較すると、肝細胞の変性は抗結腸粘膜家兎血清負荷群において強いが、一方胆家系における変化は抗胆のう粘膜家兎血清負荷群に比較的著明で、胆管上皮の変性並びに胆栓形成像が見られ肝内胆管炎の存在が考えられる。これらの点から負荷抗血清は該臓器に比較的強い侵襲を与えていることが病理組織学的に実証され、又この意味において負荷抗血清即ち該臓器抗体は比較的特異性を有するといえる。従来胆のう炎のアレルギー性成因に関しては多くの実験があるが、石橋¹⁶⁾¹⁷⁾ は Freund の Adjuvant 法により実験的アレルギー性胆のう炎を起さしめたと報告しており、その病理組織学的変化として胆のう周囲炎及び肝内胆のう炎に注目しているが、本実験においても結果的には略々同一の病理組織学的変化を見ており、しかもアレルギー性機序と考えられる変化であることは極めて意義が深い。

次に抗犬結腸粘膜家兎血清負荷群における結腸組

組織像の変化は、粘膜層に著明な病変を示しており特に粘膜上皮細胞の変性と粘膜下の浮腫が目される。又胆のう、肝及び結腸の変化を比較してみると、結腸における変化が比較的強く、胆のう組織像におけると同様負荷抗血清の比較的特異性を実証している。且又該抗血清負荷後テール便をみとめるものもあるが、このことに関しては実験的胃潰瘍の作成並びに全身過敏症及び血清病の際の胃腸症状についての多くの実験的研究からその可能性が推定される。即ち Schittenhelm 等¹⁸⁾ は卵蛋白感作犬で再注射の際重篤な消化管症状を見、胃腸殊に胃幽門部に多数の粟粒大の出血斑を認めており、Bolton¹⁹⁾ は猿の胃粘膜乳剤を山羊に注射してえられた *Gastrotoxin* を猿の胃壁に注射し、明らかに別れた潰瘍を作りえたと報告し、Affendualis 等²⁰⁾ は犬に過敏症発作を起させ胃鏡的に24時間後に症状の広い出血、腐爛及び強い浮腫を有する胃炎を認め、2~4日後より治癒し始め、10~14日後完全に治癒すると云っている。又吉田²¹⁾ は牛乳乾酪素を腹腔内に注入し、3週後の再注射により胃腸管に腐爛性変化を認め、宮川²²⁾ は *Gastrotoxin* で幽門部の粘膜壊死、潰瘍及び出血を認め、小川²³⁾ は胃の磷脂質を使用して実験的胃炎を病理組織学的に起させている。著者の実験でも抗犬結腸粘膜家兎血清負荷により上述のように比較的臓器特異をもつた病変を惹起させうることを明らかにしえた。

5. 結 論

家兎を犬の胆のう及び結腸粘膜乳剤で感作してえ

られた抗胆のう及び結腸粘膜家兎血清を犬に負荷した際の諸種の生体反応及び病理組織学的変化を検討し、次の結果を得た。

1. 抗犬胆のう及び結腸粘膜家兎血清負荷後負荷動物に惹起される生体反応の強さは固体差はあるが負荷する抗血清の抗体価、注射量及び負荷回数に略々比例して強度となる。

2. 上述臓器抗血清負荷後の血清学的変化は負荷後1週間前後で夫々該当抗原に対応する抗体価は最高となり、負荷後2週間前後で負荷前値に復している。この際の補体価の消長は夫々著明な変動は認められなかつた。

3. 血清蛋白像の変化では抗犬胆のう粘膜家兎血清負荷群では負荷後やや γ -グロブリンの増加がみられるが、抗犬結腸粘膜家兎血清負荷群では γ -グロブリンの増加は明らかでなかつた。

4. 抗犬胆のう及び結腸粘膜家兎血清負荷により夫々臓器に惹起された病理組織学的変化から、これら臓器抗血清が比較的臓器特異性を有することが認められた。

稿を終えるに当り御懇切なる御指導と御校閲の労を賜つた恩師小坂教授並びに長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) Delezeane, C.: Compt. rend, 1, Acad. Sciences. **131**, 427 (1900).
- 2) Joannovics, G.: Wien. med. Wschr. **22**, 228 (1909).
- 3) Lindemann, W.: Centr. Path. **11**, 308 (1900).
- 4) Lüdke, H. & Schüller, L.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **108**, 584 (1912).
- 5) Wilson, G. W. & Oliver, J.: J. Exp. Med. **32**, 183 (1920).
- 6) Pearce, R. M.: J. med. Research. **12**, 1 (1904).
- 7) Woltmann, H.: J. Exp. Med. **7**, 119 (1905).
- 8) 本多: 福岡医科大学雑誌, **23**, 2177 (昭5).
- 9) 馬杉: 腎炎その他の研究, 寧楽書房 (昭23).
- 10) 伝染病研究所学友会・細菌学実習提要, 丸善 (昭26).
- 11) 小林: 瀧紙電気泳動法の実際, 南江堂 (昭30).
- 12) Meyer-Krahmer.: Zschr. exp. Med. **116**, 390 (1950).
- 13) 藤本: 日新医学, **9**, 1343 (大8).
- 14) 小山: 東京医学, **38**, 941 (大13).
- 15) 武田: アレルギー, **1**, 23 (昭27).
- 16) 石橋, 渋谷, 鈴木, 鈴木, 松倉: 日本消化機病学会雑誌, **54**, 407 (昭32).
- 17) 石橋, 渋谷, 鈴木, 鈴木, 松倉, 関口: 日本医事新報, **1797**, 11 (昭33).
- 18) Schittenhelm, A. & Weichhardt, W.: Dtsch. med. Wschr. **37**, 867 (1911).

- 19) Bolton, C.: J. Path. Bact. 20, 133 (1915). 21) 吉田: 児科雑誌, 234, 1033 (大8).
20) Affendualis, T. & Gülzow, M.: Zschr. exp. 22) 宮川: 日本消化機病学会雑誌, 20, 87 (大8).
Med. 167, 104 (1939). 23) 小川: アレルギー, 2, 63 (昭28).

Studies on the Heterogeneous Organic Antibody

Part II Studies on the Vital Reaction by the Administration of Heterogeneous Organic Antibody

By

Kensaburo YAMASAKI

The First Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. K. Kosaka)

conclusions

The various vital reactions and pathohistological changes were observed on the administration of anti-gallbladder and colon mucosa-rabbit's serum which was obtained from the sensitization of rabbit by the emulsion of canine gallbladder and colon mucosa. And the results were as follows.

1. The intensity of vital reaction occurred to the sensitized animal on the administration of anti-canine gallbladder and colon mucosa-rabbit's serum was depended upon the difference of each individual case, but it became intense in proportion to the antibody titer of antiserum administrated, dosis of injection and number of injection.

2. As for the serological change on the administration of the above described organic antiserum, the antibody titer to each antigen became the highest around 1 week after the administration and it returned to the preadministrative titer around 2 weeks after the administration. At that time, the vicissitude of complement titer did not show remarkable change respectively.

3. As for the change of serum protein picture, a little increase of γ -globulin was seen in the group with the administration of anti-canine gallbladder mucosa-rabbit's serum, but it was not remarkable in the group with the administration of anti-canine colon mucosa-rabbit's serum.

4. Since the pathohistological changes of each organ caused by the administration of anti-canine gallbladder and colon mucosa-rabbit's serum, those organic antiserum showed having the organic peculiarity comparatively.
