

医科免疫学

菊地浩吉 森 道夫 今村正克
谷内 昭 坂 岡 博 板倉克明
石井良文 松本脩三 菊地由生子
共 著

1978年4月20日



医科免疫学

菊地浩吉 森 道夫 今村正克
谷内 昭 坂岡 博 板倉克明
石井良文 松本脩三 菊地由生子
共 著

(内部交流)



東京 南 江 堂 京都

検 印
省 略

医科免疫学

定価 4,500 円

昭和 51 年 1 月 20 日 第 1 版第 1 刷発行

昭和 51 年 4 月 1 日 第 1 版第 2 刷発行

編著者 菊 地 浩 吉◎

発行者 小 立 正 彦

印刷所 明石印刷株式会社

発行所 株式会社 南 江 堂

本店 113 東京都文京区本郷三丁目42番6号

電話 03-811-7234(代)・振替東京 149

支店 604 京都市中京区寺町通御池南

電話 075-221-7841(代)・振替京都 5050

(落丁, 乱丁の場合はお取りかえいたします)

——誠光社製本——



Printed in Japan

© K. Kikuchi 1976

3047-216711-5626

国 採 泉 学

執 筆 者

札幌医科大学第1病理教授

アルバート・アイNSTEIN医大
病 理 客 員 助 教 授

コーネル大学病理客員研究員

札幌医科大学第1内科助教授

北海道大学歯学部口腔細菌助教授

旭川医科大学第2病理教授

札幌医科大学第1病理講師

北海道大学医学部小児科助教授

北海道大学医学部第1病理講師

菊 地 浩 吉

森 道 夫

今 村 正 克

谷 内 昭

坂 岡 博

板 倉 克 明

石 井 良 文

松 本 脩 三

菊 地 由 生 子

(執筆順)

序 文

医学の各分野で免疫学の基礎的知識が今や必須のものとなっていることはいうまでもない。免疫学はもはやかつてのような医学の下僕ではなくなったが、医学のために働いてもらうよきパートナーであることは疑いもない。

著者らを含めて、免疫学の系統的な講義を受けなかったもの、あるいは血清学イコール免疫学の教育を受けてきたものにとっては現代免疫学の考え方はなかなか親しみにくく、頭では理解しているようでも、体で理解できないうらみがある。医師は高度に発達しつつある免疫学に一種恐れに似た敬意をもっている。あるいは逆に、マウスやウサギで開発された免疫学に医学がわかってたまるか、ヒトは別だという拒絶的な姿勢もみられる。

しかし現実には、現代免疫学の概念は容赦なく実地診療にまではり込んできていることを直視しなければなるまい。その実情は本書を読んでもいただければご理解いただけると思う。このような医学における免疫学のニードは必然的にわが国の医学教育にも影響を及ぼし、免疫学の特別なカリキュラムをつくって学生を教育している医科大学が多くなった。しかし免疫学の専門講座がない現状では、講義時間も少なく、なかなか系統的な授業は行ないえず、ちぐはぐな感をまぬかれない。どうしてもその補助となるテキストが要望されるゆえんである。

現在欧米では免疫学の textbook は雨後のたけのこのごとく次から次へと多数出版されているが、いずれも一長一短あり、われわれ医学関係者に抵抗なく受け入れられるものは少ない。また専門用語の多い免疫学の問題を最初から英文で読むことは確かにわずらわしい時間にかかる。一方わが国では、免疫学の各分野の専門家が腕をふるって現在の進歩の最先端を解説する免疫学書はかなり多く出版されており、おのおの多大の貢献をしている。しかし正直な話、一般に量も多く、かなり難解であって、免疫学の基礎とその医学への応用を初心者にもわかりやすく簡潔にまとめたテキスト的なものはまだほとんどないように思う。

著者らが身の程を知らず、このような書物を出版するにいたったのは、最初からその方面をカバーしようという大それた考えから出発したものではもちろんない。著者らはいずれも数年の海外留学を経験し、現代免疫学の勃興を目のあたりにし、その息吹きを肌で感じてきたものであり、あるいは現在その洗礼を受けつつあるものである。学生に対する免疫学教育の実際も直接、間接に経験してきた。帰国後医学生、歯学生、薬学生、看護学生、医療技術学生の教育の第一線にあるが、全体のバランスのとれた初心者向けのテキストの必要性を常に痛感していた。おのおの比較的得意とする免疫学の分野を受けもち、これをもちよってテキストとしようとして企てた。共通の友人である菊地がその世話役となり計画を

すすめたが、南江堂の勧めがあり上梓するはこびとなったものである。

執筆にあたっては次の点に留意することとした。① 対象は学生、一般医師で初心者向きとする。② 免疫学は急速に進歩している学問なので問題点は多いがある程度現時点で割切って、わかりやすく簡潔に書く。③ 必ずしも先端的な hot な問題にこだわらないが、必要な最新の知識をもらさない。④ 図を多くして、読んで退屈しないものとする。とくに複雑な免疫生物学のカラクリをわかりやすく、よく工夫されたシェーマであらわす。⑤ 文章を長く続ける代りによくまとまった表で代表させる。⑥ 基礎的な免疫学の進歩と臨床的な病気との関連を常に配慮し、両者をできるだけ関係づけるようにする。

校了にさいして、以上の企図は必ずしも完全に達せられたとは思えず、種々反省させられる点が多い。私どものこの年代の忙しさは容易に想像いただけるものと思うが、ご多分にもれず本書でも最初原稿が完成してから最終脱稿にいたるまで2年間の間隔があった。したがって、最終的にできるだけ修正はしたものの急速に進歩する免疫学にあっては多少の新旧のずれはやむをえなかった。また免疫学はまだ体系化されておらず、とくに医学への応用であるため、記述の重複は避けえなかった。その他基礎と臨床のバランスなど、各執筆者の納得の上で、かなり大幅な入れかえをはかったが、必ずしも適当とはいいがたい。これは編集にあたった菊地の責任であるが、多少の不統一はむしろ現在の免疫学の姿であるのかもしれないといいわけをさせていただきたい。以上の諸点および内容に関して、ご寛恕ではなくご叱正をお願いしたい。ご批判をいただいて、今後可能なかぎりよりよいものに近づけてゆきたいと思う。

本書の出版にさいし、私どもは共通の恩師である武田勝男北海道大学名誉教授に感謝の念を捧げたい。アレルギーをめぐる先生の考え方は、知らず知らずのうちに私どもを感化して、生体の反応性の重要さをさとらせるようになったと思う。また私どもに、自分の文章を活字にすることの苦しみと喜びを教えて下さったのも先生である。札幌医大第1病理の教室員諸氏および病理研究会の学生諸君には、校正の手伝いをいただいたほか、読者としての立場から有益な助言をいただいた。

懇篤のような免疫学の進歩と文献の氾濫、そしてそれをダイジェストしなければならぬいむずかしさに、私どもは何度本書出版の企てを後悔して筆を止めたかもしれない。曲りなりにもここにたどりついたのは、ひとえに南江堂のご鞭達によるものである。とくに和泉、酒井両氏には非常にお世話になった。また本書が値段の点で、学生に求めやすいようになったのは、南江堂のご好意によるものであわせて感謝する次第である。

1975年11月

著者ら識

目次

第1部 免疫学総論

第1章 免疫の概念と歴史	菊地浩吉	1
1.1 免疫の概念の起こり		1
1.2 血清学および免疫化学		2
1.3 免疫生物学の発展——アレルギーと自己免疫		5
1.4 免疫生物学の進歩——細胞抗原と移植免疫		7
1.5 抗体産生理論の動向		9
1.6 免疫の今日的な概念		10
1.7 生体の防御機構における免疫の位置		10
免疫学に関する主な教科書と参考書		11

第2章 細胞免疫学概論	菊地浩吉・森 道夫	13
2.1 免疫の系統発生		13
2.1.1 無脊椎動物		13
2.1.2 脊椎動物		13
2.2 免疫の個体発生と免疫組織		15
2.2.1 中枢リンパ組織（第1次免疫臓器）		15
2.2.2 末梢リンパ組織（第2次免疫臓器）		19
2.2.3 抗体産生と細胞性免疫の発生		24
2.3 免疫に関与する細胞		24
2.3.1 網内系細胞		24
2.3.2 骨髄系細胞		27
2.3.3 免疫細胞		28
2.4 免疫の成立と抗体産生機構		43
2.4.1 免疫の成立		43
2.4.2 抗体産生理論		48
主要文献		51

第3章 抗原と抗原性	今村正克・菊地浩吉	53
3.1 抗原		53

目 次

3.1.1	抗原の定義	53
3.1.2	抗原の種類	54
3.1.3	抗原の物理化学的性状	57
3.1.4	抗原の生物学的特性——生体側の条件	59
	主要文献	60
第4章	免疫グロブリンと補体	谷内 昭 61
4.1	免疫グロブリン	61
4.1.1	免疫グロブリンの概念	61
4.1.2	免疫グロブリンの種類と性状	62
4.1.3	免疫グロブリンの基本構造	64
4.1.4	各 class の免疫グロブリンの構造と機能	68
4.1.5	免疫グロブリンの病態変動	72
4.2	補 体	74
4.2.1	補体の概念	74
4.2.2	補体成分と溶血反応における反応順序	75
4.2.3	補体反応生成物の生物学的活性	77
4.2.4	補体成分に対する抑制因子	79
4.2.5	補体の alternate pathway	79
4.2.6	Alternate pathway における諸因子の性状	80
4.2.7	補体系と凝固・線溶系およびキニン系との相互関係	81
4.2.8	補体の測定法	82
4.2.9	補体の病態変動	83
	主要文献	85
第5章	抗原抗体反応——血清学的な面から——	坂岡 博 87
5.1	抗原抗体反応の一般論	87
5.1.1	抗原抗体反応の分類	87
5.1.2	抗原抗体反応を支配する条件	89
5.2	沈降反応	96
5.2.1	沈 降 原	96
5.2.2	沈降反応の術式	97
5.2.3	その他の沈降反応	103
5.3	凝集反応	103
5.3.1	凝集反応の原理	104
5.3.2	微生物の凝集反応	104

目 次

5.3.3	抗グロブリン血清を用いる凝集反応（クームス試験）	109
5.3.4	受身（間接）凝集反応	110
5.3.5	赤血球の凝集反応	111
5.3.6	血液型	112
5.3.7	その他の凝集反応	116
5.3.8	凝集反応の応用	118
5.4	補体の関与する抗原抗体反応	118
5.4.1	溶解反応	119
5.4.2	免疫粘着反応	122
5.4.3	免疫食菌反応	123
5.4.4	補体の関与するアレルギー	124
5.4.5	補体要求性ウイルス中和抗体	124
5.4.6	梅毒トリポネーマ不活化試験	125
5.4.7	補体結合反応	125
5.5	毒素中和反応（毒素抗毒素反応）	129
5.5.1	毒素	129
5.5.2	毒素と抗毒素の活性単位	130
5.5.3	抗毒素	130
5.5.4	毒素抗毒素反応	130
5.5.5	抗ストレプトリジン（）テスト	132
5.6	ウイルス中和反応	133
5.6.1	中和抗体	134
5.6.2	中和反応の実際	134
5.6.3	中和反応の応用	137
5.7	標識抗体法	137
5.7.1	蛍光抗体法	137
5.7.2	フェリチン抗体法	141
5.7.3	酵素抗体法	142
5.8	アイソトープを利用した抗原抗体反応	142
5.8.1	Radioimmunoassay	144
5.8.2	Radioimmuno-electrophoresis	146
	主要文献	147
第6章 細胞性免疫		149
6.1	細胞性免疫の概念	149
6.2	細胞性免疫の生体内表現	150

目 次

6.2.1	細胞性免疫に属する反応	150
6.3	細胞性免疫に関与する細胞	152
6.4	細胞性免疫の成立	152
6.4.1	抗原および感作法	152
6.4.2	T細胞表面の抗原レセプター	153
6.4.3	感作リンパ球の成立	153
6.4.4	細胞性免疫成立の調節因子	154
6.5	細胞性免疫の発現機序	155
6.5.1	Lymphokines	155
6.5.2	細胞障害反応の機序	158
6.6	細胞性免疫機構の概略	161
6.7	細胞性免疫の生体内 (<i>in vivo</i>) 検出法	162
6.8	細胞性免疫の生体外 (<i>in vitro</i>) 検出法	164
6.8.1	リンパ球幼若化反応	164
6.8.2	マクロファージ遊走阻止試験	165
6.8.3	標的細胞障害試験	167
	主要文献	168
第7章	免疫遺伝学	板倉克明 170
7.1	遺伝についての基礎的事項	170
7.2	抗原と遺伝子	171
7.3	マウスの組織適合系	172
7.3.1	近交系動物	173
7.3.2	Congenic (resistant) strains	173
7.3.3	マウスの H-2 抗原	174
7.4	ヒトの組織適合系	177
7.4.1	HL-A 抗原の遺伝	177
7.4.2	HL-A 系の生物学的意義	178
7.5	免疫応答遺伝子	179
7.6	免疫グロブリンの遺伝学	182
7.6.1	免疫グロブリンの遺伝支配	182
7.6.2	ヒト免疫グロブリンのアロタイプ	183
7.6.3	ヒト以外の免疫グロブリンアロタイプ	186
7.6.4	免疫グロブリン遺伝子の表現	187
	主要文献	188

目 次

第8章 免疫不応答	石井良文	190
8-1 免疫不応答の分類		190
8-2 免疫寛容		190
8-2-1 免疫寛容の特徴		190
8-2-2 寛容誘導の要因		191
8-2-3 寛容誘導の機序		194
8-2-4 寛容の終息		197
主要文献		198

第2部 生体防御と免疫機構

第9章 感染症と免疫	菊地浩吉・今村正克	199
9-1 細菌感染と免疫		200
9-1-1 外界からの侵入防御		201
9-1-2 非特異的防御反応——食食と炎症——		201
9-1-3 特異的免疫反応		203
9-2 ウイルス感染と免疫		206
9-2-1 特異的免疫機構		207
9-2-2 非特異的防御機構		211
9-2-3 Slow virus infection		212
9-2-4 ウイルス感染と免疫異常		212
9-3 真菌感染と免疫		213
9-4 動物寄生体の感染と免疫		216
9-4-1 原虫類		216
9-4-2 寄生虫		218
主要文献		221

第10章 移植免疫	板倉克明	222
10-1 拒絶現象が免疫反応である証拠		223
10-1-1 拒絶現象には2次反応がみられる		223
10-1-2 拒絶現象には特異性がある		223
10-1-3 拒絶現象におけるリンパ球の役割		223
10-1-4 拒絶現象のさいの抗体の産生		224
10-2 移植抗原		224
10-2-1 遺 伝		224
10-2-2 移植抗原の性状		225

目 次

10・2・3	HL-A 抗原	226
10・3	GVH 反応	227
10・4	拒絶の機序	228
10・4・1	細胞性免疫に基づく機序	228
10・4・2	血清抗体の役割	229
10・4・3	腎同種移植のさいの拒絶の機序	230
10・5	移植片拒絶の防止	233
10・5・1	組織適合試験	233
10・5・2	免疫抑制	233
10・5・3	抗リンパ球血清 (ALS) と抗リンパ球グロブリン (ALG)	234
10・6	同種免疫反応の抗原特異的な抑制	235
10・6・1	免疫学的寛容	235
10・6・2	免疫学的促進	236
10・7	臓器移植の臨床	237
10・7・1	腎 移 植	237
10・7・2	心 移 植	238
10・7・3	肝 移 植	238
10・7・4	リンパ細網組織の移植	238
10・8	移植抗原の他の生物学的な役割	239
10・9	母体と胎児の免疫学的な関係	240
	主要文献	240
第11章	癌と免疫	菊地浩吉 242
11・1	癌特異抗原	242
11・1・1	癌特異抗原の定義	242
11・1・2	癌特異抗原の検出法	243
11・1・3	癌特異抗原の高低と共通性	244
11・1・4	癌特異抗原の発現と性状	246
11・2	癌に対する生体の免疫応答	247
11・2・1	生体の免疫応答と発癌	247
11・2・2	担癌生体の免疫能	249
11・2・3	癌に対する生体の免疫応答	250
11・3	人癌と免疫	252
11・3・1	臨床的事実	252
11・3・2	癌の免疫学的診断——とくに胎児性抗原について——	253
11・3・3	癌の免疫学的治療	255

目 次

主要文献	256
第12章 母体と胎児間にみられる免疫学的現象 ……………松本脩三	258
12.1 母体・胎児間の免疫学的無反応性	258
12.1.1 胎児および胎盤の組織適合性抗原	258
12.1.2 母児間に拒否反応が生じないことに関与する因子	258
12.2 胎児抗原に対する母体側の抗体産生	259
12.2.1 血液型抗体の産生	260
12.2.2 抗D免疫グロブリンによる母体の Rh 同種感作の予防	260
12.2.3 白血球および血小板に対する抗体	261
12.2.4 免疫グロブリン allotype の母児間不適合による同種免疫	261
12.3 母体の自己免疫疾患と胎児	262
12.4 胎児による母体リンパ球の rejection	263
12.5 母児間の血漿タンパクの移行	264
主要文献	264
 第3部 免疫に関連した生体の異常——免疫原性疾患——	
第13章 炎症と免疫 ……………菊地浩吉・今村正克	267
13.1 炎症の概念	267
13.2 炎症の原因	268
13.3 炎症の経過と形態学——急性炎の場合——	268
13.4 炎症の化学的因子	273
13.4.1 血管透過因子	273
13.4.2 白血球遊走因子	274
13.5 慢性炎症性反応	275
主要文献	277
 第14章 免疫反応による組織障害——アレルギー—— ……………板倉克明	278
14.1 I型：アナフィラキシー反応	279
14.1.1 全身性アナフィラキシー	279
14.1.2 局所アナフィラキシー	280
14.1.3 IgE 抗体——アナフィラキシーにおける抗体の関与	280
14.1.4 アナフィラキシー反応の機序	282
14.1.5 アトピー性アレルギー	284
14.2 II型：細胞障害型反応	286

目 次

14・2・1	Rh 血液型不適合	287
14・2・2	自己免疫反応	288
14・2・3	薬剤アレルギー	289
14・3	Ⅲ型：免疫複合体による反応	289
14・3・1	Arthus 反応（抗原過剰の場合）	290
14・3・2	血清病その他（抗原過剰の場合）	291
14・4	Ⅳ型：細胞媒介型反応（遅延型反応）	294
14・4・1	Ⅳ型反応の細胞論	295
14・4・2	Ⅳ型反応の作用物質	296
14・4・3	Ⅳ型反応による組織障害	297
	主要文献	297
第15章	自己免疫疾患	299
	菊地由生子	299
15・1	自己免疫疾患の概念と定義	299
15・2	自己免疫の成立機序	300
15・2・1	正常体成分の修飾	300
15・2・2	交叉免疫	301
15・2・3	隔絶抗原説	301
15・2・4	抗体産生機構の異常	301
15・3	アレルギーの型と自己免疫疾患	302
15・4	自己免疫疾患の範囲、診断と分類	303
15・5	全身性自己免疫疾患	306
15・5・1	全身性紅斑性狼瘡	306
15・5・2	慢性関節リウマチ	309
15・5・3	リウマチ熱	311
15・5・4	多発性結節性動脈炎	312
15・5・5	Sjögren 症候群	314
15・6	臓器特異的自己免疫疾患	315
15・6・1	甲状腺	315
15・6・2	血球成分	317
15・6・3	腎	319
15・6・4	脳、脊髄、神経	323
15・6・5	胃、腸管	324
15・6・6	骨格筋	325
15・6・7	眼	326
15・6・8	精 巢	327

目 次

15.6.9	副 腎	327
15.6.10	心, 血管	327
15.6.11	肝	328
15.7	自己免疫疾患の治療	328
	主要文献	329
第16章	免疫増殖性症候群	谷内 昭 330
16.1	免疫増殖性症候群の概念	330
16.2	免疫増殖性症候群の分類	330
16.2.1	Lymphoproliferative syndrome	330
16.2.2	Plasmaproliferative syndrome	332
16.2.3	Reticuloproliferative syndrome	332
16.3	自己免疫性疾患(膠原病を含む)と免疫増殖性症候群の関係	333
16.4	Monoclonal Ig を呈する免疫増殖性症候群	334
16.4.1	多発性骨髄腫	334
16.4.2	マクログロブリン血症	338
16.4.3	H 鎖 病	339
16.4.4	免疫グロブリン・フラグメント病	340
16.4.5	悪性リンパ腫とMタンパク血症	341
	主要文献	342
第17章	免疫不全症候群	松本脩三 343
17.1	原発性免疫不全症候群	343
17.1.1	定義と分類	343
17.1.2	臨 床 像	346
17.1.3	原発性免疫不全症候群の各型	350
17.2	続発性免疫不全症候群	359
	主要文献	361

第 4 部 免疫学の臨床応用

第18章	免疫学の診断への応用	松本脩三・谷内 昭 363
18.1	免疫不全症候群の診断検査法	363
18.1.1	病歴と理学的所見	363
18.1.2	臨床検査項目とそのすすめ方	364
18.1.3	検査結果の意義	369

目 次

18.2	免疫グロブリンの臨床検査法	369
18.2.1	検査の順序	369
18.2.2	免疫グロブリン定量法	372
18.2.3	Radioimmunoassay による IgE の定量	374
	主要文献	376
第19章	免疫学の予防, 治療への応用	松本脩三・谷内 昭 377
19.1	能動免疫法	377
19.1.1	ワクチンの開発と実用の限界	377
19.1.2	ワクチンの種類	378
19.1.3	現在実施されている予防接種基準とその問題点	379
19.1.4	今後に期待されるワクチン	382
19.1.5	予防接種の事故対策	382
19.2	受動免疫法	383
19.2.1	γ -グロブリン製剤とその種類	383
19.2.2	投与された抗体グロブリンの生物学的半減期	386
19.2.3	抗体グロブリンによる受動免疫療法の適応	386
19.2.4	γ -グロブリン投与のさいの副反応	388
19.3	免疫抑制療法	389
19.3.1	免疫抑制剤の種類	389
19.3.2	免疫抑制剤の作用機序	390
19.3.3	臨床応用	392
	主要文献	393
索 引		395

第1章 免疫の概念と歴史

1.1 免疫の概念の起こり

免疫 (immunity) は本来刑罰, 義務, 公課などからまぬかれた状態を意味する。医学の分野では, これが疾病をまぬかれることという意味に転化されて用いられるようになった。免疫の概念が起こってきたのは, 初期にはそのほとんどが伝染病の領域においてであった。ある伝染病から回復した人々が, その病気に対して“免疫”となる現象は, 古くから多く観察されている。激しい伝染病流行のさいに“疫をまぬかれた”生存者のみがその病気の看護にあたったことなどは, 人類が経験的に得た知恵であったと思われる。古代中国やアラブの記録では痘瘡をまぬかれるために, 患者の痘瘡の痂皮を粉末にして健康人に吸入させたといわれる。

18世紀末に Edward Jenner は牛痘に感染した乳しぼり婦は痘瘡にかからないことを知り, 牛痘を人為的に接種することによって痘瘡を予防することに成功した。しかし, Jenner のこの偉大な発見はその後 100 年間は発展することがなかった。

19世紀末, 病原微生物が分離, 純粋培養でできるようになり, これらが伝染病の原因であることが Koch, Pasteur らによって明らかにされた。このような背景をもって免疫現象を科学的に解析したのは Louis Pasteur で, その業績が免疫学 (immunology) の出発点となった。Pasteur は家禽コレラ菌の aged culture がもはやニトリを殺すことなく, このようなニトリに2度目の生菌接種を行なっても発症しないことを発見した (1880)。さらに加熱処理によっても同様の効果を得ることを炭疽菌で示した。同じような予防効果は, ブタ丹毒, 狂犬病などについても次々に証明された。彼は Jenner の功績をたたえて



図 1.1 Edward Jenner (1749~1823) が子供に種痘をしている大理石像。最初に種痘をうけたのは8才の少年 J. Phillips と伝えられる。この経験的予防法に大成功をおさめ, 幾多の人命を救った。