

# 結核の病巣反応発現の機作に関する実験的検討

## 〔第2編〕 「ツベルクリン」 静脈内注射による病巣反応に於ける被感作生体の細胞の関与

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤 益一)

富 田 守 中

### 【内 容 抄 録】

前眼部結核症を有する家兎に「ツベルクリン」を注射して起る病巣反応が静注の場合より皮下又は皮内注射の場合が遙かに強く発現するのは「ツベルクリン」が先づ組織細胞と反応した後に病巣に作用するためではないかと考えて結核感作家兎の腹腔内に流動「パラフィン」を注入して細胞を採取し、之と「ツベルクリン」とをなるべく生体内に近い状態で接触させた後、実験家兎の静脈内に注射した所強い病巣反応を発現せしめ得た。この作用は腹腔内細胞単独では現われず、又正常家兎腹腔内細胞と「ツベルクリン」とを接触させた場合にも現われなかつた。

### 第1章 緒 言

第1編に於て著者は前眼部結核症を有する家兎の角膜及び虹彩の血管の態度に特に着目して、「ツベルクリン」(以下「ツ」と略記)の各種の量を静脈内、皮下及び皮内に注射した場合の病巣の反応を観察した結果、皮下及び皮内に注射した場合に比較して静脈内に注射した場合には相当に大量の「ツ」を使用しないと病巣反応が惹起され難い事を実験的に認めたのであるが、其成績から著者は「ツ」による病巣反応が発現する場合、結核罹患個体に注射された「ツ」がそのままの形で直接病巣に運ばれて反応を惹起するのではなく、皮下乃至皮内に注射された「ツ」が先づ生体の組織細胞と何等かの形で反応した後に、二次的に病巣反応を惹起するのではなからうかと考えて、此点に就ての実験的検討を企てた次第である。即ち本編に於て報告する実験は「ツ」病巣反応発現に対して生体の細胞がどの様に関与するかを見る為、あらかじめ「ツ」と、結核感染家兎及び正常家兎の腹腔

内より無菌的に採取した細胞とを *in vitro* で 37°C, 24時間混和接触せしめた上で、この各種の量を実験家兎の静脈内に注射し、その影響を「ツ」単独の場合及び腹腔内細胞単独の場合と比較観察を行つた。又同時に腹腔内細胞と接触せしめた後の「ツ」を実験家兎の皮内に注射して力価を検討したので其成績についても併せて報告する。

### 第2章 実 験 方 法

体重 2.5 匁前後の白色赤目の家兎を選び第1編にて述べたと同様に人型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>6</sub> 株 0.01 mg を以て右大腿部に感作接種し、約 4 週後同じ H<sub>37</sub>R<sub>6</sub> 株凡そ 0.002mg を右眼前房内に接種し、7~10日後反応性炎症が消褪すると共に徐々に進展して来る前眼部の結核性病巣が中等度の変化、即ち神頭<sup>1)</sup>の前眼部結核病変指数で凡そ第3度前後に達して病状が比較的安定した時期から実験を開始した。供試した細胞は Chase<sup>2)</sup>等或は Schmid<sup>3)</sup>等が「ツベルクリン・アレルギー」の受身伝達の実験に際して用いた方法を利用して、結核感染家兎及び正常家兎の腹腔内に滅菌流動「パラフィン」100~150ccを注入し48時間後に屠殺し開腹して成る可く無菌的に腹腔内を加温「リングル」氏液で洗滌し乍ら腹腔内の細胞浮游液を吸引し、37°Cの孵卵器中で約1時間放置して流動「パラフィン」を上層に分離せしめ、残つた細胞浮游層を「リングル」氏液にて遠沈洗滌した後に、適当な濃度の細胞浮游液として使用した。著者の実験条件に於て採取された家兎の腹腔内細胞の分類は第1表の如くで Kourilsky et Decroix<sup>1)</sup>の海猿の場合に於



前述の実験と同時に対照として腹腔内細胞浮游液のみを同様に静脈内に注射して観察したが第3表に示す如く何等の反応も認めなかつた。此の場合に注射された細胞量は旧「ツ」と接触させた後の細胞含有量と略同量であつた。

又以上の実験に使用した腹腔内細胞は何れも結核感染家兎より採集したものであつたが、結核未感染の正常家兎から採取した腹腔内細胞浮游液を用いて同様な操作で旧「ツ」と接触させたものに就て全く同様な検索を試みた所、旧「ツ」として1,000倍液 1.0cc の量で病巣反応は殆んど認められず結核感染家兎の腹腔内細胞を用いた場合の旧「ツ」として同量の静脈内注射による成績と比較して著明な差のある事を認めた。(第4表)

更に感作家兎よりの細胞添加「ツ」1,000倍稀釈のものに就て毎分 3,000 回転 5 分間の遠心操作によつて上清と沈渣とに分ち、其の各々に就て同様な実験を行つた結果は第5表の如く、上清 1.0cc の静脈内注射では病巣反応が細胞混合液の場合と同様に発現するのが観察されたが、沈渣を「リングル」氏液で2~3回遠沈洗滌した後に、「リングル」氏液浮游液として同様に実験を試みた成績によると殆んど前眼部病巣に

何等の反応をも認めなかつた。

感作家兎よりの細胞添加「ツ」100倍液の上清 0.1cc による皮内反応は旧「ツ」100倍液 0.1cc を対照として同時に注射しながら結核感染家兎群(第6表)と未感染家兎群(第7表)とに実施した。各種「ツ」共に一頭につき2ヶ所宛皮内注射した結果は細胞加「ツ」と旧「ツ」の間に殆んど差を認めなかつた。

第4章 総括並に考按

以上に述べた実験成績を総括すると、「ツ」による結核の病巣反応を実験家兎の前眼部結核病巣を対象として特にその血管の充血を指標として観察した結果、第1編に述べた如く「ツ」を単独で実験家兎の静脈内に注射した場合にはかなり大量を用いないと病巣に於ける血管の充血

第6表 感作家兎「ツ」皮内反応

家兎番号	旧「ツ」皮内反応	細胞加「ツ」皮内反応
121	8×8 8×8	5×5 5×5
129	15×14 17×15	21×18 17×16
123	10×10 10×10	11×11 10×10
125	10×12 13×12	16×12 13×13

第7表 未感作家兎「ツ」皮内反応

家兎番号	旧「ツ」皮内反応	細胞加「ツ」皮内反応
71	0 0	5×5 5×5
72	0 0	6×6 8×8(化膿)
36	0 0	0 0
37	5×5 0	5×5 0

第3表 腹腔内細胞静注時の反応

時間	5分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	72時
結核家兎細胞浮游液	—	±	±	±	±	±	±	—	—	—
正常家兎細胞浮游液	—	±	±	±	±	±	—	—	—	—

第4表 正常家兎腹腔内細胞加「ツ」液静注時の反応

時間	5分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	72時
1,000倍液 1.0cc	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—

第5表 上清及び沈渣を静注した時の反応

時間	5分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	72時
細胞加「ツ」	上清	+	++	++	+	+	+	—	—	—
1,000倍	沈渣	—	—	—	—	±	±	—	—	—

は認められないのに反して、結核家兎の腹腔内から無菌的に採取した細胞の浮游液と「ツ」とを予め *in vitro* で生体内に成可く近い条件で混和接触させた後に、実験家兎の静脈内に注射すると「ツ」単独の場合に比べて遥かに少い量で病巣血管の充血を来す事を認めたのである。又「ツ」と腹腔内細胞とを混和接触させた後、之を遠心沈澱して上澄と沈渣とに分けてこの兩者について別々に同様な観察を試みた結果沈渣ではこの様な反応は見られず、上澄では上に観察したと殆んど同じ程度の病巣血管の充血が見られる事を知った。

正常家兎の腹腔から採取した細胞浮游液を用いて同様な操作を繰返したが反応は見られなかつた。此際、「ツ」が極く高濃度の場合を除いて細胞の崩壊 (Cytolysis) は極く軽度に見られたに過ぎない。又、結核家兎、正常家兎の何れから採取した細胞浮游液でも単独ではこの様な反応を惹起しない事をも確めている。以上の実験成績から、著者等の実験方法による結核病巣の「ツ」による病巣反応の発現に関しては確かに被感作生体の細胞が関与していると考えられ、その発現機作に関して一つの手がかりが得られたものと考えられる。

本実験に於て同時に「ツ」による細胞崩壊 (Cytolysis) の現象が観察されたが、この Cytolysis が特異性のものであるかどうかは其際の「ツ」濃度、細胞をとり扱う条件等にも関係す

ると思われるので簡単には論じ難い問題である。従つてこれと病巣反応発現との間の関連に就ても現在の段階では直ちに決定的な意見を述べ難いと考えている。

## 第5章 結 語

家兎の前眼部結核病巣の病巣反応に関して結核感染家兎の腹腔内細胞と前もつて作用させた「ツ」液は「ツ」単独より遥かに強力な作用を示した。この作用は細胞添加「ツ」液の中で液性分の中に含まれて居り、未感染家兎からの細胞添加「ツ」では之の作用は現われて来なかつた。

感作家兎の細胞添加「ツ」の皮内反応活性は「ツ」単独と大差無かつた。

(欄筆に当つて前川助教授の御懇切なる御援助に深謝する)

## 主 要 文 献

- 1) 神頭：胸部疾患，第1巻 第6号 (1957)
- 2) Chase：Proc. Soc. Exper. Biol & Med., 59; 688 (1945)
- 3) Schmid；Beit. Klin. Tbk., 105; 397 (1951)
- 4) Kourilsky et Decroix：Compt. rend. soc. Biol., 146; 235 (1942)
- 5) Favour：Proc. Soc. Exper. Biol & Med., 70; 738 (1949)
- 6) 大井：京大結研紀要， 3: 64 (昭和29年)