

# 結核の病巣反応発現の機作に関する実験的検討

## 〔第3編〕 「ツベルクリン」による病巣反応に対する抗「ヒスタミン」 剤及び副腎皮質「ホルモン」投与の影響

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」を皮内に注射して起る病巣反応及び皮内反応の双方に対して抗「ヒスタミン」剤並びに副腎皮質「ホルモン」投与の及ぼす影響を観察した。抗「ヒスタミン」剤として Benapon を注射した場合 0.1cc の量では影響なく 0.5cc では相当強く病巣反応を抑制したが皮内反応には著変を認めなかつた。副腎皮質「ホルモン」として Cortisone を注射した場合は Benapon と反対に病巣反応には影響なく皮内反応は著明に減弱又は消失するのを認めた。

### 第1章 緒 論

抗「ヒスタミン」剤と副腎皮質「ホルモン」及び向副腎皮質「ホルモン」等は何れも広範な利用価値を有する薬物であるが、就中「アレルギー」性現象に対して、種々議論はあるが、大体抑制的に作用する点で共通な性質を有している様である。「ツベルクリン・アレルギー」に対するこれ等薬物の作用の検索も数多く報告されて居り、例えば Sarber<sup>1)</sup> は抗「ヒスタミン」剤の一つである Benadryl を使用すると海狸に於ける「ツベルクリン」（以下「ツ」と略記）皮内反応は減弱或は消失すると云い、Graub & Barrist<sup>2)</sup> は結核患者に Benadryl 又は Neo-Antergen を投与し乍ら P.P.D. にて皮内反応を検査すると投与しない時の反応より発赤が小さくなる者の方が多いと述べ、Judd & Henderson<sup>3)</sup> は患者に数種の抗「ヒスタミン」剤を与えながら「ツ」皮内反応を検査すると投薬中は弱くなり休薬すると強く反応が現れたと報告して居るが、これ等に反して Hunter<sup>4)</sup> 等

は結核患者に Pyribenzamine 又は Benadryl の投与を続け乍ら「ツ」反応を検査したが対照と比較して有意の差を認めなかつたと言ひ、Cripes<sup>5)</sup> 等は患者の「ツ」皮内反応に対して Pyribenzamine の投与は影響が無く、海狸に於ても「ツ」感受性の発現を妨げなかつたと述べ、一般に感受性 (sensitivity) は humoral group と cellular group とに分けられるが「ツ」の感受性は cellular group に属し、一方抗「ヒスタミン」（以下「ヒ」と略記）剤は humoral group に効果があるが cellular group には効果がないからであると述べている。Friedmann<sup>6)</sup> 等も「ツ」反応陽性児童に Pyribenzamine を使用して「ツ」反応を検査し何ら抑制効果がないと言ひ、Zinsser<sup>7)</sup> の説に依つて anaphylactic reaction では「ヒ」様物質を産生するが、tuberculin type の delayed inflammatory reaction では「ヒ」の産生は大した問題ではないので抗「ヒ」剤の作用が見られないのだと考えている。

副腎皮質「ホルモン」及び向副腎皮質「ホルモン」に関しては Osgood and Favour<sup>8)</sup> は海狸に ACTH を投与しながら、又 Houghton<sup>9)</sup> 等は Cortisone（以下 CORT と略記）を使用しながら「ツ」皮内反応を検査した結果、反応を抑制する作用が見られたと言ひ、Brygoo<sup>10)</sup> は CORT 投与により「ツ」反応が強まる場合があるが長期にわたつて CORT を投与すると減弱せる反応を示すと言ひ、Long<sup>11)</sup> も CORT 及び Hydrocortisone で海狸の「ツ」感受性を低下させたと言ひ、Weimer<sup>12)</sup> は ACTH 又は CORT

の大量投与群では投与中「ツ」反応の著しい低下を見たと言っている。 Leahy<sup>13)</sup> 等は結核感作海猿の組織培養中 P.P.D のみを加えた場合には発育悪く P.P.D と CORT とを加えた場合は CORT 単独の場合と同様発育が良好であつたと述べている。

一方 Pierre-Bourgeois<sup>14)</sup> は ACTH 及び CORT 使用 5 日で「ツ」反応の増強する者が減弱する者より多く、これ等の「ツベルクリン・アレルギー」に及ぼす影響は不定であると言ひ、 Pyke<sup>15)</sup> は Sarcoidosis の患者で「ツ」反応陰性の者に CORT 1 回注射後 10 日前後で「ツ」陽性になる者が多いと報告している。

Cummings<sup>16)</sup> は結核海猿の腹腔内細胞による受身伝達に際して供給動物に CORT を使用しても受給正常海猿の「ツ」反応発現を抑制しないが、受給動物に CORT を細胞受給時使用すると抑制されるという。

以上の報告は殆んど「ツ」皮内反応を対象として検索されているが、本編に於て著者は第 1 編で報告した如き実験的前眼部結核病巣に於ける病巣反応とその動物の「ツ」皮内反応とを同時に検査する方法によつて、皮内反応に対する抗「ヒ」剤及び CORT の影響を追試すると共に、前眼部結核症に於ける充血を重視した病巣反応に対する抗「ヒ」剤及び CORT の影響を観察する実験を行つたのでその成績を報告する。

## 第2章 実験方法

2.5 疋前後の白色赤眼の家兎に前編に述べた如く先づ H<sub>37</sub>R<sub>6</sub> 株を以て感作接種を行い約 1 ヶ月後右眼前房内に同株を以て接種して前眼部結

核症を作成し比較的安定した病状に到つて試験に供した。皮内注射部位は背側の左側又は右側を選び適当な広さに脱毛した。反覆皮内注射した時は前回注射部位と左右前後になるべく離れた位置で行つた。同一動物に反覆皮内注射は 3 回迄とし期間も 2 週間以上の間隔を置いた。「ツ」は主として旧「ツ」100 倍液 0.1cc を使用し一部に旧「ツ」20 倍液 0.1cc を用いた。皮内反応の計測は 48 時間後の発赤に就て行ひ、硬結は正確な計測が困難の為に参考とするに止めた。病巣反応の観察は前編の如く角膜及び虹彩の病巣の血管に着目して内藤式手持細隙燈検眼鏡を用いて精細に観察し、其の結果を 5 段階に區別して量的な変化の表現に努めた。使用薬物は抗「ヒ」剤として 3% Diphenhydramine 注射薬である Benapon を、CORT は Schering 製の 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone の注射薬を使用した。

## 第3章 実験成績

### 1. Benapon 注射時の成績

前眼部結核症を作成した家兎の皮下に Benapon 0.1cc 注射し 1 時間 30 分後 Benapon が眼病巣に影響の無い事を確めた後に、伝研製旧「ツ」100 倍液 0.1cc を背側の脱毛して準備した部位の皮内に正確に注射した。病巣反応と皮内反応の成績は第 1 表の如くで対照として行つた同一動物の「ツ」同量単独皮内注射の成績と比較して Benapon の影響は認められなかつた。

Benapon 0.5cc 皮注時の成績は第 2 表の如くで Benapon 皮注後前眼部病巣血管に一過程の僅微な充血を来す事があるが、1 時間後には旧

第 1 表 Benapon 0.1 cc 皮注時の成績 (対照:「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
6 0	—	+	+	+	+	+	±	—	—	11×13mm
同 (対照)	—	+	+	+	+	+	±	—	—	12×12mm
6 1	—	+	+	+	+	+	±	—	—	10×12mm
同 (対照)	—	±	+	+	+	+	±	—	—	11×12mm

第 2 表 Benapon 0.5 cc 皮注時の成績 (対照: 「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
6 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16×11mm
同 (対照)	±	±	+	+	+	+	±	—	—	13×12mm
6 3	+	+	+	+	+	+	±	—	—	8×8mm
同 (対照)	±	±	+	+	±	—	—	—	—	10×10mm
6 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13×14mm
同 (対照)	—	+	+	+	+	±	±	—	—	11×11mm
1 3 0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20×17mm
同 (対照)	—	±	±	+	+	±	—	—	—	15×16mm

第 3 表 Benapon 0.5cc 「ツ」20倍液皮内注射時の成績 (対照: 「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
4 8	—	±	+	+	+	+	+	—	—	14×15mm
同 (対照)	±	+	+	±	±	±	—	—	—	15×15mm
6 4	—	±	+	+	+	+	±	—	—	13×13mm

第 4 表 Benapon 2回注射時の成績 (対照: 「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
4 8	±	±	±	+	+	+	±	±	—	17×13mm
同 (対照)	±	+	+	±	±	±	—	—	—	15×15mm
5 4	—	±	±	+	+	+	+	+	±	10×10mm
同 (対照)	±	±	±	+	+	+	+	±	—	11×14mm

にかえた。その後に「ツ」皮内注射を行つたが、その結果は対照と比較して皮内反応には著差を認めないが、病巣反応は殆んど出現しない場合が4例中3例に見られた。Benapon 0.5cc 注射後旧「ツ」20倍液 0.1cc 皮内注射の場合は第3表の如くで No.64 の家兎では100倍「ツ」の場合出現しなかつた病巣反応も弱いながら認められた。Benapon 0.5cc 皮下注射後「ツ」20倍液を 0.1cc 皮内注射し、これより24時間後更に Benapon 0.5cc を皮下注射した際の成績は第4表の如くで病巣反応に対しても皮内反応に対しても殆んど影響は認められなかつた。尚

Benapon 5.0cc の大量皮下注射では実験家兎2匹共に2時間以内に呼吸困難を起して死亡したので0.5cc迄の実験に止めた。

2. CORT 注射時の成績

実験動物に CORT を皮下に注射した際にも病巣の血管に弱い充血を来す事があるが、之も1時間前後で消失し旧にかえる。其後に「ツ」液の皮内注射を行つた。CORT 5mg 皮注後「ツ」100倍液 0.1cc 皮内注射時の成績は第5表の如くで同一動物に「ツ」同量単独皮内注射時の成績と対照して皮内反応は減弱の傾向を認めるが病巣反応は通常に発現している。CORT

第 5 表 CORT 5mg 皮注時の成績 (対照:「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
1 0 6	+	+	+	+	+	±	±	-	-	8×8mm
同 (対照)	-	+	+	+	±	±	±	-	-	10×13mm
4 3	+	+	+	+	+	±	-	-	-	8×9mm
同 (対照)	-	±	+	+	+	±	-	-	-	14×12mm
1 1 8	-	±	+	+	+	+	±	-	-	10×10mm
同 (対照)	±	+	+	+	+	±	-	-	-	11×12mm
6 5	±	+	+	+	+	+	±	-	-	11×15mm
同 (対照)	±	+	+	+	+	±	-	-	-	11×12mm

第 6 表 CORT 10mg 皮注時の成績(対照:「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
6 6	-	±	±	+	+	+	±	-	-	10×13mm
同 (対照)	+	+	+	+	+	+	+	-	-	13×12mm
4 5	-	±	±	+	+	+	+	±	-	9×9mm
同 (対照)	-	±	+	+	+	±	-	-	-	14×11mm

第 7 表 CORT 20mg 皮注時の成績 (対照:「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
6 7	±	+	+	+	+	+	±	-	-	6×6mm
同 (対照)	-	+	+	+	+	+	+	-	-	13×12mm
4 7	-	±	+	+	+	±	-	-	-	9×7mm
同 (対照)	-	±	+	+	+	±	±	-	-	12×13mm

第 8 表 CORT 40mg 皮注時の成績 (対照:「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
6 7	±	+	+	+	±	±	-	-	-	16×16mm
同 (対照)	-	+	+	+	+	+	+	-	-	13×12mm
4 5	-	±	+	+	±	±	-	-	-	0 mm
同 (対照)	-	±	+	+	+	±	-	-	-	14×11mm

第 9 表 CORT 20mg 「ツ」20倍液注射時の成績 (対照: 「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
4 6	—	+	+	+	+	+	±	±	—	6 × 8 mm
同 (対照)	±	±	±	±	±	±	±	+	—	12 × 13 mm
6 8	—	±	±	+	+	±	—	—	—	6 × 9 mm
同 (対照)	±	+	+	+	+	—	—	—	—	15 × 15 mm

第 10 表 CORT 20mg 2回注射時の成績 (対照: 「ツ」同量単独皮内注射時)

「ツ」注後の時間 家兎番号	10分	30分	1時	2時	3時	4時	6時	24時	48時	48時間後の皮内反応(発赤)
6 8	±	±	+	+	+	+	+	±	—	0 mm
同 (対照)	±	+	+	+	+	—	—	—	—	15 × 15 mm
5 4	±	±	±	+	+	+	±	—	—	5 × 5 mm
同 (対照)	±	±	±	+	+	+	+	±	—	11 × 14 mm
6 9	+	+	+	+	+	+	+	±	—	0 mm
同 (対照)	—	+	+	+	+	±	±	—	—	11 × 11 mm

10mg 皮注時は第 6 表, CORT 20mg は第 7 表, CORT 40mg は第 8 表の如くで病巣反応には著明な影響は認められないが皮内反応は CORT の注射量が増すにつれて減弱の傾向が見られる。但し No. 67 の実験家兎の如く CORT 40mg 投与でかえつて皮内反応が増強される例のある事は「ツ」感受性と CORT の作用との間の複雑さを示して居る様である。(第 7・8 表) CORT 20mg 皮注後「ツ」20 倍液 0.1cc 皮内注射を試みた際の成績は第 9 表の如くで矢張り皮内反応の減弱を認めた。「ツ」20 倍液 0.1cc 皮内注射前と 24 時間後とに CORT 20mg 宛 2 回注射した場合の成績は第 10 表の如くで皮内反応の消失せる場合を認めた。

#### 第 4 章 総括並に考按

前眼部結核症を作成せる家兎の皮内に旧「ツ」を注射して発現する病巣反応と皮内反応とに対して, 抗「ヒ」剤の一つである Benapon の少量では影響なく, 0.5cc の比較的大量を用いると病巣反応に於ける充血をかなり抑制する様な結果を得たが皮内反応には何等影響を認めな

かつた。Crip<sup>5)</sup>, Friedmann<sup>6)</sup> の言う如く抗「ヒ」剤は皮内反応に影響なしとするならば比較的大量によつてではあるが影響を認めた病巣反応の場合には humoral group に属する性質の反応又は anaphylactic reaction と近似した状態即ち「ヒスタミン」様物質の関与が考えられ得るのではあるまいか。

CORT 注射の成績は多数の報告の如く通常使用量の 2mg/kg である 5mg の注射によつて皮内反応は減弱を示し極大量である 20mg 2 回皮注により消失さえ認めたが病巣反応には著明な影響を認めなかつた。

本実験の成績では抗「ヒ」剤は大量に投与すると病巣反応の発現を抑制するが皮内反応には著明な影響を認めなかつたのに対し, CORT は相当大量に投与すると皮内反応が殆んど消失する位著明に抑制されるのに病巣反応の発現には余り影響を認めなかつたので, 此の点から言うると病巣反応と皮内反応とは共に「ツベルクリン・アレルギー」の発現様式ではあるがその発現に到る機作に於て異なるものがある様である。前編に於て著者は結核の「ツ」による病巣反応発現

に対して細胞の関与が相当大きいと考えられる実験成績を報告したが、本編に於ては抗「ヒ」剤及び CORT 等の薬物を実験家兎に投与しながら「ツ」を皮内に注射して病巣反応と局所の皮内反応とを同時に観察する実験を行つた結果、これらの薬剤に対して二つの反応は相反した態度をとる事を認めた次第で、このことも亦、病巣反応発現の機作に関して一つの示唆を与えるものであらうと考える。

### 第5章 結 語

前眼部結核症を有する家兎の皮内に「ツベルクリン」を注射して起る病巣反応と皮内反応とを同時に観察する実験方法で抗「ヒスタミン」剤及び Cortisone の種々の量に依る影響を検討した。その結果抗「ヒスタミン」剤の一つである Benapon の 0.1cc では何れの反応にも影響なく 0.5cc では病巣反応を抑制したが皮内反応には影響を認めなかつた。Cortisone 注射では 5mg で皮内反応を減弱せしめ 20mg 2回投与では消失せる場合を認めたが病巣反応には影響を認めなかつた。このことから結核の「ツベルクリン」による「病巣反応」と「皮内反応」とはその発現機作の上で異つた点のあることが認められたと言えよう。

(欄筆に臨み御援助を賜つた前川助教授に深甚の謝意を捧げる。)

### 文 献

- 1) Sarber: Amer. Rev. Tub., Vol. 57; No. 5, 1948.
- 2) Graub & Barrist: Amer. Rev. Tub., Vol. 61; No. 5, 1950.
- 3) Judd & Henderson: Ann. Allergy, 7; 306, 1949.
- 4) Hunter, Hyde, and Davis: Amer. Rev. Tub., 62; 525, 1950.
- 5) Crip, Levine and Aaron: Amer. Rev. Tub., Vol. 59; 701, 1949.
- 6) Friedmann and Silverman: Amer. Rev. Tub., 60; 354, 1949.
- 7) Zinsser: Jour. Exp. Med., 34; 495-524, 1921.
- 8) Qsgood and Favour: Jour. Exp. Med., 94; 415, 1951.
- 9) Houghton et al: Tubercle, 35-1;26, 1954.
- 10) Brygoo: Presse méd., 61-37; 768-769, 1953.
- 11) Long et al: Lancet, CCLXVI-6813, 645-647, 1954.
- 12) Weimer et al: Amer. Rev. Tub., 68-1; 31-41, 1953.
- 13) Leahy, Robert, and Morgan: Jour. Exp. Med., 96-6; 549-554, 1952.
- 14) Pierre-Bourgeois: Rev. de la Tub., 16-10, 11; 919-928, 1952.
- 15) Pyke, & Scadding: Brit. Med. J. 4794; 1126-1128, 1952.
- 16) Cummings & Hudgins: J. Immunol., 69; 331, 1952.