

家兎皮下組織における結核菌の増減 を指標とした結核免疫の研究

第2報 皮下接種局所における結核菌の消長 (結核性皮下炎症の細菌学的研究)

京都大学結核研究所 第二部 (主任 辻 周介教授)
京都府立洛東病院 (院長 岩井孝義博士)

市 田 新 路

I 緒 言

家兎皮下に結核菌を接種した場合、局所の伸展標本及び切片標本において抗酸性菌の消長のある事は、第1報に報じた通りである。就中伸展標本において、注射後4日乃至7日を頂点として単球内での結核菌の集積が著明に認められる現象があるが、この現象が予め感作した家兎においては認める事が出来ず、無処置対照群、更に脱感作処置を施した動物群においてことに著明に認められると云う事実に遭遇した。この単球内での菌集積が、生菌の単球内増殖によるものか、或いは単核球の菌貪喰を示すものか、両者の決定は困難であるにしても、この現象の出現が、前処置の如何によつて著しい差異を示す事実は、何らかの点において、それがアレルギー反応と特殊な関係を有するものであろう事を推論しておいたのである。単球中に見られた豊富な菌集積が、果して細胞中における菌増殖の結果を示すものと解してよいか否かを決定するために、著者は今回組織の定量培養による以下の実験を行つたのである。

II 実験材料並びに方法

動物：第1報におけると同様 2.5 kg 前後の白色雄性家兎を使用。その一部は第1報に報じたものと同一動物である。

動物の前処置：感作、脱感作、感作放置等の前処置は前報と同様である。但し一部は流パラ包埋 $H_{37} R_V$ 死菌による感作に替えて、BCG 2 mg の5ヶ所同時皮内注射、計 10 mg による感作を行つた。

効果注射前のツ反応及び血中沈降抗体価：検査法は前回と同様である。 $H_{37} R_V$ 死菌感作に比べて BCG 感作の場合にはツ反応も沈降抗体価も共に低かつたが、これらの成績は第3報に一括報告する。

菌の注射：第1報におけると同様である。予め調製した結核菌の浮遊液 0.5 cc を、家兎皮下に注射する。 $H_{37} R_V$ 死菌で感作した動物の場合には $H_{37} R_V$ 1 mg を1ヶ所当り注射した。

菌の定量培養法：検査した材料の採取は第1報と同様である。即ち菌注射後定められた時間の後に、逐次病巣を網状織と結節壊死巣とに分割して採取した。注射後数日は尚結節の形式に至らぬ病巣故、一括して網状織の病変としてこれを取扱つた。組織はこれを秤量し、海砂を加えて乳針中で 1% KOH 溶液を加えながら充分磨砕し、最後に KOH 溶液で10倍量とし、以下同じ KOH 液にて100倍、1000倍、1万倍、10万倍、100万倍の稀釈液を作成する。その稀釈液 0.1 cc を取り、これを 1% 小川培地に注入し、1晩培地斜面上に菌液を静置して、其後 37°C で培養する。

培養結果の判定：菌培養後鳥型菌では4週後、人型菌では6週後に培養結果を判定した。結果の判定に際しては、培養基上コロニー形成数が10の位にある試験管を中心に、これと前後する接種濃度の試験管の成績を参考としてその成績を決定した。

III 実験成績

(1) 皮下網状織中における鳥型菌の消長：

成績は第1表及び第1, 2, 3図に示した通りである。非感作動物に鳥型菌を接種した場合の成績は、第1図の通りである。接種菌量は 10^7 程度の生菌数であるが、接種後、1, 2, 4日と僅かながら菌は増加の傾向を示す事が多く、その後次第に減少して2週前後迄比較的急激な減少を示し、以下その減少の速度が落ち、10週位迄 10^3 程度の菌数を維持している。 H_{37} R_V 死菌で感作した前処置群においては、注射後菌は次第に減少して2週間頃迄急速な減少を示し、

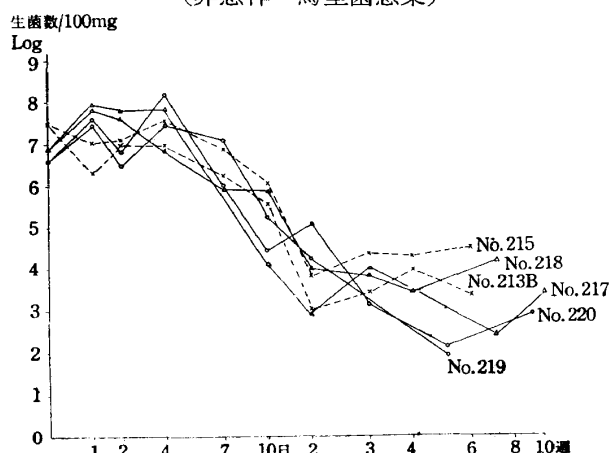
4日目頃にも菌の増加が見られない。以後の変化は非感作群とはほぼ同様に、 10^3 程度の菌数を維持するものの如くである。感作放置群の成績を第2図に併記したが、これも前の感作群とはほぼ同様の菌の変遷を示している。脱感作群の成績は第3図の通りであつて、注射直後に菌数が低下した後、1, 2, 4日と菌数増加の傾向があり、その後減少する事は第1図の成績とはほぼ同様である。

以上の成績を通覧すると、注射後4日目前後

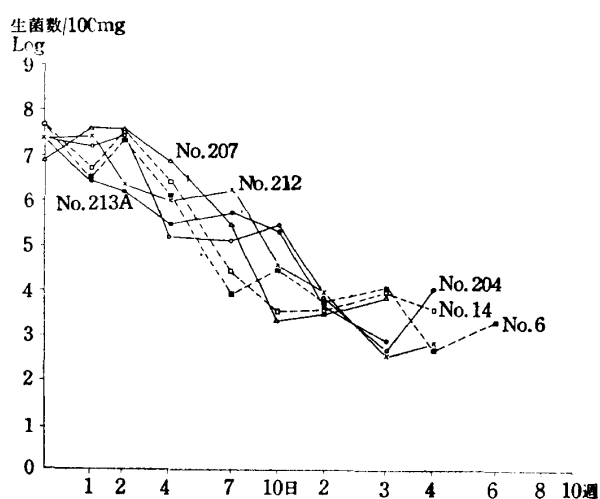
第1表 鳥型結核菌鳥京株接種局所家兔皮下網状織中における生菌数の消長

前処置	兎番号	菌液	1日	2	4	7	10	2週	3	4	6	8	10
無処置	213B	2.9×10^7	2.0×10^6	1×10^7	1×10^7	1.9×10^6	3.6×10^5	1.3×10^3	3.3×10^4	1.1×10^4	2.9×10^3		
	215	2.9×10^7	1.1×10^7	1.3×10^7	7.2×10^6	8.1×10^6	1.3×10^6	5.9×10^3	2.7×10^3	2.2×10^4	4.5×10^4		
	217	9×10^6	8.5×10^7	5.3×10^7	6.5×10^7		1.4×10^4	1×10^3	1.1×10^4		3×10^2		2.6×10^3
	218	9×10^6	7.5×10^7	4.4×10^7	8×10^6	1×10^6	9×10^5	1×10^4	8.9×10^3	2.5×10^3	2×10^4		
	219	4.2×10^6	2.2×10^7	3×10^6	2.8×10^7	1.4×10^7	2×10^5	2.5×10^4		1×10^2			
	220	4.2×10^6	3.4×10^7	7×10^6	1.4×10^8	1×10^6	3×10^4	1.5×10^5	1.5×10^3	2×10^2		1.2×10^3	
感作	204	1.9×10^7	1.3×10^7	1.7×10^7	1.6×10^5	1.4×10^5	3.1×10^5	7×10^3	2×10^2	1.2×10^4			
	207	9×10^6	2.3×10^7	1.5×10^7	6.5×10^6	2.2×10^5	2×10^3	4.3×10^3	9×10^3				
	212	1.9×10^7	2.1×10^7	1.7×10^6	1.2×10^6	2×10^6	3.8×10^4	8×10^3	4×10^2	7.5×10^2			
	213A	1.9×10^7	2.7×10^6	1.5×10^6	2.5×10^5	5.6×10^5	2.3×10^5	3.5×10^3	9×10^2				
	6	4×10^7	2.9×10^6	1.6×10^7	1.3×10^6	8×10^3	3.3×10^4	3.2×10^3	1.2×10^4	5.7×10^2	2.3×10^3	2.1×10^3	
	14	4×10^7	5.3×10^6	2.7×10^7	3.2×10^6	2.4×10^4	3.8×10^3	5.6×10^3	8.7×10^3	4.4×10^3			
	79	2×10^8	4.5×10^7	5.4×10^7	2.6×10^6	1.6×10^5	6×10^5	1.9×10^5	7×10^4	2.3×10^3			
脱感作	20	2×10^8	2.2×10^7	4.9×10^6	8×10^6	3.2×10^4	2×10^4	6×10^4	1.2×10^4	8.6×10^3			
	28	2×10^8	7.6×10^6	3×10^6	2×10^6	2.9×10^4	1.9×10^3	3×10^2	2.9×10^3	1.3×10^3			
	40	2.9×10^7	1×10^7	2.5×10^7	3.5×10^7	9.5×10^6	2×10^5	2.8×10^4	7.5×10^3	9×10^3	7.6×10^3		
	44	4×10^7	7×10^5	1.9×10^6	3×10^6	1×10^5	6×10^4	2.7×10^3	4.7×10^3	1.3×10^3			
	206	2×10^7	1.3×10^7	1.5×10^7	2.7×10^7	9×10^3	7×10^5	1.2×10^4	1.3×10^3		2×10^2		1.5×10^2

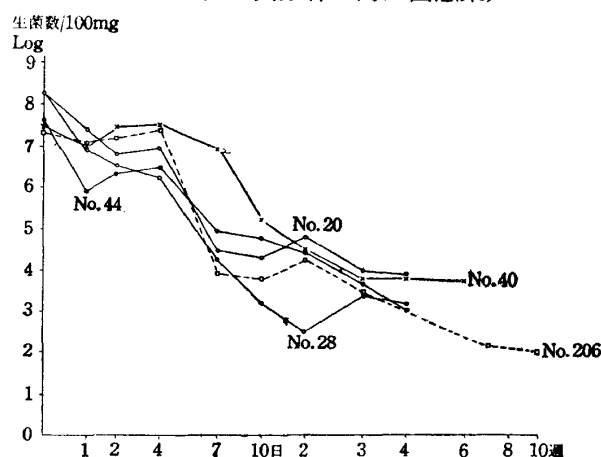
第1図 皮下網状織中の生菌—無処置群
(非感作—鳥型菌感染)



第2図 皮下網状織中の生菌—感作及感作放置群
(H_{37} R_V 死菌感作—鳥型菌感染)



第3図 皮下網状織中の生菌—脱感作群
(H₃₇ R_v 死菌感作—鳥型菌感染)



における結核菌の増加が無処置群と脱感作群とに見られる点は、第1報に報じた伸展標本中で見られた単球内での菌の集積と時間的な一致を示すが、培養成績で得られた菌増加の程度はせいぜい約10倍の程度であり、著者の期待した菌の増加の予想とは可成りの隔りがあつた。然し何れにしろ、菌はその後急速に減少し、2週間前後で注射時の1万分の1程度となり、その後は比較的徐々に減少する成績を示していた。

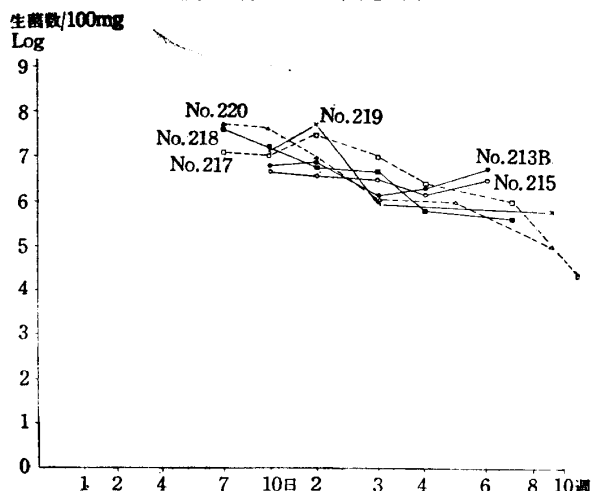
(2) 結節壊死巣中の鳥型菌の消長：

得られた成績は第2表及び第4, 5, 6図に示す通りである。結節の形成は、非感作動物の場合には7日目或いは10日目に現われて、この時の壊死巣中での菌数は注射時のそれに匹敵する。以後の成績は第4図に示した通りである。病巣中の結核菌は極めて緩やかな減少を示しながら、10週前後では尚 10^5 程度である。感作及び感作放置群の成績は第5表に一括したが、この時には結節の形成は2乃至4日で見られ、その後の菌の減少は 10^4 程度の生菌数を示している。脱感作群の成績は第6図の通りであつて、結節形成は2乃至9日に見られ、菌減少の速度は無処置対照群の程度である。以上を要するに、結節壊死巣中での結核菌は、結節形成が見られる2乃至10日の間は尚接種された菌数と同程度の生存数を示しており、その後極めて徐々に低下して、10週に至つてその菌量は1/100乃至1/1000程度に減少する。結節形成は無処置群よりも、感作或いは感作放置群に早く現われる。菌の減少の速度からすると、感作群は無処置群よりもやゝその減少の速度が早いようである。脱感作群ではむしろ無処置群の場合と似た

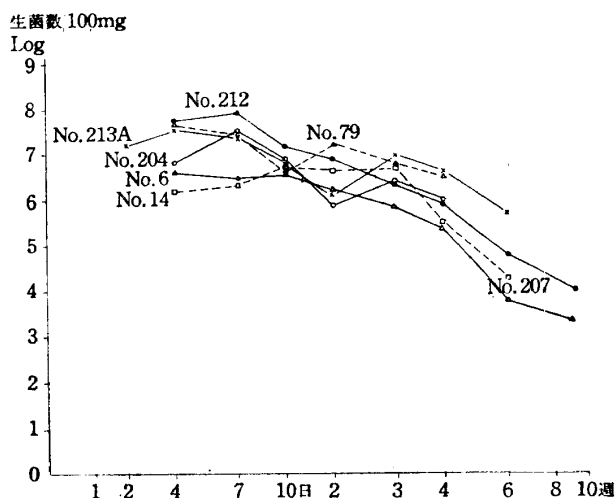
第2表 鳥型結核菌鳥京株接種局所家兎皮下結節壊死部における生菌数の消長

前処置	兎番号	菌液	1日	2	4	7	10	2週	3	4	6	8	10
無処置	213B	2.9×10^7					6×10^6	7.5×10^6	1.5×10^6	2.7×10^6	5.7×10^6		
	215	2.9×10^7			5.9×10^7		5.8×10^6	4.8×10^6	4.5×10^6	2.4×10^6	3.3×10^6		
	217	9×10^6				1.1×10^7	1.1×10^7	3.2×10^7	1.0×10^7	2.9×10^6	1×10^6		4.1×10^4
	218	9×10^6				6.7×10^7	1.6×10^7	7.2×10^6	5.8×10^6	5×10^5	4.4×10^5		
	219	4.2×10^6					1.4×10^7	7.1×10^7	1×10^6				7.2×10^5
	220	4.2×10^6				6.4×10^7	6.1×10^7	1×10^7	1×10^6	1×10^6			1.0×10^5
感作	204	1.9×10^7			6.9×10^6	2.5×10^7	9×10^6	8×10^5	2.4×10^6	9.5×10^5			
	207	9×10^6				6.9×10^7	9.1×10^6	5.1×10^6	2×10^6	2.6×10^6	1.0×10^6		
	212	1.9×10^7			4.8×10^7	8×10^7	1.7×10^7	7.5×10^6	2.2×10^6	9×10^5	5.4×10^4		1×10^4
	213A	1.9×10^7		1.4×10^7	3.2×10^7	1.8×10^7	8×10^6	1.3×10^6	9.5×10^6	5.5×10^6	5×10^5		
	6	4×10^7			4.3×10^6	2.9×10^6	1.0×10^7	1.5×10^6	5.9×10^5	2.2×10^5	6×10^3		3×10^3
	14	4×10^7			1.3×10^6	2×10^6	5.5×10^6	5×10^6	5.5×10^6	3.7×10^5	2×10^4		
	79	2×10^8			4.5×10^7	2.3×10^7	4.7×10^7	1.7×10^7	7×10^6	4.9×10^6			
脱感作	20	2×10^8			6.2×10^7	4.2×10^6	9×10^6	1.5×10^6	1.3×10^6	1.6×10^5			
	28	2×10^8		7.4×10^7	4.2×10^7	1×10^7	5×10^6	8×10^6	6×10^5	2×10^5			
	40	2.9×10^7					1.3×10^7	3.8×10^6	3.2×10^6	2.2×10^6	2.5×10^6		
	44	4×10^7			7.3×10^6	5×10^6	7.5×10^5	2.4×10^6	2.3×10^6	5.2×10^5			
	206	2×10^7				5.4×10^6	4.6×10^7	2×10^6	1.0×10^7	1.3×10^6	9×10^4		1.0×10^5

第4図 皮下結節中の生菌—無処置群
(非感作—鳥型菌感染)



第5図 皮下結節中の生菌—感作及感作放置群
($H_{37} R_V$ 死菌感作—鳥型菌感染)

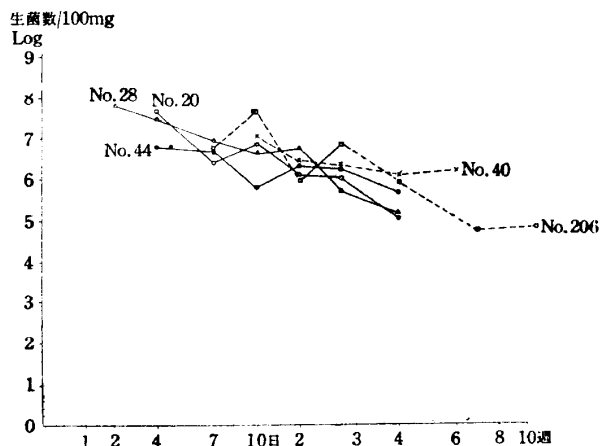


成績であつた。

(3) 炎症後期における接種局所の鳥型菌の消長：

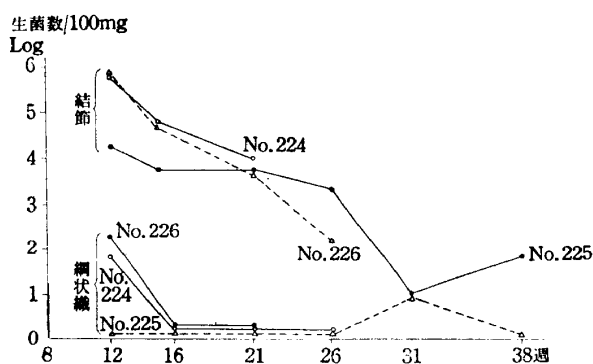
(1) 及び (2) に報じた成績は何れも 10 週迄の

第6図 皮下結節中の生菌—脱感作群
($H_{37} R_V$ 死菌感作—鳥型菌感染)



炎症早期の成績である。その後菌が如何なる消長を示すかを検討するために、約40週迄の病巣における結核菌の生存数を検索した。成績は第3表及び第7図に示す通りである。検索は無処置群のみについて行われたが、菌注射後2週以後においては、何れの動物も感作状態におかれる為に、以上4群の成績がほぼ同様の経過をとるものと予想されたからである。接種後12週に

第7図 皮下病巣中の後期の生菌
(無処置—鳥型菌)



第3表 鳥型結核菌鳥京株接種後期における病巣中の生存菌数の消長

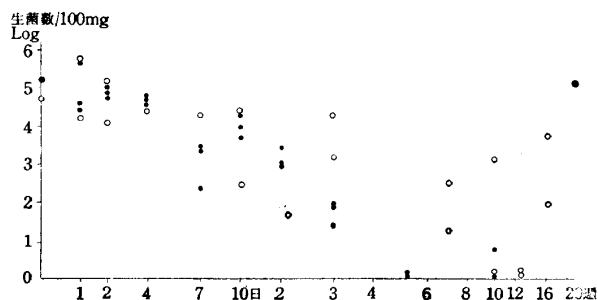
	兎 番 号	菌 液	12 週	15	21	26	31	38
網 状 織	224	1.8×10^7	7×10	0	0	0		
	225	1.8×10^7	0	0	0	0	1×10	0
	226	1.8×10^7	2.5×10^2	0	0			
結 節 壊 死 部	224	1.8×10^7	7×10^7	6.9×10^4	1×10^4			
	225	1.8×10^7	2×10^4	5×10^3	5×10^3	2×10^3	1×10	7×10
	226	1.8×10^7	8×10^5	6.5×10^4	4.3×10^3	1.4×10^2		

においては、網状織中に尚 10^2 程度の生菌の残存を示すのが普通であるが、16週以後においては網状織中より菌の培養に成功しなかつた。結節壊死巣中の結核菌は12週以後次第に減少し、その減少の速度よりすれば、40週乃至50週の程度においてその消滅が期待される成績であつた。以上の菌の減少には、比例して網状織の細胞浸潤は次第に正常化し、結節壊死巣も縮小して30週以後では接種局所に硬結をふれない場合が多かつた。これ等の成績でも見られるように、接種した鳥京株は家兎に対して毒性が弱く、接種局所において次第に減少して消失する運命にあるものと思われる。

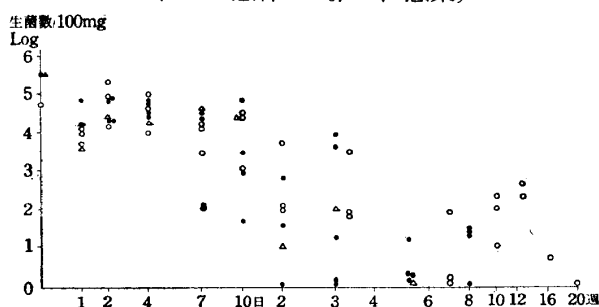
(4) 皮下網状織中の $H_{37} R_V$ 菌の消長：

成績は第4表及び第8, 9, 10図に示されている。第8図は無処置群に接種された $H_{37} R_V$ 菌の網状織中での消長を示している。これによれば菌は接種後次第に減少して、5週目頃には網状織中より菌を検出し得ない場合もおこつてゐるが、その後再び増加して、20週目迄には再び菌接種当時の生菌数に匹敵する場合さえ認められた。BCGで感作した前処置群においても、その菌の消長は殆ど同じであつた。第9図は感作群の成績を示したものであり、注射1日目よ

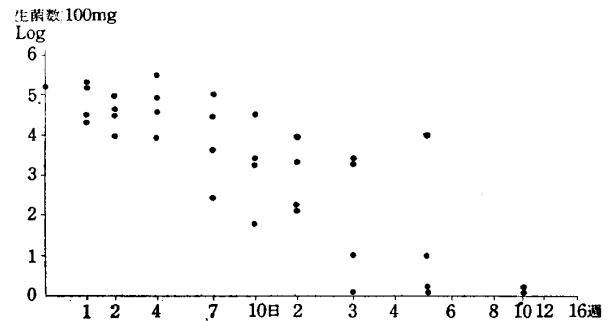
第8図 皮下網状織中の生菌—無処置群
(非感作— $H_{37} R_V$ 感染)



第9図 皮下網状織中の生菌—感作群
(BCG 感作— $H_{37} R_V$ 感染)



第10図 皮下網状織中の生菌—脱感作群
(BCG 感作— $H_{37} R_V$ 感染)

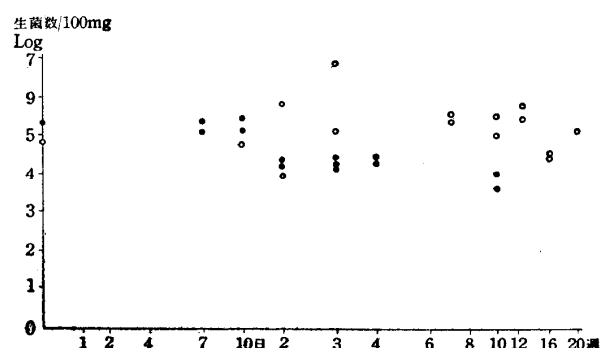


りは2日目において僅かに菌数の増加する如き成績であるが、以後次第に減少して5週目頃殆ど無菌の状態になり、その後再び次第に菌増加の傾向にある。脱感作群の成績は第10図の如くであつて、5乃至10週目頃に無菌状態を現わしているが、以後の成績は未だ確認するに至らない。以上の成績を通覧するに、 $H_{37} R_V$ を感染した皮下局所の網状織においては、鳥型菌と同様に次第に菌が減少し、接種菌量の関係もあつて鳥型菌よりは早期に、即ち5乃至10週において菌が殆ど消失するのであるが、以後の成績は鳥型菌と異なり、網状織中に再び菌が出現して菌数の増加の徴を示している。

(5) 皮下結節壊死巣中における $H_{37} R_V$ 菌の消長：

成績は一括して第5表、第11, 12, 13図に示しておいた。その中第11図は無処置対照群の成績を、第12図は感作及び感作放置群の成績を、第13図は脱感作群を示したものである。何れにおいても結節は7日前後に出現し、その時の病巣中の菌数は接種菌量と殆ど同じ程度である。その後大した変化もなく、壊死巣中で菌は生存

第11図 皮下結節中の生菌—無処置群
(非感作— $H_{37} R_V$ 感染)



第4表 人型結核菌 H₃₇ R_V 接種局所家兔皮下網状織中における生菌数の消長

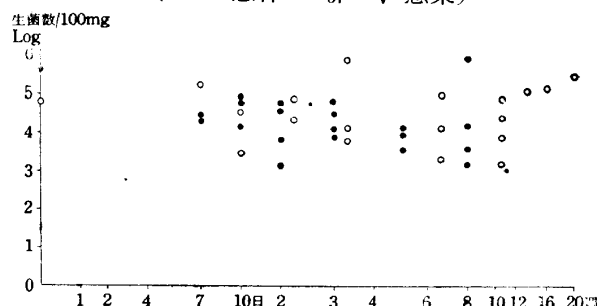
前処置	兔番号	菌液	1日	2	5	7	10	2週	3	5	7	8	10	13	16	20
無処置	301	6×10 ⁴	6×10 ⁵	1.4×10 ⁵		2.5×10 ⁴	3.1×10 ²									
	302	6×10 ⁴	1.9×10 ⁴	1.6×10 ⁴	3×10 ⁴		3.0×10 ⁴	5×10 ²								
	303	6×10 ⁴	3×10 ⁴						2×10 ⁴		1×10	0	0	0	1×10 ²	
	304	5×10 ⁴							1.8×10 ³		3×10 ²	0	1.2×10 ³	0	6×10 ³	1.2×10 ⁵
	314	1.6×10 ⁵	3×10 ⁴	1×10 ⁵	4.5×10 ⁴	3×10 ³	1×10 ⁴	2.5×10 ³	1×10 ³	0			0			
	315	1.6×10 ⁵	4.9×10 ⁵	8×10 ⁴	4×10 ⁴	7×10 ³	4×10 ⁴	1×10 ³	2×10 ²							
	316	1.6×10 ⁵	4.2×10 ⁴	5.5×10 ⁴	5.4×10 ⁴	1×10 ²	1×10 ⁴	1×10 ³	7×10 ²	0			1.5×10			
感作	260	6×10 ⁴	1×10 ⁴	2×10 ⁴	3.1×10 ⁴	2×10 ⁴	3.5×10 ⁴	5.2×10 ³	2.9×10 ²		0		1×10			
	263	6×10 ⁴	5×10 ³	2.3×10 ⁵	2.3×10 ⁵	2×10 ⁴	1.1×10 ³	1×10 ²	8×10		9×10					
	265	6×10 ⁴	1.4×10 ⁴	8×10 ⁵	1×10 ⁵	3×10 ³	3×10 ⁴	1×10 ²	8×10		0		1×10 ²	5×10 ²		
	266	6×10 ⁴												2.5×10 ²	1×10	0
	305	3.4×10 ⁵		6.2×10 ⁴	5×10 ⁴	1×10 ²	0	4×10	0	0		1.1×10 ²				
	306	3.4×10 ⁵	5.8×10 ⁴	2.1×10 ⁴	5.5×10 ⁴	2.5×10 ⁴	8×10 ²	1.1×10 ³	8.5×10 ³	1×10		0				
	308	3.4×10 ⁵	2×10 ⁴	6.6×10 ⁴	2.8×10 ⁴	1×10 ²	3×10 ³		0	0		1×10 ²				
	249	3.4×10 ⁵			6×10 ⁴											
	250	3.4×10 ⁵	0	2×10 ⁴	3.6×10 ⁴	3×10 ⁴	5.7×10 ⁴	5×10 ²	2×10			1×10 ²				
	251	3.4×10 ⁵	4.2×10 ³	2.8×10 ⁴	2×10 ⁴	4.3×10 ⁴	2.6×10 ⁴	1×10	1×10 ²	0						
脱感作	234	1.6×10 ⁵	2.5×10 ⁴	4×10 ⁴	9×10 ⁴	1.1×10 ⁵	4×10 ⁴	1.5×10 ²	3.3×10 ³	0						
	236	1.6×10 ⁵	1.9×10 ⁵	9×10 ⁴	3.5×10 ⁵	3×10 ²	1.5×10 ³	1×10 ⁴	3×10 ³	1.3×10 ⁴						
	240	1.6×10 ⁵	3.7×10 ⁴	4.6×10 ⁴	8×10 ⁴	5×10 ³	6×10 ³	2.5×10 ³	1×10	0						
	243	1.6×10 ⁵	1.3×10 ⁵	1×10 ⁴	9×10 ³	3.8×10 ⁴	1×10 ³	2×10 ²	0	0			0			

昭34. 3

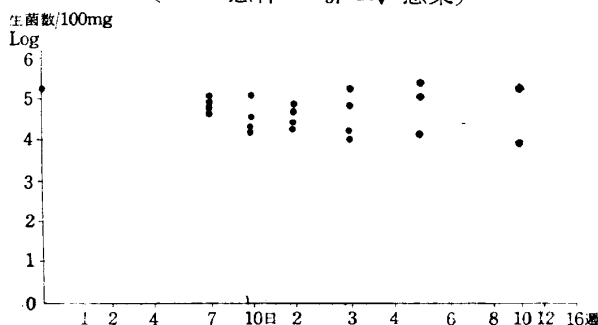
第5表 人型結核菌 H₃₇ R_v 接種局所家兔皮下結節壊死部における生菌数の消長

前処置	兔番号	菌液	1日	2	4	7	10	2週	3	5	7	8	10	13	16	20
無処置	301	6×10 ⁴														
	302	6×10 ⁴					7×10 ⁴	7×10 ⁵								
	303	6×10 ⁴							9×10 ⁶		2.5×10 ⁵		1×10 ⁵	6.6×10 ⁵	2×10 ⁴	
	304	6×10 ⁴							1.9×10 ⁵		3×10 ⁵		3×10 ⁵	2.5×10 ⁵	3.3×10 ⁴	9×10 ⁴
	314	1.6×10 ⁵						1×10 ⁴	2.5×10 ⁴	4.1×10 ⁴			1×10 ⁴			
	315	1.6×10 ⁵				1.4×10 ⁵	1.7×10 ⁵	2.5×10 ⁴	4×10 ⁴							
	316	1.6×10 ⁵				2×10 ⁵	2.5×10 ⁵	3×10 ⁴	2×10 ⁴	2.5×10 ⁴			5×10 ³			
感作	260	6×10 ⁴							3×10 ⁴		1×10 ⁵		3×10 ⁴			
	263	6×10 ⁴					3×10 ³	2.7×10 ⁴	1×10 ⁴		1.7×10 ⁴		8×10 ³			
	265	6×10 ⁴				1.7×10 ⁵	4×10 ⁴	8×10 ⁴	1.5×10 ⁶		2.7×10 ³		2.4×10 ³			
	266	6×10 ⁴											8×10 ⁴	1.4×10 ⁵	1.6×10 ⁵	2.8×10 ⁵
	305	3.4×10 ⁵				3.8×10 ⁴	1.5×10 ⁴	5.5×10 ³	8.3×10 ³	1.2×10 ⁴		1.7×10 ³				
	306	3.4×10 ⁵					8×10 ⁴	1.3×10 ³	3.8×10 ⁴	1.2×10 ⁴		2×10 ⁴				
	308	3.4×10 ⁵				3×10 ⁴	7.5×10 ⁴	4×10 ⁴	1.5×10 ⁴	4×10 ³		5×10 ³				
	249	3.4×10 ⁵														
	250	3.4×10 ⁵							1.2×10 ⁴			9×10 ⁵				
	251	3.4×10 ⁵						5.5×10 ⁴	6×10 ⁴							
脱感作	234	1.6×10 ⁵				1×10 ⁵	2.3×10 ⁴	6.8×10 ⁴	2.1×10 ⁴	3×10 ⁵						
	236	1.6×10 ⁵				1×10 ⁵	4.5×10 ⁴	2.2×10 ⁴	1.9×10 ⁵	1.3×10 ⁵						
	340	1.6×10 ⁵				7×10 ⁴	2.8×10 ⁴	7.5×10 ⁴	9×10 ⁴				2.2×10 ⁵			
	343	1.6×10 ⁵				8.5×10 ⁴	1.5×10 ⁵	3.3×10 ⁴	1.8×10 ⁴	1.9×10 ⁴			1.0×10 ⁴			

第12図 皮下結節中の生菌—感作群
(BCG 感作—H₃₇ R_V 感染)



第13図 皮下結節中の生菌—脱感作群
(BCG 感作—H₃₇ R_V 感染)



を続けるものの如くであつて、何れの群においても10週後においても初期と同様の菌数を示しており、更に20週を経過した後も、大した菌の増減の事実が現われない。20週後の成績は今後検討されねばならないところである。従つて接種されたこの菌が、鳥型菌の場合のように接種局所で消失する可能性を否定するわけには行かないが、前項の網状織中での経過と併せ考えて、先の鳥型菌よりは毒性が強く、かえつて菌数の増加を来すことさえ予想される成績であつた。

感作及び脱感作操作が H₃₇ R_V 菌感染に及ぼす影響は、鳥型菌の場合に見られたそれにおける程明らかでなく、壊死巣中での菌の消長は無処置群における成績と大同小異であつた。以上の定量培養による成績は、第1報で報告した抗酸菌の染色による菌の消長に関する成績と軌を一にするものである。

IV 総括及び考按

結核菌の病原性と云う観点から、動物組織における結核菌の増殖或いは消滅を検討した成績は、これを挙げるに暇もない程である。最近では組織の定量培養法が確立され、この方法による

毒力検定が行われて来た。例えば、Lurie (1928)¹⁾等はすでに古く、結核動物の各臓器の菌定量培養を行つているが、我国でも染谷 (1951)²⁾その他によつて組織の菌定量培養法による結核菌の毒力検定が行われ、この方法を使用する研究は近年次第にその数を増している。組織の定量培養法は Wessels (1941)³⁾、我国では細沼 (1942)⁴⁾、柳沢 (1948)⁵⁾等の方法が考案されたが、その後小川 (1949)⁶⁾による方法の考案があり、現在の成績の多くはこの方法に準拠したものである。菌の毒力を臓器の定量培養法で検査する場合には、その菌の接種法が静脈内、脳内等に行われる場合が多く、これらの場合には菌の血行転移が多い関係上、成績は一括して血行感染実験と云うことが出来るであろう。これに対して皮下に菌が接種される場合には、皮下組織が結核菌に対して比較的強い抵抗性を有する事、及び臓器への散布の抑制と云う点で、血行を介する感染とは大いに趣を異にしたものがある。勿論菌の皮下接種の場合においても、いち早く菌は血行に侵入して各臓器に散布される事は Löwenstein の菌血症を検討した多くの実験成績の示す所である。然し皮下に接種された菌の血行転移は極めて限局された菌数に過ぎず、菌の毒力が極めて旺盛な場合においてのみ、臓器結核として発展する。然し弱毒菌の場合には、僅かの血行転移菌は殆ど大した意味を持たず、重要な問題は接種局所の皮下における菌の消長である。例えば染谷等 (1951)²⁾の実験を見るに、モルモット皮下に注射された人型菌が弱毒菌の場合には、菌数は、2乃至5日の間に多少減少して、以後次第に増加して15日で最高となり、其後再び減少して12週頃には接種菌量とほぼ等しい生菌数を示す成績である。この場合に菌の接種量は 10⁴ 程度であり、接種15日後の菌の増加はほぼ接種量の10倍であつた。著者の行つた研究は結核菌の毒力の問題を検索する為でなく、伸展標本で見られた抗酸菌の単核球内への著明な集積の現象を、如何に理解すべきかと云う点に出発しているものである。然し定量培養の結果の示す所では、恰も弱毒菌と強毒菌とを皮下に接種して毒力検定を行

つた染谷等の成績と一脈相通ずるものがある。著者の行つた定量培養は小川の方法によるもので、確実な結論をうる為に充分多数の動物が使用され、定量培養の技術にも改良を加えて、結果の判定の確実さを増すように企てられたものである。しかも尚得られた成績は或る程度の動揺を許す結果となつたが、動物の個体差或いは接種部位の相異に由来する結果であつて、けだし当然の事であるかもしれない。然しこれらの動揺した成績のうちにも、尚動物の前処置如何、或いは接種した菌株の相異によると思われる一定の菌の増減を、その成績のうちに読み取る事が可能である。

結果においては使用した鳥京株は極めて毒力の低下したものである事を示すものとなり、接種後15週前後において網状織中より、又40週乃至50週後において結節壊死巣中より、生菌の消失を予想させる結果を得た。然しその接種早期の菌の増減を眺めれば、前処置の相違に伴う菌数の増減の変化を見る事が出来る。無処置対照群においては、接種された鳥型菌は2日目より次第に増加して、4日乃至7日後に最高価となり、その後2週目迄は比較的急峻な低下曲線をたどり、以下漸減して16週頃消失する。 $H_{37} R_V$ 死菌で予め感作した動物では、最初の菌増加が現われず菌は直ちに減少する。脱感作操作を施した感作動物においては、無処置対照群とは同様な経過をとり、脱感作する事なく脱感作期間中を感作のまま経過した動物では、感作群とは同様の結果を得た。以上の結果のうち、無処置群及び脱感作群に見られる菌の増加は、接種菌量の10倍に及び、その菌数最高の時期が伸展標本で見られた単球内の抗酸菌集積最高時と一致する事が、とくに著者の興味を引く。先の染谷の弱毒菌皮下接種時の成績とは、菌の増減において、亦その菌数最高時の時期的なずれにおいて、多少の相異を示したが、染谷等の皮下局所の生菌数が網状織のみでなく、結節壊死巣を含めた皮下局所病巣の全部の生菌数を示すものである点を考慮せねばならぬであろう。著者の行つた結節壊死巣中の菌の消長は、何れの動物においても次第に菌数を減ずるのみであり、

40乃至50週で病巣中より菌の消失を来たす事が予想される成績であつた。菌は何れも次第に減少するとは云いながら、その減少の程度は感作及び感作放置群において、幾分無処置群及び脱感作群に勝るものであつた。以上の成績よりして鳥京株を家兎の皮下に接種した場合には、病巣中の結核菌は感染早期に一過性の増加を示した後、アレルギー獲得の時期を境として、次第に減少するものである事を明らかにする事が出来た。

人型菌を注射した場合には、強毒株と云う迄に至らなくとも、鳥京株よりは多少とも家兎に対して強い毒力を示す成績を得た。然しこの場合には、無処置、感作、脱感作、及び感作放置群の何れにおいても、接種後4乃至7日における網状織中での菌の増殖を認め得ず、菌は次第に減少して、5乃至10週頃には殆ど消失する状態にあるが、その後再び菌が増加して行く傾向にある。然し人型菌接種の場合の検索は未だ20週に止まつている為に、果して菌が増加するか或いは減少するものか、その何れかを決定する事が出来なかつた。然し形成された結節壊死巣の定量培養により、この菌が鳥京株と異なり、病巣中で減少する事なく存続し、10週乃至20週においても減少の傾向を認める事が出来なかつた点よりして、網状織中での菌の消失をも期待出来ないと云うのがむしろ当然であらう。何れにしる人型菌接種の成績では、染谷等の認めたような15日を最高とする菌の増加は全く現われず、又無処置、感作、脱感作、感作放置の各群の間における差異をも明らかにする事が出来なかつた。結局著者の企図した最初の目的である伸展標本に見られる抗酸菌の集積が、果して菌の細胞内増殖によるものか否かと云う設問に対しては、ある程度迄これを支持する成績を得たのであるが、果してその現象を菌の細胞内増殖のみによる結果と解してよいか否かの決定を下すことが出来なかつた。

V 結 論

家兎皮下に鳥京株及び人型 $H_{37} K_V$ 株の生菌の一定量を接種した後、日を追つて病巣の菌定

量培養を行つて次の成績を得た。

(1) 鳥京株を注射した皮下炎症局所の網状組織中であつては、結核菌は比較的急速に減少し、2乃至3週頃よりその減少の速度が衰え、約15週前後で消失する。初期の菌減少の速度は感作群で最も強く、無処置及び脱感作の家兎では僅かながら4日目頃を頂点とする菌の増加を認めた。然し伸展標本において認められた極めて著明な単球内の抗酸菌の集積を、結核菌の細胞内増殖と決定し得る程この菌の増加は著明なものとは思へなかつた。

(2) 鳥京株を接種した注射局所の結節壊死部における菌数は、極めて徐々に減少して40週以後において消失する。菌の減少の速度は感作群において他の群よりも、多少とも促進されるものの如くであつた。

(3) 人型菌を注射した炎症局所の網状組織中では、同じく菌は減少して5週目頃に消失するが、その後再び増加して5週後にも尚多数の生菌を見る場合がある。2乃至4日目頃に僅かに菌の増加を見る場合もあるが、前処置の相異による各群の間に特別の差異を見なかつた。

(4) 人型菌を注射した炎症局所の結節壊死部

の生菌数は、殆ど消失の傾向なく、前処置による差異も明らかでなかつた。

(稿を終るに臨み、研究の指導及び論文の校閲を給つた安平助教授並びに研究の援助をいただいた小原助手に深く感謝します。)

参 考 文 献

- 1) Lurie, M.B.: "The Fate of human and Bovine Tubercle Bacilli in Various Organs of the Rabbits" J. Exp. Med., 47, 155 (1928).
- 2) 染谷四郎外：結核菌の毒力に関する研究 結核 25 (1) 24 (昭和26)
- 3) Wessels, C. C.: Tuberculosis in the Rat. I Gross Organ Changes and Tuberculin Sensitivity in Rats Infected with Tubercle Bacilli. II The Fate of Tubercle Bacilli in the Various Organs of the Rat. Am. Rev. Tuberc., 43, 449 (1941)
- 4) 細沼栄一：臓器及び組織内に存する結核菌の定量培養に就いて 医学と生物学 2, 618 (昭和17)
- 5) 柳沢謙：結核の化学療法 日本臨床 6, 205 (昭和23)
- 6) 小川辰次, 佐波薫：結核菌の定量培養について 其の一及び其二 結核 24 (2) 13及び (2) 19 (昭和24)