

# 結核の病巣反応発現の機作に関する実験的検討

## 〔第1編〕 結核家兎に於ける「ツベルクリン」 静脈内注射による病巣反応の検討

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】

結核感作家兎の前房内に  $H_{37}Rv$  株を接種して前眼部結核症を作成し、この家兎に「ツベルクリン」を注射して起る前眼部結核症に於ける病巣反応を病巣の血管の充血に重点を置いて精細に観察を行つた。其の成績は「ツベルクリン」を静注した時は1000倍「ツベルクリン」1.0ccでは甚だ微弱であり、100倍「ツベルクリン」1.0ccでは比較的弱い反応が静注後1~6時間に亘つて見られた。「ツベルクリン」を皮下に注射した時は100倍液0.1ccの量で比較的弱い反応が30分~6時間で経過した。皮内注射した場合は皮下注射の場合と大体同様な反応を示し、その際病巣反応と皮内反応との相関関係は認められなかつた。即ち皮下及び皮内に「ツベルクリン」を投与した場合は同量を静注した場合より明らかに強い反応を示した。

### 第1章 緒 論

結核菌に感染せる動物に「ツベルクリン」（以下「ツ」と略記）を注射する事によつて特異性の反応即「ツベルクリン・アレルギー」（以下「ツ・ア」と略記）を示す事<sup>1)</sup>は古くから知られている。即ち、「ツ」を注射すると局所反応として発赤、硬結、出血等を来し、全身反応として発熱、不安等を来し、病巣反応として結核病巣の腫脹、充血、滲出性変化等を起す事が報告されている。

「ツ・ア」は Wassermann 及び Bruck<sup>2)</sup>, Jodassohn<sup>3)</sup> 及び Martenstein<sup>4)</sup> 等によれば抗原抗体反応に起因するもので個体にある抗体が「ツ」と結合すると一種の毒性物質が発生し「アレルギー」性反応を起すと云う様に考えられて居るが、Bessau<sup>5)</sup>, Selter<sup>6,7)</sup> 等は実験的に「ツ」

によつて「ツ・ア」を惹起せしめる事が困難であると言う理由によつて抗原抗体反応と見做し得ないと述べている。一方、Riehm<sup>8)</sup>, Zinsser 及び田宮 等<sup>9)</sup>は組織反応の面から考察して「ツ・ア」はやはり一種の抗原抗体反応であると考えて居る。Seifert<sup>10)</sup> は「ツ」反応に際して植物神経系の反応を強調し、Guth<sup>11)</sup> も「ツ」によつて直接惹起される副交感神経刺激作用が血管拡張と言う現象として現われるものと認めて居る。

結核性肺病巣に対する「ツ」に依る病巣反応としては、Jacquelin<sup>12)</sup>が肺充血、喘息性発作等を見て居るが、之を確認する事は容易でない。

Samojloff<sup>13)</sup> は家兎の前眼部結核症に於いて「ツ」を注射した際眼圧の低下と角膜病巣部の強い充血を見て居り、全身的には体温の急激な上昇を認めて居る。前川<sup>14)</sup>も終始観察可能な家兎の前眼部結核症を対象として病巣反応を観察し Samojloff<sup>13)</sup> と略一致した様な結果を得たが、Samojloff<sup>13)</sup>の言つて居る如き結核病巣反応の第1相 (erste Phase) なる一過性の眼圧上昇期は観察出来なかつた事を報告して居る。

著者は「ツ」病巣反応の発現機作に関する実験に際して比較的測定値の動揺しやすい実験動物の眼圧測定を行う代りに、角膜及び虹彩に於ける結核病巣の血管に特に注目し、之を直接精細に観察する事によつて前眼部結核症に於ける病巣反応を追求しようと考えた。本編に於ては先づ前川<sup>14)</sup>の報告に見られる如く、「ツ」による病巣反応が「ツ」を実験動物の皮下或は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大量を投与しないと惹起され難

い点を、著者の、病巣に於ける血管の態度を重視する観察方法に基づいて検討した実験成績に就て報告したい。

## 第2章 実験方法

実験動物としては体重2.5 匁前後の白色赤眼の家兎を選び、伝研製旧「ツ」10倍液 0.1cc を其皮内に注射して Römer 反応を試み陰性なる事を確かめた後に、有毒人型結核菌  $H_{37}R_0$  株の生理的食塩水浮游液 (1.0cc 中含有菌量 0.1mg) を型の如き方法により作製し、之の 0.1cc(菌量約 0.01mg) を家兎の右大腿皮下に注射(感作接種)し3~4週後再び Römer 反応を試み反応の陽転を確かめた後に、右眼前房内に  $H_{37}R_0$  株浮游液を再接種する事により実験的前眼部結核症を作成した。前房内結核菌接種には、前川<sup>14)</sup>の方法に従い菌量は  $H_{37}R_0$  株凡そ 0.002~0.005mg を接種した。接種後3~4日頃より接種眼に充血、流涙等の急性炎症の像を呈するが、6~10日位で次第に消褪し、代つて徐々に前房内の結核変化、即ち虹彩の血管新生、角膜の血管新生及び不透明化等が進行して来る。之等の変化が前房内接種の1ヶ月后位から次第に進行の速度を弱め、比較的安定した病像を示す様になる時期から実験を開始した。勿論、其后徐々に実験家兎の前眼部病巣は進展を示すが、以後約半年間は目的とする観察実験に耐える。尚、健側の非接種眼には全経過を通じ何等の変化も認めなかつた。前眼部結核症の「ツ」注射前後の観察は内藤式手持細隙燈検眼鏡を用いて比較的精細な所見が得られた。病眼の変化を、観察容易な虹彩及び角膜の病巣に於ける血管の変化に重点を置いて時間的経過を追求した。即ち、病巣に於ける血管の変化を次の5段階に分けて量的な変化の尺度とした。(第1表)。

「+」の程度は見えるか見えない位の細小血管又は断続して見える血管が連続して判然と見える様になる程度の充血を来した時であり、「++」は注射前全然認められなかつた細小血管が充血の為明らかに観察される様になつて来た時であり、「+++」は全体的な強い充血の場合である。従つて「++」以上の場合を著者は病巣反応

第1表 病巣反応の程度

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1 | 「ツ」注射前後で変化の無い時……………    |
| 2 | 僅かの充血ありと認めた時……………±     |
| 3 | 軽度乍ら判然とする充血を認めた時……………+ |
| 4 | 中等度の充血……………++          |
| 5 | 高度の充血……………+++          |

陽性と判断している。以下の実験成績は此様な基準で記載する。

## 第3章 実験成績

### 1 「ツ」静脈内注射時の成績

前述の如き条件で作した実験家兎の耳静脈内に伝研製旧「ツ」の各種の量を注射した際の病巣の血管の態度を観察した成績は次の通りである。

「ツ」10,000 倍液 1.0cc では全然変化なく、「ツ」1,000 倍液 1.0cc では第2表の如く甚だ微弱であり、「ツ」100倍液 1.0cc でも第3表の如く比較的弱い反応しか見られないが、「ツ」10倍及び原液 1.0cc では可成強い反応が見られた。(第4表)

同一動物に反復実験を行う場合は少く共2週

第2表 「ツ」1,000倍液1.0cc静注時

| 家兎<br>番号 | 「ツ」注射後の時間 |     |     |    |    |    |    |    |     |     |
|----------|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|
|          | 5分        | 10分 | 30分 | 1時 | 2時 | 3時 | 4時 | 6時 | 24時 | 48時 |
| 74       | —         | —   | —   | ±  | ±  | ±  | ±  | —  | —   | —   |
| 78       | —         | —   | —   | —  | ±  | ±  | ±  | —  | —   | —   |
| 75       | —         | —   | —   | —  | ±  | ±  | ±  | —  | —   | —   |
| 80       | —         | —   | —   | —  | ±  | ±  | —  | —  | —   | —   |

第3表 「ツ」100倍液1.0cc静注時

| 家兎<br>番号 | 「ツ」注射後の時間 |     |     |    |    |    |    |    |     |     |
|----------|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|
|          | 5分        | 10分 | 30分 | 1時 | 2時 | 3時 | 4時 | 6時 | 24時 | 48時 |
| 100      | —         | —   | —   | ±  | +  | +  | +  | +  | ±   | —   |
| 100      | —         | —   | —   | ±  | +  | +  | +  | ±  | ±   | —   |
| 123      | —         | —   | —   | ±  | +  | +  | +  | ±  | —   | —   |
| 85       | —         | —   | —   | —  | +  | +  | +  | +  | —   | —   |
| 77       | —         | —   | —   | +  | +  | +  | +  | ±  | —   | —   |

第4表 高濃度「ツ」1.0cc静注時

| 「ツ」濃度 | 「ツ」注射後の時間 |     |     |    |    |    |    |    |     |     |     |
|-------|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
|       | 5分        | 10分 | 30分 | 1時 | 2時 | 3時 | 4時 | 6時 | 24時 | 48時 | 72時 |
| 10倍   | ±         | +   | +   | +  | +  | +  | +  | +  | +   | +   | —   |
| 原液    | +         | +   | +   | +  | +  | +  | +  | +  | +   | +   | —   |

間放置した後に行つた。但し、脱感作等の条件を考慮して同一実験家兎に3回以上実験を行わなかつたが、第3表の例に示す如く同一動物に同量の「ツ」を再度静注しても其反応は略同様である事を認めている。1,000倍「ツ」の病巣反応は微弱ではあるが、注射後1～4時間の間に認められ、100倍「ツ」では1～24時間にわたつて弱い反応が観察され、2～4時間に最高を示すが、10倍「ツ」及び「ツ」原液では反応は速やかに起り、かなり強い反応が比較的長い時間にわたつて観察された。

## 2 皮下及び皮内注射時の成績

「ツ」100倍液0.1ccを背側皮下に注射して観察した場合の成績は第5表の通りで、反応は30分～6時間で経過し注射後1～3時間の間に最も強い充血を示す様である。

「ツ」100倍液0.1ccを背側皮内に注射した場

第5表 「ツ」100倍液0.1cc皮下注射時

| 家兎番号 | 「ツ」注射後の時間 |     |     |    |    |    |    |    |     |     |  |
|------|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|--|
|      | 5分        | 10分 | 30分 | 1時 | 2時 | 3時 | 4時 | 6時 | 24時 | 48時 |  |
| 78   | —         | —   | +   | +  | +  | +  | +  | ±  | —   | —   |  |
| 130  | —         | —   | ±   | +  | +  | +  | ±  | ±  | —   | —   |  |

第6表 「ツ」100倍液0.1cc皮内注射時

| 家兎番号 | 「ツ」注射後の時間 |     |     |    |    |    |    |    |     |     |  | 皮内反応<br>発赤48時間値(mm) |
|------|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|--|---------------------|
|      | 5分        | 10分 | 30分 | 1時 | 2時 | 3時 | 4時 | 6時 | 24時 | 48時 |  |                     |
| 119  | ±         | +   | +   | +  | +  | +  | +  | +  | +   | —   |  | 10×11               |
| 118  | —         | ±   | +   | +  | +  | +  | ±  | —  | —   | —   |  | 11×12               |
| 45   | —         | —   | ±   | +  | +  | +  | ±  | —  | —   | —   |  | 14×11               |
| 36   | —         | +   | +   | +  | +  | +  | +  | —  | —   | —   |  | 13×12               |
| 105  | —         | —   | +   | +  | +  | +  | +  | ±  | ±   | —   |  | 6×6                 |
| 106  | —         | —   | +   | +  | +  | ±  | ±  | ±  | —   | —   |  | 10×13               |

合の病巣反応及び皮内反応の成績は第6表の如くで、皮内反応は48時間後の発赤を計測した。

皮内注射の場合の病巣反応は皮下の場合と略同様の反応が認められた。皮内反応の強さと病巣反応の程度との間には明らかな相関々係は認められなかつた。此の成績を「ツ」静脈内注射時のそれに比べると皮下及び皮内注射では同量の静注の場合より明らかに強い反応を示したと言える様である。

## 第4章 総括並に考按

著者は結核の病巣反応の発現機作に関する研究の基礎として伝研製旧「ツ」を前眼部結核症を有する実験家兎の静脈内に注射した場合の病巣反応を、皮下及び皮内の各径路を通じて注射した場合の反応と比較した。内藤式手持細隙燈検眼鏡を通して病眼の角膜及び虹彩に於ける結核病巣の血管の充血を主な着眼点として観察した次第であるが、其結果「ツ」静注の場合には10倍液1.0cc程度の量で初めてかなり明らかな反応が観察され、その経過は注射後5分位から充血が始まり48時間前後持続した。

100倍液1.0ccでも反応は認められるが、かなり弱いもので、それ以下の濃度では明らかな反応は殆んど認められないと言う成績を得た。「ツ」の皮下及び皮内注射の成績は病巣反応の所見其者に於ては近似して居るけれども、同量の「ツ」を静注した場合に比較してかなり強い反応を示して居る。即ち、「ツ」を静注した場合の病巣反応は私の実験条件では皮下及び皮内

に注射した場合に比べて非常に弱いこと、逆に言うと「ツ」を静注して病巣反応を観察する為には皮下及び皮内に注射する場合よりも相当な大量を要する事を認めたわけである。病巣反応の最も強い時期は静注の場合は注射後2～4時間であり皮下及び皮内では1～3時間であつた。「ツ」皮内注射時の皮内反応と病巣反応の強さとの間には相関々係は認められない様であつた。「ツ」静脈内注射による全身反応に於ける時間的關係は前川<sup>11)</sup>に依れば「ツ」静注後1～2時間に実験家兎の体温が著明に下降し軽い虚脱状態を来すと云ひ、又「ツ」静注後4～6時間にして体温も次第に回復し全身状態も漸次改善されると述べて居るが、「ツ」投与後の前眼部結核性病巣に於ける血管の態度は時間的に前川<sup>11)</sup>の報告による全身反応の記載とよく一致して1～2時間に充血を来し4～6時間の間に消退して居る。

Samojloff<sup>13)</sup>は皮下注射して約2時間後に一過性の眼内圧上昇期を認めそれを病巣反応の第1相として報告して居るが前川<sup>14)</sup>は略同様な実験条件でその様な時期は観察出来なかつたと報告して居る。著者は結核病巣に於ける血管の態度と云う点に主として着眼して観察した為に之との関聯は直ちには論ぜられない。

以上の著者の実験成績から、この様な実験条件で観察される結核の「ツ」による病巣反応の発現には注射された「ツ」がそのまゝ病巣に運ばれて病巣反応を惹起するのではなくて、注射局所での何等かの形で生体の細胞の関与を考えざるを得ないので、第2篇に於て著者はその点を検討したいと思う。

## 第5章 結 語

家兎の実験的前眼部結核病巣に及ぼす旧「ツ」静注の影響を角膜及虹彩に於ける血管の充血に特に注意して観察した結果、病巣に於ける血管の充血は「ツ」100倍液1.0ccの場合にはじめて明らかに観察され、此場合には注射後1時間よ

り始まり24時間位持続し充血が最も強いのは2～4時間の間であつた。それより高濃度では5分以内より始まり48～72時間持続し、それより低濃度では判然としない弱い反応であつた。皮下及び皮内注射の成績は「ツ」100倍液0.1ccでは近似した病巣反応を示し、注射後30分～6時間で経過する当量「ツ」静注時より可成強い反応であつた。従つて著者の実験条件に於ても「ツ」を皮下及び皮内に注射した場合に比較して静注の場合はかなり大量を与えないと家兎の実験的前眼部病巣に於いて明らかな病巣反応を惹起しない事を実験的に認めた次第である。著者は此の点を更に検討する事により、結核に於ける病巣反応発現の機作に関聯する因子の一つを探究したいと考える次第である。

(欄筆に臨み前川助教授の御懇切なる御援助に深謝する。)

## 主 要 文 献

- 1) R. Koch: Deutsch. med. Wsch., 101-102 (1891)
- 2) Wassermann & Bruck: Deutsch. med. Wsch., 449-454 (1906)
- 3) Jodassohn: Klin. Wsch., 913-919 (1923)
- 4) Jodassohn & Martenstein: Klin. Wsch., 1210-1213 (1923)
- 5) Bessau: Münch. med. Wsch., 323-326 (1925)
- 6) Selter: Z. f. Immun-forsch., 32. 325-354 (1921)
- 7) Selter: Deutsch. med. Wsch., 54-57 (1922)
- 8) Riehm: Beit. Klin. Tbk., 77. 426-449 (1931)
- 9) Zinsser & 田宮: Jour. exp. med., 44. 753-776 (1926)
- 10) Seifert: Klin. Wsch., 721-724., 762-766 (1938)
- 11) Guth: Beit. Klin. Tbk., 53. 94-102 (1922)
- 12) Jacquelin: Les tuberculoses atypiques, Masson et Cie, Paris (1939)
- 13) Samojloff: Arch. f. O.G., Bd 122 (1929)
- 14) 前川: 京都大学結核研究所紀要, 1: 29 (昭和28年)