

結核ノ感染及免疫ニ關スル實驗的研究

傳染病研究所 弘 重 壽 輔

緒言

第一章 免疫及感染動物體內結核菌ノ生存増殖死滅ニ

關スル實驗

第一節 「マウス」體內ニ於ケル同上實驗

第一項 同上準備的實驗

第二項 「マウス」體內各量結核菌ノ生死増殖實驗
ノ(一)(四週間後)

第三項 同上實驗ノ(二)(二週間後)

第四項 同上實驗ノ(三)(三週間後)

第五項 同上實驗ノ(四)(四週間後(再))

第六項 總括

第二節 家兔體內各量結核菌ノ生死増殖實驗

第一項 同上實驗ノ(一)(十日後)

第二項 同上實驗ノ(二)(二十二日後)

第三項 同上實驗ノ(三)(三十二日後)

第四項 總括

第三節 鶏ニ於ケル同上實驗

第一項 同上實驗ノ(一)(一週間後)

第二項 同上實驗ノ(二)(二週間後)

第三項 同 (三)(四週間後)

第四項 總括

第四節 「ラット」ニ於ケル同上實驗

第一項 同上實驗ノ(一)(十日後)

第二項 同上實驗ノ(二)(二十二日後)

第三項 同上實驗ノ(三)(三十三日後)

第四項 總括

第五節 後天免疫動物(結核感染「モルモット」ニ於ケル同上實驗

第一項 同上實驗(一)(三十三日後)

第二項 同上實驗(二)(五十四日後)

第四項 總括

第六節 主トシテ結核菌ガ感染及免疫動物體內ニ於テ増殖シ得ルヤ否ヤノ實驗

第一項 家兔ニ於ケル實驗

第二項 鶏ニ於ケル實驗

第三項 健康「モルモット」及免疫(感染)「モルモット」ニ於ケル實驗

第四項 同上 實驗

第五項 總括

第七節 本章實驗ノ歸趣及其感染免疫上ニ及ボス意義ノ考察

第二章 結核感染ノ原因、結核菌注射局所ニ於ケル免疫及過敏ノ障礙(之ニ因スル結核菌ノ増殖)

第三章 結核菌注射局所ニ於ケル免疫及過敏障礙ノ成立ノ原因

第二章及第三章ノ細目ハ各章ノ冒頭ニ記載ス。

結論

緒言

結核菌ノ組織内侵入必ズシモ傳染或ハ發病ヲ誘致スルニ非ズ(一三三)、結核菌ノ殘存必ズシモ其治療ヲ妨ゲズ(三三三)、結核菌ト結核トハ分ツベカラザル一體ニ非ズ(三三三)、傳染ト發病トハ其意義同ジカラズ(三三)、結核菌ノ傳染(侵入)ト肺癆(ノ成立)トハ全ク異ナリタル意味アリ(三三)、組織ニ生物學的變化アリテ(皮内反應)、結核竈ノ證明サレ難キアリ(三三)、乳汁中ニ結核菌排泄サレ、組織ハ生物學的反應ヲ呈シ、發病セズト云フモノアリ(三三)、隨テ傳染(侵入)ト結核形成トヲ紐結スル或特殊ノ原因ノ存在ヲ認メザルヲ得ズ、如何ナル時如何ナル處ニテ如何ナル狀態ノ下ニ、結核菌ハ無害ナル寄生物ナルカ、如何ナル狀態ノ下ニ結核菌ハ身體組織ニ障礙ヲ與フルノ性能ヲ得ルカ、是レ根本的ノ問題ナリ(三三)、而シテ余ノ觀ル所ニヨレバ、特殊ノ原因或ハ狀態トハ、結核菌其自身ノ變化ニ非ルヲ以テ見レバ(三三)、之ヲ結核菌ノ作用ニヨリテ起ル組織ノ變化ニ歸スルノ外ナシ、其變化ノ依リテ起ル所以ノ内在的原因ハ則チ通常之ヲ素因ト名ケラル、而シテ素因ノ存スル組織ニ起ル變化ノ實相ヲ明カニシテ、初メテ感染ノ原因ヲ正觀シ明認スルヲ得ン。Petruschky ハ思ヘラク *June ist ein Zustand, diese eine Leistung des Organismus (三三)* 彼トハ免疫ナリ、是トハ免疫體分泌ナリ、免疫體產生(Defensivproduktion)ト免疫トノ一致セザルハ Behring ノ實扶的里免疫ニ其端ヲ發ス、(三三)ト、故ニ想定的ナル抗體ハ結核ノ諸(免疫)問題ニ對シテ、一ノ解明一ノ知見ノ加フル所ナシ(三三)、又他方ニハ思ヘラク、結核ニ於ケル免疫現象ハ、他ノ傳染病ニ於ケルモノヨリ根本的ニ區別セザルベカラズ(三三)ト、結核免疫ガ特殊ノ地位ニアリテ、

所謂免疫體ト直接關係ナク、寧ロ組織ノ生物學的狀態、及隨テ其ノ狀態變化ニ存スルコト、寔ニ斯言ノ如シ
 斯クノ如キ見地ニ立テ、今日尙眞相ノ不明ナル諸問題ノ討究ヲナサントス、即チ(一)臟器の素因、(二)之ニ對スル種屬
 的關係(三)殊ニ兔ト「モルモット」トノ腎ノ感染上著シキ差異、(三)結核ノ先天性後天性免疫、(四)免疫動物體內結核
 菌ノ増殖ト結核菌ノ蔓延(五)妊娠ト結核トノ關係(六)等ハ其主要ナルモノナリ

諸問題ノ中心核子ヲナス所ヲ考フルニ、局所ト臟器トハ免疫生物學の問題ニ對シテ、重大ナル地位ヲ占ムルモノナリ、
 感染トハ一動物ニ於テモ、唯甲ノ臟器乙ノ局所ニ就テ云ヒ得ベキノミ、丙ノ臟器ト丁ノ局所トハ必ズシモ與リ關スル所
 ニ非ズ、免疫ニ於テモ亦是ニ均シ、而シテ血清學モ白血球說モ、均シク全身の普遍的ニ、傳染及免疫問題ヲ取扱ヒタル
 ヲ以テ、斯クノ如キ局所の臟器的ナル諸問題ヲ、解決スルニ不利ナリトス。

解剖的機械的ニノミ是等ノ問題ノ解釋ヲ待タントスルモ、誤リタル同一ノ立場ヨリセル避クベカラザル過誤ナリ、「モル
 モット」ノ腎ト兔ノ腎トハ解剖的ニハ相類似シ、一定ノ傳染方法ニヨレバ、其機會モ亦均等ナルベキナリ、然ルニ事實
 ニ於テ其感染ノ度ハ大ナル差アリ、「アグレッション」說モ白血球說ト同一立場ニアリ、「アグレッション」ハ白血球ノ作用ヲ
 麻痺スルモノト考ヘラル。

日本ニ於テモ先覺ノ士既ニ之ニ著目シ(三)「チフス」ト赤痢毒素ニアツテハ、局所ハ毒素ノミニヨリテ病竈ヲ發生シ、「是
 等傳染病ニ於ケル特殊病竈成立ノ理由ハ、唯生活菌ガ其局所ニ局在繁殖シ易キニ基クニ非ズシテ、主トシテ其產生毒ガ
 其局所組織ト親和スルノ力多キニ因ルコトヲ明ニセルモノトセリ、併是ハ結核ニアリテハ全ク當ラズ、微量結核菌ガ
 一定臟器ニ病竈ヲ發生スルニハ、増殖ト發病トハ前後セザルヲ得ズ、死菌ト生菌トハ注射ノ翌日ニ於テ其炎症作用(中
 毒作用)發現ノ度ニ於テ甚ダシク近接ス、時日ヲ經、菌ノ増殖ヲ想定シ得ルニ至リテ、兩者ノ病原的作用初メテ相分ル、
 而シテ其差ハ實ニ十萬乃至百萬倍ニ至ル、是レ菌ノ増殖ヲ主トスルニ非レバ、考ヘ難キコトナリ。

茲ニ余ガ實驗ニ從事セントスル主要ナル項目ヲ擧グレバ、

(一)免疫動物(比較的ナル)體內ニテ、結核菌ノ「モルモット」ニ對スル最小感染量ヲ含メル各分量ノ菌ノ死滅ト其時日

(第一章)。

(二) 結核菌ガ免疫及健康「モルモット」家兎及鶏ニ於テ、注射局所ニテ、増殖、増殖停止ノ實證(第一章)。

(三) 健康「モルモット」結核感染蔓延ノ原因トシテ、局所的免疫障礙ノ證明(第二章)。

(四) 感染ノ原因タル局所及臟器細胞免疫障礙ノ原因タル、結核菌ニ對スル組織ノ抵抗力大小ノ比較實驗(第三章)。
是レナリ。

第一章 免疫及感染動物體內結核菌ノ生存増殖死滅ニ關スル實驗

研究ノ目的。感染ハ結核菌ノ増殖ト、免疫ハ其死滅ト、直接ナル關連アリトナスハ、極メテ自然ノ推測ナリ、何等カノ原因アリ、結核菌ノ死滅ヲ致ストキ、直ニソガ結核免疫ノ原因ヲナスコトニ想到スルコト、素ヨリ怪ムベキコトナシ
(一)併是等ノ研究ハ遂ニ何等ノ確證ヲ得ザリキ(一)(二)(三)、白血球ノ食菌作用説モ(一)(二)(三)遂ニ承認ヲ得ル能ハザリキ
(四)(五)。

結核菌ガ免疫動物體內ニテ、一定時間内ニ殺菌サル、ヤ否ヤヲ定ムルトキハ、殺菌作用説ト食菌作用説トノ眞價ヲ批判スルヲ得ベシ。攝取サレタル菌ニシテ速ニ死滅セザルトキハ、白血球ノ菌攝取作用モ其價値減損ス、白血球ハ死シテ菌ハ遊離シ、或ハ白血球内ニテ菌ノ増殖ヲ推定セシムルモノアリ(六)、隨テ白血球説ノ主張者ハ同時ニ白血球内短時間ニ死滅ストノ論者ナリ(七)。

「モルモット」ニ於テ結核菌ヲ腹腔内ニ注射スルニ、菌ノ大部分ハ食菌サレ、「マウス」ノ菌腹腔内注射後ノ現象ト軒輊スル所ナシ、而シテ其感染上ノ差ハ一萬倍乃至十萬倍ナリ、又殺菌作用ト食菌作用トノ作用ハ、緒言ニ於テ述ベタルガ如ク、普遍的ナリ、甲ノ局所ト乙ノ局所ト免疫上ノ差甚ダシキニ至リテハ、茲ニ兩者ハ其免疫上ノ價値ヲ泥土ニ委セラレタルニ均シ、而シテ結核ノ感染及免疫上局所ガ決裁的ナル重要意味アルコト上述ノ如シ、例之バ「モルモット」ノ肺ハ千萬分ノ一疋或ハ百萬分ノ一疋注射ニヨリテ感染スルモ、腎ハ一疋注射(心臟内)ニテモ感染スルコト殆ンドナシ、果シテ

然ルトキハ兩說ノ理論上根據モ甚ダシク薄弱ナリ。

斯クノ如クニシテ全身の普遍的ナル殺菌作用說ハ、實驗上理論上難色アリ、而シテ其實驗上ノ難點トスル所ヲ檢スルニ、鏡檢上ノ所見ヲ以テセザレバ、則チ最小感染量ヲ以テセル、精微ナル試驗ニ依ルニ非ズ、鏡檢上ノ所見ヲ以テ根據トスルハ、說者ト難者ト其軌ヲ一ニス、而シテ余ハ鏡檢上所見ヲ以テセル結核菌生死ノ斷定ヲ信ズル能ハズ、何人モ亦形態的變化ノミニ依リ、菌ノ死滅ヲ斷ズルコトヲ、合理的トナス理由ヲ示ス能ハズ、又最小感染量ヲ用ヒズシテ、動物試驗上菌ノ生死ヲ實驗セルモ(三〇一)(三〇二)、斯クノ如キハ其死滅ヲ證スルニ至リテ價値アルノミ、菌ノ生存ヲ證セル是等ノ實驗ハ其意義極メテ不明白ナリ、如何トナレバ、其分量ヲ減少センカ、比較的ナル菌ノ死滅ヲ證センコトヲ保シ難キヲ以テナリ。

斯クノ如クニ考フルトキ、菌ノ生死ニ關スル從來ノ實驗ニ、新タナル合理的の根據ヲ與ヘンニハ、菌ノ生死ハ動物試驗ニヨリ斷定シ、而シテ結核菌ハ最小感染量ヲ用ヒザルベカラズ。

研究ノ方法、余ガ研究ニ使用セル青山型ノ結核菌ハ、其最小感染量ニテ、最強毒ナル場合ニハ注射後十二日乃至十四日、中等毒性ナルトキ十七日乃至二十日、弱毒性ナルトキ三週乃至四週ニテ發病ス、三ヶ月半ノ後ニ至リテ、初メテ感染セガル如キ例(三〇三)ハ、余ノ未ダ經驗セザル所ナリ。

隨テ「モルモット」ニテ最小感染量ノ發病スルト否トハ四週間前後ニテ決ス、即チ「モルモット」ニテハ最弱度ノ變化ト雖四週間前後ニテ表出顯現サル、注射後四週間ハ隨テ變化ニ要スル最大限ノ時日ナリ、此時日間ニ變化無カラシカソハ恐ラク不感染ヲ指示ス、最小感染量ニ幾倍スル分量ニテハ感染ト不感染トヲ決スルニ其分量ノ大ナルニ隨テ益々其時日短縮スベシ、隨テ余ハ動物體內ニ結核菌ヲ注入シテ、四週間ノ間毎週注射部位ヲ切採リ(注射ニ際シテ腫脹シタル部位ノ周緣ヲ「フクシン」液或ハ「ピクリン」酸液ニテ標示シ、其標示ハ時々繰返シテ、褪色ヲ妨グ)嚴密ニ毛髮ヲ切採リ、組織片ヲ直ニ他ノ健康「モルモット」ニ皮囊ヲ造リテ插入シ、適當ナル方法ニヨリテ其脫出ヲ防ギ、斯クシテ「モルモット」ヲ放置スルコト一ヶ月乃至二ヶ月ノ後、撲殺或ハ「エーテル」ニテ殺シテ剖檢ス。

接種菌量ハ普通最小感染量百萬分ノ一疋式ハ千萬分ノ一疋ナルヲ以テ、多クハ一億分ノ一ヨリ初メ、間々十億分ノ一ヨリ初メタルモアリ、遞次二十倍量ヲ増加シ、「マウス」ニテハ一頭ニ就テ左右腹壁ノ二ヶ所「ラツテ」、兔、鶏、「モルモット」ニテハ左右各三四ヶ所ニ注射ス。

動物ニハ自然ニ結核ニ感染セルアリ(三三)、其數少シト雖、試験ノ誤因ヲナスコトアルベシ、隨テ其必要ヲ認ムルトキ皮内反應ヲ用ヒテ其經過ヲ觀察シ、又頸腺ノ腫脹ノ有無ヲ檢セリ。

實驗ノ結果ハ次ノ各節ニ述ブルガ如シ。

第一節 「マウス」體內(皮下筋肉内)ニ於ケル實驗

第一項 準備的試驗

「マウス」ノ結核菌感染力ヲ皮下(筋肉内)ニ就テ見ルニ、五十分一疋乃至十分ノ一疋ナリ、是レヲ「モルモット」ノ最小感染量ニ比スルニ約十萬分ノ一ニ當ル、靜脈内注射ニテハ感染量増大シ、千分ノ一疋ニ達ス即チ「モルモット」ノ最小感染量ノ千分ノ一乃至一萬分一ナリ。

「マウス」皮下ニ於ケル精細ナル結核菌死滅實驗ヲナスニ先チ、其實際上成否ノ如何ニ就テ大體ノ想定ヲナサントシ、「マウス」皮下ニ結核菌一疋十分ノ一疋百分ノ一疋ヲ注射シ、一ヶ月後ニ之ヲ殺シテ注射局所腺及各臟器ヲ切り採リ、其各〇・〇五瓦ヲ採リテ(肉眼的ニ結核結節ノ存在部位ヲ外ニシ)、健康「モルモット」ニ既記ノ方法ニヨリ移植シ、其發病ノ有無ヲ檢セリ、其結果ハ下ノ如シ。

附記

(一) 淋巴腺ノ名稱ハ概チ (Jelcker (34) ノ記載ニ依レリ、Kniekehndrüsen ハ膝襞腺トシ Hiechdrüsen ハ腸骨腺トセリ、其中頸腺ハ氣管ノ中部ノ兩側ニアルモノ、側頸腺ハ鎖骨上窩ニアルモノ、深腋窩腺ハ肩胛骨ノ後下側ニアルモノヲ指ス。

(二) 臟器ノ結核ハ其程度ヲ示ス一方法トシテ、凡テ表面ニ於ケル所見ニ止メタリ、結核結節及之ニ伴フ變化ノ外ハ記載ヲ可成省略セリ。

(三) 肉眼的ニ結節ヲ認メテ切片標本上ニ認メザルコトアリ、是ハ切片ノ製造上ノ缺陷ニ原ヅク、止ムヲ得ザル場合ノ外ハ再製ヲナサザリキ。

(四) 組織ハ「バラヒン」ニテ封埋シ、切片ヲ造リテ「ヘマトキシリンエオジン」ワンギーン及結核菌染色ヲ行ヘリ。

(五) 切片標本製作ノ必要アルニヨリ、解剖ニ當リテ淋巴腺、局所其他脾等ノ黃白色ヲ呈スルモノハ之ニ切開ヲ加ヘズシテ悉ク之ヲ乾酪變性ト記載セリ、而シテ事實ニ於テハ白血球ノ集合ト其破壊竝ニ些少ノ結核組織ノ混入ナリ、隨テ膿瘍ニ屬スベキモノトス。

(六) 試驗中三二八、三三二、三三五、三三六ノ四頭ハ中途斃レ、肺淋巴腺副腎腦ヨリノ結核菌ノ證明ハ其目的ヲ果ス能ハザリキ、併本試驗ハ初メヨリ唯結核菌ノ殘存ニ就テ、大體ノ豫測ヲナスヲ以テ目標トス、隨テ下記ノ如キ成績ヲ得タルヲ以テ満足セリ。

(七) 各頭「モルモット」ニ就テ其剖檢後肺肝脾腎副腎等ニ就テ凡テ切片ヲ造リテ正規ノ檢索ヲ遂ゲタリ、併其全部ヲ載録スルハ其煩ニ堪ヘズ、隨テ各列試驗動物ニテ極メテ重要ナル一二ノ動物及珍奇ナリト思ヘル事例ニ就テノミ記入シ、其他ノモノハ肉眼的所見ニ限り、或ハ單ニ省略シテ變化ノ存スル部位臟器ノミ記入セリ。

番號	毛色	性	體重(瓦)	接種時日	接 種 材 料	皮内反應 檢査時日	反 應	結果感染 成否	剖檢時日
三二七	黒白 褐	♀	二六〇	千九百十九年 十月二十九日	「マウス」白脊赤(結核菌一疋腹壁皮下注射)ノ脾(重量〇・〇七瓦)肉眼的ニ結節ナシ(〇・〇五瓦)	千九百十九年 九月三十日	(++)	(+)	千九百十九年 十月二日
三二九	褐白	♂	二四五	同上	同上「マウス」腎(〇・〇五)	同上	(-)	(-)	同上
三三〇	白褐	♂	二三〇	同上	「マウス」白(十分ノ一疋結核菌腹壁皮下注射)肝(〇・〇五瓦)	同上	(++)	(+)	同上
三三一	白黒 褐	♂	三〇〇	同上	同上「マウス」脾(重量〇・〇八瓦)(〇・〇五瓦)	同上	(++)	(+)	同上
三三三	黒白	♂	二七〇	同上	同上「マウス」腎(〇・〇五瓦)	同上	(++)	(+)	同上
三三四	白褐	♂	二〇〇	同上	「マウス」白脊赤(百分ノ一疋結核菌接種)局所ニ變化ナシ局所ヲ切採リ接種ス	同上	(++)	(+)	同上

剖檢所見、三二七ノミ詳述シ他ハ概略ニ止メタリ。

三二七

(甲) 肉眼の所見、

(イ) 接種部位、右腹壁、小豆大黃色乾酪變性

(ロ) 淋巴腺、膝襞腺右大豆大 乾酪變性其他小豆大二ケ、左小豆大一ケ、米粒大三ケ、腋窩右米粒大三ケ、左米粒大

二、深腋窩腺左右共小豆大一ケ、腸間膜腺小豆大二ケ、米粒大六ケ、中頸腺左右共米粒大、側頸腺左右共米粒大、頸下腺粟粒大二ケ、門脈腺大豆大二ケ、乾酪變性、氣管腺左右共小豆大二ケ

(ハ) 脾、重量〇・五六瓦、表面ニ於テ粟粒結核五ケ

(ニ) 肝表面ニ於テ結節ヲ見ズ

(ホ) 肺、(ヘ) 腎、(ト) 副腎、變化ヲ見ズ。

(乙) 鏡檢上所見、

(イ) 右膝襞腺、殆腺全部ガ變化ヲ呈ス、中心ハ多核性白血球ノ集積ニシテ其核ハ崩壞顆粒狀ヲ呈シ、内少數ノモノ及少數淋巴球殘存ス、集積ハ部分ニヨリ厚薄アリ、白血球ノ稀小ナル中間ニハ上皮様細胞紡錘細胞發生アリ、其核ハ核溶解或ハ染色甚ダ不良ナリ、此中心ノ壞疽ヲ包繞シテ核ノ一部溶解ヲ呈スル上皮様細胞―紡錘細胞稍々多數ノ巨大細胞多核性白血球存シ、結締織ノ發生著シク一部ハ癩痕狀ヲ呈ス、諸所ニ赤血球ヲ充シタル毛細管存ス、外層ニハ淋巴組織ノ壓排サレタルモノ少シク殘存シ中層トノ境界ハ判然タラズ、包膜ハ肥厚シ、結核菌ハ内層壞疽部ニ稍々多數、中層ニモ少シク存ス。

(ロ) 肺、動脈内膜肥厚ス、其周圍ニハ淋巴球集合アリ、中隔ニハ細胞増殖ヲ見ズ、氣管枝上皮ニハ變化ナク、内腔ハ空虚ナリ、結核結節ハ小ナルモノ、三ケアリ、主トシテ上皮様細胞ヨリ成リ、紡錘狀細胞少數混在シ、巨大細胞ヲ見ズ、結締織ノ發生ナク、淋巴球ノ包繞ナシ。

(ハ) 肝、(ニ) 脾、(ホ) 腎、切片上異常所見ナシ。

(以下次號)