

「ツベルクリン」皮内反應及熱反應ト結核病變トノ相對的關係

大阪竹尾結核研究所(所長佐多博士)

醫學士 加藤謙 一

目次

第一章	緒言
第二章	實驗方法
第三章	實驗成績

第四章	實驗成績概括
第五章	結論
	主要文獻

第一章 緒言。

ビルケー氏ノ皮膚反應ハ其發表後直チニ臨牀上ニ應用セラレ、結核診斷ノ指針トシテ重大視セラル、ニ至リタルモ其後多クノ臨牀的觀察竝ニ動物實驗ヲ重ヌルニ從ヒ該皮膚反應ノ陽性率ト結核病勢トハ最初ノ豫測ニ反シ必ズシモ常ニ其歩調ヲ等シクセザルノ事實ヲ證明スルニ至レリ、即チ多數ノ實驗家ノ成績ヲ綜合スルニ、皮膚反應ナルモノハ一定度ノ結核病竈ノ存在ニ依リテ發現スルモノニシテ又其強陽性ナルモノニ食慾及ビ榮養共ニ佳良ナル初期患者多ク、重症患者或ハ剖檢上結核病竈顯著ナルニ拘ラズ該反應ノ全然陰性ナルモノアリ。而シテ熱反應高キモノニシテビルケー反應陰性ナルカ又弱陽性ナルコトヲ證明スルモノアリ。斯ノ如ク結核病勢ト皮膚反應ト相互ノ關係ハ屢々意外ノ結果ヲ見ル事アルヲ知ルニ至レリ、而シテ此問題ニ關シテ既ニ幾多ノ興味アル業績ヲ見タルモ余ハ更ニ之レヲ實驗追究シ以テ其關係ヲ益々明確ナラシメンガ爲メ本研究ヲ遂行シ結核海嶼ニ依リテ其結核病勢ト「ツベルクリン」皮内反應竝ニ「ツベルクリン」過敏熱反應トノ相對的如何ヲ詳細ニ檢索シ茲ニ本成績ヲ得タルヲ以テ是ヲ報告セントス。

第二章 實驗方法。

試驗獸ニハ中等大ノ健康海狸ヲ使用シ、是等ニ先ヅ二五%舊「ツベルクリン」液ヲ〇・〇五坵ヅ、各腹壁皮内ニ注入シ、其局所反應ノ全然陰性ナルモノヲ選ビテ第一群ニハ各頭一〇・〇坵ノ生結核菌(佐多IA系寒天培養)ヲ食鹽水乳劑ト爲シテ其皮下ニ接種シ、第二群ニハ同時ニ同種菌ヲ一〇坵宛ヲ各頭ノ皮下ニ接種ス、兩群ハ更ニ各四組ニ分チ、A組ハ菌接種後一週間、B組ハ二週間、C組ハ三週間而シテC組ハ四週間目ニ先ヅ第一ニ「ツベルクリン」過敏反應ヲ檢シ、次デ「ツベルクリン」皮内反應ヲ檢シ、然ル後是等ヲ撲殺解剖シテ其結核性病變ヲ觀察セリ。

一、「ツベルクリン」過敏熱反應。
海狸一頭ニ付キ舊「ツベルクリン」〇・〇五坵ヲ生理的食鹽水ヲ以テ百倍ニ稀釋シテ之レヲ腹壁皮下ニ注入シ、其注射ノ前日二日間、注射後ハ三日間ニ於テ一日六回檢溫シ、該試驗ノ「ツベルクリン」注射ニ因ル熱反應ヲ觀察セリ。

二、「ツベルクリン」皮内反應。
本反應ヲ檢スルニハ熱反應ノ全然消失スルヲ待チ、即チ前試驗ニ於ケル「ツベルクリン」注射後第四日目ニ於テ再ビ二五%ノ舊「ツベルクリン」〇・〇五坵ヲ反對側ノ腹壁皮内ニ靜カニ注入シ、其後五時間、二十四時間及ビ四十八時間目ニ於テ注射局部ノ發赤、腫脹ノ状態ヲ測定シタルモノナリ。

三、結核性病變(解剖的所見)。
●ハ弱陽性、●●ハ陽性、●●●及●●●●ハ強陽性ヲ示シ、(一)ハ陰性反應ヲ示スモノナリ。

各試験ハ熱反應及ビ皮内反應ヲ檢シタル後是等ヲ撲殺解剖シ、以テ其肉眼的及ビ顯微鏡的變化ヲ檢索シタルモノナリ。

第三章 實驗成績

一、「ツベルクリン」熱反應ニ就テ
 第一節 第一群實驗成績(少量菌注射群)

菌接種後一週ニ於テ既ニ「ツベルクリン」注射ニ因ル體溫ノ上昇ヲ示スモノニシテ、注射前二日間及ビ注射後三日間ニ於ケル最高體溫ノ差ヲ見ルニ其平均數ニ於テ〇・五八ヲ示シ、何レモ「ツベルクリン」注射當日ニ體溫ノ上昇ヲ見ルモ翌日ニ至レバ略々注射前或ハ其以下迄下降シ更ニ翌々日ニ至ルモ體溫ノ上昇ヲ見ルコト無シ。

表

C 組					D 組				
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
320	320	330	320	280	340	385	320	320	300
0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
三週	三週	三週	三週	三週	四週	四週	四週	四週	四週
38.9	38.5	38.7	38.5	39.1	39.1	39.2	39.3	38.9	39.1
39.0	38.8	38.7	39.2	39.0	39.3	38.4	38.4	39.0	38.9
39.8	39.0	40.5	39.8	40.0	40.5	39.6	39.7	39.5	40.0
38.0	38.0	38.9	38.4	38.1	39.0	38.5	38.7	38.5	39.0
38.2	38.0	38.8	38.7	38.3	39.2	38.3	38.7	38.7	38.9
0.8	0.2	1.8	0.6	0.9	1.2	0.4	0.4	0.5	0.9
0.86					0.68				
•	-	•	-	•	•	•	•	••	•
•	-	•	-	•	-	•	•	•	••
•	-	•	-	-	-	•	-	•	-
++	+	+	+	+	+	++	++	++	+
+	++	+	++	+	+	+	+	++	+
+	+	-	+	++	-	-	+	+	+
+	+	+	++	++	+	+	+	+	-

菌接種後二週ニ在ツテハ注射前及ビ注射後ニ於ケル平均最高體溫ノ差〇・九八ヲ示シ、第一週ニ於ケルヨリモ更ニ大ナル體溫ノ上昇ヲ認ムルモノナリ。第三週ニ至リテハ平時ノ體溫漸次上昇シ、「ツベルクリン」注前ニ於テ既ニ三十九度以上ニ達スルモノ多ク、從ツテ「ツベルクリン」注射後ノ最高體溫四十九度以上ニ達スルモノアリ、然レドモ注射前後ニ於ケル體溫ノ差ハ〇・八六ニシテ第二週ニ於ケルヨリ稍々少ナキ結果ヲ示スモノナリ。

第四週ニ至リテハ注射前後ノ最高體溫

組 別		A 組					B 組					
動物番號		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
體 重		320	325	305	340	345	360	360	370	355	350	
接種結核菌量		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	
菌接種後ノ日數		一週	一週	一週	一週	一週	二週	二週	二週	二週	二週	
「ツベルクリン」過敏熱反應	注射前	第二日	37.9	38.2	38.1	38.1	38.5	38.0	37.8	38.1	37.8	38.0
		第一日	38.4	38.3	38.3	38.4	38.5	38.0	37.8	37.8	37.9	37.7
	注射後	第一日	38.9	38.9	39.0	38.5	39.5	38.5	38.9	39.0	39.5	38.8
		第二日	39.7	38.5	38.0	37.6	38.7	37.8	38.0	37.6	38.6	37.6
		第三日	37.8	38.3	38.2	37.6	38.6	38.2	38.3	37.5	38.5	37.5
試驗前後最高溫度差		0.5	0.6	0.7	0.1	1.0	0.5	1.1	0.9	1.6	0.8	
同平均注射時間		0.58					0.98					
「ツベルクリン」皮内反應	同注射後五時間		●	—	●	●	●	—	●	—	—	
	同注射後二十時間		●	●	●	●	●	●	●	●	●	
解剖所見	同注射後四十八時間		●	—	—	●	●	●	—	●	●	
	淋 巴 腺		+	+	+	+	++	++	++	++	+	+
	脾 腺		+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	肺 臟		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	肝 臟		—	—	—	—	—	+	+	—	+	

反應輕クシテ然カモ二十四時間ニ至ルモ其反應ノ上昇スルヲ認メズ、更ニ四十八時間ニ至ルモ殆ンド初メト同様ノ程度

原 著 加藤II「ツベルクリン」皮内反應及ヒ熱反應ト結核病變トノ相對的關係

ノ差ハ第三週ヨリモ更ニ減少シ、〇・六八ニシテ逐次、「ツベルクリン」注射ニ因ル體溫上昇率ノ減少スルノ傾向ヲ示スモノナリ。

二、「ツベルクリン」皮内反應ニ就テ第一週ニ於テ注射後五時間ニシテ既ニ大部分ニ於テ其輕度ノ發赤、腫脹ヲ發現シ、二十四時間ニ於テハ稍々高度ノ局所變化ヲ示スモ、四十八時間ニ至リテハ該反應低下スル事著シク、五例中二例迄其反應ノ全然消失スルヲ認メタリ。

第二週ニ至リテハ一例全ク反應陰性ナルモ他ノ四例ニ於テハ其反應最モ強ク現ハレ、二十四時間竝ニ四十八時間ニ於ケル發赤、腫脹ノ程度ハ前者ヨリモ更ニ高度ナルモノヲ見ル。

第三週ニ於テハ五例中二例迄其反應ノ全然陰性ニシテ他ノ三例ニ於テモ局所

ノ輕度ナル腫脹發赤ヲ證明スルニ止ルモノナリ。

第四週ニ於テハ五時間、二十四時間竝ニ四十八時間ニ於ケル局所反應、大體ニ於テ前者(第三週)ト略々同様ノ程度ニ發現スルモ、何レモ其發赤、腫脹輕度ニシテ之レヲ第二週ト比較スル時ハ格段ノ差異ヲ認ムルモノナリ。

三、解剖的所見ニ就テ

A組ニ於テハ菌接種後既ニ約二週間ヲ經過スルモノナルモ、其解剖的變化極メテ輕微ナルモノニシテ唯、菌接種部位ノ鼠蹊腺ニ於ケル變化最モ著明ニシテ何レモ米粒大ヨリ豌豆大ニ至ル迄腫脹硬結シ、一部其中心既ニ乾酪變性ニ陥レルモノアリ。脾臟ニ於テハ唯二例ニノミ其輕度ノ腫脹ヲ見ル程度ニシテ、其他ノ臟器ニ至リテハ全然無結核タルコトヲ證明スルモノナリ。

B組(菌接種後約三週間目)、ニ於テハ鼠蹊腺竝ニ脾臟ノ變化稍々進行セルノ状態ヲ認ムルモノニシテ第七號、第八號及ビ第十號ニ於テハ特ニ肝臟ニ嚳子實大ノ結節ヲ散見シ、少數ノ初期結核像ヲ證明スルモノナリ。

C組(菌接種後約四週目)、ニ於テハ其變化最モ著シク、何レモ脾臟ノ變化稍々高度ニ現ハレ、表面剖面ニ大小種々ナル結節ヲ證明スルモノニシテ且ツ肺臟ニ於テハ第十三號ヲ除ク外何レモ小結節ノ發生スルヲ認メ、肝臟ニ至リテハ例外無ク、結核節ヲ證明スルモノナリ。

D組(菌接種後約五週間經過)ニ在テハ内臟ノ變化前者ト略々等シキモ唯肺臟及ビ肝臟ニ於ケル結節ノ發性、前者ヨリ少ナリ。第十六號、第十七號ニ於テハ肺臟ノ變化認メズ、又第二十號ニ在リテハ肝臟ノ變化無シ。

第二節 第二群實驗成績(大量菌注射群)

一、「ツベビクリン」熱反應ニ就テ

第一週ニ於テハ其注射前後ニ於ケル最高體溫ノ差 0.76° ヲ示シ、之レヲ第一群ニ比較スル時ハ遙カニ大ナルコトヲ證明スルモノニシテ、注射後第二日、第三日ニ於テハ明カニ一旦高昇シタル體溫ノ注射前迄ニ下降スルヲ見ルモノナリ。

第二週ニ於テハ更ニ體溫ノ稍々高度ニシテ「ツベルクリン」注射前後ニ於ケル最高體溫ノ差ハ第一週ヨリ遙カニ大ク、 0.76° 。

第 二 表

組別	A 組					B 組					C 組					D 組								
	動物番	號	重	結核菌量	接種後ノ日數	動物番	號	重	結核菌量	接種後ノ日數	動物番	號	重	結核菌量	接種後ノ日數	動物番	號	重	結核菌量	接種後ノ日數				
ツベルクリン「過敏熱反應」	注射前	第一日	38.0	38.4	38.0	39.5	38.4	38.9	38.0	39.5	38.5	38.8	38.5	39.2	39.0	39.3	38.8	39.5	39.0	39.2	39.8	38.5		
	注射後	第一日	38.0	37.8	37.8	37.9	38.1	38.3	38.5	38.2	38.6	36.6	39.2	39.0	39.0	39.5	39.0	39.2	39.2	39.2	39.2	39.8	40.1	
	第二日	38.0	37.8	37.9	38.1	38.3	38.5	38.2	38.6	36.6	39.2	39.0	39.0	39.0	39.5	39.0	39.2	39.2	39.2	39.2	39.2	39.8	40.1	
	第三日	38.2	38.0	38.1	37.7	38.0	38.5	38.2	38.5	38.0	38.7	38.8	38.8	39.0	39.0	38.6	38.5	38.5	38.5	38.9	39.2	38.9	38.5	
	試驗前後最高溫度差	1.5	0	0.9	0	1.4	0.5	1.0	0.8	0.8	1.0	0.4	1.0	1.0	0.4	0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.6	0.8	0.8	
	同上平均數	0.76					0.82					0.56					0.8							
	ツベルクリン「皮内反應」	注射後五時間	••	•	••	/	••	•	••	••	•	••	••	••	••	•	••	•	••	•	••	/	-	•
	同二十四時間	••	•	•	/	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	•	••	•	••	•	••	/	-	•
	同四十八時間	•	-	•	/	••	••	••	••	••	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	/	-	•
	解剖所見	淋巴腺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	脾臟	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	肺臟	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	肝臟	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

原 著 加藤「ツベルクリン」皮内反應及ヒ熱反應ト結核病變トノ相對的關係

八二ヲ示スモノナリ。

第三週ニ至リテハ體溫ハ逐次上昇シ注射前ニ於テ最高三十九度二分ノ高溫ヲ示スモノナルモ之レヲ「ツベルクリン」注射後ニ於ケル最高體溫ト比較スル時ハ〇・五ニナル上昇ヲ認ムルモノニシテ前者(第二週)ヨリ遙カニ低下スルノ現象ヲ見ルモノナリ。

第四週ニ至リテハ注射前後ニ於ケル最高體重ノ差ハ第三週ヨリ大ナルモ第二週ニ及バズ即チ(〇・八)ヲ示スモノナリ。
二、「ツベルクリン」皮内反應ニ就テ

第一週ニ於テハ何レモ注射後五時間ニシテ稍々著明ノ陽性反應ヲ示スモノニシテ更ニ二十四時間後ニ於テハ略々前者ト等シキモ、四十八時間後ニ於テハ其反應減少スルヲ認ムルモノナリ。

第二週ニ於テハ五時間目ノ反應ハ第一週ノ場合ニ比較シ遙カニ著明ニ發現シ、其發赤腫脹高度ニ現ハレ、二十四時間後ニ於テハ略々其變化ヲ見ズ、四十八時間後ニ至リテハ該反應ハ逐次減少スルモ、之レヲ第一週ノモノニ比較スル時ハ稍々高度ナル反應ヲ殘スモノナリ。

第三週ニ至リテハ皮内反應頓ニ減少シテ、又五時間後、二十四時間竝ニ四十八時間ニ於ケル發現程度略々等シク、何レモ極メテ輕微ナルモノナリ、然シ又第三十四號ハ無反應ナリ。

第四週ニ於テモ略々前者ノ如ク、其陽性反應極メテ輕ク、第三十九號ニ於テハ全然陰性ナリ。
三、解剖所見ニ就テ

本試驗群ハ大量菌ノ接種ヲ施シタルモノナレバ前試驗群ニ比較シ其結核性變化一般ニ高度ニシテ内二頭ハ早期死亡セリ。

A組ニ於テハ何レモ接種部位ノ鼠蹊腺腫大硬結シ、其中心部ハ乾酪變性ニ陥ル、脾臟ハ第二十五號獸ニ於テハ表面剖面ニ粟粒大結節ノ散發スルヲ見ルモ他ノ四頭ニ於テハ輕度ノ腫脹ヲ惹起スルノミニシテ結核節ヲ證明スル事能ハズ、尙ホ肝臟ニ於ケル變化ハ第二十五號ニ粟粒結節ヲ認メ且ツ二十三號ニ於テハ墨子實大ノ結節ノ散發スルヲ認ム。

B。組ニ於テハ鼠蹊腺ノ變化著シク何レモ乾酪變性ニ陥リ、脾臟ニ於テモ其結節ノ更ニ大ナルモノヲ發生シ、肺臟ニ於テハ第二十九號獸ニ少數ノ粟粒大結節ノ發生ヲ認ムルノミ、肝臟ニハ第二十七號ヲ除ク外、何レモ罌子實大ヨリ粟粒大ノ結節ノ散發スルヲ見ル。

C。組ニ於テハ其病變ハ更ニ進行シテ、殊ニ肺臟ニ於ケル變化ノ著明ナルモノアリ、即チ第三十四號ニ在テハ肺臟竝ニ肝臟ニ發生セル結節著明ニシテ粟粒大或ハ融合セル大ナル結節ノ構成セラル、ヲ見ル。

D。組ニ於テモ各臟器ノ變化略々C組ト一致スルモノ多シ。

第四章 實驗成績概括

一、結核菌接種後第一週ニ於テハ兩群共其結核病變ハ主トシテ淋巴腺ノ變化ニ止リ極メテ輕キ初期感染ノ像ヲ證明スルモ「ツベルクリン」注射ニ因ル過敏熱反應ハ明カニ一定程度迄現ハレ且ツ續イテ檢シタル皮内反應ニ於テハ「ツベルクリン」注射後約五時間ニシテ發現シ、二十四時間ニシテ更ニ著シク反應シ、而シテ四十八時間ニ到レバ該反應ノ恒ニ減少スルヲ認ムルモノナリ。

二、第二週ニ於テハ結核病變ハ遙カニ進行シ、而シテ同時ニ熱反應モ第一週ヨリ稍々高度トナリ、又皮内反應ハ特ニ顯著ナルヲ認ム。

三、更ニ第三週ニ到レバ結核病變ハ著シク進行増悪シ、且ツ何レモ體溫ノ上昇ヲ示スモ、皮内反應ハ忽然トシテ減少シ甚ダ微弱トナリ、然カモ五時間、二十四時間、四十八時間ノ各時間ニ於テ大ナル差異無ク、其狀態ハ第一週ニ於ケルヨリモ更ニ低減スルヲ見ル、又結核病變ノ他ノモノヨリ高度ナルヲ證明スルモノニ於テ其皮内反應ノ全然陰性ナルヲ認ムルモノアリ、同時ニ熱反應ニ於テモ前者ヨリ遙カニ減少スルヲ認ムルモノナリ。

四、第四週ニ於テハ結核病變ハ略々前者ト等シク何レモ高度ナル結核性變化ヲ示スモノナルモ熱反應ハ第一群ニ於テハ更ニ一層低減シ、第二群ニ於テハ稍々増大スルモ第一週、第二週ノ其レニハ及バズ、且ツ皮内反應ハ前者ト略々同程度

ノ結果ヲ見ルモノニシテ著シク低下ノ状態ヲ示シ尙ホ全ク陰性ナルモノヲ認ムルモノナリ。

第五章 結論

一、結核海狸ニ於ケル「ツベルクリン」皮内反應ハ其感染ノ極初期ニ於テ既ニ發現シ、且ツ「ツベルクリン」注射後、時間ノ經過ト共ニ高昇シ、約二十四時間後ニ於テハ該反應ノ漸次減弱スルヲ認ム、而シテ其後結核病變ノ進行ト共ニ反應ノ發現逐次顯著トナルモ、臟器結核ノ増進一定度ニ達スルニ至レバ、皮内反應ハ頓ニ減弱シ、或ハ全然無反應トナル。

二、結核海狸ニ於ケル「ツベルクリン」熱反應ハ結核病變ノ極程度ナル時期ニ於テ明カニ陽性ノ成績ヲ見ルモノニシテ該病變ノ漸次進行スルニ伴ヒ常ニ増進スルモノナルモ其病變一定度迄増進スルニ至レバ該反應ハ低下減弱スルノ傾向アリ。而シテ「ツベルクリン」注射ニ因ル體溫ノ上昇ハ注射當日ニ於テ最モ著明ニ現ハレ、翌日ニ至レバ其ノ注射前日ノ程度迄或ハ其以下ニ低下スルヲ常トス。

終リニ臨ミ恩師佐多博士ノ懇篤ナル指導鞭撻竝ニ校閲ヲ賜リシ厚意ニ對シ滿腔ノ謝意ヲ表ス。

主要文獻

- 1) V. Pirquet, zit. nach Wassermann u. Kolle Handbuch d. path. Mikroorganismen Bd. V, S. 576.
- 2) Morgenroth, Münch. med. Woch. 1908, S. 1381.
- 3) Alvarez, c. u. R. Borrati, Zentr. f. d. gesamte Tuberculose Forsch. Bd. 25.
- 4) Kraus u. Brugsch, Spezielle Pathologie u. Therapie 1924 III Band S. 705.
- 5) Praundler u. Schlossmann, Handbuch d. Kinderheilkunde II Band 1925, S. 620.
- 6) Sata, Zeitschrift für Tub. Bd. 18, 1911.
- 7) 大谷, 細菌學雜誌, 第二八〇號, 大正八年.
- 8) 近藤, 結核, 第一卷, 第四號, 大正十二年.
- 9) 今村, 結核, 第一卷, 第四號, 大正十二年.
- 10) 福原, 國民衛生, 第三卷, 第一號, 大正十四年.
- 11) 福原, 國民衛生, 第四卷, 第一號, 大正十五年.
- 12) 岩佐, 結核, 第六卷, 第二號, 昭和三年.