

# 組織内及培養結核菌ノ再感染ト其菌力關係

滿洲醫科大學微生物學教室(主任豊田教授)

澁谷 創 榮

## 内容目次

第一章 緒論

第二章 實驗方法

第三章 弱毒株ヲ以テセル培養及ビ組織内結核菌ノ再感染試験

第四章 強毒株ヲ以テセル培養及ビ組織内結核菌ノ再感染試験

第五章 結論

## 第一章 緒論

結核ニハ一定度ノ免疫性ヲ存スルト云フコトハ、結核「モルモット」ニ再ビ培養結核菌ヲ皮下接種スル時其局所ハ、第一回接種局所ト異リ著變ヲ呈スルコト無ク、且ツ速ニ治癒スルコトニヨリ明カナルモノニシテ、之レ千八百九十一年コッホ氏ノ初メテ注意セラレタル所ナリ。而シテ千九百〇九年レエメル氏ハ培養及組織内結核菌ヲ用ヒテ之ヲ復試確證シ且ツ氏ハ培養及組織内結核菌ハ生物學上ノ性質ニ於テ、何等ノ差異ナク兩者共ニ結核動物ニ多量ヲ接種スレバ再感染シ少量ナルニ於テハ再感染セズト云ヘリ。然レドモ同氏ハ再接種セル培養及組織内結核菌ノ數量的比較ヲ精細ニ試ミザリシヲ以テ兩菌ノ毒性上ニ何等差ナシト云フヲ吾人ハ信ジ得ザル所ナリ。

降テ千九百二十二年豊田、及揚氏ハ結核免疫ト耐殺菌性結核菌トノ關係ナル報告ニ於テ、一定數ノ培養結核菌ハ結核動物ニ再感染シ得ザルニ反シ、組織内結核菌ハ其レヨリ少數ナルモ容易ニ再感染シ得タルコトヲ述べ、組織内菌ノ再感染性々質ハ耐殺菌性々質ヲ有スルニヨルトセラレタリ。其後數回ニ互ル兩氏ノ實驗ニヨレバ該性質ハ培養菌ヲ動物體內ニ二三週間滞在セシムレバ享有セシメ得ルモノニシテ、其組織内菌ノ菌力ハ免疫動物ニ對シテ特ニ強毒ナル事、及其強菌力ノ大部分ハ耐殺菌性々質ニ因スルモノニシテ、只其小部分ノミガ其ノ原因ニヨルモノナル事ヲ實證セラレタリ。次デ田結氏モ亦培養及組織内結核菌ノ結核動物ニ對スル抗殺菌力ヲ比較研究シ、結核「モルモット」ニ對スル兩菌間ノ抵抗力

ノ相異ハ絶體的ノモノニハアラズト雖モ組織菌ノ抵抗力ガ培養菌ニ比シテ著シク強大ナルコトヲ實證セラレタリ。而シテ氏モ亦此組織菌ノ抗殺菌力ノ強大ナルハ、菌ガ動物体内ニ於テ發育ノ結果菌力ノ増強ヲ來タセルト且ツ耐殺菌性々質享有ノ兩因ニ歸スベシトセリ。然ルニ弘重氏ハ結核菌ハ組織内ニ滞在スルモ耐殺菌性ヲ享有スルコトヲ實證シ得ザリシト云ヒタリ。而シテ氏ハ結核動物ガ一定ノ免疫ヲ有スルニ拘ハラズ、体内ノ病竈ハ進行性ノ現象ヲ呈スルノ理ハ之レ菌自身ノ生物學的變化即チ耐殺菌性享有ニアラズシテ反テ組織ノ生物學的變化ニヨル抵抗減少ニ的セントセリ。乍併氏ハ結核菌ガ動物ノ体内ニテ毒力増強ヲナスコトヲバ肯定セリ。又バレエフ氏ハ結核海狸ニ自己體ヨリ採取セル、所謂自己結核菌及他結核動物ヨリ採取セル他性結核菌ヲ再接種シテ其再感染能力ヲ比較検査セルニ自己接菌ハ他性菌ヨリ強力ナル再感染ヲナス事ヲ實驗セリ。而シテ氏ハ結核動物ノ免疫性ハ自他兩菌ニ對シテ差アリ而シテ免疫アルニ拘ラズ再感染ヲナスハ菌其モノノ生物學的性質ノ變化ニ求メントセリ。之ニ反シケレル氏ハ培養及組織内結核菌ノ再感染試験ヲ豊田、及揚兩氏ノ方法ニ準ジテ作業シ兩菌ニ殆ド差異ヲ認メズ。只時トシテ少差ヲ見出スコトアルモ、ソハ主トシテ動物個性ノ抵抗力ニ關スルモノトシテレエメル氏ノ非相異說ニ贊セリ。サレド氏ハ兩菌間ニ於ケル差別問題ノ判定ハ尙今後ノ研究事項トシテ注意ヲ殘セリ。

以上ニヨリテ組織内菌ト培養菌トノ間ニ生物學的差異アリトスルモノニハ豊田、揚、及田結ノ諸氏アリ。又バレエフ氏ハ自體組織内菌ト他體組織内菌トノ間ニ於テモ亦差アリト云フ。而シテ之ニ反スルモノニハレエメル、弘重、及ケレル氏ノ諸氏アリ。斯クノ如ク結核ノ組織菌及培養菌ノ再感染能力ニ對スル菌力ノ異同問題ハ未ダ討議解決ノ盡セザル所ナリ。豊田氏ハ曩キニ弘重氏トノ論争中ニ耐殺菌性質證明ノ作業ニハ弱毒菌ヲ用フベキコトヲ述べ、且ツ強毒培養菌ハ既ニ一定度ノ耐殺菌性ヲ有スルニアラザルヤヲ指摘セラレタリ。

又テ以上諸氏ノ實驗ニ使用セル結核菌ノ菌力ヲ討檢スルニ兩菌間ニ生物學的性質ノ差アリトスル豊田、及揚氏ハ「モルモット」ニ對スル最小確實感染量ハ百分ノ一疔ノモノヲ用ヒ、田結氏ハ「モルモット」ニ十分ノ一疔ヲ皮下接種シテ、三ケ月以上生存シ得ルモノヲ用ヒ、又バレエフ氏ハ百分ノ一疔相當ノ組織菌ヲ「モルモット」ニ接種スルモ尙再感染不定ノ

モノヲ用ヒタリ。即チ以上ノ諸氏ハ極メテ弱毒菌株ヲ用ヒタルヲ知ル。然ルニ生物學差異ナシトセルレ<sub>ユ</sub>メル氏ハ最小確實感染量ハ十萬分ノ一<sub>ヒ</sub>以下ノ強毒菌ヲ、弘重、及ケレル氏ハ更ニ強力ナル菌即チ千萬分ノ一乃至百萬分ノ一<sub>ヒ</sub>ノモノヲ使用シタリ。

茲ニ於テ吾人ハ以上諸氏ガ相反セル兩成績ヲ得タルノ原因ハ恐ラク其作業ニ用ヒシ菌株ノ毒力ニ格段ナル強弱ノ差異アリシニヨルナラント推考スルヲ得ベシ。サレバ余ハ結核動物ニ對スル組織内菌ト培養菌トノ再感染試験ヲ其菌力ニ強弱ノ著差アル兩菌株ヲ用ヒテ比較觀察セント欲シ本實驗ヲ企テタリ。

## 第二章 實驗材料

本作業ニ用ヒシ諸實驗材料及其製法ハ次ノ如シ。

一、結核菌。弱毒菌トシテハ自敎室保存ノ奉天株ヲ「グリセリン」肉汁ニ二週間培養セル菌膜ヲ用ヒタリ。本菌ノ海狸ニ對スル最小感染量ハ本菌ノ可久的水分ヲ去リタル菌膜ヲ以テ實驗スルニ約一萬分ノ一<sub>ヒ</sub>ナリ。強毒菌トシテハフランクフルト株ノ二週間「グリセリン」肉汁培養ヲ用ヒタリ。而シテ本菌ノ海狸ニ對スル最小感染量ハ百萬分ノ一<sub>ヒ</sub>ナリ。本菌ハ北里研究所ヨリ分與セラレタルモノナリ。茲ニ謹ミテ謝意ヲ表ス。試驗動物トシテハ體重五百瓦以上ノ海狸ヲ擇ビ用ヒタリ。

二、組織菌。トシテハ培養結核菌ヲ一側ノ腹壁ニ第一次接種後三週間目ニ接種側鼠蹊部ニ發生セル硬結腫脹セル淋巴腺内ノ所謂動物結核菌ヲ用ヒタリ。而シテ實際使用ニハ、同腺ヲ摘出シテ血液及結締織等ヲ丁寧ニ除去シ細切セル後ニ乳鉢ニテ丁寧ニ研碎シ食鹽水ヲ以テ適當濃度ノ乳劑ヲ作り之ヲ「ガーゼ」ニテ濾過シテ用ヒタリ。而シテ其濃度ハ次項ノ組織菌計測法ニ於テ述ベシ。扱テ茲ニ注意ヲ用フベキハ淋巴腺組織其モノニテ接種部ノ硬結乃至化濃ヲ呈セザルヤ或ハ又培養結核菌ト雖モ組織乳劑ト共ニ接種サル、時ハ強毒トナラザルヤ等ニアリ。茲ニ於テ余ハ豫備試驗トシテ健康ナル淋巴腺乳劑ヲ組織内結核菌乳劑ヨリ稍々濃厚ニ上記法ニヨリ作り、之ヲ海狸皮下ニ注射實驗シタルモ何等變化ナキカ、或ハ時ニヨリ注射局部ニ稍々硬キ半米粒大ノ硬結ヲ胎ス場合アレドモ、之ハ日ヲ經ルモ決シテ増大又ハ軟化或ハ化膿等

ヲ來サズシテ結核結節ト誤ルガ如キハ斷ジテ無キコトヲ確メ得タリ。次ニ又健康淋巴腺乳劑ニ純培養結核菌ヲ混加シタル乳劑菌液ト、單ナル純培養菌液トノ同量ヲ海狸ニ注射實驗セルモ兩者ノ發病及病變ハ全ク同様ニシテ大差ナキ事モ確メタリ。

三、組織菌ノ計量法。トシテハ豊田博士、及ケレル氏等ノ如ク鏡檢計測法ニ準ゼリ、即チ余ハ培養菌ヲ秤量シテ一定濃度菌液ヲ作り、其一白金耳ヲ採リ之ヲ凹窩載物硝子ノ上ニ重テタル「オブイクト、グラス」ニ塗布擴散スルコト下部ノ「フォル、グラス」ノ凹面大ニナセリ。而シテ之ヲ染色鏡檢シ、其菌數ヲガフキー氏表ニヨリ其大略ヲ決定ス。斯クスレバ、一定稀釋ノ培養菌液ハ一視野何個ノ菌ヲ有スルコトヲ知ル、茲ニ於テ先ニ製セル組織菌液ヲ前同様ナル操作ノ下ニ鏡檢シツ、前者ト同數ノ標本ヲ得ル迄稀釋ヲ重テ、兩菌液ノ含菌濃度殆ド同程度トナスベシ。余ハ斯クシテ組織内菌ノ菌數ヲ計測シタリ。扱テ斯クシテ組織内菌ノ菌數ヲ知り得レバ後ハ自由ニ稀釋シテ使用濃度ノ菌數ヲ含有スル組織菌液ヲ作り得ルモノナリ。

### 第三章 弱毒株ヲ以テセル培養及組織内結核ノ再感染試驗

本實驗方法トシテハ、前掲弱毒菌即チ奉天株ノ最小感染量ノ約十倍即チ千分ノ一疔宛ヲ健康海狸右側下腹部皮下ニ先ヅ第一次接種ヲナシ結核海狸ノ一群ヲ作り、其三週後ニ於テ生存セルモノ、内體重ノ著減ナキモノヲ撰ビ之ヲ一群ニ分チ、其一群ニハ組織菌、他群ニハ培養菌ヲ前回接種反對側ノ腹壁皮下ニ第二次接種ヲ行ヘリ。而シテ第一回實驗ニハ組織菌ハ二千分ノ一疔、培養菌ハ千分ノ一疔ヲ接種シ、第二回實驗ニハ組織菌ハ一萬分ノ一疔、培養菌ハ五千分ノ一疔ヲ接種セリ、扱テ本接種後其局所ニ發現スル變化ノ第一次觀察ハ十日目ニ於テシ、以後ハ五日目毎ニ行ヒ約一ヶ月間ノ成績ヲ以テ終了スル事ニセリ。蓋シ余ノ實驗ニ於ケル結核海狸ハ初感染後二ヶ月内外ニ於テ過半數ハ既ニ全身結核ヲ起シ斃死スルヲ以テ、其レ以上永キ日數ニ於ケル比較觀察ハ不可能ナリ。加フルニ培養結核ト雖モ組織内ニ於テハ早キハ二週間多クハ三週間ノ滞在ニ於テ既ニ組織内菌ノ性質ヲ帶ビルニ至ルコトハ、既ニ豊田博士ノ實驗證明セラル、所ナレバ、其後ニ於ケル菌力ヲモ尙初接種純培養菌ノ菌力トシテ之ヲ見做シ其病變ヲ再接種組織菌ノ菌力ト對比スルハ不合理ト信ジタ



ノ一疋不感染ヲ示スノ外、他ノ全部ハ再感染セリ。然ルニ培養菌ニ於テハ確實ナル再感染ヲ示シタルモノハナカリキ。但シ第一回實驗ノ第十五號ノ一疋丈ハ淋巴腺ノ腫脹ヲ觸レタレドモ、二十五日目ニハ既ニ吸收消失シタリキ。扱テ斯クノ如ク兩菌間ニ於ケル再感染力ノ著シキ差異ハ動物ノ個性的自然抵抗力ノ差異或ハ個性ニヨル病中免疫ノ強弱ヲ以テ説明シ得ベキモノニアラザルナリ。尙對照ノ健康動物ハ何レモ感染セルヲ見レバ再接種菌ハ死菌或ハ不感染量ニアラザル事ヲ證スルモノナリ。

由是觀是奉天菌株ハ結核海獺ニ對シ最小感染量十倍ノ純培養菌ヲ再接種スルモ其局所ニハ一ヶ月以内ノ觀察ニ於テハ、病的變化ヲ肉眼的ニ認メザルモノナリ。之ニ反シ組織菌ヲ再接種スル時ハ培養菌ノ再感染シ得ザル菌量ノ約二分ノ一量ナリト雖モ確實ニ其局所ニ結核結節ヲ發生スルモノニシテ、此成績ハ豊田及田結兩博士及バレーエフ氏等ノ成績ニ一致スル所ナリ。

#### 第四章 強毒株ヲ以テセル培養及組織結核菌ノ再感染試驗

本實驗ニ於テハ強毒株ナル既掲フランクフルト株ヲ用ヒ、其「モルモット」ニ對スル最小感染量ノ約十倍即チ十萬分ノ一疋宛ヲ海獺ノ左側下腹部皮下ニ第一次接種ヲ行ヒテ結核海獺ノ一群ヲ作り、其三週間後ニ於テ生存セルモノ、内體重ノ著減ナキモノヲ撰ビ之ヲ二群ニ分チ、其一群ニハ培養フランクフルト菌株ヲ、他群ニハ其組織内菌ヲ前回接種ノ反對側腹壁皮下ニ第二次接種ヲ行ヒリ。而シテ此第二次接種ニハ組織内菌ハ二十萬分ノ一疋(最小感染量ノ五倍)相當菌量ヲ又培養菌ハ十萬分ノ一疋(最小感染量ノ十倍)ヲ接種セリ。其成績ハ次表ノ如シ。

之ニ依テ見レバ強毒菌株ヲ以テセル本再感染ノ試驗ハ第二次接種ニハ弱毒菌株ヲ以テセル時ト同量ノ菌量即チ組織内菌ニ於テハ最小感染量ノ五倍量、培養菌ニ於テハ其十倍ノ量ヲ接種セルニ拘ラズ兩菌共ニ殆ド同様ニ再感染シテ兩菌ハ再感染力ノ比率上ニ殆ド差異ヲ認ムルコト能ハズ。茲ニ於テ強菌力株ノ再接種實驗ノ場合ニ於テハ再接種ノ菌量ハ本實驗ノ使用量ヨリ或ハ尙少量ヲ用ユベキモノナランカト考ヘテ、更ニ其再接種菌量ヲ減ジタル第二及第三實驗ヲ試ミタリ。即チ第二實驗ニハ再接種菌量ハ組織内菌ニ於テハ一最小感染量ヲ用ヒ、培養菌ニ於テハ二最小感染量ヲ用ヒタリ。而シ



強毒株第三實驗

物 動 康 健		物 動 核 結		物 動 康 健		物 動 核 結		種 類	
同 右		培 養 菌		同 右		組 織 菌		接 種 菌 別	動 物 番 號
分ノ一 百 萬	分ノ一 二 百 萬	分ノ一 百 萬	分ノ一 二 百 萬	分ノ一 百 萬	分ノ一 二 百 萬	分ノ一 四 百 萬	分ノ一 二 百 萬	接 種 量	動物番號
六〇	五三	三八	三四	六五	三七	一八	一四	四〇	三六
〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇
〇〇	〇士	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇
〇〇	++	死	〇〇	〇死	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇	〇〇
〇士	++	〇〇	〇〇	〇士	〇〇	〇〇	〇士	死	士〇
〇士	++	〇死	死	〇死	死	〇〇	〇+	〇士	死

兩菌間ノ再感染力ニ大差ナキ事ヲ示セリ。尙最小感染量以下ヲ再接種セル第三實驗ニ於テハ何レモ殆ンド再感染ヲ知リタリ。即チ組織内菌ト雖モ此強毒菌株ノ時ニ於テハ培養菌ニ比シ著シキ強毒力ヲ有スルモノトモ認ムルコト能ハザルナリ。但シ結核「モルモット」ハ一定ノ免疫ヲ保持シ居ルコトハ百萬分ノ一牝ヲ再接種シタル結核「モルモット」ハ再感染セザルニ其對照タル他健康動物ハ感染シタルニヨリ之ヲ知リ得ベシ。

第五章 結論

前述第三章ノ弱毒結核菌株ヲ用ヒテノ結核動物ニ對スル再感染實驗成績ハ豊田、揚及田結氏等ノ成績ニ一致シ、組織内菌ハ培養菌ニ比シテ著シキ強毒力ナルヲ知ル。而シテ此強毒力ハ免疫動物ニ對シテ特ニ強キヲ以テ余モ亦豊田氏等ノ説ク如ク其強毒力ノ主因ハ組織内菌ガ動物體內滞在ノ爲メニ耐殺菌性性質ヲ得タルニ因スルコトヲ信ズルモノナリ。彼ノ結核動物ニ對スル再感染力ガ其動物自己體ヨリ取りタル所謂自家菌ト他結核動物ヨリ取りタル他家菌トノ間ニハ既ニ差アリトセルバレエフ氏モ亦弱毒菌株ヲ用ヒテ作業セラレタリ。然ルニ第四章ノ強毒結核菌株ヲ用ヒテノ結核動物ニ對スル余ノ再感染實驗成績ハ弘重、ケレル氏等ノ強毒力ヲ以テセル試驗成績ニ一致シテ組織内菌ト培養菌トノ間ニサシテ大ナル菌力的變化ナキヲ知ルモノナリ。

之ニ依テ是ヲ觀レバ弱菌力結核菌ハ動物體內ニ於テ容易ニ菌力増強スルモ、強菌力結核菌ハ殆ンド然ラザルヲ知ルモノニシテ強菌力菌株ハ培養基上ニ於テ既ニ耐殺菌性ヲ保有シ居リ、其レ以上ノ菌力増強ハ假令動物ヲ通過スルト雖モ獲取シ得ザルモノト考フルヲ得ベシ。此關係ハ彼ノ血清不感性「チフス」菌ガ培養上ニ容易ニ其性質ヲ消失スルモノト然ラザルモノトノ二種存スルコトニ甚ダ類似スルモノナリ。

余ハ以上ノ實驗成績ニヨリテ余ガ本作業ノ冒頭ニ於テ組織内菌ノ耐殺菌性性質享有ニ關シテ、從來諸學者ノ意見一致セザルモノハ其作業ニ用ヒシ菌株ノ菌力ニ大差アリシガ爲メナラント推考シタルコトヲバ、茲ニ實驗的ニ確證シ得タルモノト信ズ。

摺筆ニ臨ミ主任教授豊田博士ノ懇篤ナル指導及ビ校閲ニ對シ滿腔ノ謝意ヲ表ス。

### 主要文獻

- 1) 豊田秀造及湯永年, 結核雜誌. 第五卷 (大正 11 年), 細菌學雜誌. 第 339 號. (大正 13 年), 及 350 號. (大正 14 年). 2) 田結宗誠, 結核. 第 2 卷. (大正 13 年). 3) 弘重壽輔, 結核. 第 3 卷. (大正 14 年). 4) 豊田秀造, 日本ノ醫學界. 第 15 卷. 51 號. (大正 14 年), 及南滿醫學會雜誌. 第 9 卷. (大正 10 年). 5) 有馬, 緒方, 佐多, 第三回. 日本醫學會總會. 宿題報告. (大正 14 年). 6) Koch, Deutch. med. Wochenschr. Jg. 17. (1891). 7) H. Rüster, Beit. z. Klinik d. Tb. Bd. 13. u. 23. (1909, 1912). 8) Bergel, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 90. (1920). 9) Paraf, Jeun, Comt. Rend. Seances Soc. Biol. Tm. 92. (1925). 10) Fr. Keller, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 108. (1929). 11) H. Riecken Berg, Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 52. (1929).