

結核過敏症ノ研究補遺(其ノ一)

(一種ノ脱過敏現象ニ就テ)

(昭和 16 年 3 月 5 日 受領)

有馬研究所(所長 有馬頼吉博士)

醫學士 齋 藤 政 信

(I) 緒 言

「ツベルクリン」、「アレルギー」ノ本態究明ノ實驗中、同僚平林、楠ハ一ノ奇態ナル現象ニ逢著セリ。

ソハ「ツベルクリン」(以下「ツ」ト略ス)及ビ其ノ賦活物質ヲ以テスル感染處置ニ因ツテ、「アレルギー」獲得ニ至レル試獸ニ、豫メ普通大腸菌培養濾液ノ注射ヲ施シタルニ、其ノ結果、此ノ試獸ハ、引續キ行ハルル「ツ」皮内反應ニ對シ、何等應答セズ。

其有様ハ、恰モ「アレルギー」獸ニ對シ、「ツ」皮内反應施行前、豫メ特ニ、「ツ」ヲ注射シ置キタル場合ニ彷彿タルモノアリテ、「ツ」反應ハ結局陰性ニ終ル⁽¹⁾。

此現象ノ原因ト機轉トハ、全然不明ナレ共、コレガ發現様式ヨリセバ、是レ畢竟一種ノ脱過敏現象ニ相違ナク、嚮ノ「ツ」ニヨル脱過敏現象ガ、特異性ト斷ゼラルルニ對シ、此ノ場合ハ、正シク、非特異性脱過敏現象ト認ムベキナリ。

而テ斯ル非特異性脱過敏現象ハ、平林、楠竝ニ余等ガ實驗ノ範圍ニ於テハ、唯普通大腸菌ニ關シテノミ經驗セラレ、他種細菌ニ就テハ、斯ノ事無シ。

斯ノ如ク、結核菌ト大腸菌ト云フガ如キ、從來全ク無縁ト考ヘラレタル兩者ノ間ニ、其ノ培養濾液ニ關シテ、免疫生物學上、一脈相通ズルモノアルニ似タル事ハ、種々ノ觀點ヨリシテ意義重大ニシテ、殊ニ、同一抗原ノ分布況、或ハ抗原ノ近似乃至類屬關係ノ有無等ノ一般論議ニ對シテ、何等カノ根據ヲ與フルモノタリ得ズトセズ。惟フニ、右ノ如キ現象ハ、單ニ大腸菌ノ培養濾液ノミニ限ラレタルモノニ非ザル可ク、恐ラクハ大腸菌々體蛋白ノ分解産物ニ就テモ、同様ノ事實有之ベキハ想像ニ難カラズ。

余ハ此ノ見解ニ基キテ、嚮ニ平林竝ニ楠ガ觸レタル本問題ヲ、更ニ追求センコトヲ企テテ、此ノ小實驗ヲ行ヘリ。其ノ成績ハ、要スルニ、平林竝ニ楠ノ報告ト寔ニ符節ヲ合スルモノアリテ、從來「ツ」皮膚反應ニ於テ、一般ニ認メラレタル發赤ト浸潤トハ、恐ラク、各々ソノ成生動機ヲ異ニスルモノニシテ、從ツテ「ツ」ノ有效成分ハ一元的ノモノニ非ズシテ、ソノ中ニハ、少クモ異リタル二種ノ作用物質ノ混在ヲ推定シ得ルガ如シト云フニ歸著セリ。

(II) 實驗材料

普通大腸菌 48 時間培養ニヨル菌體ヲ集メ、ソノ 15 瓦(乾燥量)ヲ 3% 硫酸 300 耗中ニ加水分解ヲ行ヒ、炭酸「カルチウム」ニテ中和シ、減壓濃縮ノ後、「コロヂウム」膜ニテ透析シ、其ノ透

析物ヲ探ツテ、更ニ之ヲ十分ノ一容迄ニ濃縮保存シ、使用ニ臨ミ、2 倍濃厚生理的食鹽水ニテ 2 倍稀釋ヲ行ヒ、以テ等調液ヲラシメタリ。

(III) 實驗動物竝ニ感染

實驗動物ハ健康ナル雄性海猿ヲ選ビ、弱毒人型結核菌(菌株)千分ノ1疋及ビ1萬分ノ1疋ヲ大腿皮下ニ接種シ、3週日後、内2頭ニ就キ「ツ」

反應ノ著明ニ起ルヲ確メ、然ル後爾後ノ實驗ヲ行ヘリ。

(IV) 實驗成績

前記普通大腸菌々體分解物質ヲ試獸ノ腹部皮下ニ注射シ、其翌日「ツ」皮内反應ヲ行ヒ、24時間後其ノ反應ヲ檢スルニ、其ノ結果ハ第1表ニ示スガ如ク、前記ノ處置ヲ施セル普通大腸菌分解物質1疋注射群ニ於テハ、對照ニ比シ概シテ皮膚反應ノ程度弱キ感アリ。

之ヲ具ニ觀察スルニ、皮膚浸潤ノ程度ハ右物質注射群ト對照群トノ間ニ格別ノ差異ヲ認メ難ク時ニ對照群ノ方僅ニ強度ナル感アルニ過ギザレ共、發赤ニ關シテハ之ト趣キテ異ニシ、右物質注射群ニ於テハ、對照群ニ比シ反應明ニ微弱ナ

ルヲ認メタリ。

第 2 表

| 海猿番號 | 體重 | 弱毒結核菌(菌株)29/VII | 物質21/VIII 大腸菌培養液 | ツツ十倍液 | 皮内反應(24時後) | | 皮内反應(48時後) | |
|----------|-----|-----------------|---------------------|-------|------------|-----|------------|-----|
| | | | | | 發赤 | 浸潤 | 發赤 | 浸潤 |
| Nr. 1 | 300 | 大腿内側皮下 | ○・五・一・〇 | 〇 | + | + | + | + |
| .. 2 | 300 | 同上 | 〇・五・一・〇 | 〇 | + | ++ | + | + |
| .. 3 | 290 | 同上 | 〇・五・一・〇 | 〇 | + | ++ | + | + |
| .. 4 | 270 | 同上 | 〇・五・一・〇 | 〇 | + | + | + | + |
| .. 5 | 310 | 同上 | 〇・五・一・〇 | 〇 | ++ | +++ | + | ++ |
| .. 6 | 330 | 同上 | 〇・五・一・〇 | 〇 | + | + | + | + |
| .. 7 | 280 | 同上 | 〇・五・一・〇 | 〇 | +++ | +++ | ++ | ++ |
| 對照 Nr. 1 | 300 | 同 | 同 | 同 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| .. 2 | 350 | 同 | 同 | 同 | +++ | ++ | ++ | ++ |
| .. 3 | 280 | 同 | 同 | 同 | +++ | +++ | ++ | ++ |
| .. 4 | 300 | 上 | 上 | 上 | ++ | +++ | ++ | ++ |

第 1 表

| 海猿番號 | 體重 | 弱毒結核菌(菌株)21/VIII | 物質21/VIII 大腸菌培養液 | ツツ十倍液 | 皮内反應(24時後) | | 皮内反應(48時後) | |
|----------|-----|------------------|---------------------|-------|------------|-----|------------|-----|
| | | | | | 發赤 | 浸潤 | 發赤 | 浸潤 |
| Nr. 1 | 480 | 大腿内側皮下 | ○・〇・一・一 | 〇 | ++ | +++ | + | ++ |
| .. 2 | 450 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | ++ | ++ | + | ++ |
| .. 3 | 450 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | + | +++ | + | +++ |
| .. 4 | 500 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | ++ | ++ | + | + |
| .. 5 | 440 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | ++ | ++ | + | + |
| .. 6 | 390 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | + | +++ | + | +++ |
| .. 7 | 450 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | + | +++ | + | ++ |
| .. 8 | 430 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | + | +++ | + | +++ |
| .. 9 | 440 | 同上 | ○・〇・一・一 | 〇 | + | +++ | + | +++ |
| 對照 Nr. 1 | 400 | 同 | 同 | 同 | +++ | ++ | ++ | + |
| .. 2 | 450 | 同 | 同 | 同 | +++ | ++ | ++ | + |
| .. 3 | 400 | 同 | 同 | 同 | +++ | +++ | +++ | ++ |
| .. 4 | 420 | 同 | 同 | 同 | + | +++ | + | + |
| .. 5 | 410 | 同 | 同 | 同 | + | +++ | + | ++ |
| .. 6 | 390 | 同 | 同 | 同 | ++ | +++ | ++ | ++ |
| .. 7 | 420 | 同 | 同 | 同 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| .. 8 | 420 | 同 | 同 | 同 | +++ | +++ | + | ++ |
| .. 9 | 420 | 同 | 同 | 同 | +++ | +++ | ++ | +++ |

第 3 表

| 海猿番號 | 體重 | 弱毒結核菌(菌株)29/VII | 物質21/VIII 大腸菌培養液 | ツツ二十倍液 | 皮内反應(24時後) | |
|----------|-----|-----------------|---------------------|--------|------------|-----|
| | | | | | 發赤 | 浸潤 |
| Nr. 1 | 570 | 大腿内側皮下 | ○・六・一・一 | 〇 | + | + |
| .. 2 | 680 | 同上 | ○・六・一・一 | 〇 | + | + |
| .. 3 | 800 | 同上 | ○・六・一・一 | 〇 | + | + |
| .. 4 | 900 | 同上 | ○・六・一・一 | 〇 | - | ++ |
| .. 5 | 780 | 同上 | ○・六・一・一 | 〇 | + | + |
| .. 6 | 690 | 同上 | ○・六・一・一 | 〇 | - | + |
| .. 7 | 670 | 同上 | ○・六・一・一 | 〇 | + | + |
| 對照 Nr. 1 | 750 | 同 | 同 | 同 | ++ | ++ |
| .. 2 | 670 | 同 | 同 | 同 | + | + |
| .. 3 | 790 | 同 | 同 | 同 | + | + |
| .. 4 | 700 | 同 | 同 | 同 | + | + |
| .. 5 | 980 | 上 | 上 | 上 | +++ | +++ |
| .. 6 | 610 | 上 | 上 | 上 | + | ++ |

次デ行ヒタル同様實驗、即チ前記物質 0.5、0.5 及び 1.0 兎隔日 3 回皮下注射群(第 2 表参照) 及び 0.6 兎宛隔日 4 回注射群(第 3 表参照)ニ於テ

モ、第 1 表ニ於ケル成績ト大同小異ノ結果ヲ觀察セリ。

(V) 考 案

(1) 結核罹患個體ガ、「ツ」皮内注射ニ對シテ陽性ニ應答スル際ニハ、必ズ發赤ト腫脹トヲ伴フ事ハ不易ノ事實ナレ共、本實驗ノ成績ニ徴スレバ、「ツ」反應ノ發赤ト腫脹トハ必ズシモ不可分ノモノニ非ズ、換言セバ此ノ兩現象ハ各々其ノ發現機轉ヲ異ニスルモノナルベク、要ハ「ツ」中ニ異ナレル二物質アリテ、一ハ腫脹ヲ起シ、他ハ發赤ニ關與スルモノタル事ヲ推定シ得ベク、普通ノ場合此ノ兩者ガ同時ニ其ノ作用ヲ現ス結果トシテ、所謂「ツ」反應ニハ發赤、腫脹ガ同時ニ成立スルモノナラン、而シテ其ノ發赤ニ關與スルモノヲ發赤原(Inflammatogen) 浸潤ヲ起スト考ヘラレル物質ヲバ硬結原(Induratogen)ト稱スルヲ得ベシ(青山敬二博士命名)。

(2) 普通大腸菌ノ培養濾液ノミナラズ、菌體蛋白分解產物ガ、「ツ」反應ニ對シテ脱過敏症的作用ヲ呈スル點ニ關シテ、其ノ原因那邊ニ存スルカ不明ナレ共、若シ大腸菌培養濾液中ニ、「ツ」中ノ發赤毒(Inflammatogen)ト化學的近似ノ物質ガ存在シ、此物ガ「ツ」過敏抗體ト例ヘバ一種ノ傍系的結合ヲ營ミテ、以テ非特異性脱過敏現

象ヲ現ハスニ非ズヤト假想セラル。

(3) 糟谷⁽²⁾⁽³⁾ハ「ツ」ノ化學的研究ヲ行ヒ、此物ノ中ヨリ「ボリペプチーデ」簇ト多糖體簇トヲ分離採取セルガ、前者ヲ β ト稱シ、コノモノハ結核罹患個體ニ對シテ特殊ノ反應抗原ニシテ、其ノ反應發現ハ主トシテ發赤ニシテ、浸潤ヲ起ス事ハ極メテ微々タルニ過ギス、而テ後者ヲ α ト謂ヒ、此物ハ抗原ト云フヨリハ寧ロー一種ノ菌體毒ナラント述ベ β ト α トハ夫々 Maschmann-Küster ノ „Todesstoff“ 竝ニ „Hautstoff“⁽⁴⁾ニ匹敵スル事ヲ述ベ、「ツ」作用物質ノ多元性ヲ主張セリ。

右ノ説ハ余ガ本實驗ヲ通ジテ想定シタル事ト合致スルモノニシテ、「ツ」反應ニ見ル發赤ト浸潤トガ同一ノ成因動機ニ依ルモノニ非ザルヲ立證スルモノト謂フベシ。

斯クテ糟谷、Maschmann-Küster 等ガ分析的實驗ニヨル結果ト、余ノ脱過敏現象ヲ通ジテ得タル想定トガ、全く合致セル事ハ、實ニ偶然ニ非ザルヲ知ル。

(VI) 結 論

(1) 普通大腸菌々體分解產物ハ嚮ニ平林、楠ガ同菌「ブイオン」培養濾液ニ就テ證明セルト同様ニ、結核罹患個體ニ、非特殊性脱過敏現象ヲ齎シ得。

(2) 右現象ヲ通ジテ、「ツ」作用物質中ニ發赤(過敏)原ト硬結原トノ存在ヲ認メ得ベク、「ツ」皮内反應ニ於ケル發赤ト浸潤トハ別ノ動機ニ因ルモノナラン。

(3) 糟谷ノ β , Maschmann-Küster ノ „Tod-

esstoff“ ハ余ノ Inflammatogen ニ相當シ、糟谷ノ α , Maschmann-Küster, ノ „Hautstoff“ ハ余ノ Induratogen ニ相當スルモノト思惟ス。

(4) 本實驗ノ脱過敏現象ハ常ニ發赤ニ關シテデアリ、浸潤ニ關シテハ之レ無力ナリシヨリ推シテ、Inflammatogen(β , Todesstoff)ノ抗原性ナルハ確實ナルモ、Induratogen(α , Hautstoff)ノ坑原性ヲ有スルヤ否ヤニ關シテハ更ニ研究ノ上ナラデハ之ヲ斷ズルヲ得ズ。(以上)

主要文獻

1) 平林肇, 醫學研究. 第9卷(昭10, 12). 2)
糟谷伊佐久, 東京醫事新誌. 第2946. 3) 糟谷伊
佐久, 東京醫事新誌. 第2973. 4) E. Maschmann,

E. Küster, Deutsch. med. Wschr. Nr. 35. S. 1497.
1931. 5) 青山敬二, 同友. 第6卷(昭12. 8). 6)
村田正夫, 結核. 第17卷, 2號.

Im Jahre 1935 hat Verf. folgenden Versuch durchgeführt: Er hat Meerschweinchen 0.0001 mg eines sehr schwach virulenten humanen Tuberkelbazillenstammes injiziert und nach 4 Wochen festgestellt, dass sie sicher nicht allergisch geworden waren. Er verwendete dann die gleiche Menge desselben Stammes und spritzt sie zusammen mit Lungenzellkernsubstanz den Tieren subkutan. Wiederum 4 Wochen nach dieser Infektion konnte er feststellen, dass die Tiere stark allergisch geworden waren. Die Tiere reagierten bei Tuberkulinprüfung an der Haut mit starker Entzündung, oft mit hochgradiger Nekrose, bei subkutaner Einspritzung des Tuberkulins mit schnellem und deutlichem Temperaturanstieg. Durch diesen Versuch ist also bewiesen, dass es erstens eine Menge der Tuberkelbazillen gibt, die innerhalb 4 Wochen den Tieren noch keine allergisierende Infektion ausübt und dass zweitens die Lungenzellkernsubstanz, die allein sicher nicht Tuberkulinallergie hervorrufen kann, bei demselben Zustand des Tieres imstande ist, zu einer starken Allergie zu aktivieren. (Autoreferat.)

Beitrag zur Erforschung der Tuberkuloseallergie. Über eine Art von Desensibilisierung.

Von

Saito Masanobu.

(Aus dem Arima-Institut für experimentelle Medizin in Osaka,
Direktor: Prof. Dr. R. Arima.)

In einer seiner Zeit durchgemachten Untersuchung über den Entstehungsmodus der Tuberkuloseallergie hatten *Hirabayashi* und *Kusunoki* eine sonderbare Erscheinung begegnet, die sich dadurch charakterisiert, dass die entweder durch Tuberkelbazilleninfektion oder durch Anwendung von Tuberkulin und Aktivator zu einer Tuberkulinallergie gebrachten Tiere auf die intrakutane Tuberkulininjektion nicht mehr allergisch reagierten, wenn man den Tieren vorher Kolibazillenkultur intravenös injiziert. Die Tiere nehmen nämlich ein Verhalten, als ob sie durch die Injektion von kolibazillen speifisch desensibilisiert werden, ohne aber die Gründe zu erklären. Eine solche desensibilisierende Wirkung kommt im Bereiche ihrer Versuche nur bei Kolikultur zu und nicht bei anderen Bakterien, wie z. B. Strepto-, Staphylokokken ua.

Da jedoch nur Kolibazillus in Bezug auf den immunbiologischen Sinn keinen spezifischen Zusammenhang mit Tuberkuloseallergie aufweisen soll, so entsteht die Frage, woraus diese Erscheinung unspezifisch auftritt. Nun hatten *Maschmann* und *Küster* (1931) die Ansicht vertreten, dass in Tuberkulin ein Todstoff und ein Hautstoff zu unterscheiden sind, also ein rapid giftiger und ein solcher, der nur Gewebszellreaktion hervorzurufen in der Lage ist. Sollte dann die Kolientallergisierung eine Beziehung auf die Hautstoffsensibilisierung haben können? Oder könnte eine sog. Gruppenreaktion ein Bestandteil des Kolibazillus zu einem wirksamen Bestandteil des Tuberkulins geben?

In meiner erneuten Untersuchung zeigten sich die bereits allergischen und einmal mit Tuberkulin intravenös verimpften Meerschweinchen bei der Prüfung durch intrakutane Tuberkulinreaktion anergisch, wie es natürlich ist.

In einer anderen Versuchsordnung zeigten sich die ebenso bereits allergischen und einmal mit Kolibazillenkulturfiltrat intravenös eingespritzten Meerschweinchen bei der

intrakutanen Tuberkulinprüfung nicht ganz anergisch, sondern etwas anderes wie bei der Beobachtung von *Hirabayashi* und *Kusunoki*. Es wurde also gefunden, dass bei Kolientallergisierung wohl die Rötung der Haut ausbleibt, aber eine Verhärtung festzustellen ist. Demnach also können Induration und Inflammation, die bei der üblichen Hautallergiereaktion gleichzeitig aufzutreten pflegen, auch getrennt in Erscheinung treten. Ich glaube mich zu der Annahme berechtigt, dass das Tuberkuloallergen zum mindesten aus zwei Komponenten besteht, nämlich einem „Induratogen“ und einem „Inflammatogen“, wie sie *Aoyama* nennt. (Autoreferat.)

Beitrag zur Erforschung der Tuberkuloseallergie. Über die aus Tuberkulin getrennten Fraktionen.

Von

Saito Masanobu.

(Aus dem Arima-Institut für experimentelle Medizin in Osaka,
Direktor: Prof. Dr. R. Arima.)

Anschliessend an meine Arbeit „über eine Art von Tuberkulosedesensibilisierung“, in der ich in den als Allergen wirkenden Bestandteilen des Tuberkulins eine Induratogen und eine Inflammatogen vermuten konnte, habe ich diesmal versucht, diese beiden Komponenten als Substanzen zu fassen.

Auf Grund meiner diesbezüglichen Untersuchungen ist es aufgewiesen zu werden, dass die Eigenschaft der Polypeptide- und der Polysaccharide-Fraktion von Bestandteilen des Tuberkulins geklärt worden ist. Es wurden unter der üblichen Kontrolle einwandfrei allergische Meerschweinchen in 2 Gruppen geteilt. Der einen wurde die Polypeptidsubstanz und der anderen die Polysaccharidsubstanz verimpft. Die Polypeptidgruppe zeigte deutliche Fieberreaktion bis zu dem Kollapstode sowie vollkommene Hautreaktion mit Rötung und Verhärtung, die Polysaccharidgruppe dagegen nur sehr verzögernde Fieberreaktion und bei Hautprobe wohl eine deutliche Verhärtung, aber nur sehr fragile Rötung.

Aus diesem Resultate können die beiden Bestandteile des Tuberkulins in bezug auf die Hautreaktionsstoffe als ein „Inflamatogen“ und ein „Induratogen“ getrennt werden. So entsprechen diese beiden Tuberkulinfraktionen je mit dem Todstoff und Hautstoff von Maschmann und Küster sowie der „ β “-Substanz und der „ α “-Substanz von *Kasuya*. So lassen sich folgende beiden Reihen von Tuberkelbaziliengiften in ihrer Nomenklatur nebeneinander ordnen:

- 1) Polysaccharide-Hautstoff (*Maschmann-Küster*) = „ α “-Substanz (*Kasuya*) = Induratogen (*Aoyama-Saito*).
- 2) Polypeptide-Todstoff (*Maschmann-Küster*) = „ β “-Substanz (*Kasuya*) = Inflammatogen (*Aoyama-Saito*), (Autoreferat.)