

## 結核過敏症ノ研究補遺(其ノ二)

(無蛋白「ツベルクリン」ヨリ分割シタル二物質ニ就テ)

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」(以下「ツ」ト略ス)ノ作用物質が、一元性ナラズシテ、寧ろ多元性ニシテ、少クモ二種ノ有效物質ヨリナルトハ、Mäschmann-Küster<sup>(1)</sup>、糟谷博士<sup>(2)(3)</sup>等ノ報告アリ。糟谷氏ハ結核菌ノ聚落形態ノ差異S,Rヨリ得タル「ツ」ニヨル皮内反應ハ、夫々異ル事及ビ結核菌S,R混合培地ヨリ分割セル、所謂 $\alpha,\beta$ ハ、夫々S,R「ツ」ノ主要成分タル事ヲ主張セリ。余ハ曩ニ大腸菌ニヨル脱過敏現象<sup>(4)(5)</sup>ニ就テ發表シ、「ツ」

作用物質中ニハ、少クモ二種ノ有效物質ノ存在ヲ推定セシムベキ事實ヲ認メ、Maschmann-KüsterノHautstoff, Todesstoff或ハ糟谷ノ $\alpha,\beta$ ハ、余ノInduratogen, Inflammatogenト一脈相通ズルモノノ如シトノ推論ニ到達セリ。依而、今回此問題ヲ更ニ追求スル目的ヲ以テ、糟谷氏ノ所謂 $\alpha,\beta$ ヲ分割シ、此物ニヨル皮膚反應竝ニ熱反應ヲ介シテ、結核個體ノ過敏現象ヲ觀察セントシ、本實驗ヲ試ミタリ。

### (II) 實驗材料

(1) 所謂 $\alpha,\beta$ ノ分離

糟谷氏ニ從ヒ、二立ノ人型中等度毒力結核菌(北海株) Sauton氏無蛋白培養液8週間培養ノモノヲ、100°C 1時間加熱殺菌シ、其菌體ヲ除キ、濾液ヲ數時間乃至十數時間透析シテ「グリセリン」ヲ除キ、pH 3.8(醋酸々性)ニ於テ、菌蛋白ヲ除去シ、濾液ヨリ「カオリン」吸著、0.05%「アンモニア」ニテ誘出、再ビ微酸性ニ於テ3倍量ノ「アセトン」ニヨリ沈澱セシメ、約30珎ノ「ポリペプチーデ」割分ヲ白褐色ノ粉末トシテ得、更ニ吸著殘餘液ヲ減壓濃縮、微量ノ醋酸曹達ノ存在ノ下ニ、倍量ノ純「アルコール」ニヨリ沈澱セシメ、約0.6瓦ノ「ポリサッハリーデ」割分

呈色反應	$\alpha$	$\beta$
Ninhydrin	—	+
Millon	—	±
Biuret	—	+
Molisch	+	+

ヲ白色粉末トシテ得タリ。次デ $\alpha,\beta$ 各0.1%水溶液トナシ、呈色反應ヲ試ミタルニ、左ノ如シ。斯クテ、二立ノSauton氏無蛋白培養液ヨリ得タル $\alpha,\beta$ ヲ、同一量ノ生理的食鹽水ニ溶解シ、兩物質ニ依ル「ツ」反應ヲ比較觀察セリ。即チ $\alpha,\beta$ ヲ、各10珎ノ生理的食鹽水ニ溶解シ、皮内反應ニ於テハ各0.1珎宛、熱反應ニ於テハ各0.1珎、0.2珎、0.4珎宛注射シ、其ノ反應ヲ檢セリ。

### (III) 實驗準備及ビ方法

實驗動物ハ健康ナル雄性海猿ヲ用ヒ、中等度毒力人型結核菌(菌株)千分ノ1珎ヲ、大腿内側皮

下ニ接種シ、4乃至8週ヲ經テ「ツ」反應ノ著明ニ現ハルル時期ヲ選ビ、皮内反應ニ於テハ、同一

海猿腹部皮内2箇所ニ、 $\beta$ 、 $\alpha$  各0.1 兎ヲ注射シ、其反應ヲ24時間及ビ48時間後ニ觀察セリ。而テ、熱反應ニ於テハ、 $\alpha$ 、 $\beta$  各0.1 兎、0.2 兎、

0.4 兎注射ノ6群ニ分チ、2時間毎ニ其體溫ヲ測定セリ。

(IV) 實驗成績

(1) 皮内反應

前記ノ $\alpha$ 、 $\beta$  各0.1 兎ヲ、海猿腹部ニ、約5種ノ間隔ヲ置キテ皮内注射セシ成績ハ、第1表及ビ第2表ニ示スガ如シ。第1表ニ示ス如ク、 $\alpha$  物質ニヨル皮内反應ハ、發赤ニ比シ浸潤著明ニシテ、 $\beta$  物質ニヨル皮内反應ハ之ニ反シ、浸潤ニ比シ發赤稍々顯著ナリ。

而テ此ノ傾向ハ、24時間後ヨリ寧ロ48時間後ノ觀察ニ於テ著明トナル感アリ。

第1表 皮内反應

試 獸 番 號	體 重	弱 毒 結 核 菌 ( 菌 株 ) 20/VII	$\alpha$ , $\beta$ 20/VII	皮内反應(24時)			
				$\alpha$		$\beta$	
				發赤	浸潤	發赤	浸潤
Nr. 1	570	大皮ノ腹各兎		+	++	++	++
Nr. 2	560	腿下ノ部○		±	+	+	+
Nr. 3	620	内千兎		+	+++	++	+
Nr. 4	650	側分皮・内		+	++	++	+

第2表 皮内反應

試 獸 番 號	體 重	弱 毒 結 核 菌 ( 菌 株 ) 19/XI	$\alpha$ , $\beta$ 19/XI	皮内反應(24時)				皮内反應(48時)			
				$\alpha$		$\beta$		$\alpha$		$\beta$	
				發赤	浸潤	發赤	浸潤	發赤	浸潤	發赤	浸潤
Nr. 1	540	大皮ノ腹各兎		++	++	+++	+++	+	++	+++	+++
Nr. 2	570	腿下ノ部○		+	++	+++	++	±	+	++	++
Nr. 3	570	内千兎		++	++	+++	++	++	++	+++	++
Nr. 4	550	側分皮・内		+	+	+++	++	±	+	++	++

(2) 熱反應

雄性海猿ニ、中等度毒力結核菌(菌株)千分ノ1 兎ヲ、大腿内側皮下ニ注射シ、一定ノ時期ヲ經テ「ツ」皮内反應ノ陽性發現ヲミテ、腹部皮下ニ、前記 $\alpha$ 、 $\beta$  各々0.1 兎、0.2 兎、0.4 兎宛注射シ、其ノ體溫ヲ2時間毎ニ測定セリ(試獸ハ體溫測定ニ當リ、無留點體溫計ヲ用ヒテ3分間測定シ、且豫メ試前3日間1日數回檢溫ノ後、實驗ヲ行ヒタリ)。

第3表ハ $\alpha$ 、 $\beta$  各0.1 兎注射ノモノニシテ、 $\beta$  ニヨルモノハ、注射後1乃至3時間ヲ經テ、體溫上昇ヲ來シ、大多數ノモノハ12時間以上稽留シ(6頭中4頭)、他ノ1頭ハ3時間後、急激ナル體溫降下ニヨリ斃死セリ。

然ルニ $\alpha$  物質注射群ハ、過半数ニ於テ、全然反應ヲ認メズ、極少數ニ於テ遙々遲レテ、即チ、

9乃至11時間ヲ經過シテ體溫上昇ヲ來スモノヲ見タルノミ。

第4表ハ、 $\alpha$ 、 $\beta$  各0.2 兎注射ノモノニシテ、此場合 $\beta$  注射群ハ過半数ニ於テ注射後1乃至3時間ニシテ著明ナル發熱ノ後、虚脱ノ状態ニ陥リ、過敏死ヲ起シ、其他ノモノ(6頭中2頭)ハ、第3表ノモノヨリ更ニ高度ノ發熱ヲ來シ、約2晝夜持續ス。

$\alpha$  物質注射群ハ、第3表ニ比較シテ、半数ハ或程度ノ發熱ヲ來セシモ、熱型定型のナラズ、且個體ニヨリテハ全然發熱ヲ見ザルモノアリ。而モ、發熱セルモノモ之ガ爲ニ斃死スルモノ1頭ダニナシ。

第5表即チ $\alpha$ 、 $\beta$  各0.4 兎注射ノ場合、 $\beta$  注射群ハ大多數(6頭中4頭)ニ於テ、注射後少時ニシテ急激ナル體溫上昇ノ後、直チニ虚脱斃死スル

第 3 表  $\alpha, \beta$  各 0.1 兎注射ニヨル熱反應

試 獸 番 號	7/II		8/II									9/II			
	最低	最高													
Nr. 1	-0.2	0.8	0.2	0.6	0.5	0.9	0.6	0.9	0.8	0.7	-0.5	$\beta$ ○ 二 兎	0.3	1.8	1.7
Nr. 2	-0.2	0.9	0	0.5	0.6	0.7	0.5	0.9	0.7	0.8	0		0.3	2.2	1.3
Nr. 3	-0.4	1.0	0.2	0.6	0.5	0.7	0.9	0.7	0.6	0.7	-0.3		0.1	0.2	0.6
Nr. 4	-0.4	0.3	0.1	0.2	-0.4	0	0.2	0.3	0.3	0.5	-0.7		0	1.7	0.2
Nr. 5	-0.5	0.4	-0.2	0	0.4	0.3	0.1	0.3	0.4	0.4	0.3		0.5	1.5	1.0
Nr. 6	-0.4	0.6	0.2	0.2	0.4	0.6	0.7	0.7	0.6	0.2	-0.2	1.2	0.8	死	
Nr. 7	-0.2	0.6	0.1	0.3	0	0.4	0.5	0.7	0.7	0.6	-0.5	0.3	-0.1	0.4	
Nr. 8	-0.4	0.4	-0.2	0	0.2	0.4	0.1	0.6	0.6	0.7	-0.1	-0.2	-0.3	0	
Nr. 9	-0.2	0.6	-0.2	-0.3	-0.2	-0.2	0.1	0.5	0.6	0.6	-0.2	-0.3	0.1	0.2	
Nr. 10	-0.8	0	-0.6	-0.1	-0.3	-0.1	0	-0.3	-0.2	-0.3	-0.3	0	0	-0.1	

10/II												11/II			
1.3	1.6	1.7	1.7	1.4	0.6	1.1	1.1	0.8	1.0	1.0	0.8	0.7	0.1	0.7	0.4
1.1	2.4	1.9	1.5	1.6	1.3	1.1	0.7	0.6	1.1	1.4	1.3	1.2	0.5	0.6	0.4
0.5	1.3	1.5	1.1	0.8	-0.3	0	0.8	0.7	0.5	0.8	0.9	0.5	-0.3	-0.1	0.1
0.4	2.0	1.0	0.4	0.3	0.2	0.8	0.7	0.5	0.6	1.0	0.9	1.2	0.4	0.8	0.9
1.4	1.8	1.2	1.1	1.4	0.9	0.8	1.1	0.9	1.0	0.6	0.6	0.9	-0.4	0	0
0.4	0.6	0.8	0.6	0.6	0.5	0.4	0.9	0.6	1.0	0.9	0.9	0.9	-0.4	0.2	-0.2
0.2	0.7	0.6	0.6	0.6	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.7	0.4	0.6	-0.2	0.1	0.3
0.4	0.8	1.2	1.2	0.7	0	0.1	0.3	0.3	0.1	0.1	0.9	1.0	-0.2	-0.1	-0.1
-0.1	0.3	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3	-0.1	0.2	0	0.8	0.7	0.8	-0.5	-0.1	-0.4

表中 0ハ38°Cヲ示ス、從ツテ、-0.5、-0.2、1.2、2.0ハ夫々37.5°C、37.8°C、39.2°C、40.0°Cヲ示ス。

第 4 表  $\alpha, \beta$  各 0.2 兎注射ニヨル熱反應

試 獸 番 號	1/II		2/II										
	最低	最高											
Nr. 1	-0.2	1.4	-0.2	1.0	0.5	1.1	0.9	1.4	1.2	0	$\beta$ ○ 二 兎	1.5	2.0
Nr. 2	0	0.6	-0.2	0.7	0.6	0.5	0.9	1.1	0.7	0.2		2.5	0.4
Nr. 3	-0.4	0.5	-0.4	0.6	0.4	0.5	0.3	0.7	0.6	-0.3		1.0	1.1
Nr. 4	0.3	1.0	0.1	0.6	0.6	1.2	0.4	0.1	0.2	0		1.2	-2.0
Nr. 5	-0.2	1.0	0	0.5	0.5	1.0	0.6	0.8	0.9	0.1		2.4	2.4
Nr. 6	0	1.1	0.5	1.0	0.7	1.1	0.7	0.3	0.3	0.4	0.5	1.5	
Nr. 7	-0.2	0.8	-0.4	0.5	0.5	0.3	0.7	0.8	1.0	0.1	0.3	1.0	
Nr. 8	-0.2	0.9	-0.2	0.9	0.5	0.6	0.5	0.7	0.6	0.1	0.6	1.4	
Nr. 9	-0.3	0.9	-0.4	0.8	0.5	0.5	0.5	0.8	0.5	-0.4	0.6	0.5	
Nr. 10	-0.2	1.2	0.2	0.6	0.5	0.6	0.7	0.5	0.5	0.2	0.6	0.2	
Nr. 11	0	0.5	-0.4	0.6	0.6	1.1	0.4	0.6	0.4	-0.1	0.5	0.1	
Nr. 12	0.8	1.1	0.6	0.8	1.0	1.2	0.6	0.7	0.6	0.3	1.3	1.9	

3/II							4/II					
-1.2	死											
死												
1.5	1.3	1.8	1.9	1.9	1.8	1.2	1.3	1.2	1.2	0.8	1.1	1.0
死												
1.0	-1.5	-1.4	-0.7	-0.7	-0.6	死						
1.0	1.9	1.7	1.5	1.4	1.4	1.1	1.2	1.0	1.1	1.2	1.2	1.1
1.6	0.7	1.9	1.8	1.8	1.7	1.2	0.4	1.0	1.4	1.0	1.2	1.0
1.9	1.4	1.8	1.6	1.7	1.3	1.2	1.1	1.2	1.7	1.3	1.4	1.2
0.6	0.4	0.4	0.1	1.2	1.4	0.8	0.8	0.6	1.3	1.1	1.0	0.8
0.3	0.5	0.3	0.7	0.6	0.6	0.6	0.5	1.5	1.4	0.7	1.0	0.9
0.6	0.4	1.1	1.0	0.9	0.6	0.4	0.8	0.6	0.8	0.9	0.8	0.8
1.6	1.8	1.7	1.7	1.7	0.6	0.8	1.2	1.2	1.2	1.0	1.2	1.1

表中 0 ハ 38°C ヲ示ス。從ツテ -0.5、-0.2、1.2、2.0 ハ夫々 37.5°C、37.8°C、39.2°C、40°C ヲ示ス。

第 5 表 α, β 各 0.4 兎注射ニヨル熱反應

試 獸 番 號	26/I										β ○ 四 兎	α ○ 四 兎
	Nr. 1	0.3	0.5	0.7	0.5	-0.4	0.2	0.5	0.6	0.4		
Nr. 2	-0.2	0.5	0	-0.4	-0.4	0.5	0.6	0.5	0	0.7	2.0	
Nr. 3	0.2	0.3	0.5	0.5	-0.4	-0.1	0.5	0.5	0.1	1.4	-1.2	
Nr. 4	0.1	0.4	0.4	0.4	0.1	0	0.1	0	0	0.5	2.0	
Nr. 5	-0.1	0.8	0.9	1.0	0.7	0.8	0.6	0.5	-0.2	0.8	0.9	
Nr. 6	0.4	0.6	0.6	0.3	0.2	-0.2	0.3	0.4	0.2	0.6	2.2	
Nr. 7	0.4	0.6	1.0	0.7	0.2	0	-0.2	-0.2	0.2	0.7	2.3	
Nr. 8	0.4	0.3	0.8	0.4	0.6	0.4	0.7	0.8	0.4	0.4	0.8	
Nr. 9	0.5	1.0	0.9	0.6	0.4	0.4	0.4	0.5	1.0	1.0	1.4	
Nr. 10	0.1	0.1	0.1	0.4	0	0	0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	
Nr. 11	0.2	0.4	0.7	0.1	0	-0.2	0.1	0.2	0.2	1.1	2.6	

27/I							28/I					
1.7	1.6	2.3	2.2	2.3	2.3	1.9	1.9	1.4	1.4	1.2	1.3	
1.9	1.8	2.3	2.2	2.5	2.4	1.9	1.9	1.9	1.6	1.7	1.6	
死												
-0.8	死											
0.7	死											
-2.0	死											
1.7	2.0	1.6	1.7	2.1	2.0	1.1	1.1	1.0	1.1	0.8	0.8	
0.5	0.4	0.8	0.9	1.1	1.0	0.6	0.7	0.6	0.5	0.6	0.6	
1.2	1.2	1.7	2.0	2.0	1.9	1.4	1.5	0.9	0.7	0.8	0.7	
0.5	0.6	1.7	1.7	1.6	1.6	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.6	
2.3	0	2.2	2.3	2.2	1.8	0.2	0.3	0.1	-0.3	0	0.2	

表中 0 ハ 38°C ヲ示ス。從ツテ、-0.5、-0.2、1.2、2.0 ハ夫々 37.5°C、37.8°C、39.2°C、40°C ヲ示ス。

ニ反シ、 $\alpha$  ニヨルモノハ、斯ル大量注射ニ於テ尚且斃死スルモノナシ。

然レ共、斯ル大量注射ニ於テハ、 $\alpha$  ニヨルモノ、相當高度ノ反應ヲ見ルモノアルモ (5 頭中 2 頭) 是レ又個體ニヨリテハ 定型的ナラザルモノ及ビ、認ムベキ發熱ヲ來サザルモノアリ。以上第 3 乃至第 5 表ニ示ス成績ヨリ 考案セバ、 $\alpha, \beta$  兩

物質注射ニヨリ、結核感染海狸ハ、其ノ發現スル熱反應ヲ異ニシ Maschmann-Küster ノ Todessstoff 或ハ糟谷ノ  $\beta$  物質ニテハ、顯著ナル熱反應ヲ呈スルモ、Maschmann-Küster ノ Hautstoff 或ハ糟谷ノ  $\alpha$  物質ニテハ、認ムベキ熱反應ヲ惹起セズ。

### (V) 結 論

無蛋白「ツ」ヨリ分割シタル二物質、 $\alpha, \beta$  ニヨル結核感染海狸ノ皮内反應竝ニ熱反應ニ關シ、次ノ事ヲ認メタリ。

(1)  $\alpha, \beta$  兩物質ハ、其ノ喚發スル皮内反應ヲ異ニス。即チ、 $\alpha$  物質ニヨルモノハ、發赤ニ比シ浸潤著明ニシテ、反之、 $\beta$  物質ニヨルモノハ、浸潤ニ比シ發赤顯著ナル傾向アリ。

(2)  $\alpha, \beta$  兩物質ニヨル熱反應ハ、該反應ノ狀態竝ニ程度ヲ異ニス。即チ、 $\beta$  物質ニヨル熱反應

曲線ハ、固有ノ「ツ」熱反應ノ型態ヲ備ヘ、且大量注射ニ於テハ、定型的過敏死 (中毒死) ヲ來スニ反シ、 $\alpha$  物質ニヨルモノハ、反應弱ク、且大量注射ニヨルモノ尚且之ガ爲ニ斃死スルモノヲ認メズ。

(3) 「ツ」ノ過敏反應原ノ主體ハ、「ポリペプチーデ」劃分ニシテ、「ポリサッハリーデ」劃分ハ、過敏反應原トシテノ意義疑ハシ。(以上)

### 文 獻

1) E. Maschmann, E. Küster, Deutsch. med. Wschr. Nr. 35, S. 1497, 1931. 2) 糟谷伊佐久, 東京醫事新誌. 第 2946 號. 3) 糟谷伊佐久, 東京醫事新誌. 第 2973 號. 4) 平林肇, 醫學研究.

第 9 卷 (昭 10. 12). 5) 齋藤政信, 第 14 回結核病學會抄録. 6) 青山敬二, 同友. 第 6 卷 (昭 12. 8). 7) 村田正夫, 結核. 第 17 卷, 2 號.

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 „ $\beta$ “-Substanz und der „ $\alpha$ “-Substanz von *Kasuya*. So lassen sich folgende beiden Reihen von Tuberkelbaziliengiften in ihrer Nomenklatur nebeneinander ordnen:

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