抗結核剤と実験皮下局所免疫

名古屋大学医学部内科第一講座 (主任 日比野 進)

池 庭 明

(昭和27年3月10日受付)

ブロミン、ダイアゾン、プロミソル等の抗結核化学療法剤の出現により結核の化学療法の新しい時代が始り、Waksman 等によるストレプトマイシン(以下ストマイと省略)の発見、Lehman 等によるパラアミノ安息香酸(以下バスと省略)、Domagk 等による TB1-698 (以下TB1 と省略)の出現によりここに劃期的な結核化学療法時代を形成するに到つた。しかしながらこれらの抗結核剤の作用機序に関してはなお不明の点の多々あることは周知の通りであり、このことは一般のズルファミン剤をはじめとし他の多くの化学療法剤、或いはペニシリン(以下べと省略)等の抗生物質の場合におけると同様である。

私は抗結核剤を中心としてそれを取り捲く一連の化学療法剤抗生物質その他について、その作用機序の研究の一つの立場として生体の防衛装置を賦活する機能の有無を実験的皮下局所免疫の方法により観察してみた。いわゆる化学療法剤或いは抗生物質の白血球機能乃至は生体免疫機構に及ぼす影響に関しては先人の業績も相当にあるが一定した結論に到達していないと考えられる。(ベルファミン剤に関してはBurgens1)、Coman2)、Fleming3)、Whitby4)、長林・江沢5)、八子6)、畔柳7)等の業績、抗生物質に関してはFleming8)、Chain等9)、Herrell & Heilmann10)、Moore11)、畔柳12)等の業績)。しかし抗結核剤についてはこれらに関する業績は乏しい(Corper & Kohn13)高崎等14))。最近尾関は抗結核剤の白血球機能、アドラー・ライマン試験、及び免疫体産生に及ぼす影響について実験を行い、その優秀な性格を証明している。

なお実験的皮下局所免疫については驚見 ¹⁵⁾ の皮下組 織球性細胞の皮下局所免疫成立に重大な意義を認めた業 績をはじめとし、これに引きつづき太田 ¹⁶⁾、由利¹⁷⁾等 の業績がある。

実験方法及び実験材料

実験動物: 約2kg の雄性の家兎を用う。

免疫原としては成熟家雞血球の生理的食塩水浮游液を

実験方法: 予め家兎の腹壁を左右対称的に約 10 cm² 位剪毛して,第1回免疫として右側に免疫原を 0.5cc,対照として左側に生理的食塩水を 0.5cc 皮下注射する。第2回免疫として一定時日を経過して左右両側の前回注

射部に免疫原 0.5 cc 宛皮下注射する。その後一定の時間(われわれの実験においてはこの時間はすべて2時間)を経過して家兎を撲殺し、死後 20 分を経過して注射部皮膚を披らき皮下組織を円滑なる物体硝子の縁にて軽く擦り取り、これを他の物体硝子上に塗抹して、メタノール固定、ギームザ氏染色を施す。

判定方法: 毎回4枚の標本より組織球性細胞100 コを検し, 貪喰細胞数(家雞赤血球を貪喰せる組織球性細胞数),被貪喰赤血球数(組織球性細胞に貪喰された家雞赤血球数),貪喰細胞数比(対照側と免疫側のそれぞれの値の間の比),被貪喰赤血球数比(同上)を検査して貪喰状態並びに免疫状態を観察した。

使用薬剤: ストマイ(ヂヒドロストレプトマイシン
…Merck), バス (ニッパス…田辺), TB1 (テーペン…
武田),プロミン (タスミン…山之内),プロミゾール (プロトゾール…吉富) を中心として,ペ (ペニシリン G…台糖),オウレオマイシン(Lederle),クロロマイセチン(Parke Davis),テラマイシン (pfizer),感光色素剤(ルミン,プラトニン…安原),セファランチン(塩野養),ムルチン(塩野養),エルスチン(武田),オムニン(黒田),ズルファミン剤(トリアノン…田辺,ゲリゾン…山之内),及び生理的食塩水,ヴィタミン類等である。

その投与方法はいずれも第1回免疫原注射と同時に薬物を投与し以後毎日投与を繰返し第2回免疫原注射に至る(投与量は後述)。

予 備 実 験

- 1) 第1回免疫原注射より第2回免疫原注射に至る迄の日時的関係は第1表に示す。 貪喰機能並びに免疫機能はともに第6日目に最高の曲線を画く。
- 2) 第2回免疫原注射後撲殺迄の時間的関係は第2表に示す。貪喰機能並びに免疫機能はともに第2時間目に 最高を示す曲線を画く。

以上の実験より正常家兎の貪喰機能並びに免疫機能は 第1回免疫後6日を経過して第2回免疫原を注射せると き,又第2回免疫原注射後2時間を経過せる時最も旺盛 なることを知る。

なお正常無処置家兎の皮下組織球性細胞の貧喰機能は 驚見¹⁵)氏,太田¹⁶)氏,由利¹⁷)氏等によれば第1回免疫 後6日を経過して第2回免疫原を注射せる時,又第2回 免疫後 鷲見¹⁵⁾氏は3時間,太田¹⁶⁾氏,由利¹⁷⁾氏は2時間経過せる時最も旺盛なりと報告している。

第 1 表

					* .			
試験家兎番号	第1回免疫原注射後経過日数	第2回免疫原注射後経過時間	免a贪喰細胞数	疫 b 食喰された	対 a' 貪喰細胞数	照 b 貪喰された		b b'
7	3	2	10	15	6	8	1.6	1.8
8	4	2	17	44	8	17	2.1	2.5
9	. 5	2	29	94	10	18	2.9	5.2
10	6	2	30	116	11	20	2.7	5.8
11	7	2	19	45	8	14	2.3	3.2
12	8	2	14	28	7	16	2.0	2.2

[b]

. 試	第注	第注	免	免疫側		照側		
験家	1 回 免	2射回後	a食	b 食赤	a'	b' 貪赤	a a'	$\frac{b}{b'}$
莵	免経	免益	喰細	喰血	貪喰	政血	a	J.
番号	疫日原数	疫日原数	胞	きが	胞	が球		
	原教	DT 100	数	た数	数	た数		
1	6	0.5	8	14	6	11	1.3	1.2
2	6	1.0	13	37	8	16	1.6	2.3
3	6	1.5	25	74	9	18	2.6	4.1
4	6	2.0	30	116	11	20	2.7	5.8
5 .	6	3.0	19	68	10	20	1.9	3.4
6	6	5.0	13	30	8	18	1.6	1.6
	49-							

実 験 成 穢

1) 第1回免疫原注射と同時にデヒドロストレプトマイシン 25 mg(瓩当)筋注処置 投与せる場合の成績は第3表の如し。すなわち正常(無処置)家鬼における場合と頗る異る貪喰機能状態を示し,免疫側にては貪喰細胞数並びに被貪喰赤血球数は3日目に最高の貪喰状態を示し,しかも著明に亢進せる曲線を画く。対照側においても軽度の増進を示し且つ3日目に最高の貪喰状態を示すようになる。免疫側と対照側との比は無処置家鬼におけると同型の曲線を示すけれどもその程度は無処置家鬼に比して著明に高く,且つ6日目に最高度を示している。

2) テーベン (TB 1-698) 5 mg(駐当) 経口的投与処置せる場合の成績は第4表の如し。ストマイの場合と同様に正常 (無処置) 家兎の場合と頗る異り、貪喰細胞並びに被貪喰赤血球数ともに3日目に最高の強く促進せる曲線を画く。対照側も軽度の亢進をきたし3日目に最高の曲線を画く。

(パス・ナトリコム)200 mg (配当) 経口投与せる場合の成績は第5表の如し。 貪喰機能並びに免疫状態の変化はともにチビオンと 殆んど相似の曲線を画き、著明なる亢進を示す。

4) プロミン 60 mg (瓩当), プロミゾール 50mg (瓩当)前者は静注, 後者は経口的投与せる場合の成績は第 6,7 表の如し。 両者 ともに 4 日目最高の食喰状態を示し,免疫状態ともに前者がやや勝さるが,ストマイ,バス, TB 1 には劣る。

5) セファランチン 0.005 mg(瓩当) 静注せる場 第3表 ヂヒドロ・ストレプトマイシン

> prokg 25 mg 〔a〕 毎日筋注

試験家 兎番号	第 1回 免 疫 原注射後経過日数	免 a 貪喰細胞数	した の の の の の の の の の の の の の	对 a 貪喰細胞数	側 食喰された	a a'	<u>b</u>
103	2	26	100	17	35	1.5	2.5
104	3	70	460	36	120	1.9	3.8
105	4	65	410	32	94	2.0	4.3
106	5	53	364	25	55	2.5	6.6
107	6	47	240	13	30	3.6	8.0
108	. 8	28	108	12	25	2,3	4.3

- 23 _

第9表 ル

試験

家

兎

番

41

42

43

44 45

46

4

5

6

8

67

56

48

12

号

prokg 50 mg	
每日経口的投	j

試	免後	免书	更侧	対照側			
験家趸番号	疫 経 原 注 射 数	a食喰細胞数	b 食喰された	a' 貪喰細胞数	b'	8'	b b'
36	2	33	114	30	81	1.1	1.4
37	3	54	307	24	62	2.2	4.9
3 8	4	60	352	20	50	3.0	6.8
3 9	6	40 ¹	164	11	22	3.6	7.4
40	8	10	48	6	15	2.8	3.2

第8表 セファランチン

prokg 0.005mg 毎日静注

試	免後	免疫	芝 側	対原	(利)		
験 家 兎 番号	疫属。注射	a食喰細胞数	b 貪喰された	a食食細胞数	b 食喰された	a a'	<u>b</u>
25	2	42	124	28	81	1.5	1.5
26	. 3	48	312	20	72	2.4	4.3
27	4	61	400	19	64	3.6	6.2
28	5	55	385	15	51	3.2	7.5
29	6	41	295	13	35	3.1	8.4
30	8	23	130	11	30	2.0	4.3
- 1				1			i .

合の成績は第8表の如し。これは4日目に最高の貪喰状 態を示し、免疫状態ともに相当に高い曲線を画く。

- 、6) ルミン, プラトニンそれぞれ 2.5γ (瓩当) 静注 せる場合の成績は第 9,10 表の如し。両者ともに 3 日目 最高の貪喰状態を示す曲線にて免疫状態ともにやや前者 が勝さる。しかしてともに甚だ強い促進作用を有する。
- 7) ムルチン, エルスチン, オムニンそれぞれ 0.5 cc 毎日皮下注射せる場合の成績は第11表(エルスチン, オムニンの表を省略)の如し。三者ともに3日目最高の 貪喰状態を示す曲線にて、免疫状態もともに大体同程度 のやや低い数字を示す。
- 8) トリアノン, ゲリゾンそれぞれ 50 mg (瓩当) 筋 注せる場合の成績は第12,13表の如し。前者は4日目 最高のプロミンに好似の曲線にて免疫状態もこれに近い 作用を示す。後者は3日目最高の貪喰状態を示し免疫状 態ともに低い数字である。

免後 免 瘦 側 対 照 侚 b' 疫経 b a 食喰細: 食血 食喰 8 食赤 原過 喰血 往日 細 ð 3 礼球 れ球 胞 胞 射数 た数 た数 **2** 30 130 25 82 1.2 1.5 74 2.0 3 477 36 140 3.4

26

18

11

6

prokg 2.5 Y 毎日静注

第 10 表 プラトニン

38

435

365

207

prokg 2.5 Y 毎日静注

84

46

30

10

2.5

3.1

4.3

2.0

5.2

7.9

6.9

3.8

試験家兎番号	免疫原注射	免 a 食喰細胞数	関 b 赤血球数	对agg細胞数	側が赤血球数	<u>a</u>	<u>b</u>
47	2	33	120	28	92	1.1	4.3
48	3	70	456	30	128	2.3	3.5
49	4	59	391	26	70	2.2	5.5
50	6	36	144	8	19	4.5	7.3
51	8	10	20	4	6	2.5	3.3
	,				1		

第11 表 ムルチン

0.5 cc 毎日皮注

試験	免後	免 8	免疫側		()				
	疫経	a	b	a'	b'	a	ь		
家 兎	原過	負喰	食赤	食喰細胞	食赤	a'	b		
	注日	細細	喰血	製	喰血	. •			
番号	1	胞	れ球	胞	れ球				
	射数	数	た数	数.	た数				
52 [°]	2	33	116	27	81	1.2	1.4		
53	် 3	6 0	346	24	94	2.5	3.6		
54	4	57	295	19	61	3.0	4.8		
55	5	. 52	248	18	37	2.8	6.7		
56	6	42	183	11	23	3.8	7.9		
57	8.	14	47	6	12	2.3	3.9		

第 12 表 トリアノン

prokg 50 mg 毎日筋注

試	免後	免疫側		夜 照	側		
験家 兎 番号	疫経 原 沿 計 数	a食喰細胞数	b 食喰された	a' 食喰細胞数	b' 赤 血 球 数	a a'	<u>b</u>
68	2	40	108	34	81	1.1	1.3
69	3	55	2 1 1	28	72	1.9	2.9
70	4	59	321	19	68	3.1	4.7
71	6	45	167	13	21	3.4	7.9
72	8	30	86	10	18	3.0	4.7

第 13 表 ゲリゾン

prokg 50 mg 毎日静注

	試験	免後 疫経			对 用 a'	(利)	a	b
	家兎	原過		含法		含法	a'	<u>b'</u>
	番号	注日 射数	貪喰細胞数	食食され 球	貪喰細胞数	(喰され		,
	-	21 XX	数	た数	数	た数		
	73	2	27	68	20	58	1.3	1.1
	74	3	53	280	19,	57	2.7	4.9
. '	75	4	34	178	12	25	2.8	7.1
	76	6	19	67	6	10	3.1	6.7
	77	8	13	28	5	8	2.6	3.5
		1		l	L	L	L	

9)、ペニシリン 5000 単位(瓩当) 筋注の場合の成績は 第 14 表の如し。すなわち 3 日目に最高の貪喰機能状態 を示す曲線を画き、免疫状態ともに甚しく強い促進作用 を示す。

10) オウレオマイシン 20 mg (瓩当) 及びクロロマイセチン 20 mg (瓩当) 経口的投与の場合の成績は第 15,16 表の如し。すなわちともに 3 日目に最高の貪喰 機 能状態を示す曲線を画くも、免疫状態もともにペニシリンに比して低い数字を示す。

11) テラマイシン 20 mg(瓩当) 経口的投与の場合の 成績は第 17 表の如し。すなわち 3 日目に最高の貪喰機 能を示す曲線にて,免疫状態も大体これと並行し,とも に著明な促進作用を示す。

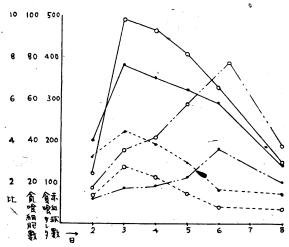
12) 生理的食塩水 2 cc 宛静注, V.B₁, V.B₂, V.B₆ それぞれ 0.5 mg (瓩当), V.C 10 mg (瓩当) 皮下注射せる場合の成績は第 18 表の如し。3日日やや高い食喰状態を示す曲線をとることがあるも, 免疫状態ともに無処

第 14 表 ペニシリン

	pro	kg 5	000	単位
(a)	毎	Ħ	筋	住

武験家兎番号	免疫原注射	免a食喰細胞数	側 り 食喰された	对 a' 貪喰細胞数	側bケ赤血球数	a a'	<u>b</u>
109	2	40	121	32	68	1.2	1.7
110	3	76	480	44	134	1.7	3.5
111	4	70	460	38	110	1.8	4.1
112	5	64	407	29	71	2.2	5.7
113	6	58	325	16	42	3.6	7.7
114	8	28	144	14	38	2.0	3.7 /
	1	1		ì	,		l

(b)



第 15 表 オウレオマイシン

prokg 20 mg 毎日経口的投与

試験家兎番号	免疫原注射	免a食喰細胞数	側 食喰サレタ	对 a' 貪喰細胞数	関 か 食喰サレタ	a '	<u>b</u>
115	2	39	80	32	60	1.2	1.3
116	3	56	300	24	74	2.3	4.0
117	4	45	227	15	38	3.5	5.9
118	6	29	133	9	18	3.2	7.3
119	8	22	81	8	15	2.7	4.4

置の場合に比して促進を示さざるか或いは甚だ僅少なる

保進作用を示すにすぎず (V.B₁, V.B₂, V.B₆, ∇.C の表は省略す)。

第 16 表 クロロマイセチン

prokg 20 mg 毎日経口的投与

試験家鬼番号	免疫原注射	免 3 食喰細胞数	夏 b 赤血、球数	对 a′ 貪喰細胞数	側 b 食喰された	a a'	<u>b</u>
120	2	36	97	31	68	1.1	1.4
121	3	59	300	21	62	2.8	4.8
122	4	39	188	12	25	3.2	7.2
123	6	28	68	8	15	3.5	4.5
124	8	13	42	5	10	2.6	4.2

第 17 表 テラマイシン

prokg 20 mg ■ 毎日経口的投与

試験家兎番号	免疫原注射	免 a 食喰細胞数	関 を の の の の の の の の の の の の	对 2 食喰細胞数	側が赤血球数	a a'	<u>b</u>
130	2	33	91	18	36	1.8	2.5
131	3	68	433	26	88	2.6	4.9
132	4	54	246	19	48	2.8	5.1
133	5	44	173	12.	22	3.6	7.8
134	6	21	78	9	14	2.3	5.5
135	8	16	28	5	7	3.2	4.0

第 18 表 生理的食塩水

各 2 cc 宛静注

試験家兎番号	免疫原注射	免 a 貪喰細胞数	度 り 食喰された	对 a' 貪喰細胞数	側が赤血球数	<u>a</u> <u>a'</u>	<u>b</u>
78	2	29	72	25	48	1.1	1.5
79	3	44	166	20	39	2.2	4.2
80	4	38	109	13	17	2.9	6.4
81	6	22	52	7	11	3.1	4:7
82	8	12	21	5	8	2.4	2.6

着 按

実験成績を総括して、その質喰機能促進の状態を貧喰 細胞数並びに被貪喰赤血球数より分類して第19,20表を ∠作製し比較観察してみた。すなわち対照側におけるスト マイの貪喰機促進状態は甚だ著明で、大体ペ、ルミンは これとほぼ同様の成績を示す。パス, TB1, プラトニン は之に次ぐ、免疫側においては抗結核剤としてはストマ イが最も強力であるが全体としてはべ、ルミンが最も著 明に促進を示し、ストマイはこれに次ぎテラマイシン、 プラトニンとほぼ同様の程度であり、パス,TB1,プロミ ン、セファランチンは更にこれにつづく。又免疫機能促 進状態の比較観察の一つの方法として免疫側と対照側の **倉喰細胞数比並びに被食喰赤血球数比を出してそれによ** り第 21 表を作製し第 19,20 表とともに全体として観 察してみて,ストマイ, パス, TB1 が最も免疫機能を促 進し、ルミン、プラトニン、ペニシリンがこれとほぼ同 様の強さを示している。セファランチン, テラマイジン がこれに次ぐ、すなわち現在の結核臨床にその確固たる 地位を把握しているストマイ, パス, TB1 は全体を通 じて皮下局所免疫及び皮下組織球性細胞の貧喰作用を甚 だ強力に促進するものであると考えられる。その他の薬 物としてはペ及び感光色素剤 (ルミン, プラトニン)が 甚だ優秀な成績を示している。 テラマイシン, セファラ ンチンがこれに次ぐ。

以上の所見より考接するに結核臨床においてストマイ、バス或いは TB1 を使用した場合、その作用の中心は勿論それ等の薬物の抗菌作用にあることはいうまでもないことであるが、一方これ等の薬物の有しておる全身防衛的の作用がその治効作用に助力を与えておるのではないかということが考えられると思う。しかして又これ等の薬物の有する化学療法的能力の限界が現在の程度においてある限りには、是等の薬物が有効なる抗結核剤として臨床上成立するためには、その抗菌作用の他にそれ等の薬物の有するこうした全身防衛的作用が或る程度力を与えているのではあるまいかということが、尾関 18)等の成績と相俟つて考えられるのである。

結 説

現在の日常の結核臨床に確固たる地位を把握しているストマイ,バス, TBI は実験局所免疫の方法において 甚だ強力なその促進作用をきたすものである。抗結核剤以外のものとしてはべ、感光色素剤が甚だ優秀である。テラマイシン,セファランチンがこれに次く。

すなわちストマイ,バス, TB1 が結核臨床に有力なる成績を示しているのは勿論その化学療法剤としての性格によるものであることはいうまでもないことであるが、一面においてそれ等の薬物の有している全身防衛的作用も一臂の力をかしているのではないかということが

第 19 表

į	皮 食 赤血球	喰 数	被食喰赤血球数	による分類 (対照側)				
食喰	↓ →	← 50	5180	81110	111—→			
食喰細胞数	↑ 25	ビタミン B ₁ リ B ₂ リ B ₆ 生理的食塩水	ゲ リ ゾ ン					
`	26 		ピタミン C	セファランチン オ ニ ニ ン ム ル チ ン エ ル ス チ ン プ ロ ミ ゲ ー ル テラ マ イ シ ン				
-	31 35	•	ト リ ア ノ ン クロロマイセチン オウレオマイシン	パス	プラトニン			
	36 ↓			TB1-698	ストレプトマイシン ニョション			

第 20 表

被 貪 嗿 赤血球数			食 喰 細 胞 数 被食喰赤血球数 による分類 (免疫側)					
貪 喰	↓ ↓ ` `	200	201300	301400	401500			
食喰細胞数	50	ビタミン B ₁ ル B ₂ ル B ₆ 生理的食塩水						
*	51 	•	ゲ リ・ゾ ン ビ タ ミ ン C クロロマイセチン オウレオマイシン	エルスチン トリアノン ムル チン オ ム ニ ン プロミゾール				
	61 70		·	セファランチン パ ス プ ロ ミ ン TB1-698	プ ラ ト ニ ン ストレプトマイシ ン テ ヲ マ イ シ ン			
-	71 80	4		*	マニシリンルミン			

第 21 表

	被 貪 赤血球		食 喰 細 胞 数 比) 被食喰赤血球数比} による分類				
y 食喰	→	6.9	7.07.4	7.5—7.9	8.08.5		
(細胞数比	3.0	ピタミンB1 ル B2					
比	3.1 3.5	ビタミンB6 生理的食塩水	ピ タ ミ ン C ゲ リ グ ン オウレオマイシン クロロマイセチン	トリアノンプロミン			
	3.6 4.0		プロミグール	ム ル チ. ン エルスチン オ ム ニ ン ペ = シリン テラマイシン	セファ ラン チン パ ス ストレプトマイシ ン TB1-698		
	4.1 ' 4.5		:	プラトニンル ミ ン			

考えられる。

文 献

- 1) Burgens: D.M.W. 17: 672, 1937.
- 2) Coman: A. J. M.'S. 196: 273, 1938.
 - 3) Fleming: Lancet,235: 74, 1938.
 - 4) Whitby: Lancet, 235: 1095, 1938.
 - 5) 長林・江沢: 医学と生 物学, 9:47, 昭 21.
 - 6) 八子: 医学と生物学, 10:19,昭22.
 - 7) 畔柳: 日新医学,36: 60,昭 24.
- 8) Fleming: Brit. J.exp.
 Path. 10: 226, 1929.
 - 9) Chain, Florey, Heatley& Sanders: Lancet, 2(9: 226, 1940.
 - 10) Herrell & Heilmann:A.J. M. S. 206: 221,1943.
 - 11) Moore: J.Lab. & clin.Med. 31: 1279, 1946.
 - 12) 畔柳: 日新医学, 36: 314, 昭 24.
 - 13) Corper & Kohn: J.A.M.A. 137: 357, 1948.
 - 14) 高崎 t の他: 結核, 26:70,昭 26.
 - 15) 鷲見: 愛知医学会誌, 29: 51, 大 11.
- 16)太田:日本微生物学,病理学雑誌, 24:579,昭 5.
- 17) 由利:日本血液学会雑 誌,4:575,1940.
- 18) 尾関: 結核, 27, 4: 185, 5: 219, 6: 273, 7: 348, 昭 27.