

化学療法剤の生体防禦機転に及ぼす影響に関する研究

特に抗結核剤について

第四篇 腸チフス凝集反応に及ぼす影響

国立愛知療養所 (所長 久野 馨)

名古屋大学医学部内科第一講座 (主任 日比野進)

尾 関 一 郎

(昭和 26 年 9 月 29 日受付)

第一章 緒 言

化学療法剤の抗体産生に及ぼす影響については、スルファミン剤に関して、Boose, Finkelstone, 桜根, 松村等は抗体産生の促進を見るという、Long¹⁾, Gay²⁾, Mellon³⁾, 長林⁴⁾, 真下⁵⁾, 等は抗体産生の促進は見られないという、Fleming⁶⁾, Whitby⁷⁾, も免疫機構の進展には影響を及ぼさないといっている。ペニシリンに関して、Marshall⁸⁾ は免疫機構の進展には影響を及ぼさないといっているが、高橋⁹⁾ は血中抗体を一過性に増加させるといっている。抗体産生に対するこれら化学療法剤の態度は一定の見解に達していない状態である。抗結核剤の抗体産生に及ぼす影響についての報告は未だ殆んど見ない。私は第一篇¹⁰⁾, 第二篇¹¹⁾, 及び第三篇¹²⁾ にそれぞれ、化学療法剤、特に抗結核剤の生体防禦反応としての白血球の運動機能、貪食機能、及び網状織内皮細胞系(網内系と省略する)機能に及ぼす影響について報告してきた。本篇においては抗結核剤の抗体産生に及ぼす影響を腸チフス菌に対する凝集反応よりその変動をうかがってみた。

第二章 実験材料及び実験方法

第一節 実験材料

1) 被検家兎, 生後 10 ケ月以上の健康成熟家兎(体重 2kg 内外), 実験前 3 週間の観察飼育を行った。

2) 菌液は腸チフス診断用菌液(愛知県血清製造所)を用い, ワクチンは腸チフスパラチフス菌混合ワクチン(愛知県血清製造所。以下チフスワクチンと省略する)を用う。

第二節 実験方法

1) 健康成熟家兎耳殻静脈内より得た空腹時血液(1cc)をスピットグラスに入れ, 分離し得た血清を生理的食塩水にて 10 倍より倍数稀釈を行う。各々血清稀釈液を 1cc とする。これに腸チフス診断用菌液を 5 滴ずつ, 各血清稀釈試験管に滴下し, 列の最後を対照とする。よく混和して 37 度に 2 時間保つた後, 取出して成績を判読し, さらに一夜室温に放置してから再び成績を判読する。

2) 判定の凝集の程度は後者における所見を凝集鏡で

はじめて認め得られる倍数をもつて凝集価とする。

第三章 実験成績

第一項 蒸溜水

1) 蒸溜水 1 回注射による腸チフス凝集反応の変動(第一図)(A)

蒸溜水 2cc を 1 回健康成熟家兎大腿筋肉内注射(筋注と省略する)後, 家兎血清の腸チフス菌に対する凝集価を経過を追って測定し, 注射前の値と比較し観察したが, 注射後 7 日以内においては多少の起伏を示すも著しい凝集価の動揺を示さない。

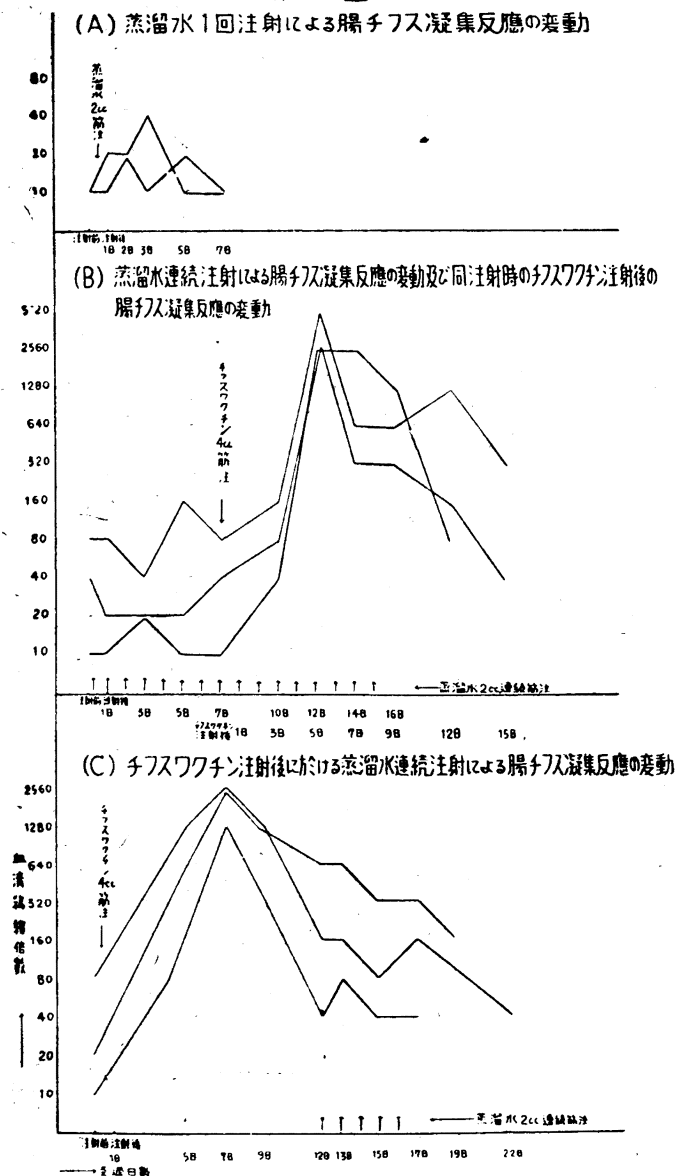
2) 蒸溜水連続注射時における腸チフス凝集反応の変動, 及び同注射時のチフスワクチン注射後の腸チフス凝集反応の変動(第一図)(B)

蒸溜水 2cc を 1 日 1 回連続筋注し家兎血清の腸チフス菌に対する凝集価を経過を追って測定したが, 7 日間以内では著しい動揺を示さない。すなわち蒸溜水連続筋注により腸チフス菌に対する正常凝集価は前同様に著しい変動を示さない。次に蒸溜水連続筋注中途にチフスワクチン 4cc を家兎に筋注し, 腸チフス菌に対する凝集価の変動を測定した。チフスワクチン注射後 3 日目頃より凝集価は上昇し始め, 5—7 日目にて 2650—5120 倍の凝集価に達し, 以後次第に減弱し 12—15 日目になると著しく凝集価が低下する。すなわち蒸溜水連続筋注中途にチフスワクチンを筋注すると, 腸チフス菌に対する免疫凝集価はチフスワクチン筋注後 5—7 日目に最高の凝集価に達するが, 12—15 日目になると凝集価が著しく減弱する。

3) チフスワクチン注射後における蒸溜水連続注射による腸チフス凝集反応の変動(第一図)(C)

チフスワクチン 4cc 筋注後, 腸チフス菌に対する凝集価は注射後 7 日目にて 2560—1280 倍の凝集価に達し, 以後次第に減弱する。チフスワクチン筋注後 12 日目より蒸溜水 1 日 1 回 2cc 連続 5 日間筋注により腸チフス菌に対する凝集価は多少の起伏を示しながら次第に減弱する。すなわちチフスワクチン筋注による家兎血清の免疫凝集価は注射後 7 日目に最高に達し, 以後次第に減

オ一図



弱する。その減弱過程において蒸留水を連続筋注するも免疫凝集価は影響を受けることなく次第に減弱する。

第二項 抗結核剤

〔1〕ストレプトマイシン注射による

腸チフス凝集反応の変動

1) ストレプトマイシン1回注射後の腸チフス凝集反応の変動(第二図)(A)

ストレプトマイシン(以下 SM と省略) 毎 kg, 100mg を1回のみ健康成熟家兎筋注後, 家兎血清の腸チフス菌に対する凝集価を経過を追って観察し注射前と比較した。SM 注射前における家兎血清凝集価は2例共に10倍にして, 注射後3日目には2例中1例は320倍, 他の1例は80倍の凝集価を示すが以後次第に減弱し7日目にて日に復する。すなわち SM, 毎 kg 100mg, 1回のみ筋

注により腸チフス菌に対する正常凝集素は注射後3日目にかんがりの上昇を示す場合があるが7日目に日に復する。

2) SM 連続注射時における腸チフス凝集反応の変動, 及び同注射時のチフスワクチン注射後の腸チフス凝集反応の変動(第二図)(B)

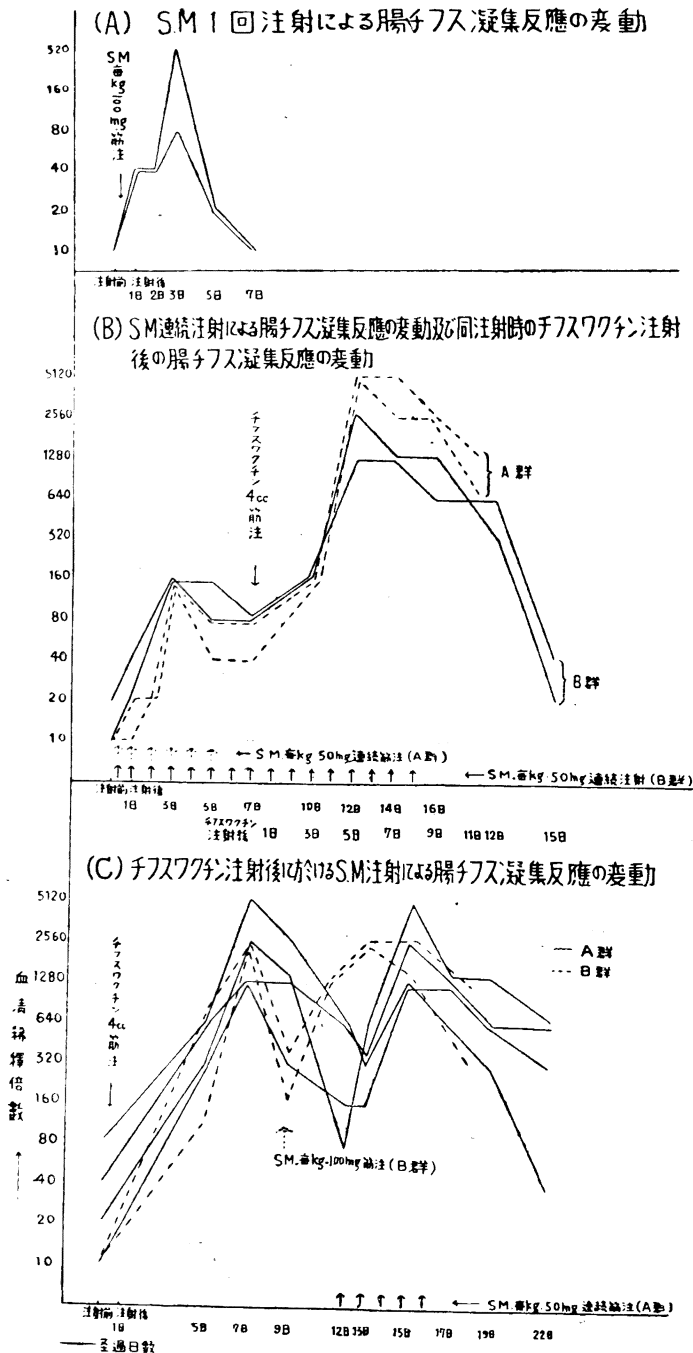
SM, 毎 kg, 50mg を1日1回連続6日間筋注群(A群と称する)と, 連続16日間筋注群(B群と称する)とに分けて家兎血清の腸チフス菌に対する凝集価の変動を観察した。A群とB群における SM 注射開始後7日間以内における腸チフス菌に対する凝集価の変動を一括してみるに, SM 注射前における凝集価は4例中3例は10倍, 他の1例は20倍であるが, 注射開始後3日目では4例共に160倍となり, 注射開始後7日目では4例中3例は80倍, 他の1例は40倍となる。すなわち SM 連続注射により腸チフス菌に対する正常凝集素は注射開始後3日目にかんがりの増加を認め, 注射開始後7日目においても僅かの減少を見るにすぎない。次にA群において SM 注射開始後7日目にチフスワクチンを4cc 筋注し, その後における腸チフス菌に対する凝集価の変動を観察した。チフスワクチン注射後5日目には2例共に5120倍, 7日目には2例中1例は5120倍, 他の1例は2560倍, 11日目には2例中1例は1280倍, 1例は640倍と次第に減弱する。すなわち SM 連続注射後にチフスワクチンを注射し, 腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動を経過を追って観察したが, 蒸留水注射群に比して著しい差違は認め

られない。次にB群において SM 注射開始後7日目に前同様にチフスワクチン4cc 筋注しその後における腸チフス菌に対する凝集価の変動を観察した。チフスワクチン注射後5日目には2例中1例は2560倍, 他の1例は1280倍となり, 7日目には2例共に1280倍となり, 以後次第に減少し, 15日目には40倍, 或いは20倍となる。すなわち SM 連続注射中途にチフスワクチンを注射するも腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動は前同様に蒸留水注射群に比して著しい差違は認められない。

3) チフスワクチン注射後における SM 注射による腸チフス凝集反応の変動(第二図)(C)

チフスワクチン4cc 筋注後, 腸チフス菌に対する凝集価の減少過程に SM, 毎 kg, 50mg を1日1回連続5日

ホニ図



間筋注(A群と称する)せる場合と、SM、毎kg、100mgを1回のみ筋注(B群と称する)せる場合との腸チフス菌に対する凝集価の変動を観察した。A群とB群におけるSM注射前のチフスワクチン注射による腸チフス菌に対する凝集価の変動を一括して観察すると、チフスワクチン筋注前における凝集価は6例中3例は10倍、1例は20倍、1例は40倍、他の1例は80倍であるが、注射後5日目では6例中3例は640倍、2例は320倍、他

の1例は80倍に、注射後7日目では6例中1例は5120倍、3例は2560倍、他の2例は1280倍の凝集価に達し、注射後9日目では6例中1例は2560倍、2例は1280倍、2例は320倍、他の1例は160倍と次第に減少し、A群では注射後12日目では4例中2例は640倍、1例は160倍、他の1例は80倍となる。A群においてはチフスワクチン注射後12日目より、SM、毎kg、50mgを1日1回連続5日間筋注する。而してSM注射開始後1日目では4例中1例は640倍、2例は320倍、他の1例は160倍となり、SM注射開始後3日目では4例中1例は5120倍、1例は2560倍、他の2例は1280倍の凝集価を示し、SM注射開始後5日目では4例中3例は1280倍、他の1例は640倍と減少し、SM注射開始後7日目では4例中1例は1280倍、2例は640倍、他の1例は320倍となり、SM注射開始後10日目では4例中2例は640倍、1例は320倍、他の1例は40倍に減少する。すなわちチフスワクチン注射により腸チフス菌に対する免疫凝集価は注射後7日目にて最高に達し、以後次第に漸減する。その免疫凝集価の漸減する中途にSMを連続注射すると減少過程にある免疫凝集価は再び増加の傾向を示す。且つ、免疫凝集価の増加はSM注射開始後3日目に最高の凝集価に達した後次第に漸減する。次にB群においてチフスワクチン注射後9日目にSM、毎kg、100mg1回のみ筋注し、その後における腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動を見た。SM注射後2日目では2例共に1280倍、SM注射後4日目では2例共に2560倍と凝集価が上昇し、SM注射後6日目では2例中1例は2560倍、他の1例は1280倍となり、SM注射後9日目では2例中1例は1280倍、他の1例は320倍と次第に減弱する。すなわちチフスワクチン注射後における免疫凝集価の減少過程にSM、1回のみ注射によりてもSM連続注射の場合と同様に免疫凝集価は再び上昇する。且つその免疫凝集価はSM注射後4-6日目に最高に達し、後次第に減弱する。

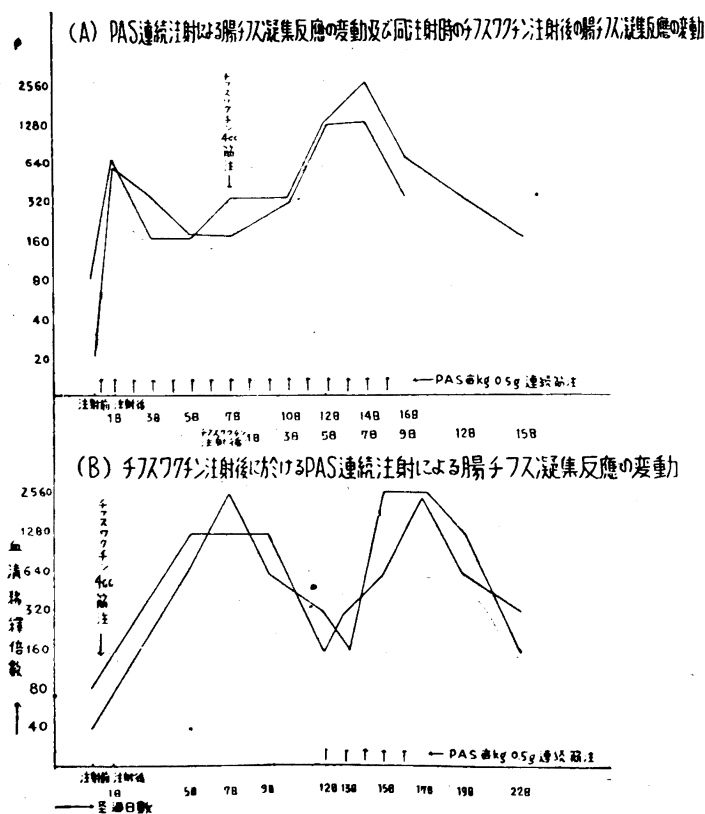
〔2〕パラアミノサルチル酸(PAS)注射による腸チフス凝集反応の変動

1) PAS連続注射時における腸チフス凝集反応の変動、及び同注射時のチフスワクチン注射後の腸チフス凝集反応の変動(第三図)(A)

PAS, 毎 kg, 0.5g 1日1回連続筋注し家兔血清の腸チフス菌に対する凝集価の変動を経過を追って観察した。PAS 注射前における凝集価は2例中1例は20倍, 他の1例は80倍であるが、PAS 注射開始後1日目では2例共に640倍に上昇し、注射開始後3日目では320—160倍となり、PAS注射開始後5日目では2例共に160倍の凝集価となる。すなわち PAS 連続注射時における腸チフス菌に対する正常凝集素は注射開始後1日目にかなりの増加を認めるが、以後僅かの減弱の傾向を示す。次に PAS 連続筋注開始後7日目にチフスワクチン4cc筋注し、その後における腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動を観察した。チフスワクチン筋注後5日目には2例共に1280倍, 7日目には2例中1例は2560倍, 他の1例は1280倍と上昇し、9日目には2例中1例は640倍, 他の1例は320倍と次第に減弱する。すなわち PAS 連続注射時の中途にチフスワクチンを注射し、腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動を経過を追って観察したが、蒸溜水注射群に比して著しい差異は認められない。

2) チフスワクチン注射後における PAS 連続注射による腸チフス凝集反応の変動(第三図)(B)

第三図



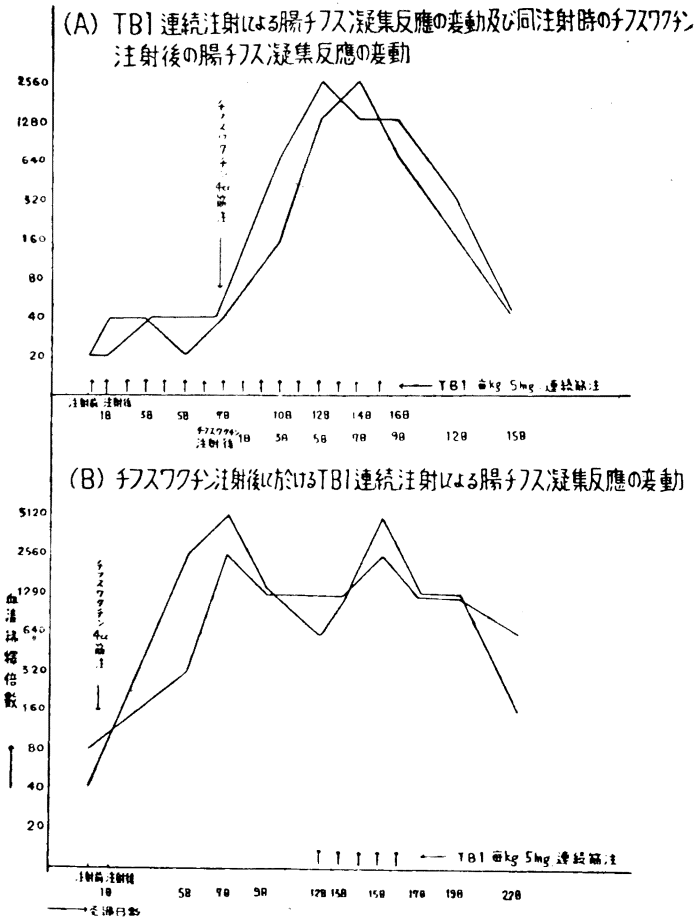
チフスワクチン4cc筋注後、腸チフス菌に対する凝集価は注射後5日目には2例中1例は1280倍, 他の1例は640倍となり、注射後7日目では2例中1例は2560倍, 他の1例は1280倍となり、後次第に減少し、注射後12日目には2例中1例は320倍, 他の1例は160倍となる。チフスワクチン注射後12日目より PAS, 毎 kg, 0.5g 1日1回連続5日間筋注し腸チフス菌に対する凝集価の変動を観察すると PAS 注射開始後3日目には2例中1例は640倍, 他の1例は2560倍となり、PAS 注射開始後5日目では2例共に2560倍の凝集価に達し、7日目には2例中1例は1280倍, 他の1例は640倍と減少し、PAS 注射開始後10日目には2例中1例は320倍, 他の1例は160倍となる。すなわちチフスワクチン注射により腸チフス菌に対する免疫凝集価は注射後7日目に最高に達し、以後次第に減弱する。その免疫凝集価の漸減する中途に PAS を連続注射すると減少過程にある免疫凝集価は再び増加の傾向を示す。且つ免疫凝集価の増加は PAS 注射開始後3—5日目に最高の凝集価に達し後次第に減少する。

(3) TB 1—698注射による腸チフス凝集反応の変動

1) TB 1—698 (以下 TB 1 と省略する) 連続注射時における腸チフス凝集反応の変動、及び同注射時のチフスワクチン注射後の腸チフス凝集反応の変動(第四図)(A)

TB 1, 毎 kg, 5mg, 1日1回連続筋注し家兔血清の腸チフス菌に対する凝集価の変動を経過を追って観察した。TB1 注射前における凝集価は2例共に20倍にして TB 1 注射開始後1日目には2例中1例は40倍, 他の1例は20倍, 3日目には2例共に40倍, 5日目には2例中1例は40倍, 他の1例は20倍, 注射開始後7日目には2例共に40倍となる。すなわち TB1 連続注射時における腸チフス菌に対する正常凝集素は注射開始後7日間以内においては蒸溜水注射群と同様に殆んど影響を見ない。次に TB1 連続筋注開始後7日目にチフスワクチン4cc筋注し、その後における腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動を観察した。チフスワクチン筋注後3日目には2例中1例は640倍, 他の1例は160倍, 5日目には2例中1例は2560倍, 他の1例は1280倍, 7日目には2例中1例は2560倍, 他の1例は1280倍の凝集価に達し、チフスワクチン注射後12日目には2例中1例は320倍, 他の1例は

第四図



160 倍と減少し、15日目には 2 例共に 40 倍となる。すなわち TB1 連続注射時の中途にチフスワクチンを注射し、腸チフス菌に対する免疫凝集価の変動を経過を追って観察したが、蒸溜水注射群に比して著しい差違は認められない。

2) チフスワクチン注射後における TB1 連続注射による腸チフス凝集反応の変動(第四図)(B)

チフスワクチン 4 cc 筋注後、腸チフス菌に対する凝集価は注射後 5 日目には 2 例中 1 例は 2560 倍、他の 1 例は 320 倍、注射後 7 日目には 2 例中 1 例は 5120 倍、他の 1 例は 2560 倍の凝集価に達し、以後次第に減少し、注射後 9 日目には 2 例共に 1280 倍、注射後 12 日目には 2 例中 1 例は 1280 倍、他の 1 例は 640 倍となる。チフスワクチン注射後 12 日目より TB1, 毎 kg, 5mg, 1 日 1 回連続 5 日間筋注し腸チフス菌に対する凝集価の変動を観察すると、TB 1 注射開始後 1 日目には 2 例共に 1280 倍、TB 1 注射開始後 3 日目には 2 例中 1 例は 5120 倍、他の 1 例は 2560 倍の凝集価に達し、TB 1 注射後 5 日目には 2 例共に 1280 倍となり、TB 1 注射開始後 10 日目には 2 例中 1 例は 640 倍、他の 1 例は 160 倍と

減弱する。すなわちチフスワクチン注射により腸チフス菌に対する免疫凝集価は注射後 7 日間にて最高に達し、以後次第に減弱する。その免疫凝集価の漸減する中途に TB 1 を連続筋注すると減弱過程にある免疫凝集価は再び増加の傾向を示す。且つ免疫凝集価の増加は TB 1 注射開始後 3 日目に最高に達し後次第に減少する。

第四章 総括及び考察

私は化学療法剤、特に抗結核剤の生体防禦機能に及ぼす影響について、第一篇¹⁰⁾、第二篇¹¹⁾、及び第三篇¹²⁾に、それぞれ、白血球の運動機能、貪食機能、及び網内系機能に及ぼす影響を報告した。本篇においては抗結核剤の抗体産生に及ぼす影響を健康成熟家兎を用い腸チフス菌に対する凝集反応よりその変動をうかがった。

チフスワクチン筋注による家兎血清の腸チフス菌に対する免疫凝集価は一般にチフスワクチン筋注後 7 日目に 2560—5120 倍の凝集価に達し、後次第に漸減する。蒸溜水筋注時における健康家兎血清の腸チフス菌に対する正常凝集素、及び免疫凝集素は、前報に記載せる仮性エオジン嗜好性白血球(仮エ白血球と省略する)の運動機能、貪食機能、及び網内系機能と同様に蒸溜水にては著明な変動を認めない。SN については仮エ白血球の運動機能、貪食機能、及び網内系機能は前報に記載せる如く一般に注射後 6 時間目を頂点とし、12 時間、及びそれ以上に及ぶ機能亢進を認めるが、SM, 毎 kg, 50mg, 1 日 1 回連続筋注時においては腸チフス菌に対する正常凝集素は SM 注射開始後 3 日目を頂点とするかなりの増加を認めるが、後次第に漸減する。又 SM, 毎 kg, 100mg, 1 回のみ筋注においては前同様に注射後 3 日目で頂点に達するが注射後 7 日目では SM 注射前の凝集価に近づく。

次に SM, 毎 kg, 50 mg 1 日 1 回連続 6 日間筋注後にチフスワクチンを筋注しても腸チフス菌に対する免疫凝集素の産生速度、及び程度は蒸溜水注射時と同様に殆んど認むべき影響がない。又 SM, 毎 kg, 50mg, 1 日 1 回連続 16 日筋注中途に、チフスワクチンを筋注しても免疫凝集素の産生速度、及び程度は前同様に認むべき影響がない。次にチフスワクチン注射後、腸チフス菌に対する免疫凝集素の減少過程に SM, 毎 kg, 50mg, 1 日 1 回連続 5 日間筋注により免疫凝集素は再び上昇する。且つ

この免疫凝集素の上昇は SM, 注射開始後 3 日目に最大に達し, 以後次第に減少する。SM, 毎 kg, 100mg, 1 回みの筋注時においても, 同様な傾向が見られる。

PAS に関しては, 仮エ白血球の運動機能, 貪喰機能, 及び網内系機能は前報に記載せる如く一般に注射後 6 時間目, 或いは 12 時間目を最大とし, 24 時間にも及ぶ機能亢進を認めるが, PAS, 毎 kg, 0.5g, 1 日 1 回連続筋注時における腸チフス菌に対する正常凝集素は PAS 注射開始後 1 日目を頂点とするかなりの増加を認めるが以後漸減の傾向が見られる。又 PAS, 毎 kg, 0.5g, 1 日 1 回連続 16 日間筋注中にチフスワクチンを筋注しても腸チフス菌に対する免疫凝集素の産生速度, 及び程度は蒸溜水注射時と同様に認むべき影響がない。次にチフスワクチン注射後, 腸チフス菌に対する免疫凝集素の減少過程に PAS, 毎 kg, 0.5g, 1 日 1 回連続 5 日間筋注により免疫凝集素は再び上昇する。且つこの免疫凝集素の上昇は PAS 注射開始後 3—5 日目に最大に達し, 以後次第に減少する。TB 1 に関しては仮エ白血球の運動機能, 貪喰機能, 及び網内系機能は前報に記載せる如く一般に注射後 6 時間目, 或いは 12 時間目を最大とし, 24 時間にも及ぶ機能亢進を認めるが, TB 1, 毎 kg, 5mg, 1 日 1 回連続筋注による腸チフス菌に対する正常凝集素は TB 1 注射開始後 7 日間以内においては蒸溜水注射時と同様に殆んど影響を受けない。又 TB1, 毎 kg, 5mg, 1 日 1 回連続 16 日間筋注中にチフスワクチンを筋注しても腸チフス菌に対する免疫凝集素の産生速度, 及び程度は蒸溜水注射時と同様に認むべき影響がない。次にチフスワクチン注射後腸チフス菌に対する免疫凝集素の減少過程に TB 1, 毎 kg, 5mg, 1 日 1 回連続 5 日間筋注により免疫凝集素は再び上昇する。且つこの免疫凝集素の上昇は TB 1 注射開始後 3 日目に最大に達し, 後次第に減少する。

以上の如く SM, PAS, は腸チフス菌に対する正常凝集素を増強させる。またこの両者には時間的差違が認められるが, 増強する程度には差違は認められない。又 TB1 は正常凝集素を増強させないようである。またチフスワクチン注射後の腸チフス凝集反応をしばしば色々な薬剤, その他の手段によつて高められるというが, SM, PAS, TB 1 等の抗結核剤においてもチフスワクチン注

射後の漸減過程における免疫凝集素を著しく増強せしめる。

第五章 結 論

私は動物実験により健康成熟家兎を用い, 抗結核剤の生体防禦機転に及ぼす影響のうち主として抗体産生に及ぼす影響を腸チフス菌に対する凝集反応の変動より観察した。

1) 蒸溜水は腸チフス菌に対する正常凝集素, 及びチフスワクチン注射後の免疫凝集素に認むべき影響を及ぼさない。

2) SM は腸チフス菌に対する正常凝集素, 及びチフスワクチン注射後の減弱過程における免疫凝集素を増強させる。

3) PAS においても同様に腸チフス菌に対する正常凝集素, 及びチフスワクチン注射後の減弱過程における免疫凝集素を増強させる。

4) TB 1 は腸チフス菌に対する正常凝集素には認むべき影響を及ぼさないが, チフスワクチン注射後の減弱過程における免疫凝集素を増強させる。

5) 以上の如く一般に抗結核剤としての SM, PAS, TB 1 は結核菌に対する抗菌作用の外に生体防禦反応としての抗体産生の増強に著しい影響を及ぼす。

文 献

- 1) Alies, & Long.: J.A.M.A., 109: 1524, 1937.
- 2) Gay, & Clark.: J.exp. Med., 66: 535, 1937.
- 3) Mokinnay, & Mellon.: proc. soc. exp. Biol. & Med., 37: 333, 1937.
- 4) 長林: 医学と生物学, 9, 47, 昭 21.
- 5) 真下: 診断と治療, 37: 29, 昭 24.
- 6) Fleming: Lancet. 235: 74, 1938.
- 7) Whitby: Lancet, 235: 1095, 1938.
- 8) Marshall, & Cutting.: J.A.M.A., 110: 252, 1938.
- 9) 高橋: ペニシリン, 3: 1925, 昭 25.
- 10) 尾関: 結核, 27, 4: 185, 昭 27.
- 11) 尾関: 結核, 27, 5: 219, 昭 27.
- 12) 尾関: 結核, 27, 6: 273, 昭 27.