

原 著

小児結核アレルギーの研究

第4報 網状織内被細胞系統の填塞のツベルクリン反応・喰菌能及び全血内結核菌増殖阻止能力に及ぼす影響に就いて

東京慈恵会医科大学小児科教室 (主任 故高橋教授)

鈴木 庄三郎

(昭和 29 年 3 月 2 日受付)

(本研究は昭和27年文部省科学助成費による)

1 緒 言

網状織内被細胞系統 (R.E.S. と略す)の機能の主な作用は中村¹⁾によると、

- (1) 異物摂取作用
- (2) 免疫体産生機能
- (3) 血球の産生並びに破壊作用
- (4) 中間新陳代謝調節作用

等があると言われ、R.E.S. は細菌性疾患に於いては免疫に関与すると考えられている。この R.E.S. と免疫との関係の研究には多く R.E.S. の填塞法が用いられている。今その方法を大別すると次の方法がある。

- (1) R.E.S. の細胞を多数有する内臓例えば脾臓を剔出する方法
- (2) 生体染色用色素、コロイド、微粒子の浮游液等を血行内に注入して摂取飽食させて、その摂取作用の減退を来す方法
- (3) 両者併用方法

A. Eelvidge²⁾ は石英及び墨汁を家兎の静脈内注入に依り Opsonin の減退を証明し、南³⁾ は R.E.S. を填塞するに墨汁の静脈内注入、ベンツオールを皮下注射して、熱反応を以つてアレルギーの消長を検査し、その外 Freund⁴⁾、Seiffert⁵⁾、Thomoff⁶⁾、川口⁷⁾ 等の業績があり、桑原・中村⁸⁾ は墨汁で填塞して大谷⁹⁾ の白血球の喰菌現象より免疫との関係を追求し、又渡辺¹⁰⁾ は体重の消長で、大友¹¹⁾ は全血内結核菌増殖阻止能で、Fortunato¹²⁾、Seinin¹³⁾ は生存期間の長短に依つて免疫との関係を研究しているが、多くの研究は R.E.S. の填塞により動物の結核菌に対する抵抗力の減退の傾向を示すと報告している、又これと反対に抵抗力の増強を認めているものもある。然るに川口は種々の量の墨汁を用いて R.E.S. を填塞し、墨汁の少量の静脈内注入では機能は亢進し、大量では低下すると述べている。即ち R.E.S. の機能を障碍するか、刺戟するかによつて抵抗力の増強、

減退が決定するように思われる。

私は R.E.S. と免疫との関係を知る為に比較的大量の生体染色用色素剤を家兎に注入して R.E.S. を障碍し、ツベルクリン反応、喰菌能及び全血内結核菌増殖阻止能力 (S.C.C. と略す) を同時に併用して実験を行った。

2 実験方法

喰菌能及び全血内結核菌増殖阻止能力の方法は第3報 (その1)¹⁴⁾ に於いて述べた方法で実験しツベルクリン反応は 10 倍希釈液 (Römer 反応) を使用して 48 時間後判定を行った。

又填塞法としては緒言でのべた3方法のうち(2)を採用し1% Tripanblau 溶液 5cc を毎日1回10日間連続して静脈内に注入した。

家兎は体重 2.5 kg 前後の健康家兎で Römer 反応陰性で填塞群に3羽、非填塞群に3羽、対照として1羽を使用した。

3 実験成績

1) 健康家兎の喰菌能及び全血内結核菌増殖阻止能力に就いて

i) 喰菌能：

23羽の健康家兎 (Römer 反応陰性)の喰菌度は凡て5以下で喰菌数は10以下であつたので喰菌度5以下喰菌数10以下を陰性とした。

ii) 全血内結核菌増殖阻止能力 (S.C.C.)

家兎の S.C.C. に個体差がある事は遠藤¹⁵⁾、Meissner¹⁶⁾ 等が報告しているので23羽に就いて検査した所(卅)が14羽 (60.8%)、(卅)が9羽 (39.2%)であつたので(卅)のみの健康家兎を実験に使用した。

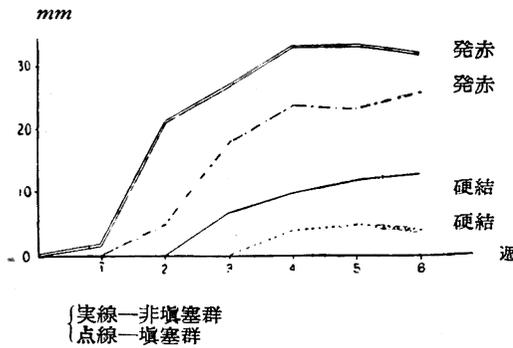
2) 人型菌 Frankfurt 株 10mg 皮下接種の場合

Römer 反応陰性で S.C.C. が(卅)のみの家兎3羽に1% Tripanblau 溶液 5cc を毎日10日間連続して静脈内に注入して R.E.S. を填塞し、填塞終了後5日目に人型菌 Frankfurt 株 10mg を大腿内側皮下に注射して

第1表 Frankfurt 株 10mg 接種家兎のツ反応

	接種前	接種後1週	接種後2週	接種後3週	接種後4週	接種後5週	接種後6週
非 填 塞 群	0	0	0	5×6	10×9	8×8	10×10
	0	0	23×21	30×28	33×35	35×28	35×26
	0	0	0	10×8	6×6	10×15	8×16
	0	2×2	24×26	32×28	30×30	26×35	25×34
填 塞 群	0	0	0	8×6	10×14	15×15	10×16
	0	2×3	18×16	20×26	35×35	40×35	34×38
	0	0	0	0	3×6	5×6	5×4
	2×2	0	5×4	13×16	25×26	18×16	25×28
対 照	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	2×2	0	0	3×2	0
	0	0	0	0	4×4	5×5	2×2
	0	0	2×2	16×20	18×17	28×26	30×20
群	0	0	0	0	5×5	5×4	5×8
	0	0	6×10	25×20	25×32	30×32	26×30
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0

第1図 Frankfurt 株 10mg 接種家兎のツ反応の比較



毎週ツベルクリン反応、喰菌能及び S.C.C.を検査した。

i) 非填塞群と填塞群とのツ反応比較

第1表及び第1図に示す如く、非填塞群に於いては3羽とも接種後2週にはツベルクリン反応は陽性転化し、3週には軽度乍ら硬結を触れ、4週以後から実験終了の6週迄中等度のツベルクリン反応を示した。然し乍ら填塞群に於いてはツベルクリン反応の出現は3週後であつて非填塞群より1週間遅れて陽性値を示す。しかも週を追うにつれて非填塞群の如く反応の大きが強まらず、軽度の陽性を示すにすぎない。この事は第1図に於いて明瞭で、更に硬結に就いても填塞群に於いては殆んど触知出来ないのは興味ある事であると思う。

ii) 非填塞群と填塞群との喰菌能の比較

第2表に表示せる如く非填塞群の喰菌能は接種後1週より已に上昇し、2週後では更に著明となり実験終了後迄持続する。これをツベルクリン反応と比較するとツベルクリン反応より早く喰菌能は亢進して来、以後ツベルクリン反応と平行して喰菌能は強まってくる傾向にある。然し乍ら填塞群に於いては1週、2週、3週及び4

週に於いて喰菌能は亢進せず、5週に至つて喰菌能が著明に亢進して来る。即ち填塞群の喰菌能はツベルクリン反応の出現より遅れて上昇して来る傾向にある。

iii) 非填塞群と填塞群との全血内増殖阻止能力の比較

第3表に於ける増殖阻止能力の判定は標本を3組作製しての平均値で、表示せる如く非填塞群に於いては接種後1週に於いて3羽中2羽に於いて軽微の増殖阻止能力を示すが、2週に於いては阻止力は1週より強い値を示し、3週以後に於いては強度の阻止能力を示して来る。又その阻止能力は実験終了迄持続するのを知つた。然し乍ら填塞群に於いては2週で軽度の増殖阻止能力を示す傾向にあり、4週に至つて強度の阻止能力を示す家兎が1羽現われ、5週、6週

第2表 Frankfurt 株 10mg 接種家兎の喰菌能

	接種前	接種後1週	接種後2週	接種後3週	接種後4週	接種後5週	接種後6週
非 填 塞 群	4	10	22	28	36	41	49
	3	8	19	17	19	19	25
	1	15	18	40	39	45	42
	1	12	14	21	25	26	23
填 塞 群	6	14	22	31	41	51	58
	4	11	15	19	22	20	27
	3	6	6	5	4	18	24
	3	5	4	3	2	12	17
群	0	3	7	21	6	17	25
	0	2	4	16	5	14	15
	5	0	4	4	12	16	28
	3	0	3	2	7	13	12
対 照	4	3	0	1	5	8	2
	3	2	0	1	4	4	1

第3表 Frankfurt 株 10mg 接種家兎の S.C.C.

	接種前	接種後1週	接種後2週	接種後3週	接種後4週	接種後5週	接種後6週
非 填 塞 群	卅	卅	+	±	-	-	-
	卅	卅	±	-	-	-	-
	卅	卅	+	-	-	-	-
填 塞 群	卅	卅	卅	+	-	-	-
	卅	卅	卅	卅	+	+	+
	卅	卅	卅	±	±	-	-
対 照	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

に於いては強度の阻止能力を示すものが3羽中2羽現われて来た。これは1% Tripanblau 溶液 5cc 連続 10 回静脈内に注入しても家兎の R.E.S. は高度に障碍されず、又人型菌 Frankfurt 株の毒力が強く且つ大量の菌

を接種した為に、早く増殖阻止能力を示して来たものと思われる。

ツベルクリン反応と、全血内結核菌増殖阻止能力とに就いて比較して見るに、非填塞群に於いてツベルクリン反応は3週より強度となる事に平行して増殖阻止能力も3週より強度の値を示して来る。然るに填塞群では、1週、2週に於いてはツベルクリン反応及び阻止能力は弱くて平行するようであるが、それ以後に於いては余り平行関係を有せぬ事が第1表と第3表との比較に依り窺い知る事が出来る。

3) B.C.G. 10 mg 皮下接種の場合

実験方法、実験材料は人型菌 Frankfurt 株の場合と同様で 10mg/cc 含有の B.C.G 菌液を 1.0cc(菌量10mg)皮下接種した。

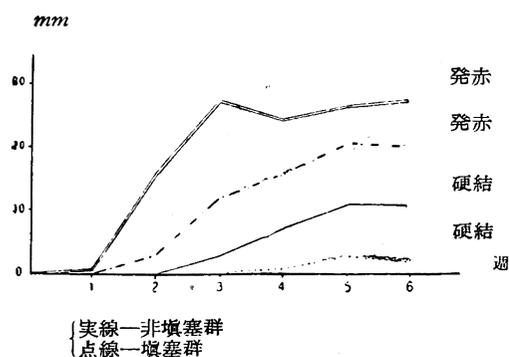
i) 非填塞群と填塞群とのツベルクリン反応の比較

実験成績は第4表に表示せる如く、その算術平均値を発赤・硬結別に図示すると第2図の如くなる。即ち非填塞群に於いては人型菌 Frankfurt 株接種の場合と同じく3羽とも2週に於いてツベルクリン反応が陽転して

第4表 B.C.G. 10 mg 接種家兔のツ反応

	接種前	接種後1週	接種後2週	接種後3週	接種後4週	接種後5週	接種後6週
非 填 塞 群	0	0	0	2×2	8×10	10×16	18×17
	0	0	10×16	20×26	25×24	21×19	25×24
	0	0	0	4×4	6×6	12×13	18×9
	0	2×2	20×21	32×30	30×28	35×26	36×28
	0	0	0	4×5	8×8	7×8	0
	2×3	0	15×15	30×30	29×18	25×20	35×26
填 塞 群	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	2×3	6×6	17×16	18×16	18×20
	0	0	0	0	2×2	5×6	4×4
	2×2	2×3	0	20×20	15×15	25×25	21×22
	0	0	0	0	0	死亡	死亡
	0	0	6×6	10×12	20×15		
対 照	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	2×2	0	0	3×2	0

第2図 B.C.G. 10 mg 接種家兔のツ反応の比較



来る。然しそれ以後の発赤値は人型菌 Frankfurt 株の場合より幾分弱い、大体同じような傾向を示す。然して又填塞群に於ても人型菌 Frankfurt 株の場合と同様であるが、3週に於いては人型菌 Frankfurt 株の場合は全例とも軽度にも陽性転化するが、B.C.G.接種の場合は3羽中2羽のみが軽度に陽転して来、4週以後に於いては同じ値を示す。これは人型菌 Frankfurt 株と B.C.G. との毒力の強弱の差によると考えられる。

又硬結に就いては、第2図に表示せる如く人型菌 Frankfurt 株の場合と同様で、非填塞群に於いては3週より硬結を触れ、4週に至つて著明となり実験終了の6週迄充分触知出来る。これに反して、填塞群に於いては3羽中1羽のみが5週より僅かに触知出来たのみで、他は全経過中これを触知する事は出来なかつた。

ii) 非填塞群と填塞群との喰菌能の比較

第5表に表示せる如く非填塞群に於いては喰菌能の上昇は1週では未だ著明でなく、2週に於いて軽度に上昇して来、以後実験終了の6週迄略々同じ喰菌能を示す。これをツベルクリン反応の経過と比較すると大体平行する

傾向にあるが、人型菌 Frankfurt 株の場合と比較すると、喰菌能の上昇時期及び其の強度も劣るように思われる。

填塞群に於いては5週に於いて軽度の喰菌能を示したのが1羽あつたのみで、他の2羽は亢進を示さず、6週に於いて始めて全例がある程度の喰菌能を示したが、非填塞群と比較する時は弱いように思われる。これをツベルクリン反応と比較する時は、ツベルクリン反応より遙かに遅れて喰菌能は上昇して来る結果となつた。又 Frankfurt 株の場合と比較すると Frankfurt 株では5週より上昇するに反して、上述の如く1週遅延して上昇する傾向を示した。

iii) 非填塞群と填塞群との全血内結核菌増殖阻止能力の比較

第6表に示した全血内結核菌増殖阻止能力は人型菌 Frankfurt 株の場合と同じく3組の標本の平均値であり、非填塞群に於いては3週に至つて3羽中2羽が中等度の阻止能力を示し、5週に於いて全例が強度の阻止能力を示して実験終了の6週迄持続した。然し乍ら人型菌 Frankfurt 株の場合と比較する時は大約2週間位遅れる傾向があることを知つた。これをツベルクリン反応と比較する時、ツベルクリン反応の発赤出現の値と略々平行して増殖阻止能力の強さを示すようである。

填塞群に於いては3週迄は家兔全血内に結核菌は良く増殖して阻止能力を示さぬが、4週に至ると3羽中2羽に於いて軽度の阻止能力がみられ5週では非填塞群との差は見られぬ位に強度の増殖阻止能力を示して来た。これを人型菌 Frankfurt 株の場合と比較する時、Frankfu-

第5表 B.C.G. 10 mg 接種家兎の喰菌能

	接種前	接種後1週	接種後2週	接種後3週	接種後4週	接種後5週	接種後6週
非 填 塞 群	3	3	13	25	22	28	25
	2	3	8	15	15	18	16
	2	7	16	24	23	26	29
	2	5	13	18	16	17	21
	0	12	18	21	25	19	24
群	0	8	12	14	18	16	18
填 塞 群	6	3	3	10	7	13	15
	4	3	2	7	6	10	12
	2	1	7	3	5	4	19
	2	1	5	3	4	4	15
	3	5	5	8	12	死亡	死亡
群	2	4	3	6	8		
対 照	4	3	0	1	5	8	2
	3	2	0	1	4	4	1

第6表 B.C.G. 10 mg 接種家兎の S.C.C.

	接種前	接種後1週	接種後2週	接種後3週	接種後4週	接種後5週	接種後6週
非 填 塞 群	卅	卅	卅	卅	±	-	-
	卅	卅	卅	+	+	±	±
	卅	卅	卅	+	±	-	-
填 塞 群	卅	卅	卅	卅	卅	±	+
	卅	卅	卅	卅	+	-	-
	卅	卅	卅	卅	+	死亡	死亡
対 照	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

rt 株の場合の方が非填塞群との差がなくなる時期が大凡1週位早いように思われる。又ツベルクリン反応と比較する時はツベルクリン反応の大きさが強度になるにつれて、増殖阻止能力が強くなる傾向があるように思われる。

4 総括並びに考按

人型菌 Frankfurt 株及び B.C.G. 接種した家兎のツベルクリン反応が何れも接種後2週より軽度で陽性転化したことは伊藤¹⁷⁾, 三輪¹⁸⁾, 大友等の成績と一致する所であるが, 強毒な人型結核菌 Frankfurt 株の場合は週を追うにつれて強度のツベルクリン・アレルギーを示して来るのを知った。

網状織内被細胞系統を墨汁で中等度に填塞した川口はツベルクリン・アレルギーは微弱でこの微弱の反応が続き, 時間の経過と共に非填塞群と填塞群との間には差がなくなると述べているが, 私の実験でも填塞用色素剤中に於いて毒力の少ないと言われている Tripanblau の1%溶液 5cc を毎日 10日間連続に静脈内に注入して填塞した家兎では川口と略々同様の成績を得た。

次に喰菌能に就いての動物実験では桑原, 柴田¹⁹⁾, 山本²⁰⁾, 小野塚²¹⁾等の成績があり, 健康家兎の正常値は桑原は5前後で10以上はなく, 山本は10以下, 小野塚は5以下と報告しているが, 私の成績は5以下で大差

がなかった。又人型菌及び B.C.G. を接種して喰菌能を検べた山本は5週で著明となり, 柴田は30日で充分な喰菌作用を示して来ると報告しているが, 私の成績では人型菌 Frankfurt 株の場合6週に於いて著明となり, B.C.G. に於いては6週でも強い喰菌能を示さなかった。又

R.E.S. を填塞した家兎の実験に桑原, 小野塚の報告があり, 桑原は填塞群に於いては其の低下を証明したが, 小野塚の報告では変化がないと言っている。然し乍ら私の成績では人型菌 Frankfurt 株の場合5週迄は喰菌能の亢進はなくて低値を示しているが, 5週, 6週に至ると, R.E.S. の機能恢復によつてか, 喰菌能は軽度に上昇する。而して其の喰菌能は非填塞群のそれと比較する時, 明らかに相違があるのを知った。又 B.C.G. 接種の場合は人型菌 Frankfurt 株の場合より毒力の弱い為か1週間遅れて喰菌能は軽度に上昇して来る, そして非填塞群との間に相違があつたのは Frankfurt 株の場合と同様である。

網状織内被細胞系統と免疫との関係に就いての文献は枚挙に暇がないが, この関係を全血内結核菌増殖阻止能力で動物実験したのは大友のみで1% Tripanblau 溶液 5cc を5回静脈内注射して R.E.S. を填塞した家兎の実験では, 全血内結核菌増殖阻止能力の如き余り鋭敏でない方法では非填塞群との間に差異を求める事は困難であると述べているが, 私は大友より2倍量の填塞色素剤を使用して R.E.S. をかなり高度に填塞した実験に於いて, 人型菌 Frankfurt 株の場合は接種後3週迄は結核菌は良く増殖して阻止能力を余り示さぬが, 3羽中2羽に於いては4週より強い阻止能力を示して来, 1羽のみ中等度の増殖阻止能力を実験終了の6週迄持続して非填塞群と差はあつたが, 残りの2羽に於いては余り差異は見られなかつた。然し乍ら毒力のないと言われている B.C.G. 接種の場合, 4週迄は増殖阻止能力は軽微で, 結核菌は良く増殖したが5週以後に於いては非填塞群との間に余り差異はみられなくなつた。

以上網状織内被細胞系統をかなり高度に填塞した家兎群と非填塞家兎群とに就いて毎週ツベルクリン反応, 喰菌能及び全血内結核菌増殖阻止能力を検査して, 網状織内被細胞系統が免疫体産生に関係あると同時に異物摂取作用のある事を知つた。

5 結 論

- 1) 健康家兎の喰菌度は5以下である。
- 2) 健康家兎の全血内結核菌増殖阻止能力には個体差があり, 一般に良く増殖する。
- 3) 人型菌 Frankfurt 株及び B.C.G. 接種せられた家兎のツベルクリン反応は2週より陽性転化して来る。又喰菌能及び全血内結核菌増殖阻止能力は週を追うに従い増強して来る。
- 4) 網状織内被細胞系統は免疫の産生と関係あり, 即

ちこの系統の増殖はツベルクリン反応の出現を抑制し、
 喰菌能の亢進を減弱せしめ且つ又全血内結核菌増殖阻止
 能力を弱める事を知つた。

本論文の主旨は昭和 28 年日本小児科学会総会にて述
 ぶ。

終りに臨み御指導、御校閲を賜つた 故高橋教授、国分
 助教授に深謝す。

文 献

- 1) 中 村：細菌学血清学検査
- 2) A. Eelvidge: J. of Pathology and Bact. 31, 34, 1928.
J. of Immunology. 24, 31, 1932.
- 3) 南：結 核, 3 : 7 : 1925.
- 4) J. Freund: J. of Immunology. 11 : 383 : 1926.
- 5) Seiffert: Klin. Wschr. 48: 2374: 1922.
- 6) Thomoff: C. r. Soc. Biol. 110 : 381 : 1932.
- 7) 川口：結 核, 16 : 1276 : 1938.
- 8) 桑原・中村：結 核, 19 : 548 : 1941.
- 9) 大谷：細菌学雑誌, 262 : 517 : 1917.
- 10) 渡辺：日本外科学会雑誌, 31 : 555 1947.
- 11) 大友：抗酸菌病雑誌, 1 : 44 : 1946.
- 12) Fortunato: Zbl. Tbc., 40: 301: 1934.
- 13) Seinin: Zbl. Tbc., 33 : 304 : 1930.
- 14) 鈴木：未掲載,
- 15) 遠藤：成医会雑誌, 65 : 121 : 1954.
- 16) Meissner: Zbl. f. Bact. Arb. Orig. 106 : 1926.
- 17) 伊藤：結核, 8 : 291 : 1930.
- 18) 三輪：細菌学雑誌, 529 : 151 : 1940.
- 19) 柴田：結核, 13 : 1057 : 1935.
- 20) 山本：北海道医学会雑誌, 17 : 860 : 1939.
- 21) 小野塚：抗酸菌病研究雑誌, 4 : 2 : 1949.

