

実験的結核症における、年齢による自然抵抗性の差異について

第2報 静脈内経路によつて感染させた結核菌の、臓

器中の消長を指標としての観察

原 沢 道 美・前 田 道 明

吉 田 清 一

国立予防衛生研究所結核部一部長 柳沢 謙
 東京大学冲中内科教室—教授 冲中重雄

受 付 昭 和 31 年 3 月 27 日

I 緒 言

さきに著者らはA群(生後3年半) B群(生後6ヵ月) C群(生後3週)の3群のモルモットにそれぞれ人型結核菌 H₂ 株の 0.1 m₃ を皮下接種し、6週後、肺、肝、脾の各臓器中の結核菌を定量培養し、各臓器10m_g 中の生菌数をそれぞれ比較検討したところ、A群、B群、C群の順に生菌数の少ないことを認め、これをすでに前報¹⁾に報告した。

しかしこの方法では、感染局所から各臓器へ侵入・散布される感染菌数が3群によつて異なるのではないかという疑問を完全には否定することができない。そこで、Pierce²⁾、橋本ら³⁾の静脈内経路によつて同一菌量を直接臓器に散布させる方法により、これら3群のモルモットの結核に対する自然抵抗性を検索してみた。また同時に、感染菌の消長を臓器培養法によつて定量的に追求することにより、上述の3群の間に、その宿主—寄生体関係に如何なる差があるかを解析してみた。

























II 実験材料および実験方法

動物：A群—生後3年半以上(体重700~1,060g)、B群—生後6ヵ月(体重340~400g)、C群—生後3週(体重170~230)の3群の健康モルモット33匹を実験に使用した。これらのモルモットは、いずれも感染前の10倍OTによる皮内反応は陰性である。なおその性別は、A群は全例雌であるが、B、C両群は雄、雌相半ばしている。

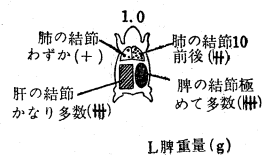
感染法：強毒人型結核菌 H₂ 株を 0.01 m₃ (0.4 ml) ずつ、これらのモルモットの足静脈内に接種した。H₂ 株は凍結乾燥してあらかじめ菌力、生菌単位数の既知のものを用い、動物1匹あたりの接種生菌単位数は (19×10⁴) であつた。

1, 2, 4週目に各群の動物を2~3匹ずつ屠殺剖検し、肉眼的に、りんば腺、肺、肝、脾の定量培養を行い

表 1 H₂0.01m₃静脈内注射後の剖検所見

週:	0	1	2	4
A群 (生後3年半)	 0.9	 0.9	 0.6	 2.6 2.9
	 0.6	 1.2	 2.2	 3.8 2.9
B群 (生後6ヵ月)	 0.5	 0.6	 0.6	 1.7 1.1
	 0.5	 0.5	 1.9	 4.5 2.5
C群 (生後3週)	 0.4	 0.4	 0.6	 1.3 0.8
	 0.3 ¹⁾	 0.9	 1.3	 3.0 3.6

〔記号説明〕



臓器内生菌単位数測定法：H₂ 静脈内接種後24時間、

それらの10mg中の生菌数を測定した。その方法は前報記載の如くである。

III 実験成績

剖検所見は表1にみる如くで、3群とも感染後24時間、1週目では、ほとんど肉眼的結核性病変は認められないが、2週目から内臓に著しい病変を認め、4週目ではさらにそれが著明である。しかし、各群の間に有意の差は認められない。

肺、肝、脾の各臓器内の生菌数の消長は、表2および図1、2、3に示す如くである。まず脾をみると、日常実験に使用されるB群のモルモットでは、その10mg中につき約10²の密度で散布されたH₂菌は、2週目に増殖の最高値を示し24時間値の100倍以上に達するが、4週ではその約1/10に減少する。この所見は橋本らの報告³⁾と一致している。A群もほぼこれと同様の消長を示す

が、C群ではこれと異り、2週まではA、B両群と同じ増殖の度を示すが、4週に至つても他の群のように減少しない。

肝では、まずB群の消長をみると、その10mg中につき約10の密度で散布されたH₂菌は、脾同様2週後に増殖の最高値を示し、24時間値の100倍以上に達するが、それ以後増殖がおさえられ、4週では2週とほぼ同じ値を示している。A群もほぼこれと同様の消長を示すが、C群ではこれと異り、2週まではA、B両群とほぼ同じ増殖の度を示すが、4週に至つてもA、B両群のように増殖がおさえられることがなく、さらに増殖している。

次に肺では、肝、脾と異り、3群の間に大差は認められない。その10mg中につき約10の密度で散布されたH₂菌は、3群とも2週後に増殖の最高値を示し24時間値の約100倍に達するが、それ以後増殖がおさえられ、4週でも2週とほぼ同じ値を示している。

表2 H₂ 0.01 mg (19×10⁴) 静脈内注射後の各臓器中の生菌数の消長

臓器群 感染後の時日	肺10mg中の生菌数			肝10mg中の生菌数			脾10mg中の生菌数		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
24時間	13	4	27	34	51	117	137	85	267
	14	8	3	53	53	72	62	250	160
1 週	6	20	43	27	60	127	633	467	1000
	16	19	33	57	53	67	1067	433	153
	c	10	20	45	67	186	1270	2100	673
2 "	90	1350	2270	280	280	1860	20000	33300	23700
	760	2710	410	417	1600	466	14000	84300	11700
	383	1100	513	850	320	510	34000	24500	35600
4 "	440	600	825	710	303	6200	5400	1650	10800
	430	860	c	655	560	6300	1130	2400	10300
	287	1050	810	343	1030	c	2500	2630	c

C: 判定不能

IV 総括ならびに考察

上述のような実験方法によつてえられた、各臓器10mg中の菌数の消長は、ときとともに変化してゆく宿主—寄生体関係の表現であると考えられ、この実験成績から、すでに報告した皮下感染実験の結果を解析してみようと思う。さきに橋本³⁾は、同様な実験条件下で非免疫モルモットの脾10ng中の菌数の消長を、27週まで精細に検索し、感染2週目を最高峰とする感染菌の消長曲線が、3段階に分けられるとしている。すなわち、第1段階は、感染後2週までの期間で、菌は宿主の著しい防禦力に遭遇することなく極めて旺盛な増殖を営み、100倍以上の菌数の増加をきたしている。第2段階は、感染後4週から8週までの期間で、感染菌により免疫が発現するために菌の増殖がおさえられ、ために菌数は減少の一

途をたどり、8週では24時間値とほぼ同じ Order にまで下つている。第3段階は、10週以後の時期で、結核症の特色である慢性経過をたどり、おそらく動物の死亡まで続くであろうと思われる期間で、著しい個体差を示しながら菌は根絶することもなく、またある程度以上に増加することもなく、27週までも同じような状態が持続していることを報告している。さらに、BCGその他であらかじめ免疫されたモルモットでは、すでに第1段階において、著しい増殖抑制作用がみられることを報告している。

著者らの実験成績は、動物数の関係で4週まで、すなわち上述の第1段階および第2段階の初めしか観察しえなかつたが、日常、実験に使われるB群では、4週までの脾における、感染菌の消長は、橋本³⁾らの成績と全く一致している。またそれと年齢の異なるA、C両群も、宿

図1 肺 10mg 中の生菌数の消長

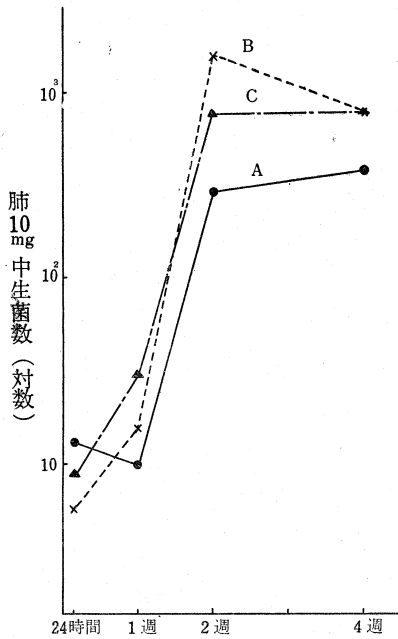


図3 脾 10mg 中の生菌数の消長

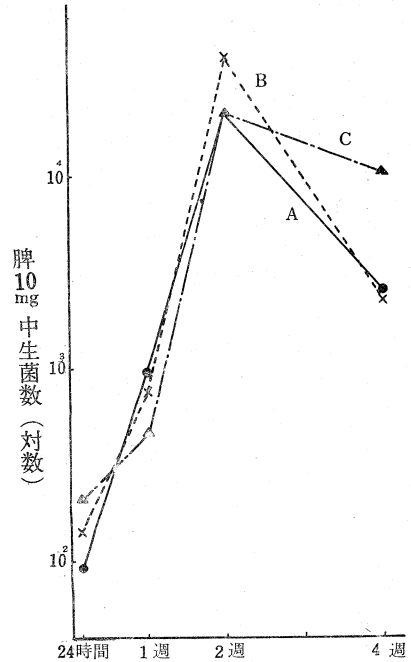
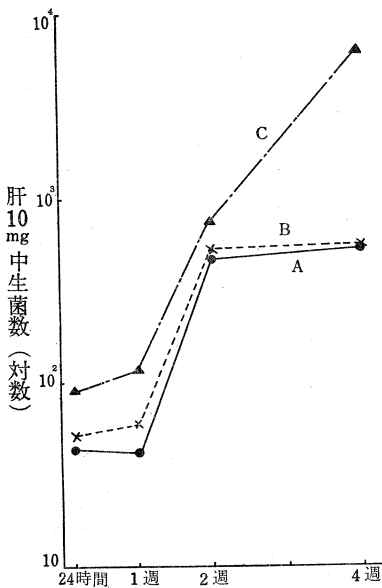


図2 肝 10mg 中の生菌数の消長



主の著しい防禦力を受けることなく菌の増殖する第1段階では全くB群と一致する消長を示している。そして、宿主に免疫が発現する第2段階に至つて、初めて、C群のみがA、B両群と異つた消長を示していることが認められた。換言すれば、C群はA、B両群に比し、宿主の免疫発現状態が弱いことが結論されると思われる。

以上の所見より、さきに報告した皮下感染後6週の脾臓中の生菌数が3群によつてそれぞれ異なるのは、感染菌

によつて生ずる宿主の免疫発現機構の Capacity がそれぞれ3群によつて異り、A群では最も強く、またC群ではそれが最も弱いからであるといえる。

Ratcliffe⁴⁾らは、ラッテ、マウス、モルモット、ハムスター等にそれぞれ有毒菌を吸入させ、経過を追つて各臓器を病理組織学的に検索したところ、これらの動物で各臓器別の病変に個体差が出てくるのは、感染後4週からであり、したがつて、これらの動物により感染の経過が異なるのは、厳密な意味の自然抵抗性の差というよりは、むしろ各動物により、免疫発現機構の Capacity が異なるからであるとの見解を報告している。この種の異なる動物についての自然抵抗性の差については、著者らも引き続き実験を進めているが、以上の実験成績は、少なくとも同種動物の間にみられる年齢による感染経過の差異については、Ratcliffe⁴⁾らの主張するような見解を支持していると思われる。

以上は脾についての観察であるが、肝においてもこれと全く同様な成績である。すなわち、第1段階では全く3群は一致した経過を示すが、第2段階に至つて初めて、C群のみがA、B両群と異つた消長を示している。さきに報告した皮下感染後6週の、肝臓中の生菌数が3群によつて異なるのは、この場合も、宿主の免疫発現機構の Capacity が、それぞれ3群によつて異り、A群では最も強く、またC群ではそれが最も弱いからであると結論されると思われる。

肺においては、著者らの4週までの実験では、3群の

間に有意の差を認めることができなかつた。肺と肝、脾とでは、結核菌の増殖状態が異なることはすでに指摘されているか^{2)5)~7)}、その点については3群の間に差が認められなかつた。この点も、上述の見解を裏付ける一つの所見と思われる。

V 結 語

A群(生後3年半)、B群(生後6ヵ月)、C群(生後3週)の3群のモルモットの静脈内に、人型結核菌 H₂ 株の 0.01mg (19×10⁴ 生菌単位)を接種し、感染菌の消長を臓器培養法によつて定量的に追求することにより、これらの3群の間に、その宿主-寄生体関係に如何なる差があるかを解析してみた。その結果、さきに報告した皮下感染後6週、臓器中の生菌数が3群によつてそれぞれ異なるのは、感染菌によつて生ずる宿主の免疫発現機構の Capacity が、それぞれ3群によつて異なるからで、A群ではそれが最も強く、またC群ではそれが最も

弱いからであると結論される所見が得られる。

(御指導、御校閲を賜わつた柳沢部長、沖中教授、尼子医長、および種々の御援助をえた仲本、松山、小山の諸氏に深く感謝する)

文 献

- 1) 原沢他: 結核, 前号.
- 2) Pierce, C.H., Dubos, R.J. & Schaffer, W.B.: J. Exp. Med., 97: 189~205, 1953.
- 3) 橋本達一郎他: 日本細菌学雑誌, 10: 219~223, 1955.
- 4) Ratcliffe, H.L. & Palladino, V.S.: J. Exp. Med., 97: 61~67, 1953.
- 5) 小川辰次他: 結核, 25: 647~655, 1950.
- 6) 水之江公英: 日本細菌学雑誌, 7: 195~197, 1952.
- 7) 阿部逸夫: 結核, 28: 374~378, 1953.