

BCG による Koch 現象に及ぼす数種薬物の影響に関する研究

第2報：Quercetin および Cortisone の影響について

吉野 貴 正

伝染病研究所臨床研究部（部長 北本 治教授）

受付 昭和 32 年 9 月 17 日

結 言

第1報において私はBCG接種による Koch 現象に対する S.N.M.C. (強力ネオ・ミノファーゲンC) および N.M.O. (ナイトロゼン・マスタード N-oxide) の影響を検し共に抑制効果のあることならびに N.M.O. の方が S.N.M.C. よりその抑制効果が顕著であることを報告したが今回は Quercetin および Cortisone を使用し如何なる影響あるかを観察した。

実験材料および実験方法

300g 前後の腹白の海狸20匹について「ツ」反応陰性なることを確め、人型結核菌H₃₇Rv株 0.05mg を用いて感作し、約1ヵ月後「ツ」反応陽性転化を確めた後、BCG を再接種した。BCG の菌量ならびに接種方法は第1報と同様に行つた。

- 無 処 置 対照群 No. 1~No. 6
- Quercetin 処置群 No. 7~No.13
- Cortisone 処置群 No.14~No.20

Quercetin は初め海狸1匹宛1日量 30mg の割合に飼糧にふりかけて与えたが、与えた飼糧を一部残すようになつたのでさらに 20mg をプロピリングリコール溶液として隔日に大腿皮下に注射を行つた。Cortisone は毎日 5mg 宛大腿皮下に注射した。

以上を要約すれば表1の如くなる。

表1 実験方法

期 間	(1ヵ月)		(1週間)		(2週間)		反 応 観 察
	ツ 反 応	H ₃₇ Rv 株にて 感 作	ツ 反 応	B C G 接 種			
第1群	(No. 1~No. 6)		無 処 置 (対照)				
第2群	(No. 7~No.13)		Quercetin	{ 30mg 毎日 飼料に混合 20mg 隔日 皮下注射			
第3群	(No.14~No.20)		Cortisone	5mg 毎日 皮下注射			

実 験 成 績

海狸20匹に人型結核菌H₃₇Rv株を接種し、約1ヵ月後

すべて「ツ」反応陽転した。

第1群すなわち無処置対照群における局所変化の推移を表2に示した。すなわち第1日目において強い発赤、腫脹、硬結を示したもの3例 (No. 1, 5, 6) 第2日目にすべて中心は膿疱形成が認められた。第7日目ないし10日目にはすべて潰瘍の形成が認められた。

第2群すなわち Quercetin 処置群における局所反応の推移を表3に示した。第1日目に発赤、腫脹、硬結が現われさらに第2日目には中心に膿疱の形成が認められたが、第1群に比し強い程度のは1例も認められなかつた。また潰瘍形成にまで進んだものは2例 (No. 16, 17) で、他は痂皮形成後そのまま痂痕治癒し、経過も極めて速やかであつた。

第3群すなわち Cortisone 処置群における局所反応の推移を表4に示した如く、第1日目に強い発赤、腫脹、硬結を現わしたの1例 (No. 15) で、第2日目にすべて中心に膿疱の形成が認められたが、第7日目に潰瘍形成が認められたのは2例 (No. 16, 17) で、他は潰瘍にまで進まず、痂皮形成、痂痕治癒を示した。また一般に対照群に比し治癒も速やかであつた。

総括ならびに考察

フラボン誘導体は1944年 Griffith¹⁾らの研究により毛

表2 対 照 群

番号	ツ 反 応	経 過 日 数					
		1 日	2 日	4 日	7 日	10 日	14 日
1	15×15	◎ 10×10	※ 8×8	□ 9×9	⊙ 7×7	⊙ 7×7	□ 4×4
2	16×16	○ 6×6	※ 9×9	□ 8×8	⊙ 8×8	□ 7×7	□ 3×3
3	15×15	○ 9×9	※ 11×11	□ 10×10	⊙ 8×8	□ 7×7	□ 4×4
4	18×18	○ 6×6	※ 8×8	※ 8×8	⊙ 8×8	□ 4×5	□ 3×3
5	17×17	◎ 12×12	※ 8×8	□ 9×9	⊙ 7×7	□ 5×5	□ 3×3
6	10×10	◎ 12×12	※ 8×8	※ 8×8	※ 7×7	⊙ 7×7	□ 4×4

表3 Quercetin 処置群

番号	ツ 反応	経過 日数							
		1日	2日	4日	7日	10日	14日		
7	16×16	○ 2×2	○ 6×6	□ 7×7	□ 6×6	□ 4×4	×	×	2×2
8	18×18	○ 6×6	※ 6×6	□ 9×9	● 8×8	×	×	×	4×4
9	● 18×18	○ 2×2	○ 2×2	□ 5×5	□ 4×4	×	×	×	2×2
10	● 16×16	○ 6×6	※ 7×7	□ 8×8	● 8×8	□ 4×5	×	×	2×2
11	22×22	○ 8×8	※ 8×8	□ 7×7	□ 7×7	×	×	×	2×2
12	18×18	○ 4×4	※ 4×4	□ 5×5	□ 6×6	□ 4×4	×	×	2×2
13	10×10	○ 3×3	※ 5×5	□ 5×5	□ 5×5	×	×	×	2×2

表4 Cortisone 処置群

番号	ツ 反応	経過 日数						
		1日	2日	4日	7日	10日	14日	
14	15×15	○ 9×9	※ 10×9	□ 8×8	□ 6×6	□ 5×5	○ 4×4	○
15	17×17	◎ 10×10	※ 12×12	□ 8×8	□ 7×7	□ 6×6	□ 3×3	□
16	16×16	○ 8×8	※ 10×10	□ 9×9	● 7×7	□ 6×6	□ 3×3	□
17	15×15	○ 6×6	※ 10×10	□ 8×8	● 8×8	● 7×7	×	×
18	18×18	+						
19	17×17	○ 8×8	※ 8×6	※ 6×6	□ 5×5	□ 4×4	□ 2×2	□
20	10×10	○ 9×9	※ 10×10	□ 8×8	□ 7×7	□ 4×4	×	×

(○ 硬結 ◎ 強度の発赤硬結 ● 出血せる硬結 ※ 膿瘍または膿瘍) (● 潰瘍 □ 痂皮 × 癩痕 数字は反応の大きさをmmで示す)

細管抵抗性を増進させる作用のあることが確認され、以来臨床的に種々応用されるようになったが、また抗アレルギー作用についてもいろいろ実験報告がある。すなわち坂本²⁾は Rutin, Larixin の抗 Arthus 作用の大なることについて、加藤³⁾は Rutin および Quercetin を用いて家兎の Schwarzman 現象について実験し、その抑制作用のあることを認め、Quercetin の方が Rutin より作用が強かったと報告し、山崎⁵⁾は Rutin, Larixin, Katuramin, Quercetin を用い V.C. との関連性についての実験において、卵白アルブミンによる家兎の Arthus 現象ならびに結核感染海狼のツベルクリン反応発現におい

て、V.C. が正常にあれば著しい抑制効果を示すと報告し、また井伊⁶⁾は Larixin, D-catechin を使用し、家兎の馬杉腎炎発生経過に対して抑制作用を有すると報告している。

Quercetin 処置群においては対照群に比し BCG 接種直後の皮膚反応は弱く、また潰瘍形成も少なく、癩痕治癒も速やかであった。フラボン誘導体は Rutin, Hesperidin の如き配糖体の形でなくともアグリコンのみで有効であり、かつその薬理作用は一増強力であることが認められている。フラボン誘導体の基本骨格と見なされている Quercetin が明らかに Koch 現象を抑制するものと考えられる。これは森谷が同じ実験条件で本剤と同類である Hesperin について施行した実験成績と一致する。

Compound E (Cortisone) は1935年 Kendall が副腎皮質から分離に成功し、ロイマチ性関節炎に対して著明な効果が認められて以来、いわゆる膠原病ならびにアレルギー性疾患に使用され、その応用範囲も極めて広く、また一方抗アレルギー作用に関する研究報告も極めて多い。Germuth⁷⁾⁸⁾は卵白アルブミンを用い家兎における Arthus 現象に対して抗体産生を抑制すると報告し、また Schwarzman⁹⁾は脳脊髄膜炎菌毒素を用い家兎における Schwarzman 反応阻止作用について、柴田¹⁰⁾は家兎における馬杉腎炎発生に対して Cortisone を大量使用すると抑制すると報告し、白崎¹¹⁾は家兎における Erythron Allergie に及ぼす影響を観察し、Cortisone を感作直後より再注射まで引続き使用した例においては抑制効果を示したと報告している。柳沢¹²⁾は海狼における Cortisone の「ツ」アレルギーおよび抗菌免疫に及ぼす影響についての実験において Cortisone は「ツ」アレルギーを減弱せしめると共に抗菌免疫をも減弱せしめると報告している。Cortisone の抗アレルギー作用を認める学者は多いがその作用機序については未だ一定した結論は得られていない。

本実験において Cortisone 処置群においては BCG 接種直後皮膚反応は対照群に比し弱く、また潰瘍形成も少なく、癩痕治癒もより速やかであったことは Cortisone 処置によるものと考えられるがその機序については今後の問題であろう。

結 論

Quercetin ならびに Cortisone を使用し、結核海狼における BCG 再接種による Koch 現象に及ぼす影響について観察し、共に抑制作用を明らかに認めることができた。

両者を比較すると Quercetin の方が Cortisone より抑制作用は著しかった。

終りに御懇切なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師北本治教授, また種々御援助を戴いた福原博士に深謝します。

文 献

- 1) Griffith, J.Q., et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 55: 228, 1944.
- 2) 坂本行男: 日新医学, 38: 41, 昭26.
- 3) 加藤泰基: 日本薬理学雑誌, 47: 93, 昭26.
- 4) 加藤泰基: 医学と生物学, 16: 280, 昭25.
- 5) 山崎八郎: アレルギー, 1: 261, 昭28.
- 6) 井伊 章: アレルギー, 2: 311, 昭29.
- 7) Germuth, F.G., et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74: 815, 1950.
- 8) Germuth, F.G., et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76: 177, 1951.
- 9) Schwarzman, G., et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 75: 175, 1950.
- 10) 柴田整一: アレルギー, 3: 197, 昭29.
- 11) 白崎重信: アレルギー, 1: 64, 昭27.
- 12) 柳沢 謙: アレルギー, 4: 73, 昭30.