

BCG 接種モルモットの実験的結核症に対する INH の影響

前田道明・原沢道美・小山寛二郎・仲本 正

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 33 年 3 月 15 日

緒 言

INH による実験的結核症に対する研究には, Karlsson, A.G. & Feldmann, W.H.¹⁾, Grumberg, E. et al.²⁾, Steenken, W. Jr. et al.³⁾, 柳沢ら⁴⁾, 北本ら⁵⁾, 岩崎ら⁶⁾, 堂野前ら⁷⁾, 岡ら⁸⁾などの成績があるが, いずれも薬剤の治療効果および耐性菌の出現阻止を主目的としたものであり, また早期治療の研究としては, 柳沢ら⁹⁾, 大西¹⁰⁾, Ferebee, S.H. & Palmer, C.E.¹¹⁾の成績がある。しかし, BCG 接種後の実験的結核症に対する INH 投与の影響について検討した成績は少なく, 江頭^{12) 13)}, 堀¹⁴⁾および柳沢ら⁹⁾の成績にすぎない。さきにわれわれが報告した成績⁹⁾によると, 1 mg の BCG 接種モルモットにおける実験的結核症に対する INH の影響を検討した結果, BCG 接種後強毒結核菌

感染を受けた場合でも INH を投与した方が投与しないよりも病変阻止力が大であった。しかし, 堀¹⁴⁾, 江頭^{12) 13)}, の成績によると, INH 投与が BCG 接種による免疫効果を阻害するがごとし成績が認められるので, INH の BCG 免疫に対する影響は, 接種 BCG の量的変化と INH 投与開始時期とによって変動することが考えられるので, 今回は接種 BCG の量的変化による INH 投与の影響について検討を試みた。

実験方法

体重 350 ~ 450 g の Rømer 反応陰性のモルモット 100 匹を INH 投与群と非投与群とに 2 分し, さらに各群を 10 匹ずつ 5 群に分けて, 無作意に 10 群とした。まず, 表 1 のごとく, A 群は BCG 接種を行わない対照群とし, B, C, D, E の各群にはそれぞれ 5,

表 1 実験方法

| INH 投与群 | | | | | INH 非投与群 | | | | |
|---|--------------|-------------------|--------|-------|---|--------------|-------------------|-------|--|
| A ₁ | | H ₂ 感染 | INH 注射 | 剖検 剖検 | A ₂ | | H ₂ 感染 | 剖検 剖検 | |
| B ₁ | BCG5 mg 接種 | H ₂ 感染 | INH 注射 | 剖検 剖検 | B ₂ | BCG5 mg 接種 | H ₂ 感染 | 剖検 剖検 | |
| C ₁ | BCG3 mg 接種 | H ₂ 感染 | INH 注射 | 剖検 剖検 | C ₂ | BCG3 mg 接種 | H ₂ 感染 | 剖検 剖検 | |
| D ₁ | BCG1 mg 接種 | H ₂ 感染 | INH 注射 | 剖検 剖検 | D ₂ | BCG1 mg 接種 | H ₂ 感染 | 剖検 剖検 | |
| E ₁ | BCG0.1 mg 接種 | H ₂ 感染 | INH 注射 | 剖検 剖検 | E ₂ | BCG0.1 mg 接種 | H ₂ 感染 | 剖検 剖検 | |
| 0 2 4 6 8 10 週 | | | | | 0 2 4 6 8 10 週 | | | | |

の 3, 1, 0.1 mg ずつの BCG を感染前にあらかじめ接種した。接種方法としては, 5 および 3 mg 接種のものは左側下股筋肉内へ, 1 および 0.1 mg 接種のものは左側下肢皮下へそれぞれ注射したが, 接種 BCG の生菌数は $25 \times 10^6 / \text{mg}$ であった。

次に, BCG 接種後 4 週間目に H₂ 株強毒結核菌 .001mg (接種生菌数 47×10^3) を静注して感染し, 感染 2 週間後より INH 投与群においては INH 5 mg ずつを 2 週間毎日皮下注射して, 感染後 4 週目および 6 週目にそれぞれ半数ずつを剖検し, 淋巴腺および各臓器

の肉眼的病変を観察するとともに, 脾臓の重量を計測し, かつ肺, 肝, 脾中の結核菌の定量培養を行った。

実験成績

1) 体重の増加率: 実験開始時の体重と感染後 4 週間目の体重との比を体重の増加率として, 各実験群間の比較を行つてみると, 図 1 のごとく, INH 投与群と非投与群の間では投与群の方がやや大きかった。また, BCG 接種群はいずれも非接種 A 群に比して体重の増加率が大きく, BCG 接種群間では BCG 3 mg 接種

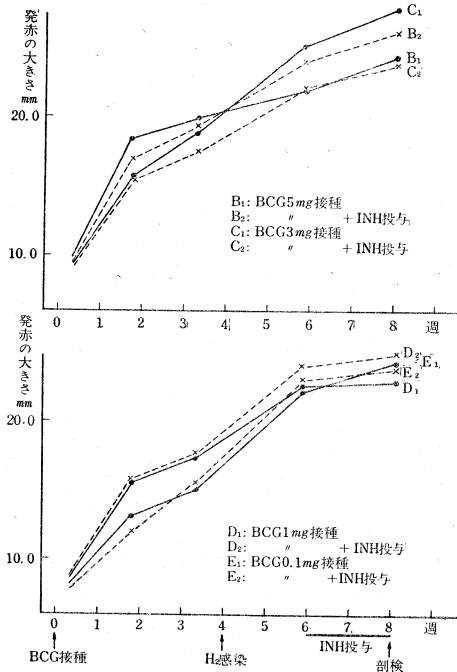
図1 体重の変化

| 実験群 | INH | 体重の増加率 |
|------------|-----|--------|
| 対照 | 投与 | |
| | 非投与 | |
| BCG 5 mg | 投与 | |
| | 非投与 | |
| BCG 3 mg | 投与 | |
| | 非投与 | |
| BCG 1 mg | 投与 | |
| | 非投与 | |
| BCG 0.1 mg | 投与 | |
| | 非投与 | |

の群においてもつともそれが著しく、他の5, 1, 0.1 mg 接種の3群間には大差は認められなかった。

2) ツ反応の推移: BCG 接種後2, 4, 6, 8週目のツ反応の推移を発赤の大きさの平均値によって検討してみると、各群間の比較成績は図2, 3のごとくであった。

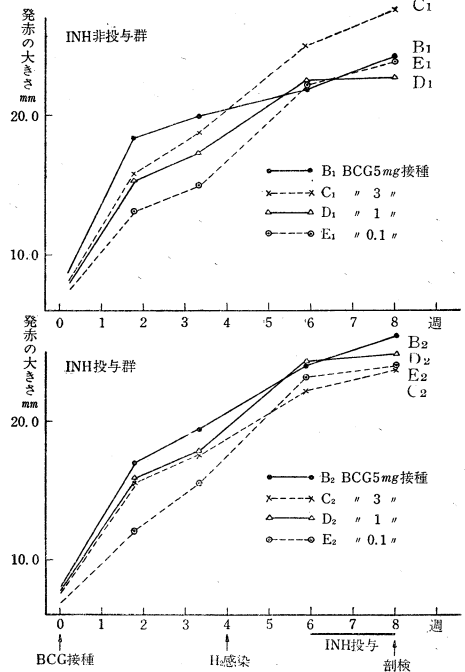
図2 INH投与のツ・アレルギーに及ぼす影響



まず、INH 投与のツ・アレルギーに及ぼす影響をみると、図2のごとく、その発赤の大きさでは各群間にあまり大差はなく、BCG 接種後6週間目、感染後2週間目に INH を2週間投与した程度では、INH 投与によるツ・アレルギーへの影響は認められなかった。

次に、BCG 接種量とツ・アレルギーとの関係をみると、図3のごとく、INH 投与群でも非投与群でも、BCG の接種量の多いものが早期にツ・アレルギーが強く現われる傾向が認め

図3 BCG接種量とツ・アレルギーとの関係



られた。

3) 肉眼的剖検所見: まず、感染後4週間目の剖検所見について INH 投与の影響をみると、図4のごとく、BCG 接種の有無には関係なく各群とも明らかに INH 投与群は非投与群に比して病変が軽度であった。また、BCG 接種の有無について検討してみると、INH 投与群でも非投与群でも、対照A群に比して BCG 接種群ではいずれも病変が軽度であった。しかし BCG 接種4群の相互間には、BCG 接種量の多寡によって病変の軽重に差は認められなかった。

次に、感染後6週間目の剖検所見においても図4のごとく、4週間目の所見とほぼ同様の傾向が認められたが、INH 投与による影響が4週間目の剖検所見より

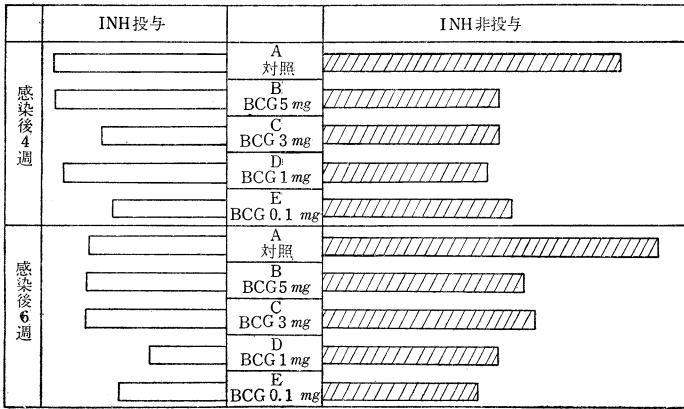
図4 内臓の剖検時肉眼的所見

| | INH投与 | | INH非投与 |
|-------|-------|--------------|--------|
| 感染後4週 | | A 対照 | |
| | | B BCG 5 mg | |
| | | C BCG 3 mg | |
| | | D BCG 1 mg | |
| | | E BCG 0.1 mg | |
| | 感染後6週 | | A 対照 |
| | | B BCG 5 mg | |
| | | C BCG 3 mg | |
| | | D BCG 1 mg | |
| | | E BCG 0.1 mg | |

も著明に認められていた。

4) 脾重量による比較: 感染後4週間目の脾重では, 図5のごとく, 対照群と BCG 3および 0.1 mg 接種の

図5 脾重による比較 (体重比の脾重)



群においては INH 投与群よりも非投与群の方が脾重が大であった。また INH 投与群では BCG 3および 0.1 mg 接種の群のみが対照群よりもやや脾重が小さい傾向がみられ, 他の2群は対照群との間に大差はみられなかった。しかし, INH 非投与群では, BCG 接種群はいずれも対照群よりも脾重が小さく, かつ BCG 接種群間ではその接種量による脾重の差は認められなかった。

感染後6週間目の脾重では, 図5のごとく, BCG 接種の有無に関係なく, INH 投与群は非投与群に比して脾重は小さかった。また INH 投与群では BCG 1

および 0.1 mg 接種の群のみが対照群よりも脾重はやや小さい傾向があり, 他の2群と対照群との間には大差はみられなかった。しかし, INH 非投与群および BCG 投与群はいずれも明らかに対照群よりも脾重が小さく, かつ BCG 接種の4群間では BCG 1 および 0.1 mg 接種群のみが, 他の2群よりも脾重がやや小さい傾向がみられた。

5) 臓器中結核菌の定量培養成績: まず INH 投与の有無による影響をみると, いずれの群においても, 図6にみられるごとく, 感染後4週間目剖検時の成績では, INH 投与群の方が INH 非投与群よりも明らかに肺, 肝, 脾いずれの臓器においても生菌数が少なく, とくにこの傾向は図7の示すごとく感染後6週間目剖検時の成績

において著明であつた。

また BCG 接種の有無による影響をみると, BCG 接種群はいずれも BCG 非接種の対照群に比して生菌数が少なく, BCG 接種の効果は 5.0~0.1 mg の接種量でも明らかに病変阻止力を認めえた。

次に BCG 接種量と結核病変阻止力との関係を見ると, INH 非投与群においては, 感染後4週間目剖検時の成績(図6)は, 肺, 肝では BCG 接種量が多いほど生菌数が少ない傾向が認められたが, 脾では BCG 接種量による差異は認められなかった。また感染後6週間目剖検時の成績(図7)では, いずれの臓器においても BCG 接種量 3 mg 以下の3群間では大差はないが, 5 mg となると他の3群に比し明らかに生菌数は少なかった。

さらに INH 投与群をみると, 感染後4および6週間目のいずれの剖検時の成績においても, 図6, 7に示すごとく, BCG 5.0~0.1 mg 接種の4群間ではいずれの臓器でも大差は認められなかった。

考 案

さきにわれわれ⁹⁾は, BCG 1 mg 接種後6週間目に有毒結核菌を感染したモルモットにおいて, 感染後3, 10, 21日目から INH を投与した場合における結核病変阻止力を検討した結果, 1) BCG 接種群は BCG 非接種の対照群よりももちろん病変が軽

図6 感染後4週間目, 剖検時の臓器中結核菌の定量培養成績

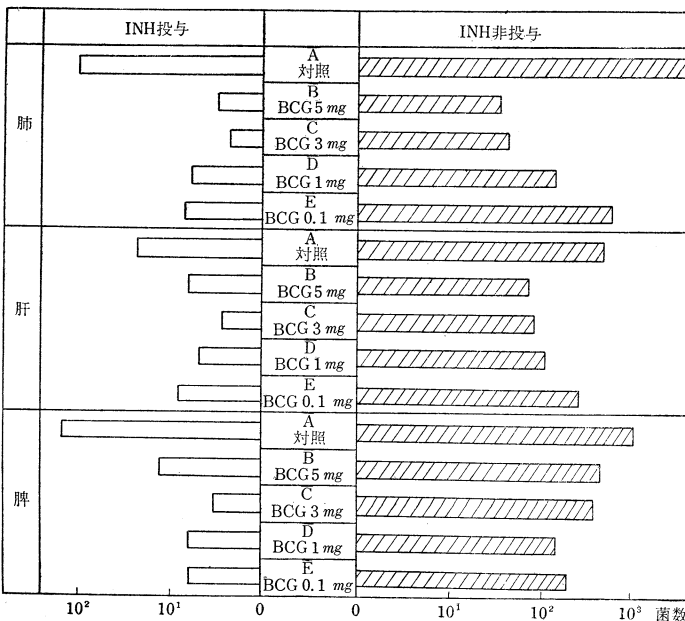
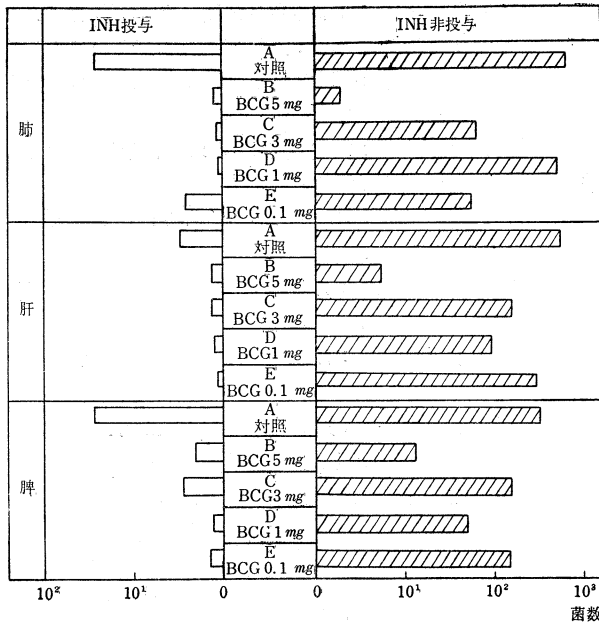


図7 感染後6週間目、剖検時の臓器中結核菌の定量培養成績



度であった。2) 感染後3, 10, 21日目よりINHを投与したBCG接種群においては、いずれの場合でもINH非投与のときよりも病変が軽度であった。またこのさいINH投与群間における感染後INH投与までの期間による病変阻止程度の差異は感染後21日目までは認められなかった。すなわち、BCG接種後強毒結核菌の感染を受けた場合でも、INHを投与した方が投与しないよりも病変阻止力が大きいことが明らかであった。

これに対し、江頭ら^{12) 13)}はモルモットにBCG 5mgを接種し、4週間後にH₂株結核菌0.5mgを静注感染して、感染後12日目よりINH 5mgを皮下注射し、BCG免疫群と非免疫群とを比較検討した結果、病理組織学的にも細菌学的にも免疫群の方に明らかな免疫効果を認めているが、この実験で興味あることはBCG免疫群においてINH投与群の方が非投与群よりも免疫効果が劣る結果を報告していることである。また堀ら¹⁴⁾は、モルモットにBCG 0.1mgを接種し、翌日よりINH 10mgを26日間投与した群と、BCG接種後1週目よりINH 10mgを76日間投与した群と、BCG接種後4週目よりINH 10mgを55日間投与した3群について、投薬終了2日後に強毒結核菌を接種した成績では、BCG接種による免疫効果はINHの投与によつて減弱あるいは消失し、かかる傾向はBCG接種後早期にINHを用いたものほど著明であったと報告している。すなわち、江頭^{12) 13)}、堀ら¹⁴⁾の成績は、いずれもINH投与がBCGに

よる免疫効果を阻害している結果であつて、われわれがさきに報告した成績⁹⁾とは異なつている。そこで今回は、接種BCGの量が問題であると考え、江頭らの実験方法に従い、5, 3, 1, 0.1mg BCG接種の4群について比較検討を試みた。

BCG接種後4週間目にH₂株強毒結核菌0.01mgを静注して、感染後2週間後からINH投与群においては5mgずつを2週間毎日皮下注射したモルモットの剖検時の肉眼的所見、脾重および臓器定量培養成績を検討した結果、次の成績を得た。すなわち、1) いずれのBCG接種量においてもBCG接種群は非接種群に比し明らかに免疫効果を認めえた。またBCG接種による免疫効果は5mg接種のものにおいてやや強力のように認められるが、他の3群の接種量間では大差が認められなかった。2) INH投与によるBCG免疫への影響は、BCG接種量5.0~0.1mgの間では認めることはできなかった。

以上の成績から、BCG接種後6週間目よりINHを投与した場合には、BCG接種量5.0~0.1mgの間ではBCG免疫に対するINHの影響は認められず、さきにわれわれが報告した成績⁹⁾を確証するものであり、江頭ら^{12) 13)}の成績とは相反するものであつた。またさきに報告⁹⁾したごとく、BCG 1mg接種後2週間目よりINHを投与した場合にも、われわれの成績ではBCGの免疫効果を阻害する成績とはならなかつたことは、上述の成績とともに、細沼¹⁵⁾のBCG接種後のツ・アレルギーの変動と生体内におけるBCG生菌数の変動との関係についての研究成績と対比して考えるとき、きわめて興味深い問題であろう。

最後に、INHのBCG接種動物におけるツ・アレルギーへの影響を検討してみたが、今回の成績においても、さきに報告⁹⁾したと同様に、これを認めることはできなかったことも、上述の剖検時の成績および臓器中の生菌数の成績と一致するものであつた。

結 論

BCG接種モルモットの実験的結核症に対するINHの影響を検討するために、5, 3, 1, 0.1mgのBCG接種後4週間目に強毒結核菌0.01mgを静注感染したモルモットについて、感染2週間後からINH 5mgを2週間投与した場合の成績を検討し、次の成績をえた。

- 1) いずれのBCG接種量においても、BCG接種群は非接種群に比し明らかに免疫効果を認めえた。
- 2) BCG接種量5.0~0.1mgの間では、INH投

与による BCG 免疫への影響は認めることはできなかつた。

3) BCG 接種によるツ・アレルギーは、接種量が多いと早期に発現する傾向が認められたが、このツ・アレルギーに対する INH の影響は認めることができなかった。

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜わつた柳沢部長に深謝する。

主 要 文 献

- 1) Karlson, A.G. & Feldmann, W.H. : Am. Rev. Tuberc., 68 : 75, 579, 1953.
- 2) Grunberg, E. et al. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 692, 1952.
- 3) Steenken, W. Jr. & Wolinsky, E. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 365, 1952.
- 4) 柳沢謙他 : 臨牀, 5 : 682, 昭27.
- 5) 北本治他 : 日本臨牀結核, 11 : 408, 昭27.
- 6) 岩崎龍郎他 : 日本臨牀結核, 11 : 430, 昭27.
- 7) 堂野前維摩郷他 : 最新医学, 7 : 950, 昭27.
- 8) 岡治道他 : 厚生省結核研究協議会, 昭和28年度報告.
- 9) 柳沢謙他 : 結核の臨牀, 3 : 321, 昭30.
- 10) 大西積守 : 結核, 30 : 64, 昭30.
- 11) Ferebee, S.H. & Palmer, C.E. : Am. Rev. Tuberc., 73 : 1, 1956.
- 12) 江頭靖之他 : 日本病理学会会誌, 41 (地方会号) : 293, 昭27.
- 13) 江頭靖之他 : 日本病理学会会誌, 42 (地方会号) : 290, 昭28.
- 14) 堀三津夫他 : 文部省結核研究班化学療法科会, 昭和28年度報告.
- 15) 細沼栄一 : 結核, 22 : 7, 昭22.