

# 実験結核症に対するグルクロン酸処理 ツベルクリン—Phenylhydrazine 画分の影響

羽 鳥 弘

結核予防会結核研究所

受付 昭和 34 年 9 月 20 日

結核症の特異的治療剤として結核菌培養濾液が R. Koch (1890)<sup>1)</sup> によつて発表され、Bujwid(1891)<sup>2)</sup> により Tuberculin (以下ツと略) と名付けられた。

Koch (1891)<sup>3)</sup> が Koch 現象を発表するヤツによる結核の新療法は多くの学者により追試された。すなわち Dönitz (1891)<sup>4)</sup> は家兎の前眼房接種結核をツの頻回注射で好転せしめ、Baumgarten (1891)<sup>5)</sup> も同様な所見を認めた。人体に対しては Borgherini (1891)<sup>6)</sup> は結核性内臓器疾患に対してツ療法により全身状態の好転を認め、同様な判定基準により Pane (1891)<sup>7)</sup>、Obolonsky (1891)<sup>8)</sup>、Lewaschoff (1891)<sup>9)</sup>、Dixon (1891)<sup>10)</sup> はその効果を認めた。Guida (1892)<sup>11)</sup> は小児の肺結核を治療した結果、診断的にも治療的にも有効なことを認め、Czaplewski & Roloff (1892)<sup>12)</sup> は家兎および海猿の実験結核症におけるツ治療について Dönitz と同様な結果を得た。

北里 (1892)<sup>13)</sup> は結核海猿にツ療法を行ない、生存日数が対照より永いことより治療的影響を認め、ツ治療海猿の肺における癍痕化を観察した。Secchi (1893)<sup>14)</sup> は Lupus erythematosus をツ療法で治療させ、Thorner (1893)<sup>15)</sup> は人体の初期結核には価値ある治療薬であることを認め、Schuess-Bey & Kartules (1893)<sup>16)</sup> も同様効果を認めたほか、重症結核にも有効なことを認めた。

しかし Jacobi (1891)<sup>17)</sup> は結核性脳膜炎、骨結核、結核性腹膜炎に使用してなんらの改善もみず、Koch の予言した治療的ならびに診断的価値をも疑った。Nocard (1891)<sup>18)</sup> は結核牛にツを皮下注射し、体温上昇を認め、健康牛には体温の変化がないことよりツは重要な結核診断薬であることを認めた。

Yamagiva (1893)<sup>19)</sup> は海猿および家兎の実験結核症においてツ療法群にはリンパ腺のほかにも内臓転移を認め、必ずしも対照群よりは臓器保護を認めなかつた。

その後 Hess (1894)<sup>20)</sup>、Gutmann (1895)<sup>21)</sup>、Bang (1896)<sup>22)</sup>、Feser (1896)<sup>23)</sup>、Liebmann (1896)<sup>24)</sup> によりツによる牛の結核診断的価値が認められ、実施されていた。

Koch (1897)<sup>25)</sup> はさらに新ツを発表し、治療的にで

なく免疫化に働くこと述べた。新ツによる治療報告は人体について Dauriac (1897)<sup>26)</sup>、Stempel (1897)<sup>27)</sup>、Huber (1897)<sup>28)</sup>、Rande (1898)<sup>29)</sup> により良好な治療剤であると認められたが、Schröder (1897)<sup>30)</sup>、Jez (1898)<sup>31)</sup> により一般状態の増悪悪化を認め、Baumgarten, Walz (1898)<sup>32)</sup> は家兎および海猿に有害作用を認めてより治療実験は少なくなつた。

一方ツ発見当時 Koch の示唆していた結核診断は、Pirquet (1906)<sup>33)</sup>、Manthoux (1907)<sup>34)</sup> が結核人体の皮内反応を発表して以来、ツによる皮内反応は結核の診断上新たな重要性をもつていた。

その後ツ療法はなお Schieck (1928)<sup>35)</sup>、Klemperer (1930)<sup>36)</sup>、Kutschera-Aichbergen (1936)<sup>37)</sup>、Fernbach (1936)<sup>38)</sup> らにより一応その効果が認められたにもかかわらず、その量、適応症の決定等の困難、ことに結核におけるアレルギーと免疫の関係における根本問題にからんで脱感作機構の理論的裏付けが薄弱であつたため、Hamburger (1934)<sup>39)</sup>、Schroeder (1937)<sup>40)</sup>、Sylla (1941)<sup>41)</sup> らにより無意義ないし危険なものとされてほとんど顧みられなかつた。

しかるに結核アレルギーと免疫との関係をアレルギーなくして免疫の存在はありえないと理解する Römer (1908)<sup>42)</sup>、Hamburger (1909)<sup>43)</sup>、Krause (1926)<sup>44)</sup> ら一派に対し、Rich (1931)<sup>45)</sup>、Birkhaug (1937)<sup>46)</sup> らがアレルギーと免疫は無関係であり、アレルギーがなくとも免疫が成立しうる実験を示した。

これに前後して貴鳥 (1930)<sup>47)</sup>、Derick ら (1935)<sup>48)</sup>、Brauch および Knoop (1937)<sup>49)</sup>、Higginbotham (1937)<sup>50)</sup>、Pagel (1937)<sup>51)</sup>、磯 (1941)<sup>52)</sup>、大原 (1952)<sup>53)</sup>、林 (1956)<sup>54)</sup> らはいずれもツによつて脱感作された結核動物は病変の軽減、生存日数の延長といった防御力上昇の表現を示し、また山村 (1958)<sup>55)</sup>、山口 (1958)<sup>56)</sup>、木村 (1958)<sup>57)</sup>、前田 (1958)<sup>58)</sup> らはツによる実験的結核性空洞の形成阻止を報告している。

Favour (1951)<sup>59)</sup> によればツ抗体が存在すると考えられてきた病巣のリンパ球および白血球はツによつて溶解し、一時的にこの抗体を細胞外に放出するという。村尾ら (1959)<sup>60)</sup> は死菌浮遊液で結核家兎を脱感作し、ツ

皮膚反応とツによる末梢顆粒白血球溶解現象を追求した。白血球溶解現象はツ反応より遅れて出現し、脱感作によりツ反応より早く消退することを認めた。

ツ脱感作変化に関するツ中の物質としては炭水化物<sup>61)</sup>、蛋白質<sup>62)</sup>、脂質<sup>63)</sup>等が与るとの報告がある。

前報<sup>64)</sup>においてツ原液にグルクロン酸をラモン法<sup>65)</sup>により処理して得たGLTを牛の膀胱膜をもって透析し、その透析膜内、外液の生化学的性状を調べ、かつ両液をもつて結核動物を脱感作し、その皮膚脱感作効果、実験動物の病変、臓器内結核菌定量培養成績を調べた。その結果は、(1)皮膚におけるツ反応は一定期間注射後両液群ともに消失するのを認め、(2)剖検：肉眼的所見は内液注射群において軽度の病変を示し、外液群において対照との間に差異を認めなかつた。(3)臓器内結核菌定量培養成績は内液群に生菌数が少なく、外液群と対照との間には差異を認めなかつた。

内、外液の化学的性質における共通点はFehling試薬で還元性を示し、Phenylhydrazineを働かすとき非結晶性沈澱を双方ともに形成した。

内液注射群にみられる前記の効果が画分中のいかなる成分に起因するやを追求せんとして、まずこの非結晶性沈澱に注目した。

内液にPhenylhydrazineを働かして生じた沈澱とその上清に分け、これを用いて結核動物への脱感作実験を行なつた結果は肺の定量培養所見において沈澱群の生菌数が少なかつた。

ツ皮内反応に及ぼす影響および内臓病変の肉眼的所見に及ぼす影響は両群において対照との間に差異を認めなかつた。これは内液凍結乾燥の工程に障害があるためと考えられた。しかし早急に障害の復旧を期しがたいので本報告では直接GLTにPhenylhydrazineを働かして生ずる非結晶性沈澱を利用して、結核動物への脱感作実験を行ない、これがツ皮内反応に及ぼす影響および内臓病変の肉眼的所見、組織学的所見、ならびに定量培養所見に及ぼす影響について観察した。またPhenylhydrazineは血液毒であり、貧血作用を有するので実験動物の血液所見をもあわせて観察した。

## 実験方法

1) 実験動物：100倍ツ反応陰性、体重400g前後の白色海狸♀合計19匹を使用した。

2) 使用菌株および接種方法：20日間培養した清H<sub>1</sub>型菌を滅菌蒸留水均等浮游液0.02mg/mlとして、その0.5mlを右下腹部皮下に接種した。

3) 注射薬剤：GLT原液<sup>66)</sup>10ml、塩酸Phenylhydrazine 100mg、酢酸ソーダ 200mgをよく混和して、湯浴中で約1時間加温し、室温10°Cに1昼夜放置し、3,000回転/分、15分間遠沈後上清を除き、沈澱物をPolyethylenglycol (No. 400) 10mlに溶解し、

注射薬原液とする。さらに原液よりPolyethylenglycol (No. 400)をもつて2倍稀釈液を作製し、5倍、10倍稀釈液は2倍稀釈液を生理食塩液をもつて稀釈し作製した。

4) 実験方式：結核海狸を注射群10匹(♂5, ♀5)と対照群9匹(♂5, ♀4)に分け、菌接種後6週目より注射液を隔日に両腋窩に交互に注射した。

その量は始め10倍稀釈液0.1ml, 0.2ml, 0.3mlと量を増し、0.5mlに達したときにより高い濃度の稀釈液に移行し、2倍稀釈液は0.4mlより原液0.1mlに移り、0.2mlで終了として合計5週間にわたって施行した。

## 5) 観察方法

体重測定：菌接種後毎週1回全動物の体重測定を行なつた。

ツ皮内反応の施行と測定<sup>67)</sup>：菌接種直前、接種後3週目、注射開始後2週目、3週目、5週目に100倍ツ皮内反応を施行した。ただし対照群には注射後2週目相応時期には施行しなかつた。測定は硬結によつた。

剖検：注射後6週目に行なつた。剖検時に内臓所見の観察を行なうとともに脾の重量測定を行なつた。

臓器定量培養：肺、脾の結核菌定量培養を小川の方法<sup>68)</sup>に準拠して行なつた。

組織学的所見：脾臓、門脈リンパ腺について、HE染色を行なつて組織学的所見を観察した。

血液所見：脱感作注射前1週目と注射終了時(5週目)に両群各4匹の血色素量、赤血球数、白血球数および血液像を後肢の静脈より採血して観察した。

## 実験成績

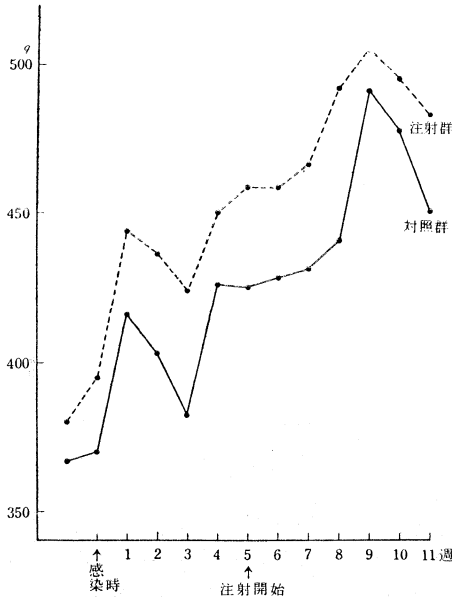
1. 体重推移：図1に示すごとく、菌接種時の平均体重は注射群395g、対照群370gであつた。感染後1週目はともに増加し、注射群444g、対照群416g、2週目はともに減少し、注射群436.5g、対照群403g、3週目はともにもつとも減少して、注射群424g、対照群382gであつた。4週目には増加して注射群450g、対照群426g、脱感作注射を始めるや、注射群は注射2週目より体重増加し、5週目で最高504gとなり、以後は減少し、7週目は482gであつた。対照群も注射2週目相当時より徐々に増加し、5週目にやはり最高490gとなり、その後減少して7週目は450gであつた。

両群の平均体重曲線は注射群のを上にしてほぼ平行線をたどつていつた。

2. 海狸の自然斃死数：結核菌感染より11週後までの観察期間中、自然斃死した動物数は対照群に3匹、注射群に2匹であつた。

3. ツ皮内反応の変動：表1に示すごとく、感染直前は全動物陰性であつた。感染後3週目の硬結の平均

図1 実験動物群平均体重推移



注射群	380	395	444	436.5	424	450	458	465.5	491.5	504	494	482	
対照群	367	370	416	403	382	426	425	428	431	440	490	477	450

表1 ツ 反応 推移

群	番号	感染前	感染後 3 週	注射後 2 週	注射後 3 週	注射後 5 週
対 照 群	3	0	10×10	15×18	施 行 せ ず	11×11
	7	0	14×13	11×11		—
	9	0	13×13	13 15		12×12
	11	0	13×14	10×12		10×11
	12	0	10×10	11×15		9×8
	17	0	12×12	10×13		—
	21	0	10×10	12×15		12×12
	23	0	10×10	10×14		13×13
28	0	10×10	11×11	—		
平均	0	11×11	11.4×13.8		11×11	
注 射 群	1	0	13×14	11×16	8×10	10×11
	4	0	11×13	9×12	5×6	0
	6	0	10×10	11×14	6×7	0
	8	0	10×10	11×14	7×10	—
	14	0	10×10	4×4	8×9	5×4
	18	0	13×13	6×7	6×7	6×6
	22	0	13×11	10×10	7×8	0
	25	0	12×12	8×9	8×7	0
	27	0	12×12	7×7	5×6	0
	30	0	12×12	9×10	9×7	0
平均	0	11.6×11.7	8.6×10.3	6.9×7.7	2.3×2.3	

の大きさは対照群 11×11 mm, 注射群11.6×11.7 mm, 感染後 8 週, すなわち注射後 2 週目では対照群 11.4×13.8 mm, 注射群 8.6×10.3 mm で注射群に 4 mm,

以下 1 例, 10 mm 以下 4 例が現われた。翌週では注射群 6.9×7.7 mm で全例とも弱い反応を呈するようになり, 感染後 11 週, すなわち注射後 5 週目は対照群 3 匹死亡で平均 11×11 mm, 注射群 1 匹死亡で 10 mm 以上 1 例, 9~5 mm 1 例を除いて全例陰性となり, 平均 2.3×2.3 mm であった。

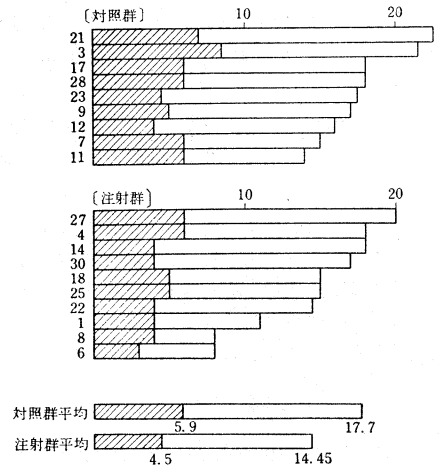
4. 血液所見: 表 2 に示すごとく, 対照群 4 週目の平均所見は血色素量ザーリー 94.5 %, 赤血球数 570.5 万, 白血球数 8,900, 血液像: N 50 %, E 1 %, B 4 %, Ly 37.7 %, M 7.1 % であり, 11 週目の平均所見はザーリー 73.5 %, 赤血球数 450 万, 白血球数 5,950, N 21.5 %, E 2.5 %, B 2.4 %, Ly 61 %, M 12.7 % で血色素量, 両血球数は減少を示し, 血液像では Ly, M の増加がみられた。

注射群においては注射前 ザーリー 87.7 %, 赤血球数 682 万, 白血球数 7,820, N 28.7 %, E 3.25 %, B 1.75 %, Ly 59 %, M 7.25 % で注射終了時はザーリー 68.25 %, 赤血球数 528.3 万, 白血球数 5,725, N 45.3 %, E 0.75 %, B 0.75 %, Ly 50 %, M 3.25% であり, 対照群と同様に注射終了時に血色素量, 両血球数はともに減少を示している。

5. 剖検: 表 3 に示すごとく, 感染後 11 週目の肉眼的解剖所見について, 対照群はいずれも高度の病変を示し, 注射群は対照群より多少軽度な病変を示している。

両群の臓器およびリンパ腺病変のヒストグラムは図 2 に示すごとく, 注射群は対照群より臓器およびリンパ腺病変においてともにわずかながら軽度であった。脾の重量を比較すると平均重量は対照群 7.5 g, 注射群 3.97 g

図 2 解剖所見ヒストグラム



(脾重量平均)  
 対照群 7.5g  
 注射群 3.97g

表 2 血 液 所 見

		No.	ザーリー	赤血球数	白血球数	N	Ly	M	E	B
		対 照	感 染 後 4 週	3	95 %	505 万	9,600	40 %	54 %	4 %
12	100			539	8,800	49	33	11	3	4
21	89			614	8,400	47	37	8	1	7
23	94			624	7,800	64	27	6	0	3
平均	94.5			570.5	8,900	50	37.7	7.1	1	4
群	感 染 後 11 週	3	60	422	4,800	18	52	22	2	6
		12	80	440	3,000	24	52	20	4	0
		21	69	464	6,000	27	65	6	1	1
		23	85	474	10,000	17	75	3	3	2
		平均	73.5	450	5,950	21.5	61	12.7	2.5	2.4
注 射	注 射 前 1 週	1	93	712	9,600	32	54	8	3	3
		8	90	714	6,200	10	72	8	8	2
		22	94	660	7,070	28	66	5	1	0
		27	74	642	8,400	45	44	8	1	2
		平均	87.7	682	7,820	28.7	59	7.25	3.25	1.75
群	注 射 後 5 週	4	65	415	4,600	51	42	6	0	1
		14	80	756	5,700	57	40	2	0	1
		22	64	534	6,600	37	58	3	1	1
		27	64	408	6,000	36	60	2	2	0
		平均	68.25	528.3	5,725	45.3	50	3.25	0.75	0.75

注：N：中性嗜好性白血球  
Ly：リンパ球  
M：単球  
E：エオジン嗜好性白血球  
B：塩基嗜好性白血球

g で注射群のは対照群の約半の重量であった。

6. 臓器内結核菌定量培養成績：表 4 に示すごとく肉眼的所見と大体平行して、注射群は対照群に比して集落数が少なく、とくに肺においてその傾向が著しかった。肺、脾のコロニー数の総平均は対照群 2,920 コ、注射群 1,630 コであった。

7. 組織学的所見：門脈リンパ腺の組織学的所見は表 5 に示すごとく、注射群の所見は対照群よりも軽度であった。

脾臓の組織学的所見：注射群が対照群より軽度であるが両群の間には質的な差はなく、量的な差を認め、前者の結核結節には線維の生成がなく、繁殖性であり、結節の中心に不規則な壊死を認めた。また血液破壊像を認め、鉄染色によりペルリン青反応を呈した。

#### 総括および考案

ツによる脱感作療法の機構としては次のごとく考えられている<sup>69)</sup>。すなわちツの反復注射による抗体の増量が特異的抵抗力の上昇をもたらし、ツにより惹起された病巣反応は病巣周囲に充血を起こし、滲出液を生じ、免疫体はこれを介して病巣深部に達し、病原体に作用す

る。また実験的結核性空洞は抗元抗体反応によつて形成される事実<sup>70)</sup>より、脱感作はこの反応を阻害し、よつて空洞形成を妨げると考えている。

ツと化学療法との併用はツにより惹起された病巣反応の充血に伴い、結核治療剤が病巣周囲に滲透し、集合し局在化され、それに乗じて薬剤の有効濃度の滲透を促し、単独投与よりも一層効果をあげようとの試みであり、これには岩崎<sup>71)</sup>、若井<sup>72)</sup>、橋本<sup>73)</sup>らによりツと SM の併用について研究され、いずれも SM 単独使用に勝る成績を得た。橋本は肺血管内の SM 含有量が SM 単独よりもツ併用のほうが高いことを認め、ツ併用の有効性は病巣反応により SM が単独使用の場合より容易に病巣内に滲透し、抗菌的に作用すると述べた。また若井<sup>72)</sup>はツと INH 併用についても動物実験を行ない、併用例は INH 単独よりも部分的に優れることを認めている。

板沢<sup>74)</sup>は Azo ツと INH を併用したが、INH 単独と大差なく、Azo ツの影響は認められなかつた。

菌体成分より抽出した磷脂質を Nègre<sup>75)</sup>は Anti-

表3 解剖肉眼的所見

実験群	海猿番号	局所変化	淋 巴 腺										内 臓			
			左膝襞	左鼠蹊	右膝襞	右鼠蹊	左腋窩	右腋窩	後胸骨	後腹膜	門脈	気管	肺	肝	脾	脾重量
対 照 群	3	K 9×7	+	-	⊕	+	-	+	+	+	⊕	⊕	+	+	⊕	15.4
	7	G 4×4	⊕	+	⊕	+	-	-	+	-	-	+	+	+	⊕	4
	9	K16×11	+	+	⊕	⊕	-	+	-	+	⊕	⊕	+	+	⊕	6.8
	11	K 8×3	+	-	⊕	+	-	-	+	+	-	+	⊕	+	⊕	5.6
	12	K 9×6	+	-	⊕	⊕	-	-	+	+	⊕	⊕	+	+	⊕	8.5
	17	G 4×4	+	-	⊕	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	⊕	8.8
	21	K <sup>14×6</sup> / <sub>5×5</sub>	⊕	-	⊕	⊕	-	+	+	+	⊕	⊕	+	+	⊕	10.1
	23	K21×8	+	-	⊕	+	-	+	+	+	⊕	⊕	+	+	⊕	3.8
	28	G 8×9	+	-	⊕	+	-	+	+	+	⊕	⊕	+	+	⊕	5
平 均															7.5	
注 射 群	1	G10×9	+	+	⊕	+	+	+	-	-	-	-	+	+	⊕	7.4
	4	G 7×9	⊕	-	⊕	-	-	⊕	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.7
	6	G 7×6	+	-	⊕	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	3
	8	A (13×12)	+	+	⊕	-	-	-	-	-	-	-	+	+	⊕	3.5
	14	K 2×4	+	-	⊕	+	-	+	+	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	1.9
	18	G23×7	⊕	-	⊕	⊕	-	-	-	+	-	⊕	⊕	+	⊕	3.7
	22	K24×15	⊕	-	⊕	⊕	-	-	-	+	⊕	⊕	⊕	+	⊕	4.2
	25	G26×13	⊕	-	⊕	⊕	-	+	-	+	⊕	⊕	+	+	⊕	6.5
	27	/	⊕	-	⊕	⊕	-	-	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.2
	30	G22×10	-	-	⊕	⊕	-	-	-	-	⊕	⊕	+	+	⊕	3.6
平 均															3.97	

表4 臓器定量培養成績 (3週)

対 照 群			注 射 群		
番号	肺	脾	番号	肺	脾
3	⊕	⊕	1	/	⊕
9	⊕	⊕	4	+	⊕
11	/	⊕	14	24	298
12	212	⊕	18	282	⊕
21	⊕	⊕	22	⊕	⊕
23	⊕	⊕	25	⊕	⊕
			27	196	+
			30	73	+
平均	⊕	⊕	平均	+	⊕
総平均	⊕ (2,920=)		総平均	⊕ (1,630=)	

3 本平均  
 + 500~1,000  
 ⊕ 1,000~2,000  
 ⊕ 2,000~4,000  
 ⊕ 4,000~

表5 門脈リンパ腺の組織学的所見

群	No.	壊死	結 節				腺周囲炎	リ残リンパ組織存
			数	増殖性	繁殖性	中間		
対 照 群	3	+	3	K			⊕	+
	5	⊕	⊕	わずか	⊕	+	+	+
	9	⊕	⊕	K			⊕	-
	12	⊕A	⊕	K			⊕	-
	21	⊕	⊕	K一部		+	⊕	-
23	+	⊕	K	+	+	⊕	少し	
注 射 群	14	-	+	+	+	+	-	⊕
	27	⊕	⊕	+	⊕	⊕	+	⊕
	30	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	+

注：注射群の No. 1, 4, 18, 22, 25 のは変化なし  
 A : Abscess K : Konglomerat

ぞれの単独療法に比して優れた効果を認めた。

吉田<sup>77)</sup>も海猿について同様な結果を得た。丸山ら<sup>78)</sup>は菌体成分 Vaccine を病勢の停屯状態にある肺結核患者に使用して改善，軽快せしめたことを報告している。一方塩酸 Phenylhydrazine については青木<sup>79)</sup>がこ

gene methylique と命名し，同様な機序より初期結核症の治療に利用して効果を認めていた。深津<sup>76)</sup>は患者に Antigene methylique と SM 併用を実施し，それ

れの毒性、副作用について検討し、結核動物への影響を研究し、少量使用群（合計 30 mg）、大量使用群（合計 300 mg）のいずれにても海狸の結核形成に対し、多少阻止的に作用することを肉眼的、組織学的に認め、大量使用群には血液所見への副作用を認めている。著者の使用量は 1 匹当たり総量 12.5 mg であり、したがって血液所見には副作用は認められなかった。

Phenylhydrazine 誘導体の抗結核作用の研究については黒屋<sup>80)</sup>が Methylphenylhydrazine 塩酸塩の結核動物への影響を調べた報告によると、これを連続注射した結核海狸は対照に比して、結核変化に大差なく、貧血をきたすこともなかった。

白井<sup>81)</sup>は Acetylphenylhydrazine の連続注射は臓器の結核病変に著しい好影響を与え、明らかに臓器の結核形成を阻止することを認めた。しかし高度の貧血に陥った。武田・岡野・前島<sup>82)</sup>は p-Hydrazinophenylsulfonamide 塩酸塩について実験し、塩酸 Phenylhydrazine よりも毒性ならびに血液毒としての作用が著しく低く、総量 824 mg の使用で好結果を認め、p-glucosylhydrazinophenylsulfonamide<sup>83)</sup>についても同様な結果をみている。

浅野・浅井<sup>84)</sup>は含窒素異環化合物の抗結核性について研究し、in vitro で pyrazolon 系 50 種、Phenylhydrazine 系 11 種、Quinoline 系 16 種について検討した結果、3-Methyl-4-dodecyl-2-pyrazoline-5-one, 4-Hydrazinoquinazoline が有効な抗菌作用を有していることを認めた。

次に、脱感作により免疫が増加するか否かについてはまだ議論のあるところであるが、柳沢・勝山・金井<sup>85)</sup>は BCG 感作群に脱感作して有毒菌感染を行ない、その組織病変および組織内生菌数を追求した結果、BCG 接種群の病変および生菌数はいずれも軽少であり、再感染菌に対しては防御力の上昇を示さず、むしろ減退させた。会田<sup>86)</sup>も同様な実験を行ない、なお Middlebrook-Dubos 法による血中抗体量の推移を検討したが、結果は柳沢らと同様であり、再感染に対して脱感作の関与は明らかでなく、少量頻回注射群は対照群より病変が軽度であった。また脱感作は血中抗体量を上昇せしめなかった。

湯沢・羽鳥<sup>87)</sup>は BCG 接種後有毒菌感染を行ない、OT, GLT で脱感作して、その臓器病変および組織内生菌数を追求した結果、対照群, OT, GLT 脱感作群には大差なく、再感染に対して脱感作はその病変に防御力を与えず、したがって脱感作の効果は何か病巣の治癒機転に働くものであると考えた。

人体の脱感作研究は Brownlee, Madigan<sup>88)</sup>が非結核、結核、脱感作結核症に対するツあるいは BCG の皮内反応の差異を観察するために 1/100,000 より原

液濃度まで 49 日間 OT または菌体 Emulsion で脱感作し、1/100 ツでその脱感作効果を認め、また BCG 生菌を皮内に接種した結果、脱感作結核患者は未処置結核患者より組織損傷が少なかった。

著者はツ陰性海狸 19 匹を使用し、対照群 9 匹、脱感作群 10 匹に分けて実験を行なった。

感染群 6 週目より脱感作を開始し、脱感作注射には GLT を塩酸 Phenylhydrazine で処理し、生食液で稀釈したものをを用いた。10 倍液 0.1 ml より原液 0.2 ml にいたるまで濃度および量を増加しつつ、感染後 11 週まで隔日皮下注射を続け、その間対照群は放置して両群を比較観察した。

体重は両群とも感染後 2, 3 週は減少したが、その後増加し、10 週より再び両群ともに減少した。両群の平均体重曲線は注射群を上にしてほぼ平行線をたどっていた。

皮膚におけるツ反応は感染後 8 週目から対照群との間に差を生じ、11 週では脱感作群は陽性 1 例、疑陽性 1 例を除いて全例陰性となった。血液所見は注射前後に対照群と注射群との間にとくに著しい差異は認められなかった。

剖検所見では肉眼的所見は脱感作群のほうが対照群よりも病変がわずかに軽度であることが認められ、同時に行なった組織学的所見ならびに結核菌の培養成績も脱感作群が軽少であった。

塩酸 Phenylhydrazine 単独による結核動物への結核形成阻止的影響は前記した青木の報告によると少量使用群において 1 匹当たり合計 30 mg を使用しているが、効果少なく、これに反し多少阻止作用を有する Phenylhydrazine 処理 GLT に含まれる塩酸 Phenylhydrazine 量は 1 匹当たり合計 12.5 mg であった。GLT と結合せる塩酸 Phenylhydrazine は単独量 (12.5 mg) よりさらに少ない量と考えられる。

以上の実験から GLT と塩酸 Phenylhydrazine より生じた非結晶性沈澱による脱感作群は対照群よりも結核病変が軽く、個体内の生菌数も少なく、血液所見に対する副作用もないことが認められた。

著者はこの実験成績と前述せる諸家の成績ならびにこれに基づく考察を参照してさらに脱感作の機序について検討を進めんとするものである。

## 結 論

GLT を塩酸 Phenylhydrazine によつて処理し、生じた非結晶性沈澱をもつて結核海狸を脱感作した結果

- 1) 皮膚におけるツ反応は一定期間注射後消失するのを認めた。
- 2) 血液所見に及ぼす副作用は認められなかった。
- 3) 剖検、肉眼的所見は脱感作群において、対照群よりも軽度な病変を示した。

4) 臓器内結核菌定量培養成績は脱感作群に生菌数が少なかった。

5) 組織学的所見：門脈リンパ腺および脾臓の所見においては脱感作群が対照群より軽度であり、脾臓においては溶血像が認められた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜わった湯沢副所長、御校閲を賜わった隈部所長、岩崎部長、大林副部長、細菌検索に御援助を賜わった続木科長、齊藤悦子氏、病理検索に御援助を賜わった岩崎部長、岩井科長、青木、松崎、工藤賢治の諸先生ならびに終始御協力を賜わった横山元子氏、内山はな氏、新海那賀子氏に心から感謝いたします。

本論文は日本結核病学会第52回関東地方学会において発表した。

### 文 献

- 1) R. Koch : Deut. med. Wschr., 16 : 1029, 1890.
- 2) Bujwid : Bak. VI Kongress Polnischer Naturforscher & Ärzte zu Krakau, 1891.
- 3) R. Koch : Deut. med. Wschr., 17 : 101, 1189, 1891.
- 4) Dönitz : Deut. med. Wschr., 47 : 1289, 1891.
- 5) Baumgarten : Berl. Kli. Wschr., 19 : 464, 1891.
- 6) Borgherini : Wien med. Wschr., 5 : 195, 1891.
- 7) Pane : La Riforma med., 7 : 290, 1891.
- 8) Obolonsky : Wratsch, 30 : 701, 1891.
- 9) Levaschoff : Wratsch, 30 : 697, 1891.
- 10) Dixon : Philadelphia med. News, 940 : 58, 1891.
- 11) Guida : La Riforma med., 8 : 42, 1892.
- 12) Czaplewski & Roloff : Berl. Kli. Wschr., 29 : 722, 1892.
- 13) 北里 : Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Kht., 12 : 321, 1892.
- 14) Secchi : La Riforma med., 9 : 169, 1893.
- 15) Thorner : Deut. med. Wschr., 37 : 249, 1893.
- 16) Schiess-Bey & Kartules : Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Kht., 15 : 229, 1893.
- 17) Jacobi : Archiv. of Pediat., 7 : 192, 1891.
- 18) Nocard : Acad. de med., 26 : 476, 1891.
- 19) Yamagiva : Cent. Blatt Bak., 13 : 295, 1893.
- 20) Hess : Landwirtschaft Jahr. b.d. Schweiz, 8 : 394, 1894.
- 21) Gutmann : Monatschäfte f. prakt. Tierheilkunde, 6 : 433, 1895.
- 22) Bang : Deut. Zeit. f. Tiermed., 22 : 31, 1896.
- 23) Feser : Deut. Zeit. f. Tiermed. & Vgl. Path. Supplement Heft, 19, 1896.
- 24) Liebmann : Archiv. f. Path. Anat. & Physiol. u. f. Klin. Med., 144 : 123, 1896.
- 25) R. Koch : Deut. med. Wschr., 14 : 209, 1897.
- 26) Dauriac : La Progrès med., 49 : 425, 1897.
- 27) Stempel : Münch med. Wschr., 48 : 1347, 1897.
- 28) Huber : Berl. Klin. Wschr., 24 : 41, 1898.
- 29) Rande : Berl. Klin. Wschr., 7 : 137, 1898.
- 30) Schröder : Münch med. Wschr., 29 : 797, 1897.
- 31) Jez : Wien. Med. Wschr., 30 : 1374, 1897.
- 32) Baumgarten Walz : Cent. Blatt. Bak., 23 : 587, 1898.
- 33) Pirquet : Münch. med. Wschr., 1014 : 1497, 1907.
- 34) Manthoux : Compt. Rend. Acad. Sci., 147 : 502, 1908.
- 35) Schieck : Ext. Pul. Tbc., 2 : 105, 1928.
- 36) Klemperer : Therap. der Gegenw., 71 : 241, 1930.
- 37) Kutschera-Aichbergen : Beit. Klin. Tbk., 88 : 238, 1936.
- 38) Fernbach : Beit. Klin. Tbk., 81 : 301, 1932.
- 39) Hamburger : Bull. Soc. Franç. Dermat., 44 : 45, 1937.
- 40) Schroeder : Fortsch. Therap., 13 : 313, 1937.
- 41) Sylla : Therap. der Gegenw., 82 : 7, 1941.
- 42) Römer : Beit. Z. Klin. d. Tbk., 11 : 79, 1908.
- 43) Hamburger : Beit. Z. Klin. d. Tbk., 12 : 259, 1909.
- 44) Krause : Am. Rev. Tbc., 14 : 211, 1926.
- 45) Rich : Tr. Nat. Tbc. Ass., 27 : 149, 1931.  
: Bull. Johns Hop. Hosp., 54 : 232, 1934.  
: Rev. dimmunol, T 3 : 25, 1937.
- 46) Birkhaug : Acta tbc. scand., 11 : 199, 1937.
- 47) 貴島 : 結核, 8 : 1399, 1411, 1450, 1459, 昭5.
- 48) Derick, et al. : Am. Rev. Tbc., 32 : 218, 1935.
- 49) Brauch, Knoop : Am. Rev. Tbc., 35 : 247, 1937.
- 50) Higginbotham : Am. J. Hyg., 26 : 197, 1937.
- 51) Pagel : J. Path. & Bact., 44 : 643, 1937.
- 52) 磯 : 東京医学会雑誌, 55 : 70, 昭16.
- 53) 大原 : アレルギー, 1 : 29, 昭27.
- 54) 林 : 結核, 31 : 477, 昭31.
- 55) 山村・山口 : アレルギー, 6 : 375, 昭33.
- 56) 山口 : 医学研究, 28 : 1015, 昭33.
- 57) 木村他 : 結核, 33 : 320, 716, 昭33.
- 58) 前田 : 大阪大医学雑誌, 10 : 1099, 昭33.
- 59) Favour : Adv. in Tbc. Res., 4 : 219, 1951.  
: Proc. Exp. Biol. Med., 67 : 502, 1948.  
: Am. Rev. Tbc., 60 : 212, 1949.
- 60) 村尾他 : 神戸医大紀要, 15 : 163, 170, 昭34.

- 61) 糟谷：東京医事新誌，60：787，昭11.
- 62) Seibert：Am. Rev. Tbc., 59：86，1949.  
岡本・柿本：結核研究委員会細菌科会報告，  
昭25～28.
- 63) Ebersson：Am. Rev. Tbc., 10：681，1924.  
貝原・高木：日本医学，3371：411，昭19.
- 64) 羽鳥：結核，34：733，昭34.
- 65) Ramon：Comp. Rend. Soc. Biol., 86：661，  
711，813，1922.
- 66) 羽鳥：結核，34：411，昭34.
- 67) 柳沢 他：ツベルクリン反応（金原出版），120，  
昭30.
- 68) 小川 辰：結核，24：19，昭24.
- 69) 若井：札幌医誌，7：247，昭30.
- 70) 山村 他：結核のアレルギー（医学書院），107，  
昭31.
- 71) 岩崎 他：日本臨牀結核，12：413，昭28.
- 72) 若井：札幌医誌，7：247，253，昭30.
- 73) 橋本：結核研究の進歩，20：121，昭32.
- 74) 板沢 他：十全医学会雑誌，58：611，昭31.
- 75) Nègre：結核菌の脂質と結核症（堀等訳，医学  
書院），97，昭25.
- 76) 深津：呼吸器診療，13：271，昭33.
- 77) 吉田：医療，12：359，昭33.
- 78) 丸山 他：日本医事新報，1795：14，昭33.
- 79) 青木：実験医学雑誌，4：748，昭4.  
：日本細菌学雑誌，9：289，433，745，  
昭29；10：867，919，昭30.
- 80) 黒屋：実験医学雑誌，4：847，昭4.
- 81) 白井：実験医学雑誌，5：664，昭5.  
南： ” ” ，8：1075，昭8.
- 82) 武田・岡野・前島：日本細菌学雑誌，4：131，  
135，昭24.
- 83) ” ” ” ” ” ” ，5：35，  
339，昭25.
- 84) 浅野・浅井：薬学研究，78：450，昭33.
- 85) 柳沢・勝山・金井：日本細菌学雑誌，10：839，昭30.
- 86) 会田：新潟医学会雑誌，72：861，昭33.
- 87) 湯沢・羽鳥：未発表.
- 88) Brownlee, Madigan：Ciba Foundation Sympo-  
sium on Exp. Tbc., 211，1955.