

マウス結核症に関する研究

第 16 報 BCG 前処置によつて得られる結核菌に対する抵抗と 百日咳ワクチン前処置によつて獲得する非特異的な結核 菌に対する抵抗に与える副腎皮質ホルモンの影響

鈴木 忠 蔵

北里研究所 (指導 水之江公英)

受付 昭和 35 年 12 月 20 日

緒 言

百日咳ワクチンをマウスの腹腔内に注射すると、結核菌の攻撃に対して抵抗を獲得する。

すなわち結核菌に対する非特異的抵抗である。この非特異的な抵抗とわれわれの考えている狭い意味の免疫すなわち特異的抵抗とが本質的にどこが異なるか、免疫を追求するさいに、非特異的な抵抗の面をつかまえて、免疫と混同してはいないか、免疫を研究する場合、この免疫と非特異的抵抗の実質的の差を解明することがまず重要なことと考えられる。

BCG をマウスに注射して前処置した場合は、百日咳ワクチンを注射した場合と同様な非特異的な結核菌に対する抵抗と、狭義の意味の免疫との両者をマウスに与えるはずである。

著者は、まず BCG を注射、前処置後 1, 2, 3 週ならびに 6 週に強毒人型結核菌で攻撃、BCG 前処置によつて得られる結核菌に対する抵抗がいかに現われてくるかをみた。その結果 BCG 前処置後 3 週に結核菌に対する強い抵抗がみられたので、以後の実験はすべて BCG 前処置後 3 週で攻撃した。攻撃前の BCG 前処置期間中と、攻撃後に強力合成副腎皮質ホルモン製剤プレドニンを投与して、BCG 前処置後 3 週に現われてくる結核菌に対する抵抗にいかなる影響を与えるかをみた。また百日咳ワクチン前処置によつても蔡¹⁾の報告のとおり、前処置後 3 週でかなりの結核菌に対する抵抗が得られるので、まず前処置による結核菌に対する抵抗の差をみた。続いて BCG 前処置の場合と同様、前処置中および攻撃後プレドニンを投与して百日咳ワクチンによつて得られる結核菌に対する抵抗に与えるプレドニンの影響をみた。

以下その詳細を報告して御批判を仰ぎたいと思う。

実験材料ならびに方法

1) 前処置に用いた BCG 菌液には、慶応義塾大学医学部細菌学教室分与の BCG 株の小川培地 10 日間

培養のものを用い、成書に記載のとおりの方法に従つて 1 mg/ml の菌液を作り、その 0.1 ml をマウスの皮下に注射した。

2) また前処置に使用した百日咳ワクチンは当研究所製百日咳ワクチンで 24bil/ml の菌濃度を有するもの、その 0.1 ml をマウスの腹腔内に注射して前処置した。

3) 攻撃に用いた強毒人型結核菌は当研究所保存の黒野株である。菌液は 1 mg/ml の菌液を成書に記載のとおり作製、その 0.1 ml すなわち 0.1 mg (湿菌量) をもつてマウスの尾静脈内に注射攻撃した。

4) マウスは浜松農業組合から購入した ddN 系マウスで、体重 14 ~ 15 g のものを用い飼料はオリエンタル酵母工業株式会社製固型飼料を使用した。

5) 第 1 実験では BCG 前処置後、1, 2, 3 週さらに 6 週に、また百日咳ワクチン前処置群は前処置後 3 週に攻撃した。第 2 および第 3 実験では BCG ならびに百日咳ワクチン両者とも前処置後 3 週に攻撃した。第 2 実験では前処置前 1 週より強力合成副腎皮質ホルモン製剤プレドニン (塩野義製薬株式会社製) 0.1 mg の水性懸濁液を週 2 回皮下に投与、攻撃 5 日前に中止した。また第 3 実験では攻撃と同時にプレドニン 0.1 mg の水性懸濁液を週 2 回、実験継続中投与した。

6) 各群とも攻撃後 3 週目に 2 ~ 3 匹のマウスを屠殺、第 1 実験では肺のみ、第 2 および第 3 実験では肺ならびに脾の重量を測定したのち、各臓器ごとに 1 % 苛性曹達液 10 ml を加えてホモジナイザーで摩砕、それをさらに 1 % 苛性曹達で 10 倍稀釈を行ない、適当な稀釈の前後の 0.1 ml を 2 本の小川培地に培養、4 週間後に集落を数え、全臓器中の生菌単位を算出した。

7) 残りのマウスは生死を観察した。また斃死マウスについては、解剖して肺の所見、すなわち全肺に充血と無数の結節で、ちようど莓のような肉眼的所見のみられるものを結核死と判定した。

実験成績

〔第1実験〕 BCG 前処置マウスの、前処置後の期間と結核菌に対する抵抗との関係および百日咳ワクチン前処置マウスとの比較

1) BCG 前処置後 1 週で攻撃した場合

a) 体重の変動

図1のように、無処置群は攻撃後2週の半ばまでは体重も増加しているが、その後徐々に減少、攻撃後4週に急激に減少している。一方 BCG 前処置群は攻撃後1週の間体重は増加しているが、その後ほとんど増減なく横這いの状態であつた。

b) 攻撃後3週のマウスの肺の重量および生菌単位

対照群のマウスの肺の重量は0.6と0.5gで平均重量0.55g、これに比してBCG前処置群は0.3および0.4gで平均重量は0.35gであつた。また対照群の生菌単位は 44.5×10^6 、および 11.5×10^6 で平均 26×10^6 、一方 BCG 前処置では 4.5×10^6 および 10.5×10^6 で平均 7.5×10^6 であつた。

c) マウスの斃死状態ならびに生残日数中央値

対照群の残りマウスの斃死状態は、攻撃後3週に7匹中6匹が斃死し、残り1匹は攻撃後8週に斃死した。その生残日数中央値は18日であつた。一方 BCG 前処置群では、攻撃後3, 4, 5, 6, 7, 8週および11週に1匹宛、合計7匹が全部斃死して生残日数の中央値は37日であつた。

図1 第1実験におけるマウスの体重曲線

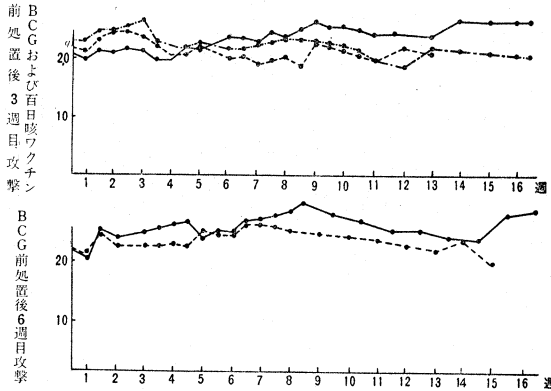
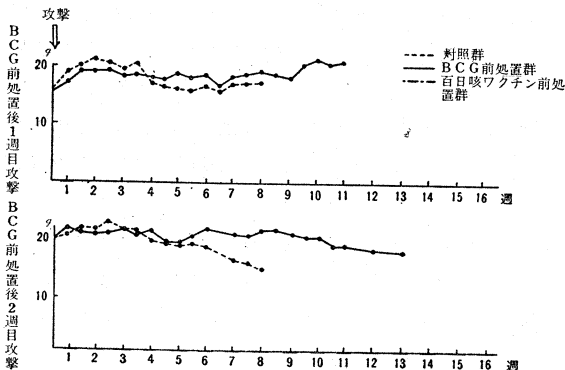
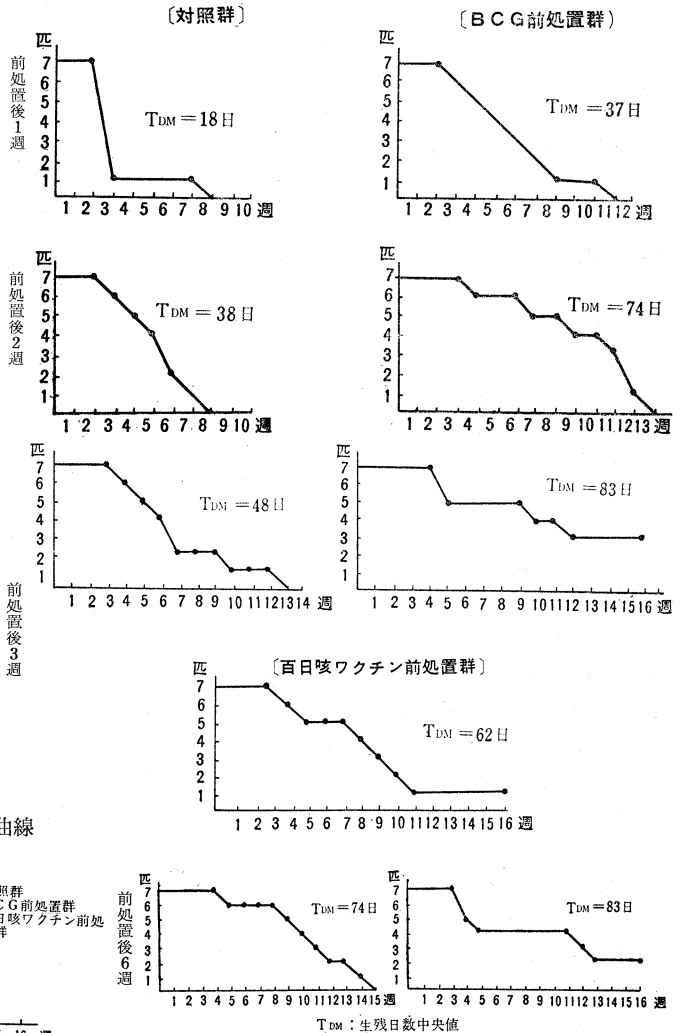


図2 マウスの斃死状態と生残日数中央値 (第1実験)



2) BCG 前処置後 2 週で攻撃した場合

a) 体重の変動

無処置群は攻撃後2週までは徐々に体重の増加がみられたが、以後3週より減少していった。一方 BCG 前処置群は攻撃後、1週半ばまではやや増加し、以後

横這いの状態で増減がなかつたが、攻撃後9週くらいより徐々に減少していった。詳細は図1に示す。

b) 攻撃後3週のマウスの肺の重量および生菌単位
 対照群のマウスの肺の重量は0.5および0.6gで、平均0.55gであつた。BCG前処置群では0.4ならびに0.3gで平均重量は0.35gであつた。対照群の生菌単位は 25.5×10^6 および 86×10^6 で平均生菌単位は 55.7×10^6 、一方BCG前処置群は 8×10^6 ならびに 6×10^6 で平均生菌単位は 7×10^6 であつた。

c) マウスの斃死状態ならびに生残日数中央値
 対照群マウスは攻撃後3, 4および5週に1匹宛, 6週に2匹, さらに7および8週に各1匹宛斃死してその生残日数中央値は38日であつた。BCG前処置群は攻撃後4, 7, 9週および11週に1匹宛, そして12週に2匹, さらに13週に1匹斃死して生残日数の中央値は74日であつた。

3) BCGおよび百日咳ワクチン前処置後3週で攻撃した場合

a) 体重の変動

無処置マウスの体重は攻撃後2週までは増加, 3週より4週にかけて減少したが, 以後は横這いの状態であつた。BCG前処置群は攻撃後4週くらいまではほとんど変わらなかつたが, 以後わずかに増加している。百日咳ワクチン前処置群は大体無処置群と平行している。すなわち攻撃後3週の半ばまで体重は増加して以後減少5週ころより横這いで増減がほとんどなかつた。詳細は図1のごとし。

b) 攻撃後3週のマウスの肺の重量および生菌単位
 対照群マウスの肺の重量は0.5および0.3gで平均重量は0.4gであつた。BCG前処置群は0.3ならびに0.3gで平均重量は0.3g, 百日咳ワクチン前処置群は0.3と0.5gで平均重量は0.4gであつた。

対照群の生菌単位は 98×10^6 , 112×10^6 で平均生菌単位は 105×10^6 であつた。BCG前処置群は2匹とも 0.1×10^6 , 百日咳ワクチン前処置群は 30×10^6 および 20×10^6 で、平均 25×10^6 であつた。

c) マウスの斃死状態ならびに生残日数中央値
 対照群マウスは攻撃後4, 5, 6週におのおの1匹, 7週に2匹そして10および11週にそれぞれ1匹計7匹全部斃死し, その生残日数中央値は48日であつた。BCG前処置群マウスは攻撃後5週に2匹そして10および12週におのおの1匹計4匹斃死して, 残りの3匹は攻撃後16週以上生残した。その生残日数中央値は83日であつた。百日咳ワクチン前処置群は攻撃後4, 5, 8, 9, 10および11週にそれぞれ1匹計6匹斃死して, 1匹のみ攻撃後16週以上生残した。その生残日数中央値は62日であつた。

4) BCG前処置後6週で攻撃した場合

a) 体重の変動

図1にみられるように, 無処置群マウスの体重は攻撃後2週のはじめに若干減少して, 以後ほとんど増減なく横這いであつたが攻撃後14週の半ばに急に減少して最後の1匹が斃死した。前処置後1, 2, 3週における無処置群マウスの体重の変動とは異なつてゐる。BCG前処置群の体重は途中若干の増減を繰り返して横這いの状態であつた。

b) 攻撃後3週のマウスの肺の重量および生菌単位
 対照群マウスの肺の重量は0.5および0.7gで平均0.6g, BCG前処置群は0.4ならびに0.3gで平均重量は0.35gであつた。対照群マウスの全肺の生菌単位は 9×10^6 および 43.5×10^6 で平均 26×10^6 , 一方BCG前処置群は 1.9×10^6 と 0.3×10^6 で平均 1.1×10^6 であつた。

c) マウスの斃死状態ならびに生残日数中央値
 対照群マウスは攻撃後5, 9, 10, 11, 12, 14および

表1 肺の重量ならびに生菌単位 (第1実験)

前処置後	重量および生菌単位 前処置	重 量 (g)		生菌単位 (10^6)	
1 週	対照	0.6	0.55	44.5	26
	BCG	0.3	0.35	4.5	7.5
2 週	対照	0.5	0.55	25.5	55.7
	BCG	0.4	0.35	8	7
3 週	対照	0.5	0.4	98	105
	BCG	0.3	0.3	0.1	0.1
	百日咳 ワクチン	0.3	0.4	20	25
6 週	対照	0.5	0.6	9	26.3
	BCG	0.4	0.35	1.9	1.1

前処置に用いたBCGの生菌単位 = 3.3×10^8
 前処置後1週の攻撃生菌単位 = 3×10^6
 " 2 " = 2.5×10^6
 " 3 " = 4×10^6
 " 4 " = 1.8×10^6

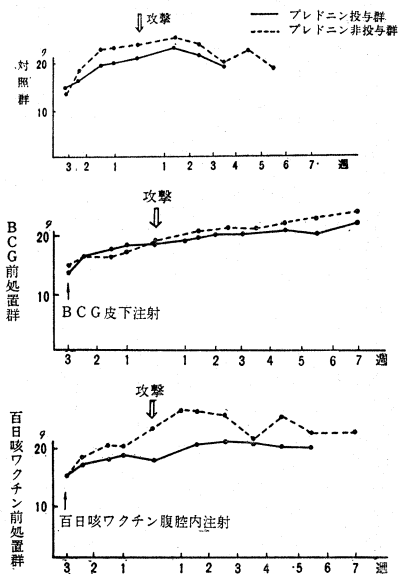
15週にそれぞれ1匹、計7匹全部が斃死、その生残日数中央値は74日であつた。BCG前処置群マウスは攻撃後4週に2匹、5週に1匹、そしてさらに12および14週におのおの1匹、計5匹斃死、2匹が16週以上生残した。その生残日数中央値は83日であつた。

〔第2実験〕 BCG および百日咳ワクチン前処置中に投与した場合のプレドニンの影響

a) マウスの体重の変動

図3に示すごとく、前処置期間に对照群および百日咳ワクチン前処置群のプレドニン投与群は体重の増加が非投与群より悪い。BCG前処置マウスではプレドニン投与群も非投与群もほとんど差がなく、ちょうど对照および百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン投与群と同一の体重曲線を攻撃前に示した。攻撃後の体重は对照マウスではプレドニン投与および非投与群も攻撃後2週の半ばから減少していった。BCG前処置マウスではプレドニン投与群も非投与群も攻撃後もほとんど減少することなく、わずかず増加していったが攻撃後4週ころよりプレドニン投与群のほうが横這いになつて非投与群との間に差が生じた。百日咳ワクチン前処置マウスではプレドニン投与群も非投与群も若干の増減はあつたが、ほとんど横這いの状態であつた。

図3 第1実験におけるマウスの体重曲線



b) 攻撃後3週のマウスの肺ならびに脾の重量および生菌単位

对照マウスのプレドニン非投与群では、肺の重さは0.4 および 0.5 g で平均 0.45 g、脾は2匹とも0.4 gであつた。プレドニン投与对照群では、肺の重量は0.4ならびに0.5 g で平均重量は0.45 g、脾の重さは

0.4 および 0.6 g で平均 0.5 g であつた。BCG前処置マウスのプレドニン非投与群の全肺の重さは2匹とも0.4 g、また脾の重量はともに0.6 g、一方BCG前処置のプレドニン投与群では、肺の重量は0.5 および 0.7 g で平均 0.6 g、また脾の重さはともに0.6 g であつた。百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン非投与群では、肺の重さは0.5 および 0.4 g で平均 0.45 g、脾の重量は0.6 ならびに 0.5 g で平均 0.55 g、百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン投与群では、肺の重さはともに0.6 g、脾の重量は0.4 および 0.5 g で平均 0.45 g であつた。

对照マウスのプレドニン非投与群の全肺の生菌単位は 38×10^6 および 43×10^6 で平均は 40.5×10^6 、また脾の生菌単位は 250×10^6 ならびに 71.5×10^6 で平均 111×10^6 であつた。对照マウスのプレドニン投与群の全肺の生菌単位は 1.5×10^6 および 30×10^6 で平均値は 16×10^6 、脾の生菌単位は 1.5×10^6 ならびに 150×10^6 で平均は 76×10^6 であつた。BCG前処置マウスのプレドニン非投与群の生菌単位は 1×10^6 および 6×10^6 で平均 3.5×10^6 、また脾の生菌単位は 2×10^6 および 3×10^6 で平均 2.5×10^6 、一方BCG前処置マウスのプレドニン投与群の肺の生菌単位は 58.5×10^6 および 16×10^6 で平均 37×10^6 、脾の生菌単位は 35×10^6 ならびに 52×10^6 で平均値は 44×10^6 であつた。百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン非投与群の肺の生菌単位は 4.5×10^6 および 19×10^6 で平均 11.7×10^6 、脾の生菌

表2 肺および脾の重量ならびに生菌単位 (第2実験)

前処置	プレドニン	肺		脾	
		重量 (g)	生菌単位 (10^6)	重量 (g)	生菌単位 (10^6)
対	P	0.4	38	0.4	250
		0.5	43	0.4	71.5
照	P	0.4	1.5	0.4	1.5
		0.5	30	0.6	150
BCG	P	0.4	1	0.6	2
		0.4	6	0.6	3
P	P	0.5	58.5	0.6	35
		0.7	16	0.6	52
百日咳ワクチン	P	0.5	4.5	0.6	14
		0.4	19	0.5	22
P	P	0.6	4.5	0.4	8
		0.6	32.5	0.5	42

P: プレドニン投与群

前処置に用いたBCGの生菌単位 = 1.1×10^6

攻撃生菌単位 = 1.2×10^6

単位は 14×10^6 ならびに 22×10^6 で平均 18×10^6 , 一方百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン投与群の肺の生菌単位は 4.5×10^6 および 32.5×10^6 で平均し 18.5×10^6 , また脾の生菌単位は 8×10^6 ならびに 42×10^6 で平均値は 25×10^6 であつた。

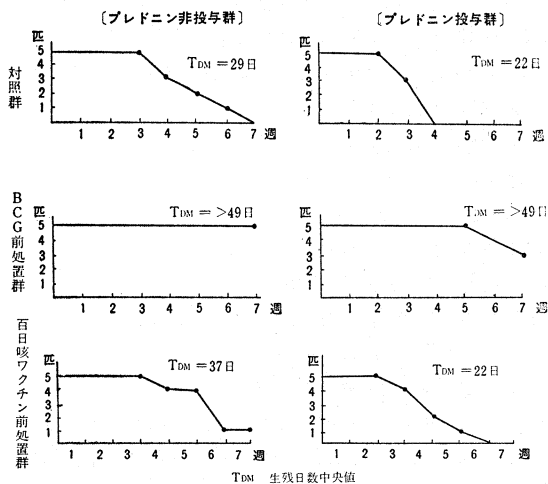
c) マウスの斃死状態ならびに生残日数中央値

対照マウスのプレドニン非投与群は攻撃後4週に2匹, 5, 6 および7週に1匹宛斃死して, その生残日数中央値は29日, 一方対照マウスのプレドニン投与群マウスは攻撃後3週に2匹, そして4週に3匹斃死して, その生残日数中央値は22日であつた。

BCG 前処置マウスのプレドニン非投与群では5匹全部が攻撃後7週以上生残して, その生残日数中央値は49日以上, BCG 前処置マウスのプレドニン投与群では攻撃後6週と7週に1匹宛斃死, 残り3匹は攻撃後7週以上生残, その生残日数中央値は49日以上であつた。

百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン非投与群では, 攻撃後4週に1匹, 6週に3匹斃死, 残り1匹は攻撃後7週以上生残して, その生残日数中央値は37日であつた。一方百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン投与群では, 攻撃後3週に1匹, 4週に2匹, 5週に1匹そして6週に1匹と計5匹全部が斃死, その生残日数中央値は22日であつた。

図4 マウスの斃死状態と生残日数中央値 (第2実験)



[第3実験] BCG および百日咳ワクチン前処置マウスに攻撃後投与した場合のプレドニンの影響

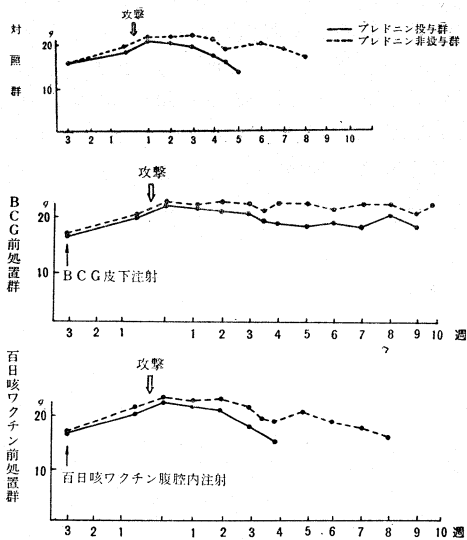
a) 体重の変動

前処置後攻撃するまでは対照, BCG 前処置および百日咳ワクチン前処置マウスにおいても, プレドニン投与群も非投与群もほとんど差がなく体重が増加している。攻撃するまでは同様な条件すなわちプレドニンを投

与していないので当然であるが, 攻撃と同時にプレドニン投与を開始すると, 投与群のほうは非投与群に比して体重の減少が大きい。

対照マウスのプレドニン投与群では攻撃後1週の半ばより徐々に減少しはじめ, 2週の後半になつて急激に減少している。非投与群では攻撃後3週まではほとんど増減がないが以後徐々に減少している。BCG 前処置マウスのプレドニン投与群の体重は攻撃後3週に若干減少して, 以後は横這いの状態, 一方非投与群は攻撃後もほとんど変動がなかつた。百日咳ワクチン前処置マウスでは, プレドニン投与群は対照マウスのプレドニン投与群と全く同様な体重の変動を示している。すなわち攻撃後1週の半ばより徐々に減少し, 2週の後半より急激に減少している。一方プレドニン非投与群の体重は, 攻撃後2週の後半に徐々に, そして3週になつてかなり減少し, 4週から5週の半ばまで増減なく, 以後減少している。

図5 第3実験におけるマウスの体重曲線



b) 攻撃後3週のマウスの肺ならびに脾の重量および生菌単位

対照マウスのプレドニン非投与群の肺の重さは0.6, 0.9 および 0.6 g で平均 0.7 g, 脾は0.6, 0.5 ならびに 0.5 g で平均 0.53 g, 一方対照マウスのプレドニン投与群の肺の重量は1.0, 0.9 および 0.8 g で平均 0.9 g, 脾の重量は0.3, 0.4 ならびに 0.4 g で平均 0.37 g であつた。

BCG 前処置マウスのプレドニン非投与群の肺の重さは, 0.4 および 0.5 g で平均 0.45 g, 脾の重量は0.5 および 0.4 g で平均 0.45 g, 一方 BCG 前処置マウスのプレドニン投与群の肺の重量は2匹とも0.6 g, そして脾の重さは0.4 および 0.3 g で平均 0.35 g

であつた。

百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン非投与群の肺の重さは 0.6 および 0.7 g で平均 0.65 g, 脾の重量は 0.5 ならびに 0.4 g で平均重量は 0.45 g, 一方百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン投与群の肺の重量は 1.0 および 0.9 g で平均 0.95 g, 脾の重さは 0.3 および 0.3 g で平均 0.3 g であつた。

対照マウスのプレドニン非投与群の全肺の生菌単位は 31.5×10^6 , 200×10^6 および 39.5×10^6 で平均 90.3×10^6 , 脾の生菌単位は 47.5×10^6 , 200×10^6 および 51.5×10^6 で平均 99.6×10^6 , 一方対照マウスのプレドニン投与群の全肺の生菌単位は 97×10^6 , 61.5×10^6 および 53×10^6 で平均 70.5×10^6 , また脾の生菌単位は 150×10^6 , 200×10^6 , そして 300×10^6 で平均 216.3×10^6 であつた。

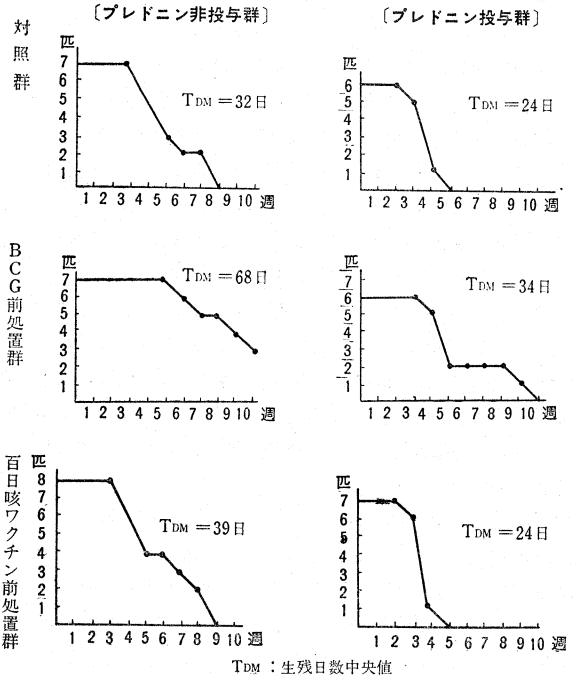
BCG 前処置マウスのプレドニン非投与群の全肺の生菌単位は 7×10^6 および 4×10^6 で平均 5.5×10^6 , 脾の生菌単位は 4×10^6 ならびに 3.5×10^6 で平均 3.75×10^6 , 一方 BCG 前処置マウスのプレドニン投与群の全肺の生菌単位は 41×10^6 および 100×10^6 で平均 70.5×10^6 , また脾の生菌単位は 4×10^6 ならびに 24.5×10^6 で平均 14.25×10^6 であつた。

表 3 肺および脾の重量ならびに生菌単位 (第3実験)

臓器	プレドニン	肺		脾		生菌単位 (10^6)	生菌単位 (10^6)		
		重量 (g)	生菌単位 (10^6)	重量 (g)	生菌単位 (10^6)				
対照	P	0.6		31.5		0.6	47.5		
		0.9	0.7	200	90.3	0.5	0.53	200	99.6
		0.6		39.5		0.5		51.5	
	P	1.0		97		0.3		150	
		0.9	0.9	61.5	70.5	0.4	0.37	200	216.3
		0.8		53		0.4		300	
BCG	P	0.4	0.45	7	5.5	0.5	0.45	4	3.75
		0.5		4		0.4		3.5	
	P	0.6		41	70.5	0.4		4	
		0.6	0.6	100		0.3	0.35	24.5	14.25
百日咳ワクチン	P	0.6	0.65	18.5	47.5	0.5	0.45	41	48.25
		0.7		76.5		0.4		55.5	
	P	1.0		150	89.5	0.3		59	
		0.9	0.95	29		0.3	0.3	80	69.5

P: プレドニン投与群
前処置に用いた BCG の生菌単位 = 5.3×10^6
攻撃生菌単位 = 1.7×10^6

図 6 マウスの斃死状態と生残日数中央値 (第3実験)



百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン非投与群の全肺の生菌単位は 18.5×10^6 および 76.5×10^6 で平均 47.5×10^6 , 脾の生菌単位は 41×10^6 および 55.5×10^6 で平均 48.25×10^6 , 一方百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン投与群の全肺の生菌単位は 150×10^6 および 29×10^6 で平均 89.5×10^6 , また脾の生菌単位は 59×10^6 および 80×10^6 で平均 69.5×10^6 であつた。

c) マウスの斃死状態ならびに生残日数中央値

対照マウスのプレドニン非投与群は、攻撃後 4, 5 週にそれぞれ 2 匹宛, そして 6 週に 1 匹, さらに 8 週に 2 匹斃死して, その生残日数中央値は 32 日, プレドニン投与群マウスは, 攻撃後 3 週の終りに 1 匹, 4 週に 4 匹, 5 週に 1 匹, 計 6 匹全部が斃死, その生残日数中央値は 24 日であつた。

BCG 前処置マウスのプレドニン非投与群では, 攻撃後 6, 7, 9 および 10 週にそれぞれ 1 匹斃死, 残り 3 匹は 攻撃後 10 週以上生残, その生残日数中央値は 68 日, 一方プレドニン投与群マウスは攻撃後 4 週に 1 匹, 5 週に 3 匹, そして 9 および 10 週にそれぞれ 1 匹斃死, その生残日数中央値は 34 日であつた。

百日咳ワクチン前処置マウスのプレドニン非投与群では, 攻撃後 4 および 5 週にそれぞれ 2 匹, そして 7 および 8 週に 1 匹宛, 9 週にまた 2 匹斃死して, その生残日数中央値は 39 日, 一方プレドニン投与群では, 攻撃後 3 週に 1 匹, そして大半の 4 匹が攻撃後

4週に、そして残りの1匹が5週に斃死、その生残日数中央値は24日であつた。

考 案

以上の成績からみると、マウスは生後の日数が経過すればするほど、結核菌に対する抵抗が強くなることがマウスの斃死の状態および生残日数中央値からうかがえる。

このさい感染させられた結核菌のマウス肺内における増殖は、攻撃した場合の感染生菌単位が若干異なるのはつきりいえないが、また前処置後2および3週に攻撃したさいの無処置群のマウスの肺の生菌単位が若干多くなつてはいるが、生後の日数とは関係なく、攻撃後3週までは一様に増殖しているように思われる。すなわち結核菌のマウス肺内の増殖は生後の日数とは関係なく、一様に増殖しているようであるが、致死作用は生後の日数の浅いほど強く、大きくなるに従つて弱くなる傾向にあつた。BCG前処置群マウスの肺の生菌単位と無処置群マウスの肺の生菌単位の比は、前処置後1週攻撃の場合は約1/3.5、前処置後2週攻撃の場合は約1/8、前処置後3週攻撃の場合は1/1,050、そして前処置後6週攻撃の場合は1/26であつて、前処置後1週より2週は少なく、さらに前処置後3週になると極端に肺の生菌単位は少ない。すなわち肺内の菌増殖が抑圧されている。ところが前処置後6週になると、前処置後3週の場合よりかえつて肺の生菌単位は多い。一方マウスの斃死の状態をみると、生残日数中央値は前処置後1週に攻撃した場合は対照群18日に対してBCG前処置群37日、前処置後2週に攻撃した場合前者の38日に対して後者74日、前処置後3週に攻撃した場合前者48日に対して後者83日、前処置後6週に攻撃した場合前者74日に対して後者83日であつた。これらの成績よりみると、結核菌に対する抵抗は前処置後1週より2週が強く、さらに前処置後3週になると急速に強い抵抗を示し、6週になるとかえつて弱い感を受ける。これらの現象について、著者は次のような解釈をもっている。すなわち前処置後1週における結核菌に対する抵抗は、狭い意味の特異的な抵抗すなわち免疫ではなくして、百日咳ワクチン等によつて得られるような非特異的抵抗であり、前処置後2週にはその非特異的抵抗に加えて、特異的な抵抗すなわち免疫が徐々に出て、前処置後1週より強くなり、さらに前処置後3週になると特異的な抵抗すなわち免疫がさらに強くなつて、それに非特異的抵抗が加わり、前処置後2週よりぐつと強くなるのであろう。しかし前処置後6週になるとかえつて前処置後3週より結核菌に対する抵抗が低下している。この時期になるとマウスはアレルギー状態となり、攻撃で注入された結核菌と反応して、宿主マウスの

体内の状態を変え、獲得した免疫を混乱させ、結核菌の増殖に好都合になるためであらう。

BCG前処置後3週でもつとも強い結核に対する抵抗が得られたので、以後の実験はBCG前処置後3週で攻撃することにした。

第2実験では、前処置をして攻撃する間に強力合成副腎皮質ホルモンプレドニンを投与して、このホルモンの獲得する結核菌に対する抵抗への影響をみた。対照群では、肺ならびに脾における生菌単位はプレドニン投与群のほうが非投与群よりやや少ないが、このくらいの差では有意の差とはいいがたい。すなわち感染前4週より週2回0.1mgのプレドニンを投与、感染5日前に投与を中止したのでは、感染に与えるプレドニンの影響はマウス体内における結核菌の増殖についてはほとんど認められない。しかしマウスの斃死状態からみると、プレドニン非投与群のほうが投与群よりわずかに生き延びている。

BCG前処置中にプレドニンを投与すると、マウス体内の結核菌の増殖を阻止する力も弱くなり、斃死するマウスも現われてくる。対照マウスと比較してみると、生菌単位では、BCG前処置群のプレドニン非投与群は肺および脾ともに1/12～1/44であつた。BCG前処置マウスのプレドニン投与群の生菌単位は肺では対照群とほとんど変りがない。ただ脾の生菌単位が対照群のそれと比較してわずかに少ない。しかしマウスの斃死では相当な差が現われている。百日咳ワクチン前処置群ではプレドニン投与によつて肺および脾の生菌単位は非投与群に比しわずかに多いようであるが、マウスはかなり早く斃死している。すなわち第2実験における成績をみると、前処置中に投与したプレドニンの影響は、BCG前処置群のみにおいて肺および脾の生菌単位が非投与群より多くなつていて、対照群および百日咳ワクチン前処置群では、肺および脾の生菌単位はプレドニンを投与してもほとんど変化がなかつた。しかし対照BCG前処置および百日咳ワクチン前処置ともプレドニン投与群は非投与群より早期にマウスが斃死している。百日咳ワクチン前処置マウスではプレドニン非投与群は、無処置マウスのプレドニン非投与群より斃死が遅くしたがつて生残日数中央値も長い。

攻撃後プレドニンを投与してその影響をみると、肺の重さは対照、BCGおよび百日咳ワクチン前処置マウスにおいてプレドニン投与群のほうが非投与群に比較して重い。脾の重さは肺とは逆に非投与群より投与群は軽量である。肺および脾の生菌単位は対照マウスの肺の生菌単位のみを除いて、他は全部プレドニン投与群のほうが非投与群より多くなつてはいる。中でもBCG前処置マウスにおいてそれが著しい。すなわちこのマウスのプレドニン投与群の肺の生菌単位は非投与群の約13倍、

また脾ではやはりブレドニン投与群の生菌単位は非投与群の約4倍であつた。

ブレドニンを投与しないほうではBCG前処置マウスがもつとも長く生き延び、ついで百日咳ワクチン前処置マウス、もつとも短いのが対照マウスであつた。ブレドニンを投与すると、対照、BCG前処置および百日咳ワクチン前処置マウスとも投与しないときよりも早期に斃死した。とくに百日咳ワクチン前処置マウスはブレドニンを投与すると、無処置マウスにブレドニンを投与したときと全く同様に斃死していく。BCG前処置マウスは前2者より若干遅れて斃死する。

以上の成績より、前処置中でもまた攻撃後にブレドニンを投与しても非投与群より肺および脾の生菌単位は多くなる。とくに強く肺ならびに脾の結核菌の増殖を阻止するBCG前処置マウスにその傾向が強い。またブレドニンを投与するとどの前処置マウスでも非投与群より早期に斃死している。百日咳ワクチン前処置マウスではブレドニンを投与すると、対照マウスのブレドニン投与群と肺の生菌単位はほとんど同数で、またマウスもほとんど同様に斃死している。BCG前処置マウスにブレドニンを投与すると対照および百日咳ワクチン前処置マウスにブレドニンを投与したときと肺の生菌単位はほとんど同数になるが、マウスは後2者より遅れて斃死する。すなわちBCG前処置の場合には百日咳ワクチン前処置または対照マウスにブレドニンを与えたときと同様な生菌単位になるようにブレドニンを投与しても、後2者より遅く斃死する。これがブレドニンを投与してもとれない特異的な抵抗すなわち免疫というべきものであろうか。

副腎皮質ホルモンを臨床に用いた報告または動物実験において治療のさいに使用した報告はきわめて多い。免疫に与える影響をみた報告に、Germuth, F. G. ら²⁾³⁾、Solotorovsky, M. ら⁴⁾、Kilbourne, E. D.⁵⁾ および Bowen, S. T. ら⁶⁾ の報告があるが、その数は少ない。Germuth らは兎を用い結晶卵白を用いて Arthus 反応と抗体産生の有様をみてその両者を抑制することを述べている。

Solotorovsky らは結核菌を、Kilbourne は influenza avirus を、また Bowen らは *S. typhimurium* を用いて実験し、Cortisone 投与は免疫に不利であることを述べている。また Foley, J. ら⁷⁾ は抗体産生を障害することを述べている。

副腎皮質ホルモンを実験結核症に用いた報告では、実験動物および実験方法は様々で、その結果もこれらのホルモンが動物の結核症を悪化させるもの^{8)~26)}と、あまり影響を及ぼさぬとするもの^{27)~36)}とがある。これらの動物実験ではその多くが肉眼的剖検所見ならびにその病理組織学的所見が主で、細菌学的観察によつたもの

に乏しい。著者の対照マウスにおけるホルモンの影響をみると、肺における生菌単位には大した影響はみられないが、マウスの斃死は常にホルモン投与群のほうが非投与群より早かつた。

該ホルモンの作用機序については、米国の医学研究委員会³⁷⁾の結論として、Cortisone は小血管の反応性を減少せしめることを強調し、Cortisone 自身は *in vitro* で菌に対してなんらの作用をも呈しないと述べている。また Lurie³⁸⁾ は Cortisone により貪食機能が賦活されるというが、この点については異論があり、Spain³⁹⁾、小松⁴⁰⁾、津田⁴¹⁾、および勝⁴²⁾ は Macrophage の貪食作用の低下することを述べている。

著者は百日咳ワクチン前処置マウスにホルモン注射して、対照マウスのホルモンを投与した群と、肺の生菌単位およびマウスの斃死の状態からみて、ほとんど変わらない成績を得た。ホルモンを投与し、網内系細胞の機能を減退させることによつて、百日咳ワクチン前処置マウスが対照マウスの同様ホルモンを投与したものと変わらないならば、百日咳ワクチン前処置すなわち非特異的な抵抗とは網内系細胞と密接な関係があるように考えられる。一方BCG前処置マウスにホルモンを投与して Macrophage の機能を低下しても、対照マウスのホルモンを投与した群より長く生き延びているのは、BCG前処置が Macrophage を賦活したのみでなく、他に何かの抵抗力をマウスに与えている結果と想像される。この点についてはなお追求中である。

結 論

1) マウスをBCGで前処置すると、前処置後1週ですでに若干の結核菌に対する抵抗を獲得するが、前処置2週になるとさらに強く、3週では飛躍的に強くなるが、前処置後6週になるとやや弱まつてきた。

2) 前処置後3週におけるBCGと百日咳ワクチン前処置マウスの結核菌に対する抵抗の間にはかなりの差があつて、BCG前処置のほうが強い。

3) 前処置中にブレドニンを投与すると、BCGおよび百日咳ワクチン前処置マウスとも、非投与群より肺ならびに脾の生菌単位が多くなる。とくにBCG前処置マウスにその傾向が著しい。またブレドニン投与マウスは早期に斃死する。対照マウスではブレドニン投与群と非投与の間に、肺および脾における生菌単位はほとんど変わらないが、投与群マウスのほうが早期に斃死する。

4) 攻撃後ブレドニンを投与すると、やはりBCGおよび百日咳ワクチン前処置マウスとも、肺および脾の生菌単位はブレドニン投与群のほうが非投与群に比べて多くなつている。その傾向はBCG前処置マウスがもつとも強い。またマウスの斃死は、BCGおよび百日咳ワクチン前処置マウスともブレドニン投与群が非投

与群に比較して早い。対照マウスでは、プレドニン投与群の脾の生菌単位が非投与群に比較して多くなつていて、肺ではかえつて逆であつたが投与群マウスのほうが早く斃死した。

5) 百日咳ワクチン前処置マウスにプレドニンを前処置中または攻撃後投与しても無処置マウスにプレドニンを投与した場合と全く変わらない生菌単位を示し、またマウスも同様に斃死する。

6) BCG 前処置マウスにプレドニンを前処置中または攻撃後投与すると、肺の生菌単位は対照マウスのプレドニン投与群と全く差がないが、前者が後者より生き延びている。

摺筆にのぞみ、水之江部長の御指導ならびに岩瀬博士の御援助に対し深甚なる謝意を表す。

主要文献

- 1) 蔡江山：北里実験医学，32：39，昭34.
- 2) Germuth, F. G. & Ottinger, B. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 74 : 815, 1950.
- 3) Germuth, F. G. et al. : Bull. Johns Hopkins, 191 : 22, 1952.
- 4) Solotorovsky, M., Gregory, F. J. & Storek, H. C. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 76 : 286, 1952.
- 5) Kilbourne, E. D. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 90 : 685, 1955.
- 6) Bowen, S. T., Gowen, J. W. & Tauber, O. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 94 : 482, 1957.
- 7) Foley, E. J. et al. : Antibio. & Chemo., 2 : 70, 1957.
- 8) Spain, D. M. & Molomut, N. : Am. Rev. Tuberc., 62 : 337, 1950.
- 9) Michael, M. Jr. & Cummings, M. M. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 75 : 613, 1950.
- 10) Cummings, M. M. & Huogins, P. C. et al. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 596, 1952.
- 11) Hart, P. D. A. & Rees, J. W. : Lancet, 2 : 391, 1950.
- 12) Roch, P. & Cumming, M. M. et al. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 603, 1952.
- 13) Wanzer, S. H. et al. : J. Bact., 67 : 246, 1954.
- 14) Morgan, T. E. & Wanzer, S. H. et al. : J. Bact., 67 : 257, 1954.
- 15) Rescigno, B. & Parrella, M. : Arch. di Tisiol., 10 : 460, 1955.
- 16) Youmans, G. P. & Youmans, A. S. : Am. Rev. Tuberc., 69 : 790, 1954.
- 17) Pierre-Bourgeois, et al. : Rev. de la Tuberc., 16 : 912, 1952.
- 18) Coste, F. & Pierre-Bourgeois, et al. : Rev. de la Tuberc., 15 : 699, 1951.
- 19) Lurie, M. B. : Fortscher. d. Tbc-forsch., 6 : 18, 1955.
- 20) 林久子・金井興美：結核，30：631，昭30.
- 21) 徳久梯次郎他：日本臨牀結核，17：410，昭33.
- 22) 青木正和：結核，34：359，昭34.
- 23) 菩提寺幸子：神戸医大紀要，12：50，昭33.
- 24) 近藤忠七：長崎医学会雑誌，33：784，昭33.
- 25) 萩原節雄：結核，35：872，昭35.
- 26) 藤田彰信：三重医学，2：439，昭33.
- 27) Le Maistre, C. & Tompsett, R. : Am. Rev. Tuberc., 64 : 295, 1951.
- 28) Karlson, A. G. & Gainer, J. H. : Dis. Chest, 20 : 469, 1951.
- 29) Bernard, E. & Keis, B. : Rev. de la Tuberc., 15 : 802, 1951.
- 30) Weimer, H. E. & Boak, R. A. et al. : Am. Rev. Tuberc., 68 : 31, 1953.
- 31) Bloch, R. G. & Vennes-Lano, K. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 38 : 133, 1951.
- 32) Winner, H. I. & Evans, W. E. D. : Tubercle, 33 : 239, 1952.
- 33) Bacos, J. M. : Am. Rev. Tuberc., 67 : 201, 1953.
- 34) Shmelev, H. A. : Probl. Tuberc., 35 : 20, 1957.
- 35) Shmelev, H. A. : Soviet Med., 1956-6 : 36, 1956.
- 36) 高橋智正他：胸部疾患，3：820，昭34.
- 37) The laboratory subcommittee of Committee on medical research : Am. Rev. Tuberc., 66 : 257, 1952.
- 38) Lurie, M. B. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 56 : 779, 1953.
- 39) Spain, D. M. et al. : Science, 112 : 335, 1950.
- 40) 小松欣一郎：神戸医大紀要，9：491，昭32.
- 41) 津田豊彦他：神戸医大紀要，9：296，昭32.
- 42) 勝正孝：Chemotherapy, 6 : 265, 1958.