



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	卵黄の結核菌毒力に及ぼす影響：第1報
Author(s)	山本, 健一; YAMAMOTO, Kenichi; 森川, 和雄 他
Description	
Citation	結核の研究, 3, 13-16
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26574
Type	departmental bulletin paper
File Information	3_P13-16.pdf



原 著

卵黄の結核菌毒力に及ぼす影響

(第 1 報)

山 本 健 一

(北大結核研究所予防部 高橋義夫教授)

森 川 和 雄

(北大結核研究所病理部)

(受付 昭和 30 年 11 月 30 日)

現在各種の Adjuvant が細菌性抗原の抗体産生力及び感染防禦力を促進させる目的で用いられているが、また一方これら Adjuvant の病原菌感染力に及ぼす影響も検討されている。すでに、Grassberger¹⁾ は結核菌をバターに混じて海豚の腹腔内に注射すると病変が増悪すると報じている。また、加賀²⁾ は炭疽菌に、山田³⁾ は Riftvalley fever virus に卵黄を Adjuvant として添加し、それぞれマウスに接種したところ、その感染増強作用が認められたと報告している。

結核菌の場合、特に卵黄はその培地成分として広く使用されているので、これを Adjuvant として結核菌に添加して動物に接種した場合、結核感染が如何に影響されるかを検討することは、結核菌の感染並びに結核免疫の機構を追求する上に興味深い問題である。そこで著者らは以下の実験に着手した。

実 験 方 法

健康海豚 1 群 6 頭宛 3 群をとり、次の如く人型毒力菌 仲野株 1/100 mg を所定濃度の卵黄水に混合、すべて接種液量 0.5 cc として下腹部皮下に接種した。

第 1 群：約 37% 卵黄水に混合したものを接種。

第 2 群：5% 卵黄水に混合したものを接種。

第 3 群：対照群、仲野株 1/100 mg のみ接種。

週を追つて、感染局所の病変の大きさの測定と、100 倍 old Tuberculin によるツベルグリン皮内反応を行い 24 時間後の変化を検した。感染後 9 週目に剖検、リンパ腺及び内臓々器の病変の肉眼的並びに組織学的検索を行い、同時に脾臓内の生菌数を定量培養によつて求めた。

実 験 成 績

i) 感染局所の病変の大きさ：局所病変の縦横の平均を各群毎に週を追つて表 1 に示した。病変の大きさは第 1 群と第 2 群の間ではほとんど差が認められなかつたが、これら 2 群においては対照群に比して病変が大きかつた。す

第 1 表 菌接種局所の病変の大きさ

群別	週	2	3	4	5	6	7	9
1		18.4	19.7	23.6	22.8	23.4	23.3	23.7
2		18.6	19.1	21.0	22.7	22.9	25.4	24.6
3		12.5	16.5	19.7	18.6	17.5	20.4	20.2

なわち、混合した卵黄濃度の大小によつて病変の大きさは差は認め難い。しかし、卵黄混合接種群はいづれも対照群より病変が大きいたことが示された。

ii) 「ツ」反応の推移：図 1 に示すごとく発赤の大きさ（縦横径の平均）は各群とも 3 週目までは大差ないが、第 1 群においては 4 週目から他の 2 群よりもはるかに強く出現した。

iii) リンパ腺及び内臓々器病変：これらの肉眼的病変は図 2 のヒストグラムに示したごとく、第 1 群において非常に強度に出現した。これに反して第 2 群は対照群とほとんど同程度の所見を呈した。病理組織学的所見は肉眼的所見におけるがごとく、総体的に見て卵黄水使用例の病変が強い。各臓器別の主要な所見は次の通りである。なお便宜上病変程度を数量的に第 2 表に示した。

1. 所属リンパ節：この組織については、肉眼的所見で各群間に著しい差を認めえなかつたにも拘らず、顕鏡上

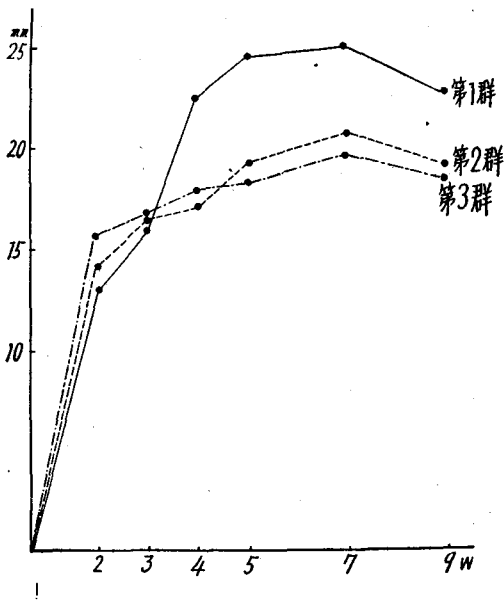


図1 ツベルクリン反応 (100×OT)

は比較的著明な差異が認められた。すなわち、第1群では乾酪壊死の程度が特に高く、その周辺にほとんど類上皮細胞層を認めない程に、病変部の大半が乾酪壊死巣と化し、直接結合織性の被膜に接している部分が多い。また残存リンパ組織の量は著しく少量である。これに反し第3群では乾酪壊死部分が一般に少なく、その周辺に多数の巨細胞をもつた厚い類上皮細胞層を有し、リンパ組織もかなり認められ、一部のものには著明な病変の吸収像が見られる。

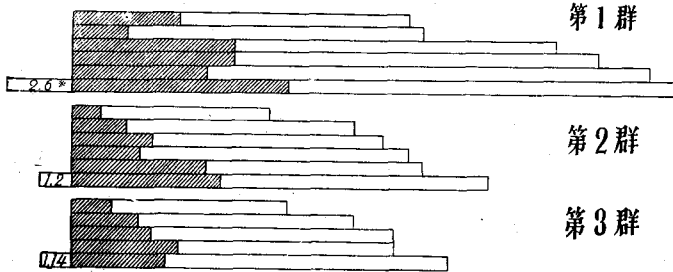


図2 内臓々器及びリンパ腺の肉眼的ヒストグラム

(註) 各臓器及びリンパ腺の病変を夫々程度により+~卍としてこれを動物毎に総計して積み重ねた。斜線の部分は内臓々器病変を白地の部分はリンパ腺の病変を示す。*脾の平均重量 (g)

リンパ濾胞には芽中心の形成と同時に多数の分裂像が見られた。この所見は活潑な再生像と判断される。また、類上皮細胞層には粗性化が強く、各細胞は空胞化を起し細長い形態をとり、それらの間には比較的密な Van Gieson 染色陽性の線維が渦巻状に配列している。第2群の病変の程度は以上両群の中間に位するものであるが、一般に第3群

第2表 各臓器及びリンパ節の組織学的変化

群別	動物番号	脾				所属リンパ節			腋窩リンパ節			肺		肝		
		病変程度	乾酪化	巨細胞	反応性変化	濾胞発育	病変程度	巨細胞	リンパ組織	病変程度	乾酪化	巨細胞	病変程度	乾酪化	巨細胞	巨細胞
1	1	卍	+	卍	卍	卍	卍	卍	+	±	-	-	卍	卍	+	±
	2	卍	±	-	卍	卍	卍	卍	+	±	卍	卍	+	±	-	-
	3	卍	卍	+	+	卍	卍	卍	±	+	卍	卍	+	+	-	卍
	4	卍	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	-	卍
	5	卍	卍	卍	+	±	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	±	卍
	6	卍	卍	卍	卍	±	卍	卍	卍	+	+	卍	卍	±	卍	-
2	7	卍	-	-	卍	卍	卍	卍	±	卍	卍	+	+	-	-	±
	8	卍	±	+	卍	卍	卍	卍	+	+	卍	卍	±	-	±	-
	9	卍	+	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	卍	卍	+	卍	±	-
	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	±	±	卍	卍	±	卍	-	+
	11	+	-	-	卍	卍	卍	卍	±	卍	卍	卍	±	-	±	-
	12	+	-	-	卍	卍	卍	卍	+	卍	卍	卍	+	+	-	-
3	13	+	-	±	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	±	-	+	±
	14	±	-	-	卍	卍	卍	卍	±	±	-	-	±	-	±	-
	15	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	卍	卍	±	+
	17	卍	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	±	卍	±	-	-
	18	卍	±	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	-	±

(病変の認められないものから病変の強さに従って - 干 + 卍 卍 卍 として表に記した。)

に近い変化を示している。

2. 腋窩リンパ節: 若干の例外はあつたが、一般に第1群では、節全体が著しく大きくなつており、さらに大乾酪壊死巣を有しているものが特に多く認められた。ただし所属リンパ節に比較すれば病変ははるかに軽く、リンパ濾胞の再生像が認められた。第3群では一部のものを除き、一般に病変は軽く、弱い反応性変化をリンパ洞に認めるにすぎないものが多かつた。

3. 脾臓: 各群内に病変程度を異にした所見がえられたが、一般に第1群では非常に大きくなつた臓器の大部分が類上皮細胞

結節からなるものが多く、その間に多数の巨細胞が存在し、乾酪化の程度もはるかに強かつた。また病変程度の軽いものでは、リンパ濾胞の活潑な再生及び病変部の吸収像が認められ、また Van Gieson 染色陽性線維の量も多かつた。これらの所見から推察すれば、以前に強烈な病変を起していたものと考えられる。第3群の所見はこれに反

し、結節性病変はずつと少く、赤髄における反応性の病変が一般に強く、多数の形質細胞が認められるものが多かった。リンパ濾胞には定型的な芽中心形成が認められた。第2群の変化はこの第1、第3群の所見を半々に持った感じであるが、むしろ第3群に近い。

4. 肺臓：各群共病変程度は一般に軽く、その強弱に差は認められなかつた。多くは米粒大位までの主として類上皮細胞からなる結節で、その中に多形核白血球が認められるもの、中心部に乾酪化が認められるものなどがあり、かつリンパ球層の形成は一般に弱かつた。その他の部では充血、軽い気管支炎、胞隔肥厚が主な所見であつたが、興味あることは第1群の若干例に、大滲出細胞、多形核白血球等の滲出を主体とする周局性滲出炎が若干程度見られたことである。

5. 肝臓：孤立性の類上皮細胞結節がいろいろの大きさで存在しているが、一般に第1群では最も多く、また他群に比して、大きい傾向にあつた。また結節中心部に乾酪巣が認められた例もあつた。

第3表 脾臓内生菌数 (g当り)

群	別	生菌数
1		136,283
2		50,833
3		62,752

iv) 脾臓内生菌

数：成績は第3表に示した。病変所見と平行して、第1群において生菌数は最も多かつた。

考 察

本実験によつて卵黄の結核感染増強作用が明らかにされた。これを病理組織学的所見から見ると、卵黄混合感染群においては、病変そのものは本質的には対照群と異なるものではなく、概して病変の吸収、治癒像が延長せられたために病変が強く出現したものと考えたい。ことに所属リンパ節の所見が、この事を裏書している。ただし脾臓及び腋窩リンパ節においては、対照群の若干例に、非常に軽い病変を認めるにすぎないものがあつたが、これは結節性病変の治癒像とは考え難い所見であつて、本来病変は弱かつたと見なさるべきもので、また脾臓における多数の形質細胞の出現も赤髄における反応性変化の遺残像と考えるべきであろう。次に肺臓、肝臓における病変は単なる量的差異にすぎないようであるが、第1群の肺の軽い滲出炎の出現機転については注目すべきもので、肺に主病変を作る家兎の結核症について再実験すべき問題である。これは卵黄混合群に乾酪化の傾向が一般に強い事実と相俟つて、卵黄の何らかの特殊な作用が働く可能性を思わせる所見である。

さて、卵黄のこのような結核菌感染増強作用の機作は目下のところ不明であるが、この方面における先人の業績

を照合すると一応次のような考察が成立する。

i) 卵黄が結核菌を生体側の攻撃から保護するのではないか。Hirsch¹⁾は活性炭寒天培地を使用し、卵黄のいろいろの劃分の結核菌の成長に及ぼす影響を検し、主として **cholesterol** がその成長促進因子なる事を確めた。しかし、このものは結核菌の成長促進に直接作用するのではなく、培地中に存する毒性物質を中和することによつて間接に保護し、結果的には菌成長因子的作用を呈するものとしている。この Hirsch の試験管内実験の事実を今直ちに生体内の結核感染増強作用の機作として考える事は出来ないとしても、それらの関連性について考えることは一応考慮すべき事柄と思われる。

ii) 卵黄中のある区分が動物体内における菌の増殖を直接促進するのではないか。卵黄から抽出した劃分の試験管内の結核菌増殖促進作用について、すでに Boissvain²⁾ らは **lipoid** をあげている。また卵黄中に含まれると考えられる脂質の作用についても、Lominski³⁾ は **lecithin** が結核菌の増殖促進因子であることを確めた。Dubos⁷⁾ は脂質が結核菌の重要な成長因子であるとし、**sphingomyelin** の結核菌に対する試験管内菌増殖作用を明らかにした。そして、このものが **in vivo** の結核菌増殖にも何らかの意義を有するであろうと述べている。これらを併せ考えると卵黄中のある劃分が生体内の結核菌増殖に何らかの重要な働きを及ぼすことも可能であるように思われる。

iii) 卵黄は結核菌に対する生体側の抵抗性を減弱せしめ、あるいは感受性を増大するのではないか。本実験においては菌に混合した卵黄の量が少量であり、しかも1回接種であつたことから考えて、一応このような機作を考えることはほとんど出来ないが、次回において詳しく検する予定である。

iv) 卵黄が接種局所の炎症性細胞反応を増強し、これにより結核菌の体内への分散を容易にするのではないか。本実験においては混合した卵黄の濃度の大小によつて感染局所の病変の大きさに差異が認められなかつたにもかかわらず、濃度の高い卵黄を混合接種した動物において菌の増殖がより強く、かつ病変の増悪の程度もはなはだかつたことから考えると、卵黄によつて惹起された感染局所変化の強さは同時に接種された菌のその後の生体内への散布ないし増殖とは直接的な関係がないように思われる。

以上卵黄の結核菌感染力の増強作用に関し、その機作となるべきものを一応考察したが、これらを考えられる機作のうちで、いづれが正しいかは、今後の研究に俟たねばならない。ことに近年 **lipoprotein** の免疫学的重要性から見ると、卵黄中には **Lipoprotein** として多量の **lipovitellin** が含有されているので、本物質が機作に関与する

ことも充分考えられる。また接種方法、接種部位の撰択も問題になる。

本実験は以上の事柄を考慮しながら目下続行中であるが、今まで得られた成績を、有馬及び著者ら⁸⁾¹⁰⁾が長年にわたつて見て来た実験事実、すなわち毒力結核菌をその死菌と混合接種すれば、病変は増悪しかつ生体内生菌数の著しく増加する事実と照し合せると一脈相通ずるものがあり、結核の毒力及び免疫を考える上に、本実験の成績もまた興味ある事実といいうるのであろう。

結 論

毒力結核菌に卵黄を混合して海狸皮下に接種し、一先づ次の結果に到達した。

1. 卵黄は接種局所の変化を増悪する。ただし本実験の範囲内においては卵黄の濃度による差は認められない。
2. 卵黄は生菌接種による動物のツベルクリン・アレルギーを増強する。
3. これと並行して臓器の結核病変を増悪する。(特に高濃度の卵黄接種動物においては病理組織学的に肺臓に軽度ながら滲出性病変が認められた。)

4. 高濃度卵黄接種群においては、菌の生体内増殖が著しく増強される。

5. 卵黄の結核菌毒力増強作用の機作は目下のところ不明である。

文 献

- 1) Grassberger. R; Munch. med. Wochschr, 46, 341~344, 382~385, 1899.
- 2) 加賀誠; 昭和28年5月, 第26回日本細菌学会にて発表
- 3) 山田守英; 昭和29年10月, 第2回日本ウイルス学会にて発表
- 4) Hirsch. J. H; Amer. Rew. Tbc, 70, 977~988, 1954.
- 5) Boissevain. C. H. and Schultz. H. W; Amer. Rev. Tbc, 38, 624~628; 1938.
- 6) Lominski, I; Compt. rend. soc. & Biol. 105, 601~604, 1930.
- 7) Dubos R. J; J. Exp. Med. 88, 73~79, 1948.
- 8) 有馬純, 山本健一; 結核 26 卷 501~502 昭和 26 年
- 9) 有馬純, 山本健一, 高橋義夫; 結核, 27 卷 535~536, 昭和 27 年
- 10) 森川和雄, 有馬純, 山本健一; 結核, 30 卷 (増刊号) 117~118, 昭和 30 年