



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	静脈内BCG接種によるツベルクリン・アレルギー抑制現象について
Author(s)	有馬, 純; ARIMA, Jun; 山本, 健一 他
Description	
Citation	結核の研究, 16, 1-10
Issue Date	1962
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26724
Type	departmental bulletin paper
File Information	16_P1-10.pdf



静脈内 BCG 接種によるツベルクリン・アレルギー抑制現象について

有馬 純・山本健一・小野勝男・高橋義夫
(北海道大学結核研究所予防部)

結核アレルギーの研究の進め方の一つとして、従来脱感作実験が数多くおこなわれているが、それらの多くは結核感動物に結核抗原を頻回注射する方法によるものであって、このため脱感作の機作についても諸説があってその本態は全く不明といってもよいように思われる。

われわれが以下に述べる実験は、結核菌皮下感染モルモットにおけるツベルクリン・アレルギー（以下ツ・アレルギー）の発現が、感染と同時に BCG を静注することにより著明に抑制される現象を捉えたもので、この現象の起因は、後述するように実験方法こそ従来と異なるとはいえ 1 種の脱感作と考えられるのである。したがってこの現象の究明はひいてはツ・アレルギー本態解明への道を開くものと思われる。勿論われわれの実験はまだ途上にありツ・アレルギーの全貌を窺うべく道遠しの感が深いが、今までに得られた成績を一括発表して大方の御批判を俟たいと思う。

実 験 例

実験 1 結核菌皮下感染モルモットに同時に、あるいは種々な間隔を置いて BCG を静注した場にみられるツ・アレルギーの抑制について

実 験 方 法

モルモット 46 匹を 6 群に分け、第 6 群を除く 5 群は、各 8 匹の動物の右下腹部皮下に毒力ヒト型菌仲野株 1/100 mg (0.4 ml) を注射した。この中、第 1 群は感染と同時に BCG 10 mg (0.5 ml) を動物の後肢静脈内に注射し、第 2 第 3 および第 4 群は感染後それぞれ 1, 3 および 7 日目に同じく 10 mg の BCG を静注した。第 5 群は毒力菌感染対照、第 6 群の 6 匹は BCG 静注の対照とした。

実験開始後、各週に体重の測定、ツ反応検査 (旧ツ 100 倍稀釈液使用) をおこなった。ツ反応は皮内注射後 24 時間に発赤の縦横の直径を測り、その平均値をもって表わした。

成 績

図 1 に示すように、皮下感染対照群では、感染後 2 週目に全部の動物がツ陽転していたが、BCG 静注の 4 群は

いずれもこの時期には大部分が反応陰性を示し、さらにその後 1 週を経ても約半数は陰性を続け、感染対照群に等しい反応を示したのは接種後凡そ 1 カ月であった。このようなツ・アレルギー発現の遅延は、BCG 静注を皮下感染と同時に起こった場合にも、感染後 1 日、3 日さらに 1 週間をおいてなされた場合にも同様にみられた。なおまた、BCG 静注対照群では、ツ・アレルギー発現はきわめて遅く、動物は接種後 1 カ月で陽転した。

動物の体重の推移をみた結果、感染対照群では 2 週目に増加がみられたのに対し、BCG 静注群ではいずれも減少を示し、また動物の全身状態も静注群の方がやや不良で、動物が実験途中に死亡する傾向が認められた。

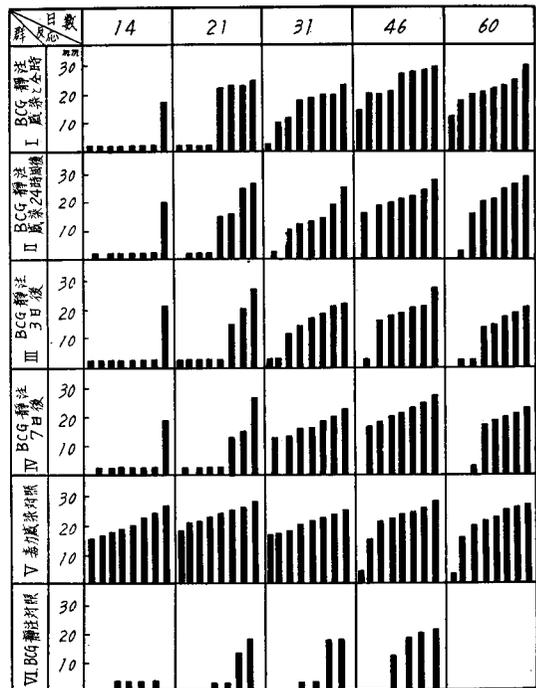


図 1 ツ・アレルギーの推移 (モルモット)
ヒト型仲野株皮下感染と同時に BCG 静注の場合

考 案

上述の実験で BCG 10 mg の静注により、毒力菌皮下感染後のツ・アレルギーの発現が著明に抑制され、その時期が約2週間遅れることを知った。一方 BCG 静注対照群をみると、ツ陽転は4週以後にみられ、毒力菌皮下感染対照に比して明らかに遅れている。実験的に結核菌を静注した際にツ・アレルギーの発現する時期については、一般に皮内、皮下あるいは腹腔内接種の場合に比して遅いといわれているが¹⁾、一方著者らの1人²⁾はこれと相反する成績を得、既に報告したことがある。今回の実験では上述のように、BCG 10 mg 静注後のツ・アレルギーの発現は4週以後であり、この成績は従来のわれわれの経験からして、皮下あるいは皮内接種の場合に比してツ・アレルギーの発現がかなり遅いように思われる。しかしこのことがさきにわれわれが述べた現象、即ち結核菌皮下感染後現われるはずのツ・アレルギーがこれと同時に、または後から静注された大量の BCG によって遅延するという現象といかなる関連があるかについては全く不明である。ただ強いてこの現象に説明を加えようとすれば、第1に BCG の大量静注が非特異的に動物に負荷となり、個体の皮膚反応力が低下し、このためにツ反応が現われまいということも考えてよいであろう。事実 BCG 静注後、動物の体重が対照に比して減少したこと、また実験経過中死亡するものが多かったことは、上の説明にある程度の可能性を与えるものであろう。第2には、静注された大量の BCG がかなりの期間にわたって抗原として作用し、持続的に脱感作が起るといふ考え方である。金井³⁾によれば、結核感染前にツ反復注射をおこなうと、感染後のツ・アレルギーの発現が甚しく弱まるといい、ツの体内蓄積による1種の脱感作の可能性を示唆しているが、われわれの実験事実との間に何らかの関連性がみられ興味深い。

小 括

結核菌皮下感染で現われるツ・アレルギーは、感染と同時に、あるいは感染後1週以内に静注された大量の BCG により著明に抑制される。

実 験 例

実験2 ツ・アレルギー発現の抑制と静注される BCG の接種量の関係

実 験 方 法

モルモット 52 匹を7群に分け、第1群は前回の実験同様仲野株の 1/1000 mg 皮下接種対照群とし、第2群から第5群迄は感染と同時に BCG をそれぞれ 1/100, 1/10, 1 および 10 mg ずつ静注した。別に第6群と第7群はそれぞれ BCG 10 mg と 1/100 mg 静注の対照とした。使用

した動物数は第1～5群は各8匹、第6～7群は6匹とした。

成 績

ツ反応の成績を図2に示したが、BCG 静注のアレルギー抑制効果は、BCG の量が 10 mg の場合は勿論、1 および 1/100 mg の場合にも確認された。しかし 1/100 mg 静注群では効果は不明で感染対照群に近い成績であった。一方 BCG 静注対照の2群では、10 mg 接種群は第5群 (BCG 10 mg 2重感染群) とほぼ同様の成績を示し、一般にツ・アレルギーの発現が他のルートによる場合に比して遅い傾向が前実験同様みられ、1/100 mg 静注対照群ではきわめて陽転が遅れ、接種56日目に5匹中3匹が陽性を示したにすぎなかった。

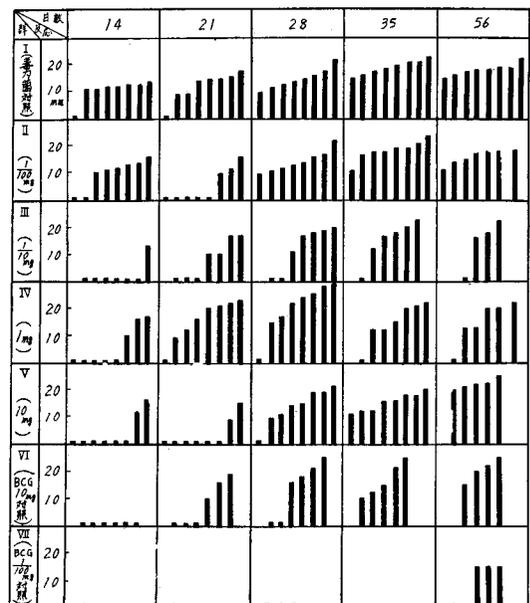


図2 ツ・アレルギーの推移
静注される BCG の量を変えた場合

考 察

上の成績から、BCG 静注のツ・アレルギー抑制効果は BCG が大量なほど顕著にみられることが分ったが、今回の実験のように、モルモットに毒力菌 1/1000 mg 程度を皮下接種した場合には、BCG の抑制効果は凡そ 1/10 mg でみられることが明らかである。したがって前実験では BCG の大量静注が生体に過重な負荷となり、このことが非特異的にツ反応を抑制するというのも一応考えたのであったが、その可能性はいくらか薄らいだと考えてよいであろう。

実験例

実験3 BCG 静注によるツ・アレルギー遅延現象の特異性の検討 (1) 皮膚拡散能試験とコッホ現象

実験方法

モルモット 18 匹を 6 匹ずつ 3 群に分け、第 1 群は仲野株 1/100mg 皮下接種対照群とし、第 2 群は皮下感染と同時に BCG 10 mg 静注群、第 3 群は BCG 静注の対照とした。実験開始後 14 日と 21 日目に各群 3 匹ずつ皮膚拡散能とコッホ現象をしらべ、またツ反応を同時に検査した。

皮膚拡散能試験は、Evans blue 0.5% 水溶液 0.1 ml を動物の脊部皮下に注射し、30 分と 60 分後に色素の拡散部位を測定した。測定法はツ反応のそれに準じた。

コッホ現象の検査は、仲野株生菌 1/100 mg (0.1 ml) を動物の胸部と腹部の皮下に注射し、その後 48 時間、72 時間および 1 週間目に局所に現われた硬結を測定した。

成績

表 1 に明らかなように、感染後 2, 3 週目に上記の試験をおこなった時期には、ツ反応は毒力菌皮下感染群のみ陽性で、BCG 同時静注群と BCG 静注対照群はともに陰

表 1 皮膚拡散能試験とコッホ現象

接種後日数	群別	動物番号	検査時 ツ反応	拡散試験		「コッホ」現象 仲の生菌 1/100 mg 皮下					
				30 分後 (mm)	60 分後	48 時間後		72 時間後		1 週間後	
						胸	腹	胸	腹	胸	腹
14	I	1	$\frac{+}{13 \times 15}$	15×20	17×24	$\frac{++N}{8 \times 10}$	$\frac{++}{7 \times 8}$	$\frac{++K}{10 \times 9}$	$\frac{++}{10 \times 9}$	$\frac{+K}{6 \times 6}$	$\frac{++}{7 \times 6}$
		2	$\frac{+}{14 \times 18}$	15×22	19×25	$\frac{++}{6 \times 8}$	$\frac{\pm}{7 \times 7}$	$\frac{++}{8 \times 7}$	$\frac{+}{10 \times 8}$	$\frac{++}{6 \times 7}$	$\frac{+}{6 \times 7}$
		3	$\frac{+}{11 \times 15}$	16×23	17×24	$\frac{++N}{7 \times 10}$	$\frac{+}{8 \times 10}$	$\frac{++K}{6 \times 8}$	$\frac{+}{6 \times 8}$	$\frac{+K}{7 \times 7}$	$\frac{+}{6 \times 5}$
	II	4	-	16×21	17×23	$\frac{\pm}{7 \times 6}$	-	$\frac{++A}{6 \times 6}$	-	$\frac{+}{5 \times 5}$	$\frac{+}{4 \times 5}$
		5	-	16×23	17×26	$\frac{++N}{6 \times 7}$	-	$\frac{++}{6 \times 6}$	\pm	$\frac{+K}{4 \times 4}$	-
		6	-	15×22	16×26	$\frac{++A}{7 \times 7}$	-	$\frac{+}{7 \times 6}$	-	$\frac{+K}{5 \times 5}$	-
	III	7	-	14×21	17×24	$\frac{++N}{10 \times 10}$	$\frac{+}{5 \times 6}$	$\frac{++}{8 \times 9}$	$\frac{\pm}{8 \times 7}$	$\frac{+K}{8 \times 9}$	$\frac{+}{5 \times 5}$
		8	-	12×22	19×21	$\frac{++N}{8 \times 10}$	$\frac{+}{6 \times 8}$	$\frac{++}{8 \times 9}$	$\frac{+}{6 \times 8}$	$\frac{+K}{7 \times 6}$	$\frac{+}{5 \times 5}$
	21	I	9	/	11×14	17×17	/	/	/	/	/
10			$\frac{+}{16 \times 26}$	16×22	16×23	$\frac{+}{10 \times 11}$	$\frac{+}{10 \times 9}$	$\frac{++K}{7 \times 7}$	$\frac{+}{5 \times 5}$	$\frac{+K}{5 \times 5}$	$\frac{+K}{4 \times 4}$
11			$\frac{+}{16 \times 21}$	13×16	17×25	$\frac{+}{6 \times 6}$	$\frac{+}{6 \times 6}$	$\frac{++K}{5 \times 5}$	$\frac{\pm}{5 \times 5}$	$\frac{+K}{5 \times 5}$	\pm
II		12	-	13×20	14×24	$\frac{+}{10 \times 10}$	-	$\frac{+}{4 \times 4}$	-	$\frac{+}{6 \times 5}$	-
		13	-	12×19	14×24	$\frac{\pm}{7 \times 7}$	-	/	/	/	/
		14	$\frac{+}{10 \times 10}$	13×18	17×26	$\frac{+}{10 \times 9}$	$\frac{+}{9 \times 10}$	$\frac{+K}{6 \times 5}$	$\frac{+K}{5 \times 5}$	$\frac{+}{6 \times 5}$	$\frac{+K}{7 \times 7}$
III		15	-	15×23	16×31	$\frac{+N}{8 \times 10}$	$\frac{+}{10 \times 10}$	$\frac{++K}{7 \times 8}$	$\frac{++}{7 \times 6}$	$\frac{+}{5 \times 5}$	\pm
		16	$\frac{+}{7 \times 12}$	16×23	19×33	$\frac{+}{8 \times 8}$	$\frac{+}{7 \times 7}$	$\frac{++K}{5 \times 5}$	$\frac{+}{4 \times 4}$	$\frac{+K}{5 \times 5}$	-
		17	-	15×21	15×25	$\frac{+}{11 \times 11}$	$\frac{+}{11 \times 13}$	$\frac{++K}{6 \times 6}$	$\frac{\pm}{4 \times 3}$	$\frac{+}{5 \times 5}$	-

性であった。そしてこの時期に皮膚の拡散試験をしたわけであるが、実験群による差違は全くみられなかった。つぎにコッホ現象試験では、試験菌液の注射部位によらず成績が一定しなかった。すなわち胸部の成績では BCG 静注の影響はみられず、これに反して腹部の成績では BCG 静注の大多数の例が反応陰性を示し感染対照群とは明らかな差違を示した。

考 案

前回の BCG 接種量についての実験から、BCG 静注の非特異的負荷がツ・アレルギー抑制の直接の原因となる可能性はやや薄らいできたが、さらに今回の Evans blue による皮膚拡散能試験から BCG 静注により感染モルモットの皮膚反応力が減退しないことが明らかにされたと思われる。このことは逆にいえばこの現象の特異性が一層可能をもって考えられるということであろう。なおコッホ現象試験では試験菌液の注射部位による成績の食違があるため判断は下し得ないが、BCG 静注によるツ・アレルギーの一時的抑制の可能性は十分考えられる。

小 括

BCG 大量静注によってモルモット皮膚の拡散能は減弱しない、したがって BCG 静注によるツ・アレルギー抑制には何か特異的抗原抗体反応が関与していることが想像される。

実 験 例

実験4 BCG 静注によるツ・アレルギー遅延現象の特

異性の検討 (2) 諸種の結核抗原の大量静注のツ・アレルギー発現に及ぼす影響

実 験 方 法

静注する結核抗原には BCG, ヒト型弱毒菌 H₃₇Ra 株, ヒト型強毒菌仲野株の加熱死菌 (100°C 30分加熱) および抗酸菌竹尾株の4種を用いた。各菌液は小川培地またはソートン培地に旺盛に発育したものから手振磨砕法により調製した。

モルモット 56 匹を 9 群に分け、第1群から第5群までは 8 匹ずつ、第6群以下は 4 匹ずつとした。第1群から第4群までは仲野株 1/500 mg (0.4 ml) を皮下注射し、同時に BCG, H₃₇Ra, 加熱死菌および竹尾株をそれぞれ 10 mg ずつ静注し、第5群は毒力菌皮下感染対照群、第6群から第9群までは、それぞれ BCG, H₃₇Ra, 加熱死菌および竹尾株 10 mg 静注の対照群とした。実験開始後 2 週目から週毎にツ反応検査を前回の実験同様実施した。

実 験 成 績

図3に示すように毒力菌皮下感染後のツ・アレルギーに対する発現抑制の効果は、BCG 同様、H₃₇Ra および加熱死菌の静注の群にもみられた。ことに H₃₇Ra 静注の群では感染後 4 週でもツ陽性を示したものは約半数にすぎず、全部が陽性したのは感染後 6 週してからであった。一方竹尾株静注群ではツ反応抑制は全くみられなかった。つぎに各種結核抗原の静注対照群では、図4に示すように、BCG では静注 1 カ月で半数が、42 日で全部が陽転し

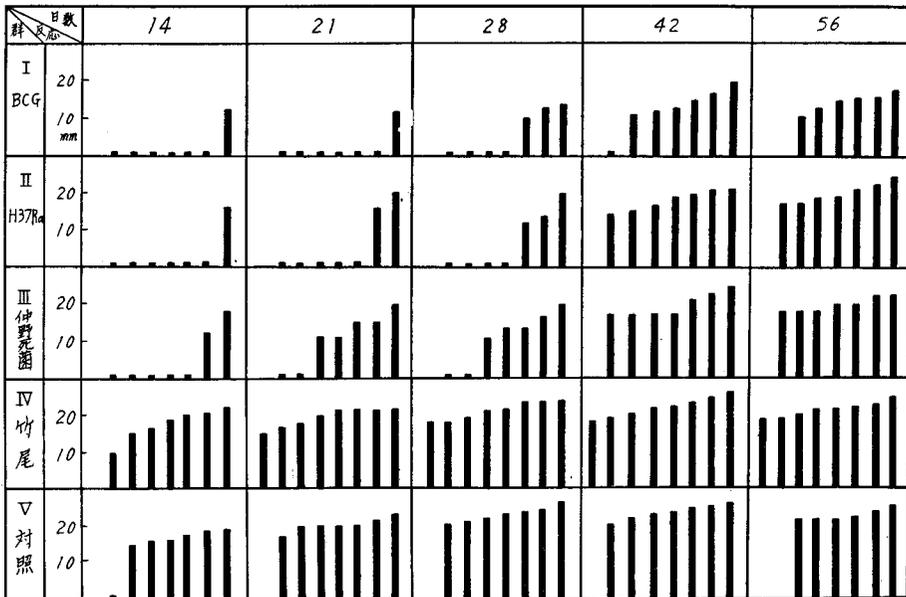


図3 ツ・アレルギーの推移
各種のミコバクテリアを感染と同時に静注した場合

死菌では2カ月後に辛うじて弱陽性を示している。一方竹尾株静注対照群では最後まで全く陽転しなかった。なおこの実験で興味深く思われたことは、H₃₇Ra 静注対照群だけが静注後2週で既に全動物が陽転したことである。

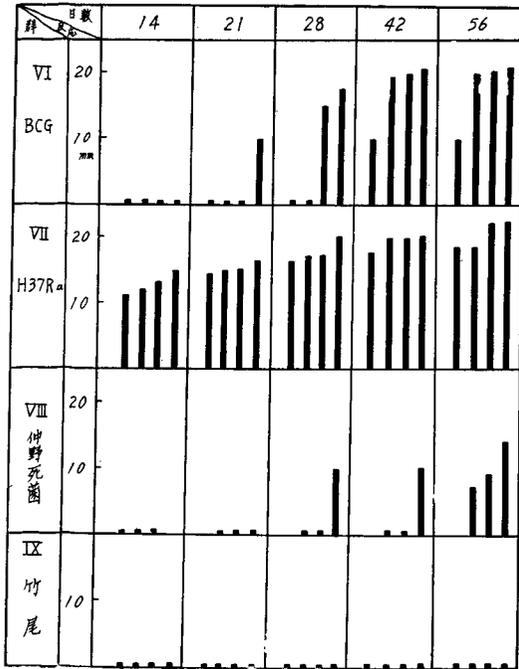


図4 ツ・アレルギーの推移
各種のミコバクテリアのみを静注した場合

考 案

上に述べたように、BCG 静注によるツ・アレルギー抑制は、BCG に限らず 静注される抗原として弱毒結核菌 H₃₇Ra や結核加熱死菌を用いた場合にもみられるのである。しかし竹尾株のように、同じ mycobacterium tuberculosis に属しながら抗原性や酵素の諸性状からヒト型菌、ウシ型菌乃至トリ型菌と異なるといわれる菌株ではツ・アレルギーの抑制は全く認められず、したがって今回の実験で、アレルギーの抑制と静注される抗原との間にある程度の特異性があることが考えられる。

なおまた、竹尾株静注の場合にも、他の抗原静注の場合と同様に、動物体重の一時的著明な減少がみられ、このこと自体生体に大きな負荷になることを思わしめたにも拘らず、ツ・アレルギーの発現に影響がなかったことは、さきに論じたように、BCG 静注によるアレルギー抑制を、単に大量抗原の静注による生体の過剰負荷にもとずく非特異的現象と解することを一層困難にするものと思われる。

ついで注意すべきことは、H₃₇Ra 静注対照群ではツ・アレルギーが他の対照群に比して遙に早く、接種後2週目に現われたことで、何故この菌だけにこのような所見が得られたかは分らないが、それはとも角として、この菌の静注と毒力菌皮下感染を同時におこなうと、これら抗原の単独接種ではともに2週後に出現するはずのツ・アレルギーがいちじるしく遅れることは一層興味あることであり、恐らくこれら2種の抗原とそれぞれに対する抗体との間に複雑な抗原抗体反応が起り、その結果一種の脱感作が起きたのではなからうか。

小 括

毒力菌皮下感染と同時に数種の結核抗原を静注し、ツ・アレルギー抑制についてしらべた結果、BCG のみならず H₃₇Ra および結核死菌が有効なこと、一方ツ・アレルギー賦与能を欠く竹尾株は無効なことが明らかにされた。

実 験 例

実験5 BCG 静注によるツ・アレルギー遅延現象の特異性の検討 (3) 結核菌体残渣静注のツ・アレルギー発現に及ぼす影響

実 験 方 法

使用した3種の結核菌体残渣はすべてヒト型菌青山B株のソートン培地上5週間培養の菌から出発したものである⁴⁾。第1の残渣RAは菌体をアセトンで24時間抽出し、遊離脂肪をできるだけ除去したもので、第2の残渣RCはRAを引続きアセトン、メタノール、クロロホルムで抽出を繰返し得られたもので、このものもRAよりいくらか弱いにせよ、なお抗酸性とツ・アレルギー賦与能をもつことが確かめられたものである。第3の残渣RHAはRCを1%塩酸アルコールで処理し、完全に無定形かつ抗酸性、アレルギー賦与性をともに失った物質である。

モルモット51匹を9群に分け、第1群から第5群まで仲野株1/100mgを皮下注射した。この中第1群から第4群までは感染と同時にBCG、残渣BA、RC、およびRHAを各5mgずつ静注し、第5群は感染対照とした。また第6群から第9群まではBCG、BA、RCおよびRHA5mg静注の対照とした。

成 績

菌体残渣の中、ツ・アレルギー抑制効果のみられたのはBAついでRCで、RHAは全く無効で動物は感染対照群と同様のツ反応を示した(図5)。なお静注対照群は4群とも接種後6週までほとんど陽転しなかった。

考 案

上述の成績は、菌体がアセトン、メタノール、ついでクロロホルムと継続的に処理され遊離の脂肪、磷脂体

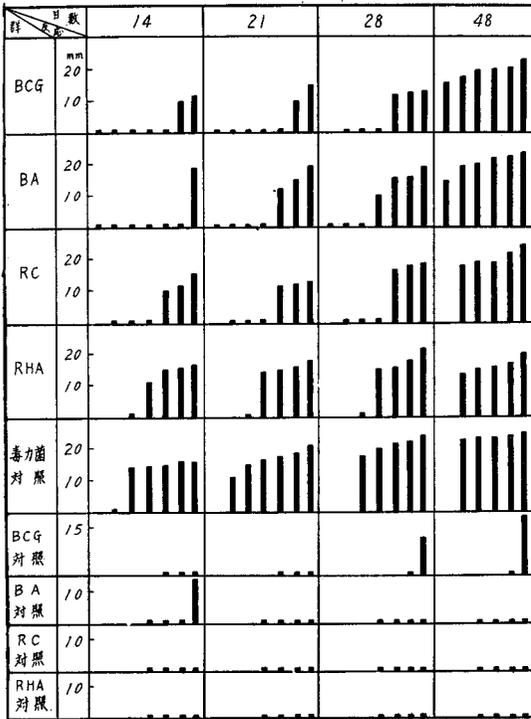


図5 ツ・アレルギーの推移
諸種の結核菌体残渣を感染と同時に静注した場合

が除去されてもツ・アレルギー抑制効果が保持されること、一方このような菌体残渣がさらに塩酸アルコール処理により結合脂質をも失うと全く無効となることを示すものであるが、このことを菌体残渣の機能の面からみれば、BA や RC のように抗酸性とツ・アレルギー賦与能を保持している場合に抑制効果があり、RHA のようにこれらの機能を欠く場合に無効ということになる。つまり BA と RC のツ・アレルギー抑制作用はこれらの物質がツ・アレルギー賦与性をもつことに基因すること、逆に RHA の無効性は恐らく結合脂質の消失とともにツ・アレルギー賦与能を失ったためと考えられる。換言すれば静注される抗原のアレルギー抑制効果の有無は、それら抗原がツ・アレルギー賦与能をもつか否かによって決定されるといえる。

小 括

結核菌体残渣静注のツ・アレルギー抑制効果を検した結果、遊離脂肪、磷脂質を除去されても抗酸性とツ・アレルギー賦与能を保持するものは有効であり、結合脂質を除かれツ・アレルギー賦与能を欠くものは無効であった。

実 験 例

実験6 ツ・アレルギー発現の抑制と血中抗体との関係

実 験 方 法

ウサギ 15羽を 5羽ずつ 3群に分け、第1群にはウシ型毒力菌 Ravenel 株 0.1 mg (0.5 ml) を動物の大腿部皮下に接種し、第2群には第1群同様感染と同時に BCG 20 mg (1 ml) を耳静脈から注射し、第3群には BCG のみ 20 mg 静注し、対照とした。

実験開始後、週毎に心血をとり、沈降反応と赤血球凝集反応の検査によって血中抗体をしらべ、濾紙電気泳動法によって血清蛋白画分の変動をしらべた。ツ反応検査は、心血採取後直ちに 100 倍希釈旧ツ液によりおこない 24 時間後に判定した。

血清反応検査法

1) 沈降反応: 血清を段階的に希釈し、重層法によって実施した。抗原は既述の方法⁵⁾に従いヒト型結核菌 H₂ 株のエーテル・アルコール脱脂乾燥菌体の中性蒸留水加熱抽出液から調製した。反応の判定は室温 2 時間後におこなった。

2) 赤血球凝集反応: 抗原には旧ツを用い、血球には綿羊血球を用いた。検査術式は既述の通りである⁵⁾。

3) 濾紙電気泳動: 装置としては小林式のものを使用した。緩衝液は pH 8.5 の veronal-acetate 液で、濾紙は東洋濾紙 No. 50 を用いた。泳動は定電流下 4 時間おこない、BPB で発色して後、光度計によって吸光度を測りその値から得た定量曲線より各蛋白画分の占める面積を Planimeter で求め、これによって比較パーセントを出した。

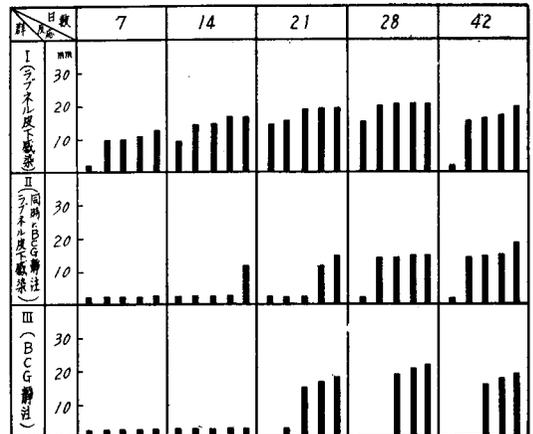


図6 ツ・アレルギーの推移 (ウサギ)
ウシ型 Ravenel 皮下感染と同時に BCG 静注の場合

成 績

図 6 に示すように、BCG 静注によるツ・アレルギー発現の抑制は、今回のウサギでの実験でも明らかにみられた。また BCG 静注対照群でツ・アレルギーの発現が皮下感染群に較べて遅いこともこれまでのモルモットの成績と一致した。

つきに体重は各群間に差違がみられず、静注による一般状態の低下は判然としなかった。

血中抗体価に及ぼす BCG 静注の影響は、表 2 に示すように沈降反応でも赤血球凝集反応でも明らかである。即ち BCG 同時静注群では両反応ともに接種後 1 週目に抗体価の上昇がみられ、これに反して感染対照群では感染後数週間反応は陰性で、ことに沈降反応では No. 4 の動物を除き全動物が 42 日目迄陰性のままに終わった。このような抗体価にみられる両群間の差違は、ことに赤血球凝集反応に顕著であった。なお BCG 静注対照群では BCG 処理群とほぼ同じ反応パターンを示した。

濾紙電気泳動の成績は図 7 に示すように、感染対照群で感染後 4 週まで各蛋白画分上の著明な変動がみられなかったのに対し、同時静注群では接種後 1 週目に α -globulin の強い増加がみられ、ついで β -, γ -globulin も週を追って漸増し、一方 albumin は相対的に漸減する傾向が認められた。なお BCG 静注対照群では BCG 同時

静注群にやや似たパターンがみられたが、これと異なる点は α -globulin よりも β -globulin が早期に強く増加したことである。

考 案

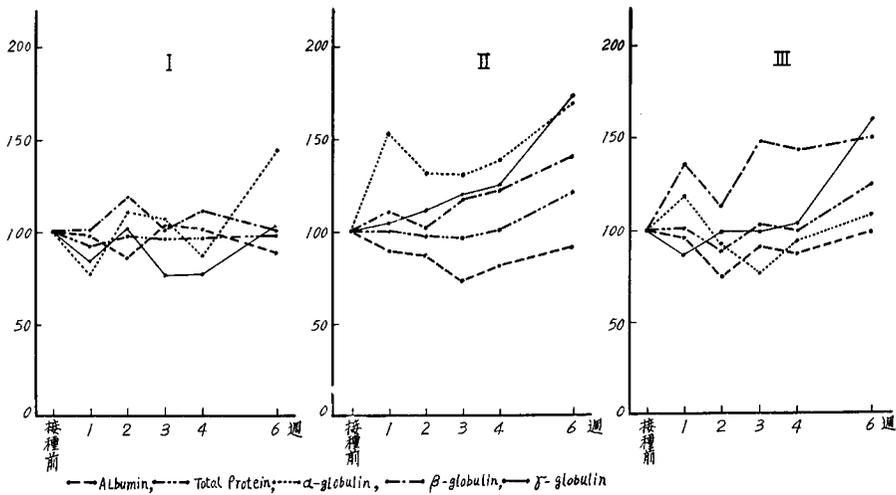
今回のわれわれの用いた血清学的実験方法は沈降反応と赤血球凝集反応に限られており、その抗原も血清学的にもかなり不均一なものと思われるから、検出される抗体も当然単一のものとは考えられないが、今回の実験条件に関する限り血中抗体は BCG 静注によって早期に上昇し、ツ・アレルギーとは相反する関係を示した。また血中抗体価の上昇とほぼ一致して血清蛋白画分、ことに α - と γ -globulin の早期の増加が認められた。なお同様の所見は BCG のみ静注した動物にもみられ、したがって BCG 静注の 2 群では、結核菌皮下感染の有無に拘わらず血中抗体が速かに産され、一方ツ・アレルギーは遅く現われるものと思われる。そのようなことからわれわれはツ・アレルギーと血中抗体とは一応関連性のないものとするのであるが、このことについては別の機会に論ずる予定である。

さてわれわれが結核の実験で見出したのと同様の現象は、薬剤について知られており、Mayer⁶⁾によれば Frei および Landsteiner らは、それぞれ Neoarsphenamine および Dinitrochlorobenzene をモルモットの皮下に接

表 2 血中の抗体価の推移

群	動物番号	反応 日数	沈 降 反 応					赤 血 球 凝 集 反 応						
			0	7	14	21	28	42	0	7	14	21	28	42
I (皮下 感染)	1		0	0	0	0	2	2	0	0	0	40	40	160
	2		0	2	2	2	2	1	0	0	0	160	160	0
	3		0	2	2	2	4	2	0	0	10	10	40	0
	4		0	4	4	8	16	32	0	10	10	640	640	320
	5		0	2	2	2	4	4	0	0	10	80	80	40
II (B 感染 C 同時 G 皮下 に注)	6		1	8	8	16	32	64	0	20	160	160	320	160
	7		0	8	8	16	16	16	0	1280	1280	1280	320	80
	8		0	4	4	8	8	16	0	10	20	160	160	40
	9		0	8			2	4	0	80			160	40
	10		0	8	16	64	32	16	0	1280	1280	1280	160	40
III (B C G 静注)	11		0	4	16	32	32	32	0	40	640	640	640	160
	12		0	8	32	32	32	32	0	640	80	160	320	160
	13		0	4					0	160				
	14		1	8	32	32	32	64	10	1280	1280	160	320	80
	15		0	8	8	8			0	40	80	80		

表中の数字は血清の希釈倍数を表す。



I ウシ型 Ravel 皮下感染, II Ravel 皮下感染と同時に BCG 静注, III BCG のみ静注
 図7 血清蛋白画分の推移

種し、一方その前後に同じ薬剤を大量投与するとこれらの動物は、対照と違って、使用した薬剤に対して感作されないと報じているという。ついで Rich⁶⁾ はこれらの現象を“Blackout phenomenon”とし、このような場合には血中抗体の産生が長く抑制されると述べている。薬剤の実験でみとめられているこのような成績とわれわれの見出した現象とは、本能的に極めて近いものと考えられるが、Rich のような血中抗体の低下は少なくとも今回の実験条件下では全くみることができなかったことはさきに述べた通りである。

小 括

ウサギの皮下にウシ型菌を接種し、同時に BCG の大量を静注すると、ツ・アレルギーの発現は著明に遅れるが、血中抗体は却って対照よりも早く現われ、かつ漸増する。したがってツ・アレルギー抑制現象と血中抗体とは平行しないように考えられる。

実 験 例

実験7 BCG 腹腔内注射のツ・アレルギー抑制効果の検討

実 験 方 法

モルモットを8匹ずつ5群に分け、第1群から第4群まで仲野株 1/100 mg を皮下注射し、第1群は感染対照群とし、第2群、第3群には BCG 10 mg をそれぞれ感染と同時に腹腔内と静脈内に注射した。第4群は毒力菌感染後2週目に BCG 10 mg を静注し、第5群は BCG 10 mg 腹腔内注射の対照とした。

成 績

図8に明らかなように、BCG 10 mg を皮下感染と同時に腹腔内に注射してもツ・アレルギーの発現は少しも抑

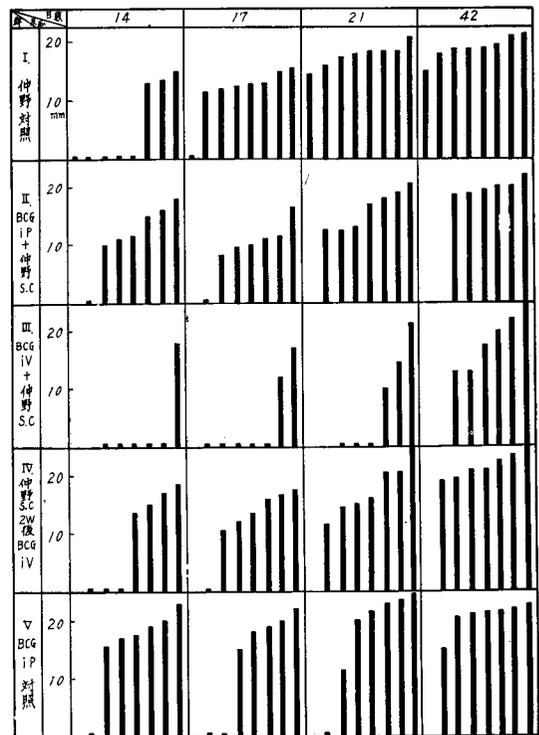


図8 ツ・アレルギーの推移
 皮下感染と同時に BCG を腹腔内注射した場合

制されず、むしろ感染対照群よりもツ反応は強くなる傾向がみられ、この点 BCG 静注群とは歴然たる違いを示した。なおまた BCG 腹腔内注射対照群では注射後1週目にすでに大部分の動物が強いつ反応を示しており、このことも今迄 BCG 静注対照群でしばしば得られた知見と明らかに相違した。

考 案

結核感染のルートとして最も直接的に臓器に菌が播種されるのはもちろん静注法であるが、従来これにつく方法として腹腔内接種法が考えられているようである。それで本実験では BCG の腹腔内注射によってもツ・アレルギーの抑制が生ずるかどうかを試みたのであるが、予期に反してツ・アレルギーがむしろ促進される結果を得た。また単に BCG を腹腔内注射した場合にも皮下感染対照より強いアレルギーがみられた。これらのことから考えられることは、BCG の腹腔内注射によってそこに強い単核細胞の滲出が起り、続いてこれら細胞の喰菌により細胞自体が感作され（但しこのような細胞自体がツ抗体を有するか否か in-vitro では未だ証明されていない）、その結果動物は速にツ・アレルギーを獲得するという事である。事実、Chase⁷⁾以来、多数の研究者⁸⁻¹⁵⁾によって結核感動物の腹腔内滲出細胞によるツ・アレルギーの受動的伝達の可能なことが報せられておるから、今回の実験で経験された BCG 腹腔内注射によるアレルギーの増強ということを上述のように説明するのはあながち無理とはいえないであろう。

つぎに BCG 静注によるアレルギー抑制の機作については、今回の実験成績からは、これまで述べた「BCG による持続的脱感作」の考え方を一歩すすめることは困難である。しかもその BCG の脱感作効果も、BCG 静注を皮下感染後2週間目のツ・アレルギーがある程度まで出現した時期におこなうとあまり著明ではないのであって図8の第4群にみられるように静注後3日目のツ反応は少しも抑制されていないのである。したがってこの成績と実験1の成績を考え併せると、BCG 静注のアレルギー抑制効果は皮下感染と同時にあるいは少なくとも感染後2週間以前の可成り早い時期にのみ明らかにみられるものと思われる。

小 括

結核菌皮下感染に続いて現われるツ・アレルギーは、これと同時に BCG 静注をおこなうと著明に抑制されるが、腹腔内注射によっては何ら抑制されない。

総 括

大量の BCG を、毒力菌皮下感染と同時にモルモットあるいはウサギに静注すると、感染に続いて現われるツ・

アレルギーが著明に抑制される。この抑制現象は、静注の代りに BCG を腹腔内に注射すれば認められない。また、静注される BCG の量は必ずしも大量を要しないので、毒力菌 1/1000 mg に対し 0.1 mg で十分である。つぎに皮下感染と BCG 静注の時間的關係であるが、静注を感染と同時にこなしても、また数日後にしても認められる。しかしあまり時間を経過してツ・アレルギーが可成りの強さになってからでは抑制効果は判然としなくなる。

つぎに、BCG 静注後ツ・アレルギー抑制時に実施した Evans blue の拡散試験では、動物の皮膚の反応力は低下していない。また静注する結核抗原としては、BCG 以外にヒト型弱毒菌 H₃₇Ra 株、ヒト型菌加熱死菌、さらにまた諸種有機溶剤で遊離脂肪、磷脂質を除いた結核菌体残渣で、なお抗酸性とツ・アレルギー賦与能を保持するものはアレルギー抑制に有効である。しかし竹尾株のように mycobacterium tuberculosis に属しながら抗原性がヒト型、ウシ型菌と著るしく違ふ菌、また菌体残渣でも結合脂質を消失し、抗酸性とツ・アレルギー賦与能を欠くものは無効である。このように、ツ・アレルギー抑制が、ツ・アレルギー賦与能をもつ結核抗原の静注によってはじめて起ることから、この現象にある程度の特異性があることが考えられ、したがって実験の現段階ではこの現象の機序として、静注された結核抗原による持続的脱感作という考え方が妥当と思う。

最後に、ツ・アレルギー抑制時の血中抗体の変動を沈降反応と赤血球凝集反応でしらべた結果、ツ反応抑制時に血中抗体は低下せず、むしろ上昇する成績を得たことを附記したい。

文 献

- 1) Rich, A. R.: The Pathogenesis of Tuberculosis. Springfield, Illinois, 1951, p. 357.
- 2) 高橋義夫: 結核 27, 171, 1952.
- 3) 金井與美: 日本細菌学雑誌, 10, 851, 1955.
- 4) Takahashi, Y. et Yamamoto, K.: C. R. Soc. Biol., 152, 377, 1958.
- 5) 山本健一・久世彰彦: 結核の研究, 4, 62, 1955.
- 6) Experimental Tuberculosis, A Ciba Foundation Symposium, J. & A. Churchill Ltd., London. W. I., 1955, pp. 220-221.
- 7) Chase, M. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 59, 134, 1945.
- 8) Kirchheimer, W. F., et al.: Ibid., 66, 1947.
- 9) Cummings, M. M., et al.: Ibid., 62, 1947.
- 10) Metaxas, M. N., et al.: Ibid., 69, 1948.

- 11) Stavitsky, A. B. : Ibid., 67, 1948.
- 12) Cummings, M. M., et al. : Am. Rev. Tuberc. 73, 246, 1956.
- 13) Metaxas, M. N., et al. : J. Immunol., 75, 333, 1955.
- 14) 荻田友雄 : アレルギー, 5, 30, 1956.
- 15) 原沢道美・他 : 結核, 32, 615, 1957.
- 16) 小崎克己 : 結核, 33, 1, 1958.