

# 結核アレルギーの組織学的研究

## 第 7 報

ツベルクリン分画による皮内反応の組織学的研究

## 第 2 編

### BCG感作ウサギにおける実験

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

稲 葉 隆

（受付：昭和34年9月9日）

## 緒 言

著者<sup>1)</sup>は先にヒト型結核菌感作ウサギに対するOT“Human”およびOT“BCG”の蛋白ならびに多糖体分画による皮膚反応を組織学的ならびに組織化学的に検討し、OTあるいはOA-Azo-T

による反応と比較した。今回は更にBCG感作ウサギに対し同様な検索を試みたのでその概要を報告する。

## 実験材料ならびに実験方法

1) 実験動物：体重 3kg 前後の健常ウサギで OT “Human” および OT “BCG” の10倍希釈液0.1mlによる皮膚反応がいずれも陰性なることを確かめた後、Sauton 培地 8 週培養の熱殺BCG乾燥菌体の10mg/ml

の流動パラフィン浮遊液2mlをもつて感作した。

2) 反応に用いた標品、その注射方法、組織採取方法ならびに組織標本作製術式は第1編におけると同様である。

## 実験成績

### A 肉眼的所見

各標品による皮内反応の24時間値および48時間値は第1表に示すごとくである。

これによると48時間目には CF I “Human”，CF II “Human” および CF I “BCG” を除き他の標品によってはいずれも程度の差はあるが明らかな発赤が認められた、また PF I “BCG”，PF II

“BCG”，OT“BCG” および OA-Azo-T “BCG” によっては硬結が認められ、ここにヒト型結核菌に由来する標品と BCG に由来する標品による反応の間に差のあることが明らかとなった。

先に中川<sup>2)</sup>がBCG感染ウサギにおいて述べたごとく、BCG 死菌流動パラフィン浮遊液感作ウサギに対しても OA-Azo-T “Human” と OA-

Azo-T“BCG”の反応じゃく起力の間には明らかな差のあることが確認され, 更にはPF“Human”とPF„BCG”の間にも同様な差異のあることが認められた。

多糖体分画による発赤は24時間を頂点として急激に消退するが, CF I “BCG” および CF II “BCG”による発赤は鮮明で, ことに後者による発赤は48時間後も認められた。

## B 組織学的所見

1) OT“Human” および OT“BCG”による反応 (第1図)

OT“Human”によつては早期および後期の, それぞれ多核白血球および単核細胞を主体とする細胞反応ともかなり著明であり48時間目には相当数の類上皮細胞の出現も認められた。また小出血像, 血流停止像, 結合線維の膨化および浮腫等とともに強度であった。

OT“BCG”では多核白血球の浸潤が前者の場合に比し早期に減少し, これにかわり単球がすみやかに増殖し48時間目よりは結節状の集合像を示した。また血管障害は前者の場合より強かった。

組織化学的にみると OT“Human”では6時間目および48時間目にAl-Ph. ase 反応陽性細胞ならびに5-Nucl. ase 反応陽性細胞ともにその増加が著明で二相性を示し, ピロニン好性物質含有細胞の出現も全般にかなり多かったが, OT“BCG”ではAl-Ph. ase 反応陽性細胞ならびに5-Nucl. ase 反応陽性細胞ともに6ないし24時間目に出現したが, 軽度であり, ピロニン好性物質含有細胞の出現もまた全経過をとおして軽度であった。

2) OA-Azo-T“Human” および OA-Azo-T“BCG”による反応 (第2図)

OA-Azo-T“Human”では早期より多核白血球を主とした浸潤が招来されたが, 比較的軽度であり3時間目を頂点として以後まもなく減少に傾き, 24時間目以後は単核細胞の増殖と交替した。また48時間目以後より120時間目には浸潤細胞が毛細血管周囲に集合して, 結節性肉芽

性炎の像を呈した。血管系の変化としてはうっ血, 充血, 小出血像を認めたが, 特に早期に小血管の拡張と血流停止像を認めた。

Al-Ph. ase反応陽性細胞の出現は6時間目を頂点とし, 5-Nucl. ase 反応陽性細胞の出現は72ないし120時間目に著明であり, ピロニン好性物質含有細胞も72ないし120時間目に増加を示した。

一方 OA-Azo-T“BCG”では OA-Azo-T“Human”に比し細胞浸潤の程度が強く, ことに48時間目以後は結節状構造は示さなかったが, プラズマ細胞をまじえて単球を主とする浸潤が相当著明であり, 出血, 血流停止像あるいは結合線維の膨化等の血管系および結合線の反応もかなり強度に認められた。

Al-Ph. ase反応陽性細胞および5-Nucl. ase 反応陽性細胞の出現もともに48時間目に頂点を示し, かつ前者の場合より盛強であり, この時期には明らかにピロニン好性物質含有細胞の増加も認められた。

3) PF I “Human” および PF II “Human”による反応 (第3図)

PF I “Human”による反応をみるに6時間目には一時単球の浸潤が多核白血球を凌駕しているが12時間目には多核白血球を主とする血管周囲性浸潤が認められ48時間目以降再び単球を主体とする浸潤に移行した。しかし細胞浸潤は全般をとおして比較的軽度であり, そのうちでは12時間目が最も強かった。なお120時間目に至っては少数ではあるが類上皮細胞をまじえた結節状構造が認められた。これに反して小血管のうっ血, 拡張, 結合線の浮腫および膨化はかなり著明であった。

Al-Ph. ase 反応陽性細胞は12ないし24時間目を頂点として出現し, 5-Nucl. ase 反応陽性細胞は24ないし72時間目に増強した。ピロニン好性物質を持つ細胞は72時間目を中心にやや多数認められた。

次にPF II “Human”による反応においても前者の場合と軌を一にして, 早期は多核白血球後期には単球を主とする細胞浸潤が認められたが

いずれも比較的軽度であった。血管および結合組織の変化も24時間目まではかなり強く以後72時間目までは漸次軽度となったが、120時間目にして再び強くなり、出血および血流停止の像がみられた。

Al-Ph. ase 反応陽性細胞は6ないし24時間目に、5-Nucl. ase 反応陽性細胞は6ないし24時間目および120時間目に認められたが、いずれも前者の場合に比して著明に少なかった。ピロニン好性物質を有する細胞の出現も同様少なかった。

4) PF I “BCG” および PF II “BCG” による反応 (第4図)

両者による反応像はPF I “Human” およびPF II “Human” の場合とはなはだ対照的であって、早期の多核白血球および後期の単球を主とする細胞反応はともにきわめて顕著であった。ことに特徴あることにはPF I “BCG” 反応においては48時間目より急激な著しい単球の増加を示し72時間目にはそのなかにかかなりの類上皮細胞の出現が認められ、PF II “BCG” では72時間目以後単核細胞は結節様構造を示した。また血管系および結合組織の反応ともにPF “Human” の場合より強く現われ、PF I “BCG” では24時間目までに、PF II “BCG” には主として24時間目以後に小出血像および血流停止像等がかなり著明であった。

組織化学的にも反応は盛強であり、Al-Ph. ase 反応陽性細胞はともに6ないし12時間目に著明な増加を示し、かつ神経線維の反応陽性も目立ち、5-Nucl. ase 反応陽性細胞もともに48ないし72時間を中心にして、かなり著しい増加を示した。ピロニン好性物質を持つ細胞の出現もともにやや著明であった。

5) CF I “Human” および CF II “Human” による反応 (第5図)

CF I “Human” では血管周囲に多核白血球を主体とする弱い細胞反応を示し、血管系および結合組織の反応も軽度で48時間目以後これら諸反応はほとんど消退した。

Al-Ph. ase 反応陽性細胞の出現は、6時間目を頂点とし、5-Nucl. ase 反応陽性細胞の出現は軽度であって1時間目と12時間目にわずかに増加を示したにすぎなかった。ピロニン好性物質を有する細胞も、6時間目に少数認められるのみであった。

CF II “Human” でも大略CF II “Human” の場合と同様の経過をとり、24時間目までは弱いながら多核白血球を主とする細胞浸潤が認められ、うっ血、更には血流停止像など、血管系の変化を主として結合組織の変化も認められたが48時間目以後はほとんど消退した。

Al-Ph. ase 反応陽性細胞は6ないし12時間目に増加を示し、5-Nucl. ase 反応陽性細胞の出現は軽度で、12ないし24時間目にわずかに増加が認められ、ピロニン好性物質を有する細胞も12ないし24時間に少数認められたにすぎない。

6) CF I “BCG” および CF II “BCG” による反応 (第6図)

CF I “BCG” では早期より多核白血球を主とする浸潤が強く、48時間まで持続して単球の浸潤と交替した。またうっ血、充血、小血管の拡張および結合組織線維の膨化の像もかなり強かった。

Al-Ph. ase 反応陽性細胞は24時間目を頂点として出現し、5-Nucl. ase 反応陽性細胞は24ないし48時間目に認められた。ピロニン好性物質含有細胞は48時間目にかかなり出現した。

CF II “BCG” でもこの早期の多核白血球を主とする細胞反応は同様に著明であり、かつその持続期間は長く72時間目を過ぎてようやく単球の浸潤と交替した。血管反応および結合組織の障害としてうっ血、小出血および浮腫、線維の膨化などが72時間までかなり著明であった。

Al-Ph. ase 反応陽性細胞の出現は6ないし12時間目にかかなり著明であり、5-Nucl. ase 反応陽性細胞の出現も12時間目に顕著であった。しかしながらピロニン好性物質を有する細胞の出現は全く認められなかった。

### 総括ならびに考案

BCG感染動物における「ツ」反応の組織学的研究は、従来あまり実施されていない。教室においては既に述べたごとく、BCG感染ウサギを用いて中川<sup>2)</sup>、荒井<sup>3)</sup>により報告されておるが、私の流動パラフィン BCG 死菌浮遊液感作ウサギを用いて行った実験を総括し先人の成績と比較すると次のごとくである。まず OT “Human” および OT “BCG” による組織反応では細胞性反応ならびに血管系反応ともに強く、ことに早期の多核白血球の浸潤は強く、かつ持続する傾向を示した。このことの一部は中川<sup>2)</sup>の指摘したとおりである。次に OA-Azo-T “Human” および OA-Azo-T “BCG” による反応については先に教室の中川<sup>2)</sup>が BCG感染ウサギを用いて詳細に発表したところであるが、私も感作ウサギを用いて、おおよそ同様の所見を得た。しかし実験方法の相異のためか、中川の BCG感染ウサギにおけるほど明確な結果は得られなかったが、それでも明らかに OA-Azo-T “BCG” に比べて OA-Azo-T “Human” によってじゃく起される細胞反応および血管系反応はともに軽微であることが認められた、また PF I “Human” および PF II “Human” による組織反応をみるとかなり強い血管系の変化を認めたのであるが、その細胞反応においては早期の多核白血球浸潤および後期の単核細胞浸潤ともに軽度を経過し、かつほとんど結節様構造を認めることなく終えんした。これに反し PF I “BCG” および PF II “BCG” による反応では血管系の反応および細胞反応ともにはなはだ盛強であった。これは前述の OA-Azo-T の場合と比較考察してきわめて興味深いものである。

次に多糖体分画については、CF I “Human” および CF II “Human” による組織反応はともに軽微に推移する。これに対して CF I “BCG” および CF II “BCG” ではともに早期の細胞反応および血管系の反応がかなり盛強で、前者にては48時間目まで、後者にては72時間目までその状態の持続が認められた。おおよそ「ツ」多糖体の

「ツ」活性の有無については議論のあるところであり、精製の進むにつれてその活性度も低下あるいは消失するとするものが多い。私の得た多糖体分画の化学的性状の一端は第1編に示したごとくであるがなお一層検討を要するところである。なお教室の上田<sup>4)</sup>はヒト型結核菌感染ウサギの場合のみならず BCG 感染ウサギにおいてもヒト型結核菌体蛋白と BCG 菌体蛋白による皮膚反応の組織学的所見の間に明白な差が認められなかったと述べており、私の「ツ」蛋白分画をもってする実験成績といささか趣を異にしているが菌体蛋白と「ツ」蛋白とでは免疫学的に異なるところがあるのかも知れない。また上田<sup>5)</sup>は結核菌菌体多糖体分画による皮膚反応の組織学的研究を行い、健常ウサギでは軽い異物性炎を、結核菌感染ウサギではそれよりやや強い反応を呈するが、早期および後期の細胞浸潤ともにすみやかに消退すると述べている。

さて次にこれら反応を組織化学的にみると BCG 感作ウサギでは OA-Azo-T “BCG” 反応、PF I “BCG” 反応および PF II “BCG” 反応においてはそれぞれ OA-Azo-T “Human” 反応、PF I “Human” 反応および PF II “Human” 反応におけるより Al-Ph. ase 反応ならびに 5-Nucl. ase 反応が著明に認められた。しかしてヒト型菌感作ウサギの場合に比べると全般的に組織化学的反応が軽度であった。一方 OT “BCG” 反応と OT “Human” 反応の間では Al-Ph. ase 反応および 5-Nucl. ase 反応ともそれほど差が認められなかった。なお PAS 反応陽性物質含有細胞は全実施例に陰性であった。また CF “Human” 反応と CF “BCG” 反応の間の Al-Ph. ase 反応はほとんど同程度であったが、5-Nucl. ase 反応は明らかに後者において強く認められた。

以上 BCG 感作ウサギのこれら標品による皮膚反応の組織学的所見を要約すれば OT 以外のヒト型結核菌由来と BCG 由来の対応標品によってじゃく起される反応の間に明らかな差があって、ヒト型菌に比し BCG に由来する対応標品

による反応がきわめて強いという結果が得られた。なお OT ではその由来のいかんにかかわらず反応程度はほとんど等しかった。しかしてこのことはヒト型菌感作ウサギではヒト型菌お

よび BCG から由来した各対応標品による反応間にそれほど差がなく、かえってヒト型菌由来のものによる反応がやや強い傾向を示したのとはきわめて顕著な差であった。

## 結 論

BCG 感作ウサギにヒト型結核菌および BCG に由来する OT, OA-Azo-T, OT 蛋白分画 (PF I, PF II) および OT 多糖体分画 (CF I, CF II) を皮内注射して、その注射局所の組織学的ならびに組織化学的検討を行い、次の結果を得た。

1) 各標品による反応はいずれも「ツ」型を呈した。

2) OT“BCG” および OT“Human” による組織反応間に著明な差異は認められなかった。

3) OA-Azo-T“Human” による反応はOA-

Azo-T“BCG” のそれより軽微に推移した。

4) PF I“Human” および PF II“Human” による細胞反応ならびに血管系反応はいずれもきわめて軽微に推移するのに対して PF I“BCG” および PF II“BCG” によるこれら組織学的反応はともにきわめて顕著であった。

5) CF I“Human” および CF II“Human” による反応はいずれもきわめて軽微であったのに対して、CF I“BCG” および CF II“BCG” による早期の組織反応はかなり顕著であった。組織化学的にも同様の差を認めた。

## 文 献

- 1) 稲葉 隆：金大結研年報，18(上)，73，1960.
- 2) 中川 栄一：金大結研年報，13(上)，93，1955.
- 3) 荒井 正宏：金大結研年報，17(上)，207，1959.

- 4) 上田 稔：金大結研年報，14(上)，87，1956.
- 5) 上田 稔：金大結研年報，14(上)，95，1956.

## 第 1 表

12種被検標品による皮内反応の肉眼的所見

(BCG感作ウサギ)

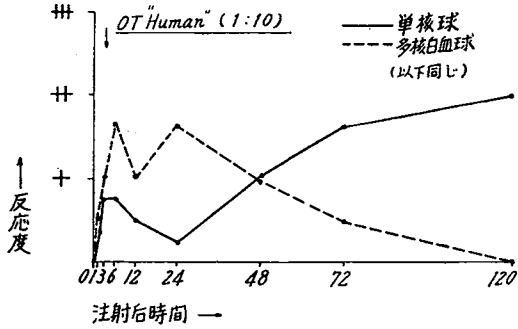
種 類	濃 度	判 定 時 間		
		12 時 間	24 時 間	48 時 間
OT“Human”	1:10,0.1ml	•	15×15	15×12
OT“BCG”	1:10,0.1ml	•	17×20	17×17(i)
OA-Azo-T“Human”	10 $\gamma$ /0.1ml	•	15×15	13×13
OA-Azo-T“BCG”	100 $\gamma$ /0.1ml	•	17×20	18×20(i)
PF I “Human”	10 $\gamma$ /0.1ml	•	14×16	15×15
PF II “Human”	10 $\gamma$ /0.1ml	•	16×18	17×20
PF I “BCG”	10 $\gamma$ /0.1ml	•	18×20(i)	20×20(i)
PF II “BCG”	10 $\gamma$ /0.1ml	•	16×18	18×18(i)
CF I “Human”	10 $\gamma$ /0.1ml	10×10	2×3	(-)
CF II “Human”	10 $\gamma$ /0.1ml	8×10	3×4	(-)
CF I “BCG”	10 $\gamma$ /0.1ml	7×7	13×14	(-)
CF II “BCG”	10 $\gamma$ /0.1ml	10×10	15×20	15×15

〔注〕 (i) は硬結を示す。

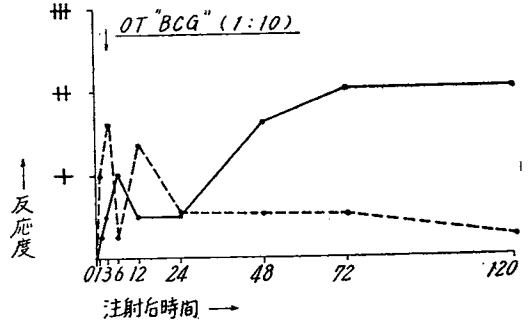
第 1 図 の 1

OT "Human" および OT "BCG" 注射による細胞  
反応の時間的推移

(BCG感作ウサギ)



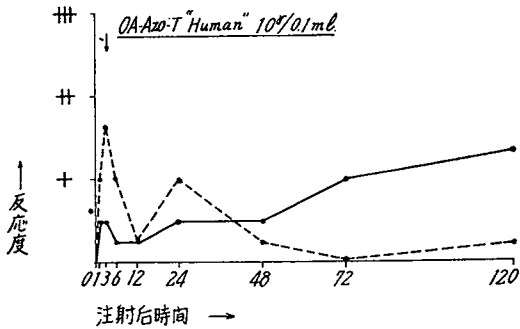
第 1 図 の 2



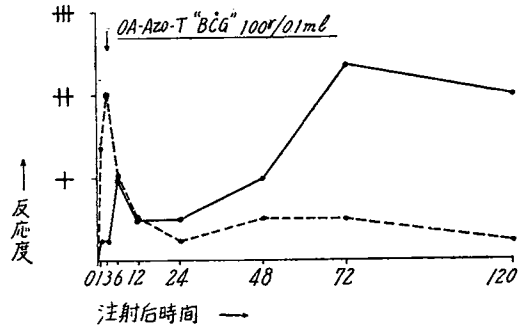
第 2 図 の 1

OA-Azo-T "Human" および OA-Azo-T "BCG"  
注射による細胞反応の時間的推移

(BCG感作ウサギ)



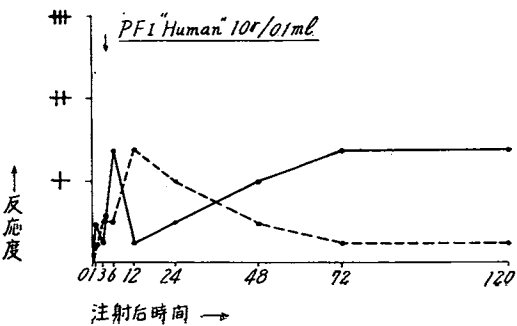
第 2 図 の 2



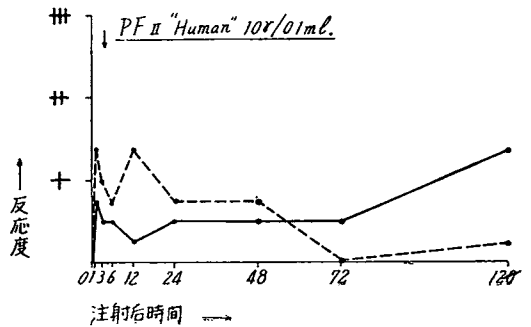
第 3 図 の 1

PFI および PFII "Human" 注射による細胞反応の  
時間的推移

(BCG感作ウサギ)



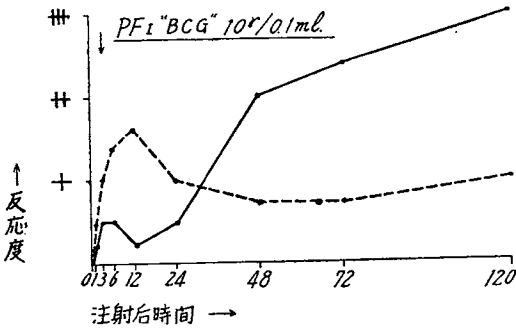
第 3 図 の 2



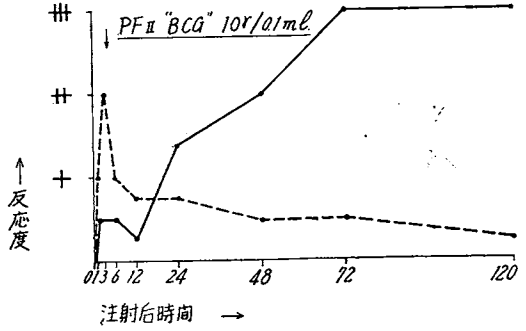
第 4 図 の 1

PFIおよびPFII "BCG" 注射による細胞反応の時間的推移

(BCG感作ウサギ)



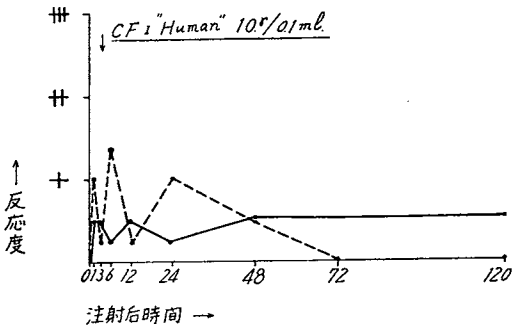
第 4 図 の 2



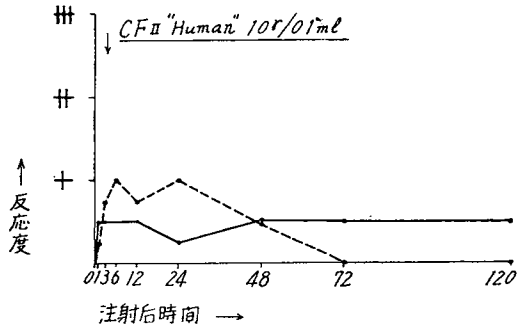
第 5 図 の 1

CFIおよびCFII "Human" 注射による細胞反応の時間的推移

(BCG感作ウサギ)



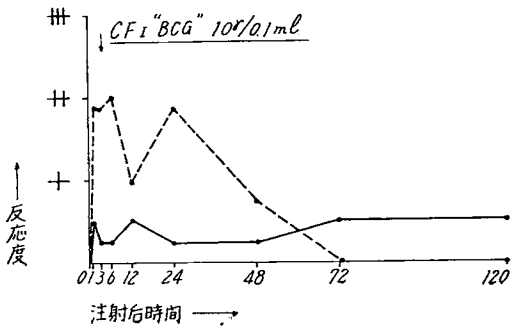
第 5 図 の 2



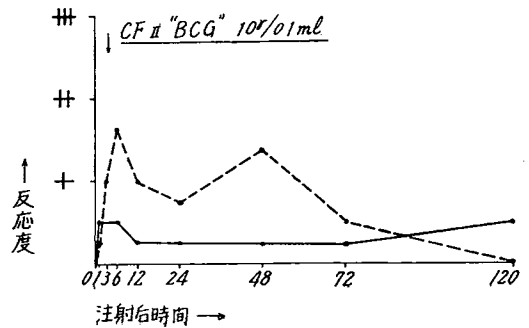
第 6 図 の 1

CFIおよびCFII "BCG" 注射による細胞反応の時間的推移

(BCG感作ウサギ)



第 6 図 の 2





付 図

OT "Human" 48時間目

(BCG 感作ウサギ 以下同じ)



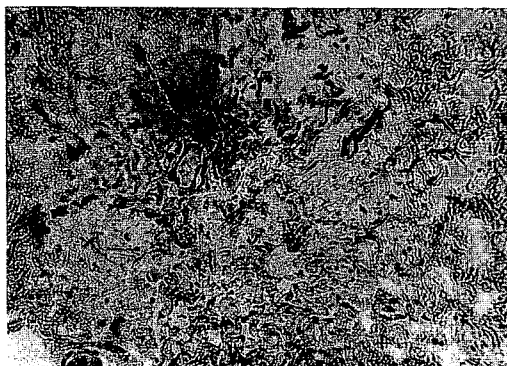
OT "BCG"

48 時 間 目



OA-Azo-T "Human"

48 時 間 目



OA-Azo-T "BCG"

48 時 間 目



付 図

PFI "Human"

48 時 間 目



PFI "BCG"

48 時 間 目



CFI "Human"

6 時 間 目



CFI "BCG"

6 時 間 目

