

# 結核アレルギーの組織学的研究

## 第 3 報

### 諸種薬剤のツベルクリン反応に及ぼす影響

## 第 2 篇

### o-Aminophenol Azo-Tuberculin "Human" をもつてする実験

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任：柿下正道教授)

岡 本 敬 一

(受付：昭和33年3月20日)

## 緒 言

先に私は<sup>1)</sup>旧ツベルクリン液 (以下 OT と略記) に末梢血管透過性に関する薬剤, 自律神経末梢に作用する薬剤等を添加して人体に注射し, ツベルクリン反応 (以下「ツ」反応と略記) に及ぼすこれら薬剤の影響を検討し, そのうち「ツ」反応の発赤に対して抑制的に働いたコーチゾン, 塩酸エピレナミン (以下エピレナミンと略記),  $\beta$ -イミダゾール・エチール・アミン (以下エラミンと略記),  $\beta$ -チメチール・アミ

ノエーテル・ベンズヒドリール・エーテル (以下レスタミンと略記) 及び増強的に働いたヒアルロニダーゼの「ツ」反応に及ぼす影響を感作家兎を用い病理組織学的に観察し報告したが, 今回は OT の代りに当研究所創製の o-Aminophenol Azo-Tuberculin "Human" (以下 AT "H" と略記) を用いて実験を行つたので其の成績を報告する。

## 実験材料並びに実験方法

i) AT "H": 人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株の Sauton 培養液より当研究所において作製した AT "H" を 礪酸緩衝生理的食塩水 (pH. 7. 8) に 1r/0.1ml, 2r/0.1ml を含有する如く溶解し, 2r/0.1ml AT "H" には等量の薬液を添加して薬剤添加 AT "H" として使用した。

ii) 実験動物: 第1報<sup>1)</sup>と同様に体重約3kg前後の人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv株乾燥死菌体の10mg/ml流動パラフィン浮遊液注射により感作したウサギを使用した。

iii) 使用薬剤並びに各薬剤添加 AT "H" 0.1ml 中の濃度は第1報に於けると同様である。すなわちコ

ーチゾンは0.625mg, エピレナミンは0.05mg, エラミンは0.5r, レスタミンは0.5mg, ヒアルロニダーゼは1TRを使用した。又これと同濃度の各薬剤単独の生理的食塩水溶液を対照として使用した。

iv) 実験方法: 皮膚を挾刀にて剪毛し, 1r/0.1ml AT "H", 薬剤添加 AT "H" 及び薬剤単独のそれぞれ0.1mlを4cm以上の間隔で皮内注射して6, 12, 24, 48及び72時間後に注射局所を摘除し, 型の如く組織標本を作製しヘマトキシリン・エオジン染色を行い, 血管反応並びに血管神経系を中心とした細胞反応の時間的推移について病理組織学的観察を進めた。

## 実 験 成 績

I) コーチゾン添加 AT “H” 注射の場合  
肉眼的には第1表に示す如くコーチゾン添加により発赤径の抑制が認められた。

組織学的にみた細胞浸潤の経時的推移は第1図に示す如くである。すなわちコーチゾンの添加により初期反応においては著差を認めなかつたが、後期反応における単核細胞の浸潤は抑制された。殊に注射72時間後の単核細胞の浸潤は AT “H” 単独注射部では48時間目のそれより増強して認められたにかゝらず、コーチゾン添加 AT “H” 注射部では減弱して認められた。又後期における細胞浸潤は AT “H” 単独注射の場合では結節状に集積して認められたが、コーチゾン添加 AT “H” 注射の場合では一般に細胞の集積傾向は弱く結節状に至るものは少なかつた。

血管反応は初期では AT “H” 単独注射の場合よりわずかに微弱であつたが、後期においては著差を認めなかつた。

II) エピレナミン添加 AT “H” 注射の場合  
肉眼的には第1表に示す如くエピレナミン添加により発赤径は抑制され、抑制はことに注射後6、12及び24時間目では著明であつた。又エピレナミン単独及びエピレナミン添加 AT “H” 注射局所は、注射後10数分間蒼白貧血状を呈した。

組織学的にみた細胞浸潤の経時的推移は第2図の如くである。すなわちエピレナミン添加により細胞浸潤は全経過を通じて抑制され、初期の多型核白血球浸潤も、後期の単核細胞浸潤も共に減弱して認められた。血管反応については著差を認めなかつたが、初期ではわずかに弱く後期ではわずかに強く認められた。

III) エラミン添加 AT “H” 注射の場合

肉眼的には第1表に示す如くエラミン添加により発赤径は抑制され硬結も弱く認められた。組織学的にみた細胞浸潤の経時的推移は第3図の如くである。すなわちエラミン添加 AT “H”

注射部の細胞浸潤は AT “H” 単独注射部のそれより全経過を通じて微弱で、初期の多型核白血球浸潤も後期の単核細胞浸潤も抑制され、浸潤細胞の集積も弱く認められた。血管反応については著差を認めなかつたが、一般に AT “H” 単独注射の場合より軽度ながら強く認められた。

IV) レスタミン添加 AT “H” 注射の場合

肉眼的には第1表に示す如くレスタミン添加により発赤径は抑制されたが硬結については大差を認めなかつた。レスタミン単独、レスタミン添加 AT “H” 注射数分後に注射部及び其の周辺に発赤を認め（此の発赤は10数分後に消失した）。また両注射中心部は注射6時間後各観察時間に蒼白貧血状を呈した（径2乃至3mm）

組織学的にみた細胞浸潤の経時的推移は第4図の如くである。すなわちレスタミン添加 AT “H” 注射部の細胞浸潤は、AT “H” 単独注射部のそれより全経過を通じ微弱で、ことに後期の単核細胞浸潤は著しく抑制された。特に注射72時間後の単核細胞の浸潤は AT “H” 単独注射部では48時間のそれより増強して認められたが、レスタミン添加 AT “H” 注射部では減弱していた。また多型核白血球の浸潤は AT “H” 単独注射部では注射6時間後でもなおわずかに認められたが、レスタミン添加 AT “H” 注射部では注射12時間後において最も強く認められ、48時間後には殆んど消失した。

血管反応はレスタミン添加 AT “H” の場合、初期では AT “H” 単独注射部よりわずかに強いが後期では著差を認めなかつた。

V) ヒアルロニダーゼ添加 AT “H” 注射の場合

肉眼的には第1表に示す如くヒアルロニダーゼ添加により発赤径は増大して認められた。

組織学的にみた細胞浸潤の経時的推移は第5図に示す如くである。すなわちヒアルロニダーゼ添加により細胞浸潤の経過に大差を認めなかつた。

つたが、初期の多型核白血球浸潤はわずかに増強を示し、後期の単核細胞浸潤はわずかに減弱して認められた。

血管反応は初期、後期共に一般に強く、AT

“H” 単独注射部は毛根部の滲出性出血はなかつたが、ヒアルロニダーゼ添加 AT “H” 注射部では認められた。

### 考按並びに総括

「ツ」反応あるいは其他のアレルギー反応に対するコーチゾン、エピレナミン、ヒスタミン、レスタミン剤、ヒアルロニダーゼ等の局所的使用の影響については、これ迄にも多数の報告があり<sup>2)3)4)5)6)7)8)9)10)11)12)13)</sup> 一部異論もあるが一般にコーチゾン、エピレナミン、ヒスタミン、抗ヒスタミン剤によつて「ツ」反応は抑制され、ヒアルロニダーゼによつて増強される事が認められている。

私はこれら薬剤を AT “H” に添加して「ツ」反応を行い、コーチゾン、エピレナミン、エラミン、レスタミンでは「ツ」反応の発赤は抑制され、ヒアルロニダーゼでは増大される事を認めた。また組織学的所見として、i) コーチゾンを添加した場合、後期の単核細胞浸潤の減弱を認め、血管反応は初期にわずかに減弱を認め、ii) エピレナミン、エラミン、レスタミンを添加した場合では全経過を通じて細胞浸潤は減弱し、ことに後期程その程度が強く認められた。血管反応はエピレナミン添加の場合は初期では軽度ではあるが減弱し、後期では強く認められ、エラミン添加の場合では全経過を通じ強く、レスタミン添加の場合は初期に増強して認められた。又iii) ヒアルロニダーゼを添加した場合では初期の多型核白血球の浸潤は増強を示したが、後期の単核細胞浸潤はかえつて減弱して認められた。血管反応については全経過を通じて一般に強く認められた。

以上の実験成績より推考するに、発赤の大きさと細胞浸潤の程度とは必ずしも平行しないように思われる。血管反応と「ツ」反応の関係については更にこれら薬剤の毛細血管透過性に及ぼす影響についても実験を行つたので次篇で報告する。

薬剤を OT に添加した場合と AT “H” に添加した場合を比較すると、「ツ」反応は肉眼的所見では両者共に著差を認めなかつたが、組織学的には両者の間に明らかな相違が認められた。すなわち「ツ」反応を抑制したコーチゾン、エピナミン、エラミン、レスタミンを OT に添加した場合は初期の多型核白血球の浸潤も、後期の単核細胞の浸潤もともに OT 単独注射部より減弱して認められたが、(レスタミン添加 OT 注射による72時間目の単核細胞浸潤の軽度の増強を除き)、AT “H” に添加した場合は初期の多型核白血球浸潤はわずかに抑制されるが著差を認めず、これに反し後期の単核細胞浸潤の減弱は著明で、OT に添加した場合の減弱の程度より強かつた。この事は AT “H” 単独注射部の初期の多型核白血球浸潤は元来微弱であるため、この時期に対するこれら薬剤の影響が OT に添加した場合の如く著明な差として表て現されず、組織反応の強い後期に於て明かに表現されるためと思われ、これら薬剤による被影響性は OT より AT “H” が強いように推考される。

中川<sup>14)15)</sup> は人型結核菌感染ウサギ及び BCG 感染ウサギを用ひて、OT 及び AT “H” による「ツ」反応の組織学的研究を行い、同一力価の OT と AT “H” による反応経過を比較した場合に OT では初期の多型核白血球の遊出は高度で、血管に対する障害も強く認められたが、AT “H” の場合では多型核白血球の浸潤に乏しく、また血管反応も OT より遙かに弱くほとんど純粋な単球性の「ツ」反応を認めたと述べ、AT “H” は「ツ」活性因子が最も有効に抽出されている事を示したと報告している。私の人型結核菌感作ウサギを用ひての実験でも、

AT “H” 単独注射部では初期の多型核白血球浸潤はOTの場合より明らかに弱く、中川の述べた所見と一致する成績を得た。

更に「ツ」反応の発赤に対し増強的に働らい

## 結 論

私はコーチゾン、エピレナミン、エラミン、レスタミン及びヒアルロニダーゼを o-Amino-phenol Azo-Tuberculin “Human” に添加して皮膚反応を行い、これら薬剤の「ツ」反応に及ぼす影響を人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株感作ウサギを用いて病理組織学的に観察し次の結果を得た。

1) コーチゾン、エピレナミン、エラミン、レスタミン添加の場合は、「ツ」反応の発赤が抑制され、ヒアルロニダーゼ添加の場合は増大される事を認めた。

2) コーチゾン、エピレナミン、エラミン、レスタミンを添加せる場合の「ツ」反応の減弱を病理組織学的に観察するに、コーチゾン添加 AT “H” 注射部の初期反応における多型核白血球の浸潤を除いて、一般に薬剤を添加した場

たヒアルロニダーゼを添加した場合でも、多型核白血球の遊出が特に増強するような事は認められなかつた。

## 論

合は全経過を通じて細胞浸潤の抑制を認めた。すなわち初期反応における多型核白血球の浸潤も、後期反応における単核細胞の浸潤もともに減弱していた。又血管反応については初期ではコーチゾン、エピレナミン添加により減弱を、レスタミン添加により増強を示し、後期ではエピレナミン添加により増強し、エラミン添加の場合では全経過を通じて軽度の増強を認めた。

3) ヒアルロニダーゼを添加せる場合の「ツ」反応の増強を病理組織学的に観察するに、初期反応の多型核白血球の浸潤はわずかに増強を示したが、後期反応における単核細胞の浸潤はかえつて減弱し、血管反応は全経過を通じて一般に強く認められた。

## 文

- 1) 岡本敬一：金大結研年報，15 (下)，255，1957.
- 2) 町口久男：21 (1)，494，1943.
- 3) 太田 宏：結核の臨床，2 (3)，55，1954.
- 4) 太田 宏：結核の臨床，3 (3)，43，1955.
- 5) Pepys, J. : Am. Rev. Tbc., 71 (1), 43, 1955.
- 6) Vollmev, H. : J. Ped., 39, 22, 1951.
- 7) 井上高，桑畑真澄，山田 晋：日本小児科学会誌，60 (9)，734，1956.
- 8) 杉山万喜藏：東京医事新誌，69 (1)，50，1952.

## 献

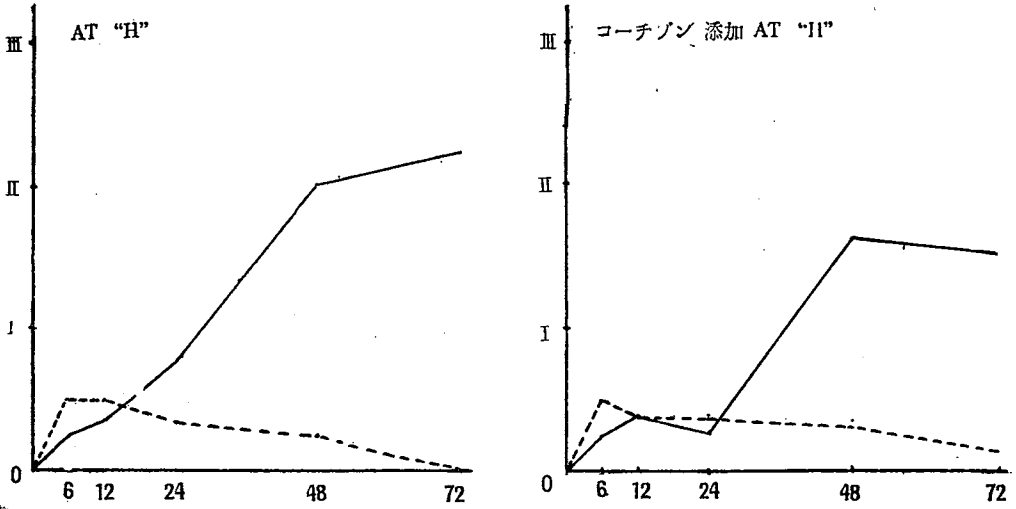
- 9) 山崎昭：医療，10 (10)，1956.
- 10) 中村 彰：京都大学結核研究所紀要，5(1)，104，1956.
- 11) Wasz-Höckert, O. et al. : Acta. Tub. Scand., 29, 75, 1953.
- 12) 緒方富雄：アレルギー，1(2)，71，1952.
- 13) 中沢昭三：アレルギー，1(2)，94，1952.
- 14) 中川栄一：金大結研年報，13(上)，85，1955.
- 15) 中川栄一：金大結研年報，13 (上)，93，1955.

第 1 表 AT “H” 並びに薬剤添加 AT “H” による皮膚反応比較成績

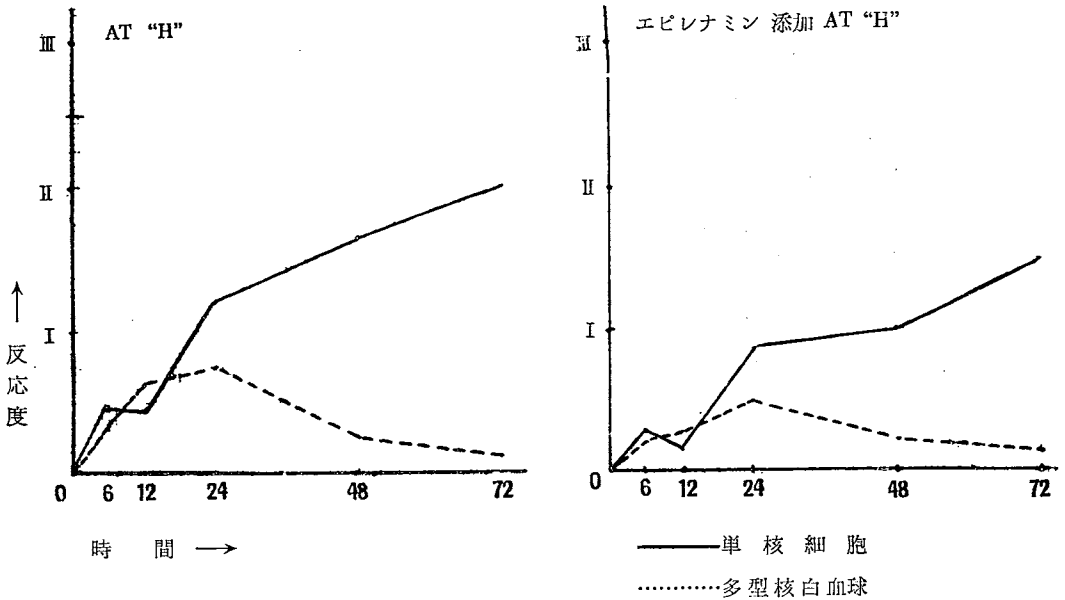
薬剤名	判定時間	6時間	12時間	24時間	48時間	72時間
	注射材料					
コーチゾン	AT “H”	0	$\frac{0}{7 \times 8}$	$\frac{0}{11 \times 13}$	$\frac{0}{13 \times 15}$	$\frac{0}{10 \times 9}$
	コーチゾン + AT “H”	0	$\frac{0}{6 \times 7}$	$\frac{0}{8 \times 9}$	$\frac{0}{10 \times 12}$	$\frac{0}{7 \times 7}$
	コーチゾン	0	$\frac{0}{5 \times 7}$	$\frac{0}{5 \times 4}$	$\frac{0}{3 \times 4}$	$\frac{0}{3 \times 3}$
エビレナミン	AT “H”	$\frac{0}{10 \times 12}$	$\frac{0}{13 \times 14}$	$\frac{I}{19 \times 20}$	$\frac{I}{21 \times 30}$	$\frac{I}{23 \times 25}$
	エビレナミン + AT “H”	0	0	$\frac{0}{5 \times 8}$	$\frac{I}{22 \times 21}$	$\frac{I}{15 \times 17}$
	エビレナミン	0	0	$\frac{0}{5 \times 6}$	$\frac{0}{7 \times 8}$	$\frac{0}{7 \times 8}$
エラミン	AT “H”	$\frac{0}{14 \times 13}$	$\frac{0}{13 \times 17}$	$\frac{I}{15 \times 15}$	$\frac{I}{13 \times 16}$	$\frac{0}{13 \times 14}$
	エラミン + AT “H”	$\frac{0}{10 \times 10}$	$\frac{0}{7 \times 8}$	$\frac{0}{8 \times 13}$	$\frac{I}{12 \times 13}$	$\frac{0}{10 \times 13}$
	エラミン	$\frac{0}{5 \times 4}$	$\frac{0}{4 \times 4}$	0	0	0
レスタミン	AT “H”	$\frac{0}{15 \times 14}$	$\frac{I}{16 \times 14}$	$\frac{I}{20 \times 21}$	$\frac{I}{25 \times 26}$	$\frac{I}{21 \times 22}$
	レスタミン + AT “H”	$\frac{0}{15 \times 16}$	$\frac{I}{20 \times 21}$	$\frac{I}{18 \times 15}$	$\frac{I}{11 \times 12}$	$\frac{I}{14 \times 15}$
	レスタミン	$\frac{0}{7 \times 8}$	$\frac{I}{9 \times 11}$	$\frac{0}{8 \times 9}$	$\frac{0}{5 \times 5}$	$\frac{0}{5 \times 7}$
ヒアルロニダーゼ	AT “H”	$\frac{0}{12 \times 10}$	$\frac{0}{13 \times 14}$	$\frac{0}{12 \times 15}$	$\frac{0}{13 \times 15}$	$\frac{0}{10 \times 13}$
	ヒアルロニダーゼ + AT “H”	$\frac{0}{13 \times 14}$	$\frac{0}{19 \times 21}$	$\frac{0}{22 \times 21}$	$\frac{0}{16 \times 17}$	$\frac{0}{15 \times 17}$
	ヒアルロニダーゼ	$\frac{0}{5 \times 5}$	$\frac{0}{4 \times 5}$	$\frac{0}{6 \times 7}$	$\frac{0}{8 \times 5}$	0

分子の 1 は硬結を示す, 0 は硬結のない事を示す。

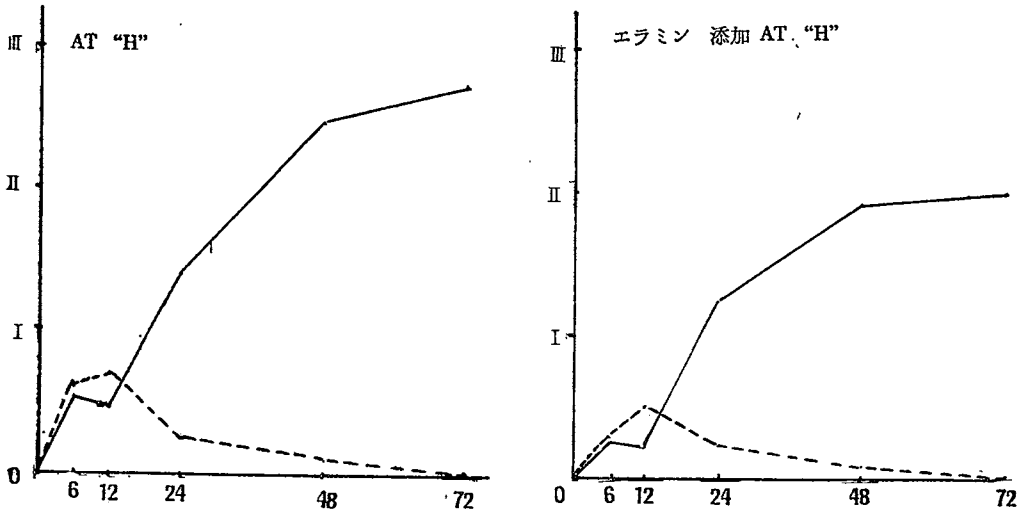
第 1 図 血管神経系を中心とした細胞反応の時間的推移



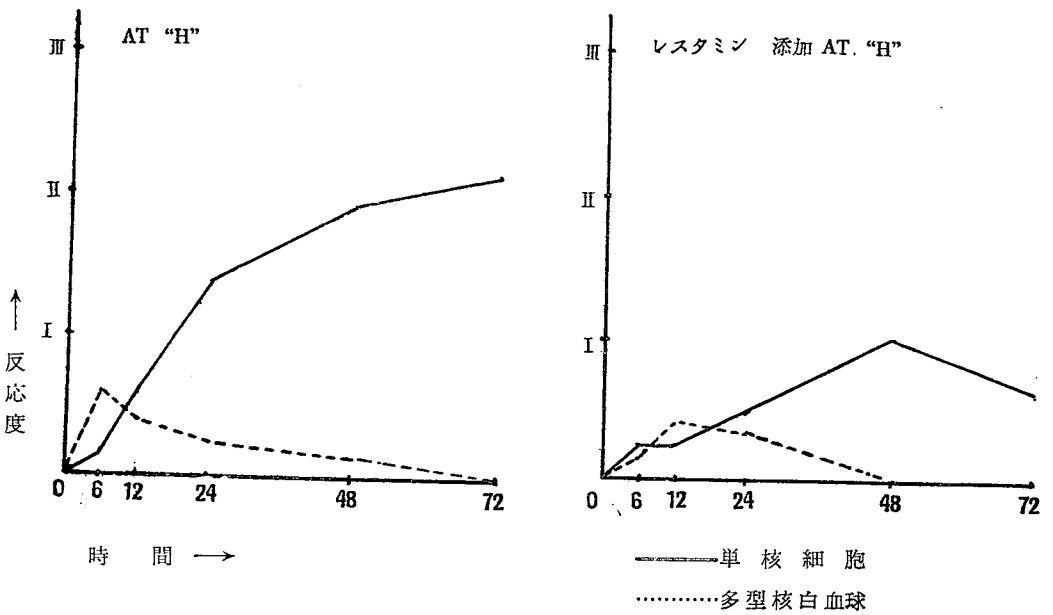
第 2 図 血管神経系を中心とした細胞反応の時間的推移



第 3 図 血管神経系を中心とした細胞反応の時間的推移



第 4 図 血管神経系を中心とした細胞反応の時間的推移



第 5 図 血管神経系を中心とした細胞反応の時間的推移

