

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 3 篇

毛細血管透過性に及ぼす影響

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

Menkin¹⁾によれば炎症は局所の血管・リンパ管・組織細胞の複雑な反応変化群から成り、まず毛細血管における体液交流の障害を以て始まり、炎症局所では毛細血管の濾過平衡が失われていると述べ、これをトリパン青の炎症巣への透過集積によつて証明している。また安平及び山本²⁾はウサギの皮膚にシノメニン、テルペン油、ヒスタミンなどの各種薬剤を注射した後、トリパン青を耳静脈より注射すると被検液注射部におのおの程度の異なる色素透過を認めると述べ、又また Arthus 現象でも血管透過性の亢進を認めたと報告している。天野³⁾はツベルクリン（以下「ツ」と略記）で変調状態にしたマウスに墨汁を静脈内注射すると全身細静脈より墨汁の逸出が認められたと述べている。また教室の中川⁴⁾⁵⁾⁶⁾はツベルクリン反応（以下「ツ」反応と略記）の病理組織学的研究を行つて「ツ」反応は皮内の血管神経系を中心として起り、墨汁注入実験では出血部分に一致して毛細血管乃至細静脈附近に墨汁の浸淫を認め、中川、上田及び荒井⁷⁾は「ツ」反応局所の血管透過

性の亢進をトリパン青の反応局所への透過亢進によつて証明し、「ツ」反応が血管神経系と密接な関係を有する事を指摘している。

先に私は⁸⁾⁹⁾、旧ツベルクリン（以下OT）並びに o-Aminophenol Azo-Tuberculin “Human”（以下 AT “H”）にコーチゾン、塩酸エビレナミン、（以下エビレナミン） β -イミダゾール・エチールアミン（以下エラミン）、 β -チメチールアミノエチール・ベンズヒドリール・エーテル（以下レスタミン）などの薬剤をそれぞれ添加して皮内に注射し「ツ」反応が抑制される事を認め、ヒアルロニダーゼ（以下「ヒ」）を添加した場合は「ツ」反応が増大される事を報告し、その際、局所における組織反応の細胞浸潤程度と「ツ」反応の肉眼的所見とは必ずしも平行しない事を認め、またこれら薬剤が反応局所の血管透過性に及ぼす影響と「ツ」反応の抑制あるいは増強と関係ある如く推考した。よつて今回はOT並びに AT “H” とこれに上記薬剤を添加して皮内注射した場合の局所の血管透過性を感作ウサギを用いて比較検討したので報告する。

実験材料並びに実験方法

i) 実験動物：第1報⁸⁾と同様に人型結核菌 H₃₇Rv 株の流動パラフィン浮遊液で感作したウサ

ギでいずれも体重3 kg前後のものを使用した。

ii) 使用 OT 並びに AT “H”：OT は教室保

存の原液を滅菌生理的食塩水（以下生食水）にて稀釈し50倍 OT, 100倍 OT を作製し, AT “H” は人型結核菌 H₃₇Rv 株の Sauton 培養濾液より当研究所で作製したものを碳酸緩衝生食水 (pH 7.8) で 1 τ /0.1ml. および 2 τ /0.1ml とし 50倍 OT, 2 τ /0.1ml AT “H” にはそれぞれ等量の各薬液を添加して薬剤添加「ツ」液を作製し使用した。

iii) 使用薬剤並びに各薬剤添加 OT 及び AT “H” 0.1ml 中の各薬剤濃度は第 1 報⁸⁾ におけると同様にコーチゾン 0.652mg, エピレナミン 0.05mg, エラミン 0.5 τ , レスタミン 0.5mg 及び「ヒ」1 TR を使用した。又これと同濃度の各薬剤単独の生食水溶液を対照として用いた。

iv) 注射方法：100倍 OT, 薬剤添加 100倍 OT あるいは 1 τ /0.1ml AT “H”, 薬剤添加 1 τ /0.1ml AT “H” 並びに薬剤溶液, 生食水を剪毛せるウサギの背部皮内に相互に 4 cm 以上の間隔で 0.1ml 宛同時に注射した。

v) 血管透過性の判定方法：血管透過性の判定は中川等⁷⁾の方法に準じ色素液としてトリパン青を用いて行つた。すなわち実験ウサギに前述の各材料を皮内注射し 6 時間, 24 時間及び 48 時間後に 1% トリパン青生食水の 5 ml を耳静脈より急速に注射して, 注射後 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 及び 60 分後の注射部位の着染度を肉眼的に観察し, その強さをもつて血管透過性を比較した。

実験成績

I 「ツ」反応の肉眼的所見

第 1 表, 第 2 表に各種「ツ」液による皮膚反応比較成績を一括表示した。すなわち既報⁸⁾ におけると同様にコーチゾン, エピレナミン, エラミン, レスタミン添加の場合は発赤径の抑制を認め, 「ヒ」添加の場合では増大が認められた。

II 血管透過性の肉眼的所見

1) コーチゾンを添加した場合

A) OT に添加した場合

第 1 図に OT 単独及びコーチゾン添加 OT 注射による血管透過性比較成績を表示した。両者共に硬結部と硬結周辺部とでは着染度を異にして 2 重に着染する状態を示した。すなわち硬結部では色素注入後 20 乃至 60 分後で漸く色素の透過が認められ, しかも着染度はきわめて弱かつたが, 硬結周辺部では色素注入後 5 乃至 7 分後に色素の透過を認め, 20 乃至 60 分では着染度は著明となつた。コーチゾン単独注射部では 2 重に着染する如き状態は認められなかつた。又両者の着染度を比較するに硬結部ではコーチゾン添加 OT 注射部は OT 単独注射部のそれに比して弱く, 硬結周辺部では大差を認めなかつた。着染領域はコーチゾン添加 OT の方が小さく, コーチゾン添加により硬結部の血管透過性の抑制を認めた。

B) AT “H” に添加した場合

第 1 図に示す如く注射後 6, 24 及び 48 時間ともにコーチゾン添加 AT “H” 注射部位の着染度は AT “H” 単独注射部位のそれよりきわめて微弱で, コーチゾンの添加により AT “H” による血管透過性は著明に抑制された。又コーチゾン添加 OT 及び OT 単独注射部の如き 2 重の着染状態は認められなかつた。

2) エピレナミンを添加した場合

A) OT に添加した場合

第 2 図に示す如く注射 6 時間後の OT 単独注射部では色素の透過を認めるが, エピレナミン添加 OT 及びエピレナミン単独注射部は正常皮膚が一般に薄く色づく頃となつても, 尚明らかに蒼白のまま全く着染しなかつた。注射 24 時間後ではエピレナミン添加 OT 注射部の着染度は OT 単独注射部のそれよりもかえつて強く, 又 48 時間後では両者間に大差を認めなかつた。着染領域は OT 単独注射部より小さかつた。すなわちエピレナミン添加により血管透過性は注射 6 時間後では阻止されたが, 24 及び 48 時間後ではかえつて増強して認められた。

B) AT “H” に添加した場合

第 2 図に示す如く AT “H” にエピレナミンを添加せる場合の血管透過性に及ぼす影響は, OT にエピレナミンを添加した場合と大差を認めなかつたが, 注射 48 時間後のエピレナミン添

加 AT “H” 注射部の着染度は AT “H” 単独注射部のそれよりわずかに弱かつた。

3) エラミンを添加せる場合

A) OTに添加した場合

第3図に示す如く注射後6, 24及び48時間ともにエラミン添加 OT 注射部の着染度は OT 単独注射部のそれより高度であつた。又着染領域の大いさでは大差を認めなかつた。エラミン単独注射部の着染度は注射6時間後に最も強く、24及び48時間後ではそれよりも弱かつた。すなわちエラミン添加により血管透過性は増強を示した。

B) AT “H” に添加した場合

第3図に示す如く AT “H” にエラミンを添加した場合の血管透過性に及ぼす影響は OT にエラミンを添加した場合と大差を認めず、注射後各時間共にエラミン添加 AT “H” による着染度は AT “H” 単独注射部のそれより増強して認められた。

4) レスタミンを添加した場合

A) OT に添加した場合

第4図に示す如く注射後各時間共にレスタミン添加 OT 注射部の着染度は OT 単独注射部よりも弱く、着染領域も小さかつた。

B) AT “H” に添加した場合

第4図に示す如くレスタミンを AT “H” に

添加した場合の血管透過性に及ぼす影響は、OT に添加した場合と大差を認めなかつた。すなわちレスタミンの添加によつて血管透過性の抑制を認めた。

5) 「ヒ」を添加した場合

A) OT に添加した場合

第5図に「ヒ」添加 OT 及び OT 単独注射による血管透過性の比較成績を表示した。注射48時間後の OT 単独及び「ヒ」添加 OT 注射部並びに注射24時間後の OT 単独注射部では硬結部と硬結周辺部とで着染度を異にし2重に着染する。硬結部では色素注入後短時間では色素の透過を認めず、15乃至20分後に着染した。硬結を触れなかつた「ヒ」単独注射部及び硬結の弱い注射6, 24時間後の「ヒ」添加 OT 注射部では2重に着染する状態は認めなかつた。又両者の着染度についてはいずれの場合も「ヒ」添加 OT 注射部の方が OT 単独注射部位より高度で、着染領域も大きかつた。「ヒ」単独注射部の着染度は注射6時間後に最も弱く、24乃至48時間後ではそれより高度に認められた。

B) AT “H” に添加した場合

第5図に示す如く「ヒ」添加 AT “H” 注射部の着染度は注射各時間後ともに AT “H” 単独注射部のそれより高度で、着染領域も大きく「ヒ」添加による血管透過性の増強を認めた。

考案並びに総括

Menkin¹⁾は100 γ 以上の濃度の「ヒ」には毛細血管透過性を亢進する作用があり、Mayer¹⁰⁾は「ヒ」がアレルギー性皮膚炎を強めると報告し、Benditt¹¹⁾及びHidalgo¹²⁾はコーチゾンに抗「ヒ」作用のある事を認めている。コーチゾンに抗アレルギー作用のあることは周知の所であるが、その作用機序の一因として抗「ヒ」作用が挙げられる所以である。エピレナミンの血管透過性に対する影響については安平及び山本²⁾はアドレナリンの皮内注射局所はトリパン青の静脈内注射を行つても全く色素の集積を示

さず、むしろ正常皮膚よりも蒼白に見えたと述べている。

ヒスタミンに関しては安平及び山本²⁾はトリパン青を用いて、その著明な血管透過性を実証し、抗ヒスタミン剤の血管透過性に及ぼす影響に関しては Halpem¹³⁾はヒスタミンにより拡張した血管または亢進した血管透過性に対する拮抗作用を報告している。又小林ら¹⁴⁾はラッテの皮膚にクロ、ホルムで刺戟を与えた後エパンス青を静脈内注射した場合抗ヒスタミン剤前処置群の色素透過は非処置群のそれより弱かつた

と報告している。

さて私は之等薬剤を OT あるいは AT “H” に添加して「ツ」反応を行い、OT あるいは AT “H” による血管透過性亢進に対し如何なる影響を及ぼすかについて検討し次の如き結果を得た。すなわち i) コーチゾン、レスタミン添加では透過性を抑制し、着染領域も小さかった。ii) エピレナミン添加により注射6時間後まで色素の透過性は完全に阻止され正常皮膚よりも蒼白に認められたが、24時間及び48時間後ではかえつて増強した。iii) エラミン、「ヒ」を添加せる場合は、両薬剤共に透過性を増強し、着染領域はエラミン添加では OT あるいは AT “H” 単独注射部と大差なく、「ヒ」添加では増大した。

以上の透過実験成績と「ツ」反応の肉眼的所見との関係について考察するに、血管透過性に抑制的に働いたコーチゾン、レスタミンを添加した場合は「ツ」反応の減弱を認め、増強的に働いた「ヒ」では「ツ」反応も増大した。この結果は一見透過性の減弱は「ツ」反応の抑制を招き、その増強は「ツ」反応を増大する如く思われる。しかるにエピレナミンは注射6時間後迄は色素の透過を阻止したが、其の後かえつて増強的に作用して「ツ」反応は抑制され、エラミンでは各時間共に透過性を増強したにもかかわらず「ツ」反応は抑制された。

Pepys¹⁵⁾によれば血管反応は OT の局所持続性に影響を及ぼすと同時に、循環リンパ球の運搬に影響する為「ツ」反応の発現に関与するものであると述べ、血液循環並びに血管透過性の昂進に働く因子はすべて注射された OT を稀釈し、次いでこれをその場所から運び去る為に反応の減弱或は阻止を来すとしている。又 OT 注射直後にヒスタミンを重複注射した場合には反応の抑制を認めるがその間隔が10分間前後であつても反応の抑制が困難であつた事から感作個体において OT は注射数分以内に組織で反応し固定されるものであらうとしている。

Citron, Seadding¹⁶⁾は、「ツ」反応陰性と

になつた結核患者並びに「ツ」反応強陽性の結核患者にコーチゾン添加 P. P. D. の皮内注射を行い、前者では「ツ」反応の出現を認め、後者では阻的に働く事を認めた。この相反するコーチゾンの作用を、前者にコーチゾン添加 P. P. D. の代わりにデポ・ツベルクリンを用いた場合でも「ツ」反応の出現を認めた事、フルオレスチンにコーチゾンを添加して皮内注射した場合フルオレスチンの拡散が抑制された事などから、前者における「ツ」反応の出現は、コーチゾンが注射された OT の局所停滞を延長した為であるとし、後者の「ツ」反応の阻止は、白血球の反応局所への集積を阻害する作用すなわち抗炎症作用に原因を求めている。

これら先人の行つた実験成績を是として、先に私が³⁹⁾報告したこれら薬剤が「ツ」反応局所の細胞学的所見に及ぼした影響と、透過実験の成績を綜合検討するに、コーチゾンの「ツ」反応抑制は、細胞浸潤の減弱及び拡張、鬱血等の血管反応の抑制並びに透過性の抑制など反応局所へ白血球の集積が阻害された為と思われる。

エピレナミンを添加した場合は、エピレナミン単独並びにエピレナミン添加 OT 及び AT “H” 注射後10数分の間、局所は強い貧血状態を呈し、明らかに此の部における循環の低下乃至は停止を示し、且つ組織学的所見では全経過を通じて細胞浸潤の減弱を認めたこと、透過実験でも注射6時間後尚色素の透過性は完全に阻止されたこと等から、コーチゾンを添加した場合と同様に抗体が注射部へ近づくことが遅れた為に「ツ」反応が抑制されたものと思われる。たゞエピレナミン添加の場合では注射24、48時間後かえつて増強を示したのは、注射後短時間局所循環及び毛細血管透過性は抑制されるが、「ツ」反応の出現によりそれ等が回復せるためと思われる。

レスタミンを添加した場合は、レスタミン単独並びにレスタミン添加 OT 及び AT “H” 注射後10数分の間、注射局所は充血状態を呈

し、組織学的所見として細胞浸潤は全経過を通じて抑制され、透過実験では透過性の抑制を認めた。この事から注射当初の局所循環の増強はOTを注射局所から速やかに運び去り、更にその後透過性の抑制により抗体の集積を阻害する因子が加わつた為と思われる。

血管透過性を増強したエラミン、「ヒ」が、「ツ」反応に対し相反する結果をもたらしたことについては、「ヒ」単独注射部における透過性は注射6時間後に最も弱くその後増強し、エラミン単独注射部では注射6時間後に最も強く、24、48時間後ではそれより弱く認められたこと及びエラミン添加の場合の組織学的所見における細胞浸潤は減弱を示し、「ヒ」では「ツ」反応の増大にもかかわらず細胞浸潤の程度はOTあるいはAT「H」単独注射部のそれと大差を認めなかつた事に原因を求めたい。すなわちエラミン添加の場合では注射当初に透過性の増強を来すために「ツ」は局所に固定されない前に稀釈吸収されて「ツ」反応は抑制されるが、「ヒ」添加の場合では注射当初、まだ透過性の

充分高まらないあいだに「ヒ」の拡散作用を受けて低濃度となり広範囲に拡散され、其の後更に透過性の亢進を来すことによつて「ツ」反応の増強を来すものと推測される。

以上の如く「ツ」反応の発現と反応局所における血液循環状態及び血管透過性とは密接な関係にあつて、その亢進あるいは減弱が経時的にいろいろ組合つてOTとその抗体との反応を規制するものと考えられる。

なおコーチゾン添加OT並びにOT単独注射部位、注射48時間後の「ヒ」添加OT並びにOT単独注射部位においては硬結部と硬結周辺部とでは着染度を異にして2重に着染する状態を認めたが、コーチゾン及び「ヒ」単独注射部位及び硬結の弱い注射6乃至24時間後の「ヒ」添加OT注射部位並びにこれら薬剤をAT「H」に添加して行つた透過実験ではかゝる着染状態を認めなかつたことから、この状態はこれら薬剤の添加による現象ではなく、「ツ」単独の影響によるものと思われる。

結 論

OT並びにAT「H」にコーチゾン、エピレナミン、レスタミン、エラミン及び「ヒ」などの薬剤を添加して皮内注射し、OTあるいはAT「H」による血管透過性の亢進に対して、これら薬剤の及ぼす影響を1%トリパン青生食水の静脈内注射による局所の着染度により比較検討し次の成績を得た。

1) コーチゾン、レスタミンでは透過性を抑制し着染領域も小さかつた。

2) エピレナミンでは注射6時間後迄色素の透過は完全に阻止されたが24時間及び48時間後ではかえつて増強して認められた。

3) エラミンでは透過性を増強し、着染領域

はOTあるいはAT「H」単独注射部のそれと大差を認めなかつた。またエラミン単独注射部の透過性は注射6時間後に最も強く、24、48時間後ではそれより弱かつた。

4) 「ヒ」では透過性を増強し着染領域も大きく認められた。また「ヒ」単独注射部の透過性は注射6時間後に最も弱くその後強くなつた。

5) OT単独注射部、コーチゾン添加OT注射部及び「ヒ」添加OT注射部(48時間後)では硬結部と硬結周辺部とで着染度を異にし2重に着染するのを認めたが、硬結部における着染度は硬結周辺部のそれより弱かつた。

文

献

- 1) Menkin, V. : Newer Concept of Inflammation (林秀男訳), 医学書院, 1954. 2) 安平公夫, 山本寛 : 血液学会討議会報告, 3, 160, 1950. 3) 天野重安 : 血液学会討議会報告, 4, 195, 1951. 4) 中川栄一 : 金大結研年報, 12 (中), 49, 1954. 5) 中川栄一 : 金大結研年報, 13 (上), 85, 1955. 6) 中川栄一 : 金大結研年報, 13 (上), 93, 1955. 7) 中川栄一, 上田 稔, 荒井正宏 : 金大結研年報, 14 (上), 107, 1956. 8) 岡本敬一 : 金大結研年報, 15 (下), 255, 1957. 9) 岡本敬一 : 金大結研年報, 16 (上), 99, 1958. 10) Mayer,

- P. & Sfanton, C. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 67, 529, 1948. 11) Benditt, E. P., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 75, 782, 1950. 12) Hidalgo, J., McClure, C. D. et al. : Proc. Soc. Exp Biol. & Med., 80, 97, 1952. 13) Halpern : la allergologica., 1, (3), 19. 48. (中村敬三 : 抗ヒスタジ剤とアレルギー, 医学書院, より引用) 14) 小林龍男, 小倉保己, 中村宏, 堀内和之 : アレルギー, 1 (2), 205, 1952. 15) Pepys, : Am. Rev. Tbc., 71 (1), 43, 1955. 16) Citron K. M. & Seadding, J. G. : Quarterly. Jon.Med., 24 (103), 277, 1957.

第 1 表 OT に薬剤を添加した場合の「ツ」反応の肉眼的所見

添加薬剤 の種類	注射材料		OT	薬剤添加 OT	薬剤溶液
	判定時間	動物番号	48 時間	48 時間	48 時間
			(24 時間)	(24 時間)	(24 時間)
コーチゾン	No. 1		18×20 i (23×24 i)	15×17 i (18×20 i)	0 (0)
エピレナミン	No. 2		21×24 i (23×25 i)	19×20 i (19×23 i)	0 (3×3)
エラミン	No. 3		31×29 i (24×27 i)	20×22 i (20×24 i)	0 (7×7)
レスタミン	No. 4		30×29 i (18×16 i)	18×16 i (13×13 i)	3×3 (5×7)
ヒアルロニダーゼ	No. 5		15×17 i (21×20 i)	36×33 i (39×34 i)	9×8 (7×8)

i は硬結を示す

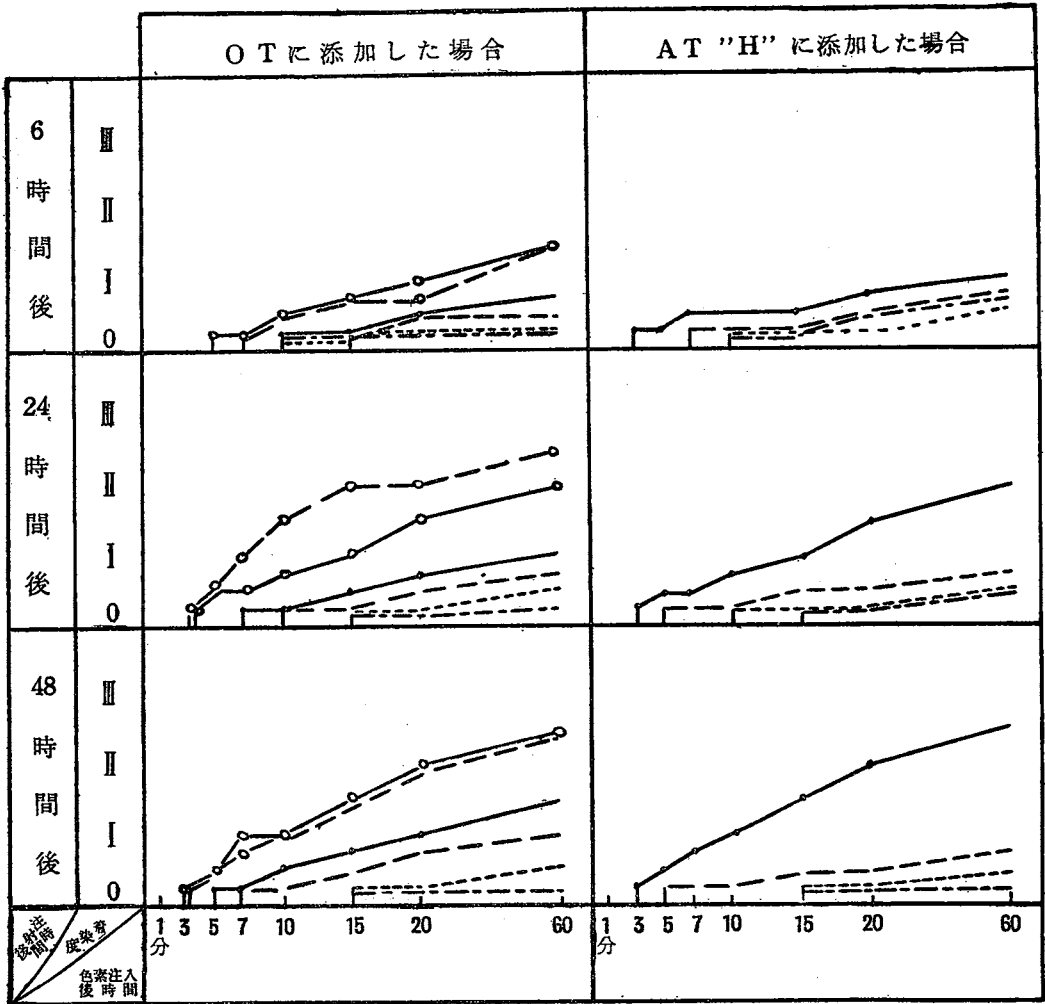
第 2 表 AT“H” に薬剤を添加した場合の「ツ」反応の肉眼的所見

添加薬剤 の種類	注射材料		AT“H”	薬剤添加 AT“H”	薬剤溶液
	判定時間	動物番号	48 時間	38 時間	48 時間
			(24時間)	(24 時間)	(24 時間)
コーチゾン	No. 6		16×20 (16×18)	12×13 (13×14)	0 0
エピレナミン	No. 7		16×17 i (16×15 i)	14×14 (13×14)	0 0
エラミン	No. 8		14×17 i (15×16. i)	9×10 (12×11)	6×5 (3×3)
レスタミン	No. 9		18×20 (19×20)	14×12 (16×17 i)	0 (5×8)
ヒアルロニダーゼ	No. 10		12×10 i (15×14 i)	17×15 i (25×21 i)	0 (7×8)

i は硬結を示す。

第 1 図

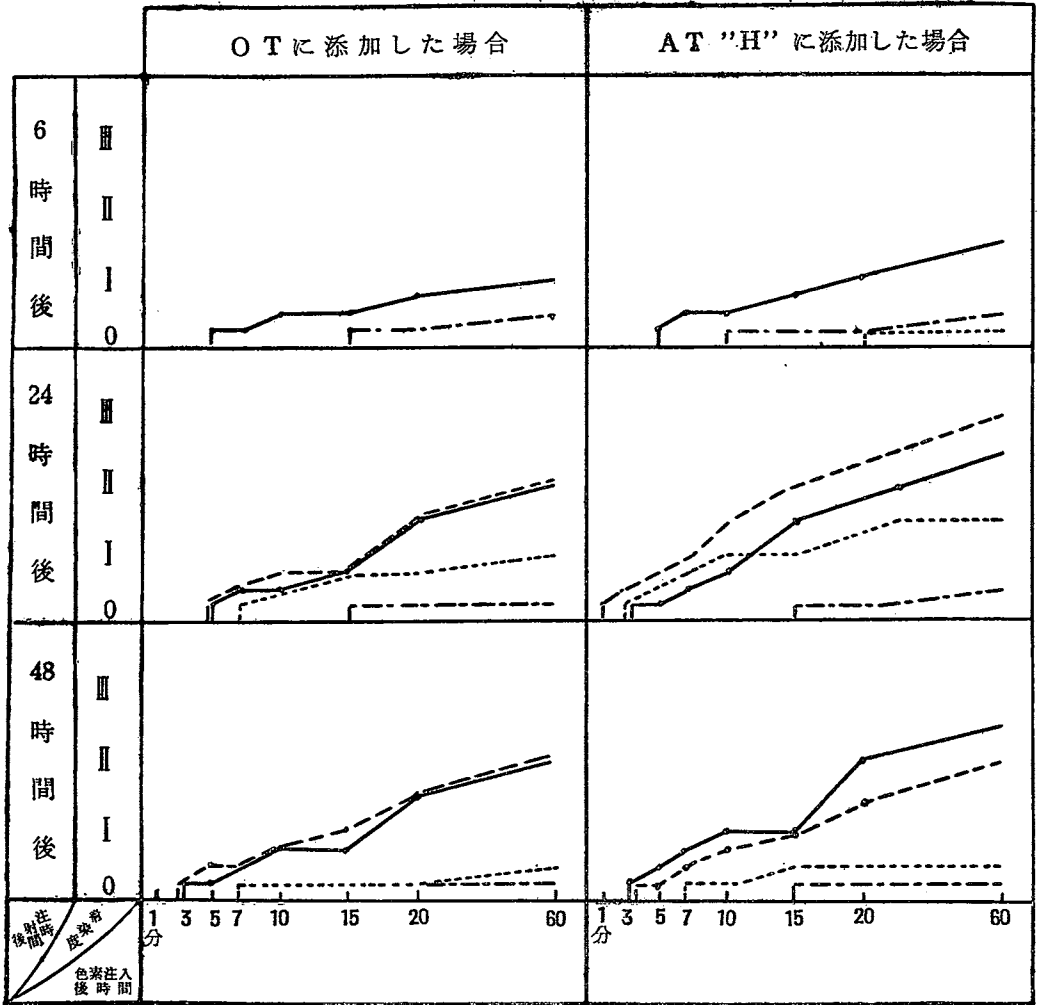
コーチゾンを OT 並びに AT "H" に添加した場合の透過実験比較成績



- OT あるいは AT "H" (硬 結 部)
- " (硬結周辺部)
- コーチゾン添加 OT あるいは AT "H" (硬 結 部)
- " (硬結周辺部)
- コーチゾン
- 生 食 水

第 2 図

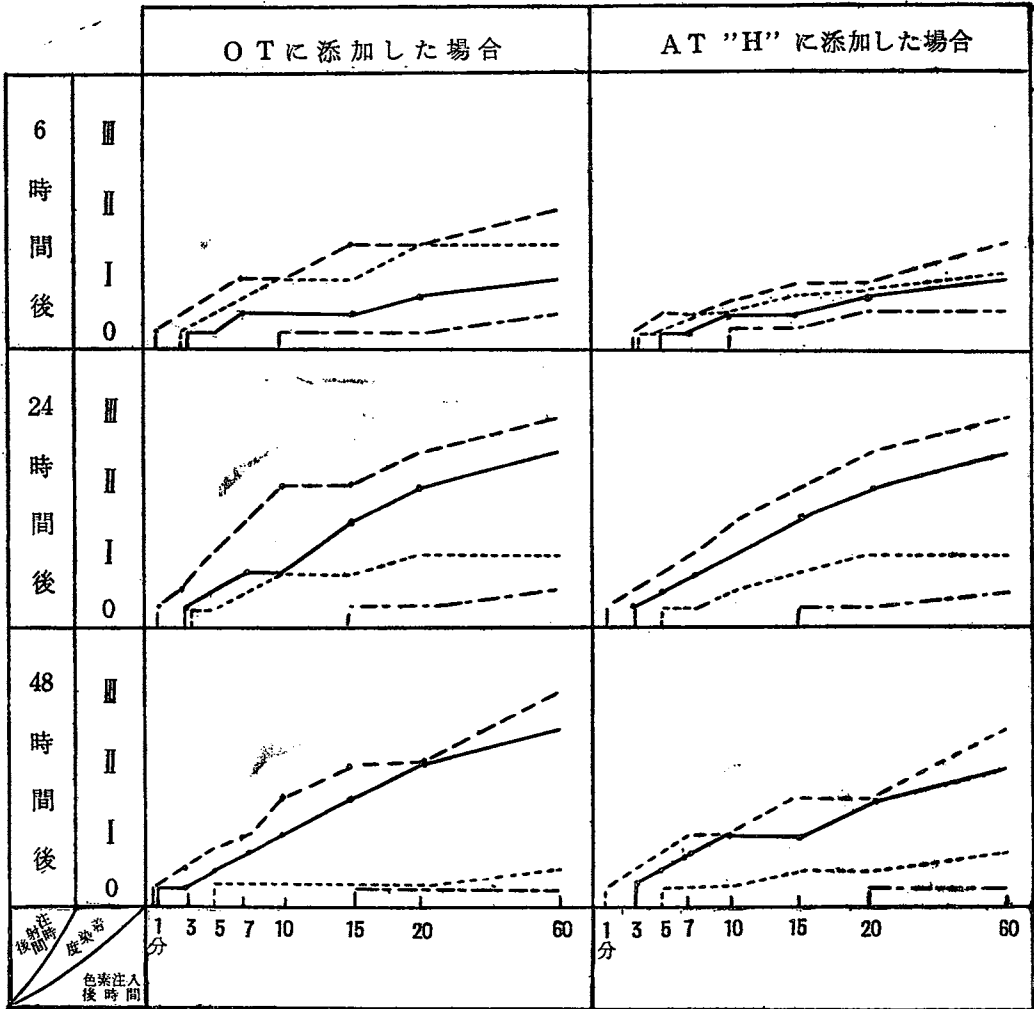
エピレナミンを OT 並びに AT “H” に添加した場合の透過実験比較成績



- OT あるいは AT “H”
- エピレナミン添加 OT あるいは AT “H”
- エピレナミン
- · - · 生 食 水

第 3 図

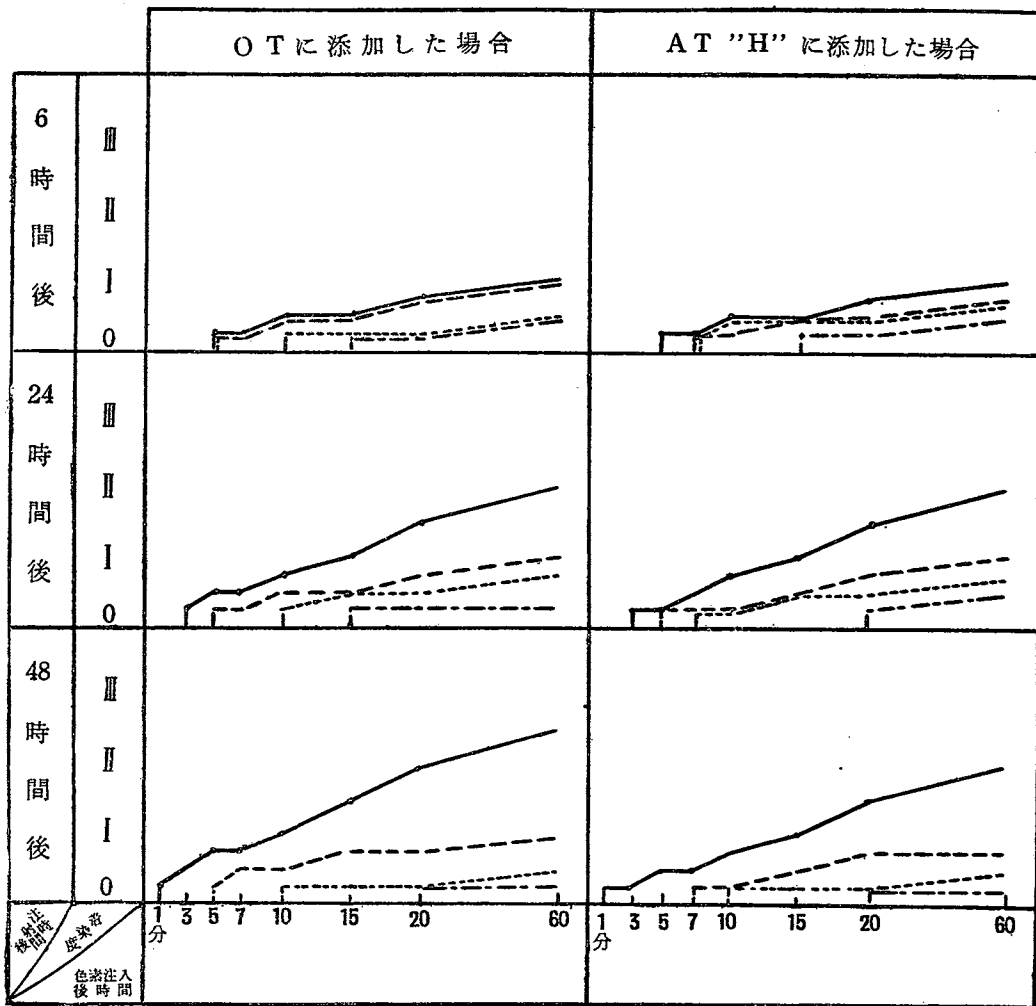
エラミンを OT 並びに AT "H" に添加した場合の透過実験比較成績



- OT あるいは AT "H"
- エラミン添加 OT あるいは AT "H"
- エラミン
- · - · - 生 食 水

第 4 図

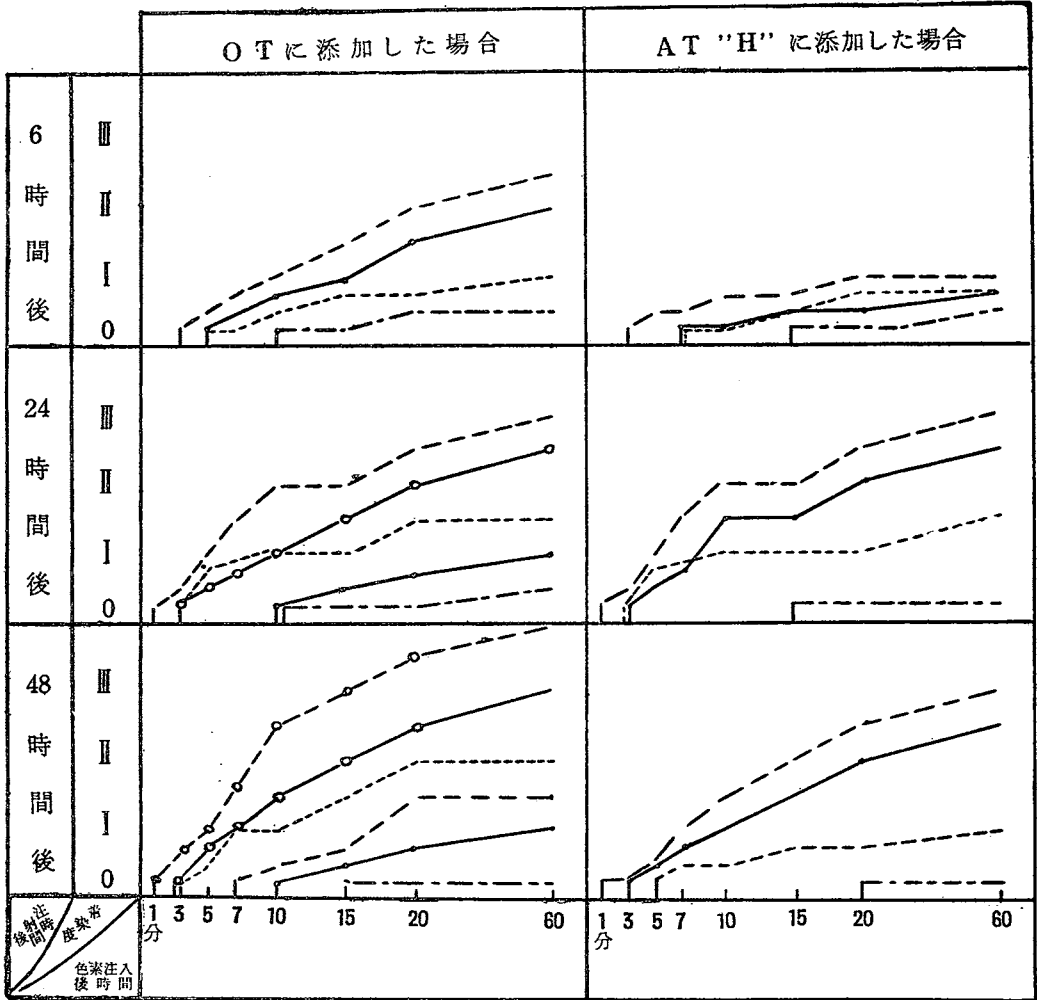
レスタミンを OT 並びに AT“H”に添加した場合の透過実験比較成績



- OT あるいは AT “H”
- レスタミン添加 OT あるいは AT “H”
- レスタミン
- . - . 生 食 水

第 5 図

ヒアルロニダーゼを OT 並びに AT "H" に添加した場合の透過実験比較成績



- OT あるいは AT "H" (硬 結 部)
- " (硬結周辺部)
- - - - - ヒアルロニダーゼ添加 OT あるいは AT "H" (硬 結 部)
- - - - - - " (硬結周辺部)
- ヒアルロニダーゼ
- - - - - 生 食 水