

ツベルクリン反応の組織学的研究

第 3 篇

BCG 感染家兎に対する旧ツベルクリン, o-Aminophenol Azo-Tuberculin “Human” 及び o-Aminophenol Azo-Tuberculin “BCG” の皮内注射による組織学的比較研究*

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任: 柿下正道教授)

中 川 栄 一

(受付: 昭和30年4月20日)

Eiichi NAKAGAWA : COMPARATIVE HISTOLOGICAL STUDIES OF TUBERCULIN SKIN-REACTIONS

Part 3. Comparative Histological Studies of Tuberculin Reactions Caused by Intradermal Injection of Old Tuberculin, o-Aminophenol Azo-Tuberculin “Human” and o-Aminophenol Azo-Tuberculin “BCG” in Rabbits Infected with BCG

Department of Bacteriology and Immunology, Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.

(Director: Prof. Masamichi KAKISHITA)

(Received for publication: April 20, 1955.)

緒 言

先に発表した研究^{9) 27)}に続き, BCG 感染家兎に対する旧ツベルクリン (OT), o-Aminophenol Azo-Tuberculin “Human” (OA-Azo-T “Human”) 並に OA-Azo-T “BCG” による皮内反応を病理組織学的に比較研究した成績に就いて述べる。

OA-Azo-T の応用に関する臨床的研究のうち, 最も注目すべき事実は, 成人に対する等力価量の OA-Azo-T “Human” と OA-Azo-T

“BCG” を「ツ」反応に併用する事によつて, 自然感染者と BCG 陽転者との鑑別が可能とされる点にある。

本研究の目的は斯の問題の解明に関する基礎的研究に存するのであるが, BCG 感染動物に対する「ツ」反応の組織学的研究業績は殆ど無いので, ここに成績の概要を記し御批判を仰ぎたいと思う。

実験材料並に実験方法

1) 実験動物: 体重 2 kg 前後の健康家兎に BCG 菌の均等生理的食塩水浮游液 25mg/1.0ml を耳静脈内に感染せしめ「ツ」反応陽転後使用に供した。

2) 使用「ツ」液, 注射方法, 標本採取方法並に組織標本作製術式は才 1 編⁹⁾に於けると同様である。

* (本論文の要旨は昭和29年の才26回日本細菌学会総会に於て発表した。)

実 験 成 績

A) 肉 眼 的 所 見

「ツ」皮内注射後24及び48時間目に於ける10倍及び100倍量(OT10倍及び100倍稀釈液と等力価と看做される各「ツ」液の濃度を夫々10倍及び100倍量と記載する)による反応の計測値は表に掲げた通りである。即ち紺田²⁾がBCG接種海狸に就て証明した様に、BCG感染家兎に於

てもOTとOA-Azo-T“BCG”では陽性反応を、OA-Azo-T“Human”によつては陰性又は疑陽性反応を呈し、OT及びOA-Azo-T“BCG”とOA-Azo-T“Human”との間には明らかな反応惹起力の差があり、又OTよりもOA-Azo-T“BCG”による反応が少々強度である事が知られる。

3種の「ツ」液による皮内反応の肉眼的所見(BCG感染家兎)

家兎番号	「ツ」種類		O T				OA-Azo-T “Human”				OA-Azo-T “BCG”			
	「ツ」濃度		1/10 0.1ml		1/100 0.1ml		10γ/0.1ml		1γ/0.1ml		100γ/0.1ml		10γ/0.1ml	
	判定時間		24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間
No. 11	I 14×16	I 14×14	·	·	10×10	8×8	·	·	I 15×16	I 14×15	·	·	·	·
No. 12	I 15×14	I 14×14	·	·	6×6	4×4	·	·	I 16×16	I 15×16	·	·	·	·
No. 13	·	·	I 12×12	I 15×15	·	·	10×10	8×8	·	·	I 12×13	I 13×13	·	·
No. 14	·	·	10×10	I 15×15	·	·	10×10	7×7	·	·	I 13×13	I 13×13	·	·

B) 病理組織学的所見

1) OT による反応

OT 10倍液0.1ml皮内注射による1時間目の局所は膠原線維の膨化が認められるのみで、3時間目から小血管充盈、血栓形成及び乳頭層に於ける多型核白血球の軽度な浸潤が加わる。6時間目には細胞反応及び血管の変化は多少増加し、小出血像の認められる部分もあるが、12時間目には多型核白血球、組織反応共に減少し、単球を主体とする単核細胞の増加がおこる。

24時間目より、血管周囲に於ける大小単核細胞の増加と共に組織の障害像も再び著明となり、鬱血、血栓形成、血流停止並に小出血像が認められ、浸潤細胞は血管を中心として結節状に配列している部分もある。斯かる反応像は注射後5日目の標本まで認める事が出来るが、小単核細胞及び線維芽細胞の占める比率は漸次増加

の傾向を示す。7日後に到つて、組織変化及び細胞反応ともに減少し、反応は略々消褪したものと認められる。

OT 100倍液0.1mlによつても10倍液の場合と殆ど同様な経過が観察される。細胞反応に於て多型核白血球が認められるのは注射後6時間目までで、其後は著しく減少し、12時間目以後は主として単球反応となる。24時間目には大小単核細胞が血管周辺に集合し、又鬱血も著明となり、小出血を伴う部分もある。斯かる所見は72時間目まで認められるが、5日目に到つて軽度な鬱血を貽して反応像は消褪する。

2) OA-Azo-T“ Human” による反応

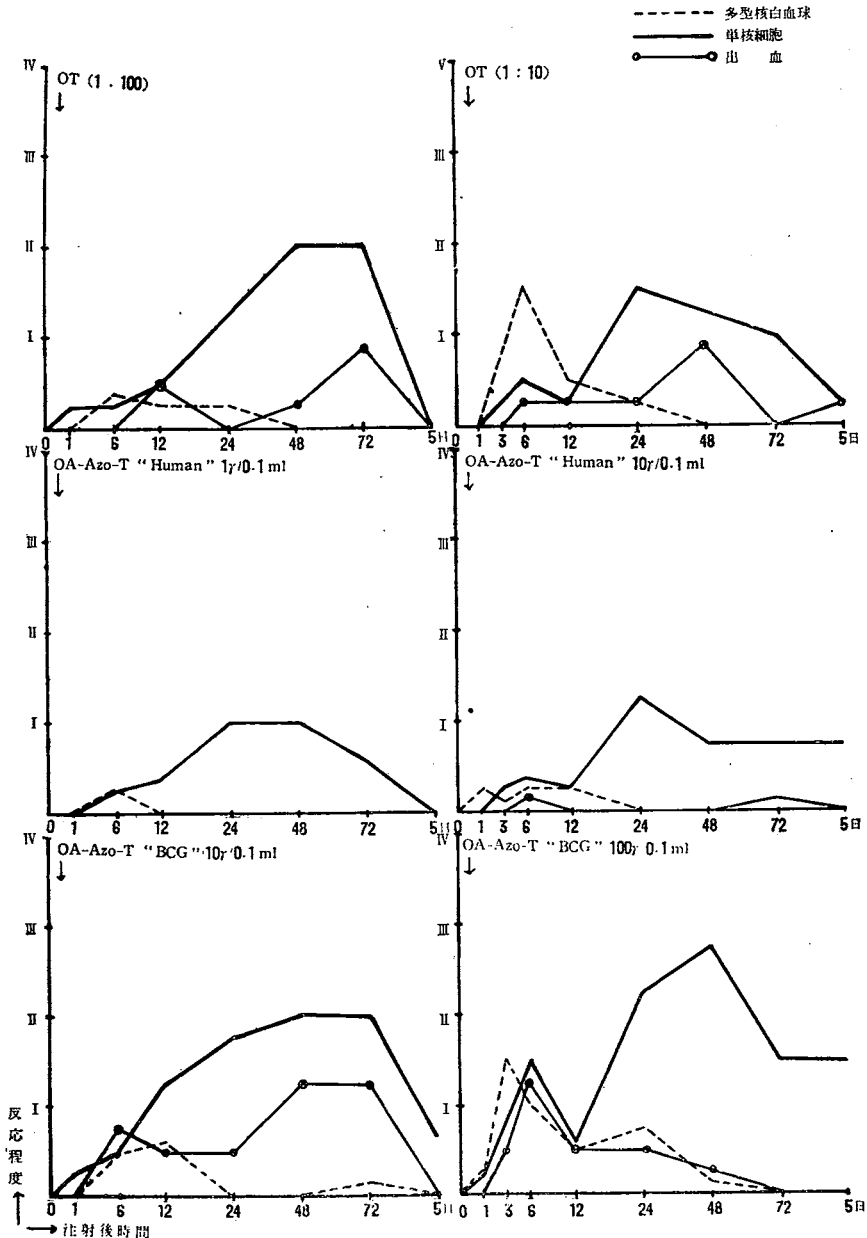
10γ/0.1ml注射の場合は、注射後1時間目より浮腫と膠原線維の軽度な膨化及び小血管の充盈がおこり、6時間目からは単球と少数の多型核白血球より成る細胞浸潤が見られる。以後多

型核白血球は減少し、12時間目には認められなくなるが、単球は緩慢な増加を示し、24時間目には少数乍ら血管周辺に集合する。又血管系に於ける反応像も多少はあるが、OT及び後述のOA-Azo-T“BCG”によるものより遙かに少く殊に組織内の出血像を見る事は稀である。5

日に於て、僅かな細胞浸潤を貽し反応像は略々消褪する。

1 γ /0.1mlによる反応経過も大略同様であつて、6時間目には軽微な多型核白血球の浸淫を見るが、それ以後消失し、之に替つて単球を主体とする単核細胞の遊出を見る。然しその程度

第3図 血管神経系を中心とする細胞反応の時間的推移 (BCG感染家兎)



は軽微であつて、血管周辺に集簇する傾向も甚だ少い。48時間目頃より結合織細胞と小単核細胞の散在を認めるが、血管反応に極めて乏しく、5日目に反応像は全く消退する。

3) OA-Azo-T “BCG” による反応

100 γ /0.1ml の皮内注射によつては、注射後1時間目に浮腫と膠原線維の膨化及び小血管の充盈がおこり、3時間目に結合織の変化は減少するが、血管周辺に遊走細胞の浸潤が加わる。其の細胞構成は単球及び多型核白血球より成るが多型核白血球は比較的少く、6時間目を頂点として減少に向ふ。血管反応としての鬱血、血栓形成及び小出血像は6時間目に最高度で、それ以後変化の増減はあるが72時間目まで認められる。細胞反応は24時間目より大小単核細胞の増加が顕著となり、48時間目より血管及び毛嚢周囲に結節状となつて集簇する。72時間目及び5日目の組織像も略々同様であるが、クロマチ

ンに富む小単核細胞が比較的多数を占めるに於て。而して7日目に反応は略々消退した。

10 γ /0.1ml によつても同様な反応経過を観察する事が出来る。即ち6~12時間目の細胞反応では多型核白血球を認めるが、以後は減少し、単球の増加が之に替わる。血管の反応性変化は6時間目より高度となり、血栓形成、静脈の拡張、鬱血及び小出血像は72時間目頃まで持続する。又24時間目より大小単核細胞が血管周辺に於て結節状に集合し、72時間目までは同様な反応像のまま経過し、5日目ではなお鬱血及び単核細胞の僅かな遊走を認めるが、反応の主要経過は終る。

以上3種「ツ」液の10倍及び100倍量による皮膚反応の組織学的成績中、特に血管-神経系を中心とせる細胞反応及び血管反応の代表的表現と看做される出血像の時間的経過は図に示した通りである。

総括並に考按

上述の実験成績を総括すれば、BCG 感染家兎に対する OT 並に OA-Azo-T “BCG” による皮内反応では、何れの場合も注射後早期に浮腫と膠原線維の膨化及び小血管の充盈像が現れるが、結合織の変化は其後減退し、3時間目頃より緩慢な細胞浸潤がおこる。細胞反応の構成は主として単球と多型核白血球より成り、後者は凡そ6時間目を頂点として以後は減少し、単球を主とした単核細胞の増加が之に置き替わるが、単核細胞の反応程度も比較的微弱であつて、24時間目以後に於て僅かに血管及び毛嚢周囲に結節状配列を示し、続いてクロマチンに富む小単核細胞の比較的な増加を見るが、72時間目以後は漸減する。

又血管反応に就ては、6時間目頃より血栓形成、鬱血、血流停止及び小出血像が見られ、多少の増減はあるが72時間目頃まで持続し、以後遊出細胞の減少と相俟つて消褪する。

而して、OT と OA-Azo-T “BCG” による両反応を詳細に比較すれば、単核細胞の浸潤程

度、之が血管周辺に集簇する傾向及び血管反応の程度は OT よりも OA-Azo-T “BCG” によるものが稍々著明であつた。

OA-Azo-T “Human” による反応経過も本質的には上記2種の「ツ」によるものと規を同じくするが、其の像は一般に軽微で、特に6時間目以後の血管系に見られる諸変化像、及び24時間目以後に於ける血管周囲の細胞反応には乏しい。殊に1 γ /0.1ml による48~72時間目の標本に就ては、此の事実を明瞭に指摘する事が出来る。

「ツ」反応像と「ツ」液の濃度との関係は、本研究に使用した10倍及び100倍量の範囲内では、3種の「ツ」反応とも濃度による差異は余り著明でなかつた。

以上の実験成績に対し、文献的考察を払ふ必要があるが、緒言にも述べた如く、BCG 感染動物に対し、免疫学的な観点より其の「ツ」反応を組織学的に考査した研究は殆ど見当らない。第1編に触れておいた Angevin & Sea-

stone⁶⁾は、Dienes & Mallory¹³⁾の追試と称して BCG 感染動物に於ける「ツ」反応の組織学的研究を行つているが、其の主眼とするところは、比較的早期(注射後6時間目前後)に於ける細胞反応の検索であつた。而も供試動物に BCG 感染を施し、「ツ」液として PPD を使用している点は、「ツ」アレルギーの質的な問題に対する考慮に欠けていると思われる。即ち、BCG 陽転者に PPD を用いて「ツ」反応を行う場合、陰性を呈する者が多い事は Howard²⁸⁾等によつて最近指摘されているところである。

本研究の成績に見られる如く、BCG 感染家兎に於ける「ツ」反応像は一般に高度な変化には乏しく、殊に細胞反応は比較的微弱であつて、持続期間も短い。然し乍ら血管反応と看做すべき充盈、血栓形成、鬱血及び出血等の像は、OT 及び OA-Azo-T “BCG”によつては6~72時間の間、略々普遍的に観察される。72時間目の組織像では両者により血管周囲に単核細胞の集簇がおこり、一部には結節状となつた部分が認められた。之は人型結核菌感染家兎の場合²⁷⁾に於て、反応後期に結節性肉芽性炎に移行した事実と規を同じくする所見と思われる。

即ち、BCG 感染による「ツ」アレルギーに於ても、肉眼的に陽性反応を呈する場合は、組織学的に「ツ」型反応の特徴は備えているが、

結 論

OA-Azo-T は自然感染者と BCG 陽転者との鑑別に利用し得るといふ余等の教室に於ける臨床成績に対し、組織学的根拠を明らかにする目的で、BCG 感染家兎に就て OT, OA-Azo-T “Human” 並に OA-Azo-T “BCG” の皮内注射を行い、其の局所を組織学的に比較研究し次の如き成績を得た。

1) BCG 感染家兎に於ける「ツ」反応局所の組織学的変化は、人型結核菌感染家兎に於けるものよりも一般に軽微に推移する。

その發展の程度に於て人型結核菌感核によるものと稍々異なる趣を呈する点は注目すべき事実である。

一方 OA-Azo-T “Human” による反応では、細胞反応及び血管反応ともに微弱であつてその軽微な反応像は24時間を頂点として減弱する。即ち病理組織学的な観察によつては、OT 並に OA-Azo-T “BCG” と、OA-Azo-T “Human” による反応間には細胞反応及び血管反応の程度のみならず、反応像の時間的経過に於ても異なる傾向を示す事が認められた。斯の如き反応態度の差異は、OA-Azo-T “Human” と OA-Azo-T “BCG” との間に於ける型特異性に基くものと推定されるが、両種の「ツ」反応に現れる細胞学的な異同の問題に就ては尚お明かでない点が多いので、今後の研究に俟たねばならない。

以上の実験成績によつて、人型結核菌及び BCG 培養濾液よりの OA-Azo-T を「ツ」反応に応用する事によつて、自然感染者との BCG 陽転者との鑑別に利用し得るといふ臨床成績に対し、病理組織学的にも之を裏付け得たものと信ぜられる。尚実験成績の項に於ては触れなかつたが、病的血管透過度に就ても両種の「ツ」反応間に差のある事が立証されておるので¹⁴⁾、其の成績は別報として発表する予定である。

2) 然しながら、OT 及び OA-Azo-T “BCG” による反応経過は、何れも「ツ」型反応の特徴を備えていた。

3) 一方、OA-Azo-T “Human” による反応では、細胞反応、血管反応ともに微弱であり、且つ反応像は24時間目を頂点として減弱する。

4) 従つて、OA-Azo-T “Human” と OT 或は OA-Azo-T “BCG” との反応の間には、組織学的にも明らかな差の存する事を認めた。

文 献

- 27) 中川栄一：金大結研年報13 (上), (印刷中) 1952. (引用文献中1~26は前2篇を参照された
 28) Howard, M., et al. : Amer. Rev. Tbc., 66, い)

Summary

A series of experiments were performed in an attempt to find out from the histological point of view whether both o-Aminophenol Azo-Tuberculin "Human" (OA-Azo-T "Human") and o-Aminophenol Azo-Tuberculin "BCG" (OA-Azo-T "BCG") had specificity in skin-reactivity. The present paper describes a part of these experiments.

Old Tuberculin (OT), OA-Azo-T "Human" and OA-Azo-T "BCG" were involved in this experiment. These three tuberculins were injected intradermally on the back of rabbits inoculated with BCG at spots 5 cm apart and the local skin reactions caused by each tuberculin were compared microscopically at 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 and 120 hours after injection.

The followings are the summary of the data obtained:

- 1) Generally speaking, each tuberculin produced milder histological changes in BCG infected rabbits than in rabbits infected with human type tubercle bacilli.
- 2) There were no striking differences between the types of tuberculin-response at the local skin caused by OT and OA-Azo-T "BCG".
- 3) Both cellular responses and changes of angiosystem caused by OA-Azo-T "Human" were found to be less marked and to diminish earlier than those caused by either OT or OA-Azo-T "BCG".

中川論文附圖 (1)

OT (1:100)

24時間目



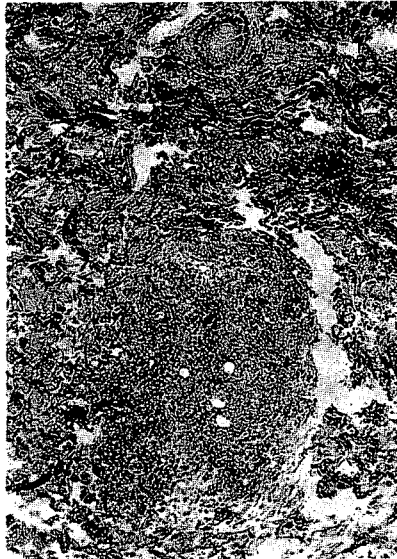
OA-Azo-T "Human" 1 γ /0.1ml

24時間目



OA-Azo-T "BCG" 10 γ /0.1ml

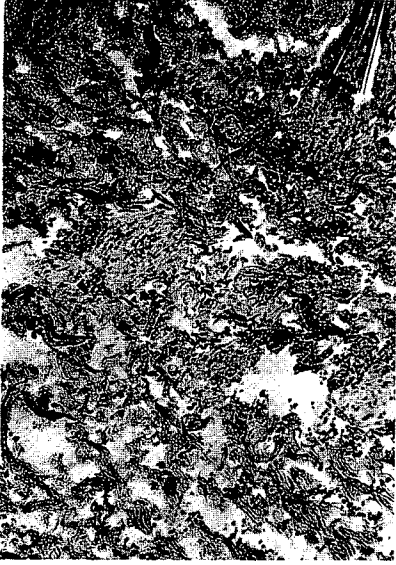
24時間目



(毛根部の出血と細胞浸潤)

中川論文附圖 (2)

OT (1:100)
(48時間目)



OA-Azo-T "Human" 1 γ /0.1ml
(48時間目)



(細胞浸潤は少い)

OA-Azo-T "BCG" 10 γ /0.1ml

48時間目

