BCG 接種モルモットの・アレルギーと 免疫力とに及ぼす INH の影響

前田 道明・原沢 道美・小山寛三郎・仲本 正

国立予防衛生研究所結核部

〔受付：2月18日・1959年〕

緒 言

ツ・アレルギーと免疫との関係についての研究は枚挙に遑ないが、大多数はツ・アレルギーが結核に対する免疫を表現するものであると考えている。このツ・アレルギーを変動させるには、ツ液による脱感作も一つの方法であるが、INHの早期投与によつて起させることも可能である¹⁻⁶⁾。そこで我々は、ツ・アレルギーと結核免疫との関係を追及する一つの方法として、INH投与によつて変動させられたツ・アレルギーを有する動物における結核免疫の差異を、有毒結核菌の感染によつて検討し、ツ・アレルギーと免疫とが分離しうるものか否かについて検討を加えた。

実験方法

体重 250~350 g, Römer反応陰性のモルモット 100 匹の左側腹壁皮下に、BCG 1 mg(接種生菌数 69.6×10^6) ずつを注射し、20匹ずつの5群に分けた。図1の如く、A群のみはINH非投与のままの対照群とし、他はINH投与群として、B群ではBCG接種後2週後より、C群では6週後より、D群では16週後より、E群では23週後より、それぞれINH投与を開始した。INHはいずれの群も1匹宛毎日4 mg/kgを毎週6日間、BCG接種後

図1. 実験方法

40週目まで経口投与した。

INH投与中止6週後、即ちBCG接種後46週間目に、各群の半数の動物には右側腹壁皮下に有毒結核菌 H₂ 株 0.5mg(接種生菌数 11.6×10^6) ずつを感染し、感染後6週目に剖検した。残りの半数には 0.02mg(接種生菌数 46.5×10^6) ずつを静注感染し、感染後2, 4, 6週目に、各群2~4匹ずつを屠殺剖検した。

その間全動物について、3週間毎に体重の測定及び100倍或は500倍希釈旧ツ液によるツ反応検査を行った。剖検時にはリンパ腺及び各臓器の肉眼的所見を観察し、脾重の重量を計測し、且つ肺・肝及び脾中の結核菌の定量培養を行った。

実験成績

1) 体重：BCG接種時には体重が250~350 gであったが、46週後即ち感染時には1,000 g前後に達していた。そこで、BCG接種時の体重と感染時の体重との比を体重の増加程度として、46週間の体重の増減を各群間で比較すると、A群の平均2.74に比し、B群2.67, C群2.65, D群2.93, E群2.63で、5群間に大差がなかった。

2) ツ・アレルギーの消長：各群のツ反応の大きさの平均値を検査週毎に比較した。

まず100倍希釈旧ツ液によるツ・アレルギーの変動は図2の如くである。即ち、INH非投与のA群では、BCG接種後4週目までは急激に、その後徐々に上昇して9週目には最高値19.5mmを示したが、以後徐々に低下

MAEDA Michiaki, HARASAWA Michimi, KOYAMA Kanjiro and NAKAMOTO Tadashi: Effect of the administration of INH upon the tuberculin allergy and immunity in BCG-vaccinated guinea pigs. National Institute of Health, Tokyo Tuberculosis Division—Jap. J. of Bact., 14 (9), 778-782, 1959.

図2. 100倍希釈旧ツ液によるツ・アレルギーの変動

して、28週以後には13～14mmの大きさを46週目まで続けた。これに対し、B群では4週以後徐々に上昇して13週目には18mmを示し、またC群では8週以後僅かに上昇して11週目には19mmの最高値を示したが、いずれもINH非投与のA群よりも低かった。その後ツ・アレルギーは次第に弱くなり、28週以降B、C両群共11～12mmの大きさを続けた。これに対し、BCG接種後ツ・アレルギーの最高期を過ぎた16週目及び23週目からINHを投与したD、E群では、INH非投与A群と殆んど同様の消長を示した。

次に500倍希釈旧ツ液によって検査したBCG接種後4～22週までのツ・アレルギーの消長は図3の如くである。INH非投与群では4週目に14mmを示してから徐々に上昇し、11週目には最高値15mmを示し、その後徐々に低下して22週目には12mmとなった。これに対し、B群では4週目には12mm、11週目には最高値14.5mmを示し、その後徐々に低下していた。そのツ反応の大きさの平均値はA群に比し常に2～3mm小さかった。またC群では9週目には最高値14.5mmを示し、その後徐々に低下したが、ツ反応の大きさの平均値はA群に比し

図3. 500倍希釈旧ツ液によるツ・アレルギーの変動

1.5～2.0mm小さかった。これに対して、BCG接種後16週目からINHを投与したD群ではA群と殆んど同様のツ・アレルギーの消長を示した。

以上の成績から、BCG接種後のツ・アレルギーは、その上昇期からINH投与を開始したB群では最も減弱が著しく、ツ・アレルギーの極期に達する頃からINH投与を開始したC群では、B群よりはるその減弱がやや軽度であるが、かなりの減弱が認められた。これに対して極期を過ぎた16週及び23週目からINHを投与したD、E両群では、ツ・アレルギーの減弱は殆んど認められなかった。なおINH投与後減弱したツ・アレルギーは、B、C両群にみられる如くINH投与中止以後6週間の観察においても回復せず、他の2群における程度の反応を示してこなかった。

3) 皮下感染群における剖検時の肉眼的所見及び臓器中結核菌の定量培養成績：剖検時におけるリンパ腺の大きさ及び内臓の病変程度は図4の如くである。即ち、INH非投与のA群に比し、INH投与の4群ではいずれも病

図4. 皮下感染群における剖検時の肉眼的所見

変が強く、INH投与の4群間ではリンパ腺及び内臓病変のいずれでもB、E群よりもC、D群の方の病変がやや強かった。しかし、B、E両群間及びC、D両群間には大差は認められなかった。

次に感染局所の病変は、いずれの群でも潰瘍或は膿瘍を形成しており、5群間に大差は認められなかった。また脾重を体重比にしてみると(図5)、リンパ腺の大きさ及び内臓の病変と全く同様の傾向が各群間にみられた。即ち、INH投与の4群はINH非投与のA群に比し腫大

図5. 皮下感染群における感染局所と脾重の比較

群	動物数	感染局所 腫瘍・潰瘍	脾重 (g/体重100g)
A	9	5	4
B	9	4	5
C	9	5	4
D	10	1	9
E	10	1	9

表 1. 皮下感染群に於ける臓器中結核菌の定量培養成績

動物番号	肺					肝					脾				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
1	0	0	0	37	0	0	4	0	0	0	0	15	0	31	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	6	9	0	0	0	0	170	0	0	0	20	93	0
4	3	28	0	0	8	0	49	0	0	0	2	930	0	0	72
5	0	0	0	5	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0
6	0	0	5	0	0	0	0	17	0	0	0	0	180	0	0
7	18	21	32	0	0	0	0	24	0	0	203	190	327	0	0
8	0	259	47	0	0	0	4	23	0	0	0	313	760	0	0
9	0	0	122	0	0	0	0	66	0	0	0	14	1010	0	0
10				0	0				0	0				0	0
出現率	2/9	3/9	5/9	3/10	1/10	0/9	3/9	4/9	2/10	0/10	2/9	6/9	5/9	4/10	1/10

出現率とは臓器中の結核菌が陽性となつたものの比率

図 6. 皮下感染群における肺・脾中結核菌の定量培養成績

が著しく、INH投与群中ではC群が最大で、D群がこれに次ぎ、B、E両群は同程度でこれに次いでいた。

臓器中結核菌の定量培養成績は、表1、図6の如くである。肺ではA、E群に比しB、C、D群において生菌を認めたものが多く、肝ではA、E両群においては生菌を認め得なかつたのに対し、B、C群では相当数の生菌を認め、またD群は両者の中間を示していた。脾においては、A、D、E群に比してB、C群では明らかに生菌を認めた率が高かつたが、A、D、Eの3群間及びB、C両群間には大差はなかつた。

以上の成績よりみると、各群の感染防禦力にはA>E>D>C>Bの関係がみられた。即ち、ツ・アレルギーがINHによつて最も減弱していたB群及び軽度の減弱を認めたC群では、INH非投与のA群に比し感染防禦力の低下が認められ、またINHによつてツ・アレルギーの変動がみられなかつたE群では、INH非投与のA群と余り大差のない感染防禦力を示していることがわかる。これに対し、ツ・アレルギーに著しい変動を認めなかつたD群においては、A群に比し軽度の感染防禦力の

図 7. 静注感染群における剖検時の内臓の肉眼的所見

低下が認められたが、それはB及びC群よりも軽度であつた。

4) 静注感染群における剖検時の肉眼的所見及び臓器中結核菌の定量培養成績：内臓の病変程度を感染後4及び6週目において比較すると、図7の如くである。即ち、4週目においてはE群が対照A群に比して病変が軽く、他のINH投与の3群では対照A群の場合と大差がない。しかし6週目では、C群における病変が対照A群とほぼ同程度であるのに対し、B、D、Eの3群ではむしろA群よりも病変がやや著しい傾向が伺われた。

脾重を比較すると、図8の如く、感染後2週目ではC

図 8. 静注感染群における脾重の比較

群がA群より重く、B群はA群よりも軽く、他のD・E群はA群とほぼ同程度であつた。また4週目ではINH投与の4群がいずれも非投与のA群より重く、その中でもC、D両群において著しかった。更に感染後6週目ではD、E群がA群よりも重く、その中でもD群はE群よりも大きく、B、C両群はA群と同程度であつた。

臓器中結核菌の定量培養成績は図9の如くである。残念なことには培養中の事故のため感染後6週目の成績は

図9. 静脈感染群における臓器中結核菌の定量培養成績の比較

得られなかつたが、感染後2週目の成績では、肺・肝ではINH投与の4群間に大差はなく、且つこれら4群はいずれもINH非投与のA群とほぼ同程度の生菌数を示していた。しかし脾ではB群のみがA群よりも生菌数が多く、他のC、D、Eの3群はA群とほぼ同程度の生菌数を示していた。また感染後4週目の成績では、肺においてはC群がA群より生菌数が多く、他のB、D、Eの3群はA群とほぼ同程度であり、肝においてはC、B両群がA群より生菌数が多く、D・E両群はA群と大差なかつた。更に脾においてはINH投与の4群はいずれも非投与のA群よりも生菌数が多く、INH投与群中でもC群が最も多く、他のB、D、E3群間には大差なかつた。

以上の所見を総括すると、剖検各週の動物が2~4匹にすぎぬので誤差の大きいこと及び静注感染菌量の点など考慮しなければならないが、皮下感染の場合の成績と同様に、INH早期投与のB群の病変は非投与A群に比して病変が重く、BCG接種後相当経過してINHを投与したE群はA群と大差のない傾向が伺われている。

考 按

さきに我々は¹⁾、有毒結核菌0.02mmを皮下感染したモルモットに感染後3或は10日目からINHを投与すると、INH投与によつてツ・アレルギーは両者の場合共一時的に減弱或は消失することを認めたが、BCG1mm

を皮下接種し、BCG接種後2週目よりINHを4週間投与した後に有毒結核菌を感染させた実験では、ツ・アレルギーに変動を認めることが出来なかつた。そこでBCG接種モルモットのツ・アレルギーに及ぼすINHの影響はその投与時期と期間とに関係があると考えられたので、まずBCG1mg接種後INH投与のツ・アレルギーに及ぼす影響をINH投与の時期別に検討した。

BCG1mgをモルモットの皮下に接種した場合のツ・アレルギーと免疫との関係について、細沼²⁾は、ツ反応は3週目までは急速に、その後は徐々に上昇して12~16週に頂点を示し、24週以降には急激に低下し、27~28週で消失するのに対して、モルモットの体内に接種されたBCGは接種後2~3週で最も増加し、その後急に減少していくことを認めている。従つて、BCGの体内における生菌量がツ反応の強さを規定するかの如く思われ、ツ反応の陽転と共に感染防禦力も次第に現われ、ツ反応の強さと感染防禦力とはほぼ一致すると結論している。この細沼の成績から考えて、我々はINHの投与開始時期を次の4期にわけた。即ち、(1) ツ・アレルギーの急速な上昇期であり、且つBCGの増加期である2週目から(B群)、(2) 最高ツ・アレルギーを示す直前期であり且つBCGの減少期である6週目から(C群)、(3) ツ・アレルギーの極期を過ぎた16週目から(D群)、(4) ツ・アレルギーの低下時期である28週目から(E群)、それぞれINHを経口投与し、これら各群とINH非投与A群とにおけるツ・アレルギーの変動を比較した。

実験成績によれば、INH非投与のA群では、ツ反応は4週までは急激に上昇し、その後徐々に上昇して9~11週には頂点を示し、その後徐々に低下して22週から急激に低下し、28週以後では46週で殆んど増減はみられず細沼の成績とほぼ一致していた。これに比し、INH投与によるツ・アレルギーへの影響をみると、D・E両群ではINH非投与のA群とほぼ同程度のツ・アレルギーを示しつつ経過しており、INH投与のツ・アレルギーへの影響は認められなかつたが、B、C両群ではA群に比しINH投与によるツ・アレルギーの明らかな減弱がみられた。またB・C両群間の差異は100倍希釈旧ツ液では明らかではないが、500倍希釈旧ツ液ではC群に比しB群の方が減弱していた。

以上の成績をみると、INH投与によつて影響されたBCG接種後2~6週目は接種BCGの増殖期乃至は減少期であると共に、ツ・アレルギーの出現直後から完成直前までの時期であり、INH投与によつて影響されなかつた16週以後は接種BCGの残存生菌数が極めて少く

且つツ・アレルギーは完成後減弱期に当ることになる。かかる点から考えると、ツ・アレルギーの完成期までの場合のみにINH投与が影響したのは、BCG自体にINHが作用して起つたものと考えてよいであらう。またこの実験では、B・C両群の如く、INH投与によって減弱したツ・アレルギーはINH投与中止後においてもその回復が認められなかったが、これも上述の成績から考えると、BCG接種後40週目までINH投与を行ったことによるものと思われる。従つてINH投与のツ・アレルギーに及ぼす影響は、INH投与開始時期とその期間とに左右されるものと考えてよいであらう。

次に、かくの如くINH投与にかつて影響されたツ・アレルギーと結核免疫との関係を追及するために、INH投与中止後6週間経過してから有毒結核菌の感染を行い、ツ・アレルギーと免疫との関係を検討してみた。その結果、剖検時の肉眼的所見及び臓器中の結核菌の定量培養成績からみて、ツ・アレルギーの最も低下していたB群ではINH非投与のA群に比して感染防禦力の低下が認められ、またツ・アレルギーには影響のなかつたE群ではA群と大差がなかつた。これに対し、ツ・アレルギーに軽度の減弱を認めたC群ではA群に比し軽度の感染防禦力の低下が認められたが、それはB群よりも軽度であり、またツ・アレルギーに低下の殆んどなかつたD群ではA群と殆んど大差がなかつた。従つて、この実験条件においてはツ・アレルギーは感染防禦力と並行すると考えることが出来る。

INHによる同様な研究を行つた成績をみると、M. Jankov⁽⁴⁾⁽⁵⁾はBCG接種モルモットのアレルギー及び免疫に対するINH及びSM投与の影響を、BCG接種直後よりの薬剤投与法によつて検討し、ツ・アレルギーは減弱するが、これと共に免疫力も多少低下し、ツ・アレ

ルギーと免疫とは或る程度並行すると述べている。またJ. Bretey & G. Canetti⁽⁶⁾もBCG接種モルモットの免疫能力に対するINH早期投与の影響を検討し、INH投与によるツ・アレルギーの減弱を認めると共に、免疫力も並行して低下していたと報告しており、我々が得た成績はこれらの報告とほぼ同様であつた。

結 論

BCG接種モルモットのツ・アレルギー及び免疫に対するINHの影響をBCG接種後46週目まで追及し、次の成績を得た。

1) BCG 1 mg 接種モルモットのツ・アレルギーに及ぼすINHの影響は、INH投与開始の時期に関係しBCG接種後2～6週目より投与した場合にのみその減弱がみられた。

2) INH投与によつてツ・アレルギーが減弱したBCG接種モルモットでは、有毒結核菌に対する感染防禦力が低下しており、ツ・アレルギーと免疫とは並行関係にあることが認められた。

(稿を終るに当り、御指導、御校閲を賜つた柳沢副所長、並びに室橋部長に感謝の意を表する)

主 要 文 献

- 1) 柳沢 謙・前田道明・他2名：結核の臨床，3：321，昭30.
- 2) 前田道明，他3名：結核，33：620，昭33.
- 3) 細沼栄一：結核，22：7，昭22.
- 4) M. Jankov：Rev. tuberc. 21：303，1957.
- 5) M. Jankov：Rev. tuberc. 21：315，1957.
- 6) J. Bretey & G. Canetti：Am. Rev. tuberc. 75：650，1957.