結核菌株の單獨竝に複合眼前房内接種による家兎に對する毒性に就て

島 崎 愼 ・ 宮 本 雄 三 郎

大阪、有馬研究所（所長有馬頼吉博士）

ON THE PATHOGENICITY OF SEVERAL
STRAINS OF TUBERCLE BACILLUS FOR
THE RABBIT BY MEANS OF SINGLE OR
MIXED INJECTION INTO THE ANTE-
RIOR CHAMBER OF THE EYE.

S. SHIMAZAKI, Y. MIYAMOTO

(From the Arima Institute, Osaka, Director: Dr Y. Arima.)

目	次
I. 緒 言	IV. 總 括
II. 實驗方法	V. 結 論
III. 實驗成績	文 獻

本論文の要旨は昭和9年4月第13回日本結核病學會總會及び昭和
9年8月中央獸醫會近畿支會に於て演説せり。

1. 緒 言

諸種の病原體が生體内に侵入すると其の特殊性に應じて夫々特異の病機を構成して或は病理解剖學的に變狀を來し、或は臨床的に夫々の症狀を發揮するものである。結核の如きも勿論結核菌の侵襲に由つて惹起されるものであつて、其の病機の成立や轉歸の多岐多様なることは既に周知の事實で今更論する迄もない。しかし之の病機の成立や轉歸の多岐多様である原因は、結核菌の侵襲を蒙つた生體の個性とか抵抗力の差、環境や、營養、他の疾病に因て受ける影響、其の他種々考へねばならぬ事柄はあるが、其病原である結核菌株の性狀及び感染する Modus にも相當重大なる關係を有するものと考へられる。

菅原は實驗的に數株の結核菌の一定量を別々に、海猴に皮下接種して、其の感染の影響を検査した。其の結果によると、或株は接種局所や淋巴腺を特に侵し、或株は内臓に最も多く病竈を作り、又或株は接種局所には勿論、全身に高度の結核病變を惹起するを認めた。即ち之に依れば、結核菌株の異なることに依り其の侵襲部位も自ら異り、更に病機進展の差に従つて、結核の罹患度にも差異を生ずるものと論じて居る。そこで吾々の實際生活に於て又牧舎に飼養されて居る乳牛に於ても、結核感染の場合に、上述の様な異つた性狀を有する結核菌株が常に單獨でなく、2株或は其れ以上複合して、或は重複して、感染することもあると想像せねばならぬ。斯かる場合に於て、複合感染を受けた生體は、單獨感染を受けた生體と比較して臨床上或は病理解剖學的に如何なる差異を生ずるかは、相當興味ある問題である。渡邊朱一博士は結核菌株を海猴の皮下に接種して單獨感染と複合感染の機會を與へ、其の罹患の狀態を検した結果、複合感染が單獨感染に比較して遙かに病性の増強したことを報じて居る。反之、岩崎彌一郎博士は弱毒結核菌株として B. C. G. の大量に強毒人型結核菌の少量或は微量を混して海猴に皮下接種して見ると、其の病變は單獨強毒結核菌接種のものに比較して輕微な成績を得、これを斷じて B. C. G. の免疫力發生に由來して結核病機の進行を阻止したものと結んで居る。

扱て、之等の所論の當否に就ては暫く措くこととし、斯様に菌株の共同侵害が結核病感染機轉に向つて種々なる經過と結果を齎すことは等閑視出来ない所であ

るか爲に、余等は實驗動物に就て臨床的並に病理解剖學的に複合感染と單獨感染とを比較して、此問題の一端を闡明せんとして本實驗を企てたのである。即ち毒力を異にした3株の人型結核菌につき、接種部位は特に家兎の眼前房を選んで各株を單獨接種したものと、複合的に接種したものとに於て、接種後惹起された眼結核症狀の推移を臨床的に觀察し、更に其等の剖檢上示さるる内臓の結核病變程度を比較觀察した。茲に其成績を報告する次第である。

II. 實驗方法

A. 供試獸 體重2乃至2.5kgの健康白毛の家兎25頭を用ひ何れも同一條件の下に飼養した。

B. 結核菌 肺結核患者喀痰より分離培養した3株の人型結核菌を用ひ何れも有馬研究所に保有して居るもの。

- 1 第34號株 強 毒
- 2 第19號株 中等毒
- 3 第8號株 弱 毒

C. 菌浮游液 以上3株の結核菌をグリセリン寒天に5週間培養し、發育旺盛なものを選び、滅菌生理的食鹽水を以て平等な菌浮游液を作製して、其の0.1c.c.中に所要の結核菌を含有せしめた。

D. 感染接種法 菌接種15分前より家兎に3%鹽酸コカイン水を數回點眼して麻醉せしめ押田式固定器にて固定するや眼球を脱出固定し、細心の注意を拂ひ角膜、虹彩、水晶體等を損傷せない様に、 $\frac{1}{2}$ 注射針を輪部より前房内に刺し、前房水を0.3c.c.吸引し、豫め菌液を盛り置いた注射筒と附換へ、氣泡の入らざる様注意して靜かに注入した。

接種菌量 單獨感染のものには、何れも $\frac{1}{1000}$ mgを、複合感染のものには3株の結核菌を等分に混合したもの $\frac{1}{1000}$ mgを用ひ、尙複合感染には $\frac{1}{3000}$ mg接種したるものを作り對照に供した。

E. 觀察法 全供試獸25頭を5群に分ちて各群5頭宛とし第1群には第34號株を、第2群には第19號株を、第3群には第8號株を、第4群には3株等分混合したものを、第5群には、第4群の $\frac{1}{3}$ 量を接種したものにつき、接種後に於て眼

に於ける結膜、角膜、虹彩等の充血、混濁、瞳孔滲出物、更に進んで虹彩に於ける結核結節の形成、角膜の變化程度等を觀察して眼球の葡萄腫となる迄をⅠ—Ⅹ度に區別した。此變化の移動狀態は接種後一週毎に記載した。尙供試獸は接種後63日にて屠殺剖檢に附し内臓の結核性變化、殊に結核節の有無を検し、其の罹患程度をⅦ度に區別した。

Ⅲ. 實驗成績

I. 單獨感染眼變化に就て

A. 強毒第34號株 $\frac{1}{1000}$ mg 眼前房内接種試験

感染接種後8週間の眼變化を一々記載するの繁を避け各供試獸共毎週の變化移動狀況を次の如く曲線を以て示すこととした。(第1圖)

第1圖 強毒株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染眼變化

上圖を見るに感染接種1週後には各供試獸共、殆んど同程度の變化を起し、僅かにⅡ乃至Ⅲ度の變化に留まる。次で2,3週後にも略々同程度に進行したが、強き變化を現はすものはⅤ度に達した。更に3週より4週後に互りては各個體に於て夫々變化が進み、5週後には急激に増悪してⅦ乃至Ⅹ度に達し、其後8週後迄はⅩ度に達するもの2頭、他は6週より同様の経過を取り、1頭では8週後に僅かに變化の輕減するを認めた。

B. 中等毒第19號株 $\frac{1}{1000}$ mg 眼前房内接種試験

5頭の供試獸につき菌接種後8週間觀察した。其變化を曲線で示すと次の如く(第2圖)である。

第2圖 中等毒株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染眼變化

上圖によると各供試獸は4週後迄はⅡ乃至Ⅳ度の變化に留まり、5週後に至り1頭を除き4頭は稍急激に増悪してⅤ乃至Ⅵ度となり、7週後には3頭は遂に葡萄腫に陥り、他の2頭はⅦ乃至Ⅹ度となり其儘8週後に至つた。

C. 弱毒第8號株 $\frac{1}{1000}$ mg 眼前房内接種試験

接種を行つた供試獸は5頭で接種後の變化を8週迄觀察して得たところを曲線で示すと次圖(第3圖)の通りである。

第3圖 弱毒株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染眼變化

上圖を見るに感染1週後にはⅠ乃至Ⅲ度の變化を來し各供試獸とも大差がなく、4週後迄は殆んど症狀の増悪を來さず5週後には僅かに1頭のみⅤ度に達したが他の4頭は却つて治癒の傾向を示し、8週後に至るも各供試獸就れも著しき變化を呈せず、殊に2頭は殆んど全く變化を認めざるに至つた。

2. 複合感染眼變化に就て

A. 3株複合 $\frac{1}{1000}$ mg 眼前房内接種試験

前記の毒力の異つた3株の菌浮游液を等分に混合して實量 $\frac{1}{1000}$ mg を5頭の家兎眼前房内に接種感染せしめて8週後迄變化を觀察した。其成績は次圖(第4圖)の通りである。

第4圖 3株複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染眼變化

上圖によると、接種1週後に於て既にIV度に達するもの3頭あつて、これより2週乃至3週後に互り急激に増悪し、3週後2頭は遂に葡萄腫に陥り、3頭はVII度となり5週後には之等3頭はX度となりそのまゝ経過し1頭は8週の終りに葡萄腫に陥つた。

B. 3株複合 $\frac{1}{3000}$ mg 眼前房内接種試験

3株を等分に混合し其 $\frac{1}{3000}$ mg を眼前房内に接種したものの對照としてその量即ち $\frac{1}{3000}$ mg を接種し其變化を觀察したところ成績は次圖(第5圖)の通りである。

第5圖 3株複合 $\frac{1}{3000}$ mg 感染眼變化

上圖を見るに感染後1週後迄各供試獸はⅡ乃至Ⅲ度の變化を呈したがそれより漸次進展し5週後には1頭は葡萄腫に陥り今1頭はⅣ度に達して7週後には葡萄腫となつた。更に1頭は4週より8週後迄Ⅶ乃至Ⅷ度の變化を呈して居た。他の2頭は4週より6週後迄はⅤ度の變化を持続して居たが7週後よりはⅥ度に達した。

3. 肉眼的解剖所見

菌接種後63日にして屠殺剖檢し内臓に於ける結核病變程度を檢した。其成績は次表の通りである。

第1表 内臓の肉眼的解剖所見

動物 番 號	性 別	体重(kg)			感 染 菌 量	生 存 日 數	解 剖 所 見				
		感 染 時	撲 殺 時	増 減			肺	腎	脾	肝	淋 巴 腺
1	♂	2.55	2.75	.20	No. 34株 $\frac{1}{1000}$ mg	63	●●				
2	"	2.30	2.80	.50	"	"	●●●				
3	"	2.48	2.62	.14	"	"	●●				
4	"	2.60	2.71	.11	"	"	●●				
5	"	2.34	2.60	.26	"	"	●●●				
6	"	2.32	2.65	.33	No. 19株 $\frac{1}{1000}$ mg	63	●●				
7	"	2.45	2.90	.25	"	"	●				
8	"	2.50	2.65	.15	"	"	●●				
9	"	2.41	2.72	.31	"	"	●				
10	"	2.40	2.80	.40	"	"	●●				
11	"	2.37	2.62	.25	No. 8株 $\frac{1}{1000}$ mg	63	●●●				
12	"	2.42	2.71	.29	"	"	●				
13	♀	2.50	2.72	.22	"	"	●				
14	♂	2.29	2.63	.34	"	"	●				
15	"	2.47	2.70	.23	"	"	●				
16	"	2.45	2.57	.12	3株等分混合 $\frac{1}{1000}$ mg	63	●●●●●	●●			
17	♀	2.31	2.56	.25	"	"	●●●				

18	"	2.38	2.63	.30	"	"	●●●
19	△	2.45	2.55	.10	"	"	●●●●●
20	"	2.32	2.45	.13	"	"	●●●●●
21	"	2.40	2.50	.10	3株等分混合 $\frac{1}{3000}$ mg		63 ●●
22	"	2.43	2.75	.32	"	"	●●●●●
23	"	2.38	2.49	.11	"	"	●●
24	"	2.60	2.85	.25	"	"	●●●
25	"	2.55	2.83	.28	"	"	●●●

上表を見るに各群を通じて結核性變狀を認めた臓器は肺を主とし、腎には稀に變狀のあるを見る外、他に何等の變化を認めなかつた。各群別に之を觀察すると最も罹患度の重いものは、3株複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群で、3株複合 $\frac{1}{3000}$ mg 感染群と、強毒34號株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群とは同等の罹患度を示して稍重く、更に之に次ぐは、中等毒19號株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群で、弱毒8號株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群は最も輕度である。即ち單獨感染は夫々の菌毒力に應じた罹患度を示したが、複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群は強毒株單獨感染群よりも遙かに重い變狀を呈し、然も複合 $\frac{1}{3000}$ mg 感染群は、強毒株單獨感染群と同程度の變狀を呈した。

IV. 總 括

以上の成績より總括して見るに、先づ第1章菌毒力を異にした單獨感染の3群と、第2章の複合感染の2群との其等各群5頭宛の變化曲線を各群別に平均を求め之を圖示して比較すれば、一見して其差異を知ることが出来るであろう。

第6圖 各群眼變化平均比較

第7圖 各群内臟病變平均比較

上圖によると、複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群は接種後2週にして既に平均Ⅵ度に達し、3週後にはⅧ度を示しそれより8週後に至る迄漸次悪化し遂に葡萄腫となり最も重き症狀を呈した。複合 $\frac{1}{8000}$ mg 感染群は4週後迄は前群に次ぐの病狀を呈し相當急激に増悪したが、5週後には強毒株單獨感染群より軽くなり其後は多少増悪を示したが7週後には、中等毒株單獨感染群よりも軽度となり其儘終始した。強毒株單獨感染群は4週乃至5週後に互つて増悪し、中等毒株單獨感染群は6週乃至7週後に互て増悪し之等2群は末期には複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群と略同程度の變化を示した。弱毒株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群は3週後迄は他の單獨感染群と同程度の變化を呈したが4週以後に至るも増悪せず却つて漸次治癒の傾向を示し遂に著しき變化を呈せなかつた。そこで複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染は其の菌量に於ては各種單獨感染と同量なるも、其の質に於ては、強、中、弱毒3株が等分に混合せられて其の總和が $\frac{1}{1000}$ mgであるために其の示す毒性は強毒株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg感染に比し弱きことは當然である。然るに、複合 $\frac{1}{1000}$ mg 感染接種後の眼變化は各群を通じて最も急激に起り然も重く、更に其の量の複合感染に於ても強毒株單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染と略同程度の眼變化を起したことは注目に値する事實である。即ち之に依て複合感染は單獨感染に比較して如何に急激にして強度の眼變化を惹起するものであるかを窺知する事が出来る。

以上眼變化と内臟の解剖所見とを照合すると、各種單獨 $\frac{1}{1000}$ mg 感染群に於ては

眼變化と解剖所見とは何れも其の毒性に應じて大體一致して居る。複合感染に於ても亦大體一致して居るのである。只複合 $\frac{1}{5000}$ mg 感染群の眼變化は末期に於て強毒並に中等毒株單獨感染群より稍輕度であるに拘らず、内臓の解剖所見が強毒株單獨感染群と同程度であり、中等毒株單獨感染群より重いのは興味ある所見である。何れにしても複合感染は單獨感染より眼並に内臓に強度の結核性罹患を示したことは事實である。

即ち余等の實驗成績は渡邊朱一博士の海狸の皮下感染接種に依る實驗成績と一致するものである。然るに、岩崎彌一郎博士は海狸に微量の強毒人型結核菌と大量の B.C.G 株とを混合して皮下接種を行つた結果人型菌のみ單獨に皮下接種を行つたものに比して結核性變化の輕度なるを報告し、これを B.C.G. が結核感染に對して免疫力を賦與したに原因するものであると説明して居る事實とは相反する結果を齎したと云ひ得る。然し B.C.G. は或特殊の菌株と見做すべきものであるから直に其と比較することは出来ないが之は注目に値する事實であつて、余等の本實驗とは相當深き關係を有して居る。故に更に同様の方法を以て人型結核菌と B.C.G とを混合して家兎の眼前房内に接種した實驗結果に俟つべきものと思ふ。

V. 結 論

1. 人型結核菌の毒力を異にした 3 株を夫々單獨に夫々 $\frac{1}{1000}$ mg を家兎の眼前房内に接種する時は其毒力に應じて、眼並に内臓に結核性變化を惹起するものである。
2. 之等 3 株の人型結核菌を等分に混合して實量 $\frac{1}{1000}$ mg を家兎の眼前房内に接種を行ふ時は強毒株 $\frac{1}{1000}$ mg を單獨接種したものに比して眼並に内臓の結核性變態は強度である。
3. 更に菌量を減じて 3 株等分混合したものの $\frac{1}{5000}$ mg を家兎の眼前房内に接種を行ふ時は強毒株を單獨に $\frac{1}{1000}$ mg 接種せるものと略同程度の眼並に内臓に於ける病變を認めた。
4. 眼變化に於ては複合感染せるものは單獨感染せるものに比して變態急激に増悪するを認めた。

5. 以上の成績より見て人型結核菌を家兎の眼前房内に複合感染を行ふ時は各株の單獨感染を行ひたる場合よりも家兎に對する毒性は遙かに増強するものである。
6. 故に吾人の實際生活に於ても、又乳牛の牧場に於ける集團飼養の場合に於ても、結核病にして、其經過轉歸の複雑多岐に互り且つ急性惡性の經過を採るものの内の幾分は複合感染に原因するものがあると想像するも失當でないと思ふ。(昭和9年11月脱稿)

稿を終るに際し有馬所長の校閲、青山副所長の指導の勞に感謝す。

文 獻

1. Arima & Taniguchi : Spezifisch-Therapeutische Versuch auf dem Gebiete der exp. Tuberculose. Beitrage 3. Klin. d. Tbk. Bd. 74. H. 3-4. 1930.
2. 渡邊(朱) : 各株結核菌單獨感染と此等複合感染に於ける菌力の異同に就きて。福岡醫大雜誌第25卷第7號
3. 菅原(眞) : 結核菌株の「モルモット」に對する毒性。結核第4卷第5號
4. 岩崎(彌) : Calmette 氏 B.C.G. と毒力結核菌との同時接種に由る實驗的研究。結核第10卷第2號
5. 谷口(修) 宮本(雄) : 人牛結核菌鑑別の一新法 結核第9卷第5號