

## BCG による Koch 現象に及ぼす数種薬物の影響に関する研究

## 第1報 S.N.M.C. および N.M.O. の影響について

吉野 貴正

伝染病研究所臨床研究部 (部長 北本治教授)

受付 昭和32年9月17日

## 緒言

1891年 Koch が「健康なる海狸皮膚に結核菌を接種すると10~14日後に初めて局所に硬結を生じ、間もなく破壊して永く潰瘍として残るが、結核海狸に接種した場合その局所は速やかに壊死に陥り、間もなく潰瘍を形成するが、通常その潰瘍は速やかにかつ永久的に治癒し、所属リンパ腺は少しも浸されない」と報告した。これは結核アレルギーを論ずる基礎的現象であつて、以来結核におけるアレルギーと免疫に関する理論は一大進歩を遂げた観がある。

Koch 現象がBCGの如き弱毒菌を使用して如何に現われるかについては柳沢<sup>1)</sup>の実験によれば「結核海狸と健康海狸の皮下または皮内にBCG 1mg~0.01mg 注射してその注射局所の変化を日を追つて観察すると健康海狸では局所の変化は遅くかつ長く続く傾向にあるが、結核海狸では早く局所変化が現われ、潰瘍も2週間も続かずに治癒する。結核海狸の接種局所の変化は、Koch 現象によるものと解される」と述べており、また東辻<sup>2)</sup>によれば「結核海狸におけるBCG接種局所は早期に膿瘍あるいは潰瘍を形成し、いわゆる Koch 現象を認める」と述べている。森谷<sup>3)</sup>はBCG接種によるKoch 現象発現進捗に対し Hesperin (V.P.)が相当強い抑制効果を有することを報告している。

私は抗アレルギー剤ないしこれに準ずる作用を有するものと考えられている数種薬物、S.N.M.C. (強力ネオ・ミノファーゲンC)、N.M.O. (ナイトロゼン・マスタードN-oxide)、Quercetin, Cortisone, 等を選び森谷の実験方法に従いこれら薬物が海狸におけるBCG接種によるKoch 現象に如何なる影響を与えるかを観察したが、本報はS.N.M.C. と N.M.O. に関する実験成績である。

## 実験材料および実験方法

## 1) 実験動物

300g 前後の腹白の海狸を選び予め伝研製旧ツベルクリン10倍稀釈液0.2ccを用いて「ツ」反応陰性なることを確めた。

## 2) 感作方法

人型結核菌H<sub>37</sub>Rv 株を用い Dubos 培地に1週間均等培養せるもの0.05mgを大腿外側皮下に接種した。

## 3) 「ツ」反応

約1ヵ月後再び「ツ」反応を検査し陽性転化した17匹の海狸を使用した。

## 4) BCG皮内接種

脱毛した腹部正中線の両側にBCG0.5mg (0.2cc)を皮内接種した。

5) S.N.M.C. ならびに N.M.O. の使用量および使用方法

無処置 対照群 No. 1~No. 5

S.N.M.C. 処置群 No. 6~No. 10

N.M.O. 処置群 No. 11~No. 17

BCG接種1週間前より薬物使用を始め、BCG接種後さらに14日間毎日使用した。S.N.M.C. は毎日3cc 宛大腿外側皮下に注射し、N.M.O. は Nitromin を用い毎日5mg 宛腹腔内に注射した。

## 6) 観察方法

BCG接種後2週間毎日接種局所を観察し、反応の大きさを計測すると共にその程度を次の如く記載した。

○硬結 ◎強度の硬結 ⊙出血せる硬結 ※膿瘍または膿瘍 ●潰瘍 □痂皮 ×瘢痕

数字は反応の大きさをmmで示した。

以上を要約すると表1の如くなる。

表1 実験方法

期間	← 1ヵ月 (1週間) (2週間) →			反応観察
	ツ 反 応	H <sub>37</sub> Rv 株 に て 感 作	ツ 反 応	
第1群	(No. 1~No. 5)		無 処 置 (対照)	
第2群	(No. 6~No.10)		S.N.M.C. 3cc 毎日皮下注射	
第3群	(No.11~No.17)		N.M.O. 5mg 毎日腹腔内注射	

## 実験成績

海狸20匹に人型結核菌H<sub>37</sub>Rv 株を接種し、約1ヵ月

後「ツ」反応陽転した17匹にBCGを再接種し、翌日より局所の変化を観察し、左右2カ所のうち強い変化の方を記載した。

接種翌日第1日目にすでに速やかな局所変化が現われ発赤、腫脹、硬結が認められた。第2日目においても同じ程度あるいはより強い反応を呈するものも認められ中心部に膿疱形成するものも現われた。一部は膿瘍、潰瘍にまで進んだが、2週間後にはほぼ治癒するのを認めた。

第1群すなわち無処置対照群における局所変化の推移を表2に示した。すなわち第1日目に強い発赤、腫脹を示したもの4例(No.1, 2, 3, 5,)あり、うち1例(No.1)は中央に出血を認めた。第2日目には中央に膿疱を認め第7日目には潰瘍形成したもの3例(No. 1, 3, 5), 第10日目には潰瘍形成したもの1例(No.2)あつた。

第2群すなわちS.N.M.C.群における局所変化の推移を表3に示した。すなわち第1日目に強い発赤、腫脹、硬結を示したものの1例(No.9)で、第2日目に膿疱を認められたもの3例(No. 7, 8, 10)あり、次で膿瘍形成が認められ、第7日目に潰瘍形成したもの1例(No. 6)で、第10日目潰瘍形成したもの3例(No.8, 9, 10)あつた。本群における局所変化の推移は第1群に比し緩徐で膿瘍も永く続き潰瘍形成もやや遅れて現われるように認められた。

第3群すなわちN.M.O.群における局所反応の推移を表4に示した。すなわち第1日目に強い発赤、腫脹、硬結を示したものの2例(No.14, 17), 第2日目に膿疱の認められたもの5例(No.11, 12, 14, 15, 16)あつたが、膿瘍形成は比較的軽く、早く痂皮を形成し、そのまま癩痕治癒に進み、潰瘍形成したものは1例も認められなかつた。

総括ならびに考案

結核海獣にBCGの如き弱毒株を接種し翌日より局所に発赤、腫脹、硬結が現われ次いで膿瘍、潰瘍を形成し14日間の観察ですべてほぼ治癒し、いわゆる Koch 現象を認めたのは柳沢、東辻、森谷らの実験成績と一致する。

一般にアレルギー現象における抗原、抗体の量的関係については種々議論のあるところで結核アレルギー反応に基く Koch 現象発現においても接種方法ならびに菌量については十分検討を要する。柳沢の実験によればBCG 1mg~0.01mgを使用した場合、皮内接種における反応は皮下接種に比し著明で早期に出現し、潰瘍形成も速く、また菌量の多いほど反応も強く現われている。また東辻の実験においても、菌量が余り微量または皮下接種の場合は Koch 現象は不明確であるといつている。本実験においては局所の反応をなるべく強く速やかに出現せしめるため、接種法は皮内接種とし、BCG菌量は 0.5 mg を使用した。

表2 対照群

番号	ツ反応	経過日数						
		1日	2日	4日	7日	10日	14日	
1	12×12	●	※	※	●	□	□	
2	18×18	◎	※	□	□	●	□	
3	20×20	◎	※	□	●	□	□	
4	18×18	○	※	□	□	□	□	
5	20×19	◎	※	□	●	□	□	

表3 S.N.M.C. 処置群

番号	ツ反応	経過日数						
		1日	2日	4日	7日	10日	14日	
6	15 15	○	○	※	●	●	□	
7	12×11	○	※	※	※	□	×	
8	15×12	○	※	※	□	●	□	
9	17×17	◎	○	※	※	●	□	
10	18×18	○	※	※	※	●	□	

表4 N.M.O. 処置群

番号	ツ反応	経過日数						
		1日	2日	4日	7日	10日	14日	
11	13×13	○	※	□	□	□	□	
12	12×12	○	※	※	□	+		
13	15×15	○	○	○	○	□	□	
14	14 12	◎	※	○	□	□	□	
15	15×15	○	※	□	□	×	×	
16	11×11	○	※	□	□	□	×	
17	18×18	◎	○	○	○	□	×	

○硬結 ◎強度の発赤硬結 ●出血せる硬結 ※膿瘍または膿瘍  
●潰瘍 □痂皮 ×癩痕 数字は反応の大きさをmmで示す

S.N.M.C.はグリチールリチン、システイン、グリシンを主成分とする製剤で抗アレルギー作用ならびに解毒作用ありといわれ、市川<sup>4)</sup>は卵白アルブミンに対する家兎の arthus 反応について観察し、これが明らかな抑制的影響を及ぼすことを認め、珠玖<sup>5)</sup>は新鮮豚血清を用い家兎における arthus 現象について、M.C.(システインは含まず)を使用して抑制作用あることを認め、奥山<sup>6)</sup>は卵白アルブミンまたはルゴール液に対する海猿および家兎の過敏性皮膚反応の発現が抑制されたと報告し、また柴田<sup>7)</sup>は家兎においてネフロトキシン注射前にこれを使用して馬杉腎炎の発生はほとんど完全に抑制されたと報告している。

本実験においてS.N.M.C.処置群は対照群に比し局所の変化は弱く炎症性変化は緩徐であつたことはS.N.M.C.の影響によるものと考えられる。

柴田のS.N.M.C.の馬杉腎炎発生に及ぼす影響についての実験において、また進藤<sup>8)</sup>の破傷風毒素、抗毒素中和作用の実験において、共に使用量の多いものの方が反つて効果が少なかつたという報告もあるが、その点なお検討を要する問題である。

ナイトロゼンマスタード(以下N.M.と略)は白血病、リンパ肉腫、ホヂキン氏病等に有効な薬物とされ、リンパ系に毒作用を有するといわれているが抗アレルギー作用についても種々実験報告がある。すなわち Dammine<sup>9)</sup>は家兎における馬血清注射による Arthus 現象に対する影響について観察し、これが阻止作用を有することを認め、Becker<sup>10)</sup>は家兎において脳脊髄膜炎菌濾液を使用しN.M.の Schwarzman 反応に対する抑制効果を認めたといい、また Schwab<sup>11)</sup>は牛血清ガンマグロブリンの注射によつて起つた家兎の実験的腎炎がN.M.により阻止されたと報告している。

本実験においてはN.M.O.処置群は対照群に比し局所反応も弱く潰瘍形成も1例もなく、炎症症状も速く終焉し、明らかに Koch 現象を抑制するのを認めた。

## 結 論

S.N.M.C.ならびにN.M.O.を使用し海猿におけるBCG再接種によるKoch現象に及ぼす影響を観察し共に抑制作用のあることを認めた。しかしN.M.O.の方が著しく、S.N.M.O.はそれに比し微弱であつた。

終りに御懇切なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師北本治教授また、種々御援助を戴いた福原博士に深謝します。

(本論文要旨は第4回日本アレルギー学会総会において発表した。)

## 文 献

- 1) 柳沢 謙：結核，18:1110，昭15.
- 2) 東辻修三：医学研究，17:1509，昭18.
- 3) 森谷藤樹：結核，24:27，昭24.
- 4) 市川 牧：ミノファーゲン研究部報告，160号，昭25.
- 5) 珠玖捨男：北海道医学雑誌，20:1626，昭17.
- 6) 奥山孝門：慈恵医大雑誌，68:335，昭28.
- 7) 柴田整一：アレルギー，3:197，昭29.
- 8) 進藤寅二：アレルギー，2:332，昭29.
- 9) Dammin, G.J.: J.A.M.A., 139:358, 1949.
- 10) Becker, R.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 69:247, 1948.
- 11) Schwab, L. et al.: J. Exper. Med., 91:505, 1950.