

# 抗結核剤投与による発病防止に関する研究

## 第 II 報 INAH 間歇投与の B.C.G. 免疫勢力に及ぼす影響について

昭和34年7月28日受付

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導: 戸塚忠政教授)

原 正 剛

### Studies on Prevention of Experimental Tuberculosis with Antituberculous Drugs

#### Report II. On the Influence of Intermittent Isoniazid Regimen upon the Several Immunological Factors Produced by B.C.G. Immunization

Masatake Hara

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. T. Tozuka)

#### 緒 論

結核初感染者(ツ反応陽転者)に対する INAH 投与の発病防止効果は、教室の戸塚・三村<sup>①②③</sup>等を初めとして諸家<sup>④-⑮</sup>の一致して認めている処である。現在 BCG 接種による免疫作用の発現によつて結核初感染時の発病を阻止せしめることが広く行われている。著者は前回の実験に於て、BCG 免疫成立後人型結核菌を経気道感染した海狸に対して INAH 投与は BCG 免疫に協力的に作用して結核の進展を阻止することを認めた。

初感染者に対して INAH を発病予防の目的として投与せんとするに当り、ツ反応陽転を以て初感染の標識として投与を開始する場合、BCG による陽転か、或は自然感染による陽転かを区別することは、Lind<sup>⑯</sup>の見解発表以来ツ反応の強さによつて鑑別する柳沢<sup>⑰</sup>、千葉<sup>⑱</sup>等、人型菌「ツ」と BCG 「ツ」とを用いてその型特異性に基いて鑑別する小市<sup>⑲</sup>、柳沢<sup>⑳</sup>等、精製「ツ」の非加熱A劃分の型特異性によつて鑑別する戸田<sup>㉑</sup>等多くの報告があるが、甚だ困難なる為その決定的な判定方法は未だなく、経過を観察して決定するのが最も確実であることに諸家の見解は一致している。之の為にツ反応陽転を標識として INAH 投与を開始すれば、BCG 陽転者に対して誤つて INAH を投与することが少なからず起るであろうことが考えられる。BCG を接種した個体に INAH を投与すれば体内に入った BCG 菌に対して相当な影響があるべく、従つて体内 BCG 菌と関連して成立する免疫にも影響を及ぼし得るものと考えられるので、発病予防を目的と

する INAH 投与に関し、之の点を検討することは重要である。之に関しては柳沢<sup>㉒</sup>、堀<sup>㉓</sup>、海老名<sup>㉔</sup>、Dubos<sup>㉕</sup>、Canetti<sup>㉖</sup>等による動物実験があるが、柳沢<sup>㉗</sup>、Canetti<sup>㉘</sup>は INAH 投与により BCG 免疫は影響されなかつたと述べており、堀<sup>㉙</sup>、海老名<sup>㉚</sup>、Dubos<sup>㉛</sup>は明らかに免疫の障害を来したと報告している。かかる成績の相異は実験動物に接種する BCG 菌の接種量、INAH 投与の開始時期、投与量の多寡、投与期間及び有毒結核菌の感染時期等の差異によるものと思われる。

BCG 接種量と INAH 投与量を種々なる割合に変えて結核病変に対する INAH 投与の影響を検討したので以下その成績を報告する。

#### 実験方法

動物は購入後4週間にわたり観察飼育し、Römer 反応陰性であることを確かめた健康な雄性、体重350~450g 白色毛の海狸32匹を実験に供した。実験動物の編成は第1表の通りである。

##### 1) BCG 菌及び感染菌の感染量及び感染方法

乾燥 BCG ワクチン(皮内用)を小川固形培地で増菌した15日培養菌の 2.0mg/cc、0.2mg/cc 生理的食塩水浮游液 0.5cc (菌量 1.0mg 及び 0.1mg) を海狸の右下肢皮下に接種した。

感染は人型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> 株小川固形培地14日培養菌の 0.004mg/cc 生理的食塩水浮游液 0.5cc (菌量 0.002mg) を頸部正中切開で露出した気管内に 1/4 針を挿入し点滴注入により経気道性に感染せしめた。感染は BCG 接種12週后に行つた。

第1表 実験方法

[第I群] B.C.G. 1.0mg 接種の場合

群	B.C.G.后					動物数
	0	4	8	12	18週	
2mg 間歇						3
2mg 毎日						3
10mg 間歇						2
非投与						3
B.C.G. 対照						3
H <sub>37</sub> Rv 対照						4

[第II群] B.C.G. 0.1mg 接種の場合

群	B.C.G.后					動物数
	0	4	8	12	18週	
2mg 間歇						3
2mg 毎日						3
10mg 間歇						3
非投与						2
B.C.G. 対照						3

INAH

生理的食塩水

## 2) 使用薬剤及び投与方法

各群の INAH の使用量及び投与方法は第 1 表の通りで、INAH 2mg/kg 週 2 回 (2mg 間歇投与と略す), 2mg/kg 毎日 (2mg 毎日投与と略す), 10mg/kg 週 2 回 (10mg 間歇投与と略す) 投与した。薬剤はすべて生理的食塩水に溶解し、下肢外側皮下に注射した。INAH 投与は BCG 接種 4 週后より開始し、8 週間投与して H<sub>87</sub>Rv 感染 48 時間前に中止した。対照群には投薬期間中生理的食塩水を週 2 回下肢外側の皮下に注射した。

## - 観察事項

## ① 体重及び生存期間

毎週 1 回可及的一定時間に体重の測定を行い同時に生存期間を観察した。

## ② ツベルクリン反応

北里研究所製旧ツベルクリン原液より調製した 10 倍希釈液 0.1cc を海狸背部皮内に毎回部位を変えて実験前、BCG 接種後 4, 6, 9, 12 週、感染後 2, 6 週に注射し 48 時間後に判定した。

## ③ 剖検時肉眼的所見

実験中途で斃死したものはその時に、実験終了時 18 週迄生存したものはその時、エーテル麻酔で殺し、右膝淋巴腺、肺門淋巴腺、肺、肝、脾、腎の肉眼的結核性病変を検索した。淋巴腺はその大きさにより全く触知されないものを (-)、漸く触知出来るものを (±)、米粒大を (+)、小豆大を (++)、大豆大を (≡)、豌豆大以上のものを (≡) と記載し、臓器の病変は結核結節数個発見を (+)、10 個程度を (++)、20~30 個程度を (≡)、極めて多数のものを (≡) と記載した。別表には肉眼的所見の総括として淋巴腺については右膝淋巴腺、肺門淋巴腺について上記の如く判定した (+) の数を、又内臓については肺、肝、脾、腎の (+) の数を各動物毎に合計した値を図表にあらわした。

## ④ 臓器内結核菌定量培養

肺門淋巴腺、肺、肝、脾の約 0.2g の臓器切片を無菌的にとり小川の方法<sup>26)</sup>により秤量、10<sup>1</sup>、10<sup>2</sup> 倍 1% NaOH 溶液希釈組織粥 0.1cc 宛を各 3 本の 1% 小川培地に流注し、6 週後の集落数の平均値を臓器 1mg に換算して成績を判定した。

## ⑤ Slide Cell Culture (S.C.C. と略す)

結核菌発育阻止力の測定は実験前、BCG 接種 4 週后、投薬中止 48 時間后、実験終了時に行い、心臓穿刺により採血して S.C.C. (Wright の変法<sup>27)</sup>) により人型結核菌 H<sub>87</sub>Rv 株 3~4 週培養菌を用いて血液内増殖阻止力を検した。判定規準は渡川<sup>28)</sup>により次の通りにした。

## 判定規準

菌体個々に散在し集落しないもの (参照と同じ) : (-)  
菌体 2~4 コ集まつて集落をなすもの : (±)  
多数の集落が 5~10 コの菌からなるもの : (+)  
11~30 コの菌からなるもの : (++)  
31~50 コの菌からなるもの : (≡)  
51 コ以上の菌からなるもの : (≡)

## 実験成績

## 1) 体重の推移 (第 2 表参照)

〔第 I 群〕 BCG 1.0mg 接種後 12 週迄の体重の推移は各群共に 8 週迄順調に増加しているが、その後 12 週迄は余り増加していない。H<sub>87</sub>Rv 感染を行つて 6 週間の体重の推移をみると 2mg 間歇投与の No. 12, 2mg 毎日投与の No. 7, 非投与群の No. 22 は明らかに体重が減少しているのがみられ、2mg 間歇投与、2mg 毎日投与、非投与群の他の各 2 例及び 10mg 間歇投与は少量の増加、減少があるのみで何れも明らかなものでなく各投与群と非投与群の間には明らかな差異は認められない。H<sub>87</sub>Rv 対照群は減少するものが多く No. 4, 89, 92 は著明に減少している。BCG 対照群は 12 週以後略々同程度の体重で経過している。

〔第 II 群〕 BCG 0.1mg 接種後各群共に 8 週迄順調に体重が増加しているがその後 12 週迄は余り増加していない。H<sub>87</sub>Rv 感染を行つて後の推移をみると 2mg 間歇投与の No. 35, 2mg 毎日投与の No. 30 は明らかに減少しているが、2mg 間歇投与、2mg 毎日投与の他の各 2 例及び 10mg 間歇投与、非投与群は少量の増加減少がみられるのみであり之等各群の間には明らかな差異は認められない。12 週以後 BCG 対照群の No. 27 は明らかに減少しているが他の 2 例は同程度で経過している。

## 2) ツベルクリン反応の推移 (第 3 表参照)

〔第 I 群〕 BCG 1.0mg 接種後 INAH 投与を行わなかつた非投与群と BCG 対照群に於て No. 20, 21, 22 は BCG 接種 4 週后より 12 週迄略々同程度の強さで経過するが、No. 1, 2, 3 では減弱するのがみられる。INAH 投与を行つた 2mg 間歇投与の No. 11, 12, 2mg 毎日投与の No. 5, 6 は 12 週時減弱するのがみられ、2mg 間歇投与、2mg 毎日投与の他のものは略々同程度で INAH 投与を行わなかつた群と著差はみられない。10mg 間歇投与の No. 15, 107 はツ反応 4 週時 22, 15.5mm が 12 週時 12, 9mm となり減弱する程度が稍々強いようである。H<sub>87</sub>Rv 感染は后各群共にツ反応は増強する。BCG 対照群は 6 週以後稍々減弱してゆく傾向にある。

## 第2表 体重の推移

〔第I群〕

群	動物No.	B.C.G.后		4週	8週	12週	14週	16週	18週	生存 期間
		H <sub>97</sub> Rv后				0	2週	4週	6週	
2mg 間歇	10			+ 90	+ 170	+ 172	+ 164	+ 144	+ 122	18週
	11			+ 84	+ 184	+ 220	+ 218	+ 214	+ 204	18
	12			+ 76	+ 137	+ 132	+ 76	+ 52	+ 38	18
2mg 毎日	5			+ 3	+ 88	+ 84	+ 108	+ 130	+ 108	18
	6			+ 48	+ 116	+ 126	+ 122	+ 166	+ 152	18
	7			+ 52	+ 132	+ 102	+ 42	+ 24	+ 37	18
10mg 間歇	15			+ 63	+ 133	+ 138	+ 139	+ 165	+ 159	18
	107			+ 70	+ 148	+ 132	+ 190	+ 190	+ 178	18
非投与	20			+ 55	+ 126	+ 140	+ 120	+ 132	+ 112	18
	21			+ 94	+ 212	+ 204	+ 172	+ 172	+ 162	18
	22			+ 110	+ 196	+ 178	+ 106	+ 90	- 62	18
BCG 対照	1			+ 50	+ 114	+ 150	+ 142	+ 176	+ 166	18
	2			+ 5	+ 90	+ 82	+ 96	+ 100	+ 94	18
	3			+ 30	+ 138	+ 130	+ 156	+ 130	+ 134	18
H <sub>97</sub> Rv 対照	4			+ 3	+ 116	+ 148	+ 108	+ 86	+ 32	6
	89			+ 84	+ 112	+ 110	+ 120	+ 66	+ 28	6
	91			+ 90	+ 190	+ 206	+ 258	+ 249	+ 230	6
	92			+ 72	+ 64	+ 140	+ 114	+ 86	+ 78	6

〔第II群〕

群	動物No.	B.C.G.后		4週	8週	12週	14週	16週	18週	生存 期間
		H <sub>97</sub> Rv后				0	2週	4週	6週	
2mg 間歇	34			+ 94	+ 130	+ 120	+ 134	+ 108	+ 114	18週
	35			+ 108	+ 210	+ 240	+ 140	+ 140	+ 113	18
	111			+ 50	+ 158	+ 182	+ 218	+ 218	+ 228	18
2mg 毎日	28			+ 102	+ 180	+ 178	+ 156	+ 150	+ 146	18
	29			+ 66	+ 135	+ 118	+ 114	+ 90	+ 64	18
	30			+ 122	+ 126	+ 245	+ 260	+ 228	+ 172	18
10mg 間歇	38			+ 102	+ 180	+ 202	+ 186	+ 190	+ 186	18
	39			+ 130	+ 255	+ 282	+ 250	+ 268	+ 268	18
	40			+ 55	+ 129	+ 127	+ 161	+ 155	+ 137	18
非投与	43			+ 88	+ 116	+ 165	+ 162	+ 184	+ 154	18
	45			+ 102	+ 164	+ 178	+ 134	+ 162	+ 168	18
BCG 対照	24			+ 50	+ 128	+ 192	+ 186	+ 176	+ 188	18
	25			+ 47	+ 149	+ 165	+ 161	+ 195	+ 191	18
	27			+ 58	+ 118	+ 116	+ 86	+ 74	+ 34	18

表中の数字はBCG接種直前の体重に対する各週の体重増減量 (g)

〔第Ⅱ群〕 BCG 0.1mg 接種后 INAH 投与を行わなかつた非投与群と BCG 対照群の No. 45, 25, 27 は BCG 接種 4 週后より 12 週迄に稍々減弱するが, INAH 投与を行つた 2mg 間歇投与の No. 35, 2mg 毎日投与の No. 28, 30, 10mg 間歇投与の No. 38, 39 に於ても 12 週に稍々減弱しており, その程度は非投与群, BCG 対照群と著差はみられない。H<sub>37</sub>Rv 感染后は各群共一様にツ反応は増強する。BCG 対照群は 6 週以后稍々減弱してゆくようである。

### 3) 剖検時肉眼的所見 (第 4 表参照)

〔第Ⅰ群〕 BCG 1.0mg 接種の群に於て 2mg 間歇投与, 2mg 毎日投与, 10mg 間歇投与と非投与群の病変とを比較すると, 内臓所見に於て 2mg 間歇投与, 2mg 毎日投与は病変 3 又は 4 以下で非投与群の病変 3 以下と同等とみられるが, 10mg 間歇投与は病変 5 を示し, 稍々病変が強い。淋臓所見は 2mg 間歇投与, 2mg 毎日投与, 10mg 間歇投与と非投与群各群病変 3 ~ 7 で殆ど差がない。脾重量は 10mg 間歇投与が稍々大きい差が少くない。H<sub>37</sub>Rv 対照群の病変は, 内臓所見が病変 9 ~ 12 の高度の変化を示し, 脾重量が大きい。淋臓所見は病変 7 ~ 8 で BCG 接種后非投与及び投与群よりも稍々高い程度である。10mg 間歇投与の内臓所見は病変 5 で非投与群の病変 1 ~ 3 に比べて重いが, H<sub>37</sub>Rv 対照群の病変 9 ~ 12 にくらべると遙かに軽く非投与群に近い。BCG 対照群は内臓に結核性所見なく淋臓所見病変 4 ~ 5 が認められるのみである。脾重量は軽い。以上より H<sub>37</sub>Rv 感染に対して BCG 1.0mg 接種による病変の進展阻止効果は INAH 2mg 間歇, 2mg 毎日投与では影響を殆どうけることはなく, 10mg 間歇投与で僅かに影響をうけて低下するが著しいものでないことが認められる。

〔第Ⅱ群〕 BCG 0.1mg 接種の群に於て, 2mg 間歇投与, 2mg 毎日投与, 10mg 間歇投与と非投与群とを比較すると, 2mg 間歇投与は内臓所見病変 4 ~ 5, 淋臓所見病変 3 ~ 5 で脾重量ともに同等であり, 2mg 毎日投与では結核病変が内臓病変 5 ~ 7 で稍々強く, 10mg 間歇投与では内臓病変が 8 ~ 10 で著明に強い。第Ⅰ群の H<sub>37</sub>Rv 対照群と比較すると, 10mg 間歇投与は淋臓所見病変 7, 内臓所見病変 8 ~ 10 で脾重量が稍々軽いがこの両者は非常に近い。BCG 対照群の内臓病変は認められず, 淋臓所見は病変 1 ~ 5 で軽く, 脾重量が小さい。以上より H<sub>37</sub>Rv 感染に対して BCG 0.1mg 接種による病変の進展阻止効果は, INAH 2mg 間歇投与では殆ど影響をうけることがないが, 10mg 間歇投与では殆ど BCG の病変進展阻止効果が失われる程度の影響があることが認められる。

### 4) 臓器内結核菌定量培養成績

#### (第 5 表参照)

〔第Ⅰ群〕 BCG 1.0mg 接種の群に於て 2mg 間歇投与, 2mg 毎日投与の各臓器よりの集落発生は非投与群と略々同程度の集落数である。10mg 間歇投与は非投与群に比して肺門淋臓, 肺, 肝, 脾に於て, 特に肺門淋臓に於て非投与群が 14.8, 34.1, 20.0 の集落数であるのに比して 10mg 間歇投与は 317.0, 138.7 で集落の発生が多くみられるが, H<sub>37</sub>Rv 対照群が肺, 肝, 脾に於て概ね 400 以上であるに比して遙かに少ない。BCG 対照群は肺門淋臓の全部及び No. 1 の肺, 肝, No. 3 の脾より 0.05 ~ 0.1 の極少数の集落が認められたのみである。非投与群は肺 3.8 ~ 105.0, 肺門淋臓 14.8 ~ 34.1, 肝 0 ~ 0.2, 脾 0.05 ~ 0.3 で H<sub>37</sub>Rv 対照群より各臓器に於て遙かに集落の発生が少ない。

〔第Ⅱ群〕 BCG 0.1mg 接種の群に於て非投与群の集落発生は肺門淋臓 91.0, 33.0, 肺 83.5, 64.5, 肝 0, 脾 0.05, 0 であるのに比して 2mg 毎日投与の脾は 19.5, 5.2, 1.0 の集落数であり, 10mg 間歇投与の肺門淋臓 91.5 ~ 347.2, 肺 58.0 ~ 218.5, 肝 0.5 ~ 21.5, 脾 1 ~ 4 で集落の発生が多くみられる。2mg 間歇投与と非投与群は略々同程度の集落数である。然し第Ⅱ群に於ける 2mg 間歇, 2mg 毎日, 10mg 間歇, 非投与の各群の集落数は第Ⅰ群の H<sub>37</sub>Rv 対照群よりは肺門淋臓, 肺, 肝, 脾の各臓器に於て著しく少ない。BCG 対照群は No. 27 に肺門淋臓 2.9, 脾 0.6 の極少数の集落が認められたのみである。

### 5) Slide Cell Culture 値の推移

#### (第 6 表参照)

〔第Ⅰ群〕 実験前には各群すべての動物の S.C.C. 値は (卅) ~ (卅) で動物の血液内で H<sub>37</sub>Rv 人型結核菌がよく増殖する。BCG 接種后 4 週即ち投与開始時に実施した No. 15, 107 の S.C.C 値は (+) となり著明に増強している。BCG 接種后 12 週即ち INAH 投与中止后に於て, 2mg 間歇投与 (+) ~ (卅), 2mg 毎日投与 (±) ~ (+) で非投与群が (+), BCG 対照群が (+) であるのに対して同程度で BCG 接種時に比しかなり顕著に結核菌の増殖を抑制している。然し 10mg 間歇投与の菌発育阻止力は BCG 接種時 (卅) に比して投与中止后 (卅) となり或程度の増強はみられるが投与開始時 (+) に比しては減弱がみられ, 非投与群 (+) に比しても弱い。H<sub>37</sub>Rv 感染をした各群の実験終了時の S.C.C. 値 (±) ~ (卅) で各群間に著差はなく一様に強い菌発育阻止力が認められる。

〔第Ⅱ群〕 INAH 投与群中, 2mg 間歇投与, 2mg 毎日投与は INAH 投与中止后 (+) ~ (卅) で非投与

第3表 ツベルクリン反応の推移

〔第I群〕

群	BCG后 H <sub>87</sub> Rv后 動物No.	0	4週 (投与開始)	6週	9週	12週 (投与中止)	14週	18週
						0	2週	6週
2mg 間歇	10	—	15	12.5	11.5	12.5	14	16
	11	—	19	17	18	14	17	16.5
	12	—	22	16	18	17.5	17	16
2mg 毎日	5	—	13	20	10	10	14	18
	6	—	16	17	12.5	12	14	17.5
	7	—	13	14.5	14	11	15	16
10mg 間歇	15	—	22	15	14	12	17	16
	107	—	15.5	12	10	9	16	19.5
非投与	20	—	14	15	11.5	13.5	12	17
	21	—	15	15.5	16	15.5	16.5	16.5
	22	—	18	18	15	17	14.5	16
BCG 対照	1	—	16	14.5	14	10	5	9
	2	—	15	12.5	11	10.5	8	9
	3	—	19	14.5	11	12.5	11	10
H <sub>87</sub> Rv 対照	4	—				—	13	17
	89	—				—	5	7
	91	—				—	9.5	17
	92	—				—	4	16

〔第II群〕

群	BCG后 H <sub>87</sub> Rv后 動物No.	0	4週 (投与開始)	6週	9週	12週 (投与中止)	14週	18週
						0	2週	6週
2mg 間歇	34	—	12	14	12	11	16.5	22
	35	—	22	15	14	13	13.5	17
	111	—	8	12	11.5	11	14.5	16
2mg 毎日	28	—	16	14	13.5	11	13	17.5
	29	—	12	14	11	11.5	12.5	17
	30	—	22	16	14	11	16	16.5
10mg 間歇	38	—	16	11.5	11.5	11	11	13
	39	—	18	14	13	11	16.5	19
	40	—	16	16	13.5	13.5	14.5	16
非投与	43	—	15	14	10	13	13	14
	45	—	21	17	14	15	15	16
BCG 対照	24	—	13	13.5	10	12	12	11.5
	25	—	13	14	12	10.5	10	10
	27	—	18	13	12	12.5	12	11

表中の数字は発赤の縦横径の平均値(mm)を示す

第 4 表

肉 眼 的 所 見

[第 I 群]

病 變 群 動物 No.	淋 巴 腺 所 見	內 臟 所 見	脾 重 量 (g)
2mg 間 歇	10	7	1.0
	11	7	1.1
	12	6	1.0
2mg 每 日	5	2	1.1
	6	4	1.1
	7	1	0.6
10mg 間 歇	15	5	1.2
	107	5	1.2
非 接 手	20	3	0.9
	21	2	1.0
	22	3	0.8
B.C.G. 對 照	1	0	1.1
	2	0	0.8
	3	0	0.9
H <sub>37</sub> Rv 對 照	4	8	2.7
	89	7	0.7
	91	7	2.1
	92	7	1.0

[第 II 群]

病 變 群 動物 No.	淋 巴 腺 所 見	內 臟 所 見	脾 重 量 (g)
2mg 間 歇	34	3	0.8
	35	5	0.9
	111	5	0.7
2mg 每 日	28	6	1.9
	29	6	1.0
	30	7	1.6
10mg 間 歇	38	7	1.5
	39	7	1.6
	40	7	1.0
非 接 手	43	5	1.0
	45	5	0.8
B.C.G. 對 照	24	5	1.0
	25	5	1.1
	27	1	0.3

第5表 臓器内結核菌定量培養成績

(第I群)

臓器 動物No	肺門 淋巴腺	肺	肝	脾	
2mg 間歇	10 11 12	48.30 29.33 9.25	176.00 35.75 22.35	0 0.50 0	2.70 6.50 0
2mg 毎日	5 6 7	65.30 41.80 107.00	0.70 178.20 6.50	0 0.05 0.20	0.50 4.70 0.60
10mg 間歇	15 107	317.00 138.70	60.20 135.00	1.00 0	3.00 0
非投与	20 21 22	14.80 34.10 22.00	17.00 3.80 105.00	0.20 0 0.20	0.05 0.30 0.20
BCG 対照	1 2 3	0.10 0.05 0.10	0.05 0 0	0.05 0 0	0 0 0.10
H <sub>87</sub> Rv 対照	4 89 91 92	400 < 400 < 169.55 400 <	400 < 300.66 400 < 385.00	400 < 400 < 400 < 400 <	400 < 256.00 277.33 226.50

(第II群)

臓器 動物No	肺門 淋巴腺	肺	肝	脾	
2mg 間歇	34 35 111	37.00 99.50 26.50	16.80 34.00 25.70	0 0.50 0.70	0 0.10 1.70
2mg 毎日	28 29 30	103.50 55.70 80.00	174.00 0 58.00	0.50 0 0	19.50 5.20 1.00
10mg 間歇	38 39 40	347.20 119.50 91.50	58.00 194.00 218.50	17.00 21.50 0.50	1.00 4.00 4.00
非投与	43 45	91.00 33.00	83.50 64.50	0 0	0.05 0
BCG 対照	24 25 27	0 0 2.90	0 0 0	0 0 0	0 0 0.60

表中の数字は臓器 1.0mg 中の結核菌集落数を示す

群が (+), BCG 対照群が (±)~(++) であると同様に菌発育阻止力の著明な増強が認められる。10mg 間歇投与は BCG 接種時 (卅)~(卍) であるのに比して投与中止時 (卅)~(卍) となり少々増強しているが、投与開始時に実施した No.35, 111 の S.C.C. 値 (+) に比すると明らかに減弱がみられ、他の各投薬群に比しても明らかに弱く、結核菌の発育阻止力が投薬によ

第6表 S.C.C. 値の推移

(第I群)

BCG后 H <sub>87</sub> Rv后 動物No	BCG 接種時	4週(投与 開始)	12週(投 与中止)	18週(実 験終了)	
2mg 間歇	10 11 12	53 卍 56 卍 42.3 卍	/	17 卍 7.6+ 5.4+	13 卍 6+ 7.5+
2mg 毎日	5 6 7	56 卍 52 卍 54 卍	/	8+ 3.2± 6.3+	6+ 7.4+
10mg 間歇	15 107	45.5 卍 46 卍	6+ 7+	22.3 卍 11.0 卍	8+ 4±
非投与	20 21 22	56 卍 51 卍 54 卍	/	6.4+ 7.3+ 6.6+	6+ 8+
BCG 対照	1 2 3	46 卍 44.5 卍 43 卍	/	8.8+ 8.2+ 6.2+	10.4+ 8+ 7.5+
H <sub>87</sub> Rv 対照	4 89 91 92	38 卍 46 卍 35 卍 43 卍	32 卍 38 卍 38 卍 36 卍	/ 46 卍 42 卍 32 卍	/ 5+ 3± 6+

(第II群)

BCG后 H <sub>87</sub> Rv后 動物No	BCG 接種時	4週(投与 開始)	12週(投 与中止)	18週(実 験終了)	
2mg 間歇	34 35 111	46 卍 47 卍 54 卍	/ 9+ 7+	6+ 8+ 5+	2± 13.6 卍 2±
2mg 毎日	28 29 30	31 卍 46 卍 52 卍	/	14 卍 7.4+ 10+	7.6+ 9.4+ 7.2+
10mg 間歇	38 39 40	46 卍 43 卍 33 卍	/	31.6 卍 15.6 卍 14.8 卍	7.5+ 5+ 6.6+
非投与	43 45	64 卍 36 卍	/	8.4+ 9.2+	8.4+ 18 卍
BCG 対照	24 25 27	36 卍 50 卍 56 卍	/	3± 5.8+ 12 卍	7.3+ 8.7+ /

つて減弱しているのが認められる。H<sub>87</sub>Rv 感染を行つて6週後の S.C.C. 値は (+)~(++) で各群一様に強く、各群間に著差は認められない。

総括及び考案

BCG 1.0mg の比較的大量を接種し、INAH 2mg/kg 週2回及び 2mg/kg 毎日投与した H<sub>87</sub>Rv 感染海狸群



の内臓肉眼的所見、淋巴腺臓器内結核菌数、血液内結核菌発育阻止力は、INAHを投与しない非投与の対照群と差がなく、ツ反応は減弱するものが多いかにみられるがその差が少なく、BCGの免疫的効果はINAH投与によつて影響を受けないことが認められる。之に反して10mg/kg週2回投与したH<sub>97</sub>Rv感染海猿群は、ツ反応が減弱するものが多いようにみられ、内臓肉眼的病変が重く、脾重量が少々重く、血液内結核菌発育阻止力が弱く、INAH投与による免疫勢力の低下を示しているが、BCG非接種H<sub>97</sub>Rv感染海猿群と比較すると可成の免疫勢力が残存していることがわかる。

BCG 0.1mgの比較的少量を接種し、INAHを投与したH<sub>97</sub>Rv感染海猿群の病変は、INAH 2mg/kg週2回投与、2mg/kg毎日投与ではツ反応はINAHを投与しない対照群と差が少なく、2mg/kg週2回投与は内臓所見、淋巴腺所見、脾重量共に非投与群と同等で、2mg/kg毎日投与はそれらの所見が非投与群より少々重い。10mg/kg週2回投与は非投与群より著明に病変が強く、その程度はBCG非接種H<sub>97</sub>Rv感染海猿に可成近い。臓器内結核菌は2mg/kg週2回投与は非投与群と略々同程度の集落数を有し、2mg/kg毎日投与は脾に多く、10mg/kg週2回投与は各臓器に集落発生が多いが、BCG非接種H<sub>97</sub>Rv感染海猿群よりは各臓器とも集落数は著しく少ない。BCG接種により増強した血液内結核菌発育阻止力は2mg/kg週2回投与、2mg/kg毎日投与では非投与の対照群に比して低下なく、10mg/kg週2回投与で低下が認められる。以上BCG 0.1mg接種海猿に対するINAH投与では2mg/kg週2回投与では免疫勢力の低下を認めることがなく、2mg/kg毎日投与は少々その低下がみられ、10mg/kg週2回投与では著しい低下がみられる。

Dubos et al<sup>24)</sup>はマウスにR<sub>1</sub>Rv株を接種して后INAHを投与した場合の免疫発現の抑制はINAHの投与によつてR<sub>1</sub>Rv株のマウス体内に於ける増殖が抑制される為と解しており、R<sub>1</sub>Rv株接種早期から又長期間にわたりINAHを投与する程免疫効果が弱くなることを明らかにしており、堀<sup>25)</sup>もBCG 0.1mg接種后INAH 10mgを投与開始時期、投与期間を変えて実験して同様な成績を報告し、一様にINAH投与はBCGの免疫効果を低下せしめると述べている。柳沢<sup>26)</sup>は海猿にBCG 1.0mg接種し2週后よりINAH 4mg/kg毎日4週間投与してBCG接種6週后にH<sub>2</sub>株0.02mgを感染せしめて、BCG免疫は阻害されなかつたと述べており、堀<sup>25)</sup>との実験成績の差はBCG接種量及びINAH投与量の差によるものであらうと云

つている。

著者の実験に於てINAH 2mg/kg週2回投与はBCG 1.0mg接種の場合でも、0.1mg接種の場合でもその免疫作用に影響はみられない。然しINAH 10mg/kg週2回投与ではBCG 1.0mg、0.1mg両接種の場合に明らかに免疫効果の阻害が認められ、特にBCG 0.1mg接種の場合に著しい阻害が認められる。INAH 2mg/kg毎日投与はBCG 0.1mg接種の場合に少々影響がみられるのみである。BCG接種菌量とINAH投与量の多寡及びINAH投与方式による差異が明らかに認められる。

BCG接種后INAH投与による「ツ」反応の推移に関して遠藤<sup>27)</sup>、Dubos<sup>24)</sup>、Canetti<sup>28)</sup>、Tankow<sup>29)</sup>はツ反応の減弱を認め、柳沢<sup>26)</sup>はINAH投与による減弱を認めず、又遠藤<sup>27)</sup>もBCG 0.1mg接種翌日よりINAH 10mg週6回4週間投与した群に減弱を認めなかつたが、免疫効果は弱いのがみられたと述べている。本実験にてはINAH 10mg/kg週2回投与、2mg/kg週2回投与及び毎日投与共に非投与の対照群に比して減弱があるかにみられるが著差はない。

次にBCG接種后のS.C.C.値の推移については、佐藤<sup>30)</sup>、伊藤<sup>27)31)</sup>、宝来<sup>32)</sup>等は動物実験に於て菌接種2～4週后に阻止作用を認めており、接種菌量の多寡及び接種菌力の強弱によつて阻止作用の発現時期、阻止力の強弱、阻止作用の持続期間が異なるとしている。著者の実験に於てはBCG 1.0mg及び0.1mg接種4週后には一様に菌阻止力は著明に増強しており之は18週后迄略々同程度にて持続する。然しINAH 10mg/kg週2回投与にてはINAH投与中止后、第I群(BCG 1.0mg接種群)、第II群(BCG 0.1mg接種群)共に実験前に比して菌阻止力の増強が或程度みられるが、非投与の対照群に比し明らかに弱く、BCG免疫効果の発現が抑制されている成績を示すが、INAH 2mg/kg週2回及び毎日投与にては菌阻止力は著明に増強しており、強度の免疫効果の阻害は認められない。

以上要するにINAH 2mg/kg週2回程度の少量投与にては、BCG接種量が少なくともBCG免疫が相当負与された時期より後に与えられるならば、その免疫えの影響は殆ど考慮しなくともよいと考えられる。之に反しINAH 10mg/kgの様な大量投与では週2回間歇投与方法でも或程度のBCG免疫えの阻害を来すものと推察せられる。

## 結 論

BCG 1.0mg、0.1mgを海猿に接種し、4週后より8週間にわたつて種々な投与量及び投与方式をもつて

INAH を投与し、投与中止後  $H_{87}Rv$  人型結核菌を経気道性に感染せしめてその病変を観察し、INAH 投与の BCG 免疫えの影響を検討して次の結果を得た。

1) 体重の推移: BCG 1.0mg, 0.1mg 両接種群に於ける INAH 2mg/kg 週 2 回及び毎日, 10mg/kg 週 2 回投与群と非投与群との間に著差は認められない。BCG 非接種  $H_{87}Rv$  感染群は著明に体重が減少する。

2) 「ツ」反応の推移: BCG 1.0mg 及び 0.1mg 接種群につき INAH 投与による影響は殆どみとめられない。

3) 剖検時肉眼的所見: BCG 1.0mg 及び 0.1mg 接種群共に INAH 2mg/kg 週 2 回投与群に於て INAH 投与の影響は認められない。2mg/kg 毎日投与群では BCG 1.0mg 接種の場合には影響はみられないが、BCG 0.1mg 接種の場合に各臓器の病変が非投与群に比して稍々重い。10mg/kg 週 2 回投与群は BCG 1.0mg 接種の場合に内臓所見、脾重量が対照の非投与群に比して重く、BCG 0.1mg 接種の場合に淋巴腺所見、内臓所見、脾重量が各非投与群に比して重い。そして BCG 0.1mg 接種に於て 10mg/kg 週 2 回投与後  $H_{87}Rv$  を感染せしめた群の病変は BCG 非接種の  $H_{87}Rv$  感染対照群と略々同程度である。

4) 臓器内結核菌定量培養成績: INAH 2mg/kg 週 2 回投与群では BCG 1.0mg 及び 0.1mg 接種群の非投与群と同程度の集落発生である。2mg/kg 毎日投与は BCG 1.0mg 接種の場合には非投与群と同程度であるが、BCG 0.1mg 接種群では脾に非投与群に比して多くの集落が発生する。10mg/kg 週 2 回投与では BCG 1.0mg 接種の場合は肺門淋巴腺に、BCG 0.1mg 接種の場合は各臓器に非投与群に比して多くの集落の発生が認められる。

5) S. C. C. 値の推移: INAH 2mg/kg 週 2 回及び毎日投与群では菌発育阻止力は非投与群と同程度に増強しているが、10mg/kg 週 2 回投与群では投与中止後実験前に比しては菌発育阻止力は或程度増強しているが非投与群に比すると弱い。

以上により INAH 2mg/kg 週 2 回投与は BCG 1.0mg, 0.1mg 接種の場合にその免疫勢力えの影響はみられず、2mg/kg 毎日投与では BCG 0.1mg 接種の場合にその免疫勢力えの影響が認められ、10mg/kg 週 2 回投与では明らかにその免疫勢力低下を来し、特に BCG 0.1mg の少量接種の場合著しい免疫勢力の低下を招来することが認められた。

稿を終るに当たり、本研究の御指導並びに御校閲を賜わった恩師戸塚忠政教授に深謝の意を捧げ、終始御援助下さいました松岡正俊助教授に感謝いたします。

## 文 献

- ①戸塚忠政・他: 結核診療 6: 214, 昭和29. ②戸塚忠政・他: 呼吸器診療 11: 129, 昭和31. ③Tozuka, T. et al: Med. J. Shinshu Univ. 2: 61, 1957. ④岡田藤助: 小児科臨床 6: 657, 昭和28. ⑤千葉保之・他: 結核 30: 増刊号, 200, 昭和30. ⑥千葉保之・他: 日本臨床結核 15: 34, 昭和31. ⑦戸嶋寛年・他: 綜合臨床 4: 40, 昭和30. ⑧宇留野勝正: 小児科診療 18: 971, 昭和31. ⑨九鬼信正・他: 小児科診療 19: 722, 昭和31. ⑩飯田英男・他: 呼吸器診療 12: 135, 昭和32. ⑪Preizler, J.: 日本臨床結核 13: 711, 1954. ⑫Waring, J. J.: Dis. of Chest 25: 361, 1954. ⑬Meyer, M. et al: J. Ped. 46: 398, 1955. ⑭Zorini, A. O. et al: Riv. Tuberc. App. Resp. 4: 511, 1956. ⑮Ferebee, S. H. et al: Am. Rev. Tuberc. 76: 942, 1957. ⑯Lind: Acta tbc. Scand. 17: 237, 1943. ⑰柳沢 謙: 医事公論 昭和17. ⑱小市政男: 金沢大学結核研究年報 10, 下: 272, 昭和27. ⑲柳沢 謙・他: 結核 27: 286, 昭和27. ⑳戸田忠雄: 結核 30: 増刊号, 14, 昭和30. ㉑柳沢 謙・他: 結核の臨床 3: 321, 昭和30. ㉒堀三津夫・他: 最新医学 13: 93, 昭和33. ㉓海老名昭昌: 抗酸菌病研究雑誌 12: 244, 昭和31. ㉔Dubos, R. J. et al: J. Exp. Med. 97: 207, 1953. ㉕Canetti: Am. Rev. Tuberc. 75: 650, 1957. ㉖小川辰次: 結核菌検索の基礎と応用, 保健同人社, 195, 昭和25. ㉗伊藤種次郎: 結核 8: 291, 昭和5. ㉘波川隆曹: 結核 11: 63, 昭和8. ㉙遠藤勝三: 大阪大学医学雑誌 9: 959, 昭和32. ㉚Tankow: Riv. tuberc. 21: 303, 1957. ㉛佐藤理太郎: 実験医学雑誌 10: 871, 大正15. ㉜伊藤種次郎・他: 大阪医事新誌 1: 513, 昭和5. ㉝宝来善次: 結核 17: 621, 昭和14.