

## 肺結核症に対する刺戟療法の研究，特に非特異性炎症，ツベルクリン，コーチゾン，グリチルリチン等 影響を中心として

〔第4篇〕 全篇綜括，考按並びに結論

京都大学結核研究所外科療法部（主任 教授 長石 忠三）

国立京都療養所（所長 蒲田 小吉 博士）

坂 本 昌 久

（受付 昭和33年9月17日）

第1篇から第3篇まで著者の実験についていろいろ検討して来たが，このような療法は臨床如何に応用すべきであるか。このような問題を前述の実験結果を改めて検討すると共に本篇に於いて考察してみたいと思う。

肺結核病巣の治癒形態をみるとそこには2つの形式がある。即ち，一は病巣の線維性被包化による安定化であり，他は結締織の置換による癒痕化である。又肺結核に対する治療として古くから刺戟療法の研究がなされて来たが，これまでの刺戟療法は前者の線維被包化による病巣の安定化を目的としているように考えられ，著者の目的とする病巣の癒痕性治癒を期待したものではないようである。併し，このような被包化された病巣は後述のように，一方に於いては尙悪化の危険性が多分にありながら，化学療法の効果も及び難いのである。特に小葉大以上の病巣では常に増悪の危険に曝されているといつても過言ではない。何となれば，香川<sup>18)</sup>，吉田<sup>14)</sup>等がいつているように，小葉大以上の病巣では尙いづれかに被膜を通じて細胞浸潤がみられ，軟化融解の傾向を示すことが多いからである。

およそ，小葉大以上の病巣では被包安定化しているといつても，膠原線維，メタクロマジア陽性物質並びに脂質等によつて形成された，寺松等の所謂層状構造が完成されていることは極めて稀であつて，程度の差こそあれ，一部分にこれ等層状構造の完成されていない部分を有している。即ち，第33図の模式図に示すように，

膠原線維の走向も規則正しく基質にメタクロマジア陽性物質を有する部分 A（以下A部と略称）と，膠原線維の走向不規則で基質に殆んどメタクロマジア陽性物質の証明されない部分 B（以下B部と略称）とが認められ，安定化の傾向の強い病巣程A部が多くなつている。そして又，A部が多ければ多い程化学療法の効果も及び難く，且つ癒痕性治癒の可能性も少なくなつている。

では如何にしたならばこのような病巣に対して更に化学療法の効果を増強し，更に癒痕性治癒にまで導き得るか。これが本実験を行つた目的である。以下各実験について改めて検討してみよう。

### 1) 非特異性炎症について

勿論，アルカリ或いは酸等のような強力な腐蝕性薬品の直接作用によれば，如何に堅牢な組織といえども生体組織である以上壊死に陥ち入るのは当然であらうが，これ等薬品又は一般化膿性細菌等によつて病巣周囲に炎症性細胞浸潤を惹起させると，これ等細胞浸潤はB部より次第にA部及び病巣中心部に波及し，線維は次第に膨化し，変性崩壊するような所見を呈する。従つて，このような変化が適当な期間持続するならばこれ等層状構造も次第に崩壊するであろうと考えられる。

### 2) 「ツ」について

「ツ」による病巣反応を惹起すると病巣周囲に出血を伴つた激しい炎症を生じ，この炎症性細胞浸潤がA部の膠原線維間にも波及して線維

層は膨化し、基質のメタクロマジア陽性物質は消失し、乾酪部には軟化融解の傾向が認められる。即ち、「ツ」によつて生じた病巣反応がB部から次第にA部或いは病巣内部に向つて波及し、線維層の膨化と共に乾酪部の軟化融解を生じたのであろうと思われる。そして又、「ツ」単独群では肉芽の形成が十分でなく、病巣の滲出化と軟化融解のみに止まるが、「ツ」・INH併用群では血管新生及び肉芽形成が促進せられる為治癒機転の発現が認められる。

### 3) 「コ」について

その作用機序については明らかではないが、病巣周囲組織並びにB部に血管の拡張充血とそれを中心とした細胞浸潤が多く、壊死部の軟化融解がみられる。併し一旦形成された層状構造の部分には殆んど変化が認められない。これはINH併用群も同様であつて「コ」投与期間の短い為かと思われる。「コ」・INH併用群では治癒傾向もかなりみられるが、出血傾向も強く特に健常肺組織と思われる部分にまで著明な出血傾向をみることは注意を要することであろう。

又、初期の滲出性変化の時期に抗結核剤と「コ」の併用が卓効あることは既に多くの人達<sup>1)2)4)7)13)26)42)</sup>によつて認められている所であるが、本論文の対照としているような被包化された病巣に対してはどの程度の効果をあげ得るかは疑問である。何故なれば、前述のような所見と共に「コ」の作用機序の解明されていない現在の段階に於いては何等の危険性もなく、長期に亘つて使用し得るか否か疑問であるからである。従つて慢性肺結核に対する「コ」・INHの併用効果如何の断定は尙今後長期に亘る検討を要すると思われる。

### 4) 「グ」について

初期滲出性病変に用いて「コ」同様かなりの効果がある。特に木村等<sup>4)</sup>のいうように増殖型への移行に非常に効果がある。これは「グ」の抗アレルギー作用があづかつて力あるものである。従つて「コ」と同様病巣形成後極めて早期に用いれば卓効を示すであろう。

併し、「グ」は使用する時期、量並びに方法等によつて、その作用が逆になるのは進藤等<sup>1)</sup>によ

つて指摘された通りであり、本論文の実験でも少量では線維化を促進し、大量では却つて抑制し「コ」使用群とよく似た所見を呈する。線維層の変化は「コ」使用群よりも高度であり、肉芽形成も著明である。出血傾向はそれ程強くない。これ等の点より考えるとその使用の時期及び量の選択によつては、刺戟療法剤として使用可能の余地は十分にあるといえよう。

以上の実験を通じて、層状構造の崩壊は先ずB部に始まるということがいえよう。即ち、何等かの原因によつて病巣周囲組織に細胞浸潤が生ずると、B部が所謂 *Locus minoris* となりこれから細胞浸潤が次第に内部に波及して一方では乾酪物質の軟化融解を来し、一方ではA部内層に侵入し、この変化が長く持続すると線維は膨化、変性遂には壊死に陥ち入る。このようにして寺松等の所謂層状構造の崩壊が齎らされると考えられる。従つて、B部の多い病巣程容易に軟化し易く、A部の多い程影響を受け難いと考えられる。又一方、抗結核剤の併用によつて毛細血管の新生と共に肉芽形成が促進せられ、乾酪物質の軟化融解と共に吸収治癒機転が生ずるのである。

以上のことから考えると、寺松等の所謂層状構造が病巣全周に亘つて完成された病巣では、前述したような刺戟療法とてもその効果を期待し得難いのではなからうか。併しながら前述したように切除肺材料からみた所見では、これ等層状構造が病巣全周に亘つて完成していることは、特に小葉大以上の病巣では極めて稀であつて、何れかの部分にB部と思われる部分が証明される。最近化学療法が施行されるようになってからこの傾向が特に強いようである。従つて、現今施行されている化学療法では余り効果の認められない場合でも、前述の「ツ」、「グ」或いは「コ」等の併用によつて新たな効果を期待し得るであろうと思われる。このような観点よりすれば、篠原<sup>42)</sup> 或いは Even<sup>7)</sup> 等のいう「コ」と抗結核剤の併用による慢性肺結核治療の可能性も決してないわけではない。

次に、SMのみを用いた対照群では何れも結核菌が多量に証明されたが、INH併用群では

何れも陰性であつたことは興味ある事実であり緒言に於いて述べたような理由と共に併用抗結核剤の選択に参考となるであろう。

さて、最後に本論文の実験結果が直ちにそのまま臨床的に応用し得るか否かについてであるが、これについては次のような疑問を生ずる。即ち、

1) 本論文の実験動物に対して用いた刺戟の量は非常に大量であるが、人体がこのような大量使用に耐え得るか否か。

2) 実験的肺結核の病巣特にその層状構造の性質が人体のそれと同一視し得るか否か。

3) 実施に当り何を基準として病勢判定をするか。等であるが、

1) 投与量の問題については人体の許容量については大体わかっているのであるから、その決定については左程困難はないと思われる。併し「ツ」のように個体の反応性に差の強いものではある程度の困難は予想される。且つその量で本実験に於けるような結果を得られるかどうかについては今後の検討を俟たなければ不明である。

2) 病巣の性質については人体のそれとは異なる点のあることは事実である。特にその層状構造については人体の完成されたそれ程強靱なものとは思われない。併し最近の切除肺材料より得た病巣は本実験の対照群に於ける程度の稍々不安定なものが大部分を占めている。従つてこの結果から人体に於ける変化を推測するも何等差支えないであろうと思われる。

3) 病勢判定についてはこれが或いは最も困難かとも思われるが、精密なレ線検査、赤沈及び一般状態の変化等を注意深く観察するならば、それ程の困難はないのではなからうか。併しながら、これとても絶対的なものではなく、細心の注意と今後の検討が望ましい。

## 結 論

1) 膠原線維層、メタクロマジア陽性物質並びに脂質層等によつて形成された寺松等の所謂層状構造によつて被包された乾酪性病巣は、化学療法の効果も少なく、癒痕性治癒も望み難

い。従つてこのような病巣の癒痕性治癒をはかるには層状構造の破壊が必要である。

2) 病巣周囲に炎症性細胞浸潤を生じ、これがある期間持続するならば、その原因の細菌性と非細菌性とを問わず、この層状構造を破壊せしめ得る可能性がある。

3) 「ツ」による病巣反応を一定期間持続して惹起せしめると、病巣の滲出化並びに拡大を来し、線維層の膨化と共に乾酪部の軟化融解を来す。INHを併用すると肉芽形成著明となり、吸収治癒の機転が出現する。

4) 「コ」投与によつて線維増生は阻止され病巣は稍々滲出性の傾向を帯びて来る。併し一旦形成された層状構造即ちA部は殆んど変化を受けない。これに反してB部には血管の増生、細胞浸潤がみられ、壊死部では軟化融解の傾向が著明となる。INHを併用するとその傾向は更に促進せられるが、一方肉芽形成による治癒機転も著明ではないが生じて来る。

5) 「グ」は少量では線維被包化を促進するようと思われるが、大量では「コ」使用群によく似た所見を呈する。併し線維への影響及び肉芽形成はより強力である。INHと併用すると血管増生及び肉芽形成の傾向が特に著明である。

6) 寺松等の所謂層状構造の崩壊過程は、先ずB部に血管の充血拡張と共に多くはそれを中心とした細胞浸潤が生じ、これが次第にA部内層又は病巣内部に向つて波及し、長期間この変化が持続すれば線維の膨化、変性遂には壊死に到るのであると思われる。従つて、層状構造が全周に亘つて完成しているような場合には極めて変化は受け難いと思われる。併しながら、幸か不幸か切除肺材料より得られた病巣、特に小葉大以上の病巣では層状構造が全周に亘り完成されていることは極めて稀であり、且つ最近では本実験に於ける対照群程度の病巣が大部分を占めるので、本論文に述べた刺戟療法応用の価値は十分存在するものと見做して差支えないと思われる。

7) 従つて、これ等の刺戟療法も病巣形成後なるべく早期に実施すべきであつて、晩期に到り層状構造形成が増加するに従つて、その効果

も次第に減じ且つ長期に亘つて実施しなければならなくなるであろう。特に「コ」の場合にこの感が深い。ある程度の被包化がある場合「コ」或いは「グ」よりもむしろ「ツ」・INH 併用の方が期待が持てるのではなからうかと思われる。

8) 尙、本療法の臨床への応用に当つては慎重な検討を要すると思われる。特に「コ」・INH 群にて出血傾向が非常に著明なことは十分注意せねばならないことであろう。今後の研究の成果を俟つ次第である。

### 文 献

- 1) 青木正和他；結核症に対するコルチコステロイドの影響に関する研究，第33回日本結核病学会総会シンポジウム(4)，1958
- 2) Babos, J.M. ; Effect of ACTH, SM and therapy used both in same time on experimental pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tbc.*, 67-2, 1953
- 3) Baldwin, R.B. et al ; Tuberculosis, Lea & Febringer, Phila., 1927
- 4) Billimoria, R. B. et al ; Cortisone and chemotherapy in pulmonary tuberculosis, *Ind. J. Tbc.*, 76-1, 1957
- 5) Callmette, A. et al ; *Ann. Inst. Past.*, 15-1, 1909., abstracted by Rich. A.R.
- 6) Cratia, A. et al ; *Ann. Inst. Past.*, 38-1, 1924 abstracted by Rich.A.R.
- 7) Even, R. et al ; Cortisone therapy in tuberculosis, *Rev. Tbc.* 19-12
- 8) 藤田彰信他；肺結核に対する刺戟療法，特にACTHと抗結核剤との併用療法について，第33回結核病学会総会シンポジウム(4)，1958
- 9) 藤本恒男他；実験的肺結核症に及ぼすコルチゾンの影響，*日病会誌*，45-3，1956
- 10) 五味二郎；Cortisoneと感染症，*ホルモンと臨牀*，2-6，1954
- 11) Guttstadt, A ; *Das Wirksamkeit des Koch'schen Heilmittels gegen Tuberkulose*, *Ergänz. Bd., Klin. Jahrb., Berlin.*, 1891
- 12) Hamburger, F. et al ; *Die Tuberkulose des Kindes*, *Frenz. Deutiche*, Vienna, 1957
- 13) Holt, L.E. et al ; *Diseases of Infancy and child*, D. Appel-on-Century Co., New York, 1940
- 14) 林直敬；結核とコルチゾン，*日臨結核*，16-9 1957
- 15) 今村荒男；ツベルクリン皮膚接種の海溟に及ぼす影響，*結核*，1-3，1923
- 16) Karlson, A.G., ; Influence of Cortisone on the therapeutic effect of SM on experimental tuberculosis in guinea pig., *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clinic.*, 27-23, 1953
- 17) Kettle, E.H. ; The demonstration by the fixation abscess of the influence of silica determining B tuberculosis infection, *Brit. I. Exp. Path.*, 5-1, 1924
- 18) 香川輝正；化学療法後の遺残肺病巣に対する切除術の適応，*日胸外会誌*，4-9 1956
- 19) 河崎弘；SMの結核化学療法に及ぼす旧ツベルクリン併用の影響に関する実験 *胸部疾患*，1-4 1957
- 20) 木村良知他；強力ネオミノファゲンCの実験的肺結核症に及ぼす影響，*結核診療*，10-3 1957
- 21) 木村良知他，実験的結核性空洞に及ぼす強力ネオミノファゲンCの影響，*結核* 32-7 1957
- 22) Krause, A.K. ; Environmental factors in tuberculosis, *Am. Rev. Tbc.*, 4-3, 1919
- 23) Krause, A.K. ; Factors in the pathogenesis of tuberculosis, *Am. Rev. Tbc.*, 30-2, 1934
- 24) 熊谷朗他；副腎皮質ホルモン代謝とグリチルリチン，*日本臨牀*，15-7 1957
- 25) 熊谷朗他，グリチルリチンの作用の本態に関する研究，*日本臨牀*，15-3 1957
- 26) 栗栖明他；Cortisone並びに強力ネオミノファゲンCのアルテュス現象抑成作用機序に対する考察，*最新医学*，9-9，1954
- 27) Menkin, V. ; Fixation of bacteria and particulate matter at the site of inflammation, *J. Exp. Med.*, 53-2, 1931
- 28) Morgan, T.E. et al ; Influence of Cortisone and S.M. on the experimental pulmonary tuberculosis in rabbit, *J. Bact.*

- 67-3, 1954
- 29) 宮林美福; 未発表
- 30) 小原幸信; 充実空洞の研究, 結核, 33—6  
1958
- 31) 岡田久; ツベルクリン脱感作についての研究, 結核予防会研究業績, 1—11951
- 32) Paraf, G. et al ; Presse médicale 59-11,  
abstracted by N. Hayashi
- 33) Piere-Bourgeois et al ; Rev. de la Tbc, 16  
-10, 結核文献抄録速報より引用
- 34) Pondorf, W. ; Die Heilung der Tuberkulose und ihre Mischinfektion durch Kutanimpfung, IIte auflage, 1923
- 35) Rich, A. R. ; Pathogenesis of tuberculosis Charles C. Thomas Publscher, Springfield, 1951
- 36) Rich, A.R. ; Inflammation in resistance to infection, Arch. Path. 22-1, 1936
- 37) Roads, C.R. et al ; The pathology of experimental devmal pneumococcus infection in rabbit, J. Exa. Med., 56-2, 1936
- 38) Rume, D. et al ; Activation of pulmonary tuberculosis during predonine therapy, Am. Rev. Tbc. 76-1, 1957
- 39) Schwartzmann, G. ; Phenomenon of Local Tissue Reactivity, Paul. B. Hoeber, Inc., New York, 1937
- 40) 柴田整一; Cortisone, ACTH 並びに強力ネオミノフェーゲンCの Fossmann Anaphylaxy に及ぼす影響, アレルギー, 6—4 1957
- 41) Simon, N. et al ; Die Wirkung von Cortisone auf die Tuberkulose in Modelversuch, Schweitz. Zeitscher, TbK. 14-2, 1958
- 42) 篠原研三; 結核性疾患の副腎皮質ホルモン療法, 日臨結核, 16—9, 1957
- 43) 進藤留二他; グリチルリチンの破傷風毒素抗毒作中和作用に及ぼす影響, アレルギー, 2—6, 1954
- 44) Sors, C. et al ; Rev. de la Tbc., 18-6, 結核文献抄録速報より引用
- 45) Stewart, F.W. Observation on focal tuberculin hypersensitiveness in an infected organ previous to a general sensitization, Am. J. Path. 1-2, 1925
- 46) 鈴木三郎他; 肺結核に ACTH の化学療法を使用した1例について, 通信医学, 7—4, 1955
- 47) 高橋智広他; 下垂体副腎系と結核症, 天竺鼠の実験的肺結核症に対する Predonisolone と SM との併用効果について, 第33回日本結核病学会総会シンポジウム(4)1958
- 48) 寺松孝他; 乾酪巣の軟化融触機転, 特にその生化学的並びに組織化学的検討, 肺, 3—2 1956
- 49) Turiaf' J. et al ; Paumon 12-12, abstracted by K. Shinohara
- 50) Wanzer, S.H. et al ; Influence of ACTH and SM on the experimental pulmonary tuberculosis in rabbit, I. Bact., 67-3, 1954
- 51) Wells, H.G. et al ; The Chemistry of Tuberculosis, Williams & Willkins Co., Baltimore, 1932
- 52) Woods, W.B. Jr. ; The action of type-specific antibody upon the pulmonary lesions of experimental pneumonia, I. Exp. Med. 73-2, 1941
- 53) 山本利雄他; 未発表
- 54) 吉田昇; 肺結核腫に及ぼす化学療法についての臨牀的, 病理学的並びに細菌学的研究, 肺, 3—2, 1956
- 55) 吉沢惟維, 結核菌体及びツベルクリン成分の結核の進行に及ぼす影響, 実験医学雑誌, 6—1