

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, グリチルリチン等の影響を中心として

〔第1篇〕 肺結核病巣に及ぼす非特異性炎症の影響

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)

目 次

緒 言
第1章 刺戟療法の歴史と本法の再検討の 必要性について
第2章 肺結核病巣に及ぼす非細菌性非特 異性炎症の影響
第1節 実験材料並びに実験方法
第2節 実験成績
第3節 本章小括

第3章 肺結核病巣に及ぼす細菌性非特異 性炎症の影響
第1節 実験材料並びに実験方法
第2節 実験成績
第3節 本章小括
第4章 綜括並びに考按
結 論

緒 言

最近, 化学療法の発達に伴い肺結核の化学療法に於いても, 病巣の瘢痕性治癒といった根治的な面が重要視されるようになって来た。そして, 優秀な抗結核剤の登場とその普及とによつて, 前述の治療目標に到達する症例が増加している反面, それ等優秀な抗結核剤を以てしても尙十分な治療効果の招来されないものも存在しており, 特に最近では, 耐性の獲得と相俟つて化学療法無効例も著明な上昇線を辿りつつある。

そこで, これ等化学療法無効例を検討した結果, それ等の病巣は病巣被膜を中心とするかなり特殊な性状を示す3層の層状組織によつて被包されており, この層状組織が病巣の瘢痕化並びに化学療法の効果を阻碍していることが寺松等⁴⁸⁾によつて明らかにされている。従つて, このような病巣を瘢痕性治癒に到らしめるには, 前述の層状組織を破壊しておく必要があると考えられる。

これ等層状組織は脂質, 膠原線維及びメタクロマジア陽性物質等で形成されかなり強靱な

ものではあるが, これとても生体組織である以上, 全く破壊し難いものとは考えられず, 又何等かの方法によつて破壊し得られるならば, それと共に化学療法を併せ行うことによつて化学療法の効果を一層増強せしめ, 瘢痕性治癒に到らしめることも決して不可能ではないと思われる。

そこで, 著者は家兎に実験的肺結核症を作成せしめ, これにSMを一定期間投与してある程度病巣の被包化をはかつた後, これに対して種々の刺戟を与えてそれ等が寺松等の所謂層状組織を破壊し得るものか否かを検討し, 更に一方に於いては抗結核剤を平行して投与し, 病巣の瘢痕性治癒の可能性を検討した。

先ず, 第1篇に於いては非特異性炎症を惹起せしめるものとして硝酸銀及び苛性ソーダ等腐蝕作用を有する化学薬品及び一般化膿性細菌として葡萄状球菌を使用した場合にそれ等が病巣の層状組織に及ぼす影響を述べ, 第2篇に於いては比較的特異性を有するツベルクリン, 第3篇に於いては膠原線維の形成に影響を与えると考えられるホルモン並びに薬剤として, コーチ

ゾン並びにグリチルリチンを用いて夫々が病巣の層状組織に及ぼす影響を検討した。そしてツベルクリン、コーチゾン並びにグリチルリチンの場合にはそれ等単独の場合と抗結核剤を併用した場合を併せ検討した。尙、その際併用する抗結核剤としては、既に宮林等²⁹⁾によつて癥痕性治癒を促進するといわれている INH を選んだ。

これ等の成績から著者は寺松等の所謂層状組織の崩壊過程を検討し得たと考えている。

第1章 刺戟療法の歴史と本法の再検討の必要性について

Koch によつて肺結核に対するツベルクリン療法が報告せられてから、ツベルクリン注射或いはレントゲン照射等による所謂刺戟療法が注目をあびて、一時は非常な賞讃を受けたのであるが、旧病巣の再燃、シユーブ等の副作用が多い為に次第に顧みられなくなり、現在に於いては殆どど行われなくなつてゐる。ふり返つてこれ等従来の刺戟療法の報告を検討してみると、本療法では病巣の硬化という面が強く採り上げられており、病巣周囲浸潤等の出現は出来得る限り最少限度に止めるべく努力されている。即ち、従来の刺戟療法の目的は病巣被膜をより強靱なものとし、寺松等の所謂層状構造をより完成せしめることにあり、従つて病巣の癥痕化を期待したものではなく、被包化による安定化を企図したものといえよう。これは當時に於いては優秀な抗結核剤がなく、所謂シユーブに対する治療対策をたてることが不可能であつたことに起因しているものと思われる。

併しながら、優秀な抗結核剤の発見されている現在、これ等の変化が致命的なものとなるとは考え難い。むしろ従来最小限度に抑えるべく努力されて来た病巣周囲浸潤が適当な期間存続するならば、寺松等の所謂層状組織が如何に強固であつても、それが生体組織である以上壊死に陥入るのは明らかであり、従つてそこに現今の優秀な抗結核剤を併用するならば、病巣全体の癥痕性治療の招来も期待し得ないとはいえないと思われる。それであるから、たとえ現在の化学療法では癥痕化が招来され難いような病巣

でも、前述したように刺戟療法と抗結核剤の併用によつて、化学療法の効果を一層増強せしめることも決して不可能ではないと思われる。このように考えて来るならば、刺戟療法は従来と全く観点を變えて抗結核剤との併用という観点から、改めて検討の要があると思われる。

このような考えに基いて緒言に述べたように非特異性炎症、ツベルクリン、コーチゾン並びにグリチルリチン等が夫々病巣の層状組織に及ぼす影響を検討したのである。

第1篇に於いては、非特異性炎症が乾酪性肺病巣に及ぼす影響を検討したが、これは肺結核が結核菌以外の感染に起因する気管支炎又は肺炎等によつて、屢々悪化或いは再燃を来すことがあり、従つて非特異性炎症の結核病巣に及ぼす影響を検討するの必要を感じたからである。

非特異性炎症を惹起せしめるものとして硝酸銀並びに苛性ソーダを使用したのは、両者何れも組織の壊死を招来し、前者は凝固壊死を形成せしめるのに反して後者は融解壊死を形成せしめると思われたからである。

又、一般化膿性細菌として葡萄状球菌を採用したのは、これが通常口腔内に認められる細菌であるということによつてゐる。勿論、肺炎双球菌等の使用も考えられたが、その基本的な早期炎症像に於いては両者の間に根本的な差異を生ずると思へなかつたので、便宜上葡萄状球菌を使用したのである。

尙、この種の実験に於いては、長期に亘つてこれ等を使用することは困難であつたので、本篇に於いてはこれ等の刺戟によつて生ずる炎症が結核病巣の層状組織にどのような影響を与えるかを検討するに止め、INH との併用効果の検討は行わなかつた。

第2章 肺結核病巣に及ぼす非細菌性非特異性炎症の影響

第1節 実験材料並びに実験方法

実験材料；体重 3kg 前後の成熟家兎

病巣作成法；加熱殺菌した牛型菌 5mg を滅菌流動パラフィン 0.5 cc に浮遊せしめ、これを5～7日間隔にて数回皮下接種を行い、ツベルクリン 反応陽性 となつたことを確かめてか

ら、牛型生菌 1mg を滅菌流動パフィン 0.5cc に浮遊せしめ、これを肋間腔より肺内に注射した。そして約 1 カ月後病巣の作成されたのを確認してから、SM を体重 1kg 当り 10mg を毎日 2 カ月間投与し一応病巣の安定化をはかった。

実験方法；実験家兎群を 3 群に分ち、各々 3 羽ずつとし

第 1 群；無処置（対照群）。

第 2 群；2.5%硝酸銀を開胸して 0.5cc ずつ病巣周囲に注入した（硝酸銀注入群）。

第 3 群；2.5% 苛性ソーダ溶液を第 2 群と同様の方法にて注入した（苛性ソーダ注入群）。

夫々を各々 2 週間後に屠殺して病理組織学的に比較検討した。組織学的検査法としてはヘマトキシリン・エオジン重染色並びにワン・ギースン氏染色法を用いた。

第 2 節 実 験 成 績

対照群

肉眼的所見；周囲肺組織とは明確に境界された結核腫であつて、空洞形成は認めない。

顕微鏡的所見；第 1 図に示すように典型的な乾酪巣構造を示している。即ち、病巣の中心部は壊死に陥入り変性した細胞核及び核破壊物質を以て充たされ、一部に乾酪化が認められる。その外側は密な細胞浸潤層で好中球並びに類上皮細胞等で構成せられ一部に変性崩壊の像が認められる。人体の結核性乾酪巣と異なり好中球の参加の多いことが特徴である。その外層に細胞の少ない薄い層があり、次に線維芽細胞、リンパ球及び単球等による細胞浸潤層があり、最外層を膠原線維層が囲繞している。膠原線維は大部分規則正しく病巣を輪状にとり囲んでいるが、一部分ではその走向が規則正しい配列を示さない部分があり、このような部分では細胞浸潤も比較的多い。周囲健康肺組織と病巣との境界は比較的鮮明であるが、尙周囲浸潤の消褪しない部分もみられる（第 1～3 図）。

硝酸銀注入群

肉眼的所見；硝酸銀注入部は灰白色の凝固壊死を示し、周囲組織から明瞭に区別されている。その境界は極めて鮮明で病巣部と明確に区

別されている。

顕微鏡的所見；硝酸銀注入部の肺組織は全く壊死に陥入っているが、肺胞構造をそのまま残しており、その中に好中球の滲出が著明である。併し周囲肺組織との境界は極めて鮮明であり、炎症は何れも病巣部まで達していなかつたので、残念ながら病巣への影響は検討し得なかつた。

苛性ソーダ注入群

肉眼的所見；苛性ソーダ注入部は壊死に陥入り注入部及びその周辺部には出血が著明にみられたが、病巣部に空洞の形成はなかつた。

顕微鏡的所見；苛性ソーダ注入部は肺胞構造を止めず均質にエオジンにより染色され、融解壊死を起している。周辺部の肺胞構造も膨化し壊死に陥入り正に融合せんとするような所見を呈し、その中に好中球の滲出が極めて著明である。一部に於いては病巣部の被膜にもこの融解が及び、その為被膜は破壊せられ細胞浸潤が及んでいるが、未だ病巣の軟化融解は認められない（第 4 図）。

第 3 節 本 章 小 括

以上述べたように、本章に於いては実験的に作成した肺結核病巣に対して、その周囲肺組織に純化学的刺戟による無菌性炎症を惹起せしめてその影響を観察したが、酸注入群に於いては注入部に組織の凝固壊死と共に好中球の滲出がみられた。併し、その壊死及び炎症は注入部にのみ局限せられ、病巣部まで波及しなかつた為に病巣部に対しては何等影響がみられなかつた。

これに反して苛性ソーダ注入群に於ける壊死は融解壊死であつて、周囲に次第に波及するような様相を呈し、炎症も瀰蔓性に拡大する傾向を示している。そして病巣の一部には被膜の破壊と共に炎症性細胞浸潤が病巣内部に及んでいる部分もみられる。これは単に炎症のみの影響だけでなく、苛性ソーダそのものの作用も直接及んでいるものと思われる。尙病巣内部に炎症性細胞浸潤が波及しているにもかかわらず軟化融解のみられないのは、炎症惹起後日が浅い為

であろうと思われる。

第3章 結核病巣に及ぼす細菌性非特異性炎症の影響

第1節 実験材料並びに実験方法

実験材料並びに病巣作成法は前章の通りである。尙使用家兎は前章同様3羽である。

実験方法；前章に述べたと同様の方法にて、葡萄状球菌 5 mg を生理的食塩水 0.5 cc に浮遊せしめてこれを注入した。尙対照群は前章に於けるそれと同一のものである。

第2節 実験成績

対照群の所見は前述の通りである。

菌液注入群

肉眼的所見；病巣と健常肺の境界は稍々不鮮明であるが、空洞形成や出血傾向等は認められない。

顕微鏡的所見；菌液注入部には好中球滲出による炎症性細胞浸潤がみられるが、苛性ソーダ注入群程強度でなく且又組織の壊死もみられない。この細胞浸潤は膠原線維の配列不規則な部分より病巣内部に波及しているが、膠原線維層の変性傾向及び壊死部の液化は認められない（第5～6図）。

第3節 本章小括

病巣周囲に惹起せしめた化膿性炎症の影響として、これ等炎症性細胞浸潤が膠原線維層の内部まで波及している像がみられたが、膠原線維には変性或いは消失等の崩壊像はみられず、又壊死部の液化もみられない。これは前章に於けると同様炎症惹起後短期間な為であり、この炎症が長期に互り存続するならば線維の変性崩壊を来すことも十分考えられる。併しながら、短時日中にこれ等炎症性変化が吸収されてしまうならば、殆んど変化を及ぼすこともないであろうと思われる。

第4章 総括並びに考按

感冒或いは肺炎等肺の炎症に際して、既存の結核病巣が増悪又は拡大し易いということは古

くから多くの人々によつて唱えられている。即ち Baldwin 等⁸⁾ は局所の偶発性感染の結果結核病巣が再燃し、多少の差はあつても病巣の速やかな拡大の原因となる。インフルエンザ、気管支炎及び肺炎は少くとも10%に於いて結核の悪化に関係があるといつており、Holt¹⁴⁾ Hamburger¹²⁾ 等も夫々肺結核病巣周囲に起つた炎症が結核感染の拡大を助長する傾向があると述べている。Krause¹⁶⁾ に到つてはかなり十分被包化され、比較的静止状態にある病巣でも急性炎症によつて急に充血し、その為刺戟を受けて再発することがあるといつている。

著者の実験に於いては明らかな病巣の増悪はみられなかつたが、菌液注入群ではその炎症性細胞浸潤が病巣内部まで侵入していることから考えると、この変化がある期間持続すれば被膜の崩壊、壊死部の軟化融解に伴い、病巣の拡大悪化が予想せられる。

では、このような増悪又は拡大は何故起るのであろうか。炎症の初期に於いては局所からの淋巴流の著るしい増加と共に、組織間隙を通る組織液の動きが著るしく増加する。この為結核菌がこの炎症性浮腫の拡大する波にのつて組織間隙を横断し、淋巴管内に入る為であると Rich³⁵⁾³⁶⁾, Rhoads³⁷⁾, Krause¹⁷⁾ 等はいつており、Woods⁵³⁾ も結核菌が肺炎の原因となる化膿菌と同様、滲出液の動きによつて肺胞内を通じて拡がる為であるとしている。又 Rich³⁶⁾ は病巣の線維性被包化の程度が結核病巣の拡大を左右する因子の1つであるともいつている。

これ等の見解よりすれば、肺炎等の肺の炎症によつて結核病巣が悪化するには病巣内外の交流が必要である。即ち、換言すれば前述のような層状組織によつて一応内外の交流が遮断されていたものが、炎症の為にこの阻碍構造が破壊若しくは疎となつて、内外の交流が自由に行われるようになった為病巣の拡大又は増悪が起るのである。

本篇の実験に於いても、苛性ソーダ注入群では苛性ソーダそのものの直接作用によるものもあろうが、膠原線維層の崩壊と共に好中球が多数病巣内に侵入し、菌液注入群では膠原線維そ

のものに変性はないが、その配列の不規則な部分より多核球が病巣内部に侵入していて、このような変化が持続すれば何時かは線維層も崩壊し内外の交通が自由になるであろうということは想像に難くない。従つてこれに伴つて乾酪巣の軟化融解、病巣の滲出化及び拡大も当然考えられる。この時期に強力な抗結核剤を併用すれば、寺松等の所謂層状組織によつて被包されたままの病巣と異なり、その効果も遙かに強力なものとなるであろうと考えられる。

結 論

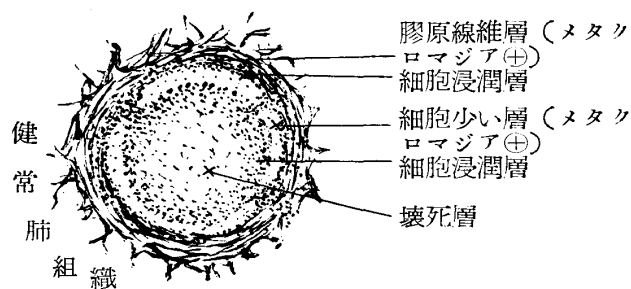
家兎に作成した実験的肺結核症に於いて、その病巣の周囲肺組織に非細菌性並びに細菌性非特異性炎症を惹起せしめ、その影響を検討した結果次のような結論を得た。

1) 硝酸銀溶液注入群では注入部に凝固壊死を生じ、その周囲に炎症を生ずるが限局性で病

巣部まで影響がみられなかつた。

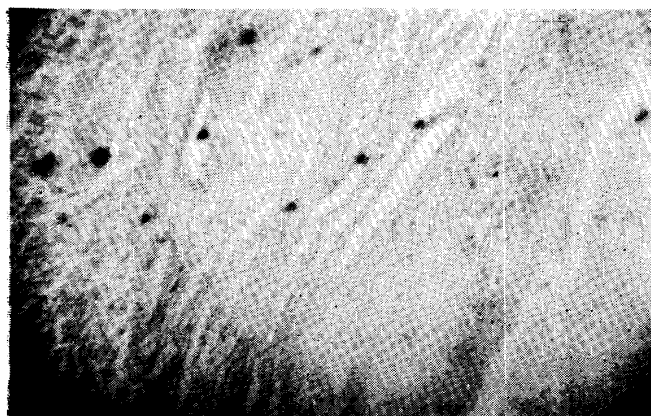
2) 苛性ソーダ溶液注入群では注入部に融解壊死を生じ、炎症は硝酸銀溶液注入群に比し瀰蔓性で、病巣周囲の層状組織は破壊せられ好中球の侵入が著明である。

3) 菌液注入群では病巣周囲の炎症性細胞浸潤は病巣内部及び膠原線維層内部に波及している。この細胞浸潤は膠原線維の配列不規則な部分より侵入するように思われる。尙病巣の軟化融解は未だ認められない。



第 1 図

第2図 対照群 H.E.

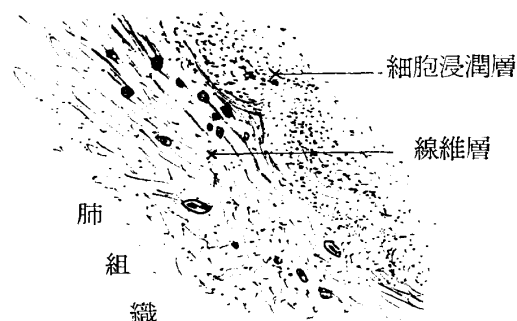
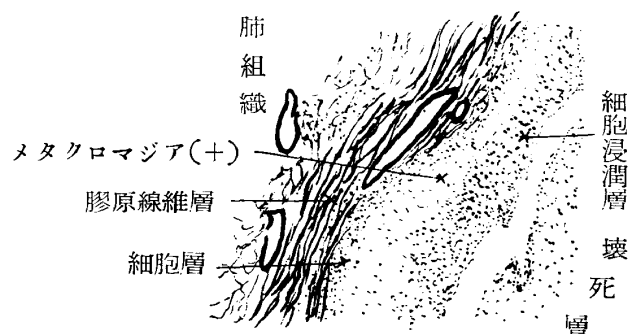


線維の配列規則正しい部分、病巣の境界鮮明

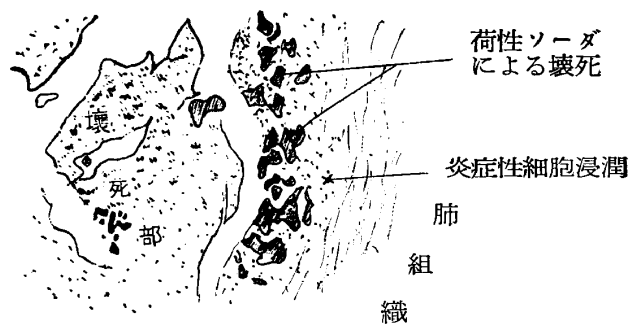
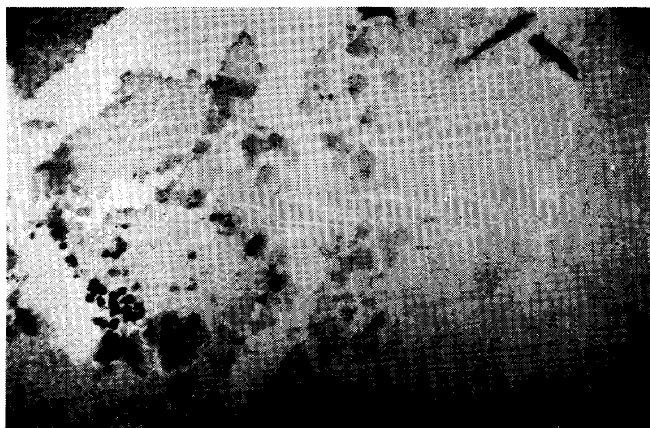
第3図 対照群 H.E.



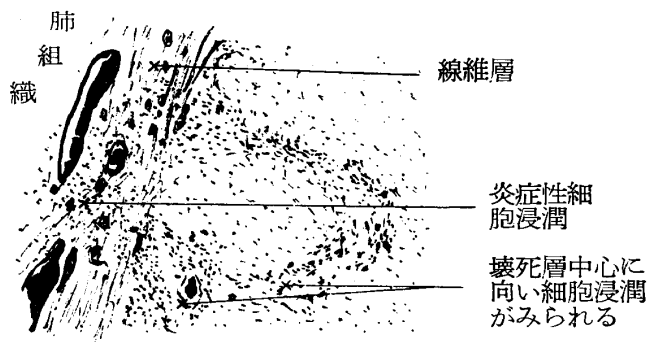
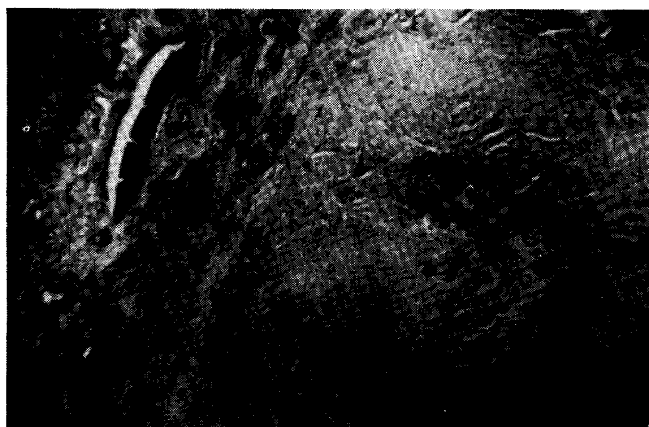
線維の配列不規則な部分、線維の走向不規則で血管及び細胞浸潤が多い。



第4図 苛性ソーダ注入群 H.E.

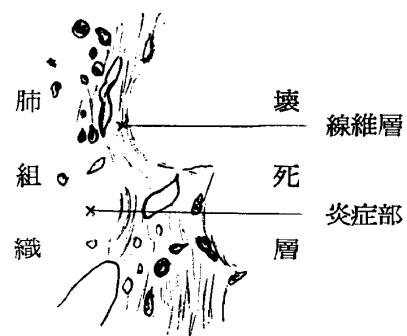


第5図 菌液注入群 V.G.



線維層及びその外側は血管豊富でその周囲に細胞滲出著明

第6図 菌液注入群 H.E.



病巣壁に血管の拡張，充血，細胞浸潤みられるが，病巣に変化はない。