

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2篇〕 肺結核病巣に及ぼすツベルクリンの影響

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 実験材料並びに実験方法

第2章 実験成績

第1節 病巣部の病理組織学的並びに組

織化学的所見

第2節 病巣部の細菌学的所見

第3章 綜括並びに考按

結 論

緒 言

第1篇に於いては化学薬品や一般化膿性細菌によつて惹起される，非特異性炎症が肺結核病巣に及ぼす影響を検討したが，本篇に於いては比較的結核に特異性を有するツベルクリン（以下「ツ」と略記）によつて惹起される病巣反応が，肺結核病巣に対してどのような影響を齎らすかについて検討する。

Koch によつて，肺結核に対する「ツ」療法が報告されてから，「ツ」療法は非常に注目をあび多くの人々によつて試みられたが，旧病巣の再燃等所謂シェーブ様の滲出性変化の増強を認めることも少なくなく，その為にその使用法によつては非常な危険性を伴うことも多く，次第に顧みられなくなり，現在では殆んど行われなくなつたのである。

肺結核患者に対して「ツ」を繰り返し注射すると，程度の差こそあれ，病巣周辺部に炎症が惹起せられると共に，抗体スペクトラムのかなりの部分に脱感作が認められるに到る。その為に，病巣内結核菌に由来する抗原と生体組織中の抗体によつて惹起される抗原抗体反応は，比較的起り難くなることが多く，病機の鎮静をみることがある反面，過度の病巣周囲浸潤が招来されたならば，それによつて生じた壊死の為に

乾酪部の拡大，或いは乾酪部の軟化融解による空洞化等によつて却つて悪化する場合もあるわけである。

併しながら「ツ」によつて惹起せられた病巣周囲浸潤の個体に及ぼす影響が現今の優秀な抗結核剤の使用下に於いては，必ずしも毎常致命的なものとなるとは考え難く，しかも第1篇の緒言でも述べたように，かかる病巣の周囲浸潤によつて寺松等の所謂層状組織が破壊せられたり，或いはその形成が阻碍せられて新鮮な肉芽の発達の為の契機となれば，それは禍転じて福となし得ることといわねばならない。

このような観点に立脚して，「ツ」によつて特有の病巣反応を惹起せしめて，結核病巣周囲の層状組織の変化を検討すると共に，緒言に述べたような理由で INH を併用した群をも作成し，併わせてその影響をも検討した。

第1章 実験材料並びに実験方法

実験材料並びに病巣作成法は第1篇第2章に於いて述べた通りである。

実験方法；実験家兎を3群に分ち各群3羽ずつとし，

第1群；無処置（対照群）。

第2群；100倍「ツ」液 1.0cc 宛2週間毎に注射（「ツ」単独使用群）。

第3群；第2群に INH 50mg 毎日併用（「ツ」INH 併用群）。

とし、各群共に2カ月後に屠殺し、それ等の病理組織学的、組織化学的並びに細菌学的所見を比較検討した。即ち、病理組織学的には第1篇と同様、組織化学的検査としては脂質に対するスダンⅢ染色、Caに対してはアリザリンSによる染色を行い、メタクロマジア染色としては2%メタ磷酸処理後 pH4 でトルイジン・ブルーによる染色を行った。細菌学的検索は結核菌のみについて行った。即ち、組織切片に対してアエリン・フクシンによる加温染色を行うと共に、病巣の一部をとりこれを磨碎して小川培地に培養し、その一部は塗抹標本を作成してチール・ネールセン氏法による結核菌染色を行った。

第2章 実験成績

第1節 病巣部の病理組織学的並びに組織化学的所見

対照群

肉眼的所見並びに病理組織学的所見は第1篇第2章に述べた通りである。その組織化学的所見を加えるならば、メタクロマジア陽性物質は膠原線維層の基質並びにその内側の細胞浸潤の少ない層に認められるが、その程度はそれ程強度のものではない。線維配列の不規則な部分には明瞭には証明されない。

脂質は全般的に非常に少なく、均質に少量認められるのみであり、Caは中心壊死部に炎症の激しかつたと思われる部分に核崩壊部に一致して顆粒状に証明される（第7、8図）。

「ツ」単独使用群

肉眼的所見；対照群にみられなかつた空洞の形成があり、病巣と周囲肺組織との境界は少々不鮮明である。

顕微鏡的所見；空洞に接して乾酪物質が最内層にあり、次いで好中球及び類上皮細胞浸潤層があり、好中球は対照群に比較してかなり多く、脂質も少々多いようである。その外側のメタクロマジア陽性層は認められず、その外層は多核球及び単核球より成る細胞浸潤が著明で、その間に膠原線維が蜂窩状をなして形成されて

いる。しかし変性崩壊の像は余り著明でない。同時にこの部分は拡大充血した血管が豊富でその周囲には軽度の出血が認められる。又細胞浸潤及び血管は膠原線維の走向不規則な部分に特に著明なようである。

これに接する肺組織も浮腫状を呈し、細胞浸潤も多く、血管の拡張充血と共に軽度の出血傾向も認められる。併しながら病巣内部に対して非特異性肉芽の形成は認められない。即ち、周囲肺組織に向つて拡大且つ滲出化して行く傾向は大であるが、吸収治癒の機転は殆んど全く認められない。尚メタクロマジアは何れの層に於いても証明されず、Caの発現状態は種々である（第9～11図）。

「ツ」・INH 併用群

肉眼的所見；空洞の形成は著明で「ツ」単独使用群よりも更に高度であるが、比較的限局化の傾向が強いようである。

顕微鏡的所見；大部分のものは空洞に接して壊死部があり、その外層に好中球を主とした細胞浸潤があり、直ちに蜂窩状を呈せる膠原線維と多核球及び単核球より成る細胞浸潤層に接している。そして、この層から内部に向つて新生血管、線維芽細胞及び膠原線維等より成る肉芽組織の侵入像がみられる。

これに対して一部分のものでは、類上皮細胞層の外側に少々細胞の少ない層があり、その外層に膠原線維と共に単核球及び多核球の軽度浸潤を認め、この層より内部に向つて肉芽形成のみられるものもある。

周囲肺組織の血管新生及び出血傾向は「ツ」単独群より著明であるが、炎症性細胞浸潤は「ツ」単独群より軽度である。尚壊死層内部にも血管を中心とした多核球の滲出がみられる。

メタクロマジア陽性物質は全く証明されず、Caは「ツ」単独群と同様かなり著明なものから全く認められないものまであつて一定した傾向は認められない（第12～14図）。

第2節 病巣部の細菌学的所見

対照群；壊死部に著明に証明される。特に細胞浸潤層への移行部附近に最も著明で無数に認

められる。細胞浸潤層にも散見するが、メタクロマジア陽性層より外層では証明されない。組織からの塗抹並びに培養成績も陽性である。

「ツ」単独使用群；対照群と略々同様の所見を呈し壊死部特にその最外側部に最も著明であるが、細胞浸潤層より外側では証明されない。本群も組織よりの塗抹並びに培養成績は共に陽性である。

「ツ」・INH 併用群；3種の検査成績は何れも全く陰性である。

第3章 綜括並びに考按

大量の「ツ」を結核に感染している個体に注射すると、体内の何処にある病巣でもその周囲に炎症性反応を生ずる。即ち、病巣反応である。この反応は注射された「ツ」の量、吸収速度並びに個体の過敏性の程度によつて病巣反応は充血、壊死或いは出血を伴つた激しい炎症等種々の変化を生ずる。本篇の実験に於いても出血を伴う炎症がみられた。その原因についてはMenkin²⁷⁾ その他多くの人々⁵⁾¹⁷⁾²⁷⁾³⁵⁾⁵¹⁾のいう病巣部血管透過性の亢進、病巣部の過敏性の亢進⁴⁵⁾、或いはSchwartzmann現象の関与⁶⁾³⁹⁾等が考えられる。

而して、「ツ」注射に起因するこれ等の激しい周焦炎や壊死等は菌の拡散を助け、周囲の健康肺組織に病変を波及させることが明らかとなつて¹¹⁾いる。それ故に抗結核剤が発見せられる以前に於いては「ツ」療法は次第に用いられなくなつたのである。本篇の実験に於いても、「ツ」単独使用群に於いては病巣の軟化融解と共に周囲への拡大がみられ、吸収或いは癒痕化等の治癒への傾向は殆んど認められない。

Pondorf³⁴⁾、今村¹⁵⁾ その他多くの人々が臨床並びに動物実験に於いて好結果を得ている場合は何れも脱感作状態に於いてであり、強い病巣反応を惹起せしめた場合には何れも失敗に帰している。吉沢⁵⁵⁾、岡田³¹⁾等も脱感作状態に於いては好影響を認めているが、病巣反応が強い場合は病変の拡大悪化を来すといつて¹¹⁾いる。これは本篇の実験結果とも一致している。

しかし「ツ」を使用した場合、たとえその結

果として病巣の悪化がみられるとしても、著者が作成したような結核病巣周囲の特異な層状構造はある程度変化を受けているようである。即ち、病巣周囲炎症が膠原線維層の内部まで波及して線維は疎となり、メタクロマジア陽性物質は消失し、壊死部の軟化融解を起している。そして外部へ拡大の傾向を示している。

ではその際抗結核剤を併用したならばどうであろうか。河崎¹⁹⁾は動物実験でSMとの併用を行い、「ツ」併用はSM治療に特に好影響を齎らさないといつて¹¹⁾いるが、山本⁵³⁾等は同様SMとの併用を行つてSMの効果を増強するような結果を得ている。

本篇の実験に於いては、「ツ」単独使用群では病巣の滲出化→拡大悪化の傾向がみられ、治癒傾向が全く認められないのに反して、「ツ」・

INH 併用群では「ツ」による層状組織の変化に加うるに、INHの抗菌作用による新たな炎症発生の抑制と共に著明な血管新生並びに肉芽形成が行われ、壊死部の軟化融解と同時に吸収治癒機転が生じている。更に又、「ツ」・INH 併用群で膠原線維そのものは現在では余り変化しないがこの状態が長く持続すれば崩壊するような状態にあること、結核病巣の特異性肉芽層と認められる部分が減少していること、本群に認められる肉芽組織は非特異性炎症の癒痕部に認められるような良性のそれに近いということ及び病巣に結核菌の認められないこと等を併わせ考えるならば、これ等の処置によつて癒痕性治癒を営み得る機会のあることを示していると考えてもよいのではなからうか。その場合空洞化が著明なことも治癒への一過程であり、しかもその組織像よりみて「ツ」単独使用群の場合とはかなり異なるものと考えるべきではなからうか。併しこの程度の層状構造は決して人体に於けるそれと同程度に強靱なものとは考えられず、従つてこれを以て直ちに人体の場合も同様であるとは考えられない。

次に、脂質が著明に出現しないのは本篇の実験のみならず後述の実験全体を通じて一致した所見であり、これは病巣作成法に原因があるのではないかと考えている。即ち、本法のように

して作成した病巣は小原³⁰⁾等が指摘しているように、人体の結核病巣とは異なり好中球の参加が多く単球の参加が著明でない。脂質の出現はこの単球の出現に左右されることが多い。従つてこのような病巣には脂質の出現が少ないのであろうと考えられる。

Caの出現状態の異なるのは個体の過敏性及び病巣の性状等によつて病巣反応が異なり、従つて病巣の滲出性変化の程度も異なる為であり、滲出性変化の高度な場合には比較的著明にCaの沈着が生じ、緩徐であつた場合には余り生じなかつたのであろうと思われる。

結 論

家兎に実験的肺結核症を作成せしめ、

- 1) 100倍「ツ」液 1.0cc ずつ2週間毎に注射
- 2) 上記使用法に INH 50mg を毎日併用を行い、比較検討した結果次の結論を得た。

1) 「ツ」単独使用群では病変は対照群より高度で、空洞化、滲出化並びに拡大の傾向が強い。これに反して「ツ」・INH 併用群では空洞

化は更に著明であるが、周焦炎はより軽度であり、拡大悪化の傾向は余りみられない。

2) 両群共に層状組織中にメタクロマジア陽性物質は証明されず、膠原線維層は線維自身には余り変化は認められないが、その間に炎症性細胞浸潤の波及が認められる。

3) 「ツ」単独群に於いては治癒傾向が殆んど認められないが、「ツ」・INH 併用群では壊死部に向つて血管新生及び肉芽形成が著明で、吸収治癒の傾向が認められる。

4) 脂質は両群共に対照群と大差はない。

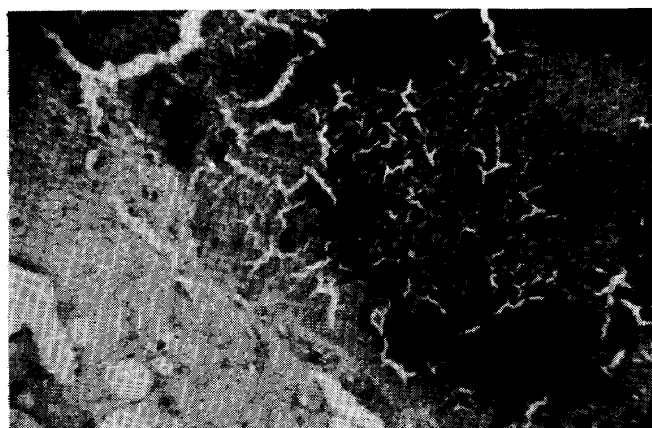
5) Ca出現状態は両群共に種々である。

6) 結核菌所見は「ツ」単独使用群が対照群と大差がないのに反して、「ツ」・INH 併用群では著明な改善がみられる。

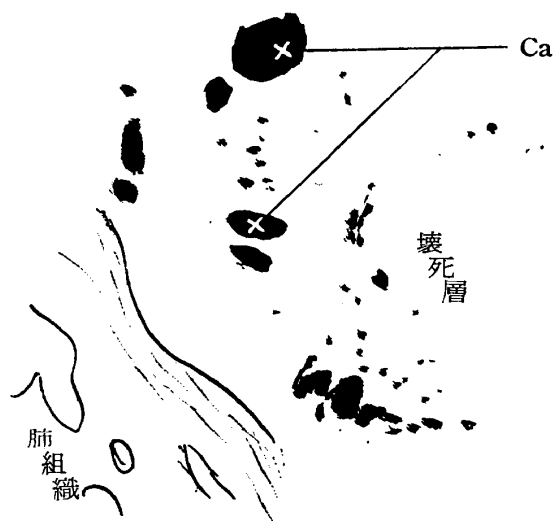
7) 出血傾向が「ツ」・INH 併用群に於いて比較的著明である。

8) 従つて、陳旧性病巣に対する「ツ」・INH 併用による刺戟療法はかなりの期待を持ち得るであらうと考えられる。

第7図 対照群 Ca.



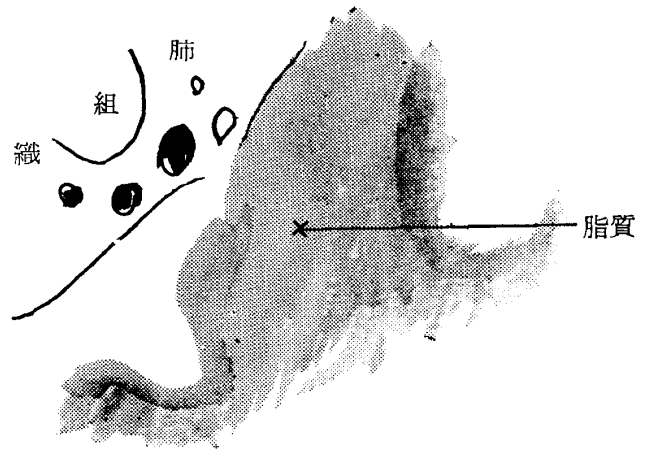
壊死層にみられるが余り著明でない



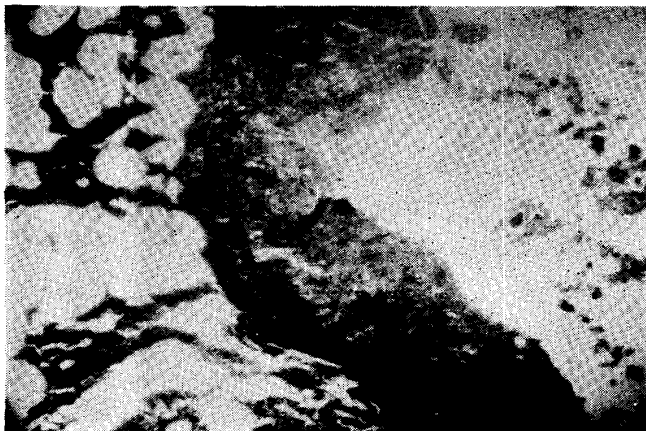
第8図 対照群 脂質



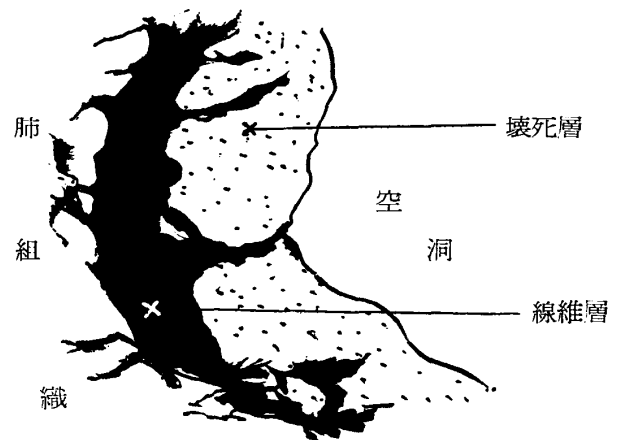
少量少々瀰蔓性に証明される



第9図 「ツ」群 V.G.



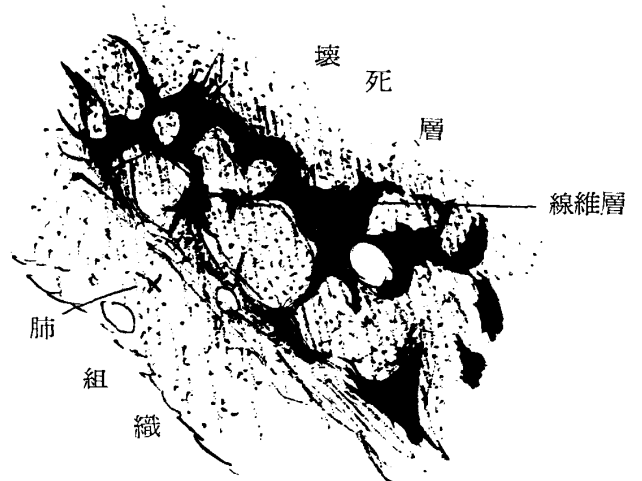
線維層より病巣中心に向つて細胞浸潤がみられる



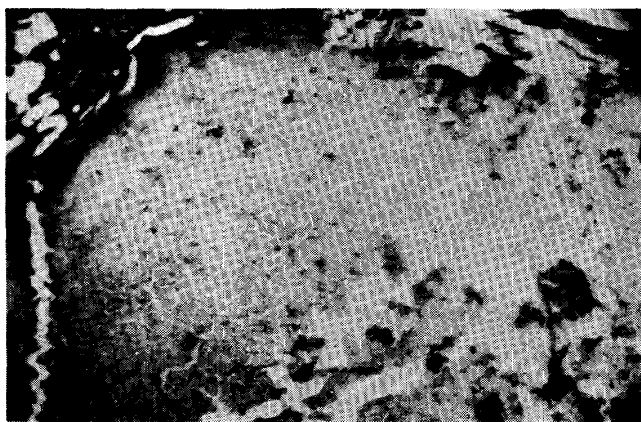
第10図 「ツ」群 V. G.



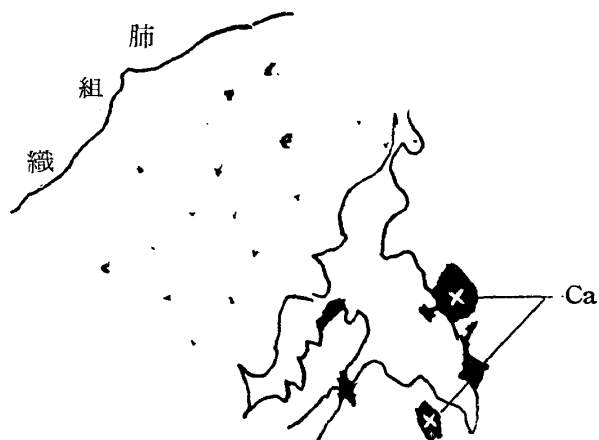
周囲肺組織に細胞浸潤多く、線維層も蜂窩状を呈し細胞浸潤が多い



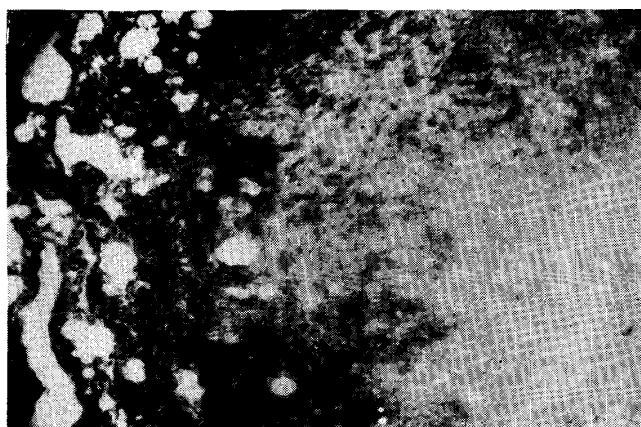
第11図 「ツ」群 Ca.



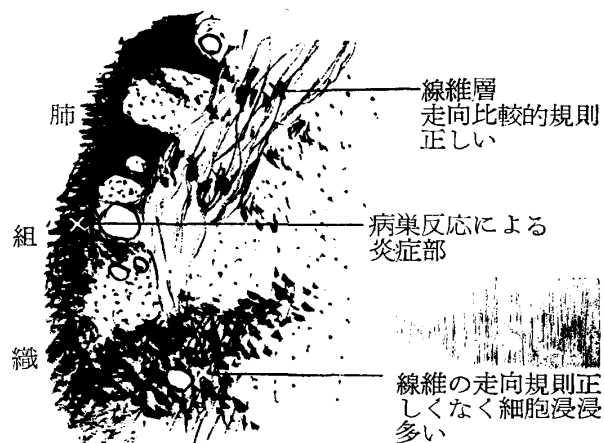
壊死層に散見するが少い



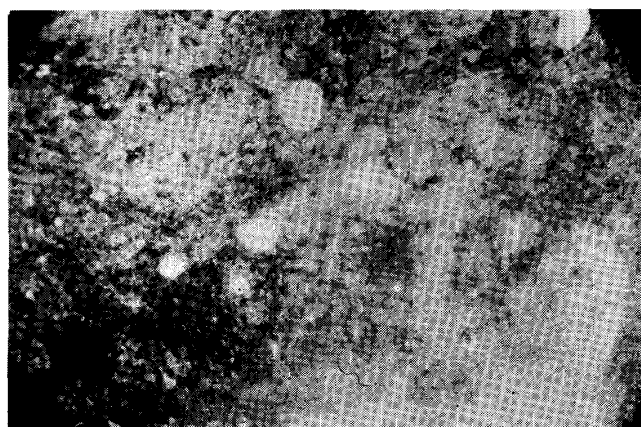
第12図 「ツ」・INH 併用群 V. G.



病巣周囲の炎症部より中心部に亘って細胞浸潤及び線維形成がみられる



第13図 「ツ」・INH 併用群 V.G.



線維配列不規則な部分, 線維の走向は乱れて全く不明である

第14図 「ツ」・INH 併用群 Ca.

