

結核進展の解釈に関する実験的研究

第二編 結核における組織アレルギーと組織変調との関係

国立療養所春霞園（院長 工藤敏夫博士）

鴨志田正五

（指導 京大医学部第三内科 前川孫二郎教授）

（昭和 26 年 11 月 20 日受付）

第一章 緒言

著者は屢に、実験的に結核菌による重感染を行い、初感染局所に高度の滲出性病変の発生を認め、これを組織アレルギー（以後「ア」と略）の見地から考察するとともに、一般に人体結核症の発生及び進展に対しても同様の解釈が可能であることを示唆し、これを第一編に報告した。しかし、上記実験に見られる高度の結核病巣の形成はその際に必ずしも組織「ア」を必要とせずして、結核菌なる組織障害性因子の累加に基因するものではなからうかという疑念の余地が存する。すなわちこの際一般には抗原抗体反応を基調としない緒方³⁶⁾の提唱する広義の Schwartzman（以後 Sh と略）現象（Sh 型組織反応）或いは Apitz³⁷⁾の主張する組織変調（Umstimmung）が重要な意義を有するのではないか。この点を明らかにする目的にて著者は第一編の実験に使用したと同一の結核菌浮游液を用い同時にツベルクリン（以後ツと略）液その他の結核特異性因子を対照として、これ等による Sh 現象³⁸⁾の型式に基く組織変化を追求し、これを既述の組織「ア」性変化と比較検討する可く、つぎの実験を行つた。

第二章 実験方法〔表 1 参照〕

第 1 表 実験方法

群別	処置	前処置法	間隔	再処置法	再処理後生存日数
I	F 株		24 時	F 株 1,100 mg (1.0cc) 右頸静脈内注入	14—28 日
II	1/1000 mg		24 時	同死菌 1,100 mg (1.0cc) 右頸静脈内注入	28 日
III	(0.1cc)		24 時	10 倍ツ (1.0cc) 右頸静脈内注入	28 日
IV	右肺内注入		24 時	同ツ炭粉吸着液 (1.0cc) 右頸静脈内注入	28 日
V	右肺内注入		24 時	10 倍人血清 (1.0cc) 右頸静脈内注入	28 日

300g 内外の健常な海狗約 20 匹を〔表 1〕の如く 5 群に別け、各試験の右肺を人型菌 Frankfurt 株 1/1000mg にて初感染後 24 時間目に、それぞれ再処置を行い、その際、同生菌、同加熱死菌、ツ液、ツ炭粉吸着液、人血清等を血行性に注射した。生菌浮游液はこれを型の如く作製、統いてこれを 80°C にて、1 時間加熱して死菌浮游液を作製した。ツ液は伝研製ツ原液を生食にて 10 倍に稀釈したものにして、これを滅菌炭末に吸着したもの

をツ炭粉吸着液として使用した。人血清は肘静脈より採血した血液を分離し、これを生食にて 10 倍に稀釈したものをを用いた。注射方法及び観察方法は第一編記載の方法に従つた。ただ実験期間中寒冷に遭遇し、不慮の死亡が多発し、試験頭数減少の結果、遺憾ながら病変の長期に亘る観察が不可能であつた。

第三章 実験成績〔表 2, 3 参照〕

(1) 第 1 群 所見

i) No.41—No.42：肉眼的に各肺葉とも軽度に暗赤色を帯び腫大は著明でなく、一般に軽度の硬変を呈し割面において稍々気容を減少している。各肺葉とも著明

第 2 表 肉眼的所見

群別	動物番号	再処置法	再生処置後日数	肺		肺門淋巴腺		脾	
				右	左	右	左	腫大	病変
I	41	生菌	14 日	+	+	+	+	+	±
	42	1/1000mg		+	+	+	+	+	±
	43	静注	28 日	+	+	+	+	+	+
	44			+	+	+	+	+	+
II	45	死菌	28 日	±	±	+	+	+	±
	46	1/1000mg 静注		±	±	+	+	+	±
III	47	10 倍稀釈ツ液	28 日	+	+	+	+	+	±
	48			+	±	+	+	+	±
IV	49	同上ツ炭粉吸着液 1cc 静注	28 日	+	+	+	+	+	+
	50			+	+	+	+	+	+
V	51	10 倍稀釈人血清 1cc 静注	28 日	+	+	+	+	+	+
	52			+	+	+	+	+	+

な乾酪巣その他結核性変化を認めない。これを鏡検するに一般に主として小静脈を中心として多核白血球を主とし、これに単球及び淋巴球その他小円形細胞を混じた瀰漫性の細胞浸潤を認める。浸潤部には可成り多量の菌が一部撒布性に、一部小聚落を成して存在し過半はなお原形を保持している。肺胞壁は腫大・肥厚・鬆粗化を来し、

肺胞壁、肺胞等には漿液性、纖維素性滲出液の滯留を認め、毛細血管小静脈等は高度に拡張し、赤血球及び硝子様物質充満し、一部は為に血栓形成を呈する。血管壁は腫大・膨化・破壊等を示し、壁の内外には多核白血球その他の浸潤を認めるが、一般には動脈の障碍は軽度である。肺胞及び肺胞間質に出血巣の形成を認め、気管支壁においてはカタル性病変、すなわち上皮細胞脱落・破

見もこれと大同小異である。

(2) 第Ⅱ群 (No.45—No.46) 所見

いずれも各肺葉は軽度の腫大を呈し、小数の黄白色の結節が散在している。ただし、著明な出血斑、乾酪巣等を認めず、又剖面においても極めて気容に富む。これを検鏡するに、主として小静脈を中心として多核白血球を主に、単球及び淋巴球その他小円形細胞を混じた結節状の

細胞浸潤を認める。該部には結核菌の撒布を認めるが、多くは被染性を減弱している。浸潤細胞に若干の核破壊、核融解等があるが、高度の乾酪性変化は呈していない。小静脈及び毛細血管の充盈、拡張、内腔の硝子様物質による血栓形成、壁の破綻を認める。周囲の肺胞組織は一般に障碍軽度にして、壁の肥厚、細胞浸潤等は殆んどこれを欠く。ただし、血管壁の破綻による肺胞内、肺胞間質への出血が軽度に存在する。

(3) 第Ⅲ群 (No.47—No.48) 所見

一般に各肺葉は黒褐色を呈し、軽度の腫大及び硬変を認める。剖面は気容に乏

しく、血液に富む。各肺葉は殆んど平等に、粟粒大、黄白色の結節の撒布を認める。これを検鏡するに、各肺葉は著明な毛細血管、小静脈の拡張、充盈を呈し、広範囲の肺胞及び肺胞間質の出血が認められる。特に No.47 右内下葉に著しい。静脈壁の膨化、破綻、内腔の赤血球及び纖維素性硝子様物質による閉塞、血栓形成を認める。一般に瀰蔓性に特に血管周囲において、濃厚な多核白血球及び淋巴球その他小円形細胞の細胞浸潤を呈し、浸潤細胞にはエオジン嗜好性白血球を多数混じている。なお著明な結核結節或いは乾酪巣を発見しない。勿論左右の肺葉の病変に本質的な差を認めない。

(4) 第Ⅳ群 (No.49—No.50) 所見

各肺葉は第Ⅲ群と同様に、褐色調を帯び、一般に軽度の硬変を認めるが、腫大は著しくない。各試験就中 No.49 において軽度に隆起、硬変を呈する病変部散在するも、剖面にて観察するに、病変は極めて表在性であり、深部に波及していない。これ等は第一編にて観察した同時期に認められる乾酪巣と異り、その拡り、及び硬結の程度は遙かに軽度である。これを検鏡するに、肉眼的所見に比し組織学的所見は比較的軽度である。各肺葉は上

第3表 組織学的所見

動物番号	罹患肺	気管支節変	充血	浮腫	出血	血管栓形式	血管周囲炎	浸潤程度	類壊死	乾酪化	空洞形成	結核菌	病巣部の細胞					
													多核白血球	エオジン	単球	淋巴球	巨細胞	
41	右下	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	±	-	-	卍	-	卍	+	+	卍	-
	左下	+	卍	+	卍	+	卍	卍	-	-	-	卍	-	卍	+	+	卍	-
43	右内下	+	+	+	卍	+	卍	卍	-	-	-	+	-	卍	卍	+	卍	-
	左下	+	+	+	卍	+	卍	卍	-	-	-	+	-	卍	+	+	卍	-
45	右中	+	+	±	±	+	+	+	-	-	-	±	±	卍	卍	+	+	-
	左中	+	±	+	±	+	±	+	±	-	-	+	+	卍	±	卍	+	-
47	右内下	+	卍	卍	卍	卍	+	卍	-	-	-	+	-	卍	卍	+	±	-
	左下	+	卍	+	卍	卍	+	卍	-	-	-	±	-	卍	卍	+	±	-
49	右下	+	卍	+	卍	+	卍	卍	-	-	-	+	±	卍	卍	+	+	-
	左下	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	±	卍	卍	+	+	±
52	右下	+	卍	卍	卍	卍	+	卍	+	-	-	+	+	卍	卍	+	+	-
	左上	+	+	卍	+	卍	卍	+	-	-	-	+	-	卍	+	+	+	-

壊・粘膜下組織の膨化及び細胞浸潤内腔における分泌物の増加等を認める。No.41 の右下葉においては浸潤細胞の核の不鮮明化、融解を伴う軽度の類壊死を認めるが、一般には乾酪化は著明でなく、また左右両肺葉の間には病変に著明な差は認められない。

ii) No.43—No.44: 各肺葉は軽度に暗赤色を呈し、腫大、気容の減少を呈する。殊に No.43 の右内下葉に著しく、該葉は軽度の硬結を呈する。各肺葉には多数の黄白色の結節が撒布しているが、著明な乾酪巣は表面及び剖面において発見せられない。No.43 右内下葉を検鏡するに、No.41, No.42 と同様に、小血管を中心として全肺葉に瀰蔓性に細胞浸潤を認める。細胞は多核白血球を主とし、これにエオジン嗜好性白血球・単球・淋巴球その他小円形細胞を混じている。結核菌は顆粒状をなして散在し、一部は肺胞内及び肺胞間質の多角形乃至橢円形の核を有する大円形細胞に喰取せられている。小静脈の拡張、鬱血及び纖維素性血栓形成、周囲の多核白血球、小円形細胞浸潤等高度の障碍が認められる。一部には出血巣が存在する。ただし、広範な単球浸潤、著明な乾酪性変化等、結核に特有な変化は高度ではない。他肺葉の所

記諸動物におけると同様、毛細血管、小静脈の拡張、充盈を認め、一部は破綻し、肺胞その他に多量の出血を呈している。また、肉眼的に認められた病変部に相当しては、主に小静脈を中心として、多核白血球及び淋巴球その他小円形細胞を主とした細胞浸潤を呈している。一部には大円形細胞、単球等を混じり、これ等は顆粒状を呈した結核菌及び炭粉末を嚥取している。動脈の病変は軽度、反之、静脈は赤血球及び硝子様物質による血栓形成を認め、壁の膨化、細胞浸潤及び破綻等を呈している。しかし、各肺葉には著明な結核性変化特に乾酪化等を認めない。

(5) 第V群 (No.51—No.52) 所見

一般に各肺葉は腫大、硬変等を呈せず、剖面においては極めて気容に富む。ただ No.52 の両側下葉は軽度に硬変を呈している。一般に各肺葉には粟粒大、黄白色の結節が少数宛散布し、該結節は孤立性の硬結物にして、周囲は比較的健常な肺組織に圍繞せられている。これを検鏡するに、各肺葉の肺胞壁において、多核白血球及び淋巴球その他小円形細胞の軽度の浸潤を認め、毛細血管の拡張を呈する。しかし、その程度は以上のものより軽度である。ただ、一部においては、小静脈を中心として巣状に可成り濃厚な浸潤を呈し、該部には出血、血管障碍、血管周囲組織における漿液様物質の滲出等が認められる。また、No.52 右下葉その他に見られる結節は組織学的にも結核結節の造構を呈し、多核白血球・単球・淋巴球及び周囲における纖維芽細胞の増殖及び纖維形成を呈している。該部にはなお、出血が著明に認められる。中心部には結核菌が顆粒状をなして存在する。その附近には、一部類壊死塊の形成があるが、著明な乾酪化は呈していない。しかし、一般には、各肺葉の病変における結核性病変は極めて軽度である。

第四章 総括並びに考察

曩に著者が第一編に報告した重感染実験の際、局所組織に滲出性乾酪性変化を惹起せしめた過程は該実験に使用した材料と注射の間隔から考察し、Sh 現象³⁸⁾の原型に属さないものであることは明らかである。しかし他方 Aptz³⁷⁾の主張する組織変調、緒方³⁶⁾の提唱する Sh 型組織反応なるものすなわち、非特異的な組織障病性因子の累加として表現せられる過程が結核進展に対し「ア」と比肩し、如何なる役割を演じているかを再検討する為、最も激烈な変化の期待せられる Sh 現象の反応型式を中心として本編の実験を行つたのである。由来 Sh 現象は Gratia et Linz³⁹⁾、Gross⁴⁰⁾、Hanger⁴¹⁾、青柳⁴²⁾等によれば、一種の抗原抗体反応に基づくと考えられているが、現在一般には、Sh の所説の如く、出血及び壊死を主症状とする非特異的な反応と信ぜられている。Sh は皮内注射に因つて生ずる局所皮膚の炎症が本現象の発現と密接な関係を有するか否かを検索し、局所の準備は皮膚の炎症

と何等関係なく、ただ細菌濾液のみによつて行われる特殊の変化なりと結論している。他方、結核と Sh 現象との関係については、結核菌はチフス菌、大腸菌等と異り、その培養濾液中の Sh 現象に対する活性因子の存在は不定であるか、たとい存在するもその能力は極めて弱いとせられている。小林⁴³⁾の抗酸性菌培養濾液に対する実験によれば、人型・鳥型・牛型結核菌・BCG 等は總べて、Sh 現象の発現能力を有するとされ、また市販「ツ」は発現能力を有するも、発現率は極めて低く、結核菌培養濾液中の発見物質は「ツ」とは異なるという。Oelrich⁴⁴⁾も同様の見解を有し、Nasta⁴⁵⁾は「ツ」にては本現象を発現せしめ得ず、大腸菌の如き、有効性細菌の濾液を反応因子に使用したが成功せずと。渡辺・三角⁴⁶⁾、Freund⁴⁷⁾もまたこれを認め、ただ結核海狸においては陽性に発現したという。林⁴⁸⁾は細菌感染に対する Sh 濾液の影響、特に滝沢・岡林⁴⁹⁾等は結核に対する Sh 濾液の影響を実験的に研究した。就中、滝沢・岡林等は結核感染 24 時間前及び 30 分前に Sh 濾液の濃厚液を静脈内注射して前処置した時は感染後 1 週間の観察において、病勢の滲出性傾向強く、病巣は乾酪性肺炎の状を呈し、反之、Sh 濾液の稀薄液の場合は、病巣は寧ろ治癒的傾向を呈するという。これ等の実験成績よりして、緒方は、結核は炎症性疾患に対し、抗原抗体反応とは直接関係のない Sh 現象の示唆する非特異的な過程、すなわち氏の所謂 Sh 型組織反応が影響を与える可能性を強調している。しかし、この点に関しては曩に Apitz が内被細胞に対する影響を重視し、組織変調 (Umstimmung) として表現したことと一致している。しかし、これ等は糸穗体肺炎の発生に際し、Ahlström が附加的因子として重視した Staphylo toxin 或いは広義には Klinge 一派、すなわち Kaiserling、Mathies⁵⁰⁾ が腎臓炎の発生にその神経の切除を試み、Knepper⁵¹⁾等が各種の機械的な刺戟を加えることにより、「ア」を局在化せしめんと試みた事実と実験の方式として同一の範疇に属するものとい得よう。しからば、かかる組織変調は結核の発生及び進展に対し重要な意義を有するものであろうか。著者はこの点を解明する為、上記実験を実施したのであるが、その際かかる機転が最も効果を発生するべく思考せられる準備注射と惹起注射との間隔を 24 時間とする Sh の原型に則り、結核生菌による Sh 型組織反応 (緒方) を実施した。同時に惹起注射として別に加熱死菌・ツ液・ツ炭粉吸着液、対照として人血清の静脈内注射を実施し、結核進展に対する影響を追求検索したものである。その結果より按ずるに、観察期間が短期に過ぎた憾みは存するが、なお曩に実施した組織「ア」実験群と同一観察期間、同一菌量を以てする Sh 型組織反応において、著明な乾酪性病変を発生せしめ得なかつた。況んや、左右両肺間の著明な病変の差は望み得べくもなかつた。すなわち、結核病巣の

発生及び進展に対しては、かくの如き広義の組織変調は実験成績に見られる如く、血管系統の障碍を介して、間接的に何等かの影響を及ぼすことを全然否定することは不能ではあろうが、直接には重大な意義を有するものではなく、組織の「ア」化、それに伴う抗原抗体反応が Doerr⁵²⁾の如く、組織細胞に即して行われることにより、始めて著明な病変を呈するものであり、これを組織「ア」の表現像として把握して始めて正鵠な理解が可能であるといふことができる。また加熱死菌・ツ液・ツ炭粉吸着液・人血清を以つてする Sh 型組織反応の何れにおいても同様に、著明な結核性滲出性過程は肉眼的及び組織学的に証明できず、ただ出血、毛細血管、小静脈の壁の膨化・破綻・血栓形成・血管壁及びその周囲における多核白血球及び小円形細胞浸潤等、稍々高度の血管障碍を認めたと過ぎなかつた。但し、ツ炭粉吸着液を注射した場合に浸潤が稍々高度であるが、これは山中⁵³⁾の実証した如く炭粉が網内系を填塞することが、反応に影響を及ぼしたものと考えられる。要之、以上の実験成績より逆に、第一編において既述した組織「ア」実験群に認められた初感染肺葉に於ける高度の乾酪性病変は全く斯くの如き Sh 型組織反応或いは組織変調と呼ばれる過程を除外し、「ア」に由来する組織反応として把握すべきものと断ずる外はない。

第五章 結 論

1) 著者は曩に第一編において観察した高度の組織アレルギー性結核病巣の発生に際し、非特異的な組織障害性因子の累加、すなわち、広義の Schwartzman 現象の有する意義を明らかにし、同時に結核進展の際における組織アレルギーと組織変調 (Apitz) との関係を明らかにする為、海猿約 20 匹を使用し、実験的肺結核症を追求検索した。

2) 実験に際しては Schwartzman 現象の原型に則り最初一側肺葉に初感染を実施し、24 時間後に、血行性に重感染を行い、両側肺を比較対照しつつ病変の進展状況を観察した。

3) 本実験に際しては、同一菌量及び同一観察期間を以つてするも、組織アレルギー実験群において認められた高度の滲出性、乾酪性病変 (第一編参照) を惹起することを得ず、また初感染肺葉と他肺葉との間に病変の差を認め得ない。

4) 肉眼的に著しい結核性病巣を認めず、病理組織学的には、出血・滲出液の漏出・小静脈壁の膨化・破綻・血管周囲の多核白血球及び小円形細胞浸潤、血栓形成等稍々高度の血管障碍を認める。

5) 惹起注射として加熱死菌・ツ液・ツ炭粉吸着液・人血清を使用した際も血管障碍を主症状とし、高度の結核病変は認め得ない。

6) 以上の所見より、曩に第一編において観察した高

度の滲出性、乾酪性病巣の発生及び進展に対しては、組織のアレルギー化が重大な意義を有するものであり、単なる組織障害性因子の累加に基く組織変調は直接には左程重要な意義を有するものではない。

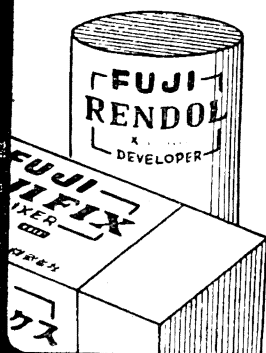
参 考 文 献

- 1) Pirquet: München Med. Wochenschr., 53, 1457, 1906.
- 2) Ranke: Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 119, 201; 297, 1916.
- 3) 千葉・所沢: 結核初感染の臨床的研究, 保健同人社, 東京, 昭23.
- 4) Koch: Dtsch. Med. Wochenschr., 3, 101, 1891.
- 5) Römer: Beitr. z. Klin. d. Tbk., 11, 79, 1908.
- 6) Bieling u. Schwartz: Verhand. d. dtsh. path. Gesells., 25, 234, 1930.
- 7) 武田・新保: 結核, 20, 208, 昭17.; 21, 251, 昭18.
- 8) 葉: 日本病理学会誌, 26, 74, 昭11.; 27, 336, 昭12.
- 9) 前川: 血液学会討議報告, 第一輯, 214, 昭23.
- 10) 前川: 診断と治療, 36, 91, 昭23.
- 11) 前川等: 日本内科学会誌, 38, 177, 昭24.
- 12) 前川: 日本臨床, 8, 863, 昭25.
- 13) 前川・服部・熊谷: 日本血液学会誌, 13, 263, 昭25.
- 14) 前川: 日本臨床, 9, 351, 昭26.
- 15) 鈴木: 日本循環器学誌, 13, 50, 昭24.
- 16) 岡: 結核, 10, 39, 昭7.
- 17) Heimbeck: Kl. Wochenschr., 8, 1206, 1929.
- 18) 熊谷: 第十回日本医学学会誌, 63, 昭13.
- 19) Malmros u. Hedvall: Tbk. Bibl., 68, 1938.
- 20) Assmann: Erg. gesamt. Tbk-f., 1, 115, 1930.
- 21) Redeker: Beitr. z. Klin. d. Tbk., 59, 588, 1924.
- 22) Krause: Am. Rev. of Tbc., 14, 211, 1926.; 15, 137, 1927.
- 23) Klinge: Beitr. z. path. Anat., 83, 185, 1929.
- 24) Auer: J. of. exper. med., 32, 427, 1920.
- 25) Arthus: Comptes rend. Soc. d. Biol., 55, 817, 1903.
- 26) Landsteiner: The specificity of serological reactions, Charles C Thomas, 1936.
- 27) 佐多: 結核, 3, 529, 大14.
- 28) 岡: 結核, 4, 299, 大15.
- 29) Boquet et Nègre: Ann. L'inst. Past., 11, 1926.
- 30) 佐々木: 日本衛生学誌, 11, 77, 大4.
- 31) Berger: Verhand. d. dtsh. path. Gesells., 30, 5, 1937.

- 32) 岡：東京医学会誌，43，208，昭 4。
 33) Ghon: Verhand. d. dtsh. path. Gesells., 19, 143, 1923.
 34) Schürmann: Beitr. z. path. Anat., 81, 568, 1929.; 83, 551, 1930.
 35) 天野：肺の結核の諸型相と其の構造，永井書店，大阪，昭 22。
 36) 緒方：血清学の領域から，河出書房，東京，昭 20。
 37) Apitz: Virchow's Arch., 289, 46, 1933.; 293, 1, 1934.
 38) Schwartzman: J. of exper. med., 48, 247, 1928.
 39) Gratia et Linz: Ann. L'inst. Past., 49, 131, 1932.; 50, 89, 1933.
 40) Gross: Cent. f. Bakt., 122, 96, 1931.
 41) Hanger: Proc. soc. exper. biol. a. med., 25, 230, 1927.
 42) 青柳：東京医学会誌，49，700，昭 10。
 43) 小林：日本微生物病理学誌，30，1447，昭 11。
 44) Oelrichs: Centr. f. Bakt., 122, 104, 1931.
 45) Nasta: Comptes rend. Soc. d. Biol., 109, 1307, 1931.
 46) 渡辺・三角：日本獣医学会誌，14，53，昭 10。
 47) Freund: J. of exper. med., 60, 669, 1934.
 48) 林：東京医学会誌，53，1053，昭 14。
 49) 滝沢・岡林：日本病理学会誌，30，354，昭 15。
 50) Kaiserling u. Mathies: Virchow's Arch. 295, 458, 1935.
 51) Knepper: Virchow's Arch., 294, 587, 1935.; 296, 364, 1936.
 52) Doerr: Handb. d. norm. u. path. Physiolog., 13. 650, 1929.
 53) 山中：大阪医専誌，6，177，昭 14。

富士X-レイフィルム

“富士X-レイフィルム”は増感紙感度に重点を置いて製造されていますから胸部撮影に最高の性能を発揮します。

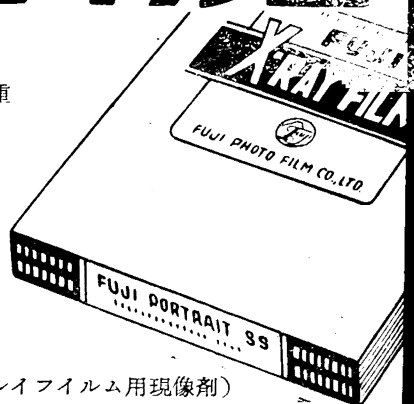


“レンドール”（富士X-レイフィルム用現像剤）

使用液：2,000 c.c

“フジフィックス”（富士酸性硬膜定着剤）

使用液：4,000 c.c



富士フィルム