

原 著

結核進展の解釈に関する実験的研究

第三編 結核特異性因子の組織アレルギーに及ぼす影響(その一)

国立療養所春霞園 (院長 工藤敏夫博士)

嶋 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

著者は曩に、結核の発生及び進展の際における初感染巣の意義を強調するとともに局処に発生する組織アレルギー(以後「ア」と略)が極めて重要な意義を有することを実験的に解明した。さらにこの過程は Schwartzman 現象類似の非特異的な組織障害性因子の累加に基く、いわゆる組織変調等の範疇に属するものでなく、組織に侵入した結核菌が細胞 Phosphatid (以後「フォ」と略)と結合し、これを抗原として局処に発生した「ア」抗体が該局処に抗体素因を賦与しその結果成起せられた「ア」性変化に基くものであることを第一編及び第二編において詳述した。

さらに著者はかかる組織「ア」性変化に対し、再処置法再処置量(又は菌量)、菌体成分等が如何なる影響を及ぼすものであるかを吟味し、その成果を基礎として、組織「ア」発生条件又は要約をこの方面から規定しようと試みた。

第二章 実験方法及び実験成績

第一節 実験 その1

1) 実験方法

0.9 内外の健全な海猿 12 匹を選定し、これを〔第 1 表〕の如く各群に別ち、各試獣の右肺に人型菌 F 株¹/₁₀₀₀ mg を注入しこれを感作後、2 週間目に死菌、ツベルクリン(以後ツと略)液、ツ炭粉吸着液の一定量を静注し、一定期間後これ等を剖検観察し、対照と比較した。他の

第 1 表 実験方法

群別	処置	前処置法	間隔	再処置法	再処置後生存日数
本実験群	I			F 株加熱死菌 ¹ / ₁₀₀₀ mg (1cc)右頸静脈内注入	14日
	II	F 株		10倍ツ液(1cc)右頸静脈内注入	
	III	¹ / ₁₀₀₀ mg (0.1 cc)	14日	同上ツ液炭粉吸着液(1cc)右頸静脈内注入	
	IV	右肺内		10倍稀釈人血清(1cc)右頸静脈内注入	
	V	注 入			
対照群					前処置後14—28日

実験方法は総て、第一編及び第二編記載の方法によつた。(第 1 表参照)

2) 実験成績 [第 2, 3 表参照]

1) 第 I 群(No. 61, 62) 所見: 各肺葉は軽度に暗赤色を帯び、やや腫大、硬変を呈するもなお、かなり気容を保持し、各肺葉には少数の粟粒大の結節が撒布しているが乾酪性病巣その他著明な結核性変化を認めない。これを検鏡するに、瀰漫性に多核白血球・単球・淋巴球その他小円形細胞等の細胞浸潤を認める。浸潤は肋膜下に密にして、静脈周囲に著明、気管支周辺の淋巴腺附近にも同様に認められる。該淋巴腺は肥大及び細胞の新生、増殖を呈している。他方、瀰漫性の充血及び出血、軽度の纖維素析出及び滲出液の潴留があり、血管系統においては、毛細血管の拡張・破綻・静脈壁の腫大・水腫様鬆粗化・小円形細胞浸潤を認める。血管内腔の赤血球及び硝子様物質による狭窄或いは、血栓形成を認める。各肺葉にお

第 2 表 肉眼的所見

群別	動物番号	再処置法	再処置後生存日数	肺		肺門淋巴腺		脾腫大病変
				右	左	右	左	
I	61	死菌 ¹ / ₁₀₀	14日	+	+	+	+	±
	62	mg 静注		+	+	+	+	±
II	63	10倍ツ		+	+	+	+	+
	64	1cc 静注		+	+	+	+	+
III	65	同上ツ炭粉吸着液		+	+	+	+	+
	66	1cc 静注		+	+	+	+	+
IV	67	10倍稀釈人血清		+	+	+	+	+
	68	1cc 静注		+	+	+	+	+
V	69		前処置後14日	+	+	+	+	+
	70		前処置後14日	+	+	+	+	+
	71		前処置後28日	+	+	+	+	+
	72		前処置後28日	+	+	+	+	+

第 3 表 組織学的所見

動物番号	罹患肺	気管支病変	充血	出血	浮腫	血栓形成	血管周囲炎	浸潤程度	類壊死	乾酪化	空洞形成	結核菌	結節	病巣部の細胞				
														多核白血球	エジソン	単球	淋球	巨細胞
61	右下	+	+	+	±	+	+	+	-	-	-	+	±	+	+	+	-	
	左下	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	+	±	+	+	+	-	
63	右下	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	+	±	+	+	+	-	
	左下	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	
65	右上	+	+	±	±	+	+	+	±	-	-	+	+	+	+	+	-	
	左下	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	
67	右下	+	+	±	±	+	+	+	±	-	-	+	±	+	+	+	-	
	左下	+	+	±	±	+	+	+	-	-	-	+	±	+	+	+	-	
69	右下	+	+	+	±	±	+	+	-	-	-	+	±	+	+	±	-	
	左下	-	+	+	+	±	-	+	-	-	-	+	-	+	±	±	-	
71	右下	+	+	±	±	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	
	左下	+	+	±	±	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	

いては、結核結節の初徴を認め、構成細胞は類上皮細胞を主とし、多核白血球及び淋球を混じている。中心部は軽度の類壊死を示し細胞核はその輪廓が不鮮明化しているが乾酪化は著明でない。結核菌は顆粒状をなして肺胞間質に散在し一部は局処所在の大単核細胞に喰取せられている。

ii) 第Ⅱ群 (No. 63, 64) 所見：各肺葉とも着色・気容・硬度は見るべき変化なく、右肺を主とし少数の結核結節の撒布を認める以外は著明な乾酪性病巣を認めない。これを検鏡するに、一般に多核白血球を主とする細胞浸潤を静脈周囲に認め、又瀰漫性に出血その他血栓形成等の血管障害が認められる。一部には結核結節の初徴を認め、軽度の類壊死化を呈している。しかし高度の滲出性乾酪性変化は発見せられない。

iii) 第Ⅲ群 (No. 65, 66) 所見：各肺葉殆んど平等に少数の粟粒大より米粒大に及ぶ結核結節の撒布以外には著変は認められない。これを検鏡するに、第Ⅱ群と同様、毛細血管特に小静脈の拡張、充血を認め、赤血球及び硝子様物質による充塞・血栓形成等を見る。血管壁の腫大破綻を来し、一部に出血を認める。血管周囲には結節状をなして小円形細胞浸潤を呈し、又血管或いは小気管支に接して存在する淋球を中心とし結核結節の形成を認める。結核菌は多くは顆粒状をなして散在性に存在し大単核細胞に喰取せられている。又肋膜下においてはかなり密な瀰漫性の浸潤を認め、一部は細胞核の融解を呈しているのが見られるが高度の乾酪化は組織学的にいずれの肺葉にも発見し得ない。

iv) 第Ⅳ群 (No. 67, 68) 所見：肉眼的に上記諸動物の所見と大差なく、平等に撒布せられる結核結節以外は著明な結核病巣を認めない。これを検鏡するに同様に血管障害、血管周囲浸潤を認め、肺胞壁は細胞浸潤・滲出液等により肥厚し一部においては軽度の結締組織纖維増殖を呈している。血管周囲の細胞浸潤は一部結核結節の遺構を示している。一般には高度の細胞浸潤及び乾酪化を認めない。

v) 第Ⅴ群 (No. 69, 70, 71, 72) 所見：肉眼的に軽度の硬変及び気容の減少を認める。No. 69, 70 においては少数、No. 71, 72 においてかなり多数の粟粒大より米粒大に及ぶ結核結節の撒布を認め、やや右肺において著しい。これを検鏡するに No. 69, 70 においては肋膜下に近い小血管及び呼吸性小気管支を中心としてかなり高度に瀰漫性に多核白血球及び単球を主とする細胞浸潤を認める。一部は単球の数を増加し、結節形成の徴を示している。一般に血管は充血・壁の腫大・血栓形成を呈している。左右の肺葉の間には病変に著しい差が認められない。No. 71, 72 においては結節形成はさらに鮮明となり、その数は上記諸動物のそれより遙かに多数であり、中心部はかなり広く核融解の類壊死像を呈している。但し、周辺には淋球層を伴い、同時に結締組織の増殖が認められる。

第二節 実験 その2

1) 概要

前節において得た成果を確実にするため、さらに次の実験を行った。すなわち、結核感染家兎に、一定量の結核特異性因子を一定の間隔を置いて、頻回にわたり、静注し、病勢の推移を対照と比較観察した。

2) 実験方法 [第4表参照]

体重 2kg 以上の健常成熟家兎 8 匹を〔第4表〕の如く4群に別け、各試獣の右肺に毎 kg 牛型菌 1/100mg を感染後2週間目に2日の間隔を置いて3回宛それぞれ第Ⅰ群にはツ液、第Ⅱ群には同加熱死菌、第Ⅲ群には山羊脱纖維血液を静注し、第Ⅳ群には再処置を実施せず初感染のみとした。

本実験に使用した菌株は兵庫医大細菌学教室より分与

せられた牛型菌1号株にして岡・片倉培地に3—4週間培養したものである。

第4表 実験方法

処置 群別	前処置法	再処置法	期 日			剖検 期日	
			第1 回	第2 回	第3 回		
本 実 験 群	I	10倍ツ液 毎kg 0.5cc 静注					
	II	牛1号菌 毎kg ¹ / ₁₀₀ mg ²² /XII	加熱死菌毎 kg ¹ / ₂₀ mg (1cc)静注	5/I	8/I	11/I	25/I
対 照 群	III	(1cc)右 肺内注入	10倍稀釈山 羊脱纖維血 液毎kg 0.5 cc静注				
	IV						

対照として用いた脱纖維血液は山羊頸静脈より採取した血液を滅菌硝子壺中にて硝子小球とともに振盪して得たものを生食にて10倍に稀釈して実験に供した。一般に菌浮游液の作成その他の方法は前編記載の通りである。右肺内感染には約15cmの長針の尖端を鈍にし、僅かに屈曲せしめたものを選び、気管切開にて第一編記載の要領にて菌液を注入した。静注には耳静脈を選んだ。

3) 実験成績 [第5, 6表参照]

第6表 組織学的所見

動物 番号	罹 患 肺	気 管 支 病 変	充 血	浮 腫	出 血	血 栓 形 成	血 管 周 圍 炎	浸 潤 程 度	類 壞 死	乾 酪 化	空 洞 形 成	結 核 菌	結 核 節	病巣部の細胞				
														多 白 血 球	エ オ ジ ン	単 球	淋 巴 球	巨 噬 細 胞
73	右	+	+	+	+	+	±	+	+	±	-	+	+	+	+	+	+	-
	左	+	+	+	+	+	-	±	±	-	-	-	±	+	±	+	+	-
74	右	+	+	+	+	+	±	+	+	±	-	±	+	+	+	+	+	-
	左	+	+	±	±	+	±	±	+	±	-	±	+	+	+	+	+	-
75	右	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-
	左	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	±	+	±	±	-
76	右	+	+	+	+	+	±	+	-	-	-	-	±	+	±	+	+	-
	左	+	+	+	+	+	±	+	-	-	-	-	±	+	±	±	+	-
77	右	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
	左	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	±	±	+	-
78	右	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
	左	+	+	+	+	+	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
79	右	+	+	+	±	+	±	+	+	±	-	+	+	+	±	+	+	-
	左	+	+	±	±	±	±	±	±	-	-	+	±	+	±	+	+	-
80	右	+	+	+	±	+	±	+	+	-	-	+	+	+	±	+	+	-
	左	+	+	+	±	±	±	+	±	-	-	±	±	+	±	+	+	-

i) 第I群(No. 73, 74) 所見: 肉眼的には各肺葉は軽度に暗赤色を帯び、やや腫大しているが、硬度・気容は正常である。いずれの試獣にても左側各肺葉にそれぞれ1, 2コ右側各肺葉にそれぞれ数コの結核結節らしい粟粒大の硬結を認める以外、特に著明な病変を見ない。これを検鏡するに、各肺葉には毛細血管及び小静脈の充盈・拡張が認められ、一部は破綻し、肺胞壁及び肺胞間質に出血

第5表 肉眼的所見

群 別	動物 番号	体 重		肺		肺 門 淋 巴 腺		脾	
		実 験 前	実 験 後	右	左	右	左	腫大	病変
I	73	2200	2050	+	+	+	+	±	±
	74	2100	2000	+	+	+	+	±	±
II	75	2150	1980	+	+	+	+	+	±
	76	2200	2100	+	+	+	+	+	±
III	77	2300	2050	+	+	+	+	+	±
	78	2270	2120	+	+	+	+	+	±
IV	79	2100	2070	+	+	+	+	±	±
	80	2200	2030	+	+	+	+	±	±

がある。一部血管は壁の膨化を呈し、血管腔における赤血球及び硝子様物質による血栓形成が存在する。瀰漫性に多核白血球を主とし、単球及び淋巴球その他小円形細胞を混ざる細胞浸潤を認め、肺胞壁は軽度の肥厚を呈している。動脈壁においては中膜の鬆粗化・内膜・外膜における軽度の小円形細胞浸潤を認めるが血栓形成は殆んどない。気管支はカタル症状を呈し、粘膜上皮の剝離脱落、粘液性分泌物の増加、気管支周囲の小淋巴装置の腺腫様腫大を認めるが一般にはその障害は軽度である。各試獣の右下葉その他において肉眼的に認められた硬結は組織学的にも結核結節の

造構を呈し、単球の集積を中心として淋巴球及び纖維芽細胞による層輪形成の像を呈し中心部は軽度の乾酪化に陥つている。該部は菌染色によつて観察するに結核菌の撒布を認め、その一部は原形を保持し、フクシンにより好染するが大多数は顆粒状を呈している。結節の周辺及び血管周囲において纖維芽細胞により軽度の纖維形成を認める。要之、右肺は左肺に比しやや多数の結節形成を認めるが病変に著明な差異は存せず、いずれの肺葉においても、特に顕著な滲出性病変を見ない。

ii) 第Ⅱ群 (No. 75, 76) 所見：肉眼的及び組織学的所見は第Ⅰ群のそれと大差を認めない。すなわち各肺葉において、軽度の血管特に静脈及び毛細血管領域における障害、少数の結核結節の撒布を認める以外、特に顕著な滲出性乾酪性病変は発見できない。

iii) 第Ⅲ群 (No. 77, 78) 所見：肉眼的には各肺葉は暗赤色を帯び、軽度の腫大及び硬変を呈している。但し、剖面において観察するになおかなり気容を保持している。各肺葉には殆んど平等に6, 7コの米粒大より帽針頭大の黄白色、結節性の硬結物の撒布を認める。検鏡するに、各肺葉はかなり高度に毛細血管及び小静脈の拡張及び充血を認める。主に血管周囲より軽度の纖維増殖を呈する。肉眼的に認められた結節部を組織学的に観察するに、結核結節相互の融合病変の状を呈し、該部は高度の細胞浸潤及び組織の壊死のため、肺胞は全くその正常の造構を消失、血管及び気管支は荒廃に帰している。浸潤細胞の中心部は単球を主とし、周辺部は淋巴球その他小円形細胞及び纖維芽細胞を主とするが、一部は雜然と交錯し、特に中心部においては細胞の核融解及び核破壊の像を呈し、さらに類壊死及び乾酪化を来している。該部には多数の桿状結核菌の聚落を認めるがその周辺には特に多数の多核白血球の集積を呈している。但し、明らかな空洞形成は発見できない。この群に属する試獣の病変は他群に比すれば、高度であり、右肺の所見は左肺に比すればやや高度であるが顕著な差は認められず、又一肺葉の広範にわたる病変特に滲出性乾酪性病変は発見できない。

iv) 第Ⅳ群 (No. 79, 80) 所見：肉眼的所見は概ね第Ⅰ及び第Ⅱ群と著しい差を認めず、両肺の軽度の腫大と各肺葉に2, 3コの結節及び右下葉に5, 6コの結節の撒布を認める。組織学的所見にては、一般に瀰漫性の出血及び血栓形成等の血管特に毛細血管及び静脈系統の障害は概ね軽度である。但し、結節その他の所見は第Ⅰ及び第Ⅱ群と大差はない。中心部の乾酪化の傾向も軽度に存在する。

第三章 総括並びに考按

著者は曩に、結核菌により「ア」化せられ Berger のいわゆる、抗体素因を賦与せられた組織に、生菌再接種の際「ア」性反応が局在化せられ、しかもこの過程は特異的な抗原抗体反応に起因するものであることを動物実験に

よつて実証し、これを既に報告した。次にかくの如き結核における組織「ア」性変化は結核生菌許りでなく、他の死菌、ツ等の如き他の結核特異性因子の静脈内再処置の際、如何なる影響を受けるものであるか。さらに初感染及び再接種の際における菌量又は接種量は組織「ア」の発生及び進展に如何なる影響を及ぼすものであるか。この点を明らかにすることにより広義には組織「ア」を成起する要約を規定する目的にて本編の実験を行つたのである。

以上の実験成績を要約するに、最初海狸の右肺を人型菌 F 株 $1/1000mg$ にて感作後、比較的微量の加熱死菌・ツ液・ツ炭粉吸着液を静注し観察したところでは、軽度の出血その他の血管特に静脈系統の障碍以外は著明な結核病変の進展を認め得ない。その所見は既述の生菌再接種の際に認められた高度の組織「ア」性変化に比すべくもなく、又左右両肺の間には病変に顕著な差を認め得ない。同様に家兎の右肺を毎延牛型菌 $1/100mg$ にて感作後頻回にわたり加熱死菌、ツ液の一定量を静注した際においても、対照と比較して高度の組織「ア」性変化の発生を認め得ない。対照の山羊脱纖維血液の静注の際においては、死菌、ツ液等の再接種の場合よりその変化は遙かに顕著である。これ等の実験成果より按ずるに、結核生菌に比較して死菌、ツ液或いは、他の菌体成分は組織「ア」を発生せしめる能力において遙かに劣るところがあるものと判断せられる。従つて、生菌は微量感染の場合においても該菌の微量再接種によつて既に早期より激烈な組織「ア」性変化を成起し得るに反し、死菌、ツ液等は後述する如き、極めて大量を用いる場合の他は、著明な変化を発生せしめ得ないのである。この点は鈴木が家兎において心筋炎に関する実験を行つた際、結核菌に心筋「フォ」を加えて再感染実験を実施し著明な結核「ア」性心筋炎を発生せしめ得たのに反し、脱脂菌体を以てしては高度の心筋炎を発生せしめ得なかつたことと一脈相通するものと思せられる。又、服部・熊谷³⁾は「ア」性貧血症の実験を行つた際自然牛血清で感作した時においても、再注射に赤血球「フォ」を牛血清に加えることにより、貧血を起し得るに反し、Formol 化せられた牛血清を感作或いは再注射に使用する時は、赤血球「フォ」を加えた際においても遂に貧血を惹起せしめ得なかつたがこの理由は Formol 化せられた血清が赤血球「フォ」と結合力を喪失したことに帰せられている。他方結核においても、Kooh 氏現象に関する実験に際して、Hamburger⁵⁴⁾、Römer 等によれば微量の生菌を再注射する時は、肉眼的に殆んど病変を現さず抵抗力の増進を示すとせられている。又武田⁵⁵⁾、久保⁵⁶⁾等の実験によれば、微量の結核生菌・BCG・死菌・ツ液等の頻回注射は結核の進展に対して好影響を与えこれを抑制するとせられている。すなわち、これ等の実験成果より判断し、生菌以外の結核特異性因子が一般に結核の「ア」性変化を促進し難いことが推測せられる。

しからばこれ等の結核特異性因子が組織「ア」性変化を惹起し難い理由は如何なる原因に基くものであろうか。一般に血清学においては死菌、ツ等は Hapten であり、生体を「ア」化する能力は全くないか極めて少いとせられている。しかしこれとは別に、著者の実施した上記実験或は鈴木脱脂菌体による実験等を基礎とし、服部・熊谷の貧血症における実験成果より類推せられる如く、結核の際においても、これ等の因子は細胞「フォ」従つて組織との結合能力が極めて微弱であり、さらにツ反応の際における如く特殊の方法で局所に作用せしめられる場合を除いて、一般に静注等の如く全身的に処置せられた時は、その拡散稀釈化とともに、Doerr の主張する如き細胞に即して反応する組織「ア」を惹起し難いものと思はせられる。又、逆にこの点から組織「ア」を成起せしめる要約を或る程度規定し得るものであり、さらに「ア」と免疫との関係をこの点より把握し得るものと考えられるのであるが、なおこの点に関しては第四編において詳述するであらう。

第四章 結 論

- 1) 著者は結核特異性因子特に加熱死菌及びツベルクリン等の組織アレルギーに及ぼす影響を検索するとともに、組織アレルギーを成起する要約を実験的に追求した。
- 2) まず、海狸12匹の右肺を人型菌 Frankfurt 株にて感作後、加熱死菌・ツベルクリン・ツベルクリン炭粉吸

清液の比較的微量を血行性に再処置し左右両側肺における病変進行の差を追求するとともに、一部を対照群に選りこれと比較観察した。

3) つぎに家兎8匹の右肺を牛型菌にて感作後加熱死菌、ツベルクリンの比較的微量を頻回血行性に再処置し、左右両側肺における病変進行の差を追求するとともに、対照群と比較観察した。

4) 上記いずれの本実験群においても高度の滲出性乾酪性病巣の発生(第一編既述の如き)を認めず、従つて左右両肺の間には顕著な病変進行の差を認め得ない。

5) 本実験群においては、血管特に静脈系統の障碍以外は対照群と比較し、病変に顕著な差を認め得ないのみか、一部は却つて後者より軽度である。

6) 以上の所見より考察するに、結核生菌に比して死菌、ツベルクリン或いはその他の菌体成分は組織アレルギーを発生せしめる能力は遙かに劣るものである。

7) 上記諸因子が著明な組織アレルギーを発生せしめ得ない理由はそれ等が局所細胞、恐らくは細胞 Phosphatid と結合する能力が極めて微弱なためと思はせられる。逆にこの点より組織アレルギーを成起せしめる要約を或程度規定し得るであらう。

(参考文献:本編に関するものは第四編末尾に記載する)

ペニシリンと
ストレプトマイシンの
相乗作用

相乗作用によつて菌の耐性獲得を減少させ特に下記各症に卓効を示す

マイシリン協和

結晶ペニシリンG 10万単位
1場の含有力価 結晶プロカイムペニシリンG 30万単位
結晶プロストレプトマイシン 0.5瓦(力価)

- 原因菌が不詳の際、重症感染の初期治療に
- クラム陽陰性菌の混合感染症に
- 外科手術前後の感染予防に

外傷に

マイシリン軟膏



協和薬業工業株式会社