

ストレプトマイシンの作用機序に 対する実験的考察

結核予防会結核研究所（所長 隈部 英雄）

橋 本 芳 郎

（昭和 28 年 2 月 23 日受付）

ま え が き

ストレプトマイシン（以下 SM）使用患者の剖検例や動物実験でこれ迄に見られぬ特異な組織反応として、~~滲出作用の抑制とその吸収を速やかならしめる事があげられる¹⁾~~。すなわち SM 使用の時期により類上皮細胞の萎縮があり、又或場合には乾酪巣でその被包化の弱体化が見られる。他方結核結節の硝子化もおこる。これらは当研究所での天竺鼠の実験²⁾や村瀬の報告せる剖検例³⁾等により思推された。

これは SM が結核菌に対して著明な作用を及ぼすのであるか、或いは生体の組織、細胞系が SM によつて反応の形式を変ずるのか明らかでない点が多々ある。

私は滲出作用と非特異性結締組織生成に SM が如何なる影響を及ぼすかを次の実験により検討を加えて見た。

実験 I 実験的肝硬変に対する SM の病理組織学的影響

実験 II 無菌の炎症に及ぼす SM の影響

実験 I 実験的肝硬変に対する SM
の病理組織学的影響

〔A〕 実験方法

実験動物に体重 150 gr 内外の白黒ねずみを用いた。動物を対照群・実験群の 2 群に分ち各群 20 匹とした。対照群は化学用四塩化炭素を毎週 2 回右腰部に皮下注射し、用量は 13 週迄毎回 0.1 cc, 14 週～17 週 0.15 cc, 18 週～23 週 0.2 cc とした。実験群はこの上 1 週 3 回 SM を左腰部に皮下注射し、用量は 5 週迄毎回 5 mg, 6 週～10 週 10 mg, 11 週～13 週 15 mg, 14 週～23 週 20 mg とした。実験開始後 3, 6, 11, 23 週で各群 3～5 匹を剖検した。

〔B〕 実験経過

四塩化炭素注射局所は著変を認めないが、回を重ねるに従つて段々硬結度を増してきたが、壊死・潰瘍は認められない。一般全身状態は対照群が実験群に比し 5 週目頃より 12 週頃にかけて毛並がひどく悪くなり元氣もなかつたが、後に至り恢復し実験群と同じようになつた。

〔C〕 肝肉眼的所見

剖検時期別には区別はつけられず、次のべる組織学

的所見像に一致して、硬変の著明な肝は白色を帯び表面顆粒状を呈し硬度も硬く剖面で輪状の硬変像を認める。変化の弱い肝は肝表面がちりめん皺のような所見を呈しているのが特有で硬度は正常であつた。変化の殆んど認められぬ肝は正常であつた。

〔D〕 肝組織学的所見

1) 3 週対照群：

No. 1 肝縁不平坦。肝縁凹部の毛細血管は拡張、充血し、その周囲に内被細胞、線維芽細胞の増殖がある。グリッソン氏鞘には軽度の結締組織増殖、線維芽細胞と円形細胞滲潤があり、膽管増生も軽度に認められる。小葉間結締組織増生も著明で部分的に輪状硬変の像がある。同時に小葉内にも結締組織増殖の微候が見られ、中心静脈、グ氏鞘を中心として放射状に内被細胞増殖があり、一部に線維芽細胞、結締組織の増殖がある。膽管周囲に円形細胞・線維芽細胞増殖が強い。

小葉構造は変化し、肝細胞索は乱れ肝細胞は全般的に退行変性と再生像がある。部分的に毛細血管の拡張と出血が存する。

No. 2 肝縁殆んど正常でグ氏鞘の結締組織増殖は僅かである。小葉内の内被細胞の放射連鎖状配列も部分的に存するのみである。肝小葉の構造は余りおかされず肝細胞も障害少ない。小葉内の出血と毛細血管拡張は著明である。

No. 3 No. 1, 2 の中間の変化で、殆んど全体の細胞に空胞形成が著しいのが特有である。小葉内の出血、毛細血管の拡張著明。部分的に輪状硬変の像を認める。

2) 3 週実験群：

No. 4 肝縁やや不平坦。肝縁の毛細血管の拡張はあるが線維芽細胞増殖極めて軽い。グ氏鞘の結締組織増殖、小葉内結締組織増殖は僅かで所により認められる。グ氏鞘の円形細胞滲潤は少ない。連鎖状の内被細胞配列は見られる。小葉構造、肝細胞は余り障害されていないが毛細血管の拡張と出血は著明である。

No. 5 殆んどグ氏鞘に変化なし。ただ小葉中心層の肝細胞は染色性不良で壊死に陥るが如き像を呈している。

No. 6 肝縁僅かに不平坦。グ氏鞘の結締組織軽く増殖している。小葉構造は僅か変化し空胞を有する肝細胞が多い。毛細血管の拡張と出血がある。

3) 6週対照群：

No. 7 変化は大体 No. 1 と同じであるが、部分的に数コの小葉がまとまって退行変性をおこし肝細胞の核は濃縮している。大きな血管の周囲に滲出液をとこにより認める。ごく小数の肝細胞に Mitose を見る。

No. 8 変化は大体 No. 2 同様であるが小葉内の出血は極めて軽い。

No. 9 No. 8 と所見殆んど同じ。

4) 6週実験群：

No. 10 肝縁僅かに不平坦。グ氏鞘に極めて弱く結締組織増殖があるが、小葉間には殆んどない。内被細胞の連鎖状配列も殆んどない。小葉構造はかなり乱れ肝細胞の退行変性像著明で空胞を有する細胞多し。出血も著明である。

No. 11 グ氏鞘の線維芽細胞増殖なし。肝細胞の退行変性、新生像はある。

No. 12 No. 10 の変化と似ているが、空胞は細かく出血少なく、肝細胞退行変性像一般に著明。

5) 11週対照群

No. 13 肝縁僅かに不平坦でグ氏鞘と小葉内結締組織増殖はごく軽い。小葉構造殆んど正常。

No. 14 No. 13 よりやや変化軽くグ氏鞘の結締組織増殖はごく軽い。小葉構造は殆んどおかされてないが肝細胞の退行変性像がある。

No. 15 肝縁不平坦。グ氏鞘と小葉間に線維芽細胞、結締組織増殖があり、ある所ではやや輪状硬変に近い。肝細胞の退行変性、肥大はあるが小葉構造は割と明らかな放射状配列がある。

No. 16 肝縁不平坦。グ氏鞘の結締組織増殖があるが円形細胞滲潤は少ない。小葉間に線維芽細胞増殖があるが結締組織増殖は不明瞭である。内被細胞の放射状配列があり出血が強い。小葉構造はおかされ肝細胞の空胞が著しい。

No. 17 肝縁僅かに不平坦でグ氏鞘の結締組織増殖は軽く、放射状の配列も程度弱し。小葉構造の変化は強いが肝細胞の空胞著明である。出血は殆んどない。

6) 11週実験群：

No. 18 No. 17 の所見と同程度である。

No. 19 肝縁僅かに不平坦。グ氏鞘の結締組織増殖ありところにより軽い輪状硬変の像を呈するが円形細胞滲潤は少ない。小葉構造の変化は少ないが肝細胞の退行変性像著明である。出血は少ない。

No. 20 肝縁不平坦。グ氏鞘の結締組織、線維芽細胞は軽くましているが、円形細胞滲潤は少ない。小葉構造の変化は少ないが肝細胞の退行変性像著明で出血も強い。

No. 21 No. 20 と所見同じ。

No. 22 No. 20 と所見同じ。

7) 23週対照群：

No. 23 肝縁は著しく不平坦で輪状硬変が著しい。この硬度像は小葉間結締組織のところだけでなく、中心静脈と連絡し中心静脈からも放射状に強い結締組織増殖がある。肝細胞の Mitose が盛んに行われ、肝細胞の空胞も著明である。出血は少ない。

No. 24 肝縁やや不平坦。グ氏鞘の結締組織は僅かにまじり内被細胞の放射状配列がある。膽管周囲の円形細胞滲潤著明である。出血が強い。

No. 25 No. 23 と同程度であるが Mitose はない。

No. 26 No. 24 と同程度で鍍銀法で見ると格子線維が細かな網目を形成し、増殖していることが特異である。

8) 23週実験群：

No. 27 No. 18 同様の所見で出血が著しい。

No. 28 肝縁不平坦。グ氏鞘と小葉間結締組織の増殖あり、ところにより輪状硬変を呈する。肝小葉の構造は変化し肝細胞の退行変性像と空胞化が著明である。

No. 29 No. 25 同様で輪状硬変像著明で肝細胞の空胞化が著しい。肝被膜はかなり厚くなっている。

No. 30 No. 27 と同様の所見である。

以上の結果を簡単に表示してみると次のようになる。

病変 期間	対 照 群				実 験 群			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++
3 週		1	2		2	1		
6 週		2	1		1	2		
11 週		2	2	1		4	1	
23 週		2		2	2	1	1	

註：（-）殆んど変化なし、（+）グ氏鞘に僅かの結締組織増殖あり、（++）部分的に輪状硬変の像あり、（+++）輪状硬変

〔E〕 考 按

組織学的に輪状硬変に至る像を追求すると、肝縁の毛細血管の拡張、充血がありその周囲に内被細胞と線維芽細胞の増殖が見られ結締組織が次第に増してくる。この為肝縁は不平坦となり凹部を形成する。この部では例により円形細胞滲潤が僅かに見られる。グ氏鞘では一般に多数の紡錘状乃至長楕円形の核を有する線維芽細胞が出現し次第に結締組織がましてくる。円形細胞滲潤は一般に軽いが膽管の周囲とその粘膜下組織にしばしば多量に現われる。膽管の新生、増殖もところにより見られる。中心静脈はところにより拡張し僅かの線維芽細胞の増加が周囲

に見られる。又肝縁の毛細血管とグ氏鞘の間は始めは内被細胞が連鎖状に並びやがてそこに線維芽細胞がましてくる。

小葉間も始めは同じような変化が現われ次第に結締組織がまし部分的に輪状硬変の像を呈するに至る。これは膠原線維と格子線維の増殖によるが、始めは主に格子線維がまし次第に膠原線維がましてくる。これとともに小葉内にも結締組織の増加があり、始めは中心静脈を中心として放射状に内被細胞がましその一部はグ氏鞘と連絡し線維芽細胞の増加があり結締組織がましてくる。

このようにして次第に結締組織は小葉間、内にまし完全な輪状硬変の像を呈してくる。肝細胞は時期により特異な変化はないが一般に退行変性と再生が見られ、ある肝細胞は核が明るく肥大しあるものは濃縮され、あるいは空胞を有し核は片側に圧迫され指輪状を呈している。22 コの核を有する肝細胞もかなりあり Mitose の盛んなものも認められる。完全に壊死に陥れる肝細胞は少ない。小葉構造は正常に近いものと、甚しく変化をうけ肝小葉改変の著明なものもある。

一般に肝毛細血管は著しく拡張し小葉内に出血強く好中球と淋巴球の滲潤が散在性に軽く見られる。

以上の所見では対照群と実験群の間には左程著明な差はなく、ただ 3, 6, 23 週ではやや対照群の方が結締組織の増殖が強い。しかし 11 週では逆である。この実験は予想以上に四塩化炭素に対する組織反応に個体差がありこの実験をもつて直ちに判断を下すことはできない。強い意味づければ SM に結締組織生成への抑制が僅かに見られることとなる。

実験 II 無菌の炎症に及ぼす SM の影響

(A) 実験方法

体重 400 gr 内外の天竺鼠の左腹部に Zephirol (Bayer) 1% 水溶液 0.5 cc 皮下注射し、その日から SM 1 日 20 mg 右腹部に皮下注射し、Zephirol によりおこつた皮膚の炎症に対する SM の影響を組織学的に研究した。

実験開始後 3, 5, 7, 10, 16, 30 日に実験群と対照群各 3~4 頭宛殺し皮膚の組織像を見た。

(B) 実験経過

1) 肉眼的所見：

Zephirol 注射後 24 時間で両群とも注射局所は約 12~13 mm の発赤・硬結が出現し、程度の強いものと弱いものがあるが両群の差は認められない。48 時間後で局所は $\frac{1}{4}$ に膿瘍形成が認められる。3 日後は膿瘍形成はさらにまし一部膿瘍は潰瘍を作る。膿瘍・潰瘍を呈さないものは硬結度が著しくましている。5 日目はさらに潰瘍形成が増加してくる。潰瘍の形は大体円い中には細長くやや楕円形を呈するものもある。潰瘍の進行はこの頃より停止し次第に痂皮形成を呈する。13~14 日で早い

ものは潰瘍部は癒痕組織にかわり表皮の再生が見られる。30 日後には両群は表面からみて完全な癒痕組織で治癒を示し細長い。以上の経過を観察するに对照群は実験群に比して潰瘍部の癒痕化が早いようである。

2) 組織学的所見：

(1) 3 日目 まず皮膚筋肉層に広範な変性壊死とその部並びに周囲組織に多核白血球の蜂窩織炎性の滲潤がある。皮下結締組織層も僅かに多核白血球、小円形細胞の滲潤があるものもあり、表皮下の軽い細胞滲潤のみのものもある。炎症中心部の多核白血球は既に崩潰の傾向を帯びているものがある。皮下結締組織は炎症性浮腫が見られるが結締組織層の厚さは両群で差異がない。膠原線維は膨大している。对照群の中 1 頭で、皮下結締組織層と筋層の境に線維芽細胞が既に出現し始めている。

(2) 5 日目 皮膚筋肉層は大部分幼弱な肉芽組織でおきかえられている。皮下結締組織と筋層の境の部は殊に壊死に陥り細長い膿瘍を形成し、この膿瘍をとりまいて肉芽組織が皮膜を形成し始めている。多核白血球滲潤もかなり見られ核の崩潰の傾向も強い。皮下結締組織は筋層の変化の強いもののその上部では多核白血球、組織球の滲潤が割と見られるが一般にごく軽度である。

(3) 7 日目 SM 群 2 匹は潰瘍部に痂皮形成が見られる。对照群は膿瘍の状態である。肉芽組織は 5 日目よりかなり発達している。膿瘍は筋線維束を通り皮下結締組織との境に及んでいるものもある。この肉芽組織中の細胞間隙が SM 群に比し对照群はやや広いようである。潰瘍は筋肉間層に止まつているものと下の筋肉層に達しているものとがありいずれも周囲は幼弱な肉芽組織で分離されている。痂皮の部分は凝固した滲出液よりなり崩潰した細胞の核が多く見える。

(4) 10 日目 对照群は膿瘍の状態。実験群は痂皮形成の状態である。膿瘍は筋肉間組織にあり大部吸収されかけた形で残りその周囲をかなり発達した肉芽がとりまいている。筋層は大部分肉芽組織におきかわり皮下結締組織との境には脂肪組織が見られる。痂皮形成は大体 7 日目と同じ像を示しているが肉芽組織はより発達している。痂皮に隣接した肉芽組織部で筋層と皮下結締組織の境に脂肪組織が現われている。

(5) 16 日目 実験群の 1 例以外他は両群ともすべて潰瘍は表面からみて治癒し表皮は再生されている。潰瘍例は筋肉間層の幼弱肉芽が非常に発達し壊死に陥れる筋肉層以上の層と明かな分割を形成している。他はいずれも潰瘍部は緻密な未だ線維芽細胞をかなり有するが、膠原線維形成の進んだ癒痕組織からできている。

(6) 30 日目 両群とも潰瘍は完全に治癒し再生した表皮の下には線維芽細胞はまだ沢山見られるが緻密な癒痕組織からなる。膠原線維の発達是对照群の方がやや進んでいるようである。

C) 考 按

1% Zephirol によりおこされた無菌の炎症は Zephirol が皮下結締組織内に注射されたのにまず筋肉層にはげしい蜂窩織炎を呈し筋肉層と筋肉間層の壊死を招き、膿瘍を形成し膿瘍部は幼弱な肉芽組織で被包分離され強度の場合は潰瘍を形成して膿は外部に排除される。膿瘍で留るものは次第に膿が吸収されて肉芽組織が侵入してくる。皮下結締組織は炎症性浮腫が見られるが潰瘍を作らないものでは細胞浸潤は一般に軽い。潰瘍部は1週間後より痂皮形成が見られ次第に瘢痕組織に変化し表皮の再生が見られる。30日でも完全に瘢痕化してはいないが緻密な瘢痕像を呈する。

以上の所見は対照群と実験群とに殆んど同様で著明な差は認められない。しかし5日、7日目頃の幼弱肉芽組織中の細胞間隙が対照群が実験群に比しやや広いと思われる。又対照群は実験群に比し潰瘍形成が少なく潰瘍部の瘢痕治癒はより早く且つ30日における瘢痕部の膠原線維の発達はより進んでいるように思われる。

総括及び結論

以上2つの実験からSMが生体の組織・細胞系に及ぼす影響を検討して見よう。

1) SMの滲出作用を抑制し吸収を速かにする機転は第Ⅱの実験で検討したが効果を認めることはできなかった。ただ対照群における幼弱肉芽組織内の細胞間隙が実験群に比し広い点が僅かにこのことを考えさせるのみで、皮下結締組織の炎症性浮腫の状態、線維の状態、滲出してきた炎症性細胞も両群に差がなかった。この Zephirol

による炎症が余りに強すぎたことも差を生ずるのに不適であつたかも知れぬ。

2) 非特異性結締組織生成に及ぼすSMの影響は実験Ⅰ、Ⅱより検討した。実験Ⅰからは両群の間には著明な差はないが、3, 6, 23週では対照群は実験群に比し結締組織増殖は強い。しかし11週では逆の結果である。この実験は使用動物の個体差が非常にあるので適当な判断は下せないが、やや実験群が対照群より結締組織増殖が抑制されていると考えられる。

実験Ⅱでは同様に著明な差はないが潰瘍の治癒速度、瘢痕組織内の膠原線維の発達は対照群の方が早く、この点からみるとSMに僅かながらの結締組織増殖を抑制する傾向があるかとも考えられる(写真巻頭参照)。

終りに研究部長岩崎竜郎博士の御指導、御校閲を深謝する。

文 献

- 1) 岡 治道：総合医学，9巻，1号，昭27年。
- 2) 岩崎竜郎他：東京医事新誌，67巻，10号，昭24年。
- 3) 村瀬貞雄：結核予防会研究業績，1巻，1号，1951年。
- 4) Cameron. G. R., Karunaratne. W. H. E. J. Path. Bact. 42~1, 1936.
- 5) K. Aterman: Lancet. Nov. 11, 1950.
- 6) 古川喜代重：東京医学会雑誌，56巻別輯。