

原 著

実験的腸結核に関する研究知見補遺

第2報 実験的腸結核症に及ぼす Streptomycin の影響

広島医科大学細菌学教室(主任 占部 薫教授)

広島医科大学和田内科教授(主任 和田 直教授)

木 村 重 男

(昭和 28 年 2 月 14 日受付)

(本論文の要旨は昭和27年10月第3回日本結核病学会中国・四国地方会において発表した)

緒 言

腸結核に対する Streptomycin (以下 SM と略す) の影響についてはすでに諸方面より多数の観察が行われており、私も¹⁾²⁾また人体腸結核に及ぼす SM の影響を観察報告した。

由来定型的腸結核を実験的に発生せしめる事は相当困難とされており、しかも従来実験的腸結核として取扱われたものは殆んどすべて全身結核症の一部分症状としてのものであつて、結核性病変が腸のみに限局した或いはすくなくとも腸結核を主体とする実験的腸結核の誘起法としては、いまだ的確なもののあるを聞かない。

ところで私はかねて孤在性腸結核に関する研究の一部を分担し確實容易な腸結核すなわち腸のみの結核の実験的誘起法について、種々実験を重ねた結果遂に或程度その目的に副うるに至つたことは既に報告³⁾した通りである。

そこで引続きこのようにして誘起し得た実験的腸結核に対する SM の影響を病理組織学的並びに細菌学的に追究したので以下報告する。

第1章 実験方法

1) 実験動物：体重 400g 前後 Römer 反応陰性の健康雄モルモット 8 匹。

2) 腸結核誘起方法：既報³⁾の通りであるがいまその概略を摘記すれば次のようである。

すなわち卵培地上发育最盛期の人型結核菌 Frankfurt 株よりの 1mg/cc 生塩水均等菌液の 0.1cc ずつを試獣の臍頭部十二指腸粘膜炎下乃至漿膜下に接種するのである。すると接種後 3 週以上を経たものでは接種部位より廻盲部に至る諸所に剖検上及び組織学上明らかに結核性病変が証明できるようになっている。

3) 動物群の編成及び SM 投与期間：菌接種後 3 週を経過したモルモット 8 匹を 2 匹宛次の 4 群に分けた。すなわち

第 I 群(7 週対照群)：菌接種後 7 週後剖検。

第 II 群(7 週 SM 群)：菌接種 3 週後より毎日 SM 5mg

ずつ筋肉内投与すること 4 週にして投薬中止後直ちに剖検。

第 III 群(15 週対照群)：菌接種後 15 週放置のち剖検。

第 IV 群(15 週 SM 群)：菌接種 3 週後より毎日 SM を 5mg ずつ筋注すること 6 週に及び更に 6 週間放置後剖検。

4) 諸種検査事項：実験期間中毎週 1 回 Römer 反応及び体重の推移を観察し剖検に当つては、肉眼的所見のみならず諸臓器の病理組織学的検査並びにそれらにおける結核菌播布度の追究を行つたが、それらの方法は前報³⁾と同様であるのでここには省略する。

第2章 実験成績

I 体重の推移及び一般状態：対照群では接種後 10 週頃から下痢が認められたが、体重は全経過を通じて著明な変動を示さなかつた。これに対し SM 群では下痢は発生せず、体重は僅少ながら増加の傾向を辿つた(表略)。

II Römer 反応：各例接種後 2 週までは陰性であつたが 3 週以後は強陽性となり、以後反応の減弱は認められなかつた。

III 剖検所見及び組織学的所見：結核菌を接種感染のまま放置した対照群の剖検所見及び組織所見に関してはすでに詳細に述べた³⁾のでここに再録することをさけ、以下その所見と比較しつつ SM 投与群にみられた剖検及び組織学的所見について述べよう。

A 第 I, II 群

1) 剖検所見：a) 第 I 群(7 週対照群)——腸管漿膜面では接種部位とその近接部腸壁は著明に肥厚し、廻腸上部は鮮紅色で毛細管充盈す。粘膜面の接種部位とその近接部は充血特に強く、所々に膿様苔あり。接種部位及び廻腸上部の特に充血の強い部位に糜爛があり、空腸上部・中部及び廻腸中部には粟粒大乃至米粒大の結核結節をみる。その他粘膜面の縦軸に沿い大豆大時に豌豆大にも腫大した淋巴小節が大体一定の距離に配列されている。脾やや腫大し、脾及び肝には定型的結核結節あり。諸所の淋巴腺腫大し、特に肝門及び腸間膜根部淋巴腺では割面の一部が既に乾酪化に陥つていた。

b) 第Ⅱ群(7週 SM 群)——漿膜面では接種部位及びその近接部腸壁の肥厚は僅微。かかる部位のみならず他の小腸部位の充血乃至毛細管充盈は対照群に較べてはるかに軽度、盲腸及び大腸では毛細管充盈は全く陰性。粘膜面では接種部位及びその近接部は褐赤色を呈し充血の度は少なく、糜爛は陰性。結核結節は接種部位及びその近接部に少数あり。淋巴小節は対照群とほぼ同様の配列を示したが、腫大軽度で精々小豆大乃至大豆大。脾及び淋巴腺の腫大は殆んど陰性。脾・肝・肺には肉眼的結核結節陰性。

2) 組織学的所見: a) 第Ⅰ群(7週対照群)——腸管粘膜では接種部位及びその近接部に類上皮細胞肉芽乃至結節が全層に亘る。特に粘膜下組織及び粘膜固有層は著明な結核性肉芽により肥厚し、これ等の部には好中球・偽酸球・好酸球及び淋巴球の浸潤があるが格子状線維の増殖は著明でない。接種部位の絨毛は殆んど全く消失して、表面平坦な糜爛を形成している。迴腸上部にも境界鋭利で底面が圧平された類上皮細胞肉芽よりなる橢円形陥凹部を認める。

肝・肺特に脾には定型的類上皮細胞結節が散在性であり。諸所の淋巴腺特に肝門淋巴腺は著明な類上皮細胞結節及び類上皮細胞肉芽によつて置換されており、そのあるものは大なる乾酪巣となつていた。

b) 第Ⅱ群(7週 SM 群)——接種部位並びにその近接部腸管の全層特に粘膜下組織及び粘膜固有層には対照群に較べ少数の類上皮細胞結節及び類上皮細胞肉芽がみられ、しかもその組成を見るとまず中心部は細網状類上皮細胞及び線維素様物質が疎網状を呈し、うちに少数のラ氏巨細胞を含み、その周囲には格子状線維が増殖し、この部において対照に較べると僅少ではあるが好中球・偽酸球・好酸球、及び淋巴球の浸潤があり、更にその外圍を膠原化した結合織が包んでいる(巻頭写真1参照)。接種部位及びその近接部の絨毛は一部剥離して荒廢の像がみられるが糜爛は陰性(巻頭写真2参照)。迴腸上部の筋層及び漿膜下には上記同様の線維化した粟粘結節少数陽性。

脾及び肺には非定型的類上皮細胞結節陽性。肝には結核性変化陰性。肝門及び腸間膜根部各淋巴腺には腸壁に認めたと同様の結節がみられたが対照にみられたような乾酪化は全く陰性。その他の淋巴腺には結核性病変をみず。

B 第三, IV 群

1) 剖検所見: a) 第Ⅲ群(15週対照群)——腸管の病変は全体を通じて第Ⅰ群のそれより一層著明となり、定型的結核性潰瘍も出現した。すなわち結核結節は第Ⅰ群のそれに較べその数及び大きさを増し、空腸上部及び中部のみならず下部の一部にも多数出現。糜爛は空腸及び迴腸の下部にそれぞれ1個あり。下堀れ形成潰瘍を2匹中1匹の接種部位、空腸上部及び盲腸に計4個発見。

淋巴小節は第Ⅰ群のそれより更に肥大著明で、多くは豌豆大円形或いは橢円形灰白色隆起として認められる。脾は約2.5倍に腫大し、表面及び剖面の全般にわたつて粟粒大乃至半米粒大の結核結節無数発生。肝の表面及び剖面には結核結節が可なり多数出現。各肺葉の表面及び剖面に結核結節散発性。諸所の淋巴腺は第Ⅰ群のそれらに較べ更に2~3倍或いはそれ以上に腫大し、腸間膜根部淋巴腺の剖面には黄白色の乾酪様物質がみられた。

b) 第Ⅳ群(SM 投与6週, 放置6週)——第Ⅱ群に較べると腸管の変化はやや増悪しており、接種部位においては一見結核性潰瘍を思わせる糜爛を認めた。結核結節は第Ⅱ群のそれに較べて接種部位及びその近接部にその数を増し、空腸の上部のみならず中部にも少数ながら出現するも、肺・肝・脾には肉眼的に陰性。迴腸上部及び下部に軽度の斑紋状出血、盲腸及び大腸に充血あり。淋巴小節腫大は第Ⅱ群よりはややその程度強く灰白色大豆大の隆起として盲腸においてことに著明に認められた。脾及び淋巴腺の腫大は第Ⅱ群同様殆んど陰性。

2) 組織学的所見: a) 第Ⅲ群(15週対照群)——結核性変化は第Ⅰ群(7週対照群)のものよりも一層高度となつていた。すなわち定型的結核性下堀れ潰瘍が小腸及び盲腸に1乃至4個陽性、その潰瘍周囲の粘膜下組織及び筋層には類上皮細胞を含む結核性肉芽が所々散在性に出現。脾・肝・肺ではラ氏巨細胞を含む類上皮細胞結節形成陽性。諸所淋巴腺にはいずれも結核性変化あり、殊に腋窩淋巴腺の如きは類上皮細胞肉芽により全く置換され、又肝門及び腸間膜根部淋巴腺には好中球浸潤を伴う乾酪化乃至軟化著明。

b) 第Ⅳ群(SM 投与6週, 放置6週)——腸管の結核性病変は第Ⅱ群よりはやや高度であるが、定型的結核性下堀れ潰瘍は全く陰性。接種部位及びその近接部の腸管の全層に亘つて類上皮細胞結節及び類上皮細胞肉芽が出現し、第Ⅱ群とやや似た組織所見を呈したが、絨毛は殆んど全く消失して表面平坦な糜爛を形成していた。迴腸上部及び下部粘膜の表層には主として結締織芽細胞増殖の肉芽形成があり、毛細管新生は極めて乏しく、少数の淋巴球及びプラズマ細胞以外には細胞の浸潤をみとめない(巻頭写真3参照)。脾・肝・肺及び諸所淋巴腺には定型的結核結節陽性、但し軟化乃至乾酪化は全く陰性でいずれも線維化した結核結節となり、特に脾における結節にはやや多数の好酸球の浸潤がある。

以上の成績を一括して表示すると第1表のようである。

IV 内臓諸臓器及び淋巴腺における結核菌の分布(第2表参照)

腸・肝・脾・肺及び肝門淋巴腺における結核菌の分布を直接塗抹及び組織切片標本の鏡検と定量培養法とにより検査した。

第1表 剖検所見並びに組織学的所見

実験群別	第I群		第II群		第III群		第IV群		
	1	2	3	4	5	6	7	8	
動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	
性別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	
体重	接種前	420	460	430	440	400	420	480	490
	剖検前	500	470	440	540	360	400	580	520
小腸上部	卅 (卅)	卅 (+)	+	+	卅 (卅)	卅 (卅)	卅 (+)	卅 (+)	
〃中部	+	+	±	-	+	卅	+	+	
〃下部	+	+	-	-	+	+	±	±	
盲腸	-	-	-	-	+	卅	-	-	
大腸	-	-	-	-	-	±	-	-	
腸間膜腺	+	+	+	+	卅	卅	+	+	
肝門腺	+	卅	+	+	卅	卅	+	+	
回盲部腺	+	+	+	-	+	+	-	-	
気管枝腺	±	±	+	+	+	卅	-	-	
腋窩腺	±	±	±	-	+	卅	-	+	
鼠蹊部腺	±	±	±	-	+	+	-	-	
脾臓 (重さ-g)	+	+	-	-	卅	卅	±	+	
	(1.2)	(1.0)	(1.0)	(0.9)	(1.5)	(1.8)	(1.0)	(0.9)	
肝臓	+	+	-	-	+	卅	-	-	
肺臓	±	+	±	-	+	卅	-	-	

〔註〕 記号説明

肉眼的所見

淋 巴 腺 {
 - : 肥大せざるもの
 ± : やや肥大せるもの
 + : 判然と肥大せるもの
 卅 : 相当肥大せるもの
 卅 : 非常に肥大せるもの

内 臓 {
 - : 何等結核結節を認めざるもの
 ± : 結核性と考えられるもの
 + : 結核結節を漸く発見し得るもの
 卅 : 直ちに発見出来るが10個程度のもの
 卅 : 可成り多いもの
 卅 : 極めて多いもの

病理組織学的所見

(一) : 何等の結核性変化を呈せざるもの

(±) : 結核性と考えられるも、その変化不定型な

もの

(+) : 定型的結核性変化を呈するも、その病変程度且つ小なるもの

(卅) : 定型的結核性変化を呈し、その病変大或いは多数の結節を形成するもの

(卅) : 定型的結核性潰瘍を呈するか或いは多数の結節が乾酪変性に陥れるもの

1) 鏡検成績 : 直接塗抹及び組織切片標本における結核菌の分布は第2表に示した。すなわち兩対照群(第I・第II)ともに結核菌は腸管壁にのみ限局することなく他の諸臓器及びリンパ腺にも証明されたが、これに較べSM投与の第II・第IV群においては分布の度が著明におさえられていた。

第2表 直接塗抹並びに組織切片標本よりの結核菌検出及び諸臓器(腸・肝・脾・肺・肝門リンパ腺)よりの結核菌定量培養成績

実験群	第I群		第II群		第III群		第IV群		
動物番号	1	2	3	4	5	6	7	8	
腸	10 ⁽³⁾ 卅	13 ⁽⁵⁾ 卅	1 ⁽⁰⁾ -	0 ⁽⁰⁾ +	13 ⁽⁴⁾ 卅	12 ⁽³⁾ ∞	0 ⁽⁰⁾ +	0 ⁽⁰⁾ -	
肝	8 ⁽³⁾ 卅	7 ⁽⁰⁾ +	0 ⁽¹⁾ +	0 ⁽⁰⁾ +	18 ⁽⁰⁾ +	10 ⁽⁵⁾ 卅	3 ⁽¹⁾ +	1 ⁽⁰⁾ 卅	
脾	13 卅	8 卅	2 +	0 +	10 卅	3 ∞	3 +	1 卅	
肺	8 +	2 +	2 +	1 +	15 卅	10 卅	2 +	0 -	
膝窩腺	右	2	3	0	1	3	5	1	0
左	5	3	1	0	6	4	2	1	
腋窩腺	右	1	2	2	1	2	3	1	0
左	3	3	0	0	5	5	0	0	
肝門腺	28 卅	25 卅	5 +	3 +	20 卅	23 ∞	1 卅	0 +	

註 : 1) 鏡検成績一数字は各塗抹標本の又()内の数字は組織切片標本の夫々100視野中に見られた菌数を示す。

2) 定量培養成績一卵培地各3本に8週後に発生した結核菌集落数を、
 1~10個 : +, 11~50個 : 卅, 51~100個 : 卅, 101個以上 : ∞, 0 : -, のように示す

2) 定量培養成績 : これも一括して第2表に示したが、これで判るように第I群(7週対照群)ではいずれの臓器からも結核菌集落が発生し、特に腸・脾及び肝門リンパ腺に多数みられた。第III群(15週対照群)でもほぼこれに似て供試各臓器凡てより多少に拘らず集落の発生

が見られたが、SM 投与群すなわち第Ⅱ、Ⅳ群では発生集落数は共に第Ⅰ・Ⅲ群に比して判然と僅少であつた。

第3章 総括並びに考案

緒言にも述べたように従来実験的腸結核として取扱われてきたものは殆んど凡て全身結核症の一部症状としてのものであり、しかもその病変は人体にみられる腸結核程著明ではなかつた。況んや定型的結核性潰瘍を実験的に発現せしめることなどは全く期待できないところであつた。従つて実験的定型的腸結核症に対する SM の影響に関する検索も従来これを試みることは出来なかつたといつて過言ではあるまい。

ところで私は前報³⁾にも述べたようにモルモットの腸管に実験的に定型的結核性潰瘍を伴い得る限局性結核性病変を惹起せしめることに成功したので、今回これに対する SM の影響を追求することができるに至つた。その成績は本文に詳述したところであるが、結局のところ SM は私の方法で惹起せしめた比較的重篤定型的なモルモット腸結核に対しても優れた治効を発揮しうることが肉眼的並びに病理組織学的所見のみならず結核菌播布阻止程度の上からも実証されたものと見て大過ないであらう。

岩崎⁴⁾はモルモット及び二十日鼠の皮下に結核菌を接種して全身結核症を惹起せしめ、これに SM を使用すること、未だ壊死を形成しない滲出性病巣の結核結節は萎縮消失の形をとり、増殖性結節は硝子化に陥ると報じており、又広戸等⁵⁾は家兎の実験的結核病巣に対して SM

投与が周囲病巣浸潤の減少、結核結節の疎化吸収、更に無痕跡の完全治癒を招来する場合と、癥痕を形成しての治癒を来たす場合とがあると述べている。

如上私の実験的腸結核への SM 投与例においても、無処置対照における所見とは明らかに異つて腸管の結核結節のみならず他の臓器のそれも共に平行して萎縮消失或いは疎化吸収される為結節はその数と大きさを減じ又残存する結節も頗る線維化して著明な治癒傾向を示した。

結 語

私の方法によつて惹起せしめたモルモット腸管における比較的重篤、定型的結核病変に対して SM は顕著な治癒傾向を示し、結核菌の播布度をも軽減せしめ、その他の臓器すなわち脾・肺・肝・リンパ腺などに続発した結核性病変にもまたこれと同傾向がみられた。

稿を終るに臨み本研究の機会を御恵与賜わり、終始温情を以つて御指導・御鞭撻を頂き忙中御校閲を賜つた恩師占部・和田両教授に対し深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) 木村重男：広島医学，3，：172，昭25。
- 2) 木村重男：広島医学，4，：388，昭26。
- 3) 木村重男：結核，28：317—322，昭28。
- 4) 岩崎竜郎：東京医事新誌，67，：26，昭25。
- 5) 広戸幾一郎³⁾：耳鼻咽喉科臨牀，43，：331，昭25。

新 刊

10月下旬発売

東大教授 吉川春寿 東大助教授 江藤秀雄 東大講師 筧弘毅 共著

ラジオアイソトープの医学的応用

A5判 上製・函入200頁
定 価 350円 千 実費

何人にも概念をつかめるように平易に放射性同位元素の物理的解説よりトレーサーへの応用に検討を加え、更に医学上診断と治療への応用を闡明し、且つ健康管理を論述したるもの、斯道技術にたずさわるものは勿論、実地医家にも必備の書たるを信ず。

内容目次：Ⅰ ラジオアイソトープの物理(9章) Ⅱ ラジオアイソトープのトレーサーへの応用(9章) Ⅲ ラジオアイソトープの診断及び治療への応用(5章・文献) Ⅳ ラジオアイソトープの健康管理(8章・文献) 附録 放射性物質による障害予防勧告案

東京 東西医学社 銀座