

実験的結核性空洞形成に及ぼす強力ネオ・ミノファーゲンCの影響

木村 良知・前田 成納・岡村 昌一

大阪府立羽曳野病院（院長 堂野前維摩郷博士）

受 付 昭和 32 年 1 月 14 日

ま え が き

肺結核の治療は化学療法剤の登場によつて目ざましい進歩を遂げてきたが、現在の段階においてもなおこれら化学療法剤に頑強に抵抗するものは空洞であり、結局結核治療の重要な目的は結核空洞の処理という点にしばられてくると思われる。

一方実験医学的に空洞の生成機構に関し従来から動物に空洞を作ることとは必ずしも成功されていなかったが、最近山村ら¹⁾の一連の研究によつて空洞形成にアレルギー反応が重要な役割を演ずることが分つた。またこれら空洞形成は化学療法剤の使用によつて阻止できないことも明らかとなつた²⁾。

著者らは先に強力ネオ・ミノファーゲンC (S.N.M.C. と略) を実験的肺結核症に使用し、肺病変の肉眼的に著しく軽度なこと、組織学的に増殖傾向の強いことを公表した³⁾。

S.N.M.C. は抱合グルクロン酸(0.2%)、グリシン(2.0%)、およびシステイン (0.1%) を含有し抗アレルギー作用を有し、これによつて実験的に Arthus 反応^{4,5)}、Schwartzman 現象を抑制することが報告されており、また臨床的に結核アレルギーに起因すると考えられる肋膜炎の治療に使用し好成績を収めたことが報告されている^{6,7,8)}。その作用機作に関しては未だ解明の域に達していないが、抗アレルギー剤として広く用いられていることは周知の事実である。

著者らの報告した実験的肺結核症に対する本剤の効果も肺結核病変の進展に関与する局所アレルギー反応を抑制した結果病変が軽度であつたものと想像される。空洞形成にアレルギー反応が関与することは上述の如くほぼ確実であるので私達は実験的空洞生成に対して本剤の使用を試みた。他方二次抗原として肺内に注入する結核菌の増殖を化学療法剤の併用によつて阻止したならば空洞の形成も阻止できるのではないかと考え実験を行い興味ある成績を得たので、以下その大要を記述し大方の御批判を仰ぐ次第である。

実験材料および実験方法

- 1. 体重 2kg 内外の「ツ」反応陰性の雄性家兔を表 1 に示す如く 5 羽あて 4 群に分ち実験を行つた。
- 2. 牛型結核菌三輪株加熱死菌 5.0mg を用いて 5 日

表 1 実験群の分類

実験群	惹起注射後の処置
I	無処置対照
II	SM 50mg/cc 筋注毎日
III	S.N.M.C. 2.5cc 静注毎日
IV	SM 50mg/cc 筋注毎日 S.N.M.C. 2.5cc 静注毎日

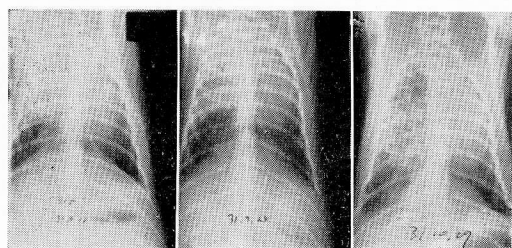
間隔 3 回家兔の鼠蹊部皮下に注射して感作し、15 日目に「ツ」反応の陽転を確めた後その肺臓内に同一菌株生菌 2.0mg の流動パラフィン、脱水ラノリン浮游液 (0.1ml) を惹起注射した。

3. 惹起注射の直後より第 2 群は SM 50mg 毎日筋肉内注射、第 3 群は S.N.M.C. 2.5cc 毎日静脈内注射、第 4 群は両者を併用し第 1 群は非治療対照とした。(表 1) 以上各群につき定期的に X 線撮影「ツ」反応および体重測定を実施し惹起注射後 30 日目に 2 羽あて、60 日目に 3 羽あて屠殺剖検した。

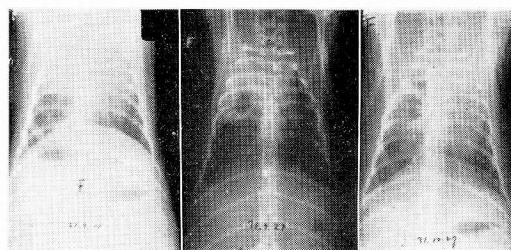
実験成績

- 1. レントゲン所見の推移
第 1 群：
惹起注射後 2 週目には高度の滲出性陰影を呈し中にはすでに透亮像を認めるものもあり、4 週後には透亮は次第に拡大し明瞭となつた。(図 1 参照)
第 2 群：
2 週目に 2 例において透亮が認められさらに 1 例は 4 週目に弧立性円形陰影を呈し、これらはいずれも漸次拡大するようであつた。(図 2 参照)
第 3 群および第 4 群：
この両群においては 2 週目においても陰影は軽度のものであり実験終了まで著明な変化を認めなかつた。(図 3 参照)

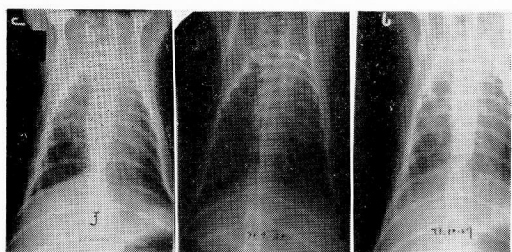
以上 X 線撮影によつて肺病変ことに空洞形成の推移を追及した成績を総括すると第 1、2 群すなわち対照群および SM 治療群においては X 線所見において明らかに空洞形成を窺うことができたが、第 3、4 群においてはこれを認めることができなかった。



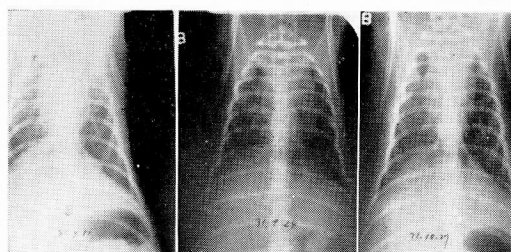
第1群 14日後 28日後 60日後
 図 1



第2群 14日後 28日後 60日後
 図 2



第3群 14日後 28日後 60日後
 図 3



第4群 14日後 28日後 60日後
 図 4

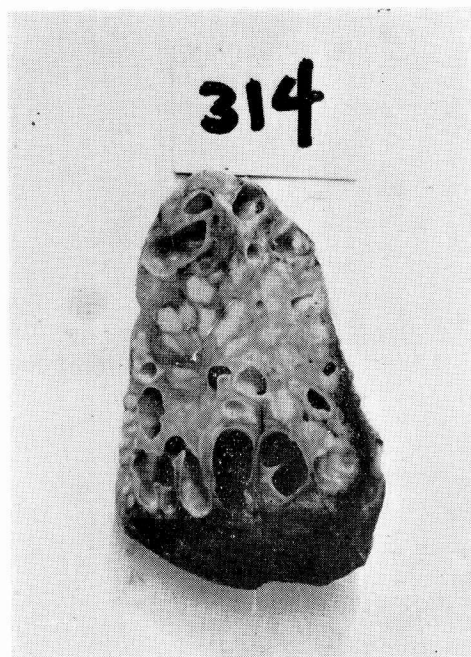
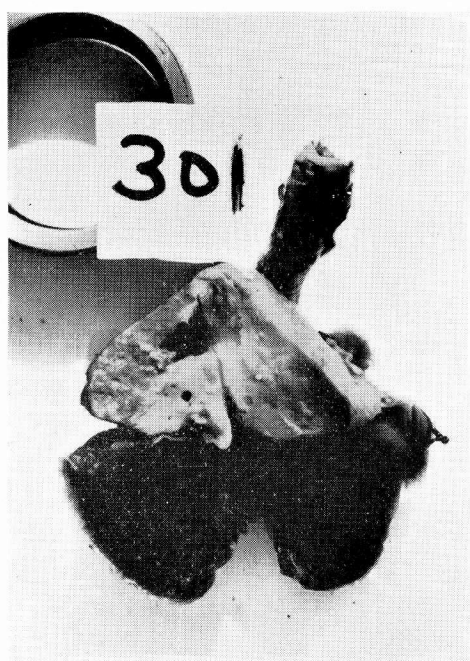


图 5 (第1群)

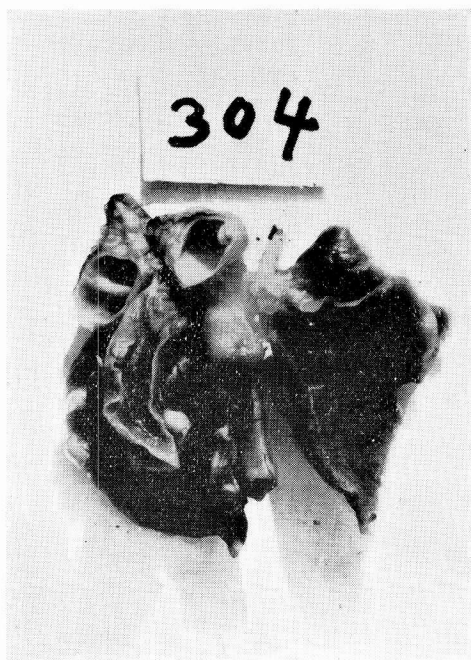
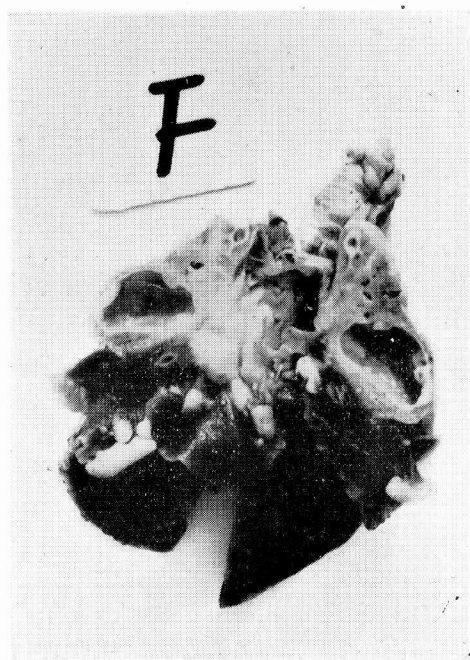


图 6 (第2群)

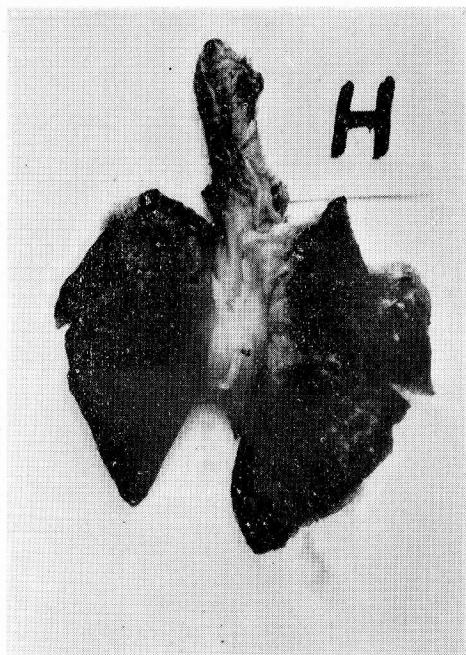
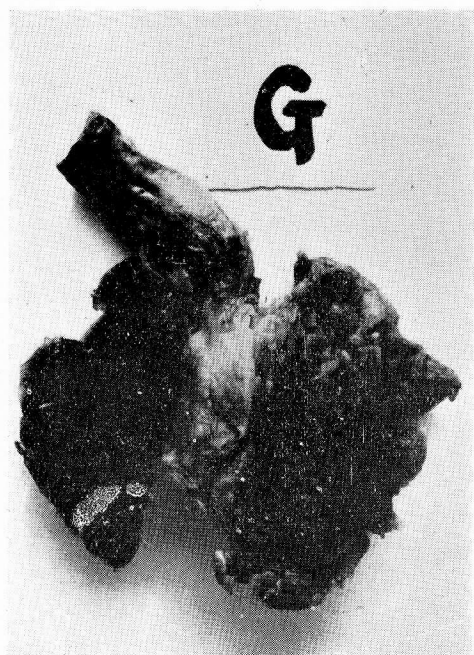


图 7 (第3群)

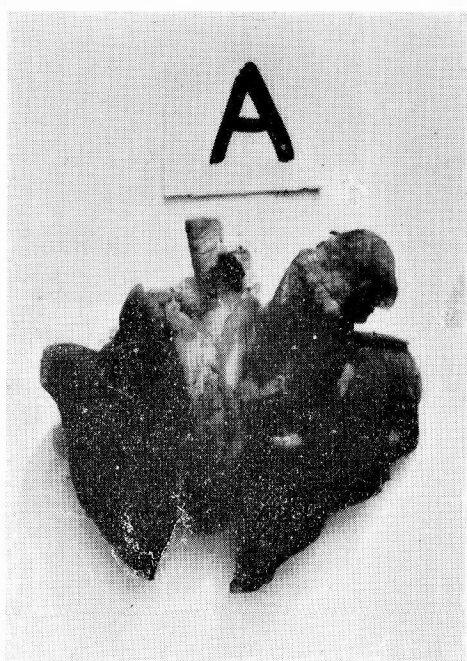
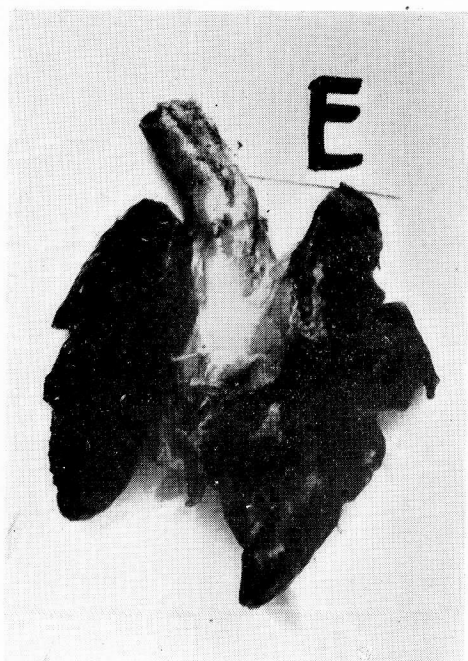
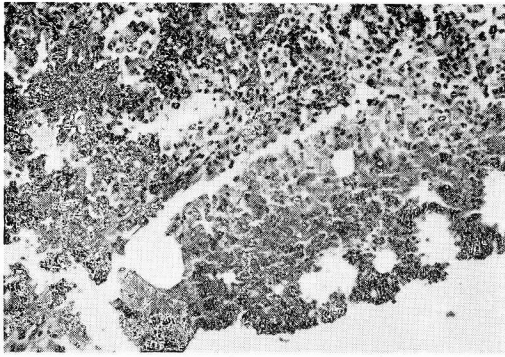
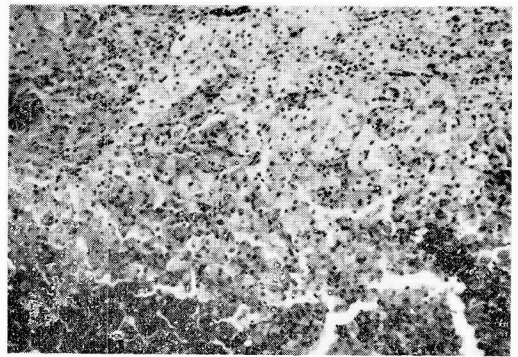


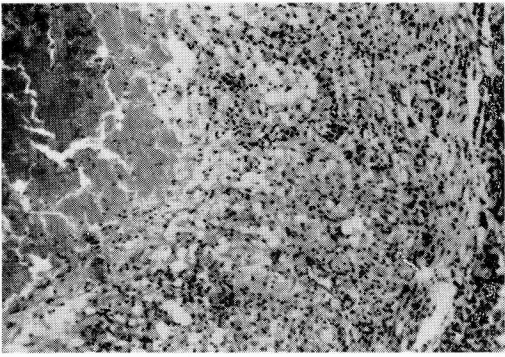
图 8 (第4群)



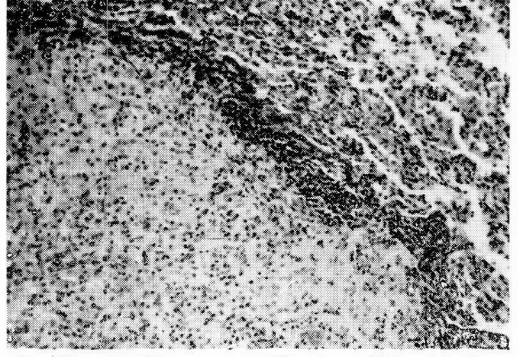
第1群：病巣は主として滲出細胞の壊死からなっている。



第2群：壊死層は比較的少なく周辺に類上皮細胞の増殖著明。

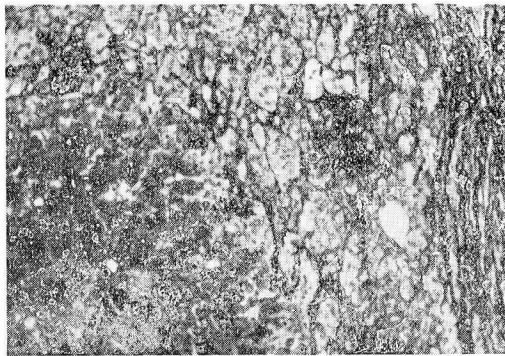


第3群：第2群とほとんど大差を認めない。

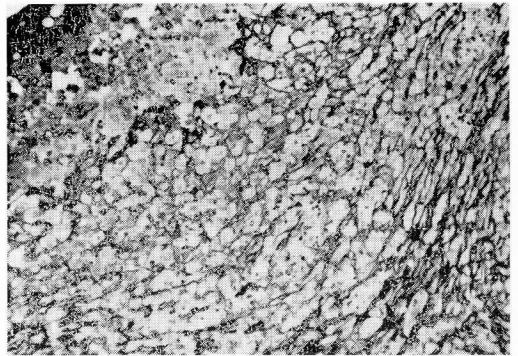


第4群：壊死層はほとんど認められず類上皮細胞からなっている。

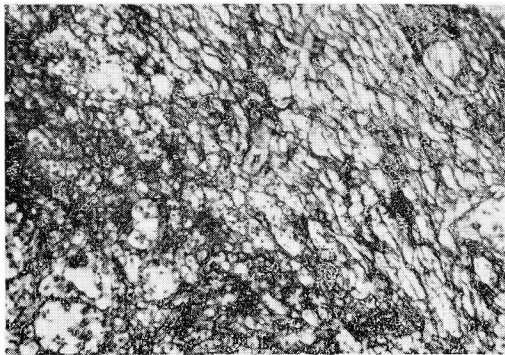
図 9 (HE染色)



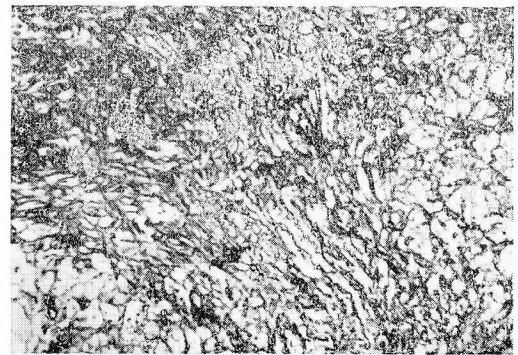
第1群：壊死層周囲の好銀線維は少ない。



第2群：第1群に比し好銀線維の増殖著明。



第3群：第2群に比し好銀線維の増殖やや強い。



第4群：好銀線維の増殖極めて著明。

図 10 (鍍銀染色)

2. 剖検所見 (表2)

表 2

実験群	動物番号	剖検までの日数	空洞の有無	空洞の大きさ (mm)	空洞形成率
I	301	30	有	7×12	5/5
	302	60	有	10×17 6×3	
	314	60	有	小指頭大多数	
	315	60	有	4×6	
	316	30	有	12×12	
II	F	60	有	10×15	3/5
	303	30	有	7 9	
	304	60	有	8×10	
	306	60	無		
	308	30	無		
III	G	60	無		0/5
	H	30	無		
	I	60	無		
	J	60	無		
	K	30	無		
IV	A	30	無		0/5
	B	60	無		
	C	60	無		
	D	60	無		
	E	30	無		

第1群:

5例中全例に空洞がみられ多房性のものもあつた。また他肺野にも被包乾酪巣、細葉性病巣の撒布が著明であつた。(図5参照)

第2群:

5例中3例に空洞形成がみられ、その大きさは第1群と大差なく壊死物質の少ないものが2個あつた。撒布巣は対照群に比し軽度であつた。(図6参照)

第3群:

5例中全例に空洞形成が認められず肺野に細葉性病巣の撒布が少数認められるにすぎなかつた。(図7参照)

第4群:

5例中全例に空洞形成が認められずかつ他肺野への撒布も極めて少数であつた。(図8参照)

以上の成績は前項X線所見とほぼ一致しS.N.M.C.群、S.N.M.C. + SM群においては全例において空洞形成を防止しえた。ただ前者において肺野に少数の細葉性病巣の撒布が認められたが、後者においては撒布巣もほとんど認めることができなかった。これに反しSM群においては5例中3例に空洞形成が認められた。本成績によつて結核菌増殖阻止がその主体である化学療法剤によつては空洞形成を防止しえないことを知つた。

表 3 病理組織学的所見

実験群	動物番号	壊死層						肉芽層				周辺の変化		
		滲出細胞核残骸	好中球	好酸球	単核球	小円形細胞	軟化融解の傾向	類上皮細胞	好銀線維	膠原線維	小円形細胞浸潤	肺胞壁細胞増殖	滲出性炎	小円形細胞浸潤
I	301	+	+	++	+	+	+	+	+	+	++	+	+++	++
	302	++	++	++	++	+	+	++	+	±	+	-	++	++
	314	++	++	++	++	+	+	++	±	±	+	-	++	+
	315	+	+	+	+	+	+	+	±	-	+	+	-	-
	316	++	++	+	++	++	+	+	+	±	+	-	++	-
II	F	+	+	++	+	+	±	++	+	+	++	-	-	-
	303	++	++	+	++	+	±	++	++	+	+	-	-	-
	304	++	++	+	++	++	±	++	++	++	++	+	-	+
	306	++	++	++	++	+	±	+	+	+	+	-	+	-
	308	++	++	-	++	+	±	++	+	+	+	++	-	-
III	G	++	++	++	++	+	±	++	++	+	++	+	-	+
	H	++	++	+	++	++	±	++	++	+	++	+	-	+
	I	++	++	+	++	++	±	++	++	++	++	+	-	-
	J	++	++	-	++	++	±	++	++	++	++	+	-	-
	K	++	++	+	++	+	±	+	+	+	+	-	++	-
IV	A	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+	-	-
	B	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+	-	-
	C	+	+	-	+	+	-	++	++	++	++	+	++	+
	D	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+	-	-
	E	+	+	+	+	+	-	++	++	+	+	+	-	-

3. 病理学的ならびに細菌学的所見

前項で述べた如く肉眼的に第3, 4群においては全く空洞形成が認められなかったのに反し第2群すなわちSM単独使用群においては5例中3例において空洞が認められた。しかし第3, 4群において空洞の形成は認められなかったが細菌性病巣の撒布は認められたので, 細菌性病巣を対象としてその病理組織学的ならびに細菌学的所見を比較検討した。病理組織学的所見の成績は表3に示す如くであるが, 第2群, 第3群の乾酪巣の周囲は対

照群に比していずれも増殖傾向が強く両者の間に著明な差異が認められなかった。これに反し第4群においては第2, 3群に比して乾酪化に陥っているものが少なく, 壊死巣の周囲はこれらに比してさらに増殖傾向が強かった。また, ところどころに類上皮細胞の集団が認められた。(図9, 10参照)

次に細菌学的検索を蛍光法を用いて実施した。その成績は表4の如く対照群の細菌数が最も多かったが, 第2群と第3群の間には著明な差異が認められなかった。こ

表 4 組織標本における結核菌所見 (オーラミン, サフラニン染色)

実験群	I					II					III					IV				
動物番号	301	302	314	315	316	F	303	304	306	308	G	H	I	J	K	A	B	C	D	E
結核菌数	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

注 + ごく少数 + 少数 ++ やや多数 +++ 多数 ++++ 著しく多数

れに反し第4群すなわち SM, S.N.M.C. 併用群においては細菌数は著明に少なかった。

以上の成績から S.N.M.C. 単独使用によつても SM とほぼ同程度の治効が認められ, S.N.M.C. SM 併用によるものにおいては治癒傾向極めて大であると言えることができる。

いずれにしても S.N.M.C. の使用によつて空洞の形成を阻止しうるのみならず撒布巣も少なくかつ増殖傾向の強いものが多かった。また本剤と化学療法剤の併用はますますその傾向が大であつた。

む す び

臨床的に長期に亘る化学療法によつて相当高率に空洞の消失することは多くの人によつて報告せられており, われわれの実施した調査によつても約50%の空洞消失をみている⁹⁾。しかし臨床的に観察されたこれらの成績はすべてすでにでき上つた空洞に対する化学療法剤の効果であり, 空洞生成機序の初期反応と考えられるアレルギー反応はすでに減弱し他の種々の生体反応が関与している時期と考えられるので, これらの消失機転というものとは別の観点から検討されるべき問題と思考す。

結核性空洞の生成過程をみると乾酪化, 軟化融解, 空洞形成の順序で進展して行くものと考えられ, 空洞形成の完成された時期にはすでにアレルギー反応は減弱しその主動性を失い他の種々の生体反応が作用し, あるいは空洞の縮小または拡大へと進展して行くものと思われる。

一方肺の結核性病変の乾酪化に至る過程をみるとまず滲出反応(多形核細胞次いで単核細胞の滲出)が起り, 次いで壊死に陥り乾酪化に至るものである。アレルギー反応はこの滲出反応の旺盛な時期に最も強いものと思われる。しかしてアレルギー反応は抗原と抗体の量的関係によつて修飾されるものであることは論を俟たないこと

である。

以上のことから空洞形成を防止するためには乾酪化の前段階である滲出反応を抑制することが最も重要なこととなつてくる。臨床的に化学療法剤によつて滲出性病変の好転して行くことは日常しばしばX線像によつて観察される事実であるが, 本剤の作用は飽くまで結核菌の増殖阻止にあることは周知の事実である。ところが肺病変の進展ことに乾酪化の前段階である滲出反応はいわゆるアレルギー反応の最も旺盛な時期と考えられる。このアレルギー反応は次第に進展しさらには他の種々な生体反応も加わり遂には壊死に陥り軟化融解し空洞形成に至るものと考えられるので, 結核菌増殖阻止作用のみを有する化学療法剤の単独使用のみによつて空洞形成の防止しえないことも自ら解明されると思われる。著者らの行つた実験においてもSM群においては5例中3例に空洞の形成が認められたことが如実にこれを物語っている。そこで空洞形成の防止には結核菌の増殖阻止はもちろん必要であるが空洞形成の重要な因子と考えられるアレルギー反応の抑制がさらに重要であると考えられるので本剤の使用を試みた訳である。従来まで S.N.M.C. は抗アレルギー剤として知られ, Arthus反応, Schwartzman現象を抑制することが報告せられている。先にわれわれは本剤を家兎における初感染結核症に使用し興味ある成績を得た経験を有するので, 本剤と化学療法剤の併用によつて空洞形成防止を期待しうる事が容易に想像できる。

成績に示した如く本剤とSM併用群はもちろん本剤単独使用によつても全例に空洞の形成を認めなかった。これに反しSM単独使用群においては5例中3例に空洞の形成が認められたことと対比し興味ある成績と思考す。なお本剤単独群およびSM併用群においても少数の細菌性病巣の撒布は認められたが, これらは組織学的検索の結果壊死に陥つてはいるが, その周囲は増殖傾向が強か

った。またところどころに壊死に陥ることなく類上皮細胞の集団が認められ、うちに膠原線維の侵入しているものもあつた。これに反しSM単独群の細葉性病巣はほとんど壊死に陥っており、SM, S.N.M.C.併用群に比して周囲の増殖傾向も少なかった。以上の成績から本剤の実験的結核症に及ぼす効果は注目に値するものと言つて差支ない。もちろん本研究は実験的結核症について行つた成績であり、これをもつて直ちに臨床面に応用可能か否かについては今後の検討に俟たねばならぬが、空洞生成機序の明らかになつた今日本剤の使用によつて化学療法剤のみでは防止しえなかつた空洞形成を完全に防止しえたことは真に興味深いことと考える。

本論文の概要は第14回日本結核病学会近畿地方会にお

いて公表した。

終りに院長堂野前博士の御校閲を深謝す。

文 献

- 1) 山村：総合臨床，4巻1号，昭30.1.
- 2) 山村：結核研究の進歩，13巻，昭31.1.
- 3) 木村 他：結核診療，10巻3号，昭31.3.
- 4) 市川：日新医学，36巻8号・9号，昭24.
- 5) 珠玖：北海道医学雑誌，20巻7号，昭17.
- 6) 宇佐美 他：治療，34巻12号，昭27.12.
- 7) 八代 他：医療，6巻11号，昭27.
- 8) 山田 他：総合臨床，1巻5号，昭27.8.
- 9) 堂野前 他：日本臨床，12巻10号，昭29.10.
- 10) 武田：結核とアレルギー.