

# 家兎肺臓における実験的結核性空洞の形成に関する研究

## Ⅵ ストレプトマイシンの空洞形成に及ぼす影響

山 口 正 民

小 川 彌 栄

国立療養所刀根山病院 (院長 渡辺三郎博士)

大阪市立大学刀根山結核研究所 (渡辺三郎教授)

受付 昭和 32 年 7 月 10 日

### 第 1 章 緒 言

ウサギの肺臓に作成した実験的結核性空洞の成立機転が、結核の抗原抗体反応を基盤としていること<sup>1)</sup>、またその抗原活性因子は結核菌の菌体から抽出したリポ蛋白質<sup>2)</sup>であることは山村らによつて報告されている。

この事実は一定の範囲に抗原(結核菌)の集積が行われてしまうと、その後これに対して静菌的、または殺菌的に作用する化学療法剤を作用させてもその効果の少ないことを示唆している。

そこでわれわれはウサギの肺臓に作成された実験的結核性空洞を用いて、この問題についてストレプトマイシンの影響を検討したので報告する。

### 第 2 章 実験方法

#### 1) ウサギの感作

体重  $2.0\text{kg}$  前後の健康家兎(ツベルクリン反応陰性)を用いて(雌雄を問わない)、すでに発表<sup>15)</sup>した方法を用いて感作注射を行い、ツベルクリン反応の陽性転化を確認した。

#### 2) 肺内注射法

牛型結核菌三輪株の生菌  $1\text{mg}$  または加熱死菌  $5\text{mg}$  を、流動パラフィン・脱水ラノリン(3:1)混合液  $0.1\text{ml}$  に浮遊せしめ、ウサギの肺臓の左右にそれぞれ直接注射した。

#### 3) 使用薬剤および注射方法

結晶ジヒドロストレプトマイシン(明治)(以下 SM と略)を使用し、各実験群によつて時期をかえて体重  $1\text{kg}$  あたり  $20\text{mg}$  の量を毎日 1 回大腿皮下に注射した。(いずれも剖見するまで継続して注射)

#### 4) 実験群

次の 4 群に分けてそれぞれ肺内注射および SM の注射を行った。

第 1 群; 生菌の肺内注射と同時に SM を毎日注射し、6 週以後、隔週毎にうさぎを瀉血によつて致死せしめ剖見する。

第 2 群; 生菌を肺内に注射し、レントゲン写真によつ

て空洞陰影を確認(肺内注射後約 4 週)した後、SM を毎日 1 回、第 1 群と同様に注射し肺内注射後 10 週目よりうさぎを殺して剖見する。

第 3 群; 死菌の肺内注射の後、レントゲン写真によつて空洞陰影を確認(肺内注射後約 4 ないし 5 週後)した後、生菌(牛型結核菌三輪株)  $0.01\text{mg}$  を耳静脈より注入、同時に SM を毎日 1 回注射して第 2 群と同様肺内注射後 10 週目よりうさぎを殺して剖見する。

第 4 群; 対照実験として、生菌の肺内注射のみを行い、注射後 10 週目よりうさぎを殺して剖見する。

各動物群は毎週 1 回 X 線撮影を行つて、その空洞形成経過を観察し、肺内注射後 10 週目より 21 週後に亘り 2 週間毎に各群を 1 匹ずつ殺した。剖見にあつては、肺臓を型の如くに処理して、その肉眼的および病理組織学的変化を比較検討すると共に、無菌的に空洞内容物、空洞壁およびその他の肺野の細片を採取して耐性菌の有無をも検討した。

#### 5) 耐性検査法

耐性検査は臓器定量培養法により、小川氏 3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地による直接法で、厚生省結核療法研究協議会細菌科会(療研)の基準によつて行つた。特にその操作中は他の材料の菌が混入しないように注意しつつ、ガラスホモジナイザーで  $1\text{mg/ml}$  または  $10\text{mg/ml}$  の乳剤となし、同量の 8% NaOH を加えて前処理後その  $0.1\text{ml}$  ずつを直接培地に注入した。

判定は培養 6 週後その発育集落数により次の如く表わすこととした。

- ∞ 菌集落が融合し苔状をなせるもの
- ≡ 集落は分離するも数えられぬもの
- ≡ ≡ と ≡ との間のもの
- ++ 集落数 200~300 コ
- + 100 コ 以上

以下集落数を記載する。

### 第 3 章 実験成績

#### 1) レントゲン像による空洞形成の経過

空洞形成の経過をレントゲン撮影によつて観察すると、第1群は肺内注射後30~40日目ころより小指頭大の孤立性の円形陰影(結核腫様で内容充実)がみとめられ、ついで50日目ころから透亮像がみとめられた。空洞陰影は50日ころを最大として停止するものが大部分であつたが、1例のみは14週後に空洞陰影の縮小したものがあつた。

第2群は肺内注射後30日前後で空洞陰影がみとめられるようになり、像は多房性のもの、壁の極めて厚いものもあるが、いずれも日数の経過にしたがつて陰影は拡大し、壁の薄い指頭大の空洞陰影となつた。しかし陰影はそれ以上拡大しなかつた。

第3群は肺内注射後30日前後で空洞陰影がみとめられ、壁は極めて薄く、漸次拡大して行く傾向を認めた。

第4群は多房性の空洞像で、一般に壁は厚く、次第に拡大し、透亮像を明らかに認めるもの、また Kavernen Spiegel を認めるものもあり、他肺野への撒布像は最も

著明であつた。

2) 肉眼的所見

各群に形成せられた空洞の大きさを示すと表1の如くであつて、第1群の空洞は(図1参照)他の群に比して比較的小さく、かつ空洞内の壊死物質は融解脱落傾向があまり認められず、空洞内に充満している例が多かつた。第2群の空洞は(図2参照)第1群より大きく対照群より小さかつた。また空洞内の壊死物質は脱落傾向が見られたが、空洞の拡大傾向は認められなかつた。以上の第1、第2群の空洞はいずれも限局性孤立性空洞病巣であつて、他肺野への撒布集が少なかつた。第3群においては(図3参照)壁の薄い巨大空洞が多く見られ、その空洞の乾酪性物質は脱落して全く認められないものが多く、空洞の縮小は認められなかつた。これらに対して対照群の空洞は(図4参照)最も大きく、その壊死物質の脱落著明で、かつ空洞の拡大傾向が見られた。また空洞以外の肺野の撒布集も著明であつた。

表1 SM注射量と空洞の大きさ

実験群 肺内注射 後の経過	I		II		III		IV	
	空洞の径	SM量	空洞の径	SM量	空洞の径	SM量	空洞の径	SM量
6 週	0.4 × 0.5 (1.2 × 1.2)	2.1 g						
8	0.6 × 0.7 (1.7 × 2.5)	2.8						
10	(0.4 × 0.5) 0.5 × 0.7	3.5	(1.8 × 1.8) (1.5 × 2.0)	2.1	0.8 × 0.9	1.35	1.4 × 1.6 1.5 × 1.6	
12	(0.5 × 0.7) (1.8 × 2.0)	4.2	(1.3 × 1.7) 1.2 × 1.2	2.8	1.6 × 1.8 1.8 × 2.0	2.1	0.4 × 0.8	
14	0.8 × 1.0	4.9	0.5 × 0.8	3.5	2.5 × 4.0 6.0 × 9.0	2.8		
16			1.5 × 1.6	4.2	(1.3 × 1.8) (0.8 × 2.0)	3.5	1.9 × 2.1	
18			3.0 × 1.8	4.9			3.0 × 3.6	
21					1.2 × 1.2 1.2 × 1.5	5.25	3.0 × 1.5	

(( ))、空洞化しない、乾酪化の少ないもの、( )、乾酪物質を容れた空洞 数字のみ、乾酪物質の脱落した空洞

2) 病理組織学的所見

表2に示す如く、第1群では空洞内には乾酪性物質が充満し、脱落傾向が少なく、肉芽層が厚く、周局炎および気管支炎は軽度であつた。第2群では乾酪性物質は生菌注射後の経過にしたがつて脱落傾向にあり、肉芽層は薄く、周局炎および気管支炎は中等度にみとめられた。第3群は乾酪性物質の脱落傾向、周局炎等は不定であり、肉芽層は薄く、気管支炎が見られるところが少なくかつその程度も軽度であつた。これらの処置群に対して対照群は、ほとんどの例に乾酪性物質の脱落が見られ、

表2 SM注射による空洞の病理組織学的変化

組 織	実験群			
	I	II	III	IV
乾酪物質の脱落傾向	小	大	不定	大
乾酪化の範囲	限局	散布	不定	散布
肉芽層	厚い	薄い	薄い	不定
空洞壁の類上皮細胞	多い	中	小	中
液性、細胞性、滲出	少ない	中	小	多い
周局炎	軽度	中等度	不定	中~高度
気管支炎	少ない	中	少ない	多い

検鏡:

表 3 SM注射による結核菌の所在

培養:

		I	II	III	IV
		+	++	+	+++
結核菌	数 染色性				
菌 の 所 在	乾酪物質	+	+	+	+
	類上皮層	-	-	-	+
	リンパ層	-	-	-	-
	大単核細胞内	-	+	±	+
	灌注気管支内	-	-	-	+

	I		IV	
乾酪物質	20	28	+++	∞
空洞壁	1	5	+++	++
正常肺	0	0	14	12

肉芽層は不定型で、液性および細胞性滲出が多く、局周炎および気管支炎は高度に見られ、他肺野への転移と共に病巣の拡大が認められた。

3) 空洞および周囲組織の結核菌の所在

形成された空洞およびその周囲組織を型の如く固定したる後、結核菌を Ver hoeffのカルボルフクシン法によつて染色し、その所在を検討した。その結果は表3の如く、第1, 3群に最も菌が少なく、第2, 4群の順に多く認められた。これは培養実験においても同様な成績であつた。またSM処置群では一部抗酸性の低下したものや、顆粒状となつたものが認められた。空洞壁における結核菌は一般に周辺部よりもむしろ軟化融解部に多く、肉芽層には余り認められなかつたが、第2, 4群においては単核球に貪食されているのを認めた。

4) 耐性菌の有無

表 4 実験的結核性空洞におけるSM耐性菌の消長

経過	濃度 SM量	I	II	III	IV
		対 1γ 3γ 10γ	対 1γ 3γ 10γ	対 1γ 3γ	対 1γ 3γ 10γ
6週	2.1g	20 7 - -	+++ - -	- - -	+++ - -
8	2.8	2 - - -			
10	3.5	6 1 - -	+++ + -	- - -	
12	4.2	24 6 - -			+++ - - 12 - - -
14	4.9	20 13 - -	∞ - - - 2 - - -	- - -	∞ - - - 44 - - -
16	5.6		++ - - - 2 - - -		∞ - - - 16 11 - -
18	6.3		+++ - - - 1 - - -		

注 1. SM量は剖見までに使用した総量  
 2. 経過はSM注射期間、ただし第4群は肺内注射後  
 3. 12週よりの数値中上段は乾酪物質(空洞内容物)  
 下段は肉眼的に腎節等の認められない部分  
 4. 10週までは0.05mg, 12週以後は0.5mgに対する培養値

耐性菌は表4の如く、全例に耐性を認めず、また12週以後のウサギにおいても空洞内容物中の菌と他肺野の菌との間にも有意の差を認めなかつた。

第4章 考案ならびに結論

最近、化学療法の進歩に伴い、長期に亘つて化学療法を施行することによつて空洞に対する治療効果を検討するものが多くなつてゐる。しかしてそれらの成績を見ると、空洞がレントゲン学的に消失するものは、少ない場合は10%<sup>4)</sup>、多い時でも50%<sup>5)6)</sup>であり、このうち病理解剖学的に消失する例はさらに少ないものと考えられる。

このように現存する強力な化学療法に対しても空洞のみが何故安全な治癒に到達しないのかということは、われわれが常々考えさせられたところである。この疑問はわれわれのこの実験によつてある程度解明されたものと考えられる。すなわち次の如き結果から明らかにすることができよう。

1) 肺内注射とSMの同時注射(連続注射)によつても空洞は形成され、また空洞の形成後のSM注射によつても空洞の形成阻止はもちろんのこと、空洞を消失せしめることもできなかつた。

2) SMの投与群においては、一般に孤立性病巣であり、空洞の拡大、病巣の転移が認められず、滲出傾向が少なかつた。

3) 空洞内および周囲組織の耐性菌については、SMの投与量、菌量等になお検討の余地があるが、全く耐性菌が認められなかつた。

以上の事実から、SMの注射のみをもつてしては実験的結核性空洞の形成を完全に阻止、または消失せしめることは困難であつて、これはわれわれが先に発表した死菌、または菌体成分によつても空洞の形成が可能である事実と、"結核の抗原体反応が空洞の形成に重要な役割を演じている" という考えと一致するものである。

SMは菌の増殖を抑制し、抗原の増加を阻止することはできても、すでに存在する抗原によるアレルギー反応を阻止することはできないであろう。したがつてアレルギー反応そのものを阻止できない限り、空洞の形成や、

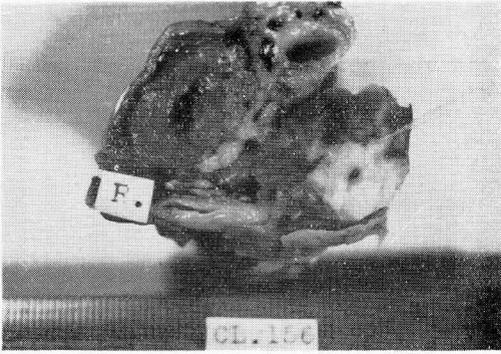


図 1

第1群：肺内注射と同時にSMを注射して12週後に剖見せるもの，SM量 4.2g

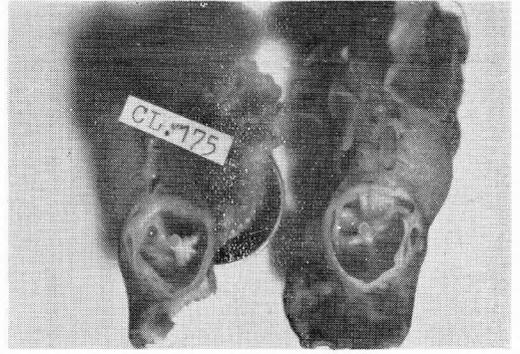


図 2

第2群：空洞形成を確認後SMを注射して14週後に剖見せるもの，SM量 4.9g

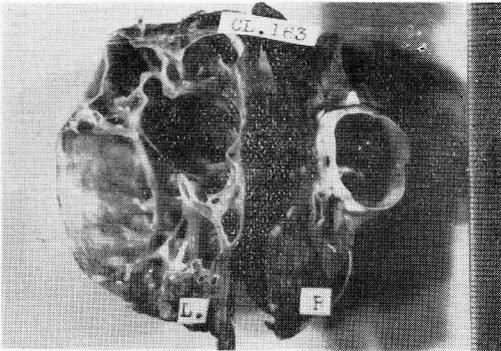


図 3

第3群：死菌 5mgを肺内注射し，空洞形成を確認後，生菌 0.01mgを耳静脈より注射，同時にSM注射を行い10週後に剖見せるもの，SM量 3.5g

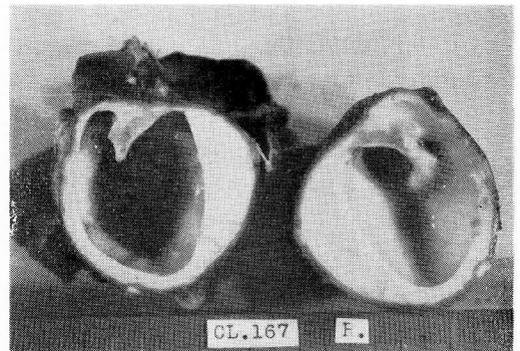


図 4

第4群：対照群として肺内注射後18週後に剖見せるもの

空洞の完全消失は期待できない。すなわち結核性空洞の化学療法による治療には一定の限界があることを知ることができると共に、さらに空洞の内科的治療には化学療法以外の別な観点からの研究が必要と思われる。

(本論文の要旨は第11回日本結核病学会近畿地方会ならびに日本化学療法学会近畿支部第3回総会において発表した。)

稿を終わるにあたり、御校閲と御鞭撻を賜わった院長渡辺三郎博士に謹みて謝意を表す。また直接御指導と御鞭撻を賜わった山村雄一博士ならびに矢坂茂博士に深謝する。

#### 文 献

- 1) 山村雄一・矢坂茂・中村滋・小川爾榮・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之：結核, 29:361, 1954.
- 2) Y. Yamamura, S. Yasaka, S. Nakamura, M. Yamaguchi, Y. Ogawa, K. Endo and H. Takeuchi : Proc. Japan Acad., 31: 36, 1955.
- 3) 山村雄一・矢坂茂・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之・中村滋・小川爾榮：結核, 29:143, 1954.
- 4) K. Auersbach u. R. Fickermann : Aktuelle Fragen der Inneren Medizin, III: 186, 1953.
- 5) 熊谷岱蔵：日本医事新報, No.1625:2699, 1955.
- 6) R.O. Canada, et al. : Am. Rev. Tuberc., 62: 563, 1950.