

# 経気道感染による実験的結核性空洞の形成

竹 内 弘 之

国立療養所刀根山病院（院長 渡辺三郎博士）

受 付 昭和 33 年 1 月 11 日

## 第 1 章 結 言

さきに山村ら<sup>1)~4)</sup> がウサギおよびモルモット肺臓に実験的に結核性空洞を作成する方法を考案し、すでに数回にわたって報告したが、この場合の実験方法として予め動物を結核菌の加熱死菌で感作した後再び結核菌を再感染せしめるのであるが、この際の再感染法としては、結核菌を動物の胸壁肋間を通じて直接肺臓内に接種するという方法がとられた。しかし肺結核症が経気道感染に起因するという見地からすると、この再感染法は自然感染に極めて近い条件とはいへなかつた。このほか扁桃腺内注入法<sup>5)</sup>、気管内注入法<sup>6~8)</sup>、エロゾルとして droplet nuclei 感染による方法等<sup>9), 10)</sup> によつて空洞が作られたという報告があるがいずれの場合にも空洞形成には長期間を必要としたその空洞の形成率も極めて低く、限局性病巣の形成が困難で病巣は散布性となる。以上の理由から著者は従来の再感染法を改良してより自然感染に近い条件においてウサギ肺臓に最も確実にかつ早期に空洞を作成したいと考え以下の如き実験を行つた。

## 第 2 章 実 験 方 法

### 〔1〕 ウサギの結核菌による感作

動物は体重 2.5kg 以上のツベルクリン反応陰性の正常ウサギを使用した。動物の感作は山村氏原法<sup>1)</sup> に準じて牛型結核菌三輪株加熱死菌で感作しツベルクリン反応を確実に陽性転化せしめた。

### 〔2〕 再感染用菌液の調製法ならびに接種法

再感染用菌液の調製は原法<sup>1)</sup> に準じて牛型結核菌三輪株生菌の一定量を流動パラフィン、脱水ラノリン混合液（容量比 3 : 1）に浮遊せしめてその 0.1ml を抗原とした。上述の如く感作を行つてツベルクリン反応が確実に陽性となつたウサギおよびツベルクリン反応が確実に陰性の正常ウサギを約 30度の傾斜をもつて頭位を高くして仰臥位に固定する。甲状軟骨の下約 3cm の位置にて気管を切開した後直径約 1mm、長さ約 12.5cm のピニール管を気管内に徐々に送入し、約 11cm 送入した後これを固定する。次に予め調製した上述の菌液を注射器にとりピニール管内に徐々に注入する。注入後ピニール管を気管外に抜き出して約 3 分間動物をそのままの体位に放置せしめた。このような実験条件の場合には送入せられ

たピニール管の先端は右肺では主として中葉部気管支枝、ついで下葉部気管支枝、左肺では下葉部気管支枝に多く到達することを予め透視所見によつて確かめた。二次抗原の注入後 30 日および 60 日後に動物を殺して剖検に供した。なお本法（以下本法をカニューレ法とよぶこととする）によつて形成せられた病巣の位置的関係は表 1 に示した如く、総数 65 例中右中葉部に形成せられたものが最

表 1 カニューレ法によつて形成せられた病巣の位置的関係

	部 位	羽 数	累 計
右 肺	上 葉	3	37
	中 葉	19	
	下 葉	15	
左 肺	上 葉	6	23
	下 葉	17	
心	葉	5	5

も多く、ついで左下葉部、右下葉部、心葉部の順になつており注入せられた抗原が一肺葉内に確実に注入せられたことが明らかである。

## 第 3 章 実 験 成 績

### 〔1〕 感作群における空洞形成

表 2 に示した如く、予め結核死菌（牛型三輪株）で感作したウサギに牛型三輪株生菌 3mg, 1mg, 0.5mg（湿量）をそれぞれ注入した場合には注入後 30 日および 60 日後にほとんど全例に結核性空洞を認め（図 2, 4, 6 参照）、0.1mg を注入した場合にも 30 日後に 3 例中 1 例に空洞の形成を認めた（図 8 参照）。なお 0.05mg を用いた場合にも 60 日後に 3 例中 1 例に空洞の形成を認めた（図 10 参照）。しかしながら表に示すように 0.1mg 以下の菌量では空洞形成率は低くなることが明らかである。

### 〔2〕 非感作群における空洞形成

表 2 に示す如く、二次抗原のみを注入した非感作群においては牛型三輪株生菌 3mg を用いた場合には注入後 30 日目にかんりの空洞の形成を認めたが（図 3 参照）、

図 1

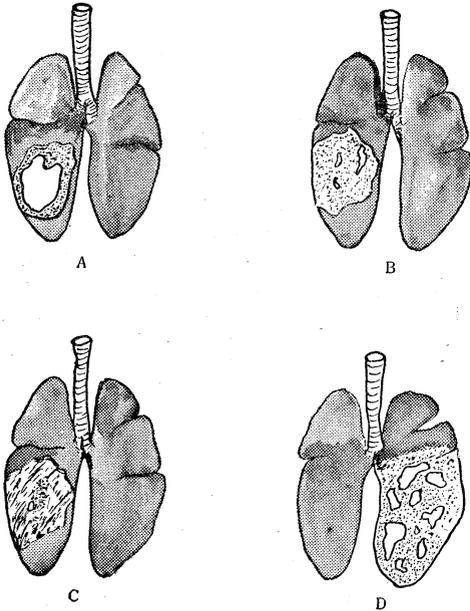


表 2 ウサギ肺臓における結核性空洞の形成

	二次抗原 菌 量	二次抗原注入後 剖見までの日数		計
		30 日	60 日	
感 作 群	3 mg	8/9 ※	3/3 ※	11/12 ※
	1 "	5,6	3/3	8/9
	0.5 "	3/3	3/3	6/6
	0.1 "	1/3	0/2	1/5
	0.05 "	0/1	1/3	1/4
対 照 群	3 "	4/11 (うち5死亡)		4/11
	1 "	2/6	5/6	7/12
	0.5 "	1/3	1/3	2/6
	0.1 "	0/3	0/3	0/6

※は分母に供試ウサギ数を、分子に空洞を形成した匹数を示す

1 mg, 0.5 mg, 0.1 mg を用いた群においては感作群と比較して明らかに空洞形成率が低い (図5, 9参照)。しかしながら生菌 1 mg を用いた非感作群においては注入後60日目にほとんど全例に空洞の形成をみとめた (図11参照)。以上の成績からも明らかな如く結核菌の生菌を用いた場合でも、予め動物を結核菌で感作しておく方が空洞の形成が早期にかつ高率であり、この事実からも空洞の形成には結核の抗原抗体反応が一定の役割を演じていることが明らかである。

〔3〕 非感作群におけるツベルクリン反応の推移

二次抗原のみを注入した非感作群に注入後1週目より8週間にわたつてそのツベルクリン反応の推移を観察した。使用したツベルクリン液は武谷氏法<sup>11)</sup>によつて牛型結核菌三輪株加熱培養濾液より調製したツベルクリン蛋白πS 割分100γ/0.1 mlである。表3に示す如く注入せ

表 3 二次抗原接種後の対照群「ツ」反応の推移  
使用ツベルクリン：ツベルクリン蛋白πS  
(武谷氏法) 100γ/0.1 ml

菌 量	動物 番号	感染 前	1 週	2 週	3 週	4 週	7 週	8 週	空洞 形成
0.1 mg	K 1 227	-	±	±	≡	≡	/	/	(-)
	KCl 228	-	+	≡	≡	≡	/	/	(-)
	K 1 229	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	(-)
	KCl 230	-	±	≡	≡	≡	≡	≡	(-)
0.5 mg	KCl 233	-	±	≡	≡	≡	/	/	(-)
	KCl 235	-	+	≡	≡	≡	/	/	(+)
	KCl 237	-	±	≡	≡	≡	≡	≡	(+)
	K 1 238	-	±	+	≡	≡	≡	≡	(-)
1 mg	KCl 239	-	+	≡	≡	≡	/	/	(+)
	KCl 240	-	±	≡	≡	≡	≡	≡	(+)
	KCl 243	-	+	≡	≡	≡	≡	≡	(+)
3 mg	KCl 251	-	±	≡	≡	≡	/	/	(+)
	KCl 252	-	-	+	≡	≡	/	/	(+)
	KCl 254	-	±	≡	≡	≡	/	/	(+)

注：発赤の直径

4 mm以下 (-) 5~9 mm (±) 10~14 mm (+)

15~19 mm (≡) 20~24 mm (≡) 25mm以上 (≡)

判定は48時間後 /は剖見のため不測

られた菌量に関係なく注入後1週目よりほとんど全例がツベルクリン反応が陽性となり注入後2週目には全例が強陽性を示し、注入後8週を経てもなお強陽性であつた。

〔4〕 形成せられた病巣の病理組織学的所見

カニューレ法によつて形成せられた病巣の病理学的検査の結果、病巣を次の如く分類した。

I) 分 類

A) 第1型

図1のA, Bおよび4, 12, 13の如く限局性のかかなり大きな病巣の中に大空洞あるいは大量の乾酪物質の形成せられているものを第1型とした。空洞の径が病巣の径の3/5以上を占めるものをa) 限局性空洞とし (図4, 6参照), この限局性空洞と同様の病巣で、壊死乾酪物質の充満しているものをb) 限局性被包乾酪巣 (図12参

照), その一部が脱落して空洞を形成しているものをc) 裂隙型空洞とした(図 13, 14参照)。

B) 第2型

図1のCおよび15, 16の如く, 増殖性病巣を主とした結核腫の中に小豆大程度以下の小さな空洞あるいは小乾酪巣の認められるものをa) 結核腫内小空洞とし, 結核腫内に空洞あるいは乾酪巣の認められないものをb) 結核腫とした(図 17参照)。

C) 第3型

図1のDおよび18, 19の如く下葉あるいは1側の全肺葉がゆ着して一塊となつたような場合に多く認められるもので, 多数の小空洞が形成せられていて, ときには蜂巣様の外観を呈している。これを多房性空洞とし第3型とした。また巨大空洞でも明らかにこの多房性空洞が融合して生じたと考えられるものはこの3型に属せしめた。多房性空洞の発生機点については次報において詳述する。

II) 病巣の肉眼的所見

まず空洞の形成率について述べると, 感作群では 0.5 mg 以上の菌量を用いた場合には空洞形成率が極めて高いが 0.1mg 以下では結核腫が多くなつている。

一方, 非感作群では各菌量とも結核腫が多いが, 特に 0.5mg以下では空洞の形成は極めて低率である。さて表4に示される如く, 結核腫を除いて前述の各型の空洞形成率と使用した菌量, 感作の有無, および経過日数との間の相関関係を検索したが明瞭な関係は認められなかつた。次に病巣の限局性の程度であるが, 表4にも明らかな如く, 実験動物の90%に抗原注入部位に局在性の病巣が形成せられており, また予め動物を感作してあるか否かはこの限局性病巣の形成には関係がなかつた。なお散布巣の形成と使用菌量の多少, 経過日数, および感作の有無との間にも本実験において使用した菌量および観察日数の範囲においては明瞭な差異を認めなかつた。

III) 病理組織学的所見

形成せられた空洞は組織学的には人体のものと同様の構造を有している。

空洞壁には壊死乾酪物質が付着しており, これについて類上皮細胞および小円形細胞からなる肉芽層が認められた。ここにはリンパ球と共に多数の形質細胞が見られ, また毛細管の新生も認められた。肉芽層に接して膠原線維からなる線維性被膜の形成があり, この外側には肺胞壁の肥厚, 強い液性滲出と大滲出細胞の游出等を伴つた局周炎がかなり広範囲に認められた。

形成せられた空洞は感作群, 非感作群ともに全く同じ病理組織学的構造を有しており, またカニューレ法により形成せられた空洞と, 肺臓内直接注射法により形成せられた空洞との間にも全く差異が認められなかつた。しかしながら肺臓内直接注射法との間にみられる最も著し

表 4 カニューレ法により形成せられた病巣の肉眼的分類

	二次抗原菌量 (湿量)	二次抗原注入後の日数	1 型			2 型		3 型		一葉にのみ	二葉以上のもの	使用家兔数
			限局性大空洞	限局性(被包)乾酪巣	裂隙型空洞	結核腫内小空洞	肺結核腫および肺炎	多房性空洞				
感作群	3 mg	30日	3		1	1	1	3	8	1	9	
		60日	2					1	2	1	3	
	1 "	30日	3			2	1		5	1	6	
		60日	2		1				3		3	
	0.5 "	30日	3						3		3	
		60日	2					1	3		3	
0.1 "	30日		1		1			2	1	3		
	60日					2		2		2		
0.05 "	30日					1		1		1		
	60日					2	1	3		3		
		累計	15	1	2	4	7	6	32	4	36	
対照群	3 mg	30日	1		1	1	3	1	5	2	7	
		60日										
	1 "	30日	1	1			5	1	5	1	6	
		60日	2		1	1	1	1	5	1	6	
	0.5 "	30日					3		2	1	3	
		60日	1				2		3		3	
0.1 "	30日					3		3		3		
	60日					2		2		2		
		累計	5	1	2	2	17	3	25	5	30	

い差異は, カニューレ法の場合には前述の多房性空洞が形成せられること, およびカニューレ法の場合には二次抗原の感染に際して最も確実に抗原を1肺葉内に注入せしめることができるために, 抗原接種の際に肺臓外に流出することによつて生ずる肋膜のゆ着肥厚や散布巣がほとんど認められないことである。

非感作群にしばしば見られた結核腫は, 組織学的には類上皮細胞および小円形細胞よりなる増殖性病巣で, その多くのもに小さな壊死巣の点在が認められていた。

#### 第4章 考 案

この報告においてはウサギを経気道的に結核菌で再感染せしめて実験的に結核性空洞を高率に作成せしめたものをとりあつかつたもので、従来より行つてきた再感染法である肺臓内直接注射法と比較してその感染法が自然感染に近い条件と考えられる。このカニューレ法を使用して形成せられた病巣は右肺では主として中葉部ついで下葉に多く、左肺では下葉部に多く形成せられているが、上述の如く実験方法に正確に準拠して行えば最も確実に抗原を一定の肺葉内に局在せしめることができるという利点がある。従来より行つた肺臓内直接注射法においてはしばしば抗原の一部が肋間腔その他に流出する恐れがあつた。また従来の気管内注入法によれば抗原が1側あるいは両側の全肺野に広汎に分散して病巣が限局性とならないことがあつた。そこで本実験成績からも明らかのごとく、ウサギに最も確実に結核性空洞を作成するには、予め動物を牛型結核死菌で感作を行つたのち二次抗原として牛型結核菌三輪株生菌  $0.5\text{ng} \sim 3\text{mg}$  をピニール管を通じてウサギの肺臓内に確実に注入するのが最も優れた方法と考えられる。また感作を行わなくても  $1\text{mg} \sim 3\text{mg}$  の生菌を使用すれば感作群よりも長い期間(約2週～3週)を経てかなりの率に空洞を作成せしめることができる。しかし表2に示したごとく  $3\text{mg}$  という大量を用いた場合には時には乾酪性肺炎を起して死亡することもある。

#### 第5章 結 論

ウサギを経気道的に結核菌に感染せしめて最も確実に結核性空洞を作成する方法を考案した。この方法による

と従来の方法よりも自然感染に近い条件において極めて確実に結核性空洞を形成せしめることができる。

終りに終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜つた九大教授山村雄一博士に深謝するとともに、種々御指導と御協力を頂いた矢坂茂、中村滋博士に、また御協力を頂いた山口正民、遠藤一男、高啓一郎学士に対して謝意を表す。この研究は厚生省治療研究費によつて行われた。記して謝意を表す。

本論文の要旨は昭和32年11月第16回結核病学会近畿地方会において発表した。

#### 文 献

- 1) 山村雄一・矢坂茂・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之・中村滋・小川彌栄：結核，29：143，昭 29.
- 2) 中村滋・小川彌栄・平山稔・高啓一郎・矢坂茂・山村雄一：結核，29：205，昭 29.
- 3) 山村雄一・矢坂茂・中村滋・小川彌栄・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之：結核，29：361，昭 29.
- 4) 竹内弘之・高啓一郎：結核，32：149，昭 32.
- 5) 青山敬二：結核，2：495，大13.
- 6) 武田勝男・新保幸太郎：結核，20：208，275，472，昭 17.
- 7) 勝谷隆：九大結研紀要，2：124，昭 30.
- 8) 三島淳三郎：結核，30：530，昭 30.
- 9) Lurie, M. B. : Annals New York Acad. Scien., 52：627，1949.
- 10) Ratcliffe, H. L. and Wells, W. F. : J. Exp. Med., 87：545，585，1948.
- 11) 武谷健二・神中寛：Enzymologia, 17：378，1956

〔感 作 群〕

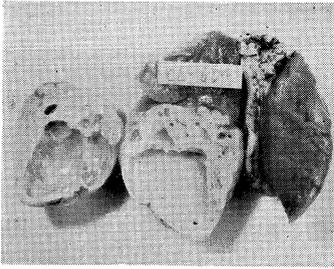


図 2 牛型結核菌三輪株生菌 3mg 注入後 30 日後の空洞

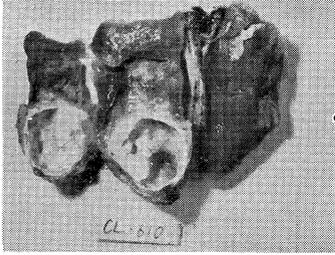


図 4 牛型結核菌三輪株生菌 1mg 注入後 30 日後の空洞

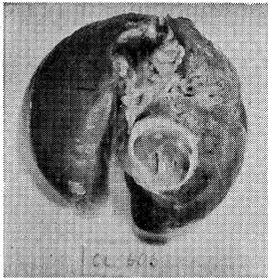


図 6 牛型結核菌三輪株生菌 0.5mg 注入後 30 日後の空洞

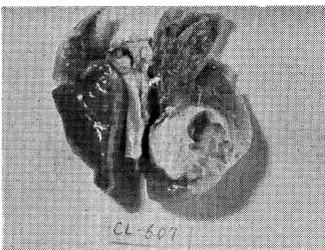


図 8 牛型結核菌三輪株生菌 0.1mg 注入後 30 日後の空洞

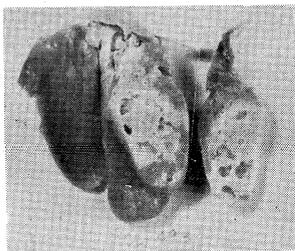


図 10 牛型結核菌三輪株生菌 0.05mg 注入後 60 日後の空洞

〔非 感 作 群〕

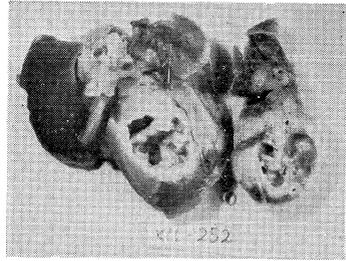


図 3 牛型結核菌三輪株生菌 3mg 注入後 30 日後の空洞

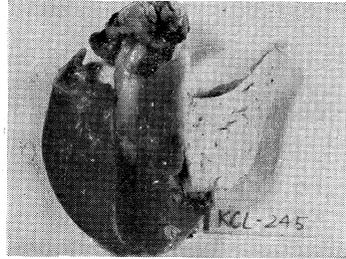


図 5 牛型結核菌三輪株生菌 1mg 注入後 30 日後の結核腫

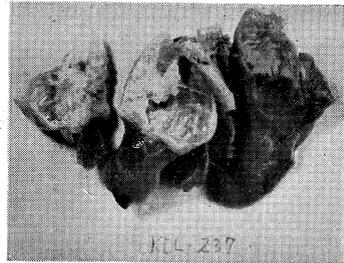


図 7 牛型結核菌三輪株生菌 0.5mg 注入後 60 日後の空洞

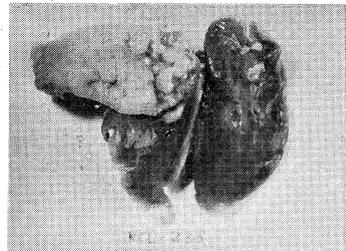


図 9 牛型結核菌三輪株生菌 0.5mg 注入後 60 日後の結核腫

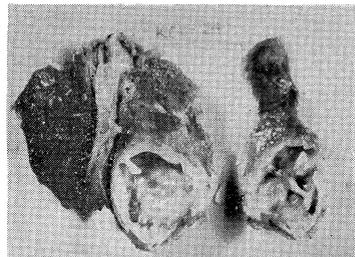


図 11 牛型結核菌三輪株生菌 1mg 注入後 60 日後の空洞 第 1 型の a)

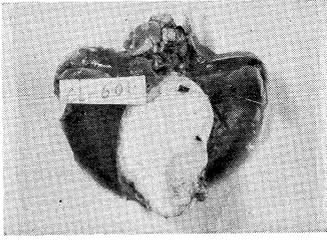


図 12 牛型結核菌三輪株生菌0.1mg注入後  
30日後に心葉部に形成された被包乾  
酪巢（感作群）第1型のb）

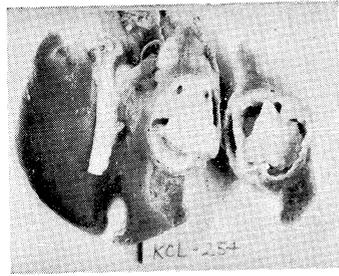


図 13 牛型結核菌三輪株生菌 3mg注入後  
30日後に形成された裂隙型空洞  
（非感作群）第1型のc）

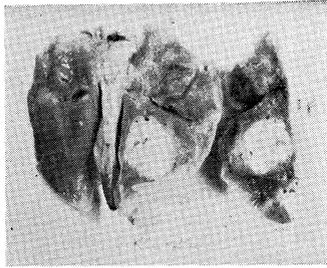


図 14 牛型結核菌三輪株生菌 1mg注入後  
60日後に形成された裂隙型空洞  
（非感作群）第1型のc）

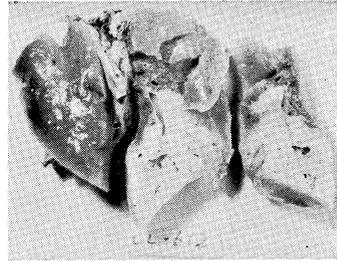


図 15 牛型結核菌三輪株生菌 1mg注入後  
30日後に形成された結核腫内小空洞  
（感作群）第2型のa）

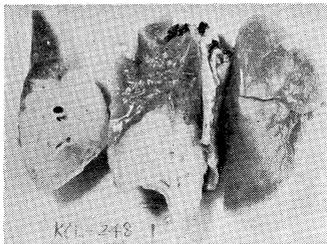


図 16 牛型結核菌三輪株生菌 1mg注入後  
60日後に形成された結核腫内小空洞  
（非感作群）第2型のa）

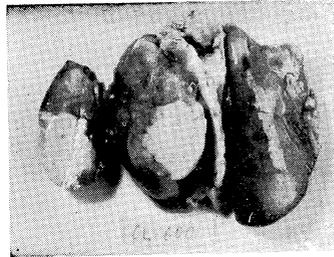


図 17 牛型結核菌三輪株生菌0.1mg注入後  
60日後に形成された結核腫（感作群）  
第2型のb）

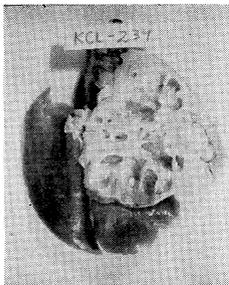


図 18 牛型結核菌三輪株生菌 1mg注入後  
30日後に形成された多房性空洞  
（非感作群）第3型



図 19 牛型結核菌三輪株生菌 1mg注入後  
60日後に形成された多房性空洞  
（非感作群）第3型