HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	実験的結核性肋膜炎に対する化学療法剤の作用について
Author(s)	潘, 一郎
Description	
Citation	結核の研究, 13, 91-99
Issue Date	1960-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26705
Type	departmental bulletin paper
File Information	13_P91-99.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

実験的結核性肋膜炎に対する化学療法剤の作用について

潘　一郎
(北海道大学医学部内科学第一講座　主任　山田豊治教授
北海道大学結核研究所病理部　主任　森川和雄教授)

(昭和35年6月1日受付)

人体に於ける肋膜炎の発生病理に関する研究は決して新しいものではない。病因的には，その大半に結核性の起原を求めたことも，古い事実である。しかしながら人体の肋膜炎の発生を動物によるモデル実験で解決しようと試みた成績は殆んどが失敗の連続であつたと云つてよく，単なる肋膜結核の病理発生を研究したに止つたのである。そこにツベルクリン反応との相関性が持出され，今日多数の人が信じているアレルギーの参与が注目されるに至つたのである。北大武田病理学教室においては，アレルギー学的見地から人体に見ると同様な肋膜炎の実験的発来に成功し，更には人体に見る多くの漿液膜結核の発生病理についても数々の実験成績から同様の結論を出している[1]。此の様に肋膜炎の発生に結核アレルギーが密接に関与している事実は理解出来るのであるが，しからばアレルギー性肋膜炎の発生及び経過，他の結核病変に対し，有効な抗結核剤がどの様な影響を与えるかと云うことは肋膜炎の治療の上にも又，結核性肋膜炎の病理の理解のためにも当然必要ではないかと考えられる。そこでモルモットにおける結核性肋膜炎の実験的発生と，それに対するSM, INAHの作用を経時的，組織学的に追求した。

実験材料及び方法

3つの実験を行なつたが，ここでは一般的な項目について述べ，詳細は各実験の項目において述べる。

動物：市販の雑系モルモットの雄を用い，体重は300 gから600 g迄種々あるが，実験の種類により之を分類し，比較的同じ体重のものを各々の実験群に選んだ。

結核菌：免疫にはBCGを，又胸腔内感染には仲野株人型結核菌（以下毒力菌と略称する）を用いたが，両株は北大結核研究所予防部に保存してあるものである。

薬剤：ストレプトマイシン（以下SMと略記）およびINAHは市販のものを用い，SMは各例50 mg/kg, INAHは10 mg/kgを夫々0.5 ccの生理食塩水に溶解して，毒力菌感染翌日より毎日臀筋内に注射した。

ツベルクリン反応：伝染病研究所製旧ツベルクリン100倍生理食塩水稀釈液を抜毛した背部の皮内に0.1 cc注射し，24時間後に判定した。

剖検：感染後一定期日後，後頭孔穿刺により殺し，肋膜腔，内臓について肉眼的病変を調べ，更に組織学的に検索した。

第Ⅰ実験　結核性肋膜炎の発生実験

先ず最初に結核性肋膜炎の実験的発生のために，条件その他についての予備試験を行なつた。

実験方法：

体重300 g前後のモルモット30匹を使用し，半数の15匹はBCG 0.5 mg/mℓを1 mℓで免疫し，4週間後他の未処置15匹と共に各群5匹宛毒力菌0.05 mg, 0.5 mg, 3 mgを胸腔内に感染させ，生存例は15日，30日後に殺し剖検した。

成　績：

免疫群はBCG接種後2週間目から接種部位に潰瘍形成，所属リンパ節の腫大が見られ，毒力菌接種迄に全例「ツ」反応は陽転した。

次に毒力菌接種により免疫群の5 mg感染例は全例共接種後3日以内に死亡し，又非免疫群も5 mg接種例は，15日に殺した残り3例中の2例が20日，25日に死亡した。

非免疫に毒力菌0.05 mg接種群：肉眼的には15日，30日共に著変を認めないが組織学的には15日目，肺肋膜下にごく少量の小円形細胞浸潤を認め，30日には之が結節性病変と変つているが，肋膜自身には軽い線維性肥厚をみるのみで，その他殆んど変化がない。

同0.5 mg接種群：肉眼的には15日目，肺内に亜粟粒大，半透明結節の形成を見るが，肋膜面には殆んど病変を認めず，30日目，肺の結節はより大となり，一部乾酪肺炎様無気肺病炎を認め，肋膜に著明な充血，肥厚があ

り，壁肋膜との線維性癒着像も認められた。

同 5 mg 接種群：著しく体重が減少し，15 日後比較的広範な乾酪性肺炎様病巣が多発しており，20 日，25 日の死亡例及び 30 日目には軟化病巣の発生も認められる。組織学的には肋膜に強度の多形核白血球滲潤が起つており，むしろ結核性病変に特有な細胞群を凌駕している。

免疫後毒力菌 0.05 mg 接種群：15 日，30 日共に肉眼的には全く病変を認めず，組織学的にも肺内に少数の円形細胞集団を認めるにすぎず，肋膜には全く病変を認めない。

同 0.5 mg 群：15 日後肺に中等度の結節性病変の発生と共に肋膜の軽度の肥厚が見られ，30 日後では肺病変の増悪は著明ではないが，一般に肋膜に強度の肥厚と強度の単核細胞性細胞浸潤が起つており，又胸腔内に滲出液の貯留を見た例があり，壁肋膜との癒着を認める例も現われた。

同 5 mg 群：全例 3 日以内に死亡したのであるが，何れも肺，脾に著明な充血，腫大が見られ，肋膜面に炎状出血，著しい多形核白血球単核細胞浸潤を認め，定型的遅延性ショック死と判断せられる。

以上の成績を見ると，従来の報告[1,2]に見る如く，滲出傾向の強い肋膜炎は前処置群に見られ，単純感染だけでは増殖型の病変が優先していることがわかり，滲出性肋膜炎の発生には，前処置が必要であることを再確認した。

次に免疫菌量，及び接種菌量にも或る程度の制限が必要であることもわかつた。即ち先ず免疫菌量については，余り少量ではアレルギー状態発来のための感作として不充分であり，また免疫量が余り大量だと毒力菌接種が少量であればその際のアレルギー現象はむしろ弱くしか現われない可能性もある。

また challenge 菌量について考えると，0.5 mg 免疫例では，毒力菌 0.05 mg 感染にては病変が BCG 免疫抗体によつて完全に征服せられ弱すぎる。また毒力菌 5 mg ではショック死を起して長期間の実験には不適である。この様に考えると滲出傾向の強い肋膜炎の発生のためには，免疫菌量と challenge 菌量との間に或る程度のバランスが必要であると考えられる。

一方非免疫群について見ると，毒力菌 0.05 mg 感染では肋膜病変は，ごく弱く，また 5 mg 感染では肺病変が強すぎて死亡例が現われ，肋膜の強い多形核白血球の滲潤が結核性膿瘍類似の病変を示して，之も適当量とは考え難い。

0.5 mg 感染では，適度の肋膜病変が観察されたが幾分弱い傾向が認められる。

そこで以下の実験には 1 mg 感染が適当と判断せられる。

この様な予備実験の成績及びその判断から次の様な本実験にかかつた。

第 II 実験　正常動物の胸腔内感染に対する SM, INAH の作用

第 I 実験から定型的肋膜炎の発生には免疫処置が必要であることを知つたわけであるが，免疫例の肋膜病変の理解には先ず初感染肋膜結核症における観察が必要であると考えられるので次の様な実験を試みた。

実験方法：

300 g 前後のモルモット 19 匹に毒力菌 1 mg/mℓ を 1 mℓ ずつ胸腔内に注入し，之を 3 群に分け，第 I 群は対照群として治療を行なわず放置，第 II 群は SM 群として SM で，第 III 群は INAH 群として INAH で治療を行ない，14 日，28 日に各群半数宛屠殺剖検した。

成　績：(第 1 表参照)

14 日目剖検所見

第 I 群：(対照群) (M 1，M 2，M 3)

肋膜は高度の肥厚を示し，リンパ球，単球の浸潤が相当強い。M 1 には特に浮腫強く，類線維素性壊死像が認められる。肺は M 1，M 3 に比較的広範な乾酪壊死巣を持つた大結核結節の形成がある。特に M 1 は乾酪性肺炎巣を見せる。脾には成熟した大小種々の類上皮細胞結節が多数存在し，少量の中心壊死巣を示す。肝には一般に小さい類上皮細胞結節が無数に存在し限局性壊死巣の形成が認められる。

第 II 群：(SM 群) (M 4，M 5，M 6)

肋膜には M 4 に亜粟粒大の結節形成があり，中心壊死をおこしているが，他例には軽い肥厚を見るにすぎない。肺病変も軽く不規則な単核細胞性胞隔肥厚が見られる程度である。脾，肝には小結節性病巣が多発しており，脾髄の増殖，グリソン鞘に強い細胞浸潤がある。

第 III 群：(INAH 群) (M 7，M 8，M 9)

肋膜は一般に線維性粗性となり，組織球性細胞が多く浸潤しており，M 7 にはその他に典型的肋膜結節の形成を認める。肺には結節性病変が多発しているが，限局性の傾向がある。

又増殖炎型をとつた部分が多く，M 8 にはその壊死化が存在する。脾，肝には結節が多数に認められるが，I 群に見た融合性病変はなく，個々の結節も小型のものが多い。脾洞内に白血球成分が非常に増量している。

28 日目剖検所見：

第 I 群：(対照群) (M 10，M 11，M 12)

第1表　第II実験の病理所見

群別	治療薬剤	動物番号	剖検日	肋膜					肺		脾		肝	
				病変程度	細胞浸潤	結病節性変	結肥合厚織増殖	壊死巣	病変程度	乾酪壊死	病変程度	乾酪壊死	病変程度	乾酪壊死
I		1	14	+++	++	+	±	++	+++	++	+++	+	+++	±
		2	14	+++	+++	+	++	−	+	−	++	−	+++	+
		3	13	++	+++	−	++	−	+++	+	+++	+	+++	++
		10	21	+++	++	+	++	++	+++	+++	+++	++	+++	++
		11	28	++	++	+	++	−	++	−	++	−	+	−
		12	28	+++	++	++	++	+	+++	−	++	−	+++	−
II	S M	4	14	++	++	+	++	+	+	−	++	−	++	−
		5	14	±	±	−	±	−	+	−	+++	−	++	−
		6	14	+	+	−	+	−	+	−	+++	−	++	−
		13	28	++	+	++	+	−	++	−	++	−	++	−
		14	28	+++	++	++	++	+	++	−	++	−	++	−
		15	28	±	±	−	+	−	+++	−	+++	−	++	−
		16	28	++	+++	±	++	−	+++	++	+++	−	++	−
III	I N A H	7	14	++	++	++	+	+	++	−	++	−	++	−
		8	14	++	++	−	±	−	+++	+	+	−	+	−
		9	14	+	+	−	+	−	++	−	+++	−	++	±
		17	28	−	−	−	−	−	++	−	+	−	+	−
		18	28	++	++	+	+	+	+	−	+	−	+	−
		19	29	−	−	−	−	−	±	−	±	−	−	−

M 10 は 21 日目に死亡した例であるが，肺には完全な乾酪性肺炎が認められ，その範囲も広い。肋膜には類線維素性壊死像が著明であり，単核細胞が相当量浸潤している。脾は殆んどが結節性病変で置換され，肝と共に大きな融合性結節の中心部には壊死像が認められる。他の M 11，M 12 は之に比べ程度は軽いが，M 12 の肋膜には線維性に治癒しかかつた，比較的大きな線維性結節があり，単核細胞性被包が顕著で，巨細胞も存在する。又一般に脾，肝の治癒傾向は強く，殊に M 12 の肝の結節はごく小さく，リンパ球被包が出来上りつつある。

第 II 群：(SM 群) (M 13，M 14，M 15，M 16)

肋膜病変は 14 日目よりやや増悪し，結節性病変の数を増し，M 14 では中心壊死化を示し，又結合織増殖も強く，層状に厚くなつており，組織球性細胞が少量その中に入り込んでいる。又形質細胞も比較的多く見受けられる。肺病変は 14 日目より著しく進展し，結節性病変が強く，M 16 には比較的大きな乾酪巣が認められる。脾，肝では結節の縮小化が著明で，又類リンパ球結節と云つた吸収過程の像も認められる。脾では濾胞の形態が正常に近いものとなり，脾髄は一般にリンパ球浸潤を示している。

第 III 群：(INAH 群) (M 17，M 18，M 19)

M 18 のみに肋膜のやや著明な肥厚が見られ，組織球単球性細胞の浸潤が見られ，ごく少数の類上皮細胞小結節がある。しかし他の例では全く肋膜に変化が認められない。肺の病変は他群に比し，著明に軽く血管周囲のリンパ球性被包，或いは胞隔内リンパ球浸潤を残す程度に迄吸収されている。脾，肝の病変もごく軽度で典型的な結節成分を認めえない。

第 II 実験小括：

以上の成績を小括すると，先ず肋膜の変化は一般に個個の例によつて不定ではあるが，治療群には著明な治癒像，或いは増悪阻止像が認められる。珠に 14 日目以降対照群に見た類線維素膨化或いは同壊死等の病変が認められず，一般に組織球性の細胞浸潤が強く，結合織増殖も弱い。肺，脾，肝も治療群の病変は軽く，乾酪壊死化は

ごく稀にしか認められない。尚全般的に SM 群と INAH 群を比較すると，14 日目では SM 群の病変が軽く，28 日目では INAH 群の治癒傾向が強い。何れにせよ，増殖性肋膜結核症の病像に一致しており，人体に見る滲出型傾向はごく弱い。

第 III 実験　BCG 免疫動物の胸腔内感染に対する SM，INAH の作用

第 I 実験で知つた如く，免疫動物の胸腔内感染が強い滲出性傾向を示すのであるが，大量菌の注入ではショック死をおこし，余り少量では病変が起らないが，早期に治療してしまうので，免疫量を減じ，感染量も中等度のものをとつて次の様な方法で行なつた。

実験方法:

モルモット 35 匹に BCG 0.5 mg/mℓ を 0.5 mℓ，即ち 0.25 mg で皮内に免疫し，4 週間後，「ツ」反応を検し，免疫 30 日後に毒力菌 1 mg/mℓ を 0.5 mℓ ずつ，即ち 0.5 mg を胸腔内に注射し，之を第 II 実験同様，対照放置群，SM 治療群，INAH 治療群の 3 群に分け感染当日より治療を開始し，各群共感染 5 日，12 日，19 日，26 日，に 2～3 匹ずつ屠殺し，剖検した。

成績:

1) BCG 免疫後 4 週間における「ツ」反応検査では全例陽転していた。

2) 剖検時の体重，肺重量，脾重量，及び肉眼的所見：治療群の体重増加累計は SM 群が 505 g, INAH 群 610 g であるのに対し，対照群は 415 g にすぎない。

肺重量は体重で割ると INAH 群が最も軽く，SM 群が之に次ぎ，対照群と比べると遙かに良い結果を示している。脾重量も INAH 群は重さも軽く対照群の約半分の目方しかなく，SM 群が之に続いている。肉眼的には胸腔内に有所見例が対照群では半数例にあり，その中著明な胸水の貯溜を見た例があるのに，治療群はごく少く，胸水も測定に困難な位少量にすぎない。

3) 剖検所見 (第 2 表参照):

5 日目剖検例

第 I 群：(対照群) (M 43，M 47)

肋膜に軽度の浮腫状肥厚が認められ，軽度のリンパ球浸潤を見る。肺には小結節及び動脈周囲の滲出，リンパのうつ滞，肺胞隔の肥厚，肺胞内大単核細胞の滲出が認められる。脾には洞の拡展，脾髄の増殖，洞内白血球増加，同じく血性色素顆粒を貪食した細胞の増加がある。肝には星細胞の膨化，間質に小円形細胞胞の浸潤がある。ごく少数の類上皮細胞小結節を見る。

第 II 群：(SM 群) (M 21，M 22)

第 2 表　第 III 実験の肋膜所見

群別	治療薬剤	動物番号	剖検日	肋膜 病変程度	組織球浸潤	他胞の浸細潤	類上皮細胞	結合組織性肥厚	浮腫	壊死巣	フィブリン
I		43	5	±	−	+	−	±	+	−	−
		44	5	±	−	±	−	±	++	−	−
		45	12	+	−	++	±	++	+	−	+
		46	12	++	±	+++	++	++	+	++	++
		47	12	++	+	+++	+	+	++	+	++
		48	19	+++	+	++	+++	+	+	+	+
		49	19	+++	+	++	++	++	+	+	+
		50	19	+++	++	+++	+	++	++	−	++
		51	25	+++	+	+++	+++	+++	++	++	++
		52	25	+++	−	+++	++	+	+++	−	+
		53	25	+++	±	+++	++	+++	++	++	±
II	S M	21	5	±	−	+	−	−	+	−	−
		22	5	±	−	−	−	±	++	−	−
		23	12	++	+	+++	+	++	+	−	−
		24	12	+++	+++	++	++	++	++	−	++
		25	12	++	++	+	+	−	−	−	−
		26	19	±	−	−	−	−	+	−	−
		27	19	+	−	−	−	++	−	−	−
		28	19	±	−	−	−	+	±	−	−
		29	25	++	++	++	+	++	++	−	−
		30	25	±	−	−	−	−	−	−	−
		31	25	±	−	−	−	+	−	−	−
III	I N A H	32	5	±	−	−	−	−	+	−	−
		33	5	±	−	−	−	±	−	−	−
		34	12	−	−	−	−	−	−	−	−
		35	12	++	++	++	−	+	+	−	−
		36	12	±	−	−	−	+	−	−	−
		37	19	−	−	−	−	−	−	−	−
		38	19	+	−	+	−	+	−	−	−
		39	19	±	−	−	−	++	−	−	−
		40	25	−	−	−	−	−	−	−	−
		41	25	±	−	−	−	+	−	−	−
		42	25	+	−	+	−	+	−	−	−

肋膜には浮腫及び，少量の単核細胞を認めるにすぎない。肺には類上皮細胞小結節が認められるが，滲出炎傾向は少ない。尚類上皮細胞性分化は幾分対照群より遅れている。脾では全面的に脾髄の増殖がある。肝には単核細胞性結節がやや多くあるが，大きさは小さい。

第III群：(INAH群) (M 32, M 33)

肋膜は軽度の浮腫を示すのみ。肺には大滲出細胞の滲出像，胞隔の肥厚が認められるが，程度は弱く，又結節炎は見られない。脾には濾胞の発育よく，脾髄に増殖の初期像がある。肝にはごく小さな結節を少数認めるにすぎない。

12日目剖検例

第I群：(対照群) (M 45, M 46, M 47)

肋膜は著明な線維性肥厚を示し，胸腔側にはフィブリンの析出著明であり，結合織には類線維素性膨化，同壊死像も認められる。多形核白血球の滲出著明で又形質細胞も比較的豊富に存在する。尚結合織は肺表面に並行な層状構造を呈し，その各層の間に多量の小単核細胞の滲出を見る。又M 46, M 47では類上皮細胞と思われる大型の細胞が若干その中に混つて存在する。M 46では肋膜内出血が著明で白血球に顕著な変性像が見られる。但しこの様な変化は肺肋膜全面に亘つて存在するのではなく，比較的狭い範囲に限られて存在する。肺，脾，肝には乾酪性結節病変を認める。

第II群：(SM群) (M 23, M 24, M 25)

肋膜は全体的に線維性肥厚を示し，類上皮細胞，小単核細胞が，増生して層状に並んでいる線維芽細胞の間に多く存在し，又血管の新生を伴なつていて充血像が強い。胸腔面は比較的平滑で，一部上皮細胞の増殖が認められる。又M 24では粗性化した結合織中に類線維素膨化が認められ，多量の組織球，大単核細胞が附近に出ている。又部分的には多形核白血球の滲出の強い部分もある。肺には孤立性に結節性変化があり，強い肋膜病変を示す部の肋膜下肺組織には強度の無気肺，或いは結節性病巣が存在し，小円形細胞浸潤が強く起つている。脾，肝には結節が多発しているが壊死巣は見られない。

第III群：(INAH群) (M 34, M 35, M 36)

肋膜病変はM 35にしか認められず，之では強い肥厚，組織球単球性細胞の浸潤が強く，その他小円形細胞，多形核白血球は少なく，形質細胞が多く認められるが結節性病変は存在しない。M 35の肺には軽度ではあるが結核性気管支肺炎が認められ，結節性病変も若干強い。他の例の肺病変はごく弱い。脾では少量の結節性病変の他に脾髄の増殖像が見られ，濾胞の分断像がある。肝には小さな結節が多発している。

19日目剖検所見

第I群：(対照群) (M 48, M 49, M 50)

肋膜には類上皮細胞が増量し，層状の線維性肥厚と，更にその層間に主として小単核細胞が肺表面を被覆するかの如く滲出している。類線維素膨化，同壊死も強く認められ，組織球性細胞も少し増量している。肺病変は必ずしも肋膜病変とは比例せず，内部には乾酪性肺炎巣，大きな結節，増殖性肺胞炎と種々の病変が存在する。脾，肝の病変は12日目より更に増悪し，結節の大きさと数が増加している。

第II群：(SM群) (M 26, M 27, M 28)

肺の結節病変には若干の増悪が認められるにもかかわらず，肋膜病変は軽く，浮腫状或いは線維性肥厚を軽度に示すにすぎない。脾，肝の病変程度は12日目と大差ないが，結節は類リンパ球成分が多く認められる。

第III群：(INAH群) (M 37, M 38, M 39)

肋膜病変はM 38のみに見るが，部分的な線維性肥厚及び軽度の浮腫があり，中に少量の小円形細胞の浸潤を見る。肺の病変もごく軽く，結節は胞隔肥厚として残つている程度にすぎない。脾の病変も濾胞の萎縮，脾髄の増殖があり，結節は粗性となり吸収の近い事を示す。肝には小さな結節が多数認められ，M 38では中心壊死巣を示す大きな結節が見られた。

25日目剖検所見

第I群：(対照群) (M 51, M 52, M 53)

肋膜病変は19日目より更に高度となり，M 53では壁肋膜に高度の癒着が見られる。線維芽細胞の増殖，類上皮細胞結節が多発し，小円形細胞，多形核白血球が結節様に或いは層状に多量に滲出している。しかし組織球性細胞は少ない。又小壊死巣も認められる。肺の病変も一般に高度で，M 52では大きな結節と乾酪巣を示す。脾は大半が結節成分で占められ類上皮細胞の染色性は低下している。肝にも大小種々の結節が多数認められる。

第II群：(SM群) (M 29, M 30, M 31)

肋膜病変はやや高度のものがM 29の一部に認められる。即ち線維性肥厚が粗性で間に組織球，単球性大型細胞がやや多く認められる。肺ではごく少数の結節性変化の遺残を見るのみで，脾には大小種々の結節が認められるが，粗性となり，吸収の近いことを示している。肝の結節は余り多くなく，しかも小さいものが大半である。

第III群：(INAH群) (M 40, M 41, M 42)

肋膜病変はM 42に若干のリンパ球浸潤の小部分を見るのみで他には軽い線維性肥厚の程度にすぎない。M 40には全く変化を見ない。肺病変はM 40にやや高度の結節性病変が見られた。脾，肝にはごく小さな結節を見る

にすぎず，しかも結節は類リンパ球からなつている。

第III実験小括：

以上を小括すると，対照群の肋膜病変の典型的なものは12日目以後に認められ，部分的な滲出性肋膜炎の性格を示している。この様な滲出炎は19日目迄続くが，以後減弱し，一方19日目頃から著明になつてくる増殖炎にとつて代り，以後25日目迄次第に増強して行く。尚対照群には結合織の増殖傾向が強く，しかもその増殖経過は層状の肥厚を示し，その層間に小円形細胞，多形核白血球の浸潤が強い。之に対し，治療群ではやはり12日目にやや典型的滲出型肋膜炎の形成が見られるが，程度は軽く，又それに続く増殖炎の増強が完全におさえられ25日目には殆んど治癒してしまう。この様に治療群では量的に病変の程度が異るだけでなく，更に質的にも若干の相違がある。即ち組織球性細胞の参考が遙かに強いことで，病変の吸収に大きな役割を占めていることを物語る。尚SM群とINAH群では第II実験における成績と同様にINAH群の病変がたしかに軽くすんでいる。SM群のような病変は大体1/3位にすぎない。之は肋膜以外の肺，脾，肝においても云える。

つまりSM, INAHは対照群に見られたようなフィブリン或いはフィブリノイドの析出を特徴とする滲出性病変を著明におさえ，更に網内系細胞の活性化によつて，それに続く増殖性病変の成立を抑制したり，或いは病変の著明な吸収をうながす。殊にこの傾向はINAHに著明なことを知つた。

総括及び考按

第I実験の成績を見ると，興味あるのは滲出型を強くする条件として，抗原抗体の量的関係が明瞭に認められることである。先ずchallenge菌量について見ると，免疫菌量を一定とすると，少量では完全に病変の発生が抑制せられてしまうし，又ごく大量ではショック死を起して，充分の観察を不可能にしてしまう。

このことは免疫菌量にも関係があるであろう。即ち免疫菌量が少量すぎれば，challengeの際にアレルギー病変よりも本来の異物炎の面が強調せられてしまうし，又大量すぎれば，病変の発生は強く抑制せられるか，或いは前述のショック死を起す可能性も強くなるわけである。茲に滲出性肋膜炎が純粋の抗原抗体反応の確実な表現であるとの考えを一そう強くする根拠があると思うのである。

次に第II実験の成績をふり返つて見ると，先ず対照群では滲出現象の強い病変は全期間を通じて認めることはできず，単なる増殖炎型肋膜結核症の経過に一致していることがわかる。しかしこの様な増殖性病変の他に14日以降には類線維素膨化或いは同壊死を認めることが出来た。

最近の免疫化学の教えるところでは，Gitlin[3]らが螢光色素でラベルした抗体による研究で証明した如く，免疫学的にはフィブリノイドはフィブリンと区別できないようであつて，或る条件下の線維素の一種にすぎないもののようである。そうであるとすれば，フィブリノイドのアレルギー反応に対する関係は従来よりも或いはもつと接近することになるとも考えられる。その意味で対照群に14日以降認めたフィブリノイド変性の発現の主体にはやはり感染により形成された抗体が肋膜面において抗原と結合した事を物語つていると判断したい。これは武田[1]の云う一次性アレルギー現象に非持異的な菌体毒素の作用が加わつて発生したものであろう。第III実験とは，接種菌のサンプルが異なるので比較は困難であるが，第III実験で対照群の同様な病変は第II実験より幾分早く現われていることがこの推察をたしかめさせてくれると考えられるのである。

さて次に化学薬剤によるこの様な病変の修飾について考えて見たい。第II，III実験を通じて先ず第一に云えることは，フィブリンの析出及びフィブリノイド変性の発生が強く抑制されることである。即ち対照群にはこの様な病変が多発しているのに比べ，治療群においては殆んど之を見ることができない。乾酪性肺炎における乾酪巣の構成分としては線維素或いは類線維素が重要な位置を占めている事実を考えるとき，化学薬剤による之らの出現の抑制現象は興味ある成績と云えよう。

化学療法を行なつた結核病変に線維素の少ない事実は今回の成績のみでなく，青木[4]もその著書に切除肺について記載している。それではその原因をどこに求めるかの問題が出てくる。最近Ungar[5]はアレルギー現象と線維素融解酵素との深い関係を強調し，抗アレルギー剤の仂きの1つに線維素融解酵素不活性化の事実を想定している。又橋本[7]は抗プラスミン製剤[6]及び強力ネオミノファーゲンC[7]が結核アレルギーに対しても拮抗作用を有すること，更にその原因の1つに之らの薬剤の抗線維素融解現象をとりあげている。線維素融解酵素の不活生化は，線維素合成の平衡を破り組織自体には線維素の析出をより少なくさせることは事実で，抗結核剤にこのような作用を求めるのは不当であろうか。

このような仮説を提起して次の成績を考えてみよう。

線維素の次に目立つことは，之に関係の深い結合織系統の増殖を抗結核剤が著明に抑制することである。結核組織における特異肉芽にアレルギー現象が深く関与して

いることは云う迄もないが，非持異肉芽においても，そこにかわる刺戟の強さ，つまり今回の場合は結核アレルギー病変の強さに関連しているわけであつて，之らの肉芽の発生が抑制されることは，アレルギー現象に対して強い抑制作用のあつたことを物語つていると考えてよいであろう。しかしながら，抗結核剤は菌の増殖を抑制する。つまりアレルギーの立場から云えば抗原量を少なくさせる。従つてその場合に起る抗原抗体反応は強くは現われてこない。このような可能性も強い。

しかし藤巻[8]は「ツ」感受性動物に「ツ」を添加した場合に起る tuberculin cytolysis 現象において抗結核剤の in vitro の添加がこの現象を抑制するとの成績を出している。又抗結核剤投与が病変の改善を示す以前に「ツ」皮膚アレルギーを著明に減弱させる事実は臨床家のよく体験しているところであり，更に抗結核剤使用例には殆んど滲出型炎症の少ないこと，殊に周局炎は著明に抑制せられているとの森川[9]の報告を見ても，何らかの抗アレルギー作用が，単なる抗原菌の増殖抑制以外に加わつているようにも思えるのである。

次に細胞反応についてふれて見よう。第 II 実験では治療群に大食細胞系細胞の浸潤が対照群よりまさつているのが見られ，又第 III 実験では，治療群の病変は一般に著しく軽くすんでいるが，病変をやや著明に示す例では，特に組織球性細胞の浸潤が強く起つているのが見られ，又形質細胞浸潤も著明である。このような事実に関連する報告としては結核切除肺について，滝沢[10]は SM 治療例では治療中止後 1 ヶ月位迄，結節の細網細胞，血管の外膜細胞，或いは剖検例で肝のクッペル星細胞が菌をよく貪食している所見を多数認めたことを述べ，又野中[11]は SM 注射後に食細胞の機能が亢進する事をマウスで認めている。同様の現象はモルモットでも猪野[12]が認めているし，又 INAH の場合にも認められている[13]。このような抗結核剤の作用機序には単なる菌の増殖抑制の他に生体組織に対する変調を来たさしむることは事実のようで，網内系細胞の活性化が化学療法例において病変の悪化防止，更には病巣の吸収をより易からしめる原因となつていると考えることに矛盾はないと思われる。何れにせよ今回の実験の治療を行なつた例で細胞反応の強い場合には，網内系細胞の特に強い参与を認めたことは，之ら薬剤の抗アレルギー作用と並んで感染後期における増殖性病変の増量を特に抑制する著明な現象であると考えられる。

以上著者はモルモットを用いて，肋膜腔単純感染及び同重感染実験を行ない，之に対する抗結核剤の作用を調べ，人体同様の非局所的治療法が，対照群に見られる強い滲出性病変或いは増殖性病変を著明に抑制しえたことを確かめ，その成績について考按を加えたが，このような成績が人体における結核性肋膜炎の病理発生及び治療方針に示唆を与えることができれば幸いである。

結　　論

実験的結核性肋膜炎に対する化学療法剤の作用を病理組織学的に追及するために，次のような実験を行ない，興味ある成績を得た。

1. 健康及び BCG 免疫モルモットに毒力結核菌を肋膜腔に注入すると，滲出の強い肋膜炎は BCG 免疫動物にのみ認められ，又定型的アレルギー性肋膜炎発生のためには免疫及び攻撃菌の量的関係が重要な因子となることがわかつた。

2. 健康モルモットに毒力菌を接種すると 14 日以降著明な増悪像が認められ，殊にその時期より類線維素変性が著明に現われてくる。又増殖性病変は日を追つて拡大進展して行くが，SM 及び INAH の皮下注射による治療を行なうと，線維素染色陽性物質は全く認められず，又増殖性変化は著しく抑制せられる。更に之ら治療群の病変にやや特異なことは，一般に組織球性の細胞浸潤が強く，又結合織の増殖傾向が弱いことである。

3. BCG 免疫モルモットの胸腔内に毒力菌を接種すると早期から滲出性の強い肋膜病変が現われ，之に増殖炎が併発し，25 日迄増悪して行く。その際，肋膜では結合織の層状肥厚，増殖傾向が強く，その層間に小円形細胞多形核白球の浸潤が強い。之に反し治療群では初期の滲出炎はやや弱く，又之に続く増殖炎の増悪が認められず，25 日目には殆んど治癒してしまう。その他治療群病変に特異なことは，細胞浸潤を示すような例では，組織球，形質細胞，単核大細胞などの防衛反応に直接参加する細胞が多く認められ，病変の吸収に大きな役割を占めていることを推察させる。

4. 以上の成績について若干の病因的考察を加え，更に今後の肋膜炎治療に対する示唆を加えた。

引用文献

1) 武田勝男：アレルギーと結核，東西医学社，東京 (昭 23).
2) 新保幸太郎：北海道医誌，**15**, 403 (1938); **16**, 539, 265 (1939).
3) Gitlin, D., Craig, J. M. & Janeway, C. A.: Am. J. Path., **33**, 55 (1957).
4) 青木貞章：肺結核治療の病理，医学書院，東京 (1955).
5) Ungar, G.: Int. Arch. Allergy, **4**, 258 (1953).
6) 橋木徹二・他：結核の研究，**5**, 59 (1956).

7) 橋木徹二・森川和雄： 呼吸器診療, **13**, 707 (1958).
8) 藤巻茂夫・高橋文雄： 日病会誌, **42** (地), **292** (1953); **43**, (総), 416 (1954).
9) 森川和雄： 日結北海道地方会, 第2回結核談話会発表, 札幌 (昭31).
10) 滝沢延次郎： 日病会誌, **39**, 271 (総) (1950).
11) 野中 宏： 日病会誌, **39** (地), 16 (1950).
12) 猪野家憲： 日病会誌, **41** (総), 397 (1952).
13) 林豊・伊藤弘完： 日病会誌, **42** (総), 570 (1953).

写真説明

BCG 免疫モルモットに毒力菌の胸腔内感染を行なつた肋膜所見

Fig. 1. M 47： 非治療群, 感染12日目, 層状の結合織線維間に多量の小単核細胞滲出。

Fig. 2. M 48： 非治療群, 感染19日目, 肥厚した肋膜の胸腔面に類線維素壊死。

Fig. 3. M 24： SM 治療群, 感染12日目, 肋膜に大小の単核細胞の滲出と肥厚。

Fig. 4. M 28： SM 治療群, 感染19日目, 肋膜に軽度の増殖, 肺血管周囲に単核細胞滲出。

Fig. 5. M 29： SM 治療群, 感染25日目, 肋膜に浮腫と軽度の単核細胞滲出。

Fig. 6. M 35： INAH 治療群, 感染12日目, 肋膜病変には組織球, 単球, 形質細胞が多い。

Fig. 7. M 38： INAH 治療群, 感染19日目, 肋膜に部分的な線維性肥厚と少量の単核細胞滲出があり, 肺に結節性病変を見る。

Fig. 8. M 41： INAH 治療群, 感染25日目, 肋膜には殆んど病変を見ない。

Fig. 1

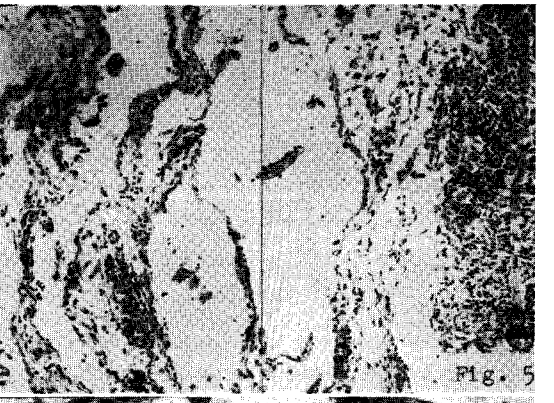

Fig. 5

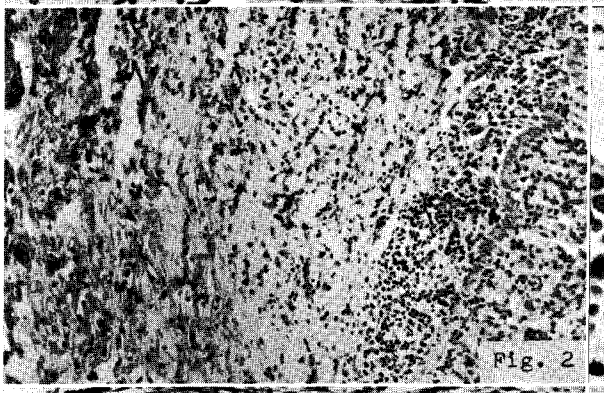

Fig. 2

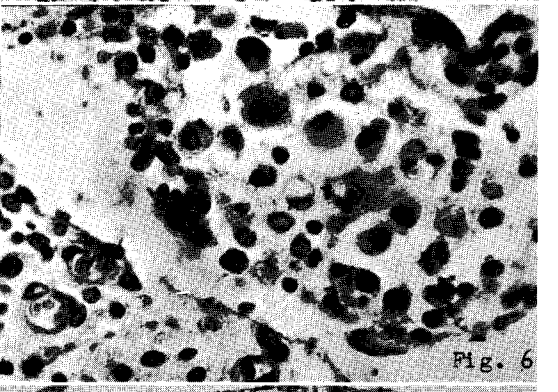

Fig. 6

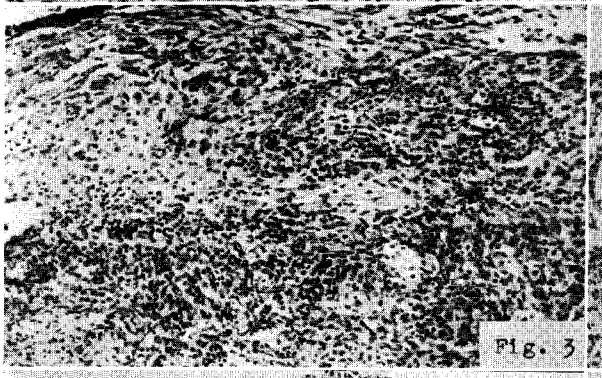

Fig. 3

Fig. 7

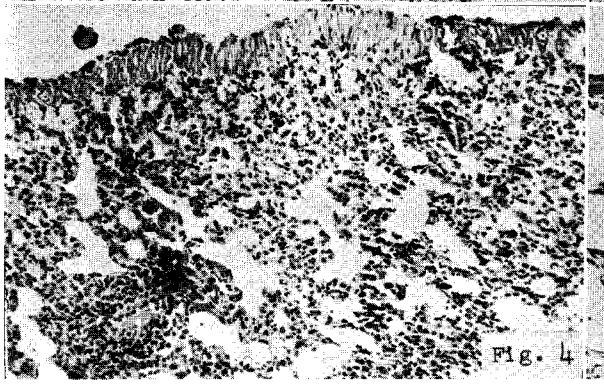

Fig. 4

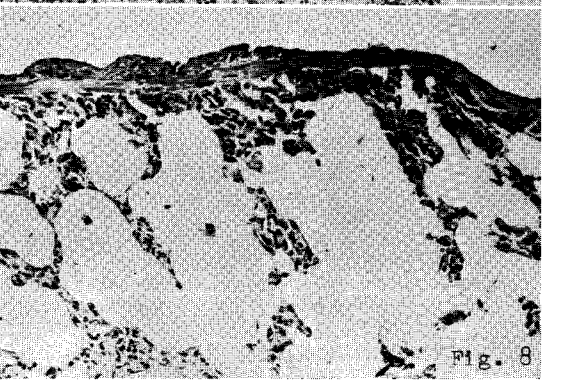

Fig. 8