FOCAL INFECTIONS FROM CHRONIC SINUSITIS (Experimental studies)

By
T. NUNOMURA

*From the Department of Oto-Rhino-Laryngology, Tokushima University
School of Medicine (Director: Prof. G. Shirakawa)*

The experimental animals used in this study were rabbits. Chronic sinusitis was produced in the animals by infusing bacteria and egg-white albumin into the paranasal sinus over long periods of time. These phlogistic substances were also injected into the blood to produce pathologic conditions in the heart and kidney. Subsequent observations on the above phenomena have led to the following conclusions:

1) Infusion of bacteria into the paranasal sinus of rabbits over long period of time results in cardiac and renal dysfunction. The dysfunctions occur in a higher incidence and severity in sensitized groups than in unsensitized groups. In proportion to this, the agglutination test of serum for bacteria is positive. Histological study of the mucous membrane of the paranasal sinus shows allergic reaction and also inflammatory reaction.

2) Repeated injection of egg-white albumin into the paranasal sinus over long period of time produces cardiac and renal dysfunction like those mentioned above. The pathologic changes are similar to those which follow to the repeated infusion of egg-white albumin into the blood over a period of time. The mucous membrane of the paranasal sinus shows allergic tissue reaction.

3) In the cases with cardiac complications, the electrocardiograms show depressed ST segment in most of the cases. Low and flat T waves are occasionally seen. Histologically, myocarditis interstitialis is noted together with myocarditis parenchymatosa. The electrocardiographic finding and the histologic picture are approximately in parallel relationship with each other.

4) In the kidney, dysfunction mostly develops in glomeruli and renal tubules. Appearance of albumin in urine is consistent with the dysfunction. Histological study shows glomerulonephritis accompanied by nephritis tubularis. Results of renal function test are approximately in parallel relationship with the histological findings.

5) Injection of bacteria into the blood over long period of time results in cardiac and renal disturbances similar to those mentioned above. Myocarditis interstitialis and nephritis tubularis attributed to the direct injury by bacterial toxin are produced, and myocarditis parenchymatosa and glomerulonephritis attributed to allergic mechanism are also produced. The agglutination test of serum for bacteria is at first negative but later becomes positive.

6) During the cardiac and renal disturbances secondary to bacterial sinusitis, no bacteria could be demonstrated in the heart or kidney. Killed bacteria injected into the blood induced the identical disturbances with those induced by the injection of viable bacteria. This fact suggests that in focal infection what is absorbed is not bacteria themselves but their toxin.

7) The bacterial toxin so absorbed is presumed to directly injure the heart and kidney on one hand, and on the other hand to become allergen for allergic reaction, thus damaging tissues.

8) In the histological pictures of the heart and kidney, the pathologic changes are relatively mild and do not seem to be irreversible. This fully explains the clinical experience that secondary diseases to focal infection are reversible by removing the primary focus.

慢性副鼻腔炎による病巣感染

(実験的研究)

徳島大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任: 白川教授)

布 村 利 夫
ふ り り かつ

I. 緒 言

私は前編において慢性副鼻腔炎に合併せる心並に腎機能障害患者に就いて臨床的に観察し、次のような結論を得た。

慢性副鼻腔炎に合併せる心並に腎機能障害はその発生病機に従って大体次のように分けることができる。

1) 副鼻腔の慢性化膿症による病巣感染

a) 細菌毒素(組織の分解産物を含む)のアレルギー反応による障害

b) アレルギー体質のものに細菌毒素が直接作用する傷害

2) 副鼻腔炎の惹起に關与したアレルギー反応と同様な反応による傷害。この場合は副鼻腔の慢性化膿症による病巣感染ではない。

以上の事項に就いて実験的に証明せんがために本研究を行った。本実験は2様に分れている。1は実験動物に慢性副鼻腔炎を惹起せしめた場合に、心並に腎に機能障害が起るか否かを検するにあり、2は慢性副鼻腔炎とは関係なく、前実験に使用した起炎物質を血中に注入した場合に前者同様、心並に腎に機能障害が出現するか否かを検討するにある。

II. 慢性副鼻腔炎と心並に腎機能障害

A. 実験方法

試験動物には体重 2kg 前後の健康家兔を、起炎物質には細菌と卵白アルブミンを用いた。細菌は白色葡萄球菌を血液加寒天培地に 37°C で 24 時間培養し、その 1 白金耳を蒸留水 5cc の割合に稀釈した。卵白アルブミンは感作には 2%, 副鼻腔注入には 5% 水溶液を使用した。実験期間は 4 ヶ月とし、EKG, PSP test, U. Cl. test, 顕集反応等の検査を施行後屠殺し、副鼻腔、心臓、腎臓等の組織学的検索を行った。

使用した家兔は 24 羽であり、これを非感作群と卵白アルブミンによる感作群とに 2 分し、更にその各々を操作法により 4 羽づつ 3 組に分けた。即ち第 1 組には菌液を、第 2 組には卵白アルブミンを、第 3 組には菌液と卵白アルブミン液とを混合して、隔日に副鼻腔に注入し

た。

B. 実験成績

1) 臨床症状

a) 非感作群

臨床症状としては、食欲不振、動作不活潑等の症状が軽度ながら起った。その発現日数を試験動物 4 羽の平均日数をもつて示すと、第 1 組では 5 日、第 2 組では 7 日、第 3 組では 5 日、鼻漏発現は夫々 15 日、19 日、17 日目からであり、副鼻腔膿汁貯溜は 45 日、49 日、47 日目であつた。蛋白尿は 52 日 (2 羽)、58 日 (1 羽)、55 日 (2 羽) 目に発現した。

第 1 表 臨床的観察 (副鼻腔注入群)

臨床症状	無感作群			感 作 群		
	菌 (日)	ア (日)	菌+ア (日)	菌 (日)	ア (日)	菌+ア (日)
食 欲 不 振	5	7	5	3	4	3
動 作 不 活 潑						
鼻 漏	15	19	17	10	12	8
副鼻腔膿汁貯溜	45	49	47	33	40	29
蛋 白 尿	52	58	55	40	45	36
EKG 障害	2/4 羽	0	1/4 羽	2/4 羽	1/4 羽	3/4 羽

b) 感 作 群

上記の臨床症状を呈したものを平均日数で表わすと、第 1 組では 3 日、第 2 組では 4 日、第 3 組では 3 日であり、鼻漏は 10 日、12 日、8 日目からで、副鼻腔膿汁貯溜は、33 日、40 日、29 日で、蛋白尿の発現は、40 日 (3 羽)、45 日 (3 羽)、36 日 (4 羽) 目からであつた。

2) 機能検査

a) EKG 検査の所見

i) 非感作群

第 1 組 4 羽の内 2 羽に心筋障害所見として ST の低下を認めた。第 2 組では障害所見を示さなかつたが、第 3 組では 4 羽中 1 羽に ST の低下が認められた。

即ち非感作群では 12 羽中 3 羽 25% に心筋障害が認められた。

ii) 感 作 群

あつた。

第1組では4羽中2羽にST低下を, 第2組では4羽中1羽にST低下を, 第3組では4羽中3羽に障害を認めたが, その所見はST低下2羽, T平低化1羽で

即ち感作群では12羽中6羽50%に心筋障害を認めた。

第2表 腎機能検査及び EKG 検査成績 (副鼻腔注入群)

操 作 法	無 感 作 群			感 作 群		
	箇 (羽)	ア (羽)	箇+ア (羽)	箇 (羽)	ア (羽)	箇+ア (羽)
機能検査						
PSP test						
正 常	2/4	3/4	2/4	1/4	1/4	0
軽 度 障 碍	2/4	1/4	1/4	2/4	3/4	2/4
中 等 度 障 碍	0	0	1/4	2/4	0	1/4
高 度 障 碍	0	0	0	0	0	1/4
U. Cl. test						
正 常	2/4	3/4	2/4	1/4	1/4	0
腎 機 能 減 退	2/4	1/4	2/4	3/4	2/4	3/4
腎 機 能 不 全	0	0	0	0	1/4	1/4
EKG 検査	2/4 ST 低下	0	1/4 ST 低下	2/4 ST 低下	1/4 ST 低下	3/4 ST 低下 T 平低化
凝 集 反 応	2/4 (+) 2	2/4 (+) 2	3/4 (+) 3	3/4 (++) 1 (+) 2	4/4 (++) 1 (++) 1 (+) 2	4/4 (++) 2 (+) 2

b) PSP test の所見

i) 非感作群

第1組では軽度障害の認められたものは, 4羽中2羽で残り2羽は正常であつた。第2組では軽度障害1羽, 正常3羽, 第3組では軽度障害1羽, 中等度障害1羽で, 残り2羽は正常であつた。

即ち機能障害を示したものは12羽中5羽41%で, いづれも蛋白尿を認めたもので, しかるものはいづれも正常であつた。

ii) 感 作 群

第1組では軽度障害は2羽, 中等度障害は1羽, 正常は1羽であり, 第2組では軽度障害3羽で1羽は正常であつた。第3組では軽度障害2羽, 中等度障害1羽, 高度障害は1羽に見られた。

即ち12羽中機能障害が認められたものは10羽約83%であり, この内軽度障害が7羽, 中等度障害が3羽, 高度障害が1羽であつた。この群においても蛋白尿あるものが悉く機能障害を示した。

c) U. Cl. test の所見

i) 非感作群

第1組では腎機能減退2羽, 第2組では腎機能減退1

羽, 第3組では腎機能減退2羽であり, 残り7羽は正常と判定された。

即ち12羽中機能障害の認められたものは5羽約41%で, いづれも腎機能減退であつた。

ii) 感 作 群

第1組では腎機能減退3羽, 第2組では腎機能減退2羽, 腎機能不全1羽であり, 第3組では腎機能減退3羽, 腎機能不全1羽であつた。

即ち12羽中10羽約83%に機能障害を認めたが, この内腎機能不全は2羽, 他は腎機能減退であつた。

3) 凝集反応

抗原としては副鼻腔炎を起さしめたものと同様のもの即ち葡萄球菌液及び卵白アルブミン液を用いた。第1組は抗原として細菌を, 第2組は卵白アルブミンを, 第3組は細菌と卵白アルブミンを使用した。その判定に当つては便宜上640倍迄の稀釈度に陽性に発現したものを弱陽性(+), 1280倍迄を中等度陽性(++), 2560倍迄を強陽性(+++)とした。

a) 非感作群

第1組では細菌で2羽(+), 第2組では卵白アルブミンで2羽に(+), 第3組では, 細菌と卵白アルブ

ンで3羽に(+)に発現した。

即ち59%が弱陽性を示した。而してこの群の内臓機能障害を認めたものはすべて凝集反応陽性であり、機能の正常なものでは2羽に弱陽性のものがあつた。

b) 感 作 群

第1組では細菌で3羽に陽性、この内1羽は(++)、2羽は(+)であつた。第2組では全例陽性であり、その内1羽は(++), 他の1羽は(+), 残り2羽は(+)であつた。第3組では細菌も卵白アルブミンも全例に陽性に発現した。その内2羽は(++), 残り2羽は(+)であつた。

この場合も機能障害を示したものは全例陽性であり、凝集反応を呈するも機能が正常なものは1羽のみであつた。一般に感作群は無感作群に比し、凝集反応の発現も高率であり、更にその程度も高度であつた。

4) 組織学的所見

a) 副 鼻 腔

i) 非 感 作 群

第1組、上皮は扁平化し又は線毛が脱落する部分がある。上皮下組織ではかなり強い円形細胞の浸潤があり結合組織が増殖していた。中には多少の好酸球を含有するものもあつた。又粘膜のあるものでは間質が比較的粗となり、細胞浸潤が弱く軽度の浮腫状を呈し、血管は充血拡大し、腺組織は拡大し配列が不規則であつた。斯様な所見を呈するものは細菌による凝集反応が陽性であつた。

第2組、上皮層では杯状細胞の増加がかなり強い。上皮細胞はよく保存されるも線毛は脱落するものが多い。固有層では結合組織はかなり増殖するも、割合に粗となり、細胞浸潤は軽度である。細胞中には仮性好酸球、リンパ球の外に好酸球も見られた。一般に血管の拡張も強い。腺組織は拡張するものが多い。かかる所見を呈するものは卵白アルブミンによる凝集反応が陽性であつた。凝集反応陰性のものは細胞浸潤は割合に強く結合組織の増殖も可成りあつた。

第3組、組織全体はアレルギー性浮腫状を呈し、細胞浸潤も一部には可成り強い所もあつたが、一般に軽度である。好酸球も見られた。

この群の組織像は大体細胞浸潤と結合組織の増殖を示すものが多いが、細菌及び卵白アルブミンで凝集反応が陽性に現われていたものでは多少浮腫状となり細胞浸潤は割合に少く、好酸球が発現していた。

ii) 感 作 群

第1組、上皮細胞は線毛が脱落し膨化の状態にあるも

のが多い。上皮下組織では結合組織は多少増殖肥厚するも、細胞浸潤は割合に軽度である。しかし粘膜のある部分では浮腫状を呈し線維素の析出が見られた。血管は拡張充血し、腺組織も亦拡張するものが多い。

第2組、上皮では線毛脱落、細胞の膨化が見られ、杯状細胞が増加していた。上皮下組織では結合組織の増殖は左程強くはないが、粗となり浮腫状を呈する。細胞浸潤は極めて軽度で、その細胞の大部は好酸球であつた。血管は拡張充血し、壁には膨化の状態にあるものもあつた。腺組織も拡張を示すものが多かつた。

第3組、上皮では線毛が脱落するものが多かつた。上皮下組織では間質が粗となり軽度の浮腫状を呈し、血管は充血拡張し所々膨化が見られた。しかし一般に第2組に比し割合に細胞浸潤が強く、好酸球も存在していた。

b) 心 臓

i) 非 感 作 群

第1組では心筋間質における軽度の結合組織増殖像が見られた。一部には膨化の所見及び軽度の細胞浸潤も見られた。又一部には組織内出血あるいは心筋細胞の濁潤腫脹等の異常所見を呈していた。

第2組では心筋間質における結合組織の増殖及び陳旧な組織内出血があり、細胞浸潤は余り認められなかつたが心筋細胞には濁潤腫脹が見られた。

第3組では心筋間質の結合組織の増殖及び組織内の軽度の出血があり、一部には心内膜の炎症像が見られ、心筋細胞は濁潤腫脹を呈した。

ii) 感 作 群

第1組には著明な心筋間質における結合組織の増殖及び軽度の細胞浸潤があり、心筋繊維の濁潤腫脹もあつた。

第2組では心筋間質における結合組織の増殖、血管壁の線維素様膨化、血管内皮細胞の増生等が認められた。

第3組では心筋間質に結合組織の増殖及び血管壁の線維素様膨化の像が見られた。

要するに心臓の病変は、心筋間質における結合組織の増殖と一部の血管壁の膨化である。又実質においてはどれも軽重の差はあるが心筋に濁潤腫脹があつた。

c) 腎 臓

i) 非 感 作 群

第1組では糸球体における核増加及び一部にその崩壊像が見られ、尿管には細胞性円柱の充たされたものもあり、一般に上皮細胞の濁潤腫脹、一部には顆粒が現われ強い変性をきたしているものもあつた。

第2組には糸球体の核増加及び小血管における著明な

第 3 表

感染反応		心 臓					腎 臓				上 皮 変 性
		血管壁肥化	血栓停止	間細胞浸潤	間質増殖	心筋退縮	糸球体増大	ボーマン氏嚢腔出血	蛋白質浸出物	尿細管浸潤	
陽 性	細菌感染	++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
	非細菌感染	+	+	-	-	+	±	+	-	+	-
陰 性	非細菌感染	±	-	-	-	±	-	-	-	+	-

充血、あるいは尿細管上皮の滲漏腫脹が見られた。

第3組では糸球体において著明な核増加及び一部尿細管に硝子様変性が認められた。

ii) 感 作 群

第1組では更に著明な糸球体の核増加及びボーマン氏嚢腔に蛋白質様物質の出現があり、尿細管上皮の滲漏腫脹が見られた。

第2組では糸球体の核増加及び尿細管上皮の滲漏腫脹があり、一部に顆粒が現われ強い変性を示していた。

第3組では糸球体の核増加及びボーマン氏嚢腔に蛋白質様物質の滲出物が見られ、尿細管上皮は滲漏腫脹を示していた。

腎臓における主な組織学的所見は、糸球体の核増加、尿細管の滲漏腫脹、ボーマン氏嚢腔内に蛋白質様物質の滲出物の出現等である。是等の所見は糸球体腎炎及び尿管性腎炎に特有なものである。

C. 小 括

各群の動物はいづれも臨床的にも組織学的にも明らかに慢性副鼻腔炎の像を呈した。実験的に副鼻腔蓄膿症を起すに要した日数は、非感作群では第1組は45日、第2組は49日、第3組は47日で、感作群では夫々33日、40日、29日であった。蓄膿症は非感作群よりも感作群に、又卵白アルブミンに因るものよりも細菌に因るものの方が早く発現した。

蛋白尿は、非感作群では細菌を注入したものは52日目(2羽)、卵白アルブミンを注入したものは58日目(1羽)、細菌と卵白アルブミンを注入したものは55日目(2羽)に現われた。感作群では、細菌注入のものは40日目(3羽)に、卵白アルブミンを注入したものは45日目(3羽)に、細菌と卵白アルブミンのものは36日目(4羽)に発現し、感作群の方が非感作群に比して早く且つ

多数例に現われてくる。

EKG 所見の異常は非感作群では25%に現われたが、感作群では50%に認められた。而も細菌によるものが大部を占め、卵白アルブミンに因るものは感作群において只1例認めただけであった。又異常所見はST低下が大部であり、感作群に菌とアルブミンを注入した1羽のみがT平坦化であった。

PSP test で腎機能障害を示したものは、非感作群では41%であったが、感作群では83%であった。前者においては軽度障害が4羽、中等度障害が1羽であったが、後者においては、軽度障害は7羽、中等度障害は3羽、高度障害が1羽であった。この場合においても、感作群に発現率が高く且つ高度のものが多数であった。細菌に因るものと卵白アルブミンに因るものとは数においては変りはないが、前者に因るものの方が高度の障害を呈していた。細菌と卵白アルブミンを注入したものでは全例において機能障害が起り且つ程度も強いようであった。これはアレルギー性副鼻腔炎に細菌感染が起る場合には腎機能障害が起り易いことを示すものである。

U. Cl. test では非感作群に41%、感作群に83%に機能障害を認めた。感作群に細菌と卵白アルブミンを注入したものではPSP test と同様全例に障害を認めた。PSP test と U. Cl. test. とを比較するとその発現率も、障害程度も全く一致するので、実験的には糸球体と尿細管とは同率に且つ同程度に傷害せられることが知られる。又蛋白尿のあるものには悉く腎機能障害が証明できたが、しからざるものはいづれも機能は正常であった。この点は、蛋白尿がなくても腎機能障害を証明し得る人間の場合と大いに異なる所である。

感作群は卵白アルブミンで感作したものであるから、卵白アルブミンによつて感染反応が陽性に現われるのは

当然であるが、非感作群においては勿論であるが感作群においても細菌による凝集反応の検査を行うことは病巣感染の発生機序を論ずる上において必要なことと云えよう。

細菌を単独に非感作群に注入した場合には細菌の凝集反応は2羽に陽性であったが、菌とアルブミンを注入した場合には3羽に陽性であった。又感作群に細菌のみを注入した場合には、3羽に陽性、細菌と卵白アルブミンを注入したものでは全例に陽性であった。而も非感作の場合では弱陽性であったが、感作の場合には中等度陽性のものが半数あった。斯くの如く細菌はアレルギー体質のものには抗原性が強く発現するようである。又非感作群に卵白アルブミンを注入したものでは、2羽に弱陽性に現われたが、これは副鼻腔に反復して卵白アルブミンを注入すれば、これが副鼻腔より吸収されて全身感作が起ると云うことを示唆するものである。

副鼻腔を組織学的に検するに、非感作に細菌を注入したものは、細胞浸潤と結合線の増殖を主とする化膿性炎症の像を呈したのもあったが、細菌による凝集反応陽性のものでは細胞浸潤が割合少く、結合線は増殖するも多少粗となり軽度の浮腫状を示すものもあった。卵白アルブミンを注入したものでは細胞浸潤は割合軽度で多少浮腫状をなしていた。

感作群においては、細菌を注入したものは細胞浸潤軽度で、軽度の浮腫状をなし多少線維素の析出が認められた。卵白アルブミンを注入したものではアレルギー性鼻炎とも云うべき粘膜炎は血管の拡張強くかなり顕著に浮腫状を呈していた。細菌と卵白アルブミンとを注入したものではアレルギー性鼻炎に軽度の細胞浸潤のある状態であった。

要するに副鼻腔炎は大体、化膿型、アレルギー型、混合型に分けることができるが、化膿型においては結合線が割合粗となり細胞浸潤も減少して混合型に近い像を呈するものがあった。是等は主として細菌による凝集反応が陽性を呈するものであった。岡林、武田等によれば、細菌感染が長期に亘る場合には種々の段階のアレルギー性変化が発現して、炎症像とアレルギー反応とを合併した組織像をとり、所謂修飾されたアレルギー性組織像を示すと言っているが、斯くの如き所見が上記副鼻腔炎には見られた。

心における病変は、心筋間質における結合線の増殖を各例において認め、一部には顕著な血管壁の膨化、出血等の像が見られた。又実質においてはいづれも軽度の差

はあるが、心筋に洞洞腫脹があつた。即ち心筋間質炎と共に心筋実質炎をも伴っていた。心臓の組織学的変化は大体において EKG の所見と平行していた。

腎臓においては、多くは糸球体は膨大と核増加があり、ボーマン氏嚢腔内には出血又は蛋白様物質の滲出があり、所々尿管中にはかなり多量の赤血球又は硝子様円柱が認められた。腎臓上皮の腫脹も1部に認められ、その内腔には蛋白様物質が見られるものもあった。これ等の病変は糸球体腎炎、慢性腎炎の特徴とされるものである。腎臓の組織学的所見も大体腎機能検査所見と平行した。

細菌を副鼻腔に注入したものでは、いづれの場合においても、心や腎に細菌を証明することはできなかった。

III. 細菌及び卵白アルブミンの静注による心並に腎機能障害

A. 実験方法

実験動物には 2kg 前後の健康家兎を用いた。静注に使用した物質は前実験に用いた細菌と卵白アルブミンとである。即ち細菌は白色葡萄球菌で生菌と死菌とに分ち、生菌は1白金耳を蒸留水 5cc の割合に稀釈したもの、死菌はこれを5分間煮沸したものである。卵白アルブミンは2%の水溶液にした。

実験に使用した家兎は24羽で、これを卵白アルブミンによる感作群と非感作群とに大別し、更にこれを操作により夫々4羽づつ3組に分けた。非感作群、感作群を通じ、第1組には生菌液を、第2組には死菌液を、第3組には卵白アルブミンを、各 1cc づつを隔日静注した。実験期間は60日とし、而して前実験同様 EKG 検査、PSP test, U. Cl. test, 凝集反応を檢し、心及び腎の組織学的所見について検討を加えた。

B. 実験成績

1) EKG 所見

a) 非感作群

第1組では1羽は正常、3羽には異常所見を認めた。その内の2羽は ST 低下を、他の1羽は T 平低化を示した。第2組では2羽は ST 低下を、第3組では同じく2羽に ST 低下を認めた。即ち12羽中7羽約58%に心筋障害が起つた。

b) 感作群

第1組においては4羽全部に心筋障害を見た。その内 ST 低下は3羽に、T 平低化は1羽であった。第2組では3羽に ST 低下を、第3組では2羽 ST に低下を認めた。即ち12羽中9羽75%に心筋障害所見を認めた。

第4表 腎機能検査及び EKG 検査成績(靜注群)

操作法	非 感 作 群			感 作 群		
	生 菌 (羽)	死 菌 (羽)	ア (羽)	生 菌 (羽)	死 菌 (羽)	ア (羽)
機能検査						
PSP test						
正 常	1/4	2/4	2/4	0	1/4	1/4
軽 度 障 碍	2/4	2/4	2/4	1/4	1/4	2/4
中 等 度 障 碍	1/4	0	0	2/4	2/4	1/4
高 度 障 碍	0	0	0	1/4	0	0
U. Cl. test						
正 常	0	1/4	1/4	0	0	0
腎 機 能 減 退	3/4	2/4	3/4	2/4	3/4	3/4
腎 機 能 不 全	1/4	1/4	0	2/4	1/4	1/4
EKG 検査	3/4 ST 低下 2 T 平低化 1	2/4 ST 低下	2/4 ST 低下	4/4 ST 低下 3 T 平低化 1	3/4 ST 低下	2/4 ST 低下
凝 集 反 応	3/4 (++) 1 (+) 2	3/4 (+) 3	4/4 (++) 1 (+) 3	4/4 (++) 1 (++) 2 (+) 1	3/4 (++) 1 (+) 2	4/4 (++) 2 (+) 2

2) PSP test の所見

a) 非感作群

第1組では3羽に腎機能障害が認められ、その内2羽は軽度障害であり他の1羽は中等度障害を示した。第2組においては軽度障害のもの2羽であつた。第3組では軽度障害が2羽に見られた。即ち12羽中7羽約58%に障害が起つたが、その内軽度障害は6羽、中等度障害は1羽であつた。

b) 感作群

第1組では4羽全部に障害が見られ、その内軽度障害は1羽、中等度障害は2羽、高度障害は1羽であつた。第2組においては軽度障害1羽、中等度障害2羽であつた。第3組にては軽度障害は2羽に、中等度障害は1羽に認められた。即ち12羽中10羽約83%に障害が起り、その内軽度障害は4羽、中等度障害は5羽、高度障害は1羽であつた。即ち12羽中10羽約83%に障害があり、その内軽度障害4羽、中等度障害5羽、高度障害1羽であつた。

3) U. Cl. test 所見

a) 非感作群

第1組では全羽に異常所見を呈したが、その内3羽に腎機能減退を、1羽は腎機能不全を示した。第2組では機能減退2羽、機能不全1羽であり、第3組では機能不全3羽であつた。即ち12羽中10羽約83%に障害があり、その内8羽は機能減退を、2羽は機能不全を示して

いた。

b) 感作群

第1組では減退2羽、不全2羽であり、第2組では減退3羽、不全1羽であり、第3組では減退は3羽、不全は1羽であつた。即ち全例に障害を認め、機能減退8羽、機能不全4羽であつた。

4) 凝集反応

抗原としては靜注した物質を用いた。即ち第1組には生菌を、第2組には死菌を、第3組にては卵白アルブミンを使用した。判定規準は前実験と同様640倍の凝集度において陽性を示したものを弱陽性(+), 1280倍を中等度陽性(++), 2560倍を強陽性(+++)とした。

a) 非感作群

第1組の生菌によるものは3羽に陽性に現われた。内1羽は(++), 他の2羽は(+)であつた。第2組の死菌によるものでは3羽が(+)であつた。第3組の卵白アルブミンのものにおいては全羽陽性であつたが、その内1羽は(++), 3羽は(+)であつた。

b) 感作群

第1組は全羽陽性であり、その内の1羽は(++), 2羽は(++), 1羽は(+)であつた。第2組では3羽が陽性で、1羽が(++), 2羽が(+)であつた。第3組では全例陽性であつたが、その内の2羽は(++), 他の2羽は(+)であつた。

5) 組織学的所見

a) 心 臓

i) 非 感 作 群

第1組では心筋間質に極めて軽度の結合織の増殖及び細胞浸潤があり、組織内の所々に小出血が認められた。第2組ではやや著明に間質に結合織の増殖及び細胞浸潤があり、組織内出血像も認められた。一部には心筋線維の濁潤腫脹、変性をきたしていた。第3組においては軽度の血管壁の膨化があり、組織内には所々に小出血が見られた。

ii) 感 作 群

第1組には心筋間質における結合織の増殖及び組織内出血が著明であり、心筋線維は濁潤腫脹を呈していた。第2組は前同様間質部の増殖、血管壁の膨化、組織内出血、少許の細胞浸潤、心筋線維の濁潤腫脹等を呈していた。第3組では心外膜に著明な浮腫状膨化があり、その部の血管には血行停止の像が見られた。又間質部の増殖、血管壁の一部膨化、心筋線維の濁潤腫脹をも認められた。即ち組織学的には、心臓は間質性、実質性の炎症像を示し、その程度は感作群の方が強いようである。

b) 腎 臓

i) 非 感 作 群

第1組には糸球体に核増加、ボーマン氏嚢に出血像があり、尿管上皮には著明な濁潤腫脹が認められた。第2組では糸球体の核増加及びボーマン氏嚢に少許の蛋白質物質が見られた。尿管上皮には濁潤腫脹、崩壊像が認められ、変性をきたしている部も存在していた。第3組においては、糸球体の核増加像があり、ボーマン氏嚢には出血像が見られた。尿管上皮は濁潤腫脹を呈していた。

即ちいずれも糸球体腎炎及び尿管性腎炎の像を現わしていた。

ii) 感 作 群

第1組には糸球体の核増加及びボーマン氏嚢に著明な出血像があり、尿管には上皮の濁潤腫脹及び硝子様変性が認められた。第2組では、糸球体の核増加及び尿管上皮の濁潤腫脹が著明であった。第3組では糸球体の核増加及びボーマン氏嚢への出血像が認められ、尿管上皮には濁潤腫脹、変性が見られた。

この群においては前群よりも、糸球体腎炎及び尿管性腎炎の像が特に著明に現われていた。

c) 小 結

正常家兎に生菌、死菌並に卵白アルブミンを長期に亘

って連続静注を行うに次のような成績を得た。

EKG で異常所見を呈するものは非感作群では約58%。感作群では約75%であった。而し生菌によるものが最も発現率が大であった。異常所見としてはST低下が大部を占め、T平低化は生菌を注射したものに、非感作群と感作群との各々に1例づゝあつたのみである。

PSP test によつて腎機能障害を認めたものは、非感作群では約58%、感作群では約83%であつた。非感作群では大部が軽度障害で、生菌を注射したものに1例中等度障害があつた。反え感作群においては軽度障害4羽、中等度障害5羽、高度障害1羽で、感作群の方が障害発現率が高く且つその発現度が高度であつた。特に感作群に生菌を注射したものに多く発現し且高度に現われた。

U. Cl. test の成績は非感作群では83%、感作群では100%に障害が認められた。即ち U. Cl. test による障害の発現率は PSP test の失れに遙かに勝つてゐる。又感作群の方が非感作群に比し多く発現し、生菌を注射した場合は非感作群、感作群を問わず全例において発現した。障害の程度は非感作群においては機能減退8例、機能不全2例であつたが、感作群においては機能減退8例、機能不全4例であつた。U. Cl. test においても感作群に生菌を注射したものが、最も多く且つ高度に障害が現われていた。

細菌による凝集反応をみるに、非感作群においては、生菌及び死菌を問わずいずれも4羽中3羽に陽性に発現したが、感作群においては死菌は3羽であつたが生菌では全例陽性で且つその度が高度であつた。

組織学的には、心臓は非感作群、感作群を問わずいずれも間質性心筋炎及び実質性心筋炎の像を示し、特に組織内出血像が見られた。一般に間質性の変化は感作群にやゝ顯著に認められた。

腎臓では感作、非感作のいずれの群にも糸球体腎炎及び尿管性腎炎の像を認め得た。この場合においてもその程度は感作群の方が遙かに強度であつた。

IV. 總括並に考察

私は第1の実験において、慢性副鼻腔炎を惹起せしむる場合には、心臓及び腎臓に機能的並に器質的に病変の起ることを知り、更にかゝる病変は、起炎物質を直接血中に入れても発現することを第2の実験で明らかにした。従つて次に慢性副鼻腔炎に合併する心並に腎機能障害の発生順序に就いて考察を加えてみたい。

糸球体感染に関する実験的研究には Moon & Stewart

は犬及び家兎の腹腔に緑色連鎖菌を接種して心筋炎の發生に成功し、Jones & Newson は犬に緑色連鎖菌による齒根膿瘍を作成して心に病変を認めている。Cecil & Angevine は家兎の種々の臓器に連鎖菌を注射したが、齒膿及び副鼻腔接種例のみに關節炎が出現したと報告した。本邦においては堂野前、中村は家兎の側腹部皮下にプロイオナート膿瘍を作成し、この膿瘍内に種々の菌を反覆注射して、心及び各臓器の病変を観察し、當時は大暴風で化膿性子宮内膜炎を起さしめて心疾患及び腎疾患を惹起せしめ、これらの所見が実験的アレルギーの際に出現する病変と軌を一にすると述べている。岡林は家兎に副鼻腔腔注法により溶血性連鎖菌を連続注入して、糸球体腎炎及びリウマチ性心筋炎を発生せしめた。

上記諸家の実験成績を觀るに身体の色々の部の化膿性疾患が病巣感染源となり得るが、Cecil、岡林等は特に副鼻腔炎が病巣感染源となり得ることを認めている。又病巣感染發生機序に関してはアレルギーに基因するとなすものが多いようである。岡林によれば、副鼻腔内に長期に亘つて化膿性炎症が存在する場合には、細菌毒素及び組織の分解産物が吸収され血敗血症の状態となる。これが抗原となつて心や腎を感作し、続いて吸収された抗原によつてアレルギー反応が起り、リウマチ性心筋炎や、糸球体腎炎が起ると言つている。この考え方は合理的ではあるが、慢性副鼻腔炎に合併するすべての心並に腎の障害が斯くの如き機序によつてのみ発生するとは考えられない。

今續つて私の実験成績を觀るに、非感作動物に長期に亘つて副鼻腔腔膿症を起さしむるに、副鼻腔粘膜は所謂細菌により修飾されたアレルギー性組織像を示し、心臓には心筋間質炎と共に心筋実質炎を起し、腎臓には糸球体腎炎と腔管性腎炎を出現していた。細菌が生体に侵入し感染が起つた場合には、その部における組織像は一般の化膿性炎症像を呈するが、厳密な意味から云えば細菌侵入と同時に体内に抗体が産生され、理論的には細菌との間に抗原抗体反応(細菌性アレルギー)が惹起されるものである。従つてかかる組織像は炎症像に種々の段階のアレルギー反応が混合修飾され、所謂修飾されたアレルギー性組織像となる訳である。こんな所見を示すものは細菌による凝集反応が陽性に発現し、しからざるものは陰性である。この事実から考えると、体内において細菌性アレルギーが起つていたことを窺ひ知ることができる。斯くして起つた慢性副鼻腔炎に合併する心並に腎障害は、少くともその一部はアレルギー機序に基づくものと

と解することができよう。即ち副鼻腔に反覆して細菌を注入することにより吸収された細菌毒素によつてアレルギー反応を起したと見做すべきである。

感作動物に細菌感染を起さしむるに、副鼻腔粘膜の病変は強くアレルギー性に傾き細胞浸潤は軽度で浮腫はかなり顯著に出現し線維素の析出も起る。而も血清の凝集反応の発現は非感作動物に比して強く、且つその率も大である。異種蛋白による感作状態においては生体の反応状態(抗体産生能、間葉組織反応、血管反応等)が変質を受け、このためアレルギー反応の経過並に強さが著しい影響を受けることは広く知られている所であるから、斯くの如き病変が出現することは十分理解できる。従つてこの際的心や腎の変化も亦強く且つ多いことは當然であらう。この場合における心や腎の病変は、1は吸収された細菌毒素によるアレルギー反応に基くものであらうが、1は毒素が感作された組織に直接作用して起つたとも考えられる。何となれば感作動物に細菌を注入した第2の実験が示すように感作された組織は細菌毒素によつて容易に傷害されるからである。

細菌と卵白アルブミンとを同時に注入した場合においては両者が共に抗原となり、感作しあるいは抗原抗体反応を起し互にその反応を助長することが考えられるので更に強い病変が発生する。この場合には又病巣感染も起り易いのであるが、その病変の發生機序においては、感作動物に細菌感染を起さしめたものと同様と見做すべきであらう。

更に第2の実験を觀るに、細菌を連続して注入する場合には、やがて凝集反応も陽性となり、体内に抗体が産生せられることが認定され、心や腎には第1の実験の場合と殆んど同様な組織像を呈する病変を惹起した。この時には、死菌よりも生菌、非感作群よりも感作群の方が、病変の発現率が高く、その変化もやゝ顯著であつたが、病的組織像の本質においては大差はなかつた。

上述の結果を通覧するに慢性副鼻腔炎に合併する心並に腎の機能障害は、慢性化膿症の経過中細菌毒素の吸収により、これが抗原となりアレルギー反応が起ることにより、又直接毒素の作用によつて惹起されるものと推定される。この際アレルギー素質のものにおいては細菌毒素に対する感受性が特に強いため病變の発現率並にその程度が特に高く且つ重いようである。私の実験では副鼻腔に反覆して細菌を注入したのであるから、細菌の吸収も考えられるが、心や腎に細菌を証明することができなかった結果から観れば毒素の吸収によるものと考えた方

が妥当であろう。しかし組織の分解産物の吸収は否定できないであろう。かかる順序によつて起つた障害は副鼻腔の慢性化膿症が明かにその根源であるから、病巣感染による2次疾患と見ることができよう。しかし卵白アルブミンのみを注入した実験が示すように、細菌以外の抗原によつて起つた副鼻腔炎の場合には、この抗原によつて心や腎にも病変を惹起するのである。斯様にして発生した障害を病巣感染と見做すことは合理的ではないように思われる。何んとなれば、こんな場合には副鼻腔に過敏抗原の侵入がなくとも吸入性あるいは食餌性に抗原が体内に輸入される限り、心や腎に障害が発生し得るからである。臨床上手術によつて治癒しないものはこの群に属すべきもので、所謂純粋なアレルギー反応によるものと考えられ、組織像も又定型的な所謂アレルギー組織像を呈する。

2次疾患としての心及び腎の組織像は大体機能検査の成績と平行するが、機能障害を有するも組織学的に著変を認め得ない場合を散見する所からみれば、必ずしも一致するとは考えられない。

心の組織像には大体心筋間質炎と心筋実質炎とを共に認むることができた。この間質における炎症像の説明には、Rüssel-Klingeによりアレルギー説が導入され、現在種々の段階における病変が追求されている。又実質における病変は主として、ジフテリー、チフス、肺炎等に続発する毒素による傷害と見られている。従つて私の実験成績では心に間質性と実質性の炎症性組織像を現出していることから、その原因をアレルギー性のものと及び毒素による直接傷害作用とも見做し得ることができるようである。

腎の組織像は所謂糸球体腎炎と尿管性腎炎である。糸球体腎炎の発現の原因としては、現今生体のアレルギー性変化が重視されるに至つた。特に馬杉は実験的に血清アレルギー性変化として、動物に人体におけると同様な過敏性糸球体腎炎の発生を証明した。このことからして、糸球体腎炎の発生を見れば生体内に抗原抗体反応に基因するアレルギー反応が起つていることが推測できると言われている。尿管性腎炎の発生は諸種の無機性化学物質、例えば昇汞、クロム酸、燐、砒素等、並に特殊の伝染病例えばジフテリー、チフス、肺炎等に由来するものである。

実験の心並に腎の病変は上記の理由からしていづれも、一方ではアレルギーに基づく所見であり、他方では毒素の直接作用による像と考えることができよう。従つ

て心並に腎の病変はいづれも、アレルギー変化を基礎とし、毒素による傷害作用に起因すると思われる修飾された組織像を呈したと解釈しても差支えないであろう。

細菌を直接血中に注入した動物では、その毒素によつて直接心や腎が傷害されるのであるから、当然心筋実質炎や尿管性腎炎のような毒素に基因する病変が惹起されるのであるべきだが、これに加うるに、心筋間質炎や糸球体腎炎の如きアレルギー性病変を混在することは、細菌毒素が一方において直接組織を浸潤すると同時に他方においては抗原抗体反応を起して傷害を与えるものと解すべきである。この際生菌の方が死菌よりもかなり強い変化が見られるが、その病変には本質的に差異が認められない。死菌の作用は大体毒素のそれと同様と見做されるので、細菌毒素が血中に侵入しても同様な病変が起り得ると考えるべきであろう。

病巣感染として現われた心及び腎の病変を見るに左程高度な変化を示すものはなく、不可逆性と思われるものは殆んどなかつた。これにより病巣感染としての2次疾患が手術によつて治癒することが十分理解できた。

V. 結 語

私は家兎を用い、一方には細菌及び卵白アルブミンを長期に亘つて副鼻腔に注入して慢性副鼻腔炎を惹起せしめ、他方においては、上記起炎物質を血中に注入して、心臓並に腎臓の病変に就いて観察した。その結果は次のようである。

1) 家兎の副鼻腔に長期に亘つて細菌を注入する場合には、心や腎に機能障害を起す。この場合感作群の方が非感作群よりも発現率が高く且つ障害程度が高度である。これに比例して細菌により血清の凝集反応も陽性に現われる。副鼻腔粘膜は細菌によつて修飾されたアレルギー性組織像を呈する。

2) 卵白アルブミンを副鼻腔に長期に亘つて注入するに、前同様心や腎に機能障害が起る。この場合の病変は、卵白アルブミンを長期に亘つて血中に注入したものと同様な所見を示し、副鼻腔粘膜はアレルギー性組織像を呈する。

3) 心臓の障害は、EKGでは大部がSTの低下で、一部にT平低化を認める。組織学的には心筋間質炎と心筋実質炎とを伴つたものである。EKG所見と組織学的所見とは大体平行する。

4) 腎臓では、大部に糸球体と尿管に機能障害が起る。而して蛋白尿の発現と機能障害とは一致する。組織学的には糸球体腎炎と尿管性腎炎とを合併した像を呈

し、又機能検査所見と組織学的所見とはほぼ平行する。

5) 細菌を長期に亘つて血中に注入すれば心や腎には上記同様の障害が起る。即ち毒素の直接作用による傷害と言われる心筋実質炎や腺管性腎炎を起すと共に、アレルギー機序によつて起ると言われる心筋間質炎と糸球体腎炎を惹起する。又細菌による血清の凝集反応は始め陰性のものが後に陽性となる。

6) 細菌性副鼻腔炎に続発する心や腎の障害時には、心や腎内で細菌の証明はできなかつた。又死菌を血中に注入しても生菌の場合と同様な障害が起つた。このことからして、肺炎感染の場合には細菌が吸収されるのではなくして、その毒素が吸収されるものと解する。

7) 斯くして吸収された細菌毒素は、一方には直接心や腎を傷害するが、他方ではこれが抗原となつてアレルギー反応を起し組織に傷害を加えるものと推定する。

8) 心並に腎の組織学的所見では、その病変は比較的軽度であつて不可逆性のものとは思われない。従つて臨床上肺炎感染による2次疾患が原肺炎除去によつてよく快復することが十分理解できる。

主要文獻

- 1) Päsler: Verh. Deutsch. Ges. inn. Med., 321, 1909.
- 2) Billings: Arch. int. med., 9, 484, 1912.
- 3) Rosenow: ibid., 408, 1930.
- 4) Moon & Stoeckel: Arch. Path., 11, 190, 1931.
- 5) Dietrich, W.: Virchow Arch., 299, 255, 1937.
- 6) Gutzeit u. Parade: Ergeb. inn. med. u. Kind., 57, 1939.
- 7) Welcher: Verh. Deutsch. Ges. inn. Med., 51, 1939.
- 8) Murphy, G.E. & Swift, H.F.: J. Exp. Med., 91, 485, 1950.
- 9) Frederick, C.: Arch. Path., 51, 179, 1951.
- 10) 石橋: 千葉医学会誌, 14, 1730, 1936.
- 11) 松本: 日内誌, 29, 11, 昭17.
- 12) 宮崎: 綜合医学, 3, 9, 昭21.
- 13) 堂野簡, 渡辺: 日内誌, 12, 3-4, 昭23.
- 14) 前川: 日本臨床, 8, 1, 昭25.
- 15) 北条: 日病誌, 41, 275, 昭27.
- 16) 岡林: 免疫アレルギー, 昭25.
- 17) 白川: アレルギーの立場から見た慢性副鼻腔炎(宿題報告), 昭32.

附圖説明

図表1 家兎心電図 感作一ア注入

図表2 家兎心電図 非感作一生菌静注

図表3 家兎心電図 感作一死菌静注

図表4 家兎副鼻腔 非感作一菌注入

細胞浸潤増大, 腺組織拡張配列不整

図表2 家兎副鼻腔 非感作一菌注入
細胞浸潤中等度, 浮腫軽度

図表3 家兎副鼻腔 感作一菌注入

線毛一部脱落膨化, 細胞浸潤増大, 浮腫中等度, 血管充血拡張, 腺組織拡張配列不整

図表4 家兎副鼻腔 非感作一ア注入

アレルギー性浮腫, 細胞浸潤軽度, 好酸球出現

図表5 家兎副鼻腔 感作一ア注入

細胞浸潤中等度, 浮腫軽度, 血管充血拡張, 好酸球大量出現

図表6 家兎心臓 感作一菌注入

同質部結合組織増殖, 細胞浸潤軽度

図表7 家兎心臓 感作一ア注入

血管壁膨化, 血管周囲結合組織増殖, 浮腫高度

図表8 家兎心臓 感作一菌十ア注入

血管壁線維素様膨化, 同質部結合組織増殖

図表9 家兎腎臓 感作一菌注入

糸球体核増加, ボーマン氏嚢内蛋白質物質出現, 尿管上皮浸潤腫脹

図表10 家兎腎臓 感作一ア注入

糸球体核増加, 尿管上皮浸潤腫脹

図表11 家兎腎臓 感作一菌十ア注入

糸球体核増加, ボーマン氏嚢内蛋白質物質出現

図表12 家兎心臓 感作一生菌静注

血管壁線維素様膨化, 心筋浸潤腫脹, 組織内出血

図表13 家兎心臓 感作一死菌静注

同質部増殖, 心筋浸潤腫脹, 組織内出血

図表14 家兎心臓 感作一ア静注

心外膜膨化, 血行停止

図表15 家兎腎臓 感作一生菌静注

糸球体核増加, ボーマン氏嚢内出血, 尿管上皮浸潤腫脹

図表16 家兎腎臓 感作一死菌静注

糸球体核増加, ボーマン氏嚢内出血, 尿管上皮浸潤腫脹

図表17 家兎腎臓 感作一ア静注

糸球体核増加, 尿管上皮浸潤腫脹

(稿を終るに当り終始御指導と御接遇を賜つた恩師白川教授に対し深甚なる感謝の意を表する。

なお本論文の要旨は第57回日本耳鼻咽喉科学会総会及び第58回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告の一部として報告された。

(原稿到着=昭和33.8.11日—急載)

布 村 論 文 附 図 (I)

圖 表 1

第 2 圖

圖 表 2

第 3 圖

圖 表 3

第 4 圖

第 1 圖

第 5 圖

布 村 論 文 附 図 (Ⅱ)

第 6 図

第 10 図

第 7 図

第 11 図

第 8 図

第 12 図

第 9 図

第 13 図

布 村 論 文 附 図 (Ⅲ)

第 14 図

第 16 図

第 15 図

第 17 図