

脳結核腫形成に関する実験的研究 (I)

第1編 血行性感染実験 (内頸動脈内注射)

京都大学医学部外科学第1講座 (荒木千里教授指導)

国立島根療養所 (所長 坂井兼清博士)

藤 野 道 友

(受付日附 昭和31年9月4日)

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE FORMATION OF TUBERCULOMA OF THE BRAIN

I. BY BACILLI-EMBOLISM THROUGH CAROTID ARTERY

by

MICHTOMO FUJINO

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. CHI-SATO ARAKI) and

Shimane National Sanatorium, Matsue. (Chief: Dr. KANEKIYO SAKAI)

Experimental studies on tuberculous changes in the central nervous system have been focused on tuberculous meningitis and no experiment has ever been made on brain substance tuberculosis, especially on tuberculoma. The purpose of the present study is to find whether it is possible for us to experimentally produce chronic changes similar to tuberculoma.

We used rabbits and bovine tubercle bacilli B-15 for the experiment. For the sensitization of animals we gave a hypodermic thigh injection of 0.1 mg (1.0 cc) of the bacilli and four weeks after the sensitization, when we confirmed that the rabbits had revealed Roemer's positive reaction, the animals were reinfected by haematogenous route. In addition to the method of injecting the simple bacilli suspension into the A. carotis communis, which is commonly done in the experimental production of tuberculous meningitis, we employed the method of injecting the suspension mixed with lycopodium particles. The injection was performed in the following way. We exposed at first the A. carotis communis, dissected it up to the bifurcation of the A. c. interna and the A. c. externa, and after ligating the A. c. externa temporarily, we injected the suspension into the A. c. interna through the A. c. communis. All the injections were given on the right side. The dose injected was at maximum 0.5 cc (2.5 mg) or less, for a larger dose tended to cause convulsions of the animals.

After a period of 20-30 weeks we killed the animals by means of air-embolism and made macroscopic and microscopic observations on the animals' brains (Fig. 1.)

The Results;—

I. Injection of the Simple Bacilli Suspension (Table 1, Pl. VII.)

When a very large amount of highly concentrated bacilli suspension was injected, meningo-encephalitis usually took place. But when a small dose was injected, the animals could live for a long period and there was scarcely any change in the brains; only small infiltrations in the perivascular spaces were seen. Main changes were found in the lungs. Thus it is evident that a great majority of tubercle bacilli injected in the blood of the carotid artery settle in the lungs, passing through the brains.

II. Injection of the Bacilli Suspension Mixed with Licopodium Particles (Table 2)

The bacilli suspension contained 0.1 % of licopodium and 0.3% of arabic gum. It was expected that the bacilli might settle in the animals' brains together with licopodium embolus. In the early period the animals developed eye-symptoms such as congestion and secretion on the side of injection. Further postinjectional course differed according to the dose of the bacilli injected.

1) The group of animals in which a small dose (less than 0.08 mg) was injected (Table. 8.)

14 rabbits belonged to this group. They gradually improved eye-symptoms and appetite, gaining weight and looking like healthy ones. However, after about ten weeks many of them gave rise to the eye-symptoms again and paralysis of hind-legs too. These symptoms were progressive and the animals gradually became weak.

2) The group of animals in which a large dose of bacilli (more than 0.3 mg) was injected (Table 9.)

There were 8 rabbits. The eye-symptoms appearing after the injection persisted until death. Many of them died within a short period.

Findings in the Brain:—

1) In the first group (Fig. 2. 3. 4, Pl. I, II, III, IX, X, XI, XII), the formation of caseous foci similar to tuberculomas was demonstrated in 9 rabbits out of 14, and these 9 lived for a long time. The caseations were situated mostly in the frontal area of the right hemisphere, and only in one case a tuberculoma was formed on the outer surface of the dura of the cerebellum. In each animal, the caseous foci were from one to eight in number and usually round, rarely irregular round in form. Histologically they were conglomerate tubercles. With the anilin-fuchsin stain it was shown that most tubercle bacilli were found in the thickened vascular walls and the licopodium particles, which were also beautifully stained with this method, were present not only within the tubercles, but also in the unaffected brain areas. The softening of the brain due to licopodium-embolism was not distinctly discernible. Besides, perivascular lymphocytic infiltrations and localized meningeal tubercles were seen near the caseous foci.

In the other three rabbits, licopodium emboli were discovered, but tubercles existed nowhere in the brains. The remaining one animal developed meningoencephalitis and died within a short period.

2) In most of the animals in the second group (Fig. 5. 6, Pl. IV, XIII), there was diffuse meningoencephalitis or miliary tubercles in the right hemisphere. Most of these changes were found in the cerebral cortex and only a few in the hind-brains. They were severer in those animals which died within a short period.

Three rabbits in this group lived for a long period and the tubercles in the brains were rather big and necrotic-caseous.

To sum up, localized or diffuse tuberculous changes were produced more easily by injecting the bacilli suspensions mixed with licopodium than by injecting the simple bacilli suspensions.

III. Injection of the Bacilli Suspension mixed with Licopodium to Non-Sensitized Rabbits (Table 10):—

This experiment was carried out for the control to Experiment II. The animals to which a small amount of bacilli was injected lived for a long period and formed large-sized caseous foci in the brains. The foci appeared almost the same as those formed in Experiment II.

There were cellular infiltration in the perivascular spaces around the caseous foci and localized meningitis with infiltration of polynuclear leucocytes (Fig. 7, Pl. V. VI, XIV).

The animals, to which a large amount of bacilli was injected, developed paralysis and then died. In these animals, there were congestion of the brain, caseous foci in the rhinencephalon, small scattered epitheloid-cell tubercles and perivascular infiltration.

The conclusions obtained from these experiments are as follows:—

1) When the simple tubercle bacilli suspension is injected into the carotid artery, tubercles are not easily formed in the brain.

2) When embolism is caused in the brain by injecting the bacilli suspension mixed with licopodium, tubercles are formed in the brain. The changes differ more or less according to the amount of bacilli injected and the period of time after the injection.

3) When a large amount of bacilli is injected, the animal develops meningoencephalitis or diffuse miliary tuberculosis and dies within a short time. On the contrary, when a small amount of bacilli is injected, the animal lives for a long period and then forms tubercles similar to tuberculoma.

4) No great difference in the pathological changes can be seen between the reinfected animals and the primarily infected animals after they have passed through the chronic course.

5) While we were detecting tubercle bacilli in the caseous foci (Pl. XII), we found that licopodium was a strong acid-fast substance (Pl. VIII), and making use of this nature, we were able to make clear the close relations between the distribution of licopodium particles and the formation of tubercles, though not all of the particles were accompanied by tubercles.

From these findings it is evident that two factors are necessary for the formation of tuberculoma of the brain; (i) the existence of bacilli-embolism and (ii)

the long survival of the animal after the embolism.

目 次

第1章 緒 言	内注射実験
第2章 実験材料及び実験方法	実験 III. 未感作家兎における石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内注射実験
第3章 実験成績	
実験 I. 単なる結核菌浮遊液のみの内頸動脈内注射実験	第4章 考 察
実験 II. 石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈	第5章 結 論

第1章 緒 言

中枢神経系の結核性病変に関する実験的研究は、現在まで結核性髄膜炎を中心として為されて来た関係上、脳実質の結核、殊に脳孤に結核（脳結核腫）の形成を試みた実験は見当らない。併し Rich 等は髄膜炎の発生に関し脳内結核病巣の重要性を指摘し、所は結核屍の約5%に脳内結核節を見出したと報告している。更に最近の化学療法が発達し、結核性髄膜炎の慢性化をもたらしている。

私は慢性の脳孤に結核類似の病変が実験的に得られるか否かについて動物実験を行った。

第2章 実験材料及び実験方法

実験動物は体重 1.9~3.1kg の健康家兎を用い性別は不問とした。使用結核菌は京大結核研究所蔵の牛型結核菌 B-15 号株とし岡-片倉培地に4週間培養して得た菌塊をとり、フラン器内で30分間乾燥したのち秤量し、メノー乳鉢内で生理的食塩水を滴下しながら研磨稀釈し、各種濃度の菌浮遊液を調製した。菌浮遊液は必要に応じ小硝子玉入りコルベンを用いて振盪稀釈して使用した。

結核感作は菌量0.1 mg (1.0 cc) を大腿皮下に注射し、感作期間は4週間とし、10倍ツベルクリン液を用いて Römer 反応陽性となつたのを確認してから再注射実験を行った。

血行性感染実験は、家兎脳における血管支配及び現在までの諸家の髄膜炎の実験業績等から判断して、単に総頸動脈内に菌浮遊液を注射する方法をとらず、次節に述べる如き石松子末添加菌浮遊液の注射を行った。且つこの注射は以下述べる如き操作によつて行った。

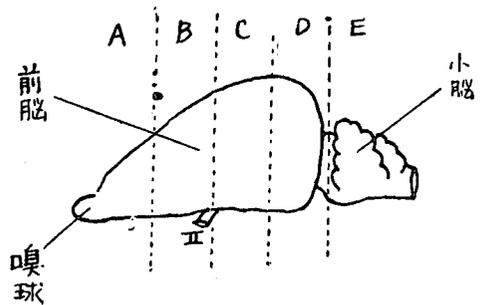
即ち、家兎を仰位に固定し、喉頭部を充分伸展せしめ、正中切開を行い、先ず総頸動脈を露出剝離し此に

結紮糸を廻しておく。更に末梢に剝離を進め、外頸動脈と内頸動脈の分岐部を求め、外頸動脈を周辺より之を一時的に仮結びで結紮しておく。（家兎においては通常、外頸動脈は内頸動脈より太く見える）こゝにおいて予め総頸動脈にかけておいた結紮糸を支持としながら、1/4 ツベルクリン針を用いて菌液を注射した。注射が終れば総頸動脈にかけた支持糸をゆるめ抜針、刺入部を数分間圧迫止血すると共に外頸動脈にかけておいた結紮糸を除去する。即ち、間接的に総頸動脈から内頸動脈へ菌浮遊液を送るようにした。なを、注射側は全例とも右側とした。

総頸動脈にかけた結紮糸を緊張し、血流を緩徐とし、且つ注入速度を1.0 cc につき10秒位の割合で注射しても、凡そ0.5乃至1.0 cc を注入した頃に激しい全身の痙攣様運動が起る。この現象は実験 II の石松子末を添加した菌浮遊液を注射した場合にとくに劇烈である。従つて注射液量が多いと、痙攣様運動のため其後の注射が不確実となり後出血が多いので、注射液量は0.5 cc (最高2.5 mg) を限度とした。

再注射した動物は長期観察(20乃至30週)後、空気栓塞により屠殺し、一方その間に死亡した動物は死亡の都度剖検し、脳表面の肉眼的観察を行い、更にホルマリン固定後、第1図に示す如き5ヶの前額断脳片と

第 1 図



して観察したのちパラフィン包埋、ヘマトキシリンエオジン染色 (以下H-E 染色と略す) 及びアニリン水フクシン染色 (以下 A-F 染色と略す) を施し検鏡した。

観察の重点は、(1)脳内結核結節、特に孤在結核類似の乾酪壊死巣の形成。(2)血管周囲腔 (Virchow-Robin 腔) における細胞浸潤、(3)髄膜炎の状態。(4)結核菌の状態。等である。なを、結核菌染色のためA-F染色を施すと、実験Ⅱ (石松子末添加菌浮遊液注射群) では、同時に石松子も染り (強い抗酸性があるため) 従つて病巣と石松子栓子の関係を非常に明瞭に知ることが出来た。(詳細は第3章、実験Ⅱの項に後述)

第3章 実験成績

実験Ⅰ. 単なる結核菌浮遊液のみの内頸動脈内注射実験

実験Ⅱ. 石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内注射実験

実験Ⅲ. 未感作家兎における石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内注射実験

実験Ⅰ. 単なる結核菌浮遊液のみの内頸動脈内注射実験

本実験は既に結核性髄膜炎の発生実験においてしばしば行われて来たものであるが、私は菌量の差による病変の相違を検討し、又、観察期間を20週とした。

再注射の菌量に従つて所見を一括すると第1表の通りである。

第1群…… (小量菌量注射)

4匹のうち、No. 4 以外は長期生存し体重増加を見

た。眼症状 (充血、眼脂) 四肢の麻痺は認められなかつた。No.4は21日目に死亡したが、死因は出血性肺炎と粟粒結核と考えられる。

脳所見……何れも肉眼的に明らかな結節形成は認められず、組織学的にNo. 4及びNo. 6において血管周囲腔に淋球形の小浸潤巣を認めるのみで壊死部は見当らない。なをNo. 6 は軽度の限局性髄膜炎を伴っている。脳所見の乏しいのに対し、肺には広範な粟粒結核の発生が認められ、著しく重量を増している。

その他、肝、脾、腎に散在性の粟粒結核の撒布を見てもある。

第2群…… (大量菌量注射)

No. 13, No. 17は、夫々41日、21日目に死亡した。この2例には眼脂、結膜充血、両後肢の弛緩性麻痺が見られた。他の4例は、10週以上生存し特別な臨床的症状を認めなかつた。

脳所見……早期死の2例 (No. 13, No.17) は肉眼的に辛うじて認めうる微細な結節が多数見られ、組織学的には彌漫性の髄膜脳炎の像を呈している。これ等の多発性浸潤巣は主に嗅脳から視束交叉後部領域に多数撒布しており、後脳に近づくにつれて、その数を減じて行く。且つ、注射側半球 (右) に、而も皮質に多く見られるが、一部は反対側 (左) にも小数の撒布が認められる。

10週以上生存した4例について見るに、何れも肉眼的に明らかな結節は認められず、組織学的に前頭脳に於て散在性の軽度の血管周囲腔の浸潤を見出すのみで壊死巣は認められなかつた。

要之、比較的大量の菌量を注射した第2群において

第 1 表

	動物番号	菌量	体重 (kg)		期間 (日)	脳所見	肺所見
			始	終			
第1群 (小量注射)	3	0.05mg	2.7	2.8	126		粟粒結核
	4	〃	1.9	2.1	21	血管周囲腔浸潤	粟粒結核, 肺炎
	5	〃	2.9	3.7	(150)		粟粒結核
	6	〃	2.6	3.5	(150)	血管周囲腔浸潤 限局性髄膜炎	粟粒結核
第2群 (大量注射)	7	0.5mg	2.1	1.3	77	側脳室上衣下浸潤	粟粒結核
	8	〃	2.0	1.7	111		粟粒結核
	10	〃	2.1	2.0	(173)	血管周囲腔浸潤	粟粒結核
	13	〃	2.9	1.9	41	髄膜-脳炎	粟粒結核, 肺炎
	14	〃	2.9	3.1	(150)	血管周囲腔浸潤	粟粒結核
	17	2.0mg	2.2	2.1	21	髄膜-脳炎	粟粒結核

註……期間欄の () は屠殺せるもの

も、脳所見に比し肺所見は強くあらわれ、広範な粟粒結核が認められた。

実験 I の小括

単なる結核菌浮遊液のみの内頸動脈内注射実験に於て、相当に大量菌量の注射を行つた場合に、脳及び髄膜に広範な多発性の小病巣の発生を見るものもあるが、小量菌量の注射群では、長期生存し、肉眼的に結節形成を認めず、顕微鏡的にわずかに血管周囲腔の小浸潤巣を散在性に見出すのみであつた。一方、肺における結核性病変は極めて高度であり、結核菌の大部分は脳を通過して肺において捕捉されるものと考えられる。

実験 II. 石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内注射実験

実験 I において、単なる結核菌浮遊液のみの内頸動脈内注射を行つても、脳内結核結節の形成、特に孤在結核類似の結節を得ることは極めて困難なることを知つたので、本実験においては、石松子末の小量を添加した菌浮遊液を内頸動脈内に送ることにより石松子栓子と共に菌の脳内停留を企図した。

石松子末は直径30乃至50 μ の小体で脳毛細管を通過することは考えられない。予備的実験として、石松子末0.1%、アラビアゴム末0.3%の割の生理的食塩水浮遊液を調製し、第2章に述べた方法で内頸動脈内に注射し、20週後に屠殺し、石松子の分布と脳の障害(即ち軟化)の有無を検べた。

石松子末浮遊液をおよそ0.5 cc 注入した頃、強い痙攣様運動が起るが之は数秒間で止み、以後は全く正常家兎と同様に経過する。20週後の屠殺剖検時の脳には特別な肉眼的所見なく、組織学的にも著明な軟化像は認められなかつた。石松子の探索にはA-F染色を利用した。石松子はH-E染色では、不染性の光輝ある小体として識別出来るが、反射鏡の調節を要し必ずしも

識別容易でない。之に対しA-F染色では、石松子は鮮やかなフクシンの紅色をとり弱拡大で直ちに見出し得る。長期間脳内に停留していた石松子でも、特有の網状構造や小突起等の原形をほとんど失つていない。

更に石松子末の脳における分布を見るに、嗅脳から視束交叉部附近に比較的多く、且つ大部分は注射側半球の皮質に存在するが、一部は反対側半球にも撒布している。肺についてもA-F染色を行つて石松子の有無を検べたが全く見出し得なかつた。

以上の所見より、内頸動脈内に小量の石松子末浮遊液を注射しても、脳における器質的、機能的障害は極めて少いか或は代償されるものと解される。また石松子が脳血管を通過し得ないことも証明された。

さて、石松子末添加菌浮遊液の内頸動脈内注射実験においては、前述のように注射時に痙攣様運動が起るため、注射液量は0.3乃至0.4 cc に止めることとし、使用した菌浮遊液の菌量に従ひ、下記の5群に細別して観察した。何れも、石松子末0.1%、アラビアゴム末0.3%、の割に添加せる菌浮遊液を使用した。(第2表)

第 2 表

群	菌浮遊液の濃度 (per cc)	例 数
第 1 群	0.01~0.02mg	4
第 2 群	0.1mg	5
第 3 群	0.2mg	5
第 4 群	1.0mg	4
第 5 群	2.0 ~5.0 mg	4

第 1 群 (第 3 表)

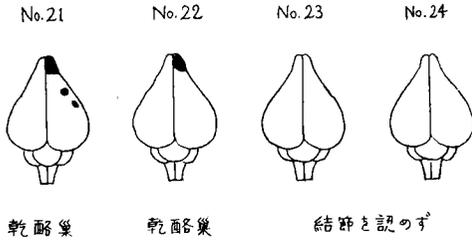
何れも30週以上にわたり長期生存した。No. 21, No. 22には晩期症状として眼症状(充血, 眼脂)があらわれ、更に No. 22 は左後肢の弛緩性麻痺を起した。No. 23, No. 24 は、外見上、異常なく経過し屠殺した。

第 3 表

動物番号	菌量(mg)	体 重 (kg)		期間 (日)	転 帰	眼症状	麻 痺	脳の内眼所見
		始	終					
21	0.008 (0.02×0.4)	2.0	1.9	243	死	(+)	(-)	乾酪巣形成
22	0.008 (0.02×0.4)	2.5	1.7	280	死	(+)	(+)	乾酪巣形成
23	0.004 (0.01×0.4)	2.0	3.5	265	生	(-)	(-)	結節を認めず
24	0.003 (0.01×0.3)	2.3	3.0	265	生	(-)	(-)	結節を認めず

註……菌量欄の括弧内は、菌濃度 (mg/cc) × 注入量 (cc) をあらわす

第 2 図
第 1 群



乾酪巣 乾酪巣 結節を記す

脳所見 (第 2 図参照)
No. 23, No. 24 (菌量 0.04 及び 0.03 mg) では、肉眼的変化を認め得ず、更に前額断連続切片により精査したが、No. 24 において、視束交叉部の level の切片に軽度の血管周囲腔浸潤を見出したのみである。併し A-F 染色で検するに、石松子末は後脳を除く各領域に散在しているのが認められる。又、前記の血管周囲腔における浸潤巣には結核菌を認める。

No. 21, No. 22, (菌量 0.008 mg) では、肉眼的に大きな結節形成が見られる。即ち、No. 21 には右嗅脳から海馬脳にかけて直径 2 乃至 4mm の結節 7 ケを、また No. 22 では右嗅脳部の乾酪化が見られる。此等の乾酪巣の組織学的所見は、壊死層、核粉が入交る集合性結節で、巢内の血管内膜は著しく肥厚している。壊死層周辺は小円形細胞の浸潤層で囲まれ、乾酪巣の近傍の脳内血管周囲腔に淋巴球性の細胞浸潤が認められる。乾酪巣の一部は髄膜に及び、限局性の髄膜結核を伴っている A-F 染色で検べると、結核菌は肥厚せる血管内膜に多数見出され強い発育型を示す。壊死部にも菌を認めるが、その数は血管壁にあるものに比して遙かに少いようである。石松子末は、結節内に散見される以外に、全く健康と思われる脳組織内にも認められた。即ち石

松子の数に比し、結節形成の数は極めて少かつた。

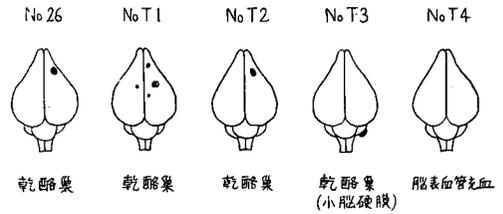
第 2 群 (第 4 表)

本群のうち、No. T-3 が 14 週目に死亡したが、他は長期間観察後に屠殺した。また No. 26 以外の家兎においては、両側後肢の弛緩性麻痺があらわれた。

脳所見 (第 3 図)

No. 26, T-1 及び T-2 は視束交叉部附近を通る切断にて 1 乃至数個の乾酪巣が認められ、また T-3 は右小脳半球を包む硬膜に乾酪巣を形成している。(脳内には及んでいない)。

第 3 図
第 2 群



大脳に形成された乾酪巣の組織学的所見は第 1 群に見られた乾酪巣と同様であつた。小脳右半球表面の髄膜に結節を形成した T-3 では、組織学的にも脳実質の変化は認められない。T-4 は、脳表血管の充血を見るのみで結節形成は認められなかつたが、A-F 染色で前頭脳領域に石松子末の散布しているのを認める。

第 3 群 (第 5 表)

本群のうち、早期死 (No. 31) 以外は全て長期生存した。No. 27, No. 29, No. 31 には、晩期症状として眼症状 (充血及び眼脂) を認め、更に No. 27, No. 31 は両後肢麻痺、No. 29 は左後肢麻痺を見た。

脳所見 (第 4 図)

No. 27, No. 28, No. 30 …… 肉眼的に大きな乾酪巣

第 4 表

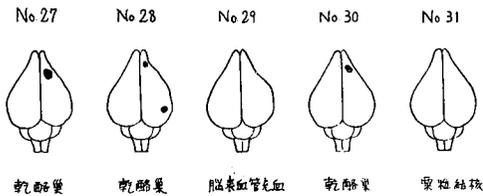
動物番号	菌量 (mg)	体重 (kg)		期間 (日)	転 帰	眼症状	麻 痺	脳の肉眼所見
		始	終					
26	0.04 (0.1×0.4)	2.4	2.4	239	生	(-)	(-)	乾酪巣形成
T-1	0.04 (0.1×0.4)	3.1	3.2	172	生	(-)	(+)	乾酪巣形成
T-2	0.03 (0.1×0.3)	3.1	3.7	172	生	(-)	(+)	乾酪巣形成
T-3	0.03 (0.1×0.3)	3.1	2.7	93	死	(+)	(+)	乾酪巣形成 (小脳硬膜)
T-4	0.04 (0.1×0.4)	3.1	3.0	172	生	(-)	(+)	脳表血管充血

第 5 表

動物番号	菌量(mg)	体 重 (kg)		期間 (日)	転 帰	眼症状	麻 痺	脳の肉眼所見
		始	終					
27	0.08 (0.2×0.4)	2.0	1.7	271	死	(+)	(+)	乾酪巣形成
28	0.06 (0.2×0.3)	2.4	2.2	181	死	(-)	(-)	乾酪巣形成
29	0.06 (0.2×0.3)	2.5	2.5	218	生	(+)	(+)	脳表血管充血
30	0.08 (0.2×0.4)	2.2	2.5	286	生	(-)	(-)	乾酪巣形成
31	0.08 (0.2×0.4)	2.2	2.0	14	死	(+)	(+)	多発性粟粒結核

第 4 図

第 3 群



を認め、殊に No. 27は実験Ⅱのうち最大のものであつた。これらの乾酪巣の組織学的所見は、第1群に認められたのと同様の集合性結節の像を示し、乾酪巣附近の血管周囲腔に淋巴球性浸潤が見られる。髄膜の反応は限局性で、乾酪巣に伴つて発生している。A-F染色では、第1群の場合と同様に、結核菌は血管内膜に多く、石松子は壊死部以外の脳組織にも分布しているのを認める。

No. 31 (早期死) ……右半球全域に亘つて多数の微細な浸潤巣が認められるが、乾酪壊死に至らず、髄膜-脳炎の像を呈している。

No. 29 ……肉眼的に結節を認め得なかつた。A-F染色により、嗅脳から視束交叉後部領域に石松子を認めるが、浸潤巣も壊死巣も認められなかつた。

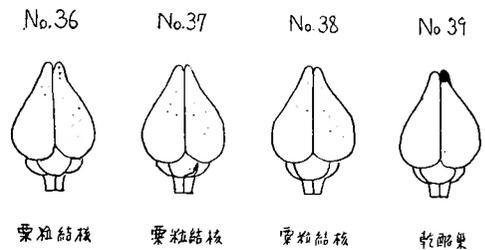
第 4 群 (第 6 表)

内頸動脈内注射の際の痙攣様運動は、前述の第1～第3群 (使用菌液濃度 0.01~0.2 mg per cc) に比し強く起り、眼症状、麻痺も早期かつ高度に発現し、短期間で死亡する傾向が見られた。唯、No.39 のみは長期生存し屠殺剖検した。

脳所見 (第 5 図)

第 5 図

第 4 群



No. 36. No. 37. No. 38. (何れも早期死) ……右大脳半球に瀰漫性の極めて微細な結節が認められ、組織学的には、類上皮細胞結節または微小な粟粒結核の像を示し、血管周囲腔に淋巴球性細胞浸潤が見られる。これらの小病巣は、注射側半球で嗅脳から海馬脳にかけ

第 6 表

動物番号	菌量(mg)	体 重 (kg)		期間 (日)	転 帰	眼症状	麻 痺	脳の肉眼所見
		始	終					
36	0.3 (1.0×0.3)	2.2	1.5	7	死	(+)	(+)	多発性粟粒結核
37	0.4 (1.0×0.4)	2.3	2.1	23	死	(+)	(+)	多発性粟粒結核
38	0.3 (1.0×0.3)	1.9	1.5	46	死	(+)	(+)	多発性粟粒結核
39	0.4 (1.0×0.4)	2.5	1.7	169	生	(+)	(+)	乾酪巣形成

第 7 表

動物番号	菌量(mg)	体 重 (kg)		期間 (日)	転 帰	限症状	麻 痺	脳の内眼所見
		始	終					
41	2.0 (5.0×0.4)	2.0	1.6	31	死	(-)	(+)	多発性粟粒結核
42	1.5 (5.0×0.3)	1.9	1.5	59	死	(-)	(-)	多発性粟粒結核
43	0.8 (2.0×0.4)	1.9	1.4	111	生	(+)	(-)	多発性粟粒結核
44	0.8 (2.0×0.4)	1.9	2.1	111	生	(-)	(-)	多発性粟粒結核

て多発し、一部は反対側半球に散布しており、皮質に多く、且つ広範な髄膜炎を伴っている。脳内病巣は終脳に近づくにつれて次第にその数を減じて行く。A-F染色では、石松子は結核菌と共に巢内に認められ、石松子の分布と病巣の分布は近似しているように思われる。

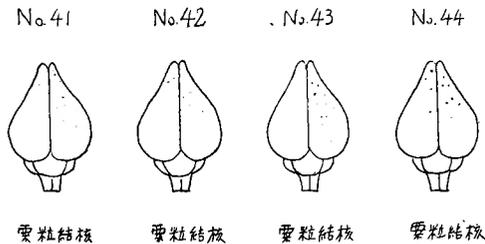
No. 39のみは長期生存し、右嗅脳部に孤在性の乾酪巣の形成が見られた。その組織像は、第1群の結節形成例と同様であった。嗅脳以外の領域には明らかな病変は認められなかつた。

第5群 (第7表)

内頸動脈内注射後の経過は、第4群の場合とはほぼ同様であるが、No. 43, No. 44は15週間観察後屠殺したものである。

脳所見 (第6図)

第 6 図
第 5 群



肉眼的所見は、瀰漫性に発生した粟粒結節で、大脳

半球に多発し小脳には極めて少ない。比較的長期観察したNo. 43, No. 44に見られた結節はやゝ大きい。

組織所見としては、No. 41は髄膜-脳炎の像を示し、多数の浸潤巣と小軟化巣が交錯し、多数の脂肪顆粒細胞が認められる。その他は、多発性の粟粒結核を脳及び髄膜に認めるが、特に大きな乾酪壊死巣は見られない。上記の浸潤巣あるいは小結節は血管周囲性に放線状をなし髄膜と連なり、そこに限局性または瀰漫性の髄膜炎像が見られる。A-F染色で検べると、石松子の分布と病巣形成の関係は第4群と同様であった。

実験 II の小括

石松子未添加菌浮遊液再注射実験の各群を通じて見るに、第1～第3群(使用菌液濃度0.01～0.2 mg per cc)では長期生存し、第4及び第5群(使用菌液濃度1.0～5.0 mg per cc)では早期死が多くなる傾向が見られる。本実験の各群を次の如く2大別して小括を行いたい。

- 第1群 } ……小量注射群。
- 第2群 }
- 第3群 }
- 第4群 } ……大量注射群
- 第5群 }

小量注射群、大量注射群の観察期間、脳所見を一括すれば第8表、第9表の通りである。

再注射後の経過

内頸動脈内注射後、数日間は注射側の限症状(充血、眼脂)を認める。その後の経過は菌量によつて異つて

第 8 表 小 量 注 射

脳 所 見	期 間 (週)					計
	1～5	6～10	11～15	16～30	30～	
孤在結核類似	0	0	1	3	5	9
髄膜-脳炎乃至粟粒結核	1	0	0	0	0	1
結節形成に至らず	0	0	0	1	3	4
計	1	0	1	4	8	14

第 9 表 大 量 注 射

脳 所 見	期 間 (週)					計
	1~5	6~10	11~15	16~30	31~	
孤在結核類似	0	0	0	1	0	1
髄膜-脳炎乃至粟粒結核	3	2	0	2	0	7
結節形成に至らず	0	0	0	0	0	0
計	3	2	0	3	0	8

来る。即ち

(1) 小量注射群では、眼症状は次第に消失し、食慾もあらわれ、外見上健康家兎と変らず体重増加が見られる。観察をつづけているうちに、再び眼症状があらわれ、また麻痺（多くは両後肢、時に左後肢）が加わることが多い。かゝる晩発性の臨床症状は、早くて第10週頃から発現し、常に進行性で次第に衰弱して行く。

(2) 大量注射群においては、動脈内注射に引つゞいて現われた眼症状は消退することはなく多くは死亡するまでつゞき、比較的早期に衰弱死亡する傾向が見られる。

脳所見

(1) 小量注射群においては、長期間生存したものに孤在結核類似の乾酪巣形成が見られた。かゝる結節の形成部位は、注射側大脳半球の吻側領域に見ることが多く、小脳では硬膜結核腫を1例に認めたのみであつた。乾酪巣の数は1乃至数ヶ、その大きさも凡そ径1乃至5mm、形は円形または不正円形を示し、各個体により一定しなかつた。その組織所見は集合性結核結節の像を示す。A-F染色で検すると、結核菌は肥厚せる血管内膜に多く見出され強い発育型を示す。石松子末は結節内に散見されるほか、石松子のみの栓塞しているのが各所に認められ、結節の数は石松子の数に比し極めて少い。また石松子栓塞による脳軟化像は長期生存例では明らかでなかつた。乾酪巣周辺血管周囲腔に淋巴球性細胞浸潤を認め、限局性髄膜炎を伴うものもある。

その他、石松子のみを認めて、結節形成に至らなかつたもの(3例)、また髄膜-脳炎の型で早期に死亡せるものが1例あつた。

(2) 大量注射群においては、注射側大脳半球に結核性髄膜-脳炎とも云ふべき型で、瀰漫性の微細な浸潤巣乃至粟粒結節を認め、短期間で死亡するものが多い。かゝる所見は、実験Ⅰにおいて極めて濃厚な菌浮遊液を注射した場合に時に見られたものであるが、本

実験では更に確実に惹起された。これ等の多発性の微細な病巣は、注射側大脳半球皮質部に多く、後脳に至ると急に減少するのが認められた。一部は反対側大脳半球にも散布する。即ち、病巣の分布と石松子の分布は近似する傾向が見られる。早期死では、脳内病巣と共に、瀰漫性の髄膜炎の発生が見られた。

大量注射せるに拘わらず、15週間以上も観察し得たものが3例あつたが、これらは脳内乾酪巣も大きく、髄膜炎も限局化しているのを認めた。

上述の如く、石松子末の小量を添加した菌浮遊液を注射した場合は、単なる菌浮遊液のみの注射実験と比べて、脳の限局的及び瀰漫性の結核病巣が確実にあらわれるようになる。

実験Ⅲ 未感作家兎における石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内注射実験

前述の実験Ⅱにおいては感作家兎における再注射の成績を述べたが、本実験においては未感作家兎に注射せる成績を述べる。

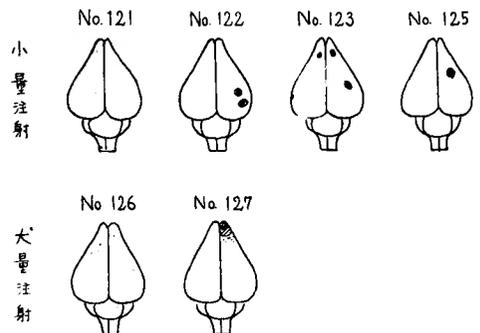
実験材料及び方法は実験Ⅱと同様である。但し内頸動脈内注射菌量は小量注射(0.1 mg per ccの菌液を約0.4 cc注射)と大量注射(5.0 mg per ccの菌液を約0.4 cc注射)を各1通り宛のみ行つた。

実験成績(第10表参照)

(1) 小量注射群

何れも20週後に屠殺した。本群のうちNo. 123のみ

第 7 図



第 10 表

	動物番号	菌量 (mg)	体重 (kg)		期間 (日)	転 帰	眼症状	麻 痺	脳の肉眼所見
			始	終					
小 量 注 射	121	0.04 (0.1×0.4)	2.6	2.7	145	生	(-)	(-)	結節を認めず
	122	0.04 (0.1×0.4)	2.8	3.0	145	生	(-)	(-)	乾酪巣形成
	123	0.04 (0.1×0.4)	2.9	2.2	145	生	(-)	(+)	乾酪巣形成
	125	0.04 (0.1×0.4)	3.0	3.1	145	生	(-)	(-)	乾酪巣形成
大 量 注 射	126	2.0 (5.0×0.4)	2.3	1.5	56	死	(+)	(+)	脳表血管充血
	127	2.0 (5.0×0.4)	2.3	1.9	109	死	(+)	(+)	乾酪巣形成

に体重減少、後肢の麻痺が見られたが、他は外見上異常を認めなかつた。

脳所見 (第 7 図)

No. 122, No. 123, No. 125は図 7 に示す如く肉眼的に大きな結節形成を認めた。組織学的所見では、大きな集合性結節を見るが、実験Ⅱの場合に比べ血管壁の変化に乏しく、また一部の結節においては多核球の浸潤が高度にあらわれているのを見る。乾酪巣の周辺の血管周囲腔浸潤、及び限局性の髄膜炎、石松子の分布と結節形成の関係等は、再注射の場合と同様であつた。

(2) 大量注射群

麻痺及び眼症状(充血及び眼脂)を起して死亡した。No. 126 では脳表血管の充血を見るも結節形成は認められなかつた。No. 127 では嗅脳部に乾酪壊死部が見られた。組織学的には、ごく微細な類上皮細胞結節及び血管周囲性細胞浸潤を全域に散在性に認める。髄膜の反応は乏しく、No. 126 の小脳髄膜に限局的の髄膜炎像を認めたのみであつた。

第 4 章 考 察

脳内結核結節は、ほとんどが血行性散布によつて形成されると云われる。そして実験的に、直接、内頸動脈内へ菌浮遊液を注射する方法は、既に結核性髄膜炎の発生実験にしばしば用いられて来た。私も実験Ⅰにおいて追試したが、単なる菌浮遊液のみを用いた場合は、脳及び髄膜に病変を起しがたく、極めて大量且つ濃厚な菌液を投与した場合に、髄膜-脳炎の型で広範な病変を発生する。この点は 武田等の成績と一致する。小量菌量の注射では、長期生存するが、脳の変化

は乏しく、主な病変は肺に認められる。即ち頸動脈血中の菌は、脳を通過して大多数は肺において捕捉されると解される。

此に対し、実験Ⅱに述べた如く小量の石松子末を添加した菌浮遊液を用いた場合は、脳の反応は明らかに異つて来る。即ち、小量菌量の注射群に於ては、長期間生存して後に結核腫類似の結節形成に至る傾向が認められる。石松子そのものによる脳の器質的、機能的障害は意外に少く、殊に長期観察後の脳所見では、明かな軟化巣は見られなかつた。紺田によれば、家兎の総頸動脈内に石松子末の浮遊液を注射すれば、一種の除皮質 (Decortication) が起るが、これに耐えた動物は、外見上正常家兎と同様に経過し、Golz のいわゆる第 3 期代償が営まれると述べている。石松子の検索には A-F 染色が有利であつた。脳内に停留する石松子の数は非常に多いにかかわらず、結節形成の数は 1 乃至数ヶに止る。このことから、第 1 に稀釈された小量の菌塊の一部のもののみが石松子栓塞と共に脳内に停留すること、第 2 には石松子のみの栓塞部が存在すること、更に第 3 には石松子と同行しなかつた菌は、単純菌液の注射の場合と同じ運命をたどることが考えられる。結節の形成は、石松子と菌の合体により起つたものと解される。小菌量注射群のうち、脳内に石松子のみを認めて結節形成に至らなかつた例があるのは、石松子と菌の合体がなかつたか、或はあつたとしても合体菌量が非常に少なかつたためとしか考えられない。この逆の現象は、大量濃厚な菌浮遊液を石松子と共に注射した場合に对照的に見られる。この場合はほとんど確実に脳及び髄膜に瀰漫性の浸潤巣乃至粟粒結核を起して早期に死亡する。即ち、石松子と菌の合体が

多数行われたものと考えられる。石松子分布と病巣分布が近似するのも、その間の事情を物語っている。

(内頸動脈内に注入された石松子末は、大脳動脈、眼動脈に、まれには後頭動脈に入る。注射後に一過性に見られる限症状(充血、眼脂)は石松子栓塞によるものであり、晩期に見られる重篤は限症状は、眼動脈の石松子栓子に附着した結核菌の増殖により惹起されたものと考えられるが、眼結核の検索は行っていない。)

実験Ⅰと実験Ⅱに於ける、再注射条件、経過期間と脳所見とを対比すると第11表、第12表の通りである。

第 11 表

注射条件		脳所見	孤在結核類似	髄膜脳炎乃至粟粒結核	結節を認めず	計
単液 純の 菌み	小量注射		0	0	4	4
	大量注射		0	2	4	6
	計		0	2	8	10
石添 松加 子菌 末液	小量注射		9	1	4	14
	大量注射		1	7	0	8
	計		10	8	4	22

第 12 表

注射条件	脳所見	期 間 (週)				計
		1 ~ 5	6 ~ 10	11 ~ 15	16 ~	
単の 純み 菌液	孤在結核類似	0	0	0	0	0
	髄膜-脳炎乃至粟粒結核	1	1	0	0	2
	結節を認めず	1	1	1	5	8
	計	2	2	1	5	10
石添 松加 子菌 末液	孤在結核類似	0	0	1	9	10
	髄膜-脳炎乃至粟粒結核	4	2	0	2	8
	結節を認めず	0	0	0	4	4
	計	4	2	1	15	22

以上、主に菌栓塞の重要性を強調したが、人体に於ける血行性散布について考察を加えたい。血行性散布は早期播種と晩期播種に分けて説明されて来た。古く Weigert は、肺静脈内膜結核を血行性転移の源泉としたが、此はその後の研究で否定的となつた。晩期播種は、Gohn のいわゆる Lymphoglanduläre hämatogene Reinfektion として起るほか、肺または他臓器結核病巣からの転移として来る。Loeschke は、晩期播種はどこかに軟化巣があり、此が血管と直接の交通を持つものでなければならぬとした。彼は、肺の癒痕性収縮巣の中の血管に血栓があり、この中に多数の菌塊を認めたと述べている。(私も、本実験の途中、肺に空洞形成を認め、而も肺に石松子のあるのを認めたが、この点に関しては別に報告する)Loeschke の説は肺病巣血栓からの転移の可能性を示し、動脈性に大きな菌栓塞の起り得ることを考えさせる。

粟粒結核で、早期播種期に脳及び髄膜に血行性散布が同時に起つたとしても、髄膜炎が急速に進展して脳内結節を形成するいとまもなく死亡するものであろうと云われている。実験的には、大量菌量投与の場合、既に述べた如く脳と髄膜とに菌量と平行的な高度の病変が見られるが、かゝる大量の菌量または菌塊の散布

が実際に起り得るとは考えられない。なお、未感作家兎に対し実験Ⅱの対照実験を試みたが、慢性経過をとらしめた場合、やはり孤在結核類似の結節形成が見られ、特に著明な相違はないように思われる。強いて云うならば、一部に多核球性の細胞浸潤を見た位のことである。

第 5 章 結 論

脳結核結節、ことに結核腫類似の結節を形成する為に内頸動脈内注射実験を行い次の結果を得た。

(1) 単なる結核菌浮遊液のみの内頸動脈内注射では脳に結節形成を見ない。

(2) 石松子末添加菌浮遊液の注射によつて栓塞を伴う場合には脳内結核結節が認められる。この際の脳所見は、注射菌量、経過日数によつて異なつて来る。

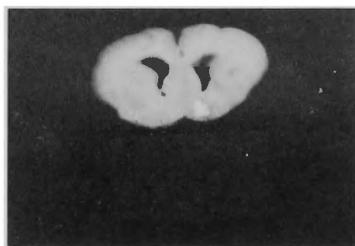
(3) 大量注射では広範な脳-髄膜結核を発生して早期に死亡し、小量注射では長期生存の後に孤在結核類似の大結節形成をなす傾向が見られる。

(4) 慢性経過をとらしめた場合、再感染実験と初感染実験との間には著明な相違を認めない。

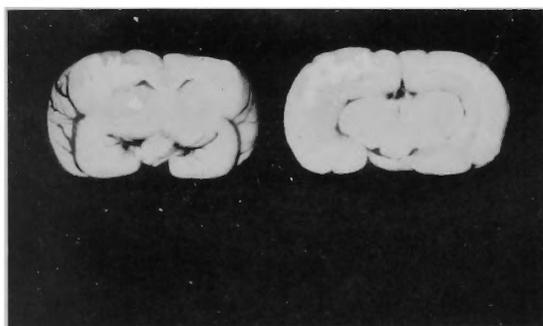
(5) 石松子末には強い抗酸性染色性があるので組織内結核菌染色を行うと、石松子も同時に染色され、従



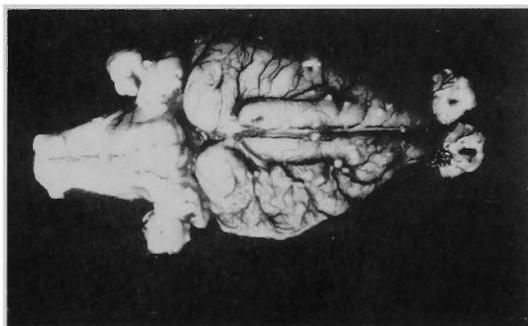
I. 家兎番号21: 感作家兎における石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内再注射 (実験 II); 注射菌量0.008mg, 243日後死亡, 結核腫類似の乾酪巢形成.



II. 家兎番号 T-1: 同実験, 注射菌量 0.04mg 172日後屠殺, 結核腫類似の乾酪巢形成.



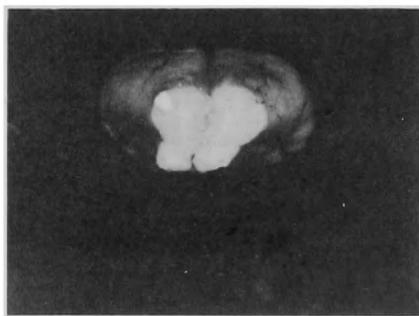
III. 家兎番号27: 同実験, 注射菌量 0.08mg, 271日後死亡, 結核腫類似の乾酪巢形成.



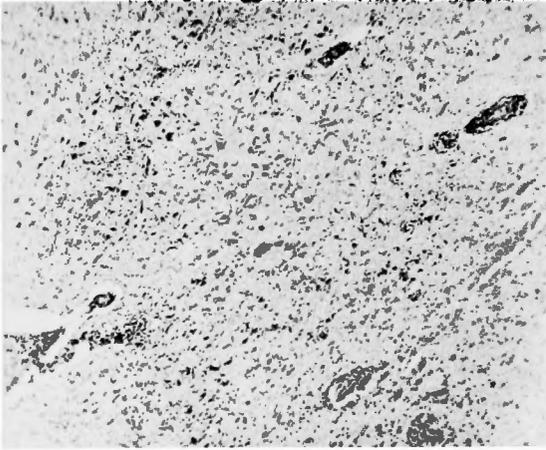
IV. 家兎番号43: 同実験, 注射菌量0.8mg, 111日後屠殺, 主に注射側大脳半球に多発した粟粒結節.



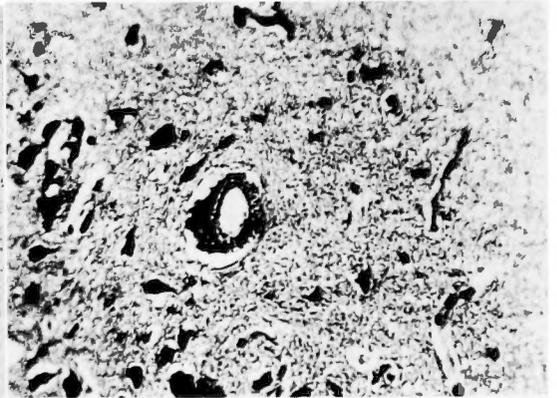
V. 家兎番号123: 未感作家兎における石松子末添加結核菌浮遊液の内頸動脈内注射 (実験III), 注射菌量 0.04mg, 145日後屠殺, 結核腫類似の乾酪巢形成.



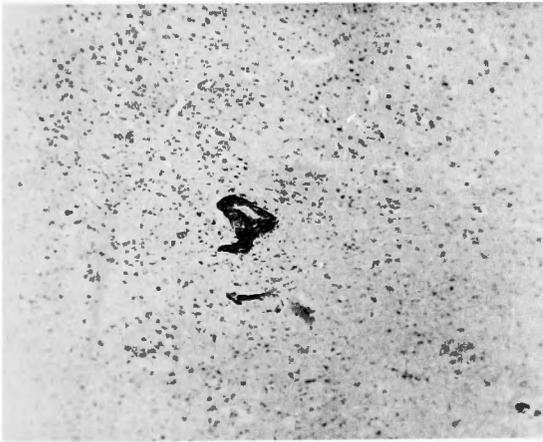
VI. 家兎番号125: 同実験.



VII. 家兎番号17: 単なる結核菌浮遊液の内頸動脈内注射(実験 I. 大量注射群), 注射菌量2.0mg. 21日後死亡. 脳炎型. $\times 50$.



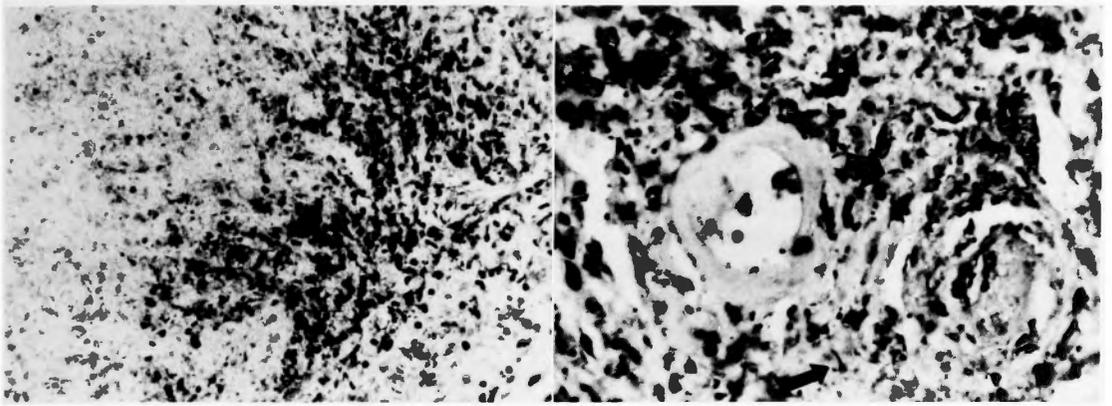
VIII. 予備実験家兎: 140日後屠殺, 脳内に停留せる石松子. アニリン水フクシン染色. 石松子は抗酸性を呈す. $\times 400$.



IX. 家兎番号24: 実験 II の小量注射群, 結節形成に至らず血管周囲腔浸潤のみを見出すもの. 注射菌量0.004mg, 265日後屠殺, $\times 50$.

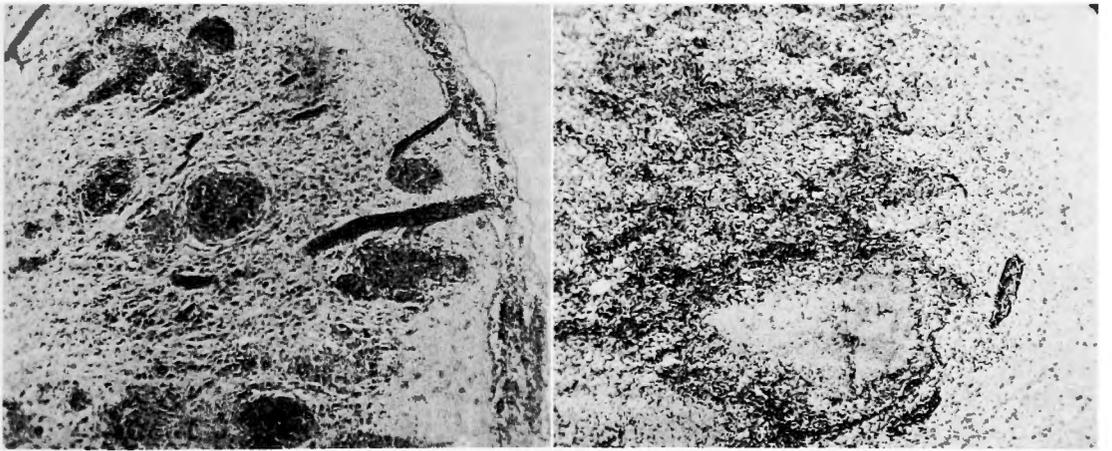


X. 家兎番号21: 実験 II に見られた結核腫類似の乾酪巣及び周辺の血管周囲腔浸潤. $\times 50$.



XI. 同上病巣の周辺部. 壊死部と細胞浸潤壁.
× 400.

XII. 同病巣内の結核菌, 変性血管壁に多く見出される. アニリン水フクシン染色, × 1000.



XIII. 家兎番号38: 実験Ⅱの大量注射群, 脳内の類上皮細胞結節群と髄膜炎像. × 50.

XIV. 家兎番号122: 未感作家兎における石松子末添加菌液注射, (実験Ⅲ), 乾酪壊死部と浸潤層(多核球, 単球様細胞が多い). × 50

て石松子末の分布と結節形成との関係を明瞭に認めることが出来る。

(6) 以上の所見より、脳結核腫の形成には、菌栓塞の存在と長期生存による慢性経過との2条件が必要であることがわかる。

(本論文の要旨は第29回日本結核病学会総会に於て発表した。なお厚生省科学研究費の補助を受けた)

参 考 文 献

1) Asenjo, A. and Graves, G. O.: Tuberculoma of the Brain. Arch. Neurol. and Psychiat., 65; 146, 1951. 2) Beres, D. and Melzer, T.: Tuberculous Meningitis and its Relation to Tuberculous Foci in the Brain. Am. J. Path., 14; 59, 1938. 3) Bernstein, T.: Tuberculoma of the Brain. Am. Rev. Tuberc., 62; 644, 1950. 4) Buchstein, H. F.: Tuberculoma of the Brain Arch. Neurol. and Psychiat., 43; 635, 1940. 5) Gonzalez, A.: Intracranial Tuberculoma. J. Neurosurg., 9; 555, 1952. 6) Huebschmann, P.: Miliartuberkulose und Gefässherd. Beit. Kl. Tuberk., 88; 772, 1936. 7) Jaffé, R. H. and Schulz, A.: The Relations between Tuberculom-

ata of the Central Nervous System and Tuberculous Changes in Other Organs. Am. Rev. Tuberc., 33; 302, 1936. 8) Loeschcke, H.: Die hämatogenen Tuberkulosen. Beit. Kl. Tuberk., 81; 171, 1931. 9) Regin, A. B.: The Pathogenesis of Tuberculous Leptomeningitis. J. Lab. and Clin. Med., 21; 1217, 1936. 10) Rich, A. R.; Pathogenesis of Tuberculosis. Thomas, C., Springfield, 1950. 11) Scott, E. and Graves, G. O.: Tuberculoma of the Brain. Am. Rev. Tuberc., 27; 171, 1933. 12) 天野重安: 肺の結核諸型と其の構造. 永井書店, 大阪, 昭22. 13) 平沢興: 大脳の最高中枢. 日本医書, 東京, 昭25. 14) 岩崎竜郎: 結核の病理. 保健同人社, 東京, 昭27. 15) 紺田健太郎: 脳皮質障害と全身麻酔. 日本外科宝函, 22; 124, 昭28. 16) 隈部英雄: 生体内に於ける結核菌の生態. 保健同人社, 東京, 昭24. 17) 松原恒雄: 結核性脳膜炎の発生に関する実験的研究, 結核, 31; 363, 昭31. 18) 岡宗由: 脳結核結節の成立過程に関する知見補遺. 日本臨床結核, 9; 577, 昭25. 19) 白石貞男: 沃度油による脂肪栓塞の研究. 日本外科宝函, 24; 237, 昭30. 20) 武田勝男: アレルギーと結核. 東西医学社, 東京, 昭23. 21) 所安夫: 脳腫瘍の病理組織学的概貌. 脳神経領域, 5; 15, 昭27.

The Use of Aortic Occlusion in Abdominal Surgery with a Report of two Human Cases.

B. H. Burch et al, Surgery, 34; 672, 1953.

手術領域に血行遮断を行い、手術操作を容易にするというやり方は大動脈瘤切除術等に於てみられるが、著者等は一時的に大動脈を遮断して出血を制禦する方法を腹腔内臓に肝手術に用いた。即ち、AortaをCoeliac Axisの上部でPotts氏鉗子にて閉塞し、1分後門脈を同様に遮断し、肝に対する操作を加えるもので、殆んど出血を認めず手術を行い得る。たゞこの方法の適用には時間という制限があつて、即ち犬に於ける実験では20分以内では死亡例は無いが遮断時間がそれ以上にわたる時は死亡率が高くなり、40分に至れ

ば死亡率が100%となる。而して彼等の2例の臨床例では10分で遮断を解き、その10分間以内に肝に対する操作を終えたのであるが1例は成功し、1例は腸間膜動脈の栓塞を来して死亡した。この死亡例は高令者で硬化した血管に栓塞が生じていたので、爾後の症例では血管硬化が考えられる場合にはHeparinを使用して成功を収めていると。以上、腹腔内特に肝に対する手術に大動脈遮断を応用、出血を制禦して容易に操作を加え得ることを報告している。

(抄訳 伊達 政照)