

結核性肺病巣に於ける脱水素酵素系の組織化学的並びに 生化学的研究, 特に TCA-サイクルを中心として

〔第3篇〕 結核性肺病巣に於ける脱水素酵素系の検討

京都大学結核研究所外科療法部 (主任 教授 長石忠三)

生 嶋 宏 彦

(昭和33年8月26日受付)

目 次

緒 言
第1章 研究材料並びに研究方法
第2章 研究成績
第1節 健常肺に於ける脱水素酵素系の 検討
第1項 マウスの健常肺
第2項 人の切除肺健常部
第2節 マウスの実験的結核肺に於ける 脱水素酵素系の検討
第1項 活性度の定量的観察
第2項 活性部位の組織化学的検索

第3項 化学療法の影響
第3節 人の切除結核肺に於ける脱水素 酵素系の検討
第1項 結核性肺空洞と脱水素酵素
第2項 乾酪性肺病巣と脱水素酵素
第3項 石灰化肺病巣と脱水素酵素
第4項 虚脱療法後の遺残肺病巣と脱 水素酵素
第3章 綜括並びに考按
結 論

緒 言

病理組織学的に特異性炎症の範疇に入れられている結核性炎症に於いても、先ず最初に組織の障害を惹き起し、滲出性反応が表れ、次いで増殖性反応に転じ、次第に硬化性治癒に向うという根本的な点では、一般炎症と何ら変るところはない。併しながら、これが特異性炎症と看做される所以は、類上皮細胞及び巨細胞を基調とした結核結節の形成、及び結核性病巣の壊死による乾酪性変性、更には乾酪性物質の軟化融解を伴う空洞の形成等の事実にある。

従つて、結核症の解明に対する努力の目標が、最近この乾酪性物質の生成反応や、その軟化融解機転に向けられてきたのは当然のことであろう。中でも、これらに関する酵素化学的研究は、ここ数年来目覚ましい進歩を遂げつつあり、我国に於いても近時多方面よりの研究がなされ、興味ある業績が報告されている。即ち、寺松⁴⁾⁵⁾等は、人の切除肺を材料とした系統的

研究により、結核性肺病巣の安定化や軟化融解機転を、その外部構造から追究し、これをある程度明らかにしており、山本⁶⁾が、病巣被膜の透過性並びに誘導気管枝の状態から、この問題を検討しているのは、病巣の特異性からして意義のある研究である。又、加藤¹⁾等による、コハク酸脱水素反応等に対する cordfactor の影響に就いての報告、山村⁷⁾⁸⁾等の katalase 及び phosphatase の研究があり、更に安平⁹⁾、永井等²⁾の結核病巣の組織 pH に関する一連の研究は、病巣に於ける酵素反応の場を知る上に興味ある研究といえよう。その他、化学療法に関連した酵素化学的研究も著しい発展をみている。併しながら、結核肺に於いても、その組織呼吸に重要な役割を果している脱水素酵素系に就いて、これを人の切除肺を対象としての研究は少なく、ただ高松等³⁾による Indophenol 紫反応を応用した若干の報告があるのみで殆んど明らかにされていない現状である。

そこで著者は、結核肺を材料とし、TCA-サ

イクルに關与する数種の脱水素酵素に就いて、その活性度並びに活性部位を、組織化学的並びに生化学的に検索し、結核性肺病巣に於ける物質代謝の現状をどの程度推察し得るかを、種々の段階の病巣に就いて比較検討した。

その方法として、人の切除肺のみを対象としたのでは、酵素活性の時期的な断面をとらえるのみで、経時的な推移を把握するに必ずしも満足ではない。従つて、酵素反応の変動が如何にして展開してゆくかは、動物実験により時日を追つて検討し、始めて立体的に觀察し得るものと考ええる。

そこで著者は、先ず実験的結核肺を材料として脱水素酵素活性度を経時的に觀察し、次いで人の切除結核肺に就いて、病態の相違による酵素活性の差違並びにその局在性を追究したいと考える。

第1章 研究材料並びに研究方法

研究材料としては、マウスの肺及び人の切除肺を使用した。

マウスは、純系マウス（雄雌を問わず）の14 gm から 16gm までのものをを用い、実験的結核肺の作成は、人型結核菌 H37Rv 株の菌浮游液（湿菌量 2mg/cc）0.1cc を尾静脈より注射し感染せしめた。

研究方法は、その対象を健常肺、実験的結核肺及び人の切除結核肺とし、その各々に就いて酵素活性を検討した。

実験的結核肺に就いては、これを2群に分ち、1群20匹として非治療群並びに治療群とした。非治療群は酵素活性の経時的觀察に使用し、治療群は、酵素活性に及ぼす化学療法の影響に就いて検討した。觀察期間は、12時間、24時間、48時間、4日、7日、14日、3週、4週、6週及び12週である。

これ等は、撲殺後直ちに肺及び腎を剔出し、1側肺を定量実験に、他側肺を組織化学的検索に供し、腎は臓器そのものの対照とした。斃死マウスに就いては、これが結核症による死亡であるか、又は飼育条件による死亡であるかの確証が明らかでなく、又死亡時間も推測であるの

で、これを検討対象より除外すべきではあるが、2週以後の斃死例は一応活性度を測定し参考とした。

人の切除結核肺は、病巣の状態によつて區別し、それぞれに就いての酵素活性を検討した。

検査方法は第1篇で述べたように、各々至適条件のもとに反応せしめ、すべての実験に基質を省いた対照をおいて検査したが、本篇に於ける実験では、何れの場合も対照に発色が認められなかつた。従つて特に表示しなかつたことを前以つて断つておく。尙、表に示す量は、すべて10%組織懸濁液 10 cc 中の formazan の量である。

第2章 研究成績

第1節 健常肺に於ける脱水素酵素系の検討

結核肺に就いて、脱水素酵素系の活性度並びに活性部位を検討するにあつては、前以つて、健常肺に於ける正常状態のこれら酵素反応の場、及びその程度を予知しておくことが必要である。

この意味から、著者が研究対象としたマウスの肺及び人の切除肺に就いて、その健常肺を材料として組織的並びに定量的に検討した。

人の切除肺に就いては、肉眼的にも触診的にも全く病巣が認められない部分を、健常部として使用した。

第1項 マウスの肺

先ず、組織切片によつて酵素活性の部位を検するに、気管枝粘膜上皮に陽性、肺胞上皮、気管枝周囲結合織及び血管壁に弱陽性であり、肋

第14表 マウスに於ける正常値

組織	動物 番号	基質				
		焦性ブドウ酸	クエン酸	α-ケトグルタル酸	コハク酸	リンゴ酸
肺	1	33.0	23.0	34.0	44.0	23.0
	2	30.0	22.0	32.0	39.0	20.0
	3	31.0	22.0	32.0	40.0	18.0
腎	1	72.0	68.0	79.0	98.0	59.0
	2	73.0	61.0	69.0	83.0	53.0
	3	65.0	63.0	72.0	86.0	54.0

（単位 μg ）

膜は陰性、その他の組織では存在しても著しく活性は弱いもののようである。基質別にみると、リンゴ酸に於いて若干発色が不明確であつた他は、特に基質による差違は認められなかつた。

定量的に観察した成績は第14表の通りである。リンゴ酸を基質とした場合の低値は、組織切片による成績と一致している。又、対照としたマウスの腎に比較しては著しく低い値を示していることが注目される。

第2項 人の切除肺健常部

肺切除術により得られた人の切除肺5個に就いて、その健常と思われる部分を材料として検討した。

即ち、酵素活性部位は、気管枝粘膜上皮、気管枝周囲結合組織及び血管壁に陽性を示す他は極

第15表 人の切除肺健常部の値

症例	基質 焦性ブドウ酸	クエン酸	α -ケトグルタル酸	コハク酸	リンゴ酸
1	27.0	17.0	32.0	41.0	12.0
2	26.0	13.0	21.0	39.0	11.0
3	20.0	10.0	28.0	32.0	6.0
4	30.0	19.0	32.0	41.0	14.0
5	22.0	11.0	30.0	36.0	18.0

(単位 μg)

第16表 酵素活性の経時的推移

基質	12時間	24時間	48時間	4日	7日	14日	3週	4週	6週	12週
焦性ブドウ酸	31.0	34.0	35.0	40.0	43.4	50.0	48.0	42.0	32.0	16.0
クエン酸	21.0	27.0	28.0	32.0	40.0	43.0	41.0	35.0	22.0	10.0
α -ケトグルタル酸	32.0	35.0	36.0	39.0	45.0	49.0	49.0	42.0	34.0	15.0
コハク酸	39.0	47.0	49.0	51.0	55.0	60.0	58.0	51.0	41.0	21.0
リンゴ酸	19.0	22.0	23.0	23.0	24.0	26.0	26.0	24.0	19.0	8.0

(単位 μg)

第16表に示すように、基質の如何によつて著しい差違はなく、結核感染によつて影響を受け易い特定の反応は認められなかつた。

その時間的経過を観察すると、12時間では正常値域にあり、24時間に於いて活性は増強を示し、14日で最高に達している。以後漸次減弱の

めて弱く、殆んど発色が認められない程度である。クエン酸及びリンゴ酸を基質とした場合、発色度は他に比較してやや弱い。これを組織懸濁液として定量した成績は、第15表に示す通りである。これによると、マウスの肺に比べて若干活性度は低く、クエン酸及びリンゴ酸の場合に他に比べて低値を示していることは、マウスに於ける所見と略々同様である。

尙、何れの場合もこれ等の成績にかなりの個体差が認められるので、平均値を求めることは妥当ではないと考え、そのままの成績を正常値域として以後の参考とした。

第2節 実験的結核肺に於ける脱水素酵素系の検討

マウスを結核菌を以つて感染せしめ、時日を追つてこれを剖検し、その肺を材料として結核症の進展による脱水素酵素反応の推移を組織化学的並びに定量的に観察した。

第1項 活性度の定量的観察

結核感染マウスに就き、時日を追つて屠殺し、その酵素活性を検討した。

即ち、肺組織懸濁液を作成し、TCA-サイクルに關与する5種の脱水素酵素基質に就き、それぞれ至適条件の下に反応せしめ、これを比色定量し、活性の経時的推移を観察した。

傾向にあり、6週では殆んど正常値域に低下し、12週では著しい減弱を示している。

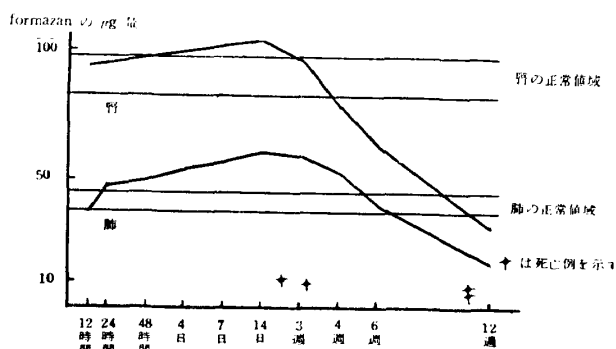
尙、12週で生存していたマウスは2匹であり、最後の生存例は感染後88日で死亡した。

これ等の成績を対照とした腎の場合と比較すると、腎では48時間まで正常値域にあり、以後

次第に増強し、14日で最高値を示し、3週から低下の傾向を表わし、12週では肺に比してより著しい減弱を来している。

即ち、何れの場合も時日の経過と共に酵素活性は増強し、感染後2週頃に最高に達し、以後漸次低下し、12週では正常値域より遙かに低い値を示している。酵素活性の増強率は肺の方が高いようである。尚、斃死例に就いては何れも著しい活性度の低下を認め、その中2例は全く活性を示さなかつた。

第17表 コハク酸脱水素酵素活性の経時的推移



第17表は、これ等の成績の中コハク酸脱水素酵素の消長を腎の場合と比較して表示し、併せて斃死例の減弱度を示したものである。

第2項 活性部位の組織化学的検索

酵素活性度の定量的観察と同時に、同一マウスの肺に就いて組織切片を作成し、その活性度並びに活性部位を組織化学的に検索した。

まず、切除した肺を肉眼的に観察すると、感染後4日に於いて既に数個の結核結節を認め、14日では全肺の大部分に結核結節が認められ、肺は充血状を呈し、結節部位は灰白色に認められた。12週屠殺例では、肺は全般にやや灰桃色を呈し、全肺に無数の結節を認めた。反応所見は、定量実験の場合と同様、基質による差違は殆んど認められず、経時的推移も定量値と略々一致している。図に示したものは、クエン酸を基質として反応発色させたものの成績である。第1図は14日の肺であり、定量実験の成績で、最も活性の増強している時期である。全般に発色度は強く暗紫色を呈しており、結核結節の部位及び気管枝に一致して強陽性を示しているこ

とが判る。第2図は4週のもので、全般に酵素活性は低下の傾向にあり、病変部にのみ強陽性斑でみられる。12週の屠殺例の肺は第3図に示すように、著しく活性度は低下し、病変部に弱陽性斑が認められる外は、気管枝及び血管の数カ所に陽性のスポットがみられるのみである。尚この12週屠殺例と同時に生存していた1例は、その4日後に斃死しており、死亡後切除した肺の組織切片に就いて反応をみた結果、酵素活性は全く認められなかつた。これ等斃死例で、反応が全く認められない例は、死亡後、時間の経過と共に酵素活性が失われたものとも判断せられ、この点明らかではない。

第4節 化学療法による影響

結核肺の脱水素酵素系に及ぼす化学療法の影響を知る為に、結核菌により感染を受けたマウスに就き、SM 及び INH を化学療法剤として用い実験検討した。

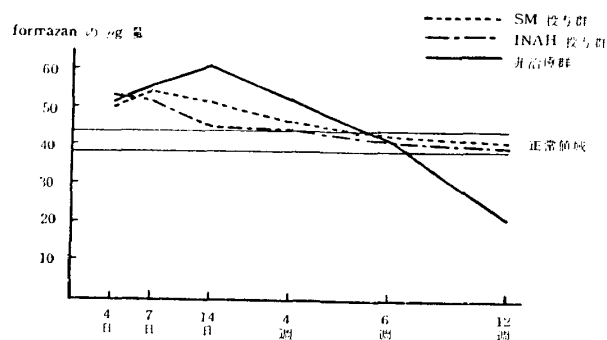
即ち、治療群を更に2群に分ち、SM 投与群及び INH 投与群とした。SM 投与群は、感染後24時間より1日量 0.2mg を連日筋肉内注射し、INH 投与群は、1日量 0.1mg を連日同じく筋肉内に注射、時日を追つて屠殺し、組織化学的並びに定量的にその経過を観察した。

1) SM 投与群

切除した肺を、先ず肉眼的に観察した結果、結核結節の形成は、非治療群に比較して若干軽度であるが大差はなく、14日以後に於いて結節の増加を認めなかつた。

コハク酸を基質として、定量的に検討した成績は第18表に示す通りである。即ち、非治療群に比較して活性の増強は若干弱く、14日で既に

第18表 酵素活性に及ぼす化学療法の影響



低下の傾向にあり，4週で正常値域近くにあり，以後活性度は正常値域より低下を示さない。

組織切片により検索した成績は，定量実験の場合と略々同様の傾向を表しており，12週の肺に於いても，4日の肺と発色度に大差はなく，活性部位は結核結節に一致している。第4図は4日の肺であり，第5図は12週の肺の発色所見である。

即ち，SMの投与によつても，一定度の活性の増強が認められ，4週以後は正常値域に復し，以後活性の低下は認められず，定量的にも，この成績は一致している。尙，斃死例は1例も認めなかつた。

2) INH 投与群

肉眼的にみた結核結節の形成度は，SM投与群に比較して更に少い。酵素活性を定量的にみた成績は第18表に示した通りである。7日まで若干増強がみられるが，以後殆んどが正常値域に近い値を示している。組織切片による発色成績も，定量実験による成績と大体一致しており，一様に同程度の発色を示している。第6図は4日の肺であり，第7図は12週に於ける所見である。この場合も斃死例はなかつた。

第3章 人の切除結核肺に於ける脱水素酵素系の検討

肺切除術によつて得られた人の切除結核肺に就き，その病巣の状態によつて，空洞，乾酪巣，石灰巣及び虚脱療法後の遺残病巣とに区別し，それぞれの病巣に於ける脱水素酵素の活性度並びにその局在性を検討した。

この場合，空洞とは，レントゲン写真上透亮像を認め，切除肺の病巣部を切開して明らかに肉眼的に空洞を認め得るものであり，検討対象は8個である。乾酪巣とは，主として被包乾酪巣であり，レントゲン写真上比較的境界の明らかな円形陰影を呈し，切除肺を切開して明らかに壊死乾酪巣が認められたもので，小豆大以上の大きさを有したものであり，11個を対象とした。この中には安平等の所謂充実空洞も含まれているが，乾酪性物質の物理化学的性状の如何

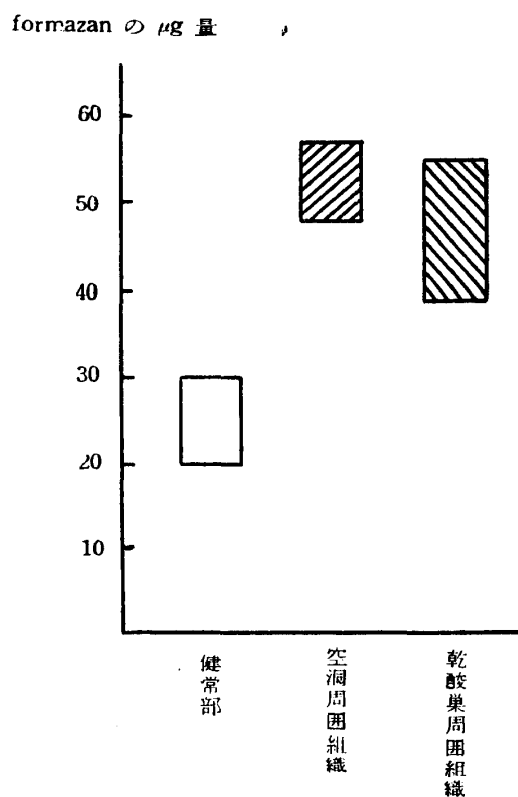
は考慮に入れていない。石灰巣とは，レントゲン写真上明瞭な硬い非透亮像を認め，病巣を切開して肉眼的にも石灰巣の認められたものとし，大きさは何れも米粒大から小豆大のものであり，3個を対象とした。乾酪性物質中に，部分的に石灰沈着を認めるような例は，すべて乾酪巣の中に含めた。遺残病巣とは，この場合は，胸廓成形術後の遺残空洞2個を対象とし，前述の空洞に該当するものである。これ等の中，石灰巣の1個と遺残空洞の1個とは同一切除肺から得たものである。

尙，病巣の大きさにより，可能なものは切半し，半分を組織化学的検索に，半分を定量実験に供した。

第1節 結核性肺空洞と脱水素酵素

空洞壁及び空洞周囲の炎症組織に就いて，脱水素酵素の活性度並びに活性部位を検討した結果，健常部に比較して著明に増強している事実が証明された。即ち，その活性度を定量的にみると第19表のようであり，健常部の酵素活性の最も高い例に比しても，60%から90%の増強率

第19表 酵素活性の増強度



を示している。これを組織切片により活性部位を検索すると、最も活性の強いのは空洞壁の所謂膠原線維の外側であり層状をなして空洞を取り囲んでいる。次いで空洞周辺部である。これは認められぬ場合もあるが殆んど撒在性に空洞を取り囲んでいる。即ち、第8図に於いて、空洞壁に脱水素酵素陽性の層として示されているのは、その位置からして恐らく細胞浸潤が著明にみられる所謂周焦炎に一致すると考えられる。又、空洞周辺部に撒在性に陽性部が認められるのは、恐らく滲出性肺炎の部位に相当すると考えられる。第9図はこの空洞周辺部に於ける脱水素酵素陽性斑の1部である。又、第10図の乾酪巣に隣接した小空洞に於いても、このことが明らかに示されている。

空洞内容物に就いて、生化学的に検査した結果はすべての場合、酵素活性は陰性であつた。尚、基質の如何により有意の差は認められず、図に示したものは何れもコハク酸を基質として反応せしめたものの組織標本である。

第2節 乾酪性肺病巣と脱水素酵素

乾酪巣11個に就いて、その周辺部組織及び乾酪性物質を材料としてその酵素活性を検討した。その結果、乾酪性物質を除いたものの定量実験の成績は第19表のようであり、健常肺に比較して酵素活性は30%から80%の増強率を示した。組織切片では第10図のようであり、乾酪巣周辺に比較的薄く層状に陽性部位がみられ、この陽性層は11個中7個に於いて全周を取り囲んでいる。周辺組織の活性度は、一般に空洞の場合に比して弱く、略々均等に陽性を示しているが、症例によつては、所により1部陽性層の欠除しているものもある。乾酪巣の周辺に数カ所陽性斑として認められるのは、恐らく未だ安定化していない小病巣であろう。第10図は焦性ブドウ酸を基質としたものであり、第11図は同一連続切片をクエン酸を以つて反応せしめたものの組織標本である。

この乾酪巣を取り囲んで層状に認められる脱水素酵素陽性層は、殆んど証明し得なかつた例が1個あり、又、全周を取り囲んでいる7個の

中特に強く、或いは非常に厚い層として認められたものが4個ある。この陽性層が殆んど認められなかつた1個は、肉眼的にみて誘導気管枝の開存は認められず、比較的硬い乾酪性物質によつて満たされていた例である。病巣壁外周の周焦炎に一致して活性度の強い4個は、乾酪巣周辺部の組織にも強い陽性斑が認められ、これ等は切除肺を肉眼的にみて、乾酪性物質が1部軟化していたり、誘導気管枝が明らかに開存していた例である。これ等の事實は、病巣の安定化と何らかの関連があるものと考えられ、興味深い成績である。

乾酪性物質の外層部に第11図でも解るように1部発色部位の認められる例があつたが、これは著しく橙色味を帯びてみられることから、恐らく反応中に乾酪性物質外層の脂質層に溶け込んだ formazan ではないかと考えられる。何故ならば、乾酪性物質に就いて厳密に比色定量した結果、全例共すべて陰性であつたからである。但し、これは11個に於ける成績であり、乾酪性物質中に脱水素酵素が全く存在しないとは断言出来ず、更に追つて検討を加える必要がある問題であると考えられる。

第3節 石灰化肺病巣と脱水素酵素

対象とした石灰化巣は、何れも臨床的に安定又は略々治癒していると考えられていたものである。これ等3個に就いて組織化学的に検索した結果、健常部より増強している例はなく、1個に於いては明らかな活性の低下が認められた。この例は第12図の遺残病巣例に於いて、瘢痕化した病巣に隣接して認められる石灰巣であるが、酵素活性を殆んど示していない為に判然としない。尚、この石灰巣3個は病巣が小さい為に定量実験は行い得なかつた。

第4節 虚脱療法後の遺残病巣と脱水素酵素

胸廓成形術後の遺残空洞を切除した2個の肺に就き検討した成績である。定量実験の成績は、どの基質に於いても正常値域を出ず、何れも活性の増強は認め得なかつた。1個は、切除前臨床的に喀痰中に結核菌を証明し、この遺残

空洞が排菌源と考えられたために切除された例である。この例は第12図及び第13図に示すように、空洞壁外周に一致して脱水素酵素陽性層が認められる。第12図はリンゴ酸を基質としたものであり、第13図は同一肺の連続切片を α -ケトグルタル酸を基質として反応せしめたものの組織標本である。他の1個は、この陽性層が部分的に認められ、その外周に於いては殆んど陽性部位がみられなかつた。又、この図に示す例に於いても、1部陽性層の欠除した部分が認められる。この例は図のように空洞周囲に無構造の瘢痕組織と思われる部分があり、その部は反応陰性であり、その外側には陽性斑が認められる。第12図の空洞及び石灰巣に隣接して恐らく瘢痕治癒しているものと考えられる小病巣がある。これには酵素活性は全く認められない。同じく隣接して、未だ安定化していないと考えられる小空洞がみられるが、その空洞壁外周及び周囲組織には反応陽性を示している。

尚、周囲に真黒にみられるのは炭粉沈着である。

以上図示した組織標本は、全例其他の染色を施しておらず、従つて炭粉沈着による着色以外は、すべて formazan による桃色乃至赤紫色（脂肪に溶出したと考えられる部分は赤橙色）の発色部位である。

第3章 総括並びに考按

マウスの結核肺に就いてこれを経時的に、人の切除結核肺に就いてはこれを病巣の状態により区別して、各々の脱水素酵素活性を組織化学的並びに定量的に検討した。

先ず、マウスによる成績からすると、非治療群に於いては、脱水素酵素活性は時日の経過と共に増強し、2週以後漸次低下する傾向にある。この消長型は、何れの成績に於いても略々同様である。酵素活性部位は、結核結節形成部位及び主として気管枝に一致して表れ、2週から4週にかけて強陽性を呈している。以後は次第に減弱を示し、12週では著明に減弱しており、活性の低下と共に死亡しているものの如く考えられる。

又、化学療法群に於ける酵素活性の消長は、SM 又は INH そのものの反応に対する影響ではなく、これ等化学療法剤の投与による結核性病変の進展様式の変化による為と考えた方が妥当ではなからうか。このことは、無処置のマウスに化学療法剤を投与し、その酵素活性の消長を比較検討する必要があるにしても、病巣の少なかつた INH 治療群に於いて、酵素活性度が殆んど影響されていないこと、又一般に早期に於いては病変の程度に比例して活性の消長がみられること、及び第2篇での成績により高濃度でない限り阻害が表れていないこと等からも推察し得ると考える。

次いで、人の切除結核肺に就いて検討した成績では、一般にレントゲン写真上透亮像を有し、これが排菌源となつているような空洞、及び誘導気管枝が開存し、又は乾酪性物質が1部軟化しているような乾酪巣に於いては、その酵素活性は、病巣周辺の所謂周焦炎を中心に、細胞浸潤が著明であると考えられる部位に一致して、脱水素酵素陽性層又は陽性斑として認められる。又、乾酪巣でも、誘導気管枝が閉鎖し、軟化の傾向が全く認められないような例では、酵素活性は弱く、陽性層も不規則であるか、又は認め難い。石灰巣や瘢痕化している病巣では、酵素活性は著しく低下しているか又は全く証明し得ない。

又、虚脱療法後の遺残空洞に於いては、未だ安定していないと考えられるものでも、他の空洞に比較して活性度が著しく低く、部分的には陰性を示すことは、虚脱療法の作用機転と相関して興味深い事実であると考ええる。

これ等の成績から、結核性肺病巣に於ける脱水素酵素の活性度は、その病巣の増悪或いは安定化と密接な関係を有するものと考えざるを得ない。

そこで、脱水素酵素活性なる観点から、結核性肺病巣に於ける TCA-サイクルの動態に就いていささか考察を加えたいと思う。

生体組織に於ける物質代謝過程は、単純なものではなく、各種の酵素群の関与や代謝経路の交流、又は脱水素反応それ自体の可逆的な性質

等からみて、非常に複雑な機構を有しており、特にエネルギー代謝にいたつては極めて終局的な反応である。

従つて、これ等に関与する脱水素反応の増強又は減弱と、その組織局所に於ける物質代謝の亢進又は低下とを直ちに結びつけることは若干の疑問があることは前に述べた通りである。併しながら、結核肺に於ける酵素活性度が、対照に比して組織化学的にも定量的にも、明確に差違が認められる場合は、その組織に、結核症に起因する何等かの代謝異常が惹起されているものと考えて差支えなからう。

又、著者が用いたこれ等脱水素反応の基質が、すべて TCA-サイクル中の主要構成因子であり、その反応がこのサイクルの主導力を持っていることから、この脱水素酵素活性度の変動は、それが一断面ではあるにしても、物質代謝の根元である TCA-サイクルの動態を、ある程度表現しているものと考えられる。

即ち、結核性肺病巣に於ける TCA-サイクルの動態は、結核菌に起因する組織の障害度に比例し、又結核性炎症の特異性に鑑みて、非常に変遷に富んだ経過を示しているものと解される。先ず、結核菌の感染により、肺組織に滲出性反応が表われ、多形核細胞、次いで単核細胞を主体とした細胞浸潤が激しくなると、それに伴う物質代謝の亢進により、急速に酵素活性が増強する。次いで、菌の産出する毒素や、同時にこの時期に最も旺盛なアレルギー反応等の諸因子によつて、TCA-サイクルが阻害を受け、このサイクルの活性の低下は、直ちにエネルギー生成反応と結びつく為に1部の組織が壊死に陥り、結核性炎症に特有の乾酪化を招来し、更に中心部は軟化融解して空洞を形成するものではないだろうか。この時期に於いては、その周辺組織の炎症は未だ消褪せず、従つて、依然として脱水素酵素活性は増強しているが、更に結核性病変が進展し、結核菌の増殖が激しくなり、肺組織の全般に貧血が高度となるに従い、徐々に TCA-サイクルの活性は低下し、他の諸臓器の物質代謝も障害され、遂に死に至るものと考えられる。

併しながら、結核菌増殖阻害作用を有する種々の化学療法剤が投与された場合、結核性炎症の進展は、一応緩徐となるか、又は停止し、所により増殖傾向が表れてくる。この時期には、亢進していた酵素活性は、炎症反応の鎮静と共に物質代謝機構も常態に復することにより、徐々に低下し、正常となる。又、結核性病変が高度である為に活性が低下していた組織では、壊死組織を除いて、TCA-サイクルに関与する酵素系の活性が再び恢復し、正常に復するか、又はそのまま瘢痕組織となるのではなからうかと考えられる。

このような考え方からすれば、結核性肺病巣に於いて、病巣及びその周辺に脱水素酵素活性が著しく亢進している場合は、その部位に一致して滲出性反応が起つているものと考えられ、又、病巣及びその周辺の酵素活性が正常値域にあるか、又は減弱乃至陰性である場合は、荒蕪肺の場合を除いて、一応安定しているものと理解したいのである。

結 論

以上のように、マウスの肺及び人の切除肺に就いて、その脱水素酵素活性度並びに活性部位を検討した結果、以下の結論を得た。

1) マウスの健常肺並びに人の切除肺健常部に於いて、その酵素活性部位をみると、主として気管枝粘膜上皮及び気管枝周囲結合織、又は血管壁に陽性であり、他の組織は存在しても活性は著しく弱い。

2) 結核肺に於ける脱水素酵素活性度を、マウスに就いて経時的に検討した結果、結核性炎症が進むに伴つて増強し、2週間内外で最高に達し、以後次第に減弱を示し、活性の低下と共に死亡するものようである。

3) 化学療法剤投与による直接の影響は認められず、活性の消長は結核性病変の推移と略々一致している。

4) 人の切除結核肺に就き、その病巣の状態によつてこれを区別し検討した結果、空洞又は未だ安定化していないと考えられる乾酪巣では、細胞浸潤の著明な病巣周辺部に強陽性を示

し、病巣外周を取り囲んで脱水素酵素陽性層として認められる。

5) 既に安定していると考えられる乾酪巣又は石灰化巣では、陽性層が不明確であるか又は著しく活性が低下している。

6) 虚脱療法後の遺残病巣に於いては、他の病巣に比較して、脱水素酵素活性は遙かに弱い。

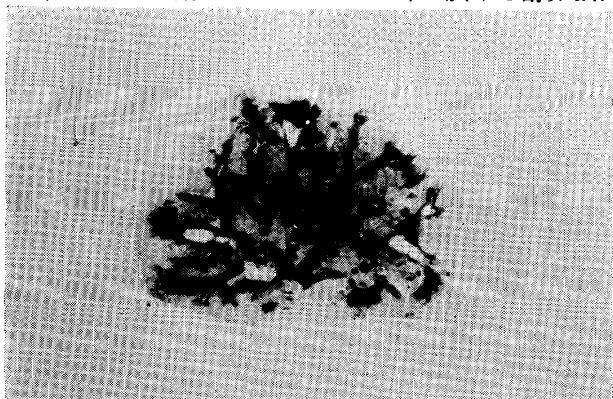
7) 乾酪性物質中の酵素活性は、定量実験では全例陰性である。併しこれを組織切片としてみた場合、時にその外層に、1部陽性と考えられる着色を認めた例があるが、これは **formazan** の性質等から考えて、脱水素酵素陽性とは断定出来ない。

8) 基質の如何により、反応の程度に有意の差は認められず、活性部位に就いても、各基質共略々同様である。

文 献

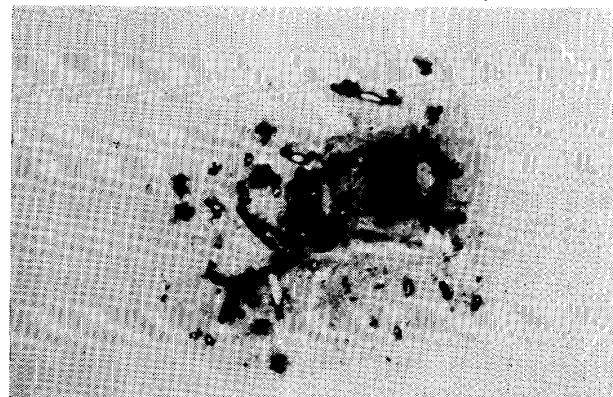
- 1) 加藤允彦他：マウス肝酵素系に対する **cord-factor** の作用について、結核, 33 : 138, 1958
- 2) 永井純太他：肺結核病巣の pH に関する研究,

第1図 感染後14日のマウスの肺に於ける酵素活性



図中黒く出ているところは酵素活性部位

第2図 感染後4週のマウスに於ける酵素活性

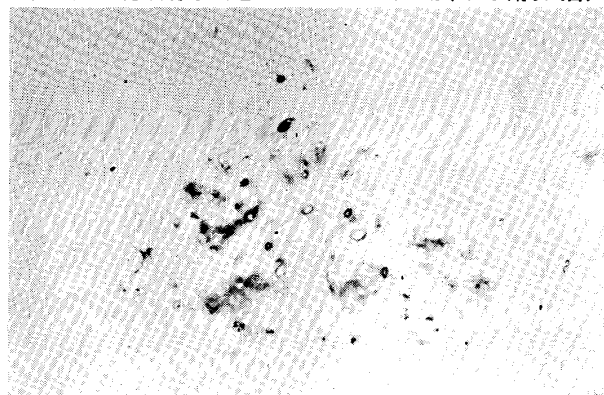


図中黒く出ているところは酵素活性部位

結核, 32 : 609, 1957

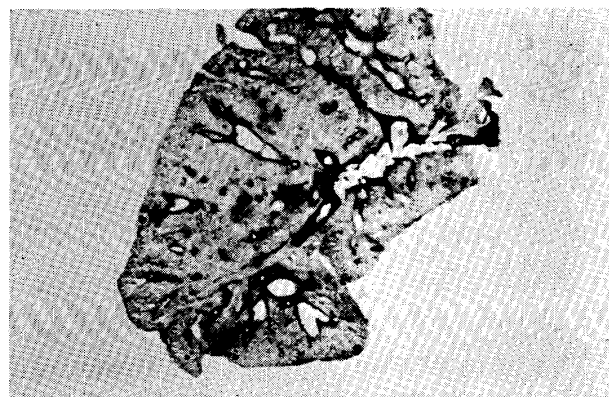
- 3) 高松英雄他：結核病巣の脱水素酵素及び **Zytochrom oxydase** の組織化学的研究, 結核, 30 : 176, 1955
- 4) 寺松孝他：乾酪巣の軟化融解機転, 特にその生化学的並びに組織化学的検討, 肺, 3 : 207, 1956
- 5) 寺松孝他：INHによる乾酪巣の軟化融解機転および吸収瘢痕化機転の研究, 肺, 5 : 44, 1958
- 6) 山本利雄：乾酪巣の軟化融解機転に関する生化学的並びに病理学的研究, 日胸外会誌, 4 : 445, 1956
- 7) 山村雄一他：結核アレルギー反応に関する生化学的研究, 結核, 27 : 362, 1952
- 8) 矢坂茂他：結核アレルギー反応に関する生化学的研究, 結核, 28 : 437, 1953
- 9) 安平公夫：ガラス電極による組織 pH の研究 (5), 結核性炎と組織 pH, 日血会誌, 18 : 568, 1955
- 10) 安平公夫他：乾酪空洞, 浄化空洞, 充実空洞—その成立と意義—, 日本臨床, 14 : 701, 1955

第3図 感染後12週のマウスの肺に於ける酵素活性



図中黒く出ているところは酵素活性部位

第4図 感染後4日のマウスの肺に於ける酵素活性 (SM投与群)



図中黒く出ているところは酵素活性部位

第5図 感染後12週のマウスの肺に於ける酵素活性
(SM投与群)



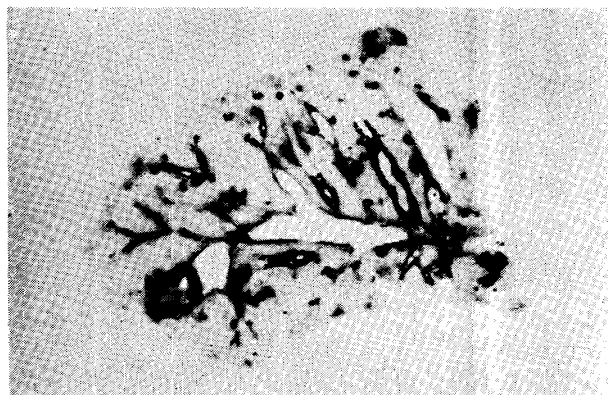
図中黒く出ているところは酵素活性部位

第6図 感染後4日のマウスの肺に於ける酵素活性
(INH投与群)



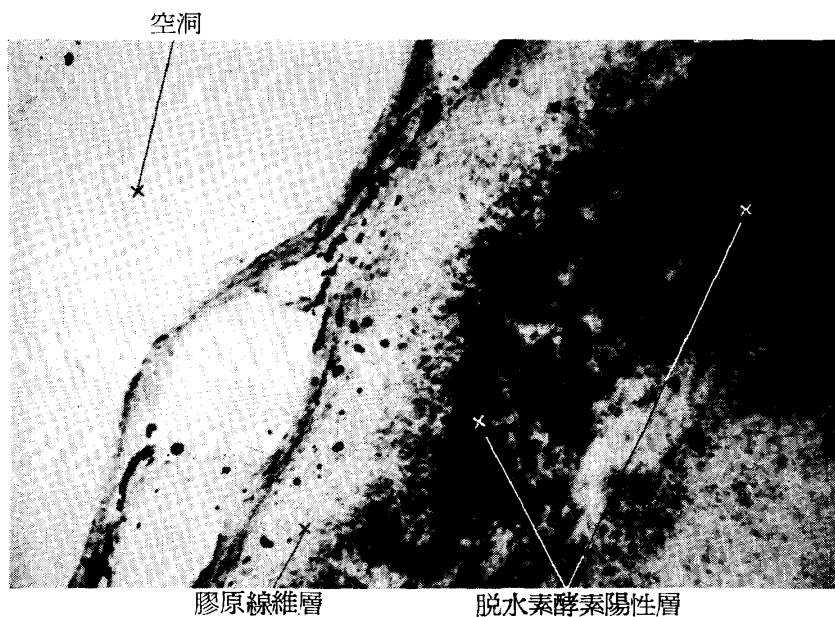
図中黒く出ているところは酵素活性部位

第7図 感染後12週のマウスの肺に於ける酵素活性
(INH投与群)



群図中黒く出ているところは酵素活性部位

第8図 空洞壁の脱水素酵素

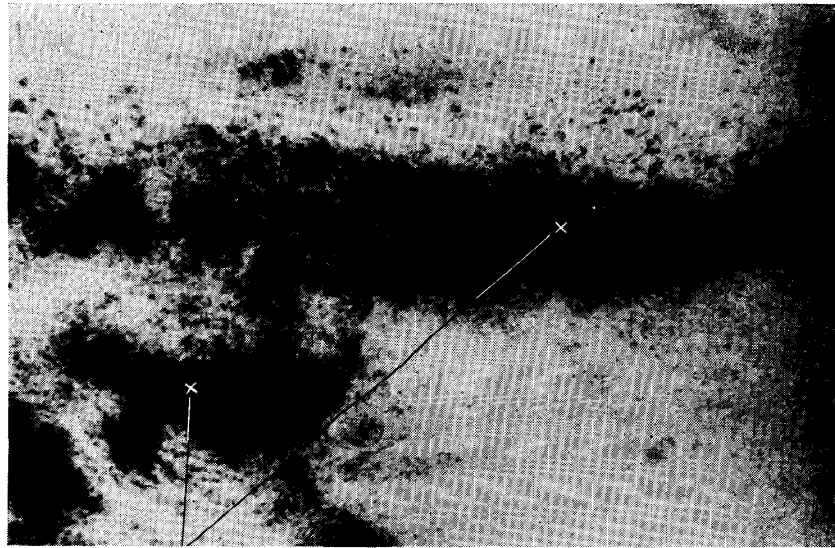


空洞

膠原線維層

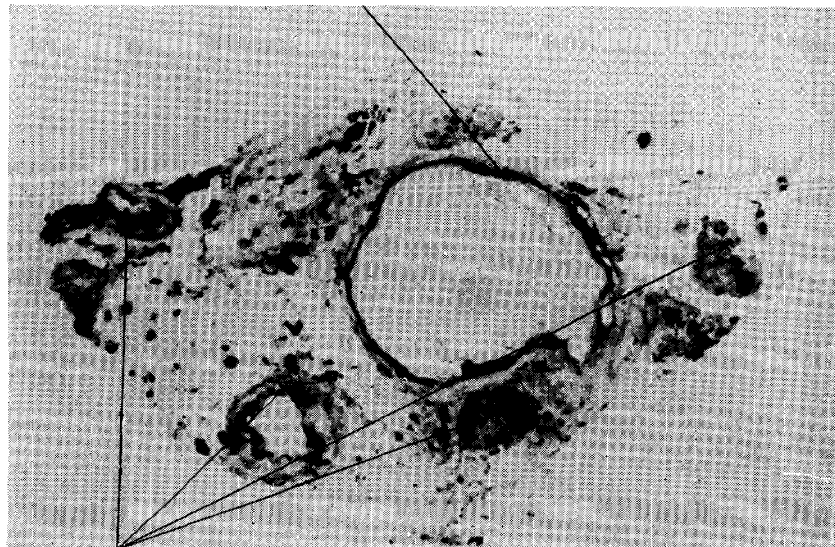
脱水素酵素陽性層

第9図 空洞周辺部の脱水素酵素陽性班



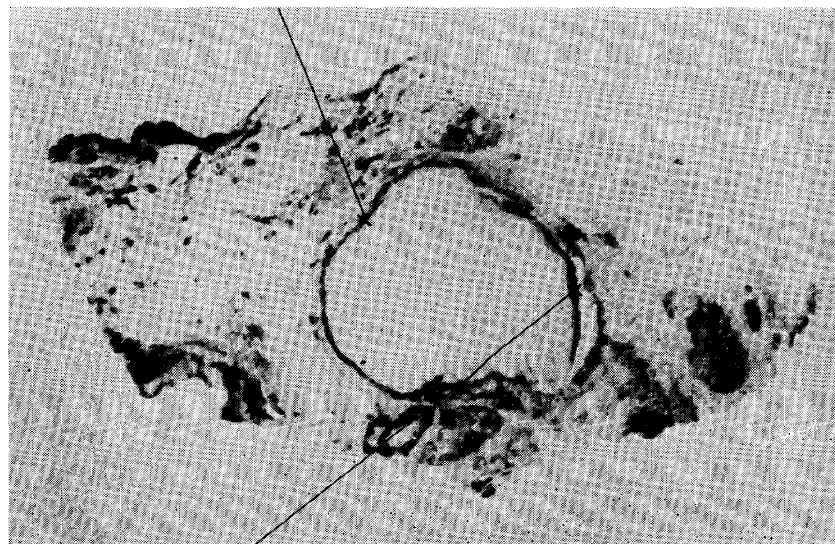
陽性部位

第10図 乾酪巣に於ける脱水素酵素
乾酪巣外周の陽性層



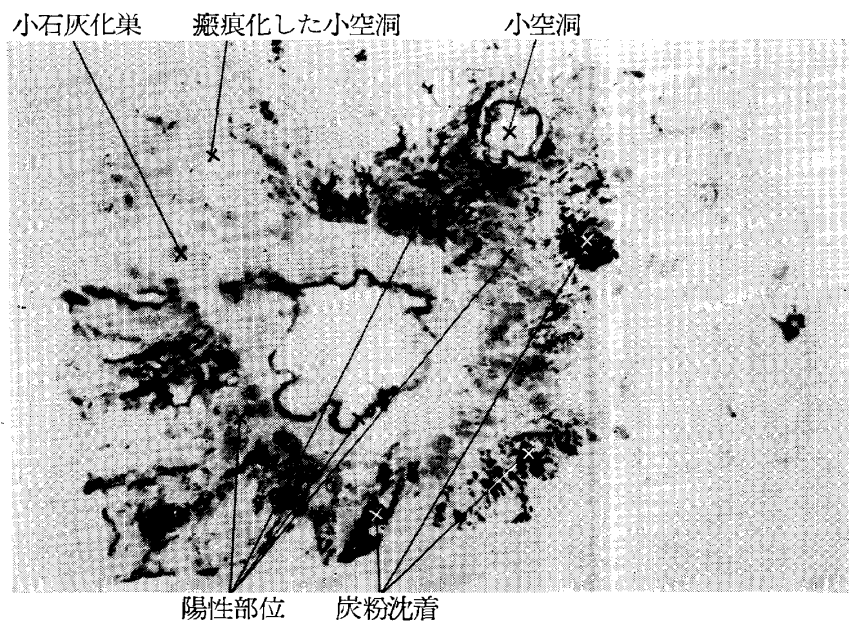
周囲小病巣の脱水素酵素

第11図 乾酪巣に於ける脱水素酵素
乾酪巣を取り囲む陽性層



乾酪性物質外層に発色が認められる

第12図 虚脱療法後の遺残空洞に於ける脱水素酵素



第13図 虚脱療法後の遺残空洞に於ける脱水素酵素
陽性部位

