

結核菌の経血行性感染により作製した家兎結核症に 及ぼす脂肪乳剤注入の影響

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：青柳安誠教授）

大学院学生 林 健

（受付日付 昭和31年9月12日）

HISTOCHEMICAL STUDIES ON EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF FAT EMULSION

by

TSUYOSHI HAYASHI

from the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School.

(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

The effects following the administration of fat emulsion, made in our laboratory, mixed with a little of L-methionine and riboflavine against tuberculosis of rabbits had discussed by OTANI from biochemical and bacteriological viewpoints. In this experiment I examined OTANI's results from histochemical points of view by using the lungs and livers of his experimental rabbits.

The results are as follows:

(1) The administration of above-mentioned fat emulsion (F. M. B.) against tuberculosis was followed by some favourable effects in some degree. Onset of repeated injections of F. M. B. before tuberculous infection was more effective than that after the infection. In this time, moreover, using sesame oil emulsion was better for the disease than using cod liver oil emulsion.

(2) It is an adequate matter that OTANI choiced the 4 mg/kg-rabbit-tuberculosis as a slight lesion and the 8mg/kg-rabbit-tuberculosis as a heavy one.

(3) Administration of F. M. B., surely, may change the characteristics of tubercle bacilli living in tissues quite markedly. There must be a intimate relationship between alteration of characteristics and two actions in tissues of infused fatF. M. B....., neutralization of tuberculotoxin and inhibition of growth of tubercle bacilli reported by ZAITSU and by OTANI in our laborarory.

(4) Administration of F. M. B. yields the proliferation of argyrophilic fibers more rapidly in tuberculous foci at an early stage and they become collagenous early.

(5) Infused fat may be transformed to lipid in the first stage, and then may be very easily oxidized and utilized in tissues at least within 24 hours after the intravenous injection. No infused fat can be deposited anywhere in vivo.

Above-mentioned results in this experiment correspond approximately to OTANI's biochemical and bacteriological findings.

Finally, it can be definitely stated that the use of fat emulsion, especially sesame oil emulsion, made in our laboratory, is more effective against tuberculosis than not using it.

I 緒 言

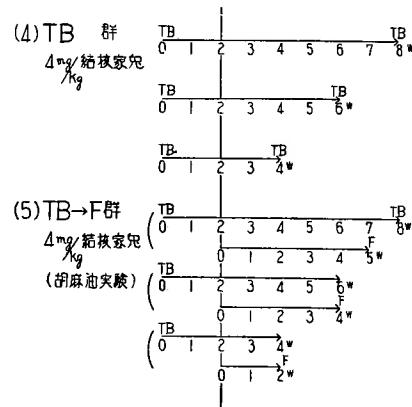
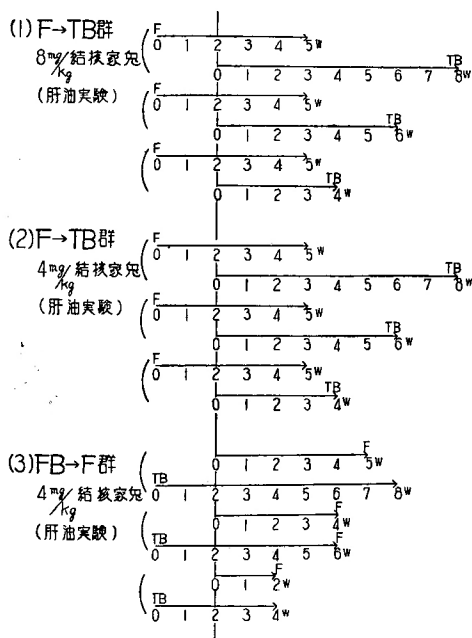
さきに教室の大谷は我々の教室で創製した経静脈性に注入可能な脂肪乳剤を、結核菌の静脈内注入法により作製した結核感染家兎の静脈内へ反覆注入すると、ある程度の治癒促進的作用を招来する事実を明らかにするに至つた。而してその有効な理由として、脂肪乳剤自体の有する結核菌発育抑制作用並に結核菌毒素中和作用と相俟つて、注入脂肪が円滑に処理利用されて、その栄養状態が著しく改善せられ、個体の一般抵抗力が著しく増強せられるためだとした。

さて私はこの大谷の実験に平行して、大谷の実験に供した試獣の肺臓、肝臓に就て、更に組織化学的検索を行い、組織学的立場から本脂肪乳剤注入の実験的結核症に及ぼす影響を検討した。

II 実験方法並に実験材料

1. 実験動物

第1表 実験家兎群



備考

- F→TB 群: 脂肪注射開始後2週目に結核感染
- TB→F 群: 結核感染後2週目にFMB液注射開始
- TB 群: 結核感染のみ (脂肪無注射)

→ FMB液注射実施期間又は結核感染後創療の期間
 (取) 週を示す (W)
 F FMB液に因する実験を示す
 T.B. 結核感染に因する実験を示す

大谷の実験に供した家兎を、第1表に示す様に5群に分ち、その各々に就て、肺臓、肝臓の組織学的検索を行った。

2. 脂肪乳剤

脂肪乳剤としては15%胡麻油並に15%肝油乳剤を使用し、何れも1-メチオニン、Riboflavin-5'-phosphateの併用のもとに体重毎kg当たり1.5ccの割合で連日静脈内へ反覆注入した (以下脂肪乳剤とメチオニン、リボフラビンの混合乳剤をF.M.B.液と省略する)。

3. 染色法

ヘマトキシリン・エオジン重染色法 (H-E染色法) ビルショウスキー・マレッシュ・銀法 (Ag法)}, ワイゲルト弾力線維染色法 (E染色法), バンギーソン膠原線維染色法 (V.G染色法), 隈部氏変法によるアニリン・フクシン結核菌染色法並にアニリン・フクシン・グラム結核菌重染色法, ゴールドマン氏組織脂肪染色法, スミス・ディートリッヒ氏リポイド染色法, 更にはコッサア氏硝酸銀法等を施行した。

[illegible]

÷……僅かにある、 -……全くない。

MO……單球樣細胞浸潤 PSE……偽好酸球浸潤

核症)した。

III 實驗成績

1) 肺臓に於ける組織化学的検索成績 (第2表)

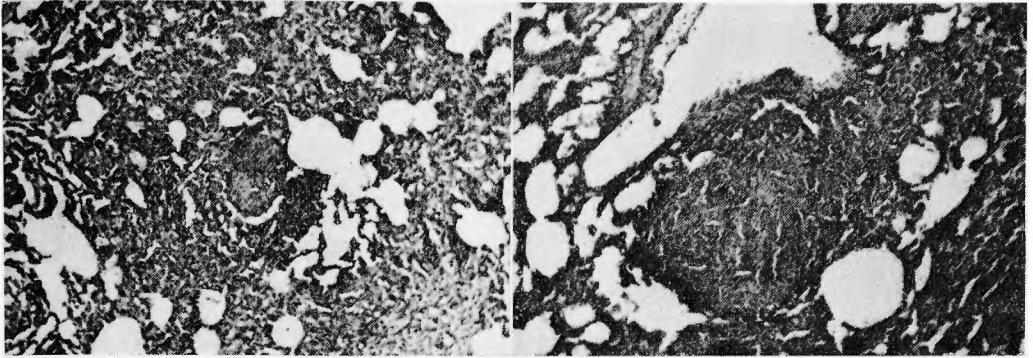
(i) 4mg/kg 家兔結核症に及ぼす F. M. B 液 (肝油乳剤) 注入の影響

第3表 肝臓の組織化学的所見

接 種 結 核 菌 量	実験 家兔群	脂肪乳剤原料	結核菌接種後(週)	生存期間(週)	実験動物号	肝 小 葉 部										Glisson 氏莖部及び小葉間部						肝 実 質 内		結核結節			
						結 核 結 節					肝 細 胞					胆管 潤滑 増殖	細胞 浸潤	好銀 線維	膠原 化	線維走行	偽細 葉	肝細胞内	星細胞内	石灰 化	乾酪 化		
						数	一般的な 大さ	境界	位置	細胞 浸潤	好銀 線維	膠原 化	増 殖 (周辺部)	核	退行変性 (胞体)												
8mg/kg 家兔結核症 (重症)	F→TB	肝油	8	2	甚少い	比較的大きい、所々乾酪巣を認める	稍々不明	小葉周辺部に多い	極めて少い	極めて少 少 細 数	(-)	周辺部細胞核増殖	中心部核退行変性	中心部顆粒状中心部、中間部脂肪変性	++	÷	++	++	比直	+	桿多い	膨大周辺部多い	-	-			
				5								+	+														
				6	小さい	小さい	稍々不明										中心部細胞々体顆粒状	++	÷	++	++	稍々蛇	+	diffusにGr. 桿多い	膨大少ない	-	-
				8								+	++				中心部肝細胞々体顆粒状	++	+	++	++	稍波					
				4	比較的多い	小さい	稍々不明										稍々顆粒状	+	++	++	+	蛇	+	diffus Gr. 桿多い	膨大したもの周辺部に多い	-	-
				7								+	+				稍々膨化	+	++	++	++	蛇					
症 核 結 症 (軽)	F→TB	肝油	8	12	極めて少い	結節殆んど不明、稀に小さい	稍々不明	小葉周辺部に多い	極めて少い	極めて少 少 細 数	(-)				++	÷	++	++	直	+	diffusにGranulaが殆んどある桿稀		-	-			
				13								+	÷	稍々萎縮			++	+	++	++	比直						
				6	稍々少い	小さい	稍々不明											++	+	++	++	稍々波	+	diffusにGr. が多く桿比較的多い、	萎縮	-	-
				11								+	÷	稍々萎縮			++	÷	++	++	稍波						
				4	多い	小さい	稍々不明											+	+	++	+	蛇	+	Diffusに桿が多い	萎縮(稍々)	-	-
				15								+	÷	稍々萎縮			÷	+	+	÷	蛇						
4mg/kg 家兔結核症 (軽)	TB→F	肝油	8	20	少い	比較的小さい	比較的小さい	小葉周辺部に多い	極めて少い	極めて少 少 細 数	(-)			稍々萎縮	+	+	++	++	稍波	+	diffuseにGr.多い桿比較的多い、	萎縮	-	-			
				21								+	÷				++	÷	++	比直							
				6	稍々少い	比較的小さい	比較的小さい										稍々萎縮	+	+	++	++	稍蛇	+	Gr. 桿多い	中等度膨大周辺部多い	-	-
				38								+	÷				+	++	+	++	蛇						
				4	多い	小さい時に大	比較的小さい										稍々萎縮	+	++	+	+	蛇	+	Gr. 桿多い	中等度膨大時々高度膨大周辺部多い	-	-
				37								+	÷				+	++	÷	+	蛇						

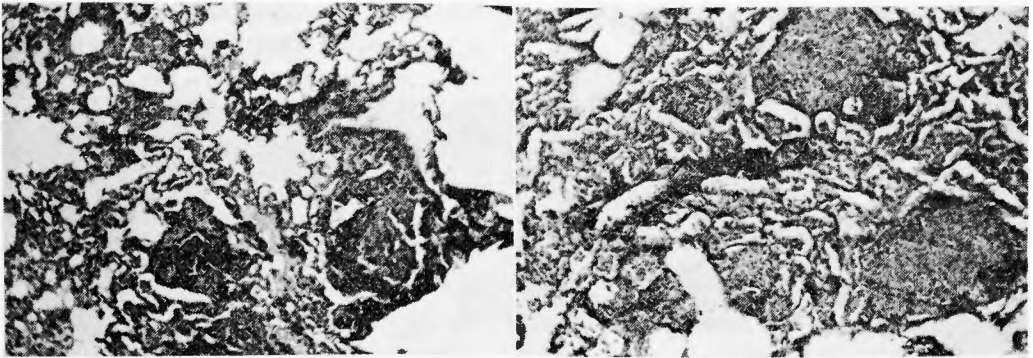
結核菌の経血行性感染により作製した家兔結核症に及ぼす脂肪乳剤注入の影響

51 8		可なり 少ない	比較的 小さい	鋭	小葉周辺部に多い		極めて少 い	(-)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
---------	--	------------	------------	---	----------	--	-----------	-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--



第1図 a

第1図 b



第1図 c

第1図 d

感染後8週目に於ける4mg/kg家兎結核症の肺病巣の組織化学的所見。(a)TB群(対照),(b)TB→F群及び(c)F→TB群(肝油実験),(d)TB→F群(胡麻油実験)の間に可なり病巣離解の程度に差を認める。H-E染色法,×100.

TB群, TB→F群)とも大差はなかつたが, 偽好酸球の浸潤はF→TB群では後期になるほど減少した。乾酪変性及び病巣近傍の肺胞壁肥厚の程度は両群とも大差はないが, TB群よりは幾分目立つた。好銀性線維は病巣及びその近傍肺胞壁に可なり増殖し且つその膠原化の傾向が極めて強かつた。

即ちF→TB群ではTB→F群の経過と平行して同様にPe→Pz'→Pz(第2表参照)へと病巣の表現態度は変化するが, その程度は可なり高度であり, 下記の結核菌の所見も考慮すると, F. M. B. 液連続注入は結核感染前期に開始する方がその感染後期に開始するよりも4mg/kg家兎結核病巣に対しては緩徐ではあるが多少ともこれを清浄化し且つより早期に鎮静化するものといひ得る(第1図; a, b, c)。

(ii) 4mg/kg家兎結核症に及ぼす肝油乳剤注入の影響と胡麻油乳剤注入の影響との差異

結核感染後2週目からF. M. B. 液を注入したが, こ

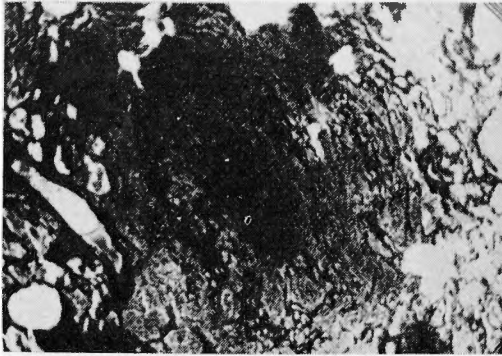
の際F. M. B. 液中の脂肪乳剤として胡麻油乳剤を使用した方が有利か, 肝油乳剤を使用した方が有利かという点を検討した。

肝油乳剤を用いたF. M. B. 液注入の際の結核病巣の示す態度は(a)に於て既述した。胡麻油乳剤を用いた場合もそれと大体同様な所見を得たが, 相違点は単球様細胞浸潤は6週以後は幾分多く, 偽好酸球浸潤は少々少い傾向があり, 好銀性線維増殖も同程度であるがその膠原化が可なり高度であつた。

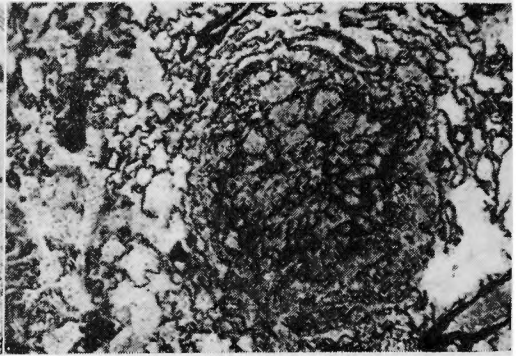
以上の所見から胡麻油乳剤を用いたF. M. B. 液は既述(a)のようにその投与開始時期に関して幾分条件の悪いと思われる結核感染後にその注入を開始しても肝油乳剤の場合よりも好銀性線維の膠原化を促進させるといひ得る(第1図; b, d)。

(iii) 4mg/kg家兎結核症と8mg/kg家兎結核症に及ぼすF. M. B. 液(肝油乳剤)注入の影響の比較

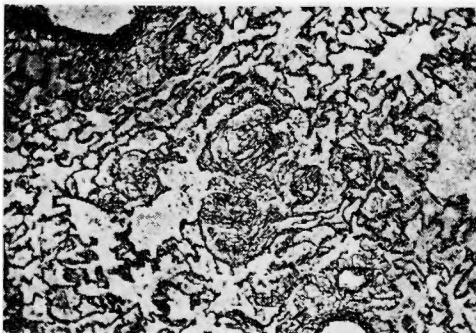
F. M. B. 液の注入開始後2週目に体重毎斤当り4mg



第2図 a



第2図 b



第2図 c

感染後6週目に於ける肺病巣の好銀性線維、(a)4mg/kg 家兎結核病巣及び (b) 8mg/kg 家兎結核病巣 (肝油実験, F→TB群) (c) 感染後8週間目に於ける4mg/kg 家兎結核症のTB群…… 対照的に示す。Ag 染色法, $\times 100$ 。

の割合でF株結核菌を経血行性に注入感染せしめた場合と8mgの割合で経血行性に注入感染せしめた場合との各々に就て比較検討した。

一般に8mg/kg 家兎結核結節は4mg/kg 家兎結核症 (既述(a)) の場合と同様に結核感染4週目では肺胞中隔は細胞性に肥厚し病巣の境界は多く明らかでない。Ag染色法, V.G染色法によるに可なり密集した細葉性結節性病巣を形成し, これは4mg/kg 家兎結核症の場合より相当稠密であり, 所々代償性気腫性の肺胞が認められ, 漿液性滲出も一般にみなかつた。

6~8週目に及ぶにつれて病巣は徐々に離解の傾向を辿り, H-E染色法でも個々の結節を明らかに認めるようになり, 次第に結節周辺の無気肺域も縮少するが8週でも完全にこれは消滅しなかつた。結節自体の上皮様細胞の性状, 単球様細胞, 偽好酸球等の細胞浸潤, 乾酪化, 石灰沈着等に就ては4mg/kg 家兎結核

結節の場合と殆ど大差はなかつた。併し好銀性線維増殖及びその膠原化の程度はそれよりも稍々弱いような傾向が見られた。而してこれは大体4mg/kg 家兎結核症のTB→F群の場合に匹敵した (第2図; a, b, c)。

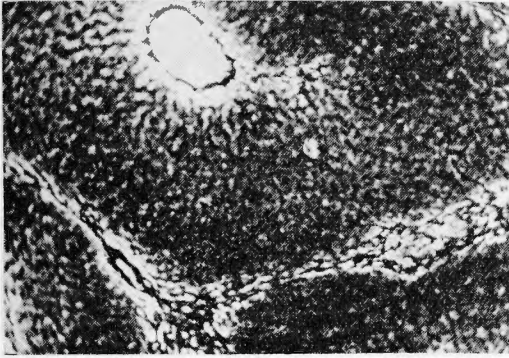
以上の所見及び後述の病巣内結核菌の態度から感染菌量を倍量 (8mg/kg) にしてもF→TB群では8週目の所見として特に病巣悪化の兆はみられず, 僅かながら治癒傾向の片鱗を示し得ることを知つた。即ち8mg/kg 結核家兎のF→TB群の病巣はその経過と共にPe→P→Pz'→Pzへと推移する傾向を示した。尚8mg/kg 家兎結核症の場合, F. M. B. 液を結核感染後2週目から注入する実験をも試みたが (TB→F群), 斯る場合には何れも感染後2週目以内に死亡し, 本実験の遂行は全く不可能であつた。

(2) 肝臓に於ける組織化学的検索成績 (第3表)

静脈内結核菌注入による肝臓の病巣はF. M. B. 液注入の有無に拘らず一般に次の傾向をみた。

(i) 肝小葉内病巣: 結核菌注入後4週目には主としてその周辺部に多数の小結節を形成し, 中間部から中心部へ移るにつれて急激にその数を減少して中心静脈附近では時々認められるに過ぎなかつた。これら病巣は殆ど上皮様細胞のみよりなり, 星細胞は増殖し結節の外周に並び, 結節に直接する肝細胞は圧排されて萎縮, 崩壊の様相を示した。多核白血球, 単球様細胞は病巣附近の毛細管中に極めて少数ではあるが集合する傾向が見られた。其後6~8週目に及ぶにつれて次第に結節は縮少し, 8週目では病巣の発見は殆ど困難となつた。併し時に可なり大きな病巣が1~2箇特に周辺部に見られた。

一方肝細胞自体は特に周辺部に於て増殖像を示した。即ち巨大な核或は2核性のものを認め, 更に核のみ著明に増殖し数箇の核の群集する部があつた。又そ

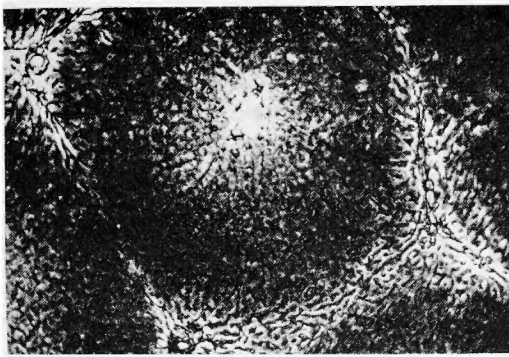


第3図 a

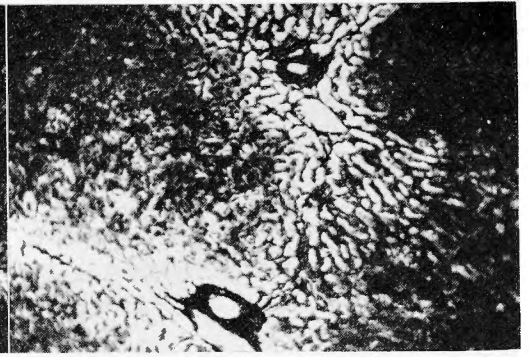


第3図 b

肝臓の好銀性線維。1mg/kg 家兎結核症の TB→F 群に対する胡麻油注入例 (a) 及び肝油注入例 (b), Ag 染色法, $\times 100$.



第4図 a



第4図 b

肝臓の好銀性線維。4mg/kg 家兎結核症の F→TB 群 (a), 8mg/kg 家兎結核症の F→TB 群 (b), 肝油実験, Ag 染色法, $\times 100$.

の胞体も骰子形を示し屢々細胞柱の中心部には狭い管腔を現わし、Glisson 氏莖中に増殖した定形的な潤管と直接の移行がみられた。全体として周辺部では豊富な胞体を持った肝細胞の再生密集により細胞柱は不明であるが、中間部から中心部に移るにつれてこれは明らかとなり、肝細胞は核、胞体共に少々萎縮する傾向がみられた。好銀性線維は極めて繊細なものが結節に一致して見られるが周辺部では Glisson 氏莖部から少々太いものが侵入増殖して結節を取囲むのを認めた。

(ii) Glisson 氏莖部及び小葉間部の所見：全群ともこれらの部特に前者には常に多少とも単球様細胞浸潤がみられ、胆管が増殖し更に実質と接する部には屢々肝細胞柱と直接移行する潤管の増殖を認め、小葉間部にも軽度乍ら同様の所見を得た。又確かに上皮様細胞と思われるものが瀰漫性に広がり、その境界は判然と

せず結節としては認め得なかつた (H-E 染色法)。たとい結節状に見える場合があつたとしても近接部小葉内に発生した結節が拡大し来つたものと思われるものが多く、事実そのような移行像を確かに追求し得た。好銀性線維増殖 (第3図; a, b 及び第4図; a, b) は Glisson 氏莖部に特に著明でこれから小葉内へ伸びその途中で或はその尖端附近で結節を丸く囲んでいた。併しこれは殆どその部の小葉周辺部に精々止まり、中間部までは殆ど達しなかつた。併し時に中心静脈の囲りに見られる極めて繊細な線維と辛うじて連絡していることがあつて偽細葉と思われるものが時々みられた。

4～6～8週に及ぶにつれて初め波状走行或は網状配列を示した各線維は後次第に少し宛太くなり膠原化して直線的な走行を辿り且つ互に平行し始め、明らか

にその短縮しつつあることを窺い得た。従つて斯る線維の短縮は小葉自体の外形を8週目には殆ど多角形に改変した。

(3) 肺臓及び肝臓組織内に於ける結核菌の態度

(i) 肺臓組織内に於ける結核菌の態度

結核感染後4週目では一般に結核菌は肺胞喰細胞(肺胞壁在性及び肺胞内脱落性)、組織球性細胞或は組織間隙、結核結節内にみられるが、結節内のものは却つて数が極めて少数しか確認出来なかつた。而も全体として全群共に易染性であつて同時に抗酸性に着色する顆粒形が主であるが又これら両性質が同程度に着色するか、むしろ抗酸性が少々強い桿状形が可なり見出された。其後6~8週と進むにつれて次第に桿状形は稀にみる程度で殆ど顆粒形のみになつた。勿論これら桿状形は定形的な抗酸性桿状形と異なり、菌体は萎縮し可なりの彎曲を示し、その易染性顆粒を除く部分は殆ど染色性を失ひ所謂顆粒形への移行を示すようであつた。

而して次に各群に就て比較した。

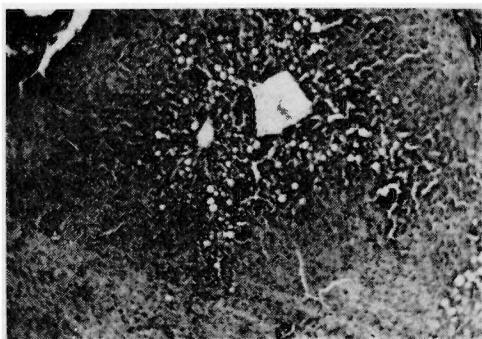
(a) 4mg/kg 家兎結核症(肝油実験): 8週目のF→TB群では顆粒形が主で桿状形は極めて稀且つ可なりの程度に非定形的である。TB→F群では比較的粗大な顆粒形が多く、時に非定形的桿状形をみ、TB群では粗大顆粒形が多いが未だ可なり非定形的桿状形が含まれていた。

(b) 4mg/kg 家兎結核症に対する肝油乳剤及び胡麻油乳剤注入の影響(TB→F群に就て):

胡麻油投与の場合、感染後4週目では桿状形が少々多く、粗大顆粒形は甚だ多数で、6週目では可なり萎縮した桿状形が多くなり、8週目になると繊細な顆粒形が多く、桿状形は稀であつた。

肝油乳剤注入の場合、感染後4週目では萎縮した桿状形が多く、顆粒形は比較的少くなり、6週目では粗大顆粒形その他、桿状形を可なりみた。8週目になると粗大顆粒形が主で桿状形は稀であつた。即ち胡麻油乳剤注入の場合は肝油乳剤注入の場合よりも菌体は幾分顆粒形に近くなり且つより繊細になる傾向を示した。

(c) 4mg/kg と8mg/kg 家兎結核症との比較(F→TB群に就ての肝油実験): 8mg/kg 家兎結核症の場合は初めから桿状形が遙かに優勢で8週でも可なり認められ、顆粒形は粗大であつた。4mg/kg 家兎結核症では桿状形は極めて稀で顆粒形も極めて繊細であつた。



第 5 図

8mg/kg 家兎結核症に於ける肝臓内中心性脂肪変性像, ゴールドマン氏染色法, $\times 100$.

(ii) 肝臓組織内に於ける結核菌の態度

一般に最初4週目では特に周辺部の星細胞が可なり多数に膨大し、核は一側に類三角形を呈して存在して胞体は瀰漫性に抗酸性に着色、特に胞体の辺縁部が少々濃染した。これらは極めて微細な抗酸性顆粒の無数の集団である一方、抗酸性或は易染性の桿状形は殆どみなかつた。肝細胞内にも特に小葉周辺部に於て主として顆粒形をみたが、殆ど抗酸性顆粒であつた。6~8週へ移るにつれて上記膨大した星細胞の数は次第に減少し、その細胞自体も萎縮して毛細管壁に薄くはりつく傾向を認めた。4週目に肝細胞中に所々認めた桿状形も6~8週目には稀となつた。結核結節中には桿状形は案外稀にみられたに過ぎなかつた。斯る所見はF.M.B.液感染前期注入群に於て可なり明かであつた。

IV 総括並びに考案

(1) 静脈内菌注入により作製した実験的家兎結核症に対するF.M.B.液注入による影響

4mg/kg 家兎結核症に対してF.M.B.液注入は組織化学的に徐々ではあるが、その病巣を幾分でも清浄化し且つより早期に鎮静化することが窺われ、この際感染前期に注入を開始する方が感染後に始めるよりも可なり明らかに好ましい結果を来し得る。又胡麻油を原料とするF.M.B.液の注入は肝油を原料とする場合よりも病巣の好銀性線維の膠原化を促進させ得る。以上は大谷の結論と全く一致した。

更に4mg/kg 家兎結核症のTB群中の1例を大谷から引継いで1年間飼育し得たが、半年目には既に一般生活力は全く健康状態を取戻し、胸部レ線所見でも病巣は完全に消失しており、肺門リンパ腺の腫大を僅

かに認める程度で剖検並に組織標本所見上、肺臓に病巣を発見出来なかつた。このことから4mg/kg 家兎結核症は感染後半年目以前に自然治癒を来す可能性が濃厚であり、特に胡麻油乳剤の感染前期注入開始はこの自然治癒を早めると考えられる。

即ち8mg/kg 家兎結核症に対するF. M. B. 液注入の影響は特に肝臓の所見に興味がある。即ち1例に中心性脂肪変性を認め(第5図)、このような所見のない場合でも一般に肝細胞核は可なり退行変性に近い像を示した。これは4mg/kg 家兎結核症には全くみられなかつた所見である。一般に慢性重症の結核症には肝臓に脂肪変性を来し易いといわれるように8mg/kg 家兎結核症は可なり重症であると考えたい。而してそのF→TB群のみ生存せしめ得たが、TB群は勿論、TB→F群も実験途中で斃死した事実はむしろ当然である。而してF→TB群のみ感染後少くとも8週間生存せしめ得た理由はF. M. B. 液の感染前期に於ける注入開始によると考えてよいし、組織化学的にもこの際病巣は僅かながらも治癒傾向を示し得ることを知った。

以上を要約すると、結核家兎に対してF. M. B. 液特に胡麻油を原料とするその注入は少くとも注入しないよりは好ましく、注入開始の時期はその感染前期がよい。たとい重症群(感染菌量8mg/kg)でも上記至適量の注入下では病態を僅かながらも改善或は鎮静せしめ得る。

(2) F. M. B. 液の実験的家兎結核症に対する作用機転に就て

F. M. B. 液連続注入によつて試獣の肺臓、肝臓の組織内結核菌は次第に桿状形が減少して粗大顆粒形から微細顆粒形のみを認めるようになる。又感染後に稀にみる桿状形も菌体は萎縮狭小となり念珠状を呈し、顆粒形への移行が考えられる。染色性も初めは抗酸性形態が少々強いが、後には非抗酸性易染性形態を示すものが可なり多く、大谷の立証した本脂肪乳剤の結核菌発育抑制作用並にその結核菌毒素中和作用が生体内でも或程度関係すると思われる。併しこの菌体の表現態度に関しては組織内結核菌の生活環境を可なり改変したということだけは確かにいい得る。

次に麻田は健康家兎に連続静注したわれわれの肝油乳剤(1-メチオニン併用)は24時間以内に完全に組織で利用燃焼せられ、決して組織に蓄積されないことをみている。大谷の実験家兎は全例が最終回F. M. B. 液注入後、少くとも24時間以降に剖検されており、広汎

に結核病巣の撒布する家兎ではあるが、その実験群並に対照群の間にズダンⅢ染色法、リポイド染色法等によつては有意の差を見出し得なかつたし、注入脂肪の直接の追求も出来なかつた。又その処理過程にあるべきリポイドも立証出来なかつた。ただ Joest 等多くの先人の認めたのと同様に結核病巣の脂肪を実験群並に対照群の全例に且つ不規則に見たに過ぎなかつた。この事実は逆に麻田の成績と同様に結核家兎に於ても注入脂肪は少くとも注入後24時間以内に組織内で既にリポイドの段階を経て比較的速やかに利用燃焼され、24時間目毎に行う脂肪乳剤注入では決して組織内に蓄積されないと考えてよい。特にこの場合はリボフラビンをも併用しているので麻田の場合よりは一層脂肪の酸化が進捗することは塚田、妹尾の成績からも明らかである。

即ちわれわれの脂肪乳剤注入に際して1-メチオニン、リボフラビン併用の意義に関して実験的家兎結核症に対する生化学的立場からの大谷の結論と私の組織化学的な観察結果とはほぼ同様に解釈してよい。

尚、私の報告した実験的家兎結核性空洞を対象としたF. M. B. 液注入の結果も本実験成績と大体平行することから大谷のいうその作用機序の行われ得ることは組織化学的にも或程度迄理解し得たわけである。

V 結 論

教室大谷の実験家兎の肺臓、肝臓につき私は組織化学的立場からこの実験的家兎結核症に対するわれわれの脂肪乳剤と1-メチオニン及びリボフラビンの併用注入の影響を種々観察し検討した結果、次の結論に達した。

① 本脂肪乳剤(1-メチオニン、リボフラビン併用)の静脈内注入は結核症に対して或程度好ましい結果を来す。この際、結核感染前期に於ける注入開始は後期に於けるそれよりも優り、更に胡麻油乳剤の使用は肝油乳剤のそれよりも結果はよい。

② 大谷が4mg/kg 家兎結核症を軽症結核症とし、8mg/kg 家兎結核症を重症結核症として取扱つたことは適切である。

③ 本脂肪乳剤(1-メチオニン、リボフラビン併用)注入は組織内結核菌の生活環境を可なり改変する。これは財津、大谷のいう本脂肪乳剤の結核菌発育抑制作用と密接な関係があるものと考える。

④ 本脂肪乳剤(1-メチオニン、リボフラビン併

用) 注入は病巣の好銀性線維増殖を来し、その膠原化を促す。

⑤ 本脂肪乳剤 (1-メチオニン、リボフラビン併用) は注入後24時間以内に組織内で既にリポイドの段階を経て比較的速やかに利用燃焼され、決して蓄積されない。

以上、本実験の結果は大谷の成績とほぼ一致し、結局われわれの脂肪乳剤は結核症に対して使用しないよりは使用の方が好ましいといひ得るようだ。

稿を終るに臨み、終始御教示を賜つた教室日笠頼則講師に謹みて深甚なる感謝の意を捧げる。

尚本研究には文部省科学研究費の援助を受けた。記して謝意を表する。

主 要 文 献

- 1) 天野重安：肺の結核の諸型相と其の構造。第3版、永井書店、1951。
- 2) 麻田栄：静脈内脂肪注入に関する組織学的研究。(I), 日外宝, 22; 77, (II), 22; 217, 1953。
- 3) Baldwin E.: Dynamic Aspects of Biochemistry. (動的生化学, 江上不二夫他共訳, 岩波書店, 1954.)
- 4) Caldwell G. T.: Chemical changes in tuberculous tissues. J. Infect. Dis., 24; 81, 1919。
- 5) 服巻実一：肺臓の脂肪類並脂肪物質の研究。熊本医誌, 5; 465, 1929。
- 6) Hagemeister F.: Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Circulationsänderungen. Virchow's Arch., 172; 72, 1903。
- 7) 服部貞吉：肺臓の脂肪変性。日病会誌, 8; 257, 1918。
- 8) Hayaishi T.: Behaviour of Experimental Pulmonary Tuberculous Cavities Following Intravenous Administration of Fat Emulsion. Arch. Jap. Chir., 25; 601, 1956。
- 9) Herxheimer G.: Über "Fett-Infiltration" und „Degeneration.“ Ergebn. d. allg. Path. u. Anat. 8; 625, 1902。
- 10) 日笠頼則他：経静脈性脂肪輸入に関する研究。日外会誌, 52; 298, 1951。臨床, 5; 223, 日外会誌, 53; 415, 臨床外科, 7; 267, 日外宝, 21; 1, 1952。
- 11) Jcest E.: Untersuchungen über den Fett-Gehalt tuberkulöser Herde. Virchow's Arch., 203; 451, 1911。
- 12) Karsner H. M. D.: Human Pathology. 6th Ed, Med. Dep. U. S. Navy F. Y. 1943。
- 13) 片山良亮：結核の化学療法。一殊に骨関節結核について——東西医学社, 1952。
- 14) 隈部英雄：人体内に於ける結核菌の生態。——(シューブに対する一考察)——保健同人結核選書, No.2, 1949。
- 15) 中村善雄：脂肪類の運命に関する肺臓及び肝臓の機能に就きて。福岡医大誌, 20; 646, 1927。
- 16) 大谷明：肺結核症に於けるリパーゼ及び脂肪の消長に関する実験的研究補遺。日外宝, 24; 390, 1955。
- 17) Pagel, W. and M.: Zur Histochemie der Lungentuberkulose, mit besonderer Berücksichtigungen der Fettsubstanzen und Lipoiden. Virchow's Arch. 256; 627, 1925。
- 18) Rich A. R.: The Pathogenesis of Tuberculosis. Ed. 2, III, Charles C. Thomas Publisher, 1951。
- 19) Rosenthal W.: Ueber den Nachweis von Fett durch Färbung. Verh. deut. Path. Gesell. 2; 440, 1899。
- 20) Sata A.: Ueber das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben. Eine Untersuchung mit Sudan III. Ziegler's Beiträge, 28; 462, 1900。
- 21) Schleussig H.: Ueber die reaktive Vorgänge bei der Entstellung des miliaren Lebertuberkels. Beit. Kl. Tub. 65; 521, 1927。
- 22) 妹尾覚：剔出肝臓の灌流実験による肝臓脂質代謝機能に関する研究。日外宝, 24; 179, 1955。
- 23) 塚田朗：蛋白代謝の面より観た経静脈性脂肪輸入に関する研究。日外宝, 23; 215, 1954。
- 24) 植田三郎：結核菌の研究。I.形態及び発育様式。南江堂, 1951。
- 25) 財津晃：肺結核症に於けるリパーゼ及び脂肪の消長に関する実験的研究。(I), 日外宝, 23; 77, (II) 日外宝, 23; 151, 1954。