

結核性肺病巣に於けるカルシウム塩の 沈着機序に関する研究

〔第4篇〕 カルシウム塩の沈着機序に就いて全篇結論

京都大学結核研究所外科療法部 (主任 教授 長石忠三)

吉 田 誠

(受付 昭和33年9月20日)

本篇に於いては、第1篇、第2篇及び第3篇の実験の結果を綜括し、それ等から得た知見を基として、改めて文献をも参照しながらカルシウム塩沈着の機序に対して考察を加えてみたいと思う。

第1篇緒論に於いて既に述べたように、カルシウム塩沈着機序に関する文献は、それ等の主張する処から分類すると、4つに大別出来ると思われる。併し、著者がここで問題とする点は、結核性病巣に於ける磷酸カルシウムは何に由来するかという問題とその沈着には基核とするものが必要か否か、若し必要とすればそれは如何なるものかということであり、前述の諸説も歸する処はこの辺りを問題にしていると考えてよいであろう。

次に磷酸カルシウムが結核性病巣に沈着した後、最初の形のままで最後まで存在するか否かの問題である。

即ち、前述の諸説をみると、磷酸カルシウムが結核性病巣の性状によつて必ずしも安定なものではなく、沈着及び溶解を繰り返す場合があるという大切な問題に就いては余り触れていないように思われる。

結核性病巣に於いて認められるカルシウム塩の大部分は磷酸カルシウムである為、主として磷酸カルシウムの沈着機序に就いて述べ、磷酸カルシウム以外のもの、例えば炭酸カルシウム、脂肪酸カルシウム等のそれに就いてはその都度適宜考察を加えたいと思う。

まず、磷酸カルシウムの由来に就いて考察してみると、Wells and Long¹⁴⁾の報告のように、血清中の磷酸基、カルシウムイオン、又

は磷酸カルシウムが病巣内に浸透し沈着するものか、或いは服部¹²⁾¹³⁾のいうように、炎症と共に崩壊した細胞から放出された核酸に由来する磷酸基が渗出液中のカルシウムイオンと反応して磷酸カルシウムとして沈着するものかどうかが最初の重要な問題である。Rich²⁷⁾は磷酸カルシウムの沈着は血中に由来するものであるとして血中に於ける磷の含有量が多い場合に磷酸カルシウムの沈着が多いと報告し、小児血漿中の磷の含有量は成人のそれに比較して多いという事実によつて、小児の結核性病巣に於ける磷酸カルシウムの沈着が成人のそれよりも多いという事実を説明することが出来るとしている。その実験として血漿中のカルシウム或いは磷の量を増加せしめると、磷酸カルシウムはより速やかに組織中に蓄積される傾向を示すこと(副甲状腺の作用昂進)及び正常家兎では、血漿中カルシウム及び磷の量は大であり、かかる動物では如何なる種類の壊死組織でも、石灰化しようとする明らかな傾向を有していること等を報告している。更に結論として種々の病巣で石灰化の起る率は、血漿中のカルシウム磷含有量により又壊死部の化学的組成によるとしている。又、Wells and Long¹⁴⁾は組織に沈着しているカルシウム塩は血中に由来するものであり、それ等は血中では真の溶解状態にあるもの、炭酸塩又は磷酸塩の形であるもの、カルシウムイオン蛋白化合物として存在しているもの及び蛋白によるコロイド懸濁液として存在しているもの等が想定出来るとしている。この懸濁液又は溶液は血清中に於けるカルシウムの比(1:10000)が著しく小さい為

に極めて不安定であつて、その為血中のアルカリ度の上昇、蛋白又は炭酸ガスの量の変化又はカルシウム塩の量、成分の変化によつて平衡が破られて磷酸カルシウムが沈着すると報告している。

Holt¹¹⁾ はカルシウム塩の溶解度を調べた結果、次の如く結論している。即ち、血清は磷酸カルシウムの過飽和液であり、これは未知の因子によりその沈澱生成が妨げられていると報告している。

これに対し、磷酸基の由来を核酸に求めた服部¹²⁾¹³⁾は、新鮮な人の切除肺及び実験動物の切除肺を組織化学的に検索した結果を次のように報告している。人及びモルモットの結核病巣に於ける初期の石灰沈着は滲出炎巣が壊死化した場所に最も強く起り、その部位は pH 3.2~4.1 の トリイジンブルー液で紫色、時にはピンク色にメタクロマジアを呈し、pH 1.04 ではメタクロマジアを呈さず、且つヒアルロニダーゼ作用を受けない物質、即ち、核酸を基核として起ることを報告している。

著者の成績に於いても第1篇の人の切除肺及び第2篇の家兎の40日目の切除肺に於いてみられるように、初期の磷酸カルシウムの沈着部位がヘマトキシリン染色で陽性の場合が多く、又この部がpH 4.0のトリイジンブルーでメタクロマジアを呈し、ヒアルロニダーゼにより消化されない点からみて服部¹²⁾¹³⁾と同様核酸を多量に含んだ核崩壊部に一致して磷酸カルシウムの存在が認められる為、初期の磷酸基は核酸に由来するものがその大部分であると考えられる。

次に Rich²⁷⁾ は、吸収されずに残っている壊死組織が脂質に富んでいる場合には、血中磷酸基及びカルシウムイオンはその部分で結合し、沈着し易いと報告している。併し、青木¹⁾の実験によれば、トリプシンを添加した菌体脂質及び乾酪性物質を血中の磷含有量が多いといわれている家兎の皮下に注入した場合、人体に於ける被包乾酪巣に似た壊死物質が生成されるが、その壊死物質の化学分析の結果ではカルシウム塩類は極めて少ないとしている。

以上の成績を併せ考えるならば、初期の磷酸

カルシウムの沈着には、核酸の崩壊が必要条件で、中でも多核白血球がその主役を演じているであろうことは、第2篇の諸実験及び以上の所見から当然考えられる処であり、又多核白血球にはアルカリホスファターゼの含有量が多いという市谷¹⁵⁾等の報告からみてもこのことは首肯される処と思われる。

即ち、磷酸カルシウムの磷酸基は血漿に由来するものでなく、核酸に由来するものである。

次に核酸から遊離した磷酸基は、直ちにカルシウムイオンと結合し磷酸カルシウムとして沈着するか否かの問題で、この点に就いての文献は認むべきものが殆んど見当らない。

第3篇第1章及び第2章の実験がこの問題に関して重要な興味ある知見を示している。

改めて簡単に実験方法を述べると、新鮮な人の切除肺を2分し、一方は直ちに10%塩化カルシウム溶液を気管枝動脈より注入し、これをカルシウム注入側とし、他方はそのまま直ちに固定包埋してこれを対照側とし、この2種類の標本を比較対照すれば興味ある知見が得られた。

即ち、カルシウム注入側に於いては、膠原線維層と無関係で核崩壊部にも亦一致せず、メタクロマジア陽性物質で包まれた袋の中にのみ、磷酸カルシウムの沈着が認められた。対照側に於いては、磷酸基も亦カルシウムイオンも陰性であつた。

対照側に陰性の事実は、この磷酸基は溶解性の形で存在し、標本作成上のいろいろの操作中に溶出し去つたことを意味する。カルシウム注入側に於いて磷酸カルシウムの沈着が認められる事実は、溶解性の磷酸基が塩化カルシウム溶液注入により不溶解性の磷酸カルシウムと化し、標本作成上の操作により溶出せず残存したことを示している。

この事実は、磷酸基が核酸より放出された場合の形として極めて重要な知見である。即ち、核酸より放出された大量の磷酸基は、(炎症が激しく、その部の pH が酸性の場合は)何らかの被膜(この場合はメタクロマジア陽性物質)

により被包された場合にはそこに止まるが、その部の pH が酸性の為に磷酸カルシウムが生成されないのは当然のことである。

次に第2篇第2章で詳述したシュエブを起して間のない人の切除結核肺の場合である。改めて簡単に実験方法を述べると、連続切片して作成した標本を2群に分ち、10%塩化カルシウム溶液にて2～3分処理して後、十分に蒸留水にて水洗した方を被験例とし、無処置の方を対照例として各々を病理組織学的並びに組織化学的に検討を加えたが、被験例、対照例共に岡本氏モリブデン酸法で陽性を呈し、アリザリンS法により被験例は陽性を呈するが対照例は陰性であつた。

連続切片の隣接した2つの標本に於いて、10%塩化カルシウム溶液作用後にアリザリンS染色法によつてカルシウム陽性になるということは、その部分の磷酸基が標本作成上のいろいろの操作にも拘わらず残存していることを意味し、その存在形式が溶解性の磷酸基のようなものでなく、有機物と結合したものか或いはゲルの状態で存在し、10%の塩化カルシウム溶液を作用させることにより、簡単に磷酸カルシウムと化したことを意味する。即ち、シュエブの場合のように、滲出性細胞が多数滲出し、それに伴つて核崩壊が著明に認められる部位に於いては、磷酸基は不溶解性の形で存在し、有機物と結合したり或いはゲルの状態で存在している可能性があると思われるのである。

こうした場所に於いても、カルシウムイオンが全く存在していないとは考えられないが、恐らくこの場合には炎症が消褪せず、従つて pH が酸性の為に、磷酸カルシウムの形で沈着が起らなかつたものと思われる。

斯くして、核酸より放出された磷酸基が多量で、且つ炎症が未だ消褪していない場合には、溶解性或いは不溶解性の磷酸基の形で核崩壊部又はその周辺部に存在することが判つた。

次いで問題となることは、磷酸カルシウムの沈着に於ける基核の問題である。

初期の磷酸カルシウムは、殆んど滲出性細胞の崩壊部に一致して認められることは既に知

つたが、この現象は磷酸基の核酸に由来する為に起る単なる現象に過ぎないか又は核酸に由来する磷酸カルシウムが、滲出性細胞の崩壊死部を基核として沈着するのかは興味ある問題である。西山²³⁾、影山¹⁶⁾は、結核病巣の石灰化は基質の変性糖蛋白を基核として起ると報告している。服部¹³⁾によれば、影山が人の結核性肺病巣に Holt の染色を行い、その陽性部位がメタクロマジアを呈し、且つ石灰沈着の部位と一致することから、これを変性糖蛋白としているが、これは Lison¹⁸⁾ 等も述べているように、核酸の染色をみているのではないかと、この説を疑問視している。

併し、初期の磷酸カルシウムの沈着の場合、殆んどヘマトキシリン染色は陽性である。

Cameron⁶⁾ はヘマトキシリン染色陽性部を酸性溶液にてカルシウム塩を溶解し去つても、尚ヘマトキシリン染色で陽性であつた為、これはカルシウム塩沈着の基質ではないかと述べている。

著者は、この基核を磷酸基を有する高分子核酸によるものではないかと推定している。核酸に由来する磷酸基がカルシウムイオンと結合し、磷酸カルシウムを生成する場合、滲出性細胞壊死部の高分子核酸がその基核となり、次いで生成した磷酸カルシウムを更に基核として、次々と生成されてゆくものと考えている。

Gould, B.S. and Gold¹⁰⁾ は磷酸カルシウムは核に吸着性があると報告しているが、これはこの説を裏書きしているものといえよう。

Yendt³⁵⁾ の成績によれば、一度磷酸カルシウムが生成されれば、これが基核となつて血清中のカルシウム及び磷酸の濃度が、初期の石灰沈着を起すのには低過ぎる濃度でも、カルシウム塩の沈着が進行すると報告している。

炎症が消褪し、pH がアルカリ性に傾き、病巣内の交流が乏しい場合には、核崩壊部のカルシウム塩はそのままその場所に、核酸を基核として沈着することは有り得ることである。

Gumma にみられる場合³⁾ はこうした場合ではないかと推定する。併し、炎症が引続き存続する場合、又炎症が繰り返して招来されている

場合には、こうした磷酸カルシュームは永くその場所に安定し得ないことは、第2篇の実験動物結核肺に於ける、時期を追つての観察の結果、確認されたことである。

又第2篇で詳述したように、家兎の肺に山村氏法に準じて実験的肺結核症を作成し、これにツベルクリンの頻回注射を行つた場合に被包化された病巣に於いて、多核白血球を主とする滲出性細胞の核崩壊部にカルシューム塩の沈着が陽性で、これに反して、被包化の傾向に乏しい病巣に於いて、多核白血球を主とする滲出性細胞の核崩壊部にカルシューム塩は陰性であるという事実は、カルシューム塩の沈着と安定して存続するのは亦別の因子が関与する必要があることを示している。

ここに於いて、第1篇の結核病巣に於けるカルシューム塩沈着の所見に2種類あるという話に戻つて考えてみたい。

先ず、小葉大以下の病巣に多くみられる、均一性の雲翳状に認められる場合の磷酸カルシュームは、核酸を基核とする磷酸カルシュームが核の崩壊に伴つて生成されるが、このような磷酸カルシュームは炎症が消褪せね為に、その病巣が被包化されず、且つ pH が未だ酸性の為に溶解してゆくという反応を繰り返している中に、炎症の消褪と共に、透過性の低い被膜が完成して、最後の磷酸カルシュームが残つて認められる場合である。この場合には、反応が反復して進行している為に、基核とした高分子核酸も分解し去り、均一性のカルシューム塩の沈着像が残されたものであろう。

次に、小葉大以上の病巣では、屢々不均一性に且つ滲出性細胞の核崩壊部に一致して磷酸カルシュームが認められる。この場合には、何らかの原因により、たとえば安平の充実空洞の場合²⁵⁾³⁶⁾或いは化学療法が著効を収め、炎症が急速に消褪し、滲出性細胞の病巣内への滲出がこれ亦急速に中止され、その為に反応は中断され、為に pH が漸次アルカリ性に傾き、滲出性細胞に由来する核酸から放出された磷酸が、磷酸カルシュームとして沈着する場合である。この場合は、前者の反応とは本質的に異なると思われ

る。

即ち、カルシューム塩の沈着機序には、急性の経過をとる場合と、慢性の経過をとる場合とがある。

換言すれば、強い滲出性炎が起り、核酸より放出された磷酸基がカルシュームイオンと結合して磷酸カルシュームとなり、炎症が消褪し pH がアルカリ性になると共に、磷酸カルシュームとして沈着し、慢性の経過と共に病巣が被包化されて、透過性の低い被膜にとり囲まれている場合が第1の型であるが、現在化学療法特に INH の使用に伴い、病巣が被包安定化に向わず、癥痕吸収化に向う傾向にある為、寺松等の外部構造³³⁾は屢々未完成の状態にあり、その為に、この形の磷酸カルシューム沈着の形式は極めて少なくなつた。

もう一つの型は、乾酪性病巣に浸出性細胞浸潤が起り、核崩壊部に一致して核酸を基核とする磷酸カルシュームが沈着する場合で、透過性の低い被膜により被包化されることを必要条件とせず、炎症が消褪すると共に反応が中止し、pH がアルカリ性になつた場合に起る現象で、最近の十分化学療法を施行した例に数多く認められる沈着形式で、この場合は、前者に透過性の低い被膜が必要条件であつた如く、この場合は高分子核酸による基核が必要条件であると考えている。

こうした場合に、磷酸カルシューム以外の炭酸カルシューム、脂肪酸カルシュームが認められるが、これ等のカルシューム塩は、前述の所見理由より必らずしも永く安定して存続するとは思われないのである。

全 篇 結 論

1) 結核性病巣のカルシューム塩沈着には2つの形がある。即ち、第一の形は反応が極めて緩徐に進展した結果、透過性の低い被膜によつて被包化された結核病巣に認められるカルシューム塩の場合で、磷酸カルシュームがその大部分を占め、この場合の被膜はカルシューム塩沈着に重大な意味があるが、この形のカルシューム塩沈着は最近極めて少ない。

2) もう一つの形は、十分化学療法を施行した例に最近屢々みられるもので、病巣に好中球を主とする滲出性細胞核崩壊部に一致して不均一性に、カルシウム塩沈着が認められる場合で、この場合は磷酸カルシウムの外に炭酸カルシウム、脂肪酸カルシウムが存在し且つ高分子核酸が基核となつている。

3) カルシウム塩の磷酸基はその大部分核酸に由来している。

4) 核酸に由来する磷酸基は、一部有機物と結合して、水に比較的溶解し難い形を示す場合と、水に溶解し易い、恰かも遊離の磷酸基を思わせるような形で存在する場合とがある。

5) カルシウム塩が安定化する為には、炎症が消褪し、pH がアルカリ性になることが必要条件で安定化せぬ場合、溶出、沈着を繰り返している。

6) カルシウム塩が永く安定して存続する為には透過性の低い被膜により被包化されねばならない。

文 献

- 1) 青木幸平：論文（掲載予定）
- 2) Aschoff (L.): Verkalkung in Erg'-d. allg. Path., 8, 1902.
- 3) Benda und F, und R. und A. und F. und A: Allg', Path. Anat. u. Serolog. d. Syphilis.
- 4) Bensley (R): Biol. Bull., 10, 1908. p. 49.
- 5) Cameron (G.R): J. path., 33, 1930. p. 329.
- 6) Cameron (G.R): Path. of the Cell. 33, 1930. p. 353.
- 7) Cowper-Evans (E); Brain. 49, 1926.
- 8) Gierke: Virchows Arch. 1902. (167). 318.
- 9) Gomori (C.): Virchows Arch. 286, 1932, p. 682
- 10) Gould, B.S. and Gold. N. I.: Arch. path. 52 : 413. 1951
- 11) Holt : La. Mer. and Chown. Jour. Biol. Chem. 1925. (64). 509

- 12) 服部正次他：結核, 29 : 490~495, 昭29
- 13) 服部正次他：結核, 31 : 685~689, 昭31
- 14) H. G.: Wells and E.R. Long The Chemistry of Tuberculosis, 189~194 (1932)
- 15) 市谷勉雄：論文（掲載予定）
- 16) 影山圭三：肺結核治療の病理, 肺結核病巣の治療, P92~94, 1955, 医学書院
- 17) Klotz (O.): J. exp. Med., 7, 1905, p. 633
- 18) Lison. L.: 組織化学及び細胞化学, 白水社 (1954)
- 19) Lilienfeld et Monti. Lincei : 1892 ; z. Physiol. Chemie 17. 1893. : Z. Wiss. M. 9. 1893. p. 3
- 20) Macallum (A.B): Proc. Roy.s. 63. 1893. 63. 1898. p. 467
- 21) Nasmith (G) et Fidlak (G): J. Physiol. 37. 1908. p. 278
- 22) 永井純太：論文（掲載予定）
- 23) 西山保一：日病会誌, 39 : 136~138, 昭25
- 24) 岡本耕造他：日本体質学雑誌, 13, 97, 昭19
- 25) 小原幸信：結核33 : 421~425, 昭33
- 26) Policard. (A.) et Leulier (A.): Bull. Hut. 11. 1925. p. 22
- 27) R.Rich.: 結核の病理発生論, 岩波書店 P149, 560, 1951
- 28) Robinson. R: Biochem. J. 17 : 286. 1923
- 29) Schusik (O) : Z. Wiss. M. 39. 1920
- 30) Scott : J. Physiol. 39. 1907. p. 119.
- 31) TAO, T : The Jap. J. of Tbc, p. 57~58, 1957.
- 32) 田村潤：日病会誌, 昭28
- 33) 寺松孝：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, 3, 2, 昭31
- 34) 豊城信雄：第10回胸部外科学会総会, 昭32
第14回日本結核病学会近畿地方会
昭32
第19回結核外科研究会, 昭32
- 35) Yendt. E. R., and Howard. J. E. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 96 : 101, 1955.
- 36) 安平公夫他：日本臨床, 14 : 701, 昭31