

感作実験的家兎結核病巣(山村)に及ぼす 脂質投与の影響に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)

辻 健 郎

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF FAT NUTRITION AGAINST TUBERCULOSIS

by

KENRO TSUJI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

It has been almost definitely established by many investigators that fat nutrition is effective against tuberculosis. If it is true, what is the mechanism of action? The writer has tried to examine this point by observing how experimental pulmonary tuberculous lesions behave in rabbits receiving long-continued administration of sesame oil emulsion.

The results are summarized as follows:

- 1) The rabbits with pulmonary tuberculosis gain weight more rapidly with repeated administration of fat emulsion than those receiving no fat emulsion.
- 2) Histochemically, a part of infused fat definitely escapes from the diseased blood vessels in the necrobiotic area of tuberculous lesions.
- 3) Calcification of tuberculous lesions is promoted markedly in the areas heavily infiltrated with fat.
- 4) In tuberculous lesions where fat is densely distributed all around them, there is little possibility of their softening and melting.
- 5) In the fat treated group, the proliferation of argyrophilic fibers occurs more rapidly in the wall of tuberculous foci and they become collagenous earlier.
- 6) In the fat treated group, the tuberculous foci are completely encapsulated and become consolidated at an earlier stage.

1. 緒 言

さきに、教室の林は生菌を経気管性に注入することによつて作製した実験的結核性病巣を有する家兎の静脈内へわれわれの創製した脂質乳剤を、反復注入して、その結核病巣の進展はどのような影響を受けるかを組織学的に検討した結果、脂質を投与すれば斯る病

巣の萎縮、硬化が促され、また同時にその部へのカルシウム沈着も促されることを指摘した。そしてこれは、注入脂質の一部が少なくとも結核病巣の仮性壊死層に存在する病的血管から漏出して、乾酪性物質の周辺部に滲透分布することによつて招来される二次的現象であるとした。

そこで今茲私はさきに林の行つた実験とは異つて、

山村の考案した方法に準拠して作製した感作実験的家兎結核病巣を応用して、林の立証した諸事実がまた果してこの際にも立証され得るかどうかを実験に亘したのである。

II. 実験材料並びに実験方法

1) 試 獣

体重 2 kg 前後のツベルクリン反応陰性の成熟家兎。

2) 脂質乳剤

林の行った実験成績と対比する必要上、本実験に於ても、20%精製ゴマ油乳剤を専ら使用したが、本乳剤の原料であるゴマ油は、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸及び少量のリノレン酸の混合グリセライドである。

本実験に於ては、斯る脂質構成を有する20%ゴマ油乳剤を、家兎の体重毎kg当り 1.0cc の割合となるように、VB₁ 3 mg, VB₂ 2 mg, VC 10mg の併用下に連日その静脈内へ注入した(以下、斯る混合注射液をFB₁B₂Cと略記する)。また、乳剤中には7%の割合に葡萄糖をも含有しているから、それに対処するため、対照群に対しては、7%糖液を特別に調整し、これを体重毎kg当り1.0ccの割合で、VB₁ 3 mg, VB₂ 2 mg, VC 10 mg の併用下に連日その静脈内へ注入した(以下、斯る混合注射液をGB₁B₂Cと略記する)。

3) 結核菌採取法

耐性のない牛型Ⅱ株結核菌を、まず3%小川固型培地に3週間発育させ、その発育良好の菌のみを、更にKirchner 液体培地に15日間培養し、次いでそれをSauton 液体培地で30日間培養することにより、当該菌を大量に採取し、これを感作及び二次抗原として、それぞれ試獣の皮下及び肺臓内注射に使用した。

4) 感作実験的家兎結核病巣の作製

山村・中村の方法に準拠して、感作実験的家兎結核病巣を作製する意図で、以上の培養法によつて採取した牛型Ⅱ株結核菌を正確に秤量し(死菌、湿重量)、その375mgを滅菌蒸留水15cc中に添加、それを平等に浮游させて、その0.1ccをまず家兎の大腿外側の皮下に5日間隔で計4回注射し、当該家兎を感作し、ツベルクリン反応の陽転した後、更に同一家兎に対し、その感作時に使用したものと全く同一の菌浮游液を、その右側胸壁の第3～第4肋間を通じて、注射針により確実に、その右側肺上葉内へ注入した。そしてその後、10, 20, 30日と経目的に胸部レ線撮影を行い、病巣進展の状態をレ線学的に観察し、またこれを剖検して、

確実に空洞を形成させ得るよう手技が熟達してから、本実験を開始した。

5) 検査事項

以上の予備実験と全く同様の方法を以て作製し得た結核罹患家兎をそれぞれ2群に別ち、一方に対してはFB₁B₂Cを、他方に対してはGB₁B₂Cを夫々反覆注入し、各々の示す一般状態、体重の変動、レ線所見の推移を観察して、更にそれら試獣を経目的に屠殺、致死せしめ、その結核病巣の示す態度を組織学的に追究した。

6) 組織染色法

何れの標本についても、ヘマトキシリン・エオジン重染色(以下、H・E染色と略記)、Oil Red O染色(以下、ORO染色と略記)、Weigert 弾力線維染色(以下、W染色と略記)及びBielschowsky-Maresch鍍銀染色(以下、Ag染色と略記)を必ず併せ行い、又必要に応じてカルシウム染色(Kossa)をも施行した。

III. 実験成績並びに考按

1) 一般状態

FB₁B₂C群及びGB₁B₂C群は共に、二次抗原注入後5～10日間は飼料の大半を残し、全身の立毛を来して蹲まり、動作が極めて緩慢となつたが、その後両群共に第1に以上の症状は軽快し、二次抗原注入後20日もすると、殆んどその一般状態は正常に復し、梅雨期、盛夏期を除けば、両群何れも屠殺時迄外観上これといった著変を示さない。而して、体重も二次抗原注入後20日目頃から増加し始め、実験開始後3～4ヵ月目の梅雨期に至つて、GB₁B₂C群は何れも軽度乍ら体重の減少を来したのに反して、FB₁B₂C群は斯る際でも全く体重の減少を来すことはなく、寧ろ徐々ではあるが、それは増加し、ために両群の間に著明な体重増加率の差異を生じた。併し、その拠つて来たる所以がただ偶々その時期が梅雨期に相当したためであるというだけでなく、後述するように、この時期には結核病巣の進展様式にも、FB₁B₂C群とGB₁B₂C群の間に明らかな差異が認められるのであるから、ただ一概に梅雨期に相当したということだけで両群の間に認められた著しい体重増加率の差異を説明することは出来ないように思われる。そして爾後、体重は両群共に平行的に増加し、初秋に入ると共に、その程度は一層顕著となり、二次抗原注入後6ヵ月もすると、体重は略々一定するに至つた。

2) 剔出肺臓の肉眼的所見

一般に、FB₁B₂C群、GB₁B₂C群の何れに於ても、そ

の病巣作製部位を可及的右上葉に限局させるように努めた関係上、左肺にはこれといった病的所見を認め得ない。そして、両群を通じて共通的なことは、程度の差こそあれ、何れもその右肺上葉の病巣存在部位に一致して、その部分の胸膜面は豌豆大～小指頭大の大小不同の結節隆起を生じ、それらが多数相接して存在したりあるいはそれが全く癒合して1箇の大きい結節を形成しているかのような観を呈する場所もある。このような部分では、その胸膜表面の毛細血管も可成り増殖、拡張、蛇行し、病巣部は一般に弾性硬である。併し、一部のものでは軟化し、弾性軟に触れる箇所も存在する。斯る標本を切断し、その割面を検すると、結節部に一致して、灰白黄色の比較的軟のチーズ様物質が充満して居り、明らかにそれが一見して乾酪化病巣であることがわかる。併し、長期間を経たものにあつては、この乾酪化物質が殆ど排出され、僅かの乾酪性物質を貽した、内面が比較的平滑な結核性空洞に迄発展しているものもある。このように肉眼的所見のみを以てしては、どのような点に於て、F B₁B₂C 群と G B₁B₂C 群の間に大きな差異が存在するかということを判然と指摘し難いが、少くともF B₁B₂C 群の方がG B₁B₂C 群に較べて、その病巣拡大の範囲が比較的小範囲に止まり、且つより早期から萎縮、硬化する傾向があるように思われる。

4) 組織学的所見

二次抗原注入後、経月的に屠殺、致死させたF B₁B₂C 群並びに G B₁B₂C 群それぞれの試獣から剔出した右肺上葉の病巣部をそれぞれH・E染色、ORO 染色、Ag染色、W染色及びカルシウム染色を施すことによつて組織学的に比較検討し、次のような実験成績を得た。

A) H・E染色並びにカルシウム染色所見

(i) 実験1ヵ月目の所見

(a) F B₁B₂C群

右肺上葉は細葉性滲出性肺炎の像を呈し、その間質並びに肺胞壁は組織球性の細胞滲潤によつて著しく肥厚し、肺胞腔は寧ろ狭小となつている。併し、未だ典型的結核結節の形成及びその乾酪化の傾向は認め難く、ただ僅かに非典型的結節形成箇所に類上皮細胞の滲潤を認める程度である。

(b) G B₁B₂C群

対照群では既にこの時期でも判然とした数箇の典型的結核結節が形成されて居り、而もその乾酪化も著明で、互に癒合する傾向すら示している。この乾酪化病巣の周辺部は帯状に走る組織球性の細胞滲潤層によつ

第1表 病巣への石灰沈着の態度

実験 期 (ヵ月)	試 獣 群	病 巣 の 態 度	
		石灰沈着	脂質沈着
1	F B ₁ B ₂ C	— —	
1	G B ₁ B ₂ C	— —	＋ ＋
2	F B ₁ B ₂ C	± ＋	＋ ＋
2	G B ₁ B ₂ C	— —	＋ ＋
3	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
3	G B ₁ B ₂ C	— —	＋ ±
4	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
4	G B ₁ B ₂ C	± ±	＋ ＋
5	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
5	G B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
6	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
6	G B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ±
7	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
8	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
9	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋
10	F B ₁ B ₂ C	＋ ＋	＋ ＋

て占められ、その外側にリンパ球の滲潤が僅かに認められる。そして斯る典型的結核結節以外の肺組織は著しく充血し、出血巣さえ認められ、組織球性の細胞滲潤によつて、その肺胞壁が肥厚し、ために肺胞腔は狭

小となつている部分が多い。併し、その間に雑つて、逆に肺胞腔が代償性に拡張し、気腫状態を呈する部位もあり、従つて一般に肺胞腔は大小不規則な形状を呈している。

(ii) 実験 2 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C 群

外観上、3～4 箇の結核結節が相癒合して、恰かも 1 箇の大きな結節を形成しているかのような観を呈する場所もある。而して、個々の結節の中心部は軽度乍ら乾酪化し、そこに軽度ではあるが、既にカルシウムの瀰漫性沈着を認めることが出来る。このような所見を呈する病巣の周辺部は、組織球性の細胞滲潤層からなり、更に比較的疎な線維形成層及びリンパ球性の滲潤層がその外側に存在する。併し、混合感染の存在するためか、結節中心部にも軽度の組織球性の細胞滲潤や多数の血液性の游走細胞の出現をみる場所もある。また、一部には細菌の集落を認める箇所もあつて、このような病巣周辺の隣接組織には、対照群にみられるような肺胞壁の肥厚は殆ど認められず、ただ僅かに部分的に軽い気腫状態を呈する場所を認めるに過ぎない。

(b) GB₁B₂C 群

FB₁B₂C 群よりも、病巣の範囲は著しく大で、右肺上葉は、恰かもそれ全体が 1 箇の結核結節であるかのような所見を呈し、上葉には極めて僅かの外観上比較的健常と思われる肺組織を貽しているに過ぎない。併し、このように広範囲に亘る結節も、それを詳細に眺めると、前述のような基本構造を有する多数の小結節が癒合した結果生じたもので、斯る判然とした病巣部以外の場所に於ても、屢々大小不同の組織球性細胞の限局性あるいは瀰漫性の滲潤巣を認めることが出来る。従つて、僅か乍ら残存する外観上比較的健常と思われる肺組織に於ても、その肺胞腔は極端に不規則となり、無気肺状を呈した部分と気腫状を呈した部分とが相交錯して存在しているのである。

(iii) 実験 3 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C 群

結核病巣の所見は 2 ヶ月目の所見と大体同様であるが、個々の結節の乾酪化は少しく進展している。併し、その程度は対照群に較べて遙かに軽度で、病巣部には瀰漫性のカルシウム沈着を認める。

(b) GB₁B₂C 群

2 ヶ月目に認められたような個々の結節の中心部は何れも著しい乾酪化の傾向を示すようになり、その乾

酪化の程度及び範囲は FB₁B₂C 群よりも著しい。併し、GB₁B₂C 群に於ては、この時期に至つてもなおカルシウム沈着の様相は全く認められず、病巣部周辺の外観上比較的健常と思われる部分の肺胞壁も依然としてその肥厚が著しい。また、気管支には気管支周囲炎の像を認めることが出来る。

(iv) 実験 4 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C 群

FB₁B₂C 群と雖も、この時期に至ると、各結節は立派な乾酪化巣を形成するようになる。そして同時に、その乾酪巣内にはカルシウムの沈着を認めることが出来る。各結節の周辺部外層には組織球性の細胞滲潤を認め、その程度は各結節が互に癒合する部分に於て特に著しい。また、病巣部周辺の外観上比較的健常と思われる部分の肺組織では既にその肺胞壁が菲薄となつている。

(b) GB₁B₂C 群

この時期に至つて、対照群では初めて、その結節中心部の乾酪巣内にカルシウムの瀰漫性沈着を認めることが出来るようになるが、その程度は極めて軽微である。

(v) 実験 5 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C 群

一般に、この時期に至ると、結核結節中心部の乾酪巣内にみられるカルシウム沈着の程度が高度となり、且つ粗大となる。

(b) GB₁B₂C 群

病巣の乾酪化は益々著明となり、極めて大きな乾酪化巣へと発展する。そして、その中のあるものに於ては、それが軟化、融解し、判然とした空洞形成をみるものすらある。この際留意すべきは、乾酪化巣へのカルシウム沈着の所見であつて、それは壊死状態の左程強くない完全乾酪化巣に限定され、而もその程度が比較的小さな乾酪化巣程著明に認められるということ、これは真に興味深い事実である。このような判然とした病巣部周辺の外観上比較的健常と思われる部位の肺組織に於ては、この時期に至つて漸くその肺胞壁が萎縮したかのような所見を呈する部位が散見されるようになるが、なお大部分の部位では肥厚している。

(vi) 実験 6 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C 群

乾酪化の程度は 5 ヶ月目と 6 ヶ月目とでは左程顕著な差異を認めず、乾酪化の著明な結節に於ては、組織球性の細胞層は狭小となつていて、乾酪巣内へのカル

シウム沈着も著明である。病巣周辺部の比較的健常と思われる肺組織は萎縮状を呈する。

(b) GB₁B₂C群

単なる乾酪化巣のみでなく、明らかな空洞を所々に認める。カルシウム沈着の程度は5ヵ月目と大差がない。

(vii) 実験7ヵ月目～10ヵ月目の所見

本実験はFB₁B₂C群のみについて行つたが、その成績は大体6ヵ月目の所見と大差なく、既に病巣の安定化したことを思わせる。そして乾酪巣内には常に粗大顆粒状のカルシウムの沈着を認めることが出来る。

(viii) 小括

以上、感作実験的家兎結核病巣の進展様式をFB₁B₂C群及びGB₁B₂C群について、それぞれH・E染色及びカルシウム染色を施して組織学的に検索し、次のような結論に到達した。

(a) FB₁B₂C群

実験1ヵ月目では、未だ典型的な結核結節の形成は認められずに、細葉性滲出性肺炎の病像を呈し、カルシウム沈着の所見も認め得ないが、2ヵ月目になると、典型的結核結節の形成を認め、その中心部は軽度乍ら乾酪化し、そこに軽度のカルシウム沈着を認め得るようになるし、また、病巣部以外の外観上比較的健常と思われる肺組織の肺動脈肥厚の程度も軽減し、3ヵ月目に入ると、寧ろそれは萎縮し、菲薄となる。併し、結節中心部の乾酪化は進展し、4ヵ月目に至つて立派な乾酪化巣を形成するようになる。さりながら、その程度及び病巣の拡大範囲は対照群よりも遙かに軽微であつて、5ヵ月目に至つても、乾酪化の程度は左程進展せず、安定化し、ただ乾酪巣内に出現するカルシウムの性状が粗大顆粒状となり且つ豊富に認められるようになることが特徴的である。而して、以後10ヵ月目に至る迄の経過をも観察したが、その後これといった病巣の進展もなく、カルシウム沈着の様相にも左程の変化を認め難く、病巣は略々鎮静化しているものと臆測されるのである。

(b) GB₁B₂C群

対照群に於ては、既に1ヵ月目に於ても典型的結核結節の形成をみ、且つその中心部は乾酪化の様相さえ示している。而して、2ヵ月目になると、病巣の範囲は著しく拡大し、多数の結節が癒合し、恰かも右肺上葉が全体として1箇の結核結節であるかのような様相を示すようになると同時に、その乾酪化の程度も著しく進展する。そして、3ヵ月目に至つてもカルシウム

の沈着を痕跡だに認めることは出来ない。また、所々の気管支には、気管支周囲開空の病像さえ認め得るようになる。併し、4ヵ月目になると、対照群でも少しく乾酪巣内にカルシウムの沈着を認め得るようになるが、その後時日の経過につれて乾酪化の程度は益々顯著となり、その中のあるものはその軟化、融解によつて、立派な空洞を形成するようになる。そして、この際の特徴的な所見は、その乾酪巣内へのカルシウムの沈着が軟化、融解の左程強くない完全乾酪巣に略々限定されて居て、且つその大きさが小さな比較的安定していると思われる乾酪巣に於て、より一層顯著に認められたということである。

(B) Ag染色並びにORO染色所見(附W染色)

(i) 実験1ヵ月目の所見

(a) FB₁B₂C群

前項でも述べたように、1ヵ月目に於ては未だ判然

第2表 病巣周辺部好銀性線維増生の態度

実験 期 (ヵ月)	試 獣 群	好銀性線維増生態度			線維増殖
		平行	亢進	梁状	
1	GB ₁ B ₂ C	±	—	—	±
2	FB ₁ B ₂ C	+	+	—	++
2	GB ₁ B ₂ C	—	—	—	—
3	FB ₁ B ₂ C	+	+	+	++
3	GB ₁ B ₂ C	—	—	—	—
4	FB ₁ B ₂ C	+	—	++	++
4	GB ₁ B ₂ C	±	—	—	—
5	FB ₁ B ₂ C	+	+	—	+
5	GB ₁ B ₂ C	±	±	—	±
6	FB ₁ B ₂ C	+	—	+	++
6	GB ₁ B ₂ C	+	—	—	+
7	FB ₁ B ₂ C	++	—	—	+
8	FB ₁ B ₂ C	+	++	+	++
9	FB ₁ B ₂ C	+	+	—	++
10	FB ₁ B ₂ C	+	+	—	++

とした結核結節あるいは乾酪化巣の形成を認め難いので、本項の検索は2ヵ月目から行つた。

(b) GB₁B₂C群

GB₁B₂C群に於ては、既にこの時期でも結核結節の形成を認め、乾酪化の傾向を示すが、病巣部周辺部の好銀性線維の増生は極めて乏しく、僅かに病巣周辺部に平行的に走る好銀性線維を散見するに過ぎず、乾酪巣内への脂質の沈着も極めて軽微である。

(ii) 実験2ヵ月目の所見

(a) FB₁B₂C群

この時期になると FB₁B₂C 群でも明らかな結核結節の形成を認め得るようになり、病巣周辺部に平行的に走る好銀性線維が隆起状になつて、病巣内に凸出する好銀性線維の増生として判然と認めることが出来る。そして同時に、脂質は乾酪巣周辺部の組織球性細胞層、仮性壊死巣に多数に出現し、またその外側の好銀性線維増生部にも少量乍ら認められるようになる。この組織球性細胞層に存在する脂質の一部は明らかに斯る細胞内に捕食されて居るものである。併し、乾酪巣中心部には殆ど脂質を立証することが出来ない。

(b) GB₁B₂C群

未だ好銀性線維の増生は殆ど立証し得ず、脂質は乏しい乍らも大体 FB₁B₂C 群と同様の分布を示す。

(iii) 実験 3 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C群

病巣周辺部の好銀性線維の増生は活潑に認められ、病巣を囲繞するかのよう平行的に走るもの、隆起状に病巣内に凸出するもの、更に梁状に病巣内に侵入するもの等が認められる。脂質も組織球性細胞層～仮性壊死層に多量に立証されるが、特に好銀性線維が病巣内へ侵入した部分の乾酪性物質の周辺部には、その分布が著しい。これは、林の立証した、注入脂質の一部が仮性壊死層の病的血管から漏出して、乾酪巣周辺部に滲透分布するという事実を裏書きするものであろう。併し、この頃になると、脂質は乾酪巣中心部にも認められるようになる。要するに病巣周辺部から中心部に向うにつれて漸次その分布密度は減少している。

(b) GB₁B₂C群

この時期に至つても好銀性線維の増生は認められず、病巣拡大の一途を辿る。また、脂質の乾酪巣内への滲透分布も FB₁B₂C 群に較べて遙かに乏しい。

(iv) 実験 4 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C群

好銀性線維の増生は病巣周囲を囲繞して平行的に走るもの、梁状に病巣内へ侵入するもの等極めて活潑であり、脂質も組織球性細胞層～仮性壊死層に於て最も多く、病巣中心部にゆくにつれて漸次減少しているが、中心部にもなお可成り多量の脂質を立証することが出来るようになる。

(b) GB₁B₂C群

脂質群よりも病巣内に認められる脂質は遙かに少ない。併し、この頃になると GB₁B₂C 群に於ても、病巣周辺部を囲繞するかのよう、疎な網状の好銀性線維

を僅か乍ら立証し得るようになり、病巣の周辺、健常組織への拡大も漸くまず小康を保つに至るものである。而もこの時期は GB₁B₂C 群に於て初めて乾酪巣内へのカルシウムの沈着が始る時期に相当することは真に興味深い。

(v) 実験 5～6 ヶ月目の所見

(a) FB₁B₂C群

実験 4 ヶ月目の所見と大差を認めない。

(b) GB₁B₂C群

GB₁B₂C 群に於ても 4 ヶ月目の所見と大差はないが、乾酪巣中の軟化、融解の著しい部分では、脂質の沈着は特に少く、斯る部位では殆ど認め難い程度である。それに反して、軟化、融解の左程強くない完全乾酪巣で、而もその大きさが比較的小さいものにあつては、GB₁B₂C 群に於ても可成り沢山の脂質がその乾酪巣内に立証され得るものであり、その分布様式はカルシウムの沈着態度と全く同様である。要するに、以上の事実は、乾酪巣が比較的多量の脂質とカルシウムを共に保有するならば、それは極めて安定化するに至るもので、従つて、そのような意味で FB₁B₂C 群のように充分量の脂質を補給すれば、好銀性線維の増生と相俟つて、病巣の拡大、乾酪化巣の軟化、融解をも抑制し、速やかに病巣の鎮静化がもたらされるものと考えされる。

(vi) 実験 7～10 ヶ月目の所見

前項同様、FB₁B₂C 群についてのみ施行したが、脂質沈着の態度及びその分布状態は 6 ヶ月目の所見と大差がない。併し、好銀性線維は 6 ヶ月目以降になると、その隆起状あるいは梁状の増生が一般に認められ難くなり、それに反して、病巣周辺部を囲繞するかのよう、それと平行的に走る極めて活潑に増生した密な好銀性線維層によつてとりまかれ、そこに病巣は何れも極めて安定化した完全な被包乾酪巣として存在している。

(vii) 小括

以上、感作実験的家兎結核症を作製し、経月的にその病巣進展の様相を FB₁B₂C 群および GB₁B₂C 群についてそれぞれ ORO 染色及び Ag 染色を施して組織学的に検討した結果、全期間を通じ、FB₁B₂C 群に於ける病巣内脂質沈着の程度は GB₁B₂C 群に較べ比較にならない程著明である。而もその分布態度についてみると、初期の段階に於てはそれが主として結節周辺部の所謂組織球性細胞層～仮性壊死層に局限して認められるのに反して、病巣作製後、日を経るに従つて、その分布

領域も漸次乾酪巣中心部にも及び、その病巣全領域に脂質が沈着するようになる。これは、要するに林の立証したように、注入脂質の一部が少くとも病巣周辺部の仮性壊死層の病的血管から漏出する事実を裏付けるものであろう。これに反して、GB₁B₂C群に於ては、病巣内脂質も主として病巣周辺部に、而も僅かに認められるに過ぎず、殊に軟化融解の傾向が強い乾酪巣に於ては特に乏しいのである。そして軟化、融解の左程強くない完全乾酪巣で、而もその大きさが比較的小さいものにあつては、GB₁B₂C群でも可成り沢山の脂質を立証し得て、同時に斯るものにあつては、前項で述べたようにカルシウムの沈着の程度も比較的確明に認められる事実から考え、脂質並びにカルシウムの病巣内沈着は当該病巣の安定化に極めて重要な因子として作用しているものと考えられ、そのような意味で脂質の投与は極めて有効的に作用するものと思われるのである。而も、Ag染色標本について検討すると、FB₁B₂C群の方が、GB₁B₂C群よりもその病巣周辺部に於ける好銀性線維の増生が著しく、前者に於ては極めて早期から病巣周辺部を圍繞するかのようになり、それと平行的に走るもの、隆起状に病巣内に凸出するもの、更に梁状に病巣内に侵入するもの等密に増生した好銀性線維層によつて病巣は速やかに被包化される傾向を示し、二次抗原注入後6ヵ月もすると、好銀性線維層は主として病巣を圍繞するもののみとなり、完全な被包乾酪巣として存在するようになるのである。而して、GB₁B₂C群に於ては好銀性線維の増生もその開始時期は遅延し、二次抗原注入後4ヵ月目頃に至つて漸く認められる程度であり、而もそれも疎な網の目状の増生態度を示すに過ぎないから、病巣の進展、拡大も著しく、更に病巣のあるものにあつては、脂質あるいはカルシウムの沈着も弱く、極めて不安定な乾酪巣であるため、容易に軟化、融解し、結核性空洞へと進展するものも多い。

IV. 総 括

肺結核病巣に出現する脂質の意義については、Virchow以来大いに注目され、Rosenthal, Herxheimer, Joest等の報告をみるが、併しその真の意義が何処に存するかは、未だ明らかにされていない。従つて、そこに出現する脂質が病巣の成立、進展更にその治癒過程とどのような関連性を有するかも未だ不明の状態である。教室の林は、さきに斯る点への究明を志し、まず経気管性に核結菌を肺内に注入することによつて作

製し得た家兎実験的結核症を応用し、而も斯る個体にわれわれの作製した静脈内注入可能なゴマ油乳剤を負荷した際の病巣の成立あるいはその進展の様相を組織化学的に検討し、少くとも投与脂質の一部は結節周辺部の仮性壊死層の病的血管から漏出して、乾酪性物質周辺部に滲透分布し、当該局所のカルシウム沈着を促がすと同時に当該局所の結核菌生活環境をも著しく改変し、更に結節周辺部の好銀性線維の増生をも促がす事実を明らかにしたのである。而して、本実験に於ては、前述の林の行つた実験を踏襲して、山村の方法に準拠して作製し得た感作実験的家兎結核症を応用することによつて、林の行つた実験と全く同一条件下に再度実験を繰返し、林のいう事実が感作実験的家兎結核症の場合にも果して立証され得るものであるかを吟味したのである。ところが、本実験に於ても、グリセライドの型で静脈内へ注入された脂質の微粒子は、やはり病巣周辺部の仮性壊死層の病的血管から漏出して、乾酪巣周辺部の組織球性細胞層～仮性壊死層にまず滲透分布し、然る後漸次その分布領域は中心部にも及び、遂に乾酪巣全般にそれが判然と認められ得るようになる事実を明らかにすることが出来たのである。そして、FB₁B₂C群及びGB₁B₂C群のそれぞれについて、全期間に亘つてAg染色、W染色、ORO染色、H・E染色更にカルシウム染色等を応用して組織化学的に病巣の示す態度を比較検討した結果、好銀性線維の増生、即ち被膜の線維化が強く、而も軟化、融解の兆が全く認められない、安定した乾酪巣に於ては、一般に脂質の分布密度も大で、まだ当該局所のカルシウム沈着も促がされ、而も脂質の分布は乾酪巣全般に亘っているのである。それに反して、軟化、融解の兆ある乾酪巣、更に詳細に述べるならば、安平等のいうように、既存の肺胞構造、血管、増殖した線維構造等が失われたりあるいは崩壊し、同時に今迄一様に配列していた乾酪性物質が疎鬆となり、更に靱帯等をも生じ、更に白血球その他の游走細胞の滲潤を示すと同時に、更に軟化が最初に始る場所とされている游走細胞の核とは異なる好塩基性の小斑点を生ずるようになった乾酪巣には、脂質の沈着も一般に少く、カルシウムの沈着も亦乏しいのが通常で、病巣は進展、拡大し、その乾酪巣は早晩軟化、融解して、完全な空洞へと進展してゆくもののである。殊に、乾酪性物質中のまず最初に軟化、融解の始る場所とされている上述の好塩基性の部位や白血球滲潤の認められる部位には、特に脂質が少いという傾向を示したのである。要するに、脂質を大

量に投与して、病巣周辺部の仮性壊死層の病的血管からその漏出を促がし、脂質を充分に乾酪巣内へ滲透分布させると、当該局所に対するカルシウムの二次的沈着を促がすこととなり、同時にまた早期から病巣周辺部の好銀性線維の増生も促進されて、速やかに病巣は安定化し、完全被包乾酪巣へと移行し、一般状態もそれに伴い早くから改善されるようになるものと考えざるを得ない。そしてこの事実こそ従来結核症に対して脂質の大量投与を行うことによって極めて良好な結果を招来するとされた大きな原因のように思われてならないのである。ところで、このような病巣へ出現する脂質の由来については、Joest, 杏掛等は、それが細胞の新陳代謝障害に伴って惹起される所謂機能障害性の脂質変性にもとづくもので、細胞の崩壊にさきだつて出現するものとし、更に寺松は病巣局所の単球系細胞にリパーゼ染色が陽性に認められるところから、病巣に出現する脂質は合成によるものであるとしているのである。勿論、われわれの実験のみでは Joest や杏掛等の説を否定することは出来ないが、併し、林の実験成績及び本実験成績からも明らかなように、その病巣内脂質の由来は少くともその大部分が病巣周辺部の仮性壊死層の病的血管から漏出した血中脂質にもとづくものと考えるのが至当のようである。そして、このような機転が行われる限りでは、今後の脂溶性抗結核剤の出現は結核の治療に大なる効果を期待されていいのである。そしてまた、本実験に於て、GB₁B₂C 群に於ても、比較的小さな完全乾酪巣に於ては、脂質が比較的豊富に存在し、而も軟化、融解の怖れが殆どないことが判明したが、近時島村、塩沢、香川、加納等の指摘したように、切除療法の適応が小葉大以上あるいは直径 1~2 cm 以上の乾酪巣にあるとした事実と想い併せて、真に興味深い。

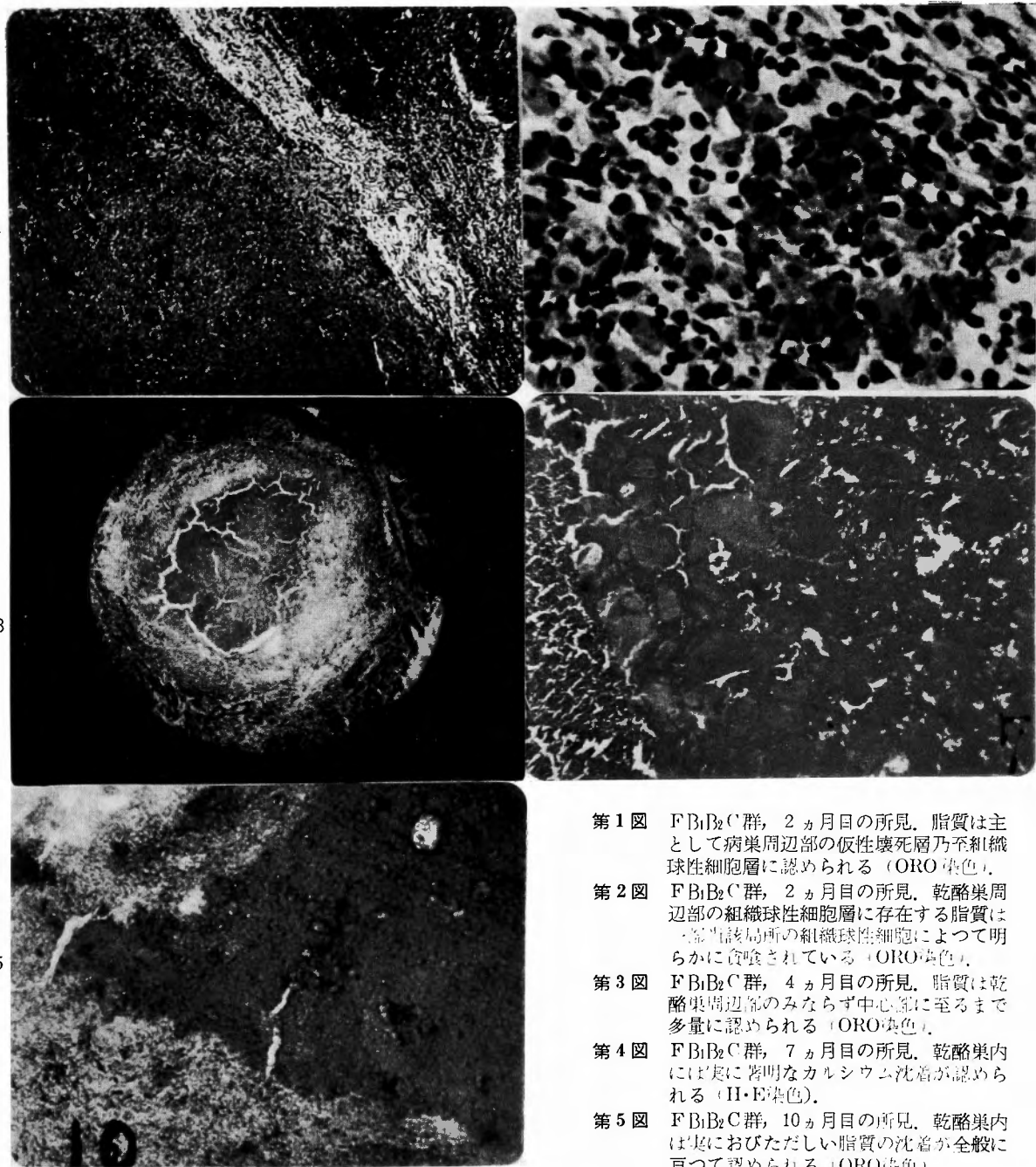
然らば、何故に脂質の豊富に存在する乾酪巣に於ては、その軟化、融解が行われ難いかということが問題となつて来る。嘗て、Jobling, Peterson は乾酪性物質の中から抽出された脂酸の鹼化物が蛋白質分解酵素作用に阻止的に働く事実を見出し、而もその抽出脂酸は乾酪巣内に存在する結核菌自体の構成脂酸であると考え、また、Weiss は結核菌自体から抽出した或種の脂質成分に同様の蛋白分解酵素作用に対し阻止的に作用する働きのあることを指摘した。併し、その後軟化、融解しつつある乾酪性物質の方が、その傾向の少ないものに較べて、より多くの結核菌を保有しているという事実が明かにされた点からしても、この際彼等の

考え方は正しいとは思われず、寧ろ Heiland, Farber, Standenath 等が各種の脂質も亦蛋白質分解酵素作用に対し阻止的に働くことを指摘したことからして、前述のように仮性壊死層の病的血管から漏出して、乾酪巣内に滲透分布した脂質そのものが、乾酪性物質の軟化、融解を促がす蛋白分解酵素作用に阻止的に作用しているものと考えたいのである。本実験に於ては、斯る点まで検討することは出来なかつたが、今後この問題は酵素学的立場から更に検討されなければならないものである。

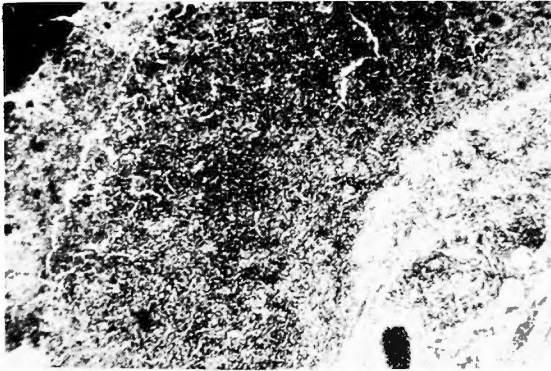
主要参考文献

- 1) 天野重安：肺結核の諸型相と其の構造。永井書店，1951。
- 2) 麻田栄：経静脈内脂肪注入に関する組織化学的研究。(I)日外宝，22, 77, (II) 22, 217, 1953。
- 3) 青木貞章：肺結核治癒の病理。医学書院，1955。
- 4) 青木貞章：肺結核症の治癒機転の病理学的研究。日病会誌，43, 1, 1954。
- 5) Farber, L.: Studies on pancreatic proteinase. Biochem. J., 29, 2323, 1935。
- 6) 堀沢直澄：結核肺病巣の脂肪に関する研究。日本胸外会誌，6, (2), 130, 1958。
- 7) 服部正次他：石灰化結核巣の組織化学的研究。結核，31, 685, 1956。
- 8) 服部実一：肺臓の脂肪類並びに類脂肪物質の研究。熊本医誌，5, 465, 1929。
- 9) 服部貞吉：肺臓の脂肪変性。日病会誌，8, 257, 1918。
- 10) 日笠頼則：最新医学 13, (9), 2278, (10), 2586, (11), 2954, 1958。
- 11) Hayashi, T.: Behaviour of experimental pulmonary tuberculous cavities following intravenous administration of fat emulsion. Arch. jap. Chirur., 25, 601, 1956。
- 12) 楠元康久他：肺病巣の脂肪に就て。日病会誌，37, 70。
- 13) 杏掛諒：結核組織に於ける脂肪に就て。東京医事新誌，(2576), 4, (2577), 1, (2578), 13, 昭3。
- 14) 香川輝正：化学療法後の遺残肺病巣に対する切除術の適応。日本胸外会誌，4, 856, 1956。
- 15) 加納保之他：Surgical caseotomy について。呼吸器診療，12, 103, 昭32。
- 16) 神前武和：酵素学。至文堂，昭25。

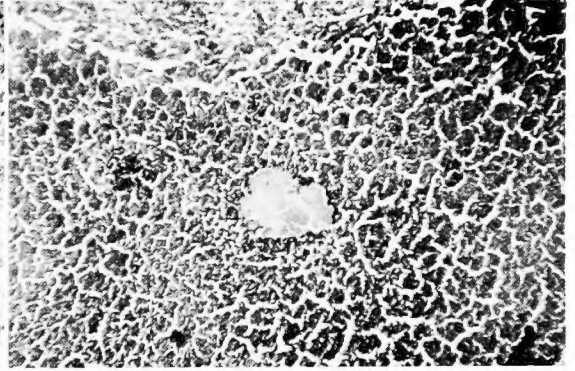
- 17) 宮川米次：脂肪並に脂肪酸による結核療法に関する研究。第1報，日本医事新報。
- 18) 中村滋他：実験的結核性空洞の病理組織学的研究。結核，29, (6), 205, 1900.
- 19) 中村善雄：脂肪類の運命に関する肺臓及び肝臓の機能に就いて。福岡医大誌，20, 646, 1927.
- 20) 奈良坂俊平他：結核乾酪変性機転の研究。東北医会誌，16, 139.
- 21) Neiland, J. B. and Stumpf, P. K. : Outlines of Enzyme Chemistry. 中村道德訳，朝倉書店，1956.
- 22) 大谷明：肺結核症に於けるリパ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.
- 23) 小川辰次：結核菌検査の基礎と応用。保健同人結核ライブラリー，2, 6版 1953.
- 24) 岡治道：結核性乾酪変性巣の格子状線維に就て。日病会誌，15, 292, 1925.
- 25) 関正次：組織検査法と物化学。杏林書院，2版，130頁。
- 26) 島村喜久治：肺切除の適応。胸部外科，8, 50, 昭30.
- 27) 塩沢正俊：肺切除の適応に関するわれわれの見解。胸部外科，8, 67, 昭30.
- 28) Standenath, F. : Über dem Einfluss von Lecithin, Cholesterin, und Cholesterinderivaten auf die Verdauung. Biochem. Z., 155, 245, 1925.
- 29) Joest, E. : Untersuchungen über den Fettgehalt der tuberculöser Herde. Virchows Arch., 203, 451, 1911.
- 30) 寺松孝他：結核病巣脂質の組織化学的研究。第13回日結近畿地方会所演，1956.
- 31) Jobling, J. W. and Peterson, W. A. : A study of the ferments and ferment-inhibiting substances in tuberculous caseous material. J. Exper. Med., 19, 383, 1914.
- 32) 植田三郎：結核菌の研究。南江堂，1951.
- 33) Weiss, C. and Schaltz, J. : Enzymatic hydrolysis of BAA by normal and tuberculous tissue of rabbits. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 72, 236, 1949.
- 34) Weiss, C. and Boyer-Manstein, M.L. : On the mechanism of liquefaction of tubercles. Am. Rev. Tbc., 63, 694, 1951.
- 35) 山村雄一他：家兎肺臓に於ける実験的結核性空洞の形成。結核，29, (4), 143.
- 36) 山村雄一：生化学的立場より見た結核アレルギー反応。結核新論，101, 1952.



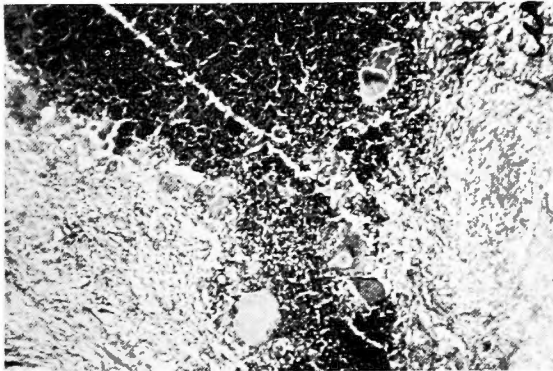
- 第1図 F₁B₁B₂C群, 2ヵ月目の所見. 脂質は主として病巣周辺部の仮性壊死層乃至組織球性細胞層に認められる(ORO染色).
- 第2図 F₁B₁B₂C群, 2ヵ月目の所見. 乾酪巣周辺部の組織球性細胞層に存在する脂質は一部当該局所の組織球性細胞によつて明らかに貪食されている(ORO染色).
- 第3図 F₁B₁B₂C群, 4ヵ月目の所見. 脂質は乾酪巣周辺部のみならず中心部に至るまで多量に認められる(ORO染色).
- 第4図 F₁B₁B₂C群, 7ヵ月目の所見. 乾酪巣内には実に著明なカルシウム沈着が認められる(H-E染色).
- 第5図 F₁B₁B₂C群, 10ヵ月目の所見. 乾酪巣内は実におびただしい脂質の沈着が全般に亘つて認められる(ORO染色).



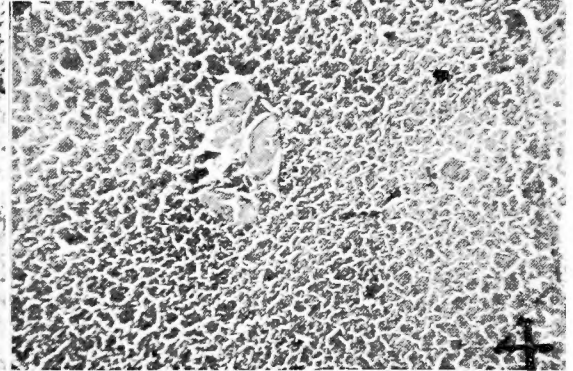
第6図 FB₁B₂C群, 1ヵ月目のH・E染色所見.



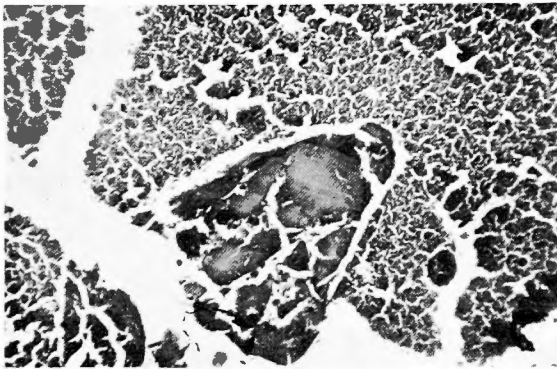
第7図 FB₁B₂C群, 2ヵ月目のH・E染色所見.



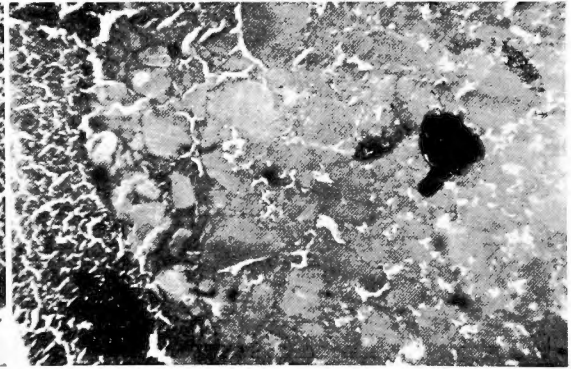
第8図 FB₁B₂C群, 3ヵ月目のH・E染色所見.



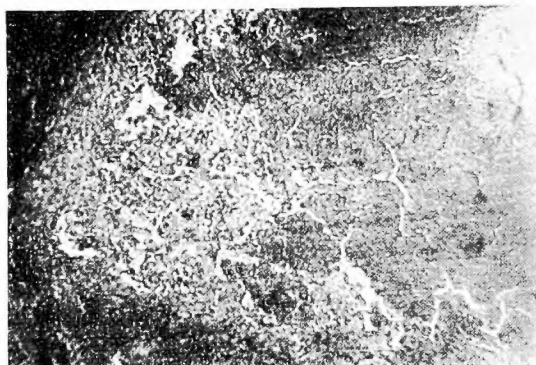
第9図 FB₁B₂C群, 4ヵ月目のH・E染色所見.



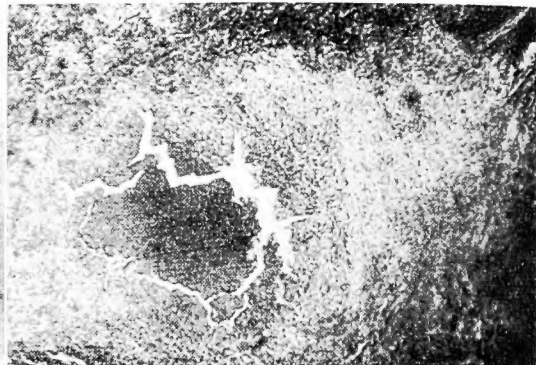
第10図 FB₁B₂C群, 5ヵ月目のH・E染色所見.



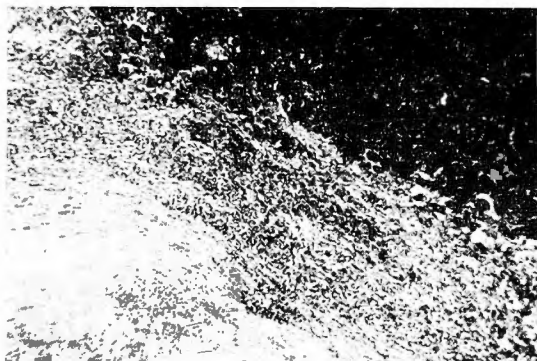
第11図 FB₁B₂C群, 7ヵ月目のH・E染色所見.



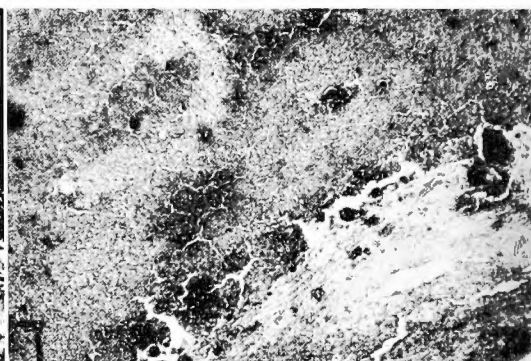
第12図 FB1B2C群, 3ヵ月目のORO染色所見.



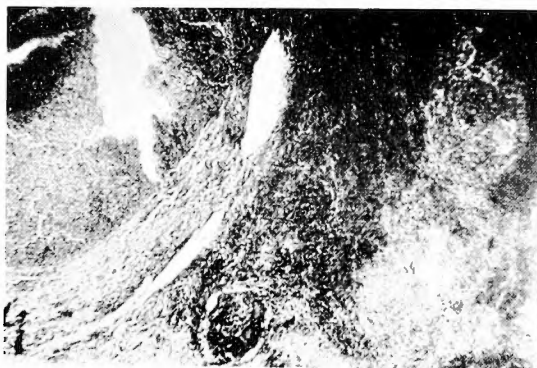
第13図 FB1B2C群, 5ヵ月目のORO染色所見.



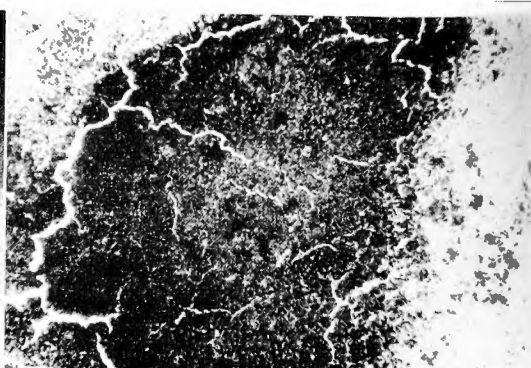
第14図 FB1B2C群, 6ヵ月目のORO染色所見.



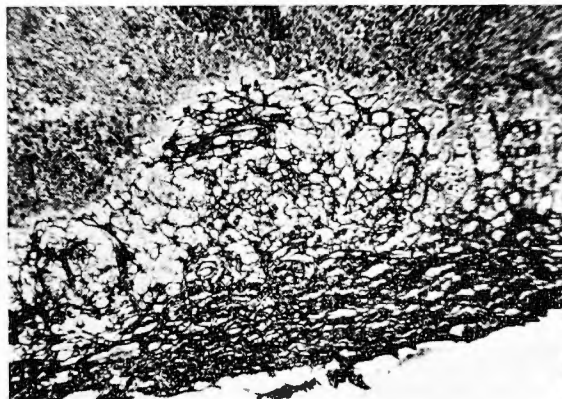
第15図 FB1B2C群, 7ヵ月目のORO染色所見.



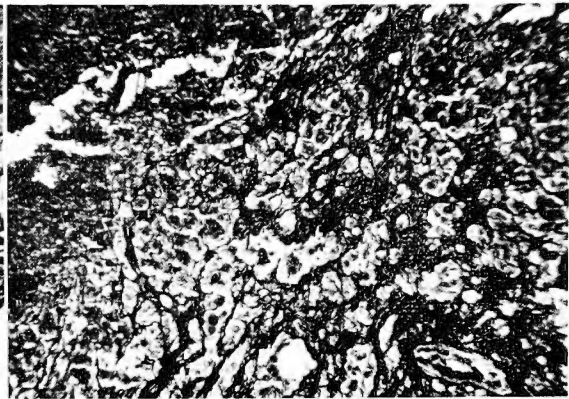
第16図 FB1B2C群, 9ヵ月目のORO染色所見.



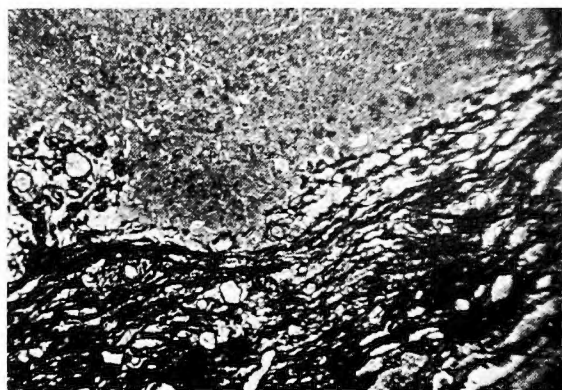
第17図 FB1B2C群, 10ヵ月目のORO染色所見.



第18図 F B₁B₂C 群, 3 ヲ月目のAg染色所見.



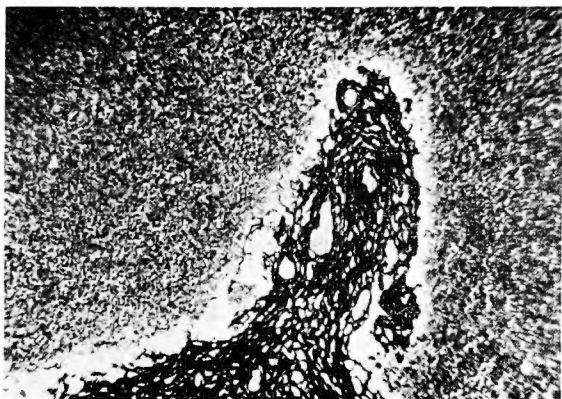
第19図 G B₁B₂C 群, 3 ヲ月目のAg染色所見.



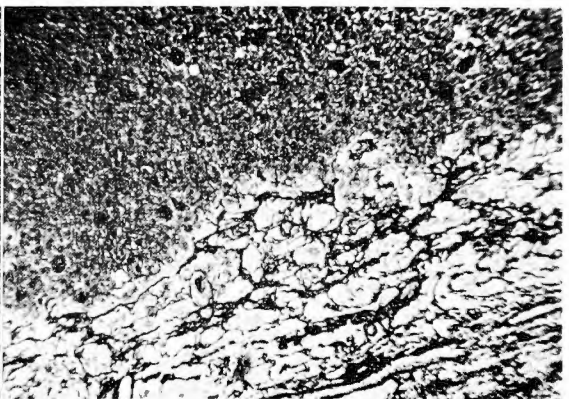
第20図 F B₁B₂C 群, 5 ヲ月目のAg染色所見.



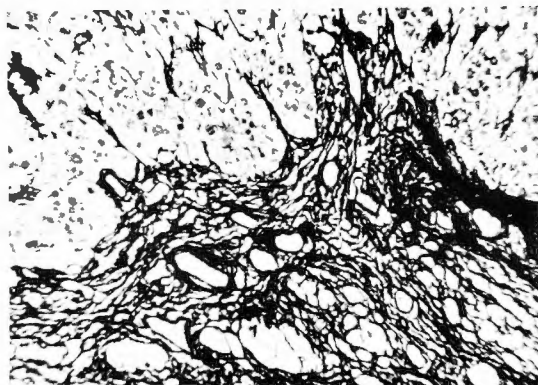
第21図 G B₁B₂C 群, 5 ヲ月目のAg染色所見.



第22図 F B₁B₂C 群, 6 ヲ月目のAg染色所見.



第23図 G B₁B₂C 群, 6 ヲ月目のAg染色所見.



第24図 FB1B2C群, 9ヵ月目のAg染色所見.



第25図 FB1B2C群, 10ヵ月目のAg染色所見.