

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2篇〕 実験動物に於ける結核性肺病巣内のカルシウム塩に就いて

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）

目 次

緒 論
第1章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシウム塩の沈着に就いて
第1節 実験材料並びに実験方法
第2節 実験成績
第3節 本章小括
第2章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシウム塩の沈着と虚脱療法との関係
第1節 実験材料並びに実験方法
第2節 実験成績
第3節 本章小括
第3章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシ

ウム塩の沈着と刺戟療法との関係
第1節 実験材料並びに実験方法
第2節 実験成績
第3節 本章小括
第4章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシウム塩の沈着と種々の化学療法との関係
第1節 実験材料並びに実験方法
第2節 実験成績
第3節 本章小括
第5章 綜括並びに考按
結 論

緒 論

第1篇に於いて、著者は、人の切除結核肺に於けるカルシウム塩の沈着には、その分布上の差違よりみて2つの形があり、それ等を組織化学的に検討することによつて、結核性肺病巣に於けるカルシウム塩の沈着に關与する諸因子を略々明らかにした。併し、その諸因子の中、1), 滲出性細胞の如何なる細胞がその主役を演じるか、2), カルシウム塩が最初に沈着する時期は、結核性炎症の如何なる時期であるか、及び3), 2つのカルシウム塩の分布状態の差は、その反応形式の差を意味するものか否か等に就いて、更に究明する必要がある。その為、本篇では動物の肺に実験的肺結核症を作成して、時期を追つて観察し、その肉眼的所見及び切除肺を病理組織学的並びに組織化学的に検討したのである。

著者は、その成績を更に、滲出性炎症の程度或いは寺松の所謂外部構造形成の程度に最も影

響があるといわれている種々の化学療法、合成樹脂充填術等の外科的肺虚脱療法及び刺戟療法等を、実験的肺結核症を惹起せしめた家兎に施行し、その場合のカルシウム塩沈着の状態との比較検討を試みた。以下それ等の詳細を記述する。

第1章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシウム塩の沈着に就いて

第1節 実験材料並びに実験方法

ツ反応陰性の約2kgの家兎9羽を3群に分ち、全群に山村氏の実験的肺結核作成法に準じ、流動パラフィン1cc中に牛型結核菌RM15mgを浮游させ、その加熱死菌液を1週毎に大腿皮下に5回注射後、ツ反応陽転を確かめ、牛型結核菌RMの生菌20mg、流動パラフィン0.2cc混合液を、気管切開し細いビニールチューブ管を気管より挿入し、右気管枝に入るのを確かめて後注入し、右上葉に乾酪性肺炎を起さ

しめた後（注入後約1ヵ月）、40日、90日、120日、の間隔を置いて屠殺剖検し、それ等から得られた標本に就いて、主として組織化学的並びに病理組織学的に検討を加えた。

第2節 実験成績

生菌接種後40日目の家兎の切除肺に於いて第4図の如く多核白血球を主とする滲出性細胞の核崩壊部に一致して、岡本氏モリブデン酸法で陽性を呈し、且つアリザリンS法でも亦一致して陽性を示す部分が認められる。この部はヘマトキシリン染色でも一致して陽性を呈し、且つpH 4.0のトルイジンブルーでメタクロマジア陽性部が同部位に認められる。90日及び120日目に於いては、安定化した病巣は殆んど認められず、壁の比較的厚い空洞が認められる。又これ等の病巣は何れも周焦炎が強い。乾酪巣被膜の膠原線維の形成はかなり著明で、比較的稠密な層を成している部分もあるが、全体としては極めて不完全で処々に欠如した部分があり、その代りに不規則な結合織層とその外層に強い小円形細胞の浸潤とが認められる。この時期に於いて、岡本氏モリブデン酸法並びにアリザリンS法で、殆んどの場合陰性を呈し、脂質染色では壊死巣と稠密な膠原線維層との間に濃染性脂質層が認められるが、膠原線維層の不規則な部分では欠如するか、又は不規則な配列を呈している。メタクロマジア染色では、壊死巣の外側にメタクロマジア陽性層が認められるが、これ等は膠原線維層とは略々同様の配列を成し、諸所にこれを欠如している部分がある。即ち、カルシューム染色に於いては、40日目の核崩壊部に一致して磷酸カルシュームが認められる症例もあるが、以後120日目まで殆んど認められない場合が多い。

第3節 本章小括

生菌感作後40日目に於いて、核崩壊部に一致して磷酸カルシュームの沈着が認められる。その部ではpH 4.0のトルイジンブルーでメタクロマジアが陽性を呈しているが、これはヒアルロニダーゼにより消化されない。従つて、核酸に由来する磷酸基を基核として、磷酸カルシュー

ームの沈着が起つていることが推定される。併し、時日の経過と共に磷酸カルシュームの沈着は認められない。

第2章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシューム塩の沈着と虚脱療法との関係

第1節 実験材料並びに実験方法

ツ反応陰性の約2kgの家兎12羽を3群に分ち、前述の方法に準じて、家兎の肺に実験的に肺結核症を作成した後、第1群に胸成術、第2群に骨膜外充填術、第3群を対照群として、40日、90日、120日、150日の間隔を置いて屠殺剖検し、それ等から得た標本に就いて、主として組織化学的並びに病理組織学的に検討を加えた。

第2節 実験成績

生菌接種後40日目の家兎の切除肺に於いて、岡本氏モリブデン酸法によると、第4図のように核崩壊部に一致して磷酸基は陽性であり、且つアリザリンS法でカルシューム陽性である。この部はヘマトキシリン染色でも陽性で、且つpH 4.0のトルイジンブルーでメタクロマジアを呈する。90日目で全群岡本氏モリブデン酸法並びにアリザリンS法で陰性を呈する。

而るに、120日目の骨膜外充填術施行例に於いては、被包乾酪巣の略々中央部に、岡本氏モリブデン酸法並びにアリザリンS法で一致して陽性を呈し、胸成術施行例に於いては、150日目で岡本氏モリブデン酸法並びにアリザリンS法で被包乾酪巣の略々中央部に陽性部が認められる。対照例はカルシューム塩沈着の前に軟化融解し、空洞と化している為に、カルシューム塩沈着は著明に認められない。

これは豊城³⁴⁾の成績と略々一致している。

第3節 本章小括

3群のカルシューム塩出現に関する成績は、極めて多くの示唆を含んでいる。

即ち、骨膜外充填術に於いては、細胞浸潤の主役は多核白血球であり、胸成術に於いては、

単球系及び多核白血球であり、対照群に於いては、単球系及び多核白血球である。

更に、線維増生による被包化の進行度は、骨膜外充填術施行例、胸成術施行例、対照例の順序に従っているが、この所見とカルシウム塩の沈着状況とを併せ考えるならば、結核性病巣内のカルシウム塩沈着には多核白血球を主とする滲出性細胞の核崩壊と被包化が、2大重要因子を占めていることが判るのである。

第3章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシウム塩の沈着と刺戟療法との関係

第1節 実験材料並びに実験方法

第1章第1節に詳述した山村氏の方法に準じて、家兎の肺に実験的に結核性病巣を作成し、ストレプトマイシンを2カ月投与して結核性病巣の被包化を促進し、その後第1群にはツベルクリン 100×1cc を2週間に1回の割合で皮下に注射、2カ月後屠殺、病理組織学的並びに組織化学的に検討を加えた。第2群は対照群として、ストレプトマイシン2カ月投与後放置2カ月後屠殺し、各々に対して病理組織学的並びに組織化学的に検討を加えた。

第2節 実験成績

ツベルクリン頻回注射例に於いては、結核性病巣内にカルシウム塩が陽性の群と、陰性の群との2群が認められた。即ち、前者に於いては、第5図の如く、後者に比して被包化の傾向が強く、線維増生も若干病巣の外周を圍繞して認められる。病巣は壊死に陥入り、その中心部に多核白血球を主とする滲出性細胞の核崩壊部が散在して認められる。その部に一致して顆粒状にカルシウム塩沈着が認められる。

この部は pH 4.0 のトルイジンブルーでメタクロマジア陽性を呈し、ヒアルロニダーゼにより消化されない。又、ヘマトキシリン染色で陽性を示している。これに反して、後者は第6図の如く、病巣は限局化の傾向を示し、病巣の中心部は多少とも壊死に陥入っている像が認められるが、病巣内には未だ多核白血球その他の滲出性細胞が多数認められる。病巣の外周には線維増生は殆んど認められず、岡本氏モリブデン

酸法にても陰性、アリザリン S 法でも陰性である。

第3節 本章小括

結核性病巣に対するツベルクリンの作用機転に就いては、未だ不明の点が少なくない。併し、家兎に同一の方法でツベルクリン頻回注射を行い、その各々を検討した結果、組織化学的並びに病理組織学的に多くの差違が認められ、多核白血球を主とする滲出性細胞の崩壊のみでは炎症が激しい時期にはカルシウム塩沈着は認められず、カルシウム塩沈着には、病巣の被包化が重要な因子を占めていることがうかがわれる。

第4章 家兎の実験的肺結核病巣のカルシウム塩の沈着と種々の化学療法との関係

第1節 実験材料並びに実験方法

第1章に準じて山村氏の方法により、家兎の肺に実験的に結核性病巣を作成した後、以下の様な方式で化学療法を行い、全例を4群に分けて検討した。即ち、第1群は INH (毎日 25 mg 宛経口投与) 単独使用群、第2群は PZA (毎日 1 g 宛経口投与) 単独使用群、第3群は PZA+INH (使用量は前2群に同じ) 併用群とし、第4群は対照群とした。これ等は二次抗原接種後60日目から化学療法を開始し、化学療法施行後45日目、90日目、130目に屠殺剖検し、それ等から得た標本に就いて、主としてカルシウム沈着に主眼を置き、病理組織学的並びに組織化学的に検討を加えた。

第2節 実験成績

1) INH 単独群

空洞壁は薄く、空洞壁に於ける膠原線維は極めて不完全で、周焦点は少なく、病巣と周囲健常組織とは明確に境されているが、壊死巣と結合織性被膜との境界は明瞭ではなく、小さい壊死巣に於いては、比較的無構造の壊死巣内に幼若な結合織細胞が周囲から侵入している所見も認められる。又壊死巣周辺の濃染性脂質層及びメタクロマジア陽性層は殆んど認められず、カルシウム染色に於いても、カルシウム塩の沈

着は殆んどがこれを発見することは出来ない。

2) PZA 単独使用群

空洞壁は対照群に比較して薄く、周焦炎は少なく、病巣と周辺の健常部とは比較的明瞭に区分されている。45日目に於いては、結核結節の肉芽層は主として類上皮細胞より構成され、線維芽細胞の病巣内への侵入は認められない。時日の経過と共に、壊死巣の外側には膠原線維の増殖が強く認められ、対照群と比較して、密に層状に規則的に認められる。

濃染性脂質層、メタクロマジア陽性層は、壊死巣と結合織層との間に著明に認められ、これ等は壊死巣の外周全体に亘つて稠密に認められ、このような病巣に於いては、カルシウム塩はその中心部に、或いは周辺部に認められる。

3) INH+PZA 併用群

比較的壁の薄い空洞が認められ、周焦炎は消褪し、乾酪巣被膜の膠原線維層、濃染性脂質層、メタクロマジア陽性層は壊死巣の外周に認められるも欠如せる部分も多かつた。カルシウム塩は、比較的被包化の傾向の強い病巣に於いて滲出性細胞の崩壊壊死部に一致して認められる。

第3節 本章小括

化学療法剤により自然治癒が促進され、病巣が限局化し更に進んで、被包化された病巣に於いて、滲出性細胞の核崩壊部に一致してカルシウム塩が濃く不均一性に沈着して認められ、これに反して均一性に雲翳状の染色状態を示すカルシウム塩の沈着は殆んど認められない。

第5章 綜括並びに考按

山村氏の方法は、その反応形式からみて、アレルギー反応が主要な役割を占めている。その為には好中球を主とする滲出性細胞が壊死に陥ち入るが、未だ被包化が十分に完成されない時期に、早くも病巣は空洞化していつている。最初にカルシウム塩が沈着する時期は極めて重要な問題であるが、これは永井²²⁾のモルモットの実験的肺結核症の実験に於いて、40日目に磷酸

カルシウム塩の沈着を認めたという報告からも考えられるように、このような初期にカルシウム塩は沈着し始めるものと思われる。

家兎の実験的肺結核の場合に菌接種後40日目に核崩壊部に一致して磷酸基の沈着が認められ、アリザリンS染色法でも陽性を呈する。

併し、時日の経過と共に、これ等は再度陰性となり、菌接種後120日では殆んど陰性である。これに反して充填術等の虚脱療法を施行したものは、50日で強陽性である。これ等の事実はカルシウム塩沈着機構と結核病巣の反応形式の関係を極めて明確に示している。

即ち、合成樹脂充填術等の虚脱療法を施行した例に於いては、対照例に比較して多核白血球を主とする滲出性細胞の核崩壊が強いという事実は、多核白血球に由来する磷酸基が組織液中のカルシウムと結合して磷酸カルシウムを形成するのであつて単核球、組織球、リンパ球よりも多核白血球がその主役を演じていることを示している。然も磷酸カルシウムの沈着部位はメタクロマジア陽性で、ヒアルロニダーゼにより消化されず、且つヘマトキシリンで陽性である所見より、磷酸基を含む高分子核酸がカルシウム塩沈着の基質となつていることが判るのである。併し、この時期のカルシウム塩は時日の経過と共に消失する場合が多いという事実は、炎症が消褪せず、pHが酸性の為もあり、又結核性炎症に特有の被膜により被包されない為には、カルシウム塩は極めて不安定で、新しい炎症によつて消失するものであろう。合成樹脂充填術等の虚脱療法施行例に於いて、150日にカルシウム塩が強陽性であるという事実は、これ等の症例に於いて対照例に比較して、線維増生が盛んで被包化の傾向が強い為には、カルシウム塩が沈着と溶解を繰り返している中に、炎症が消褪し、pHが中性又はアルカリ性に傾き、被包化された病巣に安定するのに他ならない。これは亦家兎の実験的肺結核症に於いて、ツベルクリンを頻回注射した場合、線維化の強い略々被包化された結核病巣に於いて多核白血球を主とする滲出性細胞の崩壊部にカルシウム塩沈着が陽性で、これに反して、線

維化が乏しく被包化が不十分の病巣に於いて、多核白血球に乏しい滲出性細胞崩壊部にカルシウム塩沈着が認められない事実からも裏書きされる。陶³⁰⁾のハムスターによる実験的結核症の実験に於いて、線維増生に乏しく被包化が不十分で、且つ滲出性細胞が単核球を主としている場合に磷酸カルシウムの沈着が認められない事実も、この説を裏書きしているものといえよう。

各種結核化学療法剤と結核病巣内のカルシウム塩沈着に就いては、直接的関係が認められない。併し、化学療法剤によつては初期の結核性病巣に作用する場合、被包安定化の傾向に働く場合と、吸収癥痕化の傾向に働く場合があり、被包安定化の傾向の強い病巣に屢々よく認められるのは事実である。

著者は、この点を人の新鮮な切除結核肺10例、病巣数30個に就いて、平行して検討したが、単独療法施行例の同一切除肺の病巣に於いても、カルシウム塩沈着陽性の病巣と、カルシウム塩沈着陰性の病巣があり、直接的に化学

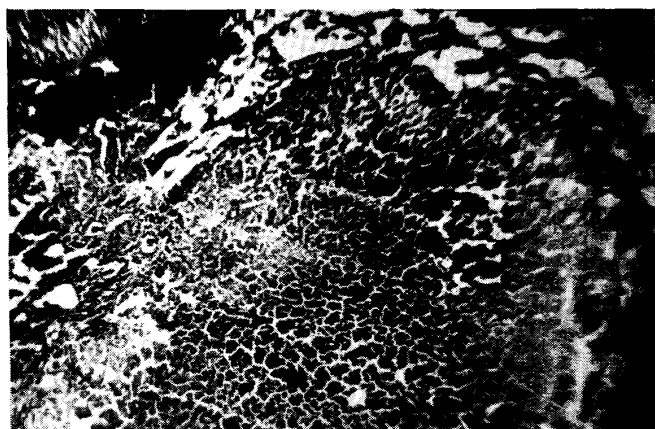
療法剤とカルシウム塩沈着との関係が認められず、個々の病巣の病理組織学的並びに組織化学的性状によつて、カルシウム塩の沈着に差違が生じることがうかがわれた。

結 論

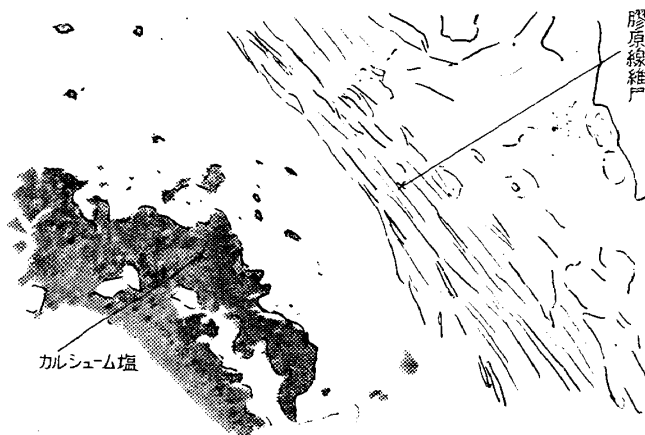
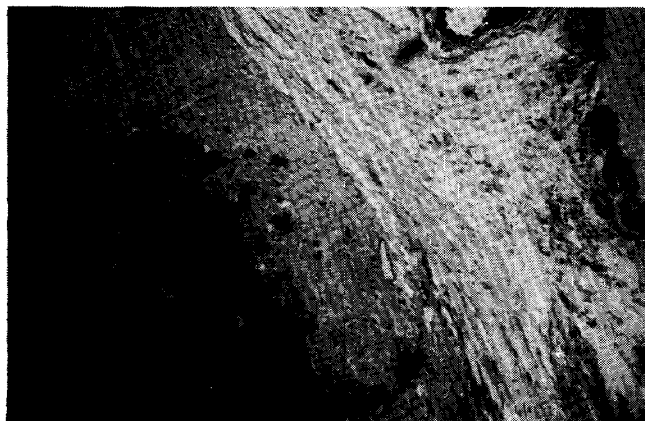
著者は、家兎に実験的肺結核症を作成し、それ等に種々の操作を加え、時期を追つて観察した結果、次の如き結論を得た。

- 1) カルシウム塩沈着の基核は、多核白血球を主役とする滲出性細胞の核酸に由来する磷酸基がその大部分である。
- 2) カルシウム塩は、病巣の不安定の時期に於いては、沈着、溶解を繰り返している。
- 3) 被包化の傾向の強い病巣にカルシウム塩沈着は多く認められる。
- 4) 化学療法剤とカルシウム塩沈着には、直接的な関係はなく、結核性病巣の病理組織学的性状、即ち、滲出性細胞の種類及び被包化の状態により決定される。

第4図 家兎の実験的肺結核症の切除肺所見40日目（岡本氏磷酸基染色法）



第5図 家兎の實驗的肺結核症の切除肺所見（ツベルクリン使用）（アリザリンSカルシューム染色法）



第6図 家兎の實驗的肺結核症の切除肺所見（ツベルクリン使用）（アリザリンSカルシューム染色法）

