

ストレプトマイシン及びイソニコチン酸 ヒドラチッド投与によるモルモット結核 病巣治癒像の組織化学的研究

大阪大学微生物病研究所竹尾結核研究部第Ⅱ部（指導教授 堀三津夫）

服部正次*・大島義男・永田靖彦

森本健二*・萩原 隆（*大阪大学医学部
第Ⅲ内科学教室）

（昭和 29 年 8 月 5 日受付）

本論文の要旨は第 9 回日本結核病学会近畿地方会において発表した

現在迄に結核病巣に対するストレプトマイシン（以下 SM と略記）及びイソニコチン酸ヒドラチッド（以下 I NAH と略記）の効果の病理学的研究は多数発表されており、その作用の主なものとしては、硝子化の促進^{1)~3)}、滲出性炎症の吸収促進^{2)~8)}、病巣内の血管新生とその充血³⁾、類上皮細胞の萎縮と消失^{4)~6)}などが挙げられているが、形態学的立場からみればいずれも自然治癒の促進ということ以外に特筆すべきものがない。著者等は組織化学的な立場からモルモット結核病巣に対する SM 及び INAH の治療効果について一実験を行つたのでここに報告する。

実験方法

体重約 300g の健康モルモットに人型強毒結核菌戸田株（4%グリセリン寒天に 3 週間培養のもの） $1/10$ mg を右鼠蹊部に皮下接種し、接種 6 週後に試験屠殺を行つてその病変を検し、その翌日から 7 週後迄毎日 SM 或いは INAH を 10 mg ずつ皮下注射し以後は時々休業した。治療開始後 1, 3, 5, 7, 12, 15 週目に各群から 3 匹ずつ屠殺剖検して各臓器の結核病巣を組織化学的に検索した。薬剤の投与量は第 1 表にかかげた。

結核菌の定量培養は 15 週目のもののみを行つた。組織片は 2~3 mm の厚さに切りこれを冷純アセトンに 24 時間固定後（2 回アセトンを新たに用いる）Lillie の方法⁹⁾に従い減圧下（20~30 mmHg）58°C、20 分間でメラフィン包埋した。切片は 8 ミクロンで接着剤は用いながつた。染色法はヘマトキシリン・エオジン染色、アニリン・フクシン結核菌染色、銀染色、Hotchkiss 氏染色¹⁰⁾、メチルグリーン・ピロニン染色（リボヌクレアーゼ併用）、種々の pH におけるトルイヂンブルーのメタクロマジア¹¹⁾（以下 Met. と略記）及びヒアルロニダーゼ作用後の Met. Feulgen 氏 DNA 染色、アルカリ性ホスファターゼ反応（Gomori 氏原法及び α -Naphthylphosphate と Garnet base とで発色させる One Step の方法¹²⁾）と以下 Alk. Ph. と略記）、酸性ホスファターゼ反応（Gomori 氏法で Acid. Ph. と略記）、エステラーゼ反応（Gomori 氏 α -Naphthol 法¹³⁾）、リパーゼ反応（Gomori 氏法及び α -Naphthylstearate と Red

Salt R とで発色させる法）、ATP アーゼ反応、アリザリン染色¹⁴⁾、Kóssa の反応などである。

実験成績

I 肉眼的剖検所見及び結核菌培養成績
表を以つて略記する（第 1 表及び第 2 表参照）。

II 組織化学的所見

A 肺の所見：菌感染 6 週後すなわち治療開始直前に屠殺したモルモットの肺病変は、小さなエンを有する結核結節と各処に散在する増殖性肺胞隔炎からなり、又肺胞壁肥厚のため狭められた肺胞には滲出細胞が充満している場所が処々認められる。

治療 1 週後すなわち SM 或いは INAH 70 mg 投与群の肺では軽度の肺胞隔炎と結節状の単球増殖巣が存在しエンは全く認めず類上皮細胞は萎縮して目立たなくなつている。核色質分離や核濃縮を起し変性しつつある類上皮細胞も処々に存在しその附近にはヘマトキシリン・エオジン染色で黄褐色の顆粒状異物を貪食した Makrophagen がかなり認められる。多核白血球は稀にしか認められない。

治療 2 週後では病変は一層軽度となり定型的類上皮細胞は殆んど認められず、少数の大単球と比較的小型の単球からなる軽度の肺胞隔炎を認めるのみである。これらの小型単球の一部は淋巴球であるが他の大部分は著者の分類による幼若な単球¹⁵⁾で核はややくびれがあり、核色質は配列が不規則で DNA がかなり濃く染り、細胞質には RNA が豊富で Alk. Ph. 活性及び ATP アーゼ活性が強く、Hotchkiss 氏染色陽性であり、そのエステラーゼ活性は肺胞上皮細胞より弱く染る。これら肺胞隔炎巣内の各処に多数の Makrophagen が認められその細胞質はエステラーゼ及びリパーゼ活性が強いが肺胞内や気管支腔内に認められる Makrophagen ではエステラーゼ及びリパーゼ活性は弱い。又肥厚した肺胞壁の毛細血管中にも同様な Makrophagen が時に存在している。

治療 3 週後ではごく軽度の肺胞隔炎を認める程度で結核病変と断定できない程である。気管支内には気管支上皮細胞の重畳状再生或いは腺様化生の像を認める。肺胞隔炎内にはやはり多数の Makrophagen が存在して黄褐

第1表 肉眼的剖検所見

動物番号	淋 巴 腺 病 変							内 臓 病 変					
	膝		鼠蹊		腋窩		頸	後腹	腸肝	肺門	肺	肝脾	腎
	右左	右左	右左	右左	右左	右左	腸門	右左	右左	右左			
治療前屠殺対照 (菌接種後6週)													
533	卅+	卅-	+-	--	卅-	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
535	卅-	卅-	++	--	+-	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
治療開始後1週 (SM, INAH 共 70 mg 投与)													
K. 556	卅-	卅-	++	--	+-	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
K. 536	卅+	卅+	+-	+-	卅+	+-	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 566	卅-	卅-	+-	+-	卅+	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 515	卅+	--	--	--	+-	+-	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
IN. 579	卅-	+-	--	--	卅-	+-	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
IN. 586	+-	+-	+-	--	+-	+-	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
IN. 584	卅+	+-	--	--	卅-	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
治療開始後3週 (SM, INAH 共 200 mg 投与)													
K. 555	卅+	卅+	++	+-	卅+	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 517	卅-	--	--	--	+-	+-	++	++	++	++	++	++	--
IN. 605	+-	--	--	--	+-	+-	++	++	++	++	++	++	--
治療開始後5週 (SM, INAH 共 350 mg 投与)													
K. 236	卅+	卅+	++	+-	卅+	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 510	卅+	+-	--	--	++	++	++	++	++	++	++	++	--
SM. 501	卅+	+-	--	--	--	--	++	++	++	++	++	++	--
IN. 577	卅-	+-	--	--	++	++	++	++	++	++	++	++	--
IN. 611	卅-	--	--	--	+-	+-	++	++	++	++	++	++	--
IN. 561	卅-	--	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	++	--
治療開始後7週 (SM, INAH 共 490 mg 投与)													
K. 569	卅卅	++	++	+-	卅+	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
K. 564	卅卅	++	++	--	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 522	卅+	--	--	--	--	--	++	++	++	++	++	++	--
IN. 560	卅+	--	--	--	--	--	++	++	++	++	++	++	--
治療開始後12週 (SM, INAH 共 600 mg 投与)													
K. 542	卅卅	卅+	++	+-	卅+	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 511	卅+	--	--	--	--	--	++	++	++	++	++	++	--
IN. 613	卅-	--	--	--	+-	+-	++	++	++	++	++	++	--
治療開始後15週 (SM, INAH 共 790 mg 投与)													
K. 237	卅卅	卅+	+-	±	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
K. 554	卅卅	++	++	++	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
K. 541	卅卅	卅+	++	+-	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	卅卅	++	--
SM. 503	卅-	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	++	++	--
SM. 505	+-	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	++	++	--
SM. 508	+-	--	--	--	+-	++	±±	±±	±±	±±	±±	++	--
IN. 588	+-	--	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	++	--
IN. 576	+-	--	--	--	+-	+-	++	++	++	++	++	++	--
IN. 614	+-	--	--	--	--	+-	++	++	++	++	++	++	--

註 { 1 } K. は無処置対照, SM. は SM 投与, IN. は INAH 投与動物を示す
 { 2 } 各群の代表的なものを記載した

色の大小の顆粒を貪食しており結核菌染色では貪食顆粒のごく一部が染色されるに過ぎない。その細胞質のエステラーゼ及びリパーゼ活性はやはり強く, ATP アーゼ, Alk. Ph. 反応も軽度陽性に染る。肺胞内や気管支腔内にみられる Makrophagen はいろいろの酵素活性が弱い。多核白血球は病巣内に稀にしか認められず異物を貪食していないがその細胞質は Alk. Ph., エステラーゼ, A

TP アーゼ活性が強いものが多い。又治療群は無処置対照群に比して肺に充血がやや強いようである。

治療5週後では SM 投与群の病変は殆んど認められないが INAH 投与群ではなおかなり広範囲な増殖性肺胞隔炎を認める。しかし類上皮細胞は殆んど認めず大部分が単球の増殖でエシもない。しかし小さな硝子化した病巣を認めることがある。病巣内の Makrophagen は依然多数認められるが、類上皮細胞が消失し大単球がまばらに存在してその部が悉疎に見えるような場処に殊に多い。

治療12週後では病変は一層軽度となるがやはり INAH 投与群は SM 群に比して病変が多く、この時期の無処置対照群の肺は各処に小エシを有する大きな融合性増殖性病巣が広範囲に存在している。

B 脾及び淋巴腺の所見: 治療開始前の脾は広範囲な増殖性病変を呈し各処に大小の乾酪化巣を認める。これら乾酪化巣は前報(1)と同じく Hotchkiss 氏染色強陽性で、トルイデン・ブルーでは Orthochromatic であるが周辺部の Necrobiosis の層は Alk. Ph., エステラーゼ, リパーゼ活性

がむしろ健常細胞の活性より強く染出される。又小さな新しい乾酪巣は全体に Alk. Ph., エステラーゼ, リパーゼの活性が強く染り、大きな乾酪化巣では中心部にいくに従つてこれらの酵素活性は弱くなり中心部は陰性である。

治療開始前の淋巴腺では肺門の淋巴腺、接種局処の淋巴腺とも大きな乾酪化巣を有する定型的な結核結節が各

第2表 治療15 週後の培養成績

	無処置対照群			SM 投与群			INAH 投与群		
	No. 237	No. 554	No. 541	No. 503	No. 505	No. 508	No. 614	No. 588	No. 576
肺	>100	34	0	S	0	0	0	0	0
	98	58	0	S	0	0	0	0	0
	>100	89	0	0	0	0	0	0	0
	>100	>100	0	0	0	0	0	0	0
	>100	>100	2	0	0	0	0	0	0
脾	>100	S	0	0	0	0	0	0	S
	>92	19	0	0	0	0	0	0	0
	>67	28	0	0	0	0	0	0	0
	>53	49	1	0	0	0	0	0	0
	>78	50	1	0	0	0	0	0	0
肝	10	95	10	0	0	0	0	S	0
	7	>100	10	0	0	0	2	0	0
	2	>100	21	0	0	0	2	0	0
	7	>100	31	0	0	0	3	0	1
	0	>100	94	0	0	0	4	0	1
淋	S	1	1	0	S	11	0	0	0
	98	8	1	0	0	15	0	3	0
巴	>100	14	2	0	0	20	0	5	0
	>100	21	2	0	0	21	0	5	0
	>100	30	3	0	0	26	0	6	0

註 1%NaOH で 10 mg/cc の臓器ホモジネートをつくりその 0.25 cc ずつを 2% KH₂PO₄ 小川培地に 5 本宛培養, 8 週後判定, 数字はコロニー数, S は雑菌を示す

処に存在し, 淋巴腺全体がエシで占められているものもある。

治療開始 1 週後の INAH 投与群の脾ではエシは著明に少なく且つ小さくなり, エシの周囲にセンイ芽細胞の増殖があり, 又エシのあるものは硝子化の傾向にある。この時期の SM 投与群ではセンイ芽細胞増殖は特に著明で結核結節を囲んで脾全域を縫う如くセンイ芽細胞が増殖している。これらセンイ芽細胞の細胞質は RNA が豊富で ATP アーゼ活性及び Alk. Ph. 活性が強い。エシ及び繁殖性病変の吸収像は INAH 投与群の方が SM 投与群より強い。この時期の淋巴腺も脾と同様の所見であるがセンイ芽細胞増殖は脾よりも著明に認められる。

治療 3 週後の脾では治療像は一層顕著で類上皮細胞は萎縮或いは崩壊してその周囲に Makrophagen が多数認められる。Makrophagen の細胞質はエステラーゼ及びリパーゼ活性が強く, ATP アーゼ, Alk. Ph. 活性も認める。エシは非常に少なくなり結節の中心部は硝子化したり, 石灰化したり或いは石灰化の周囲に硝子化を認める場合がある。この石灰沈着部はアリザリン染色で, Orange red に, メチルグリーン・ピロニン染色で, Orange brown に染り Kóssa の反応陽性で, Gomori

氏 Alk. Ph. 反応では基質に β-グリセロリン酸ナトリウムを入れない対照切片でもこの部は黒色に染り, 又リパーゼ染色では予めカルボールで酵素を非活性にしておいても石灰沈着部は黒褐色に染る。硝子化巣はすべての酵素反応陰性で, Hotchkiss 氏染色は強陽性に染り, トルイデン・ブルーでは pH 3.8~4.1 からアルカリ側で強く, Met. を呈し, 且つヒアルロニダーゼ作用を受ける。DNA 及び RNA は認められない。石灰化巣周囲の肉芽が硝子様に見える場処では類上皮細胞の核は DNA がうすく, 仁は殆んどみられず, RNA も染らず細胞の境界がはつきりしなくなり細胞間質と移行している。しかしこの時期では細胞質に軽度の Alk. Ph. 活性が残存している。この部のセンイ芽細胞は依然として RNA が豊富で 2~3 コの仁の RNA も濃く染る。又細胞質に ATP アーゼ及び Alk. Ph. 活性が強い。しかし硝子化が進むに従いセンイ芽細胞も萎縮し境界が不鮮明となり, 染色性もうすくなり, 酵素の活性も弱くなつて, 次第にその部分は無細胞となり均質な硝子様に見えるようになる。この時期の Hotchkiss 氏染色及び Met. は新しい結合織間質のそれより強いが, やはりヒアルロニダーゼ作用を受ける。なお治療 3 週後では SM

投与群でもセンイ芽細胞増殖による異常なセンイ生成は既にみられず, 病巣周囲には Makrophagen の多いのが目立っている。又 SM, INAH 投与群とも無処置対照群に比してやや充血が強い。

淋巴腺も大体同じ所見であるが, 小さなエシは平等に石灰化し, 大きなエシでは外側部に点々と残存している核片乃至細胞片がアリザリンで Orange red に染り, 且つ Kóssa の反応陽性である。さらに大きなエシでは全体がアリザリンで淡く黄色に染るのみで周囲は輪状に膠原センイで取囲まれている。又類上皮細胞は非常に少なくなり, 比較的小型の単球が増殖しており, これら単球の細胞質は Alk. Ph., エステラーゼ, リパーゼ, ATP アーゼ活性が強く, RNA も濃く染る。

小さなエシが吸収されて行く場合そこに大単球乃至組織球の侵入が認められ, これらの Makrophagen 内には Hotchkiss 氏染色陽性の大小の顆粒が貪喰されている。この附近には多核白血球はごく稀にしか認められず, その細胞質は Alk. Ph., エステラーゼ, ATP アーゼ活性が強いが, 異物は貪喰していない。結核菌染色では結核菌はこの時期でも認められ, その酵素活性は One Step の Alk. Ph., エステラーゼ染色を始めすべての酵素染

附 図

図1 { ヘマトキシリン・エオジン染色
菌接種後6週：無処置対照群の肺の病変

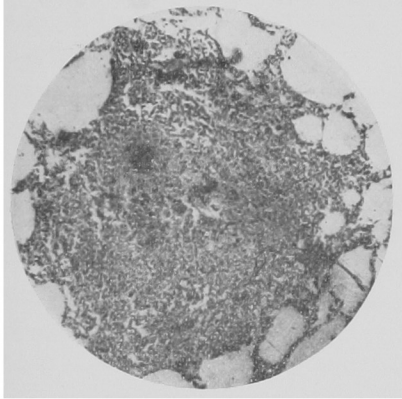


図2 { ヘマトキシリン・エオジン染色
図1から1週間SMを投与した動物の肺病変

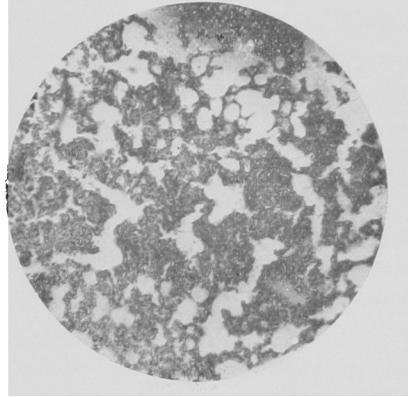


図3 { ATP アーゼ染色
硝子化巣に陰性である

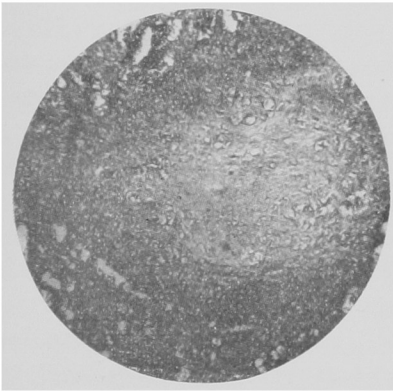


図4 { Alk. Ph. 染色 (One Step)
新しいエシ巣に強く陽性である

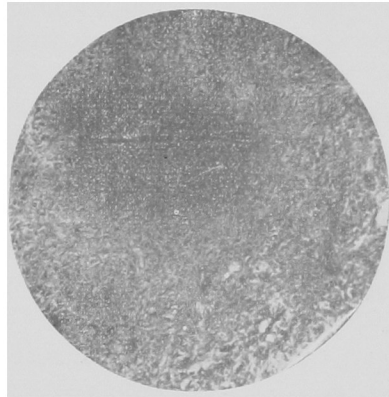


図5 { Alk. Ph. 染色 (Gomori 氏法)
石灰化巣は対照切片でも黒変す

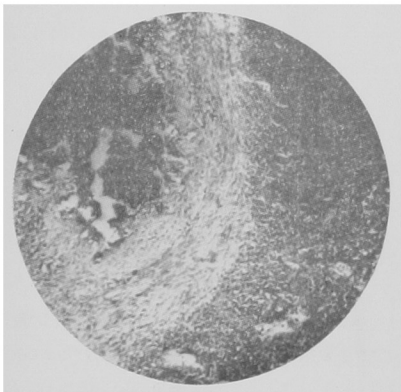
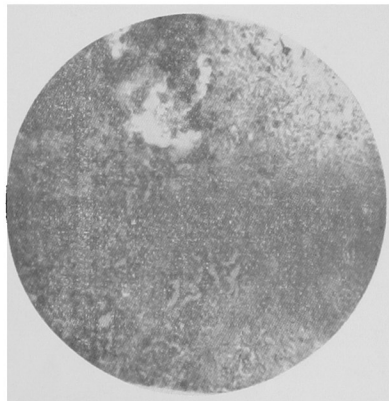


図6 { アリザリン染色
大きなエシ周囲の石灰沈着を示す



色で強い活性を認め、Hotchkiss 氏染色でも陽性である。

治療 5 週後になると脾では殆んど結核結節を認めないが淋巴腺では依然認められ大きなエンシは密に膠原センイで囲まれ、又小さな硝子化巣や石灰化巣を各処に認めるようになる。

治療 12 週後の淋巴腺ではエンシを有する結節が依然として存在しているが膠原センイで密に囲まれており、又硝子化や石灰化巣が多くなってくる。

C 肝の所見：肝の病巣は治療開始前対照群においてはごく軽度であるため投薬による治癒像の追求が困難であった。しかし治療 12 週後の無処置対照群すなわち菌感染 21 週後では治療群の肝は殆んど結核性病変を認めないが、無処置対照群では広範囲な増殖性病変を認め、各処にエンシが存在し、そのうち小さなエンシでは石灰沈着を認める（その組織化学的所見は上記の石灰化巣の場合と同様である）。

総括と考按

以上のように著者等の今回の実験では SM 及び INAH の投与による結核病巣の治癒機転は組織化学の立場からみても自然治癒の促進であり、特殊な所見を認めず、これを総括すると以下の如くである。

I センイ芽細胞の増殖

薬剤投与 1~2 週間で脾及び淋巴腺に著明なセンイ芽細胞の増殖を認め、その程度は SM 投与群に特に顕著である。池上¹⁶⁾は SM 10~100 γ /cc で鶏胚のセンイ芽細胞増殖をやや促進すると報じ、著者等の一人永田¹⁷⁾は SM は 1~10,000 γ /cc で、INAH 1~100 γ /cc にて鶏胚のセンイ芽細胞増殖を促進することを認めており、これらの成績よりして著者等の実験での SM 投与群の著明なセンイ芽細胞増殖は SM のセンイ芽細胞増殖促進作用と自然治癒の促進との協同作用と解せられる。INAH 投与群ではこれ程著明なセンイ芽細胞増殖促進作用を認めなかつたが、これは INAH 投与では SM に比して病巣の吸収機転がより促進されたのではないかと考えられ、SM 投与群でも治療 3~5 週後になるとセンイ芽細胞の増殖は目立たなくなり、むしろ増殖停止が認められたのは、同様に病巣の吸収が強くなったためと考えたい。なお著明に増殖しているセンイ芽細胞は仁、細胞質ともに RNA が豊富で細胞質の Alk. Ph., ATP アーゼ活性が強い。このことは著者等の一人永田の組織培養による実験でも確かめ得た。以上のように INAH は SM に比して早期に吸収作用があらわれるが、治療を長期間（40~80日）継続していると、SM 投与群の方が病変が少なくなる。

II 硝子化について

SM, INAH 投与 2~3 週間で肺、脾及び淋巴腺に硝子化巣を認めるが、この部はすべての酵素活性が陰性であ

り、Hotchkiss 氏染色強陽性で、トルイチン・ブルーでは pH 3.8~4.1 からアルカリ側で強くピンク色に Met. を呈し、この Met. 物質は 1,000 TRU/cc 38°C, 1 時間のヒアルロニダーゼ作用で消失するからここには多量のヒアルロン酸が存在すると考えられる。硝子化巣の Hotchkiss 氏染色及び Met. は結合織間質のそれらより強く、このことは基質をなす物質の Polymerization の差にもとづくのではないかと想像される。硝子化に陥りつつある場処ではセンイ芽細胞は萎縮し、RNA は淡く染るようになり、酵素活性も次第に消失し、細胞の境界も不鮮明となり、遂に無細胞均質の硝子化巣となるから、細胞乃至はその酵素が硝子化に関与しているとは考えがたい。

III 石灰化について

SM 或いは INAH 投与 3 週以後の脾や淋巴腺では乾酪化巣に石灰化を認めることが多く、小さな石灰化乾酪巣ではアリザリンで沈着物が Ca イオン特有の Orange red に染り、トルイチン・ブルーで Met. を呈さず、メチルグリーン・ピロニンでは Orange brown に染り、Kóssa の反応陽性で、Gomori 氏 Alk. Ph. 染色では基質に β -グリセロリン酸ナトリウムを入れない対照切片でもこの部は黒色に染り、予めカルボールで酵素を非活性にしたリパーゼ染色でも石灰沈着部は黒褐色に染る。又石灰沈着部の基質 (Matrix) は Hotchkiss 氏染色陽性である。大きな乾酪化巣では外側部の核片乃至細胞片に点々と散在性に石灰が沈着しており、さらに大きな乾酪化巣では全く石灰化がみられず、膠原センイが密に周囲を取囲んでいる。又新しい小さな乾酪化巣では、One Step の Alk. Ph. 染色、エステラーゼ染色でむしろ強い活性を示し、大きな乾酪化巣でも外側部の Necrobiosis の層は健常細胞よりも強い活性を示すが、これはこの部の酵素活性が特に強まったためと解するよりむしろ細胞が破壊して酵素が遊離したため、或いは変性しつつある細胞の細胞膜の透過性がたかまつた為強く染色されたと考えるべきであろう。いずれにせよこの附近の強い Alk. Ph., エステラーゼ及びリパーゼ活性が乾酪化巣へのリン酸カルシウム或いは脂肪酸カルシウムの沈着にあづかっていると想像せられるが、石灰化についての最近の文献では化骨時の石灰沈着には酵素活性が直接的な関係を有しないとする者が多く^{18), 19)}、この問題については現在さらに実験中である。又石灰化乾酪巣の周囲結合織は硝子化している場合があるが、硝子様物質が石灰化しやすいという Sprunt²⁰⁾の報告などから硝子化と石灰化の関係も興味深い。次に大きな乾酪化巣では外側部に石灰沈着をおこした核片乃至細胞片が点在することから、この石灰沈着が核となつて石灰化が進行するとも考えられる。

IV 吸収処理像について

A 乾酪化巣の吸収：以上のように乾酪化巣のあるものは石灰化し、あるものは吸収され、大きなものは膠原

センイで取囲まれる。この吸収にあづかる細胞は Makrophagen (組織球乃至は大単球) で、これらは治療開始後乾酪化巣が小さくなるのと平行的に、その周囲に多数散在し、あるものは巣内に侵入しており、これら Makrophagen の細胞質には黄褐色の大小の顆粒を一杯に貪食している。貪食された顆粒は、その大部分は細胞崩壊物乃至乾酪物質であろうと考えられ、結核菌は稀である (菌染色所見)。Hotchkiss 氏染色ではこれらの顆粒は強陽性に染り、乾酪化巣の陽性度と同程度であり、不溶性の糖質はこれらの Makrophagen によつて貪食されると考えられる。又これら Makrophagen は常に細胞質にエステラーゼ、リパーゼ活性が強く、著者等の一人永田の組織培養における実験でも脾の Makrophagen がエステラーゼ、リパーゼ活性が強いことを認めた。この強いエステラーゼ、リパーゼ活性がこれら Makrophagen の結核菌や乾酪物質の貪食とどのような関係にあるかは審かでないが、SM 或いは INAH 投与群の結核病巣に多数の Makrophagen が認められることは、松崎の報告のように SM 投与結核患者の血清リパーゼが一般状態好転と共に増量するという事 (21)、などから考えて興味深い。なお多核白血球は細胞質に エステラーゼ、Alk. Ph. 活性が強いが、乾酪物質乃至結核菌の貪食はみられず、吸収には関与しない。

B 類上皮細胞及び大単球：類中皮細胞や大単球は無処置対照群では細胞質に散在性に多数の結核菌を貪食しているものが多いが、SM 或いは INAH 投与群では貪食された少数の菌が集つている傾向にあり、その部分はリパーゼ及びエステラーゼ活性が強い。この活性は細胞自身によるものか、結核菌に由来するものかは明らかでない。治療により結核菌の貪食を認めなくなった類上皮細胞は核が空泡化或いは核濃縮を起し、DNA は淡く或いは濃く染り、やがて核融解を起し細胞質は膨化し境界が不鮮明となり RNA は消失し、酵素活性は強いまま暫く残存するが、やがて細胞の消失とともに染らなくなる。変性に陥つたこれらの細胞内に、時に核の半分位を占めるピロニン好性物質を認め、これは Feulgen 氏染色陽性でリボスクレアーゼ作用後もピロニン好性を失わないことから低分子化した DNA と考えられる。これらの細胞崩壊乃至変性の場処の周囲には、上記の Makrophagen が多くて異物を多数貪食しており、多核白血球は殆んど見出されず、時に存在しても異物を貪食していないことから、これらの吸収にも Makrophagen が主役を演ずると考えられる。又類上皮細胞及び大単球が変性或いは消失した場処には比較的小型の単球が増殖しているが、その細胞質の組織化学的所見及び核型から、その大部分が血中単球由来のものである (15) と考えられ、これらの増殖は炎症が存在する限り続くものと考えられる。

C 結核菌の処理像：組織内の結核菌は One Step の

Alk. Ph., エステラーゼ染色をはじめいろいろの酵素の染色は強陽性であり、乾酪巣内の結核菌でも強い活性を有している。類上皮細胞及び大単球に貪食されたものでも桿状形態の結核菌は酵素活性が強いものが多く、リパーゼ活性は (Tween 60 を基質とした場合) これらの細胞が陰性の場合でも細胞内結核菌は強い活性を有している。Hotchkiss 氏染色でも陽性に染るものがあり、貪食された結核菌でも、乾酪化巣内のものでも陽性であり桿状或いは短桿状形態として認められる。組織培養による Mak-aness²²⁾等の報告でも明らかな如く、SM, INAH 治療によつて細胞内結核菌は完全に死滅することのないまま Makrophagen に貪食されると考えられる。

結 語

1) SM, INAH 投与により結核モルモットは自然治療を促進されるが、その治療像の一つとして早期の石灰化が認められた。

2) SM 投与により早期に特に著明なセンイ芽細胞増殖を認めたが、これは SM の増殖促進作用も一因をなすと考えられる。

3) 硝子化巣にはヒアルロン酸が多量に存在し、硝子化には細胞の酵素作用の直接的な関係を認めたい。

4) 石灰化巣には磷酸カルシウム及び脂肪酸カルシウムが存在し、石灰化と Alk. Ph., リパーゼの関係は明らかでない。

5) 乾酪化巣の吸収、類上皮細胞の萎縮消失などには Makrophagen が主役を演じているものようで、その細胞質にはエステラーゼ、リパーゼ活性が特に強い。結核菌は治療を長期間継続しても完全に死滅することのないままこれらの Makrophagen によつて処理される。多核白血球は以上の吸収処理には殆んど関与していない。

稿を終るに臨み、御指導並びに御校閲を賜つた堀三津夫教授に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 岩崎竜郎他 5：日本臨牀結核，12：413—419，昭 28.
- 2) 田中瑞穂：医療，7：33—39，昭 28.
- 3) 武内忠男：臨床と研究，30：71—75，昭 28.
- 4) 岩崎竜郎：臨床，6：49—61，昭 28.
- 5) 岡治道：日本医事新報，1503：651—653，昭 28.
- 6) 岩崎竜郎他 4：日結，12：107—111，昭 28.
- 7) 岩崎竜郎：臨床，4：104—109，昭 26.
- 8) 新保幸太郎・塚田英之：結核，26：172—182，昭 26.
- 9) Lillie, R.D.: Histopathologic Technic, p.18, 1952. The Blakiston Company: Philadelphia and Toronto.
- 10) Hotchkiss, R.D.: Arch. Biochem., 16: 131, 1948.

- 12) Gomori, G.: *Microscopic Histochemistry; Principle and Practice*, p.185~186, The University of Chicago Press, 1953.
- 13) Gomori, G.: *The Histochemistry of Esterases. International Review of Cytology*, 1: 327, 1952.
- 14) Dahl, L.K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 80: 474—479, 1952.
- 15) 服部正次: *結核*, 29: 81—85, 昭 29.
- 16) Ikegami, K.: *J. Antibiotics*, 4: 311—314, 1951.
- 17) 永田靖彦: 第9回日本結核病学会近畿地方会演説
- 18) Siffert, R.S.: *J. Exper. Med.*, 93: 415—426, 1951.
- 19) Cobb, J.D.: *Arch. Path.*, 55: 496—502, 1953.
- 20) Sprunt: *J. Exper. Med.*, 14: 59, 1911.
- 21) 松崎長三郎・宮沢道夫・塚田英雄: *日本医学雑誌*, 10: 88—94, 昭 26.
- 22) Mackaness, G.B.: *J. Path. Bact.*, 64: 429—446, 1952.

