

実験的結核性空洞の病理組織学的研究

その2 結核アレルギーに関する実験的研究

国立療養所 刀根山病院 (院長 渡辺三郎博士)

中村 滋・小川 弥栄・平山 稔

高啓一郎・矢坂 茂・山村 雄一

(昭和 29 年 2 月 4 日受付)

(本論文の要旨は第 2 回日本アレルギー学会, 第 8 回日本結核病学会

近畿地方会および第 8 回厚生省医務局研究発表会において発表した)

われわれは家兎の肺臓に結核性空洞を作成することを目標として実験を行い, 極めて高率に, しかも人体の病理解剖にみられるものに極めて類似した肺の空洞を作成せしめる方法を案出し, 第 1 報として報告した¹⁾。本報においては前に報告した方法によつて得られた空洞の病理組織学的な所見について述べる。

第 1 章 実験方法

空洞の作成方法は第 1 報¹⁾に報告した通りであるが, 第 1 表に示す如く家兎を牛型結核菌(三輪株)で感作し, ツベルクリン反応が陽転した後に牛型結核菌(三輪株)の流動パラフィン, 脱水ラノリン浮游液を直接家兎の肺内に注射した場合に最も高率に空洞の形成がみられた。但

しこの場合の結核性空洞とは第 1 報において述べた如く結核の特異的な炎症像を有し, しかも一定の格子線維や膠原線維の増生があつて結合織性の被膜を有しているものであつて, 単純な物質欠損のみのもの(附図 6)は含まれていない。

得られた空洞は型の如く固定包埋して切片とし, ヘマトキシリン・エオジン染色, Bielschowsky 法による好銀線維染色, Mallory 染色, Unna-Pap-penheim 法によるメチルグリーン・ピロニン染色, Feulgen 反応, 隈部変法による結核菌染色等を行つて空洞像の性状を検討した。

第 2 章 実験成績

1) 空洞の内眼的所見
空洞の位置及びその大きいさは第 1 図に示す如くである。すなわち概ね注射部位に一致しており, 右肺では上或いは中葉に, 左肺では上葉に形成されている。形は時に不整形のものもあるが殆んどす

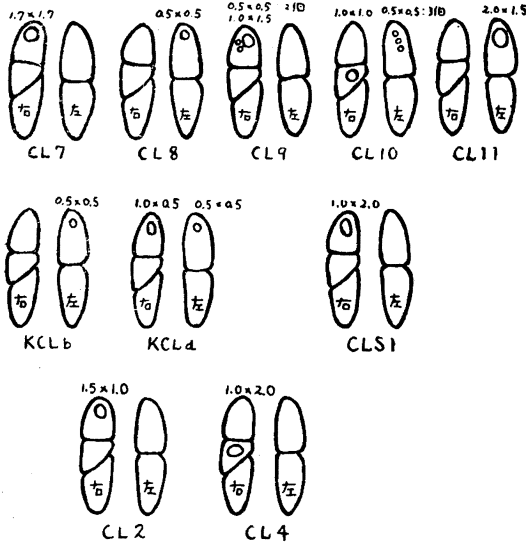
第 1 表

| 家 兎 番 号 | 感 作 | 二 次 抗 原 (肺 臓 内 注 射) | 二次抗原注 射後剖検迄 の日数 | 空洞の 形成* | 空洞形成 家兎番号 |
|----------------|---|------------------------------------|-----------------------|------------|---------------------------|
| C L 7~11 | 牛型結核菌(三輪株)加熱死菌と流動パラフィン, 脱水ラノリン, 家兎肺臓 homogenate の混合液 | 牛型結核菌(三輪株)生菌の流動パラフィン, 脱水ラノリン浮游液 | 30 日 | 2/2 | C L 7 C L 8 |
| | | | 60 日 | 3/3 | C L 9 C L 10 C L 11 |
| | | | | | |
| K C L a~e | なし | 同上 | 30 日 | 1/2 | KCL b |
| | | | 60 日 | 1/3 | KCL d |
| K C L 1~3 | 牛型結核菌(三輪株)加熱死菌と流動パラフィン, 脱水ラノリン, 家兎肺臓 homogenate の混合液 | なし | 30 日 | 0/2 | |
| | | | 60 日 | 0/1 | |
| C L S 1~5 | 同上 | 牛型結核菌(三輪株)生菌の生理的食塩水浮游液 | 30 日 | 1/5 | C L S 1 |
| K C L S 1~2 | なし | 同上 | 30 日 | 0/2 | |
| K C L ad | なし | 流動パラフィン, 脱水ラノリンの混合液 0.1 ml | 30 日 | 0/2 | |
| | | | 60 日 | 0/2 | |
| C L 1~3 | 人型結核菌(青山 B 株)加熱死菌と流動パラフィン, 脱水ラノリン, 家兎肺臓 homogenate の混合液 | 人型結核菌(青山 B 株)生菌の流動パラフィン, 脱水ラノリン浮游液 | 30 日 | 1/3 | C L 2 |
| C L 4~6 | 同上但し, 人型結核菌(Frankfurt 株)を使用 | 人型結核菌(Frankfurt 株)生菌の生理的食塩水浮游液 | 30 日 | 1/3 | C L 4 |

* 空洞形成動物数の実験動物数に対する比

べて円形乃至楕円形で、大きいものは小さいものでは径約 0.3 cm 、大きいものでは 2 cm に達するものがある。大部分のものでは空洞内の乾酪物質は軟化融解して流出し去っているが、一部のものではなお融解が不完全で壁に凝固壊死物質のかなり厚い層をみることもある。又人体解剖例でしばしばみられるように気管支、血管等が梁を形成していることもある。

第 1 図



便宜上、肺は右3葉、左2葉として模式的に記載した数字は空洞の大きさを概略 cm であらわした

CL7: 全肺野に米粒大乃至大豆大の結節多数にあり、一部は乾酪化している。右中葉に径 1.7 cm の空洞をみとめる。撒布巣は左上葉に多い。

CL8: 左右下葉の表面には粟粒大乃至小豆大の結節が多数みとめられ、左下葉は横隔膜と密に癒着している。右上葉に拇指頭大の乾酪巣があり、壊死物質は融解せず、左上葉には $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ の空洞がみられる。左右とも上葉に小豆大の撒布巣がある。

CL9: 左右ともに肋膜に小豆大の結節が多数あり、右上葉に $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ の2個の、 $1.0 \times 1.5\text{ cm}$ の1個の空洞が形成されている。肺全般に小豆大までの結節が撒布し一部は乾酪化している。

CL10: 左右とも米粒大までの結節が多数撒布し、右中葉に $1.0 \times 1.0\text{ cm}$ 、左上葉に $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ の3個の空洞がみられる。

CL11: 左右とも肺は上部において肋膜と線維性に癒着し、下部は横隔膜と癒着を営んでいる。肺全般に米粒大までの結節が撒布し、左上葉に $2.0 \times 1.5\text{ cm}$ の空洞をみとめる。

KCL b: 一般に粟粒大乃至小豆大の結節が撒布し、右上葉ではそれらは互に融合して乾酪化の傾向が大きい。左上葉に $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ の空洞を形成している。

KCL d: 左肋膜には小豆大の結節が数個あり、又その肥厚がみとめられる。肺全般に粟粒大の結節が撒布し、右上葉には $1.0 \times 0.5\text{ cm}$ 、左上葉には $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ の空洞がある。

CLS 1: 一般に粟粒大の結節が撒布し、左上葉背上部では融合して大豆大の乾酪巣を形成している。右上葉に $2.0 \times 1.0\text{ cm}$ の空洞がみとめられる。

CL 2: 肺は一般に稍膨大し、右肺全般に肺炎像を示し、その中心部に $1.5 \times 1.0\text{ cm}$ の空洞がみられる。左肺には小豆大の稍硬い結節が数個撒布せられている。

CL 4: 左肺全般に小範囲の肺気腫が多数あり、右肺には小豆大の稍硬い結節がある。右上葉には $1.0 \times 2.0\text{ cm}$ の空洞がみられる。

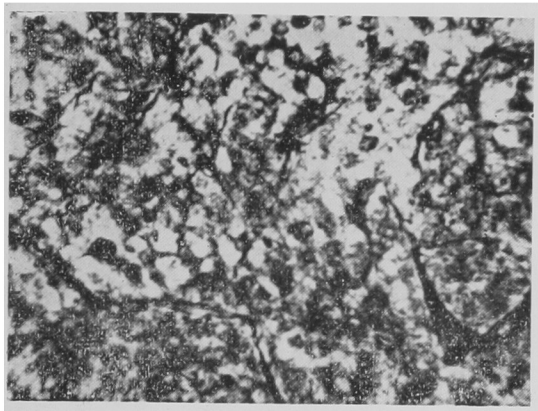
2) 空洞壁の組織学的所見

得られた空洞の組織標本を作製して観察してみると、一般にこれらの空洞は略々人体解剖例にみられるものに類似した構造を有している。すなわち空洞の最も内側には乾酪化した壊死層があり、その中に白血球・リンパ球その他の細胞の破壊された核の碎片を含んでいる。銀染色を行つてみるとこのような壊死物質中には通常肺胞構造に一致した格子線維を染め出すことができる(附図1)。壊死層と肉芽層との移行部は一般に壊死の程度が高度で核の碎片すらも殆んどみることがなく、一様にエオジンに強く染つている。その外側は類上皮細胞・リンパ球その他の円形細胞・ランゲハンス氏巨細胞・線維芽細胞を含んだ肉芽層で、更に結合織性の被膜層(附図2)があり、無気肺・気腫或いは周焦炎性の滲出性炎症像(附図3)を示す肺胞へと移行する。好銀線維は血管・気管支壁や肋膜等から増生する像がみられ、最後には空洞壁を囲む方向に配列せられ分割線を形成するようになる(附図4)。このような壊死層・肉芽層・結合織性被膜及び周辺の変化は個体差・実験方法等の差によつて異なるようであるが、殊に結合織性被膜の完成如何は人体解剖例にみる空洞との類似性を求める上に最も重要な根拠となると思われる(附図9)。時には又乾酪性気管支炎に陥つた灌注気管支が空洞壁に連つているのをみることがある。

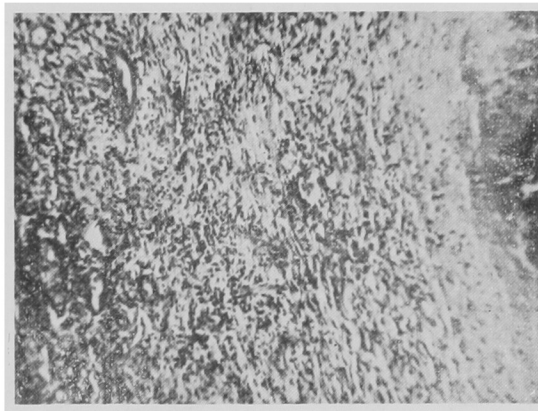
CL 7: 融解した乾酪性物質は殆んど流出し空洞壁には極めて僅かしか残っていない。壁の内側には薄い壊死層があり、多少の多核白血球を混じている。その外側に類上皮細胞・少数の円形細胞・線維芽細胞等から成る肉芽層があり、その外側には小血管が多数にみられる。更にその外側には不完全ながら結合織性の被膜があり、格子線維は増生しているが膠原線維は極めて少ない。被膜の外側には充血及び多少の滲出液と白血球を伴つた剝離性肺炎(附図5)と無気肺がみられる。

CL 8: 略 CL 7 と同様の構造を示すが結合織性被膜は更に厚く、気管支炎の像が著しい。又空洞周辺の小血管には顕著な壁の肥厚がみられる。好銀線維の増生は却つ

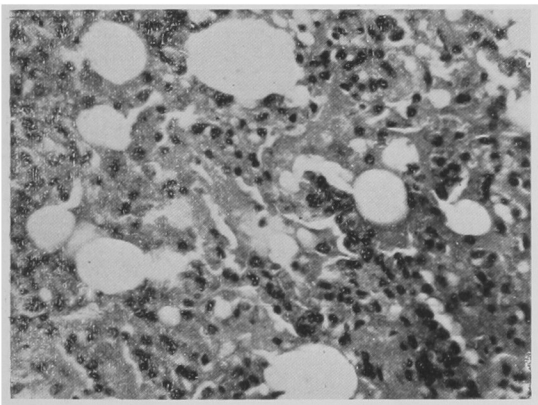
附 図



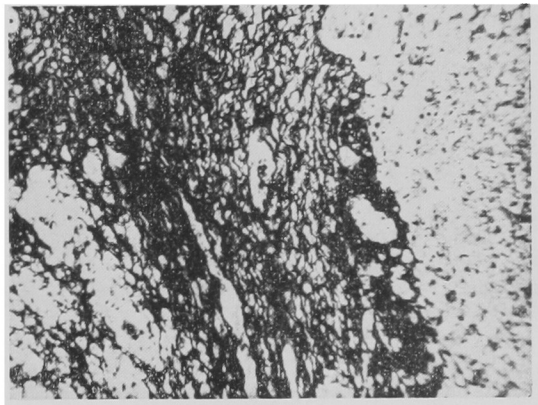
1) CL 9 (Bielschowsky 染色)



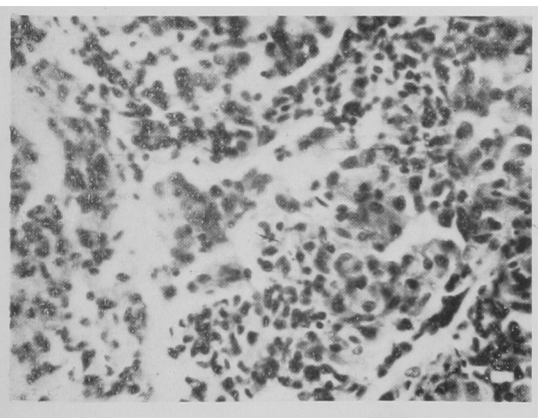
2) CL 11 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



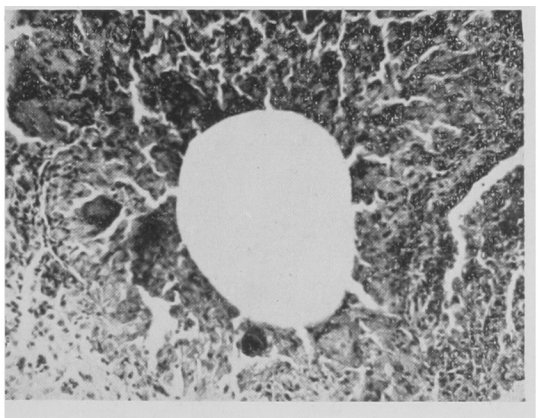
3) CL 4 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



4) KCL d (Bielschowsky 染色)

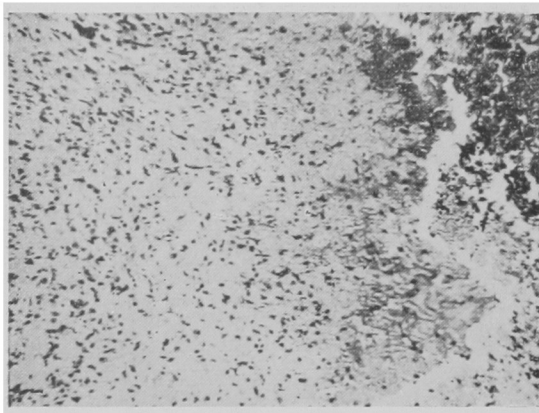


5) CL 7 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

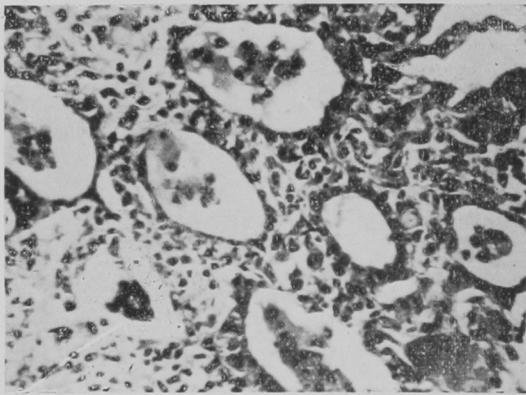


6) CL 8 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

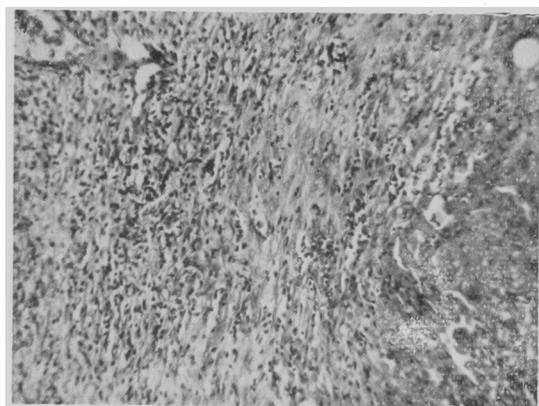
| | |
|---|---|
| 附 | 図 |
|---|---|



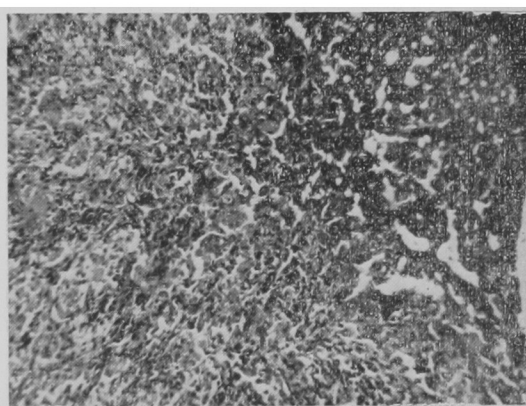
7) CL 9 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



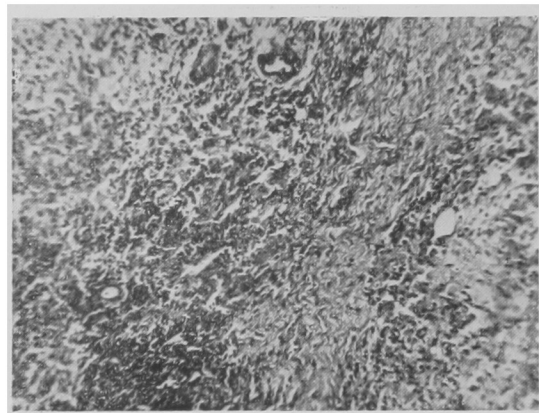
8) CLS 1 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



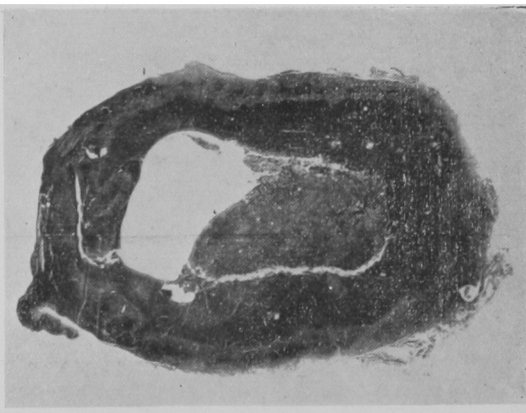
9) CL 9 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



10) CL 10 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



11) CL 10 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



12) KCL d (ヘマトキシリン・エオジン染色)

て少ない。空洞以外の肉眼的に乾酪性肺炎とみられた部分は少数の白血球を伴った剝離性肺炎の像を示し、不規則な好銀線維の増生とその中心部の壊死が多発性にみとめられる(附図6)。これらは顕微鏡的な小空洞と解しても不都合はなさそうであるけれども、第1報に述べた如く、われわれはこのようなものは一応実験的空洞から除外した。

CL9: 空洞壁の構造はほぼ同様であるが内壁の壊死層は厚く、その中には肺胞と同様な格子線維がみられる(附図1)。結合織性被膜は極めて厚く(附図9)、線維は概ね壁に平行して走っているが壊死層附近ではこれと垂直方向にのびているところが多い(附図7)。好銀線維の増生は著しく、又空洞周囲には少数の白血球を含んだ顕著な気管支炎及び血管壁の肥厚がみられる。

CL10: 空洞の構造はCL9とほぼ同様であるが結合織性被膜はうすく、壊死層から明瞭な分割線なしに周辺の剝離性肺炎層へ移行する所がかなり多い(附図10)。しかし殊に血管や気管支の附近では好銀線維及び結合織の増生はかなり著しく(附図11)、肺炎層の周辺には結合織の増生がかなり著しい。

CL11: ほぼ同様の構造を有するが結合織性被膜は極めて厚く(附図2)、好銀線維の増生も極めて著しい。空洞周辺には軽度の剝離性肺炎と著明な無気肺がみられる。

KCLb: ほぼ同様の構造である。肋膜に近い部分では結合織性被膜はかなり厚いが、それ以外のところでは周辺の剝離性肺炎層との境界には分割化が極めて不完全である。しかしこのような部分においても好銀線維はかなり旺盛に乾酪層に向つてのびているのがみられる。

KCLd: 左右とも殆んど上葉の全部が空洞化しており(附図12)、厚い結合織性被膜を有し、好銀線維の増生も極めて顕著である(附図4)。空洞につらなる灌注気管支には上皮の壊死脱落がみられる。空洞周辺には殆んど肺胞はみとめられない。

CLS1: 肋膜に近い部分では結合織性被膜はかなりよく形成せられているが、それ以外のところでは肺炎層と壊死層との間の分割化が不完全で、類上皮細胞・円形細胞・少数の線維芽細胞があるのみである。しかしこのような部分でも好銀線維はかなり強く増生している。周辺の肺炎層は剝離性肺炎のところもあるがむしろ間質性肺炎(附図8)が主で、その中に点在する壊死巣は小さいものまでも乾酪化の傾向が大きい。

CL2: 空洞壁はCL7,8よりも稍うすく、好銀線維の増生も少ない。周辺の剝離性肺炎層には気管支炎が著しく、腔内に滲出液・白血球を多量に入れている。炎症部には一般に著しい好酸球の増加がみられる。

CL4: 結合織性被膜はかなりよく形成されているがCL2,7,8のいずれよりもうすい。好銀線維は殊に

血管・気管支壁から乾酪層の方向に向つてのびているのがみられる。周辺の肺炎層はCLS1と同様剝離性肺炎の部分は少なく、むしろ肺胞壁の浸潤肥厚を主とした間質性肺炎のところが多い。又この部分にある壊死巣は小さいものでも乾酪化の傾向が強く、核までも完全に染色性を失っているものが多い。

結核菌染色所見:

これらの空洞切片に限部の変法による結核菌染色を行つてみると壊死層には抗酸性菌がみとめられるが肉芽層や結合織或いは周辺の肺炎層にはみとめられない。気管気管支淋巴腺や旁気管淋巴腺の乾酪化をみたものではその中に時に著しく多数みとめたものがある。

核酸染色所見:

Unna-Pappenheim法によるメチルグリーン・ピロニン染色を行つてみると、肉芽層の比較的外側部にある円形細胞の浸潤部にはピロニン好性の紡錘形或いは円形の細胞がみられ、ところによつてはかなり多数集団をなしている。ピロニン好性を示すのは核周辺の原形質であるが予め冷過塩素酸で処理すると原形質のピロニン好性が消失した。従つてこれらの細胞はリボ核酸を多量にふくむものと思われる。

Feulgen反応は主として核に陽性であるが、上記ピロニン好性細胞の浸潤部及び肉芽層では陽性で、類上皮細胞の多い壊死層との移行部では著しく弱い。壊死層の周辺部で核がなお染色性を保っている部分では強陽性で内部に行くに従つて核が次第に認められなくなるのに一致して陽性度は低下する。

第3章 総括並びに考按

以上の所見から明らかな如く、われわれの方法によつて作成された空洞は人体解剖例にみられるものに類似した構造を有している。殊に先ず牛型結核菌によつて家兎を感作し、しかる後に二次抗原として牛型結核菌の流動パラフィン・脱水ラノリン浮游液を用いた群において、最もしばしば鞏固な結合織性被膜をもつた空洞がみられる。これらの空洞がかなり粘稠な液体を肺内に注入した為の物理的な組織破壊によるものでないことは、脱水ラノリン・流動パラフィン混液のみを注射しても空洞は形成されないことや、壊死物質中に肺胞構造を示す格子線維が殆んど常に染色されること、又空洞壁及びその周辺に結核性の特異的炎症像をみとめること等によつて明らかである。但しCL4のような気腫の著しい例をみると何らかの原因による二次的な空洞の拡大の起ることは否定できないと思われる。

空洞の周辺にはしばしば液性滲出、血行停止を伴つた滲出性炎症がみられ、アレルギー反応の存在がうかがわれる。一方空洞形成をみなかつた例では炎症が局在しないで全肺葉に結節性細葉性の病巣が撒布していることがある。このことは一定範囲の乾酪性肺炎が肺の一部に限

局することが空洞形成の重要な要因となることを示唆している。菌量が少ないか或いは多すぎる場合には病巣の治癒或いは動物の斃死となつて空洞の形成は不可能となるであろう。脱水ラノリン・流動パラフィンの混合液に結核菌を浮遊せしめることが、肺におけるアレルギー性炎症を空洞形成に好適な状況にもたらしめるための有力な要素となつていゝと思われる。

予め家兎を結核菌で感作しておかなくとも結核菌を脱水ラノリン・流動パラフィンに浮遊せしめて肺内に注射すると空洞が形成されることがある。このようなものでもかなり厚い結合織性被膜が完成されているものがあるけれども、空洞周囲の周焦炎は感作を行つたものに比べると軽度である。すなわちアレルギー性炎症像は弱い。しかも30日後屠殺したものでは空洞壁が著しくうすい。このことから考えると、予め感作をしておかなくとも脱水ラノリン・流動パラフィンに浮遊せしめた結核菌は徐々に家兎を感作しつつ同時に生じた抗体と反応を起し、ついに空洞を形成するに至つたものと思われる。

二次抗原注射後30日で屠殺したものは60日後のものに比べて一般に空洞壁はうすく、好銀線維は細くて膠原化の弱いものが多い。又前者では一般に炎症部の白血球性反応が強いものが多い。

人型結核菌を用いた場合と牛型結核菌を用いた場合と

の空洞壁の性状には殆んど差をみとめ難いが、30日後では若干前者の方が壁が厚いようである。

第4章 結 論

家兎肺臓に実験的に形成せしめた結核性空洞を病理組織学的に検討し次の結果を得た。

1) われわれの方法によつて作成した家兎肺臓の空洞は人体解剖例にみられるものと極めて類似した構造を有する。

2) これらの空洞は結核菌で感作を行い、後結核生菌の脱水ラノリン・流動パラフィン浮遊液を二次抗原に用いた場合に最も完成された形をとるものが多い。

3) 空洞壁には結核の特異的炎症像がみられ周辺にはアレルギー性変化がみとめられる。

4) 空洞の形成には一定範囲の乾酪性肺炎が肺の一部に限局することが重要な要因と思われる。

御指導と御校閲を賜つた恩師渡辺三郎院長に深謝する。また御鞭撻と御指導を賜つた岡治道博士ならびに大阪市立医大岡林篤教授に厚く感謝する。この研究は厚生省研究費によつて行われた。記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) 山村・矢坂・山口・遠藤・岩倉・中村・小川：結核，29，4，143，昭29。