

家兔肺臓における実験的結核性空洞 作成の組織化学的研究

ことに ACTH の影響について

大阪大学医学部第3内科学教室 (指導 堂野前 維摩郷 教授)

大阪大学微生物病研究所竹尾結核研究部 (指導 堀 三津夫 教授)

三 島 淳 三 郎

(受付 昭和 30 年 4 月 17 日)

(本論文の要旨は第8回、第10回結核病学会近畿地方会
ならびに第29回日本結核病学会総会において発表した)

第1章 結 言

家兔の肺臓に結核性空洞を形成しうるとはすでに報告があり、青山¹⁾は家兔の扁桃腺内に人型結核菌を注射して、武田および新保²⁾等は気道感染において肺臓に空洞形成を認め、Soper³⁾、Burke⁴⁾、日下部⁵⁾はいずれも感作家兔に結核菌を再感染させて肺に空洞形成を認めている。最近山村⁶⁾、中村⁷⁾等は人の結核性空洞に類似した空洞を家兔的に作成する方法を詳細に研究し、感作家兔に牛型結核菌(生菌あるいは死菌)を流動パラフィンおよび脱水ラノリンに混じ、肺内に再感染して注目すべき結果を得ている。鈴木および著者もこれと時を同じくして、空洞作成実験を行い、感作家兔に人型結核菌のゲラチンまたはアルギン酸ソーダ浮遊液を肺内注入することにより比較的高率に空洞形成をみることをあきらかにし、さらに著者はこれに ACTH 注射を併用するとより確実に空洞を形成しうるとをあきらかにした。本論文では ACTH の空洞形成におよぼす作用を組織化学的に追求した成績を報告する。

第2章 空洞形成実験

ことに空洞形成におよぼす虚脱処置
性ホルモン、副腎皮質ホルモンおよび
ACTH の影響

I 実験方法

体重約 2 kg のレーメル氏反応陰性家兔に強毒人型結核菌戸田株(4% グリセリン寒天培地に4週間培養) 5 mg 生理的食塩水 1 cc 宛を各右大腿内側皮下に注射し、3週間後レーメル氏反応陽性となつたのを確めて後同じく人型結核菌戸田株の生菌を用いて次の如く二次感染を行つ

た。二次感染後5週にして屠殺剖見し、空洞および周囲の肺組織を型の如く切片として、ヘマトキシリン・エオジン染色、マロリー染色、結核菌染色、ワイゲルトリ弾性線維染色を行つて組織学的に観察した。

- | | |
|--------------------------------|-----------------|
| A. 25 mg/cc 生理的食塩水 | 気管内注入 |
| B. 25 mg/cc 生理的食塩水 | 胸壁肋間を通じて右肺に肺内注入 |
| C. 25 mg/cc 10% ゲラチン液 | 同上肺内注入 |
| D. 25 mg/cc 2% アルギン酸ソーダ液 | 同上肺内注入 |
| E. 対照として健康家兔(未感作)にBと同様肺内注入したもの | |

後述のように以上の実験方法ではC群およびD群に比較的高率に空洞の形成をみたが、なお一層高率に空洞を作成しようとしてCあるいはDの実験方法に以下の処置を併用した。

(1) 空洞形成におよぼす虚脱処置の影響をみようとしてC群に感染側肺および反対側肺に人工気胸処置を行つた(C_{1a}, C_{1b})。

(2) 過剰の性ホルモンが結核進展に促進的に影響することが報告されているので^{9,10)}、空洞形成におよぼす男女性ホルモン投与の影響をC群について実験した(C_{2a}, C_{2b})。

(3) ACTH が結核症の経過およびアレルギーに種の影響をおよぼすことは極めて多く報告されているので、空洞形成におよぼす ACTH の影響をCおよびD群について実験した(C₃, D₃)。

(4) (2), (3) の実験に関連して副腎皮質ホルモンであるインテレンの空洞形成におよぼす影響をC群について実験した(C₄)。

これらの処置の併用は次の如く行つた。

(C_{1a}) 初感染および二次感染は上記Cと同様にし二次感染 24 時間前より結核菌肺内注入側胸腔に毎週 2 回ずつ空気を送入し胸腔内圧を $-1 \sim -2 \text{ cm}$ 水柱として、二次感染後 5 週間まで継続した。

(C_{1b}) 初感染および二次感染などは上記 C_{1a} と同様であるが空気を送入を結核菌注入肺の反対側胸腔内圧を $-1 \sim -2 \text{ cm}$ 水柱とし二次感染後 5 週間まで継続した。

(C_{2a}) 雌性家兎を用い初感染および二次感染は上記Cと同様であるが、二次感染 24 時間前より男性ホルモン(エナルモン油性 帝国臓器)を毎週 2 回ずつ 1 回 1 mg を筋肉内に注射し二次感染後 5 週間まで継続した。

(C_{2b}) 雌性家兎を用い初感染および二次感染は上記 C_{2a} と同様であるが、二次感染 24 時間前より卵胞ホルモン(オパホルモン油性 帝国臓器)を毎週 2 回ずつ 1 回 10,000 単位を筋肉内に注射し二次感染後 5 週間まで継続した。

(C₃, D₂) 初感染および二次感染はそれぞれ上記CおよびDと同様にして、二次感染 24 時間前より ACTH (アクサー・ゲル; アーマー塩野義)を毎週 2 回ずつ 1 回 5 mg を筋肉内に注射し二次感染後 5 週間まで継続した。

続した。

(C₄) 初感染および二次感染は上記Cと同様で、二次感染 24 時間前より副腎皮質ホルモン(インテレンン帝国臓器)を毎週 2 回ずつ 1 回 1 cc (新鮮皮質の 25 g に対応哺乳動物皮質より抽出)を筋肉内に注射し二次感染後 5 週間まで継続した。

II 実験成績

空洞形成率は A の気管注入例では 5/26, B の生理的食塩水菌浮游液肺内注入例では 3/12, C の 10% ゲラチン水菌浮游液肺内注入例では 24/47, D の 2% アルギン酸ソーダ水菌浮游液肺内注入例では 7/12, E の対照例では 0/8 であったが、C あるいは D の実験方法に上記の処置を併用した実験では、結核菌注入側肺虚脱例 C_{1a} では 1/4, 結核菌注入反対側肺虚脱例 C_{1b} では 2/4, 男性ホルモン併用例 C_{2a} では 3/8, 卵胞ホルモン併用例 C_{2b} では 9/12, ACTH を併用した例 C₃, D₂ では両群共に 12/12 (100%) に空洞形成をみた。また、前述の副腎皮質ホルモン併用例 C₄ では 2/4 の空洞形成率であった。

上記C以下の実験群の肉眼的所見は第1表のようである。

第 1 表

実験群	初感染皮下注射	二次感染肺内注入	併用した処置 いずれも二次感染後 24 時間前 から二次感染後 5 週間まで 毎週 2 回ずつ継続す	空洞の肉眼的所見	肺および他の臓器の肉眼的所見
C	人型結核菌 戸田株 5 mg	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	なし	大空洞または巨大空洞 1 個の場合が多い。時に小空洞 1~2 個共存す。空洞壁は厚い。	全肺野に大小の乾酪化した結節散在する。一部は乾酪性肺炎像を呈す。肝、脾にも小結節数個認める。
D	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 2% アルギン酸 ソーダ水浮游液	なし	大空洞または一葉全体におよぶ巨大空洞 1 個の場合が多い。空洞壁は厚い。	全肺野に粟粒大または小結節散在する。一部に乾酪性肺炎像を認める。肝脾にも粟粒大結節数個認める。
C _{1a}	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	菌注入側肺 虚脱処置	虚脱側に小空洞 1 個。空洞壁はやや厚い。	虚脱側肺はやや小さくなり、僅かな小結節が認められる。反対側肺にも少数の小結節を認め、肝脾にも 1~2 個の小結節あり。
C _{1b}	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	菌注入反対側肺 虚脱処置	大きなエシの中に壁の厚い小空洞 1 個存在する。	気胸側肺にはあまり病変を認めない。菌注入側肺は代償性に気腫状を呈し、鬱血やや著明、空洞以外に多数の散在性小結節を認め、肺は胸壁と広範囲に癒着する場合がある。肝脾にも少数の小結節を認める。
C _{2a}	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	男性ホルモン (エナルモン油性) 1 mg 宛 筋肉内注射	小空洞またはやや大きな空洞 1 個あり、空洞壁もやや厚い。	両側肺ならびに他臓器に多数の小結節散在する。空洞周囲にもエシを有する広範囲な病変が散在する。
C _{2b}	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	卵胞ホルモン(オ パホルモン油性) 10,000 単位宛 筋肉内注射	小空洞または大空洞 1 個あり、空洞壁はやや厚い。	空洞の周囲にもエシを有する広範囲の病変が散在する。その他の両側肺ならびに他臓器にも多数の小結節を認める。
C ₃	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	ACTH(アクサー・ ゲル) 5 mg 宛 筋肉内注射	大空洞または巨大空洞 1 個あり、空洞壁は比較的薄い。	両側肺に僅か 1~2 個の小結節を認める。肝、脾には結核性病変認め難い。
D ₂	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 2% アルギン酸 ソーダ水浮游液	ACTH(アクサー・ ゲル) 5 mg 宛 筋肉内注射	大空洞または一葉全体に及ぶ巨大空洞 1 個あり、空洞壁は比較的薄い。	右肺に僅か 1~2 個の小結節を認める。肝、脾には結核性病変を認めがたい。
C ₄	同上	人型結核菌 戸田株 25 mg 10% ゲラチン 水浮游液	副腎皮質ホルモン (インテレンン) 1 cc 宛 筋肉内注射	菌注入部位にやや壁の薄い大空洞 1 個を認める。	両側ならびに他臓器に少数の結核結節を認める。

組織学的所見は第1表の非処置対照のCおよびD群は同様な組織像であるから一括して記載する。

非処置対照群

二次感染5週後の非処置対照群の空洞壁は特異性被膜と非特異性被膜がかなり厚くて緻密な細胞浸潤および線維形成からなっており、残存したエシ内には多数の結核菌と肺胞構造および気管支の構造に一致した弾性線維を証明する。肉芽層にも結核菌を貪食した細胞を散見しうる。この被膜は無気肺層および滲出性肺炎(周焦炎)を呈する肺胞で囲まれている。空洞の周囲には大小の乾酪巣を有する結核結節や結核性の増殖性および滲出性変化が各所に混在し健常肺胞はほとんど認めえない。

虚脱処置群

菌注入側肺虚脱群では空洞壁は特異性被膜および非特異性被膜が明瞭で、周囲は広範囲な無気肺の層で囲まれている。空洞以外にも小さなエシを有する結核結節が点在するが肺胞の大部分は膨脹不全に陥り、ところどころに膨脹不全性肺炎の像を認め、その部の肺胞壁には軽度の増殖性肺胞隔炎が存在する。結核菌は空洞内容および周囲の小病巣のエシ内に多数認められる。

菌注入反対側肺虚脱群では空洞壁は非常に厚く定型的な結核性空洞の像を呈し、周囲は滲出性および増殖性の融合した広範囲な結核性病変である。同側の他の肺野にも増殖性結核性病変が散在し、結核菌は各所のエシ内に多数認められる。全体に充血像がみられる。しかしながら二次感染に用いた菌量が多量であるために非処置対照群のそれとの間には著差はない。

男性ホルモン併用群

非処置対照群とことならない。定型的な結核性空洞の像を呈し、周囲の肺野にもエシを有する結核結節、肺胞隔肥厚が散在し、膠原線維の増殖が密である。結核菌はエシ内に多数認められる。

卵胞ホルモン併用群

男性ホルモン併用群と著しい差異がなく非処置対照群と同様の組織像である。

副腎皮質ホルモン(インテレン)併用群

再感染菌量が多いためか変化は非処置対照群とあまり異ならない。すなわち空洞壁は定型的なもので結核性肉芽も膠原線維形成もかなり緻密である。また空洞周囲には増殖性変化と軽度の滲出性変化が混在している。結核菌はエシ内に多数認められる。

ACTH併用群

ACTH併用群はC₃群とD₃群との組織像に著差を認めないので一括して記述する。

ACTH併用群ではこれに反し空洞周囲の変化は軽度で、その空洞はむしろ孤立性で周囲には多くの健常な肺胞を認めうる。空洞壁の性状は非処置対照群とほぼ同様であるが、類上皮細胞や大単球がまばらで線維形成はす

くない。

なお標本を固定後にエシそのものを手で触れてみると、ACTH併用群は非処置対照群のそれに比して脆く且つ軟らかな感じがする。また空洞の内面は平滑であった。灌注気管支はACTH併用群ではその内面は平滑で病巣まで常に開放しており、結核性肉芽や線維生成あるいは癍痕化を認めないのに反し、非処置対照群では気管支周囲の病変が広範囲で強烈なため圧迫閉塞されたり、あるいは気管支内面にまで結核性病変が波及して閉塞性気管支炎をおこし開存していないことが多く、開存している場合でも灌注気管支の走行が不規則で末端まで追求することが困難であった。

III 小 括

以上の実験成績から家兎の肺臓に高率に空洞を作成するには、①予め家兎を結核過敏性しておくこと。②二次感染は肺内に直接注入すること。③二次感染に用いる生菌は10%ゲラチン液あるいは2%アルギン酸ソーダ液に浮遊させることが望ましい。また二次感染24時間前からACTHを毎週2回5mg宛筋肉内注射を併用すると全例に空洞の形成を認めた。ACTHを併用した場合に形成された空洞はACTHを併用しなかつた場合の空洞と同様に組織学的に特異性被膜と非特異性被膜が存在し、結核菌染色によつて空洞壁および乾酪物質内に結核菌を認めるからGräff¹⁾の定義にしたがつてあきらかに結核性空洞と考えられるが、ただ非処置対照群に見られた空洞に比して肉眼的に被膜がやや薄く、組織学的にはことに特異性被膜が菲薄で、かつ線維芽細胞の増殖がまばらであるのが特異である。ACTH併用群では空洞は孤立性でその周囲の肺組織は比較的健常であるに反して非処置対照群では空洞の周囲の病変は広汎でかつ強烈である。また非処置対照群では病巣が他側肺や他臓器に多数撒布して認められるが併用群では病巣の撒布は極めてすくない。

虚脱処置、性ホルモンおよび副腎皮質ホルモン(インテレン)併用は非処置対照群と著明な差異を認めない。ただ雌性家兎に卵胞ホルモンを併用した場合には空洞形成率がやや上昇するようである。

ACTH併用群の以上のような所見とACTHの併用によつて確実に空洞が形成されることとの間に何等かの関係があると考えられるのでその詳細を組織化学的に追求すべく以下の実験を行った。

第3章 空洞形成に対するACTHの影響についての組織化学的研究

I 実験方法

使用した家兎、結核菌株および初感染方法はいずれも前章の実験方法と同様である。二次感染には初感染菌株と同じ人型結核菌戸田株の10%ゲラチン浮游液を使用

附 図

第 1 図



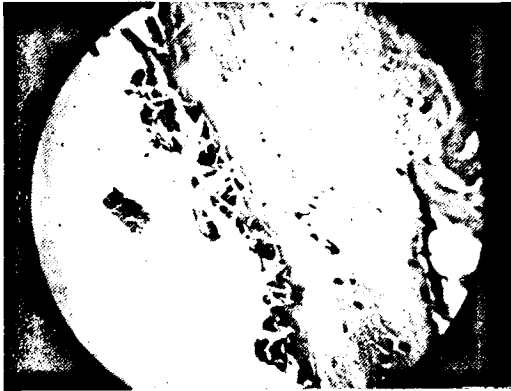
ACTH 投与, 生菌 25mg 二次感染から 5 週後の肺臓

第 2 図



第 1 図の空洞剖面

第 3 図



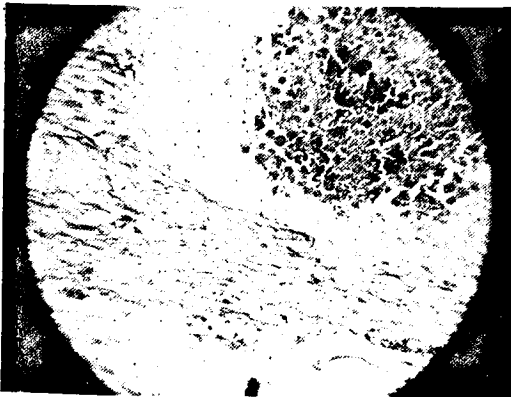
ACTH 投与, 生菌 25mg 二次感染から 5 週後の空洞壁, H.E 染色, 空洞壁が薄い

第 4 図



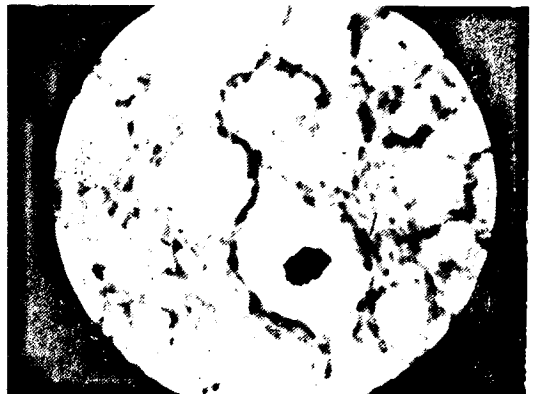
ACTH 無投与, 生菌 25mg 二次感染から 5 週後の空洞壁, H.E 染色, 第 3 図に比して空洞壁が厚い

第 5 図



ACTH 投与群, 二次感染から 5 週後の結核結節, マロリー染色

第 6 図



ACTH 投与, 二次感染後 6 時間目の肺胞内の結核菌塊, この時期でも滲出細胞は全く認めない

かかつたり、肺胞腔に遊離して存在する。初感染病変と思われる気管支側淋巴肉芽腫の肥大は依然として認められる。

12 時間～24 時間後の ACTH 無投与群では二次感染菌量が 25 mg の場合は滲出性変化は高度であるが、菌量が 2～5 mg の場合は注射部位の高度の病変を中心として滲出性肺炎と増殖性肺胞隔炎が混在し、同焦炎による広範囲な滲出性変化は消褪しはじめる。これに対し ACTH 投与群では 12 時間後には軽度の滲出性変化があらわれその肺胞壁には軽度の増殖性変化も認められるが ACTH 無投与群に比すれば増殖性変化も滲出性変化も軽度である。

24 時間後には ACTH 無投与群の変化は益々高度となり ACTH 投与群では同群 12 時間後の変化よりやや増強する。ACTH 投与群の結核菌は肺胞内および肺胞壁に散在して貪喰されているが ACTH 無投与群の広範囲に撒布されて各所で貪喰されているのに比較すれば遙かに小範囲である。

48 時間後～4 日後の ACTH 無投与群では注射局所は大きなエシに陥りその周囲に旺盛な増殖性変化があり線維芽細胞増殖も著明で、結節形成の像を呈し、その周囲は周焦炎性の滲出性炎症が認められる。また注射局所を中心として小範囲の同様な変化が各所に散在性に認められその間にはほとんど健常組織は認められない。これに対し ACTH 投与群では注射局所は大きなエシを認め、これを囲んで増殖性変化と周焦炎による肺炎像を認めるが、増殖性変化は ACTH 無投与群に比して非常に軽度で単球増殖はすくなく、線維芽細胞の増殖も非常にすくない。また ACTH 投与群の増殖性病巣では線維間の PAS 染色陽性物質が ACTH 無投与群に比してすくなく、肥胖細胞もすくないのが特異である。しかし増殖単球や線維芽細胞の細胞質の好ピロニン性には差異がなく、ただ増殖した細胞数がすくなくまばらなだけである。ACTH 投与群と無投与群との組織反応には組織化学的には著明な差異を認めない。

1 週間後の ACTH 無投与群では乾酪性肺炎と旺盛な増殖性反応とが入りまじって広範囲な変化を呈するが、ACTH 投与群では菌注射部位のエシを囲んで軽度な滲出性変化および増殖性変化が存在し、増殖性反応層は薄く周焦炎も僅かであり、健常肺胞が目立つてくる。しかしエシ内には結核菌が密集して多数認められ、無投与群のエシ内の結核菌が散在性にしか染出されないのと顕著な差異を示している。なお ACTH 投与群ではこの時期より淋巴肉芽腫の萎縮像が見られる。死菌を二次注射した場合も 1 週間後の反応型式は、生菌の場合とかわりないが、反応の程度は二次注射に用いた死菌量にしたがつてすくなくなる。また死菌 5 mg 二次注射 1 週間後のエシ内の結核菌は生菌 2 mg の場合に比較して散在性ではるか

に少数である。酵素の染色では ACTH 投与群と無投与群間に差異は認められず、エシ巢の最外層は Alk. ph; ATP アーゼ; エステラーゼ; リパーゼ活性がやや強い。その周辺部の増殖性病巣では線維芽細胞、大単球、類上皮細胞、巨細胞の細胞質にこれらの酵素活性が強いものが多く、Acid. ph. は線維芽細胞及び巨細胞にはやや活性が強いが他の細胞には非常に弱い。PAS 染色では核片を認めない均等なエシ巢は強陽性で、核変が充満しているエシ巢には陽性物質はすくなく、メチルグリーンで濃厚に染る核片の DNA が目立っている。後者のようなエシ巢の外縁も酵素染色では上述のいろいろの酵素は強い活性を示している。また増殖性病巣の PAS 染色所見は前述の 4 日後の場合と大同小異である。

2 週～3 週後の ACTH 無投与群では病巣は広範囲でエシは一つ一つが小さく各所に散在し、周囲は厚い被膜で囲まれ、類上皮細胞、大単球の緻密な浸潤と線維芽細胞増殖を見、淋巴球および形質細胞も多数認められる。これらの結節は聚合性でその間に無気肺性の肺炎像を見るが一般に滲出性炎症は非常に軽度である。ACTH 投与群では病変は限局性で一つの大きなエシを囲んで薄い被膜が存在し、ここにはまばらに類上皮細胞、大単球を認め膠原線維もまばらである。しかし周囲の比較的健常な肺組織とは確然と境されており多くの場合これらのエシは剝落して空洞を形成している。周囲の比較的健常な肺組織にも小さな結節状の増殖性変化や軽度の滲出性変化が時に存在するが無投与群の広範囲な強い病変に比すればはるかに軽度である。また生菌二次感染の場合のエシ内の結核菌は密集して多数染出され、無投与群のエシ内のまばらな菌数に比すれば一見に顕微鏡下で判別しうる程の差異を示す。気管支側淋巴肉芽腫は ACTH 投与群では 1 週後より萎縮が目立ち、ピロニン好性物質はなくなり、萎縮あるいは変性した淋巴肉芽腫の細胞核がメチルグリーンで濃く染る。無投与群では肥大した淋巴肉芽腫の中には類上皮細胞や大単球が見られ、また淋巴肉芽腫などの増殖も見られ、核酸も豊富である。酵素染色では空洞形成を見る場合でも大体 1 週間後の所見と変わらず ACTH 投与群と無投与群との間に差異を認め難い。結合織間質の PAS 染色陽性物質は ACTH 投与群は無投与群に比し遙かにすくなく、また肥胖細胞もすくない。メタクロマジーを行うと pH 9.8 からアルカリ側でメタクロマジーを呈し、ヒアルロニダーゼ作用でメタクロマジーを呈さなくなる酸性多糖類が ACTH 投与群では非常にすくない。

4 週～5 週後の ACTH 無投与群では変化はますます高度となり滲出性病巣は広範囲に融合性のエシとなり、増殖性病巣も融合して健常の肺組織は見られず、圧排されて残存する少数の肺胞には無気肺性肺炎が見られる。また小さいが被膜の厚い空洞が数個認められることがあ

第 3 表

臓器	期 間 ACTH 併用の有無	二次感染 直前	二次感染後 1 週		二次感染後 2 週		二次感染後 3 週		二次感染後 4 週	
			ACTH 投 与	ACTH 無投与	ACTH 投 与	ACTH 無投与	ACTH 投 与	ACTH 無投与	ACTH 投 与	ACTH 無投与
左 肺 下 葉		6.2	62.0	卅	9.8	38.8	8.7	32.8	7.4	32.2
		0	84.0	++	4.2	42.6	3.7	62.4	2.0	22.4
脾		0	24.0	4.0	2.0	4.2	0	4.6	2.0	6.0
		0	0.2	0	0	2.4	1.2	2.2	2.0	2.25
肝		0	0	4.0	0	0.5	0	1.5	0	2.0
		0	0	0	0	0	0	1.0	0	0

〔注 1〕 数字は 1 mg/cc 0.25 cc 宛，培地 4 本の平均コロニー数を示し，卅 は 500 以上，++ は 200~500 のコロニー数を示す。

〔注 2〕 ACTH 投与は二次感染 24 時間前より 1 週 2 回をつ毎回 5 mg 屠殺まで筋肉内に注射す。

る。ACTH 投与群では病変は限局性で大きな空洞形成が見られこの時期では被膜はやや厚いが無投与群に比すれば浸潤細胞も線維形成もまばらである。滲出性変化は非常に軽度で空洞と健常肺組織との境界が確然としている。菌染色所見や組織化学的所見は 2 週~3 週の場合と同様である。淋巴球や形質細胞の浸潤は ACTH 投与群と無投与群との間に大差を認めなかつた。

C. 培養実験成績

数度の実験のうち二次感染に 25 mg の生菌を使用した場合の成績を第 3 表に示すと ACTH 無投与群では二次感染 1 週間後からすでに他側肺，肝，脾に撒布されて多数の菌を証明するに反し，投与群では二次感染 1 週間後では他側肺にも可成りの菌を証明しうが 2 週以後では他側肺および他臓器から検出される菌は無投与群に比して僅少である。

III 小 括

以上の実験成績を小括すると ACTH 投与により空洞は確実に形成されるが，その被膜は無投与群に比してやや薄い。二次注射に生菌 2 mg あるいは死菌 5 mg を用いても ACTH の投与によつて全例に空洞形成を認め，その大きさは前者の方が大きい。ACTH 無投与群では生菌 2 mg では空洞形成をみず，25 mg で約半数に空洞形成を見る。ACTH 投与群では無投与群に比して ①組織学的所見でも培養実験成績からも菌の他部への撒布が非常にすくない；②初期の組織反応（滲出性変化を主とする）が著明に抑制される；③全期間を通じ滲出性変化および増殖性変化が軽度である；④淋巴細胞の萎縮がおこる；⑤エンシ内に結核菌が密集して多数認められる；⑥肥胖細胞の出現がすくない；⑦灌注気管支が開存しており内面は平滑である，などがおもな差異である。

第 4 章 考 案

以上の実験成績を総括すると結核感作家兔に気管内に

あるいは肺内に直接結核菌を二次感染すると，多かれ少なかれ結核空洞の形成が認められ，この場合に人工気胸処置の併用あるいは性ホルモン，副腎皮質ホルモン（インテレン）の投与を併用しても空洞形成率は大同小異であり，また空洞の組織像もこれらの処置を行わない非処置対照群のそれと著差を認めないが，ACTH 投与を併用した場合はほぼ確実の空洞の形成がみられ，また空洞の組織像も対照群のそれとは趣を異にしている。ここに肺の結核病巣について ACTH 投与群と無投与群とが異なる点を列挙すると次のようである。

1. 空洞の被膜がうすく，線維生成が弱い。
 - A. 類上皮細胞の浸潤および単球ことに大単球の増殖が弱い。
 - B. 線維芽細胞増殖がすくない。
 - C. 線維間質の酸性多糖類がすくない。
 - D. 肥胖細胞の浸潤がすくない。
2. 結核菌を肺内に注入した局所に広範囲なエシがおこる。
 - A. 初期の滲出性変化が軽度である。
 - B. 結核菌は局所に極めて多数に証明することができる。
3. 無投与群のような広範囲な滲出性および増殖性の混合した変化を呈さず，灌注気管支も閉塞されることがない。
4. エシそのものが無投与群のそれより脆く且つ軟かである。

以上のように ACTH 投与群の肺の病巣は無投与群のそれとかなり異つており ACTH 投与によつて極めて高率に空洞が形成されるのはこのような病巣の特異性に起因すると考えられる。ACTH が組織反応にいろいろの影響をおよぼすことは極めて多数に報告されており，これらの業績を照合して著者の上述の実験成績は以下のように考察されうる。

(A) 著者の実験で ACTH 投与群に類上皮細胞の浸潤および単球増殖の弱いことは、Paff & Stewart¹²⁾ の Cortisone 投与により遊走能のあるすべての細胞の遊走が組織培養で阻止されるという成績および Goldie et al.¹³⁾ の Cortisone によりマウスの腹腔肉腫細胞の増殖が抑制されるという成績などからこれを肯定しうる。

(B) 線維芽細胞増殖がすくないことは、Grossfeld & Ragan¹⁴⁾, Gillette & Buchsbaum¹⁵⁾ および Holden Seegal & Adams¹⁶⁾ の組織培養の業績とよく一致する。

(C) 線維間質の酸性多糖類がすくないことは、Layton¹⁷⁾, Clark & Umbreit¹⁸⁾ 等の組織培養実験で Cortisone が結合織間質の一部をなす Chondroitin sulfate の合成を阻止するという所見に相当しているが、著者の今回の実験では結合織間質の主としてヒアルロン酸からなる酸性多糖類に量的な差異を認めた。

(D) 肥腫細胞が ACTH や Cortisone 投与によつて破壊されるということは Fulton & Maynard¹⁹⁾, Bloom²⁰⁾ および Asboe-Hansen²¹⁾ が報告しており著者の実験でも肥腫細胞の浸潤はすなくなつたが、肥腫細胞が結合線維形成に関係があるという Morrison²²⁾, 服部²³⁾等の成績から ACTH 投与群の増殖性病巣に肥腫細胞の浸潤がすくないことも空洞の被膜が薄くなる一因と考えられる。

また 2. A の ACTH 投与によつて初期の滲出性変化が極めて軽微であることは、ACTH や Cortisone 投与で毛細血管の透過性の増強が抑制されるという Moon & Tershakovec^{21, 25)} の報告 および細胞の遊走を抑制するという Paff & Stewart¹²⁾, Michael & Whorton²⁰⁾, Holden et al.¹⁶⁾ の成績によく一致しており、このことが注入された結核菌の他部への散布を抑制し、注入局所に抑留された多量の菌が旺盛な増殖をしたことも大きなエシ巢形成の一因となつたと考えられる。なお 2. B の ACTH 投与によつて結核菌の生体内での増殖が促進されることは Bacos & Smith²⁷⁾, Wallner et al.²⁹⁾ が報告しており辻²⁹⁾等の実験成績もこれを肯定しており、著者の実験でも ACTH 投与群には無投与群に比してエシ巢内に多数の結核菌を証明した。

また Selye³⁰⁾, Shapiro³¹⁾, Martinez et al.³²⁾ などは ACTH あるいは Cortisone はエシ好発作用があると述べており、その作用の詳細はなお検討を要するが、これらのことがあい関連して ACTH 投与群に局限性の大きなエシ巢が形成されたと考えられる。

以上のように ACTH 投与群の空洞は無投与群のそれに比して被膜がうすくてエシ巢は強固に囲まれていず、またエシ巢が大きく孤立性でかつその周囲の肺組織が比較的健常であることは肺の運動に伴つて軟化融解したエシの排出が容易であることを想像させる。

これに反し ACTH 無投与群ではエシ巢周囲に緻密な

結合織を有する増殖性病変が強いこととエシ巢が比較的小範囲であるために肺の運動にあまり影響されないことが考えられる。しかしながら ACTH 無投与群のエシ巢への灌注気管支は閉塞性気管支炎のために閉塞されていることが多いのに反して ACTH 投与群の灌注気管支は内面が平滑で開放したまま存在することが軟化融解したエシ巢内容の排出を容易にした最も大きな因子であろうと想定される。またエシそのものが ACTH 投与群では無投与群に比して脆くかつ軟かであり、これも空洞形成が容易である一因であろうと思われるが、何故に ACTH 投与群のエシが脆くかつ軟かであるのかは不明である。なお ACTH や Cortisone 投与によりアレルギー反応が抑制されるという文献は枚挙にいとまないが著者の成績では ACTH 投与 1 週後位から気管支側淋巴浮胞の萎縮がみられたのみで今回の実験成績とアレルギーとの関係は全く不明であつた。

つぎに空洞形成の過程を組織化学的に追及したが、今回の実験範囲では僅かに病巣の結合織間質の酸性多糖類主としてヒアルロン酸が ACTH 投与群では無投与群に比して量的にすくないという成績をえたのみでその他は両群の間に特記すべき差異を認めなかつた。エシに陥つた細胞は核濃縮、核崩壊により DNA は次第に低分子化し、DNA も RNA もやがて証明されなくなり均質に PAS 染色で強く染る糖質が多くなる。またエシの周囲にはいろいろの酵素活性が強いことが知られたが、これがエシの軟化崩壊とどのような関係にあるかは今後の研究が必要である。

第 5 章 結 語

家兔に人型結核菌戸田株の生菌 5 mg を皮下感染して感作後、肺内に同じ菌株の 10% ゲラチンあるいは 2% アルギン酸ソーダ菌浮遊液を二次感染した。この場合結核性空洞が約半数に形成されるが、これに ACTH を投与することによりほぼ確実に空洞が形成される。ACTH 投与によつて高率に空洞が形成されることは次の諸点に理由を求めることができると考える。すなわち局所に注射された結核菌は他部へ散布されることがすくなく、貪食された細胞内および組織中で旺盛に増殖し、ACTH のエシ好発作用と相まつて局所に大きなエシ巢を形成し、この大きなエシ巢の周囲には、細胞増殖と線維生成がすくなく、ために緻密に囲まれることがなく、また ACTH 無投与群のエシに比してエシそのものが脆く軟く、エシ巢の周囲の肺組織は比較的健常でありかつ灌注気管支は病巣まで閉塞されることがないために容易に軟化融解し排泄されて空洞を形成する。

なお虚脱処置あるいは性ホルモンまたは副腎皮質ホルモンを併用しても空洞形成率は余り上昇せず、空洞の組織像も非処置対照群のそれと大差を認めない。

稿を終るにのぞみ御指導御校閲を賜った堂野前教授、堀教授に厚く感謝するとともに、種々御援助を与えられた河盛助教授、服部博士に深謝します。

文 献

- 1) 青山敬二: 結核, 2; 495, 1934.
- 2) 武田勝男・新保幸太郎: 結核, 20; 275, 472, 1942.
- 3) Willard B. Soper, Homer L. Sampson & Charles H. Haskins; Am. Rev. Tuberc., 15; 88, 1927.
- 4) Hugh E. Burke: Am. Rev. Tuberc., 32; 343, 382, 1935.
- 5) 日下部英之: 日本医学放射線学会雑誌, 10; 56, 1949.
- 6) 山村雄一・矢坂茂・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之・中村滋・小川弥栄: 結核, 29; 143, 1954.
- 7) 中村滋・小川弥栄・平山稔・高啓一郎・矢坂茂・山村雄一: 結核, 29; 205, 1954.
- 8) 山村雄一・矢坂茂・中村滋・小川弥栄・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之: 結核, 29; 361, 1954.
- 9) 程丁茂: 千葉医学会雑誌, 20; 1498, 1942.
- 10) 田部正孝・程丁茂: 日本病理学会雑誌, 30; 340, 1940.
- 11) Gräff, S.: Ergeb. . Gesamt. Tbk-forsch., 7; 257, 1935.
- 12) Paff, G. H. & R. Steward: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 83; 591, 1953.
- 13) Goldie, H., M. Walker, A. M. Jones & D. E. Ross: Ibid, 85; 573, 1954.
- 14) Grossfeld, H. & C. Ragan: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 86; 69, 1954.
- 15) Gillette, R. R. Buchsbaum: Ibid. 83; 30, 1953.
- 16) Holden, M., B. C. Seegal & L. B. Adams: J. Exper. Med., 98; 551, 1953.
- 17) Layton, L. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76; 596, 1951.
- 18) Clark, I & W. W. Umbreit: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 86; 558, 1954.
- 19) Fulton, G. P. & F. L. Maynard: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 84; 259, 1953.
- 20) Bloom, F.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 79; 651, 1952.
- 21) Asboe-Hansen, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 80; 677, 1952.
- 22) Morrison, T. G.: J. Exper. Med., 96; 107, 1952.
- 23) 服部正次: 結核, 29; 81, 1954.
- 24) Moon, V. H. & G. A. Tershakovec: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 85; 7, 1954.
- 25) Moon, V. H. & G. A. Tershakovec: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 85; 600, 1954.
- 26) Michael, M. & C. M. Whorton: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76; 754, 1951.
- 27) Bacos, J. M. & D. T. Smith: Am. Rev. Tuberc., 67; 201, 1953.
- 28) Wallner, L., J. R. Thompson & M. R. Lichtenstein: Am. Rev. Tuberc., 66; 161, 1952.
- 29) 辻周介・安平公夫・日置辰一朗・渡辺晃雄・田中久勝: 第10回日本結核病学会近畿地方会, 演説.
- 30) Selye, H.: Arch. Derm. u. Syph., 50; 261, 1944.
- 31) Shapiro, R., B. Taylor & M. Taubenhau: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76; 854, 1951.
- 32) Martinez, C., M. B. Visscher. J. T. King & J. T. Bitter: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 80; 81, 1952.