

# 経気道感染によるウサギ肺臓における実験的結核性空洞の形成

(続報) カニューレ法によるウサギ肺臓における  
実験的結核性空洞形成過程の病理組織学的研究

竹 内 弘 之

国立療養所刀根山病院 (院長 渡辺三郎博士)

受 付 昭 和 35 年 3 月 11 日

## 第 1 章 緒 言

前報<sup>1)</sup>において著者らは先に山村ら<sup>2)3)4)</sup>がウサギについて行った実験的結核性空洞の作製法を改良してウサギの肺臓にもつとも自然感染に近い条件においてしかも確実に結核性空洞を作成する「カニューレ法」を考案し報告したが、今回はさらに空洞形成にいたるまでの病巣の経過を病理組織学的に検索して、空洞形成機構を実験的に明らかにする目的で次のような実験を行った。

## 第 2 章 実 験 方 法

### 〔I〕 結核菌によるウサギの感作

動物は体重 2.5 kg 以上のツベルクリン反応陰性の正常ウサギを使用した。動物の感作は前報<sup>1)</sup>において述べた方法に従って行い、ツベルクリン反応を陽性転化せしめた。

### 〔II〕 再感染用菌液の調製法ならびに接種法

再感染用菌液の調製法ならびに接種法は前報<sup>1)</sup>に述べたごとく行った。菌液は牛型結核菌三輪株生菌 1mg(湿量)を流動パラフィン、脱水ラノリン混合液(容量比 3:1) 0.1 ml に浮遊したものをを用いた。上述のごとく感作を行つてツベルクリン反応を確実に陽性転化せしめたウサギおよびツベルクリン反応が確実に陰性の正常ウサギの気管を切開したのち、直径約 1 mm、長さ約 12.5 cm のピニール管を気管内に約 11.5 cm 送入したのち、あらかじめ調製した上述の菌液をピニール管内に徐々に注入した。菌液注入後感作群および非感作群の各ウサギを 12 時間後、24 時間後、48 時間後と空洞形成にいたるまでの期間に順次日をおつて屠殺剖見した。

### 〔III〕 病理組織学的検索法

取り出した肺臓は固定完了後肉眼的観察を行い、さらに 4 μ のパラフィン切片として病理組織学的観察を行った。染色法としては、ヘマトキシリン-エオジン染色、チール・ネールゼン結核菌染色、Bielschowsky 氏鍍銀染色、Mallory 氏染色などを用い、他にメチル緑・ピロニン染色、過ヨード酸シッフ反応も行った。

## 第 3 章 実 験 成 績

### 1. 組織反応の推移

#### a) 感作群

#### 12 時間後

菌液注入後 12 時間ごろにはやや硬い病巣が形成せられている。これは剖面では直径 10 mm 前後、ほぼ円形の灰白色の病巣であり、正常肺組織との境界も鮮明である。

組織学的には強い滲出性の変化が認められる。すなわち、病巣の中心部はかなりの広さ(0.5 mm 直径)にわたり滲出液とともに強い多核白血球の浸潤と充血があり(図 5)、一部の肺胞壁は肥厚している。気管支上皮は浮腫状となり多核白血球浸潤をみる。リンパ球および形質細胞等の小円形細胞は少なく、また定型的な類上皮細胞、巨細胞は認められない。このような烈しい滲出性炎の周囲には、少数の多核白血球と大滲出細胞を伴つた滲出液がみられる。

#### 24 時間後

病巣は肉眼的に増大し、直径 15~20 mm となつている。

組織学的には滲出性炎症部における多核白血球浸潤はさらに増強し(図 6)、また滲出液も増加してほとんど肺胞腔を認めえない程度である。周局炎症の部においても液性滲出が著しくなり、その範囲も 12 時間後にくらべ拡大している。しかし大滲出細胞の増加はあまりみられず、定型的な類上皮細胞および線維の増生も認められない(図 11)。

#### 48 時間後 ~ 72 時間後

中心の滲出性炎のところは一部変性に陥つており、これに接する肺胞壁はかなり肥厚し、類上皮細胞も現われて増殖性病巣の形成が始まる(図 7)。ここには軽度ではあるが好銀線維の新生増殖も認められる。一方、周局炎の部には大滲出細胞が増加していわゆる剝離性肺炎の像を示している(図 8)。病巣中には形質細胞の増加がみられ、また一部の血管は結節性動脈周囲炎様の像を示

しており、高度の気管支炎も認められる。

#### 5日後

増殖性炎症の部には類上皮細胞の増加が著しく定型的な結核病巣となつている(図9, 10)。好銀線維増殖はかなり著明となつているが膠原線維はまだ明瞭に認められない(図12)。

#### 7日後～10日後

7日後には病巣中心部とくに中心部の滲出性炎のところには顕微鏡的小壊死巣が形成されており、10日後にはそれらの小壊死巣が融合してかなり大きな壊死巣を形成しているところもある(図13, 14)。一方増殖性炎症の部には線維芽細胞の出現とともに膠原線維の形成が認められる。10日ごろより周局炎の強い滲出性反応は次第に減弱し、一部の肺胞壁は肥厚し無気肺層を作つているところがある。

#### 15日後～20日後

小壊死巣の融合により病巣中心部には大きな壊死巣が形成されている。しかしこの時期にはなお肉眼的に壊死乾酪巣を明瞭に認めることは少ない。壊死巣と類上皮細胞よりなる肉芽組織との境界には多核白血球浸潤が認められる。20日ごろには類上皮細胞よりなる肉芽組織中には膠原線維がかなり多く認められ、空洞壁としての構造をほぼ完備している。

#### 30日後

以上のごとき経過ののち、30日ごろには空洞が形成せられる。形成せられた空洞の肉眼的分類および性状については前報<sup>1)</sup>で明らかにしたが、ここでは空洞壁の病理組織学的所見について述べる。

空洞壁面は壊死乾酪物質によつて被われている。この壊死乾酪物質中には多核白血球その他の細胞の核碎片が散在し、また断裂した好銀線維も認められる。この壊死乾酪物質につづいて類上皮細胞および小円形細胞よりなる肉芽層(類上皮細胞層)がある。ここには毛細管の新生もかなり認められ、多数の形質細胞が散在しているが多核白血球は少数である。この肉芽層に接して膠原線維よりなる線維性被膜が形成されており、この部分には多くの線維芽細胞を認める。さらにこの線維性被膜の外側には肺胞壁の肥厚を伴つた無気肺層があり周局炎に移行している(図17～20)。

#### b) 非感作群

##### 12時間後

肉眼的には感作群と同様の病巣が形成されている。

組織学的には肺胞壁の軽度の肥厚、充血、中等度の液性滲出と多核白血球浸潤をともなつた滲出性炎症であるが感作群よりは弱い。また感作群に認められたような滲出性の周局炎は全くみられない。

##### 24時間後～48時間後

肺胞壁の肥厚が次第に強くなり、円形細胞の増加、充

血等がみられる。多核白血球は12時間後の病巣とくらべてほとんど増加していないが、病巣中のところどころに新しいリンパ球浸潤の形成が認められる。また48時間後には液性滲出を主とする周局炎の発生がみられる。

#### 3日後～5日後

肺胞壁の肥厚と円形細胞の増加により繁殖性の病変を示していた病巣中心部には3日後ごろより少数の類上皮細胞が現われ、5日後には定型的な類上皮細胞と小円形細胞よりなる増殖性の病巣を形成している。好銀線維の新生増殖はかなり著明であるが膠原線維は認められない。

#### 7日後～10日後

類上皮細胞と小円形細胞(主としてリンパ球)よりなる緻密な病巣を形成しており、多数の新生リンパ球浸潤を認める(図15, 16)。病巣全般に多核白血球は増加しているがその程度は著しくない。

#### 15日後～20日後

10日目ごろに認められた類上皮細胞よりなる病巣中に退行変性を示す部分が15日目ごろより出現し、20日後には融合した大きな壊死巣も認められる。しかし多核白血球浸潤はあまり強くなく、限局性の強い浸潤巣は認められない。

#### 30日後

以上のような経過をとり30日後には漸次病変は増強せられ、少数例に壊死乾酪巣～空洞の形成を認めるが、他の多くのものは壊死巣の点在を認めるのみである。

#### 50日後～60日後

この時期になると感作群とほぼ同様の経過をとり、空洞を形成することが多いが、この事実はすでに前報<sup>1)</sup>において報告したごとくである。また形成せられた空洞は感作群と全く同じ病理組織学的構造を有している。

## 2. 病巣内結核菌の推移

### a) 感作群

菌液注入後12～24時間ごろには小菌塊あるいは単個菌として病巣全体、とくに中心部に多数の結核菌が認められる。菌浮游液の調製に用いた流動パラフィン、脱水ラノリン混合液の小滴中に認められるものは菌塊をなしていることが多く、肺胞壁あるいは細胞間に認められる場合には単個菌のことが多い。この時期には細胞内には結核菌を認めない。

48時間後より組織内の菌数は減少しはじめ、7日目ごろより病巣中心部における菌数の減少が著明となつてくる。さらに10日目ごろより菌数の減少とともに類上皮細胞あるいは類似単核細胞内に抗酸性菌が認められるようになる。しかしながら15～20日後にもなお、きわめて少数の結核菌を病巣内に認める。

### b) 非感作群

菌液注入後12～24時間の所見は感作群とほぼ同様で

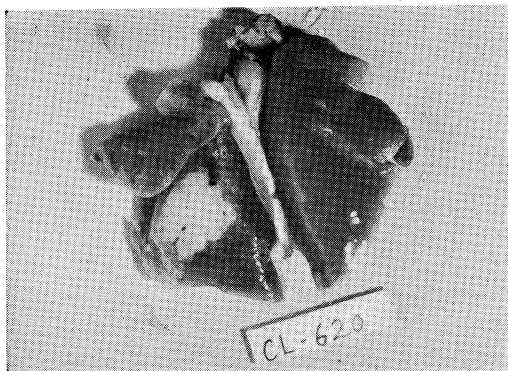


図 1 感作群に二次抗原注入7日後に左下葉背面に形成せられた円形灰白色の病巣

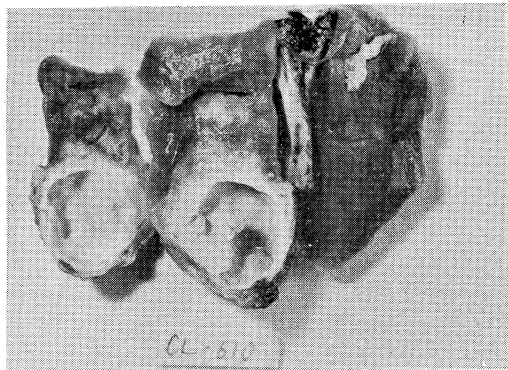


図 2 図 1と同じく感作群に30日後に左下葉背面に形成せられた空洞

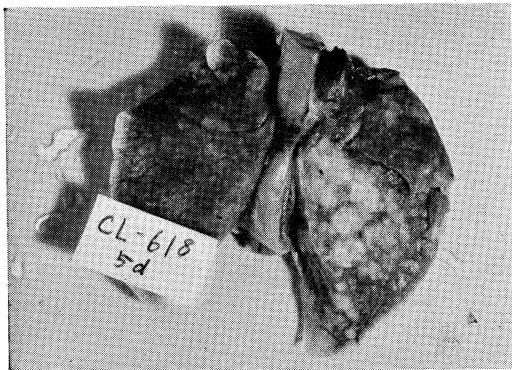


図 3 感作群に二次抗原注入5日後に右下葉背面に病巣が形成せられているが図1のごとく孤立性限局性でなく、小病巣が多数認められる

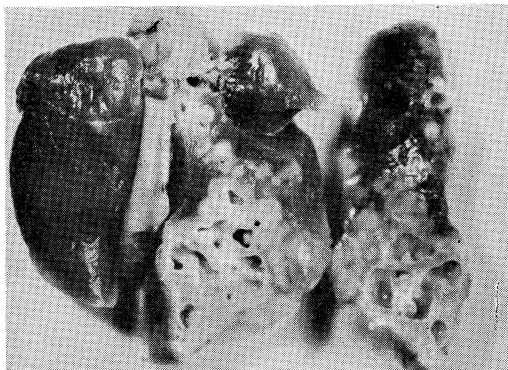


図 4 図3のごとき経過をへて感作群に30日後に右下葉に形成せられた多房性空洞

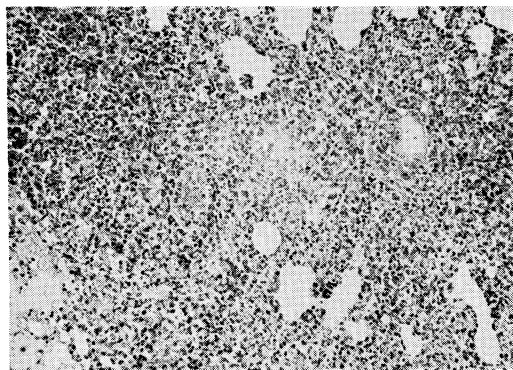


図 5 感作群に二次抗原注入後12時間の組織反応。滲出液とともに多数の多核白血球が認められる (H・E染色)

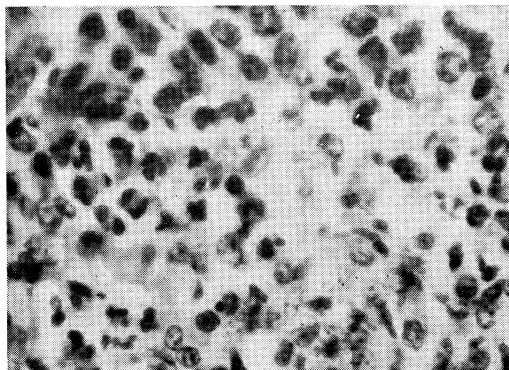


図 6 図5を強拡大したもの

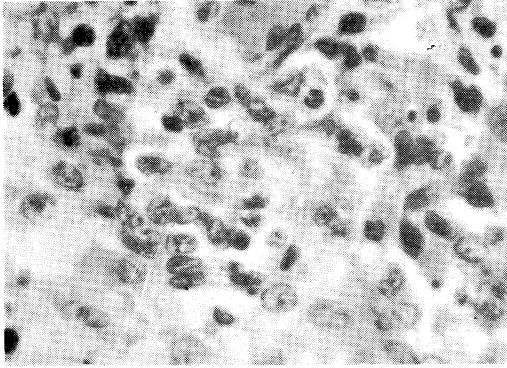


図 7 感作群に二次抗原注入後 48 時間の組織反応。定型的な類上皮細胞が出現している (H・E染色)

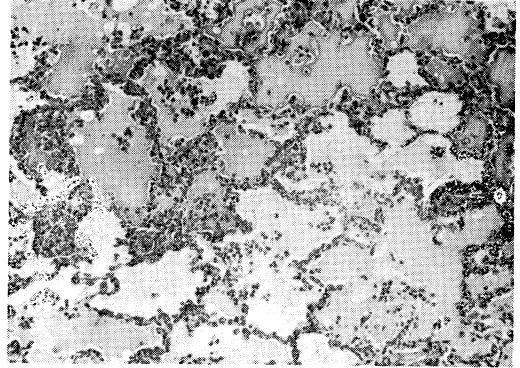


図 8 図 7 の周局炎症部における反応。液性滲出を主とし、少数の多核白血球および大滲出細胞が認められる (H・E染色)

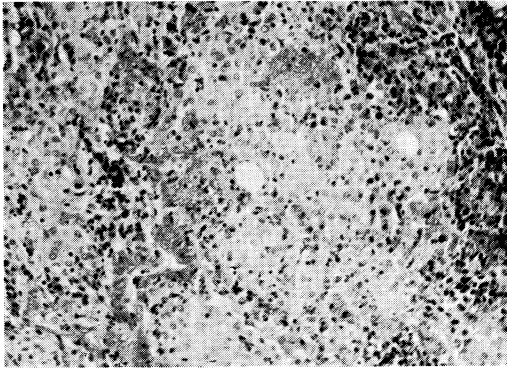


図 9 感作群に二次抗原注入 5 日後の反応。類上皮細胞よりなる病巣で、リンパ球および形質細胞なども認められる (H・E染色)

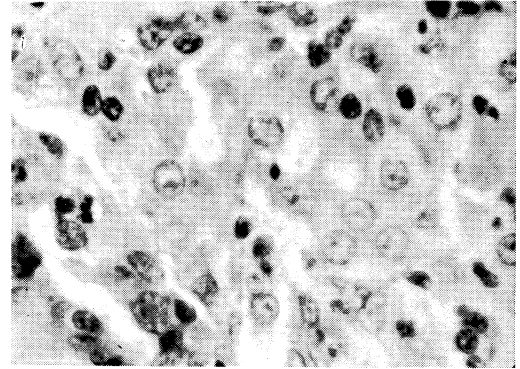


図 10 図 9 を強拡大したもの

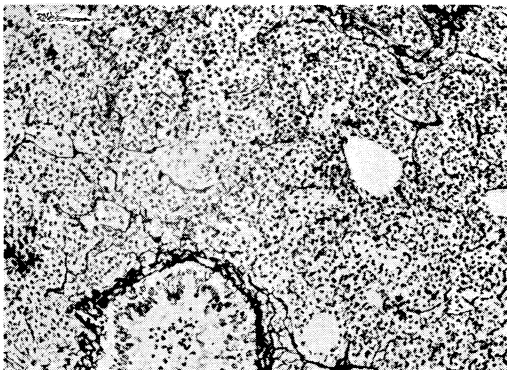


図 11 感作群に二次抗原注入 12 時間後の反応。強い細胞浸潤があるが線維の増殖はまだ全くみられない。滲出細胞はほとんど多核白血球である (鍍銀染色)

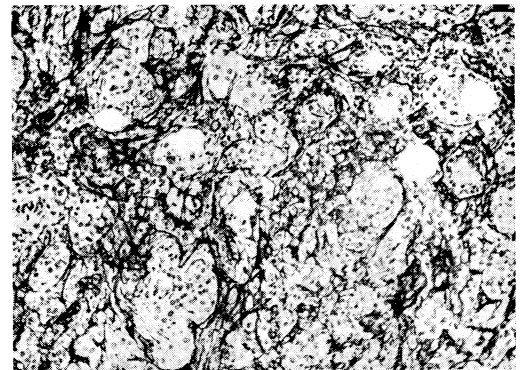


図 12 感作群に二次抗原注入 7 日後の反応。格子線維の増殖が起っている (鍍銀染色)

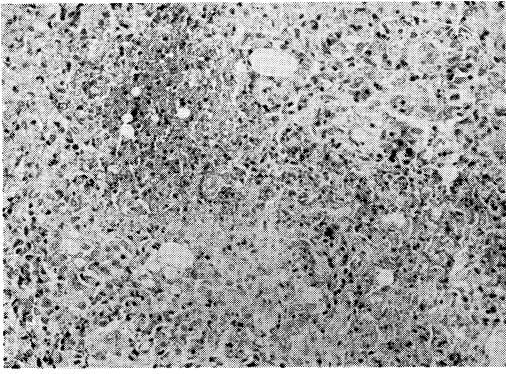


図 13 感作群に二次抗原注入 10 日後の反応、類上皮細胞よりなる病巣中に小壊死巣が形成せられている (H・E 染色)

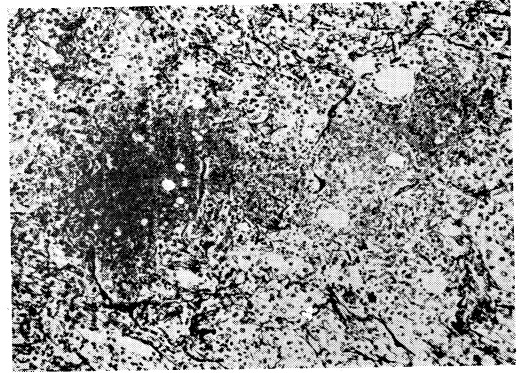


図 14 図13を鍍銀染色したもの

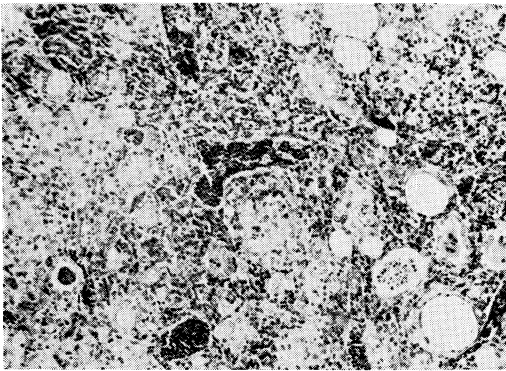


図 15 非感作群に二次抗原注入 10 日後の反応、感作群にくらべてリンパ球が多く、壊死巣も認められない (H・E 染色)

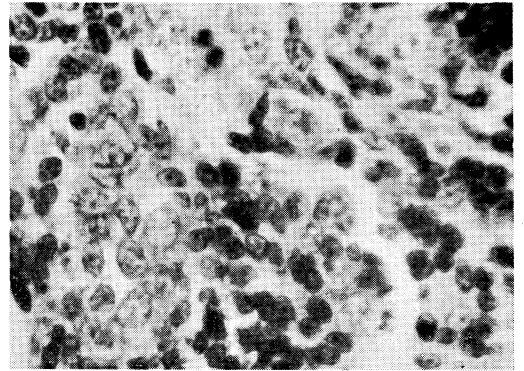


図 16 図15を強拡大したもの

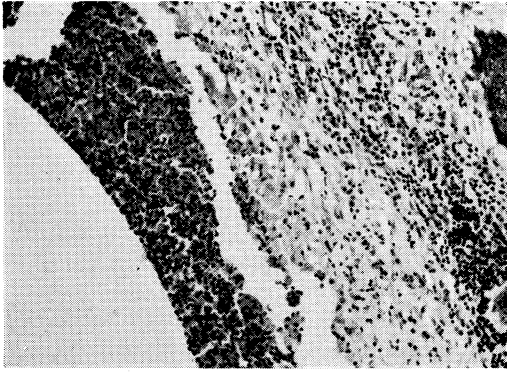


図 17 感作群に二次抗原注入30日後の空洞壁。壁面には多数の細胞の核碎片を含んだ壊死物質があり、ついで類上皮細胞および小円形細胞よりなる肉芽組織がみられる (H・E 染色)

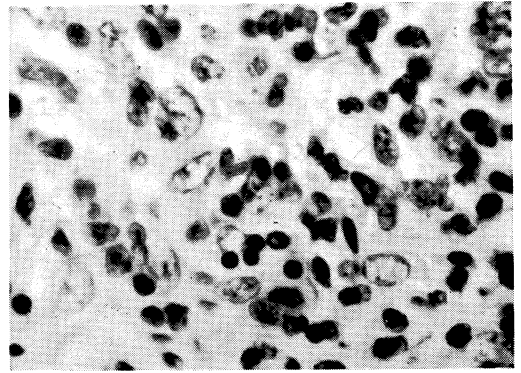


図 18 図17を強拡大したもの (類上皮細胞層)

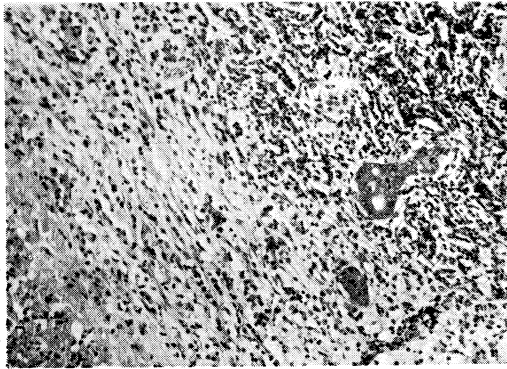


図 19 感作群に二次抗原注入 30 日後に形成せられた空洞壁。  
比較的線維の形成が明瞭である (H・E 染色)

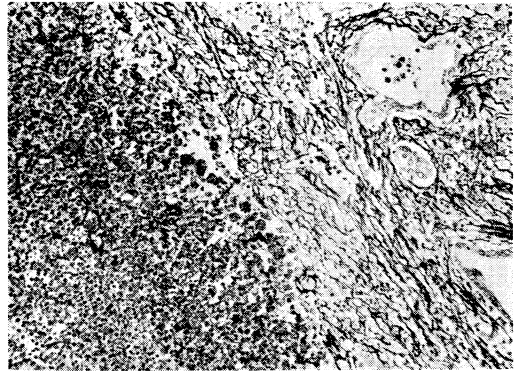


図 20 図19と同じく抗原注入30日後に形成せられた空洞壁。  
空洞壁を構成する格子線維および膠原線維 (鍍銀染色)

ある。以後5日目ごろまでは12~24時間後とほとんど異なる程度の菌が認められ、7日後より菌数の減少が始まる。しかしその減少は著しくなく、10日後にもなお明瞭に多くの抗酸性菌を認める。菌液注入後15~20日ごろになると感作群とほぼ同様ほとんど菌の存在を認めなくなる。

#### 第4章 総括ならびに考案

以上の成績を要約すると感作群と非感作群との間には次のごとき差異が認められる。

感作群では菌液注入後早期より滲出性炎が強く、とくに多核白血球浸潤が著しく、病巣中に壊死巣が発生するのも7~10日後である。一方、非感作群では初期には繁殖性増殖性の変化が強く、滲出性の反応は感作群に比較するとかなり弱い。とくに多核白血球の増加は漸進的であり、壊死巣が認められるのも菌液注入後15日以降である。

他のすべての変化、たとえば膠原線維の増殖、形質細胞の増加等も感作群には早期より強く起つている。

これらの成績は強い滲出性炎の存在が壊死乾酪化~乾酪融解の基をなすことを示すとともに、烈しい滲出性炎の惹起に結核の抗原抗体反応が関与することを考えさせるものである。

注入せられた結核菌は感作群および非感作群ともかなりおそくまで病巣中に認められたが、とくに感作群においては非感作群にくらべて菌減少傾向がかなり強いようである。この事実については結核の抗原抗体反応により惹起せられた強い滲出性炎との間に密接な関係を有しているように思われるが、さらに検討を加えて確定したいと考える。

本実験において行つたカニューレ法による空洞形成過程の経過と肺臓内注射法<sup>5</sup>のそれとを比較した場合、とくに異なる点は見出されない。しかしながら前報<sup>1</sup>においても述べたごとく、カニューレ法を用いた場合には散布巣を作ることが少なく、とくに胸腔における病変の発生をさけることができ(図1, 2), また感染方法も肺臓内直接注射法にくらべて自然感染に近いという優れた点が多いと考えられる。しかしながらときに抗原の散布を認めることもある。このことは経過の観察中にも少数例に認められたもので、抗原注入部位の近くに隣接して米粒大~小豆大の病巣を形成することがある(図3)。前

報<sup>1</sup>においても報告した多房性空洞は、このような病巣がのちに軟化融解し、脱落して空洞となり、抗原注入部位に形成された空洞と融合して生じたものと思われる(図4)。このようなことから多房性空洞の発生が、本法によつて注入せられた抗原が局在性に注入せられるか、あるいはある程度多くの気管支枝に分散して注入せられるかによつて発生するものと考えられる。

#### 第5章 結 論

ウサギを経気道的に「カニューレ法」により感染せしめて空洞形成にいたるまでの期間に病巣の推移ならびに病巣内結核菌の推移を病理組織学的に検索した結果、感作群と非感作群との間に次のごとき差異を認めた。

- 1) 感作群は早期より滲出性炎が著しく強い。
- 2) 非感作群は初期には繁殖性増殖性の病変が強く、病変の進行は一般に感作群に比して7日前後遅延する。
- 3) 病巣内の結核菌は感作群において速やかに減少する傾向がある。

終りに御懇篤なる御校閲と直接御指導を頂いた九州大学教授山村雄一博士に深謝するとともに、御指導と御協力を頂いた中村滋博士、矢坂茂博士に深謝する。また終始御協力を頂いた山口正民、遠藤一男、高啓一郎各学士に感謝する。この研究は厚生省治療研究費によつて行われた。記して謝意を表す。

本論文の要旨は昭和32年11月第16回結核病学会近畿地方会において発表した。

#### 文 献

- 1) 竹内弘之：結核，33：426，昭33。
- 2) 山村雄一・矢坂茂・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之・中村滋・小川彌栄：結核，29：143，昭29。
- 3) 中村滋・小川彌栄・平山稔・高啓一郎・矢坂茂・山村雄一：結核，29：205，昭29。
- 4) 山村雄一・矢坂茂・中村滋・小川彌栄・山口正民・遠藤一男・岩倉弘之：結核，29：361，昭29。
- 5) 山村雄一・中村滋・矢坂茂 共著，結核のアレルギー，医学書院，昭31。