空洞生成に伴う肺病変の推移に関する実験的研究

---とくに主病巣部(空洞)と同周囲肺各部組織の 超微細構造の比較を中心として----

大学院学生 上 田 真 太 郎

日本大学医学部第一内科学教室(指導 萩原忠文教授)

受付昭和37年9月1日

I緒 論

肺空洞の意義についてはいまさら述べるまでもない。 しかしその根底をなす知見の多くは、剖検肺ならびに切 除肺を中心としたものであることは否定できない。常時 呼吸の動態下での生体内空洞は、常に物理的あるいは化 学的変化を受け、寸時も静態下にあるわけではなく、し たがつてその意義解明には多角的な病態生理学的見地よ りの検討を新たに加える必要を痛感する。この意味で、 当教室における「空洞の病態生理」の一連の研究¹¹⁻³¹が 多年にわたつて行なわれている理由がある。著者もその 研究の一環として、微細な病理形態面の 推移を 中心と し、これに対応する2、3の肺組織の化学面との関連性 をも究明しようと企てた。

肺結核症の組織像については、すでに Laennec ある いは Virchow 以来詳細かつ多岐にわたつて究明報告さ れている。また一方実験結核症についてもすでに多くの 業績がある。とくに山村4)によつて画期的に実験結核空 洞が高率に形成され、その成因およびその他が明らかに され、またその病理学的検索も十分行なわれている。し かし空洞生成よりその後長期間にわたつて、その微細構 造を観察したものはほとんどなく、家森5 らあるいは長 石6),7) 一門およびその他によつて、ごく早期より類上皮 細胞形成にいたる時期までが詳細に追求されている程度 である。なお電子顕微鏡像(以下電顕像)によるこれら の長期の推移を観察した報告も全くみられない。この意 味で,著者は山村法に準ずる当教室法で, BCG 死菌 による実験的家兎肺空洞を作成し,その2次抗原肺内注 入直後から530日に及ぶ長期間にわたつて、空洞生成に 伴う経時的推移を、レ線学的、光学顕微鏡(以下光顕) 的および電顕的に追求し、主病巣部(空洞部)のみなら ずその周囲部および対側健常部組織についても同時に検 索し,あわせてこれら各部肺組織の 2,3 の化学的変

化との関連性をも追求し,若干の知見を得たので報告す る。

Ⅱ 実 験 方 法

1. 実験対象

体重 2.0 kg 前後の「ツ」反応陰性健康雄性成熟家兎 (120 匹)を使用した。

2. 実験方法

Table 1 のような山村法に準ずる当教室法で, BCG 死菌の1次抗原を皮下感作用とし, 1回 0.1 ml を5日 間隔で4~5回大腿皮下に注射し, 「ツ」反応陽転後,

Table 1. Experimental Animals and Sensitizing Antigens

- 1. Experimental animals : Negative tuberculin reactor male healthy mature rabbits of about 2.0 Kg weight
- 2. Sensitizing antigens

Antigens Contents	Primary antigen (for subcutaneous sensitization)	Secondary antigen (for intrapulmonary infusion)		
Heat-killed BCG cells	500 <i>mg</i>	500 mg		
Liquid p ara ffin	15 <i>ml</i>	3 ml		
Anhydrous woolfat	10 <i>ml</i>	2 ml		

These are crushed in a mortar and the dosage of an injection is 0.1 ml.

同2次抗原を肺内注入用とし,その0.1 ml を特殊細気 管支カテーテルを介して経気管支的にレ線透視下で,右 下葉気管支内に注入する方法(以下"経気"法)と,直 接経皮的に肺内に穿刺注入する(以下"経皮"法)2つ

Shintaro UEDA (The Ist Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, 30, Oyaguchi-Kami-machi, Itabashi-ku, Tokyo, Japan) : Experimental Studies on Changes in Lung Lesions Following Cavity Formation.—Kekkaku, 37 (12) : 695~707, 1962.

の方法でそれぞれ実験空洞を作成した。さらに対照として Table 2 に掲げた種々の実験を行なつた。

Table 2. Experiments (120 rabbits)

	Subjects 77*		
Ι.			
п.	Other experimental groups		
	1. Pleurisy-produced group	(20)	
	2. Group of rabbits receiving intravenous injections of heat-killed BCG suspension in the ear	(11)	39
	 Intrapulmonary adjuvant infusion group ** 	(3)	
	 Intra-arterial dye infusion group *** 	(5)	
ш.	Control group		4
	Total		120

Complete cavitation was seen in 36 rabbits.

** A 1:1 mixture of liquid paraffin and anhydrous woolfat.

*** Bronchial arterial and pulmonary arterial systems.

3. 観察方法

Fig. 1 のごとく,空洞壁(主病巣部),空洞(主病巣) 周囲部および対側健常肺の各部について以下の諸観察を 行ない,とくにその推移を比較した。

Fig. 1 Regions of Observation (Rabbit lung)



1 : Cavity-wall
 2 : Surrounding region
 3 : Opposite healthy region

レ線学的観察: 2 次抗原注入後 3 時間より最長
 530 日にわたつて観察したが,その間原則として3,5
 7,10,15,20,25,30,40,50,60,80,100,120,
 150,および 200 日の各時期にレ線撮影を行ない,空洞
 生成にいたる過程およびその後の変化を経時的に観察し

た。

(2) 病理形態学的観察:上述の各時期ごとに、レ線撮影後脱血死(股動脈) せしめ、肉眼的ならびに組織学的 に観察し、その一部は Table 3 のように、電顕的に観 察比較した。電顕像は屠殺後前述の各部(Fig. 1)より 細片を取り、ただちに Table 4 のような方法で切片作

Table 3. Number of Cases Observed Electron Microscopically

(44 rabbits)

•	
Experimental groups	Subjects
I. Control	3
 II. Experimental cavitation group Stage I : Pre-cavitation stage 16 Stage II : Early cavitation Stage	33
Ⅲ. Group receiving intravenous injections of heat-killed BCG cell suspension	8
Total	44

成(ときに切片を醋酸ウラン飽和溶液で染色)を行ない 観察撮影した。(なお面出しは荒けずりの切片につい て、キシロールで脱包埋後、ライト染色をほどこし同定 した。)

電顕標本用切片採取後肉眼的に十分肺胸膜面より観察 したのち,型のごとく,10%ホルマリン溶液で固定し た。固定後多数の割面断を加え,主病巣の位置および分 布,さらに空洞では壁および周囲部肺組織ならびに対側 肺をも十分検索した。その後,主病巣部(肺炎巣または 空洞)を中心として,対側健常肺を含めて肺各葉の各部 より切り出しを行ない,型のごとくパラフイン包埋後薄 切し,以下の諸染色(H-E重染色,Van Gieson 膠原 線維染色,Weigert 弾力線維染色,Azan Mallory 染 色,過沃素酸 Schiff 法による多糖類染色)で組織標本 を観察した。

(3) 肺各部組織の化学的観察:一部では各部の肺組織 を採取し,それぞれのホモジネートについて組織呼吸お よび酵素活性 (Warbrug法)⁸⁾と 燐 分 画 (Schnidt-Thanhauser 法)⁹⁾⁻¹⁰⁾ を検索し,病理組織学的変化との 関連性を追求した。

1) Fixation	 i. A 1:1 mixture of 2% OsO4 and phosphoric acid buffer (pH 7.4) ii. A mixture of 2% OsO4 and acetic veronal soda 	2-3 hrs	
2) Dehydration	i. 50% alcohol (ethanol) ii. 70% alcohol (ethanol) iii. 90% alcohol (ethanol) iv. 100% alcohol (ethanol) (Twice)	20 minutes	
3) Embedding	 i. A 1:1 mixture of alcohol and a monomer ii. 100% monomer (twice) iii. Embedded and polymerized in No. 00 gelatine capsule with the monomer 	30 minutes 50° C, for 48 hrs	
4) Slice preparation	 Microtome, JUM-5, Japanese Electronic Industry Co. ii. Porter-Blume microtome Slices were mounted on a mesh after their preparation by the use of the microtomes. 		
5) Photography	Photography was done with a Hitachi HU-10 A electron microscope (accelerated voltage : 75 KV) and a Hitachi HS-6 electron microscope (accelerated voltage : 50 KV).		

Table 4. Procedures of Preparing Specimens for Electron Microscopy

* Either of (i) and (ii) was used for fixation.

** As a monomer, a 7:3 mixture of N-buthyl methacrylate and methyl methacrylate was used and benzoyl peroxide was added at a rate of 1% for catalysis.

*** After a slice was mounted on a mesh, it was stained with an uran acetate-saturated solution for 30 minutes according to need.

Ⅲ実験成績

1. 実験空洞生成経過の分類

従来から当教室の多数の業績に徴し,また著者の実験 からも,実験空洞の生成経過を便宣上,Table 5 のごと く4期に大別して観察した。

Table	5. 0	Classifi	catio	n of	the	Courses
of	Cav	itation	and	the	Num	ber
of Cases Observed						

Course of cavitation	Toțal	Number of		
Stage	Time in days *	of cases	with	
1. Pre-cavitation stage (Stage I)	1~20	27	0	
 Early cavitation stage (Stage ∏) 	20~40	12	8	
3. Completing stage of cavitation (Stage Ⅲ)	40~60	9	7	
4. Stage of secondary changes in the cavity-wall (stage IV)	60~500	28	21	
Total		77	36	

* The number of days after the introduction of the secondary antigen into the lung.

空洞生成前期(I期): 2次抗原肺内注入後より20 日までの期間で、レ線上また肉眼および組織学的にも多 くは空洞の認めがたい時期。

空洞生成初期(Ⅲ期): 注入後 20~40 日の期間で, 新鮮な空洞が生成される時期。

空洞完成期(Ⅲ期): 40~60日の期間で,レ線上なら びに肉眼的に定形的な空洞が観察され,組織学的にも非 特異性肉芽組織が完成される時期。

空洞壁2次変化期(IV期): 60日以降の空洞で,洞壁 その他に種々の修復~治癒的機転が生ずる時期。

もちろんこれらはあくまでも便宣上の大別で,互いに 移行している像もあり,また最後まで空洞生成をみない ものもあるが,以下これらの時期の分類に従って 観察 し,空洞生成の推移を比較した。

2. 空洞生成経過のレ線学的観察

空洞生成前期:2次抗原肺内注入後3日で全例に小豆 ~大豆大,境界不鮮明なびまん性不均等淡陰影(Plate 1-2)を呈し,ときに軽微な肋膜炎併発像も認められ る。5日では該陰影は濃度と範囲を増強し,7~10日 で約2倍に拡大し,濃度および均等性がふえ,周囲との 境界もやや明瞭となる。15~20日で再び陰影中心部の 濃淡と周囲部のびまん性淡陰の限局化傾向とがみられる が,周囲部との境界はなお多くは不鮮明で,ときに陰影 中心部に米粒大の微小透亮像を認めうる。

空洞生成初期:大多数の陰影は濃厚化して,その中央 部に不正類円形,半米粒~米粒大の透亮像を呈し漸次拡 大する (Plate 1-3)。

空洞完成期:該透亮像はほぼ類円形で小指頭〜示指頭 大にいたり、洞壁は薄くなり周囲との境界もかなり明瞭 となる (Plate 1-4)。ときには洞内および周辺部に網状 または索状陰影を呈して多房性空洞となり、空洞梁およ び癒着影を示す。また洞化せず結節状陰影のままで経過 するものもみられる。

空洞壁 2 次変化期: Plate 1-5, 6 のように,周囲と の境界は鮮明で,洞壁および結節状陰影は漸次硬化像を 呈するとともに,壁の菲薄化傾向を共通所見とする。な お空洞完成期以降は大体つぎの4型で推移する。 a型一 洞化せず,濃縮硬化し索状影に終わる。 b型一洞化後ほ ぼ同大で壁の菲薄化と硬化像を示す。 c型一洞化後 に同大で壁のず薄化を硬化像を示す。 c型一洞化後 家次 空洞の縮小と壁の硬化像を示し,さらに索状陰影を呈す る。 d型一洞化後も拡大を続け,壁の超菲薄化を呈しつ つ嚢腫状巨大空洞 (ときに 1 側全肺にも及ぶ)を呈す る。

3. 空洞生成経過に伴う肺各部の肉眼的所見の推移

(1) 主病巣部の肉眼所見

空洞生成前期:ごく早期例では 2 次抗原肺内 注入は "経気法, によつたが, 注入後 3~24 時間の変化は肺葉 の広範囲にあることが共通にみられた。3時間では境界 不鮮明な粟粒大以下の小撒布巣で, 6時間で病巣は増大 し,明らかな巣状肺炎像を呈する。12 時間では個々の 病巣の拡大と癒合が,また 24 時間では肺葉全域性の著 明な巣状肺炎像がみられる。しかし,同時期の "経皮," 注入例では穿刺部に一致する限局性肺炎像を呈する。す でに 24 時間で不規則な樹枝状の境界不鮮明な灰白色類 球形大豆大の肺炎巣もみられ, 2~3 日で該巣は拡大 (豌豆大)し,灰白色調を増強する。その後 7~10 日

(Plate 1-7) で該肺炎巣はさらに拡大し鳩卵大にも及 び,概して周囲肺実質との境界は明瞭である。 15~20 日にいたると肺炎巣は超鶏卵大にまで及び,多くは中心 部の凝固壊死および軟化が認められる。

空洞生成初期: Plate 1-8 のごとく,病巣は著しく拡 大し,ときには1 側肺全域に及ぶ小児手挙大の灰白色硬 度硬なる充実性大結節性病巣にまで増大する。約1/3 は なお本時期で空洞形成をみないが,種々なる程度の軟化 壊死巣を併発している。その他は広範囲の肺炎巣内に麻 実大~鳩卵大の空洞を形成する。空洞形態は類球形で洞 内面は多量の乾酪壊死物質で被われ,洞内に気管支およ び血管が梁状に遺残する場合もある。本期の後半(30~ 40 日)より洞内面の清浄化傾向もみられる。

空洞完成期:2例を除く全例(77.7%)に Plate 1-9 のような小指頭大~超鶏卵大(1葉全域性)の空洞生成 を認める。形態は単房性類球形あるいは多房性で,洞内 面あるいは内腔に多数の梁状の気管支および血管の遺残 のある例もみられる。多くは洞内面にかなり多量の比較 的新鮮な壊死物質を付着する。少数例に肺葉の大部分が 空洞で置換され,肋膜面に著しく緊張性に膨隆し,洞壁 が紙状に菲薄化した囊胞状空洞の場合もあり,肺実質隣 接部でも洞壁は著しく薄く,境界は明瞭で,洞内面も滑 沢である。なお囊胞状空洞例を除いて,一般に空洞周囲 隣接肺組織の肺炎巣が著明である。

空洞壁 2 次変化期:28 匹中 7 匹は Plate 1-10-12 の ように,びまん性肺炎巣を,また 21 匹(75.0%)に空 洞を認めている。空洞非生成例では,肺炎巣は漸次限局 化し,該病巣内の著明な軟化壊死巣は認めがたく,一部 では乾酪化巣の白亜化傾向が特徴的である。空洞の大き さは粟粒~鵞卵大で,多くは類球形で,ときに多房性を 呈する。IV期空洞の特徴は① 多くは経過とともに漸次 縮小する,② 洞周囲肺炎巣も著明に縮小し,周囲肺組 織との境界も明瞭で,洞壁も菲薄化し,空洞壁内乾酪化 巣部に白亜化の出現をみる,③ 洞壁は経過に従い線維 化および硝子化が著明となる,④ 洞内面の清浄化も次 第に促進される,等である。

(2) 主病巣周囲部所見

空洞生成前期: 6~24 時間で軽度の気腫性変化がみ られ, 24 時間以降ではわずかな撒布性小肺炎巣と軽度 の血管充盈および水腫を呈するのみである。

空洞生成初期:主病変部の強度ならびに性状と周囲病 変のそれとの相互関係はとくにないが血管充盈および水 腫と一部例に無気~気腫性変化が併発する。

空洞完成期:一般に血管充盈および水腫が軽微で,約 半数例に中等度の無気性変化を認めた。

空洞壁2次変化期:経時的に特徴ある所見はないが, 小数例に中等度~強度の気腫性変化と軽度~中等度の無 気性変化を認めた。

(3) 対側健常肺所見

空洞生成前期: 3時間~10日までは著変はないが, 15~20日で肺各葉実質内に灰白色の充実性,粟粒大以下 の多数の小結節性病巣が散見される例を認めた。

空洞生成初期:明らかな気腫〜無気性変化はなく,約 半数例にごく軽度の水腫をみたが,多数例に灰白色粟粒 大以下の小結節性病巣が散在性に認められた。

空洞完成期:肉眼的には著変は認めがたい。

空洞壁2次変化期:肉眼的には著変はない。

(4) 肋膜所見

空洞生成前期:主病変部に一致する肋膜は3時間では 表面滑沢で軽度の膨隆を示し,6時間後はごく少量の線 維素析出が認められる程度である。しかし,7日以降で は全例に炎症性滲出物の器質化を伴う中等度~著明な肋 膜炎がみられ,部位によつては線維素線維性癒着を招来

698

する。対側肋膜では数例において 10 日以降に肋膜面に 灰白色扁平な粟粒大以下の多数の散在性結節性病巣が認 められた。

空洞生成初期:主病巣部に一致して,ほぼ全例にごく 軽度のものから線維素線維性癒着を伴う肋膜炎像がみら れた。これらの変化は主病巣部肋膜のみならず病巣周囲 部肋膜への波及例も相当あるが,主病巣部肋膜の変化は 顕著で随伴性肋膜炎像と考えられる。対側肋膜では1期 同様の結節~斑状の病巣を認めるが癒着はない。

空洞完成期:全例に軽度~著明な主病巣に一致する肋 膜炎像がみられ,同時に軽度~中等度の線維性癒着を伴 う例もある。対側肺肋膜では通例著変はない。

空洞壁2次変化期:主病巣部肋膜を中心として一部に 軽度の線維性癒着を伴う軽度〜中等度の陳旧性肋膜炎像 を認めた。対側肋膜ではほとんど変化は認められない。

空洞生成経過に伴う肺各部における組織学的所見の推移

(1) 各部肺組織の一般所見

i) 主病巢部

空洞生成前期: "経気, 例の病変はすでに3時間で細 小気管支炎像とこれに続発したそれ以下の急性胞隔炎像 で、とくに胞隔の肥厚およびいわゆる胞隔細胞の増加が みられ, 胞隔は屈曲蛇行 および 不規則な 癒合を 示して "炎症準備状態"を呈する。肺胞腔には微量の炎性水腫 と少量の細胞滲出がある (Plate 2-1)。その後漸次肺門 末梢の両側に拡大し、12~24 時間後には病巣の癒合 およびびまん性化を呈する。肺胞腔には蛋白含量の多い 炎性水腫、かなり著明な偽好酸球と少数の大滲出細胞を み,類壊死像をも生ずる。肺炎巣内の小血管はかなりの 血管内膜炎像を呈し、病巣周囲胞隔毛細血管は著明な拡 張蛇行と一部に出血を伴う血行停止像をもみる。"経皮" 例では1~2日で肺炎像を呈し,炎性水腫が著明で一部 は肺胞構造が比較的よく保たれ、胞隔弾力線維および小 気管支の変化が軽微で、気管支炎発生は周囲肺炎巣から の続発性病変と考えられる。3日目では病巣内胞隔の粗 化と胞隔内に組織球性と思われる細胞および少数の類上 皮様細胞が増加し、小類壊死巣も出現する。5~7日ご ろでは滲出性炎像はやや消退し、線維芽細胞および組織 球性細胞反応が漸次加わり、胞隔の肥厚癒合像と病変の 縮小および限局化傾向を示す。病変の著明な部では,凝 固壊死巣や偽好酸球滲潤を伴う壊死巣が散在し、一部で は軟化をみる。その後リンパ球、組織球性細胞反応およ び線維芽細胞の増殖が著明となり、比較的大きな凝固壊 死巣も出現する。15~20日では正常肺胞構造は全く消失 し、滲出性病変も減少し、リンパ球および巨細胞を交じ えた類上皮細胞反応の著明なびまん性増殖性肺炎像を呈 する。中心部の乾酪壊死巣は軟化傾向を有し、 "空洞形 成準備状態, を呈する。

空洞生成初期:空洞形成例(66.6%)および非形成例 (33.3%)とも肺胞構造は全く病変で置換されてみられ ない。空洞形成例では洞壁内面は粗造で、新鮮な多量の 乾酪壊死物質で被われる (Plate 2-3)。やや清浄化され た例では線維芽細胞の増殖があり、ところによつては線 維化傾向も相当に著明となる。洞壁外層は偽好酸球が減 少し、リンパ球およびプラスマ細胞を多数伴う類上皮細 胞反応が著明で、部分によつて結節状を示す。これら洞 壁には大小多数の乾酪壊死巣があり、その一部は洞内腔 に連続して空洞の拡大増悪に関連するものと思われる。 また洞壁外層には末梢気管支上皮の増生が著明で、一部 に肺胞上皮の骸子状化生像を示し、該内腔は浮腫液とと もに大滲出細胞、偽好酸球の滲出をみ、大滲出細胞は互 いに融合し, 類上皮細胞への移行像を呈する。空洞非形 成例でも少数の偽好酸球とリンパ球およびプラスマ細胞 等を伴う類上皮細胞反応を主とする増殖機転の強い広範 かつびまん性の肺炎像を呈し、中心部の乾酪壊死巣はさ らに増大し、軟化傾向が著明である。

空洞完成期:定形的空洞(77.8%)が形成され,洞壁 は壊死物質を付しながら清浄化傾向があり,洞壁内面の 壊死物質に大小顆粒状の石灰沈着がみられ,線維性組織 が直接洞壁内面を被う場合もある。清浄化例の多くは扁 平上皮様化生を示す数層の上皮細胞で被われ,一部はと きに洞壁内で増殖を示す細気管支に連絡し,誘導気管支 上皮との間に移行像をみる。洞壁内層は巨細胞を伴う類 上皮細胞とその周囲にリンパ球,プラスマ細胞および線 維細胞の増殖と一部に線維化傾向を呈する。洞壁外層に は肺胞上皮の骸子状化生像と細気管支上皮の増生像があ り,胞隔は種々の炎性細胞反応を伴う肥厚を呈する。空 洞非形成例でも乾酪化が著明で多くは軟化崩壊の傾向を 示し,壊死巣周辺部は類上皮細胞とともにリンパ球を混 じえた結合織反応が強い。

空洞壁2次変化期:この時期では空洞形成例(75.0 %)および非形成例(25.0%)とも非特異的変化(修復 ~ 治癒的) が顕著となる。すなわち洞内面は清浄化され (Plate 2-4), 顆粒状石灰沈着の著明な少量の乾酪壊死 物質で、また多数の巨細胞を伴う類上皮細胞および硝子 化した線維性結合織で被われる部もある。洞内層には大 小の壊死巣とその周囲に類上皮細胞を主とするびまん性 増殖性炎像があり,類上皮細胞は腫大膨化し,各細胞間 結合および細胞質と核との解離が壁中心部ほど強度であ る。洞壁外層は肺胞上皮の骸子状化生像が著明で、誘導 気管支上皮は扁平上皮様化生像を呈する。100 日以降で は病巣の拡大傾向は全く消夫し、修復~治癒傾向が経時 的に顕著となる。すなわち病巣部と周囲部との境界も明 瞭で、壁全体も薄く、洞内面は著明な白亜化を示す少量 の壊死物質、一部は著明な硝子化を伴う結合織および一 部は扁平上皮様化生を示す気管支上皮で被われ、細胞反

応および新生毛細血管は著減し,顕著な白亜化像と硝子 化を伴う結合織の境界明瞭な被膜形成が特徴的で,該部 には軽度~中等度のリンパ球浸潤と変性類上皮細胞をみ る(Plate 2-5)。この線維化傾向は周囲肺組織にも及 ぶ。非形成例でも軟化を示す乾酪化巣は大小顆粒状の石 灰沈着を伴い,該病巣間には線維化傾向とびまん性増殖 性肺炎像をみ,漸次白亜化と硝子化による被包化で周囲 組織との境界は明確となり,肺線維症の像を呈する。こ の時期にはとくに壊死巣内に円形の物質欠損部(顕微鏡 的小空洞)が散見される。その内面は非定形的な巨細胞 ~扁平化を示す類上皮細胞で被われ,また該内面に偽好 酸球の排列する部もある。類上皮細胞は細胞結合の解離 と,該間隙への膠原線維の侵入増殖で線維間に散在し, 腫大・膨化・萎縮・解離傾向を増し,硝子化を伴う線維 間に崩壊吸収消失される。

ii) 主病巣周囲部所見

空洞生成前期:主病巣部に隣接して散在性に気腫性お よび無気性変化と炎性水腫がみられ,主病巣部の推移と ともに変化する。概して無気性病変がやや強く,同時に 急性間質性肺炎を併発して胞隔の膨化・肥厚・接着・融 合および3日ころより偽好酸球を伴つた小結節性病変が 形成され,ときには中心部に小壊死巣を形成する (Plate 2-6)。ごく早期にも中心部に類上皮細胞を伴う結節形成 のものがある。該部は主病巣部に比して炎性水腫が軽微 で,滲出細胞も少なく増殖性炎の形態を示す。

空洞生成初期:気腫性および無気性病変とともに胞隔 肥厚を伴う間質性炎が主病巣部より不規則な樹枝状をな して周囲部に拡がり,あるいは散在性小結節性病巣を形 成する。その他炎性水腫は軽微で著しい滲出物はない。

空洞完成期:リンパ球を主とした類上皮細胞反応より なるびまん性肉芽反応とともに,一部残存した肺胞上皮 の骸子状化生像および末梢気管支上皮の増生が認められ る。小結節性病巣はその数と大きさを減じ,不規則形の ものが多く,該巣周辺部に線維化傾向も加わつて吸収像 もみられる。

空洞壁2次変化期:全く無変化の例もあるが,無気性 変化に代わつて漸次気腫性変化が増強し,胞隔は伸展し て細くなり,断裂部では針状あるいは棍棒状を呈し,そ の断端は Patchy-fibrosis をなす。無気肺部では胞隔の 水腫状膨化,癒合および線維性肥厚を呈する。びまん性 肺炎部では類上皮細胞は萎縮変性し,一部では硝子化を 伴った線維化も生ずる。小結節病巣は著減し,類上皮細 胞は萎縮変性像が著明で,ときには石灰化像あるいは線 維化像もみられる。

iii) 対側健常肺所見

全期を通じて主病巣周囲部と全く同様に経過する。す なわち胞隔の肥厚および癒合を伴うびまん性肺炎巣~散 在性小結節病巣形成と該周辺部肺胞腔に軽度の滲出液お よび大滲出細胞の滲出を認め、漸次その程度を減じて吸 収消失し、一部の胞隔に硝子化を伴う線維化が残る。

以上の各期にわたる各部肺組織の推移像を模式化する と Fig. 2 のごとくである。

Fig. 2 Classification of Stages of Experimental Cavitation and a Schema of Histological Changes in Cavitation



(a) Stage I : Pre-cavitation Stage (1-20 days)







(b) Stage II : Early Stage of Cavitation (20-40 days)





(c) Stage Ⅲ: Completing Stage of Cavitation (40-60 days)



(d) Stage IV : Stage of Secondary Changes in the Cavity-wall (60-days and over)

Note :	Ma,	Exsudative-lesion	并	Tubercle
	柞	Atelectasis	0	Cavity-wall
	#	Pneumatosis	14	Fibrosis
	0	Productive lesion	12	Calcification
	AND IN	Necrosis		

(2) 肺血管系の変化

空洞生成前期:主病巣部はごく初期より胞隔毛細血管 および肺小血管は拡張・蛇行・炎性充血を示し、やがて 内膜肥厚,内膜炎~閉塞性内膜炎を生ずる(Plate 2-2)。 その内膜炎像は壊死巣周辺部~壊死巣部に流入する血管 に強い。ときには全血管炎~血管周囲炎とともに Elastofibrosis を伴った血管退縮像をみる。周囲部では概して 拡張し充血が強く,対側肺でも拡張傾向を示し,とくに 結節性病巣部では減少消失する。

空洞生成初期:洞壁内層は毛細血管の減少消失と小血 管の内膜炎~閉塞性内膜炎像が著明で,さらに血管壁~ 周囲に及ぶ全血管炎像を呈し,多くは壁弾力線維の断裂 消失~Elastofibrosis を示す。洞壁外層では拡張・屈曲 ・蛇行像を呈する。周囲部は一般に拡張を,一部に軽度 の弾力線維増生を伴う狭小化をみ,とくに強い無気肺部 では前毛細血管部の壁弾力線維増生が目立ち,屈曲,蛇 行および内腔の閉塞傾向をみる。対側肺は全般に拡張傾 向のみである。

空洞完成期:一部に新生毛細血管もみられるが、変化 はさらに著明で、洞壁外層の無気部では Elastosis が著 明で、内陸の拡張〜狭小化と蛇行をみる。気管支動脈で は壁肥厚、内膜の Elastofibrosis および内弾力板の屈 曲分裂を呈する。周囲部および対側肺ではII 期と大差は ない。空洞梁内血管では内膜肥厚、弾力線維増生および 内弾力板の屈曲分裂を示す。

空洞壁2次変化期:洞壁では既存の肺血管はほとんど 破壊消失し,多数の新生小血管がみられる。残存した血 管では壁弾力線維の断裂消失と内膜の線維性肥厚を伴う 種々の変性像を呈し,洞壁外層~主病巣周囲部では内腔 の拡張傾向を示す。洞壁侵入の小血管は侵入部を境とし て,壁弾力線維は完全に消失,閉塞性内膜炎像を呈し, 血行も遮絶する。その後,洞壁の修復像とともに新生血 管は減少消失し,周囲部および対側肺の拡張傾向も漸次 軽減する。

(3) 気管支系

空洞生成前期:主病変部では種々の程度の気管支炎像 とともに中等大~末梢気管支の軽度の内腔拡張と内腔に 炎性滲出物をみる。気管支上皮細胞は背高で増生の傾向 があり,漸次変性像を呈する。病変の増強とともに内腔 は炎性滲出物で閉塞し,気管支壁に類上皮細胞結節をみ るものもある。壊死巣隣接の小気管支では壁の完全な壊 死性欠損を生じ,誘導気管支となる。周囲部および対側 肺では軽度の拡張蛇行と上皮の萎縮を呈する。

空洞生成初期:誘導気管支がみられ,その上皮は増生 傾向とともに変性像が強く,末梢気管支上皮の腺様増殖 と肺胞上皮の骸子状化を呈する。非洞化例では屈曲蛇行 および細気管支の拡張をみる。周囲部では屈曲蛇行と末 梢気管支上皮の増生あるいは扁平化ないし背高の傾向を みるが,対側肺では特別な変化はない。

空洞完成期:大体Ⅱ期の所見のほかに細気管支上皮の 増生像がかなり著明で,また異形的増殖を示す部もあ る。

空洞壁2次変化期:さらに経過とともに拡張傾向およ び屈曲蛇行を示す。誘導気管支は該上皮の解離変性と一 部は扁平上皮様化生像を呈して洞内面を被う。周囲部末 梢気管支は拡張気味で,上皮は菲薄扁平化を呈し,対側 肺では著変はない。全般に炎症が消退するにつれて変化 も消失する。

(4) 肋膜系の変化

主病巣部に一致してごく軽度の随伴性肋膜炎があり, ときには軽度の線維素析出と乾酪壊死巣を呈し,その後 被包化され,類上皮細胞反応を主とする被包性肋膜炎 を,さらには白亜化とともに硝子化を伴う厚い線維性被 膜で被包される。対側肺肋膜にはときに小結節病巣をみ るが,同様線維化~吸収像を示す。

空洞生成経過に伴う肺各部組織の超微細構造の推
 移

電顕観察総数は 44 匹で,出現細胞群は家森の分類⁵¹ 法によつた。

空洞生成前期:主病巣中心部では2次抗原注入後,ご く早期(3時間)より炎性水腫性変化を呈す。小型肺胞上 皮細胞(以下AEC)ことに菲薄延長した細胞質で,該 部の Pinocytosis の亢進と細胞内炎性水腫として不鮮明 化および浮腫状膨化,また逆に濃縮,萎縮断裂,基底膜 よりの剝離,空胞形成像等を認め,肺胞腔 (Plate 3-1) では滲出液の出現と線維素析出がみられ、基底膜は浮腫 状膨化と不鮮明化(幅の増大・断裂)を呈する。毛細血 管内皮細胞の Pinocytosis の亢進, 浮腫状膨化(低電子 濃度化),空胞形成および基底膜よりの剝離像をみるが, 内皮細胞相互の接合部の解離像は明らかでない。好中球 の毛細血管内外(胞隔内)への集簇と一部肺胞腔への滲 出を液状成分とともに認め、またリンパ球様細胞と幼若 型食細胞の増殖と、さらに成熟型および噴食型食細胞を 認める。注入後 5日では食細胞間に線維芽細胞 (Plate 3-2), プラスマ細胞(以下PC)の出現と毛細管内皮細 胞の腫大膨化による管腔の狭小化~閉塞を呈し、同時に 滲出細胞群は著明な変性, 壊死像〔低電子濃度化-浮腫 状膨化, Mitochondria(以下 Mit)の濃縮・膨化・空胞 化ーと高電子濃度化ー濃縮不鮮明化・細片化ー〕が現わ れる。7~10 日ころには類上皮細胞(以下EPC)(第 1類)~ 噴食型食細胞(消化型)が出現しはじめ, 10~15 日で著明となり、同時に PC も増加する。初期の PC は特異的な層板状の粗面小胞体(以下RER)も発達悪 く,また RER で作られる腔も著明ではない。

主病巣周囲部では同様に血管内皮細胞は浮腫状膨化, 腫大を伴う低電子濃度化と萎縮扁平化を呈し,基底膜お よび小型 AEC も軽度の浮腫状膨化を示し,大型AE Cでは Osmiophylic body (以下OB)の増加傾向と破 壊像がみられる。胞隔内にはリンパ球様細胞〜幼若食細 胞の軽度の増加と,毛細血管周囲に幼若 PC が出現す る。

空洞生成初期:空洞壁内層部では細胞の変性破壊像が

著明で, 高~低電子濃度化を示し, 浮腫状膨化, 粗化, Organella の減少, Mit の不鮮明化, 濃縮および空胞 化、さらに滑面小胞体(以下SER)の拡大による空胞 形成から細胞膜の離断消夫,裸核化 (Plate 3-3) と, 高電子濃度化を伴つた細胞内部に高電子濃度性特殊空胞 が出現する。なお喰食型食細胞も多数存在し EPC 化 の前段階で 壊死に 陥る 様子 である。空洞壁外層部では **EPC**(第1類・第2類)(Plate 3-4)が著明に出現し そのほか成熟型~喰食型食細胞および PC が多数みら れる。ときに EPC 間に高電子濃度性変性細胞,線維 芽細胞質の菲薄延長部および膠原線維の存在とともに中 等度電子濃度の均等無構造物質がみられる。 AEC の いわゆる骸子状化を示す部では OB の少ない大型AE Cがやや低電子濃度化して存在する。空洞周囲部では小 型 AEC に空胞形成, 軽度の滲出現象および膨化を伴 った低電子濃度化 (さらに Organella の減少・水腫性 大空胞形成)と基底膜の不鮮明化および膨化をみる。毛 細管内皮細胞は水腫性巨大空胞形成および基底膜よりの 剝離, 著明な Pinocytosis と Mit の膨化を示す。さら に内皮細胞の浮腫状態化および腫大による内腔の狭小化 と一部内皮細胞の菲薄化と剝離消失をみる。該部の弾力 線維は膨化し、また増加した胞隔内幼若(食)細胞はⅠ 期とほぼ同様種々の形態を示す。

空洞完成期:洞壁内層部はⅡ期とほぼ同様の破壊像を 示すが、その程度は著明である。変性(淡明化、Mit の 膨化による空胞形成, SER による空胞形成と細胞周 辺部の粗化および細胞膜の消失) した EPC は特殊空 胞を形成する高電子濃度の濃縮化された細胞(EPCの 変性像) で包囲される (Plate 3-5)。この特殊空胞の内 壁を形成する物質は高電子濃度性均等無構造物で、細胞 の変性度を増すに従い、漸次その沈着を増強する傾向に ある。この沈着のもととなる空胞は2重膜構造等その種 々なる移行像より Mit の拡大変化したもののようであ る。また一部では特殊小体5)類似の大型特殊顆粒の内容 が細胞の変性によつて融解消失したと考えられる像を呈 した。洞壁外層部では EPC は概して電子濃度を増加 し、さらに隣接細胞との結合は、相互に密生した細胞膜 の索状突起の嵌入・てんらくにより密となり、細胞内 Organella の発達も良好で,微細化し, Mit は細胞質全 般に多数みられ異型性も強い。基質顆粒(RNP顆粒) は著増し、小胞体系では微小円形 SER が全般にわた り増加するが、RER は胞体辺縁部に 索状に 群在する 傾向がある (Plate 3-6)。洞壁内層部に近づくに従い電 子濃度は上昇し、細胞間結合は粗となり、細胞外形質お よび細胞膜も不鮮明化する。なお空洞形成とともに前記 の大型特殊顆粒を有する細胞が出現し、解離した細胞間 には膠原線維の増生が顕著で、解離しない細胞間にもそ の周辺より線維芽細胞質の延長部が膠原線維を伴つて侵

入する。洞壁外層部にはリンパ球、幼若型および成熟型 食細胞と PC の増殖が著明である。PC には、ときに は RER で形成された腔を顕著に拡大し、該内部に中 等度電子濃度の均等微細無構造の物質を満たす。ときに その腔の拡大が著明で、内容物を入れない機能終了状態 のものもみられ、概してⅡ期より腔の拡大と内容物の 蓄積が著明である。噴食型食細胞内には高電子濃度性の 約 0.5~1.5 μ に及ぶ大型類円形特殊顆粒を有するもの がある。空洞周囲部では大型 AEC と PC の増殖が 比較的著明である。胞隔内食細胞の増加は軽度で滲出性 変化はかなり消退するが、主病巣隣接部ではなお中等度 に存し、毛細管内皮細胞の腫大、Pinocytosis および肺 胞腔内炎性水腫もみられる。この浮腫液内には大型AE C と同様の OB が単独に存在し、またA型特殊小体類 似物があり、OB がこの小体より生じ うるこ とが推定 される。

空洞壁2次変化期:空洞内層部の壊死性変化は著明 で,病巣内の膠原線維増生が顕著で細胞成分に乏しく, 破壊した細胞および細胞間基質はかなり硬い感じを与え る (Plate 3-7)。各種細胞は 濃縮ま たは 膨化状態 を呈 し、線維間の均等無構造物質の中に島嶼状に散在する。 血管系も同様に孤立化し、その内皮細胞は萎縮高電子濃 度化のものが多い。空洞壁外層部ではEPC(第1・2 類) は次第に数を減じ, 成熟型~喰食型食細胞ことに前 述の大型類円形特殊顆粒を数コ~ 10 数コ有する異型の ものが出現増加する。本顆粒は2重膜構造物でとり囲ま れ,高電子濃度性均等無構造物質で,おそらく Mit 内 の物質蓄積と解せられる。これらの細胞間には膠原線維 および線維(芽)細胞が著明である。PC も多く,その RER による腔は 著明に 拡大し、内容充実性のもの、 濃縮萎縮のものおよび RER が網状構造を示す非定形 型が増加し、全般的な細胞の異型性とともに抗体量と抗 原量との不均衡性を暗示している。細胞は概して電子密 度の上昇 (濃縮および萎縮) と低下 (浮腫状膨化) を示 し,変性過程と思われるものが多い。膠原線維も腫大膨 化の傾向を示し,周期性を失い均等無構造化し各原線維 は融合状態を呈するにいたる (Plate 3-8)。石灰沈着の 様相は明白でない。空洞周囲部では、胞隔はほぼ膠原線 維で置換され (Plate 3-9), 毛細血管も内皮細胞の腫大 で狭小化~閉塞し、その細胞間には膠原線維が基底膜よ り侵入して器質化の像を呈する。小型 AEC はやや背 高でその延長した細胞質も増厚し,ときに細胞質に軽度 の空胞を形成する。毛細管内皮細胞は一般に核の部分が 内腔に突出し、血管腔を狭小化している。胞隔内にはと きに PC あるいは幼若型食細胞の軽度増殖と浮腫状変 化の部もみられる。

6. 組織の化学的変化との関係

上述のような形態学的推移を示す肺組織が、はたして

化学的にはいかなる状況であるかを共同研究者西沢⁹⁾ お よび有山⁸⁾の成績(各部肺組織の燐分画および酸素消費 量,2,3の酵素活性)と対比した。

(1) 各部肺組織の燐分画との関係

酸可溶性燐は空洞生成前期~初期で主病巣部(空洞), 空洞壁,洞周囲および対側肺健常部の各部組織とも著差 はなく,空洞完成期以降では空洞壁部で著増し,さらに 2次変化期で増加するが対側肺では変化はない。また燐 脂質は2次抗原注入後主病巣(空洞壁)部で減少傾向を 示し,全経過で,対側肺>周囲部>主病巣(空洞)部の 順に減少するが対側肺での変動は少ない。DNA は空 洞生成初期の乾酪物質にやや増量し,経過とともに漸減 する。その他の各部では空洞壁2次変化期に,やや減少 する以外著変はない。 RNA は空洞生成前期に各部と も減少するが,空洞生成初期で空洞周囲部が正常値に回 復する以外,各部とも経時的推移につれて減少し,こと に乾酪物質および空洞壁部で著減する。

(2) 組織呼吸および酵素活性との関係

組織呼吸では Fig. 3 のごとく,空洞生成前期では対 照に比して各部ともやや上昇し,空洞生成初期にはさら





に上昇し、とくに空洞周囲部の亢進が著明で、空洞完成 期には各部とも最高で、空洞壁と空洞周囲部の亢進が著 明となる。空洞壁2次変化期にいたると、各部とも下降 の傾向を示し、空洞壁>空洞周囲部>対側肺の順とな る。また空洞生成初期~完成期の Succinic Dehydrogenase 活性は、Fig. 4 のごとく空洞壁でもつとも増強 し、つぎに空洞周囲部でも増強する。対側肺は対照に比 して有意の差を認めない。

以上の各部肺組織の化学的変化と組織形態学的変化と の関連性についてはさらに追求している。





Ⅳ 総括ならびに考案

実験結核性肺空洞に関する報告4)11)~19) はきわめて多 い。しかし,抗原感作の初期より空洞の生成時, さらに その後の長期にわたる推移を経時的に観察し、しかも同 時に主病巣部(空洞)のみならず、周囲部および健常部 その他の各組織の変化を比較検討した報告はほとんどな い。かつそれらの推移をレ線学的、化学的ならびに病理 形態的ことに電顕像を中心として、同時多角的に観察し た報告は全くない。著者はこの点を究明すべく、BCG 死菌による実験家兎空洞を対象として,抗原注入後 530 日の長期に及んでその推移を観察した。まず2次抗原肺 内注入後 1~20 日を空洞生成前期(I期),同 20~40 日を空洞生成初期(Ⅱ期), 同 40~60 日を空洞完成期 (Ⅲ期)およびそれ以降を空洞壁2次変化期(Ⅳ期)の ごとく,推移像の観察の便宣上4期に大別して検討を加 えた。もちろんこれらの時期の分類には批判の余地が多 々あり、必ずしも妥当な分類とは考えていないが以下こ れらの4期の比較を中心として考察を加えてみたい。

レ線学的経過は従来の報告^[2]20]21] と大差はなく, 2 次抗原肺内注入後3日で異常影を呈し、漸次増大して微 小透亮像を形成後さらに拡大し、3期でほぼ定形的空洞 を認めることが多い。その後は推移とともに治癒的変化 も認められ、4型に別かれて推移し、肉眼的所見とはほ ぼ一致するが、組織学的にはすでに3時間で炎性水腫を 伴う急性胞隔炎像で始まり^{11]},巣状肺炎像を経て、漸次 EPC を主とする増殖性炎と中心部に壊死が発現する。 この EPC には従来より諸説があり、 組織球説^{5)11]} ²²¹²⁹⁾と単球説^{61730)~331}とが主なるものであるが、最 近では電顕学的見地5)34) より前者とする立場が有力 である。著者の実験でも 3 時間で 細胞内外で Pinocytosis を主とする水腫性変化35)~38) とともに胞隔内に幼 若リンパ球様細胞が出現し、漸次胞隔内に幼若型、成熟 型, 噴食型食細胞を経て EPC の形成される推移像が 観察された。急激なアレルギー反応に基づく強い血流障 害が主因と思われる11)19)39)~40) 大小の乾酪壊死巣は偽 好酸球19)39)41)~44) (本細胞の 関 与 は もつとも 重要視さ れている)を伴う軟化傾向を示す。ときには偽好酸球と 無縁の小壊死巣(閉塞性血管炎による貧血性壊死,さら に微小壊死巣では喰食細胞の過噴食による自滅消失)が みられ,それら壊死軟化の発生にはその他の複雑な機序 も十分に関与しているものと思われる。抗原注入部周囲 および対側肺にみられた小結節性病巣は、おそらく少量 の病原の血行性撒布11)19)44)45) に由来したものと考えら れ, またときには 2 次抗原肺内注入後ごく早期に同様 の EPC 結節が形成されるが, EPC の成熟度と電 顕上定形的 EPC の発現に要する時間とを考慮して判 断すると,1次感作中の抗原の血行撒布に基づくものと 推定される。これらの所見はもちろん肉眼的にも、また レ線学的にも全く変化像としては現われないが人体にお いても十分その発来が予想される点であり、またBCG 死菌で形成される粟粒結節の成因とも関連して興味深い 事実であろうと考え、後日究明する予定である。血管系 では主病巣部は著明な血管内膜炎像を呈し、周囲部では 拡張気味で充血が強く、これらの事実も青木19)あるいは 中島21)の合成樹脂鋳型標本の所見とよく一致し,該部組 織の血行動態とくに気管支動脈系と病巣との関連を如実 に示すものと考えられる。Ⅱ期ではすでに肉眼的にもレ 線学的にも空洞を認知しうることが多いが、組織学的に は洞壁内層に小壊死巣が散在し、これはまた洞の拡大に 有力な一役を演ずると思われる。外層部は主にEPC層 で形成され, 脱水素酵素反応19146)の亢進と一致する。 Ⅲ期では定形的な空洞が成立し、周辺部では結合織反応 を伴つた増殖性反応が著明である。この時期とⅡ期に, 空洞周囲組織の O₂ 消費量およびコハク酸脱水素酵素活 性が全経過中もつとも上昇することは、空洞の生成に洞 周囲組織の化学的変化が著明であることを示し、その組 織像とめわせ考えると種々の事実を示唆するものと考え られ、教室ではこれらについて検討を加えている。移行 像より Mit の変化または特殊顆粒の内容の融解消失に よると推定される特殊空胞形成の変性 EPC47)~53) が多 くみられる。洞壁外層部は成熟型の EPC と同細胞間 に線維芽細胞と膠原線維を認め、これはいわゆる格子線 維の増生に関係54)~57)し、青木19)の所見および電顕像よ り, EPC 間に延びた線維芽細胞がおそらく細胞外性 に産生した膠原線維と思われるが、もちろん従来より云 われている EPC との関係を積極的に云々する所見は 得られず、これら両細胞、細胞外の液状性分およびその 他の因子(物理的・化学的反応)等が複雑に組み合わさ れて生ずるものと思われ、さらに検索を続けている。ま た P C^{58)~64)} およびリンパ球反応も著明で, Mit 由来と 思われる 大型特殊顆粒47164) のある 異形型食細胞が出現 し、線維芽細胞増殖と平行することは意味深いように思 われる。IV期の末期では一般に治癒傾向が著明である。 またその随伴現象として乾酪物質中に顆粒状の石灰沈着 がみられ、その早期生成例ではすでに 40 日前後に発現 し、Lübeck 事件19)で報告されたものとほぼ同時期であ る。線維の硝子化は種々の説 19)67) があるが, 電顕上膠 原線維は腫大膨化し、周期性を失い均等無構造化ととも に融合状態を示す結果と考えられるが、その詳細な点に 関しては、なお明らかでなくさらに検討を加えている。 線維間の多くの散在細胞は変性状態を示し, EPC に 代わつて前述の異形型食細胞が多くなる。 PC も変性 型が多いが, RER が網状に発達し, その内腔に内容 物が充満する機能型60)~64)もみられる。

すなわち本実験ではⅢ期を境として細胞の交代(定型 的 EPC の減少と異形型喰食細胞の増加),レ線像お よび化学的変化とをあわせ考えると,EPC 発生⁵¹³⁴¹ ^{40/65)~661}条件の適度の制約を受けたアレルギー反応と刺 激物質の減少によるものと考えられ,この事実はまた死 菌性実験空洞では,次第にアレルギー性反応も減弱消失 していく過程を示すものとも解せられようか。すなわち EPC 反応は免疫現象を含んだ生体の合目的性反応⁶⁵¹ の一種と解せられ,この減少は機能型 PC の存在とと もに抗体が増加して免疫現象が強くなる表現形式と解せ られる。刺激が強ければ滲出性炎となり,刺激の減弱と ともに EPC の増殖に適した状態で増殖性炎を生ずる が,さらに減少すると EPC の産生も止まり,異形型 とともに線維細胞が増加する。その後異形型の産生も停 止し,既存のものは変性消失するものと解釈せられる。

化学面では組織学的変化に応じて,種々の変化ならび に推移がみられるが,とくに組織呼吸が空洞周囲部で, 他の組織に比してことに空洞生成時に著増を示すことは 病巣生成(とくに空洞生成)には形態学的変化以上に強 い組織の化学的反応を随伴していることが窺知され,ま ことに興味深いものと考えられる。なお対側健常肺の組 織でも多少ながら種々の化学的変化がこれらに平行して 推移する事実もまた注目すべきことであろうと思われ る。

V 結 論

山村法に準ずる BCG 死菌による実験家兎肺空洞の 生成経過を空洞生成前期,空洞生成初期,空洞完成期お よび空洞壁2次変化期の4期に分類して,とくに長期に わたつてそれぞれレ線学的ならびに肉眼的に観察し,さ らに光学像的ならびに電顕像的に同時に主病巣部(空洞 壁),周囲部および対側肺の各部組織について推移を比 較検索し,また各組織の化学的変化を追求してつぎの結 果を得た。

1. 空洞生成のレ線学的推移は従来の報告と大差はな く,また肉眼所見によく一致する経過を示した。

2. BCG 死菌による実験空洞は Ⅲ 期(2次抗原注 入 40~60 日)を境として、レ線学的にも組織学的にも 一部治癒傾向がみられはじめ、組織の化学的変化もこれ らの事実をある程度反映する。なお全肺域にわたつて、 胞隔を中心とする粟粒大の撒布性増殖性病変が形成され ることがあるが、1次感作および2次感作抗原の血中移 行によるものと考えられる。

3. 電顕学的推移はつぎのごとくである。

(i) 早期の滲出性変化は 細胞内外水腫に 始ま り, Pinocytosis が主因と思われる。

(ii) **EPC** はその発育過程より 幼若型食細胞が いわゆる成熟型~喰食型を経て,特殊環境下で発育したものと解される。

(iii) 格子線維の生成,またいわゆる硝子化機転につ いてはなお検討の余地がある印象を受けた。

(iv) 200 日以降では線維化組織中に **PC** がかなり 多く,リンパ球および線維(芽)細胞とともにみられ た。

4. 肺組織の化学的推移は,Ⅱ~Ⅲ期においてとくに 洞周囲組織において著変を示し,その後Ⅳ期以降で減 弱するが,これらは空洞の生成あるいはその後の運命に 関連し,また対側肺でも正常でないことは形態学的変化 の前段階としての組織反応とも解せられ,今後の究明余 地と考えられる。

最後に終始御指導を受け、御校閲を賜わつた恩師比企 能達・萩原忠文両教授に深謝し、また本学病理学教室馬 場正郎教授・竹石芳光講師ならびに種々電顕像について 御教示を受けた神戸医科大学病理学教室家森武夫教授・ 同森芳茂助教授・佐々木正道助教授に感謝する。なお種 々懇切なる御助言を頂いた結核研究所所長岩崎龍郎博士 に深謝する。組織の化学的成績の提供を受けた教室の西 沢・有山両学士ならびに研究をともにした勝呂長博士以 下教室員一同に感謝の意を表するとともに本学総合研究 室鈴木、岩屋、富田、電頤技師にお礼を申しあげる。

本論文の要旨は第 37 回日本結核病学会総会に発表した。

文 献

- 1) 萩原:日気食会報, 11:7, 1960.
- 2) 萩原:日胸, 19:119, 1960.
- 3) 萩原:肺結核の治療(1962年版), 克誠堂, 1962.

- 4) 山村他: 結核のアレルギー, 医学書院, 1956.
- 5) 家森: 結核, 37: 394, 1962.
- 6) 長石他:肺その構造(下), 医学書院, 1957.
- 7) 長石他:胸部疾患, 6:419, 1962.
- 8) 有山他:第1回胸部疾患総会, 1961.
- 9) 西沢他:結核, 36:631, 1961.
- 10) Schmidt, G. et al. : J. Biol. Chem. 161 : 83, 1945.
- 11) 武田: アレルギーと結核, 東西医学社, 1948.
- 12) 神山他: 結核, 26: 384, 1951.
- 13) 蓑茂他:日医大誌, 22:1043, 1955.
- 14) 平野:京大結研紀要,7 (増刊第Ⅲ号):226, 1959.
- 15) 小河他: 日病会誌, 47:413, 1959.
- 16) 由本:アレルギー, 7:517, 1959.
- 17) 由本:アレルギー, 8:92, 1959.
- 18) 安平他:日本臨床, 14:701, 1956.
- 19) 青木_他:日本結核全書,金原出版 · 克誠堂, 1957.
- 20) 藤本:日大医誌, 19:3078, 1960.
- 21) 中島:日大医誌, 20:1, 1961.
- 22) 赤崎:皮膚科性病科雑誌, 66:376, 1956.
- 23) 赤崎他:日本臨床, 15:5, 1957.
- 24) 赤崎他:最新医学, 13:986, 1958.
- 25) 赤崎:日本医事新報, 1698:3, 1956.
- 26) 堀内:綜合医学, 17:637, 1960.
- 27) 小島:最新医学, 17:194, 1962.
- 28) 赤崎:最新医学, 17:1017, 1962.
- 29) 小島:最新医学, 17:1054, 1962.
- 30) 天野:日血会誌, 16:227, 1942.
- 31) 天野他: 医学と生物学, 10:15, 1947.
- 32) 塚田:結核, 26:5 (第1報), 65 (第2報), 107
 (第3報), 1951.
- 33) 新保: 結核の臨床, 2: 875, 1954.
- 34) 小島: 結核, 37: 384, 1962.
- 35) Schulz, H. : Electron Microscopy, Almovist & Wikeel Stockholm, 1956.
- 36) 岡田:呼吸と循環, 6:201, 1958.
- 37) 勝呂:日大医誌, 19:1, 1960.
- 38) 吉田:神戸医大紀要, 18:286, 1960.
- 39) 影山:結核研究の進歩, 25:9, 1959.
- 40) 浜野:日病会誌, 49:168, 1960.
- 41) 今田:慶応医学, 37:1438, 1960.
- 42) 田中:九大結研紀要, 4:77, 1958.
- 43) 貝田他:肺, 3:291, 1956.
- 44) 岩崎: 結核の病理, 保健同人社, 1954.
- 45) 家森:日本体質学誌, 12:3, 1943.
- 46) 小谷: 結核, 37: 390, 1962.
- 47) Weiss, J. M. : J. Exp. Med. 101 : 213, 1955.
- 48) 渡辺:綜合臨床, 7:1491, 1958.

- 49) 高木:第4回電子顕微鏡学会, 1957.
- 50) 松浦:神戸医大紀要, 13:583, 1958.
- 51) 宮武:米子医誌, 11:311, 1959.
- 52) Gansler, H. et al : Schweiz. Zschft. für Allg. Path. u. Bakt., 19:217, 1956.
- 53) 山口:福岡医誌, 49:2868, 1958.
- 54) 梶川:十全医誌, 59:277, 1957.
- 55) 梶川:最新医学, 13:1042, 1958.
- 56) 梶川:最新医学, 16:1767, 1961.
- 57) 西村他:新組織学, 医学書院, 1962.
- 58) 中島:日血九地誌, 3:267, 1952.
- 59) 天野他:日血会誌, 19:738, 1956.

- 60)掛札:日病会誌, 47:128, 1958.
 - Wolstenholme, G. E. W. et al. : Cellular Aspects of Immunity J. & A. Churchill London, 1960.
 - 62) Stobbe, V. H. : Schweiz. Med. Wschr. 90 : 1265, 1960.
 - 63) 天野:最新医学, 13:815, 1958.
 - 64) 天野他:細胞(第2集), 丸善, 1958.
 - 65) 森川: 結核, 37: 399, 1962.
 - 66) 黒羽:日胸, 21:612, 1962.
 - 67) 岩崎:結核研究の進歩, 1:23, 1953.

Experimental Studies on Changes in Lung Lesions Following Cavity Formation. With special reference to comparisons of the ultrastructure of tissues in the main lesion, surrounding regions and normal region of the opposite lung.

Although a cavity in a living body which is under the dynamics of respiration undergoes physical and chemical changes constantly, only a few patho-physiological studies have been reported from this viewpoint. From our department, a series of such studies have already been published, and the present report is also a part of them.

Experimental lung cavities were produced in 120 rabbits by using heat killed BCG suspensions, according to Yamamura's method. The course of the production of the cavities were classified into the following 4 stages; the pre-cavitation stage (20 days after the introduction of secondary antigen into the lung); the early stage of cavitation ($20 \sim 40$ days); the completing stage of cavitation ($40 \sim 60$ days); the stage of secondary changes in the cavity wall (60 days and over). The course of cavitation was observed roentgenographically and macroscopically, the observation period covering 530 days at the longest.

At the same time changes of the optical and electron microscopic features of lung tissues in the main lesion (cavity wall), in the surrounding regions and in the normal region of opposite lung were compared. Chemical changes in the lung tissues of the regions were followed up with the following results : 1. Roentgenographical alterations in the cavity formation are not widely different from those reported hitherto, and are in good agreement with macroscopical findings.

2. From the completing stage of cavitation onward, experimental lung cavities produced with heat killed BCG suspensions partly begin to show a tendency toward roentgenographical and histological healings. Chemical changes in the tissues also reflect these facts to some extent. In the entire lung segments, diffuse productive lesions, smaller than millet grains, are sometimes formed centering around the alveolar septum. This is thought of as due to the passage of primary and secondary sensitizing antigens into the blood.

3. The followings are the electron microscopic changes :

i) Early exudative changes begin with intraand extracellular edemata, and are due chiefly to the marked increase in pinocytosis.

ii) Epithelioid cells are considered as being formed when juvenile phagocytes develop into the mature type through the phagocytic type in a specific environment.

iii) Further studies will be required on the mechanism underlying lattice fiber formation or hyalinization.

iv) From 200 days onwards, a fairly great number of plasma cells are seen in fibrosed tissues together with lymphocytes and fibro cytes (fibroblasts).

4. From the early stage to the completing

706

Fig. 1. Pre-cavitation Stage (No. 121, 3 hrs.) (H-E). There is evidence of acute septitis alveoli accompanied by swelling, thickening and union of the alveolar septum and an increase in septal cells. Exudation of inflammatory edemas and pseudoeosinophils is present in the alveolar lumen (\times 120).



Fig. 2. Early Cavitation Stage (No. 67, 20 days) (E1). A figure of endarteritis obliterans of the medium-sized artery is seen in the center of the necrosed lesion (\times 50).



Fig. 3. Early Cavitation Stage (No. A-12, 24 days) (H-E). On the right side is shown a cavity wall, which is covered with a great amount of fresh necrosed substances, and proliferation of histocytic cells composed mainly of epithelioid cells is visible in the surrounding region. On the left upper side is shown a cuboodalization of the alveolar epithelial cells (\times 50).





Fig. 4. Stage of Secondary Changes in the Cavity-wall (No. 84, 79 days) (H–E). The right side shows a cavity wall, which is fairly well cleaned and the layer outside the cavity is surrounded by fibrous tissues, and newly formed capillaries are noted in great numbers (\times 50).



Fig. 5. Stage of Secondary Changes in the Cavity-wall (No. 103, 200 days) (H-E). The cavity wall (upper) is thin and cleaned and a part of it is covered with collagenous fibers accompanied by hyalinization. A small amount of necrosed substances is attached to another part, with a result of calcium deposit. Newly formed capillaries decrease and the cavity wall is separated from the surrounding region by granulation tissues (\times 20).



Fig. 6. Early Cavitation Stage (No. 67, 20 days) (H-E). Necrosed lesions accom panied by pseudo-eosinophils are observed in the center of the epithelioid cell tubercle in the opposite lung, and the surrounding area shows lymphocytic infiltration (\times 50).



Plate 1. X-ray and Autopsy Findings in the Courses of Cavity Formation



Fig. 7 7 days (No. 76)



Fig. 8 35 days (No. 57)



Fig. 9 49 days (No. 53)



Fig 10 79 days (No. 84)



Fig. 11 91 days (No. 42)



Fig 12 124 days (No. 23)



Fig. 1. Pre-cavitation Stage (No. 3-2, 3 hrs.). In the alveolar lumen, edema fluid (\uparrow) containing fibrin masses (\uparrow) and neutroncytes is perceived and small AEC cytoplasma shows evidence of edematous swelling (\diamondsuit) and decollement (\uparrow) (× 4,000).



Fig. 3. Early Cavitation Stage (No. 94-K, 30 days) Two kinds of degenerative cells having a low electron density (\uparrow) and a high electron density (\uparrow) are shown (\times 3,700).



Fig. 2. Pre-cavitation Stage (No. 88-K, 5 days). Fibroblasts are shown. The cell bodies with branch-like processes are shown between surrounding cells (\uparrow) which are swollen in an edematous state (\times 6, 300).



Fig. 4. Early Cavitation Stage (No. 106-K, 230 days) Two EPC's are presented. The organelas are minute and dense, and the processes of the cell body are not remarkable. High electron dense degenerative cells are noted between these cells and in the surrounding region (\times 3,000).



Fig. 5. Completing Stage of Cavitation (No. 54-B-K, 49 days). A low electron dense degenerative EPC is seen to be surrounded by a remarkably degenerative EPC of a high electron density. Particularly the inside wall of vacuoles is covered with high electron dense substances (\times 3,000).



Fig. 6. Completing Stage of Cavitation (No. 54-A.K., 49 days). The EPC is shown. The organella is well developed and many specific granules of B and C types are present. The cell membrane extends in a process-like state and penetrates into and combines with the neighboring cell membrane (\uparrow) (\times 2,900).



Fig. 7. Stage of Secondary Changes in the Cavity-wall (No. 101-3). Plasma cells in the center and deposit of high electron dense substances (\uparrow) in the cell body are shown. Atypical phagocytes are seen and hyperplasia of collagenous fibers is striking among cells (\times 4, 200).



Fig. 8. Stage of Secondray Changes in the Cavity-wall (No. 78-1, 530 days). Collagenous fibers show swelling and periodical indistinctness. Their union (\uparrow) is partially observed (× 15,000).



Fig. 9. Stage of Secondary Changes in the Cavity-wall (No. 11-B-K², 210 days) Fibrosis in the septum of alveoli surrounding main lesions is shown. Endothelial cells of capillaries are markedly enlarged and project into the lumen. Formation of vacuoles (\uparrow) occurs (\times 4,200).

1962年12月

stage of the cavitation, chemical alterations of lung tissues are pronounced particularly in the tissues surrounding the cavity, while they decrease from the stage of secondary changes in the cavity wall. These chemical changes are related to the cavity formation and also to its subsequent fate. Furthermore the fact that a certain degree of chemical changes is observed in the opposite lung, suggests that these changes might signify a reaction of the tissue which precedes morphological alterations. These points are in need of further study.