

肺空洞の病態生理に関する研究

—結核空洞肺組織のエネルギー代謝，とくに組織呼吸
ならびにコハク酸脱水素酵素活性を中心として—

その2 実験例について

大学院学生 有 山 雄 基

日大医学部荻原内科学教室（指導 荻原忠文教授）

受付 昭和 38 年 7 月 18 日

I 緒 言

生体内肺空洞の実態究明^{1)~4)}の一環として、有空洞肺組織について、生化学的見地より生体内空洞の意義を検索し、さらに空洞の生成進展あるいは治癒機転の一部をも窺知しようとして、前編⁵⁾（論文その1）では臨床空洞の切除肺での成績を述べた。そのさい若干の点に関して不明なものがあり、想像の域を出ない知見もあつたので、実験空洞でこれらを補足し、また実験空洞では実験空洞独自の立場から、同様の意義解明の諸観察を行なつた。実験結核については、すでに古くからかつ多くの研究があるが、とくに化学面については Weiss⁶⁾⁷⁾ あるいは堀尾⁸⁾ は実験的結核感染肺の肺組織各部について、脂質、核酸その他を分析し、軟化巣および乾酪巣の生成機序を解明しようとした。

1954 年山村ら⁹⁾によつて、実験空洞が高率に生成されるようになり、実験空洞に関する報告はきわめて多いが、その化学面、ことに肺組織のエネルギー代謝の面からの追求は組織化学的方法による呼吸酵素の証明以外にはほとんどみられない。前編⁵⁾（論文その1）では、臨床切除肺の空洞壁、洞周囲および健常部の各肺組織について、組織呼吸ならびに酵素学的立場から検討し、肺組織の有するエネルギー代謝の実相を明らかにし、またこれらと空洞の諸性情との関連性を追求し、また比較の意味で、癌肺組織との差異などを究明した。しかし、臨床例ではその新鮮初期病巣の様相を知りえないことおよび年齢、性別、抗結核剤抗とその他の複雑な諸因子の影響などがあり、詳細なる観察が不可能の場合が多く、したがつて、これを明らかにするには実験動物による検索が不可欠で

ある。本論文では、この意味から実験動物による観察を同様に行なつた。すなわち、山村氏法に準ずる教室法¹⁰⁾でウサギに BCG による実験空洞を作成し、一方、この結核病巣の対照として、われわれの方法による Brown-Pearce 家兎癌¹¹⁾¹²⁾の肺内移植による実験的肺癌（以下 BP 肺癌と略す）との両者について、臨床例と全く同様の方法で検索比較し、2, 3 の知見を明らかにしたので報告する。

II 実験方法

1. 実験対象

体重 2.0 kg 前後の健康雄性成熟家兎 (57 匹) を使用し、その実験区分は表 1 のごとくである。

2. 実験方法

(1) 実験結核空洞の作成法：山村法に準ずる BCG

Table 1. Number of Lungs Studied

		Number of cases
1. Healthy rabbit lung (control)		19
2. Experimental tuberculosis (not treated by chemotherapeutics)	With cavity	22
	Without cavity	4
3. Experimental tuberculosis (treated by chemotherapeutics)	With cavity	6
	Without cavity	0
4. Brown-Pearce lung cancer (control)		6
Total		57

Katsumoto ARIYAMA (Hagihara Clinic, Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan): Studies on the Patho-physiology of Lung Cavity. The energy metabolism of tuberculous cavity and surrounding lung tissue with special reference to tissue respiration and succinic dehydrogenase activity. Part II. — Kekkaku, 38 (13): 562~570, 1963.

による当教室法で実験空洞を作成した。

(2) BP 肺癌の作成法：家兎の辜丸に発育した BP 家兎癌組織を無菌的に採取し、茶こして細挫後生理的食塩水を加えて2倍稀釈浮遊液を調整し、その0.1 ml を X線誘視下で直接経皮的に右肺内に穿刺移植し、実験家兎肺癌を作成し、これについても同様に検索し、健常家兎肺とともに対照群とした。

(3) 抗結核剤の投与方式：表2の方法によつて、空

Table 2. Method of Administration of Chemotherapeutics

Name of drugs	Method	Dosages Administered (mg/kg)
SM	Intramuscular injection	20
PAS	Oral administration	200
INH	Oral administration	6

洞生成確認後屠殺測定時まで30日間以上にわたつて、3者併用 (SM・PAS・INH) の連日投与を行なつた。

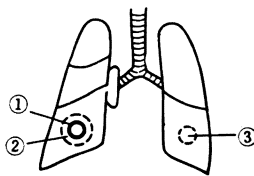
3. 測定部位ならびに項目

健常家兎肺では右下葉を採取し、結核肺では図1のごとく、空洞壁、洞周囲部および健側対応部、癌では病巣部、病巣周囲部および健側対応部の各部肺組織を屠殺直後に採取し、前編⁵⁾(論文その1)のごとく、組織呼吸ならびにSDH活性を測定比較した。

4. 測定方法

前論文⁵⁾と全く同様に、各部肺組織について測定した。なお、少数例なが

Fig. 1. Location of Lung Tissue on Which Measurement Was Made



- ①: Cavity wall
- ②: Surrounding tissue
- ③: Healthy tissue

ら超遠心法¹³⁾¹⁴⁾による Mitochondria, Microsomes および Ground plasma の各分画についても、同様の方法で組織呼吸と Succinic Dehydrogenase (以下 SDH と略す) 活性とを測定比較した。成績の表示はすべて新鮮臓器 1g 当りの換算値を記載した。

III 実験成績

1. 空洞の生成経過との関係：教室の上田¹⁵⁾の実験家兎空洞の生成経過の分類、すなわち、2次抗原肺内注入後を空洞生成前期 (0~19日)、空洞生成初期 (20~39日)、空洞完成期 (40~59日) および空洞壁2次変化期 (縮小期) (60日以上) の4期に分類したが、これにしたがつて、各時期の測定値を示すと、表3および図2のごとくである。すなわち、これで明らかなごとく、組織呼吸およびSDH活性とも空洞の生成経過に従い、各部組織で亢進し、とくに空洞完成期に最高値に達し、組織呼吸では空洞生成初期より、空洞壁と空洞周囲部での亢進が著しく、SDH活性でも同様に空洞完成期に空洞壁での増強が著明である。その増強の由来を細胞分画で分析すると、

Fig. 2. Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lungs with Different Stage of Cavity Formation

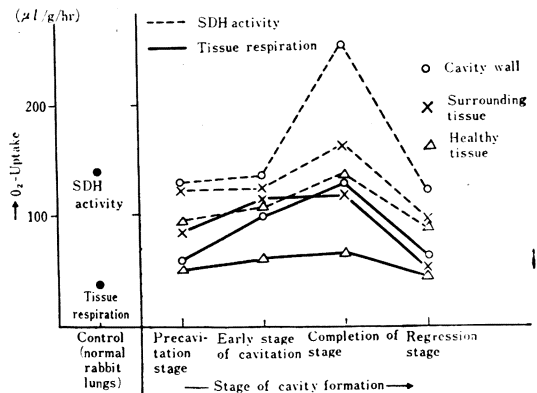


Table 3. Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lungs with Different Stage of Cavity Formation

Stage of cavity formation (in days)	Tissue respiration (μl/g/hr)					SDH activity (μl/g/hr)				
	Number of cases	Stage of cavity formation ^{*1} Average in days	Cavity wall	Surrounding tissue	Healthy tissue	Number of cases	Stage of cavity formation ^{*1} Average in days	Cavity wall	Surrounding tissue	Healthy tissue
0~19	5 ^{*2}	12.4	58.0	84.2	55.5	2 ^{*3}	18.0	128.6	124.0	94.1
20~39	5	31.8	101.7	117.4	64.3	2	32.5	135.3	125.4	112.0
40~59	6	48.1	129.1	116.2	69.1	3	48.3	253.1	167.8	134.3
60~213	8	116.2	63.4	53.9	45.9	4	130.2	122.4	97.7	95.0

*1 Number of days after the introduction of secondary antigen into the lung.

*2 Cavitation is not yet produced in 4 of 5 rabbits.

*3 Cavitation is not yet produced in 1 of 2 rabbit.

Table 4. Tissue Respiration and SDH Activity in Experimental Tuberculous Cavity with Different Morphological Findings

Macroscopic findings of cavities	Classification	Tissue respiration ($\mu\text{l/g/hr}$)					SDH activity ($\mu\text{l/g/hr}$)				
		Number of cases	Stage of cavity formation* (Average in days)	Cavity wall	Surrounding tissue	Healthy tissue	Number of cases	Stage of cavity formation* (Average in days)	Cavity wall	Surrounding tissue	Healthy tissue
I Size of cavity	Big cavity (Average 10mm)	5	60.8	124.1	113.3	68.7	4	59.7	174.6	147.0	124.1
	Medium cavity	5	93.6	47.0	47.5	27.4	2	120.0	131.7	95.8	93.3
	Small cavity (Average 3mm)	10	62.3	105.1	109.9	72.6	4	79.7	185.7	135.6	106.9
II Thickness of cavity wall	Thick	6	36.6	95.6	97.8	46.7	3	35.3	217.2	159.8	121.1
	Thin	5	114.6	75.6	70.4	55.5	4	125.0	122.6	103.8	95.2
	Unknown and moderate thickness	9	66.8	106.1	107.2	74.9	3	64.0	183.5	142.5	122.2
III Cavity contents (Amount of caseous mass)	Few	9	84.7	86.6	66.7	64.1	4	117.0	118.2	104.8	102.9
	Moderate	4	69.5	91.5	134.7	66.2	1	45.0	287.5	206.1	167.4
	Plenty	7	50.5	108.7	97.7	52.1	5	57.0	186.4	139.3	106.4
IV Locular type	Monolocular	14	58.2	102.6	103.9	60.0	8	56.1	182.6	145.6	121.0
	Multilocular	3	140.6	54.4	52.4	37.5	2	174.5	115.8	78.5	71.2
	Unknown	3	49.0	102.5	96.9	84.8					
V Lesions in surrounding tissue	+	8	83.1	84.3	87.2	58.6	3	135.3	187.8	110.2	95.8
	-	11	63.1	106.5	63.5	63.5	7	56.0	161.3	141.6	117.6
	Unknown	1	35.0	60.8		77.5					

* Number of days after the introduction of secondary antigen into the lung

Fig. 3. Tissue Respiration and SDH Activity in Different Cell Fraction of Lung Tissue (Measurement was made in the stage of completion 2 cases)

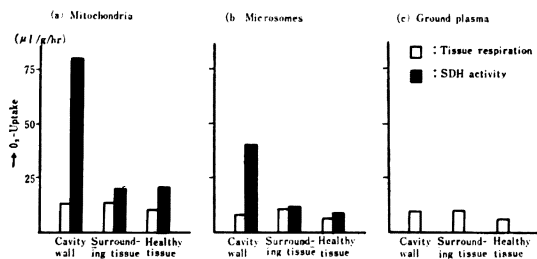


図3のごとき成績が得られ、増強の主体は Mitochondria 分画中の活性によることが知られた。しかし、これらの活性の増強はその後縮小期にいたると各部組織でいずれも下降を示した。

2. 空洞の諸性情との関係：実験結核肺の有空洞例20例について、屠殺時の空洞の肉眼的性情をその大きさ、壁厚、空洞内容、房型および洞周囲所見の差異によって大別し、これらと組織呼吸および SDH 活性の測定平均値とを一括すると表4のごとくで、空洞の肉眼的性情によって、これらに相当な差異がみられ、ある程度の関連性がみられた。しかし、前項のように、空洞の生成経過によって著明な変化がみられるので、もちろん単純に断定することはできないが、名目ごとについて比較検討した結果は次のごとくである。

(1) 空洞の大きさ—組織呼吸を20匹、また SDH を10匹について、それぞれ検索した結果は表4のごとくであるが、空洞の大きさをその内径によって大・中・小の3群に分けて、各測定値を表示した。そのうちとくに大空洞群 (平均=10 mm) と小空洞群 (平均=3 mm) とを比較すると、2次抗原肺内注入後の平均日数は、組織呼吸ではそれぞれ大空洞例60.8日、小空洞例62.3日であり、SDH 活性では大空洞例59.7日、小空洞例79.7日で、その結果は図4のように、組織呼吸では大空洞の空洞壁は小空洞に比して亢進し、大空洞では空洞壁>空洞

周囲部>健側対応部の順となり、小空洞では空洞周囲部>空洞壁>健側対応部の順である。SDH 活性では小空洞の空洞壁が大空洞より増強し、その他の部位では大空洞が増強しており、各部組織間では、いずれも空洞壁>空洞周囲部>健側対応部>の順となつている。

(2) 空洞の壁の厚度—空洞壁を厚壁群と薄壁群との2群に分け同様に比較すると、2次抗原注入後の平均日数は、組織呼吸測定例では厚壁群36.6日、薄壁群114.6日であり、SDH 活性測定例では厚壁群35.3日、薄壁群125.0日で、図5のように、健側対応部の組織呼吸のほかは組織呼吸、SDH 活性ともに各部で厚壁群が高値を示し、SDH 活性では厚壁群の空洞壁での増強がとくに

Fig. 4. Tissue Respiration and SDH Activity in Experimental Tuberculous Cavity with Different Morphological Findings —Relationship by the size of cavity—

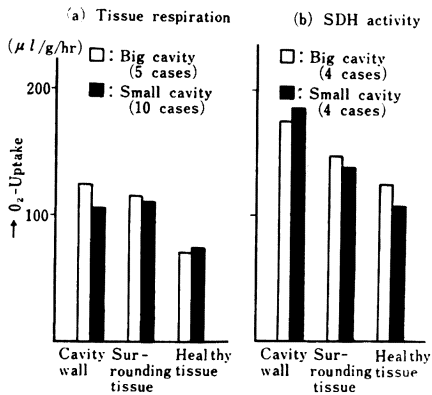
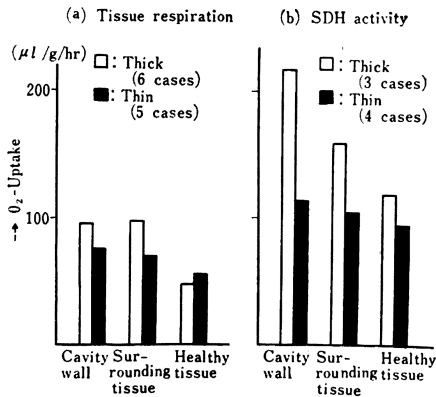


Fig. 5. Tissue Respiration and SDH Activity in Experimental Tuberculous Cavity with Different Morphological Findings —Relationship by the thickness of cavity wall—



著明であつた。

(3) 空洞内容(乾酪物質)の量—空洞内容の量を少量、中等量および多量の3段階に分けて平均測定値を示せば、表4のごとくであるが、ここではとくに少量群と多量群との2群間で比較図示(図6)した。2次抗原注入後の平均日数は、組織呼吸測定例では少量群84.7日、多量群50.5日であり、SDH 測定例では少量群117.0日、多量群57.0日であり、前項の空洞の壁の厚さとの関係と同様に、空洞の生成経過の差異による影響が大きいと考えられるが、空洞内容多量群の空洞壁と空洞周囲部で組織呼吸とSDH 活性の増強が著明で、SDH 活性では多量群の空洞壁での増強がとくに大きい値を示した。

Fig. 6. Tissue Respiration and SDH Activity in Experimental Tuberculous cavity with Different Morphological Findings —Relationship by the cavity contents (the amount caseous mass)—

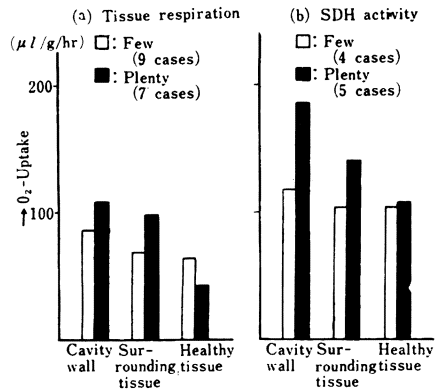
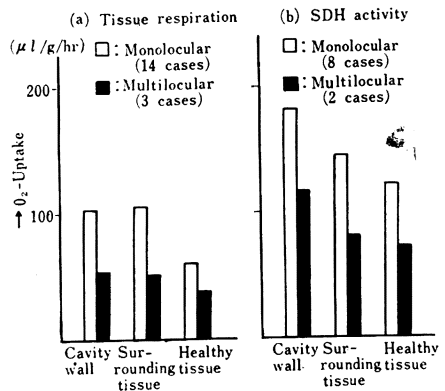


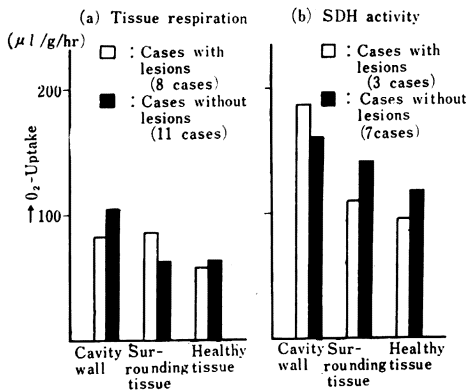
Fig. 7. Tissue Respiration and SDH Activity in Experimental Tuberculous Cavity with Different Morphological Findings —Relationship by the locular type of cavities—



(4) 空洞の房型—空洞の房型について、単房型と多房型とに分類して比較した。すなわち、2次抗原注入後の平均日数は、組織呼吸測定例では単房型 58.2 日、多房型 140.6 日であり、図7のように、組織呼吸、SDH 活性ともに各部で単房型が高値を示し、組織呼吸では空洞壁と空洞周囲で著明であり、SDH 活性では各部で著明に増強しており、SDH 活性は単房型、多房型ともに空洞壁>空洞周囲部>健側対応部の順であった。

(5) 空洞の周囲病巣の有無—肉眼的に空洞の周囲に病巣を認める群と認めない群とに2大別して比較した結果は表4、図8のごとくである。すなわち、2次抗原注入後の平均日数は組織呼吸測定例では有病巣例 83.1 日、無病巣例 63.1 日であり、SDH 活性測定例では有病巣例 135.3 日、無病巣例 56.0 日であるが、図8のように組織呼吸(測定 19 匹)では空洞周囲で有病巣群が亢進している。SDH 活性(測定 10 匹)では空洞壁で有病巣群が高値を示すが、空洞周囲部および健側対応部では空洞周囲無病巣群が有病巣群より増強を示した。

Fig. 8. Tissue Respiration and SDH Activity in Experimental Tuberculous Cavity with Different Morphological Findings —Relationship by the presence or absence of lesions surrounding cavities—



3. 抗結核剤投与の影響: 2次抗原注入後屠殺まで30日間以上にわたって、表2のように、SM·PAS·INHの三者併用療法を行ない、空洞の生成経過がほぼ同時期である非投与群を選んで比較した結果は、表5および図9のごとくである。すなわち、組織呼吸(測定 11 匹)およびSDH 活性(測定 8 匹)ともに抗結核剤投与群では非投与群に比して、空洞壁、空洞周囲部および健側対応部の各部組織で抑制され、抗結核剤の治療機転に関連することを示しているものと考えられた。

4. Brown-Pearce 肺癌との比較: BP 癌肺内移植後7~16日で高率(53.4%)に肺に孤立性の腫瘤形成がみられ、組織学的にも癌腫であることを確認し、これを実験肺癌として対照群とし実験結核肺との差異を比較した。その成績は表6および図10のごとくで、表6は実験肺結核の2次抗原注入後19日以前の例5匹とBP肺

Fig. 9. Tissue Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lung with Experimental Cavitory Tuberculosis —The effects of the use of chemotherapeutics (SM·PAS·INH)— (Duration of chemotherapy: over 30 days, measurement: 56~97 days)

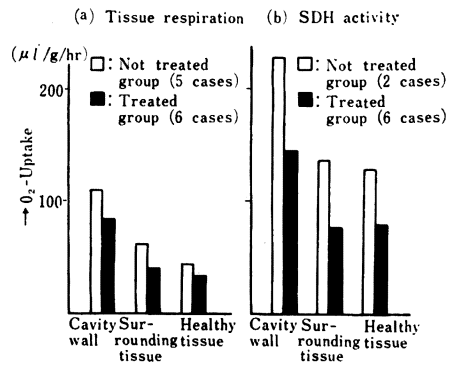


Table 5. Tissue Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lung with Experimental Cavitory Tuberculosis —The Effects of the use of chemotherapeutics (SM·PAS·INH)—

	Tissue respiration (µl/g/hr)					SDH activity (µl/g/hr)				
	Number of cases	Stage of cavity formation (in days)* Average in days	Cavity wall	Surrounding tissue	Healthy tissue	Number of cases	Stage of cavity formation (in days)* Average in days	Cavity wall	Surrounding tissue	Healthy tissue
Treated group	6	56~97 (77.0)	83.4	40.7	34.4	6	56~97 (77.0)	143.5	74.5	78.0
Not treated group	5	57~104 (74.8)	108.4	62.2	43.4	2	57~104 (80.5)	227.4	135.7	126.8

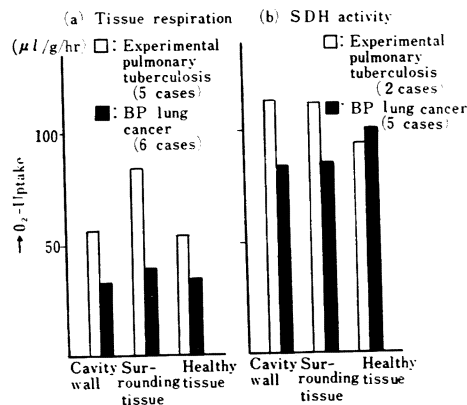
* Number of days after the introduction secondary antigen into the lung.

Table 6. Tissue Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lungs
—Comparison between Experimental Pulmonary Tuberculosis and BP Lung Cancer—

Diagnosis	Tissue respiration ($\mu\text{l/g/hr}$)					SDH activity ($\mu\text{l/g/hr}$)				
	Number of cases	Average in days*	Lesion	Surrounding tissue	Healthy tissue	Number of cases	Average in days*	Lesion	Surrounding tissue	Healthy tissue
Tuberculosis	5	12.4	58.0	84.2	55.5	2	18.0	128.6	124.0	94.1
BP lung cancer	6	9.8	32.7	39.0	33.2	5	10.0	84.3	85.8	100.2

* Average number of days after the introduction of secondary antigen into the lung for experimental pulmonary tuberculosis.
Average number of days after the transplantation of BP cancer into the lung for BP lung cancer.

Fig. 10. Tissue Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lungs
—Comparison between experimental pulmonary tuberculosis and BP lung cancer—



癌6匹の平均値であるが、図10で明らかのように組織呼吸ではBP肺癌は結核肺に比して、各部組織でともに明らかな低値を示し、SDH活性でも病巣部および病巣周囲部でBP肺癌は低値を示し、結核と肺癌では明らかに差異があることが知られた。

IV 総括ならびに考案

本論文は前編⁵⁾(論文その1)で検討した切除肺に全く対応する実験動物に関する研究結果をまとめたものである。

従来より実験結核症に関する研究はきわめて多いが、実験空洞についてもその報告は少なくなく、最近の山村空洞⁹⁾もその一つで、これを用いた種々の検索がある。しかし抗原感作の頭初より空洞の生成に伴う推移を経時的に観察し、しかもこのような経過を追い、病巣部(空洞)の病巣変化に対応する周囲部および健康部その他の各部組織の変化を同時に検討した報告は少ない。この意味で、教室の上田¹⁰⁾はウサギの山村空洞肺の各部組織

の変化を経時的に比較検討し、かつ、それらの推移をレ線学的ならびに病理形態学ことに電顕像を中心として、一部は組織呼吸およびSDH活性についてもふれ、空洞の生成経過を2次抗原肺内注入後の経過1~20日を空洞生成前期、同20~40日を空洞生成初期、同40~60日を空洞完成期、およびそれ以後を空洞壁2次変化期の4期に大別した。著者もその空洞壁2次変化期を肉眼所見その他より空洞縮小期とよび、その他については上田の分類に従って肺組織の化学面の消長を観察した。

まず空洞の生成経過に伴う肺各部組織の組織呼吸とSDH活性の推移を概観すると、組織呼吸は空洞の生成経過に伴って、各部で上昇し、とくに空洞壁と空洞周囲部で著明で、空洞完成期に最高値に達する。SDH活性は空洞生成の前期および初期では、かえって健康家兔肺より各部組織で低値を示すが、空洞完成期に最高値に達し、空洞完成期ではとくに空洞壁での亢進が著明である(図2参照)。しかし、2次抗原注入後60日以上に達し、空洞縮小期にいたると、組織呼吸およびSDH活性とも各部組織で下降する。Chaudhuri¹⁶⁾はモルモットの実験的結核感染で腎、肝、脾においてSDH活性が低下し、6週で回復する事実を認めている。同様に、Kondo¹⁷⁾はマウスの肝、腎および脳においてその低下を認め、結核菌によるなんらかのSDH活性の阻害因子によるものであるとしている。著者の実験は、BCG死菌により形成された空洞肺を対象としたもので、これらの報告とは、その研究の目的も異なっており、ただちに比較はできない。しかし空洞の生成初期(2次抗原肺内注入後39日まで)では、SDH活性は各部肺組織で健康家兔肺に比して、むしろ低値の傾向を示し、また空洞縮小期(60~213日)でも同様に低値を示しており、この点からみると、結核菌のSDH活性阻害因子によるものとはあながち断定できないが、あるいは生・死菌の差異も考慮されるべきかと考える。これらに反して、空洞完成期(40~59日)に達すると、各部組織で様相がこれと全く異なり、各部組織でとくに空洞壁と空洞周囲部で組織呼吸およびSDH活性ともに著明な亢進を示し、それ

のみならず健側対応部でも著明に亢進する事実が認められた。教室の上田の研究¹⁶⁾によれば、この時期では、組織学的に強い類上皮細胞反応がみられ、水谷¹⁸⁾は組織化学的に類上皮細胞で強いコハク酸その他の脱水素酵素反応を証明しており、これらの点から、この時期の組織呼吸ならびに SDH 活性の亢進と類上皮細胞とはなんらかの因果関係を有するものと考えたい。もちろん、類上皮細胞の出現のみですべてこれが理解されるべきものではなく、田坂¹⁹⁾のいう炎症組織におけるその周辺の好氣的代謝の亢進層にも相当し、滝野²⁰⁾も人工炎症の増強を報告しているが、これらともある程度関連性はあるものと思われる。

次に、これらが空洞の諸性情といかなる関係にあるかを種々検討した。まず空洞の壁の厚さの点からみると、厚壁例は薄壁例の健常部の組織呼吸を除いた各部組織で、また単房型は多房型より、空洞内容小量群は多量群よりいずれも各部肺組織で亢進していることが知られた。ただ空洞の形態は一面空洞の生成経過の推移によつても変化するので、単純に形態のみの影響と速断することは危険であるが、この点、同一経過で異なる形態間の差異も実証されたので、相当密接に関連性があるものと考えられる。

次に、治療の影響の立場から検討してみた。実験結核肺に対する治療について太田²¹⁾は結核菌 1 mg をウサギの皮下に感作したのち 5 mg を経気道感染せしめ、その直前より INH および PAS の投与を開始し、また田中²²⁾は同様ウサギで耳静脈感染例で、SM, PAS および INH を投与して観察し、これらの薬剤は結局アレルギー性炎を阻止することはできないとしている。著者の成績では、実験空洞に対する抗結核剤投与でも空洞生成の途上ではその形態にほとんどなんらの影響もみられなかつたが、これに対して、組織呼吸ならびに組織の SDH 活性は、空洞の生成経過がほぼ同時期の抗結核剤非投与群と比較して、明らかに投与群では各部組織で抑制されている事実を知りえた。このように抗結核剤は組織の化学的、とくにエネルギー代謝の立場から空洞の生成、進展および治癒に密接な関係を有していることを知りえた。しかし、これらの事実は、同様の立場から比較した臨床切除肺では全くみられなかつた点で、前編(論文その1)で検討したことを実証しえたものと思われ、抗結核剤の意義を新たな観点から窺つたもので、さらに今後検討を加えたいと考えている。

1923年 Brown と Pearce¹¹⁾によつて発見された BP 癌については、とくにその転移などについて多くの精細な研究¹¹⁾¹²⁾²³⁾があるが、これらも生化学的立場からはほとんど追求されていない。また BP 癌細胞自体のエネルギー代謝についてもほとんど報告がみられない。著者²⁴⁾はこれをウサギの肺内に移植しえた。この肺内移植

BP 癌と実験結核(ウサギ)とを比較し、癌と結核のごとく、病理組織学的に全く異なる病種間での差異を追求し、さらに結核肺の変化を明らかにしようとした。すなわち、BP 癌では健側対応部の SDH 活性以外では組織呼吸、SDH とも結核より低値を示し、明らかに好氣的代謝過程の低下を示唆しており、臨床切除肺⁹⁾と同様結核肺とは相当異なつた代謝過程にあることを知りえた。さらに結核の場合と同様に、BP 癌に対して、種々の制癌剤の影響もこの立場から検討しているが、これらについては近く発表²⁵⁾の予定で、この方面からも癌と結核、とくにその治癒性の差異などの一部を窺い知りうるような印象を受けている。

V 結 論

とくに肺のエネルギー代謝面の一様相を窺知すべく、すでに前編の臨床切除肺での検索と同様の立場から、実験結核肺(ウサギ)について、各種の観点から補足して観察した。すなわち、空洞壁(病巣部)、洞(病巣)周囲部および健側対応部の各部肺組織の組織呼吸ならびに SDH 活性を測定し、またこれらと比較すべく、対照として BP 肺癌についても同様に検索して、次の結論を得た。

1. 組織呼吸および SDH 活性は空洞の生成経過に従い、各部肺組織でいずれも亢進し、とくに空洞完成期に最高値に達し、前者では空洞生成初期より、空洞壁と空洞周囲部組織での亢進が著明で、後者もほぼこれと同様に空洞完成期に空洞壁では著増し、その増強の主体は細胞分画中の Mitochondria 分画の酵素活性によることが知られた。

2. 空洞の大小のみでは組織呼吸および SDH 活性上、両者間にほとんど差異はないが、空洞壁の厚いものはその薄いものより、また空洞内容多量のものはその少量のものより組織呼吸および SDH 活性ともに空洞壁および空洞周囲部組織で増強し、さらに、単房空洞では多房空洞より両者ともに各部組織で増強を示した。すなわち、空洞の肉眼的性状によつて組織呼吸ならびに SDH 活性に相当な差異がみられ、空洞の形態と肺全体のエネルギー代謝との間にある程度に関連性を認めえた。

3. 空洞生成頭初より、抗結核剤の投与を行なつても、空洞の形態上への影響はほとんどみられなかつたが、非投与の場合に著明に増強する組織呼吸および SDH 活性は、抗結核剤投与によつて、各部組織で著明に抑制され、明らかにその影響がみられた。なお臨床切除肺ではかかる現象はみられなかつたが、その理由は実験動物はいずれも比較的新鮮例であるのに対して、切除肺は長期にわたる療法を受け、病巣が陳旧化したことが大きな理由と考えられた。

4. BP 癌肺の組織呼吸は結核肺のそれに比して、各

部組織で低値を示し、SDH 活性でも病巣部および病巣周囲部で低く、肺結核と肺癌の両疾病間で明らかにエネルギー代謝上の差異がみられた。

最後に、終始御懇切なる御指導、御校閲を賜った恩師萩原忠文教授に深く感謝する。生化学面で種々御教示をうけた本学生生化学伊藤良二教授、伊藤武雄講師ならびに研究をともした教室の内山照雄博士、浅井保学士ならびに呼吸研究班員一同に御礼申しあげる。

本論文の要旨は第37回日本結核病学会および第2回日本胸部疾患学会総会で発表した。

文 献

- 1) 萩原忠文：気管支末梢部および肺空洞の病態生理、日気食会報，11：7，昭35。
- 2) 萩原忠文：肺空洞の病態生理，日胸，19：119，昭35。
- 3) 萩原忠文：肺結核の治療（1962年版），克誠堂，昭37。
- 4) 萩原忠文 他：肺空洞の病態生理に関する臨床ならびに実験的研究（I～N報），第57～60回日内総会，昭35～38。
- 5) 有山雄基：肺空洞の病態生理に関する研究—結核空洞肺組織のエネルギー代謝，とくに組織呼吸ならびにコハク酸脱水素酵素活性を中心として—その1臨床例について，結核，38：530，昭38。
- 6) Weiss, C. et al. : Mechanism of Softening of Tubercles (II), Behavior of Desoxyribonuclease in Tubercles Developing in Lungs of Rabbits, Arch. Path., 55 : 516, 1953.
- 7) Weiss, C. et al. : Mechanism of Softening of Tubercles (III), Hydrolysis of Protein and Nucleic Acid During Autolysis of Normal and Tuberculous Lung Tissue in Vitro, Arch. Path., 57 : 179, 1954.
- 8) 堀尾行彦：実験的結核病巣の組織化学的生化学的研究，特に乾酪巣及び軟化巣の組織発生について（第IV篇）生化学的定量実験，結核の研究，第2集：141，昭29。
- 9) 山村雄一 他：家兎肺臓における実験的結核性空洞の生成（その1）結核アレルギーに関する実験的研究，結核，29：143，昭29。
- 10) 吉田禎：BCG死菌による実験空洞に関する研究—空洞の生成および同生成過程における血清生化学的所見の消長について—日大医誌，18：2591，昭34。
- 11) Pearce, L. et al. : Studies on a Malignant Tumor of Rabbit, J. Exper. Med., 38 : 347, 1923.
- 12) 石田重直：Brown-Pearce家兎悪性腫瘍，皮膚科紀要，25：463，昭9。
- 13) Schneider, W.C. : 14) より引用，J. Biol. Chem., 176 : 259, 1948.
- 14) 河合正雄：超遠心分離による脳，肺，肝および腎各分割のHistamine生成および分解酵素作用，日大医誌，17：258，昭33。
- 15) 上田真太郎：空洞生成に伴な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—，結核，37：695，昭37。
- 16) Chaudhuri, S.N. : Effect of Infection with M. Tuberculosis and of Tuberculin Shock on the Succinic Dehydrogenase Activity of Guinea Pig Tissues, J. Exp. Med., 98 : 99, 1953.
- 17) Kondo, H. : Activities of Cytochrome C Oxidase and Succinic Dehydrogenase of Viscera in Experimental Tuberculosis Infection, Nagoya J. Med. Sci., 22 : 57, 1959.
- 18) 水谷照：シンポジウム類上皮細胞，結核，37：390，昭37。
- 19) 田坂定孝 他：炎症と細胞の代謝，日本臨床，15：1602，昭32。
- 20) 滝野昌典：コハク酸脱水素酵素により観たる炎症組織の新陳代謝に関する研究，東医大誌，17：297，昭34。
- 21) 太田茂男 他：家兎再感染肺結核症のINH, PASによる治療実験，日病会誌，43：80，昭29。
- 22) 田中瑞穂：化学療法が結核アレルギー性病変に及ぼす影響に関する実験的研究（続報），日病会誌，43：87，昭29。
- 23) 野崎永善：腫瘍転移に及ぼすHormon及び抗癌剤の影響についての実験的研究，名古屋医学，77(上)：784，昭34。
- 24) 萩原忠文 他：Brown-Pearce家兎癌の肺内移植と肺組織および血清の2, 3の酵素活性との関連性について，日内分泌誌，39：308，昭38。
- 25) 萩原忠文 他：担癌肺組織の酵素学的研究，第4回肺癌研究会報告，昭38。

activity. Part II. Studies on rabbit's lungs.

As a series of patho-physiological studies on tuberculous cavity, the author made biochemical analysis on the energy metabolism of tuberculous cavity and its surrounding tissue in order to investigate the process of cavity formation, development and healing. In the Part I of this article, the results of study on resected lung specimens were described, but certain problems especially the changes of energy metabolism of lung tissue in fresh type of tuberculosis were not fully clarified. The author made further analysis on experimental rabbit tuberculosis in order to solve these problems. Experimental tuberculous cavity was induced in rabbit's lung with BCG suspension by Yamamura's method modified by the author's school. As a control, experimental lung cancer was produced in rabbit's lung by intra-pulmonary transplantation of Brown-Pearce rabbit cancer, and was subjected to biochemical analysis. Tissue respiration and succinic dehydrogenase activity (SDH activity) were measured in cavity wall or cancer lesion, its surrounding tissue and healthy tissue, and the results were the following.

1) The stage of cavity formation after the introduction of secondary antigen into the lung was divided into the following 4 stages radiologically and patho-morphologically: pre-cavitation stage (0~19 days), early stage of cavitation (20~39 days), completion stage (40~59 days) and regression stage (over 60 days).

2) Tissue respiration and SDH activity increased with the formation of cavity not only in cavity wall but also in its surrounding tissue as well as in healthy tissue, and reached to the highest level in the completion stage of cavity formation. Both tissue respiration and SDH activity showed marked increase in cavity wall and its surrounding tissue from the early stage of cavitation, and particularly, the latter showed remarkable increase in the completion stage. Observing tissue respiration and SDH activity by the fraction of cell, increase was most

remarkable in mitochondria fraction. The fact suggests that changes in energy metabolism in lung tissue is mainly caused by the enzyme activity in mitochondria fraction.

3) The increase of tissue respiration and SDH activity showed no significant difference by the size of cavity. The increase in cavity wall and its surrounding tissue was more marked 1) in thick-walled cavity than in thin-walled cavity, 2) in cavities with plenty caseous mass than in cavities with few caseous mass. Tissue respiration and SDH activity of monolocular cavity showed greater increase than that of multilocular cavity in all parts of lung tissue. Thus, marked difference in tissue respiration and SDH activity was found by morphological findings of cavity, particularly in cavity wall and its surrounding tissue, but also in healthy tissue of tuberculous lung. The fact shows that the changes of energy metabolism of lung are found not only in cavity wall and its surrounding tissue but also in healthy tissue in the same lung by cavity formation.

4) Even if chemotherapeutics were administered from the beginning of cavity formation, on significant difference was found in patho-morphological findings of cavity. But, tissue respiration and SDH activity which showed marked increase in the non-treated group, were inhibited to a certain degree by the use of chemotherapeutics in all parts of lung tissue. This is an interesting fact which was not found in resected lung specimens, and may relate to the action mechanism of chemotherapeutics.

5) In transplanted Brown-Pearce rabbit lung cancer, tissue respiration in all parts of lung tissue and SDH activity in cancer lesion and its surrounding tissue showed lower level comparing with that of pulmonary tuberculosis. Clear difference in tissue respiration and SDH activity was found in healthy tissue as well as in diseased tissue between pulmonary tuberculosis and lung cancer, and the fact shows that energy metabolism of lung in tuberculosis is quite different patho-physiologically from that in cancer.