

# 肺空洞の病態生理に関する研究

——とくに空洞肺組織の化学組成(燐分画)を中心とする考察——

## その1 臨床例について

西 沢 憲 勝

日大医学部萩原内科教室(指導 萩原忠文教授)

受付 昭和38年8月23日

### I 緒 言

肺空洞に関してはすでにすぐれた多くの業績がある。元来肺はガス交換のみならず、とくに病態肺組織では疾病の進展あるいは治癒の機構としての新陳代謝あるいは中間代謝的関与が考えられ、この種の報告も必ずしも少なくないが、なお十分に開拓されてはいない。むしろ最近の各方面の基礎知見の進歩や治療などの発達とはあまりにも対照的ともいえよう。肺の構造と機能とはもともと分離のもので、これに関する国際シンポジウム<sup>1)</sup>も最近もたれている。われわれの教室では、常に呼吸運動などの動態下にある生体内肺空洞あるいは健常肺組織の実態を各方面より追求し、すでに多くの業績を発表<sup>2)~5)</sup>してきた。著者もこれらの研究の一環として、有空洞肺組織の化学面を追求した。同様の立場から、すでに教室の有山<sup>6)</sup>が検索した酵素学的研究に対応して、切除肺の病巣部のみならず病巣周囲部および健常部の各肺組織について、酸溶性燐、燐脂質、DNA および RNA の各燐分画の動態ならびに消長を追求し、上記目的の一端を明らかにしようとした。肺組織についての組織化学的研究も少なくないが、とくに切除肺の各部組織について、同時に各種の燐分画を測定した報告はほとんどない。病態肺は呼吸機能のみならず、当然組織の化学面でもいく多の、また異なつた段階の影響が生じうることは予想にかたくなく、その悪化あるいは治癒機転に直接、間接に関連していることが考えられる。種々の過程にある臨床結核(切除肺)ならびに実験結核(実験肺)を対象とし、その空洞壁、空洞周囲部および健常部の各部肺組織の燐分画をそれぞれ同時に定量し、ことにこれらの消長および相対関係と空洞の有する諸性情との関連性および抗結核剤の影響その他を追求し、一方その成因および組織形態像の全く異なる癌肺組織のそれとも比較検討しようとし

た。さらにウサギ肺に実験結核空洞を作成して同様に検索し、その不備を補足して、2, 3の知見を得た。本論文を2編に分け、第1編は臨床切除肺について、また第2編<sup>6)</sup>は実験空洞肺(ウサギ)につづいての成績を報告する。

### II 研究 方 法

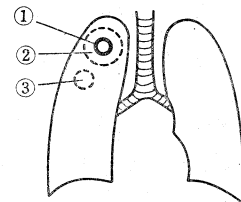
1. 測定対象: Table 1 のごとく、肺結核切除肺23例(20~66才)、うち有空洞21例と肺癌切除肺7例(46~69才)を被検対象とした。

Table 1. Number of Resected Lung

Lungs examined		Number of cases
1. Tuberculosis	With Cavities	21
	Without cavity	2
2. Cancer (control)		7
Total		30

2. 測定組織: Fig. 1 のごとく、有空洞結核例では

Fig. 1. Location of Lung Tissue on which Measurement was Made



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

Table 2. Method for Extracting Phosphate Fractions  
(Modified Schmidt Thanhauser Method)

	Material (500 mg of lung tissue in each location)	
		5 cc of 10% TCA is added and the mixture, after homogenization, is ultracentrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes under cooling in water.
ASP	Residue	5.0 ml of 10% TCA is added and the mixture is subjected to centrifugation (twice) for extraction.
	Residue	After 5.0 ml of 95% alcohol is added, the mixture is subjected to centrifugation for extraction.
LP	Residue	5.0 ml of alcohol-ether mixture (3:1) is added bathing at 100°C for 3 minutes, and then cooled before centrifugation (twice).
	Residue	After 5.0 ml of N-KOH is added, the mixture is kept at 37°C for more than 15 hours. 1.0 ml of 6 N-HCL and 5.0 ml of 10% TCA are added and the mixture is subjected to centrifugation at 0°C for 10 minutes.
RNA (Treated by Delory's method)	Residue	5.0 ml of 5% TCA is added and the mixture is subjected to centrifugation (twice).
	Residue	5.0 ml of 5% TCA is added and the mixture is subjected to centrifugation (twice) after water bathing at 100°C for 15 minutes.
DNA	Residue	5.0 ml of 5% TCA is added and after cleansing, the mixture is subjected to centrifugation.
		Residue is discarded
The content is concentrated by heating		
Extracts are measured by Allen's method by using spectrophotometer (Hitachi-EPU-2 Type).		

Table 3. Allen's Procedures for Determination of Total Phosphorus

Material	
	The content is concentrated by heating. $\text{HClO}_4$ is added and the mixture is heated to make it transparent. (If this is impossible, $\text{H}_2\text{O}_2$ is added before heating)
Transparent material	
	(2.0 ml of 60% $\text{HCl}_4$ is added) Amidol reagent is added, 1.0 ml of molybdic acid solution is added, and them mixed. $\text{H}_2\text{O}$ is added to get a total amount of 25.0 ml for color development.
Colorimetry (660 $\text{m}\mu$ )	

空洞壁, 空洞周囲部および健常部, また無空洞結核例および肺癌例では病巣部, 病巣部周囲および健常部の各肺組織をそれぞれ切除直後に採取し, 酸溶性燐, 燐脂質および DNA と RNA とを測定した。

3. 測定方法: 採取した切除肺の各部新鮮組織より 500 mg を秤量し, Schmidt-Thanhauser 改良法<sup>7)</sup> (Table 2) で酸溶性燐, 燐脂質および DNA, RNA を抽出し, Allen 法<sup>8)</sup> (Table 3) でその総燐を分光光度計 (日立 EPU 2 型) で測定した。

### III 研究成績

1. 空洞の X 線諸性状との関係  
結核切除肺のうち, 有空洞 21 例について測定値と空洞の X 線学的諸性状との関係を一括すると, Table 4 のごとくで, 以下の諸項目について比較検討した (なお表の数値はいずれも平均値である)。

1) 空洞の大きさ: 空洞の大きさを大, 中, 小の 3 群に分け, 各群別の平均測定値は Table 4 のごとくであ

Table 4. The Average Amount of Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity

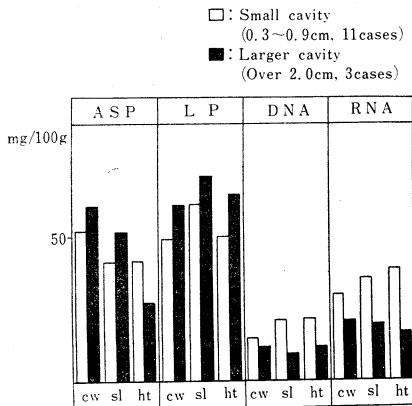
(mg/100g)

Radiological findings of cavities	Classification	Number of cases	ASP			LP			DNA			RNA		
			cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht
I Size of cavity	0.3~0.9cm	11	52.3	40.9	41.3	49.1	60.8	59.7	14.5	16.4	16.0	29.4	35.2	37.8
	1.0~1.9cm	5	41.1	31.1	28.9	31.3	40.0	51.2	11.8	11.4	9.4	22.3	17.9	42.5
	Larger than 2.0 cm	3	60.7	46.9	27.6	61.6	70.3	66.1	12.1	8.6	13.1	20.1	18.7	16.2
	Unknown	2	49.7	39.8	31.0	50.4	47.7	61.9	8.7	10.7	12.4	16.9	21.3	19.9
II Thickness of cavity wall	Less than 3mm	8	45.1	37.1	42.9	45.4	59.7	69.6	14.5	15.5	17.5	22.3	30.2	37.7
	4~5 mm	8	56.6	40.8	27.8	60.3	66.9	56.9	11.1	11.7	11.0	28.5	29.1	34.3
	More than 6 mm	3	67.9	46.1	40.8	26.5	39.6	37.2	18.1	21.9	20.0	24.7	34.7	28.8
	Unknown	2	49.7	51.6	34.9	48.9	49.5	49.8	7.9	8.7	17.6	21.9	15.4	29.7
III Nature of cavity wall	Non-hardened	17	52.0	40.1	32.4	54.0	65.3	65.6	14.5	15.0	15.6	28.6	31.5	37.1
	Hardened	3	40.6	35.3	66.3	23.9	27.6	32.3	9.2	8.9	6.8	23.1	18.8	22.2
	Unknown	1	47.2	37.4	47.7	39.8	44.7	46.9	11.9	12.1	10.1	25.1	24.4	29.3
IV Lesions surrounding cavities	Infiltrative-caseous (B-type)	10	51.4	45.6	34.2	39.3	44.8	42.3	13.6	15.9	12.9	21.9	28.0	38.3
	Fibro-caseous (C-type)	10	51.1	34.0	39.5	60.3	74.6	75.9	14.4	12.3	15.4	31.9	31.8	31.8
	Unknown	1	60.0	31.6	27.6	35.2	48.0	38.0	8.5	18.1	24.5	33.9	28.2	24.6
V Lesions surrounding cavities (Degree of infiltration)	--~±	4	60.9	42.5	67.4	27.8	37.4	40.7	16.0	17.7	15.9	25.4	30.3	28.7
	+	4	43.3	22.7	21.4	43.1	37.1	37.5	13.9	11.3	16.3	32.0	21.5	46.6
	++	8	56.1	51.9	36.0	48.8	62.0	63.1	14.3	15.9	15.8	22.4	34.0	35.8
	###	4	42.1	30.0	27.8	73.9	96.8	91.7	10.3	11.6	9.2	34.5	31.3	29.9
	Unknown	1	38.1	27.6	21.2	80.4	66.0	52.8	19.2	4.2	4.2	22.7	18.9	22.7

ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

Fig. 2. Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity (1)

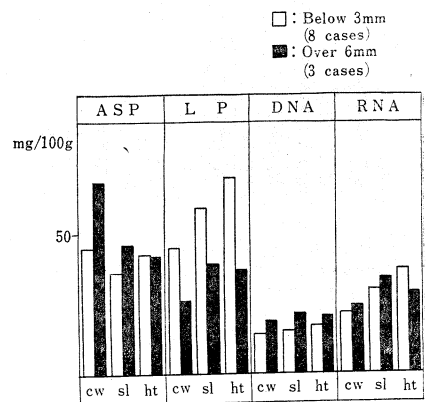
—Relationship by the size of cavity—



ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

Fig. 3. Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity (2)

—Relationship by the thickness of cavity wall—



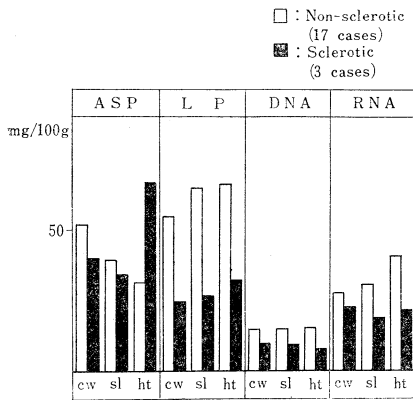
ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

る。ここではとくに空洞の長、短径の算術平均値の 0.3 ~ 0.9 cm を小さい空洞群, 2.0 cm 以上を大きい空洞群として, これら大, 中, 小空洞群間で結果を比較図示すると Fig. 2 のごとくである。すなわち酸溶性磷 (ASP) は, 空洞壁および空洞周囲組織でともに大きい空洞群に多く, 健常部組織では小さい空洞群で多い。磷脂質 (LP) は, 小さい空洞群より大きい空洞群のほうが各部組織でいずれも高値を示したが, DNA および RNA は各部組織でいずれも大きい空洞群で減少を示した。

2) 空洞壁の厚度: X線上の空洞壁厚を3段階に分け, 各群間の平均測定値は Table 4 のごとくであるが, さらに壁厚 3 mm 以下 (薄壁空洞) と 6 mm 以上 (厚壁空洞) との2群間で比較すると, Fig. 3 のごとくで, 空洞壁および空洞周囲組織で厚壁空洞群において酸溶性磷 (ASP) が多量である。磷脂質 (LP) は厚壁空洞群で各部とも著明に少なく, 両群とも洞壁組織で少ない。DNA は厚壁群で各部ともやや多いが, RNA はとくに差異はなかつた。

3) 空洞壁の硬度: X線上空洞壁を硬化群 (学研分類上 Ka, Kb, Kc および Kd) と非硬化群 (Kx, Ky, Kz) との2群別で比較すると, Table 4 および Fig. 4 のごとくで, 酸溶性磷 (ASP) は空洞壁および空洞周囲

Fig. 4. Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity (3) — Relationship by the nature of a cavity wall —

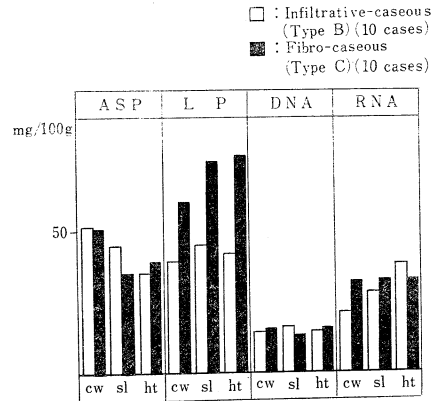


ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P  
cw: Cavity-wall sl: Surrounding lesion  
ht: Healthy tissue

組織で非硬化群に多く, 健常部では硬化群で著増し, 磷脂質 (LP), DNA および RNA の硬化群の各部組織部で減少がみられた。

4) 空洞周囲病型: 空洞の周囲病変を学研分類に準じ, 基本型B型とC型に2群別して比較した結果は, Table

Fig. 5. Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity (4) — Differences by the type of surrounding lesions —



ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P  
cw: Cavity-wall sl: Surrounding lesion  
ht: Healthy tissue

4 および Fig. 5 のごとくである。磷脂質 (LP) はC型例で各部組織で増量し, B型例は各部とも少ない。酸溶性磷 (ASP), DNA および RNA ではとくに大差はみられなかつた。

5) 空洞周囲病変の強度: 空洞周囲浸潤像の強度を Table 5 のごとく, 一~土より卍の4群に大別し, 各群

Table 5. Degree of Infiltration Surrounding Cavity

一~土	No or very few infiltration which dose not cover semicircumference of cavity wall.
+	Infiltration which covers over a semicircumference of cavity wall but not cover the wholl circumference of cavity wall.
++	Pericavitary infiltration which covers the circumference of cavity wall with thickness less than 1 cm.
卍	Infiltration which covers the circumference of cavity wall with thickness 1 cm or over.

の各部磷分画の平均測定値は Table 4 のごとくであるが, 便宜上 Table 6 および Fig. 6 のごとく, (一~土) 群と (++~卍) 群の強弱2群間で比較した。すなわち, 酸溶性磷 (ASP) は (++~卍) 群では空洞壁>空洞周囲>健常部組織の順で, (一~土) 群では (++~卍) 群より空洞群および健常部組織に多い。磷脂質 (LP) は各部組織で (++~卍) 群が (一~土) 群より著明に多く, DNA は (一~土) 群に, また RNA は (++~卍) 群にそれぞれやや多い結果を示した。

Table 6. Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity (5)

— Relationship by the degree of infiltration surrounding cavity —

(mg/100 g)

Degree of infiltration surrounding cavity	Number of cases	ASP			LP			DNA			RNA		
		cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht
— ~ ±	4	60.9	42.5	67.4	27.8	37.4	40.7	16.0	17.7	15.9	25.4	30.3	28.7
⊥ ~ ⊥⊥	12	51.8	45.2	33.4	56.3	72.7	71.9	13.1	14.6	13.7	26.1	33.2	34.0

ASP: Acid-soluble P  
 cw: Cavity-wall  
 ht: Healthy tissue  
 LP: Lipid P  
 sl: Surrounding lesion

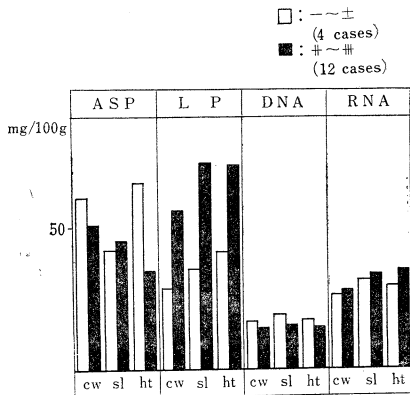
Table 7. The Average Amount of Phosphate Fraction in Cases with Different Macroscopic Findings of Cavity (1)

(mg/100 g)

Macroscopic findings of cavity	Classification	Number of cases	ASP			LP			DNA			RNA		
			cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht
I Locular type	Monolocular	16	56.4	41.7	40.0	43.8	54.5	53.9	12.3	13.2	12.6	22.1	24.8	32.2
	Multilocular	5	23.3	24.2	22.9	79.7	104.0	111.3	18.0	21.5	22.5	53.5	57.6	49.2
II Cavity contents (Amount of caseous mass)	Cleansed	1	30.6	40.2	31.6	19.2	32.8	35.2	13.2	14.0	14.6	26.5	29.4	33.4
	Few	10	59.0	39.4	46.9	56.7	75.7	76.2	17.7	17.0	19.2	31.7	37.6	35.3
	Moderate	4	50.4	43.6	27.9	36.1	48.8	62.0	12.7	17.4	12.6	21.2	20.9	56.5
	Plenty	6	46.8	38.6	29.2	45.7	43.7	34.3	8.1	10.1	10.8	25.0	25.5	22.1
III Nature of lesions surrounding cavity	(—)	6	52.1	47.6	34.2	40.8	46.0	36.9	13.9	17.9	17.6	25.6	34.4	26.6
	Fibrous lesion	5	55.1	36.4	54.2	50.8	69.8	66.4	14.4	11.6	13.7	26.2	23.4	37.3
	Caseous lesion	7	59.9	41.3	30.8	45.0	44.0	47.1	14.0	9.7	14.5	26.7	24.6	30.5
	Unknown	3	21.1	25.0	20.6	73.7	103.3	114.0	11.8	24.8	10.8	33.8	47.3	54.3

ASP: Acid-soluble P  
 cw: Cavity-wall  
 ht: Healthy tissue  
 LP: Lipid P  
 sl: Surrounding lesion

Fig. 6. Phosphate Fraction in Cases with Different Radiological Findings of Tuberculous Cavity (5)  
 — Relationship by the degree of infiltration surrounding cavity —



ASP: Acid-soluble P  
 cw: Cavity-wall  
 ht: Healthy tissue  
 LP: Lipid P  
 sl: surrounding lesion

2. 空洞の肉眼所見との関係

有空洞例切除肺21例について、切除時の肉眼的所見と各部肺組織の酸溶性磷 (ASP) 磷脂質 (LP), DNA および RNA の各平均測定値との関係は Table 7 に一括したとおりである。以下各項目について比較した。

1) 空洞の房型: 空洞の肉眼的形態のうち、まず単房型と多房型とで比較した。すなわち Table 7 および Fig. 7のごとく、酸溶性磷 (ASP) は各部組織で単房型群に著明に多く、とくに空洞壁に多い。磷脂質 (LP) は多房型群に多く、DNA および RNA も多房型で各部組織に多い。

2) 空洞内容 (乾酪物質量): 空洞内の乾酪物質量の多寡によつて、浄化、少量、中等量および多量の4群に分類して比較した結果は Table 7のごとくである。さらに Table 8のごとく、とくに浄化~少量群と多量群とで比較すると Table 8 および Fig. 8のごとくである。酸溶性磷 (ASP) は空洞壁および健常部組織で浄化~少量群で多く、磷脂質, DNA および RNA もともに浄化少量群で明らかに増量がみられた。

Table 8. The Average Amount of Phosphate Fraction in Cases with Different Macroscopic Findings of Cavity (2)

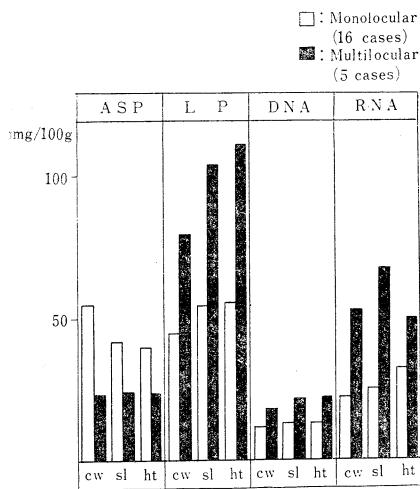
— Relationship by the cavity contents (Amount of caseous mass) —

(mg/100 g)

Cavity content (the amount of a caseous substance)	Number of cases	ASP			LP			DNA			RNA		
		cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht
Cleansed-Few	11	56.4	39.5	45.5	53.3	71.8	72.5	17.3	16.7	18.7	31.2	36.8	35.2
Plenty	6	46.8	38.6	29.2	45.7	43.7	34.3	8.1	10.1	10.8	25.0	25.5	22.1

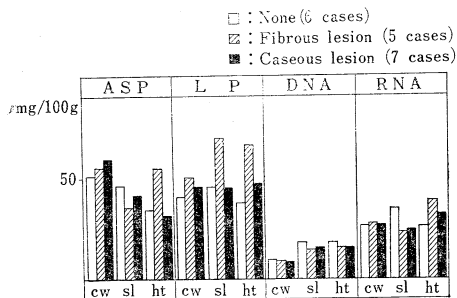
ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
ht: Healthy tissue

Fig. 7. Phosphate Fraction in Cases with Different Macroscopic Findings of Cavity (1)  
— Relationship by the locular type of cavity —



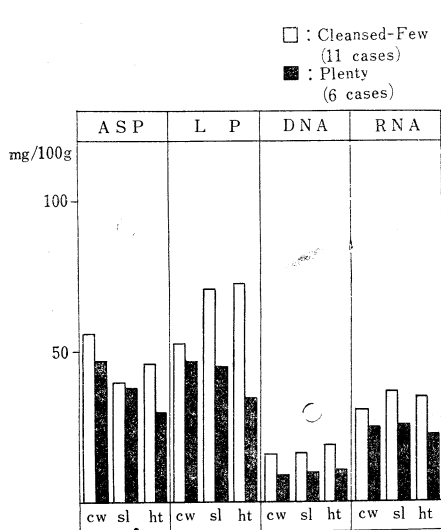
ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
ht: Healthy tissue

Fig. 9. Phosphate Fraction in Cases with Different Macroscopic Findings of Cavity (3)  
— Relationship by the nature of lesions surrounding cavity —



ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
ht: Healthy tissue

Fig. 8. Phosphate Fraction in Cases with Different Macroscopic Findings of Cavity (2)  
— Relationship by the cavity contents (Amount of caseous mass) —



ASP: Acid-soluble P      LP: Lipid P  
cw: Cavity-wall      sl: Surrounding lesion  
ht: Healthy tissue

3) 空洞周囲病巣の性状：肉眼的に空洞周囲病巣の有無で2群別し，さらに前者を硬化巣群と乾酪巣群に群別して比較した結果は Table 7 および Fig. 9 のごとくである。酸溶性磷 (ASP) では健常部組織で硬化巣群に多く，DNA では大差はなく，RNA は空洞周囲組織で無病巣群に，また健常部組織では有病巣群に多い傾向がみられた。

3. その他の諸因子との関係

切除までの経過，抗結核剤投与量年齢および性別でいかなる関係を示すかを検索した。

1) 切除までの経過：肺結核症の発病あるいは発見より切除までの経過を Table 9 のごとく，便宜上4群 (12カ月以下，13カ月～24カ月，25～59カ月および60カ月以上) に分けて比較した。平均値は同表のごとくで

Table 9. The Average Amount of Phosphate Fraction in Cases with Different Clinical Background Factors

(mg/100g)

Factors	Classi- fication	Num- ber of cases	ASP			LP			DNA			RNA		
			cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht
I Interval be- tween onset of disease and resec- tion (in months)	less than 12	6	60.9	43.5	34.8	40.6	53.2	57.1	13.6	19.3	16.9	23.7	29.7	44.2
	13 ~ 24	4*	56.6	41.2	29.5	68.4	75.2	70.3	12.5	11.6	18.1	25.4	26.6	22.2
	25 ~ 59	6*	47.6	30.7	31.5	54.9	76.1	74.2	13.5	11.8	13.0	36.0	29.2	31.7
	over 60	7	44.5	42.5	46.1	40.7	40.0	38.5	14.9	13.6	12.0	23.7	32.3	35.2
II Period of antituber- culotic (in months)	0 ~ 12	9*	54.7	39.0	33.5	45.4	52.6	51.6	12.9	17.8	16.8	27.6	30.0	37.8
	13 ~ 24	7	42.5	36.8	27.1	60.3	76.1	77.8	13.8	14.5	13.5	29.5	33.4	35.0
	25 ~ 36	4	64.9	29.1	62.4	40.2	52.8	60.8	21.0	8.1	13.4	18.6	18.9	38.2
	over 37	3*	46.0	60.8	32.8	55.5	46.5	28.0	20.0	11.4	12.3	24.8	33.5	32.4
III Age group (in months)	I 19~29	6*	63.2	36.6	32.9	62.5	68.1	55.2	11.5	10.0	9.4	23.0	25.7	25.4
	II 30~39	5	57.1	35.1	61.1	58.6	87.7	100.1	17.0	18.6	18.9	33.8	42.8	33.3
	III 40~49	7*	38.1	36.3	24.4	40.4	44.9	48.2	12.9	15.6	18.8	28.6	25.7	40.0
	IV 50~66	5	51.4	51.7	33.0	36.0	39.2	33.8	14.5	13.2	10.8	23.7	27.4	38.3
IV Sex	Male	15*	57.6	41.6	29.1	39.0	43.7	45.0	11.2	14.8	12.9	19.0	27.1	30.5
	Female	8*	53.0	35.3	50.2	68.2	87.7	83.0	18.6	13.3	17.8	41.8	29.9	41.7

\*: Including 1 case without cavity.

In cases without cavity, Lesion, its surrounding tissue and healthy tissue were measured.

ASP: Acid-soluble

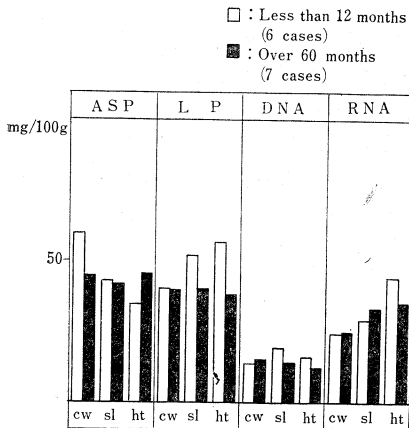
PLP: Lipid P

cw: Cavity-wall

sl: Surrounding lesion

ht: Healthy tissue

Fig. 10. Phosphate Fraction in Cases with Different Clinical Background Factors (1) — Relationship by the interval between onset of disease and resection —



ASP: Acid-soluble P

LP: Lipid P

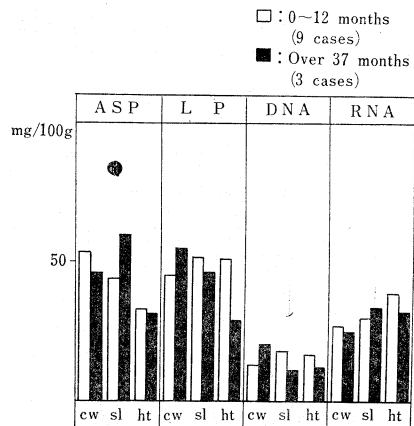
cw: Cavity-wall

sl: Surrounding lesion

ht: Healthy tissue

あるが、とくに12カ月以下の比較的短期間経過群と60カ月以上の長期間経過群とで比較すると Fig. 10 のごとく、酸溶性磷 (ASP) は短期間群で洞壁組織に多く、磷脂質 (LP) は各部組織ともに短期間群に多く、空洞内

Fig. 11. Phosphate Fraction in Cases with Different Clinical Background Factors (2) — Relationship by the duration of chemotherapy —



ASP: Acid-soluble P

LP: Lipid P

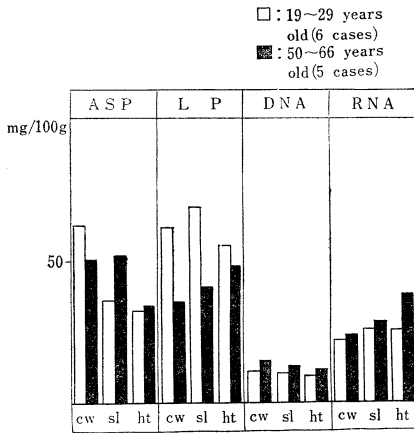
cw: Cavity-wall

sl: Surrounding lesion

ht: Healthy tissue

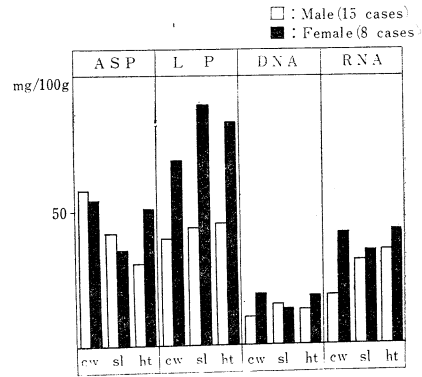
部ほど少なく、長期間群は各部組織間で大差はなかった。DNA は洞周囲および健常部組織で短期間群にやや多く、RNA も健常部組織でやや多く、その他は大差は

Fig. 12. Phosphate Fraction in Cases with Different Clinical Background Factors (3) — Difference by Age —



ASP: Acid-soluble P    LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall        sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

Fig. 13. Phosphate Fraction in Cases with Different Clinical Background Factors (4) — Difference by Sex —



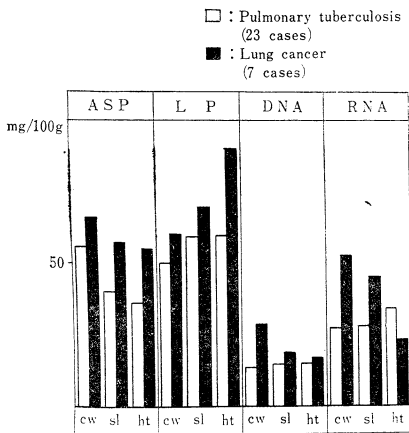
ASP: Acid-soluble P    LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall        sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

Table 10. Comparison of Phosphate Fraction between Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer (mg/100g)

Diagnosis	Number of cases	ASP			LP			DNA			RNA		
		cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht	cw	sl	ht
Pulmonary tuberculosis	23	56.0	39.4	36.4	49.2	59.0	58.0	13.8	14.3	14.6	27.1	28.1	34.4
Lung cancer	7	65.4	57.1	54.7	60.0	69.1	90.2	28.6	18.1	16.9	53.0	45.6	22.9

ASP: Acid-soluble P    LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall        sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

Fig. 14. Comparison of Phosphate Fraction between Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer



ASP: Acid-soluble P    LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall        sl: Surrounding lesion  
 ht: Healthy tissue

ないが、内部ほど減少を示した。

2) 抗結核剤投与期間: とくに抗結核剤投与の長短の影響を検討すべく、切除までの延べ投与期間を4群(0~12カ月, 13~24カ月, 25~36カ月および37カ月以上)に分け、各群の平均測定値は Table 9 および Fig. 11のごとくで、酸溶性磷(ASP)は洞周囲組織で37カ月以上の長期群に多く、磷脂質(LP)は0~12カ月の短期群では洞壁でやや少なく、37カ月以上の長期群では空洞内部になるほど多い。DNAは37カ月以上の群は洞壁で多く、その他の組織ではこれと逆の関係を示した。

3) 年齢および性別: 年齢を4群(29才以下, 30~39才, 40~49才および50才以上)に分け、これらと性別ごとの平均測定値は Table 9のごとくで、年齢では Fig. 12のように、酸溶性磷(ASP)では洞壁で若年群が多く、洞周囲部では高年群に多い。磷脂質(LP)は若年群で著明に多く、DNAおよびRNAは高年者群で多い傾向を示した。性別では Fig. 13のごとく酸溶性磷(ASP)は健常部組織で女性群に多いが、そのほかでは男性群に多い。磷脂質(LP)は各部組織で著明に女性群



に多く、DNA および RNA でも同様の傾向を示した。

#### 4. 肺癌組織との比較

全く同様に切除肺癌組織について測定し、結核肺のそれと比較した。Table 10 および Fig. 14 は肺結核症 23 例と肺癌 7 例についての測定平均値で、肺癌組織で各分画ともに結核肺より多い。酸溶性磷 (ASP) は両者とも病巣内部に多く、磷脂質 (LP) は病巣内部ほど少ない。DNA および RNA は結核肺では各部組織間で大差はないが、肺癌では病巣部組織に多く、明らかに差異を示した。なお実験結核および実験肺癌 (Brown-Pearce 肺癌) (ウサギ) についても比較検討した結果はほぼ同様傾向の所見が得られたが、後編<sup>6)</sup>で述べる予定である。

### IV 総括ならびに考案

病態肺の病理学的、細菌学的あるいはX線学的研究報告は枚挙にいとまがないが、肺の組織学的変化や呼吸機能障害のほか、肺組織の化学的変化とくにその代謝機構の変動が招来されることも十分に予想されることである。肺結核症に関しては脂質の研究がもつとも多く、酸溶性磷あるいは核酸などの報告はそれほど多くはない。教室では有山<sup>9)</sup>が病態肺での化学面を、とくに酵素学的に追求したが、著者もこれに対応して、切除結核肺および癌肺の組織空洞壁 (病巣)、洞周囲 (病巣周囲) および健常部の各組織について、酸溶性磷、磷脂質、DNA および RNA の各分画 (磷酸化合物) を測定して、その一面を追求しようとした。とくに著者は一連の複雑な過程の所産として生成される空洞について、該部の組織と健常部その他の各部肺組織の磷分画上に示す態度を追求し、この立場から感染、二次侵襲あるいは進展、治癒などの諸機作、またこれに対する抗結核剤の影響などを検討した。磷分画中切除肺組織での酸溶性磷に関する報告はなく、田坂<sup>10)</sup>らは実験急性炎症巣について、好氣的酸化亢進層で、酸溶性有機磷の増加が認められ、福井<sup>11)</sup>は結核家兎肺で病巣が非病変部組織より増量するとしている。エネルギー代謝の主役を演ずる ATP をはじめ多くの低分子磷酸化合物は酸溶性分画中に存在していることが知られている。著者の測定から空洞壁、洞周囲および健常部の各部肺組織でのこれをみると、病変のもつとも盛んでかつ変化の多い空洞壁組織でもつとも多く、ついで洞周囲および健常部組織の順に少なくなっていることが知られ、上述のエネルギー代謝の点からも空洞生成の一面を窺知しえたように思われる。さらに空洞の諸情状との関係は、まず空洞の大きさでは、空洞壁および洞周囲の病巣部組織では小空洞より大空洞例のほうが多く、空洞壁の酸溶性磷の多いことが知られた。同様に空洞壁の硬軟両群で比較すると非硬化群に多く、さらに周囲病変との関係はその少ないものの群で空洞壁および健常部組織で多い事実がみられた。さらに多房型空洞と単房型

空洞とは、後者に著明に高いことが知られた。また空洞内容をその乾酪物質の多寡で比較すると、少ないものあるいは浄化傾向の空洞でやや多い傾向を示した。以上の諸成績からみると、明らかに空洞の諸性状と酸溶性磷との間にはある程度の密接な関係があることが知られる。またこれらの関係が、全く結核と組織学的にも異なる肺癌組織でいかなる態度を示すかをも追求した。すなわち肺癌では結核より各部肺組織でいずれも著明に多いことが知られ、とくに結核肺と同様に病巣部で著増し、両疾病肺組織のエネルギー代謝上の差異の一面が示唆されているように思われる。肺癌組織での盛んな細胞増殖、換言すれば旺盛なエネルギー代謝機構を意味するものと考えられ、組織形態上のみならず、化学的 (ことにエネルギー代謝上) にも結核肺とはなはだしく異相にあることが知られる。

次に磷脂質では Sinclair<sup>12)</sup> は体内脂質の利用に磷脂質の重要性を強調しているが、他方 Zilvermit<sup>13)</sup> は磷脂質の仲介説を否定している。さらに Entenman<sup>14)</sup> らは肝は磷脂質の主供給源で、その移動にも関与していると述べている。服部<sup>15)</sup>は肺組織で活発な脂質代謝があるとし、日笠<sup>16)</sup>らは胸管内に入った中性脂肪は肺に摂取されて磷脂質化されるとしている。とくに結核肺の脂質に関する研究は生化学的にも、また組織化学的にも従来から種々検討されてきたところである。Caldwell<sup>17)</sup> はウシの乾酪巣の磷脂質は総脂質量の 12~16% で、周囲炎症組織で 24~29% であつたとしている。市吉<sup>18)</sup> は病巣の状態で差異があり、完全被包乾酪巣、被包乾酪巣、一部崩壊、乾酪性空洞および浄化空洞の 4 群に分け、健常部と対比しているが、総脂酸は完全被包乾酪巣で最高値を示すが、崩壊過程で急速に減少するとし、磷脂質はこの期に逆に増加するが、浄化空洞では健常部より減少していると報告している。楠元<sup>19)</sup>も磷脂質分別染色法を行ない、乾酪結核巣中の増加を認め、堀尾<sup>20)</sup>は実験結核ウサギ肺で検索し、病巣部では磷脂質の減少を認め、さらに福井<sup>11)</sup>も乾酪化すると磷脂質が減少すると報告し、また Cladwell<sup>17)</sup>も健常部含有量以下に減少しているものもあるとしている。なお当教室の野田<sup>21)</sup>は実験結核ウサギでエステル型脂肪酸の測定から乾酪物質で最少値を示し、空洞壁、洞周囲および健常部の順で高値であることをみた。著者の成績では磷脂質は全体的に空洞壁組織でもつとも少なく、ついで洞周囲および健常部組織の順に多くなる傾向が確認された。さらにこれをまず空洞の大小で比較すると、各部組織で小空洞例より大空洞例に多く、空洞壁の厚薄では、薄壁空洞例に厚壁空洞例より著明に多く、また壁の硬度では非硬化例が硬化例より明らかに多く、さらに空洞の周囲病変上では学研分類 C 型は B 型より著明に多く、かつ周囲病変の多いものほど多いことなどが知られた。なお空洞形態を多房型と単房型の

2群別で比較すると、後者は非常に多く、空洞内容の乾酪物質の量の多寡では、浄化傾向の強い空洞に多く、空洞の周囲所見では有病巣例とくに乾酪巣より硬化巣の多いものに増量していることなど認められ、当然ながら空洞の有する諸性状によつて明らかに異なることが知られた。さらにその他との関係を検討すると、切除までの短期例はその長期例より、また若年者群は高年者群より、さらに女性肺は男性肺より多い傾向がみられた。一方肺癌では肺結核症より各部組織とも多く、とくに結核肺組織でみられたと同様に、かえつて病巣部ではその他の組織部より少ないことも確認された。

切除肺の核酸に関する報告は生化学的には浜野<sup>22)</sup>および Brander<sup>23)</sup>ら、また組織化学的には大根田<sup>24)</sup>、服部<sup>25)</sup>、佐竹<sup>23)</sup>および市川<sup>27)</sup>らの報告があり、さらに実験結核肺では生化学的に Weiss<sup>28)</sup>および堀尾<sup>20)</sup>らの報告がある。Brander<sup>23)</sup>は結核腫で DNA 含有量が増加しているとし、浜野<sup>22)</sup>は軟化巣、空洞および新しい濃縮空洞などに多く存在する傾向があるとしている。ウサギ肺についても、Weiss<sup>28)</sup>および堀尾<sup>20)</sup>を除いて生化学的定量実験はみられない。Weiss<sup>29)</sup>は乾酪巣で DNA および RNA は減少せず、かえつて増加すると述べている。堀尾<sup>20)</sup>は DNA および RNA はともに初期に増加し、その後は減少するとしている。また切除肺の組織化学的検索では大根田<sup>24)</sup>は、類上皮細胞や巨細胞の原形質に RNA は約半数例に中等度以上に認められるとし、佐竹<sup>26)</sup>は結節の中心乾酪変性部の周辺層ならびに空洞壊死層の壊死部および被包乾酪巣の軟化部にみられ、浸潤細胞の核に DNA が著明に認められるが、これ以外の乾酪巣では一般にはきわめて少ないとしている。DNA については Kornberg<sup>30)</sup>らのすぐれた報告もあり、その酵素的合成の面からも肺組織での諸変化が検討されるべきであろう。RNA は結節中心乾酪変性部および乾酪巣ではわずかに、また形質細胞ならびに多核白血球の細胞質には豊富に認められている。服部<sup>25)</sup>は乾酪変性巣の退行変性した核には DNA を含み、RNA は乾酪巣には認められないとしている。著者は切除肺で空洞壁、空洞周囲および健常部の各部肺組織の核酸測定値と空洞の諸性状との関係を検討したが、まず空洞の大小からみると、両核酸とも各部組織で大空洞例より小空洞例に多く、また空洞壁および洞周囲組織では薄壁例より厚壁例に多く、また非硬化壁例は硬化壁例より多く、さらに多房型空洞例は単房型空洞例より著明に各部組織で多く、また空洞内容の小量例ならびに浄化空洞例ではその多量例より多いことが認められた。これを要約すれば、小空洞で、壁が厚く、非硬化性および多房型の空洞例では各部組織でいずれもこれらに対応する性状の空洞例より多い傾向が知られた。これらの事実は、先述の諸家の化学的ならびに組織化学所見また草野<sup>31)</sup>らの重症例の喀痰中に DNA

量が増加していることなどあわせ考えれば、組織中の核酸増加は、肺結核症の組織反応の一樣相と考えられる。つまり特殊性炎の細胞の浸潤がとくに空洞壁および洞周囲などに増加している事実とも関連しているものとも推察されよう。また核酸に対する抗結核剤の影響は、青木<sup>32)</sup>は組織化学的に類上皮細胞原形質の RNA の豊富な所見を治療群に認めている。升尾<sup>33)</sup>は SM および INH 投与群の病巣では非投与例と本質的に異ならないが、投与群では核酸を多く含んだ細胞の減少および消失と平行して減少が早期にみられるとしている。著者は抗結核剤の投与期間の長短で比較したが、DNA は空洞壁では長期間投与例では洞周囲組織中に、また健常部組織では短期間投与のものに多い傾向を認めえた。RNA はとくに差異がないようで、空洞の種々の性状でも異なるので、直ちに抗結核剤の影響のみによるとは断じがたい。肺結核症と肺癌の差異は、肺癌が著明な悪性細胞の増殖の疾病であり、組織形態学的にも根本的に肺結核症とは異なるが、組織内隣分画のうえでも異なり、肺癌の各部組織では各分画も結核より著明に増加し、とくに病巣部の DNA および RNA の相当な増加がみられ、明らかに肺結核症の病巣はじめ各肺組織と肺癌のそれでは差異がみられた。

## V 結 論

病態肺組織の化学的变化の一面を窺知すべく、結核肺組織について、それぞれ空洞壁(病巣部)、洞(病巣)周囲部および健常部の各部肺組織の隣分画(酸溶性隣、隣脂質、DNA、RNA)を測定し、またこれらと空洞の有する諸性状との関係も検討し、さらに同様に肺癌切除肺組織について検索比較して、次の結論を得た。

1. 結核切除肺の各部肺組織間で、酸溶性隣は空洞壁>洞周囲>健常部の順で、空洞の内側ほど多量となるが、隣脂質は逆に空洞壁<洞周囲<健常部組織の順で、空洞の内側ほど少なく、DNA と RNA は各組織間に大差はなかつた。
2. X線上の空洞の諸性状では、酸溶性隣は大空洞および厚壁空洞の洞壁および洞周囲組織では多量で、隣脂質は大空洞と薄壁か、非硬化壁かあるいは周囲病変が学研C型でかつ病変の多い空洞例に多いが、これらとほぼ逆の空洞では大体各部組織でいずれも少なかつた。DNA は小空洞と厚壁または非硬化壁空洞で周囲病変の多いものでやや多く、RNA は小空洞および非硬化壁空洞で多く、その他ではとくに著差はなかつた。
3. 空洞の肉眼所見と隣分画の関係では、酸溶性隣は単房型空洞ないし乾酪物質のないかまたは浄化空洞に多く、隣脂質は乾酪物質の少ないか浄化空洞例でかつ周囲病巣中とくに硬化巣の多房型に多く、両核酸は浄化空洞および多房型空洞例に多かつた。

4. 切除までの経過では12カ月以内の短期例ではそれ以上の長期例より燐脂質がやや多いが、その他の分画ではとくに差異はなく、抗結核剤投与期間の長短ともほとんど無関係であり、また燐脂質では若年群および女性群はともに高年群および男性群よりも各組織でいずれも多い傾向がみられた。

5. 切除肺癌組織では、各燐分画とも各部組織でいずれも結核より多く、とくに酸溶性燐および両核酸はともに結核肺とは逆に空洞内部（病巣内側）ほど著明に多く、肺結核と肺癌組織では明らかに差異がみられた。

最後に御指導御校閲を賜わ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受けた本学生生化学伊藤良二教授、伊藤武雄講師に、また貴重な材料の提供を受けた国立ガンセンター、国療東京病院、関東通信病院、慶大外科ならびに日大宮本外科に感謝し、研究をもにした教室の関孝慈博士ならびに呼吸研究班員一同にお礼申しあげる。

本論文の要旨は第36~37回日本結核病学会総会（昭和36~37年）で発表した。

## 文 献

- 1) De Reuck, A.S. et al.: Pulmonary Structure and Function (Symposium), T. & A. Charchill, London, 1962.
- 2) 萩原忠文: 気管支末梢部および肺空洞の病態生理, 日気会報, 11:7, 昭35.
- 3) 萩原忠文: 肺空洞の病態生理, 日胸, 19:119, 昭35.
- 4) 萩原忠文: 肺結核の治療(1962年版) 克誠堂, 昭35.
- 5) 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36~38.
- 6) 西沢憲勝: 肺空洞の病態生理に関する研究—とくに空洞肺組織の化学組成(燐分画)を中心とする考案—その2. 実験例について, 結核第38巻掲載予定, 昭38.
- 7) Schmidt, G. & Thannhauser, S.T.: A Method for the Determination of Desoxyribonucleic Acid, Ribonucleic Acid, and Phosphoproteins in Animal Tissues. J. Biol. Chem. 161:83, 1945.
- 8) Allen, R.J.L.: The Estimation of Phosphorus. Biochem. J. 34:858, 1940.
- 9) 有山雄基: 肺空洞の病態生理にかんする研究—結核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酵素を中心として— 結核第38巻掲載予定, 昭38.
- 10) 田坂定孝 他: 炎症と細胞の代謝, 日本臨床, 15:1602, 昭32.
- 11) 福井徹: 実験結核家肺における酸溶性燐および脂質代謝の研究, 長崎医誌, 35:4, 昭35.
- 12) Sinclair, R.G.: The Metabolism of the Phospholipids. 1. The influence of diet on the amount and composition of the phospholipid fatty acids in various tissues of the cat. J. Biol. Chem. 86:579, 1930.
- 13) Zilversmit, D. B. et al.: Are Phospholipides Obligatory Participants in Fat Transport Across the Intestinal Wall J. Biol. Chem., 172:637, 1948.
- 14) Entenman, I.L., et al.: Removal of Plasma Phospholipides as a Function of the Liver: The effect of exclusion of the liver on the turnover rate of plasma phospholipides as measured with radioactive phosphorus. J. Biol. Chem., 166:15, 1946.
- 15) 服部信 他: 肺における脂質代謝の研究, 生化学, 30:22, 昭34.
- 16) 日笠頼則 他: 経静脈脂肪輸入に関する研究, 臨床外科, 7:267, 昭27.
- 17) Caldwell, G.T.: Chemical Changes in Tuberculous Tissues. J. Inf. Dis., 24:81, 1919.
- 18) 市吉陽: 肺結核病巣脂質に関する生化学的研究, 阪大医誌, 10:8, 昭33.
- 19) 楠元康久: 肺病竈の脂肪, 日病誌, 37:70, 昭24.
- 20) 堀尾行彦: 実験的結核病巣の組織化学的, 生化学的研究, 結核の研究, 第2集:昭29.
- 21) 野田弘雄: BCG 死菌による実験空洞に関する研究—空洞生成過程における血清ならびに肺病巣組織の脂質量の消長—日大医誌, 19:1146, 昭35.
- 22) 浜野三吾: 肺結核病巣の病理細菌学的状態と生化学組織に関する研究, 結核研究の進歩, 26:111, 昭34.
- 23) Brander, E. et al.: Studies in the composition and Proteolysis of resected lung tuberculomas., Ann. Med. Intern Fenniae, 46:1, 1957.
- 24) 大根田玄寿 他: 結核病変の組織化学的研究—とくに治癒傾向をとる病巣の組織化学的所見— 日病誌, 43:総会号, 昭29.
- 25) 服部正次: 肺結核病巣の組織発生に関する組織化学的研究, 結核, 29:3, 昭28.
- 26) 佐竹成男: 肺結核病巣の組織化学的研究, 四国医誌, 16:2, 昭35.
- 27) 市川収: 結核病変における組織化学(第1報), 東京医事新, 66:9, 昭29.

- 28) Weiss, C. et al.: Enzymatic Hydrolysis of Benzoylarginineamide by Normal and Tuberculous Tissue of Rabbits. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 72: 236, 1949.
- 29) 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.
- 30) Kornberg, A.: Enzymatic synthesis of DNA.

Wiley, New York, 1962.

- 31) 草野源一郎: 肺結核症における喀痰中核酸の臨床的意義, 長崎医誌, 34: 1, 昭34.
- 32) 青木貞章: 肺結核症治癒機転の病理学的研究, 日病誌, 43: 1, 昭29.
- 33) 升尾和彦: 実験的肺結核病巣に対する抗結核剤の影響についての組織化学的研究(第2篇) 病巣の核酸のホスファターゼ, 山口医誌, 9: 1, 昭35.

**Studies on Patho-physiology of Lung Cavity. Investigation on Phosphorus Fraction of Lung Tissue in Cavitory Tuberculosis. Part I. Studies on resected lung specimens.**

The author made biochemical analysis of phosphorus fractions in tuberculous cavity, its surrounding lesions and healthy lung tissue as a part of pathophysiological study of tuberculous cavity in order to investigate the process of cavity formation, development and healing. Acid-soluble phosphorus, phospholipids, DNA and RNA were extracted from cavity wall, its surrounding lesions and healthy lung tissue by the modified Schmidt-Thanhauser's method, and measurement of each fraction was made by the Allen's method. Surgically resected lung specimens, 23 in number, were used for the study, and similar analysis was made on 7 cases of lung cancer as a control. The results obtained were the following.

1) In case of tuberculosis, the amount of acid-soluble phosphorus was biggest in cavity wall, next in surrounding lesions, and least in healthy lung tissue. The amount of phospholipids was, on the contrary, least in cavity wall, next in surrounding lesions, and biggest in healthy lung tissue. No significant difference was found in the amount of DNA and RNA among the different parts of resected lung specimens.

2) Observing by the radiological findings of tuberculous cavity, the amount of acid-soluble phosphorus in cavity wall and surrounding lesions was more in larger and thick-walled cavity than in small and thin-walled cavity. The amount of phospholipids was more in larger, thin-walled and non-sclerotic cavity and in cases with marked or moderate and fibrocaseous pericavitary lesions than in

cases with contradictory findings in all parts of lung tissue. The amount of DNA was more in small, thick-walled and non-sclerotic cavity and in cases with marked or moderate pericavitary lesions, and the amount of RNA was more in small and non-sclerotic cavity.

3) Observing by the macroscopic findings of tuberculous cavity, the amount of acid-soluble phosphorus was more a) in monolocular cavity than in multilocular cavity, b) in cleansed cavity or cavity with few caseous mass than in cavity with more caseous mass. The amount of phospholipids was more in cleansed cavity and cavity with few caseous mass, in multilocular cavity with fibrous pericavitary lesion, and the amount of DNA and RNA was more in cleansed cavity and multilocular cavity.

4) The amount of phospholipids was more in cases operated within 12 months after the onset of the disease, but regarding other fractions, no significant difference was found by the interval between the onset of disease and pulmonary resection and by the duration of chemotherapy. The amount of phospholipids tended to be more in younger age groups and female than in older age group and male, and the fact suggests the difference in phospholipids by age and sex.

5) The amount of phosphorus fractions of cancer lung was more than that of tuberculosis lung in all parts of lung tissue. In case of tuberculosis, no significant difference was found in the amount of DNA and RNA among different parts of lung, but in cases of lung cancer, the amount of DNA and RNA was more in cancer lesion than in the other parts of lung. The fact shows that the difference in energy metabolism exists between tuberculosis and cancer.