

# 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2 実験例について

西 沢 憲 勝

日大医学部萩原内科学教室（指導 萩原忠文教授）

受付 昭和 38 年 8 月 28 日

### I 緒 言

本論文の前編<sup>1)</sup>では生体内肺空洞の実態究明の一環として、肺組織の化学面の一部として、切除肺について、空洞壁その他の各部肺組織の燐化合物（燐分画）で検討し、2, 3の知見を明らかにした。しかし切除肺では種々の制約があり、必ずしも十分な検索を加えられない点もあり、とくに病巣の進展経過を十分にうかがうことなどは不可能で、これらの推移および消長を窺知すべく、ウサギ肺に実験結核病巣と肺癌病巣を作成し、これらの検索から上述の不備を補足しようと企てた。従来より実験空洞の組織化学的研究は必ずしも少なくなく、また生化学面では、Weiss<sup>2)</sup>あるいは堀尾<sup>3)</sup>らその他の種々の検索がある。著者はこれらと異なって、同一肺の空洞を中心として、同時に空洞壁、洞周囲および健常部の各部肺組織の酸溶性燐、燐脂質、DNA および RNA の各燐分画を測定した。とくにこれらが空洞の生成および進展の各過程でいかなる推移を示すか、また空洞の有する諸性状といかなる関連性があるかを追求し、一方全く病態の異なるウサギ肺癌（われわれの方法による Brown-Pearce ウサギ癌の肺内移植によるもの——以下 BP 肺癌と略す）が結核といかなる差異を示すかなどを検索した。これらの2, 3の知見を得るとともに、臨床切除肺のそれらとの比較およびその不備な点を追補したので、後編（論文その2）として報告する。

### II 実験方法

#### 1. 実験対象

体重 2.0 kg 前後の健康雄性成熟ウサギ（62 匹）を使用し、その実験区分は Table 1 のごとくである。

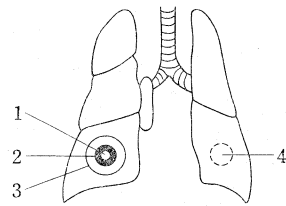
#### 2. 実験方法

1) 実験肺病巣の作成法：空洞は山村法<sup>5)</sup>に準じて BCG で作成し、BP 肺癌は教室有山<sup>6)</sup>の方法によつて、ウサギの睾丸に発育した BP ウサギ癌組織を無菌的に採

Table 1. Number of Examined

Lungs examined		Number of cases
1. Experimental tuberculosis	With cavity	26
	Without cavity	14
2. Brown-Pearce lung cancer (control)		10
3. Healthy rabbit lung (control)		12
Total		62

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



- 1: Caseous mass
- 2: Cavity wall
- 3: Surrounding tissue
- 4: Healthy tissue of opposite side

取し、茶こしで細挫後、生理的食塩水を加えて2倍稀釈浮遊液を調製し、その 0.1 ml を X 線透視下で直接経皮的に右肺内に穿刺移植して作成し、健常ウサギ肺とともに対照とした。

2) 側定部位ならびに項目：健常ウサギ肺では各肺葉より肺組織を、また結核肺では Fig. 1 のごとく乾酪物質、空洞壁、洞周囲部および健側対応部の各部肺組織を、さらに BP 癌では病巣部、病巣部周囲部および健側対応部の各部肺組織をそれぞれ屠殺直後に採取し、前編<sup>1)</sup> (論文その1) のごとく、燐分画 (酸溶性燐、燐脂質、DNA, RNA) を同時に比較した。

3) 測定方法：前編と全く同方法で測定した。

### III 研究成績

1. 空洞の生成経過との関係：教室の上田<sup>7)</sup>の実験ウサギ空洞の生成経過の4期の分類に準じて、便宜上 Table 2 のごとく、2次抗原肺内注入後の5日および15日群を空洞生成前期、30日群を空洞生成初期、60日群を空洞完成期、90日および120日群を空洞壁2次変換期 (縮小期) とした。各時期ごとの平均側定値は Table 2:

Table 2. Relationship between the Stage of Cavitation and Phosphate Fraction

Stage of cavitation (in days)		Num- ber of cases	ASP				LP				DNA				RNA			
			cm	cw	st	oht	cm	cw	st	oht	cm	cw	st	oht	cm	cw	st	oht
			(mg/100 g)															
Precavitation stage	5	7		44.7	48.3	49.1		63.4	81.0	88.3		27.1	26.2	26.3		36.7	48.7	61.1
	15	7		48.7	52.2	61.8		61.1	86.9	97.3		27.2	30.3	30.3		43.8	50.5	52.1
	Average			46.7	50.3	55.5		62.3	84.0	93.1		27.2	28.2	28.3		40.3	49.7	56.6
Early stage of cavitation	30	7	51.8	46.9	42.9	50.4	31.0	60.4	78.2	100.5	38.1	29.6	25.3	30.4	33.3	35.6	35.8	150.2
Completion stage	60	7	58.2	90.2	55.8	52.2	24.4	042.5	78.1	99.0	29.1	24.6	26.7	26.1	130.2	30.5	53.3	45.1
Regression stage	90	6	104.0	145.5	76.5	50.4	36.0	54.3	78.8	97.4	16.9	18.2	22.1	21.7	25.1	41.5	50.5	53.7
	120	6		145.4	78.1	53.3		53.6	74.9	97.4		20.5	22.3	25.2		47.1	53.3	59.0
	Average		104.0	145.5	77.3	51.9	36.0	54.0	76.9	97.4	16.9	19.4	22.2	23.5	25.1	44.3	51.9	56.4

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

ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P cm: Caseous mass cw: Cavity-wall st: Surrounding tissue  
oht: Healthy tissue of opposite side

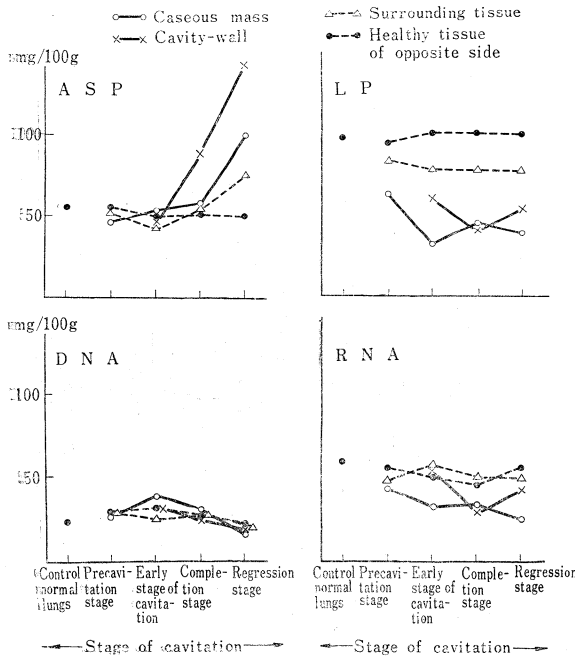
Table 3. Relationship between Macroscopic Findings of Experimental Tuberculous Cavity and Phosphate Fraction

Macroscopic findings of cavity	Classification	Number of cases	Stage of cavitation* (Average in days)	ASP				LP			
				cm	cw	st	oht	cm	cw	st	oht
I Size of cavity	Larger cavity	11	37.4	79.9	121.0	65.0	52.8	38.9	48.3	73.1	97.8
	Moderate cavity	7	68.9	71.8	89.1	58.3	35.5	33.5	55.1	84.0	103.3
	Small cavity	8	67.5	60.4	93.7	61.2	52.2	36.7	56.4	78.2	95.9
II Thickness of cavity wall	Thick wall	9	80.0	63.5	122.6	66.4	49.8	37.7	55.0	78.6	94.4
	Thin wall	13	72.3	71.2	96.4	61.8	52.4	33.0	51.3	78.0	101.4
	Unknown	4	60.0	75.0	87.0	54.3	54.1	43.0	51.6	73.8	99.5
III Cavity contents (Amount of caseous mass)	Plenty	10	57.0	69.6	90.0	57.3	52.5	36.4	51.9	79.0	97.7
	Moderate	5	72.0		118.2	61.7	48.9		53.2	86.8	111.0
	Few	11	87.3		110.3	66.9	52.4		53.0	72.1	94.0
IV Locular type	Multilocular	6	60.0	60.4	95.6	58.1	53.6	36.7	54.9	78.5	98.4
	Monolocular	20	76.5	75.8	106.6	63.5	51.2	36.2	51.9	77.3	98.8
V Lesions surround- ing cavities	+	12	65.0	63.9	90.9	59.3	50.9	36.9	56.1	78.5	96.4
	-	10	87.0	78.4	119.3	67.3	53.2	35.6	49.7	77.6	101.5
	Unknown	4	60.0		105.2	58.7	50.7		56.4	25.6	98.5

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

ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P cm: Caseous mass cw: Cavity-wall st: Surrounding tissue  
oht: Healthy tissue of opposite side

Fig. 2. Relationship between Stage of Cavitation and the Phosphate Fraction



ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P

(mg/100g)

cm	DNA				RNA			
	cm	cw	st	oht	cm	cw	st	oht
26.3	21.8	24.0	25.5	29.1	40.7	54.5	52.5	
29.6	23.9	22.9	23.2	34.7	42.1	52.2	50.1	
30.9	25.5	25.6	29.8	26.9	49.0	55.0	51.8	
30.2	23.4	23.8	26.1	31.8	44.2	52.9	50.6	
24.5	23.1	24.3	26.7	24.0	42.6	54.5	52.4	
39.2	25.1	25.1	23.8	41.8	46.0	54.9	52.9	
29.1	25.2	23.1	25.1	29.9	42.5	53.9	49.8	
	23.5	27.2	25.7		42.2	53.8	49.4	
	22.0	23.8	27.1		45.3	54.3	54.4	
30.9	26.4	25.5	38.3	26.9	50.9	54.5	52.5	
28.0	22.7	23.8	25.4	31.9	41.0	53.9	51.4	
32.8	25.1	24.1	26.1	33.6	44.6	54.2	50.2	
	23.7	21.8	24.0		25.2	24.3	38.9	47.9
	22.8	24.9	27.9		25.0	57.7	50.9	

および Fig. 2 のごとくである。すなわちこれらから明らかのように、酸溶性磷 (ASP) は健康ウサギ肺組織では 54.0 mg/100g であるが、空洞生成前期～初期では健康部組織を除いて、各部肺組織でやや少ないが、完成期にいたると空洞壁で著増し、縮小期に及んでもなお空洞壁では増加しており、各部のそれを比較すると、空洞壁>乾酪物質(空洞内容)>洞周囲組織の順である。磷脂質 (LP) は健康肺組織では平均 94.1 mg/100g で、該部は全経過を通じて変動はみられないが、これに対して、病巣部組織ではすでに生成前期に明らかに減少し、また病巣部周囲組織でも少ない。その後、生成初期では乾酪物質で著明に少なく、空洞壁および洞周囲組織でも少ない。さらに空洞完成期に及んでもなお乾酪物質および洞壁組織では減少の状態を続け、さらに洞周囲部組織でも減少傾向がみられた。縮小期の各部組織間のそれを比較すると、乾酪物質<空洞壁<洞周囲部組織の順を示した。DNA も Table 2 および Fig. 2 のごとく、健康肺組織では平均 23.9 mg/100g であるが、生成前期では各部組織間に著差はなく、生成初期にいたって乾酪物質でやや増加がみられ、その後完成期ではほとんど変化はなく、さらに縮小期にいたると健康部組織を除いていずれも減少傾向を示した。RNA は Table 2 のように、健康肺組織では平均 62.2 mg/100g であるが、生成前期では、病巣部および病巣部周囲部組織で減少し、

生成初期では乾酪物質のそれは少なく、空洞壁および洞周囲部組織ではほとんど差異はみられなかつた。なお完成期に及ぶと、乾酪物質および空洞壁組織で著減し、健康部組織でもやや減少がみられ、その後縮小期では乾酪物質および空洞壁組織では完成期に続いて減少を示した。

2. 空洞の諸性状との関係：実験結核肺の有空洞例 26 匹について、屠殺時の空洞の諸性状をその大きさ、壁厚、空洞内容、房型および洞周囲所見で大別し、これらと各磷分画(酸溶性磷、磷脂質、DNA、RNA) 平均値との関係を一括表示すれば Table 3 のごとくである。すなわち空洞の諸性状によつて、分画によつては相当の変化を示すが、空洞の生成経過による変動もあり、単純にその傾向を断定はしえないが、一応各項目ごとに比較検討した結果は次のごとくである。

1) 空洞の大きさによる差異—空洞の大きさを大・中・小の3空洞群に大別すると、それぞれの測定平均値は Table 3 のごとくである。なお2次抗原肺内注入後の平均日数(ここでは空洞生成日数とした)は大空洞群では 37.4 日および小空洞群では 67.5 日である。とくにこれらの結果を大・小の両空洞群間で比較すると Fig. 3 のごとくで、酸溶性磷 (ASP) は大空洞群で高く、その各

Fig. 3. Phosphate Fraction in Experimental Tuberculous Cavity with Defferent Macroscopic Findings (1)

—Relationship by the size of cavity—

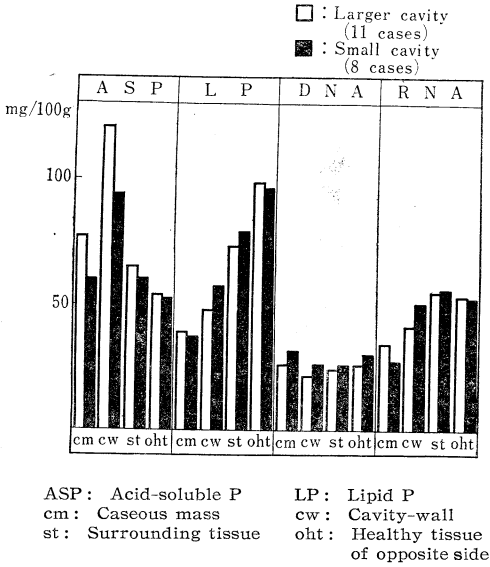
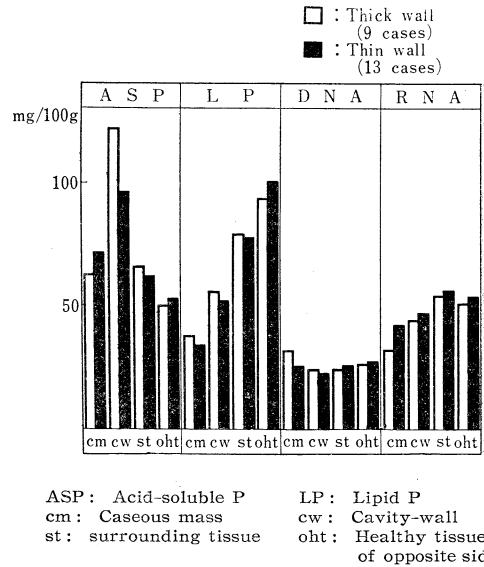


Fig. 4. Phosphate Fraction in Experimental Tuberculous Cavity with Different Macroscopic Findings (2)

—Relationship by the thickness of cavity wall—

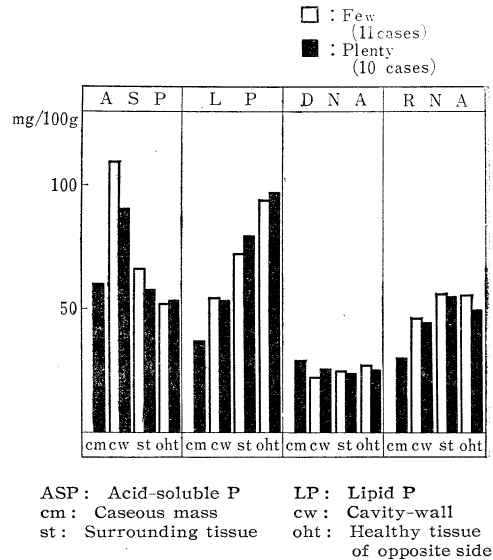


部組織間の比較では空洞壁>乾酪物質>洞周囲>健常部組織の順で、とくに洞壁組織についてみると、小空洞群の平均 93.7 mg/100g に対して、大空洞群では 121.0 mg/100g で、明らかに後者に増量がみられた。磷脂質 (LP) は乾酪物質および健常部組織では大空洞群に多いが、これに対して、空洞壁および洞周囲組織では小空洞群にやや多い程度で、両者間に著差は認めえなかつた。各部組織間では大・小空洞両群とも、乾酪物質<空洞壁<洞周囲<健常部組織の順で、空洞の内部ほど明らかに減少を示した。DNA は、各部組織でいずれも小空洞群にやや多い傾向はあるが、とりたてるとの差異とはいいがたい。RNA についてみると、乾酪物質 (空洞内容) では大空洞群に、また洞壁組織では小空洞群にそれぞれ多いが、その他の組織間ではとくに差異はない。両空洞群とも乾酪物質および空洞壁で減少を示した。

2) 空洞の壁厚との関係—空洞壁を厚壁群 (9 匹, 平均 80.0 日) と薄壁群 (13 匹, 平均 72.3 日) とに 2 群別して比較すると、Fig. 4 のごとく、酸溶性磷 (ASP) は洞壁では薄壁群の平均 96.4 mg/100g に対して、厚壁群のそれは 122.6 mg/100g で著明に高いが、その他の組織間では大差はなく、両空洞群とも空洞壁>乾酪物質>洞周囲>健常部組織の傾向が共通的にみられた。磷脂質 (LP) は乾酪物質、空洞壁および洞周囲組織でわずかに厚壁群に、また健常部組織では薄壁群にそれぞれわずかに多い程度で大体両群とも、乾酪物質<空洞壁<洞周囲<健常部組織の順を示し、とくに乾酪物質と洞壁組織とでは減少が目立つ結果を示した。DNA は乾酪物質で

Fig. 5. Phosphate Fraction in Experimental Tuberculous Cavity with Different Macroscopic Findings (3)

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



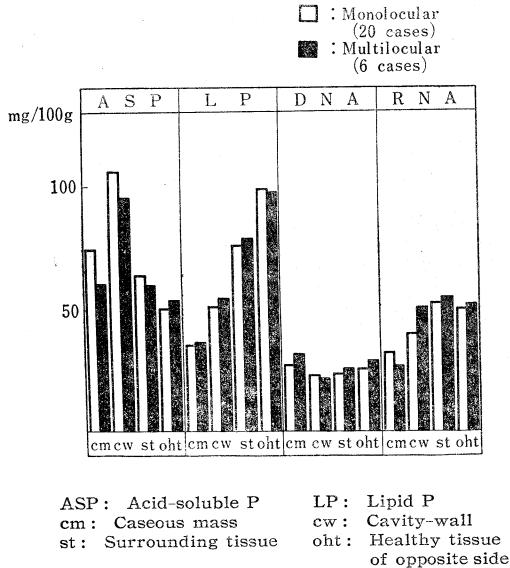
は厚壁群に多いが他の組織間ではほとんど差異はなかつた。RNA は各部組織とも薄壁群にやや多く、共通的に両群ともに空洞内部ほど少ない結果が得られた。

3) 空洞内容 (乾酪物質) 量の多寡との関係—空洞内容の量を少量, 中等量および多量の 3 群に分けると、それ

ぞれ平均測定値は Table 3 のごとくである。とくに小量群 (11 匹, 平均 87.3 日) と多量群 (10 匹, 平均 57.0 日) との 2 群間でその差異を比較すると, Fig. 5 のごとくである。すなわち酸溶性燐 (ASP) では空洞壁および洞周囲部組織では小量群に多く, しかも 2 群とも洞壁組織で著増 (小量群 110.3 mg/100g, 大量群 90.0 mg/100g) を示した。燐脂質 (LP) は洞周囲および健常部組織で多量群にわずかに多く, 両群とも乾酪物質<空洞壁<洞周囲部<健常部組織の順で, 明らかに空洞内部で少ない傾向がみられた。DNA は多量群の乾酪物質でやや多いが, その他の組織間ではほとんど差異はなかつた。RNA は各部組織とも小量群が多く, 同様に空洞内部ほど少ない結果を示した。

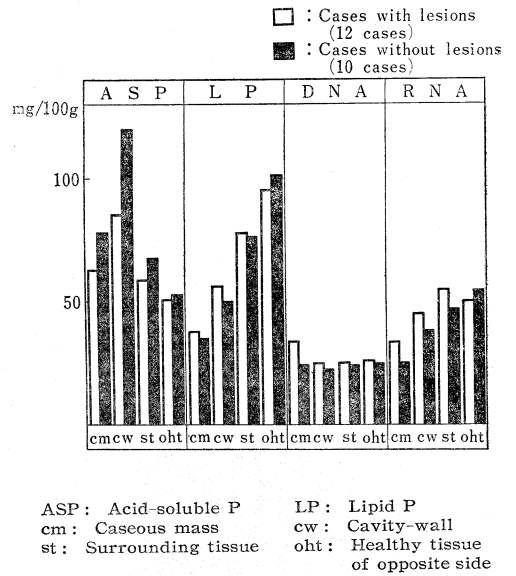
4) 空洞の房型との関係—単房型 (20 匹, 平均 76.5 日) および多房型空洞 (6 匹, 平均 60 日) とで比較した結果は Fig. 6 に示したごとくで, 酸溶性燐 (ASP) は, 乾酪物質, 空洞壁および洞周囲部組織で単房型に多く, 両群とも空洞壁>乾酪物質>洞周囲部>健常部組織の順で, いずれも洞壁組織で著明に多い。燐脂質 (LP)

Fig. 6. Phosphate Fraction in Experimental Tuberculous Cavity with Different Macroscopic Findings (4)  
—Relationship by the locular the of cavity—



5) 空洞の周囲病巣の有無との関係—肉眼的に空洞の周囲に病巣を認める群 (12 匹, 平均 62.0 日) と認めない群 (10 匹, 平均 87.0 日) とに二大別し比較した結果は, Table 3 および Fig. 7 のごとくである。すなわち酸溶性燐 (ASP) は各部組織とも無病巣群に多く, とくにその洞壁組織では平均 119.3 mg/100g で著増がみら

Fig. 7. Phosphate Fraction in Experimental Tuberculous Cavity with Different Macroscopic Findings (5)  
—Relationship by the presence or absence of lesions surrounding cavity—



れた。また両群ともに空洞壁>乾酪物質>洞周囲部>健常部組織の順を示した。燐脂質 (LP) は乾酪物質, 空洞壁および洞周囲部組織でやや有病巣群に多く, 両群とも乾酪物質<空洞壁<洞周囲部<健常部組織の順で, 空洞内部ほど減少傾向が明らかであった。DNA は有病巣の乾酪物質にもつとも多く, その他の組織間では差異はみられなかつた。RNA は乾酪物質, 空洞壁および洞周囲部組織で有病巣群に多く, 同様に空洞内部ほど少ない傾向を示した。

3. Brown-Pearce 肺癌との比較: 前述の方法でウサギ肺に BP 癌を移植すると, 7~16 日で肺内に孤立性の腫瘤形成が相当 (53.4%) にみられ, 平均 14 日で斃死し, 組織学的にも癌であることを確認し, これを実験肺癌 (BP 肺癌) として, 全く同様の方法で測定して, 実験結核肺との差異を検討した。その成績は Table 4 のごとくであるが, 実験結核群は, BP 肺癌の斃死日数とほぼ同一期間とするため, 2 次抗原注入後 15 日以前のもので肺結核病変はみられるが, 大体はなお空洞生成にいたっていない 14 匹を選び, BP 肺癌の 10 匹 (平均 11

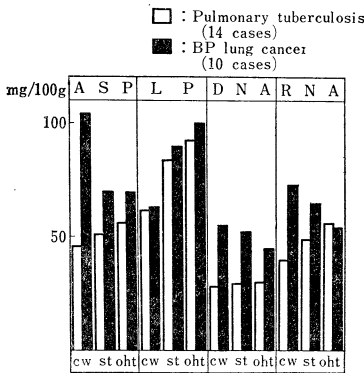
は, 乾酪物質, 空洞壁および洞周囲部組織で単房型にやや少ないが, 両群を通じて, 乾酪物質<空洞壁<洞周囲部<健常部組織の順がみられた。DNA は両群ともやや乾酪物質で多いが, その他の組織間ではほとんど差はなかつた。RNA は乾酪物質以外ではやや多房型群に多く, 両群とも空洞内部ほど減少を示した。

Table 4. Comparison of Phosphate Fractions between Experimental Pulmonary Tuberculosis and BP Lung Cancer (Rabbit)

	Number of cases	Average* in days	ASP			LP			DNA			RNA		
			cw	st	oht	cw	st	oht	cw	st	oht	cw	st	oht
Experimental pulmonary tuberculosis	14	10	46.7	50.3	55.5	62.3	84.0	93.1	27.2	28.2	28.3	40.3	49.7	56.6
BP lung cancer	10	11	104.4	70.7	67.8	62.7	90.2	99.3	55.0	51.8	45.0	73.5	65.9	53.6

\* Average number of days after the introduction of a 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.  
 ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P cw: Cavity-wall st: Surrounding tissue oht: Healthy tissue of opposite side

Fig. 8. Comparison of Phosphate Fractions between Experimental Pulmonary Tuberculosis and BP Lung Cancer (Rabbit)



ASP: Acid-soluble P LP: Lipid P  
 cw: Cavity-wall st: Surrounding tissue  
 oht: Healthy tissue of opposite side

目)と比較した。その結果は Table 4 および Fig. 8 で明らかなごとく、とくに酸溶性燐 (ASP) はすべて各組織でいずれも BP 癌に多く、各組織間の関係は、BP 肺癌では病巣部>病巣部周囲>健全部組織の順で、明らかに病巣部組織で増加していることが知られるが、前述のように、結核肺は病巣部で減少し、かつその減少度も他の組織部に比して少なく、両疾病間で明白な差異がみられた。燐脂質 (LP) は各部組織とも、BP 肺癌では結核肺よりやや多いが、両群を通じて、病巣部<病巣部周囲部>健全部組織の順位がみられた。DNA も BP 肺癌では増量し、しかも結核肺は各組織間の差異が少ないが、BP 肺癌では、病巣部>病巣部周囲部>健全部組織の順で、病巣部組織に増加し、両疾患で明瞭な差異がみられた。RNA も BP 肺癌に多く、結核肺では病巣部<病巣部周囲部>健全部組織の順であるが、BP 肺癌では病巣部>病

巣周囲部>健全部組織の順で、逆の関係が成立し、結局各燐分画とも結核肺と BP 肺癌との各部組織間で相当な差異を呈した。

IV 総括ならびに考案

本論文は前編<sup>1)</sup>(論文その1)の切除肺の検索に対応する実験病態肺(ウサギの結核および癌)に関する研究結果をまとめたものである。

従来より実験肺結核症の研究は各方面にわたって多いが、実験空洞の生成経過を逐次的に追ひ、病巣部(空洞)、病巣(洞)周囲部およびこれに対応する対側健全部の各肺組織の変化を同時的に化学的に検索した報告は少ない。教室の上田<sup>7)</sup>は山村空洞肺(ウサギ)の各部組織について、経時的に病理組織学的に、とくに電顕像を中心として詳細に観察して、空洞の生成経過を空洞生成前期(2次抗原肺内注入後1~20日)、空洞生成初期(同20~40日)、空洞完成期(同40~60日)および空洞壁2次変換期(同60日以降)の4期に大別したが、さらに教室の有山<sup>8)</sup>はこれらの組織経過推移に伴う肺各部組織について、組織呼吸(O<sub>2</sub>-消費量)ならびに酵素活性(コハク酸脱水素酵素活性その他)を追求して、組織学的変化に対応する化学的变化の一面を明らかにした。同様の意味で教室の吉田<sup>9)</sup>は血清の化学的变化を、また野田<sup>10)</sup>は肺組織のエステル型脂肪酸について報告している。著者もこれらの諸検索に対応しつつ、病態肺の化学的变化の一面として、結核肺の各部組織の燐分画を追求した。ここでは、ウサギの実験空洞肺を主対象とし、一部は実験肺癌(BP肺癌)についてもその生成経過を追ひ、空洞を中心とする肺各部組織について、各燐分画を測定して、その推移を追求した。以下各分画について検討する。まず空洞の生成経過(便宜上上述の4期に大別)に伴う各部肺組織の酸溶性燐の推移をみると、空洞完成期より空洞壁組織で増加し、さらに縮小期では空洞壁>乾酪物質>空洞周囲組織の順で、いずれも明らかに増量する

が、対側健常部組織に終始変動はみられなかつた。これが空洞の諸性状でいかなる差異を呈するかをみると、一般的には空洞壁>乾酪物質>空洞周囲>対側健常部組織の順に多いが、小空洞よりも大空洞例に、また薄壁空洞より厚壁空洞例に多く、さらに空洞内容の乾酪物質量の多寡では小量例に多く、また多房型空洞より単房型に多く、かつ洞周囲病巣のあるものよりむしろ無病巣例に著明に多いことなどが実証され、とくに空洞壁の性状および乾酪物質の多寡別でもつとも著明な差異がみられた。酸溶性磷については従来よりこれに関する報告は少なく、わずかに田坂<sup>10)</sup>は好氣的酸化亢進層で酸溶性有機磷が増加すると述べ、また福井<sup>11)</sup>は結核空洞の病巣部での増加を認めている。このことは著者が前編の切除肺についても同様に認めた事実で、今回の実験結核肺でもほぼ同傾向の所見を認めえた。酸溶性磷分画はもともと種々の磷酸化合物を含んでいるので、そのうちのどの分画が増加しているかについてはなお明らかではないが、前編でも述べたように、空洞の生成経過につれ増量すること、また空洞の諸性状によつても、明らかな差異がある事実から推論すると、少なくとも結核病巣（とくに空洞）の生成および進展になんらかの関係があることを十分に示唆しているものと考えてさしつかえないように思われる。

次に磷脂質について、とくに空洞の生成経過との関係のうちがうと、すでに空洞生成前期より健側対応部を除く各部組織で減少傾向があり、その後も次第に減少を示し、乾酪物質<空洞壁<空洞周囲の順で、空洞内側ほど著明に少ない傾向が認められた。これと空洞の諸性状との関係は、その性状によつてわずかに差異がみられる程度で、有意義とは認めがたく、空洞の各性状のいかにかわらず、大体、乾酪物質<空洞壁<空洞周囲<健側対応部組織の順に共通的に病巣内側に明らかな減少がみられた。次に磷脂質についてみると、Sinclair<sup>12)</sup>、Zilvermit<sup>13)</sup>あるいはEntenman<sup>14)</sup>らの諸成績があるが、肺組織は活発な脂肪代謝が行なわれているとする報告も少なからずみられる。もともと磷脂質はその構造上明らかかなように、当然脂肪の移動あるいは代謝に関連しているものと思われる。これらの見地に立つ肺結核病巣の脂質に関する検索は少なくなく、堀尾<sup>4)</sup>はウサギ実験肺結核症について、病巣の磷脂質を生化学的に測定し週を追つてその減少することを指摘している。また市吉<sup>15)</sup>は結節形成の初期に増量するが、その後病巣生成後28日ごろより健常部組織の含有量の50%まで減少するとし、またPatenode<sup>16)</sup>もウサギについて、結核菌感染後17日ですでに肺内脂質は60~70%に減少したと報告し、福井<sup>11)</sup>も乾酪化が進むと磷脂質代謝が低下するとしている。そのほかSchrade<sup>17)</sup>はP<sup>32</sup>を使用し、同時にオリブ油を荷荷射して、肺の比放射能を測定し、非荷荷射より2倍の比放射能を認め、これらから肺組織で磷脂質が

新生されるといい、また日笠<sup>18)</sup>も肺で中性脂肪が磷脂質化されるとし、また中村<sup>21)</sup>も肺に磷脂質合成能のあることを報告している。これらの諸事実から著者の得た成績を考えると、規を一にする点が少なくないように思われる。

次に核酸についてみると、まずDNAと空洞の生成経過との関係は、空洞生成前期では各部組織でほとんど変化も差異もないが、空洞生成初期になると、乾酪物質で増量するが、この増加も再び完成期では正常値に近くなり、かえつて縮小期にいたると、各部組織でいずれも減少傾向を示した。空洞の諸性状とDNAの消長とはとくに密接な関係は認めがたいが、なお細かい差異をみると全般的にはいずれの性状の場合も乾酪物質で多く、大空洞例より小空洞例の各部組織でやや多く、また乾酪物質について比較すると、薄壁例より厚壁例に、また乾酪物質の大量群に両群のいずれの組織部位より多く、また単房型空洞より多房型例に多い傾向がみられた。これを要約すると、多房型、小空洞で乾酪物質が多くかつ厚壁で周囲病巣の強い空洞の乾酪物質では増量を示すこととなる。RNAは空洞生成前期で病巣部および病巣部周囲組織で減少するが、生成初期では洞周囲組織ではほぼ回復し、その後は健常部組織を除いて減少傾向を示した。これと空洞の諸性状との関係は、全体的には、乾酪物質および空洞壁組織で少なく、ことに薄壁例、乾酪物質の少量例および多房型例で洞周囲管変を伴う空洞群に多い傾向を示した。ウサギ結核肺における核酸の生化学的検索はWeiss<sup>9)</sup>および堀尾<sup>4)</sup>らの場合などがあるが、Weiss<sup>9)</sup>は乾酪変性が生じてもその減少はなく、逆にやや増加を認めるとしているが、堀尾<sup>4)</sup>は病勢の進展に伴つて増量し、さらに乾酪変性で著増するが、その後乾酪巣の増大の後期には正常値に近づくといっている。組織化学的にも多くの報告があるが、升尾<sup>19)</sup>はDNAは類上皮細胞の萎縮した細胞および巨細胞に多く、RNAは顆粒細胞、単核球、類上皮細胞の萎縮した細胞、巨細胞、初若な線維芽細胞および壊死部に多いとしている。佐竹<sup>20)</sup>はDNAは結節の中心乾酪変性部の周辺部、空洞の壊死層の乾酪部および被包乾酪巣の軟化部の浸潤細胞に多いが、これに反して、RNAは少ないことを認めている。RNAは形質細胞、線維芽細胞および多核白血球に多いとしているが、堀尾<sup>4)</sup>は軟化巣ではDNAには富んでいるが、RNAは乏しい結果を得ている。生化学的にもまた組織化学的にもこれらの核酸の量に差異が種々の条件であられることは当然で、実験空洞の生成法、菌株あるいはその他によつても、両核酸量にある程度の差異を生じうることも予想されるが、浸潤細胞が核酸を多く含有している事実は、一面組織アレルギーへなんらかの関与ないし影響を及ぼしていることなども考えられ、実験空洞が組織アレルギーと密接な関連がある事実の一つを説明し

うるものであろうとも思われる。

以上の結核肺における諸成績をこれと全く組織学的にも異なる肺癌組織について、両者の組織燐分画上の差異を検討することは興味あることと考え、ウサギに BP 肺癌を作成して、結核と全く同様に検索した。この結果を要約すると、結核と BP 肺癌の差異は、酸溶性燐および両核酸とも切除肺<sup>1)</sup>の場合とほぼ同様の差異を示した。すなわち実験結核肺と BP 肺癌とでは、各部肺組織ではいずれの燐分画でも切除肺の場合とほぼ同様の差異を示したわけで、両疾病は組織形態学的にはもちろんながら、燐分画上でも全く異なっていることが知られた。

## V 結 論

病態肺組織における燐酸化合物(燐分画)の実相の一面を窺知すべく、前編の臨床切除肺での観察と全く同様の立場から、実験結核肺について検索した。ウサギ肺の結核性病変(とくに空洞)を主対象とし、一部は BP 肺癌について、空洞壁(病巣部)、洞(病巣)周囲部および健常部の各部肺組織について、酸溶性燐、燐脂質、DNA および RNA の推移消長を検索し、さらにこれらと病巣の有する諸性状との関係などを追求し、これらの立場から病巣(とくに空洞)の成立ないし進展の様相を検討して、次の結論を得た。

### 1. 空洞の生成経過と燐分画の変動

1) 酸溶性燐は空洞生成初期までは、健常部組織と病巣部肺組織間で差異はないが、空洞完成期に及ぶと増加し、さらに縮小期ではとくに空洞壁および洞周囲組織で著増の傾向がみられた。

2) 燐脂質はすでに空洞生成前期で病巣部および病巣部周囲組織で減少し、生成初期、完成期および縮小期に乾酪物質、空洞壁および洞周囲組織で減少するが、健常部組織での変化はみられなかつた。

3) DNA は生成前期では各部組織間で差異はないが、生成初期に乾酪物質でやや増加し、その後完成期および縮小期には減少の傾向を示した。RNA は、生成前期ですでに病巣部および病巣周囲組織で減少し、その後一たん空洞生成初期でほぼ正常値に回復するが、その後再び各部組織とも減少傾向を示した。

### 2. 空洞の諸性状と燐分画との消長

1) 酸溶性燐は各部組織で大空洞、多房型空洞、空洞周囲病巣のある空洞例で増加し、空洞壁および洞周囲組織では厚壁空洞と乾酪物質等の空洞で増量がみられた。

2) 燐脂質は空洞の性状の差異は無関係にすべての空洞で、乾酪物質<空洞壁<洞周囲<健常部組織の順を示し、共通的に空洞内側ほど減少することが知られた。

3) DNA は各部組織間でほとんど差異はなく、また空洞の性状による変化もなく、また RNA は薄壁空洞、乾酪物質少量例、多房型および周囲有病巣例、多房型お

よび周囲有病巣例でやや多い傾向はあるが、各部組織間では大差は認められなかつた。

### 3. 実験結核肺と BP 肺癌との比較

1) 各燐分画とも各部組織で結核より BP 肺癌で高値がみられ、とくに酸溶性燐と両核酸とで差異を示した。

2) 酸溶性燐では結核肺の空洞内側部が少ないのに対して、逆に BP 肺癌では病巣部で著増がみられたが、燐脂質では後者の各組織間でも大差はなかつた。

3) DNA は結核肺の各組織間ではほとんど差異がないのに対して、BP 肺癌で病巣部および病巣周囲組織で多い傾向がみられ、RNA も結核肺と逆に病巣部で増量を示した。

終りに御指導、御校閲を賜わつ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学生化学伊藤良二教授、伊藤武雄講師ならびに研究をともにした教室の関孝慈博士、呼吸研究班員一同に御礼申上げる。

本論文の要旨は第36~37回日本結核病学会総会(昭36~37)で報告した。

## 文 献

- 1) 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)を中心とする考察(その1)、結核、39:23, 昭39.
- 2) Weiss, C. et al.: Enzymatic Hydrolysis of Benzoylarginineamide by Normal and Tuberculous Tissue of Rabbits. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 72:236, 1949.
- 3) 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.
- 4) 堀尾行彦：実験的結核病巣の組織化学的生学的研究。特に乾酪巣及び軟化巣の組織発生について、結核の研究、第2集：昭29.
- 5) 山村雄一他：結核のアレルギー、医学書院、昭31.
- 6) 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素酵素を中心として、結核、38:530; 562, 昭38.
- 7) 上田真太郎：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.
- 8) 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化学的所見の消長について、日大医誌、18:2591, 昭34.



- 9) 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部組織脂質量の消長について, 日大医誌, 19 : 1146, 昭 35.
- 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 : 実験結核家兎肺に於ける酸溶性磷及脂質磷代謝の研究, 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) 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.
- 16) Patenode, R.A. and Hudgins, P.C. : Effect of Experimental Tuberculosis on the Lipids of Rabbit Tissues. Amer. Rev. Tuberc., 75 : 83, 1957.
- 17) Schrade, W. and Biegler, R. : Weitere Untersuchung über die Beteiligung der Lungen am Fettstoffwechsel. Klin. Wschr., 34 : 1247, 1956.
- 18) 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 32.
- 19) 升尾和彦 : 実験的肺結核病巣に対する抗結核剤の影響に就いての組織化学的研究, 第 2 編, 病巣の核酸とホスファターゼ, 山口医誌, 9 : 1, 昭 35.
- 20) 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.
- 21) 中村隆 : 肺結核と脂質代謝, 結核研究の進歩, 9 : 18, 昭 30.

**Studies on Patho-physiology of Lung Cavity. Investigation on Phosphorus Fraction of Lung Tissue in Cavitory Tuberculosis. Part II. Studies on experimental tuberculosis.**

Following the previous report (Part I of the study), the author made biochemical analysis on phosphorus fractions of lung tissue in experimental tuberculosis of rabbit with special reference to the changes of the amount of phosphorus fractions with the process of cavity formation. Similar analysis was made on experimental Brown-Pearce lung cancer as a control.

Phosphorus fractions were extracted from cavity wall, its surrounding tissue and healthy tissue of opposite side by the modified Schmidt-Thanhauser's method, and the measurement of each fraction was conducted by the Allen's method. The stage of cavity formation was divided into the following 4 stages, precavitation stage, early stage of cavitation, completion stage and regression stage. Change in the amount of phosphorus fractions in these 4 stages were analyzed with special reference to the macroscopic findings of cavity. The results were the following.

1) No significant difference was found in the

amount of acid-soluble phosphorus between healthy tissue and tuberculous cavity upto the early stage of cavitation, and in the completion stage, the amount of ASP showed increase in cavity wall. In the regression stage, the amount of ASP increased markedly in cavity wall and its surrounding tissue.

2) The amount of phospholipids showed decrease in the precavitation stage in cavity wall and its surrounding tissue, and in later stages, it showed continuous decrease in caseous mass, cavity wall and its surrounding tissue. In healthy tissue, it showed no significant changes in these 4 stages.

3) The amount of DNA showed no significant difference among different parts of lung in the precavitation stage, showed increase in caseous mass in the early stage of cavitation, then decreased in the later stages. The amount of RNA in cavity wall and its surrounding tissue decreased in the precavitation stage, showed normal level in the early stage of cavitation, and again decreased in the later stages.

4) ASP in all parts of lung tissue increased in larger and multilocular cavity and cavity with surrounding lesions, and ASP in cavity wall and its surrounding tissue showed increase in thick-walled

cavity and cavity with few caseous mass.

5) The amount of phospholipids was biggest in healthy tissue, next in surrounding tissue, then in cavity wall and least in caseous mass regardless of macroscopic findings of cavity.

6) DNA showed the same level in all parts of lung tissue regardless of macroscopic findings of cavity, and on the contrary, RNA increased in thin-walled and multilocular cavity and cavity with few caseous mass and with surrounding lesions, but no significant difference was found in RNA of different parts of lung tissue.

7) Comparing the amount of phosphorus fractions between tuberculosis and cancer, the latter increased in all parts of lung tissue. The most marked difference between tuberculosis and cancer was found in the amount of ASP.

8) In case of tuberculosis, ASP was less in caseous mass and cavity wall, while in case of Brown-Pearce lung cancer, marked increase of ASP was observed in cancer lesion. In all parts of lung tissue, no significant difference was found in the amount of phospholipids between tuberculosis and cancer.

9) In case of tuberculosis, DNA showed nearly the same level in different parts of lung tissue, while in case of Brown-Pearce lung cancer, DNA showed increase in cancer lesion and its surrounding tissue. RNA showed increase in healthy tissue in case of tuberculosis, and on the contrary, it increased in cancer lesion in case of Brown-Pearce lung cancer. The results coincide well with the results obtained in case of resected lung specimens.