

総 説

実 験 的 肺 空 洞 形 成

山 村 好 弘・前 田 秀 夫

国立療養所刀根山病院

受付 昭和 53 年 5 月 4 日

EXPERIMENTAL PULMONARY CAVITY FORMATION

Yoshihiro YAMAMURA* and Hideo MAEDA

(Received for publication May 4, 1978)

Cavities in the lungs are most commonly seen in the chronic type of human tuberculosis and still provide a difficult problem in the treatment of tuberculosis. However, most of the studies on experimental tuberculosis were concerned with acute and disseminated tuberculosis. The pathogenesis of the cavity formation was poorly understood, because of the difficulties in producing cavities in animal lungs. In the course of the studies, cavity formation has been observed by some investigators. Wells, Lurie and Ratcliffe reported that the rabbits that had received pre-sensitization or preinfection with tubercle bacilli sometimes produced pulmonary cavities after an aerogenic infection with virulent tubercle bacilli. Steenken, Yesner and coworkers reported that thin-wall bullous cavities frequently appeared early in the course of effective chemotherapy in rabbits infected by inhalation with virulent bacilli.

Yamamura and coworkers presented a simple and reliable method to produce cavities in the lungs of animals and attempts have been made with this technique to clarify the pathogenesis of cavity formation in tuberculosis. In these studies, cavities were produced not only by live tubercle bacilli, but also by heat-killed bacilli, and previous sensitization enhanced the probability of cavity formation. Administration of immunosuppressive agents such as 6-mercaptopurine, azathioprine, cortisone, and antilymphocyte serum to animals suppressed cavity formation in their lungs. Repeated injections with Tuberculin Active Peptide also prevented cavity formation in rabbits. These results suggest that the hypersensitivity of tuberculosis may play an important role in cavity formation. The active antigenic component responsible for cavity formation is so-called a lipoprotein (LP) isolated from tubercle bacilli by the method of Folch and Lees. A single intrapulmonary injection of the LP produced the cavity in nonsensitized animals, whereas no cavity resulted from the injection of the protein from the culture filtrate of tubercle bacilli. However, the protein could produce a cavity in animals previously sensitized with tubercle bacilli. These findings indicate that the LP can act both as a sensitizing and as an eliciting agent, whereas the protein alone can act only as an eliciting agent.

Maeda and coworkers separated the LP into lipid and protein fractions by Sephadex LH-20 column chromatography. Neither lipid nor protein fraction alone had cavity-forming activity; however, restoration of the activity was observed by recombining both the fractions. The cavity-forming activity was also reconstructed by combining the protein fraction with BCG-cell walls or cord factor, while no activity was recovered by the combination of the protein and other lipids such as phosphatide and acetylated wax D. The cell walls were used for potentiating the

* From the Toneyama National Hospital, Toyonaka City, Osaka-fu 560 Japan.

antigenicity of the protein as an adjuvant. The cell walls and cord factor alone also had no activity and only produced granulomatous lesions in the lungs. From these results, it would appear that in the process of the cavity formation, the antigenicity of the protein is enhanced by the adjuvancy of the lipids. After completion of the sensitization, the protein acts as the eliciting agent and causes the reaction followed by cavity formation. On the other hand, polysaccharide of mycobacteria seems to have no relation to cavity formation.

化学療法の発達が充分でなかつた時代には、空洞は肺結核の治療において極めて厄介な存在であつた。そして空洞を完全に根治できないことがしばしばあり、そのため排菌や耐性菌の出現の原因となり、シェーブや他人への感染を誘発した。しかしストレプトマイシン(SM), イソニアジッド(INH), リファンブシン(RFP), エタンブトール(EB)を初めとする強力な化学療法を、結核発病初期に大量に投与することによつて、大部分の空洞は治癒するようになった。しかしかつての治療によつて治癒せず、再治療を行なう場合には、INH・RFPを中心とする強力な化学療法を行なつても、初回治療ほど効果は認められず、排菌陰性化率は約70%であるといわれている。そして今なお多数の排菌者が存在し、その原因の大部分は、肺空洞によるものと考えられる。このことから、現在でも空洞は結核治療の癌として存在していることは事実である。もとより肺空洞は、他の細菌の感染でも形成される。しかしこれらの空洞は、結核菌の感染によつて形成される空洞に比べればはるかにまれであり、空洞壁も薄く、抗生物質の投与により容易に治癒する。なぜ結核菌のみがあのように簡単に空洞を形成し、壁も厚く、治癒しにくいのであろうか。この肺空洞の形成について実験を中心として今日までの研究を述べる。

I. 実験的肺空洞形成の歴史

結核の空洞を研究するためには、まず動物に人間と同じような空洞を、実験的に形成することが必要である。しかしながら動物に、生きた結核菌を生理的食塩水に懸濁して、皮下・筋肉内、静脈内または肺内に直接注射しても、肺に急性の散佈性滲出性病巣は形成されるが、空洞は形成されない。ただ兎に結核菌を空気感染 (airborne infection) させると、空洞が形成されることが報告されている。例えば Lurie²⁾は、まず兎の皮下に結核加熱死菌を注射して感作したのち、生きた牛型結核菌を、彼が考案した空気感染装置で経気道感染させると、9~10ヵ月後に空洞が形成されることを認めている。また Ratcliffe と Wells²³⁾は同じ装置を用いて、あらかじめ兎に少量の牛型毒力結核菌 (30~150生菌単位) を吸入させたのち、2~7週間後に20,000生菌単位の同じ菌の吸入感染を行なつた。その結果最初の感染と第2の感染が5週間以上経過していた場合には、2~3ヵ月後に18匹

中5匹の兎に直径2~4 cmの空洞が形成されるが、最初の少量感染をうけなかつた対照の兎は空洞を形成せず、ほとんど4週間以内に死亡した。しかしこの対照の兎で死亡を免れたものは、約100日後に空洞を形成したと報告し、空洞形成は最初の感染の菌によつて起こり、第2の感染菌はほとんど増殖せず、軽度の病巣をつくるのみであるが、第1の感染の進展に何らかの影響を与えているように思われると述べている。このように前感作を行なつた方が空洞が形成されやすい事実は、アレルギー反応が空洞形成に何らかの意味で関与していることを示唆している。また Steenken と Wolinsky⁴⁾は、兎に牛型結核菌の噴霧感染を行なつて、3~4ヵ月後に肺内に病巣が確実に形成されたのをX線撮影によつて確認したのち、SM, INHの化学療法を行なうと、3~8週後に約60%の兎に壁のうすい bulla 様の空洞が形成されることを観察した。しかし化学療法を行なわなかつた兎や、効力の弱いパスのような薬剤の投与では空洞は形成されず、病巣は周囲炎を伴つた壊死病巣を示すと報告している。そしてその理由として炎症による浮腫によつて誘導気管支が閉塞されているが、化学療法の効果でその浮腫が取り除かれ、Check Valve 機構によつて空気が流入し、同時に壊死物質が気管支を通じて排泄されるために、bulla 様空洞が形成されるのであろうと述べている。同様の現象は Yesner⁸⁾によつても観察されている。これらの実験は、噴霧感染によつて兎に空洞が形成されることを示しているが、いずれも特殊な感染装置を必要とし、またかなりの日数を要する欠点がある。

これに対して山村らは、彼らの考案した簡単な方法で兎の肺に高率に確実に空洞を形成する方法を発見した。そしてこの方法を用いれば、モルモット、犬、猿にも空洞を形成することは可能であるが、モルモットを用いた場合には誘導気管支が小さいため壊死は生じるが、空洞形成率がやや低下する。猿では病理組織学的に人間に最も近い空洞を形成するが、高価であり、また犬・猿は体が大きいため、大量飼育に適していない。それで主として兎を用いて実験が行なわれた。そしてこの方法を用いて、空洞形成の機構を解析し、空洞は結核菌が肺組織を食い荒して軟化融解せしめたものでなく、結核菌と宿主とのアレルギー反応がその成因となることが明らかになつた⁶⁾。以下その研究を中心にして述べることにする。

II. 実験的肺空洞の作成⁷⁾

1. 実験空洞の定義

今より約30年前山村らは、動物の肺に、人間のそれに相似した空洞をつくることを試みた。もとより動物と人間では、生体の反応性という点では相違しているため、完全に同じような空洞をつくることは不可能であるが、できるだけ類似したものでなければならない。そのためには(1)乾酪性物質を伴った空洞が中心に存在し、(2)それをとりまく空洞壁が完成していること、(3)空洞壁には壊死層、肉芽層ならびに周囲炎が証明され、肉芽層には類上皮細胞、小円形細胞のような結核特有の細胞と、線維の増殖が認められることが必要で単なる組織の器械的欠損であつてはならないとした。

2. 結核菌体による空洞の形成^{8)~10)}

彼らはまず結核加熱死菌5mg(湿量)を流動パラフィン・脱ラノリン(2:1,以下流パラ・脱ラ混液と略記)に懸濁して、兎の皮下または筋肉内に1週間隔ごとに2~4回注射して感作した後、牛型結核菌三輪株の生菌1mgを流パラ・脱ラ混液0.1mlに懸濁して兎の肺内に直接注射(以下肺注と略記)した。そして1~2カ月後に屠殺剖検すると、8匹の兎全部に空洞が形成されていた。そして1カ月後に形成された空洞は、上記の定義をみたす完全な空洞壁を持つており、日数の経過につれて空洞は漸次大きくなり、乾酪物質も増加し、空洞壁も厚くなった。このさい死菌注射による前感作を行なわなかつた群では、形成率は50%となり、生理的食塩水に生菌を懸濁して肺注した場合は、病巣は肺内に散布して空洞は形成されず、流パラ・脱ラ混液のみの肺注でも、もちろん形成されなかつた。そのさい空洞形成には、生菌の肺注が絶対に必要であると考えられておつたが、対照として死菌の肺注を行なつたところ、空洞の形成が認められた。それで更にこの事実を確かめるため、あらかじめ前回と同様に結核加熱死菌で前感作した兎(以下感作兎と略記)および前感作しなかつた兎(以下非感作兎と略記)の肺内に結核加熱死菌1~5mgを流パラ・脱ラ混液に懸濁して肺注した。その結果1mg(湿量)の菌体では、感作兎では30日で14匹中6匹(43%)の兎に空洞を形成するが、非感作兎では空洞は形成されなかつた。しかし菌量を増加して5mg(湿量)にすると、非感作兎でも36日で約半数の兎に、66日目には70%の兎に空洞を形成した。このことから、前感作は必ずしも必要ではないが、早期に確実に少量の菌で空洞を形成するためには必要である。なお毒力生菌を用いた場合には、菌の増殖があるため少量の感染でもよいが、死菌を用いる場合には菌の増殖がないため、一定量以上の菌量(5mg湿量以上)の肺注を必要とする。また非感作動物を用いる場合には、まず肺注された菌体で感作され、次いでその菌体が反応抗

原となるので、感作される期間が必要で、そのため空洞形成は約2週間おくれる。またやや多量の菌量が必要である。

上に述べたように死菌の肺注で空洞が形成されること、死菌で前感作しておけばその形成が促進されることから考えて、空洞形成にはアレルギー反応が重要な役割を演ずることが推定された。また肺に空洞を形成するためには、結核菌体のような強い感作原性をもち、同時に反応原ともなるような抗原を、流パラ・脱ラ混液、またはフロイドの不完全アジュバントのような物質に混合し、直接に肺内に注射するか、またはカニューレを用いて、経気管支的に注入することが必要である¹¹⁾。

3. 空洞形成にいたる経過と組織所見⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾

結核菌体を肺内に注射すると、まず注射局所には滲出性の反応が現れ、顆粒細胞の浸潤が認められる。次いで24~48時間後には単核球やリンパ球が出現する。次いで3~5日後には少数の類上皮細胞が出現し、それが増加していくとともに、顆粒細胞は減少してくる。7~10日後には類上皮細胞とリンパ球等よりなる病巣が形成される。15日ころからは類上皮細胞よりなる病巣中に退行変性を示す部分が現れ壊死に移行していく。そして病巣周囲の小血管の血行停止、血管壁の線維様膨化、周囲の細胞浸潤が認められる。同時に壊死層の外側には肉芽の増殖と線維化によつて明瞭な分画線が現れ、好銀線維もこの部で強く増殖してくる。そして壊死部は乾酪化へとすすみ、軟化融解が始まつて空洞が形成される。上の例は非感作兎に生菌1mgを肺注した場合であるが、感作兎と非感作兎の間には組織学的には大きな差異を認めない。ただ感作兎では反応の時期が早く、かつその程度が強く、また限局する傾向がある。また生菌と死菌との差異は、生菌を用いた場合には肺注後4週までは大差はないが、それ以後では生菌の場合、病巣の拡大、空洞内の壊死物質の増量また他臓器への拡散が著しい。

III. 空洞形成とアレルギー

空洞形成は、1)あらかじめ結核菌で前感作しておけば高率に早期に形成されること、2)肺注する抗原は必ずしも生きた菌が必要でなく、死菌でも形成されることから考えて、その形成には結核のアレルギー反応が関与していることが考えられる。それでこのアレルギー反応を何らかの方法で抑制すれば空洞形成が阻止されるものと考えられる。第1の方法は、ツベルクリンの頻回注射による脱感作であり、第2の方法は、免疫抑制剤や抗リンパ球血清の投与である。以下それについて述べる。

1) ツベルクリンの頻回注射による脱感作¹³⁾

注射にはなるべく低分子で、感作原性が少なく、核酸や多糖体・リピッド等の含まれない Tuberculin Active Peptide (TAP, 分子量5,000~10,000 dalton)¹⁴⁾ が用い

られた。兎に結核死菌5mg(湿量)を肺注射し、1群は対照としてそのまま放置、他群はTAP 2mgを週3回静脈内注射した。そして6週後に両群を屠殺剖検した。その結果はTAP注射兎では空洞形成を認めなかつたが、対照兎では50%に空洞の形成を認めた。またTAP注射兎では、ツベルクリン反応(以下「ツ」反応と略記)および肺胞マクロファージ遊走阻止反応はいずれも陰性であつた。これに対し対照兎では、上の2つの反応はいずれも陽性であつた。しかし結核菌の菌体多糖体であるアラビノガラクトランに対する血清の抗体価には大きな差を認めなかつた。また菌体多糖体をTAPの代りに静注しても、空洞形成の阻止は認められなかつた¹⁵⁾。

2) 免疫抑制剤、抗リンパ球血清の投与¹⁶⁾

結核死菌5mg湿量を兎に肺注射し、6-mercaptopurine(6-MP), Azathioprine(イムラン)を体重1kgに3mgの割合で毎日皮下注射して、30日後に屠殺剖検すると、6-MP, イムランを注射した群では空洞形成は認められず、「ツ」反応は陰性であつた。これに対し、対照の免疫抑制剤を注射しなかつた群では半数に空洞形成を認め、「ツ」反応は陽性を示した。また結核菌H₃₇Rv株生菌4mg湿量を兎の肺内に注射した後、イムランを投与し、同時にSM, INHで化学療法を行なつて菌の増殖を抑えると、空洞形成は阻止されるが、化学療法のみ、またはイムラン単独投与のみでは空洞形成を阻止することができなかつた。これは化学療法のみでは菌の増殖を抑えるが、一定量の抗原量が存在するため空洞が形成され、イムランのみでは菌の増殖を阻止できず、抗原量が多量になるため抑止がきかず、空洞が形成されるのではないかと考える。これに対し、イムランと化学療法の併用で菌の増殖を抑え、同時にアレルギー反応を抑制すると、空洞形成が阻止されると考えられる。なお「ツ」反応はイムラン・化学療法併用群のみが抑えられて弱い反応を示したが、他群はいずれも陽性であつた。またコーチゾン¹⁷⁾、抗リンパ球血清の投与でも死菌による空洞形成を抑えることが知られている。

このようにツベルクリン・ペプチドの頻回注射、免疫抑制剤や抗リンパ球血清の投与によつて空洞形成が抑制され、そのさい「ツ」反応や肺胞マクロファージ遊走阻止反応が同様に抑制されることから、空洞形成には細胞性免疫の関与する遅延型のアレルギー反応が重要な役割を演じているものと考えられる。

IV. 結核菌体成分と空洞形成

1. リポ蛋白とその分画

結核死菌体で空洞が形成されることから、その菌体より空洞を形成する抗原物質を取り出そうとする試みがなされた。山口らはFolchの方法¹⁸⁾にしたがつて、結核加熱死菌体より、いわゆるリポ蛋白を抽出し、この物質

3mgを非感作の兎の肺内に1回注射すると、約1ヵ月後に確実に空洞が形成されることを報告した¹⁹⁾。もちろん感作動物を使用すれば、より少量の0.1mgの肺注でも空洞が形成される。そして現在のところ、この物質が最も強力な空洞形成抗原である。また形成された空洞も乾酪性物質を多量に含み、空洞壁も厚く、菌体によつて形成された空洞とよく類似している。そこで前田らは²⁰⁾、このリポ蛋白をSephadex LH-20 column chromatographyでリピッド部と蛋白部に分離した。このリピッド部、蛋白部各3mgを別々に兎の肺内に注射しても空洞は形成されない。しかしこのリピッド部と蛋白部を1.5mgずつ混合して兎の肺内に注射すると空洞が形成された。ただしこの場合の空洞は、リポ蛋白で形成された空洞に比べて壁もうすく、形成率も低くなる。したがつてリピッド部と蛋白部が結合したリポ蛋白の方が、単なる2者の混合物より活性は高いと考えられる。

2. 菌体 cell wall, 種々の菌体リピッドと蛋白との混合による空洞形成

さてこのリポ蛋白について考えると、空洞形成の抗原となるのは蛋白部であり、これにリピッド部のアジュバント作用が加わつて蛋白部の抗原性が高められ、空洞が形成されるのではないかと考えられる。そこでまずリポ蛋白中のどのような物質が空洞形成に関与しているのかについて検討した。

まずリポ蛋白の蛋白部の精製を行なつた。材料としては*M. phlei*から抽出されたリポ蛋白の蛋白部をSephadex LH 20のカラムで分離し(IIpと命名)、これを更にSephadex G50カラムで精製すると、分子量10,000~15,000 daltonsの糖蛋白質が得られる(IIpaと命名)。このものとBCG-cell wallを混ざることにより、空洞が形成されることを認めた(写真1)²⁰⁾。このcell wallはMycolic acid-arabinogalactan-mucopetideの複合体

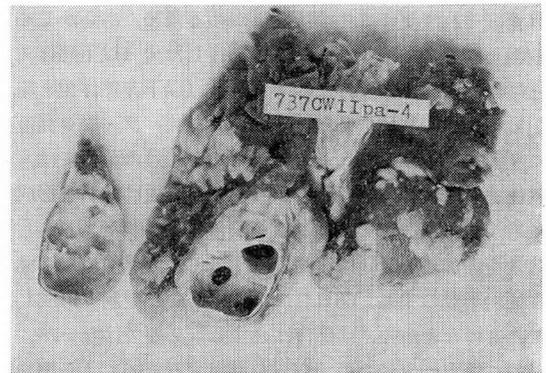


写真1. *M. phlei*の菌体蛋白(IIpa)とBCGのcell wallとの混合物の肺内注射によつて、6週後に兎の肺内に形成された空洞。IIpaやcell wallの単独の注射では空洞は形成されない。
IIpa: *M. phlei*から抽出されたリポ蛋白の蛋白部(IIp)の精製部分(分子量10,000~15,000)。

である。そしてペプチド部のアミノ酸はL-alanine (Ala), D-isoglutamine (Gln), meso-diaminopimelic acid (Dap)で、cell wall は wax D と同じ構造をもち、強いアジュバント活性をもっていることが知られている^{20)~23)}。また結核菌 H₃₇Rv 株のリポ蛋白から分離したリピッド部と TAP とを混じて兎に肺注射しても空洞が形成された。TAP は染谷ら²⁴⁾によれば感作力は弱く、Freund の不完全アジュバントと混じてモルモットに注射しても、「ツ」反応は陽転しないと報告されている。われわれの実験でも「ツ」反応は陽転しなかつたが、しかし空洞は形成された。この事実は分子量 5,000~10,000 の低分子のツベルクリン・ペプチドでも、強力なアジュバント物質があれば活性化されて、空洞形成を行なうことを示している。

次に人型 H₃₇Rv 菌のリポ蛋白のリピッド部の薄層クロマトグラフィーを行なうと cord factor, 中性脂肪, 遊離ミコール酸, trehalose-monomycolate, cardiolipine, phosphatidyl-ethanolamine, phosphatidyl-glycerol, lysophosphatidyl-glycerol, wax D, その他未同定の glycopospholipid 等多数のリピッドが含まれており²⁰⁾, これらの物質のどの部分にアジュバント活性があるか不明である。そこでとりあえず、次のような菌体成分をアジュバント物質として使用した。すなわち BCG と *Nocardia rubra* の cell wall, 結核菌青山 B 株と *M. phlei* から抽出された cord factor, 人型結核菌から得られたアセチル化 wax D-6 (AD6)²⁵⁾, 燐脂質画分 (phosphatidyl-inositol-oligomannoside)²⁶⁾ を使用した。これらの物質は大阪大学東市郎, 北海道大学佐々木昭雄および刀根山病院金綱史至各博士のご好意により分与されたものである。また別に大阪大学芝哲夫教授が合成されたアジュバント物質の MurNAc-L-Ala-D-isoGln-L-Lys-D-Ala (M4P), MurNAc-L-Ala-D-isoGln (M2P)²¹⁾ も用いられた。これらのアジュバント物質 1.5mg と, リポ蛋白の蛋白部 (IIp, *M. phlei* から抽出) 1.5mg とを混合して, 兎の肺内に注射し空洞形成を観察した。その結果は, cell wall (BCG, *Nocardia*), cord factor (結核菌, *M. phlei*) は蛋白部 (IIp) と混じた場合には空洞は形成されるが, AD6, 燐脂質, M4P, M2P は IIp と混じた場合にも空洞は形成されなかつた。もちろんアジュバント物質単独, IIp 単独では空洞は形成されない。この場合 cell wall 単独を用いた場合には大きな肉芽腫が形成され, cord factor と IIp 混合物を用いた場合にはやや壁がうすく, 周囲炎も弱い空洞が形成された。ただしこの cord factor は薄層クロマトグラフィーで trehalose-monomycolate が含まれているので, まだ完全に pure ではない。

最後に各菌体成分の役割をまとめると表1のごとくなる。これらの結果から, 空洞形成の抗原になるのは菌

表1 空洞を形成する結核菌体成分の役割

菌体成分	空洞形成における役割
全菌体(生菌, 死菌) リポ蛋白	完全抗原として空洞を形成する。感作原性を有し, 同時に反応原ともなる。
蛋白	空洞形成の抗原となるが, それだけでは感作原性が弱く, 単独では空洞を形成しない。リピッドや cell wall の助けがあれば, またはあらかじめ感作された動物では形成する。
リピッド cell wall	抗原とはならないが, アジュバント物質として蛋白の抗原性を高めて空洞を形成する。また局所の病巣を修飾する。
多糖体	空洞形成には関与していないように思われる。その役割は不明。

体蛋白であり, それに cell wall (または wax D) や cord factor のようなアジュバント物質が働いて, その抗原性が高められ空洞が形成されるように思われる。ただ AD6 や M2P, M4P のような物質では空洞は形成されず, すべてのアジュバント物質が空洞形成の誘起を助けるとは限らない。なお蛋白のみでは感作原性が弱くて空洞を形成しないが, あらかじめ死菌で強く感作しておけば, 反応原性はあるから, 蛋白の肺注で空洞は形成される¹⁹⁾。ただしこの場合, 壁は薄く形成率も低い。

また菌体多糖体は現在のところ, 空洞形成に関与していないように思われる。例えば結核菌体より抽出されたアラビノガラクトタン¹⁴⁾ (阪大東市郎博士より提供) を, 結核死菌で感作または非感作の兎の肺内に注射したが, 病巣は軽度の肉芽腫または癒痕を示すのみで, 空洞は形成されなかつた。

V. 空洞形成と遅延型皮内反応との関係

結核生菌・死菌を用いて空洞形成を行なうと, 空洞形成と「ツ」反応とはよく平行する。そして TAP の頻回注射や免疫抑制剤の投与によつて空洞形成を阻止すると, 「ツ」反応は陰性化する¹³⁾¹⁶⁾。しかしリポ蛋白や, アジュバント物質と蛋白質 (IIp) の混合物によつて空洞を形成した場合には, PPD や IIp を用いて「ツ」反応や角膜反応を行なつても, 反応は陰性である²⁰⁾。これらのことから, 空洞形成を行なう抗原と, 遅延型皮内反応や角膜反応を行なう抗原の決定基は異なつたものではないかと考える。この点については今後の研究に待たなければならない。

VI. 結 語

実験的に動物の肺に空洞を形成する方法を述べた。そしてこの空洞は生きた結核菌のみで形成されるものでなく、死菌または菌体成分でも形成され、その成因には細胞性的アレルギー反応が重要な役割を演ずる。空洞を形成する反応の抗原となるのは菌体の蛋白であり、それに結核菌体中に多量に含まれるリピッドがアジュバントとなつて、蛋白の抗原性を高める。そして宿主を強く感作し、同時に反応原ともなつて、肺に強いアレルギー反応を起こし、その結果空洞が形成されるものとする。そのさい病巣中のリンパ球から出されるリンホカインによつて多数のマクロファージが病巣部に集中し、それから放出される水解酵素が、組織の乾酪化・軟化融解を起こすと考えられる。Dannenber²⁷⁾ は組織の凝固壊死である乾酪化と軟化融解とは別の反応であり、乾酪化を起こした組織に、今一つの反応が加わつて軟化融解を起こすと推定している。これらの点についての生化学的、組織化学的研究については紙面の都合上割愛するが、現在のところ空洞形成と直接つながる決定的な成績は得られていない。今後に残された課題である。

文 献

- 1) Lurie, M. B.: Ann. New York Acad. Sci., 52 : 627, 1949.
- 2) Ratcliffe, H. L. and Wells, W. F.: J. Exp. Med., 87 : 575, 1948.
- 3) Ibid.: J. Exp. Med., 87 : 585, 1948.
- 4) Steenken, W., Jr. and Wolinsky, E.: Am. Rev. Tuberc. Pul. Dis., 75 : 965, 1957.
- 5) Yesner, R., Bernstein, S. and D'Esopo, N. D.: Am. Rev. Resp. Dis., 82 : 810, 1960.
- 6) Yamamura, Y.: Adv. Tuberc. Res., 9 : 13, 1958.
- 7) 山村雄一・中村滋・矢坂茂: 結核のアレルギー, 医学書院, p. 107, 1956.
- 8) 山村雄一他: 結核, 29 : 143, 1954.
- 9) 中村滋他: 結核, 29 : 205, 1954.
- 10) 山村雄一他: 結核, 29 : 361, 1954.
- 11) 竹内弘之: 結核, 33 : 426, 1958.
- 12) 竹内弘之: 結核, 33 : 613, 1958.
- 13) Yamamura Yoshihiro, Ogawa, Y., Maeda, H. and Yamamura Yuichi: Am. Rev. Resp. Dis., 109 : 594, 1974.
- 14) Yamamura, Y., Onoue, K. and Azuma, I.: Ann. New York Acad. Sci., 154 : 88, 1968.
- 15) 山村好弘他: 医療, 23 : 563, 1969.
- 16) Yamamura Yoshihiro, Ogawa, Y., Yamagata, H. and Yamamura Yuichi: Am. Rev. Resp. Dis., 98 : 720, 1968.
- 17) 山口正民他: 医学研究, 28 : 1015, 1958.
- 18) Folch, J. and Lees, M.: J. Biol. Chem., 191 : 807, 1951.
- 19) 山口正民他: 結核, 33 : 12, 1958.
- 20) Maeda, H., Yamamura Yoshihiro, Ogawa, Y., Maeda, J. and Yamamura Yuichi: Am. Rev. Resp. Dis., 115 : 617, 1977.
- 21) 小谷尚三: 結核, 50 : 455, 1975.
- 22) Kanetsuna, F.: Biochim. Biophys. Acta, 158 : 130, 1968.
- 23) Azuma, I., Kishimoto, S., Yamamura, Y. and Pett, J. F.: Jpn. J. Microbiol., 15 : 193, 1971.
- 24) Someya, S., Hayashi, O. and Yamamura, Y.: Am. Rev. Resp. Dis., 86 : 542, 1962.
- 25) Tanaka, K., Tanaka, A. and Sugiyama, K.: Int. Arch. Allergy, 34 : 495, 1968.
- 26) 佐々木昭雄: 結核, 50 : 448, 1975.
- 27) Dannenberg, A. M., Jr. and Sugimoto, M.: Am. Rev. Resp. Dis., 113 : 257, 1976.