

原 著

種々の結核病巣の Tissue Angiotensin-
Converting Enzyme 活性津田 富康・吉松 哲之・鬼塚 徹
青木 隆幸・安部 康治・杉崎 勝教大分医科大学第三内科
受付 昭和 60 年 7 月 31 日TISSUE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME ACTIVITY IN VARIOUS
TUBERCULOUS LESIONSTomiyasu TSUDA*, Tetsuyuki YOSHIMATSU, Osamu ONIZUKA, Takayuki AOKI,
Yasuharu ABE and Katsunori SUGISAKI

(Received for publication July 31, 1985)

Since serum angiotensin-converting enzyme (S-ACE) has been reported to be elevated in sarcoidosis and other granulomatous diseases but normal in pulmonary tuberculosis, tissue angiotensin-converting enzyme (T-ACE) activity in tuberculous lesions obtained by operation and biopsy (pulmonary lesion, cervical lymph node and pleural specimen) was studied by ACE substrate film method.

Consequently, T-ACE activity in tuberculous lesions was clarified to be seen in the area of epithelioid cells but not in caseous necrotic center of the granulomas.

This result suggests that T-ACE is no value in distinguishing tuberculous epithelioid cells from sarcoid epithelioid cells. It is important that why discrepancy between S-ACE level and T-ACE activity is developed in tuberculosis in contrast to sarcoidosis.

Key words: Tuberculous lesion, Epithelioid cell granuloma, Serum angiotensin-converting enzyme, Tissue angiotensin-converting enzyme, ACE substrate film method

キーワード: 結核病巣, 類上皮細胞, 血清アンギオテンシン変換酵素, 組織アンギオテンシン変換酵素, ACE サブストレートフィルム法

はじめに

Serum angiotensin-converting enzyme (以後 S-ACE と略す) は肉芽腫性疾患, 特に Sarcoidosis (以後サ症と略す) の診断とその臨床経過の判断に¹⁾ 役立つ marker enzyme と評価されてきた。一方, 結核症においては同じ類上皮細胞肉芽腫を作るにもかかわらず, S-ACE の上昇を認めたとの報告は数編^{2) 3)} を数えるに

すぎない。そこで今回は我々が考案した Substrate film 法⁴⁾ を使用し, 各種の結核性病変における組織 ACE (以後 T-ACE と略す) の局在とその活性について検討し, 興味ある結果を得たので報告する。

症 例

症例 1 : 56 歳, 男性。右上葉に 2 × 3 cm の腫瘤状陰影を認め, 肺癌の疑いにて手術された。手術時の迅速凍結

* From the Third Department of Medicine, Medical College of Oita, 1506, Hazama, Oita 879-56 Japan.

切片標本で肺結核と診断した。血清 ACE 値は測定されていない。

症例 2 : 66 歳, 男性。左胸水貯留を認め胸膜生検にて結核性胸膜炎と診断, また同組織の抗酸菌染色で結核菌が証明された。また, 入院時の S-ACE は正常上界で, 胸水中の ACE 活性も正常を示していた。

症例 3 : 74 歳, 女性。左頸部に大豆大のリンパ節を触れ, 頸部リンパ節結核が疑われたため, 生検, リンパ節結核と診断された。外来受診時の S-ACE は正常であった。

方 法

以上 3 例の肺結核病巣, 肋膜生検ブロックおよび頸部リンパ節は摘出後一部はただちに acetone dry ice にて凍結し保存した。他の一部はホルマリン固定後パラフィン標本とした。次に, 凍結ブロックは cryostat で 8 μ の連続切片とし, その 1 つを ACE substrate film 上へのせ, 冷風乾燥固定後, 鬼塚らの方法⁴⁾にて, T-ACE 活性を調べた。また, その他の切片はガラス上で同様に冷風乾燥固定後 macrophage 系細胞の marker enzyme として acid α -naphthyl acetate esterase⁵⁾ (以後 Acid α -N と略す) 染色を行ない macrophage および類上皮細胞の分布状態を検討した。また, カプトプリル⁴⁾を使用し ACE 活性の抑制効果についても検討した。

結 果

1. 肺結核病巣: HE 染色では大きな中心壊死を持つ類上皮細胞肉芽腫が多数認められ, その周囲には巨細胞を含

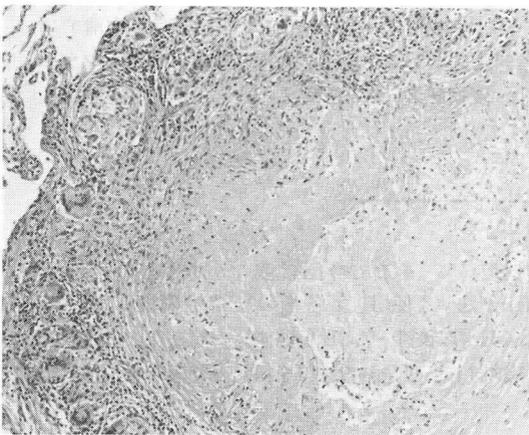


Fig. 1. Pulmonary tuberculosis. One of pulmonary tuberculous lesions showed epithelioid cell granuloma with a large central caseation and multiple young granulomas with giant cells. (H. E. stain, paraffin section. $\times 75$)

む娘病巣と小円形細胞の浸潤が認められた (Fig. 1)。ACE substrate film では Fig. 2 に示すように, 大きな中心壊死を囲む類上皮細胞が集まった部位に ACE 活性が認められた。また, 同組織の ACE 活性は, カプトプリル (10^{-1} M) で完全に抑制された (Fig. 3)。次に他の連続切片の一部に Acid α -N 染色を行なうと ACE 活性の認められた部位に一致して Acid α -N 強陽性の細胞が認められた。

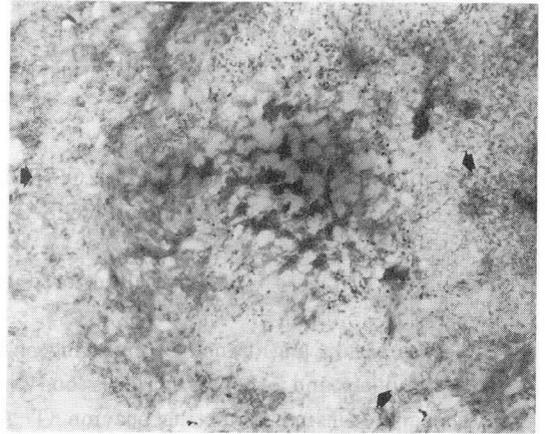


Fig. 2. Pulmonary tuberculosis. ACE activity was seen in the area of Epithelioid cells but not in necrotic center. (ACE substrate film method, frozen section, counterstained with toluidin blue. $\times 150$)

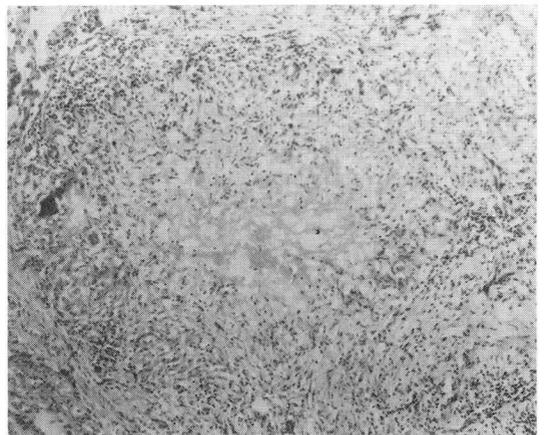


Fig. 3. Pulmonary tuberculosis. ACE activity in the area of epithelioid cells was completely inhibited by 0.1 M captopyril. (ACE substrate film method with captopyril, frozen section, counterstained with toluidin blue, $\times 150$)

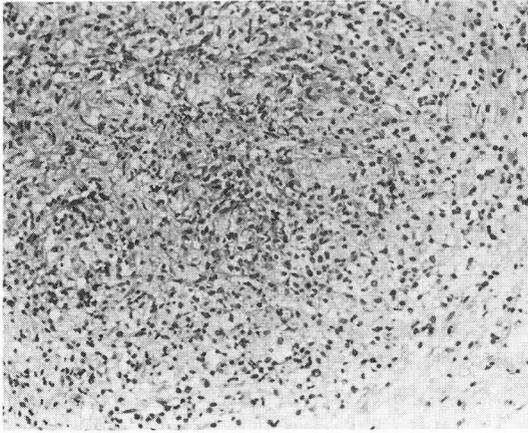


Fig. 4. Pleural tuberculosis.
A biopsied specimen showed epithelioid cell granuloma with acid fast bacilli. (E. stain, paraffin section. $\times 150$)

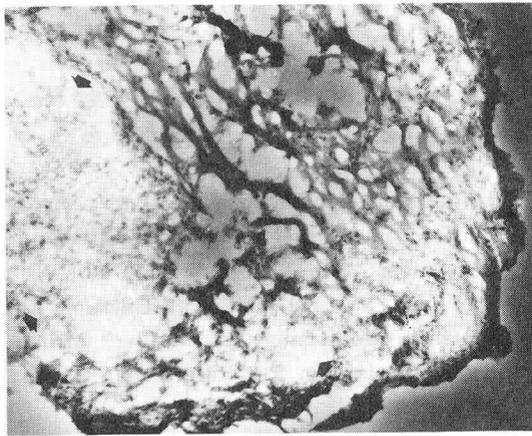


Fig. 5. Pleural tuberculosis.
ACE activity was seen in the area of epithelioid cells. (ACE substrate film method, frozen section, counterstained with toluidin blue. $\times 150$)

結核性胸膜炎：胸膜生検の HE 染色では、Fig. 4 に示すように特徴のある類上皮細胞結節を証明した。しかし、中心壊死は認められなかった。次に凍結標本では HE 標本同様、類上皮細胞結節を認めたので、ACE substrate film 法で検討したところ、Fig. 5 に示すように強い ACE 活性が類上皮細胞の存在する部位に一致して認められた。この ACE 活性はカプトプリルにて完全に抑制された。また、Acid α -N 活性は類上皮細胞結節に一致して認められた。

リンパ節結核：生検材料の半分である HE 標本ではリンパ節の中心に大きな壊死巣を認め、その周囲に線維化と

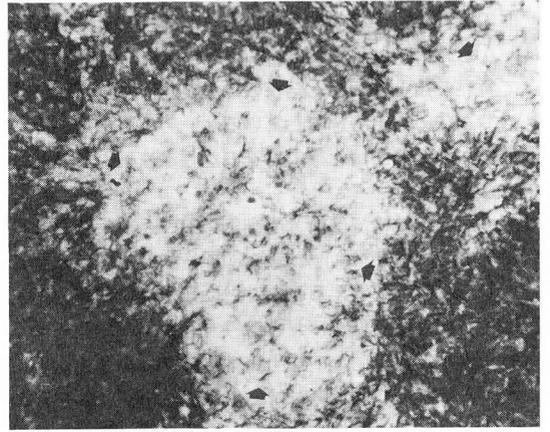


Fig. 6. Tuberculous lymph node.
ACE activity was seen in the area of epithelioid cells of young granulomas near the large caseous center. (ACE substrate film method, frozen section, counterstained with toluidin blue. $\times 300$)

ともに若い娘病巣が連続性に、また独立して多数認められた。この娘病巣は成熟した類上皮細胞肉芽腫を形成しており、大きい結節ではその中心に小円形細胞の浸潤を認め、中には一部中心壊死の傾向を示し eosin 過染性部位も認められた。そこで生検材料の他の半分より凍結切片を作り、ACE substrate film 法、および Acid α -N 染色で酵素活性を調べた。ACE 活性は Fig. 6 に示すように娘病巣に一致し強い活性が証明された。また、カプトプリルにて著明な抑制が認められた。また、Acid α -N 活性は娘病巣の類上皮細胞に認められ、ともにリンパ節の中心の大きな壊死巣周辺の萎縮した類上皮細胞にも認められた。

考 案

近年サ症を始め種々の肉芽腫性疾患で ACE 活性の源の 1 つは活性化 macrophage や類上皮細胞由来の ACE であることが明らかとなってきた。本来 S-ACE は血管内皮細胞由来のものと考えられていたので、サ症で Macrophage や、類上皮細胞が出す ACE は病態生理学上いかなる働きをするか今後の問題であるが、今までのところその働きは不明である。一方、サ症類似の肉芽腫を作る結核症では S-ACE 活性の上昇は Thomas²⁾、Rohatgi³⁾ の報告以外あまり知られていない。そして、結核症で ACE があまり上昇しないという事実は、結核とサ症の鑑別に役立つとともに、サ症の病態生理を理解する上にも重要な問題を含んでいるように思われる。

本実験は以上の結核とサ症の差を念頭に置き、結核の類上皮細胞はサ症と異なり、ACE 産生を行なうことがな

いのか、という素朴な疑問に対し行なわれた。その結果、サ症に比べるとやや活性が低いものの多くの類上皮細胞に、ACE 活性を証明した。このことは ACE 活性をもってサ症の類上皮細胞と結核の類上皮細胞とを区別することはできないことを意味している。一方、結核で大きな比重を占める乾酪壊死巣にはその活性をまったく認めなかった。

次に、なぜ結核では類上皮細胞に T-ACE が認められるのに S-ACE は上昇しないのかという疑問が起ってくる。第1に考えられることは類上皮細胞の ACE 活性がサ症に比し低かったという今回の実験結果が考えられる。しかし、個々の類上皮細胞の ACE 産生が低くても、病巣が広範囲であればそれは S-ACE の上昇の要因になりうると想像される。しかるに肺結核の X線学的拡がりとは S-ACE 活性はあまり関係がないという結果を我々は得ている(未発表)。第2には、X線学的拡がりは ACE 産生能力をもつ類上皮細胞の総和をあまり反映しないことも事実で、その証拠は本実験に示されているように、結核病巣は乾酪壊死巣や壊死傾向の類上皮細胞が、その病巣の大部分を占めるため ACE 活性が認められなくなることが想像される。第3には結核性病変を作っている類上皮細胞の生存時間または ACE の産生能力がサ症のそれに比し非常に短いのではないかという想像である。これは我々が BCG 誘発肺肉芽腫を adjuvant 誘発肺肉芽腫の間で比較した実験⁶⁾で、同じような肺の類上皮細胞肉芽腫を作るのに、BCG 誘発肺肉芽腫をもつ兎の方が、S-ACE の上昇も短時間で、また肺肉芽腫の T-ACE 活性も早く低下してしまうことから想像される。即ち、同じ類上皮細胞でも病因物質の差で ACE 産生能力に差が出てくると考えられる。第4に考えられることは、粟粒結核症を除く結核は病巣とその所属リンパ節に限局した局在性病変であって全身性の病変でないことが多い。即ち、全身の網内系が活性化されていることは少ない。これに対し、サ症は一般に全身性疾患と考えられており、全身の網内系特に macrophage が活性化されているものと考えられることができる。このような全身の網内系の活性化が起こる場合にのみ、S-ACE が高値を示してくるのではないかという問題がある。因みに、今までに発表された報告で結核症で S-ACE が上昇したと考えられる症例は全て miliary tuberculosis と考えられ、全身の網内系(特に macrophage) がサ症同様に活性化されていることが想像できる。即ち、病巣部の活性化 macrophage や、類上皮細胞で産生される ACE のほかに網内系で産生される ACE が S-ACE の増加と強い関わり合いを持っているものと考えられるから

である。我々が adjuvant 肺炎家兎で認めた網内系全般(脾、胸廓内リンパ節、遠隔リンパ節など)の T-ACE 活性の上昇(未発表)はこの考えを支持しているようである。

以上結核症で S-ACE の増加が認められない理由について4つの観点から考えてきたが、裏をかえせばそれはとりも直さず S-ACE の上昇の機序となり、サ症はこの4点を全て満たしているように考えられる。

ま と め

以上、結核病巣の組織 ACE 活性を substrate film 法を使用し検討した結果、サ症と同様に結核の類上皮細胞にもその活性を証明することができた。また、このことは組織 ACE 活性の面より結核とサ症の類上皮細胞を区別することができないことを意味している。最も重要なことは、結核症では組織 ACE が高いのに血清 ACE がなぜ上昇してこないかということである。今後 ACE の産生と類上皮細胞の関係を更に研究することで類上皮細胞の新しい機能や ACE の役割が明らかになっていくものと考えられた。

本論文の一部は、55回日本結核病学会に発表された。

文 献

- 1) Lieberman, J.: Elevation of Serum Angiotensin-Converting-enzyme (ACE) Level in Sarcoidosis, *Am J Med*, 59: 565, 1975.
- 2) Thomas, A. V., et al.: Elevated Serum Angiotensin-Converting-Enzyme in Miliary Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 119: 83, 1979.
- 3) Rohatgi, P. K.: Serum Angiotensin Converting Enzyme in Pulmonary disease, *Lung*, 160: 287, 1982.
- 4) 鬼塚 徹他: Substrate film 法を使用してのサルコイドーシス肉芽腫におけるアンギオテンシン変換酵素の局在, *日胸疾会誌*, 22: 255~259, 1984.
- 5) 津田富康他: 実験肺肉芽腫の発生と治療における macrophage associated nonspecific esterase 活性の経時的動態, *日胸疾会誌*, 22: 363~369, 1984.
- 6) 吉松哲之他: 実験肺肉芽腫におけるアンギオテンシン変換酵素の局在と経時的推移-Substrate film 法による新しい試み-, *結核*, 59: 27~31, 1984.