



Title	實驗的結核病變の組織化學的生化學的研究：特に乾酪巢及び軟化巢の組織發生について
Author(s)	堀尾, 行彦
Description	
Citation	結核の研究, 2, 121-151
Issue Date	1955-03
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26571">https://hdl.handle.net/2115/26571</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	2_P121-151.pdf



# 實驗的結核病變の組織化學的生化學的研究\*

特に乾酪巢及び軟化巢の組織發生について

堀 尾 行 彦

北海道大學結核研究所病理部\*\* (指導 森川和雄助教授)

## 第 I 篇 初感染及び再感染病變の一般經過

### 緒 論

今日の輝やかな結核病理学進歩の歴史をひもとく時数々の瞠目すべき発見及び新たな研究方法の創案が種々の未解決の現象の解明に、或いは在来の認識の改変に有力な根拠を与えた事実を多数認めることが出来る。近時病態生理学の進歩が、一般に病理組織学をその最大の根拠においていた在来の病理学的研究分野に広く取入れられ、病變の動的觀察が行われる様になり、従来求めえなかつた種々病變の組織發生が説明されうる様になつた。その一つの方法として、組織化學的檢索があげられる。もつとも組織化學的檢索法はかなり以前から種々の研究に利用され、特に Pagel<sup>1)</sup>、Gierke<sup>2)</sup> 等は当時の檢査術式ではあるが、一応結核症の組織化學的研究を行つている。近時本檢索法の飛躍的發達<sup>3)~5)</sup>に伴ない、各種病變の本態究明に数々の注目すべき業績があげられている現状である。結核症においては Grogg & Pearce<sup>6)</sup>、Gomori<sup>7)</sup>、Weiss<sup>8)</sup>、高松<sup>9)</sup>、武内<sup>10)</sup>、市川<sup>11)</sup>、青木<sup>12)</sup>、堀<sup>13)</sup> 等によつて種々の組織化學的檢索が多様に試みられてはいるが、青木、堀等を除き何れも部分的な研究であつて、一連の又経時的な総合觀察を行つた報告には接してない。

結核症における最も特有な病變としては、結節形成、乾酪變性及び空洞形成等があげられる。この内で結核症悪化の最大因子と考えられる乾酪化及びその軟化融解現象の解明こそは結核病理学の重大な命題と目されるのである。従つてこの問題について、多数の研究が行われたわけである。

乾酪變性の發生機転に関しては古くから種々の説が立てられ、或いは結核菌体成分及びその代謝産物による直接作用であるとし、又組織の血行障壁によると云い、又結核病巣に浸潤する多核核白血球 (多核球と略す) の影響による等々枚挙にいとまがない。又その本態に関しても多くの

説があり、Weigert 等は組織學的に之を凝固壞死と解し、Gierke, Herxheimer 等は一種の類壞死と見るのが妥当であると云つた。その後 Henke, Ranke, Pagel, Schleusing 等の研究により、乾酪變性の本態は單純な組織壞死乃至は脂肪沈着ではなく、乾酪物質中に fibrinoid 物質の沈着、血管壁の fibrinoid 變性等の見られることから、allergy 性炎症の基本をなす fibrinoid 變性に一致するものと云つた。次に軟化現象に関しても、Römer, Pagel の研究以来多くの研究者により免疫學的見地から解明されようとしている。本邦においても、武田、新保<sup>14)15)</sup> 等は各方面に亘る詳細な研究により、之等の結核性病變について、特に allergy 學的な見地からその原因發生の解析を試みている。

著者はかかる業績を眺め、乾酪化及び軟化機轉探究の一助として、之等の組織發生を前述の組織化學的檢索によつて求めんとしたのである。人体における複雑多岐を極める像を單一化するためには人体同様肺に主病變を起す家兎を用い、しかも古くから用いられている氣道内感染法により肺病變を檢索することは人体の肺結核症の發生機転の解明に有力な方法であり、殊に動物では一般に發生の困難な滲出性變化を主体とする病變を求めるときには非常に理想的であると考えられる。又複雑な多数の因子の介在が予想せられる乾酪巢の出現及びその軟化融解現象等の組織發生を求めるとは、総合的なしかも経時的詳細な觀察を必要とすることは云う迄もない。更に前述の如く乾酪化に、allergy が重大な役割を演じているらしい事實を考えると、初感染結核症と再感染結核症に見る乾酪變性の差異を求めるとも必要になつて来る。

そこで著者は家兎を用いた實驗的初感染及び再感染結核肺につき、組織化學的及びその裏付けとして一部の生化學的研究によつて、結核病巣殊に乾酪巢と軟化巢の組織發生を経時的に追求したのである。もとよりかかる實驗は甚だ広範であつて總てを満足せしめることは非常に困難であ

\* 本論文の一部は第 5 回、第 6 回日本病理學會東部地方會及び第 43 回同總會において發表した。

\*\* 主任 北海道大學醫學部武田勝男教授兼務。

る。本研究においては、組織化学的にはかかる病変の化学物質として比較的重要と考えられる脂質、多糖類、核酸、酵素について検索し、又生化学的にはその中、脂質、核酸について定量的に検索した。

尙便宜上本実験の基本となる一般所見、及び肺の肉眼的及び普通染色所見を第I編に記載し、第II編では脂質、第III編では核酸、多糖類、酵素の組織化学的所見から乾酪化、軟化の組織発生を追求し、第IV編においては生化学的定量成績を記載した。

## 実験材料及び方法

体重2~3kgの成獣家兎50頭を2群に分ち、第1群は予めBCG 10mgを右後肢皮内に接種し、3週間後tuberculin 反応陽転後、前処置を行っていない第2群と同時に滅菌生理食塩水1ml宛2mgの仲野株人型菌均等浮遊液5ml宛を経気道的に注入した。尙BCG及び人型菌は何れも本研究所に保存している株で、人型菌は動物通過第2代のものを用いた。

之ら家兎は毒力菌感染後1週毎に空気栓塞により屠殺し、剖検後その染色目的に従い、10% formol 液、Carnoy 液、6% CuSO<sub>4</sub> 液、Feulgen 固定液、formol-calcium-cobalt 液、冷 acetone、冷 alcohol 等によつて固定し、本編においては固定後、paraffin 切片及び凍結切片を作り一般染色として hematoxylin-eosin 染色、van Gieson 染色、Ziehl-Neelsen 結核菌染色、Beilschowsky 格子線維染色、Weigert の fibrin 染色を行った。

## 成績

### I) 一般所見

#### 1) 初感染群

結核菌接種当日多少元気がなくなつたものがあつたが、総べて食欲は旺盛であり、毎週体重は増加して行つた。併し3週後より一部に、5週後には全例に体重の減少が起つた。tuberculin 反応は1週後1例に、2週後全例に強い陽性成績をえた。

#### 2) 再感染群

毒力菌接種後約1週間は、殆んど全例に元気がなくなり、数日間食欲のやや減退したものが見られた。1週後5例は体重不変であつたが、11例に0.1~0.35kgの体重減少が見られた。其の後体重は一般に減少したままであつたが、5週後頃より全例に増加が見られた。tuberculin 反応は接種前全例弱乃至強陽性であつたが、1週後大部分は減弱した。併し陰転した例はなく、2週後以降全例強陽性を示した。

### II) 肉眼及び普通染色所見 (第1表参照)

### 1) 初感染群

#### ① 感染7日目所見

No. 17,	両肺重量	12.0 g
No. 18,	両肺重量	13.5 g

肉眼的所見：右下肺は軽度に血量に富むが、容積硬度共に普通で著明な病変を認めない。

組織学的所見：肺泡間質は著明なうつ血及び多核球、大小円形細胞の浸潤によつて著しく肥厚し、肺胞腔はそのため狭隘になり、無気性になつているものも少なくない。肺胞内には脱落上皮及び上記炎症細胞を認め、時には滲出液、出血も見られる。血管は拡張し、血管内皮細胞の腫大、血管周囲の円形細胞浸潤を見る。気管支内には少量の白血球、脱落上皮を含む粘液様物質を入れ、粘膜下結合織中に少量の円形細胞浸潤を認める。

#### ② 14日目所見

No. 19, 両肺 10.5 g,	No. 20, 両肺 13.2 g
No. 21, 同 12.6 g,	No. 22, 同 15.5 g

肉眼的所見：両肺下葉特に後背部は、瀰漫性に容積及び硬度が増し、断面は大小の境界不明瞭な灰白色病巣が不規則に融合している。

組織学的所見：大小円形細胞、多核球の浸潤により肺泡間質は水腫様に粗性になつていて強く肥厚し、肺胞は中等量の大滲出細胞、多核球及び少量の小円形細胞を包含する。一部の肺胞は含気性で所々の気管支壁、肺胞壁に接し幼弱な類上皮細胞結節が形成されている。血管内皮細胞の腫大及び周囲の円形細胞浸潤はかなり著明となつている。又気管支の粘膜上皮は腫大脱落し、腔内に前週同様の粘液物質を認め、気管支周囲の円形細胞浸潤も著明で、形質細胞が中に認められる。結核菌は平等に多量に認められるが、その中には種々の変性を呈するものが見られる。

#### ③ 21日目所見

No. 23	右 18.0 g,	左 4.5 g
No. 24	〃 23.0	〃 4.8
肺重量	No. 25	〃 13.0
	No. 26	〃 8.7
		〃 14.0

肉眼的所見：肺の容積及び硬度は更に増加しており、上、中葉にも豌豆大迄の病巣が見られ、下葉は殆んど全体が瀰漫性に肺炎像を呈する。

組織学的所見：病巣には、含気性の肺胞は殆んど見られない。No. 24 の下葉下端部では核破壊物質を多量に含む小壊死巣が散在している。この巣を囲み類上皮細胞及び少数の巨細胞よりなる淡明な細胞巣が、多量の脱落上皮と単核大細胞よりなる肺炎巣に続いている。

一般に多核球の浸潤は高度であるが、淋巴球層は著明でない。No. 24 以外の家兎では壊死巣は認められないが、

病巣中心部の細胞群は変性傾向が著しく、その部は一般に eosin に平等に淡染し核は hematoxylin に難染性となり、或いは濃縮して強染する。尙格子状線維は肺胞壁より胞内に向い、僅かに増加の傾向にある。

④ 28 日目所見

	No. 27	右 17.4g	左 6.5g
肺重量	No. 28	〃 8.5	〃 12.3
	No. 29	〃 23.5	〃 12.0
	No. 30	〃 24.1	〃 8.2

肉眼的所見：肺の容積，硬度の増加は益々著明で肺炎

像を呈する下肺葉には粟粒大迄の黄白色斑点が密集して見られる。

組織学的所見：乾酪巣は著しく拡大しているが、核破砕物質は尙かなり大量に見られる。周辺の類上皮細胞は細長となり又細胞間に空隙が見られる。淋巴球層はやや著明になつている。多核球は尙各層に多数浸潤しているが、前週に比しやや減少している。又之等の細胞群の中には線維細胞も少量見られる。血管系の病変は更に著明となり閉塞性血管内膜炎の像をとるものを屢々認める。

⑤ 35 日目所見

第 1 表 初感染群，再感染群の組織学的變化

群別	家兎 No.	毒種力後菌日接數	滲出性病變					増殖性病變				血管病變	氣管支病變	結核菌			
			程度	滲出液	單核大細胞	多核球	小圓形細胞	赤血球	乾酪變性	程度	類上皮細胞				小圓形細胞	結合織	乾酪變性
初感染群	17	7	±	±	+	+	-	+	-	±	-	±	-	-	干	±	+
	18	7	±	干	+	+	干	±	-	±	-	±	-	-	-	±	±
	21	14	+	±	+	++	+	±	-	+	±	++	-	-	+	+	##
	22	14	++	±	++	++	+	+	-	++	+	+	-	-	++	+	##
	23	21	++	±	++	++	+	-	-	++	++	++	-	-	++	+	++
	24	21	++	+	++	++	+	+	±	++	++	++	-	++	+	++	++
	29	28	##	-	##	+	+	-	+	##	##	++	±	##	++	++	##
	30	28	+	-	+	+	±	-	±	##	##	##	±	##	##	++	##
	33	35	++	+	+	++	+	-	±	##	##	##	+	##	##	++	##
	34	35	##	++	++	++	++	±	+	##	##	##	+	##	##	##	##
	37	49	++	++	++	++	++	-	+	##	##	##	++	##	##	++	++
	38	49	++	++	+	++	++	-	+	##	##	##	++	##	##	##	##
40	70	++	++	++	++	++	-	++	##	##	##	++	##	++	++	##	
41	70	++	++	++	++	+	-	++	##	##	##	++	##	++	++	##	
再感染群	1	7	##	++	##	##	++	+	-	+	+	++	-	-	++	##	++
	2	7	##	+	##	##	++	±	-	++	++	++	-	-	++	++	++
	3	14	##	++	##	##	+	++	-	++	++	++	-	-	++	##	±
	4	14	##	++	##	##	++	+	±	##	++	++	-	-	+	++	+
	5	21	++	++	++	++	++	-	±	##	##	++	-	+	++	++	++
	6	21	++	++	++	++	++	-	±	##	##	##	-	+	++	##	+
	7	28	++	+	++	++	+	-	+	##	##	##	±	++	++	##	++
	8	28	++	++	++	++	+	+	±	##	##	##	±	++	++	##	++
	9	35	++	++	++	+	+	±	±	##	##	##	+	##	++	##	++
	10	35	++	+	+	++	+	±	-	##	##	##	++	++	++	##	+
	11	49	±	±	±	±	±	-	-	++	++	++	++	+	±	±	-
	12	49	+	+	+	++	+	±	-	++	++	++	+	+	+	+	±
	13	70	±	-	±	±	±	-	-	+	++	++	±	±	-	±	-
	14	70	干	-	±	-	±	-	-	+	++	+	±	±	-	±	-

	No. 31	右 17.0 g	左 12.4 g
肺重量	No. 32	” 23.2	” 19.8
	No. 33	” 20.5	” 9.7
	No. 34	” 20.5	” 7.0

肉眼的所見：肉眼的には前週と余り差異を認めない。  
No. 32 に於て癒着性胸膜炎を認めたが胸膜肥厚は著しい。

組織学的所見：乾酪巣周辺の類上皮細胞，巨細胞の細胞質は粗粒化し且つ萎縮性となり細胞間に空隙を多く見るために，該層は非常に明調になる。介在する肺炎巣の肺胞は或いは圧迫により狭小，細長となり，或いは拡張し単核大細胞を入れ，又滲出液を満す。格子状線維はかなり著明に肺胞内に増殖している。乾酪巣周囲の，細胞間質の結合織の増殖はやや著明になつており，形質細胞は血管，気管支及び乾酪巣の周囲に群をなして大量にみられる。

⑥ 49日目及び70日目所見

肺重量	49日目	No. 35	右 27 g	左 17 g
		No. 36	” 20	” 22
		No. 37	” 36	” 20
		No. 38	” 32	” 18
70日目	No. 39	右 32 g	左 22 g	
	No. 40	” 28	” 32	
	No. 41	” 25	” 19	

肉眼的所見：肺は更に容積，硬度を増加し，やや弾力性となる。表面，剖面共に黄灰白色を呈し黄白色斑が密集している。

組織学的所見：大小の乾酪巣が散在し，又，一般に核成分は著しく減少し，定形的乾酪化を見せる。又 No. 38, No. 40, No. 41 に於てやや大きな乾酪巣中心部に石灰沈着を見た。しかし軟化像は何れにも見られない。周囲の類上皮細胞層との境界は明瞭である。該層及び淋巴球層其の他一般に線維細胞及び結合織の増殖はやや著明で，更に新生肺胞の数も比較的多く病勢は停止の状態を思わせる。併しながら興味あることは，大きな乾酪巣中心部に尙大量の結核菌が見られることである。又，一部の乾酪巣の周辺部より類上皮細胞，線維細胞及び多核球等が，特に遺残肺胞壁に沿つて浸入した様な像が見られた。即ち比較的健常形を有する細胞が乾酪巣のかなり内部に迄見られることがある。所によつては之等の細胞集団によつて乾酪巣の辺縁部は断裂され，又は粗性になつているものが見られる。

⑦ 結核菌接種後4~6箇月目所見

4箇月後	No. 42	右 26 g	左 31 g
5 ”	No. 43	” 41	” 23
6 ”	No. 44	” 37	” 36
6 ”	No. 45	” 13	” 35

肉眼的所見：何れも容積は著明に増加し，表面は不規

則な塊状に隆起し，硬度は不平等である。剖面では特に肺表面に近く大小の病巣を認め黄灰色の乾酪変性巣を散見する。又特に下葉下端に近いものでは乾酪巣内に軟化融解が見られ，指頭大迄の軟化巣，空洞が所々に見られる。このように病像は複雑多岐を極めるが，4箇月目のものも6箇月後のものも特に著明な差異は見られないので一括して記載する。

組織学的所見：乾酪性病巣には，新旧種々のものが存在し，之によつて前述のような種々の病像を呈するが，一般に炎症は10週以前のものに比して軽度で，類上皮細胞層は菲薄なものが多く，結合織の増殖も余り強くない。之等の病巣間に介在する肺胞腔内には単核大細胞，多核球を見るが，多くは含気性で滲出は強くなく，滲出細胞も変性に傾いているものが多い。

しかし病巣により乾酪巣周辺の類上皮細胞層，淋巴球層が著明に発達し，結合織もよく発達しているものが存在する。このような病巣間に介在する肺組織は線維細胞の増殖が著明で肉芽組織に化し，その中に比較的立方形に近い上皮細胞に囲まれた小円形の新生肺胞が散見される。

軟化巣を見ると一部のものは乾酪巣中心部に近く亀裂を産じ，多数の多核球が浸潤し膿瘍状を呈しているが，その白血球は変性が著しい。一部の軟化巣では厚く結合織被膜を有し，その被膜下は直ちに無数の変性多核球よりなる軟化巣に移行する。尙結核菌は純培養のように見られる。空洞を見ると空洞壁に近く帯状に乾酪性無構造物質が見られ，その表面に変性に陥つた多数の多核球の大集団を見る。空洞壁は一般に強い結合被膜を有し被膜内外に小円形細胞，形質細胞，多核球等の浸潤をみるが，一般に細胞浸潤は軽度である。乾酪巣近辺の気管支には無構造な崩壊物質を充す。その中に大小の壊死細胞を入れているが，又一部のものは多核球を主体とする軟化物質として認められるものである。このような気管支粘膜は多少とも上皮の脱落，炎症細胞の出現等の炎症像を呈している。

初感染群病變小括

健康家兎の気道内に仲野株毒力人型結核菌 10 mg を注入し強い結核性病変を起し得た。即ち初期には結核菌を散見する肺胞間質は，うつ血，多核球，大小円形細胞の浸潤により肥厚し，胞内に滲出液，脱落上皮細胞，上記炎症細胞を少量認めるのみで，間質性肺炎の像が著明であるが，2週間後に至りツ反応陽転と共に単核大細胞，多核球を主体とする著明な滲出性病変と，一方類上皮細胞結節の出現を認めた。3週間後乾酪巣が散発し周囲に類上皮細胞層の発達を見，又単核大細胞を主体とする肺炎巣には格子状線維の増殖を認めた。4週間後乾酪巣の拡大及び類上皮細胞の変性萎縮を見，淋巴球層も著明となると共に線維細胞の

軽度の増殖が認められた。以降乾酪巣には核成分が減少し、周囲との境界は明瞭となり、周辺の結合織の増殖もやや著明になる。又一部では乾酪巣の吸収の像を呈する部も認められた。肺炎像を呈する部に於ては、間質の肥厚と共に該部に結合織の増殖を認め、又格子線維も肺胞内に著明に増量するものが見られる。

4箇月後より、病変は頗る多様性となるが、著明なことは、乾酪巣に軟化融解が現われ、空洞も散見せられることである。又この様な部位では結合織被膜の発達が著明で、周囲に肉芽組織、癥痕組織も見られた。

## 2) 再感染群

### ① 7日目所見

肺重量 No. 1 両肺計 19 g, No. 2 両肺計 20 g.

肉眼的所見： 両下肺葉特に側脊椎部附近は、瀰漫性に灰白色を呈し容積、硬度の増加を認め、気容に乏しく血量に富み平等に肺炎像を呈する。

組織学的所見： 病変の強い部分の肺気道及び肺胞は、多量の多核球、単核大細胞及び滲出液により充満され、所々に多核球の大量の集積が見られ、又各所に滲出細胞群の小壊死巣も散見せられる。この部位に多数の結核菌を認めるが、その多くは変性崩壊著明で被染色性も減弱している。壊死巣の周辺は肺胞間質に増殖する幼弱な類淋巴细胞よりなる。肺胞間質は白血球を含む大小の炎症細胞の浸潤により肥厚しており、又類上皮細胞結節、及び周辺に淋球層を囲らした結節の形成像も所々に見られる。血管壁の変化は著明で多くの小血管は腫大増殖した内皮細胞及び多核球等により閉塞せられ、一部にはその中に新生血管を認めるものがある。小気管支は内腔が大量の多核球及び大小円形細胞を混ざる粘液物質に充され、粘膜上皮は著しく腫大している。併し、血管気管支共その周囲の細胞浸潤は軽度である。

### ② 14日目所見

肺重量 No. 3 両肺計 26.4 g, No. 4 両肺計 11.7 g.

肉眼的所見： 病変は更に広範囲となり、両肺下葉は一様に大きさ及び硬度を増し、割面は灰白色を呈し血量は甚だ多い。

組織学的所見： 肺胞間質は多核球、大小円形細胞及び充血が著明で強く肥厚している。胞内は滲出液に乏しく単核大細胞は腫大し、境界が不明瞭になり、融合して肺胞腔を満している。格子線維染色を行うと、微細な線維が肺胞壁より内部に向い僅かに侵入しているのを認める。肺には一般にうつ血があり、一部に小出血も見られる。尙特に No. 4の肺の一部には第1週目のものと同様の所見を呈する小壊死巣も認められる。菌は少量より見られない。血管病変及び気管支の病変は更に高度となり、周囲に弱い円形細胞浸潤が見られる。

### ③ 21日目所見

	No. 5	右 19.7 g	左 6.2 g
肺重量	No. 6	〃 24.2	〃 14.3

肉眼的所見： 血量に乏しい以外には、前週と特に変わった点はない。

組織学的所見： 濃縮核及び核破砕物及び結核菌を、多量に認める乾酪巣が散見される。しかし一般に初感染群の同週のものに比較して小さいものが多い。之を囲み定型的な類上皮細胞及び巨細胞層を見るが、淋球層は余り著明ではない。其他の部位では前週同様肥厚した肺胞壁が胞内に単核大細胞を充している。之等の病巣周辺には滲出液を入れた肺胞も散在する。血管、気管支の病変は前週より更に高度で、一部の小血管は閉塞して格子線維染色でその存在を辛うじて認められるに至り、小気管支も閉塞して周辺の反応も微弱となつたものが多数見られる。結核菌は乾酪巣に多数見られるが、前週に比し太く長く carbol-fuchsin によく染まり発育の旺盛なものが多い。

### ④ 28日目所見

	No. 7	右 20.5 g	左 16.5 g
肺重量	No. 8	〃 17.3	〃 6.7 g

肉眼的所見： 病変部はむしろ黄灰白色となり、黄白色の小斑点が無数に見られる。

組織学的所見： 乾酪巣は多数に見られるが、一般に大きな乾酪巣は少なく、又結核菌も初感染群に比し著しく少ない。No. 8の一部の小乾酪巣では、特に肺胞壁に沿い比較的健全な核を有する大小円形細胞、多核球が見られ、或る部ではそのため乾酪巣が断裂している像を示す。その周囲には多数の多核球、少数の線維細胞を含む類上皮細胞層が発達しているが、類上皮細胞は所により細長となつているために、該巣は非常に明るく見える。之等の外層にはよく発達した淋球層が見られるが、この層にも多核球の浸潤は著明である。此の部には新生気管支及び新生肺胞を屢々認める。之等の間に介在する肺胞中には濃厚な漿液性物質、或いは単核大細胞の充満像等を認める。格子線維は乾酪巣周囲のみならず一般に軽度の増量がみられる。

### ⑤ 35日目所見

	No. 9	右 22.5 g	左 16 g
肺重量	No. 10	〃 8.5	〃 13.5 g

肉眼的所見： 硬度は前週より更に増加し、やや弾性を呈し、色調は僅かに紅色を帯び、肉様化の像を呈す。又 No. 10に於ては両肺共前週に比し病変は軽い。

組織学的所見： 乾酪巣は前週例より小さく、且つ少ない。周辺部には類上皮細胞、線維細胞、多核球が侵入している。或る物は之等の細胞群の侵入により断裂し、吹取されて行くような像が見られる。結核菌は治癒に傾いた部に

は著しく少ない。肺胞間質の細胞浸潤はやや減少の傾向にあるが、尙多核球の浸潤は著明である。肺胞には単核大細胞が認められるがその程度は軽い。又新生小気管支が多く見られ、何れも多核球等の炎症細胞を含む滲出液を入れ周辺の細胞浸潤は前週に比し軽度である。血管病変も亦前週に比し軽度である。

⑥ 49日目及び70日目所見

	No. 11 (49 日目)	右 7.6 g	左 6.6 g
肺重量	No. 12 (49 〃)	〃 8.5	〃 6.7
	No. 13 (70 〃)	〃 5.5	〃 4.0
	No. 14 (70 〃)	〃 4.8	〃 4.2

所見は大体同様なので一括して述べる。

肉眼的所見：49日目に於ては粟粒大の灰白色結節が、特に肺表面に散在し、側脊椎部では之が密集融合している。70日目には結節は更に少数となつてゐる。

組織学的所見：比較的大きな病変では、尙少数の小乾酪巣及び類上皮細胞を主体とするものを見るが、治癒傾向は更に進み一般に線維性で一部の結節には中心部に乾酪巣の治癒像と思われる類硝子様化した網状物がみられ、その間に大小の円形細胞、線維細胞が少数浸潤し、周辺に粗性な淋巴球層を囲らす。又、一部の結節は線維細胞でのみ占められるものも見られる。一般に肺胞壁の肥厚は尙著明であり、結合織の増殖が見られる。

70日目例の肺表面に少数見られる粟粒大結節は、何れも線維細胞で占められ、中心部に類硝子様物質の少量みられたものも存在したが、淋巴球を主体とする細胞浸潤が極めて軽度に見られるのみであつた。

再感染群病變小括

BCGで免疫した家兎の気道内に、初感染実験に用いた結核菌を同量注入し、早期に極めて激しい滲出性病変を呈し、其の後比較的急激に治癒に向う成績を得た。即ち肺は第1週より容積、硬度の著明な増加を認め、之を組織学的に検すると、病変は多核球及び単核大細胞を主体とする激しい肺炎像を呈し、所々に結核菌を囲み多核球が膿瘍状を呈するものや、小壊死巣が散見せられる。結核菌は変性像が著しく強く見られた。更に血管、気管支の病変も初感染実験に比し遙かに著明である。しかも一部には7日目に於て既に定形的な増殖性病変も認められる。乾酪巣は第3週に至り著明となるが、特に大きな乾酪巣となるものは少なく、結核菌に乏しい。又既に第4週に於いて一部の乾酪巣は類上皮細胞、線維細胞、多核球等の細胞群により断裂され、吸収されて行く像を呈するものがある。5週間後、治癒像は更に進み、結核菌は殆んど消失し、肺胞を充満していた単核大細胞も減少し、血管、気管支の病変も軽快する。7週以降病変は殆んど吸収され僅かに小結節を見るのみで

ある。

總括及び考按

以上経気道的に毒力人型結核菌を感染した家兎の肺所見について略述した。

本編は本論文の基礎となる一般所見の記載であるので詳細な考按は全編の總括考按にゆずり、概説的な考按を試みたい。

経気道感染による家兎肺の実験的結核症は Schwartz<sup>16)</sup>、葉<sup>17)</sup>、近時武田、新保<sup>14)</sup>等によつて詳細に観察されている。種々の条件の相異によりその間に多少の相異はあるが、大体同様の所見が得られている。

即ち、初感染結核症にては、病変は肺胞上皮細胞の腫大脱落、単核大細胞の出現に始まり、次で多核白血球の滲出が著明になる。約1週間後多核白血球は変性崩壊に陥り、減少し、単核大細胞の増生が著明となり、前後して肺胞壁に類上皮細胞が現われ結節形成を営む。時間の経過と共に乾酪変性が出現し、各種の細胞要素は定型的な配列をとり、結核菌の増加と共に乾酪巣の軟化融解が起り、空洞が形成される。

本実験に於ては菌量の多いために、炎症反応が著明で2週後既に一部の肺病変は肝変像を呈し、3週後には乾酪性肺炎像を呈した。しかし大体の経過は先人のそれに準じている。再感染群では結核菌接種後、動物は殆んど全例体重減少し、元気がなくなり、1週後の「ツ」反応検査では大部分が反応減弱を示した。肺所見も之を裏書きして、第1週に壊死巣、膿瘍状白血球集積を散見する激しい滲出炎像を呈したが、其の後の経過は前述の如く初感染群に比し著しく軽症であつた。以上の所見を総覧すると大体次の4つの時期に区分する事が出来る。

1) 乾酪変性が未だ出現せぬ時期

前述したように両群共1~2週後のものと、3週後の一部のものが之に属する。

此の時期に於いては肺胞間質は多数の大小炎症細胞が浸潤増殖して肥厚し、胞内に多量の単核大細胞と多核白血球が見られる。特に2~3週に於いては、単核大細胞が大量に浸出し漿液に乏しく各細胞は密着し、或いは融合したかの如く肺胞を充し所謂肺胞内結節様の所見を呈する。この傾向は特に初期に於て滲出性傾向の著しい再感染群に著明である。そして第3週以降には格子線維が肺胞壁より次第に内部に向つて侵入して来る。故に該細胞は形態学的には類上皮細胞と認められ、繁殖性の炎症過程と考えられる。Pagel<sup>18)</sup>は Alveolitis productiva なる名称で呼んでいるし、又武田等は増殖性炎症の中に算入している。この問題に関しては第3編の考按の項において再考するが、著者の

別表には之を増殖炎項目に入れて記載した。

再感染群特に第1週の標本では、炎症が激しく小壊死巣が散在している。この壊死巣は2週後には著しく減少し且つ小さくなる。結核菌は大部分変形し、且乾酪巣に比し少数より見られない。之については Schwartz<sup>13)</sup> 等も同様の壊死巣を見て、之を allergy 性壊死として乾酪変性と区別している。武田<sup>14)</sup> 等も之に賛成し、このような壊死巣には結核菌が少なく、脂肪の沈着も少量で崩壊蛋白性物質の凝固性は弱いと云っている。

先に森川<sup>15)</sup> は家兎に同様な再感染を行い、激しい滲出炎を伴ったショック死を報告しているが、本実験における壊死も之と規を一にしたアレルギー性のものであると考えられる。

### 2) 乾酪化発現期

毒力菌接種後第3週の家兎で乾酪巣を殆んど、又は全く伴わない標本について見ると、病巣内各細胞要素の配列がやや定型的になつているのが認められる。即ち小葉大又はそれ以下の炎症巣は発達の弱い淋巴球層で圍繞され、炎症巣中心部の細胞は壊死に傾いたものが多く、結核菌、多核球に富み、乾酪巣の前段階を思わせる。

両群共第3週例の一部に幼弱な乾酪巣が多数出現した。之等の壊死巣は結核菌、多核球及び濃縮核、核破砕物質を認めるもので、いわば Nekrobiose の像と考えられるが、之は次項で述べる如く真の乾酪巣に次第に移行する像を認めたので、著者は便宜上之を極く初期の乾酪巣として記載することにす。かかる乾酪巣は一般に eosin に瀰漫性に淡染している。形態学的に周囲の類上皮細胞層を除けば、再感染初期のアレルギー壊死巣と殆んど変らない所見である。

### 3) 乾酪巣の成熟、拡大期

初感染群では乾酪巣は週を追つて拡大し、水分を失なつて緻密化し、核物質は細小化し、次第に減少する。結核菌は乾酪巣の発現期に比し減量はするが、10週後でも尙大量に見られる。後期には一部の乾酪巣周辺部に吸収像が見られるが、再感染群のそれ程著明でない。

再感染群では、少数のものを除いては乾酪巣の拡大は著明でなく、一般に結核菌に乏しい。5週後には既に大部分の乾酪巣に吸収像が見られる。乾酪巣の境界は總体的に

初感染群に比し不明瞭のものが少なく、周囲に見られる細胞も初感染群のそれに比し変性に陥つたものに乏しい。7週以後再感染群においては病巣は著しい治癒像を示し、10週には極く小さな線維性の結節を認めるのみとなつた。之は BCG 免疫が強力に発現された結果であつて、多くの先人の業績と一致するものである。尙緒論で述べた fibrinoid 物質については、武田<sup>14)</sup> 等は著者と同様の気道内感染家兎において初感染、再感染たるを問わず、その極く初期の7日以内のみ fibrin 染色陽性物質を認めたにすぎなかつたのであるが、著者の染色でも病巣内に特記すべき染色陽性物質を認めることは出来なかつた。最近 fibrinoid の組織化学は膠原病と云う概念の成立に伴つて著しく発達しているが、著者はこの問題を詳細に研究しなかつたので単なる記載に止める。

### 4) 軟化融解期

初感染群の4~6箇月後のものには乾酪巣の一部に軟化融解を認めた。該部は粗造で、多量の変性の著しい多核球を認めることもあり、又之を殆んど認めないこともある。何れにせよ結核菌は純培養のように見られる。成熟乾酪巣においてはこの様な多量の多核球や菌は認められなかつたもので、慎重な考按を要する多数の因子の介在を認めるものである。

## 結 論

毒力人型結核菌を免疫及び正常家兎の気道内に接種し以降6箇月に亘つて経時的に一般所見、及び肺病変の肉眼的及び普通染色所見を追究して次の成績を得た。

1) 初感染群に於ては、3週間後乾酪巣が出現し、以後急速な拡大像を示し、4箇月以後には軟化巣の出現を認めた。

2) 免疫群に於ては、初期に壊死を伴う強烈な滲出炎を起したが、壊死巣は次第に吸収され、一方3週後より乾酪巣が出現した。併し乾酪巣の拡大は著明でなく、4~5週を頂点として以降次第に治癒過程を辿り、10週では小結節を残すに止まる。

3) 成熟乾酪巣に於ては、多核球及び結核菌はさほど多くない。之に又し軟化巣では著しく多量に認められた。

## 第 II 編 脂質の組織化學から見た乾酪化 軟化の組織發生について\*

〔附 脂質染色に関する知見補遺〕

### 緒 言

結核性病変に就いて脂肪染色剤を用い、又重屈折性検査により、その脂肪所見を検索した報告はかなり古くから見られる。即ち Rosenthal<sup>20)</sup> は粟粒結核に於いては乾酪変性が出現する迄は脂肪は殆んど認められない。脂肪は乾酪変性の出現と共に現われるが乾酪巢内部には殆んど認められず、その境界部に脂肪物質が見られると云つた。Jorst<sup>21)</sup> は結節中心部の細胞に脂肪が出現し、ここに壊死が起る。乾酪巢には脂肪が見られるが“living tissue”の境界部より少なく、又境界部は別として“living tubercle tissue”には可染性脂肪はないと述べている。Pagel<sup>22)</sup> は滲出性結核と増殖性結核の脂肪所見の差異を論じ、増殖炎では中性脂肪と cholesterol が主役を演じ、滲出炎では時期的に各種脂肪が交替することを論じている。近時森<sup>23)</sup>、楠本<sup>25)</sup> 等の報告があるが一般に結核病変の脂肪染色所見についての報告は余り見られないようである。

著者は第 I 編に於いて家兎に経気道的に人型結核菌を感染せしめ、病変を経時的に観察したが、本編に於いては組織化学的検索中特に脂肪に関する所見のみに就いて述べ、他の組織化学的所見、生化学的定量実験は第 III 編以降に述べたい。此の点から著者は formol 固定凍結標本に就いて主として観察し、固定法の異なる他の染色法はその補助として用いた。

### 実験方法

本実験に用いた染色及び検査法は大略次の如くである

#### I) Formalin 固定

- 1) Sudan III 染色 (Grübler 製) (以下 S III と略)
- 2) Nile blue 染色 (以下 NB と略)
- 3) Smith Dietrich 法 (以下 SD と略)
- 4) Ciaccio 法
- 5) Schultz 法<sup>24)25)</sup>
- 6) 重屈折性検査

#### II) Formol-Calcium-Cobalt 液固定

- 7) Sudan black B 染色 (McManus 法)<sup>26)</sup>  
(以下 SB と略)

#### 8) 酸ヘマテイン染色 (Baker 法)<sup>27)</sup>

#### III) その他

#### 9) Ciaccio 法 Ciaccio 氏固定液

#### 10) Plasmal 染色 Feulgen 固定液

Plasmal 染色は Feulgen 固定の他未固定標本をスライドに塗沫して検索した。勿論対照として昇汞を作用させないものを同時に Schiff の試薬に反応させて比較した。上記のものは殆んど acetone 其他の有機溶媒で抽出し (武谷<sup>28)</sup>) 脂肪の種類を検索に努めた。

尙著者は Sudan III で赤染し又 Nile blue で赤染し、冷 acetone で抽出されるものにつき、燐脂質染色、cholesterol 染色から鑑別して中性脂肪を決定し、種々の燐脂質染色 Baker, Ciaccio によつて染色されるものを燐脂質とし、Schultz 法、重屈折検査により認められたものを chol. 脂肪とした<sup>29)30)</sup>。生理的にも重屈折法では肺胞上皮に少量の chol. ester が見られるが、之は勿論除外した。

### 実験成績

#### I. 初感染実験例

##### 1) 結核菌接種後 1~2 週目所見

家兎番号 No. 17~No. 22

此の時期は間質炎及び滲出炎を主病変とし、未だ乾酪変性の出現しない時期に相当する。可染性脂肪滴は一般に小滴性で且つ少量存在するにすぎない。即ち滲出炎の炎症中心部に存在する細胞群及び不定部位の間質に増殖している類上皮細胞群の細胞質等に見られる。染色方法別に見ると S III, Baker, SD 法の順に可染性顆粒が著明で、肺胞壁に生理的にも見られる重屈折性物質を除くと chol. 脂肪は余り著明ではない。又脂肪滴を見る細胞にも核型の殆んど正常のものが比較的多い。而し感染後 2 週目の No. 22 に於いて重屈折性検査により肺炎巢中心部に著明な重屈折性物質を認めた。該物質は勿論加温により消失し、冷却すると再び出現し chol. ester であることを確かめた。滲出炎から孤立する定型的な類上皮細胞結節には殆んど可染性脂肪物質を認めなかつた。

##### 2) 結核菌接種後 3~4 週目所見

家兎番号 No. 23~No. 30

\* 本論文においては第 IV 編を除き「脂肪」とは「脂質」と同義に使用した。

此の時期は乾酪変性の出現期で一部のものを除き極めて幼弱な小乾酪巣から成熟したものと見られるが、主として幼弱な乾酪巣に就いて記述したい。

No. 23 では未だ乾酪巣は出現していない。而し炎症中心部には前週のものに比し核変化のあるものが多く、このような部の細胞の細胞質に S III, Baker 法, Schultz 法等何れによつても前週に比し稍著明に染色される脂肪滴が見られる。

No. 24 では幼弱な乾酪巣が多数見られる。乾酪巣部では各種染色法によつて見出される脂肪顆粒は急にその大きさ及び量が増加する。幼弱な小乾酪巣では何れの可染性脂肪滴も全面に見出される。而し乾酪巣が稍大きさを増すと、比較的健全な核が認められるような新鮮な乾酪巣でも中心部の可染性脂肪滴は減少する。S III では周辺部に比し、中心部に見られるものは一般に小顆粒性のものが多い。顆粒は帯赤色のものが多いが、橙黄色のものもかなり見られる。更に小さな顆粒では色の判断は困難である。乾酪巣周辺に近い部では中心部に比し、可染性脂肪は多量で而も大滴性で、赤色を呈するものが多い。Nile blue による可染物質は新鮮な乾酪巣では著明でない。乾酪巣中心部に薄い赤色、紫青色を呈する顆粒が少量、辺縁部に青色の微細顆粒が稍多く染色されて見られる。磷脂質染色と云われる SD 法では乾酪巣中心部からの可染性脂肪滴の消退は比較的速かである。之に対し Baker 法はこの傾向が少なく、かなり中心部迄可染性物質が見られる。chol. 染色法である Schultz 法は SD 同様に中心部には比較的原形を有する細胞の細胞質にのみ判然とみられるが一般に少ない。而し周辺部には遙かに多量に見られる。重屈折性検査によつても同様の所見を得た。

乾酪巣周辺に見られる類上皮細胞層について見ると乾酪巣にごく近い変性のみられる細胞のみが各種染色可染性脂肪物質が豊富で、稍離れた部分では急に減少する。即ち S III ではごく近い部の細胞には比較的粗大で赤色を呈する脂肪顆粒が多く、その稍外層の細胞は橙黄色の微細な顆粒を少量有するにすぎない。NB 染色では赤色に染色されるものは少ない。特に外層の細胞は青色の微細顆粒が主である。之等の細胞は何れも SD 法, Baker 法, Schultz 法, 重屈折性検査により陽性顆粒を見る。

核破砕物質に微塵様のものが多い成熟した乾酪巣は 4 週以後屠殺の No. 29, No. 30 に著明で乾酪巣中心部では更に可染性脂肪滴は細小となり量も減少する。周辺部は著しく多量に可染性脂肪を見ることが出来る。乾酪巣中心部に近い所でも、肺胞壁に沿い又之に無関係に存在する比較的健全な核を有する細胞の細胞質には比較的粗大な脂肪滴が見られる。その他にも粗大な脂肪滴は少量に見られるが、

一般に脂肪滴は群集して細胞大の大きさに配列するものが多い。S III では大滴性のもの多くは赤色に、小滴性のものは赤色又は橙黄色を呈する。NB による染色性は尙著明でない。SD 法では成熟した乾酪巣は黄褐色を呈する。このような部で、S III で著明に可染性脂肪を認める部以外は、殆んど可染性物質を認めない。之に反し極く周辺部では可染物質は著しく大量に見られる。Baker 法では乾酪巣中心部にも尙かなり可染性物質を見る。而しその量は S III 陽性物質に比し遙かに少ない。又周辺部の可染性物質は SD 法に比し少量しか見られない。Schultz 法では成熟した乾酪巣は紫色に発色し陽性物質の判別は稍困難であるが、磷脂質同様乾酪巣中心部は可染物質に乏しく、肺胞壁等に細胞大に配列する物質を見るのみである。周辺部には SD 法に比し稍広範囲に陽性物質が見られることが屢々ある。併し量的には SD 法陽性物質より少ない。重屈折性検査では大体同様の所見を呈するが、乾酪巣中心部にも微細な chol. ester がかなり見られることがある。

周囲の類上皮細胞層に於ける脂肪染色所見は前述したので略する。

### 3) 結核菌感染後 5~10 週目所見

家兎番号 No. 31~No. 41

此の時期の特徴は一方には乾酪巣の拡大、周囲の細胞層との境界の明瞭化、細長となつた類上皮細胞が著明に多いこと、又一方には細胞が肺胞壁等に沿つて侵入し、乾酪巣が粗性になつたものがあること等である。脂肪染色では核成分に乏しく、乾燥収縮した大乾酪巣では、一部のものはその中央部に可染物質を全く欠除する。而し多くのものは尙 S III で染色される微細な顆粒が少量存在する。このような部では他の染色法によつては殆んど脂肪物質を認めない。

多くの乾酪巣は之に比し稍粗性であつて微細な S III 陽性物質に混じてかなり粗大な S III 可染性顆粒が存在する。之は 3~4 週例所見に述べたように肺胞壁に沿つて存在する細胞又は細胞影に存在するものが多い。之等は乾酪巣周辺より侵入した細胞と見られ一部は比較的健全な核を有しその多くは脂肪滴を大量に有する。此のようなものは S III, NB, 磷脂質染色, chol. 染色何れによつても強く反応する。此の頃になると NB 染色によつても多量に陽性物質が見られるようになる。即ち淡赤色乃至紫赤色の顆粒が比較的乾酪巣中央に近く、青色の顆粒は辺縁に近く多量に見られる。磷脂質, chol. 等は S III で大量に大滴性の脂肪滴が見られる部以外には余り見られない。周辺部では各染色法による陽性物質は極めて豊富で優劣は認められない。特に重屈折性検査では乾酪巣中心部迄微細な顆粒を見られるものがある。

著明なのは乾酪巣周囲の類上皮細胞層の所見である。即ち乾酪巣出現の初期には(3~4週後)ごく近辺の細胞のみが可染性物質を有するが後期にはかなり広範囲のものが之を有するようになる。特に細長になつた類上皮細胞群には著明でS IIIで赤色乃至橙色を呈し、NBでは青色を呈するものが多く、SD法、Schultz法、重屈折性検査にも強く反応する。

#### 4) 結核菌接種後3~6ヶ月目所見

家兎番号 No. 42~No. 45

此の時期における特徴は乾酪巣の軟化触解、空洞形成であつて、主に之について論じたい。

No. 42に於ける乾酪巣では遺残肺胞壁其の他に大小の脂肪滴が見られるがその量は余り多くない。軟化巣は多核球の膿瘍状集団よりなり殆んど脂肪滴は認められない。他の標本を見ると乾酪巣は大部分軟化し、之より周辺の乾酪巣に向ひ多核球が侵入して乾酪巣は島状に孤立する。この様な部の乾酪巣は非常に脂肪滴に富む。而し肺胞壁等に従つて侵入した多核球群の部には脂肪滴は少量認められるのみである。多核球を多く含む軟化巣では細片となつて遊離している乾酪物質及び単核大細胞の細胞質に豊富に見られるのみで、其の他は著しく少量より見られない。又島状に分割された乾酪巣について見ると、之等は通常粗大な脂肪滴を豊富に有するが、周辺より脂肪滴は粗性となり小滴性となつて軟化巣に移行して行く。他の標本に於いても軟化巣は一般に脂肪滴は小さく且つ乏しい。この傾向は特に多核球を主体とする軟化組織に著しい。軟化巣と乾酪巣境界に見られる多量の脂肪物質には各種脂肪が見られるが、特に中性脂肪とchol.脂肪に富むようである。

No. 44に見られた軟化巣は多核球其の他の細胞及び核成分に乏しく軟化巣はhematoxylinに淡染する粗造な物質より成る。このような部位には脂肪滴は殆んど認められなかつた。

No. 45では小空洞が数個見られ、空洞壁は薄い乾酪巣を経て急に変性の強い多核球のみよりなる軟化巣に移行する。このような部では乾酪巣及びその周辺以外には全く脂肪滴は認められなかつた。

## II. 再感染実験例

### 1) 結核菌接種後1~2週目所見

家兎番号 No. 1~No. 4

此の時期のものは初感染実験群の同時期のものに比し炎症が激しく所々に壊死に陥つた部分が見られる。この傾向は特に一週目に屠殺したNo. 1, No. 2に著明である。

脂肪染色標本を見ると、このように壊死に陥つた部分はS IIIに染色される脂肪物質が多量に見られ、赤色の粗大顆粒と、小さな橙黄色顆粒及びその間の移行型が存在す

る。NBによつては青色に染まるものが極く少量みられるのみである。SD法、Baker法によると可染性物質はかなり見られるが、S III可染物に比し少量である。之に比しSchultz法、重屈折性所見では比較的豊富に認められる。

其の他は初感染群の1~2週目所見に大体一致するが、可染性物質は後者に比し遙かに多量に見られる。即ち肺胞壁に増殖する類上皮細胞、胞内に存在する単核大細胞の胞体に特にS III, Baker法により染色される小顆粒状脂肪物質が配列しているのが多数に見られる。之等の細胞の中には核の既にhematoxylin難染性になつて見られるが、又正常を保つているものもかなり多い。

### 2) 結核菌接種後3~4週目所見

家兎番号 No. 5~No. 8

3週後に乾酪巣が出現する。併し初感染群の夫と異なり、乾酪巣は余り拡大しない。又増殖性の変化が後者に比し更に強く、周囲の細胞層の変性の度合が少ない。

壊死が発現すると、急に各種の脂肪滴が大量に発現する。併し初期には中性脂肪、磷脂質が著明で後にchol.が増加して見られる。乾酪巣の中心部に、核破砕物質の微塵様のものが多くなると、この部には中性脂肪以外は比較的速かに消退する。之等の所見は初感染群の夫と殆んど一致するので詳述を避ける。但し上記のような組織学的特徴の為に一般に次のような通有性がある。即ち乾酪巣が小さく乾酪変性も激しくないためにS III可染性顆粒は中央部にも比較的平等に存在する。磷脂質、chol.も比較的中央部逆腸性物質が見られる。併し辺縁部が中心部に比し圧倒的に多いことは同様である。又周囲に見られる細胞層では乾酪巣に極く近い細胞のみが可染性脂肪を有するのみであつた。この脂肪成分は中性脂肪、磷脂質、chol.脂肪何れも優劣なく見られた。中性脂肪が圧倒的に多いのは乾酪巣に極く近接した少数の変性の強い細胞群のみである。

### 3) 結核菌接種後5~10週目所見

家兎番号 No. 9~No. 14

此の時期には乾酪巣内に細胞が侵入して乾酪巣は縮小し分断され吸収消失して行く状態が見られる。

この様な乾酪巣について見ると乾酪巣内に侵入する細胞は線維細胞であれ其の他の単核大細胞であれ可染性脂肪滴を有するものが多く、何れの染色法によつても多量に染色される。併し特にS III, 磷脂質染色が著明のようである。NBではむしろ青色に反応するものが多い。乾酪巣は強く可染性脂肪を有し、分断され著しく小さくなつても尚S III染色、SD法、重屈折性検査等すべての脂肪反応を呈する。乾酪巣を有しない病巣では之を有するものに比し脂肪量は著しく少ない。乾酪巣を有しない孤立性の増殖性結節では可染性脂肪滴は殆んど認められない。

### 脂肪染色所見總括

1) 前乾酪変性期：両群共1~3週に屠殺した動物の主病変がこの部に層する。両群共一部のもの (No. 24) (No. 26) は乾酪変性を認めるので此処には論じない。之は乾酪変性が諸々に起つているので切片標本上病巣の中心部と見なされる場所でも乾酪巣周辺部であることがありうるからである。

再感染群の一部のもの、特に第1週の動物を除いては一般に各種脂肪染色法による可染性脂肪は著明でない。炎症中心部の細胞群及び不定部位の間質に増殖する類上皮細胞群の細胞質内には顆粒状の可染性脂肪滴が配列するのみである。肺胞内に充満する単核大細胞では一部のものが可染性脂肪を有するにすぎない。之等の可染性脂肪は特に類上皮細胞の夫は中性脂肪と磷脂質に富み、cholesterol 脂肪には乏しい。之等の細胞は健全な核を有するものが多い。

再感染群特に第1週の家兎では、炎症が激しい為各所に壊死に陥つた部分が認められる。このような部では前述のどの染色法によつても著明に強染せられるが、磷脂質染色は他の所見に比し稍劣つている。即ち類上皮細胞が中性脂肪と磷脂質に富むに反し、中性脂肪と cholesterol が主体をなす。又一般に再感染群では可染性脂肪を有する細胞が初感染群に比し遙かに多数に見られた。之は主に細胞障害の程度によるものであろう。炎症中心部の細胞群は乾酪変性が現われなくても、週を追つて可染性脂肪が増加する。hematoxylin 染色によつては核の変化は之に伴つて著明になる。

2) 乾酪巣に就いて：成立より成熟及び治癒迄、乾酪変性の出現と共に可染性脂肪は急に増量し、大滴性のものが多くなる。

乾酪変性が小さく且つ幼弱な時は乾酪巣全体に多量の可染性脂肪滴が見られるが、壊死変化が稍広いもの及び成熟乾酪巣では辺縁部のみ比較的大滴性のものが而も多量に見られ、初期には一般に中性脂肪と磷脂質が著明のものが多いが後期では cholesterol が之に加わる。之に反し中心部に向い脂肪滴は細小となり遂に不可視性となり消失して可染性のは少量しか見られない。且つこの際中心部に見られるのは殆んど中性脂肪である。但し一部のものでは微細な cholesterol をここに少量見ることがあつた。又中心部の中性脂肪滴も著しく細小となり減少し遂に消失する。

乾酪巣がそれ程緻密でない時は特に肺胞壁に沿つて又之と無関係に存在する細胞の細胞質、又変性崩壊して既に核影を認めないものでもその細胞質に相当する部に大小の脂肪顆粒が豊富に存在して中性脂肪、磷脂質、cholesterol を大量に認める。併し之等も次第に分散し消失して行く。

乾酪巣の周囲に存在する類上皮細胞層では、特にその最も乾酪巣に近い部の細胞に大量の脂肪物質を認めるが、再感染群及び初感染群の早期のものでは之より稍離れた部では急に激減して殆んど認められない。初感染群の後期にみられる成熟した乾酪巣周囲の細胞では著しい脂肪沈着を認め、特に細長となつた類上皮細胞及び線維細胞の細胞質には大量の脂肪滴を認める。形質細胞の脂肪沈着は常に軽度で小滴性のものが少数みられるのみである。乾酪巣周囲の脂肪沈着を見る細胞層を内外層に区別するならば、内層に存在するものの脂肪滴は、大且密で大量に存在するが、外層では小さく少量しか見られない。内層のものは中性脂肪が特に多いが磷脂質、cholesterol 脂肪も大量に見られ、外層のものは特に磷脂質の著明なものが多かつた。

5週目以後に屠殺した兎、特に再感染群の動物には大単核細胞、線維細胞、及び多核球が侵入し乾酪巣が粗性になり縮小し、遂に分断され吸収される像を示したが、このような乾酪巣は大量の可染性脂肪を有し、各種脂肪共に強く染色される。侵入する細胞は単核大細胞であれ線維細胞であれ豊富に脂肪滴を有している。之等の細胞が壊死に陥ると、その細胞が有した脂肪滴は尙その部に細胞大の集団を形成して見られる。併し更に時期を経過すると脂肪滴の配列は不定となる。

Plasmal 染色では各細胞の細胞質はびまん性に反応するが、乾酪巣では減少する。特に成熟した乾酪巣では減少が著明である。

次に初感染群と再感染群の乾酪巣及びその周囲の細胞層の脂肪染色所見を比較すると、乾酪巣出現期の第3週に於いては特に差は認めない。その後再感染群の乾酪巣では比較的中心部に迄各種脂肪物質を認めるのに初感染群では早く消退する。又再感染群では周囲の類上皮細胞に可染性脂肪を有するものが少く、又可染物質は磷脂質が比較的著明である。之らは初感染再感染病変の本質的差異と云うよりは、むしろ病変程度の差によると考えられる。即ち再感染群では、乾酪巣が小さいこと、又治癒傾向が強いことで説明される。

### 3) 軟化巣に就いて

軟化のごく初期の標本を得ることは頗る困難である。軟化巣はそれが多核球を主体とするものであれ、細胞に乏しい無構造物であれ極めて可染性脂肪物質に乏しい。乾酪巣は周辺部及び肺胞壁に沿つてかなり可染性脂肪を有するが、その他の部位では比較的乏しい。而るに非常に興味あることは軟化巣と乾酪巣の境界部には可染性脂肪を比較的豊富に見ることと、plasmal 反応の著明な軟化巣が認められたことである。

## 考 按

Jorst<sup>21)</sup>によれば牛の結核症について壊死を欠く幼弱な結節では脂肪は見られない。その後結節中心部の細胞の原形質内に小脂肪滴が見られるが、この時期では細胞の退行変性は見られない。脂肪滴を有する細胞が増加し脂肪量も多くなると核の変化が見られ、この部に壊死を生ずると云う。そして脂肪滴の見られない部分には壊死は起らないと強調している。併し何故この様な部に壊死が生ずるかについては説明していない。

本実験では初感染群に於いて Jorst と全く同様の所見を得た。即ち 1~3 週動物に於いて週を経る毎に病巣中心部の細胞に脂肪滴の増量が見られたが、この部には脂肪量と併行して結核菌のびまん性の増殖が見られ、又細胞の変性も見られた。

脂肪滴の発現について Fischler<sup>21)</sup>は腎の貧血性硬塞の観察から、不完全な血行障碍にその因を求めた。Jorst<sup>21)</sup>は結核症に於いては更に生体細胞への結核菌代謝産物の毒作用も考えている。そして彼等は脂肪の沈着は細胞の生存中のみ起ることを強調している。著者も炎症中心部以外にも肺胞壁に増殖する類上皮細胞其の他の比較的健常な細胞に、特に中性脂肪、磷脂質の出現を認めた。

乾酪巣の出現により脂肪滴は急激に著しく増量して見られることから脂肪滴は比較的短時間に蓄積されるものと思われる。ここに対照的なのは再感染群第 1 週に既に見られた壊死巣である。該部に於いては脂肪の沈着は乾酪巣に比し少量で、而も後者が中性脂肪、磷脂質が当初豊富で後 cholesterol が増量するに比し、中性脂肪、cholesterol に富み磷脂質に稍乏しい。之は再感染群では Schultz の云う如く、菌接種以前既に抗体が大量に存在し、接種後直ちに allergy 性炎に基づく壊死を生じたと考え、細胞が脂肪の沈着を充分来さない中に死滅した結果であろうと解される。

乾酪巣に就いて：Jorst<sup>21)</sup>は乾酪巣の周辺部には大量の脂肪が見られるが、之は乾酪巣周囲の細胞にあるので壊死部に見られるのは脂肪を有する細胞が死滅して、その脂肪が残されたものである。細胞が死滅すると脂肪は次第に消失するから乾酪巣内部には脂肪滴は少ないと云った。彼がどの様な時期の乾酪巣について観察したかは不明である。本実験で乾酪巣周囲の脂肪の最も多く見られた部の細胞は到底生存細胞とは見られないものであつて、かかる壊死細胞に却つて多量の可染脂肪を認めた成績において彼の考えとは一致しない。乾酪巣内の脂肪について Pagel<sup>1)</sup>は殆んど中性脂肪のみが認められ、重屈折性物質は少量見られるのみであると云った。森、楠本等はこの事に関し詳し

く述べていない。本実験では稍大きな乾酪巣中心部は勿論少量の中性脂肪を見るのみで磷脂質、cholesterol は殆んど認められない。全体として乾酪性変化が進むと磷脂質、cholesterol、中性脂肪の順に消退することが分つた。乾酪巣辺縁部及び小乾酪巣では何れも多量に見られるが、中性脂肪が最も多い。又初期には磷脂質が多く cholesterol が少ないが、後には cholesterol も増量する。乾酪巣内には単核細胞、類上皮細胞が侵入するが、之等には大量の脂肪滴が見られる。之等は初期には中性脂肪、磷脂質、cholesterol 共多量に見られるが、細胞が破壊すると脂肪滴は次第に消失する。この際も中性脂肪は最後まで残る。この乾酪巣に於ける脂肪滴の消失は、Jorst は脂肪滴が細分してびまん性にまきちらされるか、一部は難染性になるためと考え、Gierke<sup>2)</sup>は鹼化或は酸化分解により、又細分して遊離脂肪となつて組織液中に移行すると考えた。Jorst は乾酪巣中心部には恐らく脂肪は減量していると考えたが、Caldwell<sup>32)</sup>は生化学的定量を行つて之を裏書きした。

乾酪巣周囲の細胞層に就いて、Jorst は脂肪は乾酪巣との境界部の細胞に最も多量で、その周囲の細胞は脂肪の沈着が始つた層である。その外層は完全に脂肪を有しなかつたと云う。彼は乾酪巣は漸次このようにして外方に拡大すると考えていたのでこのように結論したのであろう。Pagel<sup>1)</sup>は増殖炎では乾酪巣周囲の細胞の内層に存在する細胞では脂肪は大滴性で多量に存在し、その外層は類脂肪と cholesterol が見られたと云い、森、楠本は巨細胞、類上皮細胞の有するものは磷脂質特にレチナンであると云う。著者は本実験で内層即ち乾酪巣近辺の細胞は先人の如く脂肪滴が大きく大量にあることを見ているが、中性脂肪が最も多量であつた。併し磷脂質、cholesterol も勿論豊富に存在する。その外層では脂肪滴は小さく少量で磷脂質がむしろ著明だつた。勿論中性脂肪、cholesterol も存在する。に於いて、再感染群の乾酪巣周囲の細胞層では初感染群に総括比し一般に脂肪に乏しく、且つ可染脂肪は一般に小滴性で而も磷脂質に富むと述べた。勿論乾酪巣に極く近接した細胞には大滴性の可染物質を大量に認めるものはあるが、このような細胞は初感染群に比して少ない。之は再感染群では治療傾向が強いため、壊死傾向が少ないことに起因すると考えられる。著者は乾酪巣以外の部、特に乾酪巣発現期前の特に間質に増殖する類上皮細胞等に於て磷脂質が中性脂肪と共に比較的豊富なことを指摘した。又再感染群第 1 週に見られた壊死巣は磷脂質よりむしろ cholesterol が著明だつたことから以上の所見を総合すると磷脂質は一般に機能亢進に関係し、cholesterol はむしろ壊死変性に関係があるように思われる。

軟化巣に就いて：乾酪巣は軟化が起ると、その境界部

に再び稍著明な可染性脂肪滴が見られた。この際も中性脂肪は多いが、磷脂質、cholesterol もかなり見られた。又軟化薬により異なるが一般に plasmal 反応はかなり著明であつた。かかる事実の解釈には非常に苦しむものである。著者はこの編においては単に「脂肪」とは記載せず、常に「可染性脂肪」と云う表現を用いたのである。病変部位にある全ての状態の脂肪が上記方法による染色法によつて可染性となると考えるのは大きな誤りである事は云う迄もない。つまり我々が脂肪染色によつて見得る脂肪はいかなる方法によつたにしろ現在の段階ではこの中極く一部のものにすぎないのである。著者の考えとしては或る一定の特殊な条件になつたもののみが可染性脂肪として見えるものと考えられ、この条件としては化学的なものがあるのは当然であるが、物理的な変化即ち比較的粗大な顆粒状であつたもののみが可視性となる印象が与えられた。軟化薬に於いて、その辺縁部に可染性脂肪の増量する所見の原因を著者はこの様な考えに求めたい。尙この問題に対する考按は第IV編の考按の部に再検討する。

Fränko<sup>33)</sup>は多核球には Sudan black で染色される脂肪が見られると云つたが、本実験では軟化薬に多量の変性に陥つた多核球が見られたが、可染性脂肪は著しく少なかった。乾酪薬は脂肪を多量に有しつつ脂肪の少ない軟化物質中に分断され消失して行く像が見られた。

## 結 論

第I編に得られた材料に就いて各種の脂肪染色を行ない、次のような成績を得た。

1) 初感染及び再感染動物に見られた乾酪薬では、脂肪染色所見上量の差異は認められたが、質の差異は見られなかつた。

2) 幼弱な乾酪薬には、びまん性に多量の脂肪滴が見られるが、成熟したものでは、辺縁部にのみ比較的大滴性顆粒が多量に見られる。

3) 乾酪薬中央部よりの脂肪の消退は磷脂質、cholesterol、中性脂肪の順に行われる。

4) 乾酪薬に見られる脂質は後期程可染性が著明である。特に cholesterol は初期には余り多量に見られないが、後期には著明に見られる。

5) 乾酪薬周囲細胞層の脂質は、その内層ではむしろ中性脂肪に富み、外層では磷脂質に富む。

6) 軟化薬は脂質に乏しい。併し乾酪薬との境界部では脂肪が比較的多量に認められる。

7) 再感染群早期に見られる壊死薬は、乾酪薬に比し脂肪に乏しく、むしろ cholesterol に富む。

8) 可染性脂肪滴は障碍された細胞の胞体内に生じ、

細胞の破壊後徐々に消退する。

## (附) 脂肪染色知見補遺

**Sudan III 染色：**Jorst によれば Sudan III は往々脂肪以外のものも染色する傾向があり、脂肪を有しない細胞も薄くびまん性に染色される事がある。又染色中標本に非特異性の沈澱も起り得る。その点 Scharlachrot の方がかかる点を欠き、又微細な脂肪顆粒も染色する特色があると云つている。而し著者の経験では Scharlachrot に比し染色像は遙かに美しく、殊に Grübler の Sudan III によつては美しい標本を得ることが出来た。しかし邦製の Sudan III には粗製なものが多く、非常に染色性の低下してゐることを認めた。次に前述の如き欠点を避けるため、著者は予め脱脂した標本を対照にして染色したが、Sudan III 染色後の 50% alcohol 分別を長く行うことにより良い標本を作ることが出来た。

**Nile blue 染色：**一般に Nile blue は中性脂肪を赤く類脂肪を青染すると云われるが、種々の議論がある。Nile blue 染色は Sudan III に比し染色される脂肪は少量で、結核病変特に初期に於てこの傾向が著しい。而し後期の乾酪薬ではかなり多くの可染物質が見られた。

**Smith Dietrich 法、Baker の酸へマチン法、Ciaccio 法、Sudan black-B 染色 (McManus 法) 何れも磷脂質及び糖脂質染色法と称される。**

前述したように Baker 法は優秀な磷脂質染色法で、他の磷脂質染色法では可染脂肪が認められない初期の結核病変でも美しい標本を得ることが出来た。而し本実験に於ては、結核病変の後期に乾酪薬周辺に見られる脂肪滴の染色所見では可染性脂肪量に於て Smith-Dietrich 法より劣るようである。その理由は分らない。又 formol 固定凍結標本で作製出来ないこと及びそのゲラチン包埋、染色過程も稍繁雑であることが難点である。Ciaccio 法は paraffin 標本で見れると云う特色以外可染物質にも乏しいし特に利点は見られなかつた。Sudan black-B 法は同様 paraffin 標本で見ることが出来るし、固定、包埋、染色も比較的簡単であるが、材料を大きくとることが出来ないし、又脂肪物質が多量でない時は顆粒状に染り難く、且つ paraffin 標本は凍結標本と比較する時不便であり、本実験では余り有用とは思われなかつた。又染色液の有用期間の短かいことも難点の一つである。

Smith Dietrich 法は formol 固定凍結切片で出来、結核病変初期には Baker 法に劣るが、後期には反つて Baker 法より成績は良いように思われた。而しその欠点は染色液の成熟に要する期間が余りにも長いことである。著者は作製後1年のものを用いたがこの頃のものが最も染色力が強いと思われた。

## Schultz 法及び重屈折性検査：

共に cholesterol 検査法として用いられる。後者では加温によつて重屈折性が消失し、冷却により再び重屈折性が見られるものが、コレステリンエステルと判定される。Schultz 法は cholesterol 染色として優秀であるが、乾酪

菓は紫色に発色し、緑青色に発色する cholesterol の識別に不便な事がある。又、短時間に褪色する事は非常な難点である。この点重屈折性検査は優れているが、Schultz 法と必ずしも同一所見を呈しないので両者を併用する事が望ましい。

### 第 III 篇 核酸、多糖類、酵素の組織化学から見た 乾酪化、軟化の組織発生について

#### 緒 言

第 II 編の緒論に述べた如く脂肪に関する組織化学的検査法は比較的早くから発見せられ、応用せられていたが、核酸、多糖類、酵素等の組織化学的検査法は殆んど最近進歩したもので、特に結核症に就いて之等を応用し追究した報告は比較的少ない。

即ち多糖類、特に糖原に関しては Best 法によつて、Gierke<sup>2)</sup> 其の他の報告が見られるが、一般多糖類に就いての報告は市川<sup>11)</sup>、佐々木<sup>34)</sup>、青木<sup>12)</sup>、堀<sup>13)</sup>等の報告が見られるのみである。核酸に関しても前記4氏の報告をみるのみであるが、酵素に関する報告は比較的活潑で、高松<sup>9)</sup>、武内<sup>10)</sup>、Gomori<sup>7)</sup>、Grogg & Pearce<sup>6)</sup>、青木<sup>12)</sup>、堀<sup>13)</sup>等比較的多数見られる。

著者は前編に於て第 I 編に詳述した諸種の結核性病変について主として凍結切片法によつて脂肪所見を述べた。本編に於ては paraffin 標本について核酸、多糖類、酵素染色所見を述べる。

#### 実験材料及び実験方法

材料は第 I 編に述べた経気道的結核感染家兎肺と同一の標本である。固定法は夫々の目的によつて異なるが一般に核酸及び多糖類染色には Carnoy 固定液、酵素染色には Gomori 法に従い冷 acetone 又は冷 ethanol で固定した。染色法

##### (I) 核酸

- 1) Feulgen 反応<sup>35)</sup>
- 2) Pyronine-Methylgreen 染色<sup>36)</sup> を行い DNA, RNA に就いて考察した。(methylgreen は MG と略)

##### (II) 多糖類

- 1) 過沃度酸 Schiff 反応<sup>37)</sup> (以下 PAS と略)
- 2) 大野氏の Metachromasia 反応<sup>38)</sup>

過沃度酸 Schiff 反応は予め唾液消化<sup>39)</sup> を行つた標本を同条件で染色し糖原の検索に資した。Metachromasia 反応は pH 7.0, 4.1, 2.5 に就いて行つた。

##### (III) 酵素

- 1) Alkaline Phosphatase pH 9.0 Gomori 法<sup>40)</sup>  
(以下「アフ」と略す)
- 2) Acid phosphatase pH 4.5, 5.0, 5.5 Barger 法<sup>41)</sup>  
(以下「酸フ」と略す)
- 3) Lipase (Tween 60) pH 7.2 Wachstein 法<sup>42)</sup>  
(以下「リパ」と略す)

之等は対照として基質を加えない液に浸した標本を同時に用いた。脱灰には pH 5.0 の枸橼酸緩衝液を用いた。「酸フ」は pH によつて反応を異にするので<sup>43)</sup> pH 4.5, 5.0, 5.5 の3種を用いた。

#### 成 績

##### I. 初感染実験例

- 1) 結核菌接種後第 1~2 週目所見  
家兎番号 No. 17~22.

結核菌感染後 7 日目に於ては間質炎を主体とし、14 日後に於ては滲出炎も加わつて来るが乾酪変性はまだ発現していない。記載の便宜上滲出性病変、増殖性病変、血管、気管支病変の順に述べる。

滲出性病変：滲出炎巣に於ける肺胞内には、単核大細胞及び多核球を大量に認める。

単核大細胞は核酸染色を行つて見ると大体 2 種類に区別することが出来る。即ち多くのものは核、胞体共に大きく、仁は 2 箇位で DNA, RNA 共に乏しい。之に対し一部のは核、胞体共に稍小さく仁は 1~数箇有し、DNA, RNA 共に稍豊富である。両者の間には種々の移行型が存在している。之等の単核大細胞は激しい炎症のために種々の退行変性像を示す。核酸所見としては一般に先ず核中心部より DNA を減じ、RNA も徐々に減少する。勿論 RNA が DNA より先に消失するものも見られる。PAS 反応を見ると単核大細胞には殆んど反応を認めない。而し、一部のものは唾液中で消化される微細な顆粒状の強陽性物質を有している。酵素反応を見ると単核大細胞は「アフ」に殆んどが陰性である。而し極く少数のものに反応が見られるもの

がある。「酸フ」では殆んどすべての細胞の核は反応するが pH 5.0 以下で細胞質に陽性のものが屢々見られる。「リバ」は屢々陽性で特に大型の核の淡明な細胞に陽性のものが多い。

多核球は DNA に富み細胞質は RNA を欠く。PAS 反応は強陽性であつて変性に傾くと強く反応する陽性顆粒が小且疎性になり細胞外に遊出して行く。酵素反応を見ると「アフ」に強陽性で、「リバ」陰性、「酸フ」は核のみ反応する。炎症の激しい部ではその部の細胞は一般に壊死に傾き種々な像を呈するが、この変化は再感染群に著明なので後述する。

増殖性病変及び間質炎：肺胞間質は、第 1 週より細胞浸潤、うつ水腫様膨化の為に著しく肥厚している。ここに浸潤している細胞は多数の単核大細胞、多核球、及び少数の小円形細胞であつて単核大細胞は漸次定型的な類上皮細胞の形態をとりその浸潤は特に 2 週後に著明である。この細胞は一般に肺胞内の単核大細胞の大型のものと殆んど同様の所見を呈するが、後者に比し更に DNA, RNA に乏しい。定型的な類上皮細胞結節を見ると周辺部の類上皮細胞は稍 DNA に富み RNA も少量有するが、結節中心部のは極めて DNA, RNA に乏しく、仁の RNA が比較的強染して見られる。結節には「アフ」強陽性の多核球を伴うが類上皮細胞は多く陰性である。而し中には中等度に反応するものも見られた。「リバ」は強陽性で「酸フ」は pH 5 で胞体はかなり反応するものが多い。

血管、気管支周囲の細胞浸潤は主に小円形細胞で之に多核球、単核大細胞、形質細胞を混ざる。淋巴球は DNA に富み RNA を欠き「アフ」「リバ」に反応せず「酸フ」に中等度に反応する。単核大細胞、多核球に就いては上記のものに準ずる。

気管支内に多量に存在する粘液性物質は多量の単核大細胞及び多核球を有する。之等の細胞は各々上記の如き細胞化学的性質を有するが、粘液物質は一般に僅かに pyronine 好性、PAS に微染し、「アフ」弱陽性である。

## 2) 結核菌接種後 3~4 週目所見

家畜番号 No. 23~30.

此の時期に於ては乾酪性変化が出現する。肺胞は単核大細胞に充満せられるが増殖性変化が強く、格子状線維は肺胞壁より胞内に増加して来る。

先ず乾酪変性に傾いた部では多核球の著明な浸潤があり、この部に見られる細胞核は一般に濃縮して微細構造を失ない、核破砕物質を散見する。核酸反応を見ると、このような濃縮核、核破砕物質は Feulgen 反応に強く反応し、MG に強染する。及一部の DNA は低重合化して強く pyronine 好性を示す。RNA は比較的乏しく、周辺部の類上皮

細胞も DNA, RNA の減少しているものが多い。PAS にはびまん性に中等度に反応し、全面特に多核球及びその周辺及び壊死細胞に強陽性微細顆粒物質を認める。唾液消化試験を行うと之等は大部分消失するが尙壊死巣全体にびまん性の弱い反応が見られる。「アフ」はこのような幼弱な乾酪巣ではびまん性に強く反応する。乾酪巣内外には多核球が多量に存在して強く反応している。乾酪巣周囲の類上皮細胞は大部分陰性であるが、壊死巣辺縁部に、反応して見られるものが存在する。「酸フ」は乾酪変性巣では消失が速か、特に pH 5.0 以下では幼弱な乾酪巣でも消失するか減弱し、一部の細胞核に反応を見るのみである。而し一部の乾酪巣では周辺に近く、核及び核成分以外にも弱くびまん性に反応を見ることがある。この傾向は特に pH 5.5 の際に著しい。「リバ」も一般に速かに消失する。而し幼弱な乾酪巣では、特に辺縁部に近くかなり反応を見ることがある。乾酪巣周囲部の類上皮細胞は他の部の細胞に比し、強く「リバ」「酸フ」に反応する。

乾酪巣が稍成熟して収縮し、核破砕物質に微塵様の物が多くなつて来ると、此の部の pyronine 好性は増加して特に中央部はかなり強染する。又濃縮核、核破砕物にも pyronine 好性になつたものが多数見られる。乾酪巣の反応も増強し、びまん性にかなり強く反応する。全面に微塵様の強陽性顆粒が散在するが、乾酪巣周辺部に著明で、乾酪巣が大きくなると中心部には陽性顆粒は急激に認められなくなる。唾液消化をしても乾酪巣部にはかなり反応が見られ、特に肺胞壁には強い反応が残る。大野の metachromasia 反応は pH 7.0 では乾酪巣全体に強く見られるが pH 4.1 では弱く認められるにすぎない。pH 2.5 では肺胞壁に一致する部に僅かに見られるのみである。「酸フ」「リバ」は辺縁部に僅かに反応を見ることがあるが、多く陰性、「アフ」も減弱し辺縁部、肺胞壁に沿つて強く反応するが、一部のは全面に強く反応し、肺胞壁近辺は反つて減弱しているものも存在する。周囲部の細胞を見ると、乾酪巣近辺の類上皮細胞、多核球は核が濃縮し Feulgen 反応及び MG に強染するが、DNA が低重合化して pyronine 好性になつたものが多く見られ、或る物は DNA, RNA 共に減少消失する。此の頃になると乾酪巣周囲には細長になつた類上皮細胞が多く見られ、かかるものでは DNA, RNA 共に豊富で酵素反応は一般に増強している。巨細胞は DNA に乏しく RNA に富み、「アフ」に時に弱く反応し、「リバ」に強く反応する。之等の周囲に発達する淋巴球層の中に「アフ」に強く反応する多核球以外は「アフ」「リバ」陰性で「酸フ」に普通に反応する以外特に変つた所見を見ない。

病巣周辺及び血管気管支周囲に多量に出現する形質細胞は DNA, RNA を豊富に有し「リバ」「アフ」陰性で「酸

「フ」も核のみ反応する。

肺炎巣を形成する単核大細胞はリパーゼ陽性のものが大部分を占めるが、その他の所見、多核球所見は1~2週後のものと特に変化がないので略する。

### 3) 結核菌接種後5~10週目所見

家兎番号 No. 31~41.

此の時期における特徴は一方では乾酪巣が著明に拡大し、核成分が減少し石灰沈着が見られ、乾酪巣とその周辺の境界が明瞭になる。又一方では乾酪巣が粗性化し、細胞が周辺部より侵入する。又線維細胞が著明になり結合織成分が増加し、類上皮細胞の細長化がますます著明になる。

乾酪巣は大きく核破砕物質が著しく減じて **pyronine** 好性は依然強い。又、核破砕物質には尙 **MG** 好性のものが多く見られる。**PAS** 反応もかなり著明であるが、周辺部以外は強陽性微細顆粒は見られず、唾液消化をしても **PAS** 陽性度は余り変化しない。大野の **metachromasia** 反応では **pH 4.1** でもかなり陽性に染色され、**pH 2.5** でも陽性物質は更に増量している。大きな乾酪巣では中央部には一切の酵素反応を認めない。周辺部には「**アフ**」尚強く存在する。而し小乾酪巣では全体にびまん性に稍減弱した反応を認める。石灰沈着の見られる **No. 30, No. 31** に就いて **Kossa** の硝酸銀法により **Ca** 塩石灰を染色して見ると乾酪中心部にびまん性に染色されていてフォスファターゼとの関係は良く分らない。而し肺胞壁に沿って幾分強く石灰が沈着して染色されているような印象は与えられた。

此の時期に於て稍著明になつて来ている線維細胞について述べると、乾酪巣周囲の線維細胞は初め **DNA, RNA** を中等度に有するが成熟すると両核酸共減少する。又幼弱なものは **PAS** 陽性顆粒を大量に有するが、唾液消化をすると大部分が消失された。成熟した細胞では陽性物質は稍減少するが大部分唾液により消化されない。酵素反応としては乾酪巣周辺のものでは時に「**アフ**」強陽性であるが多くの弱陽性又は陰性である。「**リパ**」は乾酪巣周辺部のものに陽性のものがある。「**酸フ**」も同部のものは胞体に類上皮細胞のような反応を見るものが見られた。

### 4) 結核菌接種後3~6箇月所見

家兎番号 No. 42~45.

此の時期に於ける特徴は乾酪巣の軟化融解、空洞形成であつて、主に之について各成績を述べる。

乾酪巣は中等度に **pyronine** 好性で、肺胞壁近辺に存在する多少の核破砕物は **MG** 好性である。乾酪巣内に多核球が侵入したような部位では乾酪巣は疎性になり **RNA** は減少し、多核球は多く核濃縮のために強く **MG** 好性又は低重合化の為に **pyronine** 好性になる。軟化物質で多核球が主体をなすものでは **RNA** はその中に含まれる乾酪巣破片

及び単核大細胞等に少量見られるのみで一般に極めて乏しいが、核成分に富む為にびまん性に **Feulgen** 反応陽性又 **MG** に呈色する。核影に乏しい崩壊軟化物質は **RNA** に乏しく **DNA** も弱く、びまん性に **Feulgen, MG** に呈色するのみである。**PAS** 染色では軟化巣は一般に乾酪巣に比し稍陽性物質に乏しい。又乾酪巣内に侵入する一部の比較的健全な多核球に唾液で消化される強陽性顆粒を中等度又は少量認めるが、膿瘍状に存在する多核球群にはそのごく少数のものが少量存するに過ぎず軟化物質は一般に糖原に乏しい。酵素染色所見では乾酪巣はごく辺縁部及び之に近い肺胞壁に沿つて強く「**アフ**」陽性である。軟化巣では多核球を主体とする膿瘍性軟化物質に稍弱く見られたが、無構造崩壊物質には全く見られない。「**酸フ**」も前者の或るものの核に少量見られ後者には見られない。「**リパ**」は全く見られない。乾酪巣内に侵入する比較的健全な多核球の一部にかなり強く「**酸フ**」及び「**アフ**」が見られた。**No. 45** に見られる小空洞壁は、殆んど高度に変性した多核球のみよりなる軟化物質で作られ、乾酪物質は極めて少ない。之について組織化学的検索をすると軟化物質は極めて **DNA** に富み **RNA** に極めて乏しい。**PAS** 反応は弱陽性で糖原は殆んど見られない。一切の酵素反応は陰性である。

一部の乾酪巣では遺残肺胞間質に従つて軟化が起り乾酪巣は分断され、遊離し、軟化巣内に消失して行く像が見られる。而し軟化巣は一般に細胞核に乏しい **hematoxylin** に淡染する粗性な崩壊物質より成る。かかるものは **MG, Feulgen** 反応に僅かに反応し **pyronine** 好性も殆んど欠如する。**PAS** 反応も乾酪巣より弱く糖原顆粒を有せず酵素反応を欠如する。

## II. 再感染実験例

### 1) 結核菌接種後第1~2週目所見

家兎番号 No. 1~4.

再感染後1~2週目に於ては初感染群の同時期のものに比し炎症が更に高度で肺胞を充満する単核大細胞には壊死に傾いたものが多く、又多核球の滲出が高度で所々に群集する。又滲出細胞の変性崩壊によつて乾酪変性の初期像を呈するものも少数見られる。

先ず肺胞内に充満する単核大細胞を観察すると、激しい炎症のために該細胞は多くのものが、胞体、核共膨化し初感染群に比して **DNA, RNA** の減少消失しているものが多い。多くの単核大細胞は **PAS** 反応に殆んど反応しないが、所々に微塵様の強陽性顆粒を胞体内に有する細胞が群集している。この顆粒は核の極く周辺部に見られることもあるが、不定のものが多く唾液消化によつて消失する。酵素反応をみると「**アフ**」は初感染群の同時期のものと同様大部分のものは反応せず、一部のものに反応をみるのみである

が、「酸フ」特に pH 5.0 以下では反応を呈しないものが屢々見られる。併しこの様な細胞でも「リバ」を呈するものが比較的多いような印象をうける。

最も炎症の激しい部は壊死を呈するが多核球の滲出が高度で、この部の単核大細胞の RNA は消失するものもあるが、又壊死巣により反つて pyronine 好性のかかり強いものも見られる。DNA は核の濃縮、破壊に伴ない、Feulgen 強陽性、MG に強染するものが多く一部のものは低重合化して強く pyronine 好性となる。PAS 反応を見ると壊死巣全体に特に多核球附近に PAS 強陽性顆粒が大量に見られるが、又該部全体にびまん性に PAS 強陽性となることが多い。唾液消化試験を行うと大部分の陽性物質は消失する。酵素反応を見ると「アフ」ではびまん性にかなり強い反応が見られる。勿論多核球に強く見られるが、反応しない多核球も屢々見られる。「酸フ」「リバ」は反応消失しているものが多いが、変性が強度でなければ反応する細胞を散見する。

類上皮細胞結節、間質炎、血管気管支周辺の細胞所見に就いては初感染群のそれと大差がないので略する。

## 2) 結核菌接種後 3~4 週目所見

家兎番号 No. 5~8.

此の時期に於ては乾酪性変性巣の出現を見、増殖性変化が著明になることは、初感染群の同時期のものに一致する。又、乾酪巣は 3 週後に出現するが、以降その拡大は見られず、又数も少ない。

多核球及び之等に由来する濃縮核、核破砕物を多量に含む小さな新鮮乾酪巣は比較的 RNA に乏しく、DNA は MG, Feulgen に強染し、又は pyronine 好性になつていて、周辺部の類上皮細胞層は DNA, RNA に乏しいものが多い。而し乾酪巣が稍大となり核成分が減少すると乾酪巣の中央部より pyronine 好性が増加する。この場合中心部に核成分が多量にみられるものはその部が RNA に乏しく、周辺の核成分の少ない部が pyronine 好性が強いものが存在する。併し一般に初感染群の乾酪巣に比較すると RNA は少ないようである。このように乾酪巣が成熟して周囲の類上皮細胞層との境界が比較的明瞭になると、この部の細胞の DNA, RNA は稍増加して来る。

PAS 反応を見ると乾酪巣部はびまん性に染色され多核球、類上皮細胞等に由来する強陽性微細顆粒が多量に見られる。酵素反応を見ると初感染群の乾酪巣と同じく「酸フ」「リバ」は減弱乃至消失し「アフ」は強く反応して見られる。周囲部の細胞層に就ての組織化学所見は初感染群の 3~4 週のものと同じなので省略する。

乾酪巣を認めない結節を見ると、結節中心部の類上皮細胞は一般に核酸特に DNA が減少しているが周辺部の

のは DNA, RNA が比較的豊富である。PAS 反応を見ると多核球が一般に強く浸潤しているので結節は一般に強陽性顆粒に富む。酵素反応は初感染群の 1~2 週に詳述したものと殆んど同様なので再記することを略するが、大きな結節では周辺部の類上皮細胞が「酸フ」「リバ」に強く反応するのに中央部のものは之等の反応は弱いか、陰性になる。

結節間に見られる肺胞は変性に陥つた単核大細胞、多核球、小円形細胞を種々の程度に包含する。之等の細胞は一般に DNA, RNA に乏しいが、又 RNA の強染せられるもの、DNA が核濃縮のために強染し、或いは pyronine 好性になるもの等種々の像を呈す。之等の細胞の酵素反応は一般に減弱乃至消失するが弱い。漿液は弱 pyronine 好性で PAS にびまん性に微染し強陽性顆粒を種々の程度に含有する。

## 3) 結核菌接種後 5~10 週目所見

家兎番号 No. 9~14.

此の時期は治癒期に相当し、病変の吸収が行われ、之に伴つて乾酪巣の縮小消失が見られる。

先ず 5 週目の標本を見ると No. 9 では乾酪巣は一般に小さく且つ少ない。周囲は比較的健常な細胞により境され、又乾酪巣内にも比較的健常形を有する多核球、類上皮細胞が多く見られる。組織化学的に検すると、乾酪巣中心部の濃縮核、核破砕物質は尙 MG に染色されるものが多く、RNA に乏しい。之に比し周辺部は核物質少なく pyronine 好性が強くこの部に見られる多核球、単核大細胞は種々の程度に退行変性を示すが、之等に混じて比較的健常に近い核形を有し DNA も正常に有する細胞が見られる。乾酪巣は尙中等度 PAS 陽性で、多核球を始めこの部に見られる細胞は一般に PAS 陽性顆粒物質を有する。特に乾酪巣周囲には線維細胞の若干の増殖があり、之が稍々多量に PAS 陽性顆粒物質を有する。酵素反応を見ると乾酪巣が小さくなり吸収されかかつて尙乾酪巣は「アフ」にびまん性に中等度に反応する。「酸フ」は壊死巣における細胞核には大部分に反応がないが、侵入した細胞の一部のものは反応する。「リバ」は周囲の類上皮細胞には反応が見られるが侵入した細胞には反応は見られない。

7~10 週に於ては病変は吸収せられて肺表面に帽針頭大迄の小結節が散在して見られるのみである。No. 11 に見られる比較的大きな結節では尙 5 週以前と同様な所見を呈する乾酪巣を見るが、それ以下の結節では乾酪巣を見ないが、痕跡の乾酪巣を有する。このようなものでは中心部の細胞は核酸に乏しく周辺部のものは RNA が豊富で感染後早期に見られた結節と特に差異を認めない。PAS 反応は中心部に僅かに遺残する壊死組織及び線維細胞は中等度に染色され、壊死部にもその近辺の細胞群にも強陽性微細顆粒

が比較的少量存在する。膠原線維も PAS 陽性で強陽性顆粒を有するものが見られる。酵素反応を見ると壊死巣は「アフ」に尙強く反応する。多核球、類上皮細胞に就ては前述したので述べない。線維細胞は弱く反応するか又は反応しない。膠原線維には弱く反応するものが見られる。「酸フ」は結節中心部の反応は弱いが周辺部では強く、細胞質にも反応を見るものがある。「リパ」は一般に弱く反応が見られる。併し一般に酵素反応は菌感染初期のものに比し弱いようである。

### 總括並びに考按

以上の病変を次の3項目に分けて考えて見よう。

#### 1. 乾酪変性期について

第 I 編に述べたように両群第 1 週第 2 週の家兎及び第 3 週の一部のものが之に属する。此の時期においては両群共初期には滲出炎が主体をなし、後に次第に炎症は増殖性になることは前述の通りである。そして炎症細胞の主体をなすものは初期には単核大細胞及び多核球であり、後には類上皮細胞が之に加わる。ここでこの肺胞内を満す単核大細胞（大滲出細胞）と主として間質に増殖する類上皮細胞について考按を加えて見たい。

この両者の細胞は形態学的に甚だ近似を示すもので、両者の起源については古来論争の焦点であつた。先ず単核大細胞は肺胞上皮より発生すると云われ、又血管内皮より発生すると云われ、又肺胞間質の組織球説が提唱され又は多元説を主張している者もいる。

武田<sup>4)</sup>は2種類の起源を求め、その大部分は組織球、単球性細胞より由来し、一部は肺胞又は呼吸気管支末端部の上皮細胞に由来すると想定している。一方類上皮細胞についても、形態学的類似から大体大滲出細胞と同様な起源を求め、滲出性病変と増殖性病変における差に両者の相違を求めんとしている様である。然らばこの両者は一体移行するものであるかと云う疑問がここに発生して来る。武田らは大滲出細胞を含む滲出液が少量の時は大滲出細胞は互いに癒合して肺胞を満し、肺胞内結核結節の形をとる。このようなものでは肺胞壁に近い部に微細な線維が見られ、之が次第に中心部に向つて侵入する像を確かめられることから、かかる状態の細胞を類上皮細胞への移行型と見るべきであると云っている。Pagel<sup>18)</sup>の云う「増殖性肺炎」の像も之と一致を示すものであろうと考えられる。所が天野<sup>19)</sup>は之に反対し、両細胞共単球より由来するが両者は互いに移行しないと主張している。ここで著者の成績を見ると、先ずこの両者の細胞は組織化学的に甚だ近似を示す。即ち両核酸に乏しく、PAS 陽性物質に乏しく、酵素反応では「アフ」陰性、「酸フ」は通常の細胞同様、核のみが陽性で

あるが、他の細胞と異なり共に原形質に稍強い反応を認める。又 lipase 反応は共に強陽性である。両者の差異を求めんとすれば、類上皮細胞では両核酸共に幾分乏しく、lipase 反応は逆に稍強かつた。この所見は殊に結節を形成する類上皮細胞に於て著明である。之と同様の所見は最近佐々木<sup>20)</sup>が報告している。とにかく両細胞には比較的な差異は求め得ても決定的な差異は求め得なかつた。次に第 I 編でえた所見を見るとその成績は前述の武田らの所見と一致し、単核大細胞が肺胞を充滿し之が恰も癒合したかの如く見え、次第に周辺より格子線維の増殖延長が起つて来る像を認めたのである。以上の成績を總括すれば単核大細胞と類上皮細胞との移行を認めたい考えがえられるのである。ある特定の条件において——それは著者の実験では推察を加える根拠を持たない——単核大細胞より類上皮細胞が成立されると考えるものである。

次に多核球を見ると、之は DNA に富み RNA を欠き、糖原に富み「アフ」強陽性で、変性が著しい場合は糖原は消失する。又この細胞の滲出の強い激しい炎症の部では、滲出液は比較的びまん性に糖原陽性で「アフ」反応を呈する。故に之らの糖原と「アフ」は本細胞から由来した様に認められる。この様な現象の最も特異的なものは再感染群の早期に見られたアレルギー壊死である。該巣は一般に濃縮核、核破片により MG に強染し、一部は低重合化し、pyronine 好性を示すものが多く、又 RNA に乏しい。PAS 反応はびまん性に弱く認められ、糖原顆粒は比較的豊富である。又「アフ」もびまん性に陽性で、「酸フ」「リパ」は一般に減少乃至消失を示していた。かかる壊死の際の組織化学については乾酪巣の部で考按する。

#### 2. 乾酪変性期について

便宜上之を次の2項目に分けて考按する。

##### A. 乾酪巣周囲の細胞層について

乾酪巣に接する類上皮細胞、線維細胞、単核大細胞の両核酸の減少は著明である。又之らには多量の糖原顆粒が見られる。酵素反応では、一部は「アフ」反応を示すものがあり「リパ」「酸フ」共に減弱乃至陰性のものが多い。又第 II 編で之らの細胞には脂肪滴が多量で、且つ大滴性であることを述べた。之らの所見に比べ、その更に外層にある細胞群では両核酸が比較的豊富で、DNA の低重合化も少ないし、又糖原顆粒はごく少量に見られるのみで、「リパ」「酸フ」等の酵素反応は強く、「アフ」は陰性である。又第 II 編で之らの細胞は脂肪滴が少量で、且つ小滴性であり、しかも磷脂質に富むことを述べた。

以上の所見を乾酪巣に接する細胞は変性した細胞であることに当てはめると、両核酸の減少、糖原、大脂肪滴の出現、「リパ」「酸フ」等の酵素反応の減弱は細胞の変性過

程であることがわかる。又逆に外層細胞群に見たかかると反対の成績から、外層に存在する細胞には機能亢進が認められる所見がえられたと考えることが出来よう。このように考えるならば、乾酪変性を未だ見ない毒力菌接種後1~2週家兎群に見られた増殖性結節において、結節中心部の細胞とか、又炎症巣中心部の細胞が一般の核酸に乏しく、脂肪滴が多いこと、及び後期に乾酪巣の境界が明瞭となつた時、その周辺の細胞層が核酸に富み、「リバ」、「酸フ」等の酵素反応が強かつたことが理解出来ると思う。

然しながら、核酸、糖原、酵素、脂肪所見が、このように機能亢進とか変性による機能減退の諸像と一致を見ないことも屢々で、この間には種々な複雑な因子が作用していることは認めなければならず、更に多角的な観察が必要になつてくると考える。

## B. 乾酪巣について

### 1) 核酸について

乾酪巣における核酸染色所見はその時期により実に多様な成績を示した。乾酪変性発現期において前述の如く、各病巣中心部の単核大細胞、類上皮細胞は変性が著明で、周辺のものに比し両核酸は共に少ない。又ここに表われる白血球も、DNAに富みRNAを欠いているので、この部にRNAが甚だ乏しく、又限局的に濃縮後、核破片に見るDNAの一時増量も当然と考えられる。このことは再感染初期の壊死巣にも当てはまることであろう。只後者においてはRNAに稍富むことが差異として認められた。

病変が進展すると乾酪巣は更に滲出細胞が侵入して之も壊死に陥り、又DNAの低重合化、更に水分の減少、凝縮によつてpyronine好性が強くなるのであると考えられる。実際Nekrobioseの部ではpyronine好性が弱く、完成した乾酪巣部においては之が強いことは之を裏書きするものであろう。更に再感染群の乾酪巣に於てはpyronine好性が初感染群に比し弱かつた事実は、再感染群の乾酪巣は一般に小さく、上記種々のpyronine好性増強因子が少ない為によるものと考えられるが、単なる大きさだけの問題では説明出来ないものがあるであろう。

最近の核酸に関する研究は目覚ましいものがあり、之が細胞の正常及び病的機能に関して重要なものである事が注目せられているが、組織化学的に結核症については、Monaci<sup>40)</sup>等、Bunting<sup>41)</sup>は乾酪巣にはRNAは完全に消失し、DNAは比較的長期間に亘つて残存していると云い、殊にBuntingはDNAの残存現象を結節の無血管性の問題に求めようとしている。著者の成績とは若干の差異を示すが、染色法其他の実験条件の差異によると考える。核酸分解酵素による詳細な実験が残されるわけである。

### 2) 多糖類について

乾酪巣内に糖原を多量に認めたと云う報告は案外少なく、僅かにPagel<sup>1)</sup>及び佐々木<sup>34)</sup>が、乾酪巣辺縁部に認められているにすぎない。本実験に於ては再感染群初期の壊死巣には著明な糖原小滴の存在が確かめられた。市川<sup>11)</sup>は、乾酪巣には少量の多糖類の桿状体を見、之を結核菌に由来するものと考え、Devaux<sup>35)</sup>は結核菌を貪食する細胞に糖原が見られると云つている。著者も桿状の糖原顆粒は認めたが、その後、軟化巣を検索し、無数の結核菌が存在するにも拘らずこの様な糖原顆粒が極めて少ないことから乾酪巣に存在する本顆粒は殆んど結核菌に含まれる糖原とは関係がないと考える。然らば乾酪巣内に多量に存在する糖原は何に由来するか。著者は既に乾酪変性出現以前、特に炎症の激しい再感染群に於て単核大細胞が著明に糖原顆粒を有することを述べた。又乾酪巣に接する周囲の細胞は変性が強く、又之等の細胞は糖原を大量に有することを述べた。一方Gierke<sup>2)</sup>も同様な観察を報告して、糖原も脂肪と同様細胞の代謝障害により細胞質間に蓄積されるものと考えている。このことから乾酪巣及び再感染群初期の壊死巣に大量に見られる糖原は、之を大量に有する多核球の浸出と、代謝障害によつて糖原を細胞内に蓄積した単核大細胞、類上皮細胞、線維細胞等に由来するのであろう。

糖原の出現についてGierke<sup>2)</sup>によればBestは細胞の防御機転として現われると見ており、Fischlerは細胞機能の亢進と考えたが、Katsuradaは反対に退行現象と見ている。又最近武田<sup>42)</sup>らは腹水型肉腫細胞において変性過程においてPAS陽性物質が表われることを認めているが、退行現象において組織学的に表現されてくることは確かに興味ある所見と思考される。

次に乾酪巣初期のPAS陽性物質は糖原が多く、唾液消化により殆んど消失する。併し間もなく糖原は速かに消退し乾燥巣周辺部のみ見られるようになる。即ち唾液消化によつてもPAS陽性度は変らなくなる。而も時を経るに従いPAS陽性度は強くなつて行く。Metachromasia反応も同様の所見を呈する。即ちpH4.1では後期のもの程反応物質が増加する。而しpH2.5では反応物質が著しく少量しか認められない。僅かに乾酪巣内では肥厚した肺胞壁等に見るのみである。故に大野<sup>38)</sup>によればPAS陽性物質中に、ヒアルロン酸が占める割合は大きいと思われる。Altschuler<sup>39)</sup>は酸性多糖類の出現について過敏症、細菌性炎症、分解酵素の欠乏、類線維化、硬結、硝子様化、結合織化其の他種々の因子に関係があると云つている。

### 3) 酵素染色について

リパーゼ反応：前述したように、単核大細胞、類上皮細胞は該反応強陽性である。軽度の細胞変性では尙陽性であるが変性が強いと消失する。故に乾酪巣及び再感染群の

壊死巣では通常陰性である。壊死初期にはびまん性に反応は見られることはあるが反応は微弱であり、壊死巣が稍大きい時は辺縁部に反応を見るにすぎない。著者の基質に用いたのは Tween 60 であつて、複雑な脂質の合成分解に参与する酵素のごく一部を調べたにすぎない。しかし組織化学的にこの酵素のみについては可溶性脂肪の増量に反比例して減少して行く事実を認めることが出来たのであるが、現在の組織化学においてはこれ以上の検索とこの意味附けを求めることは技術的には致し方ない所である。

酸 phosphatase 反応：(グリセロリン酸ソーダを基質とする) 酸フォスファターゼ反応は通常すべての細胞の核が強陽性で原形質は反応がないか、弱い。而しては基質液の pH に関係し、アルカリ性に傾くと原形質も反応を呈する。単核大細胞及び類上皮細胞の原形質は比較的「酸フ」に反応し易く、pH 5.0 以下でもかなり反応が見られる。この傾向は特に後者に強い。

「酸フ」も細胞が変性に陥ると反応は核のみとなり遂に全く反応しなくなる。故に再感染群初期の壊死巣及び初期乾酪巣ではびまん性の反応は見られないか又は弱く見られるのみで、中に存在する細胞核も比較的健全なもののみ反応を見せる。又、乾酪巣が成熟すると通常その辺縁部に微弱な反応を認めるにすぎない。

Alkaline phosphatase 反応：該反応は上記 2 者に比し著しく趣を異にする。「アフ」は通常一部の単核大細胞、類上皮細胞が弱く呈するにすぎない。而るに再感染群初期の壊死巣及び初期乾酪巣ではびまん性に著しく強く見られる。乾酪巣が大きくなると乾酪巣中心部には減弱消失し、辺縁部のみ強くみられる。武内<sup>10)</sup>、青木<sup>12)</sup>、Grogg & Pearce<sup>6)</sup> は之等の所見から本陽性物質は「アフ」強陽性の多核球によつて齶らされるものと云つてゐる。之等の壊死巣に多量の顆粒球が見られることは、疑いない事実であるが、その多くは変性が見られる顆粒球の滲出のみによつてこの様な強い反応が見られることには疑問を抱かざるを得ない。

高松<sup>9)</sup> は人体材料につき氏の考按した数多くの酸素反応を試み乾酪巣中心部は何れの反応も陰性であり、Nekrobiose の部分では「アフ」、lecithinase 其の他の酵素反応が見られたことを報告している。青木<sup>12)</sup> は人体材料で「アフ」陽性の乾酪巣よりも「酸フ」陽性のものが多かつたと云つてゐるが、著者の成績に反する。乾酪巣では「酸フ」は「アフ」よりもはるかに早期に減弱する像が認められ、乾酪巣における両 phosphatase 活性域の pH の状態を暗示するものと推察される。勿論先に述べた通りこの phosphatase についても、飽迄も glycerophosphatase についてのことであつて大きな制限が加えられていることは当

然である。

最近 Weiss<sup>9)</sup> らは生化学的定量実験に於て乾酪巣には protease, DN-ase が大量に存在していることを証明した。之等の酵素の乾酪巣内蛋白、核酸の加水分解能は pH 其の他の原因で遮げられていると推論している。乾酪巣内に protease, DN-ase が保存されていることは、其の他の酵素も保存されているのではないかと云う可能性を与える。その場合何故組織化学的に之が証明されないのか。又「アフ」は多核球以外の炎症細胞には著明でないけれども、之が何らかの原因によつて乾酪巣に特に強い反応を示す様になると云うことはあり得ないだろうか。「正常肺は casein 分解作用がないのに試験管内で之に菌を作用させると分解作用が現われる」と云う Frahm<sup>11)</sup> 等の成績はこの様な疑問に一つの示唆を与えるものであろう。何れにせよ現在の組織化学技術は殊に酵素に関しては、まだまだ検討を要すべきもので、今後の研究が期待されること切なるものがある。

### 3. 軟化巣に就いて

軟化組織は一般に高度に変性に傾いた多核球を主体とするものと、細胞成分に乏しいものがある。前者は乾酪巣に比し DNA に富み RNA に乏しい。この DNA は大部分侵入した多核球によるもので、その一部には低重合化したものが認められるが核の変形の強い割に MG 好性となつてゐるものが多かつた。この様な軟化巣は結核菌に富むが之に由来すると思われる糖原は後期の乾酪巣と同様に乏しく、PAS 陽性物質は乾酪巣と同程度又はそれ以下である。この点は大野のメタクロマジア反応でも同様であつた。酵素反応では多くのものは全く反応を見なかつた。細胞成分に乏しい軟化巣では DNA, RNA 共に全く乏しく、糖原を欠き、糖原以外の PAS 陽性物質も乏しい。酵素反応は全く欠如している。

軟化融解初期に於て乾酪巣外部から進入した多核球は当初形状は比較的健全で「アフ」「酸フ」陽性であり糖原顆粒も有するが、之等は急速に減少し消失する。軟化により分断され消失して行く乾酪巣の断片は最後迄 RNA, PAS 陽性物質を多量に有する。

細胞成分に乏しい軟化物質が、核酸、酵素反応等を呈しないのは当然であるが、多核球を豊富に有する軟化物質も、糖原、酵素反応に乏しいことは、該細胞が何れも著しく変性に陥つてゐることを考えると当然と思われる。

## 結 論

第 I 編に得られた材料に就いて、各種の核酸、多糖類、酵素染色を行い、次のような成績を得た。

1) 初感染及び再感染動物に見られた乾酪巣には上記各種染色所見上、量的差異はあつたが、著明な質的差異は

見られなかつた。

2) 初感染群では、乾酪巢の pyronine 好性は、初期には弱く後期程強染して見られた。一方 DNA の低重合化及び減少は後期程著明である。

3) 乾酪巢はびまん性に PAS 陽性で、成熟に伴ない反応が増強する。糖原顆粒は早期の乾酪巢特にその周辺部に多量に見られる。

4) 乾酪巢は初期に強く「アフ」に反応するが、「酸フ」, 「リバ」は速かに消退する。併し「アフ」も乾酪巢が成熟すると、ごく辺縁部にのみ強い反応が見られる。

5) 乾酪巢周囲細胞層では、その内層のものは、糖原に富み、核酸、酵素反応に乏しく、外層のものは之に反する。

6) 軟化巢は多核白血球に富むが、糖原、「アフ」其の他の酵素反応に乏しく、DNA に富み RNA に乏しい。

7) 再感染群早期に見られた壊死巢の核酸、多糖類、酵素反応は、乾酪巢のごく初期の像に殆んど一致する。

8) 大滲出細胞と類上皮細胞は以上の各種染色所見上極めて近似を示す。

## 第IV編 生化学的定量実験

### 緒言

古来組織の炎症とか変性等に伴う組織構成物質の変動が多くの研究者によつて多様に検索されているが、結核症に於いてもその組織化学的变化の発見に伴い、その裏付けとして結核組織の生化学的研究が数多く発表されている。即ち基礎構成物質、糖質、核酸、其の他の分析に関する報告がある。

結核症における生化学的研究はその特異な組織化学的所見から脂質に関するものが最も多い。即ち Wells<sup>(52)</sup> は人間及び牛の結核組織について組織化学的に比較検索し特に石灰沈着の差異について論じたのであるが、軟化した乾酪巢の脂質量は周囲組織より少いことを報告した。Bossart<sup>(53)</sup> は、人体材料で種々の程度に乾酪化した標本をとり総脂質量、磷脂質、cholesterol 量について論じている。而し結核組織の化学的構成の詳細な研究を行つたのは Caldwell<sup>(52)</sup> であつて、彼は牛の肝及び淋巴節に就いて結核性病変を乾酪物質と周囲炎症組織に分ち、正常組織と対比しつつ総脂質量、磷脂質、cholesterol 及び灰分その他について詳細に検討している。彼の研究は Cova<sup>(54)</sup> に引継がれ更に拡大された。最近 Čmerik<sup>(55)</sup> は人間の結核性膿瘍からの大量の穿刺液から脂肪を抽出し分析している。核酸に就いては比較的文献が少ない。Corper<sup>(56)</sup> は脾の体外放置壊死実験で核破壊の見られる時に一部の核酸が分解されるが、3/4の核酸は障碍されずに残ると報告した。結核症では、最近 Weiss 等が乾酪巢に於ても DNA, RNA の減少は認められないといつている。

著者は、第 I~III 篇に於て家兎に経気道的に結核菌を感染せしめて得られた標本について、組織化学的検索を行い、脂質其の他に著明な変化が見られることを報告した。本篇に於いては、之等の組織化学的変動が、生化学的には

如何なる量的関係で表われるかを追究しようとしたのである。

### 実験材料及び方法

材料は第 I~III 篇に於いて報告した経気道的結核感染家兎肺である。即ち組織学的及び組織化学的検索を行つた標本と、可及的同一所見を呈する病変を材料とした。尙組織化学的検索には多量の材料を要したために比較的病巣範囲の少ない初感染群 1~2 週の屠殺家兎の一部、3 ヶ月以後の軟化巢、再感染 7~10 週のものでは定量実験を行うことが出来なかつた。定量は脂質及び核酸のみに就いて行つた。

定量法：脂質は、ガラスホモジナイザーで磨砕した材料を ether-alcohol 混合液 (1:3) で抽出し、抽出液を減圧乾固し、さらに之を chloroform で抽出し、これを乾固して秤量し、総脂質量を算定した。

磷脂質は上記のものを ether で溶解し、acetone を加えて沈澱せしめ、沈澱を数回 acetone で洗滌し、残渣を秤量し、また無機磷の定量により算定した。Cholesterol は ether-alcohol 抽出分につき Liebermann-Burchard 法<sup>(57)</sup> により定量した。

核酸はガラスホモジナイザーで均等化した材料を蒸留水で 5 倍にし、Schneider 法<sup>(58)</sup> に従つて DNA, RNA を測定した。

乾燥量の測定は材料を 90°C の乾燥器内に 4~7 日間放置して秤量し、恒重量になつたことを確めてその値とした。

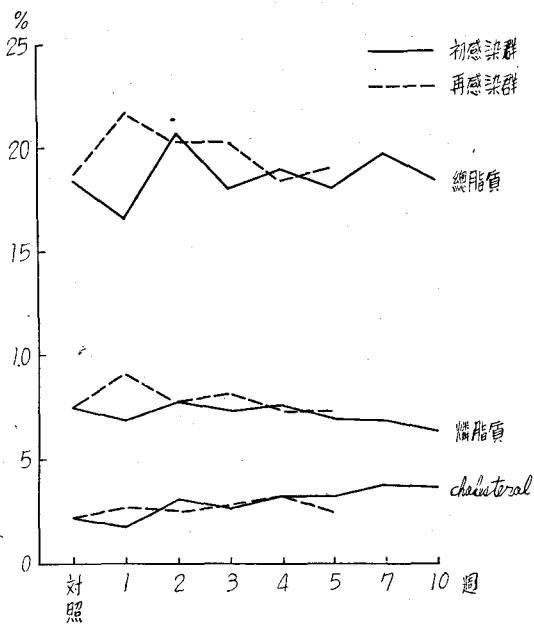
### 実験成績

成績は第 2 表及び第 1~3 図に示す如くである。前述したように初感染第 1 週には病変は肺の一部に間質炎及び軽度の滲出炎を見るのみで、定量に用いた部分は殆ど病変の著明でないものである。第 2 週に至り No. 21, 22 には右

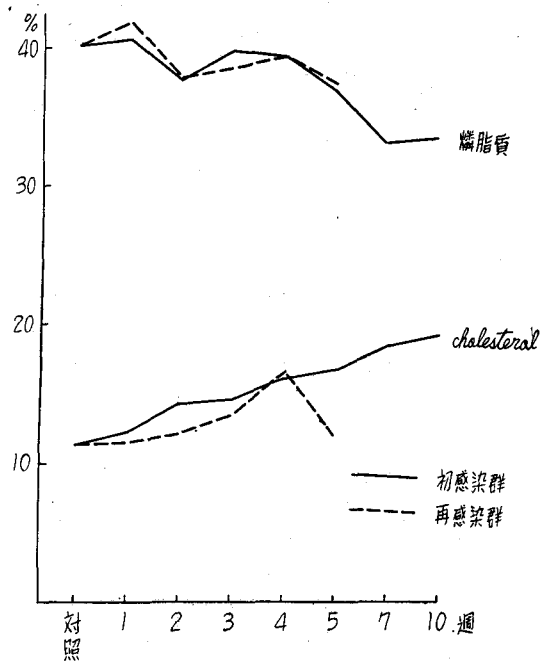
第2表 脂質,核酸の生化学的定量成績

	家兎番號 (No.)	感染後 日 數	病變程度	乾燥量 (%)	脂 質 量					核 酸 (乾燥量に對す る mg % P)	
					總脂質 (對乾比)	磷 脂 質		cholesterol		DNA	RNA
						對乾燥 量 比	對總脂 質量比	對乾燥 量 比	對總脂 質量比		
對 照			(-)	21.5	18.6	7.51	40.4	2.14	11.5	352	216
初 感 染 群	18	7	+	20.8	16.7	6.89	41.2	1.71	12.3	362	216
	21	14	++	20.7	22.2	8.52	38.4	3.12	14.1	391	220
	22		++	19.9	19.3	7.23	37.7	2.90	14.9	411	238
	23	21	++	18.9	18.7	7.34	39.2	2.78	14.9	417	254
	24		+++	19.4	18.1	7.76	42.8	2.92	16.2	416	248
	25		++	20.8	17.4	6.99	40.1	2.44	14.0	389	229
	28	28	++	21.0	17.2	7.02	40.8	2.99	17.5	420	227
	29		+++	19.6	18.5	7.14	38.6	2.76	14.9	392	252
	30		+++	19.0	21.0	8.63	41.1	3.72	17.7	408	250
	31	35	+++	20.0	18.6	7.11	38.2	3.12	16.3	406	238
	32		+++	20.3	18.9	7.30	38.6	3.41	18.1	382	216
	33		+++	21.3	17.1	6.57	38.5	2.90	17.0	424	232
	34		+++	21.0	17.7	6.61	37.3	3.21	18.2	416	237
	35	49	+++	20.3	18.7	6.82	36.5	3.65	19.5	375	222
	36		+++	21.8	18.1	6.32	34.9	3.62	20.0	347	202
	37		+++	21.3	19.7	6.54	33.2	3.85	19.5	372	226
38	+++		20.4	21.9	7.38	33.7	4.01	18.3	385	247	
39	70	+++	20.0	18.8	6.95	37.0	4.05	21.6	332	215	
40		+++	21.8	16.8	5.67	33.8	3.37	20.0	321	214	
41		+++	21.5	19.2	6.63	34.6	3.65	19.1	373	223	
再 感 染 群	1	7	++	21.2	20.8	8.72	42.0	2.54	11.6	408	225
	2		++	11.3	22.8	9.69	42.4	2.66	11.7	394	220
	3	14	++	20.1	19.8	7.45	37.6	2.30	11.6	402	210
	4		++	19.4	20.7	8.18	39.4	2.74	13.2	384	208
	5	21	++	21.8	19.8	7.62	38.4	2.83	14.3	405	225
	6		++	20.6	20.8	8.41	40.4	2.81	13.5	403	232
	7	28	++	19.9	18.7	7.61	40.7	3.33	17.7	406	219
	8		++	19.5	18.1	7.20	39.9	3.01	16.6	387	201
	9	35	++	21.0	18.9	7.09	37.5	2.54	13.4	332	198
	10		++	21.1	19.1	7.55	39.6	2.39	12.5	342	196

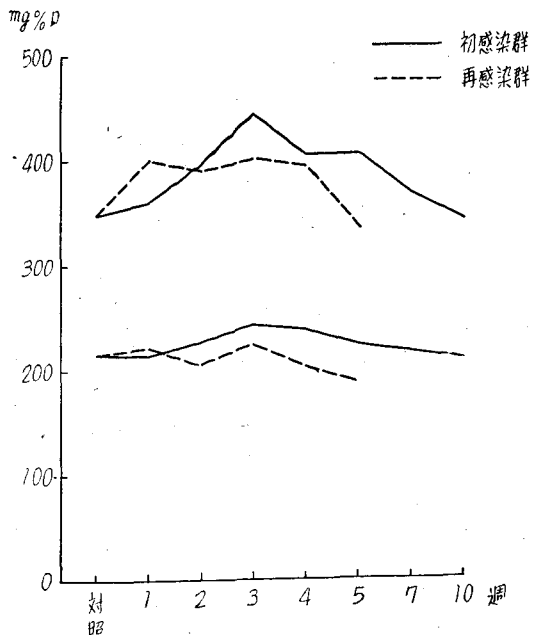
對乾燥量比, 對總脂質量比は何れも%で表わす。



第1圖 乾燥量に對する脂質量の百分率



第2圖 總脂質量に對する磷脂質, cholesterol の百分率



第3圖 乾燥量に對するDNA(上), RNA(下)

下葉に稍広汎な病巣を認めたが、他の2頭には病変は少量であつたので定量は出来なかつた。第3週以後病巣は広範囲となり、乾酪変性が出現している。乾酪変性は4週以降に著明であつて石灰化は7週以後のものに認められた。

3箇月以後即ち軟化巣出現時以後のものでは、軟化巣が一部分にしか認められないので行つていない。

### 總括並びに考按

緒言に述べたように結核症の生化学的定量実験は主として牛又は人間のリンパ腺または肝に就いて行われ、家兎肺で行つたのは主として Weiss 一派<sup>2)</sup>であつてその他の家兎肺に関する実験は結核性変化を伴う場合は勿論で正常肺についての定量成績の報告は余り見られない。

**乾燥量**について：対照の健康家兎肺は21.5% 即ち含水量は78.5% である。初感染群共一般に乾燥量は低下している。特にこの傾向は初感染群に著しい。而し兩群共後期には一般に湿量が增加し正常値に近づく。Caldwell<sup>32)</sup>によれば牛のリンパ節及び肝の結核症に於て、乾酪巣では21~24% であり、周囲炎症組織は20~23% であると云う。勿論彼の研究に於ては病巣は直径数 cm に亘る大乾酪巣についてであり、動物も異なるので本実験と比較することは危険である。乾燥量の減少、即ち含水量の増加は炎症時の滲出液の貯溜、細胞及び細胞間質の水腫様膨化等によつて齎されるのであろう。再感染群では一般に治癒傾向が初感染群に比し著明な為には乾燥量が大きであると考えられる。特に第5週以降では病変が著しく治癒に傾き、炎症は肉芽像を呈する事から含水量の著明な後退が首肯されると思う。之に反し初感染群はごく初期を除いて一般に炎性変化が前者に比し著明な為には乾燥量の減少が見られるのであろう。而し後期には増殖炎が主体となり乾酪巣は収縮乾燥し、又石灰の沈着等によつて乾燥量の増大が見られるのであると思われる。

**脂質**に就いて：著者の成績によれば、正常家兎肺においては、乾燥量の18.6% に及ぶかなり大量の脂質が含有されていることが判つた。次ぎに病変経過を追つてこの変動を見ると、第1図及び第2表に見る如く脂質の含有量は甚だ不定である。之は家兎間に於ける個体差及び病状の多様性によるものと考えられるが、一般に兩群共1~2週の初期の病巣において稍脂質量が多い様な印象を受けた。しかし之も程度は軽く、全体を通じて特に一定の傾向を見ることは出来なかつた。つまり乾酪巣の発現及び拡大により、材料中の脂質量には著しい変動を認めなかつたのである。

以上の成績を比較しうる文献に未だ接しないが、先述の Caldwell<sup>32)</sup> は牛では乾酪巣のみの脂質量は乾燥量の18~20% で、リンパ節のものも肝に出来たものも大体同様

な値であつたと云つている。又 Wells<sup>23)</sup> は牛リンパ節結核において乾酪巣の脂質量は周囲炎症組織の夫に比し少量であつたと称し、又 Caldwell も乾酪巣壁と比べ必ずしも多くないと述べている。本実験家兎肺の乾酪巣は肉眼的に乾酪性肺炎様構造を呈していても、検鏡所見から云うとこの間に多量の非乾酪組織を含んでいるのであつて、之のみを定量することは不可能であつたのである。それにしても本実験で病変の進展により乾酪巣が拡大し、又組織化学的には脂質量も著しく増量するにもかかわらず、定量成績では著しい変動を示さなかつたことは興味ある所見であろう。

以上の成績は著者が既に第II篇において述べた組織化学的成績と非常に離反する事である。第II篇考按において一部既述したが、組織化学的に検索出来る脂質、即ち可染性脂質は決して全部の脂質ではない。殊に激しい病変が次々と展開せられる臓器に於ける可染性物質の変動は飽迄も可染物質の変動と考えるべきである。著者の組織化学的検索で表われて来る脂質量を本篇で得られた定量成績から判断する時確かに組織化学的検査法の大きな欠かんと覚えるものである。

次にもう一つ考えられることは Caldwell<sup>32)</sup> の云う如く、その発生した臓器に無関係に乾酪巣のみの脂質量が一定して、又家兎と牛と云う種属特異性による差が乾酪巣のみのそれについては、そう著しくないとすると——事実 Caldwell によると、牛と人との間に乾酪巣のみについてはそう著しい差異を認めていない——健康家兎肺の脂質量が之らの乾酪巣の値と殆んど同値を示すのであるから、乾酪巣拡大による脂質量の不変もこの様な観点から考慮されねばならないであろう。何れにせよ、この間に介在する諸種の現象の解析には今後の研究が待たれる所と考へる。

**脂質各成分**の量に就て：既に何度も記載した如く、家兎肺における正常値を報じたものに未だ接していない。

正常の鼠の肺について Hunter<sup>39)</sup> は磷脂質は、湿量の2.080% であると云い、坂上<sup>60)</sup> は中性脂肪は1.1%、磷脂質は1%、cholesterol 0.63% と報告している。Thanhauser<sup>61)</sup> は人間の正常肺の磷脂質は乾燥量の6.65% であつたと云つている。著者は主として之らの各成分の量的変動について考按を加えたい。

**磷脂質**は一般に再感染群に稍多く見られた。初感染群でも比較的初期~中期のものに多く見られ、後期には減少する。此の傾向は総脂質に対する百分比に於いて更に著明である。Bossart<sup>53)</sup> は人の乾酪巣に於いて磷脂質は極めて微量にしか認められないと云い、Schmoll<sup>52)</sup> は之に反対している。Caldwell は牛の乾酪巣では磷脂質は総脂質量の12~16% で、周囲炎症組織では24~29% であつたと述べ

ている。寒性膿瘍の穿刺液では Čmerik<sup>5)</sup> は 24.9% を占めていると云う。最近楠本等<sup>29)</sup> は氏等の組織化学的染色法により類上皮細胞の含有する脂質は磷脂質であると極言しているが、組織化学的に認められるものは所謂可溶性脂質のみであつて、脂質全体が染色されるわけではないから彼の成績をそのまま受け入れる訳にはゆかないが、初感染群の後期には磷脂質に乏しい乾酪巣が拡大し、之に対する磷脂質に富む炎症細胞群の占める数的配分の減少の為に、相対的に磷脂質の減退が見られるのであらうと考えられ、又再感染群は逆に治療傾向が強いので初感染群よりも磷脂質が豊富であると思考される。

**Cholesterol** は一般に再感染群に乏しく初感染群では乾酪巣の拡大に比例して増量する。再感染群でも乾酪変性が見られる第 4 週に稍増量して見られるが、乾酪巣の消退する第 5 週には再び減量する。Caldwell によれば、乾酪巣の cholesterol 量は総脂質量の 26~27% を占め周囲炎症巣でも 12~16% に存在したと云う。本物質が乾酪巣に大量に存在することは Bossart, Cova 其他諸氏に認められたことで Čmerik は寒性膿瘍穿刺液では総脂質量の 27% を占めると報告している。著者の初感染群に於いて、例え乾酪巣が小さくても週を経る毎に cholesterol が増量し、又再感染群の第 5 週以後に見る如く乾酪巣の消退と共に減量した成績は以上の報告に一致するものである。尙 Caldwell は cholesterol の増量と磷脂質の減少が、相伴うために両者の総計は大体一定値を示すと云つたが、この関係は本実験に於いては判然としなかつた。

**核酸** に就いて：核酸に関しても、家兎肺に於ける生化学的定量実験は Weiss<sup>8)</sup> 等を除いては余り見られない。本実験に於いては結核感染後直ちに正常肺組織に比し DNA, RNA 共に増量が見られた。この傾向は乾酪変性が出現する第 4 週以降も更に著明となり乾酪巣の拡大によつても減少は見られなかつた。而し 7 週以降両核酸共に減少を示した。再感染群では初期より初感染群に比し急激に増量が見られたがその後は前者に比し著明でなく、5 週後には正常肺と殆んど同値を示した。一般に両群共 DNA, RNA の量的関係では特に著しい変化を見ることは出来なかつたが、両群共に初期より核酸が増量したのは核酸に富む炎症細胞の多量の浸潤によるものと考えられる。而し組織化学的に両核酸特に DNA の減少が見られるのに乾酪巣の出現拡大が核酸の量的減少を伴わないことは注目すべきである。DNA の低重合化は、部分的に組織化学的にも認められたが、定量成績に於ける著しい変動の欠如は当然この低重合化にその原因を持つて考えるべきであらう。Corper<sup>30)</sup> は

脾の体外放置壊死実験で組織化学的検査と比較しつつ生化学的研究を行い、組織学的に核濃縮が主な時期に於いては核酸の分解は著明でない。核破壊及び核融解の時期に、約 1/4 の核酸が分解され核影が消失するが 3/4 は保存されたと述べている。

次に Weiss<sup>8)</sup> 等は最近実験的結核症で核酸酵素と核酸の定量実験を行い、乾酪変性が起つても核酸の減少は見られないで、逆に幾分増加すると云つている。本実験に於いて再感染群、後期に見られる両核酸の減少は治療過程に従い、炎症細胞の後退、結合織の増加等により正常肺組織の核酸量に近接したものと思われるが、問題になるのは初感染群の 7 週目以降の減少であらう。此の頃になると当然間質の増加、炎症細胞の消退、灰分の増加等により核酸の減少の一因をなすであらうが、乾酪巣は更に拡大となつており完全に核影の消失した乾酪巣のみとなるのであつて乾酪巣そのものに於ける核の減少も一応考慮されるもので、果して乾酪性変化が核酸の減少を齎らさぬか否かは検討の要する所であると思考される。

## 結 論

第 I~III 篇に於いて組織学的、組織化学的に検索した材料に就いて、脂質、核酸の定量実験を行い次のような成績を得た。

- 1) 初感染及び再感染動物に見られた結核性肺病変の脂質、核酸量に就いては軽度の傾向的差異は認められたが、本質的な差異は認められなかつた。即ち
  - a) 脂質に於いては、初感染群では再感染群に比し特に後期に cholesterol に富み、磷脂質に稍乏しい。
  - b) 核酸に於いては、初感染群では再感染群に比し、極く初期を除いては一般に核酸量の変動が強い。再感染群は早期より著明な増量を見るが、その後の変動に乏しい。
- 2) 脂質量は乾酪巣の出現及び拡大によつて特に著明な動揺を示さない。
- 3) 乾酪巣の増大に伴い、cholesterol は増量し、磷脂質は稍減少する。この関係は特に総脂質量に対する百分比に著明である。
- 4) 核酸は病勢の進展に伴い増量する。乾酪変性の出現により増加は更に著明となる。併し、乾酪巣の増大した後期には漸次減量し正常値に近づく。
- 5) 核酸の動揺は DNA に稍著明であるが、両核酸共大体平行して増減した。

## 第V編 全編に對する總括、考按及び結論

第I編より第IV編迄著者は經氣道的結核感染家兎肺に見られた病變のうち、その初期變化より乾酪巢發現、更にその拡大、治療、軟化等につき、組織学的、組織化学的更に生化学的檢索を試み、各編において夫々の面から見た之らの組織發生に関する考按を加えたのであるが、本編においては之らの成績を総括し、乾酪化と軟化の原因發生に関する若干の考按を従来の文献を参照しつつ加えて見たい。

先ず乾酪變性の成立原因について、従来の種々の論説を著者の成績から批判して見よう。

文献的に之迄の乾酪變性發生説は、その論説個々に夫々の特色があつて一概には論ぜられないが、大きく次の4種類に分類して考えることが出来よう。

### 1. アレルギーに主役を持たせた説

前述の如く、Henke, Ranke, Pagel, Schlessingらは結核過敏期に乾酪變性の發現することを認め、更に乾酪巢のfibrinoid變性に重点をおき、之がallergy性炎症の基本をなすものと一致するとして、乾酪化を結核菌を抗原とするallergy反応と見なしたのである。武田<sup>44)</sup>らはこのfibrinoid物質の沈着は大滲出細胞乃至頰上皮細胞、白血球の變性壊死に続く二次的なものであるとしたが、やはり乾酪化はallergy反応と密接な關係にあるとして、広範囲な動物実験或いは人体材料から、乾酪化はallergyとanergyの両者が交替しつつ長期に亘つて病變が保たれた場合に發生するのであると云つた。

このようにallergy發生説は多数の注目する所となり今日乾酪巢の發生機轉にallergyが参与することを疑う者はそう多くはないようである。

併しRichはその著書<sup>63)</sup>の中でallergyは決して乾酪化に本質的なものでなく、単に結核病變に發生する乾酪化の総量を決定する一因子にすぎないとして、悪性腫瘍の壊死細胞が定型的な乾酪變性に陥るのが普通に見られることを強調している。又Brieger<sup>64)</sup>はallergyの發生するとは考えられない雞胎に立派な乾酪巢が出来たことから、乾酪化のallergy説を否定している。事実皮膚allergyを呈しないマウスとか鼠にも定型的乾酪巢を持つた結節の形成は認められているし、又Pearce<sup>65)</sup>らは各種動物の結核病變の組織化学で、之らマウス、白鼠の乾酪巢と、海狸や家兎のそれとの性状の間に著しい差異を認めてはいない。併しこの問題については、之らの小動物は皮膚にallergy化の弱い特性があつてそれによるのではないかと考えられる。武田<sup>44)</sup>らは之らの結核難感染動物を用いたallergy実

験で家兎と同様な成績をあげていることから説明される。しかし前記雞胎の問題については、著者はLee<sup>66)</sup>らの云う如く、その様な乾酪巢を持つた細胞集団を結核性に特異的な「結核結節」と云う名称で呼ぶことはさけるべきではないかと考えた。尙この乾酪巢について詳細な組織化学的檢索を行つた報告には接していない。

ここで著者の成績を見ると、初感染動物と再感染動物との間に乾酪巢發現の時期的差異は余り著明ではなく、大体毒力菌感染後3週目より兩群共に見出されている。その後初感染群は週を追つて乾酪巢は拡大し、遂には軟化巢を形成するに至るが、一方再感染群では乾酪巢の拡大が著しくなく、周辺より侵入する種々の細胞成分により分断、吸収されて後期には極く小さな結節を残すに止まる。この様に兩者の間には確然とした差異があり、殊に乾酪巢、軟化巢形成成績を以て乾酪化、軟化の機轉を説明することは困難である。併し抗原抗体の量的關係において考按するならば、抗体過剰域における反応が再感染群に見られ、抗原菌の急速な死滅が招來され、従つて強烈なallergy反応を起す余地は早期を除いて残されていない。又一方初感染群においては徐々に増加する抗原菌とそれにつれて増量する抗体との間のallergy反応がこの様な一方的増悪即ち乾酪巢の發現より進展へ導いたものと考えることが出来る。殊に第II編、第III編の組織化学的な種々の檢索において乾酪巢そのものにおける成績には、殆んど兩群の間に質的な差を見出しえなかつたことも、この様な考えを裏付ける根拠になるし、又第III編において再感染群初期のallergy壊死巢の成績が、乾酪巢における成績と殆んど変わらないものであつたことも、allergy因子が重要な役を占めていることを物語るのである。次にWillis<sup>67)</sup>らとかFollis<sup>68)</sup>の云う、脱感作結核動物において抵抗力を失つたものには大量の菌を与えても組織壊死が起らないと云う事実、又之とは考え方が全く反するが、脱感作動物においては抵抗力が増加した為に組織壊死は著明でないと云う小野江、安在<sup>69)</sup>の実験成績は、何れもallergy現象が乾酪巢發生に対し、有力な因子となることを示すものである。

併しながら多くの論者と同様に著者も亦、allergyのみで乾酪化機轉を片付けてしまう意志はない。

### 2. 菌体成分に主体をおいた説

初期の乾酪巢には量とはもあれ、結核菌が必ず存在する。故に古來菌の不明な毒作用によつて乾酪化が起るのだろうと考えられた。それでこの様な作用には、菌体の何

かの成分が関与しているのではないかと考えるのは当然であろう。

一般に毒力菌のみが組織壊死を起す力があると考えられていたが、Smithburn<sup>69)</sup>らは弱毒菌によつても立派な乾酪巣が出来ることを見て、毒力菌には細胞毒性物質が多い為、壊死が起り易いと考へた。その後 Steenken<sup>70)</sup>ら、Lurie<sup>71)</sup>、Gardner<sup>72)</sup>らによつて、要するに菌数が問題になるらしいことが確かめられた。それではこの毒性物質は何かと云う段階に到達する。

その代表的な報告は、有名な Sabin<sup>73)</sup>らの phthionic acid であろう。Anderson<sup>74)</sup>の phosphatid A<sub>2</sub> 分画から得られたものである。本物質のみによつて定型的乾酪巣が出現したわけである。しかし之も一時鳴りをひそめた感があつたが、再びこの理論は頭を上げ出し、Ungar<sup>75)</sup>らは合成的にえた methyl 置換長鎖脂肪酸によつて同様の成績を上げ、近時 Lederer<sup>76)</sup>らも C<sub>27</sub> の不飽和脂肪酸 phthienoic acid が非常に病原性の強いことを報告している。又一方細菌学方面において、界面活性剤として又 chord factor として、かかる高級脂肪酸から更に糖脂質へと発展し、又一方では wax の研究に注目すべき成績があげられる<sup>77)</sup>に至り菌の毒力の問題と壊死巣発現の問題のみでなく、tuberculin 型 allergy の問題迄が、互いに手を取りあいつつ、新しい研究の舞台に登場して来たわけである。

之らの報告についての記載は省略するが、少なく共それらによる病変のみについて云えば、結核症に見る乾酪巣に類似していると云うことだけは確実であるが、非特異的な異物炎等に見る壊死巣と余り相違していないように思われる。何れにせよ之らの研究は現在発展途上にあるもので、更に dynamic な研究がなされなければならないと考へられる。

### 3. 特定の細胞に主体を置いた説

古く Medlar<sup>78)</sup>、竹内<sup>79)</sup>は多核球を乾酪変性の原因と考へた。即ち結核菌又は菌に由来する毒物によつて多核球壊死が起り、之が乾酪化の先駆をなすと云つた。又 Sabin<sup>73)</sup>もこの考へとは順序が異なるが、類上皮細胞の死滅が二次的に多核球を呼び、この多核球によつて乾酪化が起されると云つた。

初期の病変に著者も多数の多核球を見た。之は組織化学的にも確認した通り間もなく変性崩壊してしまう。しかし乾酪巣の拡大を示しつつある中期においても相当量の多核球は乾酪巣周辺部に認められる。又第 III 編にのべた如く乾酪巣内の alkaline phosphatase 陽性反応は多核球に由来すると強調する論者<sup>6)</sup><sup>10)</sup><sup>12)</sup>も見られる。そして著者はこの陽性物質を全て多核球に求めるのは無理だと述べたが、

多核球の多いことは事実で、本細胞は確かに乾酪化の発生、拡大に重要な役割をしていると考へる。しかし乾酪化の全てをこの細胞に求めるのは困難である。殊に多核球には、protease が多量にあつて、壊死組織を液化してしまう作用のあることはよく知られている。それで液化が起らない不定全融解の状態に長く止めおく何かを求めなければならぬ。もつとも動物と人間ではその多核球の protease 活性度は異なり、兎や海豚、雞では人間より少ないと云う報告がある<sup>80)</sup>~<sup>82)</sup>。併し、それにしてもこの事実のみでは計り難い。

次に Rich<sup>83)</sup>は人間で乾酪変性を特徴的に起す様な感染性疾患群に共通な事実、単球性細胞と著明な親和性を示す病原菌によつて起された疾患であることを認め、多量の単核性貪食球を持つた病巣には乾酪化が起り易いと云つている。そしてこの原因を Weiss<sup>8)</sup>らの成績を引用し、単球の持つ protease の活性 pH 域が多核球よりずつと狭いことによるのではないかと想像している。この様な考へ方は非常に興味あるものと考へられる。

### 4. 酵素に主体を持たせた説

乾酪物質は proteolysis によつて結果されると云う考へは古くから唱えられている。しかし乾酪巣は云わば不完全消化の状態に長く止まり、容易に軟化現象を見せないのが特徴である。それでは一体何によつてこの proteolysis が途中で止つてしまうかと云う問題が出て来る。不消化型の蛋白に変わると云う事も云われたが、二次感染が起ると急激に液化する事実を考へると之は不合理である。Schmaus<sup>84)</sup>、Wells<sup>85)</sup>は結核菌の不明の作用によつて酵素活性が急速に失なわれると考へた。Jobling<sup>86)</sup>らは菌から由来する不飽和脂肪酸を抑制因子と考へた。併し考へ方によつては、結核菌が乾酪巣よりも軟化巣に圧倒的に多い事実と矛盾する。Opie<sup>87)</sup>らは塩基性基質で蛋白分解能のある多核球の酵素は初期に消失し、酸性基質で分解能を有する類上皮細胞の酵素が之に代り、之も乾酪巣の完成により消失する。即ち、局所の pH に原因を求めた。しかしながら、protease は局所に残つているけれど、その酵素作用に対する inhibitor があつてもよいと云う可能性が生れる。事実 Weiss<sup>8)</sup>らは家兎の乾酪巣には多量の protease と DN-ase を証明し、更に之らに対する inhibitor を in vitro の成績を主な根拠として証明している。但し著者は第 III、第 IV 編でのべた如く、Weiss らの成績とは一致を見ない点が多く見られる。即ち DNA の組織化学において、彼らと同様の Feulgen 反応も見つたが、確かに乾酪巣の完成と共に減少を示すし、定量成績においても初感染群後期に DNA の低下を認めた。彼らの実験は生化学的研究に主体をおいている

為に組織学的記載は一切省略されており、詳細を知るすべはないが、著者の云う極初期の乾酪巣つまり *Nekrobiose* の時期の材料を用いたのではないかと云う疑問が抱かれる。従つて全面的には、彼らの考えに賛成出来ない。先人の成績でも *protease* のみならず各種酵素は比較的早期に消失すると云われているし、又著者の酵素実験においても、*acid phosphatase*, *lipase* は初期のものでも、乾酪巣拡大期においても、乾酪巣中心部は勿論周辺部においても微量なものでしかなく、又若干趣を異にした *alkaline phosphatase* でも早晩消失してつた。何故之らの酵素が消失し、*protease*, *nuclease* だけが残りうるのか。又乾酪巣には蛋白分解産物は見られないという報告もある<sup>84)</sup>。この様なことを考え合せると益々奇異の感にうたれる。

併し乾酪化の主体をこの様な酵素に求める考えは今後益々発展させざる余地を残していることは確かである。

以上著者は乾酪化発生機構について、従来の考えを4種に分けて記載し、その都度著者の成績から批判を加えたわけであるが、著者の目的とする乾酪巣の組織発生は以上の複雑な多数の因子の有機的相关性によつて説明されるとしなければならぬ。

ここで著者の組織化学的成績を見ると、増殖性病巣に乾酪化が発生する場合、一般に結節中心部の類上皮細胞には多量の脂肪滴と多量の糖原顆粒を認め、又核酸は少なく一時強陽性の *lipase* 反応が低下した所見が見られ、この部にやがて乾酪巣が突然に出現する像を見た。又乾酪巣の拡大期を見ると、常に周辺には大滴性脂肪顆粒や糖原顆粒が多量に認められ、又核酸、酵素反応の減弱が見られた。この様な点から判断すれば、類上皮細胞の変性崩壊が乾酪化の先駆ではないかと考えたい。又滲出性病巣における乾酪巣出現の様相も大体之に準じた形態をとつて認められる。そしてこの場合は再感染初期の *allergy* 壊死巣の態度に多糖類、核酸酵素の面では似ている。それでこの類上皮細胞の変性崩壊には菌の不明の毒作用、或いは菌体成分が或いは *tuberculin* 様物質が、又は特異的な抗体による抗原抗体反応が、或いは類上皮細胞とか単核大細胞に貪食される多核球の不明の作用が複雑な相関性において動き合つているものと考えられる。何度も述べた如く一元的な説明は不可能であることは確かである。

次に軟化について考按を進めよう。

軟化の問題は空洞化の問題に直結する為、古来幾多の考えが発表せられた。この場合も乾酪化と同様、結核菌に原因の主体を見る考え、白血球に求める考え、*allergy* に求める説、酵素に主体をおく説等々枚挙に遑がなく、更に水分の吸収とか、二次感染、又体質的要素迄が唱えられ、意見の一致を見るのは困難である。

成熟乾酪巣では結核菌が少ないのに、軟化巣には無数の菌が存在する。又多核球も成熟乾酪巣には見られないのに、軟化巣には一般に大量認められる。それでは菌と多核球とはどちらが先に軟化巣発現時に表われてくるか。之について現在の知識では知ることをえないが、*Long*<sup>84)</sup>, *Schwartz*<sup>85)</sup>, *Pagel*<sup>85)</sup> らは軟化に多核球の存在を必要としない。併し著者の場合では、多核球の存在していない軟化巣を認めることは出来なかつた。*Rich*<sup>85)</sup> も新しい軟化巣には例外なく多核球を認めること、及び多核球が一般に認められない急性乾酪性粟粒結節に軟化を認めたことがないと云うことから、多核球の存在を重要視している。それでは多核球を軟化巣に引きつける原因は何であらうか。

菌の増殖を軟化の一次的原因と考える論者は、或いは乾酪巣に出来た亀裂からの空気の侵入、或いは水分の吸収等による菌の増殖環境の好転によつて、二次的に多核球の滲出を起すと考える。もう一つの考えは二次感染説である。たしかに二次感染による場合も否定出来ない。しかし混合感染を証明出来ない例は実に多く、*Pinner*<sup>87)</sup>, *Rich*<sup>85)</sup>, *Pagel*<sup>85)</sup> らも云う如く、二次感染を軟化の原因に求めることは困難である。

次に *allergy* 説は *Schürmann*, *Schmicke* の人体材料の研究、*Pagel*, *Schwartz* の動物実験的研究に主体がおかれるようであるが、*Pagel*<sup>85)</sup> 自身も *allergy* 性軟化は軟化の一つの型であるとしており、この考えでは全面的な説明が不可能であることには間違いない。今後新しい面からの追求が必要であらう。只最近山村<sup>88)</sup> は免疫結核動物に結核菌体からとつた糖脂質を直接肺内に注射することによつて、定型的な打抜き空洞を作ることに成功して、菌体成分による *allergy* を提唱しているが、その本態が単なる *Arthus* 型の壊死に過ぎないのではないかと反対もあり、今後の研究が望まれる。著者の成績では再感染群には軟化が見られず、初感染群との比較が出来ないのは残念である。従つて深く *allergy* 説を云々する根拠は持たないが、激烈な *tuberculin* 型の抗原抗体反応そのものによる病変結果とは組織化学成績が異なつていように見受けられる。只急激に発生する軟化現象の発端を説明するには都合がよいと考えられる。併し著者の成績では根拠がうすい。

次に酵素の問題であるが、軟化機転を凝固蛋白に対する融解酵素に求めることは、一応容易に考えることが出来る。それではこの酵素の起原を何に求めるか。乾酪巣の *protease* は前述の如く早期に消失するという考えをとれば、増殖した菌か、それとも侵入した多核球に求めねばならない。所が菌には本酵素が少量しか見られず、多核球の方により多量に認められる。従つてここでも多核球は最も大きな因子と考えねばならない。併しここに考按を要する

問題がある。先ず Weiss<sup>9)</sup>らの protease 及び nuclease は乾酪化物質中では決して消失しない。只 pH とか之らの酵素に対する抗酵素の作用でその働きが抑制されていると云う考えである。もう一つは Christensen<sup>10)</sup>のいう streptokinase の問題である。乾酪変性が fibrinoid 壊死であるとすれば、本 kinase の作用は、重要な意味を持つてくるであろう。彼は結核菌にこの kinase を認めている。又、Frahm<sup>11)</sup>らは正常海猿肺には蛋白分解能がないのに、結核菌を in vitro で添加すると分解能が認められたと云う成績をえている。著者は之らについて検索を行つていないので只推察するに止まるのだが、急激に催起される軟化現象の説明には単なる従来の protease, nuclease だけの問題では解決されないもつと重大な因子がその間に介在するように思われ、之らの考えは興味あるものと云えよう。しかしながら従来の報告では、ややもすると peptidase とか、amidase の或種のものを用いた実験で protease の問題を論じ、DN-ase によつて nuclease を論ずる傾向が少なくない。之は軟化についてだけでなく乾酪化についてもいえることで、蛋白組織化学の現状においては如何ともし難いことは当然ながら、その間に存在する大きな因子を見のがすおそれが多分にあると考えられる。

著者の成績では初感染群の成熟乾酪巣の結核菌は初期に比べ少数とは云え、人体例の陳旧乾酪巣における成績とは反し、何れも相当量認められたのであつて、結核菌の一次的作用も実験結核症の軟化には是非考えねばならないと思われる。更に著しい多核球の侵入像及び組織化学的に見た脂肪、多糖類、核酸等の所見、及び酵素反応からも、多核球は軟化巣の進展には、殊にその豊富な酵素量から見ても重大な役割を果しているものように判断される。そして脂肪所見において軟化巣周辺部に著しい陽性成績をえたことから、軟化拡大部においては顕著な脂肪代謝の変動が起つてることがうかがわれ、何か特殊な因子による複雑な作用機序を意識するものである。

以上著者は乾酪化と軟化の発生原因に接近する一助として、その組織発生を時間を追つて小規模ではあるが、種々の角度から検討したのである。けれど本問題に関してはまだまだ不分明の現象が少なくないし、又文献的に見た原因発生説にも数多くの疑問が残されたわけで、今後の組織化学の進歩とたゆまざる研究がここに強く期待されるものである。かかる意味において著者の研究は之らの問題に多くの示唆を与えたものと信ずる次第である。

## 結 論

1. 毒力人型菌を免疫及び正常家兎の気道内に接種し以後6箇月に亘つてその肺について経時的な組織学的、組

織化学的、生化学的検索を特に乾酪化、軟化の組織発生を中心として行つた。

2. 初感染群は後期に著明な病変拡大を示し軟化巣の発現を見たが、再感染群は初期に著しい滲出炎を示したが、後期には治癒現象が認められた。

3. 組織化学的に初感染及び免疫群に見られた乾酪巣には、量的差異はあつたが、質的差異は認め難かつた。

4. 生化学的定量によつても両群の肺病変の間に軽度の傾向的差異は見られたが、本質的な差異は認められなかつた。

5. 一般に細胞が変性に傾くと、核酸、酵素反応は減少し、可溶性脂質、可溶性糖原が出現し増量する。細胞が破壊すると糖原、脂肪滴は漸次消失する。

6. 可溶性脂肪は乾酪巣の出現と共に急激に増量し、乾酪巣の成熟と共に周辺部にのみ著明となる。併し定量成績では乾酪巣の多数発現によつても脂質量に著変を認めない。

7. 乾酪巣の拡大に伴ない、cholesterol の増量、磷脂質の減量が見られた。

8. 乾酪巣では組織化学的に DNA の低重合化及び減少が見られ、又 pyronine 好性の増強が認められた。定量成績では DNA, RNA 共早期には増量を示し、後期には若干の減少を示した。

9. 初期の乾酪巣には糖原顆粒が多量に見られたが、後期には辺縁部に少量見られるのみである。併し唾液により消化されない PAS 陽性物質は後期程増加してみられ、之は metachromasia 反応によつても確かめられた。

10. 乾酪巣は早期より acid phosphatase, lipase 反応は激減するが、alkaline phosphatase に強く反応する。併し之も間もなく辺縁部にのみ反応を認めるにすぎなくなる。

11. 再感染群早期に見られた壊死巣は、一般組織学的、組織化学的に脂肪染色所見を除き一般に初期の乾酪巣と近似を示した。

12. 軟化物質は、細胞成分の多少に拘らず、可溶性脂肪、糖原、酵素反応等に乏しい。

13. 乾酪性変化、軟化融解の発生原因に就いて若干の考察を試みた。

稿を終るに臨み種々の御教示、御助言を頂いた札幌医科大学病理学教室新保教授、小野江教授及び同生化学教室坂上助教授、及び北海道大学医学化学教室今井助教授に深甚の謝意を表す。

## 文 献

- 1) Pagel, W. & Pagel, M.: Virchow's Arch. 256, 629 (1925).

- 2) Gierke, E.: Ziegler's Beitr. Pathol. Anat. 37, 502 (1905).
- 3) 市川收: 細胞化學. 本田書店, 東京 (1953).
- 4) Pearce, A. G. E.: J. Clin. Pathol. 4, 1 (1951).
- 5) Gomori, G.: Microscopic Histochemistry, Principles & Practice, Univ. Chicago Press. (1952).
- 6) Grogg, E. & Pearce, A. G. E.: Brit. J. Exp. Pathol. 33, 567 (1952).
- 7) Gomori, G.: Arch. Pathol. 41, 121 (1946).
- 8) a) Weiss, C. & Schultz, J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 72, 236 (1949).  
b) Weiss, C. & Singer, F. M.: Arch. Pathol. 55, 516 (1953).  
c) Weiss, C.: Arch. Pathol. 57, 179 (1954).
- 9) 高松英雄・外: 日病誌. 41 (EG), 300 (1952).
- 10) 武内忠男: 満醫誌. 38, 705 (昭18).
- 11) 市川收・他: 東醫新誌. 68 (5), 5; 68 (6), 29 (1951).
- 12) 青木貞章: 日病誌. 43 (EG), 1 (1954).
- 13) Hori, M., Hattori, S.: Jap. J. Tuberc. 2, 243 (1954).
- 14) 武田勝男・新保幸太郎: 結核. 20, 208, 275, 472 (昭17).
- 15) 荒木清雄: 結核. 22, 1 (昭19).
- 16) Schwartz, Ph.: Empfindlichkeit und Schwindsucht, Johann Ambrosius Barth., Leipzig (1935).
- 17) 葉曙: 日病誌. 26, 74 (昭11), 27, 336 (昭12).
- 18) a) Pagel, W.: Die allgemeine pathomorphologische Grundlagen der Tuberkulose. J. Springer (1932).  
b) Pagel, W.: Beitr. klin. Tbk. 76, 414 (1930).
- 19) 森川和雄: 札幌醫誌. 2, 73, 82 (1951).
- 20) Rosenthal, W.: Verhand. deutsch. pathol. Ges. 2, 440 (1900).
- 21) Jorst, E.: Virchow's Arch. 203, 451 (1911).
- 22) 森茂樹・他: 日病誌. 36, 17 (昭22).
- 23) 楠本康久: 日病誌. 37, 70 (昭23).
- 24) Schultz, A.: Ztbl. allg. Pathol. 35, 314 (1925).
- 25) Glick, P.: Techniques of Histo- and Cytochemistry, Interscience Pub., N.Y. (1949).
- 26) McManus, J. F. A.: J. Pathol. Bact. 58, 93 (1946).
- 27) Baker, J. R.: Quart. J. Micro. Sci. 87, 441 (1946).
- 28) 武谷止孝: 脳と神経. 2, 86 (昭25).
- 29) 小林忠義: 日本醫事新報. 1499, 76 (昭28).
- 30) 關正次: 組織検査法と物化学. 杏林書院, 東京 (1951).
- 31) Fischler F.: Virchow's Arch. 174, 338 (1903).
- 32) Caldwell, G. T.: J. Inf. Dis. 24, 81 (1919).
- 33) Fränko, O.: Nature, 165 (4186), 116 (1950).
- 34) 佐々木榮一・他: 日病誌. 42 (EG), 263 (1953).
- 35) Feulgen, R.: Z. Physiol. Chem. 246, 203 (1937).
- 36) Brachet, J.: Compt. Rend. Soc. Biol. 133, 88 (1940).
- 37) Hotchkiss, R. D.: Arch. Biochem. 16, 131 (1948).
- 38) 大野乾・他: 醫學と生物學. 19, 326 (1951).
- 39) Arcadi, T. A.: Anat. Rec. 112, 593 (1952).
- 40) Gomori, G.: a) J. Lab. Cl. Med. 35, 82 (1950); b) Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 42, 23 (1939); c) J. Lab. Cl. Med. 37, 526 (1951).
- 41) Barger, J. O.: Arch. Path. 43, 620 (1947).
- 42) Wachstein, M.: J. Exp. Med. 84, 25 (1946).
- 43) 武内忠男・田上正昭: 醫學と生物學. 19, 316 (1951).
- 44) 武田勝男: アレルギーと結核. 東西醫學社, 東京 (昭23).
- 45) 天野重安: 血液學の基礎 (上巻). 丸善, 東京, (1948).
- 46) Monaci, M. & Coppitz, A.: Arch. "De Vacche" anat. pat. 13, 1057 (1949).
- 47) Bunting, H.: Yale J. Biol. & Med. 22, 521 (1950).
- 48) Devaux, C.: Ziegler's Beitr. 41, 596 (1907).
- 49) 武田勝男・他: 日病誌, 41 (EG), 155 (1952).
- 50) Altschuler, C. H. & Angevine, M.: Am. J. Path. 25, 1061 (1949).
- 51) Frahm, H., Lembke, A. & Schmidt, H.: Zbl. Bakt. 156, 400 (1950-51).
- 52) Wells, H. G.: J. Med. Res. 14, 491 (1906).
- 53) Bossart: Schmoll (文献62) より引用.
- 54) Cova, N.: Gior. ital. Tuberc. 2, 361 (1948).
- 55) Čmerik, S.: Bioch. Ztschr. 322, 288 (1952).
- 56) Corper, G. J.: J. Exp. Med. 15, 429 (1912).
- 57) Liebermann & Burchard: CRSB, 141, 268 (1947).
- 58) Schneider, E. & Widmann, E.: Kl. Woch. 10, 630 (1931).
- 59) Hunter, F. E.: J. B. C. 146, 577 (1942).
- 60) 坂上利夫・他: 札幌醫誌. 4, 31 (1953).
- 61) Thanhauser, S. J. et al.: J. B. C. 129, 717 (1939).
- 62) Schmoll, E.: Deut. Arch. Klin. Med. 81, 163 (1904).
- 63) Rich. A. R.: Pathogenesis of Tuberculosis, Ed. 2, C. C. Thomas, Springfield (1951).
- 64) Brieger, E. M.: Advances in Tuberc. Res. 4, 236, S. Karger, Basel (1951).
- 65) Lee, H. F. & Stavitsky, A. B.: Am. Rev. Tuberc. 55, 263 (1947).
- 66) Willis, H. S. & Woodruff, C. E.: Am. J. Pathol. 14, 337 (1938).
- 67) Follis, R. H., Jr.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 63, 283 (1938).
- 68) 小野江爲則・他: 日病誌. 40 (EG), 269 (1951).  
安在貞吉: 札幌醫大紀要. 3, 41 (1952).
- 69) Smithburn, K. C.: Am. Rev. Tuberc. 37, 659 (1937).
- 70) Steenken, W., Oatway, W. H., Jr. & Petroff, S. A.: J. Exper. Med. 60, 515 (1934).
- 71) Lurie, M. B.: J. Exp. Med. 60, 163 (1934).
- 72) Gardner, L. V.: Am. Rev. Tuberc. 6, 163 (1922).
- 73) Sabin, F. R., Doan, C. A. & Forkner, G. E.: J. Exper. Med. (Supp. 3) 52, 18 (1930).
- 74) Anderson, R. J.: Physiol. Rev. 12, 166 (1932).
- 75) Ungar, F., Coulthard, C. E., & Dickinson, L.: Brit. J. Exper. Path. 29, 322 (1948).
- 76) Hussein, H. & Elberg, S.: Am. Rev. Tuberc. 65, 655 (1952).
- 77) Raffel, S.: J. Infect. Dis. 82, 267 (1948).
- 78) Medlar, E. M.: Am. J. Pathol. 2, 275 (1926).
- 79) 竹内清: 日病誌. 26, 1 (昭11); 臨床醫學. 29, 2 (昭16).
- 80) Müller, E. & Jochmann G.: Münch. Med. Woch. 53, 1507 (1906).
- 81) Opie, E. L., Barker, B. I.: J. Exp. Med. 9, 207 (1907).
- 82) Orsini, E.: Ztschr. f. Immunitätsforsch., Ref. 501 (1909).

- 83) Schmaus & Albrecht.: *Vrchow. Arch.* **144**, 72 (1896).
- 84) Wells, H.G. & Long, E.R.: *The Chemistry of Tuberculosis*, Williams & Wilkins Co., Baltimore (1932).
- 85) Pagel, W.: *Beitr. Kl. Tbk.* **76**, 414 (1930).
- 86) Jobling, J.W., Peterson, W.: *J. Exp. Med.* **19**, 383 (1914).
- 87) Pinner, M.: *Pulmonary Tuberculosis in the Adult*, C. C. Thomas, Springfield (1947).
- 88) 山村: *アレルギー*, **3**, 350 (昭30).
- 89) Christensen, L. R. & McLeod, C. M.: *J. Gen. Physiol.* **28**, 559 (1945).