



Title	結核菌抽出菌体残渣による実験病理学的研究(1)
Author(s)	高木, 重敏; TAKAGI, Shigetoshi
Description	
Citation	結核の研究, 6, 75-83
Issue Date	1957-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26620
Type	departmental bulletin paper
File Information	6_P75-83.pdf



結核菌抽出菌体残渣による実験病理学的研究 (I)

高木重敏

(北海道大学結核研究所病理部 指導 森川和雄助教授)

結核性病変成立に対する結核菌成分の演ずる役割は50年以上に亘る研究にも拘らず、明快な解結は未だ得られてはいない。又結核症の発生に対するアレルギーの観念の導入が、菌体成分研究に新しい方向を与えたわけであるが菌体蛋白質、菌体脂質、菌体多糖類更にそれらの複合化合物が複雑に組合つて始めて吾人の見る結核性病変が成立することを考えれば、菌体成分の演ずる役割を個々の代表的単純化合物の作用から判断するのは、たしかにやむをえない方法には違いないが、必ずしも満足すべき方法とは考え難い。そこで著者は菌体を種々の溶剤で抽出した菌体残渣を用いて、言わば間接的な方法によつて、菌体成分の役割を推察せんとしたのである。

さて菌体成分の生物学的作用については、前述の如く古い歴史を有し、多数の研究者が夫々の方法で抽出した材料によつて実験されたわけであるが、中でも一番膨大な追求実験を行つたのは Sabin であろう。彼女は Anderson の分離した多数の材料について、主として結核結節の形成殊に類上皮細胞の発生を観察した一言わば細胞学的研究が主体であると判断せられる。そして菌体脂質より抽出した phthioic acid と言う単一の不飽和脂肪酸が結節の特異成分形成能を有することに結論をおいたのである。¹⁾ 一方において多角的研究によつて進められたアレルギーなる概念が結節形成に迄適用されるに至り、結節のアレルギー形成説も出されるに至つた。事実、脂質に重点を置いた Sabin さえも、菌蛋白質が結核免疫動物に類結核組織を作ると報告している。²⁾ たしかに結核免疫個体における結節の早期出現を意味づける為には何と言つても、アレルギー性反応に解結を持たせざるをえない。武田病理一門の膨大な実験成績は数多くの、この例証を提供してくれる。³⁾

本研究においては先年来高橋を中心として、結核菌成分について、細菌学的、化学的、病理学的研究を行い結核症成立に対する菌体成分の作用を、新たな観点から調査しようと、種々の菌株から、種々の分画成分をとり、その

各々について実験が行われているが、著者はその実験の一部として菌体成分の生物学的作用を分担したので、前記の様な実験を企図したわけである。

著者の実験は、先ず抽出菌体による一次性病原性の研究、第2として之を結核免疫動物に注射した場合の生体反応の追求、第3に之ら菌体の免疫力を調べる為、毒力菌感染を行つて、総合的に菌体成分の生物学的作用を推察しようと思うのである。今回は菌体の病原性の程度を決定する為、その第1、第2段階の実験を小規模ではあるが実施した成績について発表する。

第1編 正常家兎に対する抽出菌体残渣の作用

実験材料

青山B株人型結核菌のソートン5週間培養より次の様にして作つた。^{*}

- 1) 出来るだけ水分を除いた生菌体を、充分量の acetone に24時間入れ、残渣を乾燥したもの、これを BA と名付ける。
- 2) 10g の BA に acetone 50 cc を加え 50°C で4回抽出し此の acetone 抽出残渣に methanol 500 cc を加えて、4回抽出し、その残渣を chloroform で4回抽出しその残渣を RC と呼ぶ。
- 3) RC を1%塩酸アルコール 500 cc で5回抽出したもの、此れを RHA と名付けた。

何れも残渣は乾燥してあるものを、生理的食塩水均等浮游液として用いた。尚3種の菌体残渣の窒素量を mikro-kjehldal 法で測定し、使用材料の窒素量が一定になる如く計算した割合で各実験動物群例に注射した。次に BA は菌体の冷アセトン可溶分を除く全ての成分を有し RC は燐脂質、非結合脂質を有せず、RHA は結合脂質が更に抽出せられ、蛋白及多糖類成分が主なるものであり、抗酸性も有していない。(詳細は高橋が報告する筈である)

* 本材料は全て本研究所予防部高橋教授より載いたものである。

実験方法

15羽の健康な家兔を用い、次の3群に引けた。

第I群 R1~R7.

実験に先立ち、菌体残渣の毒力判定の為 R1~R3に BA 100 mg を生理的食塩水 3 cc に浮游液の状態より1回だけ注射した。

残りの R4~R7に BA 10 mg を生理的食塩水 3 cc 浮游液として2日間隔で4回耳静脈より注射した。

第II群 R8~R11.

RC, 7.3 mg を生理的食塩水 3 cc 浮游液として2日間隔で4回同様注射した。

第III群 R12~R15.

RHA, 5.6 mg を生理的食塩水 3 cc 浮游液として同様4回注射した。

次に各群(但し、第I群中 BA 100 mg 注射群を除き)最終回注射後10日、20日目に半数宛を殺し、剖検し、臓器を formalin 固定後主として hematoxylin-eosin 染色により病理組織学的変化を追求した。尚初回注射後10日目、18日目、28日目に40倍液による「ツ」反応、及び体重を測定した。

成績

A. ツベルクリン反応及び体重

R1~R3を除く例のツベルクリン反応及び体重は第1表の如くで、ツベルクリン陽性例は第I及び第II群の18日以降にみられた。体重は概して第III群が最も増加した。(第1表参照)

B. 病理組織学的所見(第2表参照)

1. 第I群中自然死群 R1, R2, R3.

R1, R3, はBA 100 mg 1回静脈内注射直後、ショック状態で死亡し、R2は7日後死亡した。

次に臓器別所見を見ると、

1) 肺: R1, R3, は強い充血と著明な血管拡張、胞隔の肥厚を見る他、殆ど変化を認めない。R2は、血管に好中球の栓塞及び、無数の粟粒大の若い類上皮細胞を認め著明な剝離性肺炎の像を呈していた。充血、出血像もあり気管支内に好中球、大形円形細胞の浸入がある。1部壊死と思われる所があり、病巣は殆ど血管を中心としている。

2) 脾: R1, R2, は脾洞に若干の白血球増加を認める他、著変がない。R2は、リンパ濾胞は粗となり且つ萎縮の傾向が強く、濾胞に一致して貧食像があり、脾洞内に大円形細胞も増加し、脾髓細胞の増加も認められる。

3) 肝: 一般にグリソン鞘に軽度の小円形細胞浸潤のある他、R2に星細胞の膨化を認める程度。

2. 第10日目屠殺群

第I群 R5, R6

1) 肺: R5は胞隔の著しい肥厚、多量の好中球及び大円形細胞の出現があり、充血も高度である、又分散性に比較的小きな類上皮細胞の結節が主として血管壁に認められ、リンパ球の被包化が著明である。又所々胞隔性肺炎像があり、類上皮細胞結節に好中球の浸入している所もある。R6は幾分弱い反応性変化を示し、比較的大きな類上皮細胞結節を認めるが数は少ない。

第1表 ツベルクリン反応及び体重の推移

群別	動物番号	処置	初回注射時体重	初回注射後10日目 初回注射後体重増減 g	「ツ」反応 mm	18日目		28日目	
						初回注射後体重増減 g	「ツ」反応 mm	初回注射後体重増減 g	「ツ」反応 mm
I	4	BA 10 mg 4 回 静 注	1410	+ 95	(-)	+ 135	(-)	+ 130	4×5
	5		1430	+ 180	(-)	+ 140	7×10		
	6		1750	+ 10	(-)	+ 100	5×5		
	7		1630	+ 70	(-)	+ 40	4×5	+ 80	5×5
II	8	RC 7.3 mg 4 回 静 注	1660	+ 20	(-)	+ 125	(-)	+ 110	(-)
	9		1570	0	(-)	+ 10	(-)	0	2×3
	10		1350	+ 65	(-)	+ 170	10×11		
	11		1560	+ 40	(-)	+ 50	4×5		
III	12	RHA 5.6 mg 4 回 静 注	1410	+ 210	(-)	+ 240	2×3		
	13		1550	+ 35	(-)	- 20	(-)		
	14		1545	+ 30	(-)	+ 25	(-)	+ 150	(-)
	15		1130	+ 200	(-)	+ 300	(-)	+ 400	(-)

第2表 各群の病変程度

群別	動物番号	処置別	処置後日数	肺		脾		肝	
				滲出炎	増殖炎	滲病性変	結節形成	滲病性変	結節形成
	1	BA	0	+	-	-	-	±	-
	3	100 mg	0	+	-	±	-	±	-
	2	1回注	7	+	±	±	-	+	-
I	5	BA	10	+	+	+	+	+	+
	6	10 mg	10	+	+	+	+	-	+
	4	4回注	20	+	+	+	+	+	+
	7		20	+	+	+	+	+	+
II	10	RC	10	+	+	+	+	+	+
	11	7.3 mg	10	+	+	+	+	+	+
	8	4回注	20	+	+	+	+	+	+
9	20		-	+	+	+	±	-	
III	12	RHA	10	-	±	±	+	±	±
	13	5.6 mg	10	±	±	±	-	±	±
	14	4回注	20	±	-	±	-	±	-
	15		20	±	-	-	-	-	-

2) 脾：淋巴濾胞の肥大があり、その一部に小類上皮細胞結節が散在する、脾髄細胞の増殖も盛んで脾洞内に好中球の若干の増量がある。全体充血像が強く、R6では芽中心に拡大があり中に白血球が浸入している。

3) 肝：散在性の小結節形成があり、各結節は主に類上皮細胞よりなり、若干の円形細胞、好中球及び、巨細胞を混えている、R6は若干この傾向は少いが血管周囲に大結節形成がある。又星細胞の膨化も著明である。

第II群 R 10, R 11

1) 肺：胞隔肥厚が著明で為に無気肺状を呈し、白血球の反応が強い、又大滲出細胞の滲出も著明である。間質炎の像もあるが淋巴球の参与は少い、比較的小きな類上皮細胞結節がリンパ球と好中球の滲出を伴い散在する。R11では胞隔肥厚と小類上皮細胞結節を認める。

2) 脾：脾洞に好中球の増量があり、小さな類上皮細胞結節が散在性にある、その周囲を小円形細胞が取りかこんでいる、此の傾向はR10に強い。

3) 肝：sinusoid に好中球の増加、小さな類上皮細胞結節があり、グリソン鞘に円形細胞浸潤が著明である。

第III群 R 12, R 13

1) 肺：一般に胞隔の肥厚と無気肺像が著明である他R3に若干の好中球の滲出と胞内大滲出細胞の出現、及び

充血等軽度の変化が見られる。高血管壁に接し類上皮細胞と思われる淡明核の大型細胞及び小円形細胞が見られる。

2) 脾：芽中心の増殖と細胞の核崩壊像が著明に認められる、又貧食像も多く、特に淋巴濾胞に見られる、若干濾胞は肥大気味であり、R12にごく少数の類上皮細胞結節形成を認める、洞内白血球滲出も著明である。

3) 肝：sinusoid に好中球が多く出現しており、小円形細胞の集団も所々認められる。

3. 第20日目 屠殺群

第I群 R 4, R 7

1) 肺：肺胞内に好中球の滲出著明で部分的に気管支肺炎の様相を呈している、類上皮細胞結節は一般に縮小し粗になり、所により結節の吸収像も見られる、肺胞隔は少し肥厚気味で、R4には無気肺性傾向が特に著明で部分的繁殖炎像も見られ、血管周囲に好中球の滲出、気管支上皮剝離等がある、尚気管支周囲、血管壁周囲に類上皮細胞結節が見られ、部分的に結節内白血球浸入の盛な所もある。

2) 脾：淋巴濾胞内及び周辺部に類上皮細胞小結節の形成が多数見られ特にR7に著明で脾洞内白血球滲出もかなり著明である。

3) 肝：脾所見に似て変化は一般に強くごく小さな類上皮細胞結節及びこれを囲んで小円形細胞が見られ、R7では巨細胞が多数不規則に散在している。R4では小円形細胞のみの小結節がsinusoid 壁に散在する。

第II群 R 8, R 9

1) 肺：一般に胞隔は肥厚し、気管支周囲にごく小さな類上皮細胞結節が散在し、淋巴球層の形成は弱い。R8に大結節が気管支周囲に認められ淋巴組織の再生で分断されている所がある、10日目より類上皮細胞の形成は多い。

2) 脾：淋巴濾胞は一般に拡大し、此の濾胞に一致してごく小さな類上皮細胞結節が散在性に存在する。脾髄細胞の増殖も盛んで白血球の増量も認められる、芽中心には核崩壊像があり、R9には巨細胞の形成も認められる。

3) 肝：sinusoid 又はグリソン鞘に一致して少数の小円形細胞集団があり、その附近に若干の出血像も認められる。R9ではごく少数の類上皮細胞からなる小結節がsinusoid 壁に見られる。

第III群 R 14, R 15

1) 肺：一般に肺胞壁が肥厚気味である他、限局性的の変化はない、ただR14に限局性的の剝離性肺炎の場所が存在する。

2) 脾：淋巴濾胞の拡大、脾洞に若干の好中球の増量があり、R15に芽中心に著明な核分裂像を認める他、著変がない。

3) 肝: R 15 に変化なく, R 14 にグリソン鞘に若干の白血球の浸潤を認める他変化なし。

小 括

第 I 群

肺: BA 100 mg 一回注射例は急激なショック死を来し, 血管の拡張と胞隔肥厚を認める以外に著変を見ないが 7 日迄生きた例には強い滲出炎, 血管を中心とした無数の粟粒結節の形成が認められた。次に 10 mg 4 回注射例では, 10 日目(最初の注射日から数えて 18 日目に当る)既にやや完成近い結節の形成が見られ, 又好中球の活潑な参与が認められる。20 日目(同様に数えて 28 日目)においては, 結節はむしろ縮小気味となり, 却つて好中球滲出を主体とした滲出炎の程度が増強する。

脾: 4 回注射例 10 日目肺同様好中球の滲出が著明で小結節がリンパ濾胞に認められる。20 日になると結節は数も大きさも増加する。脾洞内に多量の好中球の出現が見られる。

肝: 4 回注射例 10 日目, 小結節の形成があり, この結節にも好中球の浸入が見られる。20 日目には巨細胞の多い結節の成熟化が見られる。

第 II 群

肺: 本質的に第 I 群と変わらないが, 幾分程度が弱い。20 日目になると類上皮細胞の数が多くなる。やはり好中球性反応も強い。

脾: 10 日目から小類上皮細胞結節が見られ, 脾洞内に著明な白血球増加が起り, 20 日になつても結節は著明な増大を示さず, 濾胞の反応性拡大像が認められる。

肝: 10 日目類上皮細胞小結節の形成と, 肝静脈洞内に好中球の増加が認められる。20 日になつても一般に, 結節の増加は認められず, 静脈洞内の反応性現象も弱化した。

第 III 群

肺: 10 日目胞隔の肥厚, 好中球滲出が強く, 血管壁に類上皮細胞と思われる核網の粗な淡明核の大型細胞及び小円型細胞の小集団を認める。20 日になると, 之は消失し, 滲出現象も終つている。

脾: 10 日目濾胞の芽中心の活潑な反応性変化及び濾胞に一致した, 肺と同様の大型細胞小結節を 1 例に認めた。20 日目濾胞の反応性病変は若干認められるが, 結節は見られない。

肝: 小円形細胞の小集団, 静脈管に好中球の増量が 10 日目見られるが, 20 日目では殆んど消滅している。

第 2 編 BCG 免疫家兎に対する菌体抽出残渣の作用

さて正常家兎に対しては, この様な病原性があることを認めたのであるが, 結節のアレルギー形成説に従えば, この様な結節は免疫動物には早期にしかも強度に出現してもよいわけである。又正常動物には弱い病原性しかないものでも, アレルギー動物では増強されて始めて表れて来る可能性がある, それで, 以上の 3 残渣の結核免疫動物に対する抗原性を組織学的に知る為次に次のような実験を行つたのである。

実験材料

前回と同様

実験方法

健康な家兎 20 匹を選び, 臀部に BCG 10 mg を皮下接種し, 45 日後, 「ツ」反応を行い, 完全に陽転している事を確かめた後, 次の 3 群にわけて実験を行つた。

第 I 群 R 16~R 22

BA 10 mg を生理的食塩水 3 cc に浮游状とし耳静脈より注射した。

第 II 群 R 30~R 35

RC 7.3 mg を同様浮液として同様に静注した。

第 III 群 R 30~R 35

RHA 5.6 mg を同様浮游液として同様静注を行つた。

次に静注後 1, 3, 5, 10 日目に各群 2 匹宛殺し, 剖検し, 各臓器を formalin 固定後主として hematoxylin-eosin 染色により病理組織学的検査を行つた。

病理組織学的所見(第 3 表参照)

1. 第 1 日目屠殺群

第 I 群 R 16, R 17

1) 肺: 一般に胞隔は浮腫性肥厚を示し, 多量の好中球滲出が肺胞隔及び肺胞内に見られ, 限局性の気管支肺炎の像を示す, 特に反応は R 16 に強く血管内白血球栓塞が認められる, R 17 には血管栓塞の像も見られる。

2) 脾: 淋巴濾胞の萎縮の傾向が強く, 又充血も強い, 特に R 16 には脾洞内に強烈な好中球の出現が認められる。更に濾胞の中心部に好中球が出現している, R 17 では脾洞の拡張も認められる。

3) 肝: グリソン鞘に好中球の滲出, 及び実質内に好中球の小集団があり, sinusoid にも好中球の著しい増量が認められる, 特に R 16 ではこの好中球が数個集合したものが散在性に多数個所に存在する。部分的に出血性となり肝細胞索の配列を壊している所があり, その中に好中球が滲出している像が認められる。

4) 腎, 副腎: 副腎の毛細管に好中球が集団的に出現

第3表 免疫家兎における病変程度

群別	動物番号	前処置	後処置	後口置後数	肝		脾		肝		副腎	
					滲出炎	増殖炎	滲変出性化	結節形成	滲変出性化	結節形成	滲変出性化	結節形成
I	16	B	BA	1	+	-	+	-	+	-	+	-
	17				+	-	+	-	+	-	+	-
	18				+	+	+	+	+	+	-	-
	19				+	+	+	+	+	+	+	+
	20				+	+	+	+	+	+	+	+
	21				+	+	+	+	+	+	+	+
	22				+	+	+	+	+	+	+	+
II	23	皮内接種	RC	1	+	-	+	-	+	-	+	-
	24				+	-	+	-	+	-	+	-
	25				+	+	+	+	+	+	+	+
	26				+	+	+	+	+	+	+	+
	27				+	+	+	+	+	+	-	-
	28				+	+	+	+	+	+	-	+
	29				+	+	+	+	+	+	-	+
III	30	皮内接種	RHA	1	+	-	+	-	+	-	-	-
	31				+	-	+	-	+	-	+	-
	32				+	+	+	+	+	+	-	-
	33				+	+	+	+	+	+	+	+
	34				+	+	+	+	+	+	-	-
35	+	+	-	-	+	-	-	-				

し附近の細胞には染色性の低下が認められる，特に束状層に認められる。

腎には所見なし。

第II群 R 23, R 24

1) 肺：胞隔肥厚が著明で多量の好中球をその中に認める，しかも程度は第I群とはほぼ同様に烈しい，R 23では好中球の大小の滲出巣があり，間質性肺炎の像を認める，又血管内に白血球が多く，著明な無気肺像の形成を認める，又肺胞内漿液性滲出も著明である。

2) 脾：一般に脾洞は拡張し好中球の強い出現を認め淋巴濾胞の中にも入り込んでいる。R 23の濾胞に著明な核崩壊，貪食像を認める。R 24では脾髓細胞の増殖を示す。

3) 肝：グリソン鞘に強い好中球の滲出があり，部分的に小集団を形成している所もある。R 24では sinusoid にも白血球の出現が著明である。又星細胞の膨化も認められる，好中球集団の見られる部分の肝細胞は強い変性をおこしている。

4) 腎，副腎：R 23の副腎では限局性ではあるが，毛細管内に好中球の小集団が認められる，R 24には変化なく，腎には所見がない。

第III群 R 30, R 31

1) 肺：小血管の強い拡張，及び胞隔肥厚があり，その中に少数の好中球及び単核細胞が認められるが，一般に滲出現象は弱い，但しR 31では小血管周囲に好中球及び単核細胞の若干著明な滲出を認める。

2) 脾：淋巴濾胞の萎縮が著明でその中に好中球の浸入があり、脾洞内には著しい好中球の出現がある。R31では核崩壊が若干著明に認められる、しかし変化は他群より弱い。

3) 肝：好中球の小結節が随所にあり、グリソン鞘にもR30の如く好中球の小集団が無数にあるが単核細胞の参与は著明でない。

4) 腎、副腎：R31の副腎は毛細管に白血球の増量があり、又限局性の白血球大集団を認める、この部の皮質細胞は強い変性をおこしている、R30は異常なく、腎には所見がない。

2. 第3日目屠殺群

第I群 R18, R19

1) 肺：一般に滲出現象は強く、高度の無気肺となり白血球の膿瘍様小集団形成をR18で見る、その他大滲出細胞、淡明核の大細胞が著しく増量しているが、白血球は少い、又粗性の類上皮細胞結節の出現が認められる、R19では結節の形成も若干著明で大滲出細胞がかなり多く、類上皮細胞も出ている、好中球は全般に少い。

2) 脾：全般に濾胞は萎縮し、脾洞は拡張している、又充血も強い、濾胞には大円形細胞数個からなる小結節形成があり、核崩壊像もある、R19では脾洞内大円形細胞の出現が目立ち、芽中心に核分裂、貪食像も認められる。

3) 肝：少数の類上皮細胞からなる小結節がR18で認められ、充血も著明である。sinusoidに好中球が若干あり肝細胞の変性も幾分著明である、R19では星細胞の膨化が認められる。

4) 腎、副腎：R19では副腎で第1日目の白血球の出現に相当して著明な皮質細胞の強い変性が認められ、それに代わり類上皮細胞結節がある、しかし好中球はもはや残っていない、R18に所見なく、腎にはいずれも変化がない。

第II群 R25, R26

1) 肺：一般に胞隔は肥厚気味で特にR26に著しい、部分的に膿瘍様の好中球集団が見られ反応は第I群同様強烈である、結節形成も著明で又増殖性肺炎の所もある、R25では血管を中心として粟粒大の結節形成があり、栓塞像も著明である。

2) 脾：濾胞の萎縮、脾洞の拡張があり、濾胞内に小さな類上皮細胞結節の形成がある、脾洞内白血球の出現もかなりある、脾髄に核崩壊と白血球の浸入が認められる。

3) 肝：円形細胞と好中球からなる小結節が非常に多く存在し一部のものには類上皮細胞を認める、sinusoid壁にも小結節の形成を見る。

4) 腎、副腎：R25の副腎に第I群同様の類上皮細胞

胞結節が多数あり、少数の好中球をまじえている、R26にも白血球、小円形細胞よりなる小集団を見る、腎には著変を認めない。

第III群 R32, R33

1) 肺：胞隔肥厚が全体に見られ、又無気肺の傾向が強い、R32では血管を中心として粟粒大結節が多数形成されI部無気肺の傾向が強く、この結節は単核細胞及び好中球よりなり、ごくI部に類上皮細胞の出現を認める。R33でも血管を中心として粟粒大の結節形成があり、血管周囲にも細胞浸潤がある、比較的大きな類上皮細胞結節も認められる。

2) 脾：R32に淋巴濾胞の分断があり、ごく少数の小さな類上皮細胞結節がある、脾洞内の白血球の増量があるが強くない、R33の濾胞は若干肥大気味である、脾洞には変化ない。

3) 肝：グリソン鞘に円形細胞浸潤があり sinusoid 壁に単核細胞の小集団がある、sinusoid内にはごく少数の白血球を認めるにすぎない。

4) 腎、副腎：R33の副腎に小さな類上皮細胞結節が散在性に少数ある、そして若干の白血球を含んでいる。R33に所見なく、腎にも著変を認めない。

3. 第5日目屠殺群

第I群 R20, R21

1) 肺：一般に病変は軽くなりつつあり、滲出炎もおさまりかけている、しかし胞隔は尚肥厚気味であり、R20に血管周囲に好中球の著明な滲出が見られる、血管栓塞の像もある、又大滲出細胞も散見される。R21では個々の結節は次第に中心部の類上皮細胞形成、周辺部に小円形細胞層を形成しつつある、大きなものの中心部は完全に栓塞した血管が横断されて見える、滲出性変化は著明に弱化している。

2) 脾：淋巴濾胞は萎縮し濾胞内にごく小さな類上皮細胞結節が見られる、脾洞の拡張は著明でないが中心部に相当量の白血球が認められる。

3) 肝：グリソン鞘とその周辺部に相当多くの類上皮細胞と円形細胞及び好中球よりなる結節が存在し、sinusoidに若干の白血球が認められる。

4) 腎、副腎：R20, R21, 共に副腎に比較的小きな類上皮細胞結節が束状層に見られ、少量の好中球の滲出を伴っている。腎には異常を認めない。

第II群 R27, R28

1) 肺：次第に反応性変化は弱くなり、類上皮細胞結節の形成が多くなっている、結節内好中球滲出が幾分著明である、無気肺の像もあり、胞隔の肥厚も認められる。

2) 脾：淋巴濾胞は分断され個々の単位は小さく

おり、脾洞の拡張は余り著明ではないが白血球、大単核球の著明な増量が認められる、R 28 では小類上皮細胞結節の形成が見られる。

3) 肝：相当多量の類上皮細胞結節の形成があり、好中球、及び小単核細胞をとまなつている、sinusoid に白血球、単核細胞が認められ、星細胞の膨化も若干著明である。

4) 腎、副腎：R 28 の副腎にごく小さな類上皮細胞結節がかなり認められる、R 27 にはなく、腎には所見がない。

第Ⅲ群 R 34

1) 肺：胞隔の浮腫があり、ごく小さな結節の形成もある、部分的に融合していて、中心部に類上皮細胞がある、又大滲出細胞の滲出もかなりある。

2) 脾：淋巴濾胞に一致して類上皮細胞の結節があり脾洞内に白血球が若干多く認められる。

3) 脾：グリソン鞘に細胞浸潤著明で小円形細胞からなる結節が比較的多い、星細胞の膨化も若干認められる。

4) 腎、副腎：共に異常を認めない。

4. 第 10 日目屠殺群

第Ⅰ群 R 22

1) 肺：全般的に胞隔は肥厚し、散在性に類上皮細胞の小結節が認められる、大滲出細胞もかなりある、又血管周囲に結合織の増殖も見られる、類上皮細胞結節は粗性で淋巴球の浸入を伴い、又結節の吸収間近い像も認められる。

2) 脾：脾洞の若干の拡張があり、洞内に白血球、大食細胞による著明な貪食像があり、芽中心に核分裂も見られる、脾髄細胞の若干の増量があり、少数の類上皮細胞結節が濾胞に存在する。

3) 肝：星細胞の膨化があり、小さな類上皮細胞結節のごく少数認められる。

4) 腎、副腎：共に異常を認めない。

第Ⅱ群 R 29

1) 肺：一般に第Ⅰ群より病変が進展し、肺胞は全般的に肥厚しており、上皮の剝離像がある、小類上皮細胞結節が多数認められ、結節には淋巴球の著明な浸入像が認められる。

2) 脾：芽中心の肥大があり、小さな類上皮細胞結節が認められる、脾洞には著明な核崩壊、白血球の出現があり、又大単核細胞の滲出も著明である。

3) 肝：ごく小さな類上皮細胞結節、又は巨細胞結節が不規則散在性に存在する、小単核細胞、少量の好中球を混じている。

4) 腎、副腎：束状層に単核細胞のごく小さな集団が

散在性にあり、その中に好中球も若干入っている。腎には所見がない。

第Ⅲ群 R 35

1) 肺：胞隔は若干肥厚しており、比較的大き目の類上皮細胞結節のごく少数存在し、淋巴球の強い浸潤を伴っている。1 部繁殖炎性肺炎の像が見られる。

2) 脾：芽中心の肥大があり、脾髄細胞の若干の増殖が認められる。

3) 肝：グリソン鞘に円形細胞浸潤、若干の小円形細胞結節が比較的少数あるにすぎず、若干の好中球が此の結節に参加している。

4) 腎、副腎：共に異常を認めない。

小 括

各10日目を4回に分けて殺して調べた変化を便宜上連絡させて一列の経過と考えて見ると次の如くなる。

第Ⅰ群 (BA群)

肺：注射翌日、強烈な滲出炎の発生があり、特に好中球の多量の出現が認められる。3 日目も滲出炎は相当強くそして粗で小さくはあるが数は多い類上皮細胞結節の形成が見られる。5 日目結節は次第に大きさを増して来て、結節細胞成分として類上皮細胞の他にリンパ球層の形成が起つて来る。滲出炎は次第に弱化する。10 日目になると滲出現象は著しく消退し、結節の方ではリンパ球の浸入、粗性化が起り却つて縮小して来た感を呈する。

脾：1 日目脾全体に亘つて強い好中球性反応が起り、脾洞の拡張を見せる。3 日目類上皮細胞小集団が濾胞に見られ、5 日目之が若干結節様形態をおびて来るが、10 日目になつても進展は見られない。

肝：翌日の好中球性反応はごく強く、注射した菌体を中心として好中球の集団が多量に見られる。3 日目ごく小さな類上皮細胞結節が出来、5 日目になると結節の増大増加が起り、10 日目迄続く。好中球性反応は経過と共に消退して来る。

副腎：以上の3 臓器の他では副腎にのみ変化を認めた。即ち1 日目束状層の毛細管中に多量の好中球の出現があり3～5 日目から小類上皮細胞結節が形成せられた。

第Ⅱ群

肺：1 日目滲出性変化は第Ⅰ群同様激しく、3 日目結節の形成も著明であるが、類上皮細胞の数は若干少い。5 日目になると滲出炎は弱化した定型的類上皮細胞結節が作られて来る、10 日目に結節内にリンパ球の浸入が起つて来る。

脾：1 日目脾洞の拡張と洞内好中球出現が強い。濾胞反応中心の働きも著明で、3 日目から小類上皮細胞結節が見られ、之は10 日目迄そう著明な進展を示さない。

肝：1日目好中球の出現がやはり高度に見られる、3日目から少数の類上皮細胞を含む小円形細胞結節が出来る。之は5日目迄増大するが、その後は進展しない。

副腎：1日目から3日目迄の好中球滲出3日目からの小類上皮細胞結節形成は第1群同様であるが幾分強い。

第III群 (RHA群)

肺：1日目の滲出現象は遙かに弱く、3日目から小単核細胞及び中球からなる粟粒大結節が形成せられ、5日目から類上皮細胞の出現が認められ、10日目迄その一部のみは増大して行く。

脾：他群よりは若干弱い、1日目好中球の著明な出現が洞内に見られ、之は次第に消褪して行くが、一方3日目から少数ながら類上皮細胞結節が濾胞周辺部に見られる。しかし之もその後進展して行かない。

肝：1日目好中球出現はやはり高度であり、3～5日目から小単核細胞結節が比較的多く認められるが類上皮細胞は出現していない。

副腎：1～3日目好中球の出現高度の例が見られた。又3日目の例に小類上皮細胞結節も少数認められた。

総括及び考按

以上迄の成績を総括しつつ、種々の考按を加えてみよう。尚最初にのべた如く、今回は例数も少なく、生物学的作用の尺度を予め知るために行つた実験であるので詳細な検討は後報にゆずることとする。

先ず第1編の言わばノルメルギー実験について見るとBA群は冷アセトン可溶分を除く全ての菌体成分を有している筈であるから病度の強さは、他の群との対照になりうるわけであるが、この群の病変は生菌そのものによる病変とは完全に一致はしていないようである。acetoneで生活力は失われているので一般の死菌による病変に類似している。只初期から好中球滲出の強い点が注目される。初回注射28日目になると滲出炎は更に増強される。但し通常の感染実験における如く単球系細胞の関与が低い事実が認められた。之らについては単なる異物反応としての滲出現象と言う面が強調されたかに見える。たしかに完全に乾燥した状態で保存せられ、いくら慎重に浮游液を作つたとしても或る程度の大きさを採つた菌塊の出来ることは止むをえないことで、異物反応的現象も参与していると思われるが、28日間もその様な現象が継続的に表れた事実及び後で述べる第2編実験における滲出炎の態度との相似性から見ても28日以降の滲出炎の増強は、武田⁹⁾の言う一次性アレルギー現象と見なしうるに十分であろう。次に結節の面では、初回注射後18日で既にやや完成したものを認め、28日目にはむしろ老熟したものに変わっている。毒力の弱い菌を用い

た感染病変に似ているが、只結節に類上皮細胞成分の占める割合の少いこと及び好中球が乾酪化と言う前提なしに入り込んでいる事実は注目を引いた。

たしかに本菌株は毒力の弱い青山B株であつたのだが既に成立した結節内にこの様に入り込むことは珍らしい。しかも類上皮細胞数から想像して近々に乾酪化を起すことは考えられないのである。やはり同時に起つている滲出現象の一つの面と考へざるをえない。

次にRC群を見ると、この変化は程度に若干の差があるが、本質的には殆んどBA群と変わらない、と言うことはBAからRC迄の過程に失われた脂質その他は、この様な病変を起すにそう大きな影響を与えていないと言う事を意味する。更にRHA群を見ると、結節形成力は遙かに劣り、又滲出性現象も弱い。従つて菌体の結合脂質が比較的重要な意味を持つことになるわけである。

尚BA群とRC群の差について、肺においては後者の病変が若干劣る程度であるが、脾においては比較的大きな差となつて表れている。家兎の脾は結核菌に対する感受性臓器としては肺に遙かに及ばない。この様に感受性臓器に大きな差がなく非感受性臓器に比較的大きな差がある事実は、勿論病原性の差が弱い部分で強調されたと思ふことも出来よう。殊に菌体は全て耳静脈から注射し、肺に濃厚に達するようにしたのである。しかしながら、肝の態度は必ずしもこの考えに適合してくれていない。この辺にも、之から検討すべき問題があるようである。

次に第2編の言わばアレルギー実験を見ると、BA群RC群には、1乃至3日目を頂点とする激烈な滲出炎の発生を認めている。之は例えばBAの場合10mgと言う大量を注射したことによる異物炎もたしかにあるであろう。しかし3日目から始まる増強炎と、その10日目に至る増強の事実は、何と言つてもアレルギーの参与を認めずにはいられない。従つて初期の滲出炎にはアレルギー性炎症としての部分が大きい位置を占めていると考えられる。この様な事実は肺、脾、肝に見られ、更に興味あることは副腎に迄及んでいる。副腎が生体内アレルギー現象に組織学的変化として参加するとの報告は珍らしいと考えられる。皮質束状層にたしかに初期の好中球滲出に続き類上皮細胞小結節と言うべきものの発生を認めえた。炎症に対する内分泌器の役割が近頃重視されるに至つているが、今回の成績は興味深い。

次に各群間の差異を見ると、先ずBA群とRC群では殆んど言つてよい位差異が認められない。結節形成の側から言えば肺以外は、むしろRC群の方が幾分強いようである。

更に興味あることはRHA群にも程度は弱い、たし

かに類上皮細胞結節がほぼ同時期から作られたことである。RHAは抗酸性を有せず、脂質を欠き、菌体成分としては蛋白、多糖類が主なるものだと考えられるが、もしこの結節に蛋白が関係してると考えると、且て Sabin²⁾ 及び Tytler⁴⁾ が正常動物に対しても菌体蛋白は単核細胞を引き出し類上皮細胞結節を作ると言う報告と、更に Richの「菌体蛋白では組織の壊死は起るが、結節は出来ない。蛋白以外の脂質複合体に対する反応として結節が出来る」という説⁵⁾が思いあたる。Richは言わば結節形成異物説の一人と考えられるが、Sabinの特殊成分説の流れを引いて脂質に重心をおいているし、逆に Sabinは脂質以外のものでも結節が出来るとしているのである。且て森⁶⁾は墨汁その他によつても類上皮細胞性肉芽腫の出来る成績から、異物説を強くとなえているが、武田一門の研究⁷⁾から見て、結節形成にアレルギーが重要な役を演じていることは事実である。更に一般蛋白質によつても、感作動物には特有な類上皮細胞結節が出来る報告⁷⁾が見られるが、著者の今回の実験を見ると、増殖炎の点では3群内に著明な差が見られない事実が符合する。即ち結節形成に参加する菌体成分はRHA迄除去されていないのではないかと想像せられる。RHAに含まれる蛋白質がその本体と一応考えることが出来よう。又RHAはそれ自身では病原性が強くないが、アレルギー反応原としては相当の能力を持つているわけで、興味ある菌体であると思う。

最後にツベルクリン反応の成績を見ると、陽転した例はBA、RC群のみであり、陽転例は若干病変が強いようである。結節性病変の殆んどないRHA群に陽転例がない所を見ても、ツベルクリン感受性は結節性病変の強さに比例する如くに考えられる。尚この点に関しては、之ら抽出菌体の免疫原性実験の項で再検討する予定である。

以上3段階の抽出菌体を用いて、正常及び結核動物に対する作用を主として組織学的に検査したわけであるが、従来の諸家の成績とは必ずしも一致していないようである。その点に関して、今後検討を続けるつもりである。又今回は例数が少いきらいはあるが、今後の実験方針に対し種々の示唆を与えたと信ずる。

結 論

次の様な3段階の結核菌抽出残渣菌体を用いて、正常

及びBCG免疫家兎に対する生物学的作用を主として病理組織学的に調べた。

1. 生菌の冷 acetone 抽出残渣 (BA)
2. 之を熱 acetone, methanol, chloroform で順次に抽出した残渣 (RC)
3. 之を更に塩酸-alcohol で抽出した残渣 (RHA), そして次の様な結果をえた。
 1. BAによつて、正常動物では初注射から18日目まで結節は完成されて認められ28日迄増殖炎は進展した。この頃から滲出炎が強化して表れた。免疫動物では注射翌日から強烈な滲出炎の発生をみた。次に3日目から類上皮細胞結節の形成が起り、10日目迄増大した。尚正常動物にごく大量を注射すると、7日以内に死亡し、強烈な滲出炎と無数の粟粒結節の形成を認めた。
 2. RCは、正常動物にはBAよりやや弱い病原性を有する程度であるが、免疫動物ではBA群にまさるとも劣らない病変を起した。
 3. RHAは正常動物にはごく弱い病原性を有するにすぎないが、免疫動物には相当強度の病変を早期から起した。
 4. 免疫動物に以上3種の菌体抽出残渣の起す病変には本質的差異を認めない。
 5. BA, RC注射群にのみツベルクリン反応陽性例が見られた。
 6. 以上の成績について若干の考按を加えた。

引用文献

1. Sabin, F. R., Doan, C. A., & Forkner, C. E.: J. Exp. Med., 52, suppl. 3, 1 (1930).
2. Sabin, F. R.: J. Exp. Med., 68, 837, (1938).
3. 武田: アレルギーと結核, 東西医学社, 東京 (1948).
4. Tytler, W. H.: A system of Bact. in Rel. to Med., 5, 228, (1930).
5. Rich, A. R.: Pathogenesis of Tuberculosis, C. C. Thomas, Springfield, Ill, (1951).
6. 森: 結核, 16, 111, (昭13).
7. 武田, 新保: 日病誌, 32, 362, (昭17), & 33, 70, (昭18).