

# 結核症における脂質代謝の研究

## 第1報 実験的結核ウサギにおける脂質の組織化学的研究

金沢大学結核研究所臨床部（主任：卜部美代志教授）

高田 英之 齊藤 正広

村沢 健介 卜部 美代志

（受付：昭和39年11月15日）

### 緒 言

結核病巣における脂質の存在について Rosen-thal が指摘して以来、多くの研究業績が報告されてきた。それによると、結核病巣の乾酪化する推移もしくは治癒機転と脂質の代謝とは密接に関係すると考えられている。

私どもも実験的動物結核および人体の切除結核病巣について一連の組織化学的検索を行い、脂質が結核病巣の病理組織学的所見と密接に関係することを認めた。すなわち、実験結核病巣の場合<sup>1)</sup> 感染初期の肺病巣には脂質は証明し難いが、結核病変の進展とともに脂質は増加し、乾酪巣の周辺部に最も著明に証明される。

また人体の切除肺結核病巣においては、<sup>2)</sup> 空洞病巣および濃縮空洞よりも被包乾酪巣に脂質の沈着する場合が多く、脂質沈着の程度は病巣の病理組織学的病変度とよく一致することを認めた。

私どもはさらに実験的結核動物の組織について、ガスクロマトグラフィによる高級脂肪酸の生化学研究を企て、それに平行して組織化学的に脂肪酸およびその Ca 塩、Mg 塩の分離鑑別と磷脂質およびその分離鑑別を行い若干知見を得たので報告する。

### 実験資料および実験方法

実験動物として体重 2 kg 前後の Tuberculin 反応陰性の健康なウサギを使用し、感染に使用した結核菌の種類によって次のごとく 2 群に分けた。

第 I 群：24羽のウサギにウシ型結核菌三輪株の湿菌量 5 mg を 0.5 ml の生理的食塩水に浮遊し、耳静脈より注入接種した。菌接種後 1, 2, 3, 4, 8 および 12 週目に各 3 羽宛採血のうえ屠殺した。

第 II 群：24羽のウサギにヒト型結核菌 H<sub>2</sub> 株 5 mg を同様に 0.5 ml の生理食塩水に浮遊し耳静脈より注入接種した。接種後 1, 2, 3, 4, 5 週目に各 3 羽宛採血のうえ屠殺して病理組織学および組織化学的検索に供した。

肺及び肝臓について Hematoxylin-Eosin 染色、弾力線維染色 (Weigert 氏法)、膠原線維染色 (Van Gieson 氏法)、を行い病理組織学的検索を行った。

脂肪染色には一般証明法として Sudan III, Sudan IV, および Sudan black B 染色を行い、脂肪酸染色には岡本, 上田, 加藤氏法による一般証明と、岡本, 島本, 上田, 楠元, 芝田氏法による Ca 塩及び Mg 塩の分離鑑別染色とを行った。磷脂質染色には、岡本, 島本, 上田, 楠元, 芝田氏法による一般証明と、岡本, 島本, 楠元, 芝田氏法による Cephalin, Sphingomyelin, Recithin の分離鑑別とを行った。<sup>3) 4)</sup>

実験成績

病理組織学的所見 :

肺臓においては結核菌接種後1週目より, 比較的高度の滲出性病変像が肺胞および気管支血管の周囲に認められた. 結核結節の数は経時的に増加し, 乾酪変性は菌接種後2週目より発現し, 3~4週に結節の癒合は最も著しく増大する. それ以後は治癒傾向を示すが菌接種後12週においてもかなりの数の結核結節が残存する(写真1).

肝臓においては菌接種後2週目から肝実質ならびに Glisson 氏鞘に結核結節が認められ, 肝細胞の混濁腫張が認められるが, 病変度は肺に比較すると軽度であり, 乾酪性的変化はほとんど認められない. 病変度は菌接種後第3週に最も著明となるがその後病巣は急激に減少して第12週にはほとんど消滅して治癒状態を示すに

第1図 肺及び肝臓における病理組織的所見

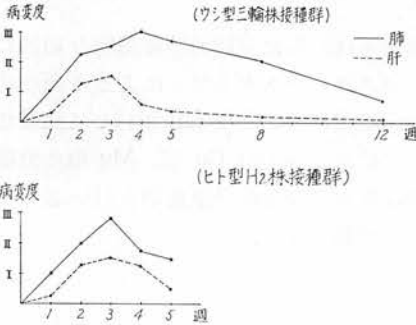


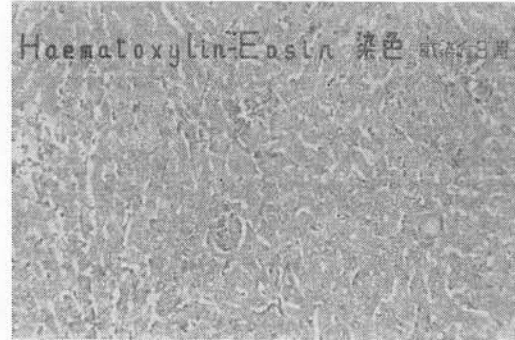
写真 1



結核菌接種後3週 肺病巣類上皮細胞, 巨細胞の増生著明

たる(第1図)(写真2).

写真 2



結核菌接種後3週 肝病巣

脂肪 :

Sudan III, Sudan IV, 及び Sudan black B 染色を用いた脂肪一般証明法によると, 肺臓においては脂肪は気管支上皮細胞, 肺胞壁, 結核結節の類上皮細胞, 乾酪変性部の周辺部に輪状に証明され, 肺胞内の脱落細胞にもわずかに認められた. これらの所見は結核菌接種後一週目にきわめて軽微であるが, 経時的に増加し, 菌接種後3~4週目に最も顕著となる. 以後次第に減少するが菌接種後12週目においても比較的多く証明された(写真3).

写真 3

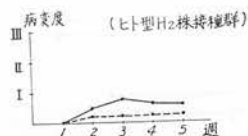
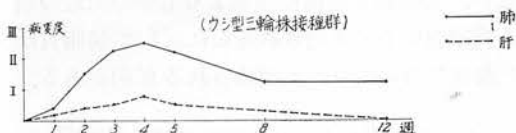


Sudan IV 染色 結核菌接種後4週肺病巣乾酪巣周辺部および類上皮細胞層に顕著に脂肪滴を認めるが中心部には少ない.

肝臓においては脂肪は結核菌接種後1週目よ

り肝実質および Glisson 氏鞘にわずかに証明され、2 週以後結節の増加にともなうて、病巢中の小円形細胞および類上皮細胞等に認められる。しかし肺病巣に比べると量的にも僅少である。結核菌接種後 4 週まで増加の傾向があるが以後減少する（第 2 図）。肺および肝臓のいずれにおいても脂肪の増減はその病変度とおおむね平行関係にあるごとくみられる。

第 2 図 肺及び肝臓における結核病巣の脂肪

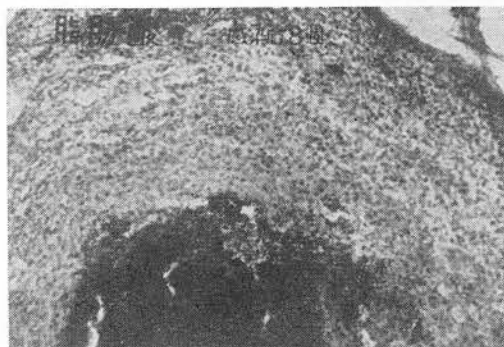


脂肪酸：

脂肪酸一般証明法によると、脂肪酸は肺病巣においては結核菌接種後第 2 週に著明に証明される。以後次第に減少するが菌接種後 12 週目にもわずかに認められる。証明部位は結核結節の乾酪変性部に隣接する類上皮細胞であり、多くは輪状層をなしている。病巣外では気管支壁および血管壁細胞にも著明に認められる（写真 4, 5）

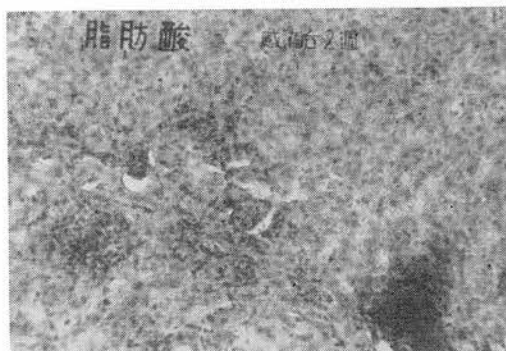
肝病巣においても脂肪酸は菌接種後 2 週目に最も著明に証明され、以後次第に減少し、8 週

写真 5 脂肪酸染色，結核菌接種後 8 週 肺病巣



乾酪巣中心の崩壊部にはほとんど証明されず周辺部に輪状に認められる。

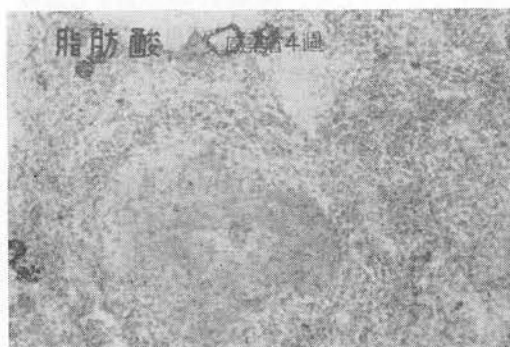
写真 6 脂肪酸染色結核菌接種後 2 週 肝病巣



病巣および肝実質、胆管並びに血管壁に脂肪酸の存在を証明する。

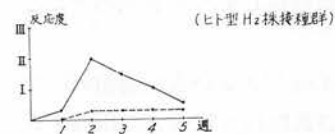
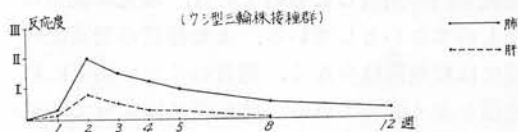
以後は、ほとんど認められなくなる。病巣外においても、肝実質の内中外層にはほぼ同程度に証明される。その他胆管周囲、血管壁にも証明されるが、これら病巣外における脂肪酸は病巣の進展とは無関係である。

写真 4 脂肪酸染色，結核菌接種後 4 週 肺病巣



乾酪巣全体と周囲類上皮細胞に著明に認められる

第 3 図 肺及び肝臓における結核病巣の脂肪酸

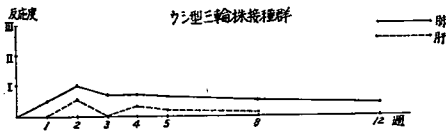


以上のごとく肺および肝臓における病巣中の脂肪酸の変動は脂肪一般証明の成績と平行して変動し, ひいては肺および肝臓の病変度と相関することが認められた(第3図).

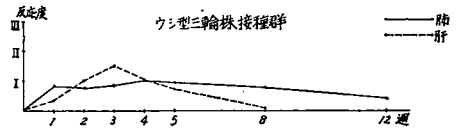
脂肪酸のMg塩およびCa塩の分離鑑別法による成績では, Stearin 酸, Palmitin 酸, Olein 酸の Mg 塩は結核菌接種後第2週に最も著明に認められ, 以後減少の傾向を示めし, 肺病巣においては菌接種後12週にもわずかに証明されるが, 肝病巣においては8週以後はほとんど認められない.

Stearin 酸, Palmitin 酸および Olein 酸の Ca 塩は, 肺病巣においては Mg 塩とおおむね同様の変動を示す. しかし, 肝病巣においては菌接種後3週目に Mg 塩に比べて著明な増加が認められる(第4図).

第4図 肺及び肝病巣における脂肪酸の分離鑑別 (Stearin 酸, Olein 酸の Mg 塩)



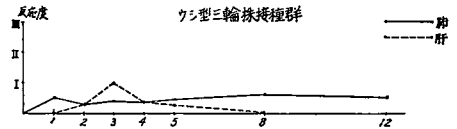
(Stearin 酸, Palmitin 酸, Olein 酸の Ca 塩)



磷脂質:

磷脂質は肺病巣の類上皮細胞および乾酪変性部に認められる. 結核菌接種後1週目よりわずかに証明されるが, 12週まで大きな変動を示めさない. 脂肪酸が乾酪変性部よりもその周辺の類上皮細胞に多く証明されるのに反して磷脂質は乾酪変性部により多く認められる傾向がある.

第5図 肺および肝病巣における磷脂質



肝病巣においては結核菌接種後3週をピークとして増減し8週以降はほとんど認められなくなる(第5図).

これらの磷脂質は, 分離証明法により Recithin および Sphingomyelin を含むことが判明した.

考 案

結核病巣の脂質は主として大滲出細胞, 類上皮細胞および巨細胞に由来し, これらの細胞の変性ならびに崩壊に伴って出現する.

石坂<sup>5)</sup>の人体切除肺結核病巣99例についての検索によると結核性乾酪巣内に認められる脂質は上述の細胞の変性崩壊により生じた脂質が壊死巣内に遺残したものであり, 壊死に続発したものでないとしている. また脂質の豊富な病巣には結核菌は少なく, 脂質の少ない病巣に結核菌を多く認めている. 化学療法によって病巣内の脂質の態度は変化せず, 治癒過程における組織形態学的所見に随伴して変動を示めすことを認めた.

楠元<sup>6)</sup>は人体剖検例および実験動物例について非結核性ならびに結核性肺病巣に出現する

脂質について検索した結果, 肺に種々の病的変化が出現すると肺胞および肺胞内剝離細胞にも脂質が認められるようになる. この際, 非結核性炎症においては, 中性脂肪, コレステリン脂肪を主としてみとめ, 磷脂質の少量をも認めた. 結核性炎症においては壊死出現以前に類上皮細胞の形成に伴いまたはこれに先行して磷脂質の出現を認め, これは結核菌により細胞内物質代謝がある特異な障害をうけたため生じたものと考えた. またこれらの磷脂質の分離鑑別の結果レシチンであると推定した. 岩井<sup>7)</sup>は人体切除肺ならびにモルモットの結核病巣の脂質の分布につき組織化学的に検索した結果, 一般に脂質は乾酪物質の中心において細かい顆粒としてわずかに認められ, 周辺においては疎大顆粒

として数多く分布され、類上皮細胞おたび巨細胞内にも認められた。乾酪巣は単核食細胞の変性壊死により起り、同細胞中に含まれる脂質が壊死とともに遺残し、それが蛋白の分解を抑制することによって乾酪化という特殊な現象が発現するものと考えている。また脂肪出現の機転として、細胞内のリパーゼ活性、脱水素酵素活性が亢進している、退行変性とみなすよりも、機能亢進、すなわちエステル合成を中心とした脂質の合成機能の亢進であると考えている。

西山<sup>8)</sup>は人体肺切除標本より得た肺結核病巣を組織化学的に検索し、脂肪を被包乾酪巣に広く認め、とくに、病巣の最外側に層状に認め、陳旧病巣に特に明瞭であるとしている。

私どもの検索によれば、ウサギに結核菌を接種すると3～4週頃病理組織学的変化が最も著明であり、この時期に肺病巣においては高度の乾酪変性が認められた。脂肪および脂肪酸もこの時期に最も顕著に証明された。証明部位は乾酪変性周辺部であり、多くは輪状層をなした。肺病巣以外においては気管支壁および血管壁等にわずかに認められ、経時的な変化は示されなかった。肝病巣においては肺病巣におけるよりも脂質の出現は一般に軽度である。脂肪酸も結核菌接種後2～4週目にわずかに増加する。病巣以外の部位、すなわち肝実質、胆管および血管壁においても脂肪酸は証明されるが、経時的な変化は認められなかった。

肺および肝病巣の脂肪酸は病巣の病理組織学的所見の改善に従って減少し、その変動は病理組織学的所見のそれと平行することは諸家の成績と同様であった。磷脂質は肺病巣においては著明な変動なく結核菌接種後12週まで証明され、肝病巣においては結核菌接種後第3週に軽度の増加を示し以後減少し、第8週以後ほとんど認められなくなる。また脂肪酸が乾酪巣の周辺部に多く証明されたのに反して磷脂質は乾酪巣の中心部に多く証明された。この現象は磷脂質が結核菌の影響による細胞内物質代謝障害により出現し、脂肪酸が細胞の変性崩壊により生ずることによるものと推定される。

脂肪酸の分離鑑別法によると、肺病巣においては、Stearin 酸、Palmitin 酸、Olein 酸のMg 塩ならびにそのCa塩の変動はおおむね平行する。しかし肝病巣においては結核菌接種後3週、すなわち、肝病巣の最も高度な時期にCa塩の増量と、Mg 塩の減少とが認められた。

血行感染による肺および肝病巣の病変度は結核菌が通過する際の距離的關係、菌の局所留置能、局所免疫等の種々な要因によって影響される。しかし、軽度な病変に終る肝病巣においてCa塩の増加が認められることは、病巣の安定とCa塩との間に何らかの相関関係があるのを推定せしめる。

次に磷脂質の分離鑑別によると磷脂質の変化にはRecithin および Sphingomyelin のそれに関与するものと推定された。市<sup>9)</sup> 10) は切除肺について脂質の生化学的定量を行った結果、総脂質は被包乾酪巣に最高の増加を示し、崩壊過程において漸減の傾向を示すことをみとめている。しかし、磷脂質は他の脂質分画に比して増加率は低いがその崩壊過程において逆に増加の傾向を示めすことを認めている。また、動物実験において肺結核病巣中の総脂質はごく初期には一時的減少を示すが、乾酪変性の進行、肉芽の増進に従って増加の傾向を示し、病巣作成後28日目ごろから健常含有量をうわまわること報告している。

中村<sup>11)</sup>も肺切除材料を使用して結核病巣内の総脂質を定量して被包乾酪巣に健常肺含有量の約2.5倍の総脂質を認め、崩壊過程から乾酪性空洞、清浄化空洞の順に減少するのを認めた。

私どもの組織化学的検索の成績とおおむね一致した成績である。

なお私共のガスクロマトグラフィによる脂肪酸分析によると、第2報発表のごとく、結核病巣の組織学的所見の著しい時期に中性脂肪全体としては減少しているが血漿、肺、肝のいずれにおいても高級飽和脂肪酸増の加が認められ、一方高級不飽和脂肪酸の減少を認めている。

また原衛<sup>12)</sup> 13) 14) は脂肪負荷による肺臓への脂肪沈着について研究をおこなった。これに

よると、動物に脂肪の経口あるいは静脈注射によつてある程度の肺組織中の脂質の増減が認められ、後期には気管支内および胆管内に排泄されるのを認めている。しかし、肺の脂肪固定作用を肺の出入脂肪量の差のみをもって検討する

## 結 語

結核病巣における脂質代謝の研究の一環として結核ウサギの肺および肝病巣の脂質を組織化学的に検索して次の結果を得た。

1) 肺病巣中の脂肪は病巣の病理組織学的所見の高度な3~4週に一致して最も高度に証明され、脂肪酸はこの時期より少し先行して最も高度に証明される。しかし病巣が崩壊過程に入ると両者とも減少の傾向を示す。治癒過程に入ると脂肪酸はかなり急激に減少傾向を示すが脂肪は比較的長く残留し12週後においてもかなり多く証明される。最も多く証明される部位は乾酪巣の周辺部であり輪状層をなしている。

2) 肝病巣中においては感染後2週より脂肪および脂肪酸が証明されるが、8週頃まで著しい変動を示さず、12週にはほとんど証明されない。

ことは無理であると述べている。

本実験においてはウサギの飼量は固型飼料1日100gm, および水200mlで飼育し、経口投与による肺の脂肪固定作用をつとめて一定になるように配慮した。

3) 脂肪酸の分離鑑別法によると Palmitin 酸, Stearin 酸, Olein 酸の Mg 塩および Ca 塩の変動は、肺病巣においてはおおむね同様の变化を示す。しかし、肝病巣においては病変の最も高度な時期に Ca 塩の増加と Mg 塩の減少とが認められた。

4) 磷脂質は、肺病巣において感染後1~2週からわずかに証明され、著明な変動なく、12週まで証明された。肝病巣においても同様であるが、8週以後はほとんど証明されなくなる。脂肪酸は乾酪巣の周辺部に多く証明されるのに反して、磷脂質は乾酪巣の中心部に多く証明された、分離証明法によると磷脂質の変動は Recithin および Sphingomyelin のそれに基づくことが明らかにされた。

## 文 献

- 1) 高田英之：金大結研年報, 17, 327, 1959.
- 2) 卜部美代志, 他：金大結研年報, 16, 339, 1958.
- 3) 岡本耕造, 他：顕微鏡的組織化学, 医学書院, 1955.
- 4) 市川収：細胞化学, 本田書店, 1953.
- 5) 石坂清六：慶応医誌, 36, 1089, 1959.
- 6) 楠元康久：神戸医大紀要, 16, 1047, 1959.
- 7) 岩井和弘：京大結研紀要, 7, 164, 1959.
- 8) 西山寛吉：東医大雑誌, 19, 1527, 1961.
- 9) 市吉陽：阪大医学雑誌, 10, 1155, 1958.
- 10) 市吉陽：阪大医学雑誌, 10, 1161, 1958.
- 11) 中村太郎：医学と生物学, 41, 200, 1956.
- 12) 原衛司郎：呼吸と循環, 7, 673, 1959.
- 13) 原衛司郎：呼吸と循環, 7, 679, 1959.
- 14) 原衛司郎：呼吸と循環, 7, 682, 1959.