

結核症における脂質代謝の研究

第 3 報

実験的結核ウサギにおける血清中ならびに肺および
肝中の Cholesteorl の消長について

金沢大学結核研究所 臨床部

(前主任：卜部美代志教授)
(現主任：水上哲次教授)

齊 藤 正 広

(受付：昭和40年5月20日)

I 緒 言

私どもは、さきに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な関係を有することを認めた。つづいて、脂肪酸の組織化学的検索と Gaschromatography による化学的分析とによって、実験的結核病巣の病理組織学的変化の推移と高級飽和および不

飽和脂肪酸の態度について検索してきた。本研究もその一環として行われたものであり、山村氏法²⁰⁾によって実験的にウサギに空洞生成せしめ、その過程における血清ならびに肺および肝中の Cholesterol の推移を追求し、2, 3の知見を得たので報告する。

II 実験方法

体重 2.0 kg 前後の健康ウサギ41羽を3群にわけた。すなわち、表1、表2のごとく山村氏の方法に従って、抗原〔I〕を 1.0 ml 宛、5日間隔で、5回ウサギの左大腿の皮下に注射したものを第1群とし、同じ処理を行った後、抗原〔II〕を 0.1 ml 宛右肺内に注射したものを第2群とした。第3群は健康対照群である。

表2 実験ウサギの群別

第1群	抗原〔I〕注射群	10羽
第2群	抗原〔I〕注射とともに右肺内に抗原〔II〕を注射した群	24羽
第3群	健康ウサギ群	7羽

表1 抗原の作製

抗 原〔I〕		
ウシ型結核菌 100°C 加熱死菌		500 mg
流動パラフィン		40 ml
脱水ラノリン		20 ml
抗 原〔II〕		
ウシ型結核生菌		800 mg
流動パラフィン		6.0 ml
脱水ラノリン		2.0 ml

飼料は固型飼料 100 gm、水 200 gm (1日量)で飼育した。各群とも抗原注射後10日ごとに60日まで採血のうえ屠殺した。血清中の cholesterol total および cholesterol ester は acetic anhydride 法により Klett Summerson 製光電比色計を使用して定量された。肺および肝の一部は病理組織学的ならびに組織化学的検索に使用され、hematoxylin-eosin 染色、sudan III, sudan IV, sudan black B 染色、岡本、島本、園田氏法による cholesterol 証明が行われた。残余の臓器は全部秤量のうえ細砕され、表3のごとく

acetone および ether 抽出が行われ、臓器中の cholesterol の定量が実施された。また cholesterol の純品を使用して作製した標準曲線は図1, 図2に示す通りである。

図1 cholesterol ester の標準曲線

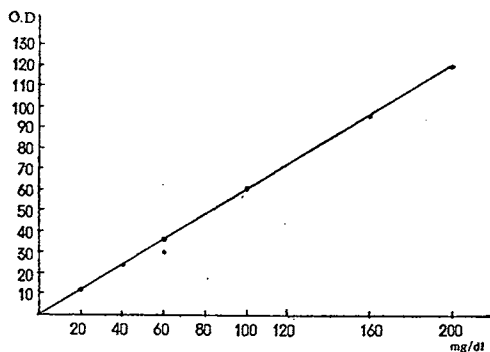


図2 cholesterol total の標準曲線

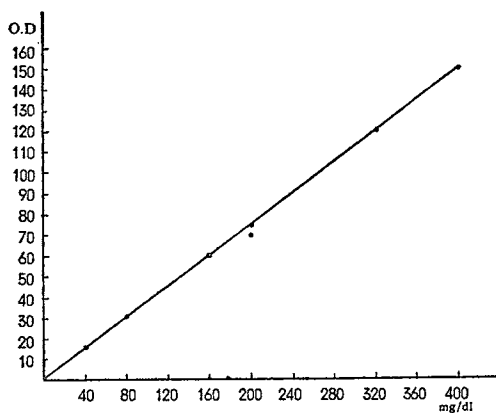


表3 臓器 cholesterol の抽出法

肺または肝を細切して acetone に浸す
 acetone とともに homogenizer にかける
 acetone をろ別 acetone 層の acetone を減圧留去
 soxhlet の装置に入れ ether で抽出
 ether を留去〔粗脂肪〕
 acetone を加える 沈殿〔磷脂質〕
 acetone を留去
 ether と2%重炭酸カリ液を加えて振盪
 ether 層の ether を留去
 KOH, アルコール液とともに加熱〔鹼化〕
 アルコールを減圧留去
 ether, H₂O, NaCl を加えて振盪
 ether 層の ether を留去
 cholesterol

III 実験成績

〔I〕血清中の cholesterol total および cholesterol ester の消長

表4に示すごとく第3群(健康群)のウサギ7羽の血清中の cholesterol total は最高値 136.5 mg/dl, 最低値は 74.4 mg/dl, 平均値 102.5 mg/dl であり, cholesterol ester の最高値は 89.0 mg/dl, 最低値は 50.0 mg/dl, 平均値は 66.57 mg/dl であった。

表5ならびに図3に示すように第1群(抗原I注射群)のウサギ10羽の血清中の cholesterol total は10日目 146.7 mg/dl, 20日目 148.1 mg/dl, 30日目 137.5 mg/dl, 40日目 114.7 mg/dl, 50日目 108.2 mg/dl, 60日目 135.2 mg/dl であ

り, 抗原I注射後 10, 20, 30日目の値は第3群の値に比べ著明な増加が認められ, 40日目より漸減傾向を示し, 第3群の平均値に近づくようである。

cholesterol ester は10日目 96.4 mg/dl, 20日目 66.5 mg/dl, 30日目 65.8 mg/dl, 40日目 51.2 mg/dl, 50日目 73.0 mg/dl, 60日目 91.4 mg/dl であり, その増減は cholesterol total の増減と概ね平行するが, 第3群の cholesterol ester の平均値 66.75 mg/dl に比し10日目, 50日および60日目は比較的増加を示していた。

また第3群の cholesterol free の平均値 35.97 mg/dl であるが, 第1群の cholesterol free

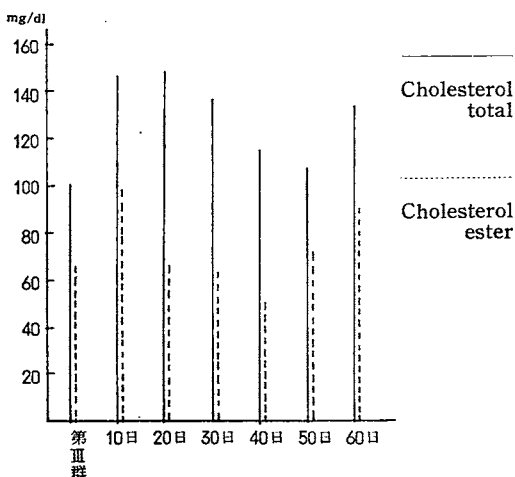
表 4 第3群（健康群）の血清中の cholesterol total および cholesterol ester

	cholesterol total	cholesterol ester	cholesterol free
No. 1	96.0 mg/dl	50.0 mg/dl	46.0 mg/dl
No. 2	88.3	50.0	38.3
No. 3	87.5	55.0	32.5
No. 4	74.4	55.0	19.4
No. 5	136.5	85.0	51.5
No. 6	108.0	89.0	19.0
No. 7	127.1	82.0	45.1
平均	102.54	66.57	35.97

表 5 第1群（抗原I注射群）の血清中の cholesterol

	cholesterol total mg/dl						cholesterol ester mg/dl						cholesterol free mg/dl					
	10日	20日	30日	40日	50日	60日	10日	20日	30日	40日	50日	60日	10日	20日	30日	40日	50日	60日
No. 1	232	163					64.8	45.0					167.2	118				
No. 2	104	167					50.4	71.4					53.6	95.6				
No. 3	207	182	192				69.0	110	82.8				138	72.0	109.2			
No. 4	245	72.0	200	102			*	*	107	76.8			*	*	93.0	25.2		
No. 5	74.4	98.4	99.0	128			39.0	96.6	64.8	60.0			35.4	1.8	34.2	68.0		
No. 6	*	62.4	107	64.8	74.4		*	30.0	*	*	*		*	32.4	*	*	*	
No. 7	32.4	88.8	76.8	75.6	57.6		*	85.2	10.2	30.0	*		*	3.6	66.6	45.6	*	
No. 8	353	194	118	139	156	151	259	*	*	52.8	96.6	124	94.0	*	*	86.2	59.4	27.0
No. 9	124	334	158	114	92.4	167	*	9.0	75.0	29.4	82.2	*	*	325	83.0	84.6	10.2	*
No. 10	96	120	149	180	161	87.6	*	85.0	45.0	58.2	40.2	58.8	*	35.0	104	121.8	120.8	28.8
平均	146.7	148.1	137.5	114.7	108.2	135.2	96.4	66.5	65.8	51.2	73.0	91.4	97.6	85.4	81.6	71.9	63.5	27.9

図3 第1群の血清中の cholesterol



は10日目 97.6 mg/dl, 20日目 85.4 mg/dl, 30日目 81.6 mg/dl, 40日目 71.9 mg/dl, 50日目 63.5 mg/dl, 60日目 27.9 mg/dl と漸減する。しかし、60日目の値を除きいずれも第3群値よりも高い。

表6および図4に示すように第2群（抗原I注射後抗原II肺内注射群）のウサギ24羽についてみると cholesterol total は10日目 156.4 mg/dl, 20日目 181.4 mg/dl, 30日目 190.7 mg/dl, 40日目 153.4 mg/dl, 50日目 145.8 mg/dl, 60日目 96.0 mg/dl であり、第3群の平均値よりもいずれも高く、60日目に第3群値に等しくなる傾向がみられた。

cholesterol ester については10日目 73.4mg/dl, 20日目 93.2 mg/dl, 30日目 70.4 mg/dl, 40日目 58.3 mg/dl, 50日目 82.8 mg/dl, 60日目 46.5 mg/dl であり, 第3群の平均値 66.75 mg/dl に比べ, 10, 20, 30, 50, 日目の値がわずかに増加している. しかし, cholesterol total の変動に比べて顕著ではない. cholesterol free は

10日目 82.4 mg/dl, 20日目 104.0 mg/dl, 30日目 127.5 mg/dl, 40日目 96.2 mg/dl, 50日目 68.8 mg/dl, 60日目 46.5 mg/dl であり, いずれも第3群平均値よりも高い. また第1群と第2群を比較すると表7, 図3, 図4に示すごとく, 第2群の cholesterol total の値は非常に高く, とくに cholesterol free の増加が多いようである.

表 6 第2群の血清中の cholesterol

	cholesterol total mg/dl						cholesterol ester mg/dl						cholesterol free mg/dl						
	10日	20日	30日	40日	50日	60日	10日	20日	30日	40日	50日	60日	10日	20日	30日	40日	50日	60日	
No. 1	171	261					123	166					48	95					
No. 2	182	247					86	110					96	137					
No. 3	148	152					60	77					88	75					
No. 4	202	247					98	98					104	149					
No. 5	114	245	300				45	109	107				69	136	193				
No. 6	161	144	168				73	71	80				88	73	88				
No. 7	80	152	333				28	*	80				52	*	253				
No. 8	102	83	104				40	65	47				62	18	57				
No. 9	117	82	179				83	57	61				34	25	118				
No. 10	281	391	*				134	252	*				147	139	*				
No. 11	*	142	333	123			*	25	78	*			*	117	255	*			
No. 12	135	*	132	202			56	68	45	61			79	*	87	141			
No. 13	176	192	*	*			70	65	*	*			106	127	*	*			
No. 14	*	123	245	173			*	36	199	*			*	87	46	*			
No. 15	*	242	225	107	155		*	31	81	26	131		*	211	144	81	24		
No. 16	73	86	60	101	105		32	*	*	57	*		41	*	*	44	*		
No. 17	176	155	185	192	165		58	101	35	56	97		118	54	150	136	68		
No. 18	116	202	177	199	180		79	87	88	82	90		37	115	89	117	90		
No. 19	143	107	101	88	*		79	*	10	70	*		64	*	91	18	*		
No. 20	180	122	170	116	162		*	*	16	38	107		*	*	154	78	55		
No. 21	163	192	*	*	*	*	88	*	*	*	*	*	75	*	*	*	*	*	
No. 22	83	192	213	115	47	102	59	113	*	23	12	*	24	79	*	92	35	*	
No. 23	384	*	161	216	151	90	102	131	85	85	69	48	282	*	76	131	82	42	
No. 24	109	233	157	209	202	96	75	110	45	85	74	45	34	123	112	124	128	51	
平均	156.4	181.4	190.7	153.4	145.8		96.7	73.4	93.2	70.4	58.3	82.8	46.5	82.4	104.0	127.5	96.2	68.8	46.5

図4 第2群の血清中の cholesterol

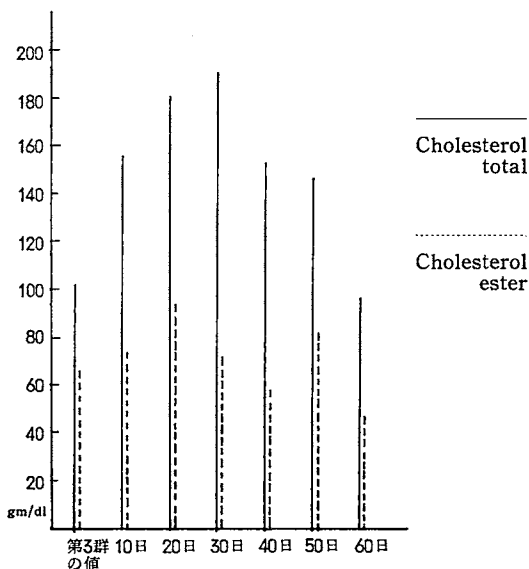


表 7 血清中の cholesterol の第1, 第2群の比較

	経過数	cholesterol total	cholesterol ester	cholesterol free
健康ウサギ群		102.54 mg/dl	66.57 mg/dl	35.97 mg/dl
第 1 群	10日	146.7	96.4	97.6
	20日	148.1	66.5	85.4
	30日	137.5	65.8	81.6
	40日	114.7	51.2	71.9
	50日	108.2	73.0	63.5
	60日	135.2	91.4	27.9
第 2 群	10日	156.4	73.4	82.4
	20日	181.4	93.2	104.0
	30日	190.7	70.4	127.5
	40日	153.4	58.3	96.2
	50日	145.8	82.8	68.8
	60日	96.0	46.5	46.5

〔II〕 肺ならびに肝中の cholesterol total および cholesterol ester の消長

表3の方法により得た肺ならびに肝の抽出液より定量を行った。表8および図5に示すように肺中の cholesterol をみると第3群において cholesterol total は 12.16 mg/gm であり、

cholesterol ester は 8.96 mg/gm であった。また cholesterol free は 3.20 mg/gm である。

第I群の cholesterol total は注射後20日目 13.69 mg/gm, 30日目 13.21 mg/gm, 40日目 12.75 mg/gm, 50日目 8.35 mg/gm, 60日目 8.00 mg/gm であり、第3群の値に比し20日目, 30日目の値はやや増加を示し、40日目の値は第3群値に近づき、50, 60日目の値は低い。第1群の cholesterol ester は20日目 9.85 mg/gm, 30日目 5.82 mg/gm, 40日目 4.85 mg/gm, 50日目

3.40 mg/gm, 60日目 5.40 mg/gm であり, 20日目の値を除いて第3群値より低い. また第1群の cholesterol free は20日目 3.84 mg/gm, 30日目 7.39 mg/gm, 40日目 7.90 mg/gm, 50日目 4.95 mg/gm, 60日目 2.60 mg/gm であり, 60日目の値を除きいずれも第3群値より高い.

第2群の cholesterol total は注射後20日目 5.71 mg/gm, 30日目 7.38 mg/gm, 40日目 8.04 mg/gm, 50日目 15.14 mg/gm, 60日目 8.67 mg/gm であり, 第3群値に比し50日目の値を除いては全般に低いのである.

第2群の cholesterol ester は20日目 4.37 mg/gm, 30日目 3.81 mg/gm, 40日目 3.91 mg/gm,

50日目 9.47 mg/gm, 60日目 6.21 mg/gm であり, 50日目の値を除いて全般に第3群値より減少している. また第2群の cholesterol free は20日目 1.34 mg/gm, 30日目 3.57 mg/gm, 40日目 4.14 mg/gm, 50日目 5.71 mg/gm, 60日目 2.46 mg/gm であり, 20および60日目の値を除いて第3群値より高い. 要するに第2群の肺中 cholesterol total および cholesterol ester は注射後20日目に著明に減少するが以後漸次増加傾向を示し, 第3群値に近づく. 第1群の肺中のそれらは反対に注射後20日目にやや増加し, 以後漸次減少し, 50日目以後第3群値より低い値を示すに至る.

表 8 肺中の cholesterol

群	経過日数	cholesterol total	cholesterol ester	cholesterol free
健康ウサギ群		12.16 mg/gm	8.96 mg/gm	3.20 mg/gm
第 1 群	20日	13.69	9.85	3.84
	30日	13.21	5.85	7.39
	40日	12.75	4.85	7.90
	50日	8.35	3.40	4.95
	60日	8.00	5.40	2.60
第 2 群	20日	5.71	4.37	1.34
	30日	7.38	3.81	3.57
	40日	8.04	3.91	4.14
	50日	15.14	9.47	5.71
	60日	8.67	6.21	2.46

図5 肺中の cholesterol

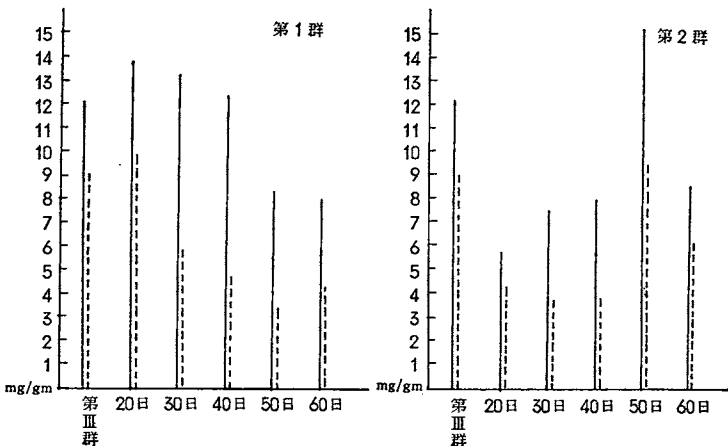
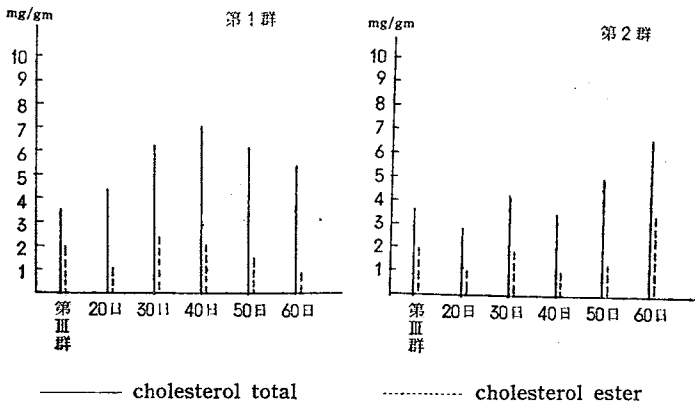


表 9 肝中の cholesterol

群	経過日数	cholesterol total	cholesterol ester	cholesterol free
健康ウサギ群		3.53 mg/gm	1.99 mg/gm	1.54 mg/gm
第 1 群	20日	4.30	1.18	3.12
	30日	6.27	2.39	3.88
	40日	6.99	2.23	4.76
	50日	6.12	1.54	4.58
	60日	5.54	0.78	4.76
第 2 群	20日	2.80	1.05	1.75
	30日	4.19	1.84	2.35
	40日	3.61	0.94	2.67
	50日	4.99	1.42	3.54
	60日	6.73	3.41	3.26

図6 肝中の cholesterol



肝中の cholesterol をみると表9, 図6に示すように cholesterol total は第3群(健康ウサギ群)においては 3.57 mg/gm であるが, 第1群においては20日目 4.30 mg/gm, 30日目 6.27 mg/gm, 40日目 6.99 mg/gm, 50日目 6.12 mg/gm, 60日目 5.54 mg/gm であり, いずれも第3群値より高い値を示した. 第2群においては注射後20日目 2.80 mg/gm, 30日目 4.19 mg/gm, 40日目 3.61 mg/gm, 50日目 4.99 mg/gm, 60日目 6.73 mg/gm であり, 第1群値に比べ, ことに20日目の値が低く, その後次第に増加するが, 60日目に至るまで第1群値に及ばない. 肝中の cholesterol ester は第3群においては 1.99 mg/gm であるが, 第1群においては注射後20日目 1.18 mg/gm, 30日目 2.39 mg/gm, 40日目 2.23

mg/gm, 50日目 1.54 mg/gm, 60日目 0.78 mg/gm であり, 20日目の値が低く, 次いで増加を示し, 50日目, 60日目に至って再び第3群値より低くなる. 第2群においては注射後20日目 1.05 mg/gm, 30日目 1.84 mg/gm, 40日目 0.94 mg/gm, 50日目 1.42 mg/gm, 60日目 3.41 mg/gm であり, 60日目の値を除き, いずれも第3群値より低い. 次に肝中の cholesterol free は第3群において 1.54 mg/gm であるが, 第1群においては注射後20日目 3.12 mg/gm, 30日目 3.88 mg/gm, 40日目 4.76 mg/gm, 50日目 4.58 mg/gm, 60日目 4.76 mg/gm である. 第2群においては注射後20日目 1.75 mg/gm, 30日目 2.35 mg/gm, 40日目 2.67 mg/gm, 50日目 3.54 mg/gm, 60日目 3.26 mg/gm である.

〔Ⅲ〕 病理組織学的所見ならびに組織化学的所見

第1群においては肺および肝の病変は図7および表10のごとく軽微であり, 抗原I注射後20日目を以降肺に軽度の結節性病変を認めるが, 乾酪空洞化は認められなかった. 肝における病変もきわめて軽微であった. これに反し第2群においては肝の病変は軽微であるが, 肺とくに抗原II注射側の肺病変は高度となり, 抗原注射後20日目を以降きわめて浸出性傾向の強い病変が肺に認められ, 乾酪空洞化は注射後20日目より著

明であった. 肝病変は小円形細胞浸潤が軽度に見られる程度で, 第1群との差異はほとんど認められなかった.

cholesterolの組織化学的検索によると図8, 表11, 写真1, 2に示すように第1群においては注射後50日, 60日目に肺病巣にわずかに証明され, 肝にはほとんど証明されなかった. 第2群においては肺病変の高度となる20日目を以降に証明されたが脂肪一般証明で得られる成績ほど著明ではなかった. また第2群肝病巣には抗原注射後40日目を以降にわずかに認められた.

図7の1 肺の病理組織学的所見 病変度

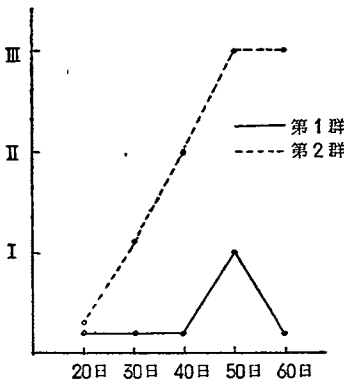


図7の2 肺の病理組織学的所見 病変度

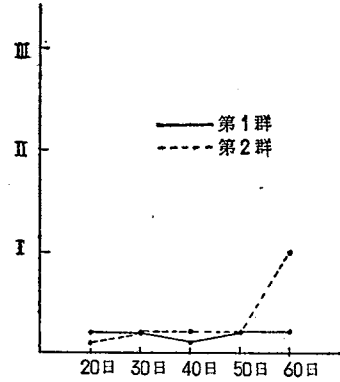


表10の1 肺の病理組織学的所見

病巣		実験群別および経過日数		第1群					第2群				
		第3群	20日	30日	40日	50日	60日	20日	30日	40日	50日	60日	
全般的な所見	病変度	-	÷	÷	÷	+	~÷	÷	+	++	+++	++	
	病巣の拡がり	-	÷	÷	÷	-	-	~÷	~÷	÷	+	+	
	血管周囲 気管支周囲 肺胞	-	÷	÷	+	+	+	+	+	++	++	++	
結核結節	結節数	-	÷	÷	÷	+	~÷	~÷	+	++	+++	+++	
	小円形細胞	-	÷	+	÷	÷	÷	+	+	+	++	++	
	類上皮細胞	-	+	+	++	+	÷	+	+	++	++	+	
	類上皮細胞変性	-	-	-	-	-	-	-	-	÷	÷	÷	
	線維芽細胞	-	-	-	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	
	L氏巨細胞	-	-	-	-	-	-	~÷	~÷	÷	÷	-	
	乾酪変性	-	-	-	-	-	-	÷	++	++	÷	÷	
	空洞形成	-	-	-	-	-	-	÷	÷	÷	+	÷	
	毛細管新生	-	-	-	-	-	-	-	~÷	~÷	÷	-	
白血球	-	-	-	-	-	-	-	÷	÷	÷	-		

表10の2 肝の病理組織学的所見

病 巣		実験群別および 経過日数	第3 群	第 1 群					第 2 群					
				20日	30日	40日	50日	60日	20日	30日	40日	50日	60日	
病 変 度			—	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	+
全般的 な所見	病巣の 拡がり	G 氏 鞘	—	÷	÷	÷	+	+	—	÷	÷	÷	+	+
		外 層	—	÷	÷	÷	÷	—	÷	÷	÷	÷	+	+
		中 層	—	÷	÷	÷	—	—	—	÷	÷	÷	—	+
		内 層	—	÷	÷	÷	—	—	—	÷	÷	÷	—	+
結核結節	融 合 傾 向	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	赤 血 球	—	÷	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	線 維 芽 細 胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	類 上 皮 細 胞	—	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	+	
	類 上 皮 細 胞 変 性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	L 氏 巨 細 胞	—	—	÷	÷	—	—	—	—	—	—	—	÷	
	乾 酪 変 性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	小 円 形 細 胞	—	÷	÷	÷	+	+	÷	÷	÷	+	+	+	
白 血 球	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

— 変化なし, ÷~÷ きわめて軽度, + 軽度, ++ 中等度, +++ 高度

図8の1 肺の組織化学的検索
による cholesterol

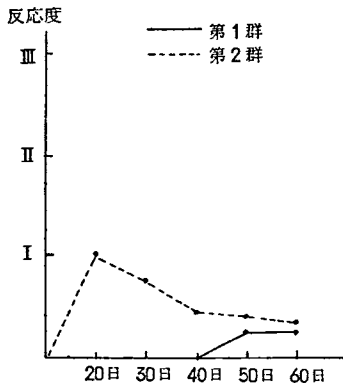
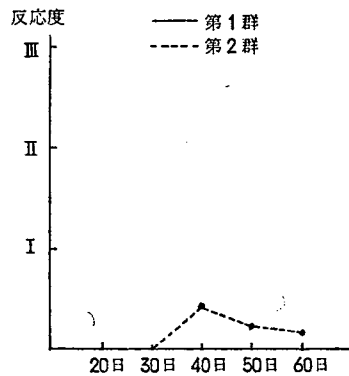


図8の2 肝の組織化学的検索
による cholesterol



IV 考 案

本実験は山村氏法²⁰⁾により抗原感作ならびに抗原感作後ウシ型結核生菌を肺内に注射し、その後の感作経過ならびに病巣形成過程における血清ならびに肺、肝中の cholesterol の消長を検索し、一部肺、肝組織の脂質を組織化学的、病理組織学的に検索したものである。

血清中の cholesterol の検索のため10日目ごとに 5.0 ml の採血を行ったが、採血による影

響について、野田²⁾は週1回 5.0 ml の採血では体重の変動は著しくなく cholesterol total は漸減的傾向を示すが、その程度は軽く有意の差を示さないと述べ、西村等も1回 3.0 ml ないし 5.0 ml の採血ではほとんど影響は認められないとしている。本実験の第1群ならびに第2群において血清中の cholesterol total は注射後20日ないし30日目まで第3群値よりも高値を示

表 11 組織化学的検索による cholesterol

実験群別および 明証部位			第3 群	第 1 群					第 2 群				
				20日	30日	40日	50日	60日	20日	30日	40日	50日	60日
肺	血管	周血管	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		周血管	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	気管支	周内容	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		上皮細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		気管支壁	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		軟骨	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	肺胞	内容	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	結核	小円形細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		類上皮細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		L氏巨細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		乾酪変性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
毛細血管新生		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
類上皮細胞変性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
肝	実質	内層	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		中外層	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		外層	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	G氏鞘	胆管	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		静脈	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	結核	細胞浸潤	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		小円形細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		類上皮細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		L氏巨細胞	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		乾酪変性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
線維増生	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

し、以後漸減的推移を示したが、60日目まででは第3群値より低くならない。血清中 cholesterol ester も cholesterol total と同様の変化を示すが、その値は第1、第2両群において低い値を示した。従って血清中 cholesterol total の高値は主として cholesterol free の増加によるものであることが知られるのである。野田によると脂質を肺内に注入した場合血清の cholesterol total は注入後1週は増加するが2ないし3週後実験前値の約35%に減少し、以後急速に実験前値に回復する傾向を示すという。古豊⁹⁾は結核菌感染とともに次第に血清中の cholesterol total が増加することを認めている。

本実験の第1、第2群においては、血清中の cholesterol total は抗原注射後著明な増加を示し、50日目まで第3群値より低値を示すことはなかった。抗原の全身的あるいは局所的作用により血清中の cholesterol total を増加せしめたものと考えられる。また著者の実験においては第2群の値が第1群の値に比し著明に高値を示しているが、これは局所病巣が拡大し乾酪化あるいは空洞形成の時に一致している。山村は抗原Ⅱ肺内注入後約3週で空洞を形成すると述べ、影山⁹⁾によると肺空洞発生にはまず強い小肺炎巣が局所に生じ、さらに広範な肺炎に進展して壊死巣を形成し、実験的肺結核症の壊死巣

の形成拡大はすみやかであると考えられている。また由本⁹⁾はウサギ肺における実験結核初期の病変の形成について述べているが、抗原の肺内注入によるアレルギー反応としてまず好中球のおびただしい反応があり、膿瘍を形成し、この部の組織は壊死に陥り肺空洞形成の原基となるとしている。

Eicherberger and Mc Cluskey¹⁵⁾ は血清中の cholesterol と免疫との間に相関を肯定しているが、hypercholesterolemia の継続は結核菌に対する抵抗ないし免疫を意味し、一方、hypercholesterolemia の減退および hypocholesterolemia は抵抗ないし免疫の低下を意味すると考えている。この際血清中の cholesterol が⁶⁾直接抗結核菌作用を有するというのではなく、病巣の拡大あるいは慢性化、あるいは免疫形成と関係すると考えるのが妥当である。

肺内 cholesterol は第1群において注射後20日目に第3群値より増加し最高値を示し、以後漸次減少し、50日目には第3群値より低い値を示した。第2群においては注射後20日目に最低値を示して第3群値より低く、以後漸次増加を示した。すなわち抗原I感作後の肺内においては当初 cholesterol が増加し、抗原II注射後の肺内においては減少をきたすことになる。この事実は肺内に結核病巣の形成される時、とくに著明なる乾酪化あるいは空洞形成の時に肺内 cholesterol は減少し、病巣の慢性化あるいは免疫形成をきたすに従い、徐々に cholesterol が増加することを意味し、結核アレルギーの状態の変化と肺内に含有せられている cholesterol の変化とは密接な相関関係にあるといえるのである。第1群において肺内 cholesterol total は注射後20, 30, 40日目のものが第3群値より高く、50, 60日目の値はやや減少するが、肺内 cholesterol ester は注射後20日目のものが第3群値よりもやや高く、30, 40, 50, 60日目の値は減少する。従って肺内 cholesterol total の値もまた cholesterol free の増加によってさきえられていることになる。第2群においては肺内 cholesterol total は注射後20, 30, 40日目に漸次増加傾向を示すが、第3群値よりも低くなって

いる。肺内 cholesterol ester は注射後50日目の値を除き、いずれも第3群値より低い。しかし、肺内 cholesterol free は注射後20および60日目の値を除き、いずれも第3群値よりも高値を示している。以上を総合すると肺内の cholesterol の変動は cholesterol free の変動に負うところが大きであって、cholesterol free と結核アレルギーとの間になんらかの関連性を考えることができるのである。Patonode¹⁰⁾ はウサギ肺から acetone 可溶物を抽出し、これが結核菌とくにヒト型菌の発育を阻害することを認め、このものはある種の脂肪酸であると推定した。また Dubos, R. D.¹¹⁾ および Platonov, G.¹²⁾ 等によると高級脂肪酸のあるものは結核菌に対して発育阻害作用を示すが、遊離脂肪酸は最も強い作用を示し、これをエステル化したり、あるいはこれに血清アルブミンを加えると阻害作用は減弱するか、あるいは全然消失する。かつ高級脂肪酸のうち、不飽和脂肪酸が飽和脂肪酸よりも強い阻害作用を示すことが明らかにされている。すなわち、cholesterol free と遊離脂肪酸の間にも関連性がうかがわれる点興味深いところである。

肝内 cholesterol total は第1群においては注射後20日目に第3群値より高値を示し、40日目に最高値となり、その後減少するが、60日目の値は第3群値より低くない。第2群においては20日目の値はやや第3群値よりも低いが、30日目より増加を示し、経過日数に従って徐々に増加する傾向が認められた。しかし、肝内 cholesterol ester は第1, 2群において減少している。また肝内 cholesterol free は第1, 2群において第3群に比し増加していた。佐藤¹³⁾、宮城は結核病巣が混合性浸出性の場合および病巣の拡がりや肺の両側にわたる場合肝の機能障害が多く出現することを認めた。Sarin¹⁴⁾ 等は入院患者100例について一連の肝機能検査を行った結果脂肪変性25例を認めた。また Prinz¹⁵⁾ 等は肺結核患者1,400例について肝生検を行い、19%に病的脂肪化を認めている。肝細胞のびまん性脂肪化42%、中心性脂肪化37%、周辺性脂肪化9%。また望月¹⁷⁾も肺結核患者47例の22.5%

において肝組織の脂肪変性を認めている。著者の実験は実験ウサギ群において健康ウサギ群におけるよりも肝内 cholesterol の増加を実証したわけである。肝内 cholesterol の増加が肝機能障害と関連するか否かは別として著者の実験においては肝内 cholesterol が結核症において増加し、とくに cholesterol free の増加が著明であることが確かめられた。このことは結核症における肝内脂質代謝に cholesterol もまた関連していることを示すものである。以上血清、肺、肝中の cholesterol について検討したが結核症において結核アレルギーの変化とくに病巣の拡大、乾酪化あるいは空洞形成時に血清中の

cholesterol は増加し、肺内 cholesterol が減少した。また免疫形成あるいは抵抗力の増大、病巣の固定化あるいは治癒傾向を示す時血清 cholesterol が漸減を示した。しかし、第3群値よりは低下しない。一方、肺内 cholesterol が漸増を示していた。この場合 cholesterol free の著明な増加が特徴的であった。このことから結核症において行われる脂質代謝のうち、局所とくに肺内においてなんらかの脂質代謝が行われるとするならば cholesterol もそれに密接に関連するものと考えられ、また結核アレルギーと cholesterol とくに cholesterol free との間の密接な相関も考えられるのである。

V 結 論

ウサギ41羽を使用し、山村氏法により実験的肺結核症を作成し、その血清ならびに肺、肝の cholesterol の消長を検索し、一部病巣を病理組織学のおよび組織化学的に検索した。

1. 血清中の cholesterol は抗原感作群ならびに抗原感作後ウシ型結核生菌肺内注射群において健康ウサギ群におけるよりも著明な増加を示し、経過に従い減少し、健康ウサギ群値に近づく。血清中の cholesterol ester は cholesterol total と大体同様の推移をたどる。血清中の cholesterol free の増加は著明であった。

2. 肺内の cholesterol は抗原感作群において、当初、健康ウサギ群におけるよりも著明な高値を示したが、その後漸減的傾向を示した。抗原感作後ウシ型結核生菌肺内注射群においては、当初、著明な減少をきたし、健康ウサギ群値よりも低値を示すが、経過に従い徐々に漸増的に推移する。肺内 cholesterol free は両群において健康ウサギ群に比べ著明に増加してい

る。

3. 肝内 cholesterol は抗原感作群においては健康ウサギ群におけるよりも当初から増加するが、感作後40日目に最高値を示し、以後漸減的に推移する。肝内 cholesterol は抗原感作後ウシ型結核生菌肺内注射群において、当初、健康ウサギ群値より低値を示すが、その後漸増的傾向を示し、注射後30日目に健康ウサギ群値よりも高値となる。肝内 cholesterol free は両群において増加し、肝内 cholesterol ester は著明に減少する。

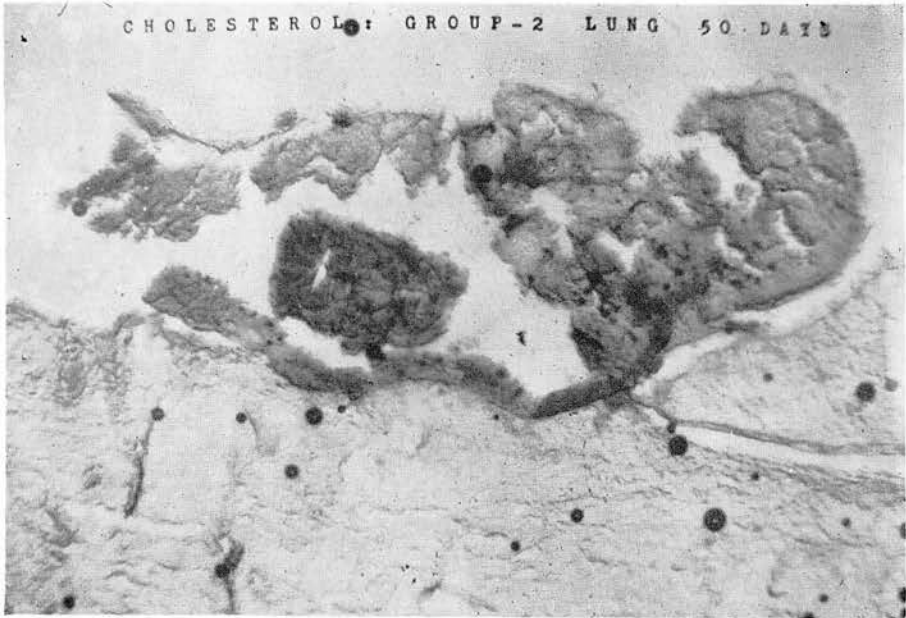
4. 組織化学的検索によって抗原感作群においては cholesterol は肝でほとんど証明されず、肺内にわずかに認められた。抗原感作後ウシ型結核生菌肺内注射群においては肺内に高度の結核病変を認める時 cholesterol はわずかに証明される程度であった。またこの場合肝病巣にもわずかに証明される程度であった。

参 考 文 献

- 1) 斎藤正行：光電比色計による臨床化学検査，南山堂，1953。
- 2) 野田弘雄：BCG 死菌による実験空洞に関する研究（空洞生成過程における血清ならびに肺病巣組織脂質量の消長について），日大医誌，19，1146，1960。
- 3) 松田勝一：医学実験用動物学，日本医書出版 K.K.，1950。
- 4) 影山圭三：空洞の病理学，結核研究の進歩，25，9，1959。
- 5) 山村雄一，他：結核症と脂質代謝，最新医学，14，2067，1959。

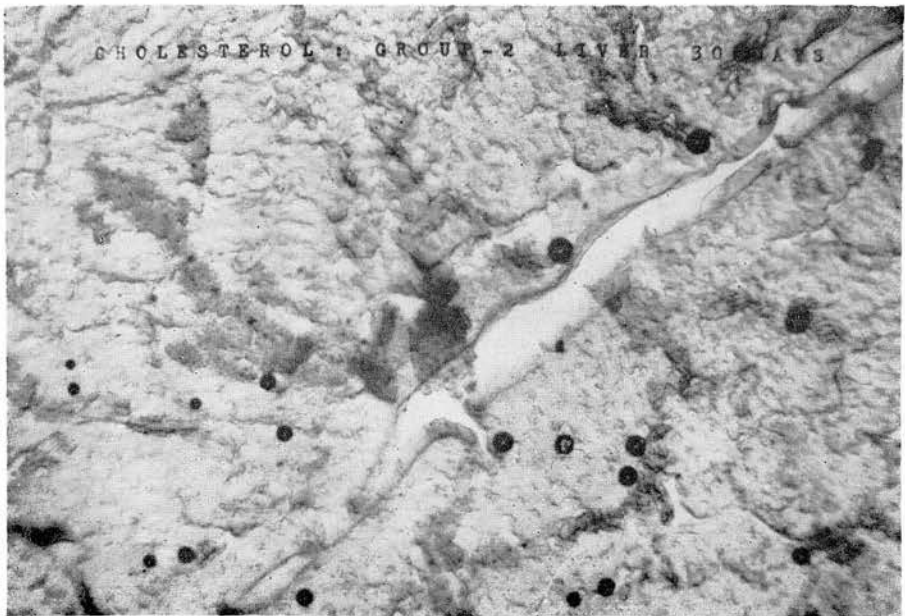
- 6) 田中久勝：脂肪血症を有する動物体液の結核抵抗性に関する研究，京大結研紀要，8，567，1959.
- 7) 由本伸：肺における結核病変の形成とアレルギー，(1) ウサギ肺における実験結核初期の病変の形成，アレルギー，7，517，1959.
- 8) 佐藤哲郎：肺結核における肝臓機能に関する臨床的研究，千葉医誌，5，1443，1959.
- 9) 古豊輝彦：肺結核症における血清中蛋白結合コレステロールに関する研究，長崎医誌，11，1819，1959.
- 10) Patonode, R. A. : Tissue fatty acids and their possible relationship to the natural resistance of rabbits to infection with Human-type tubercle bacilli, Am. Rev. Tbc., 69, 710, 1954.
- 11) Dubos, R. J. : The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth, J. Exp. Med., 85, 9, 1954.
- 12) Platonov, G. : The influence of unsaturated fatty acids on the virulence of tubercle bacilli, Am. Rev. Tbc., 21, 362, 1930.
- 13) Sarin, L. R. et al. : Hepatic derangement in plumonary tuberculosis, Am. Rev. Tbc., 76, 410, 1957.
- 14) Prinz, F. et al. : Zur histologisch nachweisbarenen Leberverfettung bei Tuberkulose, Dtsch. Med. Wschr., 83, 914, 1958.
- 15) Eichelberger, L., & McClusky, K. L. : Plasma proteins, cholesterol and corpuscle volum, Archives of internal medicine, 40, 831, 1927.
- 16) 吉田 禎：BCG 死菌による実験空洞に関する研究，日大医誌，18，2591，1959.
- 17) 望月 泉：重症肺結核における肝臓機能と肝生検所見に関する研究，名古屋医誌，82，498，1960.
- 18) 堀沢真澄：結核肺病巣の脂質に関する研究，日本胸部外科学会雑誌，6，38，1958.
- 19) 石坂清六：核結病巣の脂質に関する病理組織学的研究，慶応医学誌，36，1089，1959.
- 20) 山村雄一：空洞形成の生化学，核結研究の進歩，25，1959.
- 21) 柴田英俊：磷脂質の結核発症促進に関する研究，久留米医誌，22，3622，1959.
- 22) 西村泰一：肺侵襲の血液脂質像に及ぼす影響に関する実験的研究：京都府誌，62，629，1957.

写真 1 : 第 2 群, 抗原注射後50日の肺 (×100)



乾酪巣の中心部に Cholesterol の存在が証明された。

写真 2 : 第 2 群, 抗原注射後30日の肝 (×100)



肝細胞の一部に Cholesterol の存在が証明された。