

結核化学療法の基礎的研究

第 5 2 報

o-Aminophenol の生体内分布に関する組織化学的研究

(其の 3) 経口投与後の結核病巣内分布に就て

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任: 柿下正道教授)

今 市 邦 太 郎

(受付: 昭和29年11月20日)

Kunitaro IMAICHI : FUNDAMENTAL STUDIES IN CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS PART 52.

Histochemical Studies on the Distribution of o-Aminophenol in Organism : On the Distribution of o-Aminophenol in Tuberculous Region after Oral Administration.

*Department of Bacteriology and Immunology, Research
Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.*

(Director : Prof. Masamichi KAKISHITA)

(Received for publication : Nov. 20, 1954.)

緒 言

第2報¹⁾に於て o-Aminophenol (OM) の健康海猿に於ける臓器内分布及びその時間的経過に関する成績を発表したが、今回実験的結核海

猿に就て同様の組織化学的検索方法を行い、結核病巣に於ける OM の分布状態を観察せる処、若干有意の知見を得たので茲に報告する。

実 験 方 法

1) 被検動物として成熟健康海猿 (体重 400g を標準) を用いた。

2) 結核菌接種は10%血清加 Kirchner 培地に4週間培養せる人型結核菌 H₂ 株を生理的食塩水 1cc 中に10mg の割合で浮遊せしめ、その 0.1cc 宛を左大腿皮下に注射した。菌接種後5~6週に於て小切開による試験的開腹を行い、肝臓及び脾臓に多数の小結節を認めたものを以後の実験に供した。

3) OM 投与は体重 100g に付き 150mg を内服せしめ、投与後夫々 2, 5, 12, 24 及び48時間に撲殺し、

肝、脾及び肺を採取した。

4) 組織化学的操作は第2報¹⁾に於けると同様に行つた。又対照として OM 非投与の結核感染海猿に就て同様の操作を行つた。

5) 血液及び臓器内 OM の定量は、2,6-Dibromop-aminophenol を用いる Indophenol 反応を適用し、光電比色計によつて比色した。その操作に関しては寺²⁾及び毛笠³⁾の論文を参照されたい。

6) 組織化学標本と並行して法の如く「ホルマリン固定による H.E. 染色標本を作製し、併せ観察した。

実 験 成 績

I. 結核感染海猿の解剖所見

病巣は主として肝、脾及び肺に見られ、その

中、脾の病変が最も著しく、次で肝、肺の順であつた。結核結節は砂粒大乃至粟粒大のものが

多数散在し、結節の隔合傾向は殆ど認められなかつた。菌接種部位の所属リンパ腺は多くの場合豌豆大に腫脹し、一部は膿瘍を形成している。他の臓器には顕著な病変を認めなかつた。

II. 対照 (OM 非投与) 結核海猿に於ける組織化学的所見

結核結節は肝臓に於ては「グリソン氏鞘に、脾臓では多数の「リンパ臈胞の中心部に、又肺臓に於ては気管支、血管の周囲を始め広く肺野に散布して認められ、類上皮細胞、小円形細胞の浸潤を主とする所謂肉芽性増殖性結節の形をとり、大なるものはその中心部に乾酪巣を含んだものもある。銀反応標本では結節周辺の細胞層に僅少の微細銀顆粒が散布し、又類上皮細胞の一部は淡く褐染されると共に稍々顕著な微細銀顆粒の集簇を含んでいる。乾酪巣には殆ど銀顆粒分布を見ない。一般に結節に現われる銀顆粒の量は甚だ不規則であつて、同一臓器に於ても個々の結節の差異が著しい。

III. OM 投与結核海猿に於ける組織化学的所見

結核結節の性状は上述せるものと同様である。

投与後2時間。一般組織では此の時間に於て最も著しい銀顆粒分布を認めるが、結核結節に現われる銀顆粒は比較的少く、特に分布の多い肝小葉、脾洞、各臓器の血管等に比較すれば明瞭な懸隔が見られる。従つて此の時期に於ては血液及び臓器内 OM の定量値は甚だ高い値を示すが、結節内に同様の高い濃度は期待し得ないものであろう。個々の結節に就て見れば、正常組織に近接した周辺部には比較的多く、細胞内にも少量の銀顆粒が点在しているが、特に細胞間隙に顕著で微細銀顆粒が連続し、網状の模様を形作る。一般に結節中心部には少く、殊に乾酪巣では殆ど銀顆粒分布を見ない。結節は大なる程中心部の銀顆粒分布の少い傾向が見られ、人体に於ける巨大病巣内への OM の滲透

は著しく制約されるものと考えられる。最も銀顆粒分布の著しいのは類上皮細胞であつて、その原形質が褐染すると共に稍々多量の銀顆粒集塊を含んだものが散見される。然し乍ら結節に於ける銀顆粒分布は均等でなく、隣接した結節でも著しい差異が見られる。

投与後5時間。臓器全体として2時間値より若干減少している。結節に於ける銀顆粒分布は2時間値に類似した状態であるが、結節周辺部に於て2時間に多く見られた細胞間隙に分布する銀顆粒は減少するに比し、細胞内に攝取されたものは若干増加している。又一般に結節中心部にも能く分布し、乾酪巣にも少量乍ら銀顆粒の分布した個所が散見される。乾酪巣に見られる銀顆粒は極めて微細なもので全体に略々均等に散布している。之等の所見より見るに、結節内への OM の滲透は一般組織に比してかなり遅延し、特に到達困難な中心部の乾酪巣へは周辺部より緩慢な経過で滲透して行くものと考えられる。投与後5時間以後に於ても結節内で最も銀顆粒分布の著しいのは類上皮細胞である。

投与後12時間。一般組織に於ける銀顆粒分布は既に著しく減少し、対照より僅かに多に過ぎない状態となるが、結節内の銀顆粒は比較的能く保存され、2～5時間値に比較すれば減少しているが、多くの結節では尙対照と明瞭に識別し得る程度の銀顆粒分布を認める。分布量は個々の結節によつて差異が大きく、対照と同程度のものも少くないが、2～5時間値に近い分布量を示すものも散見される。

投与後24時間以後に於ては一般組織は対照と差異を認めず、又結節は時に稍々顕著な銀顆粒分布を示すものを見るが、全体として有意の差ありとはなし難い。

IV. 血液及び臓器内 OM の定量

撲殺直前に心臓より採取せる血液より分離した血清及び臓器の Buthanol 抽出液に就て測定した値は次表の如くである。

Table I. Distribution of silver granules in tubercular foci and various tissues.

Parts observed	Times examined	Before administration	Hours after administration				
			2 h	5 h	12 h	24 h	48 h
Peripheral zone of tubercular focus		—	—~+	—~+	—~÷	—	—
Central zone of tubercular focus		—	—~—	—~÷	—~—	—	—
Lobule of liver		—	##	+~++	÷	—	—
Glisson's capsule		—	—~+	—~÷	—	—	—
Alveolus		—	+	÷	—	—	—
Bronchus		—	÷	—	—	—	—
Venous sinus of spleen		—	++	÷~+	÷	—	—
Lymphatic node		—	+~++	—~÷	—	—	—

Table II. o-Aminophenol concentration in serum, liver, lung, spleen and kidney.

Hours after administration	Materials examined				
	Serum	Liver	Lung	Spleen	Kidney
2 h	350 γ /cc	420 γ /cc	380 γ /cc	310 γ /cc	380 γ /cc
5 h	240	310	260	270	280
12 h	30	60	40	50	70
24 h	—	—	—	—	—

考 按 並 に 総 括

結核病巣に於ける組織化学的検索方法としての銀反応所見に関しては、Tonutti 等の Vitamin C に就ての報告⁴⁾があるが、OM 乃至近似物質に関連ある報告は見ない。対照の無処置海猿の結核結節に於て、少量且つ不規則乍ら銀顆粒分布が認められるのは Vitamin C 等種々の還元性物質が比較的多量に存在する事によると考えられる。従つて結核病巣に対し、組織化学的検索方法として銀反応を適用する事は好ましい事ではないが、OM の大量投与時に於ては、対照に比較して銀顆粒分布が量的並に部位的に著明な増加を示し、且つ夫れが時間的に追究し得るものであつて、OM 分布の概略を察知する手段として支障のないものと考えている。

標本所見を総括して見るに、一般に結核病巣の OM 分布量は比較的少量である。従つて血液或は臓器抽出液と同様な OM 濃度は結節内

では期待し得ないものであつて、実際に有効に作用する OM の濃度は之等の値より相当に低いものであろう。又人体に於ける巨大病巣の内部へは殊に OM の到達が困難なものと考えられ、此の点より病巣への直接的な使用が好ましく、手術時の使用、腸結核の一部に於ける内服或は気管支結核に対する吸入療法の場合に比較的好結果を得た症例の多い事が能く諒解される。5 時間及び 12 時間の標本所見によれば一般組織が既に著しく減少した時期に於ても結節内殊に類上皮細胞に分布する OM は比較的能く保持される事が示されて居り、結核結節に於ける OM の攝取は一般組織に比してその量が少く且つ緩慢であるが、一旦攝取されたものは比較的長時間消失しないものと考えられる。尙臓器内 OM 濃度を比色定量したが、その値は臓器全体の銀顆粒分布量と能く一致している。

結 論

人型結核菌 H_2 株接種後約5週の結核海狸に大量の *o*-Aminophenol を内服せしめ、その結核結節内に於ける分布状態を銀反応によつて追究せる處、以下の結論を得た。

即ち結核結節は無処置の状態に於ても若干の銀顆粒を現わす為、銀反応によつて精確な *o*-Aminophenol 分布を判定する事は不可能であり、概略の傾向を察知し得るに過ぎない。

本実験の標本所見によれば、一般に結節内の

o-Aminophenol 分布量は一般組織に比して少く、特に大なる結節の中心部に於ては、血液や臓器の *o*-Aminophenol 定量値と同様な高濃度の分布は期待し得ないものである。又結節内への *o*-Aminophenol の滲透は一般組織に比較して緩慢であるが、一旦結節内に攝取された *o*-Aminophenol は比較的長時間保持される傾向を示している。

文 献

- 1) 今市邦太郎：(印刷中) 2) 寺治夫：
金大結研年報，9 (下)，153，1951. 3) 毛
笠昇：(印刷中) 4) Tonitti, E. und

Wallraff, J. : Klin. Wschr., 17 (24), 855, 1938.

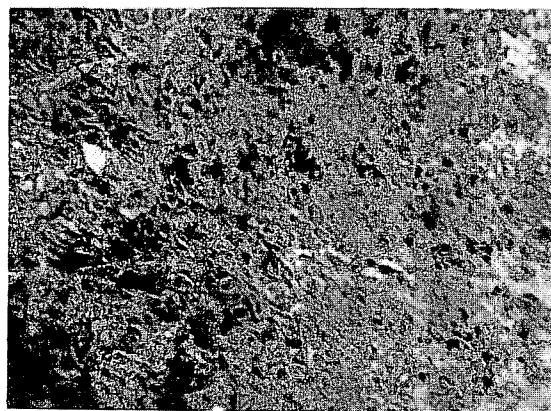
Summary

The deposition of *o*-aminophenol at tuberculous region in experimental tuberculosis guinea pigs after oral administration was examined by the histochemical method primary reported and the following results were obtained:

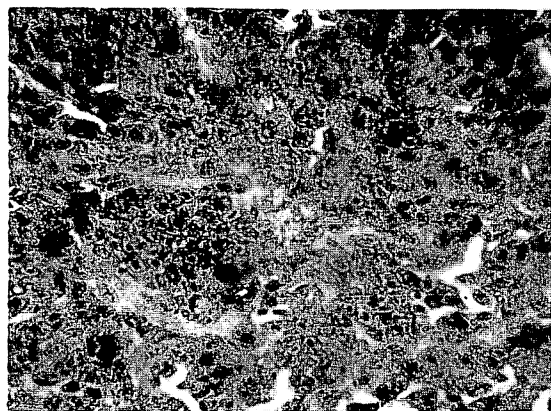
1) Deposition of *o*-aminophenol in tuberculous region was observed little, being compared with that in healthy tissues.

2) *o*-Aminophenol was found to permeate slowly into the central part of tuberculous lesions, especially into the large tuberculous tubercle and caseous region, and the permeated *o*-aminophenol seemed to be held for comparatively long duration.

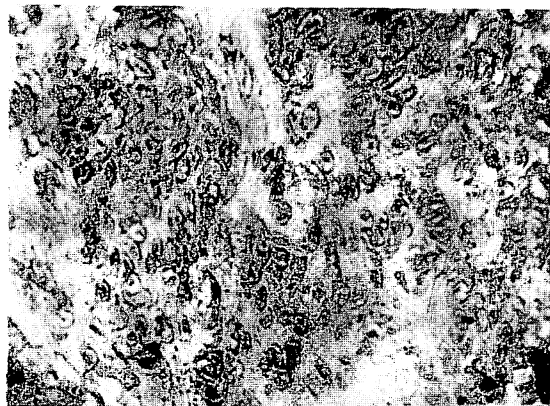
o-Aminophenol の生体内分布に関する組織化学的研究 (その3)



第 1 図 脾臓 投与後 2 時間



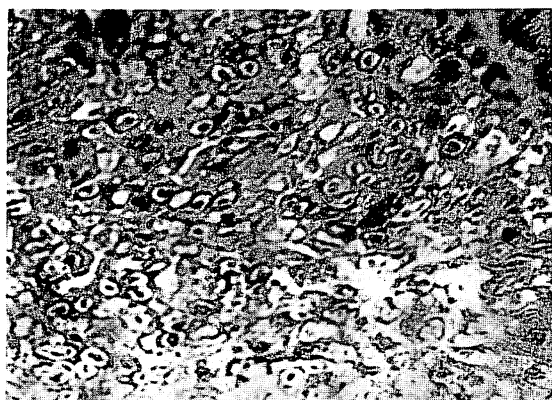
第 2 図 脾臓 投与後 5 時間



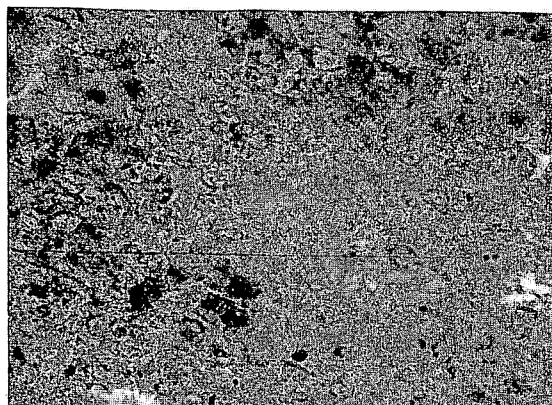
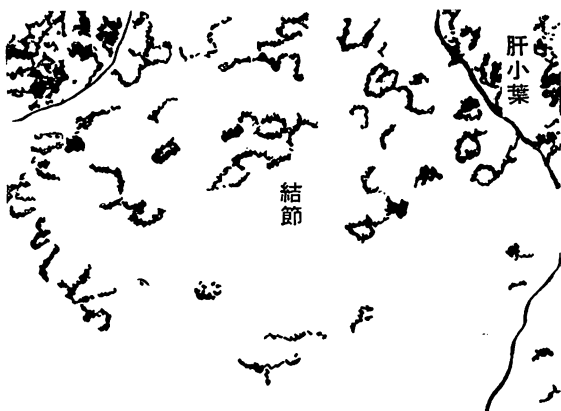
第 3 図 脾臓 投与後 12 時間



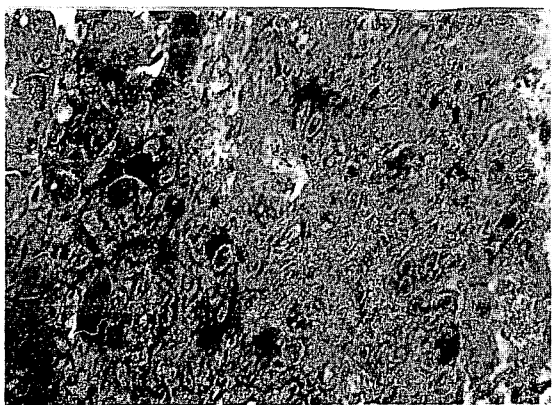
o-Aminophenol の生体内分布に関する組織化学的研究 (その3)



第4図 肝臓 投与後2時間



第5図 肝臓 投与後5時間



第6図 肝臓 投与後12時間

