

5) 滑平筋繊維の如く機能的に高度に分化した細胞が遊走細胞に化生するといふ事は他に例を見ない事で之が生物學的説明に困難を感じて居たが近代核酸化學の理念を取り入れれば説明にあながち困難でない。即ち光輝細胞の發生が核酸代謝障礙に契機する事は K_FJ 法で明らかに證明されたる所である。核酸

代謝障礙は更に酵素を介して蛋白合成の障礙を惹き起し細胞質の還元を來し遂に光輝細胞に移行すると解せられる。

擱筆するに當り終始御親切な御指導御校閲を賜った恩師濱崎教授並びに産婦人科八木教授に深甚の謝意を表す。

主 要 文 献

1) Y. Hamazaki: Virchow Arch. Bd. 295.
2) 濱崎: 癌. 第 31 卷, 第 3 號. 3) 濱崎: 日新醫學. 第 24 年, 第 25 年, 第 28 年. 4) 濱崎, 小西: 日新醫學. 第 25 年. 5) Caspersson, Landström, u. Wohlfart: Zeit. mikr-anat. Forsch. 49: 534, 1941. 6) Brachet: Growth. Sym-

posia. Vol. 1, No. 4, 309, 1947. 7) Hyden, H.: Cold, Sprin Harbor on quantitative Biol. Vol. XII, 104, 1947. 8) Hyden, H.: Symposia of the Sci. for exper. Biol. No. 1. Nucleic. Acid. 152, 1947.

「コレラ」菌による肝、膽囊の病變並に囊胆汁感染の

主 要 経 路 に 就 いて

(「コレラ」病理補遺第 3 編) (戦時病理學的知見 其の 5)

岡山醫科大學病理學教室 (主任 濱崎教授)

那 須 毅

第 1 章 緒 言

Roger は「コレラ」症が「チフス」性疾患と異なる所は囊胆汁感染がない事であると言つたが、その後「コレラ」菌(以下「コ」菌と略記する)は胆汁に對して強い親和性を持つてゐることが判り、Greig 等は「コレラ」に際して胆汁感染を起し、「チフス」性疾患と同様な菌排泄者を生じて、それが疫學的にも重要な意味を持つてゐると唱導して漸次注目を惹くようになつた。然し私は「コ」菌の胆汁に對する親和性は「コレラ」症の本態に關聯する問題であると思う。従つて「コ」菌の囊胆汁感染の機轉は「コレラ」の場合に、單に疫學的に意味があるというだけでなく、「コレラ」症の本態を解明する鍵であるといえる。

囊胆汁感染について從來の文献を見ると、

例えば Greig は 271 例中 80 例(30%), Kulescha は St. Petersburg の流行の時に 1908 年度 46% (109 例中), 1909 年度 76% (50 例中)の割合に、M. J. Girode は 28 例中 14 例(50%), Schöbl は 39 例中 17 例(43%)の割合に胆汁から培養により「コ」菌を検出している。

今回の剖檢に際して胆汁から「コ」菌を培養し得たのは 36 例中 13 例(36%)である。このような胆汁感染に際しては膽囊及び膽管の病變を惹起する事も報告されており、特に膽囊炎を起すことは Pirogoff (1848) を始めとして次第に報告されるようになつた。然らば囊胆汁感染はどのような経路を通つて起るかという問題については從來 3, 4 の説があるが何れも論據が精を盡しているとは言えない。

即ち1は十二指腸より逆行性に感染するという常識説、2は Greig が言う所の腸間膜リンパ腺を通り、リンパ道を介して感染するという説、3は血行を介して直接膽嚢壁より感染すると言う説等である。

私は昭和18年華北地区の「コレラ」流行に際して得た36剖検例について、肝、膽嚢の組織學的變化を明かにすると共に、細菌學的諸檢索、「スライド・セル・カルチュア」等と並行して組織内菌體染色を行い、菌とそれが惹き起す病變を追求しながら、囊膽汁感染経路の問題を解釋して見ようと思う。

第2章 研究材料及び研究方法

研究材料は第2篇(岡,醫,雜,61年8,9號)で取扱つた「コレラ」屍36例(内疑似症3例)の肝及び膽嚢である。剖検に際して膽汁及び肝、膽嚢の一片を無菌的操作の下に採り、「コ」菌培養をすると共に肝、膽嚢を「フォルマリン」及び「ツエンケル」液で固定して組織檢索に用いた。切片は「パラフィン」切片とし、染色は一般的には「ヘマトキシリン・エオジン」染色、「ワンギーソン」染色、及び鐵反應を行い、必要に応じて凍結切片により脂肪染色を行つた。その他に全標本に「カルボール・チオニン」組織内菌體染色を行つた。染色法は次の方式に従つた。

「カルボール・チオニン」による染色法

(1) 「チオニン」原液

「チオニン」(めるく製)	1.0 gr
50% 酒精	100 cc

60°C以上の重湯煎上で溶解

(2) 染色使用液

「チオニン」原液	10 cc
1%石炭酸水	100 cc

之を染色用「バット」に取る。

(3) 染色法

- (i) 脱「パラフィン」及び水洗(蒸溜水)
- (ii) 「チオニン」染色液中に3時間(42°C保温器中で)
- (iii) 軽く水洗(蒸溜水) 約1分間
- (iv) 脱水、透徹、封入

尚「コ」菌の人血清に對する態度を見るために、「スライド・セル・カルチュア」を行つた。

第3章 肝病變の概括

「コレラ」の際に肝病變は從來餘り認められていなくて、精々脂肪變性の有無等が言われていたが、最近 Eppinger の漿液性炎症像を認める事を強調している人(竹森)もある。それにしても肝病變は著明なものがないというのが通説で、之が囊膽汁感染の問題を論ずる際に、肝よりの下行性感染を否定する理由の一となつていた。然し私の見る所では「コ」菌自身又は菌毒素によると思われる種々な病變が認められ、可成り高度の變化があるものも少くない。

(1) 肝細胞の變性

之には所謂瀰漫腫脹の形で現われるものと小空泡性分離の形をとつて來るものがある。肝細胞核も肥大したものや2核性のものが可成り見られる一方核の濃縮、破壊、融解を呈したものがあり、著しいものでは核の水症性變性が可成りの例數に存在する。肝細胞の變性、更に進んでは壞死が著明になり、特に細葉中心部に強く見られるようなものでは、屢々肝細胞は離開し、個々の肝細胞が壞死に陥つていようようなものが認められる。然し廣く竈狀の壞死を起しているようなものは比較的少い。又脂肪變性も餘り著明ではない。

(2) 星細胞の反應

星細胞の腫脹又は輕度の増殖は大多數例に認められる現象で、程度は種々であるが、中には「コ」菌の崩壊したものと考えられる顆粒狀物を貪食して強く腫脹し、變性更に進んでは壞死に陥つていものさえ認めることが出来る。時とすると間葉性細胞が實質内に、竈狀に恰も結節狀に集合しているのを見ることもある。一般に星細胞の反應は病日多くして死亡した例に強い傾きがある。

(3) 肝毛細血管が擴大して一般的に白血球が多く輕度の實質性肝炎を起していると思われるものや、Disse腔が擴大してその中に漿

液性滲出物を容れ、或は少数の白血球が浸潤して、Eppinger の漿液性炎症の像を呈しているものが若干ある。

(4) 毛細膽管は擴張して明瞭に認められるものが多く、又少数例ではあるが膽栓を有し、或は胆汁色素が毛細膽管周囲に溢出しているのを認める例がある。或は細葉中心部の變性壊死が起り、細胞索の排列が亂れているような所で胆汁色素が溢出し、星細胞がそれを撮っているような像も見られる。

(5) 間質炎

Glisson 氏鞘には種々な程度に主としてリンパ球の浸潤があり、それに少々少数の形質細胞、單球、多形核白血球の浸潤が加わっている。しかも之等の浸潤は小膽管周囲に特に著しい。更に間質から實質の方へ浸潤が波及したと考えられるものもある。尙實質内の壊死竈等に限局性の著明な白血球浸潤が見られることがある。

第4章 膽囊、膽管の病變

胆汁感染があつた場合に膽囊及び膽管に起る病變に關しては、從來の文献に於て最初に壊死性膽囊炎の1例を報告したのは Pirogoff (1848) で、後に同様な例を Netschaeff (1892) が報告している。M. J. Girode は 28 剖檢例中に 1 例、Savtschenko は 30 剖檢例中 2 例、Kulescha は 43 剖檢例中 10% に膽囊炎を認めたと言っている。印度では Greig が膽囊だけを集めて検査した所 271 例中 12 例 (4.4%) に、¹「カルカッタ」醫科大學 19 年間の統計によれば 235 例中 10 例 (4.2%) の割合に膽囊病變を認めたという。

私は 36 剖檢例中肉眼的にも著明な膽囊炎の症狀を認めたものが 3 例、更に組織學的檢索によつて、粘膜の壊死、粘膜下組織の細胞浸潤等を認めたもの 2 例で、計 5 例 (14%) ある。その他に膽管炎を 2 例、膽石の存在を認めたもの 1 例あり、之等と合併し或は單獨に充血、浮腫等を軽度で認めるものがある。膽囊炎は大體壊死性「カタル」性のものであるが、粘膜層は死後變化が非常に早期に現わ

れるため、病變の看過されたものもあるであろう。豊 9 では粘膜下層、筋層の圓形細胞の浸潤が強かつた。何れも浸潤細胞はリンパ球、單球等所謂圓形細胞が大多數で、僅少の多形核白血球を混じていることもある。

今回の例で他の報告よりも少々高率に膽囊病變が認められる事は、肉眼的剖檢所見の項で述べたように、胆汁鬱滯が多數例に認められた事と照合して興味を惹く。

第5章 組織内菌體染色所見

第 2 篇に表示したように 36 剖檢例中各種臓器の培養により、肝 6 例、脾 1 例、腎 2 例に「コ」菌を證明することが出來た事實から見て、「コ」菌が血行に入るものがある事は確實である。それにも拘らず本流行期間に於て、1 集團 364 名について數回に亘り、從つて「コレラ」症の種々な時期に、肘正中靜脈より 3~5 cc を採血し「ペプトン」水増菌後「コ」菌の檢出を試みた所、延檢案件數 832 件の培養成績はすべて陰性に終つた。又從來の文献も流血中よりの「コ」菌の檢出が困難であることを物語っている。

以上の二事實から「コ」菌はたとえ血行に入つても、人血中では速に融解せられるのではないかという考えの下に、一方では正常人血清の「コ」菌に對する態度「をスライド・セル・カルチュア」を用いて檢し、他方では「コ」菌の組織内に於ける状態を菌體染色によつて明かにしようと考えた。「スライド・セル・カルチュア」の所見によると、可成り短時間で菌の融解現象が現われて來て、「コ」菌の種々な崩壊過程が見られる。しかもその崩壊過程は組織内菌體染色によつて認められる菌の形態とよく一致している。即ち組織内では定型的な「コンマ」狀の「ヴィブリオ」を認めるだけでなく、それが崩壊してゆく過程即ち短桿狀、少々細い桿狀、双球菌狀、球菌狀、塵埃狀、大小の顆粒等が見られる。表示した組織内菌體染色の結果も、この意味で既に崩壊し、或は細菌學的に「コ」菌としての性状を失つているものを多數含んでいるであろう。更にたとえ

忠實に「スライド・セル・カルチュア」の所見と、照合しながら組織内の菌又はその崩壊過程を追求しても、或は又形態上明かに他の腸内菌と認められるものを慎重に除外したとしても、尙斷定的に「コ」菌又はその崩壊過程であることを決定するのは實際上困難なものがあることを認めざるを得ない。

しかしこの點を念頭において考察しても、肝内菌體染色の所見によると、血行中に「コ」菌か入るものが可成り存在する事も又認めない譯にはゆかない。特に例えば地 20 號のように、肝内で菌が増殖し、それによつて限局性壊死竈を形成しているような例を見るとき、「コ」菌は血行に入ると一般には可成速に融解されるが、その中で生存しているものが各種臓器に達し、個體或は菌毒力等の條件、例えば肝のように胆汁成分等があるような所では臓器内に於て増殖し、培養によつて検出せられるものと解せられる。

實質臓器中肝に最も高率に「コ」菌が検出された理由は病理組織學的及び細菌學的所見を綜合して次のように考えられる。(1) 胆汁成分は「コ」菌の發育増殖を促進させること、(2) 「コ」菌が腸壁を通過して血行に入る時、肝がその第 1 關門であること、(3) 多數の星細胞により「コ」菌を貪食し、抑留すること、(4) 菌毒素により肝細胞の變性壊死が起り、肝細胞は離間して胆汁が血管、リンパ管内に溢出し、胆汁に強い親和性を有する「コ」菌はそこに於て増殖するものさへあること、(5) 「スライド・セル・カルチュア」の成績から見ても「コ」菌は正常人血中で融解せられるために、他の臓器には達し難く、又達したとしても其所で生存し難いこと等である。

第 9 章 囊胆汁感染の經路について

「コ」菌が囊胆汁を感染する經路については前述のように大體 3 説がある。それぞれの説の論據とする所を擧げて見よう。

第 1 に十二指腸より逆行性に感染するという理由は次のようである。

(1) 胆汁感染が高率に認められるに拘ら

ず、「コ」菌の菌血期の存在が殆ど證明されないこと。

(2) 血行性に直接に膽囊壁を通過して感染するものとしては膽囊、膽管の病變を起す率が少なすぎる事。

(3) 又肝より下行性に感染するものとしては、膽囊、膽道が著明な病變を起している場合にも肝病變は僅少で、もしあつたとしても菌毒素による變化に過ぎない。

(4) 一般に「コレラ」症の急襲期には小腸上部に「コ」菌が純培養の状態に存在するのみならず、胃内にも證明されるような點から考えて、運動の活潑な「コ」菌が逆行して膽囊に達すると考えられる。

第 2 の血行感染説の論據は次のようである。

(1) 剖檢に際して消化管以外の諸種實質臓器から「コ」菌を證明することが出来たこと、例えば Greig は 9 例に於て種々な臓器から菌を證明し、Kulescha も肝に壊死竈を發見して、そこに「コレラ」菌を證明し得たこと。

(2) 患者尿中に「コ」菌を證明することがある。例えば Sewastjanoff は 5 例に、Greig は 55 例中 8 例に尿から菌を検出することが出来たという。従つて流血中に「コ」菌を證明し得ることは少くとも、以上の事實から「コ」菌の血行に入るものがある事は確であり、胆汁感染も血行を介して行われるものとする。

第 3 の Greig の言う經リンパ道感染は彼が腸間膜リンパ腺から 5 例に於て「コ」菌を検出し得た事に根據を置くもので、菌血期に遭遇することが少いことと照合して、彼は血行を介しての感染よりも寧ろリンパ道を介しての感染がより重要な役割をしていると言つてゐる。私はもとより之等の中の一つの經路によつてのみ胆汁感染が行われるものとは思われないが、今回の研究の結果最も主要な經路は「コ」菌が腸より血行を介して肝に達し、更に膽道を下行して囊胆汁を感染するという考えに到達した。その論據とする所は次のようである。

(1) 36 剖檢例中臓器片の菌培養により實

質臓器中肝6例、脾1例、腎2例に「コ」菌を證明し、又組織内菌體染色により特に肝に多數の菌體又はそれが崩壊しつつある過程を認めた。従つて「コ」菌が血行に入ることは確實であり、しかも特に肝に最も多い事は注目に値する。

(2) しかし本流行期間中、延 832 件の患者血液培養の成績はすべて陰性に終つた。他方「スライド・セル・カルチュア」を用いて「コ」菌の人血清に對する態度を見ると、菌は正常人血清中では可成り速に融解せられるものであり、従つて從來の諸報告が流血中の菌検出が困難なことを物語り、私自身も遂に流血中に菌を證明し得なかつたが、(1)の事實を併せ考える時、流血中の菌培養陰性ということだけが「コ」菌の血行に入ることを否定する論據とはなり得ないと思われる。

(3) 「コ」菌培養検索により十二指腸及び肝に菌陽性で、囊胆汁に菌陰性というような例では菌の胆汁に對する親和性を考える時、確に十二指腸よりの逆行性感染は否定される。それに對して肝は菌陰性で、膽囊及び十二指腸に菌陽性の例では十二指腸よりの逆行性感染を思わせるが、此ような例でも肝病變が強く、又肝の組織内菌體染色により菌體の崩壊形態を認め得ることがある。これは肝組織内の菌が病變の進行と共に大部分崩壊し、下行性に膽囊内に達した菌のみが増殖したものと考えられる。

(4) 36 例中 5 例に膽囊炎を認めた。主に壊死性「カタル」性のものであり、囊胆汁感染後に粘膜表面より生じたものが多いと考えられる。直接血行性に膽囊壁より胆汁感染をするものがあることも全くは否定出来ないが、それにしては胆汁感染率に比べ膽囊病變が低率に過ぎる。

(5) 培養検索により腸間膜リンパ腺からは「コ」菌を證明することが出来なかつたし、又組織内菌體染色によつて菌體又はその崩壊過程の確實なものを認め得なかつたので、經リンパ道感染は否定することが出来る。

(6) 第3章で述べたように肝病變の少いことが血行感染否定の一つの理由となつていた

が、私の所見では肝病變は從來言われているように決して僅少なものではない。即ち菌毒素により肝細胞は變性、壊死に陥つて離開し、そのために胆汁を溢出したり、毛細膽管の曝露しているもの等が見られる。従つて胆汁に強い親和性を有する「コ」菌はそこに於て増殖したり、或は膽管内に入り得る。實際に壊死竈に「コ」菌を證明した例もある。

以上の諸點を綜合して考察して見ると、腸管内容で増殖した「コ」菌は腸壁より門脈に入り、先づ第1關門である肝に達し、そこで星細胞に抑留せられるものもある。又は既に先行した毒素の作用により上述種々の變化を呈した肝に於て、或は實質内に溢出した胆汁中で増殖し、或は毛細膽管内に入り、次第に膽管炎肝間質炎等を引きながら下行して胆汁感染を引き、次いで膽囊炎を引き出すものと考えられる。即ち「コ」菌は主として腸→門脈系→肝→膽管→膽囊の經路をとつて囊胆汁を感染するものと思われる。

但し豫めことわつておいたように、この血行を介して肝より下行性に感染するという經路は主要感染經路で、その他の十二指腸よりの逆行感染又はリンパ道を介しての感染を全く否定することは出来ない。例えば膽囊内に菌陰性の1例に於て總輸膽管開口部の膽管内に菌の増殖している像を認めたものもある。

兎に角「コレラ」症に於て一時的菌血期、乃至菌血症を引き出すものがあることは明かで、この點に關しては動物實驗で家兎を用いての中條氏の研究がある。囊胆汁感染の經路についても私の人間に於ける研究と同様な結論に達しているが、その際に實驗的には逆行性感染を引き出すことは全く不可能であることを言つてゐる。然しその説の積極、消極の兩面ともに動物實驗としての限界のあることを忘れてはならない。

恩師濱崎教授に御校閲を賜つたことを深謝すると共に、共同作業者達を遙に偲ぶ。

文 献

- 1) Eppinger: Seröse Entzündung. 2) 大野: 黃疸發生一元論. 南江堂(1933). 3) 那須: 岡醫雜. 61年, 8, 9號(昭24); 62年, 3號(昭25)記載の文献參照