

血液カタラーゼ欠除に因る齒性進行性 壞疽性顎炎に就いて

第三編 血液特異性に関する実験的研究

岡山大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任 高原教授)

宮 本 久 雄

〔昭和 27 年 3 月 10 日受稿〕

緒 言

本疾患は臨床経過からも多くの特異性が見出されたが、此等 4 名の罹患児に接して最も奇異と感じ且多大の興味を持たれたのは、彼等の血液がオキシドール添加により瞬時に黒変し、暫時にして褪色を始め、遂には無色の液体に移行して行く点であつた。所が此様な異変を示さない他の 2 名の兄弟に於ては歯牙に格別の所見を認めなかつた。よつて本疾患の原因には或は多くの因子が関係しているかも知れないが、恐らく此血液の特異性が其内の重要な役割を演じているに相違ないと考えるに至つた。然し今直ちに本疾患の本態を究める事は容易な業ではなかつた。それよりも此血液の異変に対し説明を加える事が先決問題と考え、先づ此点から研究の歩を進めた。然し残念ながら最初は全く雲を掴む様で、解決の端緒を何処に見出すべきかそれも解からず、徒らに日夜を過していた次第である。その究明に当り重要な鍵を与えてくれたのはウィーン大学 K. Bingold 教授の血色素に関する一連の研究及びベルリン大学 H. Fischer 教授及び其一門の "Ueber die Pentdyopent-Reaktion" の論文である。本論に入るに先立つて若干文献的考察を加える事とするが、此処に掲げる文献は後に述べる私の臨床実験を遂行するに当り、或は直接に或は間接に重要な指針を与えてくれたものである。

1934 年 Bingold はビリルビン尿に加里濃汁を加え之をヒドロ亜硫酸曹達 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) を

以て還元すると、バラ紅色を呈し $525\text{m}\mu$ に吸収帯最高を認めた。之は未だ嘗て分離された事のない色素で、彼は此物質を "Pentdyopent" 又其反応を "Pentdyopent 反応" と呼んだ。之より先 1928 年彼は或る目的で加熱血液加寒天平板に H_2O_2 産生菌 (肺炎菌、連鎖菌) を培養し、偶然集落の周辺に形成された広汎な脱色帯を発見した。又加熱血液及びヘマチン溶液に H_2O_2 を加えた場合も、同様に少時して脱色する事を認めた。尙瓦斯壞疽敗血症患者の血色素尿及び猫の静脈内に蒸溜水注入に依り出現する血色素尿も亦 H_2O_2 により脱色せしめる事が出来た。以上は全てカタラーゼがない為に起る H_2O_2 の直接血色素破壊作用であつて、カタラーゼ (以後「K」) を保有しているオキシヘモグロビン (O_2Hb) 及びメトヘモグロビン (MetHb) に於ては見られない所である。此処に於て彼は「K」は生体酸化に際して生成される H_2O_2 に対する重要な血色素保護物質である。」との仮説を立てた。次いで「K」を除いた血液、ヘミンアンモニア溶液及びヘマチン溶液が H_2O_2 処理によつて得られた水様透明液も亦「P-反応」を呈する事から「P」は生体酸化過程に於て形成される過氧化物による血色素の分解産物である。」と提唱した。所が Fischer, Müller 等の構造化学的実験の結果、胆汁色素、ピロメテン等を H_2O_2 を以て処理した場合も、程度の差こそあれ「P-反応」陽性の物質を得た。依つて本反応もウロビリן反応同様一種の類属反応である事も判明した。且此反応の基を

なす物質、即ち「P」の前階梯物質が生体内に於て生成されるものと考え、之に対し Pro-pentdyopent なる名称を与えた。此物質は血色素からメチン炭素が除かれ OH 基の結合した Dipyrrolyl 体に相当するが、此様な物質を實際に取出す事は困難と惟われる。然し合成的には Aetiohamin. I から次の様な一種の Diox-y-carbinol が得られ「Pro.P」として決定された。

此「Pro.P」は通例病的尿中にのみ証明され、その主な疾患を挙げると、黄疸、急性肝萎縮、其他の肝機能障碍、熱性伝染病、悪性貧血、白血病等である。

更に此「Pro.P」の生機的意義に關しても各種の研究がなされ、即ち Fischer は Pro.P → P 間の可逆性より考え、之を酸化還元系の一に加えた。又 Bingold は動物に「Pro.P」を注射した所、一定時の後 Hb 及び赤血球の増加を示した。よつて血色素代謝調節機能を有するのではあるまいかと言っている。然し何れも未だ仮説の域を脱し得ない。

第一章 臨床實驗

(実験1) 健者血液稀釈水溶液はオキシドールを添加するや否や盛んに気泡を発生し、此間血液は多少の褪色が見られるが、終始その鮮紅色を保つ。分光鏡で透明しても O_2Hb の明瞭な吸収線を認める外、特別の吸収像を示さない。之は血液中に大量の「K」が含有されているため、添加したオキシドールは直ちに H_2O と O_2 に分解され、即ち試験管中を盛んに上昇する気泡は O_2 に他ならない。此様にして O_2Hb は H_2O_2 による強力な破壊作用より防禦されている。然し此の H_2O_2 の濃度を著しく大とするか或は大量に加えた場合には、之の「K」を以ては完全に処理出来ず、従つて血色素は破壊せられ、溶液は漸次褪色して行く。

(実験2) 患者血液 20 倍稀釈水溶液は鮮紅色を呈し、分光像も明かに O_2Hb に一致するものであつた。此血液稀釈液にオキシドールを添加すると、瞬時にして暗赤褐色に變

つた。之を分光鏡で透見すると、依然 O_2Hb の吸収線は存在するが、其の明瞭度は著しく低下していた。所が此際 $625m\mu$ 附近に細いが可成り明瞭な 1 本の吸収線を認める事が出来た。之は MetHb に特有なる吸収像である。ヘマトポルフィリンも肉眼的には MetHb とよく似て暗赤褐色を呈するが、分光像からは明かに區別出来る。尙觀察を続けると淡赤褐色次いで黄褐色と徐々に褪色を始め、数時間後には殆んど無色透明の血清様液体と化し、液中には多量の乳白色雲茄状浮游物の析出を見た。此間の経過を分光鏡下に觀察すると、血液の褪色と共に上述の吸収線も次第に不明瞭となり、水様透明の液体となると吸収線は全然認められなくなつた。

尙此際に於ては健者血液の場合に見られた様な旺盛な酸素ガスの発生は全然なく、之に代つてオキシドール添加後暫時してから極めて緩慢ではあるが微細な気泡が可成り長期に亘つて液中を上昇するのが認められた。此気泡発生に關しては後程検討し度い。

(実験3) H_2O_2 添加によつて脱色した患者血液から遠沈により上澄を採取し、之に 1 % カリ溝汁を数滴加え、加温しつゝ極少量の $Na_2S_2O_4$ を以て還元した所、溶液は直ちに美麗なバラ紅色を呈し、之を鏡檢すると $525m\mu$ に明瞭な吸収線を証明する事が出来た。即ち強陽性に「P.反応」を示した。

(実験4) H_2O_2 添加により黄褐色に褪色を始めた患者血液にグメリン反応を試みたが陰性であつた。此事より本患者血液の「Pro.P」に至る酸化分解の過程に於ては、中間産物として胆汁色素の生成はないものと考えられる。

(実験5) 実験3より得た遠沈々渣に稀塩酸及び痕跡の黄血塩を加えると、ベルリン青反応(遊離鉄反応)が強陽性に現れた。

以上の諸実験成績を前述の文献的考察に照らした場合、本患者血液中には「K」が完全に欠除するか、或は著しく低下しているのであるまいかと言う事が推測された。此処に於て血液「K」定量の必要を認め、其操作比

較的簡単にして、且一般に賞用されている井上氏法を選んだ。

(実験6), 患者血液「K」定量法施行。

成績判定: 過マンガン酸カリ法は反応極め

て鋭敏なため、成績も亦可成り正確であるが、予備試験として健者及び耳鼻科的疾患々者の若干名に就いて、各々の血液「K」の定量を行つたが其1例を示すと(附表I)。

(附表 I)

	1000倍血液量 (cc)	過酸化水素水の残量を N/50 KMnO ₄ で現わす (cc)	過酸化水素水の分解量を N/50 KMnO ₄ で現わす (cc)	同左 (1000倍血液 1cc に換算した平均値)	1000倍血液 1cc を分解する過酸化水素水重量 (カタラーゼ数)	赤血球数 (1 cmm)	血色素量 (mg)
対照	0.0	29.4	—	—	—		
健者	2.0	0.3	—	17.7	17.7 × 0.3402	512万	15.9
	1.0	11.8	17.6		= 6.021		
	0.5	20.5	8.9				

0.3402 = 1000 倍血液 1cc を使用し、N/50 KMnO₄ で測定した場合の倍数

然るに私の場合、此測定法を以ては 1~5% の誤差は免れ得なかつた。今迄に諸家の行つた成績に於ても、略同程度の誤差が挙げられている。之を考慮に入れて次の 3 人の罹患児に就いて行つた成績(附表II)を判断して頂き度い。即ち若し此等罹患児の血液中に極微量にでも「K」を含有すれば、添加する血液

(附表 II)

	1000倍血液量 (cc)	H ₂ O ₂ 水の残量を N/50 KMnO ₄ で現わす (cc)
対照	0.0	29.4
患 者		第 1 例
	0.5	29.5
	1.0	29.2
	2.0	29.6
	5.0	29.4
	10.0	29.8

を 5.0~10.0c.c. と増量するにつれ、之と逆比例して H₂O₂ 水の残量は減少して行く筈である。然るに 3 人共注加する血液量とは関係なく、H₂O₂ 水の残量は対照値即ち血液を全然加えない場合の値 (29.4) を中心として大体上述の誤差の範囲内にある。即ち此成績より本患者血液中には「K」を完全に欠除していると判定しても大過ないと思える。

考 按

血色素が酸化分解されて「Pro.P」に移る為

には H₂O₂ の如き強力な酸化剤の存在を必要とするのであるが、Bingold も言つた様に生体内に於ては此反応は「K」によつて保護されているのである。故に生体の酸化還元現象により H₂O₂ が生成されるものとすれば、赤血球が自らの呼吸量の割合に比して遙かに大量の「K」を所持しているのも、夫に対する保護的理由によるのかも知れない。従つて「K」を全く欠除する本例の如き血液に H₂O₂ を添加した場合、O₂Hb が此 H₂O₂ の強力な破壊作用を受けるのも当然と考えられる。最近 Singer の提唱した所によると血色素の代謝分解には 3 つの機序が考えられている。即ち第 1 は血色素より先づグロビンが分離しヘマチンとなり、次いで Fe が分れポルフィリンへ移行して行く過程である。此のポルフィリンの血中に異常に増量する際に起る種々の障碍としてポルフィリン病があるが、その臨床像は本症のそれとは大略趣を異にするものである。第 2 の機序は先づ α-Methin 位に於てポルフィリン環の解裂が起り、次いでグロビン、Fe を分離し胆汁色素への変生である。従つて此過程に於てはグメリン反応の陽性に出現する時期がある。第 3 の分解は最も激烈な変化であつて、本患者の血液にオキシドールを加えた場合は此の経過を辿るものと考えられる。即ち私の試験管実験に於て O₂Hb は直ちに其酸化型である Met-Hb に変じ、従つ

て血液は瞬時にして暗赤褐色に変わり、分光像に於ても $625m\mu$ に細くて濃い吸収線を認める事が出来た。添加するオキシドールが微量である時は可成り長時間に亙り此状態を維持するのであるが、多量に添加された場合は、MetHb は更にポルフィリン環の解裂を起し、Dipyrrol 型の「Pro.P」に迄分解して行く。従つて此間の化学変化を肉眼的に観察すると暗赤褐色を呈した血液は漸次淡赤褐色、次いで淡黄色、遂には無色透明の液体に移行し、此際グロビンは分離し乳白色雲茄状の浮游物として析出し、同時に Fe も遊離し蛋白成分と共に沈澱する。依つて此沈澱は著明なベルリン青反応を呈したのである。即ち嘗ては其の解明に随分悩まされたオキシドール添加によつて起る患者血液の特異な反応も、前述の諸種の実験過程を終る事によつて、漸く血液「K」を欠除したために起つた異変と解つた。

然し本患者の血液にオキシドールを添加すると血液が黒変した後暫くして、其速度は緩慢ではあるが極めて微細な気泡が液中を上昇し、数 10 分後には可成りの量となり液表に重積されるのが認められた。之は一寸不合理の様でもあるが、恐らく以下の二つの理由によるものと解せられる。

1), Hb の分解の際 O_2Hb より O_2 の解離されたものであろう。37°C 100c.c. の血液中には常成分として附表Ⅲに示す如く 3 種の瓦斯を含有する。処が同温の水中に溶在する是 (附表Ⅲ)

c. c.	O_2	CO_2	N_2	測定者
動 脈 血	18.5	52.0	1.2	柿 内
混合静脈血	14.0	56.0	1.2	
水	2.43	56.5	1.29	Lijestrand

等の瓦斯量と対比する時、血液が如何に大量の O_2 を含有しているかと窺われる。之は言う迄もなく O_2 が赤血球中の Hb と解離性結合物即ち $O_2 \cdot Hb$ として存在するからである。従つて此患者血液にオキシドールを添加すると $O_2 \cdot Hb$ は MetHb' と変り、此時期に於ては Hb と O_2 の結合は寧ろ強固となつてい

が、次いでグロビン及び Fe を分離し、又ポルフィリン環の開裂を起す様になると、Hb の化学構造は破壊され、従つて Hb と O_2 の結合も破れ、その O_2 は血漿中に移行して行く。然し血漿は O_2 飽和の状態にあるからそれ以上の O_2 の溶融は許されず、過剰の O_2 は気体と化して血液外に逸脱せざるを得ない訳である。

2), Hb 自身の分解即ちポルフィリン核開環の際の化学変化ではあるまいか。 H_2O_2 によつて Hb が分解され「Pro.P」に移行して行く際、ポルフィリン環の開裂が起り、メチン炭素が脱離して、之に代り OH-基が附着する事は略判明しているが、此メチン炭素が如何なる形となつて脱離して行くのか、文献に見るに CO_2 として、或は $H \cdot CHO$ として、或は之が水解的に蟻酸となつて脱離すると説明されている。此問題に関しては今日未だ定説を得る域に迄立到っていない。然しメチン連鎖開裂の際に起る化学変化の結果或は何等かの気体が発生するのではあるまいか。

次に流血中に「K」を含有していないという事は、畢竟本患者の体内に於ても「K」を完全に欠除している事を裏付けるものと判断するのであるが (最近教室で本患者の組織中の「K」を Warburg 法で定量した所、矢張「K」を欠除していた事を証明している)、若し之が事実とすれば生体酸化機転の結果生成される H_2O_2 は無制限に組織中に蓄積されて行く筈である。従来から云われている様に此 H_2O_2 に毒作用があるとすれば、罹患児が特に支障もなく生活を営んでいる事は大きな矛盾と言わねばならない。又此の H_2O_2 は流血中に移行して行く事も考えられるのであつて、其結果当然血色素は絶えず酸化分解され、即ち血色素の旺盛な新陳代謝が行われてもよい訳である。従つて其結果生成される「Pro.P」は赤血球より脱出し血漿中に移行し、又場合によつては更に其一部の尿中排泄も考えられる。以上の仮定の下に早朝の患者血清及び尿の各々に就いて「P・反応」を検したが両者共に陰性であつた。してみれば吾人の体内に於

ては或は組織酸化の際 H_2O_2 は全然生成されないものか、或は極微量であつて、之が血中に移行しても殆んど認められない程の「Pro.P」しか生成されなかつたのかも知れない。

尙此処に問題となる血液酵素としてペルオキシダーゼがある。此は「K」と並び存する酸化酵素であつて、其生機的意義に関しては恐らく「K」と協同的に生体酸化の際生成された H_2O_2 を分解し解毒するものであらうと考えられている。然しペルオキシダーゼの作用は「K」と異つて、 $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O$ の機序によつて行われる。此処に於て本患者血中のペルオキシダーゼ存否決定の必要性を感じ、白血球のペルオキシダーゼ反応（佐藤・関谷法）を試みた。其結果を健者対照と比較した処、青色顆粒含有量に殆んど大差が見られなかつた。此方法のみを以て本患者血中のペルオキシダーゼの多寡を論ずる事は誤りであるが、或は本患者に於ては生体酸化の際生成される H_2O_2 の分解排除にはこのペルオキシダーゼが代償的に関与しているのかも知れないし又他の代償物質があるのかも知れない。

然し確固たる実験的根拠もなく、以上の如く論ずる事は大胆であるけれども、私は「K」の生機的作用に関する従来の説には大なる疑問なきを得ない。

第二章 細菌學的研究

既に第二編に於ても述べた様に本症は何も特殊の微生物による感染ではなくして、平常より口内に棲息している細菌中主として連鎖球菌に溶連菌其他肺炎菌、葡萄菌等が何等かの機会に病原性を獲得し、此等の混合感染によつて発病を見たものと想像される。此事は臨床治療上ペニシリンの使用が病勢の消退に有効であつた点よりも想像される所である。それでは此等の細菌が本症の発病に対し如何なる役割を演ずるのであろうか。私は細菌學的見地に立つて少しく実験的検討を試みた。其前に關係事項に就いて文献的考察を行う事とする。

我々人間の活動は全て其身体を構成する個々の細胞の呼吸作用に基くのであるが、其結果 H_2O_2 を產生する事は今日諸家の齊しく認めている所で、細菌も亦其發育に當り H_2O_2 を產生し得るだらうとは当然考えられる。

1903年 Schottmüller が血液寒天平板上に培養した場合緑色々素を產生する一群の連鎖球菌を発見し、之に対し "Viridans" なる名称を与えた。其後肺炎菌にも該菌同様の性質のある事を知つた。次いで Gilbert, Cole 等の研究の結果之は緑色々素ではなくして Hb の MetHb に變つたものである事が判明した。其後 Crowe, Neurin 等は此等の菌を加熱血液寒天平板に發育せしめた所、全く様相を一変し集落の周辺に広汎な脱色變化を生じた事を記載している。此變化に初めて解明を加えたのは McLeod & Gordon の両氏である。彼等は肺炎菌を血液寒天上に培養した時集落の周辺に起つた培地の色層變化を該菌によつて生成された H_2O_2 に拠る事を指摘し、尙此物質は該菌のみならず連鎖球菌、乳酸菌、Coccal 型、Sarcinal 型に於ても產生される事を報告した。其後各国で此方面に関する系統的研究相踵ぎ、以て細菌化学進歩の上に多大の貢獻がなされた。其結果細菌培養に於ける「K」と其菌より產生する H_2O_2 との相互關係が問題となる様になつた。細菌にも「K」の存在する事は夙に Gottstein 以来多数の學者の精査研究した所であつて、此方面の權威ある研究としては McLeod & Gordon 及び本邦に於ては宮永の報告がある。附表 IV にも示されている様に連鎖球菌の大半及び肺炎菌は H_2O_2 產生菌にして且「K」非產生菌である。次いで Avery & Morgan 等の研究により、細菌の呼吸作用に際し過酸化物を生成するためには、「K」、ペルオキシダーゼ其他の過酸化物を分解還元すべき物質の存在しない場所に於て酸素の自由な供給を必要条件とする事が判明した。即ち「K」を除いた加熱血液寒天上に連鎖球菌、肺炎菌等を發育せしめた場合も亦、前述の患者血液にオキシドールを添加したと同様此等の細菌の產生した H_2O_2 により培養基は脱色せ

附表 IV

番号	群	「K」産生	H ₂ O ₂ 敏感度	菌 種
I	潜在性 H ₂ O ₂ 産生菌	なし	甚 大	テタヌス菌 ウェルヒー菌 スポロゲーネス菌
II	a H ₂ O ₂ 産生菌	//	中 等 大	連鎖状球菌の大部 乳酸菌
	b // //	//	小	肺炎 球菌
III	な し	//	中 等 度	志賀菌 連鎖状球菌の一部 パイフェル菌

MeLeod & Gordon

られ、即ち Hb は酸化分解されて無色の「Pro.P」に変わって行く事を識つた。

患者血液加培地に於ける 細菌培養試験成績に就て

本患者の血液中には「K」を完全に欠除していたが、此事実が病巣に於ける細菌の發育に、或は本症の病機進展に対し何等かの好的条件を与えているのではあるまいか。よつて私は患者並びに対照として健者血液加培地上の各々に細菌を培養し、好氣的及び嫌氣的条件下に於ける両者の發育状況を比較研究してみた。尙此際の細菌としては患者の口腔内病巣より分離した定型的溶連菌及び肺炎菌 I 型を選んだ。

(実験 7), 患者及び健者血液加寒天平板培地に於ける菌發育の比較。(好氣性培養)

溶連菌及び肺炎菌を塗抹し、血温に保ち、12, 24, 48 時間に於て観察した。

1), 集落の多数につき其直径を測定した成績 (附表 V)

菌 種	培地の種類	時間	集落の大きさ (mm)		
			12	24	48
溶連菌	患者血液加寒天	S	S	S~0.5	0.5~1.0
	健者 //	S	S	S~0.5	0.5~1.0
肺炎菌 I 型	患者血液加寒天	S	0.5~1.0	1.0	
	健者 //	S	0.5~1.0	1.0	

S = 痕跡

續は附表 V に示した。患者血液加培地と健者血液加培地を比較するに、溶連菌と肺炎菌の何れに於ても、培地中の「K」の有無如何に

拘らず、菌其物の發育程度には殆んど優劣は認められなかつた。又集落其物の性状にも特に差異はなかつた。所が、

2), 培養基質の方には著明な差異が見られた。即ち溶連菌培養の場合には附表 VI の如くであつた。肺炎菌培養に於ても略同様に集落の周圍に脱色現象が起るが、溶連菌の場合よりも更に強く、24 時間にして既に著明に現れた。

(附表 VI)

時間 培地	2 4	4 8
患者 血液加寒天	1. 集落の周圍に 3.0~5.0mm の略円形の明瞭な脱色環が形成される。 2. 培地は稍暗赤色に変色する。	1. 脱色環は更に拡大される筈であるが、 2. 培地も亦完全に脱色されるので其境界は明かでない。従つて丁度レフレ氏血清寒天培地を見る様である。
健加者 血液天	1. 集落を圍繞して 1.0mm 位の不明瞭な溶血環が出来る。 2. 培地は依然鮮紅色を呈する。	1. 溶血環は 1.0~2.0mm に増大し且境界は一層明瞭となる。 2. 培地は暗赤調を帯び稍褪色する。

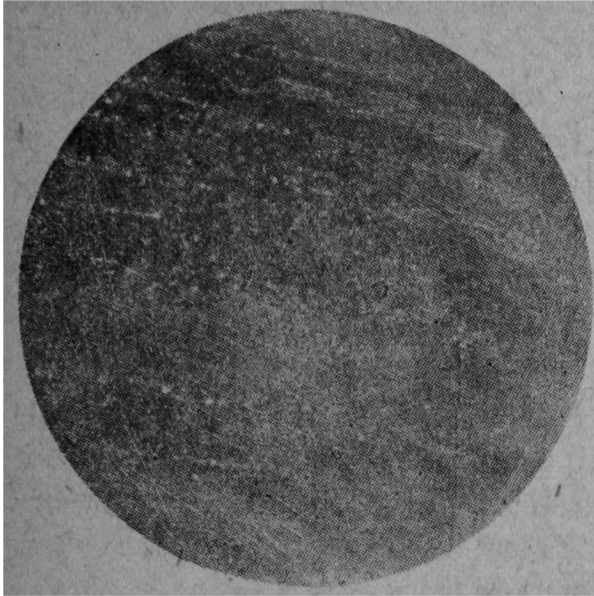
(実験 8), 此の脱色帯の培地内容を 1% カリ溝汁に溶解し、之を Na₂S₂O₄ を以て還元すると著明な「P・反応」を呈した。

(実験 9), 実験 7 に於けると同様の操作で患者及び健者血液加寒天培地に各々溶連菌及び肺炎菌を塗抹し、之を嫌気瓶中に納め、瓶内を吸引排気し、残余の酸素はピロガロール溶液に吸収せしめ嫌気培養を試みた。集落の大きさを時間的に比較した成績は附表 VII に示した。溶連菌、肺炎菌共に發育極めて旺盛

健者血液加寒天平板

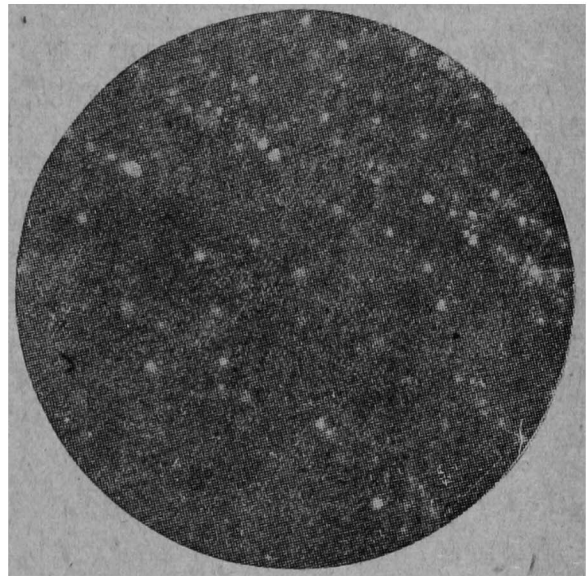
(溶連菌48時間培養)

好気性培養



(附図 1)

嫌気性培養

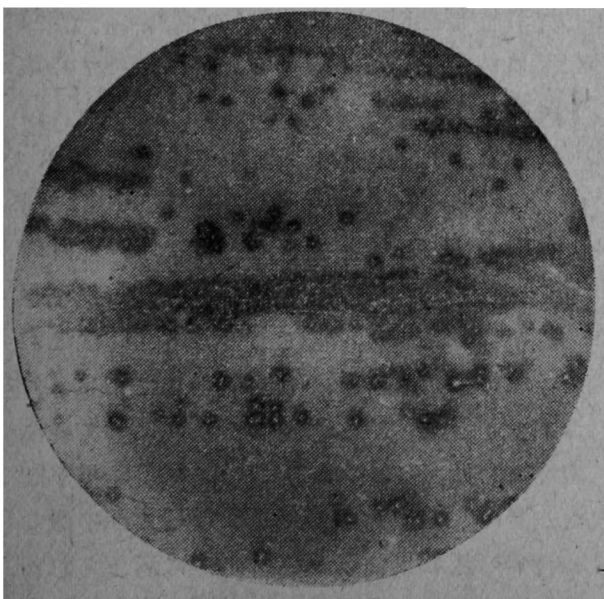


(附図 2)

患者血液加寒天平板

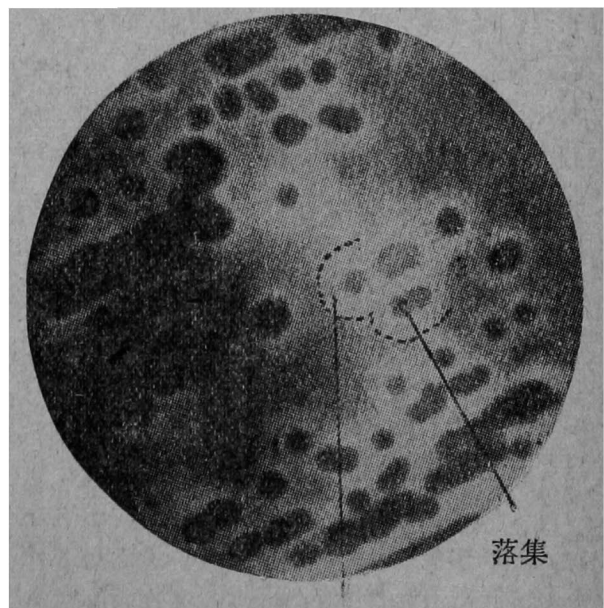
(溶連菌48時間培養)

好気性培養



(附図 3)

嫌気性培養



脱色環

(附図 4)

(附表Ⅶ)

菌種	培地の種類	時間	集菌の大きさ(mm)		
			12	24	48
溶連菌	患者血液加寒天		S~0.5	1.0~1.5	1.5~2.0
	健者 "		S~0.5	1.0~1.5	1.5~2.0
肺炎菌 I型	患者血液加寒天		0.5	1.0~2.0	1.5~2.5
	健者 "		0.5	1.0~2.5	1.5~2.5

で、好氣的培養の際に比して2~3倍と考えられる。然し培地中の「K」の有無による菌發育程度の差異は認められなかつた。所が附図4にも見られる如く嫌氣的培養に於ては培地其物は脱色される事なく、従つて溶連菌培養の場合48時間後に於ても培地は尙Hbの鮮紅色を保つため、集落を圍繞する脱色環との色調の配合は非常に美しい感を与えた。

考 按

溶連菌、肺炎菌等が發育に際して H_2O_2 を產生する事は附表IVに紹介したが、此等の細菌を健者血液加寒天に培養したのでは特別変化は起らない。何となれば健者血液中には大量の「K」を含有している為、仮令此等の菌によつて產生された H_2O_2 が培地中に浸潤していつても此「K」のために直ちに分解され、従つてHbは何等障礙を受けないからである。然し同じ連菌でもViridansの如く強烈な H_2O_2 產生菌を培養した場合又は溶連菌でも長時間培養した時は、健者血液加寒天に於ても培地中の「K」のみでは充分処理出来ず、剰餘の H_2O_2 は集落周辺部のHbを酸化しMetHbに変え、或は更に進んで之を分解すると考えられる。所が此等の細菌を本患者の如く「K」を含まない血液を加えた培地に培養した場合は、前述の實驗にも見られた如く全く様相を一変し、集落を圍繞して広汎な脱色環が形成され、其範圍は時間と共に著しく拡大される。之は説明する迄もなく此等の細菌によつて生成された H_2O_2 によつて集落周囲の O_2 ・Hbが分解され無色の「Pro.P」に変つた為である。故に若し旺盛な「K」產生

者である菌を此の溶連菌と混合培養すると、菌集落の周辺部のみは脱色される事がない。之は仮令培地其物には「K」はなくとも此菌より產生される「K」によつて集落周辺部の血色素のみは H_2O_2 より保護されるからである。

以上の細菌培養試験の結果私は溶連菌、肺炎菌等より產生される H_2O_2 の酸化作用、即ち「K」を含まない血液に対する血色素破壊力の決して小さくない事を識つた。後程述べるが此事實は本症の病機進展機序の上に極めて重要な役割を演じている様に考えられる。

所が此処に尙一つの疑問が残されている。組織呼吸の結果生成される H_2O_2 が若し過剰に蓄積されると之が組織に毒作用を有するであろう事は既に古くより識られている所で、細菌に於ても亦同様の事が言い得るのである。若し培地中に H_2O_2 が漸次増量して来ると、其發育も著しく阻害される。具体的な例としてMcLeod & Gordonは肺炎の恢復機転を示し、之には肺臓内に於て肺炎菌が自ら產生する H_2O_2 のために死滅する事が与つて力があると説明している。又三堀は細菌に H_2O_2 を混じた場合、その細菌が溶解される事を発見している。Berthoは「K」を產生せざる菌として乳酸菌を用いて培養試験を行い、一定時の後自ら產生した H_2O_2 のために死滅する事を証明した。

此等の事実より考えると本患者の如く「K」のない血液を加えた培地に於ては、連菌、肺炎菌等の H_2O_2 產生菌の發育は健者血液加培地に比して寧ろ悪いのではあるまいか。又本患者の口腔内病巣に於てもその主病原菌と考えられる此等の細菌の發育に際して產生される H_2O_2 が創腔内に滯溜する事によつて死滅するのではあるまいか。若し其様な結果が起ると仮定すると本症の様な進行拡大性の激しい病變の起る事は聊か疑問の様に考えられる。然し附表Vは溶連菌及び肺炎菌を患者及健者血液加培地の各々に塗抹し之を好氣的に培養した時の成績を示したものであるが、患者血液加寒天上に於て、即ち「K」を欠除した

めに特別発育が抑制された様子も認められない。又此等の細菌を嫌氣的に培養した結果を附表Ⅵに示したが、菌の発育は極めて旺盛で集落の大いさからは好氣的培養の其に比して略2～3倍と推測される。然し此場合に於ても患者及び健者血液加培地の何れに於ても略同程度の発育を示し、決して培地中の「K」の有無には関係なかつた。故に此处に問題となるのは細菌の産生した H_2O_2 による強力な Hb 破壊作用のみである。

次に溶連菌、肺炎菌が嫌氣性培地に發育良好な事は成書にも記載されてあるが、其の主な理由は通性嫌氣的とすると好氣的培養に比して此等の細菌は H_2O_2 を産生する事が尠く、其為の發育抑制作用も弱くなる訳である。附表Ⅴ及びⅦを比較しても解かる様に嫌氣的培養が著しく良好な發育を示したのも此事實を証明するものである。所が此等の細菌を患者血液加寒天に嫌氣的に培養した際、集落を圍繞して美麗な脱色環の形成を見た。之は恐らく個々の細菌より産生される H_2O_2 は比較的少くても細菌の發育は著しく良好なため、結局 H_2O_2 の産生量も多くなり、明瞭な脱色環が形成されたものと思う。

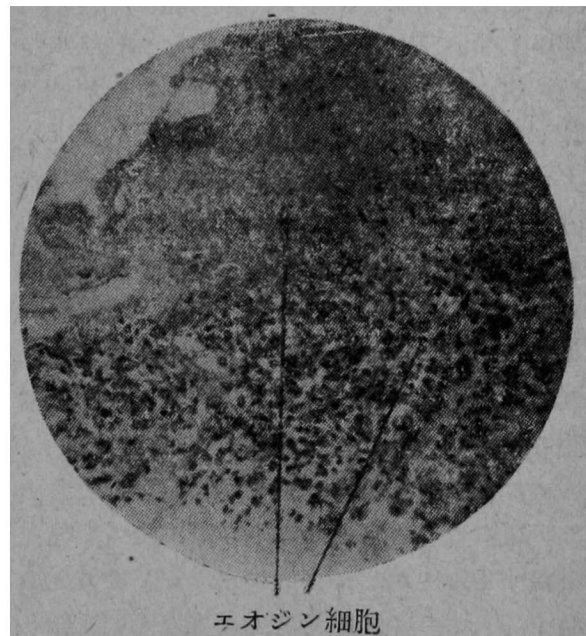
第三章 病理組織學的知見

本疾患は血液「K」の欠除が発病の要因をなすと考えられる極めて特異な疾病であるから、病巢の組織像に於ても必ずや何等かの特徴があるものと想像され、此方面からも観察した。

I). 肉眼的所見：病機進展中は病巢部潰瘍の表面は灰白色の極めて汚穢な壊死物質で掩れ、甚しい悪臭を放つ。潰瘍周辺の粘膜は充血なく寧ろ蒼白の感がある。一旦組織の崩壊が広汎に及び且其の進行急激となれば、病巢周囲にも多少硬結及び熱感あり、又圧痛及自発痛あり、炎症性反応の出現も窺われる。病勢次第に衰え治癒に赴けば、潰瘍面は壊死組織と炎症性反応の結果析出された線維素によつて形成された乳白色の厚い偽膜を以て掩れ、創面は次第に清掃される。

II). 顕微鏡的所見：組織壊死は上皮層より皮下組織内深く侵入し、壊死部は弱塩基性に染色した無構造の部分として認められ、其部に於ては細胞の崩壊は極めて著明にして、核は勿論原形質も全く融解され、原形を停めるものは殆んどない。未だ壊死に陥らない組織との分界線は可成り明瞭である。分界線附近に於ては中等度の白血球の游出あり、所々島状に特に多数群集する箇所が見られる。然し深層部に於ける游走細胞は極めて少く、即ち本疾患の特性として組織壊死の旺盛なのに比して細胞浸潤は少い感がある。此の游走細胞には特に変つたものは認められず、中性嗜好白血球及びリンパ球が其大半を占め、尙散在性にエオジン細胞の浸潤あり。殊に症例1はエオジン細胞の游出が極めて顕著に認められた点は特に興味を牽いた。(附図5) Mallory

(附図5)



エオジン細胞

氏染色法により皮下結合組織線維のみを選別的に鮮青色に染め別ける事が出来るが、此染色標本から判断して組織の炎症性過形成は余り著明でなかつた。次に病巢を栄養する毛細血管に何等かの変化があるやも知れずとして、之を見出すべく Elastica Vangieson 氏染色法により血管壁を圍繞する弾力及び膠原線維の染出を行つた所、偶然にも極めて興味ある所見を認めた。即ち毛細血管壁は弾力線維、膠

原線維等の強靱な組織によつて圍繞されている為、通例の炎症性或は壊疽性病変に際しては抵抗が強いので損傷も受け難いのであるが、本標本では壊死部に於ては毛細血管の残存するものは勿論なく、又分界線附近を走行する毛細管の内にも損傷を受けたものが非常に多い。即ち強力線維の走行の亂れたもの、或は断裂壊死に陥つたものも各所に認められた。

考 按

炎症の際には急性か慢性かによつて程度の差はあるが、組織反応として種々の形態的変化を現すものである。之を分析すれば循環障碍、滲出、組織の増殖変性の3種に大別出来る。さて本疾患に於ても病勢の極期には勿論相等量の細胞浸潤もあり、又局所の充血、炎症性浮腫等も認められたが、此時期以外に於ては炎症性反応は極軽度であつて、組織壊死の傾向が強い外之と言う特徴は把握出来なかつた。次に興味があつたのはエオジン細胞の浸潤である。従来エオジン細胞の局所的浸出はアレルギー性炎症、例えば鼻アレルギー、漿液性副鼻腔炎、喘息等の主要な特徴の1つとしてアレルギー説を唱える者が多いが、此他にも腫瘍内、或種の皮膚病々変部、又組織に侵入した寄生虫の周囲等にも之が多数認められる。然し第1例に著明に現れたエオジン細胞浸潤に関しては未だ深く考究していない。一般に血管壁は組織学的に相等強靱である為、組織崩壊の可成り高度の際に於ても往々健在するのであるが、本疾患に於ては前述の如く寧ろ炎症性組織反応の軽度なるにも拘らず、病巣の細血管壁の破壊が特に顯著であつた点は注目すべきである。此事實は本疾患の病機を理解するのに大変参考となつた。

結 語

本疾患の最大の特徴である血液の特異性に

関して種々実験的研究を進めた結果以下の事が判明した。

- 1). 罹患児は4名共血液「K」酵素を全く欠除している事を定量的に証明し得た。
- 2). 血液がオキシドール添加により黒変するのは注加されたオキシドールの強力な酸化作用を受け、 $O_2.Hb$ が MetHb に変つた為である。
- 3). 続いて漸次褪色し、遂には無色の液体に移行する。之は MetHb が更に分解されて、「Pro.P」に変化した為である。
- 4). 此際気泡の発生を見ないのは添加されたオキシドールを分解する「K」が存在しないからである。
- 5). 本疾患の主病原菌と考えられる溶連菌、肺炎菌は旺盛な H_2O_2 産生菌であつて、然も「K」非産生菌であつた。此等の細菌を患者及び健者血液加寒天に好氣的に培養すると培地中の「K」の有無如何に拘らず菌其物の發育程度には殆んど優劣はなかつた。が患者血液加寒天に於ては此等の細菌より産生される H_2O_2 により患者血による培地中の血色素は著しく破壊され、集落の周圍に明瞭な脱色帯が作られた。
- 6). 之を嫌氣性培養を行うと菌の發育程度は培地中の「K」の有無如何に関係なく、患者及び健者血液加寒天の何れに於ても好氣的の時より2~3倍旺盛であり、集落の周圍に好氣的培養の時よりも広い脱色環が認められた。
- 7). 病理組織学的所見としては炎症性反応が軽いのに比して組織壊死の傾向が非常に強い様に惟われた。

擧筆に臨み御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師高原教授並びに多大の御助言を賜つた法医学教室遠藤教授、薬理学教室山崎教授、細菌学教室村上教授、生理学教室、西田助教授に対し深甚の謝意を表す。