

2. 自覚症は何れも軽微なものであるが、大多数の者に認められ、其のうち咳嗽・喀痰が最も多い。

3. 胸部の「レ」線所見は病的所見のないもの、或は石灰化巣、肋膜の肥厚癒着等の非活動性病変と解すべき所見のものがある。

病的所見のある者のうち早期型結核は少く、陳旧性病変乃至は発病後相当の時日を経過している者が多い。

4. 喀痰結核菌は約半数の者は検査毎に証明したが、残りの半数は一時性或は間歇性に証明し、結核患者の喀痰中の菌は必ずしも恒常的に排出されるものではない。

5. 一時性排菌者は「レ」線上病的所見のないものが大多数を占め、少数の者は陳旧性病変を示

す。

間歇性排菌者は増殖性病変の者が最も多く、此の外陳旧性病変の者か或は病的所見のない者である。

摺筆するに臨み御校閲を賜つた恩師西野教授並びに御指導を賜つた石田教授、笹本博士に深謝す。

文 献

- 1) — 15) 第1報参照
- 16) 今村; 結核, 13: 291—339, 昭15,
- 17) 寺岡・塚本; 日結, 1: 911—917, 昭15,
- 18) 寺岡・外3氏; 日結, 4: 379—388, 昭18,
- 19) 田村・外2氏; 日結, 4: 389—396, 昭18,
- 20) 内藤; 結核, 16: 369—398, 昭13,
- 21) 海老名・外3氏; 日本内科学会雑誌, 21: 1039—1064, 昭8

肺結核症に對する「303」製劑療法の研究

(第二報) 病理解剖学的所見

結核予防会保生園

足 立 達

日 置 治 男

小 方 健 次

結核予防会 結核研究所

岩 崎 龍 郎

(1) 緒 言

「303」製劑は昭和18年金沢医大岡本肇教授により創製された Orthoaminophenol を主成分としたものであつて、氏に依れば Orthoaminophenol は25万乃至40万倍稀釈にて *in vitro* で結核菌の發育を阻止するといわれ⁽¹⁾、天竺鼠の實驗的結核症に対しても有効であると報告され⁽¹⁾、また其の臨床研究で同大鈴木教授は肺結核症にも有効であると結論している⁽¹⁾。一方結核予防会保生園の佐藤彦次郎氏の臨床研究は第一報で報告された。私共は其の続篇として佐藤氏の症例中剖検した8例に就ての病理解剖学的研究をここに報告する。

(2) 研究方針及び方法

從來の結核症の化学療法劑の人体に於ける病理解剖所見に就ての纏つた報告は甚だ少い。

即ち Cephelantim に3報告^(2,3,4) Streptomycin に2報告^(5,6) がある。之は結核症の病理解剖の所見が複雑であつて、其の意味づけが難しいので藥劑の効果判定が困難の爲と、今迄の藥劑では其の動物實驗及び臨牀實驗で有効であると報告された程人体剖検上治癒機轉を促進したと思われる所見を得られなかつたためと思われる。

個体の結核症はいろいろな型のいろいろの古さの病巣から造られている。藥劑が結核症に有効に作用するとしても夫等いろいろな病巣に対する影響は夫々異なつていようであらう。又個々の結核病

巢は自然治癒の傾向の大きいことは周知の事実であり、又治癒の機轉は病巢の種類に従つて一定している。此のため病巢が出來てから解剖迄の期間及び薬劑投與を開始してからの時間的経過を考慮して病理解剖学的組織学的所見を判断して、それが薬物による作用であるか、自然治癒の現象であるかを決定する事が大切である。従つて生前の臨牀所見殊に肺のX線所見と剖檢材料とを比較して、薬物投與開始後に出來た病巢、開始前古くから存在する病巢、及び開始前に出來ていたが、そんなに古くない病巢とを出來るだけわけて觀察する必要がある。

薬劑が眞に結核症に有効であれば、次の3條件が全部或は一部が満される筈である。

- 1) 旧病巢の拡大、新病巢の形成は完全に又は或程度阻止されること。
- 2) 新病巢が形成されても治癒傾向を示す所見が得られること。
- 3) 既存病巢の治癒促進の所見が見られること。

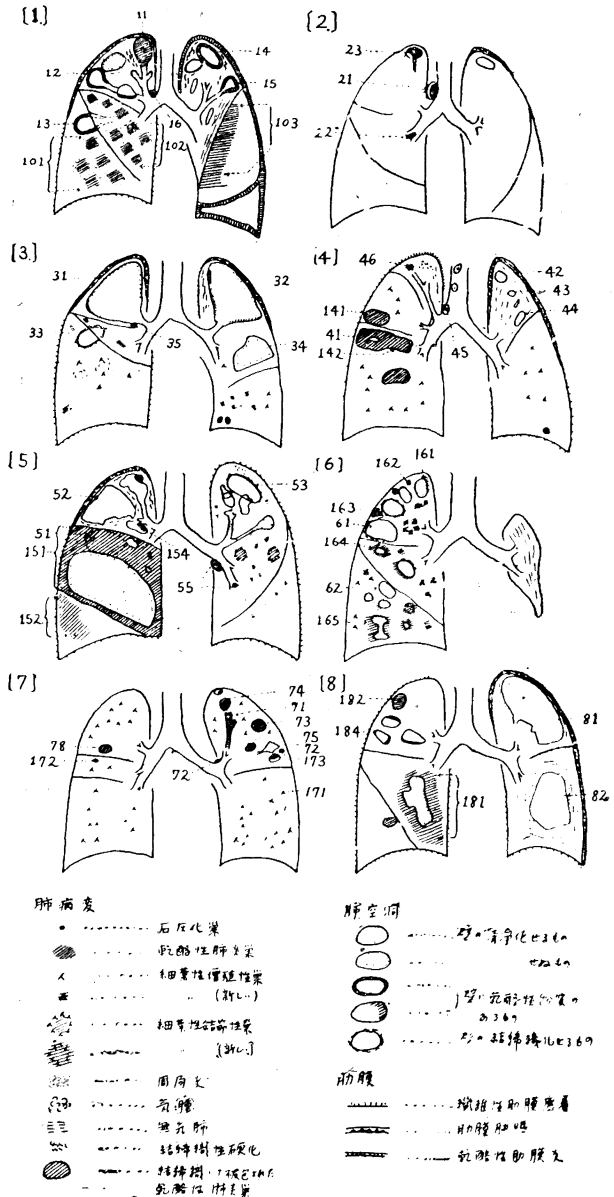
從來結核の特効薬として報告されたものが無効であつたばかりでなく、有害の作用のあつたことは事実であるが、もし有害であつたとすればそれに相当した病理解剖学的組織学的所見がある筈である。

有効であつたと考えられる所見、或は有毒と判定しなければならぬ所見があつたとしても、其の薬劑を使用した例中の特別のものみに其の様な所見が見られるのではなく、多数の例に共通している時其の薬劑の作用という事が出來よう。

「303」製劑使用例中死亡したものの剖檢所見を檢查するにあつては以上の如き諸点を十分に考慮し、且つ薬劑の毒性に就て實質臓器の変化を参考とした。

解剖術式は岡・隈部氏法⁽⁷⁾に従つて死亡後なるべく早く静脈から「フオルマリン」を注入して固定し、組織標本は「バラフィン」包埋。薄片は「ヘマトキシリン、エオジン」染色。ワイゲルト氏彈力

第 1 図



縦維染色。「ワン、ギーソン」染色。ビルシヨウスキー・マレシユ氏の岡氏変法格子纖維染色。結核菌染色(アニリン水フクシン法)をほどこした。

(3) 病理解剖学的組織学的所見

檢査材料は8例である。各例の所見を詳述する

紙面を持たぬので第1・第2表及び第1図を参照されたい。第1図の病巣の番号は百番以下は「303」使用前のもの、百番以上は「303」使用開始後出来たと思われる病巣である。肺外結核症は第2表に示した。

第1表 「303」製剤療法開始当時の病状及び使用量

症例	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢性	36 ♀	30 ♂	25 ♂	24 ♂	21 ♀	34 ♀	22 ♂	22 ♀
体温	38.5°C	38.5°C	38.5°C	39°C	39°C	39°C	37.5°C	39°C
結核	+	+	+	+	+	+	+	+
肺外結核	(VII)	(O)	(III)	(III)	(V)	(VII)	(IV)	(VI)
投与量	4.8g	4.5g	4.5g	4.5g	4.5g	4.5g	4.5g	4.5g
併用薬	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
303製剤開始時	22.1.4	22.3.17	22.3.6	22.4.1	22.3.19	22.3.16	22.7.12	22.5.2
死亡日	22.4.16	22.6.15	22.7.4	22.8.5	22.8.18	22.9.28	22.10.15	22.9.30
1日量	1~4.9g	1	1	1	2~10	1	1~2	2~4
全量	133.5g	10.5	10.9	12.1	54.7	18.0	17.8	53.8
死亡時	22.4.18	22.7.4	22.7.21	22.8.10	22.9.13	22.10.23	22.11.18	23.1.12
備考		Meningitis						

1. 「303」製剤使用開始後出来た病巣

図表によつて明らかな様に「303」投与後第1例・第4例・第6例には小葉性乾酪性肺炎が、第5例・第8例には大葉性乾酪性肺炎が進展している。しかも此の病巣は速かに崩潰を起したことが明ら

第2表 肺外結核

症例	性別	潰瘍				結核結節						備考
		小腸	大腸	頭喉	咽頭	肝	脾	腎	腹膜	脳膜	生殖器	
1	♀	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	
2	♂	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	
3	♂	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
4	♂	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
5	♀	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
6	♀	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	左膿胸
7	♂	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	♀	±	+	+	-	-	+	-	-	-	-	

かで多くの大小の空洞を形成している。其他第6例、第7例にも新しい細葉性病巣が見出され、又第2例では結核性脳膜炎でたおれている。

之等の乾酪巣(101, 151, 152, 181等)は組織学的に定型的な滲出性変化で、151病巣の如きは壊死が完成されず、甚だ多数の多核白血球の滲出が見られた。細葉性乃至細葉性結節性病巣(163, 172)に於ても乾酪化が強く、増殖性反應を呈した171病巣の如きも二次的の乾酪化が起り、脾臓の血行性結核結節も又乾酪化している。141病巣の乾酪性肺炎巣の中心部に出血が認められたことは特異な所見である。

乾酪巣の軟化傾向の強いことは肉眼的にも明らかであるが、103, 141, 142, 182等にも組織学的に軟化が認められ、又172, 163等の小病巣に於ても又崩潰が確かめられ、151 其の他の空洞壁の乾酪層中には小血管の血栓形成がなく、之等の所見は乾酪化が急速に進展した事を示すものと思われる。

併し薬物投与開始後出来た病巣に増殖性反應がないというのではないのであつて、例えば171の細葉性病巣及び163の細葉性結節性病巣及び151の乾酪巣周辺部には類上皮細胞・巨体細胞を有する肉芽組織並びに格子繊維の増殖がある。併し其

の部の膠原化の傾向は強くない。

141 の乾酪性肺炎巢は数個の小葉から出来たものであるが、結締織性被膜が形成されてはいるが、此の幼弱な被膜は一部浮腫状を呈し、病巢は拡大性に拡がって新しい類上皮細胞の浸潤を起している。163 等の細葉性病巢及び 173 等の乾酪性気管支炎の気管支壁及び 142 の乾酪性肺炎の周辺部等の類上皮細胞肉芽組織は浮腫状をし、其の中に充血並びに出血があり病変が周辺に拡がる傾向を認めた。病変 161, 162, 163, 171, 172 等にも病巢の周辺部の充出血がある。同様の変化は次項で述べる様に「303」製剤使用前から存在した病巢にも認められる特異な所見である。

併し病巢周囲の非特異性炎症は特に強くはない。

2) 「303」製剤使用前より存在した病巢に対する影響

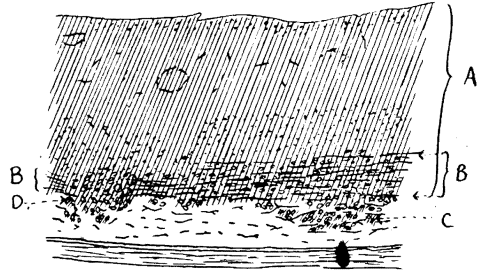
繊維化した陳旧の病巢 例えば被囊された乾酪巢又は石灰化した初期変化群 (16, 21, 22, 46, 45, 55, 71, 75 等)、膠原繊維の増殖の強い細葉性増殖性巢(第7例)等に対しては何等の影響は見られず、通常の治癒傾向を示している。

空洞の中陳旧のものには影響がみられないのがある。(31, 32, 43, 44, 52, 81) 之等の空洞壁では乾酪化壊死層は少く、外側は膠原繊維の増殖が著明である。一方前記の空洞よりは新しいと思われる空洞 (12, 13, 14, 15, 41, 54, 82 等)には第2図の如き共通の所見がある。即ち空洞壁は普通の剖検例に見る所とちがつて、常に比較的厚い乾酪層を有しているのが(A)、組織学的に検査すると、此の乾酪巢の中には一般の空洞壁肉芽組織中に見られる様な格子繊維の網状の走行や、膠原繊維が存在する。此の所見はかつて取在した空洞壁の肉芽層が二次的に壊死に陥つたことを示すものである。

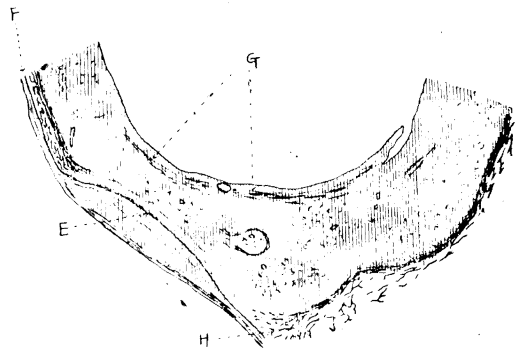
又乾酪層の外側には僅かながら結締織が形成されているが(B) 其の一部が乾酪化によつて突き破られた様な所見を呈する場合があり(D)、更に其の外側即ち空洞をめぐつて存在する無氣肺層までも乾酪化に陥つている場合がある(82)。此の傾向の最も著明であつたのは第4例 41 の病巢であ

第2図 空洞壁 (15)

A.....乾酪層 B.....結締織層
C.....Bを越えて病変が肺組織に及んでいる
D.....Bを破つて乾酪化が肺組織に及んでいる。

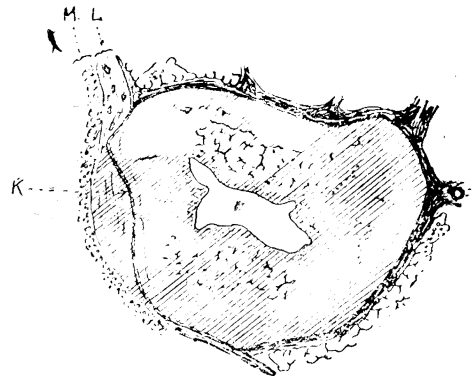


第3図 空洞壁 (41)



空洞壁には厚い乾酪層があり、肋膜の弾力纖維膜(E)を越えて肋膜へ乾酪化が及んでいる。又外層の弱い結締織層を越えて乾酪化が肺組織に及んでいる(H)。(G)は膠原纖維層がかつての空洞壁と思われる。

第4図 肺の被包された乾酪巢



K.....肋膜の弾力纖維膜
L.....肋膜腔底 M.....肋膜の脂肪組織
肺の被包された乾酪巢から肋膜腔底内に乾酪化が及んでいる。

つて、此の例ではX線写真上前からあつた空洞のまわりに「303」製剤投與を開始してから廣い陰影を生じ、透亮も不明瞭になつた。尙お此の空洞内には凝血がつまつていた。

尙お周辺に出來た乾酪性肺炎巢は著しく出血性である。更に特異なことはこれでは空洞壁の乾酪化が拡がつて遂に肥厚した肋膜に達し弾力纖維(E)膜を越して肋膜胼胝に及んでいる事である。(第3図)

では結締織性に被包された乾酪巢はどうであらうか。初期変化群の様な陳旧性のもものでは變つた所見はないけれども、73, 74, 75, 77, 78の如き石灰沈着や Cholestrin 結晶を有する様な古い被包された病巢に於て、其の被膜に充血や浮腫が認められ、疎らになつた被膜の一部に新しい結核性肉芽組織が形成されている。又 11, 35の病巢では第5図に示した様に被膜の一部が乾酪化し、之につずいて隣接した肋膜の弾力纖維膜を越えて癒著肥厚した胼胝内に侵入している。其の状態は 41 空洞壁の所見と同一であつて、此の様な事は通常の剖検例では甚だ稀な事である。一般に漿液膜にある弾力纖維膜は抵抗の強いものであつて、肺の邊緣まで乾酪化が及ぶ場合でも此の膜をもつて確然と境されているのが普通である。然るに其の様な稀な所見が1例のみならず、3例に於て見られたことは特に注目すべきであると思われる。

3) 他の臓器の所見では、腸は第2表の如く、第1, 3, 4, 6, 7例は軽度で小潰瘍が散在する程度、第5, 8例は潰瘍が大腸に密に存在していた。第5例では潰瘍底に乾酪物質があり、第4例では潰瘍は癆痕化していた。喉頭は第5例は会圧部に浅い潰瘍が相当あつて、其の他の例では病変は軽度が又は正常である。腸及び喉頭の組織学的所見には特記すべき事は無い。

(4) 総括

以上の所見を通じて見るに、

1) 「303」製剤使用後にも病変は進展している。氣管支行性には大葉性乾酪性肺炎から細葉性増殖性迄各種あつた。又結核性腦膜炎及び脾等への血

行性轉移も起していた。即ち「303」製剤は結核の病變の進展を完全には防ぐ事が出來ない事を意味する。

2) 「303」製剤使用開始後に出來た病巢の性状は前述の如く特に治癒を促進したと思われる所見を示していない。共通の所見としては、i) 大葉性及び小葉性乾酪巢は勿論細葉性病巢迄軟化崩潰の傾向のあること。ii) 類上皮細胞組織は炎性浮腫及び充出血があり、乾酪化し膠原化が弱いのが相当ある。iii) 一旦結核性肉芽組織で被包された乾酪巢でも再び周囲に拡大性に病變を起す事等である。一般に死前期に新たに生じた病巢には多少とも此の様な傾向はあるけれども、「303」製剤使用剖検例では殊に著明であるという印象を受けた。

3) 「303」製剤使用前よりあつた病巢では、i) 陳旧の纖維化した病巢、古い纖維化した壁を持つた空洞には影響はない。ii) 然し稍々新しいと思われる空洞では、空洞壁の結核性肉芽組織が纖維化されずかえつて乾酪化し、又一應纖維化されても之を乗越えて病變が周辺に拡がる所見が共通に見られた。41の空洞の様に空洞が中心となつて此の様に周辺に遠心性に乾酪化が拡大して行く、像は珍しく、又被包された乾酪巢から弾力纖維膜を越えて肋膜胼胝の中へまで乾酪化が侵入する事も稀である。第7例の肺内の陳旧の被包された乾酪巢が全部新に崩壊している事も只一例ではあるにしても特異の所見である。

以上の事から「303」製剤投與中或は其の後に死亡したものの剖検に於ては、此の薬剤が有効なりと考えられる前述の3條件、即ち i) 投與によつて新病巢形成が多少とも防禦出來る事、ii) 新病巢が形成されても治癒傾向の富む所見の得られる事、iii) 既存の病巢に治癒促進の所見が見られる事、等を満足させる所見は一つも得られていない。實質臓器に対する毒性の形態学的に認むべきものは無いけれど、結核病巢に対してはむしろ壞死、軟化崩潰を促進さすという各例に共通な像をあげられねばならぬのであつて、有害なりと結論せざるを得ない。只以上述べた所見は死亡したものに就て得られたものであり、悪化した例のみを

集めたといふ非難があるかも知れぬ。併しある薬剤が多少とも有効であるとすれば、個体の結核症は治癒せしめ得ないとしても、個々の病巣には効果を現はした像があつてもよいと思われる。即ち一方致命的な病変を示しながら、一部に治癒傾向を示す病巣を認めてよい。現に Streptomycin の剖検記録を見ても、死亡を防ぎ得ないに拘わらず明らかに異常の反応をもつて治癒に向つた病巣が多数に認められるのである。

所が「303」製剤の場合には、少くとも此の諸例に用いられた投与方法によつては此の様な治癒像は認められない。

従つて悪化した例のみを以て結論を下したといふ非難があるとすれば、それは必ずしも妥当でない

と思われる。

終りに組織標本に就て御教示を賜つた岡治道教授に対し深謝する。

(昭和 24 年 4 月第 24 回結核病学会総会に要旨を報告した)

文 献

1. 第一報文獻
2. 宮崎・伊藤・長谷川著：結核の化学療法に関する研究. 528. 昭 17.
3. 田中：同上書. 557. 昭 17.
4. 長沢・河野：日本病理学会誌. 34. 108. 昭19
5. Flory 他：Am. Rev. Tbc. 58. 421. 1948.
6. Auerbach 他：Am. Rev. Tbc. 58. 449. 1948.
7. 岡・隅部・実践医理学 9. 337. 昭 14.

結核菌培養に於ける資材節約に關する研究

(第三報) 培地に於ける綿栓及び封蠟に於ける蠟の節約に就て

財団法人結核予防会結核研究所(所長 隈部英雄)

小 川 辰 次

Kapsenberg⁽¹⁾ の記載によれば綿栓を細菌学の方面に初めて用いたのは Schröder (1859) であるらしい。之の綿栓は、結核菌の培養に於てはかなり不完全なものであるに拘わらず、現在迄に使用されているのは、一つは習慣的に之を踏襲して來たという事もあるが、他のもう一つの原因は、之以上のものがなかつたからであると思われる。

此の綿栓の欠点に就ては Kapsenberg は次の様な事をあげている。

- 1) 綿栓を挿したり抜いたりする場合に、空中の細菌を沢山含んだ所の綿栓の小片が、培地斜面に落ちる爲に培養が汚染される。
- 2) 濕潤の環境に放置しておく、微が繁殖する。
- 3) 綿栓の仕事は埃がたつて不愉快である。
- 4) かなり高價なものにつく。
- 5) 培地の乾燥を防ぎ得ない。

之等の之は、我々の日常経験している所であるが、殊に結核菌の発育が徐々であるので、培地の乾燥を防ぐに我が國に於ては、専ら蠟でもつて封蠟しているが、此の方法も決して完全なものとは思えない。殊に実験済みの封蠟した培地を洗滌して再生する場合、或いは封蠟を開いて、中の結核菌を検査する場合などは、操作がいかにも不便であつて、此の爲に試験管の損傷の多いも大なる欠点である。之等の欠点を除く爲に Kapsenberg は特殊の金属性の帽子を作り、又 H. Harstmann⁽²⁾ は螺旋のついた培養瓶を考案している。

最近、綿栓の青梅綿や蠟の入手がかなり窮屈になつて來たので、之等の節約をいろいろと考えた。又出来れば、封蠟の今迄の欠点なども除きたい。それで種々研究した結果、7 cm 四方に硫酸紙を切つて、此の硫酸紙でもつて綿栓の上を被い、更に其の上を日本紙で被つて綿栓した滅菌試