

原 著

結核化学療法 の 病理組織学的考察

I. 実験的結核性脳膜炎に対するストレプト

マイシン療法に関する研究

札幌医科大学病理学教室

新 保 幸 太 郎

(昭和 27 年 8 月 21 日受付)

I ま え が き

始めてストレプトマイシン療法(以下ストマイと略す)がわが国に紹介された当時は結核症の治療効果については賛否両論があつたが、現在においてはその臨床経過及び剖検所見等を総合的に判定すると一応の結論を得ることができた。すなわち現在迄発見された種々の結核治療剤の中で最もすぐれたもので、殊に適応症例を選べばかなりの期待もてるということに意見が一致したようである。従つて現在ではその適応症の範囲もほぼ見通しがついて、豊富な生産量と相待つて一般にも容易に使用できるよになつたことはよろこぶべきことである。

われわれは米国当局の好意によつてわが国でも結核性脳膜炎及び粟粒結核症の患者に使用をゆるされた当初の頃、北海道においてストマイ療法をうけた結核屍約70例の剖検を行つてその成績を本紙上に発表した。

その折この人体材料の組織学的所見の発生機序について不明な点があつたので、機会があつたら実験的研究に移して見たいと念願していたところ、今回ストマイを入手することができたので早速実験的研究を行つた。その成績について発表したい。

II 実験材料及び方法

実験動物は成熟ウサギを使用し、結核菌は結核患者から分離した強毒人型菌を使用した。

ウサギに結核性脳膜炎を起させるには種々の方法がある。頸動脈内結核菌注入法は普通人体に見られる血行性感染に最も合致するのであるが、この方法では脳膜炎の発生は不確実なことを経験している。よつて最も確実な方法として後頭下穿刺法によつて結核菌を小脳延髄槽に注入した。又ストマイ療法も同様に後頭下穿刺法によつて薬液が直接蜘蛛膜下腔に流入するように試みた。

実験成績表

実験例	動物番号	感染結核菌量	使用ストマイ量	実験総日数	滲出性変化						増殖性変化					病巣内菌量	血細管腔周浸潤	リンノイド変性		
					液	漿	球	球	球	球	球	球	球	球	球				球	球
対照例	K ₁	25/1000mg	0	8	+	-	卅	+	±	±	-	±	+	-	-	-	-	卅	-	
	K ₂	//	0	19	±	-	-	-	-	±	-	卅	+	卅	+	±	-	卅	±	
	K ₃	//	0	22	-	-	-	-	-	-	-	卅	+	卅	±	±	+	卅	-	
	K ₄	//	0	25	+	+	±	+	+	卅	+	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	±	
本実験例	T ₁	25/1000mg	7mg	7	±	-	-	+	+	-	-	±	+	-	-	-	-	卅	-	
	T ₂	//	12mg	12	卅	卅	±	+	卅	-	-	±	-	-	卅	-	-	+	±	
	T ₃	//	17mg	17	-	-	-	-	-	-	-	+	+	卅	+	-	±	+	-	
	T ₄	//	25mg	25	±	-	-	-	-	+	-	+	+	卅	卅	±	-	-	卅	卅
	T ₅	//	25mg	25	±	±	-	-	-	+	-	卅	+	卅	卅	-	±	+	卅	卅

III 実験成績

1. 対照実験例

本群は正常ウサギの蜘蛛膜下腔に強毒人型結核生菌

0.025mg (0.5cc 浮游液) 注入し適当な経過を追つて観察せるものである。

K₁ 8 日目所見

肉眼的に結核菌の注入部位にあたる小脳延髄槽の脳膜は軽度に混濁し脳実質もやや水腫状で且つ充血性である。

組織学的にこの注入部位から脳底にかけての脳膜に最も病変が強く、脈絡叢にも波及している。脳溝部の柔膜は円形細胞の浸潤によつて軽度に肥厚し、特に血管周囲に強い。浸潤細胞は概ね円形で核は濃染又はやや淡染し原形質に乏しい。多くは小型単球と看做すべきもので中に外膜細胞に由来するもの及びリンパ球も混在しているが、白血球は殆んど見あたらない。この上部の蜘蛛膜下腔は軽度に拡張、この中を走行する血管は拡張しその周囲に散在性に少量の大滲出細胞を認める。脈絡叢の間質の小血管を中心とする同様な円形細胞の浸潤はやや著明で、これに接して崩壊した白血球及び単球を含む炎症細胞の小さな集団が見られる。

K₂ 19 日目所見

肉眼的にも組織学的にも病変は著しく進行し、結核菌の注入部にあたる小脳延髄表面は混濁し、更にこれに接する脳底部も同様混濁している。脳実質は水腫性である。

組織学的に脳膜はやや瀰漫性に亘る細胞浸潤によつて肥厚し、所々結節状に見える。この結節は血管を中心とする初期結節でまた定型的構造を示さない。又蜘蛛膜下腔内の滲出現象は著明ではない。精見すると蜘蛛膜下腔に介在する動・静脈はともに拡張し、細胞浸潤は動脈周囲よりも静脈周囲に強く起きている。この血管周囲の浸潤細胞は概ね円形であるが、かなり大小不同である。血管に最も近接した所では濃染核をもつた原形質の少ない嗜塩基性の細胞である。この細胞群より少し離れた所、又は前者に混じてやや原形質の多いしかも核網構造の粗に見える幼若類上皮細胞層があり、これに混じて淡明核をもつた成熟類上皮細胞群が見られる。この中には蜘蛛膜下腔の腫大した内皮細胞を混じている。この不規則な結節形成は血管を中心として個々の集団状をなし、この間に介在する蜘蛛膜下腔には大滲出細胞や少数のフィブリンを混じた漿液性滲出物を認める。又他の部位では類上皮細胞の増殖が静脈又は動脈周囲に見られることもある。時に静脈の内膜増殖が強く起り此処にフィブリン血栓の附着しているものもある。

脳実質の軟膜に接する所では炎症は血管鞘に沿うて浸潤し、Virchow-Robin 腔は円形細胞の浸潤によつて充満され結節状に見える。

結核菌は病巣中に中等度に証明せられ、細長で軽度に彎曲しフクシンに好染するものが多い。

K₃ 22 日目所見

組織学的に蜘蛛膜下腔は柔膜に沿うて連続した著明な結節によつて占められている。結節は主として密集した類上皮細胞よりなり周囲に軽度のリンパ球の不規則な浸潤を認める。結節のあるものの中心部は乾酪変性に陥つ

ている。蜘蛛膜下腔内滲出現象は一般に軽度で少量の漿液乃至フィブリン様物質に混じて大滲出細胞を認めるに過ぎない。この外リンパ球は柔膜に一致して瀰漫性に浸潤し更に血管に沿うて実質中に深く侵入し、時に結節を形成する。

結核は少量、乾酪変性部に証明せられる。菌の形態は雑多で増殖型及び退行型が混在している。

K₄ 25 日目所見

病変は益々増強し結核菌の注射部にあたる小脳表面の一方の軟膜は混濁肥厚し部分的に癒着する。拡大鏡で仔細に観察すると脳膜表面に微細な結節を認めることができる。脳膜血管は充血性で脳実質は柔かく水腫性である。

鏡検すると軟脳膜に沿うて連続的に多数の小結節を認める。主として円形乃至楕円形の淡明核を有する類上皮細胞よりなり中心部に混在する白血球及び単球は変性崩壊して乾酪変性に陥っている。その最周囲層はリンパ球でふちどられている。これ等の結節は蜘蛛膜下腔の比較的大きな血管を囲むことがある。この際動脈ではその内皮細胞は増殖し、血管壁の浸潤細胞は変性崩壊する。類上皮細胞は動脈周囲の結合織域をへだてて増殖するもので人体に見られる結節性動脈性周囲炎に類似した所見を呈する。しかし静脈では血管壁はうすいため類上皮細胞層の中に全く埋没したり、リンパ球の結節様浸潤が強く起り、内腔に大きなフィブリン血栓を認めることもある。このような増殖性病変に混じて滲出炎も見られるもので蜘蛛膜下腔の一部は漿液の滲出に混じて大滲出細胞を認める。さらに脳膜に密接する脳実質の表層には血管を中心とした結節様細胞浸潤を認める。

結核菌は病巣内に極めて多量証明せられる。菌は細長又は短形で軽度に彎曲しフクシンに好染する。これ等は細胞の内外に不規則に存在するが小集団として認められるものもある。

2. 本実験例

本群は対照例と同様後頭下穿刺によつて強毒結核生菌 0.025mg をウサギの蜘蛛膜下腔に注入感染せしめ、これと同時にストマイ療法を開始した。ストマイは1日1回 1mg (0.25cc 溶液) 後頭下穿刺法により直接蜘蛛膜下腔内に注射した。

T₁ 7 日目所見

本例は結核感染7日目でストマイ使用総量は 7mg に達する。

肉眼的に小脳一帯の脳膜は軽度に混濁し且つ充血性であつて、結節は明視されない(第1図参照)。

組織学的に軟脳膜の柔膜に沿うて円形細胞の浸潤を認める。この所々に血管を中心として比較的淡明な細胞の増殖が見られる。蜘蛛膜下腔では漿液、白血球及び単球の滲出を認め、この中に介在する静脈は拡張してその内膜にフィブリン及び白血球よりなる血栓様物質が附着す

る。結核菌は証明されない。

T₂ 12 日目 所見

本例は結核感染 12 日を経過し、ストマイ総用量は 12mg である。

肉眼的にストマイ注入部にあたる小脳膜は軽度に混濁肥厚する(第 2 図参照)。

組織学的に軟脳膜の柔膜及び蜘蛛網膜下腔の血管周囲にあつて著明な円形細胞の浸潤を認める。これ等の細胞は小型で核はクロマチンにとみ原形質は少なくリンパ球に一致するが単球を混じている。これ等は従来類リンパ球と総称された細胞群である。血管殊に小静脈壁及びその周囲結合織内には強いフィブリン様物質の浸潤を認める(線維素様膨化)。又蜘蛛網膜下腔にはフィブリン凝液性滲出物に混じて大滲出細胞及び白血球の浸潤を認める。

結核菌は全く証明せられない。

T₃ 17 日目 所見

本例は結核感染 17 日を経過し、ストマイ総用量は 17mg である。

肉眼的に小脳膜面は軽度に混濁しやや癒着性である。(第 3 図参照)

鏡検的に軟脳膜表面に沿うて連続した微細結節を認める。類上皮細胞は淡明核を有し比較的原形質にとみ配列は鬆粗で、この間に単球又は大滲出細胞が混在している。周辺部にはリンパ球の浸潤が見られる。このような結節様細胞増殖が脳溝部の血管を中心としてできた場合は比較的大きいが、血管以外のところでは少数の類上皮細胞乃至単球が集合している。この病巣部に埋没している血管の変化はかなり著明である。特に動脈では血管壁は膨化崩解してエオジンに淡赤染した無構造物質となつて内腔に膨隆し、この部分の内膜もまた腫大崩解する。又この血管の外膜に連続した結合織もフィブリンノイド膨化を示し、この中の結合織細胞は腫大し結節性動脈周囲炎のように見える。静脈では膨化した血管壁はうすいため細胞浸潤乃至細胞増殖に圧迫されて内腔は非常に狭窄となつている。

脳膜に接した脳実質は水腫様鬆粗となり、血管周囲に円形細胞の結節様浸潤が見られる。

結核菌は散在性に極少量証明せられる。これ等は個々に分離し集落をなすことがない。菌形はやや太く短くフクシンに好染し発育が旺盛に見える。菌は細胞の内外に証明される。

T₄ 25 日目 所見

本例の全経過 22 日、ストマイ総用量は 20mg である。

肉眼的に小脳延髄槽にあたる軟脳膜は混濁する(第 4 図参照)。

組織学的に軽度の非定型的結節形成と細胞浸潤を認める。これ等は主として脳溝部の血管を中心とし類上皮

細胞よりなり、一部大滲出細胞を混ずるものがある。この細胞間乃至周囲にはリンパ球及び形質細胞の浸潤が見られる。その他の軟脳膜には彌蔓性にリンパ球の浸潤を認め、中に結合織細胞が増殖する。

血管には前例と同様センイ様膨化を認める。

結核菌は殆んど証明せられない。

T₅ 25 日目 所見

処置は T₃ と全く同様である。

肉眼的に小脳延髄槽にある脳膜は混濁肥厚し周囲組織と軽度に癒着する。脳底脳膜もやや混濁し、脳血管は一般に拡張性である(第 5 図参照)。

組織学的に円形細胞の浸潤は軟脳膜一帯に亘りさらに脳溝に沿うて深く実質中に侵入している。円形細胞は専らリンパ球よりなり形質細胞は少ない。血管周囲では結節状をなし、所々に萎縮性の類上皮細胞よりなる非定型的結節が点綴する。稀に結節中心部に乾酪変性が見られるが、硝子様化してエオジンに好染する。さらに興味あるのは動脈に著明なフィブリンノイド変性を認めたことである。内膜から中膜にかけてエオジンに好染する均等性無構造物質として見え、ワンギーソン染色では黄褐染する。血管内皮細胞は腫大し、外膜周囲には少量のリンパ球浸潤と結合織細胞の腫大を認める。静脈では血管壁のフィブリンノイド膨化は明瞭ではないが矢張り境界は不明瞭となり、内腔には微細な血栓状のフィブリン様物質を認める。蜘蛛網膜下腔の滲出炎の著明な部分にプラズマ細胞に一致するものが多く見られるが小型単球と混在するところでは両者の区別は困難である。

結核菌は類上皮細胞の多い結節内に証明されるが、その数は少なく且つ個々に分散する。菌の形態を見るといづれも長く軽度に彎曲し且つ好染した増殖型が見られる。しかし特に細胞内に証明せられるとは限らない。

IV 総括及び考察

後頭下穿刺法によりウサギの蜘蛛網膜下腔に結核菌を注入する時は必発的に結核性脳膜炎を惹起せしめ得ることは武田¹⁾との共同研究で発表した。まず異物性滲出炎に始まり漸次繁殖炎に移行して結節を形成し後期に再び滲出炎を伴う。このことは他の諸臓器組織と全く同様な反応形式である。

しかし脳膜では血管は殆んどむきだしの状態で蜘蛛網膜下腔を走行しているため、病変は血管を足場として発展するので強く侵襲される点が他の結核病変とやや趣きを異にする。これを解析して見ると初期の異物反応は白血球、単球反応を主体とし若干の大滲出細胞を混じている。時日を経過すると類上皮細胞の形成が見られる。この細胞は著者²⁾が既に発表し又天野氏³⁾も強調するようにならぬに由來するもので、前階段ではいわゆる類リンパ球の形態をとつて性格がはつきりしないようなこともあ

る。しかし中性紅の超生体染色では明らかに細胞の一侧に中性紅花冠を形成するもので単球よりの移行を追求することができる。すなわち初期に結核菌をかこんで白血球、単球が集合し、漸次単球は類上皮細胞に転化しさらに外周にリンパ球に混じて結合織細胞の増殖を認めるようになる。脳膜ではこの層輪形成は明瞭でないことが多い。この際結核菌に接触する血管周囲の結合織細胞乃至組織球や蜘蛛網膜下腔の内面にある内皮細胞は著しく腫大し全くH. E.染色では類上皮細胞のように見える。他方中心部の白血球及び単球の一部は変性崩解して乾酪変性の素地を造り、結核菌の増殖により拡大する。結核病巣の崩壊によりこの菌が蜘蛛網膜下腔に流出すると再び滲出類を起すが、アレルギー反応のため初期異物反応に比較してフィブリンや大滲出細胞も多く且つ血管壁のフィブリノイド変性を伴ってくる。又軟脳膜の脳実質に接する柔膜にはかなり瀰漫性にリンパ球の浸潤を認めるが血管周囲に強く起る。この血管鞘を伝わって炎症は脳実質内に深く侵入し結節様構造を示すこともある。結核菌は感染8日目頃迄は組織学的に証明されないが、19日目より証明せられ後期(25日)には驚く程の増殖振りを示している。以上が結核感染によつて起る脳膜病変である。これにストマイが作用したらこの組織像は如何に変化するかということがこの研究の命題である。このストマイの影響を見るためには感染の時期、感染菌の量とともにストマイの量等の点を充分考慮しなければならない。著者の研究は結核菌の感染と同時にストマイを使用したもので寧ろ感染防禦試験ともいふべきものである(著者は感染後種々の時日を経過した場合又はアレルギーを考慮した再感染はもとよりストマイの大量を使用する実験を計画中である)。今ストマイ治療群の変化を見ると初期は異物性の滲出現象を起すことは対照と殆んど変りないが、12日目にはかなり高度の滲出炎が見られる。滲出液は多量のフィブリンを含んでいる点が注目される。17日目では滲出物は殆んど吸収されて結節形成を認めるが、対照より抑制され単球より類上皮細胞への転化も弱いように見える。中心部に乾酪変化がおきて若干の結核菌を証明する。25日後では若干の滲出炎を伴うが2例の中1例は明らかに結節形成は抑制され両者にリンパ球の浸潤が強く、一部にプラズマ細胞を認める。最も興味あるのは動脈壁のフィブリノイド変性が強く起る点である。この点は人体のストマイ療法をうけた結核性脳膜炎で脳膜血管の病変の強く起る所見と何等かの関聯性があるのではないかと思われる。結核菌は対照に比較して遙かに少ないがその菌は萎縮性の少ないものでストマイ療法を中止すると再度の増殖が予想される。以上のようにわれわれの実験ではストマイ投与によりウサギの結核性脳膜炎の発生を全く予防することはできなかつた。ストマイ使用にも拘らず菌に対する細胞反応が起つた。この病変を対照

に比較するとある程度の差異を認めることができた。初期の一時的滲出炎の増強、後期の滲出炎の抑制、結節の非定型、萎縮性、或いは結節の乾酪巣の硝子様化、リンパ球の増加及びフィブリン血栓を伴つた動脈のフィブリノイド壊死等が指摘される。

さて文献によつて見るとストマイ療法をうけた結核屍の病理解剖並びに組織学的研究については岩崎⁴⁾、中島⁵⁾、滝沢氏⁶⁾等の報告があり、著者⁷⁾もまた既に本紙上に発表した。

人体の結核性脳膜炎の組織像は時期・菌量・生体の抵抗(アレルギーを含めて)等の諸条件から極めて複雑多岐に亘るもので、これにストマイが作用すると益々複雑になる。殊にストマイ使用によつて生存期間が延長するため今迄見られなかつた変化が起ってくる。これがストマイ使用のためか、炎症が慢性化するための自然的反応かの鑑別はなかなかむずかしいことになる。總ての研究者によつて強調されるのは脳血管の変化である。一様結核性脳膜炎では血管の内膜肥厚・血栓形成・血管壁のフィブリノイド様変性を伴うものである。ストマイ療法によつて結核病変自体は抑制されるが血管の変化は進行して栓塞を生じその結果脳軟化を起し第2の新しい脳症状が発生するものである。実験的研究(動物)から結核性脳膜炎に対するストマイ療法の影響を観察した研究報告は見あたらなかつた。この結核化学療法病理組織学的考察は岩崎氏の詳細な研究発表があり、著者も同氏の見解に同意するところが多い。化学的治療剤は治癒の組織学的表現において自然の治癒像と根本的に異なるものでないが病変の性状を異にするにしたがつて幾分組織像に相異を生ずる。結核症の組織像の基本形式は滲出型・繁殖型・増殖型であるが、このいかなる時期(新・旧の)に作用するかによつて当然ことなつてくる。この治癒形式については後日改めて論じたい。

最後に著者の実験成績を検討して見たい。ストマイ使用例で約12日後一過性に滲出炎が増強されることを認めた。この発生機転を如何に考えるかということ、Carins, Smith & Vollum⁸⁾の記載による脳膜性反応が解決に手掛りがあるようである。人体の結核性脳膜炎でストマイ療法開始の第1週頃でリクオール中の細胞(主として白血球)と蛋白の急増を認めるという、これは結核性脳膜炎に特有な現象であるらしい。Smithはこれは結核に感作された患者で菌分解産物すなわちツベルクリンがリクオール中に遊出するためではないかと想像した。一種のアレルギー反応と予想している。もしこれが事実とすればわれわれの成績も類似の現象と考えると興味あるものである。ストマイ使用例ではこの例を除けば滲出現象が弱いのは岡氏はストマイは滲出抑制並びに吸収を促進するという見解を裏書きするものである。又治療例では萎縮性乃至非定型的結節の多いのは初期の未熟結節に対す

るストマイの作用と解され、乾酪巣の硝子様化やリンパ球乃至プラズマ細胞の多い結節の成立は成熟結節に対するストマイの作用する結果と考えられる。次に血管病変の問題である。ストマイ療法を加えたものは同時期の対照群に比較して血管病変殊に動脈のフィブリノイド膨化、血栓形成が強く見られたことである。これはストマイの血管壁への直接的作用と解すべきか、或いは結核菌の崩解産物によるアレルギー反応と解すべきかの結論は直ちに下し得ない。これについてはもつと検討して見る積りであるが、ストマイ療法をうけた結核性脳膜炎では血管変化は進行性に増強しこの循環障碍により二次的に脳軟化或いは出血等の致命的病変を招来する事実と思ひ合せるとストマイ作用と何等かの關聯性があるように思われる。

V 結 論

1) 健康ウサギの蜘蛛膜下腔に結核菌を感染させると初期の異物反応に始まり、結節形成に移行する。この病変は後期に益々増強して滲出炎(アレルギー性)を合併してくる。又解剖学的構造上他の臓器組織に比較して結節は血管を中心としてできるものが多い。

2) 対照と同様結核性脳膜炎を惹起せしめ、同時にス

トマイ療法を試みる時は対照とある程度の差を認める。全体として病変は抑制されるが、初期に一過性に滲出炎の増強を認める。中期以降滲出炎は抑制される。結節は萎縮性或いは非定型のものが多く、古い結節では乾酪巣の硝子様化、リンパ球の増加を認める。さらに対照群に比較してフィブリノイド変性を主体とする血管病変が著明に起る(第1図～第5図巻頭参照)。

主 要 文 献

- 1) 武田・新保：北海道医学雑誌，第15週年記念号，296，昭和12年。
- 2) Simpo and Tsukada: Acta Pathologica Japonica, Vol 1, No.4 (247) 1951.
- 3) 天野：血液学の基礎
- 4) 岩崎：臨床，4巻，4号(104)昭和26年。
- 5) 中島：福岡医学雑誌，42巻，1号(13)昭和26年。
- 6) 滝沢：千葉医学会雑誌，26巻，1号(27)昭和25年。
- 7) 新保・塚田：結核，26巻，1号，10～20，昭和26。
- 8) Carins, Smith, & Vollum: The Journal of the American Medical Association (日本版) Vol 4. No.5 (262) 1951.

結核医のための

結核文献の抄録速報

こんな便利な雑誌のあることを御存知でしょうか？ 毎月どんな文献が発表され、世界の研究がどのようか、又一つのテーマで過去の文献に逆つて調べる必要のある時、本誌はあなたに貴重な時間の節約を齎し、労力の煩しさをはぶく、いわば助手の役割を果たすでしょう。又毎月1編の資料速報は、世界で今日、最も注目されなければならない結核のトピック・ニュースを速報いたしております。是非御利用下さい。

抄録雑誌	国内	外国
	一四五誌	三七誌

6ヵ月 900円

1ヵ年 1800円

(〒 共)

財団法人結核予防会

東京都千代田区神田三崎町1の2の4
電話(25) 0089, 0629, 3223, 振替東京3320