

# 気管・気管支結核の病理解剖学的研究

## 第3報 Streptomycin の与える影響

国立療養所清瀬病院

島村喜久治・吉田則武

(昭和27年8月20日受付)

### I. 緒言

前報<sup>1)</sup>につづいて、気管より Segmental bronchi に到る間の結核性変化について、Streptomycin (SM) が与えた影響を研究したので報告する。

### II. 研究の対象と方法

前報までの SM 非使用の結核屍 142例を対照として、SM 使用中または使用後死亡した 53 例について研究した。研究方法は第1報<sup>2)</sup>と同じである。SM の使用方法及び量は、多くは1日 0.5—1g 宛 1—2 回筋注、総使用量は 4—71g、多くは 20—40g であつた。

### III. 肉眼的所見

SM 使用例の気管・気管支結核を、非使用例に対比させてみると第1表のようになった。

結節が減少し (23.6%→11.3%)、潰瘍がへつている (67.9%→35.8%)、殊に IV型の深い潰瘍が減少している (14.9%→5.6%)、逆に癍痕が増加し (10.2%→22.6%)、狭窄がふえ (2.1%→5.6%)、気管・気管支結核をみとめないものがふえている (17%→34.9%)。

53例の中、事故死 (咯血によつて窒息、手術による直接死など) のみを抽出して、非使用群・事故死と対比してみると第2表のようであつた。例数が少くてこの表から結論は引き出せないが、第1表とつき合わせてみると、SM 使用によつて気管・気管支結核は明らかに減少しているが、非使用事故死群の頻度まではへらないといえるだろう。

次に腸及び喉頭結核との関連において、SM の影響をしらべて第3表をえた。これを非使用群と対照させたものが第4表である。

これで見ると、SM 使用によつて、腸結核は 87.6% から 56% に、喉頭結核は 60.5% から 36% にへり、気管・気管支結核は 82.4% から 58% に減少している。すなわち、それぞれ 31.6%、24.5%、24.4% ずつ減少している。

最後に、SM 使用後死亡までの時間によつて気管・気管支結核の肉眼的変化を分類してみると第5表及び第1図のようになった。

第1表 SM 使用による気管・気管支結核の減少

気管・気管支結核	総数	結節	浸潤	潰瘍						癍痕	狭窄	拡張	計	異常なもの	
				I	II	III	IV	V	VI						
SM 使用群	53	11.3	20.7	0	15.1	0	5.6	11.3	3.8	22.6	5.6	1.9	65.1	34.9	
SM 非使用群	142	23.6	13.6	3.0	32.5	2.7	14.9	13.5	1.3	10.2	2.1	2.1	83.0	17.0	
				35.8%											
				67.9%											

(註) 潰瘍の I—VI 型については第1報参照。なお非使用群中の数字が第1報第3表と多少異なるのは、その後の組織学的検査によつて修正したためである。

第2表 事故死の気管・気管支結核

	総数	気管・気管支結核のあるもの							ないもの			
		例数	%	結節	浸潤	潰瘍	癍痕	狭窄	拡張	例数	%	
SM 使用群	10	5	50.0	1	2	1	2	1	0	5	50.0	
				(10%)(20%)								
SM 非使用群	13	5	38.5	0	2	1	3	1	0	8	61.5	
				(7.7%)(23%)								

これで見ると、潰瘍は SM 使用中止後2週までは減少しているが、以後漸増の傾向がある。潰瘍以外の気管・気管支結核も、癍痕を除いて10週以後はふえている。そして癍痕はへつている。ところが一方、異常のないものも10週以後ふえる。再燃の問題と肉眼的な変化も残さず治癒するという問題が示唆されているようである。

### IV. 組織学的所見

気管・気管支結核の組織像を、その種々な SM の使用量、使用後死亡までの時間などに応じて検討して次の成績をえた。

#### 1) 上皮様細胞の変化

SM 使用によつて上皮様細胞は萎縮する。上皮様細胞層

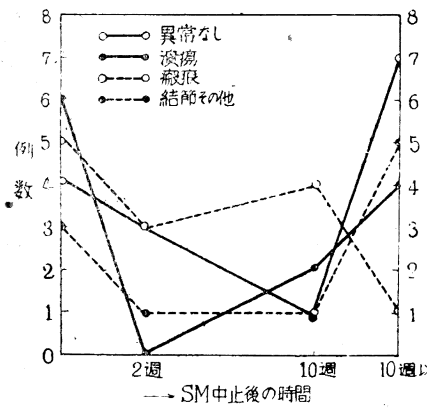
第3表 腸及び喉頭結核との関係(1)

	例数	腸結核(+)	腸結核(-)	腸結核(+)	小計	腸結核(-)	計
		喉頭結核(+)	喉頭結核(+)	喉頭結核(-)		喉頭結核(-)	
気管・気管支結核のあるもの	10	3	10	23	6	29	
%		34.5	10.3	34.5	79.3	20.7	100.0
気管・気管支結核のないもの	3	2	5	10	11	21	
%		14.3	9.5	23.8	47.6	52.4	100.0

第4表 腸及び喉頭結核との関係(2)

	例数(%)	喉頭結核		腸結核	
		(+)	(-)	(+)	(-)
SM 使用群	29 (58.0)	13 (26.0)	16 (32.0)	20 (40.0)	9 (18.0)
同上(-)	21 (42.0)	5 (10.0)	16 (32.0)	8 (16.0)	13 (26.0)
計	50 (100.0)	18 (36.0)	32 (64.0)	28 (56.0)	22 (44.0)
SM 非使用群	108 (82.4)	76 (58.2)	32 (24.2)	101 (76.9)	7 (5.5)
同上(-)	23 (17.6)	3 (2.3)	20 (15.3)	14 (10.7)	9 (6.9)
計	131 (100.0)	79 (60.5)	52 (39.5)	115 (87.6)	16 (12.4)

第1図 SM 中止後の気管・気管支結核



全体は粗雑な網様構造となる。これに応じて銀線維の産生も変化をうけてくるが、上皮様細胞のうける萎縮は2週りあるようである。

第1は、上述のように上皮様細胞層が萎縮して粗雑な網状になる場合で、個々の細胞の原形質も核も萎縮してくる。これは自然の治癒過程において膠原化する場合の変化が、いわば高速度化された像のようである。

第2は、上皮様細胞がその原形質の突起を失い、個々に孤立して丸味を帯びてくる場合で、第1の場合よりも

第5表 SM 使用中止後の時間と

気管・気管支結核

SM 中止後	総数	異常なし	瘢痕	潰瘍	結節その他
直後	19 (100.0)	5 (26.3)	5 (26.3)	6 (31.6)	3 (15.8)
2週	7 (100.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0)	1 (14.2)
10週	8 (100.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
10週以上	18 (100.0)	7 (39.0)	1 (5.5)	4 (22.2)	6 (33.3)
計	52 (100.0)	16 (30.8)	13 (25.0)	12 (23.1)	11 (21.1)

核も明るくなり、丸味を帯びて、文字通り上皮細胞に似てくる。こういう変化は膠原化に到らないで、萎縮の果は岡<sup>3)</sup>のいのように恐らくは消失するものであろう。

剖検例の組織像では、第2の場合の変化は、SM 使用中止後2週頃まではみられることがあるが、以後は第1の場合の変化のみとなり、しかも、この変化は使用中止後2ヶ月でも見られる。中止後5月以上の標本では、後述のように再燃乃至転移が起ると、他方膠原化乃至硝子化が起るためか、みとめられなくなる。

なお、上述の上皮様細胞の変化が見られた例の中、SM の最少使用例は12日間に12g を使用した例であった。SM 中止後これらの変化が継続する期間とSM 使用量の間には、平行関係がみられなかつた。

銀線維については、この上皮様細胞の変化に応じて、第1の場合は時に下記のように膨化して硝子化に到ることがあるが、第2の場合は銀線維の産生が殆んどみられない。

2) 巨細胞の変化

上皮様細胞と同じく、最も早いものは12g 12日間のSM で、巨細胞の著明な萎縮がみられた。49g 使用後5日たつて死亡した例で、萎縮した巨細胞の原形質内に空胞のみとめられたものがある。萎縮した巨細胞は、上記の上皮様細胞の第1の変化と同じく、とげとげしくなり、周囲の組織から遊離してくる。核の排列も変つて異物巨細胞に似てくるものもある。こういう変化は20-40g のSM では、使用後5-6月残つていた。最も長く残つたものは20g を40日間に使つて10月後再発し、1日1g の再注射後死亡した例に見られた。尤も、巨細胞の萎縮も自然の治癒過程にも見られるので、これらのSM 中止後5-10月たつてなおみられた像がSM の効果の継続か、自然的現象か或いはSM 使用によつて促進させられた自然治癒現象か、判定は簡単にできない。

一方 5g 5日のSM後 20日たつて死亡した例では巨細胞の萎縮がみられなかつた。また 20—30gのSM量では3月後萎縮のみとめられないものも多い。こういう巨細胞の萎縮がみとめられなかつた例ではすべて病巣の再燃が起つていた。

### 3) 膠原線維の硝子化

SM使用によつて、結節を被包する膠原線維の硝子化が促進される。最も早くみとめられたものは、死亡前2日まで 15gのSMを15日間使用した例であつた。一旦起つた硝子化は最長10月残つていた。10月前に使用されたSMは20gである。もつと長く残りうるものかどうかは、その例がないので判らない。また硝子化も自然に起りうるので、上述の所見にどの程度まで自然的過程が混入しているかは疑問である。

他方、SMを使用しても硝子化のみとめられなかつた例をみると、死前4日前から4g使つた例がある。また27gを死亡当日まで継続使用して硝子化のみとめられなかつた例もある。

### 4) 組織の充血

自然的变化でも認められることが多いが、SM使用例ではその約70%に充血がみとめられた。殊に充血の著しかつた7例はすべて、 $\frac{1}{2}$ —10月前にSMを使用し、臨床的再発のため、死亡までに2—27gを再使用している。この種のSM使用例は全部で12例あるが、その中充血のみとめられなかつたものは4例だけで、軽度の充血が1例、上記の著明な充血をみとめた7例中2例は組織内に出血がみられた。

充血はSM 10—40g使用後3—4月後までみとめられるものが多い。そして、この充血は、肉芽組織の新生や再燃乃至転移巣周辺の炎症性充血のみならず、病巣や癥瘕から離れた、或いはそれらのみられない組織標本においても、気管支粘膜下層から軟骨下層に及ぶ広汎な充血であつた。

### 5) 粘液腺体の変化

気管・気管支の粘液腺が萎縮して、腺細胞中に空泡があらわれ、その排列が乱れて一見上皮様細胞結節の萎縮に似た網状構造になることがある。20—40gのSM使用例では、3—4月後にもこういう像がみとめられることがあるが、他方20—45g使つても、その直後また2—3月後も、こういう変化をみとめぬことも多い。癥瘕形成と直接の関係はみられなかつた。全例からいえば、約 $\frac{1}{3}$ にみられる変化であつた。

### 6) 潰瘍面の上皮形成

最も早く形成された例は15日間に15gを使用した直後死亡した例であつた。上皮形成は自然にもみられる変化であるが、2つの点で自然的变化と異なるようである。第1はそのより高い頻度である。第2は潰瘍の主病巣の治癒(壊死物質の排除、結核性炎症の消退)よりも早く

上皮化されることである。従つて再燃に際しては容易に、この新生上皮は剥脱している。最も早く剥脱したのは、SM使用20—40gの後17—20日で剥脱し始めた例であつた。

### 7) 淋巴球浸潤の減少

周焦炎としての淋巴球浸潤はSM使用によつて減少する。SM使用後死亡までの期間からみると、減少がみとめられたのは最長2週までであつた。一方増加がみとめられた最初の例は使用中後12日目のものであつた。後述のように、SMが使用された時の病巣の状態また再燃や転移などによつて、勿論この数字は大差を示す。使用中後淋巴球浸潤のみとめられなかつた最長の例は14月であつた。

### 8) 病巣内の結核菌

隈部変法によるAnilin-Fuchsin重染色法で検索した結果だけからいえば、一般に菌が検出できない場合が圧倒的に多い。特に多数の菌がみとめられた例は、すべて再燃また転移巣か高度のSM耐性の確認された例のみであつた。再燃の組織像と菌出現の時間的關係は判らなかつた。

最後に、組織学的に再燃乃至転移のみとめられた例についていえば、再燃は早い場合は20—40gのSM使用後2—3週で起つていますが、ふつうには2月以上後のことが多い。この際、組織学的再燃の認定は滲出性Schubを以てしたが、これは批判を甘んじねばなるまい。転移の組織学的認定は鍍銀標本を主として行つたが、10—40gのSM使用ではふつう3月以上の後にみられる。しかし最も早い場合は40g使用した後6週で起つた例がある。このような再燃や転移の頻度については、気管・気管支結核の全部を組織学的に検していないので確定できないが、検索した標本についてみると、再燃は約48%、転移は約23%であつた。

53例中SM耐性のみられた例が5例ある。>10Yが1例、>100Yが2例、>1000Yが2例であるが、これらの例では、上述のSMによると思われる変化の中、硝子化が1例、充血が3例、粘液腺体萎縮が1例みられただけで、その他の変化はみとめられず、病巣の滲出性傾向が強く、殊にその中の1例では組織内に多数の結核菌を検出した。

## V 考 按

SM使用によつて気管・気管支結核が臨床的及び気管支鏡的に治癒に向うことは周知の通りであるが、病理組織学的にも、たとえば切除肺についてMahon<sup>4)</sup>が報告している。われわれの結核屍における検索でも、SM使用以降は、合併する気管・気管支結核の頻度が一般に減少している。減少の内訳は、結節及び潰瘍(殊に深い潰瘍)の減少が主体で、癥瘕及び狭窄は増加している。但し、SM使用結核屍でも、SM使用中後死亡までの期

間が長くなるにつれて、その再燃及び転移巣（新病巣）の形成がみられるので、全体の頻度からいえば、第1報にあげた SM 非使用の事故死亡結核患者の頻度より多い。

気管・気管支結核に SM の与える影響を、腸結核、喉頭結核に比較してみると、最も減少しているのは腸結核で、喉頭結核と気管・気管支結核の減少率はともにやや劣っている。これは腸の潰瘍が SM によつて治療し易いということも考えられるが、位置的に菌源に近いだけに気管・気管支及び喉頭に再燃乃至再感染が起り易いということも考えられる。しかし第2報<sup>1)</sup>の結論からすれば、再感染の起り易いのはむしろ腸結核の方であろうから、もともと気管・気管支結核は、腸結核よりも SM の影響を受けにくく、従つてまた再燃し易いのであろう。第5表及び第1図からみても、気管・気管支潰瘍は SM 使用中止2週以後は漸増の傾向を示している。組織学的にも再燃は2—3週以後、転移は3月以後起つてきている。他方、SM 使用10週以後になると、気管・気管支結核の肉眼的所見では異常をみとめないものもふえている。瘰癧自身は減少しているので、肉眼的な変化も残さない治癒がありうることを示している。

次に、組織学的な SM の効果については、多くの文献があるが、一般的にいえば、SM は結核の自然治癒過程を修飾乃至促進させるというのが多くの文献の結論である（Silverthorne et al<sup>5)</sup> Muschenheim et al<sup>6)</sup> Mahon<sup>4)</sup> 新保<sup>7)</sup> など）。

個々の変化についていえば、気管支結核ではないが、上皮様細胞の萎縮については、杉原<sup>8)</sup> 島崎<sup>9)</sup> Mahon<sup>4)</sup> 木村<sup>10)</sup> 岡<sup>3)</sup> など、巨細胞の変化については Mahon<sup>4)</sup>—井<sup>11)</sup> など、硝子化の促進については Baggenstoss et al<sup>12)</sup> 池田<sup>13)</sup> 宮川<sup>14)</sup> 赤崎<sup>15)</sup> 新保<sup>7)</sup> 岩崎<sup>9)</sup> 岡<sup>3)</sup> などによつて報告されていて、われわれのえた所見も、これらの報告を越えていない。但し、この種の変化が SM 中止後どのくらいの期間継続してみられるかという点では、われわれは新しい資料を加え得たと思つている。

上皮様細胞にみられる2通りの変化は、岩崎<sup>9)</sup>のいうように、SM が使用され始めた時の結節の状態によつて最も大きく支配されるものであろう。繁殖性反応を示し始めた結節ならば、萎縮消失しうるだろうし、増殖性反応が初まつてからの SM は、萎縮更には膠原化の促進という影響を与えるのであろう。上皮様細胞が第2の変化を示す場合（上皮様細胞の萎縮消失）の結節は、第1の場合のものよりも滲出性反応の規模も小さいものであつた。

充血については Mahon<sup>4)</sup> 米沢<sup>16)</sup> なども強調している。Mahon は SM 使用患者で問題になる出血傾向の責任をこの充血に帰しているし、米沢は全身的な毛細管炎を強調している。

淋巴球浸潤については、各報告者の結論が一致していない。たとえば浸潤が減少するとするものは Auerbach et al<sup>17)</sup> 木村<sup>10)</sup> Mahon、一井<sup>11)</sup> など、逆に浸潤がふえるとするものに赤崎<sup>15)</sup> 宮川<sup>14)</sup> 新保<sup>7)</sup> などがある。新保は「淋巴球の多数の出現は、病変が SM によつて治癒に向つてしかも遷延している状態を示す」というが、われわれの例では、SM 中止後2週までは減少しているが、それ以後は増加している例が多かつた。

気管支粘液腺体の萎縮については、他にこの種の文献はなく、われわれのえた所見が、SM の直接の影響であるとは断定できないが、事実としてここに記載しておく。強いていえば、SM 使用による気管支粘液分泌の減少（臨床的には喀痰の減少）と関連がないとはいえないだろう。

病巣内の結核菌の減少については、Mahon が淋巴腺でみとめているし、動物実験での定量培養においても著明にみとめられる。

結局上記の変化の個々について検討してみると、すべては自然治癒の過程において見られるもののみである。従つて上記の変化がすべて直ちに SM の影響であると断言できない。第1報の SM 非使用例の組織像と比較してみても、すべては頻度の差と変化の組合せの差があるのみである。この中、頻度の差は、殊に上皮様細胞の萎縮消失、硝子化、粘液腺体の萎縮、潰瘍面上皮形成において著しい。すなわち、SM は自然治癒の過程をより多くより早く起させる、いわば高速度化するといえるだろう。

変化の組合せの差についていえば、自然治癒に際しては見られないような炎症の進行がみられる。たとえば、乾酪物質を被包した上皮様細胞層が十分に展開しないで膠原化し、周焦炎も消退する。SM によつて影響を受けない乾酪物質中には結核菌は生存しているので、この早すぎる（従つて菲薄すぎる）被包化は、SM 中止後の菌の再増殖による再燃に際して、十分に抵抗できないのではないだろうか。上記の新生上皮の再剝脱も同様であろう。つまり、SM によつて炎症を構成する各因子の進行乃至修復過程に時間的にも量的にも跛行化がみられるといえないだろうか。

SM が気管・気管支結核に与える組織学的影響は、結局、Muschenheim et al<sup>6)</sup> のいうように、自然治癒過程の頻度と時間を早めるだけでなく、自然治癒過程の跛行化を起すといえるようである。

この他に、第1報の SM 非使用例との対比において目立つ変化は、各変化を通じて滲出性変化が軽く、また混合感染とみられる多核球の浸潤が少いことであつた。

最後に再燃と転移について考えてみると、組織像としての再燃や転移が確認されるにはそれぞれ3週—2月、6週—3月の時間がかかつていいる。しかし、個々の要素

についてみれば、たとえば、上皮剥脱は3週、淋巴球浸潤の増加は2週でも見られているので、病理組織学的にはSM中止後の再燃は2—3週後に始まっているとみていいだろう。これが臨床的に再発するためには、さらに時間を要するのであろう。

## VI. 結 論

71g未滿のSM使用によつて、53例の結核屍の気管・気管支結核は次のような影響を受けていた。

- 1) 一般に気管・気管支結核合併の頻度が減少する。しかし、SM非使用事故屍までには減少しない。
- 2) 結核結節と潰瘍が減少し、癥痕と狭窄はふえていた。
- 3) SMによる気管・気管支結核の減少は腸結核には及ばないが、喉頭結核の減少とはほぼ等しかつた。
- 4) 組織学的にみると
  - a. 上皮様細胞の萎縮はSM中止後2½月まで見られた。5月以上ではみられなかつた。
  - b. 上皮様細胞の消失過程は、SM中止後2週まで見られた。
  - c. 巨細胞の萎縮もSM中止後5—6月残つていた。
  - d. 膠原線維の硝子化は、最少例は15gのSMで見られたが、中止後10月以上残るものがあつた。
  - e. 組織の充血は約70%に見られ、組織内に出血していたものもあつた。SM中止後4月までみられた。
  - f. 粘液腺体の萎縮は約1/3の例にみられ、SM中止後4月は残つていた。
  - g. 潰瘍面の上皮化は最少例は15gのSMでも見られたが、SM中止後最も早い例は17—20日で剥脱し始めていた。
  - h. 淋巴球浸潤の減少はSM中止後2週以内ならみとめられることが多い。
  - i. 病巣内の結核菌は耐性出現、再燃、転移のない限り、著明に減少していた。
- 5) SM中止後の再燃と転移は、肉眼的には2週以後漸増していたが、組織学的には、再燃は約48%の

標本に、早くて2—3週、ふつうは2月、転移は約23%の標本に、早くて6週、ふつうは3月以上で起つていた。

6) 耐性のみとめられた5例では、以上のようなSMの組織学的な効果はみられなかつた。但し、3例では充血、1例には硝子化がみられた。

7) 結局、SM使用によつて、気管・気管支結核は著明に減少するが、40g内外の使用量では約半数に2—3週後の再燃乃至転移がみられた。これは組織学的にみて、SMが、結核性炎症の自然的過程を、跛行的に高速化しているからであろう。

(本研究の第2報及び第3報の一部は、第25回結核病学会総会において発表した。)

## 文 献

- 1) 島村・吉田：結核 発表予定
- 2) 島村・吉田：結核 24, 427, 1949.
- 3) 阿：綜合医学 9, 2, 1952.
- 4) Mahon: Amer. Rev. Tbc. 61, 543, 1950.
- 5) Silverthorne et al: Ibid, 61, 525, 1950.
- 6) Muschenheim et al: Ann. Inn. Med. 27, 989, 1947.
- 7) 新保：結核 26, 10, 1951.
- 8) 杉原：日本病理学会誌 38, 15, 1949.
- 9) 岩崎他：東京医事新誌 67, 26, 1950.
- 10) 木村：広島医学 4, 36, 1951.
- 11) 一井：日本臨床結核 11, 62, 1952.
- 12) Baggenstoss et al: Amer. Rev. Tbc. 55, 54, 1947.
- 13) 池田：日病会誌 39, 79, 1950.
- 14) 宮川：同上誌 39, 275, 1950
- 15) 赤崎：同上誌 38, 132, 1949.
- 16) 米沢：同上誌 38, 16, 1949.
- 17) Auerbach et al: Amer. Rev. Tbc. 58, 449, 1948.
- 18) 神津他：医療 6, 433, 1952.