

# チビオン (Tibion) の粟粒結節に及ぼす影響

名古屋大学医学部病理学教室 (指導 宮川正澄教授)

田 嶋 基 男

(昭和 27 年 9 月 15 日受付)

## 1 緒 言

G. Domagk, R. Benisch<sup>1)</sup> 等により 4-Acetyl-amino-benzaldehyde Thiosemicarbazone (Tibion, Conteben, Tb 1) が結核症に対して有効であることが発見されて以来, その動物実験は G. Domagk, M. Davin, G. Wililam 等によつて行われた結果が報告されている。人体例については手術切除によつて得られた臓器についての部分的な報告が主に見られ, やや広範なものとしては G. Könn<sup>2)</sup>, 奥津・馬淵等<sup>3)</sup>, 成瀬・小林等<sup>4)</sup>, 宮田等<sup>5)</sup> のものがあるのみである。かくの如く Tibion 純粹使用例の剖検報告の乏しいことは結核治療剤としての性格によることで蓋し Tibion は臨牀上その効果を見る迄に長期間の使用を要すること及び Streptomycin, PAS 等の有効薬剤に遅れて登場し臨牀的に Tibion が単独に用いられることの少いこと等がその理由として考えられるであろう。

私は化学療法剤の効果を判定するため, 肝, 脾に見られる粟粒結節の変貌状態を示標としてその所見を述べるつもりである。思うに肝, 脾に見られる粟粒結節の多くはその病理発生を血行性成立に帰することのできるものであり且つ, 大いさほほ等しく, 周囲組織も比較的平等の環境を形成しており一定の性格を有するものと考えられるから結節の変貌を観察するに好適な病巣であるといえよう。以下 Tibion 純粹使用例 8 例について検索を行うとともにこれを Streptomycin 使用例, Streptomycin Tibion 併用例と比較しその所見を述べんとするものである。

## 2 研究方法及び対象

8 例とも, 基本的には肺結核の悪化により死の転機をとつたものである。6 例は男性, 2 例は女性で女性 2 例とも発病後 1 年以内に死亡した急性型で他の 6 例は 3 年以上の経過をとつた慢性のものである。Tibion 使用方法は最初の 1 週は 30 mg/day, 次週より毎週 15 mg/day 宛増量すると 8 週目に 130 mg/day となり以後はそれを持続する。これが基本で多少の変異はある。1 例を除いて何れも使用中死亡している。

標本は 10% Formalin 固定, Paraffin 切片とし H&E 染色, van Gieson 染色, 銀線維染色を施し, 組織内結核菌は Auramin 染色後, 矢崎式蛍光顕微鏡装置に

より検索を行つた。粟粒結節の変貌は状態によりこれを 4 型(後述)に分類し, 各例とも, 一臓器より 10 カ所以上切出して製作した標本 50~200 枚につき可及的多数の結節を数えて 4 型に入れた。

## 3 研究結果

### 1) 粟粒結節の変貌

宮川教授<sup>7)</sup>は Streptomycin による粟粒結節の変貌像を「膠原化巣」「淋巴球浸潤巣」「上皮様細胞巣」「乾酪化巣」の 4 型に分類している。この 4 型は化学療法剤による病巣修飾像をよく表現していると思われるので本稿においてもこの 4 型に則つてまず分類を行い, それに基いて論を進めるとともに Tibion に使用例から得られる特色を若干加えることにする。なお本稿において使用する 4 型を次の如く定義する。

乾酪化巣……結節の中心に乾酪化を認めるものを行い, II-E 染色でエオジン好染, van Gieson 染色黄染, 銀線維は病巣中心部に認められない。菌は毎常見られる。

上皮様細胞巣……主として上皮様細胞より成り乾酪化を欠くものを指し, 細い銀線維が網眼状に染出される。菌は少い。

淋巴球浸潤巣……上皮様細胞の胞体は見えないでエオジン好染の硝子様物の上に淋巴球を主とする種々の細胞を混えるもの。Van Gieson 赤染, 銀線維は膨大し紫色調を帯ぶ。菌は殆んど見られない。

膠原化巣……エオジン好染の均一な物質として見られ細胞浸潤は極めて少いか亦は之を欠く。Van Gieson 赤染, 銀線維は膨大紫色調で膠原線維と染色上同一の態度をとり菌は通常見られない。

### 2) 膠原化巣の意義

飯島<sup>9)</sup>によれば Streptomycin 使用例に見られる膠原化巣及び淋巴球浸潤巣の硝子様物質は Chondroitin Sulfuric Acid 系の Polysaccharide を基体としこれに Basic Protein の結合したもので, 組織化学的に結合織間質と近い性質を有することが明らかであり, Tibion 使用例に見られる硝子様物質も, また, 種々の染色上の所見からしてそれと余り隔たるものでないことを示している。結核菌は膠原化巣内に好中球を見る時に限つて極めて稀に細く染色性の低下したものを見ることがあるのみで, 多くの場合, 全く見られないといつてよい。如上の

事実より勘案して膠原化巣及び淋巴浸潤巣を一つの治癒像として考え、これの多少を以て効果判定の一指標とすることは許されると思う。

Streptomycin 例の膠原化巣の成立機序としては Wright, 宮川<sup>8)</sup>, 飯島<sup>10)</sup>, 滝沢<sup>11)</sup>により(1)上皮様細胞が直接(2)上皮様細胞が壊死して(3)銀線維自体(4)銀線維を核として(5)細網細胞が(6)毛細血管近傍(7)周囲結合組織細胞が浸入して—の如く大体7つの可能性が考えられているがTibion 膠原化巣の成立に関しても同様の可能性が考えられるであろう。私の観察した例においてはその中で浸

入毛細管近傍からの可能性及び線維芽細胞乃至は細網細胞による可能性を考えるに好適な所見が多いように思われる。それ等は Tibion 膠原化巣を或程度特徴づける事実ともなるがこの点については後に細胞成分の問題その他で再び触れるであろう。

3) 粟粒結節の変貌とその条件

○全例を一表に附ずれば(第1表)の如くである。対象は池谷による全く化学療法剤を使用しないもの3例の平均である。対象に比較して治癒像(膠原化巣, 淋巴球浸潤巣)が多く, その百分率には有意義の差が見られる。

第1表 膠…膠原化巣, 淋…淋巴球浸潤巣, 上…上皮様細胞巣, 乾…乾酪化巣

年令性	発病↓死	使用↓死	全使用量	肝 臓				脾 臓					
				実測数	膠 %	淋 %	上 %	乾 %	実測数	膠 %	淋 %	上 %	乾 %
39♂	3年	使用中死	125	108	0.9±0.9	3.7±1.8	71.4±8.0	24.0±4.5	100	4.0±1.9	3.0±1.7	57.0±4.9	36.0±4.8
39♂	14年	〃	750	38	27.5±7.2	13.2±4.5	39.3±7.9	21.0±6.4	60	16.7±4.8	8.4±3.4	50.0±6.4	24.9±5.5
31♂	3年	〃	750	34	14.7±6.1	23.5±7.3	41.1±8.4	20.7±6.4	21	0	4.8±4.7	71.5±9.7	23.7±9.1
25♀	11ヵ月	〃	750	20	10.0±6.7	10.0±6.7	65.0±10.6	15.0±6.8	12	16.4±10.5	0	53.0±14.5	25.6±12.6
30♀	11ヵ月	〃	825	31	0	9.7±5.3	53.0±9.0	32.3±7.9	56	0	7.2±3.4	53.8±6.6	39.0±6.5
30♂	5年	〃	1,850	22	22.8±8.9	31.8±9.4	41.0±10.8	4.4±4.2	15	20.0±10.3	20.0±10.3	26.5±11.9	33.5±12.2
50♂	3年	使用後100日死亡	11,500	19	37.0±11.2	10.5±6.8	42.0±12.5	10.5±6.8	15	33.5±12.2	13.2±8.6	40.1±12.6	13.2±8.6
37♂	16年	使用中死	13,785	28	21.5±7.8	35.8±9.0	32.3±8.7	10.5±5.6	21	19.0±8.5	33.4±10.2	38.0±10.5	9.6±6.5
以 上 平 均				300	26.4±2.5		73.6±2.5		300	17.8±2.2		82.2±2.2	
対象(化学療法剤非使用3例平均)				300	4.0±1.1		96.0±1.1		300	1.0±0.3		99.0±0.3	

註: Tb I 使用者の治癒像百分率  $d_1$  その標準偏差  $\sigma_1$   
 対象の "  $d_2$  "  $\sigma_2$   $\frac{d_1-d_2}{\sqrt{\sigma_1+\sigma_2}} > 3$  (有意)

○使用量との関係は例数が少く, 著明な平行関係を見ない(1000mg 以上と以下との性質変異の相関係数  $r = +0.33 (\pm 0.040)$  が治癒像の百分率には有意義の差がある(他の条件を同一と仮定すれば)。

第2表 使用量と治癒像

使用量	実測数	肝 臓				脾 臓				
		膠%	淋%	上%	乾%	実測数	膠%	淋%	上%	乾%
1000 mg 以下	231	8.6	9.5	58.5	21.9	249	6.9	5.4	56.1	31.6
		18.1±2.5		81.9±2.5			12.3±2.0		87.7±2.0	
1000 mg 以上	69	26.1	27.5	39.1	7.3	51	23.5	23.5	35.5	17.5
		53.6±6.0		46.4±6.0			47.0±7.0		53.0±7.0	

註: 1000mg 以上使用者の治癒像百分率  $d_1$  その標準偏差  $\sigma_1$   
 1000mg 以下 "  $d_2$  "  $\sigma_2$   $\frac{d_1-d_2}{\sqrt{\sigma_1+\sigma_2}} > 3$  (有意)

○病日数との関係として発病から死亡までの期間により分けてみる。使用量 500mg~1000mg のもの4例の中, 2例は発病して1年以内に死亡した例で急速に進展

し, 乾酪化, 空洞化して死亡(脳膜炎を伴わず)した例であるが, 他の慢性に経過した例に比し(第3表)に見る如く, 治癒像が少なく, 有意義の差を見る。

○Streptomycin との併用例は(第4表)に示す如く, 治癒像が多く, それは Streptomycin を単独に使用したものと同程度である。

4) 膠原化巣内細胞成分の問題

(第5表)に示す如くである。ここに間葉系細胞としたのは組織標本において分類の困難なものを一括したが, この場合, 組織球, 線維芽細胞乃至線維細胞がその主成分と思われ, 上皮様細胞も含まれているかも知れない。ともかくこの種の間葉系細胞がかなり多数存在すること, 及び血管内皮細胞の恒存, 赤血球の存在などの事実は, 膠原化巣の成立に関して, 個体の生物免疫学的な要約があることは別として, それに関与する細胞の側から考えると, 毛細血管は相当主要な役割を果たす

第 3 表 病日数による比較

発病→死	使用量	肝 臓					脾 臓				
		実測数	膠%	淋%	上%	乾%	実測数	膠%	淋%	上%	乾%
1 年以内	500~	51	4	10	61	25	68	3	6	54	37
	1000 mg		14±1.5		86±1.5			9±3.5		91±3.5	
1 年以上	500~	72	24	18	37	21	81	14	7	55	24
	1000 mg		42±1.8		58±1.8			21±1.4		79±1.4	

註：1年以上の者の治癒像百分率  $d_1$  その標準偏差  $\sigma_1$   
 1年以内 " "  $d_2$  " "  $\sigma_2$

$$\frac{d_1 - d_2}{\sqrt{\sigma_1 + \sigma_2}} > 3 \text{ (有意)}$$

第 4 表 SM=Tb I 併用例

SM	Tb I	発病 ↓ 死	肝 臓					脾 臓				
			実測数	膠%	淋%	上%	乾%	実測数	膠%	淋%	上%	乾%
40 g	1020 mg	3年	31	3	39	48	10	26	39	8	42	11
40 g	3300	6年	17	47	29	18	6	32	37	25	25	13
40 g	8700	6年	38	47	26	26	0	19	42	26	21	11
以上平均			86	62.8±1.6		37.2±1.6		77	58.4±1.9		42.6±1.9	

第 5 表 膠原化巣内細胞成分

量	型	実測数	淋巴球	プラスマ細胞	単核球	好中球	血管内皮	赤血球	其他間葉
750 mg	急	100	68±4.6	2±1.3	3±1.7	7±2.5	8±2.7	0	12±3.2
750	慢	100	26±4.3	4±1.9	3±1.7	2±1.3	17±3.7	8±2.7	38±4.8
1850	"	100	50±5.0	0	1±0.9	0	8±2.7	6±2.3	31±4.6
13875	"	100	32±4.6	4±1.9	3±1.7	1±0.9	20±4.0	5±2.1	35±4.7
平均		400	44±2.4	2.5±0.7	2.5±0.7	2.5±0.7	13.1±1.6	4.8±1.0	31.6±2.3

註：その他間葉……「その他の間葉系細胞」の意味

線維化、乃至膠原線維化（岩崎のいう「膠原化」とはこの意味であろう）が Streptomycin 例より多いといい、私も同様の感想を持つているがそれを具体的に比較表現する方法を持たないので深く触れることは止める。とまれそのような所見は化学療法剤を使用しない例に見られる自然治癒像にやや近く、そのことが Tibion の作用機序の Streptomycin 程化学療法剤としての特色を發揮することが少なく、それと自然治癒との中間的位置にあるものであることを幾莫か示唆しているものと考えたい。

#### 4 総括及び考察

膠原化巣及び淋巴球浸潤巣が一つの治癒像であるとの見地より肝・脾の粟粒結節の変貌像よりその治癒効果を判定せんとした。その結果によれば、

- 1) Tibion は治癒効果を有する。
- 2) ある程度、長期間大量使用をすることが確実であ

あろうし、周囲の線維芽細胞、乃至は細網細胞の如きものが何等かの形で意味をもつてくるものと考えたい。このことは次の項に述べる Tibion 使用治癒像の特色を規制する一因子たり得るであろう。

#### 5) Tibion 使用治癒像の特色

Streptomycin 膠原化巣は円形乃至類円形のものが多く、Tibion 膠原化巣もほぼそれに等しいが、使用量の多い例程、その形態は円型を失調して萎縮状星型となる傾向がある。その甚だしきものに至つては索状の型となり、それが結核結節の変貌したものであることを一コの際から類推するに困難を感じるものもある。そのようなものにあつては多く、周囲の結合織との間に明らかな境界がなく、自然に移行し合つている様を (Van Gieson 赤染色物として) 見る事ができる。いうならば“Fibrous Scarring” という語感の表現するものに近いであろう。奥津・岩崎<sup>12)</sup>は

る。

- 3) 急性結核症には効果が少ない。
- 4) Streptomycin との併用は治癒を促進する。
- 5) 膠原化巣成立の細胞学的な面からいえば毛細血管の浸入を無視し得ない。
- 6) Tibion 使用による治癒像の特色といつても畢竟、化学療法剤の範囲を出るものでないが、強いて特色を求めるならばそれは Streptomycin 程、化学療法剤としての特色を發揮することが少なく、結合織性の Fibrous Scar になる傾向が多分にあり、Streptomycin と自然治癒との中間的位置を占めるものといえよう。

終りに臨み、御指導を賜つた宮川教授に深謝し、貴重なる材料を御呈供下さつた国立愛知療養所、国立三重療養所、国立八事療養所の御協力を謝す。

## 文 献

- 1) G. Domagk : Chemotherapie der Tuberkulose mit den Thiosemikarbazonen. G. Thiem. 1950.
- 2) G. Könn : Beitr. Path. Anat. 111—3. 337~353, 1951.
- 3) 奥津・馬淵・河村他：東京医新誌，67—12，18，1950.
- 4) 成瀬・小林・田島他：結核，26，537，1951.
- 5) 小林・田島・森田：日病理誌，40，262~263，1951.
- 6) 宮田他：日病理誌，40，266~267，1951.
- 7) 宮川・飯島・押田他：日病理誌，39，275~277，1950.
- 8) 宮川：日臨結，9，572~576，1950.
- 9) 飯島：結核，26，541，1951.
- 10) 飯島・成瀬：結核，25，530，1950.
- 11) 滝沢：日病理誌，39，271~273，1950.
- 12) 岩崎：臨牀，4，410~416，1951.

## 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なか、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カ年 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