

イソニコチン酸ヒドラジドの粟粒結節に 及ぼす影響に就いて

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・小林 周

武居 正文・川脇 常弘

(昭和 28 年 8 月 17 日受付)

緒 言

新たに結核治療剤として登場した Iso-Nicotinic Acid-Hydrazide (INAH と略称)に就いて、その臨牀的観察の成績に就いては幾多の発表があり、動物実験に関しては William¹⁾、岩崎²⁾、柳沢³⁾、青木⁴⁾、等の詳細な業績が発表されている。人体剖検例に就いては、佐藤⁵⁾、若井⁶⁾、武内⁷⁾等の他種薬剤との併用例に関する報告があるが、INAH 単独使用例に関する報告は少ないようである。このことは結核化学療法剤としての性格上やむを得ないことであろう。殊に人体単独使用例を病理解剖学的に検索する機会を得ることは臨牀上単独に用いられることが少ないだけに甚だ稀なことと言わざるを得ない。

然しながら一つの薬剤の結核病巣に及ぼす影響を論ずる上に、単独使用例の所見が重要であることは言う迄もない。我々は本論においても触れる予定であるが他種薬剤ごとに Streptomycin を併用した場合、その影響は相当に強いようであつて、純粹の像を把握するためには好適のものとは言い難い。我々がここに報告するものは単独使用例 1 例と併用例 4 例に動物実験を加えたものであつて、単独使用例は甚だ例数に乏しいが如上の意味において貴重な材料だと思ふ。我々はこの 1 例に就いて肝・脾の粟粒結節における変貌の形態を少々詳細に記載し、これに併用例の所見を加案し、更に動物実験の成績を参考にしてその影響を述べんとした。ここに肝・脾の粟粒結節を観察の対象として取上げた理由は、その発生の時間的關係においては多少の変異はあるにせよ、発生様式は殆んどすべて血行性に帰せしめ得るものであり、結節周辺の環境が略々同一であり、結節の変貌を観察する上に最も安定した病巣の一つと考えられるからである。

研究方法及び対象

単独使用例としてここに示すものは嚴重なる既往調査の結果、INAH 以外の結核化学療法剤を如何なる少量と雖も、又如何なる時期においても全然使用したことの無い症例である。併用例においては Streptomycin, PAS, Tbl を種々な量において併用している。動物実験は海狸を使用し、対照との間に差異を求めた。

剖検材料は 10% Formalin に固定し、肝・脾から少なくとも共十数カ所以上切り出し、Paraffin 切片とした標本につき、一コのプロックから 4 枚単位作製、夫々に

Haematoxylin-Eosin 染色・van Gieson 染色・Pap 法銀染色・Auramin 染色を施した。

我々はそれ等に就いてできるだけ多数の結節を観察し後述する如く、膠原化巣・細胞浸潤巣・上皮様細胞巣・乾酪巣の 4 型に分類し、この中、後述する根拠に基づいて膠原化巣及び細胞浸潤巣を治癒の表現の一つとして解釈し、その出現率を数的に取扱い、又、その形態の単独使用例と併用例との相異に就て述べ、血管の問題を含めて治癒成立への機序に関して若干の考察を行うつもりである。

人体剖検例は総て INAH 使用中死亡したものである。

成 績

I INAH 単独使用例に見られる結節の変貌とその形態学

粟粒結節を数多く観察すると、結節中心部に乾酪化を認める結節、乾酪化がなく主として上皮様細胞より成立している結節、疎鬆化網眼様構造を示し上皮様細胞が殆んど認められない結節、辺縁部に硝子様化を認める結節等多様の像を呈している。それ等を今少しく詳細にその形態について記載すれば次の如くなる。

i) 中心乾酪化を認める結節

H. E 染色において中心部はエオジンに均一無造構に染出される。van Gieson 染色においてはピクリン酸を撰つて黄色を示す。乾酪化の周囲に上皮様細胞がありその層の中には一部ラングハンス巨細胞を含んでいる。中心部に嗜銀線維を見ない。本稿においてこれを乾酪化巣と呼称する。

ii) 上皮様細胞よりなり乾酪化の認められない結節

ラングハンス巨細胞を含む上皮様細胞より成り鍍銀標本においては細い黒染線維が網眼状に染出される。これを上皮様細胞巣と呼称する。

iii) 疎鬆化網眼様構造をとる結節

H. E 染色でエオジンに染る物質が網眼様に配列し、その様は疎鬆である。又その網眼様物質は van Gieson 染色において酸フクシンを撰つて少々淡く赤染す。鍍銀標本においてはその網眼様物質と位置的に一致して嗜銀線維が見られ、そのものの多くは膨大化し多少紫色調を帯びている。線維の一部殊に中心部におけるそれは細い黒染線維の状態を示している。両者の関係すなわち黒色細

線維と紫色膨大線維との関係は、例えば細網肉腫において de Olivera⁸⁾ の所謂「線維性細胞性分化型」(fibrozelluläre differenzierte Form) といわれるものの嗜銀線維の変化によく類似していて明かに膠原化 Kollagenization と称すべき所見である。

この型の結節にあつては上皮様細胞は甚だ少いか或いは全く認めない。然しラングハンス巨細胞を中心部に残すことがよくある。巨細胞は多くの場合、小型である。網眼様物質の間には細胞浸潤を認めることが多くそれは後に再び触れるが好中球・単核細胞を主とし、僅かにリンパ球を混えるものである。この型を細胞浸潤巣と呼称する。

iv) 辺縁に硝子様化を認める結節

結節辺縁部は H.E 染色においてエオジンに略々均一に染り、中心部は僅かに網眼様を呈する。このエオジン好染硝子様物質は van Gieson 染色で赤染する物質と一致する。又鍍銀標本において辺縁の硝子様化を示す部分は膨大化した線維が認められ更にそれらの線維間を紫色調の物質が充塞している。結節中心部は膨大化線維を見るが、線維間における紫色調物質の沈着は結節辺縁部程著明ではない。細胞浸潤は甚だ少なくラングハンス巨細胞を見ることはない。線維その他の所見より本型は膠原硝子様化巣と考えるべきものであろう。本稿においては膠原化巣と呼称する。

以上 INAH 単独使用例に見られる粟粒結節の変貌像に就いて形態学的に記載した。この中、乾酪化巣及び上皮様細胞巣に関しては特別にここで述べる必要はない。細胞浸潤巣の意義に関して若干の考察をするならば、この型に見られる線維の態度は、上皮様細胞巣のそれよりも太く、鍍銀標本上紫色調であつて van Gieson 染色の所見からも膠原線維に最も近いことが考えられる。膠原化巣における線維と線維間物質との状態も又同様に鍍銀標本上これを膠原線維とその間物質との関係と同様に考えることができるし van Gieson 染色の所見も合せて考察するならばこの型に見られる硝子様物質は膠原物質としてよいであろう。かかる際に見られる膠原物質に関しては既に Streptomycin 使用粟粒結節において宮川教授⁹⁾が述べ、組織化学的に飯島¹⁰⁾が実証した如く Chondroitin 硫酸系に属する Polysaccharide を基体に塩基性蛋白の結合したもので、この点に就いては Tb1 使用粟粒結節において田島¹¹⁾が若干触れて置いた。とまれそのものが結合織間質と同一性状のものであることが考えられる。

上述した幾多の理由により我々のいう細胞浸潤巣及び膠原化巣が治癒の一つの表現であることを示した。組織内結核菌がこの 2 型において殆んど稀にしか見られないことはいふ迄もない。かかる所見は無処置結核屍(化学療法剤を使用しない例)の粟粒結節においても時に認め

る場合があるので INAH 使用の故か否か、その影響を考える上にはこれを数的に取扱う必要があるのをこれを次項に述べる。

なお、病巣の形態学的観察の対象として毛細血管は当然問題となるものであるが、この点に就いては別の角度から検討を加えたので後に触れることにする。浸潤細胞に関しても同様後に述べる予定である。

II 治療像の出現率に関して

I において述べた点を根拠に粟粒結節を膠原化巣・細胞浸潤巣・上皮様細胞巣・乾酪化巣の 4 型に分ち、膠原化巣・細胞浸潤巣を一応治療像と考え、その出現率に関して対照との間に差異を求めた。表示すれば第 1 表の如くである。

第 1 表 61才合 発病→死 1年6ヵ月

	治療薬		死因	肝 臓				脾 臓					
	INAH	その他		実測数	膠	細	上	乾	実測数	膠	細	上	乾
症例	4450	0	衰弱死	36	11	31	44	14	24	25	33	33	9
対照	0	0	衰弱死	100	0	8	66	26	100	1	3	72	24

膠…膠原化巣 細…細胞浸潤巣 上…上皮様細胞巣
乾…乾酪化巣

表中見られる膠原化巣・細胞浸潤巣の出現率は対照との間に有意の差を認めることができる。この事実は INAH が本例において治療効果、少なく共自然治癒を助長せしめる作用を現していることを示すものであろう。

III 毛細血管の出現に関する考察

INAH の使用に伴う毛細血管の新生及び出血の問題は夙に注目されている所である。我々は粟粒結節においてそれが如何なる態度をとるか観察した。今回はその一つとして形態学的に分類した 4 型と毛細血管の存在との関係を表示して見た(第 2 表)

第 2 表

病 巣	血 管			
	膠	細	上	乾
無	2	1	4	5
有	5	8	2	0

毛細血管としてこの場合判定したものは毛細血管内皮と思われるものの管形成像とその中に赤血球 2 コ以上認められたものをいう。表に見る如く各型共に血管を認めるものがあるが、治療像と判定できるものに多いことは毛細血管の存在が粟粒結節の治癒と何等かの形で関係を有するものと考えてよいであろう。勿論粟粒結節以外においては、例えば病巣以外における出血の問題などあり、武内¹²⁾の如く、治癒の問題とは別の見地から考えるべし

という意見もあつて一様に論ずることはできないが、少なく共粟粒結節において我々が観察した結果では治癒と関係があるようである。

以上我々 INAH 単独使用例の肝脾粟粒結節の変貌に関する観察の結果を述べた。

IV 併用例における成績

Streptomycin, PAS, Tb1 等と共に INAH を使用した例に就いても単独使用例と同様に治癒像の出現率に関して検索した。その結果は第3表に示す如くである。

第 3 表

年令・性	INAH	SM	PAS	Tb1	肝 臓				脾 臓					
					実測数	膠	細	上	乾	実測数	膠	細	上	乾
30 ♀	0.1 ^g	40 ^g	-	-	2	0	100	0	0	1	100	0	0	0
15 ♀	0.65 ^g	40 ^g	472 ^g	-	13	23	15	46	16	8	13	25	25	37
25 ♀	3.86 ^g	30 ^g	500 ^g	4 ^g	41	7	2	24	67	5	60	40	0	0
31 公	34.5 ^g	18 ^g	210 ^g	20 ^g	11	64	27	9	0	0	0	0	0	0

この場合、治癒像と思われるものの出現率が諸種薬剤の併用にもかかわらず必ずしも高くはないことが注目されるが4例共、病型・年令・使用量などの関係にかなりの変異があるので出現率の多少に関して論究するに足る材料とは思われないから、その点には余り触れないことにする。とまれ非処置のものより治癒像の存在が多いことは事実である。なおこの併用例における膠原化巣は中心部完全硝子様化を見るものがあり、この点単独使用例との間に形態上の差異を認めるがその点に関しては後に述べる。

V 膠原化巣、細胞浸潤巣の細胞成分

治癒像と思われるものに認められる所の浸潤細胞を分類して見ると第4表の如くなる。ここで注目されるのは INAH 単独使用例と Streptomycin 等との併用例との間に差異を見ることである。すなわち単独例において多く現れる好中球、大単核細胞が併用例において甚だ少ししか認められないのである。併用例においてはリンパ球と思われる小円型細胞が主体でそれは Streptomycin 単独使用例と極めて類似の比率を示している。

ここにその他間葉系細胞としたのは組織標本上分類の困難なものを一括したが、細網細胞・線維芽細胞などが含まれるであろう。

VI 動物実験

海狸(体重 500g)を用い、II37Rv 株 0.05 mg を腹腔内に接種し 15 週後剖検した(20頭群)。その成績の概要を表示すれば第5表となる。

第 4 表

	実測数	リンパ球	フスマ細胞	好中球	血管内皮	赤血球	大単核細胞	その他葉系細胞
INAH	100	1	2	38	6	0	33	24
INAH+SM	100	65	8	0	8	0	3	16
SM	100	57	3	1	7	2	2	28

第 5 表

	病巣形成	粟 粒 結 節			
		膠	細	上	乾
INAH群	40%	+	卅	+	-
対 照 群	100%	-	-	+	卅

ここで病巣形成としたのは脾臓における肉眼的に認め得る病巣という意味である。勿論、INAH 群も組織標本上すべてに結節を証明したが、乾酪化を示すものは殆んどなく、一般に結核菌の証明が困難であつた。従つて本動物実験において INAH が結節の乾酪化を阻止し、良好な影響を与えていることを確認した。

VII INAH 治癒像の特色

Streptomycin による膠原化巣が略々円型を呈することは幾多の業績により明らかとなつており、Tb1 による膠原化巣の形態に就いては田島¹¹⁾ が星型萎縮型であることを記載している。然らば INAH の治癒像の特色如何というに、それは網眼状疎鬆ということになると思う。既に形態学の項において述べた如く、膨大化嗜銀線維を核とせる膠原様物質が網眼様に認められるか乃至は結節辺縁部において網眼間を膠原様物質が充塞して硝子様化の状態を示すか何れかであるが、一般に Compact に膠原硝子様化する傾向は少なく、結節全体としては疎鬆であることが特徴的である。かかる像は Streptomycin 極少量使用例及び長期間の経過をとる自然治癒結節において時に見る事の出来るもので、之を Streptomycin による膠原硝子様化巣に比較すると、中心部まで硝子様化する所見の乏しいことや浸潤細胞として好中球の多いことなどを考えれば治癒像として全きものではないことに思い到るのである。勿論本症例は老年であり、薬用量も又必ずしも多いとはいえない条件はあるが、動物実験の成績や、試験切除標本の所見等を併せ参照しても矢張り「疎鬆」の形容を附せざるを得ない。

しかし Streptomycin を併用した例においては中心部まで完全に硝子様化を示すものがあり INAH 使用量の多少にかかわらずこの所見を見ることは Streptomycin による影響を考えざるを得ないのである。細胞成分の問題からも裏付けられるように思う。単独使用例の所見を

重要視すべき理由の一つもここにある。

毛細血管の存在については既に記述した通りであるが、それが Streptomycin, PAS, Tb1 などの治癒像に見られるものに比較して著しく拡張していることが少々注目された。

考按並びに総括

嗜銀線維の膨大化に伴う「膠原化」は結核結節の治癒過程を論ずる場合、重要な所見である。その場合、恐らく嗜銀線維を中心として行われる所の Polysaccharide の沈着と Basic Protein との結合が主役をなすものと思われるが、この点に関しては何れ詳細に別報することもあろうからここに深く触れることは止める。ともかく化学療法剤による結核結節の治癒の機序も「膠原化」という一般病理学総論の法則にのつとつて行われるものと我々は信ずる。そしてその表現が所謂「膠原線維」の形をとらないものであつてもその機序から考えて当然膠原化といわねばならないものと思う。又、膠原化は嗜銀線維を核として営まれる機序による以上、嗜銀線維を中心部に認めない所の乾酪化巣はそのままの状態で膠原化することは有り得ないと考え。INAH による治療の対象となるべき病巣の限界に関しては、この点に立つて考察すべきものであろう。

治癒と判定すべき病巣に多く認められる毛細血管はその内皮細胞を嗜銀線維との連関の上に Acid mucopolysaccharide の沈着における一要素として解釈して置くべきものと思う。

とまれ我々は INAH を使用した人体結核屍及び動物実験材料において、形態学的に治癒像と考えられる結節の出現があり、それが対照に比して多いという事実から、INAH の粟粒結節に及ぼす影響のあることを確認した。而してその特色は Streptomycin による治癒像に比して少々不充分的な疎鬆化網眼状を呈することにあると考えるものである。

御指導を頂いた宮川教授に深謝し、御協力を頂いた国療天龍荘、国立愛知療養所に感謝するものである。

(本稿の一部要旨は第 28 回日本結核病学会総会において発表した)

文 献

- 1) William : Am. Rev. Tbc., Vol. 65, No.4, 1952.
- 2) 岩崎 : 日臨誌, 11 : 430~432, 1952.
- 3) 柳沢他 : 第28回日本結核病学会総会, 1953.
- 4) 青木他 : 同上 1953.
- 5) 佐藤池 : 日病理誌, 41, 地方会号, 172~174, 1952.
- 6) 若井他 : 同上 295~296, 1952.
- 7) 武内他 : 同上 174~176, 1952.
- 8) de Olivera : Virchow's Archiv f. Path. Bd. 298, 465~514, 1937.
- 9) 宮川他 : 日病理誌, 39 : 275~277, 1950.
- 10) 飯島 : 結核, 26, 541, 1951.
- 11) 田島 : 結核, 28, 182~185, 1953.
- 12) 武内 : 日病理誌, 41, 地方会号, 174, 1952.