

結核性病変の性状と化学療法の効果に 関する病理解剖学的実験的研究

ことに治療当初の病変の状態と
治療所見との関係について

結核予防会結核研究所(所長 隈部 英雄)

村 瀬 貞 雄

(昭和 29 年 4 月 12 日受付)

ま え が き

結核性病変に対する化学療法の影響についての病理解剖学的研究は Baggenstoss, Feldman 及び Hinshow¹⁾ が SM 使用の 5 例の粟粒結核患者の剖検例について報告して以来, Flory²⁾, Kidd³⁾, Auerbach⁴⁾, Mahon⁵⁾, Silverthorne⁶⁾ 等により, 更にわが国においても多くの研究者⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 等による報告がある。結核結節が化学療法により萎縮消失の傾向を示し, 或いは硝子化傾向又は硝子化を示すことは Bagenstoss 以来認められているところで, 結核結節が SM により自然治癒の速度と程度を著しく増強し, 自然治癒の極限の形として硝子化像を認めている研究者は数多いが, その機転についての解釈は必ずしも一様でない。これらの多くは病巣内の線維化が促進され硝子化しているが結節の萎縮型の機転についての解釈は明確でない。Wright¹⁰⁾ は結核結節が SM による変貌を組織的に追求し, 結節が SM により結合組織細胞の増殖を促し, 組織球やリンパ球(プラスマ細胞)の浸潤及び毛細血管の侵入があり硝子化に至る過程を説明し, 赤崎⁸⁾ は病巣へリンパ球が侵入し, 時には極小さな壊死巣内にもリンパ球が侵入して硝子化し得るとしており, 種々論議があるところである。

一方臨牀面から化学療法による結核患者の胸部 X 線写真の撒布巣の変化を追求した場合, 陰影が殆んど消失する場合がある一方, 同様期間の同じ治療にも拘わらずそのように消失しない場合があることは周知のことである。かかる場合前者は極めて新鮮な病巣の場合であり後者は病巣出現後やや時間を経てから治療を始めた場合である。かかる点から治療当初の病変が治癒の状況に関係することが明らかである。

組織標本に認められる結核結節の萎縮型といい, 硝子化型といい, いずれも化学療法による結節の治癒像であり, 同一の化学療法にも拘わらずその差異を生ずる機転についての基礎的な研究は極めて少なく, 剩さえ治療当初の病変に着目して化学療法剤の影響を組織的に追求した基礎的研究は殆んど見当らない。かかる見地から次の

実験を行った。

実 験 方 法

ツベルクリン反応(以下ツ反と略記)陰性の成熟天竺鼠に有毒人型結核菌を以つて皮下接種により感染せしめ, 比較的緩慢なる経過をとる実験的結核症を成立させ, 感染後 3 週及び 9 週から治療を開始し, 色々の時期に屠殺剖検し, 肉眼的並びに組織学的所見を検索し, 併せて各臓器内の結核菌の定量培養を行った。

A) 感染並びに動物群の編成

ツ反陰性体重 400 g 内外の天竺鼠に弱毒固定有毒人型結核菌陸 F 株 0.1 mg を左下腹部皮下に一斉に接種感染せしめ, 動物群を次の如く編成した。

実 験 I 感染第 3 週より治療を開始し 6 週間継続後剖検

- 1) SM 投与群……10頭
- 2) INAH 投与群……13頭
- 3) 無処置群(対照群)……10頭

実 験 II 感染第 9 週より治療を開始し 6 週間継続後剖検, 動物編成は実験 I と同じ

B) 使用薬剤並びに投与方法

Streptomycin Hydrochloride (SM) 及び Isonicotinic Acid Hydrazide (INAH) の 2 種の薬剤を使用した。薬剤は使用前に滅菌蒸留水を以つて水溶液とし, 予め廿日鼠に行つた実験を基とし¹¹⁾¹²⁾ SM 1 日量 10 mg, INAH 1 日量 1 mg をそれぞれ単独に腋窩部皮下に注射した。

C) 経過の観察: 実験開始より毎週 1 回体重の測定, 一般状態及び初期変化群すなわち感染局所並びにそれに対応する所属リンパ腺たる左膝腓腺の観察計測を行つた。一般状態は毛並, 腹部の緊張度等を目標とし, 感染局所は接種部位の皮膚の病変を, 1) 病変のない場合を O, 2) 硬結を I, 3) 膿瘍形成を A, 4) 潰瘍を G, 5) 潰瘍面が痂皮を以つて覆われる場合を K, 6) 痂皮化を N とし, これらの時期的推移を観察記載した。又初期変化群リンパ腺については触診により大いさによつて, 1) 全く触診され

ぬものを(-), 2)漸く触診される程度を(±), 3)米粒大を(+), 4)大豆大を(卍), 5)豌豆大及びそれ以上を(卅)とした。その他ツ反検査は2週毎に行つた。

D) 剖検並びに肉眼的検査法: 剖検に当つてはまず初感染巣すなわち接種部位を検し, 次いで所属淋巴腺の左側膝腭腺より順次に右膝腭腺・左右鼠蹊腺・左右腋窩腺・後腹膜腺・門脈腺・後胸骨腺・気管腺の各淋巴腺から更に肺・肝・脾・腎の諸臓器の結核性変化を検した。淋巴腺は大いさにより前項記載の所属淋巴腺の大いさの基準に従い, (+)から(卅)迄の段階を区別し, 更に乾酪性変化を認める時は, それらの記号を○で囲み, ⊕の如くに記載した。又臓器の変化の程度は結核結節を漸く発見し得るものを(+), 一臓器割面に結節 10個~20 個程度を(卍), 多数を(卅), 極めて多数を(卅)として記載し, 同時に脾の重量を計測した。肉眼的所見の比較には病変を採点加算して図示する佐藤秀三氏¹³⁾ のヒストグラム法に従つた。

E) 病理組織的検索: 肉眼的観察後, 全例につき初期変化群・各臓器・気管腺・門脈腺等を型の如くフォルマリン固定しパラフィン切片としヘマトキシリン・エオジン染色, van Gieson・Elastica 染色, ヴイルシヨウスキー法岡変法による鍍銀法, アニリン・フクシンによる結核

菌染色¹⁴⁾を行つた。

F) 臓器内結核菌の定量培養法: 被検臓器としては脾及び肺を当てた¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。被検臓器より無菌的に一定量を採取し秤量後, 滅菌乳鉢内で細挫し, 1%苛性曹達溶液を加えて乳剤となし, 次いで1%小川氏培地¹⁸⁾に流注し, 培養6週後の集落数を以つて成績とした。

実験成績

実験 I : 感染第3週より治療を開始し, 6週間継続後すなわち感染第9週で剖検した場合

A) 剖検所見

1) 肉眼的所見: 各群の肉眼的変化は表1, 図1, の如くである。すなわち対照群においては感染部位は潰瘍, 或いは膿瘍及び痂皮を認めるものがあるが, 治療群においては上記の如き変化は全くなく, 同様にその所属淋巴腺においても対照群は大きな腫脹を示すものがかなりあり, 更にそれらは時に明らかな乾酪化を認めるが, 治療群では多くは大きな変化は認められない。体内淋巴腺も同様で対照群と治療群との間には大きな差異が認められる。一方臓器内の結核結節の数も対照群においては断然多く, 反対に治療群には非常に少ない。SM 治療群と INAH 群ではその間に殆んど差異は認められない。

表1 実験 I 肉眼的所見 (感染第3週より6週間治療)

実験群 動物 番号	無 処 置 群										S M 群										I N A H 群													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	57	58	59	
感染局所	K	N	A	G	A	G	N	N	K		N	N	N	N	N	N	N	N	N	A		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
左膝腭腺	⊕	+	+	⊕	卍	卍	+	+	+		-	-	-	-	+	±	±	+	±		+	-	+	-	±	-	-	+	+	+	+	-		
左鼠蹊腺	-	+	-	+	+	+	-	-	+		+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	(+)	+	-	-		
右膝腭腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
右鼠蹊腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
左腋窩腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
右 "	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
後胸骨腺	+	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
後腹膜腺	+	-	-	+	+	+	±	-	+		-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
門脈腺	卍	±	-	卍	卍	卍	+	-	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-		
気管腺	-	+	-	+	+	+	-	+	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
肺 臓	卍	-	+	+	+	+	+	±	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	(+)	(+)	-	-	
肝	卍	+	卍	卍	卍	卍	卍	+	+		-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	(+)	(+)	-	+
脾	卍	+	+	卍	卍	卍	+	+	+		-	-	-	-	+	+	+	-	-	(+)	+	-	-	+	+	+	-	-	-	(+)	(卍)	-	+	
脾重量	800	500	500	500	800	1000	800	500	500		700	500	400	900	700	900	700	600	900	400	600	700	400	500	600	700	300	600	600	800	900	500	700	
腎	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

2) 病理組織学的所見: 病理組織学的に検索した所見を要約して表2に示した。すなわち〔感染局所〕対照群では潰瘍がなお残っているものが

あり, 又治癒しているものでも再生した上皮の下には全例に多くの結核性肉芽組織及び集合性の結核結節が残っているが, 治療群では潰瘍は治癒し, 表皮下でも殆んど変

図1 実験I 各群の罹患度
(感染3週後より6週間治療)

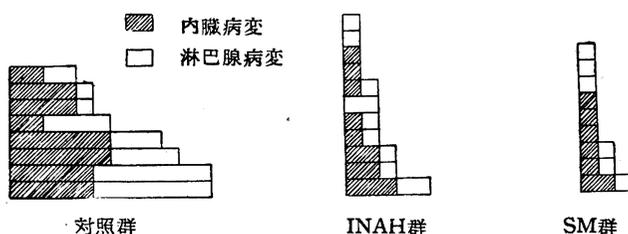


表2 実験I 病理組織学的所見 (感染第3週より6週間治療)

	対 照 群	S M 群	INAH群
感染局所	潰瘍は多くは治癒するが再生した表皮下には結核組織存在し、時に小膿瘍を有する	殆んど変化をみないが、僅かに萎縮性の貧弱な結核結節を有するもの及び小円形細胞浸潤があるにすぎない	SM群と殆んど同じ
所属リンパ腺 (左膝臓腺)	小膿瘍を有するもの多く、中には増殖性の集合結核よりのみなるものあり、膿瘍壁は粗鬆な線維性で周辺に増殖性又は繁殖性結節あり	僅かの貧弱な結核結節のみで類上皮細胞は萎縮性。あるものは小膿瘍	殆んどの例に乾酪化はなく、僅かの非常に貧弱な結節を有するのみで、結節は原形質の小さい類上皮細胞が数コ乃至10数コのみからなり細胞間隙は広い
門 脈 腺	腫脹したリンパ腺の全域に増殖性類上皮細胞結核結節の集合	殆んど変化なし	殆んど変化なし
気 管 腺	結核結節の数は門脈腺より少ないが性状は同じ	殆んど変化なし	殆んど変化なし
肝 臓	かなり大きな主として繁殖性結核結節比較的多数	殆んど変化のないもの多いがあつても結核結節の数は少なく、小さく萎縮性	SM 群と略同じ
脾 臓	繁殖性結核結節やや多数時に結節の中心部に壊死がある	殆んど変化ない	殆んど変化ない
肺 臓	結節は少ない。結核結節は繁殖性で他に小円形細胞及びその他の細胞混在	殆んど結核結節をみない	極く僅かの萎縮性結核結節
腎 臓	変化なし	変化なし	変化なし

膠原線維が存在し更にその周囲には増殖性或いは繁殖性結核結節が集合し、その外側を囲んでいる。治療群ではSM群、INAH群ともに貧弱な結核結節を有するもの多く、結節は数個の萎縮性の原形質の小さい類上皮細胞からなり、細胞間隙は広い。又あるものでは小膿瘍を有するものがあり、膿瘍壁の内側層の類上皮細胞層は薄く、類上皮細胞は萎縮し、外側には萎縮した僅かの類上皮細胞結核結節があるにすぎない。

〔肝〕 対照群ではかなり大きな主として繁殖性結核結節が比較的多数あるに反し、INAH群は結核結節を有するものでもその数は非常に少なく且つ小さい。これらの小結節は類上皮細胞萎縮し且つその細胞間隙は極めて粗鬆でその間に小円形細胞が浸潤し、しばしば結節内部に毛細血管が見られることもある。SM群では結核結節を有するもの更に少なく、あつてもその性状はINAH群と同様である(第4、5図)。

化を認めないか、又は僅かに貧弱な結核性結節があるに過ぎない。

〔所属リンパ腺〕 対照群のリンパ腺は広範囲に集合結核結節で占められ、更に内部に小膿瘍を有するものが多い。結核結節は類上皮細胞結節で主として増殖性で一部に繁殖性結核結節もある。膿瘍壁は粗鬆な結合織を混じた厚い類上皮細胞の層からなりその外側に僅かの

〔脾〕 対照群では肝のそれと略同様で繁殖性結核結節がかなり多数あり、あるものではその中心に壊死を有する。治療群ではともに結核性変化は殆んどなく、中には結核結節を認めるものもあるが、その性状は肝のそれと同様で萎縮消失傾向が強い。

〔肺〕 対照群でも一般に結核結節は少なく、主として繁殖性で類上皮細胞の他に小円形細胞が混在する。治療群では共に殆んど結節を認めずあつても萎縮性である。

〔門脈腺〕 対照群では殆んど全例において腫脹したリンパ腺の全域に及んで類上皮細胞結節が集合し、あるものでは孤立性に存在する。結節は主として増殖性で格子線維の増殖著明で、しばしば結節の中心部はやや粗鬆となり周辺部のみ線維増殖著明なものがある(第6図)。治療群ではともに結核性変化を認め難い。

〔気管腺〕 対照群では門脈腺より結核性変化を有するもの、やや少なく結節の数も少ないがその性状は略同様

表3 実験I
臓器内結核菌定量培養成績

群別	動物番号	脾	肺
対照群	No. 1	0.25	0
	4	17.5	2.6
	6	12.5	0
	8	0	0.25
	9	0	0
S群	21	0	0
	26	0.25	0
M群	27	0	0
	29	0	0
	30	0	0
INAH群	31	0	0
	33	0	0
	35	0	0
	36	0	0
	40	0	0
	54	0	0

対照群では脾・肺ともに0.1mg中の菌集落数
治療群では1mg中の菌集落数

であり、治療群ではともに変化を認め難い。

〔腎〕 対照群、治療群ともに結核性変化及び変性像を認めない。

B) 臓器内結核菌の定量培養成績

脾及び肺臓器内結核菌定量培養成績は表3の示す如くで、病理解剖学的所見と比較して略平行した関係が認められる。対照群においては肺では5例中2例に僅かな集落を認めるにすぎないが、脾では2例に10数コ集落を認めるに対し、治療群ではともに脾・肺において殆んど全例に集落を全く認めず、対照群と治療群との差異は明白である。

実験II: 感染第9週より治療を開始し6週間継続後剖検した場合

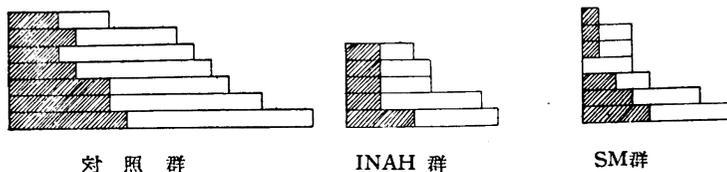
本実験における治療開始時の各臓器の所見は実験Iの治療終了時の対照群の所見が役立つ。

A) 剖検所見: 個々の臓器の所見の記載は表4、図2に譲り、実験Iの比較的早期に治療を開始した群との所見を比較しその差異を述べれば次のようである。

表4 実験II 肉眼的所見 (感染第9週より6週間治療)

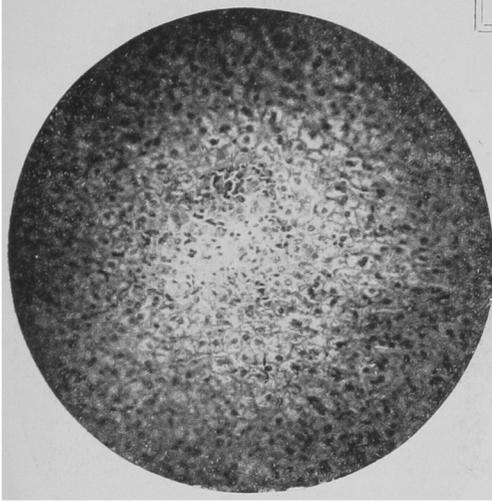
実験群 動物番号	無 処 置 群							S M 群								INAH 群				
	19	20	49	50	52	54	56	12	14	15	16	17	44	46	41	42	43	45	51	
臓器	N	K	N	K	K	N	K	N	N	N	N	N	K	K	N	K	N	K	N	
感染局所	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
左 膝 腭 腺	+	+	+	+	-	-	(+)	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	
左 鼠 蹊 腺	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
右 膝 腭 腺	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
右 鼠 蹊 腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
左 腋 窩 腺	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-		
右 〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
後 胸 骨 腺	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-		
後 腹 膜 腺	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	
門 脈 腺	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	
気 管 腺	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
肺 臓	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	
肝	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	
脾	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
脾 重 量	1000	2100	1000	3000	700	900	1000	700	600	1200	800	900	700	1000	700	800	1200	1100	900	
腎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

図2 実験II 各群の罹患度
(感染9週後より6週間治療)

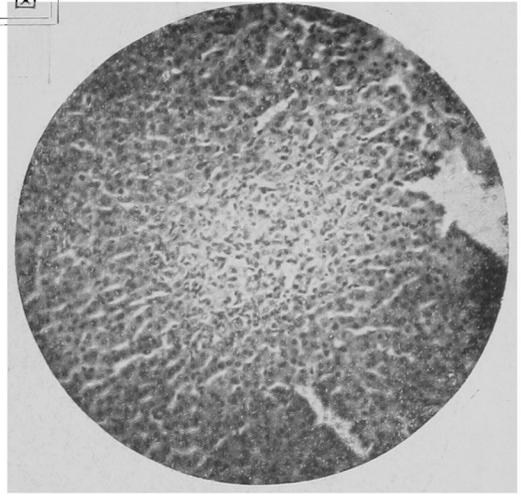


1) 肉眼的所見: 感染後期から治療を始めた場合もSM群及びINAH群ともに対照群とは著明な差異があり、かなりの効果をおさめている。しかし実験Iに比しヒストグラムは治療群でも面積がやや広い。感染局所・肝・脾肺等の対照群、SM群及びINAH群の病変の所見は実験Iのそれら

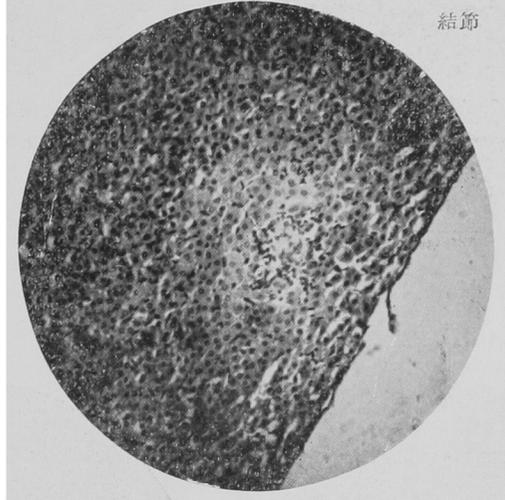
附 図



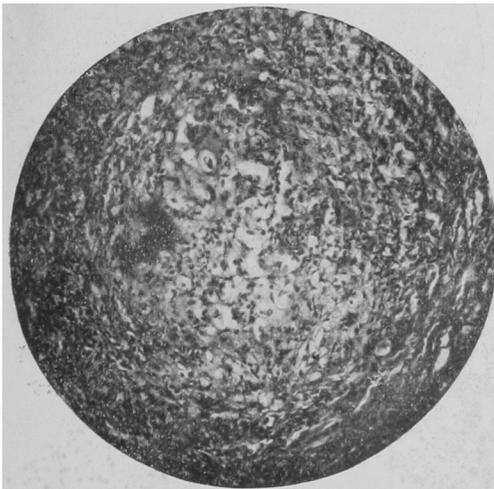
第3図 実験Ⅰ 開始時の肝の繁殖性、類上皮細胞結節



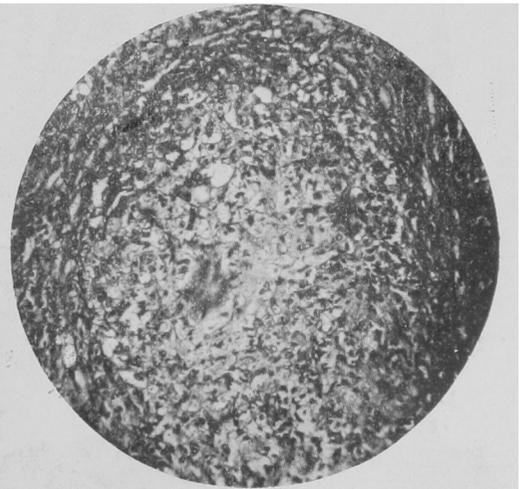
第4図 実験Ⅰ SM群。肝の萎縮した結核結節



第5図 実験Ⅰ INAH群
肝の萎縮した結核結節

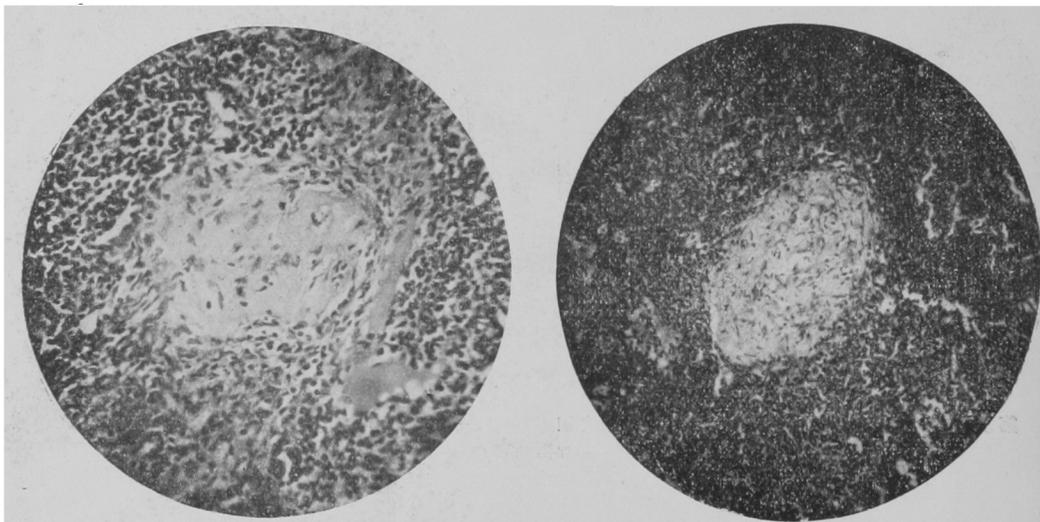


第6図 実験Ⅰ 対照群。実験Ⅱ開始時対照群を兼ねる。門脈腺の増殖性結核結節



第7図 実験Ⅱ 対照群。門脈腺の増殖性結核結節

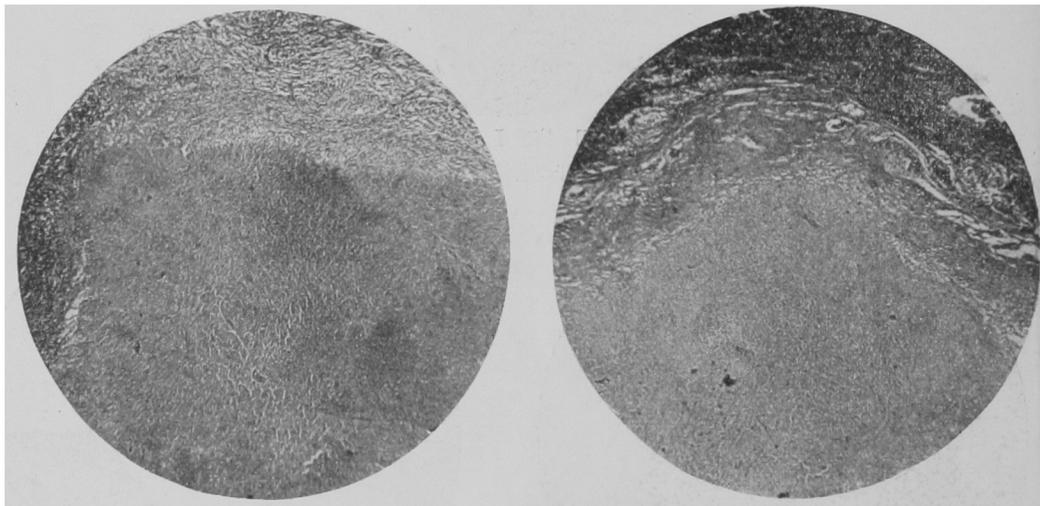
附 図



第8図 実験Ⅱ INAH 群
門脈腺の硝子化した結節

第9図 実験Ⅱ SM 群
門脈腺の硝子化した結節

症 例 2



第10図 治療前の頸部リン巴腺乾酪果の被膜
被膜の線維は繊細で細胞多い

第11図 INAH 治療後の同リン巴腺乾酪果の被膜
被膜の線維は著明な硝子化傾向を示す

表5 実験Ⅱ 病理組織学的所見 (感染第9週より6週間治療)

	対 照 群	S M 群	INAH 群
感染局所	潰瘍は治癒しているが再生した表皮下には著明な彌漫性結核性肉芽或いは結核結節が残存	表皮下に僅かの小円形細胞浸潤又は萎縮した結核結節が僅かにあるにすぎない	SM群と同じ
所属リンパ腺 (左膝袋腺)	一般に多数の増殖性結核結節が集合をなしている。格子線維増殖は著明であるが膠原化はそれ程進んでいない。あるものは膿瘍	変化非常に少なく僅かに格子線維の遺残並びに類上皮細胞の小さい集りがあるにすぎない。あるものは小膿瘍	結核結節の数少なく硝子化の傾向を示すもの、細胞が少なく、線維が密にあるものがある
門脈腺	殆んど全例に増殖性の集合性結核結節があり、やや古いと思われる結核結節では中心部粗鬆で周辺は多いがそれ程密ではない	結核結節極めて少ないが、それらは硝子化している	結核結節少なく硝子化の傾向著明なもの、及び類上皮細胞は萎縮し線維のみ残す傾向のものもある
気管腺	門脈腺と殆んど同じ	門脈腺 SM 群と同じ	同上
肝 臓	かなり多数のやや大きい結核結節があり、細葉内にあるものも、時に増殖性である	INAH 群に同じであるが、小円形細胞の小結節は更に少ない	結核結節の数非常に少なく、あつても小さい類上皮細胞は萎縮性で小円形細胞を多く混じり、又は小円形細胞の小結節があるにすぎない
脾 臓	全例に主として繁殖性の結核結節が見出され、しばしば集合結核結節を作る	殆んど結核性変化を認めぬ。ときにヘモデインを貪食した細胞の小集団がある	結核結節数非常に少ない。小さい結節は主に萎縮した類上皮細胞からなっている
肺 臓	殆んど全例に結核結節が認められ、ときに増殖性の集合結核結節がある	変化少ない。稀に僅かの類上皮細胞をもつた結核結節のみ	SM 群と同じ
腎 臓	変化なし	変化なし	変化なし

と殆んど一致するが対照群において結節がやや大きくなりその数も増加している。

2) 病理組織学的所見: 表5。組織学的には感染局所、所属リンパ腺及び門脈腺、気管腺の所見は実験Ⅰと比較しかなりの相異がある。すなわち対照群の所属リンパ腺では一般に多数の類上皮細胞結節が殆んど全域に及んで集合し、あるものでは極く僅かの小膿瘍を有し、結節は増殖性で、格子線維の増殖著明であるが膠原化はそれ程進んではいない。INAH 群では結核結節は少なく、それらの結節は多くは周辺部硝子化し、中心部では萎縮した類上皮細胞が粗鬆に並んでいる。又あるものでは全体が硝子化している。SM 群では変化は一般に少なく、時に格子線維の遺残を見る。門脈腺及び気管腺においても同様の傾向が認められ、対照群では殆んど全例において広範囲に増殖性の結核結節の集合が認められ(第7図)、中には結節の中心部が粗鬆で周辺部に膠原化したものがあるが、INAH 群では結核結節少なく、それらの結節の多くは硝子化及びその傾向著明で、特に小さい結節では中心部まで硝子化し(第8図)、又あるものでは周辺部硝子化し中心部に萎縮した類上皮細胞が甚だ粗に排列するか、時には同部に萎縮性のラングハンス氏の巨細胞が存在するものがある。SM群では更に結節は少なく、それらの多くは硝子化している(第9図)。肝・脾・肺の諸

表6 実験Ⅱ

臓器内結核菌定量培養成績

群別	動物番号	脾 1mg	肺 10mg
対 照 群	No. 19	0	0
	20	48.2	32.0
	49	0	0
	50	27.2	28.7
	51	0.5	0
	54	0	0
	56	7.7	0
S 群	12	0	0
	14	0	0
	15	0	0
	16	0	0
	17	0	0
M 群	44	0	0
	46	0	0
I N A H 群	41	0	0
	42	0	0
	43	0	0
	45	0	0
	51	0	0

臓器は治療群はいずれも結節数も極めて少なく、あつても萎縮性である。

B) 臓器内結核菌の定量培養成績

実験Ⅰと同様臓器内結核菌の定量培養成績は病理解剖所見と略平行的関係が認められる。対照群の脾では集落

を認めるもの7例中4例で集落の比較的多数のものでは肺にも集落を認める。これに対し治療群ではSM群、INAH群に全例に集落を認めない。

以上の実験所見に関連した興味ある人体例

症例1 林○子 2年1カ月の幼女

この症例については既に報告しているが¹⁹⁾、概略を述べれば次の如くである。

臨床的経過：昭和24年2月から5月まで結核患者と同居していたが、その間に麻疹にかかり仲々下熱せず、X線写真検査の結果、右気管側リン腺の腫脹を発見したので直ちにSM治療10日間5g注射して漸く下熱し元気になったが5月下旬再び発熱しX線写真上、肺の粟粒結核と診断され再びSM40日間注射し、それにより肺の粟粒結核の陰影は消失し以来極めて元気に過したが、翌年4月下旬夕食後談笑中突然呼吸困難、チアノーゼを以て死亡した。

剖検所見：肺の粟粒結核は肉眼的に殆んど認めぬ程度に治癒しているが右肺上葉に、えんどう大の原発巣があり、気管枝部分の被包を欠き乾酪物質は気管枝腔に開いたままである。これに対応して生じた1コ右気管側リン腺の乾酪巣は連続的に気管壁を犯し、気管内に穿孔し乾酪物質がとび出して気管を閉塞し窒息死を起したと判断される。組織学的に肺内の粟粒結核は類上皮細胞の萎縮著明で、結核結節としての原形は殆んど認め難く、又原発巣及びリン腺の被膜は線維増殖はあるがともに未だ細胞性である。初感染巣とそれに連る誘導気管枝との連絡部は新生された毬子状上皮で被覆され、更に反転して乾酪物質面を被う傾向が認められる。

症例2：数個の指頭大に腫脹した頸部リン腺結核症の症例である。INAH治療を開始する直前1個の腫脹したリン腺を摘出し、その後INAH1日Pro kilo 4mgの径口投与を行い、40日後他のリン腺を摘出し病理組織学的に検索した。

組織学的所見：治療前のリン腺の乾酪巣をとりまいた被膜はかなり線維が増殖し、線維は緻細で、なお細胞が多い(第10図)。他に僅かに増殖した結核結節があるが、INAH40日投与後の所見では乾酪巣の被膜は新しく硝子化したと考えられる厚い被膜で包まれ、細胞は極めて少ない(第11図)。他に萎縮傾向の結節及び硝子化した結節が認められる。

考 按 及 び 総 括

体重400g内外の天竺鼠に固定弱毒人型結核菌を皮下注射により接種し、緩慢な経過をとる実験的結核症を惹起せしめ感染3週後及び9週後からSM及びINAHの治療を始めそれぞれ6週間治療継続後剖検し、罹患度、組織反応及び臓器内結核菌の定量培養を行い、治療効果を検討した。これらの所見からSM及びINAHの治療効果をみると、SM群及びINAH群ともに略同様な

著明な治療効果を示し、感染3週後から治療を開始した場合も、感染9週後から開始した場合にも治療群と対照群との間には著明な差異があることが認められる。しかし感染3週後からの治療開始群は感染9週後から治療を開始したものより同じ6週間の治療にもかかわらず対照群との差が著明であり、感染早期に治療を開始した方が効果は著しいといえることができる。いずれにしても治療群の治癒所見は極めて著しいものであるが、しかし組織学的所見からして結核結節の治癒像にはかなりの差異が認められる。

治療開始前の諸臓器の病変の性状をみると、感染3週後では肝・脾及び各リン腺にはかなりの結核結節がみられるが、これらの結節は類上皮細胞の繁殖からなり格子線維の増殖は未だみられないが感染9週を経過したものではリン腺内の結核結節には増殖性のもの多く、肝・脾の間質すなわちGlisson氏鞘や気管支、血管周囲の結合織内の結節には時に僅かに増殖性のものもみられるが実質内ものは9週を経てなお繁殖性のものが多い。感染3週から治療を開始した群の諸臓器の結核結節は6週間の治療後において萎縮消失の傾向が著明である。感染9週後から治療を開始した群では同じく6週間の治療であるのに萎縮型のものがある一方、硝子化したものが多数認められる。そしてこの硝子化はリン腺においてみられ、肝・脾・肺等の実質内結核結節では、9週後から治療を開始した場合にも起らない。この関係はSMをもつて治療した場合にもINAHをもつて治療した場合にも同様である。すなわち治療開始当初に線維増殖のない結核結節はSM或いはINAHの毎日投与によつて速やかに類上皮細胞の萎縮並びにその排列の粗鬆化を起し、結節内には小円形細胞の浸潤をきたし、結核性特異性変化は消失の傾向をとるけれども、治療開始当初に線維増殖が既に著明に認められた結節においては硝子化した痕跡として残る。この点は人体においても又同様と考えられるのであつて症例1における粟粒結核症は発病直後からSM毎日投与を行つたものであるが、剖検によつて発見された結核結節は著明に萎縮した組織像を示すもののみであつた。しかるに症例2においては治療開始前に試験切除した材料中には未だ痕跡の傾向は何等認めず、散在する結核結節は多くは格子線維増殖の著明な類上皮細胞結節であるが、INAH毎日投与40日の治療直後に切除した材料中の結核結節は多くが硝子化したものであつた。繁殖性及び増殖性の類上皮細胞結節に見られた上述の如き所見を色々な状態における被包乾酪巣について比較してみよう。動物の結核症には人体にみられるような定型的な被包乾酪巣は仲々見られない。しかし感染局所に対応するリン腺には通常速かに軟化する病巣が生ずる。この被膜は長い期間にわたつて著明な線維増殖を示さぬ類上皮細胞層で被包されている。SM或いは

は INAH を毎日投与した後においては、この壊死層の被膜は極めて菲薄な萎縮した類上皮細胞層からなっている。9 週から治療を始めた動物において稀に硝子化した結合織被膜をもつたものがあるが 3 週から治療を始めたものの中にはこのようなことはない。

人体においては乾酪巣は早く類上皮細胞をもつて圍繞され、やがてここには線維が形成されてくる。症例 1 は初感染が起つて間もなく SM の治療が開始されたものであつて、初感原発巣並びに淋巴腺巣は恐らく繁殖性の結核性肉芽で被われていた状態から治療が行われたものと考えられる。この症例の死亡は SM 治療が終了してからかなりの月日を経過した後であつて治療終了直後の状況は明らかでないが、感染後少なくとも 1 年を経過した後の死亡であり、原発巣においては成立当初の大きさに留まつていたと考えられる点とを考慮するとき、この病巣の被膜がなお細胞性である点は異常な所見といわねばならぬ。恐らく一旦萎縮した細胞性被膜は治療終了後再び形成されたためこのような所見を呈したものとしよう。

症例 2 においては INAH 投与直前の試験切除が行われ、その標本中の乾酪巣は線維増殖の著しい細胞性被膜によつて被われている。治療終了後切除した同様の病巣の被膜は硝子化した結合織であり、なおその結合織中には類上皮細胞が残っている点から治療により速かにこのような状態になつたことが伺われる。乾酪巣の被膜においても結核結節と同様に治療開始当初の病巣の性状が治癒所見に影響することが明らかである。

このような事実は化学療法を行うに當つて病変の性状を考慮することの重要性を示唆するものである。

擧筆するに當り本研究に際し終始懇切なる御指導並

びに御校閲を賜つた本研究所研究部長岩崎龍郎先生に深甚なる謝意を表する。

文 献

- 1) Baggenstoss, Feldman, Hinshaw: Am. Rev. Tub., 54, 55, 1947.
- 2) Flory, Correll, Kidd, Stevenson: Am. Rev. Tub., 58, 421, 1948.
- 3) Kidd: Bull. New York. Acad. Med. 24, 132, 1948.
- 4) Auerbach: Am. Rev. Tub., 58, 449, 1948.
- 5) Mahon: Am. Rev. Tub., 61, 543, 1950.
- 6) Silverthorne: Am. Rev. Tub., 61, 525, 1950.
- 7) 佐藤春郎 他 日本病理学会会誌, 38, 1949.
- 8) 赤崎兼義 他: 日本病理学会会誌, 38, 132, 1949.
- 9) 岡治道: 綜合医学, 9, 2, 1952.
- 10) Wright: Lancet. Dec. 1947.
- 11) 岩崎龍郎・村瀬貞雄・橋本芳郎・小川辰次・工藤祐是: 東京医事新誌, 67, 26, 1950.
- 12) 岩崎龍郎・橋本芳郎・工藤祐是・石崎政明・高瀬照・長田進: 日結, 11, 430, 1952.
- 13) 佐藤秀三: 臨床医学, 18, 1, 1930.
- 14) 隈部英雄: 保健同人社, 1949.
- 15) 岩崎龍郎・小川辰次: 結核, 24, 173, 1949.
- 16) 岡治道・柳沢謙・岩崎龍郎 他: 日結, 7, 49, 1948.
- 17) Steenken, W. 他: Am. Rev. Tub., 66, 194, 1952.
- 18) 小川辰次: 結核, 24, 13, 1949.
- 19) 村瀬貞雄・山県武人: 結核予防会研究業績集, 1, 158, 1952.