

# 実験結核症にあらわれる病理学的基本形態と化学療法による修飾

## 第7報 諸種抗結核剤の海狸結核脾臓、腎臓組織像に 対する影響および全臓器の総括

佐々木正道

神戸医科大学病理学第一講座 (指導 家森武夫教授)

受付 昭和31年10月24日

### 1. 緒言

前報告にひきつづいて、残された脾臓と腎臓について検討をすすり、最後に、既述の全臓器について、総括的な考案と結論を述べる。

### 2. 実験材料および実験方法

第1, 2, 3報で述べた実験動物の脾臓と腎臓から、第4報と同様な種々の染色標本を作製して検査を行った。

### 3. 脾臓の観察結果および考案

脾臓は血行性に菌が播種する臓器のうちで、最も強い病変のみられた臓器である。

脾臓の病変は、濾胞に一致した部にもつとも多く見られるが、その組織像のうち特に印象的なのは、類上皮細胞結節がほとんどであるという点である。すなわち、大体濾胞に一致して、まだあまり変性、萎縮のみられない類上皮細胞の結節性集団があり、多核巨細胞も Langhans 氏型のものが多い。格子線維は、類上皮細胞の間を中心部までみられることもあるし、また、周囲のみをとりまいて内部にはみられないこともある。前者に比し、後者の方が比較的新しい結節と思われる。膠原線維反応は全般的に貧弱であるが、ときに結節の周囲に、あるいは内方に向つて軽度のみられた。その他、相当強い乾酪性壊死および石灰の沈着も少数例のみられた。特に第1, 第2, 第4実験の対照群と第4実験のPAS治療群には乾酪性壊死巣を多く認め、これらの脾臓には、病巣を輪状にとりまく周囲性の膠原線維反応がみられた。

第3実験の脾臓においては、全例にはつきりした結核性病巣の組織像を認めることができなかつた。重量の多いもの、肉眼的に結核病変とみえたもの、あるいは試験管内培養の陽性であつたものは、一様に、赤髄における血量が豊富で、濾胞の肥大、その反応中心の拡大が著明であつた。ただしSM群では、培養陽性例(88, 91)でも濾胞の肥大が著明でなかつた。第3実験は、動物全臓器の変化から推して、感染菌の毒力が弱かつたことが想像できるので、上記の所見は、弱毒結核菌に対する脾臓の

反応の一形式として理解すべきものではなからうか。このような脾臓の赤髄には、Ziel-Heidenhein 染色法によつて、黒褐色に染つた細いあるいは顆粒状の結核菌が少数みだされた。すなわち比較的抵抗の強い結核菌の易染型が臓器内に残つており、これが培養で増殖してきたものと思われる。なお、リンパ腺以外の臓器では脾臓がもつとも病変が強く、しかも結核結節は種々な点から比較的新しいものである点、その理由がはつきりわからないが、とにかく自然治癒傾向がもつとも少ない臓器であるように思われる。

SMの脾臓に対する治癒効果としては、先人らはあるいは(Flory<sup>1)</sup>)もつとも効果が悪いといい、あるいは(新保<sup>2)</sup>)肝臓の次に効果的であるといい一定しないが、自然治癒傾向の少ない臓器であるとすれば、この臓器において薬品効果の差が一番出易いことになる。したがつて、全臓器の菌の定量培養ができない場合、脾臓を代表として選ぶことは合理的であると思う。

### 4. 脾臓の組織像に関する小括

脾臓の主な結核病変としては、1)類上皮細胞結節と、2)乾酪性壊死巣である。血行播種性臓器として同じような類上皮結節のみられたのは肝臓であるが、脾臓の方が格子線維の反応が軽度である。また乾酪性壊死巣が多くみられたことは、肝臓と異なる点である。これはやはり対照群、PAS群に多く認められた。また第3実験の脾臓には、定型的な結核病巣は皆無であつたが、赤髄の腎血と濾胞の肥大がみられた。これらの脾臓は結核菌の培養成績が陽性であり、Ziel-Heidenhein 染色法により、組織内結核菌が検出されたことからして、弱毒結核菌に対する脾臓の一反応型式として理解されるべきものだとおもう。

一般に脾臓は他の血行播種性臓器に比し、病変が強く、とくに乾酪性壊死巣の多い点、自然治癒傾向の少ない臓器とおもわれる。

### 5. 腎臓の観察結果および考案

腎臓には、全実験例に結核病変を全く見出だすことが

できなかつた。兎に牛型菌を感染させた場合には腎臓にも比較的よく病巣が形成されるが、海狸に人型菌を感染させた場合、腎臓に病変の起き難いことは以前より知られていることであつて、柳沢<sup>5)</sup>らの海狸を用いた一連の実験をみても、たいてい腎臓の病変は皆無か、あつても他の臓器に比し問題にならない位軽度である。Feldman, Hinshow<sup>4)</sup>が提案した海狸の模型を画いた記録カードにも腎臓は除外されており、わたくしの結果は例外的なものではないとおもう。

#### 6. 全臓器の組織像に関する総合的考察

以上第4報から第7報まで考察してきた病理組織学的な種々の問題について、総合的に検討を加えて見る。

まず、化学療法が結核の組織像におよぼす影響について、先人達の報告を一瞥して見よう。

SMにより治療された材料の検索において、多くの学者達が共通した印象として述べているのは、壊死が軽度で、病巣周囲炎が少なく、線維化硝子様化が高度であり、特に粟粒結核の治療例においては、硝子様化巣が非常に目立つということである。それは、1947年のFeldman and Hinshow<sup>5)</sup>の報告以来、Flory<sup>1)</sup>, Auerbach<sup>6)</sup>, Mahon<sup>7)</sup>, Silverthorne<sup>8)</sup>らによつて次々と報告されたが、わが国においても、岡<sup>9)~11)</sup>, 岩崎<sup>12)</sup>, 新保<sup>13)</sup>, 飯島<sup>14)</sup>, 岡田<sup>15)</sup>, 滝沢<sup>16)</sup>, 渡辺<sup>17)</sup>, 宮川<sup>18)</sup>その他多数の研究者達によつて、大体同様な見解が述べられている。

以上のもつとも代表的な所見の特長の他に、Schmidman, Denstは類上皮細胞、ラ氏巨細胞の萎縮を、岡田は著明なリンパ系細胞反応の出現とLanghans氏巨細胞の変性萎縮を、また新保は強いリンパ球浸潤を、武田は豊富な血管の新生を、岡、岩崎は類上皮細胞の萎縮と細線維化等をあげ、また池田<sup>19)</sup>は特に格子線維の著明な増殖がみられたことを報告している。

INAHについては、SMほど多くの報告がないが、Dent<sup>20)</sup>は多数の非定型の巨細胞の出現を指摘し、また江頭<sup>21)</sup>は、線維化、硝子化がSMほど完全でないといひ、岩崎はSMと大差のない所見を示すと述べている。

TB-1, P A Sについては、前二者ほど治療効果が著明でなく、田島、小林<sup>22)</sup>, 岩崎らの報告をみても、軽度な自然治癒の促進という一言につきるようである。

以上列記した研究者達も、原則的には、各種薬品による治癒形式と自然治癒形式との間には大差がなく、たんにその速度と程度の差にすぎないことを最後の結論としているものが多い。以上先人達の諸説の一部については、すでにある程度私の検討を加えたが、上記の所見のうち、そのほとんどは結核の自然治癒の過程においてみられる組織像であることはいまさら喋々するまでもない。

まず壊死については、SM, INAH治療群にも少数な

がらかなり高度な乾酪性壊死巣がみられた。この場合、抵抗菌の発生によるものか、あるいは最初から大きな乾酪巣ができて著明な治療効果を発揮できなかつたか、いずれかが考えられるが、このような場合には、既述のように、同時に存在する他の病巣または他の臓器の病変を参考として治療効果の判定がなされなければならない。

硝子様化巣は、私の材料ではリンパ腺にのみみられたが、その数が少ないため、実験群による発現数の差を云々することは不可能であつた。ただ、私の考える硝子様化の過程において、SM群のものは一番進んだ、いわば完成されたもの、あるいはそれに近いものが多かつたということではできると思う。その意味では「硝子様化は化学薬品の卓効を物語り、膠原化は自然治癒像である」という岩崎<sup>14)</sup>の言を受け入れることができる。

病巣周囲炎への影響は、病変発生の初期において、まだあまり治癒傾向のみられない時期に決定されるはずのものである。したがつて、私の実験のように、感染5週目より治療を開始した例においては、各群間にあまり著明な差をみいだせなかつたのは当然であろう。

リンパ球の強い浸潤、Langhans氏巨細胞の萎縮、著明な血管新生等については、私の実験では、特徴としてあげるにたるほどの著明な差を各治療群の間にみいだすことはできなかつた。

岡、岩崎らのいう、類上皮結節の萎縮治癒あるいは細線維化治癒という機転は、非常に新しい類上皮巣、すなわち、前者においてははまだ線維反応が皆無な時期、後者においては類上皮間に格子線維の形成がようやくみられるころに治療剤が作用して生ずるものであるから、これらの治癒形式について批判することは、私の実験材料では不適当である。事実岩崎の実験によれば、感染後3週目から治療した動物には、病巣の萎縮消失がみられたが、9週目からのものでは、治癒形式は硝子様化巣を主としたという。私はかれらのいう典型的な像をみることはできなかつたが、肝臓において、それに近いものをみた。しかも、それはSM治療群のみに特異な所見ではなく、対照群においてもみうる所見であつた。これは肝臓には血行によつて常に新しい病巣ができ、しかも壊死がほとんどなく、膠原線維反応が起り難く、非常に自然治癒傾向が強いという臓器の特異性によるためとおもわれる。

以上SMを中心として、種々な治癒過程における組織所見についてのべてきたが、病巣の治癒像というものは、言葉をかえて言えば、最初の病変に対する反応像であるから、病変の治癒形式というものは、最初の病変の型によつて大きく左右されるのはもちろんである。

先人達の諸説や私の考えが、かならずしも一致しない点があるとすれば、それはおそらく最初の病変像の異なる治癒像をみているということが、1つの大きな原因

ではなからうか。とくに人体解剖材料と動物材料とでは、ある程度所見が異なるのは当然であろうし、また同じ動物実験材料でも、菌の接種方法、菌株による毒性の差異、動物の個体差、飼料、飼育環境の差等によつて、実験結果に差が生ずることは充分かんがえられることであつて、これらの要素を常に一定しておこなつた実験結果の比較でなければ、治癒形式の差について云々することはあまり意味がないとおもう。

私の実験例は、対照群のそれも含めて、ほとんどの病巣が治癒性であつたが、INAHやSMほどの著効を有しない薬品では、あまり強い感染が行われると、病変の進展力に隠蔽されて、その治療効果の判定を誤る恐れもあり、最初の感染の程度は、薬品の想像される治療効果に対して適当に決められなければならない。

いずれにしても、私の観察では、SMのような卓効を有する薬品にあつても、病変ないし治癒像の組織所見において特記すべき特徴はみられず、一方リンパ腺腫大の程度を比較することは、既述のように、組織学的観点からも有意義であり、また脾臓の菌定量培養成績を参考とすることも効果判定上大切であることが明らかになつたので、私が第1, 2, 3報でえた実験および考察の結果は大體正しいものといつて可い。

## 7. 全臓器の組織像に関する総合的結論

海猿結核についてその病理学的基本形態をあきらかにした。さらに9種の抗結核剤の投与により、その基本形態におよぼす影響を検討して、第1, 2, 3報で行つた肉眼的所見による治療効果の判定方法は組織学的観点からも有意義であるとの結論を得た。すなわち下記のとおりである。

### A. リンパ腺

(1) リンパ腺に見られる基本的組織像としては、① 乾酪性壊死病巣、② 類上皮細胞性繁殖型病巣、③ 線維化病巣、④ 硝子様化病巣が上げられる。

(2) 乾酪性壊死病巣は、SMやINAHのように卓効を有する治療群では、あつても孤在する場合が多く、治癒傾向の少ない治療群では種々な治癒過程の病巣と混在している。

(3) 類上皮細胞性繁殖型病巣は緩慢な治癒効果の見られる薬品すなわちBT-b, BT-a, TB-1などに多く見られる。

(4) 類上皮細胞性繁殖型病巣には、格子線維が、膠原線維化は容易に起らない。

(5) 線維化病巣の線維反応は重層線維型と単層線維型との2型にわけられるが、前者は腫脹程度のひくいリンパ腺に多く、後者は腫脹程度の高いリンパ腺で治癒傾向の少ないものに多い。

(6) 硝子様化病巣はリンパ腺にのみ見られたが、SM群

のものは完成された型のもが多く、他群では硝子様化過程の中途のものが多い。

(7) 海猿のリンパ腺結核は、小豆大程度の腫脹を示す病変では、自然治癒力により完全に治癒しうる。

### B. 肝臓

(1) 肝臓に見られる基本的組織像としては、小葉内に、① 不全性類上皮細胞小結節、② 類上皮細胞結節、③ 格子線維単純肥厚があり、Glisson氏鞘内には、④ 膠原線維化病巣が、また小葉周辺部には、⑤ 小胆管増生が見られる。

(2) INAH, SM群に見られた病変は主として不全性類上皮細胞小結節である。

(3) 不全性類上皮細胞小結節は、痕跡を残さず治癒しうる。

(4) 類上皮細胞結節は、INAH, SM以外の実験群に主としてみられるが、この病巣は細線維化治癒の型をとり易い。

(5) Glisson氏鞘内にみられる膠原線維化病巣は病変の強い動物主として対照群の肝臓に多い。

(6) 肝臓小葉内においては、格子線維の増殖のみが病巣治癒の痕跡として残つている場合がある。これはINAH, SM群等の完全に治癒したとおもわれる肝臓にも認められる。

### C. 肺臓

(1) 肺臓にみられる基本的組織像は、① 肺泡性円形病巣と、② 胞隔性不整形病巣とである。

(2) 肺臓においては、胞隔性の増殖機転を主とした変化は、SMのように卓効を有する治療群ではあまり見られないが、これは痕跡を止めず治癒するためと考えられる。

### D. 脾臓

(1) 脾臓にみられる基本的組織像は、① 類上皮細胞結節と、② 乾酪性壊死巣である。

(2) 乾酪性壊死巣は、対照群、PAS群等治癒傾向の少ない実験群に多い。

(3) 脾臓は他の血行播種性臓器に比し、自然治癒傾向の少ない臓器である。

### E. 腎臓

(1) 海猿への人型結核菌皮下接種によつては、腎臓の結核性病変はきわめて起り難い。

(稿を終るにあたり、恩師家森教授、森教授に心から謝意を表します。)

## 文 献

- 1) Flory : Am. Rev. Tbc., 58 : 421, 1948.
- 2) 新保 : 日病誌, 39 (総) : 282, 昭25.
- 3) 柳沢 : 臨床, 2 : 1, 昭24. 臨床, 2 : 8, 昭24.

- 臨床, 3: 6, 昭25.
- 4) Feldman & Hinshow : Am. Rev. Tbc., Vol. 51, 2, 1945.
  - 5) Bagenstoss, Feldmann & Hinshow : Am. Rev. Tbc., 55: 94, 1947.
  - 6) O. Auerbach : Am. Rev. Tbc., 55: 249, 1947.
  - 7) Mahon. H.W. Mahon : Am. Rev. Tbc., Vol. 6: 550, 1950.
  - 8) M.C. Silverthorne : Am. Rev. Tbc., 61: 525, 1950.
  - 9) 岡 : 日病誌, 38 (地) : 137, 昭24.
  - 10) 岡 : 綜合医学, 9: 2, 昭27.
  - 11) 岡 : 日本臨床, 11: 1, 昭28.
  - 12) 岩崎 : 結核研究の進歩, 1: 23, 昭28.
  - 13) 新保 : 結核, 25: 529, 昭25.
  - 14) 飯島 : 結核, 25: 170, 昭25.
  - 15) 岡田 : 結核, 25: 531, 昭25.
  - 16) 滝沢 : 日病誌, 39 (総) : 271, 昭25.
  - 17) 渡辺 : 日病誌, 39 (総) : 271, 昭25.
  - 18) 宮川 : 日病誌, 39 (総) : 275, 昭25.
  - 19) 池田 : 日病誌, 39 (地) : 79, 昭25.
  - 20) J. Denst : Am. Rev. Tbc., 68: 144, 1953.
  - 21) 江頭 : 日病誌, 42 (総) : 561, 昭28.
  - 22) 小林 : 日病誌, 40 (地) : 262, 昭26.