

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4報 諸種抗結核剤の海狸結核リンパ腺組織像に対する影響(その一)

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

結核に Streptomycin, p-Aminosalicylic acid 等の抗結核剤が使用されはじめてから、顕著にその死亡率が減少し、治癒が促進されてきたが、それに伴い、顕微鏡的な病変像もいろいろに修飾され変化してくるであろうことは一応想像されることである。1945年頃よりアメリカで Streptomycin が実用に供され始めて以来、内外の諸学者は、あるいは人間の剖検材料より、あるいは動物実験材料より、それぞれの薬物に特有な組織像ないし治癒形式を報告してきたが、それらの所見が自然治癒の過程に本質的な変化をもたらしたのか、または単にその修飾像ないしはその一断面を見ているにすぎないものかについては、学者によつて多少意見を異にし、未だ議論の結末を見ていないようである。本報告では、リンパ腺の病変について、前報告で述べた各種薬剤の効果をさらに組織学的に分析して、海狸結核の基本的組織像にどのような変化をもたらしているか考察してみたい。

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リンパ腺(鼠径部リンパ腺, 腸骨部リンパ腺, 門脈部リンパ腺, 気管分岐部リンパ腺)を10% Formalin で固定し, Paraffin 切片を作製して, Hematoxylin-Eosin 染色(以下HE染色と略), Elastica-Van Gieson 染色(以下EVG染色と略), Bielschowsky の赤崎氏変法による鍍銀染色, Carbol-fuchsin-Hematoxylin 結核菌染色を行った。また必要に応じて Ziel-Heidenhein 法による結核菌染色, 凍結切片から Sudan III 脂肪染色および Nadi 固定 Oxidase 反応を行った。

3. 観察結果および考案

結核の組織像はあえて Virdrow によつて二元説が唱えられたほど複雑で、各時期により種々の様相を呈する。ごく初期には他の炎症と同様に液性および白血球性の滲出反応がみられるが、組織学的に結核病巣をもつとも特徴づけるものは、それに続く乾酪性壊死と類上皮細胞ないし Langhans 氏巨細胞の増生である。これらによつて特異な結核性の病変像が組織されてくるのである

が、それが陳旧性になると、次第に特異性または非特異性の線維反応が加つて、治癒への過程をたどつて行くことになる。ただし、私の実験材料は感染後15週ないし10週を経過して、無処置群をも含めて治癒傾向を持っている病巣が多く、初期の強い滲出反応はほとんど見られなかつた。

さてリンパ腺に見られる病変を概観すると、結核結節の大きさは大小種々で、結節の中心部は種々な程度の破壊核片を含んだ乾酪巣か類壊死巣からなり、それに続いて類上皮細胞層が見られる。この部の類上皮細胞の変性像も種々で、膨化し原形質が透明様稀薄となり、その中に核のみ割合正常なまま残っているものや、原形質が突起を出したように細長く萎縮したもの等が見られる。ただし後者は線維細胞との区別が困難である。結節の周辺部は多少とも膠原線維で圍繞されているが、その程度や様式は病変の性格によつて差異がある。多核巨細胞は結節の中心部で壊死巣の周囲または沈着した石灰の周囲に多く見られるが、類上皮細胞間にも見られる。時に大きな壊死巣を見るが、そのような病巣には大抵結核菌が染め出される。また時に、類上皮細胞のみからなる繁殖型病巣反応とも言うべき組織像も見られる。完全に硝子化した治癒巣は全般的に少数で、Streptomycin 群にさえ余り見られなかつた。

以下リンパ腺の病変について、(1) 壊死巣、(2) 類上皮細胞反応、(3) 線維反応、(4) 病巣と無関係な線維反応、(5) 硝子様化巣、(6) 自然治癒の6項目にわたつて詳述するが、(3)以下の事項については次の第5報にゆずる。

(1) 壊死巣について

個々の小結節の中心には多少とも小壊死巣を認める場合が多いが、ここで問題にするものは、比較的大きく、それがその臓器の病変を特徴づけていると思われるものに限定する。

まず大体の傾向を知るために、各実験群に見られた壊死巣の程度を概括して見る。

第1実験

S.M群(-), BT-a群(+), 対照群(++)

第2実験

DABT群(±), CABT群(+), 対照群(++)

第3実験

INAH群(±), SM群(-), BT-b群(+), BT-c群(+), 対照群(+)

第4実験

SM群(卅), TB-1群(卅), BT-a群(卅), BT-b群(卅), PAS群(卅), 対照群(卅)

すなわち第1, 2, 3, 4実験で治療成績のよかつた群ほど壊死巣が少ないことを示している。ただし第4実験においてのみ, SM群に比較的多く壊死巣が見られる。しかしSM群の壊死巣と対照群ないし治療効果の余り認められなかつた群の壊死巣との間には, やや質的な差異があるようである。成績不良群のものは, 線維反応が強く治癒傾向の強い病巣, 線維反応が弱く類上皮細胞も余り変性におちいついていない比較的新しい病巣, 壊死傾向の強い病巣等種々な性格の病巣が同一標本内に混在し, しかも特にPAS, BT-b, 対照群では, 壊死は一度膠原線維による線維化のおこなわれた病巣の上に二次的に起きているような像が多く見られる(写真1)。すなわち, この臓器は治癒と悪化の過程を繰り返しているものと考えられる。これに反し, SM群のものは, 一標本内の病変は一方向に向つていて単純である。例えば動物番号130の鼠径部リンパ腺に見られたものは(写真2), 実験中の経過は順調であつて, 初期には小豆大, 7週以後は米粒大程度であるが, このリンパ腺のほとんどを占める円形の乾酪壊死巣があり, 結核菌も豊富に染め出された。壊死巣の周囲は余り変性の見られない類上皮細胞よりなり, この部の膠原線維反応は皆無で, 格子線維の増殖が類上皮細胞間に見られるのみである。すなわち比較的新しい病巣とみなされ, 他には古い病巣も全く見られない。このような病巣の成立に関してはにわかに断定し難いが, 初めに類上皮細胞のみのいわゆる繁殖型の病変があつてその中心部に新しい壊死が起きたか, あるいは初期の病変は痕跡を止めず治癒した後新しい壊死病巣が形成されたか, いずれかであろう。この場合, 門脈部リンパ腺, 気管分岐部リンパ腺には, 大体同程度に線維化された病巣の中心に強い壊死が見られ, その部には菌も比較的多い。すなわち一度は一樣に治癒しつつあつた病巣に, なんらかの原因で動物の抵抗が急に弱まつたか, あるいは菌がSMに対して抵抗性を獲得して, 残存していた結核菌が再び増殖してきた結果ではなからうか。

他に特異な例として, 第3実験のINAH群77の鼠径部リンパ腺に見られた壊死がある。実験中の経過は3週目に大豆大に腫脹してから15週目までほとんどその大きさに変化がなく, 組織的には大きな乾酪性壊死巣が2個所に見られた。結核菌が多く検出され周囲の類上皮細胞の変性度も比較的強いが, 膠原線維性被膜は薄く, ところどころ類上皮細胞によつて中断されている。この所見

は, 治療前に大きな乾酪巣が形成された場合には, 相当効果的な薬物でもその影響力は著明でないことを意味するものであろう。ただし, 他の臓器にほとんど結核病巣が見られないことは, 転移した菌の増殖がINAHにより抑制されたものと思われ, また周囲被膜の薄いことは病巣周囲炎の軽かつたことを思わせるが, ところどころに類上皮細胞が線維の外に顔を出して, 薬品の投与が中止された場合, 被膜が薄いためかえつて予後に対する不安を抱かせる。この点に関しては岩崎ら¹⁾がSM治療について強調しているが, INAHについても同じことが言えると思う。

なお第3実験では, 対照群がBT-c群やBT-b群より壊死の程度がやや軽い結果が出ているが, この実験では最初の感染が軽度であつたため, 自然治癒力が大きな意味を持つてきていることを物語るものであろう。

(2) 類上皮細胞反応(繁殖型組織反応について)

もちろん, 大抵の結核病巣には, 類上皮細胞は一定の場所に種々な変性状態で多少とも見られるものであるが, ここで検討を加える所見は, 病巣が主として類上皮細胞のみからなり, 瀰漫性に不規則に集合しているような場合である。すなわち結核病変の経過のうち, 繁殖期(Proliferations stadium)とも称すべき病変が主役をなし, かつ強調されている場合についてである。

この病巣の特徴は, 前述のように, ほとんど類上皮細胞からなり, とくに少数の多核巨細胞を混ざる。結核菌は大抵の場合発見できず, 壊死もめつたに見られない。なお細胞間には細い格子線維が鬆粗かつ不規則に染め出される場合が多いが, その膠原化は見られないか, 見られても軽度である。ZieglerのGrosszellige Hyperplasieの説明にあるように²⁾, リンパ洞に一致して細胞の繁殖が見られる場合と, それとは無関係にある場合とが見られた。

このような病巣の発現様式は大体二種に分類できる。

第1(写真3)は, リンパ腺の非常に広範囲な部分がこの病巣で占められる場合。この型は大部分鼠径部リンパ腺に見られ, リンパ腺の大きさは米粒大前後である。一切片内には類上皮細胞のみの場合と, ほとんど完全に治癒したと思われる硝子様化巣あるいは膠原線維化の非常に高度な小結節が共存する場合とある。

第2の型は(写真4), 類上皮細胞結節とも称すべき小さな類上皮細胞の集団である。この型は鼠径部リンパ腺以外の部にも見られ, リンパ腺の腫脹度も比較的高い。同一切片内には, 類壊死, 乾酪性壊死巣を伴う多数の小結核結節が共存する。

中村³⁾によれば「繁殖型組織反応は, その傾向が強くなるためには, 前段階において, 滲出反応が強くなるが, しかも繁殖型反応に移行すれば, 局所の壊死巣は吸収されて類上皮細胞結節に置換されるから乾酪化巣がな

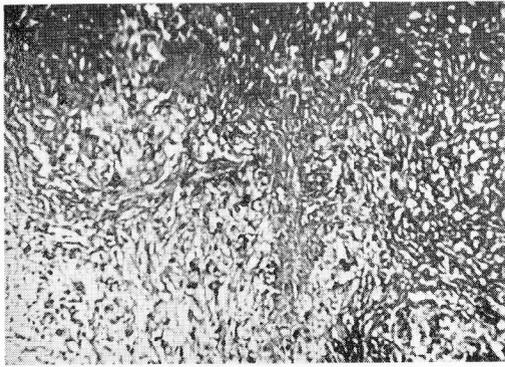


写真 1

10×10, EVG染色, 第4実験, 対照群, リンパ腺
膠原線維の上に新しい壊死が見られる

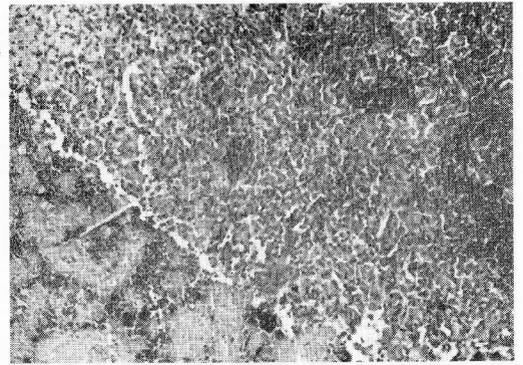


写真 2

10×10, HE染色, 第4実験, SM群, リンパ腺
新しい乾酪性壊死巣とその周囲の類上皮細胞巣

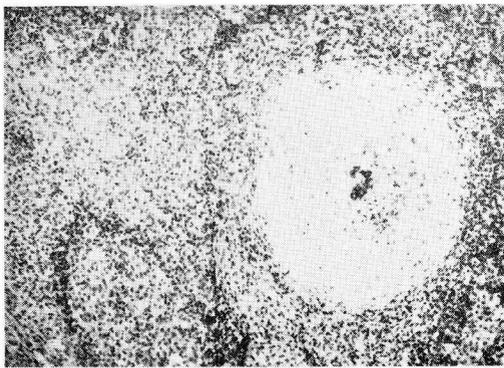


写真 3

10×10, HE染色, 第4実験, BT-b群, リンパ腺
類上皮細胞性繁殖型組織反応とほとんど治癒した結
核病巣

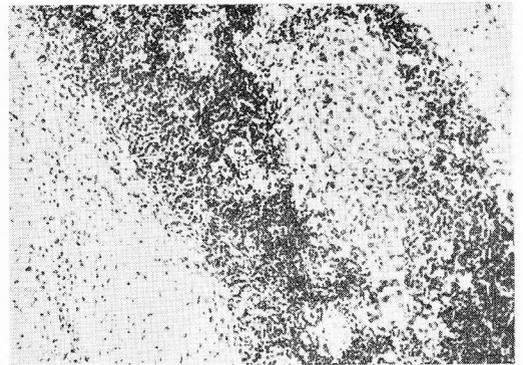


写真 4

10×10, HE染色, 第4実験, PAS群, リンパ腺
小繁殖型組織反応と膠原線維化結節の集合

くなり、おそらく毒性物質の排出も停止する」と言う。換言すれば、先行する滲出反応が強ければ強いほど、強い繁殖反応が起きてくると言うのである。しかしながら、滲出反応が強くと高度の壊死が起れば、それが簡単に類上皮細胞で置き換えられるとは思えない。その壊死巣の周囲に類上皮細胞層は形成されるであろうが、この場合はむしろ後述するように膠原線維反応を促進するであろう。

私の観察結果から見ると、第1型に属するものは既述のようにすべてリンパ腺は小さい。また実験開始以来の腫脹の消長を見ると、途中で非常に腫大しているものと、軽微な経過をたどつたものと両方あるが、初期の主病巣と思われるものは膠原線維化の非常に強い治癒性の病巣として残っている。以上の所見より類推すると、この繁殖型反応は、最初の強い滲出性の主病巣がそのまま治癒した型ではなく、治癒に向う主病巣からの軽度のSchubによつて播種された少量の菌またはその破壊菌体物質への反応として生じたものと考えた方が妥当である。DienesやMallory⁴⁾はTuberculinによる類上皮細胞の出現を認めているが、Stewart and Rhoads⁵⁾およびRich⁶⁾らは壊死性の結合織ないし脂肪織に対する異物反応として出現するものであり、Tuberculin蛋白自身が惹起するものではないと言う見解をとつているし、奥田⁷⁾もまた最近位相差顕微鏡による類上皮細胞発生の研究において、Tuberculin蛋白のみによる類上皮細胞形成に対しては否定的な結論を出している。したがつて、この繁殖型も強いAllergy状態の組織に少量の菌が播種されることが必要で、単に主病巣からのTuberculin様物質の流出のみでは起らないのではなからうか。このことは後述するように、INAH, SMのような著効を有する治療群に少なく、むしろ軽いSchubを繰り返しながら緩慢な治癒を営むものと思われる比較的治療効果の少ない治療群に多かつた事実と対応している。いずれにしてもこの反応形式にあつては、滲出期はあるとしてもごく軽度で、非常に早くより類上皮細胞の反応が現われるものと思われ、結核菌や壊死や膠原線維反応がこの病巣にほとんど認められないことがうなずかれる。

この種病巣のごく新しいものにはほとんど線維反応は見られないが、やがて類上皮細胞間に格子線維が形成され、それも次第に密となつてくる。なお陳旧性となると、酸-fuchsinで赤く染る割合太い膠原線維が細胞間に不規則に見られるようになる。したがつて線維の走行は一定せず、普通の結核結節に見られるような、最外層を取り巻くいわゆる非特異性線維層はない。

一般に血行性結核結節では、岡⁸⁾の言うように、線維化は必ず周囲から中心に向つて起きてくるが、繁殖型の場合は瀰漫性不規則に起きてくるのが特徴である。なお時に、このような病巣内に、均質無構造に赤く染つた部

分を見ることがあるが、後述するように、硝子化の発現機転に一つの暗示を与えるものとして興味がある。

次に、このような組織反応発現頻度の大体を示す。

第1実験

SM群(-), BT-a群(+), 対照群(+)

第2実験

DABT(-), CABT(+), 対照群(-)

第3実験

INAH(-), SM(-), BT-b(++) , BT-b(++),
BT-c(++), 対照群(+)

第4実験

SM(+), TB-1(++), BT-a(++), BT-b(++),
PAS(++), 対照群(++)

またリンパ腺の部位別に見ると、鼠径部リンパ腺が断然多く、ついで腸骨部リンパ腺がその約1/2、他のリンパ腺は僅少であつた。

大体の傾向として、治療効果の余り認められなかつた群に多い。また第4実験が一番多いが、使用した菌の毒性および菌量はこの実験のものが最大であつた。また既述のように、鼠径部リンパ腺ついで腸骨部リンパ腺に多く見られた。これらのリンパ腺は最初に多くの菌によつて侵襲される部である。

中村は、繁殖型反応は初期の病変の強かつたものに多いことを強調しているが、私の実験では治療開始が感染後5週目よりであるから、それまでの初期の反応はどの群も同一条件であるはずである。したがつて、その後の薬剤効果あるいは自然治癒力の差が意義を持つてくることになる。すなわち最初の病変の程度と以後の治癒傾向との適当な組合せが、この種組織反応の発現に必要なものと思われる。そして私の結果からしても、治癒に対して著効を示すような、INAHやSM等ではなく、むしろ緩和な抗結核作用を持つと思われる薬剤が適当であるようである。それはWilliam Steenken⁹⁾におけるViomycinのように、中村⁵⁾における紅波のように、あるいは私におけるBT-a, BT-b, TB-1, PASのようにであるが、特にこの反応がリンパ腺の大部分を占める位広範に起きている例はBT-bに最も多く、ついでBT-a, TB-1であることは興味深い。

なおこの種病変の予後について言えば、病変そのものとしては、次第に膠原線維化して行く限り悪いものとは思えないが、その膠原線維化は非常に緩徐にしか起きないから、この部になんらかの原因で二次的に菌の増殖、組織の壊死が起きた場合には、ほとんど何の抵抗もなく壊死巣が広がる危険がある。このような例をBT-aとTB-1とに1例ずつ認めたが、その壊死巣には結核菌がかなり染め出された。

4. リンパ腺の組織像に関する小括(その一)

海狸の皮下に人型結核菌を接種して、10週ないし15週後のリンパ腺にみられる病的組織像のうち、(1) 乾酪性壊死巣、(2) 類上皮細胞性繁殖型病巣の2型について検討した。

これらの2型は、感染したまま放置された対照群にみられるものであるが、各種の薬剤で治療した場合、この基本形態の現われ方が数的に質的にやや特徴を持つてくるようである。

ただし質的な差と言つても絶対的なものではなく、むしろ各型の組合せの差とも言うべきものである。

(1) 乾酪性壊死巣については、数的には INAH 群、SM群は対照または他の治療群に比しやや少ない。しかし、この両者間の大きな差としては、INAH 群、SM群にみられる乾酪病巣は比較的新しく、かつ他の病型と混在することがないということである。すなわち、他群のように治癒と悪化の過程を繰り返すことなく、単純な病型像を呈することである。

このことは既述のように、INAH、SM以外の群ではなんらかの病巣として残るべきものが、速かに完全治癒

吸収される可能性を考えさせるものである。

(2) 類上皮細胞性繁殖型病巣は、むしろ緩慢な治療効果を有する BT-a、BT-b、TB-1、PAS等に多くみられた。これはその成立機転から見て当然なことであろう。

文 献

- 1) 岩崎：結核研究の進歩，1：23，昭28.
- 2) F. Henke & O. Lubarsch：Handbuch d. Spez. Path. Anat., Bd. 1, 295.
- 3) 中村：感光色素，13：1，昭27.
- 4) Dienes & Mallory：Am. J. Path., 81：689, 1932.
- 5) Stewart & Rhoads：Arch Path., 2：571, 1926.
- 6) A.R. Rich：The Pathogenesis of tuberculosis 2nd Edit., 1951.
- 7) 奥田：京大結研紀要，4：114，昭30.
- 8) 岡：日病誌，38（地），137，昭24.
- 9) W. Steenken：Am. Rev. Tbc., 63：87，1951.