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5報 諸種抗結核剤の海猽結核リンパ腺組織像に対する影響(その二)

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

第4報に引き続いて，結核感染海猽のリンパ腺病巣について，線維反応，病巣と無関係な線維反応，硝子様化巣および自然治癒の各項目にわたつて，組織学的な検索の結果を詳述する。

2 実験材料および実験方法

第4報に述べた材料および方法と同じである。

3 観察結果および考案

(1) 線維反応について

この項では，結核結節の周囲あるいは内部に格子線維および膠原線維が多少なりとも出現してきた時期の病変について検討するが，硝子様化巣ないしは小さな線維化巣が収縮して瘢痕化したような病巣については次の項にゆずる。なお繁殖型病巣に見られる特殊な線維反応については前項に述べたから再述しない。

リンパ腺の結核結節に見られる線維反応は，おおざつぱに分けて，2つの型にわかつことができる。

第1は重層線維型で，これはいわゆる特異性線維と非特異性線維とがはつきり区別できる型である(写真1)。

第2は単層線維型で，これは両者がはつきり区別できない型である(写真2)。

重層線維型は，一般に病巣が比較的大きく，その最外層を輪状に走る細い膠原線維が，多少の凹凸をもつて円型または楕円型に取り巻いており，その内部に，大抵壊死巣または類壊死巣を中心として，求心性に膠原線維が取り巻いている。前者が非特異性線維被膜であり，後者が特異性線維被膜である。後者は1個の前者の中に1個ないし数個存在する。また両線維被膜は多くの場合非連続的で，両者の間には格子線維があるが，HE染色では，この部に類上皮細胞，リンパ球，毛細血管等が見られる。

単層線維型は，一般に病巣が小さく，大体円型で，最外層の輪状膠原線維層と，それから内部に向つて走る膠原線維または格子線維層とは連続的で，この両者のいずれかを欠く場合もある。

以上両型の発現状態を見ると，大体の傾向として次のことが言える。すなわち，

① 重層線維型は小さいリンパ腺に多く，単層線維型を混在することは少ない。

② 重層線維型は特に鼠径部リンパ腺に多い。

③ 単層線維型は大きなリンパ腺に多く，重層線維型と混在している。

以上の事実を考案する前に，重層線維型および単層線維型それぞれの成立機転を考えて見たい。

まず重層線維型は，個々の病巣が大きい点より，最初の菌による侵襲が比較的強く，初期の滲出反応の範囲が広かつたことが想像できる。このことは，最初に菌の攻撃を受ける鼠径部リンパ腺にこの型が多い点と符合している。最外層の非特異性被膜の厚さおよび大きさは，大体初期の滲出反応の程度を暗示するものと思う。そして，このような病巣は最初に注入された菌が比較的大量リンパ行性に運ばれて行つたところにでき易いのではなかろうか。最初の滲出期から類上皮細胞の繁殖期に移行し，次第にその細胞間に格子線維が形成されるが，その内部に残された壊死巣に近接した部位は，壊死巣からのなんらかの影響(例えば乾酪巣からでる蛋白融解酵素のような酵素的作用)によつて，格子線維が膠原化され，特異な膠原線維層ができるものと思われる。

単層線維型は，個々の病巣が小さく円形である点，起炎菌量が比較的少量であつたであろうことは容易に想像できるが，この病巣は血行性に菌が運ばれてきた場合が多いのではないかと思われる。

さて，重層線維型が小さいリンパ腺に多いということは，重層線維型の病変のみでそのまま治癒に向つて，単層線維型の病巣ができなかつたことを意味し，また大きなリンパ腺に単層線維型が多く，重層線維型と混在するということは，少なくとも一度は病勢が単層線維型の形成を許すまでに進展したと考えたい。事実3回の実験に常に著効を示したSM群のリンパ腺に見られた線維化巣はほとんどが重層線維型のものであつた。以上の事実から，小さなリンパ腺は組織学的にも治癒傾向が強かつたことになり，大きなリンパ腺はその逆で，肉眼的にリンパ腺の大小を治療効果判定の基準にすることはこの意味からも妥当であると思う。この際留意すべきことは，リンパ腺の大きさには，既述した繁殖型反応が関与するということである。例えば第4実験，BT-b 群の 175 で

は，腸骨リンパ腺が小豆大，左右気管分岐部リンパ腺が米粒大であるが，顕微鏡的には，これらの腺は重層線維型のみの線維化巣が認められ，線維化の程度もほぼ同様である。しかも病巣の数から言えば，気管分岐部リンパ腺の方がよほど多い。ただし，腸骨リンパ腺は上記線維化巣以外の部はほとんど類上皮細胞によつて占められ，いわゆる繁殖型反応を示している。すなわち，気管分岐部リンパ腺が病巣の数の割に大きさが小さいのは，非特異性反応が貧弱で特異性線維化が非常に強いことから想像して，病巣が線維性に相当に収縮したことが考えられるが，繁殖型では，膠原線維反応がほとんどないため，病巣の収縮が起らないものと思われる。

もちろん，治癒傾向の判定には，上記の線維反応の型式以上に，線維化の程度が問題であろうが，これはリンパ腺の大小あるいは治療薬剤の相異等に，顕著な差を認めえなかつた。膠原線維反応の強弱は初期の滲出反応の程度に非常に影響される筈のものであるから，例え治療群によつて質的な差があるべきものであつても，私のように5週間までの初期反応に薬剤を与えていない実験では，その差は出難いものと思われる。

(2) 病巣と無関係な線維反応について

HE染色ではなんら異常所見を認めない部に，EVG染色あるいは鍍銀法によつて，初めて線維性の異常を見出だすものが少数あつた。すなわち組織の線維的構造にはほとんど変化がないままに格子線維または膠原線維の肥厚増殖が見られるものである。これには，

(a) 結核病巣の近くで，正常なリンパ濾胞が細い膠原線維で取りかこまれている場合。

(b) リンパ濾胞以外の部で，ほとんど治癒した病巣の周囲に，あるいは病巣と病巣との間を連絡するように線維の肥厚増殖の見られる場合とがある。

(a)に属するものは，第2実験のBT-a群に1例，第4実験のTB-1群に1例，(b)に属するものは，第4実験のSM群とBT-b群に1例ずつ見られた。これらの変化の存在する部に，過去において結核性の組織変化があつたかどうか，にわかに断定し難いが，その臓器の正常線維構造が全く乱されていない点，変化した線維がそのまま正常な線維に移行している点等から考えて，もともとあつた格子線維が何らかの機転で肥厚ないし膠原化したものと考えたい。もちろんその機転は結核性病変と関係があることは否定し難い。特に(b)のように，病巣と密接な関係が見られる所見は，それを思わせる。

あるいはこの(b)のような型は，初期にそこに軽度な類上皮細胞の繁殖があつて，それがほとんど痕跡を止めずに治癒した跡かも知れない。

とすると岡らの細線維化巣に近いものになるが，正常線維構造を保つている点がやや異なると思う。

Wolinsky[1]は海猽を用いたSMの実験で，治療群の脾臓に(a)の型に類似の変化を認め，Peri-malpighian body fibrosisとして記載しているが，その意義についてはなんらふれていない。

いずれにしても，私の観察結果からは，治療薬品の特徴を示す所見とは考え難い。

(3) 硝子様化巣について

この項では，HE染色で完全に均質無構造に赤く染まつている病巣と，なおある程度線維構造が認められるが，個々の線維は非常に太く互に密着しているような小病巣も含めて検討する。

HE染色およびEVG染色の所見上，これらは大体4型に分類できる。

第1型（完全硝子様化型）ほぼ完全に均質無構造で，Eosinに対する染色度も中心まで差異がない。中に比較的大きな楕円形の細胞核を少数見ることと見ないこととがある。（写真3）

第2型（膨化線維性硝子様化型）特異性膠原線維のみからなり，その線維が非常に膨大して互に密着している。その一部に，均質無構造な部を見ることもある。Eosinに対する染色性は中心部がやや悪い場合が多い。その外周を円形に取り巻く非特異性膠原線維は見られない。（写真4）

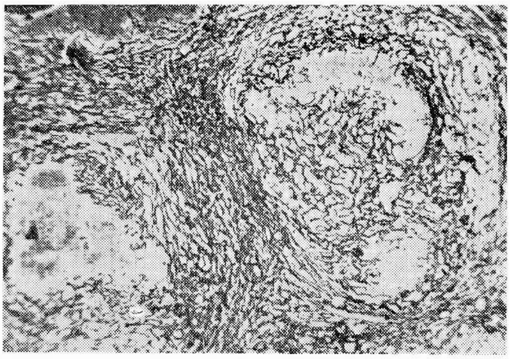
第3型（被包性硝子様化型）大体第2型に似ているが，周囲を取り巻く細い膠原線維の非特異性被膜をなおある程度EVG染色で認めることができる。（写真5）

第4型（不整型硝子様化型）いわゆる繁殖型病巣の中に見出だされるもので，上記の3型が大体円型ないし楕円型であるのに対し，これは不整形である。もちろん非特異性被膜はない。（写真6）

次に上記各型の発現機転について検討してみたい。

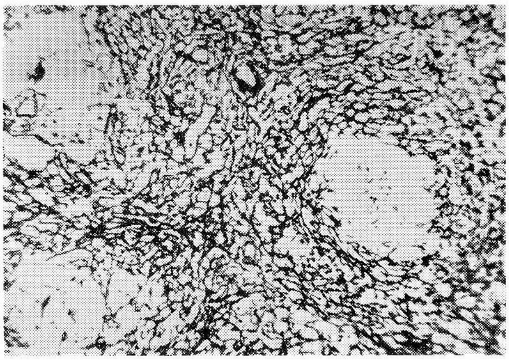
今これらの病巣を鍍銀法によつて，線維の状態を観察すると，第2型，第3型ではもちろん線維構造が見られ，第1型では全く無構造に紫色に染まる場合と，多少とも線維構造の見られる場合とある。それは，求心性もしくは不整な走行を持つた黒色の細いいわゆる格子線維と思われるものが基本構造をかたちづくり，それに紫色に染まつたおそらく膠原物質と思われるものが附着している。そしてその太さは第3型から第1型へと次第に増加して，第1型では，基本格子線維の間が全く紫色物でうめられた状態となつている。なお第3型にのみEVG染色で最外層を輪状に取りまく非特異性被膜が薄く認められることを前に述べたが，鍍銀法により，第2型においても，明らかに非特異性被膜に一致する部に細い格子線維が輪状に走るのが認められた。（写真7，写真8）

また第2型，第3型のみならず，第1型においても，連続切片でこれを追求すると，大抵の場合病巣の立体的中心部とおもわれる部分に，線維を欠いたわずかな空隙が認められる。



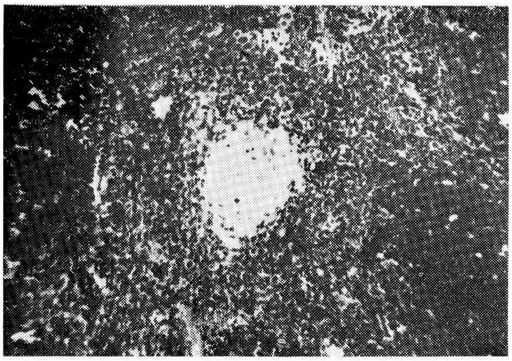
写 真 1

10×10，鍍銀染色，第4実験，BT-b群，リンパ腺，非特異性線維層と特異性線維層のはつきり区別できる線維反応（重層線維型）



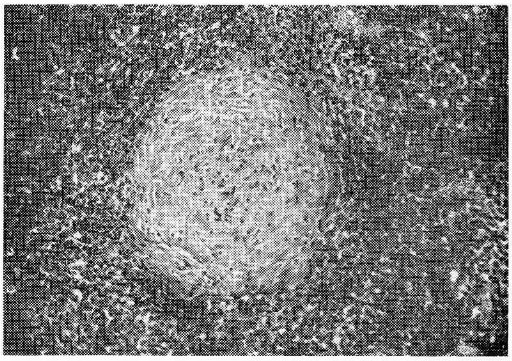
写 真 2

10×10，鍍銀染色，第4実験，対照群，リンパ腺，非特異性と特異性の両線維層が区別できない線維反応（単層線維型）



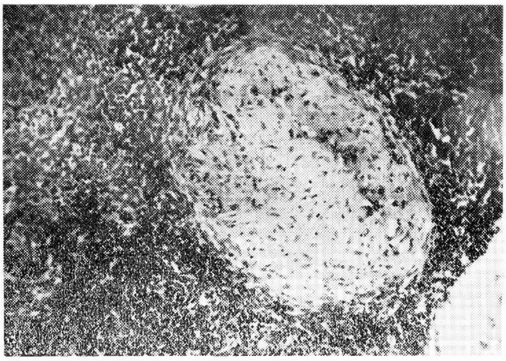
写 真 3

10×10，ＨＥ染色，第4実験，ＳＭ群，リンパ腺，完全硝子様化型



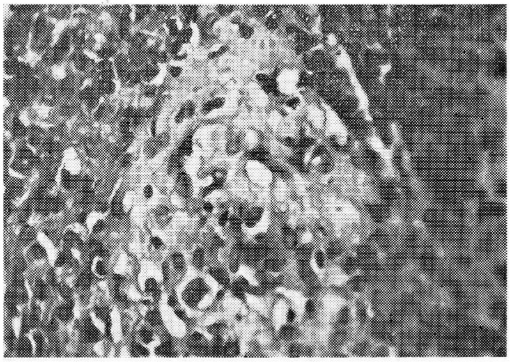
写 真 4

10×10，ＥＶＧ染色，第4実験，BT-b群，リンパ腺，膨化線維性硝子様化型



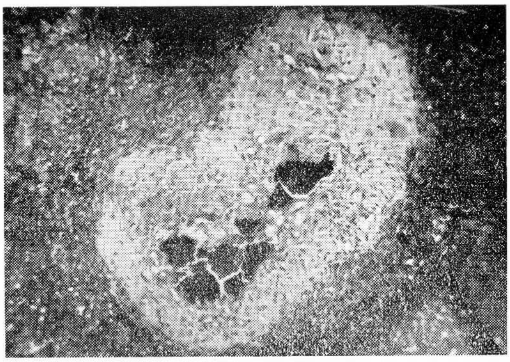
写 真 5

10×10，ＨＥ染色，第２実験，CABT群，リンパ腺，被包性硝子様化型，非特異性線維被膜がまだわずかに認められる



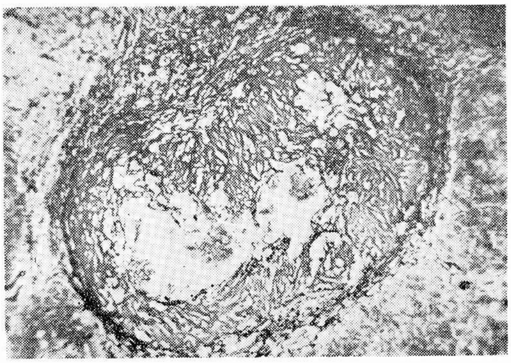
写 真 6

10×10，ＨＥ染色，第４実験，TB-1群，リンパ腺，不整形硝子様化型，類上皮細胞の集団の一部に硝子様物質の沈着が見られる



写 真 7

10×10，ＨＥ染色，第４実験，ＳＭ群，リンパ腺，膠化線維性硝子様化型，非特異性被膜は不分明となつている



写 真 8

10×10，鍍銀染色，第４実験，写真７と同一標本，非特異性被膜に一致する部に格子線維を識別しうる

以上の所見から，硝子様化病巣が特異性膠原線維よりなることおよび非特異性線維は次第に膠原性を失い，ついには消失する可能性のあることがわかる。家森[2]はその人間における初感染群肺門部リンパ腺の組織学的報告のうちで,「リンパ腺乾酪巣においては，非特異性の被膜は比較的速やかに細胞の少ない線維性組織に転化して，特異性被膜との区別が困難になる」と述べているが，上述の私の考えと関連して興味がある。ちなみに，まだ治癒の途上にある線維化病巣をみると，非特異性線維は非常に細く，その部に見られる細胞核も細長い線維細胞のそれであるが，特異性線維は太くて，その部の細胞核は大部分大きくほぼ楕円形で，硝子様化巣内に見られるものに類似しており，中心部は多少とも白血球の残骸を含んだ壊死巣があり，線維的に空白な部である。したがつて，このような特異性線維が，さらに膠原物質ないしは硝子様物質の沈着を増して太くなると同時に次第に収縮して第3型のような病巣となり，ついに第1型に至るということは想像に難くない。

ただ壊死によつて，増殖期の初めに格子線維の形成が阻止されたか，あるいは形成された線維が融解消失した中心部は，何時までも線維的には空虚な部として残るのであろう。以上で明らかなように，これらの諸型は結節性の病巣が治癒したものであり，その初期には中心部に壊死を伴つているのが普通である。これらに対し，第4型はやや趣を異にするもので，壊死を伴わない繁殖型の病巣の中に，不規則に膠原物質あるいは硝子様物質が沈着したものである。

以上考察してきた結果から考えると，岡らの主張するように，膠原線維化と硝子化とは本質的に異なるものとは思えない。換言すれば，第3型から第1型へと治癒の程度が進んだものであり，第4型は，まず繁殖型組織反応の存在することが前提となる。

私の実験結果を見ると，硝子様化病巣は肉眼的所見でかなり治療効果のあつた群に見られ易いようで，第1型はSM群とBT-b群に見られたが，SM群の方が多い。しかも，SMは第4実験で感染の強度な群であり，BT-b群は第3実験で感染の軽度な群である。第2型はSM群とBT-b群とTB-1群とに見られ，やはりSM群が多い。第3型は，TB-1群，BT-b群，DABT群，CABT群，対照群等，SM群に比し治癒効果の緩慢であつたものに大体同程度に見られるようになる。したがつてSM群にもつとも治癒傾向が強かつたことがうかがえる。しかし，SM治療群にのみ特別な硝子様化機転が考えられるわけではなく，単に自然治癒の過程が他より早くかつ強力に押し進められたものにすぎない。

次に実験群別に見ると，第4実験群が断然多く，他の3倍以上である。この事実は，第4実験群がもつとも強力な感染を受けたことから考えて，硝子様化病巣ができるためには，一定度以上の病変があつて，それに強い治癒力が働いたときにでき易いものと思われる。岩崎[3]は同様な感染を行つた海猽に，3週間後と9週間後よりSM治療を開始した場合，前者は硝子様化巣が皆無であつたのに対し，後者は多数の硝子様化巣が見出だされたことを報告しているが，上記の私の考察を裏書きするものと言つてよい。

また群別に見ると，第4型は別として，第1型，第2型，第3型の順にその発現頻度が増して行くが，これはその発生機転から考えて当然であろう。

第4型は第4実験のSM群とTB-1群とに1例ずつ見られたにすぎないが，これは既述のように，繁殖型組織反応が先駆するものであつて，その反応の意義については(2)で述べたから，ここでは再述しない。大体，いままでに硝子様化巣の発生機転として考えられているものは次の5つの場合である。(飯島の報告[4]より)

a) 類上皮細胞→壊死→硝子化
b) 類上皮細胞→硝子化
c) 銀線維増生→膨大→硝子化
d) 銀線維増生→これを核とする基質の硝子化
e) 毛細血管新生→内皮細胞より周辺に及ぶ硝子化
f) 外周からの線維細胞侵入→Fibrosis→硝子化

私の考察を上記の分類に当てはめると，第1型，第2型，第3型はd)であり，第4型はb)である。a)の場合のように，もし類上皮細胞が一度壊死に陥ると，それを中心として結節性の膠原線維反応が起きてくる筈で，結局はd)の範疇に入るべきものである。c)，e)，f)については，私の例では批判の材料を持たない。

宮川[5]は硝子化の基本的過程としてd)を考えa)，b)については懐疑的であり，飯島[4]は，SMではc)，d)の型が多く，自然治癒ではf)が多いとしているが，私の例ではそのような差異は見られなかつた。

また武田ら[6]は，結核のSM治療と格子線維との関係を詳細に観察しているが，その際の粟粒結節の硝子様化はc)の過程を経て速やかに行われ，これは結節周囲の被包性結合織線維の逐次的増殖による線維化とは異なるとしているが，硝子化の主役をなす部が中心の特異性線維である点は，私の考えと一致している。

なお硝子様化巣内に見られる少数の細胞については，武田ら[6]は硝子様化に積極的な意義を持つものと考え，渡辺ら[7]は類上皮細胞核の遺残物としているが，私はこの両説を批判するに足る材料を得なかつた。

また佐藤[8]が「治癒して硝子様化巣として見られるものは，最初から増殖性で，その成立が他の治癒巣と異なる」としているのは，b)または私の第4型の場合にのみ当てはまる考えで，第1型，第2型，第3型では，壊死を含んだ相当強い滲出性の時期を経過したことを否定することはできない。そして硝子化の前段階としての線維化

ということはかなり重要な要素と思われ，岡，岩崎らのＳＭ治療に見られる萎縮型治癒と称するものは，病巣に線維反応の起きる前の急速な治癒像として理解できる。

(4)　リンパ腺巣の自然治癒について

薬剤の治癒効果を判定する実験において，常に問題になるのは，動物の自然治癒力である。薬剤を投与した動物の病巣がどのように治癒した所見を呈していても，常にそこに働いている自然治癒力を否定することはできない。もし自然治癒と薬剤治癒との間に，組織学的に判然とした差異があるものなら問題ないが，現在ではそれほど有力な組織所見は認められていない。

私の実験では，結核菌を右大腿皮下に接種しているので，同側鼠径部リンパ腺は必ず一度は菌の侵襲を受けた筈であり，しかもこの部のリンパ腺腫脹の消長は実験の期間中観察を続けているので，この問題を検討するのに便利である。

第３実験　対照群70の鼠径部リンパ腺について，その経過を見ると，感染５週目で薬剤の投与を始めた頃は小豆大であつたものが，徐々に縮小して，実験終了時にはほとんど正常の大きさに帰つている。その組織所見は，米粒大のリンパ腺の内に，ただ一個の小さな結核病巣があり，非特異性被膜はやや不分明となり，特異性線維は太く硝子化に近づいている。すなわち線維反応の項で述べた第１型で，硝子様化巣の項で述べた第３型に属する。もちろん菌は認めない。その他の臓器の病変もごく軽度である。以上の所見から，この動物は，自然治癒力の限界内で，ＳＭ治療に匹敵する位の治癒を営みうるものと考えていいだろう。

実験期間中，対照群で大豆大以上に腫脹したリンパ腺は，大抵経過も，実験終了時の組織所見も治癒傾向が余り認められない。したがつて15週間前後の期間を持つこの種の実験では，その経過中小豆大以上に腫脹しなかつたリンパ腺では，自然治癒力が主役をなす危険があるので，効果判定の際，途中の経過を参考にすると同時に，薬剤投与を始める時期になるべくリンパ腺が小豆大以上に腫脹するように菌量を決めた方が，薬剤の効果判定には便利であると思う。

4.　リンパ腺の組織像に関する小括（その二）

前報告にひき続いて，リンパ腺に見られる各種病型について検討したが，その病的組織像の基本形態は既述のように次の４つに要約される。

(1)　乾酪性壊死巣

(2)　類上皮細胞性繁殖型病巣

(3)　線維化病巣

(4)　硝子様化巣

このうち(1)，(2)についてはすでに第４報で考察を行つたので，本報告では(3)，(4)のみについて小括する。

(3)線維化病巣は既述のように重層線維型と単層線維型にわけられるが，前者は菌の最初のリンパ行性侵襲によつてできるもので，後者は主として血行性播種によつて起きるものであろう。INAH, SM群にみられるものはほとんどが重層線維型のみであり，治療効果の悪いものほど単層線維型が増えてくる。

(4)硝子様化巣は，①完全硝子様化型，②膨化線維型，③被包線維型，④不整型の４型に分類したが，第３型から第１型に向つて硝子様化は進行して行くものと思われ，事実①完全硝子型はＳＭ群にもつとも多くみられ，②膨化線維型はＳＭ群，BT-b群，TB-1群にみられ，③被包型はTB-1群，BT-b群，DABT群，CABT群，対照群に大体同程度にみられた。④不整型はTB-1群，ＳＭ群に１例ずつみられたが，これは繁殖型病巣から形成されるものと考える。

文　　献

1)　J.E. Wolinsky : Am. Rev. Tbc., 66 : 144, 1952.

2)　家森・宇野：京大結研紀要，1：112，昭28.

3)　岩崎：結核研究の進歩，1：23，昭28.

4)　飯島：結核，25：170，昭25.

5)　宮川：日病誌，39(総)，275，昭25.

6)　武田・池田：日病誌，39(地)，79，昭25.

7)　渡辺：日病誌，39(総)，271，昭25.

8)　佐藤：日病誌，39(総)，278，昭25.