

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6報 諸種抗結核剤の海狸結核肝臓、肺臓組織像に対する影響

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, 5報でリンパ腺にみられる結核性病変の組織学的基本形態およびそれにおよぼす各種抗結核剤の影響について検討を加えたが、本報告では、肝臓、肺臓の病変について同様な考察を行いたい。これらの臓器の病変は菌が血行性に散布されて生ずるものであつて、全般的に病変の見られる頻度はリンパ腺よりひくかつたが、組織学的にも種々な点でリンパ腺とは異なつた病像が認められた。

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肝臓、肺臓から第4報と同様な種々の染色標本を作製して検査を行つた。

3. 肝臓の観察結果および考察

肝臓の病変はもちろん血行性の菌播種によつて発生するものであるが、私の実験例では、リンパ腺に比して、はるかに病変の発現率がひくく、かつほとんどが治癒性であつた。ただリンパ腺とは、その病変の性格および治癒の形式にいさか異なる点が考えられるので、以下それを中心にして検討をすすめたい。

一般にみられる病変像としては、乾酪性壊死巣はほとんどなく、主として類上皮細胞からなる結核結節が散在している。多核巨細胞はほとんどが Langhans 型のものである。結節の大きさは大小種々であるが、数個ないし10数個の類上皮細胞からなる小さな結節では、細胞には余り変性がみられず、格子線維反応もほとんどない。唯1個の Langhans 型巨細胞が孤在する場合もしばしばみられるが、この際にも、その変性萎縮はみられない。大きい結節は類上皮細胞がある程度変性に陥り、格子線維も細胞間に増殖してくる。しかし膠原線維の著明な増殖は、Glisson 氏鞘の結節にのみみられ、小葉実質内病巣にはほとんどみられない。また HE 染色ではほとんど変性のみいだせない部に、鍍銀法によつて種々な程度に格子線維が主として類洞壁に沿つて増殖している像がしばしばみられる。しかし HE 染色でも注意深く検鏡すると、そのような部には、細胞索の乱れ、星状細胞増殖あるいは胆管の異所的増殖が軽度みられる場合が多い。

また小胆管が結核結節の周囲、小葉周辺部あるいは小葉間静脈周囲に著明に増殖している所見をみることもある。リンパ球は結節周辺部に種々な程度にみられるが、Glisson 氏鞘にリンパ球のみの浸潤または小葉内で小さなリンパ球の集簇巣をみることもある。

(1) 壊死巣について

はつきりした壊死を認めたのは、わずかに第4実験の1例 (BT-a 群30) で、これは肉眼的にも冊の病変を示していたものである。もちろん全肝臓を連続切片にしたわけではないから、他の例にないとは断言できないが、リンパ腺に比して非常に少ないことはたしかと思われる。すなわち肝臓の病変はほとんど悪化の傾向を持っていないことを意味する。これは感染菌量あるいは毒力が貧弱であつたことによるのかも知れないが、また一方、肝臓の結核は余り悪化せず、壊死が起り難く、治癒し易いことを物語るものともいえる。赤崎¹⁾は肝臓には薬品が特に高濃度に作用するから治癒し易いとし、新保²⁾は臓器の特異性として、肝臓は治癒し易いものとしているが、私はむしろ後者に加担したいと思う。

(2) 不全性類上皮細胞小結節について

数個ないし10数個の類上皮細胞よりなり、時に Langhans 氏巨細胞を混ざる。また巨細胞のみ孤在することもある。類上皮細胞は余り密着せずやや開離している場合が多いが、細胞原形質は豊富で萎縮変性は余りみられないが時に原形質が粗糙となり、軽い変性もみられる。その周囲または内部にリンパ球の浸潤がみられることもあるが、その程度は一定しない。格子線維は細胞間にはおおむねみられず、周囲をとりまいてる線維は、既存の格子線維がおしひろげられたふうに見える (写真1, 写真2)。なおこの種の病巣は小葉内のみみられ、Glisson 氏鞘内にはみられない。

このような病巣は、より大きな結節と混在するのはもちろんであるが、肉眼的には病変がないと思われた SM, INAH 等の治療群の肝臓にも相当みいだされた。ただし SM より INAH の方が少なかつた。その発生機転としては、おそらくごく微量な菌の血行性播種に、小葉内の網状内皮系細胞が反応してできたものと思われる。類上皮細胞および格子線維の所見よりして、概して新しい病巣が多いと思われるが、特に SM, INAH 群のものは

類上皮細胞の変性が無いのに対し、対照群では細胞の変性萎縮がみられる。この所見は、この種の病変がこれ以上大きくならずに比較的すみやかに痕跡を残さず治癒してしまうものであり、特にSM群ではその速度が速いことを意味しているのではなからうか。

岡³ 4), 岩崎⁵らは、病巣の萎縮型治癒として、病変の初期でまだ線維反応皆無な時期にSMを使用すると、類上皮細胞がそのまま萎縮して痕跡なく治癒すると述べ、これがSMの特効的価値を意味づけるものとして強調している。私のいう上記の小病巣も、治癒形式は萎縮型の範疇に含まれるものかも知れないが、やや異なる点は、この小病巣はごく微量の菌に反応してできたもので、すみやかに治癒してしまうように最初から運命づけられたものであり、速度の差こそあれ、自然治癒力の限界内で痕跡を残さず姿を消す可能性が考えられることである。

(3) 線維反応および硝子様化巣について

肝臓にみられる線維反応の特徴は、

- (a) 小葉内病巣の線維反応は格子線維が主である。
- (b) 膠原化の著明なものは余りみられない。
- (c) いわゆる非特異性線維反応をみることは稀である。
- (d) Glisson 氏鞘内の結節では、膠原線維反応が比較的著明で、非特異性被膜をみることも多い。

(e) HE染色でほとんど変化のみられない部に、格子線維の増殖がみられる。

すなわち(a)(写真3, 写真4)は、リンパ腺の繁殖型組織像に類似の所見であるが、ただ肝臓では、病巣は大體円形ないし橢円形の結節状で、リンパ腺のように不定形に繁殖して行く像はみられなかつた。このような線維反応は、岡³, 岩崎⁵らが細線維症(Fibrillose)と称しているものに該当するのであろうが、かれらがSM治療群に特によくみられると指摘しているのに反し、私の例では、SMやINAH治療群にみいだされた病巣は、ほとんど前述の不完全小類上皮細胞結節で、この細線維症は治療効果の少なかつた処置群や対照群に主にみられた。これは感染程度の差によるものであろうが、この反応形式が肝臓においては自然の形でもよくみられることは確実である。

(b)および(c)は、いずれも肝臓における病変の軽度なことを物語るもので、特に壊死のほとんどみられないことは、肝臓において硝子化巣が皆無であつたことと考えあわせて、格子線維の膠原化が貧弱なことの大切な理由と考えられる。

(d)の所見は、Glisson 氏鞘に病巣が形成される場合は比較的大量の菌の転移が必要であり、またここでは間葉性の細胞が反応し易いために生ずるものと思われる。Glisson 氏鞘の病変はSMやINAHでは皆無であつたこ

と、肉眼的にも病変が高度なものに多い事実はこの推察の助けとなる事実である。なお岩崎は皮下感染後9週間の観察で、肝臓実質内の病巣は繁殖型の時期に、Glisson 氏鞘や気管支、血管周囲結合織の病変には線維性増殖性反応がわずかにみられたといっているが、私の所見と一致している。

(e)は肝臓において特に印象的な所見である。鍍銀法によると、その部の格子線維は太くなり増殖しているが、ほぼ正常線維構造を保つて類洞壁に沿い増殖している場合と、正常構造が乱れている場合とある。HE染色では一見正常のようにみえるが、さらに綿密に鏡検すると、大抵の場合細胞索がわずかに乱れており、一部でリンパ球の集簇巣がみられたり、あるいは一部で星状細胞がやや大きく数を増していたり(写真5, 写真6)、あるいは異所的な小胆管の増生がみられたり(写真7)、また被膜に接した部では、その部の凹陷がみられたりする(写真8)。これらはいずれもかつての病巣が、細胞上はほとんど正常な状態にまで治癒して、なお線維的に正常化が遅れている状態であると思う。肝臓実質内の病変は前述のように、間葉性細胞の活動を余りみないで治癒するために、肝細胞の再生によつてこのような像を取るもので、その際、異所的な小胆管の増生もみられるものと思う。

以上のような所見はどの群にもみられるが、SMによつて完全に治癒したと思われる肝臓にもよくみられる所見である。INAH治療群にも見られたが、第3実験は感染が軽度で、初めから病巣の形成が少なかつたためか、どの群もその出現頻度が低かつた。

なお肝臓においては、全般的に治癒傾向が非常に強いにもかかわらず、硝子様化病巣を1例も見ることができなかつたが、このことは肝臓に壊死が少なかつたことと関連して、やはり硝子様化病巣は膠原線維反応をとまない類上皮細胞のみからなる病巣からは非常にできにくいことを物語るものと思う。

(4) 小胆管の増生について

病巣の周囲またはそれとは無関係に小葉周辺部、血管周囲あるいは小葉内に小胆管が異状に増生している像をしばしば認める。これは前に述べたように、肝細胞による病巣修復像として一部は理解できるが、小葉間部に、小葉を取り巻くようにして著明に増生している型はかならずしも前記の解釈があてはまらない。ただし、その一部で結核病変と連絡している場合もあり、なんらかの関係があるようにも思える。

中村⁶のは、治癒傾向の強い実験群に偽胆管の増生が目立つと言ひ、山本⁷は、鳥形菌感染家兎のSM治療で、細胆管から潤管部の著明な拡張が見られたことを報告しているが、大體同様な所見について言つたものと思う。

私の例では、小胆管増生の著明なものは、むしろ対照群または治療群でも余り効果のなかつたもの、例えば第

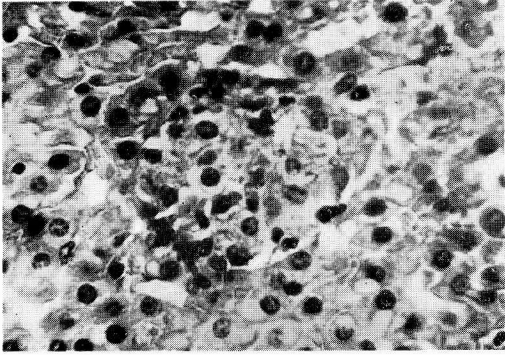


写真 1

10×40, HE染色, 第4実験, 対照群, 肝臓不全性類上皮細胞小結節

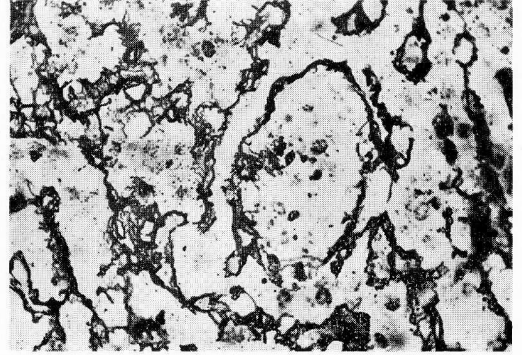


写真 2

10×40, 鍍銀染色, 写真1と同一標本, 病巣中および周囲に格子線維の増殖がほとんど認められない。

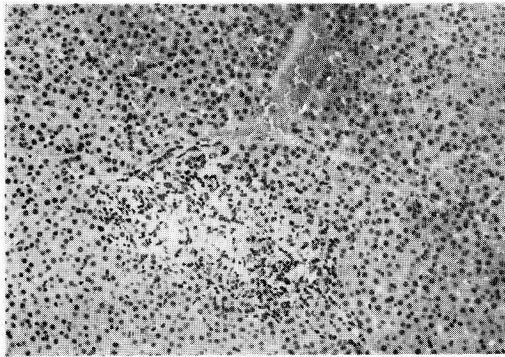


写真 3

10×10, HE染色, 第4実験, SM群, 肝臓結核結節, 膠原線維反応はない

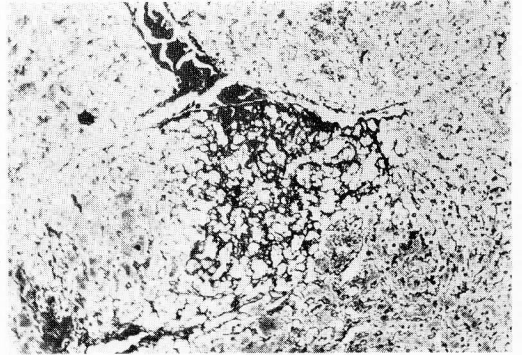


写真 4

10×10, 鍍銀染色, 写真3と同一標本結節全体に同程度の格子線維増殖を見る

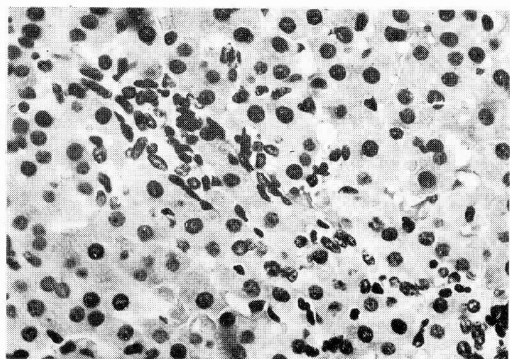


写真 5

10×40, HE染色, 第4実験, SM群, 肝臓細胞索の乱れと星細胞の肥大増殖

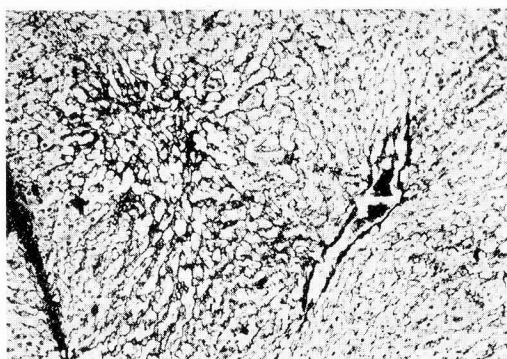


写真 6

10×10, 鍍銀染色, 写真5と同一標本
格子線維の肥厚増殖

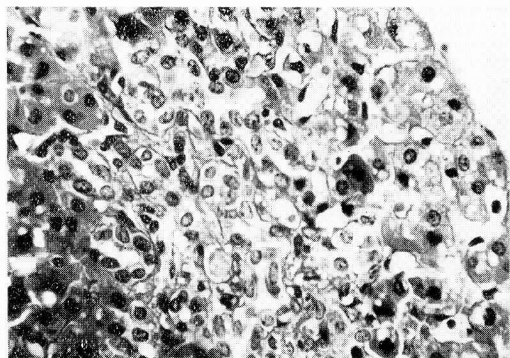


写真 7

10×10, HE染色, 第4実験, 対照群, 肝臓小胆管の増生が見られる

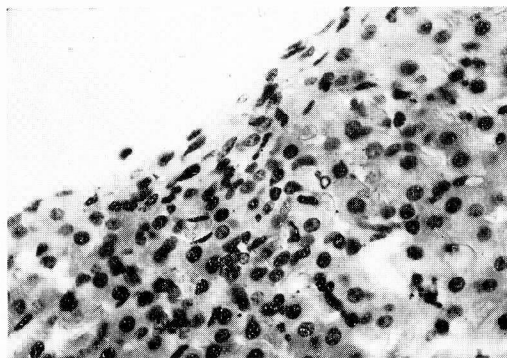


写真 8

10×40, HE染色, 第4実験, SM群, 肝臓辺縁凹陥部細胞索が乱れている

4実験のPAS群またはBT-b群に多く見られた。また例外的に、第4実験BT-a群158では非結核性の大きな膿瘍があり、その近くの小葉間静脈の周囲に著明な小胆管の増生が見られ、他に結核病巣を全く認めなかつた。このことは、結核とは限らず、なんらかの細菌ないしはその毒素に反応してこのような所見が生ずる可能性をおもわせるものである。

なお青木⁸⁾によれば、増生した偽胆管は再生肝細胞に置換せられ、痕跡をとどめず治癒するという。

4. 肝臓の組織像に関する小括

肝臓に見られる主な結核病変の基本形態を分類して見ると次の通りである。

A 小葉内病巣

1. 類上皮細胞結節
2. 不全性類上皮細胞小結節
3. 格子線維単純肥厚

B Glisson 氏鞘内病巣

4. 膠原線維化病巣

C 小葉周辺部

5. 小胆管増生

それぞれの組織像の特徴については既述したとおりであるが、INAH群、SM群では、類上皮細胞結節、膠原線維化病巣はあまり見られず、不全性類上皮細胞小結節が主である。後者は線維反応が皆無に近く、痕跡なしに治癒する可能性があるから、INAH群、SM群の肝臓では、完全に結核が治癒して、全く正常な臓器にもどることが考えられる。また自然治癒力によつても、最初の感染が軽度ならば、同じ治癒形式が起りうるものと思う。

類上皮細胞結節は、膠原線維反応が貧弱で、いわゆる細線維性治癒を営むものとおもわれる。このような病巣は全実験群に多かれ少なかれみられたが、INAH群やSM群にはほとんどみられなかつた。この病巣は前述の不全性類上皮細胞小結節を形成するより以上の菌転移が予想されるものである。

またGlisson氏鞘内に病巣が出現する場合は、さらに菌の血行性転移が高度におこなわれたことを意味し、対照群または治療効果の少ない群に多かつた。なお肝臓に特徴的な治癒形式として、格子線維の変化のみが残存している形がある(格子線維単純肥厚)。すなわち、細胞的にはほとんど正常な部に、格子線維の肥厚、増殖がみられるもので、このような変化はSMによつて完全に治癒したと思われる肝臓にもよくみられた。

乾酪性壊死巣はわずかに1例で、他の所見とも考えあわせて、一般に肝臓は自然治癒傾向の強い臓器と云い得るであろう。小葉周辺部に小胆管の異常な増殖をみるものがかかりあつたが、その意義については、はつきりした結論を得なかつた。

BT-a群26では、非結核性の大きな膿瘍があり、その近くの小葉間静脈の周囲に著明な小胆管の増生がみられ、他に結核病巣を全く認めなかつた。このことは、結核に限らず、なんらかの細菌ないしはその毒素に反応してこのような所見が生ずる可能性を思わせるものである。なお青木³⁵⁾によれば、増生した偽胆管は再生肝細胞に置換せられ、痕跡をとどめず治癒するという。

5. 肺臓の観察結果および考案

肺臓も肝臓と同様、血行性に菌が散布される臓器であるが、定型的な結核病変は肝臓よりさらに少数しかみいだせなかつた。

一般的所見としては、肺実質内の結核病変は、円形病巣と、不整形病巣とがみられる。円形のもの、定型的な結核結節で、中心は壊死巣または石灰沈着巣、それに続いて変性した類上皮細胞がみられ、その周囲は無気肺状の肺組織で囲繞されており、その部にはリンパ球、プラズマ細胞、多核白血球、好酸球等が種々程度に浸潤している。線維染色では、中心部の肺胞壁は破壊している場合と残存している場合とある。不整形の病巣では、肺胞壁に一致して、組織球様細胞、線維細胞が増加し、膠原線維の増殖も著明で、少数の毛細管もみられる。その部の肺胞内には、原形質が粗粒、顆粒状となり、細胞界の不分明となつた細胞がみられるが、肺胞内の線維増殖はない。もちろん円形病巣と不整形病巣との移行型はしばしばみられ、前者の周囲に後者のような病変をみとめることも多い。

上記の他に、気管支、血管周囲結合織中に結核結節のみられることがあるが、このさいはたいいその部のリンパ結節に病変がはじまつている。その所見は、肝臓Glisson氏鞘中のものに類似し、類上皮細胞は細長く萎縮して、膠原線維が輪状にまたは内部にまで増殖している。

以上のようなはつきりした結核病変のみられない肺臓には、多くの場合、肺胞壁に細胞成分が増加し肥厚しているような像がみられる。線維染色では、格子線維の増殖がみられるが、膠原線維はたいい増殖していない。

また無気肺性に狭小になつた肺胞に白血球を満した非結核性と思われる病変が多く、また小血管に接しあるいはこれと無関係に、小リンパ結節様の組織が多数みとめられた。

(1) 結核病変について

肺実質の結核病変は、前記のように、ほぼ円形のもの(円形病巣)と不整形のもの(不整形病巣)との2種に分けられるが、多くみられるのは後者である。前者は最初の菌量が多く滲出病変が高度であつたもので、後者は反対に、最初の反応が軽度で肺胞内への強い滲出がなく、胞腔性の増殖性炎が強調された型だと思われる。INAH

治療群では肺の病変は皆無であつたが、SM治療群にみられた少数の病変はすべて前者に近いものであり、治癒傾向の少ない対照群やPAS群では両者あるいはその移行型等が混在していた。

すなわち治癒傾向の少ない群では、円型病巣の周囲に不整形病巣がひろがつており、SMの治療群では後者を欠くか、範囲が狭かつた。

この事實は、SMのような効果的な薬品は、後者のような比較的微弱な病変は起き難いか、あるいは起きてすみやかに完全に治癒してしまうのではなからうか。

青木³⁵⁾によれば、後者のような場合で治癒にむかうと、類上皮細胞は崩壊し姿を消すとともに、細網細胞、内皮細胞、リンパ球等が出現し、血液流入が顕著となり、肺泡が周辺より再開するにしたがい、肺胞壁好銀線維は正常となり、痕跡を残さず治癒するという。わたくしはそのような道程を分析するにたる所見をえなかつたが、血管、気管支周囲の結合織中リンパ装置に結核病変があつて、しかも肺実質内には病巣のみられない例をみた。もちろん全肺を連続切片で精査したわけではないので、肺実質内病巣を絶対に否定することはできないが、やはり青木の主張の可能性を思わせる所見として意味があると思う。

(2) 非特異性炎症病巣について

白血球の肺胞内への滲出を主とし、これに大単核細胞、好酸球、リンパ球等を混ざる炎症像がしばしばみられた。その部はたいいていの場合、肺泡が狭少で無気肺性である。格子線維の肥厚は一般にみられない。結核菌の検出も常に不可能である。このような病変は結核病巣の附近にもみられるが、全く結核病変のない肺臓にもしばしばみられる。全く結核と無関係な病変かどうかが、にわかに判定しがたいが、組織学的には非結核性の感が強い。このような白血球を主とする病変は肺臓に特長的で、肉眼的に結核病巣とみあやまる可能性が多分にある。

また組織学的にも結核結節に酷似した病変で結節の中心部に草の茎を発見するものによく遭遇した。このさいの多核巨細胞は異物性である。

肺臓は外部からの感染や異物侵入の危険が大きい臓器であるから、肉眼的所見は顕微鏡検査によつてつねに修正されなければならない。

(3) 肺胞壁の肥厚について

結核病変のない肺臓で肺胞壁に細胞成分が増加している像がしばしばみられる。格子線維の増殖はある程度みられるが、膠原線維反応はみられない。動物の血行性結核肺病変は肺胞壁に局限してできやすい点、上記の所見も結核との関係は簡単には否定し難いが、膠原線維の増殖が皆無な点、またSMやINAHの治療群にも対照群と

同程度にみられた点等から、結核とは無関係な変化と考へたい。

(4) 類リンパ小結節について

血管に接してあるいはこれと無関係に肺実質内にはしばしば小さなリンパ性組織の出現をみる。主としてリンパ球と類似した細胞の円形集団で、ときに大単核球の混ざることもある。格子線維の構築はその内部にはみられない。このような小結節については、W. Steenken⁹⁾らはSM治療動物にこれを見とめ、正常海獣にはみられないものとしており、Laucheは海獣の肺の正常像であつて、機械的刺戟で増大するといひ、江頭¹⁰⁾はBCG感染海獣についての検索の結果、非感染例に比しかなり多数の出現をみたので、完全な正常像とはみなし難いとしているが、結核との特異的な関係についても肯定的ではない。

わたくしの観察結果では、どの治療群にも、その出現頻度に有意義な差はなく、とくに結核病変が皆無であつたINAH治療群の肺臓に一番多くみられた点等から、やはり結核と特別な因果関係はないように思える。

6. 肺臓の組織像に関する小括

肺臓の結核病変には2型が分類される。すなわち、①円形病巣(肺胞性病巣)と、②不整形病巣(胞隔性病巣)とである。前者は最初の滲出機転が強く壊死ともなつていけば肺胞性病巣と称すべきものであるのに対し、後者は、血行転移菌量が少なく、病変が胞隔性の変化に局限された胞隔性病変像である。一般的には後者の型が多く見られるが、SM群には前者すなわち円形病巣が多かつた。これはSMの治療効果によつて、軽度な病変はすみやかに治癒吸収され、比較的高度な病変のみが残された結果と思われる。

なお肺臓は外部からの侵襲をつねに受けやすい臓器であるから、非結核性細菌感染ないし、異物性炎症像等との鑑別にとくに留意する必要がある。

また肺臓にしばしばみられる類リンパ小結節については、結核と特別な関係はないものと思う。

文 献

- 1) 赤崎：臨床，3：20，昭20.
- 2) 新保：日病誌，39(総)：282，昭25.
- 3) 岡：綜合医学，9：2，昭27.
- 4) 岡：日本臨床，11：1，昭28.
- 5) 岩崎：結核研究の進歩，1：23，昭28.
- 6) 中村：感光色素，13：1，昭27.
- 7) 山本：日病誌，40(地)：39，昭26.
- 8) 青木：日病誌，43(総)：1，昭28.
- 9) W. Steenken：Am. Rev. Tbc.，59：1949.
- 10) 江頭：日病誌，41(総)：356，昭27.