

空洞と乾酪巣に対する INAH の作用について

(特に乾酪物質に対する影響)

三好 博之・岡野 義一郎

国立広島療養所(所長 藤井 実)

受付 昭和 32 年 11 月 15 日

緒 言

抗結核剤を病巣の性状によつて、使い分けしようとする時、INAH の乾酪物質の軟化融解作用を強調する傾向がみられる。すなわち INAH は乾酪物質を軟化融解する作用があり、これを空洞ならびに結核腫に使用して、乾酪物質を排除して、治癒せしめようという見解である。国内では熊谷氏¹⁾、柴田氏^{2) 3)}らがこの見解をもち、外国では Denst^{4) 5) 6)}らがこの見解を支持している。ことに柴田氏らは X-線上的観察では、PAS + INAH 治療群にあつては、結核腫と思われる陰影が 61.5% という高率に変化を示してくるといふ。しかしこれに反して岡氏⁷⁾は被包乾酪巣が INAH によつて軟化融解することはないといふ。有坂氏⁸⁾も SM + PAS 治療群と INAH 附加群との間に乾酪巣の崩壊程度に差異を認めていない。すなわち乾酪巣の軟化融解に及ぼす INAH の影響についてはなお見解の一致をみていない。また Denst は INAH は乾酪物質を融解するので結核菌の発育に好条件となることも想定している。われわれは以上の点からして、INAH の乾酪物質軟化融解に関する作用と、結核菌に及ぼす影響を病理学的細菌学的に検討した。

実験方法ならびに材料

材料は国立広島療養所において肺切除されたもののうち、術前に INAH が少なくとも 20 g 以上使用されたものを INAH 附加群として選び、対照として、術前治療が主として SM + PAS で実施され、INAH が使用されているものでも 5 g 以下、3 ヶ月間以内のものを選んだ。すなわち INAH 附加群にあつては空洞 25 コ、1 cm 以上の被包乾酪巣 37 コ(いわゆる結核腫)であり、対照群は 1 cm 以上の被包乾酪巣 27 コ、空洞 33 コである。乾酪物質軟化融解の有無は、ワンギーソン-エラスチカ染色、鍍銀染色により、乾酪物質中の肺胞、血管等既存の構造を失なっているものを基礎にして判定した。また軟化の程度を青木氏の分類にしたがつて、次の如くに分類した。

- 1 度: 極めて僅かに軟化を認める。
- 2 度: 乾酪巣の 1/4 前後軟化を認める。

3 度: 乾酪巣の 1/2 前後軟化を認める。

4 度: 乾酪巣の 3/4 前後軟化を認める。

5 度: 完全に軟化しているか、もしくは壁に僅かに弾性線維を認める。

結核菌の検査にあつては次の如き方法によつた。

1) 脱パラした組織片を、チールの石炭酸フクシン液で約 10 分間加温染色

2) 3% 塩酸アルコールでほとんど無色になるまで脱色、水洗。

3) レフレルのメチレン青液を水で 4 倍に稀釈した液で 30 秒間染色

4) 軽く水洗、脱水、バルサム封入

組織の性状と其中的結核菌との関係は、ヘマトキシリン-エオジン染色、エラスチカ染色、鍍銀染色標本と対比検討した。

実験成績

1) INAH 附加群ならびに対照群の被包乾酪巣における軟化の程度について

表 1 被包乾酪巣における軟化の程度

軟化の程度	5 度	4 度	3 度	2 度	1 度	計
INAH 附加群	8	7	5	4	13	37
対 照 群	9	5	4	4	6	28

その関係をみるに表 1 の如くであり、両者の間にいちじるしい相違はなく、1/2 以上の軟化は INAH 附加群に 37 例中 20 例 (54%)、対照群に 64% であり有意差を認めない。

2) 被包乾酪巣の被膜の厚さと軟化の程度

青木氏は被包乾酪巣の被膜の厚さと軟化の程度には相関関係があることを指摘している。この点に関して、INAH 附加群と対照群について被膜の厚さの程度と軟化の程度を比較検討した。被膜の厚さを青木氏¹⁵⁾の分類にしたがつて高、中、軽の 3 種類に分類して軟化の程度をみると表 2、3 の如くである。すなわち表から明らかのように軽度の被膜をもつものでは INAH 附加群にあつては、10 例中 10 例が僅かな軟化を示す 1 度の所見であり、対照群にあつては 5 例中 3 例が 1 度、2 例が 2 度の所見

表2 INAH 使用群の被包乾酪巢の被膜と軟化の関係

被膜 \ 軟化	5度	4度	3度	2度	1度	計
高	6	3	4	2	0	15
中	2	4	1	2	3	12
軽	0	0	0	0	10	10

表3 対照群の被包乾酪巢の被膜と軟化の関係

被膜 \ 軟化	5度	4度	3度	2度	1度	計
高	7	2	3	1	0	13
中	2	3	1	1	3	10
軽	0	0	0	2	3	5

をしめしている。これに反して、高度の被膜をもつものでは、INAH附加群 15 例中 6 例がほとんど完全軟化を示す5度の所見であり、 $\frac{2}{3}$ 以上の軟化をしめすものが15例中 13 例であるが、対照群にあつても、13 例中 7 例が5度の軟化であり、 $\frac{2}{3}$ 以上の軟化をしめすものは、13 例中12例である。すなわち高度の被膜の厚さをもつ被包乾酪巢は、高度の軟化をしめし、軽度の被膜の厚さをもつ被包乾酪巢は軽度の軟化をしめし、INAH 使用の有無による差が認められない。

3) 被包乾酪巢の大きさ と 軟化 の 関係

被包乾酪巢が 1 cm 以上の大きさに及ぶとほとんど軟化することはすでに知られているところである。いま、乾酪巢の大きさによる軟化の程度が、INAH 附加群と対照群で相違するかどうか検討した。その関係は表4、5にみる如くである。すなわちほぼ 1 cm の大きさの乾酪巢では、INAH附加群にあつては、23 例中5例が5度の軟化をしめし、3度以上すなわち $\frac{2}{3}$ 以上の軟化をしめすものは23 例中12 例であり、対照群にあつては、9 例中2例が5度の軟化、9 例中4例が3度以上の軟化をしめしている。1.5 cm 以上の被包乾酪巢になると、INAH 附加群では5 例中4例が $\frac{2}{3}$ 以上の軟化をしめし、対照群でも同様に、5 例中4例が $\frac{2}{3}$ 以上の軟化をしめす4度以上の所見である。すなわち被包乾酪巢が大きくなると被

表4 INAH 附加群における被包乾酪巢の大きさ と 軟化 の 関係

軟化 \ 大きさ	5度	4度	3度	2度	1度	計
1 cm	5	5	4	3	8	23
1 cm ~ 1.5 cm	1	2	1	1	4	9
1.5 cm 以上	2	2	0	0	1	5

表5 対照群における被包乾酪巢の大きさ と 軟化 の 関係

軟化 \ 大きさ	5度	4度	3度	2度	1度	計
1 cm	2	1	1	3	2	9
1 cm ~ 1.5 cm	5	2	2	1	4	14
1.5 cm 以上	2	2	1	0	0	5

包乾酪巢はその大部分が高度の軟化をしめし、INAH 附加群と対照群の間に相違が認められない。

4) 空洞壁における乾酪物質と化学療法の影響について

化学療法によつて空洞内壁が上皮化される傾向についてはすでに多くの報告がある INAH を附加した化学療法にあつては、INAH が空洞内乾酪物質を軟化融解していわゆる浄化空洞を作る傾向のあることについても多くの報告があり、われわれも先にこの点について報告した。われわれは前述の被包乾酪巢に対する INAH 附加群と対照群との間に、乾酪物質軟化の傾向に相違がみられず、それは主として被膜の厚さと、被包乾酪巢の大きさに規定されていることを示す結果をえた。そこで、被包乾酪巢内の乾酪物質に対する化学療法の影響と、空洞内腔における乾酪物質に対する化学療法の影響との間に何等かの差異があるかどうかを検討した。

1) INAH 附加群ならびに対照群の空洞内壁における乾酪物質の軟化の状態

その関係は表6、7に示す如くである。

表6 INAH 附加群の空洞内壁における乾酪物質軟化の状態

完全軟化融解	一部の壁に軟化しない乾酪物質あり	軟化しない乾酪物質多し
16	4	5

表7 対照群の空洞内壁における乾酪物質軟化の状態

完全軟化融解	一部の壁に軟化しない乾酪物質あり	軟化しない乾酪物質多し
11	14	8

すなわち INAH 附加群 25 例中 16 例 (64%) は空洞内壁の乾酪物質は完全に軟化融解しているが、対照群では 33 例中 11 例 (33%) が完全に軟化融解しているにすぎない。

ロ) 空洞壁の血管と細胞浸潤について

われわれは以上の所見より、被包乾酪巢内の乾酪物質は、INAH附加群と対照群の間に軟化融解の相違はなく、

空洞壁乾酪物質においては、INAH 附加群の方に完全軟化融解が多いことを知った。この両者の相違は、乾酪物質を被包する壁の相違にあるのではないかと推定した。

すなわち空洞壁は潰瘍面としての性質を持ち、血管と細胞浸潤が多いが、被包乾酪巢の壁はこの現象に乏しいからである。この点を検討するため空洞壁の状態を INAH 附加群と対照群に別けて空洞壁の性質を検討すると共に、被包乾酪巢の壁における細胞浸潤の強さと、軟化の程度とを合せ検討した。その関係は、表 8, 9, 10, 11に示す如くである。

表 8 INAH 附加群の空洞壁の肉芽層

血管の新生, 充血, 小円形細胞浸潤強し	中等度	軽度
16	3	6

表 9 対照群の空洞壁の肉芽層

血管の充血, 新生, 小円形細胞浸潤強し	中等度	軽度
7	13	13

表 10 INAH 附加群の被包乾酪巢の壁の細胞浸潤と軟化

軟化 浸潤	5度	4度	3度	2度	1度
強度浸潤	6	1	0	0	1
中等度	1	6	3	3	4
軽度	1	0	2	1	8

表 11 対照群の被包乾酪巢の壁の細胞浸潤と軟化

軟化 浸潤	5度	4度	3度	2度	1度
強度	5	2	1	0	0
中等度	1	1	2	0	2
軽度	3	2	1	4	4

すなわち表から明らかなように INAH 附加群の空洞内肉芽層内における血管の充血, 新生, 小円形細胞の強いものが多く 25 例中 16 例 (64%) である。対照群にあつては、33 例中 7 例 (21%) である。また、細胞浸潤の強さと被包乾酪巢の軟化の程度をみるに、強度の浸潤があるものは、INAH 附加群にあつては、8 例中 6 例が 5 度の軟化をしめし、軽度の浸潤あるものは、12 例中 1 例が 5 度の軟化をしめすにすぎない。対照群にあつては、強度の浸潤をしめすもの 8 例中 5 例が 5 度の軟化をしめしている。軽度浸潤あるものでは、14 例中 3 例が 5 度の軟化をしめすにすぎない。またこの 3 例は巨大乾酪巢で

いずれも 2.5 cm 以上の大きさのものであつた。

5) 病巣と菌所見について

1) 病巣の性状と其中的菌数との関係

この関係は表 12, 13 に示す如くで、INAH 附加群の空洞には結核菌の陰性のものや、少ないものが多く、それぞれ 9 例で 36% に相当する。しかし対照群にあつては空洞 33 例中結核菌陰性のものは 2 例であり、26 例 (79%) に結核菌が多数認められた。被包乾酪巢には、INAH 附加群と対照群との間に、結核菌の菌数にはほとんど差が見られなかつた。

表 12 INAH 附加群の病巣中の結核菌

結核菌 病巣	多	少	無	計
空洞	7	9	9	25
被包乾酪巢	24	8	5	37

表 13 対照群の病巣中の結核菌

結核菌 病巣	多	少	無	計
空洞	26	5	2	33
被包乾酪巢	15	10	2	27

2) 病巣の性状と結核菌の菌型との関係

まず組織内結核菌を形態学的に分類すると表 14 の如くである。

病巣の性状と其中的結核菌の菌型との関係は、INAH 附加群は表 15 に示す如く、空洞 25 例中短桿菌を主とする III 型は 4 例 (16%) で、I 型と II 型はそれぞれ 6 例 (24%) であつた。被包乾酪巢 37 例では III 型は 20 例 (54%) で III 型最も多く、次は II 型の 5 例で I 型は最も少なかつた。このことは表 16 に示す如く、対照群でも空洞 33 例中 III 型は 3 例にすぎなかつたが、II 型最も多く 33 例中 21 例であり、次は I 型であつた。被包乾酪巢も INAH 附加群と同様に、I 型最も少なく、III 型が過半数を示していた。

表 14 結核菌の形態学的分類

群別	所見
0 型	病巣中結核菌陰性のもの
I 型	病巣中、長桿菌(菌長 4 μ 以上)と中等桿菌(菌長 2 ~ 4 μ) が 1 コまたはそれ以上陽性
II 型	病巣中、長桿菌陰性で、中等桿菌を 6 コ以上認める
III 型	病巣中、長桿菌陰性で、中等桿菌 5 コ以下または全く認めず、短桿菌(菌長 2 μ 以下)陽性のもの

6) いわゆる淨化空洞について

表 15 INAH 附加群の病巣と菌型との関係

病巣	菌型				計
	I型	II型	III型	0型	
空洞	6	6	4	9	25
被包乾酪	3	9	20	5	37

表 16 対照群の病巣と菌型との関係

病巣	菌型				計
	I型	II型	III型	0型	
空洞	7	21	3	2	33
被包乾酪	1	7	17	2	27

INAHの使用に伴つて、空洞の乾酪物質は完全に軟化融解し、これが空洞外に排除され、空洞壁は平滑な壁となり、組織学的には線維性皮膜からなっているいわゆる浄化空洞を示すことが報告されている。われわれの例でもINAH使用群には多少ともこの傾向がみられたのであるが、なお多数の例には結核性肉芽が存在していた。INAH使用群の空洞で25例中で4例に、完全な浄化空洞とはいえないが、この浄化空洞の完成途上にあるといえるものがみられた。4例ともすべて、1年間INAHが使用されていた。

總括ならびに結論

INAHの使用に伴つて、結核性空洞がX—線写真上に嚢胞様陰影を呈するようになることが Bernard らによつて報告されて以来、この作用がINAHの特殊作用によることを認めるものが多い^{1)~6)}。すなわち INAH の乾酪物質軟化融解の特異作用によつて、空洞内乾酪物質が軟化排除されて、浄化された空洞となるためと考えるのである。この INAH の特異性を強調する人々は、結核腫に対してもこの特異性を適用して、乾酪物質を排除し、空洞化して治癒せしめようとする。すなわち、沼田⁹⁾、柴田²⁾、藤田¹⁵⁾、Denst⁴⁾らはINAHは結核腫も治癒を促進させるといふ。しかし岡⁷⁾、香川¹⁰⁾、有坂⁸⁾らは結核腫に対する影響について、INAHの軟化融解の特殊作用を認めていない。またこのINAHの乾酪物質に関する軟化融解の作用について、わが国においては、諸学者の見解が2つに分れていることは、次の事実からも知られる。すなわち抗結核剤の種類と結核病巣の態度に関して、INAHと、SM、PASの間に相違があるか、というアンケートに対して¹⁶⁾、黒丸、木村、久野、三上氏らは結核腫に対して相違を認めないといひ、砂原、近藤、佐々氏らはINAHに軟化融解の傾向があるようであるといふ。しかし結核腫に対してINAHの特殊性を強調する報告の多くは、臨床的なX—線写真上の観察である。結核

腫はX—線写真上、比較的境界の明らかな1cm以上の円形陰影を意味する。したがつて種々な病理学的性質のものを含む。すなわち陰影そのものが、被包乾酪巣であることを条件としない。それ故に、結核腫陰影が消失、縮小その他の変化をうけた場合、必ずしも、乾酪物質が排除されて、被包乾酪巣が消失、縮小したことを意味しない。ある場合は、周局炎の消失、無気肺の消失でもありうるからである。また病理学的に空洞が浄化されている現象をみて、これはINAH自体の乾酪物質に対する軟化融解の特異作用と推定して、この推論を被包乾酪巣の乾酪物質にも適用しようとした。北沢¹⁷⁾も円形陰影がINAHの使用により空洞化するところからINAHは乾酪巣を軟化せしめるという報告があるが、円形陰影が白亜化した乾酪巣であつたのか、もともと軟化していた乾酪巣であつたのか決定はできないといつている。われわれは、以上の如き混乱を防ぐために、1cm以上の被包乾酪巣と、空洞とにわけて、INAHが附加された場合の現象を考察した。

まず1cm以上の被包乾酪巣についてみると、その軟化程度は、乾酪巣の大きさ、被膜の性状に規定されて、化学療法の種類によつて差異が認められなかつた。すなわち被膜が厚くなり、被膜部における小円形細胞浸潤が強度になるにしたがつて、軟化が高度になり、被膜が薄く、細胞浸潤が少ないものは、軽度の軟化をしめすものが多かつた。また乾酪巣がその大きさをまずにしたがつて、軟化は高度を示すものが多かつた。被膜が厚くなると、被包乾酪巣は強度の軟化をしめすという傾向については、青木¹⁸⁾も指摘しているところである。また被包乾酪巣の被膜の厚さは、化学療法によつて特異的な相違がなく、被包乾酪巣の成立の経過によつて、被膜の性状は運命づけられることは、多くの報告の一致する見解である。ただ乾酪化におち入つた病巣が早期に化学療法をうけると、肉芽組織の速やかな消失をきたして、被包化が不十分となることを指摘されるにとどまつている。

空洞壁の乾酪物質についてみると、被包乾酪巣の場合と違つて、明らかに軟化融解の現象に、INAH附加群と対照群との間に相違がみられ、INAH附加群の方に断然軟化融解の程度が強いことを知つた。この原因を検討するために、空洞壁の性状をみると、INAH附加群においては、肉芽層の新生血管、充血、小円形細胞浸潤が、対照群に比して遥かに強いことを知つた。INAHが空洞壁の血管の新生、充血、小円形細胞浸潤を強めることは多くの報告がある⁴⁾¹³⁾。INAH服用中にみられる血痰、咯血もおそらくこのINAHの血管の新生、充血の作用にもとづくものと考えられている。これに反して、被包乾酪巣には、血管の新生、充血、細胞浸潤等の現象はほとんど認められない。このことは、空洞壁のように、本来的

に潰瘍面としての性質をもつ肉芽層においては、INAHがこの肉芽層に作用して余計に充血、出血、血管新生、細胞成分の滲出を招来するのであろう。これに反して、被包乾酪巣では、本来的に肉芽が少なく、主として線維成分からなっているために、INAHによつて作用をうけることが少なく、血管の反応も少ないのであろう。

われわれは以上述べたように、空洞内乾酪物質は、柴田、熊谷らの主張するように、軟化融解の傾向が、INAH附加群の方に強く認められたのであるが、被包乾酪巣にあつては、その傾向を認めることはできなかつたのである。この点は、三上、木村、黒丸¹⁶⁾らが空洞に対しても、結核腫に対しても、化学療法の差異を認めないのと違つている。われわれは、空洞壁のような性状をもつた病巣に対してはINAHの乾酪物質の軟化融解作用を認め、被包乾酪巣の如き壁をもつた性状の病巣に対しては、軟化融解作用を認めなかつたのである。何故に、血管の充血、新生、細胞浸潤の強いINAH附加群の空洞壁乾酪物質は、軟化融解をしめすかは不明である。ただ現在まで、乾酪物質の軟化融解の機転に関しては、定説がないが、Rich¹¹⁾、Weiss¹²⁾、Medlar¹⁴⁾、北沢¹⁶⁾らによれば、乾酪物質が軟化を始める時は、必ず白血球が多数に滲出し始め、この白血球の介在による酵素系の因子が軟化に最も関係があるという。もしそうとすれば、INAH附加群にみられる強い細胞浸潤が、軟化に関与しているのではなからうか。今後検討してみたい。

いわゆる浄化空洞は、INAH附加群では、25例中4例(16%)にみられた。しかしこれも、完全な浄化空洞とはいひ難いものであつた。しかしわれわれは現在までINAHが不十分な例では、1500例の肺切標本中に1例だけ、かかる浄化空洞に近いものを認めているにすぎない。すなわち浄化空洞に対するINAHの影響はかなりに特異的なものといえよう。

結核菌について、Medlar¹⁴⁾は空洞内では最も内側に不規則に結核菌を認め、空洞壁の外部の線維組織には稀にしか見出さなかつたし、結核菌は主として、中性嗜好細胞からなる壊死部以外からは稀にしか見出されなかつたという。われわれの場合も、結核菌は軟化部に一致して認められ、非軟化部には稀にしか見出されなかつた。また青木のいうように、病巣内の菌数は軟化の程度に左右され、軟化の少ない、あるいは軟化のない乾酪巣に菌は少なかつた。またINAH投与群と、対照群との間において、被包乾酪巣については、菌所見に差異がなかつた。空洞においては、結核菌の陽性率が、INAH投与群が対照群に比して低かつた。空洞内乾酪物質はINAH附加群にあつては、軟化融解の傾向が強いために、空洞内壊死物質が対照群に比して少ない場合が多い。このために、結核菌の発育盛んな空気に接した軟化部が少なく、結核菌の陽性率がおとるとも考えられる。Denstの想像する

ように、INAHの作用によつて、白血球の滲出が増強されて、結核菌の発育に好適な培地が提供されるという現象はみられなかつた。また浄化空洞では、前述の如く完成したものはみられなかつたが、一応完成に近い4例では結核菌は陰性であつた。

結 論

1) 1 cm 以上の被包乾酪巣にあつては、軟化の程度は、被膜が厚く、細胞浸潤が強度になると高度になり、また乾酪巣が大きくなるにつれて軟化も高度になつて、INAHを附加することによつて、軟化が促進される傾向はみられなかつた。

2) 空洞内乾酪物質はINAHを附加することによつて、軟化融解する傾向がある。

3) 浄化空洞の過程を示すものは、INAH附加群に多く、25例中4例(16%)であつたが、対照群では1500例に1例しか認められなかつた。またINAH投与群でも、1年では浄化完成は不十分のようである。

4) 被包乾酪巣では、病巣内の結核菌の菌数はINAH附加群と対照群の間に差がなかつたが、空洞ではINAH附加群の方が結核菌数の少ない例や陰性の例が多かつた。

5) 空洞内の結核菌の菌型は、I型、II型が多く、被包乾酪巣はIII型が最も多かつた。

(擧筆するに当り、所長藤井実博士の御校閲を深謝する)

文 献

- 1) 熊谷 他：日本臨牀結核，14：89，1955.
- 2) 柴田 他：最新医学，11：65，1956.
- 3) 黒羽 他：日本臨牀結核，14：6，1955.
- 4) Denst：J. Am. Rev. Tub., 68：144，1953.
- 5) Bernard, E.T. et al.,：結核文献の抄録連報，29年 505頁引用.
- 6) Curci, G.：Arch. di Tisiol. 同上.
- 7) 岡 外：結核治療談話会，国際医学協会主催，1956.
- 8) 有坂：日本胸部外科学会誌，5：166，1957.
- 9) 沼田：結核研究の進歩，13：103，1955.
- 10) 香川：日本胸部外科学会誌，4：9，1956.
- 11) Rich：The Pathogenesis of Tuberculosis，1951.
- 12) Weiss：A.M.A. Arch. of Path., 57：3，1954.
- 13) 青木 他：日本結核全書，2：393，1957.
- 14) Medlar：Am. Rev. Tub., 71：204，1955.
- 15) 藤田 他：肺，3：2，1956.
- 16) 砂原 外：日本臨牀結核，15：419，1956.