

結核性空洞ならびに被包乾酪巣の成立機転に関する病理学的研究

第 3 編 人肺被包乾酪巣の病理組織学的構造と発生機転について

高 啓 一 郎・福 井 亨・中 村 滋
 段 原 広 行・小 川 弥 栄・仁 士 賢 一
 平 山 稔・小 久 保 勳・坪 井 圭 之 助
 但 野 道 臣

国立療養所刀根山病院 (院長 渡辺三郎)

受 付 昭 和 34 年 7 月 20 日

実験的結核性空洞ならびに被包乾酪巣の病理学的な特長およびそれらの発生過程についてはすでに 1~2 編において述べた^{1) 2)}。本編では剖検肺 および切除肺より得られた被包乾酪巣の病理組織学的構造を明らかにし、さらにその発生機転につき得られた知見を報告する。

I 研究材料および方法

実験的被包乾酪巣は国立療養所刀根山病院における空洞形成実験のさいに形成せられたものであり、人体材料も刀根山病院の剖検肺および切除肺から得られた 95 コの限局性充実性病巣である。この 95 コのうち被包乾酪巣は 76 コで、他に 19 コの非乾酪性充実性病巣が認められている。そのうちで空洞が萎縮変形し内腔を失つたもの、いわゆる濃縮空洞が 3 コ (3 例) あり、嚢状空洞の内部に乳白色半透明、ゼラチン様物質の充満しているものが 12 コ (2 例) ある。また周囲肺組織より明瞭に境いされた硬い病巣で、一見無構造にみえるがまだ乾酪化しておらず、組織学的にもまだ壊死に陥つていない強い増殖性の病巣が 4 コ (4 例) 認められている。これらの 19 コの病巣はいずれも空洞と異なり充実性であるが、肉眼的にも被包乾酪巣とは明らかに区別しうるものである。

上記の材料は 10% フォルマリン水、アルコールなどで固定し、4~6 μ のパラフィン切片を作製してヘマトキシリン・エオジン染色、Mallory 氏膠原線維染色、Bielschowsky 氏鍍銀染色、Weigert 氏弾力線維染色、Lillie 氏の PAS 染色などを行なつて観察した。

II 病理組織学的な構造

(1) 肉眼的な構造

大部分の被包乾酪巣は円形ないし楕円形である。もちろんこれは断面の性状であるから実際には球状あるいは卵状である。著者らは乾酪巣の大きさを長径と短径の平均値で示すことにしたが、76 コの病巣の大きさは次の

とおりである。

5~9 mm のもの	………	3コ
10~14 "	………	38 "
15~19 "	………	18 "
20~24 "	………	9 "
25~29 "	………	7 "
30 mm 以上のもの	………	1 "

また被包乾酪巣の数 (材料のほとんどが切除肺であり、したがつて大部分は一肺葉における数である) および娘病巣の有無により分類すると次の 4 つに大別される。

イ. 主たる被包乾酪巣 1 コのみで、周囲に肉眼的に認められる病巣のないものは 23 コである。

ロ. 主たる被包乾酪巣が 1 コで、その付近に小乾酪巣あるいは結節の存在するものは 29 コ認められた。

ハ. 2 コ以上の被包乾酪巣が別個に独立して存在するものは 6 例 14 コで、2 コあるもの 4 例、3 コあるものは 2 例である。

ニ. 2 コ以上の被包乾酪巣が隣接して存在するものは 5 例 10 コである。この場合は両乾酪巣間が肉眼的にも明瞭に認められるものであり、2 コ以上の乾酪巣が融合して肉眼的に境界の不明瞭なものは 1 コの乾酪巣として取扱つた。

(2) 病理組織学的な構造

被包乾酪巣は組織学的に乾酪物質、被膜および周局炎に分けられる。以下まず被膜の組織学的性状について述べ、ついで乾酪物質内の線維の状態を示される構造 (以下線維構造あるいは内部構造とよぶことにする) について詳述することとする。

イ. 被膜

組織学的にも非常に薄い被膜から、かなり厚いものまで様々である。著者はまず厚さにより薄壁型と厚壁型に分け、さらに組織学的な特長により以下に述べる 3 型に分類した。

被包乾酪巣の被膜は空洞壁と幾分異なり、主として線維成分より構成されるものが多い。もつとも典型的なものは乾酪物質に接してただちに膠原線維よりなる結合織線維の層があり、その外側に軽度の無気肺部をみるのみである(写真3, 4, 6)。このようなものでは乾酪物質に接する最内側の膠原線維が硝子化していることが多い(写真4)。類上皮細胞はきわめて少なく、空洞壁では一般に認められるところの乾酪物質と結合織線維層との間の肉芽層は全くみられない。しかし結合織線維層の外側には多くのリンパ球を認めることもある。周局炎の存在もまれであり、一部に肺胞壁上皮細胞の剝離脱落をみる程度のもので多く、液性滲出を認めることはない。このような病巣は他のものに比べて娘病巣の存在がもつとも少ない。ほとんど線維成分のみで構成されるこのような被膜を線維型とした。

一方、上記のものとは異なり空洞壁と同様の組織学的構造を有するものもある(写真5)。すなわち乾酪物質に接して類上皮細胞、小円形細胞などで構成される肉芽層があり、ついで膠原線維と線維芽細胞よりなる結合織

線維層に移行し、さらに無気肺層より周局炎を経て正常肺につながっている。このようなものは比較的滲出性の周局炎(普通剝離性炎である)を伴うことが多く、娘病巣存在の頻度ももつとも高い。このような空洞壁類似の構造のものを肉芽型とし、線維型と肉芽型の間のもので中間型とした。

以上の3型のうち線維型は大部分が薄壁型に、肉芽型の大部分は厚壁型に属している。また上記のほかにも組織学的な特長としてラングハンス氏型の巨細胞が中間型被膜にもつともしばしば認められ、肉芽型および線維型の被膜には少ないことがあげられる。

ロ. 乾酪物質

乾酪物質は肉眼的に黄白色ないし白色で種々の硬度を有し、通常は無構造である。組織学的にもヘマトキシリン・エオジン染色ではエオジンに淡染する無構造な物質であるが、各種の線維染色法により乾酪物質内に線維を証明することができる。著者は鍍銀染色により乾酪物質内に認められる好銀線維の状態により乾酪巣を以下に述べる A~D 型の4型に分類して検索を行なった。各型

表1 被包乾酪巣の内部構造による分類と大きさとの関係

分類	A 型				B 型				C 型				D型	計	
	A	Ab	Ac	Abc	B	Ba	Bc	Bac	C	Ca	Cb	Cab			
5 mm~					1		1		1						3
10 ~	10		3	3	7	1		1	3	4	5		1	38	
15 ~	4	1		2	2	1		1	1	1	1	4		18	
20 ~	3					1		1					4	9	
25 ~			1								1		5	7	
30 ~													1	1	
計	17	1	4	5	10	3	1	3	5	5	7	4	11		
	27 (35.5%)				17 (22.4%)				21 (27.6%)				(14.5%)		

と大きさとの関係は表1に示すごとくである。

〔A型〕 これは乾酪物質内に線維構造を認めないもので、76 コのうち 27 コ (35%) が本型である。しかしそれらのうち 10 コは、一部になかば融解断裂したB型あるいはC型の線維構造を認めるものがあつた(写真7)。なおこれらはA型の混合型としてAb, Ac型として扱われる。

〔B型〕 もとの肺胞壁、気管支および血管などの正常肺の構造が乱れることなく完全に保たれているものである。肺胞壁の好銀線維には増殖あるいは融解した痕跡も認められない(写真8)。17 コ (22%) が本型に属し、Ba型, Bc型などの混合型は6 コ観察された。

〔C型〕 肺胞壁の肥厚、結節の形成などを示す好銀線維の増殖のほか、さらに複雑な線維増殖の跡を認めるものである。76 コの被包乾酪巣中 21 コ (27%) が本

型に属しており、16 コの混合型がある。C型の混合型はA型やB型の混合型と異なり、乾酪巣の比較的中心部にA型あるいはB型の線維構造を示す小巣があり、その周囲に線維増殖の跡を認めることが多い点である(写真9)。

〔D型〕 肉眼的に乾酪巣の断面が樹木の年輪状の構造を呈し、組織学的にも肉眼所見にはほぼ一致して膠原線維の多層構造が認められるものである(写真2, 10)。本型の線維構造は複雑で、膠原線維の層は同心円状の配列を示すが多くの場合中心は一側に偏在し、配列も不規則なことが多い。各膠原線維層の間には線維構造を認めないことが多いが、ときには線維増殖の跡がみられることもある(写真10)。本型は常に他型の線維構造を一部に有するためすべてが混合型となり、前述の3型と異なり各混合型に分類することはできない。D型は11 コを占

め、20 mm 以上の大きさのものに多い。

ハ. 被膜と内部構造との関係

表2に示すごとく、A型乾酪巣の被膜は厚壁型が多く、B型の被膜は大部分が薄壁型に属し線維型が多い。C型はB型とはほぼ同様の傾向にあり、D型は大部分厚壁型である。なおB、C両型では被膜と乾酪物質内の線維との間に連絡のあるものが多い。周局炎はD型とA型に強く、B型ではほとんどみられない。娘病巣存在の程度もD型およびA型には多く、B型ではもつとも少ない傾向がある。

表2 被膜と内部構造との関係

内部構造 による分類	被膜	厚壁型				薄壁型			
		線維型	中間型	肉芽型	計	線維型	中間型	肉芽型	計
A型		5	6	5	16	8	2	1	11
B型			3		3	9	4	1	14
C型		2	4	1	7	10	3	1	14
D型		1	5	3	9	1	1		2
計		8	18	9	35	28	10	3	41

III 発生機転について

著者らは人体被包乾酪巣の病理組織学的検索を行なうとともに実験的被包乾酪巣の発生過程を追究し、両者の関係より被包乾酪巣の発生機転について検討を加えた。以下、乾酪物質内の線維構造により分類した4型の被包乾酪巣についてその発生機転を述べる。

A型乾酪巣、すなわち線維構造を認めないものは、灌注気管支の閉鎖により既存空洞の内部に滲出物が充満して二次的に発生したものと考えられている^{3)~6)}。しかしながら乾酪物質の一部に線維構造を認めるものがあることは、一部に線維構造を残したまま軟化融解した壊死物質が局所に残留し、次第に硬化して形成されたことを考えさせるものである。全く線維構造を認めないものうちにも同様に発生したものがあると思われるが、そのような可能性は動物実験により証明されている。空洞形成実験にモルモットを用いた場合、空洞の形成されることは少なく大部分の動物には被包乾酪巣が形成される⁷⁾。これらの乾酪巣を内部構造により分類するとすべてA型に属するものである。このような乾酪巣は滲出性病巣より凝固壊死の段階を経ずに急速に軟化融解するもので、この場合にウサギでは軟化壊死物質が流出して空洞となるが、モルモットでは液化壊死物質が残存し次第に硬化して被包乾酪巣を形成する。液化壊死物質が残存する原因としては病巣の軟化融解に先行して強固な結合織性被膜が形成せられ、灌注気管支が閉塞されるためと考えられている²⁾。

したがってA型乾酪巣には動物と同様の過程を経て一次的に発生するものと、既存空洞の灌注気管支の閉塞により二次的に形成されるもの(いわゆる充実空洞)との2つの発生過程が考えられる。

B型乾酪巣、すなわち正常肺の線維構造が保持されているものでは、肺胞内に滲出した細胞の残骸を認めるが肺胞壁好銀線維の増殖あるいは融解断裂を認めない。このような所見はB型乾酪巣の発生が大滲出細胞を主とする剝離性肺炎に始まり、凝固壊死にいたるまでの間に組織の融解を起こすような激しい反応や増殖性の反応が発生しなかつたことを示すものである。この場合、大滲出細胞の游出より増殖性炎への移行は否定されるが、線維の増殖を伴わない繁殖性炎(もちろん軽度の好銀線維増殖の起こつた可能性は否定できない)の発生後に乾酪化したか、あるいは繁殖性炎すらも起こらなかつたかは明らかでない。

一般に結核性炎の激烈な場合は多核球浸潤を伴う滲出性炎の型をとり、慢性反応としては類上皮細胞増殖を主体とし、中等度の反応状態において大滲出細胞の出現、すなわち剝離性肺炎の型をとるものと考えられている⁷⁾。したがって宿主寄生物両者の炎症発生に関与する因子(たとえば菌量、菌の毒力とか生体の過敏性など)が強弱いずれの極にも偏在しない均衡のとれた状態のもとに組織反応が始まり、凝固壊死に陥るまでそのような状態の持続することがB型乾酪巣の発生に必要な条件と考えられる。

いずれにしても実験的な形成が可能になれば発生機転の解明は容易であるが、実験的にはほとんど形成することができずわずか2例に、しかも偶然に発生したものを認めたにすぎない。それらでは正常肺構造を示す好銀線維の保持は人体の場合ほど完全ではなく、軽度の好銀線維増殖ならびに多核球浸潤が認められた。また一部には裂隙状空洞の形成があり、その部には比較的多核球が多く存在して組織の融解と多核球との間に密接な関係のあることを示している。このような実験的B型乾酪巣は結核菌体脂質のWax D画分を用いた空洞形成実験のさいに偶然形成せられたものである。実験後Wax D中にきわめて少量の菌体の混入していたことが判明したが、この実験においても結核死菌で感作してあるウサギでは全例に空洞が形成されており、非感作ウサギのうち3匹は空洞およびA型乾酪巣で2匹にB型乾酪巣が認められた。この実験条件ならびに成績はB型乾酪巣の発生に必要な上記の諸条件を一応満たしているが、使用されたWax Dの果たしている役割は明らかでない。

C型乾酪巣、すなわち乾酪物質内に著明な線維増殖の跡をみるものは増殖性炎がそのままの状態で凝固壊死に陥つたことを示している。そのさいに特別な組織反応もなく凝固壊死に陥つたものか、あるいは滲出性炎の発

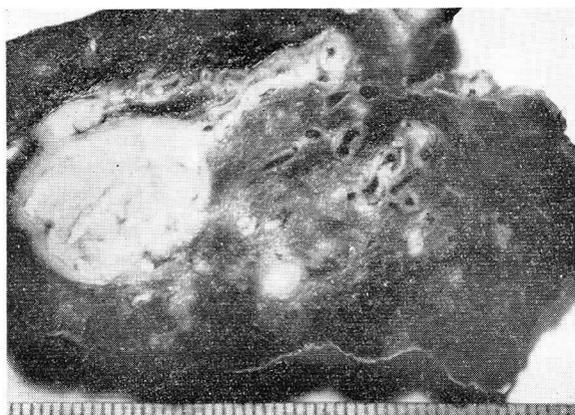


写真 1 乾酪化した小結節数コを伴った被包乾酪巣：
灌注気管支は接合部で閉鎖されている。

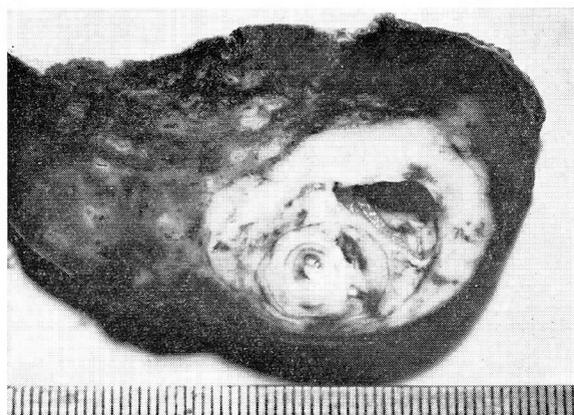


写真 2 年輪状構造を示す被包乾酪巣：その一部は乾酪
酪物質が流出して裂隙型空洞を作っている。

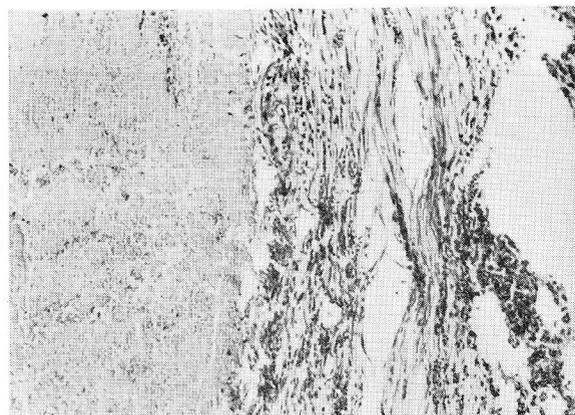


写真 3 線維のみから成る薄壁型被膜。(ヘマトキシ
リン・エオジン染色)



写真 4 線維のみからなる被膜であるが、乾酪物質
a) に接して硝子化した膠原線維 b) が認め
られる。(ヘマトキシリン・エオジン染色)

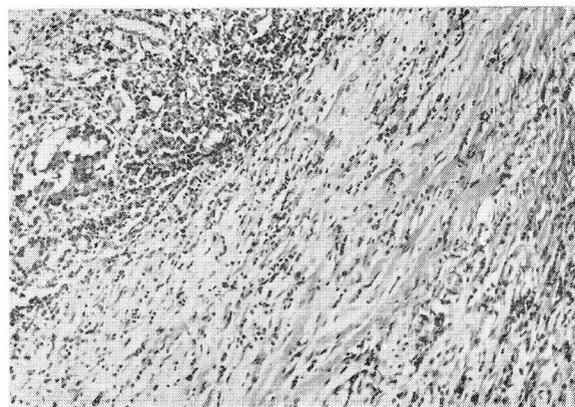


写真 5 非常に厚い膠原線維層と細胞成分に富む被膜
で空洞壁と同様の構造を示している。(ヘマ
トキシリン・エオジン染色)

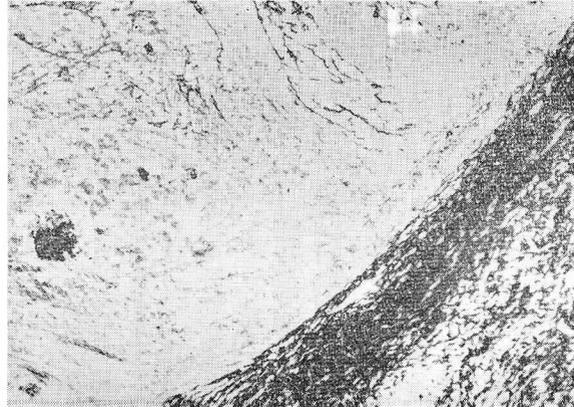


写真 6 乾酪物質に接してただちに膠原線維層のある
典型的な被包乾酪巣の被膜。(鍍銀染色)

写真 7 ~ 10 鍍銀染色により乾酪物質内の線維構造を示す。

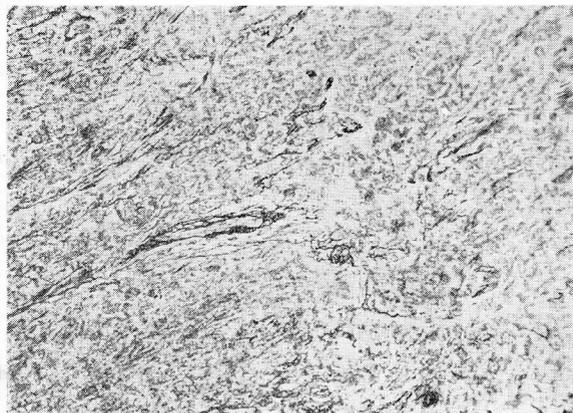


写真 7 A型乾酪巣：一部になかば融解断裂した線維構造を残している。

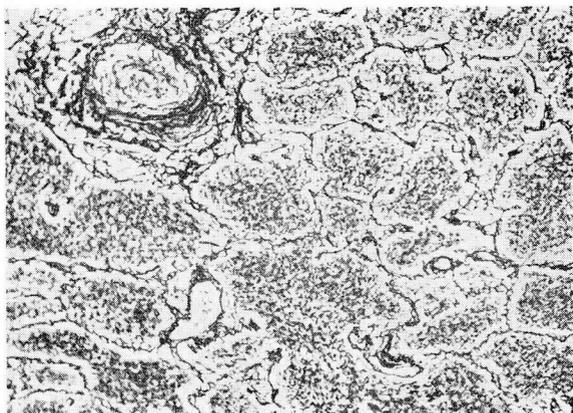


写真 8 B型乾酪巣：正常肺の線維構造をそのまま認めることができる。

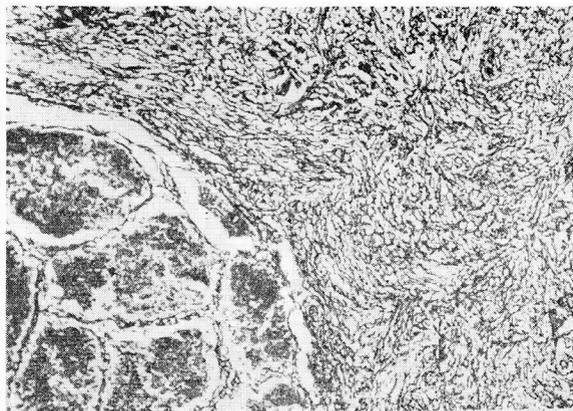


写真 9 C型乾酪巣：強い線維増殖の跡を認めるが、その中に小さなB型乾酪巣を有している。

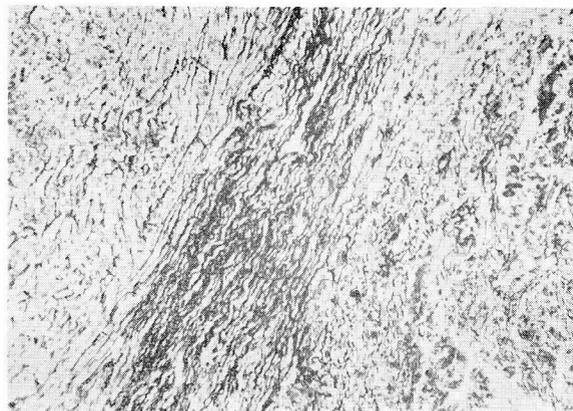


写真 10 写真2の年輪状構造を示すD型乾酪巣：肉眼所見にはほぼ一致して膠原線維の多層構造を認める。

生後に乾酪化したものであるかは明らかでないが、好銀線維の融解を惹起するような激烈な反応の発生しなかつたことは組織像よりうかがうことができる。また本型では乾酪巣の中に A あるいは B 型の小巣を認めることがあるが、これは初発病巣の周囲に二次的に増殖性反応が発生し、その後乾酪化したためにこのような構造を示すものと考えられる。

年輪状構造を示す D 型の乾酪巣は、Sommer⁸⁾、Santy & Bérard⁹⁾、江波戸¹⁰⁾ にも述べているように病巣の果積あるいは反覆性乾酪化による遠心性拡大の結果形成されたものとするのが妥当であろう。

以上各型乾酪巣の発生機転について論じたが、凝固壊死の原因あるいは B 型乾酪巣発生初期病変である剝離性肺炎炎のごとき中等度の組織反応の発生条件など今後の研究により解明すべき多くの点が残されている。

IV 要 約

被包乾酪巣の組織学的な特長ならびに動物における実験的被包乾酪巣の発生過程にもとづいてその発生機転を検討した。

被包乾酪巣には乾酪物質中に線維構造を欠くもの (A 型)、正常肺の線維構造を示すもの (B 型)、線維増殖の跡を認めるもの (C 型)、膠原線維の多層構造——肉眼的には年輪状——を示すもの (D 型) がある。

A 型乾酪巣の発生機転には激烈な滲出性病巣が軟化融解し、そのまま軟化壊死物質が局所に残留して一次的に発生する場合と、灌注気管支の閉塞により空洞内に滲出物が充満して二次的に形成される場合との2つの発生機転が考えられる。

B 型乾酪巣は中等度の強さの組織反応が発生するような条件の揃った場合に生じるもので、おそらく大滲出細胞の游出を主反応とする剝離性肺炎炎に始まり、凝固

壊死に陥るまでそのような状態の持続した場合に形成されるものと思われる。

C 型乾酪巣は増殖性炎が限局被包され、同時に凝固壊死に陥って生じたものであり、D 型乾酪巣は反覆乾酪化による遠心性拡大の結果発生したものと考えられる。

以上のごとく被包乾酪巣の発生機転は多岐にわたり、また乾酪化機転も複雑であつて乾酪巣は画一的に論じうるものではない。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を戴いた院長渡辺三郎博士ならびに九州大学山村雄一教授に厚く感謝いたします。なお本研究は厚生省治療研究費により行なわれた。ここに記して謝意を表します。

参 考 論 文

- 1) 高・竹内・中村・小川・平山：結核，32：677，昭32.
- 2) 高・中村・小川・平山・福井・竹内・大島：結核，33：625，昭33.
- 3) 安平：日本臨牀，14：701，昭31.
- 4) 小原：結核，33：276，昭33.
- 5) Mahon, H.W. & Forsee, J.H. : J. Thoracic Surg., 19 : 724, 1950.
- 6) Culver, G.J. & Concannon, J.P. : J. Thoracic Surg., 20 : 798, 1950.
- 7) 武田：アレルギーと結核，東西医学社，昭23.
- 8) Sommer, V.E. : Schweiz. Zeitschrift für Tuberk., 10 : 211, 1953.
- 9) Santy, J. & Bérard, H. : Rev. de la Tuberc., 16 : 1075, 1952.
- 10) 江波戸：肺，1：63，昭29.