

原 著

RFP 使用下の結核性空洞の組織所見

— 一次剤使用例との対比 —

田 中 一 成・岩 井 和 郎

結核予防会結核研究所附属病院

受付 昭和 56 年 1 月 26 日

HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOUS CAVITY
TREATED WITH RIFAMPICIN

— A Comparative Study with Cases Treated by Primary Drugs —

Issei TANAKA* and Kazuro IWAI

(Received for publication January 26, 1981)

Histological features of tuberculous cavities of resected lungs treated with regimens of chemotherapy containing rifampicin were compared with that of patients treated with primary drugs by using the matched pair method.

The following findings were noted as peculiar to lung specimens treated with rifampicin:

1. Caseous material showed trend to be more concentrated and dehydrated.
2. Migration of many macrophages into caseous lesion which was followed by the digestion of necrotic debris by these macrophages.
3. Invasion of capillaries into caseous lesion.

These findings suggest that caseous material becomes a foreign body already in the early stage of treatment due to very strong bactericidal activity of rifampicin and a foreign body is then degraded, ingested and organized.

緒 言

空洞性肺結核の治療に RFP が登場して以来、それまでの長い間の結核治療の原則——空洞が残っている限り化学療法はできるだけ長期に行なうべきである——は大きく変換をとげた。抗結核剤投与により排菌の停止した「菌陰性空洞」の手術例において、その病巣内結核菌培養の成績は、SM・INH・PAS の一次剤が主であった時代の症例では、菌陰性が12カ月以上続いても、空洞が残っている限り、約 20%に結核菌が陽性であり¹⁾、空洞性結核に対する当時の化学療法の限界を示していた。再治療例では初回治療例に比較して更に成績が悪く、こ

れらの成績を反映して臨床的観察においても「再発を防ぐためには菌陰性空洞に対しても、壁の菲薄化したものを除いて4年以上の化学療法が必要である」とされてきた²⁾。

RFP の導入後に行なわれた病巣培養の成績³⁾ では、条件の悪い再治療例を多く含んでいたにもかかわらず、6カ月以上排菌陰性の続いた菌陰性空洞では、病巣からの菌培養陽性率は0であった。その後の臨床的観察、殊に東アフリカにおいてなされた一連の短期治療の実験は、RFP の有効性を確認し、結核性空洞に対する化学療法を6カ月まで短縮することも可能であることを示した⁴⁾。

このような背景の下に、結核化学療法の効果判定には

* From the Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

排菌の推移を見るだけで充分であり、X線による空洞の形態学的推移は問題にしなくてもよいという考え方が、それまでのX線所見中心の考え方をくつがえすために強調され、化学療法を中止してもX線上空洞は縮小を続けることも示された。

しかし化学療法が効くのは薬の抗菌作用とともに生体側の処理機構も与っており、我々のみている効果とは両者が加えられたものであるということをおぼろげに忘れるべきではない。たとえば非コントロールの糖尿病を合併した肺結核は、たとえ RFP を含む強力化療を行なつても治療に反応しない。また立場を変えて、初回治療単孔空洞例に一次剤3者を使用した場合の効果と RFP を含む強化治療の効果とを、いわゆる target point に到達するまでの期間から比較してみても、80%の例が安定化するまでの期間は15.5ヵ月から8ヵ月、100%の例が安定化するまでの期間は20ヵ月から12ヵ月へと短縮しているのがみられている⁵⁾。排菌は3ヵ月以内に全例陰性化しているのだから、X線上空洞が安定化するまでの期間をみているのであるが、X線的にみても RFP は治療期間を短縮しうることを示している。

このように強力な RFP を使用したときに、空洞壁の

組織学的変化は、かつての一次剤治療のそれと同じであろうか。我々は今回 RFP 投与例では菌の急速な死滅に対応した何らかの所見があるのではないだろうかという考えの下に、RFP 使用下に菌陰性化した空洞で、肺切除を受けた例を探し、それと一次剤使用例との組織所見の対比を行なつた。実際には RFP 使用後に切除を受けた例は少数例に限られるために、matched pair 法を用いて対比を行なつた。

対象と方法

結核研究所附属病院において肺切除術を行なつた菌陰性空洞例の中から、初回治療として RFP を含む化学療法を行なつた症例をすべてひろい出した。再治療あるいは継続治療で RFP を使用し、切除した例はかなりあつたが、それらは条件が複雑になるために除外した。該当症例は昭和48年5月から54年7月までの間の7例にすぎなかつた。これらの各症例の空洞型、大きさ、術前治療期間がほぼ一致する菌陰性空洞例を、過去の一次剤時代の肺切除例の中から RFP 1例に対して3例ずつ選び出した。それらの切除肺の空洞壁の組織学的所見を、治療開始早期の症例から順次比較検討し、RFP 症例に特異

表1 対照症例

No.	年齢	治療前		治療内容	治療期間	術前菌陰性期間	術前		病巣内結核菌培養	手術年月日	
		空洞型	大きさ(内径)				空洞型	大きさ(内径)			
RFP	1	34 女	Ka	不明	I, R	3	3ヵ月	Ka	不明	-	52. 9. 3
	2	46 男	Kc	150×45	S, R, E	4	3ヵ月	Kz	180×50	-	48. 12. 11
	3	25 男	Kb	75×35	K, I, R, E	5	3ヵ月	Ky	10×3	-	47. 12. 19
	4a	28 女	Kd	15×10	K, R, E	9	9ヵ月	Kx	54×25	-	48. 5. 29
	4b	45 男	Kb	64×64	S→K→TUM I→E, R	9	不明	Kb	45×33	-	50. 2. 4
	4c	29 男	Kc	70×60	S, R, I	9	8ヵ月	Kc	45×33	-	49. 2. 12
	5	50 男	Ka	30×21	S, R, I	13	13ヵ月	Kx	50×25	-	54. 7. 10
一次剤	1'	27 男	Ka	5×5	S, P	3	3ヵ月	Kx	2×2	-	28. 12. 15
	1''	25 男	Ka	5×5	S, I, P	3	2ヵ月	Kx	6×5	卅	38. 10. 3
	1'''	33 男	Kd	10×5	S, I, P	3	3ヵ月	Ka	4×4	-	28. 10. 8
	2'	41 男	Ka	23×12	S, I, P	4	3ヵ月	Kc	28×20	+1	40. 2. 18
	2''	45 男	Ka	35×30	S, I, P	4	3ヵ月	Ka	35×20	-	42. 10. 30
	2'''	26 女	Ka	28×23	S, I, P	4	2ヵ月	Ka	25×13	+1	47. 3. 16
	3'	32 男	Kb	75×40	S, I, P	5	2ヵ月	Kz	40×17	-	44. 10. 14
	3''	32 男	Ka	16×14	S, I, P	5	1ヵ月	Ky	18×13	-	39. 7. 7
	3'''	28 女	Ka	28×22	S, I, P	6	5ヵ月	Ka	25×18	-	41. 11. 10
	4'	21 男	Ka	28×55	S, I, P	8	5ヵ月	Ka	12×15	-	40. 11. 19
	4''	35 男	不明	不明	S, I, P	8	1ヵ月	Kz	18×15	-	39. 6. 25
	4'''	31 男	Ka	34×30	S, I, P	9	9ヵ月	Kz	54×23	-	38. 1. 28
	5'	43 男	Ka	22×15	S, I, P	12	11ヵ月	Ka	20×18	-	44. 5. 20
	5''	23 男	Ka	10×11	S, I, P	13	12ヵ月	Kx	22×19	-	39. 11. 7
	5'''	18 女	Ka	不明	S, I, P	12	6ヵ月	Ka	18×15	卅	43. 5. 7

的な点がみられる否かを調べた。その際、病巣内結核菌培養成績を参考とした。

成 績

1. 症例の臨床的背景

年齢、空洞型、大きさ、化療内容、化療期間、術前菌陰性期間、術前空洞型と大きさ、病巣内結核菌培養成績、手術年月日の一覧は表1に示すごとくである。RFP投与の proband case に対して、一次症例では年齢が近く、空洞の大きさがほぼ同じ初回治療例である。治療期間別に術前菌陰性期間をみると、一般に RFP 例に菌培養陰性期間が長く、化療開始後より早く菌陰性化が起こっている傾向がみられる。また病巣内結核菌培養成績をみると、RFP 群ではいずれも陰性であるのに対して、一次剤群では排菌陰性期間が長い例でも病巣内菌培養陽性例がみられた。

2. 空洞壁組織所見の比較

化療3カ月目：一次剤例では、洞壁内面には種々の厚さに乾酪物質が付着し、肉芽組織はよく発達した類上皮細胞から成る特異的肉芽層と、その下に形成された新生毛細血管およびリンパ・プラズマ細胞浸潤から成る非特異的肉芽層とから成り、毛細血管が類上皮細胞層に侵入しつつある像もみられる。また乾酪層内へは好中球の浸潤がみられる。

RFP 例では乾酪層は薄く、肉芽組織のリンパ球浸潤は中等度にみられるが、毛細血管の新生は少ない。乾酪物質内には少数の好中球とともに、泡沫状マクロファージの侵入がみられる。

化療4カ月目：一次剤例では3カ月目と大差ないが、毛細血管の拡張、新生、肉芽組織の浮腫などが著しく、類上皮細胞は薄く表層に局限してみられるのみであった。ただ乾酪層の厚い部分では肉芽の非特異化は少ない。乾

酪物質内へは好中球と一部マクロファージの侵入がみられた。

RFP 例では、乾酪物質は好酸性に濃染する断片の集まりとなる傾向を生じ、断片間にはかなりの数のマクロファージを主とする細胞浸潤があり、所によっては乾酪物質表面をマクロファージが数層になつておおっている所見もみられた(図1, 2)。好中球浸潤は少ない。肉芽組織の血管新生と小単核細胞浸潤は強く、類上皮細胞はバラバラとなつてシート状配列を失っている。

化療5カ月目：一次剤群では肉芽の非特異化が進行し、強い充血を示し、類上皮細胞は薄く表層にみられるのみとなる。乾酪層内には好中球を主とする細胞浸潤が、軽〜中等度にみられる。

RFP 例でも肉芽の非特異化は進行しているが、特異なのは乾酪物質の濃縮と、その間への多数のマクロファージの遊出であり(図3)、更には乾酪層内にも毛細血管が侵入している像がみられた(図4)。乾酪物質の異物化とその吸収像と考えられる。

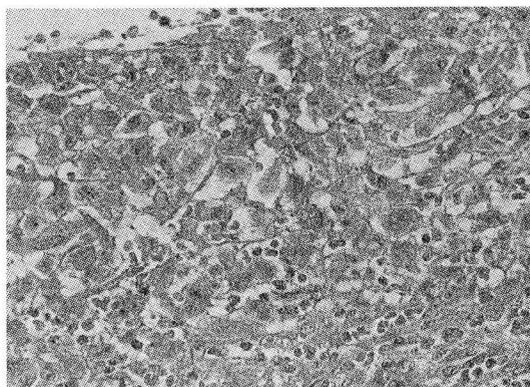


図2 図1の強拡大：乾酪巣の表面を被う、泡沫状の細胞質を有するマクロファージの層 (HE染色 200×)

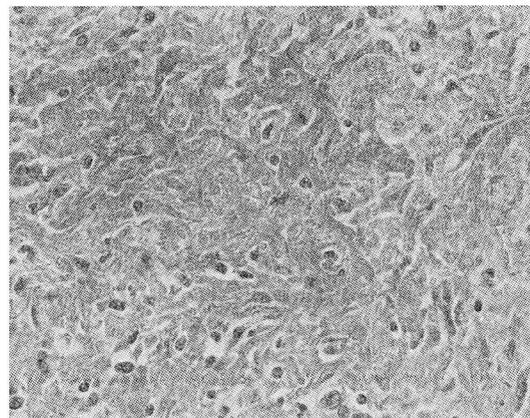


図3 RFP 5カ月投与例：乾酪物質は濃縮し断片化し、その間に主としてマクロファージの多数の浸潤をみる。Caseophageの所見といえる。(HE染色 200×)



図1 RFP 4カ月投与例空洞壁：下方は肉芽組織。空洞内面を被うのは、マクロファージの厚い層で、乾酪物質は肉芽組織とマクロファージ層の間にみられる。(HE染色 50×)

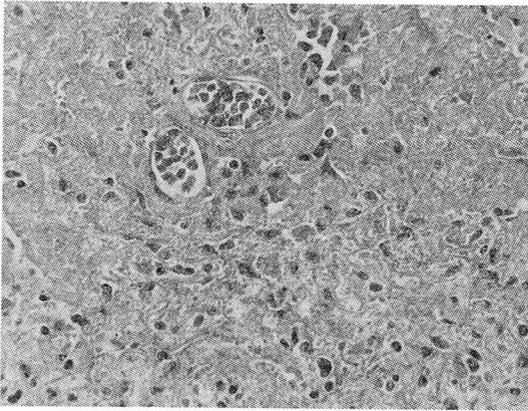


図4 RFP 5ヵ月投与例：上方の乾酪層内に、下方の肉芽組織より、毛細血管が侵入している。乾酪物質の吸収器質化の一機転といえる。(HE染色 200×)

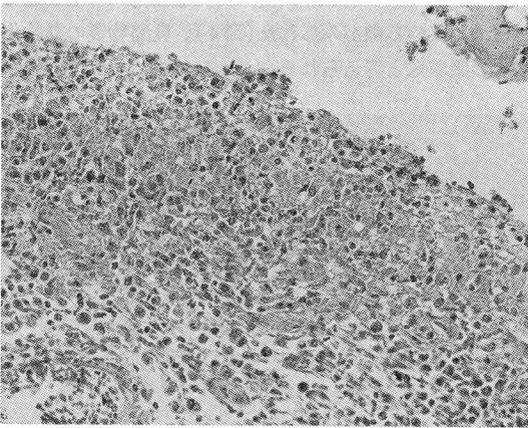


図5 一次抗結核剤9ヵ月投与例：乾酪物質内には主として好中球の多数の浸潤がみられ、乾酪物質の軟化融解を促進している。肉芽組織は毛細血管拡張(左下)と非特異的炎症細胞浸潤が目立つ。(HE染色 100×)

治療9ヵ月目：一次剤群ではなお種々の厚さに乾酪物質を付着させ、殊にその表層への好中球浸潤もみられ(図5)、菌がなおそこで生育していることを疑わせる。肉芽層は充血が強い。ただ症例によつては既に乾酪物質が排除され、一部上皮化が起こっている例もみられた。

RFP 群ではなお多少とも乾酪物質を付着させているが、それらの乾固化、断片化とともに、その間に多数のマクロファージの浸潤がびまん性にみられ、更には最表層にマクロファージが異物巨細胞を交じて層をなして乾酪物質をおおっている所もある。肉芽の充血は消退の傾向にある。

治療12~13ヵ月目：一次剤群では9ヵ月と大差ない。RFP 例では乾酪物質は完全に消失しているが肉芽組織は強い充血・浮腫を示し、空洞内には好中球性浸出物がみられた。空洞内の一部にアスペルギルスと思われる菌糸がみられ、浄化空洞に真菌感染が起こつたと考えられ

た。

考 案

抗結核剤が結核病巣に有効であるためには、いくつかの条件が揃う必要がある。第1に充分な血中濃度が得られることで、これは薬剤の吸収と、分解・排泄との速度のバランスによつてきまり、一般にその血中濃度と菌の最低発育阻止濃度との比が大きいくほど、その薬剤は効果が大きいと考えられる。第2は組織内への浸透性であるが、一般に血中濃度から遅れて、これより低い組織内濃度のピークがあり、血中から消失した後も残つていてゆつくりと消失する。一部の薬剤は蛋白と結合して不活性化することもある。第3は細胞内への薬剤浸透性で、分子量の小さいINHは極めてよく、SMなどではかなり悪いことが知られている。RFPにおいては450mg 1回投与の血中濃度は8.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度であり、肺には4.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度移行するが、細胞内菌に対しては必ずしも細胞外ほど有効でない⁶⁾。ただし空洞内の結核菌は内面をおおう乾酪物質の表層にあり、細胞外にあることが多く、特に結核腫型空洞などでは厚い乾酪層を通つて薬剤がどれだけ結核菌まで到達するのかが問題になろう。

化学療法の効果は、薬剤の作用機序とともに、上記の生体内での薬剤濃度が問題になるが、更に生体側の反応も病巣の治癒過程に大きく関与していると考えられる。結核性空洞に化学療法を行なつたときにみられる空洞壁の所見として、(1) 空洞壁菌数の減少と菌形態の変化、(2) 肉芽組織の充血・毛細血管新生と小単核細胞浸潤→肉芽組織の非特異化、(3) 乾酪物質内への好中球遊走活性化→乾酪物質の軟化融解促進、(4) 炎症が長期化しているときには洞壁の繊維化とその収縮促進などの一連の変化がみられる^{7,8)}。少なくとも一次剤の時代には、化学療は洞壁の充血を強くし、結果として空洞内の菌が速やかに消失するのに役立ついたと考えられる。好中球の集簇は化学療法のない結核病巣では菌数の多い所では必ずみられる現象であるが、化学療法下で急速に菌体が崩壊することが同様の現象を起こすことも考えられる。

RFP 投与例の空洞壁の組織学的所見が、これまでの化学療法下の洞壁所見と異なる点を求めるとすれば、少数例の経験からではあるが、以下の3点に要約できると思われる。第1は乾酪物質の濃染・凝縮化傾向で、これは乾酪物質の水分吸収による変化ではないかと考えられる。一次剤下での空洞壁乾酪物質は好中球の遊出、そしておそらくその崩壊により放出されるライソゾーム酵素の作用により軟化し水分を多量に含む壊死物質へと変化することが多いが^{9,10)}、今回観察したRFP例では好中球の遊出が少なく、これには本剤の強力な殺菌作用が関係していると考えられた。

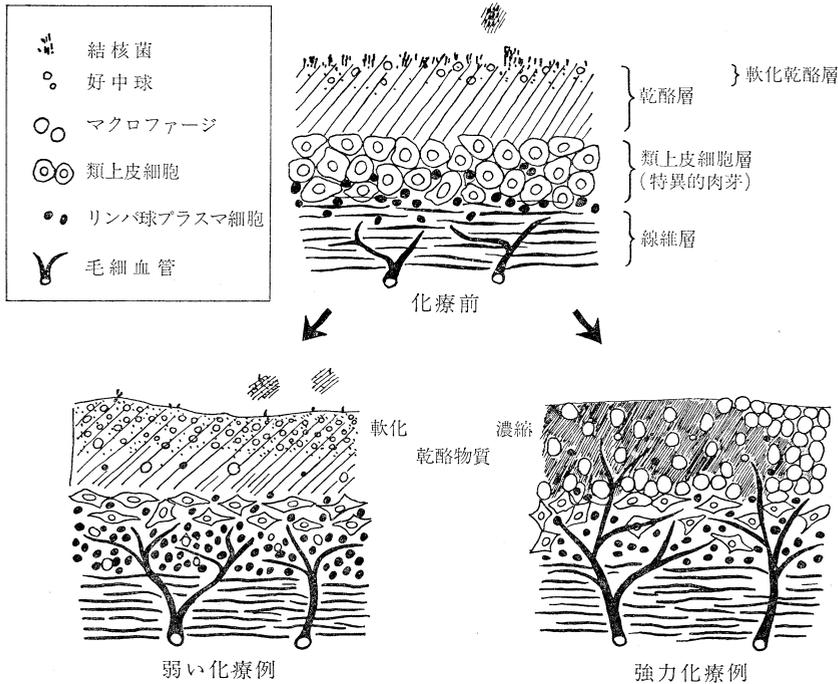


図6 化学療法下の空洞壁の変化

第2は乾酪物質内への多数のマクロファージの遊走と、おそらくはそれによる乾酪物質の消化過程である。凝縮し断片化した乾酪物質片とマクロファージは密に入りまじり、更には本来なら菌の存在増殖部位である乾酪層表層をマクロファージが層を成して被っている所見は、乾酪物質が既に異物化していることを思わせる。

第3の所見としては乾酪物質内への毛細血管新生の像である。未治療結核性空洞の肉芽組織では元来類上皮細胞のシート状増生の層が乾酪層に接してあり、そこには毛細血管がほとんどなく、あるとすればその外側の非特異的な繊維化層までである。一次抗結核剤投与に際しては、毛細血管の増生が盛んに起こり、類上皮細胞層を血管とリンパ・プラスマ細胞浸潤に富む非特異的肉芽で次第に置換していくが、それでも乾酪物質に接する部分には萎縮性類上皮細胞が薄い層を成して残っていて、毛細血管新生はそこで留まっている。今回 RFP 例でみられた変化は乾酪物質の中に侵入増生している毛細血管の像であり、これも乾酪壊死物質が抗原刺激に乏しい異物と化していることを考えさせ、乾酪物質の器質化の過程ともいえる。

これらの変化は、一次剤が不十分な抗菌作用を示しながらも、菌と治療過程とのバランスの上で長い期間をかけて次第に乾酪物質の排除と浄化に向かっていたのに対して、RFP は初期に殺菌的に近い状態で作用するため、乾酪物質は異物に近い状態となり、その後の過程はむしろ

その分解吸収と器質化の方向に動いているように思われる。

しかし上記の考えは多数の症例についての観察を待たねば結論は出せないと思われ、更に今回の検討は初回治療例について、排菌陰性化した空洞についての観察であるため、排菌の止まらなかつた例や耐性出現例では全く別の形をとると思われる。しかしいずれにせよ治療開始時の薬と菌との力の強さのバランスがその後の組織像の変化に影響しうのではないかと考えられる。

なお RFP 使用13カ月で切除した1例では、空洞内にアスペルギルスを疑わせる真菌菌糸を認めたが、これは全く別の問題として今後検討されねばならない問題だろう。

結 語

RFP を含む強力化学療法により菌陰性化した空洞壁の組織学的所見を、一次剤時代のそれと比較し、何らかの差があるのか否かについて matched pair 法を用いて検討した。一次剤投与例では肉芽の充血とともに乾酪物質への好中球遊出がその軟化排出と空洞浄化を促進していたが、RFP 治療例では乾酪物質は凝縮傾向を示し、その中に浸潤する多数のマクロファージがこれを貪食処理する機転が目立ち、異物的になつた壊死物質内への毛細血管侵入もみられた。治療開始時の抗結核剤と菌との力のバランスがその後の組織所見を変えうるものと思わ

れたが、更に多数例についての検討を待ちたい。

文 献

- 1) 亀田和彦他：肺結核の切除病巣内結核菌培養に関する協同研究，結核，45：143，1970.
- 2) 岩崎龍郎他：シンポジウム「菌陰性空洞」，結核，41：373，1966.
- 3) 亀田和彦他：肺結核に対する Rifampicin 治療に関連して—RFP 使用例の切除肺空洞内結核菌培養成績から，結核，50：185，1975.
- 4) 第23回国際結核会議報告：化学療法，結核・呼吸器抄録，資料と展望，29：242，1978.
- 5) 岩井和郎他：結核性空洞の運命，日本胸部臨床，34：890，1975.
- 6) Konno et al.: Experimental and clinical studies of rifampicin in tuberculosis, *Sci. Exp. Res. Inst.*, 17: 110, 1970.
- 7) 岩井和郎他：化学療法下の結核性空洞についての病理，細菌，臨床学的研究（その1），結核，39：464，1964.
- 8) 岩井和郎他：化学療法下の結核性空洞についての病理，細菌，臨床学的研究（その2），結核，39：481，1964.
- 9) Weise, C. et al.: Mechanism of softening of tubercle, *Arch. Path.*, 55: 516, 1953; 57: 179, 1957.
- 10) 大沢義信：乾酪巣の人為的融解に関する基礎的研究，結核，35：547，1960.