

# 充実空洞の研究

## (4) 充実空洞の結核菌について

小原 幸信

京都大学結核研究所第二部 (名誉教授 岩井孝義)  
教授 辻 周介

受付 昭和 33 年 4 月 11 日

### I 序

肺の結核性病巣は、それが管内性転移の源となるという点で、またレ線写真上容易に発見しうるという点で、他の臓器のそれとは異なつて、臨床上特異の立場にたたされている。現在肺病巣切除の要否をめぐつて闘わされている議論は、レ線写真上において可視的な病巣が、はたして現在排菌源であるか、あるいは将来その可能性を有するものであるか否かの点に係つて、菌撒布抑制の見地から論じられているものが多いのである。病巣よりの排菌およびその可能性という点に関しては、切除肺の検討が可能となつて以来、現在なお大いに論議されているところである。すなわち Medler et al. (1952) 1) が、切除肺標本中の病巣の結核菌の有無を検索し、染色上は抗酸菌を容易に証明しうる病巣も、動物接種および培養の手技をもつては、菌検出が陰性に終る例に遭遇し、化学療法となんらかの関連を有する可能性を示唆しながらこれを報告した。その後喀痰中の結核菌に関しても、同様に染色上は陽性ながら、培養基上では発育せぬ菌の排出が確かめられ、この菌の生死をめぐつて各方面から大きな興味寄せられた。その後この菌の生死に関しては、その問題を担う側面としての培養手技が問題となり、病巣に存在する薬剤や抗菌因子の中和除去、さらには Hobby (1954) 2) によつて発表せられた長期培養による菌発育陽性率の上昇等の事実があつて、染色陽性培養陰性の結核菌を、ただちにすべてが死菌であると断定することには、慎重であらねばならぬという認識に到達した。菌の生死に関する問題は、先にも述べた通り化学療法剤の薬剤効果との関連において注目されてきたものであるが、曲折した経過を経てうちに、この問題は予想外の方向に進展した。すなわち化学療法を施行しなかつた患者の喀痰や切除肺病巣の検索でも、同様に染色陽性培養陰性の菌の存在することが明らかとなり、ことに Canetti (1946) 3) の詳細な検索では、このような菌の状態は全く化学療法と無関係に存在しうるものであることが明らかとなつた。ここにおいて問題は、病巣内における菌の運命に関する古来のテーマに還元され、化学療法は単にその経過を修飾する 1 つの条件とみなされるこ

となつた。元来病巣内で結核菌が次第に死滅していくことに関しては、古く Coryllos (1933) 4) その他多くの報告があり、臨床材料および実験結核の双方よりこれが論じられている。反対に空洞化した病巣では、その空洞壁をなす乾酪物質を足場として、結核菌が著しく増加することも周知のことである。このように結核病巣内では、菌の増加と減少とがともに行われているのであるが、菌の増減を左右する病巣内の条件は、その病巣の組織学的な構造と、化学的な因子の双方より規定されるものである。

切除肺の検索によつて、病巣内の結核菌の有無が盛んに論議されるようになって以来、各種病巣別の菌陽性率が多く文献に挙げられている。しかしその病巣分類の多くが、肉眼的な組織所見によるもので、病巣分類としては不十分なものであるといわねばならない。著者は従来の切除肺の検索所見より、肉眼的には同様に solid な病巣とみえるものを、検鏡上乾酪巣と充実空洞とに区別すべきことを述べてきた 5) 6)。病巣の由来 7)、したがつてその性格に明らかな差異をもつこのような病巣を、組織学上区別することにより、病巣の石灰化の問題 8) をきわめて明確に把握することができたのであるが、この病巣分類は、また病巣内の結核菌の有無、ならびにその生死に関する問題にも、看過しえない意味を有することが、今回の研究で明らかとなつた。以下著者の検索結果を報告して、病巣内の結核菌に対する問題のうゑに占める病巣性格の重要さを改めて強調しておきたい。

### II 検索材料ならびに方法

検索材料は京大結核研究所、加茂川病院、新三菱桂病院において得られた切除肺標本 70 例 150 病巣を使用した。標本はこれを型のごとくホルマリン固定とし、パラフィン包埋切片とした。結核菌の染色には Ziel-Heidenhain 法、Rodamin-Auramin による蛍光染色等を施し、まず蛍光法によつて菌の所在部位を確かめ、ついで Ziel-Heidenhain 法による染色標本を詳細に検索した。なお一部の切除肺では、切除後ただちに病巣に割面を入れ、その病巣の一部を白金耳にて掻取り、1%小川卵培地上に培養して、2 カ月後まで成績を観察した。菌

検索と併わせて病巣の病理組織学的性格を知る目的で、これと相接した切片標本をヘマトキシリン・エオジン染色、Elastica van Gieson 染色および Bielschowsky-Maresch による格子線維の鍍銀染色等で観察した。病巣の分類は、第1編<sup>6)</sup>で詳述したごとく乾酪巣、乾酪空洞、部分充実空洞、完全充実空洞、浄化空洞等である。

### III 検索成績

結核病巣内の結核菌検索でもつとも重要な問題は、菌の生死に関するものである。しかし病巣の同一部位を、菌の塗抹染色、培養ならびに組織学的検索等の手技によって、その成績を同時に比較検討することは実際には不可能なことである。病巣分類を肉眼的に被包乾酪巣と空洞に大別する程度であれば、病巣分類と菌の有無を同時に検討することも可能であるが、第1編で記載した方式に従つて、これらの病巣をさらに顕微鏡的に細分しようとする著者の目的よりすれば、特別の新手技を考案することなくしては、このことは全く不可能なことである。そこで結核菌の生死に関する問題を離れて、まず第一に病巣の性状と菌の有無を検査したものが表1、2に示したものである。

表1 結核病巣中の結核菌（蛍光法）

病巣の種類	病巣数	結核菌	
		陽性	陰性
乾酪巣	38	4	34
乾酪空洞	46	33	13
部分充実空洞	一部充実	11	15
	大部充実	7	18
完全充実空洞	13	2	11
浄化空洞	2	0	2
計	150	57	93

表2 結核病巣中の結核菌（Ziel-Heidenhain 法）

病巣の種類	病巣数	結核菌	
		陽性	陰性
乾酪巣	38	0	38
乾酪空洞	46	29	17
部分充実空洞	一部充実	9	17
	大部充実	6	19
完全充実空洞	13	0	13
浄化空洞	2	0	2
計	150	44	106

表1は結核菌染色として蛍光法を用いたものであり、表2は Ziel-Heidenhain 法を使用したものである。（両染色による比較検討に供した切片は、互に相隣れる2枚の切片であることはもちろんである。）これらいずれの

方法を使用しても、菌の検出率は乾酪巣で低く（約10%以下）、乾酪空洞では顕著に高率となる（60~70%）。（この乾酪空洞の分類には、肉眼的に認められたものはもちろんであり、このほかに顕微鏡下で乾酪巣の崩壊がみられた程度のもまで入っている。）乾酪巣にみられる菌は、数も少なく、しかも散在性である。乾酪空洞内の結核菌は、あるものは瀰漫性に、あるものは塊状をなし、いずれも空洞内面に近く、または乾酪物質の崩壊部位に存在していた。部分充実空洞では一部充実（35~42%）より大部充実（24~28%）の方が陽性率が低く、さらに完全充実空洞になると13例中2例（15%）に蛍光法でのみ菌を検出しえなすぎない。部分充実空洞で認められた菌は、多くは乾酪物質と空洞充実部位との境界面、しかも乾酪物質の中にあり、空洞充実部位には少数の菌が散在性に認められたのみである。完全充実空洞で菌を証明できた2例においては、その菌数はきわめて少なく、しかも散在性に存在し、その菌は顆粒状をなしていた。

蛍光法と Ziel-Heidenhain 法の菌検出率を比較すると、前者は全病巣の38%に陽性であるに対し、後者では29%の陽性率を示し、約9%の差で前者の方が高率であつた。

病巣別に両法による菌検索所見を比較してみると、以下のようなものである。乾酪巣では両法ともに菌検出率は低いが、そのうちでも菌の認め得られた場合の多くは蛍光法によるものであつた。乾酪巣に軟化崩壊部が生ずると、この部分に菌の増殖がみられ、Ziel-Heidenhain 法で染まる菌がみられるようになる。乾酪空洞では空洞壁に両染色法とともに高率に、しかも多数の菌を検出することができる。部分充実空洞では、乾酪物質中にはなお両法で数多くの菌が染出されるが、空洞充実部位では菌はほとんど見当らず、ここに菌の検出される場合には、蛍光法でごく少数を認めうるにすぎなかつた。完全充実空洞では、菌の存在する場合にも、それは蛍光法でのみ認められるものであつた。粟粒撒布巣では、両法の間に一定の傾向を認めえなかつた。

先にも述べたごとく、同一部位について組織学的検索と、培養による菌の生死とを同時に検討することは不可能である。しかし染色された抗酸菌が病巣に発見されたとしても、これらの菌のすべてが、ただちに撒布源になりうる生活力を有するものとは考えられない。したがってぜひとも染色された抗酸菌が、はたして発育能力を有するものであるか否かについての検討を加えておく必要がある。染色所見と培養成績との厳密な比較検討は不可能であるが、病巣の一部を培養し、残余の病巣の組織像ならびに染色上での菌の所見と比較することも、これらの関係の大約の傾向を知るうえには支障ないものと考えられる。表3はその成績であるが、菌培養手技がきわめて簡

表3 結核病巣中の結核菌の染色ならびに培養所見

病巣の種類	染色陽性	染色陽性	染色陰性	染色陰性
	培養陽性	培養陰性	培養陽性	培養陰性
乾酪巣	0	1	3	17
乾酪空洞	10	2	1	3
部分充実空洞	0	2	1	7
	1	5	0	14
完全充実空洞	0	3	0	6
浄化前期空洞	0	1	0	1
浄化空洞	0	0	0	2
計	11	14	5	50

単で、現在知られている菌培養の最良の方法にははるかに及ばない点が遺憾であり、このためある程度培養陽性率の低下をもたらしているものと推察される。

表3に示されているように、乾酪空洞に染色、培養ともに陽性の菌が圧倒的に多いことは当然であろう。しかし、これまで被包乾酪巣といわれていたもののうち、乾酪巣では21例中3例のみに培養陽性であり、抗酸菌の発見しえたものは1例にすぎなかつた。充実空洞では培養陽性率がさらに低下し、染色陽性例が乾酪巣に比し増加している。すなわち、部分充実空洞では30例中2例が培養陽性であつたが、完全充実空洞では9例中全部が培養陰性であつた。染色陽性培養陰性例は、乾酪巣では21例中1例にすぎないが、部分充実空洞では30例中7例、完全充実空洞では9例中3例と、いずれも3割近くの出現率を示している。

病巣形成の次第と菌の推移との両者を並べて考察するとすれば、次のごとくなるであろう。すなわち、乾酪巣では染色陽性の菌はきわめて少なく、その割に培養すれば陽性となる発育可能な菌を有するものが多かつた。乾酪巣が崩壊して乾酪空洞を形成すると、病巣被膜より空洞に向う滲出液の滲出路に沿つて、また空洞内面の乾酪物質中に、多数の菌が増殖してくる。ここでは菌は染色培養ともに陽性である。かような乾酪空洞の灌注気管支が閉塞をきたすと、充実空洞が形成されるのであるが、かくして形成された充実空洞では、再び菌が減少し、ことに培養陽性の菌がきわめて少なくて、染色陽性の菌が存在する。部分充実空洞では、なお培養陽性の菌を残すこともあるが、完全充実空洞では、菌は全く生育性を失うものようである。

#### IV 総括および考案

結核性肺病巣中の結核菌を検索した著者の今回の研究は、充実空洞という特殊な病態を明らかにしようとする目的の一環をなすものなのである。この意味においては充実空洞は、結核菌の有無という点で、結核病巣中でも特殊の地位にあることが明らかとなつた。すなわち、充

実空洞は生育性のある結核菌にきわめて乏しい病巣であるといふことができるのである。空洞の灌注気管支が閉塞して、空洞内に滲出物が充満して生じた病巣は、あたかも塞性膿瘍に相当し、無菌巣となるものであるということ Pinnet (1947)<sup>9)</sup>が指摘している。元來灌注気管支が閉塞して空洞の閉鎖された病巣では、好気性である結核菌の生育力が減退し、次第に菌の消失をきたすであろうことが一般に推測せられていて、古く Coryllos は、これを結核治療の機軸にして重視していたことは周知のところである。しかし過去になされた研究の多くが、病巣の菌の有無を論ずるに当つて、その病巣の性格の判断が的確さを欠き、ために以上の諸説もまだ憶説の境を脱することができなかつた。

元來肺の結核性病巣は、その大部分が二次巣に属するものである。したがつてこれらの病巣は、アレルギー性に形成されるもので、病巣形成当初より、病巣中の結核菌は、その病巣の大きさに比してはきわめて少数であることが推定されるのである。このことを切除肺において確かめることは容易である。(帽針頭大以下の小撒布巣には、切片標本で結核菌を証明することも比較的多いものであるが、粟粒大以上の撒布巣には切片標本で抗酸菌をみるのがきわめて少ない。) すなわち病巣の拡大がアレルギー性に起り、病巣は菌のきわめて少ない類上皮細胞結節として形成され、これが壊死して乾酪変性を起すためである。かくして生じた乾酪巣に菌が少ないことも当然で、今回の検索でも、乾酪巣の抗酸菌は Ziel-Heidenhain 法では全く証明できず、わずかに蛍光法でその10%に陽性成績を得たにすぎなかつた。しかしこの乾酪巣の結核菌は、染色法で証明しがたいというのみであつて、病巣の一部を培養すれば、染色法で陰性の病巣でもそこに菌を発見することがしばしばである。すなわち類上皮細胞巣には、その成立当初より菌が少ないのであるが、その菌は病巣が壊死に陥つたのちにも、なお長く病巣内に生存するものである。それゆゑにこそ乾酪巣の軟化融解、空洞化に伴つて、残存結核菌が病巣に発育してくることも可能なのである。しかし乾酪巣に存在する結核菌は、各種の抗菌因子の作用下にあつて、全く病巣に逼塞し、発育を妨げられ、あるいは発育力を失つた状態にあるものと推察される。病巣中の抗菌因子に関しては、古く Coryllos によつて酸素の不足が数えられて以来、各種の要因が報ぜられている。最近では Dubos (1954)<sup>10)</sup> および Hirsch (1954)<sup>11)</sup>の研究があり、病巣中の代謝産物ことに各種の有機酸や塩基性のアミン類の抗菌力を明らかにしている。一たん発育した結核菌が病巣内で次第に発育力を失い、減少してゆく原因として、結核菌に対する特殊抗体が、それほどあてにならぬ現在では、病巣内のこれら非特異的な諸因子にそれを求むべきであろう。最近われわれの行つた病巣内の rH に関する研究

(1957)<sup>12</sup>, また大島ら (1957)<sup>13</sup>) によつてなされて  
いる結核菌発育促進作用を有する血清蛋白分劃の変動等  
も、また病巣内で結核菌の発育を抑制する原因として数  
えうるであろう。いずれにしろ結核菌の発育にとつて悪  
条件となつたこれらの諸因子が、病巣の空洞形成ととも  
にすべて失われて、乾酪巣は滲出液で灌流され、結核菌  
発育の好条件がもたらされることとなる。このとき病巣  
内におよ結核菌が生存しておれば、これが空洞壁に発育  
増殖し、空洞よりの結核菌排出の源となるのである。

さて本編に問題とするところは、空洞化した乾酪巣  
が、その灌注気管支の閉塞によつて充実空洞を形成した  
場合に、その病巣中の結核菌がいかなる状態にあるかと  
いうことである。著者の得た成績では、充実空洞の大部分  
に染色上でも、また培養手技によつても、ともに菌を発  
見しえなかつた。菌が存在する場合には、それは部分充実  
空洞に相当するものである。部分充実空洞の場合には、な  
お空洞壁を形成していた乾酪物質に結核菌が残存あるい  
は増殖したままで空洞が閉鎖されるため、これらの結核  
菌が病巣内に閉じこめられたものである。この菌は培  
養基上で発育してくる場合がきわめて少なく、その多く  
は生育力のない、あるいは生育力が極度に減退している  
菌である。空洞開放時には生育力の強い菌がここに存在  
していたことはほとんど疑うこともできないから、当然  
この菌は空洞の閉鎖とともに、その生育力を失つたもの  
とみなさねばならぬであろう。すなわち空洞形成によつ  
て病巣より排除された抗菌条件が、空洞閉鎖によつて再  
び病巣に現われたものである。しかしながら内容的にみ  
ると、乾酪巣の抗菌条件と、充実空洞のそれとは必ずし  
も同一でない。細胞学的には、前者が類上皮細胞の壊死  
巣であるに対し、後者は好中球の壊死巣であり、自らそ  
の化学的な組成が異なり、抗菌的に働く物質に差異があ  
ることも考えられる。また組織学的にいつて、前者の病  
巣被膜に比して、後者のそれははるかに厚く鞏固であり、  
したがつて被膜を通じて病巣の内外に行われる物質交  
換も、相当な差異をきたすであろう。ことに被膜に線維  
化が進行し、さらに硝子化して癩痕様となつた場合に  
は、病巣内外の物質交流はきわめて困難となるであら  
う。いずれにしろ充実空洞が形成せられた場合には、そ  
の形成早期の病巣には、なお発育性を有する結核菌が存  
在することは当然としても、時間の経過とともに、この  
菌は次第に生育性を失ひ、病巣内より菌が消失するに至  
るものであらう。

空洞の乾酪物質が、空洞被膜からの滲出により、次第  
に破壊され、排出されてゆく過程は、空洞の浄化を意味  
するものである。この浄化過程の進行とともに、空洞内  
の乾酪物質が減少し、同時に空洞内での結核菌の発育の  
根拠が失われ、空洞よりの菌の排出は次第に減少する。  
浄化前期の空洞あるいは浄化空洞は、かくして菌排出の

行われなくなつた非特異性に近い空洞であり、このよ  
うな空洞が充実する場合には、菌の全く存在しない充実内  
容を形成する。完全充実空洞とは、かようにして成立す  
るものであるから、この充実空洞には、染色上でも、培  
養成績によつても、いずれでも菌を発見しないことは当  
然である。

以上のことが明らかになつたのちでは、solid な結核  
性壊死巣中の菌の存否に関しては、次の3項目が注意さ  
れねばならぬであろう。まず第1は、それが乾酪巣の場  
合であつて、このときには染色上は菌の検出が不可能で  
あつても、なお発育性を有する菌を少量ながら保存する  
可能性が大きい。これに反し、一たん空洞化した経歴を  
有する充実空洞では、全く菌を検出できない病巣と、染  
色上は陽性であるが生育性の弱い、あるいはそれを失つ  
た結核菌を有する病巣とがある。前者の多くは完全充実  
空洞、後者は部分充実空洞に相当するものである。第2  
は病巣内における結核菌の存在が、部位的に差異の大き  
いことである。部分充実空洞では、空洞充実部に菌は少  
なく、もとの空洞内面に相当する乾酪物質、あるいはそ  
の液化路に沿つて菌が存在する。したがつて検索された  
病巣部位が、たまたまこの菌の存在する部位であるか否  
かによつて成績に差異を生ずるのであり、この意味で菌  
検出は機会の問題であるということもできる。第3は病  
巣の新旧の問題である。ことに充実空洞では、空洞が閉  
鎖されてからの病巣経過の時間の長短が、その菌の  
発育性のいかに左右する点が大である。理論的にいえ  
ば、空洞閉鎖の当時には、染色培養ともに陽性の菌を、  
次の時期には染色陽性培養陰性の菌を、さらに時間を経  
た病巣では染色培養ともに陰性の菌を検出する可能性が  
大である筈である。空洞充実病巣に、なお結核菌が染色  
培養ともに陽性という成績を報告したものの多くは、形  
成後早期の病巣を検したものと推察されるのであつて、  
著者の得た成績では、培養陰性のものが多かつたが、こ  
れは比較的古い病巣が検査対照となつたことを意味する  
ものであらう。なお部分充実空洞では病巣の一部にのみ  
菌を保有する可能性が大であるから、菌検査の機会いか  
んによつて、染色陽性かつ培養陰性、あるいは逆に染色  
陰性で培養陽性の成績を得る場合が起りうるのである。  
植田氏 (1957)<sup>14</sup> が病巣の結核菌の生死の問題を、菌  
検索の機会の問題に還元して考えているのも、著者の病  
巣性格よりする菌の推移を考えれば、当然のことと理解  
することができるのである。

## V 結 論

切除肺病巣を検索材料として、切片標本の上での菌の  
所見および一部培養成績を、病巣の性格別に分けて検討  
した。その結果を一括すると次のごとくなる。

- 1) 乾酪巣には染色陰性でかつ生育性を有する結核菌

が少数存在する。乾酪空洞では染色培養ともに陽性例が圧倒的に多く、充実空洞では菌が全く存在しないか、あるいは染色陽性でも生育性に乏しい菌が存在する。

2) 空洞壁をなす乾酪物質、あるいは被膜よりの滲出路に発育した結核菌が、空洞の充実とともにその部位に限局して残存し、ために部分充実空洞では菌の存在が不均一となる。染色上と培養上との成績が相違する原因の1つは、このように病巣内での菌の存在の不規則きにある。

3) 充実をおこした空洞では、残存する結核菌は次第にその生育性を失って、遂には無菌巣となる。この時間的経過いかんにより、染色陽性かつ培養陰性の病巣、両方法ともに陰性の病巣を招来する。

4) 完全充実空洞は、その成立直前の空洞がほとんど浄化の域に達しているために、ここには菌を検出しようことがほとんどない。

5) 以上の事実により、充実空洞は結核菌のいない病巣であるか、あるいは時間を経たのちには当然無菌巣となるべき病巣であつて、充実空洞として安定した病巣は、菌散布源となる危険性のきわめて少ないものである。

稿を終るに当たり、終始御懇篤な御指導御校閲を戴いた安平公夫助教授に心から深謝いたします。本研究は文部省科学研究費「化学療法による結核治癒機転の研究」の補助を受けた。記して謝意を表す。

#### 参 考 文 献

- 1) Medler, E.M., Bernstein, S. and Steward, D.M. : Bacteriologic Study of Resected Tuberculous Lesions, *Am. Rev. Tub.*, 66 : 36, 1952.
- 2) Hobby, G.L., Auerbach, O., Lenert, T.F., Small, M.J. and Comer, J.V. : The Fate of M. Tuberculosis in Liquid Cultures of Pulmonary Resected from Humans, *Am. Rev. Tub.*, 70 : 191, 1954.
- 3) Canetti, G. : Le Bacille de Koch dans la lésion tuberculeuse du Poumon, *Medicales Flammarion, France*, 1946.
- 4) Coryllos, P.N. : Importance of Atelectasis in Pulmonary Tuberculosis, *Am. Rev. Tub.*, 28 : 1, 1933.
- 5) 安平公夫 他 : 乾酪空洞, 浄化空洞, 充実空洞, *日本臨床*, 14 : 701, 昭31.
- 6) 小原幸信 : 充実空洞の研究(1)充実空洞の組織学, *結核*, 33 : 278, 昭33.
- 7) 小原幸信 : 充実空洞の研究(2)充実空洞の成立機序, *結核*, 33 : 333, 昭33.
- 8) 小原幸信 : 充実空洞の研究(3)充実空洞の石灰沈着, *結核*, 33 : 421, 昭33.
- 9) Pinner, H. : *Pulmonary Tuberculosis in the Adult, Its Fundamental Aspects*, Charles C. Thomas, Springfield, 1947.
- 10) Dubos, R.J. : *Biochemical Determinants of Microbial Diseases*, Harvard University Press, Cambridge, 1954.
- 11) Hirsch, J.G. : Mechanism involved in the antimycobacterial activity of certain basic peptides, *J. Exp. Med.*, 99 : 79, 1954.
- 12) 谷内敏 他 : 結核菌の発育と酸化還元電位 (1) S S C法による追試と菌の発育状態, *結核*, 32 : 223, 昭32.
- 13) 大島駿作 : 正常及び免疫家兎血清蛋白分劃の結核菌の発育に及ぼす影響について, 昭和32年度京都大学結核研究所学術講演会, 昭32.
- 14) 植田三郎 : 病巣内の結核菌——一切除肺病巣内の菌の生死の問題——, *医学書院*, 昭32.