

特 別 講 演

1. 非 定 型 抗 酸 菌 の 臨 床

名古屋大学医学部 日 比 野 進

は じ め に

非定型抗酸菌（以下非定型菌と省略）の取扱い方について、その定義が各学者により必ずしも意見が一致しているわけでない。私は占部教授（人体材料から分離される結核菌以外の抗酸菌）および戸田教授（1. 人体にある程度の病変を呈し、同一患者からある期間の間、同一と認められる菌として分離せられたもので、人型、牛型、トリ型の結核菌として同定できない、また分類上にも未知の抗酸菌、2. 以上の性質を具備していると考えられる人体以外の材料から分離せられた菌）の定義の範疇を非定型菌として一応取り扱った。またこの菌の名称についても非定型菌という名称は必ずしも適当とされていないけれども、本稿においては日本で現在慣用されているこの名称を使用することにする。

非定型菌の菌グループは Runyon に従い Photochromogens（以下 Ph と省略）Scotochromogens（以下 Sc）、Nonphotochromogens（以下 Np）、Rapid growers（以下 Rg）に分類する。

非定型菌排出に関する
臨床上の二、三の問題

1) いわゆる健康人の場合

a) 等量 8 % NaOH にて喀痰処理 3 % 小川培地に接種した場合、検査対象 3 集団合計 902 例において、Sc 2 例 0.2 % の排出頻度をみた。

等量 3 % NaOH にて喀痰処理 1 % 小川培地に接種した場合、検査対象 4 集団合計 2,866 例において Sc 6 例、Np 3 例、Rg 12 例、不明 5 例、計 26 例 0.9 % の排出頻度をみた。

b) 上記菌排出例においてコロニー数は 8 % NaOH 処理による 2 例は 1 コロニー、3 % NaOH 処理の 26 例は 1 コロニー 18 例、2～3 コロニー 1 例、50～100コロニー 1 例、不明 6 例となっており、一般にそのコロニー数ははなはだ少ない。

c) また上記のごとくアルカリ処理の方法により排出頻度に差が認められることは臨床上注意を要するところである。（以下の諸成績は、現在本邦で一般に行なわれている 8 % NaOH 処理によるものである。）

2) 粉塵作業従事者にして、胸部に所見を認めざる

1,731 例において Sc 5 例、Np 3 例、不明 2 例、計 10 例 0.6 %、塵肺例 210 例において Sc 3 例 1.4 % の排出頻度があり、後者にその頻度が高くなっている。

3) 主として肺結核患者 7,752 例（東海地方、27 医療施設）において Sc 33 例、Np 6 例、Rg 4 例、計 43 例 0.5 % の排出頻度をみた。しかして医療施設毎の排出頻度は 0 % 12 施設、0.1～0.9 % 6 施設、1.0～1.9 % 6 施設、および 2～6 % 3 施設であり、各施設により排出頻度に相当に差が認められる。また排出頻度は秋季に高い傾向がある。

非定型菌症の診断基準の設定

検討の対象：昭和 35・36 年の 2 カ年にわたり、全国 2,093 カ所の医療施設の協力を得て蒐集しえた非定型菌排出例 746 例中、現在、病歴および菌株の保存せられている非定型菌排出患者 289 例をとりあげ、そのうち喀痰（胃液）より 1 回排出 183 例中 106 例（無選択抽出）、2～3 回排出 60 例中 39 例（無選択抽出）、4 回以上排出 34 例全例および、切除肺、胸水、髄液より菌が求められた 14 例（調査不能 1 例、喀痰より排出例と重複の 5 例を含む）計 187 例について、患者の現地に赴いて、主治医の協力を得て調査した。この 187 例を精査群と呼ぶ。

この精査群を整理すると次のごとくなる。

1) 菌コロニー数：表 1 のごとく 100 コロニー以上の群と以下の群との間に各種の条件において明らかに差があることが認められる。

2) 排菌回数：表 2 のごとく排菌回数 4 回以上の群と以下の群との間に各種の条件において明らかに差があることが認められる。

3) ツベルクリン反応（以下ツ反応）：表 3 のごとく人型 π > 非定型 π および人型 π = 非定型 π の群と人型 π < 非定型 π 群の間には各種の条件において明らかに差が認められている。

4) 菌分離源：表 4 のごとく喀痰のみより排出せる群と切除肺より分離しえた群を比較するに各種の条件における差は明らかである。

5) 病態の動きとの関連性：表 5 のごとく病態（自覚的症候、局所的あるいは全身的の他覚的所見、各種臨床検査成績等）の動きと菌の排出が関連している群と、

表 1 精 査 群 に つ い て
—コロニー数を中心として—

コロ ニー 数	非定型菌 症例 数	排 出 時 期		排 菌 回 数		結核菌排 出の有無		菌グループ				病 型					ツ 反 応			
		病態の動 きと関連 せず	病態の動 きと関連 する	1〜3	4 〜	陽 性	陰 性	Ph	Sc	Np	Rg	I	II	III	IV	III IVop	0	人>非	人≒非	人<非
1	76	72	4	76	0	49	27	0	75	1	0	3	16	29	3	25	0	31 (86.1)	3 (8.3)	2 (5.6)
2〜10	42	38	4	40	2	25	17	0	35	6	1	3	9	18	3	9	0	12 (85.8)	1 (7.1)	1 (7.1)
11〜50	14	12	2	11	3	9	5	0	13	1	0	0	5	4	2	3	0	1	0	0
51〜99	8	7	1	8	0	7	1	0	8	0	0	0	4	2	1	1	0	1	0	0
100〜	35	7	28	6	29	7	28	0	10	24	1	2	21	8	1	1	2	7 (41.2)	2 (11.8)	8 (47.0)
計	175	136	39	141	34	97	78	0	141	32	2	8	55	61	10	39	2	52	6	11

カッコ内は%

表 2 精 査 群 に つ い て
—排菌回数を中心として—

排菌 回数	非定 型菌 症 例 数	排 出 時 期		コ ロ ニ ー 数						結核菌排 出の有無		菌グループ				病 型				ツ 反 応			
		病態の動 きと関連 せず	病態の動 きと関連 する	1	2 10	11 50	51 99	100 1	陽 性	陰 性	Fh	Sc	Np	Rg	I	II	III	IV	III IVop	0	人>非	人=非	人<非
1	106	98	8	63	27	7	7	1	70	36	0	104	1	1	5	24	39	6	32	0	30 (81.1)	4 (10.8)	3 (8.1)
2	29	26	3	11	9	3	1	2	15	14	0	24	5	0	1	6	11	5	6	0	13	0	0
3	10	8	2	1	4	1	0	4	5	5	0	6	4	0	0	5	4	0	1	0	4	0	0
4	4	1	3	0	0	0	0	4	1	3	0	0	4	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1
5	4	2	2	0	0	2	0	2	2	2	0	2	2	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
6~7	7	1	6	0	1	0	0	6	2	5	0	4	3	0	0	6	1	0	0	0	0	2	1
8~9	5	1	4	0	1	0	0	4	1	4	0	0	5	0	1	2	1	0	0	1	1	0	1
10~	14	2	12	0	0	1	0	13	2	12	0	4	9	1	1	10	3	0	0	0	4 (44.5)	0	5 (55.5)
計	179	139	40	76	42	14	8	35	98	81	0	144	33	2	8	55	62	12	40	2	53	6	11

カッコ内は%

表 3 精 査 群 に つ い て
—ツベルクリン反応を中心として—

ツ 反 応	非定型菌 症例数	排 菌 時 期		排菌回数		コロニー数		結核菌		菌グループ				病 型							
		病態の動 きと関連 せず	病態の動 きと関連 する	1〜3	4〜	1〜99	100〜	陽 性	陰 性	Ph	Sc	Np	Rg	I	II	III	IV	III IVop	0		
人型 π >非定型 π	53	42	11	47	6	46	7	27	26	0	49	4	0	11	13	23	2	14	0		
人型 π ≧非定型 π	6	4	2	4	2	4	2	3	3	0	2	4	0	0	2	2	0	2	0		
人型 π <非定型 π	11	2	9	3	8	3	8	2	9	0	5	6	0	0	10	1	0	0	0		
計	70	48	22	54	16	53	17	32	38	0	56	14	0	1	25	26	2	16	0		

関連していない群との間には、各種の条件における差は明らかである。

(6 精査群中れよりわわれが蒐集しえた肺非定型菌症の肺切除標本 7 例の病理組織学的検討の結果、結研岩崎竜郎博士の考按は「原則的には結核症の病理組織学的所見と変りがない。空洞壁には多量の菌が存在し、管内

表4 精査群について
—切除肺よりの分離を中心として—

分離源	非定型菌 症例数	排出時期		排菌回数		コロニー数		結核菌排出の有無		菌グループ				病型				ツ反 応				
		病態の動きと関連せず	病態の動きと関連する	1 3	4 1	1 99	100 1	陽性	陰性	Ph	Sc	Np	Rg	I	II	III	IV ^{op}	人>非	人÷非	人<非		
喀痰のみ	174	139	35	154	34	140	30	98	76	0	142	30	2	8	51	61	12	40	0	52	5	9
喀痰および切除肺	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	2	3	0	0	4	1	0	0	0	1	1	2
切 除 肺	2	—	—	—	—	—	—	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0			
計	181	139	40	154	39	140	35	98	83	0	146	33	2	8	57	62	12	40	0	53	6	11

表5 精査群について
—病態の動きとの関連性を中心として—

排出時期	非定型菌 症例 数	排菌回数		コ ロ ニ ー 数						結核菌排出の有無		菌グループ				病 型				ツ 反 応			
		1〜3	4〜	1	2 10	11 50	51 99	100 1	陽 性	陰 性	Ph	Sc	Np	Rg	I	II	III	IV Op	0	人>非	人≒非	人<非	
病態の動き と関連せず	139	132	7	72	38	12	7	7	95	44	0	128	11	1	6	34	49	12	39	0	42 (87.4)	4 (8.4)	2 (4.2)
病態の動き と関連する	40	13	27	4	4	2	1	28	3	37	0	16	22	1	2	21	13	0	1	2	11 (50.0)	2 (9.1)	9 (40.9)
計	179	145	34	76	42	14	8	35	98	81	0	144	33	2	8	55	62	12	40	2	53	6	11

性撒布の機会是十分にあつてよいと考えられるが、比較的大きな乾酪巣以外に肺内の小さい撒布巣の形成がきわめて少ないこと、またわずかに存在する類上皮細胞結節は定型的な経過を示さないうえ萎縮していく像がみられること、および菌が使用した薬剤に対して感性がない、あるいは弱いことを考慮すれば人体においても、菌は毒力が弱いのではないかと考えられる」となっている。

7) 以上の諸条件を勘案し、次のごとく非定型菌症診断の基準 (Criteria) を設定した。

Major criteria

I. 非定型菌を頻回 (4回以上)、大量 (100コロニー) に排出しその菌と密接に関連すると考えられる病巣または症状が認められる (菌排出と病態の動きとの間に密接な関連が認められる) 症例。

II. 非定型菌を病巣より証明し、その菌に由来すると考えられる組織変化が存在する症例。

Minor criteria

1. 非定型菌を頻回かつあるいは大量に排出する。
2. 非定型菌の排出が病態の動きと関連する。
3. 非定型菌を病巣より証明するが、病理組織学的裏付けの不十分な場合。
4. 非定型菌ツツ反応が陽性 (10×10 mm 以上)、かつ人型菌ツツ反応よりも大である。

判定: Major criteria は I, II いずれを満足し

ても非定型菌症とする。Minor criteria は 3 項目以上満足した場合に非定型菌症となしうる。

考按: 人に対して Virulence の弱いと考えられる非定型菌の場合はとくに感染と発病の問題は慎重でなければならぬ。われわれは排菌量すなわち排出回数およびコロニー数、菌排出と病態との関連性、非定型菌ツツ反応陽性かつ非定型菌ツツ反応 > 人型菌ツツ反応、病巣よりの菌の発見および病理組織学的所見の諸条件と、それらの成績が条件を満足する程度により、非定型菌症診断の基準を上記の如く組み立てたのである。

非定型菌症の臨床

われわれが非定型菌症と診断した 33 例の内訳は、肺非定型菌症 29 例 (Ph 1 例, Sc 8 例, Np 19 例, Rg 1 例) 非定型菌髄膜炎 3 例 (全例 Sc) 多発性非定型菌膿瘍 1 例 (Sc 例) である。本邦において Ph 例の少ないことが注目せられる。

主として肺非定型菌症について以下論述する。

1) 性および年齢: 33 例中 男 20 例, 女 13 例, 20 才以下の症例が少ない。

2) 地理的分布: 本邦においてはまだ地理的分布について論議するのは尚早であると考えられる。

3) 年次の観察: 33 例を推定発病年度により整理すると表 6 となる。すなわち非定型菌症が近年増加した

表 6 非定型抗酸菌症の推定発病年度

年 度 (昭和)	22 年 以前	23 年	24 年	25 年	26 年	27 年	28 年	29 年	30 年	31 年	32 年	33 年	34 年	35 年	36 年	計
計	2	1	2	1	0	1	5	0	1	1	5	4	7	2	1	33

とは必ずしも言いがたい。

4) 発見動機： コロニーの性状が結核菌と違っていることにより発見せられたもの 24 件，化学療法に反応しないことによるもの 6 件，X線所見によるもの 2 件であり，コロニー性状から発見せられたものが圧倒的である。

5) 初発症状，主訴および経過中の主症状： 表 7，表 8 のごとくである。すなわち，当疾患の症状は一般的には比較的穏和であることが推測される。ただ血痰がやや目立つ。

表 7 肺非定型抗酸菌症の初発症状・主訴

初 発 症 状		主 訴	
咳	11例	咳	8例
痰	4 "	痰	3 "
血 痰	4 "	血 痰	7 "
咳 ・ 痰	1 "	咳 ・ 痰	3 "
全 身 倦 怠	6 "	胸 痛	5 "
胸 痛	5 "	息切れ・呼吸困難	3 "
発 熱	5 "	発 熱	1 "
息切れ・呼吸困難	4 "		

表 8 肺非定型抗酸菌症経過中の主症状の頻度

咳	13/28	46.5%	全身倦怠	7/28	25.0%
痰	7/28	25.0%	胸 痛	7/28	25.0%
血 痰	12/28	42.7%	発 熱	7/28	25.0%
咳・痰	5/28	17.9%			

その他食欲不振・体重減少・肩凝り若干あり

6) 胸部 X 線所見 (X P)：表 9，表 10 のごとく，学会分類では II 型が圧倒的に多く，限局性であり，

表 9 肺非定型抗酸菌症の胸部 X P 所見 (学会分類)

病 型 菌グループ	病 型					計
	I	II	III	IIIpI	0	
Ph	0	0	0	1	0	1
Sc	0	8	0	0	0	8
Np	1	12	3	0	2	18
Rg	0	1	0	0	0	1
計	1	21	3	1	2	28*

* 結核症との合併 1 例を除く

拡 り

菌グループ	拡 り			計
	3	2	1	
Ph	0	0	1	1
Sc	0	3	5	8
Np	3	4	9	16
Rg	0	1	0	1
計	3	8	15	26**

** 結核症との合併 1 例および無所見 2 例を除く

学研分類は C 型が多く，また薄壁空洞が比較的多い。その他とくに注意されるべきことは気管支性撒布像の少ないことである。

7) 合併症あるいは誘因と考えられるもの： 肺結核症と肺非定型菌症の合併例 1 例，非定型髄膜炎との合併例 2 例，Hamman-Rich Syndrome ? 1 例，肝硬変 1 例，塵肺 1 例，粉塵職歴 5 例，Steroid hormone 長期使用 1 例，分娩 1 例，流産 1 例，合併症あるいは誘因の認められぬもの 17 例となっている。すなわち

表 10 肺非定型抗酸菌症の胸部 X P 所見 (学研分類)

X P 所見 菌グループ	基 本 型					特 殊 病 変						空洞壁の厚さ	
	A	B	C	F	0	Ka	Kb	Kx	Ky	Kz	Ple	3 mm 以 下	4 mm 以 上
Ph	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Sc	0	1	7	0	0	1	3	3	1	0	0	2	6
Np	1	5	9	1	2	3	6	3	1	1	0	5	9
Rg	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
計	2	6	17	1	2	4	9	7	3	1	1	7	17

結核症との合併 1 例を除く

表 11 薬剤感受性試験 (Dubos 液体培地)

	株 数	S M				P A S				I N H			
		0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	0.1γ	1γ	10γ
H ₃₇ Rv	1	1				1				1			
Ph	1	1					1				1(1)		
Sc	8	3(1)	2(1)	2(2)	1(1)	3	2(1)	2	1(1)		2(2)	3(2)	3(2)
Np	10		5(4)	5(5)		1(1)	2(1)	6(6)	1(1)		6(6)	1(1)	3(3)

	株 数	K M				T H				C S			
		0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ
H ₃₇ Rv	1	1				1				1			
Ph	1	1					1				1		
Sc	8	5(1)	2	1			6	1	1		7	1	
Np	10	2	8(2)			2	8				7(2)	3(1)	

	株 数	T B 1				S I				E M			
		0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ
H ₃₇ Rv	1	1						1					1
Ph	1		1						1				1
Sc	8	4(1)	3		1(1)		1(1)	3(1)	4	4	1	3	
Np	10	4(2)	4	2			1(1)	7(3)	2(1)	2	3	3	2

	株 数	T C				C P				G F			
		0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ
H ₃₇ Rv	1			1				1					1
Ph	1			1					1				1
Sc	8	1	2	3	2	1		1	6				8
Np	10		3	4	3			2	8				10

誘因としては全身的あるいは局所的の抵抗を下げるような因子に留意する必要がある。

肺結核症との合併については、われわれの Criteria を満足する非定型菌症に結核菌の排出があればその症例は非定型菌症に結核症の合併したものである。しかし結核菌排出例においては Criteria を満足する場合はなはだ乏しくなる。

8) 治療:

a) 化学療法 非定型菌について重要な問題の1つは非定型菌が各種の化学療法剤抗生物質に感受性が低いことである。表 11 は本邦で分離せられた非定型菌のうち若干株についての各種薬剤に対する感受性に関するわれわれの実験である。(表中カッコ内の数字はこの欄の薬剤が使用されたことのある症例から分離された株数を示したものである。) すなわち一般的に非定型菌は各種の薬剤に感受性が低いことが認められる。

さて表 12 は非定型菌症における化療効果と化学療

法剤との関係を示したものである。すなわち各症例において非定型菌の陰性化あるいは X P の改善と薬剤感受性との間には特殊な関係を認めがたい。さらに肺非定型菌症に 6 カ月化療を行なった場合の成績を一括して示すと表 13 のごとくになる。すなわち排菌陽性持続症例、X P 不変症例が圧倒的に多い。すなわちある一定程度以上に病勢が進展している場合、進行性とは言いがたいけれども、特殊な治療法がなく治りにくい、すなわち難治となる場合が多くなってくるからであると考えられる。

菌の陰性化、X P の改善は感受性のある薬剤により期待できるけれども、一面には Virulence の弱い非定型菌は薬剤効果とは別に生体の防衛力により病症の改善治癒が招来する場合も考えられる。かかる症例がわれわれの検討せる範囲のほかには相当存在することは想像されるところである。

すなわち本疾患の発病に Host-parasite-relationship が関与している点が大いと同様に、本疾患の治療には

表 12 非定型抗酸菌症化療の実態

菌群	症 例 名	使 用 薬 剤	病 型	化療効果(6カ月)	
				X P	排 菌
Ph	■	(INH)	A ₁ Ple	好 転	(+)→(-)
Sc	■	(SM) (PAS) (INH)	B ₁ Ka ₁	好 転	(+)→(-)
	■	SM PAS INH	C ₂ Kx ₂	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH	CB ₁ Kb ₁	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH TB1	CB ₂ Ky ₁	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH SI TB1 KM	C ₂ Kx ₂	不 変	(+)→(+)
	■	(SM) (PAS) (INH)	髄膜炎		(+)→(-)
	■	SM PAS INH	髄膜炎		(+)→(+)
Rg	■	SM PAS INH	C ₂ Kx ₁ Ky ₂	不 変	(+)→(+)
Np	■	(SM) (PAS) (INH)	B ₂ Kb ₂	好 転	(+)→(-)
	■	(SM) (PAS) INH TB1	B ₁ Ka ₁	不 変	(+)→(-)
	■	(SM) (PAS) INH PZA	0	不 変	(+)→(-)
	■	SM PAS (INH) PZA	C ₂ Ky ₂	不 変	(+)→(-)
	■	(SM) (INH) (SI)	B ₁ Kb ₁	不 変	(+)→(-)
	■	PAS INH SI CS	CB ₁	悪 化	(+)→(+)
	■	INH PZA	C ₁ Kb ₁	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH SI PZA	C ₂ Kz	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH SI TB1 PZA CS	CB ₂ Kx ₃	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH SI PZA KM	BC ₂ Kb ₂	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH SI CS	C ₃ Kx ₂	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH SI	C ₂	不 変	(+)→(+)
	■	SM PAS INH KM	A ₁ Ka ₁	悪 化	(+)→(+)
	■	SM PAS INH	C ₁ Kb ₁	不 変	(+)→(+)
	■	PAS INH	B ₁ Kb ₁	不 変	(+)→(+)

○ 印は菌陰転時使用する薬剤, 太字: 感性, 細字: 非感性
(限界を SM 10_r, PAS 1_r, INH 1_r とする)

(6カ月以上化療例)

表 13 肺非定型抗酸菌症の化療効果(化療開始 6 カ月後判定, 化療 6 カ月以上施行 24 例)

肺非定型菌症		排 菌			X P 所 見		
菌 グループ	症 例 数	排菌なし	陰 性 化	陽性持続	改 善	不 変	悪 化
Ph	1	0	1	0	1	0	0
Sc	7	2 *	1	4	2	5	0
Np	15	0	5	10	1	12	2
Rg	1	0	0	1	0	1	0
計	24	2	7	15	4	18	2

* 切除肺より菌分離症例

表 14 非定型抗酸菌症の転帰

		例 数	治 癒	好 転	不 変	悪 化	死 亡・死 因
肺 非 定 型 菌 症	Ph	1	1				
	Sc	8	2	2	3		1 (肝 硬 変)
	Np	19 *	4	1	9	2	3 (術後出血死)・ (肺性心)・(肺死)
	Rg	1	1				
肺 外 非定型菌症	Sc	4	2	1			1 (髄 膜 炎)
計		33	10 **	4	12	2	5

* 1 例 肺結核症と合併

** 化療のみによるもの 4 例, 切除によるもの 6 例

感受性のある薬剤による治療とともに, 全身的条件を改善し生体の防衛力を高める一般的処置にもとくに留意する必要がある。

b) 外科的療法 肺非定型菌症 28 例において肺切 8 例, 胸成 2 例となっている。当疾患に外科的療法とくに肺切が多数例に施行されていることは, 換言すれば肺非定型菌症の性格を示しているとも言える。すなわち肺非定型菌症は II 型で空洞が存在するが, 病巣が限局性であり, 撒布巣が少なく, 症状が穏和で, しかも菌が陰性化しがたく, 病症不変ないしは治りにくいものが多いということの意味している。

9) 転帰: 33 例の非定型菌症の転帰を一括してみると表 14 のごとくなる。不変例がもつとも多く, 悪化は 2 例, 死亡例中 2 例がこの疾患と直接結びついたものと考えられる。治癒をみるに外科的治療が重要な位置を占めていることが分かる。

付: 同一家族内においての発病は今まで認められなかった。しかし Np の 3 患者の家族 9 名および同室者 2 名合計 11 名にツ反応を行ない 3 名 (27.3%) は人型菌 $\pi <$ 非定型菌 π で, そのうち 1 名は胸部有所見者であつたが菌は分離できなかつた。Sc の 1 患者の家族 4 名のツ反応検査ではすべて人型菌 $\pi >$ 非定型菌 π であつた。

10) 臨床の総括: われわれは以上の臨床上の諸相より, 非定型菌症の診断にあたり, 参考となる事項を挙げる。

1. 20 才以下には少ない。
2. 慢性に経過する症例が多く, 一般に症候が軽度であり, 血痰が目立つ。
3. II 型 (学会分類) および C 型 (学研分類) が多く, 空洞はしばしば薄壁であり, 気管支撒布はない。
4. 排出菌は抗結核剤に感受性低く, 排菌が止まりに

くい傾向がある。

5. 誘因として全身的, あるいは局所的抵抗性を下げるような因子に注意する必要がある。

6. 予後は一般的に良好といえるけれども, 一定程度以上進展すると難治となる。

7. 日本で Photochromogens 症が少ない。

8. 同一家族内の発病は今までに認められていない。

9. 菌については文献に記載されているごとく次の事項に注意する。コロニーは S 型, 着色 (黄, 橙) するものあり, 発育速度が早く, Cord 形成が少なく, Suspension になりやすい。菌の形状, 長短が結核菌と異なる場合がある。Niacin test により結核菌と区別できる。排出菌はモルモットに病原性がない, マウスに病原性があることがある。

む す び

非定型菌およびその菌によつて起こってくる疾患は国際的に注目をあびている今日の重要なテーマである。本疾患の頻度, 感染と発病, その他多くの臨床上の諸問題に解決を今後につづべきものが多い。われわれも今後さらに努力を続けるものであるが, 日本および世界の各方面の協力により, この新しい問題が一日も早く解決されることを希念してやまない。

終りに, 青柳会長に謝意と敬意を表す。また協力を賜つた全国の各医療施設の諸先生, 文部省総合研究班「抗酸菌の変異と分類」(班長, 戸田教授) および文部省試験研究「非定型菌感染の疫学的研究」(委員長, 岡田教授) に所属の諸先生, および結研岩崎博士に厚く謝意を表し, さらにこの研究は東海胸部疾患研究会同人の努力によるものであり, あわせてここに同会の諸兄に衷心より謝意を表す。

座 長 発 言

東北大学抗酸菌病研究所 海 老 名 敏 明

ただ今は日比野教授から現代医学のトピックの一つである、非定型抗酸菌の臨床というきわめて有益なお話を承ることができ大変教えられました。承れば教授は各例について自ら出向かれて調査された由、その御努力に対し深い敬意を表します。

近來米国その他からいわゆる非定型抗酸菌による肺結核様疾患が数多く報告されていますが、ただ今は日比野教授の日本にも見出だされとの御報告を聴き、今さらながら驚いたのは私ばかりでないと思います。

私もかなり長い間臨床に携わったはずですが、まだこういった非定型抗酸菌によつて発病したものを 1 名もみておりません。これは私どもの不注意と怠慢のためかとも思つて恐縮しているのですが、私どもの診療している東北地方には案外少ないのではないかと、少しずるい考えをもつております。

元來、このような菌がはたして病原菌であるかどうかを決定することは容易ではありません。培養ができなくともなお病原菌でありうる癩菌を考えるとまことにその感を深くします。

菌の体内發育は必ずしも菌だけの問題でなく、いわゆる Host-parasite-relationship によることが多いからでありましょう。

私どもが日常使用している BCG もある場合には病原菌となりえましょう。私どももここに示すような *Lupus vulgaris* の 1 例を経験しております。もつともこれは自然に治癒はしました。このような例は北歐に多いようであります。北歐の人の皮膚が弱いのかも知れません。それでどのような条件のもとで BCG が体内で旺盛に發育するかを研究してみました。動物の栄養を悪くすると BCG により発病するとの報告もあります

が、私どもが追試した結果ではこれを証明することができませんでした。

次に Mouse に Inulin, 石英, 次硝酸着鉛等をそれぞれ皮下に注射しておき, BCG の一定量を静脈内に接種すると BCG は石英注射部位ではなはだ旺盛に増殖します。この増殖は日を経るに従いますますます激しくなります。同様な実験を雑菌に近い抗酸菌で行ないますと石英注射部位でもさほどの増菌は認められません。

ブドウ球菌についても同様なことがいわれます。これらの実験から知りえたことは石英のような異物が存在するような一定の条件下では、ある程度の毒力をもつ菌は増殖しようということであります。

また、非定型抗酸菌の感染が結核免疫にある種の役割を演ずるのではないかと思います、次のような実験を行ないました。すなわち、海狸を種々の菌で免疫し 4 週後に人型菌を感染させ、さらに 4 週後に臓器培養を行なつてみました。この実験では Photochromogen No. 8, Scotochromogen No. 6 に著明な免疫効果のあることが知られました。同様な実験を Mice で行ないいわゆる生存日数を比較しましたが、Non-photochromogen 100616, No. 8 等に著明な延命効果のあることが分かりました。これらの海狸では BCG 接種群に比し普通のツ反応は割合弱いようでした。

これらの実験から実際にこのような菌に感染したものはツ反応が著明に出なくとも免疫を有するのでないかとの考えも成り立つように思われます。

いずれにしろ今日の日比野教授の御講演は私どもに新しい研究分野を示されたものとしてきわめて有意義でありました。

まことに有難うございました。

特 別 講 演

2. 抗 酸 菌 の 生 化 学 的 分 類

東北大学抗酸菌病研究所 今 野 淳

抗酸菌の分類は Bergey の Determinative Bacteriology によると 1957 年までは雑菌性抗酸菌と温血動物寄生性抗酸菌とに大別されている。(表 1)

表 1 Bergey による抗酸菌の分類 (1957)

I. 雑菌性抗酸菌 (寄生能力をもつものを含む)	
	一分離起原一
1. <i>M. phlei</i>	(枯 草)
2. <i>M. smegmatis</i>	(恥 垢)
3. <i>M. fortuitum</i>	(土壤, 人の膿瘍)
4. <i>M. marinum</i>	(海水魚)
5. <i>M. thamnophaeos</i>	(ヘ ビ)
6. <i>M. platypoecilus</i>	(熱帯魚)
II. 寄生性抗酸菌 (温血動物)	
A 7. <i>M. ulcerans</i>	(人皮膚潰瘍)
8. <i>M. tuberculosis</i>	(人)
9. <i>M. bovis</i>	(牛)
10. <i>M. microti</i>	(ネズミ)
11. <i>M. avium</i>	(ト リ)
12. <i>M. paratuberculosis</i>	(牛, 腸炎)
B 13. <i>M. leprae</i>	(人)
14. <i>M. lepraemurium</i>	(ネズミ)

雑菌性抗酸菌のうち *M. fortuitum* のみは土壤からも分離されるが人間の病原菌となりうることもある。寄生性抗酸菌のうちもつとも重要なものは言うまでもなく *M. tuberculosis*, 人型結核菌と *M. bovis*, 牛型結核菌でこれは両者合わせて Mammalian tubercle bacilli と呼ばれる。いわゆる非定型抗酸菌はこの中に入っていない。これらの抗酸菌の分類は、従来は発育温度、発育速度、コロニーの性状および糖分解能などによっている。ことに病原菌の分類はほとんどすべてモルモット、ウサギ、トリ、ネズミなどに対する病原性の差によつていた。ところが 1953 年 Buhler-Pollak のいわゆる Yellow bacillus の発見以来、従来の結核菌と培養上も異なり動物に対する病原性も明らかに異なる抗酸菌の一群が人間にいままでの結核菌による肺結核と、X 線上でも病理学的にも区別できない肺疾患を起こすことが明らかにされた。このいわゆる非定型抗酸菌, Unclassified

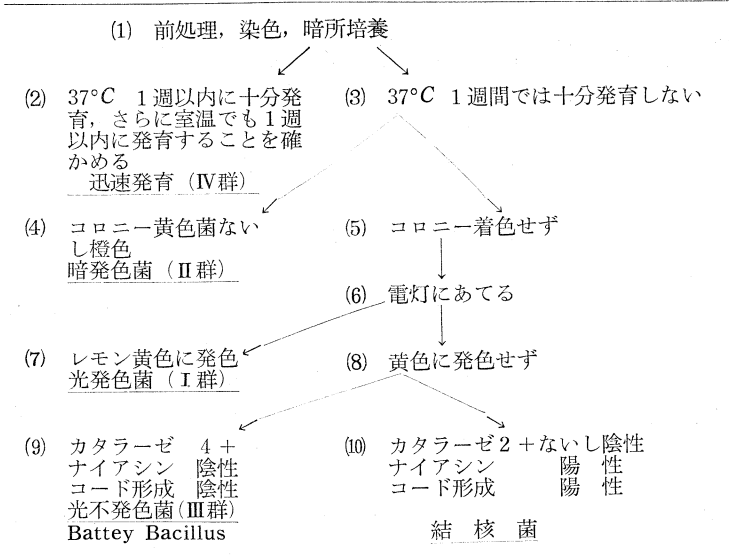
mycobacteria の出現により抗酸菌の分類は大きな混乱をきたしている。

従来は普通の検査室では実際には動物試験の設備がない所が多く、固型培地上の発育の速さとコロニーの性状からのみ結核菌とその他の抗酸菌を鑑別している状態であるが、コロニーの性状からのみ鑑別するとある程度の誤診があり、たとえばわれわれが米国において調査したところでは米国の療養所の Technician がコロニーの性状からのみ結核菌と診断した抗酸菌をのちに述べるナイアシンテストで調べてみると 7 株, 1 % が陰性でありこの菌は非定型抗酸菌であつた。また日本では文部省科学研究費、抗酸菌の変異と分類研究班で昭和 35 年に集めたいわゆる非定型抗酸菌の中にナイアシンテスト陽性の結核菌 2 株があり、抗酸菌の同定はかなり困難であることを示している。また病原菌の分類の基本になる動物に対する病原性も最近化学療法ことにイソニコチン酸ヒドラジド療法の結果 INH に耐性になった結核菌はモルモットおよびウサギに病原性が低く 1961 年ドイツの Meissner の発表によると結核菌 579 株中 25 % は動物実験により人型菌か牛型菌か鑑別することが不可能になったという報告があり、さらに最近出現した非定型抗酸菌は動物に病原性の差による抗酸菌の同定に欠陥が生じてきたのでそれ以外の方法で抗酸菌を分類する新

表 2 American College of Chest Physicians の分類 (1961)

A. <i>M. tuberculosis</i>	
human (人)	bovine (牛)
B. 病原性のあるもの	
(1) 非定型抗酸菌 (Unclassified Myco.) の大部分	
I. Photochromogens	<i>M. Kansaii</i> 光発色菌
II. Scotochromogens	暗発色菌
III. Nonphotochromogens	光不発色菌
IV. Rapid growers	迅速発育菌
(2) <i>M. avium</i>	
(3) <i>M. leprae</i>	
(4) <i>M. ulcerans</i>	
(5) <i>M. balnei</i>	
C. 純雑菌性抗酸菌	

表 3 略痰その他より得た抗酸菌の同定法
(ソールト レーク シティー Dr. E. Runyon)



注: 1) 光発色菌は結核菌より長く, かつ幅広いので区別できることがある。
2) 迅速発育菌の中で病原菌として知られているのは, *M. fortuitum* である。
3) 迅速発育菌は分離培養のときには, 十分発育するまで 1 週以上要することもある。
4) 暗発色菌は頸部リンパ腺炎の原因菌となることもあるが, 普通は非病原性である。
5) 弱く着色した菌をも含む。
6) 電灯に 60 分間照射する。つぎに 18~24 時間 37°C で暗所に置く。菌は活発に発育しているものを用いること。
7) 光発色菌は菌の形, コロニー, 薬剤耐性, 温室における発育の遅いことなどからも他の非定型菌と区別される。
8) 9) ナイアシンテストを行なうには, 十分に発育した培養を使うことが必要である。
10) 牛型菌はナイアシン陰性であるので人型菌と区別される。

表 4の1 抗酸菌の鑑別に役立つ種々のテスト (I)

- (1) 代謝産物
ナイアシンテスト (人型菌のみ陽性)
(今野)
- (2) 酵素
- a) アミダーゼ
1. ニコチンアミダーゼテスト (牛型菌陰性)
(今野, 長山, 岡, Bönicke)
2. ウレアーゼテスト (鳥型菌 Nonphoto 陰性)
(戸田, 武谷, 広木)
3. フォルムアミダーゼテスト (非病原菌陽性)
(長山, 今野, 岡)
4. その他のアミダーゼ
- b) カタラーゼ (人, 牛 -~+, その他++)
ペルオキシダーゼ
(人, 牛 -~+, その他-~+)
(Tirunarayanan)
- c) 酸化還元酵素 (毒力菌陰性)
フェノールインドフェノール (Wilson ら)
- d) アリルサルファターゼ (毒力菌陰性)
(Whitehead ら)

しい方法の出現が望まれてきた。昨年の American College of Chest Physicians の分類は表 2 のごとくである。

Runyon による実際の抗酸菌の分類法によると (表 3), 人間の略痰その他から得た抗酸菌は培養 1 週以内に発育するものを Rapid grower とし, 次に暗い所でも発色するものを Scotochromogen とし, 暗い所では発色しないが光に当てると発色するものを Photochromogen とし, 光に当てても発色しないものを Nonphotochromogen としさらにナイアシンテスト, コード形成, カタラーゼなどによつて結核菌と鑑別している。この Runyon の分類によると人間から得た抗酸菌はすべて結核菌および Unclassified mycobacteria の 4 群に分類されうるわけで, この中には雑菌性あるいは非病原性抗酸菌が大部分入ってくるわけで不合理であるが, 実際には米国および諸外国でもこの分類に従っているものが多いようである。

現在まで報告されている動物試験以外の方法で抗酸菌の鑑別に役立つ方法

はいろいろあるが表 4 の 1 および 2 のごとくナイアシンテスト, ニコチンアミダーゼテスト, ウレアーゼテスト, フォルムアミダーゼテスト, カタラーゼ, ペルオキシダーゼ, Phenolindophenol などの酸化還元酵素,

表 4の2 抗酸菌の鑑別に役立つ種々のテスト (II)

- (3) 栄養要求および発育阻止
- (a) Thioglycollate 培地 (毒力菌陰性)
(Koch)
- ソルビトール培地 (非病原菌陽性)
(Lebek)
- (b) Neotetrazolium の発育抑制
(Gastambide-Odier)
- (c) 芳香族化合物に対する呼吸 (サルチル酸により人, 牛型菌は O₂ 消費増加)
(大島, Bönicke)
- (4) 菌体成分
- (a) Cord 形成試験 (毒力菌陽性)
(Middlebrook Dubos)
- (b) Neutral red 試験 (毒力菌陽性)
(Dubos-Middlebrook)
- (5) バクテリオファージ
(武谷, 室橋)

表 5 の 1 抗酸菌の鑑別に役立つその他の生化学的テスト (I)

		菌 株 数	カタラーゼ		ペルオキシダーゼ	
			—	+~卅	—	+~卅
人 型	H ₃₇ Rv			卅		+
	患者株 24		0	24 卅	0	24 卅
	INH耐性菌20		17	3 卅	20	0
牛 型		7	0	7 +~卅	4	3
	トリ 型	4	0	4 卅	0	2 (1 ±)
非定型抗酸菌	Photo.	7	0	7 卅	6	1
	Scoto.	15	0	15 卅	5	10
	Non-Photo.	8	0	8 卅	3	5
	Rapid	5	0	5 卅	4	1
非病原抗酸菌		7	1	+	4	3 ±

表 5 の 2 抗酸菌の鑑別に役立つその他の生化学的テスト (II)

		菌 株 数	Neutral red		Phenol indophenol		Arylsulfatase	
			—	+	—	+	—	+
人 型	H ₃₇ Rv			+	—		—	
	患者株 24		0	24	24	0		
	INH耐性20		0	20	20	0		
牛 型		7	2	5	7	0	0	1
	トリ 型	4	0	3 (1 ±)	2	1 (1 ±)	1	2 ±
非定型抗酸菌	Photo.	7	5	2	2	5	0	1
	Scoto.	15	15	0	3	12	0	1
	Non-Photo.	8	6	2	1	5	0	1
	Rapid	5	5	0	0	5	0	5
非病原抗酸菌		7	7	0	0	7	0	5

アリルサルファターゼ, Thioglycollate 培地およびソルビトール培地における発育, Neotetrazolium の発育抑制作用, 芳香族化合物に対する抗酸菌の呼吸の変化, コード形成試験, Neutral red 試験およびバクテリオフェージ等がある。

以上のうち, われわれが主に実験したのはナイアシンテスト, ニコチンアミダーゼテスト, ウレアーゼテスト, フォルムアミダーゼテストであるがその他のテスト

表 6 抗酸菌の生化学的分類

I. ナイアシンテスト	人型結核菌の鑑別
II. ニコチンアミダーゼテスト	牛型結核菌の鑑別 M. fortuitum
III. ウレアーゼテスト	トリ型結核菌 Nonphoto- chromogen
IV. フォルムアミダーゼテスト	雑菌性抗酸菌と病原菌 (非定型抗酸菌を含む) の鑑別

ではいかなる結果を示したかをいうと, 表5の1および2のごとくカタラーゼペルオキシダーゼでは人, 牛, 鳥型菌は非定型抗酸菌, 非病原抗酸菌に比べて活性が弱いようである。Neutral red test でも非定型抗酸菌の中には陽性を示すものもある。Phenolindophenol test も非定型抗酸菌は陽性, 陰性いろいろである。アリルサルファターゼ試験は試薬の市販品はないので, 一般の検査室ではできない。以上のような簡単な生化学的試験法は抗酸菌の型によって Specific な反応ではなく主に毒力結核菌と雑菌性抗酸菌の分類に用いられるので非定型抗酸菌は反応がいろいろで一定していない。

ナイアシンテストおよびフォルムアミダーゼテストはわれわれによつて発見され, ニコチンアミダーゼテストはわれわれおよびドイツの Bönicke によつてそれぞれ独立して発見された。ウレアーゼテストは九州大学戸田教授らによつて発展した。これらのアミダーゼ反応はナイアシンテストを行なったのちその菌を利用して同時に実施できる利点がある。(表 6)

(1) ナイアシンテスト

このテストはわれわれが発見したテストではもつとも広く知られかつ実際に使用されている。このテストは抗酸菌のうち人型結核菌に特異的に陽性に出て他の抗酸菌には陰性に出るので抗酸菌の分類に役立つ。ナイアシンすなわちニコチン酸は生物の発育に欠くことのできないビタミンの一つであり, 普通の生物ではナイアシンは酸化還元重要な働きをもっている Coenzyme I, II に合成されていく。しかし抗酸菌の発育には培地にナイアシンを加える必要はなく, 抗酸菌は発育にさいして自分でアスパラギン等の窒素源からナイアシンを合成する能力をもっているが, そのナイアシン産生能力が菌の種類によつて異なることを利用したのがナイアシンテストである。

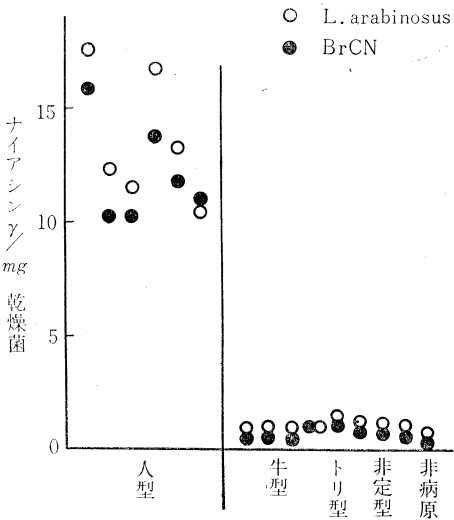
ナイアシンの定性定量法には 2 種類あり, 化学的方法としては普通 BrCN-アニリン法を使うのであるが, これはニコチン酸に特有な反応ではなく Pyridin 環に共通に黄色に反応する。しかしこの方法によると測定は短時間に簡単に行なえる。次は微生物学的方法で Lactoba-

cillus arabinosus を利用する方法であり、この方法はニコチン酸に特異性がありかつ 化学的方法の 1/100 の

表 7 液体培地上の抗酸菌のナイアシン
産生 (ソートン培地)
微生物法 (L. arabinosus) と
化学的方法 (BrCN)

菌 型	菌 株	L. arabinosus ナイアシン γ/mg	BrCN ナイアシン γ/mg
人型結核菌 30 日 培養	有 毒 株		
	H ₃₇ Rv	17.6	15.8
	Erdman	11.4	10.2
	Campbell	12.1	10.2
	弱 毒 株		
	H ₃₇ Ra	16.8	13.8
	R ₁ Rv	13.2	11.8
牛型結核菌 30 日 培養	J. G. INH 耐 性 菌	10.4	11.0
	有 毒 株		
	Vallée	1.1	0.7
	Ravenel	1.1	0.4
	4228-2	1.2	0.8
	4228-3	1.1	1.2
	弱 毒 株		
トリ型菌	B C G	0.9	0.4
	Sheard	1.1	0.7
非 定 型 抗 酸 菌	P-8	1.0	0.6
	M. B.	1.1	1.1
	A. W.	0.5	0.5
非 病 原 菌	M. 607	1.4	1.2

図 1 液体培地上の抗酸菌のナイアシン産生
(ソートン培地)



微量でも測定できる利点があるが操作が複雑である。液体培地に種々の抗酸菌を表面培養して培地のナイアシンの産生量を 化学的方法と微生物学的方法の 2 つの方法で測定すると (表 7, 図 1), 抗酸菌の中で人型結核菌のみナイアシンの産生量のはるかに多いことが分かる。このナイアシン産生量は人型菌であれば毒力株でも弱毒株でもあるいは INH 耐性菌でも同じで、人型結核菌に特有な現象であり、かつまた BrCN を用いた化学的な方法と Lactobacillus arabinosus を用いた微生物学的方法と測定値はほぼ一致する。

固型培地に生えた抗酸菌について生化学的方法と微生物学的方法で菌のナイアシンを測定してみると (表 8, 図 2) 人型結核菌のナイアシン産生は他の抗酸菌に比べて著しく多いことが観察される。かつここでも生化学的方法と微生物学的方法と測定値が合致する。微生物学的

表 8 固型培地上の抗酸菌のナイアシン
産生 (Löwenstein-Jensen 培地)
微生物法 (L. arabinosus) と
化学的方法 (BrCN)

菌 型	菌 株	L. arabinosus ナイアシン γ/10mg	BrCN ナイアシン γ/10mg
人型結核菌	H ₃₇ Rv	1.9	1.5
	H ₃₇ Ra	1.2	1.3
	R ₁ Rv	1.1	1.0
牛 型 菌	Ravenel	0.1	0.07
トリ型菌	Sheard	0.1	0.08
非 定 型 抗 酸 菌	P-8	0.1	0.07
	M. B.	0.1	0.05
	A. W.	0.1	0.05

図 2 固型培地上の抗酸菌のナイアシン産生
(Löwenstein-Jensen 培地)

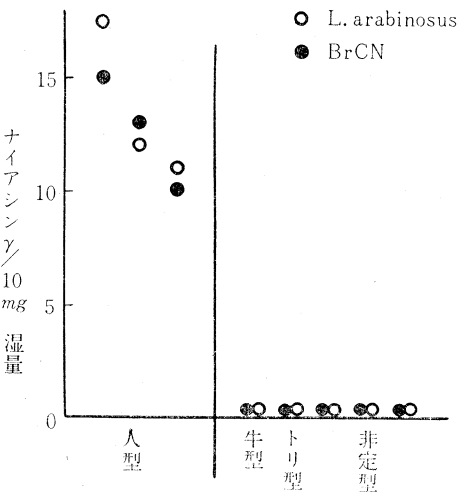
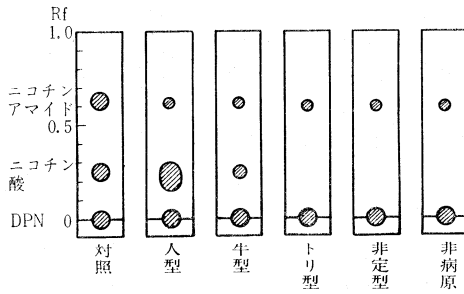


図 3 種々抗酸菌培養濾液のバイオオートグラフィー
(*L. arabinosus*)



方法で抗酸菌培養濾液の Bioautography を行なうと (図 3), すべての抗酸菌は DPN をもつが人型菌は free のニコチン酸が多く, 鳥型菌, 非定型菌, 非病原菌はニコチンアミドが多く, 牛型菌はその中間に位することが分かる。

ナイアシンは BrCN およびアミンと作用して種々の色に発色する。この反応を König 反応というが種々のアミンと BrCN を用いてその発色の色調と鋭敏性を調べてみると (表 9), 黄色に発色する群と桃色に発色する群とがある。鋭敏性は大体 0.5 ないし 1 μ まで反応するが色のあせ方の点を考えると黄色に発色するものでは BrCN-アニリンが良く, 桃色に反応するものでは

表 9 種々のアミンによるナイアシンの発色 (BrCN+アミン)

	ア ニ リ ン	ベンジジン	パラ ア ミ ノ アセトフェノン	ア ン ト ラ ニ ー ル 酸	パラ ア ミ ノ 安 息 香 酸	オルトトリジン
発 色	黄色透明	桃色沈澱	黄色透明	桃色沈澱	黄色透明	サンゴ色沈澱
2.0 mcg	+	+	+	+	+	+
1.0 "	+	+	+	+	+	+
0.5 "	—	+	±	—	—	—
0.1 "	—	—	—	—	—	—
褪色の早さ	褪色おそい	褪色せず	褪色早い	発色悪し	褪色おそい	褪色せず

BrCN-ベンジジンが良いと考えられる。ナイアシンテストはわれわれの Original の方法では BrCN-アニリンを使用した, ときに固型培地に入っているマラカイト

グリーンの色がうす緑色に出て判定に困難を感じるものがあつたが, 両者を併用すると色のコントラストが良いので判定が容易である。

次は菌量とナイアシンテストとの関係であるが (表 10), ナイアシンテストを行なううえにもつとも重要なことは十分な菌量を確保することであつて菌量が少なければ, したがって含有されるナイアシンの量も少なく, いわゆる False negative test となり結核菌でも陰性に出る。表によると人型菌は 50 コ以上のコロニーがない

表 10 菌量とナイアシンテスト (培養 30日)

株	コロニー数	ナイアシンテスト	
		アニリン- BrCN	ベンジジン- BrCN
人 型 菌 H ₃₇ Rv	卅	卅	卅
	卅	卅	卅
	+	卅	卅
	50コ	+	+
	20コ	+	+
	10コ	—	—
結 核 患 者 株	卅	卅	卅
	卅	卅	卅
	+	+	+
	50コ	+	+
	20コ	—	—
	10コ	—	—
非 定 型 抗 酸 菌	卅	—	—
	卅	—	—
	+	—	—
	50コ	—	—
	20コ	—	—
	10コ	—	—

表 11 培養期間とナイアシンテスト
BrCN-アニリン法
BrCN-ベンジジン法

株		ナイアシンテスト					
		培 養 期 間					
		7 日	14 日	20 日	30 日	60 日	1 年
H ₃₇ Rv		—	+	卅	卅	卅	卅
結 患 者 核 株	I	—	±	卅	卅	卅	卅
	II	—	±	+	卅	卅	卅
	III	—	±	卅	卅	卅	卅
非 定 型 抗 酸 菌	P-1	—	—	—	—	—	—
	P-6	—	—	—	—	—	—
	P-7	—	—	—	—	—	—
	P-8	—	—	—	—	—	—
	P-16	—	—	—	—	—	—

と陽性に出ない。その反面人型菌以外の菌は相当多く固型培地に生えても陽性に出ない。結核菌にナイアシンテストを施行して陰性に出るのは大抵不十分な菌量で実施しているので十分な菌量でテストを行なうことが大切である。次は培養期間とナイアシンテストであるが(表 11)、結核菌は培養後 14 日ないし 20 日ころから陽性となるが 30 日以上経過するとすべて陽性となる。1 年たつても同じ陽性を保つ。非定型抗酸菌は培養後 1 年たつても陰性で、このことはナイアシンテストの大きな利点であると考えられる。すなわち培養後 1 年たつて菌が乾燥して死滅してしまったものでも産生されたニコチン酸はそのまま残り反応する。酵素作用などで菌の鑑別を行なうときは生活力の旺盛な時期の菌を使用しないと判定を誤ることがあるが、ナイアシンテストはその点でいくら古い菌でもまた蒸気滅菌した結核菌でも試験できるので危険防止のため滅菌してからテストを行なう人もいる。現在われわれが実施しているナイアシンテスト(表 12)はアニリン-BrCN とベンジジン-BrCN 法とを併用しているのであるが、方法は固型培地で 50 コ以上のコロニーの生えているものに熱水を入れ、菌の産生したナイアシンを抽出する。それにアニリン法とベンジジン法を行なう。その菌をまたアミダーゼテストに利用したいときは熱水でなく冷水を使いその後の菌はかきとつて

表 12 ナイアシンテスト

(コロニーは 50 コ以上あるいは培地の 1/3 以上の面積が必要)	
(菌量の少ないときは増菌する)	
熱水約 1.5 ml を培地に注ぎ振盪 5 分間水平に静置	
0.2 ml を 4 本の試験管に分注	
(1) アニリンブROOMシアン法	
4 % アニリンエタノール液	0.1 ml を加える
10 % ブROOMシアン水	0.1 ml を加える
(コントロールはアニリンエタノール液のみを加える)	
(2) ベンジジンブROOMシアン法	
3 % ベンジジンエタノール液	0.1 ml を加える
10 % ブROOMシアン水	0.1 ml を加える
(コントロールにはベンジジンエタノール液のみを加える)	
判 定	
陽 性	陰 性
アニリンブROOMシア ン法	アニリンブROOMシア ン法
黄色に変化	変化なし
ベンジンブROOMシ アン法	ベンジンブROOMシ アン法
ピンク色の沈澱	白色沈澱
(人型結核菌)	(牛型、鳥型、非定型、 非病原抗酸菌)

用いられる。
アニリン-BrCN 法では人型菌は黄色に発色し、ベンジジン-BrCN 法ではピンク色の沈澱となる。これに反しコントロールおよび人型菌以外の牛型菌、鳥型菌、非定型抗酸菌および非病原抗酸菌はアニリン-BrCN 法では変化なく、ベンジジン-BrCN 法では白色沈澱となり人型結核菌はこのナイアシンの呈色反応により容易に他の抗酸菌から鑑別される。このナイアシンテストを人由来の結核菌 567 株に実施したところすべて陽性の反応を呈した。また牛型菌 24 株のうち 1 株のみ陽性で、他の 23 株は陰性で鳥型菌、非定型抗酸菌および非病原抗酸菌はすべて陰性であつた。(表 13)

表 13 ナイアシンテスト (抗研 689 株)

		人 型	牛 型	トリ 型	非抗 定酸 型菌	非抗 病原 菌
ナイアシン テスト	+	567	1	0	0	0
	-	0	23	12	43	43

以上の結果によるとナイアシンテストは Neutral red test 等と異なり菌の毒力とは関係なく、また結核化学療法剤の耐性獲得にも関係なく人型結核菌のナイアシン代謝はこの型に基本的な酵素作用であると思われる。

このナイアシンテストは世界各国で追試されているが、集めると人型菌は 2,171 株中 99 % の陽性率で牛型菌は 153 株中 94 % 陰性率、鳥型菌は 100 % 陰性率、非定型抗酸菌は 100 %、非病原抗酸菌は 99 % の陰性率で臨床に用いられるテストとしては良い成績であると考えられる(表 14)。ナイアシンテストにより牛型結核菌を発見しようとする試みはわれわれおよびメキシコでなされたが、われわれの所では結核菌はすべてナイアシンテスト陽性で牛型菌らしいものはなかったが、メキシコでは 1,091 株中ナイアシンテスト陰性の株が 5 株あり、これは動物試験その他により牛型菌と診断された(表 15)。その他の応用としては、非定型抗酸菌およびその他の抗酸菌を結核菌と誤診することを防ぐのに役立

表 14 ナイアシンテストの追試
(日本、米国、英国、ドイツ、デンマーク、)
(オーストリア、イタリア、ハンガリーなど)

型	株 数	陽 性 数	陽性率 %
人 型 菌	2,171	2,146	99.0
型	株 数	陰 性 数	陰性率 %
牛 型 菌	153	144	94.0
トリ型菌	31	31	100.0
非 定 型	132	132	100.0
非 病 原	107	106	99.0

表 15 牛型結核菌発見の試み

	定 型 集 落 株 数	ナイアシン テ ス ト 陽性株数	ナイアシン 陰性株数
抗酸菌病研究所 (昭和 34 年)	567	567	0
メキシコ(1961) (L. F. Bojalil)	1,091	1,086	5 (牛型菌)

つ。

また逆に結核菌を非定型抗酸菌と誤診することを防ぐのに役立つ。最近名古屋大学日比野内科で調査した非定型抗酸菌症と思われる患者よりの非定型菌 38 株を調べたところ、1 株がナイアシンテスト強陽性でこの株はモルモットに進行性の病変を起こし人型結核菌であることが確かめられた。(表 16)

表 16 ナイアシンテストの臨床的応用
(人型結核菌の同定)

I. 非定型抗酸菌その他の抗酸菌を結核菌と誤診することを防ぐ。

(米国) Technician が集落性状より結核菌と診断した 663 株中 7 株ナイアシンテスト陰性の非定型抗酸菌があつた。

II. 結核菌を非定型抗酸菌と誤診することを防ぐ。

(日本) 日比野内科調査の非定型抗酸菌排出患者よりの 38 株中 1 株ナイアシン強陽性、モルモットに進行性の結核症を示し人型結核菌であることが判明した。

また胃液培養より得た抗酸菌は非定型抗酸菌の可能性が多いので、その抗酸菌の診断にはナイアシンテストが有用である。このナイアシンテストは 1961 年米国の National Tuberculosis Association 発行の Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis に診断の基準としてナイアシンテストを実施することが記載されている。

(2) ニコチンアミダーゼテスト

このテストは抗酸菌のうち、牛型結核菌と *M. fortuitum* の生化学的分類法である。これはニコチンアミドを加水分解してニコチン酸とアンモニアにする酵素である。定量的に測定するには抗酸菌をよく水で洗い、海砂で磨砕して遠心して Cell-free の Extract を作りそれにニコチンアミドを加えて生成されるアンモニアを Nessler 法または Russel の Phenol-hypochlorite 法で定量した。種々の抗酸菌のニコチンアミダーゼ活性を測定すると生成されたアンモニアの量は牛型菌は他の抗酸菌に比べ 1/30 以下ないし 1/60 以下であり牛型菌と他の抗酸菌とは明らかな差がある。(表 17)

このニコチンアミダーゼ活性も牛型菌の毒力または INH 耐性とは関係なく牛型菌に関しては Type spe-

表 17 種々抗酸菌抽出液のニコチンアミダーゼ
活性 (pH 7.0 37°C 3時間)

型	株	基 質 Nicotinamide (μ mole)	アンモニア 生成量 (μ mole)
人 型 結核菌	H ₃₇ Rv	10	3.3
	H ₃₇ Rv INH-R	10	3.2
	H ₃₇ Ra	10	3.7
	R ₁ Rv	10	3.6
	Aoyama B	10	3.8
	H ₂	10	4.2
	JH16Ra	10	4.4
牛 型 結核菌	Vallée	10	0.2
	Ravenel	10	0.1
	Ravenel INH-R	10	0.1
	B-4228-3	10	0.2
	B-4228-4	10	0.1
	BCG (Japan)	10	0.1
	BCG (Copenhagen)	10	0.1
鳥 型 結核菌	4110	10	3.8
	4121	10	3.8
非定型 抗酸菌	P-1	10	5.3
	P-8	10	3.3
	P-16	10	3.8
	P-22	10	3.2
非病原 抗酸菌	M. 607	10	6.8
	M. smegmatis	10	7.4
	M. ranae	10	6.2
	Guinea pig I	10	6.7
	Guinea pig II	10	6.5
	M. phlei	10	6.8

cific の酵素作用と言えよう。非病原菌はこの活性がとくに強いようである。定量法では数多くの抗酸菌に対してこのテストを実施できないので固型培地または液体培地に生えた菌を水で Nessler 陰性になるまで洗滌しその菌の浮游液を用いてそれにニコチンアミドを加えてアンモニアの生成を定性するテストを実施した(表 18)。Nessler 法で行なうと牛型結核菌は対照と同色であり他の抗酸菌は活性の強さにより黄色ないし橙色になる。初めから菌に着色している Scotochromogen の場合は Russel の Phenol-hypochlorite 法で行なうと陽性の場合にはアンモニアで青色に呈色する。この方法で 141 株の抗酸菌についてニコチンアミダーゼテストを行なうと人型菌はすべて陽性、牛型菌はすべて陰性、トリ型菌は陽性で、非定型抗酸菌の Photochromogen はすべて陽性であるが Scotochromogen の一部とすべての Nonphotochromogen は陰性を示した。興味のあるの

表 18 ニコチンアミダーゼテスト

抗酸菌（液体培地または固型培地）	
菌を濾過または遠心 3 回以上	
蒸留水で Nessler 陰性になるまで洗滌	
20~30 mg/ml の菌浮游液をつくる	
1 mg のニコチンアミドを含む pH 7.0 の磷酸バッファー 1 ml を加える	
（対照には磷酸バッファーのみ）	
37°C 6 時間ないし 12 時間	
Nessler 試薬 0.2 ml を加える	
（Scotochromogen には Russel の hypochlorite 法）	
判定	陰性
	陽性
	対照と同色
	黄ないし橙色
	（牛型結核菌）
	（人型、トリ型、非定型抗
	酸菌、非病原抗酸菌）

が Rapid growers の *M. fortuitum* でこれは *M. phlei*, *M. smegmatis* などの非病原菌と同じ速度で約 3 日以内に発育しその鑑別が困難な抗酸菌であるが、10 株ともニコチンアミダーゼ陰性で非病原菌と異なる作用を示している。非病原菌 50 株はすべて陽性であった。（表 19）

ニコチンアミダーゼテストの臨床的応用としては臨床材料からの牛型結核菌の発見があげられるがこれはナイアシンテストと併用して行なうことが必要である。また BCG により惹き起こされた死亡例や *Lupus vulgaris* があるがその細菌学的診断に有効である。たとえば BCG ワクチン接種後その場所に *Lupus vulgaris* を惹き起こした例がある。この例（小松株）は昭和 26 年 9 月 BCG 接種後 1 カ月で接種個所に潰瘍を形成し、*Lupus knötchen* が存在した。その潰瘍は INH, PAS 軟膏で一時治癒したが最近またやや大きくなつ

表 19 ニコチンアミダーゼテスト（151 株）

		人 型	牛 型	トリ型	非 定 型 抗 酸 菌				非 病 原
					Photo.	Scoto.	Non-photo.	Rapid (M. fort.)	
ニコチン アミダーゼ テスト	+	20	0	12	10	7	15	0	50
	—	0	20	0	0	2	5	10	0

表 20 小松株のナイアシンおよびニコチンアミダーゼテスト

	ナイアシン		ニコチンアミダーゼ	
	定	性	定	性 定量 NH ₃ mcg
H ₃₇ Ra	+		+	18.0
BCG	-		-	0.8
小 松 株	-		-	0.6
P-1	-		+	24.2

Nicotinamidase 定量はNicotinamide 100 mcg 37°C, 3 時間

表 21 抗酸菌抽出液のウレアーゼ活性

基質 尿素 10 μ mole, pH 7.0, 37°C, 4 時間

菌 型	菌 株	生成アンモニア量 μ mole
人型結核菌	H ₃₇ Ra	8.8
牛型結核菌	BCG	9.7
トリ型結核菌	11755	0
非定型抗酸菌	P-8	8.5
非病原抗酸菌	M. phlei	9.6
	M. 607	9.8
	M. smegmatis	9.2

た傾向がある。ツベルクリン反応は陽性で胸部 X 線像は正常である。*Lupus* から抗酸菌が培養されたが、その菌はモルモットに毒力試験をすると接種量が多くてもツベルクリン反応は BCG と同じく陽転するが臓器には病変を作らない。BCG はいままでの方法では人型菌の H₃₇Ra と区別することはできなかつたが、この菌はナイアシンテストにより人型菌とは異なる

表 22 ウレアーゼテスト（戸田・武谷の変法）

抗酸菌（液体培地または固型培地）	
菌を濾過または遠心 3 回以上	
蒸留水で Nessler 陰性になるまで洗滌	
20~30 mg/ml の菌浮游液をつくる	
0.5 mg の尿素を含む pH 7.0 の磷酸バッファー 1 ml を加える	
（対照には磷酸バッファーのみ）	
37°C, 6 時間~12 時間	
Nessler 試薬 0.2 ml を加える	
（Scotochromogen には Russel の hypochlorite 法）	
判定	陰性
	陽性
	対照と同色
	（トリ型結核菌）
	（Nonphotochromogen）
	（人型、牛型、非定型菌）
	（の大部分、非病原菌）

ことが分り、またニコチンアミダーゼテストにより他の抗酸菌とも区別される。すなわちこの *Lupus vulgaris* から得られた抗酸菌は BCG そのものかあるいはそれにきわめて類似の抗酸菌ということができよう。(表 20)

(3) ウレアーゼテスト

ウレアーゼテストは抗酸菌のうち、鳥型結核菌と非定型抗酸菌の Nonphotochromogen の分類方法である。ウレアーゼについては多くの研究があり、すでに早く九州大学の戸田、広木らが鳥型結核菌はウレアーゼ陰性であることを発表している。その Original の方法は磷酸緩衝液に抗酸菌と尿素を入れるとアンモニア発生により

数日の経過中に pH がアルカリ性になるのを Phenol red による色の変化で判定するのであるが、われわれはニコチンアミダーゼと同じくまず抗酸菌の無細胞抽出液を作つてウレアーゼ活性を測定すると、その結果は表 21 のごとく抗酸菌のうち鳥型菌が活性が低い。さらにニコチンアミダーゼテストと同じく菌の浮游液を用いて尿素の分解を調べると(表 22)、全部で 168 株のうち、人型菌、牛型菌はすべて陽性、鳥型菌はすべて陰性、非定型抗酸菌のうち Nonphotochromogen はすべて陰性であつたが、Scotochromogen の中には陰性を呈するものもあつた。雑菌性抗酸菌はすべて陽性でウレアーゼテストは抗酸菌の分類に役立つものと思われる。(表 23)

表 23 ウレアーゼテスト (168 株)

		人 型	牛 型	トリ型	非 定 型 抗 酸 菌				非 病 原
					Photo.	Scoto.	Non-photo.	Rapid gr.	
ウレアーゼ テ ス ト	+	50	10	0	10	10	0	10	50
	-	0	0	10	0	2	16	0	0

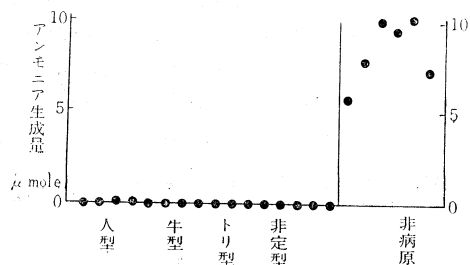
(4) フォルムアミダーゼテスト

このテストは Bergey の分類にある雑菌性抗酸菌と寄生性抗酸菌つまり病原性抗酸菌との鑑別に有用であると考えられる方法である。この病原性抗酸菌には人間に病原性のあると思われる非定型抗酸菌も含まれる。現在まで雑菌性抗酸菌と病原性抗酸菌を鑑別する生化学的な方法は発見されていない。このテストはニコチンアミダーゼ定量法と同じく種々の抗酸菌を海砂で磨砕し遠心して Cell-free の Extract を作り、それにフォルムアミドを加えて生成されたアンモニアを定量してみると病原菌である人型、牛型、鳥型結核菌および非定型抗酸菌は全然フォルムアミドを分解しない。非病原抗酸菌である *M. phlei* とか *M. smegmatis* はフォルムアミドを分解して相当量のアンモニアを生成する。(表 24, 図 4)

表 24 抗酸菌抽出液のフォルムアミダーゼ活性
基質フォルムアミド
10 μ mole pH 7.0, 37°C, 4 時間

菌 型	菌 株	アンモニア生成量 (μ mole)
人 型 結 核 菌	H ₃₇ Rv	0
	H ₃₇ Rv-INH-R	0
	H ₃₇ Ra	0.2
	青山 B	0
牛 型 結 核 菌	D ₄	0
	三 輪	0
	BCG	0
	BCG-INH-R	0
トリ型結核菌	11755	0
	4110	0
非定型抗酸菌	P-1	0
	P-8	0
	P-6	0
	100616	0
	甲 府	0
非病原抗酸菌	<i>M. phlei</i>	5.7
	<i>M. smegmatis</i>	7.8
	M. 607	10.0
	浅 海	9.5
	モル 1	10.1
	土 3	7.3

図 4 抗酸菌抽出液のフォルムアミダーゼ活性
基質フォルムアミド 10 μ mole



実際に検査室でフォルムアミダーゼテストを施行するさいには Cell-free の Extract を作ることは困難なので菌の浮游液を用いた。水で洗滌した抗酸菌に 2.5 micro mole のフォルムアマイドを加えて 6 時間 37°C に Incubate しフォルムアマイドの分解をみた(表 25)。分解されて生成されたアンモニアは Nessler 法または Russel の Phenol-hypochlorite 法で測つた。人型菌はすべて陰性、牛型菌、鳥型菌、非定型抗酸菌症の患者から得た非定型抗酸菌の中の Photochromogen, Scotochromogen, Nonphotochromogen はすべて陰性であった。Rapid grower の *M. fortuitum* はすべて陽性、非病原抗酸菌はすべて陽性であった(表 26)。Bergey の分類によると *M. fortuitum* は雑菌性抗酸菌の中に入るので培地におそく生える病原性抗酸菌と早く生える雑菌性抗酸菌が鑑別されることになる。

表 25 フォルムアミダーゼテスト

抗酸菌 (液体培地または固型培地)
↓ 菌を濾過または遠心 3 回以上
↓ 蒸留水で Nessler 陰性になるまで洗滌
↓ 20~30 mg/ml の菌浮游液をつくる
↓ 2.5 μ mole のフォルムアマイドを含む pH 7.0 の磷酸バッファー 1 ml を加える (対照には磷酸バッファーのみ)
↓ 37°C, 6 時間ないし 12 時間
↓ Nessler 試薬 0.2 ml を加える (Scotochromogen には Russel の hypochlorite 法)
判定
陰性 陽性
対照と同色 黄ないし橙色
(人, 牛, トリ, 非定型抗酸菌) (非病原抗酸菌)

表 26 フォルムアミダーゼテスト (165 株)

		人 型	牛 型	トリ型	非 定 型			雑菌性抗酸菌	
					Photo.	Scoto.	Non-photo.	Rapid (M. fort.)	非病原菌
フォルム アミダーゼ	+	0	0	0	0	0	0	10	50
	-	50	10	10	10	10	15	0	0

表 27 抗酸菌の生化学的分類

抗酸菌の型 テ ス ト	人 型 菌	牛 型 菌	トリ型菌	非 定 型 抗 酸 菌			雑 菌 性	
				Photo.	Scoto.	Non-photo.	抗 酸 菌 Rapid (<i>M. fort.</i>)	非 病 原
ナ イ ア シ ン	+	-	-	-	-	-	-	-
ニコチンアミダーゼ	+	-	+	+	+(-)	+(-)	-	+
ウ レ ア ー ゼ	+	+	-	+	+(-)	-	+	+
フォルムアミダーゼ	-	-	-	-	-	-	+	+

以上総括すると、われわれは抗酸菌の生化学的分類法としてナイアシンテスト、ニコチンアミダーゼテスト、ウレアーゼテスト、フォルムアミダーゼテストについて主に述べたが、ナイアシンテストは人型菌のみ陽性に出て他の抗酸菌はすべて陰性に出るテストなので人型結核菌の鑑別に役立つ。ニコチンアミダーゼテストは牛型菌と *M. fortuitum* が陰性で他の抗酸菌は大部分陽性に出るので抗酸菌のうち、牛型結核菌と *M. fortuitum* の鑑別に役立つ。ウレアーゼテストにより抗酸菌のうち

鳥型菌と Nonphotochromogen が陰性を示すのでそれらが鑑別される。

またフォルムアミダーゼテストによると病原性抗酸菌と雑菌性抗酸菌が鑑別される可能性があると考えられる(表 27)。もちろん以上の生化学的方法是抗酸菌の基本的な分類法である菌の発育速度、コロニーの性状、糖分解能、動物に対する病原性などと併行して実施するところに意義がありさらにこれらの方法を Control する新しい方法の発見が大事であるとする。

特 別 講 演

3. 化学療法併用下における肺結核刺激療法の再検討

京都大学結核研究所外科療法部 寺 松 孝

ま え お き

長期化学療法の発達により、結核性肺病巣においても開放性治癒や癒痕性治癒をきたしうようになったが、今日なお、化学療法のみでは癒痕性治癒をきたしがたいものが少なくない。

そこで、われわれは結核性病巣の吸収癒痕化を著明に促進せしめる新しい方法を見出だそうとして、昭和 32 年以降、化学療法の併用下で肺結核刺激療法の再検討を行なった。その結果、われわれは結核性病巣の吸収癒痕化に必要な刺激としては、慢性特異性増殖性炎症を一般の急性滲出性炎症に近づけるような働きを持つものが適当であると考えるにいたった。

このような考え方から、われわれは、催炎性の作用をもつものはもちろんのこと、主として消炎剤として使われているコルチコイドのようなものであつても、慢性炎症を急性滲出性炎症に近付ける働きがあると考えられるものはすべて刺激とみなして取扱つた。それであるから、ここにいう肺結核刺激療法は、在来のそれよりも広義のものであり、むしろ変調療法と呼ぶほうが適当かとも思われる。

以下、われわれの考え方のよつてきた所以を基礎的ならびに臨床的に明らかにしたいと思う。

I 結核性肺病巣が吸収癒痕化しがたい理由

まず、最初に結核性肺病巣がなぜ吸収癒痕化しがたいかについてのわれわれの考え方を述べる。

それは、結核性病巣では、病巣が乾酪化しその軟化融解が妨げられて、被包化されることが多く、硬化性乾酪性病巣になりやすいからだと考えられる。このことは、慢性結核性病巣の多くは、被包乾酪巣であるという事実からしても容易に想像されうる。

乾酪性病巣中には、自家融解酵素はほとんど認められず、また乾酪性物質はトリプシン、ペプシンおよびカテプシン等の各種の蛋白分解酵素を新たに作用せしめても消化されにくい。これは乾酪性物質中の脂質が蛋白分解酵素の作用を妨げているからだと考えられる。しかし、このような乾酪性物質でも、蛋白分解酵素を大量に作用せしめると消化されるので、乾酪性病巣の軟化融解は、

蛋白分解酵素が病巣の外側から病巣の内側に向かって大量に入った場合にのみ起こりうるものと思われる。

一方、乾酪性物質は多くの場合被膜によつて周囲組織から距てられている。病巣被膜を構成する膠原線維層は、一般に緻密かつ堅牢であり、病巣の安定化に役立つ反面、その吸収癒痕化を妨げる結果となつている。たとえば、きれいな層状を呈する膠原線維で完全に被包化されている乾酪巣をエヴァンスブリューのような色素液中に 1 昼夜浸しておいても、色素は病巣内にはほとんど入らないが、被包化の不完全な病巣では、被包化の不完全な部位からのみ病巣内に入る。われわれの成績によると、分子量が 700 以上の色素はきれいな層状を呈する膠原線維で作られている被膜を通過しないので、それらの色素よりもはるかに分子量の大きい蛋白分解酵素が病巣外から病巣内に侵入するのは被包化の不完全な部位からのみと思われる。一方、被包化の不完全な部位にみられる不規則な走向の膠原線維は、ペプシンを 5 分間作用せしめたのみでもほぼ完全に消化されるが、被包化の完全な部位にみられる規則正しい走向の膠原線維は同濃度のペプシンを 15 分作用せしめても消化されず、30 分でもようやく消化される。したがつて、規則正しい走向の膠原線維は不規則な走向のそれよりもはるかに堅牢な線維であるといえるのである。

それであるから、規則正しい走向の膠原線維で完全に被包化された乾酪性病巣はきわめて安定であるが、被包化が不完全な病巣は不安定であり、被包化の不完全な部位から、病巣の軟化融解や空洞化が始まるものということができる。

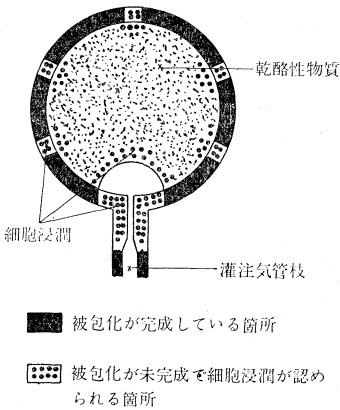
肺結核においては、長期化学療法が行なわれた後でも、X線写真上かなりの大きさの病巣陰影が残されていることが少なくない。それらは一応限局性硬化性病巣としての像を呈してはいても、切除してみると、それらのすべてが完全に被包化されているわけではない。

長期化学療法により、X線写真上硬化性乾酪性病巣像を呈したものを切除し、その被包化、安定化の程度を調べてみると、直径 1 cm 以下の病巣は完全に被包化されていることが多く、直径 1 cm 以上のものは、被包化が不完全でまだ不安定なままに止まっていることが多い。

図 1 は、径 1 cm 大以上の大きさの乾酪性病巣の被

包化状態を模式図で示したもので、図のように、被包化はおおむね完成されているが、灌注気管枝開口部その他の部位にわずかながら被包化の不十分な箇所が残されている。この模式図と前述の成績とをあわせ考えると、いわゆる硬化性病巣の軟化融解やその後の吸収排除は、主として被膜中の斑点模様で画かれたような限られた箇所を通じて行なわれることが多いといえる。それであるから、肺結核では病巣の軟化融解の進行やこれに伴う吸収排除が不十分で、大量の乾酪性物質が残された壁のきかない空洞や濃縮空洞ができあがることが多いのである。

図 1 硬化性乾酪性病巣の模式図



さらに、病巣が癒着するには、新しい肉芽組織が、病巣の外側から、古い特異性肉芽組織である被膜をこわして内部に入っていかなければならないが、硬化性乾酪性病巣では、被膜の大部分が規則正しい走向の堅牢な膠原線維からなっており、新しい肉芽組織の病巣内への進入は、被膜形成が不完全なわずかな部分からのみ起こる可能性が大きいのである。

このように、硬化性乾酪性病巣における軟化融解、吸収排除およびこれに伴う癒着等は強い制約を受けているのであつて、われわれが化学療法の併用下で肺結核刺

戟療法の再検討を企たしたのは、この制約を何らかの新しい方法により破ろうと考えたからにほかならないのである。

II 肺結核刺戟療法、刺戟方法、および刺戟療法との併用に好適な化学療法剤

前述の諸知見から、結核性病巣を癒着性に治癒せしめるためには、化学療法を長期にわたつて行なうとともに、かたわら病巣の乾酪化や被包化を可及的に抑制することが必要であり、すでに乾酪化し被包化されている病巣に対しては、被膜を破壊して内容の軟化融解および排除やこれに伴う吸収癒着を促進せしめることが必要だと考えられる。

結核性病巣の乾酪化は、炎症の当初にみられる多核白血球を主体とした急性滲出性炎症像が単核球を主体とした慢性炎症像に移行することから始まる。したがつて、初期の結核性炎症巣に、X線、超短波またはツベルクリン（以下「ツ」】と略記）等のような催炎性の刺戟を適当に加えると、滲出性炎症像が続く、病巣は容易に乾酪化しないが、個々の場合について適当な刺戟量を決定することが困難な点から、この種の刺戟療法の臨床的应用には、なお幾多の問題があるように思われる。

一方、コーチゾンその他のコルチコイドを用いる場合には、菌接種後1カ月を経過したものにおいても、なお病巣が多核白血球を主体とした急性滲出性炎症像を示していることが多く、乾酪化が招来されないことが多い。

また、結核性炎症の乾酪化には、表1から分かるように、結核菌体脂質が重要な役割を演じている。表のように、菌体蛋白や卵白アルブミンを抗原としたアレルギー性壊死の場合には、乾酪化は招来されないが、菌体脂質を効果注射のさいに加えると、単核球とくに単核の著明な浸潤が起こり、生じた壊死組織は乾酪化する。したがつて、抗結核剤により病巣内の結核菌数を減少せしめ、病巣内の結核菌に由来する脂質を減少せしめるならば、病巣の乾酪化やこれに伴う被包化は抑制される。し

表 1 乾酪巣の無菌的作成法
(あらかじめ卵白アルブミンあるいは結核菌体蛋白によつて感作した家兎や犬を使用)

効果注射	乾酪巣形成		効果注射	乾酪巣形成	
	5 週 後	3 カ 月 後		5 週 後	3 カ 月 後
卵 白 ア ル ブ ミ ン	(-)	(-)	菌 体 蛋 白	(-)	(-)
卵白アルブミン + 菌 体 脂 質	(+)	(+)	菌 体 蛋 白 + 菌 体 脂 質	(+)	(+)

表で分かるように、結核菌体蛋白により動物を感作後、効果注射として、卵白アルブミンおよび菌体脂質や菌体蛋白および菌体脂質を使用すると、炎症巣が乾酪化する。

たがって、結核菌に作用してその菌体脂質の形成を抑制するといわれているINHは、他の抗結核剤よりも病巣の吸収癰痕化の目的にはより適していると考えられる。

それであるから、新しい結核病巣に対してINHを使用するとともに、適当な期間コーチゾンその他を併用するならば、病巣の吸収癰痕化の促進に有意義な場合が多いと思われるが、新しい病巣に対しては、在来の化学療法のみをもつてしても、かなりの高率に病巣の吸収癰痕化がみられることは周知のとおりである。

問題は、すでに乾酪化や被包化がある程度以上進行しているいわゆる陳旧性の硬化性病巣の治療の場合であろう。陳旧性の硬化性乾酪性病巣を癰痕性に治癒せしめるには、被膜部の慢性増殖性炎症巣に刺戟を加えて、これを急性滲出性炎症に移行せしめ、そのさいに遊走してくる多核白血球の作用により被膜を破壊せしめることが必要だと考えられる。被膜の破壊が進むならば、病巣内容の軟化融解や吸収排除が円滑かつ大幅に進行し、これに伴って癰痕化も促進されるものと考えられる。このような目的に適した刺戟方法を見出す目的で、われわれは

家兎に山村の方法で病巣を作成し、これに病巣被膜が形成されるまでSMを投与することによって、硬化性乾酪性病巣を作らしめ、これを実験対象とした。

表2はこのようにして作成した家兎の被包乾酪巣に対して、X線、超短波、[ツ]、コーチゾンまたはグリチロン（以下[グ]と略記）等を、量を変え、それぞれ単独に、またはINHとの併用下で試みた成績を纏めたものである。なお、[グ]は甘草の有効成分でコルチコイド代謝系に強い影響を与えるといわれているものである。

表2のように、刺戟療法剤としては、少なくとも実験的には[ツ]や[グ]が好適という。しかしながら、表のように、破壊作用、すなわち、乾酪性病巣の被膜を破壊し、内容の軟化融解を促進せしめる作用は、[ツ]のほうが[グ]よりも大であり、修復因子、すなわち、新しい肉芽組織の増殖による吸収癰痕化を促進せしめる作用は[ツ]よりも[グ]のほうがはるかに著明であるから、刺戟療法剤としての両者の価値には一長一短があるといえる。

表2 各種刺戟の結核性乾酪性病巣に与える影響（動物実験成績：家兎）

刺 戟 法	巣 反 応	病 巣 壁	壊 死 巣 内	破壊因子	修復因子
X 線	充 血(±)	線 維 増 殖 著 明 細 胞 浸 潤 (一)	細 胞 浸 潤 (+)	(±)	(±)
超 短 波	充 血(+)	線 維 増 殖 著 明 細 胞 浸 潤	細 胞 浸 潤 (+)	(±)	(±)
コ ー チ ゾ ン	(一)	細 胞 浸 潤 部 分 的	細 胞 浸 潤	(±)	(一)
プ レ ド ニ ン	(一)	同 上	細 胞 浸 潤 軽 度	(±)	(一)
ツ ベ ル ク リ ン	中心性動脈炎 滲出性漿液性炎	多核球，リンパ球浸潤	細 胞 浸 潤 (+)	(++)	(一)
グ リ チ ル リ チ ン	出 血 性 炎	リンパ球，単球浸潤	細 胞 浸 潤 (+) 膠 原 線 維 著 明 分 画	(+)	(+)
X 線 + I N H	充 血(±)	線 維 増 殖 著 明	細 胞 浸 潤 (+)	(±)	(±)
コ ー チ ゾ ン I + N H	(一)	細 胞 浸 潤 (一)	細 胞 浸 潤 軽 度	(±)	(±)
プ レ ド ニ ン I + N H	(一)	同 上	同 上	(±)	(±)
ツ ベ ル ク リ ン I + N H	漿 液 性 炎 出 血 性 炎	多核球，リンパ球浸潤	細 胞 浸 潤 (+)	(++)	(±)
グ リ チ ル リ チ ン I + N H	出 血 性 炎	リンパ球，単球浸潤	細 胞 浸 潤 (+) 膠 原 線 維 侵 入	(+)	(++)
I N H	軽度出血性炎	部 分 的 細 胞 浸 潤	細 胞 浸 潤 (+) 分 画 著 明	(±)	(+)

Ⅲ 臨床成績

われわれはコーチゾン・INHの併用療法についても検討したが、これについてはすでに多くの報告があるので、ここでは省略し、INHと〔ツ〕または〔グ〕との併用療法の臨床成績について述べる。

〔ツ〕とINHを併用した症例は計58例で、旧〔ツ〕1,000倍液0.5ccを1日量とし、a群(40例)では

表3 a. b両群におけるX線の治療効果の比較
(ツベルクリン使用群)

病型	群の有無	a 群			b 群		
		効果(+)	効果(-)	効果の発現率	効果(+)	効果(-)	効果の発現率
非硬化性	浸潤乾酪型	2	0	100	0	0	0
	非硬化壁空洞	0	0	0	1	0	100
	計	2	0	100	1	0	100
硬化性	線維乾酪型	2	20	9.1	4	3	57
	結核腫	0	4	0	0	0	0
	硬化壁空洞	6	6	50	7	3	70
	計	8	30	21	11	6	64.6
総 計		10	30	25	12	6	66.6

表4 ツベルクリン・INH併用群における副作用

	症例数	副作用	
		(+)	(-)
〔ツ〕毎日群	40	34 (81%)	6 (19%)
〔ツ〕週3回群	18	14 (78%)	4 (22%)

	〔ツ〕毎日群		〔ツ〕週2回群	
	例数	%	例数	%
発熱	26	65.0	8	44.4
全身倦怠	24	60.0	7	38.8
頭痛	17	42.5	6	33.3
胸痛	1	2.5	0	0
不眠	1	2.5	1	5.5
心悸亢進	3	7.5	0	0
咳嗽	2	5.0	1	5.5
咯痰	3	7.5	2	11.0
血痰	2	5.0	0	0
胃腸障害	6	15.0	2	11.0
皮膚発疹	3	7.5	0	0

毎日筋注し、b群(18例)では週2日筋注した。なお全58例中55例はX線写真上硬化性病巣と考えられたもので、学研分類ではC₁またはC₂に属しており、また58例はすべて化学療法後の再治療例である。

両群ともに、表3のように、かなりの治療効果が認められるが、〔ツ〕注射の場合には表4のように、両群ともに注射後数日間にわたって頭痛や発熱等の副作用が約80%に認められ、実地臨床的に〔ツ〕とINHとの併用療法を長期にわたって継続することは困難である。

これに対し、〔グ〕とINHとの併用療法では、副作用は注射時の疼痛のほかにはほとんどなく、その効果も〔ツ〕とINHの併用療法の場合に比べて勝るとも劣らぬものがあるように思われる。

〔グ〕とINHとの併用例は、すでに200例をこえているが、それらのうち、肺切除を行なわないで6カ月以上〔グ〕・INHを投与した106例の成績と、本療法の開始後種々の時期に肺切除を行ない、切除標本について検討した90例の成績とについて述べる。

〔グ〕・INH療法開始前のX線所見、既往の化学療法の有無および〔グ〕の投与法は表5のとおりである。

表5 〔グ〕・INH併用療法における臨床的検討方法

- 1) 〔グ〕・INH投与法
〔グ〕40mg 毎日筋注(2~3カ月を1投与期間とし、約1カ月の休止期を繰り返す)

INH 約0.5g 毎日内服

- 2) 効果判定
106例についてはX線所見および全身所見を1カ月ごとに検討し経過を追求。
90例については肺切除を行ない、切除標本について病理組織学的に検討。

表6は肺切除を行なわないで経過を観察した106例のX線治療効果を示したもので、表のようにきわめてすぐれた成績が得られている。とくに、再治療例で硬化性病巣が残されていたもの、すなわち、在来の化学療法ではまず無効と思われた症例においても、X線所見の改善率は85例中44例、約52%に達している。

表7は初回治療例の場合について、INH単独療法と〔グ〕・INH療法とを比較したもので、非硬化性病巣例でも、〔グ〕・INH併用群のほうが効果が勝っているが、硬化性病巣群では、X線所見の改善率はINH単独群ではわずか11%であるのに対し、〔グ〕・INH併用群では78%の高率に達している。

表 6 [グ]・INH 併用例の成績 (経過観察例)

投与開始前 の所見		非硬化性病巣			硬化性病巣			計
		滲出型 および 浸潤乾酪型	非硬化 空洞型	小計	線維乾酪型	硬化空洞型	小計	
改 善	著明改善	4 (60)	7 (63)	13 (62)	2 (4)	8 (25)	10 (12)	23 (22)
	中等度および 軽度改善	6 (40)	2 (18)	6 (29)	24 (45)	10 (31)	34 (40)	40 (38)
	小計	10 (100)	9 (82)	19 (91)	26 (49)	18 (56)	44 (52)	63 (60)
	不変	0	2	2	27	14	41	43
悪化		0	0	0	0	0	0	0
計		10 (100)	11 (100)	21 (100)	53 (100)	32 (100)	85 (100)	106 (100)

病型の判定にあつては主病巣に重点をおいて検討、()内は%。

表 7 初回治療例におけるX線所見改善率をINH単独使用例と[グ]・INH併用例とについて比較

治療群	病型	非硬化性病巣	硬化性病巣
INH・単 独 投 与 例		36/42 85%	2/18 11%
[グ]・INH 併 用 例		12/13 92%	17/22 78%

本併用療法のすぐれた治療効果は、X線所見のみならず、切除肺所見においても認められる。表8はその成績で[グ]・INH療法の開始後3カ月以内のものでは表のように滲出性炎症像がみられるものかなりの率に認められ、癒痕前期のものかなりの率に認められる。また、3カ月以上にわたって[グ]・INH療法

表 8 [グ]・INH 併用例における治療期間別切除肺所見
(投与開始前にX線的に主病巣と思
われた部分を観察対象としたもの)

投与期間	病巣の 所見		癒 痕	浄 化 空 洞	癒 痕 前 期 巣	被包乾酪巣		乾 酪 性 空 洞	計	癒 痕 化 率 %
						被包化	滲出性 変 化			
1カ月以内	0	0	0	5	6	3	14	0		
1～3カ月	4	1	10	4	7	11	37	40		
3～6カ月	5	4	8	4	1	9	31	54		
6カ月以上	2	1	3	2	0	0	8	75		
計	11	6	21	15	14	23	90	42		

を行なつたものでは完全に癒痕化しているものが多い。このことから、本併用療法により病巣が刺激されて、当初の慢性増殖性炎症が滲出性炎症へと移行し、続いて、癒痕化されるものと考えられる。

[グ]・INH併用療法の場合に、とくに注目すべきは、塊状癒痕例がしばしばみられることである。なかには直径2～3cmに及ぶ大きなものすらも認められる。塊状癒痕なる治癒形式は在来の化学療法では比較的まれにみられるものであり、INHの長期投与例の中にときにみられるにすぎないものであるが、[グ]・INH併用療法では表9のように、比較的短期間にしかも多数例に認められる。

表 9 切除肺所見 ([グ]・INH 併用例)
における塊状癒痕の出現率

治療期間 程度		1カ月 以 内	1～3 カ 月	3～6 カ 月	6カ月 以 上	計
完癒	全癒	0/48	7/230 (3.0)	5/184 (2.7)	13/68 (19.1)	25/530 (4.7)
不癒	全癒	0/48	59/230 (25.6)	48/184 (26.0)	23/68 (33.8)	130/530 (24.5)
計		0/48	66/230 (28.6)	53/184 (28.7)	46/68 (52.9)	155/530 (29.2)

()内は%

このことは[グ]・INH併用療法が在来の化学療法に比べて、すぐれたものであるという何よりの証拠であると考えられる。

しかしながら、表10のように、本併用療法を行なつても、学研分類の硬化性多発性空洞や重症混合型のものに対してはほとんど効果は認められない。この点は今後さらに検討することが必要である。

表 10 [グ]・INH 併用療法無効例

病 型 \ 効 果	不 変	悪 化
重 症 混 合 型	8	0
石 灰 化 硬 化 型	2	0
硬 化 性 多 房 型 空 洞	4	0

む す び

以上われわれは、結核性病巣の癭痕化しがたい原因が、結核性病巣では乾酪化やそれに伴う被包化が招来されやすい点にあることを明らかにし、その対策としてはわれわれの提唱する広義の刺激療法と化学療法との併用療法が好適なること、および現段階では[グ]とINHの併用療法が臨床的にもつとも使用しやすく、効果もまたすぐれたものであることを明らかにした。しかしながら、われわれがここで強調したいことは、本併用療法の応用価値がどうかといったことよりもむしろ本法の生ま

れた過程であり、肺結核刺激療法に対するわれわれの考え方である。くり返すならば、結核性病巣にみられる慢性特異性増殖性炎症を滲出性炎症に近づけ、化学療法の効果と相まつて、癭痕性治癒を営みやすいようにするということである。

このような考え方からするならば、[グ]のほかにも適当なものが多々あるはずである。

肺切除術や胸成術のほか空洞切開術をも応用することにより肺結核外科的療法の適応範囲が拡張されたのと同様に、刺激療法と化学療法との併用療法の研究の進歩により肺結核内科的療法の適応範囲が拡張せられ、被包性治癒よりも癭痕治癒を営むものが主体となる時代が到来したならば、われわれの喜びはこれに過ぎるものはない。

終りに臨み、特別講演の機会を与えて下さった青柳会長、御指導御鞭撻を賜わった長石教授ならびに厚生省刺戟療法研究班長吉村英一博士および熱心に御協力下さった班員ならびに教室員の諸君に感謝の意を表する。

座 長 発 言

結核予防会結核研究所 岩 崎 竜 郎

結核の化学療法の効果には限界があることは誰もが認めているところである。しかし結核化療は、現在次々に新しい薬剤が追加され、また従来からの基本的薬剤についてもその使用法が改良されつつあつて、進歩の中途にあることはいふまでもない。したがつて化療効果の限界も固定したものではなく次第に狭められつつあるのであるが、にもかかわらず現在われわれは現実にはその限界に直面している。

生体内で確実に殺菌的に働く薬剤が出現しても、結核症の本質として解剖学的な病変の遺残および機能的な障害は残りうるが化療限界が格段の縮小をみることは明らかである。しかし現在の静菌的薬剤の範囲においても、結核性の壊死物質を任意に除去することができれば現在の限界はのりこえられると考えられる。

寺松氏の研究は「ねらいをみてもらいたい」と報告の中でもいつているように、乾酪物質の処理という目標を明らかにした点が特異である。氏は外科専門家であり、乾酪物質を除去しようとすればメスを使用できる方であるが、にもかかわらず非観血的方法でこの目的を達しようとして研究を進めた。氏が選んだ乾酪物質の処理はその器質化であり、被包乾酪巣被膜の分析的研究から、不安定皮膜に「刺激」を加える方法を選んだ。INHを中心にした化療に、ツベルクリン、コルチゾン、グリチー

ルリチン、X線および超短波照射を併用し、グリチールリチンを最適の「刺激」としたのである。この選択の根拠は動物実験の成績総括表で示されたが、その妥当性に関しては判断の資料がないので批評はさしひかえる。強力な化療併用下では非特異的操作の影響を掴むことが容易でないことはわれわれが今までに経験したことである。

いずれにしてもグリチールリチンを化療と併用して人体の比較的安定した病変、寺松氏はこれを主硬化性病変といっているが、を有する症例に応用し、効果をみたのみならず、治療のいろいろな時期に切除した材料につき組織学的検索を行ない、結合組織塊となつた特異な病変が多数出現したことを認めている。氏はこれを乾酪物質が結合組織繊維で置換されたとは明言していないが、報告の前後の関係からそういう事実が強調されていると考えざるをえないのである。

寺松氏の駆使した研究方法の主要な部分は病理組織学的方法であつた。病理組織学的研究においては非常に薄い組織標本から、立体的所見を判断するばかりでなく、その所見に到達した過去の歴史、および未来の動きを推定しようとするのである。いわば二次限的材料から四次限的判断を余儀なくされるわけで、病理組織学的研究の宿命ともいふべきであろうか、判断は主観的ときに独断

的になりかねない理由といえよう。したがって連続切片による観察や、いろいろな部分の組織検査等によつて三次限の判断を正確にし、時間的経過を正しく把握するため、同一個についてではなくとも、ある時点の所見にいたる前の段階の所見の有無や様相を追及する必要がある。

乾酪物質はたしかに器質化する可能性があるが、乾酪物質中に膠原線維が存在する場合、これが乾酪化後形成されたものとするならば、乾酪化前に増殖したものではないという証拠を示す必要がある。膠原物質の溶液は特種な物理化学的条件下で膠原線維に類似した線維を析

出するという報告がある。乾酪物質中でこのようなことが起こるか起こらぬかは別として、これなら従来の病理組織学者の常識のごとく、細胞が先行する必要はないであろうが、この報告ではむしろ従来の常識に従っているように思われるので、線維に先行して線維芽細胞が大きな乾酪巣内部まで侵入している像を提示したほうが一般の納得が得られたと思われる。

立派な理論構成のもとに、目標をよく把握した寺松氏の研究の今後の発展を祈るとともに、この特別講演が結核治療のうえに貢献下さったことを感謝する次第である。

4. 無 菌 動 物 の 結 核 症

名古屋大学医学部病理学教室

宮川正澄・岸本英正

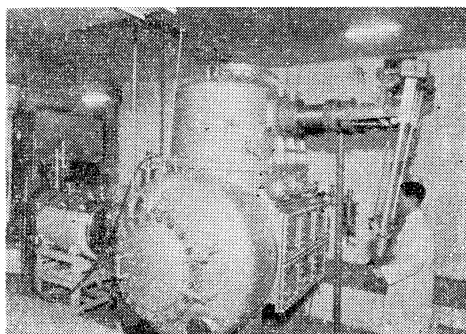
I ま え お き

無菌動物というのは皮膚、腸管内いかなるところにも検索上微生物を認めない高等動物である。英語では Germfree animal といわれるが、このさい Germ というのは Virus を含めた一切の微生物をさしている。しかし、検索対象の中心となるのは細菌であるので、われわれは Germfree animal を無菌動物と呼称している。なお、無菌動物はその生命内容が明らかであるところから Gnotobiotics (Gnoto=知られた, biotic=生命)ともいわれる。ところで、無菌動物は Virus をも認めない無 Virus 性動物であるかどうかということについては、1958 年 Stockholm において行なわれた第 8 回国際微生物学会の無菌動物シムポジウム後に行なわれた討議会において論ぜられたが、まだ特定の Virus をすべての無菌動物が保有しているという確証があげられていない。将来 Virus の検索法の進歩により、何か特定の Virus が無菌動物から発見されるということになれば、無菌動物の定義上この種の Virus を除去する対策が必要となってくるであろう。しかし、Provirus, Masked virus, Latent virus のような demonstrable でない状態のものになると問題は別である。

まず、無菌哺乳動物をどうして得るかということを簡単に紹介する。哺乳動物では妊娠母獣が健康で胎盤が健全であるかぎり、胎内の胎児の多くは無菌であるといふところに、無菌的生命を得る可能性があるというわけである。つまり、分娩直前の母獣に帝王切開術を実施して、胎内の胎児を無菌的にとり出せばよいわけである。しかし、この手術を普通の室で実施したのでは意味がないので、特殊考案になる手術タンクを利用して、帝王切開術を実施し、胎児をタンク内の無菌空間にとり出す。この鋼板製タンクは中央にステンレス鋼板製隔板があつて、上下 2 室に分けられている。このタンクは高圧蒸気滅菌される。さて、隔板の中央にある小孔はナイロン膜にて被われ、さらにその上に消毒液層を設けてある。妊娠母獣が十分に消毒されたならば手術台に固定してから、下室に送り込み昇降台に固定し、妊娠母獣の腹面が小孔のナイロン膜に密着するまで上方にあげる。つまり、このさい下室は母獣を挿入のさいに外界と通ず

るが、上室は小孔に固定された動物の腹面、ナイロン膜および消毒液層の 3 者によつて外界と遮断され、無菌空間のままにとどまつているという仕組みになつている。このように母獣の固定が終わつたならば、上室にとりつけられた高圧蒸気滅菌に耐える Neoprene 製手袋に腕をつき込んで待機していた術者が、メスをもつて隔板小孔にもり上がつている動物の腹部皮膚をナイロン膜とともに消毒液中で切開し、腹腔を無菌空間に開放する。開放したならば、子宮をとり出し、子宮壁を切開して、胎児をす早く無菌空間たる上室にとり出し、羊膜をはがして容器に入れる。このようにしてとり出した胎児については微生物検索を実施し、これに合格したものが無菌動物である。このような無菌動物は中間室を介して飼育タンク中に送り込まれる。飼育タンクは鋼板製の閉鎖タンクで高圧蒸気滅菌されてある。無菌動物は飼育タンク中に送り込まれると、ここでは無菌飼料と無菌水が与えられ、また湿度を規正した無菌空気が送られ、温度も規正されて飼育される。つまり、動物は厚い鉄の鋼板で全く外界から遮断されて、その無菌的な生涯をこのタンクの中を送るわけである。われわれは写真で示したような遠隔操縦手つまり Magic hand 付きの大型の飼育タンクを用いている(写真 1)。この方法は外界から遮断するもつとも安全なる飼育法である。この操縦手にて動物の体重の測定、飼料の投与、タンク内の清掃、ときには動物にビタミンを注射するという複雑な操作も可能である。

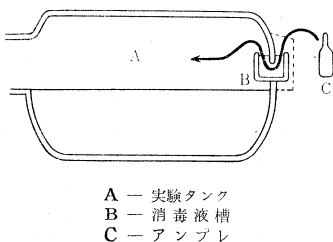
写真 1 遠隔操縦手付き大型飼育タンク



II 実験方法

無菌動物は検索上細菌を認めない動物であるために、細菌に対する処女生体ということができ、結核菌のような単一病原菌を侵襲せしめることによつて、この種感染症の成立の経過を単一的に追求することが可能となり、この方面の研究に高い利用価値を有している。ただ、無菌動物の生産は上に述べたようにきわめて困難な仕事であり、したがつて感染実験に利用する無菌動物の数はなほだしく制限せざるをえないのであるが、しかし、近交系無菌動物においては遺伝因子のみならず、光線量、温度、湿度、飼料などの環境因子が厳格に規正されているので、たとえ 1~2 例という少数実験といえども、その実験結果はこの種感染症の解析のために有用な資料となろう。結核菌あるいは精製ツベルクリンが無菌タンク中に送り込むためには、まず無菌的操作によつて結核菌あるいは精製ツベルクリン液をアンプルに封入する。このようなアンプルをタンクとりつけの消毒液槽(図 1)を介してタンク中に送り込む。消毒液としてはクリニゾール(大日本製薬)とハイパール No. 3(大日本製薬)の等量混合液が用いられた。タンク中にアンプルが送り込まれたならば、実験者は Neoprene 製手袋を利用して、タンク内操作によつてアンプルを切り、注射器に材料を吸い込んでおく。ついで無菌動物を視窓の直下にもつてきて固定し、同様タンク内操作によつて皮内、皮下、静脈内注射、あるいは経口投与などを実施する。実験動物のモルモットは Casein, Corn oil, Corn starch, 各種塩、各種ビタミンからなる M I-2' 飼料を与えた 40~100 日動物である。マウスは Casein, Corn oil, Rice flour, 各種塩、各種ビタミンからなる Z-1 飼料を与えた 40 日前後の動物である。これらの動物は湿度 $50 \pm 5 \%$ 、温度 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 条件下にて飼育された。対照自然動物は冷暖房装置のある飼育管理室にて飼育した同年令のものから選び、飼育条件もできるだけ無菌動物のそれに近からしめた。

図 1 実験タンクへのアンプル送入手法



III 実験結果

1) 無菌動物についてのツベルクリン反応

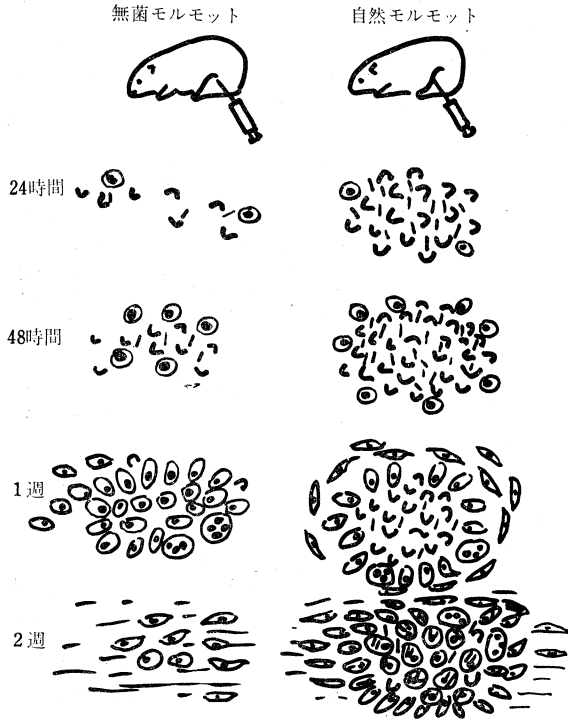
結核菌に対する無菌動物の反応の問題に入る前に、一

般的な無菌動物の全身抵抗性について述べる。無菌動物は抗体産生母組織と考えられる全身リンパ組織の発育が自然界の動物つまり自然動物に比してはなほだ低調である²⁾。しかし、無菌動物は腸内常在菌のような微生物に対する血中抗体量が少なく、また血清 γ -Globulin 値が自然動物のそれに比して著しく低い。しかし、*paraenteral* に病原菌を与えるとかなり高い凝集価を示すことが知られている。したがつて無菌動物は抗体形成母組織の発育は悪いけれども、抗体形成能力は無菌環境因子によつて荒廢されることなく保有していると考えられている。しかし、アレルギーに関連して細胞固着抗体の形成能力は無菌動物ではどうであるという問題になるとほとんど研究されていない。無菌動物を利用してのツベルクリン反応の研究報告にいたつてはいまだかつてこれを聞かない。教室の翠川は精製ツベルクリン液 $\text{pp}\pi$ 0.1 cc を 40 日無菌モルモットの背部に注入後 24 時間を経たに、なんらの発赤を認めなかつた。ところで、結核菌 H37 Rv 株 1 mg を 52 日無菌モルモット 1 匹および対照自然モルモット 4 匹の頸静脈に注射して 1 週後に、同一精製ツベルクリン液 0.1 cc を背部皮内に注入後 24 時間を経て反応を判定したところ、無菌モルモットは直径 5 mm の鮮かな発赤が生じたが、対照自然モルモットの 4 匹はことごとく陰性に終わつた。結核感染無菌モルモットの場合の発赤は 5 mm という偽陽性程度のものであるが、無処置無菌モルモットおよび対照結核感染自然モルモットがことごとく陰性である点を考慮する必要がある。結核感染無菌例の発赤は硬結を欠くものであるから、これを陽性と判定するかにはおおいに問題があるし、また、結核菌静脈注入例であるにもかかわらず 1 週間という短期間でツベルクリン反応が陽性になる点に疑問があるが、無処置無菌例が陰性である点より、非特異的の反応とすることもできたいようである。

2) 結核菌の皮下注射実験

結核菌 H37 Rv 株 0.1 cc (1 mg) を無菌および対照自然モルモットの右大腿内側に注射し、24 時間、48 時間、1 週目、2 週目の時間的断面で動物を殺し、普通染色法および組織内菌染色法 (Rindfleisch 法) によつて組織学的に追求した(図 2)。まず 24 時間では自然モルモット (2 匹) においては、すでに注射部に局限した膿瘍が形成されている。すなわち、好中球が多数に游出し、注入された結核菌を中心に蟄集しているのが観察される。しかるに無菌モルモット (1 匹) の場合には好中球の游出はあるも、游出数が少なく、しかも瀰漫性に散在し、膿瘍を形成していない。結核菌も自然例に比して少なく、疎散して染め出されている。つまり、蜂窩織炎のような組織像を呈している。次は結核菌注入後 48 時間の場合をみると、自然モルモット (2 匹) に

図2 結核菌皮下注射後の皮下組織の組織反応の推移



においては好中球の游出が依然として強く、膿瘍の形態がますますはつきりしてくる(写真2)。しかして、膿瘍周辺には大単核細胞が散在的に出現している。結核菌は膿瘍部になお多数に認められるが、短桿状や顆粒状のものが多く、ところ、無菌モルモット(1匹)においては、好中球の游出は多くなり、ところによつては小膿瘍形成の傾向はあるも、一般に游出は瀰漫性であり、自然例にみられたように注入部に局在した単一的な大なる膿瘍の形成はみられない(写真3)。しかして、間葉系細胞の増生がみられ、その増生が好中球の游出が少ないために目立っているところもある。

写真2 結核菌皮下注射後 48 時間の自然モルモットの皮下織：
結核菌注入部に限局した大なる膿瘍形成がある。

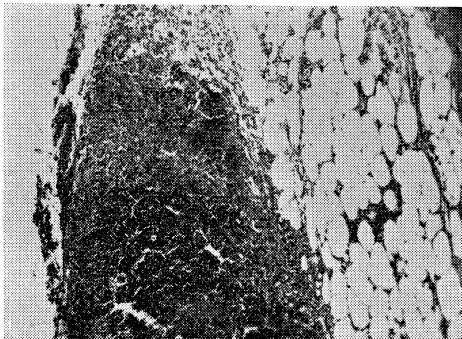
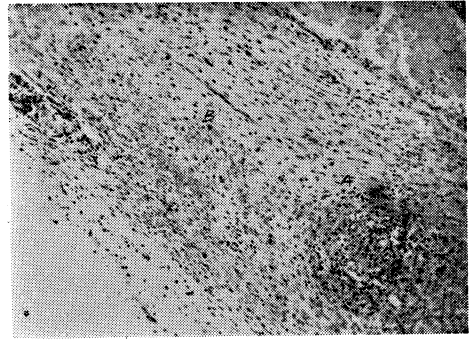


写真3 結核菌皮下注射後 48 時間の無菌モルモットの皮下織：
不完全な小膿瘍の形成傾向はあるも、好中球はむしろ瀰漫性に散在し、間葉系細胞の増生もみられる。
A—小膿瘍形成
B—好中球や間葉系細胞の瀰漫性散在



結核菌は 24 時間例と同様自然例に比して少なく散在性に認められるにすぎない。結核菌注入後 1 週目の場合においては、自然モルモット(2匹)では好中球の游出が少なくなり、大単核細胞が増し、中心部は主として大単核細胞の集団からなり、そこに好中球を混じている。辺縁部には類上皮細胞が出現し、これが中心部の大単核細胞と好中球の集団をとり囲むような配列を示し、その中に Langhans 型ときには異物型の巨細胞がみられる。ところで、結核菌の検出数はこの 1 週目では減少している。しかるに、無菌動物(1匹)になるとこの時期では注入部に間葉系細胞の瀰漫性の増生が目立ち、その多くに類上皮細胞化がみられ、異物型の巨細胞の出現がある。しかしてその周辺の一部には結合織の線維化も起こっている。自然例と比較して注目すべき点は好中球の游出が著しく少なく、かつ結核菌の染出が困難であつたということである。

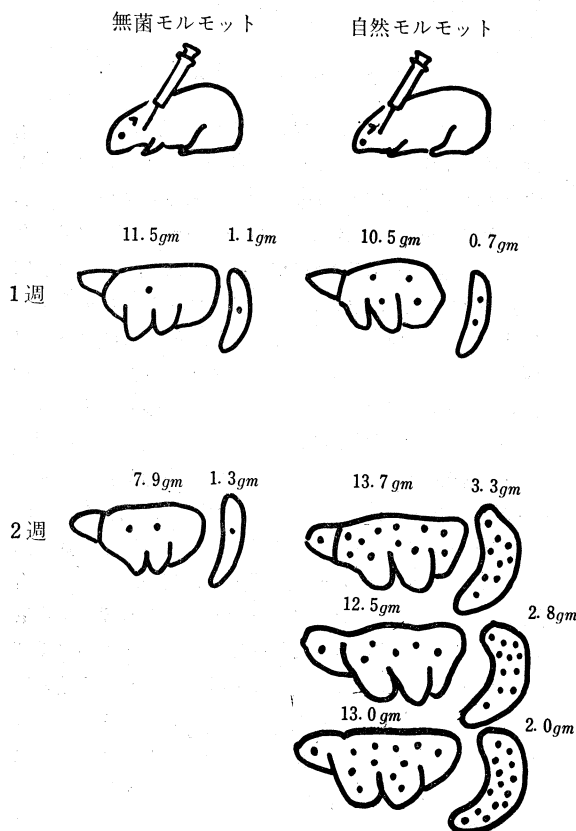
次に結核菌注入後 2 週目の場合であるが、自然モルモット(2匹)ではこの時期になると好中球の游出が少なくなり、大単核細胞の集団が目立ってくる。しかして、中心部の大単核細胞は腫大し、その多くのものは結核菌を含有している。つまり、結核菌は主としてこれら大単核細胞内で増殖したもののである。このためかこの自然例の 2 週目のものは 1 週目のものに比して、可染結核菌数が著しく増加している。外周には大単核細胞の類上皮細胞化が進み、巨細胞もみられる。また、さらに外周には線維化が進んでいる。しかるに 2 週目の無菌モルモット(1匹)の場合には注射部には類上皮細胞の遺残はあるも、主なる変化は結合織の増生と線維化である。結核菌の染出は不可能である。ところで皮下に注入された結核菌が血行に入れば、次に抑留臓器として重要な肺であるが、その肺病巣を時間的に検したる

に1週目以後においては自然モルモットの病巣形成は無菌モルモットに比して著しく多いということでは知られた。

3) 結核菌静脈注射実験

人型強毒結核菌 H37 Rv 株 1 mg 含有の菌液 0.1 cc を、無菌および自然モルモットの頸静脈に注射後、1週目および2週目に殺して検したるに図3のような成績になった。すなわち、1週目の対照自然モルモット(1匹)では、肝は 10.5 gm、脾は 0.7 gm の腫大があり、無菌モルモット(1匹)では肝 11.5 gm、脾は 1.1 gm の腫大があり、重量の点では大差がないが、結核結節数では無菌モルモットは自然モルモットに比して少ない。しかるに、2週目になると、対照自然モルモット(3匹)の第1例では肝 13.7 gm、脾 3.3 gm、第2例では肝 12.5 gm、脾 2.8 gm、第3例では肝 13.0 gm、脾 2.0 gm となり腫大が著しい。これに対して無菌モルモット(1匹)では肝は 7.9 gm、脾は 1.3 gm となり、自然モルモットに比して肝、脾ともに約 1/2 に近い低い値にとどまっております、組織学的には無菌モルモットでは結核結節の分布が自然モルモットに比して著しく少ないことが知られた。これをもう少し詳しくするために 6 μ 切片で平均 1 mm² 中の結節数を計算し

図3 結核菌静脈注射後の肝、脾の重量と結核結節分布



たるに、2週目においては、自然モルモット(3匹)の第1例では肝 23、脾 29、第2例では肝 25、脾 18、第3例では肝 10、脾 21 に対して、無菌モルモット(1匹)では肝 3、脾 0 という低い数値となつてゐる。組織結節菌染色によつてその出現程度をみても、1週目では肝と脾いずれにおいても、無菌例と自然例の間に著差をみないが、2週目になると、自然モルモットでは各例とも結核菌の検出が容易であつたが、無菌モルモットでは結核菌の検出は全く困難であつた。

写真4は菌注射後2週目の無菌モルモットの肝であり、写真5は対照自然モルモットの肝であるが、無菌モルモットは自然モルモットに比して結核結節形成が著しく少ない。写真6は菌注射後1週目の無菌モルモットの肝の組織菌染色の標本であり、写真7は対照自然モルモットの肝の標本であるが、自然モルモットの場合はすでに結核菌を中心として類上皮細胞化した大単核細胞が集まり、結節形成の傾向が強いが、これに比して無菌動物の場合は結核菌が侵入定着しているにかかわらず、これに対する組織反応が自然動物よりも弱い点が注意される。

写真4 結核菌静脈注入後2週目の無菌モルモットの肝：
結節形成数はかなり少ない。
A—結節

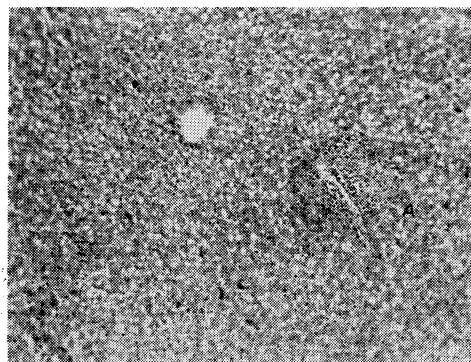


写真5 結核菌静脈注入後2週目の自然モルモットの肝：
多数の結節が形成されている。
A—結節

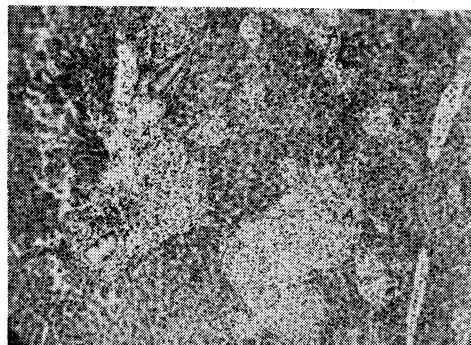


写真 6 結核菌静脈注入後1週目の無菌モルモットの肝：
結核菌の定着を認めるも間葉系細胞の反応は活潑でない。
A—結核菌

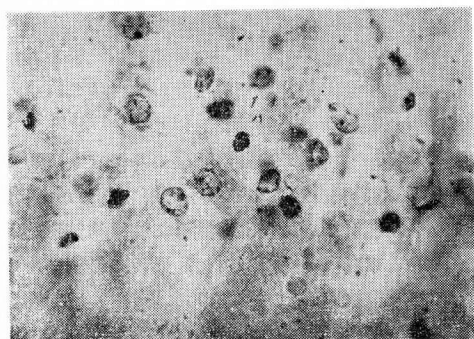
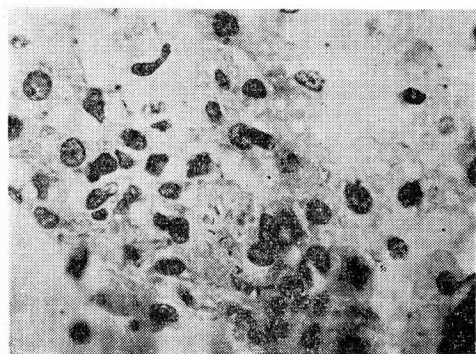


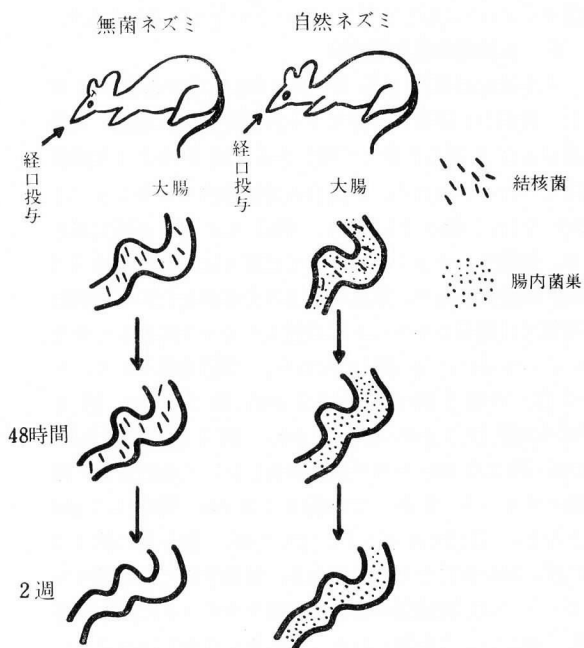
写真 7 結核菌静脈注入後1週目の自然モルモットの肝：
結核菌を中心に間葉系細胞が増殖し結節を形成しようとしている。
A—結核菌



4) 結核菌経口投与実験

結核菌 H37 Rv 株 20 mg をマウスに経口的に投与後 48 時間、2 週目に殺して、腸管内結核菌の運命を組織内菌染色法によつて検した結果を模型的に示すと図 4 のようになった。つまり、自然マウス (2 匹) では 48 時間後においては結核菌の検出は全く困難であるのに、無菌マウス (1 匹) では大腸に散在的に結核菌が認められ、その検出は容易であつた。しかし、2 週目になると、無菌 (2 匹)、自然 (2 匹) 群ともに、大腸から結核菌を検出することが困難となつた。このことは自然動物では腸内には無数の細菌を宿しているが、その腸内フローラは結核菌の生存に悪い影響を与えたことが考えられる。ところで、無菌マウスに経口的に結核菌を与えた場合にその消化管のどの部分から一番容易に結核菌が検出されるかをみたところ、大腸が他の胃や小腸や盲腸よりも断然検出数が多い。しかし、結核菌が大腸粘膜に定着して感染が成立しているという像を見出すことはでき

図 4 結核菌 H37Rv 株経口投与実験



なかつた。2 週間には、大腸より結核菌を見出すことが困難となる点よりして、無菌動物の腸管といえども結核菌が粘膜に定着し、増殖し、伝播するということはそんなに容易なことでないことが知られる。

IV 考 察

今回の結核菌の皮下注射実験はわれわれにとつては第 2 回目の実験であり、第 1 回目の実験については日本結核学会^{5) 6)}、日本病理学会⁷⁾、日本血液学会³⁾、においてすでに発表してきたところであるが、その結果は今回の第 2 回目の実験の結果と一致している。ただし第 1 回目の実験では飼料は大豆粉を主成分とする小林飼料を用いたものであつた。さて、今回の結核菌の皮下注射実験では、第 1 回実験と同様に無菌モルモットは自然モルモットに比して注入部における結核菌の抑留が少なく、したがつてそこに限局化した病巣形成の機転が弱いという結果になつている。しかして、自然動物では注入結核菌を抑留することによつて、結核菌の大単核細胞内増殖を容易にしている点も注意された。結核菌の静脈内注入実験は今回がはじめてであり、無菌モルモット、自然モルモットともに肺、肝、脾に結核菌が到達して定着しているが、無菌例では自然例に比して、それらの臓器の間葉系細胞の反応は不活潑であり、したがつて菌の定着している位置において菌を抑留し、限局性病巣を形成する機転が弱い。つまり結核結節の形成数は菌注入後 1 週目、2 週目ともに対照自然例のほうが無菌例よりもはるかに多い。

表 1 モルモット血液所見 (生後 20~90 日)

動物区分	事 項	検 索 例 数	赤 血 球 数	白 血 球 数	好 酸 球 (%)	好 塩 基 球 (%)	偽 好 酸 球 (%)	顆 粒 球 実 数	大 淋 巴 球			小 淋 巴 球			淋 巴 球 実 数	単 球 (%)	ク ル ロ フ 細 胞 (%)
									ア 顆 ゾ ー ル 粒 (%)	無 顆 ア ゾ ー ル 粒 (%)	計 (%)	ア 顆 ゾ ー ル 粒 (%)	無 顆 ア ゾ ー ル 粒 (%)	計 (%)			
自然動物		50	547 ×10 ⁴	3,044	0.4	0.3	33.6	1,044	7.0	44.5	51.5	1.6	10.5	12.1	1,936	2.0	0.1
無菌動物		4	587 ×10 ⁴	1,850	0.1	0.5	18.4	351	7.0	66.2	73.2	0.1	6.2	6.3	1,471	1.4	0.1

(浅井)

菌の抑留限局化の機転⁴⁾には白血球の貪食、線維素析出、凝集反応、荷電状態などが考慮されるべきである。ところで、モルモットの末梢白血球数は教室の浅井⁸⁾の研究によると表1に示したように無菌例が自然例に比して少ない結果になっており、この結果は Phillips⁹⁾の検索結果とも一致している。しかし白血球貪食能については Doll¹⁰⁾のラットを用いた研究があるが、これによると無菌ラットと自然ラットの間に著差をみなかったという。教室の上井¹¹⁾、¹²⁾らの研究によると炎症巣における線維素の析出機転は、無菌モルモットは自然モルモットに比して弱いという。しかし、抑留機転はきわめて複雑な現象であり、如上の事項のみの吟味によって解明されるものでなく、なお種々の角度から例数を増して検討することが必要であろう。結核菌の経口投与実験では自然動物の消化管内にての生存には常在細菌叢がいかに抑制的な影響を与えるかが無菌動物についての経口投与実験を介して考えられたが、しかし無菌動物の粘膜面といえども、結核菌が定着し、増殖するということはそんなに容易でないことも知られた。しかし、この種の経口投与実験もわずか3匹の無菌マウスを用いての結果であり、今後の研究にまづべきところが多い。

V む す び

以上無菌動物の実験的結核症を菌の皮下注入、静脈注射、経口投与の3方向から少しく検討してみたのであるが、さきに述べたように何分無菌動物の生産がはなはだ困難な現状にあるので少数の無菌動物を利用する研究段階にとどまった。しかしこの種の実験は国内および国外でも報告がなく、したがって少数例の実験ではあるが、この方面の開拓的な研究の一つとしての意義を認めて頂ければわれわれの満足とするところである。

謝 辞

第37回日本結核病学会において特別講演の機会を与えられた青柳会長に心から感謝いたします。本研究の飼育面については宇野裕、桜井弘一両君の援助に、実験面においては翠川宏君の努力に負うところが多い。

主 要 文 献

- 1) 宮川正澄：日新医学，42：553，昭30.
- 2) Miyakawa, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 78 : 221, 1959.
- 3) 宮川正澄：日血会誌，20：88，昭32.
- 4) 宮川正澄：最新医学，13：850，昭33.
- 5) 宮川正澄・岸本英正・板谷純治：結核，32：321，昭32.
- 6) 岸本英正・板谷純治・鈴木達彦・今井一夫：結核，33：152，昭33.
- 7) 岸本英正・板谷純治・上井良夫・林仲需：日病会誌，46：459，昭32.
- 8) 宮川正澄：日病会誌，50：53，昭36.
- 9) Phillips, B. P. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 78 : 183, 1959.
- 10) Doll, J. P. : Phagocytosis experiments, Progress Report to National Institutes of Health, Notre Dame University, Notre Dame, 1960.
- 11) 上井良夫：名古屋医学，84巻掲載予定.
- 12) 上井良夫・杉山 孝・四方谷儀助・下間頼甫・木俣馨：結核，33：152，昭33.

特 別 講 演

5. GRUNDLAGEN, METHODEN UND ZIELE DER LOKALEN KAVERNENBEHANDLUNG

von

Hans RINK

(Aus der Rheinischen Landesklinik Marienheide, Bezirk Köln, Bundesrepublik Deutschland)

Trotz aller Fortschritte in der Chirurgie der Lungentuberkulose gibt es auch heute noch eine nicht geringe Anzahl von Patienten, die mit den gebräuchlichen Methoden der Kollaps- und Resektionstherapie nicht oder nur mit einem hohen Risiko behandelt werden können. In einer Zeit aber, in der die Aussicht, an einer Tuberkulose zu sterben, dank der Chemotherapie in einem früher kaum vorstellbaren Ausmass gemindert worden ist, kann es sich die Chirurgie nicht leisten, Interventionen vorzunehmen, die eine erhebliche Gefährdung der Patienten mit sich bringen.

Grundlage jeder operativen Planung bei Tuberkulosepatienten sollte die Erkenntnis sein, dass sich die Chirurgie um so zurückhaltender verhalten muss, je fortgeschrittener die Tuberkulose ist. Dies bedeutet für die Art der operativen Methodik, eine forcierte Technik vermeiden und eine Chirurgie des eben noch Möglichen anstreben.

Die Patienten, über die diese Überlegungen angestellt werden, kann man in drei Gruppen einteilen:

Die erste Gruppe findet man vorwiegend in den Industrieländern, wo die Tuberkulose einen endemischen Charakter angenommen hat. Die Patienten stehen meist in vorgerücktem Alter, haben eine chronische, kavernös-zirrhotische Tuberkulose und die Einschränkung ihrer kardiopulmonalen Leistungsbreite bildet das Haupthindernis, dass der Behandlung mit einer der Standardmethoden der Lungenchirurgie entgegensteht.

Die zweite Gruppe ist vorwiegend in den sogenannten unterentwickelten Ländern anzutreffen, in denen die Tuberkulose noch als Epidemie grassiert. Klinisch zeigen die Patienten in diesen Ländern das Bild der exsudativ-kavernösen Phthise. Die Chemotherapie führt häufig nicht zu einer echten Stabilisierung des krankhaften Prozesses. Bei diesen Patienten ist es vor allem die stark reduzierte natürliche Resistenz gegenüber der Tuberkulose, die eingreifendere chirurgische Massnahmen unmöglich macht.

Die dritte Gruppe schliesslich ist in allen Ländern anzutreffen. Es sind dies Patienten, deren Tuberkulose entweder erst in einem fortgeschritteneren Stadium entdeckt worden ist oder deren erste Krankheitsphase nicht konsequent und optimal behandelt worden ist. Die Patienten dieser Gruppe zeigen das Krankheitsbild der rezidivierenden Phthise bei relativ günstiger natürlicher Resistenz und kaum eingeschränkter Lungenfunktion. Bei ihnen ist es mehr die Quantität als die Qualität der spezifischen Gewebsveränderungen, die sie für eine der üblichen chirurgischen Verfahren nicht recht geeignet erscheinen lässt.

Bei diesen drei Patientengruppen ist jede Art von Resektionsbehandlung mit einer überdurchschnittlichen Mortalität, gehäuft postoperativen Komplikationen sowie Früh- und Spätrezidiven belastet. Die Kollapstherapie besitzt in diesen Fällen höchstens einen relativen Indikationsbereich mit sehr unsicheren Erfolgsaussichten. Deshalb ist es notwendig, nach anderen chirurgischen Behandlungs-

verfahren zu suchen mit dem Ziel, eine Methode zu entwickeln, die in den Fällen bei denen die Resektions- und Kollapstherapie eine umstrittene Indikation besitzt, routinemässig als ein drittes therapeutisches Prinzip angewendet werden kann.

Die vornehmlichste Aufgabe, die der chirurgischen Behandlung dieser drei Patientengruppen gestellt ist, lautet: Voraussetzungen zu schaffen, durch die der erkrankte Organismus in die Lage versetzt wird, eine offene Tuberkulose in eine geschlossene zu verwandeln. Da die Kaverne in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der Ursprungsort der Bakterienausscheidung ist, ist die Richtung der operativen Intervention gegeben: selektive Kavernenchirurgie. Voraussetzung für einen Erfolg bei den operativen Bemühungen um diese oft schwer geschädigten Patienten ist ein Mindestmass an natürlichen Leistungsreserven immunbiologischer Art und des Stoffwechsels im allgemeinen.

Da es keine Methode gibt, um die Qualität und Quantität der natürlichen Resistenzverhältnisse bei derartigen Patienten praeoperativ auszutesten, sind Fehlschläge mit einer selektiven Kavernenchirurgie auch bei noch so grosser Vorsicht nicht mit absoluter Sicherheit zu vermeiden. Sie sind nur insoweit vermeidbar, wie sie in der Konzeption des operativen Vorgehens als solche gegeben sind.

Hinsichtlich der chirurgischen Methodik empfiehlt es sich, zwei Typen von Kavernen zu unterscheiden:

1. Die elastische Kaverne, deren wichtigstes Merkmal darin besteht, dass der ihr zukommende Gewebsdefekt durch regulative Mechanismen kompensierbar ist.
2. Die starre Kaverne, die eine irreparable Gewebsdestruktion darstellt und bei der die elastischen Reserven der Lunge weitgehend erschöpft sind.

Ausserhalb des Anwendungsbereichs der Kollaps- und Resektionstherapie kann eine Kaverne grundsätzlich auf drei Wegen operativ angegangen werden:

1. transpleural durch Eröffnung von aussen,
2. transthorakal durch operativen Verschluss der die Kaverne drainierenden Bronchien, und
3. durch Kombination der Kaverneneröffnung mit dem Bronchusverschluss.

Es lohnt nicht in diesem Zusammenhang auf die transpleurale Injektions- oder endobronchiale Instillationsbehandlung der Kaverne einzugehen. Diese Behandlungsarten finden wegen ihrer unbefriedigenden Spätresultate und wegen der damit verbundenen Strahlenbelastung für Arzt und Patienten kaum noch eine verbreitetere Anwendung.

Bevor die speziellen Methoden der selektiven Kavernenchirurgie erörtert werden sollen, sei vorausgeschickt, dass derartige Massnahmen selbstverständlich erst dann indiziert sind, wenn es offensichtlich geworden ist, dass auf konservativ-medikamentösem Wege eine Kavernenheilung mit Sputumkonversion nicht erreicht werden kann. Entsprechend den beiden Kavernentypen kann man zwei Behandlungsprinzipien unterscheiden: Bei dem ersten soll das gesunde Lungengewebe den durch die Kaverne bedingten Gewebsdefekt ausgleichen, bei dem zweiten erfolgt die Kompensation des irreversiblen Defektes im Lungenparenchym durch Gewebsschrumpfung nach breiter Kaverneneröffnung und durch sekundäre thorakomyoplastische Massnahmen. Beide Behandlungsmodi werden mit einer lokalen chemotherapeutischen Behandlung der eröffneten Kaverne verbunden.

Den Prototyp des ersten Behandlungsprinzips bildet die Kavernensaugdrainage nach *Monaldi*, den des zweiten die verschiedenen Methoden der Speleotomie. Die Bezeichnung "Speleotomie" für die breite chirurgische Kaverneneröffnung ist sprachlich richtiger, weil sie sich aus zwei griechischen Wörtern zusammensetzt. Die Bezeichnungen "Kavernotomie" und "Kavernostomie" haben zwar die

gleiche Bedeutung, bilden aber Zusammensetzungen von wörtern, von denen das erste der lateinischen und das zweite der griechischen Sprache entlehnt ist.

I. DIE GEZIELTE CHIRURGISCHE BEHANDLUNG DER ELASTISCHEN KAVERNE

Die Kavernensaugdrainage nach *Monaldi* eignet sich ihrer Konzeption nach nur für Kavernen des elastischen Typs. Neben der Ableitung des Kavernensekrets nach aussen und chemotherapeutischer Lokalbehandlung soll bei dieser Methode durch kontinuierlichen Sog ein Unterdruck in der Kaverne bewirkt werden, der eine kompensatorische Entfaltung des perikavernösen Lungengewebes auslösen soll. Auf diese Weise kann im Verlaufe einer vielmonatigen Saugbehandlung der Parenchymdefekt allmählich verkleinert werden und in eine Narbe übergehen. Die schwache Stelle dieser Methodik liegt im Verhalten der Drainagebronchien der Kaverne. Schliessen sich diese nicht spontan, kann auch die Kaverne nicht verschwinden. *Monaldi* empfiehlt in solchen Fällen einen abschliessenden thorakoplastischen Eingriff in der Hoffnung, dass die Drainagebronchien dadurch blockiert werden. Da aber der Effekt einer derartigen plastischen Massnahme nicht kontrollierbar ist, kann das Verbleiben einer Restkaverne nicht mit Sicherheit verhindert werden. Die Kavernensaugdrainage wird heute hauptsächlich noch in Italien angewendet. In den übrigen Ländern benutzt man sie im allgemeinen nur noch als Vorbehandlung für einen später in Aussicht zu nehmenden thorakoplastischen oder resezierenden Eingriff.

Es ist nicht zu leugnen, dass die therapieresistente Kaverne des elastischen Typs dann ein Problem darstellt, wenn die Lungen in grösserer Ausdehnung mit nodösen Streuherden durchsetzt sind. Eliminiert man die Kaverne durch Lobektomie oder Segmentresektion kommt es in solchen Fällen gehäuft zu einem Rezidiv. Auf Grund dieser Erfahrungen neigt man deshalb heute vielfach mehr dazu, bei einem solchen Befund eines der alten Kollapsverfahren anzuwenden: in Deutschland vor allem die Pneumolyse mit nachfolgendem extrapleuralem Pneumothorax und in den meisten übrigen Ländern die Thorakoplastik. Man spricht bereits von einer "Renaissance der Thorakoplastik". Ohne Zweifel bedeutet dies einen Rückschritt in der chirurgischen Therapie der Lungentuberkulose, den man nicht ohne Opposition hinnehmen sollte.

Es kann nicht angezweifelt werden, dass der Kollaps als therapeutisches Prinzip gerade bei den Kavernen des elastischen Typs eine zweckmässige Massnahme darstellt. Der alveoläre Kollaps des kavernentragenden Lungenabschnittes bedeutet eine Entspannung der Kaverne und die daraus resultierende Drosselung des funktionellen Kreislaufs zugunsten des nutritiven schafft bessere Voraussetzungen für die Wirksamkeit der Chemotherapie. Auf der anderen Seite aber ist bekannt, dass eine Kaverne abheilt über die Obliteration der Drainagebronchien. Es scheint, dass bei allen Methoden der Kollapstherapie die dadurch ausgelösten Veränderungen am Zustand der Drainagebronchien der Kaverne als wichtiger therapeutischer Faktor nicht genügend gewürdigt worden sind. Mit den Methoden der modernen Thoraxchirurgie bedeutet es keine grosse Schwierigkeit, den biologischen Prozess der spontanen Obliteration der Drainagebronchien operativ nachzuahmen. Ich habe daher bei disseminierten Lungentuberkulosen mit einer elastischen Kaverne im Oberlappen den extrapleurale gesetzten selektiven Kollaps mit dem gleichzeitigen operativen Verschluss des Bronchus vereinigt. Bei elastischen Kavernen im Unterlappen, wo eine extrapleurale Lungenlösung nicht möglich ist, wird der Kollapseffekt durch ein temporäres Pneumoperitoneum verstärkt.

Dieser Eingriff bietet folgende Vorteile:

1. Die Kaverne ist sofort blockiert.
2. Der Kollaps ist konzentrisch, also maximal, da durch orifizierten Verschluss des Lappen-

bronchus auch der Zug am Hilus beseitigt wird.

3. Beide Effekte, die sich im Verlauf kollapstherapeutischer Massnahmen erst allmählich und mehr oder weniger unkontrollierbar einstellen, sind dosiert zu erzeugen und unmittelbar nach der Operation effektiv.

4. Die nicht blockierten restlichen Lungenlappen haben Zeit, sich kompensatorisch auszudehnen, wenn der atelektatische Lappen durch sekundäre Fibrose schrumpft. Dieser Vorgang vollzieht sich also nicht abrupt wie nach einem lungenverkleinernden Eingriff sondern in einem adäquaten Tempo wie bei der spontanen Entstehung einer Atelektase.

5. Das operative Trauma ist nicht nur für das erkrankte Organ sondern auch für den erkrankten Organismus relativ gering.

6. Die Lunge bleibt intakt, sodass sie den Hemithorax ausfüllen kann, was bekanntermassen den besten Schutz vor einer intrathorakalen Komplikation in der postoperativen Phase bildet.

Der einzige Unsicherheitsfaktor, der den therapeutischen Effekt bei der Kombination von selektivem Kollaps und operativem Bronchusverschluss in Frage stellen kann, liegt darin begründet, dass es nicht gelingt, in dem kavernisierten Lungenabschnitt eine irreversible Atelektase zu erzeugen. Dies kann dann der Fall sein, wenn der betreffende Abschnitt kollateral von benachbarten Segmenten her oder durch interlobäre Parenchymbrücken ventiliert wird. Man hat es aber in der Hand, bei der Operation die Tatsache einer kollateralen Ventilation durch forcierte manuelle Blähung der Lunge festzustellen. Tritt dieser Ventilationseffekt ein, muss der Bronchusverschluss auf die Bronchien ausgedehnt werden, die die kollaterale Belüftung besorgen.

II. DIE GEZIELTE OPERATIVE BEHANDLUNG DER STARREN SOLITÄRKAVERNE

Bei den starren Kavernen empfiehlt sich die Kombination von selektivem Kollaps und operativem Bronchusverschluss nicht, weil dieser Kavernentyp nicht kollabieren kann. Ausserdem kann es später trotz operativem Bronchusverschluss zu einer neuen Verbindung zwischen dem blockierten Lungenabschnitt und den nicht blockierten Lungenteilen kommen, sodass es erneut zu einer Ausscheidung von Tuberkelbakterien kommt.

Die gezielte operative Behandlung einer starren Solitärkaverne setzt sich aus folgenden Akten zusammen:

1. der Eröffnung der Kaverne,
2. der offenen Behandlung, bis die Kavernenwand gesäubert und der Kavernenabstrich Koch-negativ ist, und
3. dem sekundären Verschluss des verbliebenen Kavernenrestlumens.

Folgende Wege wurden versucht, ohne dass es bisher zu einer Einigung über die zweckmässigste Art des Vorgehens gekommen ist:

1. Die vorgeschaltete Kavernensaugdrainage nach *Monaldi* mit abschliessender Deckplastik.
2. Die chemotherapeutische Kavernentamponade durch unblutige Speleostomie mit oder ohne abschliessende Deckplastik (*Maurer*).
3. Die Speleotomie nach Thoraxfensterung unmittelbar über der Kaverne durch Teilresektion der Kavernenwand, anschliessender offener chemotherapeutischer Behandlung und sekundärem Wundverschluss (*Bernou*).
4. Die offene Kavernenbehandlung in Form einer dorsalen Thoraxfensterung, umschriebener Entspannung durch extrapleurale Lösung des Kavernengebietes, der Kaverneröffnung, instrument-

eller und chemotherapeutischer Lokalbehandlung mit abschliessendem Wundverschluss (*Kleesattel*).

5. Die Kavernostomie nach dorsaler Thoraxfensterung, extrapleurale Lösung des Kavernengebietes zur Dislozierung der Kaverne in das Thoraxfenster, falls dies notwendig ist, Teilresektion der Kavernenwand, chemotherapeutischer Lokalbehandlung und sekundärem Wundverschluss mit Thorakomyoplastik (*Nagaishi* und *Teramatsu*).

6. Die Kavernotomie nach Thoraxfensterung bei Oberlappenkavernen in der Axilla, sonst unmittelbar über der Kaverne, Teilresektion der Kavernenwand, chemischer Säuberung der übrigen Kavernenwand, chemotherapeutischer Lokalbehandlung und sekundärem Wundverschluss durch Hautmuskelplastik (*Boguš*).

Es gibt noch weitere Vorschläge einer lokalen Kavernenchirurgie. Es lohnt aber nicht darauf näher einzugehen, da sie entweder in den angeführten Methoden enthalten sind oder über ihren Urheber hinaus keine breitere praktische Anwendung gefunden haben.

Geht man von den pathologisch-anatomischen Verhältnissen aus, die das hier zur Debatte stehende Krankheitsbild bietet, nämlich der grossen solitären Kaverne mit verschwielter Wandung in einer Lunge, die mit nodösen Streuherden dicht durchsetzt und durch Gewebsfibrose in ihrer Elastizität erheblich geschädigt ist, kann weder die Saugbehandlung nach *Monaldi* eine entscheidende Verkleinerung des Kavums bewirken noch mit Hilfe einer Tamponade durch ein enges Stoma nach *Maurer* eine gründliche Lokalbehandlung vorgenommen werden. Daher sind diese beiden Methoden, die für Arzt wie für Patient in gleicher Weise mühselig sind, als einleitender Akt einer operativen Kavernenbehandlung bei diesem Krankheitsbild nicht zu empfehlen. Hinzu kommt, dass die erste Phase der Behandlung eine Desintoxikation des Organismus herbeiführen soll. Diese erreicht man aber schneller, wenn man die Kaverne breit eröffnet, die nekrotischen Beläge chemisch oder instrumentell beseitigt und ein gut zugängliches Wundbett erhält, das man bis in alle Nischen hinein lokal mit Tuberkulostatika beschicken kann. Aus diesem Grund dürften die Methoden der Speleotomie geeigneter sein.

Es erhebt sich die Frage, welchen Zugang zur Kaverne man wählen soll. Kavernen ausserhalb der Oberlappen können nur durch ein Thoraxfenster angegangen werden, das der Parietalen Kavernenwand am nächsten liegt. Bei Oberlappenkavernen sind mehrere Wege möglich. Ohne grössere Weichteilverletzungen kommt man nach *Boguš* von der Axilla her an Kavernen heran, die im zweiten und dritten Segment liegen und an solche, die das sechste Segment mit einbezogen haben. Dieser Weg erscheint deshalb von Vorteil, weil man keine Muskulatur verletzt, die man im letzten Akt für die Myoplastik benutzen möchte. Bei Kavernen im ersten Segment kann der Zugang durch ein dorsales Thoraxfenster bequemer sein, wie dies *Nagaishi*, *Teramatsu* und *Kleesattel* grundsätzlich tun.

Eine weitere Frage ist, ob man mit der Kaverneneröffnung gleichzeitig eine Entspannung über dem kavernisierten Lungenabschnitt herbeiführen soll. Seit den Erfahrungen *Sauerbruchs* mit der Eröffnung von Restkavernen unter Thorakoplastik wird die Kombination von Kollaps und Kaverneneröffnung als günstig beurteilt. Die Autoren, die grundsätzlich von einem dorsalen Thoraxfenster aus Oberlappenkavernen angehen, bewirken zwangsläufig eine Entspannung, wenn sie durch extrapleurale Lösung der Lunge Kavernen erreichen sollen, die nicht unmittelbar unter dem Thoraxfenster lokalisiert sind. Ein beschränkter Entspannungseffekt dürfte auch durch die Thoraxfensterung unmittelbar über der Kaverne ausgelöst werden. Diese Wirkung wird noch dadurch verstärkt, dass man die starre parietale Kavernenwand soweit wie möglich exstirpiert.

Es bleibt noch zu erörtern, wie der letzte Akt, der Verschluss des gereinigten Kavernenrestlumens,

ablaufen soll. Von seiner Planung hängt der endgültige Erfolg in entscheidender Weise ab. Die Schwierigkeit dieser Massnahme liegt darin begründet, dass man es mit einem Restlumen zu tun hat, das in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle multiple Verbindungen zum Bronchialsystem besitzt. Alle Versuche, diese Drainagebronchien von aussen her zu schliessen, sind bisher gescheitert. Pflanzte man aber einen gestielten Muskellappen in eine Resthöhle mit offenen Drainagewegen ein, ist keine Sicherheit gegeben, dass der Muskellappen anwächst und dadurch diese Verbindungen blockiert. Infolge der nicht zu vermeidenden Hustenstösse in der postoperativen Phase kann sich der Muskellappen lockern und die Resthöhle wird vom Bronchialsystem her infiziert. Eine neue Höhlenbildung resultiert, die nach spezifischer Infektion in ihren praktischen Auswirkungen eine Rezidivkaverne darstellt.

Eine planmässige Kavernenchirurgie ist also ohne artifiziellen Verschluss der Drainagebronchien unvollständig und im Endeffekt unsicher. Da ein sicherer Verschluss der Drainagebronchien vom Kavernenrestlumen aus nicht möglich ist, muss der Bronchusverschluss intrathorakal durchgeführt werden. Der operative Bronchusverschluss wurde 1952 von *Nissen* und *Lezius* als selbständige chirurgische Methode zur Behandlung der kavernenösen Lungentuberkulose eingeführt. Die Methode wurde von ihnen später wegen unbefriedigender Spätresultate wieder aufgegeben. Über günstige Frühresultate mit diesem Verfahren haben *Boguš* 1957, *Chamberlain* und *McNeill* 1960 und *Good* 1961 berichtet. Ich selbst habe 1953 den operativen Bronchusverschluss bei der Behandlung der spezifischen Empyemresthöhle mit innerer Fistel empfohlen, wenn eine Pleuropneumonektomie umgangen werden sollte. Es hatte sich gezeigt, dass in solchen Fällen die alleinige Übernähung der Fistel nicht genügt, wenn der Operationsplan so angelegt ist, dass durch Dekortikation der Lunge die Pleurahöhle ausgefüllt oder die Empyemhöhle durch eine Hellerplastik beseitigt werden soll. Meist wenige Tage nach der Operation war die Fistel wieder offen und es bildete sich erneut eine Resthöhle. Daher habe ich später grundsätzlich bei bronchopleuralen Fisteln einen orifizierten Bronchusverschluss durchgeführt und danach kein Fistelrezidiv mehr erlebt. Bei der Muskelpfropfung eines Kavernenrestlumens mit offenen Drainagewegen nach Speleotomie liegen im Prinzip die gleichen Verhältnisse vor. Es erschien mir daher einleuchtend, beim letzten Akt des operativen Kavernenverschlusses vor der Myoplastik eine artifizielle Blockierung der zum Kavernenrestlumen führenden Bronchialwege vorzunehmen.

Der operative Bronchusverschluss wird von einer posterolateralen Thorakotomie her ausgeführt. Die Lunge wird in Richtung auf den Hilus soweit extrapleural gelöst, wie dies unbedingt erforderlich ist, um den Hauptbronchus freizulegen. Vom Hauptbronchus her wird der Lappenbronchus mit seinen Segmentbronchien freipraepariert. Grundsätzlich muss der Bronchus durchtrennt werden. Die einfache Unterbindung, selbst wenn sie mehrfach durchgeführt wird, genügt nicht. Die Ligaturen lockern sich und können sich sogar in das Bronchuslumen abstossen. Proximaler und distaler Bronchusstumpf werden durch Drahteinzelnähte verschlossen und mit Pleura gedeckt. Die Kontrolle, dass der Bronchusverschluss an richtiger Stelle erfolgte, ist leicht möglich, da nach Abklemmung der zuführenden Bronchialwege keine Luft mehr aus den Bronchusostien im Kavernenrestlumen entweicht. Das technische Vorgehen ist rechts einfacher als links, da im letzteren Fall die Pulmonalarterie über dem Oberlappenbronchus verläuft und vor der Bronchusdurchtrennung mobilisiert werden muss.

Nach vielfachen Versuchen möchte ich ein Vorgehen empfehlen, das wir seit zwei Jahren routinemässig ausführen und das in einer Kombination der Kavernotomie von *Boguš* und dem operativen Bronchusverschluss nach *Nissen* und *Lezius* besteht. Ihr spezieller Anwendungsbereich ist die starre

Solitärkaverne im Oberlappen mit und ohne Einbruch in das sechste Segment also die am häufigsten vorkommende Form der chronischen-kavernösen Phthise. Die relativ seltenen Solitärkavernen anderer Lokalisation werden mit der Speleotomie von *Bernou* angegangen, die bei offenbleibenden Drainagebronchien mit dem operativen Bronchusverschluss kombiniert wird. Bei Kavernen im ersten Segment kann man auch nach der Methode von *Nagaishi* und *Teramatsu* vorgehen und diese bei offenbleibenden Drainagebronchien mit dem operativen Bronchusverschluss verbinden.

Das Verfahren des operativen Kavernenverschlusses gliedert sich in drei Phasen. Bei offenem Pleuraspalt muss die erste Phase noch einmal unterteilt werden. Die einzelnen Phasen gliedern sich folgendermassen auf:

Phase 1 : *Kaverneneröffnung*

Von einem axillären Hautschnitt aus Thoraxfensterung durch subperiostale Resektion kleiner Teile aus den obersten drei bis vier Rippen mit Wegnahme der Intercostalmuskulatur und der Intercostalnerven. Falls der Pleuraspalt frei ist, erfolgt Tamponade und Fortsetzung nach 14 Tagen. In der Mehrzahl der Fälle ist der Pleuraspalt verödet, sodass die Kaverne elektrochirurgisch eröffnet und der Kaverneninhalt abgesaugt werden kann. Die parietale Kaverneneand wird exstirpiert. Vor einer Verletzung des Lungenparenchyms muss man sich hüten, da sonst nicht nur die Gefahr einer Blutung sondern auch die der Entstehung zusätzlicher Bronchialfisteln besteht. Die Kavernenrestwand wird mit 80%iger Trichloressigsäure geätzt.

Die erste Phase ist gleichzeitig ein Test für die Abwehrlage des Patienten. Reagiert er bereits darauf mit phthisischer Progredienz ist die Fortsetzung der Behandlung nach dem festgelegten Plan meist nicht mehr möglich und die Prognose infaust.

Phase 2 : *Offene Kavernenbehandlung*

Täglich wird die Kavernenrestwand mit Conteben-Pulver bestäubt und der Rand des Stomas mit Gazestreifen geschützt, die mit einem Breitbandantibiotikum getränkt sind. Nekrotische Stellen werden geätzt und nach vier bis sechs Wochen ist die Höhle gesäubert und die Kavernenabstriche sind Koch-negativ.

Phase 3 : *Verschluss des Kavernenrestlumens*

Durch posterolaterale Thorakotomie wird ein orifizierender Verschluss der zum Kavernengebiet führenden Bronchialwege vorgenommen. In der gleichen Sitzung wird das Kavernenrestlumen durch Einpflanzung eines gestielten Muskellappens aus dem M. pectoralis major bzw. latissimus dorsi verschlossen. Nur wenn eine spontane Obliteration aller Drainagebronchien im Restlumen eingetreten ist, kann auf den operativen Bronchusverschluss verzichtet werden.

III. DIE GEZIELTE OPERATIVE BEHANDLUNG MULTIPLER KAVERNEN

Am schwierigsten wird die therapeutische Situation, wenn in einer Lunge mehrere Kavernen vorliegen. Bilaterale Prozesse mit Solitärkavernen können durch eine der aufgezeigten Methoden behandelt werden, nicht aber die einseitigen Formen, insbesondere wenn bilobäre Kavernisierungen vorhanden sind. Diese Krankheitsbilder bilden die Domäne der Resektionstherapie. Sie sind aber auch gleichzeitig die Fälle, bei denen es nach einer Resektion zu den meisten Komplikationen infolge einer phthisischen Progredienz kommt.

Den Prototyp dieses Krankheitsbildes bildet die destroyed lung. Das wesentliche Kriterium dabei

ist der phthisische Charakter, der trotz optimaler Chemotherapie labil bleibt. Die natürliche Resistenz ist dabei so gemindert, dass die Tuberkulose allein nicht ausreicht, um über eine Aktivierung des körpereigenen Fermentsystems eine endgültige Vernichtung der Keime herbeizuführen. Es gibt zwei Typen der destroyed lung: den phthisischen und den zirrhotischen Typ. Letzterer stellt nicht selten infolge Karnifikation mit sekundärer Bronchiektasie eine Art Defektheilung der Tuberkulose dar.

Nach allgemeiner Auffassung bildet die destroyed lung eine absolute Indikation zur Pneumonektomie. Die Mortalität dieses Eingriffs ist, aber bezogen auf den phthisischen Typ dieses Krankheitsbildes ungewöhnlich hoch und liegt um 28.8%. Die Diskrepanz in den Statistiken – die Mortalitätsziffern nach Pneumonektomie wegen Tuberkulose schwanken zwischen 3.5 und 29 % – scheint darin begründet zu sein, dass die behandelten Krankheitszustände keineswegs einheitlich sind. Herrscht in einem Krankengut der stationäre Typ der destroyed lung vor, muss die Statistik günstigere Ergebnisse ausweisen als wenn die Mehrzahl der Pneumonektomien wegen des phthisischen Typs der destroyed lung erfolgen musste. Im Hinblick auf die hohe Mortalität der Pneumonektomie bei phthisischer destroyed lung kann daher die Berechtigung, einen anderen Weg der operativen Behandlung zu gehen, kaum angezweifelt werden.

Bei der phthisischen destroyed lung behält die Tuberkulose ihren exsudativen Charakter. Der Schwerpunkt der Krankheit liegt auf der einen Lunge, die weitgehend durch Kavernen und bronchogene Dissimination destruiert ist, während die andere Lunge umschriebene Streuprozesse aufweist. Nur wenn die Gegenseite frei von Kavernen ist, erscheinen operative Massnahmen diskutabel. Die grosse Gefahr der Pneumonektomie bei diesem Krankheitsbild besteht darin, dass es meistens danach zu einem spezifischen Empyem mit Bronchusstumpfsuffizienz und Progredienz in der Restlunge kommt.

Die multiplen Kavernen einer destroyed lung können nicht durch gezielte transpleurale Methoden angegangen werden. Es bleibt daher in diesem Fall nur der Weg des operativen Verschlusses des Hauptbronchus, wenn die Pneumonektomie umgangen werden soll. Es ist experimentell erwiesen, dass der Bronchusverschluss eine Bindegewebsproliferation in der atelektatischen Lunge bewirkt (Nissen 1923) ein Prozess, der bei der phthisischen destroyed lung nicht recht in Gang zu kommen scheint. Seine Propagation dürfte daher wünschenswert sein. Ein zweiter Faktor, dem ein therapeutischer Effekt beigemessen werden könnte, liegt im Stoffwechsel der Tuberkelbakterien begründet. Die mit dem Hauptbronchusverschluss einhergehende Blockierung der Sauerstoffzufuhr verschlechtert das Milieu dieser Keime, die als Aerobier für ihren Metabolismus einen hohen Sauerstoffbedarf haben. In diese Richtung weisen auch die bakteriologischen Befunde an gefüllten Kavernen, die ihre Entstehung einem spontanen Verschluss der Drainagebronchien verdanken. In dem nekrotischen Material sind nur noch selten, meistens überhaupt keine kultivierbaren Tuberkelbakterien nachzuweisen (Canetti, Yasuhira und Kobara). Wie die Verlaufsbeobachtung nach operativem Verschluss des Hauptbronchus gezeigt hat, sind die Kavernen schon nach wenigen Wochen nicht mehr als luftgefüllte Hohlräume röntgenologisch nachweisbar. Damit dürfte eine wichtige Voraussetzung für eine lebens- und vermehrungsfähige Bakterienpopulation geschwunden sein.

Man könnte einwenden, die Möglichkeit einer Mischinfektion mache die artifizielle Blockierung des Hauptbronchus zu einem gefährlichen Unternehmen. Bei der bakteriologischen Untersuchung steril entnommenen Sekrets durch gezielte Bronchialsondierung wurde aber in keinem Fall einer phthisischen destroyed lung eine Mischflora nachgewiesen. Man muss immer wieder betonen, dass man bei der Chirurgie der Tuberkulose andere Massstäbe anlegen muss als bei der operativen Behandlung septischer Krankheitsbilder.

Es scheint, dass die therapeutisch wirksamen Faktoren, die aus einer kompletten Lungenatelektase nach Hauptbronchusverschluss resultieren, in der dadurch induzierten Bindegewebsentwicklung und Stoffwechselchädigung der Tuberkelbakterien begründet liegen.

Auf einen wichtigen Punkt muss noch eingegangen werden. Man könnte befürchten, die Blockierung des Hauptbronchus bewirke einen shunt, da das die atelektatische Lunge durchströmende Blut nicht mehr am Gasaustausch teilnähme und ungesättigt dem grossen Kreislauf beiflösse. Meine selektiven lungenangiographischen Befunde bei der destroyed lung haben aber gezeigt, dass der arterielle Schenkel der Lungenstrombahn dabei weitgehend oder sogar vollkommen blockiert ist. Das Angiogramm zeigt nur noch die Stümpfe grosser Arterien, in denen das Kontrastmittel stagniert und retrograd abfließt. Sind noch Reste der Gefässperipherie durchströmt, geschieht dies über arterioarterielle Anastomosen mit dem Versorgungsgebiet der Bronchialarterie, das heisst diese Reste des funktionellen Kreislaufs sind in den Funktionsbereich des nutritiven Kreislaufs mit einbezogen worden. Aber auch letzterer wird bei der Durchtrennung des Hauptbronchus unterbrochen, da die Bronchialarterie zwangsläufig mit durchtrennt werden muss. Diese weitgehende Isolierung der blockierten destroyed lung aus dem Kreislauf bildet möglicherweise eine Erklärung für die Tatsache, dass es nach dem Hauptbronchusverschluss nicht zu schweren toxischen Erscheinungen kommt.

Es kann generell gesagt werden, dass ein artifizieller Bronchusverschluss um so wirkungsvoller ist, je kompletter die Atelektase ist, die er auslöst. Daher steigt die Möglichkeit von Komplikationen und Misserfolgen im Verhältnis zur Selektivität dieses Eingriffs. Es besteht die zunächst paradox anmutende Feststellung zurecht, dass der operative Verschluss des Hauptbronchus bei einer weitgehend zerstörten Lunge wirkungsvoller ist und komplikationsloser verläuft, als der untergeordneter Bronchialäste. Nach Hauptbronchusverschluss ist die Möglichkeit einer kollateralen Ventilation, die die Hauptursache für Komplikationen nach operativen Bronchusverschlüssen bildet, nicht mehr gegeben und die resultierende Atelektase total.

Die Ziele, die mit dem operativen Hauptbronchusverschluss bei einer phthisischen destroyed lung verfolgt werden, sind folgende: das operative Trauma bei den schwer geschädigten Patienten so gering wie möglich zu halten, die Möglichkeit einer intrakanalikulären Invasion der Keime zu unterbinden und die Komplikationen der Pneumonektomie bei diesem Krankheitsbild, die die Hauptursachen für die hohe Mortalität dieses Eingriffs bilden, zu vermeiden. Letztere bestehen vor allem in dem postoperativen spezifischen Empyem mit Bronchusstumpfsuffizienz. Diese folgenschwerste Komplikation lässt sich aber am sichersten dadurch vermeiden, dass die Pleurahöhle mit Lunge ausgefüllt bleibt.

Die tenchische Durchführung des operativen Hauptbronchusverschlusses ist von allen Arten artifizieller Bronchusverschlusses die einfachste. Von einer posterolateralen Thorakotomie aus wird die Lunge in Richtung auf den Hilus nur soweit extrapleural gelöst, wie dies für die Praeparation unbedingt notwendig ist. Der Hauptbronchus wird durch Anlage von zwei Bronchusklemmen gefasst und dazwischen durchtrennt. Die Bronchialarterie wird unterbunden und der proximale Bronchusstumpf nachreseziert, um ihn so kurz wie möglich zu halten. Beide Stümpfe werden durch Drahteinzelnähte verschlossen und mit Pleura gedeckt. Eine Drainage für die Dauer von 24 Stunden ist im allgemeinen ausreichend, da die nur partiell gelöste Lunge den Hemithorax schon bereits unmittelbar nach der Operation vollständig ausfüllt. Man könnte annehmen, es sei lohnend, die Lunge nach Durchtrennung des Hauptbronchus durch endobronchiale Aspiration von den Sekretmassen zu befreien und mit einem gelösten Tuberkulostatikum aufzufüllen. Ich habe von dieser Massnahme bewusst abgesehen, um eine spezifische Infektion der Pleurahöhle zu vermeiden und keinen Mischinfekt in die zu

blockierende Lunge einzuschleppen. Der postoperative Verlauf ist äusserst arm an Symptomen. Es kommt zu einer fieberhaften Reaktion, die im allgemeinen nach 14 Tagen abklingt. Irgendwelche Komplikationen, die für diesen Eingriff charakteristisch wären, habe ich bisher nicht beobachtet. Einen wesentlichen Vorteil des operativen Hauptbronchusverschlusses beim phthisischen Typ der destroyed lung möchte ich darin erblicken, dass er nicht den Weg für weitere operative Massnahmen endgültig verbaut.

Zweck dieses Vortrages war es, die Prinzipien des chirurgischen Therapieplanes bei weit fortgeschrittenen Stadien der kavernenösen Lungentuberkulose zu erörtern, um das hohe Risiko, das vor allem bei der Anwendung resezierender Verfahren in solchen Fällen vorhanden ist, zu vermeiden.

Es ging weiterhin darum, die gebräuchlichen Methoden der lokalen Kavernenchirurgie auf Unsicherheitsfaktoren hin zu untersuchen, um zu einem Operationsplan zu gelangen, der seitens der Methodik keinerlei Lücken aufweist.

Je fortgeschrittener eine Tuberkulose ist und je phthisischer der Charakter ist, den das Krankheitsbild aufweist, um so beschränkter sind die Aussichten einer operativen Behandlung und um so zurückhaltender muss sich daher die Chirurgie verhalten. Die Tuberkulose ist ihrem Wesen nach eine Krankheit, die in den therapeutischen Bereich der Inneren Klinik gehört. Die Chirurgie kann dabei nur Hilfestellung leisten. Sie sollte sich daher nicht allzu sehr exponieren, da sonst die Gefahr besteht, dass ihr die Verantwortung für die Misserfolge aufgebürdet werden, denen eigentlich ein Versagen der internen Therapie zugrunde liegt.

HERRN PROF.DR.HANS RINK, BITTE ERLAUBEN SIE MIR
ÜBER IHREN VORTRAG AUF ENGLISCH ZU DISKUTIEREN

Shinobu MIYAMOTO

It is our great honour to have you as a guest speaker who is the leading person in the field of pulmonary surgery in Germany and to hear your very instructive speech about "Grundlage, Methode und Ziele der lokalen Kavernenbehandlung". You and I became an intimate friend about eight years ago, when I visited Marienheide and found that you began pulmonary resection for pulmonary tuberculosis without any assistance from the outside after the war just as I did in Japan. As the ideal aspect of surgical treatment for any disease is to cure a lesion by local treatment, the fact that a tuberculous cavity has become the object of local treatment shows that the surgical therapy of this disease is approaching to the ideal status of surgery. I can assure you that such a recent progress is due to the potent anti-tuberculous drugs and chest surgery assisted by intratracheal anesthesia. According to the lecture of Prof. Rink, the several types of local open treatment devised by Mauer, Bernou, Kleesattel, Nagaishi and Teramatsu, and Boguš are not always effective to cure tuberculous cavities, and it is necessary to add the bronchial closure devised by Lezius and Nissen to the former. As you pointed, a ligature of draining bronchus is not effective to cure tuberculous cavities. Therefore, it is a new idea of Prof. Rink that tuberculous cavities should be treated by combination of local open treatment and bronchial closure.

You emphasize that destroyed lung is a typical lesion which can be treated only by closure of stem bronchus and should not be pneumonectomized, because pneumonectomy has a well known high operative mortality. Here is the main discrepancy of opinion between you and I. In 1957, on the 10th annual meeting of the Japanese Society of Thoracic Surgery, I declared the low mortality and the good results of pneumonectomy for 182 cases of far advanced pulmonary tuberculosis. The operative mortality was only 3.4% and the 90% of pneumonectomized patients are in good condition

of health five years after the operation. But the postoperative tuberculous complications as empyema and bronchial fistula are found in 16.4 % of pneumonectomized cases and the late tuberculous complications are found in 5.1 % of the cases. However, your patho-physiological concept on the closure of stem bronchus for the treatment of destroyed lung is very ingenious and moreover I admire you for the brilliant postoperative results. I am sure that almost all member attending this meeting appreciate your speech and wish to test your new procedure on their own patients.

Now I have two questions concerning your speech.

May I ask you.

The first question: How do you think about the problem of resistant tuberculous bacilli in case of local open treatment?

The second question: How do you think about the lowest level of cardiopulmonary function in case of bronchial closure for destroyed lung?

特 別 講 演

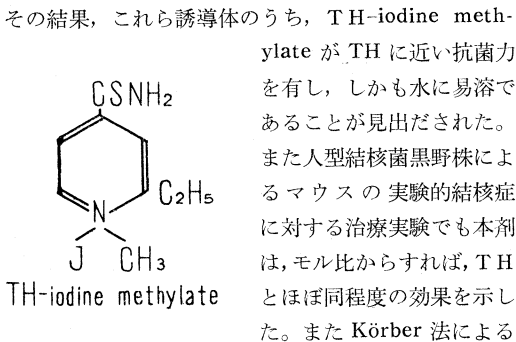
6. 1314 Th の 問 題

大阪大学医学部第三内科 堂 野 前 維 摩 郷

Libermann らにより合成された 1314 Th (以下 TH と略記) については, Rist, Brouet らを始め世界各国において多くの研究が行なわれ, 今日では一新抗結核剤としての臨床的価値が一般に認められている現状である。しかしなお併用薬剤の選定, 本剤耐性の臨床的限界, 副作用の防止対策等, 未解決の問題も少なくない。以下これらの問題のうちのいくつかについて行なつた基礎的ならびに臨床的研究の成績を報告する。

I TH 誘導体に関する研究

TH は水に溶けにくくまた副作用の多いことが欠点である。そこで水溶性で非経口的投与が可能であり, かつ副作用の少ない薬剤を探索する目的で新たに 17 種の TH 誘導体を合成し, まずその抗菌力を検した。



マウスに対する LD₅₀ は腹腔内注射で, 124 mg/kg, 皮下注射で 257 mg/kg であり, INH の腹腔内注射のさいの 163 mg/kg に比較し, その急性毒性はほぼ INH 程度と考えられる。

II THの生体内運命に関する研究

a) 血中濃度の化学的定量法

まずポーラログラフィーによる定量法を検討したが, 感度が低く, 臨床的血中濃度測定に応用することは困難であつた。

次に分光光度法として 図 1 のごとき方法を考案した。すなわち TH 投与患者血清よりクロロホルムで抽出, 遠心後, 1 規定硫酸にて再抽出し, 遠心せる硫酸層につき, Beckmann DU 型分光光度計 316 mμ にて吸光度を測定した。

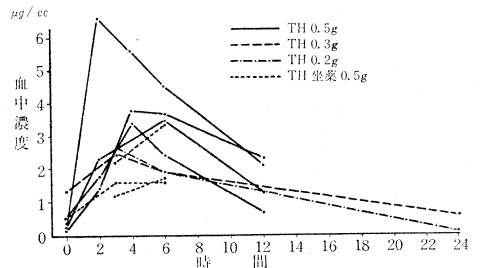
図 1 TH血中濃度化学的定量法

血清 3 cc + クロロホルム 25 cc
↓ 振盪 (15 分)
遠沈 2,000 r.p.m. 15 分
クロロホルム層 22 cc + 1 N・H₂SO₄ 4 cc
↓ 振盪 (10 分)
遠沈 2,000 r.p.m. 10 分
1 N・H₂SO₄ 層 (316 mμ にて吸光度測定)
回収率 平均 90 %

TH の硫酸溶液および TH 溶解人血清よりの抽出液は, 316 mμ と 277 mμ において吸光の山を示す。しかし 277 mμ における吸光は, TH 投与患者血清では投与後時間の経過とともに, 長波長側にずれてくる。このことはポーラログラフィー法においても, 投与後時間の経過とともに第 2 波の出現することとあわせ考え, 投与数時間後には TH の代謝産物が出現し, しかも 277 mμ における吸光はこの代謝産物に影響されるものと考えられる。これに対し 316 mμ における吸光にはかかる影響はみられず, TH そのものによる吸光を示すものと考えられる。

図 2 は本法によつて実際に TH 投与患者の血中濃度を定量した成績であるが, これらの成績からみて本法は臨床的に応用しうる定量法であると考えられる。

図 2 TH内服およびTH坐薬使用患者血中濃度曲線



なおわれわれとは全く無関係に, Eidus, Bieder らもほぼ同様の定量法を報告している。

b) 尿中代謝産物の追及

まず Grote 試薬によつて 5 γ/cc 程度の TH を検出しうることを見出したが, 本試薬によつては

TH 投与患者尿からの TH そのものの証明はできなかった。すなわち、TH はそのままの型で尿中に排泄されるとしても、それはきわめて微量であり、大部分は代謝産物として排泄されるものと考えられる。そこで以下濾紙クロマトグラフィーによる尿中代謝産物の追及を試みた。

TH 内服者尿をアンモニア・アルカリ性とし、メチルエチルケトンで抽出すると、紫外線照射により赤紫色の蛍光を発し、濾紙クロマトグラフィーにて 2~3 コのスポットに分かれる。この最高の Rf を示すものは、N₁-methyl-TH を赤血塩酸化してブタノールで抽出したものが、濾紙クロマトグラフィー上にて示す 2 つの蛍光スポットのうち、Rf の高いものと一致する。N₁-methylnicotinamide の場合から類推して、本蛍光物質はおそらく N₁-methyl-2-ethyl-thioisonicotinamide-6-pyridone であろうと推定される。

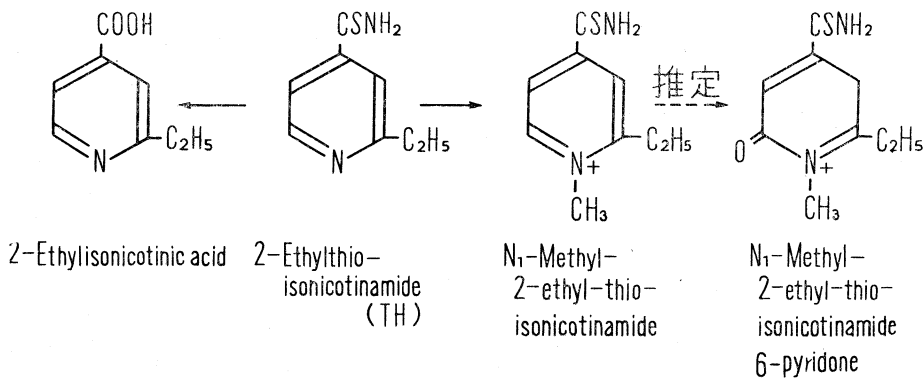
次にこの pyridone 体の前駆物質と考えられる

N₁-methyl-TH の検出を試みた。この場合も N₁-methylnicotinamide に関する従来の報告に従い、TH 投与患者尿をパームチット処理後、苛性アルカリ下で赤血塩酸化し、生成した赤紫色蛍光物質をエーテル抽出、濃縮したものを濾紙クロマトグラフィーにて検したところ、N₁-methyl-TH を同様処理したものと同一 Rf を示す 2 つのスポットを証明し、上述の推定を裏書きする結果を得た。

次に以上とは全く別の代謝経路の可能性も考え、TH 内服患者尿を Amberlite IRA 400 にて吸着、10 % 食塩水で溶出したものにつき検した結果、メチルレッドを発色試薬として、2-ethylisonicotinic acid と一致するスポットを見出した。

以上の濾紙クロマトグラフィーによる成績より、TH の生体内代謝経路としては、図 3 のごとく、pyridine 核の N がメチル化され、次に 6-pyridone になる経路と、一方 2-ethylisonicotinic acid になる経路があるものと推定される。

図 3 ヒトにおける TH の代謝経路



III C¹⁴ および S³⁵ 標識 TH の菌体への摂取

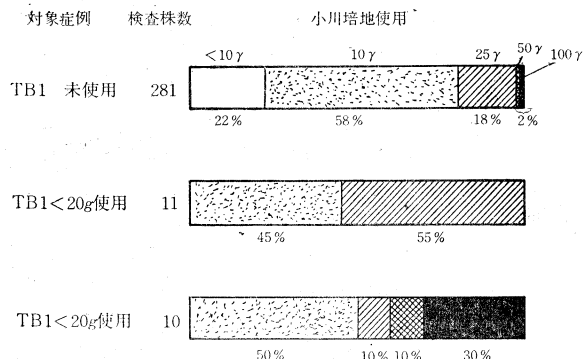
CS 部に C¹⁴ および S³⁵ をそれぞれ標識した TH を用い、BCG への TH の摂取状況を検討した。すなわち BCG 竹尾株およびこれより試験管内で作成した TH 100 γ 耐性株をそれぞれ Sauton 培地に 2 週間培養後、これらの標識 TH をそれぞれ 5.7 μc/cc, 8.9 μc/cc の割りに添加、さらに 4 日間培養後、菌体を十分洗滌、その放射能を gas flow counter で測定した結果、C¹⁴ および S³⁵ 標識 TH の場合とも、TH 感性菌では強い放射能を示すが、耐性菌ではきわめて弱かった。すなわち TH 耐性菌では TH の菌体への摂取がきわめて低いことが認められたのである。

IV 結核菌の TH 耐性について

a) 結核菌の TH 感受性および臨床的耐性の限界
本来薬剤の抗菌力を示すには、その薬剤による菌の最小発育阻止濃度をもつて表わすのが通例であるが、ここでは説明を容易にするため、以下すべてそれより 1 段階下の濃度をもつて耐性度として表現することにする。

図 4 の最上段の棒グラフは、TH 未使用患者より分離した 281 株の小川培地における TH 耐性度を示したものであるが、10 γ 耐性以下のものが 80 % を占め、25 γ 耐性が 18 %, 50 γ 以上の耐性を示したものは 2 % にすぎなかった。このさい約半数は直接法、残りは間接法で検したが、直接法のほうがいく分高い耐性を示した。

図4 TH未使用患者分離株のTH耐性



次に TH 既使用株を含む 151 株について、小川培地と 10% 馬血清加 Kirchner 寒天培地で TH 耐性度の比較を行なったが、小川培地 10 γ 耐性は Kirchner 培地 1 γ 耐性に、また 25 γ は 5 γ に、50 γ は 10 γ にそれぞれ匹敵するものも多かった。また同半流動寒天培地との比較でもほぼ同様な成績が得られた。

一方臨床的耐性の限界を決める目的で、治療前小川培地で TH に 10 γ、25 γ および 50 γ 耐性を示した症例群に、TH 単独または TH と作用の弱い PAS あるいは sulfisoxazole との併用療法を施行し、喀痰中結核菌の陰転状況を追及したが、10 γ 耐性群では 33% (18/54)、25 γ 耐性群では 13% (2/15) が陰性化したに対し、50 γ 以上の耐性群 8 例においては陰性化が皆無であった。

近時 TH 耐性の検査培地として、Kirchner 寒天培地あるいは同半流動寒天培地が、耐性度の低く出る点あるいは判定が短時日で可能な点等より推奨されているが、われわれは以上の成績に加うるに、日常使用に便利な点をあわせ考え、臨床的耐性を追及するには小川培地でもその目的を達しうるものと考えている。

TH の臨床的耐性の限界については、TH 未使用患者からの分離株の大部分が 25 γ 以下の耐性であること、一方臨床的にも 50 γ 以上の耐性例では TH 投与による菌陰性化が全くみられなかったこと等から、小川培地で 50 γ 耐性以上を示すものを臨床耐性とするのが妥当であろうと考える。

b) 試験管内における TH 耐性の獲得とその安定性

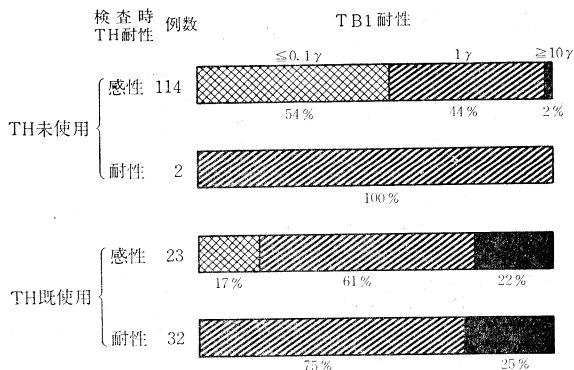
H₃₇R_V 株を増量継代法により TH を含む培地に継代培養すると、TH 耐性は漸次上昇する。これに KM, CS, SI, PAS 等の発育阻止濃度以下の量を添加することにより、TH 耐性の上昇はある程度

抑制されうる。しかし一たん獲得した結核菌の TH 耐性は安定であり、諸種薬剤を含む培地に 10 代継代しても、耐性度の変動はみられなかった。

c) Tb₁ との交叉耐性の有無について

TH と Tb₁ との間の交叉耐性の有無については種々論議されているが、これらの関係を検討した成績を図 4 および 図 5 に示した。図 4 は Tb₁ 未使用患者と既使用患者における TH 耐性の分布を示したものであるが、Tb₁ 既使用患者のほうが耐性の程度が高く、とくに Tb₁ 20 g 以上を使用した患者ではその傾向が顕著であった。また図 5 は TH 未使用患者および既使用患者における Tb₁ 耐性の分布を示したものであるが、この場合も TH 既使用群に Tb₁ 耐性を証明したものが多かった。このように一方の薬剤を使用した場合には、他剤にも耐性の出現する傾向は認められたが、しかし、個々の菌株について検した成績はまちまちであり、両薬剤間における明確な交叉耐性の存在は証明しえなかった。

図5 TH未使用および既使用患者分離株のTB1耐性



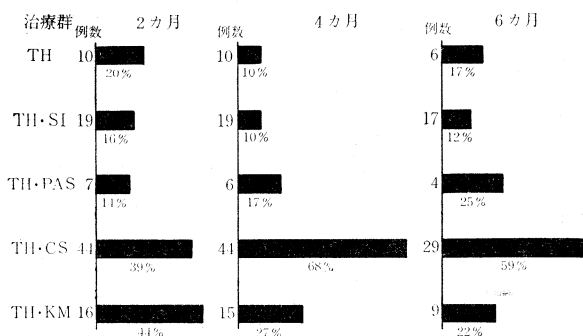
V 臨床成績

今回新たに 221 例の肺結核患者に TH 療法を試みたが、それらの成績のうち、とくに喀痰中結核菌の消長および耐性、副作用等に関する問題について述べる。

a) 喀痰中結核菌の消長および耐性について

図 6 に、再治療 C 型群に対して TH を含む 2 剤併用療法を施行したさいの喀痰中結核菌陰転状況を示したが、とくに CS 併用群での陰性化が高率であった。

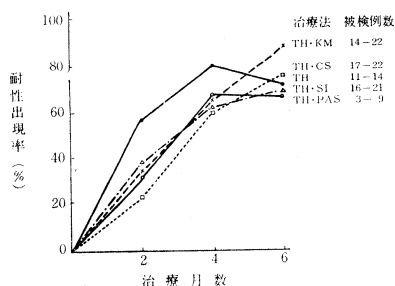
図6 TH療法による再治療C型群の菌陰性化率



TH 治療中菌陽性持続例における TH 耐性の出現状況は図 7 に示したごとくで、TH 単独では 2 カ月時 57 %, 4 カ月時 80 %, 6 カ月時 73 % が小川培地で 50 γ 以上の耐性を示した。これに対し KM, CS, SI, PAS を併用した群では 2 カ月および 4 カ月時には、TH 単独群に比しやや低い耐性出現率を示したが、6 カ月では大差をみなかった。

治療中 TH に 25 γ あるいは 50 γ 耐性を示した症例に同じ治療を 3 カ月間続行し、その後の菌の推移を追及した成績によると、25 γ 耐性群では 8 例中 2 例が陰性化した。50 γ 耐性群では 22 例中 1 例が陰性化したのみであり、この成績からも、50 γ に

図7 治療中におけるTH耐性出現状況



臨床耐性の限界をおくことは妥当であると思われる。

治療中一たん陰性化した菌が再陽転することはしばしばみられるが、再陽転時の菌の 60 % は TH に対し 50 γ 以上の耐性を示した。また治療中に獲得した患者結核菌の TH 耐性は、試験管内にのけると同様安定であり、被検 50 γ 耐性 13 例中 1 例のみが治療中止 3 カ月後に 25 γ まで耐性の減弱を示したが、その他は最長 12 カ月の追及期間中耐性の減弱をみなかった。

b) 副作用について

全 221 例中 61.6 % になんらかの副作用を

認めたが、そのうち約 70 % は治療開始 1 週間以内にその発現をみている。

副作用の主なものは、胃症状で、全例の 54 % を占めていた。その他注目すべき副作用としては、発疹 11 例、脱毛 14 例、黄疸 5 例がみられた。

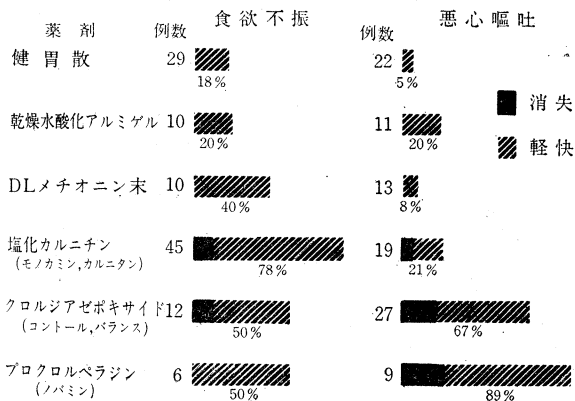
これら副作用のため TH 投与を中止したものは 29 例 (13 %) であるが、その時期は、治療開始 1 カ月以内のもの 3 例、1~3 カ月のもの 7 例で、他の 19 例は 3 カ月以上の治療を行なつてのち、中止のやむなきにいたつている。

治療中止の理由としては、胃障害によるものがもつとも多かつたが、その他脱毛のために 4 例が、黄疸のために 5 例のほか、肝機能障害のため 6 例が治療を中止した。

次に TH による胃症状発現機序に関連して、BSP 試験と胃症状発現との関係を検討したが、検査しえた 159 例中胃障害のあつた 100 例の分布は、BSP 検査の成績と無関係で、本剤による胃障害と肝機能との間には一定の関係は認めなかつた。

これら高率にみられる胃症状に対する防止対策として、各種薬剤の併用投与を試みた成績を図 8 に示した。健胃散、アルミゲル、メチオニン末等にもある程度の効果をみたが、とくに塩化カルニチンやクロールジアゼポキサイド、プロクロールペラジン等が有効であつた。興味深いことには、塩化カルニチンは食欲不振に、また後 2 剤は悪心、嘔吐にとくに有効で、中には症状の全く消失するものもあつた。TH の胃障害は本剤を坐剤として直腸内投与しても出現することから、おそらく中枢性ではないかといわれているが、上述のごとく肝機能と関係ない点や、上記薬剤の有効なことなども、このような推定を支持するものと考えられる。

図8 主要胃症状に対する防止対策



治療中黄疸を發した5例は、1カ月半後、2カ月半後、3カ月後に各1例、4カ月後に2例發症したものである。いずれもただちに投薬を中止し、肝底護療法を行なうことにより、30~40日で黄疸の消失みを、肝機能もほぼ正常に復したが、注意すべき重要な副作用であると考ええる。

結 語

われわれは、今回の研究により、水溶性で毒性が比較的 low、しかも相当強い抗結核作用を有する TH の一新誘導体を見出だした。また TH の生体内運命、血中濃度測定法、TH 耐性の臨床的限界、TH との併用薬剤の選定、副作用防止対策等、従来未解決のまま残されていた重要な諸問題の開明に対し、いくつかの新知見を

加ええたかと思う。もし TH 応用の臨床面に対し、多少とも寄与するところがあれば幸甚である。

終りに、この特別講演の光榮ある機会を与えられた青柳会長に深く感謝し、また協同研究者諸君に謝意を表する。

協 同 研 究 者

大阪大学第三内科：伊藤文雄・青木隆一・立花暉夫・林昭・高橋洋一・大河内寿一

大阪府立羽曳野病院：山本和男・木村良知・桜井宏・相沢春海・山本実・井上箴之進・笹岡明一・鈴木孝・山口直・熊沢安世

7. サルコイドーシスおよび結核症の病理

京都大学教授 高 松 英 雄

I 緒 言

サルコイドーシスおよび結核症の病理について、演者の研究ならびに考えを述べる。講演時間の関係もあるので、結論に直接関係のない項目はできるかぎり省略することとした。

結核症の病理に関する演者のこれまでの研究は、主として病巣の組織発生論についてであつて、昭和 18 年に、460 匹の天竺鼠に人型結核菌（陸 F 株）を感染せしめ、病巣の性格の追求によつて、病巣組織発生を観察したのが第 1 回の実験的研究である。この実験自体は、ごくありふれたものにすぎないが、今日回顧してみると、動物の栄養状態をよく保ちたいとの考えからして、大豆粉末を主食として飼ひ馴らしたところに特色があるごとく思われる。この実験では比較的若い動物を供したせいもあるだろうが、病巣は拡大しても、体重増加は継続するのが確かめられた。

この実験においては、第 10 週ごろにいたつて、それまでは主として滲出型の病巣であつたのが、急速に病巣の性格の変化をきたして、特異な病巣像に転換した。この病巣に関する興味が、今日の演者らの研究の出発となつたのである。演者の論説を理解するには、使用される言葉の意をぜひ正確に知る必要がある。それゆえに、言葉の説明をしながら、病巣組織発生の概要を述べよう。

II 実験的結核症における繁殖型病巣

(1) 実験的動物結核症における病巣組織像の一般的推移

結核菌感染によつて、局所に惹起せられる最初の病変は、周知のごとく滲出である。滲出（Exsudation）という現象は、病理学的には、血管内（ないしは体液内）の成分が局所に集合することである。成分としては、液体成分と細胞成分に区別され、またその種類およびその割合が、病理学上では重要な意味がある。局所の組織細胞および滲出してきた白血球はしばしば変性壊死に陥る。この退行性変性は、それ自身は滲出機転ではない。しかしながら通常滲出のみられる時期に起こるのであつて、結核性炎症の場合には、いわゆる凝固壊死となることが特徴的であり、また、同時に比較的早期か

ら現われるところの類上皮細胞の存在とともに、結核性炎症であることの診断に役立つ。変性壊死の初期には、細胞核の破片などが多量に混在していて、このような状態を類壊死（Necrobiosis）とよんでいる。壊死物質の外観によつて乾酪化（Caseation）の名があることは周知のことである。

普通によく知られている場合では、乾酪化巣の周辺に結核性肉芽組織を生じ、後にはこれが被膜形成となつて壊死物質の隔離の役を果たす。ところでこの肉芽形成の機転は後に述べるごとく線維をつくることに特徴があるのであつて、増殖性炎であり、滲出現象を伴うけれども滲出性炎には属さない。

演者の実験においては、このような結果とはならず、後に繁殖型病巣として述べるところのきわめて特徴のある病巣に転化したのである。

(2) 実験的結核症における繁殖型病巣

演者の上述の第 1 回の実験では、感染後 10 週間で、急速に病巣の性状が変化し、病巣周辺の細胞浸潤、浮腫等は消褪し、乾酪化物質はその周辺から漸次融解吸収に向かい、類上皮細胞は局所において分裂増加して、境界鮮鋭な類上皮細胞の集団と化したのである。

この症巣の特徴は、類上皮細胞の中にしばしば有絲核分裂像がみられること、およびたとえば肝臓などではよく判断しうるが、病巣に接する周囲組織が圧排されて、肝細胞索などは細く押し延ばされている像がみられる。この所見は類上皮細胞が局所において分裂増殖し数を増加し、その結果、類上皮細胞集団の容積が増して周囲組織を圧迫していることを意味している。また鍍銀染色標本でみると、この病巣の出来はじめでは、類上皮細胞間には、銀線維の形成はほとんどなく、ずつと後期にいたつて出来、それが膠原線維化する。

乾酪物質の吸収像として重要な点は、これに接する部位の類上皮細胞相互間にある淋巴空隙が著明に拡大していることである。また、乾酪物質が形成後すでに一定の日時を経たものであつた場合は均質化しておつて、そこに新しい細胞浸潤はなく、核の破片等がみられない。しかし、類壊死の状態から吸収の方向に転じたと考えられる状態では、核の破片等が残存してみられる。滲出から乾酪化を惹起し、乾酪化しつつある状態では、必ず多核

白血球その他の細胞浸潤を混じ、また周辺の、これに接する類上皮細胞間淋巴空隙の拡大はみられない。この所見は病機がどうか判定するに重要な点である。

乾酪化巣の吸収機転は、一般的に、同時に開始するごとくであるが、病巣周辺に厚い被膜をもつ場合等では、外方からの影響を受けにくく、ながく乾酪巣は残存するようである。

繁殖型病巣として、演者がここに述べた病巣は多くは結節状であるが、リンパ腺、脾臓ではしばしば、いわゆる瀰漫性大細胞性増生の形でみられることがある。

III 結核症における繁殖性病型

(1) 繁殖性炎症

まず例をあげる。例というのは、鼠チフスの実験である。いわゆるチフス細胞と称しているところの組織球様細胞の結節状集団が、諸々に出来上がるが、肝臓における観察では、しばしば、この細胞が流出し去つて、空洞状円形の孔を残すことがある。これは、該細胞が局所において分裂増殖して容積を増したために生じたもので、流失がおこりえたのは、線維の形成が行なわれなかつたことが重要な意義がある。かくのごとく、局所において、細胞が分裂増殖し数を増加する現象すなわち繁殖が主として行なわれるものを繁殖性炎症として他と区別する。結核性炎症においてもこの型がある。(緒方・三田村：病理学総論、岩崎：結核の病理、参照)

(2) 結核症における繁殖型病型

さて、炎症の組織反応としての繁殖を、すなわち、細胞が局所において分裂増殖して数を増加する現象を他種の組織反応、なかんづく、増殖性反応と区別する必要を指摘したのは L. Aschoff である (L. Aschoff: Ueber die natuerlichen Heilungsorgane bei der Lungenphthise. Sonderabdruck aus den Verhandlungen des 23 Deutschen Kongresses fuer innere Medizin, Wiesbaden, 1921, s. Seite 12)。すなわちこの一文の中において、彼は、増殖型 (Productive) の組織反応をば、細胞間物質、線維の産生に限るべきであるといっている。事実、組織球様細胞の、および類縁の細胞の繁殖と、これらの細胞間に将来しばしば起こる線維の新生とは別個の現象であり、また結核性肉芽組織において、メチルアンドロステンジオールの投与により、結合織 (膠原) 線維が特異的に産生されることを演者は報告しているが、このことは繁殖と増殖の両組織反応が基本的に別種のものであることを証明している。

さて、組織反応の性状とその割合によつて組織の病巣の性格が規定され、また病巣の性格によつて個体の病型が定まるわけである。L. Aschoff は、上記の同じ書の末尾に、病型の分類を試みて記載しているが、これには、滲出型と増殖型の 2 型の病型があるのみである。

この分類は現今の各国の病理学書に記載されるところであつて、Aschoff は繁殖に基く病型には気付いていない。周知のごとく、Aschoff は Phthisis の言葉を用いて組織の損耗でもつて結核症を表現し、増殖はその損耗を補うものとして対照的に考えたためであろう。また、周知のごとく、Koch の結核菌の発見以前には、Virchow は結核結節は淋巴性腫瘍としておつたので、滲出性の病型とは別種の疾患と考えられていたこと、すなわち二元説 (Dualismus) が、広く信じられていたのであつて、これが、結核症の 2 型分類案に強く影響したのであることは想像に難くはない。

上記繁殖型病巣の項において、病巣の特徴とともに、この種病巣の発現にさいして、滲出性現象が一斉に逆の方向にすなわち吸収の方向に進むことを指摘し、また、繁殖型組織反応が本質的に増殖型組織反応と異なることを述べた。すなわち、これは滲出型でもなく、増殖型でもない病巣をつくる病型である。したがつて、結核症において繁殖型という病型が成り立つというのが、高松の説である。

演者高松は、それゆえに結核菌感染により生ずる病型として (i) 滲出型、(ii) 繁殖型、(iii) 増殖型の 3 型を分類する。

(3) 諸動物における結核症の繁殖性病型

上述した動物結核症は、天竺鼠における人型結核菌感染実験に基くものである。この実験においては、主として滲出性病変として経過してからほぼ一定の時期のうちに特異な病像すなわち繁殖型の病巣へと転化した。この病巣の特徴はすでに述べたとおりである。それでは他種動物においてはどうかであろうか。

ウズラを実験動物として、鳥型結核菌 (獣調株) の感染実験、人型菌 (H37 Rv 株) 感染実験、ハムスター、マウス (dds 系、061 系、S 系) について鳥型および人型結核菌感染実験を行なつた。また、ヒヨコ (生後 5 日の幼若家鶏) の鳥型結核菌感染実験および孵化鶏卵 (14~16 日) 漿尿膜血管内に鳥型結核菌注入感染、孵化後発生病巣の追求等の実験研究を行なつた。

これらの諸動物についての実験結果は単純ではないが、結論的に述べるならば、これらの場合にも天竺鼠についての、結核症の繁殖性病型に該当する病巣が形成されることは確実である。

IV 人体結核症例における繁殖性病型 およびザルコイドーシス

(1) 人体結核症例における繁殖性病型

動物の実験的結核症の観察によつて、一般炎症における繁殖型組織反応に該当するところの結核性繁殖性炎があることが判明し、またこの繁殖性組織反応を基礎として、滲出型でもない増殖型でもないところの繁殖性病型

が成り立つことを論じた。またこの病型における病巣の特徴を述べた。

諸動物について、その結核症に繁殖性病型が存在するならば、人体結核症にも、この種病型の存在を想像することは、無理であるとは思えない。

結核症の繁殖性病型は、きわめて著しい特徴がある。そこで、この病巣の特徴をもつ病巣を人体材料の中に探し求めたのである。今日まで十数年間に演者の蒐集した人体材料の中で、動物の結核症の繁殖性病型に該当する病巣としては、2 コの疾患名をあげうる。その第一は、いわゆる交感性眼炎と称せられるものである。演者はこの名の付された 5 例をこれまでに観察したが、そのうち 3 例は、結核症の繁殖性病型の病巣に該当していた。他の 2 例は滲出性の病巣である。演者は臨床医ではないので、また、この経験例数はあまりにも少なすぎるので、これ以上論述しない。

第二の疾患名としてはいわゆるザルコイドーシスの名をあげる。上記交感性眼炎と本症との関係も今後の研究にまつこととしよう。

(2) ザルコイドーシス (Sarcoidosis 類肉腫症)

本症の解説は、結核病学会会員に対してはほとんどその必要は認めないが、日本文の総説 (田坂・吉岡：日新医学, 41 巻第 9 号, 昭和 29 年; 本間：最新医学, 第 9 年第 9 号, 昭和 29 年) があるので参照されたい。本症の定義というものが、米国の National Research Council の The Conference of Sarcoid によつて試みられており (1948), その内容は Ricker および Clark の論文に掲載されている。この雑誌 (Am. J. Clin. Path., 19, 725, 1949) は比較的容易に閲覧できるので、引用に便利である。しかしながら、本日のこの講演内容のためには、直接に役立つことはあまりない。演者は、過去十数年間にわたつて、約 110 例の材料を観察した。この材料の 2/3 にあたるところの 70 例は外国 (米合衆国) の症例であつて、一応本症の名のもとに処理されていたものである。したがつて、後述の観察は、いわゆるザルコイドーシスの実態調査ともいいうる内容が含まれている。

(3) ザルコイドーシス病巣の特徴

ザルコイドーシスの病巣は病理組織学的にかなり著しい特徴があり、本症の記載のある病理学書には、ほとんどすべてその説明がついているはずである。病巣は、類上皮細胞の集団で、乾酪化がなく、巨細胞が多くみられて、かつ巨細胞にはしばしば星状体 (Asteroid Body), いわゆる Schaumann Body といわれる封入体等がみられる等であるが、演者高松は、これらの所見に加えて、病巣周辺部における浮腫、充血、細胞浸潤等、滲出性組織反応の所見がないことをとくに強調したい。以下、これら所見各項目について述べる。(学会において

は、主として外国の症例のスライドを供覧することにした。)

まず巨細胞であるが、実際において、巨細胞が非常に多くみられる例もあるが、またきわめて少ないものもあるので、巨細胞の数量、割合は重要でない。次に、巨細胞中にみられる封入体であるが、これは伝説的に本症の特異的所見であるがごとくに記載されているが、明瞭な他の結核症の病型 (なかんづく、陳旧な増殖型病巣) にもしばしば同一の封入体がみられ、かつ、その組織化学的ないし染色上の性質においても、今日までの研究では、結核症に見出だされるものとの間に相違は見出だされない。また演者の観察した症例の中で、巨細胞、封入体のとくに多くみられたものはわずかに 1 例 (群馬大学の大根田教授報告例) にすぎない。したがつて、この所見はザルコイドーシス病巣の所見としては重要でない。

次に乾酪化の所見であるが、ザルコイドーシスの場合にも乾酪化がみられうることは今日誰でも知つているが、Ricker および Clark は結核症の場合と本症とでは所見が異なると述べているが、その差異は、実は演者が上に乾酪化が起こりつつある場合と、すでに形成された乾酪物質が吸収に向かう場合との所見の差として述べた点によつて説明できる。

動物の実験的結核症において、滲出型から繁殖型への転向、さらに増殖性反応、瘢痕化について観察し知りえたことは、ほとんどそのまま人体のサルコイドーシス各症例の病巣理解に役立つ。とくに、滲出現象の急激な消退と乾酪化物質の漸次融解吸収および相互関係、また吸収機転があるさいの細胞間空隙の拡大する像等、すべての点で軌を一にしている。

一般に繁殖旺盛であるときには、類上皮細胞は円形で、細胞間の線維形成はほとんどなく、後期にいたれば、普通染色においても、類上皮細胞の紡錘状化と細線維の新生から膠原線維化がみられ、これらの所見からして、病巣の時期判定が可能である。

一般的にいうならば、どの組織においても、ザルコイドーシスの基本的病変は共通であるが、心臓のみはやや様相を異にする。心筋間質細胞は、他種臓器組織の間質結合織に比して、炎症において異様に反応することが古くから病理学のうえでは知られている。ザルコイドーシスではしばしば心筋に多量の瘢痕がみられるが、進行中の小結節として供覧するものはいわゆる Aschoff Body にも類するものではなはだ興味深い。

(4) 異質の病変

ザルコイドーシスとして処理されてあつた材料の中には、異質の病変であるものが含まれていた。これは、研究対照から除外することが正しいのであるが、どんなものが異質であるかということを知ることはきわめて重要

であると思う。

異質のものの第1の群は、類上皮細胞を含む肉芽腫症の群であつて、これらは増殖性組織反応に細胞浸潤等の滲出性現象を伴っているものである。他型の結核症、淋巴肉芽腫症、その他病因不詳のものが含まれている。第2は淋巴腺等における硝子様物質の沈着である。硝子様物質の沈着そのものは、本症固有の病変ではないがきわめてしばしば合併してみられるので、この沈着のみがみられた場合にあつても、他の組織のどこかに本症固有の病巣があるかもしれぬことを考えて精査しなければならぬ。第3のものとして、淋巴洞内皮症ともいうべきものをあげよう。単純性淋巴腺炎において、いわゆる洞加答児の所見とともに、洞内皮の増生はしばしばみうることであるが、慢性の淋巴腺腫脹の原因として、洞内皮増生が広くみられることがあり、慢性的に継続すれば線維化するものと思われる。洞内皮増生といわゆる瀰漫性大細胞性増生と異なる点は、前者においてはその細胞は定型的類上皮細胞の形態を示さないの、これが鑑別点となりうる。

本症として処理されてあつた材料の中には完全な誤診として、皮下の真性腫瘍と淋巴腺内の癌の転移の各1例が含まれていた。(いずれも外国の例である。)

V 総 括

ザルコイドーシスと結核症の病理と題して演者のこれまでの研究概要を述べた。ザルコイドーシス結核症論はすでに多数ある。単に「感じが似ている」という研究が大部分と思われるが、科学であるためには論説に根拠がなければならない。演者は、結核症とくに実験動物結核症の組織発生の研究に出発して、繁殖性炎症の特徴を研究し、結核症においては繁殖性病型が成り立つことを述べた。すなわち、結核症において滲出、繁殖、増殖の3病型に分類するのが、演者の説である。

各種動物の結核症に繁殖性病型が証明されるならば、人体材料においても同様の病型があるかもしれぬと想像し、この病型の特徴に合致するものを探し求めて、いわゆる交感性眼炎の一部、いわゆるザルコイドーシスの大部分が該当することを知つた。しかし、ザルコイドーシスとして処理されている症例の中には若干ではあるが異質のものが含まれていることが分かつたので、実例としてどのようなものが異質であるのか、今後診断するものへの参考として実態を紹介した。

〔本研究内容のごときものは、実物の写真を多数供覧する必要がある。本文は文字どおりの要旨にすぎないので、写真は省略して他の機会にゆずることにした。〕

1. 肺結核における肺機能低下に関する諸問題

—内 科 方 面—

慶大助教授 笹 本 浩

I は じ め に

肺機能の本質は、あくまで肺胞におけるガス交換作用であり、その低下をもつて肺機能の低下というべきであるが、その診断を困難にするものとして、第1には日常肺機能の診定に用いられる生理学的諸指標が完全なものとはいえないこと、第2には肺機能障害の臨床像が必ずしも明確に規定されていないこと、などがあげられる。

したがってわれわれは、いわゆる低肺機能例の選定には、まず臨床的推定から出発し、呼吸困難を有する肺結核患者について日常肺機能検査に用いられる諸指標ないしその組合せを検討した。

もとより呼吸困難とは自覚的に苦痛の感覚を伴った呼吸の変調であり、これに関与する因子も種々であるが、他覚的指標検討のために症例を選定する基準としては、ただ自覚症状が残されるのみであると考えた。したがってわれわれは、これらの症例について、肺機能構成因子の異常を指摘するいくつかの他覚的指標を得ることに努めたが、これらの指標は肺機能不全の原因から考えてみても複雑多岐にわたるものである。しかしなるべく普遍的方法と最小限の装置により、また無自覚な低肺機能例をも発見しよう、次のごとく第一次と第二次の指標に分けて検索し、司会長石教授のいわれる低肺機能の分類の雰囲気を提供することに努めた。

II 成 績

1. 第一次検査

呼吸困難を訴える肺結核患者 252 例を、その程度により Hugh-Jones の分類を修飾して 9 群に分け、もつとも普通に用いられる他覚的指標により種々の観察を試み、各指標相互の比較検討を行なった。

a. X線写真

X線写真による肺病巣の拡りと呼吸困難の程度との間に正比例的関係を求めたくなることは無理もない。NTA 中等度群 111 例では呼吸困難 4 度以上が 48 例 (43%)、NTA 高度群 133 例では 83 例 (62%) となり、呼吸困難の程度と病巣の拡りとは関係あるように

みえる。

これらの症例について、% MBC と % VC をみると、呼吸困難高度のものほど、% VC よりも % MBC の低下が著しい症例が多い。これは NTA 分類法はその分類基準の性質上、肺結核に多く随伴して換気、拡散などを阻害する気腫化、線維化、気管支拡張ないし狭窄、胸膜癒着、肺血管障害などの病変との関連が少ないからである。したがって X線写真上の肺病巣の拡りの程度は、呼吸困難を解明するためにはあまりよい指標とはいえない。NTA 分類と換気諸因子との関連も検索したが省略する。NTA 分類はあくまで肺結核の病勢判定のためのものであつて機能判定には不向きである。

b. Spirogram

Spirogram から得られるいくつかの指標と呼吸困難との関係をみると次のとおりである。

a) % VC : % VC 60 以下になると呼吸困難を示す症例が増加するが、呼吸困難軽度 (2~3 度) のものでも % VC 60 以下のものも多く、% VC と呼吸困難との間には密接な関係はないようにみえる。

b) 1 秒率 : 60 % を中心に均等に分布して呼吸困難の程度とは無関係である。

c) % MBC : 多くの症例が 80 % 以下を示し、呼吸困難 4~5 度の例では 60 % 以下のものが多く、呼吸困難の強さと比較的關係性を示した。

d) 1 秒量 : 単位時間内の換気能力をみるには換気に関する肺内外のあらゆる因子を含む点で、MBC を検することが合理的と思われるが、呼吸困難という苦痛感を伴う自覚症が換気能率と関連があるか否かを解析する場合には、激しい筋労作からくる別種の苦痛感が呼吸困難の苦痛感を増強し、みかけの相関を生むおそれがある。このため、きわめて短時間内に検査を終わり、したがってまた、筋労作も比較にならぬほど軽く、かつ、換気能率とも密接に関連する 1 秒量と呼吸困難との関係をみた。

すなわち 1 秒量 1,200 cc 以下のものが多く、呼吸困難 5 度以上は 1,000 cc 以下に集中する。これによれば、単位時間急速呼出気量の低下は呼吸困難のかなり

大きい因子であると考えられる。

e) Air trapping の指数：次に単位時間の換気能率の低下の原因を考えてみるに、呼吸困難の程度と % VC (拘束性障害) との間には既述のようにあまり著明な関係はみられなかったので、閉塞性障害を示す指標の一つである Air trapping の指数と呼吸困難との関係を検討した。

呼吸困難 2 度以上では Air trapping の指数が増加するもの多く、ことに 5 度以上では著明な増加を示し、単位時間換気能率低下には閉塞性因子の関与が考えられた。

f) 1 秒率と % VC による換気機能の型：1 秒率と % VC から換気機能の型を正常、拘束性、混合性、呼出障害性に分け、これと呼吸困難症例とを対比すると、一般に % VC 80 以下の例が多く拘束性変化はたしかであるが、あわせて 1 秒率の低下を示すものも多く、混合性 (拘束性+呼出障害性) の換気障害が主である。呼吸困難の軽い群 (2~3 度) には % VC の低下が全くなく 1 秒率の低下だけを示すもの、換言すれば純呼出障害性変化だけを示すものもある。呼吸困難の強い群 (ことに 4 度以上) は、大部分が混合性換気障害を示した。

次に手術によつて肺の一部を失い、他に合併症なく、純拘束性障害を示すものと期待される肺切除例についてても混合性障害をみる。これらの事実および前述した Air trapping の指数の成績からして、呼吸困難の大きな因子と考えられる単位時間の換気能率の低下には、純拘束性換気障害よりも、これに呼出障害を加味した混合性換気障害が強く関係していることを知る。

c) 換気の予備力

呼吸困難の解析にさいしては、同時にまた患者の換気がどれだけの余力をもっているかを知ること大切である。

a) 換気予備率：一般に軽度の減少を示すが、呼吸困難の程度とは必ずしも平行しない。

b) 運動指数：ほとんど全例が正常限界の 20 をこしており、呼吸困難 4 度以上では 30 以上を示す。

運動指数と % VC との間には一定の関係なく、% VC の低下が著しくても運動指数の著明な増加をみないものもある。これに反して運動指数と 1 秒量との間には比較的密接な関係がみられた。

d. 心電図

呼吸困難のある症例において、たとえ換気因子のいくつかに異常が発見されたとしても、そのみでこの呼吸困難が純粋に肺性のものであるとはいいきれない。循環因子の関与を当然考慮にいれるべきである。

心電図を撮影した呼吸困難患者 118 例の 70 % になんらかの異常をみたが、呼吸困難 3 度以下と 4 度以上では正常所見の頻度は同じであつた (30 %)。

肺性 P、右軸偏位は呼吸困難高度のものに多く、右室肥大は呼吸困難 3 度以下にはほとんどなく、4 度以上に多くみられた。不完全右脚ブロックは 3 度以下にも多く認められた。また 3 度以下の症例で運動負荷により異常所見を露呈したものの多いことは注目に値する。

なお心電図と肺動脈圧との関係については後に述べる。

e. 小括

以上、呼吸困難と気相諸因子および心電図との関連を検討してきた。もとより呼吸困難といわゆる低肺機能と

表 1 第一次検査と肺機能低下の度合い

			軽度障害	中等度障害	高度障害	注
I	X 像	NTA 分類	病勢判定にはよいが機能判定には不向き			
II	スパイログラム	a) % VC	80~60	60~40	40 以下	あまりよい指標ならず
		b) 1 秒率	無関係	無関係	無関係	
		c) % MBC	80 前後	80~60	60 以下	
		d) 1 秒量		1,200cc 以下	1,000cc 以下	
		e) Air trap.	6~10%	10~15%	15%以上	
		f) 換気の型	(拘束性+一部呼出)障害	混合障害(+)	混合障害(++)	
III	換気予備力の力	a) 換気予備率	軽度減少	減少	減少	必ずしも平行せず { % VC とは無関係, 1 秒量と逆相関
		b) 運動指数		20 以上	30 以上	
		c) 換気指数	80~60	60~40	40 以下	
IV	心電図	右軸変位			(+)	
		不完全右脚ブロック	(+)	(+)	(+)	
		右室肥大		(+)	(++)	
		肺性 P	(-)~(+)	(+)	(++)	

が、そのまま直結するものではないかもしれないが、呼吸困難症例においては多くの指標が肺機能の低下を示唆しており、呼吸困難と密接に関連する指標はそのまま、いわゆる低肺機能診定の指標として役立つという印象を得た。

そこで、これらの他覚的指標を肺機能低下の度合いに応じて一応あてはめてみた。(表 1)

これにより、i) X線写真による肺病巣の拡りの程度と肺機能障害とはあまり密接な関係のないこと(病勢判定と機能判定とを別個に考慮すべきこと)、ii) Spirogram より得られるいくつかの換気指標のうちには、いわゆる低肺機能の診定には必ずしも適当でないものもあること、iii) 心電図で肺機能の血液相側(すなわち肺循環系)因子の影響と思われる所見がみられること、iv) したがって単一指標ことに換気指標のみで肺機能低下の度を規定しようとするのは無理であること、などが推定される。

2. 第二次検査

以上、小括で述べたことからしても必然的に次の段階においては、肺循環動態の検索を行なうべきこととなる。また肺内ガス交換の成果を示す血液ガス諸量の観察も必要となる。ただし、これらの検索は現段階においては第二次的の検査となることはやむをえない。

a. 肺循環動態

a) 肺動脈圧、心電図および血液ガス：肺動脈圧正常のもの 34 例と、上昇しているもの 32 例の心電図をみると、異常所見は一般に肺高血圧者に多く認められるが、注意すべきことは肺高血圧者においてすら心電図になんらの所見のないものが 9 例 (28 %) も存することである。これは肺動脈圧測定の必要性を示すものである。

次に比較的純粋に拘束性の変化を示した症例について、拘束性変化の指標である % VC と対比して肺動脈平均圧および血液ガス所見をみると、% VC 60 以上ですでに肺高血圧を示すもののある反面、60~50 % でなお肺動脈圧の正常にとどまるものもある。% VC 30 以下では Anoxia+Hypercapnia すなわち Asphyxia の発生をみる。同様の観察を混合性および純呼出障害例について行なうと、% VC 80 以上ですでに軽度の肺動脈圧上昇を示す症例が存在する。さらに % VC 65 以下では肺高血圧とともに Asphyxia の発生が多いが、中には % VC 40 台でも肺高血圧もなく、Asphyxia の発生もみない (Anoxia は存在) 例もある。

要するに肺動脈圧と血液ガスとの関連は、拘束群では肺動脈圧と動脈血 O₂ 飽和度の低下および C O₂ 分圧の上昇との間には相関関係は認められないが、混合性ならびに呼出障害群では明らかな相関がみられた。したがって肺結核では換気機能障害の型により血液ガス因子の悪

化と肺高血圧との間に関連ある場合と、そうでない場合とがある。

これらの事実は少なくとも % VC 単独では肺機能の観察にきわめて不十分な指標であり、このような指標のとり方は時に危険ですらあることを示す。

b) Anoxemia の評価：肺の血液相側因子の検索は、とかく複雑で敬遠されがちであるが、臨床的に簡略化した 2, 3 の方法もあるので、ここで披露しておく。

動脈血 O₂ 飽和度の低下が主としていずれの因子によるかを心臓カテーテル法によらずに類推する方法を表 2 に示す (Friedberg)。

表 2 動脈血 O₂ 飽和度低下因子の分類

	肺泡性 低換気	拡散障害	生理学的 短絡	解剖学的 短絡
動脈血 C O ₂ 分圧	↑	≡ ↓	≡ ↓	≡ ↓
O ₂ 飽和度 (100% O ₂ 吸入)	99~100	99~100	99~100	<95
運動時 O ₂ 飽和度 (32~40 % O ₂ 吸入)	95~100	99~100	<95	<95

c) 静脈性混合：また心カテ法によらないで静脈性混合を推定する方法もある (表 3)。

これらの方法はわれわれも試み、臨床的に応用しうるものと考えており、肺機能の検索には用いられてよいものと思う。

静脈性混合率 = $\frac{A-B}{A-C}$

A……肺泡毛細管終末血 O₂ 飽和度、室内空気吸入時は 98 %, 純 O₂ 吸入時は 100 % とする。

B……末梢動脈血 O₂ 飽和度 (Ear oximeter)

C……混合静脈血 O₂ 飽和度、臨床的には

C = B - 20 とする。

表 3 静脈性混合の各区分

	解剖学的 静脈混合	生理学的 静脈混合	
		ガス分 布障害	拡散障害
室内空気吸入時	+	+	+
IPPB で室内空気吸入	+	-	+
IPPB で純 O ₂ 吸入	+	-	-

d) ガス拡散能力と Contact time : 最近、ガス交換能力を中心に肺機能障害を分類しようとする試みがある。われわれも一応このような立場から、いわゆる低肺機能の評価することを検討してみた。Steady state 法による Dco を、ガス交換能力の総合的な指標の一つとしてとりあげてみたが、% VC と Dco との間にも明らかな相関関係はみられず、また肺毛細血管床と相関があるといわれる平均接触時間と % VC との間にも関

係を見出しえなかつた。この結果からみても肺機能障害はいくつかの因子の組合せから評価すべきであるという、われわれの基本的立場を変えることはできなかった。

b. 肺結核の機能的分類

肺結核症における肺機能の観察には、併存症（胸膜肺腫、気腫化、線維化、無気肺化、気管支変化、手術など）の種類、有無に従つてそれぞれ異なる指標のいくつ

かを組み合わせて行なうべきである。その関係を表4に示す。必ずしもびまん性の変化を伴わない肺結核の場合には、Spirogramによる分類に加えて、代償機能をも考慮する意味で動脈血 CO_2 分圧上昇の有無を加味して、その機能的分類を試みたわけである。大方の御批判を願つてやまない。なお動脈血 CO_2 分圧の測定には、Campbellの呼気ガス分析から推定する簡便法もあるが、ここには割愛する。

表4 肺結核の機能的分類

検査項目		関連する機能的因子						摘 要
スパイロ	動脈血 CO ₂ 分圧	1秒量	静的肺 コン プ ラ イ ス	気道抵抗	肺内ガス 混合指数	動脈血 O ₂ 飽和度	肺動脈 平均圧	
拘束性	≡	↓	↓	≡	≡	≡	≡	一側肺腫, 肺切除 両側肺腫, 肺線維症
	↑	↓	↓	≡	↑	↓	↑	
混 合 性	≡	↓	↓	↑	↑	↓	↑	粟粒結核, 肺切除 無気肺, 気管支狭窄
	↑	↓	↓	↑	↑	↓	≡↑	
	≡	↓	↓	↑	≡	↓	↑	胸廓成形, 肺線維症 肺気腫, 肺線維症
	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↑	
呼 障 害 性	≡	↓	↑≡	↑	↑	↓	≡↑	肺気腫, 胸廓成形 慢性肺気腫+軽症肺結核
	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	

c. 機能障害の可逆性

肺結核において時には一時的な喀痰の停滞などのために肺機能障害が実際以上に高度に現われることがある。そのため人工的咳発生器 (Cough machine), 気管支拡張剤, 抗生剤などによる治療の前後で経過を追つて検査すれば障害の可逆性の有無および程度を知ることができる。

$$\text{改善率} = \frac{\text{治療後測定値} - \text{治療前測定値}}{\text{治療前測定値}} \times 100 (\%)$$

3. 総合判定

肺結核においては肺結核特有の機能障害があるわけではなく、むしろ併存症の種類と組合せに従つてあらゆる型の肺機能障害が出現する。したがつて個々の症例について与うかぎり多くの指標による多面的観察を行ない、その成績から総合的に判定を下すべきである。ここに述べた第一次検査のごとき Spirogram を中心とした肺の気相側諸因子の検索だけでは、肺機能不全の疑いがおかれるにすぎない。第二次検査に示した血液相側因子の検索をまずにつれて、肺機能不全は推定から確実、さらに典型的といふるにいたる。単独指標の一定値を境として肺機能の限界を論ずることは全く無意味である (表5)。

表5 総合判定

第一次検査	Possible dysfunction	疑 い
第二次検査	Probable	推 定
	Definite	確 実
	Classical	典 型 的

指標の選び方、総合判定の下し方も、肺機能検査の目的 (外科的適応の決定、肺生理学的研究、廃疾の認定など) によつても異なりうるものである。

III む す び

肺結核における、いわゆる低肺機能を論ずるにあつて、観察の対象として呼吸困難を有する肺結核患者を選んだ。その理由は、はじめに述べたとおりであり、呼吸困難の有無をもつていわゆる低肺機能を規定しようとしたわけではない。

むしろ種々の強さの呼吸困難を、いろいろの肺生理学的指標を用いて観察し、いわゆる低肺機能診断の客観的基準を求めようとしたものである。

指標の選択は座長、長石教授の御要望もあつて、できるだけ簡単な手技によるものに限つたが、既述のよう

必要にせまれ、やむなく指標の数をますにつれて Spirography から心電図、血液ガス分析ならびに右心カテーテル法による肺動脈圧測定にまで及ぶにいたった。しかしこれは肺機能の本質上、やむをえないと考える。

もつとも少数の指標により最大の効果をあげることは誰しも願うところであるが、必要なものまで省くことは許されないのである。

本報告を終わるにあたり、この機会をお与え下さった青柳会長、長石座長に厚くお礼申しあげます。また終始

御懇切な御指導を賜わった石田教授、ならびに日夜、研究に努力された研究室員各位に深甚の謝意を表します。この報告をまとめるにあたり、御協力を頂いた下記の諸施設の各位にも、心からの感謝を捧げます。

御協力を頂いた施設：愛媛県立新居浜療養所、国立神奈川療養所、浦和市立結核療養所、国立療養所久里浜病院、東京電力病院、国立療養所天龍荘、静岡赤十字病院、川崎市立井田病院、群馬県立東毛療養所、国立療養所浩風園、国立埼玉療養所、国保連合会福生病院（順不同）

1. 肺結核における肺機能低下に関する諸問題

—内　科　方　面—

とくに肺気腫との関連において

東北大学医学部中村内科　　中　　村　　隆

結　　言

肺結核は肺実質の病変が主であるから、機能的には肺活量の減少を主とする拘束性障害であるとし、従来肺活量がとくに重視されている。が従来の報告を詳細に検討すると、肺結核の重症化につれての閉塞性障害あるいは気腫性変化が注目されていることは御承知のとおりである¹⁾²⁾³⁾。

今日肺不具の面でもつとも問題となる重症難治肺結核患者をみると、罹患年数十年以上にも及び、化学療法もまた各種の併用療法を重ねてきたものが多く、かかる例には肺活量の減少を伴う肺血管床の減少、さらに進んだ肺性心という一連の拘束性障害のみで説明するにはあまりにも複雑な機能障害の存在が日常臨床からも十分察知される。

今日問題とされている肺結核患者の肺不具すなわち呼吸困難は肺実質の減少、肋膜肥厚による右心の負荷、弾性仕事量増加という従来の定説以外に、閉塞性障害の出現による粘性仕事量の増加が重要な役割を果たしているように考えられる。したがって私は本日重症肺結核にみられる肺不具と肺活量との関係、閉塞性障害、肺気腫との関連性に主眼を置いていささか検討したところを述べる。

I 肺活量と他の肺機能障害との くい違いについて

複雑多岐にわたる肺結核の機能障害を肺活量測定によってどれほど察知しうるか、まず問題になるので、%肺活量から50以下、50から80、80以上の群に分けて他の機能障害と対比してみた。

閉塞性障害を表わす代表的指数として1秒率、MMF、粘性抵抗をとりあげ、これと肺活量との関係をみると、%肺活量50以下のものにMMF、粘性抵抗の高度異常を示すものが多く認められるが、%肺活量50以上でも大多数の例に閉塞性障害を認め、肺活量との間にはほとんど関係をみないといつても過言でない。

肺内ガス分布障害を表わす ΔN_2 も大多数の例に著増を認め、全く関係を認めない。

ただ一つ肺弾性を表わす静肺圧縮率とはかなり相関があり、肺活量が減ずるに従って肺硬化の起こることが知られる。一酸化炭素拡散能力も全く関係を認めない。

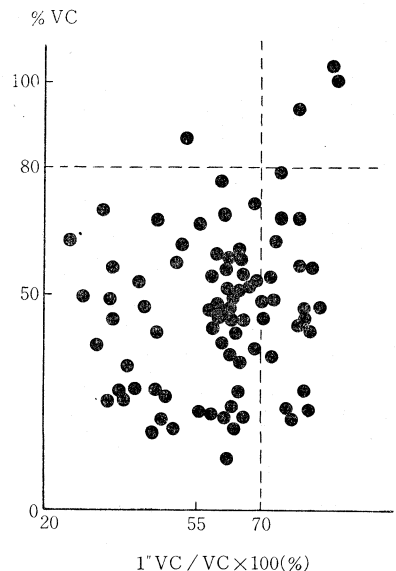
以上の結果は従来の報告と異なり、重症肺結核では肺活量と他の肺機能とがしばしばくい違うことを示しており、ことに従来無視され勝ちな群、%肺活量でいうと50から80%の軽度ないし中等度減少群の中に、他の肺機能障害、なかんずく閉塞性障害、拡散障害の顕著なもののあることが注目される。

II 肺結核の閉塞性障害の特殊性について

a. 閉塞性障害の検出方法

図1はわれわれがよく用いる機能的診断図であるが、1秒率からすると、中に閉塞性障害の強いものもあるが、おおそ拘束性障害が主体を占めるということにな

図1 著者らの機能的診断図



ろう。しかし肺結核のごとく拘束性障害を必然的に伴う疾患では、肺活量が減少するため、たとえ閉塞性障害があつても1秒率は低下しにくく、肺気腫、喘息のような閉塞性障害を主とする疾患と異なり、1秒率により閉塞性障害の有無を検討することは適当でない。

かかる場合、われわれは Maximal Midexpiratory Flow (MMF) を用いることを強調してきたが、図2、

図2 MMFと粘性抵抗との関係

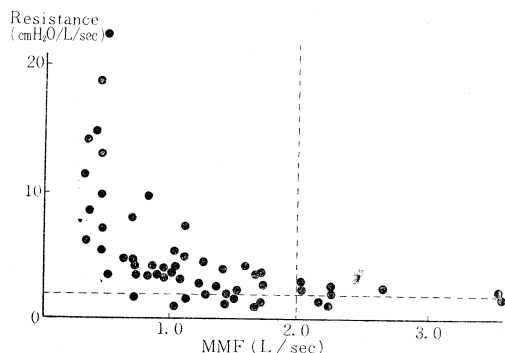


図3 1秒率と粘性抵抗との関係

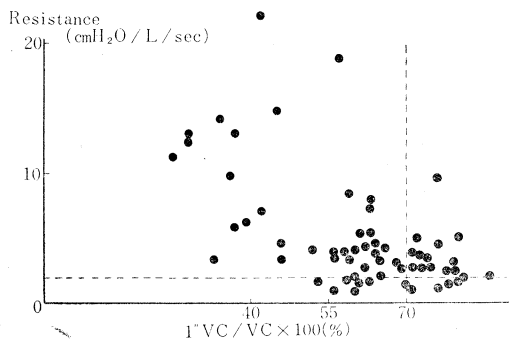
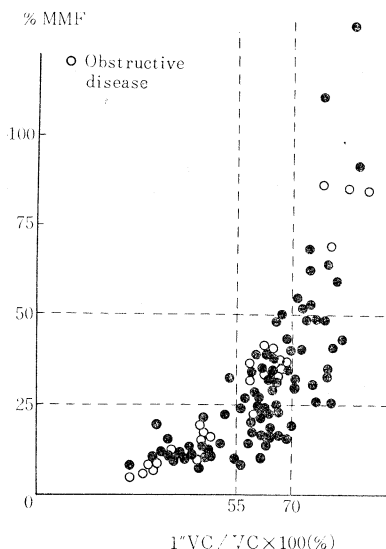


図4 %MMFと1秒率との関係

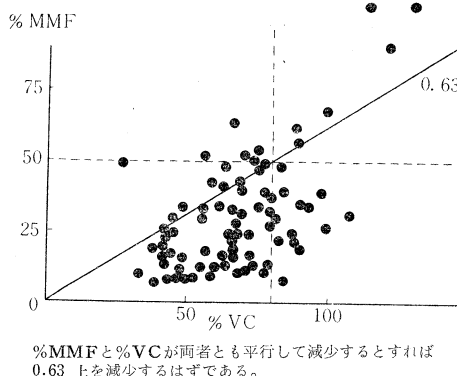


白丸は慢性閉塞性肺疾患

3から明らかなように粘性抵抗との関係でもMMFはより敏感である。また%MMFと1秒率とは図4のごとき関係を示し、%MMF 25%以下、1秒率55%以下を高度減少と考えると、1秒率中等度減少37例中%MMF 高度減少20例も含まれ、その逆が1例にすぎないことからMMFの敏感なことが分かる。

肺活量減少に伴つてMMFも減ずることが当然考えられるが、図5からたとえ両者が比例的に減ずる、すなわちその比が0.63上を動くとしてもMMFは大部分0.63以下であり、また理論的にも肺活量減少に伴うMMFの減少度はこのように大きいとは考えられないから、MMFによつて閉塞性障害を検出することは合理的である。この図から、MMFによる場合重症肺結核患者に高率に閉塞性障害の出現することが注目される。

図5 %MMFと%VCとの関係



%MMFと%VCが両者とも平行して減少するとすれば0.63上を減少するはずである。

b. 閉塞性障害の可逆性

かかる閉塞性障害に効力の勝れた気管支拡張剤Th 152を吸入せしめても、2, 3の症例を除き、可逆性は見出だしえない。しかし1秒量、MMFは一般に増加の傾向を示し、患者自身自覚的改善を認める症例のあることは重症肺結核症の閉塞性障害に気管支拡張剤の使用すべきを物語っている。

c. 経時的变化

閉塞性障害は年令とほとんど関係を示さないが、発病から検査時までの罹患年数とMMF、粘性抵抗とは若干の相関を示し、罹患年数10年から20年になるともはや閉塞性障害を伴わないものなしといえる。

d. 肺気腫との関連性について

閉塞性障害が長期間続くことは肺気腫への移行を想像させ、極端な場合Gaenslerらのように肺結核症の約50%に肺気腫を認めるとする報告すらあり、重症肺結核の肺不具としてももつとも興味ある問題であらう。

対象例から肺気腫を選出するため、Gaenslerの診断基準¹⁾と私の教室において便宜的に用いている基準⁴⁾を用いた。このうち私の教室基準は1秒率55%以下と呼気閉塞指数0.6以下とから定めるもので、相当重症

なものが入るのが普通である。

Gaensler の 6 つの基準のうち、おのおの適合例ならびに総合的判定を示すと重症肺結核 65 例中約 15 % にみられるが、その中でも Air Velocity Index (AVI) と残気量が基準に合わないため総合判定でもれるのが多いことが知られる。肺結核では閉塞性障害が高度であつても残気量が増加しにくく、肺活量も減ずるので、AVI が減少しがたいためである。

したがつて Gaensler の基準のうち AVI を除き、1 秒率の代りに MMF 50 % 以下の基準によると、肺気腫出現率は 29 % に増加する。私の教室基準によると 22 % である。

このようにみてくると、AVI が減少しがたい、拘束性障害が先行するため残気量が増加しがたい、という肺結核の特徴のため 20~30 % の出現率にすぎないが、肺気腫性変化はかなりの高率に存在すると察知される。

しかしかかる変化を簡単に肺気腫と考えるか否かはまた重要な問題である。表 1 に示すように平均値のうえで、Gaensler 基準、私の教室基準両者の症例と、慢性気管支炎+肺気腫、ならびに肺気腫症例を除いた結核症例とを比較すると、慢性肺気腫と閉塞性障害、ガス分布異常において類似するが、肺気量の減少、さらに静肺圧縮率の低下において明らかに相違している。しかし他の肺結核症例と比較すると、閉塞性障害、ガス分布異常は高度であり、肺気量も増加の傾向を示す。

北本分類⁵⁾と肺気腫出現率との関係を見ると、I 型には全く認められず、II、III 型、ことに私の教室基準では III 型に多く見られる傾向が知られる。

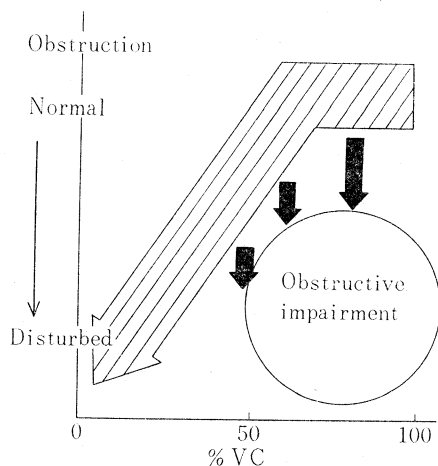
以上重症肺結核における気腫性変化の出現が高率なることを示し、また慢性肺気腫との相違点を指摘した。かかる変化、相違が単に肺結核の修飾によるものか、あるいは肺結核の閉塞性障害が肺気腫とは全く異なるものか

は、今後さらに検討を要するが、診断名として肺気腫なる名称を用いる場合、十分な注意を必要とすることは明らかである。ことに従来肺結核の肺気腫は代償性肺気腫であるとする見解が広く証認されていることから、本問題の複雑性は十分考慮されねばならない。

以上のごとく、重症肺結核においては閉塞性障害が高度に出現するが、その成立過程を考える場合、肺結核を肺局所の病変としてとらえるかぎりその解釈が困難であり、肺全域にわたる気管支系の病変に原因を求めるのが妥当である。また代償性肺気腫の結果としての閉塞性障害とも考えにくい。

したがつてその成立過程を考えると、図 6 のように、肺結核に合併する気管支炎、あるいは肺結核患者がしばしば訴える咳嗽、喀痰による気管支全体の損傷、かかるものが矢印のごとく本道からそれた閉塞性障害を惹起すると思われる。肺結核患者が訴える呼吸困難、咳嗽、喀痰が SM 以外の抗生物質、サルファ剤にしばしばよく

図 6 閉塞性障害の発生過程



反応すること、結核患者の喀痰中に各種の化膿菌を見出す点、などが間接的にこれを立証していると思う。

III 拡散障害について

a. 肺結核にみられる拡散障害の様式

% Dco⁶⁾と % 肺活量との関係から、拡散障害が肺胞面積の減少によるか、いわゆる A・C ブロックかを検討すると、48 % が肺胞面積減少型、22 % が A・C ブロック型を示した。また肺活量が減じても拡散能力の低下しないものが 30 % にみられ、肺結核においては肺の予備血管床が大きいため

表 1 肺結核中肺気腫診断基準に入るものと、しからざるものと肺気腫（慢性気管支炎群）との比較

	Chronic obstructive emphysema	Gaensler's criterion	Author's criterion	TBC
No. of cases	11	10	15	49
Age (ys)	60	44	44	43
TLC (L)	6.57	4.86	4.35	3.95
% VC (%)	77	64	61	69
RV/TLC×100 (%)	59	46	42	34
Static compliance (L/cmH ₂ O)	0.275	0.091	0.084	0.087
I'VC/VC×100 (%)	35	40	40	66
% MBC (%)	31	37	36	67
Viscous resistance (cmH ₂ O/L/sec)	7.1	9.9	9.7	4.3
ΔN ₂ (%)	8.0	6.4	7.0	3.6

拡散障害がなかなか起こりがたいことを示している。

b. 年齢、罹患年数との関係

拡散障害は年齢と関係なく、また閉塞性障害と異なり、罹患年数とも関係をみない。

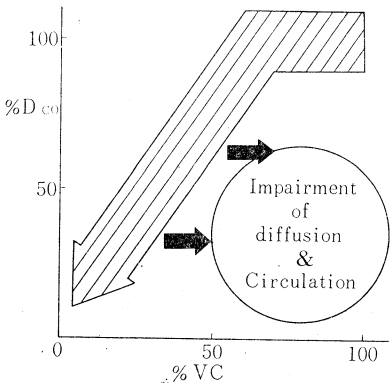
c. 循環障害との関係

拡散障害は予備血管床の減少を示すと考えられるが、運動負荷時の拡散能力の増加率は健康者に比べ明らかに低下しており、また WHO の診断基準⁷⁾に基づいて心電図上右室肥大の有無を定め、これと拡散障害との関係を見ると、右室肥大例に明らかな拡散障害の低下を認める。しかし注意すべきは、右室肥大例は MMF の低下が示すごとく、閉塞性障害とも関係が深く、肺性心発生に肺血管床の減少以外、閉塞性障害、肺気腫性変化の果たす役割の大きいことが察知される。なお肺活量とはほとんど関係を認めない。

d. 拡散障害の発生過程

肺結核の進展を考察するに 図 7 のように、まず肺活量が減じても Dco の減少しない時期からともに減じる方向をたどると考えられるが、A・C ブロックに似た症例の出現は興味深く、かかる症例の出現により肺活量減少度から拡散障害を推測することが困難となることを示している。

図 7 拡散障害の発生過程



かかる症例は一度普通の過程で進展したものが拡散障害のみを残して肺活量が増加したごとく考えられ、肺結核で化学療法によりレ線陰影が消失しても、過去において病巣が広範に及んだものでは後遺症として拡散障害を残すという従来の観察⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾を裏付けるものである。

IV 北本分類と肺機能障害

北本氏に従い空洞の有無により、I、II、III 群に分類すると、I 群から III 群になるに従い閉塞性障害は増強する傾向があるが、拡散障害、肺活量その他にはかかる傾向は認めがたい。

本分類はさらに肺活量のみにより 2 群に分類しているが、% 肺活量 50 以下を 1 群として取り扱うことにはそれほど異議はないが、50 % 以上にあたかも肺機能障害軽度という印象を与えるならば、その中に % 肺活量 50 以下に匹敵する障害を示すものが多数含まれるから、たとえば手術適応を決定する場合重大な誤りをおかす場合もありうる。

V 耐性の有無との関係

耐性の有無と機能障害との間にはほとんど関係を認めない。

VI 人工気胸の影響

過去に人工気胸療法をしたもの 6 例の成績を平均値のうでで他の結核と比較すると、肺気量の減少、静肺圧縮率の低下、閉塞性障害の程度等で一般により高度の障害を示した。かかる成績を人工気胸のみに結びつけることはできないが、過去に人工気胸療法を受けたものの機能障害はより高度である点は注意すべきであろう。

VII 重症度の分類に関する一考察

肺結核の肺機能障害の重症度をどのように定義し分類するかは難しい問題であるが、以上述べた成績から、表 2 のごとく、肺活量、MMF、拡散能力 3 者における基準をもうけ、肺活量との関係を検討すると、図 8、9

表 2 肺機能障害の重症度の分類

	Impairment	
	Moderate	Severe
% V C	50 ~ 80	< 50
%MMF	25 ~ 50	< 25
% Dco	60 ~ 90	< 60

図 8 %肺活量と%MMFの重症度との関係

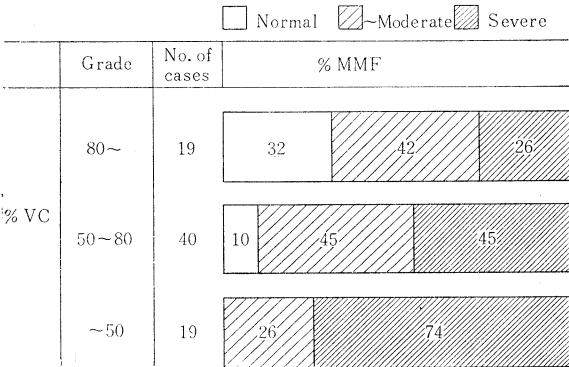


図9 %肺活量と% Dcoの重症度との関係

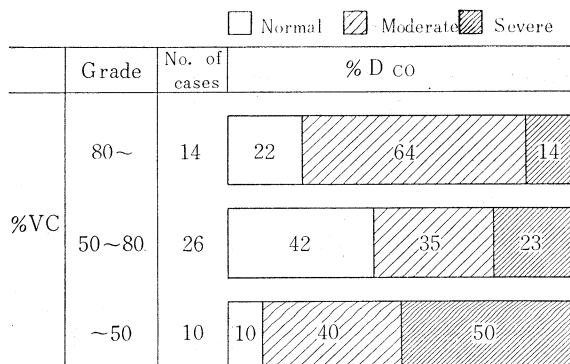


図10 肺結核の肺機能障害と他の肺線維症の肺機能障害との類似点

Type of fibrosis	Parenchymal	Bronchial	Interstitial	Pleural
Loss of lung volume	○			○
Obstruction		○		
Compliance	○		○	○
Gas mixing		○		
Diffusion		○	○	
Blood gas			○	

円の大きさが類似の度合を表わす。

のごとく、MMF すなわち閉塞性障害では、% 肺活量 80 以上に重症例 26 %、50 から 80 の中に 45 % も存在する。拡散障害による重症型は % 肺活量 80 以上に 14 %、50~80 に 23 % それぞれ存在する。

すなわち肺活量では重症でなくとも、閉塞性障害、拡散障害、なかんずく閉塞性障害の面で重症なものが高率に出現することは、重症度の基準を肺活量のみで定めることが、いかに困難なことかを示すものと考ええる。

重症肺結核の肺機能障害を他の肺線維症と対比し類似する度合を円の大きさで表わすと 図 10 のごとくで、従来概念的に考えられていたものと異なり、あらゆる機能障害の像をとりうるものであり、かかる背景に立つて重症肺結核を再検討することの必要性を強調するものである。

総 括

肺結核の肺機能障害の進展過程を考察すると、その大すじは肺活量の減少と平行するが、重症肺結核を対象とする場合、この大筋からそれた機能障害を示すものが多数認められる。それらは ① 閉塞性障害の強いもの、② 拡散障害の高度なもの、③ 循環障害の高度なものの 3 群であり、なかんずく閉塞性障害が重要な問題であることを指摘した。

参 考 文 献

- 1) Gaensler & Lindgren: Amer. Rev. Resp. Dis., 80:185, 1959.
- 2) Anno & Tomashefski: Amer. Rev. Tuberc., 71:333, 1959.
- 3) Morton & Khan: Amer. Rev. Tuberc., 79:474, 1959.
- 4) 中村 他:呼吸と循環, (印刷中)
- 5) 第2回文部省研究費難治結核班会議, 1961.
- 6) Burrows, et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 84:789, 1961.
- 7) 笹本:治療, 43:1553, 1961.
- 8) 城:日内誌, 47:41, 41, 1958.
- 9) Hurst, et al.: Dis. Chest, 24:41, 1953.
- 10) Gale: Amer. Rev. Tuberc., 75:410, 1957.

1. 肺結核における肺機能低下に関する諸問題

— 外科方面 —

肺結核症における慢性肺性心の発生機序

日本大学医学部第二外科教室 宮 本 忍

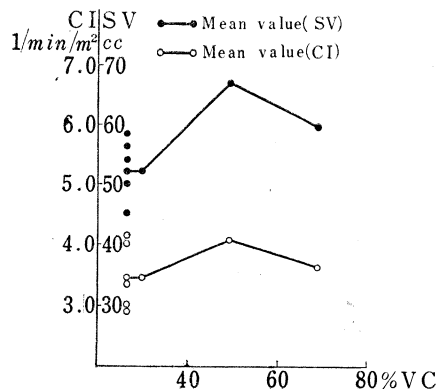
肺結核における換気障害が気道の閉塞を主体とするものでないことは、機能的重症度を判定する基準として役立つ比肺活量と時間肺活量との間になんらの相関をみないことから明らかである。これに反し、比肺活量と肺胞拡散能力との間には正の相関関係がみられるから、肺結核では病状の進行とともに呼吸面積の減少をきたし、これが肺機能障害の主体を演ずるものといえる。

われわれの外科教室に入院した肺結核患者を比肺活量の減少程度を基準として軽症 (80~60 % VC)、中等症 (60~40 % VC)、重症 (40 % VC 以下) の 3 群に分けて詳細な心肺機能検査を行なった結果は次のとおりである。重症群のうち 5 例は肺動脈圧中間値が 20 mm Hg 以上を示し肺高血圧症と診断され、その比肺活量平均値は 27 % VC である。

軽 症 群 (80~60 % VC)	19 例
中 等 症 群 (60~40 % VC)	25 例
重 症 群 (40 % VC 以下)	19 例

比肺活量と血行動態との関係を見ると、1 回心搏出量は図 1 のごとく中等症群では平均 65.5 cc、重症化につれて減少し肺高血圧症群では 51.9 cc で正常値 (60~85 cc) よりも明らかに少ない。

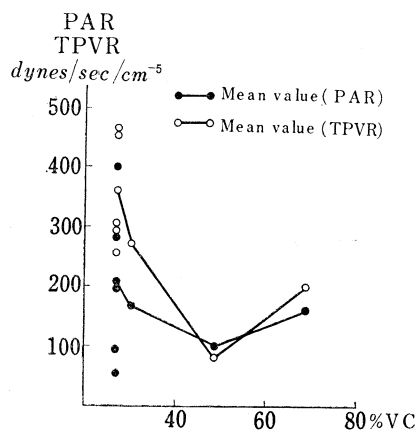
図 1 比肺活量 (% VC) と 1 回心搏出量 (SV)、心係数 (CI)



心搏出量は中等症群がもつとも多く平均 6.14 l/min で、肺高血圧症群はもつとも少なく平均 5.3 l/min である。心係数 (全肺血流量) は中等症群で減少し、肺高血圧症群では最低値 (平均 3.46 l/min/m²) を示すが、なお正常範囲にある。

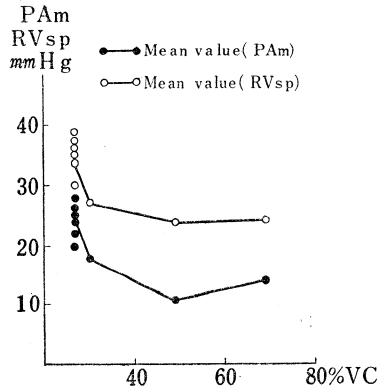
肺小動脈抵抗は図 2 のごとく、中等症群では平均 90.3 dynes · sec · cm⁻⁵ であり、重症化につれて増加し、肺高血圧症群では平均 207.5 dynes · sec · cm⁻⁵ を示し正常値 (70 dynes · sec · cm⁻⁵) よりも明らかに増加している。全肺血管抵抗は中等症群では最低 (平均 134.8 dynes · sec · cm⁻⁵)、重症群では平均 274.6、肺高血圧症群では全例とも 250 以上を示し平均 357 dynes · sec · cm⁻⁵ である。

図 2 比肺活量と肺小動脈抵抗 (PAR), 全肺血管抵抗 (TPVR)



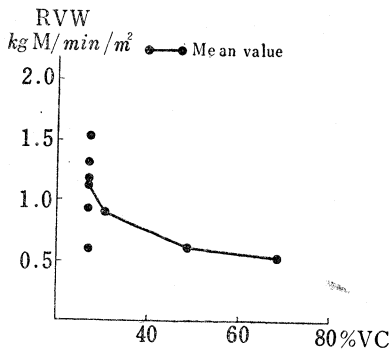
肺動脈圧は図 3 のごとく中等症群でもつとも低く平均 10.3 mm Hg、重症化につれて上昇し肺高血圧症群では平均 24.2 mm Hg を示した。右室収縮期圧は中等症群では低く平均 23.7 mm Hg、重症群では平均 27.2 mm Hg、肺高血圧症群ではすべて 30.0 以上で平均 35.2 mm Hg を示した。右室拡張期圧は各群とも正常範囲にある。

図3 比肺活量と肺動脈圧中間値 (PAm), 右室収縮期圧 (RVsp)



右室仕事量は図4のごとく、軽症群平均 0.54, 中等症群 0.61, 重症群 0.9 Kg M/min/m^2 と次第に増加し、肺高血圧症群では1例のみが正常値以下で全例の平均は 1.12 Kg M/min/m^2 であり、正常値に比し著明に増加している。

図4 比肺活量と右心仕事量 (RVW)



以上の成績をまとめると図5, 6 のようになり、比肺活量平均 48 % VC の中等症群では全肺血流量の増加と肺血管床の拡大がみられる。中等症群における全肺

図5 比肺活量と肺毛細管圧 (PC), 右心仕事量 (RVW), 肺動脈圧中間値 (PAm), 肺小動脈抵抗 (PAR), 全肺血管抵抗 (TPVR), 右室収縮期圧 (RVsp)

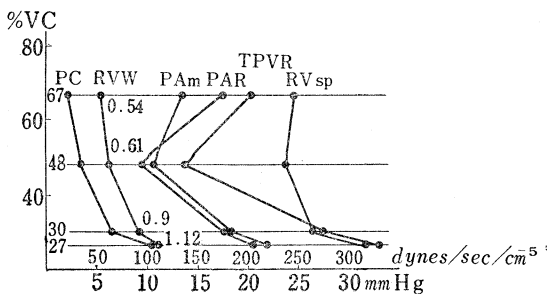
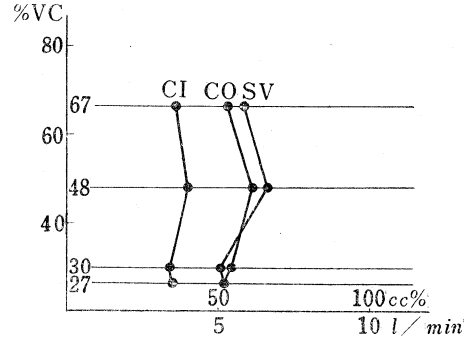


図6 比肺活量と心係数 (CI), 心搏出量 (CO), 1 回心搏出量 (CV)



血流量の増加は右心仕事量の増加をきたさないから、肺活量の減少に対する肺循環の代償作用と考えねばならない。

比肺活量 40 % 以下の重症群 19 例は、肺動脈圧中間値が 20 mm Hg 以下の 14 例と 20 mm Hg 以上の 5 例に分けられるが、両者の主な相違点は心搏出量ではなくて、肺毛細管圧、肺動脈圧、右室収縮期圧、肺血管抵抗、右心仕事量の増加である。

比肺活量が 40 % 以下で肺動脈圧中間値が 20 mm Hg 以下のものも右心仕事量が平均 0.9 Kg M/min/m^2 であるから右室負荷の状態にはあるが、肺性心とはいえない。かような状態をわれわれは右室の圧負荷 (Pressure load) と呼び肺性心の前段階と考えている。心搏出量の増加により右心仕事量が増加し右室負荷を発生している場合は、右室の量負荷 (Volume load) である。中等症群にもつとも多くみられる心搏出量の増加は右心仕事量の増加を伴わないかぎり代償性のものであるから右室の量負荷とはいえないが、右室収縮期圧の上昇をみれば量負荷とみなしてよい。その意味では、右室の量負荷と圧負荷は肺性心の前段階であり、肺結核では右室の圧負荷を経て肺性心に移行することが多く、肺化膿症や気管支拡張症では量負荷から肺性心に移行する。動脈血の O_2 飽和度は比肺活量が 40 % 以下になると 90 % 以下となり、肺動脈圧中間値 20 mm Hg 以下群では平均 87.5 %, 20 mm Hg 以上群では 86.4 % であり、肺高血圧症を呈するものと呈しないものとの間に差はない。動脈血の CO_2 分圧は前者が 36.3 mm Hg , 後者が 40.6 mm Hg を示し、いずれも正常範囲にある。それゆえ、肺結核症における肺性心の成立には慢性肺気腫の場合と違って低酸素血症 (Hypoxemia) や高 CO_2 血症 (Hypercapnia) が主体をなしているとはいいいがたい。

安静時肺胞拡散能力と比肺活量との間には図7のごとき正の相関がみられ、体表面積あたりの肺胞拡散能力は図8のごとく、これよりもさらに高度の正相関を示している。

図 7 安静時肺胞拡散能力と比肺活量との関係
 $r = +0.877$

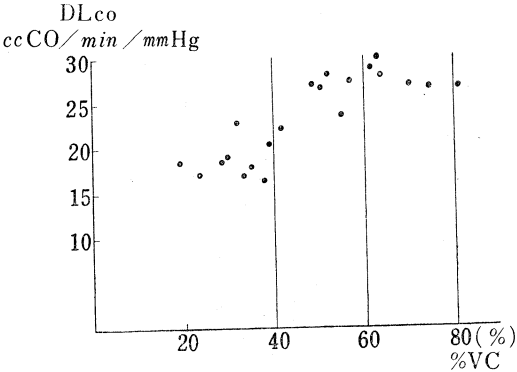
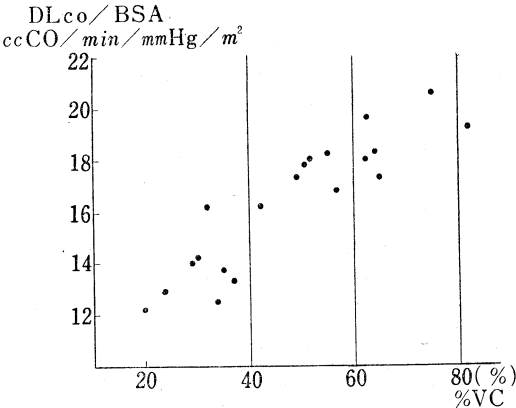


図 8 安静時肺胞拡散能力と比肺活量との関係
体表面積
 $r = +0.877$



次に、安静時肺胞拡散能力と肺動脈圧中間値との関係をみると、図 9 のごとく両者の間には相関を認めがたく、肺動脈圧中間値 20 mm Hg の 2 例は肺胞拡散能力がそれぞれ 18.6, 18.9 cc CO/min/mm Hg で正常値より著しく減少しているが、肺動脈圧中間値 20 mm

図 9 安静時肺胞拡散能力と肺動脈圧中間値との関係

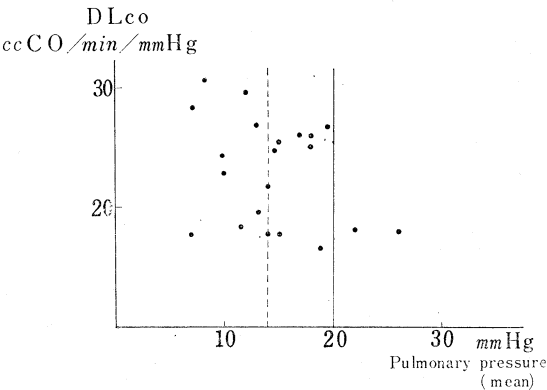
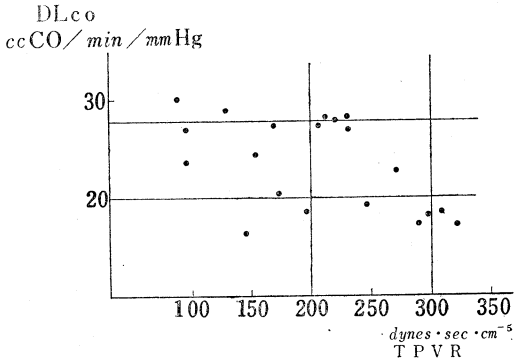


図 10 安静時肺胞拡散能力と全肺血管抵抗との関係

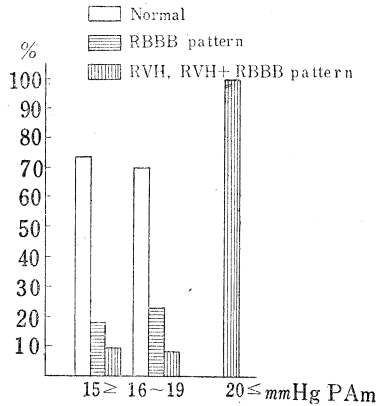


Hg 以下のものには拡散能力の著減例と正常例とが混在している。したがって肺胞拡散能力の減少も肺性心の成立に主役を演ずるとはいいがたい。図 10 のごとく同様のことが全肺血管抵抗についてもいえる。

以上の結果から肺結核における慢性肺性心は肺血管床の減少が主体となつて発生し、Hypoxemia や Hypercapnia は脇役的な役割を演ずるものとする。

これを要するに比肺活量が 40 % 以下になると肺循環の代償作用は失われて全肺血管抵抗、右室収縮期圧が上昇して右室は圧負荷の状態になる。比肺活量 30 % 前後になると、肺動脈収縮期圧がさらに上昇して中間値も 20 mm Hg 以上となるが、肺動脈拡張期圧の上昇をみたものは 6 例中 2 例にすぎない。肺性心と診断されたわれわれの症例においては右室拡張期圧はすべて陰圧を示し右心不全を示したものはない。肺性心においては気相面では比最大換気量、肺内ガス混合指数の低下が著しく、肺泡性低換気がみられる。換気血流関係も悪化し、静脈血混合率が増加し動脈血 O₂ 飽和度は低下し、著明な Hypoxemia がみられる。動脈血 CO₂ 分圧は上昇の傾向を示すが、なお正常範囲にあり Hypercapnia の状

図 11 肺動脈圧中間値と右脚ブロック像、右肥大像の出現頻度



態にいたっていない。右心不全をきたせばHypercapniaを発生するものと思われる。

心電図検査では図11のごとく、肺動脈圧中間値は20 mm Hg以上の5例はすべて右室肥大像を示し、19～16 mm Hgでは7.6%，15 mm Hg以下では8.8%の出現頻度にすぎない。

比肺活量の減少に従い図12のごとく右軸偏位の出現頻度が高くなり、平均電気軸は肺動脈圧中間値とはほぼ正の相関を示し、とくに肺動脈圧20 mm Hg以上の例は図13のごとくすべて右軸偏位を示した。

図12 比肺活量と右軸偏位の出現頻度

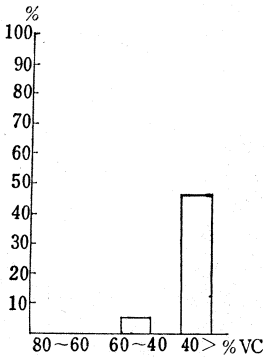
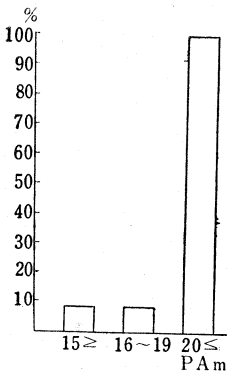


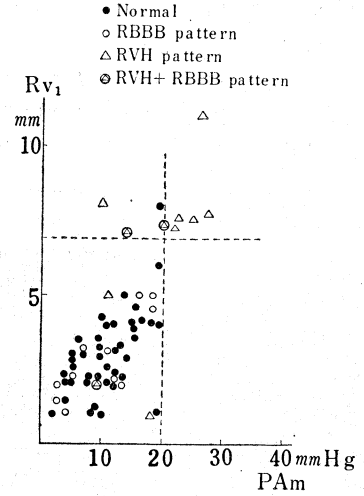
図13 肺動脈圧中間値と右軸偏位の出現頻度



RV₁の高さは図14のごとく、肺動脈圧中間値、右室収縮期圧、全肺血管抵抗などとほぼ正の相関を示し、肺動脈圧中間値20 mm Hg以上の例はすべてRV₁ ≥ 7 mmであり、この8例中7例は右室収縮期圧が30 mm Hgである。したがって、胸壁誘導V₁のRが7 mm以上、R/S比が1.0以上およびST-Tの変化を認めるならば心電図上肺性心と診断しても差し支えない。しかし、肺性心を肺動脈圧中間値20 mm Hg以上のものと規定するかぎり、その診断の最終的な決め手は右心カテーテル検査にあることはいうまでもない。

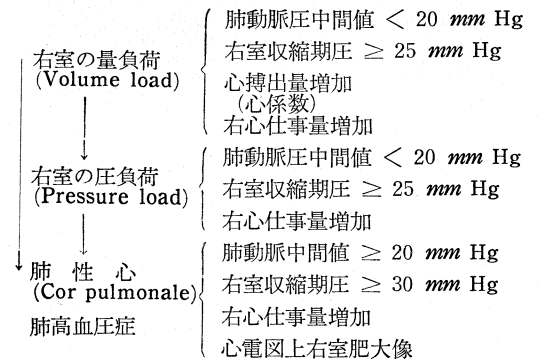
肺性心の発生機序において重要な役割を演ずる右室の

図14 肺動脈圧中間値とRV₁の高さ



量負荷と圧負荷を次のような基準で調べると、図15のごとく量負荷、圧負荷、肺性心の相互関係は一見して明らかである。

図15 右室の量負荷、圧負荷、肺性心の定義と相互関係



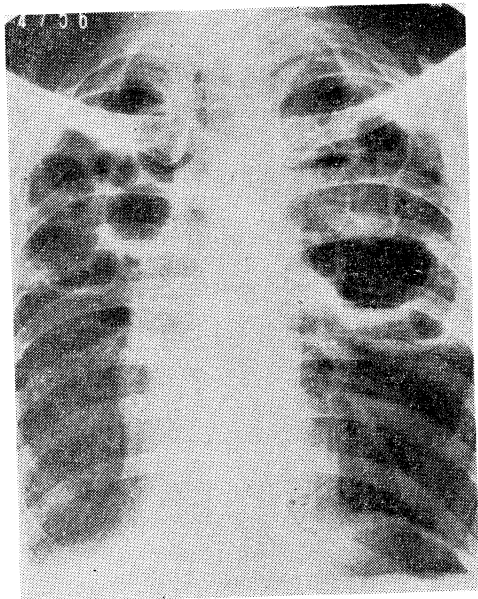
肺結核患者にみられる右室の量負荷、圧負荷、肺性心の発生頻度を中等症、重症の各群について調べると、図16のごとくである。

図16 右室の量負荷、圧負荷、肺性心の発生頻度

中等症肺結核 (60~40 % VC)		
23 例	負荷なし	17 例
	量 負 荷	5 例
	圧 負 荷	1 例
重症肺結核 (40 % VC 以下)		
13 例	負荷なし	2 例
	量 負 荷	1 例
	圧 負 荷	4 例
	肺 性 心	6 例

さきに述べたように右室の圧負荷から移行した肺高血圧症では肺血管床の予備能力がほとんどないから外科療法の適応はないが、それでもなお肺動脈拡張期圧の上昇を示さないものには外科療法の余地が残されている。肺動脈拡張期の上昇した 図17, 18 のごとき症例は肺胞拡散能力も著しく減少しているから、これに外科療法を行

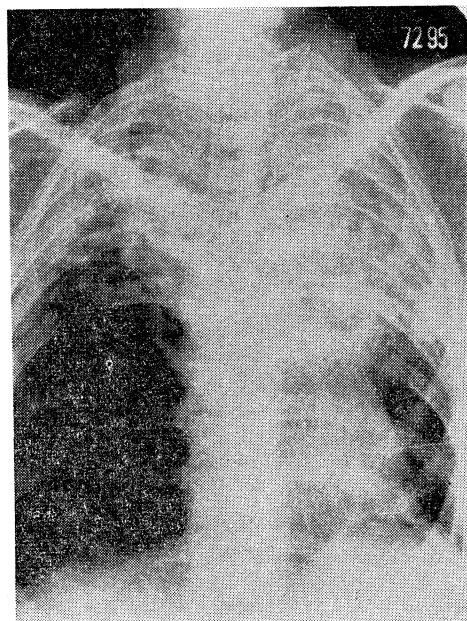
図 17 肺高血圧症を示した両側胸膜外合成樹脂球充填術（左抜球成形後死亡）



20% VC, 動脈圧 $26 < \frac{35}{13}$ mm Hg, 右室圧 $< \frac{37}{-2}$ mm Hg,
DLco 13.6 cc CO/min/mm Hg

なえば生命の危険を伴う。しかし、肺高血圧症を示していても右室の量負荷から移行したものは肺胞拡散能力もほぼ正常値に近いから外科療法の余地がある。以上が慢性肺性心の発生機序からみた肺結核外科療法の限界である。

図 18 肺高血圧症を示した両側空洞性肺結核（手術不能）



32% VC, 肺動脈圧 $28 < \frac{40}{13.5}$ mm Hg, 右室圧 $10 < \frac{35}{-5}$ mm Hg, DLco 15.0 cc CO/min/mm Hg

シ ン ポ ジ ア ム

1. 肺結核における肺機能低下に関する諸問題

—外 科 方 面—

術後低肺機能例の予後とその対策

結核予防会結核研究所 塩 沢 正 俊

肺結核の手術後にみられる低肺機能状態は、最近数においても、程度においても増大しつつあるので、その予後や対策を現実に即した形で、ごく現象的に取り扱ってみたいと思う。

I 肺機能低下の捉え方と低肺機能例の定義

まず、第一に問題になることは、肺機能低下をどのような指標で、どのように定義するかということである。肺機能の状態を正確に把握しようとするれば、当然多くの指標をいろいろに組合わせねばならないが、一方術後の低肺機能例にまつわる諸問題を実際に処理する場合には、検査法に制限が加えられることも事実である。被検者への苦痛が少なく、実施が簡単でかつ普遍性をもち、そのうえ客観的な Data をもたらす検査法、端的にいえば、換気機能検査に限定され、そのなかで普遍妥当性のものを指標に選ぶことになる。

そこで、まず予後に決定的な重要性をもつ最大労作能力を実測し、それと換気諸量、換気諸量と循環動態などの関連性を追及し、逆に指標を決めた。

最大労作能力は % MBC と相関を示さない（相関係数は胸成で $r=0.076$ 、肺切除で 0.511 ）のに、% VC とは高い相関度（肺切 $r=0.852$ 、胸成 $r=0.496$ ）を示し、TVC（1秒率）ともある程度の相関が認められた。また % VC、TVC を組み合わせた指標は、運動負荷時における肺動脈圧の上昇と関連し、さらに換気数、脈搏数、動脈血酸素飽和度などの変化ともよく相関することが分かり、% VC、TVC は個体の状態を忠実に現わすことを知った。なお、% VC、TVC の測定誤差は % MBC のそれより小さいことも分かった。もちろん、これらの事実は 20~49 才までの手術適応例で得たものであるから、すぐに高年齢層の重症例にあてはまるとはいえない。

ともかく、以上の事実から、% VC を主指標に、TVC を副指標に選び、% VC 59 以下のものを低肺機能例と定義した。そして % VC 50~59 のものを軽度低下例、% VC 40~49 のものを中等度低下例、%

VC 30~39 のものを高度低下例、% VC 29 以下のものを超高度低下例とし、これを TVC 60 % 以上と 60 % 以下とに区分した。なお症例の関係上、対象症例は肺切除例と胸成例のみに限定した。

II 術後低肺機能例の予後

術後低肺機能例の予後を、死亡率、就労後の悪化率、就労状態、労働能力の客観的判定、心性予後などの角度から眺めてみた。

まず、手術関連死亡を、術後 6 カ月以上の生存例についてみると、対照群の 0 に対して肺切除の低肺機能例では 2.7 %、胸成の低肺機能例では 2.9 % を示し、そのうえ両術式とも高度、超高度低下例の死亡率は目立って高率（13 %）となり、主な死因は呼吸不全と判断された。死亡例はいずれも % VC 30 以下で、生存期間は 2~7.5 年であつた。

就労後の X 線学的悪化率をみると、胸成では 7.4 % を示し対照群（3.8 %）に比べて有意差を示さないのに、肺切除では明らかに高率である（12.5 % : 3.8 %）。これは肺切除後の気管枝癒着形成によつて低肺機能例になつたものの影響と解されるので、術前すでに低肺機能例になつたものでも、気管枝癒着を形成しないかぎり、術後の X 線学的予後は意外に良好であり、一般例に伍してほとんど遜色ないといえる。

就労率は機能低下度に応じて低率となり、ことに高度低下例では著明に低く、また低肺機能例と対照例とを比較してみても、両者間にはつきりした差がみられる。しかし、この差も術後 1, 2 年間のことで、3 年後には 90 % に達し、ほぼ対照群においつく。すなわち、かなりの低肺機能例であつても、3 年後には一般例に劣らない就労率を占めるにいたる。

かかる就労率を示しても、就労内容は対照群と比べても、低肺機能例間においても、大分異なる。正常勤務が高度低下例の 52 % に対して軽度低下例では 89 % に増加し、階段上昇時の息切れは、逆に高度低下例の 90 % に対して軽度低下例では 25 % にとどまり、% VC

40 を境にして差を認める。体の疲労でもほぼ似た傾向を示した。一方転職率はどうかというに、職種の変更や職場の変更を転職とすれば、機能低下度に応じて高率となり、軽度低下例の 13 % に対して高度低下例では 29 % に及び、転職理由からみても、労働能力の低下が人生に大きく暗い影を投げかけている。このように、低肺機能例の就労状態を掴もうとすれば、就労率のみならず、就労内容の分析が必要になる。

ところで、就労内容を正確に把握することはなかなか難しく、よしんば掴みえたとしても、就労の実態が分かるのみで、その妥当性を立証することはできない。そこで、術後の労働能力を客観的に判定することが必要になり、いままでにいろいろの方法が案出されてきたわけである。労働能力の判定は、就労実態の妥当性を検討するためのみでなく、術後の復職可否や適職の決定、労務管理、社会保障における不具療疾の程度判定、生活指導などのためにも必要なことである。かかる意味で、われわれも年来労働能力の判定法について研究を進めてきた。

動脈血酸素飽和度は肺機能の総合的評価を与え、運動負荷が肺機能の代償限界をこえるとき、動脈血酸素飽和度は低下するとの考えのもとに、動脈血酸素飽和度が低下する直前の運動負荷量をもつて、その個体の最大労作能力とし、それから持続的の労作能力を推定しようとした。基礎実験や実験方法については、すでに本学会でも堀江らが報告したので省略するが、運動負荷は結研式 Bicycle ergometer により、最大労作能力は kgm/min またはエネルギー代謝率 (Relative metabolic rate, RMR) で表わした。もしも休憩時間に十分な考慮が払われるならば、最大労作能力はその RMR にみあう主作業に従事できることを意味するが、労働生理学的見地よりすれば、その 60~75 % をもつて持続的の労作能力とみなすのが安全である。

最大労作能力の実測結果によると、最大労作能力は % VC とよく相関し、肺切除では相関係数 0.852 を示し、高度低下例の最大労作能力は RMR 1.5 以下、中等度低下例では 1.5~3.5、軽度低下例では 2~4 くらいになる。胸成では肺切除よりもやや劣り、相関係数は 0.495 となり、高度低下例で RMR 1~1.5、中等度低下例で 2~4、軽度低下例で 3~5 くらいを示し、肺切除の場合よりも 1.6 倍大きいといえる。しかし、TVC 60 % 以下になると、最大労作能力は急激に低下し、両術式とも同じ % VC の場合の 50 % に減少する。

最大労作能力の実測には時間と労力とを要し、被検者へ与える苦痛も大きいので、予測式の案出が望まれるわけで、われわれは % VC, TVC を指標にして予測式を作った。実測値と予測値とを術後の遠隔調査例と比較してみると、肺切除では相関係数 0.900、胸成では相

関係数 0.758 を示し、予測式は実地臨床上十分に利用できることを知った。

最大労作能力 RMR 0.4 くらいまでが人間としての生活限界と考えられるので、TVC 60 % 以上の場合、% VC は肺切除で 30、胸成で 25 くらいにあたり、肺切除例、胸成例の遠隔調査成績でみても、最大労作能力 RMR 0.5 が就労の限界とみなされ、% VC では肺切除で 35、胸成で 30 くらいが限界になる。なお事務作業を人並みにしとげるには、最大労作能力として RMR 1.0 を必要とし、% VC では切除の場合 40、胸成の場合 35 を必要とする。遠隔調査例における予測 RMR と就労期間との関係からみても、その妥当性が裏付けられる。

ここで労働能力判定法の 2.3 について比較検討を試みたいと思うが、いままで得られた成績では、換気指数と Oximeter rate との相関は -0.589 , Oximeter rate と最大労作能力との相関も -0.491 にとどまり、ともに相関が高いとはいえない。換気指数と最大労作能力との相関は 0.666 を示し、前 2 者よりやや優っている。なお AVI を加味し、1.2 以下と 1.2 以上に分けると、相関度はやや高くなり、それぞれ 0.900, 0.815 となるが、まだまだ十分とは思われない。この判定は行政にも、労務管理にも重要な意義をもつので、運動負荷法や判定基準について今後さらに研究を進める必要があると痛感する次第である。

低肺機能例の心性予後もおおいに関心をよぶことであろう。心電図所見上右室肥大、肺性 P、右脚ブロックなどで有所見率をみると、超高度低下例の 86 %、高度低下例の 39 % に対して、中等度低下例では 30 %、軽度低下例では 18 % である。運動負荷後の変化出現率、変化増悪率なども、機能低下度に応じて高くなり、ことに % VC 35~40 を境にして明らかに差を示す。すなわち、% VC の低下につれて心電図所見は悪くなるが、術前から術後にわたって数年以上観察した成績では、超高度低下例にならないかぎり、それほど悪化傾向が強いとはいえない。これらの成績を総合するに、低肺機能例の心性予後は比較的良好といえる。

以上のごとく、術後低肺機能例の予後は、各方面からみて、それほど悲観したものではなく、むしろ予想外に良好である。しかし、労働能力の低下は否めないで、TVC 60 % 以上の場合、出来上りの % VC は肺切除で 35、胸成で 30、できれば肺切で 40、胸成で 35 にとどめることが望ましく、少なくとも肺切で 30、胸成で 25 におさえ、それ以下にすることは極力避けるべきである。

III 術後低肺機能例に対する対策

次に、術後低肺機能例に対する対策に一言ふれてみた

いと思うが、それは術前における低肺機能化の防止、手術による肺機能低下の防止、術中術後の慎重な管理、適切な労働生理学的管理につきるであろう。

術前における低肺機能化の原因として、手術時期のおくれ (35%)、外科治療の失敗 (27%)、人工気胸 (25%)、胸膜炎 (10%) などがあげられるので、手術時期の適正化、手術手技の向上などによつて、術前の低肺機能化は大幅に防ぐことができる。

術前すでに低肺機能例になつたもので必要なことは、手術の安全確保と術後の労働能力保持に向かつて努力することである。術前低肺機能例の手術関連死亡は、対照群の1%よりもはるかに高く11%に達し、また機能低下度に応じて高くなる。死亡原因も対照群と大分趣を異にし、呼吸不全が圧倒的に多く、ショックや結核の悪化は少ない。また無気肺、吸引性肺炎、大気胸腔形成、高度の血腫貯留などの偶発症もときに致命傷になることがあり、その最大発生頻度は全切で4%、葉・区切で18%程度と想像される。したがつて、これらの危険を未然に防ぐため、術式の選択や工夫、術中術後の管理、ことにRespiratorによる調節呼吸などに努めるとともに、肺機能訓練療法の積極的応用が大切なことである。

術後低肺機能例の頻度は27%に及び、肺切除で14%、胸成で55%を示すが、これらはなるべくしてなつたものと手術の失敗によるものとに区分される。手術の失敗原因としては、気管支癒着形成、追加胸成、切除範囲の過大、虚脱の過大などが主なものであるから、ここでも、手術手技の向上によつて、低肺機能化はもつと防ぎうるであろう。

不幸にして低肺機能例ができた場合には、労働能力を正しく判断し、休憩時間の適切な配分によつて、定常状態の破綻や疲労の蓄積をできるだけ防ぐよう努めるべきである。

以上のごとく、術後の低肺機能例に対する発生防止、管理などについても、一応具体的な対策が見出されたものとみてよいであろう。

IV 手術の機能的限界と機能的適応の順位

最後に手術の安全性と術後の労働能力とから、肺結核手術の機能的限界と手術適応の順位に考察を加えてみたいと思う。一側肺動脈閉塞+運動負荷試験は、対側肺の予備能力を類推するため、きわめて有力な資料を提供するが、肺全切除以外の手術では、適応決定上決定的な判断を与えるともかぎらない。手術直後における酸素消費量は手術侵襲程度を表現する一指標になるとの考えのもとに、術直後の酸素消費量を測定してみると、最高の場合でも350 cc/minをこえない。

これくらいの酸素は、TVC 60%以上で、%VC 31~40の症例でも代償作用をまつことなく摂取可能

であり、また動脈血炭酸ガス分圧の上昇もみない。したがつて、術後に肺機能の低下や合併症の発生を伴わない場合には、かかる低肺機能例でも手術に耐えられる。

一方、手術による永続的な肺機能低下度を%VCで見ると、肺切除では0~15、胸成では-12~-18、屋根形胸成では-5くらいである。もちろん、手術手技に工夫を加えると、%VCの減少度はもつと小さくなる。

このように考察を進めると、一応手術の機能的限界を決めることができるが、あくまでも推測の域を脱しえない。したがつて、最後のきめ手になるものは、手術経験例の分析結果である。そこで、当研究所のほか慶応大学外科、保生園、清水病院、久我山病院における肺全切除例、肺葉・区域切除例、胸成例を対象にして、全%VC、対側%VC (対側VC / 予測VC) の直角坐標上へTVC別にプロットし、術式別の症例集積図から手術の安全限界を求めてみた。肺全切ではTVC 60%、対側%VC 35を限界と考えてよい。したがつて、その他の手術でも、前述の条件をみたす症例は手術の安全圏内にあると判断して差し支えない。しかし、対側%VCが35以下の場合には問題を残し、かかる症例が低肺機能例には存外多いのである。かような場合には、全%VCと対側%VCとの相関のもとで判断することが重要である。症例集積図の分析結果によると、肺葉・

図1 肺機能からみた手術適応の順位
(TVC 60%以上の場合)



区域切除では対側 % VC 30 全 % VC 35, 対側 % VC 25 全 % VC 35, 対側 % VC 0 全 % VC 45 くらいが, 胸成では対側 % VC 25 全 % VC 30, 対側 % VC 0 全 % VC 35 くらいが, 一応の安全限界とみなされる。ただし, TVC 60 % 以下の場合には別に考慮する必要がある。

かかる手術の安全限界, 前述した術後の労働能力, 手術による % VC 減少度などを組み合わせると, % VC 別にみた適応順位やその範囲が術式ごとに決められる。演者は独自の立場から, 低肺機能例の適応を, よい, ややよい, わるい, ごくわるい, 絶望的の 5 段階に分け, その適応範囲を図 1 のごとく各術式別に決めてみた。

V む す び

演者は % VC, TVC を指標にして, 低肺機能例を定義づけ, 低肺機能例における予後, それに対する対策, 手術適応の機能的限界および適応順位などに検討を加えてみたが, その結論は常識的なものにおわり, 会場の諸先生が日常感じとられていたことを, 若干数的に客観的に立証しえたにすぎない。しかし, 今回の検討は現実的の型で取り扱つてみたので, 外科臨床に役立つものと考えている。

最後に本講演の機会を与えられた青柳会長と司会の長石教授に心からなる感謝の意を捧げるものである。

1. 肺結核における肺機能低下に関する諸問題

—外科 方面—

京都大学結核研究所外科療法部 佐川 弥之助

1 外科的立場からする肺機能低下の検討

外科的立場から肺結核における肺機能の良否を量的に表現しようとする場合、どのような指標で表わすのがもつとも適当であるかがまず問題となる。

このためには、まず肺結核における肺機能について考察することが必要である。

われわれは Riley らの方法に基づき、肺結核の場合の本質的な機能障害について分析した結果、それが主として換気・血流分布関係の障害に基づくものであり、拡散障害の影響は一般に軽微なことを知った。また、静脈血混合率が動脈血酸素飽和度とほぼ正の相関関係を示すことから、肺の本質的な機能を表わす指標としては動脈血酸素飽和度を選び、外科的療法の予後に重大な関係をもつ動脈血炭酸ガス分圧をもあわせ測定することにしていく。

次に、外科的にみて重要な肺の予備能力の測定という観点から、われわれは循環面の指標は予備能力の有無を示すものであり、予備能力の大小を示す指標ではないと考えている。

今、試みに % 肺活量と肺動脈平均圧との関係を見ると、% 肺活量の著明減少例にのみ肺動脈圧の亢進例が認められる。

このことから、換気面の予備能力の測定のほうが循環面のそれよりも肺機能の予備能力の大小を表わすのに適していると考えられる。

以上、われわれは、肺結核における肺機能の特異性に立脚して、外科的立場から動脈血血液ガスと換気面からみた障害度との 2 つの指標を採用している。

さて、手術予後の判定に役立つものは、主として肺の予備能力の評価であり、予備能力はそのときの最大能力に通ずるものと考えられるが、われわれはその評価にあたっては、肺が最大の仕事をする場合の工率を用いるのがもつとも合理的であると考えている。この考え方をもとにして、各種の換気機能検査法のうち、「% 肺活量 × 時間肺活量率 = K」なる指標を選び、手術許容最低肺機能を 30 % として、図 1 に示すような双曲線を描き、これを手術許容最低限界として、肺機能がこの双曲線より

右側にプロットされたならば、なんらかの手術が可能であると考えたのである。

図 1 肺結核外科療法の最低限界

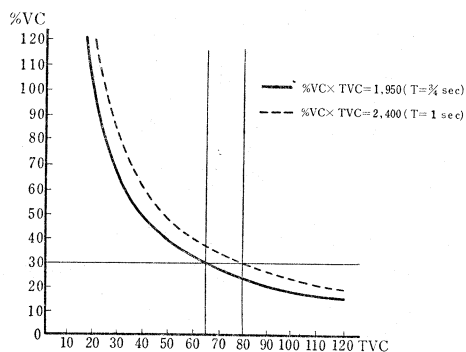
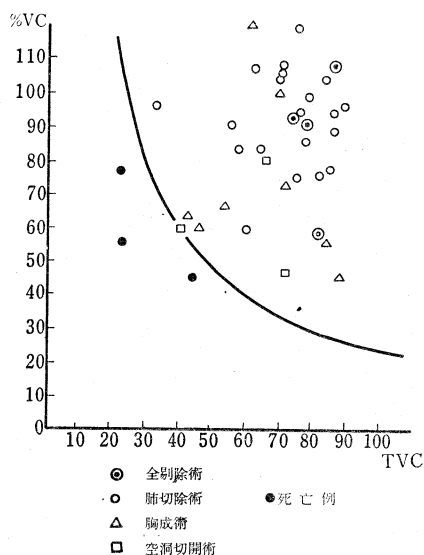


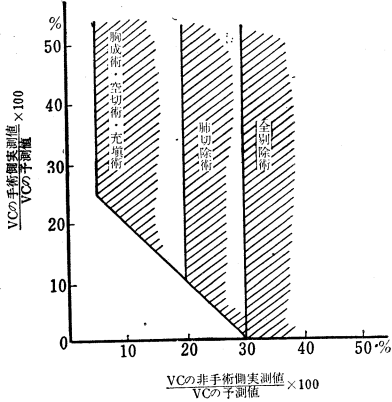
図 2 は高年者肺結核の手術予後をこの図表を用いて調べたものであるが、その結果からみても理論的に考えた手術許容限界線が実地臨床上でも正しいものであることが分かるのである。

図 2 高年者肺結核（手術症例）における % 肺活量と時間肺活量（1 秒率）との関係とその手術予後



しかし、これのみでは、手術術式別の適応判定には不十分だと考えられるので、現在までに行なわれた手術例の予後をもとにして、図3に示すような左右別%肺活量による手術適応判定図表をも作成した。

図3 左右別%肺活量による肺結核外科療法の適応判定図表



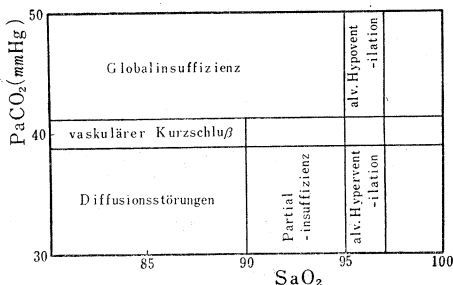
以上のように、われわれは2つの図表でもって外科療法の最低限界を決めているが、この限界は術後の社会復帰をも考慮したものではない。動脈血血液ガスについては次の項で述べることにする。

II 低肺機能患者の術中、術後管理（肺胞性低換気症候群を中心として）

低肺機能患者の動脈血酸素飽和度は一般に正常であるが、または低下しているが、炭酸ガス分圧は正常、上昇または低下している。

図4に示すように、Rossierは動脈血酸素飽和度の低下と炭酸ガス分圧の上昇とが同時に存在する状態をGlobalinsuffizienzとよんでいる。また、肺の手術の場合に、術後の心肺不全が、喀痰等の気道閉塞を契機とし、この状態から酸素投与を仲介として肺胞性低換気症候群へと進行する事実はすでにわれわれがしばしば指摘してきたところである。

図4 動脈血ガス分析による肺機能障害の分類 (Otto Felder より引用)



今、動脈血酸素飽和度と炭酸ガス分圧との関係を肺結核患者について調べてみると、図5に示すように、低肺機能と考えられる症例の中かなりのGlobalinsuffizienz例が認められる。

このように、動脈血血液ガスによつて肺機能障害の種類およびその程度の大要をうかがい知ることができるが、われわれはさらに酸素吸入試験も行なうことによつてそれらの鑑別を一そう的確に行ないうるものと考え、種々の肺疾患患者にこれを試み、図6に示すような結果を得た。酸素吸入試験を行なつた理由は次のとおりである。

すなわち、Globalinsuffizienzが長期にわたつて存在する場合には、患者の炭酸ガスに対する感受性が低下し酸素分圧による呼吸調節が強くなつており、吸気の酸素濃度を高めることにより、機能障害の程度や慢性化の程度に応じて種々の度合いに肺胞換気が減少し、その結果として炭酸ガス分圧の増加が起こるから、この炭酸ガス分圧の増加の程度により、機能不全の度合いをさらに詳細に知ることができると考えたわけである。

図5 肺結核患者における動脈血酸素飽和度と炭酸ガス分圧との関係

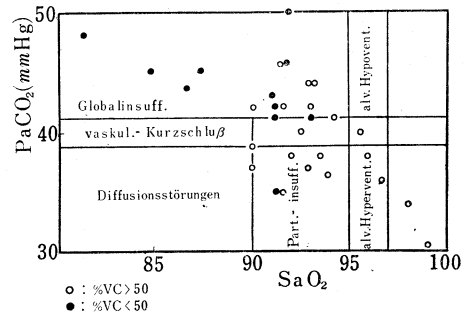
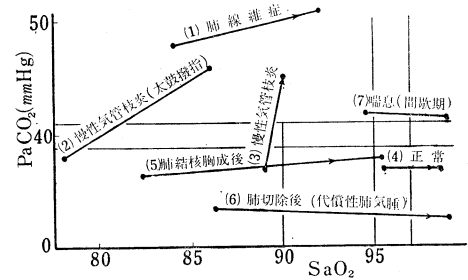


図6 低肺機能肺疾患患者における酸素吸入試験



低肺機能症例では、図に示すように、酸素吸入によつて容易に炭酸ガス分圧の上昇をみており、これらの症例は、術後の酸素吸入により、肺胞性低換気症候群を示す

図7 低体温麻醉下で全肺切除術を施行した失敗例

症例	術前VC %VC	術前肺容量	術前レントゲン所見	手術術式	低体温法の条件	出血量	経過
23才♂	1,700 (40%)	50~60 cc		左全肺切除	術中 28.5~30°C 胸腔内加温	術中 1,800cc 術後 700cc	第3病日 肺水腫にて死亡
31才♂	1,800 (42%)	30cc		左全肺切除	術中 27.5~29°C 胸腔内加温	術中 2,700cc 術後 380cc	第2病日 心肺不全にて死亡
27才♂	1,700 (40%)	30~40 cc		左全肺切除	術中 29°C 胸腔内加温	術中 1,300cc 術後 800cc	第9病日 喀血死
28才♂	1,300 (31%)	150 cc		左全肺切除	術中 27~25°C 自然復温	術中 1,500cc 術後 100cc	術後1年目 チューブのために 死亡

危険性を多分にもっているものと考えられる。

さて、術中、術後の肺胞性低換気症候群への対策として、われわれは、調節呼吸、気管切開等を行なうとともに、低体温法または有機血液緩衝剤 THAM を使用して相当な良効果をあげている。

すなわち、肺胞性低換気に対する低体温の影響について実験的に観察し、あわせて THAM の効果について検討したのであるが、その結果をみると、両者のいずれにおいても相当な良効果が認められ、両者を併用した場合にもつとも優れた効果が得られている。

低体温法についての臨床成績はすでにしばしば発表しているので、ここでは述べないが、注意すべきは低体温法によって手術を安全に行なうために過度の手術を行ないがちな傾向があることである。図7はそれらの症例であり、図で分かるように、低体温法の応用はそのまま手術適応の拡大を意味するものではない。

また、THAM は劇的な効果を示すが、その作用は一時的であるから、その使用にあたってはまずこれにより術後の心肺不全の悪循環を断ち、その後は THAM の代りに他の治療法を行なうべきだと考えられる。

III 肺機能低下患者の術後の社会復帰

社会復帰ということは肺結核外科的療法の大きな目的の一つであるから、われわれは常々術後における就労の有無を重視しているが、就労の有無よりも就労状況を肺機能面から観察することのほうがより重要だと考えられる。

そこで、術後患者の自覚的な仕事能力の低下について調べ、図8に示すような結果を得た。

すなわち、%肺活量40以下のものでは、その大多数が同じ職場の健康者に比べて仕事能力の低下を訴えており、%肺活量60~50のものでは、その約半数が仕

事能力の低下を訴えている。この成績はわれわれが実際に %肺活量や、時間肺活量を調べることができた人たちの場合についてもほぼ同様である。

すなわち、図9に示すように、われわれの係数「%肺活量×時間肺活量=K」が4,800の線を境として、仕事能力の低下の有無が明らかに分かれている。

このような自覚的な訴えがはたして客観的な心肺機能検査成績とどのような関係にあるのかを知るために、まず自転車エルゴメトリー、階段昇降等による運動負荷時におけるオキシメーターレートの変化について観察した。

その成績は図10および図11のと

図8 仕事の能率の低下を訴えるものの %肺活量別比率

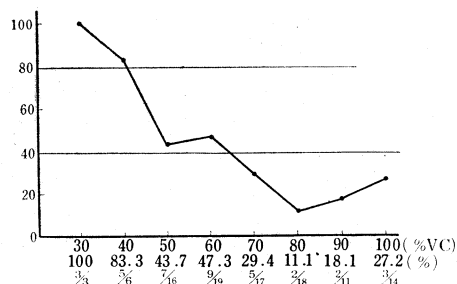
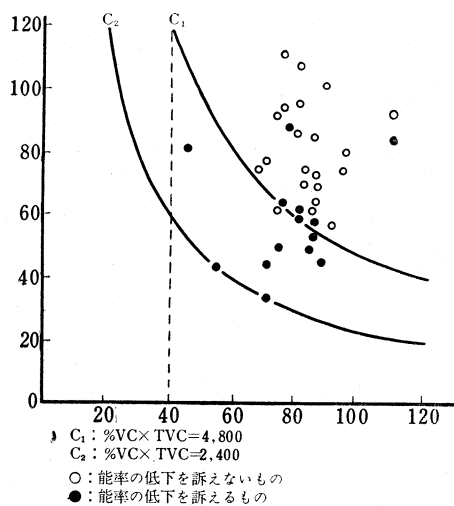


図9 %VC×TVC(1秒率)と仕事の能率との関係



おりである。すなわち、%肺活量40、われわれの係数3,200以下の症例では、軽度の仕事量の場合でも継続不能か、あるいはオキシメーターレートの低下が著明であり、%肺活量60以上、われわれの係数4,800以上の症例では、大多数において中等度の仕事量の場合でも

オキシメーターレートの減少は認められないか、あるいは軽度である。

図 10 運動負荷によるSaO₂の変動(%VCと仕事量)

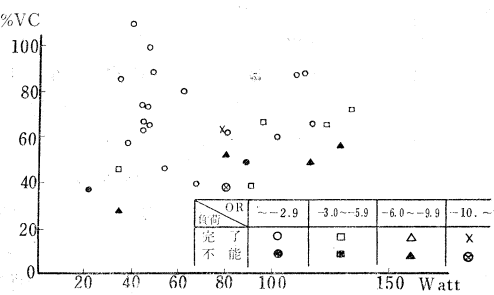
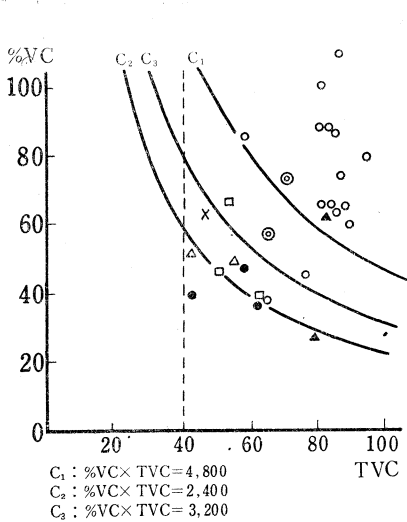


図 12 肺切除後遠隔時における心電図の変化

%VC		ECG	
60%以上	60%以下	計	
所見なし	11	30	41
異常所見	8	5	13
計	19	35	54

図 11 運動負荷による SaO₂ の変動 (仕事量 140 Watt 以下)



%VC が 60 以上のもの ↑	氏 名	年 令	性 判	術 名	経 過 年 数 (年・月・)	補 成 フレニコ の有無	合 併 症	%VC		E C G	
								術前	術後	術 前	術 後
	■	38	♂	右上切除	2.10.	—	—	112	100	O B	心室期外収縮
	■	41	♂	右上切除	2. 8.	II~IV	血 胸	96	88	O B	右型 PⅡ ↑
	■	47	♂	右上区切	2.10.	—	—	88	87	O B	ST ₂ ↓ ST ₃ ↓
	■	40	♂	左上切除	3. 7.	—	—	84	86	ST ₂ ↓ ST ₃ ↓	左 型
	■	30	♂	左上区切 S ₆ 区切除	2. 8.	—	—	79	66	PⅡ ↑ PⅢ ↑	右 型
	■	27	♂	左上区切	4. 7.	I~Ⅲ	排 菌	53	48	O B	右型 PⅡ ↑ PⅢ ↑
%VC が 60 以下のもの ↓	■	51	♂	右全剔	4.	II~Ⅵ	—	54	45	O B	PⅡ ↑
	■	40	♂	右上切除	6.11.	I~Ⅵ	血 胸 気管枝瘻	55	40	O B	右型 PⅡ ↑ PⅢ ↑ V _{3R} の R ↑
	■	42	♂	左全剔	5. 2.	II~Ⅹ	気管枝瘻	65	40	O B	T ₁ 陰 性
	■	32	♂	右上中切	3. 5.	II~Ⅴ	慢性肺性心	68	35	O B	PⅡ PⅢ ↑ 不完全右脚ブロック
	■	32	♂	右上切除	6. 1.	II~Ⅴ	気管枝瘻	80	34	O B	右型 PⅡ ↑
	■	34	♂	右上切除	5.	II~Ⅴ	気管枝瘻	70	28	O B	PⅡ ↑ PⅢ ↑ 不完全右脚ブロック
	■	32	♂	右上中切	5.	II~Ⅵ	気管食道瘻	67	26	O B	右型 PⅡ ↑

経過年数は ECG 検査時における年数

次に右室負荷なる観点から % 肺活量 60 以下の症例の心電図所見をみると、右室肥大と判定されたものでは、% 肺活量の減少に従って増加しており、% 肺活量 40 以下の症例では、その半数が右室肥大の像を呈している。また、各種の肺切除術後遠隔時における心電図所見をみると、図 12 に示すように、% 肺活量 60 以上の症例では、異常所見は約 14 % にみられるにすぎないが、

60 以下の症例では、その 3 倍の高率に認められる。以上で分かるように、客観的な心肺機能検査成績と自覚的な訴えとは大体において一致するように思われる。これらの成績を総括して、術後の社会復帰について考察すると、術後少なくとも % 肺活量が 40 で呼出障害が認められない状態、すなわち、われわれの係数 K = 3,200 以上の状態であることが望ましく、健常者と同様

の社会活動を営ましめるには % 肺活量が 60 以上で呼出障害が認められない状態, すなわち, われわれの係数 $K=4,800$ 以上の状態が望ましいのである。

この成績と先に述べた手術許容最低限界線との間には

相当な開きがある。それであるから, 実地臨床的にはそれら 2 つの限界線と手術をしようとする患者の家庭的, 社会的な諸条件とを勘案して, 手術の適応や術式別適応等を判定することが必要であると考えられる。

1. 肺結核における肺機能低下に関する諸問題

—— 座 長 報 告 ——

京都大学結核研究所 長 石 忠 三

もち時間 3 時間のうち、まず 5 人の各演者に、笹本博士、中村教授、宮本教授、塩沢博士、佐川博士の順に、それぞれ 15 分ずつ御講演願ってから、討議に移った。

与えられた頁に限られているので、討議の記録をそのまま載せずに、司会者の手でまとめて報告することにする。

討議にあたつては、まず基本的な問題として「肺結核における肺機能低下の定義と分類」「肺結核における閉塞性障害」「肺結核における慢性肺性心」等の諸問題をとりあげ、ついで実地臨床的な問題として「肺機能からみた外科的療法の限界」「術後の合併症とその予防および治療対策」「術後の社会復帰」等の諸問題をとりあげた。

まず、「肺結核における肺機能低下の定義と分類」であるが、これについては笹本博士の講演を中心として討議された。

笹本博士は、他覚的指標の検討にあたり、自覚的に呼吸困難を訴える患者を対象として選び、呼吸困難の程度によりこれを 9 群に分け、それらをさらに以下のような第一次および第二次指標に分けて検討することにより適当な分類および指標を見出だそうと努められた。

第一次指標はスパイログラムを主としたもので、笹本博士はこれのみでは肺機能不全の疑いをおきうにすぎず、第二次検査としての血液相側の因子についても検索することによりはじめて肺機能不全を確定的に知りうると述べ、肺結核の機能的分類を示された。そして、単独指標の一定値を境として肺機能の限界を論ずることは全く無意味であると結論された。

これはたしかに傾聴に値する正論ではあるが、外科方面からみて閉塞性障害がない場合、すなわち 1 秒率 60 以上の場合には、% 肺活量はきわめて有力な手術予後判定の指標となるとの塩沢博士の御意見も、豊富な手術経験と理論的な根拠とに基づいた外科側のそれとして十分うなづけるものであつた。笹本博士も述べられたように、何の目的で肺機能を調べるかにより、指標の選び方、総合判定の下し方が違ってくるものと考えられる。

次に、中村教授の講演を中心として「肺結核における閉塞性障害の問題」に関する討議が行なわれた。同教授

は、まず、肺結核を拘束性機能障害という立場からのみならず、閉塞性障害や拡散障害等の立場からもこれを捕らえねばならないと述べられたが、これについては演者全員および司会者ともに同様な考え方であつた。

続いて、同教授は「肺結核に合併する肺気腫を代償性肺気腫と考えないで、肺結核罹患当初から気管支系全般にある種の障害がある場合だと考えたほうがよい」とのきわめて注目すべき見解を述べられたが、その論拠については、なお十分には理解しがたい点もあつた。重要な問題であるので、これについては今後の理論的發展が期待される。

また、中村教授は北本氏難治結核分類で % 肺活量のみで肺機能障害が云々されていることには疑問があると述べられたが、これに対して北本教授から発言があり、同氏分類のあり方を説明され、将来 1 秒率等のような閉塞性障害を示す指標をも採用する考えがあることを述べられた。

さて、中村教授は肺活量によつて肺血管予備能力を察知するのは無理であり、肺性心は MMF や拡散能力等に関連があると述べられたが、この見解と次の宮本教授の講演「肺結核における慢性肺性心」における同教授の見解との間には大きな違いがあつたので、両教授に意見の交換をお願いした。

宮本教授はきわめて明快に「肺結核症における慢性肺性心の原因は肺血管床の減少が主体であり、肺血管床の減少は % 肺活量の減少によく反映される、またこのことは Dco と % 肺活量とがきわめて密接な相関関係をもつことからしても明らかである」と述べられた。

そして、同教授は % 肺活量が 40 以下になると、肺循環の代償作用が失われて右室は圧負荷の状態となり、30 前後で肺高血圧症が招来されると述べられ、徹頭徹尾 % 肺活量との関係に基づいて慢性肺性心を論じられた。

両教授の見解は、要するに、1) 肺結核における肺血管予備能力が肺活量によつて察知できるものであるかどうか、2) 肺結核の場合に Dco と % 肺活量とが相関関係を有するかどうか、のいずれであるかにより、分かれるものと考えられるが、限られた時間内では十分な討

議ができなかつたようである。

ここで座長の見解を述べることはさしひかえるが、1)の問題はわれわれ結核外科医が理論的には常にある程度の疑問を抱きながらも、実地臨床的には肺活量でもって肺血管の予備能力を察知し、またこれで大体の見当をつけても大きな誤りがないと考えているものであり、これについてはさらに検討して実地臨床的な立場を明らかにする必要があろう。また、はつきりした結論を得ることはできなかつたが、肺性心の成立機転に関する両教授の討論は今後の問題を提示したものと考えられる。

また、2)の問題については、笹本博士も自己のデータを示され、%肺活量とDcoとの間には明らかな相関関係はないと述べられた。

日本でも結核病学会で、拡散能力の問題が本シンポジウムのみならず、ラウンドテーブルカンファランスや一般演題中でもいろいろとりあげられたのは、わが国における肺機能研究の水準の高さを示すものとして御同慶にたえないが、拡散能力の測定法そのものには、なお多くの問題が残されているように思われる。この方面の地道な研究が切望される。

肺性心の成立機転については、以上のほか、国立療養所心臓病研究班班長の城鉄男博士から、「気管支動脈系の関与の問題や、右心のみならず左心についても考えるべきである」との注目すべき発言があり、中村、宮本両教授ともこれに賛意を表された。

また、塩沢博士、佐川博士は、ともに外科手術の限界を決める指標として%肺活量と時間肺活量とをとりあげられ、塩沢博士は1秒率60以上と以下との2つに大別し、それぞれの場合の%肺活量を指標として手術の適応を決定しておられたが、佐川博士は肺の効率という観点から「%肺活量×時間肺活量率=K」なる指標を選んで図表をつくり、手術適応を決めておられた。

両博士の講演にみられる大きな共通点は、両者ともに1秒率という閉塞性障害を示す指標をとりあげておられたことである。このことは、中村教授の演説にもあつたように、手術対象が重症例や高年者肺結核の場合に拡張されるにつれて拘束性障害のみならず閉塞性障害をも重視しなければならなくなっていることを示すものである。

次は、手術の限界であるが、肺切除術や胸成術のほか

のほうで、肺切除術や胸成術のみを対象としている塩沢博士の場合よりも若干限界点が低いようであるが、両者を総括すると、正常肺機能のおおよそ1/3(30~40%)のところが限界と考えられるようである。この辺りが今日のところ妥当な線であろう。

ここで空洞切開術と胸成術との肺機能に及ぼす影響について沢崎博士から発言があり、「空洞切開術といつても、自分の場合にはかなりの肋骨切除をあわせ行なうものであるが、しかもなお空洞切開術は肺機能のうえからみても重症肺結核に対する一つの治療法だと考えられる」と述べられた。

次は「肺機能からみた術後の合併症の予防および治療対策」の問題であるが、ここでは佐川博士やドイツのProf. Dr. Hans RinkからGlobalinsuffizienzに関する発言があつた。笹本博士もまた、これをAsphyxiaという生理学的な言葉で表わされていたが、それらの発言により、術前、術後の動脈血CO₂分圧測定のもつ意義の重要性が再認識された。

次に、このCO₂蓄積、Acidosisに対して、笹本、佐川両博士からTHAMがきわめて良効果を及ぼすとの発言があり、最後に塩沢博士の講演を中心として「術後の社会復帰の問題」に関する討議が行なわれた。

塩沢博士は%肺活量59以下を肺機能低下例として、これらの症例についての手術予後を詳細に観察された結果を報告せられ、傍ら、自転車エルゴメータによる就労判定法についても発表された。

外科方面で発達がもつとも遅れているのは、術後の就労判定法であり、この方面を研究された同博士に敬意を払う次第である。

塩沢博士と佐川博士との同じ立場からする2つの発表をあわせ考えると、術後閉塞性障害が認められない場合には、%肺活量30~40あたりのところが就労の最低線かと考えられる。

宮本教授は、肺結核における慢性肺性心は%肺活量30前後のあたりから認められると述べられたが、これとあわせ考えると、手術の許容限界もおおよそ判かるのではなかろうか。

本シンポジウムを予定の時間内に終わらせたことに對して演者各位の御協力を感謝し、あわせてシンポジウムの機会を与えられた青柳会長に一同に代わつて深甚の謝意を表する。