

肺空洞の病態生理に関する研究

——とくに実験肺結核および肺化膿症空洞の長期
推移と2, 3の病態生理との関係について——

北 野 和 郎

日本大学医学部荻原内科学教室 (指導 荻原忠文教授)

受付 昭和38年11月4日

I 緒 言

肺空洞の意義解明に関する研究の多くは、いわば静態的な立場に立つたものが主で、とくに動態的見地からの研究はきわめて少なく、生体内のいわゆる動態下における実態は必ずしも十分に把握されてはいない。この意味で、われわれの教室では多面的に空洞の病態生理学的検索を行ない、すでに多くの業績^{1)~6)}と新たな知見を発表してきた。本研究もその一環をなすもので、われわれの研究の性格上、とくにイヌの実験空洞を対象とすることが多い。イヌ肺の実験肺結核空洞(以下「結空」と略す)については、教室では多数の研究⁷⁾があり、また実験肺化膿症空洞(以下「化空」と略す)についても井上らの報告⁸⁾があり、両者の差異についても、すでに種々の立場から比較検討⁹⁾した。著者は両実験空洞をレ線学的に2次抗原肺内注入直後より空洞像の生成およびその後の経過を、従来みられない長時間(最長は「結空」841日、「化空」82日)にわたって、レ線空洞像の形態学的推移に対応せしめ、まず Gough⁹⁾-佐野¹⁰⁾の大切片標本および病理組織像を追求した。ウサギの実験肺結核の推移に

については教室の上田¹¹⁾が詳細に病理学的(光学像ならびに電顕像)に究明したが、同様にイヌ空洞でも究明しようとした。さらに病態生理学的立場から、すでに教室の児玉¹²⁾が報告した空洞内圧および内音との関係あるいは中沢¹³⁾が報告した空洞内ガス組成などとの関係をも明らかにしようとした。ことに両空洞をこれらの観点から比較究明して、2, 3の知見を得た。

II 実験方法

1. 実験対象

体重 6~16 kg の健常雄性雑犬に Table 1. のように、両空洞を作成し以下の諸検索を行なった。

2. 実験空洞作成法

Table 2. のごとく、実験「結空」は山村¹⁴⁾に準じた教室高木¹⁵⁾その他の方法により、また実験「化空」は教室井上⁸⁾の方法によつてそれぞれ作製した。以下便宜上、2次抗原肺内注入後の経過日数を空洞生成日数とした。

3. 観察方法

Table 3. の諸観察を行ない、とくにその長期間の推移に重点をおいて検索した。

Table 1. Number of Cases Observed

Type of cavities	Method of observation	Number of subject	Cases in which radiological changes were followed	Cases pathologically observed	Cases in which puncture was done for analysis of intracavitary gas
Tuberculous cavity		140	30	19	55
Suppurative cavity		34	11	6	16
Control		5		3	
Total		179	41	28*	71

* 11 dogs died and 17 were sacrificed.

Kazuo KITANO (Department of Internal Medicine, Nihon University, School of Medicine, Oyaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo, Japan): Studies on Patho-physiology of Lung Cavity. Relationship between morphological and patho-physiological changes of lung cavities in experimental tuberculosis and pulmonary Suppuration observed for long period. —Kekkaku, 38 (13): 576~586, 1963.

Table 2. Method of Inducing Experimental Cavities
Animals used for experiment. Healthy male mongrel dogs of 6~16 kg.

1. Tuberculous cavity																					
1) Antigen for sensitization																					
Antigen A	<table border="0"> <tr> <td>{</td> <td>Killed BCG.....500 mg</td> <td>Antigen B</td> <td>{</td> <td>Living BCG.....500 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Liquid paraffin 15 ml</td> <td></td> <td></td> <td>Liquid paraffin..... 30 ml</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Anhydrous woolfat ... 10 ml</td> <td></td> <td></td> <td>Anhydrous woolfat.... 2 ml</td> </tr> </table>	{	Killed BCG.....500 mg	Antigen B	{	Living BCG.....500 mg		Liquid paraffin 15 ml			Liquid paraffin..... 30 ml		Anhydrous woolfat ... 10 ml			Anhydrous woolfat.... 2 ml					
{	Killed BCG.....500 mg	Antigen B	{	Living BCG.....500 mg																	
	Liquid paraffin 15 ml			Liquid paraffin..... 30 ml																	
	Anhydrous woolfat ... 10 ml			Anhydrous woolfat.... 2 ml																	
These were inded in a mortar.																					
2) Method for sensitization																					
i) Primary sensitization : 0.2 ml of antigen A was injected into the thigh of fore-foot. Four or five injections were made for 4~5 days.																					
ii) Secondary sensitization : 0.4 ml of antigen B was injected into the lung (the right upper or lower lobe) under fluoroscopy.																					
2. Suppurative cavity																					
1) Antigen for sensitization																					
Staphylococci (1500 mg)	} Mixture (a) 10 cc of the mixture was prepared by adding physiological saline to the alcohol-killed bodies of the bacteria in the mixture.....(b)																				
Streptococci (1500 mg)																					
Antigen A	<table border="0"> <tr> <td>{</td> <td>(b).....10 cc</td> <td>Antigen B</td> <td>{</td> <td>Living bacteria in (a) plus</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Liquid paraffin.... 9 cc</td> <td></td> <td></td> <td>saline10 cc</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Arlacel..... 1 cc</td> <td></td> <td></td> <td>Liquid paraffin..... 9 cc</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Arlacel 1 cc</td> </tr> </table>	{	(b).....10 cc	Antigen B	{	Living bacteria in (a) plus		Liquid paraffin.... 9 cc			saline10 cc		Arlacel..... 1 cc			Liquid paraffin..... 9 cc					Arlacel 1 cc
{	(b).....10 cc	Antigen B	{	Living bacteria in (a) plus																	
	Liquid paraffin.... 9 cc			saline10 cc																	
	Arlacel..... 1 cc			Liquid paraffin..... 9 cc																	
				Arlacel 1 cc																	
2) Method of sensitization																					
i) Primary sensitization.....An intramuscular injection of antigen A (3 cc) was made in the thigh of the forearm twice every other week.																					
ii) Secondary sensitization.....0.8 cc of antigen B was injected into the lung under fluoroscopy.																					

Table 3. Methods of Observation

1. Subjects and period of observation :	
1) Experimental tuberculous cavities in dog	30 dogs 841 days (The longest period of observation)
2) Experimental suppurative cavities in dog	11 dogs 82 days (The longest period of observation)
2. Methods of observation :	
1) Radiological observation	
i) Fluoroscopy	
ii) Photography (Tomography, bronchography, cinematography)	
2) Patho-morphological observation	
i) Macroscopic findings	
ii) Findings on large slice specimens	
iii) Histological findings	
3) Patho-physiological observation	
i) Intracavitary pressure	
ii) Intracavitary sound	
iii) Composition of intracavitary gas	

1) レ線学的観察法

正面および側面の単純撮影を基本とし、随時断層写真、

気管支造影およびレ線映画法等で観察した(付図 No. 1~5, No. 7)。まず1次感作の前およびその間に撮影し、2次抗原肺内注入後は、「結空」は空洞(透亮)像認知までは3~5日ごとに、その後は15~30日間隔で、また「化空」では空洞像認知までは2~3日間隔で、その後は週1回レ線撮影を行ない、かつその間に随時断層あるいは気管支造影を実施し、一部レ線映画をも応用して空洞形態、周囲病巣、誘導気管支を観察した(付図 No. 9~16)。

2) 病理学的観察法

レ線観察の各時期に一致して、ラボナル麻酔下(一部は斃死直後)で気管切開を行ない、型のごとく2%酢酸加10%ホルマリス水を気管内に十分排気しつつ注入し、24時間固定後に開胸、肺をとり出し、さらに同液中で24~48時間固定して標本を作成した。

(1) 肉眼のおよび大切片標本による観察: 胸膜および肺表面を観察し、レ線写真と対応すべく、両肺を多数の前額断切片(付図 No. 17, 20)とし、主病巣の位置ならびに分布、さらに空洞壁および対側健常肺部とを観察した。さらに大切片連続標本(Gough-佐野法)(付図 No. 6, 8)を作成し、一部は各染色(H-E, Sudan III, Anilinblue-Sudan III, Nilblue, Van-Gieson 染色)を行なつて比較観察した。

(2) 組織学的観察法：主病巣の各部および対側健常肺部について、型のごとくパラフィン包埋後薄切し、各染色標本で検鏡した。

3) 病態生理学的観察法

空洞生成後の各時期に、教室児玉¹²⁾の方法で空洞内圧および内音を記録描記し、また穿刺法(付図 No. 4)によつて空洞内ガスを呼気時および呼気時別に採取し、そのガス組成を Scholander ガス分析装置で分析し、これらと空洞の諸性状との関係を追求めた。なお便宜上、空洞の生成経過を Table 4 のように大別して、2 次抗原

Table 4. Classification of the Stage of Cavity Formation and Number of Cases Studied

Stage of cavitation	Time interval after introduction of a secondary antigen into the lung (in days)	
	Tuberculosis	Suppuration
Stage I : Pre-cavitation stage	0~ 20 (15 dogs)	0~ 3 (0 dogs)
Stage II : Early stage	21~ 60 (42 dogs)	4~ 9 (22 dogs)
Stage III : Completion stage	61~120 (50 dogs)	10~20 (18 dogs)
Stage IV : Regression stage	121~ (30 dogs)	21~ (15 dogs)
Total	137 dogs	55 dogs

肺内注入後空洞(透亮)像を認知するまでの期間をI期(前期)、動らかに空洞が認められる時期をII期(初期)、さらに空洞が定型的に完成する時期をIII期(完成期)、その後空洞が縮小ないし消失傾向の時期をIV期(縮小期)とした。

III 実験成績

1. レ線学的推移の観察

1) 空洞生成率：各種のレ線観察法で、「結空」は115匹中105匹91.3%に認められ、これを認知しえなかつたものでも、剖検で確認しえたものもあつた。「化空」は感作25匹中25匹100%に認め、各時期ごとの空洞発見率は、Fig. 1のごとく、第1週でほとんど全例に近く空洞が形成され、第2週では全例にみられるが、すでにこの時間では消失するものもあり、さらに第3週以後では消失例が増加し、82日目では全例消失した。以上のごとく、「化空」は「結空」より高率に生成し、早く出現し、早く縮小消失する傾向が強い。

2) 空洞生成認知までの日数：2次抗原肺内注入空洞像をはじめて認知するまでの日数は、「結空」ではTable 5のごとくで、早いもの(7日)から相当経過後に認められるもの(88日)があるが、平均23.3日、空洞像の単房型群と多房型群間では差異はなく、また

Fig. 1. The Rate of Suppurative Cavity Detected on Radiogram (11 dogs)

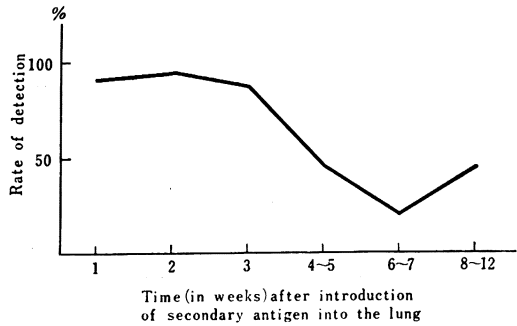


Table 5. Time Interval between Introduction of Secondary Antigen and Radiological Manifestation of Tuberculous Cavity (in days)

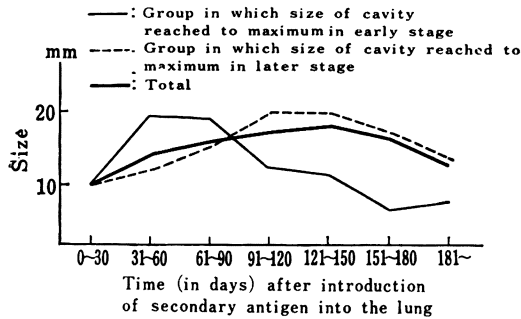
Types of cavities	Number of cases	Shortest	Longest	Average
Monolocular	76	7	88	23.2
Multilocular	29	7	82	23.5
Total	105	7	88	23.3

BCGの生菌抗原と死菌抗原による差異もほとんどみられなかつた。一方、「化空」は25匹中22匹(88%)はすでに4~5日目に認知され、8~11日目に認められたものは3匹にすぎない。

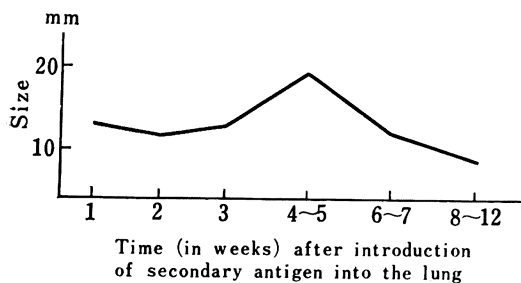
3) 空洞形態の推移：付図 No. 9~16のように、その推移を追求めし、とくに空洞の大きさ、形状(房数)および洞周囲病型等を観察した(付図 No. 1~8)。

i) 空洞の大きさの推移—空洞の大きさ(長径、短径の算術平均)の消長は、空洞像認知後「結空」群30匹のうち7匹(23.3%)は空洞生成後急激に増大(初期最大群)し、他の23匹(76.7%)は徐々に増大(後期最大群)し、その後は多少なりとも縮小するが、最長841日に及んだ例ではついに消失はみられなかつた。これらの推移を示すと、Fig. 2(a)のごとく、「初期最大群」では2次抗原内注入後60日目までに空洞の大きさが最大値を示し、この型に入るものは比較的小空洞例が多く、そのうち1匹に空洞像の消失をみた。「後期最大群」では91日目以降に最大値を示し、比較的大空洞例が多く、ことに多くは120日ごろに最大値を示し、その後はともに徐々に縮小傾向を迎るのが通例である。次に小空洞(10mm以下)と大空洞(20mm以上)とに2群別すると、その推移の比率はFig. 3のごとく、初期では小空洞が圧倒的に多く、その後大空洞が増加し、91~120日の間では大空洞が圧倒的に多く(85.8%)、以後次第に小空洞が多く(75%)なり、空洞の縮小化傾向をよく

Fig. 2. Mean Size of Cavity
(a) Tuberculous cavity (30 dogs)

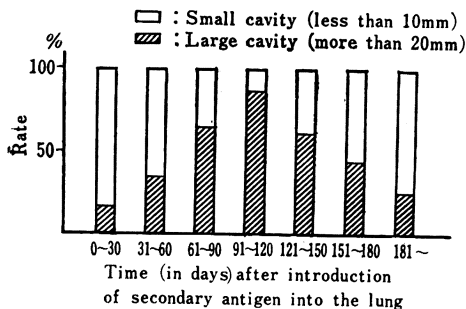


(b) Suppurative cavity (11 dogs)



Note: Size of a cavity is represented in terms of the arithmetic mean of the longitudinal and vertical diameters.

Fig. 3. The Size of Cavity and the Ratio of Small Cavity to Large Cavity in Tuberculosis



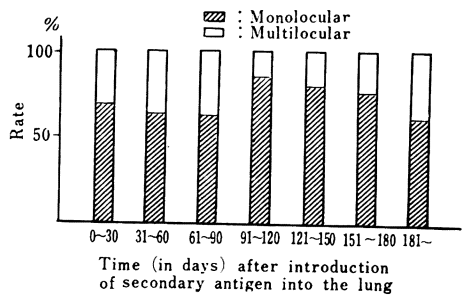
Size	0~30	31~60	61~90	91~120	121~150	151~180	181~(days)
Small cavity	11	9	4	1	4	4	3
Moderate cavity	10	14	14	14	4	3	4
Large cavity	2	6	7	6	6	3	1
Total (dogs)	23	29	25	14	14	10	8

Note: Size of a cavity is represented in terms of the arithmetic mean of the longitudinal and vertical diameters.

示している。一方、「化空」では例数が少なく、かつ早く消失するので、空洞の大きさの推移は Fig. 2 (b) のごとくで、きわめて早期に全例形成され、その後も徐々に増大し、平均的には4週で最大値となり、以後縮小消失するが、もちろん個々例が同様の経過を示すわけではない。以上のように、両空洞の大きさの推移上でも明白な差異がみられた。

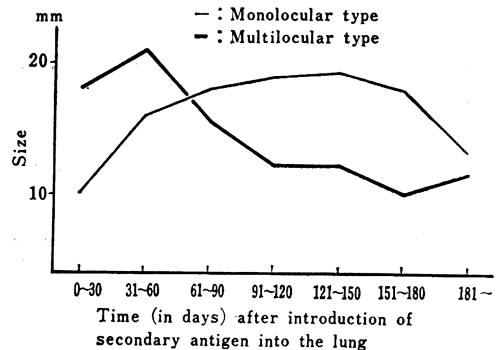
ii) 空洞の形状(単房型・多房型)の推移一次に、空洞形状を単房型(付図 No. 1)と多房型(付図 No. 3)とに分類して、それぞれの推移を比較したが、「結空」では Fig. 4 のように全期間を通じて単房型が多く、とく

Fig. 4. Type of Cavity and the Ratio of Monocular Cavity to Multilocular Cavity in Tuberculosis (30 dogs)



Type	0~30	31~60	61~90	91~120	121~150	151~180	181~(days)
Monocular	16	19	17	17	11	7	5
Multilocular	7	10	10	4	4	3	3
Total (dogs)	23	29	27	21	15	10	8

Fig. 5. Mean Size of Tuberculous Cavities by Types (30 dogs)



に空洞完成期ではほとんど単房型のみとなる傾向があり、整形緊張性大空洞が多い時期に一致する。また各時期での単房型と多房型空洞の大きさの推移は Fig. 5 のごとく、初期では多房型例に大空洞が多く、以後は縮小するが、単房型例でははじめ小空洞が多く、その後空洞完成

期に大空洞例が多数を占めるようになる。しかし180日以上の空洞像では少数例ながら多房型に移行し、大きさも増大する例がある。なお Table 6 のごとく、経過中両

Table 6. Changes of Tuberculous Cavities by Type

Changes of cavities	Number of cases	%
Mono → Mono	12	40.0
Mono → Multi	6	20.0
Mono → Multi → Mono	3	10.0
Multi → Multi	0	0
Multi → Mono	5	16.7
Multi → Mono → Multi	4	13.3
Total	30	100.0

Mono: Monolocular
Multi: Multilocular

Table 7. Type of Suppurative Cavities

Types	Number of cases
Monolocular	10
Multilocular	1
Total	11

型間の移行像がしばしばみられ、「結空」では60%にも及んだ。ことに初期に単房型から多房型に移行するものは、生成途上の空洞で単房型

に移行する多房型空洞では完成期ごろに緊張性空洞化するのがみられ、縮小期に入つて多房型となるものでは周囲浸潤中に新しく洞化をみたものである。これに反して「化空」では Table 7 のごとくほとんど全例とも単房型で、またこれに終始するが、11匹中1匹に初期に多房型を一時的に示した例があるにすぎない。このように、房型およびその推移でも両空洞間には明らかな差異がみられた。

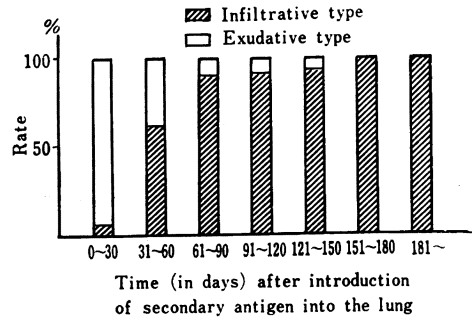
iii) 周囲病巣像との関係—2次抗原肺内注入後早期では、注入部において濃厚均等性陰影が生じ、その周囲とは比較的鮮明に境界され、さらに洞化後は洞周囲に不均等性陰影を残すのみとなる傾向が強いが、とくに「化空」では洞化とともにこれは完全に消失する。これらの洞周囲病巣像を比較的境界不鮮明なおおを滲出型、比較的限局性不均等陰影のものを浸潤型として比較すれば Fig. 6 のごとくで、両空洞とも前期ではほとんどが滲出型を呈し、初期では浸潤型に移行するものが多く、さらに完成期になると圧倒的に浸潤型が優位(「結空」93.6%、「化空」95.7%)となり、その後縮小期では滲出型病像は、抗原肺内注入による非特異性肺炎像の陰影で、組織学的にも実証された。

2. 病理形態学的推移の観察

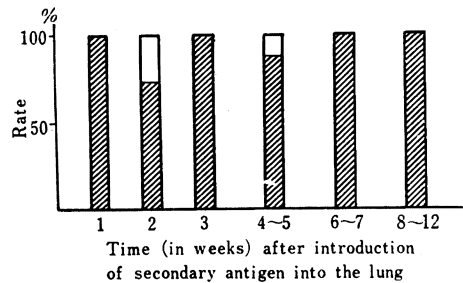
レ線像の推移に対応する病理形態学的推移を肉眼所見

Fig. 6. The Rate of Cavity by the Type of Surrounding Lesions

(a) Tuberculous cavity (30 dogs)



(b) Suppurative cavity (11 dogs)



(付図 No. 17, No. 20) および大切片標本 (Gough-佐野法) (付図 No. 6, No. 8) と組織学的 (付図 No. 18~19, No. 21~22) に観察した。

1) 肉眼所見および大切片標本による推移の様相

空洞生成前期—「結空」では灰白黄色の示指頭大~鶏卵大の類球形、境界不鮮明な肺炎巣を認め、その中心部はほぼ全例とも軟化巣を形成し、ときに半米粒大程度の微小空洞形成を認めた。「化空」では硬度のやや軟らかい拇指頭大~鶏卵大の境界不鮮明なびまん性肺炎巣がみられた。

空洞生成初期—「結空」では、この期に多くは大豆大~小指頭大の空洞が形成され、洞壁は厚く、内面に多量の乾酪壊死物質を付し、周囲組織との境界はほぼ明確で、周囲組織に散在性小結節性病巣を認める。「化空」は小指頭大の空洞が形成されるが、「結空」より洞壁が薄く、すでに清浄化もみられ、かつ洞内面の壊死物質は灰白色を呈し、空洞壁外層部は充血性で帯赤黄色を呈する。周囲との境界はやや不鮮明である。

空洞完成期—「結空」(付図 No. 17) では拇指頭大で、洞壁は菲薄、かつ洞内面は比較的清浄で、壊死物質の付着も減少し、周囲との境界も鮮明である。

空洞縮小期—「結空」はその経過とともに縮小傾向を示し、洞内面は滑沢で、清浄化傾向が強く、洞壁の線維化も著明で、周囲組織との境界もきわめて鮮明となる。「化空」はさらに縮小し、ときには消失するが、「結空」

より洞内面の清浄化は顕著で、かつ洞壁の線維性被膜はきわめて菲薄で、周囲組織との境界も鮮明である。

2) 組織学的所見

空洞生成前期「結空」は非特異性滲出性肺炎像で始まり、広範囲に多数の好中球および、大単核細胞の滲出と胞隔炎像とがみられ、病巣周囲部でも軽度の細胞の増加を伴う胞隔の胞厚と滲出液とが認められる。15~20日前後では類上皮細胞および軽度の線維芽細胞の増生と著明な閉塞性血管内膜炎を伴い、病巣中心部に凝固壊死巣がみられる。「化空」では肺炎巣の中心部は著明な好中球反応とともに単核細胞の出現が特異的で、その後漸次壊死に陥る。

空洞生成初期「結空」の洞壁は厚く、内面に多数の好中球を混じえた類上皮細胞および単核細胞による壊死物質を付し、その周囲には小円形細胞滲潤を伴う類上皮細胞反応が著明で、壁にはところどころに好中球反応を伴った壊死~類壊死巣があり、周辺部にはごく少量の格子線維の増生がみられ、血管内膜炎像および乾酪性気管支炎像も著明である。「化空」の病巣中心部は好中球の

集簇巣が軟化壊死に陥り、空洞が形成されるが、洞壁は線維芽細胞を混じえた小円形細胞滲潤を伴う非特異性肉芽組織形成も著明となり、毛細血管は軽度拡張し充血性を呈する。

空洞完成期「結空」は付図 No. 18 のごとく、洞壁内層は中等度の壊死物質があり、外層には類上皮反応を主とした小円形細胞滲潤と新生毛細管の増生を伴う肉芽組織を認め、同時に軽度の線維性被膜形成と格子線維の増生を認める。周囲部肺組織の滲出性変化はほぼ消退し、散在性の細葉~小葉大の結節形成と胞隔の肥厚癒合を呈する胞隔炎像が著明である。「化空」の洞内面はかなり清浄で、少量の壊死物質を付するのみで、小円形細胞反応が主体で、毛細管の新生・増生も著明(付図 No. 21)で、洞壁の線維性被膜形成は軽度の無気性変化を示し、かつ菲薄である。

空洞縮小期「結空」の洞内面はよく清浄化され、少量の壊死物質を付し、その外層部に萎縮~空胞変性の類上皮細胞が数層認められる程度(付図 No. 19)で、ほとんどが大単核細胞~小円形細胞反応を示す。外層部の格子線維形成は著明で、線維芽細胞の増生とともに毛細管の新生を伴った厚い線維性被膜を呈する。浄化空洞では洞内面の一部に末梢気管支上皮が被い、大多数は線維性被膜を直接露出する。

「化空」の洞内面はきわめて清浄で、菲薄な線維性結合織が直接洞内面に露出し、格子線維の増生を伴う小円形細胞滲潤がごく軽度に認められる(付図 No. 22)。洞壁隣接の肺組織は、ほぼ正常か、また軽度の無気性変化を示す。

以上のように、両空洞間では組織学的にも明らかに差異を示し、各時期でも相当な差がみられ、これを要約すると Table 8 のごとくである。

3. 病態生理学的推移

病態生理学的には、とくに空洞内圧・内音およびガス組成の呼吸性変動を観察した。

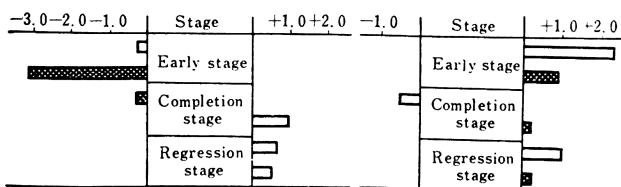
1) 空洞内圧の推移: 「結空」について、教室児玉の装置¹²⁾で内圧を連続的に測定し、とくに呼吸運動による影響と経過上の変化を種々検討した。まず空洞形態上では、単房型(8匹)と多房型(13匹)との両者間の差異および経時的様相を一括すると Fig. 7 のごとくである。すなわち、単房型空洞例の空洞生成初期では呼気および吸気時ともに陰圧を呈し、とくにその陰圧

Table 8. Comparison between the Stage of Cavitation and the Histological Findings of Both Cavities

Type of disease Stage of cavitation	Tuberculosis	Pulmonary suppuration
Pre-cavitation stage	Non-specific pneumonia ↓ Caseation	Non-specific pneumonia ↓ Abscess-formation
Early stage	Specific granulation tissue in the cavity wall with epithelioid cells	Non-specific granulation tissue of the cavity with compact mass of neutrocytes
Completion stage	The cavity wall is thick. Necrosis mass (###) Surrounding lesions (##~###)	The cavity wall is thin and relatively cleansed. Surrounding lesions (±~+)
Regression stage	Tendency toward cleansing of cavity wall (+~##) Extensive fibrosis. Fibrous capsule is thick and compact	Tendency toward cleansing of cavity wall (##) Fibrous capsule is thin and coarse

Fig. 7. Respiratory Change of Intracavity Pressure in Tuberculous (21 dogs, cmH₂O)

(a) Monolocular type (8 dogs) (b) Multilocular type (13 dogs)



■: Expiration □: Inspiration

度は呼気時に増強する結果がみられた。しかしその後空洞完成期に及ぶと、陰圧度は減少し、さらにその後縮小期では軽度の陽圧を呈するにいたる。これに反して、多房型空洞は初期には呼気および吸気時ともに陽圧度が高く、完成期では陰圧度を減じ、呼気時に軽度の陰圧を示し、呼気時には0に近い値を示し、縮小期では多くは軽度の陽圧を呈する。次に空洞の大小では、小空洞は大空洞より呼吸性空洞内圧の変動が著明で、かつ陰圧度も高いことが通例である。すなわち空洞の形態上の差異が、空洞内圧およびその呼吸性内圧差に相当な差異を示し、両者の密接な関係が実証された。なお「化空」でも「結空」と内容は異なるが、ある程度関係がみられたが、被検数が少ないので結論は下しえなかつた。

2) 空洞内音の推移：前述の装置で内圧測定と同時に22匹について空洞内音を録音して測定した結果は Fig. 8のごとくである。すなわち、内音には空洞内圧変動全期にわたる持続音“Ⅰ型内音”と比較的長い休止期を有する断続音“Ⅱ型内音”との2型に大別される。これらについてはすでに教室児玉¹²⁾が詳報した。これらを空洞

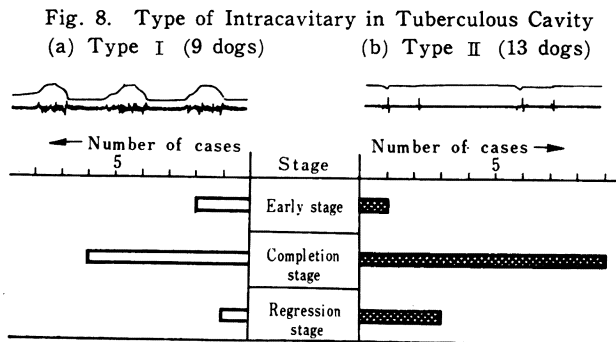


Fig. 9. Respiratory Change of the Composition of Intracavitary Gas Comparison by stage of cavitation in both cavities

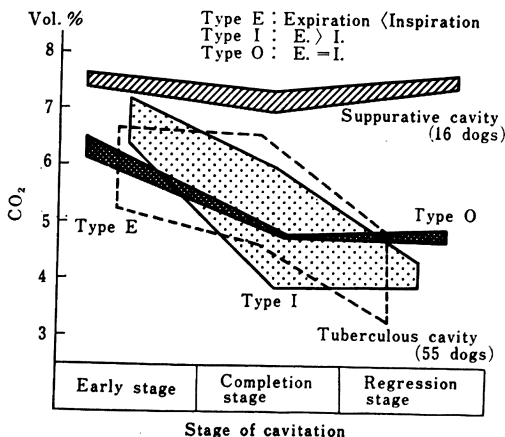
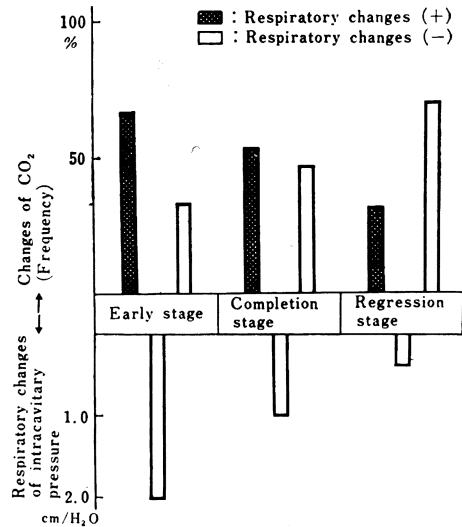


Fig. 10. Intracavitary Carbon Dioxide and Respiratory Changes of Intracavitary Pressure in Tuberculous Cavity



の生成経過を追って観察すると、両型の内音は被検例22匹の全経過を通じては、“Ⅱ型内音”は13匹(59.1%)で“Ⅰ型内音”例よりやや多い。これらを各時期ごとにもと、 “Ⅰ型内音”は空洞生成初期では66.7%、同完成期では40%、さらに同縮小期では25%のごとく減少し、初期では“Ⅱ型”例が多く、経過とともに“Ⅱ型”例の割合が増加する。なお空洞内圧と内音との関係は、児玉が指摘したように、空洞の諸性状間で示す態度はよく一致し、“Ⅰ型”は小さい空洞、単房空洞、周囲病型の滲出性の空洞、あるいは陰圧空洞に多くみられたが、“Ⅱ型内音”例はほぼこれと逆の関係がみられた。

3) 空洞内ガス組成の推移：空洞内ガス組成中 N₂ 量はいかなる場合(呼気時、吸気時)にもほとんど変動しないで、ほぼ一定値(平均80~82 Vol %)を示すので、O₂ 量か CO₂ 量かのいずれかを測定すれば、空洞内ガス組成を大体窺知しうる。これらについては教室中沢¹³⁾の詳細な研究がある。ここでは中沢にならない CO₂ 量で種々の関係を追求した。すなわち Fig. 9 はとくにその呼吸性変動に関して、CO₂ 量の呼吸性変動のないものを“O型”、呼気時より吸気時に CO₂ 量の大なるものを“E型”および逆に吸気時に低下するものを“Ⅰ型”に大別して、経過上の変動を検討したものである。すなわち「化空」では CO₂ 量は「結空」より高く、かつ呼吸性変動を示す例も少ない。しかも、空洞の生成経過による変動もきわめて少ないのが常である。これに対して、「結空」の CO₂ 量は空洞の生成経過に伴い減少する。さらに

CO₂量の呼吸性変動のある群とない群に分類して、その経過上の変動をみると、Fig. 10のごとくである。すなわち、空洞生成初期では呼吸性変動のある群は67%で過半数を示し、これは経過とともに減少する。これに対して、呼吸性変動のない例は経過とともに増加し、空洞縮小期では68%に増加する。以上のごとく、空洞内圧差とCO₂量は各経過上でも密接な関係を有することが知られた。

IV 総括ならびに考察

生体内空洞がいかなる実態にあるかについては案外検索が行なわれていない。多くは剖検肺・切除肺あるいはレ線学形態の、いわゆる静態的立場から、単に生体内の動態の状態を類推して、しかも不思議に考えていない場合が少なくない。しかし、生体内の肺^{(16)~(18)}は、当然その中に介在する空洞は、胸廓・横隔膜あるいは縦隔等に囲繞され、これらと相対的な関係にある。しかも、常時呼吸運動^{(19)~(21)}あるいは循環⁽²²⁾の強い影響下にあつて、これを剖検肺あるいは切除肺からの概念で理解するにはあまりにも動態下であり、われわれの教室でこの立場から空洞の病態生理学的一連の検索を行なっている理由がある。すでに Monaldi⁽²²⁾、Kayser⁽²³⁾、海老名⁽²⁴⁾あるいはその他によつて、空洞内圧が測定され Haapnen⁽²⁶⁾あるいは教室の笠原⁽²⁶⁾や中沢⁽¹⁸⁾らによつて、空洞内ガス組成の分析の立場から呼吸運動との関係が追求され、さらに教室菅野は空洞内温度を、また児玉は同様に内圧・内音の立場から追求して新たな知見を得た。一方、レ線学的には数多くの検索があるが、たとえば、御園生⁽²⁸⁾、Mario⁽²⁹⁾らの空洞像の出現およびその変化の詳細な研究にしても、われわれのいう動態観察とは縁遠い。この意味で、教室の上野⁽³⁰⁾はレ線映画 (Image scope) を用いて空洞像の動態的推察を試み、とくに誘気との動態的関連性を追求した。著者もこれらの研究の一環として、とくに空洞の生成時より長期間にわたる空洞の形態学的推移 (レ線像および病理像) を克明に追求して、これらに対応する病態生理との関係を検索した。著者が作製したイヌ肺の「結空」と「化空」は、組織学的にもそれぞれ特異性のある結核性および化膿性病変を呈し、両者間の差異も明瞭で、これらに対応するレ線形態でも多くは明らかな差異がみられた。まずレ線像上の両空洞の生成経過を比較すると、2次抗原肺内注入後「結空」では平均23.3日で空洞像が認知されたが、「化空」ではきわめて早く平均5.4日で、しかも空洞生成後の全経過も短く、かつ空洞の縮小ないし消失傾向が強く、両者間に明らかな差異がみられた。この点については Tumulty⁽³¹⁾のいう小動脈炎の変化が空洞形成に関連し、上述のような差異の由来の一つが理解されるものと考えられた。次に、レ線形態上では、「結空」でも単房型空洞が多いが、とくに

大空洞 (30 mm 以上) ではこの傾向が強く、空洞完成期ではこの型が大多数を占める。なお「結空」では経過上単房型と多房型空洞との相互移行は少なくないが、「化空」では多くは整形の単房型空洞で、その移行がほとんどなく、この点でも両空洞は相違する。「結空」の経過上の両型間の移行は、病理学的に相接近するいくつかの空洞の癒合または空洞周囲病巣における空洞の新生などがあることから理解されるべきであろう。「結空」の大きさの推移は空洞生成の初期に最大値に達し、その後経過とともに縮小する型 (“初期最大群”) と、逆に初期には必ずしも大きくはないが、その後経過とともに漸増するもの (“後期最大群”) との2つの推移型がみられた。「結空」の自然消失例は長期間にわたつても例外で、これらと格子線維形成の程度とはなんらかの関連性があるように思われた。一方、「化空」ではきわめて早く空洞が形成され、しかもその初期に最大の大きさに達し、その後は比較的急速に縮小し、かつ消失傾向が強い。また両空洞では、それぞれ周囲病変像も当初から相当異なつた組織像を呈した。このように形態学的に非常に異なつた両空洞が、病態生理学的 (われわれのいう “空洞の機能的”) にもはたして差異を示すかを2, 3の観点すなわち空洞の内圧・内音とガス組成を呼吸運動の動態下で比較検討した。「結空」の “初期最大群” は比較的滲出性所見の強いものが多いが、空洞は多くは陰圧を呈し、また空洞内ガス組成でも CO₂量の含有度の高いものが多いが、“後期最大群” ではほぼこれらと逆の傾向が認められた。「化空」の CO₂量は各時期を通じて「結空」より高く、かつ呼吸性変動が少ない。空洞形態 (「化空」では整円緊張型が多い) 上の差異および洞周囲病巣などの差異と関連して、両空洞で差異を生じたものと解される。しかし、“空洞の機能面” はきわめて複雑で、なお多くの究明すべき点がある。いわゆる “空洞の機能” については、すでに萩原⁽³⁾が指摘したように、空洞自体はもちろんであるが、空洞周囲病巣が強くこれに影響し、また誘気を無視できない。この点に関しては、岡本⁽³²⁾あるいは Barsby⁽³³⁾のすぐれた研究があるが、教室絹川⁽³⁴⁾は誘気の器質的変化のみならず、その機能的態度を重視している。著者の検索した空洞の内圧・内音あるいはガス組成の動態についても、空洞の諸性状はもちろんながら、誘気の器質的・機能的諸性状の立場からも十分に検討を要するものと考えられる。これらはまた空洞の生成に関与し、さらにその形態上の推移像にも表裏の関係を有する重要な因子と考え、教室では検索を続行している。以上のごとく、両空洞はレ線形態およびその推移像に異なる様相を呈し、かつ病態生理学的にも相当の差異を認めたが、これに関連する空洞および洞周囲の組織像との関係を検討した。「結空」ではすでに教室上田⁽¹¹⁾がウサギの実験空洞肺で究明した所見とほぼ同様の所見

がみられた。2次抗原肺内注入直後の病巣は両空洞とも非特異性肺炎像を呈し、差異は認められないが、空洞生成に近くなれば、それぞれ特異的な組織像を呈するようになる。すなわち「結空」では乾酪化し、洞壁には類上皮細胞反応を主体とする組織反応を呈するが、「化空」では膿瘍化し洞壁は好中球の集簇を主とする。空洞完成期の両空洞のレ線像には必ずしも差異はないが、すでにこの時期でも「化空」の洞壁は薄く、空洞は緊張型をとることが多く、しかも洞周囲病変もきわめて僅少で、洞壁内面の壊死物質の付着も少ない。これに反して「結空」では壊死物質が多量で洞壁も厚く、かつ周囲組織の反応性病変も一般に強く、格子線維の出現の著明なものと、少ないものとの2型がみられた。縮小期では「結空」は空洞の徐々に縮小をみるが、消失例はほとんどなく、長期間にわたって認められるが「化空」では急速に縮小かつ消失し、82日以上に空洞を認めえたものはなかつた。しかも「化空」の線維性被膜は菲薄かつ粗で、多くはその空洞の消失とともにわずかに残るのみとなる。「結空」も次第に洞壁は清浄化し、同時に線維化も著明で被膜も厚く緻密化する。これらの空洞壁および洞周囲組織の差異が、つまるところ病態生理学的差異を呈するわけで、これらはまた空洞の生成および進展機転に直接あるいは間接に関連し合い、病態生理学的推移を無視することはできない。一方、空洞の治癒とも不離不即の関係にあり、空洞の病態生理的理解は、とくに生体内肺空洞の意義に形態像とともに重要な役割を演じているものといえよう。

V 結 論

イヌ肺に実験的に「結空」と「化空」をそれぞれ生成せしめ、その生成初期より長期間（「結空」841日、「化空」82日）にわたって、レ線像の推移観察を主体として、これに対応する病理形態学的ならびに2、3の病態生理学的推移を追求し、とくに両空洞間の差異について検討し、次の結果を得た。

1. 空洞の生成推移をみるに、両空洞ともおおそ4期に大別しうる。すなわち、「結空」で空洞生成前期（2次抗原肺内注入後0～20日）、空洞生成初期（21～60日）、同完成期（61～120日）および縮小期（120日以降）で、空洞の消長は長期にわたって多数例にみられるが、「化空」は2次抗原肺内注入後きわめて早期より生成され、大体同様の4期の経過をとるが、いずれも短期間で、かつ空洞の消失する傾向がきわめて強い。

2. 空洞形態像の推移は、「結空」では、その大きさが初期に最大となり、その後縮小傾向の型と、初期には小さく、その後増大する型の2型があり、とくに後者では大空洞化への傾向が強いが、「化空」はきわめて早期より形成され、かつ大きい、その後急速に縮小消失す

る。また「結空」の洞壁は一般に厚く、単房型と多房型とがあつて、整形例に陽圧空洞が多い。「化空」の洞壁は薄く、小整形で早期より縮小し、その消失の傾向が高い。洞周囲病巣にも両者間で明らかな差異が認められた。

3. 病理形態学的の推移は、前期では両空洞とも非特異性肺炎像を呈し、ついで「結空」では乾酪化と類上皮反応を主体とした特異性肉芽組織であるが、「化空」では好中球の集簇を伴う非特異性肉芽組織が主体で、完成期では「結空」の洞壁は「化空」より厚く、かつ壊死物質の付着が著明である。縮小期では「結空」は線維化の傾向が強く、やがて浄化するが「化空」では縮小のみならずほとんどが消失する。

4. 病態生理学的の推移では、「結空」内圧の呼吸性変動は陳旧化につれて減少するが、「化空」では経過に伴う変動はきわめて少ない。また空洞内音は、連続音型は小・単房・陰圧空洞および洞周囲滲出型の空洞に多く、やはり両者間で多少の差異がみられた。空洞内ガス組成中 N_2 量はほぼ一定で、「結空」の CO_2 量は「化空」より低く、呼吸性変動および病期による変動差は大きく、陳旧化とともにその変動は減少するが、「化空」ではこの傾向は少なく、両空洞間で明らかに病態生理学上の差異がみられた。

本論文の要旨は、第60回日本内科学総会（昭38）および第22回日本医学放射線学総会（昭38）に発表した。

最後に御指導御叱咤を賜わつた恩師萩原忠文教授に感謝し、病理学下では教室の上田博士、病態生理学上では児玉博士、中沢大学院生に多大の援助を受け、また種々協力を受けた教室呼吸研究班員一同に御礼申し上げる。

文 献

- 1) 萩原：気管支末梢部および肺空洞の病態生理、日気食会誌、11：7、昭35。
- 2) 萩原：肺空洞の病態生理、日大医誌、19：2935、昭35。
- 3) 萩原：肺空洞の病態生理—われわれの実験を中心とする肺空洞の一つの見方について—日胸、19：119、昭35。
- 4) 萩原：空洞の病態生理、肺結核の治療（1962年版）、克誠堂、昭37。
- 5) Hagihara, T. et al: Studies on the Patho-Physiology of Living Cavities., Nihon Univ. J. Med. 3: 387, 1961.
- 6) 萩原 他：肺空洞の病態生理に関する臨床ならびに実験的研究（I～IV報）、第57～60回日内総会、昭35～38。
- 7) 藤本：BCG 抗原による実験イヌ空洞と家兎空洞の

- 2, 3の比較について, 日大医誌, 19:3068, 昭35.
- 8) 井上 他: 肺化膿症空洞の病態生理, とくに結核空洞との差異について, 第2回日本胸部疾患学会, 昭37.
- 9) Gough, G. et al.: Sections of Entire Organs Mountet on Paper., J. Roy. Microscop. Soc. 69:231, 1947.
- 10) 佐野 他: 大切片標本とその珪肺研究への応用, 労働科学, 34:920, 昭33.
- 11) 上田: 空洞生成に伴う肺病変の推移に関する研究. とくに主病巣(空洞)の周囲肺各部組織の超微細構造の比較を中心として, 結核, 37:695, 昭37.
- 12) 児玉: 肺空洞の病態生理に関する研究. 呼吸にもとづく空洞内圧および内音の変化について, 日内会誌, 50:827, 昭36.
- 13) 中沢: 肺空洞の病態生理に関する研究. 空洞内ガス組成の動態に関する臨床および実験的研究, 日内会誌, 53巻掲載予定, 昭38.
- 14) 山村: 結核のアレルギー, 医学書院, 昭32.
- 15) 高木: BCG生・死菌によるイヌ肺空洞の生成に関する実験的研究. とくにレ線像を中心として, 日大医誌, 19:2818, 昭35.
- 16) V. Hayek, H.: Die menschliche Lunge, Springer, Göttinger, 1951.
- 17) Comroe, J.H. et al.: The Lung, The Year Book Publishers, Chicago, 1955.
- 18) 長石 他: 肺とその構造, 医学書院, 昭28.
- 19) Mc, Michael, J.: Symposium on Pulmonary Structure and Funktion, Chuchiel, London, 1962.
- 20) Cunnigham, D.J.C. et al.: The Regulation of Human Respiration, Blackwell, Oxford, 1958.
- 21) Dittmer, D.S. et al.: Handbuch of Respiration, Saunder, Philaderphia, 1958.
- 22) Wright, R.A. et al.: Pulmonary Circulation, Grune & Stration, New York, 1951.
- 23) Kayser, W.: Über den Luftdruck im Innern Tuberkuloser Kavernen., Beit. Klin. TBK., 59:43, 1940.
- 24) 老名名: 呼吸音の周波数に関する研究, 抗酸菌病研究誌, 10:1, 昭35.
- 25) Haapnen, J.: Studies on the gaseous Content Tuberculosis Cavities, Amer. Rev. Resp. Dis., 80:1, 1959.
- 26) 笠原: 空洞の病態生理に関する実験的研究. いわゆるN₂洗い出しによる空洞内ガス組成の変化について, 日大医誌, 19:3067, 昭35.
- 27) 菅野: 肺空洞の病態生理に関する研究. とくに人肺空洞内温度について, 日内会誌, 48:13, 昭34.
- 28) 御園生: 肺下葉のX線診断の精度(切除肺の比較), 臨床放射線, 1:457, 昭31.
- 29) Mario, A.S.: Tuberkulome der Lungen., Benno Schwabe & Co., Switzerland, 1956.
- 30) 上野: 肺空洞の病態生理に関する研究. 空洞内容物の排出機能に対する実験的考察, 日大医誌, 19:2825, 昭35.
- 31) Tumulty, P.A.: The clinical course of Systematic Lupus Erythematosus, J.A.M.A., 156:947, 1945.
- 32) 岡本: 肺結核注入療法に関する研究(第1~3編), 岡山医誌, 4:1281, 昭33.
- 33) Barsby, B.: Treatment of Cavities and Bronchial Tuberkuloses., Livingstone, Lonbon, 1959.
- 34) 絹川 他: 肺空洞の誘導気管支との接合形態に関する研究, とくに合成樹脂I型標本を中心とする観察, 日気食会誌, 13:57, 昭37.

Studies on Patho-physiology of Lung Cavity. Relationship between morphological and patho-physiological changes of lung cavities in experimental tuberculosis and pulmonary suppuration observed for long period.

As a series of patho-physiological studies on lung cavity, which have been conducted at the author's clinic, the author induced experimental tuberculous cavity with BCG and experimental supplicative cavity with staphylococci and streptococci in dog, and followed up the rediological and pathological changes of these cavities with special reference to their patho-physiological changes. The results

were the following.

1. The stage of cavity formation after the introduction of secondary antigen into the lung was divided into following 4 stages: pre-cavitation stage, early stage of cavitation, completion stage and regression stage. In experimental tuberculous cavity, pre-cavitation stage was within 20 days, early stage of cavitation between 21 to 60 days, completion stage between 61 to 120 days and regression stage over 120 days after the introduction of secondary antigen. Though regression of lung cavity was observed in later stage, disappearance of cavity was hardly noted. In experimental

pulmonary suppuration, cavity was formed very early (3 days) after the introduction of secondary antigen, and the course of cavitation was similar to that of tuberculous cavity, though the duration of each stage was shorter in pulmonary suppuration, and disappearance of cavity was observed finally.

2. The course of tuberculous cavity was divided into 2 types radiologically. In one type, the size of cavity reached to maximum in early stage, and in the other type, the size of cavity was small in early stage and showed increase later. In the latter group, giant cavity was formed in many cases. On the other hand, in pulmonary suppuration, cavity was formed very early with relatively large size in early stage, showed rapid regression and finally disappeared. Generally speaking, tuberculous cavity was thick-walled, and both monolocular and multilocular types and the transition of both types were observed. Positive pressure cavities were found more frequently in regularly shaped cavities. Suppurative cavity was, in general, thin-walled, regular in shape and small in size. Clear difference was found in the nature of surrounding lesions between tuberculous and suppurative cavities.

3. Patho-morphological changes of both cavities were non-specific pneumonia in pre-cavitation stage. In early stage of cavitation, specific granulation tissue with caseation and epithelioid cell reaction was formed in tuberculous cavity, whereas non-specific granulation tissue consisting mainly of compact mass of neutrocytes was found in suppurative cavity. In completion stage, wall of tuberculous cavity was thicker with more necrosis mass than that of suppurative cavity, and the surrounding lesions were more marked in tuberculous cavity. In regression, stage fibrosis of cavity wall and cleansing of

caseous mass were found in tuberculous cavity, while regression and disappearance were observed in suppurative cavity.

4. Patho-physiological changes of both cavities were as follows :

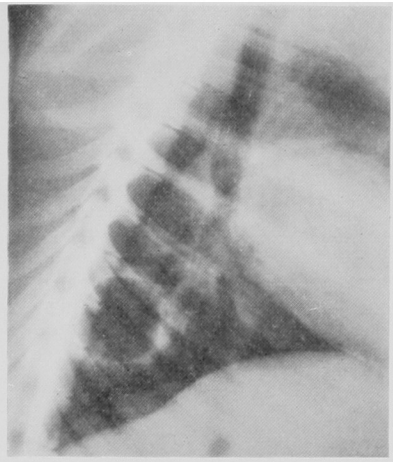
a) Intracavitary pressure : In tuberculous cavity, respiratory changes of intracavitary pressure showed decrease in later stage of cavitation, while in suppurative cavity, it showed little changes with the course of cavitation.

b) Intracavitary sound : Types of intracavitary sound were divided into continuous type (Type II) and intermittent type (Type I). The former was found more frequently in tuberculous cavity with small size, monolocular type, negative intracavitary pressure and exudative type surrounding lesions.

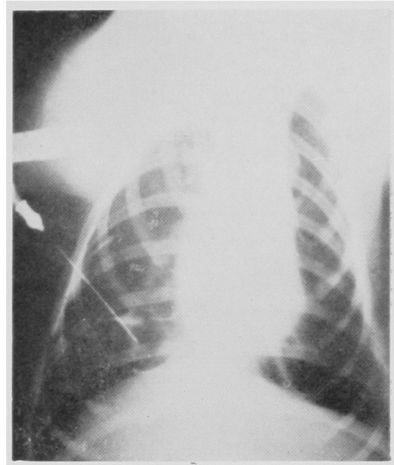
c) Composition of intracavitary gas : Nitrogen showed nearly the same level in both cavities in different stage of cavitation. Carbon dioxide in tuberculous cavity showed lower level than that in suppurative cavity, and respiratory changes and changes in different stage of cavitation were more marked in tuberculous cavity, which showed decrease in later stage of cavitation, whereas no such trend was found in suppurative cavity. The fact indicates that there is marked difference in patho-physiological changes between both cavities.

5. As mentioned above, radiological changes of cavity showed close correlation with patho-morphological and patho-physiological changes of cavity, and in order to understand the significance of cavity in living body under dynamic condition, all these factors must be taken into consideration. The author would like to emphasize the importance and necessity of patho-physiological study on lung cavity.

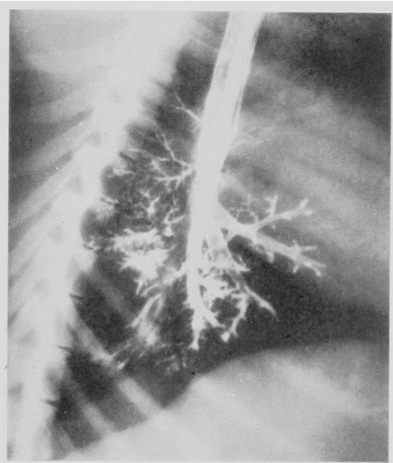
Appendix



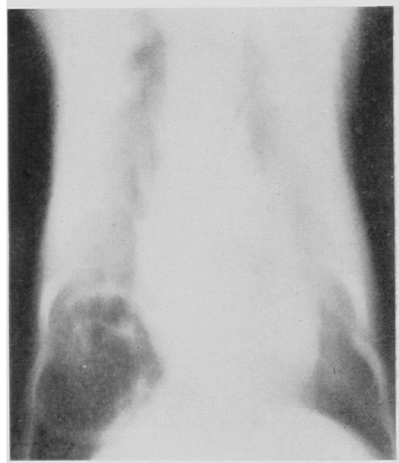
No. 1. Tuberculous cavity. (78 days)
(Monolocular type)



No. 4. Tuberculous cavity. (88 days)
(Cavity puncture for gas collection)



No. 2. Bronchogram of the case
shown in No. 1.



No. 5. Tuberculous cavity. (80 days)
(Tomogram)

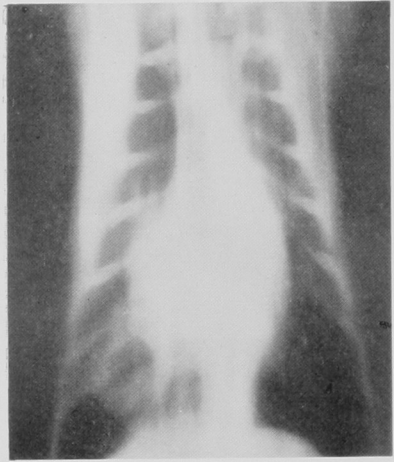


No. 3 Tuberculous cavity. (44 days)
(Multilocular type)



No. 6. Autopsied specimen of the case
shown in No. 5.

Appendix



No. 7. Suppurative cavity. (5 days)
(Tomogram)



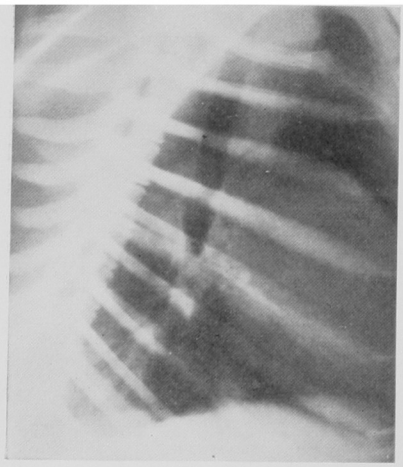
No. 10. Same case (79 days)



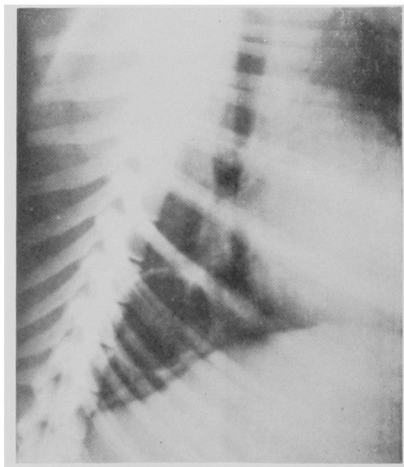
No. 8. Autopsied specimen of the case
shown in No. 7.



No. 11. Same case (122 days)

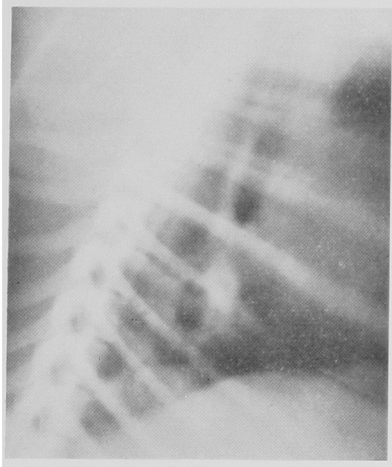


No. 9. Tuberculous cavity. (36 days)

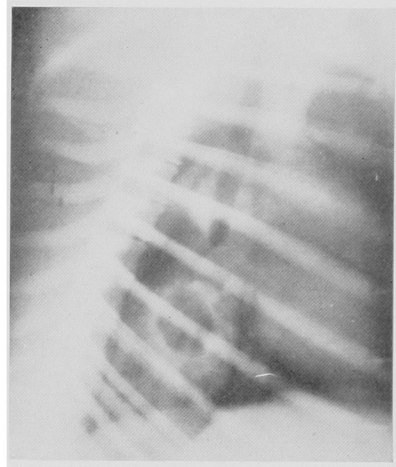


No. 12. Same case (162 days)

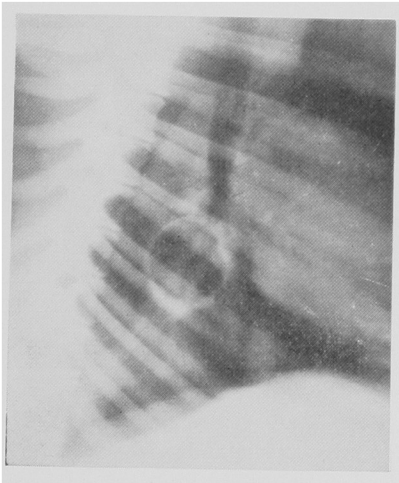
Appendix



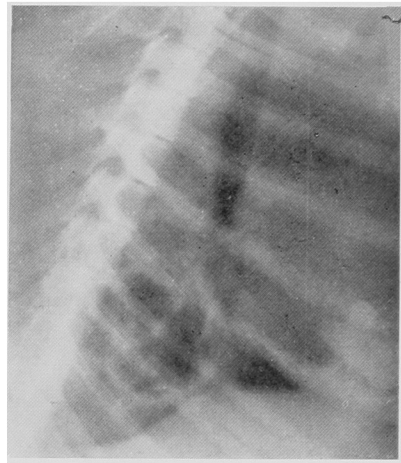
No. 13. Suppurative cavity. (5 days)



No. 15. Same case (15 days)

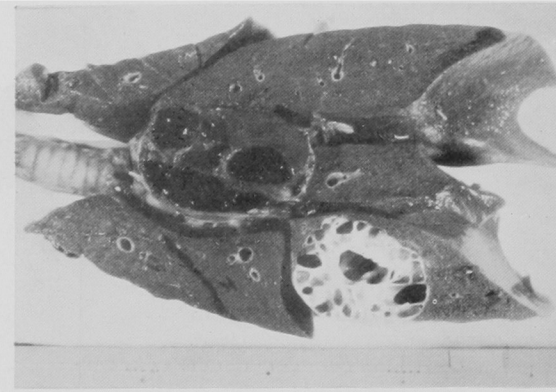


No. 14. Same case (8 days)



No. 16. Same case (54 days)

Appendix



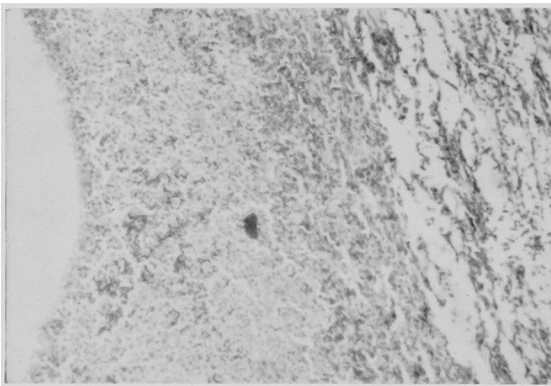
No. 17. Tuberculous cavity. (88 days) (Multilocular type)

The inside of cavity is relatively cleansed and the wall is thin. Surrounding infiltration is few and well-defined.



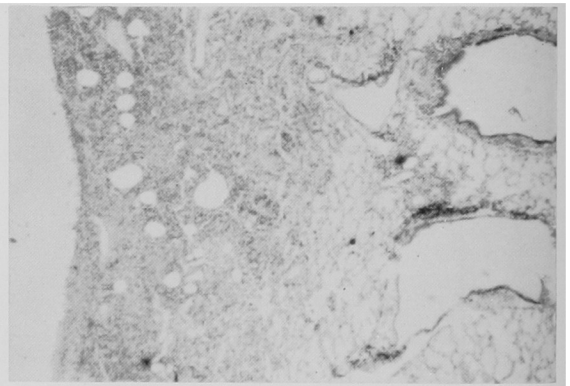
No. 20. Suppurative cavity (8 days). (Monolocular type).

The inside of cavity is cleansed and smooth and the cavity wall is thin.



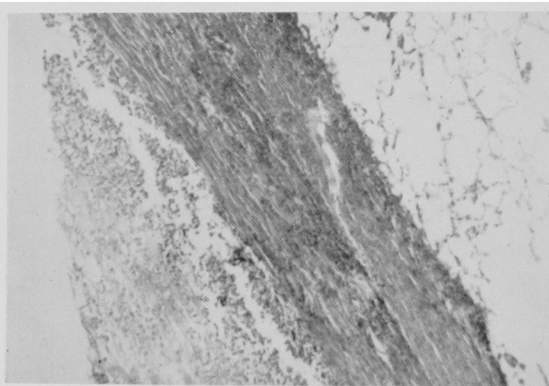
No. 18. Tuberculous cavity (59 days).

The cavity wall (left) is thick and characteristic of the epithelioid cell reaction. Hyperplasia of collagen fibers is observed in the outer layer. (H-E)



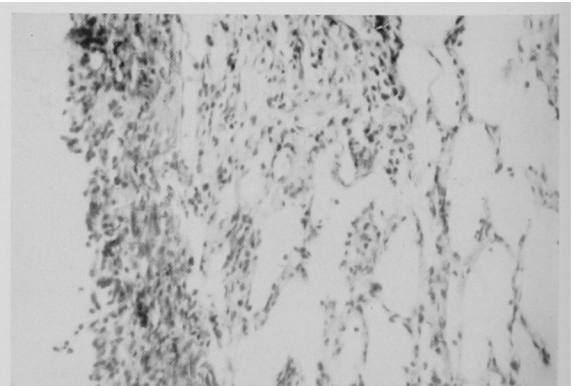
No. 21. Suppurative cavity (8 days).

The cavity wall is cleansed. Infiltration of small round cells and formation of capillary vessels are marked in the cavity wall. (H-E)



No. 19. Tuberculous cavity (169 days).

The cavity wall (left) is somewhat cleansed with marked formation of fibrous capsule. The line of demarcation is clear. (H-E)



No. 22. Suppurative cavity (12 days).

The inside of the cavity, (left) is cleansed. The cavity wall consisted of a layer of small round cells and fibrous capsule. (H-E)