

第41回総会特別講演 I

結核症の免疫病理

とくに抗ツベルクリン抗体を指標にして

北海道大学結核研究所病理部 森 川 和 雄

The 41 th Annual Meeting Special Speech I
IMMUNOPATHOLOGY OF TUBERCULOSIS*With Special Reference to the Characteristics
of the Antituberculin Antibodies

Kazuo MORIKAWA

The role of the antituberculin antibodies in tuberculosis has been considered to be of minor importance. However, the detection of the antibodies in tuberculous tissues seems to throw light on the elucidation of the delayed type hypersensitivity. This is the purpose of the present author and his colleagues. They studied the characteristics of the antituberculin antibodies in tuberculous animals.

1. Studies on the serum antituberculin antibodies

When BCG was inoculated into animals, an increase in the serum γ -globulin was observed. The γ -globulin thus increased was considered to be an immunoglobulin, because the γ -globulin level in the serum was reduced strikingly by challenge with living tubercle bacilli as well as by tuberculin desensitization.

In sera of tuberculous animals many kinds of antituberculin antibodies were detectable. However, electrophoresis of the antisera showed that different antibodies had their own independent localization in the γ -globulin fraction.

2. Analysis of the tuberculoprotein antigen

Analysis of the tuberculoprotein samples obtained from non-heated culture filtrate of tubercle bacilli by precipitation with trichloroacetic acid at pH 4.0 showed that the tuberculoprotein participating in precipitation may differ from that eliciting the skin reaction. Furthermore, the tuberculoprotein was found to contain not only an antigenic substance eliciting the skin reaction of delayed type but of immediate type.

3. Detection of the antituberculin antibodies in tuberculous tissues

By use of the immunofluorescence technique the antituberculin antibodies were detected in the spleen, lymph nodes and lungs of tuberculous rabbits and guinea pigs. The fluorescent cells were identified as plasma cells.

However, some of the experimental data suggested that the fluorescent antibody thus detected was not the antibody against the protein but against the minute polysaccharide contained in the tuberculoprotein samples.

4. Fate of the tuberculoprotein in the tuberculin skin test

Guinea-pigs actively immunized with tubercle bacilli and those passively sensitized with primed cells of tuberculous guinea-pigs were injected intracutaneously with the fluorescein labelled tuberculoprotein. The fate of the injected protein in the skin test was very similar

* From Department of Pathology, Research Institute for Tuberculosis, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

to that of ovalbumin in the Arthus phenomenon.

5. Fate of the tuberculoprotein and antibody response in the lymph nodes of tuberculous animals

The labelled or unlabelled tuberculoprotein was injected into the footpad of tuberculous animals. At a given intervals the popliteal lymph nodes were excised and studied histologically.

The labelled protein phagocytosed by reticulum cells in the sinus was easily disintegrated into fluorescein and protein as early as 2 hours after injection. From this time a plenty of blast cells appeared in the cortex and medulla as an antibody response to the protein. Then the majority of these blast cells differentiated to plasma cells, only a portion of which contained the antituberculin antibodies detectable by the immunofluorescence technique.

From these data the characteristics of the antituberculin antibodies and the mechanism of the antibody formation were discussed.

ま え お き

結核菌は感染という現象を通して生体に多くの変化を与える。結核菌を抗原と考えると結核菌は多種類の抗原性をもつといえる。たとえば病変を発生させる病原性、獲得抵抗性を与える狭義の免疫原性、さらにツベルクリン（以下「ツ」と略記する）感受性を与えたり、血清抗体を産生させる抗原性（これをわれわれは感作原性と呼びたい）などである。このうち病変の成立に関しては、菌、または菌体産物を抗原としたアレルギー反応が重要な役割を占める事実が認められている¹⁾。つまり菌は反応原性をもつともいえる。このような考え方と同様に「ツ」自体にも各種の抗原性が見出だされている。そのうち「ツ」の最も大切な役割とされている「ツ」反応の抗原性つまり「ツ」の反応原性の研究を眺めると Seibert²⁾を代表とする皮内反応抗原性のみ重点が集中せられ、その他の役割は Middlebrook³⁾⁴⁾、Dubos⁵⁾、Boyden⁶⁾、Yoneta⁶⁾⁷⁾ など一部の研究者の対象にすぎないようである。われわれは「ツ」のこの反応原性を、抗「ツ」抗体を指標にしながらもつと広い角度から眺め、結核症あるいは、そのさいもつとも特長とされる遅延型アレルギー反応の本態を探つてみたいと考えた。また結核症における多くのアレルギー反応を分析し、正確な抗原、抗体反応系を認識する必要があると考えられ、漠然とした結核アレルギーなる表現をもつと具体的に表現しなほしたい希望も含まれている。

このような目的でわれわれの研究は今日までの12年間一貫して行なわれてきた。ここに現在までの研究成績をふり返りつつ概説し、現段階における成績と、それに対する考案とを述べてみたい。したがって内容には多数の既発表の成績があり、個々の詳細な成績についてはそれぞれの論文

を参照されたい。

なお以下はすべて動物を用いた実験的結核症を対象であり、数千の動物達の尊い犠牲によつて以下の成績は出来上つたものであることをここに付記したい。

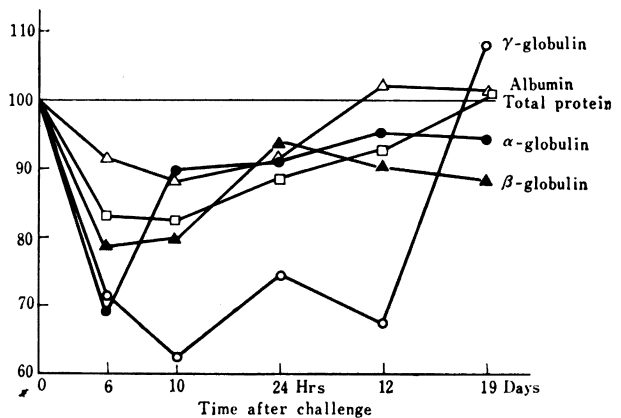
1. 結核感染による抗「ツ」血清抗体の追求

結核症は遅延型反応を特長とするもので、血清抗体は一般には重要視されてはいない。しかし結核感染により確かに血清中には多種類の抗体が産生される。

たとえば家兎に BCG を接種すると血清 γ -グロブリン量が著しくふえる⁸⁾。動物の個体差、接種菌量の差によりこの変動量には差が現われるが、増量する事実は常に認められる。また結核死菌を注射しても結果は同様である。

次にこのような γ -グロブリンの増量した家兎に結核生菌あるいは死菌を静注すると、図1のごとく著しい γ -

Fig. 1. Curves of the Values of the Serum Components Measured after Challenge as Compared with those Measured before Challenge on a Basis of 100 as Normal



グロブリンの減量が起る⁸⁾。そのうち若干例は遅延型ショックを起こして死亡する。

ところが感作兔に「ツ」を静注しても生菌チャレンジと同様に確かに γ -グロブリンの減量がみられ、ときには遅延型ショックも認められる⁸⁾⁹⁾。また *in vitro* でも生菌、「ツ」などで γ -グロブリンを吸収することができた⁸⁾。

つまり結核菌感作による γ -グロブリンの増量は抗体グロブリンの増加によるものらしいと考えられた。

そこでこのような免疫血清を分画し、すでに知られている各種抗体の血清内分布を調べてみた。

まず結核死菌感作兔血清を殿粉を支持体とした zone electrophoresis で分画し、各溶出液の抗体価を種々の反応系で測定した¹⁰⁾。

図 2, 3 はその結果であるが、沈降素は γ 全域におよぶが、若干遅動 γ に活性が強い。Boyden 反応抗体活性は β 位までのびており、Middlebrook-Dubos(MD) 反応抗体は β 位にも認められる。その他 MD 反応系に補体を加え溶血反応とした Middlebrook 溶血反応の抗体は MD 抗体に類似する。また補体結合性抗体は広い分布を

Table 1. Quantitative Change in the Serum 4, 7 and 19 S Component Following Sensitization with Heat-killed Tubercle Bacilli

Weeks after sensitization	4S	7S	19S
0	85.07 %	12.11 %	1.82 %
1	82.79	14.47	2.74
2	81.04	15.22	3.74
3	81.10	16.71	3.19
4	80.72	16.51	2.77
7	81.12	16.50	2.38

示し、Prausnitz-Küstner 型皮膚感作抗体は速動 γ に高い活性を認めた。つまりこれらの多種の抗体はそれぞれ電気泳動的には異なつた移動度を示す事実が分かつた¹⁰⁾。

次に分子量から抗体活性を眺めるために、家兔を結核死菌で感作し、7週まで毎週とつた血清について Sober の記載する方法に従つて DEAE-Cellulose で分けながら抗体を追跡した¹¹⁾。

まず血清そのままを超速心分析すると、19S成分の増

Fig. 2. Distribution of the Antituberculin Antibodies in Zone Electrophoretic Pattern of Tuberculous Rabbit Sera (1)

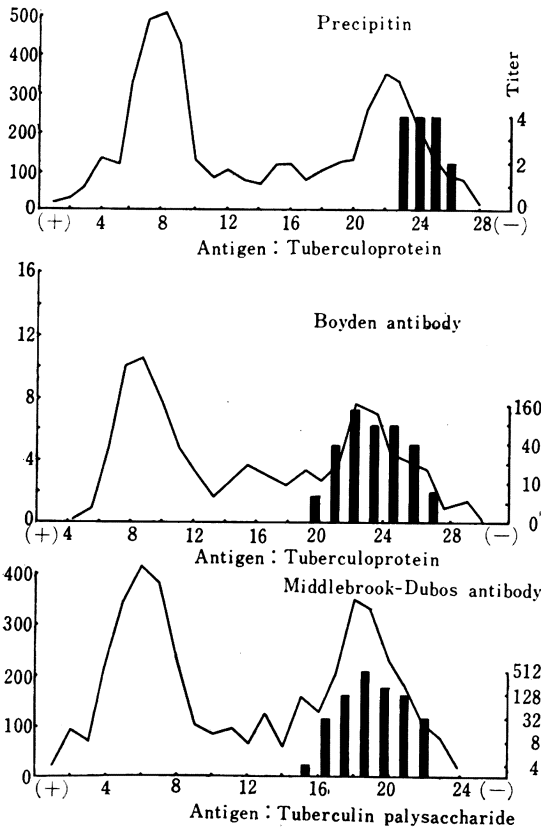


Fig. 3. Distribution of the Antituberculin Antibodies in Zone Electrophoretic Pattern of Tuberculous Rabbit Sera (2)

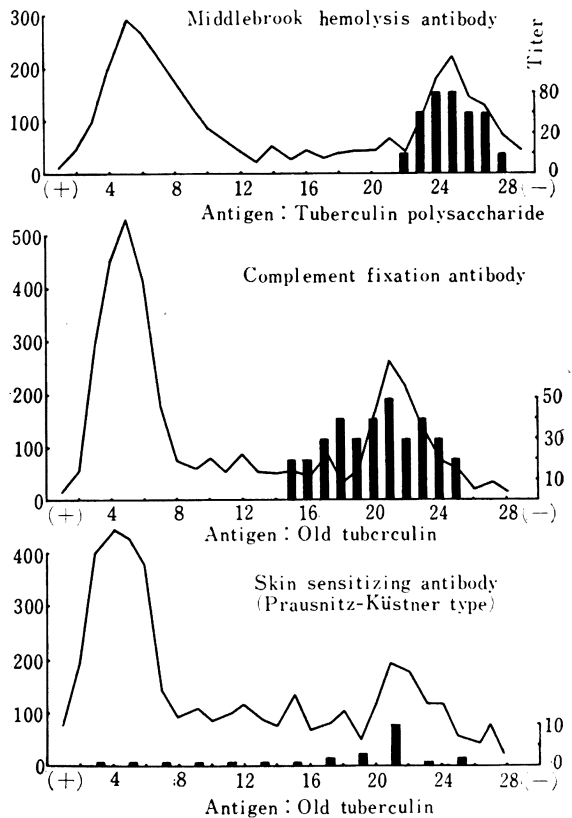


Table 2. The Boyden Antibody Titer of the Original Serum, Fr. I and Fr. IV Before and After Treatment with 2-Mercaptoethanol

Weeks after sensitization	Serum		Fr. I		Fr. IV	
	Before	After 2-ME treatment	Before	After 2-ME treatment	Before	After 2-ME treatment
0	0	0	0	0	0	0
1	128	8	1	2	4	2
2	4,096	16	2	2	64	2
3	8,192	32	8	2	64	8
4	16,384	512	32	16	256	4
7	4,096	2,048	64	64	64	2

量が感作後 2 週目に著明に認められた (表 1)。3 週以降 7 S 成分は次第に増量する。次にクロマトグラフの蛋白量では Sober の記載に一致して 4 つの山の出現をみた。各山のピークを超速心分析し、第 I 画分は 7 S 成分から、第 IV 画分は 19 S 成分からなることを確認したうえで、各ピークの抗体活性を測定した。

まず沈降素は第 I 画分のみ認められ、他の画分には活性を認めえなかつた。次に花粉アレルギーに利用されている bisdiazotized benzidine (BDB) 血球凝集反応を「ツ」蛋白を抗原として実施すると、活性は 19 S 成分からなる第 IV 画分に先に現われ、7 S の第 I 画分には遅れて現われ、次第に増強する。さらに Boyden 反応抗体は表 2 のごとく BDB 抗体と等しく、第 IV に先に、第 I 画分に遅く現われ、次第に増強する。2-mercaptoethanol 処理を行なうと、第 IV 画分のみが著明な活性の低下を示し、IgM (19 S) 成分の特性を示す。つまり 7 週まで血清中の Boyden 抗体の主役は IgM 型の抗体によって演ぜられることが分かつた。

一方「ツ」皮内反応の反応量を各週に計ってみると、48 時間ピークの典型的な遅延型の反応は 2 週以降にならないと認めえない。この時期は血清中に IgG がはじめて検出する時期に該当する。とにかく遅延型の反応性が直接的に IgG とか IgM と関係しているという証明はまだなされていない。

2. 抗原の分析

以上のように結核動物血清中には明瞭

な多様性を認めることができた。しかしそれには多種の抗原を用いているし、また抗原そのものも決して単一成分からは成っていない。抗体の多様性を述べる前に正確な抗原抗体反応系の確立することが絶対的な条件となると考えられる¹⁸⁾。そこでわれわれは遅延型反応を目標にして、「ツ」皮内反応抗原物質といわれる蛋白系の分析を取上げてみた。

a) 「ツ」蛋白の分画

目標を「ツ」蛋白とした場合、まず「ツ」から蛋白を抽出する方法が問題になる。それで同じ Sauton 非加熱培養濾液から、三塩化醋酸、醋酸 (いずれも pH 4.0 沈殿)、硫酸アンモン (半飽和沈殿) で得た蛋白について、収量、窒素量、糖量、沈降反応、皮内反応の抗原活性を

Fig. 4. Antigenic Activities in Chromatographic Fractions of TPt

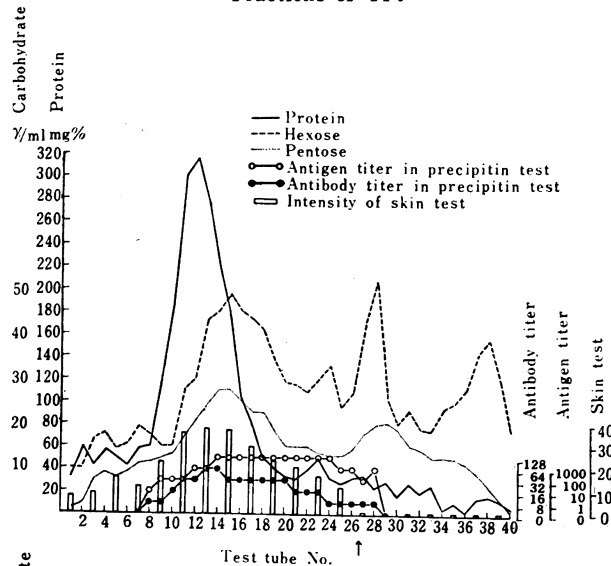
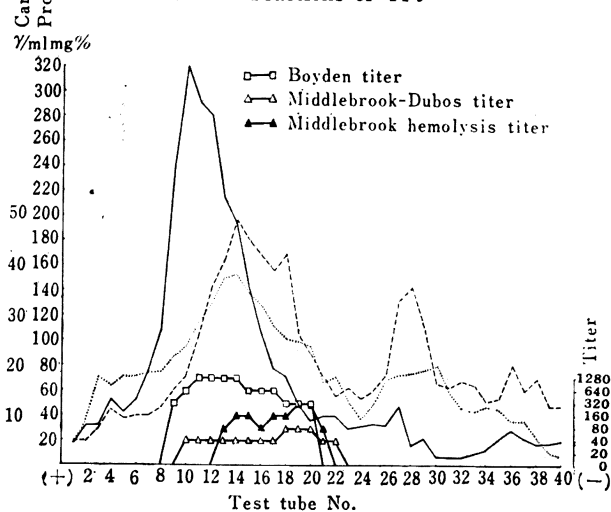


Fig. 5. Antigenic Activities in Chromatographic Fractions of TPt



それぞれ調べた¹⁴⁾。結果的には各分画法には一概に優劣はつけがたいが何回かの繰り返し実験の末、三塩化醋酸法を採用することに決定した。その理由の最も大きなものは抗原性の安定であり、各ロットによる差が他より比較的少なく、また凍結乾燥保存で抗原活性の低下がみられないことである。硫酸法は温和な抽出法であるにもかかわらず、この点で満足できない。その他大量処理が他法より簡単にできること、さらに収量が多いこと、糖成分の混入が他法よりけつして多くないことで、この混入についても各ロットによる差が比較的少ない。以下「ツ」蛋白と称するものはすべてこの乱暴な抽出法と一応は考えられる三塩化醋酸法で得た標品のことである。われわれはこの標品を TPt と名付け、これにロット番号を付記して呼称している。

さてこの TPt をまず、塩化ビニール粉末を支持体にして分画電気泳動を行なった¹⁵⁾。図 4, 5 には各 1cm ブロックの溶出液について計った蛋白量、五炭糖、六炭糖と各種抗原活性の分布を示した。この図からも分かる通り蛋白と糖のピークには一定のずれがある。

一方皮内反応抗原活性は蛋白曲線と並行するが、沈降反応抗原活性は蛋白ピークよりはずれて、むしろ糖との関係が深くみえる。TPt の免疫電気泳動上でも蛋白スポットと沈降線との間には明らかなずれが認められ、沈降線は蛋白スポットよりも陰極側に片寄っていることを確認しえた¹⁵⁾。なお図 5 から Boyden 抗原活性は大体蛋白のピークに一致し、Middlebrook-Dubos 抗原活性は糖の曲線にやや近い成績である。

次に TPt を DEAE-cellulose column で大きく 3 つのピークに分けた (図 6)。これを A, B, C と名付けると混入した糖は C 画分に多く認められる。次に A 画分を再クロマトすると図 7 のごとく 6 つの画分を得た。これをそれぞれ A I から A 6 まで順に呼ぶ。これらと B 画分の蛋白量、糖含量、Molish 反応、沈降反応原性 (場の形¹⁷⁾) 皮内反応原性を表 3 に示した。糖含量は A 1, A 6, B 画分に多い。同一結核兔血清に対する沈降反応原性では、A 6 画分のみが 10 倍希釈陽性であり、この A 6 画分の蛋白濃度は他より高くないことから、この画分内に高い活性因子の存在が推定される。

次に皮内反応原性をみると、これは各画分の蛋白濃度を一定にして同一の結核兔の皮内に注射して反応量を一定時間ごとに

計つたもので、反応のピークの時間を下に特記した。左端の分画前の標品 TPt 6 を用いると 48 時間をピークとすると定型的遅延型反応が惹起されるが、これと同じ反応型式を示すものは B 画分のみで、A 1, A 2 画分は 6 時間ピークの即時型の抗原成分であり、A 5, A 6 は 24 時間ピーク、中間型を惹起する抗原成分と判断される。このように TPt には多種の抗原物質が混在することが分かった。

b) 酵素による消化試験

次に上記分画成分を蛋白消化酵素で消化した場合に抗原性にどのような変化がみられるかを調べてみた¹⁶⁾。対照は trypsin の代りに生食水を入れ、本実験と同じく 37°C に 5 日保存したものについて測つた。

まず沈降反応場の形ではほとんど消化の影響は認められない。しかし皮内反応においては、図 8 に示すとおり TPt, A 5, A 6, B 画分に対照との間に明らかな差異が認められる。これは 24 時間以降の反応活性の著しい減弱、つまり遅延型抗原性の消化という事実と相当する。

ここで以上の「ツ」蛋白の分析結果をまとめると、1) われわれの TPt 標品には沈降反応抗原成分と、皮内反応抗原成分とが混つて含まれること、2) また皮内反応抗原成分には定型的遅延型反応抗原と、即時型反応抗原

Fig. 6. Chromatographic Pattern of TPt (DEAE-cellulose column)

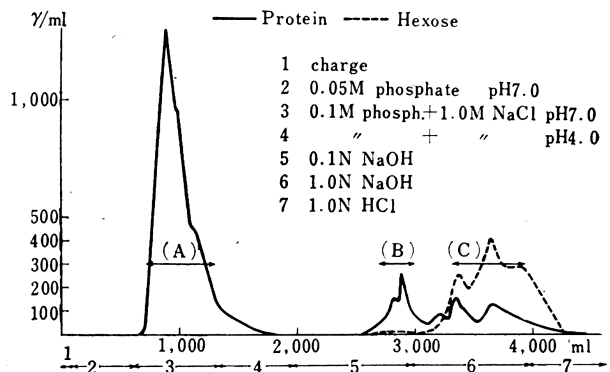


Fig. 7. Rechromatographic Pattern of the "A" Fraction Described in Fig. 6

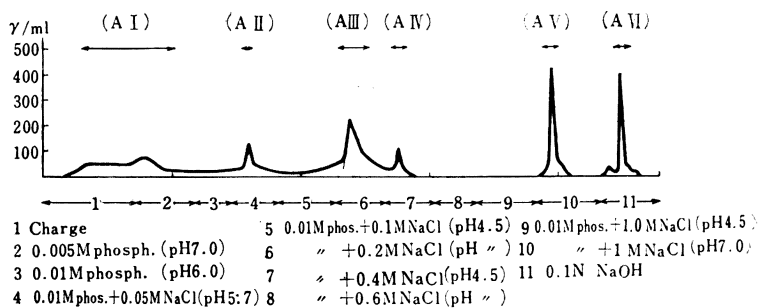
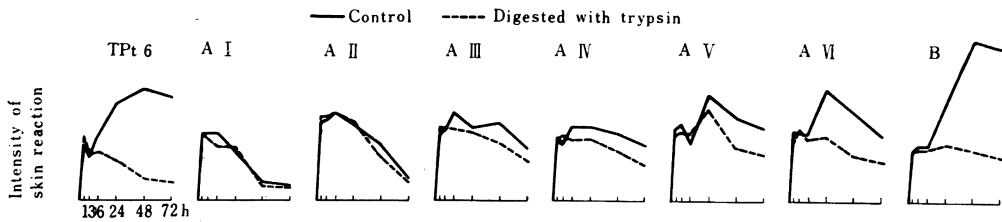


Table 3. Concentration of Protein and Hexose in Chromatographic Fractions of TPt and Their Antigenic Activities in Precipitin and Skin Test

	TPt 6	A I	A II	A III	A IV	A V	A VI	B
Protein concentration %/ml		194.0	106.0	205.0	205.0	352.0	336.0	2400.0
Hexose concentration %/ml		7.9	2.5	3.5	2.9	0	15.7	23.4
Molish reaction		+	-	±	±	-	+	+
Precipitin test		64 × Antigen dilution - < 2	4 × 1	32 × 1	8 × 1	64 × 1	16 × 10	4 × 1
Skin test		6	6	24	6	24	24	48 Hrs

Fig. 8. Change of Antigenic Activity of TPt 6 and Its Chromatographic Fractions Following Trypsin Digestion



とが含まれること、3) 遅延型反応抗原は蛋白消化酵素の作用を受けやすいこと、4) 沈降反応抗原性は TPt に少量混入した多糖体成分が重要な役割をもつ可能性があることである。

3. 「ツ」抗体の組織内証明

このような抗原の分析からふたたび研究対象を抗体に戻し、「ツ」抗体を組織レベルで眺めてみたい。つまり細胞性抗体といわれる遅延型抗体を確認してみようと考えた。そしてその方法としては蛍光抗体法¹⁹⁾を取り上げたのである。もともと蛍光抗体法は組織切片上の沈降反応とも考える体液性の抗原抗体反応を利用した方法であり、一方遅延型アレルギーは血清では transfer できない。したがってわれわれの「ツ」蛋白抗原抗体反応系をこの目的に使用することには理論的な不適合さを感じさせる。

しかし遅延型アレルギーは細胞で transfer できる¹⁹⁾。細胞の中にあるいはその表面に血清抗体がそのままの形で存在するのであれば²⁰⁾、細胞性抗体検出の可能性もあるわけである。

ところで蛍光抗体法の技術は Coons の創案以来、蛍光色素の開発²¹⁾により著しく進歩し各方面に使用されるにいたっているが、結核症を含む遅延型抗体研究に利用した研究者はほとんど見当たらなかった。ただわれわれがこの研究を始めてまもなく Gillisen²²⁾が結核モルモットの腹腔細胞が旧ツベルクリンを抗原として蛍光抗体法で光らせたという報告があつたのみで、ましてや組織切片上に「ツ」蛋白抗体を蛍光法で検出した研究者は見当たらなかったのである。

したがってわれわれの研究^{23)~25)}には多大の困難が伴つた。いちばんの難関は「ツ」が組織細胞に非特異的に吸着されやすいことであつた。抗原を中にはさんだサンドイッチ法では抗原も抗体も兎肝アセトン末で吸着して使用したのはこのためである。染色時間、抗原、抗体液の濃度など現在用いている最もよいと判断される染色法を確立した。特異染色であるための対照染色も十分に行なつて特異性を確認したことはいうまでもない。色素は fluorescein isothiocyanate および tetramethylrhodamin, isothiocyanate (いずれも BBL 製結晶)を用いた。

以下前者を FITC 後者を TMR と記載する。切片ははじめ cryostat 標本を用いたが、これはすべての一般染色性が非常に悪く、細胞・組織の判定に困難を来たすし、それに蛍光所見上パラフィン切片と比べると両者に差を全く認めえなかつたのもつぱらパラフィン切片を使用している。

a) 蛍光抗体陽性細胞

まず結核死菌感作兎の各種臓器を染めてみたが病変部位でもほとんど光る細胞を認めえない。他の場所でも蛍光陽性細胞はごく少数にすぎない。そこでこの感作兎に結核死菌を再注射して染めてみて、はじめて脾、リンパ節、肺に多量の陽性細胞の出現を認めえた²⁵⁾。

この細胞は核を除いた細胞質全体が平等に染色される。その形態から明らかに形質細胞であることが分かった。抗体保有細胞というよりは抗体産生細胞と判断される。また死菌再注射によって脾に多量の Russel 体が出現した例をたくさん認めえたが、この Russel 体も蛍光陽性で、泡沫状に光り、 γ -グロブリンを多量にもつ形質細胞と判断せられた。

次に結核死菌感作モルモットに同様に死菌を再注射した例にも多数の蛍光陽性細胞を認めえた。つまりサンドイッチ法で中にはさんだ TPt に対する抗体でさえあれば、蛍光色素で標識した兎血清 γ -グロブリンでも陽性に染色されることを知った。

この成績に自信を得て、人体の切除結核肺材料をいろいろ染めてみたが、まだ成功していない。空洞壁、誘導気管支周囲には多量の形質細胞を認めうるのであるが、どうしても染めることができなかった。後に述べるように抗 TPt 抗体産生にあずかる形質細胞とは判定しえなかつたのである。

ところで死菌感作兎にこんどは TPt を注射してみた。この場合も特異的に光る細胞の出現を認めえた²⁵⁾。つまり TPt 注射によつて抗体産生細胞が出現することを確認したわけである。

次に以上の蛍光陽性細胞の出現率とその動物の血清抗体価とを比較してみたが、両者の間には明瞭な関連性を認めえなかつた。

なお TPt の代りに国立予防研究所より恵与された PPD をサンドイッチ法の中味に使用してみたが、その染色性は TPt と全く変わらないことを確かめた。

次に切片をあらかじめ 2-mercaptoethanol で処理してから同様に染めてみたが、死菌再注射動物の陽性細胞はほとんど影響を受けなかつた。つまり蛍光陽性抗体のほとんどは IgG 型の抗体であると判断された。

また「ツ」活性ペプチドを山村教授の報告²⁶⁾にしたがつて作り、これで蛍光染色抑制試験を行なつたが、結果は陰性で、ペプチドでは抑制されなかつた。なおこのペプチドは結核兎血清と沈降反応を起こさなかつた。

b) 蛍光抗体反応系の吟味

われわれの TPt は結核兎に 10 γ 以下で非常に強い「ツ」反応を起こすし、沈降反応重層法では 15 γ /ml でも陽性反応が認められる。しかしこの TPt には平均 1.8% の多糖体が含まれている¹⁴⁾。この多糖体は沈降反応抗原として、かなり強い活性をもっているもので、あるいはこの多糖体が蛍光染色に介入している可能性も考えられる。

そこでまず TPt を Pronase で消化して、サンドイッチ法の中味に使用してみた。結果は消化 TPt と非消化 TPt との間に染色上差異を認めえない²⁵⁾。ただしこの場合 TPt の蛋白成分が完全に消化されているのではなく、三塩化醋酸沈殿法では、その 55% が消化されているにすぎない。そこで今度は「ツ」から TPt を沈殿させた上清から、メタノール 80% 飽和で沈殿してくる「ツ」多糖体 TP_s 80²⁵⁾ を抗原にして蛍光染色を試みた。

なお 2 種の抗原による細胞の被染色性を比べるさい、いくら隣り合った連続切片でも切片の厚さ 4 μ 離れると、同一細胞を 2 枚のスライドグラスに半分ずつのせることはできない。つまり同一切片を両抗原で染めなければ個々の細胞の被染色性を断定することが不可能である。そこで White の報告²⁶⁾ に示唆されて、次のような方法を選んだ。

まずいままでもどりの TPt サンドイッチ染色を行なつて陽性細胞を撮影する。次にこの標本に紫外線を十分にあてて蛍光を全く消し去る。次にカバーグラスを慎重に除いて静かに洗い、前記「ツ」多糖体画分 TP_s 80 溶液を被覆する。一定時間洗滌し、最後に標識した結核兎 γ -グロブリンで染色する。そして前回撮影したと同じ視野をふたたび撮影する。その結果、もし新しい細胞が光つたとすれば抗 TPt 抗体の純粋性が確認されるわけである。

しかし両写真を比べた成績は全く同一所見で、抗 TP_s 染色で新しく陽性に染まつてきた細胞を確認しえなかつた²⁵⁾。

次にこれと同じ方法で、さきに TP_s で染め、紫外線暴露をし、後に TPt で染めても同じく新しく陽性に染色される所見をうることはできなかった。

以上から TPt に含まれる多糖体の重要性が強張される。しかしわれわれの使用した TP_s には、蛋白が 0.1~0.2% 混入している²⁶⁾。これも抗原として見のがすわけにはいかない。そこで TP_s 内の蛋白を消化するために Pronase を使用してみた。

TP_s と消化 TP_s とをサンドイッチ法の中味に使つた所見にも差異は認めえなかつた²⁵⁾。

このような成績は TPt 標品の中に混入した多糖体がわれわれの蛍光染色上では蛋白より重い役割を示してい

ることを物語る。これはわれわれの目標とした遅延型アレルギー抗体、すなわち抗「ツ」蛋白抗体からは離れて行つた結果となつたわけである。

4. 「ツ」皮内反応における抗原の追求

反応系は多糖体系のほうが重要であるにせよ、われわれの TPt の中には多糖体と蛋白成分とは複合状態で存在するに違いない。両者をどうしても純粋に分離しえないのはこのためであることも考えられる。もしそうであれば、いままでの蛍光染色で抗原の追求をするには不都合がない。また蛍光色素で標識した抗原ならば、蛋白がラベルされるので、その抗原の反応組織内追跡を行なうことに差支えはないと考えられる。そこで蛍光標識した TPt, あるいは標識しない TPt によつて「ツ」皮内反応を実施し、抗原の行方を蛍光法で追跡してみた。

a) 結核兎における「ツ」反応

正常兎では注射した抗原は3時間後、表皮下結合織内に広くびまん性に浸潤し、24時間後は皮下組織球に摂取されて顆粒状にのみ観察される。その後抗原量は著しく減少する。

一方結核兎では、すでに3時間目表皮下結合織間に集塊状の沈降物として大量に認めることができる。

しかし14日までの所見をみると、表4のごとく、結果的には結核兎のほうがより早く消失し、正常兎では微量ながら長く存続する。

なお抗体染色を行なうと、正常兎では14日まで陽性にはならないが、結核兎では抗原の減少し始める5日から結合織線維束周囲にびまん性に陽性に染色せられる。

なお抗原の蛍光色素ラベルによる所見上の差異は認められなかつた。

以上の成績は浜島、京極⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾の卵白アルブミンを抗原とした Arthus 現象に関する報告と非常に似通つており、またその成績をわれわれも認めている。結局「遅延型アレルギーの典型といわれる「ツ」反応においても、その抗原の態度は Arthus 型と変わらない」という結論をえたのである。

b) 被働感動物における「ツ」反応

遅延型アレルギーは感作動物細胞で被働性に transfer できるという Chase⁽¹⁹⁾らの事実は広く認められている。そこでこのような被働感動物における「ツ」反応を、蛍光抗原を注射して調べてみた。

あらかじめ死菌で免疫したモルモットの腹腔にグリコーゲン注入し4日後腹水細胞を取り、これを正常モルモットに静注した。また同

Table 4. Fate of the Labelled and Unlabelled TPt Intracutaneously Injected into the Skin of Tuberculous and Normal Rabbits

Antigen	Unlabelled TPt				Labelled TPt	
	Tuberculous		Normal		Tuber- culous	Normal
	AG*	AB**	AG*	AB**	AG*	AB**
3 hrs	+++	—	++	—	+++	+++
24 "	+++	—	++	—	+++	+++
48 "	+++	—	+	—	+++	+++
72 "	+++	—	+	—	++	++
5 days	++	++	++	—	+	++
7 "	±	++	+	—	+	++
10 "	±	++	+	—	—	+
14 "	—	++	+	—	—	—

*: Quantity of the injected antigen
 **: Quantity of antibody detectable in the reaction site;

じようにしてえた正常モルモットの腹水細胞を別の正常モルモットに静注し対照とした。これらに細胞注射直後

Fig. 9. Tuberculin Skin Reaction in Guinea Pigs Passively Transferred with Peritoneal Cells Obtained from Tuberculous Guinea Pigs

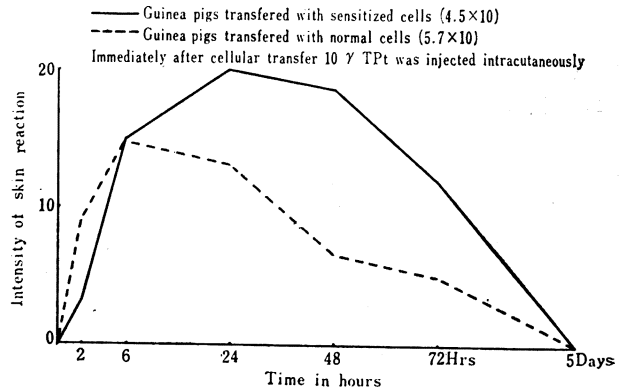
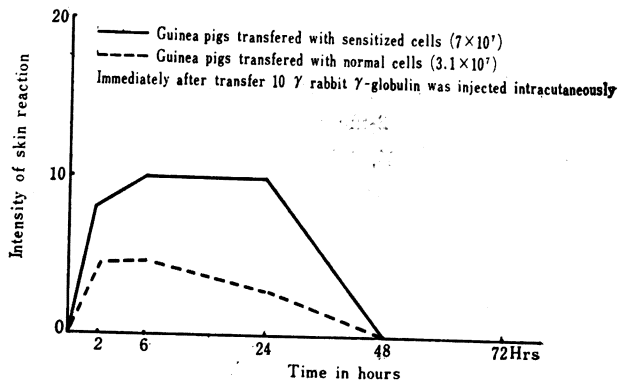


Fig. 10. Skin Reaction against Rabbit γ -Globulin in Guinea Pigs Passively Transferred with Peritoneal Cells Obtained from Guinea Pigs Sensitized with Rabbit γ -Globulin



蛍光 TPt を皮内注射した。

図9に時間置きに測定した「ツ」反応量を示した。これは定型的遅延型反応と認定できる。まず感作動物腹水細胞の塗抹標本を蛍光染色をしてみたが、特異的染色は全く陰性であった。この所見は林³¹⁾、井上³²⁾の成績と異なる点である。

さて「ツ」反応をみると、2時間目筋層の上部結合織が一様に抗原の深潤を受けびまん性に光る。一部小塊状に、一部は組織球にとられているのが確認される。24時間たつと、無染色標本では抗原は全く認められず、蛍光抗体液で染めるとはじめて光る抗原を認めえた。これは注射した蛍光抗原が蛍光色素と抗原とに解離して、この解離抗原が蛍光抗体液による直接法で光つたものと判断せられる。時間的にはそれ以後解離抗原も次第に減少していくが、実験終了の5日までは微量ながら認めることができた。

以上の成績で注目されることは、能動感作動物におけるような反応部に限局した沈降物を認めえなかつたことと、細胞感作群と対照群との間に、反応態度にほとんど差異を認めえなかつたことである。

なお対照実験として即時型アレルギーの細胞性 transfer を行なつた成績を図10に示した。これはあらかじめ兎γグロブリンで免疫したモルモットの腹水細胞を正常モルモットに静注し、直後に兎γグロブリンを皮内注射した結果である。なお感作細胞は十分洗滌して血液成分の混入をできるだけ防いだ。

この図から細胞による passive transfer は遅延型アレルギーの独占でないことが分かる。即時型の反応性は感作細胞でも十分に transfer できたわけである。

5. リンパ節「ツ」反応における抗原・抗体の追求—抗体産生機構研究への歩み

結核感作動物に死菌を注射しても、また TPt を注射してもリンパ節に抗体産生細胞が出現することは述べた。この経過をもう少し詳しく免疫細胞学的に研究したいと思つた。

ところで抗原刺激から抗体グロブリンが産生されるまでの全経過を系統的に追つている研究者は多いようで決して多くはない。われわれのこれまで述べてきた研究はただちに「ツ」抗原抗体系を利用した抗体産生機構解明への研究に直結するという意義を確認したのである。

a) 兎における TPt 抗体反応

実験方法は正常兎および死菌感作兎の足蹠に TPt, あるいは蛍光 TPt を注射し、時間置きに膝膈リンパ節を摘出して蛍光法で調べた。正常兎では一次抗体反応を、感作兎ではリンパ節「ツ」反応と、二次抗体反応とを同時に観察したわけである。

まず正常兎の一次反応をみると(表5)、注射1時間

Table 5. Fate of the Labelled TPt in the Popliteal Lymph Nodes of Tuberculous and Normal Rabbits

		Conjugated antigen		Dissociated antigen		Plasma cell
		Medulla	Cortex	Medulla	Cortex	
Tuberculous rabbit	1 hr	++	—	—	—	—
	3 hrs	+++	++	—	—	—
	24 "	+++	+++	+	+	—
	48 "	++	++	+	+	±
	72 "	+	—	—	—	++
	5 days	—	—	—	—	++
Normal control	1 hr	+++	++	—	—	—
	3 hrs	+++	+++	±	—	—
	24 "	+++	±	±	±	—
	48 "	+	—	—	—	—
	72 "	+	—	—	—	—
	5 days	+	—	—	—	±

から多量の抗原は髄洞の内皮および洞内大食細胞に摂られて認められる (Fig. 11)。濾胞内には抗原は認めにくい。抗原量は3時間をピークとして次第に5日まで減少する。ただし洞内皮にとられた抗原は長く留まる傾向を有する。

一方感作兎の二次反応をみると、1時間目の抗原総量は一次反応のそれより少ない。これは注射局所におけるアレルギー反応で、局所に捕捉せられたためと考えられる。しかし3時間以降抗原は急増する。そして興味あることは Nossal³³⁾の強張するように抗原は濾胞内の細網細胞にとられ、White³⁴⁾の“dendritic cell”の形態を呈する。また24時間以降は髄質にも抗原は著しく増量する。このころの標本には前述の解離抗原を多量に認めることができた。一般に洞内皮にとられたものよりも、細網細胞に摂られた抗原のほうが色素を解離する傾向が強い。

抗原はこれ以後急激に減つてくるが、これに代つて抗体が出現してくる (Fig. 12)。以上の経過を表5に示した。リンパ節内にまず抗原の増量、次に解離、減量、最後に抗体の出現といった移り代りをよく認めることができる。なお色素と抗原との解離現象も抗体産生に連つた重要な所見と考えられる。

b) 馬フェリチン抗体反応—結核抗原との比較

ところで以上の所見は通常の蛋白抗体出現の機構とどう違うか比較実験を行なつてみる必要が感ぜられる。そこでフェリチンを抗原に使用して同じ実験を繰り返してみた³⁵⁾。もちろん所期の目的である抗原の行方追求に電子顕微鏡を使うという便利さを考慮に入れたことはいうまでもない。

実験方法は前述のとおりで、兎、マウスを使用した。なお抗原の追求は蛍光抗体法、鉄染色、電子顕微鏡を利用

用し、抗体および RNA 検出には、methylgreen-pyronin 染色、acridine orange 染色、蛍光サンドイッチ抗体法を用いた。

正常動物にフェリチンを注射すると抗原はリンパ節の主として髄洞内皮、洞内細網細胞に限局性に摂取される。一方フェリチン感動物では、再注射フェリチンはリンパ節周辺洞の細網細胞にまず摂取せられ、ここに強いアレルギー反応として沈降物を中心とした壊死性病変が発生する。またリンパ濾胞の中にも少量は認めることができる。

24 時間以降抗原は減少しはじめるが、これに代つて抗体反応が強く起こってきて、多量の形質細胞が出現する。

電子顕微鏡的にはフェリチン粒子は細網細胞の中に多量に貪食小体として、また少量は貪飲空胞の中に散在して認められることが多いが、中には限界膜に包まれずに細胞質内に遊離状に存在するものも多い。さらに核の中にも、核膜孔を通して入り込んだと考えられる粒子が認められた。

なお形質細胞中にもごく少量ながら、切片作製上の混入とは考えにくいフェリチン粒子の存在を認めえた。これは Coons ら³⁶⁾³⁷⁾、さらには最近白沢³⁸⁾が認めた所見であるが、これは抗体産生機構解明のうに非常に重要な点であり、もつと慎重な観察を必要とするもので、この問題に関する検討は次回にゆずりたい。

さて以上の所見を a) の TPt 反応と比べてみるとほとんど差異を見出だせない。アレルギー反応、あるいは抗体反応における抗原の追跡という実験において、TPt とフェリチンは全く変わらない態度を示すという結果となつたのである。

c) モルモットにおける TPt 抗体反応—抗体産生細胞学

a) の兔における成績から、抗体産生研究の tracer として TPt 抗原抗体反応系が用いられる自信を得たので、次にもつと細胞学的につつこんだ研究をモルモットで重ねたのである。

実験方法は a) と全く同様である。ただし今度は蛍光抗体法で重要所見を呈した標本は、蛍光写真撮影後、カバーガラスを取り去つて、種々の一般染色を行ない、再び同じ視野、あるいは特定の細胞のみを拡大して撮影し、細胞学的同定に重心をおいた。つまり蛍光写真とその標本の一般染色写真とを同時に見比べて成績を判断したのである。

抗原の消長、抗体出現の様態は兔の場合と全く同一である。細胞学的に抗原を摂取し、そして色素を解離するのは、もつばら洞内の細網細胞であり、解離抗原の認められる時期のものはほとんど空胞変性を認める (Fig. 13~16)。

次に抗体反応をみると、正常モルモットの一次反応では初期に濾胞周囲に著明な細網細胞の増加が起こり、ついでその消失につれ 24 時間からは大型の芽細胞 (blast cell) が出現してくる。これは large pyroninophilic cell と呼ばれるもので、核小体のはつきりしている。これは 48 時間をピークとして、72 時間には小型のものに変わっていく。抗原の著しく減少した 5 日目には形質細胞が多量に髄索内に認めうるようになる。しかし蛍光抗体法では陽性細胞をほとんど認めえない。

一方感作モルモットにおける二次反応をみると、TPt 足蹠注射 2 時間からリンパ洞内に中型、大型の好ピロニン性リンパ球が出現し、皮質には芽細胞が増加しはじめる。6 時間後周辺洞から皮質内にかけて強い白血球の滲出と、リンパ球の激しい消失が起こり、芽細胞の増加はますます著明となる。48 時間になると洞内にも多量の芽細胞が認められる。

なおこの芽細胞もピロニン好性で、よくみるとこれに 2 種類を区別しうる。1 つは細胞質突起を出し、その形態と格子線維との関連から細網細胞に近い性格のもの、もう 1 つは格子線維との関連なく形態学的に形質芽細胞と呼ぶべき細胞とである。前者は一次反応に多く、後者は二次反応に多く認められる傾向がある。

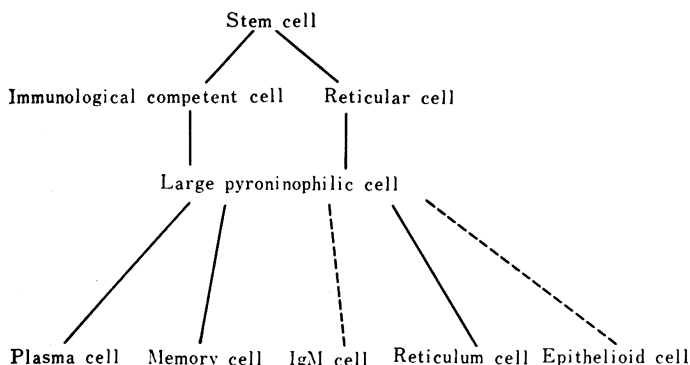
5 日目、髄索中の芽細胞はそのまま Marschalko 型の形質細胞に変わり髄索中を充満するようになる。そしてこの時期から蛍光抗体法陽性細胞が少しずつ出現してくる。

なお興味ある所見として、二次反応 48 時間目、皮質には強い細網症 (reticulosis) の発生が認められる。これはごく幼弱な類上皮細胞とも判定しうる細胞の増殖像である。ただしこの細胞はまもなく成熟しないまま消えていく。類上皮細胞成熟の条件³⁹⁾として TPt は不十分であつたと考えられる。なお類上皮細胞は成熟度に関係なく抗体染色は常に陰性であつた。

最後に以上の反応の中で IgG、IgM 産生細胞の追求を若干行なつた成績を述べたい。方法としては大量の兔血清から 7S、19S グロブリンを分画し、それぞれでにわたりを免疫して抗体グロブリンを取る。一方兔をにわたり血清 γ -グロブリンで免疫し抗体グロブリンをとり、これを標識する。結局被検切片上に抗 IgG、あるいは抗 IgM グロブリンをかけ、さらにそのうに標識した兔の抗にわたり血清 γ -グロブリンをかけたのである。この方法は抗体グロブリンを染めるものではない。

IgG 含有細胞は髄索中に集団をなして出現している形質細胞であるが、IgM 含有細胞はこれと若干形態を異にし、細網細胞性の芽細胞、あるいは大リンパ球に近い細胞であつた。しかしこの IgM 細胞がすべてこのような形態をもつものであるかどうかは今後の研究に待ちたい。

Table 6. Hypothetical Representation of Differentiation of Immunocytes Following Antigenic Stimulation



さてここで一般の蛋白に通ずる抗体反応の免疫細胞学をわれわれの所見から提案してみたいのである。なお免疫細胞学の歴史はごく浅いので、適当な日本語訳の決まっていな語彙も少なくない。無理に訳することによつてかえつて意味の不明瞭になることを恐れ、原語のまま使用する場合のあることを許されたい。

抗体反応の経過をふり返つてみると、リンパ節においては、リンパ球の消失、large pyroninophilic cell (blast cell) の出現、髄質の blast cell は形質細胞へ、皮質の blast cell は細網細胞、リンパ球に戻るか、類上皮細胞へと変わる。このようなことから表6のような分化模式図を想定した。

中胚葉性の幹細胞から immunologically competent cell (ICC と略) と reticular cell がいつたん分かれる。この ICC はリンパ節のリンパ球の一部を構成していると考えられる。これに抗原による第一次の刺激が加わる。そのさい図の右側の reticular cell 系列の分化に大きな作用をもつ非特異的な刺激も、この ICC の分化に大いに作用しているのではないかと考えている。adjuvant の作用はこの部分に働くと考えられる。とにかく両系列とも large pyroninophilic cell に変わる。reticular cell 系列からはそのまま細網細胞が出来上がる。結核抗原のような特殊の場合は類上皮細胞が誕生する。なお花岡⁴⁰⁾、Stavitsky⁴¹⁾ などのいうように IgM 細胞がこの系列に入るかどうか、われわれはまだ確認するところまで研究は進んでいない。

一方 ICC 系列は第二次の特異的抗原刺激によつて形質芽細胞の形を通つて形質細胞へと成熟していく。ただしこの blast cell の一部はいわゆる“memory cell”として成熟しないで残る。この細胞の形態はリンパ球のそれに一致し、第二次抗体反応の“stand by” cell となるのである。Coons は“Y cell”⁴²⁾、Weiler は“determined cell”⁴³⁾、あるいは“primed cell”なる名称で呼ばれるものである。ところで感作群では著しいリンパ球の消失がみられたが、これは ICC およびこの memory cell

の、いわゆる blast formation⁴⁴⁾ が深く関係するとみることはできないであろうか。

他方抗原側からみて、抗体産生のための、transfer agent⁴⁵⁾ というものの追求は行なつていないが、抗原を標識した色素の解離現象から推察すれば、リンパ洞内皮細胞は抗体産生に直接的関係をもたず、主役は細網細胞によつて演ぜられると考えられる。つまり抗体産生の引き金となる抗原刺激には2段階が必要であり、そのうち第2段のものは細網細胞内で抗原決定基プラス未知物質(RNA が今日考えられている⁴⁶⁾) に解離された抗原成分によつて特異的になされねばならないと考えている次第である。

おわりに

以上の実験経過を振り返つてみると、どうやらわれわれの実験方向は最初のねらいからはだんだん離れていった感が強い。遅延型抗体を確認する試みは確かに失敗したのである。つまり多方面からの執拗な追求にもかかわらず、遅延型に特異的な所見はなにか一つ得られなかつたことは注目に値する。

「ツ」蛋白抗原の追跡成績からみて、遅延型アレルギー反応の典型といわれる「ツ」反応においてすら、抗原の役割は即時型反応におけるそれと質的にはなんら変わらなかつたのである。これから「ツ」反応の特異性は微量に存在する体液性抗体に規定されるとすら感ぜられる。

いまさらのように遅延型アレルギーにおける即時型因子の深い介入を意識せざるをえない。またこんなところに遅延型アレルギーと呼ばれる現象の本質があるとも考えられるのである。

最後に抗体産生の立場から付言したい。今日多くの研究者が種々の抗原で動物感作を行なうさいに、Freund の complete adjuvant を使っている。そのさいその抗原に対する特異的抗体反応が増強されると同時に、感作動物の抗体産生組織には、著者がこれまで記載した「ツ」抗体反応が惹起されているのである。そういつた意味では、われわれの実験条件は決して特殊なものではない。むしろいちばんありふれた条件であるといえる。苦心して純化した単一抗原による抗体反応を組織レベルで観察するさい、最も注意すべきことと考えられるのである。

結核症に関する免疫病理学的研究は過去2/3世紀にわたり、活発に広く行なわれたものであつた。しかしいまもつて明確に解明しえない多くの事実を認めながらも、結核性疾患の減少という現実にかくれ、未知のまま葬り去ろうとする傾向も少なくない。またウイルスアレルギー、自己免疫、移植免疫、さらには腫瘍のアレルギーに

いたる最近の活発なアレルギー研究の基礎は、実に結核アレルギー研究以外にはないと信ずる。

つまり結核研究には今後次の段階の新しい探索の糸口としての輝かしい出発を期待することができると考えられる。われわれの得た成績は誠に小さいものにすぎないが、その新しい門出の前奏曲として、私たちはもちろん、他の多くの研究者の耳に少しでも響いてくれれば望外の幸せと考えるものである。

稿を終えるに当たり、本講演の機会を与えられた高橋義夫会長ならびに幹事、評議員の諸氏に深謝する。また恩師武田勝男名誉教授、新保幸太郎札幌医科大学長、小野江為則教授の永年のお導きを謝し、さらにこの12年本講演内容のすべてを完成してくれた奥山講師をはじめとする研究室の同僚諸氏に心からの謝意を表すものである。

(付図としての蛍光写真は普通印刷では無意味と考えられるので最少限に止めた。)

文 献

- 1) 武田勝男：アレルギーと結核，東西医学社，1948.
- 2) Seibert, F. B. & Glenn, J. T. : Amer. Rev. Tuberc., 44 : 9, 1941.
- 3) Boyden, S. V. : J. Exp. Med., 93 : 107, 1951.
- 4) Middlebrook, G. & Dubos, R. : J. Exp. Med., 88 : 107, 1951.
- 5) Middlebrook, G. : J. Clin. Invest., 29 : 1480, 1950.
- 6) Yoneta, M. & Fukui, Y. : Biken's J., 4 : 25, 121, 187, 1961.
- 7) 米田正彦：結核，38 : 25, 1963.
- 8) Meguro, H. & Morikawa, K. : Japan J. Tuberc., 2 : 229, 1954.
- 9) 時田広：結核の研究（北大結研編），4 : 85, 1955.
- 10) 萩原昭男：結核の研究，11 : 96, 1959.
- 11) 森川和雄：結核，40 : 483, 1965.
- 12) 河内薫：結核の研究，23/24, 31, 1965.
- 13) 森川和雄：最新医学，16 : 1097, 1961.
- 14) 奥山春枝 他：結核の研究，20 : 19, 1964.
- 15) 奥山春枝 他：結核の研究，15 : 45, 1961.
- 16) 奥山春枝 他：結核の研究，17/18 : 7, 1963.
- 17) 緒方富雄：血清学実験法，p. 145, 南山堂，1947.
- 18) Coons, A. H. et al. : J. Immunol., 45 : 159, 1942.
- 19) Chase, M. W. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 59 : 134, 1945.
- 20) Sorkin, E. : Immunol. Compet. Cell, p. 38, Ciba Found. Symp., 1964.
- 21) Riggs, J. L. et al. : Amer. J. Clin. Path., 34 : 1081, 1958.
- 22) Gillisen, G. : Revue d'Immunol., 27 : 43, 1963.
- 23) 奥山春枝 他：日病会誌，53 : 99, 1964.
- 24) Okuyama, H. : Jap. J. Tuberc., 12 : 84, 1964.
- 25) 奥山春枝 他：結核の研究，21/22 : 13, 1965.
- 26) Morisawa, S. et al. : Bioch. et Bioph. Acta, 38 : 252, 1960.
- 27) White, R. G. : Nature, 182 : 1383, 1958.
- 28) 森川和雄 他：結核の研究，15 : 57, 19, 1961.
- 29) 浜島義博 他：アレルギー，4 : 162, 1955.
- 30) Kyogoku, M. : Acta Schol. Med. Univ. Kyoto Jap., 38 : 71, 1962.
- 31) 久下衷 他：日病会誌，54 : 88, 1965.
- 32) 井上隆智：アレルギー，15 : 165, 1966.
- 33) Nossal, G. J. V. et al. : Immunol., 9 : 349, 1965.
- 34) White, R. G. : Immunol. Compet. Cell, p. 6, Ciba Found. Symp., 1964.
- 35) 浜田栄司 他：日病会誌，54 : 95, 1965.
- 36) Wellensiek, H. & Coons, A. H. : J. Exp. Med., 119 : 685, 1964.
- 37) Robert, A. M. : Am. J. Path., 44 : 411, 1964.
- 38) 白沢春之：第55回日本病理学会総会発表，広島，1966.
- 39) 森川和雄：結核，37 : 399, 1962.
- 40) 花岡正男：科学，249, 1964.
- 41) Schoenberg, M. D. et al. : J. Exp. Med. 121 : 577, 1965.
- 42) Fecsik, A. I. et al. : J. Exp. Med., 120 : 1041, 1964.
- 43) Weiler, E. : Science, 144 : 846, 1964.
- 44) Gell, P. G. H. & Sell, S. : J. Exp. Med., 122 : 813, 1965.
- 45) Fishman, M. & Adler, F. L. : J. Exp. Med., 117 : 595, 1963.
- 46) Friedman, H. P. et al. : Science, 149 : 1106, 1965.

Explanation of Plates (Kazuo MORIKAWA)

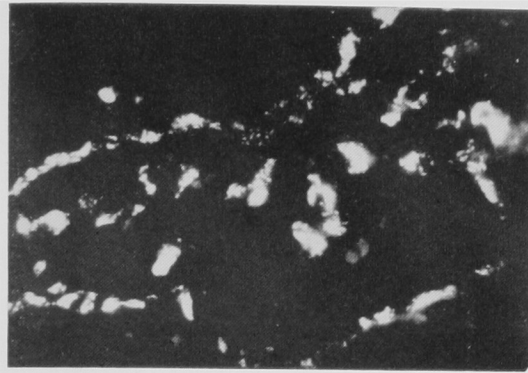


Fig. 11. Popliteal node of a normal rabbit, 1 hour after injection of labelled tuberculoprotein (TPt). TPt is phagocytosed by sinus endothelial cells and free macrophages in the sinus.

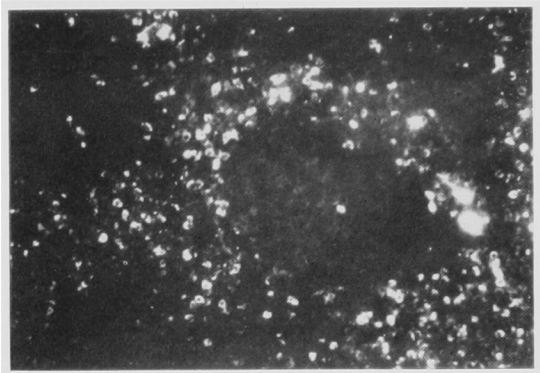


Fig. 12. Popliteal node of a tuberculous rabbit, 5 days after TPt injection. Antibody staining (sandwich method). A great number of antibody producing cells is developing around the follicles and in the medullary cords.

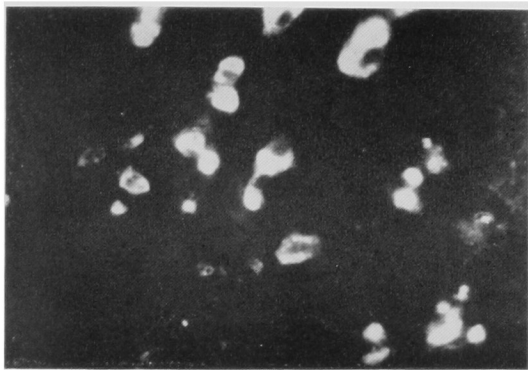


Fig. 13. Popliteal node of a normal guinea-pig, 5 days after injection of labelled TPt. Antigen staining (direct method). The antigens is seen in macrophages in the sinus.

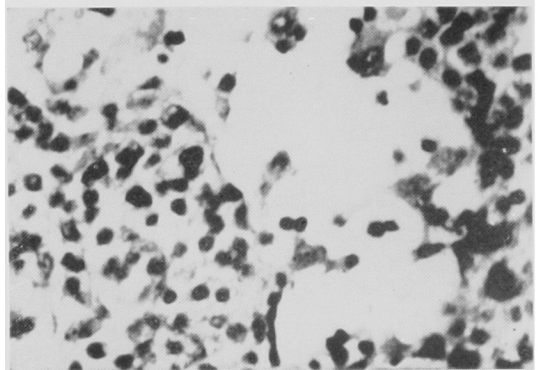


Fig. 14. Identical field of the same section, stained with hematoxylin-eosin after the photograph shown in Fig. 13 had been taken. The cells having the antigens in Fig. 13 are identified as reticulum cells in the sinus.

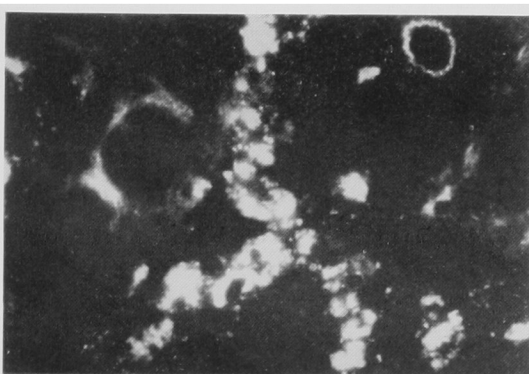


Fig. 15. Popliteal node of a tuberculous guinea-pig, 2 hours after injection of labelled TPt. Fluorescent antigens can be seen in the sinus cells.

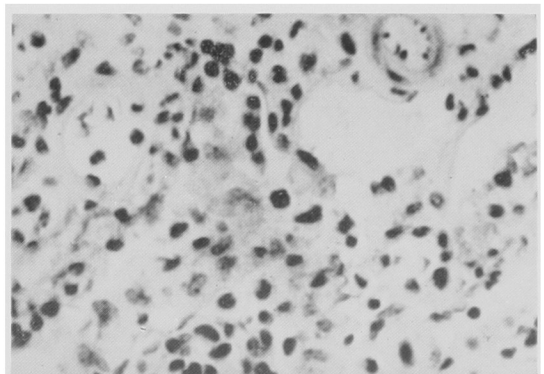


Fig. 16. The same field as shown in Fig. 15. The section stained with hematoxylin-eosin shows that some immature reticulum cells in the sinus phagocytosed the antigens seen in Fig. 15.

第 41 回 総 会 シ ン ポ ジ ア ム

I. 菌 陰 性 空 洞

座 長 岩 崎 竜 郎

The 41 th Annual Meeting Symposium

SYMPOSIUM ON OPEN NEGATIVE SYNDROME*

Chairman : Tatsuro IWASAKI (Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)
 Reporters : Yukio MIYAGI (Sapporo National Sanatorium)
 Kazuro IWAI (Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)
 Mitsuo FUJIOKA (Ohara Sanatorium)
 Yoshitomo KIMURA (Habikino Hospital)
 Ichiroh YAMAKI (Social Welfare Corporation, Shonan Aftercare)
 Tadashi TAKAHARA (Tokyo Health Control, Department of the National Railway)
 Sango HAMANO (National Sanatorium Muramatsu Seiranso)

This symposium was held at the 41 st Annual Meeting of Japanese Society for Tuberculosis, June 1966. In this symposium, the open negative syndrome was defined as the case in which cavity was observed at the start of chemotherapy and tubercle bacilli were confirmed in sputum at the start or during the course of the treatment and the bacilli became continuously negative on smear and culture for over six months by monthly examination and cavity remained at that time. Thus the defined open negative cavity was classified on radiogram as follows and this classification was used in this cooperative study.

Table 1. Classification of Open Negative Cavity

Type			Type				
A	Cavity with wall less than 2 mm in thickness in all directions	1	Single locular	B	Cavity with wall about 3 mm in thickness in all directions	1	Single locular
		2	Multi-locular			2	Multi-locular
C	Cavity with wall less than 2 mm in thickness except pleural surface	1	Single locular	E	Cavity with wall about 3 mm in thickness except pleural surface	1	Single locular
		2	Multi-locular			2	Multi-locular
D	Cavity with wall less than 2 mm in thickness at least to a half of circle	1	Single locular	F	Cavity with wall about 3 mm in thickness at least to a half of circle	1	Single locular
		2	Multi-locular			2	Multi-locular
G	Cavity with wall 4 mm or more in thickness	1	Single locular				
		2	Multi-locular				
H	Cavity surrounded by extensive homogeneous contracted shadow	1	Single locular				
		2	Multi-locular				
		3	Bronchiectasis-like cavity				
I	Bulla-like ring shadow which is difficult to differentiate between parafocal emphysema and cystic cavity						

* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose Machi, Kitatama Gun, Tokyo, Japan.

Miyagi studied mainly on the appearance of open negative cases during the course of original treatment of 2,504 cases, which were treated from 1937 to 1963 in the National Sanatoria, and confirmed that the open negative cases increased gradually from the seventh month and reached 21.6% in twelfth month and thereafter the rate of the increase became very low. Open negative cases appeared oftener from the cases with sclerotic walled cavity at the start of treatment than from the cases with non-sclerotic walled cavity. In the latter, the closure of cavity was observed oftener than in the former.

Iwai studied resected cavities pathohistologically and confirmed that the thickness of the wall of cavities other than type H had intimate correlation with that of necrotic layer, and in open-healed cavities the wall was formed by collagenous tissue with the thickness less than 1.5 mm, mostly 1 mm, and on tomogram the thickness of the cavity wall was projected about two-fold as thick as it really was. The cleaning of cavity wall occurred oftener in the cavity with non-sclerotic wall than in the cavity with sclerotic wall at the start of the treatment. According to the types of open negative cavity, the tendency of the appearance of cleaning of the cavity decreased in the following order: A, C, D→H→B, E, F→G, but not correlated with the duration of negative finding of sputum. In the type G, the cleaning of cavity wall was observed only when the shrinkage of cavity was marked by the treatment. With the cooperation of 21 prefectural governmental sanatoria, Fujioka followed up 623 cases of open negative syndrome, which appeared mainly by original treatment, and confirmed that the aggravation occurred not only in connection with the cavity but also with other non-cavitary lesions. When the cases with unstable lesion other than cavity were excluded, the rate of the aggravation was the least in the group of cases with cavity of type A, C, or D.

Kimura studied the open negative cases, which appeared by the chemotherapy with the secondary antituberculous drugs among cavitary cases failed to be cured by the primary drugs. The rate of the appearance of open negative cases was about 37%, the rate being the highest in the cases treated with KM+TH+Cs. The rate of the relapse at two and a half year observation was 45%. This rate was much higher when compared with the result of Fujioka at the same observation period (25%). The rate of relapse was low in the group of cases with cavity of type A, C, or D and of type H₃.

Yamaki investigated the relapse on 200 open negative cases in 7 aftercare institutions under vocational training. The cumulative rate of relapse at the end of two years of observation was 44% in the cases of interrupted chemotherapy, while 25% in the cases of continued chemotherapy. The negative conversion of sputum at the early stage of chemotherapy, the continuation of chemotherapy for over three years after the negative conversion of sputum, and the appearance of type A cavity seemed to be important signs for the high stability of open negative case.

Takahara followed up 210 open negative cases among the National Railway employees for a period of 10 years permitting daily work after one year's rest in the early stage of open negative state. The cumulative rate of relapse was 23.5% after 8 years. Over a half of the aggravation occurred within 2 and a half years, and after years the rate of aggravation became very few.

Hamano reported the result of the cavernoscopic observation on 65 cavities, and confirmed that the relapse did not occur in the cases in which the cleaning of cavity wall was observed by this method. It was revealed that the sputum culture again became positive in nearly 10% after bronchoscopy or bronchography on the cases in which sputum negative condition continued for 6 months. The similar fact was also observed in the patients soon after they returned to exercise.

In considering the indication of surgical treatment on open negative cases, the loss of lung

function caused specifically by the cavity and its complication, other than the relapse of tuberculosis, should be taken into consideration. The loss of lung function was not confirmed by Hamano to be caused specifically by the existence of open negative cavity. As the complication, aspergilosis was commonest one, but the frequency was revealed on the resected materials as less than 1% by Iwai, Kimura and Hamano.

Four open negative cases were required further treatment on 47 tuberculosis specialists. On two cases, in which open negative cavity of type H remained, surgical treatment was indicated by 98% of doctors. On one case with cavity of type C, surgical treatment was indicated by 40% of doctors. On the other case with cavity of type E, about 57% of doctors indicated surgical treatment.

By summing up all open negative cases followed up by the reporters of this symposium, with the exception of the cases which were treated with the secondary drugs, it was confirmed that the cumulative rate of relapse was 36% in eight years after open negative condition was attained, but the increase of the rate became less evident after four years of follow-up, and that the relapse rate was the least in the cases in which the cavity of type A remained (Table 15). The aggravation occurred also during chemotherapy in a considerable rate even during chemotherapy (Table 16), but when aggravated cases during chemotherapy were eliminated, the relapse rate was very low in the cases which were treated over three years after they attained open negative condition (Table 17).

1. 緒

言

座長 岩 崎 竜 郎

1. Introduction

Chairman: Tatsuro IWASAKI

菌陰性空洞については療研の共同研究および堂野前の遠隔成績の追及から、空洞壁が一様にきわめて菲薄になったものにおいては開放治を営んだ率が高く、悪化率も少ないが、他のものは開放治の率は低く悪化率は4年間に40%にも達するという研究成績が得られており、菌陰性空洞症例の取り扱いにあつてはここ数年来上記の成績がよりどころとなつていた。この成績は結核化学療法がまだ十分に強化されない時代のものを含めての研究から得られたものであるので、主として最近の例を対象として菌陰性空洞の再検討を行なう目的でこのシンポジウムが企てられた。

ここで菌陰性空洞というのは化療前肺の空洞が確かめられ、経過中に結核菌が証明され、毎月少なくとも1回の結核菌培養を行ない、連続6カ月以上陰性の当初の空洞のうち少なくとも1コの空洞が残存したものを菌陰性空洞症例として追及の対象とした。また菌陰性空洞のX線所見を次のごとく分類し、このシンポジウム参加者はこの分類に従つた観察が要求された。もちろん空洞の学研分類を用うることを拒否したわけではない。この新分類は岩井の行なつた空洞の化療による変化の病理組織学的研究成果を根拠として作つたものである。(英文抄録 Table 1 参照)

2. 成立の臨床的過程とその後の運命

国立札幌療養所 宮 城 行 雄

2 On the Formation of Open Negative Cavity during the Course of Original Treatment, and the Fate of Open Negative Cavity

Yukio MIYAGI

研究対象は国療化研第1次から7次、すなわち1957年から1964年までの症例のうち有空洞例2,504例を、

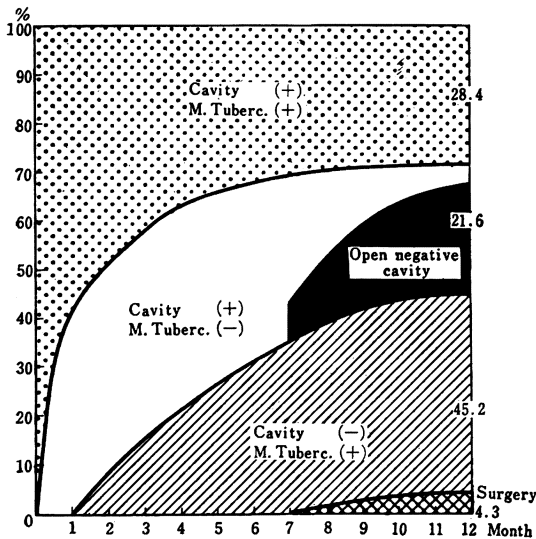
Table 1. Origin and Classification of Open Negative Cavities

	Cavities with nonsclerotic wall at start				Cavities with sclerotic wall at start		
	Ka	Kb	Kc	Kd	Kx	Ky	Kz
Total number of cavities observed	1073	587	1192	169	90	87	187
Number of cavities attained open negative status	224	136	433	47	23	28	88
Distribution of open negative cavities according to their types	A	111			6		
	C + D	143			19		
	B + E + F	347			38		
	G	119			15		
	H	120			61		
Total	840			139			

1965 年 12 月の時点で調査した。症例構成は男女比 7 対 3, 年齢階層は 20 才代 35%, 30 才代 21%, 10 才代 16%, 40 才代 12%, 50 才代 10%, 60 才代 5%, および 10 才以下 70 才代 80 才代合計 1% である。また調査対象空洞は 3,390 コで、非硬化壁空洞 3,026 と硬化壁空洞 364 である。これらの症例はすべて初回治療例で一次抗結核剤のみで治療を開始した。

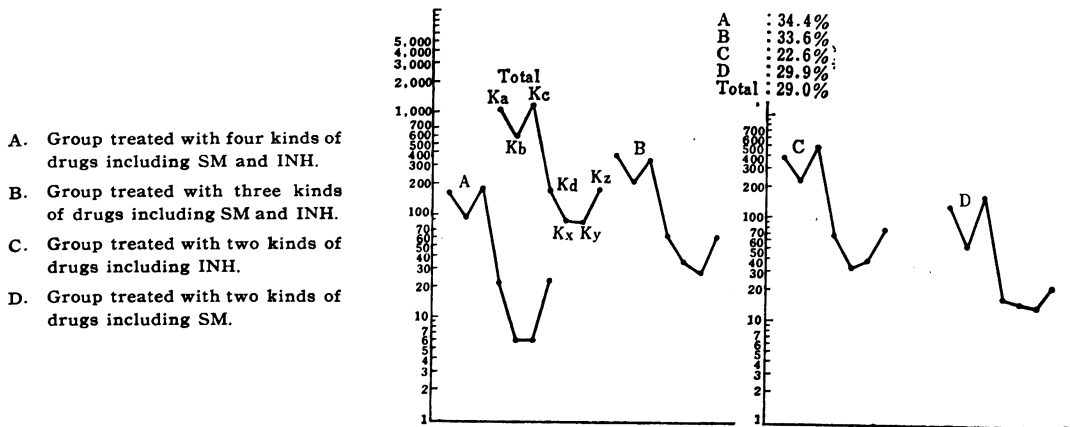
化学療法 1 年間の結核性空洞の変貌は図 1 のごとくである。横は経過月数縦は空洞の コ数で 3,390 を 100

Fig. 1. Cavity Changes during Period of One Year Original Chemotherapy (All cavities observed)



%とした。ほぼ全長を横断する 2 本の曲線を見るが、上は菌陰性化曲線で下は空洞閉鎖曲線である。菌陰性空洞はこの両曲線に挟まれた部分に現われるが、最初の出現は定義によつて 7 月目でその数は 282, 8.3% を数えた。菌陰性空洞を示す不整形な四辺形の上辺は、6 カ月前の菌陰性化曲線を投影しながら月ごとにかなり急激な増加を示す、一方底辺もまた上に凸なゆるい曲線で減少していく、かくして 1 年目の終りには 21.6% 732 を数えた。この傾向は全観察期間を通じてみられ後には成立より閉鎖が多くなる。空洞閉鎖とは学研経過判定基準の線状化、濃縮化 a, b および充塞をひつくるめた表現で、この図では外科による消失 4.3% を含んでいる。結局空洞のなくなったもの 45.2%, 菌陰性空洞 21.6%, 菌陽性空洞 28.4% という割合で 1 年目の終りを通り過ぎていく。このような観点から空洞型ごとの観察をすると、菌陰性空洞の成立は 1 年目の終りで Kz が最も高率の 36% 最低は Ka の 17% となり、硬化壁空洞は非硬化壁空洞より高率だが、Ka と Kx は非常によく似た経過を示した。ここに論じた率の高低は、化学療法下の結核

Fig. 2. Type of Cavities in Group Treated with Different Drug Regimens Conversion rate of cavities from open negative to open positive

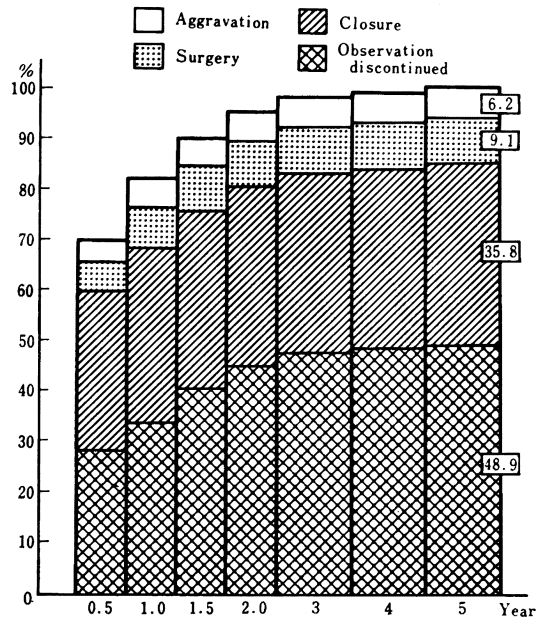


- A. Group treated with four kinds of drugs including SM and INH.
- B. Group treated with three kinds of drugs including SM and INH.
- C. Group treated with two kinds of drugs including INH.
- D. Group treated with two kinds of drugs including SM.

性空洞が変貌していく方向と速度を現わしたもので、必ずしもその終局的な姿と一致するものではない。

菌陰性空洞は化学療法の経過中に次々と成立してくるから長く観察するほど多くなるわけで、われわれは全観察期間中に3,390の結核性空洞から合計979, 28.9%に当たる菌陰性空洞を得たので、これについて成立の条件を吟味する。まず治療開始時の空洞型との関係を見ると、Kzからの成立が最も高率で47.0%、ついでKc 36.3%、Ky 32.2%、以下20%台でKd, Kx, Kb, Kaと続き、非硬化壁空洞では27.7%に対し硬化壁空洞は38.2%で、10.5%の差で硬化壁が多い。次に菌陰性空洞に到達する期間は、どの型も1年目の終りには75%に達し、Kdを除いては2年目の終りで95%におよぶ。その後は区々で最長はKxの75月というのがあつた。硬化壁空洞はいずれも10カ月で半数に達しその後はKx 7年、Kz 6年、Kyが4年かかつたのに反し、非硬化壁空洞は7~9カ月で半数3年で全数成立する。とくにKdは7カ月で半数1年半で全部成立というきわ立つた速さである。つまり成立の速度は非硬化壁空洞が明らかに速い。次は空洞の位置との関係で、記載の不明確な317を除く3,073についてみると、右上半野にあるものから36%が右下半野にあるものから39%、左上半野は31%、左下半野は32%の出現率であつた。したがつて左より右が、上半野より下半野にあるものがより高率に菌陰性空洞になつたといえる。さらに空洞の計測しうる大きさとの関係をみたが、学研の基準によつたので菌陰性空洞になりやすいKc, Kzは除かれた。その結果を要約すると、直径1.5cm以下のものは12.4%、1.5~4.0cmのものは23.6%、4.0cm以上は37.8%が菌陰性空洞になつた。また1.5cm以下の空洞はどの型も有意差をもつて消失するもの多く、Kaに限り4.0cm以上は48.6%の高率で菌陰性空洞になつた。図2は化学療法との関係であるが、以下の4群で比較した。(A)はSM, INH, PASの他に副腎皮質ホルモン、サルファ剤、PZAを加えたもの494、(B)群はSM, INHの他にPAS, TB₁, サルファ剤を加えたもの1,162、(C)群はINHおよびその誘導体とPAS・PZA・サルファ剤との組合せ1,318、(D)群はSMとPASの組合せ418である。図の曲線は各群の空洞型別の構造を示したもので、各型の空洞個数を対数目盛の上に、空洞型配列の順序を変えずにプロットしたものである。すると(A), (B), (C), (D)4群の構造はいずれも全空洞の曲線とよく似ている、すなわち4群の構造は一樣であるといえる。しかもこの4群からの菌陰性空洞出現率は、(A)34.4%、(B)33.6%、(C)22.6%、(D)29.9%とそれぞれ異なっているうえに、(B)と(C)および(C)と(D)の間には有意差があるので、(A), (B)のごとき3者以上の強い組合せからは菌陰性空洞が多く出る。またINH 2者

Fig. 3. Fate of Open Negative Cavities



とSM 2者ではSMのほうが出現率が高いといえる。

このようにしてできた菌陰性空洞の成立時点における空洞を岩崎の新分類に従つて整理し、その原型との関連をみると、KaからKzの7つの原型はAからHまでの8つの新分類に万遍なく散つている。だが強いというならばKa, KbはA, Bに、Kc, KzはHに、KdはGに変つていくといえる。この辺を整頓したものが表1で、原型は非硬化壁と硬化壁に分け新分類もA, C+D, BEF, G, Hの5群にくくつてある。新分類の分布は、非硬化壁からはBEFが最も多く41%でその他のA, C+D, G, Hはどれも10%台で大差ない。硬化壁からはHが44%で最高、BEFがこれに次いで27%、C+D, Gが10%台でAは0.3%にすぎない。そして全体としてはBEF 39%、H 19%、C+D 17%、G 14%、A 12%であつた。

次に菌陰性空洞成立後の運命に触れてみる。最長5年間観察された979の菌陰性空洞から合計62, 6.3%の再悪化を認めた。悪化の様子は排菌が54でX線悪化は8にすぎない。このように圧倒的に排菌悪化に偏るのは、対象が療養所に入所中の患者であるから菌検査とX線検査の頻度が違ううえに、ただ1回の排菌しかも数コロニーにすぎない場合も悪化としたことによる。またLife Table法で悪化率を計算すると、1年目12.3%、2年目10.6%、3年目25.0%、4年目25.0%、5年目0で、5年間の累積は72.9%となる。この異常な値は、対象の母数が3年目以降になると非常に小さくなることによる。だから信頼しうる2年目までの累積悪化率を新分類別にみるとA 4.2%、C+D 12.0%、BEF 16.6%、

全体 22.9%, H 37.0%, G 47.4% で, A, C+D 両群の成績がよい。ところで菌陰性空洞に到達した期間と悪化の関係をみると, 1年以内に成立した群から 5.9%, 2年目に成立した群から 12.2%, 3年目以降に成立した群からは 12.5% の悪化をみた。換言すると化学療法 2 クール目に成立した菌陰性空洞は, その後に成立するものより安定だということである。なお治療開始時の空洞型や化学療法別と悪化率との間には関係がなかった。

図 3 は菌陰性空洞の運命を示したもので, 2年までは半年刻み 3年以上は 1年刻みで観察コ数を累積した図なので, 最後の棒グラフが 979 になる。菌陰性空洞は化学療法中に次々とできてくるが流動的なのは 2年目まで

で, その終りには 95% に達するから以後の増加は微々たるものである。また菌陰性空洞は成立してくる一方では, 閉鎖や外科による消失と再悪化による菌陽性空洞への転落によつて, 経過とともに変貌し減少していく。この減少もまた 2年までが流動的で, 成立後 3年目以降では悪化 6例閉鎖は 3例で外科はない。こうして菌陰性空洞を最長 5年間観察の結果, 悪化が 6.3%, 外科が 9.1% で閉鎖は 35.8%, 合計 51.6%, すなわち約半数がその属性を失なつてしまう。残りの半数はわれわれの研究では観察を続けえなかつたものである。しかしおそらくは, この中からまた消失や悪化の変貌に耐えたものが浄化空洞になつて open healing をとげるのであろう。

3. 菌陰性空洞の病理細菌学的研究

結核予防会結核研究所 岩井和郎

3. Pathological and Bacteriological Study of Open Negative Cavity

Kazuo IWAI

化学療法により空洞が治癒に向い, 洞開放のまま洞壁が完全に線維性組織となり, 浄化する場合のあることはよく知られている。この浄化の過程を組織学的にみると, 乾酪物質の排除とともに, あるいはそれに続いて肉芽層の剥離が起り, 特異性組織の消失する過程のある一方, 肉芽層全体の萎縮と菲薄化とが起り, やがて線維化にいたる過程があり, 実際にはこの 2つの過程が, 時間的にも場所的にも入り交つて出現しているのがみられた。

このような洞壁の浄化は洞内に一樣に起こるものではないが, 多くの空洞についてその浄化の状態を立体的に観察してみると, 以下のような所で浄化の遅れる傾向があるのに気づいた。(1) 被包乾酪巣の一部が空洞壁に顔を出しているところ。(2) 空洞の形がやや不規則なときは, その凹みになつた部分。(3) 空洞の下方ことに誘導気管支開口部より下方の空洞壁。誘導気管支が空洞の真下に開いていたものでは浄化は促進されているこ

とくであつた。(4) 付着乾酪物質内の格子線維の疎密も, その軟化排除に関係しうごとく思われる。(5) 空洞の前後別には一定の傾向を見出だせなかつた。

このような空洞壁の所見と, X線上の洞壁影の厚さとの関係について, 断層写真のうで洞壁影の厚さが厚くなるほど, 乾酪物質層は厚くなるが, 肉芽層や線維層の厚さは一定以上にはならないことが多く, また線維層の厚さは, Ky, z 型空洞を除いて 1.5 mm 以下のことが多く, 過半数は 1 mm 以下であつた。一方組織切片の洞壁の厚さは, 断層写真ではボケ像を含めると 1.9 倍前後に拡大されており, 線維層のみとなつた空洞壁が 3 mm 以上の厚さに写つてくることは少ないものと思われた。すなわち X線写真で浄化空洞か否かを考える一つの手がかりとして, 洞壁影の厚さが 2 mm という線は, 妥当なものと思われた。

次に Open negative syndrome で肺切除術を受けた 231 例 233 コの空洞について, 病理組織学的に検索し,

Table 2. Change of Cavity during 3 Months before Operation

Duration of chemotherapy	Change of sclerotic walled cavity				Change of cavitory tuberculoma			
	Shrank	Became thinner	No change	Enlarged	Shrank	Became thinner	No change	Enlarged
6~ 9 Months	19	18	17	0	14	5	15	0
10~12	9	11	3	1	8	4	3	1
13~18	10	10	5	1	1	1	6	2
19~24	3	3	1	0	0	0	0	0
25~	2	1	0	0	0	0	0	0
Total	43 38%	43 38%	26 23%	2 2%	23 38%	10 17%	24 40%	3 5%

Table 3. Histological Findings of Cavity Wall by Type of Cavities

Histological findings	Type of cavity								Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	
Total	18	19	14	25	8	21	110	18	233
Fibrous	1	0	2	0	1	0	0	1	5
Granulation	8	1	5	10	1	1	2	3	31
Caseous mass ±	4	2	4	8	1	1	1	3	24
Caseous mass +	5	8	3	6	3	12	11	4	52
Caseous mass ++	0	7	0	1	2	4	22	5	41
Caseous mass +++	0	1	0	0	0	3	74	2	80
Rate of open-healing and pre-healing cavities	72%	17%	79%	72%	—	10%	4%	26%	26%

Table 4. Rate of Open-healing and Pre-healing Cavity according to Open Negative Duration

Open negative duration	Type of cavity								Total	
	A	B	C	D	E	F	G	H		
6~9 Months	7/10	3/13	6/7	13/16	0/4	1/11	2/75	3/11	35/147	24%
10~12	2/3	0/5	2/3	2/4	2/2	1/4	1/16	2/4	12/41	29%
13~18	3/3	0/1	2/2	2/3	1/2	0/5	0/17	1/2	9/35	26%
19~24	1/2	0/0	1/2	1/2	0/0	0/1	0/2	1/1	4/10	40%

一部のものは空洞内容の塗抹培養を行ない、耐性検査も実施し、それら成績を臨床との関連のもとに検討した。これらの材料は結核予防会結核研究所とともに同保生園、北里研究所付属病院、信光園三ッ池病院、静岡県立富士見病院、国療東京病院清瀬病棟の各施設のものをあわせて検討の対象とした。集った症例の背景因子についてみると、20才代と30才代が全体の77%を占め、一次剤による初回治療が大部分であった。空洞型は治療前はKa 30%, Kd 34%, が多く、Kx 10%, Ky 3%, Kz 3%であった。術前治療期間は、6~9カ月49%, 10~12カ月23%, 13~18カ月21%, 19~24カ月5%, 25カ月~3%であり、術前菌陰性期間は6~9カ月63%, 10~12カ月18%, 13~18カ月15%, 19~24カ月4%, 25カ月以上0で、2年以上O.N.を続けた例はなかった。術前3カ月の断層写真と術直前のそれを比較し、その期間に空洞の動きがあつたか否かを検討してみると、表2のごとくKxでは不変23%に対してKdでは不変40%を示し、Kxでは治療期間が長いものでも洞影になんらかの動きのある場合が多く、手術までの期間もKdでは全例18カ月以内であつたが、Kxではそれ以上のものもみられた。

このような内容の症例についてその浄化傾向の検討を行なつたが、以下「治癒」とは「洞壁が全く線維性となつたもの」とし、「治癒前期」とは「洞壁に肉芽が残っているもの、およびきわめてわずかの乾酪物質が残っているもの」とした。まず男女別に治癒および治癒前期空

Table 5. Rate of Open-healing and Pre-healing Cavity according to Transition of Cavity Size

Transition of cavity size	Type of cavity			
	A, C, D	B, E, F	G	H
Shrank to 1/4	6/7	2/5	3/9	0/2
Shrank to 1/2	8/10	1/12	0/22	0/1
Shrank to 3/4	5/8	3/9	0/40	1/4
No change	6/8	0/16	0/34	2/4
Enlarged	0/0	0/1	0/5	0/3
Enlarged and became thinner	17/24	2/5	0/0	4/4

洞の出現率をみるに差なく、年齢別には39才以下28%に対して、40才以上11%と少なく、空洞型の推移別にはKbc→Kx 18/30 60%, Kbc→Kyz 4/6, Ka→Kx 22/54 41%, Kx→Kx 7/23 30%, Kyz→Kyz 6/15 40%, Kd→Kx 3/25 12%, →Kabc 0/9, →Kd 0/71 となり、浸潤壁空洞から出発した空洞のほうが、硬化壁空洞から出発したものよりも浄化しやすく、Kdからは浄化が少ないのを知つた。洞の大きさの推移別には、1/4に縮小11/23 28%, 1/2に縮小9/45 20%, 3/4に縮小9/61 15%, 不変8/62 13%, 拡大0/9, 菲薄化拡大23/33 70%となつた。治療前の排菌量別には、排菌- 8/71 11% + 17/66 26%, ++ 17/51 33%, +++ 10/30 33%, +++ 7/11 64% となり、排菌陰性までの期間別にみると、はじめから陰性8/71 11%, 1カ月で陰転16/58 28%, 3カ月で陰転21/62 34%, 6カ月で陰転11/31 35%, 7カ

Table 6. Detection Rate of Growing Bacilli in Cavity according to Open Negative Duration and Type of Cavity

Open negative duration	Type of cavity								Total	
	A	B	C	D	E	F	G	H		
6~9 Months	0/10	3/13	0/7	1/16	1/4	1/11	46/75	1/11	53/147	36%
10~12	0/3	3/5	0/3	1/4	0/2	1/4	11/16	1/4	17/41	41%
13~18	0/3	0/1	0/2	0/3	0/2	2/5	13/17	0/2	15/35	43%
19~24	0/2	0/0	0/2	1/2	0/0	1/1	1/2	0/1	3/10	30%
Total	0/18 0%	6/19 31%	0/14 0%	3/25 12%	1/8	5/21 23%	71/110 65%	2/18 11%	88/233	39%

Table 7. Positive Rate of Bacilli by Culture according to Open Negative Duration

Open negative duration	Type of cavity								Total	
	A	B	C	D	E	F	G	H		
6~9 Months	1/5	1/3	1/3	2/4	0/1	1/4	7/46	2/3	15/49	
10~12	0/1	0/1	0/1	0/2	0/0	0/0	0/5	0/1	0/11	
13~18	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	1/1	2/5	0/1	3/8	
19~24	0/1	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/4	

月以上4/8となり、一定した傾向はみられなかつた。はじめから陰性の群に反つて治癒および治癒前期空洞の出現率が低かつたことは、この群には治療前にKdが最も多く、他の群にはKa, b, cが多かつたことも関係していると思われた。

次に座長より示された空洞型別に、洞壁の組織所見をみると、表3のごとく、A型空洞では治癒および治癒前期空洞は72%と高く、C型およびD型もほぼ同様の数字を示すが、B, E, F型では10%台の低率で、G型は4%と最も少ない、H型は26%と意外と高いのがみられた。しかし治癒のみに限定するときわめて低く、全体で2%、A, C, D型についても5%にすぎなかつた。

この治癒および治癒前期空洞の出現率が、Open negativeの期間別に差があるか否かを洞型別にみたのが表4である。各空洞型において、菌陰性期間の短いものでもかなり治癒に近い空洞がみられ、O. N. 18カ月まではその出現率に全く差がないが、19カ月以上O. N.の続いたものではやや高率になつていくと思われた。

次に術前空洞の大きさ別に治癒および治癒前期空洞の出現率をみると、A, C, D型では、洞径1.5cm未満6/8, 1.5~3.9cm 22/34, 4.0cm以上14/15, B, E, F型では2/6, 2/31, 4/11, G型では1/10, 2/88, 0/12, H型では0/1, 0/6, 7/11となり、空洞が大きくとも浄化傾向を示す空洞は出現しており、ことにH型ではむしろ大きな空洞にのみ出現していた。洞の単房、多房による差異は、多房の症例が少ないため十分の比較はできないが、多房空洞でもかなり治癒に近い症例がみられ、誘導気管支の太さと数とを考慮に入れる必要のあることを考えさせた。

空洞の大きさの推移別、洞型別の治癒および治癒前期空洞の出現率は表5のごとくで、A, C, D型では洞の大きさの推移と関係なく出現していたが、G型では1/4に縮小群にのみ出現しており、B, E, F型ではその中間の態度を示していた。

空洞壁の結核菌の染色所見は、結核性肉芽にも9/31 29%にみられ、乾酪物質土で9/24 38%、と治癒前期空洞でも、この程度には単孤で短小か顆粒化傾向ある菌が見出された。乾酪物質土では79%、Ⅱ 90%、Ⅲ 94%と乾酪物質の付着した空洞では平均89%に菌を染出した。空洞型別にはA型10/18 56%、C型3/14 21%、D型13/25 52%、B型14/19 74%、E型5/8, F型16/21 76%、G型99/110 90%、H型12/18 75%となり、Ⅱ以上の菌はD, B, E, F, G, H型に、Ⅲ以上はG, H型にのみみられた。この空洞内結核菌のⅡ以上すなわち発育を思わせる形を示したものの発見率を、菌陰性期間別に眺めると、表6のごとくその間に一定した関係を見るのが難しいのがみられる。むしろ洞型別にA, C型が0%と低く、G型65%と高いのが示された。このことをさらに培養陽性率でみると、表7のごとくに培養陽性率はO. N. 期間の短いところに集り、O. N. が19カ月以上のものにはみられていないごとくみえるが、それぞれの例数が不足のため、まだこれから結論を出す段階ではないと思われる。なお耐性は14株について行なつたが、うち6株は感性で耐性ありの中ではINHが最も多くSM, PASの順に少なかつた。

なおAspergillus発育をみたものは、233コの空洞中2症例2コであつた。

4. 主として一次抗結核薬治療により成立した菌陰性空洞症例の予後に関する研究

全国自治体病院協議会結核部会菌陰性空洞共同研究班：埼玉県立小原療養所：藤岡万雄・吉田文香・河本久弥・高橋折三・西山寛吉・日高治〔参加施設〕福島県立会津若松市総合病院小田山分院・新潟県立三条結核病院・群馬県立前橋病院・千葉県立鶴舞病院・静岡県立富士見病院・神奈川県立長浜療養所・浦和市立結核療養所・埼玉県立小原療養所・青梅市立総合病院・東京都立府中病院・東京都立広尾病院・愛知県立愛知病院・愛知県立尾張病院・岐阜県立岐阜病院・大阪府立羽曳野病院・兵庫県立病院柏原庄・広島県立地御前病院・広島県立井口病院・高松市立旭ヶ丘病院・徳島県立三好病院・高知県立中央病院横浜分院・大分県立三重療養所／特別参加：結核研究所付属療養所

4. Study on Prognosis of Open Negative Syndrome Occurred by Chemotherapy with Primary Antituberculous Drugs

Mitsuo FUJIOKA, Fumika YOSHIDA, Hisaya KOMOTO,
Orizo TAKAHASHI, Kankichi NISHIYAMA
and Osamu HITAKA

I. 緒言

われわれは全国 23 施設の共同研究として、菌陰性空洞の予後に関する研究を行なった。調査症例は 1959 年 1 月 1 日以降に入院治療を受けて菌陰性空洞になった症例で、少なくとも毎月 1 回の培養検査で連続 6 カ月以上菌陰性が継続したものである。

II. 研究成績

(1) 調査症例 623 症例、主として一次抗結核薬治療により菌陰性空洞になったものである。観察期間は ONC 成立後、最低 1 カ月から最長 6 年まで。空洞 1 コあるもの 443 例、2 コあるもの 145 例、3 コ以上あるもの 37 例。男子 442 例、女子 181 例。年齢構成は表 8 のごとく、新しい空洞内壁の性状による分類では表 9 のとおりである。

Table 8. Distribution of Investigated Patients by Age and Sex

Age group	Male	Female	Total
10~19 Years	7	8	15
20~29	80	47	127
30~39	102	41	143
40~49	103	34	137
50~59	71	26	97
60~69	62	21	83
70~79	17	4	21
Total	442	181	623

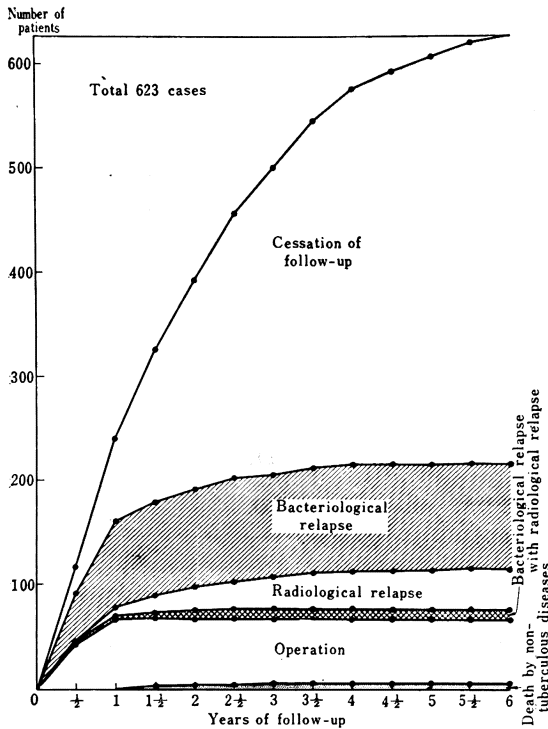
(2) 全調査例の年次経過は図 4 のごとくで、死亡は非結核性合併症によるもののみで、1¹/₂ 年目からはじまつて 3 年目に 5 例に達し、以後は増加はない。手術は 1¹/₂ 年目までに 67 例に達し以後増加なし。悪化については再排菌と X 線写真の悪化とが同時に起きたものは少なく、2¹/₂ 年目までに 6 例に達し、以後増加なし。X 線写真の悪化は ONC 成立後 1/2 年目からはじまつて 4 年目までに 95% が起こつて、それ以後はわずかず増加して、6 年目には 37 例に達している。再排菌は ONC 成立直後からはじまつて 1¹/₂ 年目までに 90% が起こつて、以後はほんのわずかず増加して、6 年目には 101 例に達している。

(3) ONC 到達後の治療期間と悪化率の関係は 1/2 年目ごとの累積悪化率 (Life table 法) でみると、1 年目までは毎 1/2 年 7% 台、2 年目までが毎 1/2 年 4% 台、

Table 9. Number of Cavities of Each Type of Open Negative Cavity and Number of Relapsed Cases

Type of cavity at start of follow-up	Number of followed-up cases	Number of relapsed cases
A	20	4
B	24	9
C	35	6
D	77	23
E	119	36
F	105	13
G	177	44
H	252	61
I	8	0

Fig. 4. Results of Yearly Follow-up of Total Cases



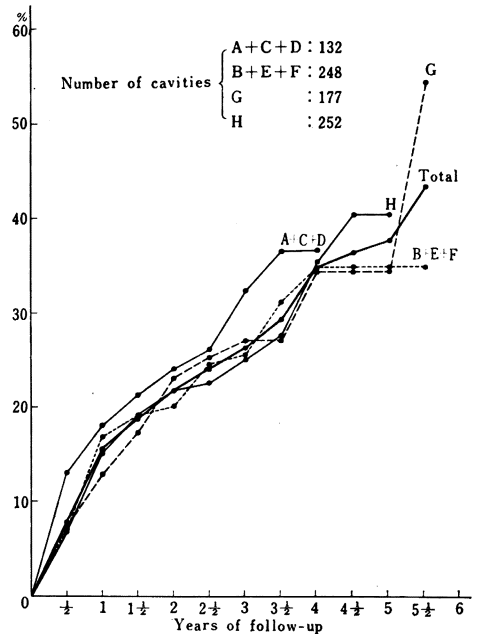
3年目までが2%台と、治療期間が長くなるほど悪化率も減少する傾向を示している。

(4) 空洞の個数と悪化率との関係は、空洞1コのもの5 $\frac{1}{2}$ 年後で累積悪化率(Life table法)38.1%で最も低く、空洞2コあるもの4 $\frac{1}{2}$ 年後の累積悪化率37.2%でこれに次ぎ、3コ以上有するものは3年後で37.6%と最も高い。すなわち空洞数が多いほど悪化率は高くなっている。

(5) ONC になつたときの空洞内壁の性状による分類(岩崎)による空洞型別の累積悪化率をみると図5のごとく、G型(空洞壁の全周の1/2以上が4mm以上)が最も悪化率高く、5 $\frac{1}{2}$ 年後が54.3%。次がA・C・D型(空洞壁の全周の1/2以上が2mm以下)4年後の悪化率36.5%。次がH型(空洞のまわりを広く均等な陰影が囲んでいる、学研分類のKy・Kzのごときもの)、5年後の悪化率40.2%。B・E・F型(空洞壁の全周の1/2以上が3mm前後)、5 $\frac{1}{2}$ 年後の悪化率34.7%が最も少なくなっている。

(6) 学研分類の非硬化壁空洞と硬化壁空洞に分けて悪化率を比較すると、空洞1コの症例では非硬化壁空洞の悪化率4 $\frac{1}{2}$ 年後27.0%に対し硬化壁空洞は5 $\frac{1}{2}$ 年後39.4%と高く、空洞2コの症例では非硬化壁空洞2年後で16.0%に対して、硬化壁空洞は4 $\frac{1}{2}$ 年後で44.2%とやはり非硬化壁空洞より硬化壁空洞のほうが

Fig. 5. Cumulative Rate of Aggravation in Various Types of Cavities (Life table method)



悪化率が高い。

(7) ONC 成立時の年齢39才以下と40才以上とに分けて累積悪化率(Life table法)を比較すると、各空洞型ともすべて40才以上のものは39才以下のものに比べて悪化率が高い。その差はH型が最も著明で、39才以下のもの4年後の悪化率29%に対し、40才以上のもの4年半後で悪化率45%と明らかに高い。G型は39才以下のもの、悪化率は4年後29.0%に対し、40才以上のものは4 $\frac{1}{2}$ 年後45.8%とその差は最小である。

(8) 菌の薬剤耐性の有無別に悪化率を比較すると(ただしSM, PAS, INHのうち1剤にでも耐性あれば耐性有群とした)、耐性(+)群の累積悪化率(Life table法)は耐性(-)群に比し各空洞型ともすべて高くなっている。G型が最も著明で、耐性(+)群は2 $\frac{1}{2}$ 年後35.5%に対し、耐性(-)群4 $\frac{1}{2}$ 年後18.2%である。またその差の最も少ないものはH型で、耐性(+)群は3 $\frac{1}{2}$ 年後の悪化率29.8%に対して、(-)群は4 $\frac{1}{2}$ 後37.2%となっている。

(9) 空洞以外の不安定病変の有無別に累積悪化率(Life table法)を比較すると、各空洞型とも不安定病変(+)群の悪化率は(-)群に比べて著しく高く、ACD型では(-)群は3 $\frac{1}{2}$ 年後の悪化率5.9%に対して、(+)群は3年後57.4%と実に12倍もの高い悪化率を示している。

H型では(−)群は4½年後の悪化率26.9%に対して、(+)群では4½年後54.8%と2倍強の悪化率を示し、その差は最も少ない。したがって菌陰性空洞の予後を論ずる場合には必ず空洞以外の不安定病変の有無を考慮に入れなければならないと思われる。また(5)においてはACD型空洞の悪化率がG型に次いで高かったのは、このACD型132例中66例に不安定病変があつたことによるもので、ACD型空洞本来の悪化率は、この不安定病変(−)群の3½年後5.9%という最低のものが、それであろうと思われる。

(10) 最初の化学療法開始から3カ月以内に菌陰性化した群と、4カ月以上かかった群との累積悪化率(Life table法)を比較すると、3カ月以内に陰性化した群の5½年後悪化率21.6%に対して、4カ月以上を要した群は5½年後50.3%と2倍以上の悪化率を示し、3カ月以内に菌陰性化したものの予後が良好であると考えられる。3カ月以内に菌陰性化するものはBEF型空洞に最も多く33.1%あり、G型30.5%、ACD型25.8%、H型の15.1%が最も少ない。次に3カ月以内に菌陰性化したものの空洞型別悪化率は、BEF型の2.5%が最も少なく、H型10.5%、G型18.5%の順で、ACD型の20.6%が最も多い。

(11) 空洞の閉鎖(学研の消失、線状化、濃縮a、濃縮b、充塞を含む)について、空洞型別累積閉鎖率(Life table法)をみると、全空洞では5½年後の閉鎖率は38%である。空洞型別では、G型の5½年後55.2%が最も高く、BEF型5½年後43.9%、ACD型4年後23.4%の順でH型5年後14.6%が最も低い。次に空洞閉鎖の内容を詳しく検討すると、消失および線状化はACD型の62.5%が最も多く、次がG型32.4%、BEF型30.6%の順で、最低はH型の16.7%である。濃縮化a、bはBEF型の50%が最も多く、次がH型41.7%、G型29.7%の順で、最低はACD型の25%である。充塞はH型の41.7%が最も多く、次がG型の37.8%、BEF型の19.4%の順で、最低はACD型の12.5%である。これを空洞型別累積悪化率と対比してみると、まずG型空洞は悪化率、閉鎖率ともに最も高く、したがって最も不安定で警戒を要する空洞型といえる。次にH型は悪化率がその次に高く、しかも閉鎖率は最低で、予後の最も悪い型である。BEF型は悪化率低く、閉鎖率高く2番目に良好であり、ACD型は悪化率最も低く(不安定病変(−)であれば)、閉鎖率は低いが質的には最上であり、したがって予後の最も良い型であると考えられる。

5. 二次抗結核薬治療による菌陰性空洞の検討

大阪府立羽曳野病院 木村良知

5. Studies on Open Negative Syndrome Occurred by Chemotherapy with Secondary Antituberculous Drugs

Yoshitomo KIMURA

一次抗結核薬によつて菌陰性化のみられなかつた有空洞例に対して二次薬を投与し、菌陰性空洞(O.N.C.と略称)になつた症例について、その出現率、再悪化の状態を追及するとともに切除例について病理細菌学的検討を行なつた。

1. 二次抗結核薬治療によるO.N.C.の出現頻度と成立状況

二次薬を6カ月以上投与した有空洞例727例、1,027コ空洞についてO.N.C.の出現頻度を検討してみた。治療対象は基本型ではC、F型が大部分を占め(91.9%)、空洞型別にみると硬化壁空洞が82.5%を占めていた。

これら症例についてO.N.C.の出現率をみると36.6%とかなり高率で、これを空洞についてみると1,027コ中330コ(32.1%)がO.N.C.となり、空洞型別に考察すると表10のごとく硬化壁空洞のほうが非硬化壁空洞に比して高率である。これに反し非硬化壁空洞では空洞の閉鎖が高率にみられた。年令別には出現率に著明な差

異がみられないが60才以上でやや低率の傾向が認められた。

O.N.C.到達までの期間をみると、その半数以上は6カ月以内にO.N.C.となり1年以上を要するものはきわめて低率であつた。また治療法別ではKM・CS・TH療法が最も高く51.0%にO.N.C.の出現をみるが、二次薬単独投与ではその頻度は低くなる。なおEMBによつてかなり高率にO.N.C.の出現のみられることは興味あることでありまたPZAも予想外に成績がよかつた。

以上の成績から二次薬投与は少なくとも2剤以上が必要であり6カ月以内にO.N.C.に到達しない場合は治療法を変更する配慮が肝要と思われる。次に昭和35年以降二次薬を使用し退院した患者について年次別にO.N.C.の出現率を比較してみると逐年高くなつていく。これは新抗結核薬の出現とその使用方法の工夫によることを如実に物語っているものと考えて差支えなく、今後とも新抗結核薬の登場によつてさらに高い出現率が

期待できるものと考えられる。

次に薬剤耐性と O. N. C. 出現との関係を KM, CS, TH 使用例についてみると表 11 のごとく治療開始時は大半のものは感受性であるが治療 6~10 カ月後の時点においては O. P. C. 例では高率に耐性の獲得がみられたが O. N. C. 例 (治療 6~10 カ月後に O. N. C. 到達した症例) は依然として低率であつた。したがつて治療 6~10 カ月に及んでもなお O. N. C. に到達しない症例でも耐

Table 10. Rate of Open Negative and Open Positive Cases, and Closure of Cavity Appeared after Treatment with Secondary Drugs on Cavity Cases with Bacilli Resistant to Primary Drugs

Type of cavity classified by Gakken classification		Number of cavities	Open negative	Open positive	Cavity closure
Cavity with non-sclerotic wall	Total	182	20.9	14.8	64.3
	Ka	124	16.9	10.5	72.6
	Kb	22	27.3	31.8	40.9
	Kc	21	33.3	19.0	47.7
	Kd	15	26.7	20.0	53.3
Cavity with sclerotic wall	Total	845	34.6	55.1	10.3
	Kx	358	39.4	43.6	17.0
	Ky	121	29.8	56.2	14.0
	Kz	366	31.4	66.1	2.5

Table 11. Relationship between Drug Resistance to Secondary Drugs and Appearance of Open Negative Cavity

	At start of treatment		6~10 months after start of treatment	
	Number of cavities	Rate of resistant cases	Number of cavities	Rate of resistant cases
Cases remained open positive	322	18.0	322	63.4
Cases changed to open negative afterwards	127	14.9	23	13.1

Table 12. Nature of Cavity Wall at the Time of Open Negative Condition

Type of cavity at beginning of therapy \ Type of cavity at time of O. N. C.	A	B	C	D	E	F	G	H ₁	H ₂	H ₃	Total
Ka		3(14.3)	1 (4.8)			8(38.1)	9(42.8)				21
Kb							4(100.0)				4
Kc				2(25.0)	1(12.5)		4(50.0)			1(12.5)	8
Kd						3(42.9)	4(57.1)				7
Kx	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (3.9)	28(18.4)	28(18.4)	49(32.2)	30(19.7)	3 (2.0)			152
Ky					12(33.3)	2 (5.6)		19(52.7)	1 (2.8)	2 (5.6)	36
Kz	3 (2.4)	1 (0.8)	9 (7.1)	4 (3.2)	17(13.5)	8 (6.3)		1 (0.8)	44(34.9)	39(31.0)	126

性を獲得していないものでは同一治療を続けることによつて O. N. C. 到達の可能性が期待できるといえる。

最後に O. N. C. 達成時の空洞壁の性状 (新分類法) と治療開始時の学研分類空洞型との関係をみると表 12 のごとくである。

2. O. N. C. の再悪化について

まず O. N. C. 到達例の現況について直接検診または問合せによつて 6 カ月以上観察しえた 273 例についてみると、6 カ月以内ではわずか 3.3% の就労率で 80% 以上はなお入院加療を続けているが、1.5 年以上経過したものでは約半数が就労し、入院加療は逆に減少している。しかし 1.5 年後といえども在宅治療を行なつているものが約 30% にみられた。就労までの期間と悪化の関係をみると就労者 70 名中 17% に悪化がみられ、1 年以内に就労したものの悪化率は 20% をこえかなり高率であつた。

次に再悪化の状況を 6 カ月以上観察しえた 300 コの空洞についてみると、図 6 のごとく 2.5 年後の累積悪化率は 45% とかなり高率であり、そのうち細菌悪化が最も高く 26.5% を示していた。これを単発と多発または多房空

Table 13. Pathological Findings of Drainage Bronchus

1. Macroscopical findings

Pathological findings of drainage-bronchus	Open negative cases	Open positive cases
Obstruction or stenosis of junction of drainage bronchus	26/42 (61.9)	6/38 (15.7)
Dilatation and thickening of drainage bronchus	14/42 (33.3)	30/38 (78.9)

2. Histological findings

Histological findings	Open negative cases	Open positive cases
Tuberculous inflammation (productive or caseous bronchitis)	9/42 (21.0)	12/38 (32.0)

Fig. 6. Relapse of Open Negative Cases

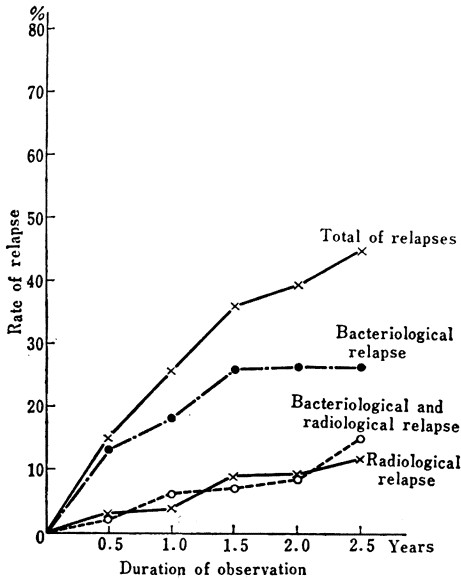
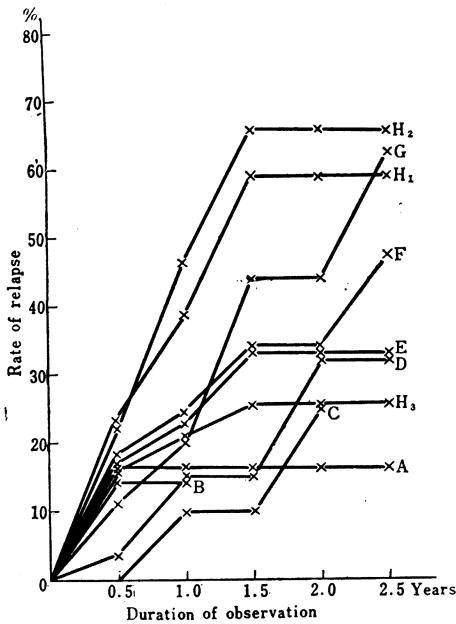
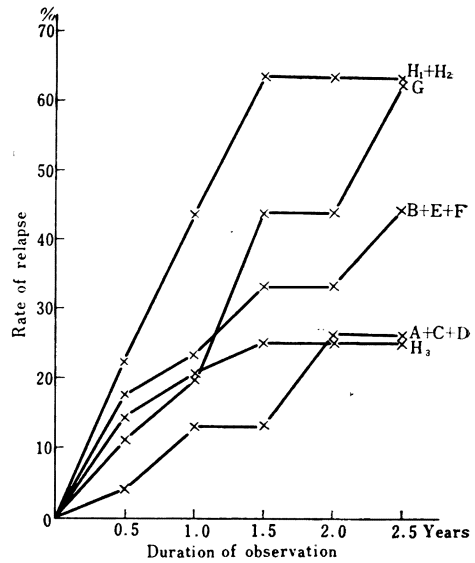


Fig. 7. Relapse of Open Negative Cases Divided by New Classification



洞とに分けて観察した場合、両者の間に著明な差異がみられず、また学研分類空洞型別でも同様差異がみられなかった。そこで新分類法による空洞壁の性状別にその悪化状況を見ると図7のごとく、それぞれの空洞型によってかなり悪化率に相違がみられる。すなわち壁の薄いA, CおよびKzに属するが気管支拡張症と判別困難となつたH₃の悪化は比較的low率であるが、H₁, H₂および空洞壁4mm以上のGの悪化はきわめて高率であつた。F, E, Dの悪化はほぼその中間に位している。これら悪

Fig. 8. Comparison of Relapse between A, C, D, B, E, F, G, H₁, H₂, and H₃ Groups



化を細菌悪化, X線悪化, および細菌+X線悪化に分けて考察した場合悪化率の高いH₁, H₂においても細菌+X線悪化は予想外に低いなど、一定の傾向を結論することは困難のように思われる。

次に空洞壁の性状の類似性を考慮に入れてA+C+D, B+E+F, G, H₁, H₂およびH₃の5つのgroupに分けてその悪化率を比較すると図8のごとくA+C+DおよびH₃groupの悪化は他のgroupに比較してかなり低率であつた。しかしこれを年齢別に比較してみるとこれらgroupの悪化率は39才以下では低率であるが、40才以上の高年齢層においては30%以上と予想外に高くなつてくる。次に比較的安定と考えられるE, F, Gについてその成因別に悪化状況を考察してみると、E, Fでは加療によつて壁が薄くなつて同型になつたもののほうが不変のまま同型を示したものに比して悪化率が低いが、G型空洞ではその成立過程のいかんを問わず常に高い悪化率を示していた。次にO.N.達成後未使用薬を追加または未使用薬治療に転換した症例と菌陰性化の達成できた治療法をそのまま続けるか、または既使用薬を使用した場合の悪化率を比較したが、両者の間に著明な差異がみられなかつた。しかし結核菌再陽転例に対する未使用薬の効果はきわめて良好で68.3%の再陰転を認めた。以上の成績から菌陰性空洞のその後の化学療法にさいしてはいたずらに新抗結核薬を投入することは慎み、菌再陽転時にこれを使用するよう温存するほうが得策と考える。

3. O.N.C. の運命

まず空洞閉鎖について学研空洞型別にみると非硬化壁

空洞は硬化壁空洞に比して著しく高率であつた。これを新分類空洞型別に考察すると B, G, F に高率であり H₂, H₃ はきわめて低率であつた。次に空洞閉鎖のみられない O. N. C. もその後の化学療法によりかなり壁の変化がみられ、とくに B, E, F に高率でこれら空洞は悪化時 G 型に変化している場合が多い傾向がみられた。このことから G 型空洞はいかなる時点においても、その取扱いはきわめて慎重を要するといわねばならぬ。なお切除例をみると偶然の一致か G 型空洞が高率に切除の対象となつていた。

4. 病理細菌学的考察

二次薬を6カ月以上使用した後切除された O. N. C. 42 ヲ, O. P. C. 38 ヲを対象に病理細菌学的考察を行ない比較検討してみたが、O. N. C. といえども洞内の結核菌は 73.8% とかなり高率で病理組織学的には O. P. C. と著明な差異がみられなかつた。新分類空洞別にみると O. N. C. 中 C, D に浄化ないし浄化前期と考えられるものがあつたが、その他は同型の O. P. C. と大差を認めなかつた。しかし灌注気管支接合部の肉眼的観察を行ない両者を比較してみると、表 13 のごとく O. N. C. では狭窄または機械的閉鎖が 61.9% と高率にみられたのに

反し O. P. C. では 15.7% にすぎなかつた。これに反し拡張または肥厚は O. N. C. のほうに低率であつた。以上の成績から二次薬治療による O. N. C. の成因には灌注気管支接合部の狭窄、または閉鎖が大きな因子となつているものと考えられる。なおこれら O. N. C. 内の一般細菌、真菌類の検索では全例陰性であつた。

結 論

一次抗結核薬によつて菌陰性化のみられない有空洞例も二次薬治療によつてかなり高率に菌陰性空洞の出現をみる、その再悪化率は相当高い。しかし空洞壁の薄いものおよび気管支拡張症と判別困難となつた多房空洞(H₃)の悪化は比較的low率であつた。

病理細菌学的考察では O. N. C. 内結核菌は相当高率に検出されるが、肉眼的に灌注気管支接合部の狭窄または機械的閉鎖が高率にみられ、O. N. C. 成立の重要な因子をなしているように考えられる。

終りに本報告の機会を与えられた高橋会長に深謝するとともに、ご指導を賜つた恩師堂野前先生および山本院長にお礼申しあげる。なお終始協力された医局員各位に感謝する。

6. リハビリテーションの立場からみた菌陰性空洞

結核予防会神奈川県支部
湘南アフタケア協会

山 木 一 郎

6. Studies of Rehabilitation in Tuberculous Patients with Open Negative Syndrome

Ichiro YAMAKI

はじめに

リハビリテーションの立場から菌陰性空洞をみた場合、問題はその安定性の評価に尽きる。菌陰性空洞という概念が治療時代の所産であることに異論はないであろう。とすれば、その安定性評価には「治療中止後の菌陰性空洞の運命」という命題が適切と思われる。しかし治療中止後の菌検索が十分な材料は比較的求めがたい。そこで演者は以前からこういう観察がされてきた結核回復者後保護施設の材料により安定性の評価を検討し、あわせて就労の実情について触れたい。

後保護施設は職業訓練により回復者の社会復帰を促進する目的の施設で、治ゆ程度の確実なもののみを收容し治療はしない原則となつている(厚生省社会局基準)。しかし雇事情改善にかさなつて菌陰性空洞例の入所が増加していることは既報のとおりである。反面、施設管理医の側からみれば治療打切りに抵抗を感じる機会も増

しており、昭和 39 年の資料では全收容者の 36% (18 施設平均) に治療が続けられている。

対 象

全国の後保護施設 31 につき、施設入所時(療養所退院時)に6カ月以上菌陰性を持續していた空洞遺残例の調査を行ない、28 施設から回答が得られた。その結果では昭和 35~39 年の5年間の新入所者中に1例でも該当例のみられた施設が17あり、その総数は280例であつた。

これら17施設中友部後保護農場、千葉県後保護指導所、東京都清瀬園、天竜厚生会厚生寮、賀光会賀光寮、宝塚厚生園の6施設を直接現地調査し、計105例を検索した。これらに神奈川県後保護施設における昭和31~40年の自験例95例を加え、計200例につき検討を行なつた。

結 果

A) 菌陰性空洞例の頻度

各年度の施設新入所者中に占める菌陰性空洞例の比率は全国例(入所数不明の1施設を除く16施設計), 自験例ともに年次の増加を示しており, 全国例で昭和35年6.6%, 39年10%, 自験例では昭和35年16%, 40年35.3%であった。

B) 施設在所中の悪化

施設入所時に6ヵ月以上の菌陰性期間を持續していた例のみを対象としたので, 施設入所後の再排菌とX線所見悪化とをすべて悪化として扱った。

全国17施設の280例中昭和39年末までの再排菌は74例(26.4%)であった。前述の理由からこのうちには施設入所後化療を繼續していたものが含まれると思われる。そこで施設入所後の化療の有無別悪化頻度をみるために, 全例を調査しえた4施設例158例でみると, 化療なし群96例では37例(38.5%, 排菌32, X線悪化5), 化療繼續群62例では13例(21.0%, 排菌12, X線悪化1)であった。ただし平均観察期間は前者が約14ヵ月, 後者が約11ヵ月であるため, 「Life table」法により累積悪化率をみると図9のごとくであった。両群の差は観察開始(施設入所)後1ヵ月目のみに有意であり, 化療中止の影響はとくにその後後に著明なものと推定される。化療繼續群からの悪化が21%みられたが, これは空洞閉鎖例の経験から予測したよりは高率で, 作業負荷の影響と思われる。同時にまた両群の背景因子の偏り

について検討する必要も示唆せられる。

C) 化療の有無別にみた背景因子の差

全対象200例を化療の有無別(化療なし群119, あり群81)に分けて背景因子を比較した。両群の性, 年齢分布, 発病後施設入所までの期間別はほとんど同様であった。施設入所前化療状況も, 化療なし群に初回治療がやや多い点を除きほぼ同様であった。両群のX線所見にも差がみられなかつた。したがって化療繼續群から21%の悪化がみられたのは, とくに不安定なものに化療が続けられているためではなく, 作業負荷の影響と解される。

D) 背景因子別にみた両群の悪化頻度の差

各背景因子ごとに両群の悪化頻度を比較してみると, 29才未満, 発病後5年未満, 初回治療例, 一次抗結核剤のみの使用例, 一次抗結核剤使用中の菌陰性化例, 化療開始(再治療の場合はその開始)後2年以内の菌陰性化例では, 化療繼續群に有意差をもつて悪化が少なかつた。したがってこれら諸条件該当例中には化療を続けながら, ただちに社会復帰可能なものが含まれると考えられる。

これに対し30才以上, 発病後5年以上, 再治療例, 二次抗結核剤使用例, 二次抗結核剤使用中の菌陰性化例, 化療開始後2年以降の菌陰性化例では, 化療を続けても悪化が減少しないから一定期間負荷を加えて観察する必要があると思われる。

化療開始後1年以内に菌陰性化し, 以後3年以上化療が続けられたものでは両群とも悪化がみられなかつた。

E) X線所見

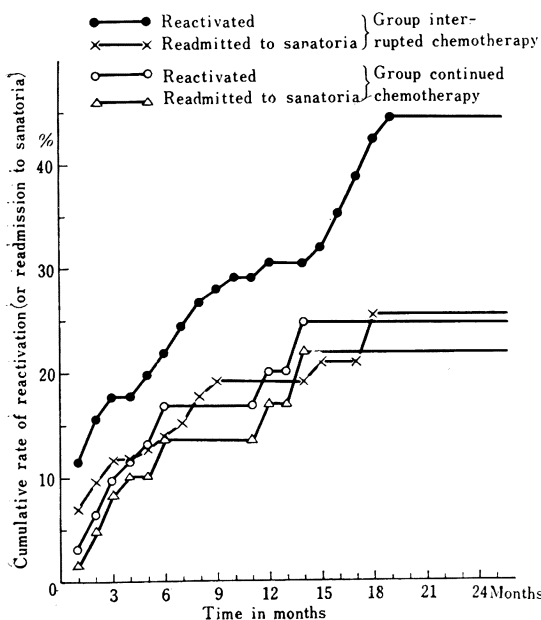
空洞を含め全病変が一側肺に限局したものは全200例中わずかに17(8.5%), 拡り1のものは32(16%)であった。かかる変化の高度な材料では, 排菌がすべて菌陰性空洞に由来すると断定できない。反対側から排菌したと推定されたものが1例みられた。

空洞壁の厚さを基礎とした新分類(岩崎)によつてみると, 化療の有無にかかわらず悪化のみられなかつたのは一側性のI型のみであった。化療繼續群に悪化の少ない傾向のみられたのはA, C, D, H型, 両群の差がみられなかつたのはG型であった。後保護施設の例では多房性または多発性空洞がきわめて多いので, 壁の厚さを安定性の基準にすることは必ずしも容易でない。むしろ内腔が「角ばつて」いることのほうがより確実な指標と思われるが, これもAまたはI型にのみみられ実用性に乏しい。

F) 時間的因子

以上にはすべての再排菌とX線悪化とを悪化として扱ってきたが, 再排菌のすべてが実際に再療養に戻るわけではない。全例を調査しえた前記4施設分158例でみると, 実際に再療養に戻つたのは化療なし群96例中21

Fig. 9. Cumulative Rate of Reactivation and Readmission to Sanatoria



(21.9%)、化療継続群 62 例中 10 (16.1%) で、両群間に有意差はない。これは完成されてしまった菌陰性空洞の安定性を評価するには、作業負荷のもとに一定期間観察する必要性を示唆するものと思われる。図 9 にみるごとく両群の累積再療養率は 1 年以後上昇が鈍っており、観察期間は 1 年でよいと思われる。

しかしこのような観察期間をすべての例におくことは実際には不可能であろう。両群ともに 3 カ月までに悪化（および再療養）の半数が発現している点からみて、療養所退院予定の 3 カ月前から無化療下に作業負荷を加えて精力的な菌検索を行なえば、相当数が把握できると考えられ、実験的に行なつた週 1 回培養法の結果を示した。

G) 就労の実情

就労を考える場合、菌、X線所見以外に心肺機能低下と心理的社会的因子についても留意の要がある。自験例 95 例中現在までに心不全死 2 例をみたが、その %VC は 35, 37 であつた。後保護施設は種々な療養所病院からの患者を受入れているから、菌陰性空洞例のすべてが手術の適応判定をえているとはいえない。最近の自験例 44 例中 %VC 60、一秒率 70 以上の 16 例中 6 に悪化がみられた。

菌陰性空洞例には施設退所後いつたん就労してまもな

く、菌、X線所見上の悪化が認められないのに透亮影存在を理由に他動的、または自発的に再入院する例がみられる。前者は「不可解な悪化」(宮城)であり、後者は再起意欲不良によるものである。

全国調査例 280 例中昭和 38 年末までの入所者 214 例の、昭和 39 年末(すなわち最短 1 年後)の就労状況を見ると 48.2% が社会復帰している。自験例の就労率は昭和 41 年 3 月末で 32.6% であつたから、ある程度永続的に就労可能なものは 4 割前後と考えられる。

結 び

結核回復者後保護施設の材料によつて菌陰性空洞の安定性を中心として検討し、あわせて就労の実情を述べた。菌陰性空洞例の多くは無化療下に作業負荷を加えて約 1 年間観察した後に、社会復帰せしめるのが安全と思われる。比較的安定とみられる指標は、化療開始後 1 年以内に菌陰性化し以後 3 年以上化療が続けられていること、および一側性ブラ様陰影である。菌陰性空洞例中ある程度永続的に就労可能なものは総数の 4 割前後と思われる。

全国後保護施設のご協力を感謝する。

7. 事業場健康管理の立場を中心にして一就労下の open negative case の安定性

国鉄東京保健管理所 高 原 義

7. On Prognosis of Open Negative Cases under Work

Tadashi TAKAHARA

本研究で設定した open negative の定義

断層を含む胸部 X 線直接撮影の結果、結核性空洞が確認され、喀痰中の結核菌培養成績が 6 カ月以内の間隔で、最低 1 年間陰性を持続し、かつその期間内に X 線形態学的悪化が認められなかつたものとした。

研究対象および方法

昭和 30 年以降の新発見空洞のうち、前記の定義に該当する症例を残さず集め、広く国鉄職員のうちから、210 例を得た。

また東京地区において空洞のあるもの全部を集め、open negative case に該当しなかつた非 open negative の 84 例を対照とした。

前者は菌陰性化後 1 年目を、後者は空洞発見後 1 年目をそれぞれ観察開始時点とし、以降昭和 40 年 10 月まで、最長 10 年間、転勤、退職、死亡および手術施行の

時期まで、6 カ月間隔で細菌、X 線形態学的に経過を観察した。

安定度の指標には open negative 確定時点以後の悪化率を用い、これを空洞の存在期間中および消失後について求め、person half year で算出した。

分析要因としては open negative 確定時点の X 線形態、それ以降の化療の有無および期間、菌陰性持続期間などを取り上げた。

なお対象の観察開始後の継続休業率は対 case で 15%、しかもこれらの休業期間はおおむね 1 年未満であつたので、この研究は就労下の open negative の観察成績といえよう。

研究対象の背景

open negative 成立年次は全観察年度にわたり、おおむね均等にみられ、新旧の症例が適当に混つていた。

open negative 成立時年齢は 30~49 才が対象の 80%

弱を占めていた。また open negative 成立以前の化療の実施状況は全体の 90% に及び、初回が多く、しかも継続化療が多くみられた。

open negative 成立までの化療内容は SM・PAS・INH の 3 者、INH を含む 2 者併用が全体の 90% を占め、またこの化療期間は 2 年以上と 2 年未満とは半々であった。

ここで open negative 成立時の X 線形態学的内容を述べよう。

まず open negative 成立時の空洞のコ数については、1 コが 80%、2 コが 20% 弱で、その他はわずかであった。次に成立時の学研基本型については、BC 型以上が 10%、CB 型が 75%、CC 型が 10% であった。

空洞の学研病型は非硬化輪状空洞 Ka、硬化輪状空洞 Kx、硬化多房空洞 Kz はそれぞれ 30%、その他は 1~3% 程度であった。

空洞壁の性状については、空洞壁の 1/2 以上が 4 mm 以上のもの G が 70%、空洞壁の全周が一様に 3 mm 前後のもの B が 8% と急に少なくなり、その他はわずかであった。

open negative 成立時の岡病型は浸潤空洞型 4A が 50%、混合空洞型 7B が 40%、その他は僅少であった。

open negative 成立時の学会病型は非広汎空洞型 II のうち 1 および 2 がそれぞれ約 50% を占め、その他はわずかであった。

以上を通覧して open negative case であっても、成立時の X 線形態の様相は必ずしも軽症とはいえないかった。

ここでさらに open negative 確認例とこの対照として取り上げた非確認例との X 線形態的比較を行なつてみると、確認例では空洞壁の硬い、薄いものが多く、学研基本型でも硬い C の要素のあるものが多く、岡病型でも古い混合型 7B の多いことが分かった。当然のことながら非確認例では学研基本型 BC 以上、岡病型 4A という軟い病型が高率を占めていた。

研究成績

(1) open negative 成立後の悪化内容を大きく、空洞のみ、基本病型のみ、空洞と基本型の双方、そして細菌のみの 4 つに分けてみると、はじめの 3 つはすべて X 線的悪化であり、これは全体の 70% を占めていた。

(2) 空洞発見から open negative 成立までの期間別に、その悪化の状態をみると、発見から成立までの期間の短いところに悪化が集まっていた。

(3) open negative case の成立後、観察終了まで空洞の形態の変わらなかつた「空洞不変群」と、これに空洞の面積の縮小、壁の菲薄化などの形態的变化を認めた軽快例をプラスした、「空洞不変+軽快群」との 2 群に

ついて、経過年数別、空洞のコ数別に悪化率を比較してみた。すなわち前者は観察開始時と同じ形態の期間中だけの観察であり、後者はこれに軽快例をも含めた有空洞期間中の観察であった。両群間に著しい差異はみられなかつた。ただ両群とも open negative 期間の長くなるに従つて、悪化率は減少する傾向がみられた。因みに「空洞不変群」のみについて悪化率をみると、1 年まで 2.6%、1 年以上 3 年まで 2.6%、そして 3 年以上になると 1.7% であつた。

この両群の悪化率を空洞のコ数別にみると、空洞 1 コのほうが 2 コよりもむしろ高い悪化率を示していた。これは例数の関係もあるが、少なくとも空洞 1 コが 2 コより悪化が少ないとはいえないかつた。

(4) 次に open negative 成立時点よりどのくらい経過すれば安定が得られるかを知るため、open negative case の経過年数と悪化率を person half year で検討した。

open negative 成立後は化療を中止するものが次第に多くなり、全症例の化療施行率は漸減していた。このような化療施行状況下にもかかわらず、悪化率は 1 年目 2.2%、2 年目 1.1%、3 年目 4.4%、4 年目 2.5% と減少し、5 年目 1.2%、6 年目 1.6% と低率を示し、7 年目以降は悪化例はなかつた。つまりこのような化療施行状況下の悪化を考える場合、菌陰性持続期間の長さがよい指標になることを示していた。

(5) ここで open negative 成立後の化療継続中および化療中止後の悪化率の相違に触れてみると、化療中から 3.9%、中止後から 1.4% であつた。これは前者が後者に比べ open negative 成立時より時間的に短く、しかも重症のものが比較的多く含まれていることを示唆していた。したがって以下の分析にも化療中、化療中止後別およびこれらの化療施行期間別に観察した。

(6) 次に open negative 成立時の X 線形態とその後の悪化率の分析を行なつた。まず空洞のコ数別については化療継続中で、化療期間が 2 年未満の場合には、はつきり空洞 1 コのほうが 2 コより高い悪化率を示した。2 年以上の場合でもこの傾向はみられたが、化療中止後になるとはつきりした傾向はみられなかつた。やはり「空洞 1 コが 2 コより悪化が少ないとはいえない」という程度であつた。

(7) ところで以下の X 線形態的分析には、観察開始時空洞 1 コで、かつ観察期間中同じ形態で推移した case にかぎつた。

a) 学研基本型の形態別観察からはじめると、化療継続中では化療期間の 2 年未満、2 年以上とも CB 型以上が CC 型より高い悪化率を示した。

b) 空洞壁の硬さ別観察では化療継続中、化療中止後とも硬壁、非硬壁の間に一定の傾向はみられなかつ

た。

c) 空洞の単房，多房別観察でも単房が悪化率が少ないとはいえず，むしろ逆の傾向さえみられた。

d) 空洞の面積の大きき別観察では，面積の小さいほうが悪化率が少ないとは必ずしもいえなかつた。

e) 空洞壁の厚み別観察でも，治療中では2年未満，2年以上とも厚み3mm以下，ことに全周にわたり3mm以下の場合に低い悪化率を示した。

以上のX線形態的観察を小括すると，空洞では壁の薄さ，随伴陰影では硬さが安定度を知る重要な目やすとなることが分かった。

(8) また open negative case の空洞の消失状態について検討した。これを経過年数別，治療有無別に空洞消失率，つまり空洞の充塞，濃縮，線状化などについてみると，治療継続中で3%，治療中止後で2%の消失率がみられた。また経過年数別では3年以内に消失例を多くみた。

空洞消失状況を全症例と空洞1コ例について経過年数別に person half year でみると，空洞1コ例のほうが多少消失率が高いようであつた。

(9) 見方を変えて open negative case の悪化率と空洞消失率を全症例と空洞1コ例について life table 法によつてみた。

全症例では悪化率曲線が4年をすぎると上昇の度合が

低くなり，6年以降は平坦になつていた。当然のことながら person half year で観察したのと同じ傾向であつた。空洞1コ例でも同様の傾向であつた。

なお空洞消失率は全症例，空洞1コ例とも前記の person half year 曲線での観察と同じ傾向を示した。

(10) 以上のごとく open negative case の空洞消失率はきわめて少なかつたが，これら消失後の再悪化状況も検討してみた。

例数が少なかつたので，充塞，濃縮，線状化などを一括して空洞消失として扱い，その後の悪化率をみたが，やはり平均して1.4%と低率であつた。

(11) 最後に open negative 確認例と非確認例との両者間の悪化率を比較した。後者は治療継続中において10倍，治療中止後において20倍の値を示し，菌陰性持続の意義の重要性を感じさせた。

結 語

以上就労下の open negative case について，種々の角度から検討したが，就労中でもとくに高い悪化率はみられなかつた。

空洞壁の厚さと菌陰性の持続期間は open negative case の安定度を知るよい指標となりうるものと考える。

8. 菌陰性空洞の諸問題

国立療養所村松晴嵐荘 浜 野 三 吾

8. Problems on Open Negative Syndrome

Sango HAMANO

私どもが菌陰性空洞に対して行なつている検索と菌陰性空洞の前提の1つである菌陰性期間判定の精密化について自験例の成績を報告する。

昭和38年以降の肺切除283例中術前菌陰性空洞の所見が得られたのは25例(9%)であり，切除肺において肉眼的に浄化が認められたものは9例，非浄化15例，癥痕化組織の誤認1例である。肉眼的浄化例の組織学的所見は器質化壁5例，結核性肉芽残存3例，少量の乾酪化組織残存1例であり，組織学的浄化例は菌陰性空洞例の20%，全例の2%にすぎない。また菌陰性空洞例以外の症例で器質化壁空洞を有するものが4例あつたが，これらは同側肺の他の部分に排菌源が存在しており，空洞の浄化は個々の空洞における現象であり，また結核個体全体の病変からみると部分的に発生した状態と考えるべきである。またこれらの症例において Bleb の併存したものが13例あり，その最大のものは鶏卵大であつたが，これらはレ線写真においても輪郭を捉えることは困

難であつた。したがつて菌陰性空洞の臨床的判定には菌陰性空洞内の結核菌あるいは乾酪化物質が存在しないことを証明する必要がある。私どもは経気管支的に菌陰性空洞に到達する方法として肺癌擦過用ゾンデの挿入，気管支鏡下の区域気管支のブラッシング，洗滌，経皮的な方法として空洞穿刺による洗滌も試みたがさらに直達的に観察する方法として内視鏡による観察を行なつた。

私どもは空洞内壁の浄化過程の観察と菌陰性空洞の内腔検査の目的で本検査を施行した。本検査は外套管により空洞を穿刺し，ファイバースコープ直視鏡により洞内を観察し，同時に内腔の洗滌吸引および壁を搔爬して病理細菌学的検査をも併用した。65例の本検査所見により空洞内壁の色調，膿苔，浮腫，誘導気管支の状態により3つの型に分類した。すなわち第I型は膿苔型，第II型は浮腫充血型，第III型は浄化治癒型である。このような浄化治癒は10例に認められ，その2例は空洞切開を施行し組織学的所見によつても確認された。これら10

例では再発は認められなかつた。また検査後の合併症はない。本法は病理標本の肉眼的浄化の判定と同程度の診断は可能であるが、本法の対象には直径3~4cm以上の空洞にかざられ胸壁癒着が必要である。また気管支造影法もまた日常検査手技として有効である。菌陰性空洞に対する気管支造影法の成績をみると、経過を観察しえた48例中17例に造影剤の空洞内流入像が認められた。これらの洞内流入例17例には再発は認められていない。また切除肺の菌陰性空洞26例において流入像を示したものは3例であり、その所見は器質化壁空洞2例、結核肉芽残存1例である。気管支造影剤の洞内流入は気管支の開存を示すものであり、気管支の開存にもかかわらず長期間排菌を認めない症例は安定性が高いと考えられる。次に菌陰性期間について検討を行なつた。病巣内結核菌について術前の菌陰性期間との関係を見ると、1,359例の肺切除標本の検索において術前3か月以内に排菌を認めたもので93%、4~6か月に排菌を認めた場合44%、7~12か月前に排菌を認めたもので27.4%、12か月以上以前に排菌を認めたものでは17.7%が培養陽性である。また入院以来手術にいたる期間中排菌が認められなかつた症例では18.9%が病巣培養陽性であり、さらにこれらの症例中検査頻度の均一な症例1,008例において術前菌陰性期間別に観察すると、入院中に一度でも排菌が認められた482例においては、術前菌陰性6か月後の群では43%、12か月後で10.7%、また入院期間中術前に一度も排菌を証明しなかつた526例では菌陰性期間について判定すると、6か月間陰性群で24.8%、12か月で13.3%が病巣培養陽性である。以上の成績よりみても単なる排菌陰性期間のみで病巣の安定性を判断することは困難である。私どもは日常の検査手技を応用することにより菌検索の精度を高める目的で気管支鏡、気管支造影後に菌検索を行ない菌陰性成績の精密化を試みた。

気管支鏡後の検査成績は736例について既往に排菌を認める症例では、その菌陰性化後6か月後で9.6%であり、また検査前に排菌の認められなかつた群では菌陰性期間6か月後で検査後に3.4%の排菌が証明された。気管支造影後に検索を行なつた690例では既往の排菌例では菌陰性化6か月後で7.7%、菌陰性群では6か月後で4%である。検査方法は気管支鏡ないし気管支造影施行後3~5日間培養を行なうことが必要である。次に安静患者における菌陰性状態の安定性に関連して作業療法は作業負荷による排菌の検索法として利用しうる。既往に排菌を認めた170例について作業療法開始後の排菌状態をみると33例(19.4%)に排菌が認められるが12.4%は微量の一過性排菌であり、作業療法前菌陰性期間が18か月以上の症例では4~5%の排菌であり、作業療法開始後の排菌までの期間をみても3か月以内の時期に

排菌に多く、かつ12か月以上の菌陰性期間を有するものでは、そのほとんどが一過性排菌である。これら症例の退院後の再発は7例(4.1%)で排菌例中の再発は4例(12%)であるが一過性の排菌の後、さらに5~6か月の治療を行ない退院した症例での再発は認められない。これらの作業療法の一過性排菌の評価は別として菌陰性期間の決定には単なる定期的検索のみでなく誘発手段として有効な気管支鏡、気管支造影、作業負荷等を行なうことにより菌検索の診断精度を向上せしめようとする。

菌陰性空洞例において呼吸機能の面で問題となることは1つは空洞の存在による死腔の増大とそれによる換気機能障害であるが、この点に関しては空洞の大きさと気管支の開存の有無が問題となる。いま1つは空洞多発症例において呼吸機能上からみた外科療法の適否である。43例について%VCと一秒率の関係から換気障害についてみると拘束性障害に比してやや閉塞性障害を示す例が多いが特別な関係は認められない。また径5cm以上の巨大空洞例では混合性障害が多いようであるが特定の傾向は認めがたい。ガス希釈法により残気量を測定した症例においても残気率は高くなく、巨大空洞の存在を残気率の増加として把握することは困難である。次に菌陰性空洞の続発症として二次感染による化膿症、真菌の寄生、咯血、穿孔、癌への移行等の可能性があげられているが、2~9年間の観察を行なつた自験例では一過性の血痰咯出例が認められたにすぎない。しかしアスペルギルス症についてみると明らかに結核性空洞性病変と関連が認められる。自験例は20例でこれらすべては手術および解剖により菌球の存在を確認したものであり、同期間の入院患者の0.5%を占めるにすぎないが、その半数の10例は結核性病変を基礎疾患としたものである。その4例は結核治療後の拡張気管支腔内の寄生であり、他の6例は空洞に菌球を形成したものである。その2例は活動性結核病変と菌球を有する空洞が併存しており他の4例中3例は入院中結核菌の排出は認められなかつたが洞壁の巨細胞の存在、あるいは病巣周囲に結核性病変が認められる。これら菌陰性の結核性病変に寄生した菌球症の比率は同期間に入院した排菌を認めない空洞280例に対し約1%である。肺アスペルギルス症は予後観察を行なつている自験例ではまだ認められないが本症の増加は近年にいたつてようやく認められたものであり、菌陰性空洞の続発症として今後最も注目すべきものである。私どもは現在の肺結核症の治療において外科療法の意義は社会復帰を推進する手段であると考え。したがつてその適応は化学療法の評価の向上とともに変遷している。菌陰性空洞を対象とする場合はそれらのうちに浄化空洞も含まれているがその臨床的診断は困難であり、菌陰性空洞例においても病変は必ずしも空洞だけではない場合が多い。したがつて外科療法施行にあつては再発

の防止と続発症発生の予防が重要な目的であるが病変の範囲を考慮して決定されねばならない。現在の肺結核治療においては排菌源に対する外科的治療以外の外科治療においては将来の社会復帰を考慮して社会的条件による適応、いわゆる社会的適応により決定されるべきであり、たとえ菌陰性の状態が持続してもレ線上空洞が存在することはその患者の社会復帰を困難にする場合が多いのであり、また再発の危険も認められ、外科的治療により治療期間を短縮することは適当である。現在の外科療法に伴う危険性を自験例についてみると、標準的術式で

ある肺葉切除術では菌陰性例で手術合併症 3%、術後再発増悪 1.9% であり、呼吸機能の減少は胸成術を追加しない場合で 15% (VC)、追加例で 25% の減少が認められる。したがってなんらかの呼吸機能障害を有し、外科治療後の機能低下によりむしろ社会復帰の阻害が予想される症例においては、各種の検査により安定性が高いと考えられ、かつ医学的管理が可能である場合には医師の監督下に経過をみることもまた可能であり、外科治療はそれが必要になった場合に施行することでもよいと考えられる。

9. 菌陰性空洞 4 例の治療方針に関するアンケート集計

座長 岩崎竜郎

9. Summary of Answers to Inquiry on Indication for Treatment of Open Negative Cases

Tatsuro IWASAKI

表 14 に示したとき 4 例の菌陰性空洞症例の治療開始時および質問時点の胸部 X 線普通写真と断層写真、治療の処方、菌検査所見を 50 名の結核専門家に示し、爾後の治療方針について意見を求めた。47 名より回答を

得たがこれを内科系 33 名、外科系 14 名に分けて集計した。内科的治療の意向の強いものと外科療法の意向の強いものに大別すると表のごとき成績となつた。回答を寄せた方々に感謝する。

Table 14. Answers for Inquiry on Further Treatment of Open Negative Cases

Case	Indication for treatment	Answers of		
		Internist	Surgeon	Total
No. 1. 49 y. male : Original treatment with SM +INH, sputum for 14 months negative, open negative cavity type E remained	Medical tr.	15	3	18
	Surgical tr.	18	11	29
No. 2. 35 y. male : Original treatment with SM +INH+PAS, sputum for 20 months negative, open negative cavity of type C remained	Medical tr.	20	5	25
	Surgical tr.	11	9	20
	Cessation of tr.	2	0	2
No. 3. 38 y. male : Original treatment with SM +INH+PAS, sputum for 9 months negative, open negative cavity of type H ₂ remained	Medical tr.	1	0	1
	Surgical tr.	32	14	36
No. 4. 30 y. male : Retreatment with SM+INH+PAS later KM+TH+Cs, sputum for 14 months negative, open negative cavity of type H ₁ remained	Medical tr.	1	1	2
	Surgical tr.	32	13	45

10. 総括

座長 岩崎竜郎

10. Summary

Chairman : Tatsuro IWASAKI

このシンポジウムでは菌陰性空洞症例の経過追及を各参加者がほぼ同じ規定で実施したので一次抗結核薬の治療で成立した菌陰性空洞症例を合計した成績をまとめる

ことができた。その結果は表 15, 16 および 17 に示したごとくである。菌陰性空洞症例成立直後からの追及だと悪化は 5 年半くらいまでは徐々に増加して 35% くら

Table 15. Cumulative Rate of Relapse in All Open Negative Cases Presented by Reporters of This Symposium* (in life table method)

		Follow-up period in years																	
		~0.5	~1.0	~1.5	~2.0	~2.5	~3.0	~3.5	~4.0	~4.5	~5.0	~5.5	~6.0	~6.5	~7.0	~7.5	~8.0	8.0~	
Total cases including cases with single and multiple cavities	Number of cases followed-up	853	719	589	486	403	324	261	206	171	150	113	92	69	58	41	39	34	
	Number of cases relapsed	49	45	27	16	21	9	11	8	2	2	3	1	1	0	0	0	0	
	Cumulative rate of relapse	5.7	11.6	15.7	18.5	22.7	24.9	28.1	30.9	31.7	32.6	34.4	35.1	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0	
Cases with single cavity	Cases with cavity type A	Number of cases followed-up	39	37	35	35	33	30	26	21	20	18	18	15	9	8	5	5	4
		Number of cases relapsed	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Cumulative rate of relapse	2.6	2.6	2.6	5.3	8.1	8.1	11.6	11.6	11.6								
	Cases with cavity type C or D	Number of cases followed-up	97	83	68	57	47	37	35	26	24	22	17	15	11	9	5	4	3
		Number of cases relapsed	3	5	1	1	4	1	5	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		Cumulative rate of relapse	3.1	8.9	10.2	11.8	19.3	21.5	32.7	32.7	32.7	35.7							
	Cases with cavity type B, E or F	Number of cases followed-up	170	140	114	96	84	65	51	42	37	30	24	20	15	14	8	7	5
		Number of cases relapsed	8	6	4	4	5	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Cumulative rate of relapse	4.7	8.8	12.0	15.7	20.8	20.8	23.9	25.7	27.7	27.7	27.7	27.7					
	Cases with cavity type G	Number of cases followed-up	184	151	127	104	80	63	48	40	31	23	20	14	12	5	4	3	2
		Number of cases relapsed	10	6	4	2	4	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		Cumulative rate of relapse	5.4	9.2	12.1	13.8	18.1	22.0	23.6	25.5	25.5	25.5	29.2						
	Cases with cavity type H	Number of cases followed-up	182	147	118	97	82	73	61	47	36	28	18	16	12	11	8	8	7
		Number of cases relapsed	16	11	11	3	2	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Cumulative rate of relapse	8.8	15.6	23.4	25.8	27.6	30.6	30.6	33.5	33.5	33.5							

* Cases treated with secondary drugs were excluded.

Table 16. Cumulative Rate of Relapse in Open Negative Cases during Chemotherapy (in life table method)

	Follow-up period in years										
	~0.5	~1.0	~1.5	~2.0	~2.5	~3.0	~3.5	~4.0	~4.5	~5.0	5.0~
Number of cases followed up	1551	780	582	435	301	216	137	83	67	37	25
Number of cases relapsed	99	56	27	14	15	6	9	5	0	1	1
Cumulative rate of relapse	6.4	13.1	17.1	19.8	23.8	25.9	30.8	35.0	35.0	36.8	39.3

いになるがその後の増加はきわめて少ない。菌陰性空洞を型別にみるとA型は12%弱の悪化率で、悪化は3年半までに起こっている。他の型についてはとくに安定性の高いものはみられない。悪化は菌陰性空洞となつてから治療を実施していても次第に増加して5年までに39

%にも達する。菌陰性空洞成立時からの治療の継続期間別に治療中止後の悪化をみると3年以上治療を継続しその間悪化のなかつたものでは治療中止後の悪化はきわめて少ない。その他各演者が個々に得た成績をここには繰り返さないが、療研や堂野前によつて得られていた事

Table 17. Cumulative Rate of Relapse in Open Negative Cases after Cessation of Chemotherapy of Different Duration (in life table method)

Duration of chemotherapy after formation of open negative cavity		Follow-up period in years																
		~0.5	~1.0	~1.5	~2.0	~2.5	~3.0	~3.5	~4.0	~4.5	~5.0	~5.5	~6.0	~6.5	~7.0	~7.5	~8.0	8.0~
Total	Number of cases followed-up	279	224	188	160	129	104	73	59	45	33	25	19	19	18			
	Number of cases relapsed	14	5	6	4	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0			
	Cumulative rate of relapse	5.0	7.1	10.1	12.3	13.7	14.6	16.9	19.7	19.7	19.7	19.7						
~1 year	Number of cases followed-up	106	86	72	65	49	38	29	25	21	18	14	13	13	12			
	Number of cases relapsed	3	1	4	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0			
	Cumulative rate of relapse	3.0	4.1	9.5	10.9	12.7	15.0	15.0	21.8	21.8								
1~2 years	Number of cases followed-up	84	66	56	47	40	35	31	26	20	12	11	6	6	6			
	Number of cases relapsed	7	2	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0			
	Cumulative rate of relapse	8.3	11.0	12.6	16.3	16.3	16.3	19.0	19.0	19.0								
2~3 years	Number of cases followed-up	40	33	27	21	16	12	5	2									
	Number of cases relapsed	3	1	1	1	1	0	1	0									
	Cumulative rate of relapse	7.5	10.3	13.6	17.7													
3 years~	Number of cases followed-up	49	39	33	27	24	19	8	6	4	3							
	Number of cases relapsed	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0							
	Cumulative rate of relapse	2.0	4.5	4.5	4.5	4.5												

実を再確認するとともに、一般的に菌陰性空洞の悪化率が意外に高いことが明らかにされた。しかし一定期間悪化もなく経過した例の子後の良好なことも確かめられたが、そこまで達する間にかなり高い悪化率があることからアンケートで明らかにされたように外科的治療の考慮が必要である。二次抗結核薬ではじめて菌陰性空洞とな

つたものでは一次抗結核薬で菌陰性空洞化した例の2倍の悪化があるのでことに外科治療の考慮が必要である。細かく分析するため多数の症例を集めることに努力したが、観察期間の十分でなかつたものが多く、また脱落例も少なく所期のごとき分析ができなかつたことは遺憾である。