

第 56 回 総会シンポジウム

肺 の 気 肿 化 を め ぐ つ て

座 長 本 宮 雅 吉

東北大学抗酸菌病研究所

受付 昭和 56 年 8 月 7 日

The 56th Annual Meeting Symposium

PULMONARY EMPHYSEMA

Chairman: Masakichi MOTOMIYA*, Research Institute for Tuberculosis and Cancer,
Tohoku University

Symposiasts:

Takashi NIWA, Tohoku University, College of Medical Science: Pathology of
pulmonary emphysema

Koichiro SHIRAISHI, Yoichi FUKUDA and Jun NAKAGAWA, Research Institute
for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University: Experimental pulmonary
emphysema

Masahiro TAKAMOTO, Nobuyoshi MIYAZAKI, Osamu OGUSHI and Tsuneo
ISHIBASHI, Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine,
Kyushu University: Pulmonary emphysema and proteolytic enzymes

Toshihiko HAGA, Tokyo National Chest Hospital: Pulmonary emphysema as a
sequela of tuberculosis

Hiroichi TANIMOTO, Respiratory Department of Toranomon Hospital: Diagnosis
and prognosis of pulmonary emphysema

(Received for publication August 7, 1981)

Pulmonary emphysema has been defined as a disease characterized by dilatation of the air space distal to terminal bronchioles and by destruction of alveolar walls. When classified on morphological basis, pulmonary emphysema can be classified into centrilobular, panlobular, paraseptal and paracapillary emphysemas. In clinical practice, on the other hand, pulmonary emphysema in association with tuberculosis can occasionally be diagnosed properly, because of the lack of definite criteria.

Large bronchi and large vessels of the lungs are fixed at pulmonary hilus in humans. Thus the bronchial tree is under repeated tensions at every respiratory movement. The wall of bronchioles, as the result of chronic inflammation, may become so weak that it is finally dilated. Also it was shown that the weakened terminal bronchioles are occluded at expiration. (Symposiast-T. Niwa)

The proteolysis-antiproteolysis theory is a very attractive hypothesis with which pathogenesis in many cases of pulmonary emphysema can be explained. For instance a higher incidence of emphysema among patients with α_1 -anti-trypsin (α_1 -AT) deficiency than in those without α_1 -AT

* From the Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University, Seiryo-machi, Sendai,
Miyagi 980 Japan.

deficiency can be explained by this hypothesis. However the incidence of α_1 -AT deficiency is very low in Japan. Thus it is evident that not all cases of pulmonary emphysema can be accounted for by α_1 -AT deficiency. In animal experiments, it has been demonstrated that pulmonary emphysema can be produced by forced inhalation of papain.

It was found in experimental canine pulmonary emphysema that static pulmonary compliance closely reflects the severity of pulmonary emphysema thus produced. In emphysema of this type a decrease in DL_{CO} and an increase in static pulmonary compliance was most remarkable. Thus the similarity of experimental pulmonary emphysema with pulmonary emphysema of type A in humans was demonstrated. (Symposiast-K. Shiraishi)

The severity of pulmonary emphysema produced by elastase in vitro and in vivo was parallel to the quantity of elastase that was used for the production of emphysema. In the isolated lung preparation, the bronchial tree had previously been lavaged with physiological saline, and it was found that emphysema produced by treatment with elastase was of more marked severity than in the lung without previous lavage of the bronchial tree. As a result, the presence of a protease inhibitor in respiratory tracts was suggested. This inhibitory which is presumably different from the bronchial mucous inhibitor of Hochstrasser was designated as lung inhibitor. The lung inhibitor which had a molecular weight of about 60,000 was heat-labile and was inactivated with acid and alkali. (Symposiast-M. Takamoto)

Pulmonary emphysema in association with tuberculosis is one of the most important sequelae even when pulmonary tuberculosis is successfully treated. Chest X-ray findings, results of pulmonary function tests, analyses of clinical data indicated that in representative cases of emphysema with shortness of breath, restrictive functional impairment as evidenced by a decrease in % VC, obstructive impairment as shown by an average $FEV_{1.0}$ value of 62.3% can be detected. Hypoxemia, hypercapnia and an increase of $A-aD_{O_2}$ (31.7 Torr) were also detected in these patients.

In cases with reduced pulmonary function in which the presence of pulmonary emphysema has been verified by autopsy, there were multiple bullae and emphysematous areas of panlobular type in the dependent portions of the lung, in particular, in the portion immediately above the diaphragm. In patients with reduced $FEV_{1.0}$ high respiratory resistance, elevated Pa_{CO_2} , an increase of mean pulmonary artery pressure and a decrease of blood flow in emphysematous areas were demonstrated. (Symposiast-H. Haga)

As the results of clinical function tests, it was found that.

- 1) A criterion of less than 50% of $FEV_{1.0}$ is valid in the diagnosis of pulmonary emphysema.
 - 2) Residual lung volume exceeding 45% of total lung capacity (TLC) is too strict to be applied as a criterion in the diagnosis of pulmonary emphysema.
 - 3) Functional impairment was evident also in cases with centrilobular emphysema, not to mention cases with panlobular emphysema.
 - 4) Selective alveolbronchography (SAB) is a useful adjunct in the diagnosis of pulmonary emphysema.
 - 5) Average life span of emphysematous patients is 70.5 years. Thus pulmonary emphysema, when properly taken care of, is not necessarily a disease associated with poor prognosis, and that
 - 6) a decrease in % VC, a decrease in $FEV_{1.0}$, loss of body weight, an increase of Pa_{CO_2} , and an increase of $A-aD_{O_2}$ after exercise were associated with poor prognosis. (Symposiast-H. Tanimoto)
- When the diagnosis of pulmonary emphysema was established by routine clinical methods, the only means left to patients is to mobilize all the residual capacity of the lung to meet the demand. Therefore, early detection and prevention of the progress of emphysema is an urgent necessity. For this purpose, more sophisticated methods of function tests and imaging are required. Moreover, biochemical and immunological methods should also be utilized in conjunction with the conventional physiological methods. In emphysema, breakdown of elastin occurs and the products

of decomposition of elastin (desmosine for instance) are secreted into urine.

Thus a possibility is suggested that quantitation of desmosine represents a convenient means of early detection of pulmonary emphysema. Quantitation of L₁ protein, a marker of protein metabolism, may also contribute to the early diagnosis of pulmonary emphysema. A relatively low incidence of pulmonary emphysema among females suggests that a female hormone, in particular, progesterone may arrest the progress of emphysema.

Administrations of impeded androgens may increase the level of α_1 -AT and thus may be beneficial for those in whom α_1 -AT deficiency is suspected. Establishment of a cell clone by gene manipulation for the production of a sufficient quantity of α_1 -AT is another possibility. All in all, what is most important is the early detection of emphysema. Cooperation of multidisciplinary medical sciences will enable us to arrive at this goal in near future.

ま　と　め

座　長　本　宮　雅　吉

肺気腫は形態学的立場から、終末細気管支より遠位の air space の拡張と肺胞壁の破壊を伴う疾患と定義されている。ふつうの分類では肺気腫を小葉中心性 (Centrilobular), 汎小葉性 (Panlobular), 傍中隔型 (Paraseptal), 傍瓣痕型 (Paracarcinomatous) の 4 型に分けている。しかし臨床的には肺気腫研究会の分類でも単に合併肺気腫という名称で一括される気腫もある。本シンポジウムで丹羽は病理学の立場から、気管支系は大血管系とともに肺門部で胸縫隔に固定されており、呼吸運動に際し、力学的支点となることを示し、慢性細気管支炎により壁が脆弱化している場合、壁が破壊、消失する過程を検討した。また脆弱化した末梢気道壁は呼気時、肺胞圧により押し潰され呼気障害が起こることを明らかにした。

肺気腫発生を説明できる極めて魅力的な学説は蛋白分解酵素、蛋白分解酵素阻害物質不均衡説である。この学説によると、 α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) 欠損症の人では高率に肺気腫が発生する事実を説明できる。わが国では α_1 -AT 欠損症は、極めて少なく、 α_1 -AT 欠損だけで肺気腫の全症例の病因を説明できるわけではない。したがつて蛋白分解酵素、蛋白分解酵素阻害物質不均衡説は一面では近視眼的思考である危険はあるが、明快な極めて優れた見解である可能性もある。確かに実験的には過剰の蛋白分解酵素を投与することにより、実験肺気腫を作製することが可能であり、初期の実験ではパパインが使用された。白石、福田はパパイン吸入法により、犬実験肺気腫を作製し、形態学的変化と生理学的な parameter を定量的に検討した。この結果、肺胞破壊度と圧容曲線の間には定量関係が成立し、static compliance が気腫の程度を反映することが分かつた。更にパパイン吸入によつて起こる機能的变化としては DL_{CO} の減少と圧容量

関係の変化が最も著明なことから、犬の実験肺気腫は人の A 型肺気腫に似た所見を示すことが明らかとなつた。蛋白分解酵素処理により生じた肺気腫の程度は、エラスター活性と比例することが知られており、現在はエラスターを用いる方法が実験肺気腫作製法の主流となつてきている。高木らはエラスター処理による肺気腫の程度が dose-dependent であり、in vitro, in vivo いずれの場合にもエラスター処理により気腫が発生することを報告した。また摘出肺を用い、気道をあらかじめ生理食塩水で洗浄しておくとエラスターの効果が強く現れるので気道内にエラスター阻害物質が存在することが明らかにされた。この物質は分子量 6 万で、易熱性、酸、アルカリに弱く、Hochstraffer の bronchial mucous inhibitor とは異なる物質と思われ lung inhibitor と命名された。

合併肺気腫は肺結核の後遺症として結核の治療上、極めて重要な問題であり、芳賀はこの問題を取り上げ、胸部レ線所見、肺機能、合併症、予後の立場から検討した。

代表的な症例で息切れを主訴とする患者では %VC が低下し拘束性障害がみられ、更に FEV_{1.0} は平均 62.3% で中等度の閉塞性障害がみられた。またこれらの症例では低酸素、高炭酸ガス血症がみられ A-aD_O₂ は 31.7 Torr と開大し、肺機能低下が認められた。病理検索を行なつた例では、下肺野、特に横隔膜直上部に多発性ザラと汎小葉性肺気腫がみられた。呼吸不全を呈した患者を 1 秒率低下群と非低下群に分けると 1 秒率低下群に呼吸抵抗の上昇、 P_{aCO}_2 の上昇、平均肺動脈圧の上昇、全肺血管抵抗の上昇、気腫部位の血流量の低下がみられた。

谷本の行なつた臨床肺機能検査の結果、明らかになつたことは、(1)肺気腫の診断基準として“1秒率50%以下”は有用であること、(2)ただし肺気腫研究会の基準である残気量45%以上の基準は改定を要すること、(3)小葉中心型肺気腫でも明らかな機能障害がみられること、(4)選択的肺胞造影法(SAB)が肺気腫診断の補助手段として有用であること、(5)肺気腫死亡患者の平均年齢は70.5歳で適切な管理と治療を行なわれば肺気腫は必ずしも予後不良な疾患ではないこと、(6)%VCの低下、 $FEV_{1.0}$ の低下、体重の減少、 P_{aCO_2} の増加、運動負荷によるA-a D_{O_2} の増加は予後不良の因子であることが明らかにされた。

このようにはつきりと肺気腫と診断がついた段階では、生体としてはまだ残存している肺の働きを余すところなく使つて何とか間にあわせるという手段しか持ちあわせていないので、できるだけ早期に肺気腫を見つけ出し、進行を予防することが必要となる。このため、より精度の高い生理学的肺機能検査、影造法などが必要なことは勿論であるが、このほか生化学、免疫学的な検査法にも注目する必要がある。

肺気腫では、エラスチンの分解が起こることが知られており、エラスチンの分解産物であるデスマシンが尿中に排出されるので、デスマシンの測定が早期診断に役立つ可能性がある。またエラスターーゼを產生する顆粒球の蛋白代謝のマーカーであるL₁蛋白の血中濃度の測定も

早期診断について何らかの手掛りを与えるかもしれない。また気腫は女性には少ないので、女性ホルモン、特にプログステロン投与で気腫の発生を予防しうる可能性はある。このほか男性ホルモン誘導体で、本来の男性ホルモン効果の弱い物質(impeded androgen)の投与により α_1 -ATの濃度を高める方法、化学的合成により α_1 -AT作用を有する物質を作り、これを用いる方法、または遺伝子工学を利用し多量の α_1 -ATを产生するcloneを作り、 α_1 -ATの充分量を治療に用いる方法などが実用化される可能性がある。

肺気腫は、今や全世界の問題であり、各研究分野の協同とある面では極めて斬新な考え方必要であろう。1819年剖検により肺気腫が注目されて以来、X線診断、肺機能検査などによる診断法は着実に進歩してきた。しかし肺胞に不可逆な拡張、破壊が起つた段階で診断がついたのではおそすぎる。したがつて今日の課題は生理学的なパラメーターの変化に先立つて、肺気腫の初期または発生以前に起る因子をつきとめることであり、このようなことが可能になる日が近い将来に必ず到来するものと信じている。以上の点を考慮しながら本シンポジウムでは病理学、実験肺気腫、将来は著しく減少すると推測される結核に合併した肺気腫の臨床、臨床生理学的な各種のパラメーターの意義について現時点での知見をまとめ総括的立場から検討した。

1. 肺 気 腫 の 病 理

東北大学医療技術短期大学部 丹 羽 隆

はじめに

肺気腫発生の機序については古くLaennec以来多くの報告がみられるが、しかし未だ充分な理解がなされているわけではない。肺気腫のうち特に小葉中心性肺気腫の成立過程と肺気腫の閉塞性変化の性格について検索を試みた。

肺気腫は終末細気管支以下の気道および肺実質の破壊、消失に伴う肺含気量の増加であり、形態学的にもこのことは容易に認められ、また一方臨床的には肺気腫は強い呼気障害を呈し、慢性閉塞性肺疾患として取り扱われている。

終末細気管支以下の気道および肺実質の破壊、消失の機序と呼気障害発症の解明には多少の予備知識を必要とするので、それらを簡単に整理して述べてみる。

1) 呼吸運動時における肺の力点と支点

肺の呼吸運動は從来からよく知られているように呼吸

筋の作用により胸腔内圧を陰圧とすることにより肺胸膜面上に力が広く働き肺実質の伸展、拡張がみられ吸気の肺胞腔内流入を來す。次いで肺実質内に貯えられたエネルギーは弾性力となり呼気排出をみる。

弾性体に力が作用し弾性体の伸展を見る場合には、この弾性体には力学上の力点および支点を必要とする。例えばゴム紐を左右の手で伸ばす場合に一方の手が力点となり他方の手が支点となつてゐる。一つの力点のみが弾性体に作用しても弾性体は引き伸ばされることなく単に平行移動を行なうのみである。

肺の弾性系である肺実質は気道および肺血管系の間に広く介在し、それらの一端は気道および血管系外膜に固定され他の一端は肺胸膜に固定されている。肺の呼吸運動に際し肺弾性系が引き伸ばされるときの力の力点は肺胸膜面であり支点は肺の気道系、血管系および肺韌帶である。肺気道系および血管系は肺門部において縦隔に固定され肺内にあつては肺弾性系の支点となつてゐる。

気道系および肺血管系は呼吸運動に際し実際はある程

度の位置の移動を繰り返しているのであるが、肺弹性系の伸びに比しその変動は少ない。支点となる気道および血管系壁には呼吸運動の吸気時の度ごとに気道および血管系の腔を拡張させるような張力が働いている。

呼気および吸気の通路である気道系、肺動脈血の循環通路である肺動脈系はそれぞれ通路としての役目を有する以外に肺弹性系伸展に際し、その支点としての役目を兼ね備えているのである。

2) 慢性細気管支炎

肺気腫発生に関与しているものとして古くから指摘されてきているものの一つに慢性細気管支炎がある。肺気腫発生の原因となる慢性細気管支炎は終末細気管支ないし呼吸細気管支を場とし、あまり激しくない、時に不顕性のものであることが多い。この気道末端部付近の炎症は結果として気道壁の炎症性瘢痕形成をみる。実際にこのような病巣を組織学的に認めることが多い。炎症性瘢痕巣は膠原線維を主とし一部に硝子化巣を混ざる。終末細気管支あるいは呼吸細気管支壁が線維性に厚く肥厚している像は老人肺ではしばしば認められる。更に注意して肺の組織像を検索すると、このような炎症性瘢痕形成は気道末端部にとどまらず、気道末端部周囲肺胞組織へ伸びていく像を認めるることは珍しくない。

1) 呼吸運動における肺の力点と支点、および2) 慢性細気管支炎、の両者を重ね合わせてみる。

元来膠原線維組織は張力に対し比較的抵抗が弱いものであり、特に持続する張力により膠原線維組織は徐々に引き伸ばされていくのであるが、瘢痕組織に置換された気道末端部および肺胞壁は呼吸運動の吸気時気道壁に加わる張力のため、気道壁は拡張、破壊、消失する。このような瘢痕病巣の伸展、拡張、破壊、消失をみる部位は気道末端部を中心として発生するものであり、肺の構造上肺小葉中心部に相当し形態学的に小葉中心性肺気腫の発生となる。

肺気腫は最初から汎小葉性肺気腫として発症するものも存在するが、このような汎小葉性肺気腫の中には気道の慢性炎症性変化が小葉中心部から更に末梢へ延びていった場合に相当するものがあると考えられる。

また胸膜直下あるいは小葉間結合縫直下に層状に発生する肺気腫はそれぞれ胸膜あるいは小葉間結合縫の炎症が直下の肺組織に波及した状態で繰り返す呼吸運動のため発症すると思われる。

更に肺核核症、肺化膿症、珪肺症などの肺内瘢痕周囲部に生ずるいわゆる瘢痕性肺気腫は文字通り瘢痕の収縮により肺実質の破壊を来す部分も確かに存在するが、これに加えて瘢痕巣が大きくなればなるだけ瘢痕周囲残存弹性系の力点と支点間の距離が短くなるため、瘢痕周辺部弹性系は過剰伸展を強制的に受けことになりやが

て気腫化へと実質の破壊が進むことになる。

3) 呼気障害

慢性細気管支炎を原因とした瘢痕形成は一部の肺気腫特に小葉中心性肺気腫発生の大きな原因と考えられるが気道末端部の変化を組織学的に検索しても気道閉塞像はなかなか認められない。慢性細気管支炎に由来する炎症性渗出物の出現、粘液ないし膿塊の気道内出現、破壊された気道壁の一部が弁膜様構造物として拡張した気道末端部に認められたという報告もみられるが一般的にこれらが肺気腫気道閉塞の原因とは認め難い。

呼吸運動時の気道末端内圧と肺胞内圧との関係を検討してみる。流体は常に高圧部から低圧部へ移動する。吸気時には気道末端部内圧は肺胞内圧に比し高く、逆に呼気時に肺胞内圧が気道末端内圧より高くなる。呼気時の肺胞内圧は気道末端内圧より高値を示すのであるが、正常な気道末端壁構造を有する限りは気道末端部は周囲の高い内圧を有する肺胞により押し潰され腔の狭窄を来すことはない。

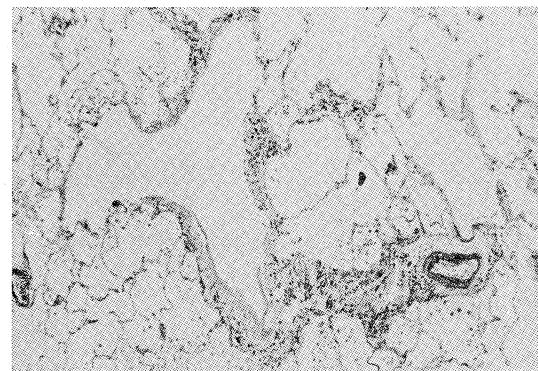


図 1 終末細気管支から呼吸細気管支へかけ線維性に壁の肥厚が目立つ。気道末端部壁の瘢痕形成である。



図 2 瘢痕形成により肥厚した気道末端部は壁の拡張と破壊をみる。

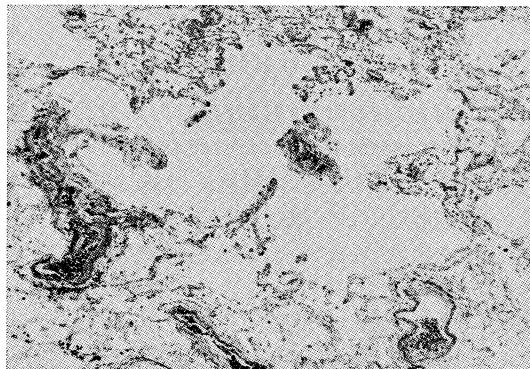


図3 小葉中心性肺気腫の像である。

一方、瘢痕化を来たした気道末端部および肺胞部は伸展、拡張、破壊、消失へと進行し気道末端部は壁の構造の脆弱化を呈してくる。このような瘢痕化をみる気道末端部は呼気時の高い肺胞内圧のため圧迫され腔の縮小、狭窄を来す。吸気時には気道末端部内圧が肺胞内圧より高いため脆弱化を呈する気道末端部であっても壁の圧縮、腔の狭窄をみるとはない。更に強制呼気肺胞内圧は通常の呼気に比し激しくかなり高い圧をとるため呼気障害は一層顕著となる。吸気時に閉塞性変化を示さず呼気時に閉塞性変化を強く呈するチェック・バルブ機構はこのよ

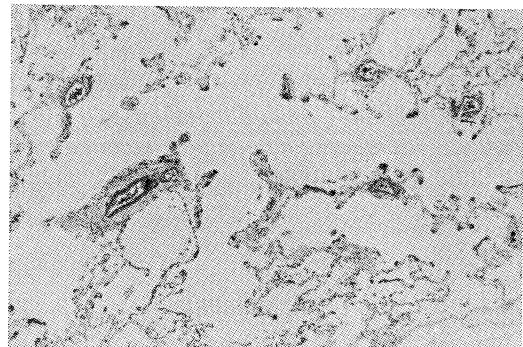


図4 小葉中心部肺胞壁は小葉末梢部肺胞壁に比し瘢痕化を呈する所もある。

うにして成立する。

まとめ

- 1) 肺呼吸運動に際し力学的支点となる気道系で、慢性細気管支炎による壁の脆弱化を伴うと壁は破壊、消失していく過程を検討した。
- 2) 脆弱化した末梢気道壁は呼気時肺胞圧により押し潰され呼気障害を生ずることをみた。

2. 実験肺気腫

東北大学抗酸菌病研究所内科 白石晃一郎・福田陽一・中川潤

はじめに

実験的に肺気腫を作製しようとする試みは表1に示すように1960年代まで各種の方法が行なわれてきた。大別すると力学的な観点からのものと吸入ガスの侵襲を考慮したもの、特殊な例としては免疫機構の異常や血管系の障害に着眼したものもみられる。しかしいずれの方法によつても肺気腫作製の成功率は低く、1964年 Grossらが蛋白分解酵素であるペパインを用いて確実にしかも高度の肺気腫を作製しうることを発見してから、実験肺気腫は主としてペパインないしエラスターーゼによるものが主流を占めるようになつた。これはまた同時期に発見された Anti-trypsin 欠損症と合わせて肺気腫の成因に対する一つの示唆を与えるものでもあつたからである。

我々もペパインを用い犬で実験肺気腫の作製を行ない、病理学的計測と各種生理学的測定との対比を試みてきたのでまとめてここに報告したい。

方法および結果

- 1) 剥出肺での計測

雑種成犬19匹を用いカーレンスチューブを挿管し10%ペパイン溶液20mlを超音波ネブライザーによつてエロジル化し、バード・レスピレーターによつて約1時間1

表1 実験肺気腫についてのこれまでの報告

方 法	年 次	報 告 者
Mechanical		
Tracheal ball valves	1919	Haris
Nose obstruction	1940	Loeb
Overdistension	1942	Rasmussen
Silver nitrate	1932	Adams
Bronchoconstrictor	1934	Prinzmetal
Air pollutants		
Ozone	1959	Scheel
Cadmium	1932	Prodan
Phosgene	1947	Coman
Nitrogen dioxide	1964	Freeman
Cigarette smoking	1964	Mitchell
Autoimmunity	1959	Crowle
Dye injection	1960	Strawbridge

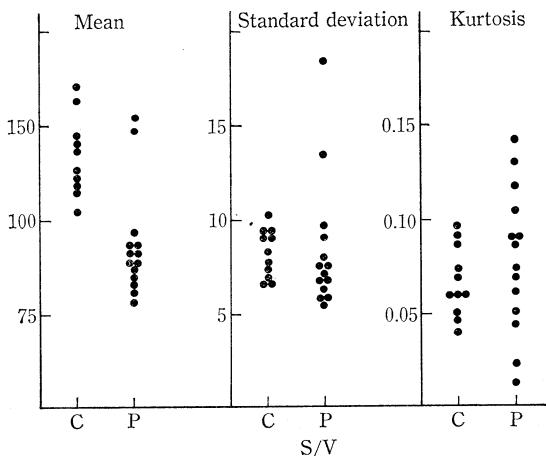
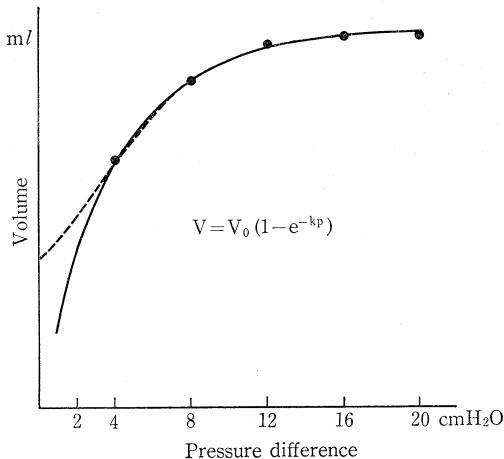
C: コントロール肺, P: パパイン処理後。単位は mm^2/mm^3

図 1 S/V 計測値の比較

図 2 圧・気量関係に対する曲線のあてはめ。
本文参照。

側肺に吸入させた。吸入は週1回とし、2ないし6回行ない、最後の吸入後約1カ月で脱血屠殺し、その剥出肺葉を用いて生理学的測定を行なつた。次いで10% フォルマリン液により20 cm 水柱の圧で48ないし72時間灌流固定を行なつた。固定後の肺葉の任意の計15点について組織学的な計測を行なつた。結果を定量的に表現するために諫訪の方法を用い、一定体積中に存在する肺胞の総面積 (Surface/Volume ratio) (以下 S/V と略称) を求めた。

結果は図1のようにパパイン処理後の肺葉では S/V すなわち一定体積中の肺胞壁の数が小さく、すなわち肺実質が粗となることが知られた。しかしその均一性 (Kurtosis) は正常肺とパパイン処理肺の間に差がなかつた。

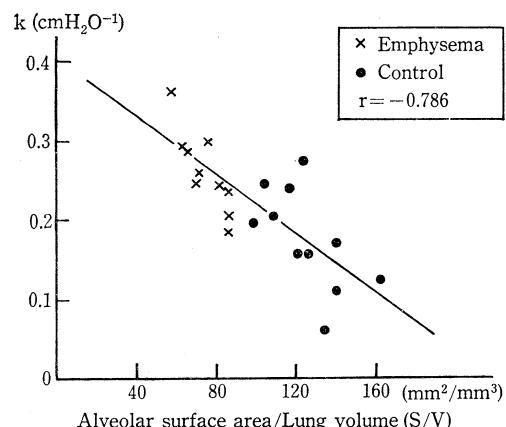


図 3 S/V と k との相関

剥出肺を用いての生理学的検査としては静肺コンプライアンス、動肺コンプライアンスの周波数依存性、フローボリューム曲線の計測を行なつた。

静肺コンプライアンスは、剥出肺葉を密閉箱内に吊り下げ気管支側はチューブを介してレスピロメーターに連結しておき、箱内の陰圧を加減することにより肺を膨張、収縮させるようにした。最大膨張位から次第に箱内圧を減じていくと肺は図2のように最初ゆづりそして次第に急峻に容積を変化させる。この圧容積関係を表現するために $V_0(1 - e^{-kp})$ という形の曲線を当てはめ V_0 および k の2つの数値でこの圧・容積関係を表現することを試みた。曲線の曲り具合は k の値によって定まり、 k の大きいほど立上りの急峻な曲りの大きい曲線となる。正常肺の k は平均約0.2 パパイン処理後の肺では約0.3 で有意の差を示した。またこの k を組織計測の結果から得られた S/V と対比してみると有意の相関を示すことが知られた(図3)。

動肺コンプライアンスの周波数依存性は上述の system で気管支側に流速計を気密箱側壁には Bellows をとりつけ箱内圧を1分間13.5回から78回の間のいくつかの周期で変化させることにより測定を行なつたが、正常肺とパパイン処理肺の間には差を認めえなかつた。これは臨床的にみられる肺気腫の結果とは一致しなかつたが、パパインによつて作製される肺気腫は少なくとも肺葉レベルでは比較的均一な分布を示していたことと犬の肺の特性によるものが考えられた。

フローボリューム曲線の計測は、上記の密閉箱に肺葉を吊り下げる状態で箱側壁に流速計を装着し、気管側より肺を加圧し膨張させておき別に用意した陰圧源に瞬間に連結することにより、急速な呼出を行なわせ、その動きを陰圧箱側壁の気速計で捉え、その出力とそれを電気的に積分した肺気量の変化とからフローボリューム曲

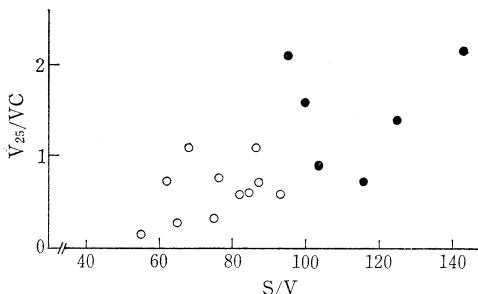


図 4 S/V と \dot{V}_{25}/VC との関係
●: コントロール肺 ○: パパイン処理後

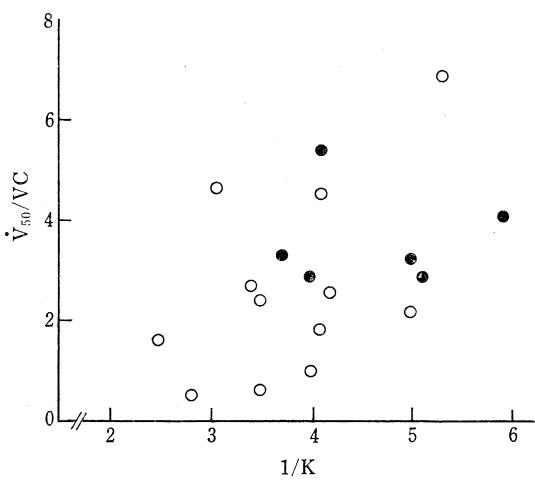


図 5 k と \dot{V}_{50}/VC との関係
●: コントロール肺 ○: パパイン処理後

線を画かせた。

フロー・ボリューム曲線の計測値としては、50%，25%肺活量での流速 (\dot{V}_{50} および \dot{V}_{25}) を求め、肺容積による差を補正するために肺活量で割った値を用いた。

この値を正常肺およびパパイン処理肺で比較すると、 \dot{V}_{50}/VC の値は有意とはいえないなかつたが、 \dot{V}_{25}/VC は正常肺の平均1.35に対し、パパイン処理肺0.73と有意の差を認めた。また組織計測で求めた S/V と比較してみると \dot{V}_{50}/VC 、 \dot{V}_{25}/VC とも相関することが認められた(図4)。また圧量関係にあてはめた指數曲線の k の値と \dot{V}_{50}/VC 、および \dot{V}_{25}/VC が相関することも認められた(図5)。このことは肺気腫の呼出障害には肺の弾性収縮力が関与することを示唆するものであり、肺の弾性収縮力が弱まるほど気道に対する支持力が減弱してその変形が起り急な呼出が不可能となること、すなわち肺気腫特有の呼出障害機転があることを示すものである。

2) 生体での計測

肺気量とその分画、肺拡散能力、動脈血ガス分析は生体における測定が必要であるため次のような方法で計測した。

表 2 各種肺機能計測値のパパイン処理前後の比較 (標準偏差は省略した)

Test	Before papain	After papain	p value
TLC(ml)	2,313	2,493	<0.05
VC(ml)	2,016	2,123	NS
FRC(ml)	950	1,048	NS
RV(ml)	297	370	NS
RV/TLC(%)	12.8	14.8	NS
Pa _{O₂} (mmHg)	98.5	83.8	NS
Pa _{CO₂} (mmHg)	26.7	28.3	NS
AaD _{O₂} (mmHg)	20.0	32.9	NS
DL _{CO} (ml/min/mmHg)	14.7	10.4	<0.005
DL _{CO} /TLC (ml/min/mmHg/l)	6.5	4.3	<0.01
k(cmH ₂ O ⁻¹)	0.165	0.211	<0.05
V ₀ (ml)	2,316	2,863	NS

表 3 % Emphysema と肺機能計測値との相関係数

Test	r	p value
TLC	0.36	NS
VC	0.45	NS
FRC	0.56	<0.05
RV	0.23	NS
RV/TLC	0.08	NS
DL _{CO}	-0.27	NS
DL _{CO} /TLC	-0.15	NS
ΔDL _{CO} /TLC	0.66	<0.01
k	0.49	<0.05
V ₀	0.44	NS

△ DL_{CO}/TLC はパパイン処理前後の DL_{CO}/TLC の値の変化を示す。

生犬16匹を用いペントバルビタール麻酔下に気管内挿管を行ない、まず一定換気下に(パパイン処理前後で各犬とも同一換気量になるように定めた)動脈血ガス分析を行なつたのち、内容積約200mlの容積型ボディプレチスマグラフに入れ、腹臥位とし食道内圧バルーンを入れて胸腔内圧を測定しながら肺気量各分画、肺拡散能力および先に述べた静肺コンプライアンスの測定を試みた。パパイン投与はネブライザー吸入またはより高度の病変を得るために直接注入法を用い、生理学的測定はパパイン吸入なし注入前と投与完了後1週後に行ない、その後は先に述べたと同じ方法で脱血屠殺しフォルマリン固定を行なつた。

このシリーズの肺気腫の程度の判定はDunilのpoint counting法を用い全肺野に気腫性変化がどの程度に拡がっているか計測し% Emphysema(% E)として表現した。

パパイン処理前後の結果(表2)をみると血液ガスは

P_{O_2} の低下, AaD_{O_2} の増大の傾向はあるが有意の差とはいえないなかつた。

肺気量は 30 cm 水柱加圧の状態での肺気量を全肺容量 (TLC) 20 cm 水柱陰圧下のそれを残気量 (RV) と定義し, FRC はネオンを指示ガスとした閉鎖回路法で測定したがペパイン処理により各気量とも増大する傾向にあるが, TLC でのみ有意の差 ($p < 0.05$) を示した。

肺拡散能力 (DL_{CO}) は一酸化炭素混合気 1 回呼吸法によつて測定したがペパイン処理により DL_{CO} および肺気量で補正した DL_{CO}/TLC とも有意に減少した ($p < 0.01$)。

静肺コンプライアンスの測定は剥出肺と同様の測定法により $V = V_0(1 - e^{-kp})$ の式のあてはめを行なつたが, ペパイン処理前後を比較すると k の増大 ($p < 0.05$) が認められた。

Point counting 法で求めた %E との相関をみると (表 3), k , V_0/TLC , FRC, DL_{CO}/TLC の変化 ($\Delta DL_{CO}/TLC$) に相関がみられ, これらの測定項目が肺気腫の程度の予測に有用なパラメーターであることが知られた。

総括および考察

ペパイン吸入による実験肺気腫の生理学的測定結果を要約すると, 1) 肺容量各区分は一般に増大し特に TLC は有意に大きくなる。2) 肺の圧量関係が変化する。 $V = V_0(1 - e^{-kp})$ として近似した場合 k が大きくなる, すなわ

ち肺はのびやすくなる。3) DL_{CO} は減少する。4) フローボリューム曲線としては低肺気量位での最大呼気速度の低下がみられる。5) P_{aO_2} の低下, AaD_{O_2} の増大の傾向をみる, ことなどである。これらの所見は臨床的にみる肺気腫の特にタイプ A に該当する所見であり, 肺気腫の一つの形を表現しているものと考えられた。動肺コンプライアンスの周波数依存性のないことが臨床的な所見と異なるがペパインによる肺気腫では気道に炎症性所見のみられないこと, 病変の一様性, 人と犬の肺の間の構造上の差などが関係しているものと思われる。%E と DL_{CO} ないし DL_{CO}/TLC に相関がないということは, $\Delta DL_{CO}/TLC$ と %E が有意の相関 ($p < 0.01$) を示したことから DL_{CO} が他の因子によつても影響をうけやすく, DL_{CO} で %E と予測するためにはそのような因子の影響を除外して考えなくてはならないことを示唆する。

表 1 の実験的に肺気腫を作製したとの報告をもう一度ふりかえつてみると, 機械的因子についてはペパイン投与後長期間変化を追跡するとか, 運動負荷を加えて気腫性変化がより著明になつたという報告もあり, 蛋白分解酵素で生成された肺気腫が機械的因子で更に助成されることも考えられる。最近はまた体内由来のエラスターーゼおよび antiprotease の問題が肺気腫生成の因子として脚光を浴びており, これらが大気汚染物質または喫煙によって変動するとの報告もあり, 実験的に他の方法で作られた肺気腫の中にも Enzyme の機転というものを加味して考えなくてはならないものと思われた。

3. 肺気腫と蛋白分解酵素

九州大学胸部疾患研究施設 高本 正祇・宮崎 信義・大串 修・石橋 凡雄

はじめに

1963 年 Eriksson と Laurell が α_1 -アンチトリプシン欠損症に若年性肺気腫の発生を認めた。この報告とほとんど同時に Gross がラットにペパイン肺気腫を作成し, 実験的に蛋白分解酵素誘起による肺気腫を証明した。そして肺気腫の成因の 1 つとして生体内における蛋白分解酵素とその阻止物質のバランスが重要であることが判明した。

我々も過去数年にわたつてモルモットを使用して実験肺気腫の研究を行なつてゐる。実験肺気腫はペパイン, エラスターーゼ, 白血球由來の蛋白分解酵素を気道内へ直接注入または吸入する場合のみ可能で, 静脈内投与では誘起不可能である。

一方, 蛋白分解酵素阻止物質の面よりみると臨床上 α_1 -アンチトリプシン欠損症はわが国においては非常にまれであり, 肺気腫患者の血清中 α_1 -アンチトリプシン

値はそのほとんどが正常範囲に存在する。

これらのことは蛋白分解酵素およびその阻止物質いずれも全身的なバランスではなく, 局所におけるバランスが重要であることを示唆する結果である。そこで我々は局所における阻止物質の存在を考え, この検討を行なつてゐる。その一部は既に lung inhibitor と仮称して報告しているので今回は D-ガラクトサミンの影響と lung inhibitor 精製の最終段階について報告する。

D-ガラクトサミン

1979 年 R. A. Blackwood らは D-ガラクトサミンをラットに投与すると肝における蛋白合成を阻害し, α_1 -アンチトリプシンの合成が阻害され, 人為的に α_1 -アンチトリプシン欠損状態を作成することが可能であると報告した。

我々はモルモット腹腔に D-ガラクトサミン 50 mg/kg および 100 mg/kg を 3 日間連続投与し, 血清中および

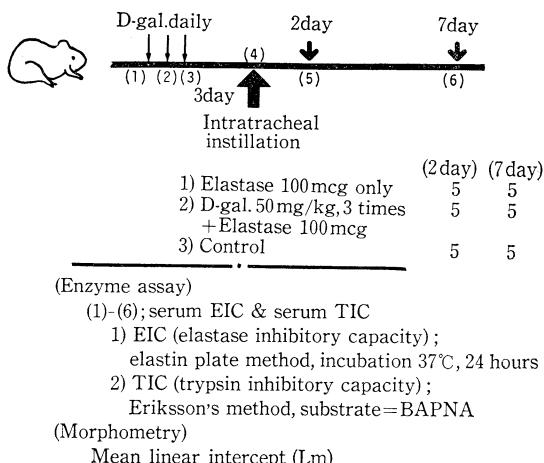


Fig. 1. Experimental scheme (2).

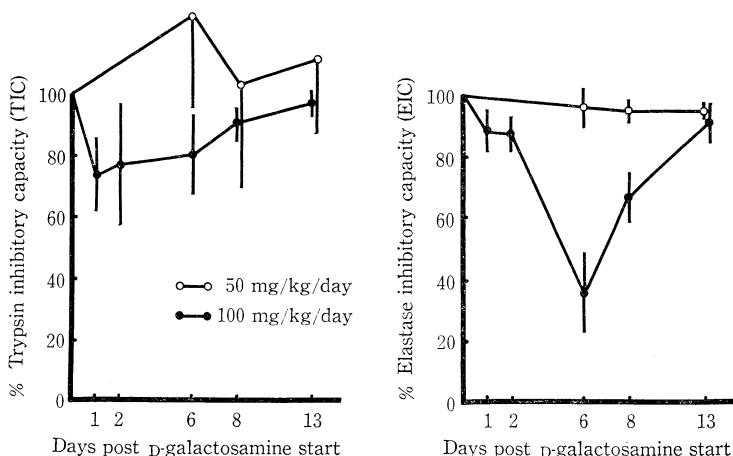


Fig. 2. % TIC & EIC treatment after D-galactosamine treatment.

気管支洗浄液中のトリプシン阻止活性(TIC)およびエラスターーゼ阻止活性(EIC)を経時に測定し、また一部のモルモットには投与終了3日目にエラスターーゼ100μgを気管内注入し、2日目と7日目に屠殺、組織標本を作成し形態計測を行なつた。

図2はD-ガラクトサミン50mg/kg投与群と100mg/kg投与群の血清中の%TIC,%EICの経時的变化である。%TIC,%EICとはトリプシンおよびエラスターーゼに対する阻止活性を正常コントロールに対する比で表したものである。その結果D-ガラクトサミン50mg/kg投与群では血清中のTIC,EICに有意な低下はみられなかつたが、100mg/kg投与群ではTICは不变でEICが6日目で38%と低下がみられた。

第2回目の実験としてD-ガラクトサミン50mg/kg投与時の血清中と気管支洗浄液中の%TIC,%EICの経時的变化を観察した(図3)。前回の実験同様、50mg/kg投与では血清中のTIC,EICはほとんど変化がみら

れなかつた。一方、気管支洗浄液中のTICは第1回目、第2日目で50%程度の低下がみられたが6日目以降は正常近く回復していた。また気管支洗浄液中のEICは投与第1日目より第8日目にかけて高度の低下が認められた。

これらの結果より1)血清中、気管支洗浄液中共にTIC,EICは必ずしも平行しないのでTIC,EICを示す物質は同一のものとは考え難い。2)少量のD-ガラクトサミン投与では血清中のTLC,EICには何ら影響なく主として気管支洗浄液中のEICすなわちエラスターーゼ阻止活性を特異的に低下させることができた。

そこで血清中のTIC,EICに変化のみられないD-ガラクトサミンの量50mg/kgを3日間連続投与し、3日後にエラスターーゼ100μgを気管内に注入し、2日目と7日目に組織標本の検索を行なつた。エラスターーゼ気管内注入による実験肺気腫の誘起は250μg以上で可能であり、本実験に使用した100μgは形態計測ではコン

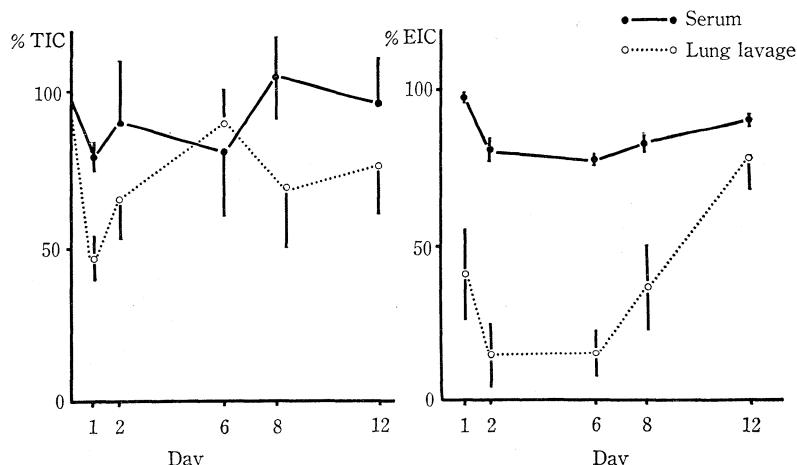


Fig. 3. % TIC & % EIC of serum and lung lavage after D-galactosamine administration.

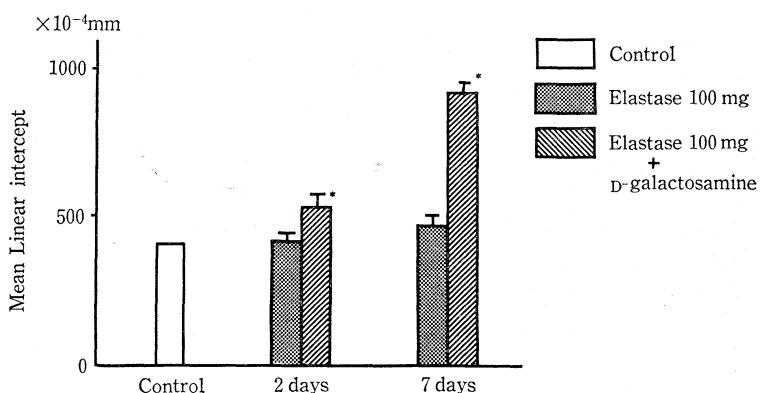
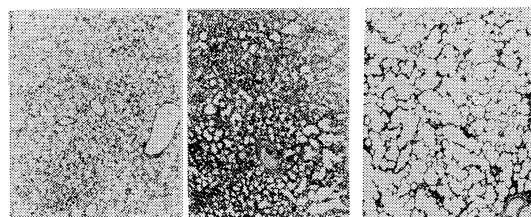


Fig. 4. Effect of D-galactosamine.



Control Elastase 100 mcg D-galactosamine
elastase 100 mcg

写真 1

トロールとの間に有意差はみられない。写真1は7日目の組織像であるが、無処置群、エラスターーゼ100 μ g投与群に比して、びまん性に高度の末梢気道の拡張および肺胞壁の破綻がみられた。これを形態計測でみると図4のごとく、D-ガラクトサミン投与群はコントロールに比し特に7日目で有意差をもつて、肺胞径の拡大がみら

れた。これはD-ガラクトサミン投与により気管支洗浄液中のエラスターーゼ阻止活性が低下していた時期にあたり、エラスターーゼ誘起肺気腫の成立には、流血中の蛋白分解酵素阻止物質より、局所の状態がより重要な役割を果たしていることが示唆された。

Lung inhibitor

Lung inhibitorの性状については前報で報告したので簡単に説明を加える。正常、無処置モルモットをネンブタール麻酔下に水柱圧15cmで生食で5回洗浄し、遠沈して細胞成分を除き、凍結乾燥したものを粗材料とした。Lung inhibitorはエラスターーゼ誘起肺気腫を阻止し、トリプシン阻止活性は非常に弱いかまたは0で、エラスターーゼ阻止活性のみ強く、易熱性、酸、アルカリに弱く、分子量約6万の蛋白性状を有する物質である。

そこでこの物質の精製を行なつた。まず出発材料をトリプシンを結合させたセファロース4B-トリプシンのカ

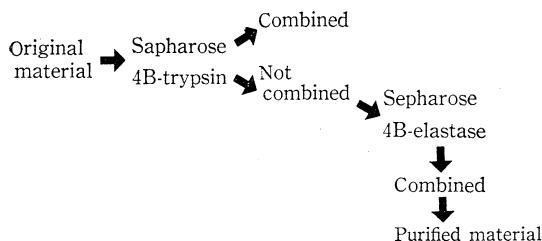


Fig. 5. Affinity chromatography.

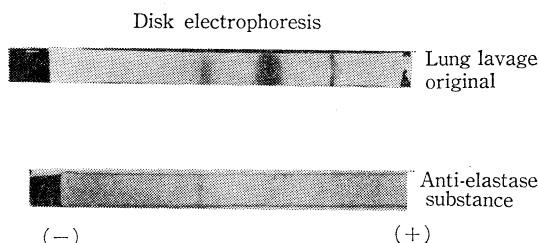


写真 2

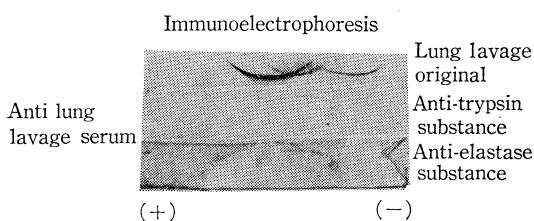


写真 3

ラムを通すと、 α_1 -アンチトリプシンや α_2 -マクログロブリンのようなトリプシン阻止活性を有する物質はトリプシンと結合してしまい溶出されない。しかも主要なエラスターーゼ阻止活性は溶出部分に認められた。次にこの非結合の溶出活性分画をセファロース4B-エラスターーゼのカラムに添加し、エラスターーゼ非結合物を溶出させた後、エラスターーゼに吸着された分画をpH 2.5, 0.1Mの蟻酸で再溶出し、透析後活性をみると強いエラスターーゼ阻止活性がみられた。

この物質をポリアクリルアミドゲル・ディスク電気泳動にかけると、出発材料で3本みられたバンドが、最終的な精製の段階で1本になつておる、单一の物質であることが証明された。出発材料で家兔に作成した抗血清を用いてこの物質の免疫電気泳動を行なうと、 α_1 分画に存在すると思われるが、 α_1 -アンチトリプシンとは明らかに異なる1本の沈降線がみられた。

考 案

局所すなわち気管支・肺に存在する蛋白分解酵素阻止物質の研究は Hochstraßer, Ohlsson らによるものが唯一である。彼らは bronchial mucus inhibitor として分子量は14,000および20,000、酸に強く遊離の型とマスクされた型で存在し、阻止スペクトルではトリプシン、キモトリプシン、エラスターーゼ、白血球由来の酵素すべてを阻止し、免疫学的には inter- α -trypsin inhibitor に似るとしている。

我々が今回報告した物質は動物がモルモットである点が異なるが、多くの点で相違点を有するため Hochstraßer のいう bronchial mucus inhibitor ではないと考えている。

最近の実験肺気腫の研究領域ではエラスターーゼ阻止活性(EIC)に注目がむけられ、D-ガラクトサミンやクロラミン-Tなどがよく用いられている。またエラスターーゼ阻止活性物質としてはクロルメチルケトンやエラスタチナールなどがよく知られ、これらを肺気腫の予防に用いる試みもなされている。

マクロラミン-Tは酸化物質で α_1 -アンチトリプシンのメチオニル残基を特異的にブロックしトリプシン阻止活性は正常のままでエラスターーゼ阻止活性がカバーされる働きがあると言われている。このことより α_1 -アンチトリプシンのエラスターーゼ結合部位とトリプシン結合部位は異なる場所にあることが判明した。

こういつた研究の進歩をみると、我々のいう lung inhibitor は何らかの原因でトリプシン結合部位がブロックされ、エラスターーゼに特異的になつた α_1 -proteinase inhibitor の可能性がある。

おわりに

肺気腫を含む肺の気腫化の成因の一つに蛋白分解酵素とその阻止物質のバランスがあり、蛋白分解酵素としては多形核白血球、肺胞大食細胞のエラスターーゼが主体である。一方蛋白分解酵素阻止物質では流血中の α_1 -アンチトリプシンや α_2 -マクログロブリンが重視されているが、最近の傾向としていずれもトリプシン阻止活性(TIC)ではなくてエラスターーゼ阻止活性(EIC)が重要といわれている。

わが国では α_1 -アンチトリプシン欠損症をみるとはまれであり、局所の阻止物質、特にエラスターーゼに特異的な Lung inhibitor の存在は臨床上疾患の成立により大きな役割を果たしていると考えられる。

4. 肺結核に合併した肺気腫

国立療養所東京病院呼吸器科 芳賀敏彦

はじめに

RFP と INH を含む強力な化学療法によつて感染症としての結核は治療が容易になつた。しかし昭和30年前後300万を数えた結核患者の多くは、化学療法と外科療法により生命を延ばしてきたが、さりとて破壊された肺組織が元に修復されるはずではなく多くの変化を残しながら治癒している。この中の一つが肺結核治癒後の、また、合併した肺の気腫化である。この気腫を公けの肺気腫の定義の中に位置づけるには、わが国の肺気腫研究会の診断基準の中のⅢ、合併症としての肺気腫(合併肺気腫)、結核、じん肺、その他に合併せるものに入る。この合併肺気腫は結核の総合的な医療対策上大切であるので、その発生、病態、予後を次に述べる。

診断と病状

さて診断基準上結核合併肺気腫と分かれても一定の基準があるわけではなく、臨床症状(息切れ等)、胸部X線、肺機能検査等で主観的に決めているにすぎない。そこでまず、胸部X線上代表的なものを図1に示す。このほかに、最近粟粒結核の中に気胸または縦隔気腫を起こす例があつたので胸部X線とCTを含め精細に検討したが、病巣の周辺に明らかな気腫を認めた。さて、この粟粒結核を除く図示したような代表例23例の肺機能を調べた。結果は図2のごとく平均値は%VCは 35.8 ± 18.8 と、かなり低く強い拘束性を示す。FEV_{1.0%}は平均 63.2 ± 18.6 と中等度の閉塞性を示している。 Pao_2 は、 $62.5\text{ Torr}\pm10.7$ と低く、 $PaCO_2$ すら $47.3\text{ Torr}\pm7.6$ と正常値を上まわっている。 $A-aDo_2$ は $31.7\text{ Torr}\pm8.4$ とこれも上昇し肺胞機能の低下を示している。これらの例のHugh Jonesによる息切れの程度は3度が13

例、4度が10例であつた。

これらの症例で不幸な転帰をとつた例の剖検肺所見は、おおむね生前の胸部X線の示す通りであるが、ほとんどの例が横隔膜面に軽度の癒着があるにかかわらず小指ないし拇指頭大の気腫性のう腫とともに肺実質にも広範な汎細葉性気腫の変化がみられた。

生化学的変化：さて、これらの気腫性変化が結核病巣治癒に至る瘢痕化の力学的変化だけによるものか、また気腫を起こす生体側の因子がからんでいるのではないか

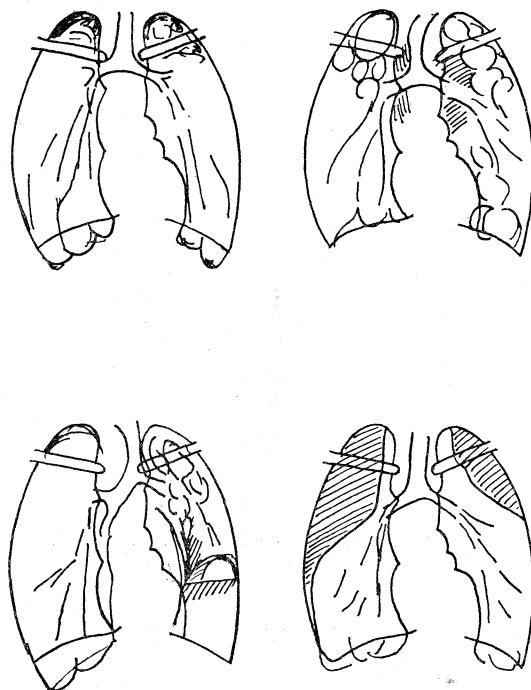


図1 代表的合併肺気腫のX線像

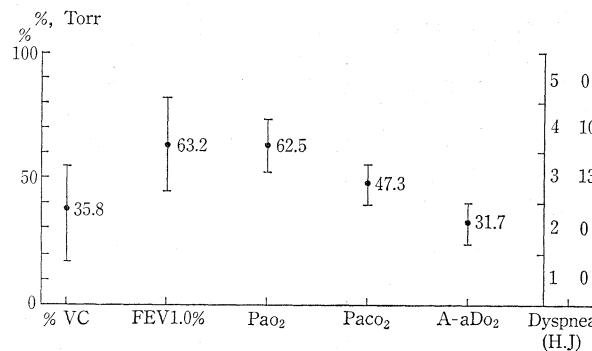


図2 代表症例の呼吸機能

と推察し、これら23例のうち21例に α_1 -Antitrypsin を測定したが図3のごとく平均値は $247 \text{ mg/dl} \pm 78.3$ でこれは私共が測定した方法での正常値範囲内であり、生化学的背景を証明することはできなかつた。

さて合併肺気腫の存在を換気機能の上だけで判断する

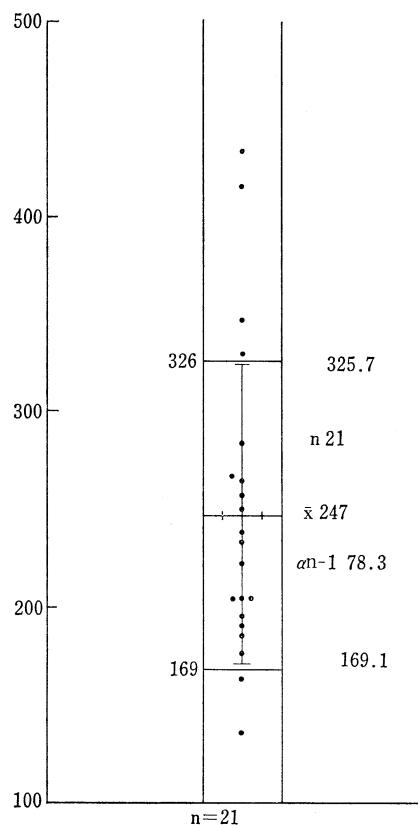


図3 肺結核合併肺気腫例の α_1 -Antitrypsin 量

のは危険を伴うが多数例を取り扱うときはその方法が最も容易であると思われる所以これからの症例については一秒率をその指標とすることとした。

呼吸不全との関係：呼吸不全の定義・診断基準はやつと確立されようとして Pa_{O_2} は 60 Torr 以下とするのが常識になつてゐるが私共国立療養所呼吸不全研究会は 70 Torr 以下としていたので今回に限りここではこの定義に従うこととする。さて呼吸不全の中でその基礎疾患が肺結核であるもの 488 例について一秒率の 55% 以下 175 例、56~70% 129 例、71% 以上 184 例について各種の要因を分析し図4、5 に図示した。入院回数の上では差がなかつた。息切れの程度は 5 度（病床上の生活のみ）が一秒率 55% 以下は 25.8%，56~70% は 21%，71% 以上は 16.4% と一秒率の低いほど（おそらく気腫化の程度の強いほど）高い。 $\% \text{VC}$ との関係は、39% 以下の拘束性の強い例は一秒率 55% 以下では 15.9% しかないが 56~70% では 58.3% と 3 倍以上になり 71% 以上では更に 61.3% になる。一秒率 55% 以下の例では $\% \text{VC}$ 40~59% を示す例が多い（59.1%）。呼吸抵抗（3 Hz）は一秒率 55% 以下では 6 cm H₂O/L/sec 以上が 73.3% もあり、しかも 11 以上が 16.7% もある。56~70% では 6 以上は 56% であり、しかも 11 以上は 4% にすぎない。これは 71% 以上でもほぼ同じで一秒率著明低下例（55% 以下）では呼吸抵抗は上昇している。 Pa_{CO_2} は一秒率との間にみるべき関係はなかつた。 Pa_{CO_2} についても一秒率 55% 以下で Pa_{CO_2} 46 Torr 以上は 62.4%，56~70% で 63.9% と変わらないが 71% 以上になると 53.5% とやや低下する。臨床症状の一つの心不全の指標としての浮腫の有無は一秒率 55% 以下で有り 24%，56~70% で 28.5%，70% 以上で 22.4% とそろ差がない。これに関連して心電図上の肺性 P についてみても 0.19 mV 以下の正常例は一秒率 55% 以下で 51.2

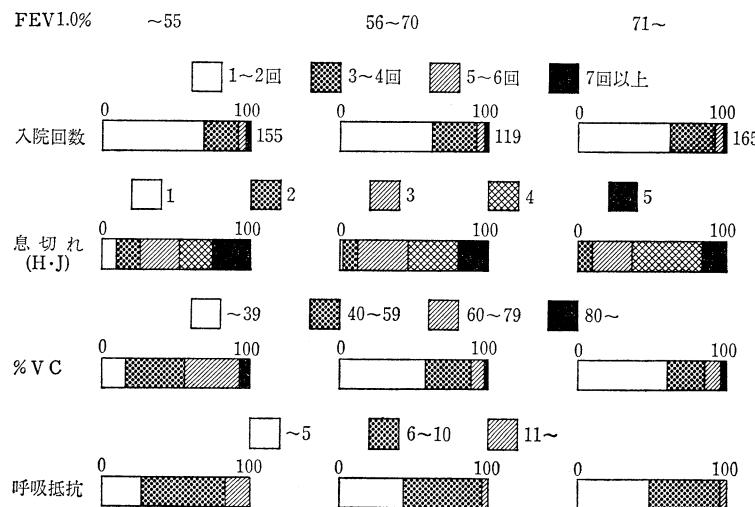


図4 一秒率と臨床像と呼吸機能 (1)

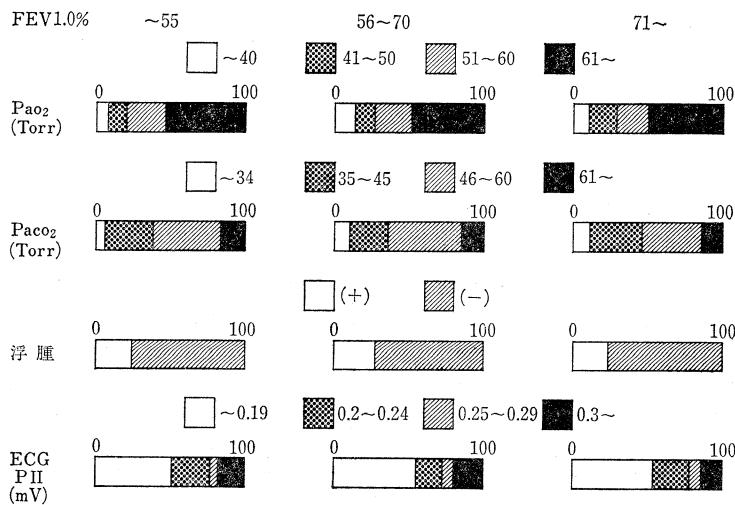


図 5 一秒率と臨床像と呼吸機能 (2)

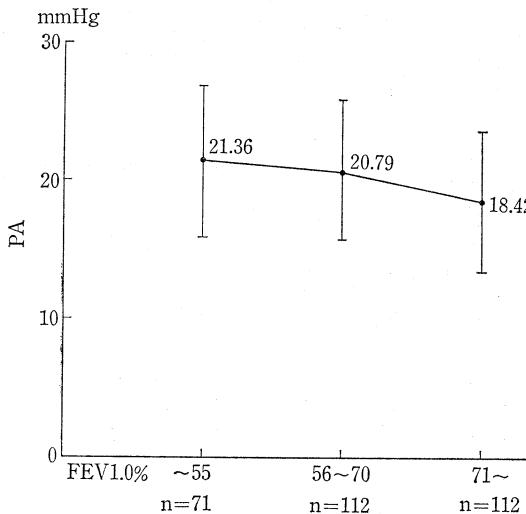


図 6 一秒率と平均肺動脈圧

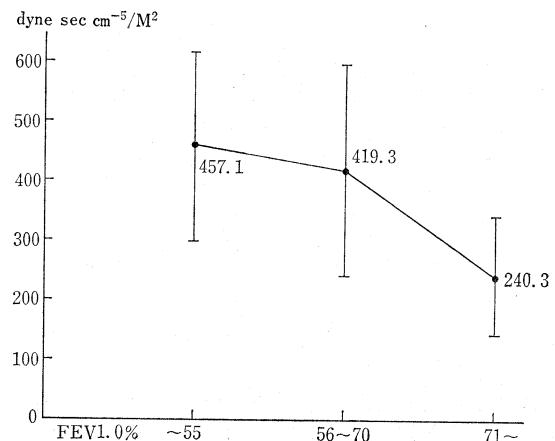


図 8 一秒率と全肺血管抵抗

%, 56~70%で55.1%, 71%以上で54%と変わらずまた0.19 mV以上の再分類でも変わらない。

肺循環動態：さて同じく一秒率を指標として肺結核例の肺循環動態をみた。図6のごとく、平均肺動脈圧は一秒率55%以下では 21.36 ± 5.4 mmHg, 56~70%では $20.79 \text{ mmHg} \pm 5.0$ とやや下がるがこれが71%以上の例では、 $18.42 \text{ mmHg} \pm 5.0$ と 20 mmHg 以下と正常範囲に入る。心臓搏出量(Q.t)は図7のごとく一秒率55%以下では $3.38 l/\text{分} \pm 0.99$ であり、これが一秒率56~70%では $3.57 l/\text{分} \pm 1.45$ と上昇し、71%以上では $3.8 l/\text{分} \pm 1.59$ と更に高い。この2つの関係から全肺血管抵抗は図8のごとく一秒率55%以下では $457.1 \text{ dynes/sec}/\text{cm}^2 \pm 158.6$ と高いが、56~70%では 419.3 ± 176.3 と下降しているが300以上あり、一秒率71%以上で初めて 240 ± 95.1 と250以下になつている。

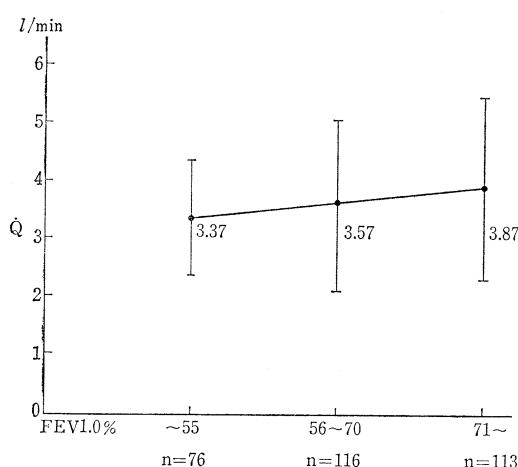


図 7 一秒率と心搏出量(Fick法)

換気・血流関係：さて換気と血流の不均等の局在性を

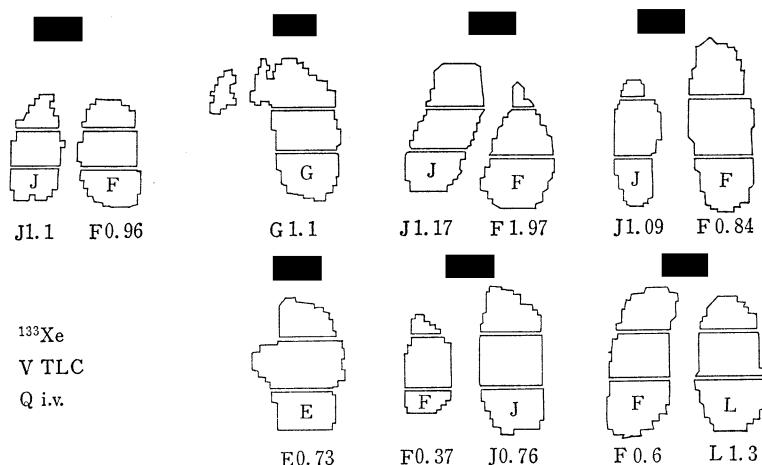


図 9 気腫部における換気・血流比

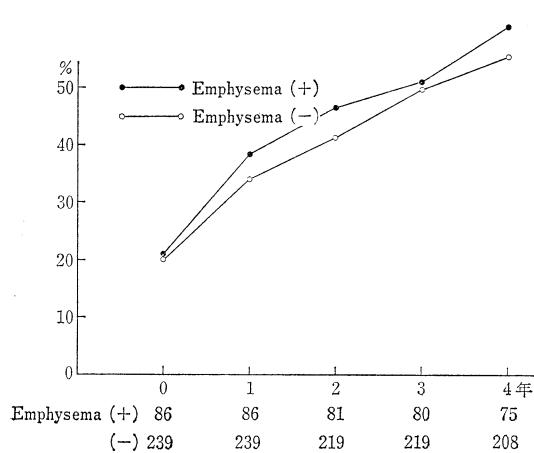


図 10 経年死亡率(合併肺気腫有無別)

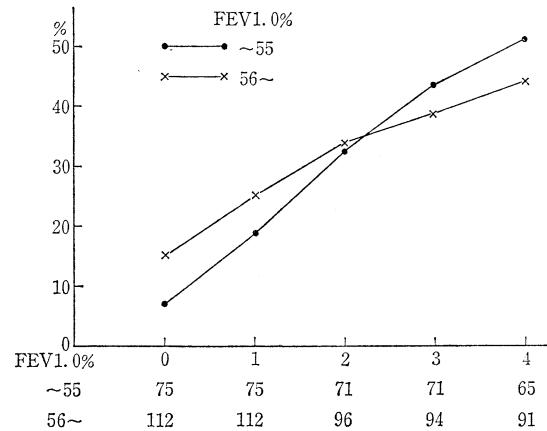


図 11 一秒率と経年死亡率

表 1 FEV 1.0%が59%以下の死亡とその原因
—国立療養所結核死亡調査研究班(1979)—

		FEV 1.0%が~59%	FEV 1.0%が60%~	計
結核死	慢性心肺機能不全	33 (37.5) (54.1)	55 (62.5) (54.5)	88 (100)
	他(咯血, 急速進) (全身衰弱等)	28 (37.8) (45.9)	46 (62.2) (45.5)	74 (100)
	小計	61 (37.6) (100.0)	101 (62.3) (100.0)	162 (100)
非結核死		40 (33.3)	80 (66.7)	120 (100)
大計		101 (35.8)	181 (64.2)	282 (100)

参考資料

FEV 1.0%が~55%	FEV 1.0% が56%~
国療呼吸不全(結核)	175 (35.9)
	313 (64.1)
	488 (100)

みるため ^{133}Xe を用い、換気は全肺気量レベルまでの吸入、血流は静注による方法で $V_{\text{dot}}/Q_{\text{dot}}$ の比を7例の最初に例として示したような肺気腫例に測定した。下肺野においては正常例ではこの比は1以下0.6前後になるが、図9のごとく1以上を示す例（側）が約半数にみられ特に気腫化の著しい所の相対的血流の低下がうかがえた。このことは同一例に行なつたCTによる肺血管系の所見も同じ結果を得た。

合併症について：臨床的に最も問題になるのは気胸の発生である。このような例は病巣が両側に及んでいるため一側に気胸が起つたときは重篤な病状を呈するので治療は緊急性を要する。また気腫性のう胞の破裂はなかなか修復し難く治療に長期を要するか、またはEmergency Surgeryの対象となり、Ventilatorの使用を必要としたりする。

もう一つの合併症はこれは他の呼吸不全にもみられるものであるが肺性心である。合併肺気腫の治療上考慮せねばならない症状である。

予 後

国立療養所呼吸不全研究会では毎年それ以前に登録された症例の予後を調査しているが、この中で4年以上経過した症例の累積死亡率をみると、図10のごとく合併気腫の有無別にみると気腫を有する例は、全経過中各年と

もその死亡率は気腫のない例より5%前後高い。また、一秒率を55%以下と56%以上の2群に分けてみると、図11のごとく2年後までは56%以上の例の方が死亡率が高かつたが、3年目、4年目では55%以下の方が5%前後高い。また、国立療養所結核死亡調査研究班の死亡例を一秒率59%以下と60%以上に分け結核死の中で慢性心肺機能不全による死亡の割合をみると、表1のごとく前者で54.1%，後者で54.5%と変わらない。また逆に、慢性心肺機能不全による死亡例の中で一秒率59%以下が占めるのは37.5%と少ないようであるが、これは肺結核全体の中で一秒率の低下している例が35.9%であるので、これは特に一秒率59%以下が少ないのでなく60%以上と変わらないことを示す。すなわち死亡例では慢性心肺不全が原因となる割合も、また一秒率低下（59%以下）が占める割合も変わらない。

結 語

肺結核の治癒の1つとして合併肺気腫は大きな位置を占めているのでその実態をX線像、病理、生化学、肺機能、臨床症状、特に呼吸不全、合併症、予後の立場から分析した。最後に資料を呈供下さった国立療養所呼吸不全研究会、国立療養所結核死亡調査研究班、国立療養所東京病院、病理、核医学その他医局員各位に深謝する。

5. 肺 気 腫 の 診 断 と 予 後

虎の門病院呼吸器科・沖中記念成人病研究所 谷 本 普 一

研究目的

わが国で広く用いられている肺気腫研究会の肺気腫診断基準の1秒率と残気率の基準値の適否を剖検例について検討し、その有用性と限界を明らかにすることを目的とした。また肺気腫診断における選択的肺胞気管支造影SABの診断的意義について検討した。

予後に関しては、肺気腫の治療や管理、予防対策の適切な施行を目的として、予後に影響を及ぼす因子を検討した。

対象患者

対象患者は昭和34年から昭和53年までの20年間に当科に入院した肺気腫症148例（内剖検例35例）で、男性139例、女性9例、男女比は15:1、平均年齢は70歳である。

研究方法

診断に関して、1)剖検で確認した33例について、1秒率、残気率を検討した。2)8剖検例について、肺気腫の

形態学的分類を行ない、その分布と頻度を検討した。この形態学的分類と対比し、現行診断基準により診断した例にSABを施行し、比較検討した。

予後に関して、肺気腫症48例にアンケート調査を行ない、回収された114例について、死因、生存率、死亡例における血液ガス、肺機能検査の推移、肥満度、喫煙度などを検討した。

成 績

1. 33剖検例における1秒率と残気率の検討

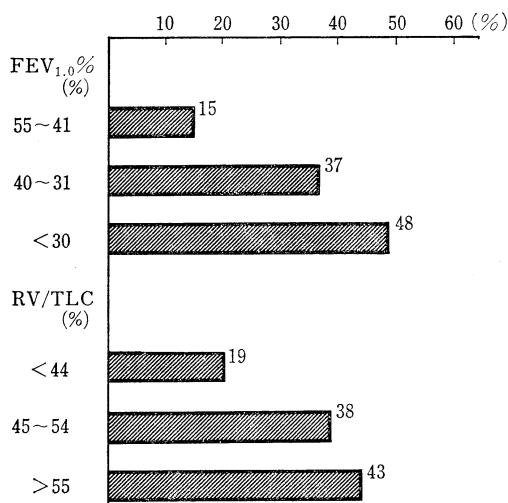
1) 1秒率 $\text{FEV}_{1.0\%}$

33剖検例では、全例が $\text{FEV}_{1.0\%} < 55\%$ を示し（図1）、55~41%は15%，40~31%は37%，<30%は48%で、30%以下が最も多い。 $\text{FEV}_{1.0\%}$ の平均値は、 $32.9 \pm 8.4\%$ である。

$\text{FEV}_{1.0\%}$ の経時変化を21剖検例についてみると初診時から $\text{FEV}_{1.0\%}$ は50%以下で、多少の変動をみながらも、1年ごとに平均 $1.1\% \pm 2.2\%$ の減少を示しながらゆるやかに下降する。

表1 割検例における肺気腫の種類、程度と肺機能

No.	氏名	年齢 (歳)	性	形態学的分類(山中)			肺機能		
				CE	PE	FE	%VC	FEV _{1.0%}	RV/TLC
1	[REDACTED]	77	M	3	0	2	59	29	68
2	[REDACTED]	64	M	3	1	2	57	29	70
3	[REDACTED]	73	M	3	0	3	82	28	65
4	[REDACTED]	71	M	2	0	2	85	35	60
5	[REDACTED]	69	M	3	1	3	92	26	66
6	[REDACTED]	69	M	3	1	3	78	32	67
7	[REDACTED]	70	M	3	1	2	86	28	62
8	[REDACTED]	89	M	3	1	2	91	24	62

図1 肺気腫割検例の FEV_{1.0%} と RV/TLC(33名)

3) 残気率 RV/TLC

33剖検例における RV/TLC は、肺気腫研究会の基準の45%以上のものが27例81% (45~54%は38%, >55%は43%)で、44%以下のものが6例19%に認められた(図1)。しかし、この6例のうち1回しか測定しなかつた2例を除く4例が、経時的にいずれも45%以上を示した。

2. 肺気腫における選択的肺胞気管支造影 Selective alveolobronchography (SAB) の検討

肺気腫の SAB を検討するに当たつて、剖検肺における肺気腫の種類と分布の把握が必要である。肺気腫は形態学的に小葉中心型 Centrilobular emphysema CE, 汎小葉型 panlobular emphysema PE, 巣状型 focal emphysema FE の3型に分類されるが、8剖検例について山中の基準による分類¹⁾を行なつた(表1)。

CE と FE は8例全例に認められ、PE は軽度のものが一部に混在する形で認められた。この8例以外にも、当院の肺気腫剖検肺では、小葉中心型が大部分を占めており、汎小葉型は、肺底区の小部分に僅かに認められる

表2 SAB による肺気腫の分類

部 位	肺気腫の種類		
	CE	PE	CE+PE
右上葉	S ₂	10	0
	S ₃	2	0
右下葉	S ₈	11	1
	S ₉	11	0
左葉	S ₁₀	2	0
			1

のみである。

次に、臨床例30例についての SAB の所見は、表2のように、その大部分は CE であり、PE の頻度は少ない結果を示している。上葉と下葉と両方同時に SAB を行なつた12例では、いずれも上葉は下葉に比し、CE の程度がつよい傾向が認められた。

3. 肺気腫の予後に関する検討

1) 肺気腫患者の寿命と死亡原因

肺気腫148例の追跡調査では、生存61例の平均年齢は69.0±7.5歳、死亡71例の平均年齢は70.5±7.3歳で、不明例は16例である。肺気腫患者の実測生存率は、5年86%、10年52%である。

死亡70例について、その死因をみると、呼吸不全、肺心病など肺気腫が直接死因と関係あるものは38例54.3%で、平均年齢は70.7歳である。癌など他疾患による死亡例は19例27.1%で、平均年齢は71.6歳、感染によるもの7例10%で、平均年齢は64.1歳、死亡時年齢では感染によるものが、他の原因によるものに比し、低い年齢であった。

2) 肺気腫の予後を規定する因子の検討

加齢の影響を除外するために、63歳以下で発症し、10年以上生存した群(平均15.4年)と、呼吸不全により9年未満で死亡した群(平均6.5年)に分け、肺機能、血

表3 10年以上生存群と9年未満死亡群における肺機能および肥満度の比較

検査項目	生存年数による分類		p
	10年以上生存例 (平均15.4年) n: 32	9年未満死亡例 (平均6.5年) n: 13	
%VC(%)	87±17	71±16	p<0.01
FEV _{1.0} (L)	0.90±0.26	0.61±0.13	p<0.01
FEV _{1.0} %(%)	33±7	30±13	ns
RV/TLC(%)	54±10	59±9	ns
PMI(%)	5.5±3.0	7.0±4.7	ns
Pao ₂ (Torr)	68±7	66±16	ns
PaCO ₂ (Torr)	44±6	49±8	p<0.05
肥満度(%)	88.2±10	79.8±9.4	p<0.05

表4 運動負荷による AaD_{O₂} の増加する群と増加しない群の死亡率と背景因子

背景因子	AaD _{O₂} 非増加群 n: 9	AaD _{O₂} 増加群 n: 7	有意差
年齢(歳)	67.2±6.9	68.0±5.6	ns
発症年齢(歳)	57.8±8.4	59.3±5.7	ns
経過年数(年)	6.0±5.4	8.7±2.0	ns
%VC(%)	86.0±9.2	95.3±10.6	ns
FEV _{1.0} (L)	0.90±0.14	0.94±0.37	ns
FEV _{1.0} %(%)	32.6±4.6	31.1±10.0	ns
RV/TLC(%)	56.5±6.3	56.1±8.7	ns
Pao ₂ (torr)	71.1±6.4	75.5±9.4	ns
PaCO ₂ (torr)	44.6±10.6	39.4±3.2	ns
死 亡 数	0/9	5/7	p<0.01*

* 生存率の差の有意差の検定

液ガス、心電図、肥満度、喫煙度などについて比較検討した(表3)。%VC、FEV_{1.0}、PaCO₂、肥満度で有意差が認められた。

FEV_{1.0}を0.75 l以下(32例)、0.75~1.0 l(29例)、1.0~1.25 l(9例)の3群に分け、実測生存率を比較すると、それぞれの10年生存率は39、58、86%で有意差があり、FEV_{1.0}の減少は予後に影響する結果を示した。

死亡例における経時変化では、FEV_{1.0}が1年ごとに平均40 mlの減少、FEV_{1.0}%(%)が平均1.1%の減少、Pao₂は平均2.1 Torrの減少、PaCO₂は平均2.5 Torrの増加を示した。

3) 運動負荷試験と予後との関係

Treadmill 每分30~40 m 6分間の運動を肺気腫患者16例に行ない、AaD_{O₂}が5 Torr以上増加する群(7例)と増加しない群(9例)に分け、その死亡率と背景因子を検討した(表4)。死亡率では、AaD_{O₂}増加群では7例中5例が死亡しているが、非増加群では死亡例ではなく、

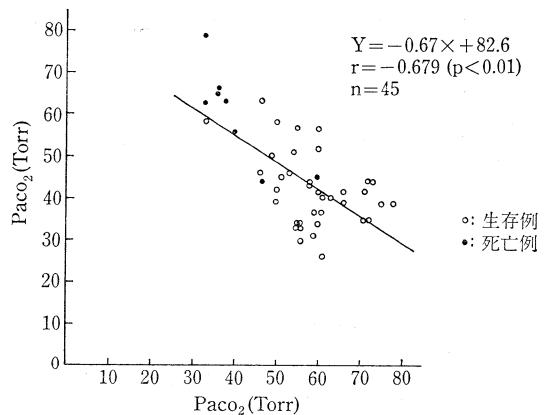


図2 急性増悪時の血液ガス

著明な差が認められた。背景因子として検討した年齢、経過年数、肺機能、血液ガスは、両群で有意差を認めなかつた。

また、両群における生存率の差の有意性の検定では、7年以後明らかな差でAaD_{O₂}増加群の死亡率が増えていた。

4) 肺気腫症の急性増悪に関する検討

急性の呼吸困難症状を主とする急性増悪50例の原因について検討すると、感染が32例(64%)で首位を占め、以下原因不明の呼吸困難発作16%，気胸7%，心不全5%などとなつてている。

急性増悪時の起炎微生物は、59%が不明であるが、*Haemophilus influenzae*と*Streptococcus pneumoniae*の複数菌感染8%，*Staphylococcus aureus*8%，*H. influenzae*5%，*Klebsiella aerogenes*5%，*S. pneumoniae*3%などとなつていて、ウイルスではここ2年の集計でインフルエンザA型ウイルス5%，パライソフルエンザ3型ウイルス3%が認められた。

急性増悪回数とその転帰の検討では、1回の増悪で20%，2回で33%，3回で67%，4回以上で50%の死亡率である。

急性増悪時の血液ガスは、Pao₂とPaCO₂は逆相関を示し(図2)，このうちPao₂40 Torr以下でPaCO₂60 Torr以上を呈した5例全例が死亡している。

考 察

わが国の肺気腫研究は、昭和35年東北大中村教授、慶大故笠本教授、北大村尾教授が発起人となり発足した肺気腫研究会が中心となり進められているが、この肺気腫研究会で設定された肺気腫の機能的診断基準として、特に1秒率55%以下、残気率45%以上の2項目が重視され、肺気腫診断の基本となつて現在に至つた^{22~42}。

しかしこの基準設定以来20年を経て、その有用性と限界について再検討の機運が生じ、第40回肺気腫研究会で、

慶大横山教授を中心に肺気腫診断基準の見直しが、アンケート調査の形で行なわれた⁵⁾。

まず 1 秒率について、きつい基準での 1 秒率基準値 55% 以下について、73 名のアンケート調査では、現行のままでよいとするものは 22% にすぎなかつた。以上のような状況が本研究の契機となつた。

私共の 33 剖検例における 1 秒率は、30% 以下が最も多く、全体のはば半ばを占めるが、全例が基準値の 55% 以下を示す結果であつた。55~41% の例は 15% にすぎないが、基準値を 55% より更に低値に設定することは適当でないことが判明した。

残気率についてみると、基準値 45% 以上のものは 81% あり、33 例中 6 例 19% が 44% 以下であつた。加齢の要素を考慮すると、現行の基準値から更にはみ出る例が増加する可能性があり、残気率に関しては現行の基準値の改定が必要である。

33 剖検例の検討から、残気率の基準値を 45% から 40% に引き下げる、全例が 40% 以上の基準値内に入るので、基準値を 40% とした方がよいという結論に到達する。

胸部 X 線所見と現行の機能的診断基準に基づいて診断した 30 例では、SAB で肺気腫の所見が全例に確認され、現行の機能的診断基準の有用性が確かめられた。

また同時に SAB による形態学的診断の重要性も明らかとなつた。SAB の所見では小葉中心型が大部分であり、汎小葉型は一部に認められるのみであり、8 剖検例における形態学的検討でも、小葉中心型優位が裏づけられた。

また、これら的小葉中心型優位の例で、機能障害の程度が高度であることから、機能障害に関与するのは汎小葉型よりも、小葉中心型であることがつよく示唆された。

予後について、肺気腫症患者の平均死亡年齢は 70.5 歳であり、わが国男性の平均寿命に近い。息切れに苦しむ期間は長くとも、治療や管理が充分になされる限り、肺気腫症は必ずしも予後がわるくないといえる。

肺気腫症の予後に影響する因子に関して、従来多くの報告があり^{6)~10)}、FEV_{1.0}、Pa_{O₂}、Pa_{CO₂} など多くのパラメーターがあげられている。私共は 10 年以上生存群と 9 年未満死亡群で各因子を検討し、% VC 低下、FEV_{1.0} 低下、Pa_{CO₂} 増加、肥満度（やせ）が予後不良を示す因子である結果を得た。

また各因子のなかで、FEV_{1.0} の減少を重視した報告が多く、その限界値として一般的に 0.75 l 以下が取り上げられている。私共の成績は FEV_{1.0} < 0.75 l の群は、他の群に比し、10 年生存率が 38.9% と明らかに低く、FEV_{1.0} は予後を規定する重要な因子と考えられる。

また FEV_{1.0} の経年変化量も重要であり、Burrow ら⁹⁾ の -56 ml、Boushy ら¹⁰⁾ の -52 ml。自験例では -40

ml となつてゐる。

運動負荷による AaDO₂ 増加群と非増加群との死亡率の比較では、両群に明らかな差が認められ、運動負荷による AaDO₂ の変化は呼吸不全患者の機能障害検出の本質的なパラメーターであり、肺気腫患者の予後を推定できる有力な指標であると考える。

肺気腫の急性増悪に占める感染の頻度に関して、長野ら¹¹⁾ は 56%、Burk および George¹²⁾ は 55%，自験例で 64% であり、急性増悪の原因の首位を占めている。感染による死亡例の平均年齢が 64.1 歳であることを併せて考へると、肺気腫の予後における感染の意義は重大である。

感染の起炎微生物は、従来から呼吸器感染症に関連の深い *H. influenzae* などがその主要細菌となつてゐるが、ウイルス検索が可能となつた現在、ウイルス感染はインフルエンザ流行期の肺気腫症急性増悪の有力な原因としての役割が明らかにされてきた。

急性増悪の回数とその転帰についてみると、3 回までの急性増悪により、27 例中 7 例 (26%) が死亡し、増悪回数が増加するに従い、その死亡率は倍増し、急性増悪の繰り返しは予後につよい影響を及ぼすものと考えられる。

結論

1) 33 剖検例の検討で、肺気腫研究会の肺気腫の機能的診断基準 1 秒率 55% 以下は全例にみたされたが、残気率 45% 以上は 19% が基準値をみたされず、残気率の基準値の改定が必要である。

2) 8 剖検例の形態学的検討では、汎小葉型は少なく、小葉中心型が大部分を占め、肺気腫の機能障害は小葉中心型肺気腫優位でも明らかに認められた。

3) SAB は現行の機能的診断基準を補う形態学的方法として有用である。

4) 肺気腫死亡例の平均年齢は 70.5 歳で、わが国男性の平均寿命に近く、適切な治療と管理が行なわれる限り、肺気腫症は必ずしも予後の悪い疾患ではない。

5) 予後を規定する因子は、% VC、FEV_{1.0}、体重の減少と、Pa_{CO₂} の増加、運動負荷による AaDO₂ 増加であり、予後を推定するうえで、これらに留意する必要がある。

6) 急性増悪に占める感染の頻度は 64% と高く、また急性増悪の回数と死亡率が相関するので、感染を中心とした急性増悪の対応は、予後を可良とするために重要である。

本研究費の一部は厚生省特定疾患呼吸不全研究助成金によつた。

共同研究者：岡野 弘、中田紘一郎、立花昭生、鈴木幹三、蝶名林直彦、中森祥隆、中谷龍王、吉村邦彦

参考文献

- 1) 山中 晃・斎木茂樹：病理からみた肺気腫，臨床科学，2：1642，1966.
- 2) 笹本 浩・横山哲朗：肺気腫，肺疾患研究の進歩，32号，1，1962.
- 3) 中村 隆・滝島 任：肺気腫の臨床的概念，肺疾患研究の進歩，36号，1，1964.
- 4) 村尾 誠：慢性肺気腫，日内会誌，1979.
- 5) 横山哲朗編：肺気腫の臨床的診断基準に関するアンケート，第40回肺気腫研究会，1980.
- 6) 本間日臣，田村昌士：肺気腫の臨床像，特に予後を左右する因子についての考察，臨床科学，2：1631，1966.
- 7) 中村 隆他：慢性肺気腫の予後に關する検討，綜合臨床，18：1318，1969.
- 8) 原沢道美他：慢性閉塞性肺疾患の経過と予後，日胸，39：18，1980.
- 9) Burrows, B. and Earle, R. H.: Course and prognosis of chronic obstructive lung disease, New Engl J Med, 280: 397, 1969.
- 10) Boushy, S. F. et al.: Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease, Am Rev Resp Dis, 108: 1373, 1973.
- 11) 長野 準：慢性呼吸不全—急性増悪について—，日内会誌，64：1225，1975.
- 12) Burk, R. H. and George, R. B.: Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease, Arch Int Med, 132: 865, 1973.

第 56 回 総会シンポジウム

胸水の成因と鑑別診断

座長 青柳昭雄

国立療養所晴嵐莊病院

受付 昭和 56 年 8 月 10 日

The 56th Annual Meeting Symposium

CAUSES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PLEURAL EFFUSION

Chairman: Teruo AOYAGI* (National Sanatorium Seiranso Hospital)

Reporters: Takeshi KAWAI (Department of Internal Medicine, School of Medicine Keio University)

Cho SUGURO, Teruhisa HAGIWARA (1st Department of Internal Medicine, Nihon University, Medical School)

Izuo TSUYUGUCHI (Osaka Prefectural Habikino Hospital)

Keiichi KAYABA (The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University)

Noboru YANAI (National Sanatorium Seiranso Hospital)

Sooichi KIMURA (National Sanatorium Nakano Hospital)

(Received for publication August 10, 1981)

Berore the 2nd World War the causes of pleurisy were mostly due to tuberculosis and most of tuberculous pleurisy was seen in young patients. However it has recently been reported that there are several diseases causing pleural effusion, and pleurisy due to cancer has been increasing and tuberculous pleurisy is not rarely seen in old patients, which makes differential diagnosis of pleurisy more difficult.

In this symposium, the propotion of tuberculosis in various kinds of pleurisy, the evaluation of needle pleural biopsy, biochemical and immunological studies of pleural effusion, the role of allergy for the manifestation of pleurisy, etc., were discussed.

Dr. Kawai (on the clinical features) reported that among many kinds of diseases manifesting pleural effusion, tuberculous pleurisy showed the highest rate in the university hospital. He also reported that the discrimination between the adhesion and pleural fluid was possible by computed tomography.

Dr. Suguro and Hagiwara (mainly on the needle pleural biopsy) reported that the rate of the positive result of pleurisy etiology by this method was 57.3% for tuberculosis and 72.1% for cancer and that the world wide investigation by questionnaire showed that this method was recognized as useful for diagnosis of pleurisy in 82% of institutes with the positive rate of 19.0%—85.7% for tuberculosis and 30%—73.3% for cancer.

Dr. Tuyuguchi (from the immunological stand point) reported that number of auto-rosette-forming-cells increased in tuberculous pleurisy but did not increase in cancerous pleurisy when the

* From the National Sanatorium Seiranso Hospital, 825, Terunuma, Tokaimura, Ibarakiken 319-11 Japan.

lymphocytes in pleural fluid were stimulated by PPD. The discrimination of pleurisy due to tuberculosis and cancer was made possible by this method and it was suggested that cellular immune response might play a role in the development of tuberculous pleurisy.

Dr. Kayaba (on the experimental pleurisy and clinical features) reported that several kinds of killed bacilli were able to cause pleurisy by allergic reaction of delayed type and that there would be many kinds of pleurisy induced by various bacilli other than tubercle bacilli in humans. Clinical features of pleurisy due to tuberculosis and cancer were reported.

Dr. Yanai (from the stand point of the clinical surgery) reported that 1) the measurement of carcinoembryonic antigen (CEA) in pleural fluid was useful for the discrimination of pleurisy due to tuberculosis and cancer, 2) the surgical resection was possible when the value of CEA in effusion was normal, 3) as the causes of empyema, previous history of pleurisy was most frequently seen, next artificial pneumothorax and unsuccessful lung operations. Risk factors for bronchopleural fistula were discussed.

Dr. Kimura (thoracoscopy and open pleural biopsy as an aid in the etiologic diagnosis of pleural effusion) reported that pleural biopsy under the thoracoscopy was useful for differential diagnosis in unrecognized pleurisy, etiology of which is unknown. (tuberculosis-15%, malignant-85%)

On the request by the chairman each symposiast was asked to show the proportion of tuberculous and cancerous pleurisy in diseases with pleural effusion. It was noted that the proportion of tuberculous to cancerous pleurisy was about 1:1 in general hospital and 2:1 in tuberculosis sanatoria.

The positive rate of tubercle bacilli in pleural effusion was very low (9.7%—16.6%) and that of needle pleural biopsy was also low (59.3%), suggesting that many patients with possible tuberculous pleurisy were treated by exclusion diagnosis of the pleural effusion. It was hoped that the better method for definite diagnosis of tuberculous pleurisy be found in the future.

要 約

座長 青 柳 昭 雄

わが国の胸膜炎の原因は戦前では大部分は結核でかつ年齢別では若年者がほとんどであった。しかしながら最近では胸水貯留を来す疾患は数多く存することが知られており、特に癌性胸膜炎の増加が目立ち、結核性胸膜炎でも高齢者にしばしば見られており、両疾患による胸膜炎の鑑別に困難な症例が見られる。

本シンポジウムでは現在わが国における胸水貯留疾患のなかで結核性胸膜炎の占める割合、鑑別診断のための胸膜生検の意義、胸水の生化学的、免疫学的検討、胸膜炎の発症にアレルギーの関与などの成績が報告され討議された。

河合氏「内科臨床の立場から」は大学病院においても胸水貯留疾患は結核性胸膜炎が最も高率であること、CTにより胸膜肺腫と蓄水との鑑別が可能であることを述べた。

勝呂氏、萩原氏「胸膜生検を中心に」は自己の成績では結核性胸膜炎で59.3%、癌性胸膜炎で72.1%が本方法

によつて陽性所見が得られ、アンケート調査では82%の施設で本方法が臨床に有用であり、その陽性率は結核で19.0~85.1%，悪性腫瘍では30~73.3%であることを示した。

露口氏「免疫学的立場から」は結核性胸膜炎の胸水中リンパ球をPPDで刺激すると自己赤血球とロゼット形成する細胞(Auto-RFC)が増加するが、癌性胸膜炎ではその率は低く、このことは両疾患による胸膜炎の鑑別を可能にしつつ結核性胸膜炎の成因に細胞免疫反応がかなり関与していることが示唆された。

萱場氏「実験的胸膜炎および内科臨床の立場から」は気道感染症の原因菌である数種の菌を使用してそれぞれの加熱死菌による胸膜炎の成立には主として遅延型アレルギー反応が関与するもので、実際の臨床に際しても結核菌以外の種々の菌によつて胸膜炎が起こる可能性を示し、結核性、癌性胸膜炎の臨床症状、検査所見などを報告するとともに司会者の要請により最近10年間の文献上

の胸水貯留疾患を説明した。

柳内氏「外科的立場から」は癌性と結核性との鑑別には胸水中CEAの測定が有明であり、癌性胸膜炎でCEAが正常値の際には手術の適応になりうる可能性のあること、臓胸の成因としては胸膜炎、人工気胸、手術不成功などの順に高率であること、気管支瘻の合併に関与する種々の要因について報告した。

木村氏「外科的立場から一胸腔鏡下胸膜生検を中心には胸腔鏡下の胸膜生検は原因不明の胸膜炎(15%-結核性、85%-癌性)の診断に有用であることを報告した。

司会者の要望により各演者の施設における胸水貯留疾

患のうち結核性胸膜炎と癌性胸膜炎の占める比率が報告されたが、一般病院では約1:1で療養所では2:1と結核性胸膜炎がわが国では高率であることが明らかにされた。

結核性胸膜炎の胸水中の結核菌の検出率は低率(9.7~16.6%)であり、胸膜生検を併用しても59.3%のみが確定診断されており、多くの結核性胸膜炎は除外診断により結核の治療が行なわれている現状である。したがつて結核性胸膜炎の胸水中結核菌陽性率をより向上させる方法ならびに簡便でより正確な優れた診断法が確立されることが望まれる。

1. 内科臨床の立場から

Clinical features

慶應義塾大学医学部内科 河合 健

目的

近年の化学療法の進歩は、結核性胸膜炎の頻度や病像に影響を与え、肺癌の発症頻度の増加は、悪性腫瘍性胸膜炎の発症を高め、平均寿命の延長は高血圧あるいは動脈硬化に基づく心疾患、ひいては心不全に起因する胸水貯留症例の増加をもたらすと考えられる。胸水貯留を來す疾患を、内科臨床の立場から、病因論的および症候論的に観察を試みた。

方 法

対象症例は、昭和39年から55年までの最近16年間に、慶應大学病院へ入院した症例である。

胸水貯留の診断は、胸部X線写真によつたが、理学的所見や臨床検査成績、経過などを考慮にいれた。

成 績

1. 原因疾患

胸水貯留をみた症例は、男315例、女162例、合計477例であり、その原因疾患(表1)は、結核性胸膜炎(結核性膿胸を含む)が男女とも第1位を占め、次いで悪性腫瘍性胸膜炎(癌性胸膜炎が主であるが、白血病や悪性リンパ腫によるものを含む)が118例であつた。次いで心疾患による胸水貯留が71例、原発性あるいは肺炎に続発した化膿性胸膜炎が42例、自然気胸に伴うものも42例、続いて膠原病に伴うもの29例(全身性エリテマトーデス16例、慢性関節リウマチ4例、overlap症候群3例、強皮症2例、リウマチ熱2例、多発性動脈炎およびWegener肉芽腫症2例)、腎疾患によるもの14例、肝疾患によるもの9例であつた。その他の12例には、Waldenströmのマクログロブリン血症に伴うもの、大動脈炎症候群、慢

性肺炎に伴うものなど各1例がみられた。

2. 年齢分布

胸水貯留性疾患の原因疾患別年齢分布(図1)では、結核性胸膜炎は若年者に多いけれども、成年者にも多くみられるものであることが明らかにされた。悪性腫瘍性胸膜炎と心疾患に伴うものでは、年齢とともに症例数が増加する傾向がみられた。自然気胸に伴うものと膠原病によるものは、いずれも20歳代にピークがみられた。

3. 胸水貯留側

胸水の貯留した部位は、図2に示すように、結核性胸膜炎では左右に差がなく、両側性のものは約5%であつた。心疾患、腎疾患、肝疾患に起因するものすなわち漏出液の貯留する症例では、おしなべて右側に貯まるものが最も多く、次いで両側性で、左側のみのものが少ないと、という共通の傾向を示した。

4. 診断の根拠

表1 胸水貯留を來した疾患

原因疾患	男	女	合計 (%)
結核性胸膜炎	90	49	139 (29.1)
悪性腫瘍性胸膜炎	73	45	118 (24.7)
心疾患	53	18	71 (14.9)
化膿性胸膜炎	32	10	42 (8.9)
自然気胸	36	6	42 (8.9)
膠原病	3	26	29 (6.1)
腎疾患	8	6	14 (2.9)
肝疾患	8	1	9 (1.9)
その他	12	1	13 (2.7)
合計	315	162	477 (100.0)

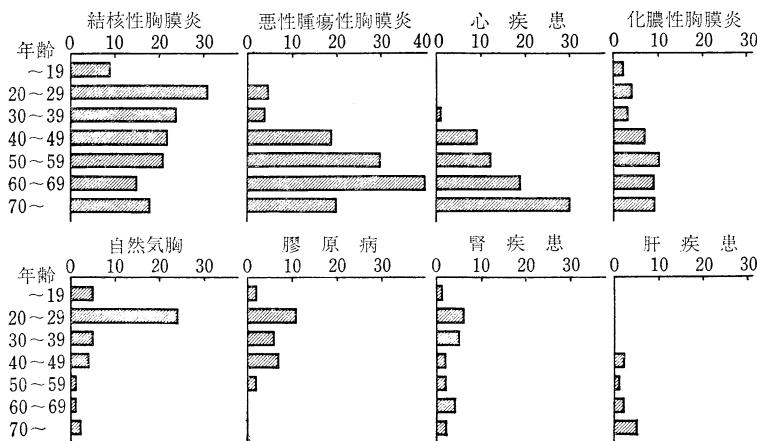


図 1 胸水貯留性疾患の年齢

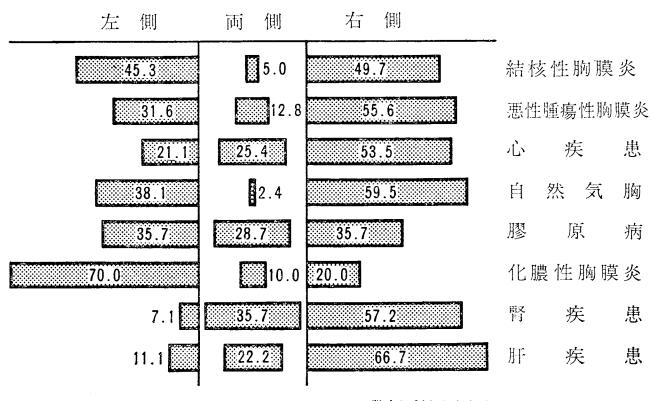


図 2 胸水貯留側

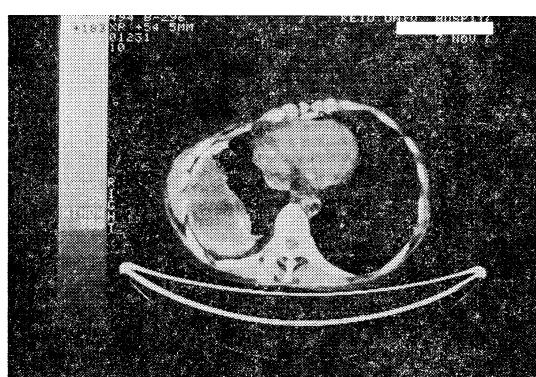


写真 1

胸水貯留の診断は胸部X線写真によつたが、昭和44年来の胸膜肺炎とされた症例に、胸部CTスキャンを実施したところ(写真1)，胸腔内に右側後方に半月状の陰影がみられ、その陰影の周囲は石灰を伴う被膜でおおわれるが、その内部は均質性で、陰影のCT値から内容が液

体であることが明らかとなり、穿刺により灰褐色の混濁した膿汁を得た。胸膜肺炎と胸水の鑑別にはCTスキャンが有用であった症例は、これ以外にも3例あり、試みるべき診断法と考えられた。

5. ツベルクリン反応

ツベルクリン反応の陽性率は、結核性胸膜炎では78.6%であったのに、悪性腫瘍性胸膜炎では46.7%にすぎず、明らかに陽性率は低かつた。心疾患に伴うものや化膿性胸膜炎では80%であった。

6. 胸水の性状

胸水の外観は(表2)，結核性胸膜炎では漿液性のものが大部分であるが、血性のものも12.1%みられた。悪性腫瘍性胸膜炎では、血性のものが約半数を占めた。化膿性胸膜炎では、漿液性のものが22%あり、肺炎に続発する胸水は、必ずしも膿性でないことを示した。

胸水のリバルタ反応の陽性率は、結核性胸膜炎では66.3%であるのに対し、悪性腫瘍性胸膜炎では37.5%にすぎず、両者の鑑別に有用な所見である成績を得た。化

表2 胸水の性状

() は %

病名	性状			
	漿液性	膿性	血性	合計
結核性胸膜炎	83(77.6)	11(10.3)	13(12.1)	107(100.0)
悪性腫瘍性胸膜炎	36(44.5)	1(1.2)	44(54.3)	81(100.0)
化膿性胸膜炎	6(22.2)	16(59.3)	5(18.5)	27(100.0)
合計	125(58.2)	28(13.0)	62(28.8)	215(100.0)

表3 結核性胸膜炎の診断(139例)

診断項目		例数(%)		
結核菌検出	胸水	塗抹 培養	1(0.7) 17(12.2)	12(12.2)
	喀痰	塗抹 培養	6(4.3) 27(19.4)	28(20.1)
	胃液	培養	5(3.6)	5(3.6)
胸部X線写真	結核性病巣あり		44(31.7)	52(37.4)
	結核性病巣出現		8(5.8)	
胸膜生検			6(4.3)	
治療的診断			56(40.3)	
その他			3(2.2)	

* 胸水・喀痰・胃液のいずれかに陽性

膿性胸膜炎のそれは75.0%であつた。

結核性胸膜炎と悪性腫瘍性胸膜炎は発症頻度も高く、ことに成年例では鑑別が必要となるが、この両者の胸水の性状は、蛋白濃度は結核性胸膜炎の症例ではその平均が 5.0 g/dl と悪性腫瘍性胸膜炎例の 4.2 g/dl より高く、コレステロールも結核性胸膜炎の 111.1 mg/dl は悪性腫瘍性胸膜炎の 89.4 mg/dl より高いことが観察された。LDH, グルコース, 電解質などには、両者の胸水で差がみられなかつた。

7. 結核性胸膜炎の診断(表3)

結核性胸膜炎の確定診断は、胸水より結核菌を検出することが最も診断しうる根拠と考えられるが、胸水より結核菌を培養したものは全体の12.2%にすぎない。結核菌を喀痰より塗抹あるいは培養で検出したものは23.7%で、胃液からの培養陽性の3.6%を加えて結核菌を証明したものは35.3%であつた。胸部X線写真で肺に結核性病巣を認めたものは31.7%，経過中に出現をみたものは5.8%で、肺結核の合併したものは合わせて37.4%で、胸膜生検で結核性肉芽腫性病変を見出したものは4.3%であつた。これらの診断根拠が得られなかつたけれども、結核化学療法を実施し、それに反応して治療にむかつたとみなされる治療的診断は40.3%に及んだ。

8. 悪性腫瘍性胸膜炎の特徴

悪性腫瘍性胸膜炎は118例で結核性胸膜炎に次ぐが、悪性腫瘍の原発巣は肺癌が61例(51.7%)と半数を占め、次いで胃癌15例(12.5%), 白血病6例(5.1%), 悪性リンパ腫と肝癌がそれぞれ5例、卵巣腫瘍と肝癌がそれぞれ3例、子宮癌2例、食道癌、結腸癌などがそれぞれ1例ずつみられた。

悪性腫瘍性胸膜炎の組織型は、腺癌が52例(44.1%)と最も多く、次いで扁平上皮癌15例(12.7%), 未分化癌9例(7.6%), 白血病6例(5.1%), 悪性リンパ腫5例(4.2%), ヘパトーム3例(2.5%), 肉腫2例(1.7%)などであつた。

胸水細胞診でClass IV, Vを示した26例の組織型では、腺癌が19例(73.1%)と圧倒的に多く、未分化癌5例(19.2%), 扁平上皮癌と悪性リンパ腫がそれぞれ1例(3.9%)であつた。

考案

胸膜炎に関する慶應大学病院内科の、1921年から1939年までの成績¹⁾では、湿性肋膜炎1,853例、肋腹膜炎648例、化膿性肋膜炎(原発性および肺炎続発性)80例、癌性肋膜炎11例であつたので、今回の成績では、近年の結

核性胸膜炎の著明な減少と、悪性腫瘍性胸膜炎の激増が明らかであった。ことに癌性胸膜炎は、かつて19年間にわざか11例がみられなかつたにすぎなかつたが、今回の成績では16年間に118例を数えた。

胸水貯留を来す疾患は、結核性胸膜炎が第1位を占め、悪性腫瘍性胸膜炎がこれに次ぎ、この2者を合わせると53.9%を占めるが、この順位および傾向は、慶應大学病院における1964年から10年間の成績と、最近6年間の成績を比べてもかわらず、現在でも結核性胸膜炎は、胸水貯留性疾患の第1位を占めるものである。最近6年間の成績では、心疾患による胸水貯留症例の增加がみられたが、これは人口の高齢化による高血圧性および動脈硬化性心疾患に基づく心不全の増加に由来するものと考えられる。この心不全による胸水を含めて、腎不全および肝不全に基づく漏出液の貯留は、おしなべて右側に多いという共通する特徴をもつことを指摘しうるところである。

結核性胸膜炎と悪性腫瘍性胸膜炎は、成壯年の症例では、臨床的に鑑別が問題となることが多いが、一般臨床検査成績ではツベルクリン反応の陽性率に差がみられた。胸水の性状において、結核性胸膜炎では蛋白あるいはコレステロール濃度の高い、リバルタ反応陽性の滲出液であることが多く、悪性腫瘍性胸膜炎では、リバルタ反応陰性の血性胸水が多いという特徴がみられた。

胸水貯留量は、結核性胸膜炎、悪性腫瘍性胸膜炎では一般に多く、心疾患、気胸、腎疾患、肝疾患では少ないものといえる。

結核性胸膜炎の診断には、胸水から結核菌を検出するか、胸膜に結核性病変を病理組織学的に証明するかが必要と考えられるが、胸水から結核菌を証明したものは、

わずか12.2%にとどまつている。喀痰、胃液などから結核菌を証明したものを合わせても、35.3%にとどまつている。これらに胸部X線写真上活動性肺結核を認めたものと胸膜生検による診断例を加えても、なお40%の症例が治療的診断にとどまつている。この治療的診断が下された症例のなかには、結核以外の原因による胸膜炎が包含されている可能性があるので、この群の比率を低下させるような診断上の工夫が必要である。

悪性腫瘍性胸膜炎では肺癌によるものが最も多く、しかもその組織型では腺癌が大部分を占める成績が得られた。悪性腫瘍の胸膜への進展ないしは胸水貯留機転には、組織型による差異がみられるという従来の成績と一致するものであつた。

結語

胸水貯留性疾患を内科臨床の立場から観察し、結核性胸膜炎が最も多く、次いで悪性腫瘍性胸膜炎であり、これらを合計すると半数をこえた。次いで心不全によるもので、最近の増加傾向がみられた。これらの種々の原因疾患によつて、性、年齢、発熱などの臨床症状、胸水貯留量、貯留側、胸水の性状などに差がみられた。

文献

- 1) 相澤豊三他：肋膜炎の統計的観察、結核、20：293，1942.
- 2) 河合 健他：胸膜炎の臨床的研究、日本胸部臨床、36：810, 1977.
- 3) Johnson, W. D.: The cytological diagnosis of cancer in serous effusions, Acta Cytol, 10: 161, 1966.

2. 胸膜生検を中心

Mainly on the needle pleural biopsy

板橋区医師会病院 勝 長
日本大学第1内科 萩 原 照久

I. はじめに

近年、結核性疾患の発生頻度は減少しているが、人口構成の高齢化現象に伴つて、各種結核性疾患の好発年齢もまた、次第に老年層への移行傾向がみられるようになり、日常の臨床上で、高齢者の結核性胸膜炎に遭遇する機会もそれほどまれではない。一方、肺癌その他の悪性腫瘍の増加と相まつて癌性胸膜炎の合併頻度も高率にみられる現状では、壮・老年層者が胸水貯留を主徴として来院した場合には、これらの2疾患を中心に早期かつ確

実に鑑別することが要求される。しかし、実際には、その診断は必ずしも容易でない。そこで、これらの諸点を解明する目的で、従来から体壁胸膜の経皮的針生検法を実施し、組織像と胸水の諸性状とを対比検討し報告してきたが、今回は本邦における胸膜生検法の最近の動向、診断的意義などを明らかにする目的で、全国国公立医療機関、大学病院を対象として、アンケート調査を行ない、更に自験の胸膜生検症例について検索し、併せて最近の5年間に経験した胸水貯留性疾患について臨床的検討を加えて報告する。

II. 被検対象および検索事項

1) 胸膜生検

a. 胸膜生検法の最近の動向

全国国公立病院、大学病院の200施設(回収率55%)を対象として、アンケート調査を行ない、最近の10年間(昭和45~54年)の実態、特に診断率および本法の評価について検討した。

b. 自験の胸膜生検例の検討

最近の10年間(昭和45~55年)に、日大第1内科で施行した胸膜生検115例(結核性胸膜炎54例、癌性胸膜炎61例)を対象として、1)病理組織学的検索、2)胸水の諸性状との対比、3)診断率などについて検討した。なお生検法はDe Francisらに準じてCope型生検針で施行した。

2) 胸水貯留性疾患の臨床的検討

最近の5年間(昭和51~55年)に日大第1内科へ入院

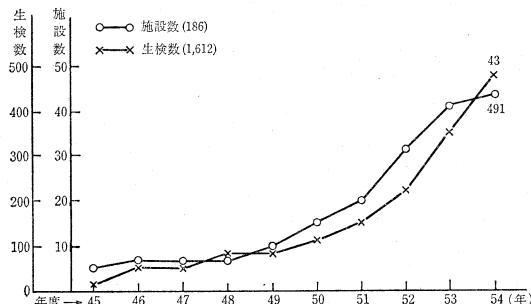


図1 胸膜生検の年次推移(全国アンケート調査)(昭和45~54年)

した症例中、入院時に胸部X線写真その他で胸水の貯留を確認した200症例を対象とし、1)原疾患、2)胸水貯存量、3)罹患部位、4)胸水の性状、5)予後、などについて検討した。

III. 成績

1) 胸膜生検

a. 胸膜生検法の最近の動向

最近の10年間における本邦における胸膜生検法の実態についてみると、生検実施の施設は48施設(34.6%)で、その構成は公立病院34、大学病院14で、地域別では関東10、近畿10、九州9、中部8、北海道6、中国・四国4の順であった。また、生検の評価では、a. 極めて有意義22.9%、b. ある程度意義がある60.4%、c. あまりない10%、d. その他6.3%であった。昭和45年以降の経年的推移は図1のごとくで、昭和51年からの増加が著明である。診断率は表1のごとくで、結核性胸膜炎では19.0~85.7%、癌性胸膜炎では30~73.3%で、施設差がみられる。これは検索対象の差、すなわち病型、病期および治療などの相違によるものと考えられる。なお生検針はCope型針が主体であった。

b. 自験の胸膜生検例の検討

(1) 結核性胸膜炎

結核性胸膜炎54例(男39例、女15例)の年齢分布は、19~64歳(平均40.4±17.2歳)で、年齢別では、~20歳:4例(7.4%)、21~40歳:27例(50.0%)、41~60歳:13例(24.1%)、61歳以上:10例(18.5%)で、胸水貯存量は少量5例(9.3%)、中等量37例(68.5%)および大量12例

表1 癌および結核性胸膜炎の生検陽性率(昭和55年7月)

N=930

(全国アンケート調査)

報告者	症例数	結 核 (%)	癌 (%)	合併症
浅川 ¹	37	4/21 19.0	11/16 68.8	(-)
前田 ²	35	—	60.0	(-)
橋本 ³	86	30.0	50.0	局所出血
桑原 ⁴	45	85.7	73.3	気胸(軽度)
原 ⁵	253	69.5	65.3	気胸(1%), 血胸(0.6%)
木村 ⁶	112	28.6	47.6	局所痛
百瀬 ⁷	9	5/7 71.4	1/2 50.0	(-)
大和 ⁸	9	50	66	(-)
菊地 ⁹	36	—	30	(-)
副島 ¹⁰	60	17/31 54.8	14/29 48.3	気胸(1.6%)
芥川 ¹¹	62	25/49 51.0	7/13 54.0	出血
広田 ¹²	13		5/7 71.4	局所転移
福岡 ¹³	137	31/55 56.4	44/82 53.7	局所転移(1.2%), 気胸(0.6%)
山本 ¹⁴		57.5		(-)

1.札幌医大3内、2.富山県立中央病院、3.国立西新潟病院、4.国療刀根山病院、5.長崎大2内、6.国立中野病院、7.三井記念病院、8.東京連信病院、9.兵庫医大3内、10.川崎医大呼吸器科、11.国際南福岡病院、12.国立九州がんセンター、13.大阪府立羽曳野病院、14.名市大2内。

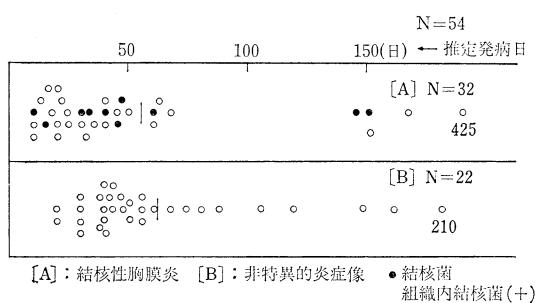


図2 生検までの期間と組織所見

(22.2%)で、罹患部位では右側26例、左側28例であり、病型では特発性27例、随伴性17例である。生検回数は各症例について1～4回、のべ65回施行し、生検組織について病理組織学的に検索し、うち15例は組織内結核菌の検索を併用した。

結核性胸膜炎の生検診断率は、59.3%（54例中32例）で、他は非特異的炎症像ないし、慢性炎症像であった。病型別でみると特発性は37例中24例（64.9%）、随伴性は17例中8例（47.1%）で、肺野病変の有無とは明らかな関連はみられなかつた。更に年齢別では、～20歳では4例中2例（50%）、21～40歳では27例中18例（66.7%）、41～60歳では12例中10例（83.3%）と高率であつたが、61歳～では11例中2例（18.2%）と低率であつた。また、推定発病日から生検までの期間（図2）でみると、30病日までの21例では15例（71.4%）、31～60病日では29例中12例（41.4%）、61～90病日では6例中2例（33.3%）、91病日～では9例中4例（44.5%）で、経過とともに診断率の低下傾向がみられた。なお、組織内結核菌の検出率は15例中10例（66.7%）で、結核菌は短桿状ないし顆粒状を示した。また、生検組織像の性状と胸水の蛋白および糖とは明らかな相関はみられなかつた。

（2）癌性胸膜炎

癌性胸膜炎は、61例（男37例、女24例）で、年齢分布は、19～78歳（平均58.3±12.5歳）で、年齢別では、～20歳：1例（1.6%）、21～40歳：4例（6.6%）、41～60歳：29例（47.5%）、61歳～：27例（44.3%）であつた。胸水の色調は、血性36例、非血性25例で、罹患部位では右側41例、左側20例と右側に多くみられ、胸水貯留度では少量4例（6.6%）、中等量28例（45.9%）、大量29例（47.5%）で、大量で血性例が17例（29.3%）と高率で、次いで中等量で血性例が15例（25.9%）であつた。また、原発巣は肺癌49例（80.3%）、乳癌3例、脾臓癌2例、直腸癌2例、その他5例で、これらの症例に1～6回、のべ98回の生検を実施し、一部症例には胸水のセルブロック法を併用し、胸水およびたんの細胞診と対比検討した。

生検診断率は、72.1%（61例中44例）で、癌と診断し

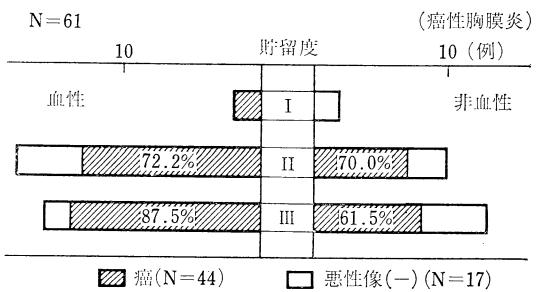


図3 胸水の貯留度・色調と生検陽性率

た44例の組織型は腺癌21例（47.7%）、扁平上皮癌6例、大細胞癌1例、組織型診断不能の悪性像（+）16例であつた。これら症例の胸水は、腺癌では中等量～大量で血性例が多くみられた。胸水の貯留度および色調で診断率を検討（図3）すると、中等量では血性例で72.2%、非血性例で70.0%で、大量貯留例では血性例で87.5%、非血性例で61%であつた。今回の61例の、たんおよび胸水の細胞診の成績を加えた総合診断率は、83.6%であつた。生検のみでは54.1%（33例）、生検+胸水は9例、生検+たんは1例、生検+胸水+たんは1例で、生検陰性例中、細胞診のみ陽性は7例（胸水4例、たん3例）に認められた。なお細胞診ではIVおよびVは胸水（のべ150回）では30.6%、たん（のべ83回）では15.7%であつた。

2) 胸水貯留性疾患

胸水貯留性疾患200例（男131例、女69例）の年齢分布は19～87歳（平均男55.5±17.4歳、女52.1±17.4歳）で、年齢別では、～20歳：6例（3.0%）、21～40歳：43例（21.5歳）、41～60歳：68例（34.0%）、61歳～：83例（41.5%）で、疾患別では悪性腫瘍82例、結核52例、心不全36例、その他30例の順であつた。年齢別に疾患の頻度をみると、21～40歳では結核が、41～60歳および61歳以上では悪性腫瘍が高率であつたが、61歳以上の症例では、心不全が悪性腫瘍に次いで多くみられた。胸水の貯留量は、大量33例（16.5%）、中等量77例（38.5%）、少量90例（45%）で、これらの症例の予後は、死亡80例（40%）、軽快78例（39%）、その他42例（21%）であつた。200症例のうち胸水を検索した症例は109例（54.5%）で、うち血性胸水は45例（41.2%）で、特に悪性腫瘍では62.5%が血性であつた。また貯留部位は、左側53例、右側70例、両側77例で、結核および悪性腫瘍では左右差なく、心不全では両側例が高率で、貯留量では悪性腫瘍は中等量がもつとも多く、結核および心不全では少量例が多くみられた。

IV. まとめ

1. 胸膜生検に関するアンケート調査では、82%に診断的意義があるとされ、全国的に普及しつつあることが

知られたが、その診断率は、結核では19.0~85.7%，悪性腫瘍では30~73.3%であった。

2. 結核性胸膜炎の生検診断率は59.3%で、発症より早期の生検例（30病日まで）で高率であつたが、高齢者ほど低率で、胸水の諸性状とは明らかな関連性はみられなかつた。

3. 癌性胸膜炎では72.1%で、胸水の高度貯留例、血性例で診断率が高率で、胸水および痰の細胞診の成績などと総合すると83.6%に確診が得られた。

4. 胸水貯留性疾患200例の検討では、悪性腫瘍が41.0%と高率で、貯留量は少量例が、臟器別では呼吸器

が61.5%と高頻度で、うち死亡例が40%に認められた。

5. 胸水貯留性疾患の鑑別診断は、胸膜生検法を用いても必ずしも容易でなく、今後更に核医学的解明、超音波診断法、CTスキャン、ファイバースコープによる直視下生検などを行なえば更に診断率の向上が期待される。

6. 本生検法は胸膜炎の診断、治療効果の判定上からも価値あるものと考えているが、日常の臨床上のルチン検査に加えてよい方法と考える。

終わりにアンケートにご協力をいただいた全国国公立医療機関・大学病院の110施設に感謝いたします。

3. 免疫学的立場から

From the immunological stand point

大阪府立羽曳野病院 露 口 泉 夫

はじめに

今日、胸水貯留を伴う疾患は、結核性胸膜炎と、胸膜への転移による癌性胸膜炎の2つに大別しうるが、時にその診断の困難な場合がある。

そこで我々は、これら結核性および癌性胸膜炎患者の胸水中の細胞、主として胸水中のリンパ球について、免疫細胞学的検索を加え両疾患に基づく胸水リンパ球の間にどのような差異があるかを比較検討した。そして、その解析を通して、それぞれの胸水貯留を来すに至った成因をさぐり、更にはその鑑別診断としての応用性について検討を加えた。

材料と方法

患者は大阪府立羽曳野病院に入院中の、胸水貯留を伴う結核および肺癌患者であつた。それぞれ胸膜生検による組織診、胸水中よりの結核菌の検出、また細胞診、および臨床経過等から、結核性、癌性胸膜炎の確定診断を得た胸水を用いた。

胸水および末梢血からのリンパ球の分離は Ficoll-Hypaque 比重遠心法によつた。TおよびBリンパ球の検出は、ヒツジ赤血球（E）および補体感作血球（EAC）によるロゼット形成法で、また自己赤血球によるロゼット形成細胞（auto-RFC）の検出は個々の患者の自己赤血球を用いるロゼット形成法によつた。ヒト IgG の Fc 部分に対する受容体をもつTリンパ球（T_r細胞）の検出は、熱変性ヒト IgG 結合ニワトリ赤血球とヒツジ赤血球による二重ロゼット形成細胞を算定することにより行なつた。in vitro におけるツベルクリン PPD 刺激によるリンパ球の培養は、プラスチック試験管で RPMI-1640-10% 仔牛胎児血清中で、炭酸ガス培養器内で行な

つた。

成績

1) 胸水中のリンパ球の種類とその占める割合
B・T リンパ球および auto-RFC の胸水および末梢血リンパ球に占める比率を表1に示した。B リンパ球は末梢血中では、結核・癌の間に差はなく、健常者のそれに等しかつた。胸水中の割合は、いずれも末梢血中の 1/2 であつたが癌性胸水中にやや多い傾向がみられた。T リンパ球は末梢血中は両疾患の間に差はなく、正常値に近かつたが、胸水では癌性胸水は末梢血中の割合と等しいが、結核性胸水では 74% と末梢血に比べ有意に高かつた。auto-RFC は癌性胸水中の割合がやや高いのを除いて、他はほぼ健常者の末梢血中の割合に等しかつた。

2) ツベルクリン PPD 刺激による活性化 T リンパ球の変動

auto-RFC ならびに T_r 細胞は、抗原もしくは非特異的マイクロジェン刺激で活性化された T リンパ球に属することが知られている。そこでおののの胸水リンパ球を in vitro で PPD で刺激した場合の、これらリンパ球の変動について検討を加えた。

表1 胸水および末梢血中のリンパ球の種類(%)

	B リンパ球	T リンパ球	auto-RFC
結核 (n=8)			
末梢血	13.8±1.8	64.7±3.8	4.6±1.5
胸水	6.3±1.2	73.8±4.5	8.1±1.6
癌 (n=10)			
末梢血	14.4±2.4	63.6±3.6	4.9±1.2
胸水	7.2±1.3	64.5±5.0	10.2±2.4

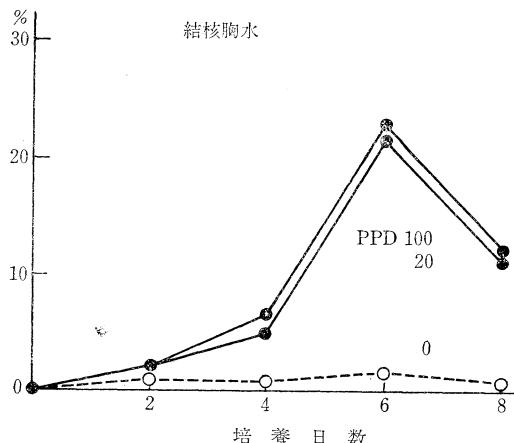


図1 PPD刺激によるauto-RFCの変動（結核性胸水リンパ球によるkinetics）

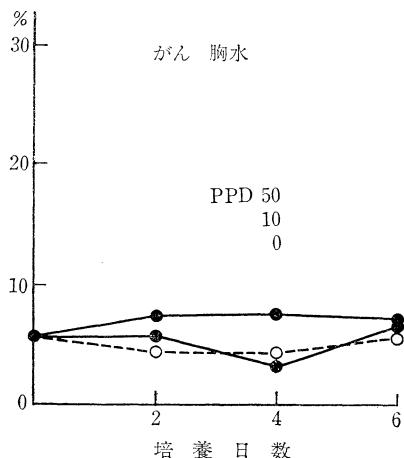


図2 PPD刺激によるauto-RFCの変動（癌性胸水リンパ球によるkinetics）

(a) PPD刺激によるauto-RFCの変動

図1に結核性胸水リンパ球を *in vitro* で PPD で刺激した場合の auto-RFC の培養後日数による増加を示した。*in vitro* 培養6日目にピークに達し、最高 20% に及ぶリンパ球が自己の赤血球によるロゼットを形成した。PPD 刺激なしでは何ら増加がみられなかつた。同様に癌性胸水リンパ球を PPD で刺激した結果を図2に示した。結核性胸水リンパ球の場合と異なり何ら PPD 刺激による auto-RFC の増加はみられなかつた。

これら結核性および癌性胸膜炎患者の胸水リンパ球ならびに末梢血リンパ球について、その *in vitro* における PPD 刺激による auto-RFC の変動をまとめたのが図3である。それぞれ PPD 刺激による増加を 4% で示した。末梢血リンパ球では、結核・癌の両者の間に差を認めないが、胸水リンパ球を比較すると、結核性胸水リンパ球に PPD 刺激による強い auto-RFC の増加が観察

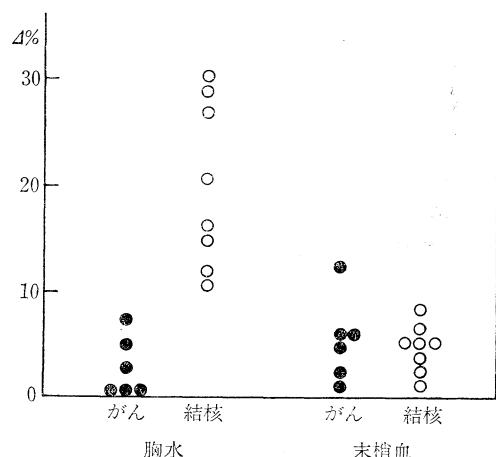


図3 PPD刺激によるauto-RFCの変動（6日間培養リンパ球による成績）

表2 PPD刺激によるT_r細胞の変動

リンパ球 PPD	FcR-T/T (%)		
	がん	結核	健常者
胸水	—	5.80	2.51
	+	4.22	1.12
末梢血	—	3.70	3.84
	+	7.29	1.41
			4.33
			6.66

された。他方、癌性胸水リンパ球を用いると、PPD 刺激による増加は低く、末梢血のそれに等しかつた。

(b) PPD刺激によるT_r細胞の変動

同様にして、*in vitro* におけるツベルクリン PPD 刺激による胸水リンパ球中の T_r 細胞の変動を調べた。表2にその代表的な結果を示した。結核性胸水中では、この T_r 細胞はもともと少ないと、また PPD 刺激によつても認むべき増加はみられなかつた。排菌を続ける難治性の肺結核患者の末梢血リンパ球では、この PPD 刺激による著しい T_r 細胞の増加がみられるのに対して、この結核性胸膜炎胸水リンパ球の反応は対照的である。癌性胸水リンパ球は、健常者末梢血リンパ球とほぼ同様の反応のパターンを示した。

考 察

以上の成績は、結核性胸水リンパ球中には、ツベルクリン PPD 刺激で活性化され、auto-RFC を形成する T リンパ球が多いこと、反対に PPD 刺激による T_r 細胞の増加がみられないこと、癌性胸水は健常者の末梢血とそのリンパ球の種類の比率、また *in vitro* での PPD 刺激による反応のパターンがほぼ同じであることを示して

いる。

auto-RFC および T_r 細胞は、抗原もしくはマイトイエン刺激で活性化をうけた T リンパ球に属することが知られている。しかしながら、その免疫反応系における作用は逆で、auto-RFC を形成するリンパ球は免疫反応系に effector として働くとされるのに反し、 T_r 細胞は一般に suppressor T 細胞として抑制的に作用すること、PPD 刺激による末梢血リンパ球の幼若化反応においても抑制的に働くことを我々は既に報告した。結核性胸水リンパ球は PPD 刺激により、auto-RFC の著しい増加と、 T_r 細胞の低値を示すという上記の成績は、結核菌を抗原とするアレルギー反応、T リンパ球の関与する細胞性免疫反応が、結核性胸膜炎胸水中で活発に起こっていること、何ら抑制されることなく進行していることを示しており、結核性胸膜炎に伴う胸水貯留の成因に深く関与していることを強く示唆している。一方、結核性胸膜炎患者の末梢血リンパ球は、PPD 刺激によつても活性化をうけた auto-RFC の増加は認められず、健常者末梢血リンパ球の反応にはほぼ等しい結果を得た。このことは、ツベルクリン PPD に反応性の T リンパ球の末梢血から胸膜炎局所への動員、いわゆる compartmentalisation として説明しえよう。結核性胸膜炎患者では、しばしばツベルクリン皮内反応の減弱を経験するが、その原因の一つはこの感作 T リンパ球が胸膜炎の反応局所に動員されたためによる末梢血よりの減少に帰せられるかもしれない。結核性胸膜炎胸水中では T リンパ球の比率が末梢血に比べ高いこと、またリンパ球総数も多いことは、これら T リンパ球によるアレルギー反応が、その疾

病の成立に積極的に関与していることをうかがわせる。

他方、癌性胸水、転移性癌による癌性胸水は、一般に赤血球の混入が大きく、その含まれるリンパ球の比率、またツベルクリン PPD 刺激による反応のパターン等も、健常者の末梢血のそれに等しいといふ我々の成績は、これら癌性胸水中に出現するリンパ球は、胸膜炎に付随した二次的な末梢血の混入によるものと考えられる。この点が結核性胸膜炎の成立におけるリンパ球、T リンパ球の占める関与との大きな差異であろう。

以上の我々の得た成績から、その臨床における応用性について考えると、悪性細胞の検出が困難で、また結核を疑わせるデータに乏しい胸水貯留に際し、その胸水中のリンパ球の種類や、また PPD 刺激による活性化 T リンパ球の変動をしらべることが、癌性および結核性胸膜炎の鑑別診断に際し、その一助になりうると考えられる。

結語

結核性および癌性胸膜炎患者胸水リンパ球について、その免疫学的検索を行なつた。その結果、結核性胸水中にはツベルクリン PPD に反応性の T リンパ球が多く、抑制性 T リンパ球が少ないとみた。癌性胸水リンパ球はその比率および PPD 刺激に対する反応は、健常者の末梢血中リンパ球のそれらにはほぼ等しい成績を得た。これらの結果は、結核性胸水貯留に際しての細胞性免疫反応の積極的な関与の存在と、他方癌性胸水中的リンパ球は二次的な末梢血の混入による結果であることを強く示唆している。

4. 実験的胸膜炎および内科臨床の立場から

On the experimental pleurisy and clinical features

東北大学抗酸菌病研究所内科 萱 場 圭 一

I) 実験的胸膜炎

診断困難な胸膜炎の中には一過性に胸水貯留をみるが、必ずしも全身状態の悪化を伴わない一群の胸膜炎がある。これらは従来 idiopathic pleurisy, nonspecific pleurisy 等と呼ばれてきた。そのほとんどが一種の「結核隨伴性胸膜炎」とされ、菌検索やレ線像等で臨床的に診断できない場合も「結核アレルギー反応」が原因と説明されている。結核が克服されつつある現在でもしばしばこのような胸膜炎は見うけられ、血清学的検査によりかなりの部分は、ウイルス性のものであることが判明してきた。今回我々は、その他の原因として結核菌以外の病原体による遲延型アレルギー反応の可能性を実験的に証明した。

実験方法

(1) 実験的アレルギー性胸膜炎の作成：体重 500 g 前後の雄モルモットに数種の加熱死菌 5mg (乾燥重量) を Freund の Adjuvant とともに皮下注射し、1 週間後同様に再度注射 (booster) した。0.01% (w/v) 菌浮遊液を用いて皮内反応を行ない結果が陽性であることを確認した動物に同一死菌を胸腔内投与 (チャレンジ) した結果、胸水貯留をみた。使用した菌は次の通りである。Candida albicans, Aspergillus niger, Streptococcus pneumoniae, β -Streptococcus hemolyticus, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa

(2) 経過中の液性免疫の評価：カンジダアレルギー性胸膜炎例で可溶性抗原で感作した羊赤血球を示標とする受身赤血球凝集反応 (PHA) を行ない検討した。また同

時に Ouchterlony 法で沈降線の形成を観察した。

(3) cell transfer: パラフィン注入によりカンジダ感作動物から腹腔滲出細胞を得、非感作動物の胸腔に移入すると同時にチャレンジし、72時間後に胸水貯留を観察した。

(4) 胸水リンパ球の [³H] TdR の取り込み：カンジダおよび緑膿菌によるアレルギー性胸膜炎を作成しその胸水からリンパ球を採取してカンジダ可溶性抗原とともに培養し、それぞれのリンパ球の芽球化を [³H] TdR の取り込みで評価した。

(5) ステロイド投与による胸膜炎の抑制：感作を確認した動物に酢酸コルチゾン 100 mg/kg を 7 日間皮下注射した後、同様にチャレンジした。

結果と考察

いずれの菌を用いても、感作動物に対する死菌の胸腔内投与によって胸膜炎を起こした。胸水貯留は数時間後に始まり 4～5 日目に最大に達し 2 週間でほぼ自然消退した。しかし菌の種類によつて胸水貯留量には、かなりの差が認められた。胸膜および肺の組織をカンジダアレルギー性胸膜炎の例で観察すると、48 時間までは多核球の浸潤と出血、胸膜中皮細胞の立方化など新鮮な炎症像が主であるが、胸水量がピークに達する 4 日目以後はリンパ球と単球が優勢となり線維芽細胞の出現も目立つようになる。この経過は、結節性肉芽腫の存在しない点を除けば従来報告されている結核菌を用いた実験胸膜炎の場合とはほぼ一致するものであつた。

胸水中の細胞種もアレルギー反応の推移に伴つて変遷している。当初優勢だった多核球は急速に減少し 48 時間以後は単核球が主となる。経過中、中皮細胞には著明な増減はなかつた。なお胸膜炎成立には抗原の胸腔内投与が唯一の方法であり、静脈注射、気道注入では胸水貯留を認めなかつた。

感作後、少なくとも 1 カ月まではその期間が長いほど皮内反応も大きく胸水量も多いことがカンジダ + Freund Complete Adjuvant 感作例で示された。

一方、抗体の動態を PHA で追跡すると初感作後 1 カ月までは経過とともに抗体価も上昇し、特に booster 以後に著明であつた。しかし皮内反応と抗体価との間に相関はない。なおいづれの時期においても Immunodiffusion test で沈降線を認めなかつた。対照的に家兔にカンジダを静注して得た血清の抗体価は PHA で 1,024 倍以上を示し明瞭な沈降線を形成したがチャレンジによつて胸膜炎を作成することはできなかつた。

胸腔を場とした local passive transfer を行なうと肺、胸膜の組織像は皮膚における遲延型反応と同様の所見を呈しており、異種リンパ球移入による非特異的炎症反応の影響を考慮したうえでも、胸水貯留は感作細胞の移入によつて可能となつたと考えられる。

ツベルクリン型皮内反応と並んで診断法の試みとして胸水リンパ球の芽球化を観察すると、カンジダ抗原との培養ではカンジダアレルギー性胸水由来リンパ球の [³H] TdR の取り込みが特異的に増加していた。しかしあ末梢血リンパ球を用いる場合、取り込みは更に増加し、感作リンパ球の質的検討と mitogen の特異性の検討が更に必要であろう。

感作—ステロイド投与群では正常群、感作—ステロイド非投与群と比較して末梢血のリンパ球数、E rosette cell 数ともに有意に減少していた。この動物に胸膜炎を作成してみると非ステロイド群に比較して胸水貯留が少なくかつ早期に 72 時間で消退した。

まとめ

ここに述べた実験胸膜炎は作成方法、組織および胸水細胞の病理学的検討、皮内反応や抗体価の動態、cell transfer の試み、リンパ球抑制実験などから主として遅延型アレルギー反応によるものと考えられ、実際の臨床に際しても非結核性アレルギー性胸膜炎が様々な菌によつて起こる可能性のあることが示された。（佐藤 研）

II) 内科臨床の立場から

東北大学抗酸菌病研究所および仙台厚生病院に入院した患者のうち、入院時穿刺によつて明らかに胸水の貯留を認めた（膿胸を除く）患者は最近数年間入院患者の各年別 2.4%～7.8% で平均は 3.8% であつた。このうち結核および結核の疑いは平均 1.3%，癌および癌の疑いは 2.0%，その他 0.3%，診断不明 0.2% である。

この内訳を更に詳しくみると、結核および結核の疑いは若年者より高年者に多くなつております、特に男ではこの傾向が著しかつた。癌および癌の疑いも勿論大部分が 50 歳以上であるが、細胞型では腺癌が多く、特に女では著明であつた。すなわち結核、癌とも高年齢層に分布し、したがつてこれらの鑑別診断が最重要視される。この他コレステリン胸膜炎、肺炎合併胸膜炎、外傷後胸膜炎がみられた。

以下、結核性と癌性胸膜炎の鑑別を中心として検討する。

主な既往症として、結核および結核の疑い（以下結核と略す）には 20% に結核または胸膜炎の前歴があり、癌および癌の疑い（以下癌と略す）には同じく結核の前歴が 6.9% にみられたが、癌手術後が 58 例中 9 例（15.5%）あり、特に乳癌手術後が 5 例（8.6%）あつた。

自覚症状は結核性では、胸背痛が 70%，次いで発熱 42.5%，咳 37.5%，息切れ 22.5%，痰 15.0% である。癌性でもほぼ結核と同じであるが、発熱が少なく、8.6% にみられるにすぎない。

胸部レ線所見では、貯水例は結核、癌とも右側に多く、

また癌性の場合3.4%に両側性貯水がみられた。貯水面積はほぼ片側の1/2から1/3が多いが、癌性の場合は一般に量が多い。肺内陰影が結核、癌とも約40%にみられた。

ツベルクリン反応はPPD(一般診断用ツベルクリンおよび確認診断用ツベルクリン)を用いて判定したが、結核性は不明1例、陰性1例を除き全例が陽性であつたが、癌性の場合はツ反を施行しなかつたものを除き75%が陽性であつた。やや結核性の発赤径が大きいがほとんど差はない。

血沈は、結核性は 63.3 ± 28.3 mmで、癌性では 44.2 ± 31.7 mmでやや結核性が促進しているものが多い。

胸水の入院時の肉眼的所見は、色調として癌性の場合黄色漿液性と血性がそれ相半ばしているが、結核性の場合80%が黄色漿液性であつた。

リバルタ反応は結核性の場合は2/3が陽性であつたが、癌性の場合は(+)(-)それぞれほぼ半数である。

胸水の比重は結核性、癌性とも 1.040 ± 0.01 であつた。

胸水中の蛋白量は結核性 5.07 ± 0.88 g/dl、癌性 4.63 ± 1.13 であった。

胸水中の糖量は炎症においては一般的に解糖作用のためか低下し、したがつて結核性では低いことが多く60 mg/dl以下のときは結核性を疑えという人もある。しかし我々の検査では逆で、結核性 104.3 ± 59.7 mg/dl、癌性 87.1 ± 43.1 であった。

胸水中のLDHは一般に癌性の胸水では高いといわれている。結核性 611.5 ± 435.4 、癌性 $1,020.1 \pm 1,394.5$ であつたがばらつきが大きかつた。

血液中のLDHは結核性 239.8 ± 47.2 、癌性 276.8 ± 93.9 でやや癌の方が高い。

血液中の白血球数は結核性 $6,581.1 \pm 1,433.7$ 、癌性 $7,900 \pm 3,218.8$ と差は少ない。

すなわち以上の臨床症状、胸水の物理化学的性状および諸検査所見から結核性と癌性を明確に鑑別する決め手はなく、癌性は血性胸水が多い、発熱が少ないと、またはツ反が陰性の場合結核性の可能性は少ないという程度のことしか分からぬ。

したがつて決定的な診断を下すにはやはり結核菌また

は癌細胞の検出および組織的診断の三つが必要となる。

臨床的に結核性と診断される胸膜炎からの結核菌の検出は、戦前は胸水から80%検出されたというが、我々は胸水から12.5%，喀痰から30.0%，胸水および喀痰から5.0%，計実検出率37.5%であるにすぎない。

また癌性と診断される患者からの胸水または喀痰からの癌細胞の検出は我々は主としてSaccomanno抗研式変法を用いているが、その検査を繰り返すことにより、胸水から腺癌86.5%，扁平上皮癌60%，小細胞癌100%，大細胞癌87.5%が検出され、その他喀痰からブロンコスコビーにより、また生検によりほぼ全例から検出することができた。

我々は以上のいろいろの方法により入院後1カ月以内に結核では37.5%，癌では86.2%の診断を決定することができた。

予後については、勿論癌性の場合はごく少数例を除き胸水が消失して治癒にみちびくことはできなかつたが、結核性と診断される場合は1カ月で25.0%，2カ月で更に37.5%，3カ月で12.5%が胸水が消失し治癒に向かつている。

最後に過去10年間の文献にみる胸水の貯留を来す疾患名を列記する。

感染症としては、結核または肺炎などの細菌感染症、ウイルス性ではミクソ、アデノ、オーム病など、子供のマイコプラズマ肺炎、リケッチャ性ではQ熱など、伝染性単核細胞症、Histoplasma菌感染症、寄生虫では宮崎肺吸虫症がある。

更に腫瘍では、癌、白血病(急性、慢性顆粒球、慢性骨髓性)，多発性骨髓腫、絨毛上皮腫など、リンパ性では悪性リンパ腫、原発性全身リンパ性浮腫の他縦隔腫瘍、結核、外傷などによる種々のリンパ系疾患。

臓器疾患では肺梗塞、肺炎、肝性(肝硬変など)、尿毒症があり、全身性疾患ではリウマチ性、サルコイドージスの他、免疫異常などとしてWaldenström病、二次性単相性異蛋白血症、小児Histiocytosis X、特発性Hematosiderosisなどがみられ、更に外界からの物質として石綿曝露、偏頭痛薬Methysergide服用によるものがある。その他、好酸球性胸膜炎、慢性非特異性滲出性胸膜炎、コレステリン胸膜炎が記載されている。(壹場圭一)

5. 外科的立場から

From the standpoint of the clinical surgery

国立療養所晴嵐荘病院 柳 内 登

胸水貯留疾患を外科的立場から鑑別をする場合、胸水の原因が結核性であるか、癌性であるか、癌性胸膜炎の場合胸膜浸潤、播種によるものかあるいは2次的に発生

した胸水であるかを区別する必要があり、膿胸例においては外科的処置が必要であるか否かが問題となる。

今回私は昭和51年から55年の間に国立療養所晴嵐荘病

院に受診、胸水の貯留を認め、胸水の検索を行なつた191例につき検討を加えた。わが国の結核性疾患の治療の中心である国立療養所における今日の胸膜炎の実態を表すものと考える。

胸 水

症例：癌性胸膜炎56例、結核性胸膜炎54例（結核菌陰性であつても経過ならびに除外診断などにより結核と判定したものを含む）、心性胸水5例で、この他肺切除術後胸水14例、膿胸54例、その他8例である。なお膿胸例については結核研究所附属病院より御提供いただいた99例を加え別個に検討した。

性、年齢：癌性胸膜炎56例中、男性38例、女性18例、28歳から88歳、平均63歳である。～49歳11例、～59歳10例、～69歳14例、～79歳12例、80歳～7例で、男女ともに40歳以上のうち、高年齢層に多い。結核性胸膜炎54例、男性39例、女性15例、13歳から72歳、平均42歳である。～19歳3例、～29歳11例、～39歳10例、～49歳10例、～59歳2例、～69歳4例で、20～40歳代の若年者が多い。男女比で癌例と結核例に差はないが結核例の女性では50歳、60歳代にもう一つのピークがみられ2相性となつた。心性胸水5例、58歳から80歳、平均70歳とほとんどが高年齢者であつた。

初発症状：癌性、結核性胸膜炎、膿胸につき検討した。いずれも咳嗽を主訴とするものが73～76%と最も多い。発熱は結核、膿胸では69%，57%にみられたが、癌性では7%と極めて少ない。喀痰、血痰は膿胸例に多く、胸痛、全身倦怠感などは結核性のものに多い傾向にあつた。

ツ反応、赤沈値：ツ反応陰性例は癌性胸膜炎30%，結核性、膿胸例では7%で両群には有意の差が認められる。赤沈1時間値20mm以下の例は癌性、膿胸例ではおのおの18%，17%で、結核性は8%であつたが有意差はなかつた。

結核菌の検出（膿胸を除く）：結核性胸膜炎と診断した例の胸水中の結核菌の陽性率は検索した41例中4例、9.7%で他の報告者よりも低い。喀痰の結核菌陽性は54例中15例、27%であり、胸水、喀痰とも陽性例は僅かに2例である。

胸水中癌細胞の検出：癌性胸膜炎54例中細胞診陽性例は35例、63%である。組織型別にみると、腺癌が最も多く25例で、陽性18例、72%，次いで大細胞癌11例、陽性9例、82%，扁平上皮癌8例、陽性2例、25%，小細胞癌2例、陽性率100%，転移性癌6例、陽性4例、67%となり、扁平上皮癌の陽性率の低下が目立つている。

胸水の白血球分画：好酸球比、リンパ球比を図1、2に示した。好酸球比では結核、膿胸例に低く、自然気胸例では特徴的に高値を示した。癌性、術後胸水例にも高

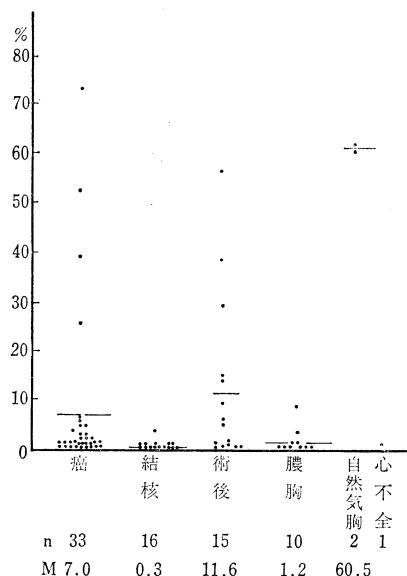


図1 好酸球比

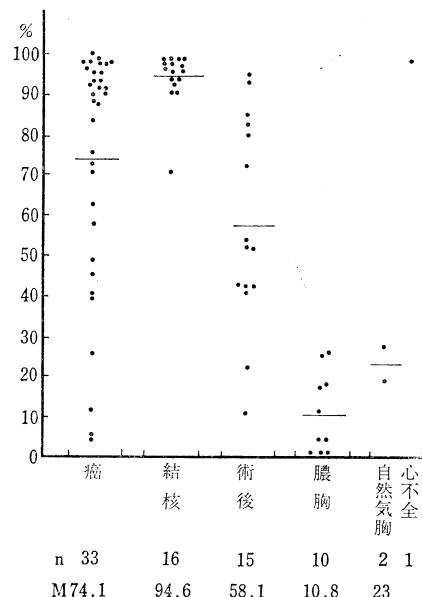


図2 リンパ球比

率な例がみられた。リンパ球比では結核例に高値を示したものが多く(M94.6)，すべて70%以上である。好中球比では膿胸に高値をとるものが多い。白血球分画を検討すると、癌性、結核性ではほぼ類似した白血球分画パターンを示しているが、好中球で20%以上、好酸球で5%以上の例は癌性のものがほとんどであつた。

胸水中蛋白：癌性胸膜炎 3.96 ± 0.79 、結核性胸膜炎 4.65 ± 0.53 で両者には有意の差がみられる。 3.5 g/dl 以下の例に結核性のものは1例もなかつた(図3)。更に癌性胸膜炎を組織型別に比較を行ない、細胞診陽性、陰性

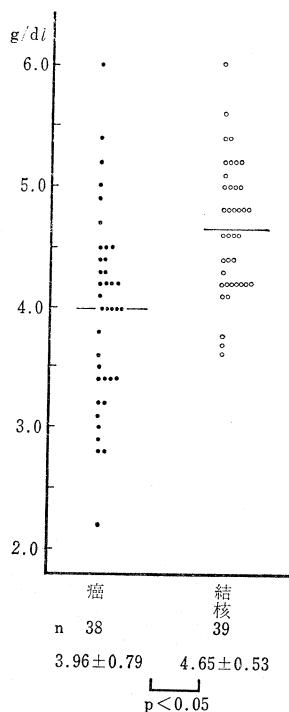


図3 胸水中蛋白

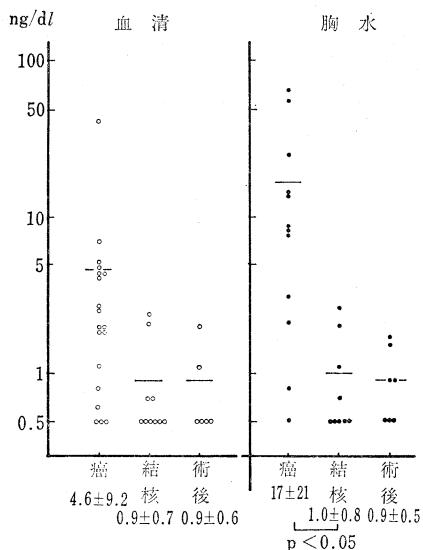


図4 CEA値

例についても検討を行なつたが有意の差は見出せなかつた。胸水の蛋白分画、免疫グロブリンなどについても検索したが、おののの胸膜炎の間に有意差はなかつた。しかし癌性の例では γ グロブリンが広いばらつきをみせ、IgG がやや高いように思われる。

CEA 値：血清、胸水中の CEA 値は胸水の鑑別に役立つものといわれている。図4に示したように癌性胸膜

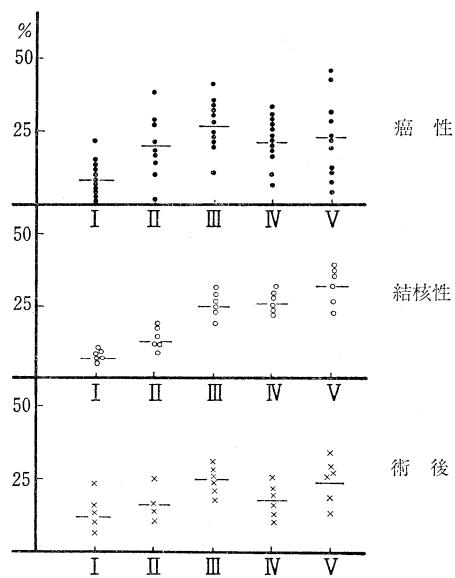


図5 胸水中 LDH-isoenzyme

炎では 2 ng/ml 以上の値をとるものが多く、胸水の CEA 値が 10 ng/ml 以上の例も 5 例にみられた。このうち 3 例は腺癌である。胸水の CEA 値は癌性、結核性の間に有意の差があり、諸家の報告にもあるように両者の鑑別診断に極めて役立つものと考えられる。我々は最近著しい胸水の貯留がありながら細胞診は Class I で、CEA 値も 0.5 ng/ml と低い例を経験した。手術を行なうと、腫瘍の胸膜浸潤も播種もなく、左肺全剥除術を施行しえた。胸水は主に下葉の無気肺による 2 次的貯留と考えられた。CEA 値は手術不能と考えられがちな胸水を伴う肺癌の手術適応の決定にも役立つと考えられる。この症例を提示した。

胸水 LDH, LDH アイソエンザイム：胸水の LDH 値は癌性 $215 \sim 1,916$ 、結核性 $348 \sim 3,091$ と血清 LDH に比較して著しく高い値をとるが両者に有意差はなかつた。心性胸水は $135 \sim 196$ と低い値であつた。LDH アイソエンザイムにつき検討した(図5)。血清では癌、結核、術後胸水例の間に差はない、II型が最も高く、次いで III, I, IV, V 型の順に減少している。一方胸水についてみると、結核例では各例一致して V 型が高いのが特徴で、次いで IV, III, II, I 型と減少している。癌例では II, V 型にばらつきがみられ、結核に比べて II 型の高値、IV, V 型の低値を示すものが多くみられた。

胸水中の糖、アミラーゼの検討も行なつた。個々の例に高値を示すものもあつたが有意の差を求めるることはできなかつた。

以上胸水の鑑別診断をすべくさまざまな検索を行なつた。役立つものとして胸水中の癌細胞の検出、蛋白量、CEA 値の測定があげられる。結核菌の検出は低いもの

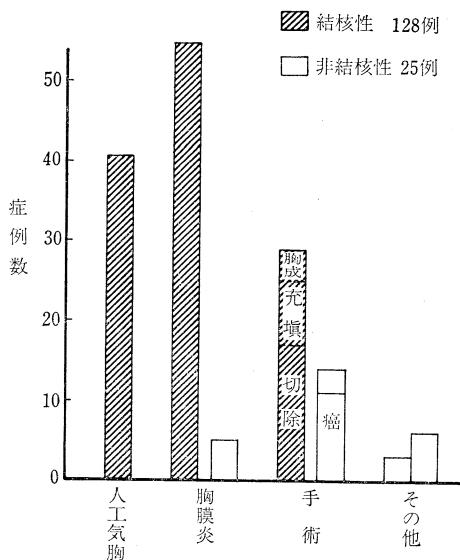


図 6 誘因

であつた。白血球分画では癌、結核ともほぼ類似したパターンを示すが興味ある所見も得られた。LDH, LDH アイソエンザイムについては各分画の意義とともに今後も検討したい分野と考えている。

膿胸例の検討

昭和50年から54年の5年間に晴嵐荘病院、結核研究所附属病院に入院、治療を行なつた症例を検討した。男性122例、女性31例で、男女比は4:1である。年齢は5歳から80歳、40歳から60歳代に多く、50歳代に最も多い。膿胸の誘因についてみると(図6)、結核性膿胸128例、非結核性膿胸25例で、結核例が約5倍ある。結核性膿胸の内訳は人工気胸によるもの41例、32%、胸膜炎によるもの55例、43%、手術によるもの29例、23%、手術の種類は切除術後17例、胸成充填術後8例、胸成術後4例で

ある。

非結核性膿胸25例中手術に起因するものは11例で、このうち肺癌手術後膿胸8例、その他手術は食道癌術後、心膜炎術後膿胸などである。

結核性膿胸の胸水中の細菌をみると、結核菌は手術によるものが50%陽性と最も高く、胸膜炎例42%，人工気胸例31%に検出された。一般細菌では、グラム陰性桿菌が人工気胸例に、グラム陽性球菌は胸膜炎例に多くみられた。

膿胸の発症、治療を考えるとき膿胸が肺瘻、気管支瘻、胸壁瘻などのように有瘻であるかあるいは無瘻であるかは大きな問題となる。人工気胸例、胸膜炎例につき瘻の有無とXPより判定した胸膜石灰化像、肺内病変(一部陳旧性と思われるものも含む)、空洞との関連につき検討した。有瘻例は人工気胸例で25例、61%，胸膜炎例で24例、44%である。

人工気胸41例では石灰化像あり瘻あり70%，石灰化像なし瘻あり43%で $p < 0.1$ の差を認めた。肺病巣と瘻、治療を必要とする空洞病巣と瘻の関係についてみると、病巣空洞のあるものに瘻が多く、病巣、空洞のなしの例に比べ $p < 0.01$ の有意差を認めた。胸膜炎55例についても同様の検討を行なつた。石灰化像をもつものの有瘻率は59%，ないもの26%で両者に有意差がある。肺病巣、空洞については有瘻、無瘻は相半ばし差はなかつた。

肺結核の治療として人工気胸術は全く施行されていない今日であるが、20年、30年以前に人工気胸術を行なつた症例で、長いサイレントの時期を経た後に突然発症してくる結核性膿胸が今日なお存在する。最近我々が経験した症例を提示するとともに胸部XPにおいて胸膜肥厚像、胸膜石灰化像、肺内病変をもつ症例に対しては、化学療法の投与はともかくとして、長期間の追跡、経過観察が必要であることを強調したい。

終わりにお忙しい中を貴重な資料の御提供をいただいた結核研究所附属病院安野博先生に心より感謝致します。

特別発言：外科的立場から一胸腔鏡下胸膜生検と開胸術下胸膜生検について

Thoracoscopy and open pleural biopsy as an aid in the etiologic diagnosis of pleural effusion

国立療養所中野病院外科

木 村 荘 一

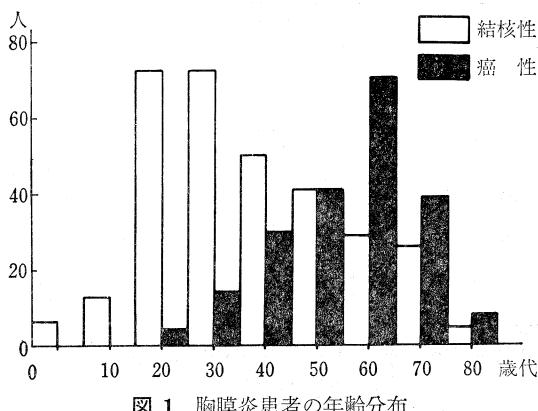
最近、5年間に我々の施設において取り扱つた胸水貯留疾患患者は(表1)結核性胸膜炎314例、癌性胸膜炎189例、膿胸患者194例、その他心不全、肺炎、自然気胸などに生じた胸水貯留である。膿胸を含めた結核性胸膜炎の胸水中より結核菌の検出される割合を昭和55年度の1年間にについてみてみると、103例中15例(14.5%)に結核菌が認められたにすぎない。一方、癌性胸膜炎にお

いて、細胞診にて胸水中より癌細胞の見い出される割合は189例中94例(49.7%)である。次に5年間に取り扱つた結核性胸膜炎と癌性胸膜炎を年齢分布別にみてみると(図1)、結核性胸膜炎では20、30歳代にピークがみられ、高齢者層へ移行しているが、癌性胸膜炎では60歳代にピークがみられている。ここで、高齢者の胸水貯留の場合、癌性か、結核性かを確実に鑑別診断することは適

表1 年度別胸膜炎患者数

年度	結核性	癌性	膿胸
51	56	32(17)	28
52	70	34(13)	30
53	63	42(17)	35
54	56	38(27)	52
55	69	43(20)	49
計	314	189(94)	194

()内は細胞診陽性例数

55年度結核性胸膜炎(含膿胸)の胸水中結核菌検出率
14.5% (15/103)

大切な治療を行なううえからも重要なことである。

我々は胸水貯留疾患に対しては胸水の生化学、病理学および細菌学的検索以外に症例によつては、壁側胸膜針生検をも行ない診断確定に努めているが、シルバーマン針およびコープ針による胸膜生検の診断率は癌性胸膜炎では47.6%，結核性胸膜炎では28.6%で、喀痰中の細胞診および結核菌の検索も勿論考慮しても、診断不能例は相当数存在する。我々は原因不明の胸膜炎に対して胸腔鏡下に可視下に胸膜生検を施行し、症例によつては開胸術のもとに生検を行ない、確定診断に努力しているので、その成績を報告する。

我々は胸腔鏡検査を局所麻酔下にても可能であるが、気管内麻酔下に行なつておる、体位は仰臥位で、理学的所見およびX線学的所見より充分検討し、腹腔鏡を用いていたために、胸水貯留部にトロカール2本挿入し、1本は胸腔鏡挿入に、他の1本は可視部を明瞭にするための胸水の排除および生検用の鉗子挿入に用いている。胸腔鏡で肺の表面、縦隔、横隔膜、胸壁などを詳細に観察し、必要に応じて写真撮影を行ない、次いで病変部を生検用の鉗子にて数カ所採取し、病理組織学的に検討している。

現在まで施行された胸腔鏡検査は83例にのべ86回で、その疾患別内訳は自然気胸には47例に49回、原因不明の

胸膜炎には26例に27回、縦隔腫瘍、胸壁腫瘍、肺腫瘍にそれぞれ2例、横隔膜疾患、肺門リンパ節腫脹、肺脂肪肉腫切除後の再発例、開胸術後の胸水にそれぞれ1例ずつ施行されている。なお自然気胸には化学的刺激によるpleurodesisとしてのヨード化タルク粉末の散布を目的として行なわれた昭和40年代の症例である。

胸膜の胸腔鏡による内視鏡所見は、1)正常胸膜は淡紅色を呈し、血管網がその表面一帯を錯綜し、臓側胸膜は呼吸運動に伴つて動いており、壁側胸膜では肋骨による白色帶と肋間筋による赤色帶とが交互に走行しているのが認められる。2)結核性胸膜炎の場合は、最も早期の変化として充血による広範な発赤と腫脹を示し、その変化は壁側胸膜に特に認められる。次に結核に特有な変化として、種々な粟粒大の結核結節が灰白色ないし黄色の結節または隆起として広く壁側胸膜上に散布しているのが認められる。時に結節は中心が明るく周りを充血性の環に囲まれて一層大きく隆起してみえることもある。一方、数日中にフィブリン沈着が著明となるので、これが胸膜上に索状あるいは膜状の白色の肥厚物として認められるようになり、更にフィブリンの沈着の著しいときは、結節もこれに被われて見られなくなる。臓側胸膜に近い結核結節は透視できることもある。3)癌性胸膜炎の場合は、胸膜は発赤と浮腫を示し、時に肥厚によって灰白色を呈し、更に進行している場合には臓側胸膜は著しく肥厚して暗赤色の沈着物や褐赤色の肉芽腫を付着し、壁側胸膜も同じく不透明となり、これを通して肋骨部と肋間部の区別が困難となる場合もある。胸腔内に癌の散布性転移がある場合には臓側、壁側胸膜に粟粒大の灰白色ないし黄色の小結節が多数認められる。また臓側胸膜直下に癌病巣が存在する場合には臓側胸膜の陥入像が認められることがある。

上記のような所見部位を直視下に生検し、病理組織学的に検討する訳であるが(表2, 3)，結核性胸膜炎では4例に行なわれ、臓側胸膜に認められた粟粒大の灰白色の結節を胸膜とともに生検することにより、病理組織学的に類上皮細胞およびラングハンス巨細胞が認められ、結核性胸膜炎と診断されたのが3例である。癌性胸膜炎では19例に行なわれ、肉眼的に所見が認められた18例中16例に診断が下された。その病理組織型は腺癌9例、小細胞癌3例、大細胞癌3例、組織型不明1例である。その組織型不明例と診断不能であつた腺癌1例はその後の胸水細胞診で、他の診断不能であつた腺癌と胸腔鏡で所見が得られなかつた扁平上皮癌は手術にて診断がつけられた。他に、肺血管内皮腫に付随した胸膜炎は縦隔に認められた肥大したリンパ節、胸腺腫に付随した胸膜炎は前上縦隔の腫瘍、胸膜中皮腫は壁側、臓側胸膜の小結節の生検にて、それ診断がなされた。胸腔鏡で、直視下に生検がなされるにもかかわらず診断不能例が存在すること

表 2 結核性胸膜炎、その他

	症例	性	年齢	生検部位	病理診断
1	[REDACTED]	男	61	臓側胸膜	結核性肉芽腫
2	[REDACTED]	男	52	"	"
3	[REDACTED]	男	72	"	"
4	[REDACTED]	男	48	"	特異的所見なし
5	[REDACTED]	女	65	縦隔リンパ節	血管内皮腫
6	[REDACTED]	女	36	前上縦隔腫瘍	胸腺腫
7	[REDACTED]	男	57	壁・臓側胸膜	胸膜中皮腫

表 3 癌性胸膜炎

	症例	性	年齢	生検部位	病理診断
1	[REDACTED]	男	58	壁・臓側胸膜	腺癌
2	[REDACTED]	男	47	"	"
3	[REDACTED]	男	51	"	"
4	[REDACTED]	男	32	"	"
5	[REDACTED]	男女	39	縦隔・壁側胸膜	"
6	[REDACTED]	女	68	臓側胸膜	"
7	[REDACTED]	男	48	"	"
8	[REDACTED]	女	45	"	"
9	[REDACTED]	男	60	横隔膜・壁・臓側胸膜	"
10	[REDACTED]	女	64	壁・臓側胸膜	組織型不明(腺)
11	[REDACTED]	男	37	"	特異的所見なし(腺)
12	[REDACTED]	女	69	臓側胸膜	"
13	[REDACTED]	男	38	"	未分化小細胞癌
14	[REDACTED]	男	60	"	"
15	[REDACTED]	女	50	横隔膜・壁側胸膜	"
16	[REDACTED]	男	62	壁・臓側胸膜	未分化大細胞癌
17	[REDACTED]	女	66	臓側胸膜	"
18	[REDACTED]	男	43	"	"
19	[REDACTED]	男	56	"	特異的所見なし(扁)

表 4 胸膜炎に対する開胸生検例

症例	年齢	性	胸水			針生検	胸腔鏡	開胸生検	手術術式	最終診断
			性状	細胞診	結核菌					
1	[REDACTED]	女	血性	I	(-)			大細胞癌	胸膜肺全剥	胸腺癌
2	[REDACTED]	女	黄色	III	(-)			腺癌		肺癌
3	[REDACTED]	男	血性	中皮腫	(-)	中皮腫		中皮腫		中皮腫
4	[REDACTED]	男	血性	I	(-)	(-)	生検せずに	結核治癒所見		結核
5	[REDACTED]	女	黄色	I	(-)		出血 →	小細胞癌		肺癌
6	[REDACTED]	男	血性	I	(-)	(-)	出血 →	正常	右中下切	肺癌(扁)
7	[REDACTED]	女	黄色	IV	(-)	(-)		腺癌	胸膜肺全剥	肺癌
8	[REDACTED]	男	血性	I	(-)			結核	剥皮術	核
9	[REDACTED]	男	血性	I	(-)	(-)		膿胸	胸膜肺全剥	胸膜
10	[REDACTED]	男	黄色	I	(-)	(-)		膿胸	剥皮術	胸

は、技術的な問題があるとはいえるが、結核性の場合は病期および抗結核剤の使用期間など、癌性の場合には二次感染の存在などが関与し、本法にも診断的限界があるが、原因不明の胸膜炎に対しては、適切な治療を行なうえからも試みられるべき方法と思われる。

次に開胸術下に胸膜生検が施行された症例（表4）であるが、症例1, 2, 3は本来の意味の開胸生検例で、症例1は1年3ヵ月前から血性胸水が存在し、再三の胸水の検索でも診断が不能で、胸水ドレナージ後、胸水貯留が認められなくなつたが、胸腔内に腫瘍が数コ出現してきたため開胸生検がなされ、胸腺癌が胸腔内に浸潤し、播種を来たしたものと判明した。症例2は再三の胸水の検索で診断不能のため、また症例3は胸水および針生検で胸膜中皮腫の疑いがもたれ、確定診断のために施行されたものである。症例4, 5, 6は胸腔鏡下生検を目的としたが、生検を確実にするためやまた出血があるために開胸下生検に移行した症例である。症例7, 8, 9, 10は確定診断がついてはいないが、手術を目的とし、切除術および剥皮術施行直前に胸膜を生検し、迅速組織診にて確定診断をつけた症例で、広義の意味の開胸生検例であ

る。

以上、胸腔鏡下胸膜生検と開胸術下胸膜生検について述べたが、最近、肺結核の発症年齢の高齢者層へ移行する傾向があり、高齢者の結核性胸膜炎と、また肺癌の増加に伴つて、それに併発する癌性胸膜炎とを確実に鑑別診断することは適切な治療を行なうえからも重要なことである。原因不明の胸水貯留疾患に対しては胸腔鏡下胸膜生検は可視下に行なうことができるため、試みられるべき方法である。それでも診断不能な場合には、患者の一般状態を考慮して、積極的に開胸術下に生検を行ない、適切な診断のもとに適切な治療を行なうべきである。

文 献

- 1) 木村莊一他：胸膜炎に対する胸腔鏡下生検の診断的意義、日胸、37: 439, 1978.
- 2) 木村莊一他：胸膜炎に対する体壁胸膜針生検の診断的意義、医療、32: 959, 1978.
- 3) 木村莊一他：癌性胸膜炎に対する胸膜生検の診断的意義、肺癌、18: 365, 1978.