

綜 説

〔故 岩井孝義先生記念論文〕

結 核 病 巣 の 転 移

京大結核胸部疾患研究所病理部

教 授 安 平 公 夫

本論文を恩師故岩井孝義先生に捧げます。本論文は天野重安著「肺の結核の諸形相とその構造」の改判の一部として、天野先生の示唆のもとに1957年著者によって執筆され、101頁の原稿として一旦完成され、出版の予定されたものである。今回これを約半分に縮小し、多少加筆して脱稿した。写真や表を全部削除したのは、読者の理解を損うもので心残りではあるが、本誌の要請もあって止むを得ぬ。岩井先生の御退官当時に執筆され、また御退官講演と内容的に共通する意味もあって、特に本稿を選んで掲載する。

I. 序—Ranke 説

Ranke (1916)¹⁾ は複雑多彩な結核症の進展を、感染病期の立場より見事に三期に整理し、加えてその病期の変遷の原因に、アレルギーの変化を措提した。即ち感染早期、菌のリンパ行性転移によって群形成をみる第1期、次で血行性転移を招来する第2期、更に管内性転移によって癆を齎らせる第3期がこれであり、その各々がアレルギーⅠ、アレルギーⅡ（過敏期）、アレルギーⅢ（免疫期）に対応するものと想定したのである。以来既に50年、その間多少の批判を受けながらも、尚も今日この説がその命脈を保っている所以は、現象を整理し、単純化し、模式化することによって真理に到ろうとする研究姿勢、またその洞察力もさることながら、着実な病理解剖に根ざす肺門リンパ腺の探求、それも結核巣を非結核屍で探求するという彼の炯眼によるところ大である。Ranke 以前において

も、Gohn(1912)²⁾ 其他の報告にもみられるように、肺門腺罹患の様相が結核屍において探求され、結核感染においても Cornet の法則が成立することが明らかにされていた。Ranke は非結核屍において、結核感染にこの法則の成立することを明示すると共に、群形成の成立は初感染の場合のみであって、再感染時には成立しないこと、またその病像の差を齎すものが、アレルギーに基礎づけられた病期の変遷によるものである以上、逆にこの病像の差をもって病期を別つことが自づと可能であるとしたのである。このようなリンパ行性転移の有無による病期の分割によって第1期と第3期が区別され、リンパ行性転移の必然の帰結として血行播種の第2期が挿入されて、ここに三期説が完成された。尚第1期の組織像の特徴が群形成にあるように、第3期の特徴として臓器癆があげられたのである。

以上のように、Ranke の出発点はその第1期

にある。しかも彼の提示した完全な初感染群形成は、僅か3例に過ぎなかった（但し二次病巣を伴うもの10例を記載）。それにも拘らず、彼の示した第1期の群形成は、其後病理解剖と臨床観察の双方より確認され、次第に不動のものとして証認されるに至ると共に、Rankeの病期論そのものが定説となって現在に至っているのである。しかも彼の病期論の背後には、これを理論づける根拠としてのアレルギー説があり、免疫学勃興の波に乗って、あたかもそれが道理あるかの如き錯覚を与え、最近まで容易には異論の介入を許さぬものがあつた。しかしたゆみのない研究の集積は、一つにはRanke説の偉大さを認めながらも、他方細部に亘っては、この説でもって一律に定めることの出来ない事象のあることを、次第に明らかとしてきたのである。そこで以下、第1期より始めてそのアレルギー学説にまで及ぶ、彼の全領域の問題点を茲に明かにしておきたい。

II. リンパ行性転移

a 年令素因

肺門腺の病理組織学的検索により、結核病変においてもCornetの局在法則の成立することを示した報告は、Parrotやその弟子Kuss, Hervonetら、またGohnとその弟子Ranke, Huebschmann, Schuermann, Schulze, Beitzke等夥しい数に上っている。感染時菌が感染局所よりリンパ行性に灌注リンパ腺に至ることが、原理的には普遍的事実であるとしても、病理解剖の実際において、また病理組織学的検査において、群形成をみない感染のあることも事実である。Rankeの考え方からすると、群形成のあるものが第1期、感染巣あつてリンパ腺関与のないものが第3期であるから、この点においては問題がないとしても、リンパ腺巣あつて原発巣のない例を如何取扱えばよいであろうか。彼の原著¹⁾においてさえ、既にこのような2例が記載されているのであるが、彼はこれを原発巣探索の不充分さの故に帰している。しかし病巣形成は菌と組織との相互関係の上に成立するものであるから、感染があつても必ずしも病巣成

立をみるとは限らない。原発巣のみの例、また逆にリンパ腺巣のみの例があつて当然である。従つてリンパ腺関与のない感染巣、必ずしもこれを二次病巣と断定することは出来ないわけで、この意味からすると、Rankeの第1期の表現の中を拡げる他はないのである。事実Gohn²⁾の小児結核屍検索では、その93%余が肺門腺関与を示したのに対し、高令者を含むRanke例では、群形成発見率が落ちてゐる。我国で行われた変死者の検索では、岩井、家森ら(1952)³⁾によると、群形成のあるもの67%、肺巣のみで肺門腺関与のない初感染18%、肺巣なくて肺門腺病巣をみるもの16%となり、年令分布をみるとその大部分が、20才台を頂点とする成人より成つてゐる。即ち年令が進むと共に、初感染に随伴するリンパ腺発現率が次第に低下して、成人では群形成をみない例が相当数に上る可能性のあることを示している。但し以上の論議は総て自然状態での微量感染の場合であつて、人為的、或は偶発的な大量感染の場合はこの限りでない。例えば後に述べるLübeck例は乳児であるが、頸部リンパ腺腫著明でしかも原発巣を発見し得なかつた2例を除いては、その剖検全例に群形成が認められた。道場校の接種結核は学童であるが、比較的高年令の学童に及ぶまで、原発巣を發した症例の全部にリンパ腺関与が認められた。

b 臓器素因

初感染臓器の如何によつて、群形成に差異があるか否か。この点に少しく触れておきたい。臓器はその種類に応じて、結核感受性に差のあることは略明らかである。従つてこの意味では、そのリンパ行性転移に少くとも量的差異を齎すことは想像に難くない。しかしリンパ腺という共通臓器が、その存在部位で結核感受性を異にすることがあり得るであろうか。病巣発現からその治癒に至るまでを臓器感受性と呼ぶのであれば、Amorium(1935)⁴⁾の主張のように、腸間膜腺と肺門腺とで差異があるということも一考に値する。この事の厳密な検討は、接種結核亦は動物実験に待つ他はなく、人においてこれを論ずることは現在不可能といつてよい。

Amorium は肺門腺に比し、腸間膜腺結核の治癒が容易であることを指摘したのであるが、寧ろ逆に我々は、肺門腺病巣の治癒の容易さを、臨床的にも剖検の上からも常に知らされているのである。道場校の接種結核では、注射局所皮膚病巣が極めて難治で、接種1年を経過しても尚活動性病巣として残るのが普通であった。これに対し腋下腺は、このような難治病巣を控えているにも拘らず、治癒が容易で、6ヶ月後には既に多くが治癒に向っていた。これをもってするとリンパ腺病巣は、嘗て Amorium が考えた程難治のものとは考へ難いのである。この点は肺門腺でも同様と考えられ、たとえ肺病巣が難治であっても、群成形に貢献した肺門腺病巣は、これまた同様6ヶ月程度で治癒に向うものと判断してよいのではなからうか。この点は Ranke の第2期である血行播種を論ずる上に重要な点であるから、以下暫く道場校例を例に、初感染リンパ腺の構造について論じておく。

c 初感染リンパ腺の組織構造

天野ら(1948, 51)⁹⁾によって報じられているように、チフスワクチンの誤用によって発生した道場校の接種結核症は、そのリンパ腺巣の多くが摘出されて組織学的検査に供された為、初感染リンパ腺巣の構造を論ずる上に極めて稀な格好の材料となっている。接種は1946年5月に行われたが、注射局所皮膚硬結は、同6月中旬より8月末にかけて発生し、腋下腺腫の多くは、9月より12月にかけて触知され始めている。腺腫の摘出は菌接種後4.5月に開始され、1年半に亘って行われた。摘出は41症例に及んでいるが、皮膚硬結切除15例と一部重複し、摘出症例の総数は48症例となっている。

1946年末に調査したツベルクリン反応では、局所病変を有する102症例全員強陽性で、硬結、二重発赤が著明で、水泡形成をみるもの数名を含んでいた。この102症例の大部分は、感染による陽転と目されるものであるが、そのうち3名は既陽性者48例中よりの発病(6.3%)であり、これに加える数名が自然陽転者よりの発病と考えられる。ちなみにこの地域での自然陽転は従来の3%前後とみなされる成績であった。

摘出されたリンパ腺の組織像は、感染6ヶ月を境にして、早期と晩期とに別つことが出来る。早期の腺巣は乾酪化が進行中のもので、著明な周焦炎を伴っている。病巣は腺被膜直下に始り、髓質に向って進行する。新鮮な好中球滲出壊死病巣が主であって、これを取巻く実質細胞、好中球の反応が著しい。周焦炎は被膜外にまで及び、ここでは単球、形質細胞、好酸球等が活躍する。周焦炎は感染5ヶ月頃が最高で、其後消褪して7ヶ月以後にはこれを認めない。病巣が消褪に向う頃、類上皮細胞性被膜が出現し、後にはこれに膠様物質が沈着し、被膜の線維化が齎らされる。この線維化と時を同じくして、乾酪物質も白亜化し、次第に石灰沈着が現れる。

以上道場校例で検した周焦炎を伴う早期乾酪化リンパ腺巣は、Ranke の第2期リンパ腺に相当する。彼の記載によると第1期のリンパ腺巣は、菌侵入口附近に始る局在的な類上皮細胞巣であり、第2期に至って被膜外にまで及ぶ広汎な周焦炎、大乾酪化、軟化を示す病巣を現わすものであるという。道場校例の腺巣は、検索頭初よりこの第2期病巣として現われており、6ヶ月を過ぎた後期に至って、Ranke の示した第1期病像が現われる。その意味でRanke例を再読すると、彼が第1期病巣として挙げたリンパ腺は、感染後相当時日を経たものであることに気付くのであって、これは寧ろ第3期、或は治癒に向ったリンパ腺の構造と考えられるべきものである。従って1期、2期を別つ彼の組織学的根拠なるものは、単なる思推の結果であるに過ぎないということが出来るであろう。リンパ腺巣が最初から、周焦炎を伴う第2期病巣として出現するものであるならば、最初彼が意図した通り、播種経路の相異以外には、両期を区別する尺度はないということである。即ち Ranke の第2期は組織像からではなく、血行播種ということがその旗印となり得るのみである。

道場校例の臨床経過を追跡した田村(1950)⁶⁾の成績によると、血行播種を示す胸膜炎亦は肺均等撒布巣が、感染5~6月で6例に現れており、其後は3年間に亘り4例の胸膜炎の散発をみたに過ぎなかった。ここにみた後期の胸膜炎

は、血行散布による直接の病変とは考え難いという点からすると、道場校例の血行散布は、リンパ腺炎に周焦炎の強い、進行性壊死病巣より結果されたものということが出来るであろう。Schürmann (1931, 32)⁷⁾ の報じた Lübeck 例でも、リンパ腺巣を介する血行播種による死亡がみられたが、死亡例は接種 2 ヶ月後に始まり、4～5 ヶ月が最高で、7 ヶ月以後は急速に減少し、12 ヶ月以後は皆無であった。血行播種時期という点では、道場校例と軌を一にするものと認められる。

Ranke の第 1 期は群形成を指標とする。即ちリンパ行性転移を示すものであるが、形成されたリンパ腺巣はすでに第 2 期に属するもの、即ち血行播種を営む病巣で、これまた感染 6 ヶ月を経過すると血行転移のない第 3 期病巣へと変化する。換言すれば、群形成を示すリンパ腺巣は、Ranke の第 1 期を示すものでありながら、転移形式や病理形態学の上からは、2 期、3 期に属するものである。この意味で転移形式を重視する観点からすると、Ranke の第 1 期はその Ia 期、即ち原発巣形成期に限るべきであり、群形成は第 2 期に属するものとすべきである。しかもこの分類さえ巨視的に成立するのみで、細かい点では成立せぬ。

d 再感染群形成

群形成は初感染ばかりでなく、特殊な場合には再感染時にも起り得ると考えられている。特殊な場合というのは初感染巣が完全治癒した後、結核特異のアレルギーも全く消褪し、形態学的に嘗ての結核感染を示す癥痕病巣を持ちながら、感染病像の上からは全く初感染であるかの如き病変を示す場合のことを言うのである。このような事が起り得るか否かは未だ確証されて居らないが、石灰化癥痕初感染巣を持つ症例で、新たに群形成を示す結核感染が行われる場合は確かにある。Schürmann, Schwartz, Ickert 等がこのような症例を挙げているが、最も完全な報告は Terplan (1940)⁸⁾ によってなされたものである。彼の研究の特徴は、剖検時肺を気管周囲組織と共に取出し、X 線撮影の後、フィルム上に発見した微小石灰化巣を、丹念に組織学的に検索

しているところにある。この方法によって彼は、肺及び肺門に石灰化した群癥痕を認めながら、これと別に新しい乾酪化巣より成る群形成を、同側或は反対側に検出した 10 例を記載した。石灰化陳旧病巣には最早特異病変が認められないが、これが結核初感染癥痕であるとする常識からすると、新鮮な群病巣が再感染を意味することに異論はない。これと別に、同じ様な二重の群病巣を有する他に、これに新しい進行性病巣の付加されている 3 症例、肺の石灰化初感染群に加えて腸の再感染群を有する 1 例、また感染期を異にするであろうと推察される数個の群形成を持つ 5 例、肺に陳旧石灰化を示す Ghon 巣を有しながら、別に新鮮な群形成を示す 5 例等が挙げられているが、これらは何れも再感染による群形成と見做し得るものである。

以上 Terplan の例でも知られるように、再感染時に群形成を示す場合には、常に初感染巣が石灰化し、また続初感染病巣の総てが陳旧癥痕化している事実がある。これによってみても、群形成を示す再感染は、生態学的には初感染と略同一視得る場合に限られているということが出来るであろう。

III. 血行性転移

a 第 1 期血行播種

Liebermeister (1906) は動物接種によって、患者血液に結核菌の存在することを証明し、菌の血行播種の可能性を示したが、実はこの菌血症は結核患者にとってそれほど稀なことではないということが、Löwenstein (1924)⁹⁾ によって明かにされた。そこで彼は動物実験で菌血症を証明しようとし、細見 (1926)¹⁰⁾ もこれを追試したのであるが、皮下に注入された結核菌の血中移行は意外に早く、注射後 30 分～3 時間で菌血症の第 1 峰が、次で 72～96 時間で第 2 峰が現れた。この様な成績は、菌は一旦リンパ腺で捕捉され、病巣を作りながら次第に下流のリンパ腺を侵襲し、終に血行に至るとする病理解剖学的な考え方とは、凡そ程遠い成績といわねばならない。花岡 (1951)¹¹⁾ の卵白嚥下実験では、投与された蛋白の血中移行が同様に 2 峰性に出現し、第

1 峰は 30 分、第 2 峰は 4—6 時間後にみられるが、第 1 峰は直接の、第 2 峰はリンパ流を介する血中移行である。結核菌でみられた成績は、蛋白に比べて多少の時間的ずれがある。しかしこれは投与粒子の大きさの差に基くものと考えられ、従って結核菌も、直接及びリンパ行を介する二つの機作で、血行に移るものと解してよい。何れにしる、これらの血行播種は第 1 期の極く初期に起る問題で、しかも人為的な大量感染に際して認められた成績故、これをもって直ちに、微量感染を原則とする自然感染の場に適應することは疑問であろう。しかし道場校例や Lübeck 例のように、変則的な大量感染が行われたときには、当然起り得ると考えられる現象である。従ってこれらの場合にみられた血行転移を示す症例が、第 1 期播種か第 2 期播種かについては、再考を要するところである。

初感染原発巣といわれる第一次結核病巣は、動物実験では感染 3 週以後に起ってくる。道場校例では病巣触知までに 1—3 ヶ月を要しており、大量感染の Lübeck 例では更に早期に病巣形成をみたもののようである。従って菌量の少い自然感染では、病巣形成は、はるかに遅れて現われる可能性がある。以上をもってして明らかかなように、原発巣の発生は、リンパ腺巣形成と殆んど時を同じくする。先にも述べたように群形成期のリンパ腺巣より、直接血行播種の起る可能性があるとするならば、原発巣より直接播種が行われることも、同じ可能性として残るであろう。しかしこの事は現時点では論理の上での可能性で、未だ現実に実証されているわけではない。

b 第 2 期血行播種

早期血行播種と呼ばれてきた菌の血行播種は、第 1 期の群形成に引続いてくるものと考えられている。肺門腺の探求を行った Gohn は、病変が肺門、傍気管腺より静脈角腺に及ぶことを明らかにし、これが血行播種源となり得るであろうと推定した。現在一般には、早期血行播種は必ずこの経路によるもののごとく論ぜられる場合が多いのであるが、吾人が剖検で接する自然感染例の場合には、静脈角腺の乾酪化に接する

ことは極めて稀である。

Lübeck⁷⁾ の場合には、大量の菌を乳児に経口投与した結果、食道、腸管系統の原発巣と、これに関係するリンパ腺との間で初感染群形成が行われることが多かったが、このときリンパ腺は墨々とした Paket として現れた。その結果 70 余名の死亡を含む 225 名の重篤感染を起したが、そのうち 54 例に血行播種が認められた。これらの血行播種源としては、当然乾酪化リンパ腺が考えられるのであるが、これとてリンパ流を介しての血行流入か、或いはリンパ腺病巣よりの直接血行流入か、それを定める証拠はない。肺の初感染巣より肺門、静脈角に至る見事な Ghon 流の病変を示すもの、また腸の初感染巣のみで肺に血行播種をみるもの等種々あって、菌の血行流入はいろいろな形で来るものようである。

Terplan⁸⁾ も 18 才以下の解剖 699 例で、新鮮な群形成をみる 29 例を発見した。そのうち 23 例は血行播種を、3 例は血行播種と管内播種とを、また他の 3 例は管内播種のみを伴う例であって、その血行播種は何れも群形成の腺巣より発したものと考えることが出来るであろう。しかしこの場合にも腺巣は、必ずしも静脈角に及んで居らず、また病変の程度も、リンパ流に従って一定の傾向を示すものとはなっていない。

c 第 3 期血行播種

晩期血行播種といわれるものは、Ranke の意味するところでは、第 2 期の後期に属するものである。しかし其後の研究は、この種の播種が臓器結核の病巣より行われるものであることを明らかにした。従って実際には、たとえ肺に臓器結核のない場合でも、この種の播種の時期は第 3 期に入れられるが当然である。臓器結核としての肺病巣が、時に血行播種に先行し、或は血行播種源とさへ見做される事のあるのは、このことを端的に示している。

血行播種の機序に関しては、古くより種々論議がたたかわされてきた。初期には Weigert (1899)、Benda (1900) 等の血管病巣説が行われたが、其後これらの増殖性病変は、そこでみられる結核菌数が貧弱であることにより、広汎な病変を齎らす血行播種の原因巣とはなり難いもの

と考えられ、寧ろ血行播種の結果像と見做されるに至っている。晩期血行播種の病像は、多くの場合粟粒結核として現れる。従って病巣成立に相当多量の菌を要するわけで、その為には菌の豊富な結核巣が血行に直接通路を持つことが、最も合理的な思推である。Liebermeister (1921)¹²⁾ は臨床的に菌血症の存在を明かにし、その原因として病巣から直接周囲血管への菌流入を考えたが、それを証明するまでに至らなかった。其後 Loeschcke (1932)¹³⁾ がこの点に関し明快な解決を齎らした。即ち彼は粟粒結核屍を探索し、それらに静脈角腺巣の崩壊をみることが少ないこと、他のリンパ腺、臓器等の結核病巣に軟化があり、ここに出血のみられること、従ってこれらの軟化巣を還流した血液が、病巣の菌を流血に運びこみ、為に重篤な血行播種が行われるものであることを記載した。茲に言う他の臓器とは骨系統、摂護腺、睪丸、副睪丸、副腎等を指している。リンパ腺と同様にこれらの諸臓は、厚い被膜に覆われて、容易には外部に破綻しない構造をもっている。従って流入した血液は、菌を伴って血行に還流するの他はない。膿瘍腔も同じ意味で血行播種源としての意味をもつ。これに対して外部に通路を持つ肺、腎、腸管等の臓器結核は、比較的 blood 播種源とはなり難い。Loeschcke によると病巣中の出血は、肉眼的に明らかなもの、顕微鏡で見得るもの等種々である。Minquez に依嘱した検索で、新しい粟粒結核では病巣中の出血も新しく、古いものでは病巣出血も認め難いものとなり、両者の関係が明瞭に示された。これらの成績は第2期血行播種のリンパ腺巣でも同様で、炎症が急性で乾酪化が強く、組織の破壊の早いこの時期のリンパ腺巣に血管破綻の多いことが、第2期粟粒結核の原因と考えられるのである。

d 粟粒結核

粟粒結核は、大量の菌の血行播種の結果像である。漿膜面にも同時に播種が行われる為、多くの場合、殊に乳幼児では漿液膜結核を随伴し、脳膜炎が死亡の直接原因となる場合が多い。家森 (1950)¹⁴⁾ の検した45例の粟粒結核屍を年令別に並べると、17~18才を境として明らかに2

つの群に別れることが判明する。そのうち若年期に属するものは、肺門腺に著明な病変を有する一次結核症より招来されたもので、成年期のそれは泌尿、生殖器其他の二次結核巣が播種源となったと考えられるものである。前者は即ち早期播種、後者は晩期播種に属するものである。著者 (1965)¹⁵⁾ が行った剖検統計でも、略同様の結果が現れた。材料は1901年より1963年まで、63年間に亘って京大病理学教室で行われた剖検1万例である。初期には粟粒結核と脳膜炎とで全結核の約50%を占めていたが、中期にはそれが30~40%と低下し、化学療法が行われるに至った最後の10年は、10%以内に留まっている。即ち最近の結核死は、その大部分が臓器結核による癆によるものである。1946年以後の結核死を年令別に並べると、粟粒結核は5才以下の乳幼児と、15~30才の青壮年期との2つの峰を作って現われる。これに対し粟粒結核を有さない結核死は、25~45才に山があり、以後次第に減少しながらも70才頃まで相等数に現われる。これをもってすると粟粒結核の第2峰は、臓器結核に依存しているものの如くであって、正に先の家森の成績に一致する。組織学的検査でもって粟粒結核の播種源を尋ねると、乳幼児ではリンパ腺巣が殆んどで、その中では肺門腺と腸間膜腺其他の合計とが略相半ばする成績である。一方成年期の播種源は、リンパ腺としては肺門腺以外のもののみとなり、代って肺、泌尿生殖器、骨及び寒性膿瘍等が現れるが、肺病巣が高率を占めている点が意外である。Ranke の説とは多少異って、第3期肺病巣から相当高頻度に血行播種を齎らすものであることを示している。

IV. 管内性転移

a 第1期管内播種

初感染肺病巣が軟化し、気管支に破れて管内性転移を作るとは、多くの初感染巣が孤立性石灰化巣として発見される事実よりしても、それ程頻度の多いものとは言い難い。しかし Ghon²⁾ は既にそのことあるを記載しており、Schürmann⁷⁾ も Lübeck 例で見事な症例を提示した。Lübeck の72剖検例では、その15例が初

感染肺病巣を有していたが、その多くが軟化融解して気管支破綻を示したのは、感染菌量が多かったことと、患者が菌感受性の強い乳児であった為と思われる。また de Velasco(1932)¹⁶⁾の幼児結核屍の探索では、32例のうち17(約50%)に管内播種があり、その8例では初感染空洞が完全な形で認められ、他の2例で軟化融解が認められた。上記32例中、初感染肺病巣を有するものは30例であったから、その1/3に管内破綻を招来したことになる。乳幼児結核を調べた Ghon (1923)¹⁷⁾の成績では、その32%に肺空洞が存在し、その空洞の75%が初感染巣に由来するものと記されている。また Lange (1923)¹⁸⁾の報告では、初感染巣の空洞化は14.3%である。Terplan⁹⁾の若年者剖検例では、初感染群を有す29例中、管内播種のない初感染肺空洞を有するもの4、管内播種を伴うもの5、計9例(31%)である。以上のように、肺初感染病巣の約30%が空洞化し、その一部で管内播種が惹起されるものと考えてよい。

b 第2期管内性播種

ここで述べようとするのは、肺門腺病巣の気管、気管支穿孔によって、管内播種が行われる事に関するものである。この肺門腺病巣は群形成として初感染時に招来されたもので、これは病像としては Ranke の第1期の終末像、しかも血行播種が行われるという点で、その第2期に属するのである。しかし先に行った道場校例による分析結果によると、群形成肺門腺は第2期、亦は第3期に属すべきものである。乾酪化の強い大病巣として出現する肺内腺は、Ranke 自身もこれを第2期病巣と見做している。

肺門腺病巣が気管腔に穿腔する場合のあることは、既に古く19世紀より知られており、Ranke¹⁾自身もその5例を記載している。しかしこの穿腔が管内播種を惹起すると強調したのは Schwartz (1950, 51, 53)¹⁹⁾である。穿孔の頻度に関しては、彼は25~30%と言ひ、我国では立石ら(1955)²⁰⁾の検索による60剖検中3例(5%)、足立(1958)²¹⁾の結核屍67例で19.4%等の成績がある。これらの詳細は足立の報告に譲るとして、肺門及び傍気管腺巣の穿孔による管内

播種は、二次病巣形成要因として見逃し得ない頻度に存在することを指摘しておきたい。尚近年、気管支鏡技術の進歩と共に、臨床的にもこのような穿孔、また穿孔癍痕が注目されており、報告されているその頻度は剖検例に上廻るものがある。

c 第3期管内播種

第3期の管内性転移を起す臓器としては、肺、腸管、泌尿生殖器等が挙げられる。昔は逆行性転移が主張されたこともあるが、現在では総て正常の液流に沿って菌の播種が起るものとされている。何れも初感染巣を経由して後の二次病巣を播種源とするもので、肺内腺、傍気管支腺の“晩期穿孔”(足立²¹⁾参照)の場合には、これらの腺巣は当然3期の臓器結核巣に比すべきものと考えられる。

播種源は総て軟化融解した乾酪巣で、一次病巣と異って、これらの二次病巣には元来菌の存在が少いのが一般である。それは病巣がアレルギー性に作られる為、少量の菌で大きい病巣を作る為であり、病巣は類上皮細胞巣として発生して、その壊死によって乾酪化が成立する。菌の増殖が強く、為に好中球滲出壊死を来す一次病巣とは、その成立機序よりして異っているのである。この様な乾酪巣は、軟化融解して壊死物の排除が起れば、それによって病巣の癍痕治癒が営まれる。しかし軟化融解時、ここに菌が増殖すると、壊死物質排除の過程で菌撒布が行われる。結核巣の空洞形成は、この菌増殖機作を促進する重要な契機である。以下問題となる2—3の播種病巣について記載する。

Simon 巢：これは剖検時、肺尖にみられる陳旧結核病巣である。これが再燃し、下降性に病巣を作り、終に肺癆に進展するとする考え方は、久しく学会の支配的概念となっていた。この病巣の成立機序に関しては、従来多くの論議がたたかわされてきた。Simon (1925, 27)²²⁾はこれを Ranke の第1期に成立したのと考えたが、Redeker (1926)²³⁾や Brauning (1938)²⁴⁾等は Ranke の第2期、血行播種の結果であるとした。これに対し Loeschke (1928)²⁵⁾は気管支性の吸引巣、Puhl (1922)²⁶⁾はこれを外

来性の再感染巣と見做している。先にSchwartz¹⁹⁾が示したように、この病巣は肺門腺巣の穿孔による管内播種の結果としても発生し、また道場校例でみたように、明らかに血行播種の結果としても惹起される。それ故その病巣形成は血行性、管内性二つながらに成立するものと思われるが、現在尚明らかでない点は、何故本病巣が肺尖を好んで出現するかという点である。血行説では肺尖部の血行渋滞を、管内説では肺尖部の吸引力の強大さを、その理由としてあげているが、未だ充分な説明とは言い難い。しかも初感染巣が肺全域に亘って一様に分布されているに対し、Simon 巣が肺尖部に多い点が異常である。初感染巣と二次巣との分布差に関しては、Puhl²⁶⁾、Schürmann (1929)²⁷⁾等の見事な報告があり、近年切除肺による研究が行われ、長沢ら (1952)²⁸⁾によると、二次病巣は各葉毎にその肺尖部に位置する例の多いことが明かとなった。同様の報告は数多くみられるが、何れもその分布差に関する説明は充分でなく、現在尚臆測の域を出ないというのが実状である。

早期浸潤：Simon 巣発生機転に関する論議の中に、臨床の側から早期浸潤なるものが唱えられてきた。レ線学的な所見によると、肺癆の初発病巣となる二次巣は、鎖骨下に現れる孤立浸潤巣で、これが屢々空洞化し、管内性転移の原因となるとする説である。先づRedeker (1923)²⁹⁾がこの病巣に注目し、“鎖骨下浸潤”の名を与えたが、続いてAssmann (1925)³⁰⁾が深くこれを追求し、Puhl²⁶⁾もこれを取りあげた。後には鎖骨下ばかりでなく、同様の浸潤が肺の全域に現れて、同様の経過を取ることが明かとなり、Assmann (1930)³¹⁾によって“早期浸潤”と命名された。早期浸潤の発生に関しては、Simon 巣と同様2説がある。Assmann は、血行性か管内成立か不明であるとしているが、Redeker は第2期早期の外來性再感染巣と解している。本病巣は剖検の対象となることが少くて、その組織像が知られていなかった。近年切除肺によって本病巣を検討する検会が多くなり、二次初病巣の本体が明かとなってきた。その結果、早期浸潤も比較的陳旧の被包乾酪化巣であって、

本病巣自体は軟化空洞化して癆痕性に治癒しながら、同時に管内転移の娘病巣を残してゆくものである。肺癆への進展という意味では早期であるが、病巣自体は必ずしも新鮮なものではない。

続初感染肺癆：Malmros ら (1938)³²⁾がオスローで初感染 151 例を追求したところでは、引続いてその47例に肺の二次病巣が出現し、14例が肺癆にまで進展した。この際肺癆への初発二次巣は、肺尖亦は鎖骨下の浸潤巣である。先に述べた道場校例⁹⁾でも、肺の初発病巣はSimon 巣亦はAssmann の早期浸潤であったから、Malmros らの初発二次巣も、血行接種巣と考へらるべきものであろう。事実彼らの検索では、肺初感染巣から直接肺癆に進展したのは、僅か1例に過ぎなかった。これに対し熊谷 (1939)³³⁾は、続初感染肺癆説を取っている。当時我国では思春期発病が圧倒的多数を占め、これはツ反陽転後引続いて発病し、肺癆に移行した。従って再感染発病よりも、初感染に引続く発病が重視され、それ故にMalmros らの説が注目されたのであるが、熊谷は初感染時喀痰中に結核菌の存在することを証明し、其後の臨床経過をも考慮して、我国では肺癆は、初感染肺巣、リンパ腺巣よりの管内播種により、初感染に引続いて起るものであると主張した。この場合肺尖巣を経過することもあれば、しないこともあるという。この事自体、初感染に続く初発二次巣の、血行成立と管内成立の両者を許すものであって、初感染時喀痰と血液との双方より菌を検出し得ることも、初発二次巣の成立機序を複雑にしている以所である。

大葉性乾酪性肺炎：大葉性乾酪性肺炎は多くの場合亜急性に発生する。肺葉の大部分が乾酪化に陥り、レ線的には大葉性肺炎に近い像を取り、多少の撒布巣をこれに随伴することが多い。剖検では病巣の一部に常に空洞を発見し、ここに多数の菌が生育する。空洞周囲の肺炎部分は、組織学的には剥離性肺炎で、これが壊死に陥って乾酪様となったものである。病巣部の比較的大きい血管に閉塞が起り、また動脈周囲に多量の線維素析出をみることが出来る。即ちここに

はアレルギー性の肺炎と血管変化とがみられるわけで、細胞性要素の参加よりも、寧ろ血管壊死の方が著しい。好中球の参加は殆んどない。菌は単個状で壊死部に散在しているが、その数は極めて少く、また増殖の所見もない。即ちこの病巣は、空洞より菌の急激な管内性播種があり、ツベルクリン型の急性のアレルギーを惹起したものである。浜本(1960)³⁴⁾は、京大病理学教室で行われた昭和の初期20年間の剖検中より、典型的な6例を挙げている。即ち本症の発見頻度はそれ程多くない。何れも年令的には青壮年期に属するもの、病歴は4ヶ月より17年に亘っており、その発病の条件は種々である。但し菌排出源となる陳旧性空洞を有している点が共通する。管内進展の比較的稀な様式ではあるが、一時に広汎な進展をみるというのみで、基本的には普通の管内進展と同じ形をとるものである。

閉塞性リンパ管炎：Schürmann⁷⁾は Lübeck 例において見事な網状リンパ管炎なるものを挙げている。これは肺の細葉以下中枢側の間質で、広範囲のリンパ管炎及びその癥痕性変化を起したものである。彼はこれを Ranke の第2期に属するものとなし、慢性的な菌亦是毒素の内部排泄の結果であると解している。Ranke によると第3期のリンパ管は閉塞性変化を起すものとなり、菌や毒素は外部排除の機構の下におかれて、ここに管内排除が成立するという。果してそうであろうか。実のところ病巣部で、このリンパ管閉塞を確かめることは容易でない。殊に菌に対する特異反応としてこの閉塞が成立するのであれば、この点の証明は更に困難であろう。一般に管内進展源となる初発二次巣は、先にも述べたように被包化された陳旧乾酪巣である。ここに存在する菌は微量であって、本病巣の軟化融解が起ると始めて菌が増殖する。その機転に関しては著者ら (1956)³⁵⁾ の報告にもみられるように、先づ病巣の気管支開口部に軟化が起り、被膜の一部よりこれに向って滲出が始って、乾酪巣の内部でリンパの流路が成立する。この流路に沿って菌の増殖が行われ、必然的にリンパの流れに乗ってこれは気管支に流出する。従ってリンパ管閉塞は、もし起るとすれば病巣被

膜形成当時に起るもので、これは第3期の管内性菌播種の直接の原因となるものではない。液化した被包乾酪巣では液の流れが必然的に、肺門に向ってではなく、気管支腔に向っているのである。他の臓器における3期病巣も同様であって、病巣被膜の形成が、病巣内での菌増殖に先立って完成されている。

V. 転移とアレルギー

Ranke は彼の3期説の背後にアレルギーを配置した。しかしそのアレルギーは当時知られてきた蛋白に対する局所アナフィラキシーや抗菌免疫の現象を借用したものであって、結核アレルギーそのものの実証を伴っていないものである。或る意味では止むを得なかったものとはいえ、現在では従って甚だ奇妙な説明となっている。彼の目的とするものは、リンパ行性、血行性、管内性の3播種方式をアレルギーで説明することである。それ故感染が起って血行播種が行われるまでをアレルギーⅠとした。このときは当然原発巣の形成があり、群形成に向ってゆく。反応は菌に対する直接の炎症で、未だ周焦炎は存在しない。臨床的、組織学的に、血行播種をみるまでの時期である。アレルギーⅡを特徴づけるものは血行播種である。このとき同時に他の接種様式が存在していてもよい。血行播種がある限りアレルギーⅡに属するものとする。アレルギーⅠとⅡを別つものは、組織学的には周焦炎の存在である。Ⅱの時期では、既存の類上皮細胞巣にリンパ球の浸潤が惹起される(Baumgarten)。また病巣は広範壊死を招来し、大きい乾酪巣(リンパ腺)が作られる。以上の次第で、血行播種が停止すればアレルギーⅢの開始である。華やかな粟粒結核で代表される全身転移の血行播種が抑制されるという意味で、また病変が特定臓器に限定されるという意味で、彼の言う免疫の時期でもある。

近代的なアレルギー論は、抗原抗体反応に基礎をおくものでなければならぬ。この意味で結核アレルギーは、常に一つの困難をもっていた。それは結核アレルギーとして最も信頼されているツベルクリン反応のその抗原はツベルク

リン蛋白と知られながら、抗体が明かでなかった為である。しかし菌体の他の成分、例へばその多糖体や磷脂質に対する抗体は、これらを血清中に同定することが出来、現在それらは γM 及び γG であると知られている。血清抗体、またツベルクリンの動態の、結核病巣の動きに関する関連は、屢々報告されながらも、臨床また人体材料の面からは、その意味が未だ充分明かにされていない。

動物における実験成績を、直ちに人のそれと対比させることは無理であるかもしれないが、動物実験が現在取り得るアレルギー研究の早道であることも確かである。この意味で著者 (1960)³⁶⁾ は長年、菌体成分を用いて結核病巣を形成し、病巣形成とアレルギーとの関係を研究してきたのである。この研究の結果では、菌体多糖体では好中球壊死の Arthus 型即時反応が、ツベルクリン蛋白では単核球増殖のツベルクリン型遅延反応が、蠟 D 其他のリポイドでは類上皮細胞巢形成の超遅延型アレルギー反応が惹起されることが明らかとなった。これらは何れも感作動物においてのみ反応が発生する。しかしこのうちリポイドは、自ら感作元ともなり得る為、多少時間は遅れるが、非感作動物でも後には反応が現れる。結核菌体には Cord factor のように、それ自体で多少毒性を有する成分も含まれているが、一般に結核菌の菌体成分は無毒であり、その毒性はアレルギーを介して発揮されるものである。(この問題は本年7月、第44回日本結核病学会総会特別講演結核菌体成分による組織反応として発表された³⁸⁾。)

以上のように結核菌は複雑な複合抗原をなして居り、同じ一つの宿主個体でも、抗原に従ってその感作状態は同じでない。例へばツベルクリン脱感作を行って、ツベルクリン陰性とした動物でも、その血清抗体は高値にあり、また超遅延型反応は残っていてきれいな類上皮細胞巢を形成する。組織アレルギー反応の面からみても、菌体成分による反応はこのように複雑である上に、これを免疫と関連させると更に面倒なこととなる。著者 (1955, 56, 57)³⁷⁾ の見解によれば、結核免疫は抗菌免疫という面からだけ

でなく、アレルギーを介する二次免疫としても成立する。Ranke などの結核免疫は、主として後者に向けられているのであるが、アレルギーによる組織障害は、菌の排除という形で免疫にも、また菌の増殖促進という意味で逆の意味にも働くのであって、その結果像は種々である。抗菌免疫という意味も、単なる抗菌抗体としてではなく、結核の場合はより複雑な菌発育環境の阻害として作用するものであり、同様のことが動物でも人の場合でも起り得る。

以上要するに、Ranke の言ったアレルギーの、過敏期、免疫期なるものは、現在の言葉としては当らない。Ranke のアレルギー I をも含めて、ツベルクリン反応、Koch 現象の陽転を境として、以後をアレルギー化のときとすべきである。アレルギー III の類上皮細胞巢形成も、著者の見解では当然超遅延型反応という意味での、アレルギーの重要な時期である。ただこのアレルギー III の臓器結核では、超遅延型という意味ではアレルギー状態が高い為、少量の菌に対しては無反応に等しく経過し(免疫)、大量の菌に対しては強い組織反応(アレルギー)をもって対応する。これが第3期の患者では、微量の菌血症にありながら血行転移が成立せず、大量菌撒布のある管内播種で病巣形成をみる所以である。従って末期結核症の場合には、アレルギー状態が低下して、為に血行播種が成立する。

VI. 総 括

Ranke が結核症進展に関する氏の三期説を世に問うて既に50余年、今結核病巣の転移を中心に、現代の眼をもって再び結核進展の病期を探ろうとする本論に、未だに彼の心が息づいていることに、今更のように著者は驚嘆する。これは彼が現象を正確に観察し、これに基づいて出来るだけ簡単明瞭な理論を抽出し、これを普遍化することの出来る広い背景を身につけていた結果である。こうして三期説は、現在尚大筋でその生命を保っている。

Ranke の第1期は初感染群形成までの時期である。このとき菌の撒布は初感巣より接続的に、またリンパ行性に行われる。しかし其後の

研究は、この時期に血行播種の可能性、また病巣の破綻による管内播種のあることを明らかにした。しかしすでに Ranke 自身、この二つの可能性が第1期より第2期への移行期に起り得ると述べている。Ranke の第2期はリンパ腺巣が乾酪化し、転移華かな“Acme”の時期である。ここでの特徴は血行転移であり、同時にリンパ行性の、また管内性の播種による転移形成が行われる。Ranke の第2期の、この管内転移の意味は明らかでないが、其後リンパ腺巣の管内破綻としてその存在が示された。第3期は血行転移が終焉して以後の時期である。第2期よりの移行期では、尚もリンパ行性、血行性の播種があるが、最早転移巣としては現れない。第3期の完成期にはこれらの播種も全くやみ、理想的には管内性播種のみが、転移形成機序として残るものであるが、実際の形としては転移のないリスパ行性播種も行われる。

以上のように Ranke の三期説は、転移様式を中心に構成され、従ってこの意味では欠点の少ないものである。晩期血行転移や末期の血行転移を第3期のものと見做すならば、各期に亘ってそれぞれあらゆる型の転移形成が可能である。

しかし特徴的な播種様式として、第1期をリンパ行性、第2期を血行性、第3期を管内性とした Ranke の基礎は、今なお受け入れられるものである。

組織像を、Ranke の三期に特徴づけようとする彼の試みは、転移形式程にはうまくゆかなかつた。彼は第1期の組織像を類上皮細胞巣、第2期のそれを、これにリンパ球反応の付加されたものとして区別する。しかしこの第1期組織像は、第3期のそれを見誤ったものであり、第2期の組織像はその血行播種を裏書きするものとはなっていない。実際には第2期を担う組織像は、好中球滲出壊死型の被包化巣で、新しい血管壊死によって病巣の血液還流が行われ、これが血行播種を宰るのである。また Ranke のあまり触れていない第3期の組織像は、アレルギー性に成立した生菌の少い乾酪壊死巣で、液化融解によって壊死部は管腔に開口し、病巣の排出と菌の壊死物寄生増殖とが行われる。これが

菌管内播種を説明する。

Ranke のアレルギー説は更に無稽のことである。第2期の血行播種の原因に、組織過敏の名を冠し、血行播種のやむ第3期に免疫をあてたまでのことである。ここでは彼は、身上とする実証的方法論より逸脱し、徒らな思推の遊びに終わっている。抗原抗体反応に基礎を置いて解析を進めると、Ranke の第2、第3期は、何れも特異的過敏の時期であり、存在する抗体と播種される菌の量に従って、アレルギーと免疫の何れかが、現象の表面に現れる。第3期に血行転移がみられないという意味の免疫はあっても、管内転移という意味では、罹患臓器のアレルギー性障害は著しい。局所の犠牲（局所アナフィラキシー）による全身罹患よりの救済（免疫）という古典的な免疫概念に基く論理である。しかし先にも述べたように、管内播種は被包化と液化という結核病巣の特殊形態に基くもので、二次病巣形成のアレルギー性反応と直接関係するものではない。このように Ranke の第3期免疫は、現象的には認めることは出来ても、免疫機作論の上からは当たらない。

以上 Ranke の三期説に基き、しかもこれに批判を加えながら、結核進展様式を探ってきた。結核病巣の進展は、接続的な病巣拡大の他に、以上述べた三転移形式によって行われるものである。しかしその転移3様式を、逆に各々進展病期に特徴づけることには無理がある。各病期に亘ってこれらの3転移形式が、それぞれに存在し得るものであることを指摘した。著者の見解では、もし結核に病期を別つとすれば、感染アレルギーの立場からは、ノルメルギーとアレルギーとに別つべきである。また病巣形成時期（転移時期）の点からは、一次病巣と二次病巣に別つべきであろう。一次病巣はノルメルギーを主とし、アレルギーを含みながら作られる。組織学的な背景からは、これらは好中球壊死反応期と類上皮細胞巣形成反応期とにわけられる。これらは各々ノルメルギー、アレルギーの両極に位し、前者は石灰化を、また後者は線維化をその治癒形式として持っている。しかし類上皮細胞巣が壊死して出来る乾酪巣も、後に液化して菌

が二次的に繁殖すると、好中球反応を起して石灰化を齎らす基盤となる。尚ノルメルギー性好中球反応と、超遅延型類上皮細胞巢形成反応と間に、好中球反応を起す即時型アレルギー、滲出性、増殖性の単球反応を起す遅延型アレルギーが介在し、アレルギー反応も、抗原の複雑さに従ってその組織像も複雑である。

以上のように結核の病期は、Rankeの第2期を排除して、第1期と第3期の二期に区別するがよい。しかもそれは播種様式に基くものでなく、形成される病巣性格に基くものとすべきである。即ち第1期は好中球滲出壊死反応の時期であり、第2期は肉芽形成（壊死）の時期である。前者は結核菌体成分に対するノルメルギー、後者はアレルギーに基いて惹起される反応である。これが結核病期に対する病態二系性である。

〔参 考 文 献〕

- 1) Ranke, K.E.: Deut. Arch. Klin. Med. 119: 201 u. 297; 129: 212 (1916)
- 2) Ghon, A.: Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder, Urban und Schwarzenberg, Berlin u. Wien (1912)
- 3) 岩井孝義他: 京大結研年報 3: 80 (1952)
- 4) Amorium, M.: Ziegler's Beitr. 95: 330 u. 349 (1935)
- 5) 天野重安他: 日本臨牀結核 7: 327 (1948), 10: 453 (1958)
- 6) 田村政司: 私信(1950)及結核25: 463及503(1950)
- 7) Schürmann, P.: Verh. deut. pathol. Ges. 26: 265 (1931); Beit. Klin. Tuberk. 81: 294 (1932)
- 8) Terplan, K.: Anatomical studies on human tuberculosis, Am. Rev. Tuberc. 42 Suppl. (1940)
- 9) Löwenstein, E. et al: Deut. med. Wschr. 38: (1924)
- 10) 細見慶吉: 結核 4: 1068及1147(1962); 5: 46及66 (1927)
- 11) 花岡正男他: 日病会誌 40: 284 (1951)
- 12) Liebermeister, G.: Tuberculose, Springer, Berlin (1921)
- 13) Loeschcke, H.: Beitr. Klin. Tuberk. 81: 171 (1932)
- 14) 家森武夫: 京大結研年報 1: 125 (1950)
- 15) 安平公夫: 結核 40: 236 (1965)
- 16) De Velasco, L.: Beitr. Klin. Tuberk. 81: 675 (1932)
- 17) Ghon, A.: Verh. deut. path. Gesell. 19: 143 (1923)
- 18) Lange, M.: Zschr. Tuberk. 38: 167 (1923)
- 19) Schwartz, Ph.: Beitr. Klin. Tuberk. 103: 182 u. 192 (1950); Zschr. Tuberk. 97: 126 (1951); Amer. Rev. Tuberc. 67: 440 (1953)
- 20) 立石 武他: 結核 30, 増刊 188 (1955)
- 21) 足立 達他: 結核研究の進歩 21: 1 (1958)
- 22) Simon, G.: Zschr. Tuberk. 42: 353 (1925); Beitr. Klin. Tuberk. 67: 467 (1927)
- 23) Redeker, F.: Beitr. Klin. Tuberk. 63: 574 (1926)
- 24) Breuning, H.: Der Beginn der Lungentuberkulose beim Erwachsenen, Leipzig (1938)
- 25) Loeschcke, H.: Beitr. Klin. Tuberk. 68: 251 (1928)
- 26) Puhl, H.: Beitr. Klin. Tuberk. 52: 119 (1922)
- 27) Schürmann, P.: Ziegler's Beitr. 81: 568 (1928)
- 28) 長沢直幸他: 結核研究 6: 8 (1952)
- 29) Redeker, F.: Beitr. Klin. Tuberk. 59: 588 (1924)
- 30) Assmann, H.: Beitr. Klin. Tuberk. 60: 527 (1925)
- 31) Assmann, H.: Ergebn. Tuberk. 1: 115 (1930)
- 32) Malmros, H. u. Hedvall, E.: Studien über die Entstehung und Entwicklung der Lungentuberkulose, Leipzig (1938); Am. Rev. Tubere. 41: 563 (1940)
- 33) 熊谷岱蔵: 日内雑 20: 47 (1932)
- 34) 浜本武夫: 日病会誌 49: 330 (1960)
- 35) 安平公夫他: 日本臨床 14: 701 (1956)
- 36) Yasuhira, K.: Acta Pathol. Jap. 10: 419 (1960)
- 37) 安平公夫: 結核の臨床 3: 12 (1955); 最近医学 11; 24 (1956); アレルギー 5: 381 (1957)
- 38) 安平公夫: 結核 44: 273 (1969)