從來は囊の減荷手術の頃に挙げた如く、乳様突起鑿開術、保存的中耳根治手術、中耳根治手術、直接的錐体手術の4段階に分たれていた。斯る分類の中前二者の適應には保存的側頭骨炎根治手術を行い、中耳根治手術、錐体手術の適應には側頭骨炎根治手術を行う。

即ち從來の耳手術は此兩者に統一し、第3段階としては内耳手術、頭蓋内手術、顔面神経手術を行うべき事を我々は此拾數年來提唱している。

第8章 結 語

(1) 從來の中耳炎、乳様突起炎、錐体炎は何れも我々の提唱する側頭骨炎（所謂廣義の中耳炎）の一部分症である。

(2) 從來の錐体炎の症候學は解剖學的に錐体の外

にある外旋神経、三叉神経の症狀を Gradenigo 氏症候群として論じ、此を基本にした所に誤があつた。此等は寧ろ錐体炎の合併症である。即ち我々は胸膜炎を肺結核として論じて來た様なものである。従つて今後我々は眞實の組織學的錐体炎を臨床的錐体炎として論じねばならない。

(3) 手術法に就ても斯る見地と、從來の乳様突起鑿開術、保存的中耳根治手術、中耳根治手術、錐体手術の4段階に従つては1回の手術で癒る患者も2~3回の手術を要すると謂う見地と、從來の錐体手術の分類が余りに繁雜に過る點の3點より、保存的側頭骨炎根治手術、側頭骨炎根治手術の2段階を提唱している。

(原稿到着=昭和28.10.1日一急載)

S. FUWA, M.D.: STUDY FOR EXPERIMENTAL HISTOLOGICAL EXAMINATION OF BLASTOMYCOSIS

釀母菌症の實驗的組織学的研究

長崎大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任 後藤敏郎教授)

不 破 成 和
フ ヲ シゲ カズ

I. 緒 言

上氣道の潰瘍には結核、梅毒、悪性腫瘍等によるものと共に釀母菌による潰瘍も亦常に考慮する可きであるに拘らず、その臨床所見が未だ明らかでないのは、釀母菌による潰瘍の發現の尠いことと共に、その診斷の困難なため確實なる症例の報告が尠いことにもよると思われる。文献中釀母菌症として報告されている臨床例のうちには特異なる組織學的所見の記載を缺いてゐるものが尠くない。之等の原因は釀母菌症に特有な組織像が試験的切除片に毎常必ず認められるとは限らないからであり、又一方本症の組織學的特徴が未だ完全に究明せられ、普及せられていないからでもある。釀母菌に對する組織の反應が必ずしも常に初期より特有な像を呈するとは限らず、一定の経過の後に初めて釀母菌症に特有な所見を呈するに至ることが多い。従つて從來のその特徴

とせられた所見が試験切片に現われないために不明の域に葬られた釀母菌性潰瘍も尠くないであろう。

著者は人体に於ける皮膚及び粘膜の釀母菌症の臨床と、その組織學的所見に就て、日本耳鼻咽喉科學會會報56卷6號¹⁾に既に發表した所であるから、本症に關する臨床的文獻は一切同論文に譲ることにした。同編に於て究明し得たこの炎症の組織發生的な過程を實驗的に検討せんとするのが本論文の目的であつて、尠い症例による組織發生的の研究成績を實驗的方法によつて補充的に検討せんとするものである。

II. 文 献

釀母菌症に關する動物實驗は古くより行われてきたが、Buschke 及び Sanfelice によつて稍々詳細な記載を見た (Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen)²⁾。

即ち Sanfelice は最初釀母菌を果汁或は人体或は動物（豚の肺の結節）の病巣より分離し、種々の動物（犬、猫、羊、家兎、海狸、廿日鼠、天竺鼠）に於て實驗を行つたが、その變化は一般の炎症性變化の範圍を越えるものではなく、分芽菌は動物に對して、高い病原性を持つものでないとの結論を得たに過ぎなかつた。しかし菌種により特に病原性の強いものもあり、Francetti 及び Cazzaniga の實驗では 1/10 白金耳で海狸を死に至らしめ、又腹腔内接種により各重要臓器に壊死病巣を作らしめた。Buschke は腸間膜淋巴腺炎を起さしめ、乳糜性腹水を認め、釀母菌性疾患の好發部位はすべての Organ に現われるが、特に淋巴系に障害を來たし易いとした。Stock 及び Schilling は蝸牛殻に Hefe を注射し、巨大細胞を含む肉芽組織及び上皮増殖を出現せしめた。Hefe は組織學的には純粹或は略々純粹な Hefe の集落を作り、接種後日を経るに従つて、巨大細胞や類上皮細胞を含んだ肉芽組織の増殖を認めた。

更に Buschke は海狸や犬の皮膚に亂切を加えて、菌を擦入したり、皮下に接種して、腫瘍様浸潤や上皮腫様潰瘍を形成せしめた。これ等の病巣は治癒するか或は淋巴系に變化を起した。Watanabe の Hefe は廿日鼠の内臓特に腦に壊死を作らしめたが、海狸、家兎、Ratte には殆んど感受性を認めなかつた。Klarfeld の系統的な研究によれば、軟腦膜には滲出性浸潤性現象が起り、血管に感染を來たし、巨大細胞も出現した。神經組織の中には多數の崩壊病巣が認められ、又巨大細胞、類上皮細胞を有する浸潤結節が認められた。Lydia Robinowitsch の研究によれば 50 種の野生の菌種に於て、廿日鼠、海狸、家兎に病原性を証明し、敗血症或は接種部位に膿瘍を形成させている。Peckham は感染性疾患より病原菌として Hefe を分離し、51 例中 41 例が海狸に病原性を示し、そのうちの一つの菌種は局所に壊死と共に巨大細胞を伴つた浸潤をひきおこした。

以上の如く釀母菌に因り、實驗的に惹起される病相は種々であり、各種の組織並に臓器に病巣を形成せしめる事は出来るが、之等を一率的に系統づけることは今の所困難と思われる。動物實驗には本症の發現に多くの要因が考えられ、その組織反應も菌

種、毒力、菌量、動物の種類並びに組織の種類により異なると思われるし、動物は一般に抵抗強いために、感染を起し得ても、その膿瘍乃至潰瘍は早期に癒癒化する傾向が強い。然るに或條件に於ては之に反して菌の増殖著しく敗血症乃至膿毒症を起して短時日に死亡する場合もあつて、人体に於ける如く、長時日に亘り、時期的な系統的な觀察即ち組織發生的な觀察を行うことは極めて困難である。

以上の文献に記載された實驗的釀母菌症の組織學的變化を拾つて見ると、上皮の増殖、巨大細胞を伴う肉芽組織の出現等を擧げる事が出来る。特に慢性化した實驗例では組織球の浸潤を主とする肉芽組織或は特に巨大細胞、類上皮細胞を伴う肉芽組織などを記載する文献もある。併し之等の報告は何れも斷片的な研究に止まつており、炎症の経過による組織反應の時期的な推移についての觀察は缺けている。

最近田中百太郎氏^{3), 4), 5)}は詳細な動物實驗を行っている。その内、静脈内或は口腔粘膜に菌接種後 1～3 週後の各種主要臓器及び粘膜の組織學的所見についても記載しているが、これらの觀察時期は著者が臨床例によつて分類した組織學的病期で言えば、第 I 期の結節形成期乃至膿瘍期に相當するのであつて、組織發生の初期像に一致するものである。著者の調査範圍では未だ系統だつた組織發生的な研究を見ない。

著者はさきに人間の副鼻腔、咽頭後部、下咽腔、外耳道の 4 釀母菌症例を基礎として、深在性釀母菌症に特有な組織學的所見を組織發生的に次の 4 つの Stadium に分類した。

I 結節形成期

- a. 小結節形成期
- b. 小膿瘍形成期
- c. 肉芽形成期
- d. 擴大融合期

大膿瘍形成期

II 瀰蔓性肉芽期

III 潰瘍壊死期

IV 癒癒期

症例の多い本症に於ては果してこの組織學的分類が妥當であるか否かを確めるために、實驗的研究の必要にせまられたのである。目的は前に詳しく述べてあるからやめ度い。

III. 研究材料並に研究方法

實驗動物は家兎 30 匹、ラッテ 50 匹、マウス 50

匹を使用した。家兎に對しては副鼻腔酵母菌症より分離した菌、*Myceloblastan* を用い、鼻腔、副鼻腔、静脈内、腹腔内、脊椎管内に注入したが認むべき變化は得られなかつた。唯皮下に接種（1白金耳）することにより、膿瘍を形成せしめ得たが、之も1週後には完全に癒痕治癒を營んだ。斯くて家兎に於ける實驗は失敗に歸したので、ラット及びマウスを用い、下咽腔酵母菌例より分離した菌（*Candida Krusei*）を接種した。感染部位としては腹腔内、鼻入口部及び鼻中隔粘膜下を撰んだ。腹腔内には5白金耳、粘膜下には1白金耳を20% 葡萄糖 ブイヨン 0.5—1.0cc に混じ、數回反復して接種した。最初ラット 10 匹の腹腔内に接種したが、そのうち2匹は6日目に膿毒症を起し死亡した。其の主要臓器（大脳、肺臓、心臓、肝臓、腎臓）を摘出して、*Hämatoxylin-Eosin* 及び *Gram* 染色を行い、酵母菌症の初期の Stadium を認めることが出来た。残り8匹は12週目に殺したが、何等認むべき變化はなかつた。その後同様の實驗を續けたが、感染し得た場合も早期に敗血症乃至膿毒症で死亡するか又は速かに癒痕化するか又は何等組織の變化を來さないかであつて、慢性化する傾向は認め得なかつた。このため本症の初期即ち結節形成期（Microabscess）は幸にして容易に作ることが出来たが、更に病期の進行した組織變化の把握を必要とするので、この目的のためにラット 30 匹、マウス 40 匹に夫々腹腔内に接種を行つたが、2週間乃至1ヶ月目に至るも死亡しなかつた。従つて屠殺によつて組織學的検査を行つた。他方粘膜下接種はラット 10 匹、マウス 10 匹を用いて反復注射し、4週目乃至4ヶ月半後殺して、局所粘膜及び全身主要臓器を検査したが、そのうち4週目のラット 1 匹、1ヶ月半目のマウス 1 匹の局所に於て、本症に特有と思われる潮濕性肉芽組織乃至壊死組織を巨大細胞の多い肉芽組織が分界している所見を得た。

但し之等の實驗動物に於ては全身的臓器の感染を認めることは出来なかつた。之の期の組織像を作ることが出来たのは僅かに2例に過ぎなかつたとは言え、大きな收穫と考えられる。以上の實驗成績の内代表的症例の2—3について詳述すれば次の如くである。

IV. 組織學的所見

腹腔内に接種し、膿毒症を起し、6日目に死亡したラットに於ける組織學的検査の結果は次の如くである。

肝 臓：

肝臓に於ては第1圖の如く小葉内に幾多の小膿瘍を形成しているのであるが、その初期には少數の多核白血球と共に Kupffer 氏星狀細胞が増殖して細胞群を作る。しかし早晩多核白血球が増殖して、局所の肝細胞も死滅して典型的の膿瘍を形成する。

腎 臓：

腎臓に於ては病變は主として第2圖の如く、皮質の多發性膿瘍形成であるが、その初期に於ては細尿管内の多核白血球の滯溜から、更に周圍に擴大する像が認められる。糸球体より、一旦排泄された酵母菌が細尿管を足場として、周圍に擴がり、小膿瘍形成に移行するかも知れるが、間質原發の膿瘍形成も否定出来ない。膿瘍は糸球体の數倍の大きさに達するが、周圍は直接細尿管に接着しているか、或は間質の少量の増殖した結合組織で取圍まれているに過ぎない。但し膿瘍壁の一部には既に第3圖の如く細尿管の上皮或は中胚葉系の若い細胞から發生したと思われるランゲハンス型の巨大細胞が出現しているのが認められ、特異な所見を呈している。*Gram* 染色により膿瘍腔内に菌糸形成を伴う酵母菌が認められる（第4圖）。糸球体及び髓質には病變は認められない。

肺 臓：

肺臓に於ては第5圖の如く氣管支性肺炎の組織像を呈し、氣管支及び肺胞内には膿球が充たされ、一部組織の融解があり、既に膿瘍の様相を呈しているが、未だ膿瘍壁の形成は認められない。

大 腦：

大脳に於ては軟腦膜及び腦炎の組織像を呈している。皮質及び髓質にも *Gram* 染色により酵母菌を証明出来る部位には第6圖の如く腦實質の破壊を伴つた白血球の浸潤を認め、グリア組織が増殖して小さな病巣を形成している。未だ境界は不鮮明であるが、膿瘍の初期像と言える。又之等が互に融合して大なる病巣を形成する部分も認められた。結節形成前期の状態である。

心臓:

心臓に於ては第7圖の如く心筋線維の間に重畳粒大の小膿瘍が散在性に認められ、膿瘍は心筋を一部融解し、浸潤は心筋間の鬆粗な結合織内へ、境界明瞭な或は多少瀰蔓性な浸潤として擴大している。浸潤細胞は白血球、組織球を主とし、膿瘍の内外に Fibroblasten, Fibrocyten の出現を認めるが、未だ血管の新生は認められない。

以上の如く感染後6日目例に於ては各種重要臓器は定型的小膿瘍を形成していることが判明した。

菌接種後2週目及び3週目の組織像を追求すべく種々實驗を試みたが、前述の如き理由で、この期の各主要臓器に於ける組織像は詳にし得なかつた。ただ横隔膜下に膿瘍を形成した例では、第8圖の如く、その膿瘍の壁に結合織母細胞、結合織細胞、組織球が出現し、之を包襲する傾向と、又少數の好酸球や血管新生とが認められ、肉芽組織の完成へ近づく状態を示している。Gram 染色によれば中心部に著明な菌糸塊が認められる(第9圖)。この期は著者の分類よりすれば第Ⅰ期結節形成期から第Ⅱ、Ⅲ期等の経過を経ず、大膿瘍期に移行したものと思われる。この膿瘍も古くなれば巨大細胞の出現を認めるに至るものと思われた。

次に感染後1ヶ月乃至1ヶ月半の組織像は前述の如く、ラッテ及びマウスの鼻粘膜下に形成せしめ得たものであるが、以下その所見について述べる。1ヶ月目の例では第10圖の如く組織球性細胞の浸潤を主とする瀰蔓性肉芽組織の形成が認められ、且つ旺盛な血管新生を伴っている。特に人の下咽腔釀母菌症例に於て認められた如く、將來巨大細胞に發展すると思われる組織球性細胞の出現が甚だ著明で、就中血管新生の Sprossung の部分にこの傾向を屢ば認める。この所見は著者の分類した第Ⅱ期即ち瀰蔓性肉芽期に相當する。

更に1ヶ月半後の例に於ては第12圖の如く壊死に陥つた局所組織を多數のラングハンス型巨大細胞を含む瀰蔓性肉芽組織が取巻いている。この像は副鼻腔釀母菌症例の潰瘍壊死期に相當する。この期の巨大細胞が結核のラングハンス型巨大細胞と異なる點は、周邊の核がそれ程密ではなく、又細胞は一部

周圍組織と融合しているかの如き像に屢々遭遇する點であつて、臨床例に於けるものと略々その趣を等しくしている。

最後に感染部位が治癒に赴くと思われる部位では結合織細胞が増殖し、種々の浸潤細胞も減少し、巨大細胞も萎縮乃至濃縮し、次第に消退して一般の癰痕様組織の像を呈するに至るのであつて、著者の分類した第4期癰痕期に相當する。而して癰痕形成期は何れの時期よりも移行し得るものと思われる。

V. 考 按

釀母菌により惹起される病變の種々相を臨床症狀並びに實驗例について、肉眼的及び組織學的觀點より、系統づけることは、本症の診斷及び治療の上に重要且つ緊急な問題である。著者は曩に臨床例に於て聊かその目的を達したのであるが、實驗的には幾多の隘路に遭遇した。例えば釀母菌それ自体の分類に関する見解も未だ充分でなく、現今は一般に Saunders の “clinical mycology”⁷⁾ 中に用いられている分類が普及しているが、これも確定的なものでない。又毒性の検査にしても、本菌の場合はその病原性判定の決定的根據にはなし難い。分離した菌は人体内の生活条件と異なつた培地上では、その病原性が速かに消失すると思われる事實に屢々遭遇する。又人体内と同一条件の *Locus minoris resistentiae* を動物に附與することは困難であり、感染の前提条件が解決せられずにいるのである。斯る現状に於ては本症の罹患は患者それ自身の Konstitution に歸せざるを得ない状態である。更に菌種により急性或は慢性の経過をとるものか、或は個体或は組織の種類により組織反應を異にするものか、混合菌の有無、種類によつて反應を異にするものか等の種々なる要因も考慮した上でなければ、總括的な結論を導き出すことは出来ないのであつて、現在に於てはこの問題を論ずるに足る實驗成績を得ることは困難である。

以上の如く今後に残された問題も複雑であり、多岐に亘るのであるが、この論文もその先驅として一應上述の如き結果に到着にしたので、尙究明すべき多くの問題を残しつつ、前篇臨床編の補足の意味に於て報告したのである。即ち130に余る多數の實驗

不 破 論 文 附 圖

第1圖 肝臓小膿瘍

第2圖 腎臓小膿瘍

第3圖 腎臓: R→巨大細胞

第4圖 腎小膿瘍内酵母菌 (グラム染色)

第5圖 肺病集 (気管支肺炎の像に一致する)

第6圖 大腦 (初期の膿瘍形成)

第7圖 心臓（心筋内小膿瘍）

第8圖 横隔膜下面の膿瘍(B)及び膿瘍壁(A)

第9圖 著明な歯糸塊（横隔膜下膿瘍）

第10圖 瀰漫性肉芽期（マウス鼻粘膜）

第11圖 沿瘍壊死期（ラット鼻粘膜）

を行つた内、本論文では人体の反應に類似した部分のみを特に強調するに止めたのである。酵母菌接種後の組織反應は各種臓器の Microabscess 形成を以て始まる點は人体の所見と全く一致するが、或るラットの腎臓に於ては Microabscess 形成の期に既にラングハンス型の巨大細胞が出現して人間の場合に比し早期に過ぎるが、之はこの腎臓の組織の防禦反應が特に旺盛であつた事によるものと考えられる。又人体材料の場合と同じく潰瘍壊死期にも巨大細胞が認められるが、何れの巨大細胞も人体のそれに類似しており、結核のラングハンスの巨大細胞と比較すると既に前述した如く、兩者は形態的に區別し得るものである。

菌接種動物の大部分の示す急性経過の場合は各所の膿瘍は多核白血球性反應が旺盛であつて、人体の場合の淋巴球、組織球を主とした膿瘍と比較して可なりの差がある。人体に於ても多核白血球を主とする場合も報ぜられているが、その場合は急性経過をとつた場合と思われる。更に病變が進むに従い、結合組織の増殖により、膿瘍を包裹し、血管新生を伴つて肉芽組織としての形態を整えて来るが、白血球の消退は人間の場合よりも稍々遅れる感がある。この時期には巨大細胞は未だ出現しない。

慢性経過の動物では、膿瘍乃至潰瘍壊死巢に白血球は既に消退し、淋巴球、組織球の浸潤を主とし周囲及び巢内に肉芽組織が廣く擴がる。この期に肉芽の中に巨大細胞が好んで出現し、本症に特有の組織像を呈する點は人体材料に全く一致する。但し一般より言えば、動物の病巢は人間のそれに比して速か

に癰瘍化する様に思われる。癰瘍化に傾いた時期には巨大細胞は見出せない。

VI. 緒 言

臨床例について著者の曩の論文に示した本症に特有と思われる組織發生的な分類が果して妥當であるか否かを検討するために本實驗を試みた。研究には主としてマウスを用い、皮下及び粘膜下に *Candida albicans* 及び *Candida Krusei* を反復注入することによつた。實驗的に感染獸は多くは急性の経過を取つて死亡するか、及は治癒するかであつて、慢性経過の炎症を起させ得たものは少數であつたが、その検索成績は動物に於ても、人体に認めたと同様の病變過程をとることを推定せしむるに充分であつた。

VII. 文 献

- 1) 不破成和：日耳鼻，56(6)：435 (1953).
- 2) Handbuch: d^{er} pathogenen Mikroorganismen Bd. V, p. 349.
- 3) 田中百太郎：日耳鼻，43(9)：1419 (1937).
- 4) 田中百太郎：日耳鼻，43(10)：1677 (1937).
- 5) 田中百太郎：日耳鼻，43(11)：1823 (1937).
- 6) Tadassohn' Handbuch: XI; 874 (1928).
- 7) Saunders-Mannal of Clinical Mycology: p. 126. (1945).

(拙筆するに当り御指導並に校閲を賜わり
たる病理学松岡茂教授に深甚の謝意を捧ぐ)

((原稿到着＝昭和 28. 10. 5 日一急載))