

# 微量排菌者に関する研究

## その3 微量排菌者に対する化学療法

国立東京療養所（所長 砂原茂一）

長 沢 誠 司

（昭和 29 年 4 月 23 日受付）

（本論文の要旨は第28回日本結核病学会総会に於いて発表した）

### 緒 言

微量排菌者の予後が培養陰性者に比較して明らかに悪いことは、多くの報告の一致する所であるので<sup>1)~5)</sup>、微量排菌者といえども社会的な事情の許す限り積極的に培養陰性化の手段を尽さなければならない。積極的な方法としては虚脱療法、直達療法（主に肺切除術）及び化学療法が挙げられるが、現在我々の接する微量排菌者の大部分は、微量排菌に達する迄に既に肺機能を相当犠牲にしているため、化学療法に期待する所が大きい。

私は微量排菌者に化学療法を行つて、菌の消長及び耐性菌出現の様相を観察したので報告する。

### 対象及び観察方法

I) 対象は国立東京療養所に入所中の安静患者 63 例で、既往の治療及び現症は表の I, II, III, V, VII, の如くである。何れも X 線上病巣は安定し断層撮影によつても空洞影は認められない。虚脱療法をうけた場合は虚脱後 1 年以上を経過しており、気胸及び気腹は継続中のものである。

II) 行つた化学療法は、表の IV の如くである。併用群では使用量の欄に使用薬剤名を記し、使用期間の欄に S.M は使用 g 数を、TB<sub>1</sub>, PAS, INAH はその標準量を使用した期間を週単位で示した。なお併用療法における S.M は、治療の当初に 1 日 0.5~1.0 g 連日使用した。

III) 観察方法は週 1 回 1 日の全痰を小川氏法により定量培養し、治療開始前から終了後 4 カ月間迄観察した。（週 1 回の検査頻度で菌の消長を云々しても、さしたる誤りのないことは別に述べた<sup>6)</sup>）。

IV) 上記の観察期間後も月 1 回の定量培養により遠隔成績を追求した。

V) 耐性を間接法により測定した。S.M 及び INAH 使用者では全例について治療前及びその後菌株を得られたときに随時検査した。

### 観察結果並びに考察

#### I 排菌の変わり方

1) 4 つの型：治療による排菌状態の変化に 4 つの型がみられた。即ち

I 型：治療中菌陰性になり、治療終了後も陰性のもの。

#### 25 例

II 型：治療中は陰性であるが、終了後再び陽性になったもの。25 例

III 型：治療中一旦は陰性化したが、治療中に再び陽性になり、中止後も陽性のもの。6 例

IV 型：治療中も陰性化せず、終始陽性のもの。7 例  
で表の VI にこの分類を示した。II 型に見られた治療中の仮の陰性化は薬剤の病巣への効果とみるべきであろうが、一部は喀痰中に排泄される薬剤の作用にもよるであろう。北村<sup>7)</sup>によれば、S.M 1 日 1 g 使用の際喀痰中に 3.0~4.8 γ/cc の S.M が排泄されるという。

2) 治療開始から菌陰性化迄の期間：I, II, III 型 56 例についてみると S.M 使用例 (S.M 群及び併用群) は平均 1.5 週間、INAH 群 2.5 週間、TB<sub>1</sub> 群 6 週間で TB<sub>1</sub> 群が最も長い。TB<sub>1</sub> は副作用を警戒して最初から相当量を投与しなかつた為もあろうが、抗菌力の差による相異であろう。

3) 治療終了から菌再陽性化迄の期間：II 型 25 例についてみると、平均 TB<sub>1</sub> 群 3 週間、併用群 5 週間、S.M 群 7 週間、INAH 群 12 週間で INAH 群が最も長い。化学療法を終了し、薬剤が既に排泄されたと思われる時期にも血中にはなお結核菌阻止力が残存し、TB<sub>1</sub> や S.M は比較的長いとも云われているが<sup>8)</sup>、再陽性化迄の期間の長短は、化学療法終了時の病巣の治癒程度が主役を演じていると考えられる。INAH 治療例が再陽性化迄に 12 週間の長期間を要しているのは、後述の如く INAH が他に比較して治療成績が良好であるのに関連した事柄であろう。何れにしても治療中及び治療終了直後の培養陰性は患者の実力でないと見做して扱う必要がある。

#### II 治療成績

表の II の如く全例共微量排菌期間が長いので化学療法前の成績を対照とみなした。なお INAH 群の症例の 1 例 (症例 20) を除外すれば全例共治療によつて、一般症状、全身状態、X 線所見等に著変がないので、菌所見によつて治療成績を判定した。

1) 近接成績：治療終了から 4 カ月間の観察期間中の成績は表の VII の如くである。全体として 63 例中、陰

治療群	症例番号	I		II		III		IV		V			VI	VII		VIII								
		虚脱種類	療法術後経過	微量排菌期間	病巣	肺氣管	流注管	氣管支	鏡管支	使用薬剤	1期日量	耐性		療前に化行	今法回の療	今法回後の療	排菌の変り方	治療成績	治療前の	治療後の	速隔成績	1年後	2年後	3年後
S・M群	1	氣腹	13月	13月	中	-	-	O.B	1g	40日			3Y>	I	+	-	退所							
	2	成形	33	26	中	-	+	I	"	"			"	I	+	-	-	-	-					
	3	成形	42	28	中	+	+	IV	"	"			"	I	+	-	-	+	-					
	4	成形	57	32	中	-	-	O.B	"	"	TB <sub>1</sub> 4月		"	IV	+	+	+	化・療	+					
	5	成形	17	17	中	+	+		"	"			"	II	+	+	+	+						
	6	氣胸	15	15	中	-	+	O.B	"	"			"	II	+	+	+	切除						
	7	成形	27	27	中	+	-	O.B	"	"			"	II	+	+	化・療	-						
	8	氣腹	18	25<	軽	-	-	O.B	"	"			"	II	+	+	+	+	退所					
	9	成形	12	12	重	+	+	I	"	"			"	II	+	+	化・療	-	退所					
	10	成形	22	22	重	+	+	O.B	"	"			"	III	+	+	+	化・療	切除					
T B 1 群	1	成形	30月	30月	中	-	-	O.B	0.1~0.3g	27週				I	+	-	-	-						
	2			52<	軽	+	-	O.B	"	27				I	+	-	+	+	退所					
	3	成形	41	40	中	+	+	O.B	"	32				I	+	-	-	-						
	4	成形	18	17	中		-	O.B	"	26				I	+	-	退所							
	5	成形	23	16	重		+		"	27				I	+	-	+	化・療						
	6	成形	37	22	軽	-	-	O.B	"	27				I	+	-	-	-	退所					
	7	成形	20	20	軽		+	I	"	27				II	+	+	+							
	8			12<	軽	-	-	O.B	"	30				III	+	+	化・療							
	9	成形	16	16	中		-	O.B	"	27	TB <sub>1</sub> 6月 (S.M) (40g)			II	+	+	+	+	退所					
	10	成形	31	31	重	+	+	O.B	"	27	(S.M) 20g			II	+	+	+	化・療						
	11			16	軽	-	+	I	"	27				II	+	+	退所							
	12			46<	軽	+	-	O.B	"	26				III	+	+	-	+	切除					
I N A H 群	1	成形	48月	8月	重	+	+	II	0.2~0.3g	26週	(TB <sub>1</sub> ) 17月	0.05Y>	I	+	-	-								
	2	成形	30	30	中	+	-	O.B	"	"	(S.M) 40g	"	I	+	-	-								
	3	成形	12	22	中	-	+	O.B	"	"	"	0.05	I	+	-	-								
	4	成形	15	15	中	-	+	I	"	"	"	0.05>	I	+	-	-								
	5	氣腹	18	8	中	-	+	I	"	"	(PAS吸) 入10月	"	I	+	-	-								
	6	氣胸	42	8	重	+	+	IV	"	"	"	"	I	+	-	-								
	7	氣胸	22	13	中	-	+	I	"	"	"	0.05	I	+	-	+								
	8			30	軽	-	-	O.B	"	"	S.M 40g	0.05>	I	+	-	-								
9			12<	軽	-	-		"	"	"	"	I	+	-	-									
10	成形	19	40<	軽		+	I	"	"	TB <sub>1</sub> 6月	"	I	+	-	-									
11	成形	36	36	中	-	-	O.B	"	"	TB <sub>1</sub> 14月	0.05	I	+	-	-									
12	成形	22	30<	軽	-	+	II	"	"	S.M TB <sub>1</sub>	"	0.05Y	II	+	+	+								

	13	成形	24	24	軽	-	O.B	〃		0.05>	0.05>	II	卅	+	+		
	14			12	軽	+	- O.B	〃		0.05	10	IV	卅>卅	化・療			
	15			18	軽	-	+ O.B	〃	TB <sub>1</sub> 9月	〃	0.05	II	+	+	-		
	16	成形	19	19	中	-	I	〃		〃	0.25	III	+	+	化・療		
	17	成形	16	16	重	+	- I	〃	(S.M) (TB <sub>1</sub> )	0.05>	100	III	卅	卅	卅		
	18	気腹	18	18	軽	-	- O.B	〃	11 TB <sub>1</sub> 7月	〃	0.05>	I	+	-	+		
	19	成形	73	50	中	-	- O.B	〃	15 S.M TB <sub>1</sub>	〃	10	III	+	卅	+		
併 用 群	1			6月<	軽	-	- O.B	S.M TB <sub>1</sub>	32g 46週	3γ>		I	+	-	-		
	2	気胸	69月	8<	軽	-	- I	S.M PAS	40 26	〃		I	卅	-	-		
	3	成形	36	9	重	-		S.M TB <sub>1</sub>	40 31	〃		I	卅	-	-		
	4	成形	26	21	中	-	+ I	〃	20 27	(S.M) (20g)	10	I	卅	-	- 退所		
	5			13<	軽	-	+ I	〃	〃	3>	10γ	II	卅	+	化・療 切除		
	6			4<	軽	-	- O.B	〃	〃	3	3	II	+	+	化・療 化・療		
	7	気胸	15	15<	軽	-	+ I	〃	〃	TB <sub>1</sub> 5月	3>	3>	II	+	+	化・療 切除	
	8	成形	24	24	中	-	- O.B	〃	35 29	〃	10	II	+	+	化・療		
	9	成形	19	19	中	卅	+ O.B	〃	25 27	(S.M) (40g)	3	3	II	卅	卅	- 退所	
	10	気胸	28	9<	重	+	+ I	〃	20 29	3>	3>	II	卅	卅	化・療		
	11	成形	21	21	中	卅	+ O.B	S.M PAS	〃	(S.M) (10g)	〃	〃	II	卅	卅	退所	
	12			28	28	軽	-	- O.B	INAH TB <sub>1</sub>	9週 26	0.05>	0.05>	II	卅<卅	化・療		
	13			20<	20<	軽	+	+ O.B	S.M PAS	20 10	TB <sub>1</sub> 8月	3>	3	IV	卅	+	切除
	14	気胸	56	56<	56<	中	卅	I	INAH TB <sub>1</sub>	18 18	0.05	0.05	II	+	+	化・療	

表の説明は本文にあり

性化 25 例 (40%), 減少 9 例 (14%), 不変 26 例 (41%), 増加 3 例 (5%) である。

培地 2 本の集落数の合計が (+) 1~30, (卅) 31~70, (卅) 71~200, (卅) 201 以上。表のⅣの記号も同様である。

2) 遠隔成績: 月 1 回の培養成績から見た遠隔成績は表のⅣの如くである。1 回でも陽性のものは陽性とした。3 年後には全例 63 例中 17 例が再度化学療法をうけており、この 17 例の中の 3 例を含み、計 6 例が切除術に、他の 1 例が成形術に移行した。又 15 例は退所し、3 年後も生存している。TB<sub>1</sub> 群の症例 15 は 3 年目に流行性感冒で死亡した。結局遠隔成績を追求出来たものは、1 年後が 42 例で、近接成績陰性の 23 例の中、4 例が陽性であり、近接成績陽性の 19 例中 5 例が陰性である。2 年後は 14 例で近接成績陰性 7 例中 2 例陽性、陽性 7 例中 2 例陰性、3 年後では陰性 4 例中 1 例が陽性である。近接成績と遠隔成績とは、喀痰の検査頻度、観察期間が相異なる上に、安静度も異っているが、大体遠隔成績は近接成績と一致するとみて差支えないであろう。

3) 治療別にみた成績: S.M 単独 40 日連用治療、

並びに TB<sub>1</sub>, INAH 併用の各 6 カ月或いはそれ以上治療の 4 つの治療法を比較すると、菌陰性化率は、S.M 10 例中 3 例陰性化で  $\frac{3}{10}=30\%$ , TB<sub>1</sub>  $\frac{6}{15}=40\%$ , INAH  $\frac{11}{17}=65\%$ , 併用  $\frac{4}{12}=33\%$  である。然し後述の如く治療成績は治療前の排菌量に関連しているので、症例数の最も多い治療前の菌量 (+) の例だけについて比較すると、S.M  $\frac{3}{5}=60\%$ , TB<sub>1</sub>  $\frac{6}{12}=42\%$ , INAH  $\frac{11}{11}=82\%$ , 併用  $\frac{4}{4}=25\%$  であつて、何れにしても INAH 6 カ月治療が最も高率である。

併用は S.M を最初に使用して菌陰性の状態にし、その後を TB<sub>1</sub> に引継がせようというねらいであつて、少なくとも S.M 単独, TB<sub>1</sub> 単独以上の効果を期待したのであるが、案に相違した。たまたま化学療法の効きにくい症例が多かつた為とみるより仕方がないであろう。

次に治療薬剤に拘らず治療期間の長短によつて比較すると、菌陰性化率は 6 カ月以上の治療では  $\frac{21}{44}=48\%$ , 6 カ月以下では  $\frac{4}{19}=21\%$  で前者の方が高率である。化学療法剤の臨床効果は、S.M ≧ INAH > PAS ≧ TB<sub>1</sub> とされているが、この事柄と観察成績から、臨床効果の大きい薬剤を長期間使用する程、菌の菌陰性化率が高いという当然の結論が導き出される。それでは強力に化学療法を行う

として、どの位期間続けたらよいかという問題になるが、INAH 6カ月治療は陰性化率も高いので、6カ月を1治療とするのが当を得ているといえよう。

#### 4) 対象別に見た成績：

i) 排菌量：治療前の排菌量と成績は表のⅦの如くで、陰性化率は(+)は $\frac{19}{38}=50\%$ 、(++) $\frac{2}{8}=38\%$ 、(###) $\frac{1}{5}=20\%$ 、(###) $\frac{2}{12}=17\%$ であり、排菌量の少ない方が陰性化率が高い。

#### ii) 病巣：

表のⅢに病巣を示した。X線像、気管支鏡所見、左右別気管支痰培養所見等から、排菌側と思われる病巣を推測し、その病巣だけの所見を示した。

肺病巣を軽症・中等症・重症に分類した。分類の概念はアメリカのそれに倣った。軽症は排菌側の病巣の広さが肺上野以下、空洞なし。中等症は広さが上中野以下、空洞は1個で4cm以下。重症はそれ以外で、虚脱療法例では虚脱前の所見によつて分類した。

気管枝拡張は造影術の所見により、拡張なし(-)、1肺区域から数肺区域(+), 1葉から1側肺全部(++)に分類。

流注気管枝の明瞭さは、明瞭でないもの(-)、棒状に見えるもの(+), 管状に見えるもの(++)とし、虚脱例では虚脱前の所見によつた。

気管支鏡所見は、本観察前6カ月以内の所見で、Samsonの4型分類によつた。

4つの所見別の菌陰性化率は、肺病巣では軽症32%、中等症50%、重症33%。気管枝拡張は(-)47%、(+)22%、(++)50%。流注気管枝は(-)41%、(+)40%、(++)33%。気管支鏡所見はⅢ型の潰瘍型は1例もなく、無変化35%、その他は43%であつて、何れも菌陰性化率と著明な関係はない。

iii) 以前にうけた治療：虚脱療法の有無及びその種類は表のⅠの如くで、陰性化率は成形術41%、気胸及び気腹術55%、非虚脱33%であつて、差は見られない。非虚脱例は軽症である事と、病巣部の血液循環に障害のないという2つの理由で、虚脱例より良好な成績を予測したが、却つて陰性化率が低い。成形術例37例については、軽症33%、中等症48%、重症33%であり、軽症に成形術を加えて出来た微量排菌だからといつて、別に好成績でない。

本観察を行う以前の化学療法の有無は表のⅤの如くでカッコしてあるのは微量排菌になる以前に使用したものである。微量排菌になつてから化学療法をうけた14例では5例が陰性化した。5例共INAH治療のものである。

iv) 微量排菌期間：表のⅡの如くで、陰性化率は1年未満50%、1年~2年36%、3年以上49%であつて、微量排菌期間の長短は菌陰性化率に関係がない。

結局患者の症状から化学療法の効果の見透しをつけることは、排菌量によつて大ざつぱに予測出来るだけである。微量排菌病巣は主に被包乾酪巣であり、(しかも塵々小さい被包乾酪巣である)要はその被包の程度とそれに連なる気管枝の状態にあるわけで、この病巣の状態は前記のような間接的な症状からは決めにくいのが、むしろ当然であると考ええる。

### Ⅲ 耐性

耐性測定の結果は表のⅤの如くである。併用群にはS.M. 或いはINAHの測定値を示した。測定は間接法により、菌の発育を認めた最高値をとつた。耐性獲得例についてその経過を詳述すると以下の通りである。

1) INAH 群症例14：Ⅳ型に属し、治療前の菌量(###)で0.05Y、治療開始後15週目(++)0.25Y、25週目(++)0.25Y、治療終了後10週目(##)0.05Y、17週目(###)10Y。

2) INAH 群症例17：Ⅲ型、治療前(##)0.05Y以下、治療開始の翌週から陰性のところ、5週目及び9週目の2回だけ(+)で共に0.05Y以下、16週目頃から頻りに陽性になり、18週目(##)10Y、22週目(##)100Y、終了後2週目(##)10Y、16週目(##)10Y。

3) INAH 群症例19：Ⅲ型、治療前(+)0.05Y以下、治療開始の翌週から陰性のところ、15週目に血圧亢進、蛋白尿を伴い血痰を喀出し(##)になり、ただちに治療休止、休止後2週目(++)10Y、7週目(+)10Y。

4) 併用群症例5：S.M. 20gとTB<sub>1</sub>の併用、Ⅱ型、S.M.耐性は治療前(##)3Y以下、治療4週目から陰性になり、終了後12週目に初めて(+)で10Y、その後又陰性が続き17週目に2度目の(+)で、これは3Y。

5) 併用群症例8：S.M. 35gとTB<sub>1</sub>の併用、Ⅱ型、S.M.耐性は治療前(+)3Y以下、治療3週目から陰性で、終了後5週目に(##)で10Y。

総じて耐性獲得例はS.M.治療22例中の2例及びINAH治療22例中の3例の計5例で、共にS.M. 或いはINAHの再治療者でない。S.M.耐性獲得の2例は共にTB<sub>1</sub>との併用であるが、併用といつてもTB<sub>1</sub>との併用であり、又併用時のTB<sub>1</sub>量も充分でないので、耐性獲得の面からみると、むしろS.M.単独治療と云うべきであつて、現在一般に行われているような併用間歇療法によれば、耐性菌の出現は更に低率になるであろう。

耐性獲得の5例の治療前の菌量は(##)が3例で、TB<sub>1</sub>群を除外した(##)例の33%に当り、(+)が2例で、同じく8%である。(##)はどちらかといえば微量排菌の域を脱しており、空洞の存在、或いは空洞形成に向つている乾酪巣の存在を暗示するものとみるべきで、耐性菌の出現率が比較的高いのであろう。

耐性測定の場合微量排菌では測定に使つた菌集落数が当然問題になる。American Trudeau Society では対

照の集落数が10個以上でなければ判定出来ないと決めている<sup>10)</sup>。又芳賀<sup>11)</sup>によれば、間接法の場合、10個の集落について測定して耐性のない場合でも、その信頼限界は76%位である。本観察の測定は大部分は10個以上の集落について測定したが、それでも相当の誤差があるとみななければならない。しかしこうした誤差を考慮に入れても、本観察でみられた結果からは耐性菌の出現率が低いといえる。ことに極く微量の排菌者ではその感が深く、minimal caseにS.M.を反覆使用したFloreyの報告<sup>12)</sup>と一致する所である。

なお、治療中再陽性化したⅢ型については、再陽性化の原因として当然耐性獲得が考えられ、INAHの耐性出現3例中の2例はⅢ型である。TB<sub>1</sub>のⅢ型も耐性獲得によるものであろうという予想であつたが、2例共1Y以下であつた。これはたまたまこの時期に投与量を1日0.3gから0.05gに減量していたので、その為の再陽性化と思われる。

### 総 括

1) 対象は微量排菌者63例で、成形術をうけた者37例、気胸中の者7例、気腹中の者4例、虚脱療法をうけていない者15例である。

2) 化学療法はS.M.単独10例、TB<sub>1</sub>単独20例、INAH単独19例及び併用(主としてS.M.とTB<sub>1</sub>併用)14例である。

3) 56例は治療を始めてから培養陰性になつたが、その中31例は治療中或いは治療後に再び陽性になつた。

4) 治療成績は培養陰性化25例、減少9例、不変26例、増加3例で、INAHの6ヵ月治療は、TB<sub>1</sub>併用の各6ヵ月治療及びS.M.の40日連用治療より菌陰性化率が高く、又治療薬剤の如何に拘らず6ヵ月以上治療は、6ヵ月以下の治療より菌陰性化率が高い。

5) 菌陰性化率は治療前の菌量に関係があり、菌量の少ない方が菌陰性化率が高い。X線所見・気管枝造影術所見・気管支鏡所見・虚脱療法の有無・微量排菌期間の長

短等と、菌陰性化率との関係は認められない。

6) 耐性菌の出現例は少なく、S.M.治療22例中2例、INAH治療22例中3例である。

### 結 語

微量排菌病巣は江波戸・長沢によれば<sup>9)</sup>多くは乾酪性気管枝炎を伴つた被包乾酪巣であつて、長期間閉鎖しきれないこうした病巣は、化学療法でも容易には閉鎖出来ないのである。40%の菌陰性化はむしろ好成績といふべきであらう。しかも今回の化学療法は決して満足なものではない。幸い微量の排菌では耐性菌を生じにくいので、長期の強力な化学療法も可能であり、そうすれば菌陰性化率も更に向上するであらう。

このように微量排菌の治療法としても化学療法は重要な位置を占めるものであるが、化学療法に捉れ過ぎて徒らに時間を費すべきでないことも明らかで、遠隔成績欄にみる如く、6例が切除術を、1例が成形術をうけているが、何れも当を得た処置といふべきである。

終りに御校閲を賜つた砂原茂一所長並びに耐性検査に尽力頂いた同僚芳賀敏彦氏、TB<sub>1</sub>治療を担当された千葉胤夫氏に感謝の意を表す。

### 文 献

- 1) 植村敏彦：日結，8，119，昭24.
- 2) 小林六郎：抗酸菌誌，5，1，昭24.
- 3) 小坂久夫：胸部外科，2，39，昭24.
- 4) Chang：Am. Rev. Tbc.，58，303，1948.
- 5) Abels：Am. Rev. Tbc.，58，308，1948.
- 6) 長沢誠司：日結，10，421，昭26.
- 7) 北村正夫：抗酸菌誌，6，133，昭25.
- 8) 長沢潤他：結核，28，695，昭28.
- 9) 江波戸・長沢：第51回内科学会総会.
- 10) American Trudeau Society：Am. Rev. Tbc.，65，238，1952.
- 11) 芳賀敏彦：臨床病理，1，37，昭28.
- 12) Florey：Am. Rev. Tbc.，65，547，1952.