

肺結核に対するストレプトマイシン肺内注射法

遠隔成績及び適応症を中心として

大阪大学医学部第三内科 (主任 堂野前 維摩郷教授)

三 宮 茂 人

(受付 昭和29年10月12日)

I 緒 言

ストレプトマイシン (以下 SM と略す) の肺内注射法については、1949年以來当教室においてかなり広汎な動物実験及び臨床実験を行い、本法は主増殖型肺結核の一部症例に対し試みる価値ある方法であることを報告した¹⁾。その後特に本法の効果の永続性に関し諸種の観点より検討を加え、それに基づき本法の適応について考察を加えたのでここに報告する。

II 実験方法

1) 治療対象

SM にて治療を行った 78 例は全て肋膜癒着のため、人工気胸療法不能な開放性肺結核患者である。主病巣は一側性のもの多く、2 肋間以内の小範囲に限局したものが過半数を占め、又病型は主増殖型のものを撰んだが、いずれも多少滲出性又は硬化性病変が混在していた。空洞は 2/3 の症例に認められた。なおこれ等症例中 38 例は肺内注射のみを行ったが、40 例ではまず SM の筋肉内注射を行い、効果が少ないので肺内注射を行ったものである。後者は両注射法の優劣を比較するには頗る好都合な例であると思う。

これ等症例の構成は第 1 表に示す如くである。

分類	対象	例数	
I 主病巣	右側	41 "	
	左 "	34 "	
	両 "	3 "	
II 病 型	主増殖型	滲出型混在多し	21 "
		滲出型混在少し	48 "
		硬化型混在	7 "
		胸廓成型術後	2 "
III 病巣の広さ	1 肋間	16 "	
	2 "	26 "	
	3 "	17 "	
	3 " 以上	17 "	
	胸廓成型術後	2 "	
IV 空洞の有無	有	56 "	
	無	22 "	
V 肺内注射のみ行ったもの 予め筋注後肺注せるもの		38 "	
		40 "	

2) 肺内注射実施方法

術式の詳細については既に報告したところであるが、その SM 用量は 1 回通常 0.5~1.0 g で、多くの場合蒸溜水に溶解したが、一部のものには 3% PAS 溶液に加えて注射することも試みた。注射液量は、10~40 cc とした。これを 10 分以上かかかって極めて徐々に注射し、注射後は約 2 時間絶対安静を守らしめた。注射は毎日 1 回行うことを原則とし、各例における回数は 10~137 回、平均 58 回であり、総量は 10~72 g、平均 41 g であった。

3) 効果判定方法

臨床所見及び X 線像が好転し、喀痰中結核菌が培養でも陰性となつたものを著効、喀痰中結核菌塗抹鏡のみ陰性化したものを有効、臨床所見のみ好転せるものをやや有効、不変又は増悪を無効として判定した。なお X-線所見には総べて断層撮影を実施し、又一部のものには気管支造影並びに空洞造影をも施行した。

III 実験成績

1) 療法終了時の効果

前記判定基準に拠り直接効果を判定せる成績は第 2 表に示す如くである。

第 2 表 SM 肺内注射の効果総括

判定基準	効果				計
	著効	有効	稍有効	無効	
A 筋肉内注射群	臨床所見	良	良	減少	不変
	喀痰中結核菌培養	-	-	+	+
B 肺内注射群	筋肉内注射群	10 12.8%	19 24.0%	12 15.0%	37 47.0%
	肺内注射群	41 52.6%	21 27.1%	1 1.3%	15 18.9%
C 筋注 ↓ 肺注	筋注群	0	0	7 17.5%	33 82.5%
	肺注群	18 45%	10 25%	1 2.5%	11 27.5%

すなわち 78 例中著効例 41 例 (52.6%) を算し、無効は 15 例 (18.9%) であるに対し、筋肉内注射群では無効例が症例の約半数近くを占め、著効は僅かに 12.8% にすぎない。更に同一例につき筋肉内注射及び肺内注射

時の効果を比較すると両者の差が一層顕著であつて、SMの肺内注射が筋肉内注射に比し、より有効なる使用法であることは一目瞭然である。

2) 療法終了後の経過

この療法において最も重要な問題はその効果が永続し得るや否やの点である。治療終了後3年迄の経過を追求した成績は第3表に示す如くである。

第3表 SM 肺内注射療法終了後の経過

観察年月	3カ月		6カ月		1年		1年6カ月		2年		2年6カ月		3年	
項目	観察例数	転帰	観察例数	転帰	観察例数	転帰	観察例数	転帰	観察例数	転帰	観察例数	転帰	観察例数	転帰
終了時効果														
著効	36	2	33	3	28	6	24	4	22	6	10	3	10	5
培養(-)	41	2	40	3	40	6	32	4	32	6	15	3	15	5
有効	1	0	1	0	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0
塗抹(-)	21	0	14	0	12	1	9	0	8	0	6	0	6	0
計	62	3	54	5	52	7	41	4	40	3	21	1	18	0

第4表 治療前無空洞例よりの再悪化 (著効例 18例について)

終了後日数	3カ月	6カ月	1年	1年6カ月	2年	2年6カ月	3年	計
観察例数	18	17	17	15	15	6	6	
培養(+)		1						1 (5.6%)
塗抹(+)			1					1 (5.6%)
X線所見							1	6 (33.3%)
陰影増強	2	1	1	1				5 (27.8%)
空洞新生	1	1	1	1				

まず喀痰中結核菌の推移について見ると、治療終了時培養陰性を認めた症例中、一部は再び菌陽性化を来したが、1年後においては40例中28例、2年後は32例中22例、3年後は15例中10例になお培養陰性の持続を認めた。次に喀痰中結核菌所見及び胸部X線像を参照して治療終了後の再悪化について検討を加えて見た成績は第4表及び第5表に示す如くである。

第5表 治療前有空洞例よりの再悪化 (著効例 23例について)

終了後日数	3カ月	6カ月	1年	1年6カ月	2年	2年6カ月	3年	計
観察例数	23	23	23	17	17	9	9	
培養(+)								
塗抹(+)								
X線所見								
陰影増強	8	7	6	7	5	2	3	31
空洞新生	2	1	1	1	1			1
縮小	10	10	7	4	4	2	1	1
縮小	2	1	3					1
陰影増強	1	1			1			1
空洞新生	1	1						1
縮小	2	1			1			1
縮小	2	1						1

治療前に空洞を認めず、治療により著効を来した18例からの再悪化は喀痰中結核菌においては6カ月後に培養陽性化1例、1年後に塗抹陽性化1例を示した。しかしその後長期間観察し得た症例中よりは再悪化は起つていない。又胸部X線所見において肺野に陰影を増加したものは全部で6例であり、著効例の1/3であつたが、これ等症例中5例迄は1年6カ月以内の短期間に陰影増加を見たものであつた。なお空洞の新生は5例に認められた。

次に当初に空洞を有した著効例における再悪化は、空洞を消失したと認めた症例にては喀痰中結核菌培養にて、3カ月後2例、6カ月後1例、2年後1例、3年後1例の計5例、塗抹検鏡にては1年後1例に再陽性化を認めた。胸部X線像においては治療終了後の経過中陰影増強を認めたものは23例中6例であるが、いずれも治療終了時所見に比し著しい増悪を示しているとは言えない程度のものである。次に治療終了時空洞消失を認めたものよりの空洞の再出現は10例中4例に見られ、又縮小を認めたものよりの空洞拡大は13例中3例に認められた。空洞の新生は著効例23例中4例に認められた。

これ等喀痰中結核菌陽性化例について、治療前空洞の状態との関係を表示すると第6表に示す如くである。すなわち喀痰中結核菌の再陽性化は厚壁を有する場合に多いが、比較的薄い空洞壁を有するものでも空洞数の多い場合に再陽性化は多く出現している。

第6表 著効例における治療前空洞の状態と治療後喀痰中結核菌再陽性化との関係(培養)

空洞の厚さ	治療後日数		3カ月	6カ月	1年	1年6カ月	2年	2年6カ月	3年	計
	治療前例数	治療後例数								
厚	1	11	3		2		2			7
	2	3	1		1					2
	3	0								0
中	1	5			1					1
	2	1								0
	3	2	1	1						2
薄	1	1								0
	2	0								0
	3	0								0

さらに空洞の大きさや治療終了後の空洞の消長については第7表に示す如くであり、2cm以上の径を有する空洞に対して治療せる場合に再拡大を来すことが多い。

第7表 著効例における治療前空洞の大きさや終了後の空洞の消長

空洞の大きさ	治療前例数	終了時23例		3カ月後23例		6カ月後23例		1年後23例		2年後17例		3年後9例	
		消	縮	縮	縮	縮	縮	縮	縮	縮	縮	縮	縮
1cm以下	8	4	4	0	4	4	0	4	4	0	3	3	2
1~2cm	7	3	4	0	3	4	0	3	3	1	2	2	2
2~3cm	6	3	3	0	2	2	2	1	1	4	0	1	2
3~4cm	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
4cm以上	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1			
計	23	10	13	0	9	10	4	8	8	7	5	6	6

3) 治療効果に及ぼす諸条件の検討

本法の適応症を考えるための資料として、直接効果(治療終了時の転帰)に関係ある、2~3.の条件を検討した結果は第8表の如くである。すなわち病巣の位置では肺尖から上野の範囲にあるものの成績が良く、病巣の広さは3肋間を境としてその効果に大きい開きがある。病型では硬化性病変の混在が著しいものでは効果は少なく、滲出性病変混在の程度は余り効果に関係がないようである。

肺内注射後喀痰中SM濃度との関係においては測定し得た例数は少ないが、高濃度に証明し得たものに効果は多く得られている傾向がある。

第8表 直接効果と諸条件との関係

項目	効果				計	
	著効	有効	やや有効	無効		
病巣部位	肺尖 → 上野	36	16		9	61
	中野					
	上野 → 中野	1	1		1	3
	肺尖上中野	4	4	1	5	14
病型	滲出型混在多	7	11	1	2	21
	" 少	33	9		6	48
	硬化型混在		1		6	7
	胸廓成形術後	1			1	2
広さ	3肋間以下	36	15		8	59
	3肋間以上	5	6	1	7	19
SM濃度	50 r/cc 以下	3	2	1	4	10
	50 r/cc 以上	6	5	3	3	17

次に発病後年数との関係については2年以内のものの効果は良好なようである。

SM 1日使用量との関係は1日1gの使用例に若干の優位を認めた。又使用全量との関係においては少なくとも40g 或いはそれ以上の使用を要するものと考えられる成績を得た。空洞との関係においては無空洞のものは勿論成績が良く、厚壁のもの、大きい2cm以上のものでは効果は低下し、3cm以上では余り効果は期待し難い。

4) 適応症

前項の諸成績より本療法の適応の基準を考えて見ると、第9表の如くである。

第9表 適応基準

諸条件	適応			
	絶対	比較的	不適	
病型	滲出型混在少	滲出型混在多	硬化型混在多及びその他	
病巣の広さ	3肋間以内	3肋間以内胸成形術後	3肋間以上及びその他	
空洞壁	数	0~1コ	2~3コ	
	場所	薄又は中	中又は稍厚	厚
空洞場	場所	肺尖~第2肋間	肺尖~第2肋間	その他にも存する場合
	大きさ	2cm以内	2~3cm	3cm以上

しかしこの条件以外の因子、例えばSM耐性獲得例においても低い耐性の場合にはよく効果を収めていることより、このような例においても相対的な適応症となり得るので、この基準には若干の幅を持たせることが必要であると考えている。以上の基準による適応別に治療終了時の効果を見ると、第10表に示す如く、絶対適応症と考えられたものからの著効率85.1%、比較的適応と考えられたものからの著効率52.9%である。

第 10 表 治療終了時における適応別の転帰

効果 適応	効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
絶対	23 (85.1%)	3 (11.1%)	0 (0%)	1 (3.7%)	27
比適的	18 (52.9%)	12 (35.3%)	0 (0%)	4 (11.8%)	34
不適	0 (0%)	6 (35.2%)	1 (5.9%)	10 (58.8%)	17

5) 絶対適応症と考えられたものの遠隔成績

上述の基準から絶対適応と認められ、かつ治療終了時著効を示した症例の遠隔成績は第 11 表に示す如く、2 年後における臨床的治癒は 20 例中 17 例 (85%) で、3 年後も 9 例中 6 例 (67%) である。この成績は著効全例の 2 年後の成績が 56% であり、3 年後は 33% であるのに比し相当満足すべき成績といつて差支えない。

第 11 表 絶対適応症と考えられ著効を得たものの治療終了後の経過

項目	観察例数	終了後	3カ月	6カ月	1年	1年6カ月	2年	2年6カ月	3年
		23	22	22	20	20	9	9	
喀痰中結核菌	培養陰性	23	21	20	16	16	8	8	
	培養陽性	0	1	0	2	0	1	0	
	塗抹陽性	0	0	1	0	0	0	0	
	再悪化例	0	1	2	4	4	1	1	
X線所見	陰影増加	2	1	1	1	0	1	0	
	空洞拡大	0	0	0	2	0	1	0	
	又は再	1	1	1	0	0	0	0	
	空洞新生	2	3	4	5	5	2	2	
	再悪化例	21	19	18	15	15	7	7	
喀痰X線	中結核(+)見増	21	18	16	13	13	6	6	
喀痰X線	中結核(+)見増	2	3	4	3	3	2	2	
喀痰X線	中結核(+)見不変	0	1	2	2	2	1	1	
喀痰X線	中結核(+)見増	0	0	0	2	2	0	0	

IV 考 察

全身的投与法による SM 療法の遠隔成績については

Gottschring³⁾ は治療中止後 1 年時の喀痰中結核菌の再陽性化率は 37.3% であつたと言ひ、Tempel⁴⁾ 等は SM 間歇、PAS 併用 120 日、終了 60 日の喀痰中結核菌再陽性化 31.2% を報告している。又 Florey⁵⁾ は軽症肺結核に対し SM を用ひ、治療終了後 2 年間の成績を報告しているが、1 年後 18 例中 7 例、2 年後 15 例中 4 例に菌の再陽性化を認めている。

これ等の成績とわれわれの肺内注射法による遠隔成績とを対比して見ると、全般的に言つて肺内注射法はより良好なることを示している。しかしながら症例中には治療終了後短期間に再悪化を来しているものも少なくないことは比較的短期間の化学療法による効果の限界を示すものといえよう。従つて後療法についての考慮は如何なる場合にも充分払われなければならないことはいふ迄もない。但し絶対的適応症と認められた症例の遠隔成績においては 3 年後もなお 67% の臨床的治癒の状態を得たことは相当満足すべきものと思ふ。なお胸廓成形術後の微量排菌者が意外に数多く見られることを、砂原⁶⁾ は報じているが、私どもの経験例中には胸廓成形術後の排菌者へ本法を試み成功せる症例を有しているもので、このような場合にも一応試みる価値はあるものと思ふ。

以上が私が本法の研究に着手した当時の SM 使用基準に従ひ、SM 1g 宛連続 40 回、肺内注射を原則とした成績であるが、今後 SM 間歇肺内注射、PAS 連用法をさらに長期間行うことによりその効果の向上が期待されるであらう。

V 結 語

SM 肺内注射療法終了後の経過を著効例 41 例について、最短 3 カ月より最長 3 年迄追求し、効果の永続するものが少なくない事を認めた。又効果に関する諸条件を検討し、適応症としては肋膜癒着を認め、且つ硬化機転の高度でない、主増殖型肺結核で、病巣の広さが第三肋間迄のもの、空洞は認められても壁は厚くなく、径 2cm 以内の大きさのものを選ぶべきであることを知り得た。このような適応症例の遠隔成績は 2 年後の臨床的治癒 85%、3 年後 67% であつた。

終りに堂野前教授の御指導並びに河盛助教の御教示を深謝す。なお本研究は文部省科学研究費の補助を受けたことを附記する。

文 献

- 1) 堂野前維摩郷・河盛勇造・三宮茂人：臨床，3，489，1950。
- 2) 堂野前維摩郷・河盛勇造・三宮茂人：臨床，4，102，1951。

- 3) Gottschring, CH.: *Beit. Klin. Tbk.* 106, 113, 1951.
- 4) Tempel, C. W.: *Am. Rev. Tuberc.* 68, 295,
- 5) Florey, E.: *Am. Rev. Tuberc.* 65, 547, 1952.
- 6) 砂原茂一: *日本内科学会雑誌*, 41, 88, 1951.
-