

切除肺病巣中の結核菌，特に切除病巣の病理所見と結核菌所見との関連について

伊 藤 義 昭

京都大学結核研究所細菌血清学部一主任 植田 三郎教授

国立宇多野療養所一所长 日下部周利博士

受付 昭和 31 年 4 月 18 日

緒 言

肺結核外科，ことに切除療法の進歩は有力な化学療法剤の出現とともに肺結核治療の面目を一新したことはいまさらいうまでもない。しかも切除してえた病巣はこれら治療の効果なり限界なりを知る好個の材料である。1952年ころより切除肺病巣の細菌学的，病理学的，あるいは組織化学的検索の報告は極めて多い¹⁾。著者^{2,3)}もききに細菌学的に検索した成績を報告したが，ここでは特に問題とされている塗抹陽性，培養陰性の例を中心にして，その結核菌所見が病巣の病理所見，術前の臨床所見とどのような関連を示すかを吟味した。同時に術前に施された化学療法および虚脱療法の影響についてもまた関連し

て多少考察した。

材料および方法

全112例の切除肺中の206病巣について検索した。方法の詳細は前報^{2,3)}に述べたが，各病巣は塗抹 (Ziehl-Neelsen 法，Ziehl-Heidenhain 植田法)，培養 (前処置をせず培養している) および一部には動物接種を併せ行つた。ことに54病巣については種々の培養法 (長期液体培養を含む) を併せ行つている。

成 績

1) 各種病巣中の結核菌

全例の塗抹，培養の成績を表1に示した。空洞は培養

表 1 各種病巣中の結核菌

培 養	塗 抹 (G)	空 洞		被 包 乾 酪 巣				撒 布 巣 ⁺		気 管 支 内 容		リ ン 巴 腺		計		
				融	解	非 融	解									
++	+	34	37	12	18	4	4	1	1	5	3	0	1	54	64	
	-	3		6		0		0		0		1		10		
+*	+	5	6	15	21	4	7	5	14	1	8	0	2	30	58	
	-	1		6		3		9		7		2		28		
-	+	7	8	22	31	14	24	2	15	0	1	0	5	45	84	
	-	1		9		10		13		1		5		39		
		51		70				35		30		12		8		206

* 培養(+)は即培養基に平均50以下の集落発生せるもの，(++)はそれ以上の多数の集落発生せるもの，+撒布巣については表4参照

陽性(++)のものが多いが，被包乾酪巣 (濃縮，充実空洞を含む) では培養(+)または培養陰性が多い。撒布巣すなわち小葉大以下の病巣では多くは集落数は少ないが，その培養陽性率はこれを小葉大以上の被包乾酪巣と比較した場合，ほとんど差が認められない。気管支内容においてもまた陽性例が多い。

塗抹 (抗酸性菌体) との関係を見るに，培養での発育集落数と抗酸性菌体の数との関係が著しく異なる場合が多い。特に問題となつている塗抹陽性・培養陰性の例は全例の約1/4の病巣にみられ，その大部分

は小葉大以上の被包乾酪巣であり，しかもいわゆる軟化巣に意外に多い。上記とは反対の培養(++)でしかも塗抹陰性の例もまたまれではない。

2) 塗抹陽性・培養陰性例

表2は塗抹で多数の抗酸性菌体がみられる (ガフキー3号以上) のに培養陰性の例を蒐め，術前治療，レ線所見等臨床所見を併記したものである。表3はこれに近い例として同じく塗抹で多数の抗酸性菌体がみられるのに培養で極く少数の集落しか発生しなかつた例である。

これらの例の多くが肉眼的に病巣が充実している点お

表 2 塗抹陽性・培養陰性例

No	病巣性状	塗抹 (ガフキ)	培養	動物接種	術前喀痰中菌所見	治療前 X線所見	術前化学療法期間	術前人工気胸期間	切除前 X線所見	備考
1	2.0 cm 濃縮空洞	3号	—		塗培 ---		±	10ヶ月		
2 a	0.8 硬化巣	4	—		塗培 ---		3ヶ月			
b	0.9 硬化巣	3	—		塗培 ---					
3	2.5 硬化巣	3	—		塗培 ---		3ヶ月	1年		
4	2.0 硬化巣	4	—		塗培 ---		±	3ヶ月		別の小病巣より (十)
5 a	2.3 白亜化巣	3	—		塗培 ---		—	1年8ヶ月		病理学的に年輪状構造
6 a	1.5 濃縮空洞	3	—		塗培 ---		—	8ヶ月		
b	1.0 硬化巣	3	—		塗培 ---					
7 a	2.0 軟化巣	3	—		塗培 ---		—	1年3ヶ月		
	0.6 軟化巣	4	—		塗培 ---					
8	1.5 × 3 空洞	3	—		塗培 ---		—	—		気管支狭窄周囲無気肺
9	2.0 濃縮空洞	6	—		塗培 ---		6ヶ月	1年2ヶ月		
10	2.0 軟化巣	4	—	—	塗培 ---		±	3年		
11	1.0 軟化巣	3	—		塗培 ---		4ヶ月	3ヶ月		
12	1.8 濃縮空洞	3	—		塗培 ---		±	7ヶ月		
13	2.0 軟化巣	4	—		塗培 ---		3ヶ月	—		
14	1.0 濃縮空洞	4	—		塗培 ---		4ヶ月	6ヶ月 (以後膨脹せず 13ヶ月)		
15	3.0 軟化巣	4	—		塗培 ---		3ヶ月	—		
16	1.5 軟化巣	6	—		塗培 ---		11ヶ月	10年前 2ヶ年		
17	2.0 濃縮空洞	5	—		塗培 ---		2ヶ月	6ヶ月		
18	3 × 5 濃縮空洞	7	—*		塗培 ---		9.5ヶ月	—		
19	1.5 空洞	6	—*	—	塗培 ---		1年1ヶ月	—		
20	1.5 軟化巣	3	—*	—	塗培 ---		4ヶ月	—		
21	1.3 硬化巣	6	—*	—	塗培 ---		5ヶ月	—		
22	0.6 硬化巣	6	—*	—	塗培 ---		1年3ヶ月	—		

* 長期液体培養を併行実施したもの

よび特に人工気胸によつていわゆる濃縮した例が多いことが注目される。もちろん自然の経過中にも病巣が閉鎖、充実するであろうが、これに対する化学療法の影響は表 2 No. 18の病巣の如きものもあるにはあるが、判然としない場合が多い。術前喀痰中結核菌の検査成績のうちとくに表 2 No. 9, No. 19の例の如く喀痰でも塗抹陽性・培養陰性となつているのは病巣内の菌所見と併せて注目される。

3) 小葉大以下の小病巣 (径数 mm 内外) に対する化学療法の影響

全般的に化学療法を長期に行つても培養陽性の率は決











して低くならないことはすでに報告した³⁾。しかしいわゆる撒布巣とされている径数 mm 程度の病巣に対しては如何であろうか。この大きさの病巣が化学療法によつて顕著に影響されるか否かは、化学療法を行うに当つても、切除の適応の限界を知る意味でもまた興味深いと考えて、主として化学療法の期間と培養成績との関係を表 4 に示した。いわゆる撒布巣においても少なくとも 6 ヶ月間内外の化学療法では培養陽性例がなお相当数に認められる。

考 案

塗抹 (抗酸性菌体) 陽性・培養陰性の事實は剖検の病巣において Canetti⁴⁾ が化学療法の出現以前に注目しており、さらに結核菌の発育様式の研究から植田⁵⁾⁶⁾ はこのような成績を示す場合が当然ありうることを予見している。また喀痰中にも同様な成績を示す例は古くから注目されている¹⁰⁾¹¹⁾。しかし特に注目され議論されるようになったのは切除肺による Medlar, Yegian 以下多数の報告が肺病巣にこの事実が意外に多いことを示したからであろう。しかもこれに対する考え方は現在甲論乙駁決して一致していない。すなわちこの塗抹でみられる抗酸性菌体が培養法の選択、吟味によつても培養陽性になることはまれであることから死菌体であろうとするもの (Steenken⁷⁾) と現在の方法では培養あるいは動物接種で陽性にしえないが、培養法が適当であれば蘇生せしめる状態 (Stage of dormancy) と主張するもの (Hobby⁸⁾) とが対立している。後者の考え方は極めて興味があるが、その考え方を裏付ける事

実としては Hobby⁸⁾ の albumin を用いた長期液体培養で遅れて陽性となつた数例があるという報告が唯一のものである。著者は他の 2, 3 の試みと同時に Hobby の方法とほぼ同じ培養法を追試し前報³⁾ にその詳細を報告した。その大要を述べると、確かに長期液体培養のみを行えば Hobby らの如き遅れて陽性になる場合はあるけれども、同じ材料を直接に多数の卵培養基に移せば極く少数の集落が遅れずに発生してくる。Hobby らはこの直接固形培養基に材料を接種することを怠っているから直ちに上記の如く dormant な菌の存在を考察することになつたのであろうが、著者の成績からは決して直ちにその

表3 塗抹陽性・培養少数集落陽性例

No	病巣性状	塗抹 (グフキ)	培養	動物 接種	術前喀痰 中菌所見	治療前 X線所見	術前化学 療法期間	術前人工 気胸期間	切除前レ 線見	備考
1	2.0 濃縮空洞	4	+1.0	±	塗培 -		6ヶ月	1年6ヶ月		
2	1.0 軟化巣	3	+9.1		塗培 #2号		3ヶ月			
3b	1.0 軟化巣	3	+1.10		塗培 +--+ 2号		-	1年8ヶ月		第2表No. 5と同例
4	1.8 軟化巣	3	+1.1		塗培 ---		-	-		
5	1.5 軟化巣	3	+1.0		塗培 --- +少		3ヶ月	2年 (以後中 3年経過)		
6	0.8 濃縮空洞	3	+3.1		塗培 +2号 +		10ヶ月	術成術 後1年 6ヶ月		
7	3.0 濃縮空洞		+0.13		塗培 --- +		2ヶ月	1年		
8	1.5 充実空洞	3	1.2		塗培 -		4ヶ月			

* 培養+1.0とは2本の卵培養基に接種1本のみ1コ集落発生を示す、以下の例も同様

表4 いわゆる撒布巣(径数mm内外)中の結核菌に及ぼす化学療法の影響

	培養	+		+		-		
	塗抹	+	-	+	-	+	-	
化学療法 の期間	0			1	3	1		5
	1~3カ月			2	4	1	6	13
	4~8	1		1	2		3	7
	9~12			1*			3	4
	13~15					1		1
		1	0	5	9	2	13	計30

* 培養陽性例の全部にSM耐性検査(間接法)を行い、この1例のみSM10γに耐性を示した。他は感性
+ 化学療法の種類はSM, PAS間歇併用のものが多い

ような状態の菌が存在するとは考え難い。また albumin を用いて材料を処理し、培養基に添加しても、その成績は特に優れているとは考えられず、むしろ病巣中の生菌が極めて少数であった場合には多量の材料を多数の培養基に移すならば陽性となる機会が多いというにすぎない。塗抹(抗酸性菌体)成績との関係についても Hobbyらの例においても著者の例においても精しく培養してなお陰性に終っているのに、塗抹では多数の抗酸性菌体が見られる例がかなり存在するし、たとえ Hobbyの方法等で陽性化した例でもその成績から極く少数の生菌が検出されたとにすぎないと考えられ、その塗抹で見られる抗酸性菌体のほとんど大多数はやはり生きていたものとは考え難い。ここでいま一つ化学療法剤が病巣中に存在して直接培養基に移されたため菌の発育が阻止される場合も一応考慮に入れなければならないが、少なくとも著者の例では大抵は術前約1週間内外投与を中止しており、また化学療法を全然受けていない例でも塗抹陽性・培養陰性の例が存在することから、この化学療法剤の直接の影響は一応除外して考えてよいであろう。以上現在までの知見からすればいわゆる塗抹陽性・培養陰性

例の抗酸性菌体はそのほとんど大多数あるいは全部が死菌体であると考えるのが妥当であろう。

しからば多数の死菌体が存在する病巣とは如何なる病巣で、その成立、その意義は如何ということは極めて興味ある問題である。しかしながら細菌学的に検索しえたのは病巣の一部分にすぎない点もここで考慮する必要がある。ここでは一応その示した成績が病巣全体の成績を示すものとして考察を進めたい。

まずその成立については、これらの病巣の多くは内容が一応充実している点に注目しなければならない。ことに気胸例

については空洞であつたものがいわゆる濃縮空洞の状態になっている。もちろん化学療法中にも、自然の経過中にも類似の機作ですなわちその気管支が一応閉鎖され、内容が滞留、充実してくる、これは Dubos⁹⁾の指摘する如く菌発育阻止物質の蓄積、酸素不足等菌に不適當な環境が齎されることになり、その病巣中の生菌の減少、消滅が起ることは当然であろう。しかも死菌体が多数認められるということはその病巣においてかつて菌が旺盛に発育していたことを示すものであることは確かであろう。比較的単純な病巣においてはその病巣中の菌の消長もまた比較的単純で、菌の発育が旺盛な時期をすぎると急激にことにその抗酸性菌体が消失することは植田⁵⁾の観察に明らかである。この抗酸性菌体の崩解、消失は主として白血球に由来する酵素の働きによるものであらうと考えられるが、ここで問題とされる例においては、この崩解、消失が生菌の消滅ともなっていない。これはその病巣が大きく、また加つた影響が比較的急激であつたためにその崩解の機序が仕く時間的余裕がなかつたと一応考えられる。

しからばそのような状態の病巣は如何なる意義を有するのであらうか。まず病理学的には治癒に向いつつある一応安定した病巣といつてよいであろう。しかし特に気胸例のいわゆる濃縮空洞といわれるものでは病巣内容は極めて軟である場合が多い点も注目される。また従来主として組織学的な検索において多数の抗酸性菌体を見た場合には、直ちに多数の生菌が存在するかの如く記載せられ、また考察せられていたが、そのうちのかなりの例においては、死菌体を観察していたということになるのではなからうか。また上記と反対の塗抹陰性で、しかも培養陽性(集落多数)例の存在も考え合せるならば、抗酸性菌体の存否、多寡が、生菌の存否、ことにその数とは明らかに無関係の如き場合がかなり存在することは強調されねばならない。ここで易染性形(植田⁵⁾)その他の形態の問題について述べなければならない。培養で多数

の集落が発生する場合には抗酸性形の存否に関係なくかなり容易に易染性形が検出されうることはさきに報告²⁾したが、その他不良な環境下では発育能力を有する何らかの他の形として存在するにもかかわらず、標本の観察に際し見逃されている場合もありえよう。とにかく現在菌の染色所見から直ちにその菌体の生死を示す明らかな根拠となるものはない。ただ培養不能であるにもかかわらず塗抹で観察できる抗酸性菌体は短小顆粒状で菌が集合菌塊を形成している場合が多く、培養多数集落陽性の場合の所見とは著しい差異のあることは多少参考になりえよう²³⁾。

まず安定した病巣とさきに考えたが、決して石灰化した病巣でも痕癥化したものでもないで、この内容が気管支から再び排出されることは当然考えうる。そうであれば喀痰中にも喀出され、いわゆる喀痰検査における塗抹陽性・培養陰性の一部は確かにこの病巣における所見の延長の場合がありうるわけである。しかも喀痰でこのような成績を示す例が臨床的に好転あるいは良好な経過を示す場合が多いという報告¹⁰⁾¹¹⁾とよく符合する。すなわち喀痰検査において塗抹染色のみを行つて陽性であってもそれが常に培養でも陽性であり、さらに病巣が活動性であることを示すものではなく、ここに問題となつていような病巣から由来して喀痰中に塗抹陽性となつている場合もあることは臨床的に注意すべきである。表2 No. 9, No. 19はこれに該当するであろう。また病巣内容の排除が起つても生菌は存在しないわけであるから撒布源としての意味は一応ないわけである。もちろん死菌体ないしは菌体成分でも結核性病巣が形成されうる¹²⁾ということは別の問題として興味はある。また内容が排除された後に生菌が存在しなければ終に開放性あるいは癒痕性治癒となりうるものであろう。しかしその経過からみてかなり古く、同じような状態に長く留つている場合の方がむしろ多いのであろう。

ここでその個体の結核アレルギーとの関係において多数の死菌体が包含される病巣が長く存在するということがいわゆる結核死菌免疫の問題と考え合せて興味深い。

以上塗抹陽性・培養陰性を示す病巣は肺結核病巣が治癒に向いつつあるときの一つの型として存在するものと理解してよからう。

しかしながら表3に蒐めたこれに近い例についてここで考察しなければならない。すなわちこれらの例においてもまた同様に多数の抗酸性菌体が検出されるにもかかわらず培養では極く少数の生菌が証明されるにすぎない。これらの病巣の成立はほぼ、表2の例に類似するものと考えられるが、生菌が少数でも証明されるという点から見て、これらの病巣の運命は上述の培養陰性の例ほど簡単ではなからう。なお現在塗抹陽性・培養陰性と判定せられている病巣においても、精密に培養すれば、極く

少数であるとしても生菌が検出されうる可能性は充分考えられる。すなわち表2の群の一部には表3に入れなければならない場合もありえようし、また表3の群のものが生菌が消滅する前段階の病巣であつていまして経過してから切除すれば、表2に入れられるかもしれない。しかし生菌が少数でも存在することは将来の再活動化、悪化の危険を蔵するものかもしれない。

このように少数の生菌でも証明される場合は、細菌学的に見て、その病巣の将来の危険性を示すものと一応考えて、術前治療の影響を少しくみてみたい。虚脱療法特に気胸が、現在区域ないし部分切除が行われているような拡がりの比較的狭い範囲の病巣に対して、培養陰性の成績を示す場合が多いという比較的明らかな影響（もちろん上述の如く塗抹では多数の抗酸性菌体がみられ、また病理学的にも決して安全な治癒の状態とはいえないであろうが）を示すのに対して、化学療法はその期間が1年以上に及んでもなおかつ病巣の培養陽性率は決して著明な低下を示さないことはすでに報告した²³⁾。ここでは表4に示すいわゆる撒布巣についても、術前の化学療法が少なくとも半年内外ではその病巣から生菌を消滅しうるに至っていない点を注目したい。小葉大以上（径約1cm以上）の広い範囲にわたる病巣は従来から病理学上軟化融解し易く、将来の危険が大きいといわれている¹³⁾。化学療法の出現によつて治癒に向う病巣を多くし、特に粟粒大の病巣には顕著な効果を示すといわれる。しかし粟粒大以上の病巣ではたとえ小葉大以下であつても決定的な効果を認める場合は極く少数例にすぎないようである¹⁴⁾¹⁵⁾。細菌学的に化学療法の影響をみた場合にもまた、上述の病理学的考察とはほぼ同様に、いわゆる撒布巣でもそれ以上の大きさの病巣でも大差なく化学療法の著明な影響を認める場合は極めて少ないと考えられる。ことに撒布巣においても意外に培養陽性例が多い（但し集落数は極めて少数の場合が多いのであるが）ことは、将来長期の化学療法を施された多数の例についての検討が必要であろうが、切除の適応、特に切除の限界、切除後の残存撒布病巣の問題等については、決して簡単に論ぜられないことを示しているものと考えられる。

結 語

切除肺中の各種の結核病巣を検索して、塗抹（抗酸性菌体）と培養との成績がくい違ふ場合が極めて多いことが注目される。特にいわゆる塗抹陽性・培養陰性例がかなりの割合で存在する。しかしてこのような成績を示す病巣は多くは充実性の病巣であるので、気管支が一応閉鎖され、菌にとつては不適当な環境に変化した、治癒に向いつつある病巣であり、そこにみられる抗酸性菌体は死菌体と考えられる。このような病巣は人工気胸中に比較的多く見られたので、その成立に特に虚脱療法の影響

が関連するように考えられる。

切除前の治療の効果を単に細菌学的な立場からだけみれば、一般的について化学療法の影響は左程に著明ではなく、いわゆる撒布薬に対しても決定的な影響を与え難いようである。これに対して上述の成績からみて、むしろ虚脱療法（人工気胸）が狭い範囲の病巣に対しては或る程度の効果を示すことが注目される。

稿を終るに際し、御指導御校閲を頂いた恩師京大結研植田三郎教授、国立宇多野療養所長日下部周利博士ならびに御鞭撻を頂いた京大結研長石忠三教授、宇多野療養所外科医長香川輝正博士に深甚の謝意を捧げる。

文 献

- 1) 結核診療, 8巻3号, 切除肺と結核菌の問題, 特集号.
- 2) 伊藤義昭・吉田昇: 結核, 29, 138, 昭29.
- 3) 伊藤義昭: 結核, 31: 424, 昭31.
- 4) Canetti, G: Rev. Tuberc., 10: 26, 1946.
- 5) 植田三郎: 結核菌の研究 I, 南江堂, 昭26.

- 植田三郎 Tuberculology, 13: 3, 79, 1953.
 " Rev. Tuberc., 19: 8~9, 984~1001, 1955.
- 6) " : 日結, 14, 123, 昭30.
 - 7) Bernstein, S. & Steenken, W. Jr.: Am. Rev. Tuberc., 70, 370, 1954.
 Steenken, W. Jr. et al.: Am. Rev. Tuberc., 71, 308, 1955.
 - 8) Hobby, G.L. et al.: Am. Rev. Tuberc., 70, 191, 1955.
 - 9) Dubos, R.J.: J. Exp. Med., 97, 357, 1953.
 - 10) 桂 重鴻: 日結, 9, 209, 昭25.
 - 11) 足立 九: 日結, 12, 816, 昭28.
 - 12) Könn, G.: Beiträg. path. Anat. allg. Path., 111, 339, 1951.
 - 13) 隈部英雄: 人体内に於ける結核菌の生態, 保健同人社, 昭24.
 - 14) 岩崎龍郎: 第30回結核病学会総会, 特別講演, 昭30.
 - 15) 安平公夫: 日結, 14, 484, 昭30.