

切除肺内病巣における結核菌の動態と臨床像に関する研究

(その2) 特にSM耐性菌を中心として

打 越 慶 三

東京医科大学篠井外科教室 (指導 篠井金吾教授)

受付 昭和31年12月21日

第三章 病巣内結核菌の動態と臨床像との関係

前章に述べた如く切除肺内病巣の結核菌の動態を検討した結果、結核菌の生棲状況と病巣の大きさ、病巣の性質および病理所見との間に一定の関連性のあることを知った。かかる点よりこれらの症例の臨床像と結核菌の動態との間に何らかの関連性を有するものではないかとの推定の下に臨床像の2~3の点について検討を試みた。

第1節 文献的考察

化学療法の単独使用時代においては、SMのみによる肺結核症の全治は困難で、外科的療法の併用が必要とされたが、1949年、Medlar, Auerbach, Granville らにより、SM+PAS, SM+INAH, PAS+INAH等の併用療法が提唱され、また長期化学療法の効果が確認されるに及び、肺結核治療における化学療法の比重は著しく増大した。D. Esopo らは1953年に2剤併用療法を数ヵ月以上行くと空洞は閉塞し、喀痰中の菌は陰性化し、X線上肺病巣が安定するものが多く見られ、これを“The therapeutic target point”と呼んだ。Hinshaw, Brien, 熊谷, 鈴木らはSM+PASにINAHを加える3剤併用療法の優秀性を提唱し、熊谷は2剤併用療法を行つた患者と3剤併用を行つた者を比較し、6~13ヵ月間の治療により空洞が前者では24%消失したが、後者においては50%に消失し、喀痰中結核菌も前者では76%、後者では92%の陰性値を示したと報告している。また鈴木らは2剤併用療法では浸潤は吸収するが、乾酪巣は乾燥して乾酪腫をつくり、空洞の誘導気管支は狭窄して内容を排除することができないものが多く、空洞の癥痕化や浄化性空洞は余り見られないが、3剤併用療法を行うと、乾酪巣は軟化し、誘導気管支は最後まで開き、内容が完全に排除せられるために癥痕化、浄化性空洞等の好転例が比較的多くみられたという。

しかしながらこのような併用療法は単に効果の上からだけでなく、化学療法につき纏う耐性菌の出現に対する対策ともなるのでこれら耐性菌に対して今までにHughes, Pitts, Tucker, Tempel ら(1952~3年)によつて耐性菌の出現を阻止または遅延せしめる種々の投与法が提案されているが、系統的3剤併用療法を行つても数ヵ月~1ヵ年以内に空洞の閉塞を見ないようなものに耐性

菌の出現を見ることが多いといわれている。

長期化学療法によつても全治しえぬ症例は如何なる病型であるかは現今ではほぼ明らかになりつつあるが、かかる症例に対して外科的療法を行うべき最も適切なる時期については、諸家によつて必ずしも意見が一致していない。Falk, Tucker, Kaufman らは化学療法を6ヵ月実施してもなお空洞の閉塞を見ないものでは高率に耐性菌の出現を見る故、手術前の化学療法の期間は一応6~9ヵ月間に限定すべきであると主張しており、藤田も化学療法開始後6ヵ月以内に空洞の縮小および不明化、または喀痰中菌の減少等の認められないものには耐性菌の出現が多く、化学療法による全治は望みえないから6ヵ月を限度として今後の方針を考えるべきであると報告している。また化学療法と術後の合併症に関して、Overholtは肺切除を行つた肺結核症231名について、術前における化学療法および耐性菌と合併症の発生率を検討したが、余り関係が認められなかつたといつている。

第2節 化学療法と病巣内結核菌との関係

[1] SM使用量との関係

127例の症例を病巣内結核菌の動態を前述の如く5群に分け、これとSMの使用量との関係を見るに(表17)。

表17 SM使用量と結核菌の動態(127例)

| 菌動態 | SM量 | | | |
|----------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| | 0~30g | 31~60g | 61~90g | 91g~ |
| A 群 (16) | 5 (31.2%) | 4 (25%) | 5 (31.2%) | 2 (12.5%) |
| B 群 (22) | 5 (22.7%) | 9 (40.9%) | 3 (13.6%) | 5 (22.7%) |
| C 群 (45) | 15 (33.3%) | 25 (55.5%) | 4 (8.8%) | 1 (2.2%) |
| D 群 (24) | 3 (12.5%) | 9 (37.5%) | 8 (33.3%) | 4 (16.6%) |
| E 群 (20) | 1 (5%) | 3 (15%) | 7 (35%) | 9 (45%) |

A群では60g以下のものが56%で60g以上のものよりやや多いが、91g以上のものは最も少ない。B群では60g以下のものが最も多く、C群でも60g以下のものが最も多く、89%を占める。しかし耐性菌である、D、E群は

これと異なり、特にE群では60g以下のものには少なく、60g以上のものには明らかに多い。これを菌陰性群と陽性群に大別すると(表18)、病巣内細菌の陰性なも

表18 SM使用量と菌陰性化および耐性との関係

| | | 30g以下 | 31~60g | 61~90g | 91g以上 | 計 |
|------|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|----|
| 培養陰性 | | 10 (26.8%) | 13 (34.2%) | 8 (21.6%) | 7 (18.4%) | 38 |
| 培養陽性 | 無耐性 | 15 (32.6%) | 26 (56.5%) | 4 (8.7%) | 1 (2.1%) | 46 |
| | 耐性 | 4 (9.3%) | 11 (25.5%) | 15 (34.8%) | 13 (30.2%) | 43 |

のは、塗抹陽性培養陰性を含めて60g以下の使用量のものに多い。培養陽性でも無耐性のものは60g以下のものが漸然多く、60g以上のものは僅か10%であるが、耐性の発現は明らかにSM使用群では耐性が著明に高率を示している。このことは前章に述べた病巣の変化に関連性があり、陰性群は空洞巣を有していないものが多いが、陽性群では空洞巣や、乾酪巣の軟化を有するものが多いのである。

〔II〕 SM使用方法との関係

SM使用方法との関係は(表19)、菌陰性のものは2

表19 SM使用方法と菌の動態(129例)

| | SM単独 | 2剤併用 | | 3剤併用 | |
|-------|------------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| | | SM+PAS SM+INH | SM+PAS SM+INH | SM+PAS +INH | SM+PAS +INH |
| 培養陰性 | 2 (22%) | 32 (34%) | 4 (15.4%) | | |
| 培養陽性 | 7 (78%) | 62 (66%) | 22 (84.6%) | | |
| (耐性菌) | 4 (44%) | 28 (29%) | 13 (50%) | | |
| 計 | 9 | 94 | 26 | | |

剤併用群に最も多く、耐性菌の発現も2剤併用群に最も少ない。SM単独使用群では耐性菌発現が多く、3剤併用群には更に高く、かつ陰転率の低いことは意外であるが、これは3剤併用群は重症例に長期多量に使用したため、私の症例では2剤併用により軽快しなかつたものに3剤併用を行つたものが多いためである。したがってSM耐性菌は、私の材料では併用の如何よりも、むしろSM使用量の如何に関係していると思う。

〔III〕 SM使用期間との関係

SMの使用期間を6ヵ月以内、6ヵ月~1ヵ年、1年以上の3群に分けて結核菌の動態との関係を調べると(表20)、培養陰性率は1年以内では大差がないが、1年以上使用したのものには陰性率が高い。しかし耐性菌の発

表20 SM使用期間との関係(128例)

| | 6ヵ月以内 | 6ヵ月~1年 | 1年以上 |
|-------|---------------|---------------|---------------|
| 培養陰性 | 17 (27%) | 12 (28%) | 9 (40.9%) |
| 培養陽性 | 46 (73%) | 31 (72%) | 13 (59.1%) |
| (耐性菌) | 32 (34.9%) | 12 (27.9%) | 11 (50%) |
| 計 | 63 | 45 | 22 |

現も1年以上のものに高いのである。しかして6ヵ月以内では不完全耐性が多いが、1年以上では完全耐性菌が優位を占めるようになる。すなわちSM使用期間の長いほど病巣の菌陰性化が多いが、耐性菌の発現も多いのである。

第3節 赤沈値との関係

117例の赤沈値を10mm以下、11~20mm、21~30mm、31~40mm、41mm以上の5群に分類して結核菌の動態との関係をみると(表21)、A群では70%は正常値で、

表21 術前赤沈値と結核菌の動態(117例)

| | 例数 | ~10mm | 11~20mm | 21~30mm | 31mm~ |
|----------|----|-------------|------------|------------|------------|
| 培塗(-) | 10 | 7 (70%) | 3 (30%) | 0 | 0 |
| 培塗(-)(+) | 18 | 13 (72%) | 4 (25%) | 1 (5%) | 0 |
| 培耐(+)(-) | 48 | 27 (57%) | 8 (16%) | 9 (18%) | 4 (8%) |
| 不完全耐性 | 20 | 11 (55%) | 5 (25%) | 2 (10%) | 2 (10%) |
| 完全耐性 | 21 | 10 (47%) | 4 (19%) | 2 (10%) | 5 (24%) |

20mm以下が100%である。B群では10~20mmのものが22%で、20mm以上のものが1例である。しかしC、D群では共に20~40mmのものが20%を算し、E群ではこれが32%と増加している。すなわち赤沈値と病巣内の細菌とは平行関係を有し、臨床上一応の参考となるものと考えられる。

第4節 X線所見改善との関係

化学療法前のX線写真を比較し、その改善状態と結核菌との関係を検討して見た(表22)。効果の判定を不変、縮小、濃縮、拡大に分けて見ると、改善率は菌の動態と密接な関係がある。すなわち、A群(13例)では、縮小、濃縮例が12例で、B群でも軽快せるものが90%に見受けられるが、培養陽性のC群(53例)では、縮小32例60%、濃縮14例26%で、不変および拡大が7例13%に見られ、さらにD群では、縮小10例47%、濃縮6例29%で、不変が5例(24%)となり、増加しており、E群で

表22 化学療法によるX線像の変化と結核菌の動態 (129例)

| | 例数 | 縮小 | 濃縮 | 不変 | 拡大 |
|-----|----|-------|----|----|----|
| A 群 | 13 | 10 | 2 | 1 | 0 |
| | | 90% | | | |
| B 群 | 20 | 15 | 3 | 2 | 0 |
| | | 90% | | | |
| C 群 | 53 | 32 | 14 | 6 | 1 |
| | | 86.7% | | | |
| D 群 | 21 | 10 | 6 | 5 | 0 |
| | | 76% | | | |
| E 群 | 22 | 9 | 5 | 6 | 2 |
| | | 63% | | | |

は縮小9例41%、濃縮5例23%で、不変6例28%、拡大2例9%である。すなわち無耐性菌症例群はX線像の縮小せるものが多く、拡大例は僅か1例であるが、耐性菌群では、不変例が比較的多く、次いで縮小、濃縮が少ない。

第5節 術後合併症および予後との関係

文献によると術後合併症は耐性菌保有症例に多く見られ、就中、気管支瘻および結核性膿胸ならびにシューブ等の合併症を起し易いというものと、耐性菌とは関係がないとするものとが相半ばしている。

私の症例140例では(表23)、合併症を起したものは

表23 術後合併症と結核菌の動態 (13例)

| | 例数 | 気管支瘻 | 膿胸 | シューブ | 合併症併発率 |
|-----|---------|-------|----|------|--------|
| | | + 膿胸 | | | |
| A 群 | 0 (15例) | | | | 0 |
| B 群 | 1 (22例) | | ● | | 4% |
| C 群 | 6 (53例) | ●● ●● | ● | ● | 11% |
| D 群 | 2 (24例) | ● | | ● | 8% |
| E 群 | 4 (24例) | ●●● ● | | ● | 16.6% |

13例8%であるが、菌陰性例は1例もなく、塗抹陽性培養陰性例を1例4%見るのみで、他はすべて菌陽性例である。しかしてこれと無耐性菌群と耐性菌群に分けて見るが共に6例で、合併症併発率も共に11%前後である点より、耐性と密接な関係ありとは断じ難いが、しかし完全耐性菌群のみを取り上げると、合併症併発率は最も高いので耐性菌群は幾分の不利を認めざるをえない。結論的にいつて、合併症は、適応の選択、手術手技と関係が

あることはもちろんではあるが病巣内の菌陽性例に主として見られ、完全耐性菌のあるものに不利であるということができる。

次に耐性菌を保有せる症例の予後を見るに病巣を完全に切除できたものは経過良好で、無耐性菌群と何等変りなく、残存病巣および反対側に病巣を認めるものであつても、好経過を取る場合が多い。一般に耐性菌を保有するような症例は、硬化性空洞を有することが多く、病巣の範囲も広く、一般状態も不良の者が多い点をも考慮すると、術後の残存肺膨脹不全の起ることが多いが、この点では必ずしも耐性菌がその直接原因となるとは考えられない。

第6節 小括

〔1〕 化学療法との関係では、SM単独療法が最も耐性獲得が比較的速やかに現われるが、2剤および3剤では遅延する。用量との関係では、少量投与では耐性出現は余り見ないが、60g以上になると急速に出現が多く見られる。

〔2〕 耐性菌が発現する症例では、赤沈値の促進するものが多く、また喀痰内に結核菌を証明する場合が多い。

〔3〕 耐性菌症例はX線像の改善を見ぬような空洞像のものに多く見られる。

また長期化学療法を行つた症例でも、非空洞性のもは耐性菌の出現は少ない。

〔4〕 合併症は耐性菌群は余り差がないが、完全耐性菌は明らかに不利である。

第四章 総括ならびに考案

140例の肺結核症の肺切除内病巣の結核菌の動態を細菌学的および病理学的に検索し、これと臨床像とを比較検討した。

〔1〕 喀痰内および病巣内における結核菌より見た肺結核症に対する化学療法の効果

本症に対する化学療法の重要性はここに述べるまでもないが、私の140例の症例では化学療法前と化学療法後、すなわち手術前の臨床を比較すると、そのうちの117例83%は一応好転しており、不変は21例15%で、増悪を示したものは僅か3例2%にすぎない。ことに結核菌は喀痰中には37%の低率であるが、しかしその過半数が耐性菌であることは注目に値する。しかしながら、喀痰中の菌が陰性化してもX線上に何等かの陰影が残る限り病巣において菌が陰性化すると考えるのは早計であつて、切除肺の主病巣よりは89%に、娘病巣よりも71%の高率に菌を証明する。このような所見から考えると、肺切除術の必要のないと思われるような病巣内細菌が完全に陰性なものとは11%にすぎない。かかる意味より喀痰中の菌陰性化は決して結核の治療を意味するものでなく、その大部

分が未だ病巣中に菌を有するものと考えらるべきである。

〔2〕 病巣の状態と結核菌の動態との関連性

しかば如何なる病巣に結核菌が生棲するかについて検索した結果、空洞においては87%、ことに空洞壁の厚い結合織線維を有する硬壁性空洞では100%に結核菌が証明され、空洞表層のみでなく、空洞周辺の組織内にも多く認め、かつこれらの病巣の結核菌は耐性を有するものが多く見出される。一方被包乾酪巣においても60%に結核菌を証明するが、空洞に比し耐性菌は少なく、主として小葉大以上の軟性乾酪巣に見出されるが、小指頭大以下の小病巣にはほとんど証明されないのである。したがって小指頭大以下の被包乾酪巣は外科的処置から除外して差し支えないというべきである。なお、空洞例の中で菌の証明されないものは癰疽化空洞ならびに浄化性空洞のみである。一般に耐性菌は硬化性空洞のような治癒傾向の見られない病巣に多く見出され、ことに10 γ 以上の完全耐性菌はこの種の病巣に見出された。喀痰中の結核菌陽性率は低率ではあるが、耐性菌が多く、そのような例の病巣内細菌に耐性菌が多く見出される。喀痰中の細菌陰性なものの中、病巣内細菌と共に陰性なものは僅か17%で、塗抹陽性培養陰性例を加えると37%で、他の63%は病巣より菌を証明する。しかしこのようなものにおいては耐性菌は極めて少ない。このような意味で、術前の喀痰検査は、病巣内結核菌の態度を推定する意味で重要である。

〔3〕 塗抹陽性培養陰性菌の問題

切除肺の病理解剖学的所見において治癒傾向を有するようなものには、塗抹陽性培養陰性の症例が22例(15%)に見られる。これは明らかに抗酸性菌であつて、形態学的には確かに結核菌の形状を呈するが、この群に属するものを動物接種あるいは培養を行つても僅か1例のみが菌の活動性を証明されたにすぎず、死菌である感が深い。臨床的には赤沈値、X線像ともに培養塗抹陰性の結核と同一視してよく、このような菌は主として小乾酪巣から見出され、空洞壁から証明されることは少ない。化学療法との関連性は現在のところは判然としない。

この菌が死菌であるか、あるいは極度に生活力を殺滅された生菌であるかは重要な問題で、これは矢崎氏の生死鑑別法を用いて検討したが、死菌と判断される点が多い。しかし一部には、なお、微弱な生活力を有するものもあり、すべてを死菌とみなすのは危険である。

〔4〕 耐性菌とその臨床像の相関性

一般に耐性菌を有する症例は、その治療成績、特に肺切除に重要な影響を及ぼすのではないかと考えられている。事実耐性菌を有する症例は臨床所見が菌陰性例に比して重症で赤沈値の中等度以上促進せるものや、化学療法によりX線像の好転の見られぬものに多い。

また術後の合併症は菌陰性例に較べると明らかに多

く、かつ完全耐性菌群は幾分不利な点もあるが不完全耐性群をも含めて見ると、耐性菌の有無とは必ずしも密接な関係がない。

〔5〕 肺切除術の適応に対する本研究の意義

本研究の結果、喀痰中の菌が陰性化しても、なお、病巣には結核菌を有しているものが少なくない事実より、私の取扱つた症例のうち、細菌学的に見て切除の必要なしと判定されたものは15例11%のみであつた。したがつてX線像改善の見られる症例では Target Point に達するまで化学療法を続行し、その後のX線像において空洞の遺残するものおよび小指頭大以上の乾酪巣を有する症例は切除すべきである。小指頭大以下の乾酪巣はすべて菌が陰性化しているので切除の対象より除外してもよいようである。

第V章 結 論

肺結核症 140例の切除肺内病巣を中心として結核菌の動態について細菌学的、病理学のおよび臨床像の3点を系統的に追求し、その関連性を検討した。

〔1〕 病巣よりの結核菌培養陽性例は74%で、これを喀痰中の陽性率34%に比べると、遙かに高率である。しかし喀痰菌はその58%が耐性を有するが、病巣菌は44%である。すなわち化学療法後の喀痰中の菌は主に耐性菌に由来している。

〔2〕 塗抹陽性培養陰性例は15%に見られ、これは比較的良好な経過を辿つた症例の病巣に多く見られ、菌陰性例と同様に好ましい状態を示すもので、このような菌は種々な検索の結果、一部のみが生活力の低下した生菌であるが、大部分は死菌であるといふ。

〔3〕 病巣の状態と結核菌の動態を見るに、浄化空洞を除く大部分の空洞および被包乾酪巣(軟化を伴う)、ならびに主病巣には結核菌の生棲率が高くかつ耐性獲得も多い。

〔4〕 病巣内の結核菌の所見と臨床像との関係をみると、赤沈値の促進や、X線像の非改善例には耐性菌の出現が多く見られる。

〔5〕 病巣の細菌学的ならびに病理学的検索により肺切除の必要を認めぬものは11%のみであり他は手術の適応と認められる。

撰筆に当り、御指導ならびに御校閲を賜つた恩師篠井金吾教授に感謝の意を捧げると共に、御指導御鞭撻された江本俊秀博士に感謝する。

本研究の概要およびその一部は第7回日本胸部外科学会ならびに第30回日本結核病学会において報告した。

参 考 文 献

- 1) Waksman, S.A.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.,

- 55, 1944.
- 2) Lehman : Lancet, 15 : 1, 251, 1946.
 - 3) Domagk : Am. Rev. Tbc., 17~19, 1949.
 - 4) Ribitzek : Am. Rev. Tbc., 58 : 250, 1948.
 - 5) Maresh : Am. Rev. Tbc., 59 : 155, 1949.
 - 6) Haward : Am. Rev. Tbc., 59 : 155, 1949.
 - 7) Yegion : Am. Rev. Tbc., 59 : 155, 1949.
 - 8) D'Esopo : Am. Antibio. Teb., 115, 1949.
12th Cheboth. Comitee.
 - 9) 海老名 : 日結, 11 : 2, 230, 1949.
 - 10) Medlar, E.M. : Am. Rev. Tbc., 66 : 36, 1952.
 - 11) 赤倉 : 日結, 13 : 11, 867, 1954.
 - 12) Hinshaw : Am. J. Med. Ass., 3 : 152, 1949.
 - 13) Hobby and Glady : Am. Rev. Tbc., 70 : 2,
191, 1954.
 - 14) Kauffman : 13th Am. Chemoth. Amitec □
演要旨, 1954.
 - 15) 宮本 : 日結, 12 : 19, 12—1, 1953.
 - 16) Ribitzek : Am. Rev. Tbc., 65 : 407, 1952.
 - 17) Steele : Am. Rev. Tbc., 58 : 250, 1948.
 - 18) W.B. Tucker : 医事新報, 1541 : 13, 1953.
 - 19) Auerbach et al. : Am. Rev. Tbc., 67 : 2, 173
~200, 1953.
 - 20) E. Western et al. : Dis. of Chest, 25 : 6, 601
~610, 1954.
 - 21) 赤倉・伊藤 : 医療, 8 (8) : 44~443, 1954.
 - 22) Medlar, E.M. Berustein, S. & Steward D.M. :
Am. Rev. Tbc., 66 : 36~43, 1952.
 - 23) Beck F. & Yegion D. : Am. Rev. Tbc., 66 :
44~51, 1952.
 - 24) Dubos R. J. : Am. Rev, Tbc., 65 : 637~664,
1952.
 - 25) Hobby G.L. Auerbach, D., Lenert, T.F. Small
M.J. & Gommer J.V. : Am. Rev. Tbc., 70 :
191~218, 1954.
 - 26) 香川・伊藤・吉田 : 結核, 29 : 増, 225, 1954.
 - 27) 小川 : 最新医学, 9 : 1137, 1954.
 - 28) 岡 : 結核診療, 8 : 127, 1955.
 - 29) 河村 : 胸部外科, Vol. 8, No. 6, 1953.
 - 30) 鈴木・岡・黒羽 : 31回日本結核病学会, 5,
1956.
 - 31) 打越他 : 7回日本胸部外科学会, 10, 1954.
 - 32) 江本・打越 : 30回日本結核病学会, 4, 1955.