

喀痰中に塗抹陽性培養陰性なる結核菌排出の臨床的意義

沼 田 至
坂 田 泰 昭

国立東京療養所
東京大学田坂内科

受付 昭和 35 年 7 月 16 日

I 緒 言

肺結核患者の喀痰検査にさいして、塗抹陽性でありながら培養では陰性なることのあることは、すでに以前より一部の人間によつて指摘されたところであるが、このような事実が頻繁に経験せられ、一般から深い関心をもたれるようになってしたのは、結核の化学療法が広く盛んに行われるようになってからである。

このような現象がいかんして起るかについても種々論議されているところであつて、化学療法となんらかの密接な関係にあるらしいことはほとんど疑いのないところであるが、なお諸家の見解を異にしていて不明の点が多く残されている。

われわれも結核の化学療法、とくに INH, PAS 併用の臨床過程において、つとにこの事実に注目し、以来多大の関心をもつて観察を続けてきたものであるが、この類型に属する症例も相当の数に達するにおよび、主として排菌の様相と病巣の線形的推移ならびに化学療法との関係を対比検討を重ねた結果、いささか興味ある知見を得たので報告する。

II 観察対象ならびに喀痰検査方法

観察の対象は国立東京療養所内科病棟に収容中の肺結核患者約 750 名であつて、これらについて昭和 29 年 1 月はじめより昭和 30 年 12 月末までの 2 年間にわたり喀痰検査成績を調査し、その間のある時期に塗抹陽性、培養陰性（以下塗 (+) 培 (-) と略）なる成績を示したもの 77 例（10 %強）が認められた。よつてこの 77 例について当該時期を中心にした化学療法との関係、胸部線所見の変動、前後期における排菌の様相等を調査検討した。

ただし、喀痰の結核菌検索はおおむね毎月 1 回施行されているが、塗抹、培養検査は必ずしも常時同一喀痰について実施されていないので、同一喀痰についての検査でないものも、培養陰性が数カ月以上にわたつて継続するにもかかわらず、その間塗抹陽性が持続あるいは出沒するものをもこの類型に属するものとして採用した。喀痰検査方法は、塗抹は Ziehl-Neelsen 法および一部が蛍光法により、培養は 5 % KOH で前処理した 1 % 小川培地変法（第一磷酸カリ 1 %、アスパラギン

0.5 %、可溶性澱粉 3 %、焦性葡萄糖 0.2 Vol %) を用い、培養の観察期間は 8 週間である。

III 観 察 成 績

1) 化学療法との関係

まず喀痰中に塗 (+) 培 (-) なる結核菌を排出（開始）する時期と化学療法一般との関係をみると、表 1 に示すとおりである。すなわちその当時なんらかの化学療法施行中のもの 45 例（58.4 %）、化学療法を行っていないもの 32 例（41.6 %）、後者をさらに分類すると、当該時期前 6 カ月以内に及ぶ化学療法歴あるもの 13 例、既往に化学療法歴あるも 6 カ月以内には行っていないもの 16 例、過去に全く化学療法の経験のないもの 3 例である。

表 1 塗 (+) 培 (-) 症例と化学療法との関係

化学療法 施行中のもの	化学療法施行中でないもの			計
	過去 6 カ月 以内に化療 歴あるもの	過去 6 カ月 以前に化療 歴あるもの	化学療法 未施行例	
45 (58.4%)	13	16	3	77
	32 (41.6%)			

次に塗 (+) 培 (-) なる喀痰排出（開始）時施行中の化学療法をその投与方式によつて分類してみると、表 2 に示すように、各種のものがみられるが、一見注目されるのは INH, PAS 併用が 31 例で圧倒的に多く、これに対して SM, PAS 併用はわずか 2 例にすぎないことである。しかし当療養所においては、日常化学療法の投与方式として、INH, PAS 併用がもつとも多く用いられており、手術時以外は SM, PAS 併用を行うことの比較的少ない傾向があるので、それら各種方式の施行される頻度の概況を知るため、当納入所中の患者につき、昭和 29 年 6 月、12 月、昭和 30 年 6 月、12 月の 4 期にわたり、断面的に各種化学療法実施中の人員を調査、各期のそれぞれの和を求めてみたが、これを考慮にいれても、なお INH, PAS あるいは PZA, INH 併用のさい、SM, PAS 併用の場合よりも塗 (+) 培 (-) の出現率がかなり高いことになる。ただし INH 単独の場合塗 (+) 培 (-)

であることが少ないのは、早期の耐性出現等のために培養陽性に留まるものが多いためであろう。

表2 塗(+)培(-)発現時施行中化学療法

投与方式	A 塗 (+) (-) 症 例	B 4回の断面 調査時各化 療施行中人 員の和	A/B×100%各 投与方式の適用 を同等にした場 合塗(+) 培(-) の現われる相 対的頻度
INH・PAS	31	277	11.2
INH・PZA	4	30	13.3
INH・SM・PAS	3	75	4.0
INH	2	55	3.6
SM・PAS	2	67	3.0
その他	3	55	3.2
計	45	599	

2) 胸部レ線所見

以上の77例について、塗(+)培(-)なる喀痰排出期直前のレ線所見、主として断層撮影によつて、主なる病巣の種類を分類すると、表3に示すように、被包乾酪巣を主病巣とするもの54例、被包乾酪巣と空洞の同時に認められるもの14例、空洞があつて著明な乾酪巣の認めがたきもの2例、いわゆる浸潤様陰影等で、明らかな被包乾酪巣あるいは空洞の認めがたいもの7例であつた。

表3 X線所見による主病巣の分類

乾酪巣	乾酪巣+空洞	空洞	空洞あるいは乾酪巣の明らかでないもの	計
54	14	2	7	77

これによつてみると、塗(+)培(-)なる喀痰を排出する症例のレ線像では、当初被包乾酪巣を有するものが、空洞のあるものよりはるかに多いこと、かつ被包乾酪巣の存在は明らかでなく、空洞のみ目立つたものはきわめてまれであることが注目される。

次にレ線学的にはほぼ確実に排菌源と推定される病巣を

表4 排菌源と推定される病巣陰影の推移

推移の類型	例数
被包乾酪巣→透亮、崩壊	19
同上→縮小	15
同上→瘢痕様化	4
同上→ほとんど不変	13
空洞→壁菲薄化	2
同上→ほとんど不変	1
計	54

もつ54例について、塗(+)培(-)なる喀痰排出時期を中心にしてレ線的に病巣の推移を観察、数種の類型に分けてみると、表4に示すとおりである。

すなわち、①被包乾酪巣が透亮化し空洞を形成、あるいは一部に陰影の欠損をきたすもの19例、②被包乾酪巣が著明に大きさを縮小するもの15例、③被包乾酪巣が瘢痕様に移行するもの4例、④被包乾酪巣が多少縮小するか、あるいはほとんどその大きさを変化せぬもの13例、⑤空洞壁の菲薄化するもの2例、⑥空洞がほとんどその形状を変えず残存するもの1例である。

この結果からみると、大部分の症例は塗(+)培(-)なる喀痰排出時期において、レ線上排菌源と認められる病巣には、なんらかの形態的变化が起つており、とくに被包乾酪巣の変形が著しいが、これらの変化は治療効果の面からみればかいてプラスの方向に向つていることが注目される。

3) 喀痰中結核菌所見の推移

結核菌塗(+)培(-)なる喀痰排出の認められた時期に直続する前および後期における喀痰中結核菌所見を観察すると表5のとおりである。前期および後期に塗抹あるいは培養の一方のみ検査されているもの、ならびに入所前および退所後の成績不明なるものが一部あるが、前期塗抹、培養による検査成績の揃つた53例では、塗(-)培(-)39例(74%)、塗(-)培(+)
および塗(+)
培(+)
はそれぞれ7例(13%)であり、同じく後期49例では、塗(-)培(-)44例(90%)、塗(-)培(+)
2例(4%)、塗(+)
培(+)
3例(6%)となつている。なお調査時塗(+)培(-)を継続し予後未定のものが14例あつた。

表5 塗(+)培(-)期に直接する前・後期の検痰所見

	塗(-)		塗(+)		塗抹のみ検査		培養のみ検査		不明	計
	培(-)	培(+)	培(-)	培(+)	(-)	(+)	(-)	(+)		
前期	39	7	7	—	1	3	14	1	5	77
後期	44	2	3	14 (継続中)	4	0	7	0	3	77

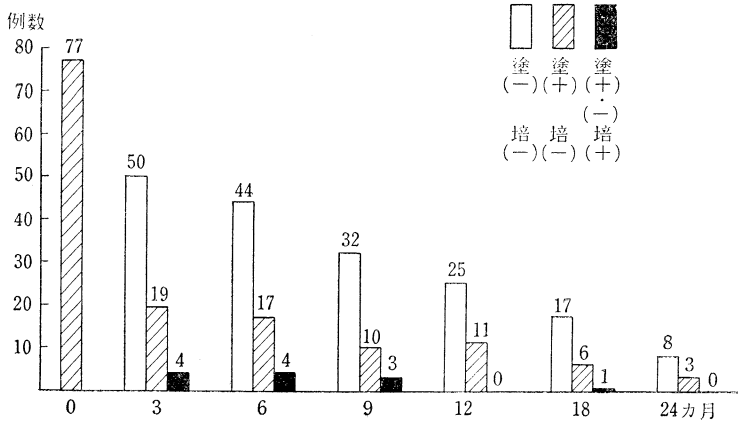
以上によつて注目されることは、塗(+)培(-)の前後期ともに塗抹、培養いづれも陰性なるものが圧倒的に多いということである。

塗抹あるいは培養の一方のみ検査されたものをみても培養は前期の1例を除く全例が陰性であつて同じ傾向を示している。

なお塗(+)培(-)であつた77例について、その後2年間までの喀痰中結核菌所見の推移を調査してみると、図1に示すとおりであつた。

これによつても知られるように、大部分のものは塗(+)培(-)から塗抹、培養ともに陰性に移行、培養

図1 塗(+)培(-)出現時以後2カ年までの検痰所見の推移



注：6カ月以降の塗(+)培(-)中には、その状態を継続するものはか再出現が増加、18カ月以降は全例後者である

陽性となるものはきわめて少ない。

IV 考 察

近來日常の喀痰検索において、結核菌が塗抹では陽性でありながら、培養では陰性の成績をみるものが非常に多くなり、この事実に関する報告もすでに少なくない。しかしこのような現象の発現機序に関しては、種々論議せられてまだ定説はないが、おおむね次のような要因が挙げられている。

- 1) 抗結核剤の直接作用による結核菌の死滅あるいは弱力化
- 2) 抗結核剤の喀痰中への混入による菌発育の阻止
- 3) 培養手技の過誤
- 4) 病巣の性状

喀痰の塗(+)培(-)の問題が採りあげられた初期においては、Collard¹⁾や小川ら²⁾のごとく、一応培養手技の過失や不適正を挙げているものもあるが、たしかに一部にはそのようなことがありうるとしても、広く頻発する事実に対して常に該当するものではなく、現在のいかなる培養法をもつてしても避けえられぬことが多いのは周知の事実である。

また Fruhlinger³⁾、義茂⁴⁾、高橋⁵⁾らのごとく、喀痰中への抗結核剤混入を重要視するものもあるが、薬剤の不活性化あるいは投薬中止によつても、以上の現象は必ずしも避けられないことから、この因子の重要性はさして強調されえないであろう。

喀痰の塗(+)培(-)なる現象を惹起する原因として、多くの人達からもつとも有力なるものと考えられているのは、抗結核剤の結核菌に対する直接的作用である。すなわち体内において結核菌が一定期間薬の攻撃を受けた結果、抗酸性の形態は保存しながらも、死滅あるいは生活力を減じて、発育不能となつたものとみるのである。このような考え方は結核菌の生物学的属性に関す

る Lányi ら⁶⁾の学説をまつまでもなく、常識的にも容易に理解されるところであり、かつ、北沢⁷⁾、斎藤⁸⁾、西村⁹⁾、亀山¹⁰⁾らは化学療法中の培養による菌数と塗抹菌数との比を求めること等によつて、以上の説を裏づけるある程度の実証を挙げている。

しかし化学療法と関係なく、この現象の現われることのあることは、化学療法以前の文献^{11)~13)}やわれわれの調査からも知るところであつて、抗結核剤の影響とばかりは断定しがたいところから、この問題の解決として、足立¹⁴⁾、西村¹⁵⁾、伊藤¹⁶⁾らのごとく病巣の性状に注意をむけているものもある。

ここにおいて、一応切除肺病巣の菌所見に眼を転じてみる必要があるであろう。この問題についてはすでに多くの人達によつて検討されきたつたところであつて、がいて開放性空洞では塗抹、培養ともに陽性なるものが多く、被包乾酪巣では塗抹陽性であるが培養陰性のものが比較的が多いことは、諸家のほぼ一致して認めるところである。また、乾酪巣内結核菌に塗(+)培(-)なるもののみられるのは、Dubos¹⁷⁾らのように、閉鎖病巣中における酸素の欠乏あるいは代謝物質の蓄積のごとき理化学的性状の変化が重大なる役割を演ずるもので、化学療法そのものの影響はさしてないとみるものが多い。

喀痰における塗(+)培(-)なる現象の一部を上のごとき病巣内結核菌所見の延長らしいと考えているもののあることは興味深いが、両者の直接的関係についてはとくに明らかにされていない。病巣内で塗(+)培(-)なるものは主として被包乾酪巣中のものであるとするならば、このようなものは容易に喀痰中に排出されないのでからである。

さてわれわれの調査成績から考えてみると、喀痰の塗(+)培(-)なる現象が化学療法とかなり密接な関係にあるらしいことは想像せられるところであるが、一方

に当時化学療法を行っていないものが32例(41.6%)あり、しかもそのうち3例は過去になんらの化学療法をも受けたことのないものであることを考慮すると、このような現象が単に化学療法のみ影響によつて起るものでないことも明らかである。また抗結核剤の直接的作用によつて、結核菌が漸次弱体化され、あるいは死滅せしめられてこのような喀痰所見が惹起されるとするならば、レ線的には当初認められる空洞が開存のまま、喀痰検査では塗抹、培養ともに陽性の時期に続いて、培養のみ陰性化して、塗(+)培(-)に移行するものが多いはずであるが、われわれの調査ではレ線的に当初より開存する空洞を当該排菌源と推定しうる症例はきわめて少なく、喀痰所見でも前期に培養陽性なるものは全体の約20%にすぎず、他は培養陰性であつて、全く反対の結果となつている。

次にレ線とくに断層撮影によつて塗(+)培(-)なる喀痰排出期を中心とする病巣(排菌源と推定されるもの)の変化を追跡してみたところでは、円形陰影ないし被包乾酪巣様陰影が、透亮化、あるいは大きさを縮小するもの等、その形態に著明な変化をきたすものが38例の多数に認められたことが注目される。

このようなレ線所見の推移は、喀痰検査で塗(+)培(-)の前期に塗抹、培養ともに陰性なるもの多い事実とよく符合するものであつて、これらのことから推論せられることは、喀痰塗(+)培(-)なるもの多くは、被包乾酪巣がある時期に内容排除するさいにみられる現象らしいということである。

しからは結核腫および濃縮化空洞を含めた被包乾酪巣が、いかなる動機によつて軟化しあるいは開放されてその内容である乾酪質を気管支を通じて外に排除するものであるうか。

病勢の進展に伴う被包乾酪巣の崩壊は別として、多くは喀痰塗(+)培(-)によつて表現される如上の現象が、化学療法時代に入つて激増していることはほとんど疑えないところであるので、本現象と化学療法との関係については改めて吟味してみる必要がある。

われわれの調査した77例についてみると、当該時期になんらかの化学療法施行中のものが45例(58.4%)で、その化学療法種類別ではINH, PASが31例でもつとも多く、その他のものもPZA, INHあるいは3者併用のごとく、INHを用いた方式が大部分で、SM, PAS併用中のもはわずかに2例にすぎない。とくにINH, PASとSM, PAS併用を比較してみると、われわれの施設で、INH, PAS併用の頻度がかかなり大であることを考慮にいれても、なおINH, PAS併用中に喀痰塗(+)培(-)なる現象が多くみられることが注目される。

INH, PAS併用のさい、被包乾酪巣が透亮化し、

あるいは癥瘰癧に移行するものの少なくないことは、著者¹⁸⁻²⁰⁾らのつとに注目指摘するところであるが、このような事実はすでにCurci²¹⁾, Virgilioら²²⁾の動物実験, Denst²³⁾の切除肺における病理所見, あるいはDüggeliら²⁴⁾の臨床観察以来諸家によつておおむね確認されるところであつて、これをINHの乾酪質融解作用と解釈されるにいたつている。被包乾酪巣内の結核菌所見と、以上のINHのやや特殊なる対病巣作用とを併わせ考えれば、INH, PASのごときINHを用いた化学療法において、喀痰塗(+)培(-)なる現象の多くみられることは、容易に理解されることであり、したがつて、この場合INHを本現象多発の一誘因とみることができらるであろう。

しかしながら、化学療法時代に入つて、喀痰塗(+)培(-)なるものの急増した事実を、すべてINHの作用に帰すべきとするものではない。被包乾酪巣の開放ということには、開放性病巣の閉鎖すなわち、空洞の濃縮化ということが前提となる場合が多いのであつて、後者の原因としては、SM, PAS併用をはじめとする化学療法一般が大きな役割を果していることを看過してはならない。すなわち化学療法が盛んになつてから、以前に比べて、円形陰影の認められる症例が目立つて増したことは、おおむね周知の事実であつて、とくにSM, PAS併用においてその傾向が顕著であるが、INH, PAS併用のさいも、少なくとも治療の一定時期において、一過性に空洞濃縮化をきたすことが必ずしも少なくないことも事実である。

この空洞の濃縮化は一見完全に閉鎖されたようであつても、Auerbach²⁵⁾が指摘するように、誘導気管支は開通しているものが多いとするならば、化学療法中あるいは中止後に、内部の乾酪質が多かれ少なかれ外部に排除されることのあるのは当然考えられるところである。

要するに、空洞の濃縮と被包乾酪巣の開放あるいは内容排除という、外観上全く相反する2つの事象は、化学療法による結核病巣治癒機転の両側面とみることができるのであつて、喀痰中結核菌の塗(+)培(-)なる現象はまたこの2つの事象によつて媒介されることが多いと考えられる。したがつてこの場合塗(+)培(-)なる現象は抗結核剤の結核菌に対する直接的影響によるものではなく、病巣の条件を通しての間接的影響とみられるのである。

ただし喀痰塗(+)培(-)なるものがすべてこのような範疇に属するものと断定しうるものではなく、たとえば斎藤⁸⁾, 西村⁹⁾, 亀山¹⁰⁾らのごとく、化学療法の比較的早期において頻回に喀痰検査を実施し、塗抹、培養ともに陽性の時期に直続して培養のみ早期に陰性化、塗(+)培(-)となる時期があるとするならば、それは当然薬剤の結核菌に対する直接作用によるものとみるのが

妥当であつて、われわれの症例のように、おおむね毎月1回の喀痰検査によつて発見される塗(+)培(-)なるものの大部分とは、自ずと区別して考えらるべきものであろう。

次に塗(+)培(-)なる喀痰排出期に続いて、塗抹、培養ともに陰性化するものが約90%の多数に及んでいること、かつまた培養陰性なる限り、たとえ塗抹で多数の排菌があつても、撒布巢あるいはシューブ等病状悪化がほとんどみられない等の事実からしても塗(+)培(-)の予後は一般に良好であり、したがつてこのような現象を呈する結核菌の多くは死菌であるとみてもよいように思われる。

いずれにしても喀痰中結核菌塗(+)培(-)なる事実の臨床的意義はきわめて大であると考えられるものであり、したがつて今後の喀痰検索においては、同一資料について検鏡、培養両検査の励行が強く要望されるのである。

V 結 論

喀痰中に塗(+)培(-)なる結核菌の排出をみた77例の肺結核患者について、主として化学療法との関係、当該時期前後の検痰所見、レ線学的に排菌源病巣の形態およびその推移を観察して次の結論をえた。

1) 当時化学療法を行つていない患者が32例あること、塗(+)培(-)期に直接する前期の検痰所見は塗(-)培(-)が約70%の多数を占めていること等の事実から、塗(+)培(-)なる現象の多くが抗結核剤の結核菌に対する直接的影響によるものとは考えられない。

2) レ線学的には、以前から開存する空洞はきわめて少ないのに反し、被包乾酪巣が非常に多くみられ、かつこの陰影は当該時期を中心にして透亮化あるいは縮小するものが少なくないことから、喀痰塗(+)培(-)なるものの多くは、被包乾酪巣の内容排除のさいにみられる現象なることが推論される。

3) 被包乾酪巣の形成については、SM-PASをはじめとする化学療法一般の影響が大であり、したがつてこれらが塗(+)培(-)なる現象の遠因となることがまず考えられるが、当該時施行中の化学療法ではINH-PASを筆頭にINHを用いた投与方式が圧倒的に多いことから、本現象の誘発にはINHの乾酪質融

解排除作用が有力なる役割を演ずるものと考えられる。

終りに御指導、御校閲を戴いた東京大学田坂教授、国立東京療養所砂原所長に深謝し、併わせて本研究に御協力下さつた東京療養所医局の諸氏に心から謝意を表すものである。

なお本論文の要旨は第31回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Collard, P. et al.: Lancet, 6778: 155, 1953.
- 2) 小川辰次 他: 日本医事新報, -1950, 171, 昭29.
- 3) Fruhlinger, B. et al.: Am. Rev. Tbc., 68: 42, 1953.
- 4) 藁茂上 他: 日本結核病学会第31回総会, 昭31.
- 5) 高橋昭三: 最新医学, 10: 648, 昭30.
- 6) Lányi, M. et al.: Schweiz. Zschr. Tbk., 11: 447, 1954.
- 7) 北沢幸夫 他: 日本臨牀結核, 13: 875, 昭29.
- 8) 斎藤裕: 日本臨牀結核, 13: 886, 昭29.
- 9) 西村宏: 結核, 31: 222, 昭31.
- 10) 亀山禰: 結核, 31: 438, 昭31.
- 11) Hohn, J.: Zbl. Bakt. Parasit. u. Inf. Abt. I. Orig., 98: 460, 1926. (桂重鴻: 日本臨牀結核, 9: 209, 昭25より引用)
- 12) 林 茂 他: 結核, 21: 185, 昭18.
- 13) 桂重鴻: 日本臨牀結核, 9: 209, 昭25.
- 14) 足立九: 日本臨牀結核, 12: 816, 昭28.
- 15) 西村宏: 結核, 32: 141, 昭32.
- 16) 伊藤義昭: 結核, 31: 551, 昭31.
- 17) Dubos, R. J.: Am. Rev. Tbc., 67: 874, 1953.
- 18) 沼田至: 日本臨牀結核, 13: 659, 昭29.
- 19) 沼田至: 結核の臨牀, 3: 83, 昭30.
- 20) 沼田至: 結核研究の進歩, -13, 103, 昭31.
- 21) Curci, G.: Arch. di Tisiol., 8: 206, 1953.
- 22) Virgilio, R. et al.: Arch. di Tisiol., 9: 260, 1954.
- 23) Denst, J.: Am. Rev. Tbc., 68: 144, 1953.
- 24) Düggei, O. et al.: Tuberkulosearzt, 8: 549, 1954.
- 25) Auerbach, O.: Am. Rev. Tbc., 71: 165, 1955.