

化学療法時代における集菌法の意義

II 単純塗抹法、集菌法および培養法による喀痰結核菌の検出と臨床所見との関係

門 屋 桂 太 郎

福島医大補内科教室 (主任 楠 信男教授)

健康保険福島療養所 (所長 津川秀一博士)

受付 昭和 35 年 8 月 7 日

緒 言

前報¹⁾において田村集菌法の成績を述べ、単純塗抹、集菌、培養の 3 方法をもつて証明される菌陽性総例数のうち 45% が本集菌法によつてのみ見出されること、単純塗抹、培養の 2 方法をもつてしては、菌陽性でありうる例の半数近くが陰性結果を示すことを報じた。本報においては、3 検出法による結果が患者の病状および経過、化学療法、耐性等にいかに関係しているかについて考察した。

実験材料および方法

対象とした症例は前報に述べたごとく、大部分は通常の検査ではほとんど排菌の認められないと考えられた肺結核患者 100 名で、そのうち 50 名については 5 日間の連続検痰の成績をとり、他の 50 名についてははじめの月は 7 日間連続、ついで 3 カ月の間隔をおいてさらに 6 カ月間、1 カ月につき 3 日間の連続検痰を行つた成績をとつた。この資料内容は第 1 報のそれと大部分同一である。実験方法は第 1 報で述べたので省略する。

実験成績

表 1 は 50 名について前記のごとく経過を追つた場合、各月の陽性回数を数字で表現した総括表である。表中の重、中、軽症は、排菌数の少ない症例がえらばれた関係上、最近の医界一般の定義に従う症度には相当せず、ここにいう重症は一般の中等症に当る。すなわち中等症、軽症を便宜上 3 段階に分類したものである。表にみられるように、最終排菌の状況または最終観察時における排菌状況は、50 例中、単純塗抹陰性集菌陽性培養陰性をもつとも多く 38 例 76% を占め、次にははるかに下つて単純塗抹陰性集菌陽性培養陽性の 5 例 10%、次は 3 者陽性 3 例 6%、次は培養のみ陽性および培養のみ陰性各 2 例各 4% である。もつとも著明な事実集菌陽性をもつともおそくまで、かなり長期にわたつて残ることである。もちろん軽症例では集菌も早期に陰性化している。なおこの 50 例中、単純塗抹陰性に終始したものは

23 例、培養陰性に終始したものは 16 例あつた。

表 2 は結核予防会協議会の病型による排菌の変化を示してある。明らかに滲出型において集菌、培養ともに陽性、さらに単塗陽性のものが多く、硬化型、胸成術後の例では集菌陽性のみのもので多く、混合型はその中間に位する。ただし空洞があれば前者の傾向をおびる。空洞のないものにおいても集菌によつて、かなりの割合に菌が証明されることは注目されねばならない。ただし空洞の有無は断層写真に明確に現われたものを有りとし、疑わしいものはすべて無しとした。

化学療法の間によつて菌検出の様子がどうなるかを調べると、表 3 のごとく集菌陽性率が培養陽性率より常に高いが、その差は化学療法開始 1~3 カ月では比較的少ない。また集菌法では 7~9 カ月辺に、培養法では 10~12 カ月辺に谷がみられる。

薬剤耐性と排菌状態との関係は表 4 に示す通りである。耐性の度は、検査時に相前後するもつとも近い成績をとつた。これについて推計学的検討を加えると、まず SM 耐性、INAH 耐性、耐性なしの 3 群相互を比較して大きい有意差をもつて次のことがいえる。すなわち SM 耐性群の中には培養可能の例が、INAH 耐性群および耐性なしの群に比して (ともに $P < 0.01$) 高率に見出されること、INAH 耐性群の中には鏡検可能だが培養陰性の例が、他の 2 群よりも ($P < 0.01$ および $0.01 < P < 0.02$) 高率に見出されることが認められる。空洞の有無の観点からみると、SM 耐性群では単塗陽性で培養陽性が有空洞例に比較的多く、集菌のみ陽性は無空洞例に多い。また INAH 耐性群でも無空洞例に集菌のみ陽性が多い。PAS については耐性株が少ないので検討は不可能である。

考 案

肺結核の症状および経過と関連しての排菌状態の観察から次のことがいえるであろう。第 1 には病状が軽快してゆく場合、一般に最初に菌陰性化するのは単塗、ついで培養であり、集菌はもつともおそい。それもかなりおそくまで残ることが少なくない。しかし軽症にあつて

表2 病型別にみた排菌状態

病型	洞	塗	集	培	10 20 30 40 50 60 70 80 90%															
					10	20	30	40	50	60	70	80	90%							
IV	有	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
	無	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
II	無	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
	有	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
VII	有	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
	無	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
XIB	無	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
	有	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
VI	無	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
	有	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
V	無	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														
	有	+	+	+	+	[Bar chart showing percentages]														
		-	-	-	-	[Bar chart showing percentages]														

表3 化学療法の期間と排菌状態

検出 方 法	化学療法期間(月)						計
	1~3	4~6	7~9	10~12	13~15	16~18	
塗(-)集(-)培(-)	77	203	379	188	53	28	928
塗(+)集(+)培(+)	27	20	26	15	9	5	102
塗(-)集(+)培(+)	25	17	36	11	4	5	98
塗(-)集(-)培(+)	4	11	22	8	2	1	48
塗(+)集(+)培(-)	2	12	34	13	3	4	68
塗(-)集(+)培(-)	15	58	91	65	17	10	256
計	150	321	588	300	88	53	1,500
集菌陽性率(%)	46.0	33.3	31.4	34.7	37.5	45.3	—
培養陽性率(%)	37.3	15.0	14.3	11.3	17.0	20.7	—

は集菌ももちろん早く陰性化する。病型からみれば空洞のない良性型に集菌のみ陽性の例が多い。第2には培養不可能で集菌によって検出される時期が意外に長いことから、このさいの結核菌は培地上では増殖不能でも病

表4 抗結核剤耐性菌と排菌状態

培養	洞	SM 10γ		PAS 100γ	INH 10γ		耐性なし		計	
		洞(+)	洞(-)	洞(+)	洞(+)	洞(-)	洞(+)	洞(-)	洞(+)	洞(-)
培養(+)	塗(+)集(+)	53 (40%)	23 (30%)	0	5 (14%)	3 (8%)	22 (15%)	7 (5%)	80 (23%)	35 (12%)
	塗(-)集(-)	21 (16%)	13 (17%)	2 (50%)	3 (8%)	4 (11%)	45 (26%)	26 (17%)	71 (20%)	45 (16%)
	塗(-)集(-)	14 (11%)	15 (20%)	2 (50%)	3 (8%)	0	16 (9%)	13 (8%)	35 (10%)	28 (11%)
培養(-)	塗(+)集(+)	22 (17%)	1 (1%)	0	14 (38%)	1 (3%)	15 (8%)	22 (14%)	51 (15%)	24 (9%)
	塗(-)集(+)	21 (16%)	24 (32%)	0	12 (32%)	28 (78%)	77 (44%)	86 (56%)	110 (32%)	138 (52%)
計		131 (100%)	76 (100%)	4 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	175 (100%)	154 (100%)	347 (100%)	266 (100%)

巣内では増殖可能と推察されることである。第1の所見については、西村²⁾その他多くの人は、塗抹陽性培養陰性は菌陰性化の前段階となし、化学療法以前の時代においても王³⁾は良好な経過の例では集菌に先んじて培養が陰性化すると報じ、著者らの経験と軌を一にする。必ずしも同じ意味にはならないが、切除肺の被包病巣から Wayne⁴⁾は塗抹陽性培養陰性の菌が見出されるがこれも次第に消失することを述べている。しかし Hedvall⁵⁾のごとく反対に鏡検陽性培養陰性は臨床的悪化にさいして認められるとするものもある。第2の項に関しては、Middlebrook⁶⁾が、INAH耐性株は天竺鼠に対して病原性を失うが人間に対してもそうかどうかは不明だし、そのような菌も開放性空洞の中で増殖しうるとは明らかであり、壊死に陥った組織にあるな

んらかの物質が増殖に利用されるのであろうと述べたこと、また Hobby⁸⁾が閉鎖性の乾酪巣からの材料をアルブミンを含む液で洗って壊死物質を除去し、9ヵ月間培養することによって、31病巣から25の培養陽性結果を得たことから、菌は low metabolic state にあると結論したことが想起される。著者らの経験では実験の範囲内で、6ヵ月に及ぶ鏡検陽性培養陰性の排菌が認められたことを説明するには、死滅した菌が6ヵ月にもわたって排出されるとするよりは、生活力は減弱しているが病巣内では増殖しうると考えた方がより自然であろうと思われる。

化学療法の期間との関係については、化学療法の種類を分けて観察するには症例が少数であつたので一括したが、集菌による陽性率は化学療法開始7~9ヵ月に、培

養による陽性率は 10~12カ月に最低を示した。このことは化学療法の一応の限界は 1 年であつて、菌陰性化するものは 1 年以内に大体陰性化し、その後も治癒におもむくものはあるが、化学療法を続けても改善されるものは少ないという一般の意見と同じ意味を示すものである。また化学療法 1~3 カ月にあつては、集菌陽性率はやはり培養陽性率を上回つてはいるが、その後の月におけるほどの差はみられない。これは治療後の日が浅いことから当然である。

薬剤耐性と培養性との関係については Middlebrook ら^{6) 7)}, Meissner⁹⁾, Peizer ら¹⁰⁾, Knox ら¹¹⁾, Duerr ら¹²⁾ は INAH 耐性株の培養困難性をのべ、寺山¹³⁾ は化学療法中の培養陽性菌は SM, PAS の耐性菌に多いと報じ、Hedvall⁵⁾ は INAH が用いられるようになってから鏡検陽性培養陰性の菌がふえたように思われるが、耐性と培養性との間には必ずしも関係がないといつている。しかし Fruhlinger ら¹⁴⁾, Yegian ら¹⁵⁾ はこれを口中に残留する PAS によることが主であると考え、岩崎¹⁶⁾ は SM 高度耐性菌の発育も抑制されるらしいことを報じた。大勢としては周知のごとく INAH 耐性株は培地上の発育は阻害されるが、SM, PAS 耐性株については必ずしもそうではないと考えられている。著者らの成績もこれと同様であつて相対的にみて INAH 耐性例には鏡検陽性(ことに集菌陽性)培養陰性の場合が高率であり、SM 耐性例ではともに陽性の場合が高率であつた。

著者らの対象とした患者の大部分は排菌のきわめて少ない症例であつて、通常の塗抹、培養の方法ではほとんど菌陰性といわれてしまうものである。このような例についても繰返し念をいれて検査するならば、単塗によつてもかなりの陽性結果を得るし、集菌によればはるかに培養をも上回る菌を見出すということはきわめて重大なことでなければならない。培養が菌検出のもつとも巾の広い実的な方法であつた時代ではなくなつたのであつて、培養可能か否かは別の意味をもつにいたつた。われわれは鏡検の最高能力をあげて直接みることに努力しなければならぬと思う。

総 括

大部分はほとんど排菌の認められなかつた 100 名の肺結核患者について、喀痰の単純塗抹、培養に併せて田村集菌法を併試し、うち 50 名についてはさらに長期の臨床経過に沿つて追求し、次の結果を得た。

1) 病状が軽快してゆく場合、菌の消失は一般に最初には単塗、ついで培養であり、集菌はもつともおそい。しかもかなり後まで集菌陽性がつづく場合が少なくない。

2) 観察期間を通じて集菌によつてのみ菌を証明しえ

た例が少なくなく、比較的良性型の、空洞を確認しえない症例に集菌陽性で培養陰性の例が多く見出された。

3) 鏡検陽性で培養陰性の時期が相当に長いことから、このような菌は死滅しているのではなく、培地上では増殖不可能でも病巣内では増殖可能の状態にあるものと考えられる。

4) 集菌による菌発見率からみても、化学療法の一応の限界は 1 年と考えられる。

5) 相対的には、INAH 耐性例には鏡検陽性(ことに集菌陽性)培養陰性の場合が高率であり、SM 耐性例にはともに陽性例が高率に見出された。

6) 今日においては、培養が結核菌検出のもつとも確実な実際的方法ではなくなつたとともに、鏡検陽性培養陰性の現象そのものに重要な意味が生じてきた。培養に関する努力とともに、集菌法などによつて鏡検の最高能力をあげるよう努めねばならぬと考える。

摺筆にあたり御指導、御校閲を戴いた楠教授、東北大抗研山根助教授、および津川所長に深謝する。

本論文の要旨は、第 33 回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 門屋桂太郎：結核，33：764，昭33.
- 2) 西村宏徳：結核，31：222，昭31.
- 3) 王文杰：新潟医誌，64：257，昭25.
- 4) L.G. Wayne et al. : Am. Rev. Tub., 74 : 376, 1956.
- 5) E. Hedvall : Dis. of Chest, 28 : 391, 1955.
- 6) G. Middlebrook et al. : Science, 118 : 297, 1953.
- 7) G. Middlebrook et al. : Am. Rev. Tub., 70 : 852, 1954.
- 8) G.L. Hobby et al. : Am. Rev. Tub., 70 : 191, 1954.
- 9) G. Meissner : Beitr. Klin. Tbk., 110 : 538, 1954.
- 10) L.R. Peizer et al. : Am. Rev. Tub., 69 : 1022, 1954.
- 11) R. Knox et al. : Am. Rev. Tub., 73 : 726, 1956.
- 12) E.L. Duerr et al. : Dis. of Chest, 30 : 306, 1956.
- 13) 寺山和夫：呼吸器診療，11：207，昭31.
- 14) B. Fruhlinger et al. : Am. Rev. Tub., 68 : 42, 1953.
- 15) D. Yegian et al. : Am. Rev. Tub., 71 : 860, 1955.
- 16) 岩崎旺太郎：広島医誌，8：1141，昭30.