

肺結核における喀痰カタラーゼの臨床的意義 第2報

八 田 亨 二

社会福祉法人聖隷病院 (院長 神津克己)

受付 昭和 33 年 1 月 30 日

緒 言

八田, 浜野¹⁾は前報において喀痰中のカタラーゼの力価は病型が重症で, 活動性の場合ほど, 強いことを報告した。その後, 症状の推移とカタラーゼ力価の変遷との関係を観察する期間をもち, 2, 3の知見を得たので報告する。

I 方 法

検査対象者は当院入院中の肺結核患者であり, 化学療法実施中の者で, 検査前に 24 時間休薬したのちの早朝濃厚痰を被検物とした。

被検物のもつとも濃厚な部分の 1 白金耳満載分 (約 30 mg) をトーションバランスで重量を測つたのち, 冷却した乳鉢に採り, 5°C 以下の低温度で磨砕し, 5 ml の再蒸留水に溶解して, 3,000 回転 10 分間遠心沈澱し, その上澄を試料として使用した。

カタラーゼ力価は Bonnischen ら²⁾の原法の大西³⁾の改良法にしたがい, これを少しく変えて行つた。すなわち基質液 (1/10 NH₂O₂ 5ml + 1/15 M. pH 6.8 磷酸バッファー 35 ml + 再蒸留水 5 ml) の 5 ml と試料 0.1 ml とを混和したもの 4 個をつくり, 順次に 0 秒, 20 秒, 40 秒, 60 秒後にそれぞれ 2NH₂SO₄ 5ml を注入して反応を停止させ, 1/200N KMnO₄ で室温下に H₂O₂ 残量を滴定し, 対数値外挿法により型のように力価を算出した。ただし喀痰量は湿量 1 g を基準単位とした。

なおこの方法では力価 10 付近の測定誤差は約 2%

である。また 5 例 1 週間の連日測定により, 各同一患者における毎朝力価変動の巾は, 力価 10 ないし 20 の痰で約 20% であり, 力価 5 以下の場合には 40% であつた。

カタラーゼ力価に対応した排菌状態を知るためチール・ネールゼン氏法による塗抹検査と, 3% 小川培地による培養検査を行つた。カタラーゼ力価測定時および, その 2 カ月前までの 3 回分の成績を参考とし, 毎回陽性のときはその平均値をとり, 毎回陰性の場合陰性例とし, 1 回でも陽性の場合には陽性とした。

またカタラーゼ検査成績と X 線所見との比較には平面写真は 2 カ月以内, 断層写真は 3 カ月以内のものを使用した。病型の分類は N.T.A. 1950 年発表の方法にしたがい, 空洞径は主として断層写真で測定し, 最大空洞の長径をもつてその大きさを表示することとした。

II 成 績

1. 新入院時の喀痰カタラーゼ力価と X 線所見および排菌との関係

無選択的に選抜した 107 例の新入院患者について測定した入院直後の喀痰カタラーゼ力価は 0~160 の範囲に分布した。これらを高 (30 以上), 中 (29~10), 低 (9~1), 陰性 (0) 4 群に大別してみると, 被検例 107 例はそれぞれ高群 12 例, 中群 35 例, 低群 38 例, 陰性群 22 例となつた。これら各群について病型, 空洞の有無, 結核菌陽性度を比較してみると表 1 および図 1~3 のごとくである。

すなわち高群は 12 例中重症 10 例, 中等症 2 例であ

表 1 入院時喀痰カタラーゼ力価と X 線所見および排菌陽性度との比較

カ タ ラ ー ゼ 力 価	例 数	病 型			空 洞 の 有 無						結 核 菌 排 出 陽 性 例			
		重	中	軽	有				無	塗 抹 毎 回 > V	塗 抹 ¹⁾ V ~ I	培 養 ²⁾ 3 ~ 1 回 (+)	計	
					> 40	40 ~ 20	20 ~ 10	10						計
高 160 ~ 30	12	10	2	0	8	2	2	0	12	0	8	0	0	8
中 29 ~ 10	35	24	10	1	11	15	9	1	34	1	7	8	3	18
低 9 ~ 1	38	11	24	3	4	9	15	5	35	5	1	5	8	14
(-)	22	3	9	9	0	3	3	4	10	12	0	0	2	2

1) 既往 2 カ月以内 1 回以上塗抹陽性例

2) 既往 2 カ月以内培養陽性例

図1 入院時カタラーゼ力価と病型

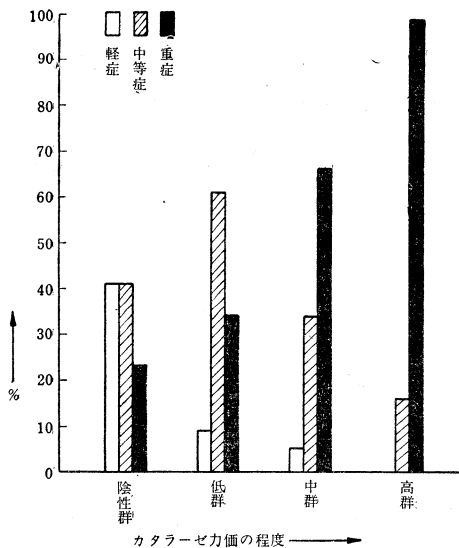
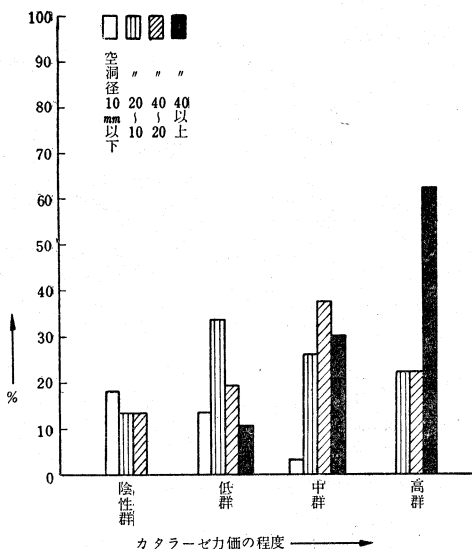


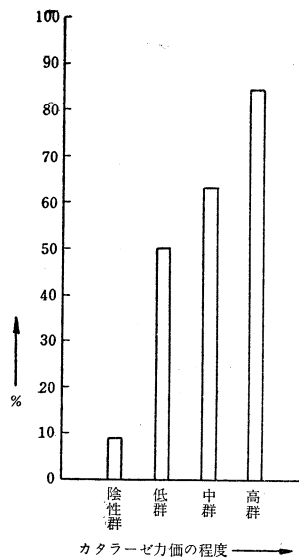
図2 入院時カタラーゼ力価と空洞径



つて全例空洞を有していた。これら 12 例中 8 例 (67%) は空洞径 40 mm 以上であり、荒蕪肺の状態を示していた。結核菌陽性の者は 8 例であり、その全部がガフキー-V号以上であつた。残りの 4 例はすでに自宅において化学療法を行い、3ないし 4 カ月前より結核菌陰性に到達していた。

中群 35 例は重症 24 例、中等症 10 例、軽症 1 例であつて、中等症以上は全例空洞を有していたが、その長径は種々の大きさがみられたが、40 mm 以上の巨大空洞例もなお 11 例 (30.0%) の多数にのぼつた。喀痰中の結核菌は約半数が陽性であつたが、その程度は培養陽性よりガフキー-V号まで種々みられた。なお軽症の 1 例は再発直後に測定しえた症例である。

図3 入院時カタラーゼ力価と結核菌陽性率



低群 38 例は重症 11 例、中等症 24 例、軽症 3 例であり、空洞は大小種々であつて、長径 40 mm 以上のもは 4 例 (10%) にとどまり、小形のもが約半数をしめていた。また空洞のみられぬものが 5 例あつた。喀痰中の結核菌は約半数の症例が陽性であつたがその程度は培養陽性が多く、また塗抹陽性はガフキー-V号までであつた。

陰性群 22 例にも重症 3 例、中等症 9 例がみられた。空洞は小形であるが、10 例をかぞえたことは注目すべき点である。しかし喀痰中の結核菌陽性例は他の群に比較し著しく少なく、わずかに培養陽性例 2 例 (9%) が含まれるのみであつた。

2. 病状の推移とカタラーゼ力価の変遷 (表 2, 図 4 ~ 6)

入院時カタラーゼ陽性の 33 例について化学療法 (PAS + INH または PAS + INH + SM) 実施のもとで半年ないし 2 年間、3 カ月の間隔でカタラーゼ力価を測定し、この値と X 線所見および排菌の推移との関係を観察した。上記 33 例をカタラーゼ力価の変遷にしたがい漸減型と変動型の 2 つの型式に分類した。漸減型は 13 例で変動型は 20 例である。漸減型の 5 例については、低値になつてからは同じ週間に 2 回測定を行つてみたが、その両値の巾は 40% 以内であり、また 3 カ月前の値を越すことはなかつた。変動型をさらに、普通変動型と高度変動型に分けて考察した。前者は最低値 0 ~ 9 で、最大変動域約 10 以下の巾をもつて不安定に変動したもの (10 例) であり、後者は最低値 7.0 以上で最小変動域約 10 以上の巾をもつて変動したもの (10 例) である。

漸減型は 13 例中 12 例が X 線所見上の改善を示し

表 2 長期観察症例の病状推移と喀痰カタラーゼ力価の変遷との関係

カタラーゼ力価の変遷型式	例数	X線所見の変化						結核菌排出状況の変化		
		入院時		治療後				入院時例	治療後例	
		重	中	軽	軽快	不変	増悪			
漸減型	15	7	5	1	12	1	0	6	1 2)	
変動型	普通変動型	10	8	2	0	3	7	0	9	5
	高度変動型	10	1) 1	0	0	2	7	1	10	10

1) 5例は荒壊肺 2) 培養微量陽性

図 4 喀痰カタラーゼ力価漸減型の変遷図

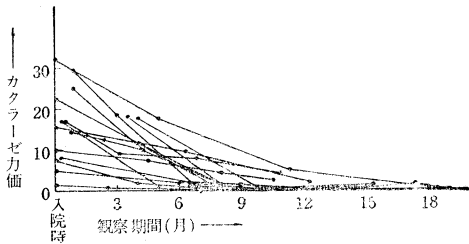


図 5 喀痰カタラーゼ力価普通変動型の変遷図

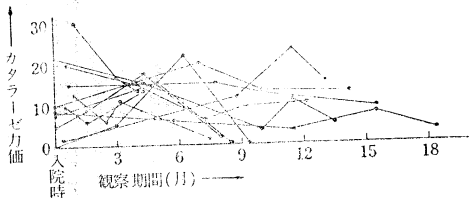
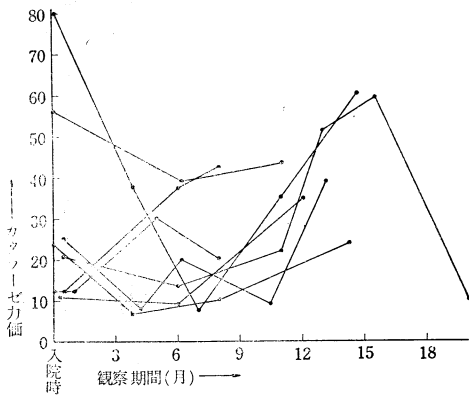


図 6 喀痰カタラーゼ力価高度変動型の変遷図



た。しかし変動型はX線所見上の改善例が少なく20ないし30%であった。普通変動型は入院時重症8例, 中等症2例であり, 不変7例, 軽快3例であった。高度変動型は入院時いずれも重症の病型を示していた。軽快2例, 不変7例, 増悪1例であった。

結核菌陽性率は入院時にはいずれも高度の陽性率を示していた。すなわち漸減型では60%, 普通変動型では

90%, 高度変動型では100%であったが, 治療後は漸減型では培養陽性ただ1例みられたのみで, 他は全部菌陰性化した。普通変動型では50%陰性化し, 高度変動型では1例も陰性化したものはみられなかった。

さらに, 上記患者中入院前化学療法の期間が3ヵ月以内であったものは25例であり, これらの化学療法期間の短かかったものについて空洞型とカタラーゼ力価との関係の推移を追跡した。すなわち, 入院時, 入院後6ヵ月, 入院後1カ年の3つの期間についてこの関係をグラフにとつて比較すると図7のようになつた。入院時のカタラーゼ力価の分布は前記新入院時のそれとほぼ同様のものである。6ヵ月後にはほとんど全員が, 空洞の大小にかかわらず, 力価20以下に一応低下し, 変動型も15例中10例は力価5~15の範囲にあつた。しかし, 1年後には漸減型はほぼ全員が0またはその付近の低値になつた。これに反し変動型は10以上の力価にもどつており, ことに高度変動型は全部20以上であることが明らかとなつた。

すなわち, 漸減型は入院化学療法実施後ほぼ1年でカタラーゼは陰性化し, 変動型は6ヵ月後までは一応カタラーゼ力価の減少がみられるものも少なくないが, のち再び増加する傾向があるように思われる。

なおカタラーゼの陰性化した例は14例であつたが, そのうち13例は結核菌の陰性化以後にカタラーゼの陰性化が到来したことは注目すべき点であろう。他の1例は菌陰性化前にカタラーゼ陰性化が現われたが, このとき結核菌は強陽性より培養微量陽性になつていた。結核菌陰性よりカタラーゼ陰性化までの期間は平均6.6±6ヵ月であつて, 病例により種々相違していた。

3. カタラーゼ力価と菌の耐性との関係 (表3)

カタラーゼ力価の高, 中群に結核菌の高耐性例が多くみられ, 低群に低耐性例が多くみられた。しかし低群および性陰群にも相当数の高耐性例があつたが, これら7例中4例は重症および中等症の軽快または停止の状態に達していたものであつた。なお3抗結核剤 (SM, PAS, INH) のうちに, とくにその耐性の上昇に, カタラーゼが密接に関与しているとみなすべきものがあるか

図7 入院後12カ月間のカタラーゼ力価と空洞径との関係の推移

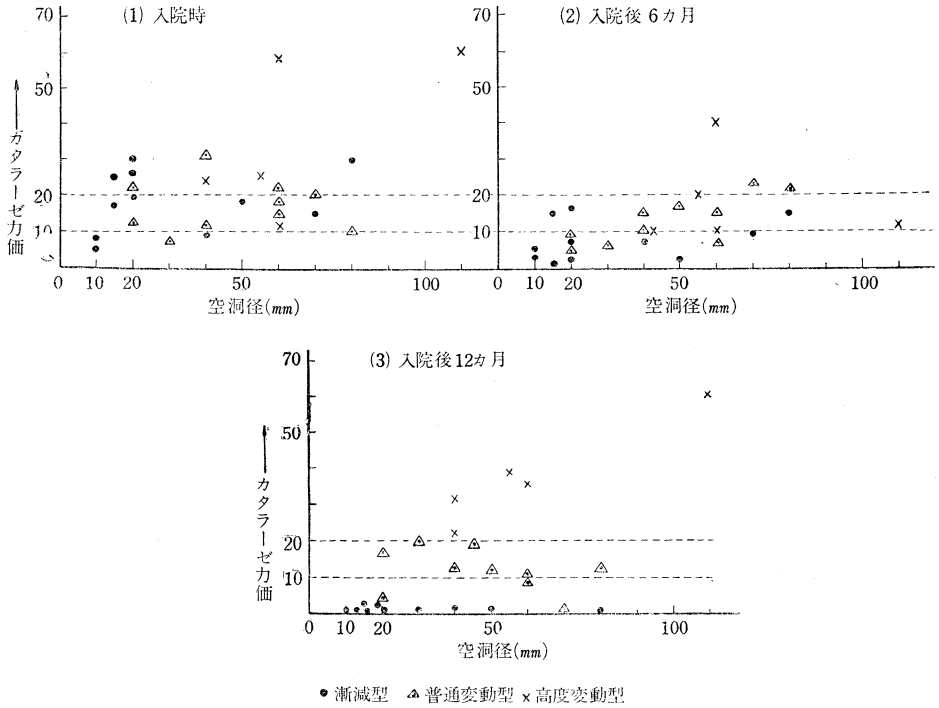


表3 喀痰カタラーゼ力価と結核菌の耐性¹⁾との関係

カタラーゼ力価	抗生薬濃度 (γ/cc) 例数	S				P A S				I N H			
		100	10	1	0	100	10	1	0	10	1	0.1	0
高群 > 30	7	4	2	1	0	4	0	1	2	3	1	1	2
中群 20~10	22	8	8	5	1	3	9	5	5	5	4	7	6
低群 9~1	16	5	4	7	0	1	3	6	6	2	3	5	6
陰性群	2	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1

1) 対照 500 コーニウに対して、薬剤加培養のコロニー数 50 以上の場合陽性とみなした

表4 再発例のカタラーゼ作用力の変遷

X線所見	再発発見時	1カ月後		2カ月後		3カ月後		
		カタラーゼ力価	ガフキー	カタラーゼ力価	ガフキー	カタラーゼ力価	ガフキー	
軽	14.7	V	1.1	I	1.5	(-)	0.0	(-)
中	検査不能	V	2.0	(-)	0.0	(-)	0.0	(-)
重	検査不能	V	5.4	VII	0.0	(-)	0.0	(-)

否かは明らかでなかった。

4. 各種再発例のカタラーゼ力価の変遷 (表4)

28才, 女, 昭和22年発病, 当時X線所見上中等症, 昭和24年5月本院入院, 27年10月まで人工気胸術施行, 軽症の状態となり, 29年より普通生

活, 31年12月出産, 32年3月, 月例定期検痰によりガフキーV号, ただちに入院, PAS, INH併用療法を行う。X線所見においては左肺上野に散布している数個の小結節中, 第2肋間側方にある指頭大結節の周辺が明らかに軟化拡大している。ただちに毎月1回カタラ

ーゼ力価の測定を行った。菌発見時は 14.7 であったが、翌月は 1.1 となり、3 カ月以後は 0 となった。

30才、女、中等症肺結核、昭和 30 年 10 月 X線写真上左側上野の指頭大病巣の拡大と透亮化とを発見、同年 11 月入院、カタラーゼ力価は再発発見後 1 カ月を経過したためか、わずかに 2 であり、第 2 カ月には 0 となった。

35 才、女、重症、主病巣は左肺上野に、また右肺上野にも散在病巣が認められた。昭和 32 年 3 月入院待期中に左肺上野下部の空洞拡大を認め、ただちに入院させ 3 者併用の化学療法を開始する。カタラーゼ力価は再発発見後 1 カ月経過していたが、5 を示した。しかし 2 カ月後にはこれもまた 0 となった。

以上の 3 例のカタラーゼ力価の変遷から考えると、再発時にも力価は増加するが、ただちに安静加療した場合は 1~2 カ月後には減少し、あるいは陰性化するものと考えられる。

III 考 案

ここでいう喀痰中のカタラーゼ力価の測定とは無処理喀痰磨砕液による過酸化水素分解減少量の定量であるから、厳密にはカタラーゼ以外の他の一切の還元性物質が結果に影響を及ぼすわけである。測定に際し、喀痰磨砕液の作用時間を 1 分以内に限つたのは Bonnischen の指摘するようにカタラーゼ本来の特性を考慮するとともに一般還元性物質の影響が 1 分前後から現われやすいので、この影響を除去するためであった。また過酸化水素の定量も室温で行つて、過酸化水素との反応の終結点を明確にするようにした。

表 1 において新入院患者の喀痰のカタラーゼを力価の大小により高 (160~30)、中 (29~10)、低 (9~1)、陰性の 4 群に分けた場合、高群は重症が主でいずれも空洞を有し、67% が高度の菌陽性であった。中、低、陰性群と漸次重症の率が低下し、中等症および軽症の病型が増加する。空洞の大きさの割合にも同様の関係がみられ、また結核菌の陽性例もカタラーゼ力価の少ない群ほど低率となつている。

全般的傾向は以上のものであるが、カタラーゼ力価からみた高~中群は、高群にやや重症が多いが、ほぼ同様の病型分布を示し、両型とも重症が多く、これに対し低~陰性群は中等症および軽症が著明に多く、前二者との間にそれぞれ百分率において 5% の危険率をもつて推計学的に明瞭に有意の差が認められる。すなわちカタラーゼ力価 10 を境界として病型分布に明らかな相違がみられるように思われる。

しかし陰性群に重症病型が 3 例 (13%)、低群に 11 例 (29%) 含まれることは、重症の病型に属するものも治療の進行に伴い、カタラーゼ力価の低下することがある

ことを暗示するものである。なおこれらはいずれも入院待期中にすでに化学療法および生活指導を行つたものである。

また入院後、化学療法下に経過を観察した重症および中等症の 33 例中 13 例がカタラーゼ力価が漸減し約 1 カ年後までに陰性化した。このうち X線所見上 12 例 93% が病状改善し、菌陰性化している。しかもそのうちには入院時の病型の重症のもの 7 例を含んでいた。これらの事実を併せ考えるならば、化学療法等による治療の進行に伴い、中等症および重症の少なくとも約 40% の症例のカタラーゼ力価は漸減し約 1 カ年で陰性化に到るといえる。

なおカタラーゼ陰性化は結核菌陰性化後平均 6.6 ± 6.0 カ月後に到来するものであるから、カタラーゼ力価の減退陰性化は結核菌陰性化に続き病巣組織反応が静止してはじめて到来するものとみなしうるものであり、この点に臨床的にもきわめて重要な意義を有するものと考えられる。

これに反し、カタラーゼ力価が減退せず、あるいは、たとえ化学療法実施後半年間はやや漸減性があつて低値に達しても、以後は力価 10 以上にもどり不規則に変動を続けるものは X線所見上も改善病例少なく約 25% にとどまり、その百分率は漸減例との間に 5% の危険率をもつて推計学的に有意の差を明らかに認められる。またこれらは結核菌陽性率も高いのである。

以上より (1) 喀痰カタラーゼ力価が陰性化することはその病巣が安定したことを意味し、X線所見上空洞の認められる場合にも、その内部の浄化の進んだことを考えられるのであり、(2) カタラーゼ力価が高く、あるいは不安定に変動を続けるものは病巣の改善がみられず、予後の良好でないことを示す。(3) またカタラーゼ力価漸減の傾向のあるものは、病巣治癒または浄化の可能性のあることを意味するといえよう。

また再発直後より経過を観察しえた症例から考えて、再発直後より化学療法を行つている場合カタラーゼ力価の増減は再発後 1~2 カ月の短期間で終るものと思われる。

なお肺結核症以外の呼吸器疾患については第 1 報に記したように、非結核性のもは喀痰カタラーゼ力価は低値を示すものが多いが、その後肺化膿症の 2 例で 40 および 18, candida albicans による肺真菌症で 18 であり、径約 40 mm の肺嚢腫で 0 であったことを付記する。

喀痰中カタラーゼは第 1 報に記したように、力価の程度からみて結核菌の産出するものよりもはるかに多量であるので、結核菌に由来するものではなく、青木および大根田ら⁴⁾、西山⁵⁾の指摘するように病巣喫菌性細胞に起源をもつものと考えられる。なお、目下切除肺病巣にて、カタラーゼ力価と病巣組織の細胞成分との関連を追

究中である。

要するに空洞径が大で病巣が重症であればあるほど、その喀痰カタラーゼの作用力が高く、また病状改善の進行につれ減少し、陰性化するに到るものと考えられる。空洞が相当大型であつても結核菌の排出がなくなつたものは数カ月ののちには喀痰中のカタラーゼは陰性になる場合がしばしばみられた。

結 語

(1) 肺結核患者の早朝濃厚喀痰中のカタラーゼ力価を Bonnischen らの方法により測定した。

(2) 新入院患者においてその力価は0~160の範囲にわたり、X線所見上重症のものは10~160の力価を示すものが多く、中等症は1~30を示すものが多くみられた。また軽症はほとんど全部のものが喀痰カタラーゼ力価0であつた。

(3) 入院後化学療法等によりX線所見上病状改善中のものはカタラーゼ力価漸減し、喀痰排菌陰性化後平均 6.6 ± 6.0 カ月でカタラーゼ力価は0に達する。また

病状改善の起きないものは一時的に減少しても、化学療法実施1年後にはほとんど全部カタラーゼ力価は10以上の値を示す。ゆえに喀痰カタラーゼ力価の測定は肺結核症の病状および予後の診断の一助ともなるものである。

終りに、御指導と激励とを与えられた東京大学理学部藤井隆教授、同じく恩師竹脇潔教授、また当院院長神津克己博士に深謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) 八田亨二・浜野年子：日本医事新報，一1714，昭32.
- 2) Bonnischen, R.K., Chance, B., & Theorell, H.: Acta Chem. Scandinav., 1: 685, 1947.
- 3) Ohnishi, T.: Jour. Fac. Sci. Univ. Tokyo Sci., IV 7: 197, 1954.
- 4) 青木貞章・大根田玄寿：肺結核治癒の病理，昭29.
- 5) Nishiyama, Y. & Kobayashi, I.: Acta Path. Jap., 3: 133, 1953.