

肺結核切除術後の合併症と耐性について

— ことに INH 高耐性との関連について —

北本 治・石橋 幸雄・野村 孝義・小野 みどり
 中泉 直正・村田 昭平
 今井 久・北沢 俊郎

東京大学伝染病研究所臨床研究部
 東京大学伝染病研究所臨床研究部・伊豆通信病院
 伊豆通信病院

受付 昭和 33 年 11 月 12 日

緒 言

肺結核切除術後の合併症と術前喀痰中結核菌の SM 耐性については、すでに北本¹⁾も SM 100 γ/cc 以上の耐性度のもものでは合併症の起る頻度が大きであることを報告しており、また同様の報告も幾多認められ^{2)~10)}、その多くは耐性の上昇と並行して合併症の起る頻度が増加することを認めている。

最近は INH 耐性菌、PAS 耐性菌、さらに 2・3 者耐性菌を喀出する患者が多くなり、北本は昭和 32 年第 32 回日本結核病学会総会の結核菌の抵抗性に関するシンポジウムにおいて 2・3 者耐性についての報告¹¹⁾を行つたが、術後の合併症と耐性の問題を検討するにさいしても、これら種々の耐性を総合して考察する必要があると思う。

この観点からわれわれは、術前に 3 種の耐性が測定されている症例 116 例について術後の合併症、排菌状況を観察した。

対 象

対象は昭和 27 年 7 月より 33 年 5 月までに東京大学伝染病研究所附属病院と伊豆通信病院において肺切除術を行つた 450 例の患者のうち、術前数ヵ月以内に排菌が認められ耐性測定のできたもの 116 例であり、これらの術前の化学療法、病型、切除気管支の気管支鏡所見、切除術式、開胸時の肋膜癒着の程度、残存病巣の有無、切除後死腔残存の程度は図 1, 2 に示した。

研究 方法

耐性測定方法はすべて間接法を用い、Dubos 培地より Youmans 培地に接種して行つたもの 25 例と、小川培地を用いたもの 91 例である。

Dubos-Youmans 培地を用いたものは固型分離用培地

図 1 SM および INH 使用量と合併症

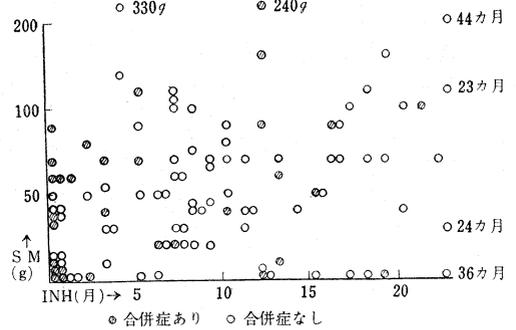


図 2 被検症例のバックグラウンド

病型	症例	合併症百分率	手術術式	症例	合併症百分率
空洞 (-)	病巣の小 拡がり C	16 12	区域切除	60	
空洞 (+)	1.5cm 以下 K+	5	肺葉切除	29	
	1.5~4.0 K+	42	肺葉+区域 全摘	11	
	4.0cm 以上 K+	11	気管支鏡所見	症例	合併症百分率
	多野性 K+	14	発赤	24	
重症混合型	F	13	浮腫状型	5	
癒着	症例	合併症百分率	液性	3	
(-)~軽度	11		死腔残存程度	症例	合併症百分率
中等度	25		(-)~軽度	23	
高度	46		中等度	24	
残存病巣	症例	合併症百分率	高度	24	
(-)	44				
(+)	54				

上の菌を Dubos Tween Albumin 培地に 2 回継代し、これを接種菌量が 0.01 mg になるように Youmans Sy-Ser 耐性培地に接種し培養 5 週間と判定した。

判定の基準は北本の基準^{12, 13)}により対照と同程度の発育を示した最高発育濃度段階の値を主動耐性とした。

小川培地を用いたものは、同じく固型分離用培地上の菌をおおむね 0.01 mg/cc の菌液になるように菌磨碎コルベンで均等にし、この 0.2 cc を 1% 小川耐性培地に接種し培養 5 週間と判定した。

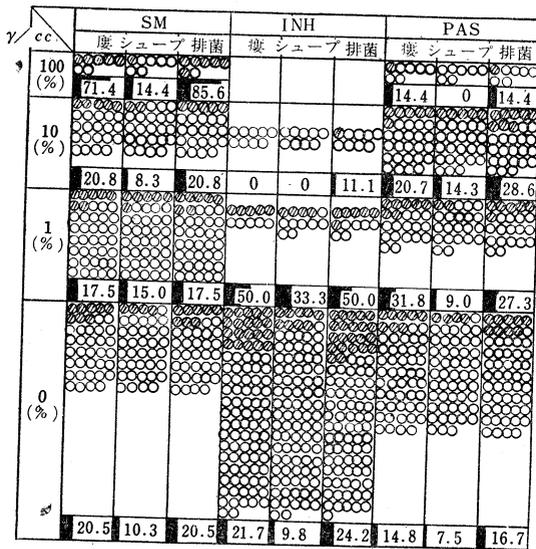
判定の基準は厚生省衛生検査指針¹⁴⁾に準じ¹⁵⁾、対照と同程度の発育を示した最高発育濃度段階の値を完全耐性としたが、対照が培地表面の約半分(+)未満のものは再検査して上述のように判定した。

耐性測定の濃度段階は SM, PAS, INH とも 0, 1.0, 10.0, 100.0 γ/cc である。

研究結果

まず 2 者, 3 者耐性を考慮しないで SM, INH, PAS おおのこの耐性度と術後の気管支瘻, シューブ発生, 排菌の関係を図 3 に示した。

図 3 SM, INH および PAS 耐性と合併症



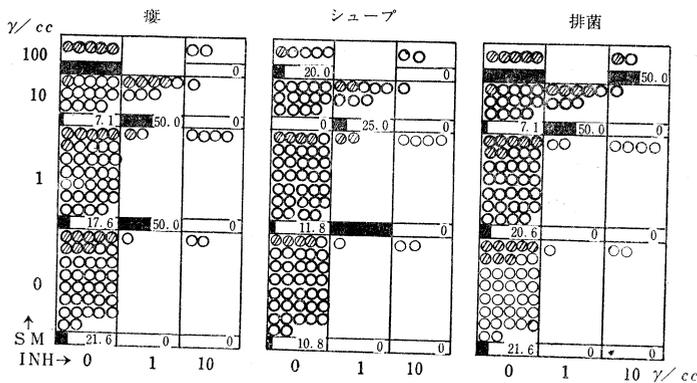
● 合併症あり ○ 合併症なし ■ 合併症百分率

すなわち気管支瘻発生の頻度は, SM では 1 γ/cc 未満 39 例中 8 例 20.5%, 1 γ/cc (1 γ/cc 以上 10 γ/cc 未満のこと, 以下これに準ず) 40 例中 7 例 17.5%, 10 γ/cc 24 例中 5 例 20.8%, 100 γ/cc 7 例中 5 例 71.4% で INH では 1 γ/cc 未満 92 例中 20 例 21.7%, 1 γ/cc 10 例中 5 例 50.0%, 10 γ/cc 9 例中 0, PAS では 1 γ/cc 未満 54 例中 8 例 14.8%, 1 γ/cc 22 例中 7 例 31.8%, 10 γ/cc 29 例中 6 例 20.7%, 100 γ/cc 7 例中 1 例 14.4% で, 術後のシューブ発生は SM では 1 γ/cc 未満 39 例中 4 例 10.3%, 1 γ/cc 40 例中 6 例 15.0%, 10 γ/cc 24 例中 2 例 8.3%, 100 γ/cc 7 例中 1 例 14.4%, INH では 1 γ/cc 未満 92 例中 9 例 9.8%, 1 γ/cc 12 例中 4 例 33.3%, 10 γ/cc 9 例中 0, PAS では 1 γ/cc 未満 54 例中 4 例 7.5%, 1 γ/cc 22 例中 2 例 9.0%, 10 γ/cc 28 例中 4 例 14.3%, 100 γ/cc 7 例中 0 であつた。

術後の排菌では, SM では 1 γ/cc 未満 39 例中 8 例 20.5%, 1 γ/cc 40 例中 7 例 17.5%, 10 γ/cc 24 例中 5 例 20.8%, 100 γ/cc 7 例中 6 例 85.6%, INH では 1 γ/cc 未満 91 例中 22 例 24.2%, 1 γ/cc 12 例中 6 例 50.0%, 10 γ/cc 9 例中 1 例 11.1%, PAS では 1 γ/cc 未満 54 例中 9 例 16.7%, 1 γ/cc 22 例中 6 例 27.3%, 10 γ/cc 28 例中 8 例 28.6%, 100 γ/cc 7 例中 1 例 14.4% であつた。

次に SM・INH 2 者耐性の面から, これらの関係をみてみると, 図 4 に示すように気管支瘻発生の頻度では, INH 1 γ/cc 未満・SM 1 γ/cc 未満では 37 例中 8 例 21.6%, INH 1 γ/cc 未満・SM 1 γ/cc 34 例中 6 例 17.6%, INH 1 γ/cc 未満・SM 10

図 4 SM・INH 2 者耐性と合併症



γ/cc 14 例中 1 例 7.1%, INH 1 γ/cc 未満・SM 100 γ/cc 5 例中 5 例, INH 1 γ/cc ・SM 1 γ/cc 未満 1 例中 0, INH 1 γ/cc ・SM 1 γ/cc 2 例中 1 例, INH 1 γ/cc ・SM 10 γ/cc 8 例中 4 例, INH 1 γ/cc ・SM 1 γ/cc 未満 2 例中 0, INH 10 γ/cc ・

SM 1 γ/cc 4 例中 0, INH 10 γ/cc ・SM 10 γ/cc 1 例中 0, INH 10 γ/cc ・SM 100 γ/cc 2 例中 0 であつた。

術後のシューブ発生は INH 1 γ/cc 未満・SM 1 γ/cc 未満 37 例中 4 例 10.8%, INH 1 γ/cc 未満

・SM 1 γ /cc 34 例中 4 例 11.8%, INH 1 γ /cc 未満・SM 10 γ /cc 14 例中 0, INH 1 γ /cc 未満・SM 100 γ /cc 5 例中 1 例, INH 1 γ /cc・SM 1 γ /cc 未満 1 例中 0, INH 1 γ /cc・SM 1 γ /cc 2 例中 2 例, INH 1 γ /cc・SM 10 γ /cc 8 例中 2 例, INH 10 γ /cc・SM 1 γ /cc 未満 2 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 1 γ /cc 4 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 10 γ /cc 1 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 100 γ /cc 2 例中 0 であった。

また術後の排菌では, INH 1 γ /cc 未満・SM 1 γ /cc 未満 37 例中 8 例 21.6%, INH 1 γ /cc 未満・SM 1 γ /cc 34 例中 7 例 20.6%, INH 1 γ /cc 未満・SM 10 γ /cc 14 例中 1 例 7.1%, INH 1 γ /cc 未満・SM 100 γ /cc 5 例中 5 例, INH 1 γ /cc・SM 1 γ /cc 未満 1 例中 0, INH 1 γ /cc・SM 1 γ /cc 2 例中 0, INH 1 γ /cc・SM 10 γ /cc 8 例中 4 例, INH 10 γ /cc・SM 1 γ /cc 未満 2 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 1 γ /cc 4 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 10 γ /cc 1 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 100 γ /cc 2 例中 1 例であった。

考 察

近年, 結核化学療法に進歩により多くの肺結核患者が臨床的に治癒しうのみならず, 中には病理解剖学的治癒も期待できるようになったが¹⁶⁾, 一方誘導気管支の状態, その他因子によるいわゆる化学療法不成功例とみるべき症例も相当数残されてきている。

これらの症例は長期化学療法のため薬剤耐性を獲得しているものが多く¹⁷⁾, 耐性菌をもつ患者に対する外科療法が重要な問題となりつつあるように思われる。

著者らの 1 人北本¹⁾は, 昭和 31 年 10 月第 9 回日本胸部外科学会総会「肺切除か化学療法か」に関するシンポジウムにおいて, SM 100 γ /cc 以上の耐性菌をもつものは合併症の起る頻度が大であることを報告したが, 最近では INH 耐性菌, PAS 耐性菌, さらに 2・3 者耐性菌を喀出する患者が多く, 術後の合併症と耐性の問題を検討するにあたって, これら種々の耐性を総合して考察する必要があるようになったと思われる。

この観点からわれわれは, 術前に 3 種の耐性が測定してある症例について術後の合併症とくにもつとも重要と思われる気管支瘻, シューブ発生, 排菌状況を耐性と関連して検討を行った。

もちろん術後の合併症の起る頻度を左右する因子¹⁸⁾は手術手技, 術後の管理状況, 他の各種術前の状態等も関与すると思われるので, これら症例のいわゆる Background factor として対象の項に記載した項目を図 1, 2 に示した。

さて, まず 2・3 者耐性を考慮しないで SM, IN

H, PAS おのおのの耐性度と術後の気管支瘻発生の頻度との関係を見ると, 図 3 に示すように SM では 1 γ /cc 未満 20.5%, 1 γ /cc 17.5%, 10 γ /cc 20.8% と, 100 γ /cc 未満のものはおおむね 20% 前後の値を示したが, 100 γ /cc 以上では 71.4% と 100 γ /cc を境に気管支瘻発生の頻度が増加する結果を認め, 術後のシューブ発生, 排菌の面からも同様の傾向を認めた。

この結果は現在までの幾多の報告^{2)~10)}と同じである。次に INH 耐性との関係はわれわれの結果では図 2 に示すように気管支瘻発生の頻度では 1 γ /cc 未満 21.7%, 1 γ /cc 50%, 10 γ /cc 0 でシューブ発生, 排菌の面からも同様の傾向を認めた。

INH 耐性との関係についての報告は数少なく^{18)~21)} 諸家の意見は SM 耐性の場合と同じく耐性獲得者は合併症の起る頻度が多いと報告している。

しかしそれらの報告を通覧してみると, Decker¹⁸⁾ 1 γ /cc, Pecora¹⁹⁾ 5 γ /cc と一定の耐性濃度段階を境にしてその値より高いものを低いものと比較している。

たしかにわれわれの症例でも 1 γ /cc を境にその上下を比較してみると, 気管支瘻発生の頻度では 1 γ /cc 未満 21.7% に対し 1 γ /cc 以上 26.3% と, 1 γ /cc 以上のものは 1 γ /cc 未満のものより幾分多いようである。

しかしながら, これを 1 γ /cc 未満, 1 γ /cc, 10 γ /cc の 3 段階に分けると 10 γ /cc 以上の群に気管支瘻発生シューブ発生, 排菌の各項目にわたってきわめて少ない結果を認めた。

PAS 耐性と気管支瘻発生の頻度については同じく図 3 に示すように 1 γ /cc 未満 14.8%, 1 γ /cc 31.8%, 10 γ /cc 20.7%, 100 γ /cc 14.4% とシューブ発生, 排菌の面からも有意の差は認められなかった。

次に SM・INH 2 者耐性の面からこれらの関係を見ると, 図 4 に示すように気管支瘻発生の頻度では INH 1 γ /cc 未満・SM 1 γ /cc 未満 21.6%, INH 1 γ /cc 未満・SM 1 γ /cc 17.6%, INH 1 γ /cc 未満・SM 10 γ /cc 7.1%, INH 1 γ /cc 未満・SM 100 γ /cc 5 例中 5 例に対し, INH 1 γ /cc・SM 1 γ /cc 未満 1 例中 0, INH 1 γ /cc・SM 1 γ /cc 2 例中 1 例, INH 1 γ /cc・SM 10 γ /cc 8 例中 4 例, INH 10 γ /cc・SM 1 γ /cc 未満 2 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 1 γ /cc 4 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 10 γ /cc 1 例中 0, INH 10 γ /cc・SM 100 γ /cc 2 例中 0 と, INH 1 γ /cc を含む 2 者耐性では合併症は多く INH 10 γ /cc を含む 2 者耐性では SM 100 γ /cc の耐性がついていても図 4 の排菌の欄の 1 例を除き合併症の起る頻度はきわめて少ない結果を得た。

このように INH 1 γ /cc 以上 10 γ /cc 未満の耐性獲得者に気管支瘻発生の頻度の多いことは薬剤耐性を獲

得しやすい病型のもは気管支囊発生も多い^{6) 22)}という病型の一一致なども関与するものであろうが、それならば同じく I NH 10 γ /cc 以上の耐性獲得者に合併症の少ないのはどのような理由によるのであろうか?

ひるがえつて気管支囊発生の機転を考えると、Overholt, Gordon²³⁾らは切除標本より多数の気管支結核を発見し、この気管支結核によつて嚢が起ることを予想しており、Stemmermann, Bell²⁴⁾らは手術時にいかにしても多少は散乱する菌が死腔に残存し、増殖した場合肺切除術により完全かつ十分に閉じられた気管支断端も再び破綻をきたし、ここに嚢が形成されると述べている。

これらの説より考えてみると、術前に I NH に 10 γ /cc の耐性がつくほどの長期化学療法を行つた場合は I NH は SM よりも病巣浸透性が強いので気管支病変は深部まで治療されているであろうし、I NH を主とした長期化学療法により病巣は浄化され¹⁶⁾手術時に胸腔内に菌が散布される頻度が少なくなることも考えられるが、それならば前者では 1 γ /cc の耐性がつくまでの化学療法では気管支結核は十分治療されないのか? また 10 γ /cc の耐性がついた場合気管支結核に対し I NH が効果があるかどうか? という疑問が起つてくる。

また後者での浄化空洞の起る頻度はいまだに少ないものと考えられているので、I NH 10 γ /cc 以上の耐性獲得者に合併症の起る頻度の少ないことはすでにわれわれが報告²⁵⁾したように I NH 耐性菌のピルレンツが多くの場合臨床的にも低下しており、そのために少なくなると考えるのがもつとも妥当と考えられた。

結 論

1) 肺結核切除術後の合併症と術前喀痰中結核菌の薬剤耐性について昭和 27 年 7 月より 33 年 5 月までに東京大学伝染病研究所附属病院と伊豆通信病院において肺切除術を行つた患者のうち、術前数カ月以内に排菌が認められ耐性測定のできた 116 例について検討した。

2) その結果は SM, I NH, PAS 単独耐性, S M · I NH 2 者耐性に分けて検討したが、SM では 100 γ /cc を境に合併症の起る頻度は増加し、I NH では 10 γ /cc を境に減少し、PAS では有意の差を認めなかつた。SM · I NH 2 者耐性では I NH 10 γ /cc 以上を含む 2 者耐性のもは SM 100 γ /cc 以上の耐性がついていても合併症の起る頻度はきわめて少ない結

果を認めた。

3) このことはすでにわれわれが報告したように、I NH 耐性結核菌のピルレンツが多くの場合臨床的にも低下しており、そのために少なくなると考えるのがもつとも妥当と思われた。

本論文の要旨は昭和 33 年 9 月第 11 回日本胸部外科学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 北本治: 第 9 回日本胸部外科学会シンポジウム, 昭31.
- 2) J.D. Murphy et al.: J. Thorac. Surg., 22: 1, 1951.
- 3) J.D. Steele: Trans. of the 15th Conf. Chemoth. Tbc., Vet-Adm. 1956.
- 4) 塩沢正俊: 日本医事新報, -1750, 10, 昭32.
- 5) 吉村輝仁永: 結核研究の進歩, -11, 22, 昭30.
- 6) 篠井金吾 他: 結核研究の進歩, -11, 125, 昭30.
- 7) 沢崎博次: 日結, 14: 574, 昭30.
- 8) 加納保之: 肺, 3: 437, 昭31.
- 9) 中井毅: 肺, 3: 444, 昭31.
- 10) 高橋雅俊: 肺, 3: 475, 昭31.
- 11) 北本治 他: 結核研究の進歩, -22, 59, 昭33.
- 12) 北本治: 臨床, 6: 334, 昭28.
- 13) 福原徳光: 臨床病理, 4: 326, 昭31.
- 14) 衛生検査指針, I - VI, 厚生省, 昭31.
- 15) 中泉直正 他: 胸部疾患, 3: 55, 昭34.
- 16) 熊谷岱蔵 他: 日結, 15 (増刊号): 1, 昭31.
- 17) 北本治: 診断と治療, 44: 16, 昭31.
- 18) A.M. Decker & P.B. Wade: Trans of the 16th Conf. Tbc., Vet-Adm. 1957.
- 19) D.V. Pecora & D. Yegin: Am. Rev. Tuberc., 75: 781, 1957.
- 20) 塩沢正俊: 結抄, 9: 215, 昭33.
- 21) 鈴木千賀志 他: 肺, 4: 380, 昭32.
- 22) 岩崎龍郎: 日結, 15: 592, 昭31.
- 23) W.J. Gordon: J. Thorac. Surg., 33: 399, 1957.
- 24) J.B. Bell: J. Thorac. Surg., 32: 778, 1956.
- 25) 中泉直正 他: 呼吸器診療, 14: 163, 昭34.