

肺結核の混合感染に関する臨床的ならびに実験的研究 (その 1)

近 藤 正 人

東京医科大学外科教室 (指導 篠井金吾教授)

受付 昭和 34 年 8 月 20 日

第 I 章 緒 言

肺結核における混合感染の問題は、Robert Koch が結核菌を発見したと同時に肺の結核病巣内にも球菌を認め、以来、混合感染に関する研究はしばしば行なわれているが、今日でも各研究者によつて種々な議論があり、混合感染の菌種の決定、それが肺結核に与える影響、ひいては混合感染自体についてもまだ明確な結論が樹立されていない。

しかし混合感染が起こつた場合にはそれが空洞形成に関与するともいわれ、あるいは逆に肺結核の経過には全く混合感染はたずさわらないともされている。なお、急性炎症症状を伴うシュープについても、単に化膿菌が関係しているのではないかと想像されているのみで、その正確なことは明らかにされていない。私は臨床経験に鑑みて、肺結核症における混合感染の発生事実とその重要性を認め、その本態および治療に関して臨床的ならびに実験的に細菌学および病理学の両面から、本問題について系統的な研究を行なつた。

第 II 章 文献的考察

肺結核の混合感染に関しては、R. Koch (1884 年)¹⁾ が粟粒結核症の肺組織毛細管内に小球菌を発見したことに端を発し、さらに空洞内より緑膿菌および四連球菌を検出して、これらが肺組織の崩壊に参与するであろうと示唆した。その後 Spengler (1894 年)²⁾、Luzatto (1897 年)³⁾、Babes (1889 年)⁴⁾、Cornet (1892 年)⁵⁾ らは肺結核空洞内容より葡萄菌、連鎖菌、肺炎菌および四連球菌等を認めたと報告しており、本邦でも佐多 (1899 年)⁶⁾ が肺炎菌、小球菌、四連球菌およびデフテロイド菌等を認めているが、これらの菌はすべて剖検後の組織学的検査によつたものである。

生体における空洞内の細菌については Coryllos & Orstein (1938 年)⁷⁾ が 8 例について検索したところ、結核菌以外の細菌は認められないと述べ、Zorzoli & Fojanini (1938 年)⁸⁾ は空洞吸引療法を施行した 32 例中 29 例が結核菌以外は無菌であつたと報告している。また青木 (1942 年)⁹⁾ は 19 例中の 1 例にインフルエンザ桿菌、1 例に小球菌を認めたが、これらは操作中に侵入したものであろうと述べている。三宮 (1951 年)¹⁰⁾

は 50 例の空洞内容を好気性、嫌気性の培養を行なうとともにサブロー培地でも培養した結果、48 例は無菌で、2 例に *Candida tropicalis* と *Rhodotorulaceae* を検出したと報告している。

他方、肺結核患者の喀痰内随伴菌については Neillon-Rapacii (1912 年)¹¹⁾ 以来、Holló¹²⁾、Sylla¹³⁾、H. Findeisen¹⁴⁾、N.V. Tatarskii¹⁵⁾ ら、わが国では中村¹⁶⁾、小野¹⁷⁾、河盛¹⁸⁾、河野¹⁹⁾ らの幾多の報告があり、随伴菌としては葡萄菌、連鎖菌、肺炎菌、小球菌、インフルエンザ桿菌、ナイセリア菌、馬鼻疽菌、*B. diptheroideae*、*B. coryneae*、*B. welchii*、*Veillonella parvula*、*Diplococcus magnus*、*B. ramosus*、*Streptobazillus* 等があげられている。

これらの細菌の中で混合感染菌としての意義を有するものは、Sylla (1939 年)¹³⁾ によるとインフルエンザ桿菌、Findeisen (1956 年)¹⁴⁾ は葡萄菌、連鎖菌、肺炎菌、*B. coryneae* で、Tatarskii (1954 年)¹⁵⁾ はグラム陽性球菌であるといい、小野 (1937 年)¹⁷⁾ もインフルエンザ桿菌、肺炎菌、葡萄菌、馬鼻疽菌をあげ、とくに河盛 (1952 年)¹⁸⁾ は肺炎菌を強調している。また、河野¹⁹⁾ は嫌気性菌を中心に多種の菌を検出したが、その中でも *Streptococcus micros* と *Staphylococcus anaerobius* が高率にみられたと報告している。

混合感染が肺結核症に与える影響については、Koch¹⁾ および Spengler²⁾、Luzatto³⁾ らは混合感染菌が空洞形成に参与するというが、Baumgarten (1902 年)²⁰⁾ は空洞形成は結核菌と白血球の貪食作用によると述べ、さらに山村 (1957 年)²¹⁾ は結核菌を用いず、アレルギー反応のみによつて空洞が形成されることを実験的に証明している。佐多 (1899 年)⁶⁾ は病理学的見地より、混合感染は肺病変に対しては質的变化を与えるのではなく、量的変化をもたらすものであると述べている。

最近、Findeisen (1956 年)¹⁴⁾ は混合感染菌の種類によつては臨床症状が変化し、球菌では滲出性、*Corynae-bacterium* では増殖性、インフルエンザ菌では中毒性症状が加わると述べているが、一方、N.V. Tatarskii (1954 年)¹⁵⁾ は菌種によつては左右されず、かつ混合感染を認める症例の大半は無症状であると述べている。しかし河盛 (1955 年)²²⁾ は肺炎菌が混合感染の主

体をなし、これにより発熱や病巣の拡大あるいは増悪を起すが、ナイセリア菌は上気道炎を併発して咳嗽や喀痰の増加を惹起すると述べ、さらに250例の気管支鏡検査と細菌検索を行なった結果、肺炎菌陽性例には気管支病変を有するものが多いことから、混合感染は病巣には直接的には影響を与えないが間接的に非特異性の慢性気管支炎を起し、これが結核菌の気管支撒布を容易にするのであろうと論じている。

混合感染症の治療に関しては、Tatarskii (1954年)¹⁵⁾ がペニシリン・エロソール療法を施行したが期待した成績は得られず、河盛 (1952年)¹⁸⁾ もペニシリン療法を行なったが、混合感染菌の多くがペニシリン耐性菌のため無効であつたと述べている。しかし Findeisen (1956年)¹⁴⁾ はサルファ剤ないしペニシリンをチピオンと併用するか、あるいは混合感染菌の自家ワクチン療法がある程度有効であると報告している。

以上のごとく、結核における混合感染に関する研究はその混合感染菌についても、また臨床的影響についても種々な学説があり、各報告者の見解は異なっている。また従来の研究者が病理学的、あるいは細菌学的のいずれかに偏していたので、私は本研究を行なうにあつて、病理学と細菌学的検索を並行して行ない、これを系統的に研究した。

第 Ⅲ 章 混合感染症の臨床的観察

肺結核の経過中に混合感染を起こした場合には、当然化膿菌による急性炎症像が加わつてくることが推定されるが、このような観点から、私は152例の肺結核患者について喀痰内随伴菌、臨床像の変化および切除肺の病理所見等について検討を加えた。

〔Ⅰ〕混合感染症の喀痰および気管支内細菌所見

1) 喀痰内の随伴菌

152例の肺結核患者の喀痰内細菌を塗抹ならびに培養により検索した。塗抹はグラム染色、ギムザ染色、荚膜染色を行ない、培養には血液葡萄糖寒天および万能培地を用いて、好気、嫌気両性の培養法を行ない、またサブロー培地も用いて真菌の検索を行なった。

その成績は表1のごとく、多種多様の細菌が認められたが、全症例の60%以上の高率にみられた細菌は、肺炎双球菌、葡萄菌、大腸菌および歯牙脱灰菌であり、中等度にみられたものは、連鎖菌、ナイセリア菌、小球菌、歯牙溶解菌等である。

次に544例の肺結核患者の臨床症状を混合感染の立場から調査したところ、発熱、赤沈値促進、喀痰量増加等、肺の急性化膿症の症状を示す有症状例は136例25%である。

これらの症例より有症状例79例、対照として無症状例73例を選んで、その喀痰内細菌叢を検討したとこ

表 1 肺結核患者喀痰内細菌の出現状況
(152 症例培養)

| | 高 率 | 中 等 度 | 低 率 |
|-----|--------------------------------------|---|--|
| 球菌属 | Pneumococcus Staphylococcus | Streptococcus Neisseria Micrococcus | Tetracoccus |
| 桿菌属 | Colibacillus B. odontofaecalific. | B. necrofaecalis | B. welchii B. ramosus B. thetoideus B. fistiformis B. coryneae |
| その他 | | | Candida Spirochaeta Cocco-bacillus |

表 2 混合感染症例の喀痰内細菌

| | 有 症 状 群 79 例 | | 無 症 状 群 73 例 | |
|-------------|-----------------|------|-----------------|------|
| | 塗 抹 | 培 養 | 塗 抹 | 培 養 |
| Pneumo-c. | 75 % | 73 % | 28 % | 10 % |
| Staphylo-c. | 9 % | 8 % | 3 % | 8 % |
| Gram(-)-b. | 10 % | 3 % | 18 % | 1 % |
| Neisseria | 4 % | 6 % | 17 % | 8 % |
| そ の 他 | 11 % | 11 % | 14 % | 11 % |

ろ、表2のごとく有症状群では塗抹によつて肺炎菌が75%、グラム陰性桿菌10%、葡萄菌9%、ナイセリア菌4%であり、培養によつても肺炎菌は73%で圧倒的に多く、葡萄菌は8%であつた。これに反し、無症状群では塗抹によつて肺炎菌が28%、グラム陰性桿菌18%、ナイセリア菌17%であり、培養でも肺炎菌は10%、葡萄菌およびナイセリア菌が各8%で、明らかに有症状群には肺炎菌が高率にみられる。

2) 気管支内の細菌

次に、気管支鏡検査のさいに得た気管支分泌液の細菌を検べたところ、表3のごとく有症状の17例において、塗抹では肺炎菌が71%、葡萄菌12%、グラム陰性桿菌およびナイセリア菌各6%にみられ、培養でも肺炎菌は80%、グラム陰性桿菌およびナイセリア菌が各12%、葡萄菌が6%である。これに反し、42例の無症状群では肺炎菌は塗抹では7%、培養でもわずか9%に認められるにすぎず、明らかに有症状群には肺炎菌が多く見出された。

すなわち、混合感染様の臨床症状を呈する肺結核患者では、喀痰および気管支分泌物より70%以上の高率に肺炎菌が認められ、この肺炎双球菌は生物学的検査により大部分がⅡないしⅢ型であつた。

表3 混合感染症例の気管支内細菌

| | 有症状群 17例 | | 無症状群 42例 | |
|-------------|-------------|-----|-------------|-----|
| | 塗抹 | 培養 | 塗抹 | 培養 |
| Pneumo-c. | 71% | 80% | 7% | 9% |
| Staphylo-c. | 12% | 12% | 5% | 7% |
| Gram(-)-b. | 6% | 12% | 2% | 5% |
| Neisseria | 6% | 6% | 5% | 7% |
| その他 | 18% | 24% | 2% | 10% |

〔II〕 混合感染症の臨床像

次に151例の肺結核症例について喀痰内に現われる肺炎菌の出現程度によって、濃厚感染、軽度感染および非感染の3群に分けて臨床症状を比較検討した。

1) 臨床所見

肺炎菌の検出頻度と臨床所見について検討すると表4のごとく、濃厚感染群は47例であるが、その中で37.5°C以上の発熱を有するものは31例66%で、平均体温は37.9°Cであるが、軽度感染群38例では有熱例は31%、非感染群66例ではわずか7%で、平均体温はいずれも平熱である。

赤沈1時間値は40mm以上の促進例は濃厚感染群では85%で、平均72mmであるが、軽度感染群では39%で平均32mmであり、非感染群では7%で平均14mmである。

表4 肺炎菌の感染程度と臨床像 (I)

| | | 濃厚感染群 47例 | 軽度感染群 38例 | 非感染群 66例 |
|----|---------|--------------|--------------|-------------|
| 体温 | 37.5°C↑ | 66% | 31% | 7% |
| | 平均 | 37.9°C | 36.8°C | 36.6°C |
| 赤沈 | 40mm↑ | 85% | 39% | 7% |
| | 平均 | 72mm | 32mm | 14mm |
| 喀痰 | 20cc↑ | 49% | 24% | 0 |
| | 平均 | 43cc | 12cc | 4cc |

1日の喀痰量が20cc以上の例は濃厚感染群では49%で平均43ccであるが、軽度感染群では24%で平均12ccであり、非感染群は4ccである。

結局、肺炎菌の感染が濃厚な症例では、発熱、赤沈値促進、喀痰量の増加等の臨床所見を呈するものが多い。

2) X線像およびその他

次に、胸部X線像、喀痰内結核菌および化学療法の効果等について検討すると表5のごとく、濃厚感染群では病巣陰影が1葉以上の広範なものが95%もあるが、軽度感染群では62%、非感染群では31%にすぎない。また大空洞は濃厚感染群では67%、軽度感染群では24%で、非感染群ではわずか9%である。

喀痰内結核菌が塗抹で陽性のものは、濃厚感染群では72%であるが、軽度感染群では47%で、非感染群では11%である。培養陽性例は濃厚感染群では91%

表5 肺炎菌の感染程度と臨床像 (II)

| | | 濃厚感染群 47例 | 軽度感染群 38例 | 非感染群 66例 |
|--------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| X線所見 | 病巣陰影葉型以上 | 95% | 62% | 31% |
| | 大空洞 | 67% | 24% | 9% |
| 喀痰内結核菌 | 塗抹陽性 | 72% | 47% | 11% |
| | 培養陽性 | 91% | 68% | 44% |
| | SM耐性 (耐性/培養陽性) | 76% (84%) | 50% (73%) | 13% (32%) |
| 化学療法無効 | | 84% | 52% | 48% |

であるが、軽度感染群では68%、非感染群では44%であり、SM耐性獲得例も濃厚感染群では76%で、軽度感染群では50%、非感染群では13%である。

さらにこれら症例におけるSM、PAS、INAH等の化学療法の効果を検討すると、無効例は濃厚感染群では84%にあるが、軽度感染群では52%、非感染群では48%である。

結局、肺炎菌の混合感染のある症例では、X線像でも病巣が拡大し、喀痰内結核菌の陽性率も高く、化学療法の無効な例が多い。

3) 肺切除後の合併症

さらに、これらの症例の中で肺切除を受けたものは126例あるが、その術後合併症の発生率について比較すると表6のごとく、気管支瘻および膿胸の発生率は濃厚感染群では26例中8例(31%)、術中、術後の大量出血が8%、再発が12%で、合計して10例(39%)に術後合併症がみられた。しかし軽度感染群では35例の中で4例(11%)が気管支瘻や膿胸を起こし、非感染群では合併症は全例の7%にしかみられない。

表6 肺炎菌の感染程度と肺切除後合併症

| | 濃厚感染群 26例 | 軽度感染群 35例 | 非感染群 65例 |
|------|--------------|--------------|-------------|
| 気管支瘻 | 31% | 11% | 5% |
| 膿胸 | 31% | 9% | 3% |
| 大量出血 | 8% | 0% | 0% |
| 再発 | 12% | 0% | 3% |

〔III〕 切除肺の病理学的所見

肺切除を受けた115例の切除肺所見を肺炎菌の感染程度によって比較すると表7のごとく、撒布性の病巣を有するものは濃厚感染群では21例(88%)である

が、軽度感染群では 73 %、非感染群は 24 % である。また空洞壁の肥厚は濃厚感染群では 54 % であり、軽度感染群では 24 % で、非感染群では 12 % にすぎない。さらに肋膜の肥厚も濃厚感染群では 75 % であるが、軽度感染群では 54 %、非感染群では 26 % である。

表 7 肺炎菌の感染程度と切除肺所見

| | 濃厚感染群 24 例 | 軽度感染群 31 例 | 非感染群 60 例 |
|-------|---------------|---------------|--------------|
| 撒布性病巣 | 88 % | 73 % | 29 % |
| 空洞壁肥厚 | 54 % | 24 % | 12 % |
| 肋膜肥厚 | 75 % | 54 % | 26 % |

次に、43 例の切除肺について、剔出直後に空洞内容および浸潤巣を培養して組織内細菌を検べたところ、表 8 のごとく空洞内容よりは全例を通じて結核菌以外の細菌を認めなかったが、浸潤巣からは濃厚感染群では 12 例中 4 例に肺炎菌を、2 例に葡萄菌および小球菌を検出したが、軽度感染群では肺炎菌は 2 例、葡萄菌および小球菌は各 1 例に検出した。しかるに非感染群では小球菌が 1 例にみられたのみである。

表 8 肺炎菌の感染程度と組織内細菌

| | 濃厚感染群 12 例 | | 軽度感染群 14 例 | | 非感染群 17 例 | |
|-----|---------------|----|---------------|----|--------------|----|
| | 空洞 | 浸潤 | 空洞 | 浸潤 | 空洞 | 浸潤 |
| 肺炎菌 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 葡萄菌 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 小球菌 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |

結局、肺炎菌の濃厚感染のある症例の切除肺は、病巣が広範囲で、撒布性の病巣を有し、空洞壁は厚く、肋膜の肥厚は著しく、かつ病巣からは高率に肺炎菌およびその他の細菌が見出される。

〔IV〕 小括

152 例の肺結核患者の喀痰および気管支分泌物内の細菌を検索したところ、混合感染症状を示すものではⅡないしⅢ型の肺炎菌が約 70 % に認められ、それについてグラム陰性桿菌、葡萄菌等が見出された。

また肺炎菌の濃厚感染のある症例では体温は 38°C 以上、赤沈 1 時間値 70 mm 以上、喀痰量 40 cc 以上のものが多く、X 線像でも病巣が広範囲で、空洞の大きい例が多く、喀痰内結核菌の陽性例も 90 % で、その菌の大半は SM 耐性菌である。したがって化学療法の無効なものも多く、肺切除後に気管支瘻や膿胸等の合併症をきたす症例が多い。

さらに濃厚感染例の切除肺をみても病巣は広範囲で、かつ撒布巣を有し、空洞壁や肋膜の肥厚、癒着の高度な

のが多い。

第 IV 章 混合感染症の実験的研究

以上の臨床的成績を裏付けるべく、家兎 75 匹を用いて実験的に肺結核症および混合感染症を作成し、それらについて検討した。

〔I〕 実験方法

家兎 15 匹を用い、実験的肺結核症を作成するには山村³⁸⁾の方法に準じ、Mycobacterium tuberculosis var bovis (牛 10) の加熱死菌ワクチンをもつて、家兎を 5 日間隔で 5 回感染したのちに、その生菌 2 mg を肺臓内に経皮的に注射し、1, 3, 5, 7 週ごとに家兎を犠牲解剖して所見を検討した。

実験的混合感染症は家兎 60 匹を用い、まず前述のごとくして肺結核症を作成し、さらにあらかじめ肺炎菌ないし葡萄菌の加熱死菌を用いて 4 回感染したのちに、肺炎菌ないし葡萄菌を経皮的に注射して感染せしめ、1, 3, 5 週ごとに犠牲解剖に付してその肺所見を検討した。

混合感染の時期は、同時感染および結核菌接種後 2 週、4 週の 3 時期とし、感染時期と病変の問題を検討した。

なお、これらの方法によつて実験的肺結核症および混合感染症が惹起される成功率は表 9 のごとく、結核菌単独感染では 15 例中 11 例 (73 %) に空洞や浸潤が形成され、肺炎菌混合感染では 51 例中 36 例 (70 %), 葡萄菌混合感染では 9 例中 6 例 (67 %) に混合感染病巣が形成された。不成功例は 75 例中 22 例 (29 %) で、全く病変を認めぬものが 4 例、他は敗血症、下痢、原因不明の死亡例で、以下病変惹起例について検討した。

表 9 実験家兎の病変惹起率 (計 75 例)

| | 肺炎菌 混合感染 | 葡萄菌 混合感染 | 結核菌 単独感染 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 例数 | 51 | 9 | 15 |
| 成功例 (惹起率) | 36 (70%) | 6 (67%) | 11 (73%) |
| 病変なし | 2 | 0 | 1 |
| 死亡 | 13 | 3 | 3 |

〔II〕 実験的混合感染症の経過と病変

実験的肺結核症および混合感染症の経過と病変の概要は総括して図 1 に示したとおりである。

1) 結核菌単独感染

結核菌の単独感染群では図 1 のごとく、接種後 1 週で接種部位に 3~4 mm の限局性の出血性浸潤を形成するが、この病巣は肺胞間毛細管の充血と赤血球、単球の浸潤および一部の壊死巣から成っている。3 週では小空洞 (5~6 mm) を形成し、周囲に滲出性炎症と乾酪病

図1 実験的混合感染症の経過と病変

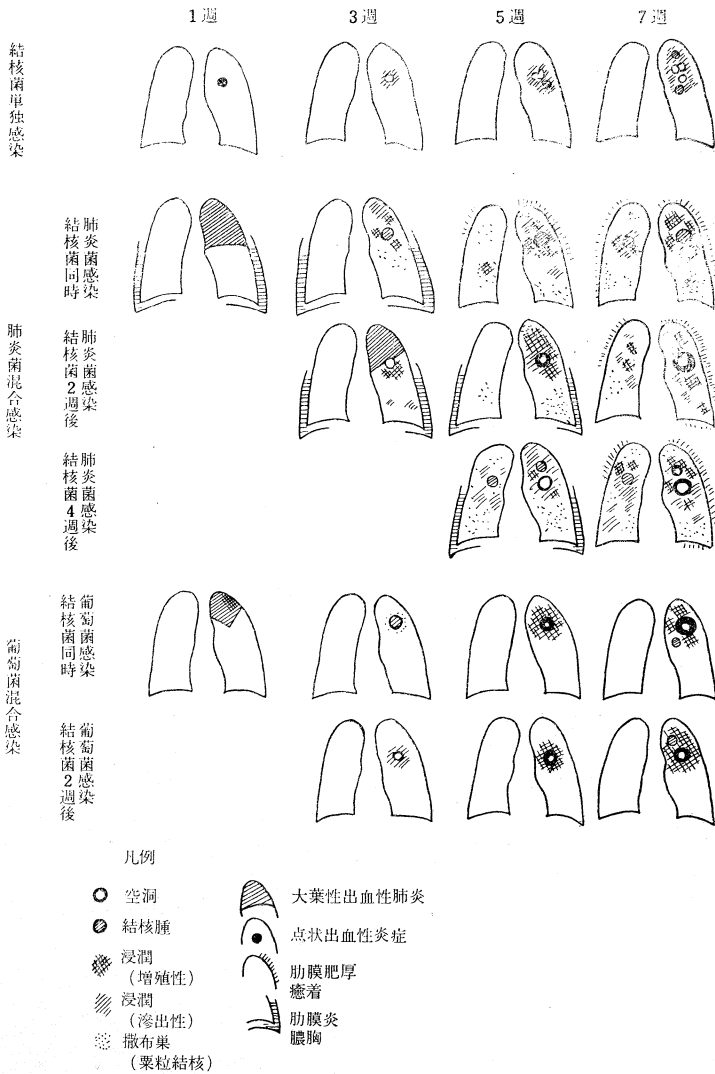
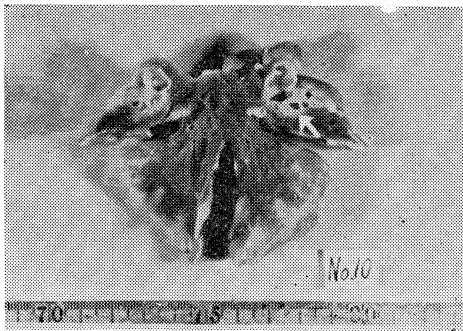
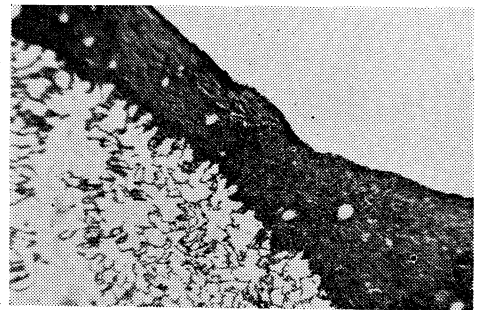


図2 a) 結核菌単独感染 7週目



b) 同組織像 7週目 200×



変を伴うが、範囲は 1/4 葉程度で境界は明瞭である。空洞壁は壊死、肉芽、結合織の 3 層を完備しているが、結合織層はまだ菲薄である。空洞周囲には単球の浸出と、細胞浸潤を伴った乾酪巣が認められる。5 週では空

洞は増大して蜂窩状を示し、周囲の浸潤も拡大するが、浸潤細胞は変化せず、7 週にいたると図 2 a) のごとく、空洞は直径 7~8 mm で蜂窩状となり、乾酪巣および浸潤巣は 1 肺葉に及ぶものもある。組織学的には図 2 b) のごとく空洞壁の結合織層はやや厚くなり、

乾酪巣および浸潤巣の浸潤細胞は単球が大部分であるが、線維芽細胞も少量認められ、肺肋膜は一部肥厚して部分的癒着をきたすものもある。

なお空洞および周囲組織より細菌を検索したが、全例に結核菌のみが証明された。

2) 肺炎菌混合感染

同時感染群：1週では図3のごとく、感染肺葉全域が赤色肝変様変化を示し、組織学的には大葉性出血性肺炎像を呈した。3週後には赤色肝変像は浸潤巣と変わり、その中央部に小乾酪巣が生じ、隣接肺葉にも新しい病巣が発生したものもある。なお1~3週では滲出性肋膜炎や膿胸を併発するものがしばしばある。5週では浸潤巣はさらに拡大して、隣接肺葉や他側肺にも及び、乾酪巣も増大し、7週になると両側全葉が浸潤巣を形成し、浸潤巣は乾酪化の傾向が強くなり、直径1cmにも達し、ときには中央部が軟化崩壊して空洞を形成するものもある。また肋膜は広範に癒着や肥厚をきたしているものが多くみられる。

図3 肺炎菌混合感染（結核菌同時感染後1週目）

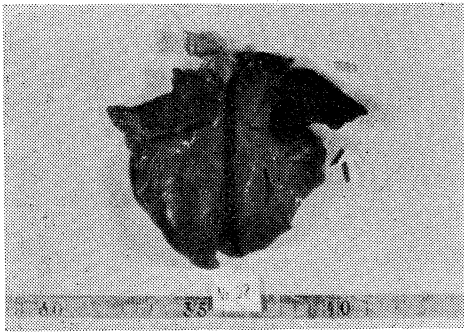
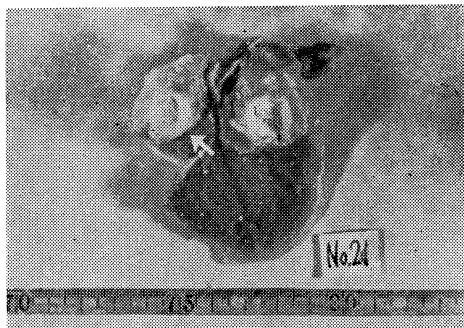


図4 肺炎菌混合感染（結核菌感染後7週、肺炎菌感染後5週）

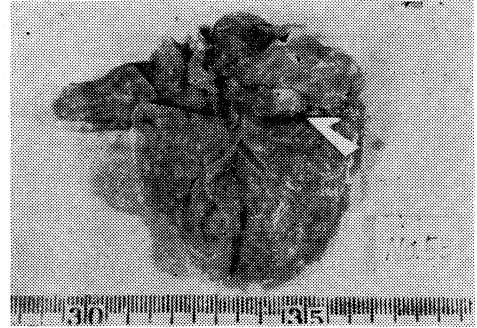


2週後感染群：肺炎菌感染後1週では乾酪巣や小空洞と同時に大葉性出血性肺炎像がみられ、肋膜炎や膿胸を併発するものが多く、3週後にはこれが浸潤巣となり、他葉への撒布が起こり、しばしば空洞が形成され肋膜病変も少なくない。5週になると図4のごとく両側性全葉性に浸潤巣を形成し、撒布巣が多くみられ、空洞は大きく壁も著しく肥厚し、肋膜の肥厚や癒着も強度で

ある。

4週後感染群：肺炎菌感染後1週後にはすでに大空洞を生じ周囲の浸潤も強烈で、図5のごとき粟粒結核像を示すことが多く、しばしば膿胸を併発する。3週後には撒布巣や粟粒結核像が融合して全葉性浸潤となり、空洞は増大して壁も肥厚し、膿胸や肋膜の病変がかなり高率にみられる。

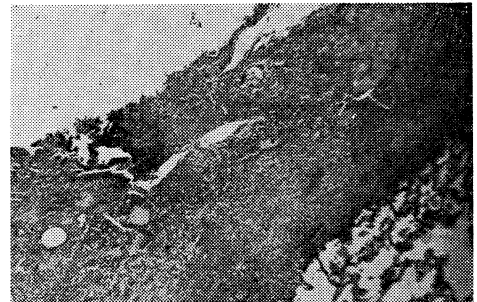
図5 肺炎菌混合感染（結核菌感染後7週、肺炎菌感染後3週）



病理組織所見の特徴：肺炎菌の混合感染が起こった早期では大葉性出血性肺炎像を示し、肺胞間毛細管は強度に拡大して充血と赤血球の浸出がみられ、その間に多数のリンパ球や顆粒白血球の浸潤と、所々に小さい出血巣や壊死像がみられる。

肺炎菌混合感染の晩期では図6のごとく早期にみられた急性炎症像は消退するが、それに代わって結核性空

図6 肺炎菌混合感染（結核菌感染後7週、肺炎菌感染後5週）
組織像 200×



洞、乾酪巣、浸潤巣等が結核菌単独感染の場合に比べより強度に、かつ速やかに現われ、空洞は大きく2cmにも達し、空洞壁には結合織が増殖し4mm内外に肥厚し、周囲の浸潤は広範で、肺胞壁には線維性増殖と強度の顆粒白血球やリンパ球の浸潤がみられ、いわゆるPyo-fibrosisの像を呈してくる。肋膜は線維性増殖による肥厚や癒着がみられ、また肋膜浸出液の溜溜や膿胸となることがある。

肺炎菌混合感染の時期的影響：肺炎菌が混合感染する場合の時期的差異について、結核菌感染後7週目の肺結

核病巣を比較検討すると表 10のごとく、同時感染では巨大な乾酪巣の形成と肺胞間質の線維性増殖および空洞

表 10 肺炎菌混合感染の時期的影響
(結核菌接種後7週)

| | | 肺炎菌混合感染 | | | 結核菌 単感 染 |
|----------------|-----------|----------|------------|------------|----------------|
| | | 同時 感染 | 2週後 感 染 | 4週後 感 染 | |
| 肉所 眼 的見 | 撒布性粟粒結核 | + | ++ | +++ | - |
| | 乾酪 巣 | +++ | ++ | + | + |
| | 大 空 洞 | + | +++ | +++ | + |
| 組所 織学 的見 | 強度細胞浸潤 | + | ++ | +++ | - |
| | 肺胞間質線維性増殖 | ++ | ++ | + | - |
| | 空 洞 壁 肥 厚 | ++ | ++ | + | - |

壁の肥厚が目立っているが、4 週後感染では撒布性粟粒結核と大空洞の形成が顕著で、かつ細胞浸潤も強度であり、2 週後感染は 2 者の中間的な病変を示している。要するに肺炎菌の感染が遅いと結核性病変はより急性炎症像を示し、かつ滲出性病像を呈する。

細菌学的所見：種々な時期に肺病巣から細菌を検索したところ、7 週後でも全例に結核菌を証明できるが、肺炎菌は表 11のごとく浸潤巣からは7 週後でも検出されるが、空洞内よりは証明しがたく、2 週後感染群の1 例において 1 週目に検出したにすぎない。なお膿胸中にはいずれも結核菌しか証明できない。

表 11 混合感染巣の肺炎菌

| 結核菌接種 | 結核菌同時肺炎菌感染 | | 結核菌接種2週後肺炎菌感染 | | 結核菌接種4週後肺炎菌感染 | |
|------------------|------------|----|---------------|----|---------------|----|
| | 空洞 | 浸潤 | 空洞 | 浸潤 | 空洞 | 浸潤 |
| 1 週 後 | / | + | / | / | / | / |
| 3 週 後 (混感1週後) | / | + | ± | + | / | / |
| 5 週 後 (混感3週後) | - | + | - | + | - | + |
| 7 週 後 (混感5週後) | - | + | - | + | - | + |

3) 葡萄菌混合感染

葡萄菌で前述と同様な混合感染症を作成して、その病変を経過をおって観察した。

同時感染群：1 週では大葉性出血性肺炎像を呈して出血性傾向が強くと認められ、細胞浸潤も旺盛で小壊死巣も認められるがいずれも限局性であり、3 週ではこれが 5~6 mm の乾酪巣におきかえられる。

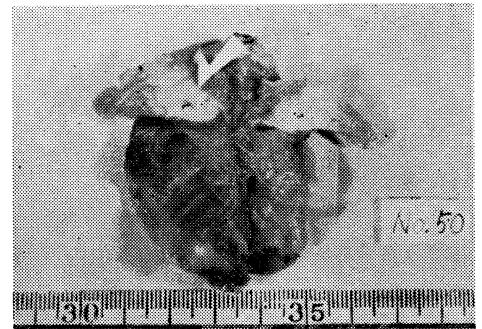
5~7 週では乾酪巣の内部が崩壊して空洞となり、空洞壁は壊死乾酪層および結合織層の肥厚によって厚くなり、周囲の浸潤巣には顆粒白血球を含む多数の細胞浸潤と結合織の増殖がみられる。

2 週後感染群：1 週では結核性小空洞と周囲浸潤がみられ、浸潤巣には顆粒白血球やリンパ球浸潤が強度でその間に小出血性炎症像が点在しており、3 週では空洞周囲は結合織増殖の傾向を示している。

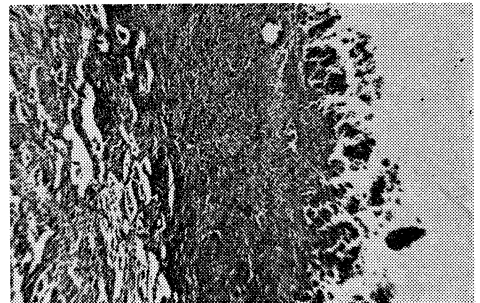
5 週では図 7 a), b)のごとく病巣はさらに拡がり空洞も増大し、壁は結合織の増殖によって肥厚し、周囲の肺胞壁にも著明な結合織増殖があり、浸潤細胞はリンパ球と多数の顆粒白血球より成っている。

葡萄菌混合感染の時期的影響：葡萄菌の場合も前述の肺炎菌のそれと同様の傾向を示し、葡萄菌の感染が遅い

図 7 a) 葡萄菌混合感染 (結核菌感染後7週
葡萄菌感染後5週)



b) 同組織像 200×



と病巣は拡大し、細胞浸潤が強くと、より急性炎症像を呈する。

細菌学的所見：病巣部より細菌を検索したところ、結核菌は全例に認められるが、葡萄菌は浸潤巣からのみ検出され、空洞内よりは証明されない。

〔Ⅲ〕肺炎菌混合感染の特異性

以上の研究を総括し肺炎菌混合感染症の特異性について検討すると表 12のごとく、結核菌の単独感染および葡萄菌の混合感染とは著しく異なるのである。

浸潤巣の所見をみると肺炎菌混合感染では浸潤巣が広範なものが 58% で、粟粒結核像も 53% にみられ、また大葉性肺炎像は 20% に認められ葡萄菌による場合より炎症像が強烈である。

空洞は一般に大きく直径 1~2 cm のものが 17% もあり、壁も 3 mm 程度に肥厚しているものが 28% を

表 12 肺炎菌混合感染症の病理所見

| | | 肺炎菌 混合感染 36例 | 葡萄菌 混合感染 6例 | 結核菌 単独感染 11例 |
|------|-----------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 浸潤 | 広範囲浸潤 | 58% | 17% | 9% |
| | 出血性大葉性肺炎 | 20% | 17% | 0 |
| | 撒布性粟粒結核 | 53% | 0 | 0 |
| 空洞 | 蜂窩状空洞 | 3% | 0 | 27% |
| | 大空洞 | 17% | 0 | 9% |
| 肋膜変化 | 滲出性肋膜炎 | 19% | 0 | 0 |
| | 膿胸 | 8% | 0 | 0 |
| | 広範囲癒着肥厚 | 39% | 17% | 9% |
| 組織所見 | 強度細胞浸潤 | 58% | 66% | 0 |
| | 肺胞間質線維性増殖 | 25% | 50% | 0 |
| | 空洞壁肥厚 | 28% | 33% | 0 |

占めており、実験的肺結核症に特異的な蜂窩状空洞は少ない。

肋膜病変をみると浸出性肋膜炎が19%、膿胸が8%で、癒着の広範なものも39%にみられるが葡萄菌の場合には肋膜の変化がほとんどみられない。

組織所見で比較すると、肺炎菌混合感染では空洞壁の結合組織層の肥厚しているものが28%あり、周囲に強

度の細胞浸潤を認めるもの58%、肺胞壁に線維性増殖の認められるものが25%にみられる。これらの所見は結核菌単独感染ではみられず、また葡萄菌混合感染ではその範囲がより狭少である。

〔IV〕 小括

家兎に実験的に肺結核症および混合感染症を作成し、その病変を系統的に検討したところ、混合感染群では結核菌による肺病変に葡萄菌または肺炎菌による病像が加味され、葡萄菌混合感染の場合には増殖性炎症の傾向が強く、空洞壁は肥厚し、浸潤巣の肺胞壁の著しい肥厚が認められるがその病変は限局性である。

しかし肺炎菌混合感染の場合には初期には大葉性肺炎像を呈し、ついで病巣は拡大し、粟粒結核像を示し、形成される空洞は大きくかつ壁の肥厚が著しい。空洞周囲の浸潤巣には線維性増殖がみられ、かつ肋膜病変を併発するものが多いことが特異的である。なお肺結核家兎に混合感染を遅く行なうほど、結核性病変はより急性炎症像を呈する。

総括ならびに考案、結論および参考文献は(その2)に一括して記載する。

本論文の概要は第33回日本結核病学会にて報告した。