

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 2)

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 V 章 肺結核の混合感染成立における肺炎菌の特異性

肺炎菌が肺結核病巣の混合感染菌として重要な役割を果たしていることは前述のごとくであるが、その理由を追及すべく、結核菌と肺炎菌の相互関係および肺組織と肺炎菌との親和性について検討した。

〔I〕 結核菌と肺炎菌および葡萄菌の相互関係

1) 結核菌の態度

まず、小川培地に結核菌 2 mg (人型青山 B 株) と同時に肺炎菌および葡萄菌をそれぞれ 1, 2, 10 mg 混合培養し、3, 6, 9, 12, 15 日目に結核菌のコロニーを数えた。対照として結核菌 2 mg を小川培地で培養し同じ時期にコロニーを数えた。その結果は図 8 のごとく、混合培養のほうが結核菌の発育が対照より良好で、15 日目では対照は 70 コであるが、肺炎菌と混合培養した場合には 93 コである。また、葡萄菌と混合培養した場合でも 76 コで対照より上まわっている。この場合、肺炎菌や葡萄菌の菌量が多くても結核菌の発育に及ぼす影響には差がない。

次に、プイオン培地を用いて肺炎菌および葡萄菌を 37°C 24 時間培養し、それを細菌濾過器で濾過し、その濾液を小川培地に 0.1 cc 注加して結核菌を培養すると結核菌の発育はさらに促進され、15 日目のコロニーは対照の 70 コに比し、肺炎菌濾液注加培地では 134 コ

ではぼ 2 倍となり、葡萄菌濾液注加培地でも 92 コで約 30 % 増加している。

以上のごとく結核菌を肺炎菌や葡萄菌と混合培養すると、その発育が促進され、ことに肺炎菌の菌体濾液注加の場合が著明である。

2) 肺炎菌の態度

20 % 馬血清加プイオンに 2 mg/cc の肺炎菌の 1 エイゼを入れて培養し、6, 12, 24 時間ごとにプイオンの濁度を光電比色計によつて測定し、肺炎菌の発育状態を細菌実数で示した。

肺炎菌のみの場合の時間的な発育曲線は図 9 に示すごとくであるが、結核菌を 1 ~ 10 mg 同時に培養した場合は、肺炎菌の発育は促進され、24 時間では対照 (175 γ /cc) に比し結核菌 1 mg 添加培地では 22 % 増加し、10 mg 添加培地では 26 % 増加している。

さらに、結核菌の菌体濾液を注加した培地でも、肺炎菌の発育は促進され、24 時間培養では 26 % 増加している。

以上のごとく、肺炎菌は結核菌あるいはその菌体濾液の存在によつて、発育が促進される。

3) 葡萄菌の態度

葡萄菌を肺炎菌の場合と同一の方法で検索すると図 10 に示すごとく、結核菌 1 mg の添加培地では対照 (167 γ /cc) に比し 5 % 減少し、10 mg の添加培地では 12 % 減少している。

このことは結核菌の菌体濾液を注加した培地でも同様で、24 時間では 9 % 減少している。すなわち、葡萄菌は肺炎菌とは逆に、結核菌の存在によつて発育が抑制される。

〔II〕 肺組織に対する肺炎菌および葡萄菌の親和性

新鮮な人切除肺の非病巣部および空洞巣部を 10 g 宛採取し、これを 50 cc の蒸溜水とともにホモジナイザーで細砕し、これを細菌濾過器にかけて肺の抽出液を作成した。この抽出液を 20 % の割合でプイオンに加えて、これに肺炎菌あるいは葡萄菌を加えてその増殖状態を

図 8 混合培養時の結核菌の発育 (小川培地)

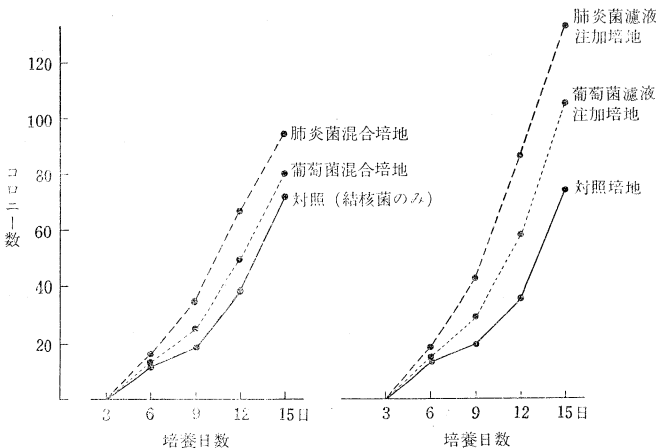


図 9 混合培養時の肺炎菌の發育 (馬血清加プイオン)

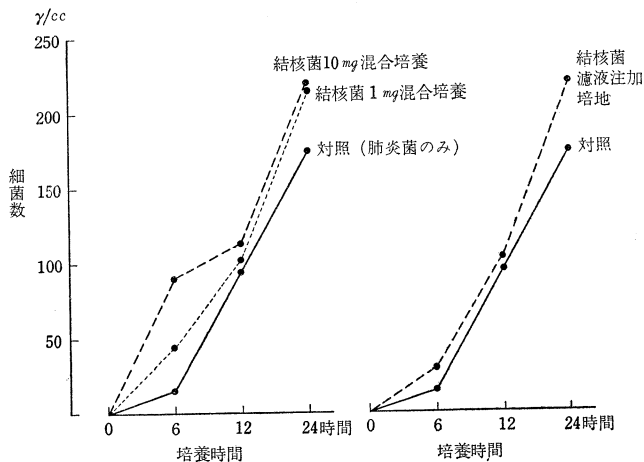


図 10 混合培養時の葡萄菌の發育 (馬血清加プイオン)

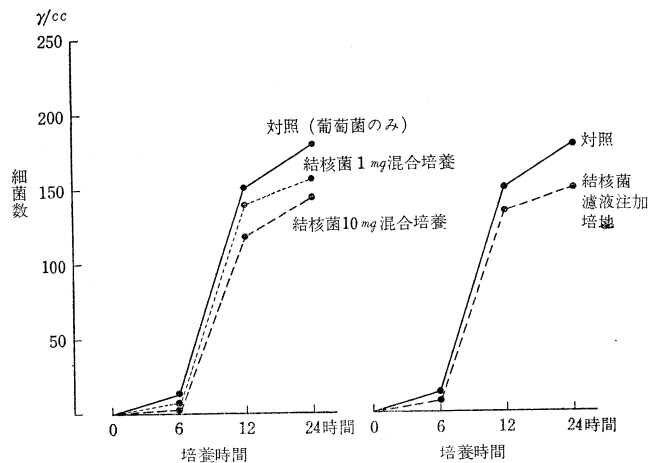
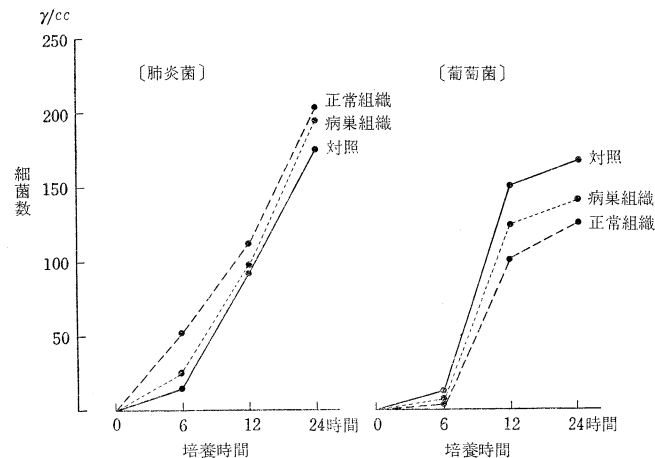


図 11 肺組織液による化膿菌の發育



調べ、これらの菌が肺組織に親和性を有するか否かについて検索した。

1) 肺炎菌の態度

正常肺組織抽出液加プイオンに 2mg/cc の肺炎菌 1 エイゼを加えた場合の成績は図 11 のごとく、24 時間培養では対照 (175 γ/cc) に比して 16% 増加し、肺病巣組織抽出液加プイオンでも 11% 増加する。

2) 葡萄菌の態度

葡萄菌を前記と同一の方法で検索してみると、24 時間培養では対照 (167 γ/cc) に比し、正常肺組織抽出液加プイオンでは 25% 減少し、病巣肺組織抽出液加プイオンでも 10% 減少した。

以上のごとく、肺組織および肺病巣組織の抽出液に対する肺炎菌の態度は明らかに發育促進的であるが、葡萄菌は反対にやや抑制されている。

〔Ⅲ〕小括

結核菌と肺炎菌を混合培養すると、両者は互いに發育を促進する共棲作用があるが、結核菌と葡萄菌の場合には、結核菌の發育だけはやや促進されるが、葡萄菌はかえって抑制される。

また、人の肺組織および肺病巣組織に対する親和性は肺炎菌には明らかに認められるが、葡萄菌にはとくにこのような傾向は認められない。

第 VI 章 混合感染の治療に関する研究

前章までの研究により、肺結核における混合感染の本態を明らかにすることができたが、この結果から、混合感染症に対する合理的な治療方法について、臨床的ならびに実験的に追及した。

〔I〕混合感染症の治療成績

1) 臨床例の経過

代表的な 1 症例に対する治療経過を示すと図 12 のごとくである。

患者は 38 才の男子で、5 カ月前に発熱、咳嗽の感冒様症状にて発病した。結核菌は陽性で肺結核と診断され、SM, P A S の化学療法が施行されていたが、時折、38°C 代の発熱をきたし、それに伴って劇しい咳嗽と大量の喀痰があり、赤沈値も亢進して急性炎症症状がみられた。混合感染を疑って喀痰内細菌を検査したところ、結核菌 (ガフキー 5 号) のほかに、肺炎菌 (++)、葡萄菌および小球菌 (+) で、その他にも少数の桿菌が認めら

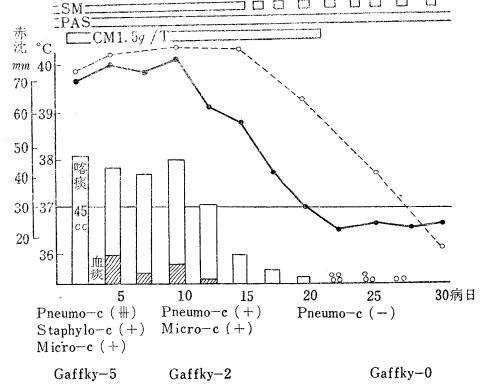
れた。そこで肺炎菌を分離培養して、その薬剤感受性テストを行なうと、CM にもつとも感受性があるので、CM を毎日 1.5 g 投与すると、10 日目より発熱は漸次下降し、20 日目では喀痰内の肺炎菌が消失するとともに平熱化し、喀痰量も同時に減少し、赤沈値は 20 日目より改善され、30 日目にはほぼ正常値になってきた。

胸部 X 線像は図 13 に示すごとく、CM 投与前に比べ 4 週後には病巣の広範な滲出性陰影は消失し、空洞も著しく縮小している。なお、CM 投与量は 3 週間で 30 g である。

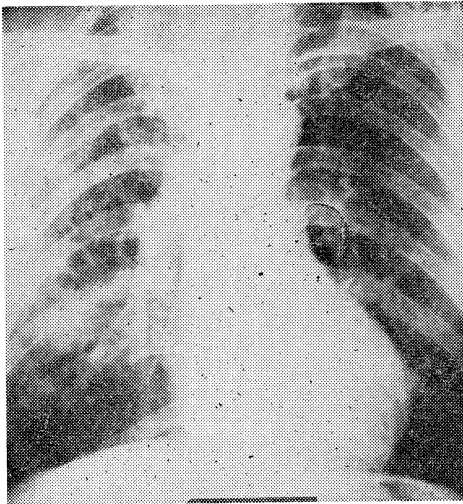
2) 臨床例の治療効果

混合感染と診断されて治療を受けたものは 22 例あり、用いた薬剤は Pc 10 例、CM 8 例、TM 4 例で全例に SM、PAS あるいは INAH の抗結核剤と併

図 12 [症例1] 38 才 男



CM 投与前



CM 投与後

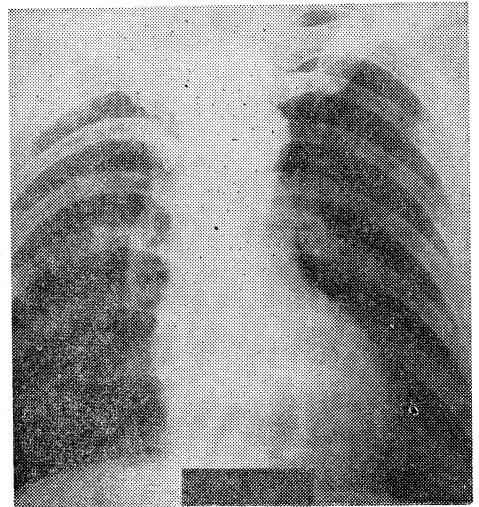


図 13

用した。

これらの治療効果を検討すると表 13 のごとく、治療を始めてもつとも早く改善される症状は発熱で、治療開始 2 週以内で 45% が、4 週以内に 71% が平熱化している。喀痰は 4 週で 59% が、6 週では 73% が減少あるいは消失している。赤沈は 4 週で 28%、6 週では 69% が正常値に還っている。

表 13 混合感染症の臨床的治療効果 22 例 (Pc 10例, CM 8例, TM 4例)

	下熱	喀痰減少	赤沈改善	X線像改善	ガフキ消失	肺炎菌消失
2 週	45%	18%	5%	0	0	32%
4 週	26% (71%)	41% (59%)	23% (28%)	23%	14%	36% (68%)
6 週	4% (75%)	14% (73%)	41% (69%)	32% (55%)	18% (32%)	14% (82%)

胸部 X 線像の改善は 4 週では 23%、6 週では 55% の症例に認められ、浸潤は消失し、空洞は縮小ないし消失する。

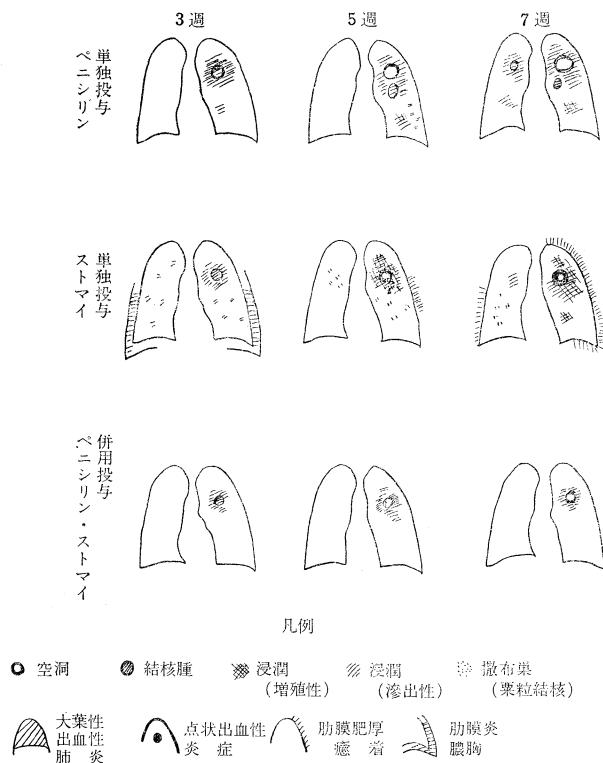
ガフキは 6 週で 32% が陰性化している。また、肺炎菌の消失は治療後 2 週では 32%、4 週では 68%、6 週では 82% の症例に認められる。

〔II〕 実験的混合感染症による検討

家兎 14 匹に結核菌接種 2 週後に肺炎菌ないし葡萄球菌を感染せしめて混合感染症を作成し、これに対して混合感染後 7 日目より SM 単独 (200 mg/kg)、Pc 単独 (5,000 u/kg)、Pc + SM 併用 (5,000 u/kg : 200 mg/kg) の 3 種の治療を行なつてその経過を比較観察した。その結果は図 14 および表 14 のごとくである。

肺炎菌混合感染症：SM 単独治療群の 7 週目の肺病変をみると、広範な浸潤と撒布巣があり、肺胞間質には線維性増殖が認められ、空洞も比較的大きく、壁は肥厚

図 14 混合感染症の実験的治療効果



し、肋膜炎や膿胸等を合併し、あるいは肋膜の肥厚や癒着が顕著であり、治療効果はほとんどみられない。

Pc 単独治療群では、肺には広範な浸潤や大空洞がみられるが、線維性増殖や空洞壁の肥厚および肋膜病変がみられないので、治療効果は一応認められる。

SM+Pc 併用の治療群では、浸潤巣は限局し、空洞は小さくかつ壁も薄く、間質の増殖も認められず、肋膜病変もほとんどみられず、明らかに治療効果が認められる。

表 14 混合感染症の実験的治療効果

		SM+Pc 投与 3例	SM単独投与 4例	Pc 単独投与 3例
浸潤	広範囲浸潤	-	+	+
	撒布性粟粒結核	-	+	+
	線維性増殖	-	+	-
空洞	大空洞	-	±	+
	壁肥厚	-	+	-
肋膜変化	肋膜炎、膿胸	-	+	-
	肥厚、癒着	-	+	-

葡萄菌混合感染症：SM 単独治療群では肺には広範な浸潤や線維性増殖および空洞壁の肥厚がみられ、また

Pc 単独治療群でも浸潤は広範であるが、SM +Pc 併用治療群では、浸潤巣は小さく、空洞はみられず、明らかに治療効果が認められる。

細菌所見：これらの家兎肺の病巣より、治療後の結核菌とそれぞれの混合感染菌を検索したところ、SM 単独治療群ではしばしば病巣から肺炎菌や葡萄菌が証明されるが、SM + Pc 併用治療群および Pc 単独治療群では病巣からは混合感染菌が証明されない。

結核菌は Pc 単独治療群には全例に認められたが、SM 単独治療群および SM + Pc 併用治療群では結核菌は検出されない。

【Ⅲ】小括

肺結核に混合感染を起こした 22 例の臨床例に一般抗生剤を用いて治療した結果、2 週後には下熱し、喀痰の肺炎菌は消失し、ついで喀痰の減少や赤沈値の改善がみられ、さらに 4~6 週では胸部 X 線像の改善やガフキーの消失がみられる。

また、実験的混合感染症に対して治療を行ない、化学療法の投与方法を検討したところ、SM+Pc 併用治療群では大葉性肺炎や膿胸の発生率も少なく、病巣も限局化され、間質の線維性増殖も軽度で、空洞も小さくかつ壁も菲薄でもつとも効果的であつた。しかるに SM および Pc の単独治療群では治療効果はきわめて軽度かあるいはほとんど認められない。

したがって混合感染の治療には結核に対する系統的薬物投与と、混合感染菌に対する適正な化学療法を併用することが大切で、混合感染の治療により結核病巣も躍進的に改善される。

第 VII 章 総括ならびに考案

肺結核における混合感染の研究は、古くから行なわれているが、未だにその明解な結論が得られていない。偶々、私は肺結核患者の治療中、SM, PAS の化学療法を施行中にもかかわらず、発熱と赤沈の促進および喀痰量増加等の増悪傾向を示し、臨床上是シュープと思われる 1 例に遭遇し、その喀痰内随伴菌の検索で多数の肺炎菌を証明し、この肺炎菌に感受性のある CM を抗結核剤と併用したところ、旬日を経ずして臨床症状は好転し、X 線像の著明な改善を認めた。この事実から、私は肺結核における混合感染の重要性を認識し本研究に着手した。

多数の肺結核患者について、肺の急性あるいは亜急性炎症症状を示すものを調査すると、約 25 % の症例が混合感染を疑わしめたのである。このような症例の喀痰および気管支分泌液を細菌学的に検索すると、その大多

数の症例に肺炎菌が認められた。この点については、河盛も同様な事実を認めている。

そこで、肺炎菌が多数に証明された症例の臨床像を検討すると、発熱、赤沈値促進、喀痰量の多いものも多く、X線像では肺病巣が広範で、大空洞を有しているものも多く、また、喀痰内の結核菌の陽性率も高く、耐性を有しているものが多い。

このような臨床像はその切除肺の所見と一致し、術後合併症も多い点から混合感染症は肺外科領域でも重要な問題である。

そこでかかる混合感染が肺結核に与える影響を調べるため、家兎を用いて実験的に追及したところ、肺炎菌の混合感染では初期には肺結核病変は大葉性肺炎像によって隠されるが、結核菌は後述のごとく増殖力を増し血行性にあるいは気管支性に播種され、いわゆる粟粒結核像を示し、遂には大きな空洞を形成し、晩期にいたると硬化性空洞になる。しかも膿胸や肋膜炎等の肋膜合併症を起こすものが多いのである。このような点は葡萄菌の混合感染の場合のほうが病巣が限局化する傾向がある。

このように、肺結核に混合感染が起ると、その病勢を悪化させるという事実は細菌学的に検討した成績が如実に証明しているのであって、結核菌と肺炎菌は共棲作用により相互に発育を促進するのみならず、肺炎菌自体も肺組織と親和性がある。しかるに葡萄菌は結核菌との共棲において結核菌の発育を抑制しないが、葡萄菌自体の発育が抑制され、しかも肺組織とは親和性を示さないのである。したがって、肺結核の混合感染において、肺炎双球菌は大きな意義をもつが、葡萄菌の意義はさほど大でないといえることができる。

以上のごとく臨床的および基礎的研究で混合感染の実体が明確になつたので、これを治療法に導入した結果、臨床例においては一般抗生剤を抗結核剤と併用して積極的治療を行なうと、ほとんどの例が急速に臨床症状およびX線像が改善されることを知つた。さらに、家兎において実験的に混合感染症の治療を行なつてみると、SMやPcの単独療法より、SM+Pcの併用療法が混合感染巣に対する効果のみならず、結核病変に対してももつともよい方法であることを病理学的にも細菌学的にも立証しえたのである。

従来、われわれは肺結核の治療にあたって急性炎症症状を呈する場合はすべてシェーブと診断し、これらにはもつばら抗結核剤の増量ないしは新薬の投与などを行なつてきた。しかし、これらのシェーブ症例の中には混合感染による増悪例が多数にあることを考えて細菌学的検索を行なう必要がある。また、そのような症例の外科療法にあつても積極的に混合感染に対する適切な化学療法を併用すべきである。

肺結核における混合感染の実体を臨床的ならびに実験的に研究した結果、肺炎菌がもつとも重要な意義を有することを細菌学および病理学的に立証し、また、混合感染により肺結核病変もともに進展することを指摘し、これに対する化学療法の実施方法を検討した。

擧筆するにあたり、御指導ならびに御校閲を賜つた恩師篠井金吾教授に深く感謝の意を捧げるとともに、終始御指導、御鞭撻下された江本俊秀博士に深甚の謝意を表する。

参考文献

- 1) R. Koch: "Die Aetiologie der Tuberkulose", Bd. II, 1884.
- 2) Spengler: Z. Hyg., 343: 18, 1894.
- 3) Luzatto: Zbl. Bakt., 58: 21, 1897.
- 4) Babes: Zbl. Bakt., 345: 5, 1889.
- 5) Cornett: Wien. Med. Wsch., 414: 5, 1892.
- 6) A. Sata: Zieg. Beitr. z. Path. Anat., 3 Suppl.-Bd. 1899.
- 7) Coryllos & Orstein: J. Thorac. Surg., 10: 8, 1938.
- 8) Zorzoli & Fojanini: Ann. Inst. Forlanini, 858, 3, 1938.
- 9) 青木: 東北医学誌, 31: 4, 345, 昭17.
- 10) 三宮: 臨床, 4: 4, 402, 昭26.
- 11) Veillon, Rapacii: Ann. Inst. Pasteur, 26, 1930.
- 12) Hollò: Zbl. ges. Tbkfg., 32: 745, 1930.
- 13) Sylla A. Kairies A.: Beitr. z. Klin. d. Tbk., 93: 49, 1939.
- 14) H. Findeisen: Acta tbc. scand., 31: 3-4, 1956.
- 15) N.V. Tatarskii: Problemy Tuberkuleza, 6, 1954.
- 16) 中村・井上・中島・国崎: 実験医誌, 7: 223, 大12.
- 17) 小野: 結核, 15: 114, 昭15.
- 18) 河盛: 結核, 27: 9, 昭27.
- 19) 河野: 日大医誌, 23: 8, 昭21.
- 20) Baumgarten: Verh. dtsh. Path. Geselle, 1u 55: 69, 1902.
- 21) Y. Yamamura: The experimental production of non-tuberculosis cavities in rabbit lung by egg albumin.
- 22) 河盛: 日臨結, 14: 2, 昭30.
- 23) 海老名: 結核, 20: 430, 昭20.
- 24) 永井: 日外会誌, 51: 241, 昭25.
- 25) H. Brocard: Americ. Rev. of Tbc., 20: 3, 1929.
- 26) 高橋: 医療, 9: 152, 昭30.

- 27) 室津：結核，27：9，昭27.
- 28) 安平：日臨結，14：701，昭30.
- 29) H. Reitter：Thorac. Chirurg., 3：4，1955.
- 30) 永井：結核，33：3，昭33.
- 31) 繞木：結核，30：42，昭30.
- 32) 藤岡：電子顕微鏡学会，第13回.
- 33) 前川：札幌病院医誌，14：1，昭26.
- 34) 山村：綜合臨床，4：1，昭30.
- 35) 山村：結核研究の進歩，13，昭31.
- 36) 藁上：日医大誌，22：12，昭30.
- 37) 鈴木：化学療学会誌，1：5，昭29.
- 38) 鳥羽：診断と治療，44：8，昭27.
- 39) G. Klose：Tbk. arzt, 10：6，1956.
- 40) H. Steilin：Tuberk., 12：5.
- 41) 吉武：結核診療，10：3.
- 42) 本堂：結核，31：503，573，599，昭31.
- 43) 尾山：日臨結，14：927，昭30.
- 44) 熊谷：日医学会誌，10，昭13.
- 45) 岡：日臨結，13：813，昭29.