

肺結核病巣培養の成績からみた化学療法の問題点

亀 田 和 彦

結核予防会結核研究所付属療養所

受付 昭和 41 年 12 月 21 日

SOME PROBLEMS OF CHEMOTHERAPY IN TUBERCULOSIS IN VIEW
OF THE RESULTS OF CULTURE OF RESECTED FOCI
OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

Kazuhiko KAMEDA

(Received for publication December 21, 1966)

Cultivation of tubercle bacilli and drug resistance test were carried out on 500 resected specimens of pulmonary tuberculosis which were treated with chemotherapy before operation during the period from 1962 to 1966 in our sanatorium. The strains were defined as resistant if there was equal growth of tubercle bacilli on culture media containing 10 mcg SM, 1 mcg PAS, or 0.1 mcg INH. A schema useful for treatment was designed from the results of this study with special reference to the clinical course (Fig. 5).

The tubercle bacilli were cultivated from 126 of 275 cavities (45.8%) and from 33 of 256 closed lesions (12.9%) (Table 1). The culture positive rate in the cases which discharged no bacilli for more than 6 months before operation was 17.8% in 92 cavities and 4.9% in 61 closed lesions, and in the cases which discharged bacilli within 5 months before operation, this rate was 62.1% in 174 cavities and 16.1% in 56 closed lesions (Table 2). However, in both cavities and closed lesions, the culture positive ratio was various depending on their radiological course. A higher percentage of culture positiveness was found from the foci which showed gradual increase of its size on X-ray film during chemotherapy (92.7% in 41 cavities, 50% in 4 closed lesions), and in the cases which discharged tubercle bacilli immediately before operation (88.9% in 71 cases).

Resistant strains were found in 90.4% among the strains cultured from cavities and in 69.7% among the strains cultured from closed lesions. Especially, INH-resistant strains were more frequently found than SM or PAS-resistant strains both in cavities and in closed lesions (Table 3). The percentage of drug resistant strains per culture positive cases showed no marked difference between cavities and closed lesions, although the difference of the rate of culture positiveness was very great between them. The rate of the drug resistance was 64.8% in 142 lesions of the cases which discharged drug resistant bacilli in sputum at least once during the course of preoperative chemotherapy, but the rate was 7.6% in 183 lesions of the cases which discharged only sensitive bacilli or remained always negative during preoperative chemotherapy (Table 6). In the cases with lesions from which drug resistant bacilli were cultivated, the negative change of bacilli in sputum occurred after chemotherapy of more than one year in 81.2% of them (Table 7).

The results of the bacteriological examination of resected specimens of pulmonary tubercu-

* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose Machi, Kitatama Gun, Tokyo, Japan.

losis give an important suggestion on the practice of the treatment of pulmonary tuberculosis if the results are studied in connection with the mode of the clinical change of the lesions during the course of preoperative chemotherapy.

まえがき

著者は過去に主として臨床的な立場から、肺結核の病巣内の結核菌について観察してきた^{1)~3)}。その大要を述べると次のようになる。すなわち化療下においては化療以前の時代のように病巣組織の崩潰が起こつても、その崩潰面には必ずしも抗酸性結核菌の繁殖する像はみられず、そのような場合は、病巣培養での菌陰性率はきわめて低く、臨床的にもシェーブを起こさない。組織の崩潰面に抗酸性の結核菌が認められるのは、化療剤に対して耐性を有する場合に多く、当然臨床的にも好ましくない。

臨床的に薬剤耐性を有するかどうかは、排菌陽性例では判明するとしても、排菌陰性例では容易に知ることができない。この点を化療により菌の陰性化した初治療500例について、平均7カ月菌陰性持続後、たまたま排菌した52例の菌の状態を調べると、その半数は塗抹陽性、培養陰性菌であるが、残る半数は培養でも陽性であり、培養陽性の菌の75%は耐性菌であり、とくにINHに対しては100%近い耐性を有すること、および終始空洞でなく経過した76のclosed lesionからも3.9%耐性菌を認めたことから、菌陰性が続いてもこの程度は耐性菌を認めることを推定した。同時にそのような症例の臨床経過はその排菌量と大きく関係し、陰性持続後も多量の排菌のあつた例は、治療当初から菌の陽性持続例と同様な処置を施さねばならぬことも述べた。

さらに、直接切除肺病巣よりの菌の状況を臨床経過を考慮しつつ検討してみると、空洞とclosed lesionとの間には培養陽性率はかなりの差はあつても、培養陽性の菌に対する耐性陽性の率は両者にそれほどの大差はなく、少なくとも培養で生えうる菌はかなり高率に耐性があると考えられ、空洞あるいはclosed lesionの培養陽性率はそれぞれの臨床経過によつて異なるので、臨床経過と結びつけた培養成績の検討がきわめて重要であることを強調した。

そこで今回は切除病巣の培養

症例が500例に達したので、どのような病巣がどのように経過し、排菌陰性がどのくらい持続すれば、どの程度培養で結核菌を証明しうるかの一つの雛型を作成し、肺結核症の治療の実際に役立たそうと試みた。

研究方法と材料

昭和37年3月より41年9月までに当所において切除された500例の肺結核病巣を無菌的にメスを入れ、取り出した乾酪物質を1%小川培地に培養し、その病巣のレ線上の経過を後述のように雛型的に分類し、その培養陽性率を検討した。薬剤耐性の基準はSM 10 mcg, PAS 1 mcg, INH 0.1 mcg いずれかに完全耐性以上のものを耐性とした。切除時レ線不明らかに透亮の認められる病巣は275、透亮を認めないclosed lesionは256である。

成績

総括的な培養陽性の頻度を表1に、臨床的の排菌陰性

Table 1. Number of Foci Examined

	Number of foci	Culture positive foci (positive rate)	Resistance positive foci	R(+)/C(+)
Cavitary lesion	275	126 (45.8)	114	90.4
Closed lesion	256	33 (12.9)	23	69.7

Table 2. Correlation between Rate of Positive Culture and Duration of Negative Bacilli during Preoperative Chemotherapy

	Duration of negative bacilli					
	0	1m.~	3m.~	6m.~	9m.~	12m.~
Cavitary lesion	60/67	30/54	18/53	13/59	3/21	2/21
		108/174 (62.1%)			18/101 (17.8%)	
Closed lesion	3/4	4/19	2/33	3/31	0/11	0/19
		9/56 (16.1%)			3/61 (4.9%)	

Notes: Figures in denominator indicate the number of foci

Figures in numerator indicate the number of bacilli positive foci

Table 3. Drug Resistance of Bacilli Cultivated from Foci

	Total number of cult. positive	Resistant to SM	Resistant to PAS	Resistant to INH	Resistant to one drug	Resistant to two drugs	Resistant to three drugs
Cavitary lesion	114	38	35	108	65	31	18
Closed lesion	23	7	8	22	14	4	5

Table 4. Positive Rate of Bacilli by Radiological Course

Cavitary lesion	Closed lesion
(イ) ● → ○ 21/22 (95.5%)	(チ) ● → ● 2/4 (50.0%)
(ロ) ○ → ○ 17/19 (89.5)	(リ) ○ → ● 3/15 (20.0)
(ハ) ○ → ○ 53/92 (57.6)	(ス) ● → ● 16/119 (13.4)
(ニ) ● → ○ 7/15 (46.7)	(ル) ● → ● 4/31 (12.9)
(ホ) ○ → ○ 5/16 (31.3)	(オ) ○ → ● 6/58 (10.3)
(ヘ) ○ → ○ 22/94 (23.4)	(ワ) ● → ● 2/29 (6.9)
(ト) ● → ○ 1/17 (5.9)	
126/275 (45.8)	33/259 (12.9)

Table 5. Positive Rate of Bacilli according to Radiological Course and Duration of Negative Sputum

Duration of negative sputum	Radiological course												
	Cavitary lesion						Closed lesion						
	(ニ)	(ロ)	(ホ)	(ハ)	(ヘ)	(イ)	(ト)	(ル)	(チ)	(ス)	(ワ)	(オ)	(リ)
0	3/3	12/12	2/2	28/30	7/11	8/8	0/1	—	—	3/3	—	—	0/1
1m.~	0/2	1/2	0/1	15/23	8/17	6/7	0/2	0/3	—	1/5	0/2	1/6	2/3
3m.~	3/8	1/1	0/1	6/18	4/19	4/4	0/2	0/4	1/2	1/10	0/1	0/13	0/3
6m.~	1/1	2/2	3/7	3/15	2/17	2/2	0/5	0/1	—	0/6	0/7	3/15	0/2
9m.~	—	—	0/1	1/4	0/13	1/1	1/2	0/1	—	0/2	0/1	0/3	0/4
12m.~	0/1	0/1	0/2	0/2	1/5	—	0/3	0/2	0/1	0/5	0/3	0/3	—
18m.~	—	1/1	0/2	—	0/2	—	0/2	0/1	—	0/2	—	0/2	—
Total	7/15	17/19	5/16	53/92	22/94	21/22	1/17	0/12	1/3	5/33	0/14	4/42	2/13

Notes: Figures in denominator indicate the number of foci
 Figures in numerator indicate the number of bacilli positive foci

期間別の陽性の頻度を表2に、培養陽性菌の耐性薬剤の種類と数を表3に、臨床経過別の培養陽性率を表4に示し、経過と排菌陰性期間とを組合せた難型の一覧を表5に示した。表中、分数の分母は培養病巣数、分子は培養で結核菌陽性の数である。表2と表5の closed lesion は同一切除肺に空洞を有しないもの、すなわち主病巣としての closed lesion 117 だけを取り上げた成績である。臨床的排菌との関連をみるためには、他に空洞を有するものを取り除かねばならぬためである。臨床経過別に検討した表4、表5について少し説明を加えると、表中(ニ)群は化療により広汎な周局炎が吸収した空洞である。これでは発見以来の化療も比較的短いものが多く、

排菌陰性6カ月以上に及ぶものの例が少ないが、46.7%の陽性率である。(ロ)群は化療中拡大悪化した空洞で、19中17が菌陽性できわめて高率である。(ホ)群は空洞の拡大例であるが空洞壁の菲薄化が顕著なもので、排菌9カ月以上陰性が続けば培養陽性例は得られていない。(ハ)群は化療中ほとんど大きさ不変のもので、このような空洞は排菌陰性が長いほど培養陽性率は低下していく。(ヘ)群は化療により次第に縮小していく空洞で、6カ月以上菌陰性が続けばかなり培養陽性の頻度は下がる。(イ)群は乾酪巣の拡大洞化したもので、たとえ臨床的に菌が見つからなくても100%近く培養陽性である。これとは逆に(ト)群は治療中乾酪巣の洞化縮小が起こつたもので、1~2の例外はあるとしてもほとんど培養で証明されるような菌は得られなかつた。切除時 closed lesion についても同じような考え方の難型であるが、悪化増大する場合を除き終始空洞でなかつた(ス),(ル),(ワ)の場合は、培養陽性率は179のうち22(12.3%)であり、治療開始時空洞で切除までに充塞あるいは濃縮した73例のうち9(12.3%)も同様の陽性率であつた。

以上のように病巣培養陽性率は、一般に空洞、closed lesion と手術直前、菌陽性のものではきわめて高いが、壁の菲薄化拡大する空洞、不変の空洞、縮小していく空洞、不変の乾酪巣では排菌陰性期間が長びくほど低く、悪化していく病巣は排菌陰性期間とは無関係に高く、また乾酪巣の洞化縮小の過程にあるもの、あるいは透亮として認められなくとも、縮小していくものは、陰性期間とは無関係にきわめて低率であつた。

耐性は表1のように、空洞では培養陽性菌の約90%、closed lesion では約70%あると考えてよく、INH耐性菌がSM、PASのそれより圧倒的に多いことも表3のとおりである。

考案とまとめ

肺結核の治療の妨げになるのは、薬剤に対する耐性であることはいまさらいうまでもないが、化療が長期行なわれるようになった最近5年間の500例の切除肺病巣の培養成績からみると、病巣培養陽性の菌はそれが空洞からであろうと、closed lesion からであろうと、かなり高率になんらかの薬剤に耐性があるといえる。したがつ

て培養陽性菌すなわち耐性菌と考えてもそれほどあやまりではなく、培養陽性菌の得られる頻度の高い条件と、低い条件とを知ることが大切であろう。肺結核切除病巣の培養成績については多くの報告^{4)~21)}がある。それらによると治療中の肺結核病巣より結核菌の培養陽性に得られる頻度は、空洞からは50~90%、濃縮空洞、乾酪巣からは12~30%とされ、一般に小さい病巣ほど、また治療により排菌陰性期間の持続の長いほど低下すること、耐性菌の証明は空洞が非空洞巣よりまた治療期間の長いほど高率にみられること、などの点に一致した見解を述べている。著者の成績もだいたい諸家の報告にみられる成績の範囲内に止まるが、各報告者の研究年代による治療期間の長短、培養巣の整理の方法、臨床経過との関連において必ずしも比較検討に適さないものもある。一口に遺残空洞といつても、治療中不変のものと縮小しつつあるものでは趣を異にするであろうし、耐性の基準も異なるものもあるなどの点からである。治療後の残存病巣の研究から臨床的な対処の方法を探ろうとする目的をもつたこの種の研究は、臨床的ないろいろの事項と関連させて病理学的、細菌学的な整理統計が数多く必要ではあるが、その整理方法が統一されればなお有意義な資料を生むことであろう。このことは足立¹⁷⁾、Canetti²²⁾らも強く主張しているところである。切除肺病巣を用いてのこの種の研究はもちろん、なんらかの理由、多くは治療により治療目的を達しえなかつたという症例という条件はあるが、これらの成績が治療をすすめていくうえにきわめて有用な示唆を与えるものであり、著者の示したレ線上の経過と排菌陰性期間とを考慮した雛型により、治療中の病巣内の結核菌の状況の概略をうかがい知ることができよう。また臨床経過から術前に耐性菌保有の確率を推測すると、術前、たとえ何カ月か菌が陰性化したものでも、過去一度でも耐性菌を喀出したことのある症例の病巣からは、全体として64.8%耐性菌を証明しており、臨床的に一度も排菌のなかつた例、あるいはたとえ菌陽性でも、それが感性菌であつた例の病巣からは耐性菌の検出は7.6%である。表6は主病巣としての空洞、非空洞巣375について、この点を示したものである。山下⁹⁾、足立¹⁷⁾も過去に耐性菌喀出例は注意が肝要であると同様な成績を示している。Canetti²²⁾は1965年のAmberson Lectureで薬剤耐性は、最初の病巣内の結核菌量によつて左右され、空洞ほど、また大きい病巣ほど

Table 6. Correlation between Finding of Bacilli in Sputum and that in Resected Specimen

Bacilli in sputum		Bacilli in resected specimen				% of resistant bacilli
		C(+)		C(-)	Total	
		R	S			
C(+)	R	92	3	47	142	64.8
	S	4	4	81	89	
	Unknown	5	1	19	25	
C(-)		10	6	78	94	
C(*)		5	1	19	25	
Total		116	15	244	375	

Notes: C(-); Culture negative throughout the course
C(+); Culture negative within 4 months
R; Resistant strains
S; Susceptible strains

菌量が多く、治療により大部分の菌は死滅して菌量が減少するが、一部残つたものは persister として耐性菌に変じ、その後繁殖し、菌量は再び増加するという Fall and Rise Phenomen を述べている。病巣培養で耐性菌を証明した116のうち、排菌の陰転時期の明らかな82には59(72.0%)は、菌陰性化するまでに1年以上を要したか、あるいは切除まで陽性持続したものであり、培養で菌を証明しえなかつた244のうち、菌陰転時期の明らかな142では92(64.8%)が3カ月以内に菌の陰性化に成功している(表7)。治療当初の病巣内の菌が多いほど、菌陰性化に要する期間が長びくと考えられ、そのような症例は、耐性のある率が高くなることは以上の成績からも想像されるところである。一方排菌が比較的容易に陰性化し、しかも6カ月以上も陰性持続したもので、空洞では約20%、closed lesionでも約5%は培養陽性であり、同時にそれらの多くは耐性をもつている。このことは persister としての耐性菌が病巣内に包埋されていることを示すものであろう。

肺結核症の治療中、切除を必要とするか否かの決定はきわめて重要であるが、これは治療後の遺残病巣の追求という点から逆に決定されるべき問題でもあろう。結核菌培養をより長期間(24週間判定)に延長することにより、2倍の菌証明率が得られるという意見²³⁾もあるが、一応現行の8週間培養で陽性に得られる可能性の高い病巣を切除にふみ切る、との考えをもつならば、臨床的に悪化する病巣、排菌の止まらない症例の主病巣というこ

Table 7. Correlation between Finding of Bacilli in Foci and Duration from Start of Chemotherapy to Disappearance of Bacilli in Sputum

Results of culture	Duration from start of chemotherapy to disappearance of bacilli in sputum				Total	Time of negative conversion unknown	Culture negative in sputum
	~3m.	~6m.	~12m.	13m. ~or still positive			
Resistant bacilli (+)	11	7	5	59(72.0)	82(100)	24	10
Susceptible bacilli (+)	2		1	5	8	1	6
Negative	92(64.8)	17	6	27	142(100)	24	78

とになろう。次第に縮小していく空洞は排菌陰性の続くかぎり、気長に治療を続ければかなり陽性率の低いものにしうる可能性があるし、とくに結核腫の洞化縮小していくものでは、培養陽性率はきわめて低い。著者の乾酪巣崩潰面の菌の状態の研究¹⁾にも述べたように、このような空洞内面には培養で生えうる抗酸性桿菌の繁殖はきわめて少なく、またこのような病巣の遠隔成績もきわめて良好である²⁾。また治療当初空洞であつても、充塞あるいは濃縮したもので、排菌陰性が9カ月以上続けば培養陽性率は低いので、どんどん治療をおすすめていつて差し支えないものと考え。治療中終始空洞として認められないような closed lesion では、その拡大、悪化していくものを除いては、179中22(12.3%)の陽性率であり、排菌陰性が長いほどその率は低下するので、これまた切除を必要としないであろう。しかしながらこのような事実を違つた観点から眺めてみると全体としては低率ではあるが、closed lesion といえどもこの程度は persister としての耐性菌があるということであり、“小さな耐性菌の貯蔵所”が治つたと思われる症例の中に、とくに切除されずに治療された群の中には多数ありうるということ、またこれらが将来 primary drug resistant case を作る源となりうる危険があるということは念頭におかねばならない。この点については内科的に治療を終了した症例についての精度の高い follow-up が必要と思われる。臨床的にレ線上悪化するもの、排菌の止まらないものは薬剤を変更し、切除にまで導くことに躊躇しないが、いわゆる良好な経過を辿っている症例に対しても、以上のことがらを考慮しつつ社会的条件をもあわせ考え、処置しなくてはなるまい。

一次薬に耐性のある場合、あるいはこれを予想し二次薬に切り替える場合が多いが、病巣内の菌に対して二次薬がいかに影響を及ぼすかは興味のある点である。病巣培養から得られた陽性菌に対し、二次薬の耐性を検査しえた例がまだ少なく、成績としてはまとめられないが、最近の切除100例のうち3カ月以上二次薬を使用した例で、菌が陽性に得られたものは6例で、うち1例が KM 100 mcg 完全耐性をみるのみで、他の5例は術直前あるいは5カ月以内かなりの排菌を認めているにもかかわらず、TH (25, 50 mcg), CS (20, 40 mcg) には全く耐性をみていない。一方現在著者の療養所の入所患者540例中、18例が過去、現在に9カ月以上二次薬を使用し、かつ排菌陽性持続中であるが、KM 10 mcg 完全耐性以上のもの6、CS 20 mcg 完全耐性のもの2で、THには全例感性という成績であり、一次薬の耐性出現頻度に比し、二次薬に対するそれはきわめて低いように思われる。Canetti²²⁾は二次薬は一次薬に比し血中濃度がきわめて低く、1年使用後の homogenously resistance の菌数は、INH 90%、SM 65%、PAS 47% であるに

対し、KM 32%、TH 52%、CS 16%、VM 12% で、この major drug と minor drug の差は in vivo に到達する濃度によるとし、minor drug の最もよい組合せでも major drug の SM-INH 併用に劣ると述べている。二次薬使用に関する同様の意見は、Tucker²⁵⁾、Zierski²⁶⁾ からも述べているが、二次薬に対する臨床的耐性基準なども、再検討されるべきかもしれない。なお一次薬で治療された症例では喀痰中、病巣内とも INH 耐性菌が SM, PAS のそれよりも圧倒的に多く、INH に耐性があり SM あるいは PAS に感性の菌は多くみられるが、SM あるいは PAS に耐性で INH に感性であるという成績はほとんどみられない。このことは篠田²¹⁾も同様の報告をしている。現在の肺結核症に対する INH の治療的優位が示す結果でもあろうと思われる。

結 論

長期間治療を受けたあとで切除された500例の肺結核症の切除病巣培養の結果を、レ線上の経過と、臨床的排菌の状況とを考慮して整理し、一つの雛型を作り紹介した。切除時空洞では275中126(45.8%)に、非空洞巣では256中33(12.9%)に培養陽性の菌が得られた。SM 10 mcg, PAS 1 mcg, INH 0.1 mcg 完全以上の耐性を耐性菌とした場合、培養陽性菌に対する耐性菌の率は空洞で90.4%、非空洞で69.7%であつた。臨床悪化する病巣、術前の排菌が最近に陽性であるものほど培養陽性率は高く、培養陽性の菌はかなり高率に耐性があると考えても大きなあやまりはなく、治療中にいかなる経過をたどつた病巣で、排菌陰性がどれくらい持続したならば、どの程度培養で菌が証明されるか、その培養陽性の頻度の高い条件と、低い条件を知ることが手術適応の決定、薬剤選択など、実際に治療をすすめてゆくうえに大いに参考になると考える。

稿を終るにあたり終始ご指導、ご校閲を賜りました結核研究所岩崎竜郎所長、同付属療養所小池昌四郎所長、塩沢正俊副所長に厚くお礼を申し上げます。なお日ごろご協力、ご教示いただきました島尾忠男、岩井和郎、工藤祐是の諸先生に、また本研究途上にお手伝い願つた名大日比野内科多賀誠、稲垣博一先生に感謝します。

参 考 文 献

- 1) 亀田和彦：肺，3：121，1956。
- 2) 亀田和彦：結核，37：664，1962。
- 3) 亀田和彦：日胸臨，23：417，1964。
- 4) Takahashi, T.: Acta tbc. Scand., 44：85，1964。
- 5) 熊谷岱蔵他：結核，33：117，1958。
- 6) Canetti, G.: Bull. Int. U. A. T., 24：144，1954。
- 7) Amadio, G.: Dis. of Chest, 46：37，1964。

- 8) 山下英秋：日胸臨，22：407，1963.
- 9) 山下英秋：日胸臨，24：126，1965.
- 10) 杉本一他：胸外，14：781，1961.
- 11) 中西通泰他：京大結研紀要，10：55，1961.
- 12) Kari Asp：Ann. Med. Exp. Biolog. Fenn., 40：1，1962.
- 13) Santopadre, G.：Acta Tbc. Scand., 39：97，1960.
- 14) 杉山育男他：呼吸器診療，15：827，1960.
- 15) 里中道子：関西医誌，12：666，1960.
- 16) 長岡研二他：臨床と研究，38：102，1961.
- 17) 足立達他：胸外，33：330，1960.
- 18) 出口国夫：金沢大結研年報，14：219，1956.
- 19) Hurford, J. V. et al.：Tubercle, 38：194，1957.
- 20) Oka, S. et al.：Tubercle Leprosy & Cancer, 13：5，1966.
- 21) 篠田厚：日胸疾誌，2：156，1964.
- 22) Canetti, G.：Amer. Rev. Resp. Dis., 92：687，1965.
- 23) 間瀬南：衛生検査，10：51，1961.
- 24) 鏡山松樹・亀田和彦：結進，29：102，1961.
- 25) Tucker, B.：Bull. Int. U. A. T., 35：151，1961.
- 26) Zierski, M.：Bull. Int. U. A. T., 35：173，1964.