

原 著

切除肺病巣内の結核菌検索成績からみた化学療法終了時期
と外科療法適応の予測

結核療法研究協議会

(委員長: 五味二郎 外科療法科会長: 塩沢正俊)

受付 昭和 53 年 4 月 11 日

PREDICTION OF TIME OF TERMINATING CHEMOTHERAPY
AND OF INDICATION OF SURGICAL TREATMENT FOR
PULMONARY TUBERCULOSIS BASED ON BACTERIOLOGICAL
FINDINGS OBTAINED FROM RESECTED SPECIMENS

The Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN*
(Chairman: Jiro GOMI)

Subcommittee on Surgical Treatment
(Chairman: Masatoshi SHIOZAWA)

(Received for publication April 11, 1978)

This study was carried out to predict the time of terminating chemotherapy and the indication of surgical treatment for pulmonary tuberculosis based on the bacteriological findings on culture of resected specimens. The material consisted of 491 cases including 324 cavitory cases and 167 noncavitory cases before the operation who had undergone the pulmonary resection after getting negative sputum for the period of more than 6 months at 24 institutions belonging to the Tuberculosis Research Committee, Ryōken. Tubercle bacilli were examined on smear and culture in necrotic mass obtained aseptically from cavity and caseous mass in resected specimens immediately after the operation.

The culture positive rate of tubercle bacilli in resected specimens was 7.7% in all subject cases, and 9.9% in cavitory cases and 3.6% in noncavitory cases before the operation ($p < 0.05$), and 9.0% in positive sputum cases and 5.6% in negative sputum cases before starting chemotherapy ($p < 0.1$) (Table 1). This rate, however, depended upon the background factors of subject cases which could be divided into 4 groups by radiological findings before the operation and bacteriological findings before starting chemotherapy. It was 10.5% in cases with cavity and positive sputum, 6.8% in cases with cavity and negative sputum, 5.4% in cases with closed lesion and positive sputum and 3.8% in cases with closed lesion and negative sputum (Table 1).

The culture positive rate of tubercle bacilli in resected specimens seemed to relate to the intensity of regimens, i.e. zero in SM·INH·RFP, 1.2% in retreatment regimens containing RFP, 7.7% in SM·INH·EB, 9.3% in SM·INH·PAS and 9.8% in retreatment regimens without RFP. This rate was analysed in cases with cavity before the operation and positive sputum before starting chemotherapy, as it might be influenced by background factors. It was zero in SM·INH·RFP as well as retreatment regimens containing RFP, 10.0% in SM·INH·EB, 15.4%

* From the Research Committee RYŌKEN c/o Inform. JATA, Suidobashi Bldg, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

in SM·INH·PAS and 19.0% in retreatment regimens without RFP (Table 1).

Observing the culture positive rate of tubercle bacilli in resected specimens by the duration of negative sputum before the operation, it did not show any relation to the duration of negative sputum (Table 2). Moreover it was also zero in 22 cases with negative sputum for the period of 3 to 5 months before the operation attained by SM·INH·RFP as well as retreatment regimens containing RFP.

Examining the culture positive rate of tubercle bacilli in resected specimens in relation to the thickness of cavity wall and size of noncavitary lesions on tomograms before the operation, it was rather higher in cases with thickwalled cavity (more than several millimeters), cavity in sclerotic lesions and multilocular sclerotic walled cavity but not related to the size of caseous lesions (Tables 2 and 3).

It was noticed that the proportion of smear positive-culture negative cases to all culture negative cases in resected specimens was as high as 41.2% in total 458 cases, and it was 39.3% in cavitary cases and 47.3% in noncavitary cases before the operation ($p < 0.1$), and 47.0% in positive sputum cases and 49.3% in negative sputum cases before starting chemotherapy ($p < 0.1$). Moreover it did not show any relation to the duration of negative sputum before the operation and the size of caseous lesions (Tables 4 and 5) but showed a close relation to the intensity of regimens i.e. 60% in SM·INH·RFP whereas 33.9% in retreatment regimens without RFP. So-called smear positive-culture negative tubercle bacilli which was decided at 8 weeks after inoculation of necrotic mass on 1% Ogawa's media produced dysgonic colonies in about 12% of them when the cultivation continued for another 24 weeks. The characteristic of these tubercle bacilli revealed marked changes such as negative conversion of nitrate reduction reaction and reduction of Niacin reaction. In accordance with these findings there might remain some problems to predict the time of terminating chemotherapy and the indication of surgical treatment for cases having negative sputum for more than 6 months but in fact many clinicians in the world did not give the significant meaning to smear positive-culture negative tubercle bacilli at present.

The following conclusion could be obtained from the above-mentioned findings: the time of terminating chemotherapy will be 6 months after negative conversion of sputum in cases treated with SM·INH·RFP as well as retreatment regimens containing RFP and there will be no indication of surgical treatment for such cases. Moreover, above comment could be applied even to cases who have attained negative sputum by regimens without RFP if regimens with RFP can be added for about 6 months successively.

I. まえおき

INH, RFP を主軸とした化学療法が劇的な効果を挙げていることには何人も疑いを持たないところである。かかる化学療法が開発されるまでは、種々の処方による肺結核の治療が試みられ、その効果や処方別の効果差が臨床的に検討されてきた。しかし、切除肺病巣内の結核菌検索結果から化学療法の効果、処方別の効果差などを検討した報告は案外少なく、肺結核病理研究班¹⁾、塩沢^{2)~4)}、療研の報告などをみるにすぎない。しかるにこれら研究の対象例はやや古いか、例数が少なくかつ一部の施設に限られているか、あるいは一部の処方に限定されている憾みがある⁵⁾⁶⁾。

そこで、療研外科療法研究科会ではかかる研究の不備を補うため、療研傘下の24施設で1976年末までに切除した肺の病巣内結核菌を塗抹、培養の両方法で検索し、その成績から間接的ではあるが、化学療法終了の時期を予測し、かつ外科療法適応の変化を追及してみた。

II. 研究対象および研究方法

研究対象：療研傘下の24施設で1976年末までに手術した症例のなかから集めた1,118例のうち検討に耐えうる491例を対象とした。対象例を選ぶ条件として(1)治療歴が明らかでないこと、(2)病巣内結核菌の塗抹、培養成績が明らかでないこと、(3)肺切除直前のX線所見が明らかでないこと、(4)RFP, EB 使用例では RFP, EB を6カ月以

Table 1. Culture Positivity of Tubercle Bacilli in Resected Specimens by Duration of Negative Sputum (Months) and Regimens

Sputum before treatment.	Regimens	Cavitary cases				Noncavitary cases				Total									
		6~10	10~13	13~19 mos.	Total	6~10	10~13	13~19 mos.	Total	6~10	10~13	13~19 mos.	Total						
Positive	S I R	0/9	0/2	0/1	0/12	0	0/2	0/1	0/3	0	0/11	0/3	0/1	0/15	0				
	Retreatment containing RFP	0/27	0/7	0/1	0/35	0	0/4		0/4	0	0/31	0/7	0/1	0/39	0				
	S I E	1/6	0/3	0/1	1/10	10.0	0/3	0/1	0/4	0	1/9	0/4	0/1	1/14	7.1				
	S I P	6/35	2/18	1/10	1/2	10/65	15.4	2/18	1/11	0/9	0/2	3/40	7.5	8/53	3/29	1/19	1/4	13/105	12.4
	Retreatment containing EB	1/6	2/9	1/5	0/1	4/21	19.0	0/4	0/1	0/5	0	1/10	2/10	1/5	0/1	4/26	15.4		
	Total	8/83	4/39	2/18	1/3	15/143	2/31	1/14	0/9	0/2	3/56	5.4	10/114	5/53	2/27	1/5	18/199	9.0	
		9.6	10.3	11.1	33.3	10.5	6.5	7.1	0	0	5.4	8.8	9.4	7.4	20.0				
Negative	S I R	0/4	0/7	1/10	0/8	1/29	3.4	0/2	0/1	0/1	0/2	0/6	0	0/6	0/8	1/11	0/10	1/35	2.9
	Retreatment containing RFP	0/2	0/2	0/3	1/2	1/9	11.1		0/2	0/1		0/3	0	0/2	0/4	0/4	1/2	1/12	8.3
	S I E	1/18	0/8	1/4	0/4	2/34	5.9	0/14	1/13	0/11	1/6	2/44	4.5	1/32	1/21	1/15	1/10	4/78	5.1
	S I P	0/7	2/19	3/12	0/23	5/61	8.2	0/7	0/4	0/7	1/9	1/27	3.7	0/14	2/23	3/19	1/32	6/88	6.8
	Retreatment containing EB	1/31	2/36	5/27	1/31	9/133	6.8	0/23	1/20	0/20	2/17	3/80	3.8	1/54	3/56	5/49	3/54	12/213	5.6
	Total	3.2	5.6	17.2	2.7		0	5.0	0	11.8	3.8	1.9	5.4	10.2	5.6				
Unknown	Retreatment containing RFP	0/4	0/2		0/6	0	0/1	0/1	0/2	0/4	0	0/4	0	0/5	0/3	0/2		0/10	0
	Retreatment without RFP	3/15	1/7	2/9	2/11	8/42	19.1	0/10	0/8	0/4	0/5	0/27	0	3/25	1/15	2/13	2/16	8/69	11.6
Total	S I R	0/9	0/2	0/1	0/12	0	0/2	0/1	0/3	0	0/11	0/3	0/1	0/15	0				
	Retreatment containing RFP	0/35	0/16	1/11	0/8	1/70	1.4	0/7	0/2	0/3	0/2	0/14	0	0/42	0/18	1/14	0/10	1/84	1.2
	S I E	1/8	0/5	0/4	1/2	2/19	10.5	0/3	0/3	0/1	0/7	0	0	1/11	0/8	0/5	1/2	2/26	7.7
	S I P	7/53	2/26	2/14	1/6	12/99	12.1	2/32	2/24	0/20	1/8	5/84	6.0	9/85	4/50	2/34	2/14	17/183	9.3
	Retreatment without RFP	4/28	5/35	6/26	2/35	17/124	13.7	0/21	0/13	0/11	0/14	1/59	1.7	4/49	5/48	6/37	3/49	18/183	9.8
	Total	12/133	7/84	9/56	4/51	32/324	2/65	2/43	0/35	2/24	6/167	3.6	14/198	9/127	9/91	5/75	38/491	7.7	
		9.0	8.3	16.0	7.8	9.9	3.1	4.7	0	8.3	3.6	7.1	7.1	9.9	8.0				

Denominator indicates the number of cases examined.
 Numerator indicates the number of cases with positive tubercle bacilli on culture of resected lung lesions.
 SIR: SM-INH-RFP, SIE: SM-INH-EB, SIP: SM-INH-PAS

上使用していること、(5)喀痰中の結核菌が連続6カ月以上培養陰性であること、などをとりあげた。

研究方法：肺切除完了の直後に空洞あるいは非空洞病巣へ割を入れ、そのなかの壊死物質を無菌的に鋭針で採取し、それを均等化したのち塗抹染色標本で顕鏡するとともに、一方では1%小川培地で培養し、8週後に判定して結核菌の状態を追及した。

切除肺病巣内の結核菌培養陽性率と培養陰性例のなかで占める塗抹陽性培養陰性例の占める割合を検索し、それらと処方強度、手術前の菌陰性期間、手術直前のX線所見などとの相関を追及し、その成績から化学療法終了の時期と外科療法の適応とを推測してみた。

III. 成 績

1. 背景因子別にみた切除肺病巣内の結核菌培養陽性率

表1のごとく、切除肺病巣内の結核菌培養陽性率を全対象491例でみると7.7%になる。この陽性率は背景因子によつて異なり、手術直前の空洞例では9.9%を数える

のに非空洞例では3.6%にすぎず、 $(\chi^2=6.094, p<0.05)$ 、化学療法開始前の菌陽性例では9.0%、菌陰性例では5.6%となる $(\chi^2=1.773, p<0.1)$ 。

ここで手術直前のX線所見と化学療法開始前の排菌状態とを組み合わせて、対象例を4群に分け、各群における切除肺病巣内の結核菌培養陽性率を検討してみた。表1のごとく、手術直前有空洞、化学療法開始前菌陽性の組み合わせ例で最も高く10.5%、手術直前有空洞、化学療法開始前菌陰性の組み合わせ例で6.8%、手術直前非空洞、化学療法開始前菌陽性の組み合わせ例で5.4%、手術直前非空洞、化学療法開始前菌陰性の組み合わせ例で最も低く3.8%となる。

2. 化学療法の処方別にみた切除肺病巣内の結核菌培養陽性率

化学療法の処方別に切除肺病巣内の結核菌培養陽性率をみると、表1のごとく、SM・INH・RFP例では0、RFPを含む再治療例では1.2%、SM・INH・EB例では7.7%、SM・INH・PAS例では9.3%、RFPを含まない再治療例では9.8%となり、処方の強度と相関しそうで

Table 2. Culture Positivity of Tubercle Bacilli in Resected Specimens by Thickness of Cavity Wall

Sputum before treatment	Regimens	Thickness of cavity wall (mm)						Total
		~3	~5	~7	~10	10.1~	Ky·Kz	
Positive	SIR	0/2	0/5	0/1	0/1	0/1	0/2	0/12
	Retreatment containing RFP	0/12	0/9	0/4	0/1	0/3	0/6	0/35
	SIE	0/4	0/1	0/1	0/1		1/3	1/10
	SIP	0/11	2/10	2/8	1/6	2/8	3/22	10/65
	Retreatment containing EB	1/3	0/2	0/2	1/3		2/11	4/21
	Total	1/32	2/27	2/16	2/12	2/12	6/44	15/143
		3.1	7.4	12.5	16.7	16.7	13.7	10.5
Negative	SIR							
	Retreatment containing RFP	0/9	0/13	0/2	0/1	1/3	0/1	1/29
	SIE	1/5	0/2	0/1	0/1			1/9
	SIP	0/5	1/7	0/5	0/4	0/9	1/4	2/34
	Retreatment containing EB	0/15	1/11	1/7	3/10	0/6	0/12	5/61
	Total	1/34	2/33	1/15	3/16	1/18	1/17	9/133
		2.9	6.1	6.7	18.8	5.5	5.9	6.8
Unknown	Retreatment containing RFP	0/3	0/3					0/6
	Retreatment without RFP	2/11	0/5	1/1	3/7	0/3	2/15	8/42
Total	SIR	0/2	0/5	0/1	0/1	0/1	0/2	0/12
	Retreatment containing RFP	0/24	0/25	0/6	0/2	1/6	0/7	1/70
	SIE	1/9	0/3	0/2	0/2		1/3	2/19
	SIP	0/16	3/17	2/13	1/10	2/17	4/26	12/99
	Retreatment without RFP	3/29	1/18	2/10	7/20	0/9	4/38	17/124
	Total	4/80	4/68	4/32	8/35	3/33	9/76	32/324
		5.0	5.9	12.5	22.9	9.1	11.8	9.9

ある。これら対象例の背景因子は種々であるため、背景因子をもう少し揃えた症例で再度処方別の切除肺病巣内の結核菌培養陽性率を検討してみた。

すなわち、手術直前有空洞、化学療法開始前菌陽性といった最も悪い条件例を対象にして結核菌培養陽性率を追及してみると、表1のごとく、SM・INH・RFP例、RFPを含む再治療例ともに0、SM・INH・EB例では10.0%、SM・INH・PAS例では15.4%、RFPを含まない再治療例では19.0%となり、処方の強度との相関がみられる。この事実は多くの示唆を与えている。すなわち、RFPを含む再治療ことにSM・INH・RFPの治療は極めて強力であること、RFPを含まない処方で菌陰性化した症例にRFPを含む処方を6カ月ぐらい加えるならば、病巣内の結核菌を培養陰性にする蓋然性が大きいことなどである。

3. 手術前の菌陰性期間別にみた切除肺病巣内の結核菌培養陽性率

手術前の菌陰性期間を6カ月以上、10カ月以上、13カ月以上、19カ月以上の4群に分け、各期間別にみた切除

肺病巣内の結核菌培養陽性率は、表1でわかるごとく、それぞれ7.1%、7.1%、9.9%、8.0%となり、菌陰性期間が長くなるにつれて培養陽性率が低下するという事実は認められない。なお本研究の対象外になるが、SM・INH・RFPおよびRFPを含む再治療例における手術前菌陰性期間3~5カ月例(22例)の培養陽性率も0である。

4. いわゆる菌陰性空洞例におけるX線写真上の空洞壁厚別にみた切除肺空洞内の結核菌培養陽性率

X線写真(断層写真)上における空洞壁の厚さ別に切除肺空洞内の結核菌培養陽性率を追及してみた。表2のごとく、培養陽性率は壁厚3mm以下例で5.0%、5mm以下例で5.9%、7mm以下例で12.5%、10mm以下例で22.9%、10.1mm以上例で9.1%、Ky・Kz型で11.8%となり、壁厚数mm以上あるいはKy・Kz型の菌陰性空洞例で高率を示す。これを化学療法開始前の菌陽性例と菌陰性例とに分けて観察すると、前者では全対象例の場合と同様に厚壁性あるいはKy・Kz型の菌陰性空洞例で高い傾向を示しているが、菌陰性例の場合にははつ

Table 3. Culture Positivity of Tubercle Bacilli in Resected Specimens by Size of Lesion

Sputum before treatment	Regimens	Size of lesions (cm)					Total
		~2	~3	~4	~5	5.1~	
Positive	SIR			0/1		0/2	0/3
	Retreatment containing RFP	0/1		0/2	0/1		0/4
	SIE		0/2		0/2		0/4
	SIP	1/12	1/16	1/6	0/3	0/3	3/40
	Retreatment containing EB		0/1	0/1	0/2	0/1	0/5
	Total	1/13	1/19	1/10	0/8	0/6	3/56
		7.7	5.3	10.0	0	0	5.4
Negative	SIR						
	Retreatment containing RFP		0/3	0/1	0/1	0/1	0/6
	SIE		0/2	0/1			0/3
	SIP	1/16	1/18	0/8	0/2		2/44
	Retreatment containing EB	0/10	1/10	0/2	0/2	0/3	1/27
	Total	1/26	2/33	0/12	0/5	0/4	3/80
		3.9	6.1	0	0	0	3.8
Unknown	Retreatment containing RFP	0/1		0/2		0/1	0/4
	Retreatment without RFP	0/7	0/7	0/8	0/2	0/3	0/27
Total	SIR			0/1		0/2	0/3
	Retreatment containing RFP	0/2	0/3	0/5	0/2	0/2	0/14
	SIE		0/4	0/1	0/2		0/7
	SIP	2/28	2/34	1/14	0/5	0/3	5/84
	Retreatment without RFP	0/17	1/18	0/11	0/6	0/7	1/59
	Total	2/47	3/59	1/32	0/15	0/14	6/167
		4.3	5.1	3.1	0	0	3.6

Table 4. Proportion of Smear-positive Culture-negative Cases to All Culture-negative Cases by Duration of Negative Sputum and Regimens

Sputum before treatment	Regimens	Cavitary cases			Noncavitary cases			Total		
		6 ~ 10 ~ 13 ~ 19 ~ mos.	Total	6 ~ 10 ~ 13 ~ 19 ~ mos.	Total	6 ~ 10 ~ 13 ~ 19 ~ mos.	Total			
Positive	S I R	4/9 2/2 1/1 7/12		1/2 1/1		5/11 3/3 1/1		9/15 60.0		
	Retreatment containing RFP	13/27 4/7 1/1 18/35		2/4		15/31 4/7 1/1		20/39 51.3		
	S I E	4/5 0/3 0/1 4/9		2/3 1/1		6/8 1/4 0/1		7/13 53.8		
	S I P	13/29 7/16 4/8 0/2 24/55		7/16 5/10 5/9 1/2 18/37		20/45 12/26 9/17 1/4		42/92 45.7		
	Retreatment containing EB	1/5 3/7 1/4 1/1 6/17		0/4 1/1		1/9 4/8 1/4 1/1		7/22 31.8		
	Total	35/75 16/35 7/15 1/3 59/128		12/29 3/13 5/9 1/2 26/53		47/104 24/48 12/24 2/5 85/181		45.2 50.0 50.0 40.0 47.0		
Negative	S I R	2/4 4/7 2/9 2/8 10/28		0/2 1/1 1/1 1/1 0/2 2/6		2/6 5/8 3/10 2/10 12/34 35.3				
	Retreatment containing RFP	0/2 2/2 1/3 0/1 3/8		1/2 1/1		0/2 3/4 2/4 0/1 5/11 45.5				
	S I E	6/17 3/8 1/3 1/4 11/32		4/14 8/12 5/11 3/5 20/42		10/31 11/20 6/14 4/9 31/74 41.9				
	S I P	5/7 6/17 3/9 6/23 20/56		4/7 1/4 2/9 4/8 11/26		9/14 7/21 5/16 10/31 31/82 37.8				
	Retreatment containing EB	13/30 15/34 7/24 9/36 44/124		8/23 11/19 9/20 7/15 35/77		21/53 26/53 16/44 16/51 99/201				
	Total	43.3 44.1 29.2 25.0 35.5		34.8 57.9 45.0 46.7 45.5		39.6 49.1 36.4 31.4 49.3				
Unknown	Retreatment containing RFP	2/4 2/2		0/1 1/1 1/2		2/5 3/3 1/2 6/10				
	Retreatment without RFP	2/12 2/6 0/7 0/19 4/34		7/10 5/8 1/4 1/5 14/27		9/22 7/14 1/11 1/14 18/61				
Total	S I R	4/9 2/2 1/1 7/12		1/2 1/1		5/11 3/3 1/1 9/15 60.0				
	Retreatment containing RFP	17/35 11/18 3/11 2/8 33/72		2/9 2/3 2/3 0/2 6/17		19/44 13/21 5/14 2/10 39/89 43.8				
	S I E	4/7 2/5 1/4 0/1 7/17		2/3 2/3 1/1 5/7		6/10 4/8 2/5 0/1 12/24 50.0				
	S I P	19/46 10/24 5/11 1/6 35/87		11/30 13/22 10/20 4/7 38/79		30/76 23/46 15/31 5/13 73/166 44.0				
	Retreatment without RFP	8/24 11/30 4/20 7/33 30/107		11/21 7/13 3/11 5/13 26/58		19/45 18/43 7/31 12/46 56/165 33.3				
	Total	52/121 36/79 14/47 10/48 116/295		27/65 25/42 16/35 9/22 77/164		78/186 61/121 30/82 19/70 189/458				
		43.0 45.6 30.0 20.8 39.3		41.5 59.5 45.7 40.7 47.0		41.9 50.4 36.6 47.5 41.2				

きりした傾向はうかがえない。

5. いわゆる菌陰性非空洞例におけるX線写真上の大きさ別にみた切除肺病巣内の結核菌培養陽性率

X線写真(断層写真)上の非空洞影を径2cm以下, 径3cm以下, 径4cm以下, 径5cm以下, 径5.1cm以上に分け, 各群における切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は, 表3のごとく, それぞれ4.3%, 5.1%, 3.1%, 0, 0となり, 病巣の大きさとの間に相関は認められない。なお, この傾向は化学療法開始前の排菌状態によって影響を受けない。

6. 切除肺病巣内における結核菌培養陰性例のなかで占める塗抹陽性培養陰性例の割合

切除肺病巣内における結核菌培養陰性例のなかで占める塗抹陽性培養陰性例の割合を全対象458例でみると, 表4のごとく41.2%である。

(1) 背景因子別にみた率: 背景因子別にみたこの率は, 表4のごとく, 手術直前のX線写真上における空洞例では39.3%であるのに対して非空洞例では47.0% ($\chi^2=2.518, p<0.1$), 化学療法開始前の菌陽性例では47.0%

であるのに菌陰性例では49.3% ($\chi^2=0.200, p<0.1$) となり, 空洞例よりも非空洞例で高率を示すが, 有意差はみられない。

(2) 化学療法の処方別にみた率: 化学療法の処方別にみたこの比率は, 表4のごとく, SM・INH・RFPで60.0%, RFPを含む再治療例で43.8%, SM・INH・EB例で50.0%, SM・INH・PAS例で44.0%, RFPを含まない再治療例で33.3%となり, 処方の強度とほぼ比例している。

(3) 手術前の菌陰性期間別にみた率: しかし手術前の菌陰性期間別にみたこの比率は, 表4のごとく, 6ヵ月以上例で41.9%, 10ヵ月以上例で50.4%, 13ヵ月以上例で36.6%, 19ヵ月以上例で47.5%となり, 両者間に相関はみられない。

(4) 非空洞影の大きさ別にみた率: 乾酪巣のX線写真上における大きさとこの比率との間に相関はみられない(表5)。

Table 5. Proportion of Smear-positive Culture-negative Cases to All Culture-negative Cases in Resected Caseous Mass by Size of Lesion

Sputum before treatment	Regimens	Size of lesion (cm)					Total
		~2	~3	~4	~5	5.1~	
Positive	SIR			1/1		2/2	3/3
	Retreatment containing RFP	0/1		0/2	1/1		1/4
	SIE		2/2		1/2		3/4
	SIP	5/11	8/15	4/5	1/3	0/3	18/37
	Retreatment containing RFP		0/1	0/1	1/2	0/1	1/5
	Total	5/12	10/18	5/9	4/8	2/6	26/53
		41.7	55.6	55.6	50.0	33.3	49.1
Negative	SIR						
	Retreatment containing RFP		1/3	0/1	0/1	1/1	2/6
	SIE		1/2	1/1			2/3
	SIP	4/15	10/17	5/8	1/2		20/42
	Retreatment containing EB	3/10	5/9	0/2	1/2	1/3	10/26
	Total	7/25	17/31	6/12	2/5	2/4	24/77
		28.0	54.8	50.0	40.0	50.0	31.2
Unknown	Retreatment containing RFP	1/1		0/2		0/1	1/4
	Retreatment without RFP	3/7	3/7	4/8	0/2	1/3	11/27
Total	SIR			1/1		2/2	3/3
	Retreatment containing RFP	1/2	1/3	1/5	1/2	1/2	5/14
	SIE		3/4	1/1	1/2		5/7
	SIP	9/26	18/32	9/13	2/5	0/3	38/79
	Retreatment without RFP	7/17	8/17	5/11	2/6	2/7	24/58
	Total	17/45	30/56	17/31	6/15	5/14	75/161
		37.8	53.6	54.8	40.0	35.7	46.6

IV. 考 案

切除肺病巣内の結核菌培養成績は、間接的ながらも、化学療法の効果、化学療法終了の時期¹⁾、外科療法の適応を決めるのに有用である。結核病理研究班¹⁾は全国的レベルで3,500例という莫大な資料によつて切除肺病巣内の結核菌培養成績に関する研究を発表しており、誠に貴重なものである。しかし、1969年以前の症例が対象になつているため、ほとんど全例が一次薬や KM, TH, CS, PZA, SF などの二次薬で治療された症例で占められ、充分な EB 使用例さえも含まれていない。したがつて、INH, RFP を主軸とした現在の化学療法時代では、それが化学療法終了の時期や外科療法の適応を検討するのに適しないといわざるをえない。

塩沢²⁾、佐藤⁴⁾も切除肺病巣内の結核菌培養成績からいわゆる菌陰性空洞例、菌陰性非空洞例に対する外科療法の適応にメスを入れているが、対象例が4施設の経験例に限られている憾みがある。また療研外科療法研究科会⁶⁾では RFP 使用例の切除肺病巣内結核菌培養成績を追及し、その結果から RFP を含む処方によつて成立した菌陰性空洞例、菌陰性非空洞例に対する外科療法の適応に再検討を加えている。

このような状況を踏まえて、療研外科療法研究科会では、療研傘下の24施設で経験した菌陰性期間6カ月以上の肺切除例を対象とし、切除肺病巣内結核菌の実態を追及するとともに、その成績から間接的ながら、化学療法終了の時期や外科療法の適応を予測してみた次第である。このような試みを計画したのも、化学療法の劇的進歩によつて今後肺切除例が著しく減少し、本研究のごとき研究が困難になる見通しがあるからである。なお化学療法終了の時期や外科療法の適応を検討するには、菌陰性期間6カ月以上のものが対象とならうとの考えで、今回のような対象を選んだわけである。

結核病理研究班の成績、塩沢、亀田らの成績などからみて、切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は逐次低下しており、かかる変化は化学療法の臨床効果の向上と歩を一にしている。菌陰性空洞例における切除肺空洞内の結核菌培養陽性率は結核病理研究班の成績によると25.9%、塩沢の1968年までの成績によると22.4%、1965~1974年の成績によると9.2%、本研究では9.9%である。

切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は背景因子によつて異なり、非空洞例(3.6%)よりも空洞例(9.9%)で高いこと、厚壁性、Ky・Kz型で比較的高いことなどは結核病理研究班の成績¹⁾と類似している。しかし RFP を含んだ処方例には通用しない。

切除肺病巣内の結核菌培養陽性率が化学療法の処方如何によつて異なることは亀田⁵⁾、塩沢^{2,3)}、療研の報告から明らかである。RFP を含んだ再治療例ことに SM・

INH・RFP 例では培養陽性率がほとんど0であるのに、SM・INH・EB 例、SM・INH・PAS 例、RFP を含まない再治療例では8~10%程度となり、化学療法処方強化につれて培養陽性率が低下する。かかる事実は手術直前有空洞、化学療法開始前菌陽性の組み合わせ例を対象にして検討した場合さらに明白になる。

前述の所見は多くの示唆を与えている。すなわち、RFP を含んだ処方ことに SM・INH・RFP によつて菌陰性化し、菌陰性期間が6カ月以上になると、再排菌の危険は大きく遠のくものといえよう。また RFP を含まない処方で菌陰性化した症例に RFP を加えた処方を6カ月ぐらゐ加えるならば、化学療法中止後に再排菌はなくなるものと推測される。したがつて、かかる対応をした症例は外科療法の適応外とならう。

結核病理研究班や塩沢の研究によると、切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は手術前の菌陰性期間と負の相関を示し、手術前の菌陰性期間が長くなるにつれて培養陽性率は低下している。その後の塩沢の研究と同様に、本研究では手術前の菌陰性期間と培養陽性率とは全く相関していない。RFP を含む処方の場合両者間に相関がみられないことはいうまでもない。

切除肺病巣内結核菌の実態を探るには、塗抹陽性培養陰性の結核菌を追及する必要がある。切除肺病巣内の塗抹陽性培養陰性結核菌は化学療法導入の初期からみられている⁷⁾が、その出現率が最近高くなつている。本研究では40%以上に達し、空洞例(39.3%)よりも非空洞例(47.0%)で高く、処方の強化につれて上昇している。例えば SM・INH・RFP 例では60%を数えるのに RFP を含まない再治療例では35%に達していない。この点一次剤治療例、二次剤治療例と RFP 治療例との間に差はないとの亀田⁵⁾の成績と異なるが、INH, RFP の性状からみて SM・INH・RFP 治療例における培養陰性例のなかで占める塗抹陽性培養陰性例の比率が、他の処方例の場合よりも高いことは容易に理解される。

ここで問題になるのは、塗抹陽性培養陰性結核菌が生菌か死菌か、化学療法の終了後に生活力をとり戻し、化学療法開始前における結核菌の状態に戻るものか否かである。しかるに20年間にも及ぶ全世界の細菌学者の努力にもかかわらず、この問題はまだほとんど未解決のままといつて過言でない。

とはいうものの、完全に未解決ともいえない。本邦における結核菌の培養陰性は1%小川培地で培養し、8週後にコロニーの形成をみないことによつて決定している。この時点で培養陰性のものを更に24週間培養を続けたところ、劣勢発育ではあるが12%ぐらゐの症例でコロニーの形成を認めている⁷⁾。また一方1%小川培地に生えない菌が他の培地(キルヒナー培地ほか)に生えたとの報告もある。しかしその率は極めて低いのである。以上の

所見から塗抹陽性培養陰性結核菌のすべてが死菌でないことは確かである。そのうえコロニーを形成した結核菌の多くはその性状を大きく変え、硝酸塩還元試験は陰性化し、ナイアシン試験は陽性を維持しながらも著しく低下している。かかる所見から、結核菌がようやく生命を保ち続けているとみなすのが妥当であろう。

塗抹陽性培養陰性の結核菌が化学療法の終了後に生活力を回復して元の状態に戻るものか否かは今のところ全く不明といつてよい。ヌードマウスと dd マウスへ結核菌を接種し、それに化学療法を加え、化学療法終了後における結核菌数の推移を比較した研究がある⁸⁾。それによると dd マウスでは結核菌の増殖を示さないのにヌードマウスでは結核菌の著明増殖が認められ、この差を免疫の有無と解している。この理論を導入しうるならば、小川培地へ生えた結核菌も免疫力を有する人体内では発育が抑制され、回復が阻止される可能性が考えられる。

ともあれ、世界の臨床医は塗抹陽性培養陰性の結核菌に重要な意義を与えず、喀痰中の結核菌が陰性化したのち、塗抹陽性培養陰性の結核菌を喀出したとしても再排菌として取り扱っていないのが現状である。こうしたことも前述の理由によつて裏付けられているであろう⁹⁾¹⁰⁾。

こうみえてくると、化学療法終了の時期や外科療法の適応は推測されようが、ここに呈示した事実は切除肺の病巣から得られたという偏つたものであるから、肺結核全例に適応することは無理との反論もあろう。かくいうものの、一側荒蕪肺例が少なからず含まれていることも事実であるから、前述の事実を肺結核全例へおし拡げても、大きな過ちを犯すことにはならないと考えられる。

かかる考えに立つならば、RFP を含む再治療、殊に SM・INH・RFP によつて菌陰性化した場合、菌陰性化後6カ月ぐらいの時点に化学療法終了の時期としてよからう。INH, RFP を主軸とした処方画期的のものとはいえず、今述べた見解は従来の見解とはなはだしくかけ離れているといわざるをえない。したがつて、暫くの間菌陰性化後9カ月ぐらいの時点、長くとも1.5年を越えない期間を目安にして化学療法を終了するように指導することが混乱をさけることになる。

RFP を含まない処方画期的に菌陰性化した場合、それに RFP を含む処方を6カ月ぐらい加えるならば、その時点に化学療法の終了時期としてよい。

外科療法の適応として、従来厚壁性あるいは Ky・Kz 型の菌陰性空洞例がとりあげられてきたが、RFP を含んだ処方や INH, RFP を主軸とした初回治療で成立したものは外科療法の枠からはずしてよい。RFP を含まない処方画期的に菌陰性化した症例に RFP を含む処方を6カ月ぐらい加えるならば、かかる症例も外科療法の枠外のものとしてよい。

V. む す び

療研傘下の24施設で1976年末までに手術した菌陰性期間6カ月以上の491例を対象とし、切除肺病巣内における結核菌の実態を検索し、その成績と化学療法の処方、手術前の菌陰性期間、X線所見などとの相関から、化学療法終了の時期や外科療法の適応を推測してみた。

切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は7.7%であるが、これは背景因子によつて異なり、手術直前の空洞例(9.9%)では非空洞例(3.6%)よりも高い。培養陽性率は処方の強化につれて低下し、SM・INH・RFP 例では0、RFP を含む再治療例では1.2%、SM・INH・EB 例では7.7%、SM・INH・PAS 例では9.3%、RFP を含まない再治療例では9.8%となる。これを手術直前有空洞、化学療法開始前菌陽性の組み合わせ例のみでみると、それぞれ0、0、10.0%、15.4%、19.0%となる。またかかる培養陽性率は手術前の菌陰性期間や非空洞病巣影の大きさと相関を示さないが、厚壁性または Ky・Kz 型の菌陰性空洞例で高い。ただし RFP を含む処方例は例外となる。

したがつて、RFP を含んだ再治療ことに SM・INH・RFP で菌陰性化したならば、菌陰性化後6カ月の時点に化学療法終了の時期としてよい。しかし暫くの間菌陰性化後9カ月、長くとも1.5年を越えない期間に化学療法終了の時期として指導するのが混乱を避けるため妥当であろう。RFP を含まない処方によつて菌陰性化した厚壁性、Ky・Kz 型の空洞例に RFP を含む処方を6カ月ぐらい加えるならばより安全になる。

外科療法の適応という立場からみるならば、RFP を含んだ処方ことに SM・INH・RFP によつて菌陰性期間が6カ月に及んだならば、そのX線所見がどうであろうと、外科療法の枠外に置いてよい。RFP を含まない処方によつて菌陰性化した症例に RFP を含んだ処方を6カ月ぐらい加えるならば、これらの症例も外科療法の適応外となる。

本論文要旨は塩沢正俊が第53回日本結核病学会総会で発表し、かつここにまとめた。なお本研究の計画は研究科会長塩沢正俊、担当幹事関口一雄、宮下脩、石原恒夫、佐藤孝次、上村等、安野博らによつてたてられた。なお本研究は厚生省医療研究助成金によつて行なわれたものであり、ここに感謝の意を表する。

〔協力委員・所属施設〕

赤松松鶴(国療愛媛病)・石原恒夫(慶大外科)・井上権治(徳島大)・岩本吉雄(国療福岡東病)・上田直紀(国療道北病)・上村等(国療神奈川病)・北鎌平(久我山病)・小清水忠夫(国療再春荘)・近藤角五郎(国療札幌南病)・佐藤登(国療広島病)・塩沢正俊(結核予防会結研附病)・新

海明彦(国療中野病)・砂原茂一・島村喜久治(国療東京病)・関口一雄(聖隷三方原病)・瀬良好澄(国療近畿中央病)・田村政司(国療兵庫中央病)・千葉保之(中央鉄道病)・寺松孝(京大結胸研)・中村健治(国療天龍荘)・畑中栄一(川崎市立井田病)・藤田真之助(東京通信病)・山下英秋(静岡県立富士見病)・八塚陽一(国療山陽荘)・松山智治(国療松戸病)

[担当幹事]

塩沢正俊(科会長)・関口一雄・宮下脩・石原恒夫・上村等・佐藤孝次・武田清一・奥井津二・片山透・松山智治・安野博

引用文献

- 1) Research Group on Pathology of Tuberculosis: Ann. Rep. Med. Res., J. A. T. A., 18 : 7, 1970; 結核, 45 : 143, 1970.
- 2) 塩沢正俊: 日胸外会誌, 17 : 111, 1967; 日外会誌, 77 : 451, 1976.
- 3) 塩沢正俊他: 日胸, 35 : 252, 1976.
- 4) 佐藤瑞枝: 結核, 51 : 329, 1976.
- 5) 亀田和彦他: 結核, 50 : 185, 1975.
- 6) 結核療法研究協議会: 結核, 52 : 353, 1977.
- 7) 工藤祐是: 第53回日本結核病学会講演, 1953.
- 8) 豊原希一: 第53回日本結核病学会講演, 1953.
- 9) British Thoracic and Tuberculosis Association: Lancet, 7899 : 119, 1975.
- 10) 杉山浩太郎: 結核, 51 : 503, 1976.