

第59回総会特別講演

じん肺の現状と合併結核の化学療法

千代谷 慶 三

珪肺労災病院

斎 藤 健 一・小野里 融

珪肺労災病院

長 門 宏・三 浦 肇

長門記念病院

本 間 浩 一

独協医科大学

受付 昭和 59 年 7 月 30 日

The 59th Annual Meeting Special Lecture

THE PRESENT STATUS OF PNEUMOCONIOSIS IN JAPAN AND
RESULTS OF CHEMOTHERAPY FOR SILICO TUBERCULOSIS

Keizo CHIYOTANI*, Ken-ichi SAITO, Tōru ONOZATO,
Hiroshi NAGATO, Hajime MIURA and Koichi HONMA

(Received for publication July 30, 1984)

Some problems regarding the chemotherapy for silico-tuberculosis, which has long been understood as an entirely distinct clinical entity since 1930s, were studied and discussed. The main subjects were whether or not the contemporary chemotherapy composing of RFP, INH and others is able to attain the curative results and to shorten the duration of treatment in silico-tuberculosis as in pulmonary tuberculosis not complicating silicosis.

Conclusively speaking, significantly better results were obtained by regimens containing RFP and INH as compared with the results by any other past chemotherapy regimens in cases of original treatment and even in re-treatment. When compared with the results in cases with pulmonary tuberculosis alone, however, the results in silico-tuberculosis seems to be remarkably inferior and this results prevent us to shorten the duration of chemotherapy. Some notable findings of this study were as follows ; 1) the rate of culture negative conversion was not more than 93.0 per cent, even among cases of original treatment, 2) despite of the fact that 79.1% of original treatment cases converted to negative by culture within 6 months, there were some cases who finally needed much longer term of treatment,

* From the Rosai Hospital for Silicosis

e.g. 15 months and 33 months, 3) the rate of bacteriological relapses in original treatment cases was 5% which is higher than the rate in cases with pulmonary tuberculosis alone treated by intensive regimens.

Discussing exclusively on the “combination form” of silico-tuberculosis, the results obtained in this study seemed to suggest strongly that the recent intensive chemotherapy could not show a complete sterilizing effect on the persisters in the lesions due to their very peculiar histological structure, such as silico-tuberculous nodule or massive fibrosis. On the other hand, authors believe that confining cases of tuberculosis complicated with the majority of pneumoconiosis other than silicosis and even with silicosis, in which the lesions are merely “complication form”, no particular modification of the standardized intensive chemotherapy for tuberculosis is needed.

I. はじめに

1947年に労働省が発足し、行政の最重要課題の一つとして珪肺対策に取り組みはじめて以来、我国のじん肺対策は、法制的整備の推進に誘導されながら、産業界労使の絶えまない努力を基盤に目覚ましい充実を果してきた。その効果が高度進展じん肺症例の減少という具体的な形でようやく表面化しはじめてきているのをはじめ、昨今の我国のじん肺の現状は、1950年代、'60年代のそれに比較すると目覚ましい変貌を遂げてきている¹⁾。

一方、近年の抗結核剤の進歩、特に RFP 出現以後の強力化学療法の普及は、従来の肺結核治療の思想を一変させるほどの劇的な変革をもたらし、治療期間を一挙に短縮させてきている^{2)~4)}。

このような近年のじん肺をめぐる状況の変化と結核治療の目覚ましい進歩を受けて、かねてその難治性が知られ、治療成績が劣悪なままに推移してきた珪肺結核治療の成績^{5)~8)}がどう変化してきたか、強力化学療法は珪肺結核治療においても、肺結核治療におけると同様に治療期間短縮の期待を抱かせるのかどうかは、珪肺結核治療にたずさわる者にとって極めて今日的な、しかも中心的な課題である。以下この課題に関連する著者らの成績を述べ、我国が直面しているじん肺問題の現状にも触れながら、若干の見解をつけ加えることにする。

II. 対象症例について

じん肺結核として一括される疾患のうちで、臨床的にも病理組織学的にも際立って特異な性格を示し、よい治療成績を挙げえずに推移してきたのは、遊離珪酸粉じん吸入によって引き起こされる珪肺に結核合併を伴った珪肺結核にほぼ限られる。しかも、珪肺結核の中でも組織学的に結合型珪肺結核の分類に属する型の珪肺結核に限られてきた。組織学的に遊離型珪肺結核

に属する症例の場合は、強力化学療法の出現以前にも比較的よく治療に反応してきたし、まして珪肺以外の種類のじん肺に結核が合併した多くのじん肺結核については、殊更に肺結核との相連を強調せねばならない理由はないのである。

したがって、本稿の目的に沿うためには、対象に結合型珪肺結核症例を選択してその治療成績を検討することが、方法論的にみてもっとも合目的であるといえる。しかし、別項を設けて後述するように、珪肺結核症例を生前に臨床的に結合型および遊離型に明らかに分別して認識することは通常極めて困難であり、症例によっては不可能なことである。

一方、我国の珪肺症例は、長いじん肺対策の努力によって近年ようやくその軽症化が目立ち、結核予防対策の効果と相俟って、これも別項で詳しく述べるように結核を合併する珪肺症例が一般に漸次減少し、これにつれて結合型珪肺結核に属する症例が著しい減少を示してきている。

著者らは本研究において、珪肺労災病院の症例に加えて長門記念病院において療養中の珪肺結核症例をも調査の対象にすることにした。その理由は、長門記念病院所在地の大分県佐伯市周辺一帯には、古くから熟練のずい道掘削坑夫として粉じん作業に従事した労働者が数多く居住していたが、その多くは短期雇用の出稼ぎ労働の形態をとり、そのためにじん肺法に基づくじん肺健康管理の網の目から漏れていたもので、長門、三浦⁹⁾ (当時の同市保健所長) らによって地域住民検診を通して極めて多数のじん肺症例が存在することが明らかにされた。著者は、同病院の症例の中に比較的近年まで、じん肺対策の影響を受けずに経過してきた珪肺結核症例の——恐らくは結合型珪肺結核を多く含む集団の——治療成績を観察することができることを期待したからである。

対象症例の選択基準を表1に示したが、昭和51年から55年の間に少なくとも9ヵ月を超えて、RFP+INH

(以下R・Hと記す)主軸の化学療法が継続して投与され、かつ経過中に喀痰の培養もしくは塗抹検査により結核菌陽性を確認された珪肺結核症例である。期間をここに限定して対象を選出したのは、珪肺結核治療はかねて再排菌あるいは再発が高率であると指摘されてきている¹⁰⁾ので、少なくとも36ヵ月を超えて経過を追跡したいと考えたからである。現在、珪肺労災病院において約550名、長門記念病院において約800名、

合わせて約1,350名のじん肺患者が療養しているが、厳密に基準に合わせて選出された対象症例は、両病院の症例を合わせても初回治療群45例、継続治療群18症例に止まったのである。

Ⅲ. 治療成績

1. 初回治療の成績

1) 喀痰中結核菌に及ぼす効果

初回治療群のうち、化学療法開始の時点で培養が陽性であったのは43症例であったが、R・H主軸化学療法投与後の喀痰中結核菌が陰性化をえた率および時点を調査すると図1に示すごとくであった。

陰性化率は、3ヵ月までに21例(48.8%)が陰性化し、続いて6ヵ月までに34例(79.1%)が陰性化を果たした。しかし、陰性化の時期が著しく遅れて15ヵ月を要した症例および33ヵ月を要した症例がそれぞれ1例あった。

また、初回治療例にR・H主軸の強力化学療法が充分期間投与されたにもかかわらず、ついに陰性化を得られなかった症例が3例あって、結核菌の陰性化率は最終的に93.0%に止まった。

これらは、R・H主軸化学療法が肺結核の初回治療において際立ってすぐれた殺菌の効果^{11)~13)}を得られている治療成績と比較すると、注目すべき相違であった。

R・H主軸化学療法による珪肺結核の治療については、既に小西池ら¹⁴⁾によって詳細な報告がなされている。これによると、珪肺結核の初回治療群の結核菌の陰性化率は、図2のように6ヵ月までに100%陰性化を果し、しかも再排菌を示した症例はなかったとされており、肺結核治療における成績に劣らないすぐれた治療成績を収めており、これに比較すると、著者らの成績は少なからず見劣りするものといわざるをえない。

表1 症例選択の基準

昭和51年より55年の間に結核化学療法を行なったけい肺結核患者のうち

- 1) 喀痰の塗抹もしくは培養検査によって結核合併が確認されており、かつ
- 2) RFP・INHを主軸とする強力化学療法を引き続いて9ヵ月以上継続投与されたもの

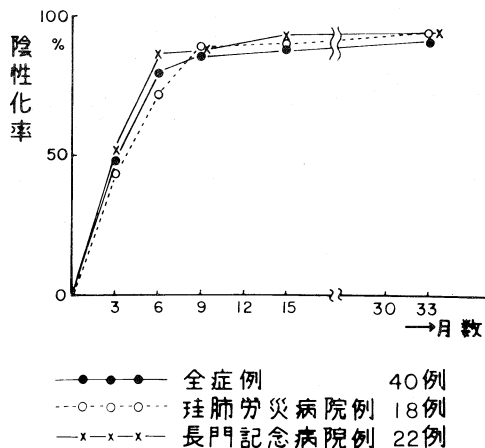


図1 初回治療群排菌陰性化率

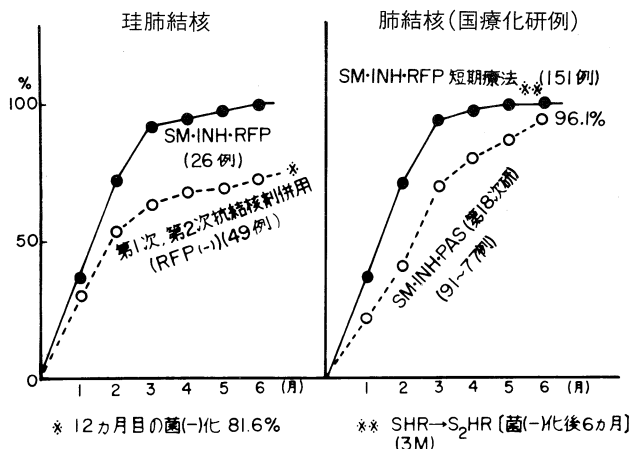


図2 初回治療例に対する強化療法の効果
(小西池ら:『結核』58(4)1983より)

R・H 主軸化学療法によって培養陰性化を得た40症例のうち、その後再び培養陽性を示した症例が2例あった。陰性化した症例の5.0%に相当するが、いずれも長門記念病院の症例であり、同病院の陰性化例23症例の中では8.6%に相当し、無視しがたい高い再排菌率であった。再排菌を示した1症例(図3.a)を呈示する。

症例1. 66歳, 男子。

職業歴: ずい道掘削坑夫 10年9ヵ月

X線写真所見: 初診時のX線写真には、両肺全野に2型に相当する粒状影の散布をみる。右肺上野には、7×5 cm大のだ円形、辺縁比較的画然としたほぼ均質に近い大陰影と、その外側および中野に梅指頭大以下の比較的小型の大陰影の散布がある。左肺もほぼ同様で、中野および肺尖部に散布性の小陰影があり、横隔膜はテント状に癒着を示している。

結核菌: 初診時に塗抹(－)、培養(＋)を示し、特記すべき薬剤耐性は認められない。投与薬剤の種類および排菌の経過を図3.bに示した。即ち、R・

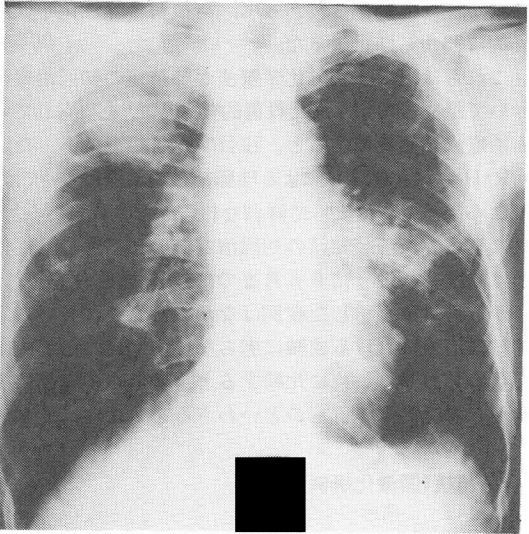


図3.a 症例1の初診時における写真

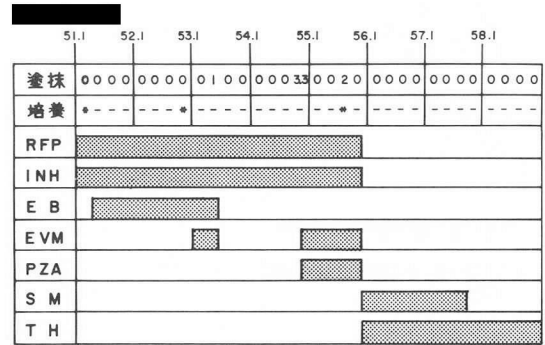


図3.b 陰性化後再排菌の1例

Hの組合せによる化学療法を開始し、3ヵ月目よりEBも加えられた。結核菌は投与開始翌月より陰性に転じたが、R・H・E投与継続中19ヵ月目に、即ち、投与期間としては既に充分と考えられる期間を経過した時期に至って培養(＋)を示した。そこで、EVMを加えて、化学療法が一段と強化されたが、培養陽性は1回のみで翌月より再び陰性に復し、29ヵ月目にガフキー1号培養(－)を示したほかは、常に塗抹培養とも陰性を持続していた。31ヵ月よりR・H併用に変更されたが、47、48ヵ月の連続した2ヵ月にガフキー3号培養(－)を示したため、再びR・HにEVMおよびPZAを加えて強化された。このように、R・H主軸の化学療法が、長期にわたって継続投与されていたにもかかわらず、55ヵ月目に再びガフキー2号培養(＋)の再排菌を示し、翌月より陰性に復した。その後の化学療法は図示するとおりで、結核菌も96ヵ月の現在まで、塗抹培養ともに陰性のまま経過してきているが、症例のこれまでの経過からみて、なお再排菌の可能性を予期せざるをえない症例である。

再排菌例とは別に、R・H主軸の化学療法開始の時点で塗抹、培養ともに陰性の症例に、充分な期間化学療法が行なわれたにもかかわらず、経過の途中で培養陽性を示す症例があったことも、珪肺結核病巣内の生残菌に対するR・H主軸の化学療法の効果の限界を推定させるという意味から注目する必要がある。1症例を呈示する。

症例2. 60歳, 男子。

職業歴: 炭坑掘進夫 21年

胸部X線写真所見(図4.a): 両肺に2型に相当する粒状影の散布があり、右肺上野には学研分類のB₁Ky₁に相当する結核陰影が、左肺上野外側に少数のsoft nodulationの散布が認められる。

結核菌の消長および化学療法の経過を図4.bに示したが、治療開始の時点より結核菌は塗抹、培養ともに陰性のままであったが、R・H・Eによる化学療法が18ヵ月続けられた。その後なお培養が陰性のままに経過したためINH単剤投与により維持されていたが、治療開始後45ヵ月目に突然培養陽性を示し、翌月より再び培養陰性に復した。直ちに化学療法をR・H・Sに強化して今日に至っているが、治療開始以来6年を経過した今日のX線写真は、粒状影の密度を増して3型を示し、左肺上野のsoft nodulationが学研分類のC₁に相当する結核病巣に発展し、その下部に新たなsoft nodulationの出現が認められる。結核菌は陰性を持続しているとはいえ、本症例の臨床経過はなお不安定であり、再び排菌の可能性を予測させる症例である。

結核化学療法については、日本結核病学会の治療専

門委員会が2度にわたって見解²⁾³⁾を表明しているように、初回治療で順調な経過をとる症例の場合には、ほぼ9カ月の比較的短期間で治療を終結できるのであるが、珪肺結核症例の中には、18ヵ月もしくはそれよりも長い投与にもかかわらず、なお終結を望みえない症例があることに注意する必要がある。

2) 臨床経過について

初回治療群の中に死亡の転帰をとった症例が6例あり、そのうち3例はR・H主軸化学療法の投与によって菌の陰性化を得、その後再排菌を示さなかったにもかかわらず、X線写真上の陰影は引き続いて悪化を示してついに死亡に至った症例で、臨床的な経過からみて、珪肺結核の増悪死亡といわざるをえない症例であった。残りの3例のうち1例は、R・H主軸化学療法の投与によっても菌の陰性化を得られずに増悪を続け、24ヵ月後に死亡した明らかな結核死亡症例であった。他の2例は経過中に併発した悪性腫瘍および脳梗塞による死亡症例がそれぞれ1例ずつであったが、これら2例を除く4例は結局は珪肺結核の増悪死亡であり、珪肺結核の治療においては、菌の陰性化を得られたと

しても、それが直ちに治療終結の期待にはつながらないことを示す事実として注目すべきことであった。菌陰性化後も病巣の増大がやまず、やがて死亡に至った1

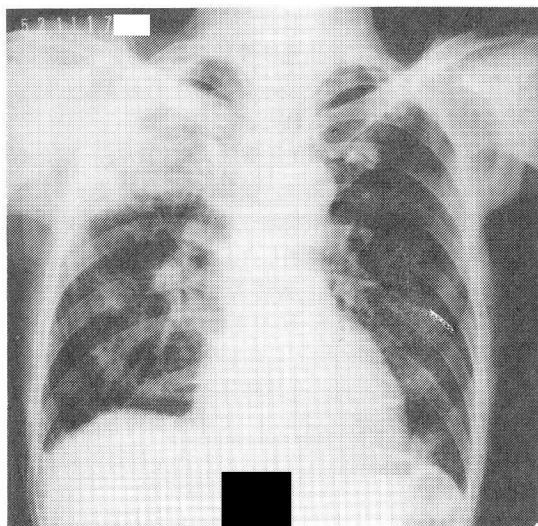


図5.a 症例3の初診時の写真

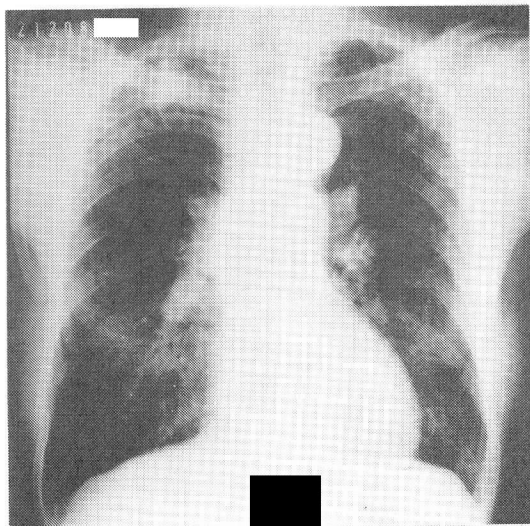


図4.a 症例2の初診時における写真

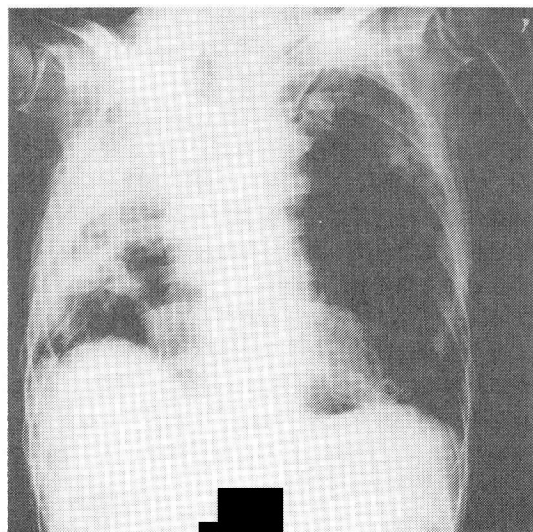


図5.b 症例3の死亡直前の写真

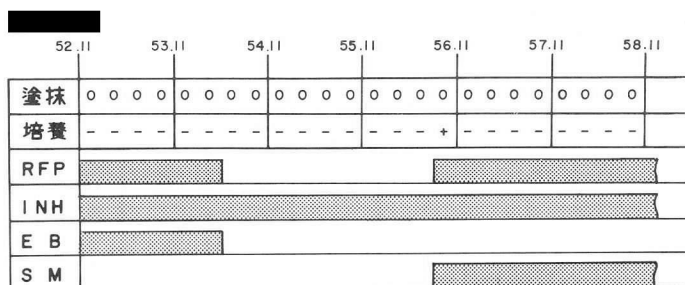


図4.b 治療継続中に培養陽性を示した1例

症例を呈示する。

症例3. 63歳，男子。

職業歴：ずい道掘削坑夫 18年9ヵ月

胸部X線写真：初診時胸部X線写真（図5.a）は，両肺に1型相当の粒状影の散布があり，右肺上野に辺縁不明瞭で滲出性の性状を帯びる結核陰影があり，空洞を伴っていた。右肺中下野および左肺下野にも小陰影が認められた。

結核菌：R・H主軸化学療法（R・H・S）開始時における喀痰中結核菌は，塗抹（－），培養（＋）であったが，3ヵ月で培養陰性になり，その後死亡まで培養陰性のままに経過した。

経過：菌陰性化後も胸部X線写真の悪化がやまず，14ヵ月目以降はR・Hを主軸にEB，PZA，TH，EVM等が不規則に加えられながら，45ヵ月の長期にわたってR・H主軸の化学療法が続けられた。菌の陰性化が続いたため，その後INH単剤投与に変更されたが，胸部X線写真所見はその後増悪を続けて64ヵ月で死亡したものである（図5.b）。

排菌が陰性化し，その後再排菌を示さなかった症例の中には，呈示した死亡例以外にも胸部X線写真の悪化が続いた症例が少なからず観察されたことも，肺結核との相違を示す経過として注目すべきであった。元来，珪肺結核症のうち，後述する結合型珪肺結核に属する病巣を表現する粒状陰影あるいは塊状陰影は，これまでに使用された肺結核の病型分類によっては分類しがたい陰影であり，したがって陰影の拡がりや性質を根拠にして組立てられたX線写真あるいは結核の総合経過判定基準をそのまま珪肺結核の経過判定に応用しようとする試みは，論理的にも実際上も無理なことである。しかし，結合型珪肺結核をも含めて分類できるような珪肺結核に独自の病型分類^{15)~17)}に類似点を求めて分類を試み，分類がなお不可能な1例を除く34例について学研の全X線判定基準に当てはめて

みた（表2）。

X線写真所見の経過は，著明改善5例，中等度改善7例，軽度改善11例，不変4例および悪化7例であった。悪化を示した7例（20.6％）は，いずれも基礎にある珪肺が3型，4型BおよびCに分類される進展した病型をもつ症例であった。逆に基礎じん肺が3型，4型BおよびCに分類される21症例について，そのX線写真の経過をみると，著明改善2例（9.5％），中等度改善5例（23.8％），軽度改善5例（23.8％），不変2例（9.5％）および悪化7例（33.3％）であった。この成績は，基礎にある珪肺の進展度が，合併した結核のその後の経過に密接な関連をもっていることを強く示唆するものと考えられた。

同様に学研の基準を借りて総合経過の判定を試みると（図6），なんらかの改善を示す症例が73.3％，不変例が4.4％で，悪化を示す症例は22.2％に止まっていた。この成績は，かつて珪肺労災病院においてSM・PAS・INH3者によって得られた治療成績に比較すると，格段にすぐれた成績であったが，なお悪化と判定すべき症例が22％にあることは，R・H主軸化学療法が肺結核

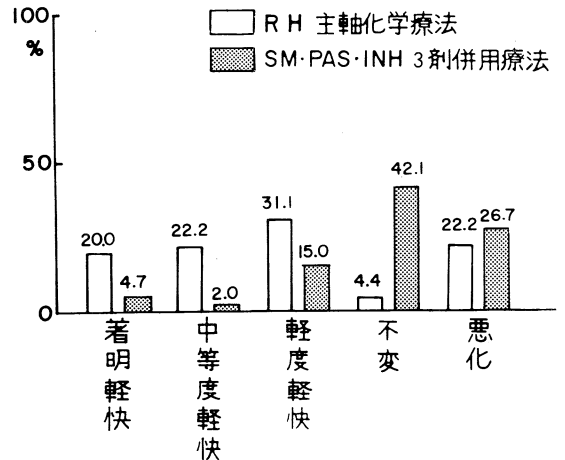


図6 初回治療成績(学研経過判定による)

表2 初回：排菌陰性化例のX線写真経過

じん肺×線 全X線の経過 分類	1 型	2 型	3 型	B	C
X 1	1 (1)*	2 (1)	1	1	
X 2a		2	3 (1)	1	1
X 2b	1	5 (1)	2	2	1
X 3	1	1	2		
X 4			2	2	3

※()内は大陰影Aをもつ症例で内数を示す。

治療において挙げている成績^{11)~13)}に比較すると著しく劣るものである。

珪肺労災病院と長門記念病院のそれぞれの治療成績を比較すると、前者に軽快を示す症例がやや多く、逆に悪化を示す症例が後者に多い傾向があつて、医療機関による成績に差異があることを示している。

2. 再治療もしくは継続治療の成績

1) 排菌に及ばず効果

培養陽性を示した14症例のうち、6例は3ヵ月までに、他の6例は6ヵ月までに陰性化し、残りの2例はその後の治療継続によつてもついに陰性化を得られず、陰性化率は87.5%に止まった。陰性化した12例のうち、2例はその後再び陽性を示した。

また、培養陰性のままにR・H主軸の化学療法に転換しながら、継続中に培養陽性に転じた4例は、いずれもいったんは陰性化を果たしたが、そのうち3例はその後再び陽性を示した。

2) 臨床経過

この群に属する症例は、すべて一次抗結核剤による治療の不成功例であり、菌の薬剤耐性をもっていることもあつて、学研総合経過判定によつて判定された治療成績は図7のように極めて不十分なものとわがざるをえない。特に、両病院の治療成績を比較すると、長門記念病院の治療成績は一段と劣っており、悪化と判定される症例が80%を超えていて、一次抗結核剤が主流を占めていた時代の珪肺結核の治療成績を想起させるものであつた。

IV. 再排菌の問題について

肺結核治療の中心にR・H主軸の化学療法が定着し、しかも治療期間の短縮という大きな目標に向つて着々と成果を積み重ねている今日の肺結核治療の考え方は、

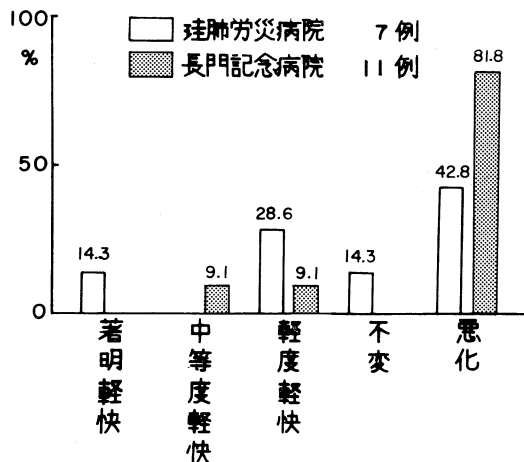


図7 継続治療成績(珪肺労災病院と長門記念病院の比較)

強力化学療法の殺菌的作用が被包乾酪巣内に長く生存し続ける生残菌まで及んでいるという多くの知見^{18)~20)}を基盤にしていることは申すまでもない。また、化学療法を短期間で終結してもその後の再排菌率はほぼ2%に止まり、その場合にも再度のR・H主軸化学療法によって充分に対応し、処理しきれてきたという臨床経験の積み重ねが、治療期間短縮指向を一層補強し、助長してきているところである。

肺結核治療においてと同様に、珪肺結核症の治療においてもすぐれた治療成績を期待し、治療期間の短縮を指向できるか否かの鍵は、R・H主軸化学療法の殺菌的作用が、肺結核における被包乾酪巣内の分裂静止菌に及んだと同様に、結合型珪肺結核結節内の生残菌にまで到達しているか否かにかかっている。

この問題の解明を困難にしているのは、剖検肺で観察できるように定型的な珪肺結節を実験動物で作成することが不可能なこと、したがって、結合型珪肺結核結節の作成は全く望めないことである。更に、新鮮切除肺を得られる機会が今日全くなって、これを材料にして細菌学的な検索をするという方法論を採用しえなくなったという時代的背景があることも、この問題の解明を困難にしているのである。

ここでは、著者らが経験する症例の観察ならびに剖検肺の検索から、間接的に得られる類推について触れることにする。

1) 再排菌症例の経過より

著者は既に、R・H主軸化学療法を開始していったん結核菌の陰性化を得ながら、再び培養陽性を示した症例が、初回治療群にも再治療群にも経験され、かつその率は必ずしも無視できるものでないことを述べた。これらの症例の中には、臨床経過からみて指摘できるような結核病巣の再燃もなく安定した経過をたどりながら、然るべき前触れも理由もないままに、数10ヵ月に1回、ときに数年に1回培養陽性を示し、翌月から再び長い沈黙の経過をとるという、結合型珪肺結核に特異な排菌経過を示すものが経験されることを例示した。著者はこれを仮に“気まぐれ排菌”と言い慣わしているが、その典型的な症例を呈示する。

症例4. 70歳、男子。

職業歴：石工 25年5ヵ月

胸部X線写真(図8.a)：初診時のX線写真には、両肺野に1型に相当する微細な粒状影の散布と右肺門部にリンパ節の石灰化を認めるほかは、結核合併を疑うべき根拠を示していない。結核合併がない単純な珪肺と診断されて療養を続け、もちろん抗結核剤の投与は行なわれなかった。

その後も急性の変化を示すことなく経過していたが、療養9年目ごろより右肺上野にAに相当する大陰影が形成されはじめ、以後、一度も滲出性の陰影

の出現を経過することもないままに、極めて緩徐に大陰影が増大を示していた。そして、初診より15年余を経て、突然コロニー50個を、翌月にはコロニー1個を排菌した。X線写真には、大陰影がやや大きくなったことを除けば、特に目につく変化は指摘できなかった(図8.b)。培養はその後再び陰性に復し、臨床経過からみる限り、何事もなかったような静かな経過である。

本症例も、既に示した症例の場合の再排菌も、培養陽性に転ずべき必然性を示唆するなんらの所見を伴わずに起こっていて、“気まぐれ排菌”の典型的な経過である。

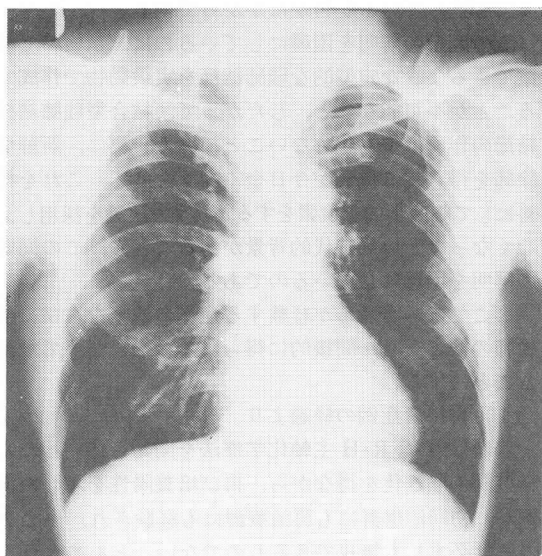


図8.a 症例4の初診当時の写真

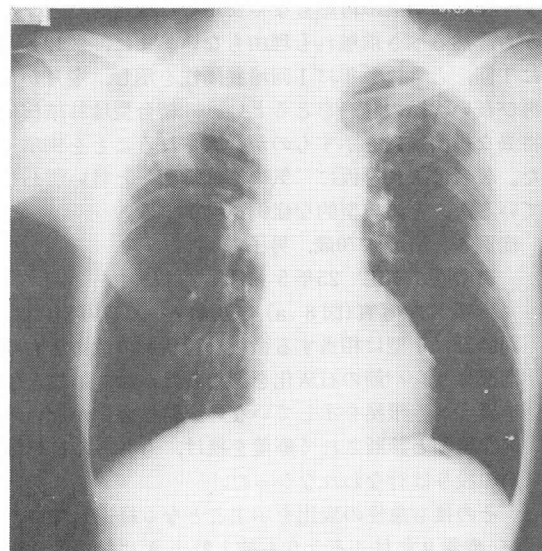


図8.b 症例4の排菌陽性を示した時期の写真

2) 結合型珪肺結核結節内の結核菌

上述したように、結合型の珪肺結核結節もしくは塊状線維化巣内の生残菌に対して、R・H主軸の化学療法が殺菌的に作用しうるか否かを検索する材料を得られないが、図9に保存されている剖検肺から検出された結合型珪肺結核結節内の結核菌を示した。細菌学的にみていかなる性格をもち、分裂を静止していた生菌か、それとも既に死滅していた菌体を検出したのかの区別は困難であるが、少なくともまだ染色性を保っている結核菌を結合型珪肺結核結節という硬い線維化した組織構造の中から検出できることは、確かな事実である。

“気まぐれ排菌”と仮に名付けた特異な排菌の形式が、このような結合型珪肺結核の結節あるいは塊状線維化巣内の生残菌が偶然喀出されたものか、それとも肺内の不適環境に生残する菌であるため、しばしば喀出されていても通常の培地上のコロニーを形成するほどの発育を果さなかったもので¹⁸⁾、たまたま生育できる菌体が混じって喀出されたときにコロニーを形成したものか、いずれとも、確証を得られていない。

しかし、少なくとも“気まぐれ排菌”がみられた時点で、なお肺内に結核菌が生残していたという事実については疑う余地がない。このことは、R・H主軸の化学療法が長期にわたって投与され、かつ菌陰性のままに推移している珪肺結核患者にステロイド剤が投与され、あるいは加齢その他の原因が加わって、生体防御機構が弱まったと推定されるときに、シェーブ性に分離型の結核病巣が出現する症例を経験する事実によっても支持されると考える。

V. 再び結合型珪肺結核について

珪肺結核の病理組織学的分類はこれまでに多数試みられてきたところであるが、著者は、臨床医学的な立場で症例の経過を理解する上に、1931年に Husten が示した分類がもっとも有用であると考えている。即ち、

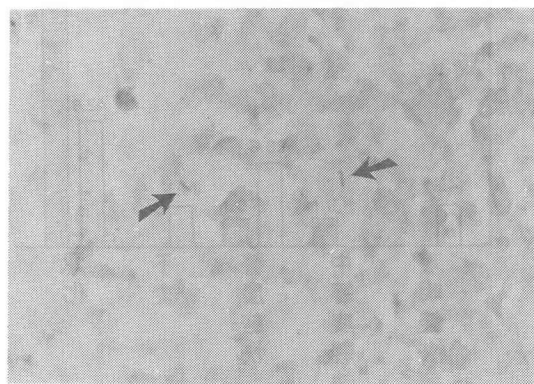


図9 結合型珪肺結核結節内の結核菌(↑印)
(図10.aに示す結節の1個より検出した)

珪肺結核を2つのタイプ、KombinationsformとKomplikationsformに分けた分類である。我国では、中村の提言に基づいて労働省珪肺研究班²¹⁾によってそれぞれに“結合型”および“遊離型”という用語が採択され、以来今日まで広く使用されてきたところである。

図10.a・bに結合型珪肺結核結節の接写を示したが、中心部に帯白色にみえる部分が結核性組織であり、これと複雑に入り混じり、また周囲を厚くとり囲んでいる黒色を帯びた部分が珪肺固有の豊富な線維性変化であって、全体として特異な組織構造を示す珪肺結核結節を構成しているのであり、図10.a中に図9に示したような結核菌を検出できたのである。大型のものでは図10.cのように結核性変化と線維性組織が複雑に固く入り組み、大理石様の断面を示す結節もあり、更にこれらが融合して結核性変化を捲きこんだ巨大な塊状の線維化巣に発展しているものもある(図10.d)。

これに対して図11に示す剖検肺断面には、広範な乾酪変性が観察されるが、上部にみられる結節は結核性

変化をもたない単純な珪肺結節であり、珪肺結節の散布と乾酪変性組織とは単に共存しているに過ぎない。既ち、これは遊離型珪肺結核である。

結合型珪肺結核が、図示したように際立った特異な構造を示すことを反映して、臨床的にも肺結核とは全く異質な臨床像を示すことが古くから指摘されてきているところである。そのもっとも端的な表現をGardnerの“silico-tuberculosis²²⁾”(1937)の中に見出すことができる。即ち、“silico-tuberculosis is neither silicosis

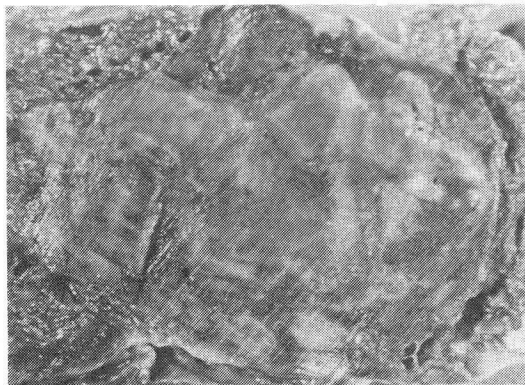


図10.c 大型の結合型珪肺結核結節の断面

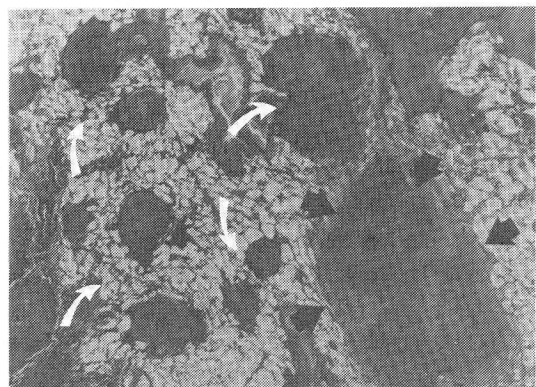


図10.a 結合型珪肺結核結節(⊖)の散布と併存する遊離型結核病巣(↑で囲まれた部分)

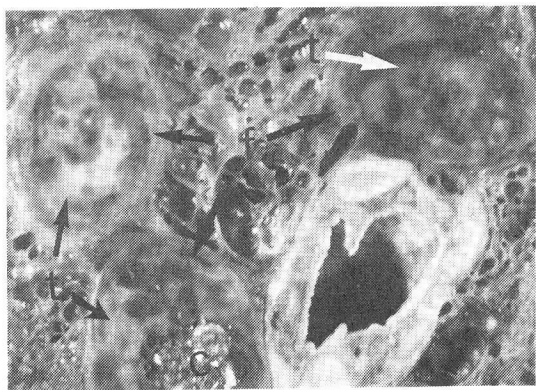


図10.b 結合型珪肺結核結節

t: 結核性変化 f: tと入り混じり、あるいはとり囲んでいる珪症性線維化組織 c: 結節の中心部で軟化崩壊した結核性変化

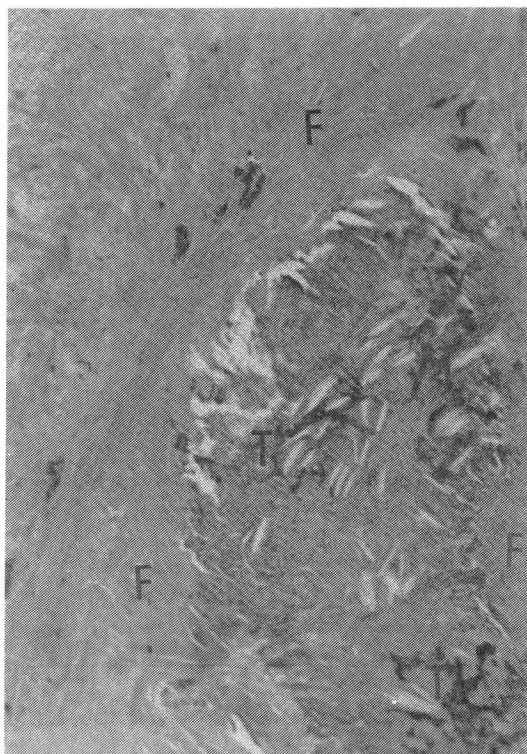


図10.d 塊状線維化巣(症例6, 図14.c)の中の結合型珪肺結核巣 T: 結核性変化 F: 線維性変化

nor tuberculosis, nor is it a simple total summation of the two, but it is a distinct disease entity with certain characteristics peculiarly its own”であり、Gardner は、この basic principle を考え方の starting point として accept すれば、本症の理解のための共通の場につくことができるだろうという見解を表明したのである。

Gardner が本症を肺結核とは異質な疾病として理解すべきことを主張した根拠は、要約して次の3つの臨床的な特徴をもつことである。即ち、1)通常50歳代、60歳代という晩い年代になって発病してくること、2)慢性化傾向が極めて強く中毒性が弱いこと、そして3)結核菌を証明することが、本症の晩期までは困難であるかあるいは不可能である、という特徴である。

図12に著者らの症例の初回治療開始時の年齢を示したが、平均して54.5歳という高年に至って、はじめて結核治療が開始されていることは、Gardner の時代と事情は大きく変化していないことを示すし、慢性化傾向が強く中毒性が弱いという特徴も、結核菌を証明しにくいことも既に挙げた症例4および後に示す症例6の経過から汲みとることができるであろう。結核治療にはその後多くの抗結核剤の登場を迎え、近年に至ってようやく RFP という画期的な強力抗結核剤の出現を

迎えたのであるが、結合型珪肺結核の臨床経過を観察する限り、Gardner の記載を変更しなければならない理由を全く感じないし、その卓見に敬意を払うものである。

むしろここで、著者らの臨床経験を通して、つけ加えて強調する必要があると考えられるのは、珪肺に合併した結核が結合型かそれとも遊離して併存しているに過ぎないかを、臨床的に診断することの困難さである。

結核菌を証明しえた場合には、そのまま結核合併を診断しうることは申すまでもないし、菌を証明しえない場合でも、X線写真に多少とも滲出性を帯びた陰影を読影できれば、結核合併の診断にさほどの困難を感じることはないが、その種の所見を欠いて安定した経過をとっている症例の臨床所見から、結核の合併を診断し、しかも結合型珪肺結核の存在を探り出すことは、一般に極めて困難であり、症例によっては不可能なことである。

このように、依然として困難性を抱えていながら、結核が結合している可能性をわずかに示唆する所見がかねていくつか指摘されてきている⁵⁾⁶⁾。その中で著者自身が経験的に、特に重要と考えて経過の観察にあたって注目している所見が2つある。その1つは、soft nodulation であり、他の1つは、塊状陰影が数年あるいは10数年の長い年月をかけながら、極めて徐々に増大を示す所見である。

soft nodulation は早くから Pendergrass²³⁾によって、“infective nodule”の表現として記載され、しかも“殆んどの場合結核による”と述べられた重要な所見であり、我国でも中村、滝沢ら⁵⁾⁶⁾によって詳しく研究されて、その診断的な意義を強調されたところである。著者が、長年にわたる珪肺結核の診療を通して得た経験によれば、soft nodulation を観察できるのは、金属鉱山坑内直接夫、ずい道掘削坑夫、一部の石工等のように高濃度の珪酸粉じん暴露し、強い線維化を伴う珪肺結節を形成するいわゆる典型珪肺の症例に限られており、窯業、炭坑その他のいわゆる非典型珪肺を発生する産業の労働者からは観察されないのである。このことは、病理組織学的にみても、非典型珪肺が定型的な結合型珪肺結節を形成しえないこととも符合するところである。

症例5. 54歳、男子。

職業歴：ずい道掘削夫 8年3ヵ月

胸部 X線写真(図13.a)：両肺野に3型に相当する粒状影の散布があるほか、左上野と右中野の少数の粒状影が不揃いにやや大きく、辺縁が不鮮明で、soft nodulation の特徴を示している。この時点では結核の合併を確定的に診断できず、化学療法は開始されなかった。48ヵ月目に培養陽性を1回示して結核合

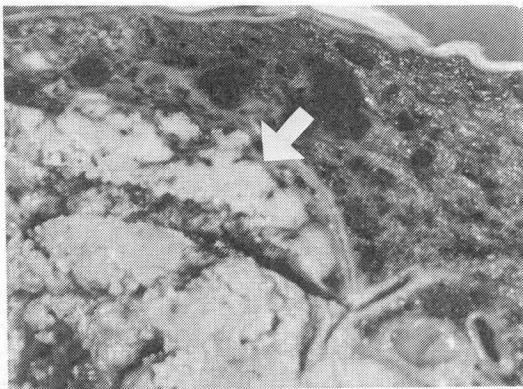


図11 遊離型珪肺結核

弁印は乾酪性変化を示すが、その上部に散布している珪肺結節には結核が結合していない

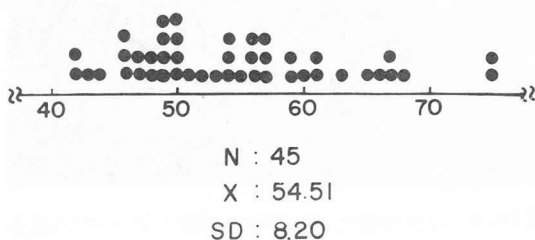


図12 初回治療群の治療開始時点における年齢

併が確認され、直ちに化学療法が開始された。図13. bはその後の経過中に左肺上野に観察された典型的な soft nodulation を示している。本症例は、76ヵ月目にもコロニー2個の培養陽性と胸水貯留を示したのち、144ヵ月の現在まで陰性のまま推移している。しかし、その間にも nodulation が soft になったり再び固い粒状影に復したりを反復しており、結合型の珪

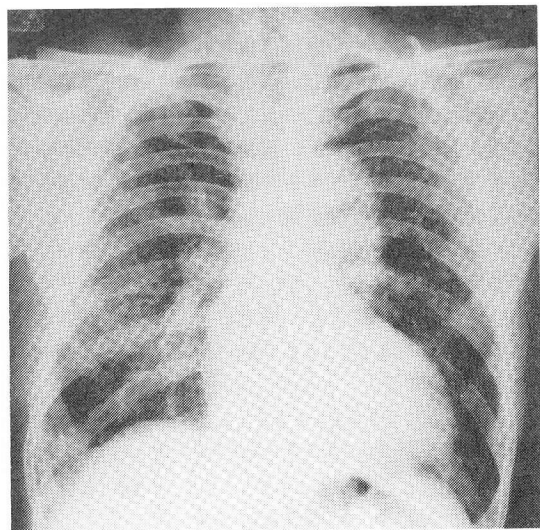


図13. a 症例5の初診時の写真

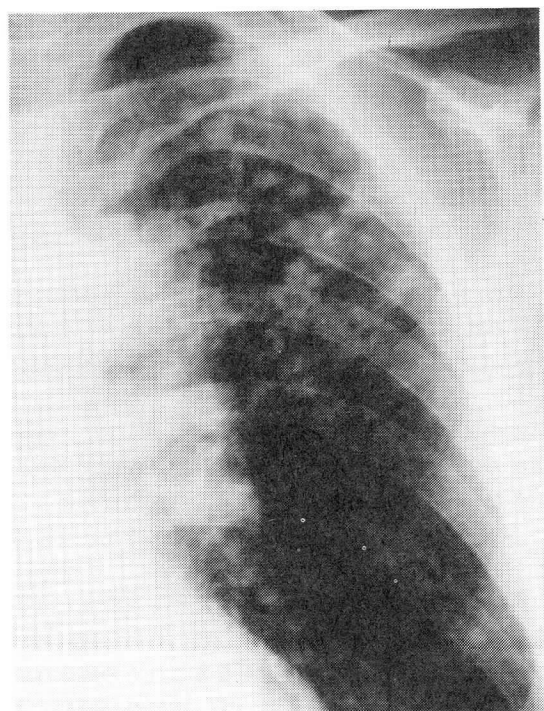


図13. b 症例5の経過中に観察された典型的な soft nodulation

肺結核結節がなお不安定であることを示唆している。塊状陰影が極めて徐々ながら増大する経過を辿ることも、結合型珪肺結核の存在を推定する上に貴重な所見である。1例を示す。

症例6. 32歳、男子。

職業歴：砕石業（クラッシャー運転）6年

胸部 X 線写真（図14.a）：両肺全野に3型に相当する粒状影が密に分布し、右肺上野に一部融合する傾向がみられて、急進珪肺と呼ぶに近い大量吸じん

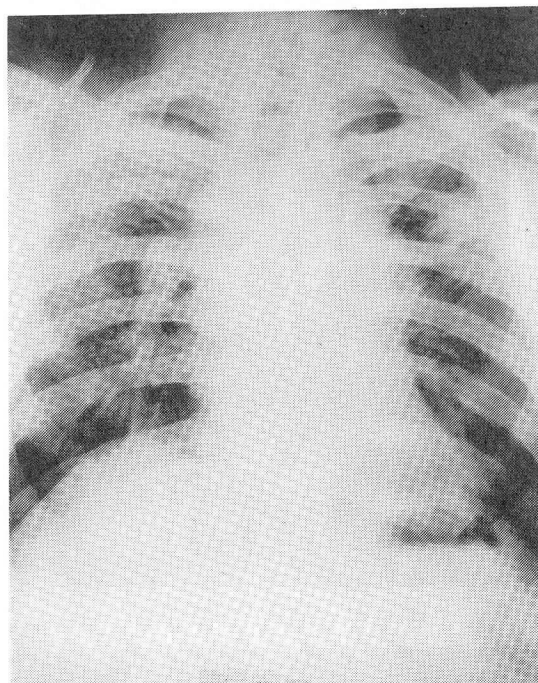


図14. a 症例6の初診当時の写真

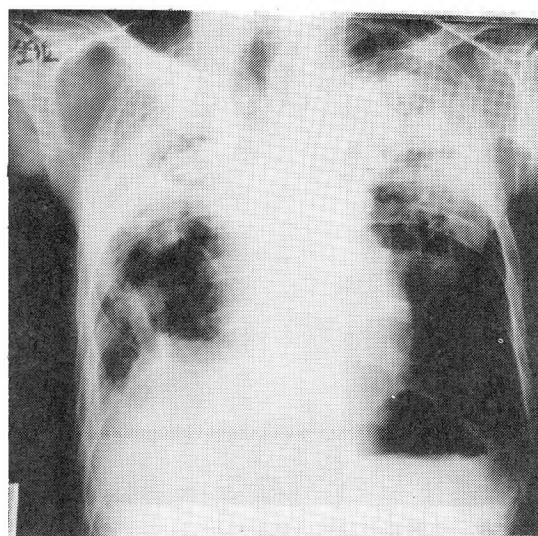


図14. b 症例6の死亡前における写真

に由来する珪肺症例と診断された症例である。

経過：初診の時点では結核合併を読影することができず、抗結核剤の投与は行なわれなかった。

塗抹、培養とも常に陰性に経過したが、両肺上野の塊状陰影が次第に増大を続けること、塊状陰影に近接する胸膜肥厚が異常に強いことおよび上葉の萎縮と下葉の過度伸展が進行すること等を手がかりに

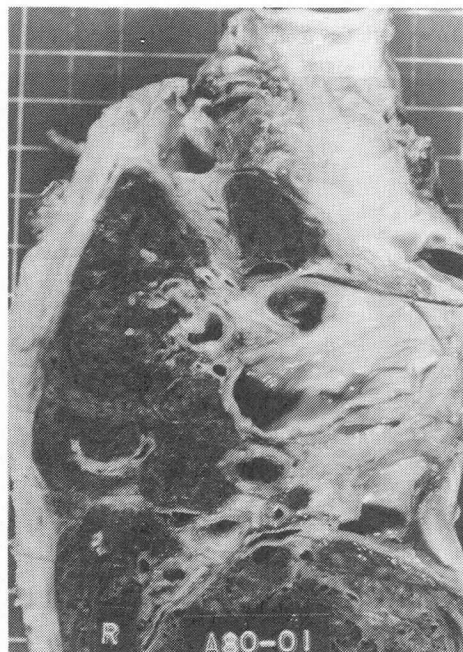


図14. c 症例6の右肺の剖面



図14. d 症例6の左肺に見られたシュープ性の遊離型病巣(→)

結核合併の可能性が疑われ、20ヵ月日より化学療法が開始されて、以後SM・PAS・INH 3剤投与を24ヵ月、続いてPAS・INH併用を36ヵ月、更にINH単剤投与を9ヵ月、通算して69ヵ月の長年月にわたって化学療法が行なわれた。結核菌はその間常に陰性のままであり、胸部X線写真の陰影の経過も化学療法に全く反応を示さなかった。

ここに至って、再び結核合併の存在に疑問をもたれ、同時に化学療法の期間も既に充分であろうという判断も加わって、以後は抗結核剤の投与が中断された。胸部X線写真は、両肺上野が巨大な塊状陰影に蔽われ、その萎縮につれて下肺野は高度の伸展気腫化が目立つ(図14.b)。症例は次第に心肺の不全が強まり、V度に相当する呼吸困難のために臥床を強いられた状態で療養を継続した。

初診から数えて15年3ヵ月目に突然ガフキー7号培養陽性の排菌を示した。直ちにR・H・S・Eの強力化学療法が再開され、排菌は翌月から塗抹陽性培養陰性に移行して、8ヵ月続いたのち結局肺不全のため死亡した。

図14.cは右肺の剖面を示した。上肺野の巨大な塊状線維化巣と著明な胸膜肥厚が目立っている。この塊状線維化巣は図10.dに示すように、不規則な結核性の壊死巣を巻きこんだ珪症性の線維化組織で、長い経過の間に一度も滲出性の陰影を示すことなく極めて緩徐に増大し、やがて萎縮硬化していった結合型珪肺結核の一つの進展の形を示したものである。

右肺門部の直上前部に示指頭大の、また左肺門部の下部により小さい中央部に空洞形成を伴う遊離型のシュープ性結核巣(図14.d)が認められるが、これらが死亡前の排菌の原因になったと考えられる。死亡に直接かかわった新たなシュープ性変化は両肺を通じてわずかにこの2ヵ所の小病巣に止まっていたのである。

本症例は、結合型珪肺結核の臨床経過の特異性を示し、かつそれが病理組織学的な特異性に根ざしていることを示す好適例であるが、同時に珪肺結核の進展によってもたらされる心肺不全に耐えて、辛うじて生命の維持に要する生理学的平衡を保っている多くの珪肺結核の症例にとっては、たとえそれが示指頭大程度の小さなシュープ性病巣であっても、新たに加わることにより容易にこの平衡を損ない致命的に作用しうることを示す例でもあった。

排菌が陰性化したのちも、胸部X線写真所見が増悪を続ける症例が少なからず経験されたことを既に述べたが、珪肺結核死亡に直接連なるこれらの臨床経験が、珪肺結核の化学療法において、治療終結時期の選択の決断を躊躇させる要因になってきているし、前述した結合型か遊離型かの臨床診断の困難さがこの傾向

をより深刻にしてきたということができよう。
珪肺結核の肺内病変が、結合型の組織構造をとるか、

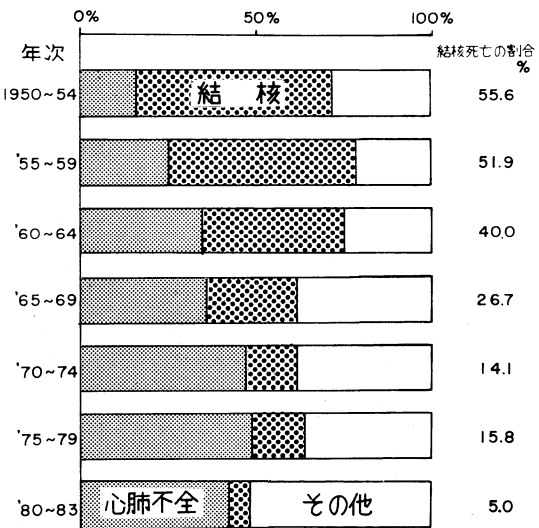


図15 じん肺症例の死因(年次別推移)

表3 新患者の結核合併率(鉱業・建設業)

年 次	新 患 者 [*]			結核	合併率
	管理 4	合併症	計		
s. 54	1100	615	1715	107	6.2%
s. 55	869	852	1721	76	4.4
s. 56	907	709	1616	56	3.5
計	2876	2176	5052	239	4.7

^{*}「労働衛生のしおり」より作表
※随時申請による認定を含む

それとも単に遊離型のままに終止するかはの相違は、珪肺の進展過程の早期に結核散布が加わるか、それとも晩期に至って新たに結核散布が加わるかによって規定されていると説明されているが⁽²⁴⁾、いずれの型に属することになるかは、その後の治療成績を決定的に左右することは既に述べたとおりである。

Ⅵ. 我国の珪肺結核をめぐる現状

今日、我国の珪肺患者がいかにどの率で結核を合併しているかについては、それを知るための手がかりの資料が全くない。労働省から発表される「じん肺健康診断結果」から「鉱業および建設業」を抜き出して、新たに要療養と認定された労働者の中に占める「結核治療を要する」者の割合を計算すると4.7%であるが(表3)、既に述べた珪肺結核の診断の困難さを思うと、この合併率は実際よりはかなり低い数字であろう。一方、『日本剖検輯報』所載の珪肺労災病院および岩見沢労災病院における最近5年間の剖検例から結核合併を認められたものを集計してみると、珪肺症例212例のうち67例(31.6%)に結核合併が認められた。この合併率は上記とは逆に、両病院とも一般に重症例および結核合併症例が集中しやすい専門病院であるために、高い合併率に傾きやすい偏りを内包した数字であろう。正確な合併率を知る手がかりの資料はないが、著者は、おそらく10%から20%の間に結核合併率があり、それも、急速に減少しつつあるであろうと推定している。これは、50%から60%台の高い合併率を報告した先人の観察⁽²⁵⁾に比較すると有意に低い合併率である。

図15に珪肺労災病院において死亡した珪肺症例の死因のうち、死亡前1年以内まで排菌していた者の死因を機械的に「結核死亡」と規定した場合の、結核死亡が占める率の年次推移を示したものである。臨床的な結核死亡とはその意味を異にしているが、それにしても急速に結核死亡が減少してきた推移の1つの側面を

表4 珪肺剖検例における結核合併頻度の年次推移

(珪肺労災病院)

年 次 昭和	珪肺 剖検数	結 核		結 合 型 珪 肺 結 核		
		合併数	率	合併数	率	
					対結核	対剖検数
40~44	55	33	60.0%	19	57.6%	34.5%
45~49	72	29	40.3	12	41.4	16.7
40年代計	127	62	48.8	31	50.0	24.4
50~54	79	10	12.7	4	40.0	5.1
55~57	58	11	19.0	6	54.5	10.3
50年代計	137	21	15.3	10	47.6	7.2

示していると思われる。

この結核死亡減少の傾向は、主として結核合併率そのものの低下に依存しているようである。表4に示すように、珪肺労災病院における剖検材料を通してみると、昭和40年代に48.8%の合併率を示したのに対して昭和50年代には15.3%に減少している一方で、結合型珪肺結核が占める割合は、両年代を通じてほぼ半数を示して、減少傾向を示していないのである。剖検肺全体の中に占める結合型珪肺結核の割合が、昭和40年代の24.4%から50年代の7.2%まで減少したのも、主として結核合併率の減少に依存して起こった推移であることが分かるのである。そして、この結核合併率そのものの低下という背景の変化が、強力化学療法の登場を待つまでもなく、近年の我国の珪肺結核死亡を着実に減少させてきた原動力になってきたし、そのまた根底にはじん肺予防対策の推進によってもたらされた、我国のじん肺患者一般の軽症化という目覚ましい変化が、大きい意味をもって横たわっていると考えているのである。

繰り返しになるが、我国の珪肺結核をめぐる背景にこのような質的な変化をもたらしたのは、じん肺対策を推進してきた労働行政と結核予防対策を推進してきた厚生行政との相乗的な行政効果であり、この傾向は将来ますます望ましい方向に向けて推移していくものと期待されるのである。

VII. じん肺結核における治療期間短縮の可能性

著者は、かねてその難治性を知られ、じん肺結核治療の治療期間を無制限に長びかせる原因になってきたのは珪肺結核であり、それも結局は結合型珪肺結核結節に関与し、分裂を静止して生存を続ける生残菌との闘いであったことを述べ、今日ようやく手にすることができるようになった珪肺結核死亡の減少も、むしろ我国の珪肺症例が一般に軽症化し、特に結合型珪肺結核をもつ症例が著しく減少してきたという背景因子の好転に依存するところが大きいのであろうと推測を加えた。

R・H 主軸の強力化学療法の登場という画期的な事実が、その後の我国の珪肺結核治療成績を著しく向上させたことは、本稿の前段において述べたとおりであるが、一方、R・H 主軸の化学療法をもってしても、結合型珪肺結核の結節あるいは塊状線維化巣内の生残菌を処理しきれなかったと考えるべきいくつかの症例の臨床経過を呈示した。

VIII. おわりに

我国の珪肺結核治療に限っていえば、労働現場における作業環境改善と健康管理の効果に支えられて、その治療成績は将来更に向上するものと期待される。し

かし、一般論として、結合型珪肺結核に対して R・H 主軸の強力化学療法の、肺結核治療において挙げているすぐれた治療成績と比肩できるほどの治療成績を挙げ、肺結核治療におけると同様に治療期間の短縮を指向できることを期待できるかという課題に対しては、著者はむしろ否定的な見解を抱いている。

この課題に答えるには、結合型珪肺結核症例が得られにくくなった我国の現状は、もはやその調査研究の field としては適さなくなったということができ、労働環境改善も結核予防の実績もなお立ち後れているような国の field で、改めて結合型珪肺結核の組織変化に依存して生存を続ける生残菌に対しても、success level の効果を挙げうることを確認するまでは、この課題に一般論として見解を述べることは、さし控えねばなるまいと考えている。

なお、遊離型の珪肺結核および珪肺以外のじん肺に合併した結核の治療にあたっては、殊更に肺結核治療と異なった考え方をとるべき理由はなく、その方法論もその終結の判断も今日の肺結核治療と同様であるべきことを付言して稿を終ることにする。

稿を終えるにあたり、特別講演の機会を与えていただいた第59回日本結核病学会会長青柳昭雄先生ならびに座長の労をおとりいただいた国立療養所近畿中央病院名誉院長瀬良好澄先生に心から感謝を申し上げます。また、本研究に協力をいただいた共同研究者の諸先生にも、深甚なる謝意を表明いたします。

文 献

- 1) 千代谷慶三：最近のじん肺問題を考える，労働の科学，38：4，1983.
- 2) 日本結核病学会治療専門委員会：結核化学療法に関する見解，結核，49：349，1974.
- 3) 日本結核病学会治療専門委員会：肺結核化学療法の期間に関する見解，結核，55：189，1980.
- 4) 青柳昭雄：結核の化学療法（臨床面より），結核，58：1，1983.
- 5) 中村隆：珪肺の臨床，日本医事新報，1846：3，1959.
- 6) 中村隆・滝沢敬夫：現代内科学大系，28巻，中山書店（東京），1964.
- 7) 瀬良好澄他：珪肺結核に対する化学療法の効果，日胸，19：533，1960.
- 8) 千代谷慶三：新内科学大系，呼吸器疾患Ⅲb，中山書店（東京），1979.
- 9) 三浦肇：いわゆる出稼じん肺，労働の科学，37：21，1982.
- 10) 千代谷慶三他：塵肺結核肺切除後結核の再発例についての検討，日胸，26：302，1967.

- 11) 山本和男：肺結核の短期化学療法, 結核, 53: 401, 1978.
- 12) 山本和男：肺結核の短期化学療法, 結核, 56: 445, 1981.
- 13) D'Esopo N.D.: Clinical trials in pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 125: 85, 1982.
- 14) 小西池穰一他：珪肺結核の治療に関する臨床的研究, 結核, 58: 255, 1983.
- 15) 堂野前維摩郷他：化学療法を目標とした肺結核の病型分類, 日本医事新報, 1752: 37, 1957.
- 16) 堂野前維摩郷他：化学療法による肺結核の病状経過判定基準, 日本医事新報, 1770: 20, 1958.
- 17) 堂野前維摩郷他：学研肺結核病型分類並に病状経過判定基準の改訂, 日本医事新報, 2050: 24, 1963.
- 18) 金井興美：結核感染における persisters(持続生残菌)と化学療法, 結核, 53: 557, 1978.
- 19) 近藤瑩子他：感染菌の増殖度と結核化学療法効果, 結核, 52: 411, 1982.
- 20) 結核療法研究協議会：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, 53: 321, 1983.
- 21) 労働衛生試験研究費珪肺研究班：珪肺と結核に関する用語, 労働科学, 31: 415, 1955.
- 22) Brumfiel D.M. et al.: Silico-tuberculosis, Am Rev Tuberc, 36: 757, 1937.
- 23) Pendergrass E.P.: The Pneumoconiosis Problem, CHARLES C THOMAS PUBLISHER (Springfield), 1958.
- 24) 梶田昭：珪肺と結核, 医学書院(東京), 1957.
- 25) けい肺法研究会編：けい肺法の解説, 労働法令協会(東京), 1950.