

第86回総会会長講演

抗酸菌症の治療における外科の役割と展望

—外科治療は今後有効たり得るか?—

中島 由槻

キーワード：肺抗酸菌症，肺アスペルギルス症，外科治療，リスク評価

はじめに

抗酸菌症に対する外科治療は，昭和20年代から40年代までは肺結核症に対する有効な治療法として数多く行われ，それらが現在の呼吸器外科学の基礎を築いてきたといっても過言ではない。しかし昭和40年代後半にリファンピシン（RFP）が導入され，その後イソニアジド（INH）・RFPを中心とする強力な化学療法で，結核の治療期間が著しく短縮されその治療成績も95%以上の治癒が得られる時代を迎えて，結核症に対する外科治療の役割はほぼ終焉したとの印象がもたれるようになった。ところが近年，RFP・INH両剤耐性菌の化学療法による治療成績が不良であることが判明し，再び肺結核症，特に耐性例に対する外科治療の役割が見直されており，さらに現在では非結核性抗酸菌症に対する化学療法の有効性の低さから，非結核性抗酸菌症に対する外科治療も期待されつつある。本稿では，私自身が肺・胸腔内炎症性疾患の外科治療に携わってから32年間に得たものを，次世代の呼吸器外科医への提言として述べる。

外科治療の対象となる抗酸菌関連肺・胸膜疾患

Table 1に外科治療の対象となる抗酸菌関連肺・胸膜疾患を示す。これらの疾患は外科領域において頻度は少ないが，発症すれば治療に難渋することが多い。少なくとも感染症・炎症としての病態を十分理解したうえで，外科治療の適応，術式の選択，術後療法の選択等を決定しなければ，外科治療が不成功に終わる可能性が高くなる。ここでは特に多剤耐性（MDR）肺結核症，肺非結核性抗酸菌（NTM）症，肺アスペルギルス症に対する外

科治療について取り上げる。

多剤耐性（MDR）肺結核症

MDR肺結核症に対する外科治療については，筆者が在任していた結核予防会複十字病院症例（1985～2005年）についての成績を基に述べる。その間に施行されたMDR肺結核症に対する83例93肺切除術の分析¹⁾，および欧米文献の報告から，筆者はTable 2に示すようにまとめた。これらのまとめから言えることは，MDR肺結核症における抗結核化学療法（化療）の排菌停止率が50%前後であるとの現状を見れば，90%前後の排菌停止率が得られる外科治療・肺切除術の有効性は，化療とのrandomized control studyがなされていないとしても明らかであろう。

ここで多剤耐性肺結核に対する外科治療計画と術式の決定におけるポイントを述べる。①まず難治性肺結核に対する集学的治療の一手段として外科治療を位置付け，②主たる排菌源である空洞性病巣を手術で除去し，残存小病巣は弱いいくつかの有効薬剤で抑え込む，という考え方で内科医と治療計画を立て，③外科治療の最終目標

Table 1 Intrathoracic mycobacterium-related diseases for surgical treatment

- Refractory multi-drug or extensively-drug resistant tuberculosis
- Cicatric airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis
- Cold abscess, tuberculous lymphadenitis
- Thoracic empyema, especially chronic tuberculous empyema
- Non-tuberculous mycobacteriosis, mainly pulmonary MAC
- Advanced bronchiectasis repeating infections or bleedings
- Destroyed lung

を設定し、それへ向けて段階的な治療手段（術式の選択）を採用する—1回の手術で治療を終わらせることにこだわらない、④採用される主たる術式は肺切除術であり、他に補助的な術式として胸郭成形術、空洞切開術などがある。

最後に外科治療の問題点と今後の展望について述べる。外科治療は患者の条件によっては有効であり、今後増加すると思われる超多剤耐性（XDR）結核症・肺結核症についても、その適応を検討されるべきであろう。ただし多数の患者に対して対応できず、また手術可能な施設やそのエキスパートは全世界的に見ても少ない。また高コストである。さらに近い将来に期待されている、新しい抗結核薬剤が使用可能となれば、外科治療の適応症例は激減するであろう。したがって外科治療そのものは、MDR肺結核症に対する主たる治療手段にはなりえないと思われる。

非結核性抗酸菌（NTM）症

はじめに筆者がNTM外科治療に本格的にかかわった1990年以後、筆者のNTM外科治療に対する考え方の変遷を述べる。当初、筆者は空洞や気管支拡張の主病巣のみならず、CTで明瞭に見える術側肺内2～3mm（すなわち術中触知しえる大きさ）以上の粒状性病巣も、遺残による10%程度の再燃率を根拠に、区域切除等の縮小切除にてできるだけ除去することを心がけていた。しかし2000年10月に、対側2区域の範囲にシュリーブした、2カ所の大空洞病巣を有し大量排菌の持続する右肺に対して、患者の了解のもと右肺全切除術を行い、排菌を止め病状の進行を食い止めた。この経験をもとに、以後筆者は「大量排菌を止めてシュリーブによる病巣の拡大進展を抑え、その結果としての予後の改善を期待して、排菌源である空洞や拡張破壊した気管支病巣を切除する」と

の方針に切り替えている。その後2006年4月、国立病院機構東京病院の松井芳則らの報告した、30年間における自施設肺MAC症91例（平均観察期間93カ月）の切除成績と再発データの分析²⁾、近年の各施設からの外科治療学会報告例の増加、および2007年America Thoracic Societyのガイドライン³⁾を受けて、日本結核病学会では2008年7月に「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」⁴⁾を出した。筆者はこの指針作成にかかわった者であるが、多数の外科治療症例数によるevidenceの得られにくい中で、少数例の分析と経験的事項、および内科側との議論により、とりあえずのスタンダードとして作成したものであり、今後その役割を果たしていくものと期待している。

次に筆者が2005年4月東京病院異動後、2011年1月までの5年9カ月の間に東京病院において施行したNTM外科治療成績について述べる。

〔術 式〕

筆者はこの間肺腫瘍に対する診断目的の1例を除いて、49例に治療目的の肺切除を施行した。このうち約3分の1の症例では、排菌源病巣を除去するとの方針の下に、同側複数の気道破壊病層に対し複数の重区域以上に及ぶ肺切除を行った（Table 3）。このような複数病巣切除は肺結核や肺真菌症ではほとんどなく、NTM症外科治療の特徴かもしれない。

〔切除肺病巣内の抗酸菌検査〕

切除病巣内の抗酸菌検査を行いえた36例の結果では、切除直前の喀痰抗酸菌塗抹培養ともに陰性17例のうち、病巣内抗酸菌塗抹培養のどちらも陰性は8例（47.1%）のみで、9例（52.9%）はどちらかが陽性であった。いっぽう術前喀痰塗抹または培養陽性19例のうち、上記のごとく菌陰性は4例（21.1%）、菌陽性が15例（78.9%）であり、術前喀痰抗酸菌陽性であれば病巣内菌陽性率が

Table 2 Results of surgical treatment for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis

- Negative conversion rates are 85–95% in my data and several literatures.
- Thoracoplasty is effective to get negative conversion in some situations.
- Thoracotomy and following daily cleaning is effective to decrease bacterial quantity.
- Operative mortality rates are 0–3% in my data and several literatures.
- In negatively converted cases preoperatively, half ones reveal mycobacterium positive within resected pulmonary foci.
- Postoperative residual cavity shows significantly high re-expectoration rate of *Mycobacterium tuberculosis*.
- Calcified inactive tuberculous nodules smaller than 1.5–2 cm in diameter will almostly not reactivate.

Table 3 Operative procedures for pulmoneary NTM (N = 50, Rt 36, Lt 14, 2005.4–2011.1)

Pneumonectomy	4	} 31 (62%)
Upper lobe resection	11	
Middle lobe resection	7	
Lower lobe resection	1	
Segmentectomy	8	
2 lobectomies	3	} 18 (36%)
2 lob. + (sub) seg. ± subseg.	2	
1 lob. + seg. ± (sub) seg.	8	
Seg. ± subseg. or partial resection	5	
Partial resection (nodule)	1	1
Total	50	50

lob.: lobectomy, seg.: segmentectomy

有意に高いとともに、陰性であってもその半数以上では病巣内に菌が存在することが判明した。

〔術後経過〕

これらの症例のうち、術後1年以上経過し追跡しえた45例42人（平均追跡期間33.5カ月）について、術後のNTM病巣経緯を検討した。まず画像所見については、筆者は術後胸部単純XPでの経過観察を基本とするが、術後1～1.5年、2～3年目程度、また単純XPで変化の認められた時等に適宜CT検査を行っている。それによると画像的に病巣遺残が認められないのは53.3%にすぎず、微小病巣を遺残させたがそれ自身の悪化がない、小病巣の軽微の悪化を認めるが臨床的には治療の必要性を認めない、を併せて画像的にNTM症再燃なしと評価するのは80%であった。逆に病巣悪化、すなわち外科治療が決め手とならなかったのは9例（20%）に認められ、これらでは病状進行咯血死1例、再切除3例、化療再開2例、経過観察3例となっている。次に咯痰の抗酸菌排菌状況であるが、術直後にはほぼ全例で抗酸菌排菌はなく、その後長期的にも再排菌なしは40例（88.9%）であった。いっぽう排菌持続が1例、頻回の排菌が2例、時に微量排菌が2例であり、微量排菌まで含めると再排菌率は5例11.1%であった。なお再排菌の菌種は術前と同一菌種である。これら5例のうち要治療（外科治療や化療）となったのは3例である。ここで再排菌と術前排菌、病巣内菌検査結果との関連を調べると、術前痰抗酸菌陽性で切除病巣内菌陽性15例では、持続排菌1、頻回排菌2、時に微量排菌1と再排菌率は26.7%と高値であった。これらの結果から、外科治療肺切除後、画像所見では微小病巣の遺残や軽度の進行があるとしても必ずしも再排菌に結びつくわけではないが、術前に排菌が止まらず切除病巣内にも菌陽性の場合、術後長期的には再排菌をする確率が高いことが判明した。したがって外科治療を成功させるためには、術前可及的に菌陰性化をはかると

もに、術後の化療期間等について再検討が必要であると思われる。以上NTM症に対する外科治療成績のまとめとその問題点をTable 4に示した。

肺アスペルギルス症

肺アスペルギルス症に対する外科治療は、現在の呼吸器外科において、最も困難な領域の一つである。感染症の外科治療は基本的に主病巣を除去し、遺残小病巣や少菌量を抗菌化学療法で叩く、というコンセプトで行うべきものであり、外科療法のみで感染症に立ち向かえとは考えられない。肺アスペルギルス症は、抗真菌剤のみで根治（菌が消失し出血や慢性気道感染症状から解放される）を得ることは困難である場合が多い。通常は空气中に常在浮遊するアスペルギルスが空洞や嚢胞、その他破壊された肺内に感染、病巣を形成して、生体に無視できない出血、混合感染等の慢性消耗状態の進行などの諸病態を呈するようになる。これらの病態はアスペルギルス感染によって引き起こされることは間違いのないことであるが、それではアスペルギルス症治療の目標はどこに置くべきであろうか。筆者はTable 5に示した4段階があると思っている。治療の到達目標をどこに置くかによって治療の選択が変わり、Table 5の②以後の段階に外科が介入する状況が生じてくる。この場合③と④が根治的手術と評価される。この二つの術式は、アスペルギルス病巣の部位、背景の肺構造、患者のリスク、術者の経験等を考慮して選択されるが、要するに前者は病巣肺を切除しないで、アスペルギルスが感染する空洞性病巣を感染しないように潰すという術式であるが、後者は病巣肺を苦勞しても切除する術式である。なお②の菌（塊）除去術は、数カ月から1～2年以内に再感染する確率がきわめて高いので、基本的な解決にはならない。アスペルギルス症の病態では菌球性肺アスペルギルス症が最も良い外科治療の適応であるが、患者にとって最も負担の大きい慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）も外科治療、特に肺切除術の適応とすべきである。呼吸器外科医は積極的にチャレンジすべきであると考ええる。なお限

Table 4 Results of surgical treatment for pulmonary NTM cases

- In cases expectorated no NTM preoperatively, over half ones reveal NTM positive within resected pulmonary foci.
- Almost cases with positive NTM in sputa immediately get negative conversion postoperatively.
- In cases with preoperative positive expectorations of NTM and positive NTM within resected foci, unfortunately 30% of ones will reexpectorate NTM postoperatively.
- Small cases with negative NTM within resected foci also relapse.
- Surgical treatment will contemporarily be effective to suppress pulmonary NTM, but it will not be treatable completely. We have to discuss the role of surgery in the strategy of NTM treatment more and more.

Table 5 Goal of treatment for pulmonary aspergillosis

- ① Recovery of symptoms or X-ray imaging
→ with *aspergillus* ?
- ② Removal of *aspergillus*
→ residue of destroyed tissues, cavities & dead spaces easily infected by *aspergillus*
- ③ Disappear of cavity & dead space
→ residue of destroyed tissues & bleeding points
- ④ Removal of foci
→ radical, but sometimes difficult

Table 6 Results of surgical treatment for pulmonary aspergillosis (2005.4.–2011.3.)

Procedure	Oper.time (min.)	Blood loss (ml)	Major morbidity (bronchofistula, empyema, respi. failure, others)	Prognosis
Less than lobectomy (N=25)	373±131	532±434	10/5 cases (20%)	Alive
Pneumonectomy (N=3)	423±44	841±239	0	} Cancer death 1, Others alive
Residual (pleuro) pneumonectomy (N=6)	602±147	2613±1509	7/5 cases (83%)	
Total resection (N=34)	417±154	926±1059	19/10 cases (29%)	(Mortality 2.9%)

局性の浸潤性肺アスペルギルス症も、抗癌剤等の使用を可能とするために時に切除の適応となる。具体的に外科治療を考慮すべき事態として、肺アスペルギローマ、気道出血例、慢性消耗状態を生じている病巣内混合感染例、膿胸例等が挙げられる。Table 6は筆者が東京病院赴任6年間の外科治療例のまとめである。肺葉切除後の気腫からアスペルギルス感染（主として膿胸）に対する残肺全切除が最も困難な症例であったが、これらの症例も含めて術後早期に症状が消失し、癌死した1例を除いたすべての症例で術後約半年間の抗真菌薬服用後治療を終了している。難治性肺（胸腔内）アスペルギルス症に対する外科治療のまとめとして、外科治療は時に救命的となりうる、菌球型はもちろん、CNPAも切除すべき病巣である、病巣切除には困難が付きまとい外科医の深い経験が要求される、肺非切除根治術で解決しうる症例は限られている、外科治療の目標を立てるべきである、今後外科治療適応例の増加が予想される、の諸点を挙げておきたい。

肺・胸腔内感染症に対する外科治療での リスク評価

最後に外科治療におけるリスクの考え方について述べておきたい。筆者はまず胸郭内の慢性炎症の存在こそが、その患者にとってまさにハイリスクであると考えてい

る。長期間継続している慢性炎症病巣を除去し症状を改善するメリットは、術直後の急性期でさえ、しばしば手術侵襲のマイナスを上回る印象をもっている。さらに、切除すべき対象はもともと機能の廃絶した肺であり、その除去による肺の機能的欠損は同一正常肺を除去するよりかなり少ない。肺・胸腔内感染症患者ではしばしば肺機能が悪い傾向があるが、切除に際しては残存予定肺の機能を評価して適応を決めるべきであると考ええる。

本講演の内容が、これからも必ず求められる肺・胸腔内感染症に対する外科治療を担う、次世代の呼吸器外科医たちの参考に少しでもなれば幸いである。

文 献

- 1) 中島由槻：最近の結核の外科治療。「結核 Up-to-Date」改訂第3版。結核症＋非結核性抗酸菌症＋肺アスペルギルス症。南江堂、東京、2010、97–109.
- 2) 中島由槻：非結核性抗酸菌症。日胸臨69巻増刊号、2010、S12–21.
- 3) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367–416.
- 4) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針。結核。2008; 83: 527–528.

The 86th Annual Meeting President Lecture

THE ROLE AND LANDSCAPE OF SURGICAL TREATMENT
FOR MYCOBACTERIOSIS

Yutsuki NAKAJIMA

Abstract [Surgery for pulmonary multi-drug resistant (MDR) tuberculosis] For pulmonary MDR tuberculosis the author (me) had been operating many cases in Fukujiji Hospital JATA in fifteen years. For treatment, the points of operations are as follows: 1) Surgery is one of many treatable events, 2) The strategy is that cavitory foci as major sites of tuberculous expectoration have to be removed and other small foci are treated by not strong chemotherapies, 3) Final goal of surgical treatments is set up preoperatively, and its procedures are stepped up gradually.

[Surgery for pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis (NTM)] Major sites of pulmonary NTM expectorations are cavitory foci and bronchiectases. Main strategy of surgery for pulmonary NTM is the same as MDR tuberculosis, but multi-resections of cavitory and ectatic foci are more than MDR tuberculosis. Control rate of X-ray images is 80%, negative conversion rate is 88.9% in cases with more than one year postoperatively. But new or residual foci will be gradually

growing up for several years postoperatively, so many discussions of surgical strategy for NTM are necessary now.

[Surgery for pulmonary aspergillosis] Surgical treatments of pulmonary aspergillosis are difficult. Operations for them are mainly two procedures, resection of foci or no resection. The former is more radical than the later, but mortality rate is higher than usual pulmonary resection. However I think chest surgeons have to challenge to remove aspergillous foci, not aspergilloma but chronic necrotizing pulmonary aspergillosis.

Key words: Pulmonary mycobacteriosis, Aspergillosis, Surgical treatment, Operative risk

National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Yutsuki Nakajima, NHO Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: nakajima-in@tokyo-hosp.jp)