

化学療法後の結核性肺空洞再燃に関する研究

〔第2篇〕 化学療法後の結核性肺空洞再燃例の 病理組織学的検討

京都大学結核研究所外科療法部 (主任 教授 長石 忠三)
大津市民病院 (院長 後藤 雅彦 博士)

磯 矢 芳 泰

目 次

緒 言	
第1章 研究材料並びに研究方法	
第2章 研 究 成 績	
第3章 綜括並びに考按	
第1節 再燃例の切除肺の病理組織学的所見	
第2節 切除肺の所見からする再燃の原因に関する考察	
結 言	
全 篇 結 言	
文 献	

緒 言

著者は、第1篇に於いて、結核性肺空洞に対する化学療法の治療効果を臨床的に検討し、その結果、化学療法によつて最も著明な効果を期待しうる空洞型はKaである事を明らかにした。更に著者は、中等度乃至著明改善を示した。762例の空洞の予後を追求した結果、50例の再燃例を見出した。

更に著者は、それ等の再燃例50例中10例に対して肺切除術を行つた。そして、化学療法後の再燃に関する諸条件を吟味し、再燃防止の方策等を検討する目的で、それ等10例に就いて、その臨床経過を再検討し、更に、切除標本を病理組織学的に検討した。

第1章 研究材料並びに研究方法

研究材料は、京都大学結核研究所外科療法部関係の2, 3の施設で化学療法を行い、中等度乃至著明改善に達した後に再燃した空洞例50例の中で、肺切除術を行い切除標本を入手しえた10例である。

切除標本は、10%フォルマリンで固定し、前額面で厚さ0.5cmの切片となし、肺肋膜、肺の実質、主病巣、誘導気管枝及び撒布巣等に就き肉眼的検討を行つた上、厚さ5 μ 以下の切片となし、ヘマトキシリン・エオジン染色、エラスチカ・ワン・ギーソン染色及びチール・ヘマトキシリン染色等を行つた。

第2章 研 究 成 績

再燃後肺切除術を行つた10例の再燃例に就いて、それ等の臨床経過及び切除肺の病理学的所見を記せば以下の通りである。

症例1. H. N., 29才, 男子, 教員.

化学療法開始時の病型はB₁ Kb₁で、主病巣部位は主として右S³である。SM 80gm, PAS 1800gmを9カ月間に亘つて投与したところ、病巣陰影は著明改善し、空洞は濃縮化aを来し0.5×0.5cmの結核腫様陰影を残すのみとなる。この間喀痰中結核菌は終始陰性を持続した。化学療法終了後36カ月にして再燃し、病型はB₂ Kb₁を示し、病巣部位は右S¹, S²と判定された。SM, INH, PAS 3者併用療法を8カ月行つた後、右上葉切除術を施行す。

切除肺標本に於いては、肺肋膜の肥厚は軽度であるが、S¹及びS²の表面では中等度の肥厚がみられる。S¹及びS²の肺組織は無気肺の傾向が強く、S¹には部分的に肺胞腔が残っており、ここでは胞隔に接して若干の大単核様細胞、好中球及びリンパ球等の遊離滲出が認められ、間質の結合織の増殖が著明である。S²は極度に萎縮硬化しており、組織学的には写真1のように毛細血管に富んだ肉芽組織からなり、リ

ンパ球, プラズマ細胞及びエオジン嗜好細胞等が認められる。主病巣はこの肉芽組織の中にあり, $0.5 \times 1.0\text{cm}$ の充実空洞で被膜は比較的薄い。 S^3 は含気性に富み, 撒布巣は認められない。

症例 2. S. Y., 26才, 女子.

化学療法開始時の病巣部位は右 S^6 で, 病型は $B_2 K b_1$ である。SM 78gm, INH 29gm, PAS 2700gm を9カ月に亘つて投与したところ, 中等度改善を示し, 空洞は濃縮化 b を来す。喀痰中結核菌は化学療法3カ月にして陰性化する。化学療法終了後6カ月にして再燃し, 右 S^6 の部位に $K y_2$ の空洞像を認めるようになる。SM, INH, PAS 3者併用療法を1カ月間行なった後, 右下葉切除術を施行す。

切除標本に於いては, 肺肋膜の肥厚は一般に軽度であるが, S^6 の表面では少々肥厚している。断面は, S^6 に一致して暗赤色の無気肺が認められ, この部分を除けば肺の含気性は良好である。 S^6 の無気肺部分は, 肺胞腔が炎症性渗出物, 好中球とリンパ球を主体とする血液細胞により充満し, その中に写真2のように, 麻実大乃至小豆大の乾酪巣が無数に散在し, 主病巣は, これ等乾酪巣が数個融合して形成された $1.5 \times 1.0\text{cm}$ の集合乾酪巣である。主病巣に接して認められる誘導気管枝の内腔には, 乾酪物質が存在し, 気管枝の円柱上皮の剝離は認められないが, 粘膜下の細胞浸潤は極めて著明である。

症例 3 T. K., 30才, 男子, 船医.

右 S^6 に $K d_1$ がみられ, 15カ月間に亘つて SM 130gm, INH 20gm, PAS 2500gm 使用したところ, 空洞は濃縮化 a を来し, 喀痰中結核菌は化学療法5カ月にして陰性化した。ところが化学療法終了15カ月後に於いて空洞は再度 $K d_1$ として再開し, 喀痰中結核菌も陽性となった。SM, INH による化学療法を2週間行なった後に, 右下葉 S^6 区域切除術を施行した。

切除標本に於いて, 肺肋膜の肥厚は軽度, 肺実質の含気性は良好である。断面をみると, $1.5 \times 1.5\text{cm}$ の被膜の厚い乾酪巣があり, これを組織学的にみると, ワンギーソン染色により, 乾酪物質の一部に軟化融解を証明し, この

部分は誘導気管枝開口部へ連っている。誘導気管枝は写真3のように, 上皮下及び粘膜筋層にはリンパ球及び好中球からなる著明な細胞浸潤がみられ, 被包乾酪巣が軟化崩壊して内容を排出しつつある状態であると推定される。

症例 4, A. M., 29才, 男子, 警官.

化学療法開始時には右肺上野に $A_2 K b_2$ の陰影が認められ, SM 100gm, PAS 3650gm を1年間に亘つて投与したところ, 病巣陰影は著明改善を示し, 空洞は濃縮化 a の状態となり, 喀痰中結核菌も化学療法5カ月にして陰性化した。ところが化学療法終了15カ月後喀痰中結核菌は再び陽性を示し, 病巣再燃して空洞は $K y_2$ として再開した。SM, INH, PAS による化学療法を3カ月間施行して後に右上葉切除術を施行した。

切除標本をみると, 肺肋膜の肥厚は中等度, 標本の断面は暗赤色で, 一般に含気性に乏しく, 剝離性肺炎の像を示している。そして, この中に写真4のように, 麻実大乃至大豆大の被包乾酪巣が数個撒布している。 S_2 は略癥痕状を呈し, その中に主病巣である $1.5 \times 1.0\text{cm}$ の空洞が認められ, この空洞の被膜形成は著明で, その内腔にはゼリー様乾酪物質を充たしている。

症例 5 S. Y., 30才, 男子, 公務員.

化学療法開始時の胸部X線写真では左 S^{1+2} の部位に $B_1 K b_1$ の陰影が認められる。SM 150gm, INH 40gm, RAS 3000gm を1年半に亘つて投与したところ, 病巣陰影は著明に改善され空洞も線状化を示した。喀痰中結核菌は化学療法の前後に於いて終始陰性を持続した。ところが, 化学療法終了後6カ月にして空洞再開し $K b_2$ となった。INH, PZA 併用化学療法を5カ月間に亘り行つた後に左 S^{1+2} 区域切除術を施行した。

切除標本に於いては, 肺肋膜の肥厚は軽度, 肺の含気性は良好で, その中央に $2.0 \times 1.5\text{cm}$ の比較的壁の薄い空洞がみられる。この空洞内腔は黄白色の乾酪物質により被われている。空洞以外に撒布は認められない。

症例 6. N. K., 27才, 女子, 事務員.

化学療法開始時に於いて, 左 S^{1+2} の部位に

B₂ Kb₂ の病巣陰影が認められたが、1年半に亘つて SM 100gm, INH 20gm, PAS 3500gm を投与したところ、病巣陰影は著明改善され、空洞は濃縮化 a を示し、喀痰中結核菌は化学療法 6 カ月にして陰性化した。化学療法終了 15 カ月後に、左 S¹⁺² の部位に Kx₂ として空洞再開を認め、喀痰中結核菌も陽性を示した。SM, INH, PAS 3 者併用療法を 1 年間施行した後に左上葉切除術を施行した。

切除標本では、肺肋膜の肥厚は極めて著明で 0.5cm の厚さに達している。主病巣は左 S¹⁺² に存在する 2.0×1.5cm の厚壁空洞で、内腔には乾酪物質が充満し、誘導気管枝開口部が認められる。空洞周辺は無気肺を呈し、間質の結合組織の増生、リンパ球、プラズマ細胞及びエオジン嗜好細胞等の浸潤が認められる。

症例 7, K.O., 18才, 男子, 学生。

化学療法開始時には左肺中野に B₂ Kb₂ 型の病巣陰影が認められたが、6 カ月間に亘つて SM 52gm, INH 20gm, PAS 1800gm を投与したところ、病巣陰影は中等度改善を示し、空洞も濃縮化 b を来した。この間喀痰中結核菌は終始陰性であつた。ところが、化学療法終了後 1 年半にして喀痰中結核菌陽性となり、胸部 X 線写真に於て、元病巣部に Kx₁ として空洞の再現を認めるに至つた。そこで、SM, INH, PAS 3 者併用療法を 6 カ月間に亘り実施した後に、左上葉及び S⁶ を切除した。

切除標本では、肺肋膜の肥厚は中等度、剖面は無気肺状を呈する。主病巣は 1.0×1.0cm の内容充実した空洞であるが、一部に於て軟化融解が認められ、その部分には多数の結核菌が見出される。又、線維被膜は、写真 5 のように著明であるが、部分的には未だ炎症像の強い個所がある。この空洞に連なる誘導気管枝の壁にはかなり強い炎症像が認められ、空洞周辺には被包化の十分でない麻実大乃至小豆大の撒布巣が認められる。

症例 8, K.T., 26才, 女子。

化学療法開始時には、左 S¹⁺² の部位に B₁ Kb₁ と判定される病巣陰影が認められた。1 年半に亘つて SM 150gm, INH 40gm, PAS 2600gm 投

与したところ病巣陰影は中等度改善され、空洞も濃縮化 b に達し、喀痰中結核菌は化学療法 7 カ月にして陰性化した。これが化学療法終了後 6 カ月目に病巣再燃して、元病巣部に Kb₂ として再び空洞像が認められるようになり、喀痰中結核菌も陽性となつた。そこで、SM, INH, PAS 3 者併用による化学療法を 2 カ月半に亘つて行つた後に左上葉切除術を施行した。

切除標本では、肺肋膜の肥厚は軽度で、剖面の含気性は良好である。左 S¹⁺² は一般に黄白色無気肺状を呈し、その中に主病巣である 2.0×1.5cm の空洞が認められる。空洞内には多量の軟化融解した乾酪物質が認められた。又、S¹⁺² には小豆大乃至小指頭大の乾酪巣が無数に認められ、S³ にも小豆大の撒布巣が数個みられた。これ等の撒布巣の大部分は尚周焦炎を伴っており、線維性被膜は完成されていない。

症例 9, T.K., 16才, 男子, 学生。

右下肺野に B₂ Kb₂ と判定される病巣陰影が認められ、喀痰中結核菌は陽性であつた。1 年 3 カ月に亘つて、SM 60gm, INH 20gm, PAS 2600gm を投与したところ、病巣陰影は中等度改善を示し、空洞像も濃縮化 b に達し、喀痰中結核菌は化学療法 6 カ月にして陰性化した。しかるに、化学療法終了後 6 カ月目に、右下肺野の元病巣部位に再び Kx₂ と認められる空洞像の再現を認め、喀痰中結核菌も亦陽性となつた。これに対し、SM, INH, PAS 3 者併用の化学療法を 3 カ月間行つた後に右下葉切除術を施行した。

切除標本では、肺肋膜の肥厚は軽度で、剖面の含気性は良好である。右 S⁹ には 2.0×1.5cm の厚壁空洞がみられ、被膜の結合組織形成は、写真 6 のように著明で、内面は黄白色の乾酪物質で被われている。他の底区にも写真 7 のような麻実大の乾酪巣十数個及び粟粒大の増殖性結核結節若干が撒布している。

症例 10, M.K., 48才, 男子。

化学療法開始時に於いては、左肺上野に B₂ Kb₂ と判定される病巣陰影が認められ、これに対し、1 年半に亘つて SM 50gm, INH 40gm, PAS 3600gm を投与した結果、病巣陰影は中等

度改善され、空洞像も濃縮化 b の状態に達した。尚、喀痰中結核菌は終始陰性を持続していた。ところが、化学療法を終了してから2年半後に、元病巣部位に Kb_2 と認められる空洞の再開を認め、喀痰中結核菌も陽性を示した。そこで、SM, INH, PAS 3者併用療法を5カ月間行つた後に左上葉切除術を施行した。

切除標本では、肺肋膜の肥厚は軽度で、主病巣は S^{1+2} にある 2.0×1.5 cm の空洞であり、被膜の形成は余り著明ではない。空洞内には寒天様物質を充している。誘導気管枝内には、写真8のように乾酪物質の流入が認められ、上皮下及び粘膜筋層には、好中球及び単球からなる強い細胞浸潤がみられる。空洞周辺は暗赤色の無気肺で、小豆大乃至示指頭大の乾酪巣数個が認められる。

第3章 考 按

第1節 再燃例の切除肺の病理組織学的所見

再燃例に於ける結核病巣を病理組織学的に検討しても、再燃例だからといって他の一般の二次肺結核症の症例にみられる所見と特に変つた所見は認められない。

再燃例に於いても撒布巣は化学療法によつてかなり改善され且つ安定し易いようである。即ち、再燃後6カ月以上に亘つて化学療法を行つたような例では、小乾酪巣の周囲の細胞浸潤はかなり消退し、線維性の非特異性被膜が完成されているものが多い。

しかしながら、再燃例の主病巣を観察すると、それ等は一般に治療傾向に乏しい事が判る。次節に於いて述べるように、再燃後間もないものでは勿論の事、再燃後半年乃至1カ年間に亘つて化学療法を行なつたものに於いても治療傾向が比較的乏しいようである。即ち、症例6のように再燃後1カ年間に亘つて3者併用療法を行つたものに於いても、尚主病巣である空洞内に乾酪物質が充満し、開口している誘導気管枝の周囲部の変化が著るしい。

再燃例に於ける主病巣に治療傾向が乏しい理由としては、少なくとも二つの理由が考えられる。その一つは、再燃例に於いては主病巣周囲

の肺組織や肋膜に線維化が強い事である。即ち、それによつて病巣の収縮が著るしく妨げられており、治療も妨げられている事が多い。又、他の一つの理由は、再燃例に於いては耐性菌が多い事である。即ち、その為に再燃例に対しては化学療法の効果が余り著明でない場合が多い。

第2節 切除肺の所見からする再燃の原因に関する考察

再燃後かなり長期に亘つて化学療法を施行したもので、化学療法による種々の修飾が加わつて、再燃の時に比べて病巣の様相がかなり変化していると思われる。従つて、再燃の原因を病理学的に検討するには、再燃後余り時の経っていない症例に就いて観察するのがよいようである。

前述の10例の症例の中で、再燃後行われた化学療法が3カ月未満の症例は第14表に示す5例であつて、最も短かいものは2週間である。この表からも判るように、主病巣は殆んど大部分の症例に於いて空洞又は軟化融解傾向の強い乾酪巣である。そして再燃後短期間のものでは主病巣附近の気管枝、就中誘導気管枝の病巣が高度に認められる。更に、撒布巣に就いてみると、再燃後短期間のものでは、尚周焦炎が存在しており、非特異性の線維性被膜が十分に完成していないものが多いようである。

以上のような所見から、化学療法終了後の再燃の原因としては撒布巣からの再燃は殆んど考えられず、主病巣からの再燃が主であると考えられる。しかも、気管枝の変化が強くみられる事等から判断すると、再燃の際の病巣の拡大や撒布は主病巣からの経気道性進展が主役をなしているようである。又、撒布巣の中には病理組織学的に不安定なものがあるが、これは再燃に際して新しく撒布されたものか、或いは主病巣から波及した刺戟による病巣反応に基くものと考えられる。

結 言

化学療法によつては中等度乃至著明改善を来した後に再燃を起した症例10例に対して肺切除

第14表 再燃後早期手術例

症 例 番 号	再燃後手術に至るまでの期間	病 理 学 的 所 見
3	2 週 間	主 病 巣：一部軟化融解しつつある乾酪巣。 気 管 枝：誘導気管枝に強い炎症。
2	1 カ 月 間	主 病 巣：集合乾酪巣。 気 管 枝：誘導気管枝に強度の炎症像と乾酪物質。 撒 布 巣：被包乾酪巣。
8	2½ カ 月 間	主 病 巣：多量の乾酪物質を容れた空洞。 撒 布 巣：線維性被膜の完成しないもの多し。
4	3 カ 月 間	主 病 巣：線維状の強い肺組織内の厚壁空洞。
9	3 カ 月 間	主 病 巣：多量の乾酪物質を容れた空洞。 撒 布 乾：被包乾酪巣。

術を施行し、それ等の切除肺標本に就いて病理組織学的に検討した結果以下の結論を得た。

1) 再燃例に於いても、撒布巣は化学療法によつて安定し改善されているが、主病巣は化学療法の効果を期待し難い。その理由として、主病巣周囲の線維性硬化と耐性菌の出現とが考えられる。

2) 化学療法終了後の再燃は主病巣からする経気道性進展が主役をなしていると考えられる。

3) 再燃例に対しては、化学療法の著明な効果を期待し難いので、臨床経過から判断して機を失する事なく何等かの外科的療法を考慮すべきであろう。

全 篇 結 言

著者は、第1篇に於いて、1436例の結核性肺空洞に対する化学療法の治療効果を検討すると共に、化学療法により中等度乃至著明改善された空洞762例に就いて、種々の観点から再燃率を検討した。更に、第2篇に於いては、再燃の機構を解明する目的で、再燃後に切除した10例の結核性肺空洞に就いて、病理学的検討を加えた。その結果著者は以下のような結論を得た。

1) 非硬化壁空洞は化学療法によつて改善される率が高く、化学療法の適応であるが、硬化壁空洞に於いては、化学療法の著明な効果は期待し難い。

2) 化学療法終了時の空洞の閉鎖状態及び喀痰中の結核菌の消長と再燃率との間には密接な関係が認められるが、化学療法開始時の空洞の状態とは明らかな相関関係は認められない。

3) 化学療法終了後に於ける空洞の再燃は、化学療法剤の投与方式よりはむしろ投与期間に左右される率が多い。

4) 再燃の大部分は、化学療法終了後2カ年以内に招来されており、この期間は管理を嚴重にすべきである。

5) 再燃例に於いては、主病巣は化学療法の効果を期待し難く、従つて、再燃例では時機を失する事なく外科的療法を考慮すべきであろう。

6) 化学療法後の再燃は主病巣からする経気道性進展が主役をなしているようである。

文 献

- 1) Brandschwede: Beitr, Klin. Tuber., 117: 350, 1957.
- 2) 堂野前維摩郷, 他: 日本臨床, 12: 907, 1954.
- 3) 堂野前維摩郷, 他: 診療, 8: 1, 1955.
- 4) 堂野前維摩郷, 他: 結核, 30: 220, 1955.
- 5) 堂野前維摩郷: 日本医事新報, 1752: 37, 1957.
- 6) 堂野前維摩郷: 第15回日本医学会総会会誌, 424, 1959.
- 7) 深津譽知: 結核, 第33巻増刊号: 272, 1958.
- 8) 藤田真之助, 他: 結核診療, 2: 59, 1955.

- 9) 日比野進, 他: 結核研究の進歩, 18: 19, 1957.
- 10) 岩崎龍郎: 肺結核の化学療法, 70, 1953, 医学書院刊.
- 11) 岩崎龍郎: 結核, 第30巻増刊号: 1, 1955.
- 12) 井樋六郎: 結核研究の進歩, 20: 103, 1957.
- 13) 鏡山松樹, 他: 日本医事新報, 1747: 15, 1957.
- 14) 北本治, 他: 結核研究の進歩, 18: 7, 1957.
- 15) 厚生省療研: 日本医事新報, 1607: 15, 1955.
- 16) 上月累光: 京都大学結核研究所紀要, 6: 179, 1958.
- 17) 黒川信雄: 結核研究の進歩, 13: 67, 1956.
- 18) 黒川信雄: 結核, 34: 317, 1959.
- 19) 長沢潤: 結核, 第33巻増刊号: 130, 1958.
- 20) 大里敏夫: 結核研究の進歩, 13: 47, 1956.
- 21) 尾関一郎, 他: 治療, 39: 78, 1956.
- 22) 尾山力: 日本臨床結核, 14: 927, 993, 1956.
- 23) Raleigh, J. W., D'Esopo, N. D. et al: Tr. Nat. Tuberc. Assen: 260, 1954.
- 24) Ross et Kay: Thorax, 11: 1, 1956.
- 25) Rojczyk, W.: Tuberkulosearzt, 11: 657, 1953.
- 26) Sikand, B. K. et al: Fudin J. Tuberc, 4: 86, 1957.
- 27) 島津義一: 結核研究の進歩, 19: 123, 1957.
- 28) Steinlin, H.: Schw. Z. Tuberc., 12: 362, 1955.
- 29) 田中伸一, 他: 結核研究の進歩, 14: 193, 1956.
- 30) Tempel, W.: J. A. M. A., 152: 886, 1953.
- 31) Transactions of the 13th conference on the chemotherapy of tuberculosis: Royer-33, Wier-141, 1954.
- 32) 山本和男: 診療, 8: 872, 1955.
- 33) 山本和男: 結核, 第33巻増刊号: 121, 1958.

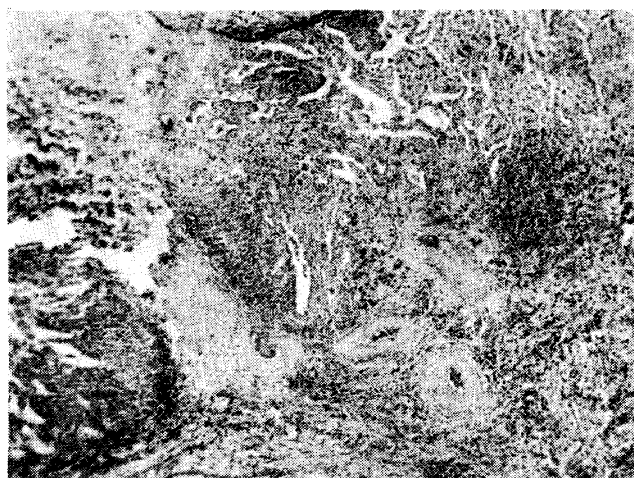


写真1 右上葉空洞の被膜に近い毛細血管にとんだ肉芽組織 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (弱拡大)

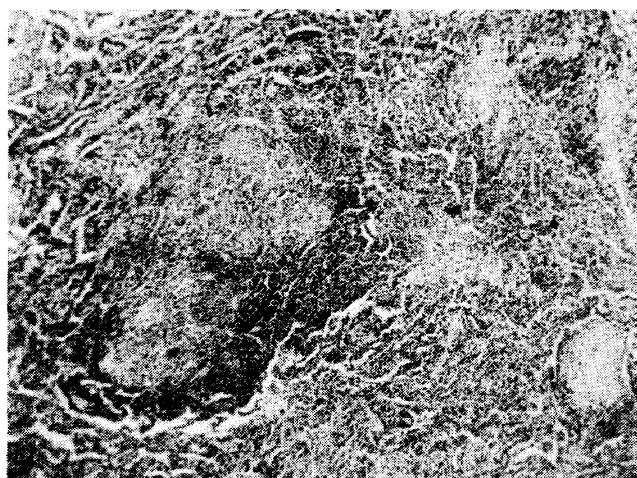


写真2 右下葉, 主病巣附近無気肺部にみられる小乾酪果 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (弱拡大)



写真3 右下葉上区, 肺内部附近にみられる誘導気管枝の上皮下, 粘膜筋層の細胞浸潤 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (弱拡大)



写真4 右上葉, 空洞から離れて存在する小さな撒布巣銀線維の構造がみられる (ワン・ギンソン染色) (弱拡大)

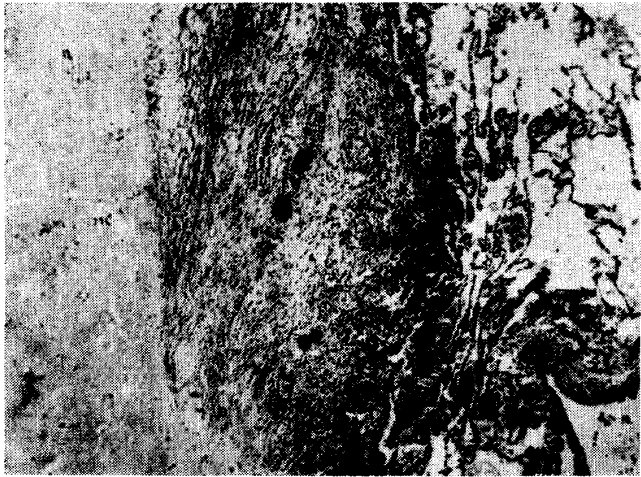


写真5 左下葉上区, 空洞の被膜 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (弱拡大)

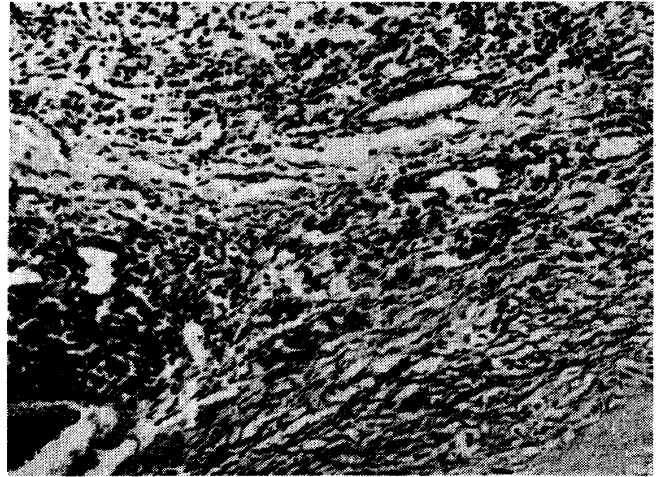


写真6 右下葉, 空洞の被膜 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (強拡大)

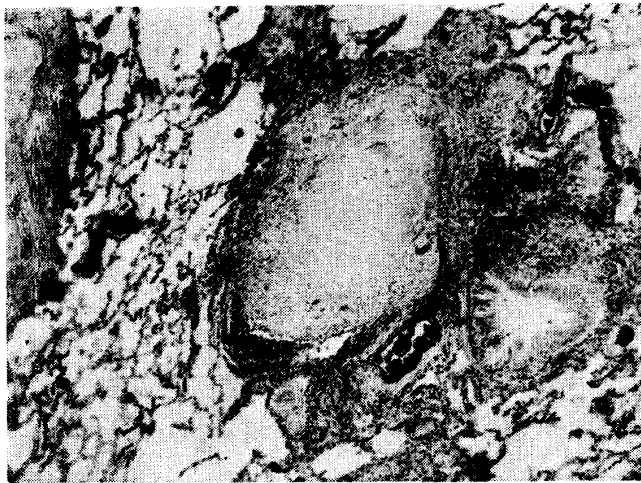


写真7 左上葉, 主病巣から離れて存在する撒布巣 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (弱拡大)

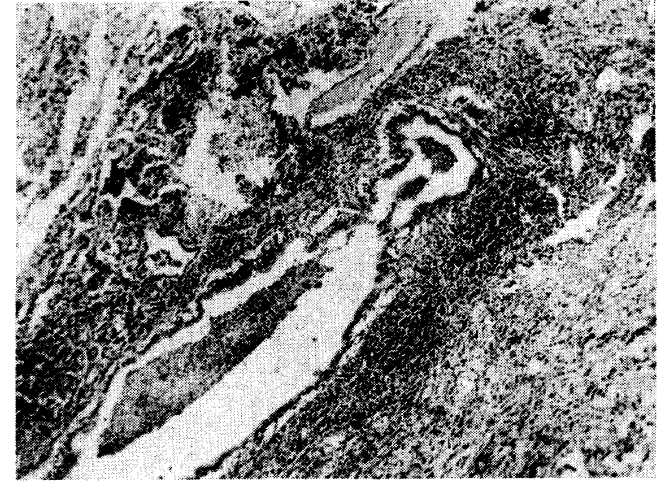


写真8 左上葉, 誘導気管枝の粘膜にみられる細胞浸潤 (ヘマトキシリン・エオジン染色) (弱拡大)