

肺化膿症における化学療法の研究

特に耐性症例とその病理組織学的所見

助手 施 山 海

東京医科大学外科教室 (指導 篠井金吾教授)

(昭和 32 年 12 月 9 日受付)

目 次

第 I 章 緒 言
第 II 章 文献的考察
第 III 章 耐性症例の臨床的所見
第 1 節 症例の臨床像
第 2 節 喀痰の細菌所見
第 3 節 小 括
第 IV 章 耐性症例の病理組織学的所見
第 1 節 耐性症例の病理学的病型
第 2 節 耐性症例の病理組織学的所見
第 3 節 小 括
第 V 章 耐性症例の組織内細菌の態度
第 1 節 病巣組織内の細菌分布状況
第 2 節 病巣における細菌の種類とその出現率
第 3 節 小 括
第 VI 章 総括並びに考察
第 VII 章 結 語

第 I 章 緒 言

Penicillin (以下、PC と略す) の細菌感染症に対する初期の驚異的な治療効果は、近来とみに減少して来たり、治療上甚だ多くの問題を提起して来ている。その 1 つに薬剤に対する耐性菌の増加が挙げられ、これらが疾病の治療上にも大きな障碍因子となっており、今日一連の広スペクトラム抗生剤が多数使用されているのも、この問題に対する解決策の 1 つに外ならない。

肺の非特異性化膿性疾患である肺化膿症においても同様で、本症の急性期における抗生剤の効果は、甚だ有効であるが、然し乍ら一般に一時的な臨床症状の好転に惑わされ、不徹底な化学療法によつて再燃、再発を繰返し、遂に病巣組織の慢性化を来すと同時に抗生剤に対する耐性菌の発現をみるに至るものが尠くない。

この観点から私は教室における本症症例の膿汁、喀痰中より主要病原菌を分離し、これらの菌の薬剤感受性を検索したところ、5 年前のもの、今日のものとを比較すると総体的に病原菌の薬剤に対する耐性度が著明に増加し、それと同時に以前は抗生剤単独療法で治癒し得たものが多かつたのに比し、今日では単独療法は勿論の事、2 種、3 種の薬剤使用によつても猶治癒せぬものが増加

した。このことについては前編 (Chemotherapy Vol. 5 No. 2, 3, 1957) において既述した。

この様に化学療法が無効であつた症例における肺病巣は、化学療法剤の浸透し得ない様な強固な Pyofibrose を形成して不治の慢性症となつているものと推定される。事実当教室を訪れる最近の症例は、大部分が多量の化学療法剤を使用した慢性型のもので、抗生剤 (特に PC) に対して耐性のある症例が殆んどである。

依つて私は化学療法のみで全治し得ず、肺切除を行つた症例の中術前の喀痰検査によつて耐性症例と思われるものについて、その切除肺の病理組織学的所見を検討し、その相互関係を究明せんとし、本研究に着手した。

(本研究の概要及びその一部は第 8 回日本胸部外科学会並びに第 7 回日本化学療法学会に報告した)。

第 II 章 文献的考察

抗生剤による本症の治療効果に関しては、HERRELL¹⁾、KAY and MEADE²⁾、HUMPHREY³⁾、BRYSON⁴⁾、LASKIN⁵⁾、SMITH⁶⁾ 等の報告がみられ、本邦においても佐々⁷⁾、江本⁸⁾、島本⁹⁾ 等の多数例の研究結果が報告されている。併し乍ら抗生剤の使用が普及化されるに従い、その不適切な投与によつて耐性菌の出現がみられ、治癒率が低下して来ている。この点の詳細は既に江本⁸⁾、施¹⁰⁾ 等によつて研究され、本症の主要病原菌が著明な耐性を獲得して来ている事を報告している。

一方、本症の病理組織学的研究は内外の多数の文献があるが、その主なものをみると、BONOME (1886)¹¹⁾ が本症の病巣は壊死層を中心とした肉芽組織層、出血層及びカタル層の各層に区分し得る非特異性化膿性疾患であると述べ、又、O. CONQUELET (1933)¹²⁾ は本症の病巣の特長として病巣周囲に退行性変化と進行性変化が混在し、之で一進一退する変化、即ち Pyofibrose 又は Pyosklerose を呈すると述べている。その他 BUDDY (1910)¹³⁾、BYKOW (1925)¹⁴⁾、STEFANINI (1937)¹⁵⁾、ASCOLI (1933)¹⁶⁾ 等の一連の報告があるが、本邦においても華岡 (1931)¹⁷⁾、参木 (1937)¹⁸⁾ の報告があり、特に 1942 年佐藤・篠井両教授¹⁹⁾ は本症に対する広範な研究において、肺病変は線維性肺炎に初まり化膿性肺炎に移行し、次いで壊疽性肺

炎を構成するもので、壊疽部を中心として次第に周囲に向つて円形細胞浸潤の著明な層、次に肉芽層、出血層、肺炎層に分れ、病巣が慢性化すると空洞周囲は退行性変化と進行性変化が不均等に混在した Pyofibrose の状態を呈する事が多いと述べている。

又、組織内細菌の分布状態に関しても佐藤・篠井両教授¹⁹⁾は空洞壁の壊死層は主として桿菌類、その他に球菌類、*Spirochaeta*、小球菌、*B. ramosus* 等がみられ、化膿性肺炎像を呈する肺胞では主として球菌類、その他に *Spirochaeta*、桿菌類等が混在しているのが多くみられると言われ、比較的健康部、滲出液充満部及び出血部には殆んど桿菌類がなく、時として小球菌又は少数の菌がみられるのみで、結締織増殖部にみられるのは甚だ稀であると報告されている。

その後抗生剤が一般に普及使用され、特に抗生剤による化学療法が本症に対して著効を収めてから後は、その病巣における組織学的変化も益々複雑多様性を帯びて来ていると言われている。特に篠井・永井(1951)²⁰⁾等は肺壊疽の化学療法の限度と外科的療法の撰択についての研究において、Pyofibrose が高度になるにつれて薬剤の病巣内への移行が妨げられると述べている。一方、江本(1948)⁹⁾は PC の空洞注入療法を創案し、注入空洞注入療法を創案し、注入空洞及び非注入空洞の病巣組織の変化を比較したところ、注入空洞は肉眼的にも組織学的にも壊死組織が排除されて清浄化し、線維性増殖が優位を占め、治癒傾向が強くみられると述べ、更に組織内細菌も甚だ少く、特に *Spirochaeta* の検出は全くみられず、膨化した桿菌や散在性球菌をみるに過ぎないと報告している。

又、栗田口・佐藤(1956)²¹⁾等は化学療法後の病巣変化について 1952 年以後の 37 例の本病の切除肺を検討したところ、空洞周囲の肺実質は瀰漫性の線維性硬化を呈しているのが大多数で、空洞周囲に限局したものは僅かに 2 例に過ぎず、又、空洞壁は全例において一部又は全部に粘膜上皮形成がみられたと述べている。

更に抗生剤出現の前後における症例の病巣組織所見を比較したものは、篠井・永井²⁰⁾、名倉²²⁾、太田²³⁾、伊藤²⁴⁾、高橋²⁵⁾等の文献にみられるが、これらの報告において一致した結論は化学療法によつて限局型の増加、空洞数の減少、空洞の清浄化、上皮形成、病巣周囲の線維化、炎症所見の消褪が多くみられ、病巣内には細菌の集落がなく、組織内に散発的に認められるのみで、空洞壁の清浄化に並行して洞内には菌が殆んどみられない例が多くなっている。

抗生剤の使用が多くなるに従い、耐性菌の出現率も高くなっているが、これと病巣組織との関係は密接なもの

で、肺結核の場合において打越(1955)²⁶⁾、鈴木(1956)²⁷⁾は耐性菌は被包乾酪巣よりも空洞に出現し易く、これも浄化性空洞及び痕跡前期の像を呈するものには耐性菌は証明されず、硬壁性空洞に最も多く耐性菌を証明したと述べている。

以上の種々な文献において本症における耐性菌を有する症例の病巣組織に対する研究報告は内外共にみあたらないが、この問題は本症の化学療法に関する研究の一端として欠くべからざる重要性を有するものと考え、以下の研究に着手した。

第 III 章 耐性症例の臨床的所見

1954 年以後、東京医大外科に入院した肺化膿症で化学療法が無効で肺切除を行つた症例が 32 例あるが、この 32 例のうち、術前の喀痰中細菌が薬剤耐性を有した症例と非耐性例とに区分し、喀痰臭気、喀痰量、赤沈値、X線像及び化学療法の使用量等の点より検討して、臨床的所見の差異を追及した。

ここに言う耐性例とは PC 耐性の葡萄球菌を喀痰中に毎常検出される症例と規定した。その理由は本症の病原菌は好気、嫌気の多種の細菌が共棲しているけれど、これらの各菌種に対する PC, SM, TM, AM, CM 等の各種抗生剤の感受性の観点からみると前編に既述した如く、各種細菌の中で、PC 耐性の葡萄球菌を有するか否かによつてその臨床像が異なるのであつて、本症の治療には PC 耐性葡萄球菌を主体にして治療方針をたてるべきである事を明かにしたからである。尚、高度耐性症例とは PC の 50 u/cc 以上に対応する葡萄球菌を有する症例をいい、軽度耐性症例とは PC 1.0 u/cc~50 u/cc に対応する葡萄球菌を有する症例である。

第 1 節 耐性症例の臨床像

切除を行つた 32 例の術前喀痰内の葡萄球菌の PC 耐性をみると、高耐性症例は 12 例 38%、軽度耐性症例は 14 例 43% で、無耐性症例は 6 例 19% であつて、これらを 3 群について各々の臨床像につき以下の如く検討した(表 1)。

1) 一般に本症においては喀痰の臭気の度合は炎症が強いことを意味するものと考えられる。この点より術前喀痰の臭気について調査すると、臭気を有する症例は、高耐性例では 83%、軽耐性例では 78% で、無耐性例の 66% に比し耐性度の強いもの程臭気を有するものが多い。又、術前に喀血、血痰のみられるものは、高耐性例では 41%、軽耐性例では 36% で、無耐性例の 16% に比して耐性例に高い。喀痰量を 50 cc 以下、51~100 cc、100 cc 以上に分けてみると、高耐性例は 100 cc 以上のものが 57%、軽耐性例では 28% であるが、無耐性例にはこれがなく、その 66% は 50 cc 以下のもので明らか

表 1. PC 耐性症例の臨床像

	例数	嗅気有	咯血痰有	咯痰量 100 cc 以上	赤沈値 50 mm 以上	X 線 像			術前 PC 使用量 2,500 万 単位以上	他抗生剤使用量		
						区 域	葉 型	全 葉		SM 30 g ↑	TC 10 g ↑	CM 10 g ↑
高度耐性	12	10 (83%)	5 (41%)	7 (58%)	9 (75%)	0	7 (58%)	5 (41%)	11 (91%)	12	6	4
軽度耐性	14	11 (78%)	5 (36%)	4 (28%)	10 (71%)	4 (28%)	8 (56%)	2 (14%)	5 (36%)	9	4	1
無耐性	6	4 (66%)	1 (16%)	0	2 (33%)	5 (83%)	1 (16%)	0	0	2	1	0

に耐性例は咯痰量が多い。

2) 赤沈値は本症の経過を如実に表わすもので、赤沈平均値を 20 mm 以下, 21~50 mm, 51~100 mm, 101 mm 以上に分けてみると、50 mm 以下のものは無耐性例 (67%) に多く、101 mm 以上のものは高耐性例に 17%、軽耐性例に 14% みられるが、無耐性例には全くなく、全体としてみると耐性症例は 51 mm 以上のものが約 70% を占めている。

3) レ線像によつて病巣の進展範囲を区域型、葉型、全葉型の 3 群に分けてみると、高耐性症例には区域型は 1 例もなく、葉型が 58%、全葉型が 41% で、軽耐性症例には区域型が 28% で、葉型が 56%、全葉型は 14% であり、無耐性症例では葉型が僅かに 16% で、他の 84% は区域型である。耐性症例は明らかにレ線上病巣の広範囲なものが多く、而も耐性度に応じて高率になっている。

4) 抗生剤の使用の多寡が耐性菌の発現を左右すると言われるので術前の PC 使用量を調べてみると、2,500 万単位以上の使用例では高耐性例 11 例 91%、軽耐性例 5 例 36% であるのに、無耐性例には 1 例もみられない。又、他の抗生剤の使用状況を見ると、SM 30 g 以上使用例では、高耐性例は全例に、軽耐性例は 64% にみられるが、無耐性例には僅か 33% しかみられず、TM 及び CM は PC 耐性度の高いものに多く用いられている。

5) 次にこれら 26 例の耐性症例を PC のみの単独耐性、PC+SM の 2 重耐性、PC+SM+TM の 3 重耐性に分けてその臨床像をみると (表 2)、2 重耐性例と単独耐性例とは差異がないが、3 重耐性例は 2 重耐性例より臨床像が少々悪い。

以上の臨床所見からみて、PC 耐性を有する葡萄菌を検出する症例の臨床所見は重症のものが多く、然も耐性度の高いもの程これが著明で、且つ PC をはじめとする抗生剤も明らかに多量

投与されている。

第 2 節 症例の喀痰内細菌の細菌学的所見

喀痰内細菌の検査方法は前編に述べた如く、先づ喀痰を万能培地に塗り、之を嫌気と好気の両方に分離培養を行つた。好気性培地としては ZEISSLER の血液葡萄糖寒天培地を使用し、嫌気性培地は ZEISSLER 血液葡萄糖寒天培地及び SLANETZ RETGAR 培地を使用し、嫌気性培養法は黄燐燃焼法及びドライアイス法を使用した。

猶、薬剤の感受性検査法は血液葡萄糖寒天培地による倍数稀釈法を採用した。

1) 本症における共棲細菌叢は甚だ複雑であつて、前述の臨床的検討を加えた 32 症例の術前における喀痰中の細菌出現率は甚だ多種多様である (図 1)。即ち、葡萄菌は 100% にみられ、次いで θ 桿菌が 96%、小球菌が 71%、連球菌が 59%、紡錘桿菌が 43%、コッコパチルス 16%、ラモーズスが 6% にみられており、葡萄菌が全例にみいだされることは注目に値する。然して前述の

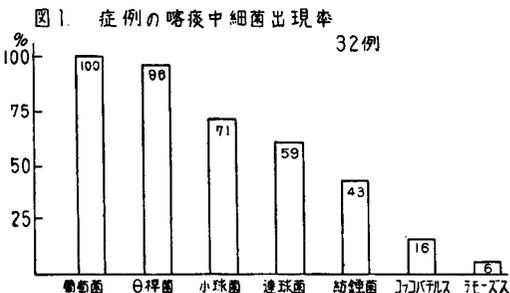


表 2. 重複耐性例の臨床像

	例数	嗅気有	咯血痰有	咯痰量 100 cc 以上	赤沈値 50 mm 以上	X 線 像		術前 PC 使用量 2,500 万 単位以上
						葉型	全葉	
単独耐性	12	12 (100%)	0	6 (50%)	10 (83%)	10 (83%)	1 (8%)	7 (58%)
2 重耐性	10	6 (60%)	7 (70%)	3 (30%)	6 (60%)	3 (30%)	4 (40%)	6 (60%)
3 重耐性	4	3 (75%)	3 (75%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	2 (50%)	3 (75%)

表 3. 症例の共棲細菌数

	例数	～3種	4～5種	6種～
高度耐性	12	3(25%)	7(58%)	2(17%)
軽度耐性	14	7(50%)	6(42%)	1(8%)
無耐性	6	3(50%)	3(50%)	0

表 4. 喀痰中葡萄菌の薬剤感受性(32例)

薬剤	u, mcg/cc	～0.1	～50	50～
PC		6	14	12
SM		2	19	11
TM		13	12	7
CM		15	17	0

理由によつて葡萄菌が PC に耐性を有しているものを耐性例とし、その共棲状態を 3 種以下の共棲、4～5 種共棲、6 種以上の共棲の 3 群に分けてみると(表 3)、高耐性例は 4～5 種共棲が 58%、6 種以上の共棲が 17% にみられ、軽耐性例では 4～5 種共棲が 42%、6 種以上共棲が 8% であるが、無耐性例では 3 種以下の共棲が 50% で、4～5 種が 50% にみられるにすぎず、総合的に耐性症例の喀痰には共棲細菌の数が多くみられる。

2) 次に 32 症例の喀痰中の葡萄菌の感受性をみると(表 4)、PC に対しては、0.1 u/cc 以下の感受性のあるものは僅か 6 例 18% で、50 u/cc 以上のものは 12 例 36%、1.0～50 u/cc のものは 14 例 46% にみられる。又、SM に対して強感受性菌は 2 例(6%) で、耐性菌は 11 例(34%) である。TM に対して感受性の強いものは 13 例(41%) で、耐性菌は 7 例(21%) である。CM に対しては感受性の強いものは 15 例(47%) で、耐性菌はみられない。

結局、PC、SM 例に対して耐性を得ているものが多く、CM に耐性を得ているものは少ない。

又、PC+SM の 2 重耐性菌は 10 例 31% で、PC+SM+TM の 3 重耐性菌は 4 例 13% に認められている。

第 3 節 小 括

1) PC 耐性症例の臨床像は喀痰臭気、喀痰量、血沈値及びレ線像が共に無耐性症例に比して悪いものが多く、然かも耐性度の高いもの程重症度が強い。又、PC+SM+TM の 3 重耐性例の臨床像は PC+SM の 2 重耐性例より悪い傾向が認められる。

2) 高耐性例及び重複耐性例は共に術前における抗生剤の使用が多量である。

3) 耐性症例の喀痰内細菌の出現率をみると、葡萄菌は全例 100% にみられ、次いで θ 桿菌、小球菌が高率にみられる。又、耐性症例は共棲細菌の菌種数の多いもの

が高率にみられる。

4) 葡萄菌は 100% に証明され、その PC に対する高耐性例は 36% で、2 重耐性を有するものは 31%、3 重耐性を有するものは 13% にみられる。

第 IV 章 耐性症例の病理組織学的所見

前章において肺化膿症の起因菌が抗生剤に対して耐性を獲得すると、その症例の臨床像も重症である事を述べたが、このような臨床像の変化は当然その肺病巣組織の病理学的変化の密接な関係があると予測される。

私はこの点に鑑み、前記 32 症例の切除肺について、術前における喀痰内細菌の耐性例を主体として、その病理組織学的所見を追及し、耐性と組織像の関係を究明せんとした。

第 1 節 耐性症例の病理学的病型

教室においては肺化膿症を病理学的所見から第 I～第 V 型に分類している。私の 32 例をこの分類に当てはめてみると(表 5)、第 I 型、膿瘍空洞型は 15 例 47%、第 II 型、慢性化膿性肺炎型に属するものは 7 例 21%、第 III 型の浄化空洞並びに続発性気管支拡張型に属するもの 4 例 12%、第 IV 型の気管支等異常拡張性疾患による続発性肺化膿症型に属するものは 3 例 10%、第 V 型の肺結核に合併した病型に属するものは 3 例 10% にみられ、第 I 型及び第 II 型に属するものが 68% を占めている。

次に、これらの病理型と術前の耐性度との関係を検討すると表 6 の如く、高耐性例の 11 例は第 I 型の膿瘍空洞型で、1 例は第 IV 型の気管支拡張型である。軽耐性例の 5 例は第 II 型の慢性化膿性肺炎型で、3 例は第 I 型の膿瘍空洞型で、第 III、第 IV、第 V 型は共に 2 例である。即ち、耐性症例の 54% は膿瘍空洞型で、反之、無耐性例

表 5. 肺化膿症の病理組織学的分類

	肺化膿症病型	例数
第 I 型	膿瘍空洞型	15(47%)
第 II 型	慢性化膿性肺炎型	7(21%)
第 III 型	浄化空洞並びに続発性気管支拡張型	4(12%)
第 IV 型	気管支等異常拡張性疾患による続発性肺化膿症	3(10%)
第 V 型	肺結核に合併したもの	3(10%)

表 6. 症例の耐性度と病型

病型	例数	高耐性例	軽耐性例	無耐性例
第 I 型	15	11(73.3%)	3(20%)	1(6.7%)
第 II 型	7	0	2(71.4%)	2(28.6%)
第 III 型	4	0	5(50%)	2(50%)
第 IV 型	3	1(33.3%)	2(66%)	0
第 V 型	3	0	6(66%)	1(33.3%)

写真 1 Pyofibrose (混合型)

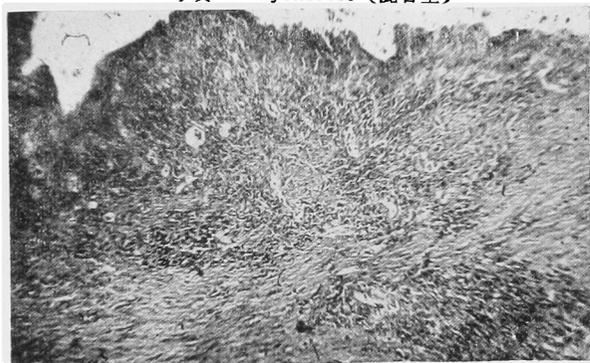


写真 2 主増殖性変化群の線維性硬化

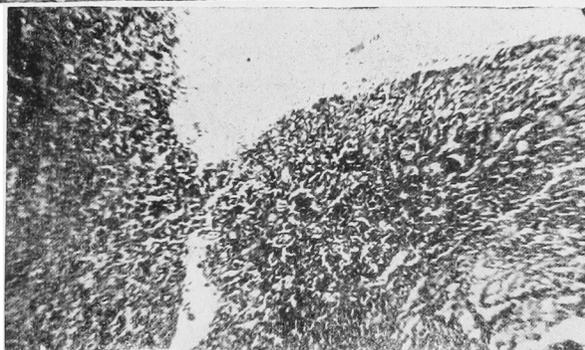
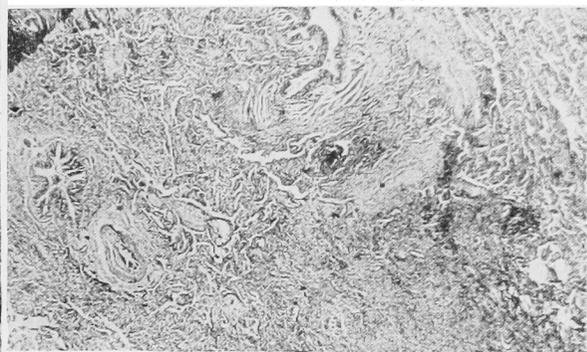


写真 3 滲出性変化の強い組織像

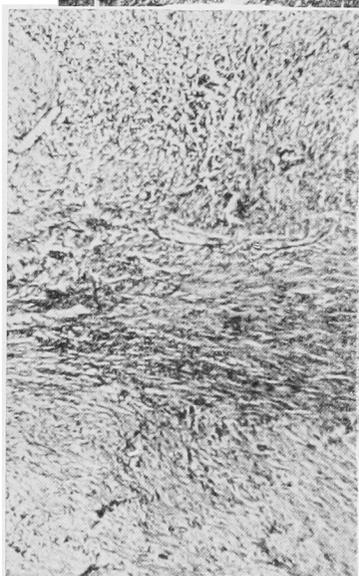


写真 4 瀰漫性
間質増殖

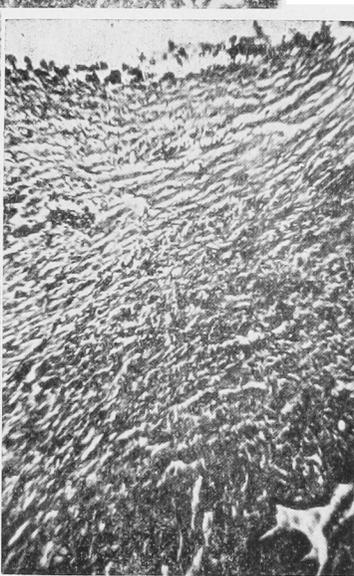


写真 5 高度の間
質増殖

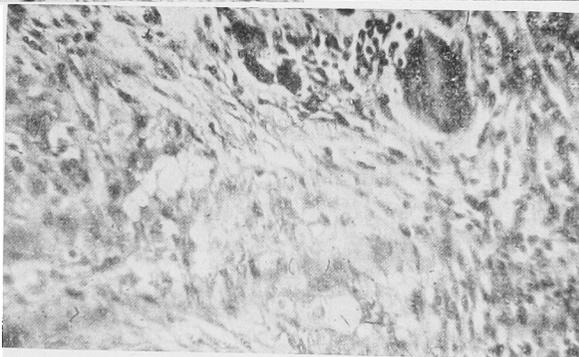


写真 6 瘢 痕 化

写真7 浄化性空洞



写真8 安定化した上皮形成

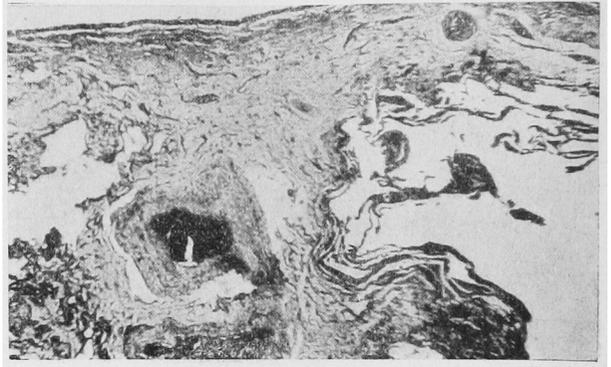


写真9 本症合併の結核症例の肉眼的所見

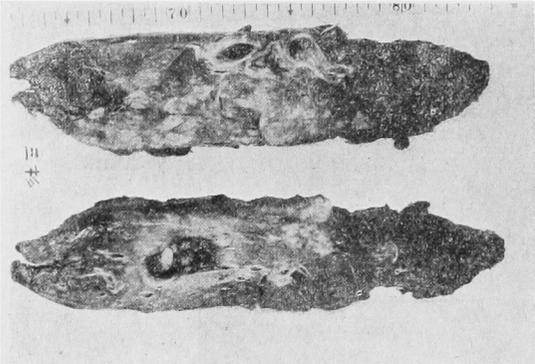


写真10 本症合併の結核症例の組織像

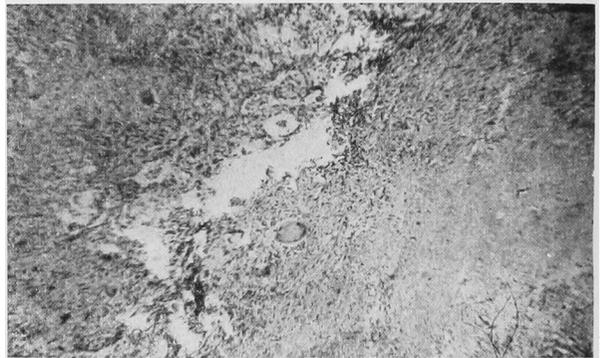


写真11 空洞壁部壊死物質内の細菌像 (右上方スピロヘータ著明)

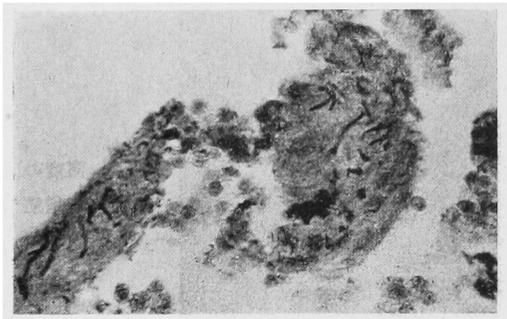


写真12 空洞下層部の細菌像

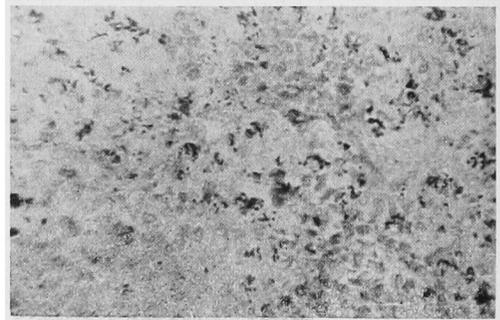


写真13 空洞壁部の細菌像

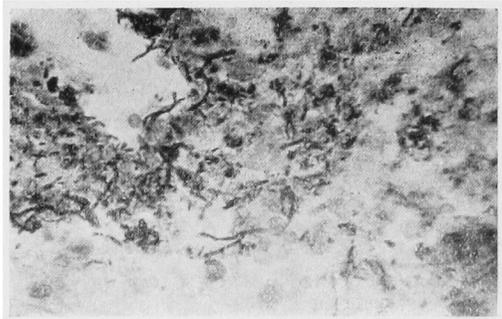
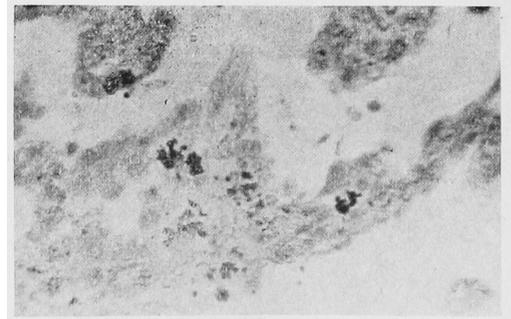


写真14 深層部の細菌像



は第I型が1例、第II型及び第III型が共に2例である。

第I型の空洞病型は本症における基本的な病型で、その73.3%が高耐性例、20%が軽耐性例で、無耐性例は僅か6.7%である。

第II型の空洞を形成しない所謂 Pneumonitis 型は、化学療法によつて空洞が消失した型のものと解釈され、化学療法の出現以前には見られなかつたものである。この型のもとは高耐性例はなく、軽耐性例が多く71.4%を占め、無耐性例は28.6%を占めている。即ち、本型は第I型に比較して耐性が低い傾向にある。第III型の浄化空洞型は軽耐性例と無耐性例とが同数にみられており、これは空洞が浄化され、上皮形成が完成され、この事は治癒への1つの過程であるので無耐性例が最も多いのは当然であろう。

第IV型の気管支拡張症に続発した病型は、経過が極めて長期にわたり化学療法剤の使用量も多く、且つ、臨床症状も軽減した病型で、その全例が耐性例であり、高耐性例が33%、軽耐性例が66%にみられ、無耐性例には1例もない。

第V型の肺結核と合併した合併型では、軽耐性例が66%、無耐性例が33%で高耐性例はみられない。これはこの病型は急性炎症像が減退して結核病変が主体をなしているものが多いためであろう。

以上の所見から考えて、化学療法によつて病巣の変化が改善されたものでは耐性出現の程度と頻度が低く、改善されないものは高度の耐性菌を保有している。この事は当然の事ではあるが、X線像による病巣の拡がりと考え合せると、大葉以上の拡がりを持ち、且つ空洞を保有する病巣は改善され難く、区域性病巣のものが改善され易いことが明らかであり、このことは肺結核におけるのと全く同一の関係にあることを示している点で興味深い。気管支拡張症に合併せるものは治癒し難きものが多く、この様は症例では耐性が高率に現われている。又、結核を合併せるものは治癒は延引しているが、混合感染自体は軽快しているものが多く、従つて耐性も低率である。

第2節 耐性症例の病理組織学的所見

上述のことを裏書するため更に耐性症例の肺病巣の組織像について詳細な検討を試みた。

1) 第I型の場合。先づ空洞の大きさをみると(表7)、耐性症例には空洞の大きいものが多く、即ち高耐性例で

表7. 症例の耐性度と空洞の大きさ(第I型)

	鳩卵大	鶏卵大	手拳大
高度耐性	5	3	3
軽度耐性	1	2	0
無耐性	0	1	0

は手拳大3例、鶏卵大3例、鳩卵大5例で、軽耐性例では鶏卵大2例、鳩卵大1例であり、無耐性例では鶏卵大が1例のみである。又、空洞数は大多数が単発性であり、耐性との関係はみられない。次に、組織学的にこれらの空洞壁及び病巣実質を検討すると、その多くは空洞を中心に退行性変化と進行性変化が混然として存在し、所謂 Pyofibrose の像を形成しており、勿論それらの中には線維性癒着の傾向の優位なものと滲出性壊死性変化の強いものとが認められる。

この点からみて空洞壁に接して高度の結締織増殖の為に線維性硬化を来し、その周囲の肺実質に瀰漫的な間質増殖をみ、肺胞内には細胞性若しくは線維素浸出物を認める傾向の強いものを主増殖性変化群と呼び、空洞壁における結締織増殖が軽度で、周囲の肺組織の線維化も少く、猶肺炎像が著明で、間質の炎症消褪のみられないものを主滲出性変化群とし、その中間にあるものを混合性変化群として3群に区分し、耐性度との関係を比較してみると、第I型では表8の如く、高耐性例では混合性変化群が8例(72%)にみられ、主増殖性変化群が3例(28%)で、高耐性例は混合性変化群が主体をなしている。又、軽耐性例には混合性変化群は1例(33%)のみをみたのみで、主増殖性変化群が66%を占め、その主体をなしている。無耐性例は主滲出性変化群のみで、増殖性のもとは1例もない。即ち、第I型における無耐性例は化学療法を充分施行しているものと考えてよく、この症例も術前のPC使用量は200万単位に過ぎない。

2) 第II型(空洞形成のみられない所謂 Pneumonitis 型)における病巣の組織変化は本質的には第I型の空洞周囲と略々同様な状態を呈している。その組織学的所見と耐性度との関係をみると(表9)、高耐性例は本型にはなく、軽耐性例の5例中主増殖性変化群が3例60%、混合性変化群が40%にみられ、無耐性例は2例共に主増殖性変化群で、その1例は癒着に近い組織像を呈しており、一般に間質の増殖性変化が優位を占めている。

表8. 耐性症例の病巣組織所見(第I型)

	混合性変化群	主増殖性変化群	主滲出性変化群
高度耐性	8(72%)	3(28%)	0
軽度耐性	1(33%)	2(66%)	0
無耐性	0	0	1

表9. 耐性症例の病巣組織所見(第II型)

	混合性変化群	主増殖性変化群	主滲出性変化群
高度耐性	0	0	0
軽度耐性	2(40%)	3(60%)	0
無耐性	0	2	0

表 10. 耐性症例の病巣組織所見 (第Ⅳ型)

	混合性 変化群	主増殖性 変化群	主滲出性 変化群
高度耐性	0	0	1
軽度耐性	1	1	0
無耐性	0	0	0

表 11. 耐性症例の組織学的所見

	例数	混合性 変化群	主増殖性 変化群	主滲出性 変化群
高度耐性	12	8(66%)	3(25%)	1(9%)
軽度耐性	14	4(30%)	8(57%)	2(13%)
無耐性	6	0	5(83%)	1(17%)

るものが多い。

3) 第Ⅲ型(浄化空洞型並びに続発性気管支拡張症)は炎症症状が消褪し、空洞が浄化され、続発性気管支拡張症が遺残された病型で、軽耐性例及び無耐性例の各2例は共に主増殖性変化群に属し、何れも活動性の変化を認めず、炎症肉芽は癩痕化し、空洞壁は安定化した上皮に被われている。

4) 第Ⅳ型(気管支異常拡張による続発性化膿症型)は気管支拡張症に基く炎症が肺実質に波及したもので、病巣の肺実質には第Ⅰ型及び第Ⅱ型と同様な変化が観察されるが(表10)、高耐性例の1例は肺実質の随所に小膿瘍病巣を認め、主滲出性病変が割合に強い滲出性変化群であり、軽耐性例には混合性変化群及び主増殖性変化群が各々1例ずつ認められる。尚、本型には無耐性例は全くみられない。

5) 第Ⅴ型の肺結核と合併した病型では、高耐性例はなく、軽耐性例の2例は結核性炎と非特異性炎が混在し、無耐性例の1例は現に非特異性炎症が消失し、主として結核性変化が認められたものである。

以上、耐性症例26例と無耐性例6例の病理組織学的所見について総括すると(表11)、高耐性例は混合性変化群が66%を占め、軽耐性例は主増殖性変化群が57%、無耐性例は主増殖性変化群が83%を占めており、結局、混合性変化は耐性症例のみにみられ、然も耐性度の強くなるにつれて多くみられるが、増殖性変化は反対に減少する傾向がみられる。

第3節 小 括

1) 32症例の切除肺を病理学的に5型の病型に分けると、高耐性例は膿瘍空洞型が91%にみられ、軽耐性例は慢性化膿性肺炎型が37%に、無耐性例は浄化空洞型及び慢性化膿性肺炎型がそれぞれ33%にみられる。

2) 空洞は耐性度の高いもの程大きい傾向がある。

3) 高耐性例の組織像は混合性変化群に属するものが66%を占め、軽耐性例では主増殖性変化群を呈するも

の57%、無耐性例では主増殖性変化群が83%を占める。

第Ⅴ章 耐性症例の組織内細菌の態度

本症における組織内細菌の分布状態については、1910年BUDDY¹³⁾の報告以来種々の文献が散見され、本邦においても佐藤、篠井両教授の詳細な研究がある。それによると空洞壁の壊死層には桿菌族(紡錘菌、 θ 桿菌)を主体にして球菌及びスピロヘータ等がみられ、壊死層を囲繞する肺組織層にも同様な分布をみ、化膿性肺炎像を呈する部分には球菌族を主体にして桿菌族、スピロヘータ等が多く混在しており、比較的健康部には少数の球菌のみがみられると述べている。

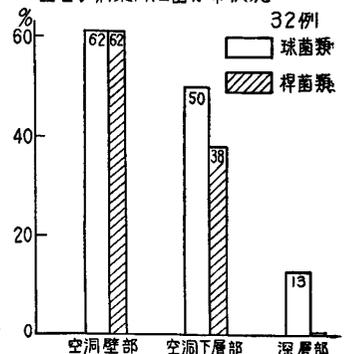
その後、抗生剤の出現をみてからの症例については、江本(1954)¹⁴⁾はPCを注入した空洞病巣では細菌は減少し、スピロヘータの発見が困難となり、散在性の球菌と膨化した θ 桿菌が少数にみられると述べ、太田(1957)²³⁾も空洞内の清浄化に並行して洞内細菌は少数且つ散在性であると報告している。これは化学療法の影響であることは申す迄もないことであるが、耐性例の病巣との関係については全く報告をみない。そこで私は前記の32例の切除症病巣について組織内細菌の検索を試みた。染色方法は、主としてレバヂデー氏渡銀染色法を使用した。

第1節 病巣組織における細菌分布状況

32例の切除肺病巣組織内における細菌の出現状況を検討したところ、このうち20例(62%)は菌種を概ね推定し得る細菌が多数にみられたが、他の12例(38%)の切除肺病巣には定型的な細菌はみられない。これは多量の抗生剤の使用はよつて菌型の変形やPyofibroseによつて染色不良の菌が多数に出現した為であろうと考えられる。結核病巣においてもこの様な事実が屢々みられることは教室の打越の研究にみる通りである。

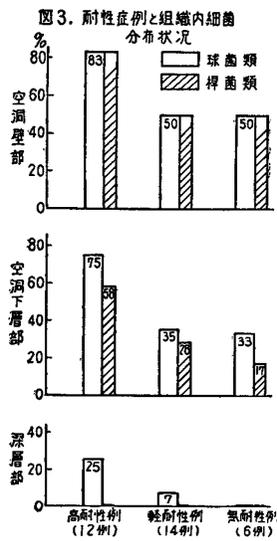
扱、病巣の組織を空洞壁部(空洞壁の壊死層及びこれを囲繞する組織層)、空洞下層部(化膿性肺炎像を呈する部分)、深層部(比較的健康部)の3つの部分に分けて、前述の菌形を調査してみると(図2)、球菌類は空洞壁部には20例62%、下層部には16例50%、深層部には4例13%にみられ、桿菌類は空洞壁部には20例62%、下層部には12例38%にみられるが、深層部には全くみられない。即ち空洞壁部には桿菌類、球菌類が共に多くみられるが、深層部へ行くに従つ

図2. 病巣内細菌分布状況



て細菌は減少し、殊に桿菌類は深層部に殆んどみられていない。

更に上記の 32 例を臨床的耐性度によつて分類し、その病巣内細菌の分布状況を見ると(図 3)、高耐性例病巣(12 例)には球菌類が空洞壁部に 10 例(83%)、下層部 9 例(75%)、深層部 3 例(25%)にみられ、桿菌類も空洞壁部に 10 例 83%、下層部に 7 例 58%にみられている。又、軽



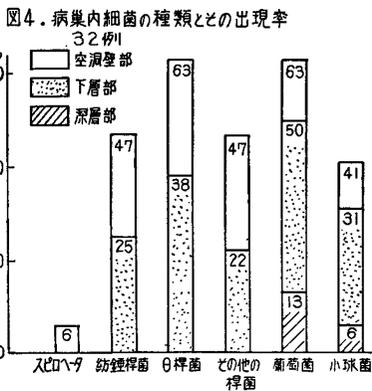
耐性例病巣(14 例)には球菌類が空洞壁部に 7 例 50%、下層部に 5 例 35%、深層部に 1 例 7%にみられ、桿菌類も空洞壁部に 7 例 50%、下層部に 4 例 28%みられている。併し無耐性例の病巣(6 例)には球、桿菌類共に 3 例 50%で、下層部には球菌類が 2 例 33%、桿菌類が 1 例 17%で、深層部には全くみられない。

この様に高耐性例の病巣組織内には空洞壁部、下層部、深層部共に菌の発見率が高いが、無耐性例の病巣組織内には菌の発見率が低く、殊に深層部には全くみられない。

第 2 節 病巣における細菌の種類とその出現率

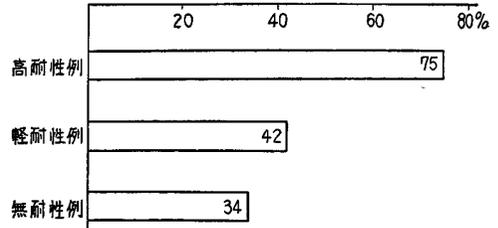
本症の主要病原菌としてスピロヘータ、紡錘桿菌、 θ 桿菌及び球菌類(葡萄菌、小球菌等)がみられるが、病巣内におけるこれら細菌の出現率をみると(図 4)、空洞壁部にはスピロヘータ 2 例 6%、紡錘桿菌 15 例 47%、 θ 桿菌 20 例 63%、その他の桿菌 15 例 47%、葡萄菌 20 例 63%、小球菌 13 例 41%にみられる。

次に空洞下層部にはスピロヘータは全くみられず、紡錘菌が 8 例 25%、 θ 桿菌が 12 例 38%、その他の桿菌が 7 例 22%、葡



萄菌が 16 例 50%、小球菌 10 例 31%にみられる。又、深層部には桿菌類は全くみられず、葡萄菌が 4 例 13%、小球菌の 2 例 6%がみられたのみで

図 5. 耐性症例の空洞壁菌多数出現率



ある。更に病巣内において細菌が多数にみられるのは空洞壁部であつて、この部における細菌数の多くみられるもの(球菌類+桿菌類)のみについて耐性との関係のみをみると(図 5)、高耐性例には 9 例 75%、軽耐性例 6 例 42%、無耐性例 2 例 33%に菌を多数みとめている。

第 3 節 小 括

- 1) 32 例の切除肺病巣において定型的な菌型を認めるものは 20 例 62%である。
- 2) 細菌の分布状況は空洞壁部に最も多くみられ、下層部へ行くに従い菌数が減少し、特に深層部では桿菌類は全くみられない。

3) 薬剤耐性との関係のみをみると、耐性の高くなるに従い、病巣各部における細菌の分布が濃密である。細菌の種類は空洞壁には θ 桿菌、葡萄菌及び紡錘桿菌が多数に見出されるが、スピロヘータは少い。空洞壁を遠ざかるに従つて各種の細菌数は減少するが、葡萄菌は比較的遠隔部にも見出される。即ち、これ等細菌の分布は化学療法前期のものに比しスピロヘータの減少、葡萄菌の増加が目立ち、特に耐性に対して葡萄菌が主要な役割を占めていることが想定される。

第 VI 章 総括並びに考察

肺化膿症における主要病原菌の PC に対する感受性は近来とみに減少し、耐性菌が増加した。特に葡萄菌は耐性の獲得が甚しく、本症の抗生剤療法を行う際には、喀痰中の葡萄菌の薬剤感受性を検索することが大切で、それによつて最も適切な抗生剤を選択すべき事は前編において既述した。

不適切な PC 投与を長期に亘り継続する事は耐性菌の出現を招くばかりでなく、病巣の慢性化を来すことは当然予想される事で、最近教室を訪れる本症の大部分は化学療法の無効例が多く、その約 70%は肺切除を行わねばならない状態である。斯る点から私はこれら切除肺についてその病理組織学的面よりこれらの問題を検討し、その結果と臨床像とを比較研究し、2, 3 の知見を得た。

最近 2 年間の本症の切除肺 32 例を実験対象として、その病型を病理組織学的に 5 型に分類すると、第 I 型の空洞型が 47%、第 II 型の肺炎型が 21%を占め、約 70%がこの 2 群に属している。又、術前における喀痰内

葡萄菌の PC 感受性より高耐性例 (12 例), 軽耐性例 (14 例) 及び無耐性例 (6 例) の 3 群に分けてみると, 高耐性例の 91% は空洞型で, 軽耐性例はその 37% が肺炎型, 21% が空洞型であり, 無耐性例の 66% は肺炎型 (33%) 及び浄化空洞型 (33%) にみられる。又, 高性耐例には空洞の大きいものが多くみられ, 耐性の度合に応じて, それぞれの病理学的特色を示している。これらの所見は肺結核における耐性結核菌の発生病巣の病型と同様な傾向を示している。

次に本症の各病型における組織像をみると, 空洞型には主滲出性変化群と主増殖性変化群の中間に位する混合性変化群が多く, 高耐性例の 72% が最も Pyofibrose の強い混合性変化を呈しており, 組織学的にも悪化の強い像を示している。第 II 型の肺炎型には主増殖性変化群が多く, 軽耐性例の 60% が主増殖性変化群で組織学的にも病勢の少々転像を示している。第 III 型の浄化空洞型は主増殖性変化群で軽耐性例及び無耐性例が各々 2 例であるが, 組織学的にはいづれも活動性の変化が認められない。第 IV 型の気管支異常拡張に続発した病型では, 混合性, 主増殖性, 主滲出性の 3 変化群が各々 1 例ずつある。本型での高耐性例は主滲出性変化群である。

以上の組織学的所見を主体として耐性ととの関係を検討すると, 高耐性例では 66% が混合性変化群を占め, 軽耐性例では 57% が主増殖性変化群, 無耐性例では 83% が主増殖性変化群を示し, 耐性度が高くなるにつれて混合性変化が多く, 増殖性変化が少い傾向にある。次に耐性例の術前における臨床像を検討すると, 高耐性例は喀痰所見, 血沈値及びレ線像が共に無耐性例に比し増悪しているものが多く, 又, 耐性度の高いもの程重症度が強い。

更に喀痰内細菌の出現率は葡萄菌が 100% で, 次いで θ 桿菌, 小球菌, 連鎖菌, 紡錘桿菌等が耐性例には多くみられる。又, 病巣組織内の細菌においてもその出現率は葡萄菌, θ 桿菌, 紡錘桿菌等の順に多くみられ, これらの細菌は一般に空洞壁部に最も多くみられ, 下層部, 深層部に至るに従って漸次減少している。又, 抗生剤が効果を示した症例では菌の出現数が少く, 高耐性症例では菌の分布密度が高い。

これら耐性症例の大半が長期にわたり化学療法をうけ慢性化した症例で, 然も漠然と感受性のない抗生剤を多量に与えられ, 化学療法の限度を超えたものである。

第 VII 章 結 語

最近の 2 年間に於いて肺切除を行つた 32 例の肺化膿症の切除肺についてその病理組織像を耐性度の面から検討し, 更に臨床像との関連性を検討した。

1) PC 耐性例の臨床像は無耐性例に比し増悪しているものが多く, 又, 高耐性例及び重複耐性例は共に術前

における PC の使用が多量である。

2) 耐性例の術前喀痰内細菌には葡萄菌が 100% にみられ, PC に対する強度の抵抗性を示すものは 36%, 軽度抵抗性を示すものは 44% である。

3) 切除肺を病理組織学的に 5 型に分けると, 高耐性例は第 I 型の空洞型が 91% にみられ, 軽耐性例は第 II 型の肺炎型が 37%, 無耐性例では浄化空洞型及び肺炎型に各々 33% にみられる。

4) 高耐性例の組織像は混合性変化を呈するものが 66% で, 軽耐性例では主増殖性変化を示すものが 57%, 無耐性例では主増殖性変化を呈するものが 83% にみられる。

5) 空洞内細菌は耐性度の高い程多く, 空洞壁には桿菌, 球菌類がみられるが, 下層部では桿菌が次第に減少し, 深層部では球菌類のみが散在的に認められるのみで, 耐性と球菌 (葡萄菌) の間には関連性があるものと想定される。

(終りに臨み, 御指導並びに御校閲を賜つた恩師 篠井金吾教授に深く感謝すると共に, 終始御指導御鞭撻を戴いた江本俊秀博士に感謝し, 病理学的方面では佐野講師の御指導を得たことを感謝する。)

参 考 文 献

- 1) HERRELL, WALLACE E., *et al.*: J. A. M. A. Vol. 128, 103, 1944.
- 2) KAY, EARLE B., MEADE, RICHARD H., Jr. J. A. M. A. Vol. 129, 200, 1945.
- 3) HUMPHREY, J. H.: Lancet, Vol. 2, 221, 1946.
- 4) SANSOME, LASKIN: Science Vol. 100, 33, 1944.
- 6) SMITH, DAVID T.: Jour. Thoracic Surg., Vol. 17, No. 1, 72, 1948.
- 7) 佐々・福島: 臨床 2 巻 5 号
- 8) 江本: 日本外科学会雑誌 54 回 10~11 号 1954.
- 9) 島本: ペニシリン療法
- 10) 施: Chemotherapy, Vol. 5, No. 2, 3, 1957.
- 11) BONOME: Dtsch. Med. Wchnschr., Nr. 52, S. 932, 1886.
- 12) O. CONQUELET: Zbt. Chir., Nr. 8, S. 464, 1933.
- 13) BUDDY: Ziegler's Beitr. Path. Anat. Bd. 48, 1910.
- 14) BYKOW: Virchows Arch., Bd. 258, 1925.
- 15) STEFANINI: Zentralorgan f. d. Chir. u. Grenzgeb., Bd. 82, 1937.
- 16) M. ASCOLI: Zbt. Chir. Nr. 8, S. 465, 1933.
- 17) 葦岡: 十全会雑誌, 第 36 巻, 8 号, 1931.
- 18) 参木: 日本病理学会雑誌 27 巻, 1937.
- 19) 佐藤・篠井: 日本外科学会雑誌 42 回 11 号 1938.
- 20) 篠井・永井: 日本外科学会雑誌 52 回 8 号 1951.
- 21) 栗田口 佐藤: 日本胸部外科学会雑誌, Vol. 5 No. 3, 1957.
- 22) 名倉: 日本胸部外科学会雑誌 Vol. 4, No. 9, 1956.
- 23) 太田: 日本胸部外科学会雑誌 Vol. 5, No. 3, 1957.
- 24) 伊藤: 呼吸器診療, Vol. 12, No. 1, 1957.
- 25) 高橋: 呼吸器診療, Vol. 12, No. 1, 1957.
- 26) 打越: 日本結核病学会雑誌, 30 回 4, 1955.
- 27) 鈴木: 日本結核病学会雑誌, 31 回 5, 1956.