

肺結核に併発せる Candidiasis

金沢大学結核研究所診療部（主任：卜部美代志教授）

高野徹雄
出 口 国 夫
村 上 尙 正
板 谷 勉

（受付：昭和30年12月2日）

緒 言

近年優秀な諸種抗結核剤の発見登場により結核治療は頓に進歩したが、一方それに伴う副作用も決して少なくない。我々は左上葉に空洞を有する肺結核患者の治療中 *Candida albicans* の

激増をみ、種々療法就中 Trichomycin 治療を試み効果をあげた経験を得たのでここにその大要を報告する。

症 例

久〇悠〇 ♂ 25才 会社員
家族歴：父兄が夫々肺結核で死亡。
既往歴：生来健。

現病歴：昭和27年10月咳嗽、血痰、食慾欠損等の主訴で粟津病院を訪れ、左肺結核の病名下に入院、SM 25gm, PAS 170gm, INH 2 gmの化学療法をうけたが症状容易に改善せず外科療法をすすめられ、昭和28年7月8日当科へ入院した。

入院時所見

主訴：微熱、咳嗽並に喀痰。

現症：体格中等度、栄養稍々不良、体重 52kg, 身長 158.5cm, 胸囲 85cm, 体温 36.5°C

口腔：口蓋扁桃腺に軽度発赤を認む。

淋巴腺：左頸下淋巴腺に小豆大腫瘤三個触知する。

胸部所見：第二肺動脈亢進、左肺尖～鎖骨下窩短、呼吸音粗にして小水泡音を聴取。左背上部短、呼吸音粗且つ鈍である。

腹部所見：廻盲部に軽度圧痛を認めるも抵抗腫瘍を触知しない。

検査成績：肺活量；2,600ml, 赤沈；1時間値18mm, 血液；赤血球数448万, 白血球数6,600, 血色素量72% 喀痰中結核菌；Gaffky No. V III, SM耐性度；10γ/ml 尿尿共に異常がない。

レ線所見：左 S₁₊₂ の部位に一致して背腹位撮影で約 2 × 3 cm の透亮像とその周囲に著明な滲出性小葉大陰影を認め、此等主病巣と肺門部との間には明瞭な巣門結合が窺はれる。左肺尖部には強固な肋膜癒着像が認められた。また右上葉後区の部位にも索状陰影が増加していた。（第2図参照）

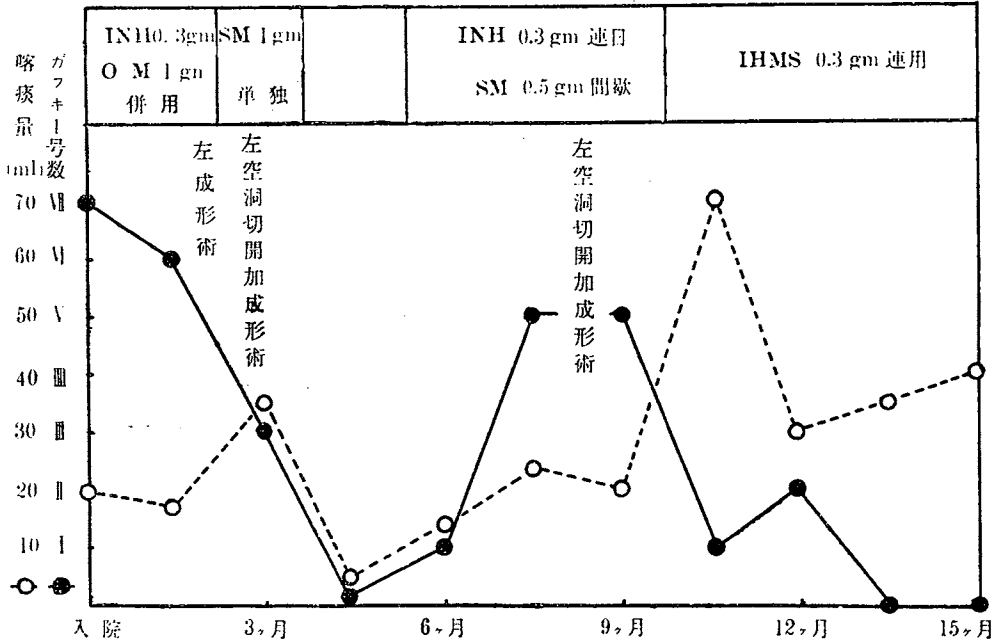
実 験 成 績

経過；（第1図参照）

本症例は入院時 SM 耐性菌 (10γ ml) を認めため、入院当日即ち昭和28年7月8日以降 INH+o-Aminophenol (OM) (INH: 1日0.3gm 1週2日投与, OM: 1日1gm 1週5日投与) の化学療法を開始した。喀痰量は投与後50日目

に 20~30ml → 10ml と略々 1/2 量に減じたが喀痰菌量は全く変化が認められず依然 Gaffky No. III~V であり、理学的所見並に X 線所見に於ても好転の徴候がなかつたので昭和28年9月15日左胸廓成形術を施行し第1肋骨以下4本の肋骨を切除、病巣周囲に肋膜外肺尖剝離を加えた。

第1図a Candidiasis 発病迄の治療経過



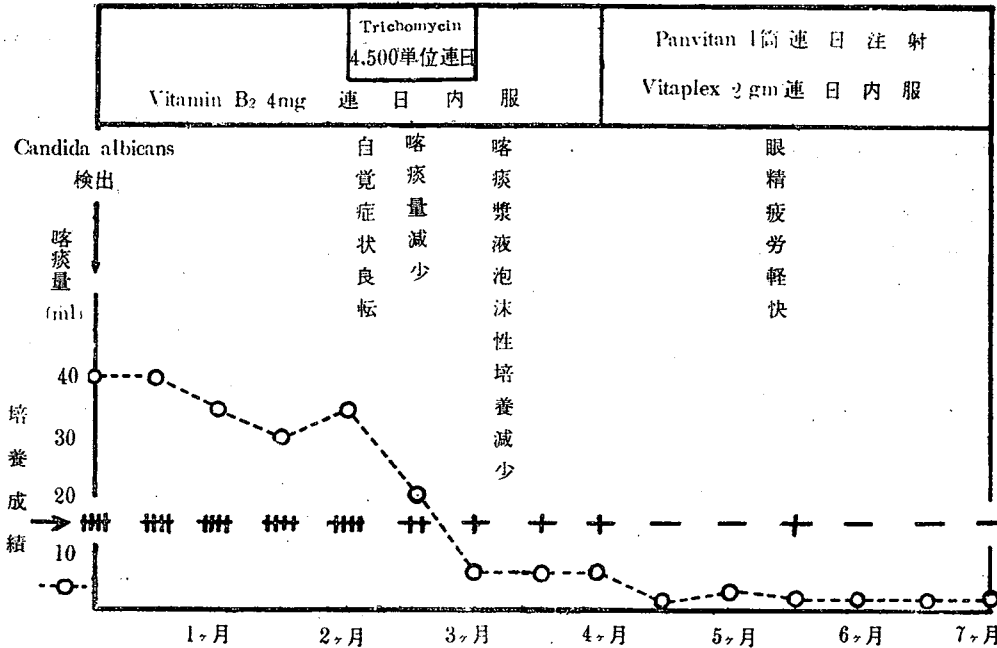
其際病巣は S₁₊₂ の部位に肥厚した肋膜に掩われた鶏卵大腫瘤として触知された。次で SM 単独療法 (連日 1 gm 投与) 2 週間後追加成形術を行い 2 本の肋骨切除を加え同時に空洞切開有茎筋肉弁充填術を行った。空洞は鶏卵大で壁は比較的軟く、空洞内には多量の黄白色乾酪物質を認め、その一部を検査するに結核菌を多数に証明し得た。即ち空洞壁を搔把、内容を除去清拭後精査するに誘導気管支 (B_{1+2b} と推定) 開口部が明視され、而も空洞壁周囲に散布巣が存在した為 OM 1 gm を撒布、第 4 肋間筋を充填し第 5 肋間筋でその上を掩い創を一次的に閉鎖した。術後直に化学療法として SM を単独投与 (1 日 1 gm 連日) した処、腹部膨満感並に頭痛を訴え 25 日間で SM を中止、次で OM 内服 (1 週 6 日間投与) に移行したが嘔気食慾不振が認められた為 1 週間で INH 単独療法 (1 日 0.2 gm 1 週 6 日間投与) に移行した。INH 投与 35 日目の昭和 29 年 2 月 2 日の X 線所見で手術側肋膜外に空隙の発生、更に 2 月 18 日に至つて滯溜液を認めたが、喀痰検査は終始菌陰性であり理学

的所見に於ても著変がない。そのまま INH 単独療法を継続した処、2 月 27 日 (術後 4 ケ月目) 頃から 38.2°C の発熱と共にシユーブ様症状を呈し、喀痰中結核菌は Gaffky No. VI となり、右 S_{2S6} 部位に一致して雲架状小葉大、周囲との境界不鮮明な新鮮陰影が発生するに至つた。故に急遽 INH 単独療法に加ふるに SM 間歇投与 (1 日 1 gm を 7 日間続けた) を併用し、全身状態軽快、就中下熱を確めた後昭和 29 年 3 月 11 日前方より再び空洞切開加胸廓成形術を加えた。前回と同様局所麻酔下に左胸骨縁第二肋間より乳頭下を側方に走る弧状切開を加え、II, III, IV 肋骨を夫々前方で切除後精査したが肋膜外に著明な空隙は存しない、更に開胸しても X 線上の遊離腔は確認出来なかつた。即ち空洞内を清拭後大胸筋で有茎筋肉弁を作り前面より充填、誘導を行わず創を一次的に閉鎖した。手術当日より SM (1 日 1 gm 連日注射 15 日間) 次で手術後 21 日目より INH 単独療法 (1 日 0.3 gm 週 6 日間投与)、更に 72 日目より IHMS (Sodium isonicotiny] hydrazide methansulfo-

ate) の単独投与(1日0.3gm週6日間投与)に移行した結果臨牀症状は漸次好転, X線上手術側異常空隙は消失し右肺野の陰影も相当吸収されるに至った。而も頻回に亘る喀痰検査に於て結核菌は常時陰性と云う良結果を招来したが前記シユープ後増加した喀痰は減少の傾向を示さ

ず,而も微熱と共に全身性盗汗を認め,抗結核剤投与による影響が全くみられず結核性変化に基づく喀痰量増加とは考え難かつた。(抗結核剤投与量: SM 56gm,INH 22.3gm, IHMS 34.9gm, OM 44gm) (第1図b参照)

第1図b Candidiasis の治療経過



当時,顔貌稍々無慾状,顔面は軽度貧血を帯び栄養不良,体温 37°C 前後の微熱出沒し,呼吸脈搏共に正常,結膜充血し強度の羞明並に眼精疲労を訴えた。鼻汁流出を認め,舌は暗赤色肉様色で乳白色舌苔を被り,咽喉頭部に違和感並に搔痒感を訴えた。胸部右第三肋間に捻髪音を聴取,左肺尖部より第五肋骨上縁迄胸壁陥凹し打診上短気管支音様呼吸音で左胸骨縁第三肋間にて摩擦音が著明であつた。右背肩胛下部呼吸音粗,左背上部に於ては鋭利であるが下部は稍々微弱であつた。胸部X線所見は右肺門影増強しS₂S₆ 部位に若干散布巣を残すのみで著明に吸収されて居り,左側では胸廓成形術空洞切開筋肉充填術による肺虚脱と肋膜肥厚乃至癒着を認め肋膜外腔は不明瞭であつた。腹部では上腹部

廻盲部及び左腸骨窩に亘つて軽度鈍痛を覚えたが,呑酸嘔吐嘔氣嘔吐鼓腸は認められず肝腎も触知出来なかつた。喀痰増加時より軟便を訴え対症療法により時には軽快したが,間歇的に下痢乃至軟便を訴えた。糞便中よりCandida albicans を証明し得た。血液所見は第2表の如く軽度の貧血があり,喀痰は血痰を混えた稍々帯白色透明グラチン様粘性痰で鏡檢上弾力纖維に乏しく気管・気管支上皮,肺上皮及び多核白血球が散見され,而もそれ等に混じてグラム陽性の酵母様細胞と糸状物質が多数認められた。一方喀痰塗抹検査と共に培養検査をも併行し Penicillin(Pe) 1,000単位SM 5 γ, ml加Sabouraud培地で分離培養後下記に表示する如く観察した。

喀 痰

Pe 1,000単位 SM 5 γ /ml 加 Sabouraud 寒天平板で分離培養を行ひ、37°C、48時間後の塗抹標本を作製、Blastosporeを観察する。

Sabouraud ブイオンで純培養したが、37°C 48時間後菌膜及びガスの発生をみなかつた。

Sabouraud 寒天斜面で3回継代培養

血液寒天で37°C、48時間培養 Smooth formの集落を分離

ブイオン

Corn meal agarを使用して Slide cell cultureを施行、

2日後に Pseudomycelium 及び Microconidia、4日後に Terminal chlamyospore を位相差顕微鏡で鏡検し得た(第3図参照)

血液寒天で2回継代培養

ブイオン(厳密に無糖)で2回継代培養

1%糖加ペプトン水で37°C、3週間培養し、糖分解ガス発生の有無を検定せる結果は

糖分解 ガス発生

	糖分解	ガス発生
Glucose	+	+
Lactose	-	-
Maltose	+	-
Sucrose	±	-

となり上述せる検査成績と本学微生物学教室の保存株との対照成績より *Candida albicans* と同定し得た。一方昭和29年10月3日早朝喀痰と共に暗赤色表面粗雑な鱗寸頭大塊を喀出したので直に病理組織学的検査を行つたが、其の所見は必ずしも *Candidiasis* の組織反応とは断定出来なかつた。

以上、微生物学的に *Candida albicans* と同定し得、而も喀痰より *Candida albicans* を培養すれば集落が無数に発生し、臨床症状も合致したので抗結核剤投与を中止して *Candidiasis* の治療を開始したのである。

最初、色素並に沃度剤が有効であると言う報告に基き、*Gentiana violet* の静注(1日1%10

ml)、沃度カリの内服(1日0.5gm)或は Moljodol の気管内注入(40%1日10ml)を試みたのであるが、喀痰の培養成績では必ずしも良転せず、自覚症状就中眼精疲労は却つて増加する傾向にあつた。此に於て、昭和29年11月8日より、*Trichomycin* 45,000 *Candida* units を1日分3とし食後に投与した。*Trichomycin* 投与5日目より自覚的に咽喉頭並に気管相当部の搔痒感及び違和感は軽快し、自覚症状就中全身倦怠、盗汗、結膜充血は約7日目頃より軽快或は消失した。鼻汁流出、流涙は結膜充血と相前後して消退するに至り、口腔違和感(粘調感に類似)は10日目頃から舌苔の除去、口臭の減弱と相俟つて良転し、更に同時期より食欲昂進も窺われた。口腔は *Trichomycin* 投与2週間目に於て舌正常で舌苔なく、口蓋扁桃腺の発赤腫脹を欠き、而も口腔粘膜瘡口瘡(*Candida albicans* が病原菌)を全く検出し得なかつた。而も、胸部所見として右第三肋間に聴取された捻髪音は10日目で消失し、右背側の呼吸音も極めて整調となつた。喀痰も *Trichomycin* 投与1ヶ月後より次第に漿液性透明となりグラチン様粘性は衰退した。(第1表参照) 喀痰培養所見では4日目より喀痰量に於ては2週間目より幾分減少したが全く消失する迄には至らなかつた。然し健康人に就て行つた対照培地上の成績と同程度に迄改善減少したのである。X線上で右 S₂ S₆ 部位の陰影は前述結核化学療法により逐次吸収されたが、*Trichomycin* 投与後に於ても或程度良転を看ているので其の陰影の一部は *Candidiasis* によるものと考えられる。

Trichomycin 投与中4日目に上腹部違和感及び軽度嘔気を訴えた以外著明な薬剤の副作用は認められず、血液所見肝機能も終始正常であつた。(第2表参照)

一方、眼精疲労は喀痰量或は *Candida albicans* の推移に平行せず不変の為、昭和30年1月29日より *Vitaplex* (1日2gm内服)、*Panvitan* (1日1筒宛皮下注)の投与を行つた処、愁訴が激減し約1時間の読書に耐えられるに至つた。

第1表 喀 痰 所 見

検査項目 月日	量	性 状	絲状物酵母様細胞	培 養
1954 6/X	40ml	粘 稠 ゲラチン様	++	卍
19/XI	23ml	〃	++	卍
8/XII	30ml	〃	++	卍
11/XII	20ml	〃	++	++
15/XII	20ml	粘 稠 稍ゲラチン様	++	+
18/XII	16ml	粘 稠	+	++
21/XII	10ml	〃	+	+
24/XII	7 ml	〃	-	+
28/XII	6 ml	漿 液 性 粘	-	+
1955 5/I	5 ml	〃	-	+
16/I	5 ml	漿 液 性 泡 沫	-	+
3/II	5 ml	〃	-	-
18/II	3 ml	〃	-	-
4/III	4 ml	〃	-	-
12/III	3 ml	〃	-	+
1/IV	4 ml	〃	-	-
26/IV	2 ml	〃	-	-

註：

① 絲状物酵母細胞

++: 1視野に検出される

+: 数視野以上で検出される

-: 検出不能

② 培養判定

卍: 培地一面に発育

卍: 僅かに培地表面が見える

++: 培地表面が半分以上見える

+: ++以下の場合

-: 可視不能

第2表 血 液 像

検査項目 検査時期	赤血球	白血球	血色素量	平均核数	血液比重	血清比重	ヘマトクリット
Trichomycin 投与前	352万	7,200	72%	1.34	1.058	1.026	46%
Trichomycin 投与後	420万	6,100	99%	1.70	1.057	1.027	43%

肝 機 能

(Bromosulfalein test)

Trichomycin 投与前	0.2%
Trichomycin 投与後	0.2%

以上の如く Candidiasis に対し Trichomycin (総計 126万 Candidaunits 28日間) Vitamin 剤 (Vitaplex 124gm, Panvitan 104筒, Vit.B₂ 328mg) の経口或は非経口の投与を行い顕著な

成績を得、自他覚的に良転した為昭和30年4月28日軽快退院した。

退院時喀痰1日約1mlで漿液泡沫性、眼球血膜の充血発赤及び舌苔は消失し、胸部所見でも

「ラ」音は聴取されなかつた。退院後引き続き通院で *Candida albicans* の増減を観察している

考 按

1839年 Langenbeck が *Candida albicans* を分離して以来、表在性疾患以外にも汎発性真菌症として肺・気管支症、敗血症、心内膜炎、脳脊髄膜炎等諸臓器の *Candidiasis* が報告されて来た。殊に近年化学療法はその発達により諸種疾患の治療に光明をもたらしてはいるが、屢々その治療中乃至治療後に口腔異常、胸部違和感、喀痰増加、頭痛、下痢、羞明等の症状を発現する事があり、従来は化学療法剤の副作用と考えられていたが最近それが *Candidiasis* に依る事が判明し注目され始めた。(1)(2)(3)(4)

健康人或は *Candidiasis* の症状を現していない他の疾患時にも *Candida albicans* は検出されるので、*Candidiasis* の診断は極めて慎重に行うべきである。東郷(5)に依れば健康人口腔咽頭、舌、唾液、口蓋扁桃腺等より10~25%に *Candida albicans* が検出され、肺結核患者の場合喀痰、気管支より10~40%と相当高率に発見されている。また美甘は抗生剤使用後に統計的有意義な増加が認められ、病原的意義を持つ危険があると述べて診断に際しての注意を喚起している。

私達の症例では細菌学的検索により *Candida albicans* を同定し得たのではあるが、喀出された小塊が病理組織学的に横紋筋の Nekrosis or Neurobosis と云う所見以外に *Candidiasis* の決定的な細胞反応を認め得なかつた。従つて *Candidiasis* の診断にはかなり慎重を期した次第である。藤野(6)は *Candidiasis* の条件として①熱性疾患②各種抗生物質の大量投与にても無効③他の病原性微生物が各種検査により否定される④ *Candida* が繰返し検出される⑤症状経過が *Candidiasis* に一致する事等を挙げ以上の項目が満足される時 *Candidiasis* と診断してよいと述べている。この藤野の見解を採つて

が憂慮される増加の徴候は全く認めていない。

私共の症例は喀痰量の異常増加を起した頃から *Candidiasis* を発病したものと推定してよいかと考える。抗生剤投与後 *Candida albicans* 検出率の増加に就ては前述美甘の他に Harris(7) Woods,(8) Bloomfield,(9) 堂野前(10)、沖中(11)等が述べて居り、吾々の症例も SM56gm, INH 22.3gm, IHMS 34.9gm, OM44gm の大量投与が行われているからそれが *Candida albicans* の発育を助長したものであろう。抗生剤投与によつて生体内で *Candida albicans* が増殖し *Candidiasis* が発病する機転に就て Woods 等(8)は①抗生剤が直接 *Candida* の発育を促進する②細菌叢中抗生剤に感受性あるものが発育阻止された為拮抗状態にあつた *Candida* が増殖する③細菌叢の変化に伴い臓器組織の pH が変化する④細菌叢の変化の為に Vitamin 特に Rivo-flanin 量の減少欠乏が起り組織の抵抗が減弱する事等を考へている。

尚 *Candidiasis* の X線像に関しても従来記述があるが、私共の症例では肺結核に併発した為その特有の所見を認める事が出来なかつた。

Candidiasis の治療として *Gentiana violet* の静注、Thymol、五価のアンチモン剤、沃度剤等内服の有効な事が報告されているが(4)(12) 何れも決定的な効果は期待出来ぬ様である。一方 Vaccin 療法として Hiatt(13)堂野前(10)等が免疫家兔血清の少量を注射して良果を得たと述べているが、これも完全な治療とは云い難く、気管支肺の如き深部臓器の *Candidiasis* には確実に有効な治療法が存しなかつた。私共は *Candidiasis* に対し Trichomycin を試用した処、*Candida albicans* を完全に消滅する迄には至らなかつたが相当顕著な効果が得られた。此点再燃の危惧なしとは云い得ないが *Candidiasis* の治療に於て Trichomycin は有力な薬剤と云

い得るようである。又 Candidiasis に於ける Avitaminose 殊に VB₂ 欠乏症状の出現は Harris,⁽⁷⁾ 東郷⁽⁵⁾, 久保⁽¹⁴⁾ 等が述べているが

吾々の症例にも斯る症状が観察され Vitamin 剤の投与が充分有意義で臨床的にも良果を得たのである。

結 語

私共は肺結核に併発した Candidiasis を治療する機会を得たが、Trichomycin の内服が現

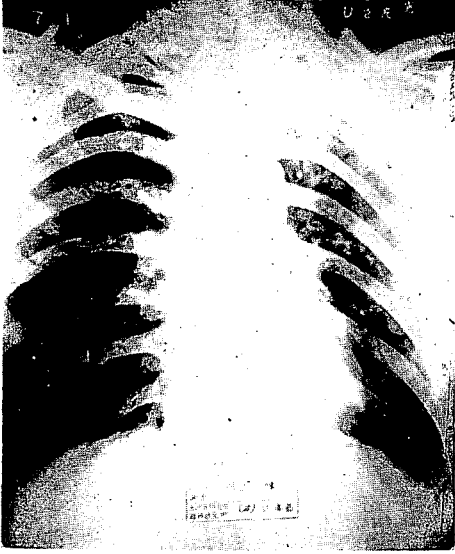
在のところ最も有効であり、更に Vitamin 剤の投与も有意義な事を知り得た。

参 考 文 献

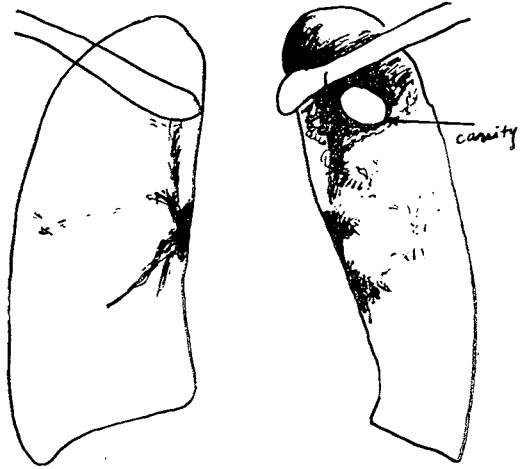
- (1) Halpert, B. et al. : J.A.M.A., 130(14), 932, 1946. (2) Tomaczewski, T. : Brit. Med. j., 1, 388, 1951. (3) 美甘義夫 : 治療, 34(2), 85, 1952. (4) 美甘義夫 : 日本臨床, 10(2), 105, 1952. (5) 東郷靖 : 医学のあゆみ, 13(6), 313, 1952. (6) 藤野恒三郎, 他 : 臨床病理, 2(3), 181, 1954. (7) Harris, H.J. : J.A.M.A., 142(3), 161, 1950. (8) Woods, J.W., et al. : J.A.M.A., 145(4), 207, 1951. (9) Bloomfield, A.L. : Arch. Int. Med., 88(2), 135, 1951. (10) 堂野前維肇, 他 : 日本臨床, 10(3), 29, 1953. (11) 沖中重雄, 他 : 臨床病理, 2(3), 196, 1954. (12) Stovall, W.D. et al. : J.A.M.A., 91(18), 1346, 1928. (13) Hiatt, J. S. Tr. et al. : J.A.M.A., 130(4), 205, 1946. (14) 久保郁哉, 他 : 日本臨床, 11(5), 358, 1953.

高野・出口・村上・板谷論文附圖 (1)

第 2 図 X線写真經過



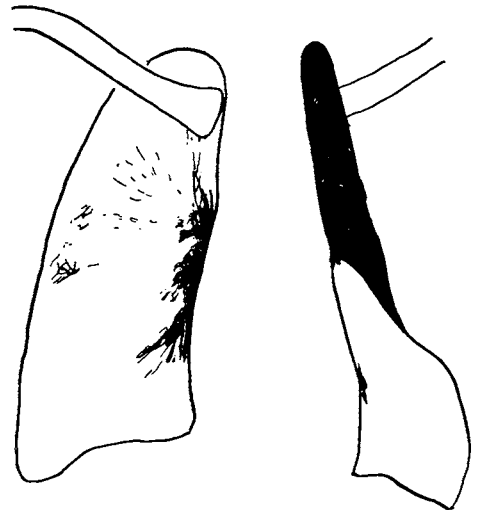
a



27. 7. 1 入院時



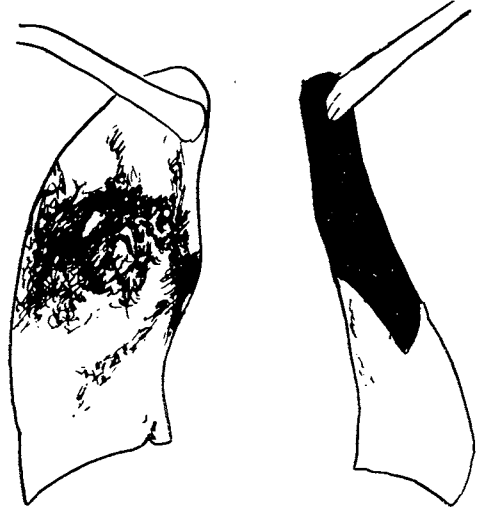
b



28. 12. 15 第一次空洞切開加成形術後



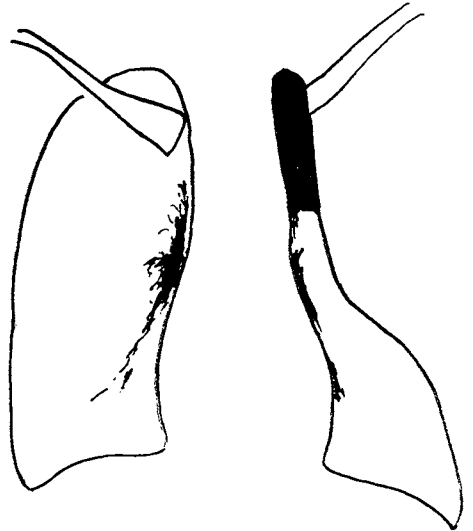
c



29. 4. 21 第二次空洞切開加成形術後1ヶ月
右側 Schub 最盛期 (cavity+)



d



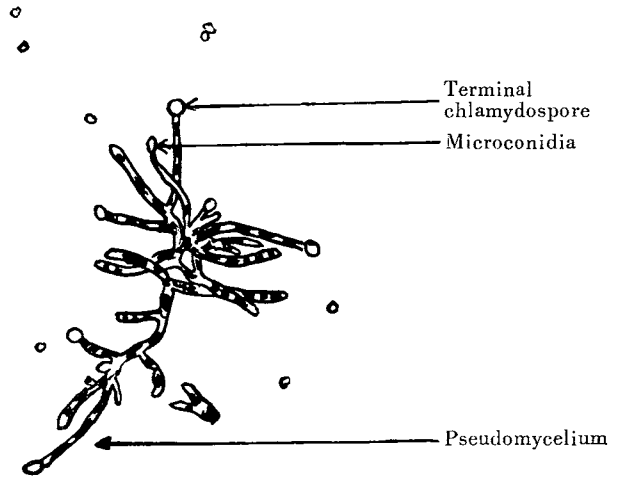
30. 4. 28 退院時

第 3 図 Coan meal agar を使用せる Slide cell culture に於ける *C. albicans* の發育

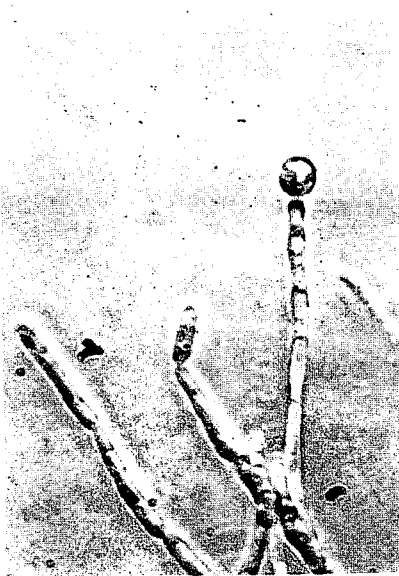
(a)



Olympas 位相差顕微鏡 (15×20)
72時間室温培養



(b)



(15×40) 72時間室温培養

