

## じん肺結核

## —病理組織所見と臨床成績の対比—

木村 清延<sup>1)</sup>, 中野 郁夫<sup>1)</sup>, 酒井 一郎<sup>1)</sup>, 佐藤 利佳<sup>1)</sup>内田 善一<sup>2)</sup>, 本田 広樹<sup>3)</sup>, 加地 浩<sup>1)</sup>, 本間 浩一<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 岩見沢労災病院内科, <sup>2)</sup> 同 検査科, <sup>3)</sup> 同 放射線科, <sup>4)</sup> 獨協医科大学第1病理

(平成16年3月31日受付)

**要旨:** 岩見沢労災病院のじん肺剖検例の中から, 病理組織学的に肺結核の存在を確認することができた症例を拾い出し, 結合型結核と分離型結核の頻度を検討した. さらに病理組織学的に結核の活動性を検討し, 臨床的な活動性と対比して興味深い成績を得たので報告する. 対象は1975年4月から1999年10月までの当院で剖検することが出来た症例のうち, 病理組織学的に結核性病変の存在が確認された101例である. 方法は対象を組織学的に検討して, 結合型結核と分離型結核の頻度を比較した. またこの2の結核の型と基礎にあるじん肺の組織型との関連を検討した. さらに今回対象となった症例の生前の排菌状況を検討し, 組織学的な活動性と比較した. その結果①101例の対象の中結合型は62例(61%), 分離型は39例(39%)と結合型を示す例が有意に多かった ( $p < 0.05$ ). ②じん肺の組織型との関連をみると, 結合型結核例ではMDF (Mixed Dust Fibrosis) ないしはMDF優位型が22例(35%), 珪肺ないしは珪肺優位型が31例(50%), その他9例(15%)であった. 一方分離型結核例のじん肺の型はMDFないしはMDF優位型が22例(57%), 珪肺ないしは珪肺優位型が13例(33%), その他4例(10%)であった. ③生前排菌が確認された頻度は結合型群と分離型群で有意の差はなかった(45% vs 33%) ④臨床的には非活動性と診断された66例中, 15例(23%)は病理学的に活動性と考えられた. この内訳は結合型が40例中5例(13%), 分離型が26例中10例(38%)と, 分離型で有意に高率であった ( $p < 0.05$ ).

(日職災医誌, 52: 284—288, 2004)

## —キーワード—

じん肺, 結核, 結合型結核

## はじめに

肺結核はじん肺法でじん肺の合併症の一つとされており, かつてはじん肺症例の主要な死亡原因となっていた<sup>1)</sup>. すなわちじん肺症例は一般に結核に罹患しやすく, また一旦罹患した場合には, じん肺を合併していない一般の症例に比して難治化<sup>2)~4)</sup> するないしは治療期間の延長が必要という報告が多い<sup>5)</sup>. このじん肺例における難治化の一因として, じん肺に特有な結合型結核の存在が指摘されてきた<sup>4)</sup>. 今回我々は岩見沢労災病院のじん肺剖検例を組織学的に検討して, 結合型結核と分離型結核の占める頻度を検討した. またその背景となるじん肺の組織

型との関連を検討した. さらに病理組織学的に結核の活動性を検討し, 生前の排菌状況から診断した臨床的活動性と対比して興味深い成績を得たので報告する.

## 対象および方法

対象は1975年4月から1999年10月までの当院じん肺剖検症例のうち, 病理組織学的に結核病変の存在が確認された101例である. 方法は対象を病理組織学的に検討して, 結核病変と珪肺結節が一体となっているいわゆる結合型結核(図1)と, 結核病変とじん肺病変が分かれて認められ単に混在しているいわゆる分離型結核(図2)の各々の頻度を比較した. なおこの結核の型を判定するに当たっては検索した範囲内で結合型結核が全く認められない場合を分離型と定義し, 一部にでも結合型結核が認められた場合は結合型結核と分類した. また結合型お

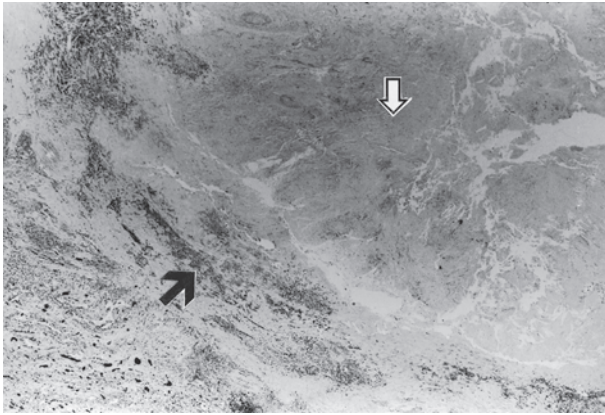


図1 結合型結核

珪肺結節 (↑) と結核病巣 (⇓) が不可分に混在している。

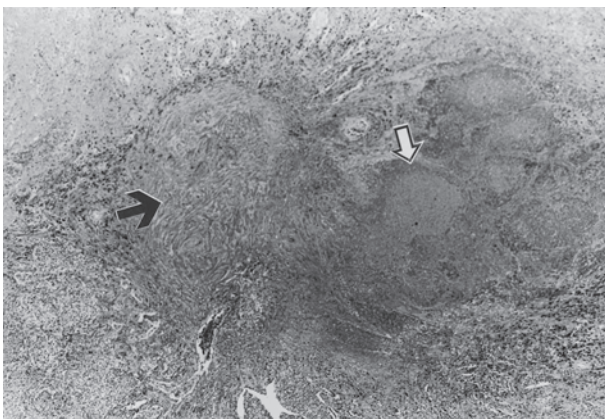


図2 分離型結核

珪肺結節 (↑) と結核病巣 (⇓) が接してはいるが分離して存在する。

よび分離型結核の両群症例の年齢、職種、従事期間を比較した。次にこの2の結核の型と、基礎に存在するじん肺の組織型、すなわち古典的な珪肺に生じた結核であるのか、Mixed Dust Fibrosis (MDF) に生じた結核であるのかを検討した。最後に今回対象となった症例の生前の排菌状況を検討し、臨床的な結核の活動性と病理組織学的な結核の活動性とを比較した。この場合①被包化されていない乾酪壊死巣の存在、②抗酸菌を組織学的に証明、③完全に上皮化されていない空洞の存在、の3項目のいずれか一つ以上が認められた場合を、病理組織学的に活動性と定義した。

結 果

組織学的に検討した結果、101例の対象中結合型結核例は62例(61%)、分離型結核例は39例(39%)であり、結合型が有意に多かった(p<0.05:図3)。両群の年齢、職種、従事期間を比較すると、平均年齢は結合型群では69.0±8.9歳(平均±SD:以下同様に記載)、分離型群では70.5±8.6歳であった。粉じん職種では結合

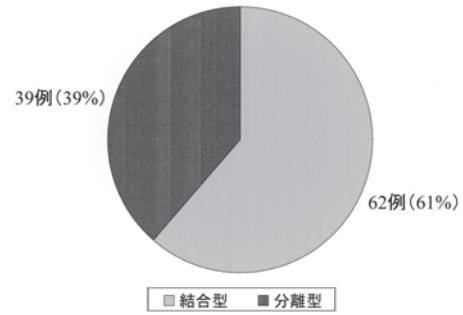


図3 結合型・分離型結核の頻度

表1 結合型・分離型結核の背景因子

	結合型	分離型
年齢	69.0 ± 8.9	70.5 ± 8.6
職種	炭山: 57% 金属鉱山: 24% その他: 19%	炭山: 77% 金属鉱山: 18% その他: 5%
従事期間	25.2 ± 10.1	26.3 ± 10.7

型群では、炭坑が35例(57%)、金属鉱山が15例(24%)、その他の職種が12例(19%)であった。分離型群の職種は炭坑が30例(77%)、金属鉱山が7例(18%)、その他の職種が2例(5%)であった。従事期間をみると、結合型では25.2±10.1年、分離型では26.3±10.7年であった。両群の背景因子である年齢、職種、従事年数には有意の差はみられなかった(表1)。

結核の組織型と背景に存在するじん肺の組織型を比較すると、結合型結核群では珪肺結節型(典型的な珪肺結節型ないしは珪肺結節の組織所見が優位の型)は31例(50%)と半数を占めたのに対して、MDF型(典型的なMDFないしはMDFの組織所見が優位の型)が22例(35%)に止まった。一方分離型では珪肺結節型が13例(33%)であったが、MDF型が22例(57%)と過半数を占めた(図4)。結核の両型と背景にあるじん肺の組織型には、優位ではなかったものの、結合型結核は珪肺結節型に、分離型結核はMDF型に多く出現する傾向が窺われた。

生前の排菌が一度でもみられた例数を結核の組織型で比較すると、結合型結核群では62例中28例(45%)に、また分離型結核群では39例中13例(33%)に、排菌が確認されていた。この成績を見る限り生前の排菌例数と結核の組織型との関連はなかった(図5)。一方生前治療により4カ月以上排菌のみられなくなった、臨床的に非活動性と診断された例は合計66例であった。この66例中15例(23%)は病理学的に活動性と考えられた。この内訳は結合型群で40例中5例(13%)、分離型群で26例中10例(38%)であった(図6)。すなわち分離型で、臨床的には非活動性と考えられたが組織学的には活

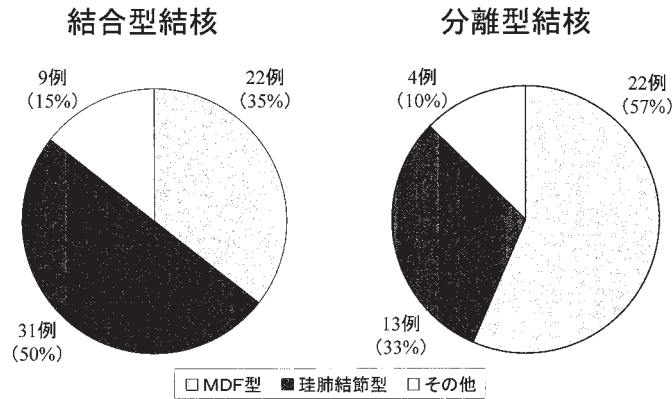


図4 結核の組織型とじん肺の組織型

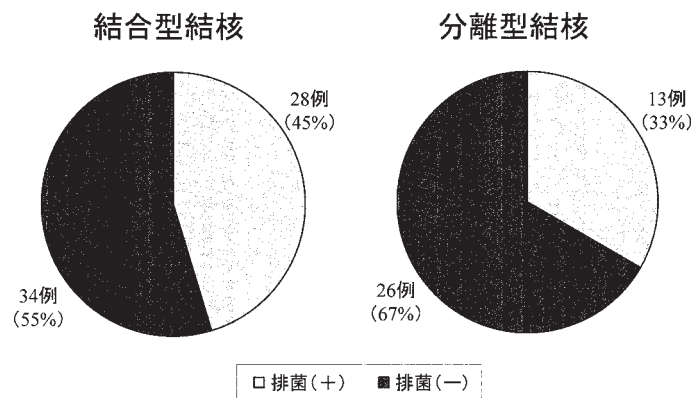


図5 生前の排菌状況と結核の組織型

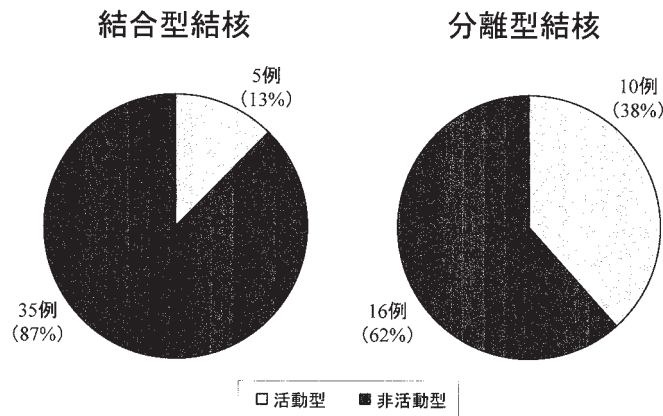


図6 臨床的に非活動性と診断された症例の組織所見との対比

動性であった例の比率が有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。さらに臨床的経過から、結核により死亡したと診断された例は、結合型群では1例 (2%)、分離型群では3例 (7%) であった。

考 察

じん肺症に合併する肺結核は頻度が高く、しかも難治性と考えられてきた<sup>2)~5)</sup>。この原因は今日に至っても必

ずしも明らかになっていないが、シリカのマクロファージに対する直接的な傷害や線維化した組織への薬物移行の悪化等が予測されている<sup>2)6)7)</sup>。1960年代後半から臨床応用が可能となったリファンピシン (RFP) を中心とした強化療法の登場は、じん肺に合併する肺結核の治療成績にも画期的転機をもたらした。しかしながら千代谷らは、これらの治療法を持ってしてもじん肺症例の肺結核においては完治にいたることの困難な症例の多いことを



指摘し、そのような症例は組織学的に結合型結核であることを強調している<sup>4)</sup>。千代谷らは同じ報告のなかで、珪肺結核死亡の減少は、むしろ我が国の珪肺が軽症化し、結合型結核が著しく減少したことによってもたらされたものであろうと推測している。我々は既に岩見沢労災病院の結核合併じん肺症例を検討して、結核を合併する頻度ならびに結核による死亡が、確実に減少してきていることを明らかにしてきた<sup>1)</sup>が、本研究では結核を合併したじん肺症例を組織学的に検討し、臨床成績と対比した。

今回の検討ではじん肺に合併する結核の型は結合型が61%と、分離型より高率であった。珪肺労災病院における昭和40年代から昭和50年代までの剖検例の検討<sup>4)</sup>では、結合型結核の頻度はほぼ5割とされており、我々の成績はこれに比して結合型の頻度が高い結果であった。この珪肺労災病院と我々の成績との違いが生じた原因として、対象の職種が両施設で異なっている可能性がある。事実中村は金属鉱山と炭坑両職種において生じた結核には差があり、金属鉱山従事者には結核が合併しやすくまた難治性であると述べている<sup>8)</sup>。一方本間らも組織学的に斑 (Macule) を主体とするじん肺に比べて、珪肺の結核合併率が高く、MDFは両者の中間に位置する結核発生率であると報告している<sup>9)</sup>。

中村の成績は、既述した千代谷の成績と考え合わせると、金属鉱山従事者の結核は、結合型結核が多いことを示唆したものと考えられ、これらの成績から考えると、結合型結核が有意に多かった今回の検討対象は組織破壊が強かったものと推測される。今回の対象は当院で剖検した症例であり、当然すでに労災の対象となっていた例が殆どであることから、組織学的にかなり進展したじん肺症例であったことは確実である。しかしながら結合型結核群と分離型結核群の職種や従事年数等の背景因子には差がなかったことから、単に職種の違いにより結合型と分離型に分かれたとは言い難い結果であった。しかし結核が生じたじん肺の組織型をみると、結合型結核と分離型結核で既存のじん肺の組織型に有意の差はなかったものの、MDFないしはMDF優位型に比べて一般的に組織破壊がより強いと考えられる珪肺結節型ないしは珪肺結節優位型に結合型結核が多い傾向が窺われた。

従来から結合型結核は診断が困難とされており、その理由の一つとして結核菌の証明が極めて難しいことが指摘されてきた。このような症例の中には、千代谷が『きまぐれ排菌』と呼んだ、数10カ月ないしは数年に一度培養陽性を示すのみで、結核病巣の再燃もみられない一見安定した経過を辿りながら推移する例のあることが指摘されている<sup>4)</sup>。しかしながら今回の我々の研究成績では、生前排菌を確認できた頻度は有意ではなかったもののむしろ結合型結核で多い傾向さえ示唆される結果であり、従来の報告と明らかな違いがみられた。この成績の

差が生じた理由の詳細は不明であるが、たとえ結合型結核であっても喀痰検査を繰り返し行うことにより、診断を確定できる可能性があることを示したものと思われる。一方結核の治療により4カ月以上排菌がみられないまま死亡した例を、組織学的に結核の活動性の有無を検討した今回の成績では、結合型では13%が活動性と診断されたのに比して分離型では38%が活動性と診断された。症例数が少ないために有意の差は得られなかったものの、臨床的な活動性と病理組織学的な活動性に関する乖離が分離型でむしろ高率である傾向が認められた。この成績も結合型が難治性であるという従来の報告を考慮すると、むしろ反対の結果と思われる。これらの成績を総合的に考えると、現在の強力な結核に対する治療は、じん肺結核の中でも、他の結核とじん肺に合併する結核の違いの原因と考えられてきたじん肺に特有な結合型結核に対しても、少なくとも分離型結核と同等の効果を示したものと理解できる。ただし臨床的に非活動性と考えられた症例の24%に、組織学的な活動性の存在が認められた今回の成績が、非じん肺の結核例でも同様にみられるものかどうかの検討も今後必要と思われる。いずれにしてもじん肺に合併する結核の治療の診断には慎重さが求められ、治療終了後も継続した経過観察が重要と思われた。

## 文 献

- 1) 木村清延：珪肺結核。結核 78：712—713, 2003.
- 2) Snider DE：The relationship between tuberculosis and silicosis. Am Rev Respir Dis 118：455—460, 1978.
- 3) Morgan EJ：Silicosis and tuberculosis. Chest 75：202—203, 1979.
- 4) 千代谷慶三，斎藤健一，小野里融，他：じん肺の現状と合併結核の化学療法。結核 59：589—603, 1984.
- 5) Hong Kong Chest service/tuberculosis research center, Madras/British medical Research council：A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 143：262—267, 1991.
- 6) Allison AC, Harington JS, Burbeck M：An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. J Exp Med 124：141—161, 1966.
- 7) Lowrie DB：What goes wrong with the macrophage in silicosis?. Eur J Respir Dis 63：180—182, 1982.
- 8) 中村 隆：珪肺の臨床。日本医事新報 1846：3—7, 1959.
- 9) Taguchi O, Saitoh Y, Saitoh K, et al：Mixed dust fibrosis and tuberculosis in comparison with silicosis and macular pneumoconiosis. Am J Indust Med 37：260—264, 2000.

(原稿受付 平成16. 3. 31)

---

別刷請求先 〒068-0004 岩見沢市4条東16丁目5  
岩見沢労災病院内科  
木村 清延

**Reprint request:**

Kiyonobu Kimura  
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospi-  
tal, 5, Higashi 16, 4 Jyou, Iwamizawa 068-0004, Japan

TUBERCULOSIS IN PNEUMOCONIOSIS  
— COMPARISON BETWEEN COMBINED FORM AND COMPLICATED FORM —

Kiyonobu KIMURA<sup>1)</sup>, Ikuo NAKANO<sup>1)</sup>, Ichiro SAKAI<sup>1)</sup>, Rika SATO<sup>1)</sup>, Yoshikazu UCHIDA<sup>2)</sup>,  
Hiroki HONDA<sup>3)</sup>, Hiroshi KAJI<sup>1)</sup> and Koichi HONMA<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Laboratory, Iwamizawa Rosai Hospital

<sup>3)</sup>Department of Radiology, Iwamizawa Rosai Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Dokkyo University School of Medicine

We performed a comparative analysis with combined form of tuberculosis (CBF) and complicated form of tuberculosis (CPF) in pneumoconiosis using autopsy record from Apr. 1975 to Oct. 1999. Then we examined the activities of tuberculosis pathologically, and compared with clinical activities. Some notable findings of this study were as follows. ① Out of 101 cases, 62 cases (61%) were CBF and 39 cases (39%) were CPF ( $p < 0.05$ ). ② Although the differences of profiles between CBF and CPF were not statistically significant, CBF had a tendency to more recognized in silicosis or silicosis dominant pneumoconiosis. On the other hand, CPF had a tendency to more recognized in MDF or MDF dominant pneumoconiosis. ③ The rates of positive cultures was 45% in CBF, and 33% in CPF (not significant). ④ Of 66 cases which were diagnosed as in active tuberculosis after anti-tuberculosis therapy, 15 cases (23%) were diagnosed as active pathologically. Its rate was significantly higher in CPF (38%) than that of CBF (13%) ( $p < 0.05$ ).

---