

## 菌陰性空洞の臨床的観察

## 予後に影響する因子の検討

佐藤 瑞枝

結核予防会結核研究所 (所長 岩崎竜郎)

受付 昭和 41 年 5 月 20 日

## CLINICAL OBSERVATION ON THE OPEN-NEGATIVE CASES\*

## Analysis on the Factors Influencing the Prognosis

Mizue SATO

(Received for publication May 20, 1966)

There were 129 cases which were defined as open-negative among 3037 patients of pulmonary tuberculosis who had entered the author's sanatorium during the 6 years' period from April 1959 to April 1965.

Open-negative cases were defined as follows: during the observation period for 6 months and over, the monthly bacteriological examination revealed consecutively negative results, and cavity remained while being treated only by chemotherapy.

The open-negative cases occupied 4.2% of the whole cases or 7.2% of those with cavity. The duration of observation period on these 129 cases was, on the average, 18 months (ranging from 3 months to 6.5 years) after they reached to the open-negative status.

The aim of this study was to clarify the factors influencing the prognosis of these open-negative cases according to the radiological and bacteriological aggravation. As the nature of cavity was considered to be the most important factors, analysis was made on the aggravation rate by the thickness of cavity wall and other conditions of cavity wall.

The aggravation rate among cases with multiple cavity was 47.1%, which was much higher than the rate among cases with single cavity (14.7%). Regarding the thickness of cavity wall, as it was expected, there was no aggravated cases in Group I with thin walled cavity. But, the aggravation rate was rather high in Group IV with the thick walled cavity, as well as in Group II with partly thicker cavity wall. (Tables 4 and 5)

The duration of the bacilli negative status was also a noteworthy factor. Almost all of the aggravation (13 out of 14 single cavity cases, and 14 out of 16 multiple cavity cases) occurred within 12 months after reaching to the open-negative status. (Tables 4 and 5)

The prognosis of the cases converted to negative in a shorter period after starting chemotherapy was better than that of the cases required longer period for negative conversion. (Fig. 3)

The relation between the prognosis and other factors, namely, the nature of cavity at the beginning of treatment, the changes of cavity size during the treatment, and the size of cavity when the open-negative status was revealed, was not clear.

As the duration of the observation period after the cessation of chemotherapy was short, the majority of aggravation occurred during chemotherapy. The most of the aggravated cases were cured by chemotherapy, and the serious aggravation was observed in only 3 cases.

\* From Research Institute, Japan Anti-tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

## 緒 言

近年、化学療法の発達に伴い、肺結核の治癒過程にもさまざまな形がみられるようになった。このうち、ここ数年来とくに関心をもたれるようになったのが開放性治癒である。空洞の清浄化については昭和27~28年ころより症例の報告がみられるが、このような治癒の可能性を意識して治療に当たるようになったのは、ここ数年のことと思われる。もちろん臨床的には、開放性治癒の判定を下すことはほとんど不可能であつて、長期間排菌陰性を続ける空洞の一部についてその可能性を推定しうるにすぎない。われわれは、臨床上、空洞を残したまま、化学療法のみで治療目的を達成しうる症例は、いかなる条件のものであるかを検索する目的で、当附属療養所における菌陰性空洞例を追求し、その背景因子と悪化の頻度との関係を検討したので、その成績を報告する。菌陰性空洞の定義ならびに分類は全国自治体病院協議会結核部会共同研究班<sup>1)</sup>のそれに従つた。

## 菌陰性空洞の定義ならびに分類

## I. 菌陰性空洞の定義

次のごとき2つの条件—排菌状況と空洞所見—を満たすものを菌陰性空洞例 open-negative case とした。

1. 排菌状況: i) 全経過中において結核菌陽性のことがあり, ii) 化学療法実施中、あるいは実施後に喀痰中の菌が塗抹培養とともに陰性化し、少なくとも毎月1回の菌検査を実施して、連続6カ月以上にわたり陰性所見を持續していること。

2. 空洞所見: i) 全経過中のある時期に結核性空洞が証明され, ii) 菌陰性連続6カ月以上の期間中少なくとも1コの空洞が残存していること。

したがつて毎月菌検査の行なわれていないもの、検索したかぎりにおいて結核菌が一度も証明されたことのない空洞例は除外した。

## II. 菌陰性空洞の分類

菌陰性空洞を陰性持続6カ月の時点における空洞壁の性状により次のごとく分類した。

[A] 空洞壁の全周が一様に2mm以下になつたもの。

[B] 空洞壁の全周が一様に菲薄(3mm前後)になつたが2mmには達しないもの。

[C] 空洞壁の全周の1/2以上が2mm以下になつたが、一部硬化肺または胸膜肥厚と関連したと考えられる厚い部分があるもの。

[D] 空洞壁の全周の1/2以上が2mm以下になつたが、限局した厚い所が残つているもの。

[E] 空洞壁の全周の1/2以上が3mm前後すなわちBの状態になつたが、一部に硬化肺または胸膜肥厚と

関連した厚い部分があるもの。

[F] 空洞壁の全周の1/2以上が3mm前後になつたが、一部に限局した厚い所が残つているもの。

[G] 空洞壁の1/2以上が4mm以上のもの。

[H] 空洞のまわりを広く均等な陰影が囲んでいるもの。

[I] 残存している透亮が前から存在した空洞であるのか、空洞は閉鎖しそのまわりに生じた気腫性囊胞か判別が難しいもの。

なお本分類は上述の各項をさらに、単房か多房か、あるいは治療開始時に比し壁厚が半減したか否かによつて、いくつかの亜分類に分けているが、その説明は省略する。

なお症例数の関係で、上記分類中近似せるものをまとめて、次のごとき6群に大別した。

I群 A, BおよびC

II群 D

III群 EおよびF

IV群 G

V群 H

VI群 I

## 調査方法ならびに対象の背景

## I. 調査方法

昭和34年4月より昭和40年4月までの間に結研附属療養所に入所せる約3,600名の肺結核患者のうち、現在なお入所中のもの、短期入所および資料不備のものなどを除いた3,037名について調査した結果、前述の定義に該当し、かつopen-negative(以後O.N.と略)到達後最短3カ月以上観察しえた菌陰性空洞例129例(4.2%)を得た。これは入所時の有空洞例1,796例を母数にとれば7.2%である。

なお参考までに述べると、入所時の有空洞例中、化学療法のみで空洞の閉鎖したもの28.2%、外科療法を受けたもの45.0%、その他(O.N.の定義に合致せぬもの、open-positiveなど)19.9%であつた。

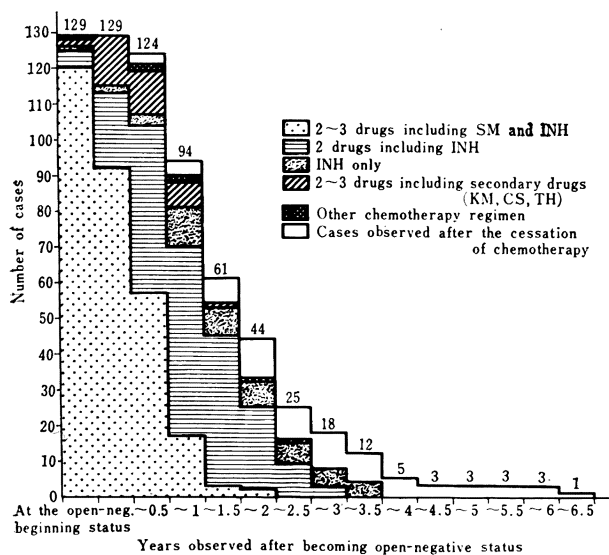
この菌陰性空洞129例について、O.N.到達後3カ月

Table 1. Number of Cases by Sex and Age

Age group	Sex		Total
	Male	Female	
10~19	1	4 (1)	5 (1)
20~29	27 (3)	16 (4)	43 (7)
30~39	28(10)	4 (1)	32(11)
40~49	20 (7)	6 (2)	26 (9)
50~59	11 (5)	1	12 (5)
60~69	7	4 (1)	11 (1)
Total	94(25)	35 (9)	129(34)

Notes: Figures in parentheses indicate multiple cavities.

Fig. 1. Number of cases Observed by the Regimen of Chemotherapy and the Period after Becoming "Open-negative" Status



Notes: Figures on the top of each column indicate the total number within each period.

ごとに普通撮影, 3~6 カ月ごとに断層撮影, 毎月1回以上の菌検査(喀痰塗抹, 培養, 胃液培養または喉頭粘液培養)を行ない, 経過を追求観察した。

II. 対象の背景

1) 対象の性, 年齢

表1に示すごとく, 性別では男のほうがはるかに多く

女の約3倍であり, 年齢的には20~39才が最も多く75例(58.1%)を占める。女子のほうに若年層の比率がやや高い。表中( )内の数字は複数空洞例である。

2) 空洞数ならびに当初の空洞の性状

O.N.到達時, 単数空洞は95例, 2以上の空洞を有するものは34例, うち両側空洞は15例である。

これら空洞の化学療法開始時もしくは, 化学療法中に生じた空洞については初めて空洞を認めたとき(以下これらを当初という)の性状は, 単数空洞例においては, 非硬化壁空洞54例, 硬化壁空洞41例, 複数空洞例では非硬化壁空洞のみ10例, 硬化壁空洞のみ13例, 両者混在11例である。

3) 化学療法開始時の排菌状況ならびに耐性

化学療法開始時, 排菌の証明されたものは106例(82%)であった。このうち耐性検査は実施したが対照培地で菌陰性のもの, 他施設での排菌のため, 耐性成績の確認できぬものなど22例を除いた84例中16例(19%)に一次薬の1剤以上に耐性を証明した。このうち6例は再治療例である。

4) 化学療法の方式と観察期間

対象の観察期間はO.N.到達後最短3カ月から最長6.5年に及んでいる。観察期間別例数は図1に示すとおりで, 平均観察期間は約1年半である。実際の観察期間はこれより長いものもあるが, 観察の途中, シューブ,

Table 2. Number of Cases Observed by Treatment Group and by Type of Cavity when Reached to Open-negative Status

Treatment group	Original treatment	Re-treatment	Total
I (A. B. C)	11	5	16
II (D)	16	1	17
III (E. F)	26	2	28
IV (G)	12	4	16
V (H)	9	4	13
VI (I)	3	2	5
Total of single cavity	77	18	95
Total of multiple cavity	21	13	34
Total	98	31	129

Notes:

The type of cavity was classified according to the thickness of cavity wall as follows:

Group I

Type A: The thickness of cavity wall was 2 mm or less throughout the whole circumference.

Type B: The thickness of cavity wall was approximately 3 mm throughout the whole circumference.

Type C: The thickness of cavity wall was 2 mm or less

in more than half of the whole circumference, but partly with thicker part presumably caused by induration or pleural thickening.

Group II

Type D: The thickness of cavity wall was 2 mm or less in more than half of the whole circumference, but partly with thicker part.

Group III

Type E: The thickness of cavity wall was approximately 3 mm in more than half of the whole circumference, but partly with thicker part presumably caused by induration or pleural thickening.

Type F: The thickness of cavity wall was approximately 3 mm in more than half of the whole circumference, but partly with thicker part.

Group IV

Type G: The thickness of cavity wall was 4 mm or over in more than half of the whole circumference.

Group V

Type H: The cavity was surrounded by the thick homogenous shadow throughout the whole circumference.

Group VI

Type I: A case in which the origin of cavity shadow was uncertain, namely whether it is the original cavity became cyst-like or it is the emphysematous bleb formed around the closed cavity.

排菌(たとえ1回でも)などの悪化を認めたもの、および空洞の閉鎖したものでは、それ以後は観察の対象から除外してある。なお図1から明らかごとく、大部分が化学療法実施中の観察で、化学療法終了後の観察は例数も少なく(19例)期間も短いものが多い。(化学療法終了後の観察例は図中空白の部分で示される)

化学療法の初再別は表2に示すとおりで、対象の約3/4(76%)は初回治療例である。単数空洞例では95例中77例(81%),複数空洞例では34例中21例(62%)が初回治療例である。

化学療法の方式は二次薬を含めて二十数種の組合せがみられたが、これらをまとめて、イ)SMおよびINHを含む2~3者併用、ロ)INHを含む2者併用、ハ)INH単独、ニ)KM,CS,THのいずれかを含む2~3者併用、ホ)その他、の5種類に、イ)ロ)ハ)順に優先として分類した。化学療法の方式は、個々の例についてみると、経過とともに変化していくのできわめて複雑である。時間的要素を加味してこれを概観するため、O.N.到達時を基点としてその後の観察期間別に上記5分類による方式別例数を図1に示した。すなわち大部分の症例がSMおよびINHを含む2~3者併用で治療を開始しており、O.N.到達時にも同方式が71%を占め、KM,CS,THのいずれかを含む方式は約11%である。O.N.到達後6カ月ではSM,INHを含む2~3者併用46%,INHを含む2者併用38%となり、O.N.到達後1.5年以降は、その大半がINHを含む2者併用もしくはINH単独療法となつている。

III. 悪化

O.N.到達後、X線上新病影出現もしくは陰影の拡大

を認め、あるいは排菌を証明したものはすべて悪化とした。病巣拡大を伴ぬ洞化は悪化とはしないが、排菌はたとえ1回のみでも、また塗抹陽性、培養陰性でも、悪化に含めてある。

成 績

I. 菌陰性空洞の予後に影響する因子の検討

1) 空洞個数別、観察期間別ならびにO.N.到達時の空洞型別経過(悪化および空洞の消失)

まず、O.N.到達後の悪化を空洞個数別にみると、表3のごとく、単数空洞95例中14例(14.7%),複数空洞34例中16例(47.1%)に悪化がみられ、明らかに後者の悪化率が著しく高い。X線上の悪化ないし持続排菌のみをとつてみても(7.4%:26.5%)あるいは観察期間の違いを考慮して半年間当りの悪化率でみても(4.8%:15.2%)複数空洞例は約3倍の悪化率を示す。これをlife table法でみたのが図2である。

次に悪化の時期であるが、単数空洞例での悪化14例のうち過半数の9例がO.N.到達後6カ月以内、残りの5例中4例までが1年(菌陰性化後1.5年)以内の悪化である(表4)。O.N.到達後1年以内の悪化率は半年当り8.2%(延158観察半年当り13例)で、以後の0.8%(延133観察半年当り1例)に比べて著しく高い。このことは複数空洞についてみても同様で(表5)、悪化16例中14例がO.N.到達後1年以内に悪化している。(1年以内の悪化率半年当り23.0%に対し1年以上の悪化率は4.4%)

O.N.到達時の空洞型別に悪化の頻度をみると(表4)、例数の少ないⅣ群は別としてⅡ~Ⅴの各群からは

Table 3. Aggravation Rate Among Cases with Single and Multiple

No. of cases	No. of cavity	
	Cases with single cavity	Cases with multiple cavities
Aggravation	95 (100%)	34 (100%)
Total	14 (14.7%)	16 (47.1%)
Bacteriological aggravation only	9	9
single discharge by smear (culture negative)	4	4
single discharge by culture	3	3
persistent discharge	2	2
Radiological aggravation only	2	6*
Bacteriological and radiological aggravation	3	1
Aggravation rate per 100 person half years	14/291 (4.8%)	16/105 (15.2%)

Notes: \* Including 2 cases with relapse after the cessation of chemotherapy

Fig. 2. Accumulated Aggravation Rate after Reaching of the Open-negative Status by Life Table Method

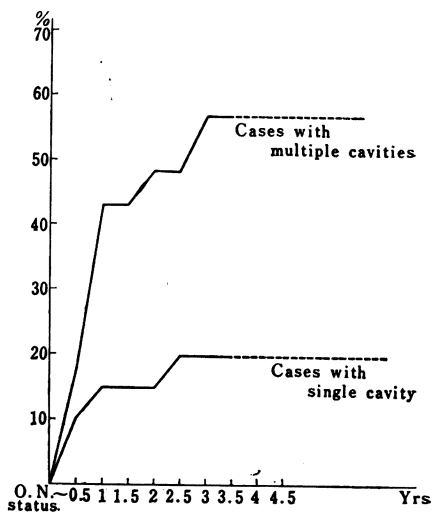


Table 4. Aggravation Rate by Type of Cavity and Period of Observation  
—Single cavity—

	No. of cases observed	Cases aggravated	Rate of aggravat.	Period of observation after becoming open-negative status											Total
				~0.5 yrs	~1 yrs	~1.5 yrs	~2 yrs	~2.5 yrs	~3 yrs	~3.5 yrs	~4 yrs	~5 yrs	~6 yrs	~6.5 yrs	
I (A. B. C)	16	0	0	$\frac{0}{15}$	$\frac{0}{10}$	$\frac{0}{8}$ (2)	$\frac{0}{3}$ (1)	$\frac{0}{1}$ (1)							$\frac{0}{37}$ (4)
II (D)	17	4	23.5	$\frac{3}{16}$ (1)	$\frac{1}{10}$ (2)	$\frac{0}{7}$ (2)	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$				$\frac{4}{43}$ (5)
III (E. F)	28	2	7.2	$\frac{1}{26}$ (2)	$\frac{1}{22}$ (2)	$\frac{0}{14}$ (2)	$\frac{0}{11}$ (1)	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$					$\frac{2}{79}$ (7)
IV (G)	16	5	31.3	$\frac{4}{15}$ (2)	$\frac{1}{10}$ (2)	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$ (1)	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$		$\frac{5}{50}$ (5)
V (H)	13	3	23.1	$\frac{1}{13}$	$\frac{1}{11}$	$\frac{0}{8}$	$\frac{0}{7}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{1}$				$\frac{3}{53}$
VI (I)	5	0	0	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{29}$
Total	95	14	14.7	$\frac{9}{90}$ (5)	$\frac{4}{68}$ (6)	$\frac{0}{47}$ (6)	$\frac{0}{33}$ (2)	$\frac{1}{19}$ (1)	$\frac{0}{12}$	$\frac{0}{9}$ (1)	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{14}{291}$ (21)

Notes: Figures in denominator and numerator indicate the number of cases observed on each period, and the cases aggravated, respectively, and figures in parentheses indicate the cases in which cavity disappeared.

Table 5. Aggravation Rate by Type of Cavity and Period of Observation  
—Multiple cavities—

	No. of cases observed	Cases aggravated	Rate of aggravat.	Period of observation after becoming open-negative status											Total
				~0.5 yrs	~1 yrs	~1.5 yrs	~2 yrs	~2.5 yrs	~3 yrs	~3.5 yrs	~4 yrs	~5 yrs	~6 yrs	~6.5 yrs	
I (A. B. C)	3	0	0	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$ (1)	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$ (1)						$\frac{0}{16}$ (2)
II (D)	6	4	66.7	$\frac{2}{6}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$ (1)	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$		$\frac{4}{27}$ (1)
III (E. F)	15	7	46.7	$\frac{1}{15}$	$\frac{6}{13}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$					$\frac{7}{44}$
IV (G)	8	4	50.0	$\frac{3}{8}$ (1)	$\frac{1}{4}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$								$\frac{4}{14}$ (1)
V (H)	2	1	50.0	$\frac{0}{2}$	$\frac{1}{2}$										$\frac{1}{4}$
VI (I)	0	0	0												0
Total	34	16	47.1	$\frac{6}{34}$	$\frac{8}{26}$	$\frac{0}{14}$ (1)	$\frac{1}{11}$ (1)	$\frac{0}{6}$	$\frac{1}{6}$ (1)	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{16}{105}$ (4)

数例ずつの悪化がみられるのに、空洞壁全周が一様にはぼ3mm以下と考えられるI群のみは1例も悪化がみられないのが目立つ。ただし各群の例数が少ないためかII~V群間には症例としてみても、延観察期間でみても悪化率に有意差はみられなかつた。ただII群のごとく、たとえ壁の大部分が2mm以下になつていても一部厚い所が残っている空洞では、他の比較的厚壁群と同様に悪化がみられたことは注目すべきことと思われる。なおO.N. 到達後に空洞の消失(充塞、濃縮、線状化ないし不明化)した例が95例中21例あり、そのほとんどが

O.N. 到達後2.5年以内に認められた。ただしV, VI群からの消失例はみられない。

複数空洞34例の経過は表5に示したが、空洞数は4コが1例、3コ3例、他の30例はすべて2コの空洞例である。これらの空洞型別分類は、その空洞の中のもつとも壁の厚いものをその代表とし、単数空洞と同じくI~VI群に分類した。

このうち空洞4コの1例は学研F型で、初回一次薬治療開始後1カ月で急速に耐性(3剤耐性)を獲得し、KM, CS, THなどの二次薬の使用によりopen-negative

となつた例であるが、1年目に1回だけの排菌（塗抹陽性、培養陰性）をみ、翌月から再び陰性となつている。

空洞3コの3例のうち、1例は3コとも非硬化壁の空洞で薄壁化ののち1年目に全部充塞した。悪化の1例は、O.N. 到達後半年以内にSM, INHの2剤耐性をもつ微量排菌が2回あり、その後二次薬で陰性化した。残りの1例は不変である。空洞2コの30例中、悪化は14例（うち2例は化学療法終了後）、空洞が2コとも消失したもの4例、空洞1コが消失して単数空洞となつたもの4例がみられた。結局、複数空洞例でもI群よりの悪化は1例もなく、II~V群におのおの1~7例の悪化がみられ、単数空洞例においてみられたのと全く同様の傾向を認めた。

2) 菌陰性化までに要した期間別の観察

化学療法開始より菌が陰性化するまでの期間別にO.N. 到達後の悪化率を life table 法でみたのが図3である。化学療法開始後3カ月以内に菌陰性化した例における悪化率はもつとも低く、菌陰性化に要する期間が長くなるに従つて悪化率が高くなる傾向がうかがわれる。

3) 当初の空洞型別にみた悪化率

化学療法開始時もしくは菌陰性空洞発生時の空洞型を学研分類でみると、単数空洞例ではKa15, Kb6, Kc18, Kd15, Kx18, Ky3, Kz20例、複数空洞例では空洞型の組合せは複雑であるが、非硬化壁空洞のみ10例、硬化壁空洞のみ13例、両者混在11例である。一応全部の学研空洞型より菌陰性空洞の生ずることが認められる。当初空洞型とO.N. 到達時の空洞型との関係を見たが（表略）、硬化壁空洞に比べて非硬化壁空洞のほうに壁の菲薄な空洞がとくに多く生ずるといふ傾向は認められていない。これら当初の空洞型を非硬化壁と硬化壁とに分けてO.N. 到達後の悪化率をみると、単数空洞例の

場合、非硬化壁空洞54例中9例（16.7%）、硬化壁空洞41例中5例（12.2%）の悪化がみられる。複数空洞例では非硬化壁空洞例のみ10例中4例、硬化壁空洞例のみ13例中6例、両者混在11例中6例となる。これを life table 法でみたのが図4であるが、当初の空洞壁が硬化性か非硬化性かによる悪化率の差は認められない。

4) 空洞の大きさ、およびO.N. 到達時までの空洞の変化と悪化との関係

空洞の大きさを大（平均外径4cm以上）、中（4~1.5cm）、小（1.5cm以下）に分けて悪化率をみたが、大きさと悪化率の間には特定の関係は認めえなかつた。

また空洞がO.N. 到達時までどのように変化したか、すなわち縮小、拡大、菲薄化、膨大等の動きによつて、悪化率に差があるかを検討したが、この点についてもとくに意味のある関係は見出だせなかつた。

II. 悪化の内容

悪化30例の内容は表3に示すとおりである。大部分が化学療法実施中の悪化で、化学療法終了後の悪化は2例（いずれもX線上の悪化）にすぎないが、これは治療終了後の観察例が少ないためである。化学療法中の悪化率は半年当り11.5%（28/243）、化学療法終了後の悪化率は3.9%（2/52）となる。

重大な悪化は比較的少なく、ただ1回みの排菌で、その後は再び菌陰性を続けるものが半数の14例を占め、そのうち8例は塗抹陽性、培養陰性で、他の6例も微量排菌である。このうち、ただ1回みの微量排菌例ではあるが、糖尿病の合併症をもつ1例はその後約1年間菌陰性を持続したのちシューブ、再排菌を起こした。入院治療を拒否し転医したためその後の経過は不明である。

Fig. 3. Accumulated Aggravation Rate Observed by the Period Required for Bacilli Negative Conversion (Life Table Method)

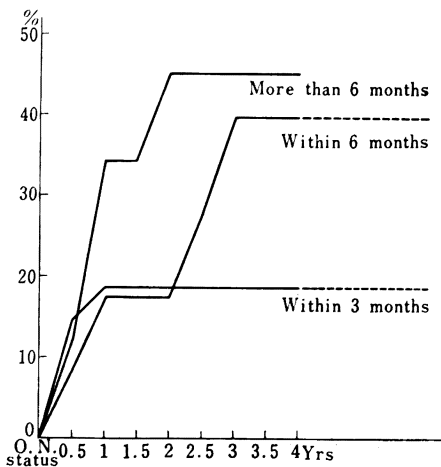
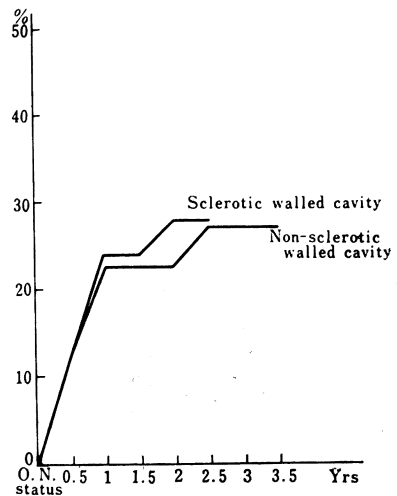


Fig. 4. Accumulated Aggravation Rate by the Type of cavity at the Beginning of Treatment (Life Table Method)



持続排菌（X線所見不変）の4例中、1例は培養（+）の排菌が2カ月続き、以後の経過は転医して不明、1例は3カ月の間において培養（+）の排菌2回、その後二次薬により陰性化してそのまま安定、1例は5カ月間微量排菌を続けたのち二次薬により菌陰性化したのが1年後に再び排菌をみている。他の1例はINH、PZAで化学療法実施中に培養（+）程度の排菌をみ、約1年間持続したのち、同じ薬剤使用中菌陰性化した。

X線上のみの悪化は8例にみられ、そのうち7例は空洞周囲のシュープで、うち1例は同時に洞化を伴っている。他の1例は対側の濃縮空洞部にシュープを起こしており、これは厳密にいうと、追求している空洞からの悪化とは考えがたい。

これらの悪化巣の経過は、3例が1～数カ月で消失し、1例は9カ月後すでに吸収して著変なく、洞化を伴った1例では約9カ月で安定し多数の薄壁空洞例となった。1例は両側空洞例で、約半年で吸収安定したかにみえたが、その後半年で再び反対側にシュープを起こした。しかしその後は速やかに吸収し化学療法終了後も約4年にわたり悪化を認めない。1例は化学療法終了後の悪化で、二次薬で化学療法を再開し、1例は転医のため悪化後の経過不明である。

シュープと排菌を同時に認めた4例中、空洞拡大を伴った2例のうち1例は転医して不明、他の1例は当初両側空洞例で化学療法中に耐性を生じ、一側肺を全切除し、その後二次薬の使用により化学療法開始後2年目によく菌陰性化した例であったが、その後再び排菌あり、悪化1年後の現在なお排菌止まらず再入所中である。他の2例はまもなく吸収安定した。

結局、経過不明の4例を除き化学療法のみで処理しえなかつた悪化例は3例にすぎない。

## 考 案

開放性治癒ないし菌陰性空洞すなわち open negative syndrom に関する報告がみられるようになったのは、ここ十数年来のことである。それらの多くは切除材料についての検討か症例報告的なものが主で、臨床的にその経過を長く追求した報告は十数篇にすぎず<sup>2)~15)</sup>、とくに菌陰性空洞の予後を背景因子との関連において分析したものはきわめて少ない。臨床観察を中心とした報告をみると、菌陰性空洞の予後は比較的良好で外科療法を必要とせずというもの<sup>2),10)</sup>もあれば、再発率43%という高率の悪化を示すから手術を考慮すべしというもの<sup>4)</sup>など予後に対する見解はまちまちであるが、悪化率10%前後(7~18%)という報告が多い。ただしいずれも症例数も少なく、観察期間も種々で正確な比較は困難である。

一方切除材料についての観察<sup>16)~20)</sup>や臨床経過の分析から<sup>8),13)</sup>、菌陰性空洞の予後を左右する因子としては空

洞壁の厚さと菌陰性持続期間とが重要視されている。

われわれの分析でも、空洞壁の厚さが全周一様に約3mm以下となつたものの子後は良好で、悪化は1例もみられず、また少なくとも一年半以上菌陰性を持続しえた症例については空洞壁の比較的厚いものでもその後の悪化の少ないことが知られた。このことは空洞残存例では少なくとも菌陰性化後一年半以前に化学療法を中止してはならぬことを示している。

一方、空洞壁の大部分が2mm以下に菲薄化したものでも、一部に厚いところの残っているものでは厚壁空洞例と同様に悪化がみられることは岩井<sup>21)</sup>の菌陰性空洞の切除材料についての病理解剖学的検索の成績ともよく一致しており、注目すべき点と思われる。

また空洞が2コ以上残存する例の悪化率が単個の場合に比べて予想外に高いことが明らかにされた。複数空洞例でも個々の空洞はとくに厚壁型が多いというわけではないのに、単個の場合の約3倍の悪化率を示すことは、菌陰性空洞の予後を考える場合十分注意を要する点である。

なお本研究に用いたO.N.到達時における空洞分類は、全国自治体病院における菌陰性空洞例の共同研究に使用するため、結核予防会岩崎が中心となつて試作されたものであるが、残念ながら本分類の特徴を十分活用するほどの症例数が得られなかつた。

常識的には新鮮空洞例に化学療法を実施して得られた菌陰性空洞のほうがそうでないものより予後良好と考えられるが、われわれの症例では化学療法開始時の空洞の新旧はその後の悪化率とは明瞭な相関を示さなかつた。しかし菌陰性化に要する期間の検討では、早期とくに3カ月以内に陰性化した例からの悪化が少ない傾向を認めているので、化学療法開始時の病状ないしは化学療法に対する反応の仕方もある程度予後に影響するのではないかと想像される。この点については今後多数例についての検討が望まれる。

岩井<sup>21)</sup>の病理学的検索では、空洞の著明縮小例に開放治の率が高いという成績が示されているが、本臨床観察からはこのような関係はうかがえなかつた。また空洞の大きさと予後との関係も明らかにしえなかつた。

一般に化学療法中の悪化は軽度のものが多いことは知られているが、本研究においても重篤な悪化は少なかつた。悪化の半数以上は単に1回のみ排菌であり、しかもその半数が塗抹陽性、培養陰性である。培養陰性の排菌は、むしろ空洞内容がさらに排除され、多少とも浄化に近づくものとも解されるので、果たして悪化に加えることが妥当であるかどうか疑問があるが、今回は一応悪化例に加えた。X線上の悪化例には比較的広汎(学研分類の拡り2)なものや空洞を伴うシュープもみられたが、その多くは化学療法のみで処理しえた。

結局化学療法のみでは治療目的を達することが困難と思われる悪化は3例で、全観察例に対し2%となり、菌陰性空洞の予後は比較的良好と考えられる。

なお今回の分析では化学療法終了後の観察例数が不十分で、化学療法後の遠隔成績については今後に期待せざるをえなかつた。

### 総 括

結核予防会結研附属療養所より退所せる肺結核患者中、化学療法により6カ月以上菌陰性を持続せる空洞例129例をO.N.到達後平均1.5年(3カ月~6.5年)追求し、主としてO.N.到達後のX線ならびに細菌学的悪化を指標として菌陰性空洞の予後を左右する因子を検討した結果、以下のごとき成績を得た。

1. 菌陰性空洞の予後を左右するもつとも大きな因子は空洞壁の厚さと空洞の個数である。すなわち壁厚が全周一様にほぼ3mm以下の空洞例からの悪化ゼロに対し、壁の大部分が2mm以下に菲薄化したものでも一部に厚い部分を残すものでは4mm以上の厚壁例と大差ない悪化率を示した。また複数空洞例は単個空洞例の3倍の悪化率を示した。
2. 菌陰性持続期間も重要な因子で、菌陰性持続1年半以後の悪化はまれである。
3. 菌陰性化に要する期間が短い例ほど、悪化率の低い傾向がうかがわれた。
4. 治療開始時の空洞の新旧、空洞の縮小、拡大等の動き、あるいは空洞の大きさと悪化との関係は明確になしえなかつた。
5. 化学療法終了後の観察例数が少なく、大部分の悪化は化学療法中のものであつたが、重大な悪化は比較的少なく3例(2%)にすぎなかつた。

稿を終るにあたり、細部にわたるご指導とご校閲を賜つた当結核研究所岩崎竜郎所長、および附属療養所塩沢正俊副所長、また本研究のため資料の使用をご許可

下さつた附属療養所小池昌四郎所長に心から感謝申し上げます。またこの研究のはじめから終りまで、常にかわらぬご指導とご鞭撻をいただいた木野智慧光先生にも心からお礼申し上げます。

### 文 献

- 1) 全国自治体病院協議会結核部会共同研究班：第41回結核病学会総会シンポジウム。
- 2) Bernou, A. et al.: Presse méd., 63: 894, 1955.
- 3) Bernou, A., Goyer, R., Marecaux, L. et al.: Rev. Tuberc., 21: 472, 1957.
- 4) Bell, J. W., Decker, A. M., Jr., Raleigh, J. W.: Am. Rev. Tuberc., 75: 538, 1957.
- 5) Corpe, R. F., Blalock, F. A.: Am. Rev. Tuberc., 77: 764, 1958.
- 6) Ryder, J. B.: Tubercle, 39: 113, 1958.
- 7) Breuer, J., Abeles, H., Chaves, A. D. et al.: Am. Rev. Tuberc., 78: 725, 1958.
- 8) 西脇圭之助：医療, 14: 208, 1960.
- 9) 中山清：通信医学, 12: 754, 1960.
- 10) Hyde, L.: Dis. Chest, 41: 134, 1962.
- 11) Open negative syndrom 共同研究班：医療, 15: 720, 1961.
- 12) Corpe, R. F., Blalock, F. A.: Am. Rev. Resp. Dis., 85: 870, 1962.
- 13) 佐藤正弘・奥山信一：日本胸部臨床, 22: 276, 1963.
- 14) 加藤威司：日本胸部臨床, 23: 531, 1964.
- 15) 加納保之・奥井津二・天羽道男 他2：日本胸部臨床, 24: 368, 1965.
- 16) 熊谷岱蔵・岡治道(厚生省結核療法研究協議会)：結核研究の進歩, 25: 118, 1959.
- 17) 岩崎竜郎：臨床放射線, 4: 291, 1959.
- 18) 今村昌耕：結核研究の進歩, 28: 169, 1960.
- 19) 篠田厚・松葉健一・高本正祇 他1：九大胸研紀要 8: 1, 1964.
- 20) 岩井和郎・岩崎竜郎・亀田和彦 他6：結核, 39: 464; 481, 1964.
- 21) 岩井和郎：第41回結核病学会総会シンポジウム(発表予定)。