

菌陰性空洞症例 164 例の経過観察

多賀 誠・山本正彦・安藤正明・伊藤清隆

名古屋大学日比野内科 (指導 日比野進教授)

広 瀬 久 雄

名古屋第二赤十字病院

片 山 鏡 男

名古屋第一赤十字病院

松 本 光 雄

県立愛知病院

受付 昭和 41 年 9 月 10 日

FOLLOW UP OBSERVATION ON OPEN NEGATIVE CASES*

Makoto TAGA, Masahiko YAMAMOTO, Masaaki ANDO, Kiyotaka ITO,
Hisao HIROSE, Akio KATAYAMA and Mitsuo MATSUMOTO

(Received for publication September 10, 1966)

One hundred and sixty-four open negative cases with negative bacilli for at least 6 consecutive months and with persistent tuberculous cavities larger than 1 cm in the internal diameter were followed up under chemotherapy for a year or more.

One hundred and twelve of the 164 cases were male, 71 being older than 40 years of age.

Positive conversion of the sputum was observed in 31 cases, but no radiological deterioration was observed. In 19 out of the 31 positive converted cases, the sputum was positive only on a single occasion and its culture obtained only a few colonies. Aspergillus infection was found in 2 cases.

If the discharge of a small amount of bacilli in only a single occasion is included in a bacteriologically relapsed cases, the cumulative rate of relapses in those 164 cases at the first one, two, and three years' follow up was 15%, 21% and 23%, respectively, and if the above mentioned cases are excluded, the rate was 6%, 9% and 11%, respectively.

The cumulative rate of bacteriological relapse at the end of two years' follow up in 118 cases, who had remained open negative for one year, was 13%, and if single positive cases were excluded, the rate was 9%. The rate in 54 cases who had persistently been open negative for 2 years, was 4%, and no single positive cases were found in the bacteriologically relapsed cases of this group.

The cumulative rate of relapse at the end of two years' follow up according to the various background factors were as follows: 13% (5% excluding the cases with a single positive sputum) among cases becoming open negative within one year after starting chemotherapy, and 45% (21%) among cases becoming open negative after chemotherapy for more than three years; 17% (7%) among cases receiving SM, PAS and/or INH prior to open negative status, and 30% (16%) receiving KM, TH and/or CS; 15% (0%) among cases with the extent of lesions less

* From 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine, Nagoya, Japan.

than one thirds of one lung field, 25% (18%) with the extent of lesions exceeding one lung field; 15% (5%) among moderately advanced cases, and 27% (13%) among far advanced cases; 24% (0%) among cases with nonsclerotic walled cavity, and 31% (19%) among cases with multilocular sclerotic walled cavities; 0% (0%) among cases with thin-walled cavities (less than 2mm), 10% (3%) among cases with relatively thin-walled cavities (3~4mm), and 26% (11%) among cases with thick-walled cavities (5mm and more).

緒 言

化学療法の進歩とともに、外科的治療の限界を越えた広汎、重症の肺結核症例においても、菌陰性空洞の持続する症例がみられるようになり、これらの例を内科的な化学療法のみで経過をみてゆく機会が多くなりつつある。

かかる比較的重症な菌陰性空洞症例の内科的な経過観察が必要と考えて、著者らは最近の菌陰性空洞症例の観察結果をまとめてみた。

研究対象

昭和34年以降に中京地区の8医療施設に入院し、化学療法をおこなった肺結核患者のうち、内径10mm以上の結核性と考えられる空洞がありながら、6カ月間排菌の認められない症例を菌陰性空洞症例とした。この菌陰性空洞症例に対して、化学療法を行ないながら、1年以上毎月の検痰と3カ月ごとの胸部レ線写真による経過観察を続けた164例を対象として調査を行なった。

これら164症例の背景は表1のごとくである。

a : 観察期間

菌陰性空洞症例164例の観察期間は、全例が1年以上で、そのうち117例が1年6カ月以上、77例が2年以上、53例が3年以上であった。

b : 性・年齢

性別では男が112例68.3%、女が52例31.7%であった。年齢は29才未満が40例24.4%、30才代が53例32.3%、40才代が17例10.3%、50才代が29例17.6%、60才以上が25例15.4%となっていた。

Table 1. Sex and Age of the Open-Negative Cases

Sex	Male		Female		
	112 (68.3%)		52 (31.7%)		
Age	~29	~39	~49	~59	60Years~
	40 (24.4%)	53 (32.3%)	17 (10.3%)	29 (17.6%)	25 (15.4%)

c : 菌陰性空洞症例の年次 (以下表略)

昭和36年以降に菌陰性空洞となつた症例は137例、全体の83.5%であった。

d : 菌陰性空洞症例にいたるまでに行なつた化学療法の期間

化学療法の期間が1年未満の症例は89例54.3%、1.1~3年の症例は32例19.5%、3.1年以上を要した症例は43例26.2%であった。

e : 菌陰性空洞症例にいたるまで使用した抗結核剤の種類

使用した抗結核剤がSM, INH, PASのいわゆる一次抗結核剤のみの症例は106例64.6%、さらにこれに加えるにサルファ剤, PZA, またはTb₁を使用した症例は23例14.0%、KM, TH またはCSを使用した症例は35例21.4%であった。

f : 胸部レ線所見

胸部レ線上、拡り1の症例は19例11.6%、拡り2の症例は104例63.4%、拡り3の症例は41例25.0%であった。NTA分類の中等度の症例は86例52.4%、高度の症例は78例47.6%であった。学研空洞型のKa, b, c, dを有する症例は26例15.8%、Kxを有する症例は58例35.4%、Kyを有する症例は22例13.4%、Kzを有する症例は58例35.4%であった。空洞壁の最も厚い所が2mm以内の症例は4例2.4%、3~4mmの症例は30例18.3%、5mm以上の症例は130例79.3%であった。

研究成績

A : 菌陰性空洞症例の悪化の様相 (表2)

菌陰性空洞症例 (菌陰性空洞6カ月以上持続例) となつてから、その後3年間に33例の悪化例が認められた。

胸部レ線上、明らかな新結核病巣の出現や、空洞の拡大、厚壁化を認めた例は1例もなく、喀痰中結核菌の再陽転をみた例が31例で、他にアスペルギルスの二次感染による空洞の悪化が2例認められた。

この細菌学的な悪化31例の内容をみると、①1回のみ微量排菌を認めたが、その後再び菌陰性となつている例が19例 (以後この例を1回微量排菌例という)、②1

Table 2. Cumulative Rate of Relapse among Open-Negative Cases

	Period after becoming open negative (months)				
	6	12	18	24	36
No. of open-negative cases observed	164	144	117	77	53
a. Radiological deterioration	0	0	0	0	0
b. Bacteriological relapse**	6	4	2	0	0
c. Deterioration of cavities by Aspergillus infection	0	0	0	1	1
d. Discharge of a small amount of tb-bacilli in only a single occasion	14	1	3	1	0
Total	20	5	5	2	1
(Cumulative rate of relapse)	(12.2%) *(3.7)	(15.2%) (6.1)	(18.9%) (7.8)	(21.0%) (8.9)	(22.5%) (10.6)

* The rate excluding cases of category 'd'.

** Cases classified as category 'd' were excluded.

年に2~3回の微量排菌を認める例、および1回微量排菌を認めたが、その後の無排菌の持続が6カ月に達しない例が7例、③菌が陰性となり、その後排菌が続いた例が5例、であった。

B: 悪化の時期

33例の悪化例から累積悪化率を life table 法で算出してみると、菌陰性空洞症例のその後1年間の悪化は15.2%、2年間の悪化は21.0%、3年間の悪化は22.5%であった。1回微量排菌例を除いてみると、菌陰性空洞症例のその後の1年間の悪化は6.1%、2年間の悪化は8.9%、3年間の悪化は10.6%となった。この後者の悪化のうち、1年6カ月以上を経過してからみられた悪化の2例は、アスペルギルス症の合併による悪化であった。

C: 各種背景別の悪化

菌陰性空洞症例の各種背景別に、その後2年間の時点における悪化の状況を観察してみた。以下の括弧内のパーセントは、1回微量排菌例を除いた累積悪化率を示した。

a: 菌陰性期間別累積悪化率 (表3)

菌陰性空洞6カ月持続(164例)の場合の菌陰性空洞症例において、その後2年間の累積悪化率は21.0%(8.9%)であり、菌陰性空洞1年持続(118例)の場合の、その後の悪化率は12.8%(7.8%)、同じく1年6カ月持続(78例)の場合の、その後の悪化率は10.7%(4.4%)、同じく2年持続(53例)の場合の、その後の悪化率は3.8%(3.8%)であった。この菌陰性空洞が2年持続した症例の悪化は、アスペルギルス症の合併によるもので、結核菌による悪化はみられなかった。

b: 菌陰性空洞症例にいたるまでに行なつた化学療法の期間別累積悪化率 (表4)

1年未満の化学療法で菌陰性空洞例となつた症例(89例)の、その後2年間の累積悪化率は13.3%(4.5%)、化学療法の期間が1.1~3年の症例(32例)の悪化率は

Table 3. Cumulative Rate of Relapse (At the end of 2 years' follow up) According to the Duration of Open Negative Status

	Duration of open negative status (months)			
	6 *(164)	12 (118)	18 (78)	24 (53)
Rate of Relapse (Excluding cases of category 'd')	21.0 (8.9)	12.8 (7.8)	10.7 (4.4)	3.8 (3.8)

* Numbers of cases observed.

Table 4. Cumulative Rate of Relapse According to the Duration of Chemotherapy Required to Become Open Negative

	Duration of chemotherapy (years)		
	Less than 1 yr. *(89)	1.1~3 yrs. (32)	More than 3.1 yrs. (43)
Rate of relapse (Excluding cases of category 'd')	13.3 (4.5)	9.8 (6.8)	44.8 (21.4)

* Numbers of cases observed.

Table 5. Cumulative Rate of Relapse According to the Regimen of Chemotherapy Required to Become Open Negative

	Regimen of chemotherapy		
	SM, INH and/or PAS *(106)	Major drugs +SF, PZA and/or Tbi *(23)	Major drugs +KM, TH and/or CS (35)
Rate of relapse (Excluding cases of category 'd')	16.9 (6.8)	30.4 (13.0)	29.9 (16.2)

* Numbers of cases observed.

9.8%(6.8%)、3.1年以上の化学療法を要した症例(43例)の悪化率は44.8%(21.4%)であった。

c: 菌陰性空洞症例にいたるまでに使用した抗結核剤の種類別累積悪化率 (表5)

SM, INH, PASのいわゆる一次抗結核剤のみで菌陰性空洞例となつた症例(106例)の、その後2年間の累

Table 6. Cumulative Rate of Relapse According to the Chest Radiological Findings

(i) Extent of lesions

	Within one third of a lung field *(19)	Over one third of a lung field (104)	Over one lung field (41)
Rate of relapse (Excluding cases of category 'd')	14.8 (0.0)	21.2 (6.8)	25.0 (18.3)

* Numbers of cases observed.

(ii) NTA classification

	Mod. adv. *(86)	Far adv. (78)
Rate of relapse (Excluding cases of category 'd')	15.3 (5.1)	27.0 (13.0)

* Numbers of cases observed.

(iii) Type of cavities according to 'GAKKEN'

	Kabcd *(26)	Kx (58)	Ky (22)	Kz (58)
Rate of relapse (Excluding cases of category 'd')	23.9 (0.0)	12.1 (3.5)	14.8 (5.9)	31.4 (19.1)

* Numbers of cases observed.

(iv) Thickness of cavity wall (mm)

	Within 2mm (paper like) *(4)	3~4mm (30)	5mm and more (130)
Rate of relapse (Excluding cases of category 'd')	0 (0)	10.0 (3.3)	25.7 (10.6)

* Numbers of cases observed.

積悪化率は 16.9% (6.8%), 一次抗結核剤に加えるにサルファ剤, PZA, または Tb₁ を使用した症例 (23 例) の悪化率は 30.4% (13.0%), KM, TH, または CS を使用した症例の悪化率は 29.9% (16.2%) であった。

d : 胸部レ線像による累積悪化率 (表 6)

i) 拡り

胸部レ線上拡り 1 の症例 (19 例) の, その後 2 年間の累積悪化率は 14.8% (0%), 拡り 2 の症例 (104 例) の悪化率は 21.2% (6.8%), 拡り 3 の症例 (41 例) の悪化率は 25.0% (18.3%) であった。

ii) NTA 分類

胸部レ線上中等度進展症例 (86 例) の, その後 2 年間の累積悪化率は 15.3% (5.1%), 高度進展症例 (78 例) の悪化率は 27.0% (13.0%) であった。

iii) 学研空洞型

胸部レ線上非硬化壁空洞を有する症例 (26 例) の, その後 2 年間の累積悪化率は 23.9% (0%), Kx 型空洞を有する症例 (58 例) の悪化率は 12.1% (3.5%), Ky 型空洞を有する症例の悪化率は 31.4% (19.1%) であった。

iv) 空洞壁の厚さ

胸部レ線上空洞壁の厚さが 2 mm 未満である症例 (4 例) の悪化はなく, 3~4 mm の症例 (30 例) のその後 2 年間の累積悪化率は 10.0% (3.3%), 5 mm 以上の症例 (130 例) の悪化率は 25.7% (10.6%) であった。

D : アスペルギルスの二次感染例

第 1 例 : 40 才男, 胸部レ線上拡り 3 で, 右上葉にやや薄壁の巨大空洞がある肺結核症例で, 化学療法によって結核菌陰性化後, 27 カ月を経て当該空洞に菌球が出現し, 空洞壁が厚くなり, 同時に血痰が反復してみられ, 痰中にアスペルギルスが証明された。

第 2 例 : 59 才男, 胸部レ線上拡り 3 で, 両側に Kz 型空洞のある外科的に手術不能と考えられる肺結核症例で, 化学療法によって結核菌陰性化後, 30 カ月目に右の空洞に菌球の出現と, 空洞の拡大, 厚壁化が認められ, 同時に血痰をみ, 痰中にアスペルギルスが証明された。

考 案

SM, INH, PAS を中心とする化学療法の確立によって, 菌陰性空洞症例がしばしばみられるようになった。しかし菌陰性空洞が 6 カ月以上持続した症例の中で, 病理組織学的に開放性治癒と考えられる空洞は比較的少なく, 菌陰性空洞症例のうちの肺切除例の中で, 開放性治癒は 10% 内外に認められるにすぎないと報告されている^{1)~10)}。

このように菌陰性空洞が開放性治癒となる確率は少なく, また開放性治癒空洞であるとの判断が困難なことから, 嚢胞状空洞を除いては, そのほとんどの例に積極的な肺切除術が推奨され, 行なわれてきている。

しかし近年いわゆる二次抗結核剤の導入とともに, 空洞閉鎖の得られない症例でも, 菌陰性が多くみられるようになり, 外科的治療の適応外である広汎囲の空洞をもつた重症肺結核症例にも, 菌陰性空洞が出現するようになった。この菌陰性空洞に関して, それが必ずしも病理組織学的に開放性治癒の状態にあるとは考えられなくても, 臨床的に悪化がみられず, 長期間菌陰性空洞が続くということの臨床的な意義を重要視しなければならないであろう。したがって菌陰性空洞症例の経過観察は, 肺結核症の治療目標に関して, きわめて重要な問題を提起するものとして, 改めて注目されつつあると考えられる。

昭和 32 年度に著者らと同一施設で調査を行なった西脇¹¹⁾の報告によると, 菌陰性空洞症例 128 例中非硬化壁空洞を有する症例は 88 例 68.7%, 硬化壁空洞を有する症例は 40 例 31.3% であった。128 例のなかで 3 年間に悪化が認められたのは 28 例で, そのうちわけは, 一時的排菌 8 例, 一時的レ線増悪 4 例, 一時的排菌および一時的レ線増悪 3 例, 持続的排菌 3 例, 持続的レ線増悪 3

例、持続的排菌および持続的レ線増悪7例であつた。

この成績と、著者らの最近の調査成績と比べてみると、前回には菌陰性空洞症例のなかで非硬化壁空洞を有する症例の占める割合が69%と多かつたが、最近では硬化壁空洞においてもかなり高率に菌陰性が認められ、菌陰性空洞症例の84%を占めてみられた。これは化学療法の初期の時代には硬化壁空洞の菌陰性は起こりにくく、一方現在の化学療法によつて、非硬化壁空洞の消失および硬化壁空洞の菌陰性が容易に起こるためではないかと考えられる。

菌陰性空洞症例のその後の悪化に関しては、数多くの文献があるが、おのおのに症例の背景が異なり、悪化の内容が異なるために、一律には比較しえない。

堂野前は(1959)¹²⁾、退院時菌陽性例(214例)の6年後の累積悪化率は93%、退院時菌陰性空洞が6カ月以上持続した症例(269例)の悪化は47%、そのうち嚢状化空洞(31例)の悪化は10%であつたと述べている。笹岡は(1959)⁹⁾、菌陰性3カ月以上の空洞例(159例)の4年後の累積悪化率は40%であつたと述べている。東海・北陸地方の国療12施設からの報告では¹⁹⁾(1961)、菌陰性6カ月以上の空洞例(68例)の12%が悪化し、中山は¹⁴⁾(1960)、47例中13%が悪化したと述べている。佐藤¹⁵⁾(1963)、加納¹⁶⁾(1964)は、菌陰性12カ月以上の空洞例の悪化はおのおの42例中7%、42例中10%であつたと述べている。

一方外国の文献をみると、Raleighは¹⁷⁾(1957)、菌陰性3カ月以上の空洞例で、3.5年後50%の悪化がみられたと述べ、Cohenは¹⁸⁾(1957)、菌陰性6カ月以上の空洞例の2年間の悪化は13%で、すべて細菌学的な悪化であり、臨床上の悪化はみられなかつたと述べている。Corpeは¹⁹⁾(1958)、平均1年以上菌陰性が続いてから退院した外来患者(159例)の9%が悪化がみられたと述べ、Breuerは²⁰⁾(1958)、菌陰性6カ月例(94例)の11%が悪化したと述べている。Pfeutzeは²¹⁾(1960)、菌陰性6カ月例で、微量排菌例も含めた悪化は46%にみられたが、レ線上の悪化は1例もなかつたと報告し、Worbecは²²⁾(1961)、菌陰性空洞が12カ月続き、23例の手術不能例を含む30例の悪化は13%で、全例微量排菌例のみであり、レ線上の悪化はみられなかつたと報告している。Hydeは²³⁾(1961)、菌陰性6カ月以上の空洞例(60例)の悪化は、微量排菌例を含めても7%であつたと述べている。

著者らの今回の成績では(1966)、菌陰性が6カ月以上続いた有空洞症例164例の、その後3年間の悪化は、累積すると22.5%となり、1回微量排菌例を除くと10.6%であつた。菌陰性が12カ月以上持続した空洞例118例の、その後2年間の累積悪化率は12.8%で、1回微量排菌例を除いた悪化は7.8%であつた。その悪化

の内訳は、結核菌によるものは、すべて細菌学的な悪化のみであり、胸部レ線上の悪化は1例も認められなかつた。一方結核菌以外による悪化として、アスペルギルス二次感染による空洞の悪化が2例認められた。また2年以上菌陰性が続いた症例には、結核菌による悪化は1例もみられなかつた。

比較的予後のよくない症例の背景をみると、菌陰性空洞にいたるまでの化学療法の期間が3.1年以上を要した症例、SM、INH、PASのいわゆる一次抗結核剤のみで菌陰性化しなかつた症例、胸部レ線上拡り3の症例、NTA分類で高度進展症例、学研Kz型空洞を有する症例などで、それらの背景をもつた菌陰性空洞例の2年間の累積悪化率をみると、症例の25~41%に悪化がみられ、1回微量排菌例を除いても13~21%の悪化がみられた。これらの症例には十分の注意が必要であろう。

また広範囲の空洞をもつた重症肺結核症例の菌陰性空洞は、アスペルギルス感染のような二次感染による悪化の場となりやすいことに、今後注目しなければならないと考えられる。

結 論

菌陰性空洞症例164例の3年間の臨床的な観察からその悪化をみると、胸部レ線上結核菌による病巣の悪化は1例もみられず、ほとんどが細菌学的な悪化であり、一部にアスペルギルスの二次感染による空洞の悪化が認められた。3年間の累積悪化率をみると、菌陰性空洞症例の22.5%に悪化がみられ、1回微量排菌例を除くと10.6%の悪化率となつた。さらにアスペルギルス症の合併例を除くと7.7%の悪化率を示した。

菌陰性空洞にいたるまでの化学療法の期間が3年以上を要した症例や、菌陰性空洞にいたるまでにKM、TH、CSなどを使用した症例、NTA分類で高度進展例、学研Kz型空洞を有する症例の予後は注意を要する。

稿を終るにあつて日比野進教授のご指導、ご校閲を感謝いたします。なお症例を提供していただいた東海胸研所属の諸先生方にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Thompson, J. R. : Am. Rev. Tuberc., 72 : 601, 1955.
- 2) Auerbach, O. et al. : Tuberc., 75 : 223, 1957.
- 3) 岩崎竜郎 : 呼吸器診療, 13 : 309, 1958.
- 4) 卜部美代志・他7 : 金大結研年報, 16 : 353, 1958.
- 5) 熊谷岱蔵・岡治道 : 結進, 25 : 118, 1959.
- 6) 佐多和秀 : 共済医報, 8 : 275, 1959.
- 7) 武田与平 : 九大結研紀要, 5 : 601, 1959.
- 8) 笹岡明一 : 阪大医誌, 11 : 2767, 1959.
- 9) 今村昌耕 : 結進, 28 : 169, 1960.
- 10) 小熊吉男・他 17 : 胸外, 13 : 924, 1960.

- 11) 西脇圭之助：医療, 14 : 208, 1960.
- 12) 堂野前維摩郷：日本の医学の1959年, 3 : 378, 1959.
- 13) Open Negative Syndrome 共同研究班：医療, 15 : 720, 1961.
- 14) 中山清：通信医学, 12 : 754, 1960.
- 15) 佐藤正弘・奥山信一：日胸臨, 22 : 276, 1963.
- 16) 加納保之・他 7 : 第 39 回日本結核病学会（一般演題 87）報告, 1964.
- 17) Raleigh, J. W. : Trans. 16 th Conf. Chem. Tuberc., 23, 1957.
- 18) Cohen : Trans. 16 th Conf. Chem. Tuberc., 31, 1957.
- 19) Corpe, R. F. : Am. Rev. Tuberc., 77 : 764, 1958.
- 20) Breuer, J. et al. : Am. Rev. Tuberc., 78 : 725, 1958.
- 21) Pfeutze, K. N. : Trans. 19 th Conf. Chem. Tuberc., 112, 1960.
- 22) Worbec, T. et al. : Dis. Chest, 39 : 523, 1961.
- 23) Hyde, L. : Trans. 20 th Res. Conf. Pulm. Dis., 1961.