

原 著

## 肺 結 核 の 悪 化 に つ い て

亀 田 和 彦

結核予防会結核研究所附属療養所 (所長 小池昌四郎)

受付 昭和 49 年 6 月 17 日

## AGGRAVATION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Kazuhiko KAMEDA\*

(Received for publication, June 17, 1974)

Aggravation of pulmonary tuberculosis is usually defined simply as positive conversion of tubercle bacilli in sputum or reactivation of radiological findings. Among them, however, some episodes are not significant during the clinical course of tuberculosis.

In order to analyse these points, 85 patients who were diagnosed as having an aggravation of tuberculosis according to the above mentioned criteria and readmitted to our hospital during the period from 1967 to 1972 were studied.

Based on the results of follow up of cases with different kinds of so called bacteriological relapse solely, radiological relapse solely and both bacteriological and radiological relapses, following conclusions were obtained.

The following three findings which were found among cases showing negative sputum both on smear and culture for more than 3 months are considered to have no significant meaning in the clinical course of pulmonary tuberculosis (minor aggravation):

- 1) Smear positive culture negative findings observed less than three consecutive times without radiological aggravation.
- 2) Small amount of positive bacilli on culture (less than 20 colonies) observed only once without radiological aggravation.
- 3) Worsened radiological findings without bacilli discharge and improved markedly within two months.

Cavitation observed during the treatment of tuberculoma showing gradual decrease in its size on X-ray film should not be regarded as aggravation.

## ま え が き

肺結核患者の治療中の悪化あるいは治療終了後の再発については多くの報告<sup>1)~10)</sup>があるが、その中で取扱われている臨床的悪化、再発といわれる現象については、おのおの報告者はそれぞれ独自の基準で取上げて悪化率、

再発率を示しており統一されていないのが現状である。たとえば喀痰中の結核菌が陰性持続したあとで塗抹陽性培養陰性菌の喀出があつた場合、あるいはきわめて少数コロニーが1回のみ培養陽性が証明された場合、また胸部レ線上一時的な陰影の増大、結核腫の洞化などを悪化として取上げているものと、しからざるものがあるな

\* From the Research Institute Sanatorium, Japan Anti-Tuberculosis Association, Matsuyama 3-1-24, Kiyose City Tokyo 180-04 Japan.

どである。

肺結核の悪化には、細菌学的悪化とレ線学的悪化と臨床症状の悪化があるが、今回、著者は前 2 者について、悪化といわれている中にも、臨床的に意味のある悪化と、それほど重大な意味をもたない悪化とがあると思われるので、この点を分析して経過中に起こった現象を臨床的にどのように考えるのが妥当であるかを検討しようとした。つまり、ある群からの悪化率や悪化後の処置、あるいは薬剤の効果を云々するものではなく、悪化といわれる現象をとらえ、判断の基準を示すことに役立てようとする目的で以下のような研究を行った。

#### 研究対象と研究方法

昭和 42 年より 47 年までに当療養所に肺結核の悪化と診断されて再入所した 110 例のうち細菌学的、レ線学的に検討しえた 85 例について、その悪化の種類、程度を検討し、一方では過去の臨床研究<sup>11)12)</sup>、切除肺病巣培養の研究成績<sup>13)</sup>を利用して臨床的な意味づけをしようとした。

#### 成 績

研究対象になった 85 例の性、年齢構成は表 1 a のとおりである。うち治療中の悪化 46、治療終了後の悪化 39、細菌学的悪化 50、レ線学的悪化 82 であった。(表 1 b, c)

##### 1) 細菌学的悪化

細菌学的悪化がみられたもの 50 について、その排菌量と毎月 1 回の喀痰検査で陰性化するまでの回数をみたのが表 2 である。塗抹のみ陽性と 20 コロニー以下の微量菌培養陽性では 1 回のみが多く、それ以上の多量菌陽性では 2 回、3 回の喀出が多かった。そこで塗抹のみ陽性の排菌および 1 回のみ微量排菌がどのような意味をもつかについて検討した。すなわち、初回治療例 927、再治療例 565 の菌陰性 3 カ月以上持続後(多くは 5 カ月以上)の再陽転菌のその後の推移を処方変更の有無別に

Table 1. Number of Cases Subjected to Study

a) Sex and age ( ) %			
Age	Male	Female	Total
10 yrs.~	2	2	4 ( 4.7)
20 ~	20	13	33 (38.8)
30 ~	13	9	22 (25.9)
40 ~	7	1	8 ( 9.4)
50 ~	8	2	10 (11.6)
60 yrs.~	4	4	8 ( 9.4)
Total	54 (63.5)	31 (36.5)	85 ( 100)

b) Time of aggravation		c) Type of aggravation	
During treatment	46	Bacteriological agg.	3
After treatment	39	Radiological agg.	35
Total	85	Radiological and bacteriological agg.	47
		Total	85

Table 2. Bacteriological Findings at the Time of Aggravation

Frequency of positive bacilli	Size of bacilli		
	Smear (+) Cult. (-)	Cult. (+) less than 20 colonies	Cult. (+) more than 21 colonies
1	4	8	9
2	0	0	10
3~	0	2	17
Total	4	10	36

みると表 3, 4 のとおりである。

初回治療例では 927 中 79 (8.5%) に再陽転がみられ、うち 45 (56.9%) が塗抹のみ陽性、19 (24.1%) が 20 コロニー以下の微量菌培養陽性、15 (19.0%) が多量排菌であり、前 2 者の約 90% は処方の変更もなく再び陰性化していた。再治療例では 565 中 69 (12.2%) に再陽転がみられ、うち 29 (42.0%) が塗抹のみ陽性、

Table 3. Bacteriological Course of Cases Converted to Positive during Original Treatment

Bacteriological finding at the time of positive conversion	No. of patients	Continued on the same regimen		Regimens were changed or surgically treated	
		Converted to negative	Continuously positive	Converted to negative	Continuously positive
Smear (+) Cult. (-)	100 45 (56.9)	91.1 41	0	8.9 4	0
Cult. (+) less than 20 colonies	100 19 (24.1)	89.5 17	0	10.5 2	0
Cult. (+) more than 21 colonies	100 15 (19.0)	40.0 6	0	40.0 6	20.0 3
Total	79 (100)	64	0	12	3

Table 4. Bacteriological Course of Cases Converted to Positive during Re-treatment

Bacteriological findings at the time of positive conversion	No. of patients	Continued on the same regimen		Regimens were changed or surgically treated	
		Converted to negative	Continuously positive	Converted to negative	Continuously positive
Smear (+) Cult. (-)	100 29 (42.9)	79.3 23	0	20.7 6	0
Cult. (+) less than 20 colonies	100 27 (39.1)	66.7 18	0	29.1 8	3.7 1
Cult. (+) more than 21 colonies	100 13 (18.9)	0	46.1 6	38.5 5	15.4 2
Total	69 (100)	41	6	19	3

Table 5. Positive Rate of Tubercle Bacilli Cultivated from Resected Specimens according to the Bacteriological and Radiological Findings during 6 Months Period before Operation

Bacteriological findings before operation	No bacilli discharge		Bacilli discharge															
			Once			Twice			3 times or more									
			S(+) C(-)	C(+) ~20	C(+) ~	S(+) C(-)	C(+) ~20	C(+) ~	S(+) C(-)	C(+) ~20	C(+) ~							
Change of regimen	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Radiological aggravation before operation	+	1/2	2/3	1/1 2/2 1/2 1/1 2/2			1/1 2/2			1/1			5/5					
	-	7/30	5/79	0/2	0/23	0/1	0/3	0/1	0/5	0/5	0/1	0/1	1/1	1/1 4/4				

Notes: Figures in denominator indicate the number of cultured foci.  
Figures in numerator indicate the number of bacilli positive foci.

27 (39.1%) が微量排菌, 13 (18.9%) が多量排菌であり, 前2者の約70~80%が処方変更なく再陰性化している。これは多量排菌では処方変更がなければ陰性化することが少ないのと比べて趣きを異にしていることが明らかである。

この点について切除肺病巣の結核菌培養研究の資料を参考にして検討したのが表5である。切除肺病巣から結核菌が陽性に得られる頻度は, 初回治療か再治療かということ, 病巣の性状のほか, 術前の喀痰中結核菌の陰性期間が大きく関係するので<sup>13)14)</sup>術前3カ月以内に1回でも排菌のあった症例について術前6カ月間の排菌の量と回数, 処方変更の有無別, レ線上の悪化の有無別に切除肺病巣からの結核菌培養結果をみて術前6カ月1度も排菌がなかった症例とを併記し比較したものである。

表のごとく, 病巣内結核菌が陽性か否かは同期間中のレ線上の悪化の有無が大きな影響を与えており, たとえ喀痰中の排菌が塗抹のみの陽性, あるいは20コロニー以下の微量でも, レ線上に悪化のある場合は4中3が病巣内から結核菌が陽性であった。レ線上の悪化のない場合は喀痰中に塗抹陽性培養陰性菌の排出が1回のもの25, 2回のもの10, 計35例, および20コロニー以下

の微量菌の排出が1回のみのも4例はいずれも切除病巣培養では結核菌は陰性であった。微量菌の2回排出の症例と, 塗抹のみ陽性3回以上排出例がそれぞれ1例しかないので, このような症例について詳しく検討することができなかつたのは残念であった。

術前6カ月間に1度も排菌がなくて切除された症例の成績は, レ線上悪化あり群5中3に, 悪化なし群109中12が病巣培養で結核菌陽性であった。

2) レ線学的悪化

レ線学的悪化をみたものは82例で, 既存病巣の拡大が34で, うち24は治療中の症例, 新病巣の出現は48で, うち29は治療終了後の症例であった。また排菌を伴うレ線上の悪化は47, 排菌を伴わない悪化は35であった。これらの悪化した陰影が, レ線像学研経過判定基準<sup>15)</sup>の著明改善までに要した期間をみたのが表6である。すなわち, 排菌を伴わぬ悪化では35中12(34.3%)が2カ月以内に著明改善を示した。これに反して排菌を伴う悪化では, 2カ月以内に著明改善するものは47中1(2.1%)のみであった。表中 not improved とは改善はしたが著明改善(90%以上吸収)には至らなかつたものであり, unknown とは外科的に切除されたもの,

Table 6. Duration Required for Marked Improvement of Radiological Aggravation

Duration required for marked improvement	Without bacilli discharge		With bacilli discharge	
	During treatment	After cessation of treatment	During treatment	After cessation of treatment
~1 month	2	2	0	0
~2	6	2	1	0
~3	2	1	1	1
4~	4	1	3	13
Not improved	8	4	9	9
Deteriorated	1	—	5	0
Unknown	2	—	1	4
Total	35		47	

および転医などにより経過を追求できなかつたものである。

### 小 括

#### 1) 細菌学的悪化について

塗抹陽性培養陰性菌の喀出は有効治療下でしばしば遭遇するが、陰性が持続していた喀痰中の結核菌が新たに検出されたということで、学研経過判定基準では菌の陽性化するおち悪化の範疇に入れられている。しかし結核臨床医の豊富な経験は、培養で生えない塗抹陽性菌の出現は臨床的に大した意味をもたないとの印象を抱かせてきた。その点を裏付けようとしたのが図示した臨床成績であり、病巣培養での成績である。菌陰性持続後に証明される塗抹陽性培養陰性菌の多くは初回治療例、再治療例とも処方の変更も必要とせずに再び陰性化しようと考えられるし、また術直前にそのような菌が2回連続して証明されているも切除病巣内には培養陽性の結核菌は得られていない。

20 コロニー以下の微量菌の1回のみの証明も、レ線学的悪化を伴わない場合に限り処方の変更もなく再陰転が起こるようであるし、切除肺病巣培養でも陽性はない。表3に示した術前6カ月の喀痰中結核菌が1度も陽性でなかつた群の方が、1回排菌あり群よりも病巣からの培養陽性例が多い結果は、一見奇異に感ぜられるが、これはレ線学的に順調に経過しており、しかも喀痰中の結核菌が陰性持続している例においても主病巣を培養すると結核菌は約10%程度に陽性となることを示すものであり、たまたま1回排菌があつた症例と合せた場合、悪く見積つて149中12(8.5%)が生きた菌が存在することになる。しかしこの値は、術前6カ月にレ線上の悪化がなくても3回以上の排菌があつた症例6、およびレ線上に悪化をみた症例21を合せた27中24(88.9%)が病巣培養陽性であるのに比べるときわめて低率である。したがつてレ線上に悪化をみない場合の塗抹陽性培養陰性菌の2回までの排出、および1回のみの20コロ

ニー以下の微量排菌は菌陰性持続例と同じと考えてよいので悪化として取扱うほどの重大なものではないと考えて差支えないであろう。

#### 2) レ線学的悪化について

排菌を伴う陰影の悪化は2カ月以内に著明改善を示すものはほとんどないのに対し、排菌を伴わない陰影の悪化は34%が2カ月以内に著明改善をみている。結核の悪化は必ずしも急速に改善してはならないとは思わぬが、排菌を伴わないこれらの陰影の中には、非結核性の陰影の出現が含まれている率が高いと考える方がより自然であろう。この点についての対照として同期間入院した患者で、肺結核をもたずに肺炎、一過性浸潤と診断されて退院した患者37例の陰影の著明改善の期間をみると平均40日であつたので、表6に示したものの2カ月以内にほとんど陰影の消失した12例は非結核が強く疑われる。したがつて retrospective の研究にあつては、このようなものを結核の悪化として取扱わない方がよいと考えたい。

### 考 案

肺結核の悪化には細菌学的悪化とレ線学的悪化と臨床症状の悪化があるとするには内外ともに異論はなく、ほとんどの結核治療成績の報告には bacteriological relapse, rentogenological relapse の用語が使用されている<sup>1)~10)18)~20)</sup>。

諸外国の報告はともかく、わが国での報告においても悪化内容が示されておらず、その種類と程度の尺度が統一されていないので比較検討することが困難である。悪化の内容を分析して報告されているのは結核予防会のレ線上の悪化像の研究<sup>7)~9)</sup>と、多賀らによる菌陰性空洞例の観察における細菌学的悪化の種類別の成績<sup>6)</sup>がある程度である。

わが国では臨床経過を観察する場合、学研病状経過判定基準<sup>15)</sup>を用いることが便益が大きいとされてきたが、卓越した治療効果を示す化学療法剤による幾多の治療経

験から病状改善に対する判定基準はともかく、不良と判定される項目の尺度にはいささか是正せねばならぬ点があるやに感ぜられる。

すなわち、少なくとも治療中、それまでに喀痰中結核菌陰性持続したのであれば、塗抹検査成績をもとにした4a(増加), 4b(陽性化), ならびに培養検査成績をもとにした4b(陽性化)は、直ちに悪化とする必要はあるまい。菌の増加, あるいは陽性化として、ただ現象を呼ぶだけにとどめるのであれば問題はないが、それがそのまま総合経過の「悪化」と判定する重要な因子となっているからである。BMRCの治療報告の中にも述べられているように<sup>20)</sup>微量排菌が証明された時点では、たまたま生きた菌がみつかっただけなのか、今後起こってくる重大な bacteriological relapse の最初なのか判断することは不可能であるが、retrospective に1回きりの排菌とわかつた場合は、少なくとも重大な悪化とは考えなくてもよいであろう。抗酸菌が塗抹で検出されただけの場合に菌陽性とするのは適当でないとして<sup>21)</sup>、微量菌の場合は非定型抗酸菌との鑑別も必要にならう。Stead<sup>19)</sup>も single colonie は悪化から除外している。

レ線経過の判定における基本病変の増悪, 4b 新陰影出現も小括で述べたごとく, 1~2 カ月ではほとんど吸収したような陰影の出現はその時点での現象としての記載はよいが, 総合判定で悪化があつたものとして累積集計されることには問題があらう。吉田<sup>6)</sup>, 北本<sup>22)</sup>も経過中の新病巣出現に対して結核の悪化とする判定には慎重であらねばならぬとしている。

いま1つ, 4c 透亮化についてであるが, 今回著者の研究では既存の塊状陰影, 多くは被包乾酪巣, 充実空洞であ

るが, その大きさが不変あるいは縮小しつつ洞化するものは悪化とは考えなかつた。理由は著者が乾酪巣の崩潰面の結核菌の形態学的研究<sup>23)</sup>で明らかにしたように, 適切な化学療法下では組織の崩潰が起こつても化学療法のなかつた当時の病巣が崩潰したときにみられるような抗酸性桿状の結核菌の繁殖がみられず, 臨床的にもシェーブの源となりえないと推定したことと, 一方ではレ線上の経過を考慮して眺めた切除病巣結核菌培養成績<sup>13)</sup>において, 表7に示すごとく縮小洞化する病巣\*からの菌陽性率が最も低率であつたことからである。結核腫の場合, その経過中に全体の大きさが不変あるいは縮小しつつ起こる洞化現象は, 内容乾酪物質が排除されつつ縮小するという治癒過程の1つであり予後良好であるとする報告はすでに多い<sup>24)~29)</sup>。同じ透亮化でも, 既存病巣が拡大して洞化が起こる場合, しかも透亮壁が厚い場合(表7-8)は病巣培養でも最も高率に菌陽性が得られるので臨床上重大な悪化であると考えべきは当然である。

結 語

肺結核の悪化と診断されて再入院した症例 85 について, その悪化の種類と程度を検討し, 一方では過去の臨床研究, 切除肺病巣の結核菌培養成績を参考にしそれらの現象を考察した結果,

喀痰中結核菌が塗抹培養ともに3カ月以上陰性持続したのちにみられる,

- ① レ線の上に悪化をみない場合の喀痰中塗抹陽性培養陰性菌の連続2回までの証明
- ② レ線の上に悪化をみない場合の 20 colonie 以下の培養陽性菌の1回のみ証明
- ③ 排菌を伴わないで2カ月以内に著明改善するレ線上の陰影の増加

以上3つの現象は, 一般に肺結核の悪化といわれているもののなかでも臨床的にそれほど重大な意味をもたないもの (minor aggravation) と思われた。

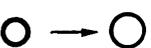
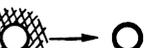
なおレ線上にみられる塊状陰影 (被包乾酪巣, 充実空洞) の大きさが不変, あるいは縮小していく場合にみられる透亮化は悪化とする必要はないと考えられる。

稿を終るにあたり本研究についてご指導を賜わつた結核予防会結核研究所岩崎龍郎所長, 結研附属療養所小池昌四郎所長, ならびに同療養所塩沢正俊先生, 木野智慧光先生に深謝します。(なお本要旨は第85回日本結核病学会関東支部会のシンポジウム「肺結核の悪化とは」において発表した。)

参 考 文 献

1) 第41回日本結核病学会総会シンポジウム: 結核, 41: 373, 1966.

Table 7. Positive Rate of Bacilli Cultured from Resected Cavities According to Radiological Course

Radiological course		No. of foci	No. of bacilli positive foci	Positive rate
Pretreatment status	At the time of operation			
§		22	21	95.5%
		19	17	89.5
		92	53	57.6
		15	7	46.7
		16	5	31.3
		94	22	23.4
*		17	1	5.9

- 2) 第44回日本結核病学会総会シンポジウム：結核，44：33，1969.
- 3) 第24回日本結核病学会九州支部会：結核，48：159，1973.
- 4) 吉田文香：結核，47：449，1972.
- 5) 吉田文香：結核，48：417，1972.
- 6) 多賀誠：結核，42：9，1967.
- 7) 結核予防会化療協同研究会議：結核，37：1，1962.
- 8) 同上：結核，38：541，1963.
- 9) 同上：結核，41：115，1966.
- 10) 同上：第49回日本結核病学会総会.
- 11) 亀田和彦：結核，37：664，1962.
- 12) 亀田和彦：結核，47：167，1972.
- 13) 亀田和彦：結核，42：197，1967.
- 14) 結核病理研究班：結核，45：143，1970.
- 15) 日結研：学研肺結核病状経過判定基準，結核予防会発行，1964.
- 16) Larmola, E.: Bull. W. H. O., 29: 782, 1959.
- 17) McLeod Riggins, H.: Bull. IUAT, 30: 412, 1960.
- 18) Research Committee of South East Metropolitan Regional Thoracic Society: Brit. Jour. Dis. Chest, 67: 33, 1973.
- 19) Stead, W. W.: Amer. Rev. Resp. Dis., 108: 314, 1973.
- 20) East African/BMRC: Lancet June, 16: 1331, 1973.
- 21) 結核の診断基準と分類：National Tuberculosis and Respiratory Disease Association (結核予防会発行，1971).
- 22) 北本治：日結研昭和49年第1回総会，1974.
- 23) 亀田和彦：肺，3：121，1956.
- 24) 梅原鋭寿：第39回日本結核病学会総会，1964.
- 25) 菊地誠：第41回日本結核病学会総会，1966.
- 26) 藤田真之助：第42回日本結核病学会総会，1967.
- 27) 鏡山松樹：結核研究の進歩，29：148，1960.
- 28) 市谷迪雄：日胸臨，24：508，1966.
- 29) S. Tung Nien: Chinese Med. Jour., 83: 536, 1964.