

化学療法剤投与患者の再発に就いて

(国立療養所化学療法協同研究班)

国立療養所再春荘

坂元正徳・成松孝人
小川一太・山内卓三

(昭和29年1月16日受付)

I 緒言

各種結核化学療法剤の効果に関しては幾多諸家の文献があるが、化学療法剤投与後の再発に就いては余り関心が払われていないように思われる。今回国立療養所化学療法協同研究班では各種化学療法剤投与患者の再発例に関する調査を行い、再春荘において成績を纏めたのでここにその概要を報告する。

II 調査方法

われ等は再発とは「化学療法剤投与後一旦症状の略治または軽快したものが、投与中止後再度投与前の状態に戻った場合或いは投与前より更に悪化した場合」とし、「略治」「軽快」「悪化」の判定は厚生省結核療法研究協議会の基準によることとした。参加施設は全部で19施設である(表1)。まず最初かかる再発例が全投与患者中に占める割合、更に「略治」または「軽快」例が再発した場合と再発せぬ場合との例数比較、再発例と不変例・悪化例との例数比較等の問題があり、これを知る目的でわれ等は2種の調査票を作り、1つには各療法毎に第1

表1 参加施設名

北海道第二療養所	3例	貝塚千石荘	18例
島根療養所	6	宇多野療養所	5
天竜荘	6	宮城療養所	10
兵庫療養所	5	神奈川療養所	6
久里浜病院	2	札幌療養所	1
広島療養所	10	大阪療養所	6
銀水園	12	横浜療養所	2
北海道第一療養所	1	愛知療養所	2
岐阜療養所	4	再春荘	14
佐賀療養所	8		

回・第2回・第3回と各投与後の転帰(略治・軽快・再発・不変・悪化・死亡)総数を記入し、他のものには再発の症状を精しく知る目的で各療法の第1回再発時状況を記入することとした。然るに集まつた調査票は第1回の再発例数が総合調査票で602例あるのに、個人調査票では231例しかなく、正確を期する為、今回は一応個人調査票のみ纏めてみた。なお231例中上記協議会の判定基準に該当する121例に就いてのみ調査を行った。

III 調査成績

1. 投与別の内訳(表2(イ~ロ)): 単独療法 60例,

二者併用療法 56例, 三者併用療法 5例で, 単独療法ではストマイ, 併用療法ではストマイ, パスの場合が最も多く, 主目標の疾患では肺結核, 虚脱療法併用の有無では化学療法のみ施行した場合が最も多くなっている。

表2(イ) 再発121例の内訳(イ)

療法	薬剤	疾病	肺結核	腸結核	喉頭結核	膿胸	髄膜炎	腹膜炎
単独療法 60例	S M	40例	34	4	1		1	
	INAH	12例	9	1		2		
	T B I	5例	4		1			
	P A S	3例	3					
二者併用療法 56例	SM+PAS	47例	46	1				
	SM+TBI	4例	4					
	SM+INAH	2例	1					1
	PAS+INAH	2例	2					
	TBI+PAS	1例	1					
三者併用療法 5例	SM+PAS+TBI	3例	3					
	SM+PAS+INAH	2例	2					
計			109	6	2	2	1	1

表2(ロ)

化学療法のみ行つたもの	92例
人工気胸療法を併用したもの	15例
人工気腹療法を併用したもの	6例
成形術を併用したもの	7例
充填術を併用したもの	1例

2. 投与量(表3): ストマイの場合は11~40gの例が最も多く, 毎日0.5g法, 毎日1.0g法, 週2回1.0g法の間に有意の差を認めない。

イソニアジドは11~20g, チオアセタゾンには5g以下, ストマイ, パス併用はストマイ30~40g, パス1,000~1,500gの例が最も多く, 投与方法は特殊なものとしてストマイの動脈注射, イソニアジドの胸腔内注入がそれぞれ2例, パス静注及びストマイ, イソニアジド併用の両剤胸腔内注入がそれぞれ1例ある外は総て普通の方法が用いられている。

3. 投与中止後再発迄の期間(表4): 各療法共6箇

表 3 投 与 量

S M 40 例	投与法	投与量					
		11~20g	21~30g	31~40g	51~60g	71~80g	81~90g
毎 日 法	0.5g	4 (44.4%)	1 (2.3%)	3 (33.3%)	1		
	1.0g	12 (41.4%)	4 (20.7%)	11 (30.1%)		1 (3.4%)	1 (3.4%)
	週2回法	1	1				
計		17	6	14	1	1	1

INAH 12 例	10g以下	11~15g	15~20g	20~25g	25~30g
		1	5	3	1

TBI 5 例	5g以下	5~10g	10~15g	15~20g
	3	1	—	1

PAS 3 例	100~300g	301~500g	501~700g
	1	1	1

SM+PAS 47例					
PAS	S M	20g以下	20~30g	30~40g	40~50g
		500g		4	
500~1000g		5	2	7	
1000~1500g				23	
4000g				1	

月以内に発生したもの最も多く、ストマイ、パス併用例の1~2箇月後の再発例数がストマイ単独使用例より高い外(危険率0.6%)、各療法間に有意の差を認めない。

表 4 再 発 迄 の 期 間

療法	薬剤	月															
		1箇月未満	1~2月	3~4月	5~6月	7~8月	9~10月	11~12月	13~14月	15~16月	17~18月	19~20月	23~24月	25~26月	36月	48月	
単 独 療 法	S M 40例	1	7	7	4	3	2	4	2	3	1	1	1	2	1	1	
	INAH 12例	2	3	4	2	1											
	TBI 5例	2	1	2													
	PAS 3例		1	1			1										
二 者 併 用 療 法	SM+PAS 47例	3	20	9	8	1	2	1		2							
	SM+TBI 4例		2	1	1												
	SM+INAH 2例		1		1												
	PAS+INAH 2例		1		1												
	TBI+PAS 1例		1														
三 者 併 用 療 法	SM+PAS+TBI 3例		1	2													
	SM+PAS+INAH 2例			2													
計		8	38	28	17	5	5	5	2	5	1	2	1	2	1	1	

表 5 再 発 症 状

療法	薬剤	症状	体温	痰量	食慾	赤沈	咳嗽	体重	睡眠	痰の性状	盗汗
			単 独 療 法	S M 40例	31	20	22	15	17	17	13
INAH 12例	7	7	6	4	7	3	4	4	4	3	
	TBI 5例	5	4	4	2	5	2	2	1		
	PAS 3例	3	1	1	3		1				
二 者 併 用 療 法	SM+PAS 47例	37	31	29	27	26	18	17	11	7	
	SM+TBI 4例	4	2	2	2	1	1	2	1	1	
	SM+INAH 2例	1	2	2	2	1	1	1			
	PAS+INAH 2例	2	2		1		2				
	TBI+PAS 1例				1						
三 者 併 用 療 法	SM+PAS+TBI 3例	3	2		3		3		1		
	SM+PAS+INAH 2例	1	1		2		2	1			
計		94	72	66	62	57	50	40	24	18	

4. 再発症状(表5): 体温上昇(内76.6%は化学療法により再度下降), 痰量増加(内58.8%は再度減少), 食慾減退(内68.2%は再度増加), 赤沈促進(内59.0%は再度遅延), 咳嗽増加(内73.7%は再度減少), 体重減少(内44.0%は再度増加), 睡眠障害(内55.0%は再度良好), 痰の性状悪化(内50.0%は再度良好), 盗汗増加(内55.6%は再度減少)等があり, これら再発症状は各療法間に有意の差を認めず, 一旦再発した各症状も上記の如く化学療法によりその50%前後が軽快した。

5. 再発後の経過(表6): 再

発後何等化学療法を行わなかつたもの 20例 (16.5%), 再度化学療法を行ったもの 101例 (83.5%)で, 大部分のものが化学療法を行っており, 化学療法を行わなかつた 20例の転帰は不変14例 (70.0%), 軽快 5例 (25.0%), 悪化 1例 (5.0%), 化学療法を行った 101例の転帰は不変 45例 (37.2%), 軽快 54例 (44.6%), 悪化 2例 (18.2%)となつている。すなわち再発後化学療法を行った場合は該療法を行わなかつた場合に比較し 軽快率高

く, (危険率2.7%)各療法間に有意の差を認めなかつた。

6. 菌の消長 (表7) : 第1回投与時最初から菌が陰性だつた場合とガフキー号数3号以上減少した場合に分けて観察すると, 最初から菌が陰性だつた 24例では, 再発時菌が陽性となつたもの 4例 (16.7%), 菌が依然陰性だつたもの 20例 (83.3%)あり, 菌がガフキー号数3号以上減少した 97例では再発時菌が増加したもの 76例 (78.4%), 菌が依然減少または陰性の状態を続け

表 6 再 発 後 の 経 過

再 発 後 投 与	化学療法を行わなかつたもの 20例	SM 10例		PAS 14例		INAH 21例		TBI 3例		SM+PAS 43例		SM-TBI 1例		TBI-IN-AH 1例		SM-IN-AH 2例		INAH+PAS 4例		SM+I-INAH+PAS 3例	
		軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変	軽快	不変
1回目投与		1	3	5	3	5	5	1	1		7	8	1								
単 独 療 法	S M 40例	1	3	5	3	5	5	1	1		7	8	1								
	INAH 12例	1	2 悪1			1	1	1	1 悪1		3										
	TBI 5例						1			3			1								
	PAS 3例									1	2										
二 者 併 用 療 法	SM+PAS 47例	3	6		1			7	6	1	11	5 悪1			2	2	2				
	SM+TBI 4例				1	1			1	1											1
	SM+INAH 2例								1												
	PAS+INAH 2例		1						1												
	TBI+PAS 1例																				1
三 者 併 用 療 法	SM+PAS+TBI 3例									2											1
	SM+PAS+INAH 2例		2																		
計		5	14 悪1	5	5	7	7	9	11 悪1	1	2	26	15 悪1	1	1	2	2	2	2	1	2

表 7 菌 の 消 長

薬 剤	菌の消長	1回目投与		再発時		菌がガフキー号数3号以上減少したもの97例(80.1%)	
		最初から菌が陰性だつたもの 24例 (19.9%)	菌が陽性となつたもの 4例 (16.7%)	菌が依然陰性だつたもの 20例 (83.3%)	菌が依然陽性だつたもの 76例 (78.4%)	菌が減少したものの 37例 (48.7%)	菌が依然陽性だつたもの 39例 (51.3%)
単 独 療 法	S M 40例	1		4	14	11	10
	INAH 12例			2	5	5	
	TBI 5例			2	2	1	
	PAS 3例				1	2	
二 者 併 用 療 法	SM+PAS 47例	1	2	8	12	17	7
	SM+TBI 4例			1	1	2	
	SM+INAH 2例			2			
	PAS+INAH 2例				1	1	
	TBI+PAS 1例						1
三 者 併 用 療 法	SM+PAS+TBI 3例			1	1	1	
	SM+PAS+INAH 2例						2

たものは 21例 (21.6%)で, 菌が増加した 76例中 37例 (48.7%)が化学療法により再度菌の減少をみた。以上各療法共第1回投与時最初から菌が陰性だつたものは再発後も大部分がその状態を続けたのに反し, 第1回投与時菌が減少または陰性となつたものは再発後菌の増加を認めたもの多く (危険率0.3%), 化学療法によりその約半数が再度菌の減少をみた。

7. 胸部レ線所見 (表8 (イ~ハ)): まず病巣の拡さをアメリカ結核協会の分類により観察すると (表8(i)), 重症 64例 (52.8%), 中等症 55例 (45.5%), 軽症 2例 (1.7%)で, 第1回投与時より再発時を通じ不変のもの 97

例(78.5%),変化をみたものは24例(21.5%)あり、後者は重症より中等症の方が多くなっているが、推計学的に有意の差を認めない。

次に胸部レ線所見の性状を結核予防会の分類により観察すると(表8, (イ))かかる総合調査では精しい分類が不可能なので臨床上便宜な上記方法を用いた。空洞像明瞭な浸潤性肺結核・閉鎖性の限局巣状肺結核・空洞不明の

浸潤性肺結核が最も多く、その経過は(表8 (イ))第1回投与により病巣像の軽快(空洞の縮小乃至消失、病巣の縮小乃至繊維化)したものの83例(68.6%)不変のもの38例(31.4%)で、これら転帰は各療法間に有意の差を認めない。以上胸部レ線所見は第1回投与より再発を通じ病巣の拡さは不変のもの多く(危険率1%),病巣の性状は第1回投与時軽快し、再発時悪化したもの最も多く

表 8 (イ) 胸部レ線所見(病巣範囲)

経過		変化の有無			不変のもの 97例(78.5%)			変化したもの 24例 (21.5%)				
		投与前後	投与前後	投与前後	重	中	軽	重	中	中	中	中
1回目					重	中	軽	重	中	中	中	中
再発後					重	中	軽	重	中	重	重	中
単 独 療 法	SM 40例				17	14	2	1		1	2	3
	INAH 12例				7	4			1			
	TBI 5例				3	1		1				
	PAS 3例				2			1				
二 者 併 用 療 法	SM+PAS 47例				21	13		4		3	1	4
	SM+TBI 4例				2	2						
	SM+INAH 2例					2						
	PAS+INAH 2例				2							1
	TBI+PAS 1例											
三 用 療 併 法	SM+PAS+TBI 3例				1	2						
	SM+PAS+INAH 2例				1	1						
計					56	39	2	7	1	4	3	8

表 8 (ロ) 胸部レ線所見(病巣性状)

病巣性状		慢性肺結核 118例										粟粒結核症 1例	膿胸 2例
		開放性 97例 (82.2%)						閉鎖性 21例 (17.8%)					
		空洞明瞭 72例		空洞不明 25例				限局巣状 18例 (14.8%)	硬化性 3例 (2.5%)				
		浸潤性 66例 (54.5%)	硬化性	混合型 6例 (4.9%)	浸潤性 16例 (13.2%)	乾酪性 6例 (4.9%)	撒布性 3例 (2.5%)						
単 独 療 法	SM 40例	23			1	4	2	7	3				
	INAH 12例	7			2	1						2	
	TBI 5例	1			1	1	1	1					
	PAS 3例	1			1	1							
二 者 併 用 療 法	SM+PAS 47例	27		4	7			8				1	
	SM+TBI 4例	1			3								
	SM+INAH 2例							2					
	PAS+INAH 2例	2											
	TBI+PAS 1例	1											
三 用 療 併 法	SM+PAS+TBI 3例	3											
	SM+PAS+INAH 2例			1	1								

表 8 (ウ) 胸部レ線所見(病巣性状)

第1回投与時			軽快したもの 83例 (68.6%)						不変のもの 38例 (31.4%)					
再発時	再発時	再発時	悪化	悪化	悪化	不変	不変	不変	悪化	悪化	悪化	不変	不変	不変
			↓ 不変	↓ 軽快	↓ 悪化	↓ 不変	↓ 悪化	↓ 軽快	↓ 不変	↓ 悪化	↓ 悪化	↓ 軽快	↓ 不変	↓ 悪化
単 独 療 法	SM	40例	10	13	1	2	1	1	1	2	1	5	2	1
	INAH	12例	4			1			2			5		
	TBI	5例	1	1				1	1			1		
	PAS	3例			1				1			1		
二 者 併 用 療 法	SM+PAS	47例	21	7	4	1	2	1	4	2		5		
	SM+TBI	4例	2	1										1
	SM+INAH	2例	1									1		
	PAS+INAH	2例				1						1		
	TBI+PAS	1例	1											
三 用 者 併 法	SM+PAS+TBI	3例	1	1						1				
	SM+PAS+INAH	2例	2											
計			43	23	6	5	3	3	9	5	1	19	2	2

表 9 再発の誘因

薬 剤	再発の誘因	療養態 度の良 不	過勞	家庭の 心配事	不明	
						再発の誘因
単 独 療 法	SM	40例		5	1	34
	INAH	12例		1		11
	TBI	5例	1	1		3
	PAS	3例				3
二 者 併 用 療 法	SM+PAS	47例	4	2	4	37
	SM+TBI	4例				4
	SM+INAH	2例				2
	PAS+INAH	2例				2
	TBI+PAS	1例				1
三 用 者 併 法	SM+PAS+TBI	3例				3
	SM+PAS+INAH	2例				2
計			5	9	5	102

(危険率 0.6%), 化学療法によりその 約30%が再度軽快した。

8. 再発の誘因(表9): 過勞, 療養態度の不良, 家庭の心配事等があるが, 大多数のものは誘因が判然としなかつた。

IV 総括

今回国立療養所化学療法協同研究班では再発例に関する調査を行ったが, 再発 121 例の成績を総括すると, 単

独療法ではストマイ, 併用療法ではストマイ, パスの場合が最も多く, 再発時期は投与中止後6箇月未満のもの, 再発症状は体温・痰量・食欲・赤沈・咳嗽・体重等が最も多くなっている。なお再発後は大多数のものが再度化学療法を行い, 化学療法を行なかつたものに比較し軽快率が高くなっている。結核菌, レ線所見も再発に伴い変化を示すもの多く, 各療法とも最初から菌が陰性だった場合は再発後も大部分のものがその状態を続けたのに反し, 最初菌が陽性だった場合は再発後再度菌の増加を認めたものが多い。胸部レ線写真では開放性の浸潤性肺結核, 閉鎖性の限局巣状肺結核が最も多く, 病巣の範囲は第1回投与より再発を通じ大部分のものは不変であるが, 病巣の性状は第1回投与時軽快し, 再発時悪化したものが最も多くなっている。以上が各療法の第1回再発時の状況であるが, 調査方法の項で述べた如く総合及び個人調査票の不一致の為再発例が全投与患者中に占める割合, 「略治」又は「軽快」例が再発した場合と再発せぬ場合との例数比較或いは耐性出現と再発との関係等重要且つ興味ある結論を見出すことができなかつたのは甚だ遺憾であり, 今後更に機会をみてこれらの問題を追及したいと考えている。

(調査に際し御協力を賜つた国療 19 施設殊に九州地区の銀水園・佐賀療養所に対し深甚の謝意を表す)