

結核の化学療法剤の使用様式に関する研究

第2報 乾酪巣に対する化学療法

吉田文香・森 毅・下坂正次郎
甲斐義宏・杉浦宏政・藤岡萬雄

埼玉県立小原療養所 (所長 藤岡萬雄博士)

受付 昭和35年10月18日

結 言

われわれは第1報¹⁾にて早期空洞に対する化学療法の使用様式について検討し、はじめにINHを多量に使用する前処置を行ったのちSM, PAS併用を行うことがよい結果をきたしたことを報告した。

今回は乾酪巣に対する化学療法について検討した。乾酪巣は空洞が濃縮しても、浸潤巣が吸収限局化しても、さらにははじめから結核腫様の乾酪巣としても出現する。これら限局化乾酪巣は病変が安定化に向うさいに通る1つの過程と考えられるが、化学療法に対してこれら病巣の反応は緩慢なことが多い。したがってこれら限局乾酪巣に対する化学療法の影響を詳細に検討することは化学療法か外科療法かという問題点²⁾³⁾に一示唆を与え治療方針樹立に貢献するものと思われる。

研究 方法

1) 被検例および被検病巣：当所入所肺結核患者102例206 \times の乾酪巣を研究対象とした。ここに乾酪巣と定義したものはX線上境界明瞭な充実性陰影で、主として限局化被包乾酪巣と考えられる病巣である。うち155 \times は巣尾を有し、51 \times は巣尾を有しない。また結核腫型空洞は本研究より除外した。乾酪巣の大きさは長径0.5~4.0cmのもので大部分は2cm以下で、2.1cm以上のものは32 \times にすぎない。

2) 化学療法：実施した化学療法は次の7種で、観察期間は3~12ヵ月である(表1)。

I. SM・PAS併用：SM週2回1日1g筋注、PAS毎日10g内服

II. 3者併用：SM週2回1日1g筋注、PAS毎日10g内服、INH週2回1日0.4g内服

III. INH単独：INH毎日0.4gまたはIHMS毎日1gかINH-G-Na毎日1gを内服

IV. INH毎日PAS併用：INH毎日0.4gまたはIHMS毎日1.0gかINH-G-Na毎日1.0g内服、PAS毎日10g内服

表1 調査乾酪巣数

化学療法	観察期間			
	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
SM・PAS	44	21	15	10
3者	30	29	21	11
INH単独	33	22	6	
INH毎日・PAS	47	36	27	7
INH週2回・PAS	20	15	11	6
PZA・INH	22	9		
INH・Sulfisomidine	10	8		
計	206	140	80	34

V. INH週2回PAS併用：INH週2回1日0.4g内服、またはIHMS週2回1g内服、PAS毎日10g内服

VI. PZA・INH併用：INH毎日0.4gまたはINH-G-Na毎日1.0g内服、PZA毎日1.5~2.0g内服

VII. INH, Sulfisomidine併用：INH毎日0.4gまたはIHMS毎日1.0g内服、Sulfisomidine毎日2.0g内服

3) 効果判定：結果の判定はX線上の陰影の変化を中心として行つたが、一方一般臨床症状についても学研の判定規準に従つて経過を判定した。X線上陰影の変化は断層写真によつて判断し、次の5種に区分した。

A) 消失ないし索状、星状化：消失とは全く陰影が消失したものとし、索状化は細い線状となつた陰影、星状化はやや太い点状陰影が中心にあり周りに線状の足を出した陰影とした。

B) 縮小：はじめの陰影の長径の $\frac{2}{3}$ 以下の大きさになつたものを縮小とした。

C) 不変：X線上陰影の長径が変化しないか、変化しても長径の $\frac{2}{3}$ 以下に達しないものを不変とした。

D) 洞化：充実陰影中に透亮の出現したものを洞化とした。

E) 拡大：はじめの陰影の長径より大きくなつたもの

を拡大とした。

研究成績

I. 1) 乾酪巣の変化

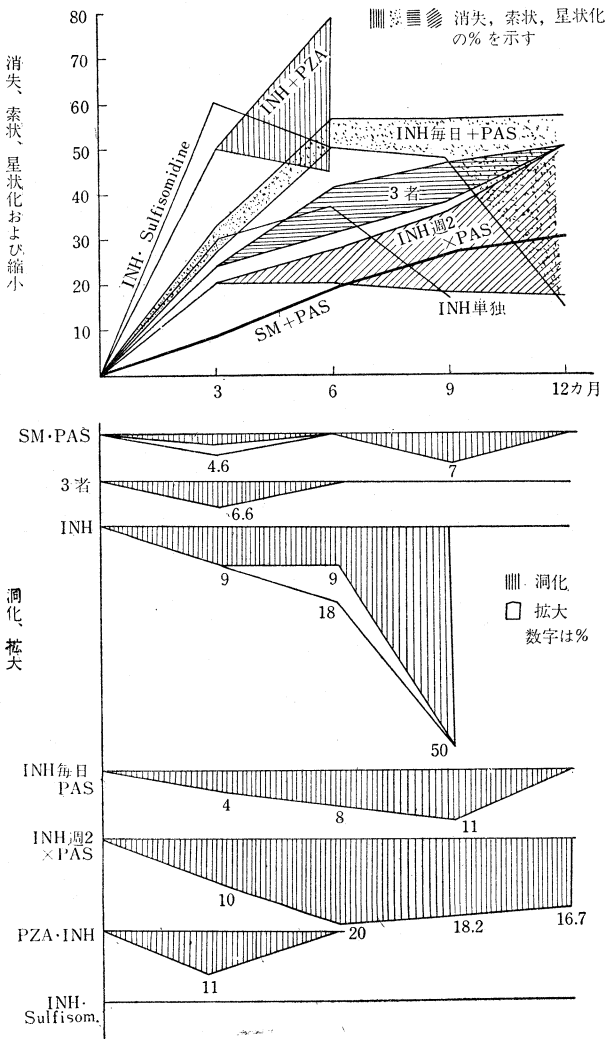
206コ の乾酪巣の経過は表2の通りで、3カ月で約31%、6カ月で約50%、9カ月で約54%、12カ月で約50%が変化しており、これを化学療法別に考察すると図1のごとくで、3カ月ではPZA・INH併用、INH・Sulfisomidine併用で縮小が多く、INH毎日PAS併用、INH単独、3者併用がこれに続きSM・PAS併用でもつとも変化の割合が少ない。6カ月でもPZA・INH併用がもつともよく、INH毎日PAS併用、INH・Sulfisomidine併用、3者併用と続き、SM・PAS併用でもつとも変化の割合が少ない。9カ月ではPZA・INH併用、

INH・Sulfisomidine併用観察例がないが、INH毎日PAS併用でもつとも好転率が高く、3者併用、INH週2日PAS併用がこれに続き、SM・PAS

表2 化学療法中の乾酪巣の変化

変化	3カ月		6カ月		9カ月		12カ月	
	巢数	%	巢数	%	巢数	%	巢数	%
消失、索状ないし星状化	2	1.0	10	7.1	6	7.5	6	17.6
縮小	55	26.8	49	35.0	28	35.0	10	29.1
洞変	13	6.3	9	6.4	9	11.3	1	2.9
拡大	135	65.5	70	50.0	37	46.3	17	50.0
計	206		140		80		34	

図1 乾酪巣の経過



併用、INH単独の順に好転率が減少している。12カ月では観察コ数が少なくなるが、INH毎日PAS併用でもつとも好転率が高く、INH週2回PAS併用、3者併用、SM・PAS併用の順となる。

消失、索状、星状化のように略治と考えられるものはPZA・INH併用、INH毎日PAS併用、3者併用、INH週2回PAS併用で相当数にみられるが、SM・PAS併用ではみられていない。また洞化、拡大はINH単独、INH週2回PAS併用に多いようで、PZA・INH併用でも相当に洞化をみた。

検査乾酪巣を既治療例と未治療例に分けてみると未治療例の方が変化率が高いようであった。

2) X線陰影の消長と年令、乾酪巣の巣尾、大きさとの関係

年令との関係では50才で変化率が少なくなっていたが、それ以外の年令では特別の差異はなかつた。大きさとの関係は1.6~2.0cmでやや変化率が大きいようであった。3cm以上の大きさのものは変化率は高かつたがコ数が少なく不確実であった。巣尾との関係では巣尾の太短、太長の方が細長、細短、巣尾なしのものより変化率が高かつた。

3) 消失、索状化、星状化病巣の検討

消失、索状、星状化した乾酪巣のみを集計してみると表3のようになる。消失、索状、星状化は一般に化学療法継続が6ヵ月以上の場合に多くなつており、大きさでは小さいものに多いようである。また巣尾では太いものに多く、

巢尾なしの群では INH・PZA 併用または INH 毎日 PAS 併用中に忽然として消失したものが注目された。興味があつたことは病巣周囲の状況で、周囲に多少の浸潤巣を認めるものはあつたが、周囲に強い硬化病巣や肋膜癒着が認められない例が多かつたことで、周囲

の状況が予後に関係あるようである。排菌は全例ともはじめより陰性かまたは陰性化した。化学療法では INH 毎日 PAS 併用と PZA・INH 併用で変化したものが多し。INH 単独投与ではむしろ少ないことが注目された。

表 3 消失、索状、星状化巣の検討

消失、索状、 星状化までの 月数	乾酪 巣数	乾酪巣の 大きさ (cm)	乾酪 巣数	巢 尾	乾酪巣数	周囲状況	乾酪 巣数	排菌	乾酪 巣数
3	2	0~1.0	8	細長	5	浸潤 { 有	13	はじめより	13
6	8	1.1~1.5	6	細短	2	無	5	陰性化	5
9	4	1.6~2.0	2	太長	5	硬化 { 有	6	不変	0
12	5	2.1~	2	太短	4	肋膜癒着 { 有	4	陽性	0
				なし	4	無	14		0

化学療法	INH 毎日 PAS	PZA・ INH	INH 週2回 PAS	INH	3者
乾酪巣数	8	6	2	1	1

4) 洞化例の検討

洞化例のみに注目すると、化学療法3ヵ月目ごろより相当数に洞化をみ、巢尾は太いものに明らかに多くなっている。化学療法では PZA・INH または INH 毎日 PAS 併用に多いようである。病巣周囲の状況は洞化というだけでは消失、索状、星状化の場合のような明確な関係は認められなかつた。次に洞化後の経過を調べてみると 22 ㊦中 5 ㊦ (23%) は消失、索状化に向い、6 ㊦ (27%) は縮小し、6 ㊦ (27%) は洞化のままであつた。これらの傾向は巢尾、周囲の状況、化学療法の種類の3要素によつて左右されるようである。すなわち巢尾では太短のものがよく乾酪物質を排除して

消失に到達しやすく、太長のは索状、星状化の傾向を強め、細長のは乾酪物質の排除悪く縮小または不変の形に留まるように思われた。また周囲の状況では浸潤、硬化像、肋膜癒着のないものは治癒方向への変化が

表 4 (1) 洞化例の検討

洞化 までの 月数	乾酪 巣数	乾酪巣の 大きさ (cm)	乾酪 巣数	巢尾	乾酪 巣数	化学療法	乾酪 巣数
3	12	0~1.0	8	細長	7	INH毎日PAS	8
6	5	1.1~1.5	4	細短	0	PZA・INH	6
9	4	1.6~2.0	5	太長	5	INH	4
12	1	2.1~	5	太短	10	INH週2回PAS	2
				なし	0	3者	1
						SV・PAS	1

著明であり、周囲の状況のうち、3変化が重なるにつ

表 4 (2) 洞化例の検討 (洞化後の経過)

洞化後の経過	乾酪 巣数	洞化後経過月数				巢尾	周囲			洞化後化学療法
		3	6	9	12		浸潤	硬化	肋膜癒着	
消 失	3	1	1		1	太短 3	±	-	-	3者 2 SM・PAS 1
索状、星状化	2				2	太長 2	+	-	-	SM・PAS
縮 小	6	6				太短 1 太長 2 細長 3	±	-	±	SM・PAS 4 INH 毎日 PAS INH (2/W) PAS
不 変	2	1		1		細長 2	+	-	+	3者 1 SM・PAS 1
洞化のまま	6		3	1	2	太短 4 太長 1 細長 1	+	-	+	INH毎日PAS 3 3者 2 INH (2/W)・PAS 1
拡 大	3	1	2			太短 1 細長 1	+	-	+	INH 3

れ、洞化のまま、不変、拡大が出現するようである。また化学療法では消失、索状、星状化、縮小には SM を含む化学療法が多いが、不変、洞化、拡大では INH を主とした化学療法が多い。これらの関係はさらに多数の例について検討する必要がある。

5) 縮小例についての検討

乾酪巣の縮小と化学療法、乾酪巣の大きさ、巣尾などとの関係についてはすでに述べたので、縮小例の周囲の状況、排菌などについて記す。周囲に硬化や肋膜癒着などはない方が縮小には好都合のようである。排菌についても排菌なしの方がよい。

次に縮小の持続期間について調べてみた。縮小がいつまでも続いて進行すれば、乾酪巣に対して十分長い化学療法を行えば結局は線維状の癥痕巣として治癒するはずであるが、実際にはどうであろうか。表 5 (2) のごとく縮小が引続き続く期間は割合に短いものが多い。大きさ、巣尾からみても縮小持続に有利な条件は判然としなかつた。化学療法では INH 毎日 PAS 併用または 3 者併用に継続例が多いようである。

表 5 (1) 縮小例の周囲状況と排菌

周囲状況			縮小乾酪巣数	排菌	縮小乾酪巣数
浸潤	硬化	肋膜癒着			
-	-	-	12	はじめより陰性	40
+	-	-	25	陰性化	12
-	+	-	0	(+)→(+)	5
-	-	+	8	不変	2
+	-	+	8		
+	+	-	1		
-	+	+	0		
+	+	+	5		

表 5 (2) 縮小病巣の縮小持続期間

縮小までの期間	乾酪巣数	縮小持続				持続化学療法	縮小持続	
		3カ月	6カ月	9カ月	12カ月		3カ月	6カ月
3カ月	25	9	4	0	0	INH毎日PAS	3	2
6カ月	27	7	1	2		INH 3者	1	1
9カ月	6	0				SM・PAS	3	4
12カ月	3	0				INH週2回PAS	1	0
							0	1

6) その他の臨床成績

体重、体温、血沈、結核菌検出率などでは PZA・INH 併用、INH 毎日 PAS 併用、INH 週 2 回 PAS 併用で体重増加率が低く、SM・PAS 併用、3 者併用で体重増加率の高かつたことが注目されたくらいで化学療法の相違による差異は著しくなかつた。

7) 化学療法の副作用

化学療法による副作用は SM・PAS 併用、3 者併用、INH・Sulfisomidine 併用で割合少なく、INH

・PAS 併用で少し多くなり、PZA・INH 併用でもつとも多くなつていた。しかし全体としてとくに重篤な副作用はなく、適当な対症療法または一時投薬中止により間もなく全例副作用より回復した。

表 6 化学療法の副作用

化学療法種類	患者数		副作用の種類
	患者総数	患者数	
SM・PAS 3者 INH	21 16 15	0 1 2	腹痛 胃部不快感、不眠
INH毎日PAS	21	5	頭痛、嘔気、胃部不快感、不眠
INH週2回PAS	20	4	腹痛 胃部不快感、血痰、下痢、視神経炎
PZA・INH	7	4	胃腸障害、関節痛、神経炎
INH・Sulfisomidine	7	0	

II. 化学療法の変更様式

乾酪巣に対する各種化学療法の効果についてはすでに図 1 に示したが、そのように差があることや、消失、索状、星状化、洞化などの例の経過からみて、これら各種の化学療法を適当に組合わせて用いるならもつとも優秀な成績が得られるのではないかと予想される。

乾酪巣が化学療法によつて変化する頻度とその程度を大きさの点からみてみると表 7 のごとくで、化学療法で消失、索状、星状化の段階まで到達したものは、化学療法の種類、実施方法によつても異なるが、一般に案外少ないようである。しかし一方縮小して直径 1 cm 以下になつた乾酪巣数は化学療法期間が長びくほど多くなつていく。既述のごとく縮小した乾酪巣がさらに引続き縮小してゆくことは割合少ないから一応直径 1 cm 以

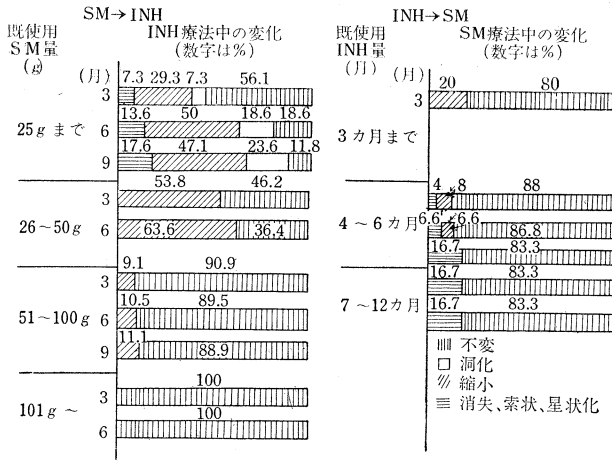
表 7 1 cm 以下の乾酪腫の割合

	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月
1 cm 以下で不変	65	34	14	9
縮小して 1cm 以下	37	39	25	8
消失、索状、星状化	2	10	6	5
1 cm 以上	102	57	35	12
計	206	140	80	34

下になつてさらに縮小の傾向のない乾酪巣は、その後は病巣の変化を起しにくく、安定化した方向に向けてくれるような化学療法が望ましくなる。一般に 1 cm 以下の乾酪巣に対しては切除を要せずと考えられるからである 2) 3)。

すでに述べたごとく INH・Sulfisomidine 併用、INH・PZA 併用、INH 毎日 PAS 併用によつて乾酪巣の変化する割合が高く、SM・PAS 併用でその割合が少ないので、INH を先に SM を後で用いることが意味ありそうに考えられる。図 2 はこのよ

図2 SM→INH と INH→SM による変化



考 案

肺結核病変は単一でなくいくつかの病型を含むものであるが、治療(臨床的および病理学的)形式を考慮にいれると外科的切除を除外すれば病変は被包乾酪化の形に向うものが多い。しかし被包乾酪巣は浸潤、空洞の濃縮したもので、はじめから結核腫型であるものでも将来軟化崩壊する危険を蔵しており治療形式としては不完全かつ不安定のものと考えられてきた。北らによれば小葉大以上の病巣は100%軟化崩壊し小葉大未満の病巣では約30%の軟化崩壊をみるという。軟化崩壊の頻度については一般に乾酪巣の大きさに関係ありとするものが多い。近來化学療法および胸部外科療法の進歩に伴い、

うな関係を調べたもので、INHを先にSMを後で用いた場合にはINHよりSMに化学療法を変更したのちにも乾酪巣の変化は少ないが、先にSMを用いINHを後で用いた場合にはSMの使用期間が6ヵ月以内だとINHに変更後相当大きい割合で乾酪巣が変化している。はじめのSM・PAS併用の期間が十分長いと変化の割合が少なくなっている。しかしこの場合も後続のINHの使用期間を1年以上にすると変化が起るようである。

次にINH先行SM・PAS併用後続療法とSM・PAS併用先行INH・PAS併用後続療法との成績を全体を通算した最終結果から眺めてみると表8のようで、INH先行SM・PAS併用後続療法の方が消失、索状、星状化が多く縮小や洞化などの変化がSM・PAS併用先行INH・PAS併用後続療法より全体として少ないようである。

表8 化学療法の変更様式

乾酪巣の変化	SM・PAS投与期間(月)→				INH・PAS投与期間(月)			
	3	6	9	12	3	6	9	12
消失, 索状, 星状化					1	1	1	1
縮小	4	2			7	7	5	4
洞化						1		
不変	5	5			8	6	2	1
乾酪巣の変化	INH・PAS投与期間(月)→				SM・PAS投与期間(月)			
	3	6	9	12	3	6	9	12
消失, 索状, 星状化		5		4	10	11		5
縮小	1	12			10	6		1
洞化	1	2			5	1		1
不変	8	9	1	3	18	9	8	2

乾酪巣の軟化崩壊と誘導気管支との関係を切除肺材料より検討し、誘導気管支の結核性病巣の治療過程からその予後との関係が研究されている。すなわち誘導気管支が病変の治療に伴い器質的閉塞をきたした場合には被包乾酪巣は被膜の破れぬ限り変化しにくく、これに対し誘導気管支内容が器質的閉鎖されず、炎症反応や乾酪物質で一時的閉塞状態のものでは早晩その誘導気管支を通じて軟化乾酪巣の排除が予想される。また一方INHの発見以来INHが乾酪巣の軟化排出を促進するといわれ、乾酪巣の縮小、癥瘕化または空洞化、空洞の浄化、開放性治療などを立証するような例が観察されている。もちろん化学療法によつて修飾される以上の変化は誘導気管支が開放していることを条件としているであろう。しかし誘導気管支が閉鎖しているか開放しているか、開放せしめうるかはレ線写真、気管支造影法を用いても臨床的にはなかなか決定がむずかしい。事実著者らの症例の中にも断層で誘導気管支の認めがたい孤立性円形陰影が一定期間の化学療法のにちに忽焉として消失したものがあつた。このような事情は被包乾酪巣の治療として手術的切除をすべきか否か論議の別れる所以となつている。

著者らは手術の対象となりやすい1.0~2.0cmの被包乾酪巣を主とした病変に対して各種化学療法を行い、その影響を観察した。INHを多量に含むPZA・INH併用療法、INH毎日PAS併用療法、INH・Sulfisomidine併用療法でかなり小さい乾酪巣も相当数で変化をみ、SM・PAS併用ではそれに比して案外に変化の割合が少なかった。このような差異がどのような病理学的機構によるかは今後の研究にまたねばならないが、少なくともこれらの臨床成績からみればINHを先に用いて、後にSMを用いる形式が少なくとも乾酪巣には有利ではないかと考えられる。著者らはこの予想について少しく調査してややそのような傾向を認めた。この成績はさらに遠隔成績をみる必要があろう。し

かし一方乾酪巣の変化の方向は周囲の状況、とくに周囲肺野の硬化病巣、周囲肋膜の強い癒着などによつて規定されるので、その治療にさいしてはそれらの点も考慮して方針をたてるべきであろう。

総括ならびに結論

206 名の被包乾酪巣に 7 種の化学療法 (SM・PAS 併用, 3 者併用, INH 単独, INH 毎日 PAS 併用, INH 週 2 回 PAS 併用, INH・PZA 併用, INH・Sulfisomidine 併用) を行い, 3~12 ヶ月にわたりその経過を観察した。

INH を多量に用いる INH 毎日 PAS 併用, INH・PZA 併用, INH・Sulfisomidine 併用で割合優れた成績が得られた。また乾酪巣が変化して治癒に向うには乾酪巣周囲の状況 (硬化巣, 肋膜癒着など) が関係するようであつた。

INH を多量に用いる場合に変化が強く SM・PAS 併用では変化が少ないので INH を主とした化学療法を先行し SM・PAS 併用をその後用いる形式と SM・PAS 併用先行, INH を主とする化学療法を後で用いる形式とを比較したところ, 前者の方が成績がよいようであつた。

終りに御指導, 御校閲を賜つた恩師東大北本治教授に深甚の謝意を表す。また医局の金子正, 平嶋信子先生の御協力を感謝する。

本論文の要旨は昭和 33 年第 33 回結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 藤岡・吉田: 結核, 32(2): 93, 昭32.
- 2) 第9回日本胸部外科学会総会 パネル・ディスカッション: 化学療法か外科療法か (昭31), 日本胸部外科学会誌, 5(6): 587, 昭32.
- 3) 宮本忍: 肺 3(2): 319, 昭31.
- 4) 北錬平: 結核研究の進歩, -2, 27, 昭28.
- 5) 北錬平・村瀬貞雄・木野智慧光: 結核研究の進歩, -5, 41, 昭29.
- 6) 大里敏雄: 肺 3(2): 174, 昭31.
- 7) 藤田真之助 他: 肺 3(2): 230, 昭31.
- 8) 高橋智広: 肺 3(2): 245, 昭31.
- 9) Bernard et al.: Rev. de la Tub., 18: 508, 1954.
- 10) Kuchler: Praxis, 43: 721, 1954.
- 11) 沼田至: 日本臨牀結核, 13: 659, 昭29. 結核研究の進歩, -13, 103, 昭31.
- 12) 三井美澄: 結核研究の進歩, -14, 188, 昭31.
- 13) O. Auerbach: Am. Rev. Tuberc., 71: 2, 1955.
- 14) J. Denst: Am. Rev. Tuberc., 68: 1, 1953.
- 15) 内藤益夫 他: 第 33 回結核病学会 総会演説 シンポジウム (3) 追加, 日本化学療法学会演説 40 番, 昭33年6月.
- 16) 加納保之: 肺 3(2): 267, 昭31.
- 17) 貝田勝美: 肺 3(2): 291, 昭31.
- 18) 井樋六郎: 結核研究の進歩, -20, 103, 昭32.
- 19) 福本寿雄: 呼吸器診療, 11(4): 271, 昭31.