

肺結核外来化学療法の効果と近接成績

(第3報) 第2篇 化学療法終了後の悪化

結核予防会化学療法協同研究会議 (委員長 隈部英雄)

受付 昭和36年5月12日

— 協同研究施設 —

北海道支部札幌健康相談所
愛知県支部第一診療所
広島県支部広島健康相談所
鹿児島県支部鹿児島健康相談所
第一健康相談所

宮城県支部健康相談所興生館
京都府支部西ノ京健康相談所
高知県支部高知健康相談所
結核研究所附属療養所
渋谷診療所

神奈川県支部中央健康相談所
大阪府支部大阪健康相談所
福岡県支部福岡健康相談所
保生園

緒 言

肺結核の化学療法の効果は化療による改善と、化療終了後の悪化とによつて判断されなければならぬことはいうまでもない。ここで使用する悪化という言葉は、一般には再発といわれているものと同じ意味であるが、再発の前提である治癒ということが現在なお明らかでないために再発という表現を避けたわけである。

治療後の悪化を問題にするときには、この悪化に関係すると考えられる因子が何と何であるかを明らかにしなければならない。これには医学的条件と社会的条件とが考えられるが、われわれはまず、医学的条件をとりあげ、その中に包括される2, 3因子の影響を検討し、2回にわたつて報告してきた¹⁾²⁾。そして、毎年対象症例の増加に伴い、検討の方法を少しずつ変え、できるだけ検討すべき因子以外の諸因子の影響を除くように努めてきた。今回は、症例の増加、観察期間の延長があつたので、前回の検討の結果を確認するために、前回とほぼ同じ諸因子について検討することにした。

対象と方法

対象は既報³⁾のごとく、初回治療例1,774例と再治療例675例、計2,449例である。

とりあげた因子は、開始時病型、終了時病型、年令、拡り、最大病巣の大きさ、治療法種類、治療期間、治療終了時のX線改善度、初回治療か再治療かの9因子で、検討したのは、このうち初回治療か再治療かの区別と、開始時病型、拡りとを除いた6因子についてである。悪化には菌再陽性化、X線学的悪化、他臓器結核新発生があるが、ここにいる悪化は胸部X線学的悪化

のみを意味する。

菌所見については、検査も少なく、かつ再陽性化も少ないので指標としてはとりあげていない。

観察期間は、したがつて治療終了時から最終のX線所見を明らかにしえたときまでで、症例ごとに区々であるが、次のとおりである。1年未満424例、1~2年未満443例、2~3年未満392例、3~5年438例、5年以上77例である。

目的因子以外の諸因子の影響をできるだけ除くため、目的因子内の各区分ごとの比較群を作り、その各群中に含まれる他因子の数を同数とするように、他因子の少ない数と同数を多回数からrandomに選択した。すなわち、対象症例をまず年令別(~19才, 20~29才, 30~39才, 40才以上)に分け、その各年令層ごとに開始時病型、終了時病型ごとに分け、そのおのおのをさらに拡り別(学研1, 2, 3), 最大病巣の大きさ別(~1cm, 1~2cm, 2cm以上), 化学療法種類別(SiP, SiP-IiP, IiP, SiIP), 治療期間別(6ヵ月~1年, 1~2年, 2年以上), 治療終了時改善度別(中等度以上改善と軽度改善および不変)に逐次細分し、かつ観察期間別(~6ヵ月, 6~12ヵ月, 12~18ヵ月, 18~24ヵ月, 24~30ヵ月, 30~36ヵ月, 36~42ヵ月, 42~48ヵ月, 48~54ヵ月, 54~60ヵ月, 60ヵ月以上)に例数を記入したものを作つた。そして、目的因子、たとえば、終了時病型の影響をみるためにはCB型群とCC型群との両群の比較を行なつたのである。この場合、両群に共通の症例、たとえば同じ年令区分で開始時B型、拡り1, 最大病巣1~2cm, 化学療法IiP, 治療期間1~2年, 治療終了時改善中等度以上改善のもので、同じ観察期間の区分のものをつつたが、同じ観察期間の区分内、一

群の症例数が他群より多いときは少ない数と同じ数を、多い数から random にとつたのである。もし、同一観察期間の区分内に一群では症例数 0、他群では症例数があるときは、症例数 0 の隣接する 2 区分内の症例数から random に抽出した。悪化の頻度は Life table 法によつた。有意差の検討は

$$\sqrt{\left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)Pq}$$

に従つて計算し両群の一定時期における % の差がこの 2 倍以上であるときに有意であるとした。このときの N_1 , N_2 は各群の全例を使用した。

成績

以上の方法により検討した成績は次のごとくである。

1) 治療終了時病型： 終了時病型のうち、もつとも多い CC 型と CB 型との間で悪化頻度に差があるかどうかを調べた。CB 型群、CC 型群ともに 203 例ずつで、両群に含まれ

他の因子の割合は Fig. 1 に示すとき % で両群に同じである。治療終了後の観察期間中の累積悪化頻度は Fig. 2 のごとく CB 型が CC 型より多く 3.5 年以後の各時点での差は有意である。

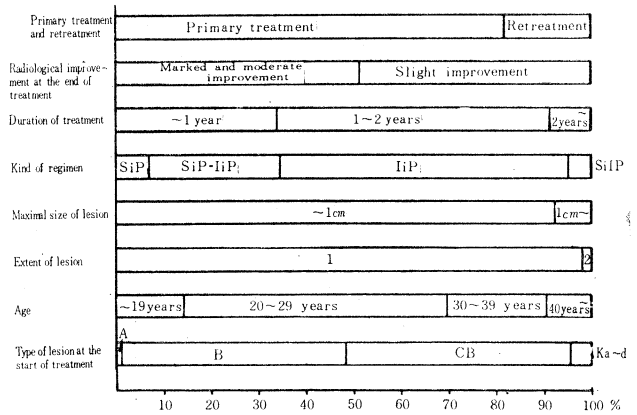


Fig. 1. Rate of the factors other than type of lesion at the end of treatment distributed in each group.

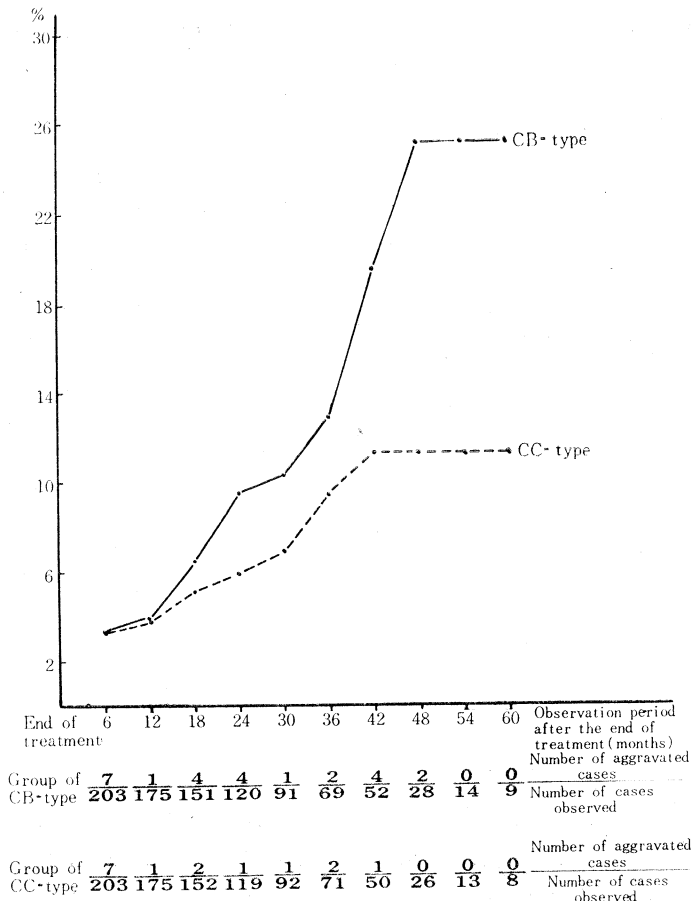


Fig. 2. The cumulative aggravation rate of the group of CB-type and the group of CC-type at the end of treatment. (Life table method)

2) 年齢：10才階級ごとの比較は例数が少ないためできないので、30才未満群と30才以上群とで比較した。両群とも369例で、両群に同じ割合に含まれる他因子の%はFig. 3に示すとおりである。悪化頻

度はFig. 4に示すごとく、30才未満群のほうが30才以上群より多く、3年以後の各時点での差は有意である。

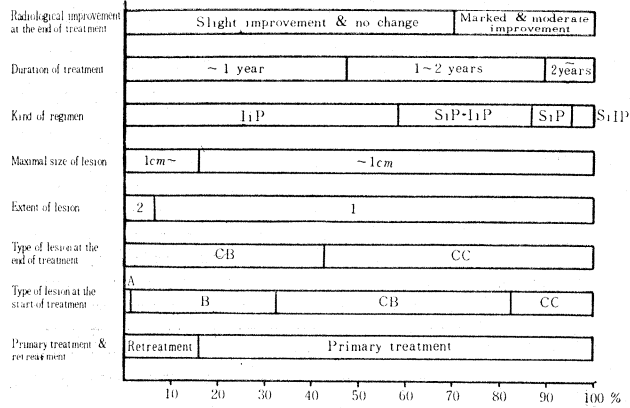
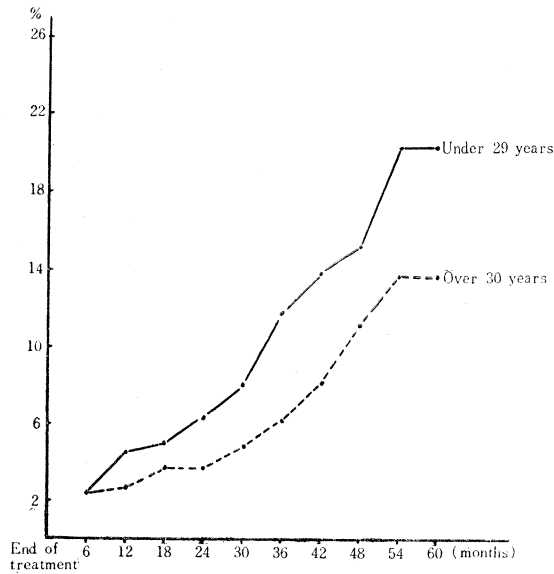


Fig. 3. Rate of the factors other than age distributed in each group.



Group over 30 years	9	1	3	0	2	2	2	2	1	0
	369	314	270	202	167	128	90	63	32	14

Group under 29 years	9	7	1	3	3	5	2	1	2	0
	369	312	245	195	159	121	82	57	33	10

Fig. 4. The cumulative aggravation rate of the group under 29 years old and the group over 30 years old. (Life table method)

3) 最大病巣の大きさ: 1 cm 未満, 1~2 cm 未満, 2 cm 以上の 3 群の比較は例数が少なくできないので, 1 cm 未満群と 1 cm 以上群との間で比較した。両群とも 223 例で, 他因子の含まれる割合は Fig. 5 に

示すとおりである。悪化頻度は Fig. 6 に示すとく, 1 cm 以上群が 1 cm 未満群より多く, 4 年以後の各時点での頻度の差は有意である。

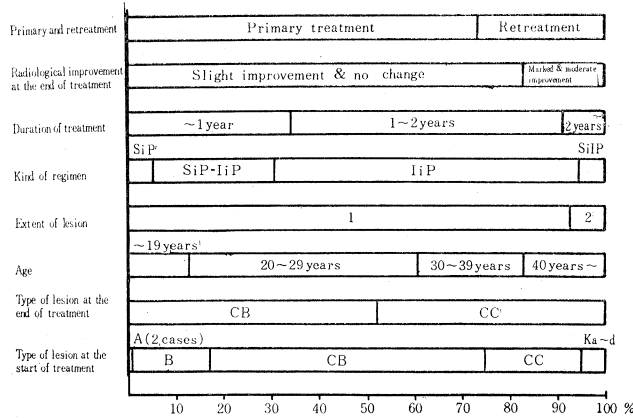


Fig. 5. Rate of the factors other than maximal size of lesion distributed in each group.

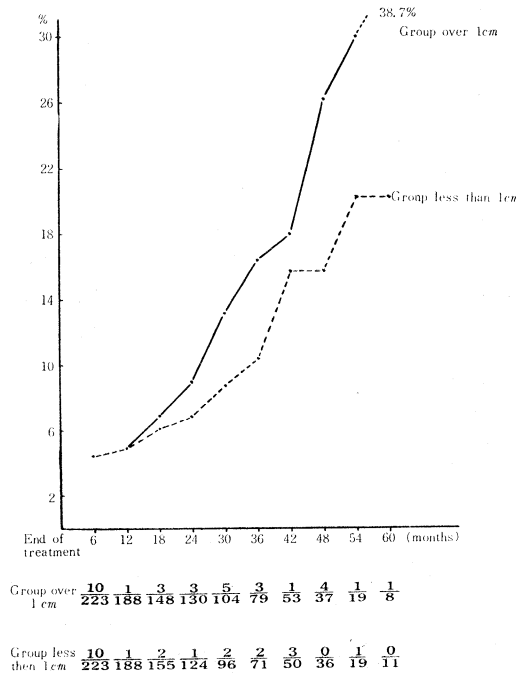


Fig. 6. The cumulative aggravation rate of the group less than 1 cm and the group over 1 cm. (Life table method)

4) 化学療法種類: SiP, SiIP は例数が少ないために除き, SiP-IiP と IiP との両群で比較を行なった。両群とも 209 例で 他因子の割合は Fig. 7 に示すとおりである。

悪化頻度は Fig. 8 に示すとおり IiP 群のほうが SiP-IiP 群より多いようにみえるが, 観察期間中の各時点での % の差はいずれも有意ではない。

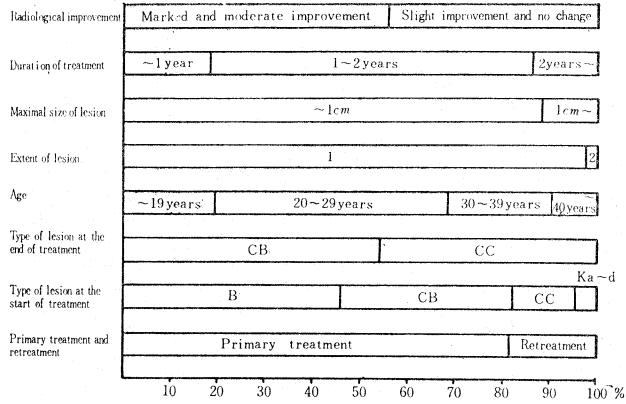


Fig. 7. Rate of the factors other than kind of regimen distributed in each group.

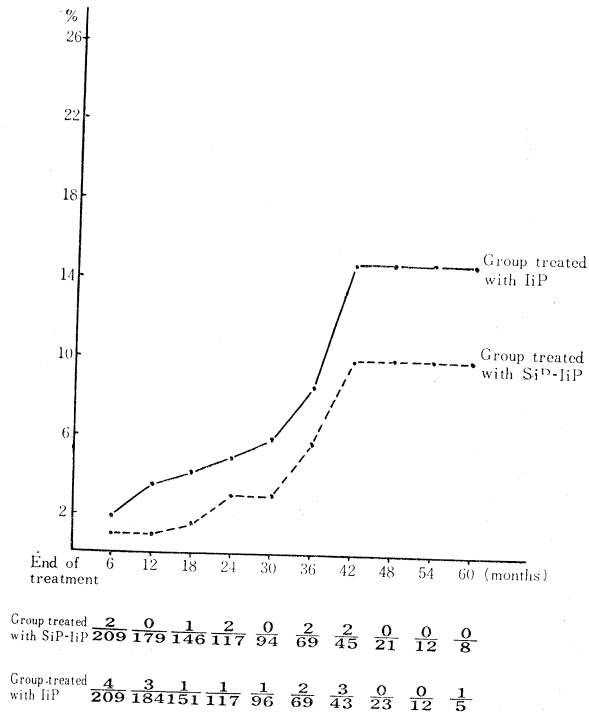


Fig. 8. The cumulative aggravation rate of the group treated with SiP-IiP and the group with IiP. (Life table method)

5) 治療終了時の改善度： 著明改善と中等度改善を示した群と、軽度改善と不変を示した群とに分けて比較した。改善度の各段階ごとの比較は例数少ないために比較できなかったからである。両群とも 199 例で他の

因子の含まれる割合は Fig. 9 に示すとおりである。悪化頻度は Fig. 10 のごとく両群間に有意の差は認められない。

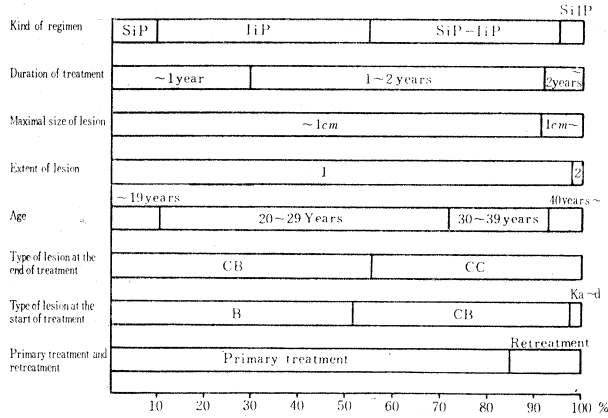


Fig. 9. Rate of the factors other than radiological improvement of lesion distributed in each group.

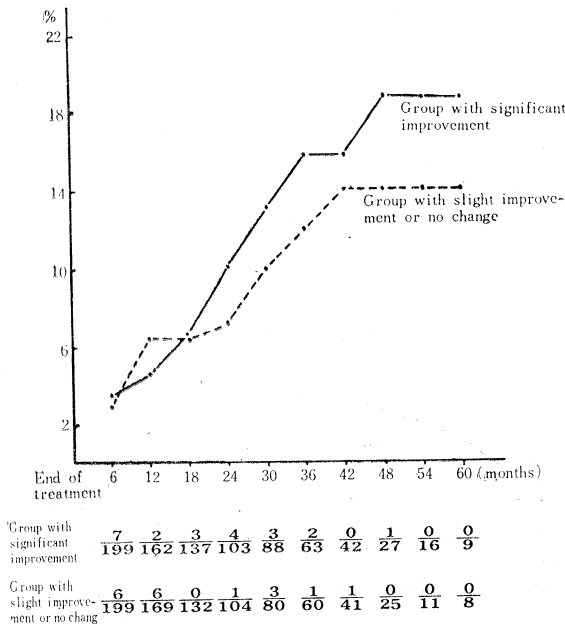


Fig. 10. The cumulative aggravation rate of the group with significant improvement and of the group with slight improvement or no change. (Life table method)

6) 治療期間： 6~12 カ月治療群と 12~24 カ月治療群との間で比較した。両群とも 303 例である。両群に含まれる他の因子の割合は Fig. 11 に示すとおりで、

悪化頻度は Fig. 12 に示すとおり、両群ともほぼ同様である。観察期間中の各時点における % の差は有意ではない。

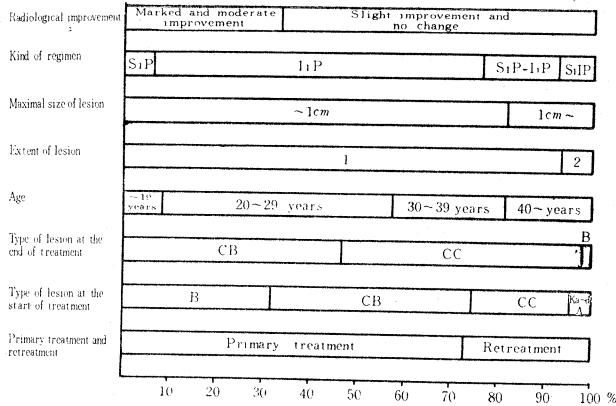


Fig. 11. Rate of the factors other than duration of treatment distributed in each group.

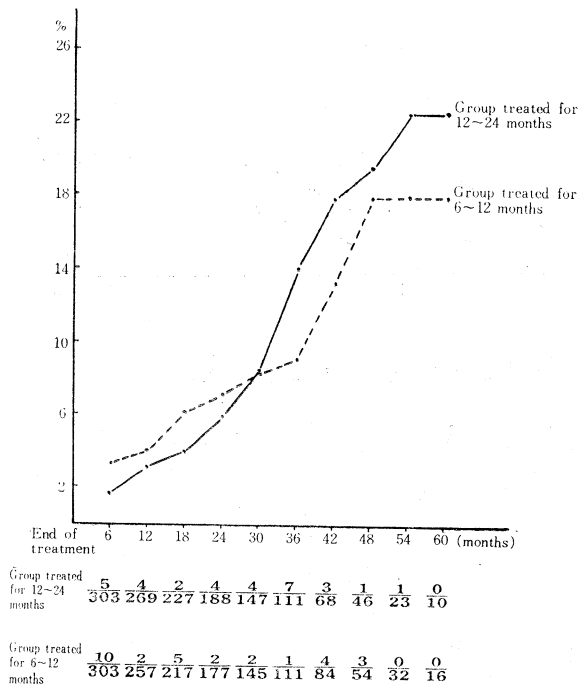


Fig. 12. The cumulative aggravation rate of the group treated for 12~24 months and the group treated for 6~12 months. (Life table method)

以上の検討により、治療終了後の悪化に明らかに影響を与える因子として、終了時病型、年齢、最大病巣の因子が決定されたことになる。

そこで、次に他の諸因子を無視して終了時 CB 型、CC 型ごとに年齢、最大病巣の影響がみられるか否かを検討した。

対象は初回治療例で、治療終了時 CB 型、または CC 型を示したものを年齢別 (30 才未満と 30 才以上の両群) に分け、さらにその各群を最大病巣の大きさ別

(1 cm 未満と 1 cm 以上との両群) に分けて、その累積悪化頻度を調べた。すなわち Fig. 13 および Fig. 14 に示すごとく、終了時 CB 型を示すものでは年齢別による影響は明らかであるが、最大病巣別による影響は 30 才未満群においてのみ明らかで、30 才以上の群では明らかではない。終了時 CC 型では年齢別の影響は明らかであるが、最大病巣別のそれは年齢別の両群においては明らかではない。

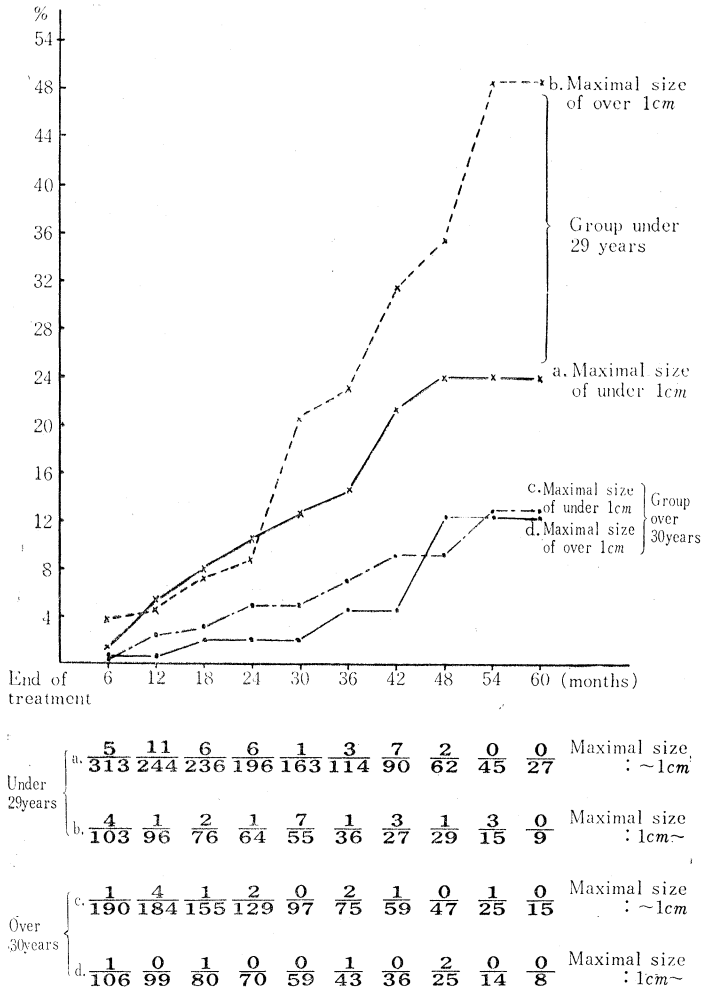


Fig. 13. The cumulative rate of the aggravation of the groups under 29 years old and over 30 years old, in respect to the maximal size of lesion.

A) The group having the type of lesion CB at the end of treatment.

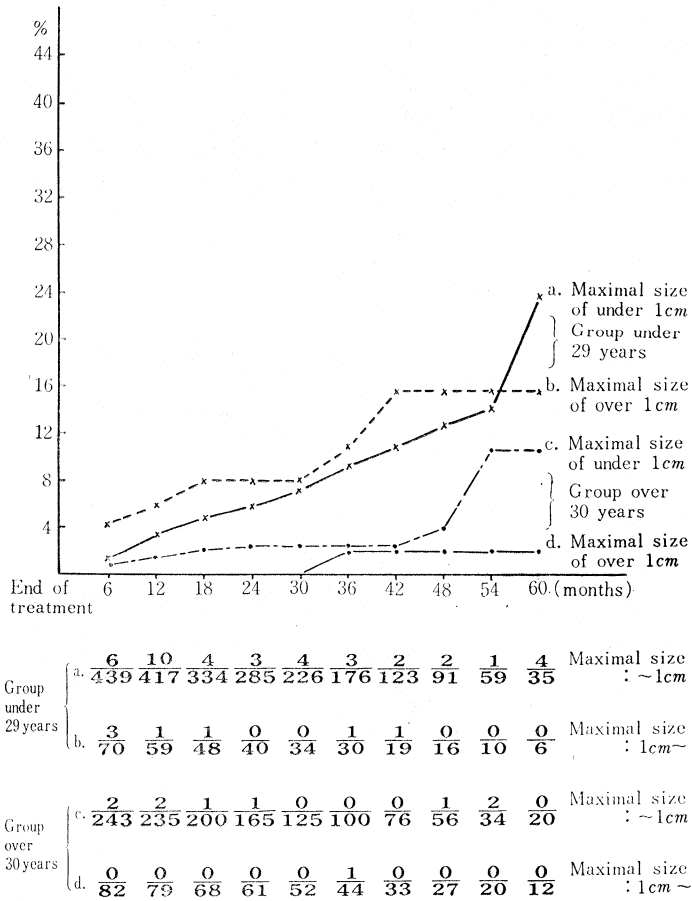


Fig. 14. The cumulative rate of the aggravation of the groups under 29 years old and over 30 years old, in respect to the maximal size of lesion.

B) The group having the type of lesion CC at the end of treatment.

7) 安静: 治療期間中に安静を守ったことが終了後の悪化により影響を与えるものであろうか。この点を検討するために、治療開始時から6カ月以上にわたって

自宅で安静度4度以上の嚴重な安静を守つたものと、治療中も働きながら化学療法を受けたものとの間で比較を行なつた。前述の因子の検討から、悪化に影響する因

Table 1
Background Factors of the Cases in Groups with or without Bed-rest at Home

Type of lesion *	Bed-rest or none	Total	Age				Maximal size of lesion	
			~19 y.	20~29 y.	30~39 y.	40 y.~	~1 cm	1 cm~
C B	with bed-rest	200	23	80	52	45	145	55
	without bed-rest	200	23	80	52	45	141	59
C C	with bed-rest	221	25	76	80	40	y.years * Type of lesion at the end of treatment.	
	without bed-rest	221	25	76	80	40		

子は、終了時病型、年齢、最大病巣の大きさの3因子で、他の諸因子の影響は明らかではないので安静の検討にはこの3因子のみをとりあげた。そして、CB、CC両終了時病型ごとに安静の検討を行なった。比較両群に含まれる割合はTable 1に示すとおりである。CC型のところで、最大病巣を分けていないのは、CC型の

場合にはその影響は明らかではないからである。

CB型の場合、両群とも200例で、悪化頻度はFig. 13に示すごとく各時点で両群間に有意の差は認められない。CC型の場合、両群とも221例である。悪化頻度はCB型の場合と同様に各時点における差は有意ではない。したがって安静の影響は明らかとはいえない。

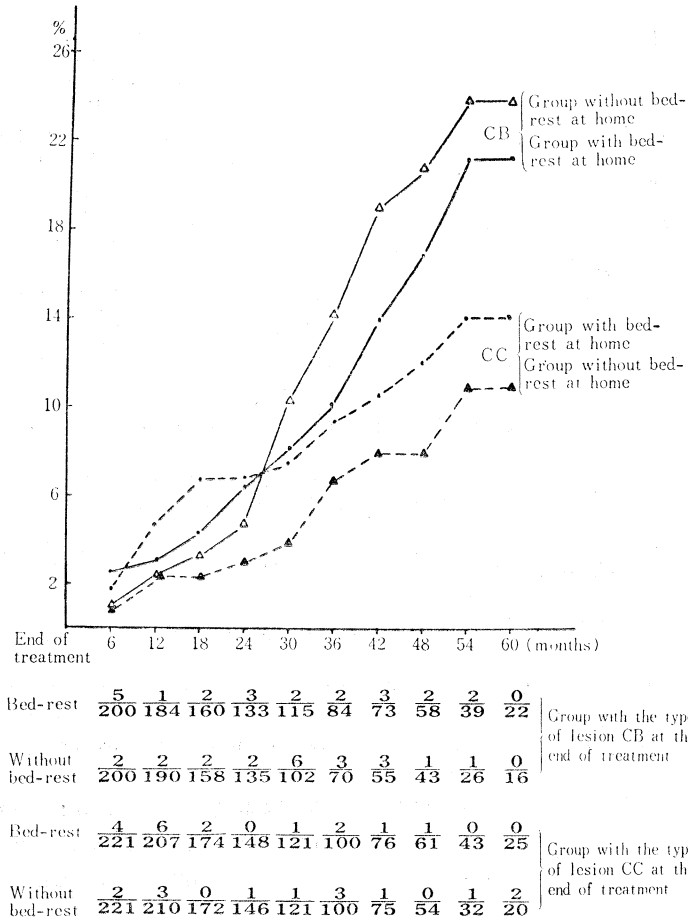


Fig. 15. The cumulative aggravation rate of the group with bed-rest at home and the group without bed-rest at home, in two types of lesion at the end of treatment (CB and CC). (Life table method)

考察ならびに結論

第2報と比較して各因子の比較例数は増加し、第2報のときの例数と同じ数がみられる観察月数は約1年は延長している。しかし、なお5年も観察している例数はきわめて少ない。約500例の増加により因子内区分を2区分からさらに3区分に増して3群間の比較を企図したが、上述のごとく2群間の比較にとどまらざるをえなかつた。

文献にあげられている因子のほか、2~3因子を加え

てその影響を調べたのであるが、例数の関係から、各因子とも同数を含むようにした比較のための群を作る必要があつた。このことは、検討すべき因子の影響が明らかになりとすれば、その影響は他の諸因子ごとに、悪化をみる場合にもいつでも明らかであることを前提としていることになる。したがって、諸因子の影響を除くように考慮した比較によつて目的とする因子の影響を証明したとしても、それを実際にあてはめる場合には、終了時病型ごとに、その因子別に悪化の頻度を調べて妥当であるか否かを検討する必要がある。

そこで、対象を初回治療例とし、終了時病型ごとに悪化を左右する因子別にその頻度を比較した結果、年齢が影響すること大であり、最大病巣はCB型のみにおいて考慮する必要のあることが分かった。しかし、再治療例の場合にも同様であるか否かは不明で、これは今後さらに検討する必要がある。

この最大病巣の影響については、第2報の成績とは異なっている。これは、例数の増加と観察期間の延長によるものと思われる。

また、第2報では検討できなかつた、治療中の安静の影響を検討したが、その影響は明らかなものはないと考えられ、悪化の頻度についてその因子を考慮する必要はないものと思われる。

以上のことから次のごとく結論できる。

目的因子の影響の検討にさいし、他の諸因子の影響を

除外するように考慮された比較の方法により、化学療法終了後の悪化頻度を左右する因子は、終了時病型、年齢であり、最大病巣の大きさは、終了時病型CB型においてのみその影響が明らかで、CC型の場合にはその影響は明らかではない。

(文責 渋谷診療所飯塚・木下)

文 献

- 1) 結核予防会化学療法協同研究会議：結核，35：242，昭35.
- 2) 同 上 ：結核研究の進歩，29：281，昭35.
- 3) 同 上 ：結核，36：694，昭36.

The Results and Follow-up Study of the Ambulatory Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis. Report 3. (2) Study on the factors influencing the radiological aggravation after chemotherapy. Joint Research Committee of Chemotherapy of the Japan Anti-Tuberculosis Association (Chief: Hideo KUMABE, M. D.)

We have reported the study on the factors influencing the results of chemotherapy in April, 1960 at the Assembly of Japanese Society for Tuberculosis based on 1,920 observed cases. Factors which may be related to the aggravation rate after completion of chemotherapy were also discussed, because of the increase of the observed cases and of the elongation of observation period.

We used the term "aggravation" instead of "relapse" or "recidiv", because these terms "relapse" and "recidiv" mean the cases before cured whose new tuberculous lesion was discovered and the term "cured" has no clear definition.

In this study "aggravation" means any radiological enlargement of the pulmonary lesion and, or, any newly recognized tuberculous shadows in the region of pulmonary area where no pathological shadows were observed by that time.

We observed 1,774 cases of initial treatment and 675 cases of retreatment and observation

periods after the end of chemotherapy are as follows: ~1 year, 424 cases: 1~2 years, 443 cases: 2~3 years, 392 cases: 3~5 years, 438 cases: 5 years ~, 77 cases.

Based on these cases, investigations were made on the various factors, namely, type of lesion at the end of treatment, age, size of the maximal lesion, kind of chemotherapy, its duration and radiological improvement at the end of chemotherapy.

When we studied the influence of one factor, to exclude the influence of the other factors than the factor in quest, we compared the two groups which have the same rate of the other factors. Namely, the cases were first divided into the groups of initial treatment and retreatment and they were further divided by the type of lesion at the beginning of therapy and that at the termination of therapy. They were then further subdivided by the age, extent of lesion, maximal size of lesion, regimen of treatment, duration of treatment and the rate of improvement. The results were tabulated every 6 months. For comparison of one factor, the groups were so provided to contain other various factors distributed in the same rate by taking the smallest number of the patients for each factor among the groups to be compared and randomly selecting the same number of patients from the