

予 防 投 薬 に 対 す る 検 討

北 沢 幸 夫^{*}・佐 藤 哲 郎^{*}
西 山 保 雄^{**}・加 島 豊 吉^{**}

^{*} 社会保険病院松嶺荘
^{*} 社会保険麴町診療所
^{**} 石川島重工健保病院

受付 昭和 36 年 3 月 14 日

近年就労下の肺結核患者に対し、再発を防止する目的で化学療法が行なわれ、再発防止の目的を達したとの報告が多いが、なお少数例の再発者がみられる。従来報告にはヒドラジット単独投薬が多いので再発せる場合の耐性出現を考慮して、われわれはヒドラジット・サルファイソミジン（ドミアン）の併用療法を行い、再発防止の傾向があること、および予防投薬にドミアンを併用したことは再発例に対し治療上當を得たものであることを発表した¹⁾。しかし再発防止が可能か否かを検討する場合に、きめてとなるのは対照群の選び方であろう。われわれは肺結核患者の再発を調査し、頻回排菌者に再発の多いことを確かめたので、予防投薬の効果を排菌面より同一症例につき予防投薬期間とその前後 1 年間の経過を追求した結果、次のごとき成績を得た。

検 査 対 象

対象は就労下の肺結核患者中、病巣が比較的安定したと思われる 99 名を選び、過去 3 年間のうち（昭和 32 年～34 年）、2 年目（昭和 33 年）に予防投薬を行い、その前後の非投与期間各 1 年間との経過を比較検討した。症例の病型は表 1 に示すとおりである。

表 1 a 学研分類

B	CB	CC	D	E	TP	OT	計
2	24	56	3	1	3	10	99

d 岡氏分類

IVB	V	VI A	VII	XI	計
16	14	49	17	3	99

投与方法：毎週 3 日（月，水，金）食後 1 回に服用させた。ただし副作用のある場合には半量づつ 2 回または 1/3 量づつ 3 回に分服せしめた。服薬量は 1 日 8 錠で、1 錠中にヒドラジット 0.025 g とドミアン 0.25 g を含み、1 日にヒドラジット 0.2 g、ドミアン 2 g を内服した訳である。

検査法：99 名について 3 カ月に 1 回胸部レ線撮影、喀痰培養を行ない、成績判定は学研の判定基準に従った。

成 績

胸部レ線像：レ線像の推移は表 2のごとくである。すなわち投与前、投与中、投与後を改善率でみると 21.2 %、14.2 %、14.2 % である。再燃率では 7.1 %、3 %、8.1 % となり、投与期間中の再燃率がわずかながら減少傾向を示した。洞化は 1 %、3 %、0 % で、むしろわずかであるが投与期間において多い傾向がある。不変は 64.6 %、78.8 %、77 % であり、投与前がやや少ない傾向がある。排菌は 5.1 %、1 %、0 % で、投与前の期間においてやや多い傾向がみられた。しかしこれらにはいずれも有意差はみられない。

表 2 レ線像推移

	改 善	再 燃	洞 化	増 悪 排 菌	不 変	退社、死亡、入院、化療中	計
昭 32 年 投薬前 1 年	21 (21.2%)	7 (7.1%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	64 (64.6%)	1	99
昭 33 年 投薬中 1 年	14 (14.2%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	78 (78.8%)		99
昭 34 年 投薬後 1 年	14 (14.2%)	8 (8.1%)			62 (77.0%)	15	99

次に病型別による推移をみると、投与期間中では硬化性傾向の強い病型（C C型、D型、O T型）の大多数のものが不変であるが、滲出性傾向のある病型（B型、C B型）では改善したものもあり、一部に再燃したものがあり、変動することの多いことを示している。また投与中止後1年間の病型の推移ではいずれの病型においても変動の多い結果が得られた。（表3、4）

表3 投薬期間（1カ年）のレ線像病型推移

	B	CB	CC	D	E	TP	OT	計
改善 1		1						1
2 a	1	1	1				1	4
2 b		6	2				1	9
不変		12	52	3		3	8	78
洞化	1	2						3
排菌			1					1
再燃		2			1			3
計	2	24	56	3	1	3		99

排菌とレ線像：既往の培養成績により陰性群 63 名、(+) または (++) 群 17 名（1 回のみ (+) または (++) を示した）、(++) 群 12 名（1 回 (++) であつたものおよび (+) を繰り返したものを含む）の 3 群に分けた。この培養成績とレ線像の経過とを比較検討した。（ただし培養を行なえなかつた 7 例は除いた）成績は表 5 のごとくである。陰性群では投与前、投与中、投与後の改善率は 13 名（20.6 %）、10 名（15.9 %）、10 名（17.9 %）、再燃率は 2 名（3.2 %）、1 名（1.5 %）、4 名（7.1 %）であり、不変率は 47 名（74.6 %）、52

表4 投薬中止後（1カ年）のレ線像病型推移

	B	CB	CC	D	E	TP	OT	計
改善 1								
2 a								
2 b		4	6				4	14
不変	1	13	37	3		3	5	62
洞化								
排菌								
再燃	1	3	4					8
計	2	20	47	3		3	9	84

注：退社、死亡等により経過を追求しえなかつた15例を除く。

名（82.6 %）、42 名（75 %）を示し、投与期間中は再燃率がわずかながら低い傾向がみられる。K (+) また (++) 群では改善率は 5 名（29.4 %）、1 名（5.9 %）、1 名（7.7 %）、再燃率は 0 %、1 名（5.9 %）、1 名（7.7 %）、不変率は 12 名（70.6 %）、13 名（76.4 %）、11 名（84.6 %）であり再燃率には差がみられないが、洞化率は投与期間において 2 名（11.8 %）に認められやや高い傾向がある。K (+++) 群では改善率は 1 名（9.1 %）、2 名（16.7 %）、1 名（11.1 %）、再燃率は 4 名（36.4 %）、1 名（8.3 %）、2 名（22.2 %）であり、洞化は各期間ともなく、不変率は 6 名（55.5 %）、9 名（90 %）、6 名（66.7 %）を示し再燃は投与期間において低下の傾向を示した。かつ投与期間中の再燃例の 1 名は空洞があり入院治療を適当と認めたが、本人が肯せずやむをえず予防投薬を行なつた例であり、これを除外すると投与期間中の再燃はさらに低下傾向を強めるといえよう。

表5 排菌とレ線像

	K (-) 群					K (+) ~ (++) 群					K (+++) 群					計
	改善	再燃	洞化	不変	計	改善	再燃	洞化	不変	計	改善	再燃	洞化	不変	計	
※投薬前1年	13 20.6%	2 3.2%	1 1.6%	47 74.6%	63	5 29.4%			12 70.6%	17	1 9.1%	4 36.4%		6 55.5%	11	91
投薬中1年	10 15.9%	1 1.5%		52 82.6%	63	1 5.9%	1 5.9%	2 11.8%	13 76.4%	17	2 16.7%	1 8.3%		9 75.0%	12	92
※投薬後1年	10 17.9%	4 7.1%		42 75.0%	56	1 7.7%	1 7.7%		11 84.6%	13	1 11.1%	2 22.2%		6 66.7%	9	78

※：入院 1 名を除く。

※※：退社死亡 5，入院 3，外来治療 6，計 14 名を除く。

副 作 用

胃腸障害：99名中19名(19.0%)にみられた。胃部膨満感，食欲減退，嘔気，嘔吐，胃痛，下痢等で服薬当初にみられたが，投与方法の変更，消化剤の投与等により軽快した。比較の後期まで訴えたものは5名にすぎない。

神経症状：99名中5名(5.0%)に頭痛，しびれ感，頭がぼーんとする等の訴えがあつたが投与方法を変えて服薬を続けた。

再燃者の経過

第1例 ████████ 37才男(予防投薬3カ月後再燃)

再燃時レ線所見左上野大空洞周囲浸潤，右上野浸潤巢内空洞，赤沈1時間値115mm，塗抹陰性，培養(+)，ただちに3者併用を行う(既往に化療を行っていない)。2カ月後に右上野の浸潤はその1/2が吸収され空洞が不明となつた。左肺のレ線所見には変化がない。4カ月後に左上野の空洞はやや縮小し，周囲の浸潤もその1/2は吸収された。

9カ月後では右上野の浸潤は最初の1/4となり，左上野の空洞の大きさは2/3に縮小した。この間赤沈は中等度の促進を示した。排菌は時に培養で(++)となつたが，おおむね陰性である。1年3カ月の喀痰中の菌にヒドラジットの100%完全耐性がみられた。1年7カ月後もやはり同様の成績を得た。

第2例 ████████ 44才男(予防投薬10カ月後再燃)

再燃時レ線所見左上野浸潤および尖部の助膜肥厚，既往に化療を行わない。赤沈1時間値5mm，培養陰性，ただちに3者併用を実施し3カ月後に左上野の浸潤は従来あつた古い乾酪巣を残して周囲の新しい浸潤は吸収された。この間培養陰性で赤沈値は正常値を示した。現在は就労中である。

就労治療例

第3例 ████████ 34才男(予防投薬8カ月後再燃)

右上野浸潤左尖部浸潤(再燃は右上野の旧病巣の周囲に起つた)，I H M S 0.3gを投与しながら働かせた。3カ月後にはシューブはほとんど吸収された。

考 案

肺結核の再発を防止する目的でヒドラジットまたはその誘導体の投与が行われているが，その場合対照として選ばれるのは投与を行わなかつた肺結核患者である。この者たちからの再発率と比較して投与群の再発率が少ない場合には再発を防止したと考えられている。しかし再発率の低下に対し，また一方改善するもののある

ことも考えられることである。たとえば田中ら⁵⁾によれば77名にI H M S 0.6~1gを3年間連日投与を行い，予防投薬実施前では再発率が60.8%みられたのに比較し，投与群では再発率は5例(6.5%)で減少が著明で再発防止の効果を認めたが，また改善をみたものが46.7%である。また貝田ら⁴⁾によれば過去の平均悪化率16.8%に比較しヒドラジット0.2g連日投与群は3.5%で効果ありとしたが，投与群の改善率は27.7%を示した。小松ら⁵⁾は対照群としてIVB型135名を選び21名(15.6%)に悪化を認めたが，79名にI H M Sを1g宛連日投与し，投与群からは悪化が2名(2.5%)で効果を認めたが改善が22.8%にみられた。並河ら⁶⁾はTargent Point到達例で投与を行わなかつた30例からは29.1%の再発をみたが，Targent Point到達例105名にヒドラジット5~8mg/kgを連日投与し，再燃率はおおむね10%であり再発防止の目的を達したと述べているが，改善率は18.1%であつた。貞利⁷⁾は過去の悪化率は13.2%であつたが，要注意者391名にI N H Gを3回/W，600mg宛6カ月間の投与を行つた結果，悪化は8名(2.1%)で効果ありとしているが改善は42名(10.7%)に認めている。村上⁸⁾は対照として108名を選びこの1年間の再発者が19名みられたのに対し，I H M S 3回/W 0.3gを1年間連続投与を行い，再発は5名(4.6%)に減少し再発防止の傾向ありとしており，一方わずか10名(9.8%)に改善を認めている。木内⁹⁾らは円形，類円形病巣でかつ不活動性であり安定したものを63名ずつの2群に分け，うち1群を対照とした。投与群に対してはヒドラジット2回/W 6カ月間の投与を行い，悪化4名(6.4%)，改善5名(7.9%)に認めたのに対して，非投与群では悪化が1名(1.6%)，改善5名(7.9%)であり，両群間に再発率にはあまり差がないと報じている。すなわち著明な予防効果はみられない訳であるが改善率も投与群では低率を示している。

福原¹⁰⁾は166名にI H M Sを0.6g連日投与し，再発者は2名(1.2%)，改善をみたもの6名(3.6%)であると報告している。大賀¹¹⁾は過去の平均再発率が6.4~7%にみられたのに対し，陰影が6カ月以上不変で硬化性のものを160名選び，I P Cを1日400mg宛1年間の投与を行なつた結果再発は2名(1.2%)，また改善は4名(3%)にみられたと述べている。大賀の成績でも投与群の再発率がわずかに低下の傾向を示したにすぎぬが，この場合の投与群の改善率もきわめて低い。以上各報告者の投与群の再発率，改善率および対照群の再発率を取りまとめたのが表6である。いずれも対照群に比して悪化率の低下することは認められ，かつ投与群の悪化率はほぼ一致してきわめて低率であり，

表 6

	対 象	投与群悪化率	投与群改善率	対照群悪化率
■他	77例	●●●●	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●
■他	1043	●●	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●● ●
■他	79	●●	●●●●●●●●●● ●●●●	●●●●●●●●●●
■他	105	●	●●●●●●●●●● ●	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●
■他	91	●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
■他	108	●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●● ●
■他	63	●●●●	●●●●●●	●
■他	166	●	●●	●
■他	160	●	●●	●●●●●
■他	99	●●	●●●●●●●●●●	●●●●

これだけみると予防効果は確実のように見える。しかるに投与群の改善率については■, ■, ■, ■等の改善率の高いものから■, ■, ■等の中等度のもの, また■, ■等の低いものがある。さらに注意すると対照群の再発率と投与群の改善率とは平行しており、対照群の再発率の高いものは投与群の改善率も高く、逆に対照群の再発率の低いものは投与群の改善率も低い。この平行関係は対象のとり方の相違に基づくものであると考えられる。すなわち比較的不安定な病巣のあるものが多い対象に対しては、予防投薬は外来治療となるために改善率が高くなり、その結果病巣は硬化し再発するものも減少することは当然考えられることである。またこれに反して安定した硬化巣の多い群を対象とした場合には予防投薬により改善するものも少ないが安定硬化したものであるがゆえに再発するものも非投与群と比較して差が少ないことを意味しているといえよう。この点についてわれわれの場合を検討すると予防投薬を実施した1年間に予防投薬を受けなかった要注意者 423 名から化学療法を受けていた 83 名を除いた 340 名から 19 名の再燃がみられ、再燃率は 5.6% に当たり 予防投薬者からの再燃率は 3.0% であつて予防投薬者からの再燃率が非投薬者の再燃率よりやや低い傾向があるといえその差は僅少で有意差は示さなかつた。また投薬期間中の改善率は 14.2% で低いほうである。すなわち比較的硬化巣の多いものを対象とした訳であり、これは滲

出傾向のあるものは入院治療を行つている結果であるといえよう。そこで対象のとり方を変えて、次に同一症例につき投与前後と投薬期間との比較をしたが投与期間中において再燃率がわずかながら減少傾向があるのを認めたが、これでは予防投薬の効果があるとはこの対象のとり方によつても確かめることができなかつた。そこで従来の報告および前回のわれわれの報告ではともに硬化巣のものの再発を予防投薬が防止しうるか否かを確かめることは不可能であるといえよう。もちろん滲出傾向のある場合には予防投薬による再発防止の効果は認められるが、これはむしろ外来治療であつて当然治療すべきものが放置されていたものに対し、予防投薬の名のもとに外来治療が行われたと解してよいと思われる。そこで排菌面からこの点を検討した。多量排菌群で再燃が多くみられることはすでに報告したが²⁾、排菌別に 3 群に分けて予防投薬によりいかなる成績を示すか、また各群ごとに投与前後の成績につき比較検討した。K(-) 群では投与中は再燃率がわずかながら低い傾向があるが、K(+)^{または} K(++) 群では差がみられず、再燃が多い K(+++) 群では投与群の再燃率が低い傾向を示したが、なお有意差はみられなかつた。したがつて就労下の要注意者に対して再発防止の予防投薬を行なうことが確

実に再発を防止しうるか否かを確かめることはできなかつたが、排菌面よりの検討によりその傾向があることは認めてよいと思われる。したがつてまず結核管理方針としては治療すべきものは十分治療すべきであろう。そして管理を徹底的に行うべきである。しかし中小企業のごとく管理の徹底を期しなう場合には予防投薬を行うべきではあるまいか。

再燃者の予後： 再燃者は 3 名であるが、この再燃者のその後の経過を述べると、入院したものは 2 名で他の 1 名は就労させたまま治療に切り替えた。再燃した 3 名中第 2 例、第 3 例は初回治療とほぼ同一の経過で治癒したが、第 1 例は現在でも依然として空洞を残して治癒傾向が少ない。1 年 3 カ月後に及んで、ヒドラジットの完全耐性が出現している。排菌のみあつた 1 例で喀痰中の菌のヒドラジットの耐性を調べたが耐性はみられなかつた。予防投薬の効果が確実でなく、かつ管理不十分な対象に予防投薬を行う場合には少数例ながら再発例がみられることは避けがたいので、再燃した場合のヒドラジット耐性防止のためにも、サルファ剤を併用したことは再発後の治療上からみても当をえたものと考えられる。

結 論

石川島の要管理者 99 名に 1 年間 ヒドラジット・ド

ミアン併用投与を週3日間行い、この予防投薬期間の前後1年間のレ線推移、排菌の2点につき各期間を比較検討し、投与期間が非投与期間に比し、再燃率排菌の点でわずかな低下の傾向がみられ、洞化はわずかながら多い傾向があつた。

各期間ごとに既往の排菌の有無とレ線像の経過とを比較した。排菌のない場合にも投与中はわずかながら再燃が少ない傾向があつたが、排菌の少ない場合にはほとんど差がなく、多量排菌の場合には再燃がかなりの低下傾向を示した。少数例のため有意差は得られず、予防投薬が再発を防止するか否かはなお検討の必要があるが、従来の報告を投与群の再発率、改善率および対照群の再発率の3点につき検討を加えた結果、硬化巣に対する予防投薬の効果は認めがたく、結核管理方式としてはまず治療を十分行つたものに対し管理を厳重に行い、管理の徹底を期したい場合に予防投薬を行うのが適当と考えるが、そのさいにはヒドラジット単独よりもサルファ剤併用が望ましい。

本論文の要旨は第35回日本結核病学会総会においてシンポジウム(10)のさい発言者として述べた。ドミアンについては大日本製薬株式会社に負うところが多いので感謝の意を表する。

文 献

- 1) 北沢幸夫 他：日臨結，19：209，昭35.
- 2) 北沢幸夫 他：昭和34年結核病学会総会演説.
- 3) 田中多聞 他：結核，33(増刊号)：287，昭34.
- 4) 貝田勝美 他：結核，33(増刊号)：280，昭34.
- 5) 小松貞三 他：結核，33(増刊号)：286，昭34.
- 6) 並河清 他：結核，33(増刊号)：281，昭34.
- 7) 貞利庫司 他：結核，34(増刊号)：173，昭34.
- 8) 村上貞美 他：結核，33(増刊号)：283，昭34.
- 9) 木内達弥 他：結核，34(増刊号)：172，昭34.
- 10) 福原一彦 他：結核，33(増刊号)：282，昭34.
- 11) 大賀弘毅 他：結核，34(増刊号)：174，昭34.