

肺結核の外来化学療法中における耐性患者の検討

(治療方法の問題)

本 堂 五 郎・中 島 丈 夫
瀬 倉 敬・山 口 智 道

結核予防会第一健康相談所 (所長 渡辺博)

受 付 昭 和 37 年 6 月 7 日

緒 言

第 36 回結核病学会において薬剤耐性患者の悪化について報告¹⁾し、完全耐性群は不完全耐性群や感性群に比べ著しく悪化の多いことを確かめた。すなわち学研総合判定により悪化をみると、完全耐性群 32.0 %、不完全耐性群 13.9 %、感性群 13.7 % で、完全耐性群の悪化は有意差をもつて高率であつた。今回は以上の結果に基づき完全耐性群における治療方法の問題すなわち治療方式また換気機能および病変からみた手術の適否について検討した。

研究方法および対象

最近約 5 年間ににおける当外来化療患者の中で、1 年以上上化療を継続し耐性検査を実施したもののうち、化療中に少なくとも 1 回以上 SM, PAS, INH の 1~3 剤に完全耐性を示した 75 例 (主として前報告の症例) を対象とした。耐性の基準は SM 10 γ/ml 以上, PAS および INH はいずれも 1 γ/ml 以上とした。抗結核剤は主として SM, PAS, INH の 2 者 または 3 者併用であり、他に PZA・INH, SF・INH の併用、また、これら薬剤とともにネブライザーを併用した。なお全期間を通じ INH を主体とした化療様式をとつたものは約 65 % である。

成 績

- (I) 化療開始時の状況
- (a) 性別では男 53 例、女 22 例で男が多い。
- (b) 年齢別では 40 才以下 32 例、40 才以上 43 例で 40 才以上がやや多い。
- (c) N. T. A. 分類別では軽度進展 6 例、中等度進展 53 例、高度進展 16 例で、大部は中等度進展であ

る。

(d) 病型においては非空洞型 20 例 (26.7 %), 空洞型 55 例 (73.3 %) であり、空洞型の中の硬化壁のものは 45 例で大部を占めている。

(e) 初回治療、再治療別にみると、初回治療 51 例、再治療 24 例で初回治療は約 70 % を占めている。ただし初回治療の約 30 % は他医よりの継続治療である。

(f) 開始時の喀痰中結核菌培養陽性率は 57.4 % である。

(g) 化療期間は 1~3 年 47 例 (62.7 %), 3 年以上 37.3 % である。

(II) 治療開始後の状況

最終観察時より前、少なくとも 6 カ月間の排菌の有無により、後期陰性化群 (以下単に陰性化群と略) と後期陽性群 (以下単に陽性群と略) とに分けると、前者は 28 例 (37.3 %) であるに比し、後者の陽性群は 47 例 (62.7 %) で多い。以下この 2 群について検討する。

(a) 学研の総合判定成績は表 1 のごとく軽快 18.7 %, 不変 25.3 %, 悪化 56.0 % で悪化は著しく多い。しかして悪化は陰性化群の 28.6 % に比し陽性群は 72.3 % を占めている。

Table 1. Course of Disease during Treatment

Course Group	Improved	Unchanged	Deteriorated	Total
I	14 (50.0)	6 (21.4)	8 (28.6)	28 (100.0)
II	0	13 (27.7)	34 (72.3)	47 (100.0)
Total	14 (18.7)	19 (25.3)	42 (56.0)	75 (100.0)

Notes. Group I: Cases converted to negative in the last 6 months.

Group II: Cases showed bacilli discharge in the last 6 months.

Figures in parenthesis indicate per cent to total.

Goro HONDO, Takeo NAKAJIMA, Takashi SEKURA and Tomomichi YAMAGUCHI (Daiichi Dispensary, Japan Anti-tuberculosis Association, 2, 1-chome, Kanda-misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan): Clinical Study on Ambulatory Chemotherapy for Drug Resistant Cases of Pulmonary Tuberculosis-Methods of treatment for such cases,—Kekkaku, 37 (11): 626~631, 1962.

Table 2. Results of Bacteriologic Findings and Drug Susceptibility Test

Group	Period		1m.~6m.	6m.~1y.	1y.~2y.	2y.~3y.	3y.~
	Test						
I	Bact. Findings	Positive	13 (54.2)	14 (58.3)	14 (50.0)	4 (16.0)	1 (11.1)
		Negative	11 (45.8)	10 (41.7)	14 (50.0)	21 (84.0)	8 (88.9)
		Total	24 (100.0)	24 (100.0)	28 (100.0)	25 (100.0)	9 (100.0)
		Unknown	4	4	0	0	0
	Susceptibility	Completely resist.	6	10	12	3	1
		Incompletely resist.	1	0	0	0	0
		Susceptible	0	0	0	0	0
		Total	7	10	12	3	1
II	Bact. Findings	Positive	30 (68.2)	35 (79.5)	45 (95.7)	30 (96.8)	24 (88.9)
		Negative	14 (31.8)	9 (20.5)	2 (4.3)	1 (3.2)	3 (11.1)
		Total	44 (100.0)	44 (100.0)	47 (100.0)	31 (100.0)	27 (100.0)
		Unknown	3	3	0	0	0
	Susceptibility	Completely resist.	13	16	24	13	6
		Incompletely resist.	4	4	8	2	5
		Susceptible	1	2	2	2	1
		Total	18	22	34	17	12

Table 3. Combination of Drug Resistance among Completely Resistant Cases

Group	Period		1m.~6m.	6m.~1y.	1y.~2y.	2y.~3y.	3y.~
I	Total		6 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)
	Resist. to single drug	SM	0	1	0	0	0
		PAS	4	6	1	0	1
		INH	2	1	5	3	0
		Total	6 (100.0)	8 (81.8)	6 (50.0)	3 (100.0)	1 (100.0)
	Resist. to two drugs	SM • PAS	0	0	0	0	0
		PAS • INH	0	2	2	0	0
		INH • SM	0	0	2	0	0
		Total	0	2 (18.2)	4 (33.3)	0	0
	Resist. to three drugs	SM PAS INH	0	0	2 (16.7)	0	0
II	Total		13 (100.0)	16 (100.0)	24 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)
	Resist. to single drug	SM	1	6	5	1	1
		PAS	6	0	3	3	1
		INH	4	5	4	4	3
		Total	11 (84.6)	11 (68.8)	12 (50.0)	8 (61.5)	5 (83.3)
	Resist. to two drugs	SM • PAS	0	2	0	0	0
		PAS • INH	0	1	6	3	0
		INH • SM	2	1	0	2	0
		Total	2 (15.4)	4 (25.0)	6 (25.0)	5 (38.5)	0
	Resist. to three drugs	SM PAS INH	0	1 (6.2)	6 (25.0)	0	1 (16.7)

Table 4. Grade of Drug Resistance among Completely Resistant Cases

Group	Drugs Complete- ly resist. to	SM	PAS	INH
I	1 γ /ml	0	14 (77.8)	11 (55.0)
	5 γ /ml	0	0	2 (10.0)
	10 γ /ml	3 (75.0)	4 (12.2)	7 (35.0)
	100 γ /ml	1 (25.0)	0	0
	Total	4 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)
II	1 γ /ml	0	24 (72.7)	22 (50.0)
	5 γ /ml	0	0	9 (20.5)
	10 γ /ml	22 (80.0)	8 (24.2)	13 (29.5)
	100 γ /ml	6	1 (3.1)	0
	Total	28 (100.0)	33 (100.0)	44 (100.0)

(b) 期間別の菌検査および耐性検査成績は表2のごとく、陰性化群の菌陽性率は治療開始後2年で50.0%であるが、2年を過ぎると激減する傾向にある。これに比べ陽性群では2年を過ぎても90%以上である。

次に完全耐性出現状況を見ると、両群ともに2年までは増加する傾向にある。また完全耐性の1~3剤の割合を期間別にみると表3のごとく、陰性化群は主として1剤耐性がみられるが、陽性群は6カ月以降各期間に2剤および3剤耐性がみられる。しかし表4のごとく完全耐性の程度はとくにSM, PASにおいて低いものが大部を占めている。

(c) X線所見上の悪化は表5のごとく、とくに陽性群では治療開始後1~2年が著しく多い。

(d) 化療方式の検討

陰性化群において化療変更により菌陰性化したときの化療方式、また陽性群において化療後期の耐性検査で良好傾向を示したものの、すなわち完全耐性から不完全耐性または感性に移行したものの化療方式を見ると、表6および表7のごとく、いずれにおいてもPZA・INH併用、SF・INH併用が多く、またネブライザーを併用したものもみられた。ネブライザーには主としてアレベールおよびIHMSを用いた。以上の化療変更前の耐性を両群についてみると、陰性化群においてはSM 13.3%, PASおよびINHはそれぞれ46.7%, 陽性群ではSM 0%, PAS 18.1%, INH 45.4%で、INHはいずれも46%内外である。

(e) 換気機能および病変からみた手術の適否について

換気機能面および病変からみて手術が可能か否かを知るために、主として陽性群24例につ

Table 5. Radiological Deterioration during Chemotherapy

Group	Period Radiol. findings	6m. 6m.	1y. 1y.	2y. 2y.	3y. 3y.	Total
I (8)	Cavitation	0	2	2	0	4
	Enlargement of cav.	0	1	1	0	3
	Appearance of new lesion	1	1	0	2	4
	Enlargement of lesion	1	0	0	0	1
	Total	2	4	3	3	12
II (34)	Cavitation	0	1	7	4	15
	Enlargement of cav.	0	2	5	4	14
	Appearance of new lesion	1	4	6	2	14
	Enlargement of lesion	1	0	1	0	2
	Total	2	7	19	10	45

いて検討した。年令は陽性群では39才までと40才以上各10例、陰性化群は40才以上の4例である。これらの学研総合判定成績は、陽性群では悪化15例、不変5例であり、陰性化群はいずれも悪化4例である。

換気機能障害の程度をモトレー、または笹本の分類²⁾(表8)に基づき検討すると、表9のごとく肺機能面から手術適と考えられるものは16例(66.7%), 否と考えられるものは8例(33.3%)である。次に病変から

Table 6. Regimen of Chemotherapy among 15 Cases in Group I Showing Negative Conversion after Changing Regimen of Chemotherapy

Regimen of caemo- therapy caused negative conversion	Regimen of Chemotherapy from the beginning
*PZA・INH (4)	SM・PAS・INH→PAS・INH→*PZA・INH SM・PAS→PAS・INH→*PZA・INH PAS・INH→*PZA・INH INH→*PZA・INH
*SF・INH (4)	SM・PAS・INH→SM・INH→*SF・INH PAS・INH→*SF・INH PAS・INH→PZA・INH→*SF・INH
*Nebulizer (2)	SM・PAS→SM・PAS・INH→INH・*Neb. PAS→SM・INH→PAS・INH →PZA・INH・SF・*Neb.
SM・PAS・INH (3)	PAS・INH→SM・PAS・INH (1) SM・PAS→SM・PAS・INH (2)
PAS・INH (2)	SM・PAS→PAS・INH SM・PAS・INH→PAS・INH

Notes: 1) Remaining 13 cases in Group I converted to negative under the same regimen of chemotherapy.

2) * denotes the regimen caused negative conversion.

Table 7. Regimen of Chemotherapy among 11 Cases in Group II Showing Increase of Drug Susceptibility after Changing Regimen of Chemotherapy

Changes in drug suscept.	Regimen of chem-oth. caused favourable response.	Regimen of chemotherapy from the beginning
Compl. resist. ↓ Incompl. resist. (8)	*SF • INH (5)	SM • PAS→*SF • INH PAS • INH→PZA • INH→*SF • INH PAS • INH→*SF • INH SM • PAS • INH→*SF • INH SM • PAS • SF→SM • PAS • INH→SM • INH→*SF • INH
	*PZA • INH *PAS • INH *SM•PAS•INH	SM • PAS • INH→*PZA • INH SM • PAS→PAS • INH→PZA • INH→*PAS • INH PAS • INH→SM • PAS→*SM • PAS • INH
Compl. resist. ↓ Suscept. (3)	*SF • INH *PZA • INH *Nebulizer	SM • PAS • INH→PZA • INH→SM • PAS•INH→*SF•INH PAS • INH→PZA • INH→PAS • INH→*PZA • INH PAS • INH→SM • PAS•INH→PZA•INH→SF•INH+*Neb.

Notes: 1) Among remaining 36 cases, 22 showed unfavourable response, and 14 undetermined.
2) * denotes the regimen caused favourable response.

Table 8. Grade of Impairment of Pulmonary Function by Mothley and Sasamoto

Grade	% V. C.	% T. V. C.	% M. B. C.	% Air trapping
Normal	80~100	70~100	80~100	0 ~ 4
Slight impairment	60~79	55~69	60~79	5 ~ 9
Middle grade impairment	40~59	40~54	40~59	10~14
Marked impairment	0 ~39	0 ~39	0 ~39	15~

Table 9. Indication for Surgical Treatment

From radiol. findings Lesion's finding		Indicated	Contra-indicated				Total
			Bronchial lesion	Extensive lesion	Pleural thickning, operation on contra- lateral side, etc.	Total	
Indicated	Normal	1	0	0	0	0	1
	Slight impairm.	8	1	1	0	2	10
	Middle grade impairm.	2	0	3	0	3	5
	Total	11	1	4	0	5	16 (66.7)
Contra- indicated	Middle grade impairm.	1	0	0	2	2	3
	Marked impairm.	0	0	4	1	5	5
	Total	1	0	4	3	7	8 (33.3)
Total		12 (50.0)	1	8	3	12 (50.0)	24 (100.0)

みた手術適否はそれぞれ 12 例 (50.0 %) であつて、否のものの内訳は気管支病変のため (気管支結核) 1 例、病変広範のため 8 例、また肋膜肝肺高度 (対側) 2 例、対側成形と横隔膜麻痺のため 1 例である。次に肺機能および病変の両方面から適は 11 例 (45.8%) となる。

考 察

大部が硬化壁空洞を有し、かつ SM, PAS, INH の 1~3 剤に完全耐性を示したいわゆる重症肺結核に属する化療方式としては、KM や 1314 Th や CS 等が保険診療で自由に使用できるようになれば、療研の発表した KM・1314 Th・INH の 3 者併用の成績³⁾等は、このような症例には非常に有効となろうが、現段階においては PZA, INH の併用, SF, INH の併用またネブライザーの併用がよいと考えられる。

SF・INH の併用の治療成績に関しては多くの報告がみられるが、たとえば大藤ら⁴⁾は SM・PAS・INH に耐性のある陳旧性肺結核患者に IHMS・Erycon を、また東村ら⁵⁾も重症例に INH・SI を使用し排菌に好影響を認めたとし、小林ら⁶⁾も耐性重症肺結核に INH・スルファジメトキシンを併用し排菌において 30 % の好影響ありと述べ、山本ら⁷⁾また青木ら⁸⁾は INH と持続性サルファ剤との併用により INH 耐性の上昇を明らかに遅延せしめたと述べている。

次に PZA・INH の併用が耐性重症肺結核に有効とするものは、藤村⁹⁾、豊田¹⁰⁾、高橋ら¹¹⁾その他多くの報告がある。また沼田ら¹²⁾は過去における化療失敗例で重症型のものに、また内藤¹³⁾は外科的に処置の困難な耐性菌保有例にそれぞれ INH・SI・PZA の 3 者併用を試み菌陰性化が著明であつたと述べている。

次にネブライザーを他の抗結核剤と併用し良好な成績を得たという報告をみると、近藤¹⁴⁾は過去の化療および外科療法で菌陰性化しなかつた 30 例に I. P. P. B. を用い主として INH の噴霧吸入療法を 3~5 カ月実施し、8 例に陰性化、5 例に菌の減少をみたといひ、G. Pickroth¹⁵⁾は長期の化療を実施し、なお空洞を認めるものに SM・INH の噴霧吸入療法を施行し 21 % に有効であつたと述べている。

以上の諸成績のごとく、INH と PZA または SF との併用またネブライザーの使用は確かに効果があると考えられる。しかし本報告の陽性群のごとく、後期の耐性検査で良好な傾向を示し感性に移行したとしても、菌

の陰性化の困難なものに対しては外科的に処置を考慮しなければならない。それではこの時期は如何ということになるが、とくに陽性群のごとく結核菌陽性率、完全耐性出現また X 線所見上の悪化はいずれも治療開始後 1~2 年が高い傾向にあり、本報告のごとく手術適応例も相当みられると考えられるので、遅くともこの時期に考慮すべきであろう。

結 論

化療中に少なくとも 1 回以上 SM, PAS, INH の 1~3 剤に完全耐性を示した 75 例を対象とし治療方法の問題について検討したが、治療開始後 1~2 年において、このような症例では悪化が多いので、遅くともこの時期に極力手術をすすめるべきであるが、手術を希望しないかまた不適のものには、現段階では SF・INH の併用, PZA・INH の併用またネブライザーの使用がよいと考える。

稿を終るのにのぞみ、ご校閲を賜つた結核予防会結核研究所所長岩崎竜郎先生および同会第一健康相談所所長渡辺博先生に感謝します。

本論文の要旨は第 37 回結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 本堂 他：結核，36：561，昭36。
胸部疾患，6：579，昭37。
- 2) 笹本 他：呼吸と循環，6：459，昭33。
- 3) 熊谷 他：日本医事新報，1953：3，昭36。
- 4) 大藤 他：治療，42：1920，昭35。
- 5) 東村 他：日本臨床結核，17：573，昭33。
- 6) 小林 他：新薬と臨床，10：840，昭36。
- 7) 山本 他：呼吸器診療，15：783，昭35。
- 8) 青木 他：日本胸部臨床，20：133，昭36。
- 9) 藤村：内科の領域，9：201，昭36。
- 10) 豊田：東京慈恵会医科大学雑誌，75：2719，昭35。
- 11) 高橋：日本臨床結核，15：853，昭31。
- 12) 沼田 他：結核，33：166，昭33。
- 13) 内藤：結核，36：494，昭36。
- 14) 近藤：呼吸器診療，14：799，昭34。
- 15) G. Pickroth：Z. Tbk，108：9，1956。

Clinical Study on Ambulatory Chemotherapy for Drug Resistant cases of Pulmonary Tuberculosis—Methods of Treatment for Such cases.

In the previous report, the authors made a study on the frequency of deterioration during ambulatory chemotherapy, and found that the

frequency of deterioration was higher among cases showing complete resistance to at least one of SM, INH and PAS than among cases showing incomplete resistance to either of these drugs or susceptible cases. In the present report, the authors evaluated the therapeutic effect of ambulant chemotherapy on 75 cases of pulmonary tuberculosis showing complete resistance to at least one of SM, INH and PAS during the course of treatment. The level of drug resistance was 10 γ/ml for SM, and 1 γ/ml for INH and PAS. The results obtained were the following:

1. Cases were divided into 2 groups according to the bacteriologic findings in the last 6 months of observation period; namely, 28 cases converted to negative (Group I), and 47 cases showed continuous bacilli discharge (Group II).

2. Deterioration was found in 56% during the course of treatment, and the rates were 29% and 72% respectively in Group I and Group II.

3. In Group I, nearly all bacilli positive cases showed complete resistance to one of the 3 drugs even from the first 6 months after starting chemotherapy. On the contrary, in Group II, approximately 70% of bacilli positive

cases showed complete resistance to at least one of the 3 drugs from the second 6 months and over, and among them, approximately 40% were resistant to 2 or 3 of the 3 drugs.

4. In Group II, radiological deterioration was most frequently found during the second year after starting chemotherapy.

5. The common regimen of chemotherapy found among cases showing favourable response, i. e. negative conversion of tubercle bacilli or the increase of drug susceptibility, was the combined use of INH+PZA, INH+Sulfa drugs and the use of nebulizer.

6. Indication of surgical treatment was evaluated on 24 cases, among them 4 were in Group I and 20 were in Group II. Observing from the stand point of pulmonary function, 16 cases (67%) were suitable for surgical treatment, and from the extent and the character of pulmonary lesions, 12 (50%) were suitable for surgical treatment. Thus, all together, surgical treatment was indicated for 11 cases (46%).

7. Surgical treatment is the method of choice for the above discussed cases, and in case if it is impossible, the use of INH+PZA, INH+Sulfa drugs or nebulizer is advisable.