肺結核外来化学療法の効果と近接成績

第5報　化学療法終了後の悪化に影響する因子の検討知見補遺

第3篇　悪化例の分析

結核予防会化学療法協同研究会議（委員長　岩崎　竜郎）

——協同研究施設——

北海道支部札幌健康相談所　宮城県支部健康相談所　神奈川県支部中央相談所　愛知県支部第一診療所　京都府支部西之京健康相談所　大阪府支部付属大阪診療所　広島県支部健康相談所　高知県支部健康相談所　福岡県支部健康相談所　鹿児島県支部健康相談所　結核研究所附属療養所　保生園　第一健康相談所　渋谷診療所

緒　　言

化学療法中および化学療法終了後の悪化例の状態については，第2報[1]および第3報[2]において報告したが，その後症例もさらに増加したので，再び検討を加え報告する。

研究対象

第1篇の報告のごとく，昭和28年1月から昭和35年12月末日までの間に6カ月以上の外来化学療法を終了し，その後の経過が観察できた症例として3,464例が得られた。これらのうち，治療中にX線上の悪化のみられた119例と，治療終了後に悪化のみられた352例が分析の対象である。

悪化の内容

悪化の内容は，第3報[2]に報告した定義に従つて，シューブ，拡大，および両者の同時に認められた群の3群に分けた。

拡大の場合の病巣の大きさの分類も先の報告[2]のとおりである。

また，外径の拡大を伴わない単なる空洞化は悪化として扱わないことも同じく前報[2]のとおりである。

成　　績

悪化の観察された時期によつて，治療中の悪化と治療終了後の悪化に分けて分析する。

I．治療中の悪化

1）悪化の頻度：治療中の悪化は3,464例のうち121例（3.5％）に認められた。これを初回治療群と再治療群に分けてみると，前者では2,520例中87例（3.4％）に，後者では944例中34例（3.5％）に悪化がみられた。

2）悪化の種類：121例の悪化例のうち，悪化種類の不明な2例を除く119例についてみると，表1のごとく，シューブ形式による悪化と拡大形式による悪化はほぼ同率である。

3）開始時病型別にみた悪化頻度：表2に示したように，開始時B型，CB型の悪化率に著差はなく，非硬化壁空洞例では2.7％とやや低い。これに比し硬化壁空洞群では高率で，とくに再治療群では14.3％であり，他に比し3～4倍の高率である。

4）悪化病巣の病型：シューブの場合には新病巣の性質，拡大の場合には拡大したときの病巣の性質を学研病型別にみると次のごとくである。すなわち，シューブおよびシューブ＋拡大の両形式による悪化では，63例中A型4，B型42，CB型11，非硬化壁空洞型6で，大部分は新しい病変である。これに比し拡大例では56例中B型19，CB型15，非硬化壁空洞型16，硬化壁空洞型4，結核腫2であり，B型の率が低下している（他に不明例4例）。

5）シューブ例のシューブの拡りと最大病巣の大き

Joint Research Committee of Chemotherapy, Japan Anti-Tuberculosis Association (Chief : Tatsuro Iwasaki) (Japan Anti-Tuberculosis Association, Kanda Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan): The Results and Follow up Study of the Ambulatory Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. Report 5. (3) —Kekkaku, 38 (12) : 541～545, 1963.

Table 1. Type of Radiological Aggravation

Type of aggravation	Appearance of new foci	Appearance of new foci+Enlargement	Subtotal	Enlargement	Total
During chemothrapy	55	8	63 (53.0%)	56 (47.0%)	119 (100%)
After cessation of chemotherapy	198	33	231 (65.5%)	121 (34.5%)	352 (100%)

Table 2. Radiological Aggravation during Chemotherapy by Type of Lesion before Treatment

Type of lesion / Time of aggravation	B	CB	Non-sclerotic walled cavity	Sclerotic walled cavity
1～ 6 months	7/1,141 0.6%	21/1,290 1.6%	2/299 0.8%	4/79 5.1%
7～11 months	10/1,141 0.9	11/1,290 0.9	2/299 0.8	2/79 2.5
12～16 months	15/812 1.8	12/908 1.3	1/255 0.4	3/65 4.6
18～23 months	5/482 1.0	2/530 0.4	3/196 1.5	0/34
over 24 months	5/255 2.0	3/270 1.1	0/130	1/17 5.8
Total	42/1,141 3.6	49/1,290 3.7	8/299 2.7	10/79 12.7

B : Infiltrative-caseous type.
CB : Intermediate type between infiltrative-caseous and fibro-caseous type.

さ：シューブおよびシューブ＋拡大の両形式による悪化63例中記載不備な1例を除いた62例についてみると，シューブの拡りが学研1以内のものが60例であり，このうち49例はさらに1の1/2以内の拡りのものであつた。最大病巣は59例（不備4例は除外）のうち1 *cm* 未満19例，2 *cm* 未満24例で，計43例が2 *cm* 未満であつた。

6) 悪化病巣の経過：悪化例のうちその後の経過の不明瞭なものおよび悪化後の化学療法期間が0のものを除き，空洞のない例と空洞例の基本型の経過を化学療法終了の時点で調べた。その結果，全体として88例中53例（60.2%）が中等度以上に改善している。悪化後の化学療法の期間別に中等度以上に改善した率をみると，化学療法が5カ月以下のものでは14例中3例（21.4%），6～11カ月群では24例中13例（54.2%），12～17カ月群では20例中12例（60%），18カ月以上の群では30例中25例（83.3%）を示し，化学療法期間の長くなるほど改善率も上昇している。これとは逆に，不変に経過するものの率は化学療法の期間が長いほど減少している（各群57.1%，17.5%，15%，3.3%）。空洞の経過も基本型と同様の傾向を示した。また，化学療法終了後も，改善率の上昇がみられ，前述の化療期間別にみても同様で，とくに6～11カ月群では66.6%から75.7%に，12～17カ月群では72.5%から79.6%に上昇している。

II. 治療終了後の悪化

1) 悪化頻度：全対象3,464例中355例（10.2%）を示し，初回治療群では2,520例中243例（9.3%），再治療群では944例中121例（12.8%）であつた。

2) 悪化の種類：352例（分析不能3例除外）の悪化種類は前出の表1に示したごとくで，治療終了後はシューブ形式による悪化が多い。

3) 悪化病巣の病型：シューブ例およびシューブ＋拡大例222例（不備9例除外）の新病巣の病型はA型17例，B型112例，CB型59例，非硬化壁空洞型21例，硬化壁空洞型7例，F型3例，CC型1例，OT型2例である。拡大例についてみると，119例（除外2例）のうち，A型1例，B型29例，CB型55例，非硬化壁空洞型21例，硬化壁空洞型8例，OT型5例である。

4) シューブ例の新病巣の拡りと最大病巣の大きさ：分析可能な219例（シューブおよびシューブ＋拡大例）のうち拡りが1のものは188例（85.8%）で，このうち1の1/2以内のものは132例である。しかし2以上の拡りをもつものは31例（14.2%）で，治療中シューブ例の3.2%に比し高率である。最大病巣の大きさは多くは2 *cm* 未満で（1 *cm* 未満61例，1 *cm* 以上2 *cm* 未満98例），2 *cm* 以上のものは57例（26.4%）である。

5) 悪化病巣の経過：治療終了後の悪化例のうち，その後治療が再開されたものについて，悪化病巣の改善を調べた。シューブおよびシューブ＋拡大例の中等度以上の改善の率をみると，再開化学療法の期間が6カ月未満の群では30例中14例（46.7%），7～12カ月群では28例中15例（53.8%），13～24カ月群では49例中34例（67.3%），25カ月以上の群では28例中23例（82.1%）である。拡大例についても同様の分析を加えると，再開化学療法期間別にそれぞれ55.6%（9例中5例），60%

Table 3. Aggravation after Chemotherapy among Cases with CB and CC Type Lesion at the End of Chemotherapy

Type of lesion at the end of chemotherapy	Group of treatment	Aggravation after chemotherapy			
		Cases aggravated during chemotherapy		Cases including aggravated and not aggravated during chemotherapy	
CB	Original treatment	3/40	7.5%	104/902	11.5%
	Retreatment	1/11	9.1%	51/327	15.6%
CC	Original treatment	0/31		86/1,360	6.3%
	Retreatment	2/9	22.2%	38/49	7.8%

CC : Fibro-caseous type.

(15例中9例)，75％（16例中12例），84.6％（13例中11例）である。

Ⅲ. 治療中悪化と治療終了後の悪化の関連

一度悪化を起こしたものは，その後また悪化することが多いかどうかを検討するため，次のような分析を行なつた。第1に治療中に悪化した例の治療終了後の悪化頻度，第2に逆に治療終了後の悪化例の治療中の悪化頻度である。

1) 治療中悪化例で，化学療法終了時の病型がCB型，CC型となつたものの治療終了後の悪化頻度：治療中の悪化例121例のうち，治療終了時にCB型のものは初回治療群40例，再治療群11例，CC型のものはそれぞれ31例，9例であるが，これら各群の治療終了後の悪化をみると，表3のごとく，CB型の初回および再治療群，CC型の初回群の3群はいずれも全体の悪化率より低い。しかしCC型再治療群では，少数例ではあるが全体の悪化率よりはるかに高率である。

2) 治療終了後の悪化例が，治療中に悪化を起こした頻度：

(a) 化学療法終了後悪化した例のうち，終了時病型CB型，CC型であつたものの治療中の悪化をみると，次のごとくである。すなわち初回治療群で終了時CB型104例中3例（2.9％），終了時CC型86例中2例（2.3％）に治療中の悪化が認められた。再治療群では，終了時CB型51例中3例（5.9％），CC型38例中2例（5.3％）に治療中の悪化があつた。これらを全体と比較すると，初回群では全体の治療中の悪化率3.4％より低い。しかし再治療群では全体は3.5％であり，終了後悪化群ではこれより高率である。

(b) 治療終了後の悪化例のうち，化学療法開始時の病型がB型，CB型，非硬化壁空洞型であつたものの治療中悪化頻度：治療中の悪化は，硬化壁空洞のみが高率であるので（表2），B型，CB型，非硬化壁空洞型のみを選び，終了後悪化例の治療中悪化頻度を調べた。初回群では前記の基準に当てはまるものは198例であるが，このうち7例（3.5％）に治療中の悪化が認められた。これに対し，終了後悪化のない例で，開始時病型が同様なものの治療中の悪化頻度は，3.6％(1,915例中68例)であり，両群間の悪化率に差がない。再治療群で同様の比較を行なうと，治療終了後の悪化例の治療中悪化は88例中9例（12.0％）であるが，終了後に悪化のない例の治療中悪化率は2.6％（583例中15例）で著明な差を認めることができた。

(c) 治療終了後の悪化例のうち開始時病型がB, CB, 非硬化壁空洞型であり，治療終了時がCB, CC型のものの治療中の悪化頻度：この対象について観察すると，初回群168例中3例（1.8％），再治療群72例中5例（6.9％）に治療中の悪化がみられた。これに対し，治療終了後の悪化のない例で，開始時，終了時の病型が前記の条件と合うものの治療中の悪化頻度をみると，初回群では3.7％（1,945例中72例），再治療群では3.2％（599例中19例）である。これを比較すると，初回群では終了後悪化例の治療中の悪化頻度は，終了後悪化のないものに比して低いくらいであるが，再治療群では終了後悪化例の治療中の悪化頻度が高いようである。

考　　察

化学療法中および化学療法終了後の悪化例については，従来も報告してきた[1)2)]。

今回は症例もさらに増加し，治療中の悪化例は121例，治療終了後の悪化例は355例となつた。

まず悪化の種類についてみると治療中悪化では，シューブ形式と拡大形式がほぼ同率であるが，治療終了後の悪化ではシューブ形式のほうが多かつた。これはいままで報告[1)2)]したところと異なることはないが，日比野[3)]の成績によると，治療中の悪化も終了後の悪化も，拡大形式によるものが多く，63～69％を示している。この差異は何によつて起こつたのであろうか。検査間隔の長短は，悪化発見の時期に大きな影響を及ぼすのは当然であるから，治療終了後の悪化については，X線検査の間隔の長短による影響を無視できないが，治療中の悪化では検査間隔による影響は少ないはずである。あるいはまた悪化の種類の定義に違いがあるのかも知れないが，日比野の成績は資料のみであつて，この点を明らかにしえな

かつた。

つぎに，治療中悪化例の病型別の悪化頻度であるが，前の報告と同じく，B型，CB型，非硬化壁空洞型の間に著差を認めないが，硬化壁空洞型の悪化は高率であつた。日比野[3]の成績でも，治療中の悪化はB型1.5％，CB型2.1％，非硬化壁空洞型1.9％であるが，硬化壁空洞型では2.9％と高い悪化率を示している。しかしここの悪化率は，われわれの成績に比していずれも低率であるが，この差異の原因は明らかでない。

悪化病巣の経過は，治療中の場合，悪化後の化学療法期間の長いほど改善がよく，18カ月以上の化学療法によつて83.3％が中等度以上の改善をみている。日比野[3]の成績によつても，拡大病巣は18カ月以上の化学療法によりその66.3％が，24カ月以上の治療によつて72.4％が拡大前の状態に戻つており，シューブ病巣もおのおの50％，61.9％に著明改善をみている。この成績はわれわれのものよりも改善率が低いが，これは改善率のとり方に違いがあるためであると思われる。いずれにしろ，治療中の悪化はその後十分長期の化学療法を行なうことによつて，高率の改善が期待できるものと考えられる。

治療終了後の悪化についても，再開された化学療法が長期であるほど改善はよく，24カ月以上の化学療法によつて，82％以上が中等度以上に改善している。この傾向は日比野[3]の成績でも同様である。

先報までは引用すべき他の報告がみられなかつたが，今回は日比野[3]の成績が発表され，その対比できる部分について検討を加えた。

つぎに悪化病巣についてその病型をみると，治療中悪化でも終了後悪化でも，拡大例のほうにCB型の割合が多いことは当然であるが，シューブ例では治療終了後の悪化ですでにF型となつて発見されたものが222例中3例ある。シューブ病巣の拡りは，治療中のシューブでは大部分が拡り1以内であるが，終了後のシューブでは14.2％が拡り2以上を示しており，悪化発見のおくれがその原因の一つであると考えられる。

今回はふれなかつたが，シューブの場所，拡大例の病巣拡大の程度，年令，性との関係などについては，前報[2]の成績と同様である。

次に一度悪化したことのあるものは，再悪化することが多いかどうかという問題にふれてみたい。この点の分析は限られた症例であるために結論を出すことは難しい。多数の例を同一条件下に比較集計できれば，この問題もかなり明らかになるであろうが，条件のいろいろに異なる症例を集めて検討するため，分析方法としても困難が伴う。今回は成績の項に記したごとく，治療中悪化例で治療終了後に悪化の観察された頻度を調べた結果，治療中に悪化のなかつた普通の例の治療終了後の悪化頻度より高かつたのは，再治療群の治療終了時の病型がCC型のもののみであつた。しかし治療中の悪化例は比較的少数例であり，この検討では例数が少ないので，次には治療終了後の悪化例から逆にこれらの治療中の悪化率を検討した。その結果，再治療群では悪化頻度が高く，とくに開始時病型をB型，CB型，非硬化壁空洞型に限つて観察した場合に悪化頻度の差がもつとも著明であつた。すなわち治療中悪化例の終了後の悪化，逆に終了後悪化例の治療中悪化を分析したかぎりでは，初回治療群では変りはないが，再治療群では再悪化の頻度が高いと考えられる。再治療群では，それ以前の治療が不完全であるとか，あるいは再発のために治療が再開されたわけであろうし，また耐性を獲得している可能性もある。そのほかに種々の因子が関連して再悪化を多くしているのかも知れない。今回の分析のみで結論を出すことは差控えなければならないが，今後の検討の場合に注意すべき一つの問題と考えられる。

結　　論

化学療法中に悪化を認めた121例（3.5％）と，化学療法終了後に悪化を認めた355例（10.2％）について検討し，次のごとき成績を得た。

1) 治療中の悪化：シューブ形式による悪化と拡大形式による悪化はほぼ同率である。悪化病巣の病型は，シューブの場合のほうがより新しい病型が多い。悪化病巣の経過では悪化後の化学療法の長くなるほどよく改善し，18カ月以上の化学療法によつて84％が中等度以上に改善した。

2) 化学療法終了後の悪化：シューブ形式による悪化がやや高率を示した。悪化病巣の病型は治療中悪化とほぼ同様の傾向を示したが，シューブ例のうちに少数ながらF型が存在し，シューブの拡りも2以上のものが14％あり，治療中の悪化より重大な悪化が増加している。悪化病巣の経過は化学療法の再開，とくに長期の治療により，82％以上が中等度以上に改善した。

3) 治療中に悪化した例は，治療終了後にも悪化することが多いかどうかを分析した結果，再治療群では治療中に悪化をみた場合には，終了後にも悪化する頻度が高いと思われる成績を得た。　（文責　結研　大里）

文　　献

1) 結核予防会化学療法協同研究会議：結核研究の進歩，29：281，昭35.
2) 同上：結核，37：1，昭37.
3) 日比野進：難治結核，日結研一資料.

The Results and Follow up Study of Ambulatory Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. Report 5. Analysis on the radiological aggravation during and after the cessation of chemotherapy.

Following the previous reports, radiological aggravation during and after the cessation of ambulatory chemotherapy was investigated on 3,464 cases treated for longer than 6 months during the period from January 1953 to December 1960. Radiological aggravation was divided into the following 3 types, namely appearance of new foci, appearance of new foci+enlargement, and enlargement. Number of aggravated cases was 119 (3.5%) during chemotherapy and 352 (10.2%) after the cessation of chemotherapy. The results were the following:

1. Aggravation during chemotherapy.

Among aggravated cases, appearance of new foci and enlargement were nearly equal in number. Regarding the type of aggravated lesions, exudative and infiltrative-caseous type lesions were more frequently found in newly appeared foci than in enlarged foci. The longer the duration of chemotherapy, the higher the rate of improvement of aggravesions. By chemotherapy longer than 18 months ofter aggravation, 84% of aggravated foci showed marked or moderate improvement.

2. Aggravation after the cessation of chemotherapy.

Among aggravated cases, appearance of new foci was found more frequently than enlargement. The type of aggravated lesions was similar to that of aggravated lesions during chemotherapy, but more severe cases were found among aggravated cases after the cessation of chemothrapy, namely few far advanced cavitary cases were found and 14% of aggravated cases showed extent more than 1/3 of one lung field. By long-term chemotherapy after aggravation, 82% showed marked or moderate improvement.

3. Relation between aggravation during and after the cessation of chemotherapy.

Among original treatment group, no significant difference was found in the rate of aggravation after the cessation of chemotherapy by the presence or absence of aggravation during chemotherapy, but among retreatment group, the rate of aggravation after the cessation of chemotherapy was higher in aggravated cases during chemotherapy than that in not aggravated cases.