

予後よりみた広範囲重症化耐性肺結核症治療の反省

吉田文香・村田昭平・西山寛吉
平嶋信子・小林宏行

埼玉県立小原療養所 (所長 藤岡萬雄博士)

受付 昭和 37 年 9 月 24 日

SM・PAS・INH に感受性を有する肺結核では化学療法による好転治癒を期待しえ、また化学療法による治癒が望みえないときにも病巣の範囲が狭ければ外科的切除による治癒が期待される。しかし最近では広範囲に病巣を有し外科的療法も困難で、そのうえ普遍的な抗結核剤 SM, PAS, INH などに耐性化した症例が取残され、漸次増加の傾向を示している。このような広範囲薬剤耐性化肺結核症への進展の原因については砂原¹⁾⁴⁾、島村²⁾³⁾⁸⁾の報告があり、これら症例の化学療法について、いくつかの試みがされているが、まだ満足すべきものではない¹⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾。また広範囲重症化耐性化への進展を阻止する予防策も現状では適切具体的にたてられているとはいえない。

われわれは現在普遍的に行なわれている治療術式、すなわち SM, PAS, INH を化学療法の主軸とし PZA サルファ剤を従とし、%肺活量 60 までの症例を外科療法の対象とする治療体系の中で、昭和 33 年 12 月より昭和 35 年 12 月までの 2 年間に広範囲重症耐性肺結核症がどんな具合に発生し、どんな経過を辿ったかを調査して今後の治療の指針を得ることを目的とした。

調査方法

埼玉県立小原療養所に入院し化学療法および外科療法を受けた肺結核患者 69 名を調査対象とし、これら症例は死亡群 21 名、不変ないし多少悪化しつつ引き続き入院中の不変群 20 名、好転すなわち排菌陰性した好転群 28 名の 3 群に分類された。これら 3 群は最近の病状より 1 年半以上 5 年まで既往に遡つて発病以来、入所以来の治療法および経過を調査した。

調査結果

1. 病型

調査症例の学研分類は表 1 のとおりで、各群とも F 型がもつとも多く好転群で B, C 型がやや多い。肺活量では死亡、不変群で呼吸不全に近いものがかなり多い。病型を在来の方式で分類すると 3 群の相違はあまり目立たないので、これをさらに磯江氏の方式で分類すると表 2 のようになる。表 2 からみると一側肺に大空洞、多房空洞または荒蕪化した片肺を有する患者で他側肺にも硬化型空洞のあるものがもつとも予後が悪く、ついで全肺野

Table 1. Type of Pulmonary Lesions and Vital Capacity

Group	Type of lesions			% Vital capacity				Total
	F	B	C	>60	60-40	40>	Un-known	
I. Died	14(2)	2(2)	5(1)	3(2)	8(3)	8(0)	2	21
II. Unchanged, slightly improved or deteriorated	15(1)	1	4 $\begin{cases} C_3 & 3(1) \\ C_2 & 1 \end{cases}$	4(1)	12(1)	4	0	20
III. Improved.	11(7)	8	9 $\begin{cases} C_3 & 4 \\ C_2 & 5 \end{cases}$	8(2)	16(5)	1	3	28

Notes. Type F: Far advanced mixed type.
Type B: Mainly infiltrative type with cavity.
Type C: Mainly fibro-caseous type with cavity.
Figures in parenthesis denote the number of cases operated.
2: Extent of lesion between 1/3-1 lung field.
3: Extent of lesion over than 1 lung field.

Fumika YOSHIDA, Shohei MURATA, Nobuko HIRASHIMA, Kankichi NISHIYAMA and Hiroyuki KOBAYASHI (The Saitama Prefectural Ohara Sanatorium, Konan-mura, Osato-gun, Saitama Prefecture, Japan): Treatment of far Advanced Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis Reviewed from Its Prognosis. — Kekkaku, 38 (4): 102~106, 1963.

Table 2. Radiological Findings According to the Classification Advocated by Dr. Isoe

Group	Radiological Findings	Big or multiple cavities		Disseminated lesions on whole lung field with K _{x2}			K _{x2} or bigger cavity	Big or multiple cavities		
		Extent of lesions		K _{x2} or bigger cavity	B ₂ or D ₂ without cavity	B ₁		Extent of lesions		No abnormal findings
		2/3 of one lung field or more	Less than 2/3 of one lung field				2/3 of one lung field or more	Less than 2/3 of one lung field		
		On main lesions side	On the other side	K _{x2} or bigger cavity	D ₁₋₂					
I		12		4	5(5)					
II		10	2	1		3(1)	2(1)		2	
III		1	2(1)		5	2	3	6(2)	6(1)	3(3)

Notes. K_{x2}: Cavity with sclerotic wall with its size between 1.5~4.0 cm.
 B: Infiltrative caseous type lesion. 1: Extent of lesion less than 1/3 of one lung field.
 D: Indurative type lesion. 2: Extent of lesion between 1/3~1 lung field.
 Figures in parenthesis denote the number of cases operated.

に相当密に散布巣を有する例が予後が悪い。一側肺に大空洞または多房空洞があつても他側肺が健康であつたり、または少範囲の硬化巣があり空洞のない場合には予後に期待がもてるようであつた。

2. 年令

老令者には手術不可能という問題があるので年令機構を調べたところ、好転群にやや若いものが多く死亡、不変群に30才以上、高令者が多くなつているが、例数少なく統計的意義はつけがたい。

3. 化学療法開始時期

発病より化学療法開始までの年数を調べてみると表4のごとくなる。3群とも発見後ただちに治療を始めたも

Table 3. Age and Sex of the Patients

Group	Sex	Age							Total
		10~	20~	30~	40~	50~	60~		
I	Male	3	2	5	2	3	2	17	
	Female	0	0	4	0	0	0	4	
	Total	3	2	9	2	3	2	21	
II	Male	0	2	3	4	1	2	12	
	Female	1	3	2	2	0	0	8	
	Total	1	5	5	6	1	2	20	
III	Male	1	7	2	5	1	0	16	
	Female	1	7	4	0	0	0	12	
	Total	2	14	6	5	1	0	28	

Table 4. Interval between the Discovery of Disease and the Initiation of Chemotherapy

Group	Interval between the discovery of disease and the initiation of chemotherapy				Chemotherapy on admission			
	Immediately after discovery	Less than 1 year	1~2 years	More than 2 years	Primary	Continued from pre-admission time		
						Less than 1 year	1~2 yrs.	2~3 yrs.
I	13(3)	3	3(1)	2(1)	2(1)	19 (4)		
						8(2)	5(2)	1
II	18(1)	0	0	2(1)	1	19 (2)		
						3	3	6(2)
III	25(7)	2	1	0	9(1)	19 (6)		
						13(2)	3(2)	0

Note. Figures in parenthesis denote the number of cases operated.

の多いが、死亡群で治療開始の遅れたものがやや多く見受けられる。当所に入所時の状況では初回治療12名で、入所前より継続治療例57名となり、継続治療例では死亡群、不変群は治療1年以上後当所入所例が多く、好転例では1年以内が多い。

以上より重症化への道程には発病後の治療開始の遅れ

と発病発見後の治療方式が関与するように考えられる。

4. 治療開始時の治療方式

初回治療時の化学療法と入院、自宅療養、就業の別は表5のとおりで死亡、不変群には初回治療にSM・PAS併用が多く、好転群ではSM・PAS・INH 3者併用が多い。また好転群では入院治療が圧倒的に多く死亡群では

Table 5. Initial Treatment after the Discovery of Disease

Group	Initial chemotherapy				Exercise status			
	SM·PAS	INH·PAS	SM·PAS·INH	Others	Hospitalized	Bed rest at home	Continued to work	Unknown
I	9	2	3	7	3	5	11	2
II	14	0	2	4	4	14	2	0
III	8	0	18	2	21	6	0	1

Table 6. The Amount of Chemotherapeutics Used before Admission and the Regimen of Chemotherapy on Admission

Group	The amount of chemotherapeutics used and drug resistance before admission				Regimen of chemotherapy on admission			
	Amount	SM	PAS	INH	SM·PAS	INH·PAS	SM·PAS·INH	Other
I	Amount (average gram)	63	2860	34	7	3	4	7
	Grade of resistance (r)	0~100	0~100	0~				
II	Amount	150	6790	61	0	6	12	2
	Grade of resistance	>10	1~100	0~1				
III	Amount	25	1595	15	0	1	24	3
	Grade of resistance	0~10	0~10	0~				

Table 7. Course during Admission

Group	Died	Unchanged	Deteriorated	Improved		Negative conversion of sputum	Progress	Cicatrical healing	Open healing	Negative conversion after Operation
				2 b (slightly)	2 a (moderately)					
I	21(5)									
II		9(1)	8	3(1)			8			
III				10	8	28		3	7	7

就業しながらの療養が多い。不変ないし増悪群では自宅療養が多い。以上の点からみるとX線上相当な拡りを有する肺結核症は最初から入院して強力な化学療法を実施することが必要と考えられる。

当所入所時の化学療法剤の使用量および耐性，入所後の化学療法は表6のごとくである。死亡群では化学療法の使用量も耐性もSM・PASのみに比較的高くINHにはさほど高度ではなかつたが，全身衰弱が目立ち化学療法の実施にもかなり困難を伴い化学療法の効果も予期以下であつた。不変群では使用量も耐性ももつとも高度であつた。これに対して好転群では既使用量も少なく化学療法の効果も大であつた。

5. 入所後の経過

入所後の経過を1年半ないし5年後まで調査すると表7のごとくなる。死亡群では表8のごとく入所後死亡までの年月は1年以内がもつとも多い。不変群ではシュエブを起こし増悪したものが8名(約40%)あり，この

Table 8. Observation Period after Admission

Group	Less than 1 year	1~2 years	2~3 years	3~4 years	4~5 years	Longer than 5 years
I	7	4	5	4	1	0
II	0	12	4	3	0	1
III	0	12	13	3	0	0

中から今後死亡群に属するものが出現することは必須である。しかし排菌減少したり対側肺病変が好転し手術可能となつた例も少数ながら存在した。好転群では全例排菌陰性化した。ここで注目すべきは化学療法で排菌陰性化し開放性治癒の方向に向かうものと，排菌陽性で薬剤耐性化してより手術により初めて術後排菌陰性化したものとの2形式の排菌陰性化が存在することである。この術後排菌陰性化7名は手術によらなければおそらく第2群の不変群に属したに違いない。第3群好転例では入所後の経過年数からみても大体4~5年で退所可能となる

公算が大である。

6. 死因の分析

死亡群について死因の分析を行なつてみると表9のごとく肺性心と全身衰弱がもつとも多かつた。腸結核が2名あつたことと、術後の経過不良も注目された。咯血死は予想外に少なかつた。

Table 9. Analysis of the Causes of Death

Causes of Death	No. of Cases
Cor pulmonale	6
General debility	
heart failure	2
progression of pulmonary lesions.....	2
acute gastric dilatation	2
Intestinal tuberculosis	2
Haemoptysis.....	2
Direct death during operation.....	3
Lung edema after operation	2

考 案

重症肺結核は長期にわたる各種の治療によつても治りがたく、わずかに排菌陰性化を計るほかない状態である^{1),10)}。したがつて重症肺結核の治療は第1に重症予防策にあるというのが現在多くの人々の考え方である。予防策をたてるためには重症難治化の原因が究明されねばならない。砂原⁹⁾、島村²⁾、前田¹¹⁾、杉本¹²⁾、大淵⁹⁾、雨宮¹³⁾、田中¹⁴⁾らの調査によれば治療開始の遅れ、治療の不適がもつとも多い原因とされている。われわれの調査でも死亡群に治療開始の遅れたものが他群より多くなつていたが、発病発見後の治療の不適がもつとも多い重症化の原因と考えられた。Neel et al.⁵⁾のいうように一定程度以上の病巣を有する症例は初めより入院して強力な化学療法を行なうことが必要と考えられる。

治療の遅れと不適な治療により抗結核剤耐性と病変の硬化が強くなり治療の効果を削減せしめる。治療も単に肺結核に対しての化学療法だけに止まらず、死因の項にみられるごとく心不全、心肺機能不全、その他広く全身状況に関心をもたざるをえない。化学療法についても併用方式が耐性化の点より難しくなり、現在のごとく重症耐性化例に対してINH中心の化学療法を行なわれている状況では咯血の多くなる原因を作つているごとくも思われる。この点は新しい有効な抗結核剤の出現を期待するや切なるものがある。カナマイシン、1314 Th、その他の新抗結核剤の研究は将来の治療に対する希望を抱かせる。不幸ながら一般治療界の現状は、耐性化してもその化学療法をある程度そのまま続けるほかに、結局早晚悪化、死亡にいたらしめている状況である。

これら重症耐性化して排菌持続する症例についてはただ漫然と化学療法を続けることなく、外科的治療法の可能性を調査し可能のうちに積極的に実施してみるべきではあるまいか。われわれの症例中にはこのような外科的療法によつてもかくも排菌陰性化し社会復帰の可能性を見出した例が相当数あつた。しかしこの外科療法は危険性もあり術後の経過不良もかなりあつたので、手術の適応決定に慎重であることが必要であり、また手術方式についてもいま一步の研究が期待される。このためにわれわれは重症耐性化例の病型決定について現行の方式よりさらに詳しい予後判定にいま少し役立つ病型分類を作る必要があると考える。

結 論

学研分類FないしB₃、C₃に属するような重症肺結核患者69名を選び、その予後より1)死亡群21名、2)不変群20名、3)好転群28名に分ち、過去2年以上にわたる治療経過を調査し重症肺結核治療の方針を得ることを目的とした。

発病後治療開始までの期間では大部分が発病後ただちに治療を始めているが、死亡群で治療開始の遅れたものがかなり見受けられた。経過の良否は初回治療時の治療法の適否の関係するところが大きいように考えられた。発病時入院し強力な化学療法を実施することが大切と思われる。好転し排菌陰性化した症例の多くは、この方式によつて治療されていた。発病時単にSM・PAS併用をただ漫然と形式的に行なえば耐性の上昇を来たすのみで予後不良となることが多い。

死亡群は入所後1年までに死亡したものが多く、死因は肺性心と全身衰弱が多かつた。不変群では耐性化した化学療法方式を引続き使用中に再燃を起こしたものが20例中8名あまり、いずれも今後死亡群中に入ることが予想された。抗結核剤に耐性化した症例に対して有効な新抗結核剤の用いがたい今日では外科的方法により排菌陰性化の可能性のある場合には手術可能のうちに積極的方法を考慮すべきであるが、この種の手術は危険性も高く十分慎重に計画さるべきである。

終りにご校閲賜わつた東京大学北本治教授に深謝致します。

本論文の要旨は昭和36年第36回日本結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 砂原茂一：日本医事新報，1845：3，昭34。
- 2) 島村喜久治：胸部疾患，5：32，昭36。
- 3) 大淵重敏：日本医事新報，1907：3，昭35。
- 4) 第35回結核病学会総会シンポジウム。

- 5) D. Neel, J. Artagnan, R. Sayons: Rev. Tub. Pneum., 25 : 53, 1961.
- 6) 東村道雄 : 結研の進歩, 27 : 185, 昭34.
- 7) 芳賀敏彦 : 結研の進歩, 22 : 135, 昭33.
- 8) 厚生省重症結核共同研究班 : 医療, 15 : 544, 昭36.
- 9) 砂原茂一 : 日本の医学, 1959 : 389, 昭34.
- 10) 河盛勇造 : 胸部疾患, 5 : 44, 昭36.
- 11) 前田甲子郎 : 名古屋市立大学雑誌, 12 : 1216, 昭36.
- 12) 杉本一 : 治療, 43 : 1109, 昭36.
- 13) 兩宮孟 他 : 日本医事新報, 1907 : 13, 昭35.
- 14) 田中元一 他 : 通信医学, 12 : 1173, 昭35.

Treatment of far Advanced Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis Reviewed from Its Prognosis.

The authors made a study on the prognosis of 69 far advanced cases of pulmonary tuberculosis admitted to the author's sanatorium during the period from December 1958 to December 1960. The clinical course of the disease was divided into the following 3 categories, namely, Group I died, Group II unchanged including slightly improved or deteriorated, and Group III improved. The clinical course was reviewed in relation to the method of treatment and the extent and the character of pulmonary lesions, and the following conclusions were obtained.

1. According to the classification of pulmonary lesions advocated by the Research Committee for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis supported by the Ministry of Education, far advanced cases were divided into type F (far advanced mixed type), type B (mainly infiltrative caseous type lesions with cavity) and type C (mainly fibro-caseous type lesion with cavity). As shown in Table 1, however, no significant correlation was found between the course of the disease and the type of lesions. Dr. Iseo suggested the classification of far advanced cases of pulmonary tuberculosis according to the combination of the character of cavity and the extent of pulmonary lesions on each side of the lung, and as shown in Table 2, the prognosis was better among cases with non-cavitary slight lesions on the other side of the lung. But, even the latter classification was found to be insufficient to estimate the prognosis of far advanced cases, and the new classification of far advanced cases more suitable for this purpose must be made in the future.

2. Most of the cases started chemotherapy immediately after the discovery of the disease, but, as shown in Table 4, more cases were found to be late in starting chemotherapy after the discovery of the

disease among Group I. Most of the cases started chemotherapy with SM+PAS, INH+PAS or INH alone and continued on work among Group I, with SM+PAS and bed rest at home among Group II, and SM+INH+PAS in hospital among Group III. (Table 5) On admission to the author's sanatorium, as shown in Table 6, sensitive or low grade resistant cases were found more frequently among Group III, and the more favourable response to chemotherapy during hospitalization was found among sensitive cases. The above-mentioned facts suggest the importance of initiating chemotherapy with triple combination under hospitalization immediately after the discovery of the disease in order to obtain the better results of treatment.

3. Among Group II, 8 cases (40%) showed progress and 3 cases (15%) showed slight improvement during admission. Among Group III, tubercle bacilli in sputum converted to negative in all cases, and among them 7 cases by the help of surgical treatment such as thoracoplasty, pulmonary resection and cavernostomy. For far advanced drug resistant cases hopeless to be cured by chemotherapy, if the conditions allow, surgical treatment must be conducted in proper time.

4. Among Group I, II cases (52%) died within 2 years after admission. Among causes of death, as shown in Table 9, cor pulmonale and general debility occupied each 6 cases respectively, death relating to the surgical treatment 5 cases, intestinal tuberculosis 2 cases and haemoptysis 2 cases. Thus, among 14 operated cases, 5 cases died after surgical treatment, and the fact suggests that surgical treatment for far advanced drug resistant cases of pulmonary tuberculosis must be planned and conducted carefully considering the technique of operation, pulmonary function and the grade of drug resistance.