

一次抗結核剤の3剤に耐性のある重症肺結核症に対する二次抗結核剤 Kanamycin, Ethionamide および Cycloserine の治療効果

東海胸部疾患研究会 (代表者 日比野 進)

松本光雄・永田 彰 (県立愛知病院)・泉 清弥 (国立愛知療養所)

神間 博 (県立尾張病院)・広瀬久雄 (名古屋第二赤十字病院)

齊藤正敏 (中京病院)・山本正彦・中村宏雄 (名大日比野内科)

受付 昭和40年8月25日

THE RESULTS OF TREATMENT WITH MINOR DRUGS, I. E. KANAMYCIN, ETHIONAMIDE AND CYCLOSERINE, FOR SEVERE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS DISCHARGING BACILLI RESISTANT TO ALL THE THREE MAJOR DRUGS

Nagoya Research Committee of Diseases of the Chest

(Received for publication August 25, 1965)

This paper reports the clinical results of treatment with minor drugs, kanamycin, ethionamide and cycloserine to 341 patients with severe pulmonary tuberculosis, whose organisms were known to be resistant to all three major drugs.

The Patients and Methods

The patients had already been treated with antituberculous chemotherapeutics more than a year, and they were discharging big amount of bacilli in sputum, had more than two cavities with sclerotic wall or multilocular cavity with sclerotic wall or large cavity with sclerotic wall on radiogram and extent of lesions were moderately or far advanced.

The following drugs were used; kanamycin 2g. twice weekly, ethionamide 0.5g. daily and cycloserine 0.25g. twice daily. Clinical evaluation was made by means of sputum conversion rate and radiographical course.

Consecutive negative cultures for at least 3 months was necessary for the term "negative conversion", and as the criteria for evaluating the radiographical course, the standard for evaluation of X-ray findings by "Gakken" classification was used.

Results

Seventeen patients were treated with three minor drugs for the first time, and 11 out of 17 (65%) converted to negative on at least 3 months consecutive culture, 9 out of 17 (53%) on at least 6 months, 5 out of 15 (33.3%) on 9 months and 4 out of 15 (27%) on twelve months consecutive culture.

Sixty three patients were treated with two minor drugs for the first time and 23 out of 63 (36.5%) converted to negative on at least 3 months consecutive culture and 9 out of 57 (19.8%) on twelve months consecutive culture.

One hundred and ninety one patients were treated with one minor drug for the first time and 7 out of 191 (4.7%) converted to negative on at least 3 months consecutive culture and

* Nagoya Research Committee of Diseases of the Chest (Chairman: Susumu Hibino), 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Japan.

2 out of 190 (1.0%) on twelve months consecutive culture.

There were no significant differences between the three-drugs and two- or one-drug group in the severity and the extent of the disease and other factors before treatment, so the differences in results may be reasonably attributed to the treatment given.

Among cases showing negative bacilli on at least 3 months consecutive culture, first negative result was observed as late as the fifth month after start of chemotherapy, therefore when negative conversion was not observed until 5 months after start of chemotherapy, the regimen should be changed to other regimen.

In order to prevent bacteriological relapse, the minor drug regimen succeeded to obtain negative conversion must be continued for at least 9 months and more preferably 12 months after first negative result.

Among patients under this study with resistance to major drugs and with chronic advanced lesions, radiographical changes were slight and the closure of cavity was observed only in 16 (4%) of 402 cavities with sclerotic wall after six months chemotherapy of minor drugs for the first time.

Cyst-like change of cavity was observed in 24 (6%) of 402 cavities, which suggests the possibility of "Open-healing" of cavity.

Negative conversion was not observed by minor drug chemotherapy among cases resistant to these minor drugs.

はじめに

肺結核症における化学療法についてその治療効果の比較研究によれば、一次抗結核剤 Streptomycin (SM と略記), Isoniazid (INH と略記) および PAS 3 者の併用によつて有空洞肺結核症の初回治療では、1年の終りにはその93%が菌陰性化を来した¹⁾²⁾、かつさらにその1年後には手術療法をも含めて99%が社会復帰のできる段階にある。しかしこの第一次の化療に失敗した症例に対する第二次化療の成績^{3)~12)}は対象症例の背景因子によりかなりの差がある。

研究目的

一次抗結核剤 SM, INH および PAS の3剤にすべて耐性を示し、かつ1年以上の化療歴を有し、排菌多量、

胸部X線写真所見にて中等度以上の進展を有し、かつ多房ないし多発または巨大硬化壁空洞を有する重症肺結核症に対する Kanamycin (KM と略記), Ethionamide (TH と略記) および Cycloserine (CS と略記) の二次抗結核剤の治療効果について、とくに結核菌の陰性化および再陽転, X線写真所見の経過および薬剤耐性の面から研究を行なつた。

対象症例

東海地方の二、三の医療施設に昭和35年1月1日以降昭和39年6月末日までの間に入院治療を行なつた肺結核患者10,481名のうちSM 107, INH 0.17 および PAS 17 の3剤ともに完全耐性菌を排出し、しかも KM, TH および CS の1剤以上を少なくとも4カ月以上使用した521例を選んだ。しかしこれら一次剤3剤耐

Table 1 (1). Negative Conversion Rate among 412 Pulmonary Tuberculosis Patients Discharging Bacilli Resistant to All the Three Major Drugs, Treated by Minor Drugs for the First Time Observed by Background Factors before Treatment

Treatment with minor drugs	Sex		Age		Duration of previous chemotherapy (year)			Bacterial content of sputum before the minor drug treatment		
	Male	Female	~39	40~	~1	~3	3.1~	G (+) C (卍)	G (-) C (+)	G (-) C (+)
With one drug	35/183 19.2%	11/104 10.6%	25/153 25.1%	21/134 16%	3/15 20%	13/92 14%	30/180 17%	14/193 7.3%	9/42 21.4%	23/52 44.3%
Two drugs combination	33/65 50.7%	15/34 44.1%	21/43 49%	27/56 48%	5/6 83.4%	22/34 64.8%	21/59 35.6%	29/70 41.5%	5/9 55.6%	14/20 70.0%
Three drugs combination	7/8 87.5%	12/18 66.6%	8/12 66.6%	11/14 78.5%	3/3 100%	3/3 100%	9/9 50%	14/20 70%	3/3 100%	2/3 66%

Notes: Negative conversion denotes consecutive negative culture for at least 3 months.

Table 1 (2)

Treatment with minor drugs	Extent of lesions (N.T.A.)			Type of lesions (Gakken)			Extent of lesions (Gakken)			Type of cavity				
	Fa.	Ma.	Mm.	Fa.*	C**	B***	Large	Medium	Small	Kz	Kx 3 y 3	Kxl-2 yl-2	Non-scl erotic	No cavity
With one drug	25/224 11.2%	20/62 32.2%	1/1 100%	5/83 6.1%	32/172 18.7%	9/33 27.3%	13/162 8.0%	29/117 24.8%	4/8 50%	16/166 9.6%	5/69 7.2%	10/17 59.0%	10/25 40.0%	5/10 50.0%
With two drugs	32/75 42.6%	15/23 65.0%	1/1 100%	10/26 38.5%	32/62 51.6%	6/11 54.5%	23/54 43.4%	23/43 53.4%	2/2 100%	24/56 43%	11/24 46%	2/5 40%	8/10 80%	3/4 75%
With three drugs	15/21 71.5%	4/5 80.0%		3/6 50%	11/14 78.6%	5/6 83.2%	6/12 50%	12/13 92.4%	1/1 100%	8/13 61.5%	6/8 75%	1/1 100%	4/4 100%	

Fa*: Far Advanced-mixed C**: Fibrocaceous B***: Caseoinfiltrative

症例についても他の背景因子が化学療法の治療効果に重要な影響を与えることが考えられるので、治療効果のパラッキを避ける意味から二次剤投与術式別すなわち併用剤数別に初回使用例のみ412例にかぎって種々の背景因子別にその3カ月以上の菌陰性持続率を検討したのが表1である。

すなわち性別および年齢別ではとくに菌陰性持続率に差は認められないが、二次剤投与前の化療期間別については化療期間の長くなるほど菌陰性持続率は低下し、とくに前化療期間1年以下ではとくに菌陰性持続率が高い。

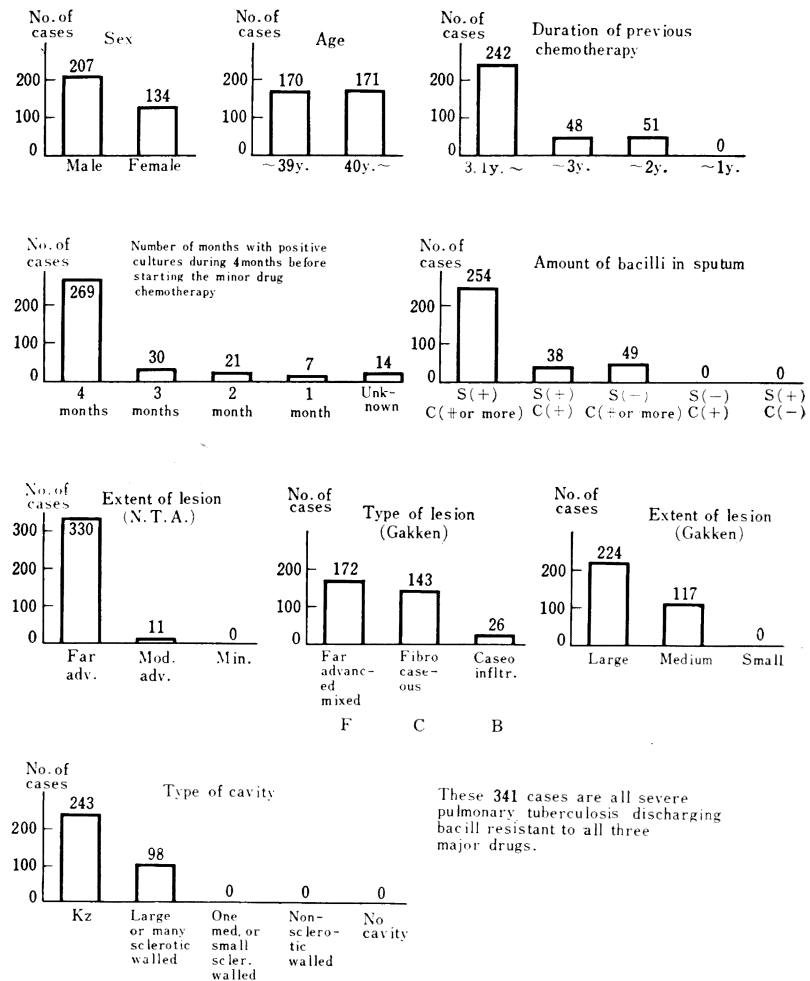
排菌量については塗抹陰性培養陽性すなわち比較的排菌量の少ないものは他の群すなわち排菌量の多い群に比べて菌陰性持続率がきわめて高い。X線所見ではNTA分類でMmのもの、また学研分類では拡り軽度のものはきわめて菌陰性持続率が高率であった。また空洞型¹³⁾については空洞なしおよび非硬化壁空洞のみのおよび硬化壁空洞でも中小空洞の単発症例は、硬化壁巨大空洞または硬化多房空洞症例に比べてきわめて高い菌陰性持続率を示した。

したがって二次抗結核剤の治療効果を判定するうえにおいてこれら菌陰性化しやすい因子をもつ症例を除いて、すなわち二次剤治療前の化療期間1年以上、排菌量多量、胸部X線所見上中等度以上の進展あり、有空洞にして硬化多房かまたは巨大硬化壁空洞を

有する症例341例のみにかぎってさらに研究を行なった。すなわちこれらの症例はかなりの重症肺結核症であり化療に強い抵抗を示す症例と考えられる。これら症例の背景因子は図1のごとくである。

すなわち図1の示すごとく、年齢および性にはあまりかたよりはなく、二次剤投与前の化療期間は3年以上が70%を占めており、排菌状況では多量排菌例が75%で

Fig. 1. Background Factors of 341 Cases before Starting Minor Drug Treatment



あり、X線所見ではNTAのFa型が97%を占め、空洞型では硬化多房空洞が71%を占めている。

研究方法

二次抗結核剤としてはKM, THおよびCSの3剤に限定した。

治療方式は使用二次剤について初回使用と再使用を区別し、また3剤併用群と2剤併用群と1剤群に3分した。この場合既使用かつ耐性のあるIsoniazid (INH)の併用は無視した。治療期間は二次剤4ヶ月以上投与である。KMは1日量2gを週2日筋肉内注射, THは1日量0.5g毎日経口投与, CSは1日量0.5g毎日経口投与である。

菌陰性化の判定は3ヶ月陰性持続および長期菌陰性持続を区別して判定した。

X線写真の経過は学研の分類ならびにその病状判定基準に従った。

成績

上述の対象症例において述べたとき一次剤3剤とも耐性かつ重症肺結核患者に対する二次剤の治療効果を、主として結核菌の陰性化と胸部X線写真の経過および薬剤耐性の面より検討した。

1) 結核菌の排菌陰性化

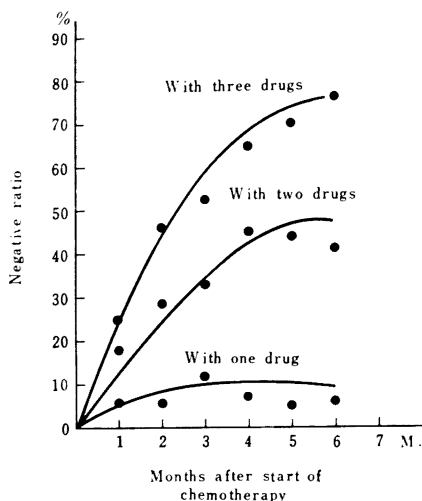
月別菌陰性率

図2は二次剤初回投与後の月別の菌陰性率である。すなわち1剤投与では3ヶ月目に最高12%の菌陰性率を示すがその後上昇は認められず、5ヶ月でも5%にすぎない。2剤初回投与ではかなり陰性率は高くなるが5ヶ月、6ヶ月で45%前後で横ばいとなる。これに反して3剤初回投与では陰性率は1ヶ月目25%より漸次上昇を示し、5ヶ月で70%、6ヶ月で75%を示す。すなわちこのような重症例では二次剤の1剤投与では治療効果の期待できないことが分かる。

3ヶ月菌陰性持続率

次にこの菌陰性化について学研基準による3ヶ月間以

Fig. 2. Bacilli Negative Ratio by Each Month after Starting Treatment with Minor Drugs for the First Time



上菌陰性持続率を治療術式別に検討したのが表2である。すなわち再使用の二次剤のみの投与では菌陰性化がみられないのに反して初回1剤投与では3.7%の陰性化率、初回2剤投与では36.5%の菌陰性化率、さらに初回3剤投与では65%の菌陰性化率が得られる。また初回使用1剤に再使用1剤の併用と、初回使用2剤に再使用1剤の併用は、それぞれ初回使用1剤のみおよび初回使用2剤のみの併用より若干菌陰性化率が高いので、初回使用2剤のみの投与よりは既使用剤にしろ二次剤を加えて併用したほうが治療効果は高いと考えられる。

長期菌陰性持続率

このような重症一次剤耐性肺結核症の化学療法にさいしては、上述の3ヶ月菌陰性持続例でもそのうちのかなりの症例に結核菌再陽転がみられることは予想されうることであり、したがってこの3ヶ月菌陰性持続に続いてさらに長期間の菌陰性持続が治療効果の指標となるのはもちろんであろう。

6ヶ月、9ヶ月および1年の菌陰性持続率を検討した

Table 2. Negative Conversion Rate by Combination Treatment Using Minor Drugs for the First Time and for the Second Time

Treatment with minor drugs	For the first time			Retreatment			
	No. of cases	No. of conv. cases	Conversion rate	Combination-method	No. of cases	No. of conv. cases	Conversion rate
With one drug	191	7	3.7%		15	0	0%
With two drugs	63	23	36.5%	Both two drugs re-treat	13	0	0%
				One drug for the first	19	3	16%
With three drugs	17	11	65.0%	Three drugs all retreat	5	0	0%
				One drug for the first	6	0	0%
				Two drugs for the first	12	6	50%

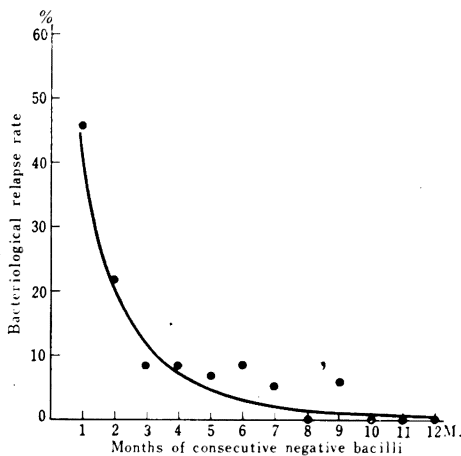
Table 3. Length of Consecutive Negative Culture by Treatment with Minor Drugs for the First Time

Length of consecutive negative culture	With three drugs		With two drugs		With one drug	
3 months	11/17	65%	23/63	36.5%	7/191	3.7%
6 months	9/17	53%	12/61	19.5%	4/191	2.1%
9 months	5/15	33.3%	11/60	18.5%	2/190	1.0%
12 months	4/15	27%	9/57	15.8%	2/190	1.0%

Table 4. Time Interval between the Start of Chemotherapy and the First Negative Culture among 50 Cases Treated by Minor Drug Chemotherapy and Showed Consecutive Negative Culture for at least 3 Months

Month after start of minor drug chemotherapy	1	2	3	4	5	6	7
No. of cases	22	11	9	5	3	0	0
	-- 42/50 84% --						
	--- 47/50 94% ---						
	---- 50/50 100% ----						

Fig. 3. Bacteriological Relapse Rate by the Duration of Consecutive Negative Bacilli



のが表3である。すなわち長期菌陰性持続例の頻度は漸次減少し初回3剤併用の場合、9カ月にて33%、1年にて27%に減少する。2剤初回併用においては1年持続菌陰性は15.8%、1剤初回投与にいたってはわずかに1%にすぎない。

すなわち一次剤耐性重症肺結核症に対する二次剤の化学療法は目下その最高と考えられているKM, THおよびCSの3剤初回併用によつても、1年間菌陰性が持続する頻度は27%にすぎないのである。

陰性化症例の陰性化開始までの治療期間(月数)

3カ月以上菌陰性持続症例50例についての陰性化のはじまるまでの二次剤治療開始後の治療月数とその各月における陰性開始症例を調べると表4のごとくなる。すな

わち42例84%が二次剤治療開始後3カ月以内に陰性化をはじめており、5カ月以内に全例が陰性化をはじめて了つている。この成績からみると二次剤投与開始後4ないし5カ月以内に菌陰性化をはじめていない場合はその処方は無効、すなわち変更すべきであると考えられる。

2) 菌再陽転の問題

a) 処方の変更のない場合

上述のごとくかかる重症耐性肺結核症においては、一度陰性化した症例でもその後相等例数の再排菌の可能性が考えられる。図3は陰性持続月数とその翌月の再陽転の関係を調べたものであるが、図に示すごとく陰性持続期間の長くなるほど漸次翌月の再陽転率は減じ、7カ月および9カ月間陰性持続例では6%前後の再陽転がみられるが、10カ月以上菌陰性持続例ではまったく再陽転はみられない。

この再陽転の問題をその陰性持続月数別にその後3カ月および6カ月間における再陽転の頻度で検討すれば表5のごとくなる。すなわち3カ月以上陰性持続例ではその後3カ月間では24%の、その後6カ月では28%の再陽転がみられるが、陰性持続期間の長くなるに従つて再陽転率は減じ、12カ月以上の陰性持続例ではその後3カ月および6カ月間の経過中にも再陽転はまったくみられなかつた。

b) 処方変更時の再陽転

次に菌陰性化が得られた場合どのくらいの期間菌陰性が持続すれば二次剤を中止して一次剤またはサルファ剤等のごとき副作用の少ない薬剤に変更しうるか、または二次剤処方のうちから剤数を減らしても再陽転を来たす危険が少ないかという問題¹⁴⁾は重要な事項である。

表6は処方変更すなわち二次剤中止または併用二次剤の種類を減じた場合、その処方変更前の菌陰性持続月数と処方変更後の4カ月間の再陽転率を示したものである。すなわち処方変更前の陰性月数8カ月未満のとき処方を変更すなわち二次剤の種類を減らしたりまたは二次

Table 5. Bacteriological Relapse Rate during Three Months and Six Months after Negative Conversion, by the Duration (Months) of Consecutive Negative Culture

Duration of consecutive negative culture	No. of cases	Bacteriological relapse rate			
		During 3 months after conversion		During 6 months after conversion	
3 months	46	11/46	24%	8/29	28%
6 months	24	3/24	12%	1/18	5.5%
9 months	19	1/19	5.3%	0/14	0%
12 months	14	0/14	0%	0/5	0%

剤を中止した13例のうちからは、その処方変更後4カ月間に7例もの再陽転がみられるのに対して9カ月以上の陰性持続後処方を変更した4例のうちからはまったく再陽転がみられなかった。

3) X線所見の変化

かかる重症耐性肺結核症においては二次剤治療によるX線所見の変化は軽微である。

a) 硬化壁空洞の変化

まず二次剤治療6カ月後の硬化壁空洞の経過をみると表7のとおりである。

すなわち改善は硬化輪状空洞Kxで最高33%、硬化集中の空洞Kyで15%、硬化多房空洞Kzで12%に認められるにすぎなく、このうち空洞閉鎖にいたつてはきわめて微々であり、Kxで11%、Kyで3%、Kzでは0.9%にすぎない。ただし空洞の菲薄化がKxで8.5%、Kyで6%、Kzでは4.6%に認められた。

b) 硬化多房空洞の変化

空洞のうち重症肺結核症に特長的であり、かつもつとも効果の認められにくい硬化多房空洞Kzに対する二次剤の1年後の効果を二次剤初回使用のみにかぎつてその治療併用方式別にみると表8のとおりであり、併用薬剤数の増すに従つてKzの改善は多くなるが3剤併用によつても最高23%に認められるにすぎない。空洞閉鎖にいたつてはまったく認められないが、しかし菲薄化がKz 13コ中2コに認められ、この点よりしてKzの開放治療への足がかりが観察された。

c) 全X線所見の経過

基本病型および空洞の両者を総合した全X線所見の経過は表9のとおりで、3剤併用をはじめとして全般的に悪化の多いのが目立っている。

d) 全X線所見経過と菌陰性化の関係は表10および表11に示すごとくで、菌陰性化症例では改善が多く、また改善症例では陰性化症例が多いことが認められた。

4) 薬剤耐性と菌陰性化率

治療前の薬剤耐性と化学療法との関係は重要である。表12は二次剤投与前の結核菌の薬剤感受性と二次剤治療による菌陰性化率の関係を示したもので、耐性剤のみの治療では菌陰性化はまったく認められず、また感性剤の併用数の増すに従つて菌陰性化率は上昇を示している。

Table 6. Bacteriological Relapse Rate during 4 Months after Changing the Regimen of Minor Drugs, by the Duration of Consecutive Negative Culture

Duration of consecutive negative culture before changing the regimen of minor drugs	3-5 months	6-8 months	9-11 months	12 months or longer
Bacteriological relapse rate during 4 months after changing the regimen	58.62% → 5.8 ←	25.40%	0.30%	0/1 0%
	-----→ 7.13 ←-----			

Table 7. Radiographical Changes of Cavities with Sclerotic Wall in Patients Treated with Minor Drugs for Six Months

Type of cavity	No. of cavities	Radiographical change					Cystlike change
		Moder. impr.	Slight impr.	Unchanged	Enlarged	Closure	
*Kx	119	1.7%	31%	48%	18%	11%	8.5%
*Ky	67	0%	15%	76%	9%	3%	6%
*Kz	216	0.5%	11.5%	82%	6%	0.9%	4.6%

*Kx: Ring-form cavity with sclerotic wall
*Ky: Cavity in the sclerotic lesion
*Kz: Multilocular cavity with sclerotic wall

Table 8. Radiographical Changes of Multilocular Cavities with Sclerotic Wall in Patients Treated for 1 Year with Minor Drugs for the First Time

Chemotherapy	No. of cavities	Slight impr.	Unchanged	Enlarged	Closure	Cystlike changed
With three minor drug combination	13	23%	69%	8%	0%	15%
With two minor drug combination	43	11.6%	86%	2.4%	0%	7%
With one minor drug	107	2.8%	90.5%	5.6%	0%	0.9%

Table 9. Course of Total X-ray Findings in Patients Treated for Six Months with Minor Drugs for the First Time

Chemotherapy	No. of cases	Improved	Unchanged	Worsened
With three minor drug combination	17	12%	70%	18%
With two minor drug combination	63	9.5%	79.5%	11%
With one minor drug	191	3%	75%	22%

Table 10. Course of Total X-ray Findings at the End of Six Months Chemotherapy of Minor Drugs by Sputum Conversion

Sputum conversion	No. of cases	Improved	Unchanged	Worsened
Converted to negative	50	16%	80%	4%
Patients failed to obtain sputum conversion	291	3%	76%	21%

Table 11. Negative Conversion at the End of Six Months Chemotherapy of Minor Drugs by Course of Total X-ray Findings

Course of total X-ray findings	No. of cases	Converted to negative	Not conv. to negative
Improved	15	46.5%	53.5%
Unchanged	264	15.4%	84.6%
Worsened	62	3.4%	96.6%

Table 12. Negative Conversion Rate (More than Consecutive Three Months) by Sensitivity of Bacilli to Minor Drugs before Treatment with These Minor Drugs

Treatment	Susceptibility pattern	No. of cases	No. of conv. cases	Conversion rate
With one minor drug	*s	46	2	4.4%
	*r	58	0	0%
With two minor drug combination	ss	15	1	7%
	sr	20	2	10%
	rr	16	0	0%
With three minor drug combination	sss	6	2	33%
	ssr	8	2	25%
	srr	7	1	14%
	rrr	11	0	0%

*s: Sensitive Kanamysin, 100 γ res.
 *r: Resistant Ethionamide, 20 γ res.
 Cycloserine, 25 γ res.

考 案

肺結核の化学療法も初回治療の場合はいままでの内外の業績よりして、その治療体系は比較的良好に整っている。すなわち重症および中等症の場合には一次剤の3剤併用1年間の化学療法により93%の菌陰性化を来たしうるのであるが、再治療に二次剤を用いる場合の方式にはまだ体系が整っていない。

また再治療の対象症例として一次剤耐性患者または一次剤治療により菌陰性化の得られなかつた症例に対する二次剤3剤併用の場合でも、二次剤の種類によつて併用方式も異なり、加えてその症例の背景因子も異なるために、治療成績すなわち菌の菌陰性化率は最高は90%を越すものから50%にいたる間多様である。

さらにこの効果判定にさいしての菌陰性化の基準のとり方、また既往の化学療法剤の種類から生ずる交叉耐性の問題、また二次剤の強い副作用の問題、さらに二次剤の高価さ等が二次剤化学療法における問題を複雑化している。

しかしながら現段階においては、二次剤の化学療法にさいして二次剤の併用剤数に関しては2剤併用より明らかに3剤併用が有効であり、また感性二次剤のみを行なうべきであり、また長期に使用すべきである等の諸点については多くの学者が意見を同じくしており、さらにか

かる副作用の多い二次抗結核剤を多剤、しかも長期に服用させるためには、医師と患者との精神的な協力が必要である^{11)~15)}との説は敬聴に値し、またつねにわれわれも感ずるところである。

要するに二次剤治療の今後の問題は現在の段階よりもなお高い菌陰性化率の得られる併用方式の確立にあるのはもちろんであるが、目下のところは、われわれの手持ちの二次剤のうち最高と考えられる併用方式を行なう場合の化療期間の問題であろう。言い換えれば空洞閉鎖せずして菌陰性化を来たした場合の次の処方の問題、いわゆる Open Negative の場合の次の治療の問題であろう。

われわれはこれらの問題点について検討を行なつたがなお長期かつ症例数を重ね、また薬剤耐性獲得の面からもさらに研究を重ねたいと思つている。

ま と め

昭和35年1月より昭和39年6月末日までの間に東海地方の二、三の医療施設に入院した肺結核患者のうち、一次剤3剤とも耐性かつ重症である患者341名について二次抗結核剤の効果を、菌の菌陰性化、再陽転、X線所見の経過および薬剤耐性等について検討した。

1. 一次剤耐性重症肺結核症にはKM, TH およびCSの3剤併用、しかも初回併用がもつとも高い菌陰性化率を示し、3カ月菌陰性持続率は65%である。
2. しかしこの場合1年以上の長期菌陰性持続率は27%にすぎない。
3. 二次剤治療では化療開始後5カ月以内に菌陰性化が起らない場合はその処方は無効である。
4. 再陽転の点から考えると、菌陰性化後二次剤をやめるか減らしてよいのは菌陰性持続少なくとも9カ月、できれば12カ月の時期である。
5. 一次剤耐性重症例の二次剤治療ではX線所見の改善は軽微である。空洞閉鎖率は硬化多房空洞では皆無であるが、この場合わずかに菲薄化が認められ開放治療への可能性が残されている。
6. 一次剤耐性重症例では耐性二次剤のみの治療では菌陰性化は得られない。

結 論

- 1) 一次抗結核剤の3剤に耐性のある重症肺結核患者、とくに前化療期間1年以上、排菌量多量、胸部X線所見上中等度以上の進展を有し、硬化多房かまたは巨大硬化壁空洞を有する重症肺結核患者に対する二次抗結核剤の治療は、未使用感性二次剤KM, TH, CSの3剤併用を行なえば3カ月菌陰性持続はその65%にみられるが、その半数以上はその後再陽転を示し、1年間の菌陰性持続は27%にみられるのみである。2剤初回併用の場合

はさらに悪くそれぞれ 36.5% および 16% にすぎない。

2) 菌陰性化後の再陽転の防止には陰性化後少なくとも 9 カ月以上, できれば 12 カ月菌陰性持続後二次剤を減らすか中止するのが必要である。

3) 二次剤の治療開始後 5 カ月を経ても菌陰性化のみられないときはその処方では菌陰性化の見込がない。

本論文の要旨の一部は第 40 回日本結核病学会総会シンポジウムにおいて発表した。

本研究の調査, X線読影, 集計および解析は県立愛知病院および名大日比野内科第 6 研究室の協同作業により, 論文作成は松本および山本が行なった。

終りに臨み, 指導および検閲を賜った名大医学部日比野進教授および県立愛知病院長永坂三夫博士に厚くお礼申し上げます。

なお終始協力を惜しなかつた県立愛知病院および名大日比野内科の同僚に深謝します。さらに協力をいただいた東海胸部疾患研究会の会員諸氏ならびに下記の協力諸施設に謝意を表します。

国立療養所大府荘・国立療養所梅森光風園・国立療養

所高山荘

文 献

- 1) 療研 岡治道他: 日医新報, 2061: 10, 1963.
- 2) 療研 岡治道他: 日医新報, 2069: 25, 1963.
- 3) 療研 岡治道他: 日医新報, 1997: 3, 1962.
- 4) 療研 岡治道他: 日医新報, 2061: 14, 1963.
- 5) W. Riddell: Tubercle, Lond; 44: 195, 1963.
- 6) A. Fischer et al.: Fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. N. Y. Oct. 26, 1964.
- 7) 日結研-堂野前維摩郷: 日医新報, 1953: 9, 1961.
- 8) 砂原茂一他: 難治の結核, 94, 1965.
- 9) 山本和男: 胸疾, 8: 268, 1964.
- 10) M. Zierski: Tubercle, Lond; 45: 96, 1964.
- 11) E. Jančík et al.: Tubercle, Lond; 44: 443, 1963.
- 12) A. Pines: Brit. J. Dis. Chest, 56: 163, 1962.
- 13) 日比野進他: 日結, 18: 547, 1959.
- 14) E. Bernard & W. B. Tucker et al.: Bull. I. U. A. T., 35: 149, 1964.
- 15) Somner, A. R. & Brace, A. A.: Tubercle, Lond; 43: 345, 1962.