

## 難治結核症に関する研究

石 黒 早 苗

国立神奈川療養所

受付 昭和 42 年 11 月 9 日

## STUDIES ON PULMONARY TUBERCULOUS PATIENTS FAILED TO RESPOND TO CHEMOTHERAPY USING PRIMARY ANTITUBERCULOUS DRUGS\*

Sanae ISHIGURO

(Received for publication November 9, 1967)

In the previous studies made on pulmonary tuberculous patients admitted to Kanagawa National Sanatorium during the year 1963, it was revealed that the extent of lesions became more advanced and the prevalence of drug resistance became higher than those observed in the previous years in the author's sanatorium. The fact suggests that the treatment of newly admitted patients became more difficult and complicated. In order to clarify the factors influencing the curability of patients, the results of treatment were followed up among patients newly admitted to the author's sanatorium in 1961 and 1963, and the number of cases was 266 and 258, respectively.

The average age of patients in 1963 was higher than that in 1961. Among cases with bilateral cavity, the average period of hospitalization became longer in 1963 than that in 1961. The prevalence of primary drug resistance was 15% and 23%, respectively, in 1961 and 1963, and the prevalence of resistance to primary drugs among previously treated cases was 65% and 72%, respectively, in 1961 and 1963. The rate of cases failed to respond to chemotherapy using primary drugs and/or surgical treatment was higher among previously treated cases, sputum positive cases on admission and bilateral cavitory cases than among previously untreated cases, sputum negative cases and non-cavitory or unilateral cavitory cases.

The results of treatment using secondary drugs and further surgical treatment for cases failed to respond to primary chemotherapy and/or surgical treatment were followed up. It was revealed that the results were poor among cases with at least one of the following six factors; namely, on admission, far advanced lesions, bilateral sclerotic-walled cavity and % VC less than 50, and at the time of last observation, drug resistance to three or more drugs, positive sputum and presence of complication. The more the number of above mentioned factors existing in one case, the worse the results of treatment.

The number of cases with at least one of the above mentioned factors increased in 1963, and the results of treatment including secondary drugs and pneumonectomy became worse in 1963. All these facts show that the curability of pulmonary tuberculous patients admitted to the author's sanatorium has become worse in the recent years.

\* From Kanagawa National Sanatorium, Ochiai, Hatano-shi, Kanagawa-ken, Japan.

## 緒 言

肺結核管理の充実、結核化学療法剤の進歩などにより、肺結核の予後が著しく改善されたのは周知のとおりである。現在肺結核について最も主要な問題点は難治結核についてであろう。

従来、重症難治肺結核の報告は数多く、1960年には島村<sup>1)</sup>、赤倉<sup>2)</sup>、磯江<sup>3)</sup>などの報告があるが、その定義と分類については確定したものはなかつた。1961年において北本<sup>4)</sup>を班長とする文部省科学研究班の「耐性菌を中心とする難治結核に関する基礎的ならびに臨床的研究」(以下学研難治結核)により難治結核の定義が示された。その後も島村ら<sup>5)</sup>、斉藤ら<sup>6)</sup>、山形<sup>7)</sup>、新海ら<sup>8)</sup>、深津<sup>9)</sup>、山本ら<sup>10)</sup>、三井<sup>11)</sup>、大久保<sup>12)</sup>、岩崎<sup>13)</sup>、小村<sup>14)</sup>、香川<sup>15)</sup>などのそれぞれの立場からの報告がある。しかし母集団もまちまちで、かつ学研難治結核の定義、分類に従つたものは外科側からの河合<sup>16)</sup>、浅井<sup>17)</sup>、関口<sup>18)</sup>の報告があるが、内科側からの報告はあまり見うけられない。難治結核への移行については、種々の要因が考えられるが、その要因の検討は難治結核症の対策に資するところが大きいと考えられる。

わたくし<sup>19)</sup>は、さきに1963年に国立神奈川療養所に入所した肺結核患者の病型、薬剤耐性と転帰につき調査した。そのおり入所時排菌例は多く、耐性頻度は高く、厚生省結核療法研究協議会(以下療研)の全国平均<sup>20)~23)</sup>ならびに当所の年次推移<sup>24)</sup>よりも増加傾向を示した。このことは当所における重症入所例の増加と関連し、今後の化学療法の困難性が憂慮された。ことに1963年既治療症例では、硬化壁空洞、3剤耐性が多く、不変例、悪化例および死亡例が増加し注目された。

そこで年次推移から観察することも、難治結核移行への要因探求に役立つのではないかと考え、1961年に入所したものと、1963年に入所したものについて、ことに難治結核を中心として比較検討し、いささかの成績を得たのでここに報告する。

## 研究 方 法

研究対象としては、1961年に入所した266名、1963年に入所した258名の肺結核患者を選んだ。

第1段階として、在所者は1966年12月31日の時点において、また、それまでに退所したものはそれぞれの退所時点において、種々の面より比較検討した。まず、これらの患者を入所前化学療法(以下化療)の有無、入所時排菌の有無により4群に分けた。各群ごとに学研難治結核班の分類に従い、非空洞性、一側空洞性、両側空洞性の3群に分けた。空洞は療研分類に準じ、非硬化壁、非硬化壁+硬化壁(以下混合型)、硬化壁に分けた。さらに学研難治結核班の定義に従い、通常の化学薬(以下一次薬)および通常の外科療法により目的を達しないものを難治症例として選んだ。

第2段階として、これらの難治結核症例について、二次化学薬(以下二次薬)および外科療法により目的達成をみた軽快例、および不変例、悪化例と死亡例に分け比較検討した。なお一次薬としては streptomycin (以下 SM), para-aminosalicylate (以下 PAS), isoniazide (以下 INH) を、二次薬としては kanamycin (以下 KM), ethionamide (以下 TH), cycloserin (以下 CS), pyrazinamide (以下 PZA), sulfa drugs (以下 SF) を含ませた。耐性基準は SM 10 mcg, PAS 1 mcg, INH 1 mcg, KM 10 mcg, TH 25 mcg, CS 20 mcg 完全以上とした。

## 研究 成 績

## 1. 年度別、病型別年齢構成(表1)

1961年群の性別は、男144例(54%)、女122例(46%)。1963年群の性別は、男164例(64%)、女94例(36%)であつた。

年齢別は両年度とも20歳代がピークで、1963年群では29歳以下の若年層が減少、かわりに30歳以上の年齢層の増加がみられた。

病型と年齢別の関係をみると、非空洞性は10歳代、

Table 1. Number of Cases by X-ray Finding and Age on Admission to Kanagawa National Sanatorium

Year	X-ray finding	Age								Total	
		0~	10~	20~	30~	40~	50~	60~	70~		80~
1961	Without cavity	19	33	23	10	7	6	3			101
	Unilateral cavity	2	26	35	16	13	8	10	3		113
	Bilateral cavity		5	10	19	10	5	1	2		52
	Total	21	64	68	45	30	19	14	5		266
1963	Without cavity	18	25	18	13	10	6	3	1		94
	Unilateral cavity		18	29	26	14	11	10	5	1	114
	Bilateral cavity		4	8	14	10	8	5	1		50
	Total	18	47	55	53	34	25	18	7	1	258

一側空洞性は20歳代、両側空洞性は30歳代が多く、両年度とも同じ傾向であつた。

2. 年度別、病型別在所期間(表2)

在所期間との関係は、両年度とも非空洞性は1年、一側空洞性は2年以内の退所が多く同じ傾向であつたが、両側空洞性は、1961年群では1年半、1963年群では3年以内の退所が多く、1963年群において在所期間が延長しているのがみられた。

3. 化学療法の有無および病型と入所時薬剤耐性

a) 1961年度

入所前に化療を受けたことのない未治療群のうち、入所時排菌は37/80例(46.3%)であるのに対して、入所前化療を受けたことのある既治療群のうち、入所時排菌は107/186例(57.5%)にみられた。

入所前化療の有無と入所時薬剤耐性の関係についてみると、表3に示すとおりで、未治療群の耐性は4/26例(15.4%)で、うち1剤耐性は2/26例(7.7%)、2剤耐性は2/26例(7.7%)で、3剤耐性はみられない。既治療群の耐性は52/80例(65%)で、うち1剤耐性は18/80例(22.5%)、2剤耐性は26/80例(32.5%)で、3剤耐性は8/80例(10%)で既治療群に耐性が多くみられた。

病型と入所時薬剤耐性の関係についてみると、耐性は既治療群に多く、中でも非空洞性は3/5例(60%)、一側空洞性は25/43例(58.1%)、両側空洞性は24/32例(75%)で多い。空洞別にみると、既治療群の一側空洞性混合型および両側空洞性混合型、ついで両側空洞性硬化壁に耐性が多くみられた。

b) 1963年度

Table 2. Number of Cases by X-ray Finding and Period of Admission

Year	X-ray finding	Period of admission							Still admitted	Total
		~6 m.	~1 y.	~1.5 y.	~2 y.	~3 y.	~4 y.	~5 y.		
1961	Without cavity	24	41	21	4	7	2	1	1	101
	Unilateral cavity	12	19	25	31	9	7	5	5	113
	Bilateral cavity	3	5	13	8	6	4	4	9	52
	Total	39	65	59	43	22	13	10	15	266
1963	Without cavity	23	25	23	13	8	1		1	94
	Unilateral cavity	13	18	27	28	17	3		8	114
	Bilateral cavity	4	6	6	10	14	3		7	50
	Total	40	49	56	51	39	7		16	258

Table 3. Number of Cases by X-ray Finding and Resistance to Primary Antituberculous Drugs in 1961

X-ray finding		Without previous chemotherapy						With previous chemotherapy						
		Sensitivity	No. of cases	Sensi- tive	Resistant to				No. of cases	Sensi- tive	Resistant to			
					1 d.	2 d.	3 d.	Total (%)			1 d.	2 d.	3 d.	Total (%)
Without cavity			4	3	1			1/4 (25)	5	2	1	1	1	3/5 (60)
Unilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity		21	18	1	2		3/21 (14.3)	28	14	7	7		14/28 (50)
	Sclerotic+non-sclerotic walled cavities								3		1	2		3/3 (100)
	Sclerotic walled cavity								12	4	2	4	2	8/12 (66.7)
	Subtotal								43	18	10	13	2	25/43 (58.1)
Bilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity								12	7	2	1	2	5/12 (41.7)
	Non-sclerotic+Sclerotic walled cavities		1	1					10		2	6	2	10/10 (100)
	Sclerotic walled cavity								10	1	3	5	1	9/10 (90)
	Subtotal								32	8	7	12	5	24/32 (75)
Total			26	22	2	2		4/26 (15.4)	80	28	18	26	8	52/80 (65)

未治療群のうち、入所時排菌は 52/93 例 (55.9%) であるのに対して、既治療群のうち、入所時排菌は 99/165 例 (60%) にみられた。1963 年度においては未治療群、既治療群ともに 1961 年度に比し入所時排菌例は増加を示している。

入所前化療の有無と入所時薬剤耐性の関係についてみると、表 4 に示すとおりで、未治療群の耐性は 12/52 例 (23.1%) で、1961 年度 15.4% に比し増加がみられた。うち 1 剤耐性は 5/52 例 (9.5%)、2 剤耐性は 3/52 例 (5.8%) で、1961 年度にはみられなかつた 3 剤耐性 4/52 例 (7.8%) の出現を認めた。

既治療群の耐性は 69/96 例 (71.9%) で 1961 年度 65% に比し増加がみられた。うち 1 剤耐性は 24/96 例 (25%)、2 剤耐性は 22/96 例 (22.9%) で、3 剤耐性では 1961 年度 10% に比し増加がみられ、23/96 例 (24%) を示した。

病型と入所時薬剤耐性の関係をみると、1961 年度同様に、既治療群に耐性が多くみられた。既治療群非空洞性では耐性例なく、一側空洞性は 38/51 例 (74.5%)、両側空洞性は 31/38 例 (81.6%) で、1961 年度と同様に両側空洞性に耐性が多くみられた。空洞別にみると、未治療群の両側空洞性硬化壁、既治療群の一側空洞性混合型および硬化壁、同じく両側空洞性の混合型および硬化壁に耐性が多くみられ、空洞型においても 1961 年度と同様な傾向を示した。

#### 4. 培養陰性化までの期間

#### a) 1961 年度 (表 5)

入所前化療の有無と培養陰性化の関係を期間別にみると、未治療群は 6 カ月までに 29/37 例 (78.4%)、2 年までに 36/37 例 (97.3%) が陰性化をみた。既治療群では 6 カ月までに 36/107 例 (33.6%)、2 年までに 62/107 例 (58%)、5 年までに 75/107 例 (70%) が陰性化をみた。既治療群においては陰性化率は低い。

病型と培養陰性化との関係をみると、未治療群は非空洞性は 100%、空洞性でも 96.4~100% の陰性化をみた。既治療群では非空洞性 6/7 例 (85.7%)、一側空洞性 46/54 例 (85.2%)、両側空洞性 23/46 例 (50%) の順に陰性化率は低下した。空洞別でみると、既治療群の一側空洞性硬化壁、両側空洞性硬化壁、両側空洞性混合型の順に、陰性化率は低下した。

#### b) 1963 年度 (表 6)

入所前化療の有無と培養陰性化の関係を期間別にみると、未治療群では 6 カ月までに 45/52 例 (86.5%)、2 年までに 50/52 例 (96.2%) が陰性化をみた。既治療群では 6 カ月までに 40/99 例 (40.4%)、2 年までに 57/99 例 (57.5%)、4 年までに 61/99 例 (61.6%) が陰性化をみたが、1961 年群の 4 年までの 73/107 例 (68.2%) に比し低下を示した。

病型と培養陰性化の関係をみると、未治療群は 1961 年度に比し大差はなく 75~100% の陰性化をみた。既治療群では非空洞性 7/7 例 (100%)、一側空洞性 39/54 例 (72.2%)、両側空洞性 15/38 例 (39.5%) の順に陰性化

Table 4. Number of Cases by X-ray Finding and Resistance to Primary Antituberculous Drugs in 1963

X-ray finding		Without previous chemotherapy						With previous chemotherapy						
		Sensitivity	No. of cases	Sensi- tive	Resistant to				No. of cases	Sensi- tive	Resistant to			
					1d.	2d.	3d.	Total (%)			1d.	2d.	3d.	Total (%)
Without cavity			14	13	1			1/14 (7.1)	7	7				
Unilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity		28	20	3	2	3	8/28 (28.6)	23	10	10	2	1	13/23 (56.5)
	Non-sclerotic + sclerotic walled cavities		1	1					2			2		2/2 (100)
	Sclerotic walled cavity		1	1					26	3	6	8	9	23/26 (88.5)
	Subtotal		30	22	3	2	3	8/30 (26.7)	51	13	16	12	10	38/51 (74.5)
Bilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity		6	4	1		1	2/6 (33.3)	9	4	2	2	1	5/9 (55.6)
	Non-sclerotic + sclerotic walled cavities		1	1					10	2	2	5	1	8/10 (80)
	Sclerotic walled cavity		1			1		1/1 (100)	19	1	4	3	11	18/19 (94.7)
	Subtotal		8	5	1	1	1	3/8 (37.5)	38	7	8	10	13	31/38 (81.6)
Total			52	40	5	3	4	12/52 (23.1)	96	27	24	22	23	69/96 (71.9)

率は低下した。両年度とも既治療群両側空洞性の陰性化率は低下し、とくに1963年群においてはその傾向が強くみられた。空洞別でみると、既治療群の一侧空洞性混

合型および硬化壁が、それぞれ1/2例(50%)、13/26例(50%)で、未治療群の両側空洞性硬化壁および既治療群の両側空洞性硬化壁では全く陰性化はみられなかつ

Table 5. Period Required for Culture Negative Conversion among Patients in 1961

X-ray finding	Without previous chemotherapy					With previous chemotherapy								Positive*		
	Pe-riod Cases	For negative conversion				Posi- tive*	Pe-riod Cases	For negative conversion							Total (%)	
		~6m.	~1y.	~2y.	Total (%)			~6m.	~1y.	~2y.	~3y.	~4y.	~5y.			
Without cavity	8	6	2		8/8 (100)		7	5		1				6/7 (85.7)	1	
Unilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity	28	22	2	3	27/28 (96.4)	1	39	24	4	5	2		35/39 (89.7)	4	
	Non-sclerotic+sclerotic walled cavities							3			1	2		3/3 (100)		
	Sclerotic walled cavity							12	2	1	3	2		8/12 (66.6)	4	
	Subtotal							54	26	5	9	6		46/54 (85.2)	8	
Bilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity							16	4	3	2		2	1	12/16 (75)	4
	Non-sclerotic+sclerotic walled cavities	1	1			1/1 (100)		13			2	1		3/13 (23.1)	10	
	Sclerotic walled cavity							17	1	3	1	1	1	8/17 (47.1)	9	
	Subtotal							46	5	6	5	2	3	2	23/46 (50)	23
Total (%)	37 (100)	29 (78.4)	4	3	36/37 (97.3)	1	107 (100)	36 (33.6)	11	15	8	3	2	75/107 (70)	32	

Notes: \* Cases failed to convert to negative with treatment including secondary drugs.

Table 6. Period Required for Culture Negative Conversion among Patients in 1963

X-ray finding	Without previous chemotherapy					With previous chemotherapy								Positive*	
	Pe-riod Cases	For negative conversion				Posi- tive*	Pe-riod Cases	For negative conversion							Total (%)
		~6m.	~1y.	~2y.	Total (%)			~6m.	~1y.	~2y.	~3y.	~4y.			
Without cavity	14	14			14/14 (100)		7	6	1					7/7 (100)	
Unilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity	28	25	3		28/28 (100)		26	19	1	4	1		25/26 (96.2)	1
	Non-sclerotic+sclerotic walled cavities	1	1			1/1 (100)		2		1				1/2 (50)	1
	Sclerotic walled cavity	1	1			1/1 (100)		26	7	1	3	1	1	13/26 (50)	13
	Subtotal	30	27	3		30/30 (100)		54	26	3	7	2	1	39/54 (72.2)	15
Bilateral cavity	Non-sclerotic walled cavity	6	4	1		5/6 (83.3)	1	9	4	1	2		1	8/9 (88.9)	1
	Non-sclerotic+sclerotic walled cavities	1		1		1/1 (100)		10	4	2	1			7/10 (70)	3
	Sclerotic walled cavity	1				0/1 (0)	1	19						0/19 (0)	19
	Subtotal	8	4	2		6/8 (75)	2	38	8	3	3		1	15/38 (39.5)	23
Total (%)	52 (100)	45 (86.5)	5		50/52 (96.2)	2	99 (100)	40 (40.4)	7	10	2	2	61/99 (61.6)	38	

Notes: \* Cases failed to convert to negative with treatment including secondary drugs.

Table 7. Number of Hardly Curable Pulmonary Tuberculosis

Year	On admission Previous chemotherapy	Negative culture		Positive culture		Total number of hardly curable pulmonary tuberculosis (%)
		Primary chemotherapy and/or surgical treatment >Improved (%)	Hardly curable (%)	Primary chemotherapy and/or surgical treatment >Improved (%)	Hardly curable (%)	
1961	Without chemotherapy	42/43(97.7)	1(2.3)	33/37(89.1)	4(10.9)	93/266(34.9)
	With chemotherapy	60/79(75.9)	19(24.1)	38/107(35.5)	69(64.5)	
	Total		20		73	
1963	Without chemotherapy	38/41(92.7)	3(7.3)	43/52(82.7)	9(17.3)	85/258(32.9)
	With chemotherapy	62/66(93.9)	4(6.1)	30/99(30.3)	69(69.7)	
	Total		7		78	

た。

培養陰性化と耐性との関係を表3、表4および表5、表6と比較しながらみると、1961年未治療群においては、耐性は15.4%で3剤耐性はなく97.3%の高い陰性化を示した。1963年未治療群では耐性は23.1%に増加、3剤耐性7.8%の出現を示したが、96.2%の高い陰性化を示した。しかし両側空洞性硬化壁の1例は2剤耐性菌感染で、かつ発見、治療開始の遅れがあつて陰性化はみられず注目された。とはいえ未治療群においては、かかる特別な症例があつても、病型、耐性にはさしかかわりなく陰性化は高率であつた。

1961年既治療群においては、未治療群より耐性例が多く、培養陰性化率の低下は当然であつて病型の悪いほど、耐性の多いほど陰性化率は低下した。しかし既治療群一側空洞性混合型では、全例耐性であつたが100%の陰性化を示した。これは3剤耐性ではなく、また外科的適応によるものであつた。

1963年既治療群では1961年既治療群に比し、耐性例は71.9%に増加、そのうち3剤耐性は24%で著明増加を示し当然陰性化率も低下を示した。すなわち1961年群と同じ傾向で、耐性の多いほど、非空洞性、一側空洞性、両側空洞性の順に陰性化率は低下を示した。ことに1963年既治療群においては(表4)、一側空洞性硬化壁では9/26例(35%)、両側空洞性硬化壁では11/19例(58%)の3剤耐性をそれぞれ含み、陰性化率は(表6)さらに低下し、それぞれ13/26例(50%)、0/19例(0%)を示した。しかし1963年既治療群の一側空洞性混合型では(表4)100%の耐性を示し他のグループより高率であつたにかかわらず陰性化は1/2例(50%)で(表6)、一側空洞性硬化壁の13/26例(50%)と同率、かつ両側空洞性硬化壁の0%より陰性化率がよいのは、3剤耐性を含まないゆえであろう。要するに既治療、両側空洞性硬化壁、ことに3剤耐性は難治化の重要な要因である。

##### 5. 難治症例と治療、排菌との関係

1961年群、1963年群の入所患者をそれぞれ、入所前治療および入所時排菌の有無別に4群に分け各群ごとに検討した。表7に示すとおりに一次薬および通常の外科

Table 8. Number of Cases by X-ray Finding among Hardly Curable Pulmonary Tuberculosis

Year	X-ray finding	Cases	Hardly curable cases (%)
1961	Without cavity	101	13(12.9)
	Unilateral cavity	113	40(35.4)
	Bilateral cavity	52	40(76.9)
	Total	266	93(34.9)
1963	Without cavity	94	3(3.2)
	Unilateral cavity	114	46(40.4)
	Bilateral cavity	50	36(72.0)
	Total	258	85(32.9)

療法により軽快をみなかつた難治症例は、両年度とも入所前治療あり、入所時排菌あり群に多く1961年群は69/107例(64.5%)、1963年群は69/99例(69.7%)で1963年群が多い。新入所者に対しては1961年群は93/266例(34.9%)、1963年群は85/258例(32.9%)で1961年群がやや多い。

##### 6. 難治症例と病型との関係(表8)

病型との関係を見ると、両年度とも両側空洞性に難治症例が多い。1961年群は40/52例(77%)、1963年群は36/50例(72%)で1961年群が多い。

##### 7. 難治症例の性、年齢構成(表9)

軽症結核で結核以外の合併症のため死亡した1961年群3例、1963年群7例を死亡より除外した。

1961年群難治症例は90例で、うち二次薬および外科療法による軽快は51例(57%)。軽快がみられなかつたものは不変16例(18%)、悪化4例(4%)、死亡19例(21%)で、あわせて39/90例(43%)であつた。

1963年群難治症例は78例で、うち二次薬および外科療法による軽快は34例(44%)。軽快がみられなかつたものは不変17例(22%)、悪化7例(9%)、死亡20例(25%)で、あわせて44/78例(56%)であつた。1963年群は1961年群に比し軽快例は少なく、いわゆる難治中の難治が多い。

両年度とも性別では男性が多く、ことに1963年では男女比は2対1であつた。

Table 9. Hardly Curable Cases by Sex and Age

Year	Results	Cases	Sex		Age								80~
			Male	Female	0~	10~	20~	30~	40~	50~	60~	70~	
1961	Improved	51 (57)	29	22	3 (100)	8 (73)	14 (70)	13 (54)	9 (53)	3 (50)	1 (17)		
	Unchanged	16 (18)	9	7		2	2	6		3	2	1	
	Deteriorated	4 (4)	39 (43)	2	2		1	3					
	Died	19 (21)		11	8			1 (5)	5 (21)	8 (47)		3 (50)	2 (67)
												5(26)	
Total		90 (100)	51 (57)	39 (43)	3 (100)	11 (100)	20 (100)	24 (100)	17 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	
1963	Improved	34 (44)	24	10	1 (100)	7 (88)	6 (46)	13 (48)	4 (40)	2 (22)	1 (13)		
	Unchanged	17 (22)	10	7		1	5	6	2	2	1		
	Deteriorated	7 (9)	44 (56)	4	3			1	3		2		1
	Died	20 (25)		14	6			1 (8)	5 (19)	4 (40)	3 (33)	6 (75)	
												10(50)	
Total		78 (100)	52 (67)	26 (33)	1 (100)	8 (100)	13 (100)	27 (100)	10 (100)	9 (100)	8 (100)	1 (100)	1 (100)

Table 10. Onset of Pulmonary Tuberculosis and the Treatment before Admission among Hardly Curable Cases

Year	Results	Cases	Before the chemotherapy era. (~Dec. 1949)	The early stage of the chemotherapy era. (Jan. 1950~Jun. 1954)	Present chemotherapy era. (Jul. 1954~)							Total
					Delay of discovery	Delay of starting chemotherapy	Unsuitable chemotherapy			No special factor	Not described	
							Default	Aimless chemotherapy using resistant drugs without surgery	Primary drug resistance			
1961	Improved	51	8	12	2	6	3	8	3	3	6	31
	Unchanged	16	4	5	2		2	3				7
	Deteriorated	4		1				2		1		3
	Died	19	4	6		1	1	3		4		9
	Total	90	16	24	4 (4)	7 (8)	6	16	3	8 (9)	6 (7)	50
	(%)	(100)	(18)	(27)	(12)		(28)				(56)	
1963	Improved	34	4	3	1	2	6	2	6	7	3	27
	Unchanged	17	4	3	3	1	1	4			1	10
	Deteriorated	7	2			3	1			1		5
	Died	20	7	6	1	2	2	2				7
	Total	78	17	12	5 (6)	8 (10.5)	10	8	6	8 (10)	4 (5)	49
	(%)	(100)	(22)	(15)	(16.5)		(31.5)				(63)	

年齢構成では兩年度とも30歳代が多く、1963年では1961年に比し30歳以下の若年層が減少し、中・高年層の増加が目立つた。また若年層ほど軽快率は高く死亡率は低い。死亡例では50歳以上が1961年群では5/19例(26.3%)であつたが、1963年群では10/20例(50%)で増加を示した。

8. 難治症例の発病時期と入所前加療

表10に示すとおりで、発病時期を化療時代以前すなわち1949年12月以前、初期化療時代すなわち1950年1月より1954年6月まで、および現行化療時代すなわち1954年7月以降の3時期に分け比較検討した。

1954年7月以降の発病は1961年群で50/90例(56%)、1963年群で49/78例(63%)であつた。発見、化療開始の遅れたと思われるものは1961年群11/90例(12%)、1963年群13/78例(16.5%)で、入所前化療不適当と思われるものは1961年群25/90例(28%)、1963年群24/78例(31.5%)で、1963年群では1961年群に比し、いずれも増加を示した。

9. 難治症例の病型、肺活量、治療との関係

a) 1961年度(表11)

排菌との関係をみると、症例90例のうち入所前化療ありは84/90例(93%)、入所時排菌ありは72/90例(80%)であつた。

病型との関係を転帰別にみると、軽快例は中等度進展で一側非硬化壁、不変例は高度進展で両側混合型、悪化例は中等度進展で空洞なし、死亡例は高度進展で両側硬化壁が多くみられた。

肺活量との関係は軽快例、不変例、悪化例および死亡

例の順に%VC50以下の症例が増加した。

入所後の化療との関係は85/90例(94%)が二次薬を併用したが、転帰時には53/90例(59%)が培養陰性化を示し、27/90例(30%)に合併症がみられた。

b) 1963年度(表12)

排菌との関係をみると、症例78例のうち入所前化療ありは67/78例(86%)、入所時排菌ありは71/78例(91%)であつて1961年度に比し増加を示した。

病型との関係を転帰別にみると、軽快例は1961年度と同じ傾向で中等度進展で一側非硬化壁、不変例は1961年度に比し病型は重症化し高度進展で両側硬化壁、悪化例は1961年度に比し病型は重症化し中等度進展で一側硬化壁、死亡例は1961年度と同じ傾向で高度進展で両側硬化壁が多くみられた。

肺活量との関係は、1961年度と同様軽快例より死亡例の順に、機能的低下の傾向がみられた。

入所後の化療との関係は1961年度に比し、二次薬併用はやや少なく65/78例(83%)で、転帰時には1961年度に比し、やや低率ではあるが39/78例(50%)が培養陰性化を示した。合併症は31/78例(39%)で1961年度に比し増加を示した。

10. 難治症例の薬剤耐性との関係

a) 1961年度(表13)

入所時排菌例は72/90例(80%)で、耐性検査実施例はそのうち57/72例(79%)であつた。

入所時における薬剤耐性との関係をみると48/57例(84%)が耐性で、1剤耐性は17/57例(30%)、2剤耐性は25/57例(44%)、3剤耐性は6/57例(11%)で、

Table 11. Method of Treatment, Lung Capacity and X-ray Finding among Hardly Curable Pulmonary Tuberculosis in 1961

Results	With previous chemotherapy	On time of admission to hospital											On time of evaluation									
		Positive culture		X-ray finding									Lung capacity		Chemotherapy			Bacteriologic status		With complication		
				Classification according to National Tuberculosis Association			With cavity															
				Minimal	Moderately advanced	Far advanced	Bilateral			Unilateral					Without cavity		Primary drugs	Primary+secondary drugs	Secondary drugs		Negative culture	Positive culture
					Non-sclerotic walled	Non-sclerotic+sclerotic walled	Sclerotic walled	Non-sclerotic walled	Non-sclerotic+sclerotic walled	Sclerotic walled	% VC 50<	% VC 50>										
Improved	51 (100)	47	36	5	40 (78)	6	6	3	5	16 (32)	3	9	9	41	10 (20)	2	32	17	51 9*		16	4 (25)
Unchanged	16 (100)	15	16		5 (69)	1	7 (44)	3	3			2		9	7 (44)	1	6	9				4 (100)
Deteriorated	4 (100)	4	3	1	2 (50)		1	1					2 (50)	2 (50)			1	3			4	4 (100)
Died	19 (100)	18	17		5 (74)	2	2	9 (48)	3			2	1	5	14 (74)	2	12	5	2 1*	17	19 (100)	
Total (%)	90 (100)	84 (93)	72 (80)	6	52 (36)	9	13	18 (20)	22	3	13 (14)	12	57	33 (37)	5 (6)	51 (56)	34 (38)	53 (59)	37 (41)	27 (30)		

Notes: \* Continued negative culture from time of admission.



そのうち SM-PAS 耐性の 18 例, SM 耐性の 13 例が多い。

転帰時における薬剤耐性との関係を見ると, 入所後排菌例となつた 5 例を加えて, 耐性検査実施例は 77/77 例 (100%) で, 75/77 例 (97%) が耐性を示した。うち 1 剤耐性は 7.77 例 (9%), 2 剤耐性は 31.77 例 (40%), 3 剤以上耐性は 37/77 例 (48%) で, 4 剤, 5 剤および 6 剤耐性の出現をみた。ことに悪化例, 死亡例では 3 剤以上耐性の頻度が高く, それぞれ 3/4 例 (75%), 8/16 例 (50%) であつた。

b) 1963 年度 (表 14)

入所時排菌例は 71/78 例 (91%) で全例に耐性検査を実施した。

入所時における薬剤耐性との関係を見ると 64/71 例 (90%) が耐性で, 1961 年度に比し増加を示した。うち 1 剤耐性は 17/71 例 (24%), 2 剤耐性は 22/71 例 (31%) で, 1961 年度に比し減少を示したが, 3 剤耐性は 25/71 例 (35%) で増加著明であつた。

転帰時における薬剤耐性との関係を見ると, 67/71 例 (94%) が耐性を示し, うち 1 剤耐性 9/71 例 (12%), 2 剤耐性 15/71 例 (21%) で, 3 剤以上耐性は 43/71 例 (61%) で, 1961 年度に比し増加著明であつて, ことに

Table 12. Method of Treatment, Lung Capacity and X-ray Finding among Hardly Curable Pulmonary Tuberculosis in 1963

Results	With previous chemotherapy		On time of admission to hospital											On time of judgement														
			Positive culture	X-ray finding									Lung capacity		Chemotherapy		Bacteriologic status		With complication									
				Classification according to National Tuberculosis Association									Without cavity	% VC 50 <	% VC 50 >	Not described	Primary drugs	Primary+secondary drugs		Secondary drugs	Negative culture	Positive culture						
				With cavity			Without cavity			Without cavity	% VC 50 <	% VC 50 >											Not described	Primary drugs	Primary+secondary drugs	Secondary drugs	Negative culture	Positive culture
				Minimal	Moderately advanced	Far advanced	Non-sclerotic walled	Non-sclerotic + sclerotic walled	Sclerotic walled																			
Improved	34 (100)	27	29	2	28 (82)	4	4	3		13 (38)	1	10	3	25	6 (18)	3	2	18	14	34 3*	17	2 (6)						
Unchanged	17 (100)	16	17		4	13 (77)	1		10 (59)	1	1	4		9	8 (47)		3	7	7			2 (12)						
Deteriorated	7 (100)	6	6		6	1		1	2			4 (57)		4	3 (43)		1	4	2	1*	6	7 (100)						
Died	20 (100)	18	19		6	14 (70)	2	3	8 (40)	1		6		6	14 (70)		7	7	6	4 1*	16	20 (100)						
Total (%)	78 (100)	67 (86)	71 (91)	2	44 (41)	32 (7)	7	7	21 (26)	15	2	24 (30)	3	44	31 (40)	3	13 (17)	36 (46)	29 (37)	39 (50)	39 (50)	31 (39)						

Notes : \* Continued negative culture from time of admission.

Table 13. Drug Resistance among Hardly Curable Cases in 1961

Results	Cases	Sensitivity											Cases resistant to 3 or more drugs (%)				
		Sen-sitive	No. of cases	Resistant										To 3 drugs	To 4 drugs	To 5 drugs	To 6 drugs
				To 1 drug			To 2 drugs			SM KM							
				SM	PAS	INH	S.P	P.I	S.I		SM KM						
Improved	31	6	25	6	2	1	8	2	2			4				14/31 (13)	
Unchanged	10	2	8	1			4		1			2				2/10 (20)	
Deteriorated	4	1	3				2		1								
Died	12		12	6		1	4		1								
Total (%)	57 (100)	9	48 (84)	17 (30)			25 (44)		6 (11)								
Improved	41	1	40	2		2	11	2	6	1	13	3				16/41 (39)	
Unchanged	16	1	15	1			2		1	1	5	2	2	1		5/16 (31)	
Deteriorated	4		4				1				1		2			3/4 (75)	
Died	16		16	1		1	5		1		4	3		1		8/16 (50)	
Total (%)	77 (100)	2	75 (97)	7 (9)			31 (40)		37 (48)								

4 剤, 5 剤, 6 剤耐性は 1961 年度 14 例に比し, 22 例に増加した。ことに悪化例, 死亡例の 3 剤以上耐性頻度はそれぞれ 5/6 例 (88%), 14/19 例 (72%) で増加を示した。両年度ともに悪化例の耐性進展速度は注目された。

### 11. 難治化諸要因と転帰との関係

1961 年度, 1963 年度の難治症例を比較検討した結果, 入所時には National Tuberculosis Association (以下 NTA) の高度進展, 両側硬化空洞, % VC 50 以下, 転帰時には 3 剤以上耐性, 排菌および合併症

Table 14. Drug Resistance among Hardly Curable Cases in 1963

Results	Sensitivity Cases	Sensitive	No. of cases	Resistant											Cases resistant to 3 or more drugs (%)
				To 1 drug			To 2 drugs			To 3 drugs	To 4 drugs	To 5 drugs	To 6 drugs		
				SM	PAS	INH	S. P	P. I	S. I						
Improved	29	2	27	7	1	2	6		4	7				7/27 (24)	
Unchanged	17		17	2	1	1	2		3	8				8/17 (47)	
Deteriorated	6	1	5				1		2	2				2/6 (33)	
Died	19	4	15	2	1			3	1	8				8/19 (42)	
Total (%)	71 (100)	7	64 (90)	17 (24)			22 (31)			25 (35)					
Improved	29	1	28	5		1	3	1	4	10	2	1	1	14/29 (48)	
Unchanged	17		17	1	1		2		3	4	4	1	1	10/17 (59)	
Deteriorated	6		6				1				3	1	1	5/6 (88)	
Died	19	3	16	1				1		7	1	4	2	14/19 (72)	
Total (%)	71 (100)	4	67 (94)	9 (12)			15 (21)			43 (61)					

Table 15. Relation between Results of Treatment and Factors Relating to Hardly Curable Pulmonary Tuberculosis

Year	Results	Cases	Factors	On time of admission to hospital			On time of evaluation		
				Far advanced (National Tuberculosis Association)	Sclerotic walled bilateral cavity	% VC less than 50	resistant to 3 or more drugs	Positive culture	With complication
1961	Improved	51(100)		6(12)	5(10)	10(20)	16/41 (39)		
	Unchanged	16(100)		11(69)	3(19)	7(44)	5(32)	16(100)	4( 25)
	Deteriorated	4(100)		1(25)	1(25)	2(50)	3(75)	4(100)	4(100)
	Died	19(100)		14(74)	9(48)	14(74)	8/16(50)	17( 90)	19(100)
1963	Improved	34(100)		4(12)		6(18)	14/29 (48)		2( 9)
	Unchanged	17(100)		13(77)	10(59)	8(47)	10(59)	17(100)	2( 12)
	Deteriorated	7(100)		1(14)	2(29)	3(43)	5/6(88)	6( 86)	7(100)
	Died	20(100)		14(70)	8(40)	14(70)	14/19(72)	16( 80)	20(100)

Table 16. Number of Factors Relating to Hardly Curable Cases and Results of Treatment

Year	Results	No. of factors		None	1 factor	2 factors	3 factors	4 factors	5 factors	6 factors
		Results	Cases							
1961	Improved	51(100)		23(45)	19(37)	9(18)				
	Unchanged	16(100)			1( 6)	3(19)	5(31)	5(31)	2(13)	
	Deteriorated	4(100)				1(25)	1(25)		2(50)	
	Died	19(100)				3(16)	2(10)	4(21)	6(32)	4(21)
1963	Improved	34(100)		16(47)	12(35)	4(12)	2( 6)			
	Unchanged	17(100)			2(12)	3(18)	2(12)	7(40)	3(18)	
	Deteriorated	7(100)			1(14)	1(14)	2(29)		3(43)	
	Died	20(100)				3(15)	3(15)	4(20)	6(30)	4(20)

の6指標が難治化の主要要因と考えられた。

これら諸要因と転帰との関係を見ると表15に示すとおりで、1961年度では不変は高度進展、排菌の2要因。悪化は3剤以上耐性、排菌、合併症の3要因。死亡は高度進展、%VC 50以下、排菌、合併症の4要因の指標が出現頻度において目立つた。

1963年度では不変は高度進展、両側硬化空洞、3剤以上耐性、排菌の4要因。悪化は3剤以上耐性、排菌、合併症の3要因。死亡は高度進展、%VC 50以下、3剤以上耐性、排菌、合併症の5要因の指標が出現頻度において目立つた。ことに1963年では不変例および死亡例に要因の増加が認められた。

## 12. 難治要因の重積度数と転帰との関係

表16に示すとおりで、1961年度においては2要因まで、1963年度においては3要因までは軽快しえた。両年度とも不変例、悪化例および死亡例では同じ傾向で、要因の重積度数の増加がみられ、不変例および悪化例では5要因まで、死亡例では6要因までであつて、1963年度ではその傾向が強くみられた。

## 考 察

厚生省の指標<sup>25)</sup>によれば、結核病床数は1958年をピークにして以後減少している。神奈川療養所の1日平均入所患者数は1952年737名をピークにして、1956年までは横ばい、その後減少している。結核死亡率も1946年、1947年をピークにして以後激減、1965年よりやや増加している。北本<sup>26)</sup>は1963年度結核患者の3者併用初回治療の菌陰性化は90~95%であることを認めている。近年抗結核剤の発達と相俟つて結核は治るとまでいわれ、患者も医師も一部では軽視する風潮さえある。しかし一方では国立療養所においては、難治結核が堆積しているといわれている。

近年、性、年齢、職業、地域、所得階層別に結核患者の偏在化が指摘され永坂<sup>27)</sup>、島尾<sup>28)</sup>、木村<sup>29)</sup>、山本<sup>30)</sup>、日置<sup>31)</sup>などの報告がある。当所では1940年より5年ごとの新入所患者の年齢別調査で、1940年において20歳代は92.1%でピークを示した。その後1950年には20歳代は44.2%に半減、20歳代を中心に両翼に患者数の増加をみ、20歳代の24.7%を凌駕し30歳代の29.7%を中心に高齢化が進み、1965年には20歳代の24.2%をピークにして、中・高年者の増加が目立っている。わたくしの調査した1961年ではピークは10~29歳、1963年では20~39歳で30歳以下の年齢層は減少し、30歳以上の年齢層が増加を示している。

学研難治結核の分類に従つて病型別と年齢別の関係を見ると、非空洞性は10歳代、一側空洞性は20歳代、両側空洞性は30歳代がピークであつて、両年度とも同じ傾向を示した。

在所期間では非空洞性、一側空洞性では両年度とも同じ傾向で前者は1年、後者は2年であつたが、両側空洞性においては1961年は1年半、1963年では3年で在所期間の延長がみられた。

未治療群の入所時排菌例について療研の全国平均をみると、1961年40%、1963年44%に比し当所は1961年46.3%、1963年55.9%で高率を示し、かつ当所年次推移<sup>21)</sup>よりも多い。

未治療耐性に関する諸賢の見解はまちまちで年次推移についてもとくに増加傾向なしとするもの(横田<sup>32)</sup>、岡<sup>33)</sup>、大里<sup>34)</sup>、箆島<sup>35)</sup>、中川<sup>36)</sup>、河盛<sup>37)</sup>)、増加傾向ありとするもの(安保<sup>38)</sup>、鹿内<sup>39)</sup>、内藤<sup>40)</sup>、近藤<sup>41)</sup>)、耐性出現頻度についても少ないのは岡<sup>33)</sup>の3%より、大里<sup>34)</sup>の6.8~12.4%、横田<sup>32)</sup>の12.3~15.9%、箆島<sup>35)</sup>の15%、中川<sup>36)</sup>の14%、療研の11.9~20.5%と開きがある。渡辺<sup>42)</sup>は1962年で24%であるという。

当所では耐性検査実施数は1961年までは多くはないので厳密な比較はできないが、未治療耐性例の年度別推移は療研の全国平均においては、1957年11.9%、1959年15.8%、1961年20.5%、1963年15%であつて1963年には減少している。当所では1955年20%、1957年20%、1959年12.5%、1961年15.4%、1963年23.1%であつて、1959年まで減少傾向を示し、1963年には著明に増加し療研全国平均よりも未治療耐性例の頻度は高い。

未治療群の3剤耐性については箆島<sup>35)</sup>は少ないとし、近藤<sup>41)</sup>は1958年より1961年まで3.2%から1.1%に減少、鹿内<sup>39)</sup>は4.5%から8.5%に増加、療研全国平均では1957年より1961年までは0.9%から1.6%に増加、1963年では1.2%に減少、当所では1961年では3剤耐性なし、1963年では7.8%で出現頻度が高い。

既治療群耐性例については療研の全国平均では1957年より1963年までは54%から65.4%に漸増、当所では1961年65%、1963年71.9%で全国平均に比し増加を示している。

既治療群3剤耐性については療研の全国平均では1957年より1963年までに10%から17.3%に漸増、当所では1961年10%、1963年24%で増加を示している。

当所において1961年までは全国平均なみであるが、1963年にいたり未治療群、既治療群ともに急激に耐性例とくに3剤耐性例が増加を示したのは、さきに記したごとく療研全国平均に比し、既治療重症入所例の増加に伴い入所時排菌例の増加を意味する。また1961年までは耐性検査実施件数も少ないが、1963年にいたり未治療群排菌例に対しては100%、既治療群排菌例に対しては98%の耐性検査件数増加にもよるものと思われる。

治療による菌陰性化を病型ならびに耐性との関係についてみると、3者併用初回治療例の菌陰性化は90~95%であるといわれており<sup>26)</sup>、当所では1961年97%、1963年96%を示し、未治療群については病型、耐性にはあまり関係なく治療効果はよい。しかし既治療群では1961年70%、1963年61.6%の菌陰性化であつた。ことに1963年既治療群においては、一側空洞性硬化壁は9/26例(35%)、両側空洞性硬化壁では11/19例(58%)が3剤耐性を有し、陰性化はそれぞれ13/26例(50%)、0/19例(0%)であつた。既治療、両側空洞、耐性とくに3剤耐性の増加に伴い、明らかに1963年度では難治傾向は増大している。つまり既治療群においては病型、耐性とくに多剤耐性は菌陰性化に重要な意義をもつ。

1961年度、1963年度新入所患者の難治症例は両年度とも入所前治療あり、入所時排菌あり群に多いのは当然で、それぞれ69/107例(64.5%)、69/99例(69.7%)を占め、病型別でみると両側空洞性に多いのもまた当然であつて、それぞれ40/52例(76.9%)、36/50例(72%)を占めている。

難治条件が不明しないので厳密な比較はできないが、北本<sup>26)</sup>によれば、1963年東京近郊の療養施設の難治結核は15.8~51.2%、平均35.6%という。当所では新入所者に対して1961年34.9%、1963年32.9%でやや少ない。

ついで二次薬および外科療法により軽快をみない、いわゆる難治中の難治は、当所の1961年は43%で、北本<sup>26)</sup>の50%より少ないが、1963年では56%でやや多い。

島村<sup>1)</sup>は1959年の国立清瀬療養所における結核患者数は男性が多いが、それぞれの入院患者に対する比率をみると女性が高率であることを認めている。近年の結核は性別では男性が多くなり、年齢別では中・高年齢者が増加し、死亡率においては高年齢者が増加しているといわれ、その偏在化について各方面からの報告がなされている<sup>27)~31)</sup>。

当所においては難治結核症例数では男性は女性より多く、ことに1963年では女性の2倍であつた。またそれぞれの入院患者に対する比率をみると1961年男性51/144例(35%)、女性39/122例(30%)、1963年男性52/164例(32%)、女性26/94例(28%)で男性がやや高率であつた。

難治症例の年齢別では30歳代が多く、若年層ほど軽快率は高く死亡率は低い。1963年ではこの傾向が強くなり、今後中・高年齢層の増加とともに老人結核ならびに非結核合併の増加が考えられ、今後の対策が望ましい。ことに1963年の年齢別死亡率では、厚生省1963年の年齢別結核死亡率と同じ傾向を示し<sup>43)</sup>、50歳以上では1961年5/19例(26%)、1963年10/20例(50%)を占めた。さ

きに除外した軽症結核で、結核以外の合併症のため死亡した1961年3例、1963年7例を加えると、難治症例中の死亡率は1961年の19/90例(20%)が22/93例(23.6%)、1963年の20/78例(25%)が27/85例(31.7%)となり格差は大きくなる。これによつても年齢の偏在傾向は合併症とともに難治化要因として重要である。

島村<sup>1)</sup>は1959年の調査によると、重症結核においていわゆる過去の遺産は71%であるという。古賀<sup>44)</sup>は国立療養所の重症結核協同研究班では90%といっている。当所今回の調査では1961年44%、1963年37%と減少してきている。

島村<sup>45)</sup>は難治化の3大因子として発見、治療開始の遅れ、治療不適當をあげ、難治結核はできあがれば近代医学では手におえないと指摘している。また北富<sup>46)</sup>も同様なことを認めている。1966年の最新医学の座談会においても北本<sup>26)</sup>、五味<sup>47)</sup>、杉山<sup>48)</sup>の諸種の意見は、難治結核に対する患者、医師、医療行政の点も含めて今後のあり方を示し、ついで日本結核病学会1967年第42回総会シンポジウムでは<sup>49)</sup>、それぞれの立場からその管理方法策がかなり積極的に報告された。

当所では1954年7月以降においてもなお、発見の遅れ、治療開始の遅れが1961年11/90例(12%)、1963年13/78例(16.5%)で注目された。また入所前の治療不適當と思われるものが1961年25/90例(28%)、1963年24/78例(31.5%)認められ反省させられる。

難治症例の入所時および入所後の臨床的傾向をみると、1963年では1961年に比し既治療例はやや少なく86%であるが、入所時排菌例は91%を示し、NTA分類による高度進展は41%に増加、両側硬化壁ならびに一側硬化壁ではそれぞれ26%、30%に増加、肺活量では%VC低下症例は40%に増加、治療効果は低下し、合併症は軽症結核に合併した非結核死を除いてあるにもかかわらず増加を示し、明らかに難治傾向が強かつた。

難治症例の薬剤耐性推移においても、1961年に比し1963年では、入所時耐性は84%が90%に増加、そのうち3剤耐性は11%が35%に増加。転帰時には3剤以上耐性は48%が61%に増加している。なお悪化例のうち少数ではあるが、不変例および死亡例に比し、病型は軽症であるにもかかわらず耐性進展速度の速い症例があり注目された。

入所時難治化要因として、NTA分類の高度進展、両側硬化空洞、%VC50以下。転帰時難治化要因として3剤以上耐性、排菌、合併症の合計6指標を検討したが、1963年では1961年に比し、二次薬および外科療法による軽快は少ない。不変例および死亡例では難治化要因の出現頻度および重積度数多く、さきに記した両側空洞性における1963年の在所期間延長にもうかがわれるが、若松<sup>50)</sup>が療養所において難治結核が堆積されるとい

われるものであろう。悪化例では両年度とも、入所時難治化要因の少ないのに比し、転帰時要因の増加が目された。早期に難治化の予測と治療の強化が望ましい。ことに死亡例においては再三述べたが、さきに除いた軽症結核に合併した非結核死を加えると格差はさらに大きくなり、療養所における難治結核の臨床的傾向と今後の問題を暗示するものと思う。入所前の問題についてはあえて言及しないが、難治結核を作らない努力が必要であり、難治結核に対しては、老人結核および非結核合併症の存在を十分考慮のうえで対処する必要性を強調したい。

### 結 論

国立神奈川療養所に入所した1961年度および1963年度肺結核患者のうち、年度別新入所者に対する難治症例は1961年度266名のうち35%、1963年度258名のうち33%にあたる。両年度とも既治療群の入所時排菌例に難治結核が多く、1961年度では既治療排菌症例107例のうち65%、1963年度では既治療排菌症例99例のうち70%にあたる。また病型別にみると、両年度とも両側空洞性が多く、1961年度では52例のうち77%、1963年度では50例のうち72%にあたる。

さらに軽症結核に合併した非結核死1961年3例、1963年7例を除き、かくして得たそれぞれ90例、78例の難治症例のうち、二次薬および外科療法にも反応しないいわゆる難治中の難治は、1961年では39/90例(43%)、1963年では44/78例(56%)であった。

年次の推移の面から臨床傾向を観察した結果、難治要因としてNTA分類の高度進展、両側硬化空洞、%VC50以下、3剤以上耐性、排菌、合併症の6指標を得た。これらの指標を中心に分析をしたが、中でも排菌、3剤以上耐性、高度進展、%VC50以下は難治化の重要な要因であつて、これら6要因の重積度数の多いほど難治傾向が強くなり、入所時すでにこれら難治要因をもつたものの治療効果はそれほど期待できなかつた。

ことに1963年度では入所前加療不適当ならびに入所時排菌および耐性状況、病型の悪化症例多く、転帰時多剤耐性の増加著明で、二次薬および外科療法による軽快も少なく難治傾向が強かつた。

稿を終るにのぞみ、ご指導、ご校閲を賜りました東邦大学医学部教授阿部達夫博士に謹んでお礼申し上げます。またご教示、ご鞭撻いただきました国立神奈川療養所伊藤忠雄博士に感謝をささげます。(本論文の要旨は第21回国立病院、療養所総合医学会ならびに第42回日本結核病学会総会において発表した。)

### 文 献

1) 島村喜久治：結核，35：増刊96，昭35。

- 2) 赤倉一郎：結核，35：増刊113，昭35。
- 3) 磯江驥一郎：結核，35：増刊134，昭35。
- 4) 北本治：日胸，21：514，昭37。
- 5) 島村喜久治・岩崎竜郎：結核研究の進歩，30号：170，昭36。
- 6) 斎藤健一・大久保隆男・守昭夫：最新医学，21：5，昭41。
- 7) 山形操六：最新医学，21：24，昭41。
- 8) 新海明彦・管沼昭男：最新医学，21：38，昭41。
- 9) 深津要：最新医学，21：47，昭41。
- 10) 山本正彦・中村宏雄・松本光雄：最新医学，21：54，昭41。
- 11) 三井美澄：最新医学，21：95，昭41。
- 12) 大久保隆男：結核，40：387，昭40。
- 13) 岩崎三生：結核，40：388，昭40。
- 14) 小村宏行：結核，40：389，昭40。
- 15) 香川修事：結核，40：391，昭40。
- 16) 河合直次：日本医事新報，No.2052，7，昭38。
- 17) 浅井未得：最新医学，21：129，昭41。
- 18) 関口一雄：最新医学，21：17，昭41。
- 19) 石黒早苗：未発表。
- 20) 熊谷岱蔵：日本医事新報，No.1900，3，昭35。
- 21) 熊谷岱蔵：日本医事新報，No.1979，3，昭37。
- 22) 岡治道：日本医事新報，No.2064，9，昭38。
- 23) 岡治道：療研研究報告書，昭40。
- 24) 亀崎華家：日本公衆衛生雑誌，11：342，昭39。
- 25) 厚生指標：12，76，昭40。
- 26) 北本治：最新医学，21：139，昭41。
- 27) 長坂三夫・松本光雄・永田彰・大井薫・大見弘・中村宏雄・酒井朝英：日胸，25：877，昭41。
- 28) 島尾忠男：結核，42：315，昭42。
- 29) 木村敦：結核，42：317，昭42。
- 30) 山本三郎：結核，42：323，昭42。
- 31) 日置治男：結核，42：330，昭42。
- 32) 横田英夫・小川政敏：医療，17：147，昭38。
- 33) 岡捨己：日胸，21：8，昭37。
- 34) 大里敏雄：結核，40：102，昭40。
- 35) 箴島四郎・小森宗次郎・原耕平・渡辺秀夫・川原和夫・吉田誠・石川寿・中野正心・石崎驥・比嘉実：日胸，24：502，昭40。
- 36) 中川英雄：結進，30：120，昭36。
- 37) 河盛勇造：診療，17：197，昭39。
- 38) 安保孝・東村道雄：医療，15：849，昭36。
- 39) 鹿内健吉：日胸，24：437，昭40。
- 40) 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・中西通泰・清水明・川合満・中井準・池田宣昭・吉原宣方・久世文幸・田中健一・小沢晃・蒲田迪子・柴田朝緒：京大結研，11：38，昭40。
- 41) 近藤角五郎：医療，17：366，昭38。
- 42) 渡辺定友・加納保之・菊地敬一：日胸，24：659，昭40。
- 43) 石原国：日胸，25：863，昭41。
- 44) 古賀良平：日胸，21：214，昭37。
- 45) 島村喜久治：Medicina，1：1002，昭39。
- 46) 北富慎吾：九大胸部疾患研究所紀要，8：98，昭40。
- 47) 五味二郎：最新医学，21：144，昭41。
- 48) 杉山浩太郎：最新医学，21：139，昭41。
- 49) 磯江驥一郎・島尾忠男・木村敦・中村博見・山本三郎・岡崎正義・梅村典裕・日置治男：結核，42：313，昭42。