

肺結核症の再治療に関する研究

亀田和彦

結核予防会結核研究所附属療養所 (所長 小池昌四郎)

受付 昭和 43 年 5 月 29 日

STUDY ON THE RE-TREATMENT OF
PULMONARY TUBERCULOSIS*

Kazuhiko KAMEDA

(Received for publication May 29, 1968)

In order to find an adequate regimen of chemotherapy for re-treatment cases of tuberculosis, clinical observation on the 1,393 re-treatment cases of pulmonary tuberculosis and bacteriological examination of 775 resected specimens during the course of original treatment were conducted.

Clinical cases were divided into the following five groups according to the previous history.

A group : Cases in which original treatment was interrupted within one year and aggravation occurred thereafter.

B group : Cases in which original treatment was interrupted within one year without attaining therapeutic target and re-treatment was required.

C group : Cases in which original treatment was continued much longer but interrupted without attaining therapeutic target.

D group : Cases in which original treatment was carried out for sufficiently long period attaining the therapeutic target, but aggravation occurred after the cessation of the original treatment.

E group : Cases in which previous history was unknown.

The criteria of the attainment of therapeutic target is as follows : cavity disappeared, lesions became stable on radiogram and sputum was continuously negative for 6 months. It was revealed that the existence of cavity, drug resistance against primary drugs at the start of re-treatment and the existence of cavity at the start of original treatment disturbed the effect of re-treatment (Table 4). Also these factors revealed an intimate correlations with the development of drug resistance (Table 5, 6). These tendencies were confirmed also by the examination on the resected specimens (Table 8, 9, 10, 11, 12, 13).

In figure 1, 2, 3, the rate of cases treated with primary drug only in each group of cases was plotted on Y-axis and the rate of cases attained the therapeutic target on X-axis. The area of the square shows the rate of cases attained the therapeutic target by the treatment with primary drugs only. If the width of the area of some re-treatment group is almost the same as that of the original treatment cases, so there may be the reason to treat the re-treatment group with primary drugs. From this consideration it will be justified to treat above mentioned A, B, and D group with primary drugs.

* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose Machi, Kitatama Gun, Tokyo Japan.

緒 言

肺結核症の再治療をすすめていく場合、初回治療と違っているいろいろな問題がある。その1つは、再治療開始時の薬剤処方を選択の問題である。いかえれば再治療例は、なんらかの理由で初回治療の失敗した例であるから、以前使用した一次薬を今回も使用してよいかどうかの点である。現在、多くの二次薬があるが、効果の点、副作用の点においてこれらは一次薬に劣っている点に問題がある。そこで今回、どのような再治療例は、一次薬の使用で十分治療目的を達成することができるのか、またいかなる場合にその可能性が低いのかを臨床例より検討する一方、再治療開始時の菌の状況を推測するため、初回治療中に外科的に切除された肺病巣の細菌学的検査により、結核菌陰性率および耐性出現状況を臨床経過と関連づけて観察した。

研究資料と研究方法

A. 臨床例の資料

結核予防会結核研究所附属療養所、東北大学抗酸菌病研究所、名古屋大学日比野内科、結核予防会愛知県支部第一診療所、大阪府立羽曳野病院、熊本大学徳臣内科において取扱った肺結核患者のうち、過去に1ヵ月以上の化療を受け、1ヵ月以上の中絶期間をもち、再び化療を開始した例を再治療例とし、1年以上経過観察しえた1,393例を対象とし、それらの再治療例を総括的に眺める一方、可能な限り前歴を調査し、再治療が必要となつた理由別に群別して検討した。再治療成績の判定は、治療開始後1年6ヵ月までに、レ線学上治療目的達成度判定基準Ⅲ度A以上に達し、喀痰中の排菌が6ヵ月以上陰性持続したものを再治療目的達成とし、空洞は残存しても喀痰中の排菌が6ヵ月以上陰性持続したものを

Open-Negative Case (以下 O.N.) とし、それ以外のものを再治療目的非達成とした。臨床的薬剤耐性の基準は、SM 10 mcg, PAS 1 mcg, INH 0.1 mcg いずれかに完全耐性以上とした。最後に同じような方法で、初回治療例 300 の成績を整理し、初回治療例の一次薬のみでまかなわれた割合と、その成績を検討し、それを対照とし、どのような再治療例は一次薬のみで初回治療に近い成果をあげうるかを検討し、再治療例に対する一次薬の役割を評価した。

B. 切除病巣の資料

結核予防会結核研究所附属療養所および保生園において、昭和 27 年以降に初回治療中に切除された肺結核病巣のうち、結核菌培養と一次薬に対する耐性検査を実施しえたもの 775 を対象とした。結核菌培養は切除病巣を無菌的にメスを入れ、取り出した乾酪物質を1%小川培地に培養した。結核菌に対する薬剤耐性基準は、昭和36年までの材料366についてはSM 10 mcg, PAS 10 mcg, INH 1 mcg, 昭和37年以降の材料409ではSM 10 mcg, PAS 1 mcg, INH 0.1 mcg 以上いずれかに完全耐性のあるものとした。後者については、レ線上治療開始時と切除時の状態を、化療期間、術前排菌の有無などを関連させて眺め、臨床資料でのレ線上の空洞の有無、喀痰中の菌の状況と関連させた成績と対比した。

成 績

A. 臨床資料での成績

1) 再治療例の実情

対象となつた1,393のうち過去1回のみの既往化療のあつたものは1,066、過去すでに2回以上の既往化療のあつたもの327であり、男が71%を占め、年齢では20~39歳のものが70%を占めた。それら再治療例の初回治療を受けた年代とそのときの化療期間をみると、表1

Table 1. Duration of Original Treatment of Re-treatment Cases according to Era of Original Treatment

Duration of original chemotherapy	Shoowa ~26 y.	27~	31~	35~	39 y.~	Total	
1 m. ~	34 (22.5)	53 (9.1)	15 (4.0)	23 (9.5)	5 (12.5)	130 (9.3)	727 (52.2)
3~	35 (23.2)	126 (21.5)	46 (12.3)	37 (15.3)	9 (22.5)	253 (18.2)	
6~	33 (21.9)	158 (27.0)	87 (23.2)	56 (23.1)	10 (25.0)	344 (24.7)	
12~	27 (17.9)	133 (22.7)	119 (31.7)	69 (28.5)	14 (35.0)	362 (26.0)	666 (47.8)
24~	22 (14.6)	115 (19.7)	108 (28.8)	57 (23.6)	2 (5.0)	304 (21.8)	
	151(100)	585(100)	375(100)	242(100)	40(100)	1,393(100)	
	Shoowa ~30 y.		31 y.~		Total		
1 m. ~	439 (59.7)		288 (43.8)		727 (52.2)		
12~	297 (40.3)		369 (56.2)		666 (47.8)		
	736 (100)		657 (100)		1,393 (100)		

Table 2. Classification of Re-treatment Cases according to Previous History

	Number of cases	%
A	130	24.5
B	40	7.2
C	101	18.7
D	62	11.3
E	206	38.2
	539	100

A: Group of cases with aggravation in which the original treatment was interrupted within a year.

B: Group of cases without aggravation in which the original treatment was interrupted within a year.

C: Group of cases in which the original treatment was given for a longer period, but interrupted without attaining inactive status.

D: Group of cases in which the original treatment was successful, but relapse occurred afterwards.

E: Group of cases in which the previous history was unknown.

の通り 727 (52.2%) は1年未満の初回治療で終わっており、長期治療が叫ばれるようになった昭和31年以降になつて初回治療を受けた症例でも657中288 (43.8%) は1年に満たない初回治療で終わっていた。次にこれら再治療例を前歴別に分類すると次のごとくなる。すなわちA群: 1年にも満たない不十分な初回治療であつたため、後日レ線的、細菌学的あるいは、咯血、高熱など臨床的に悪化したため再治療が必要となつたもの、B群: 同じく1年にも満たない不十分な初回治療であつたためとくに悪化はないが、さらに病状の安定度を増そうとして再治療を始めたもの、C群: 初回治療は数年にもわたる長い期間行なわれてはいるが、空洞の残存、あるいは

排菌持続のごとく、初回の治療目的を達していないで中絶していたもの、D群: 初回治療を十分行ない、一応、治療目的を達したと思われたにもかかわらず、後日、細菌学的あるいはX線学的悪化のあつたもの、E群: 初回治療時の状況が把握できないものの5群であり、その配分は結研附属療養所で調査したもののうち、過去1回のみの既往治療のあつた再治療例539についてみると表2の通りである。

2) 再治療の総括的成績

過去1回のみの既往治療例1,066と過去2回以上の既往治療例327の成績は、表3に示すように、前者の方が全体的にみて良好であり、一次薬治療のみでまかなわれた割合も、その達成率も前者の方が優れていた。

3) 再治療の成績に及ぼす因子の検討

再治療の成績に影響を及ぼすと考えられる次の4つの点について検討したがその成績を表4に一括した。すなわち再治療開始時の空洞の有無では有意の差をもつて空洞なし例が優れており ($\chi^2=69.54$)、再治療開始当初耐性菌を排出されたものとそうでないものとは耐性のないものが優れており ($\chi^2=13.64$)、耐性のない例の成績は、治療当初培養陰性例の成績と有意の差はなかつた ($\chi^2=2.33$)。また初回治療当初に空洞のあつたものとなかつたものとも再治療成績は異なり、空洞のあつた例は劣り ($\chi^2=22.14$)、初回治療期間は1年未満例と一年以上例とに分けて検討したが、両者間には有意差はなかつた。 ($\chi^2=0.29$)

4) 再治療開始時の菌の所見

過去1回のみの既往治療例のうち、再治療開始当初の排菌の状況を確認しえた953をみると、表5のごとく培

Table 3. Results of Re-treatment

a) Cases previously treated, once

Method of treatment	Drugs used	Number of cases	No. of cases attained therapeutic target	No. of open negative cases	No. of cases not attained therapeutic target
Chemotherapy alone	Primary drugs alone	537 (100)	353 (65.7)	60 (11.2)	124 (23.1)
	Secondary drugs combined	229 (100)	57 (24.9)	77 (33.6)	95 (41.5)
Chemotherapy with surgical treatment	Primary drugs alone	200 (100)	171 (85.5)	3 (1.5)	26 (13.0)
	Secondary drugs combined	100 (100)	63 (63.0)	3 (3.0)	34 (34.0)
Total		1,066 (100)	644 (60.4)	143 (13.4)	279 (26.2)

b) Cases previously treated, twice or more

Method of treatment	Drugs used	Number of cases	No. of cases attained therapeutic target	No. of open negative cases	No. of cases not attained therapeutic target
Chemotherapy alone	Primary drugs alone	107 (100)	54 (50.5)	18 (16.7)	35 (32.8)
	Secondary drugs combined	70 (100)	18 (25.7)	17 (24.3)	35 (50.0)
Chemotherapy with surgical treatment	Primary drugs alone	94 (100)	66 (70.2)	4 (4.3)	24 (25.5)
	Secondary drugs combined	56 (100)	39 (69.8)	1 (1.6)	16 (28.6)
Total		327 (100)	177 (54.1)	40 (12.2)	110 (33.7)

Table 4. Results of Retreatment according to X-ray Finding, Bacteriological Finding at the Start of Re-treatment and X-ray Finding at the Start of Original Treatment and Duration of Original treatment

		Number of cases	A*	O.N.*	Non-A*
X-ray finding at the start of re-treatment	With cavity	715 (100)	354 (49.5)	139 (19.4)	222 (31.1)
	Without cavity	351 (100)	290 (82.5)	4 (1.2)	57 (16.3)
Bacteriological finding at the start of re-treatment	R(+)	267 (100)	97 (36.3)	54 (20.3)	116 (43.4)
	R(-)	222 (100)	146 (65.7)	30 (13.6)	46 (20.8)
	C(-)	464 (100)	334 (72.1)	51 (10.8)	79 (17.1)
X-ray finding at the start of original treatment	With cavity	197 (100)	100 (50.8)	30 (15.2)	67 (34.0)
	Without cavity	351 (100)	268 (76.4)	9 (2.5)	74 (21.1)
Duration of original treatment	1 year <	255 (100)	181 (71.0)	11 (4.3)	63 (24.7)
	1 year >	293 (100)	189 (64.5)	28 (9.6)	76 (25.9)

R(+): Resistant bacilli positive R(-): Susceptible bacilli positive C(-): Culture negative
*: See table 3.

養陽性は489 (51.3%), 培養陰性は464 (48.7%) であり, 培養陽性のうち267 (54.6%) は耐性ありで, 全症

Table 5. Bacteriological Findings at the Start of Re-treatment

Number of cases examined	Culture positive			Culture negative
953 (100)	489(51.3)			464 (48.7)
	Resistance positive		Susceptible bacilli positive	
	267(28.0)			
	INH-R	SM-R	PAS-R	
222	140	119		

例の28.0%を占めていた。耐性薬剤の種類は267の耐性例のうち, INHに耐性のあるものは222 (83.1%), SM耐性は140 (52.4%), PAS耐性は119 (44.6%) であり, 3者耐性, SM-INH 2者耐性例は計103 (38.6%) であつた。この再治療開始時の菌の所見を初回治療時の治療期間1年未満群と, 1年以上群に分け, 初回治療時, 再治療時ともに空洞の有無および再治療時の菌の耐性も確認できた症例490についてみると, 表6の通りである。すなわち全体として, 初回治療1年以上群に耐性ありが高率であり, 培養陽性, 耐性あり率とも再治療時に空洞のある例がなし例よりも高いが, 再治療時に空洞があつても初回治療時に空洞がなかつたものはそれほど高率ではない。初回治療時も再治療時にも空洞のない

Table 6. Bacteriological Findings at the Start of Re-treatment in Relation to Duration of Original Treatment and X-ray Finding

a) Cases with original treatment less than 1 year

At the start of		Number of cases	C(+)			C(-)	C(+)%	R(+)/C(+)	R(+)/Whole cases	
Original T.	Re-treatment		No.	R(+)	R(-)					
Cavity	+	+	41	34	19	15	7	82.9	55.9	46.3
		-	10	1	0	1	9	10.0	0	0
	-	+	78	45	14	31	33	57.7	31.1	17.9
		-	96	15	1	14	81	15.6	6.7	1.0
Total		225	95	34	61	130	42.2	35.8	15.1	

b) Cases with original treatment more than 1 year

At the start of		Number of cases	C(+)			C(-)	C(+)%	R(+)/C(+)	R(+)/Whole cases	
Original T.	Re-treatment		No.	R(+)	R(-)					
Cavity	+	+	97	68	51	17	29	70.1	75.0	52.6
		-	24	7	6	1	17	29.2	85.7	25.0
	-	+	65	32	18	14	33	49.2	59.4	27.7
		-	79	16	4	12	63	20.3	25.0	5.1
Total		265	123	79	44	142	46.4	64.2	29.8	

例は、初回治療が1年未満群では勿論、1年以上群でも耐性ありは、極めて低率であつた。

5) 再治療が必要となつた理由別にみた各群の成績

再治療例をすでに述べたごとく A, B, C, D, E の5群に分け、各群別に再治療の成績を検討した。表7のごとく A群 130 例では、その 70.7% が治療目的を達成して

おり、5.4% は O.N. 23.9% は非達成であつた。この目的達成、O.N. 例、非達成例とも、それぞれ化療のみで治療されたもの、外科手術にまで持ち込まれたものなど表中に示すとおりであるが、この群で、終始一次薬化療のみで治療された例を取出してみると 130 中 85 (65.4%) で、その 85 のうち 55 (64.7%) は目的達成であつ

Table 7. Results of Re-treatment in Groups Classified according to Previous History

Group	Number of cases	Chemotherapy alone						Chemoth. with surgical treatment						Total		
		Primary drug alone			Second drug combined			Primary drugs alone			Second drugs combined			A	O.N.	Non-A
		A	O.N.	Non-A	A	O.N.	Non-A	A	O.N.	Non-A	A	O.N.	Non-A			
A	130 (100)	55	5	25	1	2	3	28	0	2	8	0	1	92 (70.7)	7 (5.4)	31 (23.9)
B	35 (100)	19	1	3	—	—	—	11	0	0	1	0	0	31 (88.6)	1 (2.9)	3 (8.5)
C	100 (100)	8	7	10	5	2	11	24	2	9	13	2	7	50 (50.0)	13 (13.0)	37 (37.0)
D	162 (100)	91	5	14	13	7	8	9	0	1	6	0	8	119 (74.1)	12 (7.4)	31 (18.5)
E	515 (100)	144	39	55	34	60	57	76	1	9	25	0	15	279 (54.3)	100 (19.3)	136 (26.4)

* See table 3.

Table 8. Bacteriological Findings of Resected Specimens Classified according to Radiological Finding, Duration of Preoperative Chemotherapy and Sputum Finding

In cavitory lesion at the start of chemotherapy

Duration of chemotherapy	Preoperative finding of sputum	Cavitory lesion at the time of resection						Closed lesion at the time of resection							
		No. of case	C(+)			C (-)	C(+) %	R(+)/C(+)	No. of cases	C(+)			C (-)	C(+) %	R(+)/C(+)
			No. of C(+)	R(+)	R(-)					No. of C(+)	R(+)	R(-)			
~6m.	+	2	2	2	0	0	100	100	0	—	—	—	—	—	—
	-	15	2	2	0	13	13.3	100	9	3	0	3	6	33.3	0
~9	+	4	4	4	0	0	100	100	1	1	1	0	0	100	100
	-	46	6	3	3	3	40	13.0	18	0	—	—	18	0	—
~12	+	6	6	6	0	0	100	100	0	—	—	—	—	—	—
	-	20	1	1	0	19	5.0	100	13	1	1	0	12	7.7	100
~24	+	20	17	16	1	3	85.0	94.1	1	1	1	0	0	100	100
	-	34	8	7	1	26	23.5	87.5	5	0	—	—	5	0	—
25m.~	+	11	9	8	1	2	81.8	88.9	0	—	—	—	—	—	—
	-	20	11	9	2	9	55.0	81.8	6	1	1	0	5	16.7	100
Total	+	43	38	36	2	5	88.4	94.7	2	2	2	0	0	100	100
	-	135	28	22	6	107	20.7	78.6	51	5	2	3	46	9.8	40.0

In closed lesion at the start of chemotherapy

Duration of chemotherapy	Preoperative finding of sputum	Cavitory lesion at the time of resection						Closed lesion at the time of resection							
		No. of cases	C(+)			C (-)	C(+) %	R(+)/C(+)	No. of cases	C(+)			C (-)	C(+) %	R(+)/C(+)
			No. of C(+)	R(+)	R(-)					No. of C(+)	R(+)	R(-)			
~6m.	+	0	—	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0	100	0
	-	1	0	—	—	1	0	—	19	2	0	2	17	10.5	0
~9	+	0	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—
	-	4	1	1	0	3	25.0	100	35	2	2	0	33	5.7	100
~12	+	1	0	—	—	1	0	—	1	0	—	—	1	0	—
	-	5	1	0	1	4	20.0	0	31	2	1	1	29	6.5	50.0
~24	+	5	5	5	0	0	100	100	3	1	1	0	2	33.3	100
	-	14	7	7	0	7	50.0	100	30	6	4	2	24	20.0	66.7
25m.~	+	1	1	1	0	0	100	100	4	1	1	0	3	25.0	100
	-	3	0	—	—	3	0	—	20	3	2	1	17	15.0	66.7
Total	+	7	6	6	0	1	85.7	100	9	3	2	1	6	33.3	66.7
	-	27	9	8	1	18	33.3	88.9	135	15	9	6	120	11.1	60.0

た。以下、B～E群の成績は表の通りであり、A、B、D群は全体の成績は良好で、また一次薬のみでまかなわれた症例はC群では少なく、D群は110例中82.7%が目的を達成した。それに比しC群や前歴不詳のE群は成績が劣っていた。

B. 切除病巣の培養成績からみた検討

対象となつた775病巣は、いずれも初回治療中に切除されたものであるが、昭和27年よりの366は術前治療期間が極めて短い材料であり、昭和37年以降の409は比較的長い治療を受けて切除された材料である。

1) 昭和37年以降の材料409病巣の培養成績を、治療当初と切除時の状態別に、術前治療期間および術前の排菌の有無別にみたのが表8である。治療当初の病巣如何にかかわらず、切除時空洞であるものは、空洞でないものより培養陽性率、耐性あり率とも高い。切除時空洞でも術前排菌のないものの培養陽性率はかなり低率である。いわゆる Open-negative cavity の培養陽性率は、計162中37 (22.8%) であるに対し、Open-positive cavity のそれは計50中44 (88.0%) である。治療中に空洞が充塞あるいは濃縮して切除されたものや、最初から透亮のなかつた乾酪巣では、培養陽性率は空洞に比し低率で、術前排菌陽性のもので11中5 (45.5%)、排菌のないものは186中20 (10.8%) である。耐性菌の得られる頻度は、術前排菌陽性例に高いことは容易に想像されるところであるが、排菌陰性の Open-negative cavity でも、また乾酪巣からでも、少なくとも培養で生える菌の耐性あり率は高く、総括的にみた表9に示

したごとく、SM 10 mcg, PAS 1 mcg, INH 0.1 mcg いずれかに完全耐性以上に耐性基準をおくと、106中87 (82.1%)、SM 10 mcg, PAS 10 mcg, INH 1 mcg 以上に基準をおいても106中74 (69.8%) となる。したがって昭和37年以降の長い期間治療を受けた病巣内より培養で陽性に得られる菌は、空洞では約90%、乾酪巣で60%は耐性があると考えて差し支えない。

2) しかしながら、昭和27年から数年間の、極めて短い治療を受けて切除された病巣366を合わせた成績をみると、その趣が異なることが分かる。当時行なわれていた耐性基準の SM 10 mcg, PAS 10 mcg, INH 1 mcg 以上に統一して全対象775病巣の培養成績を示した表10で明らかのように、治療期間が3カ月未満では培養陽性率は空洞で78.6%、乾酪巣で40.7%を示しているが、耐性ありは1例もなく、乾酪巣では6カ月までの治療では培養陽性菌でもなお耐性は5.7%、全体の1.5%であった。初回の治療が、空洞に対しては4カ月以上、乾酪巣に対しては7カ月以上になつて、はじめて培養陽性菌の耐性あり率が増加してくることを示している。治療期間が長くなつても、乾酪巣では培養陽性率そのものが空洞に比し低いので、耐性菌の得られる頻度は全体としては、きわめて低率であることも表より明らかである。

3) 次に術前の治療が治療当初より切除まで規則正しく一次薬3者併用で治療された病巣(a)と、そうでない様式で治療された病巣(b)とを比較すると、表11に示したごとく術前菌陽性例は例数が少ないので比較することは困難であるが、排菌陽性であるので病巣培養での菌

Table 9. Results of Bacteriological Examination of Resected Specimen under Original Treatment

At the time of resection	Number of foci	Culture (+)				Culture (-)	C (+) %	R(+) C(+)
		Number of C(+)	R(+)	R(-)				
Cavitory lesion	212	81	72 (62)	9 (19)	131	38.2	88.9 (76.5)	
Closed lesion	197	25	15 (12)	10 (13)	172	12.7	60.0 (48.0)	
Total	409	106	87 (74)	19 (32)	303	25.9	82.1 (69.8)	

Note: () indicate number of resistant strain in case that was defined as resistant to 10 mcg SM, 10 mcg PAS and 1 mcg INH.

Table 10. Results of Bacteriological Examination of Resected Specimens in Relation to Duration of Preoperative Chemotherapy

Duration of preop. chemoth.	Cavitory lesion at the time of resection							Closed lesion at the time of resection									
	Number of cases	C(+)		C (-)	C(+) %	R(+)/C(+)	R(+)/Whole cases	Number of cases	C(+)			C (-)	C(+) %	R(+)/C(+)	R(+)/Whole cases		
		R(+)	R(-)						R(+)	R(-)	R(?)						
~3m.	14	11	0	11	3	78.6	0	0	135	55	0	51	4	80	40.7	0	0
~6	31	14	10	4	17	45.2	71.4	32.3	201	59	3	50	6	152	29.4	5.7	1.5
~12	86	19	12	7	67	22.1	63.2	14.0	131	17	9	6	2	114	13.0	60.0	6.9
~24	73	37	29	8	36	50.7	78.4	39.7	39	8	5	3	0	31	20.5	62.5	13.4
25m. ~	35	21	16	5	14	60.0	76.4	45.7	30	5	3	2	0	25	16.7	60.0	10.0

Table 11. Results of Bacteriological Examination of Resected Specimens according to Regimen of Preoperative Chemotherapy

	Regimen of preoperative chemotherapy	Number of cases	C(+)			C(-)	C(+)%	R(+)/C(+)	R(+)/Whole cases
			Number of C(+)	R(+)	R(-)				
Cases with positive sputum before op.	SM+INH+PAS	7	6	4	2	1	85.7	66.7	57.1
	Others	54	43	42	1	11	79.6	97.7	77.8
Cases with negative sputum before op.	SM+INH+PAS	182	18	9	9	164	9.9	50.0	4.9
	Others	166	39	32	7	127	23.5	82.3	19.3
Cavitory lesion at the time of resection	SM+INH+PAS	79	15	11	4	64	19.0	73.3	13.9
	Others	133	66	61	5	67	49.6	92.4	45.9
Closed lesion at the time of resection	SM+INH+PAS	110	9	2	7	101	8.2	22.2	1.8
	Others	87	16	13	3	74	18.5	81.3	14.9

陽性は両者とも高率であるが、術前菌陰性例では、培養陽性率、全体としての耐性あり率は、a群に低率でb群は高い。また病巣別に、切除時空洞、切除時乾酪巣につ

Table 12. Correlation between Drug Resistance of Bacilli Cultivated from Resected Specimens and Preoperative Chemotherapy

a) Group treated with SM, PAS, INH regularly

Duration of preoperative ch.	Number of cases	C(+)	R(+)	SM-R	PAS-R	INH-R
~6m.	35	8	3	1	1	3
~9	83	7	5	2	1	5
~12	48	5	3	1	1	3
13m.~	23	4	2	2	1	2
	189	24	13	6	4	13
			(100)	(46.2)	(30.8)	(100)

b) Others

Duration of preoperative ch.	Number of cases	C(+)	R(+)	SM-R	PAS-R	INH-R
~6m.	12	2	1	1	0	1
~4	25	7	6	2	1	4
~12	29	6	6	3	2	6
13m.~	154	67	61	21	20	60
	220	82	74	27	23	71
			(100)	(36.5)	(31.1)	(95.9)

いてみても、いずれもa群すなわち一次薬3者を規則的に行なわれた群が培養陽性率、耐性出現率ともに低い。

4) 術前の化療期間別に培養で得られた耐性菌の薬剤別の頻度をみると表12のごとく、一次薬3者例では前述のように全般的な耐性ありの頻度は低いが、耐性薬剤の種類をみると、INH耐性がSM, PAS耐性より高率に、しかもINH 0.1 mcg 完全耐性以上をとると、いずれの様式による術前化療においても培養陽性例のほぼ100%にみられた。

5) 病巣内の耐性と臨床例の耐性との関連

切除病巣の治療当初と切除時のレ線上的状態を、空洞であるか乾酪巣であるかによつて検討した耐性あり率と、臨床例の初回治療時と再治療時の空洞の有無によつて検討した耐性あり率とを比較してながめたのが表13である。耐性あり率はその群の培養陰性例を含めた全症例に対する割合である。初回化療が1年に満たぬ群をみると、臨床例では空洞が初回治療時も再治療時にもあるもの41中46.3%が耐性あり、初回治療時にあつても再治療時にないものは10中0、また空洞が初回治療時になく再治療時にあるものは78中17.9%であり、両時点に空洞のないものは96中1.0%と低い。初回治療が1年を越えた群でも、この関係は同様であり、この臨床資料での傾向が、切除巣の治療当初と切除時の空洞か否かに

Table 13. Comparison of Frequency of Drug Resistance between Strains from Resected Specimens and Those from Clinical Cases

Character of lesion at the start of original treatment		Cavitory lesion				Non cavitory lesion			
Character of lesion	i At the start of fe-treatment in clinical case ii At the time of resection in resected specimen	Cavitory lesion		Non cavitory lesion		Cavitory lesion		Non cavitory lesion	
		Number of cases	R(+)/Whole cases	Number of cases	R(+)/Whole cases	Number of cases	R(+)/Whole cases	Number of cases	R(+)/Whole cases
Duration of chemotherapy less than 1 year	Clinical case	41	46.3	10	0	78	17.9	96	1.0
	Resected lesion	93	19.4	41	4.9	11	9.1	87	3.4
Duration of chemotherapy more than 1 year	Clinical case	97	52.6	24	25.0	65	27.7	79	5.1
	Resected lesion	85	47.1	12	16.7	23	56.5	57	14.0

Table 14. Results of Original Treatment Cases

Chemotherapy alone						Chemotherapy with surgical treatment						Total		
Primary drugs alone			Second. drugs combined			Primary drugs alone			Second. drugs combined					
A*	O.N.*	Non-A*	A	O.N.	Non-A	A	N.O.	Non-A	A	N.O.	Non-A	A	N.O.	Non-A
153 (73.2)	22 (10.5)	34 (16.3)	15	4	4	54	0	5	7	0	2	229 (76.3)	26 (8.7)	45 (15.0)
209 (69.7) (100)			23 (7.6)			59 (19.7)			9 (3.0)			300 (100)		

* See table 3.

よつて分けた成績とはほぼ一致していた。すなわち全体として耐性菌の得られる頻度は、臨床例では再治療時空洞のある例、切除巣では切除時空洞であるものに高く、臨床例で再治療時空洞のない例、切除巣では切除時空洞のないものに低率であった。

C. 再治療時における化療処方を選択

再治療にあたり未使用の薬剤を選ぶべきか、既使用の一次薬を用うべきかの問題が解決されねばならない。一般的な化療処方の原則は耐性のない有効で副作用の少ない薬剤の使用である。一次薬に対する耐性菌の出現頻度は、再治療では初回治療の場合よりはるかに多いので、未使用の薬剤を選ぶのがよいが、二次薬は副作用が多く効果は劣るので、再治療においても一次薬で効果を上げうる症例のカテゴリーを検討する必要がある。

この点に關しすに A, B 両章で検討したことから、ほぼその方針を把握することができたが、一次薬化療を実際に実施した場合の成績を、初回治療の場合と比較検討した。表 14 のごとく 300 例の初回治療例中 76.3% は目的達成、8.7% は O.N., 15% は非達成である。一次薬のみでまかなわれた例は 209 例 69.7% で、そのうち 73.2% は達成であるので、一次薬のみで治療目的を達

成したものは全初回例の約 50% である。同様な考え方で再治療例、再三治療例のうち一次薬で目的達成を見ると、図 1 のごとくそれぞれ 33% および 17% にすぎない。A, B, C, D, E の各群別に見ると、図 1 の右のごとく A, B, D 群はほぼ初回例に等しい。

有空洞例で見ると図 2 のごとく D 群はむしろ初回治療群に勝っている。C 群は極めて悪い成績であるが、A 群は初回例の成績に近い。

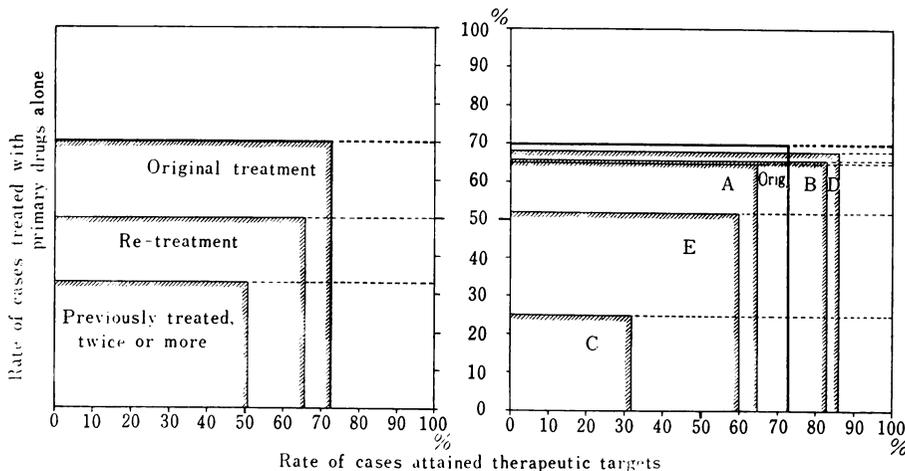
非空洞例では A, B 群は初回とはほぼ同じで D, E 群はわずかに劣っている。

以上のごとき成績から、再治療例においても初回治療を短期で中絶した例、初回治療が有効で治癒したがその後再発した例、前歴不詳でも今回空洞なし例では、再治療を一次薬の併用で開始してよいが、その他のカテゴリーに属する再治療は二次薬をもつて開始し、菌検査の結果一次薬に感性という事実が判明すれば一次薬に移すことがよいと思われる。

考 案

従来一次薬に耐性を獲得した症例に対する二次薬の治療に関する研究は数多く実施されているが¹⁾⁻⁹⁾、再治療

Fig. 1. Rate of Cases Treated with Regimens of Primary Drugs alone and Rate of Cases Attained Therapeutic Targets among Re-treatment Group (in whole cases)



A, B, C, D, E: See table 2. Orig.: Original treatment cases

Fig. 2. Rate of Cases Treated with Regimens of Primary Drugs alone and Rate of Cases Attained Therapeutic Targets among Re-treatment Group (in cavitary cases)

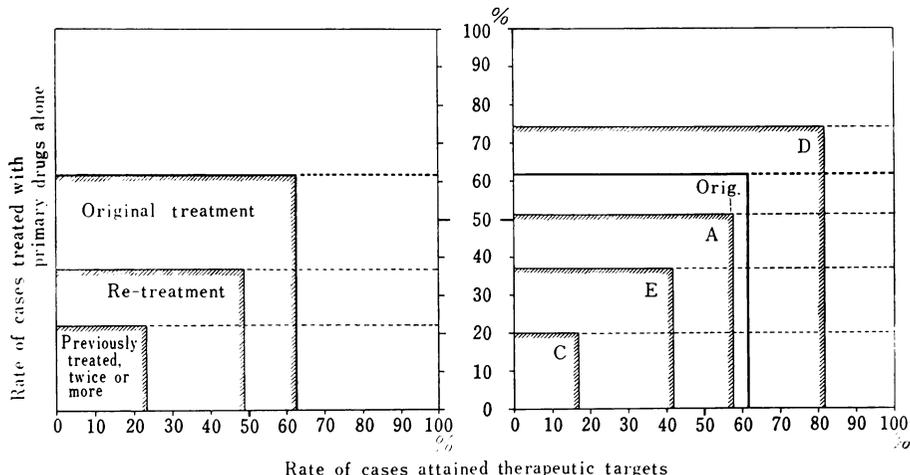
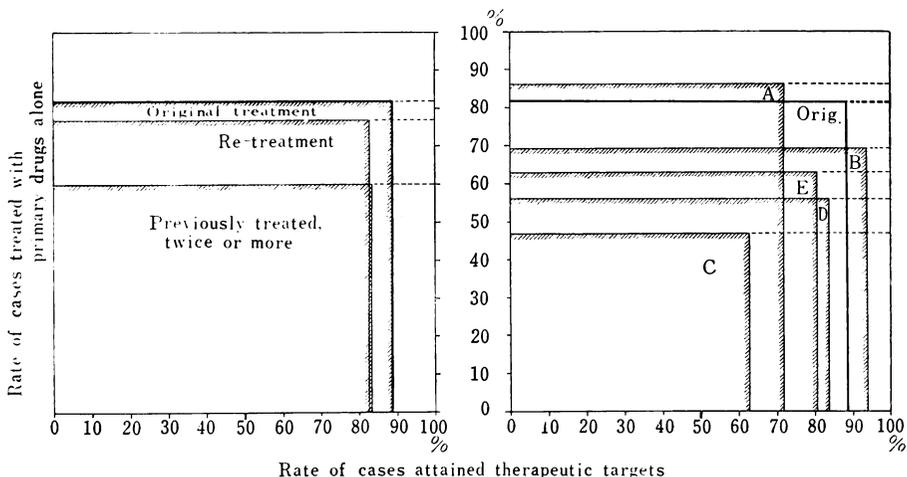


Fig. 3. Rate of Cases Treated with Regimens of Primary Drugs alone and Rate of Cases Attained Therapeutic Targets among Re-treatment Group (in non-cavitary cases)



例の治療に関する本格的研究はほとんど見当たらない。

再治療例の治療を考える場合、前回の治療状況を把握することが必要であり、その観点から分析し、上述のごとく A, B, C, D, E の5群に分類することができた。D群を除外すると、前回の治療が無駄になつているといわざるをえず、この点木野ら¹⁰⁾の指摘した通りである。また A, B 群は長期化療が常識となつている現在でも少なからず出現していることは、初回治療の中絶防止の重要性を痛感する。また再治療の計画樹立には菌検査が必要であるが、原¹¹⁾が集計したように一般医療機関の菌検査は不十分である。したがって完全な資料が整つた状況での分析にたえる例は限定されたが、このごとき不完全な資料しか利用できないことも考慮して分析をすすめた。

再治療が初回治療に比して効果の劣ることは多くの報告^{12)~22)}が明らかにしているが、Background factor が複雑になるので、前向き Control trial は容易でない。この研究では Retrospective の研究を行なつた。

過去1回の化療歴のある再治療例1,066例中外科療法を受けたもの28.1%で、これを含め全体の60%は治療目的を達成している。13%はO.N.の状態にあり、26%はその他のもの、すなわち目的非達成例である。しかし、これらの中にも外科療法の適応あるものがあり、再治療全体の80%は治療目的達成が得られると思われる。

過去2回以上の化療歴ある再三治療例では、すでに手術を行なつたものが46%あり、全体としての目的達成は高々65%程度にすぎない。

初回治療例 300 例について見ると、外科療法 23%、目的達成 76% で O. N. 8%、非達成 15% であつたが、O. N. および非達成例の手術可能例に手術を実施すれば全体として約 90% の治療目的達成が可能であり、再治療よりも治療しやすいことが明らかであるが、再治療例も治療よろしきを得ればかなりの程度に治療目的が達成できるものである。

治療成績に及ぼす Background factor の重要性については Tucker²³⁾、岩崎²¹⁾らの報告を初めとし、近年行なわれているわが国の電子計算機による要因分析まで多くの報告がある^{24)~27)}。今回の再治療例における分析の結果再治療時の治療の效果に影響する因子のうち、最も大きいのは再治療開始時の空洞の有無であり、ついで初回治療開始時の空洞の有無、再治療開始時の耐性の有無の順序である。初回の治療期間そのものはあまり重要な因子ではなかつた。

たとえば A 群では悪化があるに拘らず、耐性菌排出の頻度は低く、B 群では再治療時に空洞のある例がほとんどないので再治療成績が良好であつたのであり、C 群では空洞あり耐性ありが高率のために成績が悪く、D 群では初回治療終了時空洞なしであり、耐性も低率であることが成績をよくしている。

この種の分析に大いに参考になる資料は各種の病巣、すなわち菌陰性空洞、濃縮空洞あるいは乾酪巣中の菌の状況を、切除前の治療と関連して把握しておくことである。古久保²⁸⁾、盛本²⁹⁾らの成績と合わせ、空洞に対しては 3 カ月以内、充実または濃縮巣および最初から乾酪巣の場合は 6 カ月以内の治療であれば高い耐性の出現はないと考えられる。初回治療とくに有空洞例に対しては、最初に強力な治療を行ないできるだけ速やかに非空洞例とすることが大切であることは、万一その症例が再発した場合、再治療の成績にまで影響を及ぼすからでもある。

再治療各群別の regimen の選択ことに一次薬の適応に関してはすでに成績の項で述べたが、再治療中に手術を行なつたものは 1,393 例中 32.3% あり、その 75.3% は治療目的を達している。治療のみで治療された 943 例の目的達成率 51.1% に比しかなり良好である。とくに C 群では治療のみでは 30% しか目的達成できず、手術では 65% が達成されている。再治療では、その当初の薬剤処方を選択とともに外科的処置を考慮することが初回治療よりも重要であることを示している。

結 語

1,393 例の再治療の成績と 775 の初回治療中に切除された肺結核病巣の細菌学的研究より次のごとき成績を得た。

① 再治療例は、その前歴によつて本文中で述べたごと

き A, B, C, D, E の 5 群に分類することができる。

② 過去 1 回のみの既往治療例は 60.4%、すでに 2 回以上の既往治療例は 54.1% が、今回治療目的を達成した。

③ 再治療の成績に影響を及ぼす因子は、再治療開始時の空洞の有無、耐性の有無、初回治療開始時の空洞の有無が重要であつた。

④ 再治療開始時排菌陽性は 51.3% 耐性あり例は全体の 28.0% であつた。

⑤ 切除巣内菌陽性は、切除時空洞巣、術前菌陽性例に高率であるが、空洞に対しては 3 カ月以内、非空洞巣に対しては 6 カ月以内の治療では耐性の出現はまれであつた。それ以上の長い治療を行なつたのちに培養で得られる菌の耐性あり率は高く、とくに INH 耐性菌が多かつた。

⑥ 初回治療例の成績を対照にして眺めた再治療例各群の成績から、A, B, D 群および今回空洞のない E 群では、一次薬で再治療を開始してもよく、C 群と今回空洞のある E 群や、過去 2 回以上の既往治療のある例では、二次薬でもつて再治療を始め、菌検査の結果一次薬に感性であることが判明すれば、一次薬に移すことが妥当と思われた。同時に再治療では、初回治療より以上に外科的処置を考慮すべきことの重要性を述べた。

本研究の要旨は第 43 回日本結核病学会総会シンポジウム“再治療”において著者が参加演者の協力を得て集計し発表したものである。ご協力をいただいた諸先生に感謝します。

稿を終えるにあたり絶えずご懇切なご指導をいただきました結核予防会結核研究所岩崎竜郎所長、ならびに同附属療養所小池昌四郎所長に厚くお礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 小林栄二：結核，40：392，昭 40。
- 2) 松本光雄 他：結核，40：401，昭 40。
- 3) 療研：結核，40：542，昭 40。
- 4) 副島林造：結核，40：403，昭 40。
- 5) 堂野前維摩郷 他：日胸臨，25：796，昭 41。
- 6) 結核予防会研究委員会：日胸臨，26：70，昭 42。
- 7) 高世幸弘：結核，42：358，昭 42。
- 8) 国療化研 B 研究報告：結核，43：91，昭 43。
- 9) 馬場真：日胸臨，27：37，昭 43。
- 10) 木野智慧光 他：日医報，2009：10，昭 37。
- 11) 原仁：日医報，2238：54，昭 39。
- 12) 砂原茂一：結進，30：22，昭 36。
- 13) 砂原茂一：内科，11：849，昭 38。
- 14) 山本和男：結核，33：総会号，121，昭 33。
- 15) Larkin, C.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81：235, 1960。
- 16) 勝沼六郎：結核，35：増刊号，422，昭 35。
- 17) 堂野前維摩郷：日医報，1897：13，昭 35。
- 18) 菅野敏：抗酸菌病研誌，16：263，昭 38。

- 19) 大田真：医療，19：373，昭40.
- 20) Nenad, G.: Tubercle, 45：202, 1964.
- 21) 岩崎竜郎：肺結核症化学療法の臨床と病理，文光堂，昭31.
- 22) 三友義雄：肺結核の治療（1962年版），克誠堂，昭37.
- 23) Tucker, W.B.: Transaction, 13：15, 1954.
- 24) 三井美澄：結核，40：339，昭40.
- 25) 笹岡明一：結核，42：367，昭42.
- 26) 多賀誠：結核，42：365，昭42.
- 27) 萱場圭一：第43回日本結核病学会総会シンポジウム報告，昭43.
- 28) 古久保文造：結進，18：190，昭32.
- 29) 盛本正男：結進，21：124，昭33.