

第44回総会シンポジウム

II. 肺結核症の再発とその要因

—管理された職場における観察を中心に—

座長 梅 沢 勉

The 44th Annual Meeting Symposium

II. RELAPSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE FACTORS AFFECTING ITS INCIDENCE*

Based Mainly on the Results of Long-term Observation
among Employees of Well Controlled Enterprises

Chairman : Tsutomu UMEZAWA

In order to elucidate the factors affecting the relapse of pulmonary tuberculosis, observations must be made on the materials fulfilling the following conditions :

- 1) Population of the observation materials is made clear.
- 2) A physician who make studies is responsible for conducting the tuberculosis control of the enterprise concerned.
- 3) Contrast cases comparable with the relapsed cases are obtainable.
- 4) Precise follow-up of new cases of pulmonary tuberculosis is made from its on-set to clinical healing and later relapse.

In this symposium, discussions were made on the factors affecting the relapse of pulmonary tuberculosis based mainly on the materials obtained from big enterprises fulfilling the above mentioned conditions. As the type of pulmonary lesions used in this study, the GAKKEN Classification of pulmonary lesions were used with the following modifications ; fibrocaceous type lesions (type C) were subdivided into types CB and CC, the former is the intermediate type between types B and C, and the latter is the pure type C. If two or more types of lesions coexist, the type is denoted by more active type of lesions.

The definition of relapse used in this study is as follows : cases who recovered after chemotherapy becomes active again during the observation period.

I. Present status of relapse.

1) Among 6 big enterprises, the incidence rate of pulmonary tuberculosis including newly developed cases, deteriorated cases and relapsed cases was 0.34% in 1963, and it showed gradual decline and fell down to 0.17% in 1967. No marked difference was seen in the incidence rate among enterprises, however, the rate was different according to the area, and it was highest in Kyushu area.

The incidence rate of relapse was approximately half of the incidence rate of new cases,

* From the Institute of Health, Metropolitan Police Department, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100 Japan.

but, the proportion was more than 50% in Kyushu area. The incidence rate of new cases as well as relapsed cases was higher among the age groups over 40. The proportion of employees over 40 years of age was higher in Kyushu area than in other areas. The difference in the incidence rate of pulmonary tuberculosis is not caused by the variety of enterprises but by the characteristics of area in which enterprises are located. (K. Motooka)

2) Among smaller enterprises with minimum 5 to maximum 100 employees, offices are dispersed, and it is difficult to conduct the complete tuberculosis control. Accordingly, reliable informations on the present status of relapse are not easily obtainable among smaller enterprises. (M. Tadera)

3) Follow-up surveys were made on active cases of pulmonary tuberculosis detected by the previous nation-wide tuberculosis prevalence surveys. Among cases who were active either in 1953 or 1958 and recovered in 1964, the relapse rate during the period from 1964 to 1968 was 9.3% and 4.2% from inactive cases and healed cases, respectively. In the case of males, the rate was higher in the age groups over 60, and in the case of females, it was highest in the age group 30 to 44. (K. Shiozawa)

II. The relapse rate according to the type of pulmonary lesions.

1) Therapeutic effects of treatment for new cases detected after 1956 were much better than that for previously detected cases, and the fact is explained by the advancement of chemotherapy.

2) There is a certain time point after which further chemotherapy gives no influence on the relapse rate. Optimum duration of chemotherapy is a time interval from the beginning of treatment to this point, and the treatment could be ceased at this point. Through extensive studies, the following conclusions were obtained on the optimum duration of chemotherapy and the time point of ceasing chemotherapy :

a) If the type of pulmonary lesions becomes purely fibrocaseous type (type CC) during the course of treatment, the treatment might be ceased after giving another 6 months' treatment.

b) If the type becomes CB, the treatment could be ceased after giving another one and half year chemotherapy even if the type remains in the same category.

c) The optimum duration of chemotherapy for newly detected cases was, on the average, two and half years in cases with B type lesions and one and half year in cases with CB type lesions. The relapse rate among cases ceasing chemotherapy according to the above criteria was similar to the incidence rate of pulmonary tuberculosis from previously infected healthy persons.

d) The relapse rate became higher among cases in which early detection or early treatment was not possible. The relapse rate was 1% and 2% among cases ceasing chemotherapy according to the criteria mentioned in a) and b), respectively. (T. Kurihara)

3) The relapse rate of cases ceasing chemotherapy according to the criteria a) and b) was higher among smaller enterprises than among big enterprises. (M. Tadera)

4) In the case of general inhabitants, similar to the findings mentioned above, the relapse rate was higher among cases with CB type lesions than among cases with CC type lesions. (K. Shiozawa)

5) In order to reduce the relapse rate, the treatment must be continued for certain period of time even after the pulmonary lesions become stable.

III. Measures to improve the tuberculosis control.

1) Comparing the incidence rate of new cases between two enterprises in which the tuberculosis control was started since 1956 and 1961, no significant difference was found in the rate of 1967. The relapse rate, however, was higher in the enterprise which started the tuberculosis control since 1961. This is explained by the fact that cases recovered after insufficient

chemotherapy were found more frequently in this enterprise. It is most important to keep patients under supervision for giving sufficient chemotherapy. (K. Motooka)

2) The results of ambulatory treatment showed that the rate of relapse was similar among cases with CB and CC type lesions at the end of chemotherapy if the duration of treatment was sufficient. The relapse rate can be reduced by giving enough guidance for patients to receive sufficient treatment. (Y. Namikawa)

3) Regularity of drug administration was evaluated according to the proportion of days not receiving drugs to the total treatment period. Comparing the relapse rate of cases receiving another half year treatment after the lesions became CC type between cases in which the proportion was more than 25% and less than 25%, the rate of the former was about three times as high as that of the latter. (M. Tadera)

4) By the retrospective check of the previous radiophotogram of newly detected cases, some of the lesions were overlooked, and its frequency sometimes reaches to 20%. In order to detect the lesion in its early stage, the application of 100mm mirror camera and the training of physicians in the reading of radiophotogram are strongly recommended. (K. Motooka)

IV. Host side factors affecting the relapse.

The effects of chemotherapy are affected by the severity of disease, the regimen, duration and regularity of chemotherapy. Host side factors such as age, sex, labour conditions and complication must be also taken into consideration. Analysis on these factors were made by using the matched pair method, and it was found that the severity of the disease was one of the most important factors. In order to confirm the role of other factors, large size materials are required. (Y. Namikawa)

Comparing the relapse rate between diabetics and the control, the rate of the former was approximately three times as high as that of the latter. (M. Tadera)

In the case of females, it was found that the relapse rate during one year period after delivery was higher than that of the matched control. (K. Shiozawa)

1. 大企業における観察 (その1)

九電病院健康管理科 本 岡 健 一

1. Observations on Relapse among Employees of Large Enterprises

Kenichi MOTOOKA

1. 発病・再発の地域差

九州の結核死亡率は全国一高いが、その九州の企業と、他の地域の同種企業との結核発病再発率を比較するため、アンケート調査を行なった。全国の私鉄、化成、造船、製鉄、電々、電力の6企業、合計従業員数593,046名についての成績である。

同種企業であればその background factor は類似しているであろうと考えたが、年齢構成ではかなりの差があった。企業別では、製鉄、電々は20歳代が多く、電力、化成は40歳代が多い。地域別では、関西・中部は

20歳代が多く、九州・東北は40歳代が多いが、これは地域の年齢構成に似ているようである。

(1) 初発+再発率 (以下発病率とする)

大企業の全国平均発病率 (全従業員対比) は、38年0.34%、39年0.28%、40年0.24%、41年0.20%、42年0.17%と、年の経過とともに順調に減少している。

地域別の発病率は、九州は38年0.46%、42年0.23%と、他地域に比し、5ヵ年間とびはなれて高い。企業別では、38年は電々0.44%から電力0.20%であったのが、42年には電々0.21%から、電力0.12%となつている。

Fig. 1. Rate of Initial Tbc. of Districts

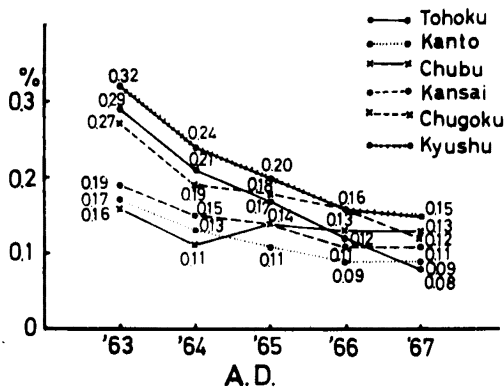
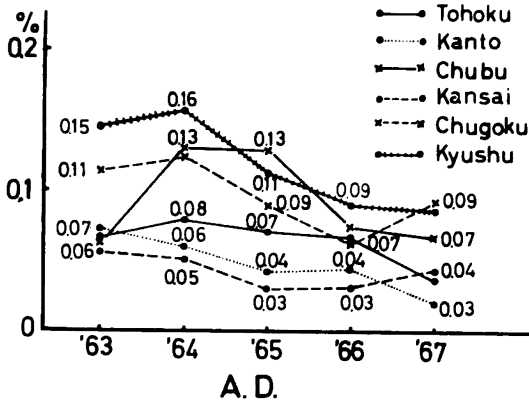


Fig. 2. Rate of Relapse of Districts



(2) 地域別初発率と再発率

製鉄、電々、電力の398,413名について、はじめて管理にあげたときを初発とし、その他の再発、悪化をすべて再発とした。ただし要医療からの悪化は除外した。(図1, 2)

初発率は、九州は38年0.32%が、42年0.15%と半減しているが、やはり第1位である。しかし九州と他地域との差はあまり大きくなり、またその差は次第に小さくなっている。

再発は、率は初発率の約半分である。九州は38年0.15%が、42年0.09%と4割減にとどまっております、また初発率のときのような格差の縮小傾向は認めたい。

結核の発病率は、過去の結核状態に強く影響されるためか、順位がなかなか変わらない。よくなっているのは、東北の初発率が0.29%で第2位から、0.08%で最下位になっているだけである。逆に中部の初発率は0.16%で最下位から、減少率が最低で0.13%と第2位になっており、また再発でも中部は、39・40年は0.13%と高い。また中国・関西の再発率は42年には0.09%・0.04%と上昇している。

(3) 年齢別初発率と再発率(昭和42年)

初発率は、年齢による地域差が大きく、20歳未満は関西0.13%、20歳代は九州0.17%、30歳代は中国0.18%、40歳代は関西0.17%、50歳以上は中部0.44%で第1位である。

再発率は、20歳代は中国0.02%~東北0%だが、30歳代は中部0.11%~関東0.01%、40歳代は九州0.18%~関東0.07%、50歳以上は中国0.47%~東北0.07%で、年齢が多くなるとともに急速に高くなっている。九州は年齢構成の多い40歳代が0.18%と第1位で、これが発病率を高くしている原因である。

地域の発病率は、九州とともに中部・関西・中国の今後の動向を注意する必要がある。(以上は第7回健康管理九州会議の成績で、臨床と研究46巻6号に掲載している。)

2. 管理の影響

管理の再発に対する影響をみるため、九州の、31年より管理を始めた群(以下A群とする)18,320名と、36年より管理を始めた群(以下B群とする)35,156名とを比較した。B群は若年齢層が多く、30歳未満の者が約4割を占める。

なおこの検討では、就労要医療からの悪化は再発に含めた。37年以降の管理対象者A群1,530名、B群2,908名を観察対象とした。

(1) 年齢別初発率と再発率(図3, 4)

両群を30歳未満、30歳代、40歳以上の3群に分けて、各年齢層の人員に対する初発率をみると、B群は36~37年は管理開始まもないためかなり高い初発率を示すが、40年以降は、A群の30歳未満が低い以外は、各年齢層の初発率の差は認められない。初発率は管理開始後4~5年で両群の差はなくなっている。

しかし再発率は年齢による差が大きい。まず30歳未満は、A群は36年以後は40年に0.03%の再発があるだけだが、B群はだいたい0.04%前後である。この30歳未満の年齢層は、その初発は管理開始以後の者が大部

Fig. 3. Rate of Initial Tbc. by Age Groups

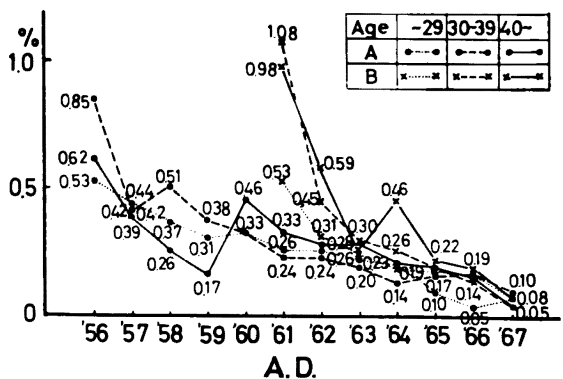
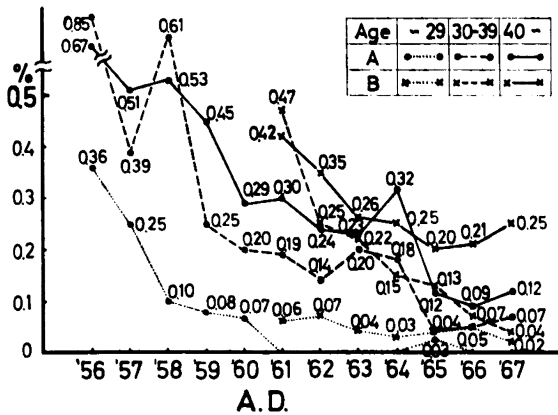


Fig. 4. Rate of Relapse by Age Groups



分であるのに、再発していることは、管理方法に問題があるといえよう。

30歳代は年の経過とともに減少しており、管理開始後6年で、両群の差はなくなっている。40歳以上では、40年以後はB群は0.20~0.25%で、A群の0.12~0.09%の約2倍の再発率を示している。またA群でも他の年齢層の約2倍の再発を示しており、この年齢層に対する重点的な管理の必要性を物語っている。

(2) 肺切除術の再発率

両群の治療方法を比べてみると、30年以前では、A群は1,268例中142例(11.2%)に、B群は1,605例中120例(7.5%)に外科療法が行なわれており、管理開始以前は両群に差が認められる。しかし双方の管理が行なわれるようになった36~40年では、A群351例中63例、B群1,191例中218例と、両群とも18%に肺切除術が行なわれている。

30年以前に肺切除術を行なった者は、A群でも person year で6.0~2.8%と、かなり高い再発率を示す。31~35年に肺切した者の再発率は1.1~0.4%となつている。36~40年は、A群の再発に行なった肺切は再発がないのに対し、B群で再発に肺切した者は1.1%の再発率を示している。初発に対する肺切の再発率は0.3%と

Table 1. Person Year Rate of Relapse

A. D.	Chemotherapy				Resection			
	Initial		Relapse		Initial		Relapse	
	A	B	A	B	A	B	A	B
'46~'50	7.2	10.8	7.7	15.9	—	—	—	—
'51~'55	3.7	6.9	4.8	6.2	6.0	11.4	2.8	21.4
'56~'60	0.9	2.5	2.4	4.5	0.4	1.1	0.8	0.6
'61~'65	1.0	2.3	2.7	3.2	0.3	0.4	0	1.1
'66~'68	0	1.1	0	1.6	0	0	0	0

0.4%で、健康者の発病率に近くなっている。(表1)

(3) 化学療法の再発率

まだ化学療法の方法が確立していない30年以前は、person year で4~7%の再発がある。31~35年の再発に対する化学療法は4.5%と2.4%で、初発に対する化学療法の2.5%と0.9%の約2倍の再発率を示している。またB群はA群の約2倍の再発率である。

36~40年の再発に1年以上治療した場合、就労治療は両群とも5%の再発率で、再発に対する就労治療の好ましくないことを示している。休業させて治療した者の復職後の再発率は、A群0.7%に対しB群2.1%で、5年の管理開始の遅れが大きく影響している。

さらに41年以後は、B群の初発治療は1.1%、再発治療は1.6%の再発をしているのに、A群はいずれも0である。

3. 健康診断の方法

(1) 見落とし率

A群の36~40年に発見した者の逆行診断では、20%前後の見落としがあつたが、41年から間接撮影を100mmミラーカメラにしたため、46%と急にふえている。また42年と43年には5年以上見落した者が各1例発見されている。

このように相当期間見落としがあつたのち、発見されているにもかかわらず、菌陽性率は初発1.7%、再発も2.0%で、感染性率は初発は19.6%、再発は32.5%である。

これに対しB群は、菌陽性率は初発8.2%、再発15.2%、感染性率は初発22.3%、再発46.5%と高いので、その初発、再発はより早期に起こつていたのではないかと疑われる。

36~40年に発見されて化学療法を行なったA群の再発率は、初発1.0%、再発2.7%だが、41年以後では、まだ経過年数が短かすぎるが、現在までのところ、初発、再発ともにその後の再発はない。このことは100mmミラーと診断精度を高めれば、結核発病はかなり早期に起こつていものが、「小さなフィルムで発見されるようになる以前に発見して治療に入れば、その後は再発はない」ということになるのかもしれない。

(2) 管理開始以前の初発

A群の36年以後の再発は、その初発が30年以前である者が、167例中105例62.9%を占めており、その初発が管理開始以前の者については、健診方法を考える必要があろう。

2. 結核の再発要因に関する研究

国鉄中央保健管理所 栗原忠雄

2. Factors Relating for Relapsing of Pulmonary Tuberculosis

Tadao KURIHARA

研究目標

結核症を早期に発見し、早期に、強力な初回化学療法を施行し、かつ適切な患者管理が伴った理想的な結核管理体制下における結核の再発の実態を観察し、それでも、なお再発にいたった要因の分析を行ない、将来における再発減少への対策を樹立することを目標とした。

観察対象

対象はサナトリウム、外来でのバイアスのかかった特種の対象でなく、一定の観察期間中における東京の4つの大企業集団における次の要求を満たす者の全員である。

① 昭和31年以降38年までの期間中において、② 0Bまたは10AB、8Bのみの健康者より、③ 学会Ⅲ型以上の肺結核症を新しく発見し、④ 3ヵ月以上の初回併用化学療法を施行し、⑤ 6ヵ月以上の経過を観察しえた者。実数で1,066名、half person yearで13,315、1人当たり平均11.5 half person yearの観察期間になる。

観察の方法

1. 再発の定義の問題

概念的には、結核症が活動性の状態より不活動性以下のカテゴリーに移行し、再び活動性を呈した状態であるが、その定義、判定は、国により、研究者により、論文によりまちまちであり、その相違はことに再発の分母である不活動性の概念の相違において著しい。

本研究では、治療中止以降におけるX線上の増悪をもつて、一応再発と定義し、不活動性の規定は、むしろ本研究の主要研究目的の1つであると考えた。

2. 再発をめぐる諸要因

主な研究項目は① 治療開始時の病型、その推移と経過、② 治療の種類および期間、③ 観察年数の長さである。

3. 観察開始、終了、再発率の計算

観察は、治療開始時に始まり、半年ごとのX線、菌の検査の間隔で、再発が始めて発見されるまで再発がなければ、次の再治療、手術、転勤、退職、死亡の時点まで系統的に follow-up されている。

ここにいう再発率とは半年当りの百分率で普通に行なわれる1年単位の再発率は2倍すればよい。

4. 本研究で使用した病型区分

学研病型を modify した。1つはCの細区分でCB、CCの2つに分けた。

CBは、病巣周辺にBの要素のほけを一部残すもので、学会でⅢ、岡で4Bのカテゴリーに止まるものに対し、CCはBの要素の完全にとれた線維乾酪型で、学会でⅣ、岡で6AまたはV型に相当する。

CBはCCに比べて、治療なしの一定期間中の悪化率は高く、断面における菌陽性率も高い。

modifyの他の一面は、互いに異なつた2つ以上の質的に異なる病型が同一個体に存在するときは、学研の原著とは反対に、量をとらずに、質的に、よりAに近いほうの病型をもつて、その個体の代表病型とした点にある。CBとCCが混在するとき、CCの量がCBより多い少ないにかかわらず、CB単独の場合の悪化率に近い。

研究成績

I. 治療開始後の軽快状況

① 治療開始時Bは、1年で7割、2年で9割が線維乾酪型以下の軽い病型に推移した。

② Bが、全くBの要素のないCCに推移するには、CB化にいたるよりも時間がかかり、2年で4割、3年で6割がCC化している。

③ CBで発見、そして初回治療後のCC化はBで発見、そして初回治療後のCC化よりもかえつて低く、時間もかかっている。

後述するように、CB化、あるいはCC化後の治療期間の長さが再発の重要な要因であるので、この点においてCB化率、CC化率の大きさは、背景として重要である。

II. 治療開始後の悪化の様相

治療中の悪化は、治療開始の始めの0.5~1.0年に多く、2年目以後はほとんどない。治療中止後の再発も、中止の早期にかたまつて発見されており、したがつて治療開始の始めの2年以内が非常に重要なステージである。

III. 治療の期間と再発

治療開始後の治療期間の長さ、治療中止後の再発率

は、現在における大企業の平均の再発の実態的な姿を示すことになる。

学会Ⅲ型では、0.5年の化療では、1.7 half person year rateの再発で非常に高いが、1.0年をこすと0.2%、2.5年をこすとほとんど再発を認めていない。

N. 化療開始時病型と再発

① 化療開始後の化療期間をそろえて、化療開始時の病型をBとCBで比較すると、質的に不安定なBのほうが、化療2年まででは再発率は高くなっている。

② Bでは2.5年をこす化療により、CBでは1.5年をこす化療により、再発率はきわめて低くなり、現在の既感染発病率0.1%と同じ安定度に達する。

今日の進歩した化療下においては、早期発見、早期治療例は、昔より早く、そしてより安定した状態に達することが可能である。

V. CB化と再発

CBという形態は同じであつても、それまでの諸種のプロセスがどう影響するかを、次の2点よりみた。

① 空洞またはBで治療を開始し、CB化して、そこで化療の中止したケースの安定度は、CBが発見時病型であり、化療のないケースよりも安定している(1.7%:5.4%)。化療のカバーの下に、CB化したケースはその後化療がなくても、全然化療のないCBよりは再発は少ない。

② しかし空洞またはBで発見し、治療をし、CB化後、さらに1.0年の化療後の再発率は、CBで発見し、同様に1.0年の化療後の再発率とほとんど同じである(0.4%:0.5%)。CB化の前の形態が重くても、そこからの必要化療期間は、CB初回治療と同じでさしつかえない。

VI. CC化と再発

① 前述のように今日では、化療により早期にCC化させることは可能である。空洞またはBまたはCBより、Bの要素の全くないCCに達した者は、C化してもBの要素の一部残っているCBより、はるかに安定している。(0.3%:1.7%)

② しかしCC化して、そこですぐ化療をやめてしまうよりも、さらに0.5年をこす化療を加えることにより再発はさらに少なくなる。(0.3%:0/907)

VII. 化療終了時の活動性分類と再発

化療終了時の病型が同じでも、それまでのプロセスが問題である。病型、その動き、化療期間をダイナミックに組合わせた労働結核研究協議会1961年の活動性分類の研究では、Bに止まるかぎりは活動性、CBは1.5年化療があればなおCBでも不活動性、CCは初めより不活動性となつている。

この活動性分類のスタンダードで、今回の新発見ケースを整理すると、

① 活動性そのまま化療を中止すれば当然再発率は高い。

② 同じく活動性であつても、中止時BはCBよりも再発率は高く(2.6%:0.6%)、また同じくCB活動性でも、CB化後ただちに化療を中止した群は、CB0.5年、1.0年と化療を継続した群より再発率は高い。(2.9%:0.2%:0.3%)

③ CB1.5年継続は、再発はほとんどなく(0/758)、不活動性以下、むしろ治癒にいたる基準である。

VIII. 経過不変の年数と再発

CB、CCという判定は、客観性、普及性に乏しいという批判がある。そこで病型の判定という煩わしさを考慮しないで、空洞なし、不変の長さだけで再発をみると、

① 空洞なし、不変0.5年で化療を中止した群の再発率は、不変1.0年確認後化療中止群よりも再発率は高い。(1.5%:0.4%)

② しかし不変1.0~2.0年はさらに安定し(0.4%→0.2%)、平均的に再発率が既感染健康者の安定度に達するにはさらに1年、合計3年の不変期間を、化療のカバーの下にみる必要になる。

③ 不変の長さは、安定度の指標として重要であるが、それだけより少なくとも学会の病型とともに指標としたほうがより時間と金の節約になる。

IX. 発見より化療開始までの早さと再発

昭和31年以降の健康者よりの学会Ⅲ型以上の新発見者の大部分は、発見より6ヵ月以内の早期に化療を開始しているが、中には次の理由で化療の開始の遅れたケースもある。① 判定の相違、② 患者の不協力。

化療の開始の遅れたといつても、6ヵ月~1.0年の遅れが大部分であり、遅れの理由は大部分は、治療の必要なしと、当時においては制定した軽い症例にもかかわらず、

① 化療開始の遅れたケースは、化療開始時Bでも、CBでも、化療中の悪化も、化療1年後の再発も多い。

② 化療の進歩した今日においても、早期に化療を開始することは、再発を防止するうえからいつても必要である。

X. 化療中の経過と再発

一般的に化療の効果は、化療開始後0.5年までの間において大きい。

この最初の0.5年に、学会経過判定基準で、中等度軽快以上の軽快を示した群は、軽度軽快以下に止まった群よりも、その後の化療中の悪化率も、化療1年後の再発率もともに少ない。

再発の防止の点よりも、初回強力化療は必要である。

XI. 化療開始が遅れ、かつ化療の質が悪いと想像される昔と比較して

今回の対象は、いわば理想的に早く発見し、早く強力な治療が施行されたケースであるが、われわれの先に発表した活動性分類に関する研究対象は、治療普及以前に結核症が発見されており、したがって治療まで数年以上の年数が経過しており、かつ治療登場時の治療の技術・質を反映して、質的にも今回の例よりは劣っていると考えられる。

① 学研Bでも、CBでも、治療1, 2年後の再発率は、発見が遅れ、治療が遅れ、治療の質が悪い昔の症例のほうが再発は多い。

② 特異な所見は、CC化後の再発である。治療なしで自然にCC化したケースの再発率は非常に高い(0.7%)。

CC化まで治療ありの中でも、昔の発見で、治療開始の遅れ、質の悪さを背景としたCC化は、今回の対象の早期発見、早期治療の結果のCC化よりも再発が高い。

いつかCC化すればよいという考えではなく、そこまでのプロセス、おそらく早いCC化が必要な条件である。

ま と め

以上をまとめてみると、① 発見の遅れた場合に再発が多く、② 発見しても、治療開始の遅れた場合に再発が多く、③ 治療を開始しても、治療の質が比較的劣る場合に再発が多く、④ 治療を早期に中止した場合に再発が多い。

対策として、おのおのに対して① 早期発見、② 早期治療、③ 初回強力治療、④ 適切な患者管理、ことに適切な治療中止の時期の指示が必要である。

適切な治療の中止の時期は、治療により線維乾酪化が始まって、完全にBの要素のないCC化に達すれば、それからさらに0.5年の治療が適切である。中にはCBに止まり、なかなかCC化しないケースもある。その場合でもCB化後1.5年の治療により再発は少なくなる。

再発を防止するためには、治療の面のみでなく、予防より患者管理までの総合的な結核対策の増強が必要であり、今日はそのような方法により、結核は再発しやすいというイメージを、打破することが可能な時代になりつつある。

3. 中小企業における成績

東京証券保健健康管理部 田 寺 守

3. Studies on Relapse of Tuberculosis among Employees of Smaller Enterprises

Mamoru TADERA

中小企業の健康管理は種々の障害のために遅れており、その成績は容易には得られないが、中小企業をまとめた総合健康保険組合はこの意味の使命を与えられており、中小企業における実態を知る手掛りの役割を果たしている。演者の所属する総合健保の健康管理成績によつて、中小企業における結核再発の実態とその要因を探り、その面から結核再発一般の要因を検討した。

I. 新発見例のX線像の悪化率による検討

1. 対象集団

人数の変動が激しいが平均15,000人余、事業所数約150、その規模は最小5人、100人前後の事業所が多くを占めている。年齢構成は20歳代の鋭いピークと70歳、80歳にいたる長い裾を呈し、男女比は2.5~3:1である。

2. 研究対象および研究方法

昭和31ないし39年度に新発見の学会Ⅱ、Ⅲ型の肺結核症および肋膜炎で、約半年以上の化学療法を実施し半

年以上の観察をしえたもの。

研究方法は前演者栗原と同様であり、半年毎の胸部X線像を観察し、その悪化率を指標として再発の問題を種々の要因別に検討した。悪化率はすべて person half year rate により算出した。X線像の悪化または手術により観察を打ち切り、その他は43年までに得られた成績である。昭和31年から43年という期間は、この集団において健康管理がほとんど行なわれていながつたときから、その体制がほぼできた現在までにわたっている。

3. 成績

(1) 概観

対象例数および延観察数(person half year)はそれぞれ、治療開始時学会Ⅱ型が、128例・1,402、学会Ⅲ型のうち学研B型(A型、E型を少数含む)が213例・1,958、学研CB型が129例・1,503で、Ⅱ、Ⅲ型合計470例・4,863、O・PI型29例・246である。

化学療法期間の長さを無視すると、悪化はⅡ、B、CB型とも治療開始後最初の3年間に多い。治療中止後の悪化

はⅡ型で1.2%, B型は1.4%でCB型の0.7%より多い。Ⅱ,Ⅲ型を合すると1.1%, O・PⅠ型も1.1%であった。

以下、化療中の悪化は参考とし、文中悪化とは化療中止後の悪化をいう。

(2) 病巣の拡り

対象症例は学会病型の拡り1のものが大部分なので、拡り1を細分し、その1/4以下を α , 1/2~1/4を β , 1/2以上を γ とした。

化療開始時の病巣の拡りが α のものは、各病型とも悪化がきわめて少なく、 β 以上では一定の傾向がない。

(3) 化療期間

化療期間が約1年までの場合に悪化が多いことはとくにⅡ型(4.2%), B型(2.6%)で明らかである。拡り α のものが期間の短いほうに多く含まれるので、 α を除くとこの傾向はさらに著明になる。しかし、2.5年以上の化療を行なつても悪化(化療開始時Ⅱ型で1.3%, B型で0.9%, CB型で1.0%)がみられた。

(4) 病型の推移と化療中止時期

i) 空洞消失と化療中止時期

Ⅱ型に化療を始め空洞消失前や、消失の時点で化療を中止すると悪化が多く、空洞消失後1.5年以上の化療でかなりよい状態(1.5~2年で0.9%, 2.5年以上で0)に達する。

ii) CB化と化療中止時期

Ⅱ型・B型に化療を行ない、空洞は消失し基本病変はCB型になつた時点、すなわちCB化の時点またはその前に化療中止すると悪化が多い。

しかしCB化後1.5~2年の化療を行なつても若干の悪化があり、大企業の成績より悪い。

iii) CC化と化療中止時期

どの病型に化療を始めた場合も、CC化前に中止すると悪化が多い。しかしCC化後0.5年化療を続けてもなお少数の悪化があり、大企業の成績のようにならな

(5) その他の要因

i) 所属事業所規模(化療開始時)

Ⅲ型の場合、規模が小さいほど悪化が多くみられたが、1.5年以上化療に限ると差がない。

ii) 化療開始時年齢

B型, CB型において、24歳以下で悪化がやや多いが、化療1.5年以上に限ると差が縮まる。

iii) 発見機会

拡り α は集検発見例に多いので、これを除くと、B型では自覚症による発見例よりも集検例に悪化が多い。集検は拡りの小さい例の発見に役立つているが、集検例の多くは無症状なので化療中絶に注意すべきである。

iv) 化療開始時排菌

B型で拡り α を除くと、排菌ありに悪化がやや多い。

v) 化療開始時半年以上の休業の有無

拡り α は就労が多いので α を除くと、B型では休業なしのほうに悪化が多いが、化療1.5年以上に限ると差がなくなる。就労化療は化療期間が短くなりやすいので注意を要する。

6) 健康管理精度に関する要因

以上の諸要因を考慮しても大企業の成績と異なり、その差は解明できないので、中小企業における健康管理体制の不備などに関連する要因として次の2点を検討した。

i) 投薬率

服薬や注射が確実に行なわれたか否かを、半年ごとの投薬記録を調べ、すべての半年で投薬日数が該当日数の3/4をこえるものを良好、それ以下の期間があるものを不良とした。きわめて投薬率の悪い期間は化療期間から除外し、入院期間は良好とみなし、外部機関に通院治療の例はこの項の分析から除外した。投薬率良好群と不良群とを同じ化療期間同士で比較すると、化療開始時Ⅲ型において、良好群のほうが悪化が少なく、1.5年以上の化療で1%を割る。

不良群は化療期間の最後の部分で投薬率が落ちている

Table 1. Influence of Frequency of Prescription on Radiological Aggravation in Some Treatment Groups

Treatment group	Frequency of prescription	
	More sufficient	Insufficient
0.5 years after the alteration* to type CC	2/407 (0.5%)	4/218 (1.8%)
1 year after the alteration* to type CC	0/190 (0.0%)	1/131 (0.8%)
1.5 years after the alteration* to type CB	2/361 (0.6%)	5/160 (3.1%)

Note: Figures in upper denote number of cases aggravated/observed person half years, in lower per 100 person half year rate of aggravation after the cessation of chemotherapy.

* Alteration of X-ray finding.

CC: C type (fibro-caseous) without B type (infiltrative-caseous) elements.

CB: C type including B type elements.

Table 2. Influence of Delayed Start of Chemotherapy on Radiological Aggravation

X-ray finding at the start of chemotherapy	No active lesions 0.5 years before the start of chemotherapy	Delayed start of chemotherapy
Cavitary	2/163 (1.2%)	7/495 (1.4%)
Without cavity	B 3/362 (0.8%)	10/601 (1.7%)
	CB 1/244 (0.4%)	5/570 (0.9%)

Note: Same to table 1.

ものが多いので、CC化後、CB化後の治療期間に関する成績((4)のii, iii))に適用すると、CC化後さらに半年治療した場合、良好群では不良群より悪化が少ない。CC化後1年治療、CB化後1.5年治療の場合も同様であった(表1)。治療期間の最後の段階で投薬率が落ちないようにすることが重要である。

ii) 治療開始の遅れ

この集団では管理体制の整わない間は集検の説影を他所に委託していた。発見前の間接写真を廻つて説影し、見落しの有無とその期間を調べ、発見後の事情による治療開始の遅れを加えて、その影響を検討した。

遅れなし(見落しなく発見後ただちに治療を始めたもの)は遅れありに比べてとくにB型で悪化が少ない(表2)。さらに細かくみると、半年前の写真に見落しのないことを確認できた例は、各病型ともに悪化が少ない(表2左側)が、半年ないし1年の遅れは、それ以上の遅れに比べて悪化が少ないとはいえなかつた。

II. 悪化例の分析

治療中止後の悪化36例について検討した。

治療終了の指示は一定の基準で行なわれたとはいえないが、自己中止例が約2/3を占める。反面、指示中止例の中に、今回検討した諸要因をもつてしても説明しえない悪化が少数ながら含まれている。

肋膜炎からの悪化2例を除き発見機会をみると、初発時集検発見例は再発時もほとんど管理検診で発見されている(検診26, 自覚症1)が、初発時自覚症発見例は再発時も自覚症により発見される場合が多かつた(検1,

自3)ことは、再発の発見にあつて注目したい。

悪化の状態をみると、悪化時またはその後に排菌のあつたもの10例、なし14, 不明12であり、悪化部分の拡りが前述のαの小範囲のものが17例で、うち15例は洞化もない。

悪化後の処置は、手術3例、その他に休業したものは9例である。総じて軽いことは再発の問題を論ずるにあたり考慮すべきである。

III. 糖尿病管理群の成績

昭和39年から45歳以上に糖尿病検診を行なつているが、糖尿病として管理されたものについて管理された期間(199例・806半年・人)のX線像の悪化の有無を観察した。対照には毎年の尿糖検査で毎回陰性のものを無作為に選んだ(160例・911半年・人)。観察開始時のX線所見別の悪化率は学会Ⅳ型では糖尿病群1.8%, 対照群0.5%, Ⅴ型では両群0.2%であつた。

IV. むすび

中小企業における結核再発についても、大綱においては大企業における場合とほぼ同様の成績が得られた。しかし2, 3大企業に劣る点があり、それには投薬率や、治療開始の遅れの影響がみられる。

精度の高い検診を行なつて、早期発見により拡りの小さいものを発見し、早期に治療を開始し、期間の点でも投薬状況においても十分な治療を行なうことが再発を防ぐために重要である。

4. 地域住民における観察

結核予防会結核研究所附属療養所 塩 沢 活

4. Studies on Relapse of Pulmonary Tuberculosis among General Inhabitants

Katsu SHIOZAWA

I. 過去の結核実態調査の要医療例の追求調査からみた再発

昭和28年、33年に行なわれた全国の結核実態調査で要医療と判定された患者のうち、39年の追求調査で不活動性、治癒となつたもの1,214名を対象とし、昭和43年に同一の患者の追求調査を行ない再発状況を調査した。43年調査では1,214名のうち7.7%が追求不能となつた。これを除くと結核死亡0.1%, 非結核死亡4.3%, 生存しているものが95.6%である。生存者のうち

11.4%はXPしえず、残りの84.2%はXPを実施しえた。再発率はXPしえたものに結核死亡を加えたものを分母とし、結核死亡に活動性となつたものを加えた数を分子として算出した。

1) 性、年齢について(表1)

性別では、男8.3%, 女4.2%で男が女の2倍高くなつている。これを年齢階級別にみると、男では0~29歳に再発はなく、30歳以上では年齢が増すとともに高くなり、60歳以上では15.6%に達している。女では0~14歳に再発はなく、30~44歳で5.3%と最も高くなり、

Table 1. Relapse of Pulmonary Tuberculosis by Sex and Age

Age (yrs.)	Male			Female		
	No. of observed cases	No. of relapsed cases	%	No. of observed cases	No. of relapsed cases	%
0~14	30	0	—	20	0	—
15~29	52	0	—	53	2	3.8
30~44	219	17	7.8	151	8	5.3
45~59	189	18	9.5	110	5	4.5
60~	77	12	15.6	44	1	2.3
Total	567	47	8.3	378	16	4.2

以後の年齢では男とは逆に減少している。

2) 39年の不活動性、治癒別の病型別再発率

39年に不活動性であつたものからは9.3%、治癒していたものからは3.9%で、明らかに前者からの再発が多い。39年に不活動性とされたⅢCBおよびⅣの再発率は、それぞれ10.7%、9.3%とはほぼ同様である。39年に治癒とされたものからの再発率はⅤA, OP, Ⅳは5%前後のほぼ同様の再発率を示しているが、同じⅤでもⅤA 6.8%はⅤabc 1.8%より再発率は高い。

3) 39年に不活動性~治癒となつたⅣ型の28年、33年の病型別、既往治療有無別の再発率

不活動性、治癒とされたときの病型が同一でも、活動性であつたときの病型がその後の再発率に影響を及ぼすかどうかを知るために、39年Ⅳ型を28年、33年の病型別および39年以前の治療の有無別に再発率をみると、不活動性治癒とされたⅣ型の再発率は初めの活動性であつた病型Ⅱ、Ⅲa、ⅢAB、ⅢCBの影響をほとんど受けていない。しかしⅢABとⅢCBを比べると、既往治療のない両者の再発率はそれぞれ7.5%、8.5%で差は認められないが、治療あり群ではそれぞれ3.4%、9.6%でⅢABに比べⅢCBが高くなつており、ⅢABのような新しい病巣の治療効果が示されている。

4) 拡り別再発率

39年に不活動性~治癒となつたⅣ型の再発率を拡り別にみると、拡り1(7.2%)、拡り2(10.4%)と、拡り1より2のほうが高い傾向がみられているが、有意の差は認められなかつた。

II. 住民検診からみた再発

対象は東京都郊外の住民検診該当者で、住民検診によつて病巣を発見し、不活動性と判定され、要観察として扱つた肺結核患者である。観察は昭和30~40年に開始され、以後半年に1回の間隔で、X線直接撮影、喀痰あるいは喉頭粘液による結核菌検査を行ない、3年以上観察できたもの755名である。

再発は化学療法を行なわないで経過を観察中に、X線

Table 2 (A) Relapse of Pulmonary Tuberculosis Without Chemotherapy by the Type of Lesion

Type of lesion at the beginning of observation	Follow up period (yrs.)	
	~3	4~10
CB	*7.0 **3/**43	0 0/16
CC	2.6 25/948	1.3 9/682
CD	1.1 3/267	0 0/114

(B) Relapse after Cessation of Chemotherapy by the Type of Lesion and the Duration of Chemotherapy

Type of lesion at the beginning of observation	Duration of chemoth. (month)	Follow up period (yrs.)	
		~3	4~10
CB	~12	*3.7 **5/**135	0.7 1/138
	13~	0.9 2/220	0 0/206
CC	~6	2.7 8/294	2.3 4/176
	7~12	1.2 5/428	0 0/279
	13~	0.5 7/1,410	0.1 1/843
CD	~12	1.3 1/761	0 0/67
	13~	0.3 1/317	0.9 1/106

* Relapse rate per 100 person half years
 ** No. of relapse cases
 *** No. of observed person half years

写真上結核と考えられる影の増加したもの、結核菌が陽性化したもの、またこの両者を伴つたものを再発例とした。

対象者の性別は男239名(32%)、女516名(68%)であり、年齢別で男と女の比は、40歳未満で1:4.5、40歳代で1:2.2、50歳以上では1.3:1で、若年層では男より女のほうが多い。観察開始時の学研病型別では、CB 73(9.6%)、CC 563(74.4%)、CD 119(15.6%)とCCが大部分を占めている。

1) 既往治療の有無別、治療期間別、病型別の再発率
 i) 既往治療なし群(表2A)

再発率を100 person half years rate でみると、CBでは3年までの再発率は7.0と最も高く、CCでは2.6と低下し、CDでは1.1とさらに低くなつている。すなわちBの要素のある病巣の再発率が高いことを示している。

ii) 既往治療あり群(表2B)

CBでは既往治療1年未満群の3年までの再発率は3.7、既往治療1年以上群では0.9と低下している。

CCでは既往治療半年未満群では、3年までの再発率は2.7で既往治療なし群と変わらず、既往治療半年~1年群では1.2と低くなり、既往治療1年以上群では0.5とさらに低下している。

CDでは既往治療1年未満群では3年までの再発率は1.3、既往治療1年以上群では0.3と低下している。

以上のごとく、病型別では CB, CC, CD の順に再発率は低くなっており、同じ病型でみると既往治療の期間が長いものほど再発率が低い。

2) 年齢別再発率

もつとも観察数の多い CC 型で既往治療有無、治療期間別に群を分けて再発率をみると、いずれの群でも若年齢層ほど再発率が高い。この理由は若年齢層では女の占める割合が約 8 割で、その年齢層の再発率が高いために考えられる。

3) 最大病巣の大きさ別再発率

最大病巣を 10 mm 未満と 10 mm 以上に分けて、CC 型で再発率を比較したが両者の間に差を認めなかつた。

4) 20~30 歳代の主婦の分娩有無別の再発率

観察期間中に分娩があり、その分娩後 1 年以内に再発したものを分娩による再発とした。CC 型について分娩あり例と分娩なし例とで、既往の治療の有無、治療期間、治療の種類、病巣の広がり、最大病巣の大きさ、年齢(年齢差 5 歳以内)、病型の経過、観察期間を揃えて

matched pair を作って比較した。

再発の頻度は分娩あり群では 7/44 (再発数/pair 数)、分娩なし群では 2/44 で分娩あり群のほうに再発率が高い傾向が認められた。この内訳をみると、既往治療なし群では分娩あり群の再発は 2/10、分娩なし群も 2/10 で両者同様であるが、既往治療あり群では、分娩あり群の再発は 5/34 で、分娩なし群の 0/34 に比べて高くなっている。

5) 再発の内容と程度

再発 76 例の内訳は、結核菌の陽性化 8 例 (10.5%)、X 線上の影の増加 63 例 (82.9%)、両者を伴うもの 5 例 (6.6%) となつている。このうち空洞が出現したり、増加した影の範囲が拡がり 1 をこすもの、また菌の陽性化と影の増加の両者を伴うものなど再発の病状の重いものは 7 例 (9.2%) であり、これを観察開始時の病型別にみると、CB では 27.3%、CC では 5.1% と CB のほうに重症の再発が多く認められた。

5-1. 外来化学療法 の 立場 から

結核予防会京都府支部 並 河 清

5-1. Relapse of Pulmonary Tuberculosis among Patients Receiving Chemotherapy on Ambulatory

Yasushi NAMIKAWA

I. 研究目的ならびに研究方法

外来化学療法を受けた者の化学療法終了後の X 線学的悪化に関係する因子を明らかにするため、結核予防会各県施設において、6 ヶ月以上の外来化学療法を実施し、終了した肺結核患者で、その後も X 線学的に観察しえた 4,081 例の初回治療例を対象として検討した。気胸、気腹、外科療法と同時に併用した例は除いてある。

研究方法としては、これらの症例の中で終了時病型 CC 型、CB 型を示し、かつ治療中に菌陽性、X 線学的悪化、洞化を示さなかつた症例について、性、年齢、病型、化学療法の種類、化学療法の期間、終了時病変中の最大病巣の大きさ等の因子の影響を検討することにした。なお終了時病型 CC の中には O 型、D 型をも少数に含み、また CB の中には CC+T、CB+T、OT 型も含んでいる。

観察期間が長短様々であるので終了後の観察期間を同一にするため症例を 6 ヶ月間隔の観察期間ごとに区分し、その同一区内で検討すべき因子以外の因子を同じ割合に含む 2 群または 3 群を作り、各群の X 線学的悪化の累積頻度を求めた。次いで終了時病型を一定にした場

合と、さらに病型および年齢を一定にした場合とについて、他の因子の影響を調べた。

これらの 3 つの場合に累積悪化頻度を悪化例のない観察期間の区分が続いている場合を除いて算術目盛の方眼紙にプロットするとわれわれの観察した範囲ではほぼ直線に近似するので回帰直線の方程式を求め各群間の傾向を比較した。

II. 研究成績

A. 検討すべき因子以外の因子を同じ割合に含むように選んだ比較群による検討

i) 性

男女の間には明らかな差は認められない。背景因子は病型、広がり、大きさ、治療の種類は両群とも同じであり、年齢は ±5 歳未満は同一年齢とし、治療の期間も ±3 ヶ月未満は同一期間として選んであるので、全体を区分するとその割合が若干異なっている。治療の種類は 3 者はほとんどが 3 者で開始して後 2 者を続行したものであり、INH 間欠・PAS、INH 毎日・PAS は治療の期間を通じて同一種類を持続したものがほとんど

である。年齢、化療の期間の取扱い方は他の因子の検討の場合でもこれと同様である。

ii) 病 型

CC型はCB型より悪化が少ないが両者の差は明らかではない。

iii) 年 齢

25歳以下群、26～39歳群、40歳以上群の3群を比較した。25歳以下群と他の2群とではいずれも明らかな差があり、25歳以下群に悪化が明らかに多い。26～39歳群と40歳以上群との間には明らかな差は認められない。

iv) 化療の期間

12～17ヵ月群と30ヵ月以上群とで比較したが両群間の差は明らかではない。

v) 病変中の最大病巣の大きさ

1cm未満群と1cm以上群とで比較したが両群間の差は明らかでない。

vi) 化療の種類

INH間欠・PAS毎日とINH毎日・PAS毎日の比較ではINH間欠・PAS毎日群に悪化が明らかに多い。

3者とINH毎日・PAS毎日の比較ではその差は明らかではない。

B. 検討すべき因子以外の因子中1因子を限定した比較群による検討

i) 終了時病型を限定しての比較

a) 年齢：終了時CC型を示す症例で25歳以下群と26歳以上群を比較し、また終了時CB型を示す症例でも同様の比較を行なったが、いずれの場合でも25歳以下群に悪化が明らかに多い。

b) 性：終了時CC型、CB型いずれの場合にも男女間の差は明らかでない。

c) 化療の期間：終了時CC型、CB型のそれぞれについて23ヵ月以下群と24ヵ月以上群を比較した。CC型、CB型いずれにおいても23ヵ月以下群が24ヵ月以上群より悪化が多いが、明らかな差はCB型の例のみ認められた。

d) 最大病巣の大きさ：終了時CC型、CB型を示すそれぞれの症例において1cm未満群と1cm以上群を比較したが、いずれも明らかな差は認められない。

ii) 化療の期間を限定しての比較

a) 病型：化療の期間24ヵ月以上の場合、23ヵ月以下の場合、さらに17ヵ月以下の場合のそれぞれについてCC型群とCB型群を比較した。

いずれの場合にもCB型群はCC型群より悪化が多く、化療の期間24ヵ月以上の場合にその差は明らかではないが、23ヵ月以下、17ヵ月以下と化療の期間が短い場合ほどその差は明らかである。

C. 検討すべき因子以外の因子中2因子を限定した比較群による検討

i) 終了時病型および年齢を限定しての比較

a) 化療の期間：CC型、26歳以上で化療の期間23ヵ月以下群と24ヵ月以上群の比較ではその差は明らかでなく、CC型25歳以下で化療の期間23ヵ月以下群は24ヵ月以上群に比較して悪化が明らかに多い。

CB型、26歳以上で化療の期間23ヵ月以下群と24ヵ月以上群の差は明らかではなく、CB型、25歳以下では化療の期間23ヵ月以下群は24ヵ月以上群に比較して明らかに悪化が多い。すなわちCC、CB両型とも年齢25歳以下の場合に化療の期間23ヵ月以下の群に悪化が明らかに多い。

b) 性：CC型およびCB型それぞれ26歳以上の場合および25歳以下の場合の男女を比較したが、その差は明らかではない。

c) 最大病巣の大きさ：同様にして最大病巣の大きさを比較したが、その差は明らかでない。

III. 結 論

以上の通りわれわれが検討した因子の範囲では悪化を左右する因子としては年齢が最も影響が明らかであり、25歳以下に悪化が多い。

次いで終了時病型、化療の期間が特定の場合に影響を示すものと考えられる。すなわち病型については化療の期間が24ヵ月以上、23ヵ月以下、17ヵ月以下と短い場合ほどCC型に比べてCB型の悪化が多くなる。また化療の期間については年齢25歳以下の場合に化療の期間23ヵ月以下は24ヵ月以上に比べて明らかに悪化が多い。

この成績は結核予防会各県施設の協同によるものであることを報告し、あわせて集計の労を採られた渋谷診療所の飯塚所長はじめ所員各位に深く感謝する。

5-2. マッチド・ペア法による再発要因に関する研究

5-2. Factors Influencing Relapse Pulmonary Tuberculosis
Observed by Matched Pair Method

産業健康管理研究全国会議の参加事業所で昭和42年4月1日から同年9月30日までの間にみられた再発悪化例を調査対象として、同じ性、10歳以内の年齢差で再発直前の再発例の管理区分と同じ管理区分のものを選んでペアを作ったマッチド・ペア法による再発要因に関する研究の概略を報告する。

明らかに再発悪化の認められる47ペアについて、最近の勤務状況、1年以内の転勤、既往BCG、発病時空洞、発病後半年以内の排菌、既往の治療回数、治療内容、治療開始時処方、治療期間、服薬の確実性、治療終了理由、治療終了後の期間、糖尿病、粉塵職場の作業、ステロイドの使用、胃潰瘍、女子の場合妊娠、肥満度の18項目の要因についての検討と、発病時、治療終了時、再発悪化前の病状の比較を行なった。さらに治療終了時のフィルムと再発悪化直前のフィルムで予測を行ないその適中を調べた。

それらの成績は要因としてあげた18項目のすべてにおいて有意差は認められなかつたが、発病時、治療終了時、再発悪化直前の病状の比較においてそれぞれの時点の病型、病側、拡り、大きさの中でただ1つ発病時の病側は両側性12、1側性4で有意差を示し、発病時に両側性

にまで病変が進展したものに再発悪化が多いことを明らかにすることができた。

また再発悪化例の治療終了時の病型をみると46例中、学研B型4例(9%)、CB型34例(74%)、CC型6例(13%)、D型とOp型それぞれ1例(2%)であり、CB型以上が83%を占めていた。また再発悪化直前の病型はすでに悪化しているものを除くと26例中B型1例(4%)、CB型21例(81%)、CC型4例(15%)であつた。この成績は治療終了時に病巣がまだ安定していないものがかなりあることを示しており、治療終了時期が早すぎたことを示唆している。すなわち過去の古いB的要素の残つたまま治療を終わつたもので、そのまま見ているものに再発悪化が多い。

さらに、この調査で再発悪化直前の時点ですでに悪化、再発を起こしているものが39ペア中13ペア(33%)あつたことは既往治療歴のある症例の定期観察をより慎重に行なう必要があることを示しており、毎回の観察にさいして前回のフィルムだけでなく、必ず治療終了時のフィルムとも比較することが大切であることを教えるものといえよう。

ま と め

座長 梅 沢 勉

Summary

Chairman : Tsutomu UMEZAWA

肺結核症の再発要因を追求するには、初発病時の病状と治療開始から終了にいたるまでのその推移、化学療法の種類と期間、さらに再発時の病状など、初発病から再発までの実態を綿密に観察しなければならない。したがって、観察対象は次の条件が可能な限り整っていることが望ましい。

- (1) 管理医が長期間結核管理を行なっていること。
- (2) 肺結核症はもちろん、そのほかの疾病の発生状態についても追跡観察してあること。
- (3) 観察の母体が正確にとらえられていること。
- (4) 対照をとりえること。

などである。

肺結核症の再発要因に関してはすでに多くの研究成績

があるが、われわれはさきの条件の整つた観察対象として、長期間結核管理が行なわれている職場と地域を選び、その結核管理成績から再発要因を導き出すことにした。

まず大企業と小企業および地域住民の3種の集団の結核管理成績から再発に関係するとみられる因子をとらえ、さらに外来治療の成績と職場の管理成績を比較して、結核管理のすすめ方を検討した。そして再発を防ぐためには今後結核管理の方法をどのようにすすめるべきかについても考察した。

本学会の前日、職場の健康管理を担当する医師の集会(産業健康管理研究全国会議)で、肺結核症要医療者の実態が報告された。それによれば、調査対象100万余に

ついて昭和35年から同42年の7年間に、新発生は1/2に、悪化は1/4に、再発は1/3に減少してはいるが、その減少傾向はやや停滞気味である。しかも、新発生と再発悪化との比率は昭和39年以後はほとんど変わらない。また昭和43年の全国結核実態調査と同様に、職場を東西に分けてその要医療者数を比較してみると、東対西は3:4の比となっている。これらの成績は初回治療の効果にはまだ相当限界があり、再発悪化を防ぐには初回治療と管理を充実させなければならないこと、職場の結核管理にも地域におけると同様な格差がみられることなどを物語っている。

このことは各演者の報告によりこのシンポジウムで確かめられた。とくに抗結核剤があまり開発されていなかった昭和31年以前に比べ、その後は抗結核剤を十分に投与することにより早期に、しかも再発を防ぎうるところまで治療効果をあげることが指摘された。

初回の治療効果を十分あげるには、胸部X線像の改善度に応じた抗結核剤の投与基準を正確に守ることが必要であり、その基準は学研病型を用いて、発病時、治療中、および病状固定時など、それぞれの時点における病型とその比較、それぞれの病型到達までの期間から割り出すことができる。この基準についてはすでに労働結核研究協議会病型研究班が過去数年間にわたり研究を行なっており、各演者の研究はその研究方式に準じて行なわれた。

初回治療の効果を左右する因子としては病型のほか、排菌の有無、化学療法の種類とその投与期間、服薬の確実度など、発病と治療に関する条件がある。治療終了後の観察手技や観察の間隔など、結核管理をどのように行なうべきかという問題もある。また性、年齢、体位、生活条件、労働条件、合併症など、host側の条件もある。これらの条件について演者より報告された内容はおおよそ以下の通りである。

(1) 化学療法が普及した昭和31年以後の初発病の治療成績は普及前に比べきわめて優れている。

(2) 化学療法を続けると、それ以後治療を行なっても再発は防ぎがたい時点がある。その時点までが有効な化学療法期間であり、その時点は治療中止の時期でもある。過去の治療成績からみたその期間と時期は、

イ) 治療により病巢中、浸潤乾酪巣(B型)としての要素が全く消失し、X線所見上線維乾酪化(CC化)のみとなつた例では、その後0.5年の治療を続けたのち中止してよい。

ロ) 治療を続けても浸潤乾酪巣としての要素が消失せず、主として線維乾酪化の傾向(CB化)を持つたままにとどまる例でも、その後1.5年治療を行なつたのち中止してよい。

ハ) 早期発見早期治療の場合は、初発見時B型についての化学療法期間の平均は約2.5年、CB型では約1.5年である。この場合、予想される再発の可能性は既感染無所見者よりの発病可能性(リスク)と等しい程度である。

ニ) 発病の発見が遅れた場合、または発病発見後の治療が遅れた場合は、早期発見早期治療例に比べ再発の可能性はイ)の例では1%、ロ)の例では2%にとどまる。

(3) 職場の結核管理の効果は管理開始後4~5年で一定のリミットに到達する。その後はその職場の年齢構成に従つて重点的な管理を行なわないと効果があがらない。肺結核の様相は職場により異なるが、その格差は企業差というよりも地域差により生じている。

(4) 集団検診時に撮影した胸部X線間接写真を逆行診断してみると、病巣の見落し率が20%にもなることがある。早期発見早期治療のためにはまず読影価値の高い間接写真を得ることと、読影能力を高める努力が重要である。

(5) 治療終了後、X線により経過を観察するとき、現在時点とその前の観察時点の2枚のX線写真についてのみ比較してはならない。緩慢な変化を見落としやすいからである。治療終了時の写真とも比較することが大切である。

(6) 糖尿病、胃潰瘍、ステロイドの使用等の有無など、host側の条件が肺結核症の再発にどの程度影響するかについては明らかにすることができなかつた。女子の場合は妊娠分娩により再発の危険が高くなることが確かめられた。

(7) 深夜勤務の有無、既往BCGの有無、粉じん作業の有無、病型、排菌状態、治療内容とその期間、合併症の有無など、再発に関係すると思われる要因について、各演者はそれぞれの方法により調査した。さらにマッチド・ペア法も用いて要因分析を行なつた。それらの結果、再発に影響する因子の中で最も重要なものは病状であることが確かめられた。他の要因については相当大数についての観察を行なわない限り、明確に結論づけることは難しく、さらに大がかりな研究が望まれる訳である。

第44回総会シンポジウム

III. 結核化学療法強化の可能性とその限界

座長 内 藤 益 一

The 44th Annual Meeting Symposium

III. POSSIBILITY OF THE INTENSIFICATION OF TUBERCULOSIS
CHEMOTHERAPY AND ITS LIMIT*

Chairman : Masukazu NAITO

Dr. Kanai and his co-worker have attempted some model experiments in mice with an object to shed some light on the problem of microbial persistence.

In a conventional type of chemotherapy experiments, isoniazid administration (0.5 mg daily) could diminish to one thousandth viable counts of the lungs where infecting bacilli were multiplying vigorously, but such effect was not observed in the spleen in which the bacilli were declining in viable counts. In the next experiment, two groups of mice were arranged, vaccinated or unvaccinated with BCG. Four weeks later, both groups were challenged with virulent tubercle bacilli resistant to streptomycin, and each was divided into two subgroups to be treated or left untreated with isoniazid. Drug administration was started 3 days after the challenge. Viable counts in the spleens were examined using glycerol-egg media containing streptomycin. The results indicated that when bacillary multiplication was inhibited by BCG-immunity the effect of isoniazid-treatment was decreased.

In the final two experiments, a streptomycin-dependent strain of tubercle bacilli was used for infection after residual growth on Streptomycin-free Sauton medium. Mice were infected with the strain with or without subsequent administration of streptomycin to support the growth of infecting bacilli. In these two different conditions, isoniazid treatment as above was done. The results of spleen viable counts indicated that the treatment was effective only when the bacilli were multiplying under the supply of streptomycin. In the similar experiment where mice were infected with a mixture of such streptomycin-dependent bacilli and usual virulent ones, isoniazid treatment was effective only against the latter strain.

From these observations, they suggest that tuberculosis chemotherapy is effective only when infecting bacilli are multiplying, and that the latent infection with non-multiplying (or dormant) bacilli does not respond to chemotherapy.

Bacteriological findings in the resected foci obtained from the cases after primary chemotherapy with primary antitubercular drugs were investigated by Dr. Yamashita and his co-worker.

In the 114 cases of the primary chemotherapy, most of the cases, where negative conversion lasted more than 3 months, showed negative conversion within 3~4 months after chemotherapy. Changes observed on the radiograms of the cavities were inspissation larger than 2 cm, thin wall to 1~3mm, consolidation, insignificant change and relapse. Insignificant change was found in only 8 cases which were the smallest number in the subjects.

* From the Chest Disease Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

Bacilli positive foci were classified by the duration of negative conversion. Of the 64 cases which showed 8 months duration of negative conversion, 18 cases revealed bacilli positive foci. Most of the cases presented less than 10 colonies and drug-sensitiveness were maintained. Of the 50 cases which showed more than 9 months duration, only 4 cases revealed bacilli positive foci. Two cases of them were extraordinary ones with longer than 19 months duration. The remaining 2 cases showed relapse during chemotherapy, but, drug-resistance at the initiation of chemotherapy was not recognized as sputum obtained at that time was bacilli negative. Drug-resistance was found frequently against INH and less against SM, in only 2 cases.

Almost 93% of the cases which showed 9 months duration of negative conversion in 12 months chemotherapy had inactive foci. For recovery, drug-sensitiveness to the primary drugs was a necessary factor. The development of the INH-resistant bacilli in the foci agreed with that in the sputum, however, 15% of the SM-resistant cases showed different development. This phenomenon may be the target of further investigation.

Tubercle bacilli in resected pulmonary lesions were investigated bacteriologically by Dr. Nakanishi also. He stated that viable tubercle bacilli were less detected in lesions when the period of sputum negative was prolonged over 6 months under chemotherapy, but were not eradicated even by long-term chemotherapy. In addition it is a question, I would say, whether smear positive culture negative bacilli are viable or not. Furthermore some bacilli remained in lesions susceptible to all the drugs used after several years of chemotherapy.

Dr. Maekawa presented some results of the fundamental investigations carried out in collaboration with several colleagues prior to show the clinical results.

The possibility of intensification of tuberculosis chemotherapy by increasing the daily dose and the number of drugs was rather clearly observed by evaluating with minimum sterilizing concentration (MSC) *in vitro* and mean survival time of tubercle mice *in vivo*.

Concerning to the presence of persistent mycobacteria *in vivo* as described by McDermott et al., the experiments were made *in vitro* and *in vivo* by changing the temperature of culture media and by using streptomycin (SM)-dependent strain of Myc. tuberculosis (18-b) in SM-starving condition.

The results showed that tubercle bacilli at resting state were less sensitive to antituberculosis drugs by MSC than those at growing state.

As the clinical results, it seemed to be certified that the intensification of chemotherapeutic regimen was achieved by increasing the dose of SM and INH, and by adding so-called second-line drug e. g. ethambutol (EB) in original treatment.

In re-treatment of tuberculosis chemotherapy, four-drug regimen of KM*-CS-TH-EB was compared with three-drug regimen of KM-CS-TH by negative conversion rate. The former was clearly more effective than the latter.

The drop-out cases by side-effects was about 20% in each regimen of original treatment and principal cause of drop-out was drug-allergy (mostly by PAS).

In summary : 100% negative conversion of tubercle bacilli in sputa of pulmonary tuberculosis patients will be possible by the intensification of chemotherapy, including the efforts of the elimination of side-effect of the drugs and the discovery of many antituberculous chemotherapeutic.

But the complete eradication will be impossible. Studies on the elevation of the healing capacity of the host will be hoped.

はじめに

座長内藤益一

Introduction

Masukazu NAITO

結核治療の最終目標すなわち治癒とはいかなる条件を満たせばよいものかについては各人各様のお考えがあると思われるが、私自身は、肺結核に限定した場合、

1) 通常の生活に支障のない程度にまで自覚的愁訴が軽快すること

2) 他人の感染源とならないこと

3) 上述の2つの条件が生産にわたつて続くこと
の3つの条件を満たすことを目標としている。

自覚的愁訴のうちにはたとえば肺機能低下のように化学療法と縁の遠い事項もあるけれども、大体はかなり高率に改善されることがすでに明らかである。

肺結核において治癒に向かつての最初の一里塚は喀痰中結核菌の培養陰性持続にあると思考する。この目標が化学療法の強化によつて100%に到達される可能性があ

るかどうかがまず問題である。

しかし、もしこれに成功したからといって肺結核が治癒したとはいえない。終点は再発の絶無であり、それに到達する可能性の有無が最大の問題である。理論的には生体内結核菌が絶滅すれば問題はないが、はたして生体内結核菌絶滅が可能であるか？ 限界があるか？ あるとすればどこに限界があるか？ それは現在われわれ手持ちの薬剤での限界であるのか？ 将来を含めて化学療法の宿命的限界なのか？ またもし菌絶滅が所詮不可能とすれば、体内に菌を残しながらも再発を絶無にするにはいかなる方策が考えられるか？

これらの問題についてメンバーの方々にも多年のご研究の成果を承わり、会員諸君とともに考えてみたいと企画した。

1. 実験モデルよりみた結核化学療法の限界

国立予防衛生研究所結核部 金井興美・近藤瑩子

1. Limits of Tuberculosis Chemotherapy in Experimental Model

Koomi KANAI et al.

過去20年における相次ぐ抗結核剤の出現に伴つて、結核死亡率は激減した。これは、結核化学療法の可能性を示す確固たる証拠である。しかしその反面、患者層が若年層から壮高齢層の再発例に移行している疫学的現実、結核化学療法の限界の一面であろう。この現界の要因は、主として、「結核症治癒」の病理学的、細菌学的様相に由来するものに違いない。ことに宿主と菌とが平衡関係を保つ安定した慢性感染像において、結核化学療法のもつ意義を解明することは、結核病学に残された重要な研究課題である。

ところで、マウスにおける実験結核症は、強力な化学療法にもかかわらず、その薬剤に感受性を保持したまま感染菌が残存を続けるという現象 (Microbial persistence)¹⁾があるため、結核化学療法限界の要因研究の素材として好適に思われる。この実験モデルにおいて、私達は臨床結核との類似性を求め、私達独自の方法で問題を検討した。

実験方法と材料

菌株：使用菌株は H₉₇RvKM-R (カナマイシン耐性株)、H2SM-R (ストレプトマイシン耐性株)、18b株²⁾ (人型結核菌株 H2 由来のストレプトマイシン依存株)、BCG である。ソートン培地継代の菌膜より蒸留水菌液を調製して、動物接種その他に用いた。

動物：18~20g の dd 系マウスの雄を使用した。10匹ずつおが屑を入れたアルミ製の箱に入れ、固型飼料と水とで飼育した。菌接種は尾静脈において行なつた。

感染菌数測定：マウスを殺し、肺、脾を取り出して、その重量を計り、その表面を滅菌蒸留水でよく洗浄してから、乳鉢中で蒸留水による10倍乳剤をつくつた。これより10倍希釈系列をつくつて、それらの0.1mlを1%小川培地に接種し、発生集落数より原組織中の感染菌数を換算した。苛性ソーダによる組織乳剤をさけたので、雑菌汚染を防ぐ意味をも含めて、SM、あるいは

KM 耐性株を使用して、SM, あるいは KM 100mcg/ml 含有培地で分離培養を行なった場合もあり、18b 株に対しては SM 100mcg/ml 含有培地の使用が必須である。

使用薬剤：ストレプトマイシン（ジヒドロストレプトマイシン）とカナマイシンはそれぞれ硫酸塩を使用し、動物注射にはその力価を考慮して必要量を腹腔内注射した。小川培地に含ませる場合は、SM に関しては熱による力価減弱を 1/2 にみなし、また KM に関しては 1/10 とみなして、必要量を卵液に加えた。イソニアジッド (INH) 投与は、腹腔内に行なつた。

実験成績

実験 1) 有毒人型株感染マウスにおける INH 治療効果：まず最初に、INH 投与効果の表現を知るために、40 匹のマウスを H₃₇Rv KM-R 株の 0.005 mg で静注感染

した。そして1日後、1週後に2匹ずつ剖検し、肺、脾の感染菌数を測定してから、残りの動物を折半して2群となし、その一方を INH で治療した。1日投与量を 0.5 mg として、1週6回注射し、実験終了まで続けた。この間、1週ごとに各群より3匹ずつを剖検し、肺、脾の感染菌数測定を行なつた。その成績は Fig.1 に示した。

肺においては、感染菌は3週後 100 倍の菌数に増殖し、それ以後ほぼ同一菌数レベルで生残して慢性像を示した。これに対する INH の効果は、1週間で非治療の場合の 1/100 に菌数を減少せしめた。しかし、投与継続にもかかわらず、その後は菌数減少はみられないで、Microbial persistence の現象がはやくも発生していた。しかし、非治療群における菌数上昇のため、結局その 1/1,000 の菌数レベルであつた。他方、脾においては、はじめの1週間における菌数増加が著明であつたが、その

後、非治療の場合も感染菌数は自然減少した。しかし、この時期からの INH 投与は、“追いつく”の効果を示さず、非治療群との菌数隔差は、その 1/3 程度にとどまつた。この成績からも、INH 投与の結果は、感染菌の増殖の旺盛な場合にのみ顕著であることを私達は理解できる。

実験 2) BCG 免疫の INH 投与効果に及ぼす影響：前実験における非治療群の肺、脾の感染菌数消長の差異は、獲得免疫力の菌に対する干渉の結果であるという想定で、次には、BCG 接種によつて積極的に感染菌の増殖を抑制した場合の INH 効果を検討した。

20 匹ずつ 2 群のマウスを用意し、一方には BCG 0.1 mg を静注した。4 週後、両群とも H2SM-R 株 0.01 mg の静注で攻撃感染したのち、各群それぞれ 10 匹ずつの2つの小群に分けて、感染3日後よりそれらの一方を INH 1日量 0.5 mg の投与で治療した。投与は1週6回行なつた。感染3日後各群より2匹ずつを剖検し、また1週後、2週後に4匹ずつを剖検し、SM 培地を用いて脾における感染菌数の消長を追求した。

Fig. 1. Isoniazid-Treatment of Experimental Mouse Tuberculosis (Fate of infecting bacilli)

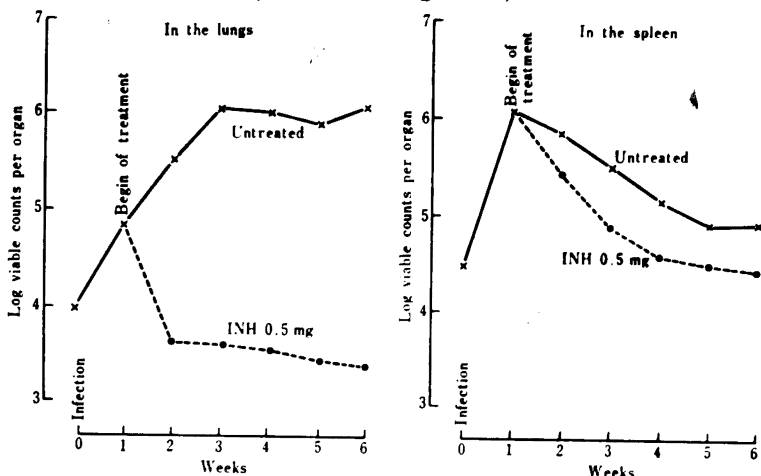


Fig. 2. Effect of BCG-Prevaccination on the Isoniazid-Treatment against Challenge Infection with Virulent Tubercle Bacilli

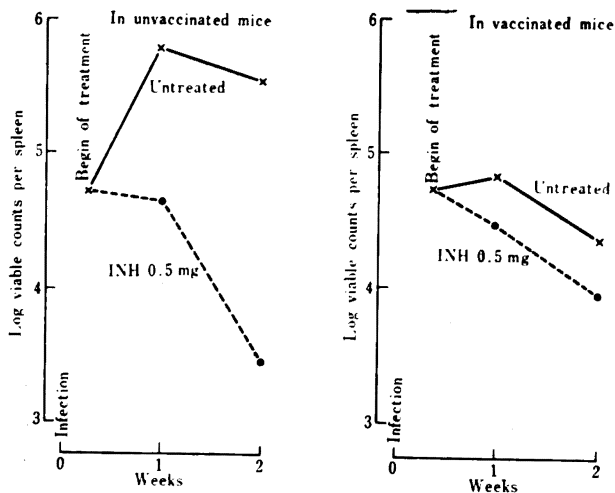


Fig. 3. Failure of Isoniazid-Treatment against Infection with Non-Multiplying Tubercle Bacilli
(An experiment using streptomycin-dependent strain)

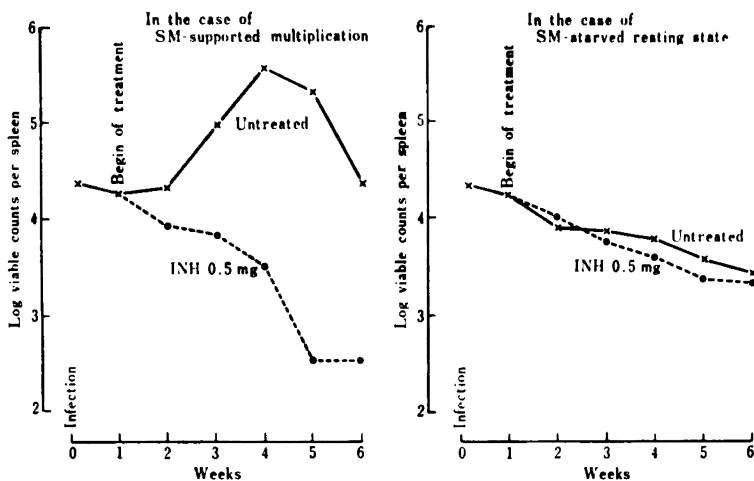
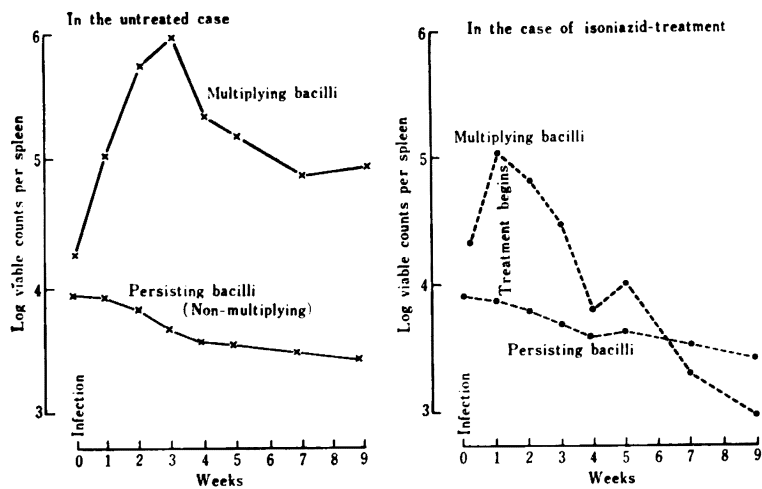


Fig. 4. Isoniazid-Treatment against Infection with a Mixed Inoculum of Non-Multiplying (Streptomycin-Dependent Strain) and Multiplying (Kanamycin-Resistant Strain) Tubercle Bacilli



その成績は Fig. 2 に示した。左右を比較して、BCG 免疫効果は攻撃感染菌の増殖抑制という形で表現されているが、INH 投与による非治療群との菌数のひらき、むしろ BCG 免疫群において僅少で、非免疫群における治療効果とは大きな違いがある。

実験 3) SM 依存株 (18b) を用いた実験：80 匹のマウスを 18b 株のソートン培養 0.05mg で一様に静注感染した。このときの 18b 株は、SM を含まない培地で 1 週間残余増殖したのち、発育の停止したものである。感染翌日と 1 週後、4 匹ずつを剖検し、感染菌数を SM 培地で測定した。そして、ここで残りの動物を 36 匹ずつの 2 群に分ち、一方には SM 10mg を毎日投与して感染菌の増殖を促し、他方は SM を投与しなかつ

た。また同時に、各群を 18 匹ずつの 2 つの小群に分ち、それぞれ一方に INH 0.5mg を 1 日投与量として腹腔内注射し、1 週 6 回、実験終了まで続けた。

この間、1 週ごとに、各小群より 3 匹ずつを剖検して、感染菌数の消長を追求した。その成績は Fig. 3 に示した。SM 投与によつて感染菌の増殖が支持された場合、INH 投与は著効を奏し、1/1,000 ほどの菌数に減少した。ところが SM を与えない場合、感染菌は 6 週の間徐々に菌数減少し、これに対して INH 投与は全く効果を示していない。これは、*in vivo* において、INH は分裂増殖しない感染菌に全く無効であることを示す明瞭な実験であろう。

実験 4) 分裂停止菌 (18b) と分裂増殖菌 ($H_{97}RvKM-R$) 混合感染に対する INH 治療：前実験を確認する意味も含めて、形式を変えて次のような実験を行なった。

80 匹のマウスを一様に 18b 株 (SM 飢餓状態の) 0.01mg と、 $H_{97}RvKM-R$ 株の 0.005mg を同時に静注して混合感染を行なった。1 日後、1 週後に 4 匹ずつ剖検し、SM 培地と KM 培地双方を同時に使用して鑑別分離を行ない、2 種の株の

感染菌数を測定した。ここで、残りの動物を折半して 2 群となし、その一方を型のごとく INH 0.5mg で毎日治療した。1 週ごとに各群より 4 匹を剖検し、鑑別分離によつて 2 種の株の感染菌数の消長を追求した。その成績は Fig. 4 に示した。

すなわち、1 つの個体の中に分裂停止中の菌と増殖中の菌とがある場合、INH はそのうち分裂増殖中の菌にのみ、選択的に殺菌効果を発揮することが、図より明瞭に理解できる。

実験 5) 試験管内の実験 モデルでの観察：試験管内の結核菌発育においても、SM に関して、菌の旺盛な分裂増殖期に殺菌効果が著しく、発育停止後には効果のないことはすでに報告した⁹⁾。そこで私達は、生体内に

Table 1. Iron and Gas-Environment Effects on Bactericidal Activity of Streptomycin against Sauton Growth of Tubercle Bacilli

Exp. No.	Gas environment	Iron	Yield of growth at indicated days mg (days)	Viable counts per mg		Acidfastness
				Control	SM 10 µg/ml (3 day exposure)	
I	Air	+	734 (19)	43 × 10 ⁶		Strong Weak
		-	45 (19)	39 × 10 ⁶		
II	Air	+	230 (12)	32 × 10 ⁶	7 × 10 ⁶	
		-	38 (12)	9 × 10 ⁶	45 × 10 ⁶	
	Nitrogen	+	81 (24)	22 × 10 ⁶	75 × 10 ⁶	
		-	29 (24)	53 × 10 ⁶	85 × 10 ⁶	

おける感染菌分裂停止の1つの物理的条件として、酸素分圧の可能性をとりあげた。ガス出入口をとりつけたプラスチック製の箱を用意し、一方の口は滅菌綿球とフローメーターを介在させて乾燥窒素ポンプに連結し、他方の口は滅菌綿球を介して5%石炭酸水に導いた。ソートン培地に結核菌を移植してから、これらを上述の箱に入れ、1日1度内部の空気を窒素で置換して、箱全体をふ卵器に戻して培養を続けた。さらにまた酸化代謝を制限する目的で、Nicholas⁴⁾の方法による減鉄培地を用いた。このような条件の組合せにおいて、SMの殺菌効果を検討したが、Table 1はその実験の1例で、窒素環境あるいは減鉄培地で、菌の発育は顕著に遅延し、そうした状態においてSMの殺菌力は著明に減退することが認められた。

考 察

マウスの慢性感染期における安定した菌数レベルは“static equilibrium”，つまり菌が組織中において分裂を停止したまま、生存を続けるためであることが、ReesとD'Arcy Hart⁵⁾、Wallace⁶⁾、Kanai⁷⁾らによって報告されている。他方、MayerとSalamandra⁸⁾の研究によれば、INH投与によって急性感染より慢性感染に移行したマウス実験結核症において、病巣組織は、はじめの多形核白血球に占められた像より、次第に、大食細胞、リンパ球の優勢な像に移行することが示されている。大食細胞、リンパ球は、現在の細胞免疫学によれば、結核獲得免疫の担い手である。したがって、化学療法は菌をこれらの防御細胞の支配下に追いつ込んだものと理解できる。と同時に、むしろ静菌的であるこれらの環境において、菌の分裂が停止すれば、それ以後INHは菌に対して無効となろう。その結果、菌の生残が続く。私達は、“Microbial persistence”をこのように考えている。したがって、この現象は化学療法の限界の一面には違いないが、より基本的な意味では、結核感染、免疫の宿命像そのものといえる。

宿主組織内での菌数レベルが安定している慢性感染現

象が、分裂停止菌の生残によるものであることが、間接的証拠から事実であるにしても、私達は一步をすすめて、SM依存株の利用によって、*in vitro*で分裂停止を確認したうえで動物接種し、この感染菌にINH治療の無効であることを示した。

さて、このようにINHが分裂停止の感染菌に無効であつたという所見は、たしかに化学療法の限界を示すものには違いないが、しかもなお、私は臨床における強力、かつ長期の薬剤投与を主張するものである。その場合、化学療法は2つの意味をもつ。感染菌の分裂増殖が活発で、感染が動いている時期においては、殺菌効果、静菌効果を期待し、そして菌の増殖が停止して、宿主と菌とが均衡のとれた慢性期においては、再発防止という意味で、薬剤投与は継続されるべきであらう。その投与期間は、おそらく、病巣の大きさ、質など、病理組織学的条件に左右されよう。つまり、薬剤投与継続によって菌を病巣内に封じ込め、その後の菌の運命はその組織の条件によって決定されると考えるべきである。前川ら⁹⁾は、マウスの実験結核症を4者併用によって8ヶ月間(人間の30年間にも当たるであろう)治療し、組織内の菌を培養検出不能にいたるまで減少せしめた。これは、化学療法による菌の封じ込めの間に、宿主の条件の働きうる可能性を示したものと理解したい。

いずれにせよ、結核化学療法の可能性とその限界は、“Host-Parasite-Drug Relationship”という動的な視野のもとで考えるべきことを一つの結論としたい。

結 論

マウス体内で分裂停止中の結核菌に対して、INHがその本来の殺菌力を発揮しない事実を実験的に示し、結核化学療法限界の一面を推察し、また、強力かつ長期の薬剤投与の臨床的意義を論じた。

本論文は第44回日本結核病学会におけるシンポジウム「結核化学療法強化の可能性とその限界」の一部をなすものであり、座長内藤教授よりご鞭達を受けたことを

記して、謝意を表す。

文 献

1) McCune, R. M., Jr., Tompsett, R. and Mc Dermott, W.: J. Exptl. Med., 104 : 763, 1956.
 2) 橋本達一郎: 結核, 30 : 707, 昭 30.
 3) Kanai, K. and Yanagisawa, K.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 8 : 63, 1955.
 4) Nicholas, D. G. D.: Analyst, 77 : 629, 1952.

5) Rees, R. J. W. and D'Arcy Hart, P.: Brit. J. Exptl. Pathol., 42 : 83, 1961.
 6) Wallace, J. G.: Am. Rev. Resp. Diseases, 83 : 866, 1961.
 7) Kanai, K.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 19 : 181, 1966.
 8) Mayer, E. and Salamandra, I. A.: Am. Rev. Resp. Diseases, 96 : 220, 1967.
 9) 前川暢夫: 結核, 49 : 39, 1969.

2. 切除肺, 剖検肺から

静岡県立富士見病院 山下英秋・松井晃一

2. Resected Lung and Autopsy Lung

Hideaki YAMASHITA et al.

序

切除肺は当時の化学療法でなんらかの形で失敗した例に片寄っている。そのため切除肺から治療強化の可能性への限界を検討する場合、McClement のいうごとく、患者の選択に遺残菌の変異が大きくて比較しにくいし、また培養陰性菌が完全に死滅した証拠がないなどから困難が多い。

この点に留意して、過去9年間(1960~68)の当院切除肺病巣培養(約450例)を臨床と関連させてまとめる場合、背景因子の平等化が必要である。そこでまず最も普遍的な初回治療 SM*+INH+PAS (まれに SF) の3者併用で排菌陽性例と陰性化した例に分けて検討してみた。次いで再治療例を一次薬、二次薬使用例に分けたが例数が少ないため十分な成績は得られなかった。一次薬耐性例は不規則な治療により失敗したものが多く、これらの例は治療期間と病巣内耐性菌出現率、喀痰と病巣の耐性菌の比較および同一例の主病巣と副病巣の耐性菌の比較などに役立った。

剖検例中培養を施した50例(1963~66)から結核死例では各諸臓器内菌所見や菌量、および耐性などを、また長期排菌陰性化例の他疾患での死亡例では結核治療状況をそれぞれ参考とした。

成 績

1. 陰性期間と病巣培養成績

初回治療例では排菌が止まらなかった切除肺は34例あったが、そのうちX線や菌の経過が明瞭な例は16例にすぎなかった。このうち8ヵ月以上陰性が続いた後再排菌した例が6例含まれていた。これらの病巣内菌量は

* SM は週2回、最近は毎日3日間、隔日法

空洞内容物 0.2g から $10^4 \sim 10^7$ の菌が認められたが、これは剖検結核死と同様であった。これらの切除肺活動性空洞の多くは空洞自体が大きいか、多房性であったので総菌量がより多くなり、Canetti らの説のごとく自然耐性菌も多くなるはずで、このような例では初回で菌量を消滅させることは困難であり、一次薬、二次薬の2段階で消滅させる方式や一次薬のより強化が必要である。ところが中には通常の大きさの空洞が排菌陰性化しない

Table 1. Marks
Nature of the foci at the initiation
of chemotherapy

		Kd.	Ky.	Other cavities	
Culture of the foci	Negative	Gaffky 0~III	▽	△	○
		Gaffky IV <	▽	△	⊙
	Positive	+10 >	▽	▲	●
		+10 <	▽	▲	●
		INH SM	INH SM	INH SM	Foci
		INH SM	INH SM	INH SM	Sputum
		Complete resistance	Incomplete resistance	Sensitiveness	

Judging criterion of drug resistance

Control media	Drug media	Judgment
≡	+1~2 >	S
≡~100	+1~ 3/4 of the total >	Incomplete resistance
+200 >	0	Abandoned

例もみられるがたまたま耐性菌量が多いためか個体の抵抗力が低いのか不明のことが多い。

以上の化療不成功はさておき、一次薬3者で成功したかにみえた排菌陰性の続いた例の病巣内菌所見は臨床的にきわめて大きな意義をもつ。この場合症例が大多数のときは空洞陰性の改善度に分けた陰性期間別の病巣内菌陽性の頻度をとることができるが、今回の資料 117 例(陰性期間3ヵ月以上は114例)ではこの方法は有効なまとめ方にはならなかつた。そこで各症例を陰性期間別を中心として化療期間やX線上の空洞陰影の改善度別に分けてプロットし、そのほかの主な背景因子を加えてひとめで各症例の臨床経過と病巣内菌が分かるようにした。

プロットした記号を表1で説明すると病巣内菌成績を表わす記号として、陰性例は枠の中を白のままとし、塗抹だけ陽性例のうち、G. IV号以上は中に黒点を入れた。一方培養陽性例は黒くしたが10コロニー(以下コ)は一部を白く残した。化療開始時のX線上の空洞陰影の形を表わすため厚壁空洞(Kd)は▽とし、硬化巣の空洞(KY)は△とし、そのほかの空洞は○とした。耐性成績を表わす記号として、矢印を使用し、枠の右斜の矢印はINHを、左斜の矢印はSMとした。そして完全な矢印は完全耐性(R)を、半矢印は不完全耐性(不R)を、矢印ではなく棒状だけのものは感性をそれぞれ表わし、枠

の下側に付した記号は喀痰(胃液)内菌、枠の上側に付した記号は病巣内菌の耐性成績を表わすようにした。耐性判定の規制としては対照が(卅)のとき薬剤培地に菌が1~2コの場合は感性とし、対照 卅~100コの場合は1コから全体の3/4以下は不Rとし、対照が200コ以下のとき薬剤培地に菌が生えないときは資料として用いなかつた。(INH 0.1mcg, SM 10mcgを規準とした)

表2-1は一次薬初回例の陰性期間を縦軸に、化療開始時からの排菌陽性期間を横軸にとつて各症例をこの中にプロットした成績である。各症例は陽性期間と陰性期間の和が化療期間になる。表2-2は前の表の横軸をX線空洞の改善度別に変えたにすぎない。改善度は濃縮(充実)、壁の厚さが1~3mm以下になつたものを「菲薄化」とし、空洞のまま直径が1/3以上縮小したものを「縮小」とし、それ以下の改善か、ときには拡大したものを「不変」(悪化を含む)とした。この2つの表を合わせると前述のごとく主な臨床的背景因子と切除時点の病巣内菌所見が示されている。

表2-1をみて排菌陽性が6ヵ月以上続いた例からは長期陰性化しなかつた。5ヵ月続いた例でも病巣内菌量が多くすでにINH耐性になっている症例がみられたので実際の陽性期間の限界は3~4ヵ月までであつた。次に排菌陰性後の期間側からみれば、病巣内菌培養陽性例は

Table 2-1. Culture of Tubercle Bacilli in the Main Foci (Primary chemotherapy with primary drugs) SM, INH, PAS, (SF) 117 cases

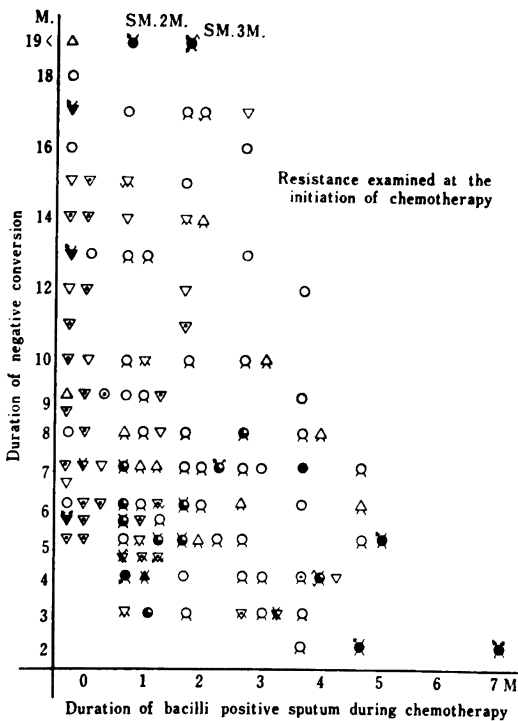
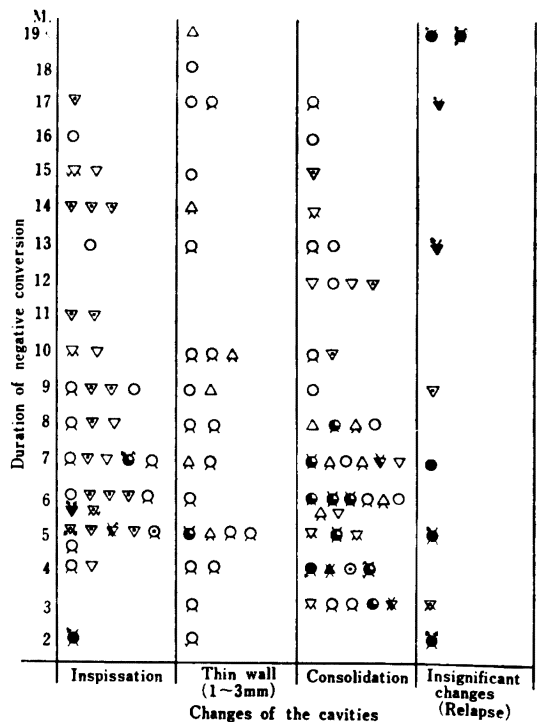


Table 2-2. Culture of Tubercle Bacilli in the Main Foci (Primary chemotherapy with primary drugs) (117 cases)



8ヵ月までに大半はなくなっていたし、しかも菌量は10コ以下が多くかつ感性的なままであつた。陰性が9ヵ月から18ヵ月間続いて病巣内培養陽性菌が2例あつた。この2例は空洞でありながら、はじめから喀痰内に菌が出なかつた32例中にみられた。そして病巣内菌は多量でINHだけに耐性になつていたが、これが初回耐性であつたかは不明であつた。表2-2で分かるごとく、X線上の空洞改善度は悪化しともに術前2ヵ月に属していた。このようなはじめから排菌陰性例は厚壁空洞(Kd)が多く、その治りが濃縮(充実)に移りしやすかつたので臨床的には一応効果があつたとみなされやすい厄介な例である。そのほか19ヵ月以上陰性が続いた例で菲薄化して治つた1例と悪化の2例を掲げたがこのような例は切除肺ではきわめて少なかつた。

次に表2-2の4つのX線改善度別にみると不変例を除けばかなりの症例がみられた。菲薄化例が最も成績がよく塗抹でも菌はいないことが多く、濃縮例では、大半は大なり小なり塗抹だけの菌がかなり多く認められた。縮小例には培養陽性菌がいたが上述のごとく治療継続で陰性化する傾向の強い例が多かつた。X線上陰影が前月に比べて少しでも悪化した例は、治療開始からの改善度がよくても病巣内に培養陽性菌が多量にみられた。不変例は切除例数(8例)が少なく上述と同様陽性が多かつた。これらの例は耐性出現がみられた、ことにINHに耐性であつた。この事実からみて菌量とINH耐性出現は前にも述べたごとく相関関係があつた。治療開始時のX線空洞像から治療効果を決めることは表のごとく有意差はなかつた。

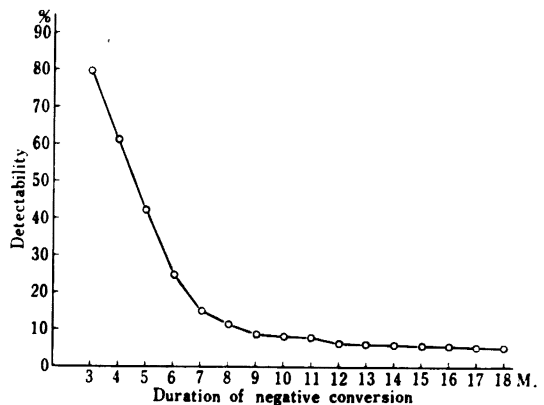
病巣内には塗抹陽性、培養陰性菌が表に示すごとくG. IV以上例もかなり認められた。本菌の生死の問題ははじめに述べたごとくなお不明であるがただちに死菌とするには表中にみられるように治療数ヵ月後ですでに本菌が培養陽性菌以上に認められたことや、その組織病変の性状からみて考えにくかつた。しかし本菌の複雑さは次の長期剖検肺で5年間にわたつた濃縮(2.5cm大)病巣からG. IV号の本菌を認めたし、他の例からは全くみられなかつたのである。ここで本菌についてあえて一言すれば、諸家の論文や私達の研究からみて、本菌の生活力は微力のものから死亡したものまでであるのではないと思われる。その意味から初回治療では、はじめの陽性3ヵ月と以後の陰性9ヵ月を合わせた12ヵ月間の治療で病巣内菌の大半は死に近い状態におかれるので、引きつづき当分の間はINHを主体とした継続治療が必要であろう。この間濃縮や充実病巣内まで十分に薬剤が滲透するかは疑問視されるが、再発を防止するには役立つであろう。

ここで排菌陰性のいわゆる結核腫(濃縮空洞も同様)や穴の小さいKd例(肺がんと誤つた)の切除肺では

「未治療」の塗抹陽性(G. IV号)培養陰性菌があつたし、また培養陽性もわずかに数個しか生えなかつた。このように結核病巣内菌はなお未知の点が多く残されている。

以上成績を総括して表3に示すような規制を作つて、陰性期間からみた病巣内培養陽性菌の率をグラフで画いてみた。だいたい陰性期間が9ヵ月以上に達すれば以後1年半までは約7%から5%位は病巣内に培養陽性菌が残存するのではないかという結果になつた。

Table 3. Detectability of Tubercle Bacilli in the Foci (Primary chemotherapy)



Negative (Sputum) cases, except resistant ones, increase cumulatively in the period later than the next month. Positive sensitive (focus) cases increase cumulatively in the period earlier than the month, and resistant cases do in the period later than the next month.

Table 4-1. Culture of Tubercle Bacilli in the Main Foci (Resumptive chemotherapy with primary drugs) SM, INH, PAS, (SF) 41 cases

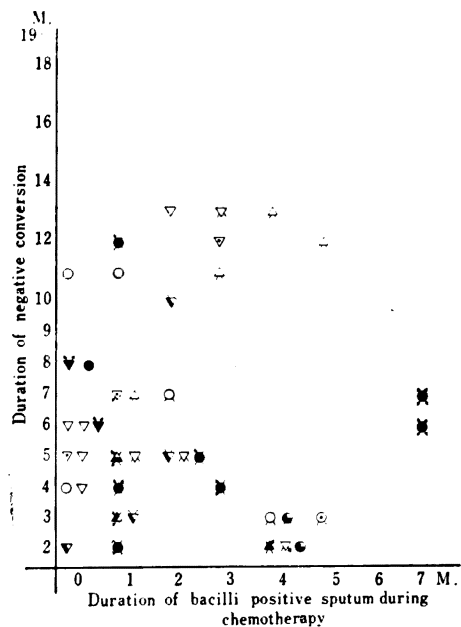


Table 4-2. Culture of Tubercle Bacilli in the Main Foci (Resumptive chemotherapy with primary drugs) SM, INH, PAS, (SF) 51 cases

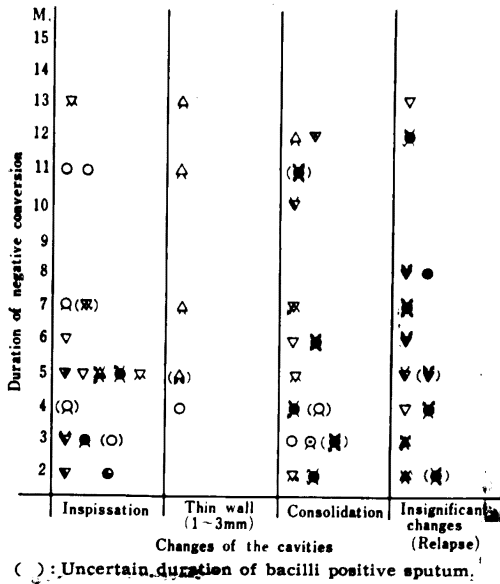


Table 6-1. Culture of Tubercle Bacilli in the Main Foci (Resumptive chemotherapy with secondary drugs) TH, CS, EB, KM 33 cases

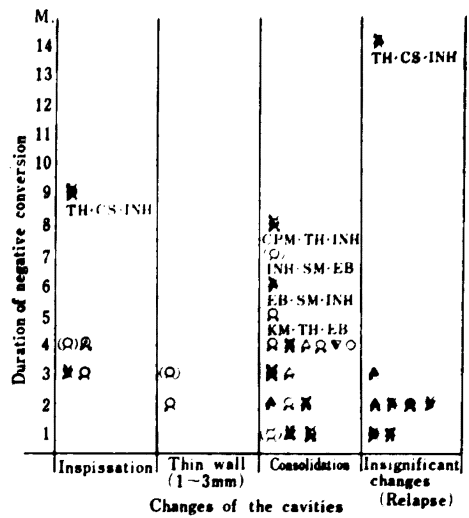
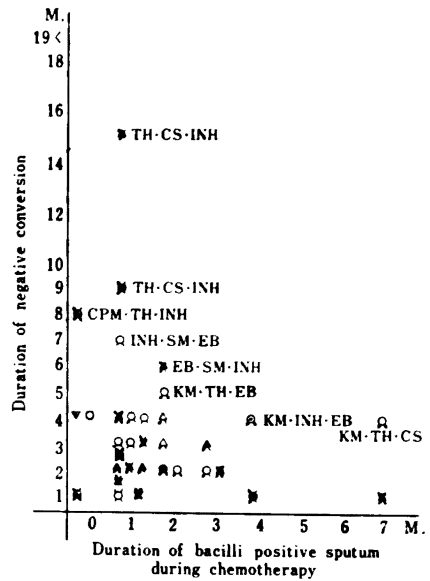


Table 6-2. Culture of Tubercle Bacilli in the Main Foci (Resumptive chemotherapy with secondary drugs) TH, CS, EB, (KM, CPM) 33 cases



次の表 4-1, 2 には二次薬使用後悪化した例で同一薬剤を再び使用した成績である。このような再治療例でも INH, SM に感性である場合は、病巣培養陰性例がかなり認められた。しかし耐性例は初回治療例で述べたごとく排菌陰性は続きにくく、また続いた例は表 4-2 に示す通りで空洞の改善度は悪く病巣内には培養陽性菌が多かった。以上再治療例では頭初の薬剤耐性の有無により治療効果が左右された。二次薬 2 剤 (TH か EB を含む) 以上使用した 31 例と、一次薬感性のため PAS だけを EB に代えた 2 例の成績は例数が少ないので参考程度であった。表 5 は薬剤の組合せと治療期間を示したもので、TH+CS+(INH) が 14 例で最も多く次いで TH+CS+KM, TH+EB+KM, TH+KM+INH などであった。その成績は表 6 の 1~2 に示してあり、なかには INH 感性例が数例あつたが、これらは他病巣培養陰性であった。INH 耐性例では二次薬 TH+CS の 2 剤より強力な 3 剤の組合せが切除肺の成績では優れていた。すなわち二次薬の組合せは一次薬に対抗できる薬剤の組合

Table 5. Drug Regimen (Resumptive chemotherapy with secondary drugs) 33 Cases

Drug	Treatment (Month)					Drug	Treatment (Month)				
	1~3	4~6	7~12	13~18	Total		1~3	4~6	7~12	13~18	Total
TH-CS	3	9	1	1	14	EB-KM	1		1		2
TH-CS-KM		4	1		5	TH-CS-CPM		1			1
TH-KM	1	3			4	EB-INH-SM			2		2
TH-KM-EB	2		2		4	TH-CPM-INH			1		1
					27						6

Table 7. Development of Drug-Resistant Bacilli in the Main Foci

A. Resected lung	1. Compared with the Sputum	95 (INH)	89 (SM)
	2. Not compared with the Sputum	30	22
B. Autopsy lung	1. Compared with the Sputum	(18)	(13)
Total		143	124

Treatment (Month)	INH 143 cases				SM 124 cases			
	R	N	S	R/R+S	R	N	S	R/R+S
25<	50 (11)		3	94.3	11 (5)	2	5	68.7
19~24	16 (3)		0	100.0	4 (1)	2	5 (2)	44.7
13~18	35 (1)	1	2	93.2	19 (1)	2	14 (1)	57.5
7~12	15 (2)	1	8	65.2	23	1	19 (1)	54.7
4~6	9 (1)		5	64.2	9 (2)	1	8	52.9

(): Autopsy R: Resistant S: Sensitive N: Negative

Table 8. Drug-Resistance of the Bacilli in the Sputum and that in the Main Foci

Treatment (Month)	INH 99 cases (Complete disconformity 3.0%)								SM 95 cases (Complete disconformity 14.8%)							
	Sputum-Foci															
	RR	SS	SR	RS	SN	NS	NR	RN	RR	SS	SR	RS	SN	NS	NR	RN
25<	35			1		1			6	4			1			1
19~24	12		1						2	2					1	1
13~18	27	2					1		11	7	4	1	1	3	1	1
7~12	7	2							15	8	6	3			1	
4~6	5			1					5	4						
1~3	1	3							1	4					1	

R: Resistant S: Sensitive N: Negative

せが必要であることは理論的にもすでに Canetti が指摘したとおりである。

2. 病巣耐性菌

これまでに述べたごとく、一次薬耐性ことに INH 耐性と病巣内菌の運命は初回治療例では不可分の関係にあることが分かったが、これらの薬剤が臨床と切除肺ではどの程度一致しているか検討してみた。治療期間と病巣内の耐性出現率をみると、表7のごとく短期間の治療は切除肺では当然少なかつたが、INH では4~6ヵ月間では65.2%程度の耐性出現率をみた。いいかえれば、この間ではなお INH 感性例がみられるわけで初回治療例に示したように陰性化が続いた例が主にこれらに属していた。しかし治療期間が1年以上になると病巣内には95%位耐性菌が出現していた。残りの約5%は感性のまままで菌がいたが、これらはすべて活動性空洞例にみられた。なぜ感性のままであつたか原因を掴むことはできなかった。このような例は Persistence といわれて最近問題になつているが、その頻度は後述する SM に比べてきわめて少なかつた。SM は INH に比し治療期間とはさほどの差がなく耐性出現率が低く、50~70% 近くであつた。SM 使用例は初回治療を除いて再治療例ではおおむね6ヵ月間使用した例がかなりあつた。この場合に喀痰内の検査では耐性菌出現後、不完全耐性や感性にかわ

つていく例がときおりみられた。またはじめから感性のままであった例も少数ながらあつた。これは SM の週2回法にある程度関係があるのか、病巣内の pH の関係によるのか、あるいは細胞内増殖菌に対する滲透性が弱いかなどなお不明である。ともあれ、SM は INH ほど耐性検査から病巣内菌の効果を表わす指標にはならなかつた。この事実はさらに表8の化療期間別にみた喀痰内と主病巣内の耐性検査の成績からみても明らかであつた。INH ではこの両者の臨床と切除肺との耐性菌出現率が一致しており完全不一致率もわずか3%にすぎなかつた。一方 SM では喀痰と病巣の耐性成績の不一致が目立ち、完全不一致率だけで14.8%あり、さらに不完全不一致率を加えれば20%を越した。また一方一致した例をみても耐性出現率は病巣のときと同様に低かつた。

次に同一例の主病巣と副病巣における耐性成績を比較してみた。はじめに主病巣内菌陽性例の副病巣内菌陽性率を調べてみると、表9-1のごとくで、主病巣内菌量が(++)以上では各副病巣群は63%の陽性率を示したが、主病巣内菌が(+)以下のときは、これに比例して各種病巣群は37%と低く、かつ菌量も10以下が大半を占めていた。この副病巣内で所属葉気管支リンパ節に案外培養で菌陽性率が高く54%に認めたことは興味深かつた。表9-2は菌陰性の主病巣例における副病巣の成績を示し

Table 9-1. Tubercle Bacilli in the Accessory Foci
(Cases with bacilli positive cavities)

Foci	Main cavity (+) <59				Main cavity (+~+ ₁₁) 19				
	Bacilli population								Detectability
	#<	+	10>	(-)	#<	+	10>	(-)	
Same cavity	1			1		2	1		80%
Other cavity	4		1	2			1	1	67%
Inspissation caseous foci	1	5	3	12			2	4	41%
Infiltration	1	1	1				1		100%
Lymphnode	3	9	7	7				7	54%
Total	37(63%)			22	7(37%)			12	

Table 9-2. Tubercle Bacilli in the Accessory Foci
(Cases with bacilli negative cavities) 84 Cases

Foci	Culture		Detectability
	+	-	
Other cavity	0	1	0
Inspissation & caseous foci	1(1)	39	2.5%
Infiltration	0	2	0
Lymphnode	3(3)	38	7.4%

() : Bacilli population 12>

たものでその大半は陰性であつたが、ただリンパ節に約7%の菌培養陽性をみたのは興味深く感じた。これが結核再発になんらかの原因になりうるかもしれないと思われた。表10で主病巣と副病巣間の耐性を比較してみると、INHではほとんど一致していたが、SMも病巣同士では完全不一致率8.9%と減少していた。以上病巣内菌の耐性について述べたが、一次薬の耐性が生ずるかぎ

り、初回治療により強力な化剤の組合せの研究が必要であらう。しかし一方一次薬をそのままにし、二次薬をより強力にする二段治療法式のこれまでの成績と比較することが大切である。

結 論

初回治療の一次薬3者併用例に主眼をおき、その排菌陰性化した例の病巣内所見を中心として述べた。初回治療114例中3ヵ月以上排菌陰性化した例は、治療開始後排菌が3~4ヵ月までの例が多かつた。陰性期間別に病巣内菌培養陽性例をみると、8ヵ月間までに64例中18例に認められたがこれらの大半は菌量が10コロニー以下で少なく、かつ感性的なままであつた。陰性期間9ヵ月以後はわずか50例中4例であり、このうち2例は19ヵ月以上続いた例外的症例であつた。他の2例は途中で悪化した例であり、はじめから排菌陰性であつたので初回

Table 10. Drug-Resistance of Tubercle Bacilli in the Main Foci and in the Accessory Foci

Main-Access.	Foci					
	Same cavity	Other cavity	Inspissation	Caseous foci	Infiltration	Lymphnode
INH 70 cases (Complete disconformity 2.9%)						
R-R	3	11	14	13	9	16
S-S	0	0	0	0	0	2
S-R						
R-S			1	1		
S-N						
N-S						
N-R						
R-N						
SM 70 cases (Complete disconformity 8.6%)						
R-R	2	7	6	8	6	10
S-S		3	6	5	3	3
S-R		1	1	1		
R-S		1	2			
S-N						
N-S						
N-R						3
R-N				1		1

Same accessory foci not contain two.

耐性があつたかは不明であつた。

次にX線空洞の改善度別に病巣をみると菲薄化が最も安定しており次が濃縮(2cm以上)、縮小と続き、不変が最も悪かつた。耐性が出現した例はINHが多く、SMはわずか2例にすぎなかつた。INHの病巣耐性が化療10ヵ月以上で95%になつたがSMでは70%にとどまつた。

以上を総合すると、化療期間が約12ヵ月間のうち、陰性期間が9ヵ月続いた例は約7%、1年半で約5%の病巣培養陽性菌が存在したことになる。これらはもちろ

ん一次薬再治療にもほぼ当てはまつた。病巣内INH耐性出現と喀痰のそれとはほぼ一致していたが、SMは15%近くの不一致があつた。これは今後の研究が必要であろう。二次薬治療は一次薬のような明瞭な成績は得られなかつたがそれより悪かつた。

特殊な例を除いてもなお初回治療3者併用で数%は化療に失敗することから、今後化療強化は十分検討する必要がある。しかし二次薬使用法においても、一次薬との関連性があるので慎重を期すべきである。

3. 臨床成績を中心に

京都大学結核胸部疾患研究所内科 前川 暢 夫

3. From the Results of Clinical Study

Nobuo MAEKAWA

演者が元来与えられたテーマは結核化学療法強化の可能性とその限界について、臨床成績を中心に論ずることである。

臨床的にはすべての肺結核症例に確実に喀痰中結核菌陰性化と、その持続をもたらすことが成功するであろうか、これが成功しない場合の主な原因はどこに求められるか、あるいは究極的に生体内の結核菌を絶滅することが可能なのであろうか等の諸点がまだ十分に解明されていない問題である。

これらに関しては Host, Parasite および Drug の関係から、(1)病巣内の結核菌の所在部位まで薬剤が有効な濃度で到達しがいような病理組織学的な構造の存在、(2)薬剤が有効な濃度で到達してもその環境に薬剤の抗結核作用を障害するような因子の存在、(3)結核菌自体の代謝状態が変化して、抗結核薬の作用を受けがなくなっている状態の存在、等の諸条件がまず考えられるが、これらの検討は実験的にも必ずしも容易ではない。

演者らの研究室では年来結核化学療法術式の強化を目標として基礎的ならびに臨床的な検討を進めてきているので、最近までに得られた成績を概括して報告する。

まず結核化学療法強化の可能性に関する実験成績についてであるが、*in vitro* で薬剤の結核菌 H37Rv 株に対する殺菌効果を、作用方式を変えて実験した成績をみると、1日4時間週2日だけ菌を薬剤に接触させた場合に比べて、1日24時間週2日接触させた場合のほうがはるかに薬剤の殺菌力が強く現われるし、さらに1日24時間毎日とすればより強い殺菌効果がみられる結果を得ている。これは抗結核薬を単独で用いた場合であるが、2

剤併用の場合をみると単独の場合よりも強い殺菌力が発揮されることおよび SM・PAS 併用に比較して INH・PAS 併用の殺菌効果が明らかにすぐれていることもみられている。

さらに SM・INH・PAS の3者併用とすれば、2者併用に比べていつそう強い殺菌効果がみられているので、以上の成績からも殺菌力を指標として結核化療術式の強化を図る可能性は十分うかがえるように思われる。

in vivo で結核化学療法強化の可能性について検討した成績のうち1, 2をあげると、黒野株 0.5mg/mouse を尾静脈内に接種した結核マウスの生存日数を指標とした実験では、投与する抗結核薬の量が増し、数がふえることによつて明らかな生存日数の延長がみられる。ただ SM, PAS および INH のいわゆる一次薬剤では、INH の効果が著明に高く組合せに INH が加わることの影響が目立っているが、二次薬剤について同様の実験を行なうと、薬剤の数を増していくことによつて次第に結核マウスの生存日数が有意の差で延長してくるのを認めている。したがつて *in vivo* で結核マウスの生存日数を指標として結核化療術式の性能を強化することの可能性は確実に存在するようである。

次に結核化学療法強化の限界に関して検討した2, 3の実験成績について述べる。

McDermott らによつて microbial persistence といわれるような事柄に関連して、結核菌が置かれている環境条件や代謝状態の差と抗結核薬の作用との関係を、主として殺菌力の面から検討した実験がある。

結核菌 H37Rv 株を *in vitro* で PAS にまず1週間接触させた後に、INH に4週間連続的に接触させて、終

始5週間 INH に連続的に接触させた場合との殺菌力の消長を比較観察してみると、Silicone-coated Slide Culture 法を用いて INH を含む培地を週2回置換した場合には明らかではないが、培地を置換しない場合に限って INH の殺菌力がかなり弱く表現される成績を得ている。

同様な実験を SM について行なつても、SM では INH と異なつて PAS の前処理を受けても受けなくても、その殺菌力には著しい差はみられない。

この成績についてはとくにその再現性を厳重に確認しているのであるが、理由については現在不明というほかはない。演者らの推論としては、菌が PAS による影響から覚醒したときにその環境に新しい INH が存在すれば、その殺菌作用を受けるが、培地を置換しない場合にはすでに PAS の影響から脱した菌の周囲にはかなり能力の低い状態の INH しか存在しないために INH の殺菌力がかなり弱く表現されるのではないかと考えている。

次に結核菌を培養するさいの環境温度を変えて抗結核薬の殺菌効果を検討した成績では、37°C の場合は INH 単独でもかなりの殺菌効果がみられるが、INH-SM-PAS-EB というような4者併用を行なえばさらに明らかに強い殺菌効果が発揮される。しかし4°C ではもちろんのこと、25°C でもほとんど殺菌効果がみられない。この成績から菌の発育環境によつて薬剤の効果にかなり差のあることを知つたのである。また、このような温度環境と INH 耐性上昇との関係を見ると、37°C の場合に限つて一定の作用濃度帯において耐性上昇が認められるが25°C の場合にも4°C の場合にも全く耐性上昇は認められなかつた。

結核菌自体の代謝状態を変えた場合の検討としては、国立予防衛生研究所より分与された SM-依存性結核菌 18b 株を用い、SM-starving の状態に置くことによつて発育がほぼ停止していると考えられる菌に対する抗結核薬の殺菌力を検討したところ、*in vitro* では growing cell に比較して resting cell では INH の殺菌力が低下しているような成績を得た。

このような resting state にあると思われる 18b 株を用いて *in vivo* でマウス結核症における抗結核薬の効果をみた実験では、臓器内結核菌の定量培養成績を指標としてみると、8週間の化学療法では INH 単独でも、INH-KM-EB の3者併用でもマウスの肺および脾内生菌量は無処置対照群のそれに比してやや低い程度でほとんど差はなく、明らかに抗結核薬の殺菌力が resting cell に対しては低下していることを認めている。

さらに生体内の sterilization あるいは eradication という点に関して、結核化学療法の術式を強化すれば生体内の結核菌を現行の精度での培養術式で証明できない程度にまで減少せしめうるかどうかをマウスの実験結核

症について検討した成績では、dd 系マウスの尾静脈内に人型結核菌 H37Rv 株を接種した場合、INH 単独ではもちろん、SM-PAS-INH-TH-EB の5者併用というような強力な術式でも2カ月間の治療ではマウスの肺および脾内結核生菌量をそれほど著明には減少させないことを認めた。しかしながら、治療期間をさらに延長して8カ月間とすれば、INH 単独治療群ではそれでもなお viable な菌が証明されるが、SM-PAS-INH の3者併用あるいはそれ以上の術式を用いた群からは培養によつて結核菌を証明できない状態をもたらしうることを知つたのである。

以上のような実験成績からみて、結核化学療法の術式を強化する可能性のあること、結核菌が置かれている環境条件や代謝状態の差によつて抗結核薬の殺菌力がかなり異なつて表現されること、および生体内結核菌を培養によつて証明できない程度にまで減少させるためには極めて強力な術式による化学療法を相当長期間行なう必要があることを知つたのである。

本シンポジウムの主題について考えるとき、いずれにしても Host, Parasite および Drug の関連から分析的に捉えなければならぬと思われるが、実際に臨床の面から眺める場合には先に述べた基礎的実験の場合に比べて各要素が極めて複雑に組み合わされているために、問題の検討が非常に困難である。端的にいつて、すべての肺結核症例に確実に喀痰中結核菌培養陰性化と、その持続をもたらすことが成功するであろうか、これに成功しない場合の主な原因はどこに求められるか、あるいは究極的に生体内の結核菌を絶滅することが可能なのであろうか等が今後解明されるべき諸点であろうと考えられるし、多少ともこれらに関連があると思われる基礎的検討の成績を先に紹介したわけである。

以下に臨床面での検討成績の概略を報告したい。

結核化学療法の臨床の実際において、私どもは当面の目標を喀痰中結核菌の培養陰性化持続におき、種々の術式の効果を比較しているが、この際対象とする症例の X 線像による病型の別が大きな背景因子となることを強調してきた。

初回化学療法において、INH-SI の2者法と、SM 週2日、INH 週2日、PAS 毎日の3者法 (INH 週2日3者法)、INH を毎日とした3者法 (INH 毎日3者法)、さらに SM 2/3g 毎夜2カ半月半以後週2g とした3者法 (SM 毎日3者法) の効果を、X線所見上硬化像を含まない α 型と、硬化像を有する β 型とに分けてみると、 α 型では各術式の間陰性化率の上でそれほど著明な差はないが、 β 型ではほぼ上に述べた順番にその性能が向上し、SM 毎日3者法の成績が最もすぐれているようである。

この成績を基礎として、さらにこれを強化することの

可能性を検討したのであるが、その第1は一次薬のみの3者併用においてSMおよびINHを増量する増量3者法(SM 0.5g 宛毎朝毎夜、INH 0.9, PAS-Ca 10g 各毎日6カ月間)によつて術式の強化が可能であるかどうかを検討した成績で、これをみると硬化像を示さない α 型では空洞を2コ以上、あるいは多房空洞を有するもの(α_2)と、しからざるもの(α_1)とに分けても術式間の効果の差は著明ではなく、いずれもかなり高い陰性化率を示している。

硬化像を有する症例を病型により細分してCKz, F型およびそれ以外のものと3つに分けてみてもF型を除いてはかなりすぐれた成績であつたが、CKzおよびF型で両術式の性能の差が明らかにみられ、全体としてSM毎日3者法に比べて増量3者法の成績がすぐれていた。

第2には二次薬を付加併用することによる化学療法強化の可能性についてであるが、先に述べた増量3者法に対して、これにEthambutol (EB)を加えた4者法(EB 4者法)およびPASの代りにEthionamide (TH)を入れた4者法(TH-EB 4者法)の効果と比較してみると、やはり α 型ではいずれも菌陰性化率が高く、術式間の効果の差は判定しがたい。

硬化像を有する病型の中でも、F型以外のものでは α 型と同様の傾向であつたが、F型の症例群ではその菌陰性化率がやや低く、術式の性能の差が検討しうるよう思われたし、増量3者法に比べて他の4者法の成績がすぐれていると考えられた。今後はできるだけF型について例数を増して検討したいと考えている。

このような同時多剤併用の方向で治療術式の強化を試みると、必ず問題となるのが副作用およびそれによる中止例であるが、増量3者法とEB 4者法との6カ月以内の副作用例および中止例は20%前後に達している。EBを加えたために特に多いとはいえないが、いずれもかなり高率なのでこの防止策も重要な課題の一つであると考えている。特に最近薬剤アレルギーによるものが目立つて増加し、中止の半数近くあるいは半数をこえる例数を示すことに気付いている。この原因がどのような点にあるかは別として、この薬剤アレルギーを軽減する方策についても検討を始めている。

再化学療法の強化について述べると、現在まで種々の術式について検討を加えてきたが、今回はKM-CS-THの3者併用と、これにEBを加えた4者併用の効果を比較検討した。この術式の薬剤投与量はKM 0.7g, CS 0.375~0.5, TH 0.3~0.5, EB 0.5~1.0 各毎日、6カ月の喀痰中菌陰性化率をみると病型別の例数に偏りが

あるが、いずれの病型でもKM-CS-TH 3者併用に比べて、これにEBを加えた4者法の方が明らかにすぐれている。ことにF型でその差が著明にみられるように思われるので、初回治療強化の場合と同様に最も治療困難なF型を対象とする検討を今後の研究目標としたいと考えている。

この再治療4者法における空洞閉鎖率は単個空洞でようやく50%をこえる程度であり、多房空洞では極めて低率である。この点にも今後の課題があると考えられる。

再治療における副作用は主としてTHによると思われる胃障害や、CSによると思われる精神障害、EBによると考えられる視力障害等が目立ち20%前後の中止例がみられている。EBを加えたために特に副作用が多くはなかつたが、初回治療の場合と同じく脱落例のかなり多いことは術式の価値を低める因子となるのでこの点について対策を検討したい。

以上の臨床成績を要約すると、6カ月以内の喀痰中結核菌培養陰転率を指標としてみた場合、初回治療のSM毎日3者法において、SMやINHを増量することによつて術式の性能は強化されるようであるし、さらにEBを加えたり、PASをTHに入れかえたりすることによつても次第に術式の効果は高められるようである。

また再治療においてもKM-CS-THの3者併用にEBを加えた4者法とすれば、術式の性能はかなり向上するような成績を得ているので、いずれの場合においても化学療法の術式を強化する可能性は確実に存在すると思われる。

しかしながら、現在の段階では喀痰中の結核菌を100%に陰性化させ、それを持続することが結核化学療法強化の可能性の限界であると考えられるし、それにも治療出発の時期に制限があり、副作用防止にも成功しなければならない。

もちろん、喀痰中結核菌培養陰性に達したからといって、けつして治癒したわけではない。要は再発の絶無こそが最終目標であり、演者らも当然上に述べたような強化術式の遠隔成績に深い関心を有している。目下、遠隔成績の調査を進めている段階であるが、今後機会を得てその成績を報告したい。

最初に演者が報告した2, 3の基礎的研究の成績からみても、結核化学療法には限界があり、Host自身の治癒能力の増進をはかる面にも今後の研究が展開されなければならないと考える。

特別 発言

病巣内結核菌の細菌学的研究

京都大学結核胸部疾患研究所第一内科 中西 通 泰

Bacteriological Studies on Tubercle Bacilli
in Resected Pulmonary Lesions

Michiyasu NAKANISHI

対象は昭和42年2月から44年2月までの2年間に京都桂病院において肺切除術を受けたものの150例である。そのうち初回治療例は104, 再治療例は46である。再治療例としたのは, 既往になんらかの化学療法を受けたあと, 3カ月以上の中止期間を置いて, レ線所見の悪化, 排菌などの理由で再び化療を行なったものを指している。したがって長年月でも, また薬剤を変えてでも継続して化療を行なったものは初回例とした。初回例の化療期間は長いものでは8年, 短いもので数カ月, 平均して15カ月である。

成績は症例別にみると菌培養陽性率は150例中64例が陽性で42.7%であった。初回例, 再治療例に分けてみると, 初回では38%, 再治療では54%で, 陽性率にかなりの差が認められた。病巣別にみると, 検査総数は465病巣で1症例当り平均3コを検査したことになるが, 培養陽性率はやはり空洞に高率であり68.3%であった。なお培養陰性の空洞が13コあったがそのうち5コがいわゆる浄化空洞であった。乾酪巣(充実空洞を含めて)は402コで今回の研究の主体をなすが, その陽性率は31.3%であった。

乾酪巣を大きさで分けて陽性率をみると, やはり大きいものほど高く, 径1cm以上では38.3%, 5mm以下では31.5%であるが, 3mm以下の小さいものでも136病巣中37が陽性で27.1%になったことは注意すべきことと考える。また硬い乾酪巣と軟い乾酪巣とに分けてみたが, 陽性率にはあまり差がなかった。

術前, 喀痰中に排菌があつたかどうかと病巣内菌の陽性率との間には明らかな関連があつた。すなわち術前排菌ありの58例中34例に病巣内菌培養陽性であつたが, 術前排菌なしの46例では16例に病巣内菌陽性であつた。

次に病巣内菌陽性例について, 術前菌陰性期間をAnamneseで排菌状態の明らかな50例について調べると, 45例までが6カ月前後であつた。同様のことを病巣内菌陰性例についてみるとやはり術前菌陰性期間は長く37例までが(50例中)6カ月以上であつた。

長期間菌陰性が続いた場合, とくにはじめから1回も排菌がなく化療を長期間続けたあとに病巣内に生残つて

いる菌の耐性はどうか, 今回の検査対象中にこのような症例(菌陰性期間15カ月以上)が5例あつたので, これを調べた。その結果, 病巣内菌にはやはり相当の耐性がついていることが分かつた。5例中3例は排菌が全くなかつた例でその化療期間はおのおの18カ月, 2年半, 2年半であつた。また先に述べたことであるが同一肺内で, 小さい乾酪巣(径3mm以下)でも主病巣とほぼ同様に菌が生残りかつ耐性がついていることが分かつた。

逆に化療がきわめて短い場合はどうか, 術前化療が正確に3カ月以内であつたものが4例あり, そのうちちょうど1カ月と2カ月19日の2例では全く耐性なし, 2カ月25日と3カ月の2例には耐性出現を認めた。

次に化療期間のみに注目して2年半以上の長期化療を行ない, かつ病巣内菌陽性であつた15例の耐性を調べた。化療は長いものでは8年, 7年, 5年と続けている。長期化療を行ないながら切除を行なつているのは排菌が止まらなかつたか, あるいは術前近く排菌があつたため, したがって術前菌陰性期間は0~3カ月がほとんどである。これらの症例の耐性は3例を除いて, かなり高度であつた。除外した3例は, 長期化療例(8年, 5年, 3年)でありながら耐性はほとんどついていない。この3例に共通した点は, 長らく排菌がなく, レ線的にも安定していたものが突然X線所見の悪化を来たし(2例に空洞出現), かつ排菌が始まつたために手術を行なつた例であり, またINHを一貫して使用していたことなどである。

同一切除肺内に多数の病巣がある場合, そのおのおの菌の耐性は, 病巣の大きさや性状が異なつても, きわめてよく一致した。

次に病巣内菌陽性で, その菌に耐性を全く認めない例が18例(64例中)あつた。この18例を分析すると, 17例が初回治療でその平均化療期間は5カ月, 術前排菌なしが7例, 1カ月で菌陰性化が10例, 1カ月以上排菌ありが1例であつた。また切除肺で空洞なしが13例, 空洞ありが5例であつた。

以上を要約すると, 病巣内菌の生残あるいはその耐性

の獲得などに関係する Factor はきわめて複雑で一言にはいえないが、化学療法を行なううえで、病巣内菌を培養陰性化し、耐性出現を抑えることを1つの目標とする

ならば、はじめての治療において、喀痰中結核菌を1日も早く陰性化し、かつそれを長期間持続することが大切なことと考える。

ま と め

座長 内 藤 益 一

Summary

Masukazu NAITO

以上4人のメンバーの講演を総合すると、まず前川氏の臨床成績で、初回化学療法においては薬剤の量を増し、数を殖やすことにより、喀痰中結核菌培養陰性化100%に到達することは可能のようである。初回治療失敗例に対する二次薬再化学療法ではKM・CS・TH・EB 4者併用により90%を越す陰性化率に達してはいるが、所詮100%とは参らぬようである。これは Rifamycin の併用によりいま一步の前進が期待され、100%も必ずしも夢ではないかもしれぬ。もちろん副作用脱落例が問題で、特に二次薬再治療例ではかなりの失敗例をそのうちに含むから、副作用の防止ないし除去が今後の重要課題であろう。

ただし当分の間、その好機は第一次の化学療法とこれに失敗した場合の第二次化学療法との2回に限定されることを特記しておきたい。第二次治療失敗例の第三次化学療法での100%培養陰性化には Rifamycin の出現をもつてしても到底近づかずもないであろう。新抗結核薬の数多き出現が待望される所以である。

しかし喀痰中結核菌培養陰性持続に成功したからといって、それで治癒したわけでは毛頭ない。現に山下氏、中西氏の成績で明らかのように、喀痰培養陰性が6カ月

から9カ月続くと病巣内結核菌培養陽性率がかなり低くなるというものの0%になるわけではなく、しかもここには塗抹陽性培養陰性菌がはたして生菌なりや死菌なりやの問題が介入してくる。

長期の化学療法にもかかわらず、病巣に感性菌が生残っているという事実は化学療法の限界を思い知らされる。これには前川氏も指摘しているように種々の機転が想定されるが、本シンポジウムでは、Microbial Persistence とよばれる現象に関する金井氏の詳細な研究が発表され、前川氏もこれを追試裏書きした。

すなわち現在わが国で広く施行されている結核化学療法術式を強化することは可能であり、将来新抗結核薬の数多き出現により臨床的成績としては喀痰中結核菌培養陰性化100%に到達しうる可能性が認められたが、生体内結核菌の100%絶滅という目標到達は Microbial Persistence だけを考えても不可能ではあるまいかと推測されたと司会者は理解した。

結論として、将来結核化学療法の強化に各方面でのご努力が期待されるとともに、個体の治癒能力増進の研究が待望される。