

いわゆる難治肺結核症に対する Ethambutol の治療効果

——排菌状態より観察した治療効果——

田村昌敏・高沢直之・浅田豊磨・山田正雄
生垣 浩・久代昭二・多田知照

国立新潟療養所

受付 昭和44年9月17日

EFFECT OF ETHAMBUTOL ON SEVERE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH SPECIAL REFERENCE TO BACTERIOLOGICAL FINDINGS*

Masatoshi TAMURA, Naoyuki TAKAZAWA, Toyomaro ASADA, Masao YAMADA,
Hiroshi IKEGAKI, Shoji KUSHIRO and Chisho TADA

(Received for publication September 17, 1969)

Ethambutol was used together with other drugs for 54 cases of severe pulmonary tuberculosis failed to convert to negative sputum in spite of the long-term chemotherapy with various drugs or of the surgical treatment. The results obtained among cases observed for longer than 6 months after starting ethambutol treatment were as follows :

- 1) The bacteriological findings were classified into the following 4 categories ;

Group A : Converted to negative for more than 3 months	48.1%
Group B : Showed marked reduction in the number of bacilli	3.7%
Group C : Converted to negative for more than 3 months but later showed relapse during ethambutol treatment	14.8%
Group C : No marked changes in the bacteriological status	33.3%
- 2) The sputum negative conversion rate was higher among cases with few pretreatment bacilli discharge than among cases with abundant bacilli discharge.
- 3) The severer the disease, the lower the negative conversion rate.
- 4) The effect of ethambutol treatment for previously operated cases was slightly inferior to that of the previously non-operated cases.
- 5) The more the number of source of bacilli discharge, the less the therapeutic effects.
- 6) The more the number of sensitive drugs combined with ethambutol, the higher the negative conversion rate. The negative conversion rate were compared among cases treated with ethambutol and two other drugs. The best result was obtained among cases treated with two previously unused sensitive drugs, next among cases treated with sensitive drugs, one of which was previously unused and another was previously used, then among cases treated with two sensitive but previously used drugs, and the result was worst among cases treated with resistant drugs.

* From Niigata National Sanatorium, Akasaka-cho, Kashiwazaki-shi, Niigata Prefecture 945 Japan.

当所に入所している既治療のいわゆる難治肺結核症の患者に、Ethambutol (以下EBと略)を他の抗結核剤と併用投与して、6か月以上経過を観察することのできた症例の、排菌状態よりみた治療効果について報告する。

治療の対象

ここで難治肺結核症というのは、第一次～第二次抗結核剤による長期にわたる化学療法ないし外科的療法を加えることによつても、なお喀痰中結核菌の陰性化に成功しえなかつたものを指すこととする。

治療の対象は、糖尿病を合併している者および少なくとも月1回の検痰において、年1～2回喀痰中に結核菌を検出するいわゆる偶発微量排菌者を除き、EB併用療法開始(以下EB開始と略)前3カ月間に喀痰中に結核菌を検出し、しかも6か月以上17か月まで治療を継続して経過を観察することのできた54例である。

EB開始前における治療対象の構成は、表1に示すごとくである。

EBは1日1.0～0.75gを2回に分服投与したが、他

の抗結核剤との併用投与法は、表2に示すごとく24方式に及んでいる。1剤併用は1例、2剤併用は47例、3剤併用は6例であつた。なお副作用のため併用薬剤を余儀なく変更したが、EBを継続した場合は、そのまま経過を観察した。しかしEBをも含む薬品変更の場合は、脱落例中の変更として取扱つた。

いわゆる難治肺結核症においては、初回治療例の場合と異なり、単に喀痰中結核菌の推移を累積して統計をとつたのでは、いつたん陰性化しても再び陽性となる症例がかなり多いために治療効果の判定が難しいので、馬場の「排菌状態からみた治療効果の分類」に従つて、A群：3か月以上菌陰性を続け治療期間中陰性を持続したものの、B群：菌量および陽性頻度著明に減少するも陰性化にいたらないもの、C群：3か月以上菌陰性化するも治療期間中に再陽性をきたしたものの、D群：一時的な菌減少および強い変化のみられなかつたもの、の4群に分けて観察することとした。

治療成績

Table 1. Background Factors of Cases Subjected to the Study

Age		20~29	30~39	40~49	50~59	60~			
		7	16	10	14	7			
Sex	Male	3	12	8	8	6			
	Female	4	4	2	6	1			
Pre-treatment bacteriological status		Smear (+) · Culture (-)			2				
		Smear (-) · Culture (+)			19				
		Smear (+) · Culture (+)			33				
Extent of pulmonary lesions according to NTA classification		Minimal		Moderately advanced		Far advanced			
		2		23		29			
Chest X-ray finding	Classification of basic lesions	B		C		D		F	
		1		46		3		4	
"GAKKEN" classification of pulmonary tuberculosis	Classification of special lesions	Non-operated cases				Operated cases			
		O	1	Kx·Kx·Kz	2	PT·Kz	1	Thb·Kb·Kb	1
		Kx	1	Plem·Kz	1	PE·Kz	1	Thb·Kx·Kx	1
		Ky	3	Plemf·Ky	2	BrVB·Kz	1	Thb·Kx·Kz	1
		Kz	4	Plemf·Kc·Kz	1	Thb	11	Thb·Thb	1
		Ka·Kz	1			Tha·Kb	1	Thb·Tha·Ⓣ	1
		Kb·Kz	2			Tha·Kx	1	Ref	3
		Ky·Kz	1			Tha·Kz	1	Re·Ka	1
		Kz·Kz	3			Thb·Kb	2	Re·Re·Kx	1
		Kb·Kz·Kz	1			Thb·Ky	2		

Note: B.....caseoinfiltrative, C.....fibrocaceous, D.....fibrotic, F.....far advanced mixed, Ka.....ring-form cavity with nonsclerotic wall, Kb.....cavity in the infiltrative lesion, Kx.....ring-form cavity with sclerotic wall, Ky.....cavity in the sclerotic lesion, Kz.....multilocular cavity with sclerotic wall, Plem.....pleural empyema, Plemf.....bronchial fistula with pleural empyema, PT.....pneumothorax, PE.....phrenicusexairesis, BrVB.....ligation of bronchus, Tha.....cavity after thoracoplasty (±), Thb.....cavity after thoracoplasty (+), Ⓣ.....tuberculoma, Re.....resection, Ref.....bronchial fistula after resection

Table 2. Drugs Combined with Ethambutol

1 drug	2 drugs	3 drugs
CS	PAS·SF	1 TH·CS·SF 1
	SM·SF	1 SM·INH·TH 1
	INH·SF	2 KM·INH·TH 1
	INH·CS	1 VM·INH·SF 1
	KM·INH	7 TH·SF·INH 1
	KM·SF	1 CS·SF·KM 1
	KM·CS	4
	KM·TH	9
	TH·SF	3
	TH·INH	2
	TH·CS	2
	CPM·SM	1
	CPM·INH	3
	CPM·SF	1
	CPM·CS	2
	CPM·TH	4
	VM·INH	3
	Total	1 47

I. EB 併用療法開始前の排菌量よりみた治療効果

表3に示すごとく、塗抹（以下Sと略）（+）・培養（以下Cと略）（-）は2例ともA群。S（-）・C（+）では19例中A群14（73.2%）、C群2（10.5%）、D群3（15.8%）。S（+）・C（+）では33例中A群10（33.3%）、B群2（6.1%）、C群6（18.2%）、D群15（45.5%）であった。

II. EB 併用療法開始前の胸部X線病型よりみた治療効果

a) NTA 分類よりみた治療効果

EB 開始前の NTA 分類よりみた治療効果は、表4に示すごとく、軽度進展の2例はいずれもA群。中等度進展の23例ではA群15（65.2%）、C群3（13.0%）、D群5（21.7%）。高度進展の29例ではA群9（31.0%）、B群2（6.9%）、C群5（17.2%）、D群13（44.8%）であった。

b) 学研基本病型よりみた治療効果

ここでいう基本病型は、手術例にあつては手術野以外の肺野における病影によつて判定した。

表5に示すごとく、B型の1例はC群。C型は46例

Table 3. Effect of Ethambutol Treatment According to Pre-treatment Bacteriological Status ()%

Pre-treatment bacteriological status	Number of case	Group A	Group B	Group C	Group D
S (+) C (-)	2	2			
S (-) C (+)	19	14 (73.2)		2 (10.5)	3 (15.8)
S (+) C (+)	33	10 (30.3)	2 (6.1)	6 (18.2)	15 (45.5)
Total	54(100)	26 (48.1)	2 (3.7)	8 (14.8)	18 (33.3)

Note: S.....smear, C.....culture

Table 4. Effect of Ethambutol Treatment Observed by Extent of Pulmonary Lesions According to NTA Classification ()%

Extent of pulmonary lesions according to NTA classification before the treatment	Number of case	Group A	Group B	Group C	Group D
Minimal	2	2			
Moderately advanced	23	15 (65.2)		3 (13.0)	5 (21.7)
Far advanced	29	9 (31.0)	2 (6.9)	5 (17.2)	13 (44.8)
Total	54(100)	26 (48.1)	2 (3.7)	8 (14.8)	18 (33.3)

Table 5. Effect of Ethambutol Treatment According to Basic Lesions of "GAKKEN" Classification of Pulmonary Tuberculosis ()%

Classification of basic lesions before the treatment	Number of case	Group A	Group B	Group C	Group D
B	1			1	
C	46	24 (52.2)	2 (4.3)	6 (13.0)	14 (30.4)
D	3	2 (66.7)		1 (33.3)	
F	4				4
Total	54(100)	26 (48.1)	2 (3.7)	8 (14.8)	18 (33.3)

Table 6. Effect of Ethambutol Treatment of Compared between Cases with and without Previous Surgical Treatment and the Type of Special Lesions According to "GAKKEN" Classification () %

Special lesions	Non-operated cases				Special lesions	Operated cases			
	Group A	Group B	Group C	Group D		Group A	Group B	Group C	Group D
O	1				PT·Kz				1
Kx	1				PE·Kz				1
Ky	2			1	BrVB·Kz		1		
Kz	3			1	Thb	6		2	3
Ka·Kz	1				Tha·Kb	1			
Kb·Kz	1			1	Tha·Kx			1	
Ky·Kz				1	Tha·Kz				1
Kz·Kz	1		1	1	Thb·Kb	2			
Kb·Kz·Kz				1	Thb·Ky	1		1	
Kx·Kx·Kz				2	Thb·Kb·Kb	1			
Plem·Kz		1			Thb·Kx·Kx			1	
Plemf·Ky	2				Thb·Kx·Kz				1
Plemf·Kc·Kz				1	Thb·Thb				1
					Thb·Th·Ⓣ	1			
					Ref	2			1
					Re·Ka			1	
					Re·Re·Kx			1	
23 cases	12 (52.2)	1 (4.3)	1 (4.3)	9 (39.1)	31 cases	14 (45.2)	1 (3.2)	7 (22.6)	9 (29.0)

Note: The same to note in Table 1.

Table 7. Effect of Ethambutol Treatment According to the Number of Source of Bacilli Discharge () %

Number of source of bacilli discharge before the treatment	Number of case	Group A	Group B	Group C	Group D
0	1	1			
1	31	16 (51.6)	2 (6.5)	5 (16.1)	8 (25.8)
2	15	8 (53.3)		2 (13.3)	5 (33.3)
3	7	1 (14.3)		1 (14.3)	5 (71.4)
Total	54(100)	26 (48.1)	2 (3.7)	8 (14.8)	18 (33.3)

Note: Lesions such as cavity, residual cavity, empyema and bronchial fistula were defined as the source of bacilli discharge.

中、A群 24 (52.2%)、B群 2 (4.3%)、C群 6 (13.0%)、D群 14 (30.4%)。D型は3例中、A群 2 (66.7%)、C群 1 (33.3%)。F型の4例はすべてD群であった。

c) 外科的療法の有無別および特殊病型別よりみた治療効果

表6に示すごとく、EB開始前における外科的療法の有無にかかわらず、各症例のもっている特殊病型はきわめて多様である。

非手術 23例では、A群 12(52.2%)、B群 1(4.3%)、C群 1 (4.3%)、D群 9 (39.1%)。EB開始前に虚脱療法、直達療法など外科的療法が施行されている31例では、A群 14(45.2%)、B群 1(3.2%)、C群 7(22.6%)、D群 (29.0%)であった。

観察症例が少ないので、胸郭成形術における遺残空洞、膿胸腔を除外し、2つ以上特殊病型をもっている症例では硬化壁空洞をとり、また硬化壁空洞を2つ以上有する症例でKxまたはKyとKzを併有する場合には一応Kz群として治療効果をみると、特殊病型Oの1例はA群。Kaの1例はC群。Kbの4例はA群。Kxの4例ではA群1例、C群3例。Kyの5例ではA群3例、C群1例、D群1例。Kzの21例ではA群6例、B群2例、C群1例、D群12例であった。

III. EB併用療法開始前の排菌源数よりみた治療効果
EB開始前に外科的処置を受けていない空洞、膿胸腔、胸郭成形術後遺残空洞の明らかなもの、切除術後の気管

III. EB併用療法開始前の排菌源数よりみた治療効果
EB開始前に外科的処置を受けていない空洞、膿胸腔、胸郭成形術後遺残空洞の明らかなもの、切除術後の気管

支痰などをそれぞれ1つの排菌源とみなして治療効果を観察すると、表7に示すごとくである。すなわち排菌源0の1例はA群。排菌源1の31例ではA群16(51.6%)、B群2(6.5%)、C群5(16.1%)、D群8(25.8%)、排菌源2の15例ではA群8(53.3%)、C群2(13.3%)、D群5(33.3%)。排菌源3の7例ではA群1(14.3%)、C群1(14.3%)、D群5(71.4%)であった。

Table 8. Criteria of Clinical Resistance to Antituberculous Drugs

Drug	Complete resistance to and/or incomplete resistance to	
SM	10 mcg	10 and 100 mcg
INH	0.1 mcg	
PAS	1 mcg	10 mcg
SF	50 mcg	
CS	30 mcg	30 and 50 mcg
KM	10 mcg	
TH	20 mcg	
CPM	10 mcg	
VM	10 mcg	

N. 併用薬剤数と併用薬剤の耐性の有無よりみた治療効果

併用薬剤数と抗結核剤の臨床耐性を一応表8に示すごとく規定して、併用薬剤の耐性の有無から治療効果をみた。

まず併用薬剤数から治療効果をみると、表9に示すごとく、1剤併用の1例はD群。2剤併用の47例では、A群23(48.9%)、B群2(4.3%)、C群8(17.0%)、D群14(29.8%)。3剤併用の6例では、A群3(50.0%)、D群3(50.0%)であった。

これをさらに耐性の有無より治療効果をみると、2剤併用の場合：2剤とも感受性の31例では、A群16(51.6%)、B群1(3.2%)、C群7(22.6%)、D群7(22.6%)。1剤が感受性で1剤が耐性の15例では、A群7(46.6%)、B群1(6.7%)、C群1(6.7%)、D群6(40.0%)。2剤とも耐性の1例はD群であった。また3剤併用の場合：3剤とも感受性の3例では、A群2(66.7%)、D群1(33.3%)。2剤が感受性で1剤が耐性の3例では、A群1(33.3%)、D群2(66.7%)であった。

次に観点をかえて、EBに併用する感受性のある薬剤

Table 9. Effect of Ethambutol Treatment According to the Number of Drugs Combined with Ethambutol and the Sensitivity of Tubercle Bacilli to the Drugs (%)

Number of drugs combined	Sensitivity	Number of case	Group A	Group B	Group C	Group D					
1	Sensitive	1				1					
2	Sensitive	47	31 16(51.6)	23 (48.9)	2 (4.3)	8 (17.0)	14 (29.8)				
	Sensitive Resistant							15 7(46.6)	1 1(3.2)	1 1(6.7)	14 6(40.0)
	Resistant							1 1			1 1
3	Sensitive	6	3 2(66.7)	3 (50.0)			3 (50.0)				
	Sensitive Resistant							3 1(33.3)			3 2(66.7)
Total		54(100)	26 (48.1)	2 (3.7)	8 (14.8)	18 (33.3)					

Table 10. Effect of Ethambutol Treatment According to the Number of Sensitive Drugs Combined with Ethambutol (%)

Number of combined sensitive drugs	Sensitivity	Number of case	Group A	Group B	Group C	Group D				
0	Resistant	2				1				
1	Sensitive	15	16 7 (43.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	7 (43.8)				
	Sensitive Resistant						1			
	Resistant						1			
2	Sensitive	34	17 (50.0)	1 (2.9)	7 (20.6)	9 (26.5)				
	Sensitive Resistant						2			
	Resistant						1			
3	Sensitive	3	2 (66.7)			1 (33.3)				
Total		54 (100)	26 (48.1)	2 (3.7)	8 (14.8)	18 (33.3)				

Table 11. Effect of Ethambutol Treatment According to the Number, Sensitivity and the Previous Application of Drugs Combined with Ethambutol

Sensitivity	Combined drug	Group				Sensitivity	Combined drug	Group							
		A	B	C	D			A	B	C	D				
() %															
One drug combined															
○	CS				1	△ · △	SM · SF				1				
Total	1 case				1		KM · INH				2				
Two drugs combined															
○ · ○	KM · TH	3					KM · TH	2		2					
	KM · CS	1		2			KM · SF	1							
	TH · CS	2					INH · SF	1							
	CPM · TH				1		PAS · SF				1				
	CPM · CS	1				TH · SF			1	1					
Total	10 cases	7 (70.0)		2 (20.0)	1 (10.0)	Total	12 cases	4 (33.3)		3 (25.0)	5 (41.7)				
○ · △	KM · TH	1				△ · ▲	INH · CS	1							
	TH · KM	1					KM · INH	3			1				
	SF · TH	1					TH · INH				2				
	CPM · SM				1		CS · KM			1					
	CPM · TH		1	2		SF · INH				1					
	CPM · CS	1				Total	9 cases	4 (44.4)		1 (11.1)	4 (44.4)				
	CPM · SF	1				Three drugs combined									
Total	9 cases	5 (55.5)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	○ · △ · △	TH · CS · SF	1							
○ · ▲	KM · INH				1	Total	1 case	1							
	VM · INH	2	1			△ · △ · △	SM · INH · TH				1				
	CPM · INH	1			1		KM · INH · TH	1							
Total	6 cases	3 (50.0)	1 (16.7)		2 (33.3)	Total	2 cases	1			1				
● · ▲	CPM · INH				1	○ · △ · ▲	VM · INH · SF	1							
Total	1 case				1	Total	1 case	1							
△ · △ · ▲						△ · △ · ▲	TH · SF · INH				1				
							CS · SF · KM				1				
	Total	1 case				1	Total	2 cases				2			

Note : ○.....Drugs unused and sensitive
 ●.....Drugs unused but resistant
 △.....Drugs used but sensitive
 ▲.....Drugs used and resistant

1955
 (E. 55)

の数からみた治療効果は、表 10 に示すごとくである。すなわち感受性のある薬剤を 1 剤併用した 16 例では、A 群 7(43.8%)、B 群 1(6.3%)、C 群 1(6.3%)、D 群 7(43.8%)。感受性のある薬剤を 2 剤併用した 34 例では、A 群 17(50.0%)、B 群 1(2.9%)、C 群 7(20.6%)、D 群 9(26.5%)。感受性のある薬剤を 3 剤併用した 3 例では、A 群 2(66.7%)、D 群 1(33.3%)。耐性のある薬剤のみ 2 剤併用した 1 例は D 群であった。

さらに併用される抗結核剤が、EB 開始前に既使用か否かと、その耐性の有無より治療効果をみると、表 11 に示すごとくである。すなわち例数の多い 2 剤併用について述べれば、未使用感受性剤を 2 剤併用した 10 例では、A 群 7(70.0%)、C 群 2(20.0%)、D 群 1(10.0%)。未使用感受性剤と既使用感受性剤を併用した 9 例では、A 群 5(55.5%)、B 群 1(11.1%)、C 群 2(22.2%)、D 群 1(11.1%)。未使用感受性剤と既使用耐性剤を併用した 6 例では、A 群 3(50.0%)、B 群 1(16.7%)、D 群 2(33.3%)。未使用耐性剤と既使用耐性剤を併用の 1 例は D 群。既使用感受性剤を 2 剤併用した 12 例では、A 群 4(33.3%)、C 群 3(25.0%)、D 群 5(41.7%)。既使用感受性剤と既使用耐性剤を併用した 9 例では、A 群 4(44.4%)、C 群 1(11.1%)、D 群 4(44.4%) であった。

考 案

肺結核症の化学療法において喀痰中結核菌の陰性化率に影響を与える Background factor のうち、三井²⁾、副島³⁾らは、NTA 分類、空洞の有無、空洞の数、排菌量を重視し、また岩崎⁴⁾は、未使用薬剤の有無、NTA 分類、空洞の有無および排菌量によって明らかな差がみられることを報告している。

諸家の既治療肺結核患者に対して、EB を主剤として治療を行なった喀痰中結核菌の陰性化率は、治療開始時における Background factor の相違、併用する抗結核剤の組合せ方式、観察期間および方法などによってかなりの差がみられる^{1)・25)・27)・27)}。

当所において、第一次～第二次抗結核剤による長期の化学療法ないし外科的療法を加えることによっても、なおかつ、喀痰中結核菌の陰性化に成功しえなかつたいわゆる難治肺結核症患者に対して、当該患者にはじめて EB を他の抗結核剤と併用して、6 カ月以上経過を観察することのできた 54 例について、排菌状態よりみた治療効果が、いかなる Background factor によって影響を受けるかを検討した。

岡ら²⁶⁾、岩崎⁴⁾、馬場¹⁾は、治療開始前排菌量の多いほど喀痰中結核菌の陰性化率は悪いと述べている。

EB 開始前の排菌量と治療効果との関係は、S(-)・C(+)では菌の陰性化した A 群は 73.2%、これに一時たにもせよ菌陰性化した C 群を加えると、一応治療効果

のあつたものは 83.7% で、効果のない D 群は 15.8% であつた。排菌量の多い S(+)・C(+)では、菌の陰性化した A 群は 30.3%、これに滅菌した B 群といたん陰性化して再陽性となつた C 群を加えると、一応治療効果のあつたものは 54.6%、不変の D 群は 45.5% であつた。すなわち喀痰中菌陰性化率は、EB 開始前に排菌量の少ないほうが多いものより高かつた。また EB 開始前排菌量の多いものの中からは、たとえいつたん陰性化しても再陽性となるものが多く認められた。

NTA 分類の進展度が、喀痰中結核菌の陰性化と関係のあることを、三井²⁾、副島³⁾、岩崎⁴⁾は強調している。上述の成績においても軽度進展はいずれも陰性化し、中等度進展は A 群 65.2%、C 群 13.4%、D 群 21.7%。高度進展は A 群 31.0%、B 群 6.9%、C 群 17.2%、D 群 44.8% であつて、進展度の高くなるほど治療効果は劣つていた。

山本¹⁾の既治療で多剤耐性有空洞肺結核患者に EB を投与した成績では、喀痰中の結核菌は早期に高率に陰性化がみられ、C 型においては単独治療で 2 ヶ月後 50%、4 ヶ月後 46%、併用療法で 2 ヶ月後 81%、4 ヶ月後 60% が陰性化しており、F 型においてもかなり高い陰性化率を示している。なおいつたん菌陰性化したものうちから治療期間中に、菌の再陽性化したものが少数みられた。岡ら²⁶⁾の SM, INH, PAS の一次薬に耐性を示し、かつ KM・TH・CS の 3 剤併用療法によつても菌陰性化に成功しなかつた症例に対して EB・VM・INH の 3 剤併用療法における病型別の培養陰性化率は、F 型が C・Kz 型その他の病型より有意差をもつて劣つていた。馬場¹⁾は EB 併用療法の喀痰中結核菌陰性化率は、基本病型においては C 型より F 型が劣つていた。

上述の EB 開始前の学研胸部 X 線基本病型よりみた治療効果では、F 型はすべて D 群、すなわち不変であつた。しかし C 型では菌が陰性化した A 群は 52.2%。菌量が減少した B 群といたん陰性化して再陽性となつた C 群は、それぞれ 4.3% と 13.0% であつて、D 群は 30.4% であつた。すなわち A, B, C 群を合わせると一応治療効果の認められたものは 69.5% であつた。

三井^{2)・26)}は喀痰中菌陰性化率に与える因子として空洞の単複をあげている。岩崎⁴⁾は菌陰性化率は、空洞の有無によつて明らかな差が認められるが、空洞の数は影響なかつた。馬場¹⁾は空洞の総合径よりも最大空洞径と菌陰性化との間に関連を認めた。馬場¹⁾は空洞の単複についてはとくに大きな差は認めないが、多房空洞も複数として数えれば複数のほうが陰性化率が悪いといつて

いる。排菌源数より EB 併用療法の治療効果をみると、菌が陰性化した A 群では排菌源が 1 コの場合は 51.6%、2 コの場合は 53.3%、3 コの場合は 14.3% であつた。これ

に排菌量の減少と一時的陰性化の B・C 群を加えて、治療効果が一応あつたと考えられるものは、排菌源が1コの場合は 74.2%、2コの場合は 66.6%、3コの場合は 28.6% であつた。これに反して治療効果の全く認められなかつた D 群は、排菌源が1コの場合は 25.8%、2コの場合は 33.3%、3コの場合は 71.4% であつた。すなわち排菌源数の多いものは少ないものより明らかに治療効果が劣つてゐることが認められた。

EB 開始前に外科的療法を受けた症例も受けていない症例も、表 6 に示したごとく、種々な特殊病型を併有している場合が多い。外科的療法の有無別より治療効果をみると、喀痰中菌の陰性化は、非手術群が手術群よりわずかによかつた。これは術後の肋膜炎着ないし肥厚が影響しているのではないかと考えられる。

薄壁空洞より厚壁空洞を併有している症例の治療効果は、明らかに劣つてゐた。しかし K₂ として取扱うべき気管支瘻をもつた巨大な慢性結核性膿胸の 3 例中 2 例が、X 線所見不変のまま喀痰中結核菌が陰性化していることは、特筆に値すると思う。(表 6)

副島¹³⁾の既治療耐性例に対する EB 単独毎日投与 6 カ月後の菌陰性化率は 50%、EB と KM, TH, CS いずれか 1 剤併用の陰性化率は 40% であつて、単独投与と併用投与との間に有意差は認められなかつた。また併用した KM, TH および CS の 3 剤間にも全く差は認められなかつた。しかし岩崎¹⁴⁾は、重症患者の培養菌陰性化率は、EB 単独またはこれに準ずる治療群では 31%、EB と有効な薬剤併用群では 53%、非重症患者ではそれぞれ 63%、68% であつた。堂野前²⁴⁾は EB 単独療法と EB 併用療法の 6 カ月後の培養菌陰性化率は、それぞれ 42.5% と 73.1% であつて、有意差をもつて併用療法が勝つてゐた。

未使用剤が 2 剤併用された場合の菌陰性化率は、副島¹⁴⁾によれば 81.8%、岩崎¹⁴⁾によれば 81.3% であつて、再排菌もこの群にもつとも少なかつた。馬場¹⁾は未使用薬剤併用群においては A 群 40.0%、B 群 12.0%、C 群 16.0%、D 群 32.0% であつた。

長尾²⁰⁾の長期にわたり抗結核剤によつて治療を行なつた肺結核症に、EB を中心として KM, CPM, TH, CS 等を含む 3 剤併用療法を行なつた治療成績によれば、喀痰中の菌陰性化率を大きく左右する因子は、使用薬剤に対する菌の感受性で、3 剤感受性例 81.3%、2 剤感受性例 41.9%、1 剤感受性例では 7.7% であつた。

EB に併用する抗結核剤の耐性の有無から治療効果をみると、上述のごとく、感受性のある薬剤を数多く併用するほうが、喀痰中結核菌の陰性化率が高いことが認められた。

しかし同じ数の薬剤を併用する場合における治療効果を、2 剤併用の場合について考察すれば、未使用感受性

剤 2 剤併用の場合は、菌が陰性化した A 群は 70.0%、これに C 群の 20.0% を加えると、一応治療効果のあつたものは 90.0% であり、治療効果のなかつた D 群は 10.0% であつた。未使用感受性剤と既使用感受性剤の併用の場合は、A 群 55.5%、B 群 11.1%、C 群 22.2% で、一応治療効果のあつたものは 88.8% であつて、不変の D 群は 11.1% であつた。未使用感受性剤と既使用耐性剤の併用の場合は、A 群 50.0%、B 群 16.7% で一応治療効果のあつたものは 66.7%、D 群は 33.3% であつた。既使用感受性 2 剤併用の場合は、A 群 33.3%、C 群 25.0% で、一応治療効果のあつたものは 58.3%、D 群 41.7% であつた。既使用感受性剤と既使用耐性剤併用の場合は、A 群 44.4%、C 群 11.1% で、一応治療効果のあつたものは 55.5%、D 群 44.4% であつた。未使用耐性剤と既使用耐性剤併用の場合は、治療効果は認められなかつた。

すなわち難治肺結核症に対して EB に他の抗結核剤を 2 剤併用投与する場合の治療効果は、未使用感受性 2 剤併用の場合にもつとも高く、次いで未使用感受性剤と既使用感受性剤の併用、未使用感受性剤と既使用耐性剤併用、既使用感受性 2 剤併用、既使用感受性剤と既使用耐性剤併用の順であつて、耐性剤 2 剤併用の場合にもつとも劣つてゐた。

上述の成績より難治肺結核症に EB を投与するにあつては、あらかじめ各種抗結核剤の既往における使用の有無および耐性の有無を十分検討したうえで、併用薬剤を選定することがきわめて肝要であつて、馬場¹⁾が強調しているように、併用薬剤としては未使用剤がよいが、既使用剤なら耐性のないものを選ぶべきであると思う。

総 括

長期にわたる第一次～第二次抗結核剤による化学療法ないし外科的療法を加えることによつても、なお喀痰中結核菌の陰性化に成功しえなかつたいわゆる難治肺結核症例に対して EB 併用療法を行ない、6 カ月以上経過を観察することのできた 54 例について、排菌状態より治療効果を観察して、次の成績を得た。

1) 喀痰中結核菌の陰性化したもの 48.1%、排菌量の減少したもの 3.7%、いつたん菌陰性化した後再び陽性となつたもの 14.8%、効果の認められなかつたもの 33.3% であつた。

2) 喀痰中菌陰性化率は、EB 併用療法開始前における排菌量の少ない群が、多い群より高かつた。

3) NTA 分類では進展度の高い病型ほど、また学研基本病型では F 型、特殊病型では K₂ 型を併有する場合に、喀痰中結核菌の陰性化率は、他の病型より劣つてゐた。

4) EB 併用療法開始前外科的療法施行群は、非手術

群に比してわずかに治療効果が劣っていた。

5) 排菌源数が多いほど治療効果は劣っていた。

6) 感受性抗結核剤の併用数が多いほど喀痰中結核菌の陰性化率は高かった。また2剤併用の場合における治療効果の順位は未使用感受性剤のみの併用、次いで未使用と既使用感受性剤の併用、既使用感受性剤のみの併用の順であつて、耐性剤のみの併用がもつとも劣っていた。

本論文の要旨は、昭和43年10月6日第23回国立病院療養所総合医学会において報告した。

獨筆にあたり、ご懇篤なご指導とご校閲を賜つた所長江川三三博士に深謝する。なお資料の提供を受けた科研化学株式会社に謝意を表明する。

文 献

- 1) 馬場真：日本胸部臨床，27：37，昭43.
- 2) 三井美澄：最新医学，21：568，昭41.
- 3) 副島林造：結核，42：50，第42回日本結核病学会シンポジウム，昭42.
- 4) 岩崎龍郎 他：日本胸部臨床，26：70，昭42.
- 5) 山本和男 他：日本胸部臨床，22：797，昭38.
- 6) 岡捨己 他：日本胸部臨床，23：30，昭39.
- 7) 堂野前維摩郷 他：結核，39：431，第39回日本結核病学会報告，昭39.
- 8) 岡捨己 他：結核，39：430，第39回日本結核病学会報告，昭39.
- 9) 五味二郎 他：結核，39：430，第39回日本結核病学会報告，昭39.
- 10) 馬場治賢 他：結核，39：429，第39回日本結核病学会報告，昭39.
- 11) 副島林造：結核，40：32，第40回日本結核病学会シンポジウム，昭40.
- 12) 岡治道 他：結核，40：94，第40回日本結核病学会報告，昭40.
- 13) 岩崎龍郎 他：結核，40：43，第40回日本結核病学会報告，昭40.
- 14) 副島林造：結核，40：403，昭40.
- 15) Bobrowitz, I. D. et al. : Dis. Chest, 48 : 239, 1965.
- 16) Pyle, M. M. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis., 93 : 428, 1966.
- 17) 岡治道 他：結核，41：86，第41回日本結核病学会報告，昭41.
- 18) 岡捨己 他：結核，41：86，第41回日本結核病学会報告，昭41.
- 19) 馬場治賢 他：結核，41：85，第41回日本結核病学会報告，昭41.
- 20) 堂野前維摩郷 他：結核，41：85，第41回日本結核病学会報告，昭41.
- 21) 藤岡萬雄 他：結核，41：84，第41回日本結核病学会報告，昭41.
- 22) 広瀬久雄 他：結核，41：84，第41回日本結核病学会報告，昭41.
- 23) 永田彰 他：結核，41：207，昭41.
- 24) 堂野前維摩郷 他：日本胸部臨床，25：796，昭41.
- 25) 岡治道 他：日本医事新報，—2222，13，昭41.
- 26) 馬場治賢 他：結核，41：581，昭41.
- 27) 三井美澄：結核，42：74，第42回日本結核病学会報告，昭42.
- 28) 岡治道 他：結核，42：74，第42回日本結核病学会報告，昭42.
- 29) 堂野前維摩郷 他：結核，42：74，第42回日本結核病学会報告，昭42.
- 30) 藤岡萬雄 他：結核，42：73，第42回日本結核病学会報告，昭42.
- 31) 中川保男：結核，42：46，第42回日本結核病学会シンポジウム，昭42.
- 32) 岡治道 他：日本医事新報，—2272，24，昭42.
- 33) Casalone, G. et al. : Giorn. It. Mal. Tor., 21 : 295, 1967.
- 34) 国立療養所化学療法共同研究班：結核，43：91，昭43.
- 35) 箴島四郎 他：結核，43：539，第43回日本結核病学会報告，昭43.
- 36) 長尾貞雄 他：結核，43：540，第43回日本結核病学会報告，昭43.
- 37) 関口一雄 他：結核，43：540，第43回日本結核病学会報告，昭43.
- 38) 三井美澄：結核，40：28，第40回日本結核病学会報告，昭40.