

多要因分析モデルによる重症再治療例の背景因子の重みづけ,
および二次抗結核剤投与方法についての考察

山 本 正 彦

名古屋大学第一内科

広 瀬 久 雄

名古屋第二赤十字病院

受付 昭和45年1月23日

MULTIPLE FACTOR ANALYSIS ON THE BACKGROUND FACTORS
OF NEGATIVE CONVERSION OF TUBERCLE BACILLI
AMONG SEVERE PULMONARY
TUBERCULOSIS PATIENTS*

Masahiko YAMAMOTO and Hisao HIROSE

(Received for publication January 23, 1970)

The influence of the background factors on the negative conversion of tubercle bacilli were analysed by multiple factor analysis and an attempt to find out the most adequate chemotherapy regimen to each case was made based on the evaluation of the background factors.

Six hundred and thirty six cases of previously treated tuberculosis patients showing resistance to all the major drugs were subjected to this analysis. All patients had been treated for more than six months with at least one of the following three secondary antituberculous drugs: kanamycin (KM), ethionamide (TH) and cycloserine (CS). The effects of the regimen were evaluated by the negative conversion of bacilli maintained for at least three successive months.

Items and categories of the background factors analysed in this study were as follows: age (less than 39 years of age or more than 40), sex (male or female), duration of previous chemotherapy (less than or more than 3 years), positivity of the bacilli in previous sputum examination (positive for previous 4 months or not), amount of bacilli in sputum (smear positive or smear negative), NTA classification (far advanced, moderately advanced or minimal), Gakkai classification (extensive cavitory type or others), type of a basic lesion in Gakken classification (fibrocaceous type or caseoinfiltrative type), extent of the lesion in Gakken classification (large, medium or small), type of cavity (non-sclerotic or sclerotic walled), number of cavity (multiple or single), and combination of antituberculous drugs used (KM, TH, CS, KM·TH, TH·CS, KM·CS, KM·TH·CS).

Considering the value of the partial correlation coefficient of these items to negative conversion of bacilli and the correlation matrix between these items, 5 items and 17 categories were selected for further analysis.

Partial correlation coefficients of these 5 items and category scores of the 17 categories were as follows: Duration of previous chemotherapy 0.094 (less than 3 years 0, more than 3

* From the First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Showa-ku, Nagoya 466 Japan.

years -0.712×10^{-3}), extent of lesion 0.233 (moderately advanced 0, far advanced but not extensive cavitory form of Gakkai classification -0.128×10^{-2} , extensive cavitory form -0.243×10^{-2}), type of cavity 0.144 (without sclerotic wall 0, with sclerotic wall -0.180×10^{-2}), amounts of bacilli 0.152 (positive but not throughout for the previous 4 months and negative in smear 0, positive throughout for the previous 4 months or positive in smear -0.105×10^{-2} , positive throughout for the previous 4 months and positive in smear -0.166×10^{-2}), regimen of antituberculous drugs 0.484 (KM 0, TH 0.782×10^{-4} , CS 0.174×10^{-3} , KM·TH 0.303×10^{-2} , KM·CS 0.418×10^{-2} , TH·CS 0.288×10^{-2} , KM·TH·CS 0.493×10^{-2}).

The most important background factor was an extent of lesion, followed by an amount of bacilli, types of cavity, and the duration of the previous chemotherapy.

The severity score was given to each case by multiplying -1000 by the sum of all category scores of background factors.

From the negative conversion rate of the cases with some sample score, the following conclusion was obtained in the case of the severity score 3.0 or less, two drugs combination therapy was adequate; between 3.1 and 6.0, three drugs combination therapy was recommended, and more than 6.1, even three drugs combination therapy was not satisfactorily effective.

肺結核の化療効果に宿主側の背景因子が重要な働きをもっていることは、改めていうまでもない。とくに再治療例においては既往化療に関する種々の因子が加わること、および再治療例、とくに二次抗結核剤の投与を必要とするような重症例においては、これらの症例が比較的難治であること、さらには二次抗結核剤の化療効果が一般的に一次抗結核剤に比して劣っていることなどにより化療効果に及ぼす背景因子の重みはさらに大であろうということとは想像に難くないところである。

二次抗結核剤投与の原則が多剤同時併用であることはすでに明らかにされてきたが、症例の難治性に従って当然必要かつ十分な併用薬剤数が存在するはずである。

われわれは上記の問題を多要因分析モデルによつて解明し、各症例にその難治性についての点数を与えるとともに、それぞれに対応する必要かつ十分な併用薬剤数を算定することを試みたので報告する。

対象および方法

対象とした症例は一次抗結核剤3剤にそれぞれ耐性 (SM 10mcg, PAS 1mcg, INH 0.1mcg) を示した重症・再治療肺結核症で KM, TH, CS のいずれか1剤以上を6カ月以上使用した症例であり難治点数の計算には636例、その再現性を調べるためには別の108例が使用される。

二次抗結核剤を使用後3カ月以上連続の菌陰性化が得られるか否かについて、性 (男, 女), 年齢 (39歳以下, 40歳以上), 既往化療期間 (3年未満, 3年以上), 二次剤使用前4カ月間の排菌状態 (4カ月間欠, 4カ月間

連続), 二次剤使用前の排菌量 (塗抹陰性培養陽性, 塗抹陽性培養陽性), NTA 分類 (Mm·Ma, Fa), 学会分類 (I型以外, I型), 学研基本病型 (B型, C型), 病巣の広がり (1および2, 3), 空洞壁の性状 (非硬化壁, 硬化壁), 空洞の個数 (単数, 複数), 使用薬剤 (KM, TH, CS, KM·TH, KM·CS, TH·CS, KM·TH·CS), 使用薬剤の初回使用再使用の別 (1剤再, 1剤初, 2剤再, 1剤再1剤初, 2剤初, 3剤再, 2剤再1剤初, 1剤再2剤初, 3剤初) の13アイテム, 38カテゴリーの重みづけすなわちアイテムの偏相関係数, 単相関係数, カテゴリー得点を算出した。

分析方法は林らの多要因分析モデルのうち外的基準が質で表わされる要因分析-IIにより行ない¹⁾, このさい外的基準としては3カ月以上連続の菌陰性化が得られるか否かとした。

計算方法の概要は以下のごとくである。すなわち i なる外的基準に属する i なる症例が各要因に i なる反応パターンを示したとすると、 j アイテム k カテゴリーなる要因に x_{jk} なる数量を与える。次に各症例についてこれらの要因に与えられた数量の一次結合であるサンプル数量 ($a_i = \sum_j \sum_k \delta_i(jk) x_{jk}$) が得られるが、同じ外的基準に属する症例のサンプル数量ができるだけ近くなり、異なつた外的基準に属する症例のサンプル数量ができるだけ遠くなるように x_{jk} を数量化すること、すなわちおのおののグループ間の分散 (σ_0^2) が最も小さく全体の分散 (σ^2) が最も大であるように、つまり相関比 η^2 を最大にするように以下の計算が IBM のモデルによつて行なわれた。

$$\eta^2 = \frac{\sigma b^2}{\sigma^2}, \quad \eta^2 \text{ を最大にするためには } \frac{\partial \eta^2}{\partial x_{uv}} = 0$$

$$\frac{\partial \sigma b^2}{\partial x_{uv}} = \eta^2 \frac{\partial \sigma^2}{\partial x_{uv}}$$

$$\sigma_2 = \frac{1}{n} (\Sigma \Sigma n_{jk} x_{jk}^2 + \Sigma' \Sigma' \Sigma \Sigma x_{jk} x_{lm} f(jk, lm) - \alpha^2)$$

$$\sigma_b^2 = \frac{\Sigma_{t=1}^T (\alpha_t - \alpha)^2 n^t}{n}$$

$$\frac{\partial \sigma_b^2}{\partial x_{uv}} = \frac{2}{n} \sum_j \sum_k \left(\sum_{t=1}^R \frac{g^t(uv) g^t(jk)}{n^t} x_{jk} \right)$$

$$- \frac{2}{n^2} \sum_j \sum_k (n_{uv} n_{jk}) x_{jk}$$

$$= \frac{2}{n} \sum_j \sum_k h(uv, jk) x_{jk}$$

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial x_{uv}} = \frac{2}{n} \left(\Sigma \Sigma x_{lm} f(uv, lm) - \frac{2}{n^2} \Sigma \Sigma n_{uv} x_{lm} \right)$$

$$h(uv, jk) = \frac{\Sigma_{t=1}^T g^t(uv) g^t(jk)}{n^t} - \frac{1}{n} n_{uv} n_{jk}$$

であるから

$$\sum_j \sum_k h(uv, jk) x_{jk} = \eta^2 \sum_l \sum_m x_{lm} (f(uv, lm) - \frac{1}{n} n_{uv} n_{lm}) \quad u=1, \dots, R, \quad v=1, \dots, Ku$$

を解き最大の η^2 に相当する x を求めることとなる。

次にこれらのアイテム、カテゴリーを相互の相関およびおのおのの重みを考慮して再整理を行ない、二次剤初回使用例について既往治療期間（3年未満，3年以上），排菌の程度（4カ月間欠陰性かつ前月の塗抹陰性，4カ月間連続陽性または前月の塗抹陽性，4カ月間連続陽性かつ前月の塗抹陽性），病巣の進展度（Mm・Ma, I型でない Fa, I型），病巣の硬化度（非硬化壁空洞，硬化壁空洞），治療方式（KM, TH, CS, KM・TH, KM・CS, TH・CS, KM・TH・CS）の5アイテム，17カテゴリーについて再び数量化を行なった。

このようにして得られた治療に関するアイテムのカテゴリー得点を除いた，各症例の残りのアイテムのおおのこのカテゴリー得点の合計を各症例の難治得点とし，難治得点別の二次剤使用方式による菌陰性化の可能性を検討した。

次にこの方法により得られた難治得点の再現性をみるために，この算出には使用しなかつた108例について難治得点から予想される菌の陰性化率と実際の菌陰性化率を比較した。

またこれらのカテゴリー得点を使用しての判別の中率は，両群（菌陰性化あり群となし群）をサンプル得点別に累積した曲線の交叉点の位置により判定した。すなわち両群の曲線の重り

Table 3. Sample Scores of Regimens (Chemotherapeutic effect of regimens)

Regimens	Sample scores $\times 10^3$			
	●	○		
KM	0	-0.454		
TH	-0.06	-0.460		
CS	-0.08	-0.462		
	●●	●○	○○	
KM・TH	-1.575	-0.209	1.352	
KM・CS	-0.647	0.629	2.280	
TH・CS	-1.072	0.204	1.855	
	●●●	●●○	●○○	○○○
KM・TH・CS	0.628	1.064	2.077	3.123

○ Drugs not used ● Drugs used

の少ないほど判別の中率が優れたこととなるわけである。

成 績

13アイテム，38カテゴリーによる第1次の計算結果は表1に示すごとくである。すなわち菌陰性化に対する各アイテムの単相関係数および偏相関係数は性（0.105, 0.058），年齢（0.014, 0.009），既往治療期間（0.106, 0.073），前排菌回数（0.223, 0.122），前排菌量（0.196, 0.131），NTA分類（0.293, 0.133），学会分類（0.223, 0.050），学研基本病型（0.063, 0.015），拡り（0.251, 0.022），空洞壁の性状（0.163, 0.091），空洞個数（0.084, 0.000），使用薬剤（組合せ）（0.173, 0.297），使用薬剤（初再別）（0.338, 0.419）であり，単相関係数では前排菌回数，前排菌量，NTA分類，学会分類，拡り，空洞壁の性状，使用薬剤（組合せ），使用薬剤（初再別）が相関が高く，一方偏相関係数では既往治療期間，前排菌回数，前排菌量，NTA分類，空洞壁の性状，使用薬剤（組合せ），使用薬剤（初再別）が重要であると考えられる。この場合単相関係数と偏相関係数との差はアイテム

Fig. 1. Cumulative Curve of Cases (First analysis)

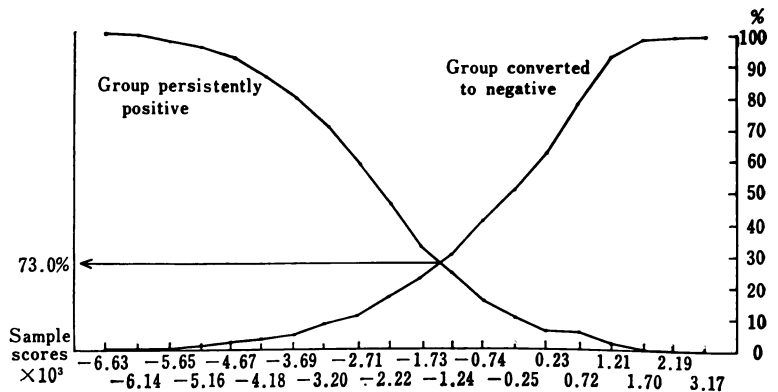


Table 4. Partial Correlation Coefficient of 5 Items and Category Scores of Categories to the Negative Conversion of Bacilli (Second analysis)

Item	Partial correlation coefficient	Simple correlation coefficient	Category score × 10 ³							
			Less than 3 years				More than 3 years			
Duration of previous chemotherapy	0.095	0.117	0				-0.712			
Amount of bacilli	0.152	0.267	Positive but not throughout for previous 4 months and negative in smear				Positive throughout for previous 4 months or positive in smear		Positive throughout for previous 4 months and positive in smear	
			0				-1.055		-1.666	
Extent of lesion	0.233	0.276	Moderately advanced				Far advanced but not extensive cavitory type of Gakkai classification		Extensive cavitory type of Gakkai classification	
			0				-1.288		-2.436	
Type of cavity	0.145	0.174	Non-sclerotic walled				Sclerotic walled			
Regimen of antituberculous drugs	0.484	0.458	KM	TH	CS	KM·TH	KM·CS	TH·CS	KM·TH·CS	
			0	0.078	0.174	3.034	4.183	2.886	4.938	

相互間の相関のためである。

各アイテム相互間の相関は表2に示されているが相関係数0.3以上のものは前排菌回数と前排菌量, NTA分類と学会分類, 拡りとNTA分類, 拡りと学会分類, 学研基本病変と空洞壁の性状, 学会分類と空洞個数, 空洞壁の性状と空洞個数, 使用薬剤(組合せ)と使用薬剤(初再別)のそれぞれ相互間であつた。

薬剤別の治療効果は表1の使用薬剤(組合せ)および使用薬剤(初再別)のそれぞれのカテゴリ得点を加えたものとして表わされ, 表3に示すごとくKM·TH·CS3剤, KM·TH, KM·CS, TH·CSの3つの組合せの間に差は少なく, 初回使用薬剤数に最も多く影響された。また再使用薬剤の併用も若干の効果がみられた。

このカテゴリ得点, サンプル得点を利用して計算すれば菌陰性化あり, なしの判別は73%可能となることが図1の両群の累積曲線より知られた。

第1次の分析の結果である各アイテムの菌陰性化に対する単相関係数およびアイテム間の相関係数を考慮し, 相互に相関の強いアイテムをまとめ, 比較的重要なでないアイテムをおとし, さらに薬剤については初回使用例のみとし, 既往治療期間, 排菌の程度, 病巣の進展度, 病巣の硬さ, 治療方式の5アイテムをとりあげ第2次の計算が行なわれた。その結果は表4に示すごとくである。すなわち菌陰性化に対する各アイテムの単相関係数および偏相関係数

は既往治療期間(0.117, 0.095), 排菌の程度(0.267, 0.152), 病巣の進展度(0.276, 0.233), 病巣の硬さ(0.174, 0.145), 治療方式(0.458, 0.484)であり, 菌陰性化に対する寄与率は治療方式, 病巣の進展度, 排菌の程度, 病巣の硬さ, 既往治療期間の順であることが明らかにされた。また薬剤別の差はあまりみられず(KM·CSが高得点を得ているが少数例のため無視可能と考えられる), 薬剤の併用数のみを問題にすればよいのではないかと考えられた。

第2次の計算の結果の判別可能性は図2に示すごとく77.0%であつた。

図3はサンプル得点別に菌陰性化あり, なし群の症例数を累積した判別曲線で, 点線で示された範囲内における菌陰性化率を示すもので, $-6.62 \times 10^{-8} \sim -4.88 \times 10^{-8}$ のサンプル得点の範囲内では菌陰性化率は6/149(4.3%), $-3.73 \times 10^{-8} \sim -3.15 \times 10^{-8}$ の間では18/103(17.5%), $-2.57 \times 10^{-8} \sim -0.142 \times 10^{-8}$ の間では38/92

Fig. 2. Cumulative Curve of Cases (Second analysis)

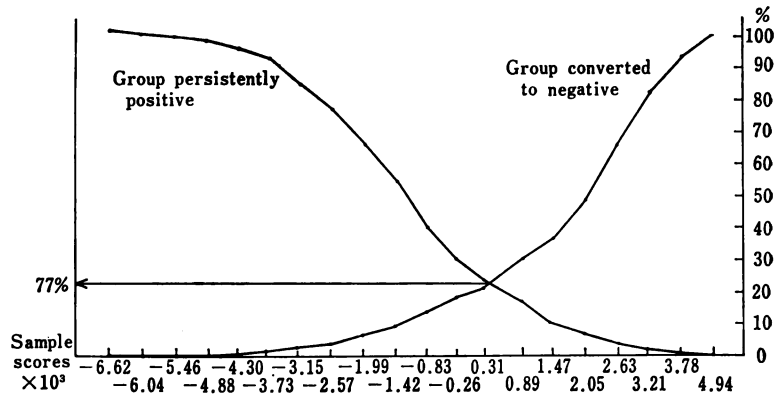
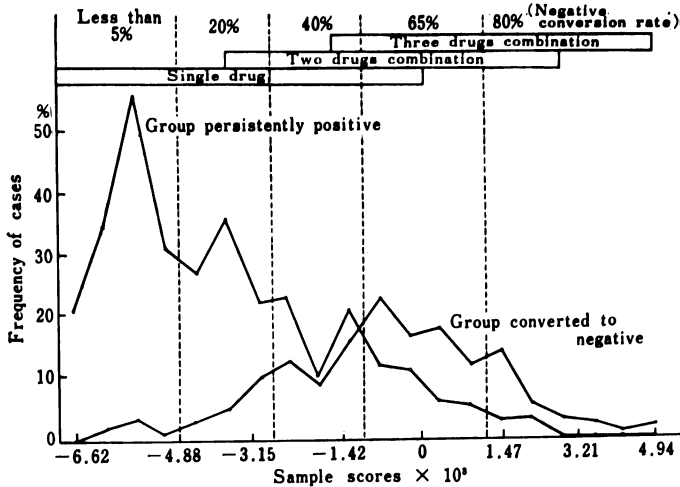


Fig. 3. Discriminative Curve of Cases



(41.2%), $-0.83 \times 10^{-3} \sim 0.89 \times 10^{-3}$ の間では 70/100 (70%), $1.47 \times 10^{-3} \sim 4.94 \times 10^{-3}$ の間では 27/33 (83%)であった。サンプル得点は背景因子を示す負のカテゴリ得点(難治なものほど右方に並べてあるため負となる)と、正の値を示すカテゴリ得点(強力なものほど右方に並べてあるため正となる)の和として示されるが図3の上にした横棒は薬剤投与別に取りうる範囲を示したもので、1剤の場合は 4.3~70%, 2剤の場合は 17.5~83%, 3剤の場合は 41.2~83%の範囲をとりうることとなる。

背景因子のカテゴリ得点を符号を変えて1,000倍にしたものを背景因子の難治点数とした。したがって各症例の難治点数はそれぞれのカテゴリの難治点数を合算したものである。表5に背景因子の難治点数を示したが、既往治療期間では3年未満0, 3年以上0.7, 排菌の程度は塗抹陰性および4カ月間欠排菌0, 塗抹陽性または4カ月間連続排菌1.0, 塗抹陽性および4カ月間連続排菌1.6, 病巣の進展度では Mm・Ma 0, I型でない Fa 1.3, I型 2.4, 病巣の硬さでは非硬化壁空洞0, 硬化壁

空洞 1.8 であり、最も難治点数の高いものは I 型であり、続いて硬化壁空洞であった。また症例の難治点数は 0 から 6.5 までに分布することとなる。

症例の難治点数別の薬剤投与数別菌陰性化率は図4に示すごとくであり、1剤投与では、難治点数3.0以下では52.1%の菌陰性化率が期待されるが難治点数が3.1をこえると菌陰性化率はきわめて低くなる。2剤併用では難治点数3.0以下では80%, 3.1~4.0では61.1%, 4.1~5.0では53.5%, 5.1~6.0では32.1%, 6.5では25.0%, 3剤併用では4.0以下では80%, 4.1~5.0では70.0%, 5.1~6.0では69.0%, 6.5では28.5%であり、わ

Fig. 4. Negative Conversion Rate of Bacilli According to the Severity Score of Cases and the Number of Drugs Used

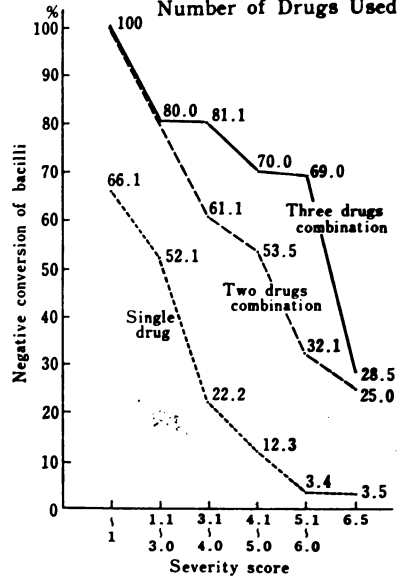
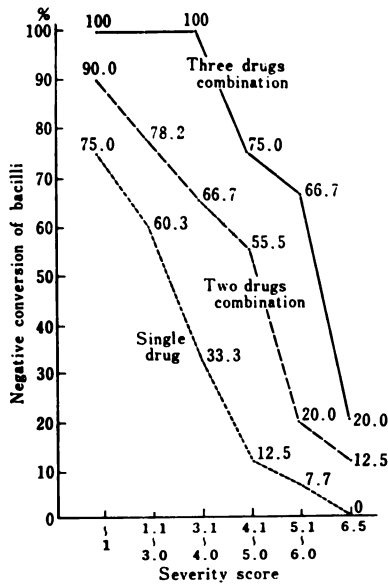


Table 5. The Severity Score of Background Factors

Items	Severity point of background factors		
Duration of Previous chemotherapy	Less than 3 years 0	More than 3 years 0.7	
Amount of bacilli	Positive but not throughout for previous 4 months and negative in smear 0	Positive throughout for previous 4 months or positive in smear 1.0	Positive throughout for previous 4 months and positive in smear 1.6
Extent of lesion	Moderately advanced 0	Far advanced but not extensive cavitory type of Gakkai classification 1.3	Extensive cavitory type of Gakkai classification 2.4
Type of cavity	Non-sclerotic walled 0	Sclerotic walled 1.8	

Fig. 5. Negative Conversion Rate of Bacilli According to the Severity Score of Cases and the Number of Drugs Used (Other 108 cases)



われわれの取り扱ったような重症例では1剤投与では目的を達することは不可能であること、難治点数3.0以下では2剤, 3剤間に差はなく、難治点数3.1~6.0では2剤, 3剤の間に効果の差がみられ、一方難治点数が6.5になると2剤, 3剤ともに無効となると考えられた。

この難治点数の再現性をみるために、この算出には使用しなかつた108例についておのおのの背景因子より計算された症例の難治点数とその症例の菌陰性化率をみたのが図5であるが、図5は図4とよく類似しており、この難治点数は比較的妥当なものと考えられた。

考 案

肺結核の化療効果に与える影響については種々の検討がなされているが、再治療例については比較的報告が少ない、山本ら²⁾は一次剤3剤にいずれも耐性を有する再治療例に対する二次抗結核剤の菌陰性化の効果から χ^2 testによつて、既往化療の長さ、排菌量、NTA分類、空洞の硬化・非硬化が重要であると報告している。また三井³⁾もほぼ同様な再治療例における菌陰性化に及ぼす諸因子の影響を χ^2 testと同様に比較し、NTA分類、空洞有無、空洞単複、排菌量が重要な因子としている。伊藤ら⁴⁾も再治療例の菌陰性化の成績から、排菌、多剤耐性、NTA分類の、Fa 50%以下の肺活量が重要としている。しかしこれらの分析に使用された χ^2 testの値の示すものは比較された両群が別の母集団に属する確率で、そのItemの量的な重要性を必ずしも反映するものではない。したがつて χ^2 の値でItemの重要性を比較した

り、いわんや定量的に取り扱うことは困難である。さらにおのおののItemには密接な相関があり、そのItem自体の重みはこの方法では明らかにしえない憾みがある。またその取り扱いが定量的なものでないで、おのおのの症例について比較することは困難である。三井はそのため同じItemに同じようなカテゴリーをもつた症例を同数ずつ取り出して化療方式を比較する層別化なる考え方を推奨しているが、この方法によると多数の化療方式を比較するためにはきわめて多数の症例が必要となる。

近年コンピューターの導入により多元連立微分方程式の回答を得ることが容易になり、この方法を用いての多要因分析が可能となつた。われわれの使用したプログラムによれば各Itemの偏相関係数すなわち各Itemそれ自体の菌陰性化に対する寄与率を算定しうるし、各Item内の種々のカテゴリーの重みおよびそれを合算しての各症例の重症点数をも算定しうる長所がある。しかしながら一方この方法にも問題があり、算定に使用された全症例の構成によつて結果が異なつてくるため、その構成について十分に考慮する必要があること、および同じような性質をもつItemがある場合は、その重みを分けあうためその判定に留意する必要があることなどである。

一般的にいつて薬剤治療は必要かつ十分な薬剤投与量が原則であるが、必要かつ十分な薬剤量の算定は事実上困難である。われわれはこの目的のため、症例の重症点数と薬剤投与数の関係を分析し、一定重症点数以下の例には2剤投与と3剤投与とほぼ同様の効果をもつが、一定重症点数以上の例は3剤投与を必要とすることを明らかにしたが、この問題は治療学が最も進歩している結核病学においてさらに進展させねばならないであろう。

結 論

多要因分析を2回くり返すことにより、一次抗結核剤3剤に耐性のある再治療例の菌陰性化に及ぼす各種の背景因子の重みづけを検討した。菌陰性化をばむ因子としての重要性は、病巣進展度が最も大でその内訳は学会I型2.4点、I型でないFa 1.3点、次いで排菌の程度であり、前月塗抹陽性かつ前4カ月間連続排菌1.6点、そのいずれかあり1.0点、次いで病巣の硬さであり、硬化壁空洞1.8点、次いで既往化療の長さで3年以上は0.7点と算出され、その症例のもつ個々の要因の点数を合算して症例の難治点数が算出された。

難治点数が3.0以内であれば二次剤の2剤併用で十分であり、3.1~6.0であれば3剤併用が望ましく6.5であれば3剤併用でも良い結果は望まれないことが判明した。

文 献

- 1) 林知己夫・村山孝喜：市場調査の計画と実際，日刊工業新聞社，昭 39.
- 2) 山本正彦・中村宏雄・松本光雄：最新医学，21 54，昭 41.
- 3) 三井美澄：最新医学，21：54，昭 41.
- 4) 伊藤忠雄 他：結核，42：430，昭 42.