

原 著

## わが国の結核死亡率減少対策について

—内科医の立場から—

松 宮 恒 夫

東京大学医科学研究所

受付 昭和 48 年 6 月 5 日

A COUNTERMEASURE FOR PROMOTING MORE RAPID DECREASE  
OF TUBERCULOSIS MORTALITY IN JAPAN\*

—From the Stand Point of a Internist—

Tsuneo MATSUMIYA

(Received for publication June 5, 1973)

**Object**

By the introduction of antituberculous chemotherapy, the mortality from tuberculosis has been remarkably reduced in our country after the World War II. The reduction rate of the mortality from tuberculosis in Japan, however, began to slow down recently, and moreover the rate is considerably higher as compared with that in U.S.A. and Europe.

From the stand point of a internist, I tried to find a countermeasure for promoting more rapid decrease of tuberculosis mortality in our country by analyzing the research data of the cases recently died of pulmonary tuberculosis.

**Method**

Investigation was done on pulmonary tuberculosis cases who had died either in the hospital or shortly after leaving the hospital during the last 10 years. The hospitals participated in the study were the hospital of the institute of medical science, Tokyo Univ., Fuchu metropolitan hospital, Ohara Saitama prefectural sanatorium, Sakuramachi catholic hospital, and the Yokohama hospital for sailormen. The data obtained from these cases were analyzed in relation to the factors of deterioration, the number of resistant drugs and the regimen of chemotherapy used before admission, the regimen of chemotherapy after becoming severe pulmonary tuberculosis, the causes of death in the cases who died of non-tuberculous diseases, and the factors causing worsening and leading to death.

**Results and Discussion**

The total number of pulmonary tuberculosis cases is shown in table I according to

\* From the Institute of Medical Science, University of Tokyo, Minato-ku, Tokyo 108 Japan.

the year of their admission and the factors of deterioration which led them to severe status. The deficient chemotherapy occupied the first place of these factors constantly, but the fact must also be noticed that the rate of cases with delay in detection and that with delay in starting chemotherapy have been increasing recently. Therefore the elevation of public interest for tuberculosis and the training of the doctors in reading chest X-ray films must be emphasized. It is also shown in table 2.

Table 3 shows that the increase of anti-tuberculous drugs after 1960 has brought about the increase of already-used drugs before admission. At the same time, the number of resistant drugs has been increasing as shown in table 4. The incidence of deterioration was higher among cases treated only by the drugs used-already as shown in table 5, while a number of cases improved when they were treated by previously unused drugs as shown in table 6.

As we have no effective anti-tuberculous drugs after Rifampicin, we have to devise the methods of chemotherapy which enable the maximum effects by currently available drugs and inhibit the emergence of drug resistant. As same of the trials, twice weekly administration (Fig. 2), multiple drug therapy (the cocktail therapy), etc. are adopted nowadays. Same effects are expected even by resistant drugs (i.e. INH) as shown in the experiment of Fig. 3, if they are administered with other sensitive drugs. By applying the above experiences, the effective chemotherapy for severe cases is expected. Out of 59 cases died of non-tuberculous causes, 33 had far advanced lesions. Main causes were cancer, bleeding in central nervous system and heart diseases similar to not-tuberculous persons in the same age. Some of these diseases were deteriorated by the presence of pulmonary tuberculosis, while pulmonary tuberculosis showed worsening by the presence of complications in some other cases. It was often difficult to decide the real causes of death in the cases combined with pulmonary tuberculosis and other respiratory diseases. Also among the cases died of typical pulmonary tuberculosis, many had complications recently in accordance with the prolongation of their courses and lives. Among them, the use of steroid hormones for bronchial asthma (5 cases) or rheumatic diseases (4 cases) and the complication of diabetes mellitus were noticeable as the factors of deterioration. The use of effective antituberculous chemotherapy is necessary for cases using steroid hormones, and the control of diabetes mellitus is also very important. Common cold, influenza, and short leave from the hospital are often considered as motive for their death in the severe cases.

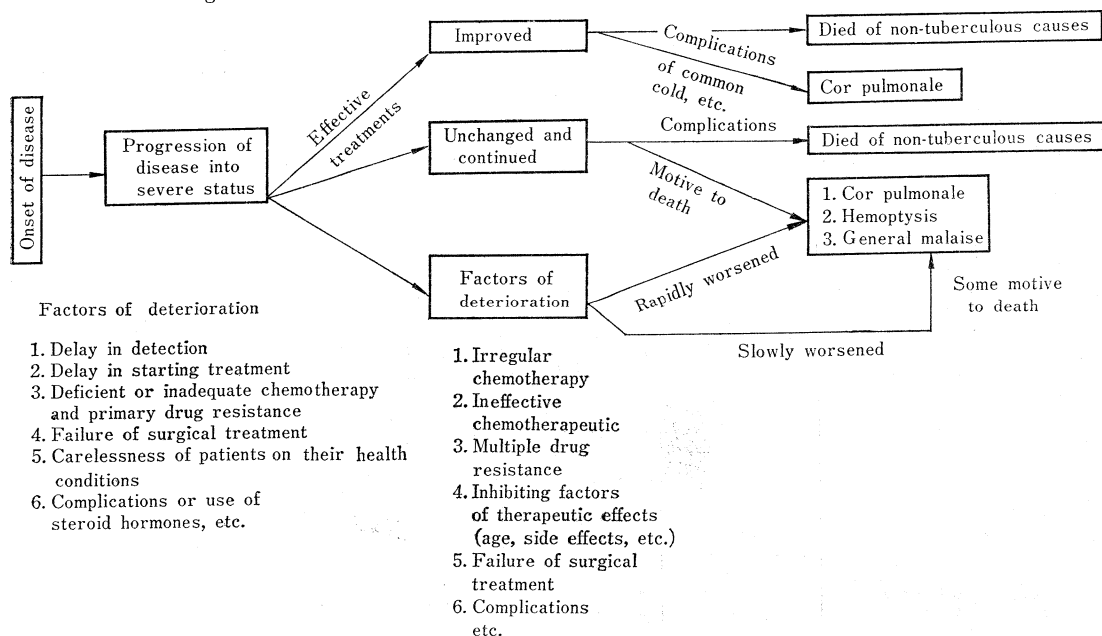
Therefore I believe that the tuberculosis mortality rate in Japan could be reduced, if we take the preventive measures for common cold and influenza in our patients and if we take more care about their conditions when deciding short leave from the hospital.

## はじめに

欧米先進国の結核死亡率はすでに第二次世界大戦前より漸減の傾向にあつたが、わが国の結核死亡率は大戦後抗結核薬の導入とともに、先進国の死亡率とほぼ平行して著しく減少してきた。しかるに欧米諸国においても最

近その傾向がみられるが、近年のわが国結核死亡率の低下もやや鈍麻の傾向にあり、今日なお欧米先進国の結核死亡率に比し、その数倍を保持している。私は昭和46年結核病学会総会のシンポジウム「英米等の数倍あるわが国結核死亡率の減少対策」の分担であつた内科医の立場から、いかにすれば結核死亡率をなお減少せしめうるか

Fig. 1. Pattern of Various Courses of Disease Progression Until Death



について若干の検討を加えたものをここに報告したい。

方 法

東大医科学研究所附属病院および関連施設（東京都立府中病院・埼玉県立小原療養所・東京都小金井市桜町病院および横浜船員保険病院）の最近 10 年間の結核入院患者の死亡例（結核死 202 例，非結核死 59 例）について分析した。なおこの中には昭和 38 年北本が特別講演「難治結核の成立要因」を報告したさい集められた症例の一部も含まれている。

図 1 は肺結核に発病し，難治化し，死亡に至るまでの経過の概要である。もちろん例外も存在すると思われるが，大多数の例はこのような経過を辿るものと思われる。すなわち難治結核は，結核発病後図に掲げたごとき諸要因によつて難治化するわけであるが，① のコースは化学療法および外科手術等により脱難治（無排菌および空洞消失）の状態となり，他疾患（循環器系疾患や悪性腫瘍など）にて死亡するか，または難治肺結核の後遺症として心肺機能不全状態となり，それに若干の呼吸器疾患（インフルエンザなど）などの侵襲が加わつて死亡する場合であり，後者の場合に死因を肺結核とするか，他疾患とするかについて問題となる場合が多い。② のコースは難治化の状態が長く続くうち非結核性疾患が合併して死亡する場合である。最近では化学療法が発達し，かなりの重症肺結核にもかかわらず長期の生存が可能となり，その間に癌などの他疾患が合併して死亡する例がふえてきた。本来ならば結核死となるべきものが，化学

療法のお蔭で非結核死に編入しえたもので，いわばわが家の塵を他人の庭へと払つたようなものであるが，結核死亡率の低下には役立つわけである。しかしこのような場合でも合併症がインフルエンザや肺炎といった呼吸器疾患である場合は先程と同様に死因をいずれにするか問題となつてくる。肺結核が重症である場合は特別結核病巣の悪化をみなくとも，また特別の誘因がなくとも，一寸したきつかけにより急激に心肺機能のバランスがくずれて心肺機能の不全状態，すなわち肺性心の状態に陥つたり，咯血したり，または食欲が消失して全身衰弱（カヘキシー）の状態になつて死亡することが多い。最近では化学療法の発達のみならず，止血法や栄養学の発達により，結核死の大半が心肺機能の不全によるものが多くなつてきた。このため肺性心患者に陥ることをいかにして防ぐか，また肺性心に陥つた患者をいかにして生長らえさせるかということが重要な問題となつてきた。

③ のコースは難治化後も「不規則治療」「治療の中たるみ」「結核菌の多剤耐性化」「高齢や薬剤の副作用などの薬効阻害因子」「手術の失敗」「喘息・糖尿病などの合併症」などにより，急激に，あるいは徐々に再悪化を繰返し，さらになんらかの死亡につながる因子が加わることもあるが，心肺機能不全等により死亡するに至るものである。

肺結核死亡の減少対策はいうまでもなく BCG による結核免疫の確立と，抗結核薬の発達がそのほとんどであると言つても過言ではない。しかし差当つての対策としてはどのようなことが考えられるかを，図 1 のシユーマに従い，以下の成績を分析して考察を加えたい。

Table 1. Factors of Deterioration in the Dead Cases with Pulmonary Tuberculosis

Admission	Delay in detection	Delay in starting treatment	Deficient chemotherapy	Failure of surgical treatment	Causes on patients themselves	Others
~1955	●●	●	●●			
1956	●				●	
1957	●●	●	●●●	●●		
1958	●●	●	●●●●			
1959	●●	●	●●		●	
1960	●●	●	●●●●		●	
1961	●●●●●	●●	●●●●●●●●	●●	●	●
1962	●●		●●●●●●●●	●	●●	●●
1963	●		●●●	●		●
1964			●●●●●	●	●●	●
1965	●●●	●●	●●●●●●●●	●●	●	●●
1966	●●●●●	●	●●●●●●●●		●	●
1967	●●●	●	●●●●●		●●	
1968	●●●●	●●●●	●●●●●●●●		●●	●
1969	●●●●	●●●	●●●	●		
1970	●●●●	●●	●●	●	●	

Factors Relating to Becoming Severe Status

	~1964	1965~
Delay in detection	19 (20.2)	24 (26.7)
Delay in starting treatment	7 (7.4)	12 (13.3)
Deficient chemotherapy	48 (51.1)	39 (43.3)
Failure of surgical treatment	7 (7.4)	4 (4.4)
Causes on patients themselves	8 (8.5)	7 (7.8)
Others	5 (5.3)	4 (4.4)
Total	94	90

( ) : %

成 績

表 1 は結核死亡例の入院年度別に難治化要因を分析し

たものである。「化療の不十分」が難治化の主役を占めてはいるが、最近「発見時すでに重症」や「治療開始のおくれ」の例数が多くなつてきている。かりに昭和 39 年までの例と昭和 40 年以降の例とを比較しても「発見時すでに重症例」と「治療開始のおくれ」がそれぞれ 20.2% 対 26.7%, 7.4% 対 13.3% とふえ、その他の要因の割合が減少している。かような現象の原因は 1 つには化療不十分例といえども多少は化療効果があり、入院後間もなく死亡するという例が少なくなつたためであろうが、また他方には結核治療の発達により結核治療率が高まり、結核に対する安易感がふえた結果、結核に対して医師を含めて社会一般が結核に対し無警戒、無関心となり「発見時すでに重症例」や「治療開始のおくれ」の増加する一因となつたことも考えられる。

表 2 は「発見時すでに重症」であつた症例中、最近の例で多少事情が判明しているものを列挙したものである。これらの症例の大部分は発病後長期間無自覚であつたのち、悪化して症状の発現をみたものと考えられるが、中には医師の診察を受けながら結核と気付かれず、他疾患の診断のもとに治療を受け、結核と診断されるまで数カ月以上を空費した症例もみうけられる。さらにいわゆる喘息として片づけられ、もつばらこの方面の治療のみで 30 年間を経過した症例もあつた。健康診断で発

Table 2. Analysis of Cases with Delay in Detection

No.	Age	Initial symptoms	Interval from Onset of disease
1	52	Health examination	—
2	66	Health examination for general inhabitants	—
3	75	Swallowing pain	—
4	67	Fever and fatigue (Influenza)	—
5	19	Anorexia and fever	1 month
6	54	Anorexia and fever	1 month
7	29	Cough and sputum	2 months
8	74	Common cold	2 months
9	78	Malaise	2 months
10	67	Common cold	3 months
11	77	General malaise	3 months
12	57	Cough and sputum (Told as pneumonia)	Several months
13	63	Malaise (Examined by chest X-ray and told as normal)	4 months
14	43	Asthma-like cough	7 months
15	69	Malaise and dyspnea	1 year
16	40	Pale face (Common cold, cough, and lose of weight)	2 years (5 years)
17	60	Repeating common cold and bronchitis syndroms (Told as pneumonia)	3 years
18	77	Asthma-like syndrom	30 years

見された症例は2例のみで、健康診断がまだまだ徹底して行われていないことを示している。

表3は難治肺結核患者の入院までの既往の抗結核薬の使用状況である。エチオナミド (TH)、カナマイシン (KM) 等のいわゆる二次抗結核薬が普及する以前の昭和34~35年ころまでは SM, INH, PAS を中心として2剤ないし3剤が使用されたにすぎないが、昭和36年ころからは急激に既使用薬剤の数が増加している。最近はいむしろ多少減少の傾向がうかがえるが、これは抗結核薬の種類がふえた結果、薬効が少なく、かつ副作用の多い薬

剤(たとえばサイクロセリンやチピオンなど)が淘汰されてきたのではないかと推定される。

表4は難治肺結核患者の入院時の結核菌の薬剤耐性検査成績である。いわゆる二次薬の耐性検査法は施設によつて実施の時期が一樣ではないが、それにもかかわらず耐性薬剤の数の増加傾向は表3の入院前既使用薬剤の増加とほぼ平行している。すなわち昭和35年ころよりいわゆる多剤耐性例が増加している。表に示されたごとく菌陰性化例は耐性薬剤の少ないもののほうが多い。

このように入院時における既使用薬の増加ならびに耐

Table 3. Yearly Number of Hospitalized Severe Patients according to the Number of Antituberculous Drugs Used before their Admission

Year of admission	No chemotherapy	1 drug	2 drugs	3 drugs	4 drugs	5 drugs	6 drugs and over
1955	● ●		● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	●		
1956	● ●		●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●		
1957	● ● ● ● ●	●	● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	●		
1958	● ● ● ●		● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●		
1959	● ●	●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●		
1960	● ● ● ● ● ● ● ●	●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●		
1961	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●	
1962	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	●	● ●
1963			●	● ●	●	●	● ● ●
1964				● ● ● ● ●	● ●	● ● ● ●	● ● ● ●
1965	●	●	● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●		● ● ● ●
1966	● ● ● ● ●		● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●		● ● ● ● ● ● ● ●	● ●
1967	● ● ● ● ●		●	● ● ● ● ●	● ●		● ● ● ● ●
1968	● ● ● ● ● ● ● ●	●	●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●		● ●
1969	● ● ● ● ● ● ● ●		●	● ●		●	
1970	● ● ● ●	●		● ● ● ● ● ● ● ●	●		

● : One case

Table 4. Results of the Drug Sensitivity Tests on Admission among Severe Patients

Year of admission	No drug r.	1 drug r.	2 drugs r.	3 drugs r.	4 drugs r.	5 drugs r.	Beyond 6 drugs r.
1955		●					
1956	○○	●					
1957		●●	●●●				
1958		○●	●○○	●			
1959		●●●●○ ○○	○	●○			
1960	●●○○○○ ○○	●●●○○○ ○	●●●●●● ●○○	●●●●			
1961	●●●●○○ ○○	●●●○○○ ○○	●●●●●● ●●○○○○	●●●●●● ○			
1962	●●●●●● ○○○○○○ ○○	●●●●○	●●●●●● ○	●●●●●● ●●●●○○ ○	○		
1963		●●					
1964			●●	●			
1965	●	●●	●	●●●	●●	●	
1966	●●	○	●●●●●●	●●●●		●	●●●
1967	●●○	●○	●●○				
1968	●●●		●	●			
1969	●●						
1970	●	●●					

r. : Resistance ● : One positive case ○ : One case converted to negative thereafter

性薬剤の増加が、入院後における患者の治療をいつそう困難にしている。

次に表5は難治死亡例で、入院後再悪化をみたさい、投与されていた化学療法を病型(学研)別に分類して列挙したものである。C<sub>2</sub>型およびF型で両側に硬化壁空洞の認められる症例に多く増悪がみられるようであるが、これは難治型そのもので斯様な病型が多いことも一因であるが、治療条件が悪かつたことがその主な原因で

あると思われる。すなわち表5の例と、表6の菌陰性脱難治例と対比してみると、前者は増悪時の化学療法は多くは既使用薬のみで、しかもINHと弱小抗結核薬の2者併用が主として行われ、いわゆる「治療の中だるみ」状態であつたことがわかる。おそらくそれになんらかの増悪因子が加わることにより、悪化(死亡)したものと考えられる。

表6に示されるごとく、各病型ともに改善例がみられ

Table 5. The Regimen of Chemotherapy Given at the Time of Deterioration among Severe Cases

Basic type (Gakken)	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	F	A·B
Cavities				
Bilateral sclerotic walled cavities	1. HF 2. HF 3. HZ 4. HC 5. SPH 6. KHZ  7. THC 8. KHZF	1. HE 2. KHf 3. TEF  1. HF 2. TD 3. SHP 4. SHE 5. HDF 6. HTF	7. KTH 8. HZ·HPF 9. KHP·HF 10. KHP·HF 11. HC·HCF·KC	
Cavities of sclerotic wall in one side and not sclerotic wall in other side		1. HCP·HEF	1. T	
Bilateral non-sclerotic walled cavities				1. H 2. SH·KH
Multiple sclerotic walled cavities only in one side	1. SH 2. KHP  3. KTF 4. HCF·HE	1. HZ 2. HCF  3. KHP 4. HEKD	1. H 2. ST  3. SHF 4. KHf	
Multiple non-sclerotic walled cavities only in one side		1. HTC·HEK		1. S 2. ESF
Only one sclerotic walled cavities	1. HE 2. HE  3. THKF	1. HF 2. HZ  3. EF 4. EH	1. HF	1. HT 2. KTC
Only one non-sclerotic walled cavities				1. KTC

S:SM, H:INH, P:PAS, C:CS, K:KM, Z:PZA, T:TH, E:EB, F:SF, D:Isoxyl, a thick letter indicates previously unused drug.



Table 6-1. Factors Relating to Negative Conversion of Sputum among Severe Cases

Basic lesions (GAKKEN) Cavities	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	F	B
Bilateral sclerotic walled cavities	1. SHP 2. KHP 3. KTC 4. THC  5. TKH 6. ECpmTHD 7. CH 8. Thoracoplasty 9. Closure of bronchial fistula 10. Th·KHP 11. Th·KHP 12. No factors	1. SHP 2. SHP 3. TCH 4. SHPF·KHPF  5. Th·TKHF	1. SHP 2. CS 3. Thoracoplasty 4. Pneumoectomy and complemental thoracoplasty 5. Th·TCF·KTC 6. Filling up of cavity·THF	
Sclerotic walled cavities(cavity) at the one side and non-sclerotic walled cavities(cavity) at the other side	1. SPH 2. KPH 3. ETH 4. Bilateral cavernostomy and filling up of them	1. KHP 2. KHP	1. TCH 2. KTC 3. ECpmH 4. Th·Closure of bronchial fistula 5. Th·KHP 6. Cavernostomy, Th·KHP 7. No factors	
Bilateral non-sclerotic walled cavities	1. Lobectomy	1. SHPF	1. HSP	
Unilateral multiple sclerotic walled cavities	1. VHC 2. THC 3. EH 4. ET 5. CpmEHF 6. Thoracoplasty 7. Thoracoplasty 8. Pneumoectomy and additional thoracoplasty 9. Lobectomy·K 10. Cavernostomy, filling up of and curettage of cavity·SHC 11. Cavernostomy and additional thoracoplasty·EVHC	1. RE 2. Th·ETC	1. KHF 2. THK 3. CSH 4. EHV (5.KPH)	
Unilateral multiple non-sclerotic walled cavities		1. TKP 2. Th·KHC		1. SHP 2. SHP 3. SHP 4. Curettage of bronchial fistel·KTHF·EKTH

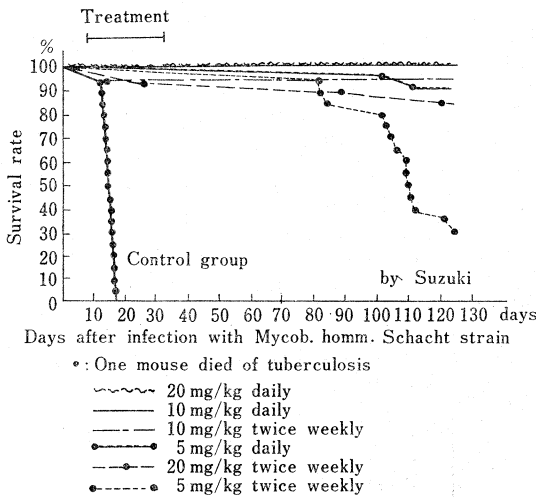
Table 6-2.

Basic lesions (GAKKEN)	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	F	B
Cavities				
One sclerotic walled cavity	1. Th 2. Cavernostomy · EKC 3. No factors	(1 TSC)	1. TZC	
One non-sclerotic walled cavity			1. SHP	
Unknown			1. KHP · TKHCF	1. ECPmH

S : SM, H : INH, P : PAS, C : CS, K : KM, V : VM, Z : PZA, T : TH, E : EB, F : SF, R : RFP, Th : Thoracoplasty, a thick letter indicates previously unused drug.

( ) : X-ray findings improved while TB bacilli remained (+) in sputa.

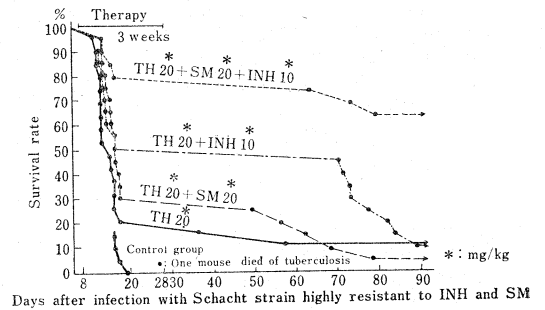
Fig. 2. Comparison of Therapeutic Effects of Daily Regimen and Twice Weekly Regimen of Rifampicin at Several Dosages



るが、喀痰中結核菌の陰性化には何といつても強力な未使用抗結核薬の投与が必要であることがわかる。また同時に外科的処置の施されている例が多く、手術困難と考えられたF型でも手術が意外と成功している例がみられる。しかし後に肺機能の低下する例もあり、また化学療法と同様、手術の不成功例も多い。

数年前よりリファンピシン (RFP) が予防法に採用され、いつそう結核の治療が向上し、さらにリビドマイシン、ツペラクチノマイシンもほぼ実用の域に達したが、今後も引続き斯様な新抗結核薬が続々と開発されるとは限らない。また注射抗結核薬の交叉耐性の問題も重大である。そこで現存する抗結核薬についていかなる投与方法や併用方式が最も効率がよく、副作用も少なく、かつ耐性菌の出現率をできるだけ低くしうるかということについて、さらにいつそう深刻に考慮してみなければならぬ。RFP については療研で週2日法の間欠投与方法が

Fig. 3. Combination Effect of Ethionamide with INH or /and SM for Murine Tuberculosis Infected with Highly Resistant Strain to INH and SM



試みられ、毎日法の成績とほぼ匹敵する好成績をあげた。また教室の鈴木は図2のごとく、マウスの実験結核症で RFP の 20, 10, 5 mg/kg でそれぞれ毎日法と週2日法の投与実験を行い、5 mg/kg 群を除き、両投与方法ともほぼ同様の治療成績をおさめた。この週2日法は耐性上昇の防止、治療費の節減および肝機能障害、食欲不振などの副作用軽減等に役立ち、大いに期待されたのであるが、一面アレルギー反応、ショック現象(発熱、血小板減少症)を促す危険性も多く、今日では毎日法が主に採用されている。

次に耐性化した薬剤がなお治療上使用価値があるか否かについて検討したのが図3の実験である。すなわち INH および SM 高度完全耐性、人型結核菌 Schacht 株で感染させたマウスに TH と INH および SM を図のような方式で併用すると、TH の単独投与よりも著しく治療効果があがることが判明した。鈴木も同じ菌株で RFP と INH 2 者併用が RFP 単独投与よりもすぐれた効果のあることを示した。すなわち耐性薬剤といえども感受性のある薬剤と併用する場合は感受性薬剤のみの治療効果よりも強力となることが期待される。ただし耐性薬剤のみの併用や、治療効果のない薬剤と併用しても治

Table 7. Analysis of Cases Died of Non-tuberculous Causes among Tuberculosis Patients (59 cases)

## Influence of tuberculosis on the complicated diseases

Influence	Markedly	Moderately or slightly	None	Unknown
No. of cases	18	5	31	5

## Course of tuberculosis

Course	Improved	Unchanged	Worsened	Worsening factors
No. of cases	16	15	6	Stomach cancer Bone cancer Diabetes mellitus Failure of thoracoplasty Tuberculosis itself Aspergillosis

## Causes of death

Diseases	Number of cases	Diseases	Number of cases
Lung cancer	1 (0)	Pulmonary fibrosis	1 (0)
Stomach cancer	4 (2)	Bronchial asthma	1 (1)
Esophageal cancer	1 (0)	Pulmonary mycosis	4 (2)
Pancreas cancer (Metastasis to lung)	1 (1)	Empyema (Not tuberculous)	1 (0)
Liver cancer	2 (1)	Dead after operation	2 (1)
Colon cancer	2 (2)	Heart insufficiency	7 (3)
Bone cancer	1 (1)	Acute yellow liver atrophy	2 (2)
Cerebral bleeding	4 (3)	Cirrhosis of liver	1 (1)
Cerebral softening	2 (0)	Nephrosclerosis	1 (0)
Senile psychopathy	3 (2)	Uremia	1 (0)
Psychosis	1 (0)	Gastric ulcer and splenomegalia	1 (1)
Senile atrophy	4 (3)	Ileus	1 (1)
Meningitis	1 (0)	Peritonitis	3 (2)
Suicide	2 (2)	Leucaemia	2 (1)
Pneumonia	1 (0)	Fever (Etiology unknown)	1 (1)

( ) : Severe cases

療効果はあがらない。

次に表7は合併症により死亡した症例59例中、難治例33例につき分析を試みたものである。結核が合併症の症状を増悪させる場合(たとえば肺癌、気管支喘息など)や、逆に合併症が結核を増悪させたと思われる疾患もあり、この分析では胃癌、骨癌および糖尿病の場合がそうであつた。アスペルギルス症によるものは本症の合併により空洞が拡大されたものをかりに悪化の項に入れたにすぎない。死因を下欄に列挙してあるが、老人が多い

ため、癌(12例)、中枢神経系(10例)および循環器系(7例)の疾患が多い。

表8は北本の昭和38年の結核病学会総会特別講演「難治結核の成立要因」中の難治化を助長し悪化に関与している因子(合併症)の表であり、表9は今回の難治結核の死亡例の合併症の集計である。死亡例のみの集計で表8との比較は不適當であるが、当時と比べて結核患者が老齢化したため合併症の増加が著しい。太字は結核の悪化に特に関与していると思われる疾患の症例数である。

Table 8. Factors which Promote the Progression of Disease and Affecting the Worsening

	Out of 735 cases	Number of cases	%
Cardiovascular system 15 cases (1.9%)	Heart diseases	4	0.5
	High blood pressure	4	0.5
	Nephritis and tuberculosis of the kidney	7	0.9
Digestive system 31 cases (4.0%)	Not-operated gastro-enteric diseases	18	2.3
	Gastroectomy	4	0.4
	Appendectomy	5	0.6
	Intestinal tuberculosis	2	0.3
	Diseases of the liver	2	0.3
26 cases (3.3%)	Diabetes mellitus	9	1.2
	Artificial or spontaneous abortion	12	1.5
	Delivery	14	1.8
	Old age	13	1.7
	Psychiatric diseases	5	0.6
	Spinal caries	4	0.5
	Use of steroid hormones	3	0.4

( ) : %

By Kitamoto (1963)

Table 9. Complications

Causes of death	TB	Not -TB	Total	Causes of death	TB	Not -TB	Total
Bronchial asthma	5		5	Diabetes mellitus	9	4	13
Bronchiectasis	2	1	3	Hyperthyroidism	1		1
Pneumonia	1		1	Prostate hypertrophy	1		1
Pulmonary suppuration	3		3	Rheumatism	4		4
Pulmonary emphysema	4	1	5	Pain of knee joint	1		1
Pneumoconiosis	1	1	2	Medicinal exanthema	4		4
Bronchial fistula	2	1	3	Senile exanthema	1		1
Suppurative pleurisy	15	2	17	Polokeratosis	1		1
Spontaneous pneumothorax	5		5	Herpes zoster	1		1
Cor pulmonale		6	6	Syphilis	2	1	3
Valvular diseases	2		2	Serum hepatitis	1		1
Heart insufficiency	7	1	8	Disturbance of liver	5		5
Incomplete block	1		1	Cirrhosis of liver	3		3
High blood pressure	9	4	13	Ascites	1		1
Aortitis	1		1	Nephritis	7		7
Arteriosclerosis	2	1	3	Cystitis	1		1
Cerebral embolia	1		1	Gastric ulcer	3		3
Cerebral softening	3	1	4	Gastroptosis	1		1
Psychosis	1	1	2	Gastro-intestinal inflammation	1	1	2
Neuritis	4	1	5	Cancer of digestive organ	2	1	3
Neuralgia	1	1	2	Rectal prolapse	1		1
Retinitis pigmentosa	1		1	Anal fistula	1		1
Spinal deformity	1		1	Haemorrhoids		1	1

Death of TB: 202 cases, death of not-TB: 59 cases.

\*\* : Other complications than causes in not-TB cases

Table 10. Factors Considered as Motive for Deterioration among Severe Cases

Factors	Died of TB	Died of non-TB	Total
Common cold or influenza	11 cases	1	12
Fever	3		3
Use of steroid hormones	9	3	12
Treatment of bronchial asthma	1		1
Use of anti-inflammatory drugs	1		1
Delivery	2		2
Leave from hospital or travel	3	1	4
Taking alcohols	2		2
Change of environment	6		6
Operation of digestive organs	4	1	5
Diagnostic failure	2		2
No treatment of tuberculosis	5		5
Deficient chemotherapy	26		26
Unchanged chemotherapy	2		2
Primary drug resistance	1		1
Multiple drug resistance	19		19
Medication unable	12	1	13
Pneumoperitoneum	1	1	2
Pneumothorax	1		1
Operation of thorax	7		7
Haemoptysis or haemoptoe	32	2	34
Haemoptysis due to insulin		1	1
	202 cases	59 cases	261 cases

糖尿病の合併率は約5%であつたが、今後はさらに増加するであろう。糖尿病合併肺結核の場合は血糖値の調節に成功すれば糖尿病非合併例と同程度に化学療法が奏効するといわれ、また逆に図4のごとく血糖値が高くなるほど結核の悪化率は上昇する。しかし結核も糖尿病もともにその経過が長く、その間完全に血糖値を良好な調節下に保つことはきわめて困難である。糖尿病合併肺結核例が増加しつつある今日、糖尿病専門医の協力のもとに両者の治療と指導にあたるのが適切であろうと考えられる。

また短期間に発症し、結核の悪化に直接関与したと思われる因子について集計したのが表10である。副腎皮質ホルモンの投与が結核の悪化を促すことは以前より知られているが、最近気管支喘息や関節リウマチ等の合併症もふえ、副腎皮質ホルモンの使用の機会もふえてきたので、この方面の管理にも厳重な注意が必要である。反面、副腎皮質ホルモンを用いた場合、抗結核薬の細胞膜透過性が増加し、抗結核薬の効果がふえるのではないかと期待ももたれるが、図5のごとく、大量の副腎皮

質ホルモンとRFPを併用したマウス実験結核症の成績は、RFPがその薬効を表わすには少なくとも通常投与量の10 mg/kg以上を要し、RFP単独投与では多少の効果認められる5 mg/kgでは副腎皮質ホルモンによる生体防御機構の弱体化がRFPの抗結核作用を上回るためか、薬剤無投与群よりもむしろ早期に結核が進展し死亡している。したがって副腎皮質ホルモンの長期かつ大量投与が必要である場合は強力な抗結核薬の併用が望ましい。

表11は直接死亡のきっかけとなつた諸因子である。表10と共通して目立つ因子は「かぜ」および「インフルエンザ」である。これらはしばしば結核の悪化を招き、とくに低肺機能者ではいつそう肺機能が低下して時に致命的なものとなる。インフルエンザの防止には予防注射が有効であるが、超重症例ではかえつて症状の増悪する例もみられる。図6はインフルエンザの伝播が同室患者に対してはきわめて早い、他室患者への伝播には多少の時間が要することを示している。したがってインフルエンザ流行時に患者を感染から守るためにはインフ

Fig. 4. Relation between the Course of Pulmonary Tuberculosis and the Levels of Blood Sugar

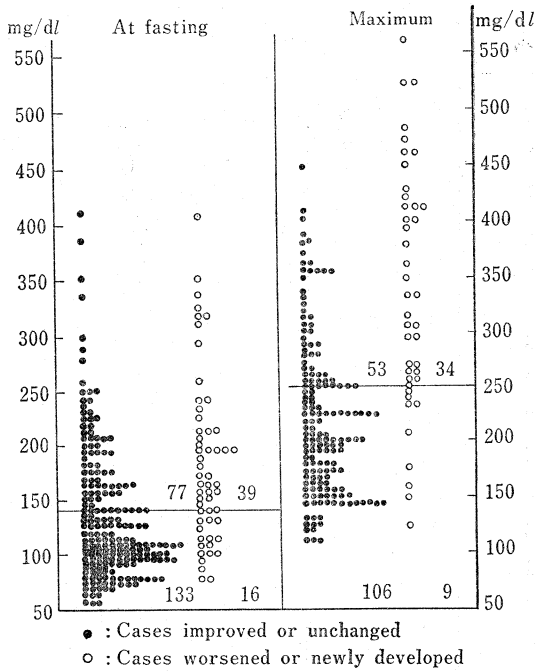
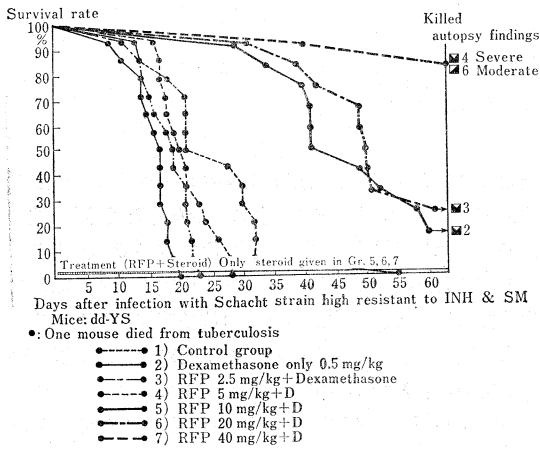


Fig. 5. Combination of Rifampicin with Steroid Hormone Mortality Curve



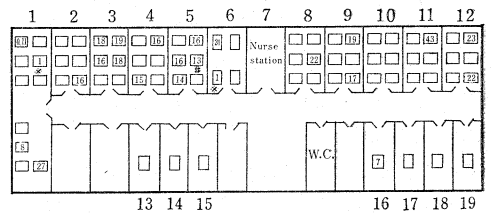
ルエンザが発生した部屋の患者を一定期間他の部屋の患者から隔離するのが望ましく、療養所に今なお存在する大部屋方式の病室はインフルエンザまん延防止の点からは好ましくない。また重症者に接する機会のある者にはあらかじめ予防注射をして患者までインフルエンザウイルスが到達しないようにする必要がある。なお ABOB の使用には、ある程度患者の発症をおくらせるのに役立つが完全ではない。

そのほか外出、外泊等の後で悪化死亡する症例も少なくない。寒期や「かぜ」の流行期の外出にはとくに十分

Table 11. Factors Relating to Their Death among Severe Pulmonary Tuberculosis Patients

Factors	Number of cases
Common cold or influenza	9
Fever	23
Chill	1
Short leave from the hospital	13
Catch cold after short leave	2
Vaccination of influenza	1
Haemoptysis (Except death due to haemoptysis)	8
Spontaneous pneumothorax	1
Spontaneous pneumothorax and staphylococcus infection	1
Constriction or chest pain	2
Fibrillation	1
Deterioration of pulmonary tuberculosis	1
Edema	2
Oliguria	1
Cerebral embolism	1
Psychosis	1
Numbness in lower extremity	3
Failure of liver function	3
Abdominal pain	4
Melena	2

Fig. 6. Outbreak of Influenza in the Tuberculosis Ward of S-hospital (1970)



※ Same person; moved from room 1 to 6.  
# Caught & developed influenza outside of Hx.  
No. : TB-patients get influenza, and figure indicates days from the appearance of index case to the onset of influenza.  
Empty: TB-patients who died not set influenza.

注意しなければならない。

考案

先述のごとく、戦後化学療法が導入されて以来、結核発病率も死亡率も著しく減少した。しかし、ここ数年間についてその推移をみると、その減少ぶりがやや鈍化の傾向がみられる。この現象はわが国に限ったことではな

く、たとえば英国についてもその傾向が云々されているが、その結核死亡率はすでにわが国に比へるかに低くなっている。

私どもは内科医の立場からわが国の結核死亡例について分析を行い、なお結核死亡数を減少させようの余地があるか否かにつき検討を加えた。

表1の肺結核死亡例の難治化要因の表より推察されることは化学療法(化療)不十分例の減少である。いわゆる二次薬の出現以前は抗結核薬の種類が少ないこととわが国の経済状況の貧困から患者に十分な化療を施しえず、このためやむをえず化療不十分となつた症例が多かつた。しかし現在では抗結核薬の種類も豊富となり、またその併用方式も確立された結果、化療不十分が原因となつて死亡する症例は減少してきたし、また将来も減少することが期待される。この表からは、むしろ「発見時すでに重症」例が多く、このような患者を重症化する以前に早期発見することが重要な問題である。最近肺癌患者の急速な増加のため、とくに老人の場合、肺の異常陰影を結核としてみるよりもむしろ肺癌を疑う傾向が強い。このため肺結核の診断および治療開始のおくれが生ずる機会がふえてきた。肺諸疾患の適確簡便迅速な鑑別診断法の確立が望ましいが、胸部レントゲン写真読影に関し、さらにいつその適切な医学教育と胸部疾患専攻の医師の養成の必要性が痛感される。

難治肺結核の大半は多房空洞を有し、したがつて病巣内の結核菌数も多く、いかに抗結核薬が増加しても、あたかも耐性菌製造所のような感を与える症例が多い。これらの症例の中には病巣の変化もなく、長年月の入院生活に耐えられず、諸般の事情によりやむなく社会に復帰した症例も少数ながら存在するが、これらの患者よりどのくらい被感染(初回耐性)例が出現するかが問題である。幸いに現在まで初回治療例の結核菌の耐性出現率の上昇は報告されていない。

多剤耐性例は多く重症で、今日の常識からすれば不治療例であり、現在これらの症例をどうこうするというよりも、むしろこれから多剤耐性となりうる可能性のある症例をいかにして耐性化以前に治療してしまうかが今後の問題である。今日、抗結核薬は往年に比べて著しく増加したが、決して無尽蔵ではない。むしろ新抗結核薬の開発に関しては不安をいだかざるをえない。すなわち、われわれは現在まだ臨床試験中の1~2の新抗結核薬を有してはいるが、今日まで常に華々しく登場してきたような強力な新抗結核薬はRFP以後遭遇しないし、また基礎実験段階にあるということも聞かない。したがつてわれわれは現存の薬剤で効率よく治療することを考えなければならない。また難治結核は長期の化療が必要なことから、難治結核の成立要因をみても、また難治化後の悪化要因をみても、いわゆる「治療の中だるみ」がかな

りの率を占めるに至っている。INH耐性菌は毒力が低下しているという実験的根拠から多剤耐性例においてはINHを加えた2~3者併用が多く用いられるが、表5にみるごとく、INHを加えた化療においても必ずしも悪化を防いではない。むしろ表7のごとく、少なくとも1~2剤の未使用の強力化療薬のある場合に好転がみられており、いかに未使用抗結核薬の存在が大きいかかわかる。したがつてはじめから長期の治療を見込まれる症例に対してはいたずらに未使用薬を濫用することなく、すでに耐性となつた薬剤についても、なお使用価値の存在するものは、これらと未使用薬を併用して用いるべきである。図3は先年著者が行つたin vivoの成績である。すなわちマウス実験結核症に対し、INH(50~100mcg)、SM(>2,000mcg)完全耐性を示す人型結核菌Schacht株に対し、もちろんINH、SM単独またはINH・SM併用投与ではなんらの効果もなかつたが、THにINHおよびSMを加えることにより、THの効力を著しく増強した。THとINHの併用に関しては以前からin vitro、SSAAT法および臨床実験が行われ、TH単独治療に比して良好な成績が得られていた。しかしこの機序の説明に関しては結核菌の耐性が一様でなく、病巣中に残存するINH感受性菌に働くのであろうとか、INH耐性菌は毒力を減ずるため、INH投与によりいつそう耐性が上昇し、毒力の回復を防止するのであろうと推論されてきた。しかし、この実験に用いたSchacht株は単個菌より増殖した均一の耐性菌であり、本実験によつてINH(またはSM)は他の感受性薬剤と併用することにより直接耐性菌に作用することが判明した。INHはTHとはとくに強い併用効果を表わすが、KM、CPM、EB、Isoxyl等と用いても併用効果のあることが判明した。また後に吉田、鈴木は同様の実験条件でRFPとINHを併用させ、RFPの抗結核作用を助長することを確かめた。したがつて既使用薬といえども用いようによつては無価値ではないから、このような実験を通して、その使用価値の判明したものは使用すべきであろう。ましてや低耐性のものは再投与する価値は十分にある。またいわゆるクルクル療法や間欠投与方法などは耐性上昇をいくらかでも遅延させようとする方策であり、これらはいずれも「治療の中だるみ」防止策として、また治療効果をいくらかでも延長させようとする方法である。

次に結核経過中に他疾患にて死亡した症例(表7)は59例中33例が難治例で、本来はその大部分が肺結核にて死亡する危険性があつたものである。前述のごとく両疾患とも重症である場合、とくにそれが肺疾患の場合は、死因がいずれにあるかを決めがたい。大半は死亡直前の疾患の推移とその印象から診断する場合が多いが、判定に客観性をもたせるため、なんらかの標準を定める

ことが望ましい。

また他疾患で死亡するに至らなくても結核罹病期間の長期化、老人化に伴って、その合併症は著しく多くなってきた。その合併症の中にはたとえば糖尿病のごとく、結核を悪化させる因子となりうるものがあり、近年一般成人の糖尿病の増加に伴い、最近糖尿病合併肺結核症例が増加しつつある。また気管支喘息のごとく、その治療(ステロイド療法)により結核を悪化させるものもある。公害による肺結核への直接的な影響については、今回の調査では不明であった。糖尿病合併例は印象としては胸部レ線上空洞壁が厚肉の感を与えるが、これは乾酪物質が多いためであろうか。今後免疫力低下とも結びつけて研究する余地のある問題であろう。しかし、かなりの重症例でも血糖値の調節により、よく回復しうることは日常われわれがよく経験するところである。なおこの血糖調節に関し、化療の進歩した今日、食事量を非結核例と同様厳重に制限すべしという意見も存在するが、化療が進歩したとはいつても、回復は宿主側の抗体を含む抵抗力に負うところ大であり、さらに修復力や化療の副作用防止などを考えれば、やはり許せる限り、高カロリー食を与えるべきであろう。むしろ現在は化療の発達によりかなりの高血糖例でも結核の好転例がみられるようになった。糖尿病患者の場合、結核の発病しやすさや悪化の速さが非糖尿病例よりも激しいので、血糖測定のみでなく、ハイリスクの点から胸部レントゲン検査を厳重に行うことが望ましい。なお成績の項にも述べたごとく、食事療法は長期を要し、たとえ食事制限をゆるやかにしたとしても、他の患者と混じって、その制限に耐えることは至難である。また管理医としても1~2の患者を特別に治療するのは手数がかかり、常に最新の知識をもつて監督しきれない。このためできるだけこのような患者を特定の施設に集め、糖尿病専門医の協力を得て集団的に指導し、治療したほうがよいのではないかと思われる。

結核悪化の原因の大部分は、治療法の不完全さや咯血によるが、かぜ、インフルエンザおよびステロイドの使用による悪化も見逃せない。ステロイドは近年気管支喘息や関節リウマチ等にますます使用されるようになり、感冒症状においてさえ安直に使用され、いささか行過ぎの感なしとしない。しかし消炎による自覚症状の消失には役立つとも、一方宿主側の免疫力を低下させるため、しばしば、結核をはじめとして感染症の増加が起っている。ただし抗結核薬と併用する場合は薬剤の細胞への透過性を高めて、抗結核作用を増強しうることも期待される。図5はそのような期待のもとにステロイドの大量にRFPの各量を投与した動物実験であるが、結局RFPは単独投与でも確実に有効な10 mg/kg/日以上も投与しない限り有効でなく、それ以下の不十分な投与量にてはか

えつて無治療群よりも早期に死亡した。これは宿主側の抵抗力の著しい減弱のために悪化の促進が起つたと考えられ、ステロイド投与中はいつそう強力な化療を施す必要のあることが痛感された。また弱少抗結核薬や耐性薬剤の投与中はステロイドの投与はひかえるべきであろう。さらに非ステロイド性消炎剤においてもステロイドほどではないにしても同様の現象がみられる。

重症患者もある程度環境と釣合がとれていればなかなか死亡するに至らない。そこになんらかの因子が加わり、釣合が失われたときに死亡に至るようである。それをかりに「死亡のきつかけ」と称した。表11に羅列した各項目は必ずしもそれにふさわしいもののみではないが、このうち、目立つものは感冒症候群と外出である。重症肺結核で肺活量が少なく、かつ抵抗力のない患者は「かぜ」症候群、とくにインフルエンザによる症状は普通健康人のかぜ症状に比べてきわめて激しく、患者はしばしば苦悶状態に陥り、これを転機として頻脈となり、肺性心の状態に至ることもある。また外出、外出はそれ自身の荷重負担による肉体の消耗のほか、長期の入院により感染をまぬがれていたものが、外出により、多数の人と接触することにより、「かぜ」をはじめとする細菌またはウイルス等に感染し、症状を悪化させるものと推論される。外出は患者の長期入院による精神症状を改善させるうえに大いに意義があるが、不幸な転帰を防止するためには十分な配慮が必要である。インフルエンザの療養所における流行の1例を示したが、ほかに昭和33年東京都立府中病院の流行が報告されている。流行形式はいずれも似通っており、大部屋における流行は凄じい。しかし小部屋方式の病院では大流行をみない。大気安静療法の意義が低下した今日、療養所においても小部屋形式の病室に移行すべきであろう。

以上述べた結核死亡減少対策は姑息な方法の感を免れないが、それでもこれらのことを念頭において治療に当たれば少しは結核死亡率の低下に役立つであろう。

## 結 論

結核死亡例について死因の分析とその個々の要因に関する防止対策について触れたが、以上を要約すると、

1. 健康診断：中高年齢層で普段健康診断の機会に恵まれないものにまで健康診断の対象をひろげ、「発見時すでに重症例」をできるだけ少なくする。また肺陰影出現のさいは結核をまず考慮に入れ、治療開始のおくれのないように医学教育を徹底させ、かつ結核専門医の養成につとめる。

2. 化療にあたっては将来のことも考え、最も効果的で副作用の少ない方法を選ぶ。有効な未使用抗結核薬とともに、すでに耐性となつた薬剤をできるだけ利用できる方法を検討し、いわゆる「治療の中だるみ」をできる



だけさける。

3. 糖尿病患者および副腎皮質ホルモン使用者に対しては健康人以上に胸部レントゲン検査を厳重にする。

4. 重症者ではできるだけ「かぜ」やインフルエンザ感染の機会を遠ざける。

以上の対策を実施することにより、若干にせよ結核死亡率が減少するものと思われる。

本論文の大半は第46回結核病学会総会で述べた。恩師北本治東大名誉教授のご高聞を感謝いたします。またご協力をいただいた各関連施設の皆様にお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Matsumiya, T. et al. : Jap. J. Tuberc. & Chest Dis., 16 : 14, 1970.
- 2) Freerksen, E. et al. : Praxis d. Pneumol, 23 : 450, 1969.
- 3) Yoshida, F. et al. : Jap. J. Tuberc. & Chest Dis, 16 : 35, 1970.
- 4) Kitamoto, O. et al. : Jap. J. Tuberc., 8 : 63, 1960.
- 5) 北本治 : 日本胸部臨床, 21 : 514, 1962.
- 6) 北本治 他 : 胸部疾患, 7 : 38, 1963.
- 7) 北本治 他 : 最新医学, 21 : 139, 1966.
- 8) 北本治 : 結核, 38 : 296, 1963.
- 9) 北本治 他 : 治療, 46 : 1619, 1964.
- 10) 鈴木敏弘 : 結核, 46 : 153, 1971.