

## 第 49 回 総会 シンポジウム

## II. 肺結核の残したものの

座長 島村喜久治

国立療養所東京病院

受付 昭和 49 年 7 月 6 日

## The 49th Annual Meeting Symposium

## CONSEQUENCE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

—What Has Gone and What Remains after Tuberculosis Invasion?—

Chairman: Kikuji SHIMAMURA\*

(Received for publication, July 6, 1974)

Though the prospects for overcoming tuberculosis are bright from the epidemiological standpoint, yet many "consequences" have been left behind in the mind and body of a lot of tuberculous convalescents. The fact has given rise to new problems awaiting to be solved by the clinical medicine.

Those problems are pulmonary functional disorders, secondary infections, resulting from irreversible morphological changes as sequelae in the lung, as well as low-spirited psychology on the part of the convalescents due to long protracted medical treatment. Were the deeds, which have been conducted by tuberculosis specialists and by which these "consequences" have been left behind, indispensable to save lives of those patients? Could they be done without leaving consequences? Or, can they be done without leaving consequences in future?

At this symposium, 4 speakers presented the following reports:

First, Dr. Yoneda analysed radiologically as well as pathologically morphological changes in the lung which were left behind by medical treatment for pulmonary tuberculosis. He classified them chiefly into bronchiectasis, pleural adhesion and thickening, atelectatic sclerosis, and open negative cavity. These changes not only form the basis of secondary infection, but also cause pulmonary functional disorders. He discussed on the mechanism of developing these secondary infections or functional disorders

Dr. Nagano indicated that 43% of the causes of death among pulmonary tuberculosis patients were occupied by respiratory failure, and that more than half of them had attained negative conversion bacteriologically. This means about 20% of the patients could not be discharged from hospitals because of their respiratory failure, even though they could attain the bacilli negative status.

He examined influences of chemotherapy, pneumonectomy and thoracoplasty on the respiratory function and stressed the importance of therapeutic program of maintaining the product of % VC and FEV<sub>1.0</sub>% above 3,200, in order to prevent severe hypercapnia.

Dr. Okayasu conducted a study on the secondary infection which followed the healing of pulmonary tuberculosis and found that its incidence rate was 6%. It occurred mostly 1~2 years after negative conversion among advanced cavitary cases with % VC less than 50. He suggested its

\* From the Tokyo National Chest Hospital, Takeoka 3-1-1, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.

relation to the rapid increase of negative conversion which has been brought about by the recent potent drug rifampicin for advanced pulmonary tuberculosis cases. Among various secondary infections, he particularly reported on the diagnosis and therapy of chronic refractory cases such as pulmonary aspergillosis, pyocyanosis and atypical mycobacteriosis.

Lastly, Dr. Fukatsu reported the results of some psychological studies which have been conducted on 130 convalescents who didn't want to be discharged from the hospital, although they had been bacilli negative for more than 6 months and were diagnosed as fitted for discharge from medical standpoint.

According to the Cornell Medical Index Questionnaire, the total of Group III plus Group IV exceeds 50%. This tendency becomes more remarkable, attaining to 70%, after the lapse of 2 years following negative conversion.

He stressed the lack of psychological guidance during medical treatment. He pointed out further the danger of the rising trend of treating pulmonary tuberculosis patients solely from, the aspects of physical changes, which will be intensified also in the coming years with the development of chemotherapy.

In the medical treatment for pulmonary tuberculosis in future, it must be important to avoid, as far as possible, surgical treatment, particularly collapse therapy and long-term hospitalization, as well as to rehabilitate them early, in addition to initiate intensive chemotherapy and to continue it consistently, lest troublesome morphological changes should be left behind.

1つの国に結核が侵入しまん延し、やがて消退していくのに1世紀はかかるとして、1931年 Flatzeck-Hofbauer が *Kommen und Gehen der Tuberkulose* という本をあらわしている。日本も明治以来100年をへて、ようやく、この世紀の伝染病を克服できるかという段階に達したようである。マクロ的に、というのは疫学的にみれば、これはこれで慶賀すべきことであろう。しかしミクロ的に、個々の患者を扱う臨床の立場からこれをみた場合、回復者の心とからだに何も残さないで、この世紀の伝染病は過ぎ去りつつあるか。嵐の通りすぎたあとに、臨床医学が新しい課題として取り組まざるをえない状況は生じていないか。結核は治つたけれど社会復帰できない回復者、社会復帰できても、自己の生命、家族あるいは社会にとって数多くの難題をかかえた回復者たちが、多数、嵐のあとにうめいていないか。この回復者たちの心とからだに、肺結核の治癒と引き換えに刻みこまれた結核の傷あとを扱ってみようというのが、このシンポジウムの主題である。主題は大きく分けて、次の目標をもつ。

(1) でき上った、こういう回復者の実態とそれへの対応の仕方。肺結核の残した新しい疾患に苦しむ、これらの回復者に対して、何がこれからの研究課題となるか。これは、結核患者を治療してきた結核医の責務といえるであろう。

(2) こういう回復者を今後は作らないような治療の仕方。かつての肺結核治療法の中で何が反省され、何がこれからの研究課題となるか。これは、肺結核以外の慢性

疾患の治療にもひろく役立つはずであるし、更に言えば公害対策の原理にもかかわる課題であろう。

報告は、便宜上、肺結核治療後の肺の形態学、呼吸機能、呼吸器の2次感染および回復者心理の4つに分けて行つてもらつたが、この4つの傷あとは、回復者という1つ的人格の中に、それぞれの度合の差はあつても、しかと共存しているものである。

報告・討議の結論をまとめると次のようになる。

(1) 肺結核治療後に残る肺の不可逆的な形態的諸変化の主なものゝは気管支拡張、胸膜の癒着と肥厚、無気肺硬化および菌陰性空洞である。それらは、それぞれの量と質に応じて、呼吸機能障害を随伴し、2次感染の場を提供する。

(2) しかも、形態変化・呼吸機能障害・2次感染というサイクルは、一度成立すると悪循環的に進行して死に至ることも少なくない。

(3) そして、形態変化、呼吸機能障害、2次感染は、現在の医学水準ではいずれも難治で、広く呼吸器病学のこれからの課題といえる。

(4) 他方、心理的退嬰は排菌陰性化後漸増し、2年を越えると更に顕著となる。

(5) そこで、肺結核のこれからの治療法として、早期診断、早期化学療法と並んで、早期社会復帰、ことに療養期間の短縮が強調されるべきである。そしてそのためには、初期化学療法の強化と中断のない継続が必要となる。外科療法ことに虚脱療法と長期入院は、可能な限り回避すべきである。

# 1. レ線所見と形態学

国立療養所東京病院 米田良蔵

わが国における肺結核は BCG の普及化と化学療法 of 著しい進歩により、その新発生率の低下と死亡率の減少がいまや明白な事実となつて現われつつあり、さらにリファンピシンの出現によつて排菌陰性化はいよいよ容易な状況となつてきている。

しかしながら肺結核の治癒過程における形態学的変化と機能の障害については、如何ともしがたいものがあり、国立療養所、民間療養所のいずれにおいてもその死亡原因の 50% 弱は慢性心肺不全となつている。われわれの病院においても、断面調査において肺活量測定不能者および肺活量 45% 以下のものが約 20% に認められ、また解剖例においても昭和 45 年から 48 年までの結核解剖例 96 例中排菌陽性者と排菌陰性者との比は 48 例宛の同数であつた。これらの現状から判断するならば「肺結核の残したもの」と表現できるような症例が現在の結核医療の底辺に沈殿しつつあり、肺結核は治つたけれど、それによつてもたらされた形態学的変化を基盤として、次に起こつた二次的な変化群のために社会復帰をはばまれている場合が非常に多くみられる。これは注目すべき問題点であり、「肺結核の残したもの」について改めて分析整理し、結核患者の管理における変貌を把握することは、現行の結核医療の面からも極めて重要なことと考える。このような二次変化群について、臨床例、剖検肺、切除肺をもとにして、レ線と形態上の変化について感染の立場から若干の考察を試み今後の結核医療の問題点のいくつかを探つてみたい。

## 肺結核のもたらすもの

肺結核の残したものは、基本的には自然治癒とともに化学療法による治癒過程として、あるいは人工気胸、外科的治療が加えられることにより残されたものをいうのであり、これを形態学的に分析すれば図 1 に示すとき基本的な変化群になるといえる。これらの形態学的変化群は、実際的にはそれぞれが単一なものとして現われるものではなく、それぞれが互いに関連し合い因果関係を結んでおり、種々な組み合わせをもつた複雑な構造を示すのが特徴であるともいえる。このような変化自体を「結核の残したもの」というべきであろうが、しかしこれをより広い意味で理解するならば、かかる後遺症がその予後においていかなる役割を果たしながら二次的な変化を招来するかという問題をも意味するものと考えられる。そこで形態学的変化群の代表的なものとして、気管支拡張、胸膜の癒着および肺形成、無気肺萎縮硬

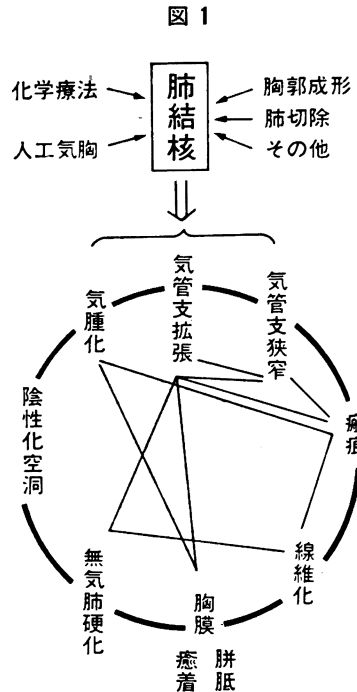


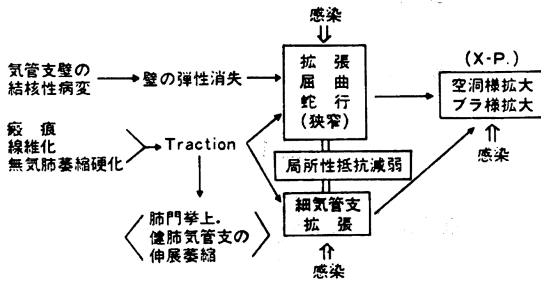
図 1

化、陰性化空洞があげられるが、これらを中心に考えてみたい。

## 気管支拡張について

気管支の拡張は肺の変化のなかで最もありふれた基本的な変化であり、古くから posttuberculöse Bronchiectasie として取り扱われている。レ線所見ではいろいろな複雑な陰影として残るために結核病巣と誤認され、いつまでも治療の対象とされていることがしばしばみられる。気管支の拡張は気管支壁の結核性病変自体によるものと、周辺組織の萎縮硬化に伴つて起こるものとの両者の組み合わせによることはいままでのないが、どちらかといえれば肺実質の萎縮硬化および成形術による肺虚脱に伴う牽引作用による拡張が多くみられる。一般に結核病巣は上葉に多いため posttuberculöse Bronchiectasie も当然上葉に頻発するので、その分泌物の排出は物理的な理由から比較的容易であるように思われるが、高度な変形と屈曲あるいは換気の不全により分泌物の排出は必ずしも容易でなく、これが混合感染の母地となつている事実を多く認めることができた。また posttuberculöse Bronchiectasie といえどもそれは固定化し停止性的変化ではなく、局所の抵抗性の減弱と相まつて感染の関与により長年月にわたつて進行性であり、時には著しい変化に達

図 2



することがある。また気管支拡張性変化のなかには中・小気管支のみならず細気管支性の囊状拡張、気腫性囊胞、空洞の鑑別が困難となり、感染の高度なときにはその病状の把握に困ることが多い。二次的感染の代表ともいえるアスペルギルス症もこのような変化を基盤として発生しているものがかなりの例にみられた。いまひとつ気管支系の変化として重要なことは、上葉に病変頻度が高いためしばしば肺門は著しく挙上し、これが横隔膜癒着と相まって健康肺としての下肺野気管支は上下両方向に牽引伸展し直線状となることが多く、このことはすべての気管支系はもちろん肺実質においても atrophy の現象を招くことを認めた(図2)。また慢性気管支炎などではその感染源として副鼻腔炎が問題視されるが、posttuberculöse Bronchiektasie の場合には肺内にすでに副鼻腔炎に相当するものが存在するのであるから、潜在性の感染の繰り返しによる慢性気管支炎様の変化を起こしやすいことも十分にうなずける。

胸膜の変化

広範な結核病変の胸膜への波及、結核性胸膜炎、膿胸、人工気胸、肺切除術などにより胸膜の変化として肥厚癒着あるいは膀胱形成が起こり、いわゆる拘束性障害の原因となることは周知の事実である。この胸膜変化に影響され誘発される二次変化としてアスペルギルス症、非定型抗酸菌症がある。ア症においては 40% の症例に、

発病前の胸膜変化がみられることは注目すべきであり、非定型抗酸菌症においても同様なことが認められた。しかしながらこの場合、二次感染初期の病理材料が容易に得られないので、時を追つての形態学的な裏付けは困難である。おそらく胸膜の癒着による胸膜直下のプラの発生、気管支および細気管支の拡張、換気不全などが誘因になるものと考えられる。

拘束性障害と閉塞性障害

拘束性障害は結核の代名詞のごとくに考えられがちであるが、これに閉塞性障害が加わり混合性障害として現われることがしばしばみられるが、これは病巣の拡りと罹病期間に相関していることが多い。当院の昭和48年4月、5月の調査によれば Tiffeneau 1 秒率をもつて閉塞性障害とみなす限りにおいては図3に示すごとく、混合性障害を示す例がかなり認められた。また一方において肺結核における気腫性変化の成り立ちを考えると図4のごとく局所性肺気腫のいくつかの成り立ちがみられるが、これらの多くは非閉塞性気腫として扱われている。また胸郭成形術、胸膜癒着例、上葉の無気肺硬化例では

図 3

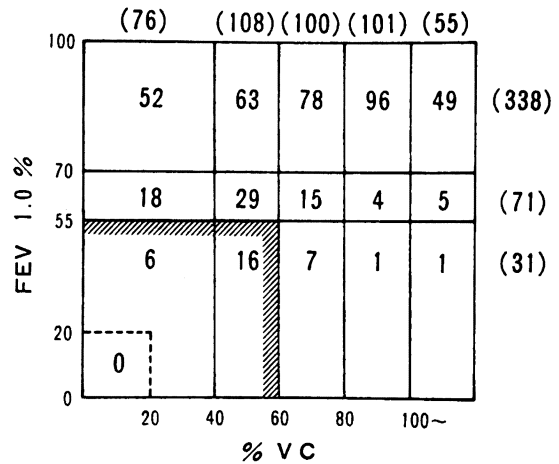
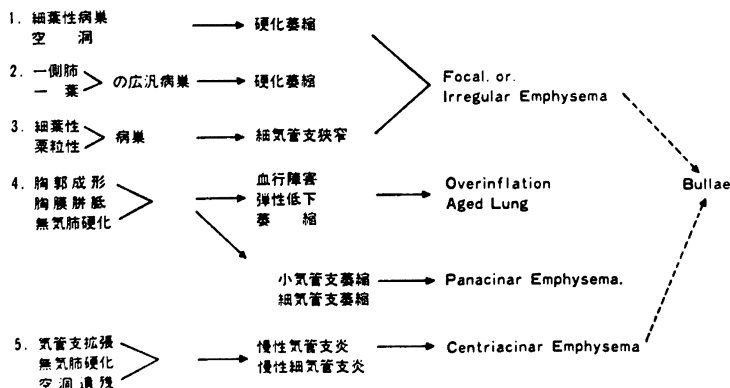


図 4



肺気腫というよりむしろ老人肺を思わせる atrophy を主体とした変化がみられる。すなわち気腫性変化を伴わない呼吸細気管支および終末細気管支の異常な拡張，あるいは中・小気管支壁の萎縮性変化がそれである。このような病変を基盤にして小気管支から末梢気管支領域の感染が加わって細気管支のカタル性化膿性変化，小気管支の Metaplasia，閉塞性細気管支炎などの所見をしばしば認めた。このような閉塞性障害はブラの異常な拡大を招き，さらには呼吸不全へと進行する。これを要約すれば図5のごとく拘束性を主体にした変化群に修飾された肺結核は，加齢因子および組織の萎縮性因子が加わり，さらには免疫低下の因子なども加わってくることは当然考えられることであり，これに気道感染が関与することにより混合性障害へと変化し，この消長を繰り返しながら呼吸不全に移行するものがかなりの例にあるといえよう。

空洞の遺残について

つぎに菌陰性化空洞について考えてみたい。肺結核治療における空洞の予後は重大な関心事の1つであり，いわゆる open negative cavity のかたちをとることが多い。その頻度は再治療例に多く，初回例の約2倍にあたる。レ線所見では Kz, Ky の空洞型に多い。かかる open negative cavity を長期間観察することにより，さまざまなレ線上の変化が示され，その病状把握に迷うことがある。このような所見について図6のごとく系統化を試みた。すなわち空洞の大きさと壁の性状の変化を中心としてみたものであり，このような変化がみられたものには感染による二次変化の場合が極めて多く，最も頻度の高いのはアスペルギルスによる感染であり，fungus ball の形成へと進展するがレ線上定型的な菌球形成をみないものもある。また非定型抗酸菌および一般細菌による二次感染例も認めえた。このような陰性化空洞のレ線上における変化についての形態学的な説明は，それぞれの段階

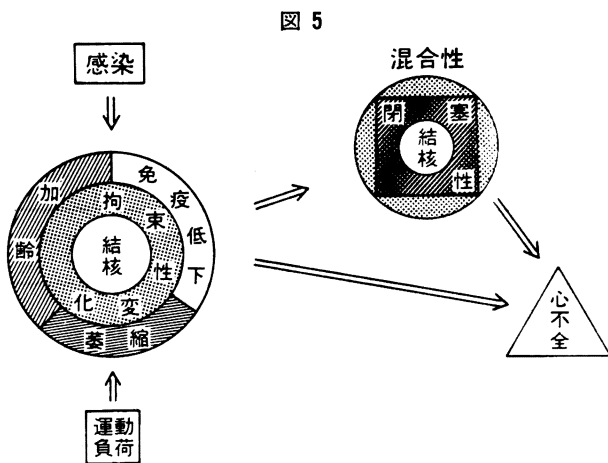


図 5

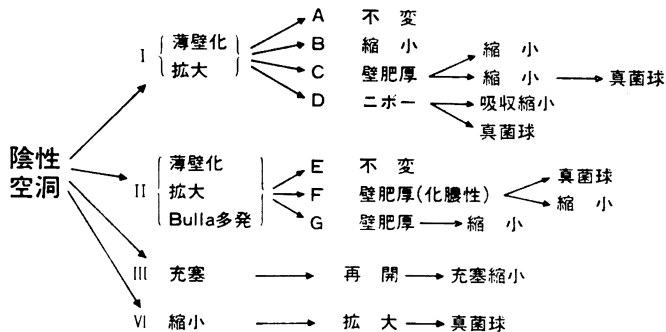


図 6

における病理材料に乏しく，きわめて困難であつた。

ま と め

以上肺結核の残したものについて，感染との関連においてその一面を考察したが，肺結核ことに中等症，重症例の排菌陰性化後の患者管理は，その再悪化防止はもちろんであるが，いたずらに化学療法のみを続けることなく，臨床的にも基礎的にも一般呼吸器疾患としてのあらゆるチェックを厳しくし，二次感染を未然に防ぐか，あるいは早期に発見処理することを考えなければならない。またこのような「残したもの」を作らないことがなによりも重要なことで，これは結核の早期発見，早期治療につぎることはいうまでもない。

2. 呼 吸 機 能

国立療養所南福岡病院 長 野 準

過去5年半の間に当院を退院した肺結核患者882名中死亡患者86例の死因を調べた。肺結核の増悪ないし咯血死は19例22%，残りが肺結核の背景があつてもその

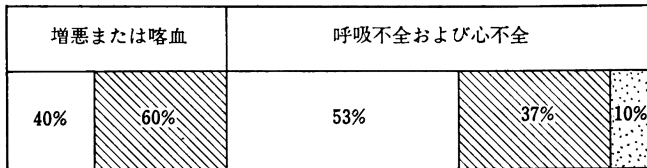
死因は，他のものであつた。このうち37例43%は呼吸不全ないしはこれに伴う心不全であつた。この呼吸不全，心不全死亡の53%は，菌は陰転していた(図1)。

図 1 国立療養所南福岡病院肺結核入院患者の死因(昭和43.1~48.8)

死因	肺結核の増悪 または咯血	呼吸不全および 心不全	結核以外の 原因	計
	19例 22%	37例 43%	30例 35%	86例 100%

肺結核死の排菌状態

□ 菌陰転    ▨ 菌陽性    ▩ 不明



現在結核患者として全国国立療養所に収容されているものの実態を調べた。84施設の昭和48年8月30日の断面調査で、肺結核患者の在院者は16,427名である。肺結核治療とした条件、すなわち菌が1年以上陰性で、1. 空洞が初めからわからないか、消失したもの、2. 浄化空洞、3. 2cm以下の被包乾酪巣、のいずれかをみたすものは、1,772名、10.6%であった。治療として判定できる1,772名について、退院できない理由を集計して、呼吸不全に基づくものが、21.4%であった。それが化学療法のみ治療であるか、外科療法を受けたかは、ほぼ同率である。

菌が陰転しているにもかかわらず、呼吸不全のため約2割が在院している現状と、先の結核の死因の4割が呼吸不全であることがわかる。

肺結核は結核菌による感染症であるから肺胞系、気管支系、胸膜にそれぞれ特異な病理(解剖)学的変化をもたらす。これに化学療法、変形、組織の欠損をも辞さない外科療法の併用などの治療手段、さらには加齢、2次感染症などの合併症という要因が加わって、その治療像は多彩になる。これらの形態学的変化をもとにして、招来される呼吸機能障害像は、拘束性換気障害、閉塞性換気障害のような各パラメーターの低下を示す肺機能障害が現れてくる。しかしこの場合肺結核なるがための機能障害像の特徴は、その病理学的変化が多彩であればあるほど指摘できない。しいていえば、肺実質の変化が主な場合、胸膜の変化が主な場合は拘束性障害、気管支の変化が主な場合は閉塞性障害を示すが、むしろ前者をみることが多い。

肺機能障害が進行すると、動脈血ガス  $O_2$ 、 $CO_2$  の異常値を示し、それがために生体は正常な機能を営めなくなる。すなわちこれを呼吸不全に陥つたという。

肺機能の変化が、加えられる治療の要因によってどのようになるかをみる。まず化学療法のみ群について。肺活量、1秒量ともに病巣の改善とは関係なく、換気機能はほとんど不変である。これは1度肺に結核病巣が発

生したら、それに伴う胸郭容量の変化が始まり、化学療法によって病巣そのものが著明、中等度、軽度改善するにせよ、それは線維化、気腫化に置き換えられるにすぎず、換気機能障害は、最初の病巣の拡がりなりに、固定する傾向があることを意味しよう。

血液ガスをみると、この換気機能の改善を示さないにもかかわらず、 $PaO_2$  の著しい改善をみたものが多く、しかも  $Paco_2$  の明らかな低下の変動はみられない。この  $CO_2$  が変わらず、 $O_2$  のみが変わることは、治療開始前の炎症時期から治療の進行につ

れて、主として換気血流比のバランスが再調整されるためと考えてよからう。

このような化学療法による機能的変化に、外科療法を併用した場合どうなるか。術式によって多少の差はあるが、術前に比して術後は明らかな換気機能の減少を示す。その経年変化を追跡すると、葉切、区切は9カ月後でも換気機能の低下は固定していない。肺切に胸成を加えたもの、胸成は1年半後もいまだ固定しない。胸成は、肺切に胸成を加えたものに比しても、手術前すでに換気機能が正常以下であり、術後はさらに低下して50%前後までになる。術後の高度な拘束性障害は、呼吸不全の要因につながる。

全切では、換気機能は著しく減少するが、9カ月たと術前の50%の上限でほぼ固定する。

肺結核の拘束性障害が進行して高度になれば、肺胞低換気を招く。これに閉塞性障害が組み合わせると、肺胞低換気はさらに決定的になり、結果として動脈血  $O_2$  と  $CO_2$  に異常を示して呼吸不全になる。肺結核の呼吸不全の経過をみると、 $O_2$  分圧低下、低  $O_2$  血症によって始まるが、これは一般的には  $O_2$  投与によって対処できる。これに比して臨床上面倒なのは、 $CO_2$  蓄積型の呼吸不全である。

図 2  $Paco_2$  と %VC×FEV<sub>1.0</sub>% 関係

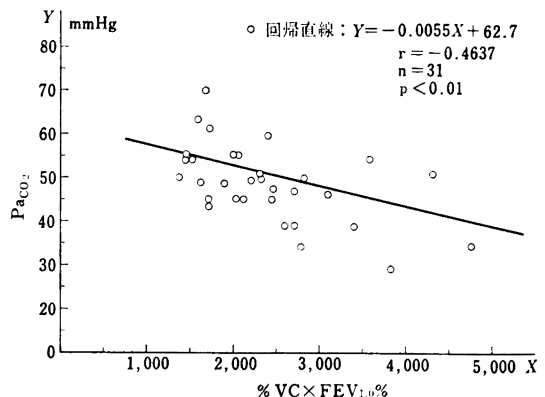
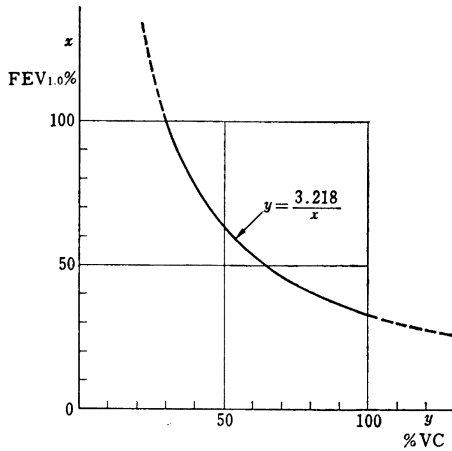


図3



$$Y = -0.0055X + 62.7$$

$$Y = PaCO_2, X = \%VC \times FEV_{1.0}\%$$

PaCO<sub>2</sub> を 45 として計算すると

$$45 = -0.0055X + 62.7$$

$$\therefore 0.0055X = 62.7 - 45 = 17.7$$

$$\therefore X = \frac{17.7}{0.0055} = 3.218$$

$$\%VC \times FEV_{1.0}\% = 3.218$$

$$\%VC \cdots \cdots x \quad FEV_{1.0}\% \cdots \cdots y$$

$$\therefore xy = 3.218$$

$$\therefore y = \frac{3.218}{x}$$

肺結核のもとで hypercapnia で死亡した過去5年間の33例について次のような検討をした。%VC に1秒率を乗じたものをX軸に、動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧をY軸にとってプロットすると、統計上有意な回帰方程式、 $Y = -0.0055X + 62.7$  を得る(図2)。CO<sub>2</sub> 分圧の異常値限界を 45 mmHg として、この方程式のYに代入すると、 $X = 3.218$  となる。このXは %VC, x, 1秒率, yに分けられるので、 $xy = 3.218$  となる。そこでこれを展開して %VC を x 軸に、1秒率を y 軸とした曲線を得る(図3)。

このダイアグラム上に、先の hypercapnia で死亡した33例と、hypercapnia でも生存している6例、正常30例を展開してみる。死亡の1例を除き、hypercapnia は、すべてこの曲線の外側で左上の方に集まる(図4)。これは %肺活量と1秒率との換気機能の指数を乗じたものが、3.200 以下の場合には、ゆくゆくは高 CO<sub>2</sub> ガス血症に陥り、その大部分が致死するということを示唆する。また第3象限に集中しているのは、肺結核のもたらす拘束性障害、%VC の低下が50%以下になることが、その大きな要因であることを示唆する。したがって私はこの  $xy = 3.200$  を肺結核における呼吸不全限界曲線とした。

退院患者で息切れが Hugh-Jones 2~3 度ありながら家庭生活をしている16例について、呼吸不全限界曲線と同じ統計処理をして、%VC を x 軸に1秒率を y 軸にとると、PaCO<sub>2</sub> を 45 mmHg 以下に保つ曲線が得られ

図4 肺結核の換気機能からみた呼吸不全限界曲線

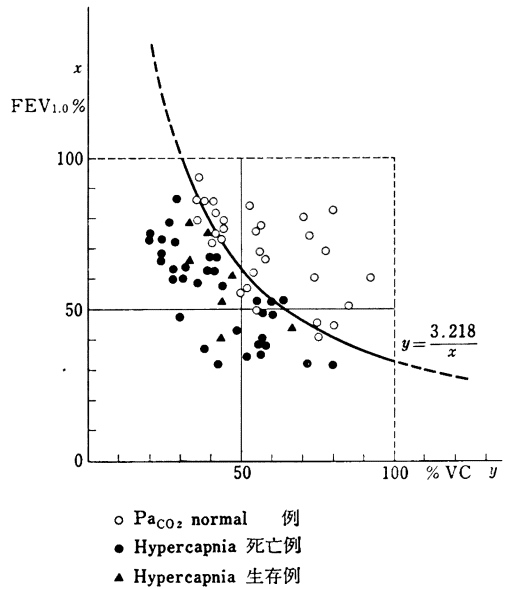
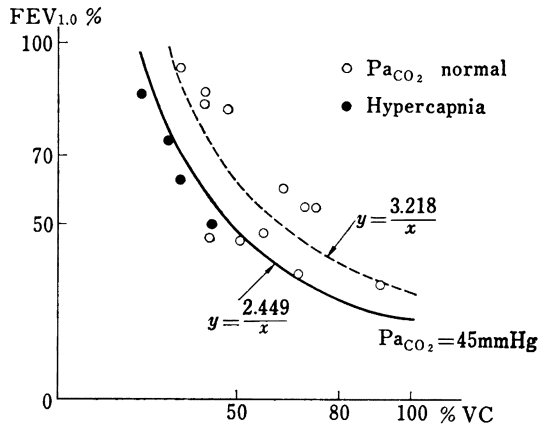


図5 肺結核の換気機能からみた社会生活限界曲線



る。すなわち %VC と1秒率の積約 2.500 が、その限界ということになる。

先の  $xy = 3.200$  の曲線を点線で示しているが、これは呼吸不全の限界であつて、その外側から  $xy = 2.450$  のこの曲線までは、生存しうる呼吸不全の幅である(図5)。

呼吸不全を、生理学的に動脈血ガスの異常値でとらえて、生体が正常の機能を営みえなくなった状態と定義している。動脈血ガスという生理学的因子が異常値を示しても生体が正常な機能を営みえなくなるまでには幅があること、すなわち生理学的因子を取りまく種々の全身的環境因子の背景があることがわかる。すなわち高 CO<sub>2</sub> 血症に対する個体の馴れを含めて、体液のバランス、電解質、総蛋白量、蛋白分画、低 O<sub>2</sub> 血症による多血症、肝機能、腎機能などである。

最後にその対策を要約する。

結核治療技術が進歩した今日においてもやはり早期発見、早期治療が第1である。肺結核は治療前の病巣の拡がり、機能的後遺症の方向付けをすること、また化学療法が成功したとしても、機能障害の根本的改善にはつながらないからである。さらに外科療法の併用は、機能低下を進行性に長く残す。早期発見すれば、これら回避することができるわけである。

治療による機能欠損について、%VC と1秒率との積を3.200以上に保つように工夫できれば、呼吸不全に陥いらせないですむことをまず念頭におき、もしそれ以下でも幸いに社会、家庭生活を営みうる場合には、動脈血ガスのチェック、感染症の合併を予防しながら全身の環境因子に注意を払って、患者の日常生活の管理を周到に行うべきであると思う。

### 3. 2 次 感 染

日本大学第1内科 岡 安 大 仁

#### I. ま え お き

抗結核剤および外科療法の進歩と普及によつて、肺結核症の予後は極めて向上したが、反面では、結核の治療に成功したようにみえても、形態的、機能的後遺症とともに、せき、たんなどの愁訴のため、社会復帰の不可能な例が少なくない。これらの例では、低肺機能や2次感染が主因をなすものと推測されるが、従来、2次感染については、起因菌検索の困難などから、2, 3を除いては、ほとんど解明されておらず、とくにその頻度や population についての検討は極めて少ないというのが現状である。演者は、本邦の現時点における2次感染の実態の一端を知るために、1つは限られた集団についての発生頻度の検討、1つは特定の2次感染の臨床像の追求を行い、今後の課題を提供したいと考えた。

#### II. 発生頻度および Population の検討

調査対象：昭和48年3月31日現在、国療東京病院入院中の肺結核患者685例。

表1 調査対象中の基準該当例

病巣 排菌	1 以下		2 以 上				計 (例)
			せき・たん(0~+)		(++~+++)		
陽性	男	48	138	96	70	45	278
	女	22		42		25	
陰性	男	107	208	172	42	25 (8.2)* (12.7)	407
	女	50		36		(10.3%)* (16.8%)	
計	男	155	346	268	112	70	685
	女	227		78		42	
		72		458			180

\* ( )内は排菌陰性例に対する%, ( )内は排菌陰性・病巣2以上例に対する%

今回の基準：“肺結核の残したもの”という命題を離れずに2次感染をとらえるため、①発病以来排菌なし、あるいは、陰性化後6カ月以上、②病巣の拡がり2以上、③せき、たん(++)以上、これら3条件をすべて満足することを基準とした。

成績：基準該当例は685例中42例(6%)で、男25例、女17例であり、これは排菌陰性者407例の10.3%、さらに排菌陰性で病巣2以上の250例に対して16.8% (男12.7%、女32.1%)と高率であつた(表1)。年齢は男では50歳代、女は40歳代にピークがあり、これは全入院患者年齢構成に対比しても高率であつた。病型は、II<sub>2</sub>型が24例で過半数を占めているが、せき、たん(-)~(+)をも含めた菌陰性、病巣の拡がり2以上例に対比すると、I型31.2%、II型17.0%、III型4.8%となり、病型の悪いほど高頻度となる(表2)。これら42例の肺結核症発病・発見からの経過期間は、10年以上20年未満が17例(44.7%)で最も多く、20年以上も8例(19.0%)あつた。しかし排菌陰性後の期間は、1年以上2年未満にピークがあり、発病は古い、最近陰性化したものが多い。

これは、最近2, 3年の抗結核剤とくに rifampicin 使用の影響が少なくないと思われる。42例中24例(66%)が比肺活量50%以下であつたが、赤沈は軽度促進が多く、白血球数も大多数は正常であつた。42例を胸部X線像、検痰その他から、2次感染症の確診あるいは疑診を得たものは、続発性アスペルギルス症(以下「ア」症)10例(8例は確診)、緑膿菌排出例は11例(6例は確診、2例は膿胸)、非定型抗酸菌排出例4例(2例は確診)、その他グラム陰性桿菌を含む一般細菌多数排出例25例であり、「ア」症と非定型菌の合併1例、「ア」症と緑膿菌合併1例を認めた。これらを総合すると42例のほとんどが2次感染あるいは明らかかな2次感染症と考へうる。これらの傾



表 2 病 型

学会分類	I			II			III			IV			計 (例)
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
基準該当例	0	4	(1) 6	0	(8) 24	6	0	(1) 2	0	0	0	0	42
	31.2%			17.0%			4.8%						
菌陰性・病巣 2以上例	0	6	26	0	154	22	0	40	1	0	1	0	250

( ) は手術例, %は菌陰性・病巣2以上例に対する比

向は、全国療養所でも、ほぼ同様と推測されるので、全国レベルでは、入院患者12万名の6%、すなわち7,200名の推定患者数となる。

III. 2, 3 の2次感染症について

肺結核症の2次感染症は多種多様なものがあるが、今回はとくに、前述の調査結果にも関連させ、また比較的検索が容易で、慢性、難治性ということから、真菌では「ア」症、細菌では、慢性気道症状との関連が問題とされている緑膿菌症(以下「緑」症)、特異的なものとして非定型抗酸菌症(以下「非」症)の3疾患を選んだ。

1. 続発性気管支・肺アスペルギルス症

最近5年間の国療東京病院、その他施設の77症例を検討した。男55例、女22例で男は40歳代に、女では20~30歳代に好発している。結核発病後10~20年の古い結核病歴者が多く、菌陰性化後の期間は2~5年にピークをみた。血痰・喀血例は44例(57%)、好酸球増多は33%であった。病型はII型が多く、「ア」症発症前と発病時との病型には有意差はつげがたく、従来の学会分類、学研分類では当然とはいえ区別しうるものではなく、別個な配慮が不可欠といえる。胸部X線では、fungus ball は77例中42例(54.5%)、胸膜下陰影増強ないし空洞壁の肥厚化は31例(40.2%)で、胸膜下陰影増強は、Fungus ball 出現前にみられることから、今後さらに重視の要がある。診断法は、胸部X線像を主としたものが41例(53.2%)、検痰26例(33.7%)、手術9例(11.7%)、血清診断1例などであった。治療は、Amphotericin B や BAY-b 5097 などの抗真菌剤使用27例(うち10例有効)、外科療法17例(うち10例有効)であった。転帰は治癒8例(10.4%)、軽快27例(35.1%)、不変22例(28.5%)、死亡8例(10.4%)、不明12例(15.5%)であった。

2. 続発性緑膿菌症

緑膿菌感染症は、従来から膿胸合併例に少なくないと言われてきた。また最近では、閉塞性肺炎とくに慢性汎細気管支炎に密接な関連を有することが明らかにされている。今回は、膿胸合併例を除いた「緑」症20例について

検討した。男13例、女7例で、ともに40歳代が多く、ほとんどの例がせき、たん(卅)以上であった。発熱は16例(80%)にみられた。結核発病後の期間は18例(90%)が10年以上であったが、菌陰性化後の期間は10年以上が8例、1年以内が6例で「ア」症とやや異なっていた。これらの6例中には、肺炎を伴って入院、抗結核剤と抗生剤の使用後に結核菌陰性化し、菌交代症と思われる「緑」症例が含まれている。病型ではI<sub>3</sub>が最高率で、手術例は5例であった。胸部X線では、浸潤陰影の出現は11例(55%)、小結節影の散布例は3例(15%)で少なく、胸膜下陰影増強は7例(うち1例は「ア」症合併)であった。肺機能上では、比肺活量50%以下が15例中9例(60%)、1秒率はすべてが70%以下に低下していた。転帰は治癒0、軽快3例(15%)、不変12例(60%)、悪化1例(5%)、死亡4例(20%)で、肺機能の低下と関連して、予後の不良が明らかであった。

3. 続発性非定型抗酸菌症

「非」症は、従来から肺結核症、塵肺その他慢性呼吸器疾患に併発ないし続発することが指摘されてきたが、肺結核の続発性「非」症の実態は必ずしも十分明らかとはいいがたいので、この点を次の2つの調査により検討した。

1) 肺結核症の既往歴を有する「非」症37例(国療東京病院症例)の検討

37例(男23、女14)は、40歳代が過半数で、結核発病後の期間も過半数が10年以上で、3例のみが結核菌排菌歴が明らかであった。37例はすべて、Group 3, *M. intracellulare* で、1例だけがGroup 2との2者排出例であった。症状は一般に軽微で、病型はII<sub>2</sub>が23例(62%)で、I型は1例であった。X線像の特徴としての薄壁空洞は、37例中21例(56.7%)にみられたが、これが本症のみによるかどうかは鑑別困難であった。胸膜下陰影増強は、本症の確認時およびその後26例(70.2%)に認められ、注目すべき所見と思われた。肺機能も比較的良好で、転帰は治癒10例(27.0%)、軽快13例(35.1%)、不変9例(24.3%)、悪化3例(8.1%)および死亡2例(5.4%)であった。死亡の2例は喀血死と肺手術後

表3 全国集計

(1974.3)

Group	I	II	III	IV	計
総数	14	47	445	10	516
発症要因なし	7	9	107	1	124
肺結核の既往あり	4	11 (3)	(22) 155	1	(25) 171
胸膜炎	1	4 (1)	55 (1)	1	61 (2)
人工気胸	1	3 (1)	35 (1)	0	39 (2)
肺手術	2	1 (1)	43 (1)	0	46 (4)

( ) 内は結核菌排出歴を有するもの  
(非定型抗酸菌研究協議会資料より)

死であった。

#### 2) 全国集計例の検討

山本正彦助教授のご厚意により「非」症の全国集計に基づいて検討すると、表3のように総数516例中既往に発生要因のないもの124例、肺結核の既往を有するもの171例(33.2%)で、そのうち155例がGroup 3に属しており、さらに明らかな結核菌排出歴のあるものは25例(Group 3が22例、Group 2が3例)にすぎない。これら25例の結核発病後からの経過期間は古いものが多いが、2年以内も少なくなく、また排菌陰性化後の期間では、1年以内が12例(48%)で最も多く、これらのうち5例は、陰性化後の期間がなく、直接非定型菌の排出または同時排菌例であった。

以上から、「非」症とくにGroup 3では大多数が肺結核症に続発したと考えてよいが、結核菌排出歴の明らかなものは極めて少数であり、「非」症でも肺結核症相似の病像を呈しうるので、続発性の確証は困難でもあり、今後の課題である。

#### IV. 対策ならびに今後の課題

2次感染症の対策を、発病要因、診断および治療の3

## 4. その心理面

国療東名古屋病院 深 律 要

結核治療法の進歩は、患者の身体面には大きな幸いをもたらしたが、その精神面にも果たして望ましい効果をもたらしたであろうかという素朴な疑問が残る。これについて、結核療養にまつわる患者の心理的態度の問題、CMI調査法による神経症状態についての考察、2つの場面における心理指導についての結核医の構えの問題、の3つの観点から考察を行ったわけである。

点に分け、それぞれの要点を列記すると次のようになる。

#### 1. 発病要因から

- 1) 病巣の拡がり2以上者を作らない
- 2) 病巣の拡がり2以上者の管理強化
- 3) 局所病変の再検討(局所の細菌、免疫、形態、機能の関連から)
- 4) 急性気道感染症の対策を十分ににする
- 5) 拘束性障害に加わる閉塞性障害の重視
- 6) 他の合併症(局所的、全身的)の検索と処置

#### 2. 診断上から

- 1) 結核病型分類の再検討(菌陰性化後の分類を別に考慮する)
- 2) 胸部X線上胸膜下病変の重視
- 3) 一般細菌検痰、血清反応などの重視

#### 3. 治療上から

- 1) 早期診断
- 2) 早期治療および治療法の検討(薬剤の選択、呼吸理学療法)の重視、薬剤の開発など

## V. むすび

肺結核の残した2次感染を、小集団を対象に発生頻度を検討し、かなりの高頻度であることを指摘した。また2次感染症例の検討から、従来ややもすればなおざりにされてきた肺結核の2次感染に対しては、今後はさらに積極的な解明と対策が望まれるとの結論を得た。

謝辞: 本シンポジウムの機会を与えて下さいました、砂原茂一総会長ならびに座長島村喜久治先生に深謝します。またご協力いただいた諸機関の諸先生に厚くお礼申し上げます。

協力機関: 国立療養所東京病院医局、国立療養所中野病院、国立療養所広島病院、国立療養所再春荘、東京通信病院呼吸器科、非定型抗酸菌研究協議会。

#### 1. 約15年ほど前の結核患者の結核療養に関する心理傾向と、現在患者のそれとの比較調査

男323, 女184, 計507名の国療に在所中の結核患者を対象とし、以前と全く同じ心理傾向調査標識の中より14項目を選んで質問紙法で調査した。その主な成績は、

(1) 化学療法中にどの薬剤にも耐性がでて、引き続き何かを使用してほしいというのは、前回は28%が、今回は約60%で増加した。

(2) 化学療法の効果が薬剤耐性の面よりほとんど望めなく手術療法も不可能のときに、いわゆる療養3原則でいくというのは前より減じ、逆に効果なくとも何か化学療法をと望むものは、以前の約2倍の%を示した。

(3) 回復に関する要求水準は前よりは低く、将来への展望をするよりは、現在へのかかわりが強い。

(4) 結核治癒への確信と称するものは、以前の調査成績より減じて、心的耐力の低下が目立つた。

(5) 心的態度による結核症への心身相関的作用の肯定度については、前回成績と著変ない。

(6) 将来に対し希望をもっているか否かの程度差は前回と著変ないが、肺の身体的条件により早急には退所が不能な患者群がもつとも高率に希望をもっていることは意外であった。また、そうした患者群は他の群よりは、結核症好転についての期待感をもっていることが認められた。

(7) 重症患者として今後も長期にわたりその状態が続く、いわゆる結核療養での1つの限界状況にある場合の構えの問題としては、心理的な昇華機制は弱く、依存傾向が強く、自主的な精神活動は弱い様相を示している。

## 2. CMI 調査成績

排菌が半年以上陰性の在所患者145名(男91, 女54)を対象として行った。全体成績では、表1のように、I群20, II群19, III群34, IV群27の各%であった。肺の身体的条件により退所できない群(たとえば陰性空洞, ブラ形成, 広範な線維化, 気管支拡張症などの、いわゆる肺の形態学的あるいは心肺機能低下あるいは2次感染を起こしやすいなどで退所不能のもの)と、一応可能であるのに退所しない群(その主因が本人にあるもの、たとえば悪化が不安だとか社会生活に対する自信がないな

どと理由をあげて主治医の退所についての説得をきかないもの、と主因がもつと他にあるもの)について成績分析をした。

排菌陰性であるので、それなりに社会復帰が可能であるのに、IV群の異常群の%はもつと低いはずだと予想されたのに多かつた。

III群とIV群の計が半数以上の約60%もあることは、結核症の残したものとえよう。

また異常群(IV群)では、菌陰性化してからの期間が2年を越えると急に率が上昇することが認められる。したがって、本調査成績からすれば、心理指導の限界点は2年までで、それを越えると、いわゆる結核症の残したものを越えて社会復帰することは難しくなるという知見が得られる。

主治医の立場からみて排菌は陰性であるが、肺の身体的条件により退所はまだむりである患者群では、IV型はわずか18%である。

しかるに退所可能で医師もそれをすすめ患者もそれを了解しているのに、退所後の住居問題とか家族的な問題のために退所できにくい患者群ではIV型が32%もある。

さらに退所をすすめても主として本人の側でそれを受け入れようとしなない心理的態度により退所を承知しようとしなない患者群では、IV型は35%もある。この患者群ではIII型とIV型の計は約73%の高率である。これらの患者が病床をふさいでいることを考えると、結核治療面で、患者への心理指導について今までのあり方ではよかつたかと反省される。すなわち、結核症が残したもの一種ではあろうが、換言すれば、結核治療面で残したものの一種であるともいえよう。今後はこのことを念頭において患者指導をしないと、さらにホスピタリゼーションが残っていくであろう。

表1 CMI 調査の集計成績表(%は各群別数対比)

CMI 群別	総 員 で は	性 別		年 齢 別			安 静 度 別			排 菌 別			退 所 の 可 否		
		男	女	40 歳 ~ 60 歳	41 歳 ~ 60 歳	61 歳 ~	1、 2 度	3 度	4 度	菌陰性化して			肺にない 身 体 退 所 条 件 き	一応可能 であるのに退 所しない	
										半 年 1 年 上 ま で	1 年 2 年 上 ま で	2 年 ~		本 因 が 主 因 に あ る	本 に あ る 主 因 が 外 に あ る
I群 (正常)	実数 29 % 20.00	15 16.48	14 25.92	9 31.03	13 17.10	7 17.50	1 25.00	8 10.25	20 31.74	5 21.73	15 34.88	9 11.39	15 22.72	5 10.41	9 29.03
II群 (準正常)	実数 28 % 19.31	21 23.07	7 12.96	6 20.68	12 15.78	10 25.00	0 0.00	14 17.94	14 22.22	6 26.08	7 16.27	15 18.98	14 21.21	8 16.66	6 19.35
III群 (準異常)	実数 49 % 33.79	32 35.16	17 31.48	8 27.58	26 34.21	15 37.50	2 50.00	31 29.74	16 25.39	8 34.78	13 30.23	28 35.44	25 37.87	18 37.50	6 19.35
IV群 (異常)	実数 39 % 26.89	23 25.27	16 29.62	6 20.68	25 32.89	8 20.00	1 25.00	25 32.05	13 20.63	4 17.39	8 18.60	27 34.17	12 18.18	17 35.41	10 32.25

表2 排菌陰性が1年以上かなりの期間つづいており、レ線上からも通院療法が可能と考えられ主治医もそれをすすめているのに再悪化が不安だとか社会生活に対する自信がないとか、ともかく主治医の説得をきかずにいつまでも療養所の中に安住しようとしているような患者に対する心理的な指導の要領とかポイントとか方法について

類別	項目	実数	%
(A) 説得のしかたに	1 病状とか経過について、くりかえし、なつとくするまで、根気よく、話す	13	29
	2 すでに回復して社会復帰している他の実例をあげてよく説明する	11	24
	3 レ線写真とか、検査成績とか、作業後のデータとか、ともかく具体的なものを提示して	9	20
	4 ものの考え方とか人生観などにふれて社会生活への意欲をもつように話す	7	16
	5 主治医と病人との相互信頼ということを重視してこちらから積極的に話す	7	16
(B) 他力として協	1 家族に説明するとか、受けいれについて協力をとめるとか、家族に働きかける	11	24
	2 ケースワーカー、ナース、あるいは他の医師に協力をとめて	8	18
(C) 信をもたせて自	1 歩行療法、作業療法などの系統的な段階をふんでしだいに	15	33
	2 作業療法病棟をつくるとか、同じ安静度のものを同室にまとめるとかして	5	11
	3 後保護施設を見せたり、そこへ送ったり、ともかくそこと接触をもつて	5	11
	4 なるべく安静度をあげるようにするとか、過保護にならぬようにするとかして	3	7
	5 外出、外泊をさせて社会の空気にもよるようにして	2	4
(D) 環境調整	1 退院後の生活費の問題について関係者とよく連絡してやる	5	11
	2 退院後の医療費の問題について関係者とよく連絡してやる	3	7
	3 退院後の職業補導問題について関係者とよく連絡してやる	4	9
	4 再悪化した時はすぐ入院させるとか、そのように約束して安心させるとかして	3	7
(E) 他	1 なぜそのような行動様式を患者がとるか、その原因をよくさぐつて	3	7
	2 その他	—	—

表3 長期入院した結核回復者が、その残りの人生を負け犬のような、ヒビの入った茶碗をそつと持ち運ぶような生き方をしなければならぬ、今までの結核治療はそれでよいのか、それしかないのか、そういう回復者に対する心理指導について「結核臨床医の今までのあり方はよかつたか、これからはどういう方針でいつたらよいか」について

類別	項目	実数	%
1	今までのよかつたと思う。それなりに、止むをえなかつたと思う	14	31
2	心理指導面では不十分だつたと思う(6名)・他の面で反省している	12	27
3	回答に関連事項の明記なく、是非については不明	11	24
4	まったく無回答	8	18

### 3. 2つの場面における心理指導についての結核医の構えに関する考察

これについては表2に示す課題に対する結核医としての考え方について、45名の医師の意見調査をして考察した。また表3に示す課題についても同様に意見調査をして、それぞれを類別化分析をした。

初めの課題については、ついても結核臨床医はその対処のしかたに苦慮し、結局はその医師の主観的な方途がとられやすく、その問題に対する考え方の手順そのものがあまり検討されていなかつたようである。

こうした課題に対する具体的な手順としては、説得の

しかた、他のものとの協力態勢、患者自身の体験による洞察、患者のおかれる環境調整などの問題がある。

したがって、初めに結核症の軽快傾向がみえはじめたころから、患者みずからが社会復帰への関心をもつように説得をはじめる必要がある、表にかかげたような項目についての留意をしながら行うことがよい。

ついで患者以外のもの、とくに家族のものの理解と協力を強く求め、主治医としては病状の説明などを中心に説得し、他のことについてはケースワーカーの積極的な協力を求めることがぜひ必要である。

とくに、最近の老齢結核患者の増加と、老人医療の充実とにより、結核患者で入院中のものに対する家族の関

心度はまことに憂慮すべきものがある。したがって、入院時に家族に対して社会復帰時の受入れについての第1の注意を与えておき、機会を主治医の方からつくつて家族のものに患者の病状の推移をたえず説明するというようにつとめるべきであろう。この注意を怠ると、やがては老人結核の残したものでもいうテーマを検討せねばならなくなるであろう。

次の表3にかかげた課題については、直接にこの問題と関連ない回答が、あまりにも多かつたことが注目された。

われわれは、結核化学療法などのなかつた時代には、頻回に患者に接触し、その身体的病変のみでなく、その心理面についても、患者とともに考えてきたのに、以上に述べたような残されたものが心理面にあることがわか

つた。結核療法が大きく進歩するとともに、むしろ患者の心理面へのわれわれの接近の回数と深さにおいて従前に比べて減じてきた点がありはしないかと反省させられる。

各表の成績は、国立療養所結核心理協同研究班の成績で、次の班員の先生がたと協同研究したものであることを付記して謝意を表したい。桑島核（国療道北）松田徳（宮城）後藤繁（千葉東）林敏・石坂昭（金沢若松）真島武（天竜荘）渡辺清・加藤一郎（東名古屋）杉原ふさ子（千石荘）西村フジエ（広島）山本好考（愛媛）松永勝彦（銀水園）成松孝人（再春荘）後藤豊（宮崎）。

なお、本報告の機会を与えられた砂原会長先生と司会の島村先生に深甚の謝意を表します。

## 専門委員会報告

## 結核化学療法に関する見解

## 日本結核病学会治療専門委員会

(委員長 砂原茂一)

## I. はじめに

日本結核病学会は、結核化学療法の最近の動向を明らかにし、一般臨床家の参考に資するために、「結核化学療法に関する見解」を公けにすることにした。

治療は本来、個別的であるべきであつて、診療の責任をもつ主治医の自主的な判断がなによりも尊重されなくてはならない。しかし正しい診療のためには、進歩してやむことのない医学研究の成果をふまえた、今日の標準的な考え方を十二分に理解していることがきわめて重要である。

本見解は、日本結核病学会治療委員会が、一般臨床家の日常診療のよりどころとなることを念願して、数次にわたつて会合し、討議を重ねてまとめたものである。これは今日における唯一の正当な見解であるとはいえないかもしれないが、治療委員会に属する専門家たちの意見の最大公約数的な合意に基づくものである。

このようななりたちのものであるから、本見解は従来 of 社会保険の「結核の治療指針」や結核予防法の「結核医療の基準」とは全く異なつた性格と目的をもつものであることを銘記されたい。

学問は日に日に進歩するものであるから、本見解が固定的、教条的なものとしてではなく、移行行く過程の一道標として受けとられ、利用されることを読者に期待するとともに、本委員会としても、今後必要に応じて改訂を怠らない所存であることをつけ加えておきたい。

## II. 化学療法の一般方針

結核は結核菌によつて引き起こされる感染症である。したがつて、有効な化学療法剤の適切な使用によつてできるだけ速やかにかつ徹底的な菌陰性化をはかることが、今日の結核治療の要諦である。X線所見、一般症状に対する配慮ももとより必要であるが、菌陰性化が基本戦略であることを忘れてはならない。

結核菌検査（塗抹および培養）を治療開始前に2～3回、治療中は少なくとも月1回行い、必要に応じて耐性検査を励行しなければならない。未治療の菌陽性患者の約10%に耐性菌が認められる現状にかんがみ、耐性検査は治療開始前にも必要であるし、また非定型抗酸菌同定の労をおしんではならない。喀痰の採取が困難なときは、胃液または喉頭粘液について検査を行い、また必要に応じて連続検痰を行う。

X線検査は原則として3カ月に1回行い、必要に応じて断層撮影その他の特殊撮影をも行う。

治療開始にあたっては、非結核性肺疾患との鑑別が必要である。また老人結核患者の増加にのみ、薬剤の副作用に対する注意と併発症に対する細心の配慮も不可欠である。

化学療法失敗の最大の原因は、薬剤服用の不規則および中絶である。したがって化学療法の目的を達するためには、患者および家族の協力が極めて必要であるから、これらに対する指導を怠ってはならない。

化学療法にさいしては、耐性出現を防止するため必ず有効な感性薬剤の併用を建て前としなくてはならないし、副作用のための脱落を防いで必要な期間の治療を完遂するために、慎重な薬剤の選択が行われねばならない。

### III. 抗結核薬の種類

現在、抗結核薬として発売が認められている薬剤の概略（用量，使用法，主な副作用など）を表として示すことにする。

	抗結核薬品名	略号	標準的な使用法	主な副作用	摘 要
一次 抗 結 核 薬	イソニコチン酸ヒドラジド	INH	1日0.2~0.5g(4~10mg/kg) 経口，毎日，分3，分2または1回	末梢神経炎 肝 障 害	20 mg/kg までの大量投与も行われている。INH 誘導体を使用する場合は，INH 含有量に応じて増量すべきである。
	硫酸ストレプトマイシン	SM	1日1.0g 週2日筋注(週3日または毎日)	聴力障害 平衡障害	13歳未満は0.5g，60歳以上は0.5~0.75g
	パラアミノサリチル酸塩	PAS	1日10~15g 経口，毎日，分2または分3	アレルギー反応 胃腸障害	点滴静注を行うこともある。
二 次 抗 結 核 薬	リファンピシン	RFP	1日450mg 経口，毎日または週2日，早朝空腹時1回	アレルギー反応 血小板減少による出血傾向，肝障害，胃腸障害	外国では特に間欠療法のと き大量(600mg以上)投与が行われている。
	カナマイシン	KM	1日2.0g(朝夕1.0gずつ) 週2日筋注(1日1.0g 週3日筋注)	聴力障害	幼児，老人などではSMに準じて減量する。
	エタンブトール	EB	1日1.0~0.75g(15mg/kg) 経口，毎日，分2または1回	視力障害	体重の少ないものでは減量
	カプレオマイシン	CPM	最初2カ月1日1g 毎日筋注，その後1日1g 週2日	聴力障害	幼児，老人などではSMに準じて減量する。
	エチオナミドプロチオナミド	TH	最初1日0.3g，以後漸増して0.5~0.7g 経口，毎日，分2~3	胃腸障害 肝 障 害	
	バイオマイシン	VM	1日1.0g 週2日，筋注	腎臓障害 聴力障害	幼児，老人などではSMに準じて減量する。
	ピラジナミド	PZA	1日1.5~2.0g 経口，毎日，分2または1回	肝障害，関節痛，胃腸障害	
	サイクロセリン	CS	1日0.5g 経口，毎日，分2	精神障害 痙攣	体重の少ないものは減量
	チオアセタゾン	Tb1	最初1日0.02~0.05g，以後漸増して0.1g 経口，毎日	造血器障害 胃腸障害 肝 障 害	
サルファ剤	SF	各製剤により異なる。スルファイソキサゾール1日2.0g，スルフィンメゾール1日1.0g など	造血器障害 肝 障 害		

このうち SM, INH, PAS の3剤を一次抗結核薬とよぶのは、時期的に早く出現した薬剤であるというばかりでなく、この3剤の併用は極めて強力であつて、標準的な初回治療方式とみなされるからである。しかし、その後数多くの有力な二次抗結核薬が出現したから、どのような場合でもまず一次抗結核薬を試み、それが失敗したのちでなければ二次抗結核薬を使用すべきでないという考え方は受け入れがたくなっている。初回治療患者であつても、化学療法に対する反応が不十分と推定される重症者の治療にさいしては、二次抗結核薬中特に強力な RFP および EB の初回治療への導入が許されるべきである。この場合は、一次抗結核薬中比較的服用しがたく効果の序列も低いと考えられる PAS を、これらの二次抗結核薬のいずれかで置き換えることが多い。

この表では、一次抗結核薬、二次抗結核薬それぞれについてはほぼ効果の順に並べてあるが、厳密な臨床効果の序列をつけることは容易なことではない。それぞれの薬剤には長所と短所があるから、副作用の強さや頻度、薬剤耐性の有無などを慎重に考慮したうえで、1人1人の患者にもつとも適した薬剤を選んで併用方式を組み立てることが、臨床家の責任である。

このうち Tbl は、現在わが国では製造されていないから入手困難である。SF は日本でのみ広く用いられているが、もともと結核菌に対する抗菌力の弱い薬剤であるから、他の有力な薬剤が耐性や副作用のために使用不能になつた場合、次善の策として用いるべきものである。

抗結核薬ではないが副腎皮質ホルモンが、結核性髄膜炎、粟粒結核、急激に進展する重症肺結核、胸膜炎などの場合に、感性的抗結核薬に併用されることがあるが、離脱困難に陥らないように注意しなくてはならない。プレドニゾロンとして 20~30 mg を1日基準量とし5日間、その後は5~10日ごとに5~10 mg ずつ減量し、全投与期間は1~2カ月に止めることが望ましい。

なお RFP については、結核病学会治療委員会報告（結核第48巻，p.265, 1973）を参照のこと。

#### IV. 用 量（表参照）

外国では1日量を体重当たり (mg/kg) で示す場合が多いが、わが国では一般に成人の基準量を定めている。しかし血中濃度ひいては臨床効果と副作用とを考慮すると、体重に応じて加減することがより合理的である。特に13歳以下の小児や、成人でも体重の特に軽いものでは、原則として適宜減量しなくてはならない。また肝障害、腎障害、聴覚障害、視覚障害をもつ患者にこれらの障害を増強するおそれのある薬剤を用いるときは減量し、かつ慎重に観察しながら用いなくてはならない。たとえば、SM は13歳以下の場合 0.5 g, 60歳以上は 0.5~0.75 g とし、他のアミノ配糖体 (KM や CPM, VM) もこれに準ずる。EB についても体重に対する考慮が特に必要である。

#### V. 投 与 間 隔（表参照）

経口剤は一般に1日量を2~3回に分服するが、1日1回法は就労下化学療法の場合の飲み忘れを防ぐのに便利である。

多くの抗結核薬は毎日投与を原則とするが、アミノ配糖体では週2回法が一般に行われている。しかし CPM は最初2カ月は毎日、その後は週2回とするのが原則的な使用法であり、KM は1日



1g 週3回投与されることもある。SM はいわゆる強化療法として最初1～3カ月間毎日投与し、その後週2回に移行する場合もある。KM や VM は外科療法の場合に短期間毎日投与が行われる。これらの薬剤の毎日投与の場合は、特に副作用に対する細心の警戒が必要である。

最近、経口的に用いられる薬剤についても、間欠投与（主として週2回法）が行われるようになった。特に RFP, EB の間欠療法の効果が毎日法に劣らないという報告もあり、この場合、外国では1日量の増量が行われているが、その場合の効果、副作用等についての検討が今後必要であろう。なお間欠療法には、治療の初めから間欠とする場合と、最初2～3カ月は毎日投与し（初期強化）、その後間欠法に移行する方式とがある。

## VI. 副作用

抗結核薬には重大な副作用を有するものが少なくないし、一般に結核化学療法は長期にわたり、また老人、小児、妊婦、肝・腎障害者が治療対象となる場合もまれでないから、副作用のために治療の継続が不能に陥ったり、不可逆性の障害を残すことのないように細心の注意が必要である。そのためには、薬剤を慎重に選択し用量を注意深く加減することはもちろん、治療中、自覚的ならびに他覚的症状の出現に注意し、副作用の早期発見につとめなくてはならない。肝障害、腎障害を起こしやすい薬剤の場合は、肝機能検査 (GOT, GPT など)、腎機能検査をほぼ毎月1回行い、聴覚障害、視覚障害を伴う薬剤についても定期的な検査が必要である。また患者がなんらかの異常を訴えたときは、直ちに定期外の検査を行うべきである。これらの副作用検査を行いがたい乳幼児には、重篤、不可逆性の副作用を起こすおそれのある薬剤の使用は極力さしひかえる。また胃腸障害を起こしやすい薬剤は食後に服用させるというような工夫も必要である。

それぞれの薬剤の副作用については、各薬剤に添付された能書の「使用上の注意」に記載されているが、その概略を以下に掲げる。

### 1) INH

大量投与の場合、末梢神経炎が発現することがある。その予防および治療にビタミン B<sub>6</sub> が用いられる。外国では肝障害が問題になっている。

### 2) アミノ配糖体 (SM, KM, CPM, VM)

第八脳神経障害（耳鳴、聴覚障害、平衡感覚障害）に注意する。聴力については治療開始前オーディオメーターで検査をしておき、使用中は初め3カ月は毎月、その後は3月に1回位の割合で検査を続ける。8,000ヘルツ、30db位から警戒しはじめ、2,000ヘルツ、30dbの会話域に至らないうちに中止することが望ましい。耳鳴が認められた場合は、聴覚障害の出現を警戒する。硫酸ストレプトマイシンは、めまいなどの平衡障害を起こしやすいので注意する。

発熱、発疹などのアレルギー反応が起こることがある。

腎障害があると、アミノ配糖体使用後腎機能の増悪が起こるし、また第八脳神経障害が起こりやすい。

VM は腎障害を起こすので注意を要する。

KM はアルギン酸ソーダ、低分子デキストランなどの血漿増量剤に併用すると、無尿を来すこ

とがある。

### 3) PAS

胃腸障害を起こしやすい。投薬開始後2～3週目に発熱、発疹などのアレルギー症状が突然起こることがあるが、減感作療法がしばしば奏功する。

### 4) RFP

胃腸症状が比較的起こりやすい。空腹時服用困難な場合は食後投与する。

もつとも注意しなくてはならないのは、インフルエンザ症状（発熱、筋肉痛、関節痛など）、栓球減少、出血傾向、ショックなどのアレルギー症状である。大量間欠投与の際に起こりやすいが、一時RFP使用を中止して再投与するときにも注意しなくてはならない。減感作療法が有効なことがある。

肝障害が起こることがあるが、一過性のことが多い。

### 5) EB

視神経障害がもつとも重大な副作用である。EB使用前および使用中は、定期的に視力および必要に応じ視野、色神、眼底等の検査を行う。また患者に毎日、新聞などを一定距離に保持して片眼下で読ませ、視力障害、中心暗点の出現などにできるだけ早く自分で気づかせるようにする。ことに老人、体重の軽いもの、糖尿病患者などには慎重に使用する。また下肢の末梢神経障害が起こるし、胃腸障害、精神障害も起こることがある。

### 6) TH

胃腸障害、肝障害が重要である。使用中は定期的な肝機能検査を怠つてはならない。プロチオナミドはエチオナミドに比し胃腸障害はやや少ないが、肝障害の頻度は変わらない。

精神障害、脱毛、女性乳房、インポテンツ、月経障害なども起こることがある。

### 7) PZA

肝障害が起こりやすいから、定期的な肝機能検査が必要である。関節痛、高尿酸血症も起こる。胃腸障害も多い。

### 8) CS

精神症状、痙攣などの発現に注意する。ことに精神病の既往歴のあるものには、使用を控えるほうが無難である。

### 9) Tbl

造血器障害、アレルギー反応（発熱、発疹）、肝障害および胃腸障害の発現に注意する。末梢血液検査、肝機能検査を怠つてはならない。

### 10) SF

無顆粒細胞症、腎結石、アレルギー反応（発熱、発疹）、肝障害の出現を見ることがある。

## VII. 薬 剤 耐 性<sup>注1</sup>

結核化学療法にさいしては、感性の薬剤のみを用いるのが原則である。したがって、抗結核薬の選

注 1. 耐性検査は「結核菌検査指針」（日本公衆衛生協会発行、昭和47年6月改訂）にのつとつて行うが、この場合1%小川培地を用い、すべて添加濃度であらわすことになっている。

択、変更には薬剤耐性検査成績が重要な指標となる。

薬剤耐性がどの程度になれば使用を中止し他の薬剤に変更しなくてはならないかについて、専門家の一致した見解の得られない薬剤も少なくないが、次の濃度段階に完全耐性となった場合は効果が期待できないと考えてよい。この基準はいわば上界を示したものであつて、これ以下の耐性であつても、対照培地・薬剤含有培地の発育集落数、患者の排菌状況や耐性検査成績の推移から、治療効果が認められないか期待したいと考えられる場合は、その薬剤を中止し他剤に変更しても差し支えない。

INH	1	mcg/ml <sup>注2</sup>
SM	20	
PAS	1	
RFP	50	
KM	100	
EB	5	注2
CPM	100	
TH	25	注3
VM	100	注3
CS	40	注3
Tb1	10	

なお、PZA と SF の耐性検査については、臨床的に有意義な耐性検査法が確立されていないので、一般には行われていない。

なお、抗結核薬の選択にあつては、薬剤間の交叉耐性を考慮しなくてはならないし、一方交通の交叉耐性もあるので、各薬剤の使用順序に慎重でなければならない。SM, KM, VM については

SM→KM→VM

の順序が望ましい。また、すでに、SM, KM を用いたことのある患者に CPM を用いようとするときは、交叉耐性の存在を考慮して、慎重に耐性検査を行つてから用いなくてはならない。

### VIII. 抗結核薬の組み合わせ

結核化学療法は、耐性出現を防ぎ効果を増強するため、2剤以上の併用を建て前とする。服用の難易などを考慮しながらできるだけ強力な薬剤を組み合わせるが、交叉耐性のある薬剤、同種の副作用を伴う薬剤同士の併用はさけるべきである。

初回治療の標準的な治療方式は、INH+SM+PAS である。しかし3剤のいずれかに未治療耐性であることが判明した場合は、直ちに適当な二次抗結核薬と取り替えなくてはならない。また初回治療であつても特に強力な化学療法を必要とする場合は、RFP や EB を初めから使用してもよい。たとえば、INH+SM+RFP のような治療方式を用いる。一次薬のいずれかに強い副作用があつて継続投

注 2. INH については 0.1 mcg/ml, EB については 2.5 mcg/ml でも治療効果が著しく低下すると考える研究者も多い。

注 3. TH, VM, CS の3剤の場合は耐性検査成績と治療効果とは必ずしも平行しないので、排菌の推移等を十分考慮に入れて判断しなくてはならない。

与の困難な場合も、二次薬に取り替える。

再治療の場合も、耐性のない薬剤2つ以上を選んで組み合わせるが、この場合、中核となる薬剤はKM, RFP, EBなどである。多くの有力な抗結核薬にすでに耐性になっている場合は、残されたあまり強力でない薬剤を用いざるをえないが、この場合も、感性薬剤併用の原則をつらぬかねばならぬ。このような場合、4剤以上の併用も試みられるが、そのさいは副作用出現に特に注意しなくてはならない。

INHは一応耐性になつていても、併用剤として用いられることがある。

外科療法を予定している場合は、手術を安全に行うために必要な薬剤をできるだけ残して、他の薬剤の併用療法を用いる。

## IX. 強化療法

結核化学療法の原則は、最初に強力な治療方式を用い、できるだけ速やかにかつ徹底的に菌陰性化をはかり、その状態を長く持続することである。そのため、厚壁大空洞、広汎な病巣をもつものや急激に進展する病変をもつものには、いろいろな強化療法が試みられる。すなわち、1) アミノ配糖体の毎日使用、2) 強力な二次抗結核薬(RFP, EBなど)の初回治療への導入、3) 大量療法、4) 4剤以上の多剤併用などである。このうち、1) はいわゆる初期強化として治療の初期一定期間だけ用いる場合が多い。

大量療法としては、INHの18~20 mg/kgまでの大量が用いられることがあるが、日本の研究成績では、普通量に比し効果が特に顕著ではない。RFP, EBについても間欠療法の場合、大量投与が行われることがあるが、副作用をおそれて日本ではあまり用いられていない。

4剤以上の多剤療法は、主に再治療の場合、比較的弱力な感性薬剤しか残っていないときに効果増強の目的で用いられるが、副作用も増大するわけだから、慎重に使用しなくてはならぬ。

## X. 治療方式の変更

期待した臨床効果が得られなかつたとき、薬剤耐性が出現したとき、副作用のため服用継続が困難になつたときなどには、薬剤の一部または全部の変更が行われるのは当然である。また比較的強力な治療方式を用いて菌陰性化し、X線所見が安定したのち、比較的弱い治療方式に移行することも、結核化学療法の原則である。たとえば、初回治療にINH+SM+PASを用いて菌陰性化したのち、一定期間INH+PASを用い、さらに病変が安定すれば、INH単独療法に切り替えるなどである。切り替えの時期については、治療開始前の病像、治療への反応(菌陰性化の速度と時期、X線の推移)などを考慮して定める。

ほとんどすべての抗結核薬に耐性になつた場合も、全く薬剤を用いないというわけにはいかないのち、すでに耐性になつているINHを単独またはSFと併用して用い続けることもある。

化学療法で菌陰性化しがたいもの、または陰性化しても厚壁空洞を残したものについては、時期を失せず外科療法を考慮しなくてはならない。安全に外科療法を行うために必要な有効な抗結核薬が残

つているうちに、手術を行うべきである。

## XI. 化学療法の間

結核化学療法の必要にして十分な期間を決定することは難しい。今までのわが国での一般的な考え方としては、菌が陰性化し、空洞が閉鎖または薄壁(壁の厚さ 2 mm 以下)となり、X線所見が不変の状態に達してから 12~18 カ月が必要とされ、厚壁空洞などを残すときは、菌陰性化後 3~4 年は化学療法を継続すべきものとされていた。

ところが最近、治療期間短縮への試みが各国で行われ、強力な治療方式によつて速やかに菌が陰性化した初回治療患者の場合などは、全化学療法期間 1~1.5 年で十分であるという報告も出ている。まだ遠隔成績が十分集積していないので、軽々しく結論を下すべきではないが、有力な抗結核薬の種類がふえた今日、できるだけ強力な化学療法方式を用い、治療期間を短縮する方向への研究がすすめられているのは当然のことであろう。

なお、化学療法終了後も菌検査および X 線検査を繰り返し、経過を定期的に観察していく必要がある。定期観察の間隔は、病状によつても異なるが、治療終了後 1 年まではおおむね 3 カ月に 1 回、それ以降 3 年まではおおむね半年に 1 回が望ましい。

## XII. 自然陽転者に対する抗結核薬の投与

結核感染直後(およそ 1 年)のものや、過去に強い結核感染を受けたと推定されるものでは、他に比べて発病の危険がある程度強い。ことに若年者では、たとえ X 線写真では異常を認めなくてもツ反応自然陽転が明らかな場合、あるいは X 線写真に過去の強い結核感染を疑わせる所見があり、しかも既往に十分な化学療法が行われていない場合には、発病や悪化のおそれが多いので、これらを防止の目的で、抗結核薬の投与を行うことが望ましい。この場合は、INH 単独投与半年間を原則とする。

(1974 年 7 月 18 日)

### 結核病学会治療専門委員会

委員	萱場圭一, 北本治,
	久世彰彦, 五味二郎,
	塩沢正俊, 篠田厚,
	砂原茂一, 中島敏夫,
	橋本正, 山本和男,
	山本正彦
臨時委員	青柳昭雄, 木野智慧光,
	福原徳光, 三井美澄