

原 著

## 全入院初回治療肺結核患者の2カ年間の追跡成績

—国療化研第14次研究—

国立療養所化学療法共同研究班

(班長：国立療養所東京病院長 砂原茂一)

受付 昭和52年1月27日

TWO YEAR'S FOLLOW UP OF ALL THE ORIGINALLY TREATED  
IN-PATIENTS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

—Report of the 14th Series of CSUCT—

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis (CSUCT)  
of the National Sanatoria in Japan\*

(Received for publication January 27, 1977)

This report is concerned with two year's follow up of all the originally treated cases, 848 in number, admitted to 70 national sanatoria during the period from Sep. to Dec., 1970.

The background factors of patients were as follows: Sex; male 71%, female 29%, Age; under 40 59%, from 41 to 60 24%, over 61 17%, NTA classification; far adv. 27%, mod. adv. 56%, minimal 17%, and Culture positivity 64%.

At the end of 12 months, 23% of patients were discharged after improvement, 21% were discharged against doctor's advice, 1.2% were dead, 5.0% were operated and 50% were stayed in sanatoria without operation; and at the end of 24 months, the proportion was 47%, 31%, 1.7%, 6.1% and 14%, respectively. 32% of patients classified as far advanced at the time of admission were stayed in sanatoria at the end of 24 months.

Average length of stay from the time of reaching to the target point to discharge were 7 months. The period of hospitalization was unnecessarily long and the tendency of long-term hospitalization was more marked in smaller sanatoria than larger sanatoria.

Many sanatoria can carry out surgical operation, but operations were performed frequently only in a few sanatoria.

There were many cases who received inadequate chemotherapy such as excessive drug combination for minimal cases or the continuous use of drugs which were became resistant.

## 研究目的

国療化研では第1次から第13次研究まで、一貫して化学療法方式の比較研究を行なってきたが、第14次研究で

は初回治療で入院した肺結核患者がどのような治療をうけ、どういう転帰を迎えているかを調査した。治療方法、社会環境などの変遷につれてその実態は次々と変わっていくであろうから、この種の調査はその意味でも意義あ

\* Reprints may be obtained from Shigeichi Sunahara, M.D., director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

表1 全例の転帰

	在 院	軽快退院	希望退院	事故退院	転 院	死 亡	手 術	計
3カ月後	812 (96)	5(0.6)	13(1.5)	6(0.7)	6(0.7)	6(0.7)	0	848(100)
6カ月後	722 (85)	39(4.6)	49(5.8)	12(1.4)	8(0.9)	8(0.9)	10(1.2)	848(100)
12カ月後	426 (50)	191 (23)	145 (17)	20(2.4)	14(1.7)	10(1.2)	42(5.0)	848(100)
18カ月後	208 (25)	347 (41)	195 (23)	24(2.8)	14(1.7)	11(1.3)	49(5.8)	848(100)
24カ月後	119 (14)	401 (47)	222 (26)	26(3.1)	14(1.7)	14(1.7)	52(6.1)	848(100)

( )は%

表2 在院および退院例中の Target Point\*到達例数%  
(%)

	在 院	軽快退院	希望退院 事故退院 転 院
1～6カ月	16	51	17
7～12カ月	47	85	49
13～18カ月	51	88	57
19～24カ月	48	93	45

\* この報告では学研分類C型で空洞がなく、3カ月間以上排菌のない(塗抹、培養ともに)ことと定義した。

るものとする。

研究参加施設

1日平均呼吸器系入院患者数(国立療養所年報1969)によつて施設を大, 中, 小に分けた。大801名以上, 中401～800名, 小400名以下, とした。70施設が参加した。

大施設4: 東京, 中野, 刀根山, 福岡東

中施設14: 埼玉, 千葉東, 神奈川, 中部, 京都, 宇多野, 近畿中央, 貝塚千石, 松江, 岡山, 広島, 山陽, 愛媛, 再春

小施設52: 北一, 北二, 函館, 旭川療, 旭川病, 臨浦, 宮城, 秋田, 山形晴山, 村松晴嵐, 栃木, 宇都宮, 大日向, 柏, 村山, 久里浜, 新潟, 小千谷, 西新潟, 村松, 東長野, 北陸, 石川, 七尾, 高山, 富士, 明星, 福井, 北潟臨湖, 青野原, 神戸, 加古川, 奈良, 島根, 津山, 畑賀, 原, 鳥取, 柳井, 徳島, 屋形原, 赤坂, 佐賀, 壱岐, 豊福, 戸馳, 西別府, 宮崎, 日南, 加治木, 阿久根, 志布志

調査方法および対象

昭和45.9.16から45.12.31の期間に入院した全部の初回治療肺結核患者848例を対象とし, 入院から2カ年間にわたり在院中の治療と経過, 退院の状況を調査した。調査事項の詳細は省略する。外科療法をうけた例はその時点で調査を打ち切つた。X線写真の読影は従来通り読影委員によつて行なわれた。

対象例の構成は次の通りである。発見動機: 受診501例(59%), 検診347例(41%)。以下同様に, 性別: 男601(71), 女247(29)。年齢: 40歳以下501(59), 41～60歳

199(24), 61歳以上148(17)。NTA分類: 高度進展232(27), 中等度進展471(56), 軽症145(17)。学会分類: I型67(8), II型456(54), III型320(38), IV型5(0.6)。菌と空洞別では塗抹または培養(+ )543(64), 培養(+ )539(63.6), 菌(-) (塗抹および培養)で空洞(+ )113(13), 菌(-)で空洞(-)192(23)。1次薬の初回耐性: 101例(全例の12%, 有検例の19%)。%VC: 40%以下24(3), 41～80% 331(39), 81%以上467(55), 不検26(3)。合併症を有するもの: 94(11)(糖尿病26, 肺外結核14, 肺腫5, 肝障害5, 精神病5など)。

全体として高年齢ほどNTA分類の高度進展例および学会分類のI型が高率であり(61歳以上>41～60歳>40歳以下), 大施設は小施設より若年齢者の比率が高いが(40歳以下大>小, 61歳以上大<小), 施設の大きさ別にみたNTA分類および学会分類では施設間にほとんど差がない(>は有意差を示す)。

調査結果

第I部. 2カ年間の転帰

(1) 全例の転帰(表1, 2)

転帰を表1のごとくに分けた。軽快退院は主治医が病状上入院治療の必要ないと認めたもので, 軽快退院の病状基準は設けなかつた。希望退院は患者の希望による退院, 転院は合併症の治療のためなどで他院へ転入院したものである。

表2のごとく Target point(以下 T.P と略す)例の%からみると軽快退院以外の転退院例は在院例と同質のものを受けとれるので, もし軽快退院以外には退院がなかつたとすれば, 在院例と軽快退院例は12カ月後には約60%と30%, 24カ月後では20%と70%になると表1から推計された。

(2) 各転帰群の検討

a) 在院例。12カ月後の在院426例のうち菌(+)(3カ月以内に塗抹または培養陽性例—第I部では以下同定義)5.4%, 菌(-)・空洞(+ )28%, T.P 63%, 菌(-)・空洞(-)3.8%であり, 同じく24カ月後の119例では5.0%, 44%, 50%, 0.8%であつた。

24カ月後の在院119例を入院時のNTA分類, 年齢, 施設別にみると, 入院時病状の軽いほど(軽0.7%<中

表3 Target Point 到達から軽快退院までの期間

		6ヵ月以内	7~9ヵ月	10~12ヵ月	13ヵ月以上	計
年齢別	40歳以下	136 (56)	59 (24)	31 (13)	16 (7)	242(100)
	41~60	34 (61)	7(12.5)	8 (14)	7(12.5)	56(100)
	61歳以上	16 (42)	8 (21)	9 (24)	5 (13)	38(100)
施設別	大	74 (64)	24 (21)	12 (10)	6 (5)	116(100)
	中	54 (52)	25 (24)	17 (16)	8 (8)	104(100)
	小	58 (50)	25 (22)	19 (16)	14 (12)	116(100)
性別	男	142 (63)	37 (16)	24 (11)	23 (10)	226(100)
	女	44 (40)	37 (34)	24 (22)	5 (5)	110(100)
計		186 (55)	74 (22)	48 (14)	28 (8)	336(100)

( )は%

平均 7.06ヵ月間

10%≪高32%), 年齢の若いほど (40歳以下8%≪41~60歳17%≪61歳以上32%), また施設の大きいほど (大5%≪中15%≪小21%) 在院率が低い。13ヵ月以後1度でも培養陽性であったのは9例7.6%で97例81.5%は18ヵ月以上陰性が続いており、そのうち14例は病状以外の理由による入院継続であるが、残りの83例は肺結核のために入院継続が必要であると記されている。%VC40%以下は3例であった。

b) 軽快退院例。軽快退院401例の退院時の病状は菌(+ )0.7%, 菌(-)・空洞(+ )8.2%, T.P 83.8%, 菌(-)・空洞(-)7.2%である。菌(+ )例は6ヵ月までの早期退院例である。入院時の分類別では在院例とは逆に入院時軽症であったほど(軽72%≧中51%≧高25%), 年齢が若いほど (40歳以下57%≧41~60歳36%≧61歳以上29%), 施設の大きいほど (大59%≧中45%≧小40%) 軽快退院率が高く, 施設別の有空洞例の軽快退院率は大12.5%, 中7.7%, 小5.3% (大≧小), また学会分類のIV・V型は大16.4%, 中23.1%, 小31.8% (大≪小) であった。

表3はTarget Point に到達してから軽快退院するまでの期間である。高齢者の方が長く (10ヵ月以上で61歳以上≧40歳以下), 大施設ほど短い (6ヵ月以内大≧小, 10ヵ月以上小≧大)。

c) 希望, 事故および転院例。合計262例で退院時の病状は菌(+ )13%, 菌(-)・空洞(+ )32%, T.P 42%, 菌(-)・空洞(-)13%で, 転院理由のなかには精神障害4例, 腎結核3例があった。

d) 死亡。40歳以下2例, 41~60歳3例, 61歳以上9例で61歳以上の5例は非結核死である。

e) 手術例 (表4)。手術時の病状は菌(+ )8例, 菌(-)・空洞(+ )21例, T.P 15例, 菌(-)・空洞(-)8例, 手術理由は絶対適応22例, 早く治りたい30例, 術式は肺切除49例, 剥皮術2例, カゼクトミー1例である。

表4 施設と手術例数

		調査対象例数	手術例数
施設	A	24例	8例
	B	20	6
	C	7	2
	D	16	3
	E	24	4
	F	60	8
	⋮	⋮	⋮
W	95	1	

外科療法の可能な施設数57, 手術を行なった施設数23, 手術例数52。

表5 化学療法方式の推移

	SM・INH・PASの3剤併用の継続	SM・INH・PAS以外の3剤または4剤併用	2剤併用または単独使用	計
入院時	803 (94)	32(3.8)	13(1.5)	848(100)
6ヵ月目	486 (67)	167 (23)	69(9.6)	722(100)
12ヵ月目	183 (43)	172 (40)	71 (17)	426(100)
18ヵ月目	49 (24)	100 (48)	59 (28)	208(100)
24ヵ月目	10(8.4)	45 (38)	64 (54)	119(100)

( )は%

外科療法の行なえる57施設のうち手術を施行した23施設における本調査の対象例数と手術例数は表4のごとくで, 手術は施設によつては高率に行なわれ, 施設による偏りがみられた。

## 第II部. 化学療法

### (1) 化学療法方式 (表5, 6)

全例が入院直後から継続して化学療法をうけている。94%が1次薬3剤併用方式で始まっている。他の3剤併用ではSM・INH・SF13例, SM・INH・EB10例が多い。4剤併用と単独使用は開始時に限らず例数が極めて少な

表 6 病状と化学療法方式

	軽症例 (6カ月以上菌(-), 空洞なく, CB <sub>1</sub> または CC 型)			軽症例以外の症例		
	3 剤併用	2 剤併用	計	3 剤併用	2 剤併用	計
7カ月目	126 (90)	14 (10)	140(100)	463 (91)	46 (9)	509(100)
10カ月目	168 (92)	14 (8)	182(100)	290 (86)	48 (14)	338(100)
13カ月目	107 (84)	20 (16)	127(100)	190 (83)	39 (17)	229(100)
19カ月目	29 (67)	14 (33)	43(100)	100 (74)	36 (26)	136(100)

( )は%

表 7 薬剤の使用頻度と中止率

薬 剤 名	使用例数	使用頻度 %	中止例数% (中止例数/使用例数)						中止例数 %
			副作用	耐 性	効果薄	長期使用	不 必 要	そ の 他	
INH	846	99.8	1.5	2.6	5.0	2.4	0.5	0.12	12.1
SM	837	98.7	10.3	6.2	9.4	6.7	4.4	0.96	38.0
PAS	793	93.5	21.9	3.0	9.1	4.7	0.9	1.1	40.7
EB	302	35.6	6.6	1.7		3.3			11.6
KM	194	22.8	14.9	3.6		15.5			34.0
TH	111	13.1	38.7	3.6		6.3			48.6
SF	100	11.8	7.0	13.0		7.0			27.0
RFP	50	5.9	10.0	8.0		6.0			24.0
CS	37	4.4	16.2	10.8		8.1			35.1
PZA	20	2.4	10.0	10.0		5.0			25.0
CPM	12	1.4	0	0		0			0
VM	9	1.1	67	0		0			67.0

いので4剤は3剤と一緒に、単独は2剤として扱った。表5の SM・INH・PAS 方式の各時期の例数は入院時から薬剤を変更することなく SM・INH・PAS を続けた症例の数である。これ以外の組合せ方式は多数にのぼったが3剤併用では SM・INH・SF, SM・INH・EB, KM・INH・PAS, KM・INH・EB が多く、2剤併用では SM・INH が最も多く INH・PAS, INH・EB, INH・SF がこれに次いだ。

表6では軽症例(6カ月以上菌陰性で空洞がなく学会分類の CB<sub>1</sub> 型または CC 型)とそれ以外の例との化学療法方式を比較した。3剤併用と2剤併用の例数%が両群ほぼ同じである。更に併用方式の薬剤の種類も検討したが相違がなかった。

(2) 薬剤の使用頻度と中止率(表7)

1次薬だけしか使用しなかった症例が457例で全体の56%を占めた。INH を使用しなかったのは2例である。EB は PAS の中止後に、KM は SM 中止後にしばしば使われていた。RFP はこの調査を開始した1年後の昭和46年9月に解禁され予防法でも認められたが RFP 使用の50例のうち菌(+)での使用は22例であった。

(3) 薬剤の副作用(表8)

副作用のために薬剤を中止したものだけを取り上げた。

今までによく知られている障害が多かった。「その他」のなかには SM による上室性頻脈1例, INH の眼底出血1例と出血傾向1例などがあつたが、総じて重大な障害を残したという報告はなかった。

(4) 在院例の培養陰性率と無空洞率(表9)

表の a) 培養陰性率の症例数が表1と不一致なのは、その月に不検例があつたからである。b) の耐性例は1次薬に耐性のあつた例である。6カ月までの成績は感性群、耐性群とも脱落例が多くないので、両群の陰性化率を表しているとみることができる。両群の症例は年齢には差がなく高度進展例が感性群に高率であるので(感性群>耐性群)、耐性群の方が陰性化が劣つては明らかである(4, 5, 6月で有意差あり)。しかし初回耐性群も12カ月後では94.7%が陰性化し、大部分が治療目標の線に達している。

年齢別の培養陰性化率は40歳以下307例, 41~60歳133例, 61歳以上99例について、それぞれ3カ月79.4%, 68.1%, 71.5%, 6カ月93.8%, 89.2%, 91.4%で40歳以下では早期の陰性化率が高い(2, 3カ月で40歳以下>41~60歳)、ただし40歳以下には高度進展例が低率なので高度進展で初回耐性のない例(81例, 55例, 37例)で比較してみたが3群間の差は縮まつたが、40歳以下が

表8 薬剤の副作用

薬剤名	副作用数	副作用の種類									
		聴力障害 耳鳴	めまい	発熱・発疹 (アレルギー)	胃腸障害	肝障害	視力障害	精神神経障害	しびれ	皮膚の 症状	その他
INH	13			4	1	2			1	3	2
SM	86	54	4	18				4		6	
PAS	174			51	118	3		1		1	
EB	20			2	2	2	13	1			
KM	29	24	1	1		1				2	
TH	43			1	23	16		1		2	
SF	7				3	1				3	
RFP	5			1	1	1		1		1	
CS	6				1			4		1	
PZA	2					1				1	
CPM	0										
VM	6	2		2						1	

a)

表9 培養陰性(化)率と無空洞率

(培養陰性(化)率は移動平均値)

			治療前	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24カ月
培養陰性率	全例	症例数	848	828	821	803	771	744	711	567	429	304	208	152	118
		陰性例数	309	551	636	676	693	701	670	553	416	296	202	146	113
		陰性例率	36.4	61.6	76.4	83.8	89.4	93.1	94.7	97.5	97.0	97.4	97.1	96.1	95.8
無空洞率	全例	症例数	848			812			722	571	426	306	208	153	119
		無空洞例数	325			421			430	373	288	196	120	84	80
		無空洞例率	38.3			51.8			59.6	65.3	67.6	64.1	57.7	54.9	67.2

b)

培養陰性化率	初感性 回例	症例数	438	426	421	413	405	402	390	324	253
		陰性例数	0	217	283	316	353	377	369	316	245
		陰性化率	0	41.9	65.4	76.8	86.1	92.3	94.7	97.2	97.2
	初耐性 回例	症例数	101	99	100	98	93	89	86	78	63
		陰性例数	0	31	58	70	69	72	68	72	59
		陰性化率	0	30.1	54.7	68.6	75.1	78.7	81.6	93.2	94.7

陰性化の早い傾向には変わりがなかった。

全例の空洞閉鎖率は3カ月30.4%、6カ月37.4%で年齢別では若い年齢群からの順で6カ月で52.3%、16.7%、18.2%であり(40歳以下>>41歳以上)、単数空洞例の閉鎖率でも6カ月で若年群からの順で70%、29%、36%と、やはり40歳以下が高率であった。

(5) 初回耐性例(表10)

表の1次薬使用中に培養陰性化した60例のうち30例は1次薬以外は使用していない。2次薬も使用中に陰性化した32例のうち21例は1次薬では思わしくなく2次薬も使用した例で陰性化までの平均月数も7.0月と長くなっている。32例中の他の11例は2次薬を加えた方式で治療が始まっている。3剤耐性の14例中10例が1次薬で陰性

化しているあたり、耐性検査成績に問題があったかもしれない。

(6) 耐性出現例

1次薬の3剤がすべて初回耐性であった例を除き、治療開始後に1度でも培養陽性であった323例のうち耐性検査を施行したのは225例(施行率70%)である。このうち、1次薬の新たな耐性出現は53例24%で、6カ月後までに44例、7カ月以後9例である。初回耐性例(1剤または2剤)では残りの感性剤が耐性になった例が36%と、初回感性例より高率であった(有意差あり)。耐性出現群は出現しない群より重症に傾いた症例構成であった。

(7) 化療変更

表 10 初回耐性例\*の12カ月後までの成績

初回耐性薬剤	培養陰性化した例数		培養陰性化しない例数		計
	1次薬使用中	2次薬も使用中	1次薬のみ使用	2次薬も使用	
SM	32	14		1	47
PAS	8	7	1		16
INH	2	2			4
SM・PAS	7	6			13
SM・INH					
INH・PAS	1	1	1	1	4
SM・INH・PAS	10	2	1	1	14
計	60	32	3	3	98例
陰性化までの平均月数	2.1カ月	5.9カ月			

\* 3カ月未満脱落の3例を除く。

表 11 耐性剤の薬剤変更

薬剤変更あり				薬剤変更なし	
変更理由	耐性または効果がない		副作用その他		培養陽性
変更時の培養	(+)	(-)	(+)	(-)	
変更までの期間*					菌が減少傾向にあつた
1～4カ月	32	14	19	6	耐性判明以前に陰性化
5～6カ月	19	17		3	耐性判明以前に脱落
7カ月以上	9	6	1	8	初回耐性剤を使用していなかつた

\* 耐性と判明した喀痰を培養検査に提出したときから薬剤変更までの期間。

a) 耐性例 (表 11): 1次薬の初回耐性例および耐性獲得例が耐性判明後にとられた化療の措置について検討した。耐性検査が間接法で行なわれた場合、喀痰が培養されてから耐性検査結果が判明するまでに4カ月間かかつたとみて、耐性と判明した喀痰を提出してから4カ月以上在院した例を対象とした。対象は131例で耐性薬剤は208剤である。この耐性薬剤に対してとられた措置を表にした。培養陽性にもかかわらず、喀痰検査から薬剤変更までに7カ月以上かかつた10剤および薬剤変更をしなかつた6剤の計16剤(14例)は不適切な化療措置というべきであろう。変更した薬剤の種類については4剤(4例)を除いては適切と判断された。不適切とみられたのはSM→VM→KMの順で薬剤を使用した2例と、聴力低下でSMを中止後に引き続いてKMを使用した2例である。

b) 6カ月目の培養陽性例: 6カ月目の培養が陽性と判明した後も在院した38例(平均在院期間21.4カ月)のうち14例はその後の化療が不適切と思われた。耐性剤を変更しない2例、化療変更の遅れ8例、化療変更はしたが感性剤の2剤または単独治療4例である。

#### (8) 化療失敗例

治療開始後12カ月間ほとんど毎月培養陽性であつた化療失敗9例を検討した。平均年齢は51歳と高い。糖尿病

(2例)や珪肺(2例)の合併はやはり難治の重大な因子であることがうかがえる。X線像、排菌量および1次薬の初回耐性(3例)はさほど関係はなかつたがINH耐性は重症例では相当なhandicapであろう。当時はRFPが自由でなかつた。開始時SM・INH・SF方式(3例)は重症例には力不足であろう。化療方式の変更時期と変更した化療方式の両方がともに適切であつた例が1例もなかつた。この点は見逃されてはならない。9例のうち、6例はその後にRFPが使われたが成功例は1例だけであつた。

#### 考察ならびに総括

この種の調査報告は調査項目の相互間の数値を表にして示すのが建て前かもしれないがこの調査においてもそのような作業が行なわれたが一膨大な紙面を要するので、省略するわけにはいかない数値と、要点と思われるところだけを報告した。

(1) 2年後の在院例は若、中年層では入院時の8%、17%であるが、病状が重く合併症も多い高齢者(61歳以上)は32%に及んだ。

(2) 全例の軽快退院例は2年後には47%であつたがTarget Pointに達してから退院までの期間が示すように(表3)、また在院例のなかに占めるTarget Point例

の割合からみても、全般に入院期間が必要以上に長すぎるように思われる。

施設の大・中・小別で小施設は軽快退院率が低く、Target Point から退院までの期間が長い。歩行・作業療法ベッドをもつた施設は数字の上では大施設が50%、中施設57%、小施設13%と小施設に少ない。退院患者のその施設への通院率はアンケート調査の結果から試算すると大施設の平均が65%、中施設58%、小施設64%と施設間に差はない。したがって軽快退院率の施設間差は退院時の病状でⅡ型(有空洞)が大»小、Ⅳ・Ⅴ型が大«小であつたことからもうかがえるように、大施設の方が転快退院とする病状判断が小施設より緩いところにあると考えられる。そしてその背景は漠然としているが大都市と地方の違いということなのであろうか。

(3) 外科療法がいくつかの施設では高率に行なわれ施設間に偏りがみられた(表4)。

(4) 化学療法は結核予防法の医療基準通りに始められているが(表5)、病状が軽くなつてもなかなか治療の

手綱を緩めていない(表6)。緩める時期についてはいろいろな見解があろうが、もつと早期に緩めてよい症例が少なくないように思われた。

(5) 薬剤耐性に対する気の配り方が足りないのではなかろうか。第1に耐性不検例が30%と多い。第2に耐性薬剤をすぐ感性剤に切替えない例が少なくない(表11)。

多数の施設から沢山の症例提供があり、面倒な調査にご協力下さつた諸先生に心からの敬意と感謝を申し上げますとともに、解析が不十分で先生方の労作を生かしきれなかつたこと、誌上発表の遅れたことを深くお詫びする次第である。

付記：本調査の集計解析は国療東京病院の長沢誠司が行ない、その要旨は第Ⅰ部は第48回結核病学会総会、第Ⅱ部は第28回国立病院療養所総合医学会において発表した。また詳細を国立結核療養所共同研究年報第9輯に掲載した。