

原 著

再治療重症肺結核症の排菌陰性化に対する二次抗結核剤の
効果の比較および背景因子の重みづけ

山本正彦・佐々 洋・鈴木隆元・森下宗彦

名古屋市立大学医学部第2内科

永 田 彰

県立愛知病院

市川 寿 男

県立尾張病院

受付 昭和52年2月28日

COMPARISON OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF SECONDARY
ANTITUBERCULOUS DRUGS AND EVALUATION OF BACK-GROUND
FACTORS OF THE PATIENTS TO THE NEGATIVE CONVERSION OF
BACILLI AMONG THE PREVIOUSLY TREATED SEVERE
TUBERCULOSIS PATIENTS

Masahiko YAMAMOTO*, Hiroshi SASSA, Takamoto SUZUKI,
Munehiko MORISHITA, Akira NAGATA and Hisao ICHIKAWA

(Received for publication February 28, 1977)

The therapeutic effects of the secondary antituberculous drugs and the influences of the background factors on the negative conversion of tubercle bacilli were analyzed by multi-factor analysis among previously treated severe pulmonary tuberculosis patients.

Five hundred and forty cases of previously treated cavitary tuberculosis patients showing resistance to streptomycin (SM), para-aminosalicylic acid (PAS) and isoniazid (INH) were subjected to this analysis. All patients were treated for more than 6 months with at least one of the following six secondary antituberculous drugs: rifampicin (RFP), ethambutol (EB), kanamycin (KM), ethionamide (TH) and cycloserine (CS). The effects of regimens were evaluated by the negative conversion of bacilli maintained for at least three successive months.

The results obtained were as follows:

1) Partial correlation coefficients of items and category scores of categories for the negative conversion of the bacilli were as follows: sex 0.0809 (male 0, female -5.6×10^{-4}), age 0.0206 (less than 40 years 0, 40 years and more -1.3×10^{-4}), duration of previous chemotherapy 0.0377 (less than 3 years 0, 3 years or longer -2.4×10^{-4}), positivity and amount of bacilli in previous sputum examinations 0.2671 (small: positive but not persistent during the previous 3 months and the amount of colonies less than 200 colonies 0, middle: persistently positive during the previous

* From the Department of Second Internal Medicine, Nagoya City University Medical School, Kawasumi, Mizuho-ku, Nagoya 467 Japan.

3 months or the amount of colonies more than $200 - 4.4 \times 10^{-4}$, large: persistently positive during the previous 3 months and the amount of colonies more than $200 - 20.0 \times 10^{-4}$, sum of the inside diameters of cavities 0.1957 (less than 40 mm 0, 40 mm or larger but less than 80 mm -7.2×10^{-4} , 80 mm or larger -18.2×10^{-4}), types of cavities in GAKKEN classification 0.0302 (other than Kz 0, Kz -2.2×10^{-4}), numbers of secondary antituberculous drugs combined 0.0637 (single 0, double 4.3×10^{-4} , triple 9.3×10^{-4}), RFP 0.0974 (not used 0, used 24.4×10^{-4}), EB 0.0944 (not used 0, used 21.7×10^{-4}), KM 0.0769 (not used 0, used 11.0×10^{-4}), TH 0.0844 (not used 0, used 15.3×10^{-4}), CS 0.0733 (not used 0, used 11.1×10^{-4}). Seventy two per cent of the cases could be separated in this program.

2) The most important background factors for the negative conversion of bacilli were the amount of bacilli, followed by the sum of inside diameters of cavities.

3) The effects of combination therapy of the secondary antituberculous drugs seemed to be not only additive but also synergistic.

4) The most effective drug was RFP, followed by EB, and three drugs combination therapy including these two drugs was very effective.

5) According to the sample scores of the cases calculated from summing up each category scores corresponding to each cases, the rate of negative conversion could be estimated as follows: 33.3×10^{-4} and more 100%, $8.7 \sim 33.2 \times 10^{-4}$ 82%, $-11.0 \sim 8.6 \times 10^{-4}$ 43%, and less than -11.0×10^{-4} 19%.

再治療重症肺結核症の排菌陰性化に及ぼす各種二次抗結核剤の効果の比較は多くの成績があり^{1)~3)}, RFPの有用性が明らかになつている。しかし抗結核剤の治療効果は患者の重症度と関連するため、背景因子との関連において検討する必要がある。われわれは今回、多要因分析⁴⁾により、再治療重症肺結核症の排菌陰性化に影響を与える要因の重みづけおよび RFP, EB, KM, TH, CS の5剤の二次抗結核剤の排菌陰性化に対する効果を定量化することを試みたので報告する。

研究方法および研究対象

対象とした症例は、県立愛知病院、県立尾張病院に入院中の再治療重症肺結核症例のうち、空洞を有し、SM, PAS, INH の一次抗結核剤にいずれも耐性の結核菌を排出中のもので、二次抗結核剤、RFP, EB, KM, TH, CS のいずれか1剤以上を通常の薬用量以上で少なくとも6ヵ月以上使用した540例である。

対象の背景は、性：男性366例(68%)、女性174例(32%)、年齢：39歳以下202例(37%)、40歳以上338例(63%)、既往治療期間：3年未満222例(41%)、3年以上318例(59%)、排菌量：少量(二次剤使用前3ヵ月間が間欠排菌かつ前月の排菌量(+))101例(19%)、中間量(二次剤使用前3ヵ月間が間欠排菌で前月の排菌量(+)以上かまたは二次剤使用前3ヵ月間が連続排菌で前月の排菌量(+))のいずれか)189例(35%)、多量(二次剤使用前3ヵ月間が連続排菌かつ前月の排菌量(+)以上)250例(46%)、空

洞内径の和：40mm未満108例(20%)、40mm以上80mm未満192例(36%)、80mm以上240例(44%)、学研分類空洞型：Kz以外198例(37%)、Kz342例(63%)、使用薬剤数：1剤297例(55%)、2剤併用168例(31%)、3剤併用75例(14%)、薬剤別：RFP使用116例(21%)、EB使用197例(36%)、KM使用205例(38%)、TH使用214例(40%)、CS使用126例(23%)であつた。なお塵肺および糖尿病の合併例は本研究より除外した。

排菌陰性化とは二次剤使用後6ヵ月以内に3ヵ月以上連続菌陰性となつた場合とした。

菌陰性化に影響を与える背景因子および治療法の重みづけの検討は χ^2 の検定を行ない、更に各要因間相互の影響を除き、また、その重要性を数量化するため、“林の方法”による多要因分析モデルにより解析した⁴⁾。

解析方法は林の多要因分析モデル-II、すなわち外的基準が質で現されるものにより、外的基準としては二次剤により菌陰性化が得られたか否かをとりあげた。計算の原理は症例を菌陰性化群と菌陽性群の2つのグループに分け、このグループ分けに影響を及ぼすと考えられるいくつかの要因(アイテム)を取り上げ、そのおのおのいくつかの範疇(カテゴリー)をつくり、すべての標本が各アイテムには必ずただ一つに反応するようにする。この場合jアイテム、kカテゴリーに x_{jk} なる一定の数値を与え、各症例(i)についての x_{jk} の和であるサンプル数量を計算するが、同じ外的基準に属する症例間のサンプル数量ができるだけ近く、異なつた外的基準に属

Table 1. Negative Conversion of Bacilli according to the Background Factors of the Patients and Therapeutic Regimens

Background factors and regimens		No. of case observed	Cases negative converted		
			No.	%	
Sex	Male	366	292	59	$p < 0.001$
	Female	174	75	43	
Age	Less than 40	202	108	53	n. s.
	40 and more	338	184	54	
Duration of previous chemotherapy	Less than 3 years	222	137	62	$p < 0.01$
	3 years or longer	318	155	49	
Amounts of bacilli	Small	101	72	71	$p < 0.001$
	Middle	189	138	68	
	Large	250	92	37	
Sum of inside diameter of cavities	Less than 40 mm	108	85	79	$p < 0.001$
	40 mm or larger but less than 80 mm	192	112	58	
	80 mm or larger	240	95	40	
Type of cavities	Other than Kz	198	129	65	$p < 0.001$
	Kz	342	163	48	
Number of drugs combined	Single	297	111	65	$p < 0.001$
	Double	168	117	70	
	Tripple	75	64	85	
Secondary antituberculous drugs used	RFP	116	79	68	n. s.
	EB	197	138	70	
	KM	205	123	60	
	TH	214	132	62	
	CS	126	65	52	

する症例間のサンプル数量ができるだけ遠くなるように x_{jk} を計算する。すなわち同一グループ間の分散が最も小さく、全分散が最も大であるように計算するわけであるが、実際の計算は IBM のプログラムにより IBM に依頼して行なつた。

われわれの取り上げたアイテムおよびカテゴリーは、性 (男性, 女性), 年齢 (39歳以下, 40歳以上), 既往治療期間 (3年未満, 3年以上), 排菌量 (少量, 中間量, 多量), 空洞内径の和 (40 mm 未満, 40 mm 以上 80 mm 未満, 80 mm 以上), 学研分類空洞型 (Kz 以外, Kz), 使用薬剤数 (1 剤, 2 剤併用, 3 剤併用), RFP (使用あり, なし), EB (使用あり, なし), KM (使用あり, なし), TH (使用あり, なし), CS (使用あり, なし) の 12 アイテム, 27 カテゴリーであつた。

研究結果

患者の背景別, 治療法別菌陰性化率: 患者の背景別, 治療法別菌陰性化率は表 1 に示すごとくであつた。すなわち性では男性 292/366 (59%), 女性 75/174 (43%) で男性が高率 ($p < 0.001$) であり, 年齢では 39歳以下 108/202 (53%), 40 歳以上 184/338 (54%) で差なく, 既往治療期

間では 3 年未満 137/222 (62%), 3 年以上 155/318 (49%) と 3 年未満が高率 ($p < 0.01$) であり, 排菌量では少量 72/101 (71%), 中間量 128/189 (68%), 多量 92/250 (37%) と排菌量の多いほど低率 ($p < 0.001$) であり, 空洞内径の和では 40 mm 未満 85/108 (79%), 40 mm 以上 80 mm 未満 112/192 (58%), 80 mm 以上 95/240 (40%) と空洞内径の和が大なるほど低率 ($p < 0.001$) であり, 学研分類空洞型では Kz 以外 129/198 (65%), Kz では 163/342 (48%) で Kz が低率 ($p < 0.001$) であつた。使用薬剤数では 1 剤 111/297 (37%), 2 剤併用 117/168 (70%), 3 剤併用 64/75 (85%) で併用薬剤数の多い方が高率 ($p < 0.001$) であつたが, 薬剤別では RFP 79/116 (68%), EB 138/197 (70%), KM 123/205 (60%), TH 132/214 (62%), CS 65/126 (52%) と大差はみられなかつた。

多要因分析による菌陰性化に与える要因の重みづけ: 多要因分析による要因の重みづけは表 2 に示すごとく各アイテムの偏相関係数は性 0.0809, 年齢 0.0206, 既往治療期間 0.0377, 排菌量 0.2671, 空洞内径の和 0.1957, 学研分類空洞型 0.0302, 使用薬剤数 0.0637, RFP 使用 0.0974, EB 使用 0.0944, KM 使用 0.0769, TH 使用 0.0844, CS 使用 0.0773 であり, 最も偏相関係数の大きなものは排菌

Table 2. Partial Correlation Coefficients of Items and Category Scores of Categories for the Negative Conversion of Bacilli

Items	Partial corr. coef.	Sample scores ($\times 10^{-4}$)
Sex	0.0809	Male : 0, Female : -5.6
Age	0.0206	Less than 40 : 0, 40 and more : -1.3
Duration of previous chemotherapy	0.0377	Less than 3 years : 0, 3 years or longer : -2.4
Amounts of bacilli	0.2671	Small : 0, Middle : -4.4, Large : -20.0
Sum of inside diameter of cavities	0.1957	Less than 40 mm : 0, 40 mm or larger but less than 80mm : -7.2, 80 mm or larger : -18.2
Type of cavities	0.0302	Other than Kz : 0, Kz : -2.2
Number of drugs combined	0.0637	Single : 0, Double : 4.3, Tripple : 9.3
RFP	0.0974	Not used : 0, Used : 24.4
EB	0.0944	Not used : 0, Used : 21.7
KM	0.769	Not used : 0, Used : 11.0
TH	0.0844	Not used : 0, Used : 15.3
CS	0.0773	Not used : 0, Used : 11.1

Table 3. Therapeutic Scores of Regimens ($\times 10^{-4}$)

One drug		3 drugs combination	
RFP	24.4	RFP, EB, KM	66.4
EB	21.7	RFP, EB, TH	70.7
KM	11.0	RFP, EB, CS	66.5
TH	15.3	RFP, KM, TH	60.0
CS	11.1	RFP, KM, CS	55.8
2 drugs combination		RFP, TH, CS	60.1
RFP, EB	50.0	EB, KM, TH	57.3
RFP, KM	39.7	EB, KM, CS	53.1
RFP, TH	44.0	EB, TH, CS	57.4
RFP, CS	39.8	KM, TH, CS	46.7
EB, KM	37.0		
EB, TH	41.3		
EB, CS	37.1		
KM, TH	30.6		
KM, CS	26.4		
TH, CS	30.7		

量, 次いで空洞内径の和であつた。

各カテゴリー得点は, 男性0, 女性 -5.6×10^{-4} , 年齢39歳以下0, 40歳以上 -1.3×10^{-4} , 排菌少量0, 中間量 -4.4×10^{-4} , 多量 -20.0×10^{-4} , 空洞内径の和40 mm未満0, 40 mm以上80 mm未満 -7.2×10^{-4} , 80 mm以上 -18.2×10^{-4} , 学研分類空洞型Kz以外0, Kz -2.2×10^{-4} , 使用薬剤数1剤0, 2剤併用 4.3×10^{-4} , 3剤併用 9.3×10^{-4} , RFP使用なし0, あり 24.4×10^{-4} , EB使用なし0, あり 21.7×10^{-4} , KM使用なし0, あり 11.0×10^{-4} , TH使用なし0, あり 15.3×10^{-4} , CS使用なし0, あり 11.1×10^{-4} であつた。すなわち症例の背景因子の項目はすべて負の値となり, 負の値の大きいほど菌陰性化に不利となる。反対に治療についての項

目は正の値となり, 正の値の大きいほど菌陰性化に有利となるが, 負の値の大きいものは排菌量多量, 次いで空洞内径の和80 mm以上であり, 正の値の大きいものはRFP, 次いでEBであつた。また薬剤併用に正の値がつけられたのは併用により相乗的に有利になることを示している。薬剤の各組合せ別の治療得点は各薬剤使用ありの得点を合計し, 更におのおのの併用薬剤得点を加えたものであり, 表3に示すごとくRFP+EB+THが最も強力であつた。

多要因分析により得られた得点による再構成: 各症例のおのおののカテゴリー得点を合計して得られる症例得点の順に症例を配列し, それぞれの症例得点における菌陰性化群と菌陽性群の頻度を示したものが図1であるが, これにより症例得点別に菌陰性化率を予測することができる。すなわち菌陰性化率は症例得点が 33.3×10^{-4} 以上ならば60/60(100%), $33.3 \times 10^{-4} \sim 8.7 \times 10^{-4}$ の間では129/158(82%), $8.7 \times 10^{-4} \sim 11.0 \times 10^{-4}$ の間では76/177(43%), -11.0×10^{-4} 以下ならば27/145(19%)となつている。また症例の累積曲線を描くと図2のごとくなり72%の症例がこの方法で分離可能と思われた。

考 案

再治療重症持続排菌例に対する二次抗結核剤の効果の比較研究のうち, KM, TH, CS時代については国療化研の広範な成績²⁾があり, それによれば, KM, TH, CS相互の効果の差より, 何剤併用を行なつたかが重要で1剤では25%, 2剤併用で50%, 3剤併用で75%位と結論されている。われわれ²⁾も昭和45年にKM, TH, CSの効果について今回とほぼ同様の多要因分析により解析し, KM, TH, CS相互間の差はあまりなく, 薬剤併用数が最も大きい影響を与えることを明らかにするとともに, 軽症では2剤併用と3剤併用ともほぼ満足すべき結果が

Fig. 1. Frequency of Negative Converted Cases and Persistently Positive Cases and Per Cent of Negative Conversion according to Sample Scores

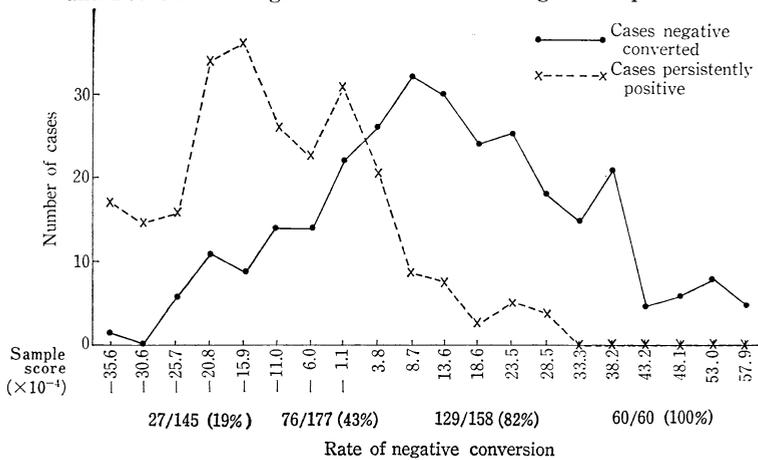
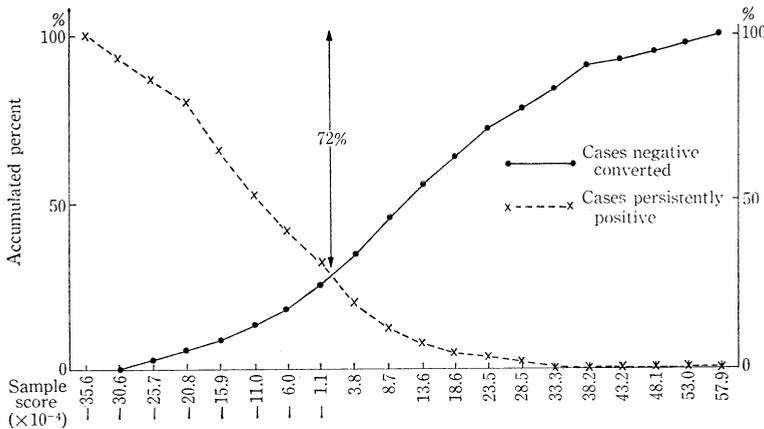


Fig. 2. Accumulated Per Cent of Cases according to the Sample Scores



得られ、中等症では3剤併用のみがよく、超重症たとえば多量の排菌が持続する広範空洞 (F型) ではKM・TH・CS の3剤併用でも菌陰性化率は30%に達しないと結論している。EB, RFP の出現によりこの事情にはやや変化がみえ昭和47年の国際化研の成績³⁾ では、再治療例に、RFP・EB, RFP・TH, EB・TH の3方式を比較し、RFP > EB > TH の序列を提唱している。本研究も前回²⁾の研究に次いで EB, RFP を加えて検討したものであり、前報告同様、併用薬剤数が大きな影響を与えたが、RFP > EB > TH > KM = CS の図式が得られ、RFP・EB の有効性が認められた。また本研究においては40歳以上の女性、既往治療期間3年以上、内径の和 80 mm 以上の Kz を有し、多量の排菌が持続する超重症例でも RFP・EB を含む3剤併用を行えば計算上は90%以上の菌陰性化が得られることとなり (上述の超重症例の背景に関するカテゴリー得点の合計は(-5.6) + (-1.3) + (-2.4) + (-20.0) + (-18.2) + (-2.2) = (-49.7)となり RFP・EB を含む3剤併用の治療についてカテゴリー得点、70.7、

66.5, 66.4 のいずれかを加えると症例得点は21.0, 17.0, 16.9となる。症例得点16.9以上の菌陰性化率は図1より 127/139(91%)と計算される), KM, TH, CS 時代の30%以下に比して飛躍的な進歩がみられたといえよう。

結 論

空洞を有し、SM, PAS, INH の一次抗結核剤にいずれも耐性の結核菌を排出中の再治療重症肺結核症 540 例に対する RFP, EB, KM, TH, CS の治療効果を多要因分析により解析した。治療効果の有無は排菌陰性化の有無により、性 (男女)、年齢 (39歳以下, 40歳以上)、既往治療期間 (3年未満, 3年以上)、排菌量 (少量, 中間量, 大量)、空洞内径の和(40 mm 未満, 40 mm 以上 80 mm 未満, 80 mm 以上)、学研分類空洞型 (Kz 以外, Kz)、使用薬剤数 (1剤, 2剤併用, 3剤併用)、RFP 使用 (あり, なし)、EB 使用 (あり, なし)、KM 使用 (あり, なし)、TH 使用 (あり, なし)、CS 使用 (あり, なし) の12アイテム、26カテゴリーについて分析を行なった。

- 1) 菌陰性化に最も不利に働くカテゴリーは、排菌量大量、空洞内径の和 80 mm 以上であつた。
- 2) 治療についてのカテゴリーのうち最も強力なものは RFP, 次いで EB 使用であり、薬剤併用の場合は各薬剤の効果の和以上に相乗的な効果が認められた。
- 3) 症例ごとに各カテゴリー得点を合計して得られる症例得点により、その例の菌陰性化率を予測することは可能であり、この方法で72%の症例が分別可能となつた。

- 4) RFP, EB を含む 3 剤併用療法はきわめて強力であると思われた。

文 献

- 1) 国療化研：結核，43：199，1968.
- 2) 山本正彦・広瀬久雄：結核，45：101，1970.
- 3) 国療化研：結核，47：139，1972.
- 4) 林知己夫・村山孝喜：市場調査の実際，日刊工業新聞社，東京，1964.