

第 57 回 総 会 特 別 講 演

結核化学療法の効果を妨げる要因とその対策

久 世 彰 彦

国立療養所札幌南病院

受付 昭和 58 年 1 月 5 日

はじめに

今から、ちょうど 100 年前、1882 年にコッホは結核菌を発見した。おそらくは、人類始まって以来、数え切れないぐらい多くの人たちを苦しめ、多くの人びとの死の原因であった敵の正体が、ローベルト・コッホによつて、はじめて、一つの生きている実在物、結核菌として確かめられて以来 100 年、このコッホの菌について多くの知見が得られてきた。しかし、動物の実験結核、また結核臨床の実際において、結核菌を直接攻撃する薬剤を手にするまでには、人びとはさらに 60 年以上待たねばならなかつた。

治療の基本は大気、安静、栄養であり、人工気胸などの虚脱療法が実施されていた。試みられた、いくつかの薬剤も失望を深めるばかりであり、薬で結核の治療を図ろうとするのは異端ですらあつたのである。

1944 年、ワックスマンらによつて結核菌に対する SM の効果が確かめられて以後、わずか三十数年間における抗結核薬の開発、結核化学療法の進歩は、まことに目ざましいものであり、とりわけ最近の INH と RFP を主軸とする初期強化化学療法の成績は極めて優れたものである。

いわゆる短期化学療法が今までの標準方式 SM, PAS, INH の長期化療にとつて代わりうるとしつつある現在は、正しく結核化学療法の大きな変革の時代といえる。

たしかに、われわれの肺結核初回治療、強化治療での連日検痰成績をみて(図 1)、喀痰中から結核菌が見出されなくなつていく経過は順調である。すなわち、培養では最短 6 日、最長 188 日で平均 58 日、大量の排菌から微量排菌に至る期間は最短 3 日、最長 62 日、平均 25 日。菌陰性化率は 1 カ月以内 19%、2 カ月以内 49%、3 カ月以内 85%、4 カ月以内 98% であり、塗抹陰性化は全体として培養陰性化よりも、おくれる傾向であつた。

このように、切れ味のよい薬剤を最初から使うことによつて、化学療法に関する考え方が変わりつつあるが、化学療法の効果を妨げる要因は、大筋において、あまり変わっていないようである。すなわち、結核化学療法の効果を妨げる要因としてあげられるのは、1) 発見時超重症、2) 治療中断、3) 不規則な服薬、4) 薬剤の副作用、5) 薬剤耐性菌、6) 合併症などである。

これらについて、最近の国療化研の調査、国療札幌南病院における実態、とくに菌陽性例での調査に基づいて報告する。

調査対象

国療化研例は昭和 55 年 7 月から 12 月までに入院した初回治療例 1,448 例、そのうち死亡 54 例を除いた 1,394 例についての調査、札幌南病院例は昭和 50 年から 56 年までの菌陽性例 425 例(初回治療 282 例、再治療 143 例)を主な調査対象とした。事故退院については昭和 45 年以降、副作用については昭和 48 年以降、外科手術例は最近 5 年間の例を調査した。

国療化研例の症例構成は男性 77%、女性 23%、年齢は 20 歳代 18%、30 歳代 20%、40 歳代から 70 歳代まではそれぞれ 15% 前後のほぼ同率であつた。発見は医療機関受診によるもの 74%、検診によるもの 26%、受診までの期間は 2 カ月以内 71%、4 カ月以内 85% で、4 カ月以上たつてからの受診が 15% にみられた。レ線所見では NTA で中

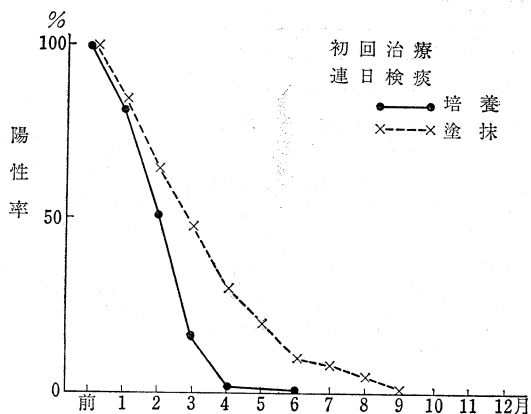


図 1 喀痰中結核菌

等度、高度が80%、拡がり2以上が70%、空洞あり57%、合併症ありが30%であつた。実施された化療は SM, INH, RFP が最も多く52%, 次いで SM, INH, RFP, EB または SM, INH, RFP から INH, RFP, EB が25%で、全体の95%に INH と RFP が用いられていた。喀痰中結核菌培養陽性 854 例について化療開始後の菌陽性率をみると、1カ月目40%、2カ月目25%、3カ月目7%、6カ月以後の陽性率は1%であつた。これらの例でも多くは7カ月、8カ月で陰性化したしたが、9カ月以上排菌をみた例が3例あつた。

島尾らによる、新潟県における強化処方による短期化療の研究でも、INH, RFP を含む処方ではほとんど全例が培養陰性となり、2カ月目以降、培養陰性化が塗抹陰性化よりも先行した¹⁾。

結核化学療法の効果を妨げる要因

1) 発見時超重症

国療化研1,448例中54例(3.7%)が入院1年以内に死亡した。男44例、女10例、排菌あり34例、なし20例。これら死亡54例中結核死亡は31例(57%)で、その他は、癌、脳卒中、心不全、腎不全などの合併による死亡であつた。発見時、超重症で入院2カ月以内の死亡は5例あつたが、入院9日目の死亡例は68歳、女性、粟粒結核、髄膜炎、20日目、25日目死亡は36歳、55歳、いずれも男性で膿胸を合併、49日目死亡74歳、男性。54日目死亡、30歳、男性で腸結核を合併していた。

札幌南病院症例、34歳、男性、会社員、家族歴で父が肺結核、母が糖尿病。患者は9歳のとき肺結核で入院、6カ月間 SM, PAS, INH の化療を受けたことがある。その後25年だつた昭和56年春、せき、やせの症状がみられたが半年ほど放置していた。10月某医受診、糖尿病と診断され、11月肺結核が発見され当院に紹介された。入院

時喀痰中結核菌 卅、ガフキー9号。直ちに SM, INH, RFP, EB 化療開始、4週後22コロニー、5週後菌陰性化したしたが7週後に死亡した。

この例は家族内感染、9歳のときの化学療法は効果があつたものと思われるが、その後25年たつてからの再発、症状が出てからの放置、糖尿病の合併、SM, INH, RFP, EB 化療による早期の菌陰性化、入院から死亡までの期間の短いことなど、いろいろ考えさせられる症例である。

2) 治療の中断

国療化研例では入院時排菌例での中断4例、事故退院8例であつた。全例一応菌陰性になつてからの退院であつた。札幌南病院での事故退院は昭和45年から56年までの間に58例であつた。昭和45年当時は入院数の約5%、19例であつたが、最近は何に2ないし3例、1%前後である。初回治療20例、再治療38例で、年代は20歳、30歳、40歳代に多く、入院期間では1年までのものが多くみられた。退院理由では飲酒によるものが最も多く、暴力、無断外泊、頑固なため同室者と折合いが悪く、看護婦、主治医の助言に耳をかそうとしない例もあつた。これら58例中、入院時排菌ありの35例についてみると、退院時菌陽性は14例であつた。昭和45年から48年までは退院後、行き先不明の例があつたが、最近ケース・ワーカーの努力で、全例が転院先を紹介されていた。事故退院例で、排菌ありのまま自宅に戻る例では、治療の継続、再入院の説得など保健所関係者、保健婦の苦勞する例が少なくないと思われる。

3) 不規則な服薬

症例(図2)、42歳、主婦。初回治療、せき、やせ、発熱を主訴として52年8月入院。SM に副作用あるため INH, RFP, EB で化療、喀痰中結核菌は4カ月目から陰性化し、陰性化後6カ月で退院。外来化療継続の予定で

女 42歳 (初回治療)

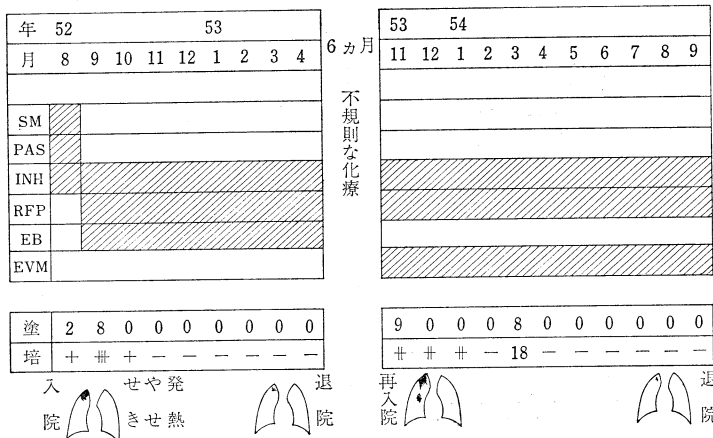


図 2 症例 女42歳 (初回治療)

表1 年度別副作用件数

抗結核薬	年度別副作用件数								
	48	49	50	51	52	53	54	55	計
INH	6	2	3	2	3	8	9	7	40
RFP	2	9	3	1	3	13	11	7	49
EB	12	8	15	8	4	9	14	4	74
SM	30	19	16	22	22	14	21	14	158
PAS	5	9	11	6	8	7	3	0	49
TH	10	5	3	5	4	11	13	9	60
KM	12	10	5	8	4	14	3	4	60
EVM	—	—	—	4	1	3	2	2	12
CS	0	0	2	1	2	1	0	0	6
PZA	0	—	0	0	0	1	3	7	11
VM	0	0	5	0	0	1	0	0	6
CPM	0	1	0	0	0	1	0	0	2

あつたが、退院後の6カ月間、化療が不規則になつた。53年11月、レ線所見で右肺炎部の陰影増大のほか右肺中野に新しい陰影を認め、喀痰中結核菌⁺。INH, RFPに耐性なく、これらにEVMを加えた化療で6カ月後に菌は陰性化した。

この例は、化療を継続する予定であつた主治医にとっては不規則な服薬の例となるが、INH, RFPを主軸とした短期化学療法法の立場からみれば、化療終了後、6カ月目の再排菌例とみなされよう。このような例に出会うと、短期化療も少し心配になつてくるのである。

4) 副作用

札幌南病院での年度別副作用件数は表1のごとくである。最近PZAの使用が少しずつ増えているので、副作用例も増える傾向である。昭和53年から55年における抗結核薬の使用頻度と副作用の発生頻度を図3、図4に示した。TH, KMとりわけPZAで副作用が多いことが明らかである。強化化療の主軸となるINHとRFPで副作用の少ないことはすこぶる好都合である。すなわち副作用の頻度は、INHで2.4%、RFPで5.5%、SMで16.6%、EBで6.9%であつた。今回の国療化研例での副作用調査でも、INH 3%、RFP 5.4%、SMで13.6%であつた。

INHおよびRFPの使用後にみられる血清GPT異常値は初回治療例に多くみられ、また化療開始後の早い時期にみられるが、一過性で1カ月以内に正常化する例が多い。その他INHでは末梢神経障害、RFPでは発熱まれに血小板減少などがみられる。

札幌南病院例では昭和50年以降56年までにINHで20例、RFPで39例の副作用による中止例がみられた。しかし1例を除いてRFPをEBに変更あるいはINHをSMに変更するなどの方法で、初回治療例では、薬剤の副作用のため菌陰性化に失敗した例はなかつた。失敗の

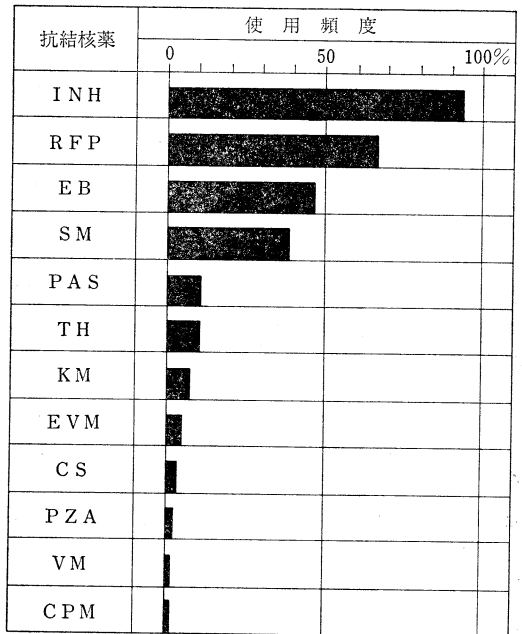


図3 抗結核薬使用頻度 (国療札幌南 昭53~55)

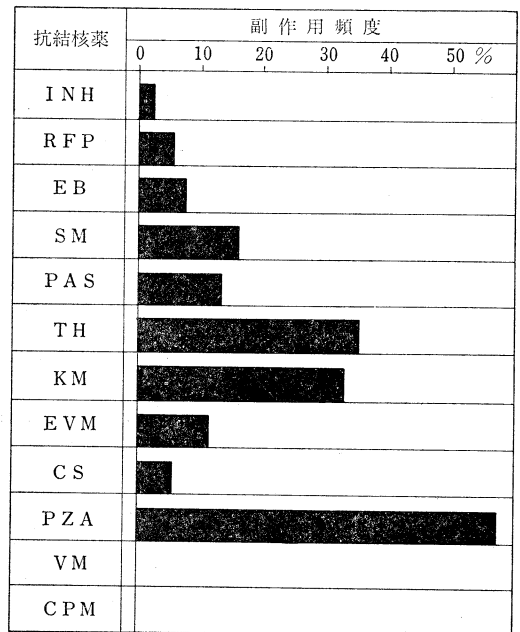


図4 副作用発生頻度 (国療札幌南 昭53~55)

1例は43歳、男性、初回治療例でSM, PAS, INH化療1カ月後に発疹出現、PASを中止、RFPを使用したところ発熱、好酸球増多があり、直ちにRFPも中止したが、その後黄疸が出現、INHも中止し、ステロイドその他対症治療に努めたが約1カ月後に死亡した。

5) 薬剤耐性菌

昭和50年より56年までの入院患者のうち喀痰中結核菌陽性は425例で、初回治療282例、再治療143例であった。初回治療での薬剤耐性菌出現頻度(薬剤含有培地に1コロニーでも菌発育を認めたものを含む)は、INH 0.1 mcg/ml で23%、5 mcg/ml で5.7%、RFP 50 mcg/ml で12%、SM では 20 mcg/ml で8%であった。再治療ではそれぞれ72%、43%、46%、38%であった。初回治療で INH, RFP 両者に耐性を示したのは2例で、このうち1例は薬剤を変更せずに、他の1例は6カ月後、INH, RFP, EB を INH, PAS, TH に変更して菌は陰性化した。

初回治療で耐性なし群と耐性あり群との化療後の菌陰性率をみると、2カ月以後両群とも全く同じであった(図5)。前述の島尾らの新潟県における研究でも、INH と RFP を含む処方では耐性例でも感性例とほぼ同じ早さで菌が陰性化していた。しかし国療化研死亡例中に初回耐性 INH 1 mcg/ml, RFP 50 mcg/ml で400日後死亡の例があった。

再治療の場合、化療による菌の陰性化は約55%で、耐性あり群では32%、なし群では70%であった(図6)。

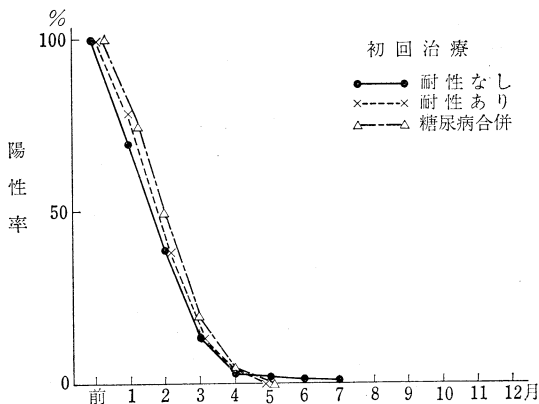


図5 喀痰中結核菌

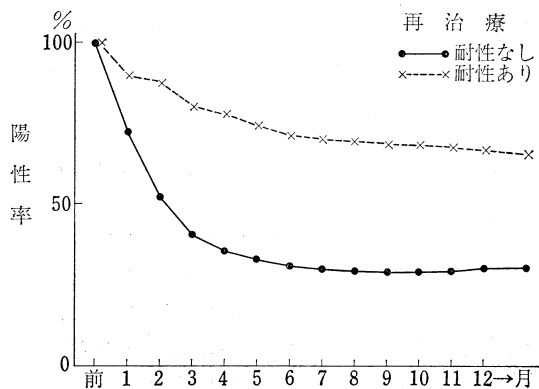


図6 喀痰中結核菌

それまでの化学療法で菌陰性化に失敗した場合、菌の耐性検査に基づいて、適切な薬剤の組合せによつて菌陰性化を図ることになるが、この場合 KM, EVM, EB, TH が用いられることが多く、また最近では、PZA の使用、場合によっては CS なども用いられる。

しかし、いずれの薬剤にも耐性を示す場合、耐性はないが副作用で使用できぬ例では、INH 単独などで、対症療法をせざるをえないことがある。かかる患者に接するたびに、INH や RFP のように結果が優れ、副作用の少ない抗結核薬が、さらに2種類以上ほしいものだと強く望まれる次第である。

6) 合併症

図5にみられるごとく、糖尿病合併群について化療6カ月くらいまでをみる限りでは、菌陰性化は糖尿病合併なし群と同様であった。しかし少数ながら排菌の持続する例では、後述の初回治療手術例5例中2例に糖尿病の合併があることが注目された。

外科療法

昭和36年以後55年まで札幌南病院における肺結核外科療法を5年ごとに区切つてみると、表2のごとく、外科療法が激減していることが分かる。最近5年間の手術例27例について手術理由をみると、術前肺癌の疑い4例、社会的適応6例、咯血、気管支狭窄2例、排菌、空洞ありが15例、内訳は再治療10例、初回治療5例であった。表3に示されるように、これら5例についてみると、はじめから INH, RFP を主軸とした強化化療をかなり長く行なつたにもかかわらず、菌陰性化しない例であつて手術によつて、ようやく菌陰性化に成功したことが分かる。症例3のように、はじめ副作用のため SM や RFP を使用できず、後になつてから RFP を加え、SM を加えるといつた例では菌陰性化がうまくいかず、外科療法に頼らざるをえなかつた例もみられた。

表2 肺結核外科療法の術式(国療札幌南病)

術式	肺切除	空洞開	充 填	胸 郭 形 成	計
年度					
昭和					
36~40	303	57	38	42	440
41~45	116	27	26	17	186
46~50	74	20	2	1	97
51~55	24	3	0	0	27
計	517	107	66	60	750

症例 53歳、男性、会社員(図7)

初回治療で糖尿病、肝炎などの合併があり酒が好きで、どうしてもやめられない。はじめ SM, PAS, INH 化療で早期に菌は陰性化した。その後 INH, EB, KM を使用、9カ月目ころ微量排菌がみられた。退院後半年たつ

表4 短期化療再排菌（国療東京病院）

症例	性	年齢	化療	終了後再排菌 までの期間	レ線 増悪	再化療	菌陰性化	耐性	備考
*1	男	42	SHR	6ヵ月	+	SHR	1ヵ月以内	-	飲酒
*2	男	35	SHR	2年9ヵ月	+	HRE	1ヵ月以内	S10 不完	
3	男	19	SHR	4年	+	HRE	1ヵ月以内	-	腸結核様 症状
4	男	48	HRE	6ヵ月	+	HRE	2ヵ月以内	-	飲酒 無断外泊
5	男	73	HRE	5ヵ月	+	SHRE	2ヵ月以内	-	
6	男	21	SHR	10ヵ月	+	HRKM PZA	3ヵ月以内	-	

* 国療化研19次

対 策

現在なお、発見時超重症例、早期死亡例がみられることは、早期発見という最も基本的な対策をゆめては言いにくいことを示している。

治療の中断、不規則な服薬については、主治医は勿論、看護婦、保健婦、ケース・ワーカーが互いに連絡を密にし、チームを組んで治療からの脱落を防止すべきである。短期化学療法が普及し、入院期間が短くてすむようになるので、治療の中断、不規則な服薬については、より一層の注意が必要である。

薬剤の副作用については常に細心の注意を払い、重篤な状態に陥らぬよう、薬剤の中止を含めて早い対応が重要である。

薬剤耐性菌についてみると、現段階では初回薬剤耐性は、いわゆる初期強化療法の妨げにはなっていないようである。再治療では当然耐性検査成績に基づいて適切な薬剤の組合せによつて菌の陰性化を図ることになる。さまざまな努力にもかかわらず、菌陰性化に至らぬ場合、適応があれば外科療法を考慮しなくてはならない。

多くの薬剤に耐性を示し、耐性のない薬剤は副作用のため使用できず、長年の入院を余儀なくされている少なからぬ患者の場合、できる限り体力の保持に努める一方、副作用の少ない、有効な新しい抗結核薬が待ち望まれる。

おわりに

結核化学療法は短期化学療法の時代を迎えた。INH

とRFPを主軸とする化療によつて、菌陰性化が早くなり、それだけ入院期間も短くなり、化療の期間が短縮されることは望ましいことである。しかし初回治療でも、少数ながら菌陰性化に失敗する例のあることも見逃しえない事実である。個々の治療にはそれぞれ慎重な配慮が必要なことを改めて痛感する。

国療化研、札幌南病院の最近の調査に基づいて、結核化学療法の効果을妨げる要因と対策について述べたが、結核減少のこの時期こそ、より一層の努力が必要と思われる。

コッホの結核菌発見100周年にあたって、結核零への願いをあらたにするものである。

謝 辞

いつもご指導いただき、講演の機会を与えられた鳥尾会長に深く感謝いたします。

また、座長をして下さった長沢先生に感謝いたします。臨床の手ほどきをして下さった故山田豊治先生、基礎研究での高橋義夫先生、札幌南病院の近藤角五郎先生、国療化研でご指導いただいている砂原先生、鳥村先生、資料の整理などご親切にいただいた浦上先生、国療化研の諸先生、また結核病学会の諸先輩に深く感謝いたします。国療札幌南病院の共同研究者諸君に感謝します。

文 献

- 1) 鳥尾忠男：新しい結核の化学療法，金原出版，1982。
- 2) 砂原茂一：結核の短期化学療法の現段階，日本胸部臨床，39：631，1980。