

原 著

珪肺結核の治療に関する臨床的研究

小西池 穰 一・旭 敏 子・喜 多 舒 彦
横 山 邦 彦・瀬 良 好 澄

国立療養所近畿中央病院内科

受付 昭和 57 年 8 月 30 日

CLINICAL STUDY ON THE TREATMENT OF
SILICO-TUBERCULOSISJoichi KONISHIIKE,* Toshiko ASAHI, Nobuhiko KITA,
Kunihiko YOKOYAMA and Yoshizumi SERA

(Received for publication August 30, 1982)

According to the review of the past literatures, the chemotherapy for silico-tuberculosis in the earlier days was almost unsuccessful.

The present paper reports the follow-up studies of all the originally or retreated cases with silico-tuberculosis, 140 in number, admitted to our hospital during the past 28 years (1953-1980).

The results were summarized as follows:

1. Forty-three previously untreated cases with positive sputum for tubercle bacilli, were treated with the combination of primary antituberculous drugs, SM, INH, and PAS.

The negative conversion of tubercle bacilli in sputum was seen in 40 cases (93.0%), however, the bacteriological relapse was observed in 11 cases (27.5%) within three years.

2. Sixty-one previously treated cases with positive sputum for tubercle bacilli, were treated with regimens containing primary and/or secondary antituberculous drugs.

Only 30 cases (49.2%) converted to negative, while the others showed continuous bacilli discharge.

3. The rate of bacteriological relapse before the introduction of RFP was higher in silico-tuberculosis than in tuberculosis of similar extent without complicating silicosis.

These results indicate that bacteriological relapse is the important factor causing clinical aggravation of the disease.

4. The effects of intensive chemotherapy regimens containing RFP at the initial stage of treatment were studied in 26 originally treated cases.

The negative conversion of tubercle bacilli in sputum was reached revealed in 100% of cases within 5 month and continued until 34th month on the average after starting chemotherapy.

5. It is conceivable that an intensive chemotherapy regimens containing RFP for originally treated cases makes it possible to control and cure silico-tuberculosis as well as to shorten the duration of chemotherapy.

* From the National Kinki-chuo Hospital, 1180 Nagasone-cho, Sakai City, Osaka 591 Japan.

I. はじめに

じん肺の合併症には、5つの疾患が新じん肺法により規定されているが、肺結核はこのうち最も頻度が高く、難治に傾きやすく、制御が困難な合併症として、古くから知られており、初期の化学療法時代の治療成績は悲観的な報告が多く苦難の長い年月が続いた。

じん肺結核の中で最も代表的な珪肺結核は病理組織学的にも、臨床的にも、肺結核、珪肺症そのものとは異なつた特異な病像を呈し、Gardner ら¹⁾²⁾はその臨床的特徴を new clinical entity であるとしている。近年一般肺結核の治療が飛躍的な進歩を遂げ、初回治療例における初期強化療法は短期療法への画期的な道を開き、世界的な趨勢として、本療法が評価され定着しつつある現況である。

珪肺結核についても、過去長年月間の治療体系の変遷を追究し、ともすれば長期化しやすい化療期間や、難治化の要因となりやすい因子を解明するとともに、適正な化学療法の方式、期間などを再検討する時期にきていると考えられる。本稿では、過去の珪肺結核化学療法の概括と評価を行なうとともに、最近の初期強化療法の展望についても述べてみたいと思う。

II. 対象および検討方法

昭和28年から同55年までの28年間に国立近畿中央病院へ入院したじん肺患者796例のうちじん肺結核患者369例(46.4%, ♂369, ♀1, 平均年齢56.2±19.8)について年代別に化療方式の変遷、治療期間などを追究した。

また、珪肺患者544例のうち、珪肺結核と診断されたのは330例(60.7%)であつたが、このうち入院時排菌陽性(培養)例について、化療方式、治療薬剤、期間、菌陰性化、再排菌、悪化ならびに予後を中心に追跡、検討を加えた。また、最近数年間に入院した排菌陽性初回

治療患者26例に実施した初期強化療法の平均2年10カ月の追跡成績を、菌陰性化を中心に検索した。

なお、菌陰性化例とは、治療開始より1年以内に菌陰性化した症例とし、排菌持続例とは、1年以上菌持続する症例を対象とした。

III. 治療成績

[A] じん肺結核に対する結核化学療法の動向(種類、方式、期間)

じん肺結核369例(排菌陽性152例、陰性217例)は珪肺結核330例(89.4%)が大部分を占め、溶接工肺、石綿肺、タルク肺結核などがこれに次いでいる(表1)。

初回治療例では、昭和28年から同49年までは第1次薬(SM, INH, PAS)の3者ないし2者併用が圧倒的に優位を占めていたが、結核予防法で初回治療に昭和49年よりEBが、また、昭和50年よりRFPが使用許可になつた結果、RFP・INHを主軸とする強化療法が現在の治療の大勢を支配するようになった。

また、再治療例では、抗結核剤の種類は第1次、第2次薬の広汎多岐に亘つているが、とくに昭和40年初期よりEBが、また昭和47年からRFPが初回治療例に先んじて使用許可となつてからは抗結核剤の多様性と同時に総合抗菌力に富んだ治療法が各主治医の裁量に委ねられて実施されてきた。再治療例の場合の治療の多様化は、抗結核剤に対する耐性と難治化の程度に左右されている。

治療期間については、一般肺結核の場合よりも長期化が目立っている症例が多い。

平均化療期間は初回治療で4.1年、再治療例で5.0年に及んでいたが、最長化療期間は珪肺結核患者で17年8カ月に達しているものがあつた。

[B] 珪肺結核排菌陽性初回治療例ならびに再治療例に対する治療成績について

① 初回治療例について

表1 各種じん肺におけるじん肺結核の比率と排菌の有無(昭和28~55年 近畿中央病院入院患者)

じん肺	総数	結核合併 (%)	排菌の有無		排菌(+)	
			(+)	(%)	(-)	(%)
けい肺	544	330 (60.7)	140 (42.4)	190 (57.6)	79 (56.4)	61 (43.6)
石綿肺	117	8 (6.8)	3	5	2	1
溶接工肺	32	11 (34.4)	4	7	3	1
タルク肺	24	7 (29.2)	1	6	1	1
ろう石肺	16	5 (37.5)	1	4	1	1
アルミ肺	9	5 (55.6)	1	4		
黒鉛肺	7	1		1		
炭肺	2	1	1			1
有機じん肺	45	1	1		1	
計	796	369 (46.4)	152 (41.2)	217 (58.8)	86 (56.6)	66 (43.4)

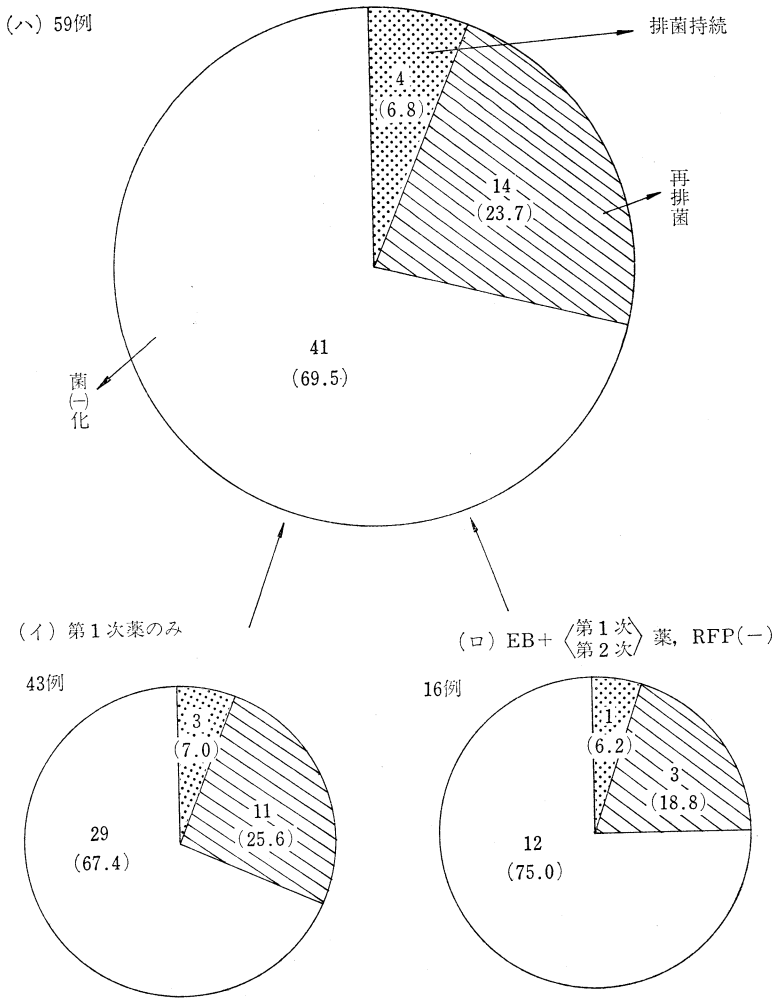


図1 初回治療59例の排菌の推移

珪肺結核 330 例のうち、排菌陽性は 140 例 (42.4%) で、内訳は初回治療 79 例 (56.4%)、再治療 61 例 (43.6%) であった (表1)。

初回治療79例のうち、59例について過去28年間の長期間に行なわれた化学療法を図1のように(イ)、(ロ)、(ハ)に大別した。残りの20例は最近6年以内の症例であり、RFPを含む初期強化療法を実施した症例であるので、まとめて後述することにした。

図1の左下の(イ)は初期の化学療法時代の第1次薬による治療成績である。菌陰性化は43例のうち40例 (93.0%) で良好であったが、11例 (25.6%) が菌陰性化後再排菌している。

また、残りの3例 (7.0%) は排菌陰性化せず、治療失敗例であった。右下の(ロ)では、EBを加えた第1次、第2次薬による治療が行なわれたが、16例のうち15例 (93.8%) が菌陰性化し、このうち3例が再排菌している。

表2 排菌の推移と胸部X線像との関係(初回治療症例59例)

じん肺病型		排菌	再排菌	排菌持続	計
		菌陰性化持続			
I		6	1		7
II		21	8	3	32
III		8	3	1	12
IV		6	2		8
計		41	14	4	59
結核基本病型	B	26	4		30
	C	9	9	4	22
結核病巣不明瞭		6	1		7
空洞	非硬	21	2		23
	硬	9	11	6	26

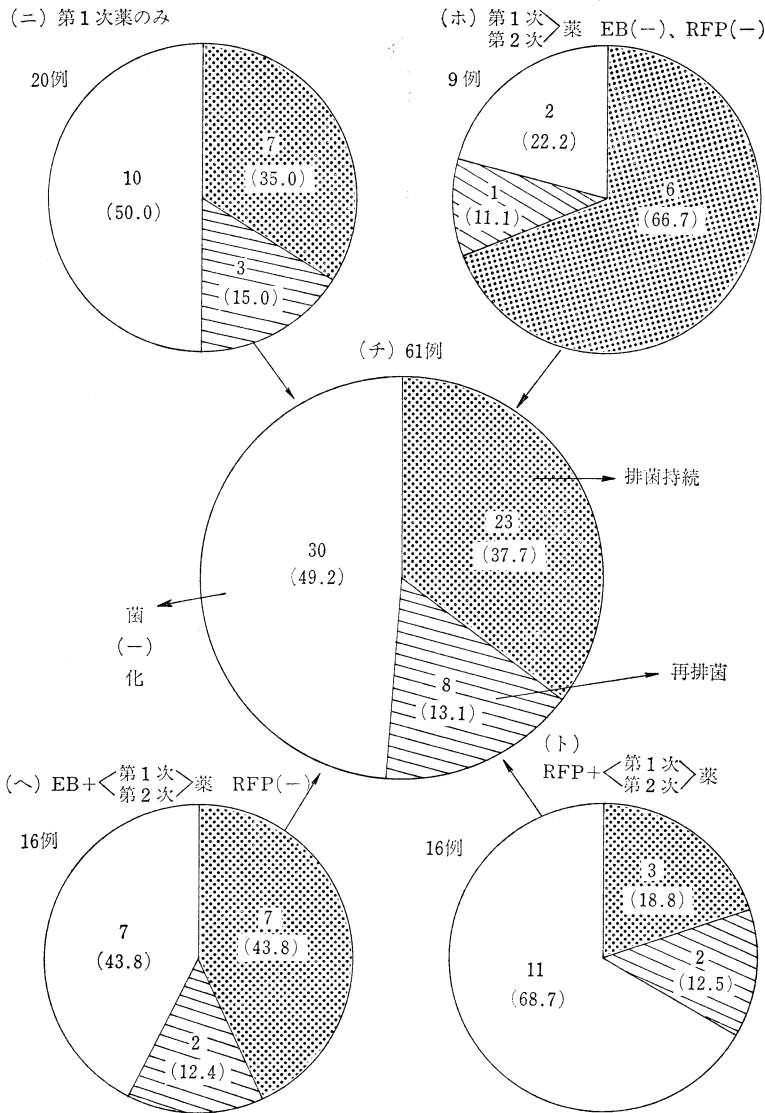


図 2 再治療61例の排菌の推移

(イ), (ロ)を総合した(ハ)59例もほぼ同様の成績を示している。

以上の初回治療59例の排菌の推移と胸部X線像との関係を見ると、表2のように、改正じん肺X線分類³⁾により4型に分けることができる。このうち病巣軽症のI型からの菌陰性化率はやや高かったが、II, III, IV型の間には菌陰性化率に有意差がみられなかつた。

また、結核の基本病型(学研)では、菌陰性化率はB型と非硬化壁空洞例が優位を占め、再排菌、排菌持続例では、C型、硬化壁空洞例に比率が高かった。

② 再治療例について

再治療例の成績は図2に概略を示したが、初回治療に比して、かなり菌陰性化率が悪い。

図2(ニ)は、第1次薬のみ使用の初期の時代の成績であつて、20例のうち13例(65.0%)が菌陰性化したがつ、このうち3例が再排菌し、残りの7例(35%)は無効で排菌持続した。

(ホ)は初期に続く時代のもので、第1次、第2次薬の種々の組合わせによる併用療法の成績で、EB, RFPの2剤は含まれていない。

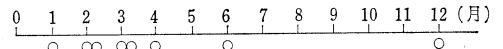
このグループ9例の菌陰性化は低率で、僅か3例(33.3%)にすぎず、うち1例は再排菌している。これに反して6例(66.7%)は無効例で排菌持続した。

(ヘ)はEBを含む第1次、第2次薬時代の治療成績で16例のうち9例(56.2%)が菌陰性化したがつ、2例は再排菌している。残り7例(43.8%)は無効、排菌持続例

表3 排菌の推移と胸部X線像との関係(再治療症例61例)

じん肺病型	排菌	菌陰性化持続	再排菌	排菌持続	計
	I	1	1	2	4
II	18	4	8	30	
III	6	2	6	14	
IV	5	1	7	13	
計	30	8	23	61	
結核基本病型	B	6	2	8	
	C	21	6	23	
結核病巣不明瞭		3		3	
空洞	非硬	6	2	4	
	硬	19	9	23	

I 菌陰性化時点



II 再排菌時点(菌(-)化時点より再排菌までの年月)

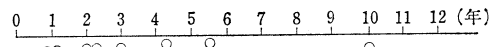


図3 菌陰性化と再排菌までの期間 (○初回治, ●再治療)

表4 再排菌症例のX線分類(じん肺法および学研)

じん肺X 粒状影	II	III	IV	基本病変		空洞	
				B	C	非硬	硬
p	4 (1)		1				
q	2 (1)	2 (1)	2	2 (1)	13 (5)	4 (1)	10 (5)
r	1	1	2 (1)				
計	7 (2)	3 (2)	5 (1)	2 (1)	13 (5)	4 (1)	10 (5)

() 内再治療例再掲

表5 再排菌症例の排菌ならびにX線像の推移と転帰

区	分	再排菌→菌陰性化		再排菌持続	
		初回	再治	初回	再治
症	例	5	5	9	3
再排菌期間		1 M..... 2 2 M..... 2 8 Y 5 M... 1	3 M..... 2 6 M..... 2 1 Y..... 1	/	
再排菌時の胸部X線像	改善		1		
	不変	2	2	3	2
	増悪	3	2	6	1
結核の転帰 (昭和56年4月)	改善		1		
	不変	5 (1) ¹	4 (1) ²	3	
	増悪			6 (1) ³	3 (1) ⁴

(1)¹.....事故
(1)².....肺化膿症
(1)³.....肺結核
(1)⁴.....肺結核 } 死亡

() 内死亡例再掲

表 6 初回治療例の粉じん職種と作業期間ならびに肺結核発病までの期間

職種	No.	平均作業期間 (年)	結核発病までの期間 (年)*
鉄山鉄夫 (掘進工, 運搬工)	2	21.5	36.0
採石工	3	19.7	29.0
炭抗夫 (掘進採炭)	4	10.3	33.0
鑄物工	3	16.7	20.0
石屋, 石材加工夫	4	30.5	40.6
ずい道工事 (土木作業)	4	9.8	21.4
坩堝粉碎工	1	5.0	15.0
コンクリート研り	3	16.4	20.5
築炉工	1	40.0	40.0
サンドブラスト工	1	8.0	35.0
計	26	17.8	29.0

* 粉じん職に就労した初年度を起点とする。

表 7 初回治療例の背景因子 (I) (26例)

珪肺分類	粒状影		
	p	q	r
I	3		
II	5	12	
III		1	1
IV	A		1
	B		
	C	3	

であつた。

以上の(ニ), (ホ), (へ)の各グループの成績は(ニ)>(へ)>(ホ)の順の治療成績となるが, 症例数が少なく, 珪肺結核としての背景因子が異なるので, この成績から, ただちに各々の比較や評価をすることは困難である。

最後の(ト)は再治療例にRFPの使用が許可になつてからの成績である。菌陰性化率は81.2% (13例)で, 2例が再排菌している。

無効, 排菌持続例は3例のみであつた。

この成績は他のグループより優れた菌陰性化を示した。これらの成績を総合すると(チ)のように総数61例のうち, 約半数が菌陰性化するが, 残りは一旦菌陰性化後再排菌するか無効, 排菌持続例であつた。

また, 再治療例に対する排菌の推移と胸部X線像との

表 8 初回治療例の背景因子 (II) (26例)

学 研 拡 げ	B 型	C 型	結核病巣不明瞭 (空洞認めず)
	1	3	
2	13	3	4
3		1	
空 洞	a	9	
	b		1
	c	5	1
	d	1	
	x		
	y		1
	z	1	2

表 9 結核病巣の局在性 (初回治療26例, 両側性9例)

	右 肺	左 肺	計
上 葉	9	16 (舌部 2)	25
中 葉	1		1
下 葉	3	8	11
胸膜炎 (中途発症)	1	1	2
計	14	25	39

関係をみると, 珪肺病型では, I型は例数が少ないので判定できないが, II型よりの菌陰性化はIII型, IV型よりもやや高率である。従つて, 珪肺病型II型以下の軽症からの菌陰性化は比較的高く, III型, IV型の中等度以上の進展した病型では, 菌陰性化に差がなく, その比率はやや低いことが窺われた (表3)。

③ 再排菌例の検討

初回, 再治療を通じて, ①, ②で述べたように, 1年以内に排菌陰性化したのち再排菌する率がかなり認められる。図3は再排菌例22例(初回治療14例, 再治療8例)の菌陰性化時点までの期間と菌陰性化時点より再排菌までの年月を示したものである。菌陰性化時点については, 22例中19例 (86.4%)が治療開始後4ヵ月以内に, 残り3例も12ヵ月までに菌陰性化した。また, 再排菌では, 22例中17例 (77.3%)が菌陰性化後3年以内に再排菌している。残りの5例は4年以上10年までの長期菌陰性後の再排菌であつた。

初回治療, 再治療両群の再排菌に関する期間的な相違

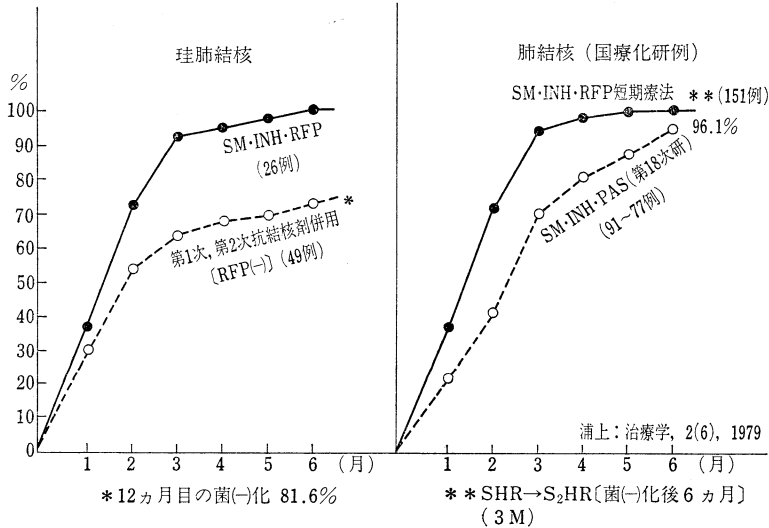


図4 初回治療例に対する強化療法の効果

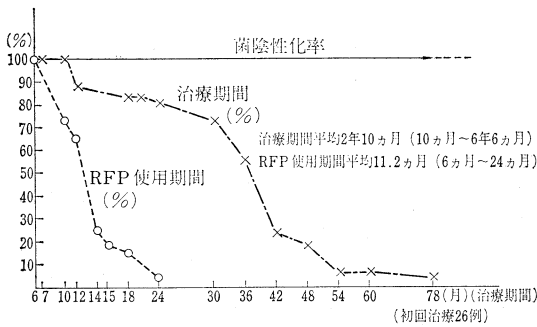


図5 菌陰性化持続と治療期間

はほとんどみられなかつた。

再排菌例の胸部X線像では、珪肺病型II, III, IV型および粒状影分類であるp, q, rなど病巣の拡り、進展度、質的分析と再排菌との間には特別な関連性はなかつたが、結核の基本病変(学研)では、C型および硬化壁空洞群に再排菌例が多く認められた(表4)。

また、再排菌例の転帰については、表5に示したが、1~2カ月の短期間と1年以上の長期間排菌ならびに排菌持続例に分けられる。

再排菌時のX線像は不変、増悪、相半ばしているが、転帰として5~13年間(昭和56年4月まで)経過を観察し、追跡した成績によると、再排菌後再陰性化した22例中10例(45.5%)では、初回、再治療例とも結核病巣のX線像は不変であるが、珪肺病巣自身の増悪または感染症による増悪があり、2例の死亡も非結核死(1例は自殺、1例は肺化膿症)であつた。これに反して、再排菌持続の22例中12例(54.5%)では、X線像の増悪は結核病巣自体の進展、増悪であり、2例の死亡とも肺結核死であつた。従つて治療効果の目標として、排菌の陰性化はた

とえ一時的に再排菌はあつても、病巣の進展を阻止し、珪肺結核の制御を可能にする重要な鍵であろう。

〔C〕 初回治療例に対する初期強化療法の治療成績について

珪肺結核の初回治療例に対するRFPを含む初期強化療法を実施した26症例(♂26, ♀0)の効果を追跡調査した。平均年齢は51.3歳(39~66歳)で、職種別分類と平均作業期間、結核発病までの期間をまとめたものが表6である。作業職種は10種類に大別され、炭珪肺など遊離珪酸の粉じん濃度、純度などは作業職場によりかなり異なるが、これらの職種からは珪肺が主体をなすものと判断して全例対象患者とした。平均作業期間は17.8年(5~40年)の長年月に亘つているが、結核発病までの期間は粉じん職に就労した初年度を起点とすると平均29.0年(15~40年)であつた。

XP上の背景因子については、表7、表8に示したように、珪肺分類のIIqが最も多く、IIp, IpおよびIVqCがこれに次いだ。

結核病巣では、B₂が最も多く、C₂, B₁がこれに次いだ。結核病巣が珪肺病巣に重なるか、埋没してX線像上明らかでないものを不明瞭化として記載したものが4例あつた。空洞では、Ka, Kcが多く、次いでKzの順であつた。結核病巣が実際珪肺病巣中のどの部分に、結合または分離の形で存在しているのか、その局在化を調べると表9のように、左肺上葉に最も多く、次いで右上葉、左下葉の順であつた。両側性病巣は9例に認められたが、珪肺病巣全体にoverlapした型のものはみられなかつた。

また、胸膜炎は2例(左1, 右1)にみられたが、このうち1例は入院経過中に発症したものであつた。いずれも、胸水の程度は軽症であつた。

表 10 初期強化療法による胸部X線像の推移
平均2年10ヵ月(10ヵ月～6年6ヵ月)
(基本病型) (26例)

分類	改善度	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	結核病巣不明瞭	計
*I				3			3
II	4	5	5	2	1		17
III			1			1	2
IV			1	1		2	4
B ₁		1	2				3
B ₂	3	4	4	2			13
B ₃							
C ₁	1		1				2
C ₂			2	1			3
C ₃			1				1
結核病巣不明瞭						4	4
計	4	5	10	3		4	26

* I, II, III, IV…珪肺X線分類 (XP の推移は合併せる結核病巣に対する効果を示す)

以上のような背景因子を有する26症例の初期強化療法の成績は排菌陰性化を主体とすれば、すでに3ヵ月目で24例(92.0%)が、残りの2例も5ヵ月目に菌陰性化した。すなわち、5ヵ月目で完全に100%菌陰性化したことになる。このことは過去の第1次、第2次薬 [RFP(-)] 時代の菌陰性化曲線(点線)と比較してもはるかに優れた成績である [図4(左)]。また、国療化研の一般肺結核患者に対する短期強化療法⁴⁾による菌陰性化の速度、比率ともほとんど変わらない良好な成績を得ていることは注目すべきことであろう [図4(右)]。

RFPの使用期間は最短6ヵ月、最長24ヵ月で平均11.2ヵ月であった。また、初期強化療法およびその後の自由な選択による抗結核剤の組み合わせ方式期間を加えた全治療期間は最短10ヵ月、最長6年6ヵ月で、平均2年10ヵ月であったが、この間菌陰性は持続し、再排菌はみられなかった(図5)。

胸部X線像の推移は表10に示したように、珪肺病型中の結核病巣はI型で軽度改善3、II型で17例のうち14例(82.4%)が改善を示しており、うち4例は著明改善をみている。

これに反して、III、IV型からの改善は低率であった。結局、26例中軽度改善以上は19例(73.1%)で、中等度改善以上は9例(34.6%)であった。空洞では、表11の

表 11 初期強化療法による胸部X線像の推移
平均2年10ヵ月(10ヵ月～6年6ヵ月)
(空洞)

空洞性状(学研)	経過	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	計
a		5	5			10
b						
c		3	2	2		7
d				1		1
x						
y				1		1
z				1	2	3
計		8	7	5	2	22

ように、Ka, Kcなどの非硬化壁空洞がすべて改善を示し、18個中の15個(83.3%)が中等度以上の改善であった。硬化壁空洞は4個のうち2個が軽度改善を示したにすぎなかった。

次に、副作用としては2例に認められ、RFPによる肝障害1例は10ヵ月でRFPを中止した。他の1例はSM注によるめまいとEBによる視力障害で治療を中止し、薬剤を変更した。

治療開始時、合併症は5例に認められたが、結核治療上差し支えなかった。

転帰として、昭和56年12月において、26例中排菌は全例陰性を持続していたが、珪肺そのものによる増悪で2例が呼吸不全で死亡した。

いずれも治療開始後2年3ヵ月および3年0ヵ月目であった。通院中のものは22例で、このうち18例は抗結核剤を終了しており、4例のみが投薬を受けていた。その他1例は消息不明であった。

IV. 総括ならびに考案

珪肺と結核との結びつきに関する実験的、病理解剖学的、臨床的研究は古くから数多くなされてきた。珪肺に結核の合併する頻度は病理解剖上48.1~80.7% (日本)、临床上20~58.4% (日本)であるが、珪肺の死因についても26.0~84.9%は合併結核によるものとされてきた⁵⁾⁶⁾。今回の私どもの調査では、珪肺544例中300例(60.3%)が結核合併を有し、このうち140例(42.4%)が排菌陽性という成績であった。この合併頻度はかなり高いようであるが、排菌陰性例の中には、結核合併の疑わしい症例が若干含まれているので、合併率は幾分低くなるものと考えられる。

さて慢性びまん性結節性肺線維症としての珪肺に高頻度に合併した肺結核の予後は、難治とされてきたが、曝露された珪酸粉じんの性状、吸入量、吸入期間によつて規定された珪肺のいかなる時期に結核がどのような形でいかなる部位に発症するかという点に問題があると貝田⁶⁾は述べている。

高木⁷⁾は環境や作業職種における珪肺ならびに珪肺結核の発症について、金属鉱山のほかに、都市珪肺として築炉作業従事者、石工作業従事者は発生率が高く、結核合併率も高い、しかるに鋳物作業従事者、研磨作業従事者のように珪肺の発生率の低いものには結核合併率も低いと報告している。

動物実験においても、珪酸粉じん末の吸入によつて治癒傾向にあつた肺結核が再び活動性に転じたり、病原性の低い弱毒菌で進行性の結核を発症したり、BCG接種によつて進行性肺結核を起こすことなどが認められている^{8)~11)}。

珪肺結核の難治化の要因としてこれまであげられているものは肺の線維化によつて起こる血流量の不足、リンパのうづ滞、呼吸面積の減少、肺機能の低下、感染に対する防御力の低下などの局所的條件が抗結核剤の到着を阻害し、また、健康人に比して、薬剤の血中濃度の上昇しがたいことなど直接および間接的な因子であろう。しかしこれらの意義や影響について充分解明されているとは現時点でもいいがたい。

次に、珪肺結核の分類法であるが、Husten¹²⁾は病理学的に2型に分け、珪肺性の変化によつて結核を取り囲み修飾している型を *Kombinationsform* (結合型) と呼び、これは臨床的に慢性の経過をとる。もう一つは珪肺が進むと合併結核が急性に経過してくる。これを *Komplikationsform* (分離型) と呼んでいる。

Gardner¹³⁾は *tuberculo-silicosis*, *silico-tuberculosis*, *silicosis with tuberculosis* に分類しており、*tuberculo-silicosis* は珪肺が慢性型の結核感染で修飾されたもの、*silico-tuberculosis* は結核感染が臨床的に顕著なもの、*silicosis with tuberculosis* は結核感染と珪肺とが関連なく発展するものと定めている。じん肺のX線像は新じん肺法に基づく分類が国際的に認められているが、珪肺結核のX線像は、病理学的所見を反映した普遍的な解析像は種々議論のあるところで、肺結核と珪肺の諸型相の概念にたつてX線の分析をする必要がある。

Pendergrass¹⁴⁾や Gardner¹³⁾らは珪肺結核の *soft nodulation* について記載しているが、これは通常の珪肺結核より大きく、境界のやや不鮮明な形をしており、結核感染を伴つたX線像で、*perinodular cellular reaction* にあたるとしている。このような *soft nodulation* は実際にはX線上の判読が困難であり、杉山¹⁵⁾の分類も一般には用いられないので、私どもは学研分類により読

影し、珪肺のX線分類を併用した。学研分類も珪肺結核との融合像や、塊状巢の結核合併の有無など判別困難なことがあつて、結核病巣不明瞭と断定せざるをえない場合も認められた。

さて、珪肺結核の治療はその予防とともに臨床家にとつて最大の問題である。

Theodos と Gordon¹⁶⁾は化学療法を行なわない時代では、珪肺結核患者の寿命は自宅療法の2/3は2~3年以内に、また、療養所で治療をうけている患者のある者はこれより少しは寿命を延長することができるかと述べているように予後は極めて悪かつた。

初期の化学療法の報告は悲観的なものが多く、とくにSMやINHの単独療法では、菌陰性化率、X線像の改善も見べきものがなかつた^{17)~20)}。結核化学療法の進歩によつて、治療効果は漸次上昇をたどり、SM・INH・PAS療法、INH・PAS療法が主流をなすようになってからはその効果がようやく軌道に乗り出した。

Ramsay と Pines²¹⁾は18例のPMFを有する25例のじん肺患者の治療平均25カ月で菌陰性化し、半数にX線像の改善をみた。この間20例はSM・INH・PAS療法、残りの5例はINH・PAS療法であつた。

Morrow²²⁾は有空洞珪肺結核の16例にINHを含む2~3剤併用療法を3~12カ月行ない、全例に菌陰性化と11例にX線像の改善をみたが、空洞の閉鎖は認められなかつた。

Gernez-Rieux^ら²³⁾は277例の患者のうち、長期治療にて69例が治癒したが、2~3年の経過後に7例が再発したので、化学療法と外科的療法の併用がより有効であろうと述べている。わが国では、山本²⁴⁾は13例の患者に一次薬を2~3年の長期間投与し、12例が菌陰性化したと報告し、中村²⁵⁾は第1次薬に著効のなかつた11例にPZA・INH併用を行ない、喀痰中結核菌は8例中培養陰性化3例、減少3例をみたと述べている。

瀬良^ら²⁶⁾はじん肺結核61例に6カ月以上2年までの治療で、軽症珪肺に合併した軽症結核にかなりの効果を認めているが、大部分は治療開始後約1年以内に改善し、1年以後は再悪化の傾向がみられるとしている。

今回の私どもの成績をまとめると、第1次薬の組合わせ方式時代の初回治療例では、1年以内の菌の陰性化を目標にすると、43例中40例(93.0%)が菌陰性化に成功している。

しかし、この中の約1/4が再排菌しており、しかも、約80%が菌陰性化後3年以内の比較的早期に再排菌が認められていることである。

再治療については、RFP加療例をも含めた総成績をみると、再排菌、治療無効例(排菌持続例)をも含めて治療不成功例が全体の約半数を占めている。そこで初回、再治療を通じて、一般肺結核における再排菌例と

文献的に比較してみた。まず、療研²⁷⁾での成績では、一般肺結核の1次薬を中心とする化療術式による2年間の追跡成績では、再排菌は413例中26例(6.3%)であり、再治療例では、RFP・EB、RFP単独療法の3年までの追跡で121例中16例(13.2%)の再排菌を出している。

この場合、不成功例、死亡例を加えると、さらにマイナスの要因は高くなってくる。

また、吾妻ら²⁸⁾は主として第1次薬(一部2次薬を含む)の再発例を検討したが、初回治療95例では、再排菌は9例(9.5%)で、治療無効例10例を加えると、19例(20%)が不成功例であった。再治療例では、99例中再排菌8例(8.1%)、治療無効例49例で57%が1次薬で不成功であったと述べている。

このように、1次薬を中心とした治療成績を比較すると、珪肺結核の初回治療では、菌の陰性化率は高いが、再排菌が一般肺結核に比し、かなり高率に起こっていることが明らかになった。従つて、これまで珪肺結核を難治化に向かわせると考えられる各種の因子があるが、これらが再排菌という型で臨床的に表現され、やがて再排菌の持続、再悪化に直結することが問題の焦点と考えられる。

再治療例については、治療無効例も多く、再排菌を含めて不成功例の比率が高い。しかし、一般肺結核の再治療例についても、1次薬の効果は芳しくないで、両者間に治療成績上有意差がないように考えられる。

次に、初回、再治療を通じて、菌陰性化とX線像との関係は珪肺軽症例に菌陰性化率がやや高かつたが、中等症以上の病型では明らかな差はなく、陰性率もやや低かつた。

このことについて、阿部²⁹⁾は高度の珪肺の合併した結核は化学療法の効果がより低いと述べているし、生野³⁰⁾はPR₂₋₃型じん肺結核とPR₁型じん肺結核とは結核に対する累積悪化率が前者に高いと報告している。

このような成績はあくまでも比較的問題であり、若干の傾向がみられる程度と解釈したい。

再排菌例が排菌持続して悪化に結びつくか、再び菌陰性化するかは予後を左右する大きな問題である。再排菌患者の約半数は菌が再陰性化するようであるが、この場合は結核の転帰は良好である。しかし排菌持続例からの再悪化、増悪例は目立つて多い。

珪肺結核の予後については、珪肺結核死が近年減少し、珪肺の心肺不全死、その他の合併症による死亡が増加しているとの報告³¹⁾³²⁾がみられる。これらに関する詳細は別の機会に報告したいと考えている。

最後に、最近注目されている結核の短期強化療法であるが、一般肺結核については、世界的にその有用性が実証され試みられている。

わが国でも実施されている成績は、早期に菌陰性化し、

再排菌もごく少数例に一過性に認められるに過ぎない。

珪肺結核についても、新しい初期強化療法を初回治療に試み、その治療効果と治療期間の短縮化への可能性が検討課題として最も注目されるところである。

私どもの初回治療珪肺結核26症例に対する初期強化療法の追跡成績では、排菌は最初の5ヵ月以内に全例陰性化し、平均2年10ヵ月間再排菌、再悪化は認められない。とくに、初期の菌陰性化の速度は一般肺結核と比べて少しも遜色がみられない。

また、胸部X線では、軽症珪肺の結核病巣の改善度がより重症な珪肺結核より良好であつて、中等度改善以上が9例(34.6%)に認められた。

これまで、珪肺結核の治療は難治に傾きやすいという一般的な配慮から化学療法の長期化が一般通念となつていたが、私どもの成績から、初期強化療法は珪肺結核の制御を可能にし、短期治療への道を開きうるのではないかと考えられる。

しかし、実際にどこまで治療を短縮できるかということになると、さらに、症例をかきねて、きめ細かに検討することが必要であろう。珪肺結核の予後を左右する因子としては、治療開始前の珪肺X線像の進展度、結核病巣の拡がり、活動性の程度とともに、患者の高齢化、免疫不全、全身抵抗力の低下などの全身的因子の関与の大きいことを考慮に入れて対処することが必要であろう。

今回の成績から、要は再排菌、悪化を少なくすることが必須条件であるので、切れ味のよい初期強化療法にかける期待と所以がここに存在するのである。

V. ま と め

過去28年間に入院した排菌陽性珪肺結核患者140例について、結核化学療法剤と治療体系の変遷による治療成績の進歩のあとを順を追つて検討を加え、以下のごとく要約した。

① 初回治療例では、RFP以前の第1次薬を主体とする治療の成績は菌陰性化は高率であるが、一般肺結核に比して再排菌率が高い。再排菌は結核病巣の進展、悪化と直結しやすく、難治化の要因となることを指摘した。

② 再治療例では、排菌持続、治療無効例が多く、菌陰性化は約半数にすぎない。

③ 珪肺Ⅰ、Ⅱ型からの菌陰性化率は珪肺Ⅲ、Ⅳ型からのそれよりもやや高い傾向が認められた。

④ RFPを主体とする初期強化療法を初回治療26例に試みた結果、全例に早期に菌陰性化し、現時点では、再排菌を認めていない点を高く評価した。同時に、本法による珪肺結核の難治化の防止と制御、ならびに治療期間の短縮化への可能性について考察を加えた。

(本論文の要旨は第54回、第55回、第57回日本結核病学会総会において報告した。)

文 献

- 1) Brumfiel, D. M. and Gardner, L.U.: Silico-tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 36: 757, 1937.
- 2) Gardner, L.U.: The medical control of silicosis and tuberculo-silicosis, *Surg Gynecol Obstet*, 68: 579, 1939.
- 3) 労働省安全衛生部労働衛生課編: じん肺診査ハンドブック, 中央労働災害防止協会, 東京, p. 31, 1980.
- 4) 浦上栄一: 肺結核の短期療法—日本の現状—, *治療学*, 2: 133, 1979.
- 5) 瀬良好澄: じん肺およびじん肺結核の治療, *胸部疾患*, 5: 1458, 1961.
- 6) 貝田勝美・田中健蔵: 珪肺および珪肺結核の組織発生, 診断ならびに治療について, *肺*, 6: 225, 1959.
- 7) 高木 功: 都市における珪肺および珪肺結核に関する研究, *大阪大学医学雑誌*, 11: 3825, 1959.
- 8) Gardner, L.U.: Silicosis and its relationship to tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 29: 1, 1934.
- 9) Vorwald, A. J. et al.: BCG vaccination in silicosis, *Am Rev Tuberc*, 62: 455, 1950.
- 10) 山本 恒: 実験的家兎絹雲母肺症と肺結核との相関関係に関する研究, *産業医学*, 1: 97, 1957.
- 11) 稲垣陽三: 実験的炭肺症, 炭珪肺症並びにこれらと合併肺結核との関係について, *産業医学*, 1: 41, 1959.
- 12) Husten, K.: Die Steinstaubkrankungen der Ruhrbergleute, *Klin Wschr*, 10: 506, 1931.
- 13) Gardner, L.U.: Pathology and roentgenographic manifestation of pneumoconiosis, *JAMA*, 115: 535, 1940.
- 14) Pendergrass, E. P.: The pneumoconiosis problem, *Chales Thomas Springfield*, p. 52, 1958.
- 15) 杉山敏雄: 珪肺並びにじん肺結核のX線像, 特に珪肺結核の分類について, *日本臨牀結核*, 17: 263, 1958.
- 16) Theodos, P. A. and Gordon, B.: Tuberculosis in anthracosilicosis, *Am Rev Tuberc*, 65: 24, 1952.
- 17) Cohen, A. C. and Glinsky, G. C.: Streptomycin in Silicotuberculosis, *Dis Chest*, 24: 62, 1953.
- 18) Kilpatrick, G. S., Heppleston, A. G. and Fletcher, C. M.: Cavitation in the massive fibrosis of coal-worker's pneumoconiosis, *Thorax*, 9: 260, 1954.
- 19) Miall, W. E. and Cochrane, A. L.: The treatment of complicated pneumoconiosis with isoniazid, *Brit J Industr Med*, 11: 186, 1954.
- 20) Worth, G. und Heinz, W.: Zur Behandlung der Silico-Tuberculose, *Tuberk Arzt*, 10: 351, 1956.
- 21) Ramsay, J. M. R. and Pines, A.: Results of treatment of pneumoconiosis complicated by tuberculosis, *Brit Med J*, 5: 345, 1959.
- 22) Morrow, C. S.: The results of chemotherapy in silicotuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 82: 831, 1960.
- 23) Gernez-Rieux, CH. et al.: Pneumoconio-tuberculosis, results of medical and combined medical-surgical therapy, *Am Rev Resp Dis*, 82: 835, 1960.
- 24) 山本 恒: 珪肺結核に対する長期化学療法の一考察(第1報), *日本臨牀結核*, 17: 627, 1958.
- 25) 中村 隆他: Pyrazinamide の臨床(第4報, 珪肺結核について), *新薬と臨牀*, 6: 197, 1957.
- 26) 瀬良好澄他: 珪塵肺結核に対する化学療法の効果, *日本胸部臨床*, 19: 533, 1960.
- 27) 青柳昭雄: 結核の悪化と再発, 1. 治療方式ならびに背景因子より, *結核*, 51: 503, 1976.
- 28) 吾妻 洋・田島 洋・馬場治賢: SM・PAS・INH で治療した症例の再発について, *結核*, 55: 146, 1980.
- 29) 阿部 彰: 珪肺結核の諸問題について, *内科*, 5: 830, 1960.
- 30) 生野忠徳: 結核とじん肺, *TB Note*, (17): 10, 1977.
- 31) 千代谷慶三: じん肺症, *新内科学大系28B*, 呼吸器疾患Ⅲb, 中山書店, 東京, p. 212, 1979.
- 32) 小西池穰一: 珪肺結核の問題点, *クリニカ*, 7: 936, 1980.