

原 著

## 入院初回治療肺結核患者の1ヵ年間の追跡調査

——国療化研第23次研究報告——

国立療養所化学療法共同研究会

(会長：島村喜久治)

長澤誠司・浦上栄一

国立療養所東京病院

受付 昭和60年8月7日

ONE YEAR'S FOLLOW UP OF ORIGINALLY TREATED  
IN-PATIENTS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

——Report of the 23rd Series of CSUCT——

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

(Chairman: Kikuji SHIMAMURA)

Seiji NAGASAWA, Eiichi URAGAMI

(Received for publication August 7, 1985)

CSUCT carried out one year's follow up of the originally treated cases, 1541 in number, admitted to 54 national sanatoria in 1980 and the results were compared with those of the same study in 1970.

The background factors of patients at the time of admission were nearly the same as those of the last study, but proportion of old age group and of patients with complications were increased significantly.

The standard regimen of chemotherapy at the time of the previous study was SM, INH plus PAS and now it was changed to INH・RFP plus SM or EB. Although negative conversion of tubercle bacilli become rapid and sure, duration of chemotherapy was still longer than the standard duration which was recommended by the Japanese Society for Tuberculosis in 1980.

The patients of discharged after improvement were increased and the patients of stayed in sanatoria were decreased, but period of hospitalization was seemed to be unnecessarily long.

The dead patients were increased and of 72% died from illness other than tuberculosis.

**Key words:** Actual condition of in-patient, Period of hospitalization, Duration of chemotherapy      キーワーズ：入院患者の実態調査，入院期間，化学療法期間

\* From Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

## 研究目的と計画

国療化研は昭和45年に初回治療で入院した肺結核患者の2カ年間の追跡調査を行なったが<sup>1)</sup>、その後RFPの登場によって肺結核の治療は大きく転換し、昭和55年4月には日本結核病学会治療専門委員会から化学療法に関する見解<sup>2)</sup>(見解)が発表されたので、国療化研では前回から10年を経た昭和55年に、初回治療入院例の2回目の実態調査を行ない、前回との比較を計画した。

昭和55年7月1日から同年12月31日の6カ月間に入院した初回治療肺結核患者全例を対象とし、入院から1カ年間にわたり在院中の治療、経過、退院の状況を調査した。観察期間は前回は2カ年であったが、RFP後在院期間が短縮したので今回は1カ年とし、退院者、外科療法をうけた例は、前回と同様にその時点で調査終了とした。菌検査は毎月、X線検査は3カ月ごとに行なった。調査事項の詳細は省略するが、前回と同一にした。

## 研究参加施設と症例数

54施設から寄せられた1,581例のうち研究に不適切な40例を除外した1,541例を対象にした。前回は70施設、症例募集期間3カ月で848例であった。1施設からの症例数は1～152例で、参加施設と地区別症例数は次のごとくであった。

北海道：47例(3%) 北海道第一、札幌南、美幌、名寄

東北：57例(4%) 盛岡、釜石、宮城、山形

関東・信越：603例(39%) 晴嵐、東栃木、宇都宮、西群馬、東埼玉、千葉東、松戸、東京、村山、神奈川、南横浜、新潟、西新潟、村松、東松本

東海・北陸：80例(5%) 金沢若松、岐阜、高山、中部、豊橋東、明星

近畿：321例(21%) 南京都、宇多野、近畿中央、刀根山、兵庫中央、青野原、西奈良

中国・四国：274例(18%) 松江、南岡山、津山、広島、畑賀、山陽、徳島、高松、愛媛、東高知

九州：159例(10%) 福岡東、南福岡、大牟田、熊本南、西別府、宮崎、阿久根、志布志

## 調査結果

## I. 入院時の症例構成

少数の不検例は省略して入院時の症例構成を表1に示した。表1以外で多い合併症は高血圧29例(1.9%)、骨関節障害27例(1.8%)、がん26例(1.7%)、消化管障害23例(1.5%)、心疾患20例(1.3%)、脳血管障害12例(0.8%)などであった。

各年齢層の中に占める高度進展例は61歳以上32%>41～60歳26%>>40歳以下16%、有合併症率は同順で41%>>

表1 入院時の症例構成

	昭55年 (1,541例)		昭45年 (848例)	
	症例数	例数%	症例数	例数%
発見動機				
受診	1,108	72	>>	59
検診	381	25	<<	41
性				
男	1,081	70		71
年齢				
40歳以下	597	38	<<	59
40～60歳	457	30	>	24
61歳以上	475	31	>>	17
N T A 分類				
高度	371	24		27
中等度	905	59		56
軽度	247	16		17
菌と空洞				
塗抹または培養(+)	1,018	66		64
菌(-)・空洞(+)	185	12		13
菌(-)・空洞(-)	336	22		23
%肺活量				
40%以下	56	4		3
41～80%	564	37		39
81%以上	757	49	<	55
不検	164	11		3
合併症				
肺外結核	28	1.8		1.7
結核以外	384	25	>>	9
糖尿病	110	7.1	>>	3.1
肝障害	31	2.0	>	0.6
塵肺	21	1.4		0.6

>: P<0.05, >>: P<0.001。少数の不明・不検例は省略した。

28%>>9%と、いずれも高齢になるほど高率であった。糖尿病については同順で9.9%、12%>>1.3%であった。職業別では無職の男性が全体の15%、無職の女性19%、自営業23%、サラリーマン(公務員、会社員)39%で、各々の中に占める高度進展は同順で41%>>26%、25%>18%と無職の男性には重症例が高率であり、無職の男性の70%は61歳以上(61歳以上全例の33%)であった。

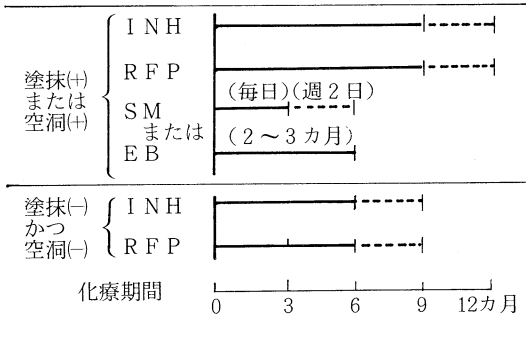
地区間に病状の大きな偏りはなかったが、北海道には高度進展がやや多く、61歳以上は東海・北陸、中国・四国>その他の地区であった。

(記号>: P<0.05, >>: P<0.001, 以下同じ)

小括: 前回に比較し受診発見が多い。病型分類、菌と空洞、%肺活量など病状はよく似ていたが高齢化が著明で、それに伴って合併症をもった例が増加した。

## II. 治療

表2 初回化学療法の標準方式



(日本結核病学会治療専門委員会 1980)

(1) 化学療法

1. 開始時の化学療法方式

見解<sup>2)</sup>が示した標準方式は表2である。見解の化療適応群に分けて開始時方式の使用頻度を表3にした。塗抹(+ )または空洞(+ )例の93%、塗抹(- )且空洞(- )の7.6%が見解通りの方式であった。

開始時の化療方式の決定は主治医によるもの91%、協同研究41例2.7%、予防法診査会5例0.3%、不明6%で、HRZ (INH・RFP・PZA) 6例は全例協同研究。HRSE (INH・RFP・SM・EB) 74例は全例主治医で対象例には比較的重症例が多く、23施設中の1施設では93例中の27例(29%)がHRSEであった。RFPを含まない方式67例中62例は主治医であり、予防法診査会が1例あった。この方式には肝硬変4例、入院後

表3 開始時の化学療法方式

開始時の方式	症例数(%)	塗抹(+ )または空洞(+ ) 症例数 (%)	塗抹(- )かつ空洞(- ) 症例数 (%)
HRS	1,086 (70)	783	303
HRE	227 (15)	151	76
HRZ	6 (0.4)	6	0
HRSE	74 (5)	69	5
HR	72 (5)	37 (3.4)	35 (7.6)
R+H以外	7 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.7)
Rなし	67 (4)	31 (2.9)	36 (7.9)
化療なし	2 (0.1)	2 (0.2)	0
合計	1,541 (100)	1,083 (100)	458 (100)

H: INH, R: RFP, S: SM, E: EB, Z: PZA.

早期に心不全で死亡した3例などがあり、入院時塗抹(- )かつ空洞(- )が36例であった。施設数は各地区にわたる27施設で、20例中5例の1施設があった。HREはHRSを引継ぐ方式として多用されていた。

2. 副作用によるRFP中止例

RFP使用1,472例のうち在院期間中に限っての成績では、副作用のためにRFPを中止し再使用を試みなかった症例は101例(6.9%)であった。RFP中止例の72%は3カ月以内に、20%が4~6カ月の間に中止し、中止理由は肝障害31例(うち黄疸4例)、アレルギー29例、胃腸障害27例、血球減少5例などであった。

3. 化学療法またはRFP終了例

退院後も経過を追跡できた例が少なくなかった。12カ月在院例を含めて入院から1年間に副作用のためにRFPまたはINHを中止しなかったHRを含んだ治療を続けていた1,048例(68%)について、その間に化学療法をすべて終了した例またはRFPを終了した例を表4としてまとめた。見解の標準方式の期間に達する以前

に終了した例もあるが、期間以上の例が化療終了に関しては90%、RFP終了では68%であった。地区別では化療またはRFPの終了率は北海道7%、東北11%、関東・信越34%、東海・北陸38%、近畿22%、中国・四国26%、九州35%であった。

4. 初回耐性と培養陰性化率

SM, INH, PAS, RFP, EBの初回耐性は被検883例のうち96例(10.9%)であり、そのうち1次薬は90例(10.2%)で前回の19%より低率であった。薬剤別ではSM56(6.3)、INH(1mcg/ml)完全40(4.5)、PAS23(2.6)、RFP7(0.8)、EB(5mcg/ml)完全6(0.7)であった。

在院時の培養陰性化率を表5に示し、前回と比較した。初回1次薬感性例には耐性不検例も含まれている。感性例、耐性例とも前回より陰性化の速度が速かったが、耐性例は感性例よりやや遅く、ことにINH耐性例は遅かった。3カ月以後は脱落率に差ができた。7~9カ月の間に1回でも培養陽性の例は15例、10~12カ月の間9例、

表4 化学療法またはRFP終了例

	症例数	開始から終了までの期間			合計		
		4~6月	7~9月	10~12月			
塗抹(+)または空洞(+) HRS (E, Z, SE) HR	770	化療終了	4	21	48	73 (9.5%)	
	743		RFP終了	49	31		78
	27						
塗抹(-)かつ空洞(-) HRS (E, Z, SE) HR	278	化療終了	10	19		29 (10.4%)	
	263		RFP終了	57	19		76 (27.3%)
	15						

表5 培養陰性化率

		治療前	1	2	3	6	9	12月
初回1次薬 感性例	症例数	897	874	860	839	651	404	229
	陰性化率	0	53 (42)	77 (65)	93 (77)	99 (95)	99 (97)	100(97)
	脱落率	0			5 (6)	26 (11)	56 (26)	74(42)
初回1次薬 耐性例	症例数	85	84	84	84	71	41	24
	陰性化率	0	42 (30)	67 (55)	89 (69)	93 (82)	93 (93)	92 (95)
	脱落率	0			1 (3)	16 (15)	52 (23)	72 (38)
RFP感性 INH耐性例	症例数	39	39	39	39	34	23	15
	陰性化率	0	36	59	87	91	83	93

カッコ内は昭45年調査

表6 全例の転帰

	在院	軽快退院	希望退院	事故退院	転院	手術	死亡	退院区分明 不	合計
3カ月後 例数	1,422	55	28	4	4	2	23	3	1,541
%	92<<(96)	3.6>>(0.6)	1.8 (1.5)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.1 (0)	1.5 (0.7)	0.2 (0)	100
6カ月後 例数	999	362	103	18	10	4	36	9	1,541
%	65<<(85)	23>>(4.6)	6.7 (5.8)	1.2 (1.4)	0.6 (0.9)	0.3 (1.2)	2.3>(0.9)	0.6 (0)	100
9カ月後 例数	588	697	154	19	12	5	42	24	1,541
%	38	45	10	1.2	0.8	0.3	2.7	1.6	100
12カ月後 例数	331	902	184	20	13	6	50	35	1,541
%	21<<(50)	59>>(23)	12<<(17)	1.3 (2.4)	0.8 (1.7)	0.4<<(5.0)	3.2>(1.2)	2.3 (0)	100

カッコ内は昭45年調査 (対象848例)。 > : P < 0.05, >> : P < 0.001

7~12カ月の間17例であり、10~12カ月の間に陽性の9例には61歳以上4例、I型0、INH耐性3例、RFPなしの方式1例(5カ月目からRFP使用)、RFP中止1例、糖尿病合併2例があった。

(2) 外科療法

外科療法は5施設の6例であった(表6)。肺がん、

肺がんの疑い、気管支狭窄、化療の見込みなし、RFPの使用困難、理由不明の各1例ずつである。

小括: 95%がHRを含んだ方式で治療が始められHR Sが70%であった。培養陰性化は早い。RFPの使用期間は68%が見解に示された期間以上であった。化療失敗例が全例の0.6%、入院時培養陽性例の0.9%にみられ

た。1次薬の初回耐性は前回より減少し、昭和52年の療研の調査<sup>3)</sup>に比べINHは同率であるが、SM, RFP, EB, PASは低率であった。

Ⅲ. 転 帰

1. 全例の転帰

全例の12カ月後までの転帰を表6に示し、前回と比較した。軽快退院に基準は設けなかった。前回に比べて軽快退院が早く在院期間が著しく短縮した。手術例は減少し、死亡例が増加した。

2. 各転帰例間の入院時症例構成の比較

希望・事故・転院・退院区分不明をまとめて他退院とし入院時の性別、年齢61歳以上、高度進展、菌(+), 肺活量40%以下、合併症について、各転帰例中に占める割合を比較すると、性別には差はないが他の項目については大体軽快退院が最も低率で、他退院、在院、死亡と順次高率になり、61歳以上、菌(+), 肺活量40%以下が在院は他退院、軽快退院より著明に高率であった。

3. 在院例、軽快退院例の菌と空洞

在院例の12カ月後と軽快退院例の退院時の菌と空洞を表7にし、前回と比較した。菌(+)とは3カ月間に1回でも塗抹または培養陽性であった例である。軽快退院例の期間別の%の和が表の左の%より少ないのは、期間別には3カ月未満退院例が含まれてこないからである。在院、軽快退院ともに菌(+)が少なく菌(-)・空洞(-)が多いことは前回と変わらないが、前回に比べて軽快退院での菌(-)・空洞(+)の増加、菌(-)・空洞(-)の減少が著明で退院までの菌(-)持続期間も前回より短縮した。菌(+)の軽快退院は早期退院例であった。

4. 入院時菌(-)且つ空洞(-)例

入院時菌(-)・空洞(-)336例は検診発見が35%と平均より多く、サラリーマンに高率であった。転帰は在院8.5%、軽快退院77%、その他の退院12%、死亡2.7%であり、在院の半数は肺結核のための在院となっていた。

5. 各転帰例の検討

表7 在院例、軽快退院例の菌と空洞  
(カッコ内は昭45年調査)

	症例数	例数%	菌(-)持続期間別例数%		
			3~5月	6~11月	12月
在 院 例	331	(426)			
菌 (+)	13	3.9 (5.4)			
菌(-)・空洞(+)	96	29.0 (27.7)	3.6 (2.3)	16.9 (19.0)	8.5 (6.3)
菌(-)・空洞(-)	216	65.3 (66.9)	3.9 (4.2)	32.3 > (23.7)	29.0 < (39.0)
菌(-)・空洞不明	6	1.8 (0)			
軽 快 退 院 例	902	(191)			
菌 (+)	43	4.8 (1.6)			
菌(-)・空洞(+)	184	20.4 >> (7.8)	8.2 (1.0)	11.2 (6.3)	32.7
菌(-)・空洞(-)	662	73.4 << (90.6)	32.2 >> (18.8)	38.8 << (70.2)	
菌(-)・空洞不明	13	1.4 (0)			

菌(-)は3カ月間引続いて塗抹・培養ともに陰性。3カ月以前退院例では入院時から菌陰性を菌(-)とした。

<: P < 0.05, <<: P < 0.001

在院例と軽快退院例の菌と空洞については前述した。

(a) 在院 331例：在院率は入院時に高齢なほど(61歳以上32% >> 41~60歳23% >> 40歳以下12%)、病状の重いほど(高38% >> 中19% >> 軽9%)高く、これは前回と同じ傾向であった。地区別では関東信越17%、東海・北陸24%、近畿21%、四国・中国22%には差がないが、関東・信越 < 九州25%、関東・信越 << 東北37%、北海道45%であり、職種では無職の男性34% > 自営24% >> サラリーマン14%であった。

(b) 軽快退院902例：在院例とは逆に入院時年齢の若

いほど(61歳以上46% << 41~60歳57% << 40歳以下70%)、また病状の軽いほど(高38% << 中61% << 軽80%)軽快退院率が高く前回と同傾向であった。地区別では関東・信越62%、東海・北陸62%、近畿61%、四国・中国55%、九州55%で関東から西は差がないが、関東・信越、東海・北陸、近畿 > 東北42%、北海道43%であり、職業別では無職46% << 自営58% << サラリーマン74%で在院例と逆であった。無職でも女性55% >> 男性35%と男性はかなり低率であった。

(c) 希望・事故・転院217例：年齢差はなく軽症は少

ない(高18%, 中17%≧軽8.5%)。希望退院は無職12%, 自営13%>サラリーマン8%であった。

(d) 死亡50例: 60歳以上36例(70歳以上25例)。結核死12例, 非結核死36例(肺がん6, 他のがん8, 心不全7, 脳血管障害5など), 自殺2例であった。

小括: 前回に比べ在院, 手術は減少し, 軽快退院, 死亡は増加した。在院例の入院時の病状は高齢, 菌(+), 低換気, 有合併症が退院例より高率であった。在院率は東北, 北海道は他地区より高く, 軽快退院はこの逆であった。菌(-)・空(+)-での軽快退院が前回より増加し, 退院までの菌(-)持続期間も短縮したが, 6カ月以上(-)例が33%であった。死亡例の72%は非結核死であった。

## 考 案

昭和45年と同じ調査を10年後に行なった。国立療養所全体の趨勢を知るためには, 参加施設が多く, 症例数に施設間差のないことが望ましい。この点を考慮して前回は1日平均呼吸器系患者数によって施設を大(801名以上), 中(401~800名), 小(400名以下)に分けてその比較も行なった。前回の70施設848例に対し, 今回は症例募集期間を前回の2倍にしたために54施設1,541例となり, 症例数の施設間差は一層拡大したと思われるが(101例以上2施設276例, 51~100例6施設415例, 1~50例46施設850例), 今回は患者発生率が西高東低ということもあるので, 前回の大・中・小にかえて地区別の比較を行ってみた。国立療養所全体の平均値とは別に, 入院した患者全体の実態を探ることもまた意義深いことであろう。前回の報告<sup>1)</sup>に載っていない数値を今回との比較のためにいくつか補充した。

前回に比べて最も異なった点は化学療法の強力化と対象例の高齢化であり, 実態の変遷はすべてこの2点を軸に展開されていたとみることができよう。

95%がINHとRFPを含んだ方式で治療を始められるようになったことは喜ばしい。RFPを含まない治療例には肝硬変の合併などの他塗抹(-)・空洞(-)の軽症例が半数を占めているが, 軽症例でも見解通りの化療方式が望まれる。INH・RFPを含んだ方式によって菌陰性化は初回耐性, 合併症の有無にかかわらず早期に, 且つ確実になった。副作用によるRFP中止は7%であったが, アレルギー性の副作用に対して減感作を試みるとか, 肝障害に対して注意深く再使用してみるとか, RFP使用に向けての執拗さがもう少し要求される。

見解の標準方式はいわゆる短期治療である。見解発表の昭和55年に行なった今回の調査では見解の完全実施は望めず, 見解に示された期間内の化療終了10%, RFP終了32%はむしろ予想以上というべきであろうか。表4には載せていないが, 入院時塗抹(-)・空洞(-)例の9カ月以後12カ月までの間に化療終了が30例, RFP終了が32

例あったことから推量するに, 塗抹(+)-または空洞(+)-例の中にも1年以後間もなく終了した例が相当数あったであろう。少なくとも予防法申請許可が6カ月単位なので1年半という例は多かったに違いない。

年配者の増加によって合併症をもった例が増加し(61歳以上では41%, 有合併症例の51%), 非結核死亡が増えたことは今後の結核治療体制の重要な課題となろう。

(72%は61歳以上, 72%は非結核死)。

在院例には高齢, 有合併症が退院例より多く, 軽快退院はこの逆であった。在院例の中でも無職の男性(全例の15%)の在院率は34%と最高であり社会的, 家庭的背景の関与を感じさせる。サラリーマンは自営業, 無職より軽症が多く軽快退院が高率であった。地区別の年齢, 入院時病状に大きな差はなかったが, 北海道, 東北では他地区より在院率が高かった。寒冷地ということと何か関係があるのであろうか。

軽快退院には退院時に3カ月以上塗抹, 培養ともに陰性だが空洞の残存していた菌(-)・空洞(+)-例が前回より著明に増加し, 菌(-)・空洞(-)例が減少した。このことはX線所見より菌経過重視の表れとみることができよう。しかし, 退院までの菌(-)期間は前回より短縮したとはいえ, 半数以上は6カ月以上であり, 在院例にも長期間(-)持続例が多い。同じ菌(-)でも1次薬による(-)とINH・RFPによる(-)では, 予後に対する信頼度に格段の差がある。在院期間短縮への余地がなお大きく残されていると言えよう。更に化学療法の飛躍にもかかわらず入院例の病状は10年前と変りがなく, 軽症例の入院が減少していない。在院期間の短縮とともに感染性のない軽症例の外来治療も今後の課題であろう。

## 結 論

昭和55年に初回治療入院患者の実態調査を施行し, 昭和45年の調査成績と比較しながら検討した。

1. 対象例の入院時の病状は10年前と変りがなく, 高齢化が著明であった。
2. INHとRFPを含んだ化学療法が普及し, 菌陰性化は早くなったが, 化学療法期間は日本結核病学会治療専門委員会の標準方式より長期の例が多かった。
3. 軽快退院の時期が早まり, 12カ月後の在院例が減少した。
4. 外科療法は稀であった。
5. 高齢化に伴い合併症をもった例が増加し, そのため死亡例が増加した。
6. 地区間で入院時病状, 治療に大きな差はなかったが, 北海道, 東北地区では在院率が他地区より高かった。

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った諸先生に心からの敬意と感謝を申しあげ

ます。

付記；本調査は第57回日本結核病学会総会，第37回国立病院療養所総合医学会において中間発表を行なった。

文 献

1) 国療化研：全入院初回治療肺結核患者の2カ年間の

追跡成績，結核，52：377，1977.

2) 日結学会治療専門委員会：肺結核化学療法の期間に関する見解，結核，55：189，1980.

3) 結核療法研究協議会：肺結核患者の入院時における薬剤耐性，結核，54：515，1979.