

原 著

糖尿病合併肺結核に対する化学療法

亀田和彦・川幡誠一

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和61年5月12日

THE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS
COMPLICATED WITH DIABETES MELLITUS

Kazuhiko KAMEDA * and Seiichi KAWABATA

(Received for publication May 12, 1986)

Impaired cell-mediated immune responses have been reported in diabetes mellitus. The present study was aimed to clarify the influence of the complicated diabetes mellitus on the optimal length of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. We studied inpatients in our hospital during the six years period from 1977 to 1983 including 203 cases of newly diagnosed tuberculosis complicated with diabetes mellitus and 185 cases without diabetes mellitus. Forty-five retreated cases of tuberculosis complicated with diabetes mellitus and 91 cases without diabetes mellitus were also included in the study.

In newly diagnosed tuberculosis in which bacilli were sensitive to drugs, ordinary chemotherapy with INH and RFP gave an excellent result on the disease whether complicated with diabetes mellitus or not; in nearly all cases studied, acid-fast bacilli in sputa were converted to negative within 4 months after the initiation of chemotherapy. Five year follow-up study revealed only 3 cases of relapse out of 146 cases (2.1%) of diabetes mellitus-complicated tuberculosis which received the ordinary chemotherapy of less than 12 months, at most 18 months. This relapse rate of 2.1% is comparable to that in non-complicated tuberculosis (2 in 133 cases, 1.5%) during the 3 year follow-up period.

In retreatment study of tuberculosis, the effect of chemotherapy was dependent on the susceptibility of drugs to bacilli at the initiation of retreatment. The result of 9~12 months-chemotherapy was favorable in cases of tuberculosis which were sensitive to INH and RFP regardless of complication with diabetes mellitus or not. In cases of tuberculosis which were resistant to these drugs, no clinical as well as bacteriological improvement was achieved even after prolonged chemotherapy.

The above data indicate that coexisting diabetes mellitus in pulmonary tuberculosis gives little unfavorable effect on the treatment of tuberculosis. We conclude that the success in treatment of pulmonary tuberculosis depends on whether the bacilli are sensitive to the drugs or not and not on whether complicated with diabetes mellitus or not. In drug-sensitive cases, one year chemotherapy is enough for the treatment of diabetes mellitus-complicated tuberculosis whether it has been treated before or not.

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

Key words : Pulmonary tuberculosis complicated diabetes mellitus, Original treatment, Retreatment, Optimal duration of chemotherapy

キーワード : 糖尿病合併肺結核, 初回治療, 再治療, 適正治療期間

まえがき

INH・RFPを主軸にした近代的治療の時代に入って約10年が経過した。合併症のない肺結核の初回治療では、その治療効果が優れていること、治療後の再発もきわめて低率であることが確認され、ひいては治療期間も9～12カ月で十分であることは医療の基準¹⁾にも示された。ただ合併症として最も多い糖尿病合併例の治療期間については一定の見解が得られないままになっている。著者らは、この数年糖尿病合併初回治療例の治療成績の検討を続け、既に一部は報告したが²⁾その後例数も増加し前回と変らぬ成績を得たので再度報告する。なお、再治療例についても検討を加えたので、両者を合せ糖尿病合併肺結核の治療について考察を試みたい。

A. 初回治療

研究対象

昭和52年より58年までの当院入院肺結核初回治療例のなかから選んだ排菌陽性の糖尿病合併例203である。糖尿病の診断は、入院時空腹時血糖値(FBS) 140mg/dl以上で、口渇、多尿、多飲、糖尿病性網膜症などを有するものとしたが、一部FBS 140mg/dl以下でも、以前より糖尿病を指適されており、経口ブドウ糖負荷試験の結果、日本糖尿病学会の診断基準により糖尿病型と判定される者も含めた。研究対象の性・年齢構成は表1の通り、男182, 女21, 計203である。治療当初の菌の状況は、薬剤耐性なし155, SM, INH, RFPいずれかに耐性あり15, 耐性不明33である。

表1 研究対象(糖尿病合併初回治療例)

年齢	男	女	計
20～39	17	3	20
40～59	119	13	132
60～	46	5	51
	182 (89.7)	21 (10.3)	203 (100)

() %

成績

1) 喀痰中結核菌培養陰性化率

全体として薬剤に耐性なし例155の菌陰性化率を、当院の短期治療第2次研究³⁾の対象185(うちSHR群152)と比較したのが図1である。治療開始1カ月目が合併群

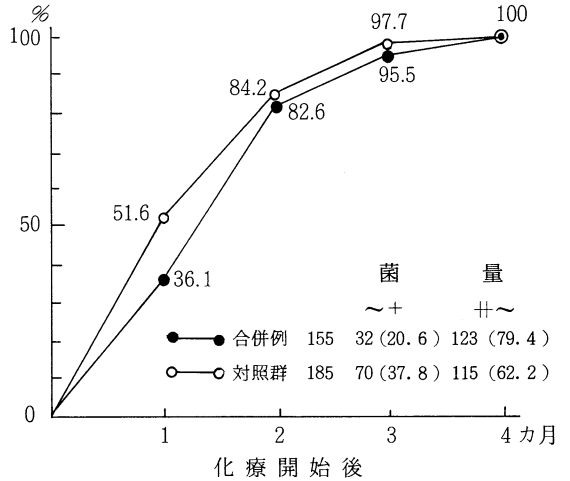


図1 喀痰中結核菌培養陰性化率

が低率であったが、その後は両群間に差なく、4カ月で全例陰性化した。

治療当初のFBS値別にみたのが図2であるが、FBS値の高低別には全く差がない。

コントロール良否別にみたのが図3である。インシュリン使用例ではFBS値180mg/dl以下、非使用例では140mg/dl以下に、またいずれも1日尿糖10g以下に達したか否かでコントロール良否を区別し、不安定なものと3群別にして比較したが、菌陰性化率はコントロールの良否には無関係であった。

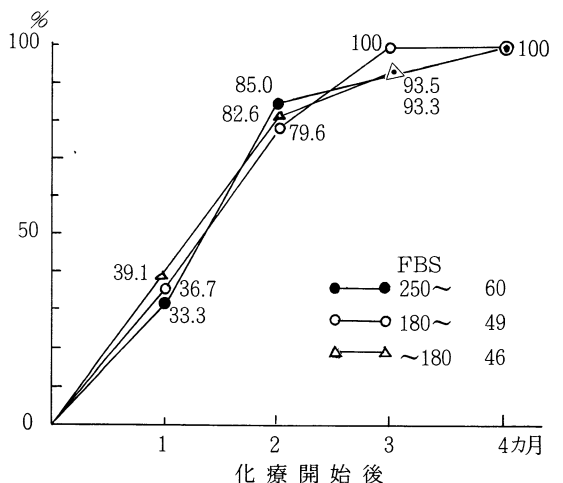


図2 治療当初FBS値別菌陰性化率

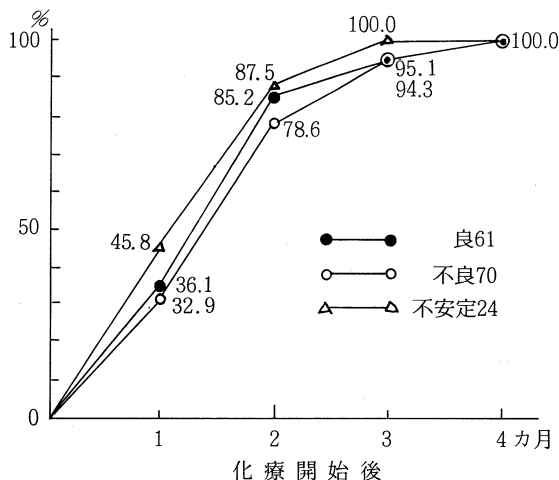


図3 コントロール良否別菌陰性化率

2) 治療期間

これら糖尿病合併例に実施された治療期間を表2に示した。治療終了時期の不明であった37を除く166をみると、2年以上4年にわたり実施されたもの17 (10.2%) があるが、100 (60.2%) は8~12カ月、31 (18.7%) は13~18カ月で終了していた。

表2 糖尿病合併例の初回治療期間

治療期間	例数
~ 8カ月	3 (1.8)
9 ~ 12	97 (58.4)
13 ~ 18	31 (18.7)
19 ~ 24	18 (10.8)
25 ~	17 (10.2)
	166 (100)
不明	37 (18.2)
	203 (100)

() %

3) 治療終了後の経過

当院外来で経過観察中の例は勿論、然らざるものは本人呼び出し、あるいは郵便で問い合わせると同時に、所轄保健所に協力を求めるなど、可及的現状把握に努力した。203中、治療終了の判明した158のうち、治療終了後1年以内に転居、住所不定等で現状把握できなかったもの12を除く146の追跡成績を表3に示した。実際には治療終了後3年以上経過しているものは124、5年以上経過しているものは49あるが、すでに登録より削除されているものが多く、把握できたものは表中に示した例数に止まるが、万一再発した場合は再登録されるので、再発例数は誤りはないと考えて差支えないと思われる。bacteri-

表3 治療後の遠隔成績

	治療終了後				
	~12カ月	1年~	2~	3~	5~
例数	146	120	106	67	30
再排菌	0	1 13カ月目	1 35カ月目	1 43カ月目	0
死亡	9	3	8	2	0

主な死因：心不全、腎不全、虚血性心疾患、真菌症、脳血管障害、肝硬変、肝癌など

ological relapse を起こしたものは治療終了後13, 35, 43カ月目に1づつ、計3 (2.1%) のみであった。

一方、死亡例は22 (15.1%) を算えた。主な死亡原因は、心不全、腎不全、虚血性心疾患、真菌症、肝硬変、肝癌、脳血管障害等であり、肺結核死は1例もなかった。

小括

糖尿病合併肺結核の初回治療例では、①非合併例と同様の菌陰性化率を示し、治療当初のFBS値の高低別、コントロールの良否別にも差はなかった。②治療終了例の79.8%は18カ月以内、60.2%は12カ月以内の治療であったが、1~5年の追跡で再排菌は146中3 (2.1%) であった。これは非合併例の9カ月治療終了例133の追跡で2 (1.5%) の再排菌をみた³⁾のと変らぬ好成绩であった。③糖尿病合併例は非結核性疾患により死亡するものが146中22 (15.1%) と高率であった。

以上のことから、糖尿病合併例でも非合併例と同様、初回治療においては9~12カ月の短期治療で十分であり、糖尿病合併を理由に1年以上にわたり結核の治療を延長する必要はないと考えられる。患者の生命の予後をまもるためには糖尿病そのものの管理指導こそ大切であろう。

B. 再治療

糖尿病合併肺結核の再治療例について適正な治療期間をあみ出そうとするのが目的ではあるが、まず合併症のない再治療例について治療期間を検討することが先決と考え、以下の研究を行った。

a) 非合併再治療例について

研究対象

昭和57年以後に当院に入院した再治療例のうち、①

表4 研究対象 (再治療・非合併例)

年齢	男	女	計
20~39	19	10	29 (31.9)
40~59	36	10	46 (50.5)
60~	14	2	16 (17.6)
計	69 (75.8)	22 (24.2)	91 (100)

() %

合併症がなく、②初回治療時の状況がある程度把握でき、③結核菌培養陽性で、④耐性検査結果が判明しており、⑤治療終了例については、終了後少なくとも1年(多くは2~3年以上)経過の判明しているものという条件を満たした91例である。性・年齢構成は表4の通りである。

研究方法

再治療の研究は、初回治療時の使用薬剤、治療期間、病状経過など多様な因子が重り合っているため、初回治療例の研究のごとく clear cut にかかぬ点が多く、研究方法論的に困難性がある。しかし再治療成績を大きく左右するのは再治療開始時の薬剤耐性の有無と考えられるので、まずどのような再治療例には耐性菌を喀出している頻度が高いか否かを推測しうる分類を試みた。(表5)この分類は、著者が再治療開始時の処方を選択についての研究⁴⁾において示した当時の考え方を基にして、それに RFP の使用状況を加えたものである。この分類に基き治療成績を検討し、適切な再治療期間を考察しようとした。

成績

1) 非合併例について、初回治療の状況から再治療開始時の菌の耐性の出現頻度をみたのが表6である。耐性は INH 0.1 γ 完全以上、RFP 50 γ 完全以上の耐性を耐性とした。表のごとく、A 群、C 群では感受性が残っている例が多く、B 群、D 群では INH、RFP 双方に耐性ありの例が多い。

2) 再治療開始時の耐性の状況と再治療の期間別に治療成績をみたのが表7である。表中○印は治療開始後1~3カ月以内に排菌陰性化し、治療終了後も少なくとも1年以上、多くは2~3年以上 relapse をみず良好に

表5 再治療例の分類

① 初回治療の状況別	
A	1年にも満たぬ期間で中止し、治療目的を達成していなかったと思われるもの
B	1年以上、多くは2~3年以上の長期にわたるも治療目的を達成していなかったもの
C	治療目的を達成し治癒したと思われるが再発したもの
D	再々治療例(B群と類似する不規則治療例も含まれる)
E	前歴不詳(今回の研究では除外)
② 初回治療時の RFP の使用状況別	
1	RFP 未使用のもの
2	初回治療の途中から RFP が使用されていたもの
3	初回治療の当初から RFP が使用されていたもの
4	RFP 使用状況の不明のもの(今回の研究では除外)

経過している例、●印は全く菌陰性化しなかったものおよび一たん陰性化した後再び排菌をみた再治療不成功例である。◎印は排菌の停止をみぬまま肺結核死の転帰をとったものである。表中明らかなごとく、耐性なし群は、RFP 使用不能例を除き、殆どが1年前後の再治療で成功しており、9~18カ月治療での成功率は95.7%と高率であった。一方、INH、RFP 双方に耐性の例では、一部 EVM、TH、CS、PZA 等を駆使し、12~16カ月間菌陰性が持続して治療を終了し得た例があるが、大多数の例は治療期間に関係なく不成功に終り予後不良のものが多かった。

表6 初回治療の状況別の再治療開始時の耐性(非合併例)

初回治の状況		耐性なし	INH耐	RFP耐	INH RFP耐	計	
A 1年未満	1	22	1			23	28 (30.8)
	2						
	3	4		1		5	
B 長期,目的非達成	1	3	1		2	6	23 (25.3)
	2		1		13	14	
	3		1		2	3	
C 再発	1	14	4			18	27 (29.7)
	2				1	1	
	3	7	1			8	
D 再々治療	1	4				4	13 (14.3)
	2		2		6	8	
	3	1				1	
計		55 (60.4)	11 (12.1)	1 (1.1)	24 (26.4)	91 (100)	

() %

表7 再治療開始時の耐性と治療期間別の治療成績（非合併例）

	治療期間 (カ月)					9~18カ月 治療の成功率
	~8	9~13	14~18	19~24	25~	
耐性なし	○ ●	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ●	○ ○ ● ○ ○ R(-) ○ ○ ○ ○ ○	○		44/46 95.7
INH耐	● ●	○ ○ ○	○ ● ○	○		5/6 83.3
RFP耐		●				0/1 0
INH耐 RFP耐	● ● ●	● ● ● ●	○12カ月(-) ● ○14カ月(-) ● ●	○16カ月(-) ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	2/9 22.2

○再治療成功 ●不成功 ●結核死

表8 空洞の推移と治療期間別の治療成績（非合併例）

空洞 開始時 終了時	治療期間 (カ月)					9~18カ月 治療の成功率
	~8	9~13	14~18	19~24	25~	
(+) (+)	○ ● ●	○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ● ○ ○ ● ○ ○ ● ○	○ ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	22/28 78.6
(+) (-)	○ ● ●	○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○	○		14/16 87.5
(-) (-)		○ ○ ● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		○ ○		10/11 90.9
(-) (+)		●				0/1 0

○再治療成功 ●不成功 ●結核死

3) 治療中の空洞の推移と治療期間との組合せで治療成績をみたのが表8であるが、耐性の有無との関連においてみられる程、明らかな相関はなかった。

小 括

以上の成績より、合併症のない再治療例では、その治

療期間は、治療開始時 INH, RFP に耐性のない場合は、9~12カ月の治療で十分と思われる。一方 INH, RFP ともに耐性のある場合は、感性剤の併用により排菌が12~16カ月陰性持続すれば良好な経過を得る可能性はあるが大部分の症例は不成功に終り予後不良である。胸部X

線上の空洞の推移は、耐性の有無ほど再治療成績には関係はないと思われる。

b) 糖尿病合併再治療例について
研究対象

表9 研究対象(再治療・糖尿病合併例)

年齢	男	女	計
20 ~ 39	2	2	4 (8.9)
40 ~ 59	33	4	37 (82.2)
60 ~	3	1	4 (8.9)
	38 (84.4)	7 (15.6)	45 (100)

() %

昭和57年以後の当院に入院した再治療例のうち、糖尿病合併のあるもので、非合併例の項で述べたのと全く同じ条件を満たすもの、即ち初回治療時の状況がある程度把握でき、排菌陽性で耐性結果が判明しており、治療終了例ではその後少なくとも1年(多くは2~3年)以上経過の追えるものを対象とした。対象45例の性・年齢構成は表9に示した。

研究方法

非合併例の場合と全く同じ方法である。

成績

1) 初回治療の状況から再治療開始時の菌の耐性の出現頻度は表10の通りである。全体として非合併例と同様の傾向である。例数が少ないが、C-3群において非合併例では感受性を保っているのが多いのに反し、合併例では3例ともINH, RFPに耐性があつた点が異つていた。

2) 再治療開始時の耐性の状況と再治療の期間別に治療成績をみたのが表11で、これも非合併例と全く同様、耐性のない例は9~18カ月の治療で92.3%は成功していた。9~13カ月群の不成功例1は、副作用で継続治療が不可能であつたもので、この症例を除くと全例、治療目的を達し、治療終了後3年までは良好に経過している。INH, RFPともに耐性あり群では、非合併例と同様予後不良の例が多い。

3) 治療中の空洞の推移からみた成績は表12の通りで例数が少ないが非合併例と同様の傾向であつた。

小 括

以上の成績から、糖尿病合併再治療例においても、非合併例と同様、耐性のない例ではその治療期間は9~12カ月で十分と思われる。INH, RFPともに耐性ありの例では感受性薬剤の併用により、一部の症例では菌陰性化に成功するが、大多数の例では治療期間を延長しても治療目的を達成することが困難である。空洞の推移との関連においても非合併例と類似の成績であり、再治療成績ひいては適正な治療期間を決定させる因子は、糖尿病合併の有無そのものではなく、治療開始時の菌の耐性如何であると思われる。

考 案

糖尿病合併の肺結核の治療成績は、非合併例のそれに比し劣り、とくにコントロールの良否が大きく影響するとの報告が多いが、その大部分はRFP出現前の古典的治療の時代のものであつて^{5)~8)}、RFP出現以後の近代的治療の時代に入つてからは、糖尿病合併の有無はそれほど治療効果に影響がないとする報告がみられるように

表10 初回治療の状況別の再治療開始時の耐性(糖尿病合併例)

初回治療の状況		耐性なし	INH耐	RFP耐	INH RFP耐	計	
A 1年未満	1	9			1	10	15 (33.3)
	2						
	3	4			1	5	
B 長期,目的非達成	1	1		1	1	3	20 (44.4)
	2	1	2	1	9	13	
	3				4	4	
C 再発	1	2				2	5 (11.1)
	2						
	3				3	3	
D 再々治療	1	1		1		2	5 (11.1)
	2	1			1	2	
	3				1	1	
計		19 (42.2)	2 (4.4)	3 (6.7)	21 (46.7)	45 (100)	

() %

佐藤¹⁴⁾ 桜井¹⁵⁾ も全く同様あるいは近い意見である。糖尿病合併例には化療数カ月以上も排菌が停止せぬ症例もみられるとの報告もあるが^{22)~24)}、併用薬剤のINHに耐性のあるもの、不規則治療に陥入ったもの、また再治療例を含めたままの成績のように見受けられる。

糖尿病合併例が治療当初の排菌量が多いことは、その胸部X線所見からも容易に想像されるところであって、滲出傾向が強く、浸潤巢中に空洞があるもの(Kb型)、あるいは3cm以上の大きな乾酪巣がまがたま状に崩潰し壁の厚い多房空洞を形成したもの(Kc型)あるいは1~2cmの結核腫の中心が洞化した空洞(Kd型)が、多い場合は2~3個も両肺にみられるなど、一見して糖尿病の合併があり排菌が多いと思われるものが多い。糖尿病合併例のX線上の特徴は多くの報告があるが、きわめて進行的で破壊的であり空洞の保有率が高いとする点で一致している^{6) 25)~28)}。従来から下葉に病巣が多いとされていたが²⁹⁾ 著者らの例ではこの点は明らかでなかった。

II. 治療終了後の経過について

① bacteriological relapse について

本研究対象(初回治療例)に実施された治療期間は、成績で述べたごとく80%の症例は18カ月以内(62%は9カ月前後)、の短期治療であったにもかかわらず、真のbacteriological relapse rateは、非合併のそれと大差ない。わが国の短期治療の遠隔成績を概観しても1~5年のfollowで0~3%の再発率とみて差支えなく、糖尿病合併例が特別治療終了後1年前後までに起こるearly relapseが多いとする成績はみられない。RFPを主軸とした治療は再発に関して糖尿病合併の有無による差をなくしたといえよう。本研究で示した再発をみた3例はともに再発時はFBS 250~380 mg/dlを示しコントロール不良といわざるをえぬが、コントロール不良例でも再発を起こさず経過中のものも多数みられている。興味あることは、例数が余りにも少ないため云及するにはばかりが、再治療の項で示したごとく、当院での9カ月の短期治療完了例での再発が10例あり、その再陽転した菌が、非合併例では7例とも薬剤に感受性であり、再治療も容易であったのに反し、合併例では3例ともINH、RFPに耐性を獲得しており、3例とも再治療が不成功に終わった。たまたまそのような結果であっただけのことかも知れぬが、Fox³⁰⁾ が主張して以来、短期治療後の再排菌は感受性を保っており再治療が容易であるという考え方が一般的であり、わが国での短期治療の報告でも概ねこの事実が確認されている^{31) 32)} が、過去における短期治療の研究対象には糖尿病合併例を除外してきたための盲点であったのであろうか。山崎³³⁾ が初回治療例を詳細に追及し、治療当初感性でありながら再排菌時には耐性を獲得している例が多いとしているが、そ

れらの症例の治療期間、糖尿病合併の有無はどうであらうか。また佐藤³⁴⁾ は治療開始後連日検査を行ない、菌陰性化の過程を検討し、糖尿病合併例は微量排菌化してから完全陰性化までの期間が遷延するようであり、その微量菌は既に耐性獲得の傾向をもつと警告している。著者も糖尿病合併再発例が、3例とも耐性を獲得していたことについての理論立ては全くできていないのであるが、佐藤の注目する耐性傾向にある微量菌が、Toman³⁵⁾ のいうtransient resistant bacilliなのか、そしてそれらが糖尿病患者では体内での処理能力が弱いためpersistsとなって生残り、再発時に出現してくるのであろうか、今後例数を重ねて検討すべき興味ある点と思われる。

② 胸部X線の経過について

きわめて滲出傾向の強い有空洞性の糖尿病合併例の病巣も、化療により改善するが、治療後の経過中にいろいろなepisodeがみられる。一般細菌による肺炎、真菌症、非定型抗酸菌症などであり、特に大きい薄壁空洞、囊胞状空洞を残した症例に頻度が高いことは既に報告した³⁶⁾。真の再発は少ないがX線上の悪化が多いことは桜井¹⁵⁾ も述べているが、かかるX線上の陰影増加、出現が、排菌を確認されぬまま結核の再治療が開始されることがしばしばみられることも問題点である³⁷⁾。糖尿病と肺感染症との相互影響性について十分な注意が必要であることは古くから指適されているところであり^{16) 38)}、肺結核は治癒しても、局所的抵抗減弱点となって真菌感染の場となるので可能な限り手術的切除の実施が望ましいとする沢崎³⁹⁾ の意見に賛成である。糖尿病患者の肺弾性の異常はelatin および膠原の異常によるものとみられ、正常の老化の際にみられる所見と類似するというSchuylerの成績⁴⁰⁾ も興味深い。

③ 生命の予後について

今回の203例の糖尿病合併例の観察中に死亡するものがきわめて多く、治療中6、治療終了後22、計28(13.8%)と高率であり、主な死因は、心不全、腎不全、肝硬変、脳血管障害、真菌症等であった。糖尿病患者は上記疾患による死亡が多いことは古くからの統計で示されている⁴¹⁾ ところであり、Ross⁴²⁾ も糖尿病合併肺結核100例の約10年の追跡で死亡53中51が虚血性心疾患であったとしている。かかる事実は、結核治療の進歩による肺結核の良好な経過、ひいては適正な治療期間云々とは全く別の次元で論じられるべき問題である。このことは糖尿病合併例の結核治療成績が不良であるとの印象を与えている一因となっているやに感じられる。

III. 治療期間

数年にわたり糖尿病合併例の観察を続けた著者らの成績、即ち治療中の菌陰性化率、治療終了後の再発率からみて、INH、RFPを主軸とした強力化療におい

ては、治療当初、薬剤に耐性がなく、容易に排菌陰性化した症例では、初回、再治療とも9～12カ月の治療で十分であり、糖尿病合併を理由に治療期間を延長する必要はないと考える。治療終了後の relapse には、終了後1年以内に起こる early relapse と、2～3年以上経過して起こる late relapse があるが^{43, 44}、early relapse が有意に糖尿病合併例に多いのであれば短期治療は不適であろうが、そのような事実は得られなかったからである。糖尿病合併例は、結核細胞性免疫能が低下していること⁴⁵も示されており、コントロールが乱れた場合、再発を起こしやすいとも考えられるし、今後例数を重ねて長期観察がなされれば late relapse をみる例が増えてくるかも知れない危惧があるとしても、治療後3年以上も経過してから起こるやも知れぬ再発防止のために、初回治療を2～3年以上にわたり必要とする考えは妥当でないと思われる。糖尿病合併例に限ったことではないが、結核の再発を防ぐための手段を大幅な治療期間の延長でもって解決しようとするよりも、初期の治療を如何に強化し、治療後に残らうる persisters をできる限り少なくすることに主眼をおいた考え方が大切と思われる。その点、糖尿病合併例には、年齢その他を考慮したうえで、初期の2カ月 PZA を加えた処方を実施することが良いと思われる。SM, INH, RFP に PZA を加えることにより、菌陰性化の速度が速いことは当院の成績⁴⁶ 鈴木⁴⁷らの報告でも明らかである。

再治療一般についての治療期間は、伊藤⁴⁸は RFP 使用により排菌陰性が18カ月持続するまでとし、長澤⁴⁹も順調に経過した場合は18カ月で終了可能であろうとし、鈴木⁵⁰は排菌が1カ月で陰性化した例では再排菌が少なく、RFP 使用は12カ月が限度としている。これらは RFP に耐性のない場合の共通の意見であって INH, RFP に耐性ありの場合は治療期間を延長しても大きな期待は持てないとする点でも一致している。著者らの成

績も糖尿病合併の有無、コントロールの良否に関係なく、薬剤耐性のない場合は初回治療と同様1年未満の治療で好結果が得られることを示したが、桜井¹⁵も全く同様の成績を示している。初回、再を問わず治療成績の良否を左右するのは糖尿病合併の有無ではなく、治療開始時の耐性の有無であると考えられる。

最後に近年の肺結核患者には、酒癖のあるものをはじめ、家庭的社会的背景の複雑な糖尿病合併、肝障害合併の排菌陽性の再治療、再々治療例が目立つが、これらの中には入院中事故退院するもの、退院後治療を放置したり、不規則化するもの、あるいは観察中に死亡するものが多く、再治療例特に糖尿病合併例の適切な治療期間を治療終了後の遠隔成績を把握したうでの成績から結論づけようとするはきわめて容易でない。今回の糖尿病合併再治療の研究対象も120例余りの該当例からようやく45例が選び出されたに過ぎなかった。糖尿病合併例の治療期間の研究は方法論的に困難であることを痛感した次第である。糖尿病合併例の結核治療成績が不良であるとの印象をもつ結核医が多いのも、治療目的を達するまでの経過中に存在する種々の患者側の悪条件からくる結果が大きく影響していると思われる。そのような悪条件が薬剤耐性獲得にも拍車をかけていると思われるが、果してその悪条件を取除いたうでもなお糖尿病合併例の治療成績が劣るのであろうか。今後も、特に再治療例については辛抱よく例数を増やし検討する以外方法はない。治療（医療）とは単に疾患を治すのみではなく、疾病をもった人間を治すことであるという高次元の理論でもって論ずるならば、現在のところ糖尿病合併肺結核患者は治療成績が劣るものが多いと言わざるをえない。

結 語

① 糖尿病合併肺結核、初回治療例203、再治療例45を対象に、非合併例を対照として適切な治療期間を検討し

表13 考えられる適正治療期間

	糖尿病	治療開始時	治療期間 (カ月)
初回治療	(-)	耐性なし	9 ~ 12
	(+)	耐性なし	9 ~ 12 (コントロール良否に無関係)
再治療	(-)	耐性なし	9 ~ 12
		H 耐 R 耐	RFP 使用で 9 ~ 12 (検討できず)
		H R 耐	治療期間に関係なく予後不良のもの多し
療	(+)	耐性なし	9 ~ 12
		H 耐 R 耐	(検討できず)
		H R 耐	治療期間に関係なく予後不良のもの多し

た。

② 初回治療では、糖尿病合併の有無、FBS値の高低、コントロールの良否に関係なく、排菌陰性化は良好で、治療4カ月目に全例陰性化した。

③ 治療は、80%の症例が18カ月以内(60%は9~12カ月)の期間であったが、治療終了後1~5年の追跡で再排菌は3(2.1%)で、非合併9カ月治療例の1~3年の追跡での再排菌2(1.5%)と大差はなかった。

④ 糖尿病合併例は経過中に死亡するものが多く、203中治療中6、終了後に22が他疾患で死亡した。

⑤ ②、③の成績から、初回治療では、糖尿病合併例でも9~12カ月の治療で十分と思われた。

⑥ 再治療においても、非合併例と同様、INH、RFPに感受性が保たれておれば9~12カ月の治療で十分と考えられた。

⑦ INH、RFPのいずれかに耐性ありの例の治療期間については例数が不十分で検討しえなかった。

⑧ INH、RFP両者に耐性ありの例では、他の有効剤を駆逐して排菌を止めうる例も散見されるが、大部分の例は排菌が持続し予後不良であり、治療期間を延長しても期待しえない。

⑨ 糖尿病合併例の治療成績を左右する因子は、糖尿病合併そのものよりも、治療開始時の薬剤耐性の有無であるとの考え方にたち、肺結核の治療期間を一括して表示した(表13)。

(なお、本研究の要旨は、第61回日本結核病学会総会、ワークショップ“結核化学療法の終了時期”において発表した。稿を終るにあたり、糖尿病合併例の予後調査に協力を願った大阪府下保健所各位に深謝します。)

文 献

- 1) 結核医療の基準：厚生省告示第28号，1986.
- 2) 川幡誠一他：糖尿病合併肺結核に対する治療成績の検討，結核，58：25，1983.
- 3) 山本和男他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第2報)6~9カ月治療成績，結核，54：467，1979.
- 4) 亀田和彦：肺結核症の再治療に関する研究，結核，43：265，1968.
- 5) 楠木繁男：肺結核と糖尿病，医療，21：335，1967.
- 6) 木村 武他：糖尿病を合併せる肺結核に関する臨床統計的検討，岩手医学雑誌，20：8，1968.
- 7) 日置治男他：糖尿病合併肺結核症103例に対する結核化学療法の効果，日胸臨，28：110，1969.
- 8) 長岡研二：肺結核と糖尿病，医療，24：205，1970.
- 9) 馬場治賢他：RFPを含む3方式による肺結核6カ月治療の対照試験(第1報)，結核，53：287，1978.
- 10) Montaner, L. J. G. et al.: Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in diabetics, Bull I. U. A. T., 54：10，1979.
- 11) Dutt, A. K. et al.: Short-course chemotherapy of tuberculosis in patients with associated disease, Chest, 78：514，1980.
- 12) 福島和文他：糖尿病を合併した肺結核症例の臨床的検討，結核，55：267，1980.
- 13) 久世彰章：結核化学療法の効果を妨げる要因とその対策，結核，58：81，1983.
- 14) 佐藤 博他：糖尿病を合併した肺結核の経過，結核，59：1，1984.
- 15) 桜井 宏他：糖尿病合併肺結核の治療成績，結核，60：381，1985.
- 16) 萩原忠文他：糖尿病における肺感染症について，日大医学誌，26：593，1967.
- 17) 前沢秀憲：糖尿病と感染症，内科シリーズNo.2，糖尿病のすべて，第2版：437，1980. 南江堂.
- 18) 原 敏彦他：糖尿病合併肺結核患者の末梢白血球によるBCG食菌作用，結核，55：31，1980.
- 19) 鈴木富士男：糖尿病における肺感染症に関する臨床的ならびに実験的研究，とくに肺結核を中心として，結核，45：273，1970.
- 20) 坂本信夫他：糖尿病患者の肺結核，臨床と研究，57：2153，1982.
- 21) 日本結核病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.
- 22) 松宮恒夫他：第57回日本結核病学会総会，要望課題，結核と糖尿病，結核，57：179，1982.
- 23) 大平一郎他：第57回日本結核病学会総会，要望課題，結核と糖尿病，結核，57：179，1982.
- 24) 倉沢卓也他：糖尿病合併肺結核症の臨床的検討，日本胸部臨床，41：695，1982.
- 25) 柴田昌数：糖尿病合併肺結核患者について，日本胸部臨床，26：111，1967.
- 26) 熊谷謙二：糖尿病と肺結核，医療，20：1，1966.
- 27) 佐藤俊夫：肺結核，糖尿病合併例に関する臨床的研究，信州医学雑誌，21：331，1973.
- 28) 松宮恒夫：糖尿病と肺結核，臨床医7：50，1981. 中外医学社.
- 29) Weaver, R. A.: Unusual radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in diabetic patients, Am. Rev. Resp. Dis, 109：162，1973.
- 30) EA/BMRC: Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis (2nd report), Lancet, June 16:1331, 1973.

- 31) 国療化研第21次研：肺結核初回治療における菌陰性化後6カ月と12カ月化学療法の対照試験，結核，59：81，1984.
- 32) 島尾忠男：新しい結核の化学療法，新臨床文庫297，金原，1982.
- 33) 山崎正保：今日の肺結核症の治療と菌陰性化失敗例について，総合臨床，34：190，1985.
- 34) 佐藤瑞枝：第60回日本結核病学会総会，シンポジウム，結核医療の将来，結核，60：150，1985.
- 35) Toman, K. : Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy Question and Answers, 1979. WHO.
- 36) 亀田和彦：胸部X線検査の位置づけ，結核，58：501，1983.
- 37) 黒川順夫：肺野に陰影の出没をみる糖尿病の2症例，TB-NOTE，35：19，1981.
- 38) 細田 仁：糖尿病における肺感染症，日本医事新報，2452：11，1971.
- 39) 沢崎博次他：肺結核と肺真菌症，結核，50：602，1975.
- 40) Schuyler, M. R. et al. : Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus, Amer. Rev. Resp. Dis, 113：37，1976.
- 41) 水野美淳：予後と死因，内科シリーズ No. 2，糖尿病のすべて，第2版：577，1980. 南江堂.
- 42) Ross, J. D. : Progress of tuberculous diabetics coming under supervision during the years 1963—65 up to July 1972, Tubercle, 54：130，1973.
- 43) Fox, W. et al : Short Course Chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis, 111：325，1975.
- 44) 亀田和彦：肺結核の再発について，結核，58：73，1983.
- 45) 大西和子他：糖尿病合併肺結核患者における細胞性免疫能の検討，結核，58：421，1983.
- 46) 鈴木 孝他：肺結核の短期化学療法に関する研究；(第3報)，Pyrazinamideを加えた初期強化療法，結核，58：459，1983.
- 47) 鈴山洋司他：INH・RFP・EB 9カ月治療の初期にPZAを加えた短期化学療法(第1報)，結核，61：200，1986.
- 48) 伊藤文雄他：RFP治療により菌陰性化を示した再治療肺結核症例よりの再陽転症例の検討，結核，54：37，1979.
- 49) 長澤誠司：結核化学療法の現状と展望，結核，59：499，1984.
- 50) 鈴木 孝他：肺結核再治療例におけるRFP療法の遠隔成績，結核，55：146，1980.