

第 62 回総会シンポジウム

Ⅲ. *M. avium-intracellulare* 感染症の治療と予後

座長 山 本 正 彦 (名古屋市立大学・第2内科)

受付 昭和62年8月7日

The 62nd Annual Meeting Symposium

Ⅲ. TREATMENT AND PROGNOSIS OF THE CASES WITH
M. avium-intracellulare INFECTION

Chairman : Masahiko YAMAMOTO *

Symposists ;

1. Durg-susceptibilities and experimental mycobacteriosis : Nobuo SAKURAI (1st Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University)

2. Medical treatment : Yoshinobu MATSUDA and Nobuhiko KITA (National Kinki-Chuo Hospital)

3. Medical treatment : Atsuyuki KURASHIMA (National Tokyo Hospital) and Hisao SHIMOIDE (Tachikawa Sogo Hospital)

4. Surgical treatment : Ryohei KOGA (National Tokyo Hospital)

Special comments : Akira KOYAMA (Research Institute Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

5. Prognosis : Mizue SATO (Research Institute Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Special comments : Akira NAKANO (National Nakano Hospital)

(Received for publication August 7, 1987)

In Japan, the relative ratio of the cases of nontuberculous mycobacteriosis to those of tuberculosis is increasing mainly by the decreasing of the latter, and the clinical importance of nontuberculous mycobacteriosis is also increasing as the increasing of the aged generation and the compromised cases by induction of anticancer drugs or immunosuppressive drugs.

Mycobacterium avium-intracellulare (*M. avium*) is still most important nontuberculous mycobacteria, for its difficulty of the medical treatment and for the ratio of the cases in all nontuberculous mycobacteriosis remained still more than 70%, though cases with *M. kansassii* infection is increasing rapidly.

Dr. SAKURAI reported that, the susceptibility test with 1% Ogawa-Medium is not suitable for *M. avium*, and stressed the need of introduction of the new convenient and internationally compatible medium. He showed that *M. avium* had susceptibility to some

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School, Mizuho-Cho, Mizuho-Ku, Nagoya 467 Japan.

degree to CS, KM, EB, TH, MINO, DMCTC, CMX, CER, CPM or CTX with Dubos-Tween-albumin-Medium, and also showed the efficacy of the combination treatment with KM • EB • RFP, or the combination of 3~5 drugs among KM, EB, RFP, TH, or CS by animal experiments with mice.

Drs. MATSUDA and KITA defined "primary-type" as cases without abnormal chest X-ray findings and "secondary-type" as cases with abnormal chest X-ray findings; "retreatment" as cases started second treatment with some interval after initial treatment or the cases started intensive therapy after continuous treatment with a single drug; "negative conversion of the bacillus" as cases whose bacilli converted to negative within 3 months after treatment and continued negative more than 6 months, or as cases with one positive culture of less than 10 colonies during negative sputum for more than 12 months. They reported that general condition of patients had no effects to the negative conversion of the bacilli, while abnormal chest X-ray findings had some effects. They also reported that the rate of negative-conversion is 71% in the initial treatment, 46% in the retreatment, 86% in the primary-type, and 63% in secondary-type. and recommended three drugs combination of KM, EB and RFP or SM, EB and RFP as effective regimens.

Drs. KURASHIMA and SHIMOIDE concluded that *M. avium* infection is an intractable disease from the analysis of the courses of 152 cases treated more than 6 months with same drugs. They recommended early treatment with 4 to 5 drugs combination including CS, EB and aminoglycosid within minimal or moderately advanced stage, and also recommended early consideration for surgical resection if sputum did not convert to negative after 6 months of medical treatment.

Dr. KOGA reported high rate of negative conversion of bacilli and low rate of bacteriological relapses after surgical treatment without help of susceptible drug, and recommended early introduction of surgical treatment. He stressed that surgical treatment could reduce duration of treatment, and could prevent bacteriological and radiographic relapses.

Dr. KOYAMA analysed the results of surgical treatment of *M. avium* infection from Tuberculosis Research Committee, RYOKEN, for 9 years and concluded that the rate of success was 87.7% and the unsuccessful cases were confined to the advanced cases beyond the proper indication. He also recommended early introduction of surgical treatment.

Dr. SATO analysed 136 cases followed up for more than 1 year, and reported that the rate of death was 10%, and the main cause of death was respiratory failure from worsening of emphysema, enlargement of bulla, complication with pneumothorax or infections. She also reported that the rate of negative conversion of the bacilli in secondary type were 40%, but she observed several cases of relapse, and stressed the need of the analysis of the factors relating to the relapse.

Dr. NAKANO observed 17 death in 74 cases, and found high rate mortality in aged and readmitted cases. He observed pneumonia due to *M. avium* in 5 out of 8 autopsied cases, in spite of the variety of clinical pictures until death.

In conclusion, 3 to 5 drugs combination therapy is recommended, and more than 70% of negative conversion could be expected in the previously untreated primary-type. In secondary-type, the rate of negative conversion is low and early introduction of surgical treatments is recommended.

1. 薬剤感受性と実験的 *M. avium*-intracellular 感染症を中心にして
桜井信男 (京都大胸部研)
2. *M. avium*-*M. intracellular* 症の内科治療
松田良信 (国療近畿中央病)・喜多舒彦 (国療近畿中央病)
3. *M. avium*-intracellular 感染症の内科的治療
倉島篤行 (国療東京病)・下出久雄 (立川相互病)
4. *M. avium*-intracellular 感染症の外科療法
古賀良平 (国療東京病)
(特別発言) *M. avium*-intracellular 感染症の外科治療
小山 明 (結核予防会結研附属病)
5. *M. avium*-intracellular 感染症の予後
佐藤瑞枝 (結核予防会結研附属病)
(特別発言) *M. avium*-intracellular 感染後の予後
中野 昭 (国療中野病)

我が国では、結核症の減少により、抗酸菌感染症の中の非定型抗酸菌症の地位は上昇し続けている。また、人口の高齢化や抗癌剤や免疫抑制剤の導入による compromised host の増加も非定型抗酸菌症の重要性を増している。

非定型抗酸菌症のうち、*M. avium*-intracellular (以下 *M. avium*) 症は治療の困難さ及び、最近の *M. kansasii* 症の増加により、相対的な地位はやや低まったが、依然として我が国の非定型抗酸菌症の 70 % を占めることにより、我が国では依然として最も重要な非定型抗酸菌症である。

桜井氏は、まず現行の 1 % 小川培地は *M. avium* の薬剤感受性検査には不適當で、簡便かつ国際比較可能な培地の選択が必要であることを指摘し、Dubos Tween albumin 培地を用いた成績では、CS, KM, EB, TH 及び RFP, それに MINO, DMCTC, CMX, CER, CPM, CTX などの一般抗生物質もある程度の効果を示し、これらの併用は効果を上昇させたとしている。次にマウスによる動物実験から、*M. avium* 症の治療には KM・EB・RFP または KM・EB・RFP・TH・CS の 3 剤ないし 5 剤併用療法が有効であるとのべた。

松田・喜多両氏は、一次型は X 線像で既存の呼吸器疾患のないもの、二次型はこれがあるもの、再治療は初回治療後一定の治療中止期間を経て、再び治療を開始するか、初回治療後の単剤による継続治療後再び積極的に治療を行うこと、菌陰性化とは治療開始後 3 カ月以内に菌陰性化し 6 カ月以上継続するか、または 10 コロニー以下の排菌が 1 回あっても 12 カ月以上菌陰性が継続すると定義した後、全身的な要因は菌陰性化に影響がない、菌陰性化率は初回治療で 71 %, 再治療で 46 %, 一次型で 86 %, 二次型で 63 %, 治療方式では KM・EB・

RFP または SM・EB・RFP の 3 剤併用療法が良いと報告した。

倉島・下出両氏は、6 カ月以上同一の処方続けた 152 例の分析から、*M. avium* 症は依然難治疾患であると結論した。両氏は、minimal または moderately advanced のうちに、かつ初回治療のうちに CS・EB・aminoglycosid を含む 4 剤～5 剤併用治療を開始することを推薦し、また 6 カ月以上排菌が続く時は、早期に外科療法を検討すべきであるとのべた。

古賀氏は *M. avium* 症の外科療法について、外科療法によって治療期間を短縮でき、再排菌例も少なく、チューブや増悪を防止できるので、早めに手術に踏切るべきであるとし、正しく症例をえらべば、併用感性剤がなくても、合併症は少なく菌陰性化率も良好であると報告した。

小山氏は、療研参加施設での最近の 9 年間の *M. avium* 症の外科療法の結果をまとめて、成功率 87.7 % で、不成功例は適応を越えた重症例であるので、適当な時期に手術に踏切るべきとした。

佐藤氏は、1 年以上経過を観察した 136 例の経過を分析し、死亡率は約 10 % であり、死因の主なもの気腫状変化の増大、ブラ増大、自然気胸、混合感染によって増強された呼吸不全によることを明らかにした。一方、二次型でも 40 % は菌が陰性化し、X 線所見も安定した経過を示したが、ある時期は悪化し、ある時期は安定する例も多く、経過に関連する要因の分析が望ましいと報告した。

中野氏は 74 例中死亡例は 17 例で死亡例は高齢、再入院例に多く、死亡に至る経過は多彩であるが、剖検 8 例中 5 例では *M. avium* による肺炎を認めたと報告している。

以上、本シンポジウムを通じて、*M. avium* 症のうち初回治療の一次型では、KM（または SM）・EB・RFP を中心とする 3～5 剤併用により 70 % の菌陰性化率が

期待された。しかし、再治療、特に二次型では菌陰性化率は低く、このような症例には時期を失せず外科療法に踏切るべきことが示された。

1. 薬剤感受性と実験的 *M. avium*–*intracellulare* 感染症を中心にして

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1 桜井 信 男

まず、*in vitro* における薬剤感受性について考察する。現在、結核症では 1 % 小川培地が感受性検査に用いられ、長年の臨床治療成績との比較検討を背景として、*in vitro* の成績と治療効果の間の良好な相関性により、治療術式の決定に大きな役割を果たしてきている。しかし *M. avium*–*intracellulare* 症の場合、患者分離株を対象とした 1 % 小川培地による感受性検査では、殆どすべての抗結核薬に対し耐性を示すのが通常である。表 1 は 1982 年から 1986 年までの 4 年間に得られた計 86 株の *M. avium*–*intracellulare* の 1 % 小川培地での感受性検査成績である。上段が抗結核薬の現在の耐性基準による成績で、CS で 69 % と比較的良好な感受性を示すが、そのほかの薬剤では感受性を示す株は極めて低率で、EVM (26 %) と TH (25 %) に対してごく僅かの株が感受性を示すのみである。不完全耐性を示す菌株を加え

ると CS と EVM が 90 % 以上と高率になり、次いで KM 83 %, TH 69 %, SM 57 % と、かなり比率は上昇する。特に KM と SM、EVM などアミノグリコシドあるいはペプタイド系抗生物質でその傾向は顕著となる。結核菌に準じて考えると、CS、EVM または KM、TH の 3 剤の使用が比較的良好な治療成績を期待できるが EVM、TH、CS の使用例は少なく、まして control study はなされていない状態である。1 % 小川培地での感受性検査成績が治療効果とよく相関することを前提とすると、抗結核薬に関しては、耐性基準濃度を上げることなどで弱いながらも抗結核薬の有用性を評価することができる可能性も考えられる。耐性基準濃度を高濃度にした場合の成績を表 1 の下段に示す。SM、INH、EB などに感受性比率の上昇がみられるが、これとても 30～40 % にとどまる。以上、要するに結核に対する現行

表 1 *M. avium*–*intracellulare* 耐性成績 (86 菌株) (1 % 小川培地)

薬 剤	SM	INH	RFP	EB	TH	KM	EVM	CS	PAS
濃度 (μg/ml)	20	1	50	5	25	100	100	40	1
感 受 性	4	2	2	11	17	13	18	47	4
不 完 全 耐 性	35	18	22	18	30	44	46	20	19
完 全 耐 性	29	48	44	39	21	11	4	1	45
感 受 性 比 率	5.9%	2.9%	2.9%	16.2%	25.0%	19.1%	26.5%	69.1%	5.9%
感受性&不完全耐性比率	57.4%	26.9%	35.3%	42.6%	69.1%	83.8%	94.1%	98.5%	33.8%

薬 剤	SM	INH	EB	TH	PAS
濃度 (μg/ml)	200	5	10	50	10
感 受 性	25	19	29	19	4
不 完 全 耐 性	37	35	27	42	25
完 全 耐 性	6	14	12	7	37
感 受 性 比 率	36.8%	27.9%	42.6%	27.9%	5.9%
感受性&不完全耐性比率	91.2%	79.4%	82.4%	89.7%	42.6%

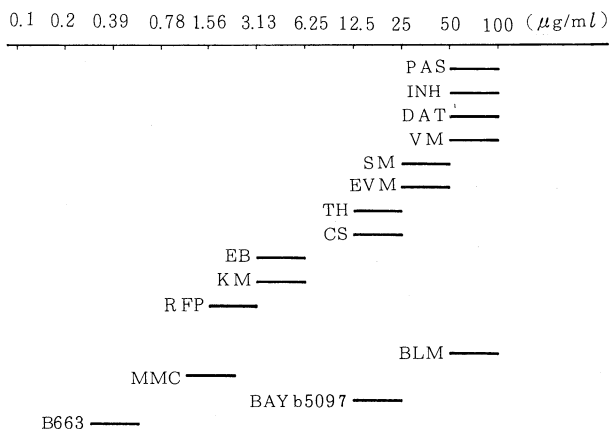


図1 *M. avium-intracellulare* to Antituberculous and other drugs

-The MICs for 80% of the strains tested by Dubos Tween albumin medium-

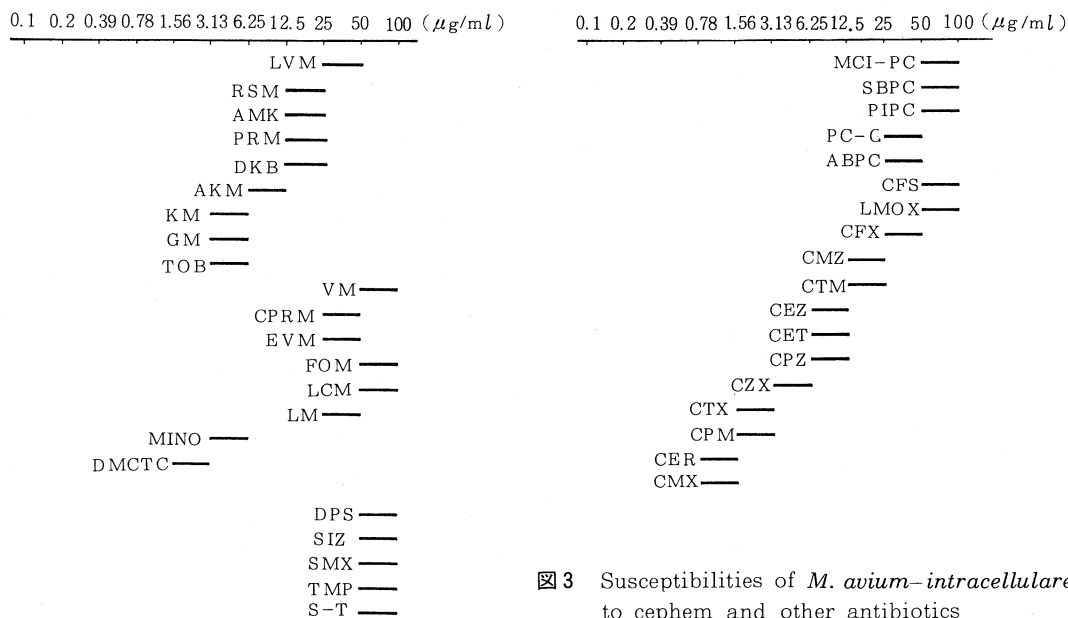


図3 *M. avium-intracellulare* to cephem and other antibiotics

-The MICs for 80% of the strains tested by Dubos Tween albumin medium-

図2 *M. avium-intracellulare* to Aminoglycosides, Peptides, Sulfonamides and other drugs

-The MICs for 80% of the strains tested by Dubos Tween albumin medium-

の感受性検査に準拠する限り、*M. avium-intracellulare* 症では、感受性検査が治療術式決定にあまり役立っ

ていないと考えられる。次に培地の種類の問題であるが、抗結核薬に関する限り、依然1%小川培地が *in vivo* の成績を反映する可能性が高いと推測される。しかし今後、一般抗菌薬の本菌に対するスクリーニングは重要と考えられ、Kirchner 液体培地、Dubos Tween albumin 液体培地等他の培地の使用の必要性が生じてきている。

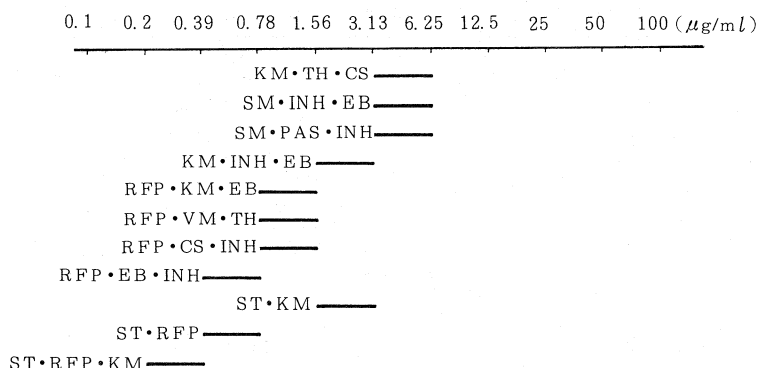


図5 Susceptibilities of *M. avium-intracellulare* to some combined drugs

—The MICs for 80% of the strains tested by Dubos Tween albumin medium—

私どもは操作性及び判定が容易なため、スクリーニングとしてまず Dubos Tween albumin 液体培地を使用し、一般抗菌薬も含めて種々の薬剤の検討を行ってきた。図1には抗結核薬を中心としてその80%の菌株の発育を阻止する薬剤濃度の範囲を表示した。RFPがかなり良い成績を示し、1%小川培地の成績とは隔差がある。CS, KM, EB, THなどは良好な成績を示している。図2はアミノグリコシド、ペプチド、サルファ剤などの成績を示した。KM, GM, TOBなどのアミノグリコシド、MINO, DMCTCにかなり良い成績が得られている。

次に cephem 系の抗菌薬を検討した。CMX, CER, CPM, CTX に良好な成績を得ている (図3)。

次に多剤併用の問題であるが、図4 (文献1, 図略) は1%小川培地での抗結核薬 (低濃度耐性基準の1/2の濃度) 存在下の発育成績をスコア化して示している。単剤ではCSとTHに軽度の発育抑制がみられるが、単剤併用すべてについて発育が阻止された菌株は見られなかった。各種3剤組合せでは、SM-PAS-INH 以外ほぼすべての組合せで併用効果がみられ、また5剤組合せでも良好な成績を得ている。図5ではDubos Tween albumin 液体培地での3剤組合せの検討成績を示した。培地の性格上RFPを含む3剤で良好な成績を示しているが、同様併用効果はみられるようである。

以上 *in vitro* での薬剤感受性をまとめたが、*in vitro* での成績を正確に臨床に反映する培地の検討は、今後の重要な課題である。さまざまな薬剤が比較可能な培地で、かつまた国際的にもその成績が比較できる培地で考える必要がある。

さて、*in vitro* の感受性検査の成績から、臨床効果を推し量るに際して、前臨床試験ともいふべき実験動物感染症における治療効果の検定は必須のものと思われる。

私どもは、多数の処理が可能で、かつ治療効果検定に便利な小動物、即ち、マウス実験の感染症の作成を試みた。ddY 普通マウスを用い、これに transparent colony の形態を示す臨床分離株 (マウス毒力株 31 F 093 T 株)²⁾ を用いて、その尾静脈感染、腹腔感染、吸入感染いずれによっても、慢性進行性のモデル作成に成功している。31 F 093 T 株の抗結核薬に対する感受性の1%小川培地での成績であるがCSの40γで感受性があり、KMの100γで不完全耐性以外は、現在の結核菌の耐性基準から判定すると他の薬剤には完全耐性となる³⁾。表2 (文献2, 表略) に31 F 093 T 株をddY マウスに経静脈感染させたときの各臓器の病理組織学的所見を総括した。表には結核菌 (H 37 Rv) と *M. kansasii* とを比較のため示しているが、31 F 093 T 株感染マウスにみられる肺病変は、感染後6週では肉芽腫性病変が、11週以降ではびまん性繁殖性病変が主となり、結核菌の感染でみられるような necrosis は23週までの観察では見られなかった。

31 F 093 T 株では、尾静脈、腹腔、吸入の3つの感染経路のいずれでも慢性の進行性病変を作成できるが、ただ吸入感染では肺病変が主体であり、このことはこのモデルが人の肺 *M. avium-intracellulare* 症の病態解明により有利なモデルであることが示唆される。

次にこのマウス感染モデルを使用して種々の薬剤の治療実験を実施した成績を示す。

まずこのモデルにおける治療開始時期の問題であるが、抗結核薬の3剤 (KM • EB • RFP) と5剤併用術式 (KM • EB • RFP • TH • CS) を使って、静脈感染直後、2週後及び4週後と3種類に治療開始時期を変えた検討を行った⁴⁾。その成績によると、いずれの場合でも治療効果の判定が可能で、モデルの有用性が証明された。さらにこれら多剤併用のこのモデルでの治療効果が再確

認めたと考えている。

これらの感染モデルを用いた抗結核薬の検討を肺内生菌数の推移を中心に以下に示す。

第1実験³⁾(KM ; EB ; RFP ; KM・EB ; KM・EB・RFP)では、RFPには殆ど治療効果は認められず、EBにはごく軽度の治療効果を認める。しかしKMにはかなり良好な治療効果を認め、KM-EB-RFPの3剤併用では更に治療効果の増強がみられる。このことはこの31 F 093 T株がKMに完全耐性でないことが大きな要因だと思われるが、表1でみられたように *M. avium-intracellulare* 86株中KMに感受性もしくは不完全耐性を示す株が84%とかなり高率なことより必ずしもこの菌固有の成績だけではないと思われる。

第2実験⁵⁾は、吸入感染モデルに対するKM, GM, TOB, SISOの4種のアミノグリコシドの治療効果をみたもので、GM, TOB, SISOなどのアミノグリコシドでKMと同様の治療効果がみられた。このことはこれからアミノグリコシドが *M. avium-intracellulare* 感染症の急性増悪時にはごく短期間であれば使用を考慮すべき薬剤かとも考えられる。

第3実験(ST ; CMX ; MINO)の成績では、MINOとCMXに軽度の治療効果が認められた。しかしSTには殆ど治療効果はみられず、強いて言えば感染初期にごく軽度の効果を認めるのみであった。これらの薬剤は、多剤併用術式の1併用薬としてなら何らかの効果が期待できるかもしれない。

第4実験ではLM 427 (Rifabutin)の成績を示した。RFPと同様ごく軽度の治療効果のみ認められ、しかも薬剤濃度依存性はみられない。これは *in vitro* の成績

を考えるとその解釈には多くの困難があるが、RFPとの交差耐性が完全でないならLM 427は今後検討の余地がある薬剤の一つと思われた。

第5実験³⁾では、多剤併用術式を検討した。KMを含む3剤から5剤の治療成績では、KM-EB-RFPはKM-TH-CSとほぼ同様の成績を示すようだが、KM-EB-RFPにCEXまたはMINOを加えた4剤併用術式は、特にKM-EB-RFPと差はないようである。またKM-EB-RFP-CS-INHの5剤併用術式は3剤併用に比べ治療効果が心持ち優れる印象がある。

第6実験では、KM-RFP-ST及びKM-CMX-MINOの3剤併用術式を検討したが、ごく僅かの併用効果しかみられなかった。

以上マウスにおける治療実験をまとめる。各々の実験系でかなり条件が異なるため、比較は困難である。しかし、各々の実験系でKMが必ず含まれていることよりKMを基準に図式化した。図6の右下に図示したように、肺内生菌数において、治療群の抑制菌数に対する無治療感染群の生菌数増加の比がいずれの実験系でもKMで1と1.3の間になることから、この比率で各薬剤を比較すると、GM, TOB, SISO, AMKなどのアミノグリコシドが最も良好な成績を示す。SM, CMX, LM 427, MINOなどがこれに次いで肺内生菌数の抑制を示す。3剤併用ではKMを含む術式の成績が良いようである。

図7には、現在までの成績をシェマ的にまとめてみた。図で示されるように、諸種薬剤の治療効果の範疇には、大まかに3通りあると言える。即ち、明らかではあるがごく弱い治療効果を示す薬剤—MINO, ST, CMX,

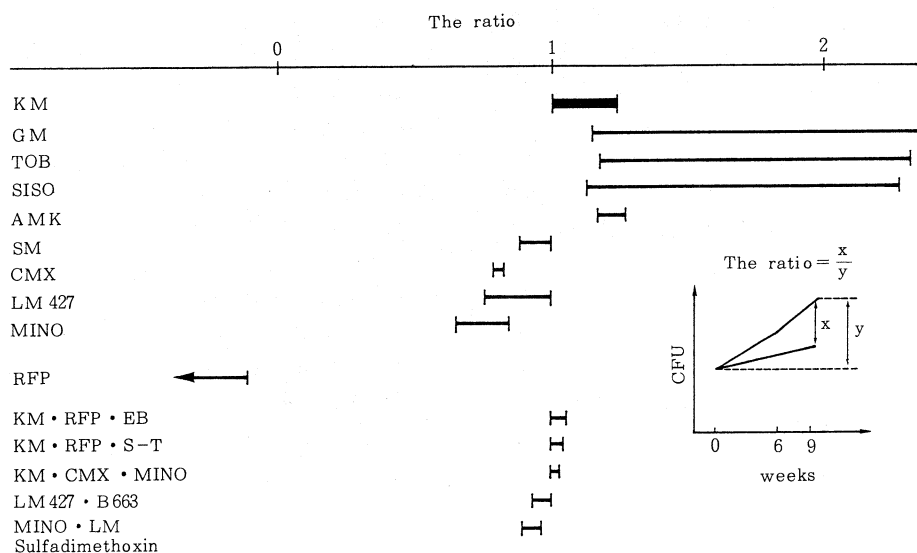


図6 マウスにおける治療効果

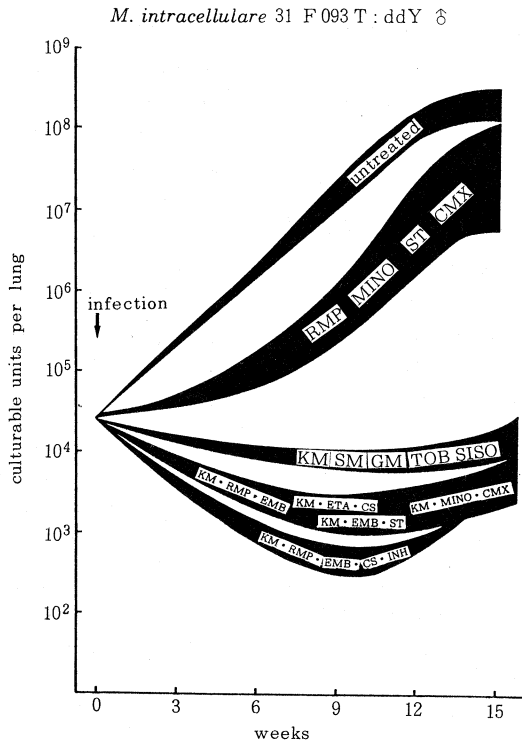


図7 Murine Experimental Chemotherapy
(schematic representations)

RFP, LM 427 —, 肺内生菌数を感染開始時の菌数にほぼとどめるもの——KM, GM, SISO, TOB——, 治療初期より肺内生菌数を減少させるもの——KMを含む3剤及び5剤併用術式——である。

以上 *in vitro*, *in vivo* の成績をまとめてみると、現在の段階では、アミノグリコシドの注射薬を1剤含む抗結核薬を中心にした多剤併用術式が最も治療効果を期待できるものと思われる。しかしこれらの治療効果は、肺内生菌数の抑制にとどまり、菌の根絶には至っていない。しかも、長期の経過観察では、治療を継続中にも、再び生菌数の増加傾向が認められる。今後より強力な新薬剤の開発が必要だと思われる。

文 献

- 1) 久世文幸, 桜井信男: *Mycobacterium avium-intracellulare* に対する抗結核薬併用効果の小川

培地による検討, 結核, 61: 341, 1986.

- 2) 久世文幸他: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex のマウスに対する病原性 (ii) — mouse virulent strain (マウス毒力株) の検索 —, 結核, 59: 13, 1984.
- 3) Kuze, F.: Experimental Chemotherapy in Chronic *Mycobacterium avium-intracellulare* Infection of Mice. *Am Rev Res Dis*, 129: 453, 1984.
- 4) 桜井信男他: *Mycobacterium avium-intracellulare* 症治療術式の検討, (1) 感染確立後から開始するマウス治療モデル, 結核, 61: 333, 1986.
- 5) 桜井信男他: *Mycobacterium avium-intracellulare* 症治療術式の検討, (2) マウス吸入感染モデルに対する aminoglycoside の治療効果, 結核, 62: 369, 1987.

2. *M. avium*-*M. intracellulare* 症の内科治療

国療近畿中央病院 °松 田 良 信・喜 多 舒 彦

はじめに

この数年来、*M. kansasii* 症の著明な増加と、その他の菌種の新たな出現により、*M. avium* - *M. intracellulare* 症（以下 *M. i.* 症）の、非定型抗酸菌症（以下 AM 症）全体での起因菌種の比率は、国療近畿中央病院で 50 % を割っているが、臨床的には現在でも最も重要な AM 症である。今回、*M. i.* 症の化学療法の治療効果を論ずる前に、その臨床像と化学療法に関して以下の考案を行った。

肺に基礎疾患を持つものは難治性であると一般的に言われているように、AM 症の治療効果は、発症に関係していると考えられる要因別に分類して論議せねばならない。これをまず、全身的要因の有無と局所的要因の有無に分類する。全身的要因として、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腹部手術後、医原性（副腎皮質ホルモン剤の使用、抗癌剤の使用、人工透析など）などが考えられ、局所的要因として、肺結核後遺、胸部手術後、塵肺、気管支拡張症、肺気腫、肺癌、その他が考えられる。次に一次型と二次型の定義に関して全身的要因を含めるような文献を見かけるが、現在、発症機構が十分解明されてなく、また全身的要因の有無で治療効果の差があまりないなどの理由で、一次型、二次型の定義に関しては、現時点では局所的要因だけで考えるべきである。これを文献で調べると、束村らは、一次型を健康肺に感染したもの、肺結核の既往がないものとし、二次型を X 線像で、肺結核の後遺を有するもの（肺結核の既往があるもの）とし、久世らは、二次型を肺に基礎疾患（合併症）とかその後遺を有するものと拡大し、下出らは、さらに粉塵吸入職歴を有するものを加えた。我々はこれを整理し、二次型を X 線像で既存の呼吸器疾患を有するものとした。

次に AM 症の排菌陰性化の定義に関して今まで明確なものがないので、次のように定義した。化学療法における効果判定としての排菌陰性化とは、治療開始後、3 カ月以内に排菌陰性となり、さらに 6 カ月以上排菌陰性の持続すること、あるいは (+)₁₀ コロニー以下の排菌が 1 回あっても 12 カ月以上排菌陰性の続いた場合、とする。

次に初回治療例と再治療例との間で、治療効果に差があることが知られているが、再治療に関して明確な定義が今までなく、次のように定義した。再治療とは、初回治療後、一定の治療中止期間を経て、再び治療開始すること、あるいは、初回治療後の継続治療としての単独療法後、再び積極的治療を行うこと、である。

以上の考案のもと、最近 7 年間の *M. i.* 症の臨床像と化学療法について検討したので報告する。

対 象

対象は昭和 54 年から昭和 60 年までの 7 年間の国療近畿中央病院入院患者のうち、*M. i.* 症と診断されたもので、3 カ月以上にわたって化学療法を受け、治療効果の可能なものに限った。

成 績

症例数は 97 例で、男性 66 例、女性 31 例、観察期間の平均は 3 年 8 カ月であった。平均年齢は表 1 のように、女性がわずかに高齢であった。

全身的要因を有する 17 例の原疾患は表 2 に示した。治療効果判定不能例も含めた二次型 90 例の原疾患では、男性で、塵肺、肺気腫、肺癌、女性で、気管支拡張症がそれぞれ特徴的に多く見られた（表 3）。

一次型 14 例と二次型 83 例の年齢構成を分析すると、一次型は 50 歳代が中心で、二次型は 60 歳前後が中心であった（表 4）。

菌陰性化率は表 5 に示したように、全症例で 68 %、初回治療例で 71 %、再治療例で 46 % であり、これは、

表 1 症例数と平均年齢

症 例 数	97例
男	66例
女	31例
平 均 年 齢	61歳 ± 13歳
男	60歳 ± 13歳
女	63歳 ± 12歳

表 2 全身的要因を有する 17 例の原疾患

(重複あり)			
悪 性 腫 瘍 の 術 後	3	胃 癌	1
		直 腸 癌	1
		子 宮 癌	1
悪 性 腫 瘍 の 合 併	3	胃 癌	1
		悪性リンパ腫	1
		原 発 不 明	1
胃 潰 瘍 の 術 後	3		
糖 尿 病	3		
慢性関節リウマチ	2		
そ の 他	4		

表 3 二次型90例の原疾患
(重複あり)

	症 例 数	%	男	女
肺 結 核	63	70.0	47	16
塵 肺	14	15.6	14	0
気管支拡張症	12	13.3	3	9
胸部手術後	7	7.8	6	1
肺 気 腫	6	6.7	6	0
肺 癌	5	5.6	5	0

昭和 54 年の本学会シンポジウムでの数字とはほぼ同様であった。

菌陰性化率を一次型、二次型の別で見ると、表 6 に示したように、やはり二次型の方が、治療効果はよくなかった。

表 7 に示したように、一次型、二次型別に陰性化群、陽性持続群の平均年齢を比較すると、陰性化群と陽性持続群との間に年齢差のないのが明らかであり、菌陰性化は、年齢でなく、一次型か二次型か、即ち局所的要因によって左右されることがわかる。

また、表 8 に示したように、菌陰性化率を全身的要因

表 4 一次型と二次型の平均年齢と年齢構成

	平 均	30歳～	40歳～	50歳～	60歳～	70歳～	80歳～
一 次 型	50 歳	4	1	6	2	1	0
二 次 型	62 歳	3	8	22	23	22	5

表 5 初回治療、再治療の菌陰性化率

全 症 例	68 %
初 回 治 療 例	71 %
再 治 療 例	46 %

表 6 一次型、二次型の菌陰性化率

全 症 例	68 %
一 次 型	87 %
二 次 型	63 %

表 7 平均年齢の比較

	陰 性 化 群	陽 性 持 続 群
一 次 型 50歳	60 歳	62 歳
二 次 型 62歳	51 歳	49 歳
	62 歳	62 歳

表 8 全身的要因、局所的要因別の菌陰性化率

	全身的要因(+)	全身的要因(-)
一 次 型 87 %	75 %	64 %
二 次 型 63 %	100 %	85 %
	71 %	62 %

表 9 薬剤別菌陰性化率

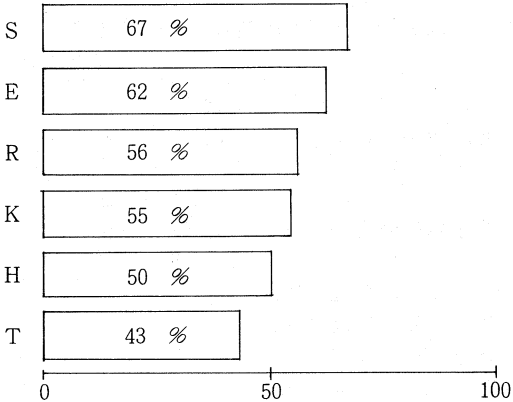
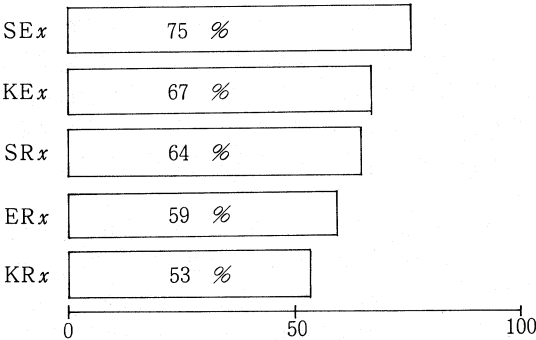


表10 化学療方式別菌陰性化率



の有無と一次型、二次型に分類してみると、全身的要因を有する方がむしろ菌陰性化率がよく、菌陰性化には、全身的要因の関心の少ないことがわかる。

次に排菌陰性化したもの、陽性持続であったもの双方全症例で使用された薬剤中、排菌陰性化に有効であった薬剤の比率を計算した薬剤別菌陰性化率を見ると、SM, EB, RFP, KMは治療効果があるように思われた(表9)。

同様にこれを表10に示したように化学療法式別菌陰性化率を見ると、SM, EB, RFP, KMの4剤のうちの3剤の組合せで、50%以上の治療効果があり、こ

に、SE_x, KE_xは優れていた。

考 察

M. i. 症の化学療法を論ずるには、その複雑で変化に富む臨床像を詳細に分析する必要がある。そのためには、二次型をどう定義するか、全身的要因をどの範囲まで考えるかは、極めて重要である。

今後、新薬等の治療成績の効果判定には、全身的要因、局所的要因の統一見解が必要であると思われ、そのためには、M. i. 症の発症機構への基礎的臨床的研究が待たれる。

3. *M. avium-intracellulare* 感染症の内科的治療

国療東京病院内科 倉 島 篤 行
立川相互病院内科 下 出 久 雄

はじめに

わが国における非定型抗酸菌のうち、最大多数を占めるのは、*M. avium-intracellulare* 感染症である。本症に対する化学療法は種々のプロトコルが試みられてきているが、臨床例について永続的な菌陰性化をもたらす有効な処方、極めて困難であるのが現状である。基礎胸部疾患のない例での初回治療ではしばしば完治例に遭遇するが、*M. avium-intracellulare* 感染症の大部分は、何らかの既存肺病変に寄生的に成立した日和見感染症の範疇に入るものであって、これらに対しては一時菌量を減少ないし陰性化させるプロトコルはあっても、それを持続させることは既存の化学療法剤の組合せでは極めて困難である。本症に対する内科治療の現況がこのようなものである場合その成績評価を、結核化学療法の間と同様に、プロトコル別、あるいは、化学療法期間の長短での菌陰性化率で行うのは、実状にそぐわ

ないと言える。即ち観察期間が短ければ、菌陰性化率は向上するが、同一対象群を更に長期観察すれば、その中に多数の再排菌例が見られるということは、本症の観察期間をどこまで設定すれば正確な治療評価が可能なのか、さまざまな困難な問題が生じてくる。

肺結核化学療法での菌陰性化は原則として永続的な菌陰性化であるが、本症に対する化学療法ではそのような前提の成立は困難である。そこで我々の今回の検討では、たとえ一時的にせよ最も高い菌陰性化率、あるいは、菌量の減少をもたらす化学療法はなにか、ということをしてできるだけ客観的、正確に明らかにしたいと試みた。つまり、多剤併用療法の *M. avium-intracellulare* 感染症に対するレスポンスを見るということになる。なお、今回の検討では、OFLX, MINOなどは、含めなかった。

まず、対象を示す。図1上段のように、昭和44年から昭和60年までの17年間の国療東京病院の *M. avium-intracellulare* 感染症363例を対象とした。このうち

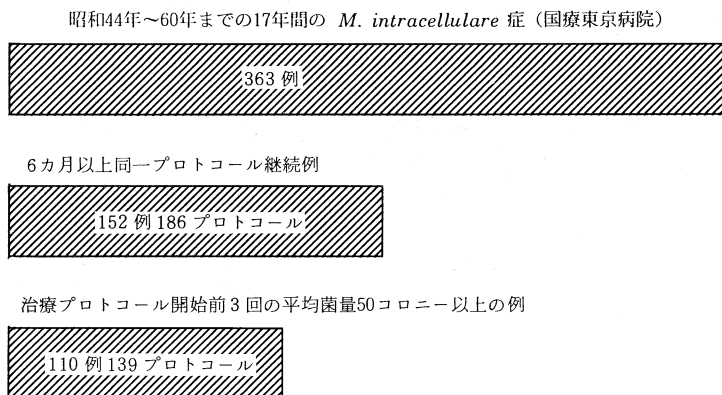


図1 対 象 症 例

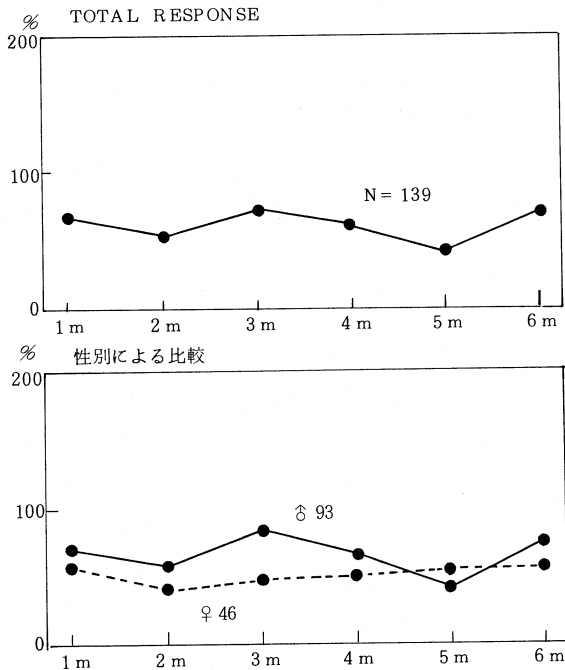


図 2

6 カ月以上同一処方続けた 152 例 186 件をぬきだし、更に、当該プロトコル開始前の連続 3 回の平均排菌量が、50 コロニー未満例は棄却し、最終的に 110 例 139 件を対象とした。従って、微量排菌持続例や、初回であっても一時的寄生的と思われる colonization 例などは、42 例除外してある。

次に、方法であるが、上記対象例につき当該プロトコル開始前、連続 3 回の平均排菌量をコロニー数で算出し、それに対するプロトコル開始後の 1 カ月目から 6 カ月目までの、各々の排菌量の比をとり、response rate としグラフ上で % 表示とした。排菌量の定量化は、結核菌検査指針に準じ、+ を 200 コロニー、+ を 500 コロニー、+ を 2000 コロニー、と各々の区分の上限に設定した。また、+ は、便宜上 4,000 コロニーとした。これらは、すべて 8 週間培養の結果を用いている。

次に、対象症例 110 例 139 プロトコルの内訳を明らかにしたい。性別では、男性 93、女性 46 であった。病型では、空洞を有し肺結核類似の X 線像を呈するものを TB type、空洞がなく気管支髄伴の散布影を主とする、いわゆる慢性気管支炎型のものを CB type とすると、TB type は 109、CB type は、30 であった。

結 果

図 2 上段は、110 例 139 プロトコルすべての、レスポンスカーブの平均を示している。縦軸の 100 % の位置が、

プロトコル開始前、連続 3 回の平均排菌量を表している。横軸は、それに対する、1 カ月後から 6 カ月後までの比率を表している。これを見ると 6 カ月後も、使用開始 1 カ月後とほぼ同じレベルの排菌量が見られている。即ち、*M. avium-intracellulare* 感染症に対し、現在の化学療法は、一定程度の菌量抑制効果は見られるが、それを根治するのは、かなり困難であるということがうかがえる。性別では、男女間に大きな差異は、認めない。

病型で見ると (図 3)、このようになりかなり CB type のレスポンスが良いように見られるが、長期観察例では、CB type から TB type への移行が見られるので、これそのものでは、本質的な比較は、できないと思われる。既存肺病変の違いによる比較では、両者間に大きな差異は認められない。

旧 NTA 分類で見ると Minimum が最も良く、次いで Moderately advanced, Far advanced となっている。また、NTA 分類は、3 カ月平均排菌量ともかなり

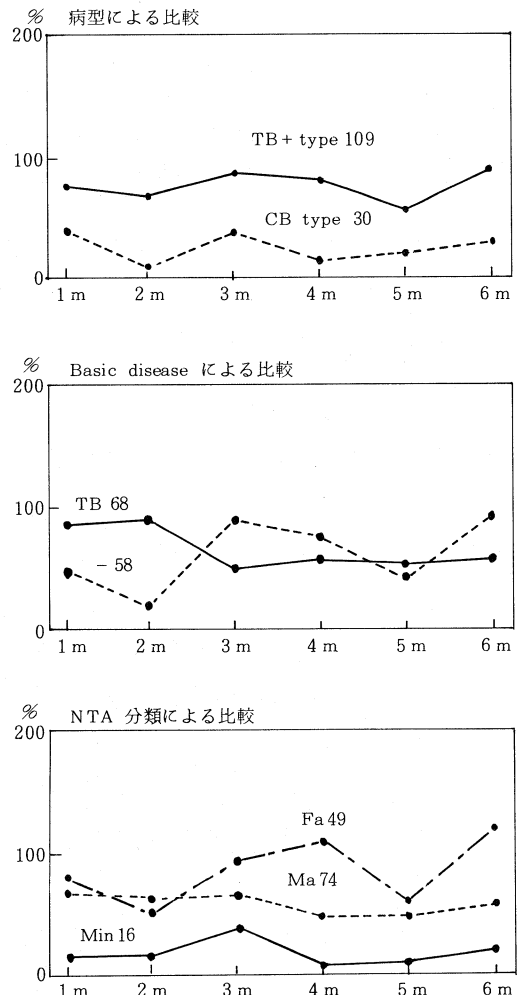


図 3

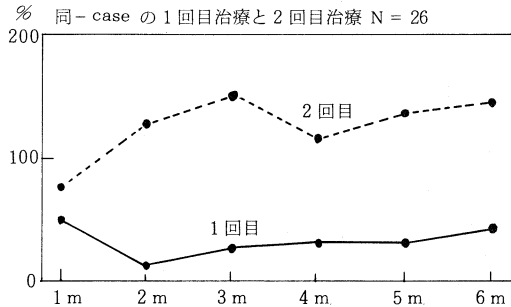
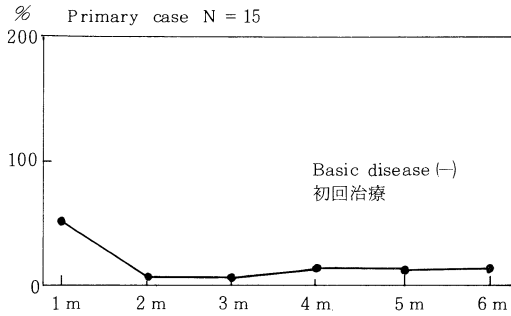
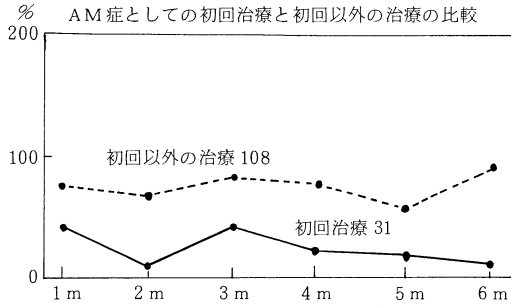


図 4

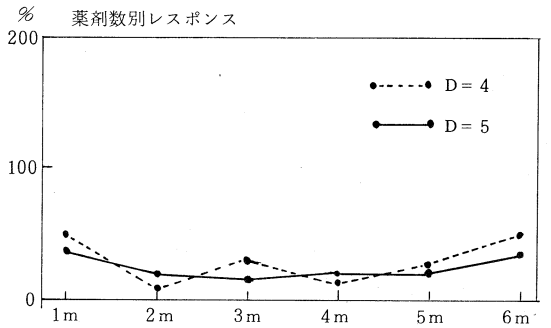
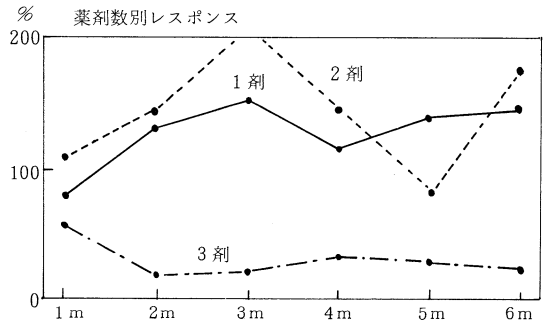
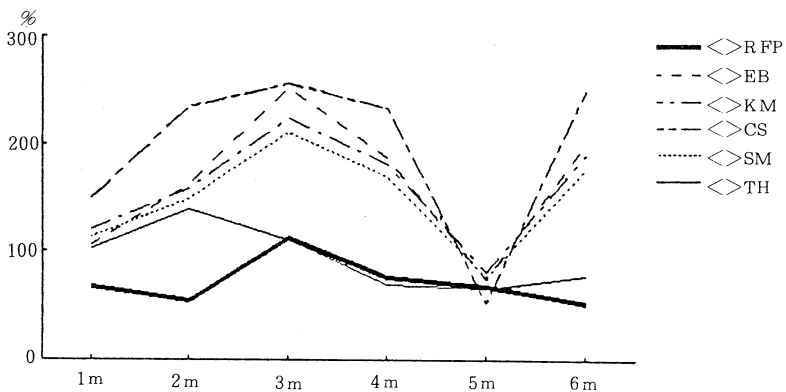


図 5

良く相関し、Minimum が平均 896 コロニー、Moderately advanced が 1165 コロニー、Far advanced が 1535 コロニーとなっている。

次に、治療の 1 回目と 2 回目の相違について検討した (図 4)。上段は、AM 症としての初回治療と初回以降の治療の比較を表すが、明らかに初回の方が優れていると言える。中段は、上段の中で更に、既存肺病変のないもの、いわゆる primary case の初回治療についての成績を表すが、極めて良好な結果がで、15 例中 6 例は、6 カ月以内に菌陰性化が見られている。下段は、複数回、



それぞれを使用しない時のレスポンスを表示。

図 6 2 剤併用時の RFP, EB, KM, CS, SM, TH の比較

6 カ月以上の治療歴があるものについての1回目と2回目の治療の比較を示すが、2回目に比べ1回目の治療のレスポンスは、際だって良好な成績を示している。

ここでは(図5), 併用薬剤数による検討を行った。上段のグラフが示すように、1剤、2剤は、治療上殆ど意味がなく、少なくとも3剤以上でないレスポンスがないことが分かる。また、下段のように薬剤のいかににかかわらず、4剤、5剤の併用は、更に勝れたレスポンスを示し、多剤併用の重要性をしめしているが、6カ月目では再びカーブの上昇がみられている。上段の3剤併用が、かなり良いレスポンスを示しているのは、この群に比較的初回治療例が多いためである。

図6は2剤併用時の各薬剤別単独の効果を見ようとしているものである。既に前に述べたように、4剤以上の多剤併用になると、どのような薬剤の組合せでも、かなり優れたレスポンスを示し、個々の薬剤の優劣の比較はむしろ困難になるので、ここでは、2剤併用時に検討した。また、例えばRFPの効果を見ようとする時に、RFPを含んだ処方と、他を比較すると、RFPの対になる薬剤に偏りがある場合、そちらの薬剤の効果に大きく影響されるので、それを打ち消すため、RFPを含まない2剤の処方の平均レスポンスカーブという、いわばnegative側からの比較検討を行った。従って、その薬剤が含まれていないカーブが上方に位置するほど、その薬剤は単独としては優れた効果を持っていると解釈できる。

4. *M. avium-intracellulare* 感染症の外科療法

国立療養所東京病院 古 賀 良 平

はじめに

肺AM症の外科療法について我々は過去数回にわたって報告してきたが、そのうち*M. avium-intracellulare* 症の外科療法に限定すると62例を経験したことになる。我々は昭和40年から後述のような一定の適応標準のもとに外科療法を施行してきたが、成績は予想以上に良好で、有効な薬剤に乏しく、難治と言われる本症例にそれなりの治療効果を挙げていることは高く評価されてよいと思う。従って今回はこの62例について検討し、改めて手術適応についても言及したい。

ちなみに当院における*M. avium-intracellulare* 感染症の外科療法施行率は、363例中の62例で、17%に当たる。

各々の群は、20例から27例の範囲にある。これを見ると、CS, EB, KM, SMのかなり良好な効果を示す群と、RFP, TH, INHのようにあまり強力でない2群に大別されていると思われる。この結果は、従来の臨床報告、あるいは、*in-vitro*の実験データとかなり良く一致したものであり、*M. avium-intracellulare* 感染症治療に対しては、結核化学療法の概念をそのまま持ち込みえないと考えられる。

ま と め

以上、この17年間に国療東京病院で経験した*M. avium-intracellulare* 感染症363例のうち、直前連続3回平均排菌量50コロニー以上に6カ月以上同一処方継続の110例139プロトコールに対して、そのレスポンスカーブを見てきた。今回の検討の範囲では、以下の諸点が明らかと思われる。

1. 現在の化学療法では、依然 *M. avium-intracellulare* 感染症は、難治性の疾患である。
2. NTA分類で、Minimum, Moderately advancedの段階で治療を開始し、かつ初回治療で十分な成果を上げることが極めて重要である。
3. プロトコールは、CS, EB, Amynoglycosidを含む4剤ないし5剤の多剤併用が望ましい。
4. 6カ月以上排菌が遷延する場合、外科治療適応も早期に検討する必要がある。

症例の検討

1) 性 別

男48例、女14例で、4対1の割合である。

2) 年 齢

表1のように、30歳代、40歳代が最も多く、次が50歳代で、比較的弱壮年層が選ばれている。

3) 職 業

表2に示すごとく、いろんな職種にわたっているが、このうち粉塵歴のありと思われるものが20例(32.3%)に認められることは注目すべきである。

4) 既往手術歴

過去に人工気胸を受けたか、胸膜炎で胸水が貯溜した者が10例、肺切除(区切が多い)を受けている者が15例、成形を受けた者2例など27例、43.5%が肺の局所的障害を受けていることになる。

表1 年 齢 構 成

		肺 切 除		成 形 など	
年 齢		男	女	男	女
10	代	0	0	0	0
20	代	3	0	0	0
30	代	10	5	2	0
40	代	18	4	3	1
50	代	6	4	5	1
60	代	1	0	0	0

表2 職 業

(男)					
会 社 員	18	電 気 工	1		
溶 接 工	4	運 転 手	1		
鋳 物 工	3	指 物 工	1		
国 鉄 職 員	3	機 械 工	1		
公 務 員	3	製 靴 工	1		
塗 装 工	2	学 生	1		
商 業	2	ク リ ー ニ ン グ	1		
大 工	1	ジャーナリスト	1		
教 師	1	衛生検査技師	1		
町 工 場 経 営	1	無 職	1		
(女)					
家 庭 主 婦	10	保 母	1		
電 話 交 換 手	1	寮 母	1		

※粉塵歴ありと思われるもの 20例

表3 術 側

		右 側	左 側	両 側	計
肺切除	男	27	9	2	38
	女	11	1	1	13
成形など	男	7	3	0	10
	女	1	0	0	1

5) 術 側

表3のごとく、右側 46例、左側 13例、両側 3例で、右側が断然多い。

6) X線所見タイプ

表4に見るごとく、薄壁空洞、結節性病巣、硬化巣中空洞、荒蕪肺、膿胸、既手術残存病巣、虚脱肺（成形）など多彩なX線所見を示しているが、X線的な特徴はなく、結核と類似しているといつてよい。

手 術 種 類

1) 肺切除

表5のごとく、全切、葉切、区切、複合切除とあるが、主として葉切が選ばれていることが分かる。再切除などを含め、全切除になったものが10例あるが、当然手術としては難しい例が多い。

2) 成形など

肺切除が適応でない例に次善の策として成形が選ばれたことになる。成形が8例、膿胸閉鎖が3例であるが、膿胸に対する術式としては、気管支瘻閉鎖、膿胸腔閉鎖（有茎筋肉弁、胸壁弁充填）プラス成形などが含まれる。

3) 両側手術

表4 X線所見タイプ分類

								計
肺切除	14	11	10	1	2	11	2	51
成形など	0	0	4	0	3	4	0	11

対側病巣 あり 24 なし 38

表 5 肺 切 除

	右 側	左 側	計
全 葉 切 除	6	4	10
上 葉 切 除	18	3	21
中 葉 切 除	7	0	7
下 葉 切 除	4	0	4
上・中葉切除	3	0	3
上葉 + S ₆ 区切	2	0	2
S ₁ 区 切	1	0	1
S ₆ 区 切	1	0	1
S ₄ S ₅ 区 切	0	1	1
S ₃ S ₄ S ₅ 区 切	0	1	1

表 6 のように、両側手術例が 3 例ある。No. 1 は、右中切、左舌区切例、No. 2 も右中切、左舌区切例で、いわゆる中葉舌区型と呼ばれるものである。No. 3 は、右中切、左上切、右成形、右上切と左右 4 回の手術を受けた者で、結局不幸な転帰に終り、適応選定で反省しているケースである。両側手術例はすべて肺機能的には十分であり、年齢的にも壮年が多い。

症例の検討

1) 術前菌量

塗抹陽性 39 例、陰性 23 例で、培養では +25 例、+6 例、+19 例、陰性 12 例であった。なお緑膿菌、真菌、一般常在菌などの混合感染の認められたものは 13 例であった。

表 6 両 側 手 術 例

No. 1		47 歳	右 中 切	VC. 2,050 ml (86%)
		48 歳	左 舌 区 切	" 1,770 " (75%)
No. 2		41 歳	右 中 切	VC. 4,240 ml (106%)
		41 歳	左 舌 切	" 4,100 " (103%)
No. 3		41 歳	右 中 切	VC. 3,900 ml (103%)
		47 歳	左 上 切	" 3,180 ml (86%)
		56 歳	右 成 形	" 3,000 ml (80%)
		58 歳	右 上 切	" 2,260 ml (64%)

表 7 肺機能（成形などの例）

Case	% VC	FEV 1.0 / VC	FEV 1.0 / PVC (Index)
No. 1	60	80	49
2	78	65	45
3	80	86	73
4	42	64	30
5	41	76	32
6	46	70	30
7	81	66	50
8	71	82	58
9	41	79	33
10	32	95	31
11	52	70	35

2) 肺機能

術前の肺機能は、%肺活量では、~40% 1 例、~60% 7 例、~80% 20 例、~100% 19 例、100%~15 例であり、1 秒率では、~50% 1 例、~75% 15 例、75%~46 例と、肺機能は割合良好なものが選ばれている。表 7 は、成形などの例の肺機能を一括表示したものであるが、%肺活量も 1 秒率も、はたまた予測肺活量 1 秒率（いわゆる接数）も若干問題のある症例が含まれていることは当然である。

3) 併用抗結核薬

手術に併用した抗結核薬は、SM、KM、INH、EB、RFP などのいろいろな組合せが見られるが、1 剤のみ 3 例、2 剤 10 例、3 剤 25 例、4 剤 17 例、5 剤 5 例などがあるが、全く使用せず一般抗生剤のみというのも 2

表 8 術後死亡例の検討

症 例	性	年 齢	術 式	死 因	死亡時期	検 討
No. 1	男	51 歳	左 S ₁₊₂ 区 切	脳 血 栓	第 1 病日	不 可 抗 力
No. 2	女	44 歳	左 膿 胸 閉 鎖	劇 症 肝 炎	3 カ月目	輸 血 の 問 題 で 解 決
No. 3	女	48 歳	右 胸 膜 剥 皮	急 性 腎 不 全	第 3 病日	出 血 対 策
No. 4	男	58 歳	膿 胸 腔 縮 小	急 性 呼 吸 不 全	第 3 病日	呼 吸 不 全 対 策
			右 上 切			術 後 呼 吸 管 理
			左 上 切			
			右 成 形 切			
No. 5	男	38 歳	右 成 形	自 殺	10 年 後	口 腔 腫 瘍 悲 観

表 9 Official Statement of Am. Thor. Society (1982)

“Surgical resection has been advocated for localized disease.
Concomitant use of multiple drugs before and following surgery is recommended.”

例に認められる。

4) 手術所見

肺切除例について手術所見を述べると、残存病巣あり 11 例、肺剝離困難 26 例、手術野汚染（空洞損傷、乾酪巣露出、リンパ節露出など）13 例、切除後成形施行例 16 例、気管支断端縫合糸 全例、ナイロンまたはテフロン糸、気管支断端胸膜被覆 10 例などであり、一般的な肺切除の手技と大差はない。

手 術 成 績

1) 菌陰性化

死亡例 4 例を除く肺切除の菌陰性化は、47 例中 45 例は、術後直ちに菌陰性化し、以後もずっと陰性が持続している。2 例は再排菌したが化学療法により陰性化しており、総じて極めて良い成績である。これに対して死亡例 1 例を除く成形などの手術例 10 例では、術後菌陰性化が持続したものは 5 例で、2 例は再排菌後陰性化し、3 例が排菌持続という具合に、肺切除と比べてやはり成績は悪い。

2) 術後合併症

術後合併症では、肺切除で血清肝炎 3 例、気管支瘻膿胸、血胸、消化管出血、肺化膿症、チューブが各 1 例認められ、一方、成形例では気管支瘻・膿胸、チューブが 1 例ずつみられたが、肺結核で耐性例に高頻度に見られ恐れられていた気管支瘻・膿胸などは、本症では感性剤に乏しいとはいえ、それほど心配する必要のないことを表している。

3) 死亡例

表 8 は死亡例を一括表示したものであるが、肺切除後 3 例、成形後 1 例と、もう 1 例、成形後 10 年目に口腔内悪性腫瘍を悲観し、自殺した例があるが、これは除くとして、計 4 例の死亡をみたことになる。

第 1 例は 51 歳の男で、左 S₁₊₂ 区切後の膿胸閉鎖術後第 1 病日に脳血栓で死亡したもので予測できぬ不可抗力の偶発症であるといえる。

第 2 例は 44 歳の女で、右上中切後、3 カ月に劇症肺炎で死亡したもので、今日の輸血対策で防ぎ得たものと思うし、ワクチン投与、血漿交換、透析などの治療法の進歩で救命し得たのではないかと思う。

第 3 例は 48 歳の女で右胸膜剥皮、膿胸腔縮小術という複雑な手術を受け、術後第 3 病日に急性腎不全で死亡した例であるが、大量出血にならぬ努力と、集中的術後管理、即ち急性呼吸不全（低酸素、高炭酸ガス血症）対策で防ぐよう努力すべきであると考ええる。

また第 4 例は、本人の切なる希望であったとはいえ、執拗に菌陰性化を追い、前後 4 回にわたる手術を受けた 58 歳の男で、術後 3 病日目、祛痰困難による術後肺合併症による急性呼吸不全で死亡している。呼吸管理の重要さと、手術適応のあり方に反省と再認識を深めた次第である。この例は、たとえ菌陰性化は得られなくても、会計事務という職業柄、十分社会生活も可能ではなかったかと惜しまれてならない。

手 術 適 応

我々は一定の手術適応を立て、現在に至っているが、今もほぼ変わってはいない。即ち、(1) 多量排菌の持続するもの、(2) 有効感性薬剤がなく、化学療法に期待がかけ難いもの、(3) X 線写真上しばしば増悪進行などの見られるもの、(4) 病巣が限局性のもの、(5) 比較的若年者で、機能的にも手術に堪えられ、かつ機能が温存できるもの、となっている。従って、上の条件に準拠し、どのような症例に、どの時点で化学療法に見切りをつけ

るかということになる。実際にあの時点でなら手術が可能であったのにと残念に思うケースがある。化学療法に効果がないまま次第に増悪し呼吸不全で死亡する症例に遭遇するが、残念なことである。その点、見切りをつける時期は少し手術にはもったいないと思われるぐらいの時がよいかも知れない。要は内科医が外科療法という方法もあることを知識として持ってもらいたいことである。また上記適応の中に、塵肺例も機能的に許せば入れたい。なぜなら、塵肺は化学療法が殊更奏効しない例が多いからである。なお、表9のように American Thoracic Society の 1982 年の Official Statement でも限局性の症例に対しては多剤抗結核薬併用のもとで肺切除を推奨していることを付記したい。

しかし、一方外科療法の対照としてまず試みにやった化学療法で菌陰性化した症例もあり、とくに再切除など困難な手術例では、大きな手術も受けずに済み患者にとっては大変な福音である。*M. avium-intracellulare* 感染症に遭遇したら、一応多剤併用によって経過を観察すべきである。

む す び

(1) 正しい症例を選べば、手術成績は併用感性薬剤がなくても、合併症も少なく、菌陰性化も良好である。

(2) 外科療法によって治療期間を短縮でき、再排菌例も少なく、シュリーブ、増悪も防止できる。

(3) 人から人への感染の危険はないので、菌完全陰性化に余り固執する必要はない。

特 別 発 言

M. avium-intracellulare 感染症の外科治療

結核予防会結核研究所附属病院外科 小 山 明

は じ め に

M. avium-intracellulare は抗結核剤に対する感受性に乏しく、内科的治療には限界があり、病巣が比較的限局しているものは外科療法の適応となる。結核療法研究協議会（療研）の外科科会では昭和 51 年までの本症外科治療例の成績を集計、報告しているが¹⁾、ここではその後の手術例をもとに日本における本症の外科療法の現状を述べ、特別発言としたい。

対 象

対象は、昭和 52 年から 60 年までの 9 年間に、療研傘下の 15 施設において手術の行われた本症 65 例である。膿胸例は手術適応、術式、成績を異にするので今回は除

(4) シューブ、増悪を起こさぬ前が手術適応の時期ということになるが、これを予測することは難しいので、我々が適応の条件として掲げたものを満たし、少しもつたないと思う時期に行った方が手術侵襲も少ないし、手術成績もよい。

(5) 感染症は手術適応がないということではなく、内科医も適応症例のあることを認識してほしい。

(6) 手術に伴う合併症、死亡などのリスクには、最大限の配慮を払うべきである。

文 献

- 1) 古賀良平：肺非定型抗酸菌症の外科療法とその成績、胸部外科、29 (10) : 717~724, 1976.
- 2) 古賀良平：非定型抗酸菌症の諸問題、外科療法とその適応、結核、54 (11) : 546~547, 1979.
- 3) 塩沢正俊：非定型抗酸菌症ことにⅢ群菌症の外科療法、第 54 回日本結核病学会口演、1979.
- 4) 小山 明：非定型抗酸菌症（Ⅲ群菌）の手術成績からみた外科療法の適応、第 58 回日本結核病学会口演、1983.
- 5) 古賀良平：肺非定型抗酸菌症外科療法適応の検討と反省、第 60 回日本結核病学会口演、1985.
- 6) 古賀良平：肺非定型抗酸菌症外科療法の適応検討と反省、日本胸部臨床、44 (11) : 1985.
- 7) American Thoracic Society : Treatment of Tuberculosis and other mycobacterial Diseases, Am Rev Respir Dis, 127 (6) : 790, 1983.

外した。各年度における症例数は 6, 7 例ではほぼ平均しており、増加傾向はみられなかった。年齢は 23~77 歳と広く分布するが、30~50 歳代が全体の 3/4 を占めている。男女比は約 3 : 1 と男性が多かった。

成績及び考察

術前の胸部 X 線病型は表 1 に示したごとく、Ⅲ型は 5 例にすぎず、殆どが有空洞のⅡ型であり、病巣の拡がりも 2 が過半数を占め更に両側性病変例が 20 例 (31 %) と、かなり広範な病巣を有するものが手術対象とされている。肺手術の既往が 8 例にあるほか、ブラ、塵肺、気管支拡張症などの肺病変を有するものが 13 例、胃切除、糖尿病などの消化器疾患の合併が 7 例にみられるなど、約 1/3 の症例が back ground factor を有していた。

表 1 術 前 X 線 病 型

	一 側 性	両 側 性	計
Ⅲ ₁	3	0	3
Ⅲ ₂	1	1	2
Ⅱ ₁	25 (3)	1	26 (3)
Ⅱ ₂	16 (1)	17 (4)	33 (5)
Ⅱ ₃	0	1	1
計	45 (4)	20 (4)	65 (8)

() 内既往手術例

表 2 手術成績 (各種因子別)

		症例数	成 功 (%)	不 成 功		合併症
				菌陽性	死 亡	
全 例		65	57 (87.7)	5 (7.7)	3 (4.6)	2
病巣の 拡がり	一側性	45	41 (91.1)	3	1	2
	両側性	20	16 (80.0)	2	2	0
既往手術	ナ シ	57	52 (91.2)	4	1	2
	ア リ	8	5 (62.5)	1	2	0
背景因子	ナ シ	47	44 (93.6)	1	2	2
	ア リ	18	13 (72.2)	4	1	0
肺機能 指数	60以上	47	41 (87.2)	5	1	2
	59以下	16	14 (87.5)	0	2	0
手術術式	肺切除	61	55 (90.2)	3	3	2
	胸 成	4	2 (50.0)	2	0	0

術前の菌所見は、持続排菌例が 35 例のほか菌陰性期間 3 カ月未満のものが殆どで、菌量も塗抹陽性例が 8 割を占めており、排菌量が多く、化療により菌陰性化が得られないか、その可能性の少ない症例が手術適応となっている。

術前の肺機能は% VC 40 以下、1 秒率 55 % 以下の症例はなく、% VC 80 以上が 74 %、1 秒率 70 以上が 84 %、指数でも 60 以上が 75 % と肺機能は比較的良好な症例が多いが、指数 30 台が 3 例、40 台が 4 例含まれている。

以上のような症例に対して行われた手術の術式は肺葉切除が 51 例と圧倒的に多く、標準的な術式となっているほかは、肺剔除 5 例、区域切除 5 例（後に再手術で葉切となった 1 例を含む）、胸郭成形 4 例であった。既往に肺切除が行われている 8 例（いずれも肺結核に対する葉切または区切で、一側手術 6 例、両側手術 2 例）では一側手術既往の 6 例中 5 例に同側の手術が行われ、区切から葉切 1、葉切から肺剔除 2、葉切に区切追加 1、胸成追加 1 と、より広範な切除となるか胸成が加えられている。両側手術既往例では右上切+左部切に右胸成が、右中切+左上切例には右上切が行われた。

再手術（AM 症に対する再手術。残遺腔に対する追加胸成は除く）が 3 例に行われている。両側空洞例に右上切が行われたが、術後も排菌が続くため左胸成が加えられ、排菌は停止した。他の 2 例は区切後排菌陽性のため、再手術で葉切に変更したものと胸成を追加した症例である。

手術成績をみると、手術死は 1 例のみであった。上記の両側既往手術に葉切を加えた例で、術後 3 日目に急性呼吸不全にて死亡した。両側に広範な病変を有し、1 例の葉切を行ったが、術後も排菌が持続、残存病巣の悪化をくりかえし、遂に呼吸不全で死亡した症例が 2 例（術後 3 年 3 月、5 年 8 月死亡）ある。これらの症例は、いずれも手術適応をこえた症例であった。

そのほかに術後も排菌持続例が 5 例あり、そのうち 4 例はブラ、塵肺などの合併例で、また 2 例は胸成例であるなど、治療困難例であった。

表 3 肺非定型抗酸菌症の外科療法—術前・病型別治療成績 (昭和52年 療研)

	例 数	成 功	菌陰性	菌陽性	死 亡	合 併 症		
						瘻	膿 胸	シューブ
I・II型	72	70 (97.2%)	70	1	1	3		2
III 型	14	10 (71.4%)	11	2	1			
計	86	80 (93.0%)	81 (94.2%)	3 (3.5%)	2 (2.3%)	3		2

術後合併症としてシェーブ、気管支瘻が各 1 例みられたが、いずれも術後の治療で治癒している。

手術成績を各種因子別に表 2 に示した。全体では手術例 65 例のうち菌が陰性化し、社会復帰し得た、即ち手術成功例が 57 例 (87.7%) であった。療研の成績¹⁾ (昭和 52 年) に比べると (表 3), 菌陽性, 死亡ともやや多く, 成功率も低いが, これは手術対象の差によるものと思われる。

背景因子別では病巣の拡がりが一側性のものの成績が両側性のものよりよいのは当然の結果であろうが, 両側性のものでも 80% は成功しており, 不良ではない。もちろん両側空洞例の殆どは最初から手術適応から除外されている結果であり, 残存病巣の将来の悪化の可能性をどのように評価するかが, 手術成績, ひいては手術適応決定の決め手となる。

既往手術例は 8 例中 3 例が不成功で, 手術術式や切除範囲も制約されることから, 手術適応は慎重でなければならない。プラその他の背景因子を有するものも手術成績は不良で, それらの因子が肺機能その他の面で不利に作用している。肺機能は, 現在の手術適応の範囲では手術成績に影響はなかった。手術術式では胸成術が高齢者や既往手術例に行われていることもあり, 肺切除に比べると成績は不良であった。

おわりに

以上, 療研の成績から *M. avium-intracellulare* 感

染症に対する外科療法の日本の現況を報告した。手術対象例の殆どは有空洞例で, 既往肺手術やプラ, 塵肺などの背景因子をもつものが多く, 多量の排菌が持続ある症例が多数を占めており, これに肺葉切除を主体とした手術が行われ, その成功率は 87.7% とほぼ満足すべき結果が得られている。化学療法に抗して胸部 X 線陰影の悪化をくりかえし, 排菌が続くような内科的治療の限界をこえた症例には, 病巣が比較的限局しているうちに手術適応を考慮すべきであると考え。

本報告をまとめるにあたり, 御協力をいただいた下記の施設の方々に厚く御礼申し上げます。

国療青嵐荘病院, 国療東京病院, 国療中野病院, 都立府中病院, 慶大附属病院, 東京通信病院, 結核研究所附属病院, 国療南横浜病院, 国療東名古屋病院, 国療近畿中央病院, 大阪府立羽曳野病院, 国療兵庫中央病院, 国療広島病院, 国療再春荘病院, 国療福岡東病院, 以上 15 施設。

文 献

- 1) 安野 博他: 日本における肺非定型抗酸菌症の外科療法, 第 10 回非定型抗酸菌研究協議会報告 (昭和 53. 4)

5. *M. avium-intracellulare* 感染症の予後

結核予防会結核研究所附属病院 佐 藤 瑞 枝

M. avium complex 症の治療は, 従来肺結核症の場合に準じてまず菌陰性化の努力がなされ, それによって X 線所見の改善を期待することが多かった。しかし私たち臨床医の日常接する本症の個々の症例は必ずしもそのような経過をとらず, むしろ菌の陰性化は望めず陰影も徐々に悪化してゆくといった印象を拭いえない。化学療法の薬剤選択とその使用期間, 菌陰性化を含む効果判定の問題については先の演者がのべられたが, それらとは別に本症の予後を念頭におきながら, X 線所見と菌所見とに焦点をあてて検討した。

対 象

結研附属病院で *M. avium complex* 症として登録されている入院症例 356 例中, 1 年以上経過を追うことのできた 136 例 (生存例 101 例, 死亡例 35 例) を対象とした。症例のうち結核の化学療法歴のあるものは 78 例

(うち他院での呼吸器系手術歴のあるものは 10 例) で, 57.4% が肺結核症としての治療歴を持っていた。また塵肺の既往及び所見を持つものは当院では少なく 1 例のみであった。男女比は 73:63 であり 50 歳以上が 79% を占めている。平均観察期間は 4 年 5 カ月 (生存例 4 年 2 カ月, 死亡例 5 年 5 カ月) である。

成 績

一次型症例の予後は (第 61 回結核病学会水谷らの報告による), 菌の陰性化, X 線所見の改善ともに極めて高率に治療効果が得られている。症例数は 12 例と少ないが, 1 年以内の排菌停止は 83.3%, X 線所見改善は 75% である。平均観察期間は 6 年 8 カ月である。

今回検討を加えた二次型症例生存例 (101 例) においても, かなりよい成績がみられる。X 線所見に悪化がみられず菌も陰性化する例が約 40% あり, 菌は持続す

表 1 二次型症例の予後

	観 察 年 数						
	～ 1	～ 3	～ 5	～10	～15	～20	21～
X線安定 菌 (-)	1	16	11	6	6	0	0
X線安定 菌 (+)	1	24	3	6	0	0	1
X線進行 菌 (-)	0	4	2	0	0	0	0
X線進行 菌 (+)	1	6	5	6	2	0	0

表 2 死亡の原因と死亡前の状態

死 亡 原 因	総 数	死 亡 前 の 状 態			
		X線安定 菌 (-)	X線安定 菌 (+)	X線進行 菌 (-)	X線進行 菌 (+)
呼 吸 不 全	30	1	2	2	25
自 然 気 胸	3	0	0	0	3
咯 血	1	0	0	0	1
不 明	1	0	0	1	0

るものの X 線所見のほぼ安定している例を加えると 3/4 は安定した経過をとるものと考えられる。X 線所見の判定には、後にのべる判定基準を用いて、不変・改善・悪化などの経過をグラフ化してその傾向をみた。“菌の陰性化”とは最短 1 年以上の陰性持続をとったが、化学療法との関係を示すような成績は得られなかった。

この成績を観察年次別にみると（表 1）、菌が陰性化したままかなり長期に安定している例がある一方、菌は陰性化しても X 線所見は悪化してゆく例があり、また排菌持続のまま最長 21 年まで安定した所見を示すものもある。私たちが日常外来などで苦慮する症例は、菌も陰性化せず X 線所見も徐々に悪化してゆく群（最下段）に入ると思われるものが約 20%であった。しかしこの表にみるように、かなり長期にわたり徐々に悪化してゆく例が多いため、5 年 10 年単位の長期にわたる観察が必要と思われた。

6 年以上経過をみることのできた 25 例について、治療開始時の肺過膨張所見の有無と肺機能・喫煙などとの関係をみたが両者間の差はみられなかった。過膨張またはプラ所見のある肺に発症しやすいのか、あるいは正常肺に発症してプラ様の変化を起こしてゆくのかは興味のあるところだが、今後の問題として検討してゆきたい。その指標となるものはやはり肺機能障害の有無であろうと考えたが、検討にただけの資料が集められなかった。

表 3 死亡原因別死亡までの期間

死亡原因	死亡までの期間（年）					
	- 1	- 3	- 5	-10	-15	-20
呼 吸 不 全	7	9	1	7	2	4
自 然 気 胸	1	0	0	2	0	0
咯 血	0	0	0	1	0	0
不 明	0	0	0	1	0	0

成 績（死亡例）

35 症例につき生存例と同様の検討を行った（表 2）。表中の X 線所見安定・菌陰性持続の呼吸不全死亡例は、長い経過の末、気胸から膿胸を起こして急速に悪化した緑膿菌感染例である。菌陰性化した他の 2 例の死因も緑膿菌による悪化を起こしており、同様の経過をとったものと思われる。自然気胸をくりかえして死亡した例、増悪したプラ状の肺に気胸を起こして死亡した例など、自然気胸によるものは 3 例であった。これを期間別にみると（表 3）、経過はかなり長いことが分かる。先の緑膿菌による膿胸例は 18 年目の急速な悪化であった。

判 定 基 準（表 4）

症例の X 線所見判定には、昭和 30 年結核予防会化学

表4 経過判定基準

+1 軽度改善	学研判定基準に準ずる
0 (不変)	基準点
-1 軽度悪化	基本型はもとの病変の2倍以下の増悪 透亮像は一側1/2肺野までのものの出現
-2 中等度悪化	基本型は一側肺野までの進展 透亮像は合計が一側肺に達するもの
-3 高度悪化	基本型は両側広範な進展 透亮像は合計が一側肺を越えるもの

基本型と透亮像のそれぞれの点を合計する

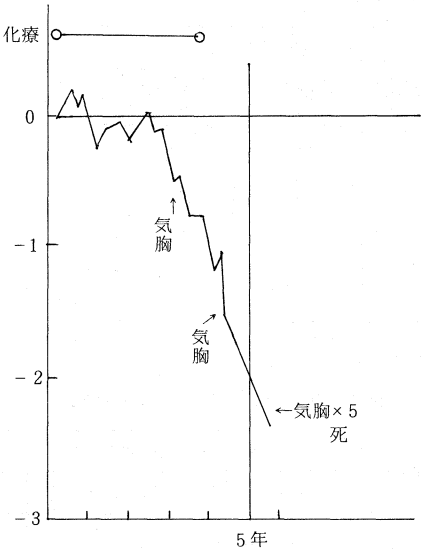


図1 症例1 男53歳 初回治療

療法研究班が肺結核症の化学療法に関する臨床的研究に際して用いた判定基準を使った。非治療群の悪化の経過記載に用いたのがその中のマイナス点であり、表にみるように学研判定基準のほぼ裏返しのものである。当初のX線所見を基準点(0)として、以下3段階のマイナス点を設定した。実際にはこの3段階では不十分なことが多いため、各段階を更に細分化してプラスまたはマイナス0.2を基本とした。また *M. avium* complex 症の場合は、基本型と空洞型の動きが異なることが多いため、それぞれに点をつけその合計点の流れを図に画いた。経過図の縦軸は判定度、横軸は年数である。上方の線は治療期間を示す。

症例提示

イ) 悪化例

症例1: 53歳の男性。病型はbII2 (BC₂ Kz Kx, 気腫状変化所見あり)。3年6カ月にわたる化学療法の薬剤は, SM, INH, RFP, EB, KMなどの組合せによるものであったが菌は陰性化せず, 3年目に最初の気胸を起こしてから気胸をくりかえし, ことに最後の5カ月には両側に5回の気胸を起こして5年6カ月で死に至った(図1)。

症例2: 51歳の男性。病型はbII2 (BC₂ Kx₁ Ky, 気腫状変化所見あり)。会社の検診で1年前から息苦しさを訴えており, 化学療法は他院からひきつづき2年行っている。菌は陰性化しなかったが, 副作用のため中止した。3~4年目にかけ2回気胸を起こし, その後気腫化の進んだところにアスペルギルス, 一般細菌の感染が起こり悪化の一途をたどった。5年から10年の間に実にさまざまな広範な混合感染が起こり, 呼吸不全のため11年目に死亡した(図2)。

ロ) X線所見のほぼ安定している例

症例3: 60歳の男性。病型はbII2 (BC₃ Ky, 気腫状変化所見なし)。再治療で今回はEB, INH, RFPの3剤使用1年半で治療を終了した。排菌は3年目以後陰性化し, Ky型の空洞も4年目には充塞し, 12年後の今

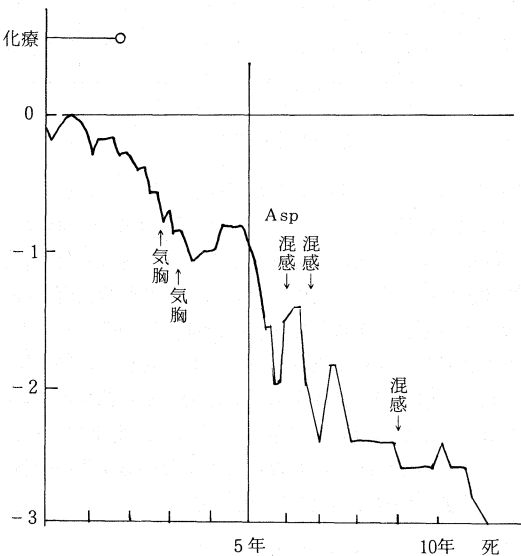


図2 症例2 男51歳 初回-継続

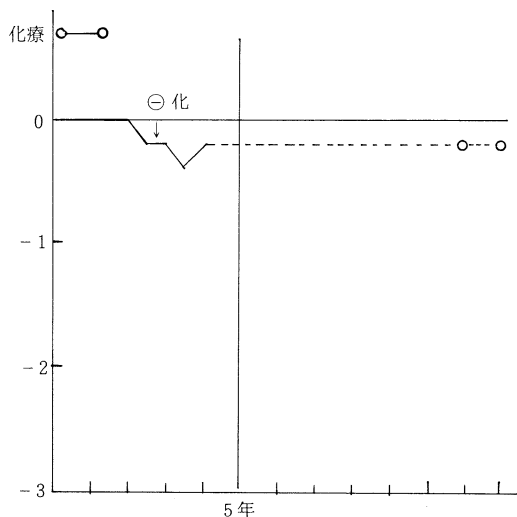


図3 症例3 男60歳 再治療

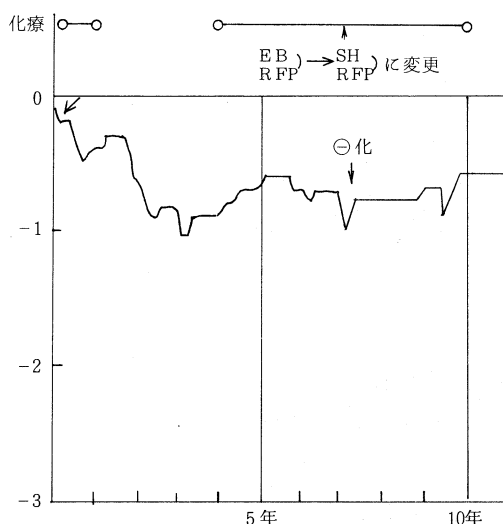


図4 症例4 女43歳 初回治療

日までそのままである(図3)。

症例4: 43歳の女性。病型は r_{III1} (CB_1 , 気腫状変化所見なし)。発熱, 咳, 痰などの自覚症状で発見された初回治療例である。当初の病型は非空洞型であったが4カ月目には洞化し, その後2年から3年にかけて悪化をくりかえし5年目にはやや安定した。7年目, 左に生じた空洞もかなり厚壁となり全体に悪化とみえる病像を呈したその翌月から菌は陰性化した。変更した薬剤(EB・RFP→SM・RFP。SMは以前約2カ月既使用)のためだろうか?

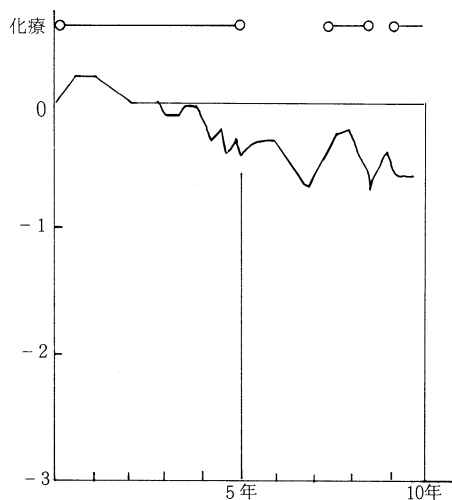


図5 症例5 男49歳 初回治療

その後も陰影の消長はあったが, 10年目に起こした肺炎様陰影増強(10日間で消褪)の後には13年後の今日まで安定している。病型は b_{II3} となった(図4)。

症例5: 49歳の男性。病型は r_{II2} (B_2 Kc 気腫状変化所見なし)。初回治療で菌は化学療法開始(SM, INH, RFP)後直ちに陰性化し9カ月続いたがその後再び排菌, 7年目以降は多量の排菌となったため治療を再開した。排菌は止まらないが陰影は大きく変化することもなく10年目の今日に至った。化学療法は続行中である(図5)。

このほか病変は, 右上肺野胸膜に接してあるKd型空洞のみの例(36歳男性)もある。培養(+)程度あった排菌は1年目から陰性化した。空洞は充塞・洞化をくりかえしながら陰影の増強をみることもなく今日まで13年を経過し, 菲薄硬化の様相を呈してきている。

まとめ

昨年検討を加えた一次型症例を除いた136例の症例について, その予後を検討した。全症例に対する死亡率は約10%であり, 死因の主なものは気腫状変化の増大, ブラ増大, 自然気胸, 混合感染などによって増強される呼吸不全であった。また二次型症例においても40%は菌陰性化しており, X線所見も安定した経過をとる例も多くあることが分かった。しかし, ある時期は悪化しある時期は安定するといった緩やかな年単位の経過をとることが多いため, 共通のチェックポイントを抑えた前向きな共同研究で長期の観察を行ってゆけるとよいと思う。

特別発言

M. avium-intracellulare 感染症の予後

国療中野病院 中野 昭

Mycobacterium avium-intracellulare 肺感染症 (Ⅲ群菌症) には有効な感受性薬剤がなく、治療に難渋している。最近の確定症例の臨床像からその予後に関する若干の検討を行った。

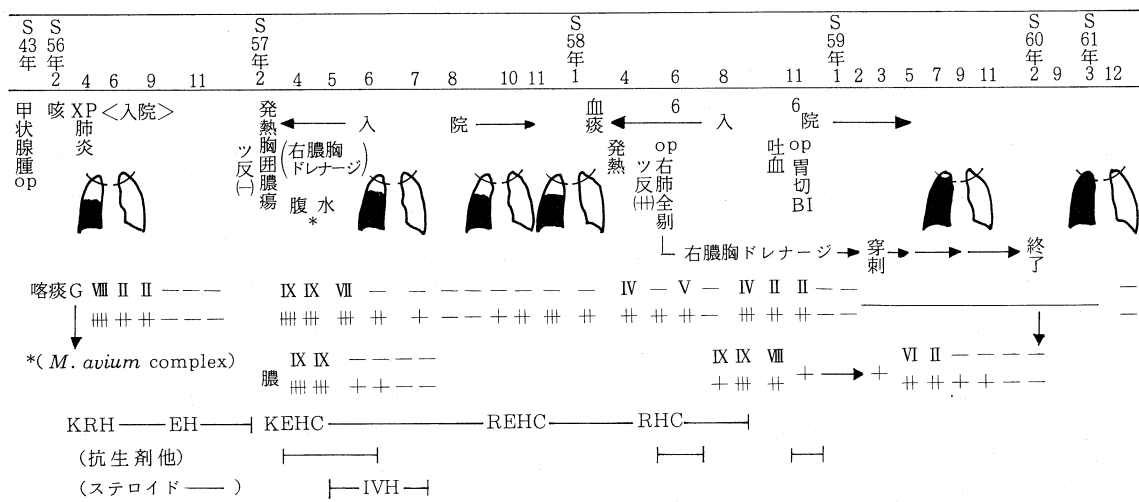
臨床検体から分離同定された抗酸菌は5年間に2,445例あり、結核菌群2,167に対して非定型 (AM) 菌群は278 (11.4%) で、その比率は増加傾向にある。Runyon

の菌群別から菌種同定とされ診断基準に合致した本症74例を対象とした (表1)。生存退院57 (77%), 死亡17 (23%), 男31女43, 23~90歳の平均年齢は退院で62歳, 死亡は73歳と高齢傾向になる。一次感染型38, 肺胸膜気管支に基礎疾患既往のある二次型36, 罹病確認期間の最長は一次型12年, 二次型8.7年で, AM症と診断されるとヒト間感染がほぼ無視され, 症状によりいっ

表1 抗酸菌検出率

年次	1981	1982	1983	1984	1985	計
抗酸菌陽性例	495	477	515	474	484	2,445
結核菌群	445	429	462	411	420	2,167
非定型菌群 (%)	50 (10.1%)	48 (10.1%)	53 (10.3%)	63 (13.3%)	64 (13.2%)	278 (11.4%)
Ⅲ群菌肺感染症 (死亡例)	32 (2)	36 (6)	25 (6)			
<i>M. avium-intracellulare</i> 肺感染症 (死亡例)				38 (8)	36 (5) + (4)	74 (17)

表2 *M. avium-intracellulare* 感染症 (Y. K. 48歳 F. 一次型)



* (57. 4. 24. 痰、57. 4. 26. 右前胸壁炎症肉芽、57. 5. 13. 左頸部リンパ節類上皮細胞、巨細胞肉芽、57. 5. 19. 右左腋窩リンパ節、57. 6. 9. 右胸壁膿瘍からいずれも *M. avium complex* 菌分離。全身型 AM、胸膜膿瘍 AM、下腿静脈炎、肝炎 (薬剤性)

表3 M. avium-intracellulare 感染症 (再発について)

疑 再 発 例			Y	中 断	Y			全期間					
69 M	一 次	血 痰	$\begin{matrix} 3 \\ 2 \end{matrix} \begin{matrix} 7 \\ 10m \end{matrix} \begin{matrix} 6 \\ 1m \end{matrix}$	$\begin{matrix} 1 \\ 2 \end{matrix} \begin{matrix} 1 \\ 10m \end{matrix} \begin{matrix} 5 \\ 1m \end{matrix}$	>bⅢ2	1.5	3.5	XP 悪化	bⅡ2	$\begin{matrix} 7 \\ 2m \end{matrix} \begin{matrix} 8 \\ 11m \end{matrix}$	軽快	1.3 (6.1)	
84 F	"	"	$\begin{matrix} 2 \\ 1 \end{matrix} \begin{matrix} 10m \\ 3m \end{matrix}$	$\begin{matrix} 1 \\ 1 \end{matrix} \begin{matrix} 10m \\ 3m \end{matrix}$	=bⅢ2	1.1	8.3	び ね つ	bⅡ2	$\begin{matrix} 2 \\ 4 \end{matrix} \begin{matrix} 2m \\ 11m \end{matrix}$	転医	0.2 (9.6)	
70 F	"	気管支炎	$\begin{matrix} 1 \\ 3 \end{matrix} \begin{matrix} 3m \end{matrix}$	$\begin{matrix} 1 \\ 3 \end{matrix} \begin{matrix} 3m \end{matrix}$	=bⅡ2	0.4	12	気管支炎	bⅡ2	$\begin{matrix} 4 \\ 11 \end{matrix} \begin{matrix} 11m \end{matrix}$	軽快	1.2 (13.6)	
59 F	"	(20年前他医)	(2年前より他医2回入院)					→	呼吸不全	bⅠ3	$\begin{matrix} 2 \\ 11 \end{matrix} \begin{matrix} 2m \\ 11m \end{matrix}$	転医	0.2 (21)
53 M	32年前TB (左外気胸)	検 診	$\begin{matrix} 4 \\ 18 \end{matrix} \begin{matrix} 18m \end{matrix}$	$\begin{matrix} 4 \\ 18 \end{matrix} \begin{matrix} 18m \end{matrix}$	=bⅡ2	1.10	7	び ね つ	bⅡ2	$\begin{matrix} 11 \\ 11 \end{matrix} \begin{matrix} 11m \end{matrix}$	不変	0.11 (9.9)	

長期連続排菌例				Y			確 認	(罹病)
61 F	一 次	血 痰	bⅢ2	Ⅱ→Ⅱ→Ⅱ→Ⅱ→	Ⅱ→Ⅱ→	0	1λ < bⅡ3	3.7 (3.10)
80 F	"	脊 痛	bⅢ2	^{1.9} 1.10 + Ⅱ (2.0) + Ⅱ (1.8) Ⅱ→	^{4 0.8 0.1} + Ⅱ (1.8) Ⅱ→	^{2.8} 1.8	血 痰	3λ < bⅡ2 (12.0)
69 M	30年前TB (右上区切)	気管支炎	bⅠ2rop	^{2.3} (前医+) Ⅱ→	化なし Ⅱ→	0	血 痰	2λ = bⅡ2 rop (8.7)
78 F	9年前肺炎	血痰 呼吸不全	bⅡ2	Ⅱ→Ⅱ→Ⅱ→	宅 O ₂ Ⅱ→	0	呼吸不全	2λ < bⅠ3 (死)肺性心 (4.2)
71 M	5年前慢気	呼吸不全	bⅡ2	Ⅱ→Ⅱ→Ⅱ→	Ⅱ→Ⅱ→Ⅱ→	0	呼吸不全	2λ < bⅠ3 (死)肺性心 (8.0)
46 F	27年前TB (右上切)	びねつ	Ⅱ2op	^{3.3} Ⅱ+				

表 4 *M. avium-intracellulare* 感染症 (死亡例)

	Y 罹病 (確認)	初 入 時	入院回数	再 入	後	既 往	死 因
一 次 型	83M ? 3 m (39日)	発 熱 bII2	1	(DM)	気 腫	腰椎骨折, 衰弱	肺炎, 心不全(他)
	86F 1.6 (1.6)	貧 血 bII2	1	(肺性心)	気 腫	31年前子宮 Ca, op	呼吸不全, AM肺炎
	66M 3.0 (3.0)	気 管 支 炎 bII2	2	呼吸不全, TIA>	気 腫	8年前胃潰瘍 op	肺炎, 呼吸不全
	90M 3.6 (3.4)	老 検 XP rII2	2	吐血 (胃潰瘍)	囊 胞	7~3年前胃潰瘍	誤えん, 窒息(他)
	86M 4.0 (9 m)	1 自然気胸 bII2	2	イレウス	気 腫	—	呼吸不全, AM肺炎
	63F 6.3 (4.4)	気 管 支 炎 rII2	2	肺炎 (肺性心)	気 腫	—	呼吸不全
二 次 型 (old TB)	67F 11m (7 m)	Colon Ca rII2	2	腹膜炎 (メタ)	気 腫	TB (7~3 年前)	Colon Ca 衰弱(他)
	87M 1.1 (1.1)	血 痰 息 切 bI2	2	脳 梗 塞	気 腫	TB22年前	脳梗塞(他)
	84M 1.4 (1.4)	血 痰 bII3	2	肺炎 (I-pyo)	膿 胸	肋膜炎58年前	肺炎, 呼吸不全
	72M 1.6 (82日)	血 痰 息 切 rII2op	1	(膿胸)	膿 胸	TB20年前, 胸或	たん窒息
	61M 2.0 (1.10)	気 管 支 炎 bII2	2	宅 O ₂ →呼吸不全	じん 肺	TB5~3 年前	呼吸不全, 肺性心
	46F 8.6 (8.5)	気 管 支 炎 lII2op	2	呼吸不全(I-pyo)	膿 胸	TB28年前左上切	呼吸不全, 肺性心
二 次 型 (non TB)	80F 2.0 (1.10)	血 痰 bII2	2	下血, 腎不全	気 腫	慢気3年前より	DIC, AM肺炎
	86F ? 3.0 (23日)	呼 吸 苦 bI3	1	衰弱, 心不全	気腫気腫	気腫4 年前より	心不全, AM肺炎
	70F 3.0 (13.0)	XP 真 菌 rI2op	2	呼吸不全	気 腫	腺 Ca 13年前右下切	呼吸不全, AM肺炎
	78F 4.2 (4.1)	血 痰 息 切 bII2	2	宅 O ₂ →呼吸不全>	気腫囊胞	肺炎9 年前	肺炎, 呼吸不全
	71M 8.0 (5.3)	気 管 支 炎 bII2	2	肺性心	気 腫	慢気5 年前より	肺性心, 呼吸不全

たん退院となることも多く、外来での連続治療管理が難しくなる傾向がある。入院は初回 45 (61%), 再入院は 2 回目 25, 3 回目 3, 4 回目 1 の計 29 (39%) で、その半数近くは死亡している。再入院時主症状は気管支炎肺炎と呼吸不全がそれぞれ 9 (31%), 咯血血痰 5 (17%), その他 6 の 90% は排菌中で各入院期間は 1 年以内が多く、連続最長は 19 年であった。

一次型では 3.6 年の排菌中に少し宛肺破壊が進行するものや、12 年間 X 線像に著明な増悪なく経過し 0.8 年の中間陰性をみる例など多様で、1.9 年以上菌陰性化の 3/6 は手術施行例であった。表 2 は肺炎症状で発症した一次型で、2 回目入院時には高熱持続し喀痰のほか右膿胸、胸壁膿瘍、左頸部と両腋窩リンパ節からいずれも *M. avium* complex が分離同定され全身感染型の様相を呈したが、その後 3 回目入院時の右肺全肺手術などを経て約 6 年後の現在治癒している。二次感染型は一次型に比べ抗結核剤の投与期間は長いが菌陰性化率は低く、3.3 年の持続排菌中に 0.7 年宛 2 回の陰性期間をみる断続排菌例もあり複雑である。表 3 は再発再排菌例で中断期間は 3.5 年から 12 年、X 線所見は悪化と不変が半ばし、一方、3.7 年から 12 年に及ぶ断続排菌例に長期中断期間もあるなど再発判定の難しさがみられる。

X 線所見は気管支拡張や線維化気腫嚢胞などが多く、空洞は一次型で 26 (68%) → 17 (45%), 二次型で 28 (78%) → 25 (69%), また一次型には膿胸合併 2, 手術施行 3, 二次型では既往胸部手術後が 7 (19%) と目立ち、膿胸合併 2, 手術施行は 1 であった。経過中の X 線像の悪化率は一次型退院で 13%, 死亡で 83%,

二次型退院で 20%, 死亡で 91% といずれも二次型に進展増悪が高率であった。

菌陰性化は一次型で 42%, 二次型では 25% と低率で、再治療の場合は更に少ない。長期菌陰性化の 4/25 (16%) は手術例で、死亡時は全例菌陽性、また数カ月から 1.5 年に及ぶ中間陰性期間が 20 (27%) にみられ菌陰性化ないし再排菌については検査頻度間隔や期間が問題となる。

表 4 の死亡 17 (23%) に至る経過は多彩で、一次型 6 (35%), 二次型の 11 (65%) では既往結核と非結核が半々、罹病または確認期間は 23 日ないし 8.6 年で日和見感染様に発症した短期死亡も多く、他病死は 4 (24%), 直接死因の大半は呼吸不全、肺性心に感染増悪の例で、培養の 5/8 に AM 肺炎が認められた。耐性ある抗結核薬の効果は判然とせず断続的投与や中止例も多く、免疫増強としてのフォルフェニシノールは有効性なく、MINO や OFLX, ST などの抗生抗菌剤その他の薬物療法からは感染増悪期や合併症状、一般状態改善のための対症治療の重要性がうかがわれた。

鑑別診断時の BFS による TBLB や針生検で直接的に診断された早期例 (3/74) もあり、*M. kansasii* (I 群菌) 感染症の増加がみられ、また AIDS に合併する肺病変には結核よりもかなり多くみられることなど AM 感染症の病像は変動している。治療委員会報告 (結核, 62:77, 1987) に拠って確定症例を集積し、引き続き長期にわたる臨床経過の検討をすすめることが必要とされる。

第 62 回総会シンポジウム

I. 結核短期化学療法をめぐって

座長 亀田和彦 (大阪府立羽曳野病院)

受付 昭和 62 年 8 月 11 日

The 62th Annual Meeting Symposium

SHORT COURSE CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS

Chairman : Kazuhiko KAMEDA*

Symposists :

Kozi MOCHIZUKI (National Hiroshima Hospital)

Takeshi KAWAI (Internal Medicine, Keio University)

Masako WADA (Research Institute of Tuberculosis, JATA)

Izuo TSUYUGUCHI (Osaka Prefectural Habikino Hospital)

Special Speakers :

Masanobu FUJIOKA (Department of Health, Aichi Prefecture)

Tooru MORI (Research Institute of Tuberculosis, JATA)

(Received for August 11, 1987)

A decade or so has passed since the introduction of short course chemotherapy of tuberculosis in Japan. Through the extensive clinical studies, a standard method of treatment has been established with the period of 9 to 12 months with drugs including RFP and INH. This method of treatment has been proven to give a very low relapse rate. It is quite obvious that establishment of such a short-course chemotherapy is mostly due to the introduction of RFP in the treatment of tuberculosis, which is able to kill the tubercle bacilli even in an inactive metabolic state.

Clinical experiences, however, indicate that a small but definite number of cases of relapse do develop after the completion of short-course chemotherapy.

In this symposium, Dr. Mochizuki studied factors contributed to the emergence of relapse. He discussed several factors as the causes of relapse such as severity of the disease and quantity of the bacilli at the beginning of the treatment, the period of the negative conversion of the bacilli and the characteristics of cavitory lesions at the completion of the treatment. His study indicates that none of these factors contributed much to the development of relapse. He suggested that one of the most causative factors may be whether the patient's life cycle is a healthy or not after the completion of regular chemotherapy.

Dr. Kawai discussed on the short course chemotherapy of retreatment cases. His

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

detailed analysis revealed that another short-course chemotherapy is applicable for the relapsed cases in which the bacilli are sensitive to RFP and INH or no bacilli are detected from the sputum.

Dr. Wada spoke on the significance of SPCN in the chemotherapy of tuberculosis. SPCN means smear positive and culture negative bacilli. SPCN phenomenon observed during the treatment of newly-diagnosed tuberculosis, has no significance except for the cases complicated by diabetes mellitus. She insisted that SPCN phenomena observed during the treatment of retreatment cases should be followed carefully, especially, in such cases as has long history of chemotherapy with various regimens, cases in which the bacilli are resistant to RFP and INH and in cases with cavitary lesions of sclerotic wall. In these retreatment cases, according to her observation, SPCN often indicated a poor prognosis.

Dr. Tsuyuguchi discussed the chemotherapy of tuberculosis from the immunological point of view. He showed an impaired cellmediated immunity in drug-resistant refractory tuberculosis as well as in diabetes mellitus-complicated tuberculosis. In the treatment of tuberculosis in immunocompromized host, he suggested, some immunological manipulations such as IL2 administration should be considered in combination with ordinary chemotherapy.

Through the discussion on the short-course chemotherapy in this symposium, some points have become clear and some points have remained unsolved.

What was made clear is as follows :

1. The relapse rate after completion of short course chemotherapy is 0.5 to 1.0% per year.
2. 9 to 12 months chemotherapy with INH and RFP is possible even for the retreatment cases of tuberculosis if tubercle bacilli are sensitive to these drugs.
3. SPCN phenomenon of bacilli observed during the chemotherapy for newly diagnosed tuberculosis has no clinical significance except for the cases of tuberculosis complicated with diabetes mellitus.
4. An impaired cellmediated immunity is associated with some cases complicated with diabetes mellitus and drug resistant tuberculosis.

It remained unsolved what are the factors responsible for the relapse after the completion of chemotherapy.

Future problems to be solved in the chemotherapy of tuberculosis in our country are summarized as follows :

1. Determination of proper regimen and proper treatment period for the cases in which INH and RFP are not effective.
2. Further characterization of the relapsed cases in regard to the sensitivity of bacilli at the time of relapse.
3. How to manage the refractory cases which develop even after proper chemotherapy.
4. Immunological study of tuberculosis and its clinical application for the treatment of refractory tuberculosis.
5. Information and propagation of "standard" method of chemotherapy of tuberculosis throughout the country.

In concluding this symposium I would like to make a proposal that short course chemotherapy of 9 to 12 months period should be called as the standard method of chemotherapy for tuberculosis in Japan.

-
1. 短期治療後の再発例の検討
望月孝二 (国療広島病院)

2. 再治療例の短期治療の研究

河合 健（慶応大学医学部内科）

3. 塗抹陽性培養陰性菌喀出例の予後

和田雅子（結核予防会結研附属病院内科）

4. 臨床免疫の立場から

露口泉夫（大阪府立羽曳野病院）

（特別発言）全国的にみた結核の治療期間

森 亨（結核予防会結核研究所）

（特別発言）愛知県の短期治療の現状

藤岡正信（愛知県衛生部）

我が国において肺結核の短期治療が導入されるようになって10余年が経過した。この間に行われた多くの臨床研究の結果、治療後の再発が極めて低率であることから、初回例に対しては、RFP、INHを含む9～12カ月治療が標準治療となった。かかる治療の変遷をもたらした最大の立役者は、代謝的に休止の状態にある結核菌に対しても滅菌力を有するRFPであることは疑う余地はない。

本シンポジウムでは、望月は全体としては低率であるとはいえ再発を起こすのはどのような症例か、その再発の要因を分析したが、治療開始時の病状の進展度、排菌量、排菌陰性化までの期間、治療終了時の空洞残存の有無、空洞壁の性状などの臨床的な諸因子は再発との間に明らかな関係があるとはいえず、治療終了後の患者の生活の乱れが再発の誘因となるのではないかとした。

河合は、再治療における短期治療の適応を検討し、耐性例は硬化壁空洞を持つ広範な病巣を有するものが多く、それらは死亡するかあるいは持続排菌となる失敗例が多いことから、再治療の短期化を画一的に行うには問題があり、菌陰性の症例か、菌陽性でもRFP、INHに感性的で両剤使用可能な症例に限って短期治療実施の可能性があるとした。

和田は、化学療法中にみられる塗抹陽性培養陰性菌（SPCN）の多くの材料を延長培養を行い臨床的意義を検討し、初回治療中にみられるSPCNは問題はないとしながらも、糖尿病合併例では要注意。再治療例では過去の治療が複雑なもの、RFP、INHに耐性があり、それ以外の弱い処方では治療中にみられるもの、硬化壁空洞のあるものは予後不良につながる例がみられるとした。

露口は、宿主の免疫学的研究の立場から、化学療法下においても難治結核に移行するものや、糖尿病合併例では細胞性免疫機能が低下していることを指摘し、これらに対して、たとえばIL₂の投与など免疫機能を亢進さす何らかの策を講じ、治療効果を上げる試みの必要性和その可能性について述べた。

実際に治療を進めていくうえで、SM、INH、RFP

併用の場合、一過性にGOT、GPT値の上昇をみることがあるが、少なくともそれらの値が150単位までは薬剤を中止する必要はなく、また薬剤を中止する場合はINHを中止し、RFPはなるべく継続したいとする意見や、SMは副作用の出現率が高いので、ことに外来治療ではEBを用うのが得策である意見が出された。これとは別に興味あるのは従来短期治療終了後の再発例の喀出菌は薬剤に感性的であり再治療が容易とされていたが、必ずしもそうではなく、糖尿病等の合併症を持つ例では耐性菌の出現をみることが多いとされた。再発には、生残り感性的菌によって起こるものと、化学療法剤では殺しえないで、しかも生体内で処理しえなかった耐性菌の増殖によって起こるものがあると考えられる。免疫能が低下していると考えられる糖尿病合併例などは、後者のパターンをとることが多いのであろうか、かかる例では再治療が不成功に終わることが多く、compromised hostへの免疫学的アプローチとも関連して、今後検討を重ねていくべき重要な問題と思われる。

ともあれ、標準治療の全国的普及の促進が望まれるが、助言者藤岡、森が指摘したごとく、国全体としてはなお長期治療例が多い。結核治療は、その当初に強力処方をもって徹底的に菌を叩くことが大切であって、治療期間を延長して効果の向上を計ろうとする考えと、排菌陰性が続いていながら胸部X線像との葛藤を続けるために治療終了にふみ切れないでいる姿勢とは改めねばならない。臨床家にとっての関心事は治療終了後の再発であるが、その原因は不明とあらば、さしずめ再発時の症状出現に注意を払い再発発見に遅れないようにすることが患者管理上大切であろう。

本シンポジウムでは限られた話題とならざるをえなかったが、やや拡大解釈が許されるならば、現時点において結核短期治療に関して、わかったこと、わからぬこと、及び今後の課題をまとめると、次のようになると思われる。

わかったこと：

① 治療終了後の再発率は年間0.5～1.0%

② 再治療例でもINH、RFPに感性的の例では9～12

カ月治療が可能。

- ③ 初回治療例の塗抹陽性培養陰性菌の排出は、糖尿病合併例以外は臨床的に重要な意味をもたない。
- ④ 糖尿病合併例や、難治結核に移行するものは、細胞性免疫機能が低下しているようである。

わからぬこと：

治療終了後の再発の原因

今後の課題：

- ① INH, RFP が使用できない場合の適正な処方と治療期間の検討。

- ② 治療後の再発には、感性菌による場合と耐性菌による場合とがある点についての検討。
- ③ 適正治療を実施しながら難治結核に移行する症例への対策。
- ④ 免疫学的研究の臨床的応用。
- ⑤ 標準治療の全国的普及の促進。

最後に、結核医療の基準も改正された現在、初回治療における9～12カ月治療を、短期治療ではなく、標準治療と呼ぶようにしたい。

1. 短期治療後の再発例の検討

国療広島病院 望 月 孝 二

INH・RFPを主軸とする短期化学療法の再排菌は、どのような症例にみられるのか、再排菌例の実態を把握し、できれば再排菌の臨床的要因を明らかにしたいと考えた。

対象：INH・RFP化療を6～12カ月使用し、その後はまったく他の化療がなされなかった、厳密な意味での短期化療例の再排菌20例について検討した。症例は羽曳野病院の症例10例、国療化研の症例10例である。また、別に昭和52年から58年末までに国療化研傘下、48施設に入院してきた患者中、INH・RFP化療を施された初回治療例のなかから再排菌を認めた症例を検討した。INH・RFP化療終了後再排菌例36例。INH・RFP化療中の再排菌例30例である。化療終了後再排菌例36例中には、INH・RFP終了後、他の治療方式で治療されたり、INH単独で使用されたものも含まれており、

厳密な意味での短期化療でない症例も含まれている。

成績：再排菌例の男女比は3：1で男に多く、年齢は高齢者が多い傾向がみられた。

再排菌の時期：図1に示すように、短期化療例では化療終了後18カ月以内の再排菌9例、2年以上経ってからの再排菌11例で、早期排菌例と晚期排菌例があることを示している。図2は国療化研の成績であるが、化療

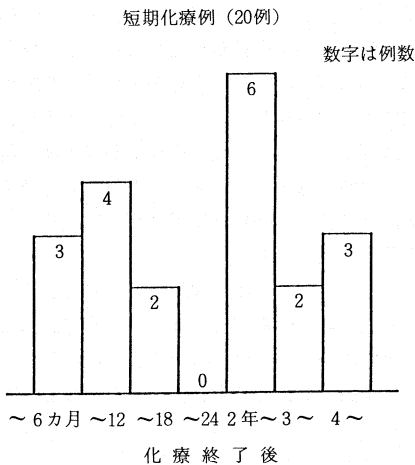


図1 再 排 菌 の 時 期

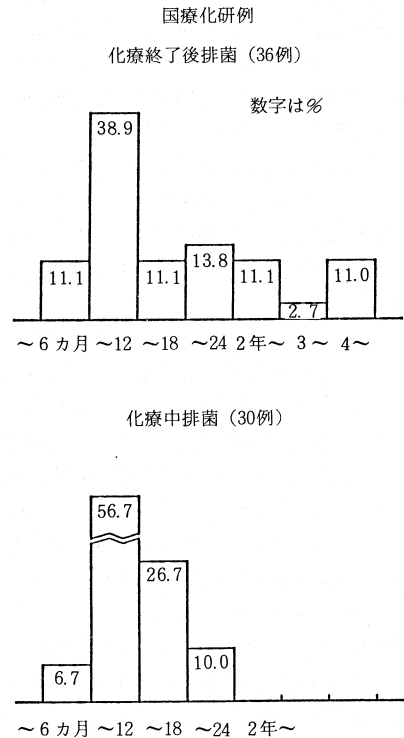


図2 再 排 菌 の 時 期

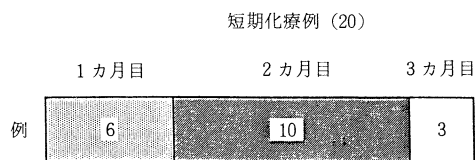


図3 菌陰性化の時期と再排菌

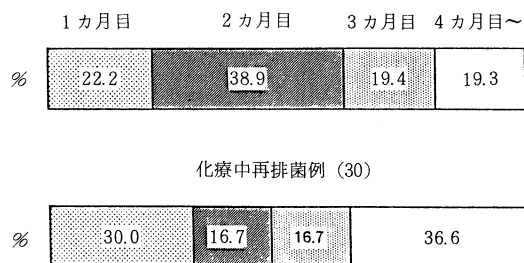


図4 菌陰性化の時期と再排菌

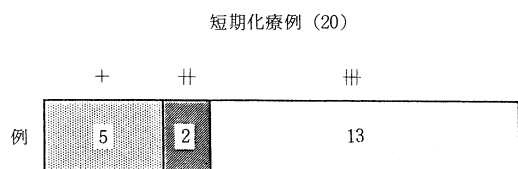


図5 化療前排菌量と再排菌

終了後2年以上経ってからの再排菌も25%に含まれている。しかし化療終了後12カ月以内の再排菌が多いことを示している。国療化研, INH・RFP化療中の再排菌は化療開始後12カ月以内の再排菌が多いことを示しているが, 12カ月以上長期にINH・RFPを使用している途中で再排菌するものもあることを示している。

化療終了後の再排菌には早期排菌例と晚期排菌例があることは, これまでの報告^{2)~4)}のとおりであるが, 化療終了後12カ月以内に再排菌をみた症例が多いことより考えると, 化療終了後の経過観察は, 12カ月程度でよいのではないかと考える。

化療期間別の再排菌率: H・R化療6カ月よりも9~12カ月治療の方が再排菌率が低いことは, これまで報告^{1)~4)}された短期化療の遠隔成績よりみて明らかであ

るが, 本報告の成績, 12カ月以上の長期化療例からも再排菌はみられ, またH・R化療中12カ月以内の早期に再排菌がみられることなど, あわせ考えると, 化療期間だけが, 再排菌の要因とは考えがたい。

化療開始後菌陰性化の時期と再排菌: 図3は短期化療例, 図4は国療化研例であるが, 再排菌例は, H・R化療開始後1~2カ月目に菌陰性化した症例が圧倒的に多い, 化療により早期に菌陰性化する経過良好例からも再排菌はみられることを示している。

化療前の培養による排菌量と再排菌: 図5は短期化療例, 図6は国療化研例であるが, いずれも再排菌例中に占める割合は排菌量の多い症例が多い。しかし排菌量の

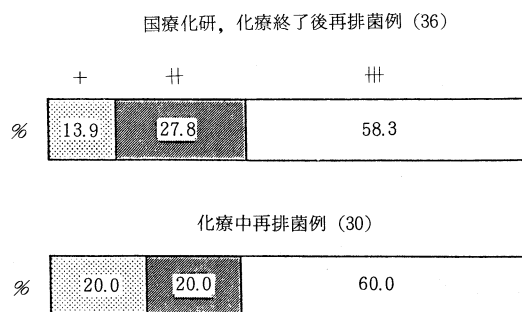


図6 化療前排菌量と再排菌

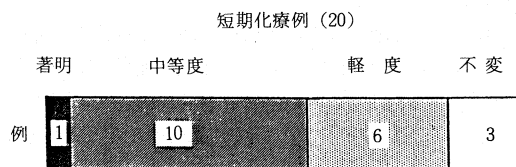


図7 胸部X線改善度と再排菌

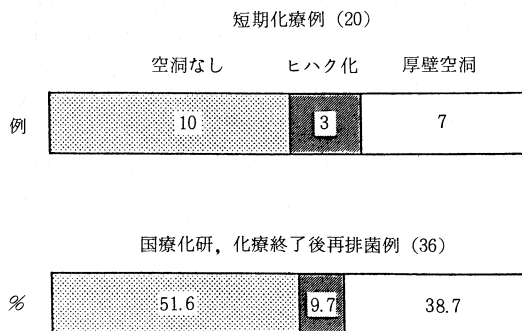


図8 化療終了時空洞の有無, 空洞の性状と再排菌

表 1 再排菌時症状

	臨 床 症 状		計
	あ り	な し または不明	
短 期 化 療	16 (80)	4 (20)	20 (100)
国 療 化 研	26 (72)	10 (28)	36 (100)

表 2 合併症／短期化療例

	例 数	%
糖 尿 病	5	62.5
喘 息	1	12.5
肝 障 害	1	12.5
老 人 性 痴 呆	1	12.5
小 計	8	100
な し	12	
計	20	

少ない症例からも再排菌はみられることがわかる。

化療終了時の胸部 X 線改善度と再排菌：図 7 に示すように短期化療例 20 例中 17 例が化療終了時胸部 X 線は何らかの改善を示し、20 例中 11 例は中等度以上の改善度を示している。再排菌は直接胸部 X 線改善度とは関係なさそうである。

化療終了時空洞の有無、空洞壁の性状と再排菌：図 8 に示すように、短期化療例では 20 例中 10 例が空洞のないものであり、空洞のヒハク化したものが 3 例に認められた。国療化研の成績でも再排菌 36 例中 51.6 % が空洞のない症例で占められており、壁の厚い空洞残存例からのみ再排菌は起こるとは限らない。化療終了時空洞の有無、空洞壁の性状は再排菌とは直接関係がなさそうである。

再排菌時臨床症状：表 1 に示すように、70～80 % に、再排菌時、せき、たん、血痰、発熱など、何らかの臨床症状が認められた。

従って、経過観察中に、何らかの症状が認められた場合、再排菌を念頭において精査すべきであろう。

再排菌例の合併症：表 2 は短期化療例、表 3 は国療化研例の合併症であるが、最も多いのは糖尿病であり、短期化療例中、合併症のあったものは 8 例に認められたが、この 8 例中 5 例、62.5 % が糖尿病であり、国療化研例では 44.4 % が糖尿病合併例であった。じん肺、喘息、肝障害がこれに次いだ。なお糖尿病が再排菌と強くかわっているかどうかは、本報告の成績からは明らかでないが、亀田⁵⁾は再排菌と糖尿病とは直接関係がないこと

表 3 合併症／国療化研：化療終了例

	例 数	%
糖 尿 病	8	44.4
じ ん 肺	2	11.1
肝 障 害	2	11.1
喘 息	1	5.5
ロ イ マ	1	5.5
高 血 圧	1	5.5
心 疾 患	1	5.5
高 尿 酸 血 症	1	5.5
老 人 性 痴 呆	1	5.5
小 計	18	100
な し	18	
計	36	

表 4 誘因／短期化療例

	例 数	%
生 活 の 乱 れ	6 (2)	60.0
咯 血	2	20.0
喘 息 発 作	1	10.0
全 身 状 態 不 良	1	10.0
小 計	10	100
な し	10 (3)	
計	20 (5)	

() は D. M.

表 5 誘因／国療化研：化療終了例

	例 数	%
か ぜ	8	34.8
生 活 の 乱 れ	5	21.7
D. M. コントロール不良	4	17.4
咯 血	3	13.1
全 身 状 態 不 良	1	4.3
喘 息 発 作	1	4.3
精 神 不 安	1	4.3
小 計	23	100
な し	13	
計	36	

を示している。

再排菌の誘因：表 4 は短期化療例、表 5 は国療化研の誘因である。表に明らかなように、飲酒などによる生活の乱れ、不摂生、かぜが多く、国療化研例では糖尿病のコントロール不良と思われるものが 17.4 % にみられた。生活の乱れ、かぜなどは再排菌の重要な誘因と思われる。特に晩期排菌例ではそのことが言えると思う。

表 6 再排菌時耐性

		耐 性					計	不 明
		な し	Hのみ	Rのみ	H・R			
短期化療例		12	2 (1)	1	5 (4)		20 (5)	0
			40.0				100%	
国 療 化 研	化療終了例	11	3	3	4		21	3
			47.6				100%	
	化療中例	5	3	3	4		15	2
			66.6				100%	

国療化研例は持続排菌のみ集計 ()はD. M.

表 7 糖尿病合併症例の再排菌時耐性／国療化研例

	耐性なし	H耐性	R耐性	HR耐性	計	不 明
化療終了例	2	1	1	1	5	3
		60.0			100%	
化療中例	1	0	0	1	2	1
		50.0			100%	
計	3	1	1	2	7	4
		57.1			100%	

再排菌時耐性：表 6 に示すように、短期化療例では、20 例中 8 例、40 %に、国療化研例の化療終了後の持続排菌例 21 例中 10 例、47.6 %、化療中の再排菌例では 15 例中 10 例、66.6 %に INH・RFP のいずれか一つ、または両者に耐性を示していた。なお短期化療例の () 内の数字は糖尿病合併例であるが、5 例中 4 例が、INH・RFP の両者に、1 例が INH に耐性を持っていた。短期化療 20 例中、糖尿病合併例は 5 例に認められたが、この 5 例とも再排菌時耐性を持っていた。糖尿病合併例が再排菌時耐性と関係ありそうなので、国療化研例の糖尿病合併再排菌例の再排菌時耐性をみてみた。表 7 にその成績を示した。化療終了例では 8 例の糖尿病合併例中、不明 3 例をのぞき 5 例中 3 例、60 %が耐性を示し、化療中の再排菌例では 3 例中 1 例の不明を除き 2 例中 1 例が再排菌時耐性を示していた。これらの事実より考えると、糖尿病合併の再排菌例は再排菌時耐性を持つものが多いと言えそうである。これまでの報告^{1)~4)}では、再排菌時耐性のないものが多いと言われていて、本報告の成績と異なるところである。これまでの報告の成績は、糖尿病合併例は除外された症例群の成績であるためと考えられる。糖尿病合併例がなぜ再排菌時耐性を獲得しているのか不明であるが、糖尿病合併再排菌例には再排菌時耐性を持っているものが多いという事実は興味あることと思われる。

短期化療例の再排菌時耐性とその後経過：表 8 に示すように、再排菌時耐性のない症例は 12 例にみられたが、12 例すべてがその後の化療によって菌陰性化を果たし、12 例中 9 例が 3 カ月以内に菌陰性化し、経過良好であった。INH のみに耐性を示したものは 2 例あったが、2 例とも菌陰性化を果たしたが、RFP 単独耐性

表 8 再排菌時耐性とその後経過

		再 化 療 に よ る 菌 陰 性 化						持 続 排 菌	持続排菌 例数
		～ 3 カ月	～ 6	～ 9	～ 12	～ 15	～ 18		
再 排 菌 時 耐 性	な し	○○○ ○○○ ○○● ₁	○ ○	● ₂					0 / 12
	H、耐	● ₃		△					0 / 2
	R、耐							○	1 / 1
	H・R 耐			△		△		○ △ ▲ ₄	3 / 5
計		10	2	3	0	1	0	4	20

△……D. M. ●, ▲死亡
1…老衰 2…呼吸不全 3…老衰 4…咯血

例の1例は菌陰性化を果たしえず、持続排菌に持ちこまれた。INH・RFP両者に耐性を示したものは5例中3例が持続排菌に持ち込まれ、菌陰性化した2例も菌陰性化までに9～15カ月を要し、その後の治療が困難を極めた。RFP耐性例はその後の経過をみると予後不良であった。INH・RFP治療の再排菌例は再排菌時耐性がないと言う通念にとらわれることなく、特に糖尿病合併例は再排菌時耐性を持つものが多いことを考慮に入れて、再排菌時耐性検査を速やかに実施し、適切な化学療法をほどこすことが大切と考える。

まとめ：本報告の成績から再排菌の臨床的要因を明らかにすることはできなかったが、次のような臨床の実態があることを知った。

- 1) 治療終了後早期に排菌するものと、2年以上経てから排菌するものがある。
- 2) 治療終了後12カ月以内の排菌が多い。治療終了後の経過観察は1年ぐらいでよい。
- 3) 治療期間をのばすことは、再排菌を防ぐ唯一の方法とは思えない。
- 4) 治療開始後1～2カ月の早期に菌陰性化する症例からも再排菌はみられる。
- 5) 治療終了時のX線改善度、空洞の有無、空洞壁の性状は、再排菌とは直接関係はない。
- 6) 治療前の排菌量の少ない症例からも再排菌はみられる。
- 7) 合併症では糖尿病が多かったが、糖尿病が再排菌

と直接関係があるかどうか不明である。

8) 生活の乱れ、気道感染などは再排菌の誘因となる。

9) 再排菌時INH・RFPに耐性を示したものは40%に認められ、糖尿病合併例は耐性になりやすいことがわかった。

10) 再排菌時耐性、特にRFP耐性例は治療困難、予後不良であった。

文 献

- 1) East African/British Medical Research Council. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 116: 3, 1977.
- 2) 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.
- 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カ月治療の成績，結核，54：467，1979.
- 4) 国療化研第19次・第20次A研究：肺結核の短期化学療法の評価（第2報）（菌陰性化後6カ月治療の試み），結核，58：347，1983.
- 5) 亀田和彦：糖尿病合併肺結核に対する化学療法，結核，61：413，1986.

2. 再治療例の短期治療の研究

慶応大学医学部内科 河 合 健

緒 言

結核菌に対して殺菌的に作用するリファンピシンの導入によって、肺結核症の初回治療例では極めて優れた治療成績が得られ、治療期間を著しく短縮することが可能となった。肺結核症初回治療術式は、INHとRFPを含む3～4者で、治療期間は6～12カ月が確立したようにみうけられる。しかし、肺結核症再治療例の治療術式と治療期間については、必ずしも明確にされているとはいえないのが現状である。この点を明らかにすることを旨として、結核療法研究協議会（以下療研）は、肺結核再治療例の治療方式に関する研究を行った。その成績から肺結核再治療症例の現状と、治療の短期化についての問題点を明らかにしたい。

方 法

対象症例は、表1の6群に分類した。A、A'群は結

核菌培養陽性で、いずれの薬剤にも感性のもの、B、B'群は菌陽性で、R・H・S・Eのいずれか1剤以上に耐性を示したもので、C、C'は菌陰性例である。

これらの症例の治療効果を、経時的に結核菌塗抹陽性率及び結核菌培養陽性率、及び学研分類に従って胸部X線写真所見推移によって検討した。

肺結核症治療の目的は、病巣における結核菌を除菌し、炎症の終息をもたらすことと考えられる。しからば治療が不成功とは炎症が進行し、呼吸不全による死の転帰をとるものであり、また除菌が得られずいつまでも排菌のつづくものと考えられる。そこで治療をつづけているにもかかわらず肺の炎症病変が進展して呼吸不全に至りそのため死亡した症例と、治療12カ月をこえて結核菌培養陽性例を死亡・治療困難としてまとめて検討を加えた。

成 績

対象症例は、表2に示すとおりである。結核菌培養陽

表1 肺結核再治療例の治療方式

A 群	R・H・S・Eのいずれにも感性でR・H・SまたはR・H・E 6カ月 → R・H。全治療期間は菌陰性化後12カ月。
A' 群	R・H・S・Eのいずれにも感性で、A群とは治療異なる例。
B 群	R・H・S・Eのいずれかに耐性のある例で、R・H・SまたはR・H・E。治療期間は主治医にまかせる。
B' 群	R・H・S・Eのいずれかに耐性のある例で、B群とは治療異なる例。
C 群	菌陰性例で、治療はA群に準ずる例。
C' 群	菌陰性例で、C群とは治療異なる例。

性例（A, A', B, B' 群）は148例、陰性例（C, C' 群）は60例で、対象症例の結核菌培養陽性率は71.2%であった。RFPが既往の化学療法に使用された頻度は、A群では27.5%で、症例全体では44.7%であり、A群は全体の平均より有意に低かった。

胸部X線病型（表3）は、症例全体ではB型88例、

C型104例、F型14例であり、有空洞率は症例全体では82.2%であったが、C'群の63.2%（症例全体より有意に低い）から、B'群の92.6%と差があった。

化学療法開始時の結核菌の薬剤耐性の状況（表4）は、0剤耐性つまりすべての薬剤に感受性のものは55.7%で、1剤耐性22.8%、2剤耐性10.1%、3剤耐性4.0%、4剤耐性7.4%であり、いずれかの薬剤に耐性のものが約半数を占めた。

薬剤別の薬剤耐性頻度（表5）では、SM, INH, RFPに完全耐性のものは、それぞれ23.1%、28.1%、22.6%と20%台であり、EB, KMは9.2%と5.4%で、1桁台であった。

結核菌陽性率の培養成績（図）を示す。結核菌培養成績では、結核菌の陽性率は、およそ4～5カ月でプラトーに達し、感性群ではおよそ90%、耐性群は70%、全体の平均では80%である。

結核化学療法を実施したにもかかわらず、呼吸不全が進行し死亡した症例は、今回の対象症例では全部で13例であった（表6）。菌陽性・薬剤感受性では1例、菌陽性・薬剤耐性では10例、菌陰性では2例であった。化学療法を実施したにもかかわらず、治療期間12カ月

表2 対象症例

群	菌	薬剤	術式	例数	年齢	RFP 既使用
A	陽性	感性	RHS・E	69	53.3	19（27.5％）
A'			異なる治療	15	59.0	8（53.3％）
B		耐性	RHS・E	37	58.2	18（48.6％）
B'			異なる治療	27	58.1	17（63.0％）
C	陰性		RHS・E	41	55.8	19（46.3％）
C'			異なる治療	19	62.2	12（63.2％）
合 計				208	58.1	93（44.7％）

表3 胸部X線病型

群	菌	薬剤	治療術式	例数	B	C	F	K (%)
A	陽性	感性	R H S ・ E	69	44	22	3	60 (87.0)
A'			異なる治療	15	8	7	0	12 (80.0)
B		耐性	R H S ・ E	37	12	20	5	32 (86.5)
B'			異なる治療	27	6	16	5*	25 (92.6)
C	陰性		R H S ・ E	41	16	24	1	30 (73.2)
C'			異なる治療	19	2	15	2 #	12 (63.2)
合 計				208	88	104	16* 16 #	171 (82.2)

* E型1例含む # D型1例含む

表 4 治療前薬剤耐性薬剤数

		完全 耐 性 (%)
0	剤	83 (55.7)
1	剤	34 (22.8)
2	剤	15 (10.1)
3	剤	6 (4.0)
4	剤	11 (7.4)
検 査 数		149 (100.0)

間をこえて排菌をみた症例は16例で、菌陽性・薬剤感性では7例、菌陽性・薬剤耐性でも7例であった。これらを合計して、死亡・治療困難例としてみると、菌陽性・感性・RHS・Eでは5例（この群の7.2%）、菌陽性・薬剤感性・異なる治療では3例（20.0%）、菌陽性・耐性・RHS・Eでは10例（27.0%）、菌陽性・耐性・異なる治療では7例（25.9%）、菌陰性・RHS・Eでは1例（2.4%）、菌陰性・異なる治療では1例（5.3%）であった。

この死亡・治療困難例を、治療を問わず結核菌についてみると、菌陽性・感性では9.5%、菌陽性・耐性では

22.6%、菌陰性では3.3%であり、菌陰性のものが最もよく、次いで菌陽性でも薬剤感受性のもので、耐性例では約1/4が死亡・治療困難例であることが分かった。

治療により菌が陰性化し、化療を終了することが可能であった症例と、死亡・治療困難例とを比較したものが表7である。この両群では、年齢・性比には両群で差がみられない。既往の化学療法の期間も、2年以下と比較的短い症例が多かった。RFPの使用歴は死亡・治療困

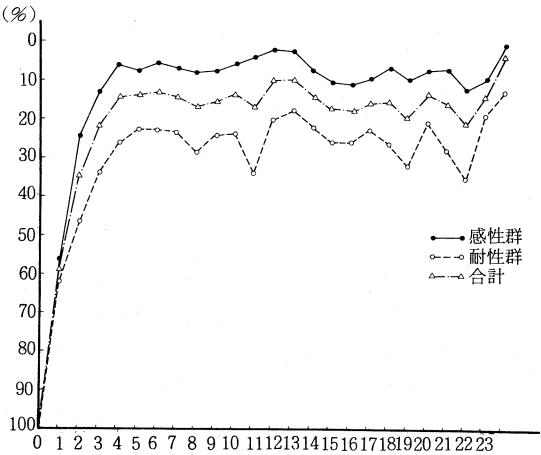


図 結核菌陽性率（喀痰，培養）

表 5 治療前薬剤耐性頻度

薬 剤	検査数	感 性 (%)	不完全耐性(%)	完全 耐 性 (%)
SM	143	95 (66.4)	15 (10.5)	33 (23.1)
INS	142	90 (63.4)	12 (8.5)	40 (28.1)
RFP	137	97 (70.8)	9 (6.6)	31 (22.6)
EB	141	117 (83.0)	11 (7.8)	13 (9.2)
KM	131	111 (84.7)	13 (9.9)	7 (5.4)

表 6 死亡・治療困難例

群	菌	薬 剤	治 療	死 亡 例	治療困難例	合 計
A	陽 性	感 性	R H S ・ E	1 (1.4)	4 (5.8)	5 (7.2)
A'			異なる 治療	0 (0)	3 (20.0)	3 (20.0)
B		耐 性	R H S ・ E	6 (16.2)	4 (10.8)	10 (27.0)
B'			異なる 治療	4 (14.8)	3 (11.1)	7 (25.9)
C	陰 性		R H S ・ E	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)
C'			異なる 治療	1 (5.3)	0 (0)	1 (5.3)
合 計			R H S ・ E	8 (5.4)	8 (5.4)	16 (10.9)
			異なる 治療	5 (8.2)	6 (9.8)	11 (18.1)

() は %

表7 死亡・治療困難例と治療成功例

項 目		死亡・治療困難例	治療成功例
年 齢		60.4	55.9
男 : 女		3.5 : 1	4.5 : 1
既往治療	期 間	1～2年が多い	1年以下が多い
	RFP あり*	66.7 %	41.4 %
基本病変	病 型	C 型 が 多 い	B 型 が 多 い
	拡 が り*	2.4	2.0
空 洞	あ り*	100%	81.8 %
	硬 化 型*	79.4 %	52.1 %
	平均個数*	2.3	1.2
菌陰性化までの月数*		19.3	2.8
合併症数		0.5	0.5

* $p < 0.05$

表8 化学治療終了後の経過・結核菌培養成績

群	例数	観察期間	平均	経 過
A	21	1 — 18	8.8	すべて陰性
A'	10	2 — 11	6.3	すべて陰性
B	6	2 — 12	8.2	1例は9カ月で+1
B'	8	2 — 9	6.8	すべて陰性
C	20	2 — 14	7.3	すべて陰性
合計	65	1 — 18	7.6	1例陽性 (1.5 %)

考 察

肺結核の再発・再燃に対する化学療法の術式と治療期間は、いまだ確立したものがないといって良いと考えられる。本研究では、肺結核再治療例では菌陽性のものは71.2%であり、菌陽性のもののうち、主要抗結核薬剤のいずれか1剤以上に耐性のものは44.3%に及んでいる。即ち、耐性のものは症例全体の31.5%に及んでいる。

長期の予後でみると、死亡・治療困難例は、再治療例全体でみると12.9%であり、菌陽性・耐性例では26.6%と有意に多い。菌陽性・感性例でも9.5%であり、初回治療例に比べればはるかに予後が悪い。

本研究の治療期間は、最も短いもので、菌陰性化後12カ月間であり、短期化学療法は12カ月間以内であるとすれば、それを超えている。菌が菌陰性化して、治療が終了した症例の予後(表7)は、観察期間が平均6.7カ月と短く問題があるけれども、僅か1例で1コロニーの排出をみたのみというのは予想よりもはるかに良い成績と考えられた。これらの症例の経過観察の成績はこれから得られるところで、数年後の調査研究をまたねばならない。しかしながらこの成績は、結核菌菌陰性化が得られ、さらに12カ月間の治療が行われれば、予後は良いことを示唆しているものであろう。

結核菌陽性再治療例をRHZまたはRHEで6カ月間実施したAzizらのパキスタンにおける成績では、菌陰性化はRHZで85%、RHEで82%であり、対照のSHEの56%より有意に高く、菌陰性化例の18カ月間の追跡では、菌陽性化率は3群とも10～20%であった

難例では、66.7%と、治療成功例の41.4%より有意に多かった。

胸部X線写真基本病型では、死亡・治療困難例はC型が多いのに、治療成功例ではB型が多かった。胸部X線写真での病巣の拡がりの平均は、前者が2.4に対し後者は2.0と、死亡・治療困難例が有意に広汎であった。空洞のありなしでみると、空洞を持つものは、死亡・治療困難例では100%、治療成功例は81.8%、硬化壁空洞を持つものは79.4%と52.1%、症例当たりの空洞の平均個数は2.3と1.2であり、死亡・治療困難例では、硬化壁空洞の数が多い症例が多いことが分かった。

合併症の有無について検討したが、糖尿病を含めて両群の間で、合併症の頻度や疾患で差がみられなかった。

化学療法終了後の経過を、結核菌培養成績でみたものが表8である。治療終了後の経過を観察し得たのは65例、平均7.6カ月間で最長18カ月間であるが、この間に結核菌再排菌をみたものは、菌陽性・耐性・RHS・E群の1例で、9カ月目に1コロニーをみとめたのみで、この観察期間内の成績は、良好であった。

と報告されている²⁾。

結 語

1. 肺結核再治療例の平均年齢は58.1歳で、男女比は4.3:1, RFP 既使用例は44.7%で、X線病型はC型>B型>F型、有空洞率82.2%であった。

2. 結核菌培養陽性率71.2%, すべての薬剤に耐性のも55.7%, 耐性頻度はP, H, Sは20%台, E, Kは1桁台であった。

3. 結核菌培養成績は、感性菌では5カ月後に陽性率7%で、耐性菌では25%でプラトーに達する。

4. 呼吸不全による死亡及び12カ月を超えて培養陽性例を死亡・治療困難例とすると、菌陽性・感性例で9.5%, 菌陽性・耐性例で26%, 菌陰性例で3.3%, 全体で12.9%であった。

3. 塗抹陽性培養陰性菌喀出例の予後

結核予防会結核研究所附属病院内科 和田 雅子

塗抹陽性培養陰性菌はRFP 登場以来増加してきているとも言われているが、従来の報告では細菌学的に生菌か死菌か、あるいは病原性の有無についての記載が多く、長期間にわたり塗抹陽性培養陰性菌を喀出する例は将来再排菌する可能性があるので注意を要するとの記載は散見されたが、臨床塗抹陽性培養陰性菌をどう取り扱えば良いかについての記載は少ないように思われた。

塗抹陽性培養陰性菌喀出時に、薬剤の変更や治療期間の延長がなされたり、あるいは治療終了後に偶発的にみられた同菌のために再治療が開始されたりする例にしばしば遭遇する。このような状況のなかで、結核症の短期化学療法を推進するに当たり、塗抹陽性培養陰性菌の持つ臨床的意義を明らかにすることは、短期化療を進めていくために重要なことと思われ、細菌学的裏付けのもとに、本研究を行った。

研究 方法

1975年1月から1985年12月までの期間に、当院検査科で喀痰中に塗抹陽性で8週培養陰性の抗酸菌の検出された例（以下SPCN例と略）を全例、更に6カ月まで培養を継続した。このうち、結核菌であることが確認されたSPCN例543例を研究対象とした。持続排菌例は除外した。対象の男女比は男308例、女86例で3.6対1、平均年齢は男47.0±15.0歳、女43.2±16.2歳だった（図1）。

成 績

塗抹陽性培養陰性菌の喀出頻度は、これまで日本では、

5. 死亡・治療困難例は、既往RFPある例、耐性菌で、C型で病巣広く、硬化壁空洞を複数個持つものが多い。

6. 菌培養陰性化が達成された後に12カ月化療をつづけて菌陰性であれば、治療を終了してよい。

文 献

- 1) 結核医療の基準, 結核, 61: 623-626, 1986.
- 2) Aziz A. et al.: Clinical trial of two short-course (6-month) regimens and a standard regimen (12-month) chemotherapy in retreatment of pulmonary tuberculosis in Pakistan. Am Rev Res Dis, 134: 1156-1061, 1986.

塗抹陽性例の10~15%前後と言われ、本院では工藤によると1970年から1980年まで15.2~22.9%であった。またその喀出時期については、RFPを含む初回治療では、治療開始後3~4カ月後に多くみられると言われている。

塗抹陽性培養陰性菌の喀出時期

塗抹陽性培養陰性菌の喀出頻度を治療開始後の月別にみると3, 4, 5カ月めに多く、最も多く認められたのは治療開始後4カ月めであった。空洞ありなしで分けてみると、塗抹陽性培養陰性菌は殆どが空洞例から出ていた（図2）。

糖尿病合併例についての短期化学療法については賛否両論あり、まだ結論の出ていない問題であるが、今回糖尿病合併例と非合併例に違いがあるかどうかについても

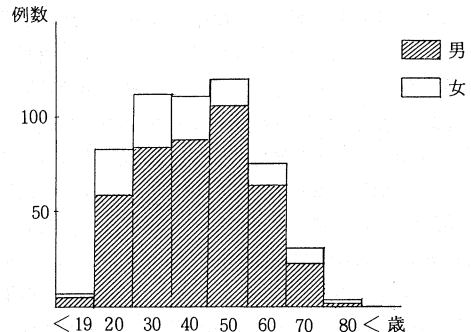


図1 対象の性・年齢

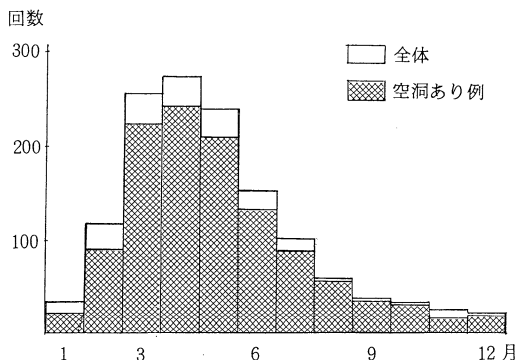


図2 塗抹陽性培養陰性菌略出月別頻度

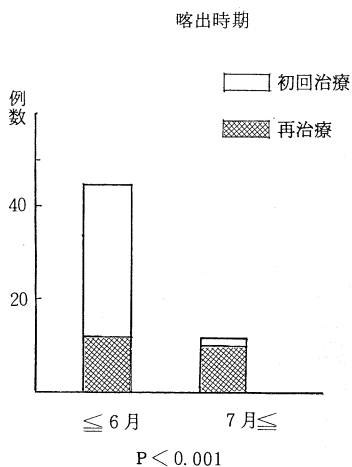


図3 初再別延長培養陽性菌

検討した。糖尿病合併例のSPCN菌の略出頻度は、全体と同様の成績を示しているが、糖尿病合併例では化療開始1カ月めにはSPCN菌の略出を認めていなかった(図略)。

結核症の再治療の短期化療はまだ行われておらず、今回初めて療研の研究課題にあがりやっと出発点に立ったところであるが、再治療は初回治療に比し、薬剤耐性の問題、化療期間の問題など解決されなければならない問題が山積している。今回はこのように難題を含む再治療の一助となればと考え、再治療のSPCN菌についても検討した。

化学療法の初再別にSPCN菌の月別略出頻度を見ると、両者ともほぼ同様な傾向が認められた。初回治療例に比し再治療では化療開始2カ月めの頻度が低かった(図略)。

次にSPCNのガフキー号数であるが、従来の報告で

は、SPCN菌は塗抹標本における菌数の少ない方に多く見られるという報告が多かった。そこで、化療開始12カ月までのSPCN菌のガフキー号数と頻度をみると、初回治療、再治療ともにガフキー3から6号が最も多いことが分かった。SPCN菌はガフキー号数の少ない方に多く見られると言われているが、ガフキー7号から10号も全体の5.7%を占めていた(図略)。

延長培養

当院検査科で認められたSPCN菌を、培地にADCを注入しその後2週間毎に観察した。このうち延長培養で陽性になるのは全体の10.1%だった。初めて陽性になった週をみると、全体の87.6%が12週までに陽性となっていた。22週以後に陽性化したものは見られなかった(表略)。

延長培養陽性菌は初回治療でも再治療でもみられるが、その略出時期を化療開始から6カ月以内と7カ月以後に分けて見ると、6カ月以内にみられる菌はその73.9%は初回治療が占め、7カ月以後に見られる菌は再治療例が90.9%を占めた。つまり、初回治療で延長培養陽性例は97.1%が6カ月以内にみられた。それに対し再治療では45.5%が7カ月以後にみられた(図3)。

化学療法開始後に認められるSPCN菌は何らかの傷害を受け、やがて塗抹培養とも陰性化する過程でみられることが多い。化学療法で生き残る菌は、理論的には耐性菌であるだろうとの報告もあるが、そこで、延長培養陽性菌の耐性成績について検討した。

延長培養陽性菌で耐性検査がなされていたのは44例であった。そのうちの20例(45.5%)がいずれかの薬

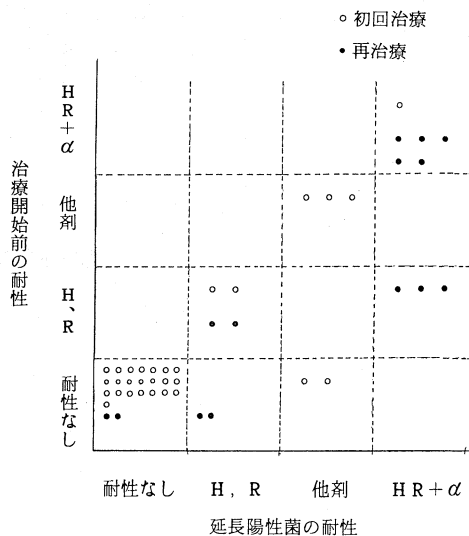


図4 延長培養の耐性検査

剤に耐性を示していた。延長培養陽性例の耐性検査について治療開始時と対比してみると、耐性を獲得したものは初回治療では30例中2例(6.7%)だったが、再治療例では14例中5例(35.7%)に認められ、再治療例に耐性を獲得したものが多く認められた(図4)。

以上に述べたような背景を持つSPCN菌を喀出した結核症患者について、治療開始後2年以上観察し得た394例の臨床的予後を検討した。延長培養陽性菌を1度でも喀出した例を延長培養陽性例とした。再排菌とはSPCN菌を喀出してから少なくとも6カ月以上8週培養陰性が続き、その後8週培養陽性となったものとした。全体では394例中16例(4.1%)に再排菌が認められた。

臨床的予後

1) 延長培養成績と再排菌

延長培養陰性例351例中11例(3.1%)に再排菌を認めたに過ぎなかったが、延長培養陽性例では43例中5例(11.6%)に再排菌を認め、延長培養陽性例に再排菌が多く認められた($p<0.01$)。

これを初回、再治療別にみると、初回治療では、延長培養陽性例の再排菌は認められなかったが、これに対し、再治療では延長培養陽性例の20.0%に再排菌を認めた($p<0.05$)。

以上の結果、再治療で延長培養陽性例再排菌の可能性が高いので注意深く経過観察をしなければならない(図5)。

2) 延長培養陽性菌の喀出時期と再排菌

延長培養陽性菌の喀出時期と再排菌についてみると、治療開始6カ月以内に喀出されたものでは再排菌率は6.9%だったが、7カ月以後に喀出された例では75%にも再排菌が認められた。つまり同じ延長培養陽性菌でも、治療開始後6カ月以内に見られたものは心配ないが、7

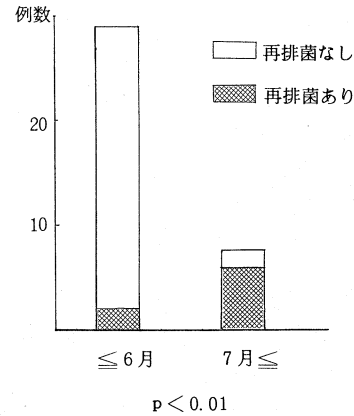


図6 延長培養陽性菌の喀出時期と再排菌

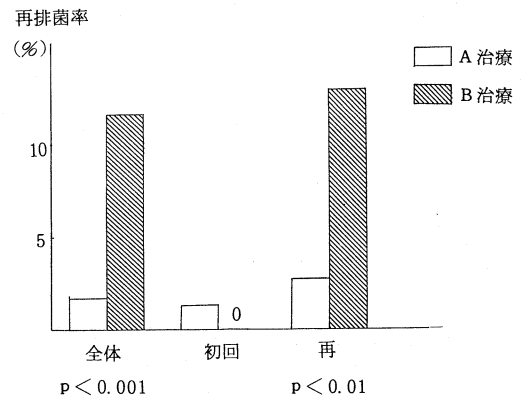


図7 治療方法と再排菌率

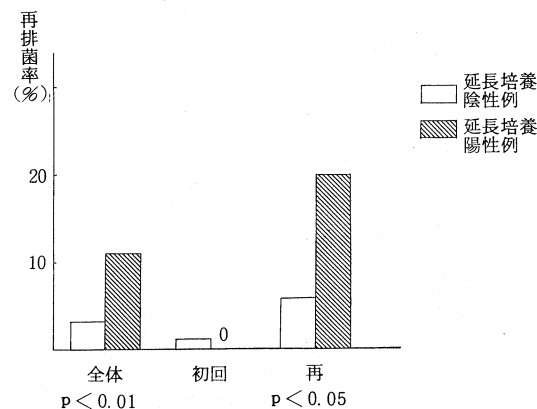


図5 延長培養成績と再排菌率

カ月以上たってみられたら再排菌の可能性も考え、慎重に経過観察をしていくべきである(図6)。

3) 治療方法と再排菌

以上SPCN例について治療の初再別、延長培養成績、糖尿病合併、SPCN喀出時期などと予後の関係についてみてきたが、治療方法と予後の関係について検討した。INH・RFPを感性和同時に6カ月以上使用したものをA治療とし、それ以外をB治療とすると、A治療を受けたものは全体で299例、B治療を受けたものは95例だった。初回治療ではA治療を受けたものは224例、B治療を受けたものは10例で、圧倒的に初回治療ではA治療を受けたものが多く、これに対し再治療ではA治療は75例、B治療は85例とほぼ同様の値を示していた。

次に治療方法と再排菌について見ると、全体ではA治療の1.7%に再排菌が認められたのに対し、B治療では11.6%に再排菌が認められた。B治療を受けた例はA治療を受けた例に比し、有意に再排菌率が高かった

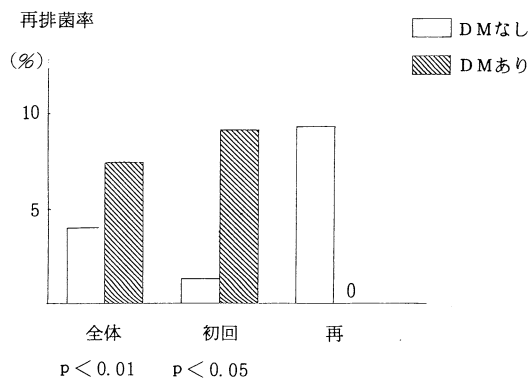


図8 糖尿病合併の有無と再排菌率

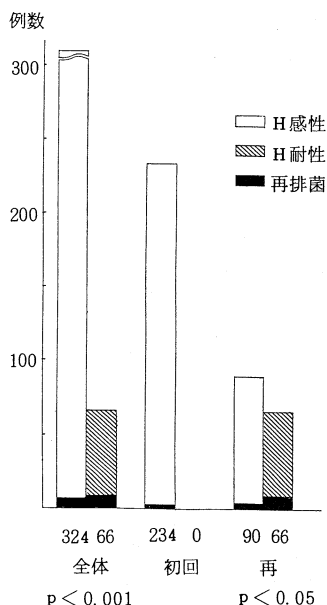


図9 I N H耐性と再排菌

($p < 0.001$)。これを治療の初再別にみると、初回治療ではB治療例には再排菌は認められなかったが、再治療例では、B治療85例中11例に再排菌が認められ、B治療を受けた例に再排菌例が多く認められた ($p < 0.01$) (図7)。

延長培養はどの施設においてもできることではないので、延長培養の結果によらないでSPCN例の予後を推定できないか検討した。そこで、延長培養陰性例についてのみ、治療方法と再排菌率に違いがあるかどうかをみた。全体ではA治療を受けた276例中5例に再排菌を認めたに過ぎなかったが、B治療を受けた75例中6例

が再排菌していた。つまり、延長培養陰性でも、再治療で、B治療を受けた例は予後が悪いことが分かった ($p < 0.01$) (図7)。言い換えると、延長培養成績よりも治療薬剤のほうが予後を決定するのに重要な因子である。

4) 糖尿病合併と再排菌

糖尿病合併の有無と再排菌についてみると、全体では糖尿病合併なし例は351例中14例(4%)に再排菌が認められたのに対し、糖尿病合併例では27例中2例(7.4%)に再排菌が認められ、糖尿病合併例に再排菌が多く認められた ($p < 0.01$)。これを治療の初再別に見ると、初回治療では糖尿病合併なし例は211例でこのうち3例(1.4%)に再排菌がみられた。これに対し糖尿病合併例は20例で再排菌は2例(10.0%)に認められた。再治療では糖尿病合併なし例は140例でそのうち13例(9.3%)に再排菌が認められたが、糖尿病合併例には再排菌は認められなかった。つまり糖尿病合併例の再排菌はすべて初回治療の症例だった(図8)。初回治療例は延長培養陽性であっても再排菌は認められなかったが、糖尿病合併例では初回治療でも注意を要することが分かった。

5) 薬剤耐性結果と再排菌

次に治療開始前の菌の耐性結果と再排菌率についてみた。INH耐性についてみると、INH感性例は324例中7例(2.2%)にしか再排菌が認められなかったのに対し、INH耐性例では66例中9例(13.6%)に再排菌を認めた。INH耐性例はすべて再治療例であった ($p < 0.001$) (図9)。

RFP耐性菌についてみると、RFP感性例370例中13

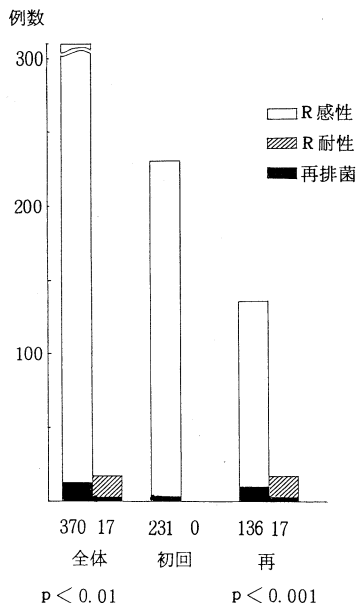


図10 R F P耐性と再排菌

例 (3.5%) に再排菌を認めた。これに対し, RFP 耐性例 17 例中 3 例 (17.6%) に再排菌を認めていた ($p < 0.01$) (図 10)。

ま と め

1) 塗抹陽性培養陰性菌を全例培養を延長し, 塗抹陽性培養陰性例の臨床的予後を検討した。

2) 塗抹陽性培養陰性菌のうち 10.1% が延長培養陽性となった。

3) 化療開始 7 カ月以後に認められた延長培養陽性菌は, 6 カ月以内に認められた陽性菌よりも再排菌率は高

かった ($p < 0.01$)。

4) 初回治療の再排菌率は, 治療方式や延長培養成績に依らないが, 糖尿病合併例では, 非合併例よりも再排菌率は高かった ($p < 0.05$)。

5) 再治療では, 弱い治療を受けた例 ($p < 0.05$) 及び延長培養陽性例 ($p < 0.05$) に再排菌例が多く認められた。

6) INH 耐性菌では, 感性菌に比して再排菌率は高かった ($p < 0.001$)。

RFP 耐性菌も同様に再排菌率は高かった ($p < 0.01$)。

4. 臨 床 免 疫 の 立 場 か ら

大阪府立羽曳野病院 露 口 泉 夫

結核という疾患を, 結核菌による感染症としてとらえた場合, 他の一般の感染症との大きな違いは, 結核菌感染がそのまま発病につながらないこと, いったん発病し, たとえ適切な治療がなされても, その治癒過程が非常に緩慢なことであろう。これは結核菌のもつ生物学の特徴によると考えられる。即ち, 1) その分裂増殖が極めて遅いこと, 2) 細胞内寄生をすること, 3) 菌体に多量の脂質を含んでいること, であろう。その結果, 感染をうけた宿主には強い細胞性免疫反応を惹起せしめ, その程度により, ヴァエティーに富む病像形成を呈することになる。Crowle¹⁾ が述べているように, 「結核菌体蛋白質に対する宿主の遅延型過敏反応が, 結核の Pathogenesis そのものである。この過敏反応がなかったら, 結核は全く良性の疾患にすぎないだろう」と。この観点に基づく, 化学療法などにより結核菌の消滅を図ることは, 反応に与る抗原物質を除去せしめることを意味し, 宿主における, それ以上の遅延型過敏反応をストップさせることになる。このあとは宿主の細胞性免疫機構が働いて, 完全な治癒がもたらされることになる。即ち, 細胞内寄生である結核菌に対しては, T リンパ球とマクロファージを主体とする, 細胞性免疫が重要な役割をになっており, 血清抗体は一般に, 結核の感染防御には殆ど関与していないとされる。

さて, Mitchison²⁾ は結核の化学療法による結核菌の推移を次のように考えている。即ち, 抗結核化学薬に感受性のある菌は次第に減少し, 塗抹, 培養ともに陰性化していく。一方, ある薬剤に耐性のある菌は初期より, ごく僅かであるが存在し, この耐性菌の減少は, 他のすべての薬剤に感受性のある菌にくらべて遅い。従って, ある時期では, この耐性菌のみが残り, 培養であたかも, ある薬剤に耐性がついた観を呈する時期がある。いわゆる

一時的な薬剤耐性の時期 (transient drug resistance) である。結核の化学療法においては, この時期をいかにすばやくクリアーできるかが, その予後に影響を及ぼすと考えられる。この時点において, 宿主の免疫機構が正常に働いているかどうかが重要ではなからうか。僅かに存在する耐性菌が十分に増殖しはじめないうちに, 宿主の免疫能により根絶してしまえば, 化学療法は成功したことになる。この際, 宿主の免疫能が相対的に低下していたり, あるいは耐性菌がはじめて比較的多い場合には, この時期をのり切れなくて, 耐性菌の増殖をゆるしてしまうのではないだろうか。

そこで我々は, *in vitro* での抗原ツベルクリン PPD 刺激による, リンパ球幼若化反応の系を用い, 種々の病像を呈する結核での, 細胞性免疫機能について検討を加えた。患者群を 2 つに分け, 一つのグループは通常の化学療法を行ったにもかかわらず, 薬剤耐性となり難治化した症例 (難治例) と, もう一つのグループは発病して間もない, その大部分は恐らく順調な経過をたどり, 完全な治癒が期待される症例 (新鮮症例) である。この両グループ間において, 特に細胞性免疫能に関して, 何らかの差がみられないかどうかを比較検討した。

表は, それら 2 群における *in vitro* での PPD 刺激に対するリンパ球幼若化反応を, ³H-チミジンの取り込みで測定した結果である。薬剤耐性の難治症例では, 明らかな反応の低下がみられる。この PPD 刺激によるリンパ球幼若化反応の低下に, 免疫抑制機構が働いていないかどうかを見るために, T リンパ球のサブセットの変動をみたところ³⁾, 難治症例では, T4 陽性のヘルパー T 細胞は, PPD 刺激によりむしろ減少し, 逆に T8 陽性のサプレッサー T 細胞の割合は上昇し, 従って, 免疫調節作用の指標とされる T4/T8 比の低下がみられ

表 PPD及びマイトジェン刺激による *in vitro* リンパ球幼若化反応

	$^3\text{H-TdR}$ incorporated ($\text{cpm} \times 10^{-3}$)			
	PPD	ConA	PHA	PWM
・肺結核 難治症例 (n=23)	20.0 $\pm$ 10.8	14.4 $\pm$ 7.0	24.3 $\pm$ 8.5	34.4 $\pm$ 9.4
新鮮症例 (n=23)	30.5 $\pm$ 10.5 ^a	16.7 $\pm$ 5.9	27.0 $\pm$ 8.8	35.3 $\pm$ 7.3
・健常人 (n=32)	22.6 $\pm$ 9.1	14.7 $\pm$ 4.7	28.8 $\pm$ 8.3	27.0 $\pm$ 9.9 ^b

PBL ($1 \times 10^6/\text{ml}$) were cultured *in vitro* for 3 days with Con A ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) or PHA ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$), or 6 days with PPD ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) or PWM ($2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$).

a $P < 0.01$ compared to advanced tuberculosis, $P < 0.05$ compared to healthy controls.

b $P < 0.02$ compared to advanced tuberculosis, $P < 0.002$ compared to newly diagnosed tuberculosis.

た。新鮮症例や、ツベルクリン反応陽性の健常人よりのリンパ球では、このT4/T8比はPPD刺激で上昇するのがみられた。サプレッサーT細胞の性質として、その表面にIgGのFcレセプター(FcR)をもつことが知られているが、このFcR⁺T細胞がやはり、難治症例においては、PPD刺激により増加するのがみられた⁴⁾。即ち、薬剤耐性の難治症例にあっては、結核菌に特異的に反応し、免疫抑制的に働くサプレッサーTリンパ球が多く、そのために細胞性免疫反応が抑制されているだろう、ということが考えられる。

この難治症例群にみられる反応の低下のメカニズムを更に解析したところ、この難治群のリンパ球では、PPD刺激による*in vitro*でのIL-2産生の低下がみられた。コンカナバリンAによる非特異的な刺激では、健常人同様、高いIL-2の産生がみられ、この低下はPPD刺激に特異的と考えられた。一方、IL-2レセプター(Tac抗原)は、健常人にくらべるとやや低い、新鮮な結核症例におけると同様、PPD刺激により、よく出現がみられた。即ち、難治症例では、PPD刺激によるIL-2の産生がわるいために、Tリンパ球の分裂幼若化反応が低下していることが考えられる。

以上の成績から当然考えられることは、この難治症例にみられるPPD低反応性が、この細胞培養系に外部からIL-2を添加することにより、低下した反応の回復がみられないだろうか、ということであろう。図はその添加実験の成績である⁵⁾。用いたIL-2は武田薬品より恵与された、ヒトの遺伝子組み換え標品(TGP-3)である。IL-2は最適の濃度を用い、培養3日目に加えた。図にみられるように、難治症例では、IL-2を外から加えることにより、PPD刺激による分裂幼若化反応の上昇がみられ、新鮮症例におけるPPD刺激のレベルにまで回復するのが観察された。新鮮症例群では、IL-2を添加しても、認むべき反応の上昇はみられなかった。

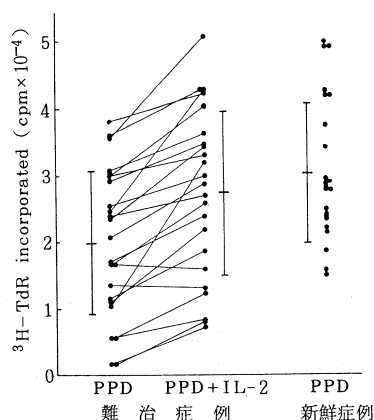


図 PPD刺激による *in vitro* リンパ球幼若化反応に及ぼすIL-2添加の影響

以上は*in vitro*の培養実験の成績である。我々がその研究目標とするところは、薬剤耐性の難治結核において、患者宿主の免疫能をたかめることにより、結核の治療、いわゆる免疫療法としての道がひらかれないだろうかということである。我々はトランスファー・ファクター(TF)による、薬剤耐性結核の一治験症例を呈示した。TFはIL-2同様、白血球由来の物質で、いわゆるimmunomodulatorとして、Tリンパ球機能の活性化を助ける物質として知られている。患者は61歳のコントロールの困難な糖尿病を合併した結核再発症例である。TFを週1回の割合で6週間にわたり筋肉内注射で投与した。その結果、投与前にくらべ、末梢血リンパ球のPPDに対する*in vitro*での反応は、次第に増強するのがみられた。ツベルクリン皮内テストは、TFの投与前は陰性であったが、投与後は陽性化するのがみられた。臨床的にも空洞の縮小などの効果が認められた。我々は現在、リコンビナントIL-2を用い、薬剤耐性結核の免疫療法の試みに着手しつつある。ただ、この際、前述

の transient drug resistance の時期を、いかにすばやく乗り切るかが、宿主の細胞性免疫の如何にかかっていると考えると、糖尿病の合併とか、高齢者にみられるように免疫能の低下状態が宿主に予想されるような症例においては、その化学療法の開始にあたって、当初から immunomodulator を投与する方がいいのかもしれない。

結核の化学療法の実際について考えてみると、選択できる薬剤が限られていること、RFP に代わり得る強力な薬剤の開発がのぞみ難い現在、薬剤耐性の難治結核の治療に残された選択は、宿主側の免疫防御能をたかめ、その結果、菌の減少を期待することであろう。そのためには、化学療法の開始にあたって、患者の免疫能、特に細胞性免疫能を簡単に測定し得る方法の開発が必要であ

ろう。それは、ヒトにおける結核免疫機構の解明を通じて可能となると考える。

文 献

- 1) Crowle, A. J. : Adv Tuber Res 18 : 31, 1972.
- 2) Mitchison, D. A. : Recent advances in tuberculosis, 1968.
- 3) Shiratsuchi, H. et al. : Clin Exp Immunol, 57 : 271, 1984.
- 4) Tsuyuguchi, I. et al. : Amer Rev Respir Dis 121 : 951, 1980.
- 5) Shiratsuchi, H. et al. : Inf Immun submitted.

特 別 発 言

全国的にみた結核の治療期間

結核予防会結核研究所 森 亨

結核の治療期間の全国的な直接の観察は今までに行われていないので、便宜的に年末現在要医療者数をその年の新登録者数で割って求めた、いわゆる平均有病期間をその時点前後の平均的な治療期間の推定値としてみる。平均有病期間は1962年の2.5年から出発し、その後徐々に長期化して、1973年には4年を超え歴史上のピークに達した。やがて、その前後におけるRFPの導入、学会見解、その後の学会声明などに続く短期化学療法の普及とともに比較的急速に短くなり、1985年には2.5年という値になった。しかしこの2.5年という期間は、本シンポで多くの演者からいわれたあるべき期間に比して、

まだかなり長いというべきである。これに関する要因を、以下いくつか見てみる。

治療短期化の主役であるRFPを用いた治療方式の普及を、1981年に登録された患者に関する調査（厚生省結核登録者調査）の成績から、当初RFPが用いられた割合によってみると、その分布は80%前後に平均を持つ正規分布となる、その拡がりの範囲はRFP治療が最も早期に普及した沖縄県の97%から最も遅れた55%の県までと、極めて大きな格差を示している。この都道府県別にみたRFP使用率と平均有病期間の間にはかなりの（逆）相関が（相関係数 = -0.456）確認される。

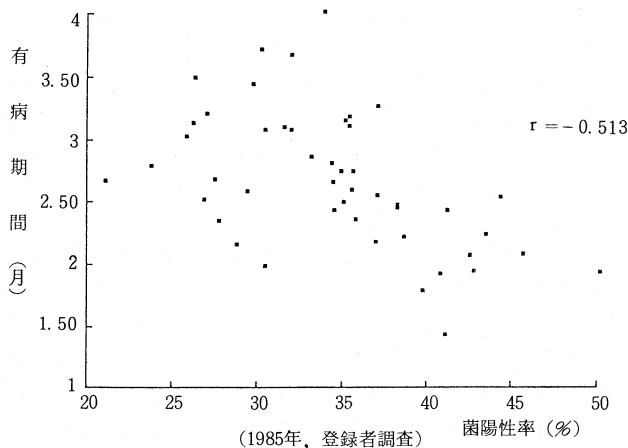


図1 有病期間と当初の病状の相関

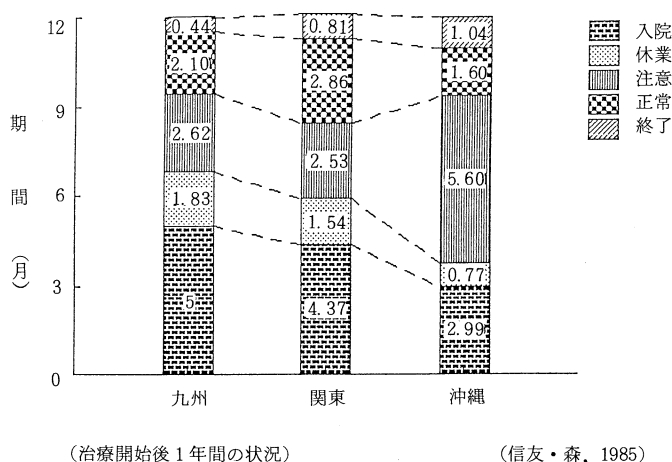


図2 生活就労の規制の地域格差

入院治療を多く用いているか否かも治療期間を左右し得る。同じ調査で、患者が登録後1年以内に結核のため入院した割合を見ると、やはり県によって50%から78%と大きなばらつきが認められる。

これらの格差の原因は、各都道府県で扱われている患者の病状の重さが異なるためかも知れないので、病状の指標として新登録患者中に菌陽性の者の占める割合をとり、これと平均有病期間の相関を見た(図1)。両者のあいだには逆相関、つまり菌陰性の患者を多く治療している県ほど治療期間が長いという結果になっている。診断、治療を含む結核の診療全般において、細菌学的な所見を重視するか否かが治療期間を左右する重要な要因になっていることがうかがわれる。

化学療法の期間の長短はその間の患者の個人的、社会的生活に大きな影響を及ぼす。沖縄・九州・関東地方のいくつかの保健所で新登録患者が、登録後1年以内にどのような生活就労上の制限を受けたかを見たのが図2で

ある(信友・森)。入院・在宅休業・要注意・正常生活・化療終了という各段階の規制を受けた期間の平均値の分布は、このように大きくバラついている。治療期間のばらつきにみられる結核治療の個人的、社会的な負担を医療費という指標で、全国で最も短い治療が行われている沖縄県と全国について比較した成績がある(金城・沖縄県結核サーベイランス委員会)。モデル計算によると、平均的な患者1人を治療するのに要する経費は国を100とすると沖縄県は52、入院、外来の内訳は国78、22に対して沖縄県40、12となる。

以上、患者や社会に対して大きな負担となる結核の治療期間の長さは全国的にみてまだ不当に長く、都道府県間の格差も大きく、その原因は、過去のRFPの導入と普及、あるいは菌所見の重視といった適正医療の浸透が大きく影響していることをみた。これらは今後の結核対策上ますます大きな課題となろう。

特 別 発 言

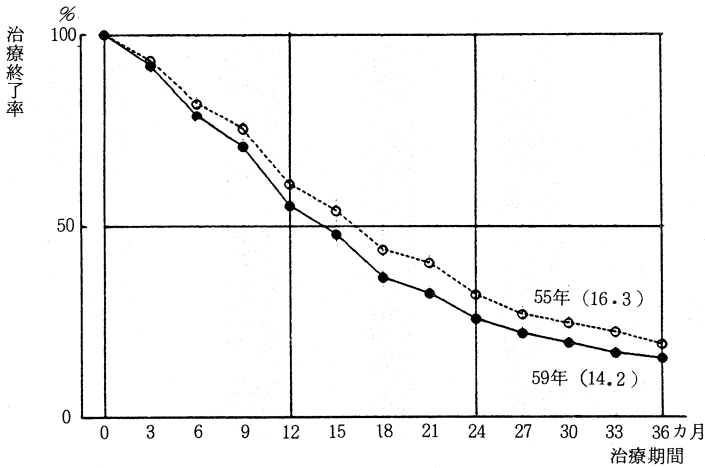
愛 知 県 の 短 期 治 療 の 現 状

愛知県衛生部 藤 岡 正 信

県レベルの結核治療期間について、愛知県(名古屋市を除く)を例にして現状を報告する。愛知県の結核治療は、昭和58年に実施された結核登録者調査によれば¹⁾、初回治療へのRFP使用率76.1%(全国79.6%)においても、登録後2年を経て要医療である患者の割合33.5%(30.9%)でみても、ほぼ全国平均の県である。従っ

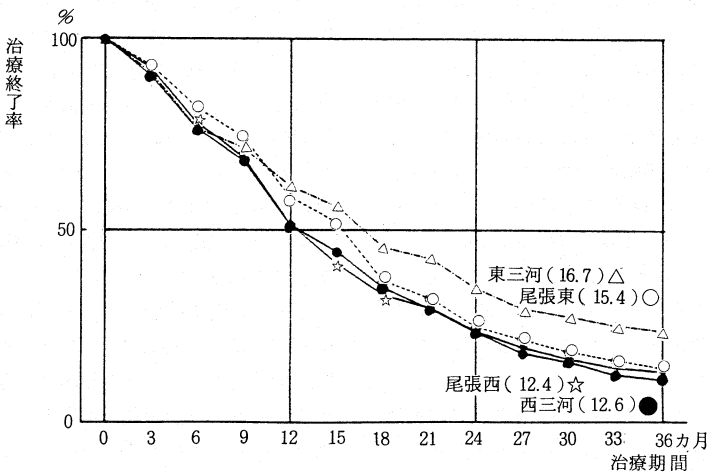
て、愛知県の結核治療の状況は、全国の平均的な状況を反映していると考えられる。

愛知県においては、昭和55年より電算機による結核登録者の情報管理が実施されているので²⁾、それらの情報をを用いて分析を行った。昭和55年と59年に登録された結核患者2,366名、1,954名の治療終了までの期間を



治療期間 () 内の数値は50%治療終了期間

図 1 結核患者の治療期間 (登録年次別)



() 内の数値は50%治療終了期間

図 2 結核患者の治療期間 (ブロック別・59年登録)

図 1 に示した。

昭和 55 年の登録患者では 50 %治療終了期間は16.3カ月であったが、59 年では 14.2カ月とこの 4 年間で 2.1カ月の短縮がみられている。この期間の短縮は、新登録患者の病状が、昭和 55 年から 59 年に、菌陽性率で 27.1 %から 33.1 %への増加で示されるように、相対的な患者の重症化がみられることを考えれば、当県での短期治療は確実に浸透していると考えられた。

しかしながら、結核医療の基準で示された治療期間 9 ~12カ月で終了したものは、59 年の登録患者でも 39.7

%に過ぎず、1 年以内に終了した患者の割合は 44.5 %に留まっている。

次に、地域性について昭和 59 年登録患者の治療期間を、愛知県を 4 ブロックに分けて比較した。50 %治療終了期間は最も短いブロックでは 12.4 カ月、最も長いブロックでは 16.7 カ月と 4.3 カ月の差がみられた (図 2)。この治療期間のブロックによる長短は、当県の結核治療に RFP が普及していった早さとよく一致していた。

さらに、昭和 61 年の状況を見ると、結核患者の届出

は結核病床を有する国公立病院から 61.7% が提出され、患者の 60.4% がこれら病院で治療を受けている現状であった。また、結核診査協議会委員の多くがこれら病院の医師であることを併せ考えると、治療の短期化のためには、結核治療を行う医師の治療終了への決断力と、結核診査協議会の指導性が重要と考えられた。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核難病課：昭和 58 年結核登録者調査，1983.
- 2) 藤岡正信他：愛知県における結核対策：公衆衛生 48 (8) : 593, 1984.