

原 著

INH・RFPを主軸とする化学療法の再排菌例の検討

— 国療化研第27次B研究報告 —

国立療養所化学療法共同研究会

(会長：長澤誠司)

望月孝二・重藤えり子

国立療養所広島病院

小林保子・長澤誠司

国立療養所東京病院

受付 昭和61年11月19日

INVESTIGATION ON BACTERIOLOGICAL RELAPSES IN CASES OF
PULMONARY TUBERCULOSIS TREATED WITH INH AND RFP

— Report of the 27th B series of controlled trials of chemotherapy —

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis
of National Sanatoria in Japan (CSUCTNS)

(Chairman : Seiji NAGASAWA)

Koji MOCHIZUKI*, Eriko SHIGETO, Yasuko KOBAYASHI and Seiji NAGASAWA

(Received for publication November 19, 1986)

89 cases of relapsed pulmonary tuberculosis were analyzed. These cases had been treated with INH and RFP for at least 6 months, originally sensitive to INH and RFP and with negative sputum cultures for at least 6 months after conversion.

Relapsed cases were found regardless of : duration of previous chemotherapy if it was more than 6 months, duration of positive culture, amount of cultured bacilli, existence of cavities or character of their wall and whether sputum smears were positive or negative when cultures were negative in the previous treatment.

The time of relapse was either early (within a year) or late after the completion of previous treatment.

On the relapse from cases treated with initial short-course chemotherapy, 55.5 per cent

* From the National Sanatorium Hiroshima Hospital, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima city 724 Japan.

of cultured bacilli were resistant to INH and/or RFP.

About half of the relapsed cases had complications such as diabetes mellitus which was most common, pneumoconiosis or liver diseases. Upper respiratory tract infection or intemperate life might lead to relapse in some cases.

Prognosis of relapsed cases was correlated with acquired drug resistance when relapsed.

More than half of relapsed cases were treated with previously used drugs. Major changes of regimen was made only in a few cases.

はじめに

表1 症例構成(性別)

肺結核の初回治療において、INH・RFPを主軸とする短期化学療法が、極めて優れた効果を示し、肺結核初回治療の一般的な治療方式として定着してきた。

しかし、この治療法の遠隔予後をみると、なお2~3%の再排菌が認められるようである¹²⁻¹⁴⁾。

本調査はINH・RFPを主軸とする化学療法において、再排菌例はどのような症例から発生するのか、その要因を知る目的で実施された。

研究方法と対象

国療化研参加施設において、初回治療、再治療を問わず、昭和52年1月から59年夏までの間に再排菌を認めた患者中、治療開始時、INH・RFPは感性で、INH・RFPを主軸とする化学療法(以下H・R化療と略す)を6カ月以上継続使用し、6カ月以上培養陰性が続いた後に、H・R化療中、あるいはH・R化療終了後に1

()は1回排菌

		男	女	計
H・R 終了再排菌	初回	27	9	36 ⁽¹²⁾
	再治療	11	1	12 ⁽¹⁾
	計	38	10	48 ⁽¹³⁾
H・R 治療中再排菌	初回	24	6	30 ⁽¹³⁾
	再治療	5	6	11 ⁽¹⁾
	計	29	12	41 ⁽¹⁴⁾
合計		67	22	89 ⁽²⁷⁾

表2 症例構成(年齢別)

()は%

		~29歳	~39歳	~49歳	~59歳	~69歳	70歳~	計
H・R 終了再排菌	初回	1 (2.8)	3 (8.3)	7 (19.4)	8 (22.2)	8 (22.2)	9 (25.0)	36 (100)
	再治療	0 (0)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	12 (100)
	計	1 (2.1)	6 (12.5)	8 (16.7)	12 (25.0)	10 (20.8)	11 (22.9)	48 (100)
H・R 治療中再排菌	初回	2 (6.7)	3 (10.0)	9 (30.0)	5 (16.7)	4 (13.3)	7 (23.3)	30 (100)
	再治療	1 (9.0)	1 (9.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	0 (0)	3 (27.3)	11 (100)
	計	3 (7.3)	4 (9.8)	13 (31.7)	7 (17.1)	4 (9.8)	10 (24.4)	41 (100)
合計		4 (4.5)	10 (11.2)	21 (23.6)	19 (21.3)	14 (15.7)	21 (23.6)	89 (100)

(39.3)

回でも再び培養陽性となった再排菌例を対象とした。症例数は表1に示すように89例で、そのうち1回排菌は27例である。

調査方法は対象症例をH・R化療終了後再排菌したものと、H・R化療施行中に再排菌したものと2群に分け、それぞれ初回治療、再治療別に成績を比較検討した。また、再排菌後1年以上経過観察できた再排菌例について、その後の経過を検討した。

成 績

対象の性別は表1のように男性3対女性1である。年

齢は表2のように39.3%が60歳以上の高齢層である。

I. H・R化療終了後再排菌例の成績

H・R終了後、他の治療方式で治療中に再排菌した症例も含まれている。

1) 菌陰性化後H・R化療期間とH・R化療終了後再排菌までの期間

初回治療例では表3に示すように、再排菌例36例中32例(88.7%)が菌陰性化後のH・R化療期間が12カ月以内の症例であるが、13～18カ月2例、19～24カ月、25カ月以上各1例を認めた。即ち、菌陰性化後のH・R化療長期例からも再排菌は認められた。

表3 菌陰性化後H・R化療期間とH・R化療終了後再排菌までの期間

(H・R終了後再排菌：初回治療)

()は1回排菌

化療終了後 化療期間	6カ月目	～12	～18	～24	～30	～36カ月	～4年	～5年	5.1年～	計
～6カ月	2(2)	6	1(1)		2(1)					11(4) 30.5%
7～9	1(1)	4(3)	2		1			1	1(1)	10(5) 27.7%
10～12	2	2(1)	1	3(1)	1		1	1		11(2) 30.5%
13～18				2(1)						2(1) 5.5%
19～24									1	1 2.7%
25カ月～		1								1 2.7%
計	5(3) 11.1%	13(4) 38.9%	4 11.1%	5(2) 13.8%	4(1) 11.1%	0	1 2.7%	2 5.5%	2(1) 5.5%	36(12) 100%

表4 菌陰性化後H・R化療期間とH・R化療終了後再排菌までの期間

(H・R終了後再排菌：再治療)

()は1回排菌

化療終了後 化療期間	6カ月目	～12	～18	～24	～30	～36カ月	～4年	～5年	5.1年～	計
～6カ月		1	2							3 25.0%
7～9	1									1 8.3%
10～12	3									3 25.0%
13～18			1						1	2 16.7%
19～24			1							1 8.3%
25カ月～							1		1(1)	2(1) 16.7%
計	4 33.3%	1 8.3%	4 33.3%				1 8.3%		2 16.7%	12(1) 100%

H・R化療終了後再排菌までの期間をみると、36例中18例(50%)が1年以内の再排菌であったが、2年以上経てからの再排菌も24.7%に認められた。即ち、再排菌は早期排菌と晚期排菌があることが分かった。菌陰性化後のH・R化療期間と再排菌の時期との間には必ずしも相関はなく、化療期間が短いものは化療終了後早期に再排菌がみられるとは限らない。

再治療例では表4に示すように、初回治療例とやや異なり、菌陰性化後13カ月以上の長期化療例が41.7%とかなり多い。H・R終了後再排菌までの期間をみると、初回治療と同様、1年以内の排菌が多い。

2) H・R化療による菌陰性化時期とH・R終了後再排菌までの期間

初回治療例では表5のように、H・R化療1カ月目

表5 H・R化療による菌陰性化時期と再排菌までの期間

(H・R終了後再排菌：初回治療)

()は1回排菌

化療終了後 菌(-)時期	6カ月目	~12	~18	~24	~30	~36カ月	~4年	~5年	5.1年~	計
~1カ月		1(1)	1(1)	2(1)	2		1	1		8(3) 22.2%
~2	3(1)	5(1)	1	2(1)	2(1)			1		14(5) 38.9%
~3	1(1)	3(2)	1						2(1)	7(3) 19.4%
~4	1(1)	1	1	1						4(1) 11.1%
~5		1								1 2.7%
~6										
~7カ月		2								2 5.5%
計	5(3) 13.6%	13(4) 36.1%	4(1) 11.1%	5(2) 13.8%	4(1) 11.1%		1 2.7%	2 5.5%	2(1) 5.5%	36(12) 100%

表6 H・R化療による菌陰性化時期と再排菌までの期間

(H・R終了後再排菌：再治療)

()は1回排菌

化療終了後 菌(-)時期	6カ月目	~12	~18	~24	~30	~36カ月	~4年	~5年	5.1年~	計
~1カ月	1	1	4						2(1)	8(1) 66.6%
~2							1			1 8.3%
~3										
~4	1									1 8.3%
~5	1									1 8.3%
~6										
~7カ月	1									1 8.3%
計	4 33.3%	1 8.3%	4 33.3%				1 8.3%		2(1) 16.7%	12(1) 100%

壁の厚さ	型	
2mm以下	A (全周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	C (胸膜面以外)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	D (半周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
3mm前後	B (全周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	E (胸膜面以外)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	F (半周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
4mm以上	G	 <math>< \frac{1}{2}</math>
均等性収縮中の空洞	H	 <math>< \frac{1}{2}</math> 3 気管支拡張様
ブラ様輪状陰影	I	 病巣周辺の気腫, 囊胞状空洞と区別しがたいもの

1. 単房 2. 多房

図1 空洞の岩崎分類

表7 H・R化療終了時, 空洞の有無, 空洞の性状(岩崎分類)と再排菌 (H・R終了後再排菌: 初回治療)

空 洞	排 菌	計	
		1回	持続
2mm以下	1	1	0
3mm前後	1	1	0
4mm以上	1	3	6
均等収縮像中	1	1	0
ブラ様			0
空 洞 な し	5 (3)	11 (6)	16 (9)
計	11	20	31
不 明	1	4	5

A, B全周 C, E肋膜面以外 D, F半周
1. 単房 2. 多房

表8 H・R化療終了時, 空洞の有無, 空洞の性状(岩崎分類)と再排菌 (H・R終了後再排菌: 再治療)

空 洞	排 菌	計	
		1回	持続
2mm以下			
3mm前後	1	1	1
4mm以上		2	2
均等収縮像中		1	2
ブラ様		1	1
空 洞 な し		2	2
計	1	11	12
不 明	0	0	0

A, B全周 C, E肋膜面以外 D, F半周
1. 単房 2. 多房

に菌陰性化したものが22.2%，2カ月目陰性例38.9%と、かなり早期に菌陰性化を果たした症例が約60%を占めている。即ち、菌陰性化が遅延した例からだけ再排菌はあるとは言えず、早期陰性化例からも再排菌があることが分かった。

再治療例の成績は表6に示すように、初回治療例と全く同様の成績を示した。

3) H・R 化療終了時胸部 X 線所見上空洞の有無、空洞の性状(岩崎分類)と再排菌

岩崎分類¹²⁾¹⁵⁾による空洞の性状は図1に示したとおりである。

初回治療例の成績を表7に示した。空洞なし欄の()内の数はH・R化療開始前空洞があったが、化療終了時は空洞が消失した例数を示した。1回のみ排菌例と持続排菌例を分けて検討した。

空洞のない症例が、再排菌例31例中16例(51.6%)を占めており、2mm～3mm前後の空洞壁の薄い症例も3例に認められた。以上のことより再排菌は空洞壁の厚い症例ばかりから発生するとは限らないように思われる。

再治療例の成績を表8に示した。初回治療例と異なり、空洞のない症例が少なく(再排菌しない例でも無空洞例は少ないと思われる)、殆どは厚壁空洞、均等影中の空洞例であったが、3mm前後の薄壁空洞2例、プラ様陰影1例がみられた。

4) H・R 化療前排菌量と再排菌

表9に成績を示した。初回、再治療を問わず、排菌量の比較的少ない症例にも再排菌はあることを示している。

5) 塗抹陽性・培養陰性例と再排菌

ここで言う塗抹陽性・培養陰性例とは少なくとも3カ月以上、塗抹陽性、培養陰性が持続する症例とした。表10に示すように、初回、再治療とも再排菌例の殆どは

表9 化療前排菌量と再排菌(H・R終了後)

()は1回排菌

化療前排菌量	再排菌		計
	初回治療	再治療	
+	5(2)	6	11(2)
++	10(3)	3(1)	13(4)
+++	21(7)	3	24(7)
計	36(12)	12(1)	48(13)

表10 塗抹陽性・培養陰性例と再排菌(H・R終了後)

()は1回排菌

排菌量	排菌		計
	初回治療	再治療	
S(-) C(-)	34(12)	10(1)	44(13)
S(+) C(-)	2	2	4
計	36(12)	12(1)	48(13)

表11 化療前耐性と再排菌時耐性(H・R終了後再排菌：初回治療1回排菌例)

化療前耐性	再排菌耐性 化療期間	H・R感	H・R未完	H耐 R感*	R耐 H感*	H・R耐	計	不明
H・R感性	～12カ月	3					3	4
	13カ月～							1
	計	3	0	0	0	0	3	5
H・R不完全	～12カ月					1	1	
	13カ月～	2					2	
	計	2	0	0	0	1 33.3%	3 100%	
不明	～12カ月							1
	13カ月～							
	計	0	0	0	0	0	0	1
合計						1 16.7%	6 100%	6

*H感・R感……不完全も含む

塗抹陰性化と大体同時に培養陰性化した、いわゆる塗抹陰性・培養陰性例によって占められていた。塗抹陽性・培養陰性例もあったが、再排菌例に占める比率は必ずしも多くはなかった。

6) H・R 化療前耐性と再排菌時耐性

本調査においては、化療前 INH, RFP 感性例のみを対象としたが、INH 1 μ g/ml 完全耐性以上を、RFP は 50 μ g/ml 完全耐性以上を耐性としたので、化療前 INH 0.1 μ g/ml、及び RFP 10 μ g/ml のいずれかまたは両者に完全または不完全耐性例も対象のなかに含まれている。ここで言う H・R 感性とは両者のいずれにも耐性のないもの、H・R 不完全とは INH 0.1 μ g/ml 及び RFP 10 μ g/ml のいずれかまたは両者に完全または不完全耐性のもの。H・R 耐性とは両者のいずれにも耐性を示す症例とした。化療前及び再排菌時耐性の不検例を耐性不明とした。再排菌時耐性不明例中には、菌の発育が不良なため耐性検査のできなかった症例も含まれている。

表 11 は初回治療例の 1 回排菌例であるが、再排菌時耐性は 6 例中 1 例にみられたに過ぎなかった。表 12 は

初回治療の持続排菌例の成績であるが、再排菌時 47.6% は INH, RFP のいずれか 1 剤に、あるいは両者に耐性を示した。化療前 H・R 感性例からは 40.0% が、H・R 不完全例からは 54.4% が再排菌時耐性を示した。H・R 不完全例からの耐性出現率が H・R 感性例のそれより高い率を示した。なお初回治療持続排菌例の中には H・R 化療終了後、他の治療方式で治療された症例が含まれているので、H・R 化療を 12 カ月以内で終了し、その後何らの化療もされなかった真の意味の短期化療再排菌例だけについて再排菌時耐性をみた。その成績を表 13 に示した。9 例中 5 例、55.5% が、INH, RFP に何らかの耐性を示した。表 14 は再治療例の成績であるが、再排菌時耐性を示した症例は 66.6% と高率であった。H・R 感性、H・R 不完全例からの耐性出現率は、それぞれ 33.3%、80.0% と H・R 不完全例が高率を示した。化療期間の長短による再排菌時耐性の頻度を比較しようとしたが、初回治療、再治療とも例数が少なく比較できなかった。

7) 再排菌と胸部 X 線所見の悪化

表 15 に X 線悪化を伴う再排菌がどのくらいあるかを

表 12 化療前耐性と再排菌時耐性 (H・R 終了後再排菌: 初回治療持続排菌)

化療前耐性	再排菌耐性 化療期間	H・R 感	H・R 不完	H 耐	R 耐	H・R 耐	計	不明
				R 感*	H 感*			
H・R 感	～12カ月	3	2	1	1	2	9 100%	1
	13カ月～		1				1	
	計	3	3	1	1	2	10 100%	1
H・R 不完	～12カ月		4	2	2	2	10 100%	1
	13カ月～		1				1	1
	計	0	5	2	2	2	11 100%	2
不 明	～12カ月							
	13カ月～							
	計							
合計		3	8	3	3	4	21 100%	3

* H 感・R 感……不完も含む

表13 化療前耐性と再排菌時耐性 (H・R終了後再排菌：初回短期化療持続排菌例)

再排菌時耐性 化療前耐性	H・R感	H・R不完	H耐 R感*	R耐 H感*	H・R耐	計	不明
H・R感	1	2	1	0	2	6	0
			50.0%			100%	
H感 R不完	0	1	1	1	0	3	1
			66.6%			100%	
不明	0	0	0	0	0	0	0
計	1	3	2	1	2	9	1
			55.5%			100%	

*H感・R感……不完も含む

表14 化療前耐性と再排菌時耐性 (H・R終了後再排菌：再治療)

() は1回排菌

化療前耐性	再排菌耐性 化療期間	H・R感	H・R不完	H耐 R感*	R耐 H感*	H・R耐	計	不明
H・R感	～12カ月		1	1			2	
	13カ月～		1(1)				1(1)	
	計		2	1	0	0	3(1)	
				33.3%			100%	
H・R不完	～12カ月					1	1	
	13カ月～		1	2		1	4	
	計	0	1	2		2	5	
				80.0%			100%	
不明	～12カ月					1	1	
	13カ月～		1	1		1	3	
	計	0	1	1	0	2	4	
合計			4	4	0	4	12(1)	
				66.6%			100%	

*H感・R感……不完も含む

表15 再排菌と胸部X線悪化 (H・R終了後再排菌)

初回治療 ()は%			
悪化	再排菌		計
	1回	持続	
あり	2 (20.0)	12 (52.2)	14 (42.4)
なし	8	11	19
計	10 (100)	23 (100)	33 (100)
不明	2	1	3

再治療 ()は%

悪化	再排菌		計
	1回	持続	
あり	1	4 (36.4)	5 (41.6)
なし	0	7	7
計	1	11 (100)	12 (100)
不明	0	0	0

表16 再排菌例の合併症 (H・R終了後再排菌)

	初回	再治療	計
喘息	1		1
じん肺	2	1	3
糖尿病	8		8
関節ロイマ	1		1
肝障害	2		2
高血圧	1	1	2
心疾患	1	1	2
高尿酸血症	1		1
その他	1	1	2
なし	18	8	26
計	36	12	48

示した。初回治療で42.4%，再治療で41.6%であった。1回排菌例よりも持続排菌例にX線悪化を伴うものが多くみられた。

8) 再排菌例の合併症及び誘因

表16に合併症を、表17に誘因と思われるものをあげた。初回、再治療を合せてみると48例中22例(45.8%)が何らかの合併症をもっていた。合併症では糖尿病が8例と多く、じん肺、肝障害などがこれに次いだ。誘因では、かぜ、飲酒などの不規則な生活が多かった。

II. INH・RFP治療中再排菌例の成績

表17 再排菌例の誘因 (H・R終了後再排菌)

	初回	再治療	計
かぜ	8	1	9
不摂生	5		5
D.M.コントロール不良	4		4
喀血	3	1	4
全身状態悪化	1		1
喘息発作	1		1
精神不安	1		1
その他	0	0	0
なし	13	10	23
計	36	12	48

表18 菌陰性化後H・R治療期間と再排菌

(H・R治療中再排菌) ()は1回排菌

治療期間	再排菌		計
	初回治療	再治療	
～6カ月	2 (1) 6.7%	0	2 (1) 4.8%
7～12	17 (6) 56.7%	9 (1) 81.8%	26 (7) 63.4
13～18	8 (4) 26.6%	2 18.2%	10 (4) 24.4%
19～24	3 (2) 10.0%	0	3 (2) 7.3%
25～36	0	0	0
37カ月～	0	0	0
計	30 (13) 100%	11 100%	41 100%

1) 菌陰性化後治療期間と再排菌

表18に示すように、初回治療治療期間中に再排菌があった例の63.4%は菌陰性化後12カ月以内であったが、13カ月以上の長期治療例も36.6%とかなり多い。このことはH・R治療終了後再排菌例とやや異なる点である。再治療例では12カ月以内の治療期間中の再排菌が圧倒的に多かった。

2) 菌陰性化時期と菌陰性化後再排菌までの期間

表19は初回治療例の成績である。治療1カ月目、2カ月目と早期陰性化例が46.7%，3カ月以上菌陰性化が遷延したものが53.7%にみられた。菌陰性化を早期に果たした症例で13カ月以上長期に治療を続けても、治療中に再排菌するものがあることが分かる。また菌陰性化遷延例はH・R治療中かなり早い時期に再排菌をみ

表19 菌陰性化時期と菌陰性化後再排菌までの期間 (H・R化療中、再排菌：初回治療)

() は1回排菌

菌陰性化時期	再排菌までの期間				計
	～6カ月	7～12	13～18	19～24	
～1カ月		3(2)	4(2)	2(1)	9(5) 30.0%
2		5			5 16.7%
3		4(2)	1(1)		5(3) 16.7%
4		2(1)	1	1(1)	4(2) 13.3%
5	1(1)	3(1)			4(2) 13.3%
6			2(1)		2(1) 6.7%
7カ月～	1				1 3.3%
計	2(1) 6.7%	17(6) 56.7%	8(4) 26.7%	3(2) 10.0%	30 100%

表20 菌陰性化時期と菌陰性化後再排菌までの期間 (H・R化療中再排菌：再治療)

() は1回排菌

菌陰性化時期	再排菌までの期間				計
	～6カ月	7～12	13～18	19～24	
～1カ月		5(1)	2		7(1) 63.6%
2		2			2 18.2%
3		1			1 9.1%
4					
5					
6		1			1 9.1%
7カ月～					
計		9(1) 81.8%	2 18.2%		11(1) 100%

る例が多い傾向が同われた。表20は再治療例の成績であるが、早期菌陰性化例にもH・R化療中早期に再排菌するものがあることが分かった。

3) 再排菌時空洞の有無、空洞の性状(岩崎分類)と再排菌

表21に示したとおり、初回、再治療例を問わず、厚壁空洞例が多い。

4) H・R化療前排菌量と再排菌

表22に示すように、初回、再治療を問わず排菌量の少ない症例からも再排菌があることが分かる。

表21 再排菌時、空洞の有無、空洞の性状(岩崎分類)と再排菌 (H・R化療中再排菌)

() は1回排菌

空 洞	排 菌			
	壁 厚	型	初回治療	再 治 療
2mm以下	A	1/2	0	0
	C	1/2	0	0
	D	1/2	0	0
3mm前後	B	1/2	2	2(1) 20.0%
	E	1/2	0	
	F	1/2	2(1)	
4mm以上	G	1/2	7(4) 5(1)	1 50.0%
	H	1/2 3	1(1) 4(2) 0	
	均等収縮像中		68.0%	
ブラ様	I		0	0
空 洞 な し			4(3) 16.0%	3 30.0%
計			25(12) 100%	10(1) 100%
不 明			5(1)	1

A, B全周 C, E肋膜面以外 D, F半周
1. 単房 2. 多房

表22 化療前排菌量と再排菌 (H・R化療中)

() は1回排菌

化療前排菌量	再 排 菌		計
	初回治療	再 治 療	
+	6(3) 20.0%	5(1) 45.5%	11(4) 26.8%
++	6(1) 20.0%	2 18.2%	8(1) 19.5%
+++	18(9) 60.0%	4 36.3%	22(9) 53.7%
計	30(13) 100%	11(1) 100%	41(14) 100%

5) 塗抹陽性・培養陰性例と再排菌

表23に示すように、H・R終了後の再排菌例と同様に、塗抹陽性・培養陰性例の再排菌例中に占める割合は必ずしも多くはなく、塗抹、培養とも同時陰性例が多くを占めていることが分かる。

6) H・R化療前耐性と再排菌時耐性

H・R化療終了後再排菌例におけると同様の検討を

表23 塗抹陽性培養陰性症例と再排菌
(H・R化療中再排菌)

() は1回排菌

	再 排 菌		計
	初回治療	再 治 療	
S(-) C(-)	25 (9)	10 (1)	35 (10)
S(+) C(-)	5 (4)	1	6 (4)
計	30 (13)	11 (1)	41 (1)

してみると、表24のように初回治療持続排菌例17例中、再排菌時耐性不明2例を除いた15例中10例、66.6%は何らかの耐性を獲得していた。耐性出現率は化療前H・R感性例に比し、H・R不完全例に高率に認められた。表25は再治療の成績であるが、再排菌例の70%が何らかの耐性を獲得していた。

7) 再排菌時胸部X線悪化

表26に示すように、初回治療例では33.3%に、再治療例では18.2%に胸部X線悪化を伴っていた。

8) 再排菌例の合併症、誘因

H・R終了後の再排菌例の成績と同様、合併症では糖尿病が多く、誘因では生活の不摂生が目立った。

Ⅲ. 再排菌例のその後の経過について

再排菌例のその後の経過をみるにあたっては、H・R終了後再排菌例、H・R化療中再排菌例を合わせ、初回、再治療例の別なく、すべての再排菌例をひとまとめにして検討した。観察期間は1カ年間とし、1年間追求できなかった6例を除外し、再排菌例89例(表1)のうち83例について、その後の経過を検討した。

表27は再排菌時耐性と再排菌後の治療を組合せてその後の経過をみたのである。表の○印は1回だけ排菌した例。●印は再排菌後の化療で3カ月以内に、△印は6カ月以内に、●印は12カ月以内に菌が再陰性化したものである。×印は排菌持続し、菌陰性化を果たしえなかった持続排菌例である。それぞれの印を四角の枠でかこんだものは再治療例であることを示している。これで見ると再排菌時にH・Rいずれにも感性の例からは持続排菌例は11例中2例、18.2%にしかみられなかった。H・R不完全耐性例からは30%が持続排菌に追い込まれた。H耐性R感性または不完全耐性例からは54.5%に、R耐性H感性または不完全耐性例からは63.6%に、H・R両者に耐性例からは80%と高率に持続排菌例がみられた。再排菌後の治療薬をみると、1回排菌の1例を除き全例が化療をうけている。半数以上が既使用薬の

表24 化療前耐性と再排菌時耐性(H・R化療中、再排菌：初回治療持続排菌例)

化療前耐性	再排菌耐性 化療期間	H・R感	H・R不完	H耐 R感*	R耐 H感*	H・R耐	計	不明
H・R感	～12カ月		2			2	4	
	13カ月～		1			1	2	1
	計	0	3	0	0	3	6	1
				50.0%			100%	
H・R不完	～12カ月	1	1	2	2		6	1
	13カ月～				1	1	2	
	計	1	1	2	3	1	8	1
				75.0%			100%	
不明	～12カ月			1			1	
	13カ月～							
	計	0	0	1	0	0	1	0
合計		1	4	3	3	4	15	2
				66.6%			100%	

*H感・R感……不完も含む

表25 化療前耐性と再排菌時耐性 (H・R化療中再排菌：再治療)

() は 1 回排菌

化療前耐性	再排菌耐性 化療期間	H・R感	H・R不完	H耐 R感*	R耐 H感*	H・R耐	計	不明
H・R感	～12カ月	1			1		2	
	13カ月～							
	計	1		0	1	0	2	100%
				50.0%				
H・R不完	～12カ月	1(1)	1	1	2	1	6	
	13カ月～							
	計	1(1)	1	1	2	1	6	100%
				66.6%				
不明	～12カ月					1	1	1
	13カ月～			1			1	
	計			1		1	2	1
合計		2	1	2	3	2	10	100%
				70.0%				

* H感・R感……不完も含む

表26 再排菌と胸部X線悪化

(H・R化療中, 再排菌)

() は 1 回排菌

悪化	再排菌		計
	初回治療	再治療	
あり	10(2) 33.3%	2 18.2%	12(2) 29.3%
なし	20(1)	9(1)	29(2)
計	30 100%	11 100%	41(4) 100%
不明	0	0	0

みで治療されている (初回治療例 52.4%, 再治療例 65%)。未使用薬を 1 剤加えたものは初回治療例で 38.0%, 再治療例で 25%, 2 剤の未使用薬を加えたものは少数例に過ぎなかった。

治療薬別に持続排菌出現率をみると、既使用薬のみの治療では 39.1%, 2 剤加えたものでは 75% が持続排菌に追い込まれている。

表 28 は再排菌時耐性と X 線所見増悪の有無と再排菌

後の経過の関係をみたものである。胸部 X 線所見の増悪を伴わない症例から持続排菌に追い込まれたものは 35.8%, 増悪例では 56.7% であるが、増悪例でも INH, RFP 感性例では再排菌後の治療によって再陰性化するものが多く、増悪がなくても RFP 耐性例の再陰性化は少ない。再排菌後の経過を左右するのは再排菌時耐性であることを示している。

考 案

INH・RFP 治療における再排菌の問題は、これまで国療化研においても 1 度報告をし¹³⁾、また同じ国療化研参加の各施設の資料を使用して、望月も報告¹⁴⁾したところであるが、必ずしもその要因については明快な回答は得られなかった。今回、我々は再び INH・RFP 化学療法の問題をとりあげ、種々検討を加え、できればその要因を明らかにする手掛りでも得られればと考えた。観察にあたっては、INH・RFP 化療終了後の再排菌、INH・RFP 化療中の再排菌に分け、更に初回治療例、再治療例に分けて検討したが、いずれも大体似かよった成績を得た。従ってこれらの成績を総合して、再排菌の問題を考察することにした。

表 27 再排菌時耐性と再排菌後の治療による再排菌例のその後の経過

()は%

再排菌後 治療 耐性	既使用薬のみ	未 使 用 薬			全部他剤 に 変 更	治療せず	持続排菌例 / 例 数
		1 剤 加	2 剤 加	3 剤 加			
H・R 感	○ △ □ ○ ○ ○	● ● ×		○			2 / 11 (18.2)
H・R 不完	○ ● ● ○ △ □ ● ● ⊙ □ ● ⊙ □	○ × □ ● × □ ⊙ ×	●		⊙		6 / 20 (30.0)
H耐・R感 *	⊙ □ ⊙ □ ×	○ × ● △	□				6 / 11 (54.5)
R耐・H感 *	○ × □ ○ ×	⊙ × □ ⊙ × □					7 / 11 (63.6)
H・R 耐	○ □ □ × □ × □ ×	● × □ ⊙ ×	□		×		12 / 15 (80.0)
不 明	○ ○ ● ○ ○ × ○ ○ ○ ○	○ ○ ×	×		○		3 / 15 (20.0)
持続排菌例 / 例 数	18 / 46 (39.1)	14 / 29 (48.2)	3 / 4 (75.0)	0 / 1 (0)	1 / 2 (50.0)	0 / 1 (0)	36 / 83 (43.4)

	1 回 の み 排 菌	3 カ 月 以 内 菌 陰 性 化	6 カ 月 以 内 菌 陰 性 化	12 カ 月 以 内 菌 陰 性 化	12 カ 月 以 上 菌 陽 性
初 回	○	□	△	⊙	×
再 治 療	○	●			×

* R 感・H 感は不完も含む

まず、治療後の再排菌の時期についてであるが、再排菌には治療終了後1年以内の早期再発例と、3年以上を経てからの晩期再発例があることは、我々の先に報告¹³⁾したところであるが、今回の成績でも全く同じ結果が得られた。早期再排菌例は治療期間、そのほかいろいろの要因の集積によるのであろう。晩期再排菌例は治療終了後の管理の問題としてとらえるべきであろう。即ち生活の不摂生、そのほか生活環境が免疫力を低下させて再排菌が起ると考えたい。

さて再排菌は治療期間が短か過ぎるためではないかと言う疑問がわくが、それだけが再排菌の大きな要因ではないように思われる。今回の調査においては1年以上H・R治療を継続した症例からも再排菌はみられるし、またH・R長期治療中の症例からも再排菌はみられた。これらの事実から考えると、治療期間を長期にすることが、再排菌をなくす唯一の方法とは考え難い。H・R治療中に再排菌をみる例でも、治療開始後12カ月以内の早期再発例が多いことから考えても、治療期間だけが再排菌の大きな要因とは考え難い。

次に再排菌は治療開始後菌陰性化が遅延した症例に多いのではないか。本調査の結果からは必ずしもそのようには思えない。H・R治療中の再排菌例には菌陰性化遅延例がかなりの率に認められたが、治療終了後再排菌例では早期に菌陰性化した症例からも再排菌がみられることが分かった。従って菌陰性化が早期に果たされた症例からは再排菌が少ないときめつけるのはやや早計のように思われる。なお菌陰性化が早期に果たされた症例でも、H・R長期治療中に再排菌をみた例もあることは注目に値しよう。

H・R治療終了時の胸部X線所見、空洞の有無、岩崎の分類による空洞壁の性状と再排菌の関係を見たのであるが、空洞のない症例、空洞壁の薄い症例からも再排菌があることが分かった。

なお、H・R治療終了時厚壁空洞ありからの再排菌例と、空洞なしからの再排菌例の間には、治療期間に差があるのではないかと、空洞なし例の治療期間が空洞あり例に比し、短いものが多かったのではないかと疑問がわくが、本調査ではそのような事実は認められなかつ

表28 再排菌時耐性、再排菌時X線増悪と再排菌例のその後の経過 ()は%

再排菌時耐性	X線増悪	
	なし	あり
H・R感	○ ● □ ○ ○ ○	○ × □ ● △
H・R不完	○ ● △ ● □ ○ ● × □ ● ● × □ ●	○ × □ ○ × ○ ○
H耐R感*	○ × □ □ ● □ ○ □ ○	△ ×
R耐H感*	○ × □ ○ □ ○ ○	× □ × ×
H・R耐	○ × □ ○ × □ × □	● × □ × □ × □
不明	○ ○ ○ × ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ × ○ × ●
	19/53 (35.8)	17/30 (56.7)

	初回	再治療
1回のみ排菌	○	□
3カ月以内菌陰性化	●	■
6カ月以内菌陰性化	△	
12カ月以内菌陰性化	◎	
12カ月以上菌陽性	×	□

*R感・H感は不完も含む

た。即ち空洞なし例でもかなり長期に治療をほどこしたものが認められた。

以上のことから再排菌は空洞壁の厚い症例のみから起こるとは限らないと思われる。亀田¹⁵⁾も治療終了時の空洞の有無及び空洞壁の厚さは直接再発には関係がないことを明らかにしている。

H・R治療前の排菌量は直接再排菌とは関係がないように思われる。また本調査においては、再排菌例は塗抹、培養同時陰性化例が多く、塗抹陽性・培養陰性例は少なかった。従って塗抹陽性・培養陰性が再排菌の大きな要因とは考え難い。

次に再排菌例の再排菌時耐性の問題であるが、今回の

調査では菌陰性化後治療期間が1年以下の短期化療再排菌例の55.5%はINH, RFPのいずれか1つ、または両者に耐性を持っていた。このことはFoxら³⁾の報告と異なる点である。またH・R治療前の感受性と再排菌との関係をみたのであるが、対象は治療前H・R感性の症例としたが、INHは1μg/ml, RFPは50μg/ml完全を耐性としたため、INH 0.1μg/ml及びRFP 10μg/mlのいずれかまたは両者に完全耐性または不完全耐性の症例も対象中にいくらか含まれている。治療前H・R感性例とH・R不完全耐性例とはほぼ同数であったが、再排菌時耐性を示す例はH・R不完全耐性例の方に多く認められた。再排菌の要因の1つとして、菌の感受性の問題が考えられるであろう。

再排菌例の合併症をみると、45.8%は何らかの合併症を持っていた。合併症のうちでは糖尿病が最も多かったが、これが直接再排菌につながるかどうかは不明である。亀田¹⁶⁾によれば糖尿病合併例1~5年間の追跡で再排菌は2.1%、非合併症例の1~3年の追跡で再排菌は1.5%で両者の間に大差はなかったと言う。

誘因については、かぜ、不規則な生活などが考えられ、特に晩期再発例には管理の在り方を含めて、このことが考慮されなければならないであろう。

再排菌のその後の経過についてみると、再排菌があって、その後持続排菌に追い込まれる症例の殆どは再排菌時、H・Rいずれかに耐性例、特にRFP耐性例、あるいはH・Rの両者に耐性を持った症例であった。従って再排菌例のその後の経過を左右するのは再排菌時の耐性の有無であると言える。

なお今回の調査で分かったことは、再排菌以後の治療では既使用薬のみで治療されたものが半数以上にみられ、未使用薬を1剤加えたものは約30.0%、2剤加えたものは約10%に過ぎなかった。また未使用薬を加える時期も再排菌をみたあとかなりの遅れが目立った。H・R短期療法では再排菌があっても耐性は出現せず、再びH・Rを使用すれば菌陰性化が果たせると言う通念があるため、思い切った薬剤の変更がなされなかった傾向があった。

本調査ではH・R治療12カ月以内の短期化療例からの再排菌例でも55.5%に何らかの耐性を得ていた。H・R短期化療例からの再排菌例はH・Rに感性とは限らないので、できるだけ早期に未使用薬剤を加えて治療したほうがよいように思われる。本調査の成績では既使用薬剤のみ、未使用薬1剤加えたもの、2剤加えたもの間に持続排菌に追い込まれる率に目立った差はなかったが、少数例で比較に耐ええないと思われる。

胸部X線悪化を伴った再排菌例のほうが、X線悪化を伴わない症例より、その後の菌の経過が不良のようである。胸部X線悪化を伴った症例は1回排菌例には少

なかったが、持続排菌例にはかなり高い率に認められた。

なお、1回みの再排菌例は予後良好であったが、本調査では1例を除き、すべて再排菌後化学療法がほどこされているので、化療がほどこされなかったらどうなったかについては、何も言えない。従って1回排菌は臨床的に無視していいかどうか、本調査の結果からは言及することができない。本調査の結果は、経過観察中排菌があると、それを無視して通ることができなかったことを示している。しかし、本調査のH・R終了後再排菌初回治療の1回排菌例(表11)12例中6例が再排菌時耐性不明であったが、この6例中2例は耐性検査のための増菌で菌の発育が不良で耐性検査ができなかった。1回排菌例のなかにはこのように菌の生活力の減弱した例もあるのであろうから、1回微量排菌例は、直ちに化療を開始することなく、経過を観察してもよいのではなかろうか。

結 論

治療開始時、INH・RFPは感性でINH・RFPを主軸とする化学療法を6カ月以上継続使用し、6カ月以上培養陰性が続いた後に、再び培養陽性となった再排菌例89例を対象とし、種々の観点から検討を試み、次の結果を得た。

1) INH・RFP化療終了後の再排菌には、早期再排菌と晩期再排菌がある。

2) INH・RFP化療終了後の再排菌は短期化療ばかりではなく、長期化療例にも認められた。

3) INH・RFP化療中の再排菌には長期化療中の再排菌もかなりあることが分かった。

4) 6カ月以上、INH・RFP化療をした症例からの再排菌は化療期間とは直接関係はなさそうである。

5) INH・RFP化療開始後菌陰性化時期が早期の症例からも再排菌はみられた。

6) 胸部X線所見上、H・R化療終了時空洞の有無、空洞壁の性状は直接再排菌とは関係ないと思われる。

7) INH・RFP化療前の排菌量は直接再排菌とは関係ないと思われる。

8) 塗抹陽性・培養陰性例以外の症例からも再排菌はみられる。

9) INH・RFP初回短期化療例からの再排菌例の55.5%はINH・RFPに何らかの耐性を獲得していた。

10) 再排菌例の合併症では糖尿病が多く、誘因では、かぜ、生活の不摂生が多くみられた。

11) 再排菌例の再排菌後の菌経過を左右するものは再排菌時のINH・RFPの耐性と考えられる。

12) 再排菌後の化療では既使用薬剤だけで治療されたものが多く、思い切った薬剤の変更がなされたものは少

なかった。

13) 胸部X線像悪化を伴った症例は、悪化を伴わない症例より、その後の菌の経過が悪かった。

本論文の要旨は第61回日本結核病学会総会において報告した。

本研究の実施にあたり、参加、協力を頂いた下記の48施設の方々から感謝申し上げます。

道北病(桑島 核他1名)札幌南病(佐藤俊二)青森病(町田和幸)宮城病(大沼丈男)山形病(木村久男)福島病(糸永 薫)西新瀉病(土屋俊昌)西群馬病(斉藤龍生)宇都宮病(菊地慶行)東松本病(上原章平)西甲府病(桧垣晴夫)東埼玉病(綿引定昭)千葉東病(浦上栄一)松戸病(小野寺忠純)神奈川病(上村 等)南横浜病(松井 紀)晴嵐荘病(渡辺定友)村山病(江原直)東京病(佐藤紘二他2名)天竜病(和田龍蔵)石川病(粟井正則)恵那病(日米康樹)静澄病(橋詰誉世)岐阜病(白木 硬)中部病(中村栄一)比良病(金綱史至)南京都病(池田宣昭)刀根山病(山崎正保)近畿中央病(小西池穰一)兵庫中央病(立石昭三)津山病(中西洋二)南岡山病(原 正夫)広島病(佐々木ヨリ子)畑賀病(小泊直美)柳井病(増本 寛)西香川病(小出鈴三)愛媛病(近藤恒三郎)南福岡病(横田剛男)福岡東病(重松善之)大牟田病(原田泰子)東佐賀病(小江俊行他2名)再春荘病(多賀泰雄)熊本南病(弘 雍正)長崎病(植田保子)西別府病(大石都子)宮崎東病(久光富貴子)日南病(中野太古他1名)沖縄病(大城盛夫)

文 献

- 1) East African / British Medical Research Council. Controlled clinical trial of short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis (1st-3rd report), *Lancet* i : 1079, 1972 ; i : 1331, 1973 ; ii : 237, 1974.
- 2) 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.
- 3) Fox W. and Mitchson, D. A. : Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 111 : 325, 1975.
- 4) 山本和夫他 : 肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報), *結核*, 52 : 39, 1977.
- 5) 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.
- 6) 相沢春海: 肺結核の短期化学療法, 臨床から, 結核, 53: 593, 1978.
 - 7) 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.
 - 8) 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1報), 結核, 54: 467, 1979.
 - 9) 浦上栄一: 肺結核の短期療法—日本の現状, 治療学, 2: 733, 1979.
 - 10) 小田敏郎: 肺結核の短期化学療法, 第1報, 未治療患者に対する RFP, INH, Eb, 9カ月治療の成績, 結核, 55: 331, 1980.
 - 11) 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.
 - 12) 岩崎龍郎: 菌陰性空洞, 第41回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核, 41: 378, 1966.
 - 13) 国療化研: 肺結核症における強力治療の失敗例の要因検討, 医療, 39: 49, 1985.
 - 14) 望月孝二: 第20回日本胸部疾患学会総会シンポジウム, 肺疾患治療の問題点, 肺結核治療の問題点 (特に再排菌について), 日胸疾会誌, 18: 597, 1980.
 - 15) 亀田和彦: 第58回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核化学療法強化をめぐる, 胸部X線検査の位置づけ, 結核, 58: 501, 1983.
 - 16) 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.