

第 63 回総会シンポジウム

Ⅲ. 治療の困難な肺結核の対策

座長 亀田 和彦 (大阪府立羽曳野病院)

受付 昭和 63 年 7 月 18 日

The 63 rd Annual Meeting Symposium

Ⅲ. PREVENTION OF DEVELOPMENT OF INTRACTABLE TUBERCULOSIS

Chairman : Kazuhiko KAMEDA *

Symposists :

1. Shunji SATO (National Sanatorium, Sapporo-Minami Hospital)
2. Mizue SATO (Research Institute of Tuberculosis, JATA)
3. Taro MIWA (National Sanatorium, Higashi-Nagoya Hospital)
4. Wataru YAMAGUCHI (Osaka Prefectural Nursing College)

Additional Speaker :

Nobuaki IKEDA (National Sanatorium, Minami-Kyoto Hospital)

(Received for publication July 18, 1988)

In this symposium, it was discussed how to treat and/or prevent the development of intractable tuberculosis which is resistant to any of main anti-tuberculosis drugs.

The following several intractable cases were analyzed from the therapeutic point of view : newly-diagnosed, severely-ill cases which died in spite of intensive treatment ; cases in which bacilli in sputum converted to negative by chemotherapy but resulted in irreversible respiratory failure ; and re-treatment cases, especially with long-lasting positive bacilli in sputum. Through the analysis of these cases, the following points were emphasized and summarized as the conclusion of this symposium.

1. Importance of early case findings.
2. Necessity of oxygen inhalation therapy for the severely-ill tuberculosis cases, to prevent the development of chronic respiratory failure.
3. Procedures how to prevent defaulters.
4. Inappropriate change of regimen one after another for multi-drug-resistant cases.
5. Use of four minor drugs including PZA for the intractable cases resistant to both INH and RFP. Surgical treatment should be considered for cases with indication for surgery.
6. Availability of ofloxacin in the treatment of cases with chronic bacilli excretors.
7. Intensification of training for general physicians on the importance of tuberculosis control.

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

8. Intensified leadership of tuberculosis advisory committee of health center in the tuberculosis control program.

1. 再治療の検討から
佐藤俊二（国立療養所札幌南病院）
2. 再治療有耐性例の検討から
佐藤瑞枝（結核予防会結核研究所）
3. 呼吸不全とのかかわり
三輪太郎（国立療養所東名古屋病院）
4. 難治化要因の検討
山口 亘（大阪府立看護短期大学）
（特別発言）
難治肺結核に対するオフロキサシンの臨床効果
池田宣昭（国立療養所南京都病院）

治療困難な肺結核とは、終局的には主要薬剤にほとんどすべて耐性を獲得し、常時またはときどき排菌を続け、その排菌を止めることができなくなった症例と定義して差支えないであろう。しかし本シンポジウムでは、かかる難治結核そのものに対する対策ではなく、そのような難治結核を作らぬようにするにはどうすればよいか、その対策を討議することに主眼をおいて進められた。

治療に困難をきたす要因は、表1に示すごととき種々な事柄が考えられる。しかし困難さの段階をどこにおくかで異なるが、基本的には現在の化学療法の主役をなすINH, RFPに耐性を獲得してしまっているか否かが、治療を困難にするか、あるいは容易に治療目的を達成しうるかの鍵をにぎっていると思われる。結核治療の勝負どころは初回治療時と、今一つその患者にとって最初の再治療時の2回のチャンスにあると考えられる。とくに再治療における治療の進め方は重要であって、INH, RFPに耐性のある症例に対し十分な配慮なく漫然と再治療を進めるならば、その結果永久的な持続排菌例を作り出すことになるであろう。

表に掲げた難治化の要因と対策について、シンポジウムで話題にのぼったことがらを述べる。

1) 発見時重症例

発見時、すでに学会分類Ⅰ型、Ⅱ₃型のごとき進展した重症例は、化療の効果が発揮されるまでの早期に死亡するものがあり、これらはPatient's delayもさることながら、Doctor's delayといわざるをえない症例も無視できない率にみられることから、一般医療機関の医師に対する結核教育の必要性が指摘された（結研・佐藤）。また発見時広範な病巣をもつ例、とくに化療により肺病

変の改善度は良好であっても、下肺野に気腫性変化の出現するものに対しては、早目に酸素吸入を実施することが、肺結核後遺症としての呼吸不全の発生を防止するうえで大切な対策であるとされた（三輪）。

いずれにせよ、予後不良となるごとき状態まで放置される症例のあることは、結核対策の患者発見の点で重要な問題である。

2) 不適正治療

近年ほぼ満足された使用率になってはいるが、初回治療当初にRFPを使用することの徹底が必要である。同時に初回例未治療耐性もわずかながら存在すること、および再治療時の処方選択に重要な資料となるので、治療開始時の耐性検査は必ず実施することである。しかし、せっかく検査を実施していながらその情報把握が十分でないため、無効薬剤が継続投与されている例があることが指摘された（山口、結研・佐藤）。また1年以上の継続治療あるいは再治療時に、耐性検査結果が判明した時点で、耐性薬剤を1剤ずつ変更することは好ましくなく、結局使用薬剤を順に耐性化することになるとの警告は、すべての演者が共通して述べたところであり、持続耐性菌排出例の発生防止にきわめて大切な対策である。

また、INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、EB 2.5 $\mu\text{g/ml}$ の完全耐性は臨床的に有効と判断し難いので、医療基準（検査指針）を再考すべきでないかとの意見が出された（山口）。

3) INH, RFP両剤耐性例に対する治療

冒頭に述べたごとくINH, RFP両剤に耐性のある例は、他のminor drugを使用することになるが、治療困難となり持続排菌例にもち込む危険が高い。この場合、

表 1 治療困難な症例となる要因とその対策

要 因	対 策
発 見 時 重 症	◦有症状時の受診のすすめの徹底と医師の適確な診断 ◦呼吸不全に陥らさぬための早目の酸素投与
不 適 正 治 療 RFP 非使用 処方変更方法の誤り	◦RFP の初期使用の徹底 ◦耐性薬剤を 1 剤ずつ変更せぬこと
耐性（とくに INH, RFP 両剤耐性） 併用薬剤の不足 外科治療適応決定の遅れ 治療終了の時期の判断の誤り	◦感性 minor drug 3～4 剤使用 ◦PZA の積極的使用 ◦ofloxacin の使用も考慮 ◦硬化壁空洞残存例には早目に外科治療 ◦菌陰性持続16カ月以上を確認してから治療終了
患 者 の 非 協 力 性格、病識、健康観、生活状況、酒癖、 社会的環境など	◦脱落防止策の実施 ◦治療終了まで入院させる ◦問題患者の受入れ医療機関の整備充実
薬 剤 の 副 作 用	◦キメの細かい脱感作（とくに INH, RFP）
合 併 症	◦合併疾患の治療
免 疫 機 能 低 下	◦免疫学的研究の臨床への応用 （IL ₂ 投与などに期待）
医師の結核ばなれ 診断の遅れ 治療計画の誤り	◦一般医師に対する結核教育の徹底 ◦結核診査会の指導性の強化

KM, TH, CS が使用されることが多いが、感性初回例とは異なり、長期の菌陰性期間の持続が必要と思うが、それよりも早目に外科的治療を実施することが望ましいとされた（札幌：佐藤）。この意味で、最近排菌さえ止まれば良とする考えから、ともすれば軽視されがちな胸部 X 線診断も、minor drug 使用中の場合は、RFP 出現以前と同様の考えで、空洞の大きさ、壁の厚さ、病巣の拡がりなど慎重に考慮し、以後の患者の予後を推測せねばならない（札幌：佐藤、山口）。

INH, RFP 両剤あるいはその他の幾つかの薬剤に耐性のある排菌を続ける例に対して、Ofloxacin を投与することにより約 10～14% の排菌陰性化が期待できるとの報告があったが（池田）、長期排菌例になる前の段階で本剤を使用することが治療困難な症例を作らぬ一つの対策となりうるのではないかと思われた。本剤の抗結核薬として認可されることを切望したい。

亀田は、羽曳野病院において INH, RFP 両剤耐性例に実際に行った治療を retrospective に調べ、菌陰性期間、空洞の性状と、処方とくに PZA の使用の有無を関連させて予後を見た成績を示した（表 2）。

表中○印は、治療終了後 2～3 年（長いもので 5 年）の追跡で再排菌なく良好に経過しているもの、●印はまったく菌陰性化が得られなかったもの、およびいったん表中に示す期間菌陰性化したが後日再排菌が起り、そのまま停止しなくなった不良例である。

この成績は、a) PZA を使用しても一度も排菌の停止をみないものも多い（I 型が多い）が、b) PZA を含めぬ処方では、いったん 3～18 カ月菌陰性持続が得られても結局はほとんど後日再排菌をみるのに対し、PZA を含めた処方を使用し、12 カ月以上菌陰性が持続した例は、その後も再排菌をみるのが少ないことを示し、かかる症例に PZA を試みる余地のあることを物語っている。c) また、PZA 使用の有無とは別に、外科治療を実施したものは、術直前まで菌陽性であった例も含めて、きわめて良好な結果が得られていることを示している。

今後例数を重ねて検討する必要があるが、INH, RFP 耐性例を永久持続排菌例にもち込まないようにするための実際的な治療対策として、一つの示唆を与えているものと思われる。詳細な検討は不十分であるが、EVM, CS, PZA それに Ofloxacin を加えた 4 剤併用が良い

表 2 H・R 耐性69例の治療と予後 ○治療成功 ●治療不成功

			P Z A (-)			P Z A (+)			O P	
菌 (-) 期間 (月)			0	～ 11	12～18	0	～ 11	12～18	術 前 の 菌	
									(+)	(-)
空 洞 例	非 硬 化	～ 4 cm		● ● ●	○●		○● ○●	○ ○	○	
		4 ～		●	○●			○ ○	○	
	硬 化	～ 4		● ● ● ●			●	○	○ ○	○ ○
		4 ～	● ● ●	● ● ●	○●● ●● ●● ●	●●●●● ●●●●● ●●●●●	● ● ●	○● ○ ○ ○	○	○
非空洞例					○			○		
計	病 型	I	3	0	2	9	1	2	1	
		II (Ⅲ)	0	11	9 (1)	5	7	7 (1)	10	
	成功例／例数		0／3	0／11	4／12	0／14	2／8	9／10	11／11	

のではないかとの印象を抱いている（亀田）。

4）非協力な患者に関連して

従来から治療失敗ひいては治療困難となる原因のなかで最も頻度の高いのは、患者自身の治療からの脱落といわれている。亀田は、結研附属病院、羽曳野病院の外来で実施している患者の脱落防止方式をスライドで紹介し、これにより脱落傾向にある患者の約2分の1は再び外来通院に戻しうるとした。結核の外来治療の比重が増している現在、保健所とも連携をとった脱落防止を、それぞれの施設で考案し実施することが必要であろう。

山口は、大阪市の愛隣地区における患者の受療状況から、これらの多くは医学的な難治ではなく、社会的な理由で難治化していくことが多いとし、社会的弱者に対する医療側の努力なくして難治化は防ぎえないと述べた。

5）合併症と副作用

いかなる合併症が実際に結核治療を進めるうえで困難を伴うかは、今後より厳密な調査研究が必要と思われる。合併症のなかには、結核発症の引金となるものがあることは否定できないが、特殊な免疫不全症は別として、治療効果にはそれほど影響はないのではなかろうか（山口）。腎疾患に対する透析可能な施設、精神病患者を受入れ可能な施設が結核病院に少ないことは問題であるが、結核治療そのものはそれほど高度なテクニックは不要と思わ

れるので、該疾患の治療ができる施設で結核治療を積極的に行うよう、その考え方を変換すべきであると思われる。

ただ、アトピー性、アレルギー性素因のある患者は多剤に薬疹等の副作用が多発するため、これらは治療が容易ではない。患者個人にとっては不運という以外なく、主治医の裁量で脱感作など case by case の対応をせざるをえない。お叱りを受けるかも知れぬが、結核対策として大きく取上げるほどの頻度ではないので、あまり時間を費やして討議することは差し控えた。

6）免疫機能低下の患者

重症の糖尿病合併例、および今後増加するであろう AIDS 患者も含め compromised host に対する対策は、今後重要な研究課題となるであろう。強力化療により結核菌を叩くという攻めの治療に対し、免疫学的研究を基盤とした生体防御をめざしての IL₂ の投与などによる守りの治療の進歩に期待したい。

7）医師の結核ばなれの問題について

近年のごとく結核化学療法が発達してくると、一般病院、開業医でも患者の治療は十分実施しうることも事実であるし、患者発見の段階でも新登録患者の多くは有症状時の医療機関への受診によって発見されている状況から、地域一般医療機関の結核対策に果たす役割は、きわ

めて大といわねばならない。かくて、結核対策を一般 Health Service に integrate することが望ましいとの考え方に立ってわが国の結核対策が進められてきている。そのこと自体正しい姿であることに異論はないが、治療困難な症例を対象とした諸演者の発表内容からすると、integrate した場合の功罪の罪の方が大きくあらわれている印象をうける。発見時重症患者の Doctor's delay, 治療を進める場合の不適正な処方の変更が多いこと、さらに持続排菌例に持ち込まれた患者の約3分の2は最初の治療が結核非専門医療機関でなされていたという事実(山口)は、一般医師の結核ばなれと、結核教育の不徹底さを物語っているといわねばならない。

最近のイギリスの Statement (Drug and Therapeutics Bulletin : Vol. 26, No. 1, 11, Jan. 1988) では、結核が減少してきた現在、まれにしか結核患者をみない一般医が効果的に治療するのは困難であるので、結核治療は呼吸器疾患の専門家が行うべきであるとしている。

結核事情がイギリスほどでないにしても、薬剤の副作用

用や合併症をもつ患者をどう治療するかといった各論的なことよりも、わが国における National Policy として、今後も一般医師、病院において結核患者を取扱ってでも治しうるという方針を押し進めていくのか、あるいは結核患者を発見した場合は早く結核専門病院へ送れという方針に変更するのか、そのいずれを取るかを検討することが基本的な問題と思われる。前者の方針を貫くのであれば、結核指定医療機関とくに地域の一般病院、総合病院の医師への結核教育を今以上に徹底を計らねばならない。また地域における指導的立場にある結核診査会そのものの強化を計り、一般医療機関への指導性を発揮できるようにせねばなるまい。

結核の減少していくスピードよりも、医師の結核から関心をなくしていくスピードの方が早い現状は、結核対策に重大な問題を投げかけている。治療の困難な持続耐性菌排出例が、医療を施す医師側の責任によって生じるようなことだけはあってはならないと思われる。

1. 再治療の検討から

国立療養所札幌南病院 佐藤 俊二

はじめに

最近の肺結核初回治療の優れた成績¹⁾²⁾は、すでに他の感染症のそれと比較しても何ら遜色のない段階に達しているといえよう。しかし、発見時超重症で治療の効果をまたずに死亡する例、副作用や薬剤耐性のために薬剤の使用が制限される例を前にするとき、あるいは不規則な化療、治療中断などのために初回治療に失敗した例、また、まれであるにせよあり得るであろう再感染例を含めて、再発例に、再治療、再再治療を余儀なくされるとき、われわれは肺結核治療の難しさを改めて感じさせられるのである。この場合の難しさの第一は、主要薬剤耐性、特に RFP, INH 耐性例の治療に関するものである。初回治療のような確立された標準方式は用い得ず、患者一人一人について個別的に治療方式を決める必要があるからである。

今回、われわれの病院における再治療例の検討を行ったので、その結果を報告する。

対 象

最近5年間に国療札幌南病院に入院した肺結核患者のうち、それまでに1回以上の化療歴があり、菌陰性期間が6カ月以上に達した後再排菌した患者を対象とした。したがって初回治療から引き続いた持続排菌例は除かれている。最初の再治療を第2回目治療例とし、第2回目

治療後の再排菌例および第2回目治療の失敗例を第3回目以降治療例とした。

症 例 背 景

表1に示したように症例数は78例、性別は7.7:1と男性が多く、平均年齢56.9歳、60歳以上が39.7%を占める高齢層であり、発病以来月数は216カ月であった。またRFP使用が一般化しない昭和44年以前に初回治療を受けた例が35.9%を占めていた。第2回目治療例(以下A群)46例(59.0%)、第3回目以降治療例(以下B群)32例(41.0%)であった。レ線像では学会分類I, II型が83.3%と大多数であり、空洞の性状では硬化壁空洞が57.7%と過半数であった。喀痰中結核菌は塗抹培養いずれも陽性73例(93.6%)、培養のみ陽性(20コロニー以上)3例(3.8%)、塗抹のみ陽性(G2号以上連続2回またはG4号以上1回)5例(6.4%)であった。入院後比較的早期(8カ月以内)に手術にふみ切った7例(8.9%)を除いた71例について、化療の成績を検討した。

成 績

1. 薬剤耐性(表2): 主要薬剤に耐性のない例はA群では57.5%, B群では29.1%, 3剤以上耐性はA群7.5%, B群29.1%であり、なかでもRFPとINH両者に耐性を有する例は、A群では15.0%, B群では

表1 背 景 因 子

性	男	69例	88.5%
	女	9例	11.5%
年 齡	平 均	56.9歳	
	60 歳 以 上	31例	39.7%
病 歴	発病以来月数平均 治療期間月数平均 S 44年以前の化療	216カ月 26.4カ月 28例	35.9%
	治 療 2 回 目	46例	59.0%
レ 線 像	治 療 3 回 目 以 上	32例	41.0%
	I 型	23例	29.5%
	学 会 II 型	42例	53.8%
	III 型	13例	16.7%
	空 洞 非 硬 化 壁	20例	30.8%
結 核 菌	硬 化 壁	45例	57.7%
	塗 抹 陽 性	75例	96.2%
治 療	培 養 陽 性	73例	93.6%
	化 療 の み	71例	91.0%
治 療	手 術 の み	7例	9.0%

45.8%であった。

2. 治療薬剤 (表3) : RFP・INH を主体とした主要薬のみで終始した例は A 群では 64.4%, B 群では 24.0%であり, 主要薬+その他の抗結核薬で開始した例は A

群では 22.2%, B 群では 32.0%であった。また化療途中で主要薬からその他の抗結核薬に変更した例は A 群では 8.9%, B 群では 28.0%であり, 主要薬以外の minor drugs のみで終始した例は A 群では 4.4%, B 群では 16.0%であった。なお, PZA の使用例は A 群では 13.3%, B 群では 44.0%であった。

3. 菌経過: 菌培養陰性化率 (図 1) は全症例では 6 カ月目 74.6%, 12 カ月目 85.1%であったが, 19 カ月目に 1 例, 25 カ月目に 1 例陰性化した例があり最終的には 88.1%の陰性化率であった。A 群と B 群を比較すると, 6 カ月目では A 群 83.7%, B 群 58.3%, 12 カ月目では A 群 95.3%, B 群 70.8%であり, いずれも有意の差 (χ^2 テスト, $P<0.05$) がみられた。

レ線像の学会 I, II 型と III 型の菌培養陰性化率 (図 2), 空洞型と菌培養陰性化率 (図 3) では 6 カ月目, 12 カ月目ともに有意の差はみられなかった。

耐性主要薬剤数と菌培養陰性化率との関係を図 4 に示したが, 主要薬剤すべてに感受性の例では 6 カ月目 96.7%, 12 カ月目 100%であったのに対し, 1 剤耐性, 2 剤耐性, 3 剤以上耐性例では, それぞれ 6 カ月目 75.0%, 46.4%, 20.0%, 12 カ月目 87.5%, 73.3%, 40.0%であり, 耐性の無い例と 2 剤耐性例との間には 6 カ月目の成績に有意の差 ($P<0.01$) がみられた。再治療の成績を左右すると考えられる RFP・INH の耐性と菌培養陰性化率との関係を図 5 に示した。両者ともに感受性, いずれか一方に耐性, 両者ともに耐性の 3 群に分けて比較すると, それぞれ 6 カ月目 94.3%, 42.9%, 23.5%,

表2 薬 剤 耐 性

		※主要薬 (R, H, S, E) 耐性				R, H 耐性	
		無	1 剤	2 剤	3, 4 剤	R or H	R & H
治療 2 回目 N = 40	例数	23	5	9	3	13	6
	%	57.5	12.0	23	7.5	32.5	15.0
治療 3 回以上 N = 24	例数	7	3	7	7	9	11
	%	29.1	12.5	29.1	29.1	37.5	45.8

R : RFP 50 mcg/ml, H : INH 1 mcg/ml, S : SM 20 mcg/ml, E : EB 5 mcg/ml 耐性

表3 治 療 薬 剤

		主要薬のみ	主要薬+ 二次薬	主要薬 ↓ 二次薬	二次薬が 主体	PZA の使用
治療 2 回 N = 45	例数	29	10	4	2	6
	%	64.4	22.2	8.9	4.4	13.3
治療 2 回以上 N = 25	例数	6	8	7	4	11
	%	24.0	32.0	28.0	16.0	44.0

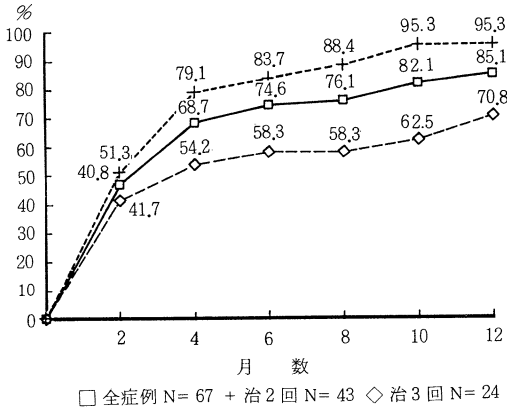


図1 菌培養陰性化率

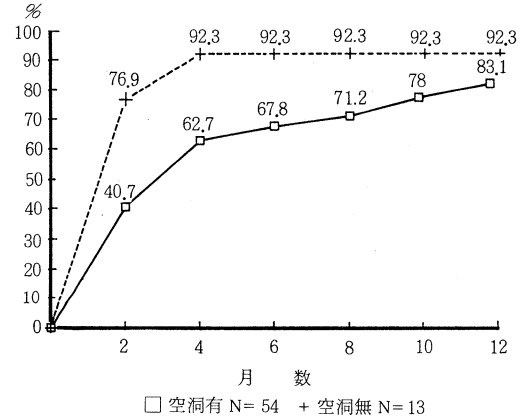


図2 空洞の有無と菌陰性化率

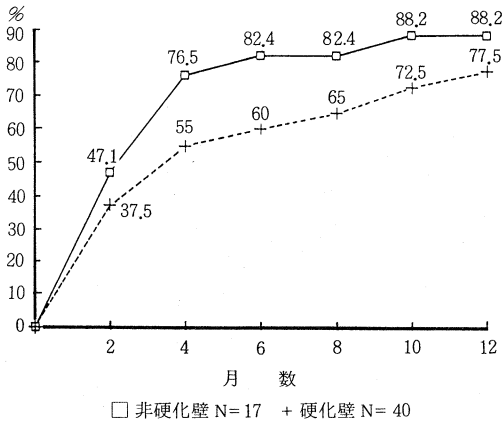


図3 空洞の性状と菌陰性化率

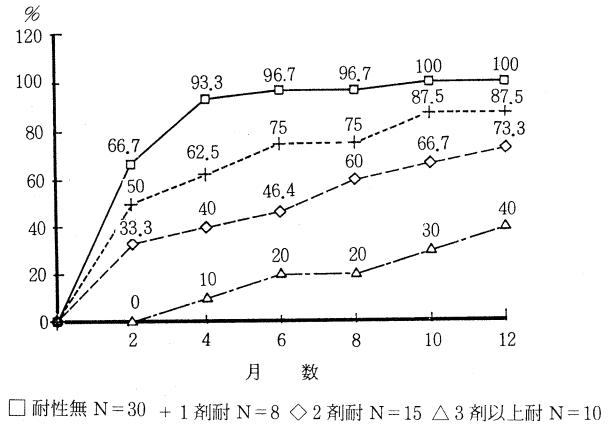


図4 耐性薬剤数と菌陰性化率

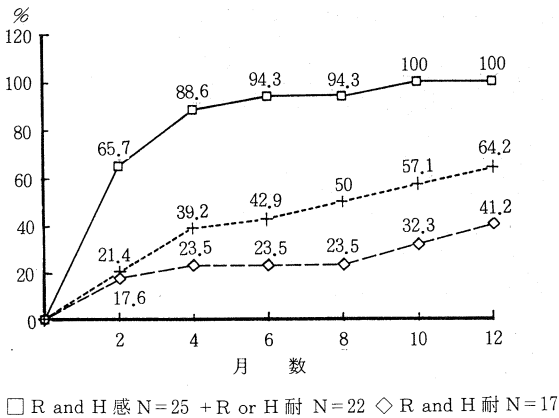


図5 FRP・INH 耐性と菌陰性化率

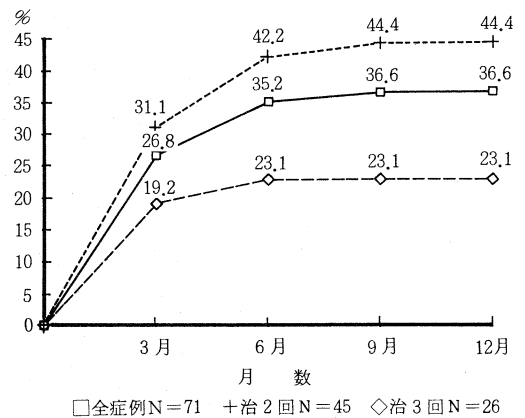


図6 レ線基本病変改善率 (2a+1)

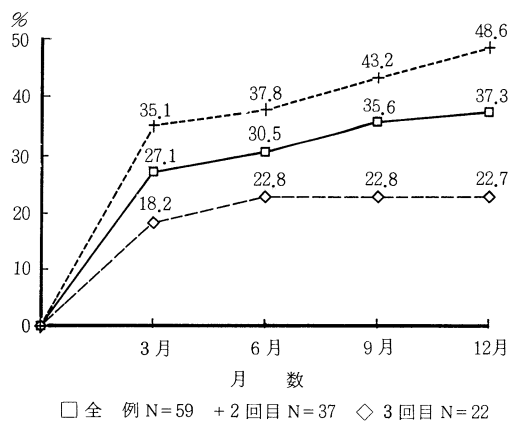


図 7 空洞改善率（2a+1）

12カ月目 100%，64.2%，41.2%であり，両者感受性群と他の2群との間には12カ月目の成績に有意の差（ $P<0.01$ ）がみられた。

4. レ線像経過：基本病変の改善率（図6），空洞改善率（図7）を学研経過判定基準2a（中等改善）または1（著明改善）に達した例の率で示した。

5. RFP・INH両者耐性例の化療（表4）：この症例のみは前述の症例数では不足なため，対象を昭和53年の入院患者にまで拡大した。耐性判明時の薬剤変更に際して，1剤ずつの変更が化療不成功例に多く（55.5%），成功例に少なかった（19.0%）。これに対し，3剤以上同時変更が成功例に多く（47.6%），不成功例に少なかった（11.1%）。1剤ずつ変更例の成功率（4/14）と3剤以上同時変更例の成功率（10/12）の間には，有意の差がみられた（ $P<0.05$ ）。不成功例のレ線像所見では，全例が硬化壁空洞を有していた。なおPZAがほぼ半数に使用されていたが，成功例，不成功例の間に有意差はなかった。代表的な症例の経過表を表5，6に示した。

6. 手術成績（表7）：7例（9.0%）は，入院8カ月以内に手術を行った。このうち4例はRFP・INH両者耐性であった。術式は上葉切除術3例，上葉切除＋補正胸

表 4 RFPおよびINH両者耐性患者の化療

		空 洞			処 方 の 同 時 変 更			P Z A の使用		
		空洞無	非硬化	硬 化	変更無	1 剤	2 剤	3 剤以上	P Z (－)	P Z (＋)
不成功例 N = 18	例数	0	0	18	2	10	4	2	6	12
	%	0	0	100	11.1	55.5	22.2	11.1	33.3	66.7
成 功 例 N = 21	例数	1	4	16	2	4	5	10	11	10
	%	4.8	19.0	76.1	9.5	19.0	23.8	47.6	52.4	47.6

表 5 経 過

治療3回目以上		♂ 54歳														
		6カ月						12カ月								
化療薬剤		RFP														
		INH														
		EVM														
		PAS														
		PZ						CS								
結核菌	塗抹	9	6	-	9	9	-	-	8	8	9	7	7	7	9	
	培養	++	30	+	18	+	++	++	-	+	+++	+++	+++	+++	++	
耐性	RFP	50							50							
	INH	1							1							
	SM	20							20							
	EB	5							5							
	EVM	-							-							
	CS	20							20							
	PAS	10							10							
レ線像	基本型	bII ₂	不変						悪化				不変			
	空洞	Kz ₁	不変						不変				不変			

表 6 経 過

治療 3 回目		6 カ月										12 カ月											
化 療 薬 剤		RFP INH SM KM EB TH																					
	結核菌	塗 抹	9	-	2	9	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		培 養	卅	-	卅	卅	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	耐 性	RFP	50				50																
		INH	1				1																
		SM	20				20																
EB		-				(2.5)																	
KM		-				-																	
	TH	-				-																	
レ線像	基本型	bII ₂	軽度改善										軽度改善										
	空 洞	Ky ₁	軽度改善										軽度改善										

表 7 手 術 例

	性	年齢	術 式	入院後	結核菌
1	男	54	左 上 葉 切 除	1 カ月	陰性化
2	男	24	右 上 葉 切 除	6 カ年	陰性化
3	男	40	右上葉切除+補正胸成	6 カ月	陰性化
4	男	61	右 上 葉 切 除	1 カ月	陰性化
5	男	59	両側合成樹脂球除去	1 カ月	陰性化
6	女	44	左 肺 剔 除	8 カ月	陰性化
7	女	52	左 肺 剔 除	8 カ月	陰性化

成術 1 例，全剔除術 2 例，両側合成樹脂球除去術 1 例であったが，全例が菌陰性化に成功した。

考 案

今回の調査症例は高年齢者が多く，前回の治療から 10 年以上を経た例が半数に近いため，病歴から既使用薬剤等を明らかにし得なかった例もあったが，A 群中明記されているもののうち 64 % が RFP 未使用例であった点に特色があり，RFP・INH 主軸の短期療法以後の再発例³⁾⁴⁾とは異なる点がある。

これらの再発例は治療終了後 1 年以内に多く，滅菌的治療の不足による生残菌の排出と考えられているが⁵⁾，われわれの症例では，RFP・INH の治療を 4 カ月で中断して 12 カ月目に再排菌した 1 例を除いては late relapse であり，初回治療で十分な治療を受けた後の臨床的治癒の状態から起こった再発と考えられる。いわば A 群は一次三者といわれた SM・INH・PAS の時代の再発例が主体をなしていると考えられる。このためか治療成績

は比較的良好であったが，A 群と B 群の間には明確な差がみられた。この点では「肺結核の治療には 2 回チャンスがある，初回治療と第 2 回目治療である」という言葉の正しさを裏付けるものであった。

しかし，B 群のほとんどの例が RFP 既使用者であり RFP・INH 耐性例も多い（表 2）こと，また B 群のうちでも RFP・INH 両者に感受性の例は全例（4/4）菌陰性化していることから，既治療回数以上に結果を左右する要因は，主要薬剤とくに RFP・INH の耐性であると考えられる。

治療薬剤の選択は，第 2 回目治療では初回治療と同様に RFP・INH を主軸とした組合せで開始されていたが，治療途中で主要薬剤に多剤耐性であることが判明した時点での薬剤変更，あるいは第 3 回以降治療に際し多剤耐性が分かっているかまたは予想されたときの薬剤選択が，治療の成功，不成功に大きな影響を及ぼすことは否定できないようである。結果的にみれば，感受性薬を 1 剤ずつ逐次投入したときの成績は悪く，3 剤以上同時に変更

表 8 経 過

治療4回目		♀ 56歳																								
				6カ月			12カ月			18カ月			24カ月			30カ月			36カ月							
化 療 薬 剤																										
結 核 菌	塗 抹	9	9	8	8	8	7	7	7	7	4	8	10	8	4	7	9	7	2	--	2	--				
	培 養	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	1 ²	++	++	40 ² +	2 ²	--	--	--				
耐 性	RFP	50											50											50		
	INH	1											1											1		
	SM	—											(200)											—		
	EB	2.5											5											5		
	KM	—											—											—		
	EVM	—											—											—		
	TH	—											(50)											25		
	CS	—											20											20		
レ 線 像	基本型	bI ₂	悪化				不変			不変			不変			不変			不変							
	空 洞	Ky ₂ Kz ₁	不変				不変			不変			不変			不変			不変							

した場合に好成績が得られていた。RFP・INH 両者耐性にもかかわらず、菌陰性化に成功した少数例では後者の方法がとられたものが多かった。この場合でも INH のみは耐性があっても継続する例が多かったが、これは主要薬を1剤でも継続したいという主治医の心理と、INH の比較的副作用の少なさのためであろう。

OFLX が有効であったと思われる例が2例あったのが注目されたが、最近の報告⁶⁾でもある程度の効果が評価されている。1例の経過表を表8に示した。

RFP・INH 両者耐性などで化療の成功は期待できないが、呼吸機能が良好(指数50以上)であり、病巣が限局されている例では手術が今日なお有力な治療法である。われわれの例でも、手術された7例は全例菌陰性化し社会復帰することができた。

今回調査例のうち化療によって菌陰性化した60例中追跡し得た56例のうち7例(A群3, B群4)12.5%が再排菌していた。RFP・INH 両者耐性の化療成功例21例からは4例(19.0%)に再排菌がみられた。

全症例の転帰は、菌陰性化後退院58例(74.4%)、菌陽性のまま退院6例(7.7%)、菌陰性化後死亡2例(2.6%)、菌陽性のまま死亡2例(2.6%)、入院中10例、平均入院期間11.2カ月であった。

ま と め

治療困難な肺結核患者をつくらないようにする対策としては、当然のことながら、早期発見につとめ、副作用

や薬剤耐性に対する注意を怠らず、不規則な化療、治療中断をしないことであるが、不幸にして再治療のやむなきに至ったときは、今回の調査では、第2回治療に限り初回治療と同様の治療法式で良い結果が期待できる。しかし第2回目治療であっても、RFP・INH に耐性のある例や、3回目以降治療例では、患者個々について治療方式を慎重に決める必要がある。多剤耐性例の薬剤変更の際には、感受性薬剤を1剤ずつ逐次投入することは避けるべきであり、2剤以上、できれば3剤を同時に変更した場合に菌陰性化に成功する確率が高い。また、必要に応じて手術を考慮することも忘れてはならない。

文 献

- 1) 山本和男他：RFPを含む3方式による肺結核6カ月化療の対照試験(第1報), 結核, 53:287, 1978.
- 2) 国療化研第19次, 第20次研究：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.
- 3) 国療化研第19, 20次研究：短期化学療法の遠隔成績(第4報), 結核, 56:219, 1981.
- 4) 望月孝二他：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, 結核, 62:265, 1987.
- 5) 亀田和彦：肺結核の再発について, 結核, 58:73, 1983.
- 6) 恒川 博他：多剤耐性肺結核に対する Ofloxacin

の臨床効果について、結核、62：435, 1987.

について、総合臨床、34：190, 1985.

7) 山崎正保：今日の肺結核症の治療と菌陰性化失敗例

2. 再治療有耐性例の検討から

結核予防会結核研究所 佐藤 瑞 枝

ヒドラジッドとリファンピシンが登場してから、肺結核症の治療法はほぼ確立した。初回治療においては、耐性の有無に関わらず 100 %に近い治癒率を示すようになり、再治療例でも有効剤ことにヒドラジッド・リファンピシンが感性であれば 90 %以上の治癒率を示すことができるようになった。

ただし、こうした好結果を期待できるのは、初回治療と初めての再治療の場合であり、副作用や患者側、医療側双方の原因から起こる脱落などによって治療に失敗すれば「治療困難な肺結核症」は容易に作り出されてしまう。

また、再治療では薬剤耐性の問題がある。治療開始時の薬剤耐性の頻度は、初回治療の場合は約 6 %であるのに対して再治療では 3 分の 1 強の症例が耐性を持っているので、使用薬剤の選択には細心の注意を要する。

今回のシンポジウムの目的は、「治療困難な肺結核症」を作らないための手段を捜すことにありと考えると、治療失敗の最悪の結果である死亡例と、最も治療しにくいと思われるヒドラジッド・リファンピシン 2 剤に耐性を有する例とに焦点を絞って検討することにした。

早期死亡例の検討

結核研究所付属病院における昭和 58 年から 60 年の 3 年間の肺結核症入院患者 647 例中の死亡例は 25 例 (3.9 %)であった。男女比は 21：4 で 60 歳以上が 80 %を占めていた。高齢化するにしたがって合併症も多く、全身状態を悪化させる要因もまた多岐にわたる。抵抗力の低

下している個体の感染の発見が遅れば治療も困難となる。25 例のうち、初めて入院して 2 カ月以内に死亡した例すなわち早期死亡例は 8 例であったが、直接の結核死亡は 6 例であった。

これらの例の早期に死の転機をとった要因を、診断の遅れ・治療上の問題に分け、それぞれどちら側の関与が多いかを見た (表 1)。第 1 例と第 7 例は不可抗力に近いが、その他の 6 例は全例診断の遅れが関与している。中でも、検診を受けていても見落とされていた例や、不用意なステロイド剤の使用が目立つ。第 6 例は、10 月の老人検診では異常なしといわれており、12 月に症状受診したときは重症の肺結核であった。第 5 例の肝硬変合併例では、患者の訴えが肝硬変の症状と合致していたため、胸部の所見は実際よりも軽いものと見なされているうちに、粟粒結核の急速な悪化を起こした。第 3 例は過去 1 年の間に 2 回症状受診しており、そのつど結核菌「塗抹」陰性であった。今回もまた検痰は行ったが、5 回陰性であったことから肺炎としてステロイドが使われた。

これから得られる今後への教訓は、患者側には定期検診受診と症状があれば早期に受診することを勧め、医療側には住民検診・老人検診など検診時の診断のツメを徹底して行うことの必要性および結核の疑いある場合のステロイド剤使用は、細心の注意を要することを改めて周知させたい。

表 1 早期死亡の要因

症 例	診断の遅れ	治療上の問題	他疾患	備 考
1			○	心筋梗塞
2	○		○	肺癌・衰弱
3	○	○		RA・STEROID 使用
4	○	○	○	検診の見落とし
5	○			肝硬変と急速な悪化
6	○			検診の見落とし
7		○		Prombe・失血
8	○	○	○	腎結核・STEROID

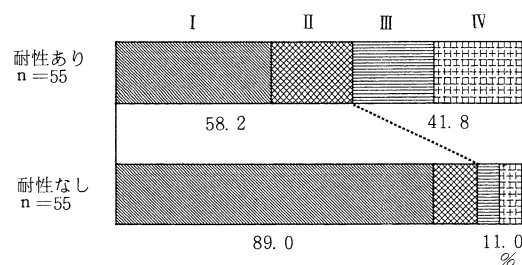


図1 耐性あり・なし別にみた経過の分類

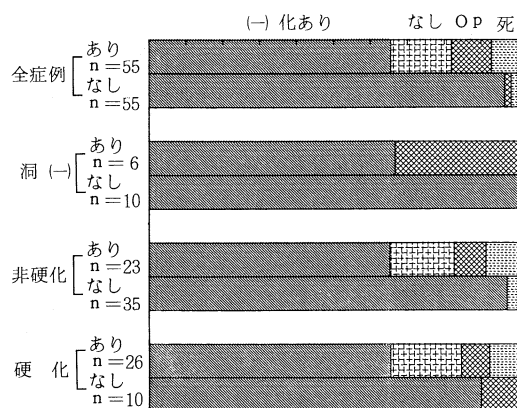


図2 学研病型別にみた菌陰性化状況 (耐性有無別)

再治療で耐性を持つ症例の検討

57年度療研「入院時薬剤耐性に関する研究」の症例827例中、再治療例は286例であったが、耐性をもつ症例は92例 (32.2%)、そのうちSM・INH・RFPの主要3剤に耐性を有するものは87例であった。これらの症例につき、同一施設内で性・年齢を一致させた耐性のない例とペアを組み、両群の比較を試みた。該当する療研各施設に調査票記載を依頼し、返送された症例に結研の症例を加え検討した。耐性例としては75例、ペアとしての比較検討は各55例である。

有耐性75例中、INH・RFP2剤に耐性のものは30.7%、SMを加えた3剤に耐性のものが14.7%あった。

次にペアを組んだ症例だが、症例は5年前のものであるため細かい経過をさけ、現段階までの最終的な経過の良否に従って4段階に評価した。

I) は、比較的良好に経過している例

II) は、治療経過中に苦労はしたが、何とか菌陰性化に成功した例

III) は、副作用などで薬剤が十分に使えない、患者の

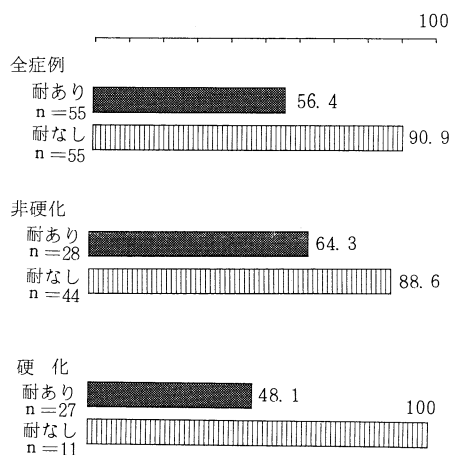


図3 学研病型別にみた病状改善率

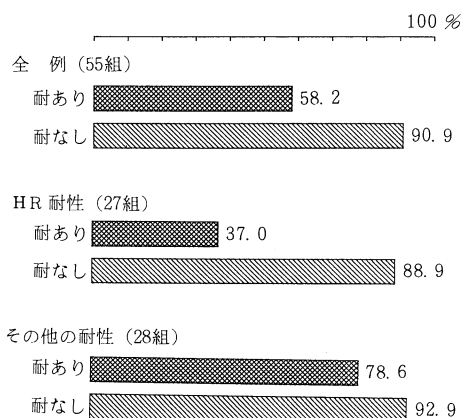


図4 耐性内容別にみた病状改善率

病識が低く治療協力が得られないなど経過中治療に苦慮した例であり

IV) は、死亡、脱落などもっとも悪い経過をとったものである。

すなわちI・IIは経過の良かった例、III・IVは治療困難を覚えた例である。

経過の良否を耐性の有無別にみると、耐性あり群の58.2%に対し、なし群では89%が症状の改善をみている (図1)。

菌の陰性化について病型の関与をみたが、硬化、非硬化の別による差は認められなかった (図2)。同様に、学研病型別に病状改善率をみたが (非空洞型は非硬化に含む)、病型の違いは改善率全般にも関与しておらず、耐性の有無因子が重要と考えられた (図3)。

そこで、次に耐性内容別に病状改善率をみた。全例およびヒドラジド・リファンピシン耐性例にみるように、

表2 治療困難な病状をつくりだす要因／経過の悪かった12症例（全例 H・R 耐性）

症 例	医療側要因	患者側要因	やむをえない	備 考	DM	呼吸不全
1		○		自己判断をくりかえす→悪化→死	○	
2			●	きちんと治療したのに悪化→死		○
3	○		○	長い経過（23年）間歇的排菌あり		○
4		○		結核・DMによる身体障害あり。病識欠如	○	
5		○	○	副作用のため陰性化させ得ず、全経過36年		○
6	○	○	臍結石	術後対側悪化		○
7	○	○		副作用あり。手術の好機を逸す		○
8			● 真菌症	結核の全経過は良好	○	
9			● 胃癌	結核は好転しつつあった。他疾患死		
10	○		○	早期に耐性獲得。手術で陰性化させえず		○
11	○		○	再治療開始時からH・R完耐あり。再悪化		
12	○	○		病識欠如。DMコントロール不良→悪化→死	○	

表3 HRに耐性がありながら経過のよかった例

症例	性	年齢	学研	NTA	塗抹	培 養	(-) 化	月 数	化了月数	観察期間
1	男	64	K(-)	2	1	1 col	あ り	1	17	29
2	女	45	K(-)	2	2	2 col	あ り	2	17	31
3	男	43	Kxy	2	2	20col	あ り	1	12	39
4	男	80	Ka	1	0	70col	あ り	1	不 明	13
5	男	36	Kxy	2	10	卅	あ り	4	19	60
6	男	60	K(-)	2	7	卅	Op	9	18	36
7	男	59	Kz	2	6	卅	Op	2	57	57
8	男	71	Ka	1	4	卅	Op	3	不 明	6

表4 HRに耐性がありながら経過のよかった例（続き）

症 例	使 用 薬 剤	なぜ経過がよかったか
1	E・H・R	再排菌量が少ない
2	S・H・R	再排菌量が少ない
3	K・E・H・R（ほとんど耐性）	DMで悪化 control がうまくいったためか
4	EVM・E・R →E・H・R	いったん順調に快復 後に心不全で死亡
5	S・H・E・PZA	60カ月まで順調 その後胸水貯溜 (S・E・THで吸収, 排菌(-))
6	S・E・H・R	外科療法
7	K・E・H・PZA	外科療法（本人心配で薬中止せず 服薬現在まで）
8	EVM・E・CS・PAS	外科療法

耐性あり群の改善率は有意に低い(図4)。「H・R 2 剤に耐性のあるもの」と「その他の耐性」との比較では、有意に 2 剤耐性の方が低率を示した。

耐性がないのに治療困難であった例も 6 例あったが、うち 3 例は患者に病識がなく、いったんは菌陰性化を果たしているのに治療を放棄している。偶然ではあるが 3 例とも糖尿病を合併しており、再悪化が懸念される。残り 3 例のうち、1 例は治療終了して順調な経過をとったが、その後白血病を発症した。他は肝炎、肝硬変を合併しており、薬剤の使用が不十分であった例である。

経過の悪かった症例は、12 例全例がヒドラジッド・リファンピシン 2 剤に耐性であったが、治療困難な状況を作り出したと思われる要因を、医療側・患者側に分けてみた(表 2)。要因は相半ばしていたが、医療側・患者側双方がきちんと対処していたにも関わらず悪化する例もわずかが存在した。

一方、ヒドラジッド・リファンピシン 2 剤に耐性を有しながら経過の良かった例も 8 例あり、うち 5 例は化学療法のみで菌陰性化に成功している(表 3)。ガフキー 10 号培養(Ⅲ)の 1 例が陰性化までに 4 カ月を要したほかは、いずれも 1~2 カ月で菌陰性化を果たしている。排菌量が 100 col 以下と少なかったためかと思われる。排菌量の少ないものは全菌量中に含まれる耐性菌数も少ないのであろうか。使用薬剤は表 4 の通りであるが、PZA 以外あまり特別な薬剤を使用しておらず、再治療開始時に多剤併用で総力を挙げることの好結果が示唆される。

外科療法によるものが 3 例あったが、これらの例は耐性があるため再治療に際して早期に外科療法に踏み切ったものと思われる。外科療法への時期決定の決断は、今後重要なポイントとなる。

INH・RFP の耐性獲得について

57 年度療研症例中の SM・INH・RFP 3 剤に対する耐性の発現発病頻度を見た。ヒドラジッドの高度耐性菌感染発病は少ないとされているが、5 年前の療研(昭和 52 年)と比べると、1 ガンマ完全耐性菌による感染発病

率は 5 年前の 3 % から 18 % にまで増加していた。リファンピシン 50 ガンマについても同様比較したが、発現頻度に差はなかった。再治療開始に当たっては、既往歴の聞き取り(ことに既使用薬剤の聞き取り)が治療薬決定の重要なポイントとなることに改めて留意したい。また再治療例の治療は、初回治療時の短期治療に準じた治療内容・治療期間では不足であることも銘記したい。

ま と め

- 1) 初回入院早期死亡は治療開始の遅れによるものが多い。
- 2) 再治療でも耐性がなければ比較的順調に経過する。
- 3) 再治療例の 30 % は「INH・RFP 2 剤に耐性」の可能性はある。
- 4) 発見・治療開始の遅れと初回治療の不確実な治療が治療困難な状態を惹起しやすい。
- 5) INH・RFP 2 剤に耐性のある群の病状改善率は、耐性のない群に比し有意に低率である。
- 6) 再治療の開始に当たっては、耐性の存在を考慮し多剤併用療法が望ましい。
- 7) 有耐性例については、外科療法への時期決断が重要なポイントとなる。

結 語

「治療困難な肺結核症」を作らないために、患者側に対しては治療方針・合併症などに対する教育の徹底を、医療側には住民検診・老人検診の活用と合併症への配慮、および結核医療に携わる医師への結核医療基準教育の徹底を望みたい。

終わりに臨み、療研委員長青柳昭雄先生、および調査にご協力下さった下記各施設に心より感謝申し上げます。

国療道北病院・国療北海道第一病院・埼玉県立小原療養所・国立東京第二病院・国療東京病院・国療中野病院・社会福祉法人有隣病院・国療岐阜病院・国療千石荘病院・大阪府立羽曳野病院・国療兵庫中央病院・川崎医科大学病院・国療山陽荘病院・国療熊本南病院・結核予防会保生園病院・同大阪支部大阪病院

3. 呼 吸 不 全 と の か か わ り

国立療養所東名古屋病院 三 輪 太 郎

は じ め に

X 線上相当高度の病変をもつ、いわゆる重症肺結核といえども、初回治療の際、抗結核剤によく反応することはすでに周知の事実であり、短期間のうちに著明な改善を期待しうる。一方、菌陰性化しえたものの呼吸循環

不全におちいり、予後不良となる症例はまた、これら重症肺結核から発生する頻度が高いものと考えられている。

したがって、治療困難な結核の対策の一面は、この観点からも論じられねばならない。

今回、荒蕪肺を含めて高度 X 線所見を持つ初回治療例でともかく菌陰性化した後、数年の経過のうちに呼吸

不全が顕在化した 10 例と、同様条件での非呼吸不全 10 例とを比較検討し、考察を加えた。次いで、胸成術後 30 年以上を経過した超遠隔例といえる 200 症例について呼吸機能障害の程度を同様な視点から検討し、合わせて、当院 1 結核重症棟収容の 45 例の 1 年後の転帰を呼吸不全との関連を中心に分析し、これらを総括した。

1. 対象症例

A) 20 例すべてが初回治療例、大量排菌、X 線上 I 型、拡がり 2 以上、b I₃ は呼吸不全群、非呼吸不全群とも同じで 10 例中 7 例ずつを占める。追跡期間は 2～10 年、平均 4 年、血液ガス、換気機能、ECG、X 線所見について検討。

B) 胸成術後 30 年以上経過した外来患者 200 例、同様に血液ガスなどを検討。

C) 61 年 11 月、当院の 1 結核病棟（重症棟）に入院中の結核患者 45 例の 1 年後の現状を検討。

2. 結果および考察

A) 表 1 のごとく、呼吸不全群の予後はきわめて悪く、死亡 7 にのぼり、退院しえた 2 例も在宅酸素療法が続けている。これに比し、非呼吸不全群では癌死の 1 例を除

きすべてが退院、在宅酸素の必要もない。この大きい差をもたらす因子を以下比較検討してみた。

表 2 は治療開始時の年齢である。呼吸不全群での平均 55.9 歳に比し、非呼吸不全群では 46.1 歳と若い、39 歳以下の全例が非呼吸不全に属した結果であろう。観察期間が短いために、60 歳以上は 4 例にすぎない。

血液ガスのうち P_O₂ をみると、表 3 のごとく平均で約 10 Torr の差がみられる。非呼吸不全群での 60 Torr 以下、70 Torr 以下は経過中に改善され、表 4 でみるごとく、平均 80 Torr を超すのに比べ、呼吸不全群では 4 年後に 50 Torr 以下へと 25 % の低下を見せ、治療開始時にくらべて大きい落差となってくる。

換気の面からは表 5 のごとく、%VC、FEV_{1.0}、IN DEX すべて両群の間に著明な差はないが、4 年経過後には、呼吸不全群での FEV_{1.0} の低下著しく、したがって指数もまた 36 % と大幅に低下する。これは、後述の X 線変化とも関連している。

X 線所見でも表 6 のように、治療開始時両群間にまったく差が見られず、全例が重篤広範な病変例である訳だが、表 7 に見る軽快度と 2 次的変化の推移につれて、やや差が現れてくる。すなわち、呼吸不全群では治療後気腫化の傾向が強く、逆に気腫化の見られなかった 3 例す

表 1 重症例 平均 4 年後の転帰

	呼吸不全 (n=10)	非呼吸不全 (n=10)
死 亡	7	1 (胃癌死)
入 院 中	1	0
H O T	2	0
外来など	0	9

表 2 治療開始時の年齢

	呼 吸 不 全	非 呼 吸 不 全
～ 39	0	4
40 ～	3	2
50 ～	5	2
60 ～	1	2
70 ～	1	0
平 均	55.9±10.2	46.1±13.6

表 3 治療開始時の P_O₂

	呼 吸 不 全	非呼吸不全
P _O ₂ <60Torr	4	2
P _O ₂ <70Torr	4	2
P _O ₂ >71Torr	2	6
平 均	61.8±11.0 Torr	70.9±13.4 Torr

表 4 P_O₂ 値の変動

	呼 吸 不 全	非呼吸不全
治 療 開 始 時	61.8±11.0 Torr	70.9±13.4 Torr
平均 4 年経過後	46.4±7.1 Torr (−25%)	80.8±5.1 Torr (+14%)

表 5 治療開始時と 4 年経過後換気数値

	呼 吸 不 全	非呼吸不全
%VC	開始時	44.1±11.9 %
	4 年後	42.1±18.7 %
FEV _{1.0}	開始時	40.8±16.3 (−10%)
	4 年後	44.0±7.9 (+4%)
Pred. VC/FEV _{1.0} (INDEX)	開始時	998±331 ml
	4 年後	1117±472 ml
Pred. VC/FEV _{1.0} (INDEX)	開始時	610±15 (−39%)
	4 年後	854±351 (−24%)
Pred. VC/FEV _{1.0} (INDEX)	開始時	28.0±9.5 %
	4 年後	33.3±19.4 %
Pred. VC/FEV _{1.0} (INDEX)	開始時	18.4±4.8 (−36%)
	4 年後	30.5±11.1 (−9%)

表 6 初診時 X-P 所見とのかかわり I

		呼 吸 不 全	非呼吸不全
拡がり	2	3	3
	3	7	7
1 側		1	0
両側		9	10
I 型		10	10

表 7 X-P 所見とのかかわり II

		呼 吸 不 全	非呼吸不全
軽快度	2 a	4	4
	2 b	3	4
	3	3	2
気腫化	なし (-)	1	3
	軽度 (十)	1	2
	中等度 (++)	2	1
	高度 (+++)	6	4

べてに呼吸不全化も見られなかったことである。

以上、呼吸不全、非呼吸不全両群の間には、治療開始時 PO_2 がやや低値か否かを除けば、特に差はみられていないが、数年の治療経過後では予後を大きく左右するに至る差が出現している。

B) 胸成術後 30 年経過した 200 例を、胸部 X 線上、肋骨切除による加療変形のもの、と、残存肺の 2 次的変化を併せもつものに分けて比較してみると、表 8 のごとく、 $\%VC$ 、 PO_2 ECG 変化の有無など、すべてに差が現れており、ここでも 2 次的変化の有無が呼吸不全化とかかわっている。

C) さらに、1 病棟での肺結核患者 45 例の 1 年後の転帰とこれにかかわる因子とをみると表 9 のごとく、ここでも、 PO_2 、 O_2 吸入、身障者該当など呼吸不全にかかわるものが、X 線所見の重症度、排菌の有無などと同様、大きなウェートを占めている。

以上、初回治療、重症肺結核で 2 年から 10 年、平均 4 年という比較的短期間のうちに、呼吸不全を呈する者と然らざる者についてその経過を述べたが、在来、結

表 8 30年以上経過胸成術例の呼吸機能障害

	$\%VC < 40$	$\text{FEV}_{1.0} < 800^1$	$\text{INDEX} < 20$	$\text{PO}_2 < 60\text{Torr}$	ECG **	死 亡
胸成術 98例	16 (16%)	7	5 (5%)	4 (4%)	8 (8%)	0
胸成術 + 2 次変化 * 94例	45 (48%)	6	21 (22%)	16 (17%)	21 (22%)	3

* 2 次変化：胸膜肺腫，気腫化など
** ECG：右心負荷

表 9 重症結核病棟 1 年後の転帰

		死 亡	在 院	退 院	転 棟
Po ₂ <70 Torr	23	4	9	7	3
	>71 Torr	2	2	16	2
O ₂ 吸入	あり	3	8	1	1
	なし	3	3	22	4
身障 1 ～ 4 級	16	4	6	5	1
	該当せず	2	5	18	4
X-P Destroyed(+)16		6	6	3	1
	Lung " (-)29	0	5	20	4
TB 菌持続排菌	9	4	4	0	1
	陰性化	2	7	23	4
計		45	11	23	5

核後遺症としての呼吸不全は、基礎疾患の発病以来10年以上が70%、20年以上例でも60%を占めるといわれ¹⁾、長年月にわたって徐々に形作られてくものと理解されている。今回の症例のように、4年後での PO_2 低下-25%、%VC-10%、 $FEV_{1.0}$ -39%、指数-36%という急速な悪化が明らかであり、重症肺結核での呼吸不全化は比較的短期間のうちに進行するものがあることを予測しておく必要がある。

次に、血液ガス値、ことに PO_2 についてみると、呼吸不全群では、治療後いったん上昇した4例を含めて全例が再び低下、さらには急性増悪を来し、平均46.4 Torrと著明な悪化に至っている。さらに、 $PO_2 > 71$ Torrと当初正常値であった2例とも $PO_2 < 60$ Torrとなり、治療早期から O_2 吸入を併用すべきであったと反省させられた。

反面、非呼吸不全群での当初60 Torr以下、70 Torr以下例すべてが治療とともに上昇、改善し、平均80 Torrを超す結果となっている。

ECG所見での右心負荷像は、呼吸不全群で10例中4例に、非呼吸不全群では10例中1例に見られ、両群の間に差が見られる。しかも、呼吸不全群から2例の心不全死の結果を招いた。

次に、X線所見については、すでに長野²⁾が指摘する「拡がり3」からの呼吸不全化が多しとするように、当然ながら広範な変化から呼吸機能低下、呼吸不全化が発生しやすいとしても、今回の症例では呼吸不全群、非呼吸不全群両者の間に、治療開始時X線所見の差はまったく見られていない。治療経過につれて両群の間に差が出現している。それが気腫化であり、前述の閉塞性障害の加重もこれを裏付けている。

結核後遺症と気腫化との関連については、芳賀³⁾⁴⁾は主に下葉に発生し、その原因を局所の換気力学的変化によるものとし、閉塞性変化が死亡率、肺性心と関連する点に言及している。実際に、化学療法によく反応し、早期に病巣が収縮、硬化治癒機転が強く起こったと見られる症例では、中下野に代償性気腫、過膨張が現れており、8例が呼吸不全化し、その4例が気胸を併発、予後不良となっている。反面、気腫化が軽度か、まったく見られない5例、この中には軽快度2b、および不変3が含まれるが、呼吸不全を起こすことなく終わっている。

これは、たまたまの結果論でもあろう。

重症肺結核が強力な化学療法にどう反応するのか、病巣の収縮、吸収、さらには硬化の進み方、そして瘢痕化に伴う気腫や過膨張の起こり方は予測できないし、その結果、機能低下とどう結び付くかもわからない。ただ、病変改善に伴う気腫や胸膜石灰化や肝臓の出現は、在来感染症の治癒・安定所見とされていたところであり、そ

れが機能面からは障害因子の大なるものであるとみなしではならぬこと、と位置づけることはできる。

しかし、このために急激な治療の効果を避けて呼吸不全化を防ぐという発想などはない。

同様な傾向は結核外科症例でも見られる。200例の胸成例では、切除肋骨数の多寡、すなわち上肺野の虚脱程度よりも上述の肺下野の2次的変化の有無が影響するところが大きく⁵⁾、単なる胸成術例では伝えられるほどの機能低下はもたらさず、気腫や肝臓の有無こそが呼吸不全を顕在化させているようである。

これはまた、重症結核病棟での1年間のみの観察ですら指摘できることである。つまり、呼吸不全関連条件の有無が予後を大きく左右し、持続排菌や荒蕪肺の存在などの因子と比べて同一あるいはそれ以上の影響を与えるといってよい。

3. おわりに

重症肺結核の初回治療に際しては、強力な抗結核剤によって早期に好転を期待できる反面、後遺症としての呼吸不全が比較的短期間に出現する例も少なくない。治療開始時にこれを予測することは困難であるが、重症化させないための方策として、

- 1) 高齢者(50歳以上も含む)
- 2) 治療開始時 $PO_2 \div 70$ Torr前後の軽い低酸素血症
- 3) ECGでの右心負荷像
- 4) 病変がI型、拡がり3

の条件がある時は治療開始と同時に O_2 吸入を行うのが安全であり、さらに、

- 5) 治療の経過中、あるいは経過後、X線所見で軽快度が高く、気腫化傾向の強い時、さらに気胸、感染が認められる時には、より充分な O_2 吸入が行われるべきであろう。

文 献

- 1) 芳賀敏彦他：肺結核及びその後遺症による呼吸不全、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班昭和60年度研究報告：181、1986。
- 2) 長野 準他：肺結核治療後の呼吸不全、日胸、34：171、1975。
- 3) 芳賀敏彦：肺結核に合併した肺気腫、結核、56：483、1981。
- 4) 芳賀敏彦：肺結核と心臓機能障害、結核、58：329、1983。
- 5) 三輪太郎他：肺結核による慢性呼吸不全、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班昭和59年度研究報告：165、1985。

4. 難 治 化 要 因 の 検 討

大阪府立看護短期大学 山 口 亘

はじめに

結核化学療法のめざましい進歩にもかかわらず、その恩恵に浴することなく難治化する事例は少数ながら跡を絶たない。治療に失敗する原因としては、主要薬剤の未治療耐性や副作用による強力な併用療法の実施不能など、患者にとって極めて不運なこともある。また患者の受療状況に問題がある場合にも、当然のことながら重症化あるいは難治化が起ころう。かかる事例の発生を何とか阻止することも医療側の責務であるが、それ以上に医療側自身に起因する治療の失敗はあってはならないことである。そこで、難治化例のそれに至った原因に医療側がどの程度関与しているかを究明すべく、これら症例の治療経過を分析したので報告する。

対象ならびに方法

昭和 62 年 9 月 1 日現在、大阪府下全保健所に登録されている肺結核患者のうちで、今回の治療期間の計が 2 年以上にわたり、調査時現在治療中の者では直近 6 カ月以内に、調査時点で治療中断中の者では中断前 6 カ月以内に排菌を持続していた症例を本調査の対象とし、保健所が把握する情報を基に治療の経過を検討した。

成 績

1. 対象例の背景

大阪府下全保健所の調査時における持続排菌例は男 322 人 (78 %), 女 89 人の計 411 人で、これらが昭和 61 年末の活動性肺結核患者中に占める割合は、府全体で 3.7 %, 大阪市のみで 3.6 %, その他の府下で 3.9 % であり、持続排菌例の分布には地域差を認めなかった。今回の登録時年齢では 40 歳代が最も多く 28 % を占め、次いで 50 歳代 23 %, 30 歳代 18 % の順であり、この傾向に

も地域差を認めなかった。

表 1 のごとく、今回の治療が初回であった者は 179 人 (44 %), 再治療例は 232 人であり、全例での初回治療開始時期では昭和 40 年代が 31 % で最も多く、39 年以前が 31 %, 50 年以降は 28 % に過ぎなかった。再治療例の前回までの治療期間では 5 年以上が 22 % と最も多く、次いで 1 年以内が 18 % であったが、治療歴あるも期間不明が 31 % にのぼった。また再治療例での前回の最終菌所見では、1 年以上菌陰性持続後治療を終了した者が 12 %, 菌陽性のまま治療を中断していた者は 7 % であったが、最終菌所見不明が全例中 65 % を占めた。

今回の治療開始時病型では、再治療例が過半数を占めたこともあり、I 型および II 型の拡がり 3 が全例の 16 % にのぼった。また、治療開始時菌陽性率は 62 % であった。

糖尿病の合併率は全例で 9 % であったが、初回治療例のみでは 11 %, 昭和 50 年以降の初回例のみでは 23 % にのぼった。

2. 今回の治療経過

対象例の初回、再治療別今回の治療開始後 6 カ月以内の主な処方表 2 のごとくで、INH, RFP 併用率は 44 %, 初回例のみでは 31 %, 再治療例のみでは 53 % であった。治療開始 6 カ月前後の菌陽性率は全例で 52 %, INH, RFP 併用例のみでは 61 %, 開始時陽性例のみでは 69 %, 開始時陰性例のみでは 22 % であった。

RFP 初投与時の状況が判明している 384 人についての、併用薬剤別その後の排菌状況は表 3 のごとくであった。全例中未使用 INH との併用例は 17 %, 他の未使用薬剤との併用例も 16 % に過ぎなかったが、すでに 6 カ月以上使用した薬剤との併用例が 66 % に認められた。初回治療例のみでは未使用 INH 併用例が 31 %, 他の未使用薬剤併用例が 16 %, 既使用薬剤併用例が 53 % で

表 1 今回の治療の初回、再別、初回治療開始時間

時間 今回	昭和 ～ 29 年	～ 39 年	～ 49 年	50 年 ～	不 明	計
初 回	1 (0.5)	41 (22.9)	59 (32.9)	78 (43.5)	0	179
再	22 (9.4)	63 (27.1)	69 (29.7)	37 (15.9)	41 (17.6)	232
計	23 (5.5)	104 (25.3)	128 (31.3)	115 (27.7)	41 (9.9)	411

表 2 初回および前回の治療期間別、今回の治療開始後 6 カ月以内の主な処方

処方 期間	INH, RFPを 含む処方	INHを 含み RFPを 欠く処方	RFPを 含み INHを 欠く処方	INH, RFPを 欠く処方	不 明	計
初 回	56 (31.2)	103 (57.5)	6 (3.3)	9 (5.0)	5 (2.7)	179
～ 1 年	26 (61.9)	8 (19.0)	7 (16.6)	1 (2.3)	0	42
～ 2 年	12 (46.1)	9 (34.6)	5 (19.2)	0	0	26
～ 3 年	8 (57.1)	4 (28.5)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	14
～ 4 年	9 (56.2)	4 (25.0)	2 (12.5)	1 (6.2)	0	16
～ 5 年	2 (22.2)	5 (55.5)	2 (22.2)	0	0	9
5 年 ～	28 (53.8)	10 (19.2)	9 (17.3)	5 (9.6)	0	52
治療歴あ るも不明	38 (52.0)	26 (35.6)	6 (8.2)	3 (4.1)	0	73
計	179 (43.5)	169 (41.1)	38 (9.2)	20 (4.8)	5 (1.2)	411

あり、再治療例のみでは未使用 INH 併用例が 5 %，未使用 EB 併用例が 13 %，他の未使用薬剤併用例が 4 %，既使用薬剤併用例が 78 %であった。これら全例でのその後の排菌状況をみると，排菌持続が 37 %，菌陽性化時期 1 年以内が 26 %，1～2 年が 20 %，2 年以降が 18 %であり，併用薬剤によるその後の排菌状況に顕著な差を認めなかった。

初回治療例における RFP 初投与後，排菌持続の場合はその 6 カ月以降，再排菌をみた場合にはその直後の処方の変更状況を調査した。結果は表 4 のごとくで，処方の「変更なし」が「未使用薬剤なし」12 %，「未使用薬剤あり」11 %の計 23 %，「1 剤のみ変更」が 63 %を占め，「2 剤変更」は 8 %，「3 剤変更」は 7 %に止まった。昭和 50 年以降の初回治療例 78 人のみでの再排菌後の処方の変更状況でも，「1 剤のみ変更」が 72 %にのぼった。

今回の治療開始後 6 カ月前後の菌所見別に，その後 6 カ月～1 年の間の変更薬剤数をみると，表 5 のごとく，菌陽性であるにもかかわらず 212 人中 42 %が「変更なし」，「1 剤変更」が 33 %，「2 剤変更」は 17 %であり，「3 剤以上の変更」は 7 %に過ぎなかった。また治療開始後 1 年前後の菌所見別にその後 1 年～1 年 6 カ月の間

の変更薬剤数をみた結果は，表 6 のごとくであった。菌陽性の 238 人中「変更なし」が 42 %，「1 剤変更」が 33 %であり，「2 剤変更」は 18 %，「3 剤以上変更」は 5 %であった。

なお，全例中初回治療開始後 1 年以内に治療中断の反復が明らかな症例は 19 人，5 %に過ぎず，また今回の登録期間と治療期間の計との間にはほとんど差を認めなかった。

考 察

大阪市とそれを除く府下の昭和 62 年の結核罹患率はそれぞれ人口 10 万対率 114.8 と 63.9 であり，2 倍近い格差が存在する。このような結核まん延状況の差異があっても，持続排菌例の前年末活動性肺結核患者中に占める比率に差が認められなかったことは，興味深い事実であった。

今回の調査結果をみる限り，持続排菌例の 62 %は昭和 49 年以前の初回治療開始例であり，初回時の INH，RFP 併用例も全例の 16 %に過ぎなかった。また，ほとんど全例に RFP は投与されているが，初投与時における未使用薬剤との併用は低率であり，単独投与にも等しかったことから，不成功例が出るのもやむを得ないこ

表 3 R F P 初投与時の併用薬剤別, その後の排菌状況

1) 全 例

併用薬剤 \ 排菌状況	排菌持続	菌 陽 性 化 の 時 期			計
		1 年以内	1 ～ 2 年	2 年以上	
未 使 用 INH	21 (31.3)	21 (31.3)	14 (20.8)	11 (16.4)	67 〔17.4〕
その他の 未使用剤	22 (35.4)	17 (27.4)	13 (20.9)	10 (16.1)	62 〔16.1〕
既使用剤	98 (38.4)	62 (24.3)	48 (18.8)	47 (18.4)	255 〔66.4〕
計	141 (36.7)	100 (26.0)	75 (19.5)	68 (17.7)	384

() 内は横の%, [] 内は縦の%

2) 初回治療例

併用薬剤 \ 排菌状況	排菌持続	菌 陽 性 化 の 時 期			計
		1 年以内	1 ～ 2 年	2 年以上	
未 使 用 INH	21 (37.5)	19 (33.9)	14 (25.0)	2 (3.5)	56 〔31.2〕
その他の 未使用剤	12 (42.8)	4 (14.2)	6 (21.4)	6 (21.4)	28 〔15.6〕
既使用剤	41 (43.1)	27 (28.4)	15 (15.7)	12 (12.6)	95 〔53.0〕
計	74 (41.3)	50 (27.9)	35 (19.5)	20 (11.1)	179

3) 再 治 療 例

併用薬剤 \ 排菌状況	排菌持続	菌 陽 性 化 の 時 期			計
		1 年以内	1 ～ 2 年	2 年以上	
未 使 用 INH	0	2 (18.1)	0	9 (81.8)	11 〔 5.3〕
未 使 用 EB	6 (23.0)	10 (38.4)	7 (26.9)	3 (11.5)	26 〔12.6〕
その他の 未使用剤	4 (50.0)	3 (37.5)	0	1 (12.5)	8 〔 3.9〕
既使用剤	57 (35.6)	35 (21.8)	33 (20.6)	35 (21.8)	160 〔78.0〕
計	67 (32.6)	50 (24.3)	40 (19.5)	48 (23.4)	205

表 4 初回治療例における R F P 初投与後の再排菌後の処方

処方例数	変 更 な し		1 剤変更	2 剤変更	3 剤変更	計
	未使用剤なし	未使用剤あり				
	22 (12.2)	19 (10.6)	112 (62.5)	14 (7.8)	12 (6.7)	179

表 5 今回の治療開始後 6 カ月前後の菌所見別，6 カ月～1 年の変更薬剤数

菌	変 更 な し	1 剤	2 剤	3 剤 以上	不 明	計
陽 性	90 (42.4)	71 (33.4)	36 (16.9)	15 (7.0)	0	212
陰 性	83 (61.4)	36 (26.6)	15 (11.1)	1 (0.7)	0	135
不 明	37 (57.8)	13 (20.3)	3 (4.6)	5 (7.8)	6 (9.3)	64
計	210 (51.0)	120 (29.1)	54 (13.1)	21 (5.1)	6 (1.4)	411

表 6 今回の治療開始後 1 年前後の菌所見別，1 ～1.5 年の変更薬剤数

菌	変 更 な し	1 剤	2 剤	3 剤 以上	不 明	計
陽 性	101 (42.4)	79 (33.1)	44 (18.4)	13 (5.4)	1 (0.4)	238
陰 性	70 (60.8)	29 (25.2)	14 (12.1)	2 (1.7)	0	115
不 明	37 (63.7)	8 (13.7)	7 (12.0)	1 (1.7)	5 (8.6)	58
計	208 (50.6)	116 (28.2)	65 (15.8)	16 (3.8)	6 (1.4)	411

とであった。しかし RFP の初回治療への導入が普遍化した昨今からは、難治化例の出現は著しく減少するものと思われる。

ところで、持続排菌化の主たる要因が、薬剤耐性の出現にあるというまでもない。治療を開始して 6 カ月も経過しなお菌陽性が持続する場合とか、治療中に菌陽性化を認めかつ X 線所見の経過が芳しくない場合などは、まず使用中の薬剤への耐性を疑って、検査結果を待つまでもなく未使用の多剤併用に処方を変更すべきである。今回の対象例ではこうした際の処方の選択に当たって 2 剤変更が 10 % 台、3 剤以上の変更に至っては 5 % 前後であった。このことは、かかる事態に未使用の多剤併用に変更された症例の多くが、その後菌陰性化に成功した

ことを裏付けることとなった。結果論ではあるが、今回の対象例の大半に、薬剤耐性発現の機序から考えて原則にもとる治療が行われたといわざるをえない。

現行の結核医療の基準では、耐性判定濃度を INH 1 mcg/ml、EB 5 mcg/ml としている。本調査では、耐性検査結果の不明があまりにも多く、検討するまでには至らなかったが、低濃度の INH 0.1 mcg/ml、EB 2.5 mcg/ml 耐性の場合、果たして主要薬剤としての効果が期待できるかどうか疑問に思われることが多く、早急に検討すべき課題であることを指摘したい。

主治医の治療方針を再検討し得る唯一の場は結核診査協議会である。申請内容の一方的な修正はもちろんのこと、内容を再検討することすら越権行為かも知れないが、

地域における最も権威ある機関として適切な助言を行うべきと考える。菌陽性の場合には耐性検査の実施を促すとともに、1剤のみの変更には保健所の把握する資料を基に多剤変更を勧奨するなど、主治医に積極的に協力する姿勢がぜひとも必要であろう。

対象例の今回の登録期間とその間の治療期間の計にはほとんど差をみなかったことは、今回の治療が大部分の症例で規則的に行われたことによると思われる。事実、今回の調査で、治療開始後最も重要な1年以内の中断反復例は5%に過ぎなかった。不規則例は重症化し、今回の対象にすら止まらなかったとも考えられるが、大阪市・愛隣地区での不規則例からの多剤耐性例出現頻度は意外と少なく、持続排菌化の要因には、不規則治療よりもむしろ処方選択がより重要との感触を強く受けた。

糖尿病の合併については、全例での比率に通常のそれと差をみなかったものの、昭和50年以降の初回例のみでは高率の合併が認められた。それ以前の合併例の多くが、それが理由で不幸な転帰をたどったとも考えられ、糖尿病に起因する難治化の問題は今後の検討を待ちたい。

特 別 発 言

難治肺結核に対するオフロキサシンの臨床効果

近畿地区国療胸部疾患研究会代表・国立療養所南京都病院 池 田 宣 昭

新キノロンカルボン酸系抗菌物質の1つであるオフロキサシンの抗結核作用に関する報告が、近年数多く見られるようになった。これらのうち臨床的な報告では、難治肺結核にもかなりの有効率を認めている。

私も研究会参加の各施設でも、難治肺結核に対するオフロキサシン使用例が次第に多くなった。RFP以後新しい抗結核薬が現れない今日、これらオフロキサシン使用症例の検討は、絶対数は少なくなったとはいえ、今なお各施設で治療に困難を来しているいわゆるクロニクスの問題解決のためにも、放置できない重要な課題であると考えられる。

研究 方 法

今回は持続排菌中の難治肺結核に対するオフロキサシン準単独使用症例、すなわち今日存在する抗結核薬で喀痰中結核菌を陰性化できなかった症例に、現在使用中の抗結核薬はそのまま使用をつづけながら、オフロキサシンを加薬した症例の成績を報告した。また、この研究はretrospectiveに行われたもので、投薬量、期間などは各主治医の判断によるものである。オフロキサシンの投与量は300～600 mg/日であるが、投与期間は3カ月以

ま と め

1. 昭和62年9月1日現在、今回の治療期間が2年以上に及ぶ持続排菌患者は大阪府下全域で411人であった。これらの症例の出現にはまん延状況は関係なく、活動性肺結核患者から一定の比率で生じるもののようであった。

2. 対象例中初回治療開始時期が昭和50年以降（RFP普及後）の者は28%に過ぎず、RFPの初回治療への導入が90%を上回る現状からみて、持続排菌例の発生は今後著しく減少するものと思われる。

3. 菌陽性持続あるいは再排菌後の処方で2剤以上の変更は極めて低率であったが、診査協議会は指導性を発揮すべきである。

4. 排菌持続による難治化には、不規則治療より処方選択がより関与すると思われる。

5. 糖尿病の合併が持続排菌化の要因となるかどうかについては、今後とも検討すべき課題である。

上使用例に限定した。

有効・無効の判定は喀痰中結核菌陰性化の有無で行った。菌陰性化の定義は、オフロキサシン投与開始後3カ月以内に陰性化がはじまり、その陰性化が6カ月以上持続した時とした。また菌陰性化の判定は培養成績のみで行った。

研 究 成 績

対象症例63例中、上記の菌陰性化の基準を満たした症例は9例（14.3%）であった。なお、昭和63年5月現在、上記の9症例はオフロキサシン投与開始後1年7カ月～3年5カ月を経過しており、そのうち菌陰性持続例は7例（11.1%）である。すなわち、菌陰性化基準を満たした9例のうち2例が再陽性化したことになる。

結 論

難治肺結核に対するオフロキサシン準単独使用の臨床効果は、1年7カ月～3年5カ月の経過観察でも、菌陰性化率は10%以上であり、使用を試みる価値があると判断する。今後はさらに長期間追跡調査をすすめるとともに、現在、耐性検査を含め症例を追加しながら検討を

つづけている。

469, 1988. に掲載されたので, 重複を避けるため表・図等は省略した。

(注) この研究成績の詳細は本学会発表後, 結核, 63 :