

第64回総会シンポジウム

IV. 結核化学療法の実況と今後の課題

座長 久世彰彦 (国立療養所札幌南病院)
青柳昭雄 (国立療養所東埼玉病院)

受付 平成元年9月28日

The 64th Annual Meeting Symposium

IV. PRESENT STATUS AND FUTURE PROBLEM OF
CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS

Chairmen : Akihiko KUZE*
: Teruo AOYAGI**

Symposists :

1. Masanobu FUJIOKA (Aichi Prefectural Board of Education)
Kimio INUZUKA (Gamagori Health Centre, Aichi)
Present Status of Tuberculosis Chemotherapy with RFP and INH in Japan
2. Toru MORI (Research Institute of Tuberculosis, JATA)
Present Status of Tuberculosis Chemotherapy in Several Developed Countries
3. Shunzi SATO (National Sanatorium, Sapporo-Minami Hospital)
Follow up Study of Original Treatment Cases with Far Advanced X-Ray
Findings on Admission (From the Study by Cooperative Study Unit on Chemo-
therapy of Tuberculosis of the National Sanatorium (CSUT))
4. Takeshi KAWAI (Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio
University)
Studies on the Duration of Treatment for Retreatment Cases (From the Study
by Tuberculosis Research Committie in Japan (RYOKEN))

(Received for publication September 28, 1989)

This symposium was carried out to know present status of chemotherapy of tuberculosis in Japan, compared with that of several developed country and to discuss the future problem.

Main results are as follows :

1) The number of original treatment cases who finished the treatment within the standard duration was few (22.4%), and the duration varied from 3.49 to 1.29 years by prefecture.

* From the National Sanatorium Sapporo Minami Hospital, 1814 Shirakawa, Minami-ku, Sapporo 061-22 Japan.

** From the National Sanatorium Higashi Saitama hospital, 4147 Kurohama, Hasuda-shi, Saitama 399-01 Japan.

It was noted that the districts where the treatment period were longer had higher rate of INH single treatment, therefore it is necessary to clarify whether INH single treatment in those cases would have beneficial effect or not.

2) The average duration of admission in developed countries was extremely short, namely 69 days in Netherland and 23 and 18 days in U. K., U. S. A. respectively compared with 182 days in Japan.

It is hoped that the consensus on definite criteria of infectivity of tuberculosis patients after treatment could be established.

3) The prognosis of original treatment cases with far advanced X-Ray findings was examined by cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of the national sanatoria (CSUT) and nearly thirty percent of therapeutic failure including the cases whose tubercle bacilli in sputum did not convert to negative (3.1%), with bacterial relapse (1.5%), death by tuberculosis (10.5%) and respiratory failure with more than third degree of H-J criteria (11.1%) was observed. This high rate of death by tuberculosis suggested that further studies on treatment method for far advanced cases would be necessary.

4) The follow up study during five years on the duration of treatment for retreatment cases was carried out by the Tuberculosis Research Committee in Japan.

The rate of therapeutic failure including cases whose tubercle bacilli did not convert to negative (11.1%), with bacteriological relapse (2.4%), death (7.2%) was as high as 18.3%. The rate of therapeutic failure was particularly high (62.5%) in cases resistant to rifampicin. It is hoped that more cautious treatment for original treatment cases would be needed to prevent treatment failure and new anti-tuberculosis drugs without cross resistance to existing drugs would urgently be developed.

Key words :

1. Factors for long-term treatment, Present status of standard treatment method
2. Chemotherapy for tuberculosis in developed countries, —duration of treatment, —duration of admission
3. Faradvanced original treatment cases, —treatment failure cases, —factors for far advanced disease
4. Retreatment cases, —treatment failure cases, —treatment method

キーワードズ :

1. 長期治療の要因, 標準治療方式の現状
2. 諸外国の結核化学療法, —治療期間, —入院期間
3. 重症初回肺結核患者, —治療失敗例, —重症化の要因
4. 再治療, —治療失敗例, —治療方式

シンポジスト

1. 藤岡正信 (愛知県教育委員会)
犬塚君雄 (愛知県蒲郡保健所)
結核治療の推移と治療期間の現状
2. 森 亨 (結核予防会結核研究所)
諸外国の結核化学療法の現状より見て
3. 佐藤俊二 (国立療養所札幌南病院)
入院時重症初回肺結核患者の追跡調査 (国療化研第30次A研究) を中心に

4. 河合 健 (慶応大学内科)

肺結核症の再治療例の治療方式に関する研究成績 (療研) を中心に

国内, 外の多くの研究成績より結核化学療法の治療期間は大幅に短縮され得ることが明らかになり, わが国では昭和61年9月に結核医療基準が改正され初回治療肺結核の標準治療期間が明示された。

本シンポジウムはわが国における結核治療の現状 (治

療期間、初回治療、再治療患者の予後)、ならびに諸外国の現状を知り、これからの問題点を討議することを目的として行われた。

藤岡氏は、結核・感染症サーベイランス年報集計結果などの成績より、初回治療患者でRまたはRHを含む治療は昭和62年は92.7%に行われ全国的に広く普及し、治療期間は年々短縮してはいるが、全国平均2.1年と標準期間に比して長く、これには地域格差(3.49~1.29年)のあることが示された。また昭和61年に登録された患者の1.5~2年後におも治療中のものは25%と高率であり、大多数は菌陰性のまま治療が行われており、治療が規定どおり終了した症例は22.4%に過ぎず、都道府県別に有病期間の長い県はINH単独治療の割合が高率であることなどを報告された。

森氏は、諸外国(ドイツ、オランダ、イギリス、アメリカ)の結核化学療法の実現を主として既存の報告より検索し、医療費はどの国も公費医療の制度が行われていること、結核と診断されたものの入院治療率は各国で大差はないが、平均在院期間はオランダ69日、英、米23~18日、日本182日と著明な差が見られ、日本の結核の在院期間は欧米の1950~1960年に留まっている。化学療法の内容では英国でもPZAの使用は数%に過ぎないこと、治療期間はアメリカ7.6カ月、イギリス11.8カ月、オランダ10.3カ月と、わが国の25カ月に比して短いことが示された。

佐藤氏は、肺結核患者のうちX線像が学会分類I型、bⅡ₃型の菌陽性例と粟粒結核症380例の近接、遠隔成績を調査した国療化研の成績を紹介した。合併症として

糖尿が12.9%に見られ、重症化の要因は受診の遅れ、生活の乱れ、診断の遅れで、近接成績では治療失敗例は6例1.8%と少ないが、死亡例が14.7%と高率で、そのうち結核死亡は9.2%で結核死亡の74%は入院3カ月以内である。遠隔成績では223例中結核死1.3%、H-J3度以上の呼吸不全11.1%、かくたん中菌陽性例4.6%、非定型抗酸菌症1.0%、肺真菌症1.5%で、近接、遠隔成績を合わせて30%近い治療不成功例が見られた。この治療不成功例を減少させるためには早期発見、早期治療の重要性はいうまでもないが、重症結核症の初期治療の方法にも問題が残された。

河合氏は、昭和59年から4年間にわたって結核療法研究協議会(療研)により行われた「肺結核再治療の治療術式に関する研究」成績よりRHSEに感性例の治療不成功例(死亡、排菌持続、再排菌)は13.0~20.0%、いずれかに耐性例では32.4~40.7%で、耐性菌症例は予後が悪く、この対策としては正しい初回治療の実施と新しい抗結核薬の出現が待たれることを報告した。

以上結論として、1)わが国では標準どおりの治療期間で治療を終了するものは少なく、この要因としてINH単独によることが多く、INH単独の意義を立証することが必要である。2)諸外国に比して入院期間が長い。治療後、治療中の感染性の見解の統一が望まれる。3)重症初回治療患者の治療失敗例、特に初期死亡例が多く、この際の治療法に一考を要する。4)再治療で耐性例の予後は極めて悪く、新抗結核薬の登場が望まれるとともに不規則治療例の対策も必要である。

1. 結核治療の推移と治療期間の現状

愛知県教育委員会 藤岡正信
愛知県蒲郡保健所 犬塚君雄

1. はじめに

わが国の結核治療は、昭和55年の結核病学会治療専門委員会の見解¹⁾および61年の「結核医療の基準」の改正(厚生省告示第219号)により、リファンピシン(R)とイソニコチン酸ヒドラジド(H)を主軸とする標準治療が示され、現在では全国でこの治療方式が広く普及し、実施されるようになった。しかしながら、この基準に定められた治療期間は、比較的順守されることが少なく、依然として長過ぎる治療が続けられているのが現状と思われる。わが国並びに愛知県(名古屋市を除く)の成績を用いて、結核治療に関する以下の4項目を調査した。

なお、調査にあたっては、全国は結核登録者に関する

定期報告、結核・感染症サーベイランス年報集計結果および結核登録者調査等の成績を、また愛知県については愛知県結核サーベイランス情報²⁾の成績を使用した。

2. RまたはRHを含む治療の推移

既存の成績からは、標準治療の正確な実施率が得られないため、初回治療患者のうちRまたはRHを含む治療が行われた患者の推移を調べた。

全国の成績は、51年の実施率20.4%(昭和51年結核新登録患者追跡調査)から始まり、52~53年40.8%(昭和53年結核登録者調査)、56年79.6%(昭和58年結核登録者調査)、58年85.4%(昭和62年結核医療動向調査)、61年92.5%(同上)および62年92.7%(昭和62年結核・感染症サーベイランス年報集計結果³⁾)

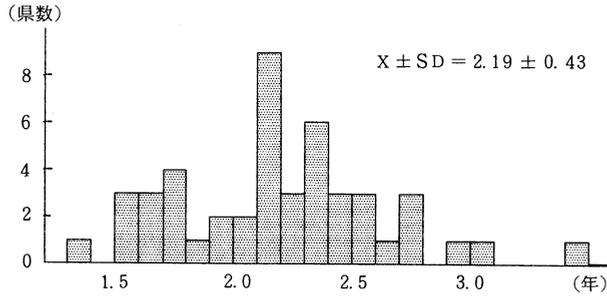


図1 昭和62年の都道府県別平均有病期間の分布

表1 治療期間の実行率

登録時の病状	治療期間の基準	58年登録		61年登録	
		対象数	実行数(率)	対象数	実行数(率)
塗抹(+)または空洞(+) 再掲: 塗抹(+)	9~12カ月	515	79 (15.3)	303	69 (22.8)
				196	41 (20.9)
塗抹(-)かつ空洞(-) 再掲: 培養(+)	6~9カ月	537	98 (18.2)	317	70 (22.1)
				37	4 (10.8)
合計		1,052	177 (16.8)	620	139 (22.4)

61年の対象は61年7~12月の登録者

と順調な普及の推移がみられた。都道府県別の実施率を62年前半の結核・感染症サーベイランス情報⁴⁾よりみると、最高は滋賀県の99.1%、最低は山梨県の83.0%となっていたが、大多数では90%を上回る実施率であった。

愛知県の成績もほぼ同様の推移で、49~51年14.5%、52~54年44.5%、56年73.4%、60年90.8%および62年93.7%となっている。このように60年以後ではRHを含む治療は、全国で広く普及したといえる。

3. 治療期間の推移と問題

肺結核患者の治療期間を定期報告の平均有病期間を用いて調査した。全国の平均有病期間は、昭和50年には4.23年と4年を上回っていたが、期間の短縮が順調にすすみ、55年には3.52年、60年2.58年、さらに62年には2.10年となり、この12年間で半減した。

この期間は都道府県差が大きく、62年の成績を図1に示したが、最長は熊本県3.49年から最短の沖縄県1.29年まで、実に2.7倍の期間差がみられた。また、この期間の長さや地理的な関係を調べたが、東京周辺や山陰に期間の短い県の集積が一部にみられたものの、地域性は明らかでなかった。

しかし、この期間を5年前の57年の成績と比較すると、強い相関(r = +0.773)が得られ、以前から治療期

間の長い県では相変わらず長い治療が行われていることが推察された。

4. 標準治療方式の実行率

基準に示された治療期間がどの程度実行されているかを、昭和58年および61年の愛知県の新登録肺結核患者を用いて治療状況を調査した。対象は年齢20歳以上でRHを含む初回治療を受けた患者とした。58年の成績⁵⁾では、対象1,052名のうち基準どおりの実行率は、塗抹(+)または空洞(+)例(重症例)では15.3%、塗抹(-)かつ空洞(-)例(軽症例)では18.2%、合計16.8%であった。

この実行率は治療開始当初のX線所見の重症度によるところが大きく、菌成績は必ずしも重視されていないという結果であった。

次に61年の登録患者の成績であるが、62年末現在の情報を用いて調査を行った。62年以後は国のサーベイランス事業の開始に伴いシステムが変更され、治療終了年月が入手できなくなったため、以下の約束により終了年月を判断した。すなわち、サーベイランス情報のX線最終年月を基本に、X線病型が活動性の患者では、最終年月が62年5月以後の場合は治療中、それ以前では6カ月後に治療を終了。X線病型が不活動性の者では、前月までに治療を終了したとして治療期間を計算し

表2 平均有病期間・肺結核（昭和62年）との相関

		(n=47)
塗抹 (+) 罹患率	(人口10万対)	-. 323
新登録肺結核中塗抹 (+) の割合	(%)	-. 306
" 感染性の割合	(%)	-. 384
菌 (+) 肺結核有病率	(人口10万対)	-. 213
平均菌 (+) 期間	(年)	. 381
全結核有病率	(人口10万対)	. 557
平均有病期間・肺結核（昭和57年）	(年)	. 773
活動性肺結核中H単独治療割合	(%)	. 679

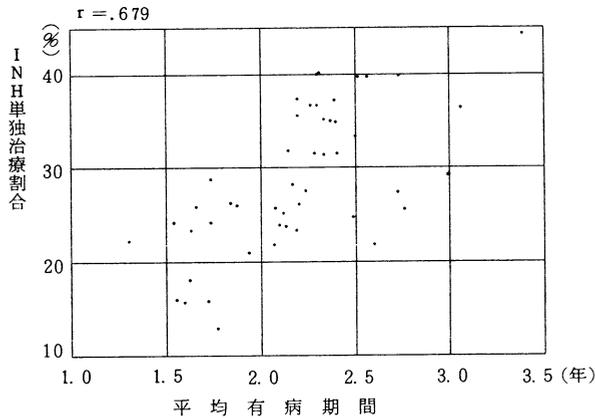


図2 昭和62年平均有病期間とH単独治療割合との相関

た。したがって、情報の入力の不十分な場合には、治療期間はやや長くなることが予想された。

61年1～6月の登録患者の62年末現在の受療状況、すなわち治療開始後1年6カ月～2年後の受療状況を調べた。治療中は重症例では318名中100名31.4%、軽症例でも361名中70名19.4%、合計25.0%と高率な割合であった。さらに内訳をみると、1年以内の排菌患者は、重症例11名、軽症例1名の合計12名7.1%に過ぎず、大多数は菌陰性のまま治療を継続しており、その半数近くはH単独の治療が行われていた。

次に61年7～12月の登録患者で治療期間実行率を調査した。表1に示すとおり、基準どおりの実行率は重症例では303名中69名22.8%、軽症例では317名中70名22.1%、合計22.4%と、57年に比べて増加はみられるものの、依然として低い実行率であった。

5. 治療期間長期化要因の分析

治療期間長期化の要因について、昭和62年結核・感染症サーベイランス年報集計結果³⁾を中心に8指標を選び、62年の肺結核平均有病期間との相関を調べ表2に示した。

表3 治療期間群別治療状況

(愛知県, 1987)

	総計	2年以上菌陰性治療中 (%)	I N K 単独治療 (%)
短期群	569	125 (22.0)	78 (62.4)
中間群	664	224 (33.7)	163 (72.8)
長期群	863	362 (41.9)	235 (64.9)

*** : P<0.005

上段の3指標は治療開始時の重症度を示す指標である。3指標と平均有病期間との相関係数は、いずれも負の弱い関係を示した。このことは、重症患者の多い地域ではかえって治療期間が短くなることを示すものであるが、その原因として、早期死亡が多く結果として治療期間が短くなった、短期療法の普及が早い地域では菌検査が良く実施され重症例が多く発見される等が推測された。

中段の3指標は、いわゆる焦げ付き例の多さを示す指標である。全結核有病率との間に強い相関 (r = +0.557) を示したが、この関係は長期治療により、むしろ有病率が高くなったとする方が妥当と考えられた。

最後の2指標は、治療者の傾向あるいは嗜好を示すと考えられる指標である。5年前の平均有病期間、H単独治療割合(図2)ともに強い正の関係がみられ、このことが最も強い要因と思われた。

次に、愛知県の62年末現在の状況について、平均有病期間群別に治療中患者の調査を行った。表3に示す短期群は平均有病期間が短い方から1~5位の保健所、中間群は11~15位、長期群は21~25位を保健所単位でまとめたものである。平均有病期間はそれぞれ1.79年、2.30年、3.03年であった。

62年末現在、治療中の患者数は短期群から569名、664名、863名で、このうち2年以上治療を継続していると考えられる割合は、31.1%、42.1%、50.7%で、長期群ほど有意に2年以上治療中の患者が多く含まれていた($P<0.005$)。また、最終排菌時期は、1年以内排菌患者の割合が32.3%、24.5%、21.0%であり、短期群では有意に排菌陽性患者が多くみられた($P<0.005$)。

さらに、患者の状況から、治療が一般に不必要と考えてよい2年以上既治療で排菌陰性の割合を調べると、それぞれ22.0%、33.7%、41.9%であり、それらの治療内容は62~73%がH単独治療という結果であった(表3)。

このように現在治療中の患者には、不必要と考えられる治療継続例が多くみられ、その大多数はH単独治療によるものであった。意味のない治療の延長を防ぐためにも、結核治療にあたる医師に対する啓蒙が今後も必要

であり、結核対策特別促進事業の活用や結核審査協議会の強化が望まれた。

6. ま と め

1) RHを含む結核治療は、昭和60年以後全国に広く普及していた。

2) 治療期間(平均有病期間)は年々短縮しているが、昭和62年でも2.10年と相変わらず長く、都道府県差が大きかった。

3) 治療期間の長い群では排菌陰性そのまま治療を継続している患者が多く、しかもH単独治療の占める割合が高かった。

4) 標準治療期間の順守は十分とはいえず、今後も短期強化療法の普及を続けていくことが必要である。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療専門委員会：結核化学療法 of 期間に関する見解，結核，55：189，1980。
- 2) 藤岡正信，五十里明：愛知県における結核対策，公衆衛生，48：539，1984。
- 3) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室編：結核の統計1988，結核予防会：1988。
- 4) 厚生省保健医療局結核難病感染症課編：結核の統計1987，結核予防会：9，1987。
- 5) 藤岡正信：結核化学療法 of 終了時期，1. 短期治療の現状，結核，61：171，1986。

2. 諸外国の結核化学療法 of 現状より見て

結核予防会結核研究所 森 亨

先進諸国の結核治療の現状を観察し、日本の状況との比較検討を行った。ここで観察の焦点をそれらの国々の

結核治療のプログラムでなくその現実の姿ということにしたので、資料としては既存の報告を検索して用いるこ

表1 結核の疫学的状況と治療体制

	イギリス ²⁾	アメリカ ³⁾	オランダ ⁴⁾	ドイツ ⁵⁾ §	日 本 ⁶⁾
死亡率 (1984年)	1.0 ¹⁾	0.7 ¹⁾	0.2 ¹⁾	1.7 ¹⁾	4.1
罹患率 (菌陽性肺結核)	5.4 (1983)	9.4* (1986)	3.3 (1984)	25 (1976)	14.8 (1987)
うち再発%	含まず	(20%)	18%	30%	6.2%
外来治療	専門医および家庭医	胸部医および保健所	専門医	専門医	専門医および家庭医
入院治療	主に一般病院	主に一般病院	専門病院	専門病院	専門病院

* 菌陰性、肺外結核を含む。

§ 死亡率以外はバイエルン州について。

ととし、必要に応じて関係者に個人的な連絡・照会を行った。このような資料上の制約から、観察の対象は英国(主として1978~79年の新登録者)、オランダ(同じく1973~84年の新登録者)、ドイツ(バイエルン州の1974~76年の新登録者)、および米国(1970年代以降の一般状況)に限られ、時代的にもやや古いという問題がある。とくに70年後半から80年代にかけて世界的に短期化学療法の普及期であったので、この年代の古さは、これらの国相互あるいは対日本の比較の上で十分注意する必要がある。

結核の疫学的状況

治療の状況の比較にはいる前にこれらの国々の結核の疫学的状況は表1のとおりである。結核死亡率は日本が4.1(人口10万対率、以下同じ)という率だった1984年当時ドイツの1.7からオランダの0.2と、相当の幅は

あるが、いずれもかなり低い率に達している。菌陽性の罹患率はオランダは日本の5分の1、英国が3分の1となっている。ドイツは時代が古いが、このとおりとすると、日本よりもやや罹患率が高いことになる。

いずれにせよ、これらの国々は多かれ少なかれ日本よりも低い蔓延状態に達していると見ておいていいであろう。

結核治療の制度

結核の治療の制度については、西欧においては結核の治療はChest Clinicという専門診療機関の伝統があり、とくにドイツやオランダでは入院、外来ともこれが中心となっており、英国、米国などでも外来治療の施設は日本に比して専門性が高い(表1)。英国、米国の入院治療で特筆すべきことは、両国とも結核患者の一般病院での治療を近年強力に押し進めてきたことである^{7)~9)}。

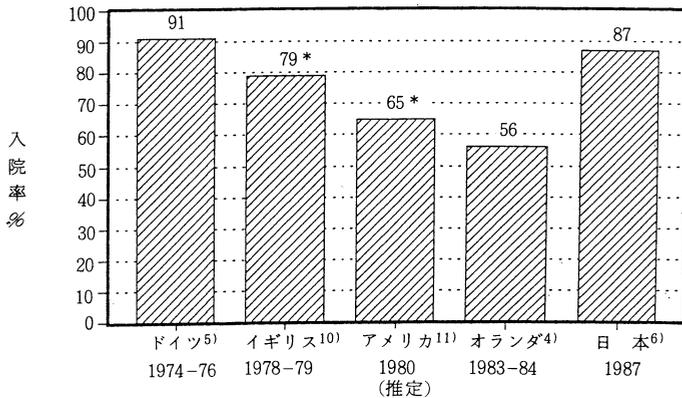


図1 治療開始時の入院率 (*は菌陰性例を含む)

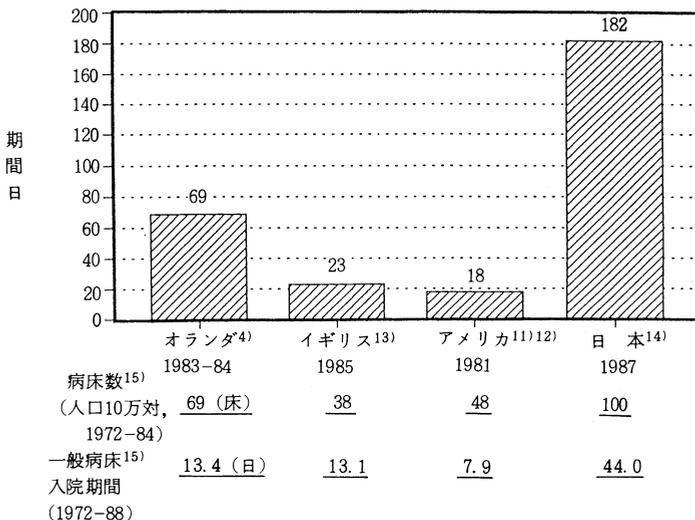


図2 平均在院期間

表2 平均在院期間の推移

国	時期(上)および在院期間(下)				文献
アメリカ	1952年 299日	1962年 200日	1972年 87日	1981年 18日	11)19)
イギリス	1957年 130日	1967年 70日	1985年 23日		4)20)
オランダ	1975-76年 150日		1983-84年 69日		16)17)18)
日本	1955年 383日	1975年 318日	1985年 207日	1988年 182日	6)

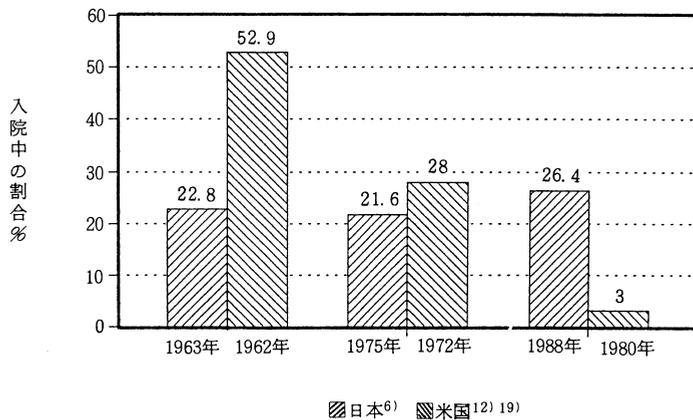


図3 現在要医療で入院中の者(%)

米国には一部にサナトリウムの施設も残っているようであるが、主力は一般病院という姿が定着して久しいといった状況である。

また、医療国営の英国では当然のことながら、米国も含めて、医療費についてはどの国も感染症対策として、日本と同様公費医療の制度が行われている。また、どの国でも公的医療施設での治療が一般的であり、米国などでも外来治療のかなりの部分が、州の Health Department で直接治療や患者指導(訪問なども)が行われている。

入院治療

まず結核と診断された者が当初何割くらい入院しているかを見たのが図1である。ドイツ、オランダ、日本の数字は菌陽性の患者についての観察に限定したが、英国、米国は2~3割程度の菌陰性患者を含んだ数字である。オランダの56%、米国の65%は日本に比べれば低率ではあるが、意外に入院させている。

次に入院患者についてその在院期間をみたのが図2で、これらの国々と日本との差が歴然としてくる。平均在院

期間はオランダで69日で比較的長い、英米が23日から18日ともはや結核のための入院ではないともいえる程度になっている。英国では学会が結核の患者の感染力は化学療法開始後2週間ではほぼなくなるという声明を出しており、それがそのまま実践されているようにも見られる。入院の理由としては英国では検査目的が6割で最も多く、次に一般状態不良、感染の防止、合併症の治療などがあげられている¹⁰⁾。米国では一般状態不良が最大の入院の理由になっており、感染は入院の重要な理由にはなっていないようである¹¹⁾。

このような英米の短い入院期間は、一般の入院治療の状況とも無関係ではないように思われる(図2下の数字)²¹⁾。オランダでは病床はかなり多いこと、米国は在院期間がやはり短いことが見られる。しかし英米の結核入院期間の短さは、これらの国々では上述のように結核患者を一般病院に入院させるという方針が受け入れられていることとの関連がより重要であろう。そこに化学療法下の患者の感染力に関する60年代の一連の実験あるいは臨床的な研究成果をそのまま実践に取り入れる合理的な姿勢をみることができるよう思われる。

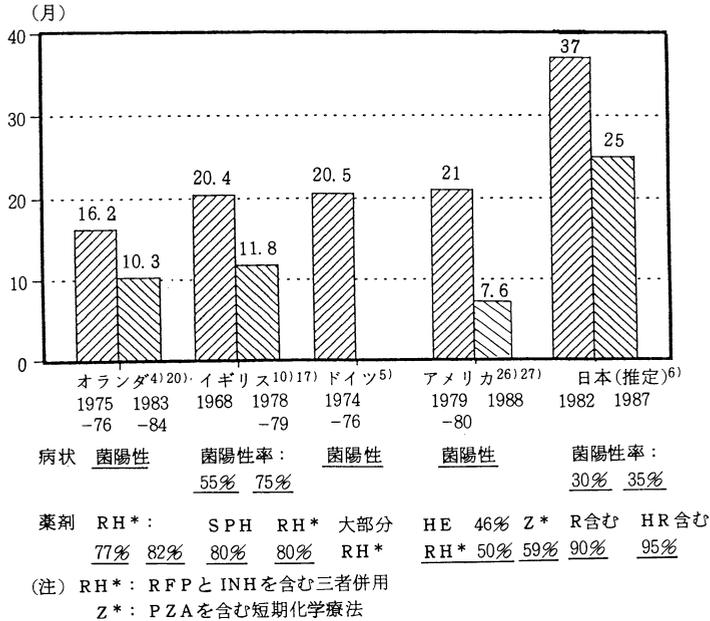


図4 化療内容と平均治療期間

しかし、このような欧米の短い入院治療も、ある程度の時間をかけて達成されたものであることが知られる。表2のように英国でも50年代には130日、オランダでは70年代でも150日であったし、米国では60年代でまだ200日という状態であった。

日本でも在院期間は徐々に短縮されつつあるものの、いまのところは欧米の1950年から60年代の段階に留まっているということになる。

米国における入院治療に対する実践の変化は、さらに現在治療中の患者の何割が入院しているかをみるといっそうはっきりする。図3はそれを日本と比較しているが、60年代には日本よりもむしろ多くの患者を入院させていたのが徐々に減って70年代に逆転、最近ではわずか3%が入院しているに過ぎない。

化療内容と平均治療期間

化療の内容は図4下欄のようにになっている。オランダでは70年代の後半ですでにRFP・INHを含む三者が77%の患者に用いられ、その後さらに増えてきた。英国、ドイツでも同様である。米国は、79~80年では約半数がINH+EBを含む処方であり、残りがINH+RFPを含む処方であり、短期化療の普及は遅かった。このように英国が1976年に早くも短期化療の勧告²²⁾を出したのに対して、米国では1981年にCDCとATSが短期化療を認める²³⁾が、実際の普及は独自の治療実験の成

績を出し、1986年にATSが勧告²⁴⁾を出してから後である。日本では80年代に入るとRFPがほぼ9割の患者に使われ、かなり早い普及をみせている。なお英国では化療の初期にPZAを用いることが推奨されているが、実際には英国では数%にしか用いられていない。これはオランダでも同様で、これを評してフォックスなどは医者コンプライアンスが悪いと嘆いている²⁵⁾。米国ではごく最近PZAがかなりの普及の傾向をみせている。

このような、それぞれの薬剤方式を用いての治療の期間の平均的な数字は、図4に示すとおりである。オランダ、英国の新しい方の数字以外は、短期化学療法が公式に勧告される以前の時代のものであるが、それらを含めても日本と比べるとかなり短いことが知られる。これらの国の治療期間は、その当時の標準化学療法の期間にはほぼ近いといえると思われる。

短期化学療法の時代に入ってから成績は、オランダ、英国、米国のものがあるが、ここでは平均治療期間はそれぞれ10.3カ月、11.8カ月で、これらは英国胸部協会の勧告の9カ月にはほぼ近い。英国の成績をさらに詳しくみると、治療期間の分布は9カ月と12カ月とにピークをもっているとのことであり、原則は勧告どおりの9カ月で終了し、不安な場合に1年まで延長するのであろう。日本の結核の治療期間も学会の見解の発表、医療基準の改訂を経てかなりの短縮をみせているものの、欧米の短期化学療法以前のレベルにあるわけで、まだ改善の余地

があるといわなければならない。

治療の規則性

今後の社会経済的な患者の偏在化に関して重要なのが治療の規則性、あるいは治療完了率の問題であるが、医療側の指示どおりに治療を終了する者の割合は英国では65%という低さで、残りは「治療中の死亡」が11%で最も多く、その半数は結核が原因とされている¹⁰⁾。オランダでは治療終了は85%、そして治療開始後2年間の死亡者は16%、うち4%が結核死であった⁴⁾。ドイツでも初めの2年間に4%が結核で死亡している⁵⁾。患者の高齢化に伴う一般状態の悪化・合併症・副作用の増加、発見の遅れなどが治療終了率を低くする原因とされる。

また英国ではインド亜大陸からの移住者の結核罹患率が白人の実に20倍に達し、数的にも新発生患者の半数近くがこれらの人々であり²⁸⁾²⁹⁾、オランダでもドイツでも同様な問題がある⁴⁾⁵⁾。また社会的ドロップアウトへの偏在もこれらの国々では日本以上であり、米国では1979年時点で24カ月の治療を終了するものは83%に留まっているという¹²⁾。ただし、患者の非協力による脱落は英国やドイツではそれぞれ8%、7%程度とされている¹⁰⁾¹⁵⁾ので、医療サイドの患者管理の努力がかなり行われているものと思われる³⁰⁾。なお治療終了後の経過観察についてはオランダや英国ではこれを不必要(再発で症状が出現したら早く受診するよう指導するだけ)としている。米国でも原則は同様であるが、実際にはまだかなり追求しているようである²⁷⁾。

結核サーベイランス体制

今回の調査を通して意外だったのは、これらの先進国で治療の評価の情報が乏しいということであった。ルチンにこの程度の患者情報が集められ処理されているのは、ここではオランダ⁴⁾²⁰⁾だけで、英国^{31)~34)}も米国²⁶⁾²⁷⁾も不定期に調査を行い、このような情報を得ている状態であった。その点日本は1953年からの実態調査、その後の登録者調査、そして1987年からの電算化サーベイランス体制の確立と、治療の評価の情報はきわめて詳細かつ体系的に収集・解析が行われており、これは大いに誇るべき点であると思われる。今後はこのような仕組みをさらに活かし、欧米先進国の経験に倣う方向で治療の改善を進め、これを通して評価の結果が、患者に還元されるようになることを期待したい(米国も似たようなシステムを準備中のようである³⁵⁾)。

文 献

1) World Health Organization : 1987 World Health Statistics Annual, Geneva, 1987.

- 2) Report from the Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit : National survey of notifications of tuberculosis in England and Wales in 1983 : Characteristics of disease, Br Med J 291 : 658-661, 1985.
- 3) Centers for Disease Control, Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services : Tuberculosis in the United States, 1985-1986 : 1989.
- 4) van Geuns, H. A., Hellinga, H. S., Bleiker, M. A. et al. : Surveillance of diagnostic and treatment measures in the Netherlands. Comparison between the periods 1973-1976, 1977-80 and 1981-84. Proceedings of TSRU Directing Committee Meetings 1987 vol. 1 : 60-81, 1987.
- 5) Blaha, H. M., Heilig, B., Schreiber, M. A. et al. : Surveillance of diagnostic and treatment measure, Bavaria 1974-76. Follow-up at 2 and 5 years. Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report 1982 vol. 2 : 72-88, 1982.
- 6) 厚生省 : 結核の統計 1963~88, 結核予防会, 1963~1988.
- 7) Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society : Notification of tuberculosis : a code of practice for England and Wales, Brit Med J, 284 : 1454-1456, 1982.
- 8) American Thoracic Society : Control of tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 128 : 336-342, 1983.
- 9) Reagan, W. P. : Treatment of tuberculosis in the general hospital, Clinical Notes on Respir Dis, 11 : 3-16, 1973.
- 10) Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit : Treatment of pulmonary tuberculosis in patients notified in England and Wales in 1978-79 : Chemotherapy and hospital admission, Thorax, 40 : 113-120, 1985.
- 11) Dandoy, S. : Current status of general hospital use for patients with tuberculosis in the United States. Eight year update, Am Rev Respir Dis, 126 : 270-273, 1982.
- 12) Powell, K. E., Brown, E. D., Seggerson, J. J. and Farer, L. S. : Evaluation of tuberculosis control programs : Some national

- trends, *AJPH*, 74 : 344-348, 1984.
- 13) Darbyshire, J. : 個人的連絡, 1988.
 - 14) 厚生省 : 昭和 62 年医療施設調査・病院報告概況, 1989.
 - 15) World Health Organization : 1986 World Health Statistics Annual, Geneva, 1986.
 - 16) Heffernan, J. F., Nunn, A. J., Peto, J. and Fox, W. : Pulmonary tuberculosis in Scotland : A national sample survey and follow-up (1968-70) 1. The characteristics of the cases notified in 1968. *Tubercle*, 56 : 253-267, 1975.
 - 17) Heffernan, J. F., Nunn, A. J., Peto, J. et al. : Tuberculosis in Scotland : A national sample survey (1968-70). A two-year follow-up of newly-diagnosed respiratory tuberculosis notified in 1968. *Tubercle*, 57 : 161-175, 1976.
 - 18) Report from the Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit : National survey of tuberculosis notifications in England and Wales 1978-79. *British Med J*, 281 : 895-898, 1980.
 - 19) Johnston, R. F. and Wilrick, K. : "State of the Art" Review. The impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 109 : 636-664, 1974.
 - 20) van Geuns, H. A., Hellinga, H. S., Bleiker, M. A. and Styblo, K. : Surveillance of diagnostic and treatment measures. Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report, 1987 vol. 1 : 119-155, 1987.
 - 21) McPherson, K. : Length of stay and health outcome, *Brit Med J*, 288 : 1854-1855, 1984.
 - 22) British Thoracic and Tuberculosis Society : Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, *Lancet*, 2 : 1102-1104, 1976.
 - 23) American Thoracic Society and Centers for Disease Control : Guidelines for short course tuberculosis chemotherapy, *MMWR*, 29 : 97-105, 1980.
 - 24) American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children, *Am Rev Respir Dis*, 134 : 355-363, 1986.
 - 25) Fox, W. : Compliance of patients and physicians : Experience and lessons from tuberculosis-2. *Br Med J*, 287 : 101-105, 1983.
 - 26) Leff, A. R., Leff, D. R. and Brewin, A. : Tuberculosis chemotherapy practices in major metropolitan health departments in the United States, *Am Rev Respir Dis*, 123 : 176-180, 1981.
 - 27) Leff, D. R. and Leff, A. R. : Tuberculosis control practices in major metropolitan health departments in the United States, *Am Rev Respir Dis*, 139 (Part 2 of No. 4) : A314, 1989.
 - 28) Nunn, A. J., Darbyshire, J., Fox, W., Johnson, D. A. and Springett, V. H. : Changes in annual tuberculosis notification rates between 1989/79 and 1983 for the population of Indian Subcontinent ethnic origin resident in England. *J Epidemiol and Community Health*, 40 : 357-363, 1986.
 - 29) Sutherland, I., Springett, V. H. and Nunn, A. J. : Changes in tuberculosis notification rates in ethnic groups in England between 1971 and 1978/79. *Tubercle*, 65 : 83-91, 1984.
 - 30) Fox, W. : Compliance of patients and physicians : Experience and lessons from tuberculosis-1. *Br Med J*, 287 : 33-35, 1983.
 - 31) Report from the Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit : The geographical distribution of tuberculosis notifications in a national survey of England and Wales (1978-79). *Tubercle*, 63 : 75-88, 1982.
 - 32) Monie, R. D., Rocchiccioli, K., White, J., Campbell, I. A. et al. : Survey of pulmonary tuberculosis in south and west Wales (1976-78). *Brit Med J*, 284 : 517-573, 1982.
 - 33) Report from the Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit : The geographical distribution of tuberculosis notifications in a national survey of England and Wales in 1983. *Tubercle*, 67 : 163-178, 1986.
 - 34) Davies, P. D. O., Darbyshire, J., Nunn, A. J., Byfield, S. P., Fox, W., Citron, K. M. and Raynes, R. H. : Ambiguities and inaccuracies in the notification system for tuberculosis in England and Wales, *Community Med*, 3 : 108-118, 1981.
 - 35) Snider, D. E. : 個人的連絡, 1989.

3. 入院時重症初回肺結核患者の追跡調査（国療化研第30次A研究）を中心に

国立療養所札幌南病院 佐藤俊二

はじめに

第61回および第63回本学会において、国療化研は重症肺結核初回治療例についての調査結果を報告したが、今回はこの報告をもとに、特に重症例の化学療法の現状と問題点を検討した。

対象と方法

国療35施設に昭和56～58年の3年間に入院した初回肺結核患者のうち、X線像が学会分類I型とbⅡ₃型の菌培養陽性例および粟粒結核（排菌を条件とせず）を対象とし、主治医記入の調査票に基づいた調査を行った。集計された380例について、重症化の要因、合併症、治療成績、転帰等につき検討した。また同じ症例の昭和62年8月現在における経過を、再発、呼吸機能障害等の後遺症を中心に追跡調査を実施した。

成 績

第1次調査380例の症例構成（表1）は、男女比は3.6:1と男性が多く、50歳以上が過半数を占める高齢層から成り、X線像では粟粒結核7.9%の他はI型とbⅡ₃型であり、多量排菌例が多く（75.5%）、合併症は約半数にみられ糖尿病（12.9%）がもっとも多かった。

重症化の要因（表2）は、入院以前では、受診の遅れ（62.9%）がもっとも多く、生活の乱れ（浮浪、飲酒癖等）（20.5%）、診断の遅れ（19.5%）がこれに次いだ。入院後の要因としては、合併症、ステロイドホルモンや抗腫瘍薬等の薬剤使用が挙げられ、抗結核薬の副作用による使用不能は4.2%と少なかった。

治療成績は、開始後3カ月以内の脱落と菌陰性の粟粒結核を除いた336例の喀痰中菌陰性化率（図）は、3カ月目78.8%、6カ月目95.2%、12カ月目98.5%であった。再排菌（培養6カ月間陰性後）は11例3.3%（11/336）にみられ、そのうち7例は再陰性化した。4例は持続排菌例となった。化療失敗例は初回治療失敗2例、再治療失敗4例の計6例1.8%（6/336）であった。

X線像の経過は、基本病変では中等度改善以上が、3カ月目8.2%、6カ月目27.1%、12カ月目49.2%であり、空洞病変では、中等度改善以上は3カ月目4.9%、6カ月目16.6%、12カ月目32.9%であった。少数の悪化例もみられ、とくに3カ月目が5%でもっとも多かった。

転帰は軽快退院76.8%、死亡14.7%、事故退院3.4%、入院中3.2%、転医1.8%であった。平均入院期間は11.3カ月であった。結核死は9.2%（35/380）であり、死亡例中の62.5%（35/56）を占めていたが、そのうちの74.3%（26/35）は入院後3カ月以内に死亡していた。粟粒結核の死亡例はなく、死亡はすべて有空洞例であった。死亡時菌陽性例は85.7%（30/35）であった。

追跡調査

第1次調査症例の入院時より3年8カ月以上6年8カ月未満の時点における追跡調査が行われたが、追跡し得た症例は223例（58.7%）であった。調査時の患者の状況は表3に示した。退院後の化療期間は最長68カ月、平均13.6カ月であった。結核による死亡は3例1.3%（3/223）、呼吸不全死は2例0.9%（2/223）であった。

表1 背景因子

		例数	%	
性	男	297	78.2	
	女	83	21.8	
年齢	39歳以下	118	31.0	
	40～59	150	39.5	
	60歳以上	112	29.5	
発症から入院	3カ月以内	239	63.2	
	4～6カ月	86	22.8	
	7～12カ月	38	10.1	
	13カ月以上	15	3.9	
X	I	162	42.6	
	学会 bⅡ ₃	188	49.5	
	粟粒	30	7.9	
線像	非硬化	329	94.0	
		硬化	21	6.0
	空洞	単数	88	25.1
		複数	168	48.0
多房		94	26.9	
結核菌	0	7	1.8	
	+	41	10.8	
	++	45	11.8	
	+++	118	31.1	
	++++	169	44.5	

表5 呼吸機能障害

呼吸困難度 (H-J) n=189			呼吸機能		
I	105例	55.6%	%VC	70以下	16/40 40%
II	63例	33.3%	PaO ₂	70 Torr 以下	7/29 24.1%
III	13例	6.9%	PaO ₂	60 Torr 以下	6/29 20.7%
IV	5例	2.6%	PacO ₂	46 Torr 以上	6/29 20.7%
V	3例	1.6%	FEV _{1.0} %	55以下	6/27 22.2%

※酸素療法中8例(4.2%)在宅酸素療法中3例(1.6%)

う。

再排菌はX線像の進展度の高いほど多いとの報告¹⁾もあるが、今回の調査では、第1次調査で3.3%、追跡調査では1.5%であった。化療失敗による持続排菌例は追跡調査時6例(3.1%)であったが、6例はいずれも第1次調査時より引き続いた持続排菌例と確認されているので、1.8%(6/336)とするのが妥当であろう。これらの発生率はこれまでの報告²⁾とほぼ同程度とみなされる。

X線像の改善は、最近の報告³⁾と比較して明らかに悪いが、追跡調査時の遠隔成績は予想外に良いのは注目し得る。X線上の悪化は各時期にわたってごく少数の例にみられた(1~3%)が、入院後3カ月目に5%ともっとも多くみられたのは、いわゆる初期悪化と考えられる。

後遺症としての呼吸不全は病巣の拡がりの大きいものほど発症率は高いと報告⁴⁾されているが、今回の追跡調査では、H-J2度以上の呼吸困難を訴える例は44.4%にのぼり、3度以上をとっても11.1%となりかなり高率に呼吸不全の発症がみられることは、少数ながら換気機能、血液ガス測定を実施した例によっても裏づけられる。また5%の例が酸素療法を受けていることから、その背景に存在する呼吸機能障害例の数がかかってくる。

以上述べたように、化療の成績は良好とはいえ、少なくとも結核死、化療失敗、再発、菌陰性化後の呼吸機能障害、非定型抗酸菌症や肺真菌症の発症等を広義の治療不成功例とすれば、その割合は30%に近い数字となり、これが今日の初回重症肺結核治療の現状であり、問題点であるといえる。その対策は早期発見、早期治療につきるのではあるが、治療面より少しでも多くの患者を社会復帰させるために個々の問題点を検討しなければならない。

化療失敗と再発は、重症例のみという条件にもかかわらず、予想に反し通常の初回治療より多くはなかった。後遺症は最大の問題ではあるが、残念ながら現在のところその発症を予防する手段は見当たらない。それよりも呼吸不全は肺結核発病後10年以後に発症する例が多い(59.3%)との報告⁴⁾があり、今後も次第に増加するこ

とが予想される。

最後に残された課題は、結核死とくに入院後3カ月以内の早期死亡例をいかに減少させるかであるが、その多くは入院時すでに超重症であって、十分な化療を受けることもなく死亡したものであると思われる。ただ一つ考えられることは、いわゆる初期悪化⁵⁾⁶⁾が早期結核死に関与している可能性である。重症肺結核の強力化学療法中に初期悪化によると思われるARDS様の重篤な呼吸不全により死亡した例も報告⁷⁾されている。今後、十分に検討を要する問題であろう。

まとめ

国療化研の重症肺結核初回治療例の調査(国療化研第28次B, 同30次A研究)にもとづき肺結核化学療法の現状の一面と問題点について述べた。

- 1) 重症化の要因は受診の遅れ(63%)がもっとも多く、生活の乱れ(21%)、診断の遅れ(20%)がこれに次いだ。
- 2) 結核死は9.2%であり、そのうち入院後3カ月以内の死亡が6.8%を占めていた。
- 3) 喀痰中結核菌陰性化率は6カ月目95.2%と比較的良好であった。
- 4) X線像の改善率は劣り空洞を残す例が多かった。
- 5) 再排菌は3.3%であり、再治療を含めての化療失敗は1.8%であった。
- 6) 後遺症としての呼吸機能障害は約20%にみられ、5%が酸素療法を受けていた。
- 7) 初期悪化が重症肺結核の早期死亡につながる可能性は否定できない。

文 献

- 1) 馬場治賢他：最近の化学療法下におけるX線検査の意義，結核，54：69，1979。
- 2) 山崎正保：総合臨床，今日の肺結核症の治療と菌陰性化失敗例について，34：190，1985。
- 3) 国療化研第21次研究：肺結核初回治療における菌陰性化6カ月と12カ月化学療法の対照試験，結核，59：81，1984。

- 4) 長野 準他：第22回日本胸部疾患学会総合シンポジウム，肺結核，a) 内科より，日胸疾患誌，21：415，1983.
- 5) 島村喜久治：RFPによる肺結核初回治療にみられる初期悪化，日胸，38：944，1979.
- 6) 草薨芳明他：強力化学療法による初期悪化—悪化時

レ線像および組織所見の検討，結核，56：196，1981.

- 7) 梅木茂宣他：強力化学療法後に悪化し死亡した重症結核性肺炎と考えられる症例の検討—初期悪化の成因に関連して—，結核，64：85，1989.

4. 肺結核症の再治療例の治療方式に関する研究成績（療研）を中心に

慶応大学内科 河 合 健

緒 言

肺結核化学療法は，リファンピシン（以下RFPまたはR）の結核菌に対する優れた殺菌能が，イソニアジド（以下INHまたはH）との併用によって相乗的効果を発揮するので，肺結核初回治療例では，RFPとINHを主軸とする短期化学療法の術式が唱道されている。この短期化学療法終了後の予後も，治療終了後5年間の観察で，再排菌は数%にとどまっており，初回治療術式はRFPとINHを中心とする短期化学療法で確立したものといい得る。

一方，肺結核再治療例に対する化学療法は，起炎結核菌の薬剤耐性が初回治療例よりはるかに高度であること，既治療以来の副作用による薬剤選択に制限のある症例のあること，高齢者が多いために合併症の頻度が高いことなどから，臨床的に治療が困難である頻度が高い。したがって，肺結核再治療例の治療術式や治療期間には定まった規準がないのが現状である。そこで現時点における肺結核再治療例の現状を明らかにし，治療成績から治療術式を評価し，肺結核再治療に検討を加えるために，結核療法研究協議会（療研）は昭和59年から4年間にわたって，肺結核症再治療例の研究を実施した。

目 的

肺結核症再治療例の現況すなわち症例の年齢，性，既往化学療法の有無，病型などを明らかにする。また，菌の耐性の有無による治療成績および予後，治療術式による治療成績および予後を明らかにし，肺結核再治療例の治療術式と治療期間について論じ，肺結核再治療術式の確立をめざす。

方 法

療研では，過去6カ月以上の治療のある再治療例を対象とし，排菌状況，耐性の状況により次のA，Bいずれかの治療方式を行った（表1）。

結核化学療法が成功とは，治癒を意味し，治療が不成

功とは，(1) 肺の炎症が進展した結果として惹起される呼吸不全に基づく死亡（呼吸不全死），(2) 化学療法にもかかわらず，排菌（培養陽性）が12カ月をこえて持続する例（持続排菌），(3) 治療終了後に再び排菌を示した例（再排菌）と考えた。再治療例を菌の耐性の有無，最も強力と考えられるRHSEの治療の有無，治療の成功について検討した。

成 績

対象症例は208例で，菌陽性例は148例，菌陰性例は60例である。菌感性例は84例，菌耐性例は64例である。

1. 結核菌薬剤耐性

治療前薬剤耐性頻度は，図に示すとおりである。RFP，INH，SMに対する（完全）耐性頻度はいずれも20%台と高率で，EB，KMに対するそれは10%以下

表1 肺結核症再治療例の治療方式

群	治療術式および期間	症例数
A群	RHSEのいずれにも感性例 RHSまたはRHE6カ月ついでRH 全治療期間は菌陰性化後12カ月	69例
A'群	RHSEのいずれにも感性例 RHSまたはRHEの規定の治療が 実施できない例	15例
B群	RHSEのいずれかに耐性例 RHSまたはRHE治療例	37例
B'群	RHSEのいずれかに耐性例 RHSまたはRHEの規定の治療が 実施できない例	27例
C群	菌陰性でRHSまたはRHE治療例	41例
C'群	菌陰性でRHSまたはRHEの規定 の治療が実施できない例	19例
合 計		208例

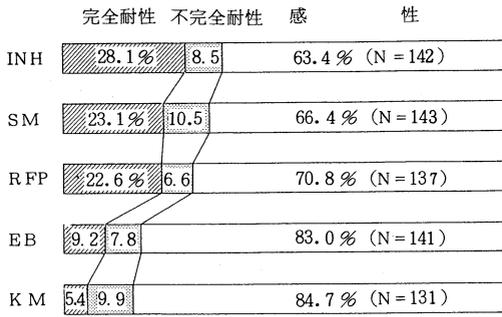


図 肺結核再治療前薬剤耐性頻度 (%)

表 2 肺結核症再治療前耐性薬剤数

薬剤数	完全耐性 (%)
0	84 (56.8)
1	33 (22.3)
2	12 (8.1)
3	8 (5.4)
4	11 (7.4)
合計	148 (100.0)

であった。

治療前薬剤耐性薬剤数を表 2 に示す。すべての薬剤に感受性を示したものは 56.8% で、約半数はいずれかの 1 剤以上に耐性であった。

2. 治療成績

治療成績を表 3 に示す。菌の有無、薬剤感受性の有無、治療が規定どおりの RHSE であったか、あるいは異なるものであったかにより分類し、治療が不成功であった

と考えられる呼吸不全死、排菌持続、再排菌についてまとめたものである。

菌陽性・感受性・治療規定どおりの A 群では治療不成功例は 13.0% であり、菌陽性・感受性・治療が規定と異なる A' 群では治療不成功例は 20.0% であった。菌陽性・耐性・治療規定どおりの B 群では治療不成功例は 32.4%、菌陽性・耐性・治療が規定と異なる B' 群では、治療不成功例は 40.7% におよんでいる。

菌の感受性についてみると、感性群では治療不成功率は 14.3% であるのに、耐性群では 35.9% と有意に高くなっている。菌陽性例で治療が RHSE の規定どおりのもの 106 例では、治療不成功例は 21 例で 19.8% であったが、治療が規定と異なる 42 例では治療不成功例が 14 例で 33.3% と有意に高かった。

RFP と INH に耐性を示す症例の治療不成功例を表 4 に示すが、RFP 耐性例は約 60% が治療不成功と、極めて高率であった。

菌の陽性・陰性を問わず、治療が規定どおりか異なるかでみると、治療不成功率は 16.3% と 23.0% であり、再治療例全体の治療不成功率は 18.3% であった。

治療不成功例 38 例の内訳は、持続排菌 30 例 (治療不成功例の 78.9%)、死亡 15 例 (39.4%)、再排菌 5 例 (13.2%) であった。

肺結核症再治療例の治療成功例と不成功例を、背景因子や病型で層別化して検討したものが表 5 である。治療不成功例は女性に多く、既往の化学療法が長いものに多く、基本病変では C 型で病巣の広がりが大きいものに多く、有空洞率が高く、空洞個数が多く、硬化壁空洞が多いことがわかった。合併症についても比較検討したが、糖尿病を含む合併症の有無、種類でも、両者の間に差がみられなかった。

近年の肺結核初回治療例の治療成功率は 100% に近く、

表 3 肺結核症再治療例の治療成績

群	菌	薬剤	治療	症例	死亡	排菌持続	再排菌	合計	
A	陽性	感性	RHS・E	69	2 (2.9)*	8 (11.6)*	1 (1.4)	9 (13.0)	12 (14.3)
A'			異なる	15	0 (0)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	
B		耐性	RHS・E	37	7 (18.9)*	9 (24.3)*	3 (8.1)	12 (32.4)	23 (35.9)
B'			異なる	27	3 (11.1)*	11 (40.7)*	0 (0)	11 (40.7)	
C	陰性	不明	RHS・E	41	3 (7.3)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	3 (5.0)
C'			異なる	19	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
合計			RHS・E	147	12 (8.2)*	17 (11.6)*	4 (2.7)*	24 (16.3)	38 (18.3)
			異なる	61	3 (4.9)*	13 (21.3)*	1 (1.6)	14 (23.0)	
				208	15 (7.2)	30 (14.4)	5 (2.4)	38 (18.3)	

() は%、* 重複例あり

表4 肺結核症再治療例の治療成績
R, H耐性菌例

薬剤	症例数	死亡	持続排菌	再排菌	治療不成功例(%)
R耐性	16	4*	8*	2	10(62.5)
H耐性	18	3*	1*	1	5(27.8)
RH耐性	16	3*	8*	1	9(56.3)
計	50	10*	17*	4	23(46.0)

*重複あり

表5 肺結核症の再治療例の背景因子・病型

	治療不成功例	治療成功例
年齢	58.7	54.7
男:女*	3.2:1	4.7:1
既往治療	1年以上が多い	1年未満が多い
RFP既使用	57.9%	55.9%
基本病変	C>B>F>A	B>C>F>A
広がり*	2.3	2.0
空洞あり*	94.7%	81.2%
空洞数*	1.7	1.2
非硬化壁空洞	0.6	0.6
硬化壁空洞*	1.1	0.6

*P<0.05

表6 肺結核症再治療例の治療不成功例と対策

治療不成功例	治療困難因子	対策
(1) 排菌持続	薬剤耐性 薬剤不耐容	・初回治療強化 ・再治療強化 ・新しい抗結核薬開発 ・きめ細かい対応
(2) 呼吸不全死	肺機能低下	・治療強化し、進展防ぐ ・肺移植
(3) 再排菌	治療薬剤組み合わせ 治療期間	・治療強化

治療終了後の5年間の再排菌が数%にみられるにとどまっているが、今回の肺結核再治療例では、治療不成功例が全体の18.3%であった。

結核菌がすべての薬剤に感性で、RHSEと最も強力な治療が行えたにもかかわらず、治療が不成功であった9例(菌感性・RHSE治療群の13.0%)について検討

したところ、菌はRHともに不完全耐性のもの4例、RおよびHのみに不完全耐性のものは、それぞれ2例および1例であり、RHいずれかあるいは両者に不完全耐性のものは7例(77.8%)であった。このうち2例は、既往の治療にRFP未使用であった。

考案

肺結核症再治療例の治療成績は、初回治療のそれに比較すると、著しく劣っている。結核化学療法が成功するとは、治癒を意味し、治療が不成功とは、(1)肺の炎症が進展した結果として惹起される呼吸不全に基づく死亡(呼吸不全死)、(2)化学療法にもかかわらず、排菌(培養陽性)が12カ月をこえて持続する例(持続排菌)、(3)治療終了後に再び排菌を示した例(再排菌)、と考えたが、肺結核再治療例では、治療不成功例が18.3%に及んでいる。

治療不成功例を治療開始前の菌の耐性の有無でみると、INH、RFPに対する耐性頻度が、初回治療例に比べて数倍から数十倍高いことが、治療不成功例の多い要因である。感性例では治療不成功例が14.3%であったのに、耐性例では治療不成功例が35.9%と著しく高い。感性例での治療不成功例が14.3%もあることは、初回治療例では治療の成功がほぼ100%近く得られるのに対して、極めて高い数値といわざるを得ない。

菌が感性であり、しかもRHSEと最も強力な化学療法を行い得たにもかかわらず治療不成功であった9例をみると、RHのいずれかまたは両者に不完全耐性のものが7例(77.8%)を占めた。このことから、RFPまたはINHに対する起炎菌の感受性の有無が、肺結核再治療例の治療不成功の第1の要因と考えられた。

第2の治療不成功の要因は、治療術式である。RHSE治療群の治療不成功例は16.3%であり、それ以外の治療法による群のそれは23.0%と、治療方式による差がみられた。

肺結核再治療例の治療不成功と対策を表6に示した。

(1) 排菌持続には、起炎菌側の問題としての薬剤耐性があり、宿主側には薬剤耐容の問題がある。薬剤耐性への対策は、初回治療を強化し、完治させて再発例をなくすことであり、これが最も重要である。また治療術式による差もみられるので、最も強力なRHSE治療を極力行うべきである。耐性例に対しては、従来の薬剤と交叉耐性を示さない新しい抗結核薬の開発がまたれるところである。薬剤不耐容例では、例えばRFPに対する薬剤アレルギーのために投与ができない例では、少量からの投与による減感作療法を試みるなど、きめ細かな対応をして、可能な限り強力な化学療法を行うことが望まれる。

(2) 呼吸不全死は、進展する肺の炎症に基づく肺構築の破壊によるものであるから、治療を強化し、肺結核の

進展を防ぐことにある。肺移植あるいは心肺移植による呼吸不全死対策も、将来は検討される方法の1つであろう。

(3) 再排菌は、治療薬剤の組み合わせと、治療期間とが関わっている。今回の成績では、治療終了後の観察期間が平均で14.6カ月と短いこともあるが、再排菌は7.7%と比較的少数例にみられたにすぎない。本研究では、RHSE感性の再治療の治療期間を菌陰性化後12カ月間の化学療法と定めたが、この治療期間は、1つの目

やすとなるものと考えられる。

結 語

肺結核症再治療例の治療成績は、初回のそれに比べてはるかに悪い。その要因の第1は起炎菌のINHおよびRFPに対する感受性の有無であり、第2は治療術式としてRHSEが用いられるかにある。

治療期間は、菌が陰性化してから12カ月間とする方式は、1つの基準と考えられた。

第 64 回 総会シンポジウム

I. 肺結核症病態の変貌とその対策

座長 副 島 林 造 (川崎医科大学呼吸器内科)
弘 雍 正 (国立療養所熊本南病院)

受付 平成元年10月30日

The 64th Annual Meeting Symposium

I. CHANGING CLINICAL FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS
AND ITS MANAGEMENT

Chairmen : Rinzo SOEJIMA *
: Yasumasa HIRO **

Symposists :

1. Changing Clinical Pictures of Tuberculosis in Recent 25 years : Masako WADA (The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)
 2. A Study on Primarily Treated Tuberculosis Cases with Positive Sputum : Hiroaki NAOE (National Sanatorium Saishunso Hospital)
 3. Treatment of Cor pulmonale as a Sequela of Pulmonary Tuberculosis : Einosuke UEDA (Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital)
 4. Complications in Tuberculous Patients—With Special Reference to Secondary Mixed Infections : Kotaro OIZUMI (Department of Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University)
- Additional comment : Tuberculous Hilar Lymphadenopathy ; A Survey of Recent Cases : Hideo OGATA (Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

(Received for publication October 30, 1989)

The incidence and mortality of tuberculosis in Japan has rapidly reduced because of the use of antituberculous drugs, such as streptomycin, isoniazid and rifampicin, a rapid rise in the living standard and the outstanding management of tuberculosis. As a result of rapid decline, many persons consider tuberculosis as a disease of the past. It has been pointed out, however, that the decline of morbidity and mortality rates of tuberculosis has slowed down in the past decade and infectious cases of pulmonary tuberculosis has rather been increased. Several sporadic mass outbreaks of tuberculosis has been also reported in high schools and offices.

On the other hand, there are few tuberculosis wards left in university or medical school

* From the Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-01 Japan.

** From the National Sanatorium Kumamoto South Hospital, Toyofuku 2338 Matsubase-machi, Shimomasiki-gun, Kumamoto 869-05 Japan.

hospitals. Medical students and young physicians have little opportunity to examine patients with tuberculosis by themselves. This leads to less interests and a lack of knowledge toward tuberculosis, and doctor's delay in diagnosing tuberculosis has been remarkable.

This symposium on 'Changing clinical features of pulmonary tuberculosis and its management' was held at a most opportune moment.

Dr. Wada made retrospective review on changing clinical features of tuberculosis in the last 25 years. She showed a reduction of primary infection type disease and increase of the proportion of aged patients, complications, tuberculous pleurisy and miliary tuberculosis in the elderly, doctor's delay, misdiagnosis and mass outbreaks.

Dr. Naoe analyzed patients who received initial treatment for tuberculosis and reported a rise of the proportion of elderly patients, increase of patients with cavitory disease and complications.

Dr. Ueda presented the mechanism of cor pulmonale as a sequela of pulmonary tuberculosis and discussed about its treatment.

Dr. Oizumi demonstrated the significance of old tuberculous lesions in the lung as a local factor of incidence of intractable respiratory infections and its relationship with humoral and cellular immunity.

Dr. Ogata additionally commented on increase of patients with hilar lymphnode tuberculosis among the elderly and increase of atypical cases of tuberculosis.

Discussions were focused on the future management problems. It was pointed out that it is necessary not only to improve interests and understanding toward tuberculosis but also to bring up clinicians who have a good skill to diagnose and treat common diseases including tuberculosis.

Finally, this symposium raised the importance of appropriate postgraduate education for achieving above targets.

-
1. 肺結核症の疫学的変貌と本院入院患者の25年間の臨床的変貌
和田雅子（結核予防会結核研究所）
 2. 肺結核病態の変貌とその対策，初回治療例の検討
直江弘昭（国立療養所再春荘病院）
 3. 肺結核の病態の変貌とその対策，特に後遺症としての肺性心に対する対策の検討
上田英之助（国立療養所刀根山病院）
 4. 肺結核症の合併症，特に続発性混合感染症について
大泉耕太郎（東北大学抗酸菌病研究所内科）
- （追加発言）
最近の肺門リンパ節結核
尾形英雄（結核予防会複十字病院）

はじめに

SM, INH, RFP などすぐれた抗結核薬の開発，普及と生活水準の飛躍的向上やすぐれた結核対策の結果，日本における過去の結核罹患率，死亡率とも急速に減少し，結核はもはや過去の疾患と考えられがちである。しかし10年くらい前から結核罹患率や死亡率減少の鈍化が指

摘されており，1987年にはほぼ横這い状態で推移し，むしろ感染性肺結核は増加している。また中学，高校や職場での散発的結核集団発生も報告されており，島尾理事長の特別講演でも，日本における結核の根絶は2055年と推定されている。

他方，大学附属病院での結核病棟はほとんど縮小閉鎖され，学生や若手医師が実際に結核診療にたざさわる機

会はきわめて少なくなっているのが現状である。その結果、結核に対する関心の低下、結核に対する認識、特に病態の変貌に対する認識不足を招来し、医師による診断の遅れなどが目立ってきている。

今回シンポジウムとしてこのような「肺結核症病態の変貌とその対策」が取り上げられたことは、まことに時宜を得たものと考えられる。

和田雅子博士は過去25年間の臨床的変貌について、初感染者の減少、患者の高齢化と合併症の増加ならびに高齢者における胸膜炎と粟粒結核の増加について述べ、医療側における正診率の低下、集団感染例の増加を報告した。

直江弘昭博士も初回治療例について検討した結果、患者の高齢化と有空洞例の増加、合併症の増加を報告した。

さらに上田英之助博士は肺結核後遺症としての肺性心の機序とその対策について報告した。

大泉耕太郎博士は呼吸器感染症難治化の肺局所要因としての陳旧性肺結核病巣の意義と血清因子、細胞性免疫能との関連性などについて報告した。

追加発言として尾形英雄博士は肺門リンパ節結核について高齢者における増加と孤立縦隔リンパ節型：肺野の治癒病巣など非典型例の増加を報告した。

討論は主として今後の対策について行われ、結核に対する関心と認識の向上が必要であるが、結核専門医というよりむしろ common disease としての結核も含めて幅広い診療能力を有する臨床医の養成が重要であり、特に卒後臨床教育の重要性が指摘された。

1. 肺結核症の疫学的変貌と本院入院患者の25年間の臨床的変貌

結核予防会結核研究所 和田雅子

1. CHANGING CLINICAL PICTURES OF TUBERCULOSIS IN RECENT 25 YEARS

Masako WADA

(The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

An analysis was made to find the chronological changes in clinical manifestation of tuberculosis, mainly through the retrospective review of clinical records and X-ray films of total 625 patients who were hospitalized in 1960, 1970 and 1984. It was found that there were no significant changes in radiological findings, proportion of pleurisy among respiratory tuberculosis and mode of detection during the past 25 years. Changes due to the aging of population and decrease in primary infection were; (1) increase of older patients over 50 years of age in pulmonary, pleural and miliary type tuberculosis, (2) increase of diabetes mellitus and other complications increased. Changes due to the advancement of chemotherapy were, (3) shortening in the duration of treatment, (4) decrease of patients with negative bacteriology among hospitalized cases, (5) shortening of duration of hospitalization, (6) marked decrease of patients undergone surgical operation, (7) decrease of relapsed patients, (8) increase of smear positive but culture negative patients, and (9) increase of open negative cases. Changes related to medical care were, (10) increase of delay in diagnosis and (11) increase of patients diagnosed first by post mortem examination.

Above finding were discussed in relation to the analysis of the epidemiological trend of tuberculosis during this period.

結核症の変貌を明らかにするために、まず始めにわが国の結核蔓延状況の推移を見ると(図略)、結核の変貌を示す最も重要な疫学的指標として死亡率がある。死亡率は昭和35年には人口10万対34.2であったのが昭和

61年には3.4とこの27年間に約10分の1に減っている。次に罹患率特に感染性結核罹患率について見ると、感染性結核の罹患率は昭和36年には人口10万対93.0、昭和62年には22.3となっている。数字の上では著明に

減少しているが、その減少傾向を見ると昭和52年までは毎年11%位ずつ減少していたが、53年以降は約5%と減少率の鈍化が見られる。特に15歳から39歳までの若年者における結核罹患率は昭和61年から62年の間に僅かながら増加している。若年者の罹患率減少の鈍化は感染危険率減少の鈍化をもたらし（あるいは逆）、将来に長く影響を及ぼすので結核対策上憂慮される事である。

次に結核症の変貌を明らかにするために当院の入院患者の臨床的検討、結核の統計、日本病理剖検輯報の分析を通して検討を行った。

方 法

附属病院の入院患者について臨床的事項を化学療法前、つまり外科療法全盛時代である昭和35年度と、SM, INH, PASの時代である昭和45年度、INH, RFPを主軸とする時代で経過の観察がしてある昭和59年度を選んだ。各年代の入院患者を入院順に無作為に選んで、それぞれ178例、266例、181例について臨床事項をretrospectiveに検討した。また昭和55年から59年までの初回治療排菌例での観察も参考にした。その結果変貌の見られた臨床的指標と、変貌のない指標があることが分かった。

変動した事項を大きくグループ分けすると、まず第1に結核蔓延状況の改善に因ってもたらされたもの、第2に化学療法の進歩に因ってもたらされたもの、第3に医療側の対応の変化に因ってもたらされたものと分けられた。変化しなかったことは、まず第1にX線病型、第2に男女比、第3に特発性胸膜炎の頻度、第4に患者発見方法があった。蔓延状況の改善による変貌として、第1に初感染者の減少と内因性再燃発病の相対的増加の結果、患者の高齢化がみられた。化学療法の進歩による変貌には外科手術実施率の著明な減少、化学療法の期間の著明な短縮、再治療の減少、入院適応の変化、入院期間の短縮、塗抹陽性培養陰性菌の喀出頻度の増加、菌陰性空洞の増加などがあった。次に医療側の対応の変化に因

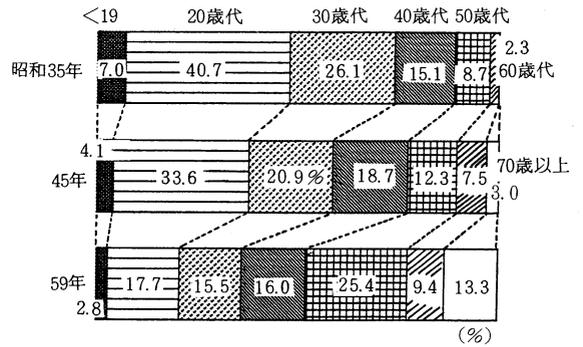


図1 肺結核症の年齢階層別年次推移

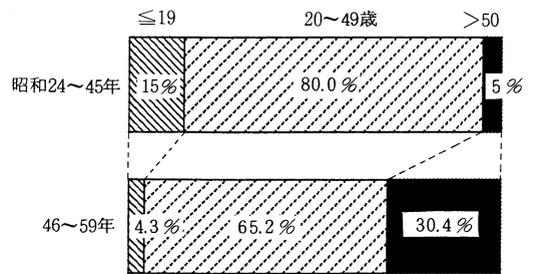


図2 粟粒結核患者の年齢階層別構成の年次推移

て起こった変貌には、まず第1に診断の遅延、第2に誤診率の問題、第3に集団感染事件の増加が挙げられる。以上に述べてきた変貌について臨床的検討から得られた結果と、日本全体の變貌と対比しながら述べる。

本院肺結核入院患者の年齢構成の年次推移を見ると(図1)、昭和35年には20歳代が最も多く全体の40.7%を占めているが、59年には17.7%に減少している。これに対して昭和35年にはみられなかった70歳代が45年には3.0%、59年には13.3%と増加していた。特

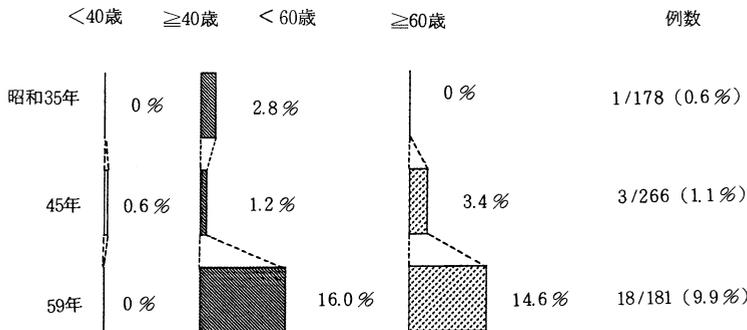


図3 糖尿病合併例の年齢別推移

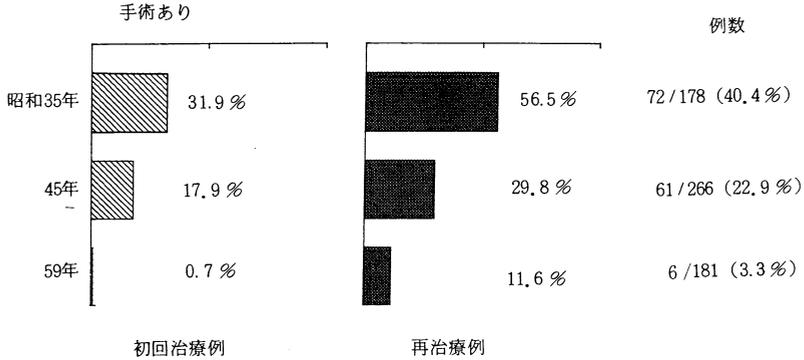


図4 外科手術実施率の推移

に59年には、70歳以上ばかりではなく50歳代の増加も見られた。全体として結核症患者の老齢化が進んでいる。全国の活動性結核患者の年齢分布を経時的に見ると、本院での成績のみならず50歳以上の年齢層が相対的に増加している、昭和62年には50歳以上が全体の67%を占めている(図略)。胸膜炎患者(特発性、随伴性ともに含む)の年齢階層別構成を見ると(図略)、昭和45年には50歳以上は21.3%だったが、59年には50歳以上が47.4%を占め、胸膜炎を合併する結核症の年齢構成も老齢化が進んでいた。全国的には昭和62年には結核性胸膜炎の67.2%が50歳以上で占められ、年齢が高齢になればなるほどその頻度は高くなっている。

次に粟粒結核患者の年齢構成別年次推移を見ると(図2)、昭和45年までは50歳以上の占める割合は5%に過ぎないのに対し、46年以後は30.4%に増加していた。初感染に引き続いて起こる若年者の粟粒結核の比率は減少し、晩期蔓延型として起こる高齢者の粟粒結核は逆に増加していることが分かった。全国的にみると、昭和62年度の粟粒結核と結核性髄膜炎を合わせてその年齢構成を見ると、実に65%が50歳以上の年齢層で占められている。粟粒結核のみについてみると、結核性胸膜炎同様に年齢が高齢になればなるほどその頻度は高くなっている。

次に糖尿病合併例の頻度を見ると(図3)、昭和45年までは数%に過ぎなかったのが、59年には9.9%に増加していた。これを年齢別にみると昭和45年まではどの年代も合併頻度は数%以内だったが、59年度になると60歳以上ばかりでなく40歳から60歳までも合併率が高くなっている。糖尿病以外の合併症の頻度を見ると(図略)、昭和45年までは10%以下にしか合併症は見られなかったのが、59年には18.2%と高くなっている。年齢別推移を見ると昭和45年までは60歳未満

の年齢層では合併症の率は5%以内だったが、昭和59年度には40歳未満の若年者にも合併症が増えていることが分かった。つまり最近では若年層でも合併症の頻度が高くなっている傾向がうかがわれた。合併症の種類としては精神疾患、胃十二指腸潰瘍、悪性新生物など多岐にわたり特定の合併症が増えたことはない。

次に化学療法の進歩に因ってもたらされた変貌についてみると、化学療法の進歩に因ってもたらされた最大の変化は、外科手術実施率が減少したことである。外科手術率を治療の初再別に見ると(図4)、昭和35年には初回治療の31.9%、再治療例の56.5%が外科手術を受けていたが、59年には初回治療例で外科手術を受けるのは例外的になり、再治療例の11.6%が受けているに過ぎない。

化学療法の進歩に因ってもたらされた第2の変化は治

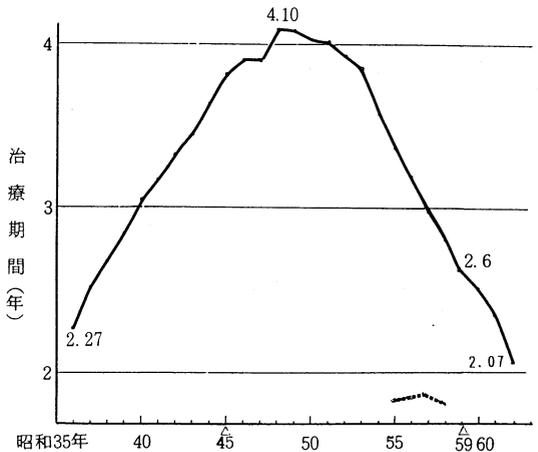


図5 平均治療期間の年次推移

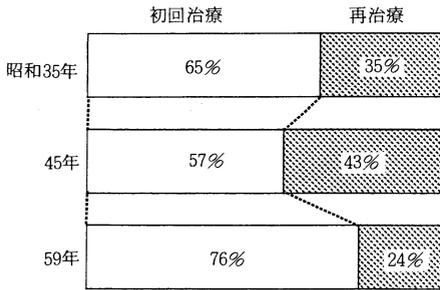


図6 治療初再別頻度の年次推移

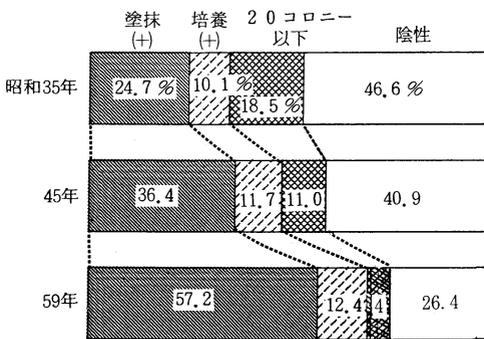


図7 初診時排菌量の年次推移

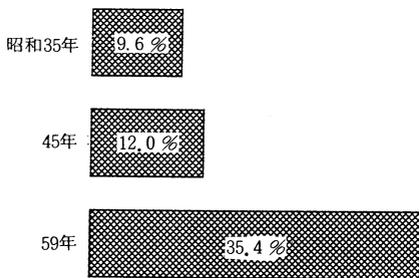


図8 塗抹陽性培養陰性菌の出現頻度

療期間の著明な短縮である (図5)。日本全国の平均化学療法期間と本院の初回治療例の化学療法期間を経時的にみると、日本全体の平均では昭和45年には約4年間もの長期間化学療法が行われていたが、59年になると約2.6年に短縮されていた。本院の昭和55年度から59年度までの治療期間は平均12カ月であった。

化学療法の進歩によってもたらされた第3の変化は、再治療例が減少したことである (図6)。昭和35年には再治療例が35%、45年度には43%を占めていたが、

59年度には24%と減少している。全国的には昭和62年には新登録例中の再登録の占める割合は7.2%であった。入院例では再治療例の頻度が高かった。入院期間も昭和35年度には初回治療も再治療も平均約11カ月であったが、昭和59年度には初回治療で平均4カ月、再治療で平均5カ月と半分以下に短縮されていた。

化学療法の進歩による第4の変化は、入院の適応の変化である (図7)。入院時の菌所見を見ると、入院時菌陰性例の占める割合が徐々に少なくなり、これに対し、塗抹陽性例の頻度が増加していた。昭和35年には外来ですでに治療を受けてから入院した例が多かったこと、菌陰性例は外来治療で治療されるようになったことと全国的にも菌陽性患者が増加していることによると思われる。全国的に見ると菌検査結果の統計がある昭和50年からの新登録患者の菌陽性率は、50年では17.3%が菌陽性に過ぎなかったが、その後徐々に増えて61年の37.4%を最高とし、62年には34.7%となっている。

第5番目の変化は、RFPが登場してから増えたと言われている塗抹陽性培養陰性菌の喀出頻度の増加である (図8)。経過中に塗抹陽性培養陰性菌を一度でも喀出した例の頻度をみると、昭和45年までは12%以下だったが、59年度になると35.4%へと著明に増加していた。

化学療法の進歩による変化の最後が菌陰性空洞の増加である (図9)。空洞例で外科手術を受けていないものについて治療開始6カ月後のX線写真と、菌所見で判定し、菌陰性空洞の頻度を見た。これによると菌陰性空洞は昭和45年までは約40%以下であるが、59年度では約60%に見られている。壁の厚い空洞に対しても強力な滅菌効果があるRFPの登場に因ってもたらされたこと、その登場により菌陰性空洞に対し外科療法が適応されなくなったことに因ると考えられた。

次に医療側の対応の変化に因って起こった変貌を述べる。最近、結核症の診断の遅延が問題となっているが、これについて受診の遅れと診断の遅れについてみた。いずれも初回治療自覚症状発見例についてみた。2週間以上受診が遅れたものを遅れとしたが、受診の遅れは、だ

治療開始6カ月後 有空洞OPなし例

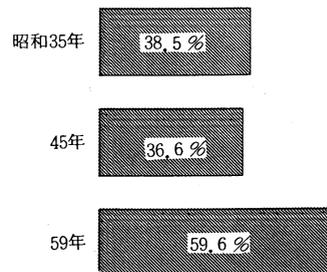


図9 菌陰性空洞出現率の年次推移

いたい30から40%に見られた。一方、診断の遅れは昭和35年には13.6%であったのが昭和59年には39.2%にみられ、統計的にも有意差を持って医師の診断の遅れが増加していた。日本全体ではどうかと見ると、昭和62年には1カ月以上の受診の遅れは28%見られ、診断の遅れは34.5%に見られた。日本全体でも受診の遅れよりも診断の遅れの頻度が高くなっていった。

次に日本病理剖検輯報からみた診断遅延について見ると、昭和33年の全結核の診断率は83%で、54年には55%であったのが59年度には22%と減少していた。肺外結核についてみると昭和33年度は71%、54年は37%、59年度では18%と著明に減少している。次に粟粒結核について述べると、昭和54年にすでに診断率は26%に下がって、59年にはさらに下がって21%となっている。剖検輯報の分析なのでその時代の剖検率や、診断困難な症例だけが剖検に回されているというバイアスがあるために一概に医師の診断能力が下がったと言い切れない側面もあるが、剖検例での粟粒結核の正診率は低下の一途をたどり、59年には21%となった点には注意が必要と考えられる。昭和59年度の結核の統計では128例の粟粒結核と結核性髄膜炎が登録されているが、剖検輯報ではそれより多い197例の粟粒結核が報告されている。このような診断率の低下が今後も続くようであれば、結核対策の指針となっている結核の統計もあまり実態を示さないようになるのではないかと懸念される。

感染危険率が下がってくると集団感染事件が起りやすくなっていることは先進諸外国に見られるとおりであり日本においても同様である。集団感染事件は、患者側の結核に対する関心の薄れ、医療側の診断の遅れ、患者発生の際の対応の不適切などの3つの要因が絡み合っ起こることは当然のことである。

今までは変化したことについて述べたが、次に四半世紀において変わらなかったことについて述べたい。変わらなかったことの第1番目に挙げられることは入院時のX線病型である(図10)。学会病型の比率はほとんど変化なく、病型によって入院の基準が変わっていないこと

が分かった。日本全体の学会病型の統計がないので分からないが、広範囲空洞型の活動性肺結核に対する割合でみると、昭和37年には3.9%であり、48年に1.3%と最低となったが、その後は徐々に増加し、60年には2.1%となっている。次に男女比を見ると、これも年代による変化はほとんど見られていない(図略)。

次に、変化しなかったことの2番目に特発性胸膜炎の頻度がある。初回治療例に対する割合で見ると昭和25年度から49年度までで一定の傾向がみられなかった。全国的には昭和62年には結核性胸膜炎は新登録患者の9.2%を占めている。

変化しなかったことの3番目は、患者の発見動機別頻度である。昭和35年から59年まで有症状発見が約55%を占めいちばん多く、次に検診発見例が続く。日本全体では昭和62年には医療機関受診が79.5%で最も多く、健康診断発見が16.9%である。日本全体からみると、本院入院患者は検診発見例が多いことが分かる(図略)。

発見動機別に職業に因る違いがないかと調べてみた。昭和55年度から59年度までの初回治療菌陽性例について分析した結果から見ると、この5年間で職業による頻度の年次変化は見られなかったため、オーバーオールで見た。有症状発見、検診発見、その他に分けた。検診発見には接触者検診も含み、その他には他病気治療中の発見などを含む。

発見動機別分布を示すと常勤労働者・日雇い労働者と民間職員はほぼ同じ分布を示していた。これに対し、公官庁職員では、検診発見率が約62%と他職種に比べると多くなっている。商業従事者と家事従業者は検診発見頻度が少なく自覚症状発見が約80%から90%を占めていた。このことが初診時の病状に影響を与えていないかについて検討した。有症状発見例のX線分類では、学会分類I型の頻度は検診発見の多い官庁勤務者には見られず、これに対し、検診発見の少ない商業従事者には多く13.3%に見られた。商業従事者は民間職員よりもI型の占める割合が多い(p<0.5)。この結果から、検診を定期的に行えば、少なくとも広範囲に進展しないうちに患者発見ができるのではないかと考えられた。

まとめ

1) 変化したこと

A. 蔓延状況の変化によるもの

- ① 初感染者の減少→患者の高齢化、内因性再燃発病の相対的増加。
- ② 胸膜炎、粟粒結核患者の老齢化。
- ③ 糖尿病、その他の合併症の増加。

B. 化学療法の進歩による変貌

- ① 外科手術実施率の著明な減少。
- ② 治療期間の著明な短縮。

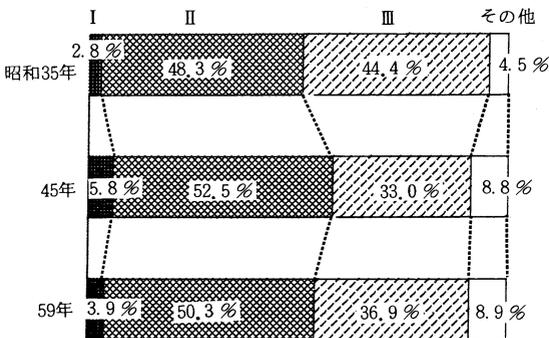


図10 X線学会病型年次推移

- ③ 再治療の減少。
 - ④ 入院適応の変化→菌陰性例は外来で。
 - ⑤ 入院期間の短縮。
 - ⑥ 塗抹陽性培養陰性菌の増加。
 - ⑦ 菌陰性空洞の増加。
- C. 医療側の対応の変化に因って起こった変貌
- ① 診断の遅れ。
 - ② 剖検例の正診率の低下。
 - ③ 集団感染事件の増加。
- 2) 変化しなかったこと。
- A. X線学会病型
 - B. 特発性胸膜炎の頻度
 - C. 男女比
 - D. 患者発見法

考 案

以上に述べてきたことを一言でまとめるならば、結核

それ自体は全く変わっていないということ。変わったのは罹患する患者が高齢になったことと化学療法が進歩したことである。

これまでに述べてきたことを基にその対策について考えてみると、1) 患者発見に全力を傾けること。国民の結核に対する関心を高めること。医師の診断能力を高めること。若年者でも合併症が増えていることから他疾患治療中にも結核の発病について考慮すること。重症発見例を少なくするために有症状時期の検診をすすめて、定期検診を奨励すること。2) 治療方法については、現在の短期化学療法を推進すること。および若年者にも合併症が増加していることから今までのような画一的治療だけではなく合併症や抗結核薬の副作用などに対応して多様性のある化学療法を行うこと。3) 高齢者の合併症に対する対応ができるようにすること。

2. 肺結核病態の変貌とその対策、初回治療例の検討

国立療養所再春荘病院 直江弘昭

2. A STUDY ON PRIMARILY TREATED TUBERCULOSIS CASES WITH POSITIVE SPUTUM

Hiroaki NAOE

(National Sanatorium Saishunso Hospital)

A total of 377 cases with primarily treated bacillary tuberculosis selected from 432 patients admitted to 5 major national sanatoria during 1987 was analysed and compared with the same sort of studies done in national sanatoria in 1976 and 1980, and in addition 21 dead cases were investigated.

The results were as follows.

1. 110 cases (29%) were over 60 years of age.
2. New intensive regimens containing INH and RFP has become popular (over about 70%).
3. The duration of chemotherapy has been shortened (65% terminated within 12 month, while only 9.5% in 1980).
4. The duration of admission has been shortened (65% discharged within 6 month, while 59% 1980).
5. 21 dead cases were in the higher age group (70% were over 60 years of age) and the higher rate of complications including diabetes mellitus (28%), cancer (21%) and heart failure (19%).
6. At the start of chemotherapy, chest X-ray showed fresh types of GAKKEN A & B in 307 cases (82%) and cavitory type of GAKKAI I & II in 274 cases (73%) and these proportions have not changed since 1980 and the response to chemotherapy was as good as in 1980.

Based on the above findings, the older age patients with various complications might

be regarded as the most difficult cases to be cured at present in coming years.

肺結核の化学療法は、Foxの提唱¹⁾以来、短期療法が施行され、山本²⁾に続いて、国療化研の研究³⁾等で短期療法の成果が報告され、化学療法も著しい変貌をとげた。今回、私は、この新しい治療法のもとで、肺結核初回治療例の病態がどのように変貌したかをみるため、初回治療例について検討した。

方 法

当院のみでは最近の傾向を知るには不十分と考えたので、今回は、全国の結核療養所で協力の得られた5施設（東京、刀根山、札幌南、再春荘、熊本南）を対象に調査した。また、最も最近の動向を知るため、昭和62年1月1日より同年12月31日までに入院した初回治療、初回入院、排菌例を対象とした。さらには、変貌を知るために、調査条件の類似している結核の初回治療例の調査、すなわち、昭和45年、51年および55年の国療化研^{3)~5)}、さらには55年の結核療法研究会の報告⁶⁾を参考にした。

結 果

表1は初回治療排菌例の調査施設と対象例である。総計は432例であるが、6カ月未満の転院24例、事故退院5例、記入不備5例の計34例を除外例としたので、調査対象は377例（87%）となった。また、死亡例は21例あり、これは別個に検討した。表2は対象377例の症例構成を示している。類似の調査が45年⁴⁾と55年⁵⁾に国療化研でなされているので、比較のため右に示した。性別では68%が男性であり、この男性優位の像は、国療化研の55年70%、45年71%の報告とほぼ同じであった。年齢では39歳以下は37%、40~59歳は

34%、60歳以上29%と60歳以上が約1/3を占めた。55年の調査も60歳以上は31%で、45年の17%と比べて、高齢者の増加がみられた。胸部レ線では学研A型が5%、B型が77%と滲出型および浸潤乾酪型を合わせて82%であった。学会分類ではI型3%、II型70%と空洞を有する例が73%を占めた。なお、55年および45年の国療化研の胸部レ線はNTAで分類されているので、今回のdataとは比較できなかった。55年の結核療法研究協議会のRFPを含む化学療法151例の胸部レ線を見ると⁶⁾、151例のうちAとB型は合計86%であり、また、空洞例は90%であり、初回治療例においては、新鮮例および空洞例が多数を占める傾向には変化なかった。主な合併症としては、糖尿病が15%、肝障害7%であり、特に糖尿病は45年の3.1%、55年の7.1%と比べて高頻度であった。

次に治療開始時の化学療法方式は、表3にみるごとくINH、RFP、SMの組合わせが34%、INH、RFP、EBが34%の合計68%であり、RFPとINHを除く2剤または4剤併用はわずかに4%と2%であり、INHとRFPを含む化学療法が主体となっているのは明確である。55年の国療化研の研究⁵⁾はINH、RFPを含む組合わせが86%を占めており、55年からは抗結核薬の新規による治療が主体となっていると思われる。なお、45

表2 入院時の症例構成
(対象377例)

	昭和62年 (377例) 症例数 %	55年*1 (1541例) %	45年*2 (848例) %
性:男	255 68	≒ 70	≒ 71
年齢			
39以下	139 37	≒ 38	≪ 59
40~59	128 34	≒ 30	> 24
60以上	110 29	≒ 31	≫ 17
学研			
A	17 5		
B	290 77		
C	55 15		
学会			
I	11 3		
II	263 70		
III	102 27		
合併症			
糖尿病	58 15	≫ 7.1	> 3.1
肝障害	27 7	> 2.0	> 0.6
胃潰瘍	10 3		

* 1; 国療化研第23次研究

* 2; 国療化研第14次研究

表1 肺結核初回治療排菌例

調査施設; 札幌南	68例
東京	145
刀根山	126
再春荘	52
熊本南	41
総計	432例
調査対象例	377 (87%)
死亡例	21 (5%)
除外例	34 (8%)
転院(6カ月未満)	24
事故退院	5
記入不備	5

表3 治療開始時の化学療法方式

	昭和62年 (377例) 例数 %	昭和55年*1 (1541例) 例数%	昭和45年*2 (848例) 例数%
INH, RFP, SM	129 34	72 } 86	0
INH, RFP, EB	129 34	14 } 86	0
2剤併用 (INH, RFP以外)	15 4		
4剤併用 (INH, RFP以外)	7 2		
INH, PAS, SM			94

*1 国療化研第23次研究

*2 国療化研第14次研究

年の国療化研の報告⁴⁾は、INH, PAS, SMが94%を占めていた。

次に排菌状況については、表4にみるごとく、塗抹のみ陽性は39例、培養のみ陽性は92例であり、塗抹、培養ともに陽性は236例であり、また、入院以前に菌陽性であったものが10例あった。したがって、塗抹陽性は合計275例、培養陽性は合計328例であった。塗抹陽性例の菌陰転化率は、1カ月で61%、2カ月で76%、3カ月で85%、6カ月で94%、9カ月と12カ月で96%と菌陰転化率は良好であり、これはSM, INH, RFPによる初期強化療法が施行された国療化研第19, 20次A研究³⁾と比べて、ほとんど差はなく、6カ月以降は95%以上と良好な陰転化率であった。

次に培養陰転化率については図1に示すごとく、1カ月51%、3カ月95%、6カ月99%、9カ月と12カ月では97%であった。RFP, INH, SMの組合わせによる治療を行った51年の国療化研³⁾およびRFP, INH

表4 排菌状況

項目	例数
塗抹のみ陽性	39
培養のみ陽性	92
塗抹培養ともに陽性	236
入院以前菌陽性	10
計	377

主体の治療を行った55年の国療化研の成績⁵⁾も図にみるように同様な傾向を有し、3カ月以降はいずれも95%以上と、新規標準による初回治療例の菌陰転化率は非常に良好であった。次に化学療法期間については、3カ月以内の終了は、わずか6例(2%)と少なく、6カ月以内は61例(16%)、12カ月以内終了は244例(65%)であった。55年の国療化研の研究⁵⁾が、12カ月以内の

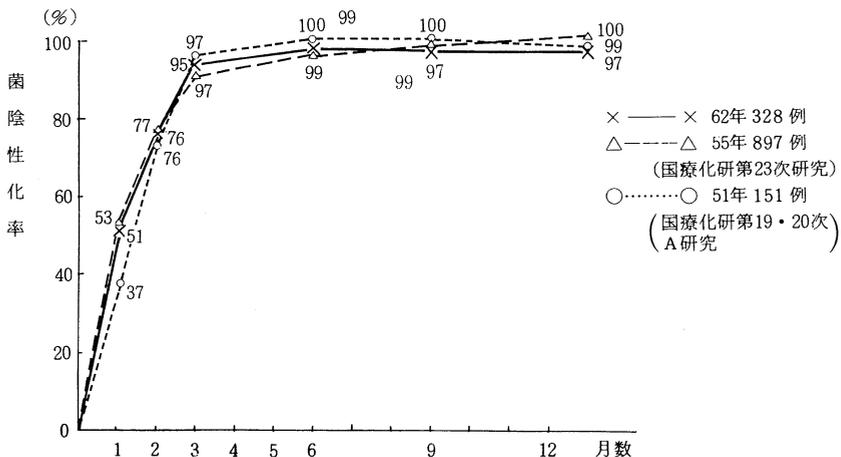


図1 培養陰転化率(62年, 総計328例)

表5 胸部写真経過

(総数377例;治療終了時)

胸写経過	例数	%
1	78	21
2 a	159	42
2 b	108	29
3	14	4

終了9.5%と比べて、今回は65%と治療期間が非常に短縮していたが、13カ月以上が133例(35%)もあったのは注目すべき点と思われた。

次に入院期間については、3カ月以内は59例(16%)、6カ月以内は250例(66%)、9カ月以内は341例(90%)、12カ月以内は370例(98%)と12カ月以内でほとんど退院していた。55年の国際化研第23次A研究の報告³⁾では、12カ月以内は59%、45年の14次研究の報告⁴⁾が23%であるので、今回の入院期間は著明に短縮していた。化学療法終了時の胸部写真の基本病変の変化を表5に示す。著明改善(I型)は78例(21%)であり、中等度改善(2a)は159例(42%)であり、化学療法終了時の胸部写真の変化は63%が中等度改善以上、92%が軽度改善以上を示した。55年の結核療法研究会の報告では、9カ月で中等度改善以上がR9群で69%、R12群で64%であり、治療による胸部レ線の改善は同程度に良好であった。

次に初回治療時の耐性検査については、INH 0.1γ耐性は2.4%、1γ耐性は1.8%であり、また、RFP 10γ耐性は4.8%、50γは3.7%、SM 20γ耐性は

1.5%、200γ耐性は3.4%であり、EB 2.5γ耐性は5.5%、5γは1.8%と、いずれも約5%以内であった。55年の結核療法研究会の報告⁶⁾は、INH 0.1γ以上が7.9%、RFP 50γ 4.6%、SM 20γ以上が4.6%であり、いずれも初回耐性の頻度は低かった。次に副作用については、RFPによる肝障害は5%、アレルギーは1.9%であり、SMによる難聴は5%、めまいは0.8%、アレルギーは3%であった。また、INHによるアレルギーは2.4%、肝障害は1.1%、EBによる視力障害は1.1%であり、いずれも5%以内であった。51年の国際化研の報告³⁾もRFP、SMの副作用は5%以内であり、初回治療の副作用は低頻度にとどまっていた。

次に死亡21例の背景因子を対象377例と比較してみた。図2にみるごとく、性別では死亡例で男性90%と、さらに男性優位を示した。年齢では死亡例で60歳以上が76%であり、対象29%に比し、高齢者がより多くを占めた。職業については、死亡例では無職が61%を占めた。合併症に関しては、死亡例では糖尿病合併28%と対象例の15%に対し、さらに高頻度に認められた。また、死亡例の合併症として癌21%、心不全19%、呼吸不全9.5%と合併症の頻度高く、死亡例のうち、合併症のない例はわずか5%であった。また、死亡例ではIVH施行が45%と高頻度にみられた。

考案並びに要約

初回治療、排菌例432例のうち調査対象例は377例(87%)であり、死亡例は21例(5%)であった。377例の検討の結果、変貌したものとして、1.年齢の高齢化(60歳以上は29%)、2. INH、RFPを主体とする化学療法の普及(約70%以上)、3. 治療期間の短縮

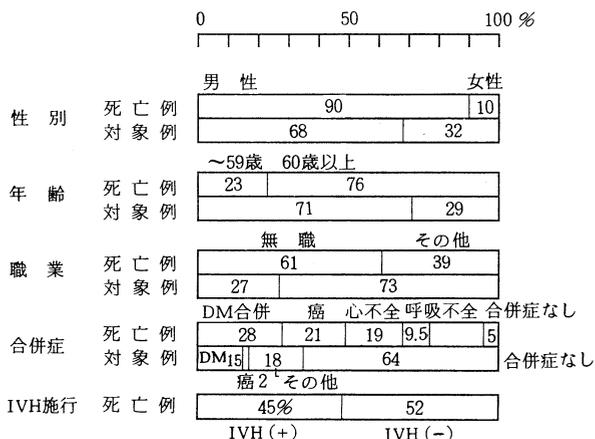


図2 死亡21例の背景(対象377例との比較)

(12カ月以内65%), 4. 入院期間の短縮(6カ月以内66%), 5. 死亡21例は60歳以上が76%であり, 糖尿病, 癌, 心不全など合併症が多く, 合併症のない例はわずか5%であり, また, IVH施行例が45%と手のかかる例が多くみられた。一方, 初回治療例で大きな変化がなかったものとしては1. 胸部レ線では, 治療開始時, 学研AとB型併せて307例(82%)と新鮮例が大部分を占め, 学会分類I, II型が併せて274例(73%)と空洞を有する率が高く, 55年の国療化研の報告と同じ傾向であった。治療終了時の胸部レ線の経過は, 著明改善(1)が21%, 中等度改善(2a)が42%と併せて63%であり, 55年の結核療法研究協議会⁶⁾の報告とほぼ同じであった。2. 菌陰転化率も6カ月で塗抹94%, 培養99%であり, 国療化研の報告³⁾⁵⁾と同じように良好であった。3. 初回耐性や副作用の頻度は低く, 国療化研の報告³⁾⁵⁾と同じような頻度であった。

以上のごとく初回治療は高齢化したこと, 合併症が増加したことなどが主な変化であり, 胸部レ線の基本病変と治療に対する改善度は55年頃とほぼ同様であるが, 病態に対する対処の仕方が速やかであり, 短期化学療法

や短期入院がより確立されたといえる。ただし, 高齢で合併症を有する例では治療困難例が多く, 今後の問題点として残された。

文 献

- 1) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for Pulmonary tuberculosis, *Amr Rev Respir Dis*, 111: 325-353, 1975.
- 2) 山本和男他: 肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報), *結核*, 52: 39-45, 1977.
- 3) 国療化研第19, 第20次A研究: 肺結核の短期化学療法の評価(第1報): 菌陰性化後6カ月治療の試み, *結核*, 54: 51-61, 1979.
- 4) 国療化研第14次研究, 全入院初回治療肺結核患者の2カ年の追跡成績, *結核*, 52: 377-383, 1977.
- 5) 国療化研第23次研究, 入院初回治療肺結核患者の1カ年の追跡調査, *結核*, 60: 617-623, 1985.
- 6) 結核療法研究協議会, 新しい治療方式と期間による短期療法の研究, *結核*, 60: 435-445, 1985.

3. 肺結核の病態の変貌とその対策, 特に後遺症としての肺性心に対する対策の検討

国立療養所刀根山病院 上 田 英之助

3. TREATMENT OF COR PULMONALE AS A SEQUELA OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Einosuke UEDA

(Department of Internal Medicine Toneyama National Hospital)

Cor pulmonale is an important cause of death in patients with pulmonary tuberculosis. However, the treatment of cor pulmonale is difficult and its result is usually miserable. Many factors are considered to be responsible for the development of cor pulmonale. We intended to clarify the factors promoting progress of cor pulmonale.

Materials and methods: Diagnosis of cor pulmonale was done using echocardiogram and ECG. Patients with cor pulmonale who have been examined with right side catheterization were analyzed. Patients were divided into two groups according to their survival periods. a) surviving group: patients who survived more than 18 month after right side catheterization. b) non-surviving group: patients who died within 18 month after right side catheterization. Analyzed items were as follows; grade of Hugh-Jones dyspnea criteria, grade of obesity, arterial blood O_2 and CO_2 , pulmonary function, echocardiogram and right side catheterization finding.

Results and discussion: Grade of obesity, PaO_2 , Stroke volume index were significantly higher in surviving group than in non-surviving group. Hugh-Jones grade, RPEP/RET

and Pcw were significantly higher in non-surviving group than in surviving group. PaCO₂, %FVC, FEV_{1.0}%, RV_{th}, %FS, P_{PA} and PVR showed no difference between the two groups. Multifactorial analysis was performed and the following discrimination function was obtained :

$$Z=3.34 (H-J^\circ) + (-0.44) (\text{obesity \%}) + (-0.57) (\text{PaO}_2 \text{ torr}) + 0.04 (\%VC) + 67.95 (\text{RPEP} / \text{RET}) + (-0.8) (\text{PAP}) + 0.61 (\text{SVI}) + 0.9 (\text{PCW}) + 0.03 (\text{PVR}) + (-0.9) (\text{LVDdi}) + 24.83$$

Using this formula, all surviving patients showed negative Z score, and all non-surviving patients showed positive Z score, hence it has become possible to estimate the prognosis of patients with chronic respiratory failure. For treating these patients it is important to try to increase (-) items and minimize (+) items in the above formula.

目 的

結核治療の進歩に伴い肺結核そのものによる死亡は減少したが、それに伴って合併症の増加および死亡原因の変化がみられるようになった。私は当院におけるこの7年間の入院患者の病態の変化を検討した結果、死因としての肺性心の重要性を改めて強く認識したので本症に対する対策について検討した。

対象並びに方法

検討の対象は、1981年11月のある1日を選んで調査した総入院患者721名中の結核入院患者517名、1988年8月のある1日を選んで調査した総入院患者705名中の結核入院患者365名の2群である。

合併症に関しては表1に示すように肺機能の低下しているもの、排菌しているものが増加しており、さらに糖尿病の合併の増加が目立っている。呼吸不全・肺性心の率はこの7年間でかわっていない。しかし、7年前の肺性心患者は数例を除いてほとんどが死亡しており、63年度の肺性心は新たに発症したものであった。また呼吸不全・肺性心入院患者の率は変化していないが、これは在宅酸素療法（以下HOT）の保険適応が認められたため入院せずに外来で経過をみている患者も多く、現在当院外来に通院中のHOT患者が43名いることから、呼吸不全・肺性心患者が減ったわけでないことが分かる。

昭和63年度の当院の死亡総数は277名あり、このうち結核病棟での死亡数は77名で、一般病棟に比してはるかに低率であるが、この77名のうち過半数が肺性心・

呼吸不全を有するものであった。このように、結核そのものによる死亡数が著明に減っているときに、肺性心の対策が死亡率を低下させる重要な課題であることが分かる。

このような背景から、肺性心に対する対策を検討した。まず肺性心の診断は、ECG上笹本の基準を満たしているか、UCGで当院の肺性心の基準、すなわちRVThdが6mm以上のものを肺性心とした。この中で右心カテーテルを行った例を分析の対象とし、肺機能、UCGなどの成績を加味して検討した。このうち癌や消化管出血など肺性心以外の原因で死亡したものを除いた24例を検討した。右心カテーテルを行ってから1年6月以上生存している12例を生存群とし、1年6月以内に死亡した12例を死亡群として両群を比較し、そこから何か対策の糸口になるものがないか検討した。年齢、基礎疾患に両群間に差は認めず、基礎疾患の多くが陳旧性肺結

表1 入院患者の病態の比較

病 態	1981	1988
%V C 70 以下	117 (22.6%)	125 (34.2%)
排菌+	169 (32.7%)	157 (43.0%)
呼吸不全, 肺性心	51 (9.9%)	39 (10.7%)
糖尿病	49 (9.5%)	60 (16.4%)

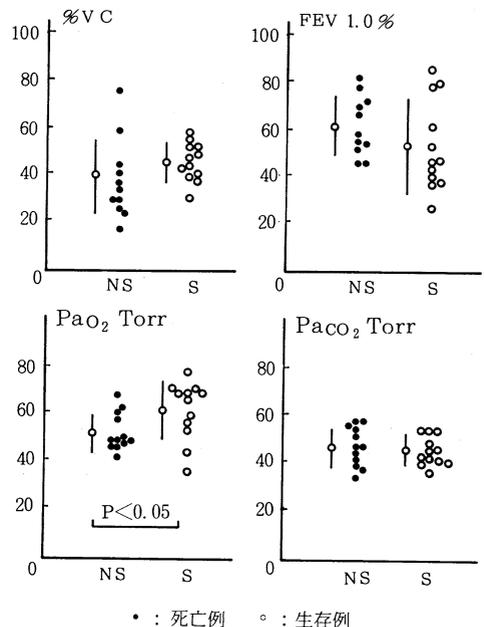


図1 生存例, 死亡例の肺機能, 血液ガスの比較

核であった。

成績

図1は肺機能の面から両群を比較したものであるが PaO₂ に有意の差を認めた以外には両群に差は認められなかった。しかし %VC を 40 % 以下の例でみると、死亡群に圧倒的に多いことが分かる。また PaO₂ も 50 Torr 以下の例でみると死亡群に圧倒的に多いことが分かる。このように、ある傾向は見られるが、ばらつきが大きいために、1つの例について肺機能および血液ガスの成績から予後を予測することは難しいことが分かった。

そこで肺機能、血液ガス、心エコー、右心カテーテルなどの成績のほか、自覚症状なども加えて両群をまとめて比較したのが表2である。Hugh-Jones の呼吸困難度は死亡群で有意に悪く、体重は生存群の方が多い傾向にあった。

表2 死亡群と生存群の比較

	死亡群	生存群
呼吸困難度 (H-J)*	3.8 ± 0.6	3.1 ± 0.8
肥満度 (%)*	83.3 ± 16.9	94.1 ± 17.7
PaO ₂ (Torr)*	50.7 ± 8.2	60.9 ± 12.8
Paco ₂ (Torr)	46.2 ± 7.9	44.6 ± 5.6
%FVC	39.1 ± 16.4	45.6 ± 8.5
FEV1.0 %	62.0 ± 12.7	53.6 ± 21.6
RVth (mm)	8.0 ± 2.6	6.3 ± 1.2
RPEP/RVET*	0.51 ± 0.07	0.41 ± 0.09
%F S	34.1 ± 10.6	31.5 ± 11.1
LVDdI	23.5 ± 3.1	27.5 ± 5.1
SVI*	37.9 ± 12.5	44.4 ± 12.1
PCWm*	11.9 ± 6.9	6.3 ± 3.3
PAm	31.2 ± 12.5	24.6 ± 11.7
PVR	551 ± 285	359 ± 215

*p<0.05

表3 各因子の判別係数

因子	係数	
Hugh-Johns	3.34	0.9
Obesity	-0.44	7.59
PaO ₂	-0.57	3.93
%VC	0.04	0.05
RPEP/RVET	67.95	8.75
PAPm	-0.8	5.03
SVI	0.61	7.93
PCWm	0.9	2.93
PVR	0.03	5.22
LVDdI	-0.9	3.03
Constant	24.83	

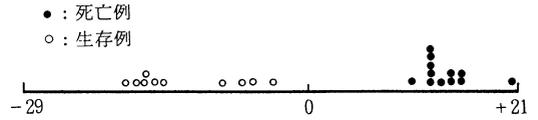


図2 判別式による値

向にあった。これは患者の栄養状態や呼吸筋の筋力などが関係していると考えられる。心エコーでは両群とも異常値を示しているが、両群間に有意差があるのは右室の収縮力を表すとされている RPEP/RVET, 左室拡張期径 LVDdI の 2 項目であった。すなわち右室収縮力の低下と左室径の縮小がある程度予後を示唆すると考えられた。右心カテーテルの成績では肺血管抵抗 PVR と肺契入圧 PCWm は死亡群で大であり、心拍出係数 SVI は死亡群で小さい傾向が認められた。

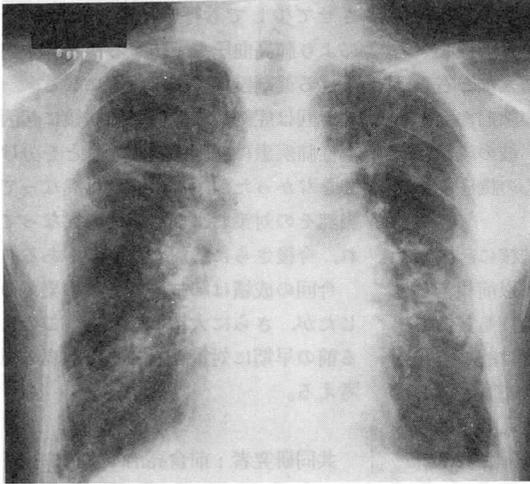
このように個々の因子をみると、少しはある傾向が認められるが、それぞれの症例では各因子が異なった傾向を示すことが多くあり、1つの因子を取り上げただけではとうてい予後を推定することは不可能であった。

そこで、これらの因子をまとめて多変量解析を行い、判別式を幾つか作成した。表3はその中の1つであるが、(-) のものが予後を良くする因子である。これで見るとある程度栄養状態が良く、PaO₂ が高く、左室拡張期径が大きいほど予後が良いことになる。まだ症例数が少ないことと、各症例の成績にばらつきが広いことから必ずしも納得できるものではないが、この判別式に当てはめてみると次の図2のように死亡群と生存群とをきれいに分けることができる。これは retrospective に作った式であるので、この式に全例を当てはめることはできないが、参考にはなると考える。

考案並びに結論

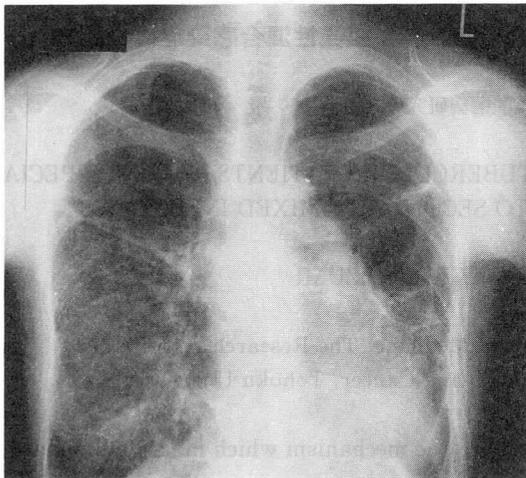
以上のことから肺性心の対策として以下の事が考えられる。1) 栄養状態を良くし、できれば標準体重に近い体重にもっていく。これは呼吸筋の筋力の問題に関係してくると思われる。2) 強心剤(ジギタリス剤)投与により心筋の収縮力を増す。従来から肺性心にはジギタリス剤は無効とされてきたが、私は少量の長期投与は有効であると考えている。3) 酸素投与により PaO₂ を上げるとともに、肺血管抵抗を下げる。4) 肺血管抵抗を下げる可能性のある薬剤、例えばカルシウム拮抗剤、αブロッカーなどの投与である。

事実 HOT 開始前に右心カテーテルを施行し、HOT 開始後1年以上たってから再度右心カテーテルを行った症例で肺動脈圧が下がる例が多いことを見いだしている。このことから O₂ 投与は肺性心の予後を良くすること



H-J	3
Obesity	87
PaO ₂	68
%VC	37
RPEP/RVET	0.3
PAPm	20
SVI	55
PCWm	6.0
PVR	266
LVDDI	29
Z=	-14.81

図3 症例1, 33歳, 男性



H-J	5
Obesity	71
PaO ₂	56.2
%VC	34
RPEP/RVET	0.44
PAPm	24
SVI	27
PCWm	3
PVR	730
LVDDI	21
Z=	14.14

図4 症例2, 56歳, 女性

がうかがわれる。

症例を提示する。症例1(図3)は33歳の男性で陳旧性肺結核と診断されている。あまり痩せておらず RPEP/RVET が延長しておらず PVR が高くないことから合計は(-)になっており、現在生存中であるが、最近調子が悪く、この値が(+)になりかけてきている。PVR と Pcw の増加がその原因である。PVR を低下させる投薬をさらに試みる必要がある。

症例2(図4)は56歳の女性で、陳旧性肺結核にプラを伴った例である。るい瘦と PVR の高値が(+)のほうに引っ張っている。

同じ点数であってもその内容はかなり異なっており、

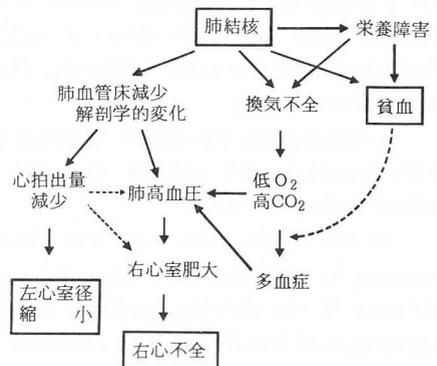


図5 肺結核症における慢性肺性心の成立機序

個々の例に応じた治療が必要なことも明らかとなった。

最後に、肺性心の成立機序からその対策をもう一度考えてみる。Ferrerによると慢性呼吸不全から肺性心への進展には多血症、肺高血圧、心拍出量の増大など右心への負荷がその原因になっている。ところが陳旧性肺結核では、これに当てはまらないことが多い。彼の成績はおそらく慢性閉塞性肺疾患に起因した肺性心の機序であろうと考えられる。

そこでわれわれは、今回多く経験した肺結核に起因した肺性心の成立機序を図5のように考えた。以前報告したが肺結核による肺性心の場合には多血症よりも貧血を伴うことが多い。したがって心拍出量の増加は起こらない。またこのための肺高血圧も起こり難い。左室径はむしろ小さくなっている。このような機序を考えると、強心剤や利尿剤がなかなか効きが悪いことが理解される。

右心不全がはっきりと現れ、浮腫が著明にでた場合は利尿剤は有効であるが、その前段階では利尿剤は無効で

ある。したがって栄養状態を良くして呼吸筋の力をつけさせて少しでも呼吸不全の程度を軽くするか、O₂投与により肺高血圧を予防するか、肺末梢血管抵抗を何とか下げる薬剤投与の試みが主になる。

今回は症例数の関係で肺結核に起因する肺性心と、閉塞性肺疾患に起因する肺性心とを分けて検討することができなかったが、その病態は異なっていると考えられ、当然その対策および治療法も異なってくるものと考えられ、今後さらに検討する必要がある。

今回の成績は肺結核のなれの果ての肺性心について論じたが、さらに大切なことは、このような状態に立ち至る前の早期に対策を立てるのが真の意味の対策であると考えられる。

共同研究者：前倉亮治，木村 亮，川口義彦，
田中 茂

4. 肺結核症の合併症，特に続発性混合感染症について

東北大学抗酸菌病研究所内科 大 泉 耕太郎

COMPLICATIONS IN TUBERCULOUS PATIENTS — WITH SPECIAL REFERENCE TO SECONDARY MIXED INFECTIONS

Kotaro OIZUMI

(Department of Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University)

An attempt was made to elucidate the mechanism which makes pulmonary tuberculosis intractable.

Patients with pulmonary tuberculosis were divided into the following two groups ; one group consisted of patients (n=37) in which tubercle bacilli converted to negative within 6 months after the institution of anti-tuberculous chemotherapy and remained negative thereafter, and the other group (n=21) in which tubercle bacilli persisted in spite of long-term chemotherapy.

A comparison was made on serum factors and blood cell components, which were linked with humoral and cellular immunity respectively, between the above two groups of tuberculosis patients.

As the result, reductions was observed in the ratio of serum albumin to globulin and increase in erythrocytes sedimentation rate and in amount of immunosuppressive acidic proteins in the chronic bacillary cases as compared with the patients in which negative conversion of bacilli had been achieved.

A depressed cellular immunity was also found in the former group of the patients as evidenced with the reduction in a ratio of helper/inducer T lymphocytes to supressor/cytotoxic T lymphocytes and in intensity of skin reaction to PPD.

The depressed humoral and cellular immunity observed in chronic bacillary cases were one of possible causes of intractability of the disease and also the major cause of the frequent involvement with pulmonary infections with pathogens other than tubercle bacilli.

At the second part, a problem in treating patients with both lung cancer and pulmonary tuberculosis was discussed, since iatrogenic immunosuppression was induced almost unavoidably by the use of anticancer agents.

From the analysis of a total of 24 patients, it was found that they could be categorized into the following three groups : the first group ; patients (n=8) who were definitely diagnosed as having both diseases through repeated positive culture for Niacin-positive acid-fast bacilli (AFB), the second group ; those (n=9) presumably complicated with pulmonary tuberculosis or with atypical mycobacteriosis evidenced by single isolation of positive culture for Niacin-positive or -negative AFB, and the third group ; those (n=7) doubtfully suspected with single positive smear for AFB. In the patients of the first group, treatment of tuberculosis itself was found to be difficult. In the second and the third groups, suspicion of having tuberculosis or atypical mycobacteriosis is a major obstacle in deciding treatment strategy for lung cancer including the use of respirator and admission to intensive care unit in the terminal phase.

優れた抗結核薬の臨床導入と治療方式の確立に伴い、肺結核症の治療に関する臨床的課題の多くは、すでに解決された感がある。

一方、肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症は低肺機能の問題とともに大きな関心を集めている。また、肺結核と肺癌を始めとする他呼吸器疾患との関連も注目されるに至っている。

このような趨勢の下、本学会におけるシンポジウムの一つとして、「肺結核症病態の変貌とその対策」が企画され、肺結核の合併症、特に続発性混合感染症について発表する機会を与えられた。

著者ら¹⁾は先に、第61回本学会総会におけるシンポジウムⅢ、肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症のなかで、化学療法の項を担当した。したがって、前シンポジウムでの内容との重複を避けるため、検討項目の一つに続発性感染症を招きやすい全身的要件としての、活動性肺結核患者における血清因子ならびに細胞性免疫能を採りあげ、さらに、今日の問題として、肺結核と肺癌の合併に附随する臨床上的の問題につき検討を加えた。

1. 肺結核症例における全身的易感染性

以下に述べる成績は、肺結核患者における全身的易感染性について検討した、既発表の当教室佐藤の結果²⁾に拠った。

すなわち、結核菌が検出され、肺結核症の診断を下し得た症例で、かつ抗結核薬の投与を少なくとも6カ月以上行った患者を検討の対象とした。これらの患者を、1) 抗結核薬投与開始後6カ月以内に痰中結核菌が陰性となり、その後も引き続き陰性である症例を菌陰転群(n=37, 男29, 女8, 平均年齢49.9歳)と、2) 痰中

結核菌が抗結核薬投与にもかかわらず、塗抹・培養ともに、2カ月以上連続して陰性を示すことのない症例を排菌持続群(n=21, 男20, 女1, 平均年齢58.1歳)として2群に分けた。これらの2群間で、血清諸因子と細胞性免疫能の比較を行った。

その結果、血清因子のうち、血清総蛋白およびガンマグロブリン値は両群間に差異を認めなかったが、A/G比は菌陰転群に比し排菌持続群で有意に低いことが知られた。

また、免疫抑制蛋白(Immunosuppressive Acid Protein, IAP)は排菌持続群で有意に高値を示した。

一方、末梢血の細胞成分の比較を行った結果では、白血球総数は排菌持続群で陰転群に比し有意に多いものの、分画について比較すると、前者でリンパ球の割合が低いことが知られた。また、モノクローナル抗体Leuシリーズを用い、末梢血Tリンパ球亜分画の解析を行った結果、総Tリンパ球%およびhelper/inducer Tリンパ球(TH1)%には両群間で差異を認めなかった。これに対し、suppressor/cytotoxic Tリンパ球(Tsc)の%は排菌持続群で有意に高く、したがって、TH1/Tsc比は同群で有意に低かった。

さらに、PHA, PPDに対する皮内反応を発赤平均径±標準偏差値で比較すると、前者は両群間に差がなく、後者では反応の程度は排菌持続群で有意に減弱していた。

以上のように、前シンポジウム¹⁾で指摘したような肺局所における感染防御機構の破綻に加えて、難治肺結核患者では全身性感染防御能の低下も推定され、これらの例における混合感染症の危険性も大きいことが知られた。

2. 肺結核症と肺癌の合併例について

冒頭に述べたごとく、近年わが国における肺癌の急速な増加に伴い、肺結核症と肺癌の合併例が相次いで報告されるようになった。鑑別診断、治療方式の決定など臨床面からも、このような昨今の実状をよく理解しておく必要があろう。

幸いにして、肺癌患者で陳旧性肺結核病変を有する患者は数多くみられるものの、肺癌と活動性肺結核との合併例は、現在のところそれほど多くはない。

当教室佐藤の報告³⁾によれば、当施設における総肺癌患者のなかで、胸部レ線明らかな活動性肺結核病変をも有する患者の割合は2%であり、これらのうち、排菌陽性でしかも抗結核療法に反応し、治療的診断の上からも肺結核症の確定診断を下し得た患者の割合は1%未満であった。

今回、肺癌と抗酸菌感染症との関連を知る目的で調査を行い、以下の結果を得た。

すなわち、最近6年間に当施設で、肺癌確定診断の目的で検査施行中に、あるいは、確定診断後癌化学療法施行中に、喀痰、気管支擦過物または気管支分泌液などの検体から抗酸菌が検出され、肺癌と肺抗酸菌症との合併が疑われた症例は24症例である。

これら24症例はいずれも原発性肺癌または転移性肺癌を有することは確定している。結核菌あるいは非定型

抗酸菌の分離状況の上から次の3群に分類される。すなわち、1) 検体から少なくとも2回以上、ナイアシン・テスト陽性の結核菌が分離培養され、活動性肺結核と肺癌の合併例と考えられるもの、2) 単回抗酸菌培養陽性の肺癌例、3) 単回抗酸菌塗抹陽性の肺癌例、とに分けられる。

I群の明らかに活動性肺結核と肺癌の合併症例と考えられる8症例の一覧を表1に示した。肺結核症の誘因と考えられる合併症および医原性要因を表の中央に示した。また、表の右側に発病の順序を示した。この経過の欄の矢印は次のことを意味している。すなわち、上から下向きの矢印は活動性肺結核が先行し、その治療中に肺癌が発見されたことを示し、下から上向きの矢印は肺癌が先に発見され、その経過中に肺結核が発症したことを意味している。また、両方向に矢印のついている例では、肺癌と肺結核症の診断がほぼ同時期に確定したことを表す。

活動性肺結核と肺癌の合併例8例のうち、肺結核先行が2例、逆に肺癌が先行し、経過中に肺結核症の発症をみた例が3例、残る3例では肺癌と肺結核の診断がほぼ同時期に確定している。

2症例を呈示する(表2, 図1)。症例1は18歳で胸膜炎に罹患した既往を有する。関節リウマチのため、整形外科医よりプレドニンの投与を受けていた。約10カ月後から発熱、咳、痰が出現し当科を受診した。胸部レ線右上野に結核性病変を認め、喀痰の塗抹・培養と

表1 活動性(排菌陽性)肺結核と肺癌の合併例

症例	年齢・性(歳)	肺癌組織型	肺結核の誘因		経過〔肺結核〕 〔肺癌〕	転帰
			合併症	医原性		
1	59 男	扁平	糖尿病	なし	左上 右上 ↓	術後2年↑
2	71 男	大細胞	関節リウマチ	ステロイド 放射線	右上 右下・脳 ↓	5カ月↑
3	65 男	扁平	糖尿病 紫斑	ステロイド 放射線 抗癌剤	右下 右上 ↓	13カ月↑
4	82 男	扁平	なし	なし*	左下 左下 ↓	6カ月↑
5	59 男	扁平	なし	なし	両側 右 ↓	3カ月↑
6	65 男	腺	なし	ステロイド 抗癌剤	両側 右下 ↑	9カ月↑
7	71 男	扁平	なし	なし	左中・右上 右下 ↑	16カ月+α
8	48 女	腺	なし	なし	両側 右 ↓	4カ月↑

* 抗癌剤投与後再排菌

表2 症例S.T.71歳 男 関節リウマチ, 肺結核, 肺癌(大細胞癌), 脳転移

既往歴: 18歳時胸膜炎
 現病歴: '82年7月 関節リウマチ (近医にてプレドニン)

'83年4月~5月 咳, 痰, 発熱
 5月 当科受診, 右上野陰影, G(Ⅲ)
 6月 左片麻痺, CT→脳転移
 7月 全脳照射 (39Gy)
 7月 発熱 (38°C台)
 7月 *Candida albicans* (痰, 尿, 腹水, 褥瘡)
 9月 死亡 剖検 (右下葉原発肺癌, 左上葉肺結核)

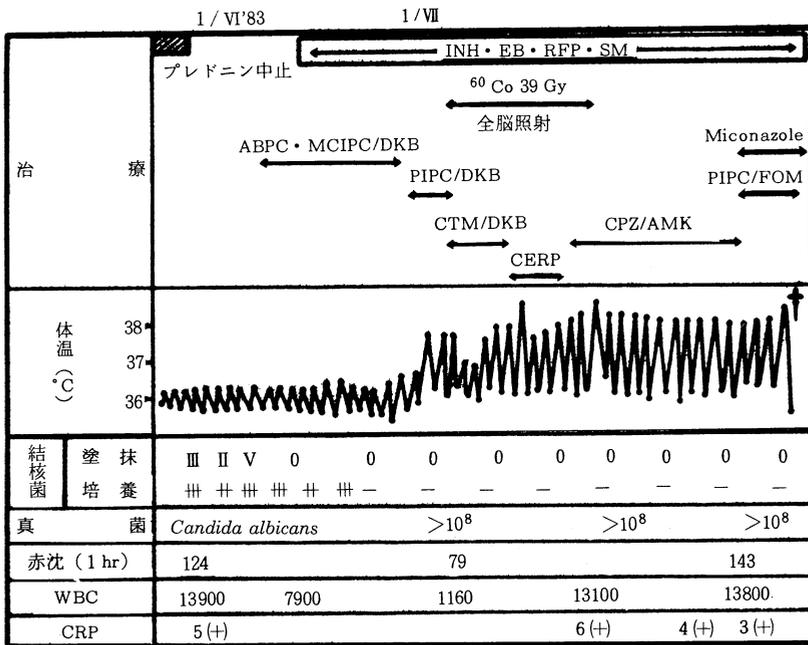


図1 S.T.71歳 男 関節リウマチ, 肺結核, 肺癌(大細胞癌), 脳転移

もに結核菌陽性であった。肺結核として治療開始2カ月後、左片麻痺が出現し、CTの結果、悪性腫瘍の脳転移と判明し全脳照射を行った。この頃より高熱が続き、混合感染を疑い、種々の抗菌薬による化学療法を行うも効果が得られなかった。

痰、尿、腹水、褥瘡などから *Candida albicans* が多数検出されたため、抗真菌薬の投与も行ったが、効果なく死亡した。剖検により、右上葉肺結核と右下葉原発肺癌の合併例であることが確定した。

症例2は64歳男性で(表3, 図2)、すでに2回の入院で、抗癌剤およびステロイドの投与を受けている。今回、閉塞性肺炎のため3回目の入院となった。入院後原

因不明の紫斑が出現し、皮膚科医および血液学専門医の診察を受けたが確定診断が得られず、皮膚科医の意見によりステロイドの投与を開始した。アレルギー性紫斑の可能性を否定し得ず、ヒドラゾドの予防的投与を見合わせた。閉塞性肺炎は一般抗菌薬の使用により治癒傾向を示したが、右肺野照射およびステロイド使用後に再発熱をみるに至った。

この時期の喀痰検査で、結核菌が塗抹・培養ともに陽性と判明した。抗結核剤の使用により、いったんは解熱、痰中結核菌の陰性化も得られ、閉塞性肺炎および肺結核の治療には成功したが、肺癌発見13カ月後に死の転帰をとった。

表3 症例T. E. 64歳 男 肺癌(扁平上皮癌), 肺結核, 紫斑

現病歴: 1983年4月~10月, 11月~1984年4月2回入院
 肺癌 (PPM 3クール; PEP 107.5mg; CDDP 450mg, MMC 12mg; AEM 3クール, EM 2クール; ACM 90mg EX 4400, MTX 220mg プレドニン 733mg)

84年7月 肺炎で再々入院
 9月 右肺野照射 (⁶⁰Co 54.5Gy)
 10月 紫斑出現, プレドニン開始 (1530mg)

85年1月 G (VI), Culture (+) 3日連続

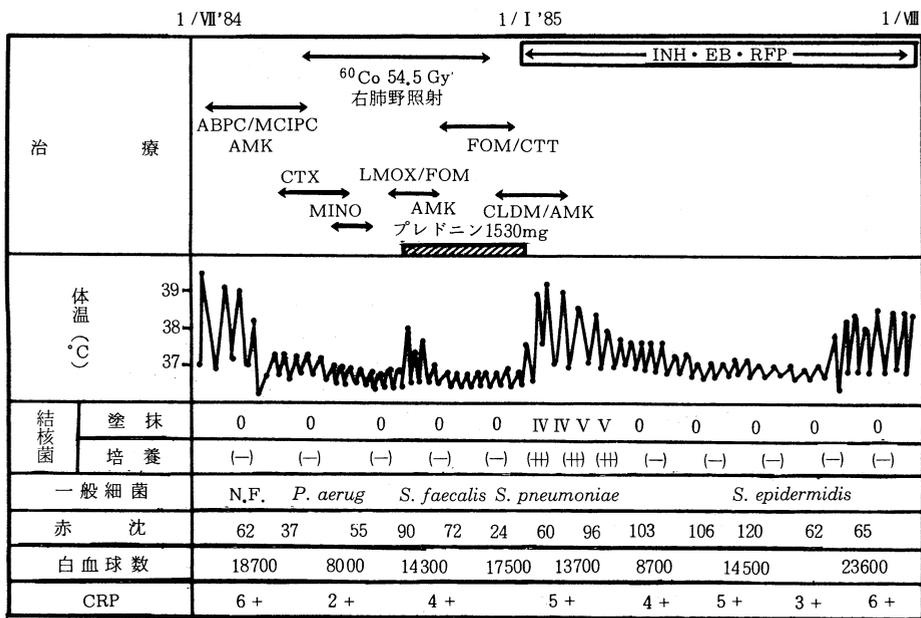


図2 T.E. 64歳 男 肺癌(扁平上皮癌), 肺結核, 紫斑

以上, I群活動性肺結核と肺癌合併例について述べた。すでに述べたように, 上記のような明らかな合併例とは異なり, ただ一度だけ痰, 気管支分泌物, 気管吸引物, 擦過物などから抗酸菌が培養された例が計9例みられた(表4)。症例1から症例7までの7例では, コロニー数が1~33コの微量排菌であり, 増菌後のナイアシン・テストにより, 結核菌と同定された。症例8および9の2症例から分離された抗酸菌はナイアシン・テスト陰性の非定型抗酸菌であった。これら全例では頻回の喀痰塗抹・培養が試みられたが, 爾後, 一度も陽性とはならなかった。症例1, 2および4では全く抗結核療法を施行していないにもかかわらず, 明らかな肺結核症の進展は認められなかった。

さらに, 表5に示した7例では, 全経過中にただ一度だけ, 塗抹陽性であった。これらの例では Gaffky 号数もII, III号と低く, IVであったのは1例のみであった。喀痰塗抹で陽性であったのは3例で, 残る4例では, 癌病巣と同側あるいは他側気管支の擦過物を検体としたものであった。このような単回塗抹陽性例では, 検鏡で確認された抗酸菌が, 結核菌なのか非定型抗酸菌なのかあるいは偽陽性なのかを確認できない。したがって結果的には全例に抗結核剤の投与がなされている。このように, 経過中に, たとえ単回であっても抗酸菌が培養または塗抹で陽性であったという事実は, 癌治療方針の決定に少なからぬ影響を与える。また, 肺癌末期

表4 単回・抗酸菌培養陽性の肺癌例

症例	年齢・性 (歳)	肺癌組織	抗酸菌分離状況			ナイアシン テスト	抗結核剤使用	転 帰
			時 期	分離検体	コロニー数			
1	55 男	扁平	左全剝前	痰	1コ	(+)	なし	再入院↑
2	60 男	扁平	左全剝前	痰	1	(+)	なし	再入院↑
3	47 男	上顎癌転移	入院時	気管支吸引物	33	(+)	あり	8カ月↑
4	67 男	扁平	左全剝後	痰	1	(+)	なし	退院
5	34 男	腭癌転移	入院時	痰	1	(+)	あり	4カ月↑
6	77 男	扁平	入院時	気管支分泌物	7	(+)	あり	転医
7	83 女	腺	入院時	痰	1	(+)	あり	再入院
8	72 男	腺	入院1カ月	擦過物	3	(-)	あり	退院
9	53 男	扁平	入院時	痰	+	(-)	あり	転院

表5 単回・抗酸菌塗抹陽性の肺癌例

症例	年齢・性 (歳)	肺癌組織型	塗抹陽性の状況			抗結核剤使用	転 帰
			時 期	検 体	G号数		
1	62 男	腺	右全剝後	対側(左) 擦過物	IV	あり	退院
2	75 男	扁平上皮	左全剝後	対側(右) 擦過物	III	あり	転院
3	44 男	腺	入院前・外来	対側(右) 擦過物	II	あり	転院
4	75 男	扁平上皮	転入院前	喀 痰	II	あり	退院
5	63 男	腺	入院前・外来	喀 痰	III	あり	1.5カ月↑
6	57 男	扁平上皮	転入院前	喀 痰	II	あり	9カ月↑
7	61 男	腺	入院前・外来	同 側 擦過物	II	あり	退院

の呼吸不全発現時のレスピレーター使用や集中治療室への収容の際の障害となる。

このような意味も含めて、このような症例を注意深く集積し、個々の例を仔細に検討する必要がある。

む す び

呼吸器感染症難治化の肺局所要因としての陳旧性肺結核病変の意義についてふれ、次いで難治性肺結核症例における血清因子と細胞性免疫能の検討結果を述べ、最後に、最近の問題として、医原的な免疫能低下を避け得ない治療法を選択せざるを得ない肺癌と肺結核の合併例の

実態について言及した。

文 献

- 1) 大泉耕太郎：第61回日本結核病学会総会シンポジウム，Ⅲ．肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症，4．続発性呼吸器感染症の化学療法，結核，61：654～657，1986。
- 2) 佐藤 博他：肺結核症の血清因子と細胞性免疫能の検討，結核，61：293～297，1986。
- 3) 今野 淳，佐藤 博：肺結核と肺癌，臨床と研究，68，17～20，1983。

追加発言

最近の肺門リンパ節結核

結核予防会複十字病院 尾形 英雄

Additional comment

TUBERCULOUS HILAR LYMPHADENOPATHY :
A SURVEY OF RECENT CASES

Hideo OGATA

(Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Forty-eight cases of tuberculous hilar lymphadenopathy were studied. Patient's population and their clinical manifestations, especially the modes of onset of the disease were found to be different from those of the previous surveys.

Age distribution of cases shifted from younger to elderly groups.

Rentgenologically, the cases of typical primary complex has been declining, while the atypical patterns such as solitary mediastinal lymphadenopathy or those associated with healed pulmonary lesions have increased.

Since the introduction of RFP to treatment for tuberculosis, the cases diagnosed incidentally because of early exacerbation has been increasing.

Ten out of total 48 cases were presumed not being originated from the primary complex, but from reactivation.

Relative increase of such cases may partly explain the recent shift of hilar lymphadenopathy to elderly group.

昭和62年度から実施された結核サーベイランスの成績によれば、かつては初感染結核の代表であり、青少年の疾患であるとされた肺門リンパ節結核が、20歳以上、さらには50歳以上にも患者の発生がみられた。この高齢化の要因として、ひとつには初感染年齢が中高年に移行したためと考えられるが、初感染以外の発病様式が存在しそれが関与した可能性はないだろうか。これを検討するとともに最近の肺門リンパ節結核の臨床像に、以前と異なる点がないか比較研究した。

対象と方法

昭和22年から62年まで当院に入院した肺門リンパ節結核患者44例に、外来治療患者4例を加えた48例を対象とした。対象はすべて15歳以上で男25、女23例だった。これを昭和50年以前の発病21例と以後の発病27例の2群に分け、過去と現在の肺門リンパ節の臨床像の比較を行った。

初感染以外の発病例と考えたのは、1) 既往歴に明らかな結核歴がある、2) 肺野または肺門・縦隔に過去の結核症によると思われる石灰化病巣がある、このいずれかの条件に合致する症例とした。

結 果

(1) 発病年齢の変化

50年以前群では発病年齢は、15~24歳の青少年に8割近くが集中し、45歳以上の症例はみられなかった。これに対し、50年以後群では15~24歳の層は2割未満と減少し、替わって25~34歳と35~44歳の層で7割を占めるようになり、さらに45~54歳・55~64歳層にも数例の患者発生がみられた。50歳以前群の平均年齢は22.9歳、以後群は32.4歳であった。

(2) リンパ節病変の変化

50年以前は、この疾患に特徴的なUHLが81%を占めていた。50年以後は48%と減少し、以前なかった縦隔型が見られるようになった。

(3) 肺野病巣の変化

50年以前は初感染巣型が約半分を占めたが、以後はこれが減り、治癒結核型も見られるようになった。

(4) 治療開始時リンパ節不明例とRFPの関係

肺結核や結核性胸膜炎治療中に肺門リンパ節腫大を起こして、初めて肺門リンパ節結核と気付かれた4症例があった。このうち3例はRFPによる初期悪化が疑われ

た。RFPを含む治療では50%が初期悪化と思われるリンパ節腫大を起こしたが、含まない治療では10%のみだった。

(5) 結核治療歴または石灰化巣のある例

既往歴または胸部XPの所見より、初感染以外の発病様式が疑われたのは10例だった。

ま と め

近年、肺門リンパ節結核患者に高齢者の占める割合が増加している。そのX線像は、初期変化群のような典

型例が減って、孤立縦隔リンパ節型・肺野の治癒病巣など非典型例が増加した。RFPを含む化学療法の導入以降、結核症の治療中に初期悪化を起こして初めて肺門リンパ節結核に気付く症例が増えている。48例中10例については、初感染からの発病ではなく、内因性再燃からの発病と考えられた。こうした症例の相対的増加が、この疾患の高齢化の一因と思われる。

(注) 研究の詳細な内容については、近日中に結核誌に「最近の肺門リンパ節結核 第1報」として投稿予定のため割愛させて頂きました。