原　著

糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績

亀田和彦・川幡誠一・益田典幸

大阪府立羽曳野病院

受付　平成2年5月16日

FOLLOW-UP STUDY OF SHORT COURSE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH DIABETES MELLITUS

Kazuhiko KAMEDA *, Seiichi KAWABATA and Noriyuki MASUDA

(Received for publication May 16, 1990)

A retrospective analysis was made for 644 patients with pulmonary tuberculosis newly diagnosed during the time of 1977 to 1985 to evaluate the influence of diabetes mellitus (DM) on the drug response rate and the long-term relapse rate in the treatment of tuberculosis. These patients were divided into four groups: (1) 123 patients with DM on 9-to 12-month short course regimens; (2) 79 with DM on 13- to 36-month long-term regimens; (3) 379 nondiabetic patients on short-term regimens; and (4) 63 nondiabetics on long-term regimens.

Bacteriological relapse after chemotherapy was defined as positive cultures growing at least 20 or more colonies.

1) Bacteriological negative conversion rates were similar in both diabetic and nondiabetic patients who had received combination regimens including INH and RFP. The degree of control of DM did not affect the conversion rate.

2) Of 297 patients who had received short-course chemotherapy and the information for analysis were available as of August 1989, 8 (10.3%) had relapses in 78 diabetic, and patients 23 (10.5%) in 219 non-diabetic patients; the difference was not statistically significant. There were also no discernible differences in the relapse rates between patients on the short-course regimens and those on the long-term regimens.

3) Most of the relapses occurred around 6 months and 30 months after completing the short-course chemotherapy. Similar pattern of relapses was observed also in the long-term therapy group.

4) Pretreatment radiographic findings and quantity of the acid-fast bacilli in the sputam, and the presence of cavitary lesions at the completion of therapy bore no significant relation to the development of relapse.

5) In the diabetic patients the degree of control of DM contributed little to the development of recurrence.

6) Although most of the patients without DM relapsed with sensitive strains and

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital 3-7 Habikino, Habikino City, Osaka 583 Japan.

achieved a good response to retreatment, diabetic patients frequently relapsed with resistant strains and had a grave prognosis.

7) Of 41 patients who died after having been on the short-course regimens, two were attributed to tuberculosis. Only one was attributed to tuberculosis of 25 patients who died after receiving the long-term regimens.

8) The data obtained here confirmed that the 12-month regimen for diabetic patients could achieve favorable results in the response rate and the long-term relapse rate, as that for nondiabetic patients. However the cases of tuberculosis complicated with DM frequently showed a poor prognosis once the relapse took place. These results suggest that pyrazinamide-containing 4-drug combination regimens in an initial intensive phase is the preferred treatment for the patients with DM.

Key words : Short course chemotherapy, Follow up results, Relapse, Diabetes complicated tuberculosis

キーワーズ：短期治療，遠隔成績，再発，糖尿病合併肺結核

研 究 目 的

肺結核に対する治療は，1986年すでに結核の医療基準[1]が改正され，初回治療では9～12カ月治療が標準化された。しかし，合併症として最も頻度の高い糖尿病合併例の治療については，RFP出現以前はともかく，出現後の近代化学療法に移ってからのちでも，ことにそのコントロール不良例では，菌陰性化が遷延する症例があるなど治療成績が劣るので，非合併例より長期の治療が必要であるとする報告[2)~8)]と，RFP, INHを主軸とした現在の治療では糖尿病合併の有無，そのコントロールの良否にかかわらず治療効果に差がなく，短期治療も可能であるとする報告[9)~18)]とがある。しかし，それぞれ症例数ならびに整理方法が異なり，必ずしも十分比較するに満足されるものではない。

そこで今回，著者らはprospectiveに計画された症例ではなく，厳密にはいろいろbiasのかかった任意症例ではあるが，糖尿病合併例（以下DM群）と非合併例（以下非DM群）を，それぞれ短期治療群と長期治療群とに分けて対比させて，治療終了後の遠隔成績を追跡し，DM合併例の治療成績を今一度整理しようと試みた。

研究対象と研究方法

対象は，1976年以後当院において9～12カ月治療を完了した短期治療例502例（DM群123，非DM群379）と13～36カ月治療を完了した長期治療例142（DM群79，非DM群63）である。

糖尿病の診断は，空腹時血糖値（FBS）140 mg/dl以上のものとしたが，一部それ以下であっても，経口ブドウ糖負荷試験の結果，日本糖尿病学会の診断基準により糖尿病型と判定されるものも含めた。

糖尿病コントロールの良否は，入院2カ月以内にFBS値が，インシュリン使用例では160 mg/dl以下，非使用例では140 mg/dl以下となり，かつ1日尿糖10 g以下に達し，その後この状態を維持したものを良とし，これに達しないもの，一時達したが再び上昇したものを不良とした。

遠隔成績は，外来にて定期的観察ができているもの，および保健所にて現状把握されているものを除く全例に対して治療終了後の生活状況を手紙で問い合わせて回答を求めた。

再発の定義は，治療終了後1回でも20コロニー以上の培養陽性の結核菌の再排菌のあったものとした。喀痰検査は治療終了後3～6カ月ごとあるいは年1回の来院時に実施した。来院しなくなったあと，および転医したものの検痰頻度は不詳である。

成　　績

A．短期治療群

I．治療成績

短期治療例の治療開始時の年齢，病型および排菌状況は，表1，表2，表3-a, bに示した。DM群には29歳までのものはなく中高年層が主であり，II型が83％を占め，排菌量の多いものの比率が高かった。未治療耐性例の比率は両者差がなかった。

これら短期治療例の処方の内容を表4に示した。DM群で74.8％，非DM群で65.4％が型どおりSM, INH, RFPの3者併用で開始されており，退院後は内服薬のみとされている。主治医の裁量によりPZAあるい

表1 年　　齢

年齢	DM群	非DM	計
～19齢	0	16 (4.2)	16 (3.2)
20～	0	58 (15.3)	58 (11.6)
30～	11 (8.9)	102 (26.9)	113 (22.5)
40～	46 (37.4)	54 (14.2)	100 (19.9)
50～	37 (30.1)	52 (13.7)	89 (17.7)
60～	23 (18.7)	63 (16.6)	86 (17.1)
70～	6 (4.9)	34 (9.0)	40 (8.0)
	123 (100)	379 (100)	502 (100)

表2 病　　型

病　型	DM群	非DM	計
I	6 (4.9)	23 (6.1)	29 (5.8)
II_3	19 (15.4)	48 (12.7)	67 (13.3)
II_{1-2}	83 (67.5)	212 (55.9)	295 (58.8)
III_3	1 (0.8)	10 (2.6)	11 (2.2)
III_{1-2}	13 (10.6)	78 (20.6)	91 (18.1)
他	1 (0.8)	8 (2.1)	9 (1.8)
	123 (100)	379 (100)	502 (100)

表3 治療開始時の排菌状況

a）培養成績

	＋～	～＋	－	計
DM群	91 (74.0)	25 (20.3)	7 (5.7)	123 (100)
非DM群	209 (55.1)	119 (31.4)	51 (13.5)	379 (100)
	300 (59.8)	144 (28.7)	58 (11.6)	502 (100)

b）培養陽性菌の薬剤感受性

	感　性	耐　性	不　明	計
DM群	103 (88.8)	7 (6.0)	6 (5.2)	116 (100)
非DM群	293 (89.3)	15 (4.6)	20 (6.1)	328 (100)
	396 (89.2)	22 (5.0)	26 (5.8)	444 (100)

(耐性：SM 20, INH 1, RFP 50 mcg/dl 完全)

はEBを加えに4者で開始したものがDM群で15.4％，非DM群で20.3％，その他，体重，年齢を考慮してSMの代わりにEBを使用したものが10％前後あった。初期処方は，個々の症例の入院期間により2～6カ月の違いがある。

治療開始時のFBS値別コントロール良否をみたのが表5である。全体としてコントロールを良好に保たしえたのは48（39.0％），不良が68（55.3％）であったが，治療開始時180 mg/dl以上例を境にコントロールが困難な例が増えるようであった。

表4 処 方 内 容

処　　方	DM群	非DM群
2～6 SHR/HR or HRE	92 (74.8)	248 (65.4)
2～3 SHRZ/HR	17 (13.8)	72 (19.0)
2～6 SHRE/HRE or HR	2 (1.6)	5 (1.3)
3～6 EHR/EHR or HR	9 (7.3)	43 (11.3)
何らかの理由で処方変更	3 (2.4)	11 (2.9)
	123 (100)	379 (100)

(S：SM　H：INH　R：RFP　Z：PZA　E：EB)

表5 治療開始時のＦＢＳ値とコントロール良否

FBS mg/dl	例数	コントロール		
		良	不良	不詳
～140	8 (6.5)	7	1	0
140～	20 (16.3)	10	9	1
180～	34 (27.6)	16	16	2
230～	41 (33.3)	11	28	2
300～	20 (16.3)	4	14	2
計	123 (100)	48(39.0)	68 (55.3)	7 (5.7)

薬剤感性例396の排菌量別・DM有無別の結核菌陰性化率を表6に，DMコントロール良否別・菌量別の陰性化率を表7に示した。治療開始時の菌量の多寡により，またDMコントロール良否により，治療開始1カ月目の陰性化率に差があるようであるが，2カ月目以後には差が認められない。

治療終了時の空洞残存の有無は表8のとおりで，空洞残存は44.2％（径4 cm以上18.1％，4 cm以下26.1％），空洞なしが53.8％であった。DMの有無別には特記すべき差はない。

Ⅱ．遠隔成績

1）観察期間と再発および死亡数

平成元年8月現在の状況を確実に把握できたものは，DM群で123中78（63.4％），できなかったものは45（36.6％），非DM群ではそれぞれ379中219（57.8％）と160（42.2％）であったが，全症例の治療終了後，最終把握時までの期間は表9のとおりである。治療終了後一度も観察する機会のなかったものが，DM群で10（8.1％），非DM群で37（9.8％）あった。5年以上観察できたものはDM群で44（35.8％），非DM群で122（32.2％）である。

平成元年8月現在の状況が把握できたものの一覧を表10に示した。過去に再発をみたものは，DM群で8（10.3％），非DM群で23（10.5％），死亡はそれぞれ14（17.9％），27（12.3％）確認された。しかし上述の

表6 菌培養陰性化率(感性例)

月	菌量 ＃～ DM＋ 85	菌量 ＃～ DM－ 195	菌量 ～＋ DM＋ 18	菌量 ～＋ DM－ 98	計 396
1	27 (31.8)	77 (39.5)	15 (83.3)	81 (82.7)	200 (50.5)
2	71 (83.5)	160 (82.1)	17 (94.4)	94 (95.9)	342 (86.4)
3	83 (97.6)	187 (95.9)	18 (100)	97 (99.0)	385 (97.2)
4	85 (100)	194 (99.5)		98 (100)	395 (99.7)
5		194 (99.5)			395 (99.7)
6		195 (100)			396 (100)

表7 糖尿病コントロール良否別菌陰性化率

(感性103中コントロール不評6を除く)

月	良 ＃～ 34	良 ～＋ 6	良 計 40	不良 ＃～ 46	不良 ～＋ 11	不良 計 57
1	12 (35.3)	6 (100)	18 (45.0)	12 (26.1)	8 (72.7)	20 (35.1)
2	30 (88.2)		36 (90.0)	38 (82.6)	10 (90.9)	48 (84.2)
3	33 (97.1)		39 (97.5)	45 (97.8)	11 (100)	56 (98.2)
4	34 (100)		40 (100)	46 (100)		57 (100)

表8 治療終了時の空洞の有無

	あり ～4 cm	あり 4 cm～	なし	不明	計
DM群	36 (29.3)	25 (20.3)	59 (48.0)	3 (2.4)	123 (100)
非DM群	95 (25.1)	66 (17.4)	211 (55.7)	7 (1.8)	379 (100)
計	131 (26.1)	91 (18.1)	270 (53.8)	10 (2.0)	502 (100)
	222 (44.2)				

表9 治療終了後最終観察時までの期間

年	DM群	非DM群
0	10 (8.1)	37 (9.8)
～1	17 (13.8)	49 (12.9)
1～3	31 (25.2)	110 (29.0)
3～5	21 (17.1)	61 (16.1)
5～10	39 (31.7)	83 (21.9)
10～	5 (4.1)	39 (10.3)
	123 (100)	379 (100)

ごとく観察年数がまちまちであり不完全な成績であることをおそれ，Kaplan Meier 法[19]で検討し累積再発率をみた。

図1に示すとおりとなり，両者の曲線を generalized Wilcoxon test[20]で検定した結果，両群間に有意差はなかった。死亡はDM群14，非DM群27，計41あったが，結核死はDM群の再発例2のみで，他はすべて非結核性疾患および老衰，自殺などで，死因不明7であった。

2）再発の時期

図1の実数を明確にした表11で明らかなごとく，両群とも再発は治療終了後42カ月（3年半）くらいまでに起こっている。特に治療終了後6～12カ月と，30～36カ月の間に多いようである。5年以上経過して起こるものもあるが散発的である。

3）治療開始時の病型別・治療終了時の空洞の有無別

表10 遠 隔 成 績

		DM群	非DM群
例 数		123 (100)	379 (100)
平成元年8月現在	追跡可	78 (63.4) (100)	219 (57.8) (100)
	再発あり	8 ③ (10.3)	23 ① (10.5)
	なし	59 (75.6)	170 (77.6)
	死 亡	14 ③ (17.9)	27 ① (12.3)
	追跡不可	45 (36.6)	160 (42.2)

○内は再発後死亡例の再掲

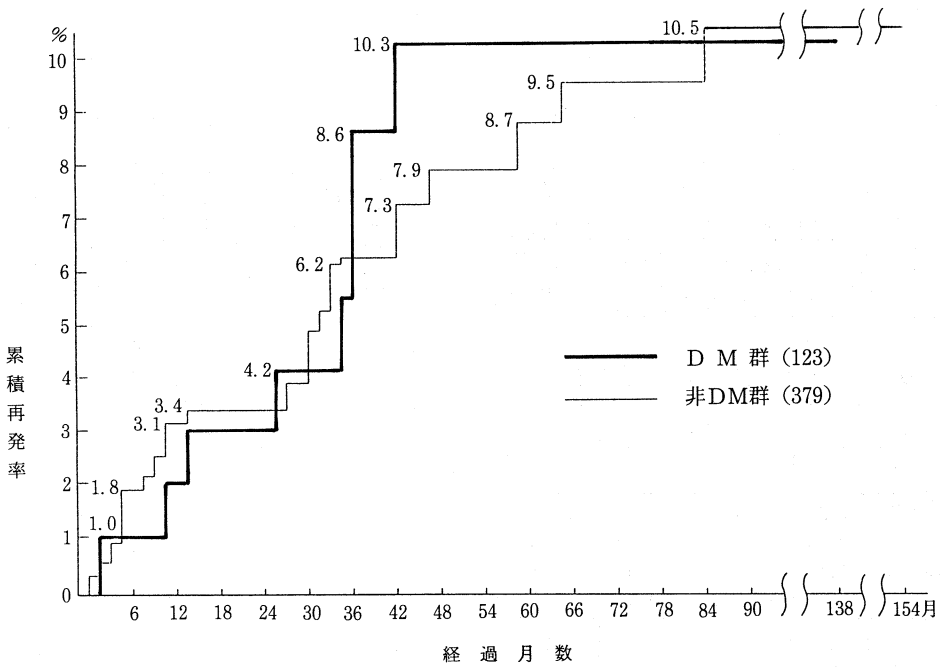

図1 糖尿病合併有無別，短期治療終了後の累積再発率

表11 再 発 の 時 期

	治療終了後（年）								計
	～1	1～	2～	3～	4～	5～	6～	7～	
DM群	2	1	2	3					8
非DM群	11	1	7	1		1	1	1	23
	28 (90.3)				3 (9.7)				31 (100)

の再発率（表12，13）

表のごとく，治療開始時の病型からみて，広範進展例ほど再発が高率とはいえず，また終了時の空洞の有無別，大きさ別にも関係はなく，被包乾酪巣群のみを残したものからも同程度の再発がみられた。

4）治療開始時の菌所見別再発率（表14）

表のごとく，治療開始時に排菌量の多かったものから高率に再発がみられることはなく，むしろ排菌陰性群から高率のようであった。

5）DM群のコントロール良否別再発率（表15）

表12 治療開始時の病型別再発率

	I	II$_3$	II$_{1,2}$	III$_3$	III$_{1,2}$	他	計
DM群	0/3	0/14	7/49 (14.3)	0/1	1/11 (9.1)	0	8/78 (10.3)
非DM群	1/13 (7.7)	0/23	12/119 (10.1)	1/5	9/53 (17.0)	0/6	23/219 (10.5)
	1/16 (6.3)	0/37	19/168 (11.3)	1/6 (16.7)	10/64 (15.6)	0/6	31/297 (10.4)

表13 治療終了時の空洞の有無別再発率

	空洞				計
	あり		なし	不明	
	～4 cm	4 cm～			
DM群	0/23	1/16 (6.3)	7/38 (18.4)	0/1	8/78 (10.3)
非DM群	7/51 (13.7)	5/38 (13.2)	11/125 (8.8)	0/5	23/219 (10.5)
	7/74 (9.5)	6/54 (11.1)	18/163 (11.0)	0/6	31/297 (10.4)

表 14 治療開始時の菌所見別再発率

	培養			計
	＋～	～＋	－	
DM群	5/55 (9.1)	1/16 (6.3)	2/7 (28.6)	8/78 (10.3)
非DM群	7/111 (6.3)	11/74 (14.9)	5/34 (14.7)	23/219 (10.5)
	12/166 (7.2)	12/90 (13.3)	7/41 (17.1)	31/297 (10.4)

表15 糖尿病コントロール良否別再発率

	No.	再発	%
良	29	2	6.9
不良	44	5	11.4
不明	5	1	

平成元年8月現在状況把握できた78についてみると表のごとくで，コントロール不良群に再発が高率の印象をうけたが，フィッシャーの補正による χ^2 検定[21]では両者間に有意差はなかった。

6）再発時の菌の薬剤耐性（表16）

表のごとく，非DM群では治療開始時感性であったもの16中14が感性を保ったままの再排菌であったが，DM群では6中4がSM INH RFPのいずれか（SMは1例のみ）あるいは2～3剤に耐性を獲得した再排菌であった。

表16 再発時の菌の薬剤感受性

			再発時の菌					
			DM群			非DM群		
			感	耐	不	感	耐	不
初回治療開始時の菌	＋	感	2	4		14	1	1
		耐					1	
		不					1	
	－		1		1	3	2	

表17 再発後の予後

	DM群	非DM群
化療のみで菌陰性化	3	20（1）*
菌陰性化後外科的治療		1
菌陰性化せず	4 (結核死2)	
再々発後持続排菌	1	
不明		2

*（ ）内はのちに非結核死

7）再発後の予後（表17）

表示したごとく，DM群と非DM群との間には，再発後の予後には大きな相違があった。すなわち非DM群の再発例23中，現状把握できなかった2を除く21全例が化療のみで排菌も容易に陰性化し（うち1は陰性化後切除），後に非結核性疾患で死亡した1を除き元気であった。これに反してDM群の再発例8では，化療のみで菌陰性化し，経過良好が3，他は薬剤変更，IL_2 投与など試みたが好転せず結核死，持続排菌化あるいは再再発をみるなど予後不良であった。

B．長期治療例

短期治療例の対照として13～36カ月の長期治療例142（DM群79，非DM群63）を追跡した。

表18 長期治療群の治療期間

治療期間	DM群	非DM群
13～18月	45 (57.0)	36 (57.1)
～24	14 (17.7)	11 (17.5)
～36	20 (25.3)	16 (25.4)
	79 (100)	63 (100)

Ⅰ．治療成績

長期治療群の治療期間は表18に示すごとく，57％は13～18カ月，19～24カ月が17％，25～36カ月が25％と両群同じ程度の治療期間である。

実施された処方は，短期群に比し多種多様である（表19）。治療開始時はSM INH RFPあるいはPZAを加えた4剤併用で始められるが，耐性確認，副作用出現，排菌陰性化傾向の遷延などにより処方変更を余儀なくされるなどのために長期治療となったものが多い結果となったものと思われる。しかし，順調に経過していながら主治医の裁量で長期投薬がなされているものも含まれている。表中，維持期処方にTH, CS, KM, EVM, PZA, PASとあるのは，もちろん同時に使用したものではない。「他」とあるのはニューキロノン系剤をも加えた多剤使用である。短期治療群に比し治療開始時の排菌量の多いもの，耐性を有するものが多かった（表20）ことが治療期間の延長をもたらしたものと思われるが，感性例でも菌量の多い例では治療4カ月後も100％の陰性化はえられず，結局1年以内には排菌を止めえなかったものが4（DM群2，非DM群2）あった（表21）。

DM群の治療開始時のFBS値別，コントロールの良否を表22に示したが，コントロール良否別の菌陰性化率は，表23のごとく両者間に差はない。

Ⅱ．遠隔成績

表19 長期治療例の処方内容

DM群			非DM群		
初期	維持期	例数	初期	維持期	例数
2 SHRZ	11～30 HR	6		12 HR	3
			2 SHRZ	12 RE	1
3～6 SHRE	7～18 HRE	2		14 H TH PAS	1
	11～30 HR	26	1 SHRE	7 HRE/4 HE	1
	6 HR/6 H	6		12～23 HR	11
				6 HR/6 HE	7
1～8 SHR	7～14 HRE	5	1～6 SHR	3 HRE/5～10 HR・H	9
	6～9 HRE/10 HR 10 H	6		10～14 RE/他	4
	6～19 TH CS KM EVM PZA PAS	6		10～16 HE 6～12 TH CS KM EVM PZA PAS	8 6
	3～8 HR/6 HE	14			
	4 HRZ KM/12 HR	1	2 HRZ	13 HR	1
			4～8 HRE	14 HR	6
				10～13 TH CS PZA EB	3
1～3 HRE	18 HE	1			
	12～16 TH CS KM EVM PZA PAS	5		11 H	1
			2 HR	14 TH CS	1
13～16 HR		1			
	79			63	

(S：SM H：INH R：RFP E：EB)

表20 治療開始時の排菌状況

a）培養成績

	＋～	～＋	－	計
DM群	56 (70.9)	20 (25.3)	3 (3.8)	79 (100)
非DM群	43 (68.3)	17 (27.0)	3 (4.8)	63 (100)
	99 (69.7)	37 (26.1)	6 (4.2)	142 (100)

b）培養陽性菌の薬剤感受性

	感性	耐性	不明	計
DM群	59 (77.6)	6 (7.9)	11 (14.5)	76 (100)
非DM群	43 (71.7)	11 (18.3)	6 (10.0)	60 (100)
	102 (75.0)	17 (12.5)	17 (12.5)	136 (100)

（耐性：SM 20, INH 1, RFP 50 mg/dl 完全）

長期群の治療終了後の最終観察時までの期間は表24のとおりである。治療終了後まったく追跡できなかったものDM群で8.9％，非DM群で4.8％，5年以上観察できたものは，それぞれの25.3％，31.7％である。今回の追跡で，平成元年8月現在の状況が把握できなかったものはDM群79中29（36.7％），非DM群63中23（36.5％）であった。平成元年8月の状況が把握できたものの一覧を表25に示した。過去に再発をみたものはDM群で1（2.0％），非DM群で5（12.5％），死亡はそれぞれ14（28.0％），11（27.5％）であった。

再発について

DM群2.0％，非DM群12.5％の再発でDM群に再発が少なかった。再発の時期と予後は表26，27に示した。DM群の再発1は，22カ月治療後4年目に肺癌の発症と同時にINH，RFPに耐性ありの再排菌と胸部X線上結核病巣の悪化をみたもので，のちに肺癌で死亡。非DM群の再発5のうち2は，14カ月治療後6カ月目と2年6カ月目に再発，2例とも感性菌で再治療成功。他の1は24カ月治療後2年5カ月で再発，感性菌であったが何故かしだいに増悪し結核死。他の2は25カ月治療後の5カ月目と3年目の再発，前者はINH，RFP耐性で菌陰性化せぬまま，後者は陰性化したがX線経過不安定でなお治療継続中である。追跡可能例の治療期間別再発率をみたのが表28である。例数が少ないが，治療期間との関係は明らかではない。

表22 治療開始時のＦＢＳ値とコントロール良否

FBS mg/dl	例 数	コントロール		
		良	不良	不詳
～140	6 (7.6)	6	0	
140～	17 (21.5)	10	7	
180～	24 (30.4)	6	15	3
230～	16 (20.3)	6	9	1
300～	16 (20.3)	4	11	1
	79 (100)	32 (40.5)	42 (53.2)	5 (6.3)

死亡はDM群に14，非DM群に11，計25が確認されたが，結核死は非DM群の再発後死亡した1のみで，他は不明を除きすべて非結核性疾患によるものであった。

考 案

Ⅰ．遠隔調査の困難性

異なった年代に治療を終了した任意症例多数について

表21 菌培養陰性化率（感性例）

	菌量				
	＋～		～＋		
	DM＋	DM－	DM＋	DM－	計
	44	34	15	9	102 (100)
1	11 (25.0)	11 (32.4)	10 (66.7)	2 (22.2)	34 (33.3)
2	31 (70.5)	19 (55.9)	13 (86.7)	9 (100)	72 (70.6)
3	39 (88.6)	26 (76.5)	14 (93.3)		88 (86.3)
4	42 (95.5)	30 (88.2)	15 (100)		96 (94.1)
5					96 (94.1)
6					96 (94.1)
7		31 (91.2)			97 (95.1)
8		32 (94.1)			98 (96.1)
12カ月以上陰性化せず	2 (4.5)	2 (5.9)			4 (3.9)

表23 DMコントロール良否別菌陰性化率

（感性例59中コントロール不詳5を除く）

	良			不良		
	＋～ 21	～＋ 6	計 27	＋～ 19	～＋ 8	計 27
1	5 (23.8)	5 (83.3)	10 (37.0)	5 (26.3)	4 (50.0)	9 (33.3)
2	15 (71.4)	5 (83.3)	20 (74.1)	14 (73.7)	7 (87.5)	21 (77.8)
3	20 (95.2)	5 (83.3)	25 (92.6)	17 (89.5)	8 (100)	25 (92.6)
4		6 (100)	26 (96.3)	18 (94.7)		26 (96.3)
陰性化せず	1 (4.8)		1 (3.7)	1 (5.3)		1 (3.7)

表24 治療終了後最終観察時までの期間

年	DM群	非DM群
0	7 (8.9)	3 (4.8)
～1	7 (8.9)	9 (14.3)
1～3	23 (29.1)	24 (38.1)
3～5	22 (27.8)	7 (11.1)
5～	20 (25.3)	20 (31.7)
	79 (100)	63 (100)

表25 遠隔成績

		DM群	非DM群
例数		79 (100)	63 (100)
平成元年8月現在	追跡可	50 (63.3) (100)	40 (63.5) (100)
	再発あり	1 ① (2.0)	5 ① (12.5)
	なし	36 (72.0)	25 (62.5)
	死亡	14 ① (28.0)	11 ① (27.5)
	追跡不可	29 (36.7)	23 (36.5)

○内は再発後死亡例の再掲

現状を把握することは容易ではない。今回も約600例について郵便で回答を求めたが，回答ありは52.8％で残りは住所変更のため返送あるいは返送されないで無回答であった。治療終了後5年以上経過している症例が70％を上回る対象ではこの程度であろうか。いずれにせよ全体の約20％の症例は治療終了後一度も観察できないか最終確認が治療終了後1年以内で終わってしまっているものであった。再発のあったことが今回の調査ではじめて知りえたのは1のみで，他はすべて当院で再治療をうけた確認ずみのものであったが，死亡例は確認できた数よりも上回って存在すると思われる。

Ⅱ．再発について

表26 再発の時期

	治療終了後（年） ～1	1～	2～	3～	4～	計
DM群					1	1
非DM群	2		2	1		5
	5				1	6

1）再発率

従来からの本邦での9～12カ月治療後の再発率は，1～3年のfollowで1～3％，6カ月治療6年のfollowで5％程度と報告されている[22)23)]。それに比し今回著者らの調査による再発は，その後はほぼプラトーに

表27 再発後の予後

	DM群	非DM群
化療のみで菌陰性化・良好		2 (感性)
菌陰性化するもX線像悪化・治療中		1
菌陰性化せず	1 (耐性・肺癌死)	1 (耐性)
結核死		1 (感性)

表28 再発後の予後

	治療期間（月）			計
	～18	～24	～36	
DM群	0/27	1/9	0/14	1/50 (2.0)
非DM群	2/22	1/7	2/11	5/40 (12.5)
	2/49 (4.1)	2/16 (12.5)	2/25 (8.0)	6/90 (6.7)

表29 PZA含処方例の再発

	短期群	長期群	計
DM群	0/17	0/6	0/23
非DM群	0/72	0/6	0/78
	0/89	0/12	0/101

達するとしてもほとんどが治療終了後3年前後までにおこり，その傾向はDM群も非DM群も差なく，その率は約10％と高率であった。このような結果がえられたのは，異なった年代に治療を受けた任意症例であり，とくに短期治療後の再発例は，著者のもとに集められたための結果と思われる。あるいは常に結核り患率全国1位を占め，また再登録（再発）患者の比率も全国で最高位を占める大阪府（大阪市）は，結核の発病および再発をおこしやすい社会・生活環境的な因子が潜んでいるのであろうか。

2）再発の時期

再発は治療終了後6カ月前後と2年半前後に多くみられた。短期治療終了後の再発は1年以内におこることが多いとされているが[24)~26)]かかる早期再発は治療が短すぎたからであろうか。しかし長期治療例でも再発するものは同じようなパターンにみえる。2～3年以上経過したのちの再発は宿主側の因子であろうか。治療終了後いつごろまでにおこる再発は治療期間と関連ありと考えるのかは，きわめてむずかしい点である。いずれにせよ再発の大部分は3年前後までにおこるので，治療後不活動性の状態が3年間続けば登録から治癒削除してよいとする現行の患者管理の考え方は妥当と思われる。

3）再発の臨床的要因

初回治療後の再発の要因を臨床的に分析することは困難といってよく[26)~28)]，今回の成績でも治療開始時の病型，排菌量，終了時の空洞残存の有無も関係がなかった。被包乾酪巣内の結核菌は，空洞壁壊死層に存在する分裂増殖の旺んな菌よりも薬剤の侵襲をうけ難く persisters となって包埋される確率が高いので，むしろ遺残乾酪巣の大きさと数が再発と関連するのではないかと思われる。当初から菌陰性（多くは非空洞）の症例からの再発が比較的高率であることも，その点を示唆しているようである。DM例の再発時はFBS値が極端に高くなっているので，コントロールの乱れが再発の要因といえよう。中山も[8)]，この点を指摘している。

4）再発時の菌の耐性

今回の再発例の菌の耐性をみると，成績の項で示したごとく，非DM例では感受性を保ったままの再排菌がほとんどであるが，DM例では耐性菌による場合が多い。なぜDM例は耐性菌による再発が多いのかは，きわめて興味のある点である。初回治療時に感性菌は薬剤により死滅されるが，もともと存在する少数の耐性菌は生き残り persisters となる。DM例はそれを体内で処理する能力が不十分であるため，やがてそれらが増殖して再発を招くのであろうか。

佐藤の研究[29)]，Toman[30)] の引用しているMitchisonの説は，この点に示唆を与えており，露口[31)]も免疫学的研究の論説でこの点にふれている。Fox[25)]は，短期治療後の再排菌は感受性を保っているものであって，耐性である場合は耐性菌による再感染であるとしているが，事実はしかく簡単ではあるまい。山崎[32)]，望月[28)]も耐性菌でもって再発してくることも無視できぬ率にあり，糖尿病合併例に頻度が高いとしている。短期治療後の再排菌は薬剤に感受性を保ったままであり，再治療も容易に成功すると考えられていたが，短期治療の研究が始められた当初は，糖尿病合併例を対象から除外してきたための盲点であったように思われる。

5）糖尿病合併例への対応

DM群と非DM群と対比しながら治療成績と遠隔成績を検討した結果，少なくとも初回治療の成績も治療後の再発率も非DM群と差がない。治療初期の菌陰性化率が非DM群より劣ることは祝部[18)]，谷野[7)]も同様の観察を行っているが，DM群は排菌量の多い症例が多いためであろう。

DM例の治療成績を検討する場合，治療開始時の薬剤感性例について排菌量をそろえてみることが大切であると同時に，DM群の中のみでコントロールの良否別に比較するだけでなく，非DM群と対比してみること，かつ治療期間別にみた再発率も対比することが必要であろう。排菌の陰性化が遷延し1年以内に治療が終了できない例は，DMの有無にかかわらずそれなりの理由があってのことであって，そのような例は治療終了の時期の決定には慎重を要するのは当然である。そのようなことよりもDM例にとって重大なのは，非DM例と異なり，耐性菌で再発しそのまま予後不良となってしまう頻度が高いという事実である。

したがって排菌量の多いDM例に対しては，PZAを加えるなど初期治療の処方を強化し，少数ながらもとも

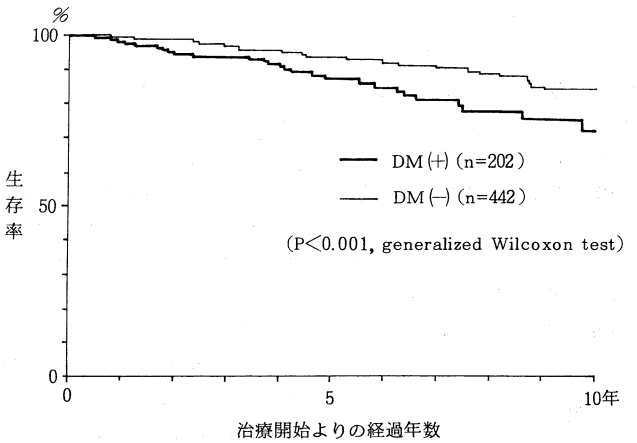

図2　糖尿病有無別生存曲線

と存在するINH, RFP耐性菌をも皆殺しにし，それらがpersistersとなって生き残らぬようにすることこそDM例を救う鍵であろう。再発防止を治療期間の延長でもって解決を図ろうとするのは得策ではないと思われる。DM合併例に限らずFalls and Rise Phenomen[30]が起こってしまえば結核治療は失敗なのである。

近年肺結核も新発見例は外来治療で目的を達しうるものが多いので，今後は多剤耐性，肝障害を抱えたDM合併の再治療，再々治療の患者が入院の適応となり結核ベッドを高率に埋めるであろう。それが結核臨床医が今以上にDM合併の結核は治らないとの印象を強め，ひいてはDM例の初回治療期間の長期化を望むことになるであろう。コントロールが良好であれば短期治療も適用されるが，不良の場合は慎重にとは，きわめて無難な意見であるが，やはり菌陰性がどれくらいの期間続けばコントロール不良でも治療を終了して差し支えないとの尺度を決めねばなるまい。有意差計算では差はなかったが，DM群の18カ月治療例では再発がみられなかったが，菌陰性12〜15カ月あたりが一つの目安かもしれない。

一方，DM群は死亡の転帰をとるものが多い。今回の対象例の治療開始時をスタートとした生存曲線を画いた図2でも明らかなように，有意をもって非DM群より死亡が多い。DM患者の死亡率は，一般市民の死亡率よりも，肺結核全体の死亡率よりも高いことは山中[33]，Sasaki[34]も報じているところであり，結核臨床医はDM患者の治療（コントロール）のより専門的な知識をもって全身健康管理にあたることが要求されよう。

6）PZAの使用について

諸外国では治療当初にPZAを加えることの意義を高く評価し，PZAを加えた6カ月治療は，加えない9カ月治療に匹敵する成績がえられるとし，Rajasekaran[35]は，1カ月の使用でも有効としている。わが国では鈴木[36]，馬場[37]，鈴山[38]は菌の陰性化を早めるので，とくに菌量の多い例やDM合併などの悪条件の症例に使用をすすめている。今回の対象でも，表29に示したごとくPZAを治療開始2カ月間加えたDM群23，非DM群78では1例も再発がなかった。偶然の結果かもしれぬが菌量の多い症例には，副作用が出現すれば中止するとの考えで，短期間であっても積極的に用うるのがよいと考え，われわれは1日1.0〜1.2gを好んで併用している。とくにDM例には，上述の理由で使用することをすすめたい。

あとがき

合併症のない肺結核の初回治療についてはすでに標準治療方式が示されているが，現在なお見解の定まっていない糖尿病合併例に対する妥当な治療期間をあみ出す資料をえようとの目的で，9〜12カ月治療を完了した123，13〜36カ月治療を行った79のDM群を，それぞれ379と63の非DM群と対比して治療成績と治療後の遠隔成績を検討した。

今回の対象は，それぞれ治療年代を異にした任意症例を集めたもので，厳密にはさまざまなbiasのかかった症例であるが，INH, RFPを主軸とした初回治療では

1）DM群と非DM群との間には，菌陰性化率に差はなかった。

2）再発も両群とも10％で差はなかった。大部分の再発は治療終了後3年前後までにみられるパターンも同様であった。

3）DM群に対しても，初回12カ月治療を確実に行えば，合併症のない肺結核と同様の治療成績と遠隔成績

が得られることが確認された。

4）しかし再発時，非DM群では感性菌によることが多く，再治療も容易に成功するが，DM群では耐性菌によることが多く，再治療が困難で，そのまま予後不良におちいる例が多いことが大いなる相違であった。

5）したがってDM群には初回治療当初にPZAを加えた4剤使用など処方を強化することが望ましいと考えられた。

稿を終えるにあたり，本研究の統計的処理について，貴重な時間をさいて協力し指導を賜った当院第2内科医長松井薫先生に深謝します。

文 献

1）結核の医療基準：厚生省告示第26号，1986.

2）大平一郎，萩原正雄，石垣哲男：第57回日本結核病学会総会，要望課題「結核と糖尿病」，結核，57：179，1982.

3）松宮恒夫：糖尿病と肺結核，臨床医，7：50～52，1981.

4）倉沢卓也，坂東憲司，西山秀樹他：糖尿病合併肺結核症の臨床的検討，日胸臨，41：695～701，1982.

5）国療化研第29次B研究：肺結核と糖尿病，結核，64：699～705，1989.

6）斎藤圭一，米田尚弘，塚口勝彦他：糖尿病合併肺結核の臨床的検討，結核，65：187，1990.

7）糖尿病と肺結核研究班：糖尿病と肺結核の関連，大阪市勤務医師会研究年報，13：201～204，1985.

8）中山幹浩，相山敏之，早瀬元也他：糖尿病と結核・第2報—糖尿病コントロールの影響について，糖尿病，31：775，1988.

9）馬場治賢，新海明彦，吾妻 洋：RFPを含む3方式による肺結核6カ月化療の対照実験（第1報），結核，53：287～294，1978.

10）Montaner, L. J. G., I. Slavutsky, J. M. Fermandez. et al. : Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in diabetics, Bull IUAT, 54 : 10–11, 1979.

11）Dutt, A. K. Moers, D., Stead, M. et al. : Short course chemotherapy of tuberculosis in ptients with associated disease, Chest, 78 : 514 (Abstract), 1980.

12）福島和文，土居裕幸，筒井大八他：糖尿病を合併した肺結核症例の臨床的検討，結核，55：267，1980.

13）久世彰彦：結核化学療法の効果を妨げる要因とその対策，結核，58：81～86，1983.

14）佐藤 博，佐藤 研，大泉耕太郎他：糖尿病を合併した肺結核の経過，結核，59：1～4，1984.

15）桜井 宏，渡辺善正，山中正彰他：糖尿病合併肺結核の治療成績，結核，60：381～388，1985.

16）川幡誠一，船越正信，亀田和彦：糖尿病合併肺結核に対する治療成績の検討，結核，58：25～31，1983.

17）亀田和彦，川幡誠一：糖尿病合併肺結核に対する化学療法，結核，61：413～423，1986.

18）祝部光郎，鳥谷武昭，永尾玲子他：糖尿病合併肺結核について—56例の排菌状況を中心として—，島根医学，8：234～238，1988.

19）Kaplan, E L., Meier, P. : Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am State Assoc, 53 : 457–487, 1958.

20）Gehan, E. A. : A generalized Wilcoxon test for comparing arbitarily singly–censored samples, Biometrika, 52 : 203–223, 1965.

21）Snedecor, G. W., Cochran, W. G. : Statistical Methods, 7th edn. Ames, Iowa State University Press, 1980.

22）山本和男：肺結核の短期化学療法，結核，56：445～456，1981.

23）馬場治賢，新海明彦，井槌六郎他：肺結核短期療法の遠隔成績（第二次研究—A）無作為割当の4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績，結核，62：329～339，1987.

24）国療化研第27次B研究：INH，RFPを主軸とする化学療法の再排菌例の検討，結核，62：265～280，1987.

25）W. Fox : Whither short–course chemotherapy ? Brit J Dis Chest, 75 : 331–357, 1981.

26）S. T. Tripathy : Relapse in tuberculosis, Ind J Tub, 28 : 45–57, 1981.

27）G. B. Peterson : The significance of chemotherapy for relapse from respiratory tuberculosis, Scand J Resp Dis, 57 : 108–112, 1976.

28）望月孝二：短期治療後の再発例の検討，結核，62：606～610，1987.

29）佐藤瑞枝：第60回日本結核病学会総会，シンポジウム，結核医療の将来—臨床から，結核，60：150～151，1985.

30）Toman, K. : Tuberculosis Case–Finding and Chemotherapy, Question and Answer, WHO, 1979.

31）露口泉夫：結核の臨床免疫，結核，62：253～264，1987.

32）山崎正保：今日の肺結核症の治療と菌陰性化失敗例について，綜合臨床，34：190～195，1985.

33）山中克己，藤本元子，明石都美他：結核新登録患者における糖尿病の合併について，日本公衆衛生雑誌，

33 : 667, 1986.
34) A. SASAKI, N. HORIUCHI, K. HASEGAWA et al. : Cause of death in Japanese diabetics. A 20-year study of death certificates, J Chron Dis, 38 : 655-661, 1985.
35) Rajasekaran, S., Paramasivam, R., Sujathakumari et al. : The value of pyrazinamide in second phase of short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis-Assessment, Ind J Tub, 35 : 76-79, 1988.
36) 鈴木　孝，嶋田正廣，山口　亘他：肺結核短期化学療法に関する研究（第三報）PZAを加えた初期強化短期療法，結核，58：459～469，1983，
37) 馬場治賢，新海明彦，井槌六郎他：肺結核短期療法の遠隔成績（最終報告）（第3次研究）6カ月療法（PZAを含む）と陰性化後6カ月療法（PZAを含まず）の比較，結核，63：239～246，1988.
38) 鈴山洋司，道津安正，古賀宏延他：INH，RFP，EB 9カ月治療にPZAを加えた短期化学療法（第1報），結核，61：200～201，1986.