

原 著

愛知県における慢性排菌例の検討

加 藤 万之輔

大 同 病 院

柿 原 秀 敏

名古屋市立城北病院

受付 平成3年10月2日

ANALYSIS OF CHRONIC EXCRETORS OF *MYCOBACTERIUM*
BACILLI IN AICHI PREFECTURE

Mannosuke KATOU* and Hidetoshi KAKIHARA

(Received for publication October 2, 1991)

Among the patients diagnosed as having pulmonary tuberculosis who were newly admitted to six major tuberculosis centers in Aichi Prefecture during the period from January 1, 1982 to December 31, 1986, 73 patients were chronic excretors of *Mycobacterium bacilli* (chronics), whose sputum cultures tested positive at both 11 and 12 months after admission. In this study, those 73 patients were analyzed in March 1988. If the patient was still hospitalized at that time, the patient was re-evaluated six months later.

The life table method was used for analysis of clinical procedures. For the analysis of risk factors for chronics, 37 patients who were treated after 1971 when RFP was available for treatment were used.

The results in this study are as follows :

- 1 A total of 49.3% of the patients were determined chronics (those who had initial chemotherapy before 1970 when RFP was not available). This result suggests that the use of RFP may contribute to the reduction of chronics.
- 2 Patient delay in diagnosis, as well as irregular chemotherapy, was one of the factors for the development of chronics.
- 3 In the chronics, many patients showed severe findings in their chest X-rays, high bacillary counts in the sputum, and low drug-sensitivity bacilli when treated with the major anti-tuberculosis drugs.
- 4 The rate of chronics from newly admitted patients with positive sputum cultures following the initial chemotherapy treatment was 1.3%. This rate could increase following longer observation periods.
- 5 Chronics were more prevalent in patients with Type I (extensive cavitory type) findings in the chest X-rays, and positive sputum smears for *Mycobacterium bacilli* in the clinical findings when compared with all newly registered active tuberculosis patients

* From the Daidou Hospital, 9 Hokusui-cho, Minami-ku, Nagoya 457 Japan.

during the same period in Aichi Prefecture.

- 6 Concerning the outcome, 55 patients were discharged (17 improved ; 13 personally released ; 25 deceased) while 18 remain hospitalized. Among those discharged patients, 17 patients were released as a result in improved health while 25 died. These results indicate poor prognosis. Using the life table method, the estimated mortality rate is 49.7 %, and the negative sputum rate is 30.5 % five years later.
- 7 Using a multivariate analysis on the prognosis, the risk factor was greatest for poor prognosis for those patients who had Type I findings in their chest X-rays, initial chemotherapy before 1970, complications, and that were male.
- 8 The patients with improved health, were more sensitive to the drugs applied when compared to the fatal patients.
- 9 Careful chemotherapy during the first two years may contribute to the reduction of chronics.

Key words : Chronics, Life table method, Multivariate analysis

キーワードズ : 慢性排菌例 (chronics), 生命表, 多変量解析

緒 言

RFPの導入以後、結核の治療成績は向上し、初回排菌患者の治療成功率はおおむね95%¹⁾に達しており、新登録患者の中に占める再登録患者の割合²⁾は、1978年には12.9%であったのが、1988年には7.3%と減少している。しかしながら、今日なお長期間にわたり結核菌を持続排菌し、長期間の入院を余儀なくされ時には死に至る、いわゆる慢性排菌例もあとを絶たず、これらの予後は極めて不良である³⁾。

われわれは今回、愛知県の主要6結核病院に昭和57年以後に入院した最近の慢性排菌例を調査し、若干の成績を得たので報告する。

1. 研究対象

研究対象は愛知県で結核病棟を有する主要6病院(大同病院、国立療養所中部病院、国立療養所東名古屋病院、県立愛知病院、県立尾張病院、名古屋第二赤十字病院)に昭和57年1月1日から昭和61年12月31日まで入院した結核患者のうち、入院時排菌の有無にかかわらず入院後11カ月目と12カ月目のいずれも、喀痰中の結核菌陽性であった慢性排菌例73例であり、非定型抗酸菌症と考えられる症例はすべて除外した。

慢性排菌となった要因の分析は主にRFPの出現以後、すなわち昭和46年以後結核化学療法を開始した37例について行った。

調査時期は昭和63年3月であり、その時点で入院中の症例については6カ月後に再調査した。

2. 研究方法

慢性排菌例について、①性、②年齢、③入院までの経過(初発時期、初発症状、症状出現から受診までの経過、受診から結核の診断までの期間、毎年検診を受けていたか、化学療法期間と使用薬剤、初回化学療法方式、初回治療が入院で行われたか外来で行われたか、治療の中断または不規則治療があったか)、④入院時の状態(胸部X線所見の学会分類、入院時の菌成績、耐性検査)、⑤合併症、⑥薬剤副作用、⑦入院後の経過、⑧転帰を調査した。

化学療法開始時期はSM、PAS、INHが治療の中心であった昭和39年以前(I期)、KM、EB、TH、などいわゆる二次抗結核薬が使用された昭和40~45年(II期)、RFPが使用されるようになった昭和46年以後(III期)に分けて検討した⁴⁾。

薬剤耐性基準は、INH 1 μ g/ml、RFP 50 μ g/ml、SM 20 μ g/ml、EB 5 μ g/ml、KM 100 μ g/ml、CPM 100 μ g/ml、TH 25 μ g/ml、EVM 100 μ g/ml、PAS 1 μ g/ml、CS 40 μ g/mlのそれぞれの完全耐性または1濃度上の不完全耐性とした。一部の病院では昭和60年・61年についてはINHの耐性基準を0.1 μ g/mlとしていたが、これらについては当該病院の判断によった。

慢性排菌例の発生率については、昭和60年・61年の2年間に上記6病院に入院した初回治療排菌陽性例¹⁾で慢性排菌例となった率より計算した。

背景による慢性排菌例の相対的な発生率については、前述の73例のうち、RFPの出現以後、すなわち昭和46年以後結核化学療法を開始したにもかかわらず慢性

排菌例となった37例の背景をコンピュータ化が行われた以後の愛知県⁵⁾における昭和56~61年の間の全新規登録活動性肺結核の背景と比較して算出した。

転帰については、慢性排菌例73例について退院（菌陰性化して退院，菌陽性のまま自己退院，死亡退院），入院中（菌陰性化したが入院中，菌陽性のまま入院中）にわけ，菌陰性化して改善退院した例と死亡例についてはそれぞれの背景との関連を比較した。

経過については，観察期間に従って累積死亡率および累積菌陰性化率を算出したが，累積死亡率の計算にはlife table法⁶⁾を用い，累積菌陰性化率の計算にもこの方法を準用した。

統計処理は， χ^2 検定，Wilcoxon検定および，一部多変量解析の林の数量化理論Ⅱ類⁷⁾⁸⁾を使用し，危険率5%以下（一部では1%以下）を有意とした。

3. 研究結果

1) 慢性排菌例の背景因子の分析

a) 性別年齢分布（表1）

昭和56年以後より昭和61年までの6年間に6病院に入院した患者のうち1年以上菌陰性化をみない症例は73例であり，男性57例女性16例と男性が多かった（男女比3.6:1）。

予後別では軽快退院例17例，死亡例25例，自己退院13例，入院中18例であった。表1でこれらの年齢分布を性別で示した。73例の平均年齢±標準差は57.8±13.6歳であり，これは6病院の昭和60年・61年の初回治療排菌陽性入院患者¹⁾の53.9±10.0歳より約4歳高齢であった。男女の平均年齢は男性59.1±13.4歳，女性53.3±13.3歳であり，男性が5.8歳高齢であった。年齢別では，30歳未満5例（6.8%），30~39歳0例（0%），40~49歳14例（19.2%），50~59歳20例（27.4%），60~69歳17例（23.3%），70~79歳15例（20.5%），80歳以上2例（2.7%）であり，また60歳以上の高齢者が34例（46.6%）と昭和60年・61年の初回治療排菌陽性入院患者の40.9%よりやや高齢者が多い傾向であったが有意な差ではなかった。

b) 初回治療時期および症状（表2 初回治療時期，表3 症状）

慢性排菌例73例を藤岡らの分類⁴⁾にしたがって，初回治療の時期を1次薬による治療が中心であった昭和39年以前（Ⅰ期），2次薬の併用が行われた昭和40年~45年（Ⅱ期），RFPが使用されるようになった昭和46年以後（Ⅲ期）に分けると，今回の調査ではⅠ期29例（39.7%），Ⅱ期7例（9.6%），Ⅲ期37例（50.7%）であり，昭和45年以前に治療を開始して慢性排菌例となったものが約半数を占めており，やはり慢性排菌化にRFPの使用の有無が影響していると考えられた。

表1 性別・年齢別慢性排菌患者数

年齢	男	女	計
20~29歳	3	2	5
30~39	0	0	0
40~49	11	3	14
50~59	14	6	20
60~69	15	2	17
70歳以上	14	3	17
計	57	16	73
平均年齢（歳）	59.1 ±13.4	53.3 ±13.3	57.8 ±13.6

表2 初回治療時期

初回治療時期	例数	(%)
昭和39年以前	29	(39.7%)
昭和40~45年	7	(9.6%)
昭和46~50年	10	37 (50.7%)
昭和51~55年	8	
昭和56年以後	19	

表3 今回入院時の初発症状（重複あり）

症状あり	56	(76.7%)
咳嗽	24	(32.9%)
喀痰	17	(23.3%)
血痰・咯血	14	(19.2%)
発熱	11	(15.1%)
症状なし	7	(9.6%)
不明	10	(13.7%)

初発症状は56例（76.7%）に認めており，その内訳は，咳嗽24例（32.9%），喀痰17例（23.3%），血痰・咯血が14例（19.2%），発熱11例（15.1%）であり，有症状例が多く，呼吸器症状も重篤なものが多かった。

c) 症状出現から受診までの期間（patient's delay）および受診から診断までの期間（docter's delay）（表4）

症状出現から受診までの期間（patient's delay）は経過の判明している41例のうち3カ月未満が32例（78.0%）であったが，6カ月以上も7例（17.1%）見られ一部の症例においては患者遅延（patient's delay）が問題と考えられた。受診から診断までの期間（docter's delay）は経過の判明している41例中3カ月未満が40例（97.6%）であり，6カ月以上の症例はなく比較的短期間であった。全経過の判明している症例40例でみると，症状出現から診断までの遅れ（total delay）の平均は2.52±3.51カ月であった。

表4 今回入院時の patient's delay, doctor's delay および total delay (N=73)

期 間	patient's delay	doctor's delay	total delay
1月未満	14	31	12
1月以上～2月未満	13	8	10
2月以上～3月未満	5	1	7
3月以上～6月未満	2	1	4
6月以上～	7	0	7
不明	32	32	33
平均(月)	2.32±3.62	0.37±0.90	2.52±3.51

表5 入院までの前治療状況 (初発時期別の検討)

症例 (初発時期別)		昭和45年以前 (36例)	昭和46年以後 (37例)	全症例 (73例)
前治療歴	あり	36	23	59(80.8%)
	┌再治療	┌36	┌17	┌53
	└継続治療	└0	└6	└6
	なし	0	13	13(17.8%)
	不明	0	1	1(1.4%)
入院までの 前治療期間 (N=59)	1年未満	2	5	7
	1年以上～2年未満	5	2	7
	2年以上～3年未満	3	1	4
	3年以上～	2	6	8
	不明	24	9	33
	平均(月)	19.8±12.8	27.4±21.1	23.9±18.2
主要薬剤 使用状況 (N=59)	I NH	6	11	17
	R FP	0	11	11
	S M	6	7	13
	E B	2	5	7
	K M	2	1	3
	P A S	8	1	9
	不明	26	11	37
初回時の 治療方法 (N=59)	I NH, R FPの 2剤を含む組合せ	0	10	10
	S M, P A Sの 2剤を含む組合せ	6	1	7
	その他	4	1	5
	不明	26	11	37
初回治療の 場所 (N=59)	入院治療	18	7	25
	外来治療	11	15	26
	不明	7	1	8
初回外来 治療の状況 (N=26)	規則治療	0	2	2
	不規則治療・治療中断	7	6	13
	不明	4	7	11

表6 入院時の状況(性, 年齢, 胸部X線病型, 排菌状況, 薬剤感受性)

症例 (初発時期別)		昭和45年以前 (36例)	昭和46年以後 (37例)	全症例 (73例)
性	男	26	31	57 (78.1%)
	女	10	6	16 (21.9%)
平均年齢 (歳)	男	61.8±10.9	56.9±14.9	59.1±13.4
	女	54.4±4.7	51.5±20.7	55.8±16.1
	全例	59.7±10.4	55.8±16.1	57.8±13.6
学会病型	I	9	11	20 (27.4%)
	II 3	7	7	14 (19.2%)
	II 1・2	15	15	30 (41.1%)
	他	5	4	9 (12.3%)
菌塗抹 (Gaffky)	0	6	0	6 (8.2%)
	1~2	10	6	16 (21.9%)
	3~4	12	11	23 (31.5%)
	5~6	2	10	12 (16.4%)
	7~10	6	10	16 (21.9%)
菌培養	-	1	0	1 (1.4%)
	+	17	8	25 (34.2%)
	2+	6	16	22 (30.1%)
	3+	12	13	25 (34.2%)
薬剤 感受性	INH感性あり	2	6	8 (11.0%)
	RFP感性あり	10	15	25 (34.2%)
	SM 感性あり	15	20	35 (47.9%)
	EB 感性あり	11	19	30 (41.1%)
	INH・RFPの 2剤共に感性あり	2	5	7 (9.6%)
	INH・RFPの 2剤共に感性なし	25	21	46 (63.0%)
感受性 薬剤数	なし	0	0	0 (0%)
	1~3剤	5	4	9 (12.3%)
	4~6剤	16	12	28 (38.4%)
	7剤以上	14	21	35 (47.9%)
	不明	1	0	1 (1.4%)

d) 入院までの治療状況(表5)

入院前の治療が行われた症例は、73例中59例(80.8%)であった。昭和45年以前に初発の36例は全例再発例であった。昭和46年以後に初発の37例は、再発例が17例、外来での治療に継続して入院し慢性排菌例となった継続治療例6例、今回初回入院治療で慢性排菌例となった初回治療例13例であった。

入院前の治療期間の平均では昭和45年以前初発例は19.8±12.8カ月、昭和46年以後初発例は27.4±21.1カ月であり、全症例73例では23.9±18.2カ月であった。昭和45年以前に初発の36例においては、前治療期間不明例が24例あり、これら不明例は長期治療例の可能性

が高く、したがってこれらを含めた全体の治療期間の平均は実際にはさらに長いものと思われた。

初回治療での使用薬剤の検討では、前治療があり経過の判明している症例22例中、INHは17例(77.3%)、SM13例(59.1%)、RFP11例(50.0%)、PAS9例(40.9%)、EB7例(31.8%)の使用であった。昭和45年以前の初発例ではSMとPASの2剤を含む薬剤組合せが経過の判明している10例中6例(60.0%)と多く使用され、昭和46年以後のものではINHとRFPの2剤を含む薬剤組合せが経過の判明している12例中10例(83.3%)と多かった。

初回治療場所の検討では昭和45年以前は入院治療が

18例と多く、逆に昭和46年以後では外来治療が15例と多くみられた。

経過の判明している初回外来治療例15例のうち不規則治療および治療中断が13例(86.7%)であり、規則治療は2例(13.3%)と少数であった。

e) 入院時の状態(表6)

今回の入院時の胸部X線所見では、学会分類のI型が20例(27.4%)、II3型が14例(19.2%)、II1・2型が30例(41.1%)、III型が9例(12.3%)であり、重症例と考えられるI型とII3型は46.6%をしめていた。

喀痰塗抹検査ではGaffky0号が6例(8.2%)みられた。これは今回慢性排菌例の定義で入院時の排菌の有無は問わずに入院後11カ月目と12カ月目の排菌陽性としたためである。またGaffky1~2号が16例(21.9%)、Gaffky3~6号が35例(47.9%)、Gaffky7~10号が16例(21.9%)と多量排菌例が多い傾向であった。

同様に、菌培養においても3+が25例(34.2%)、2+が22例(30.1%)と排菌量の多い症例が高率であった。

入院時の薬剤感受性検査では、感受性ありが全症例73例中INHが8例(11.0%)、RFPが25例(34.2%)、SMが35例(47.9%)、EBが30例(41.1%)と主要薬剤とくにINHの感受性は低率であった。RFPの使用されなかった昭和45年以前に初発の36例においてもRFP感受性ありは10例(27.8%)と少数であった。

これは、これら症例においても昭和46年以後の今回の入院以前までの間にRFPを含む治療が行われた影響

表7 合併症 (有り例:40例 54.8%)

糖尿病	5	脳血管障害	2
塵肺・硅肺	4	心疾患	2
手術(胃切除)	4	妊娠	2
胃十二指腸潰瘍	3	気管支瘻	2
肝炎・肝硬変	2	甲状腺疾患	2
アルコール依存症	2	骨折	2
高血圧	2	その他	13

が考えられた。

また、昭和46年以後に初発である症例に比較して昭和45年以前の初発例は感受性のある薬剤が少ない傾向であった。全症例73例ではINH・RFPの2剤ともに感性ありは7例(9.6%)と少なく、逆に、INH・RFPの2剤ともに感性なしが46例(63.0%)と過半数を超していた。

感受性のある薬剤数は3剤以下が9例(12.3%)であり、4~6剤28例(38.4%)、7剤以上35例(47.9%)であった。

昭和45年以前と昭和46年以後の比較では昭和45年以前初発例でやや高齢者が多いことと、薬剤感受性が低いこと以外に著しい差はなかった。

f) 合併症(表7)

入院時および入院経過中に合併症を伴った症例は40例(54.8%)であった。

その内訳は糖尿病5例(6.8%)、塵肺・硅肺4例(5.5%)、胃切除例4例(5.5%)、胃十二指腸潰瘍3例

表8 慢性排菌例の入院時の患者背景別の相対的発生率 (RFP使用可能の昭和46年以後発症した37例の慢性排菌例と愛知県における昭和56~61年の全新規登録活動性肺結核との比較)

		慢性排菌例 6病院入院	全新規登録 活動性肺結核	相対発生率
症例		37	10746	1.0
年齢	~29歳	5	1136	1.3
	~39歳	0	1149	0
	~49歳	7	1425	1.4
	~59歳	8	2075	1.1
	~69歳	8	2167	1.1
	70歳~	9	2794	0.9
胸部X線所見	I	11	181	17.7
	II3	7	577	3.5
	II1・2	15	4003	1.1
	空洞なし	4	5985	0.2
菌検査	塗抹陽性	37	2724	3.9
	塗抹陰性	0	8022	0

表9 慢性排菌化の要因(初回治療時の状況)

初回入院治療にて慢性排菌化のもの(初回入院治療失敗例, 全例昭和46年以後) (13例)					
INH・RFPとも無効		8例 (INH耐性8例・RFP耐性7例, RFP未使用1例)			
INH有効・RFP無効		1例 (RFP耐性例)			
RFP有効・INH無効		1例 (INH耐性例)			
INH・RFPとも有効		3例 (1例は塵肺)			
初回外来治療に続き入院治療し慢性排菌化のもの(継続治療, 全例昭和46年以後) (6例)					
規則治療	2例	RFPを含む治療	5例		
	不規則治療		2例	(うちINH・RFP2剤を含むもの4例)	
	不明		2例	治療内容不明	1例
初回治療が入院治療で中止後に慢性排菌化のもの(再排菌例) (25例)					
昭和45年以前 (18例)		昭和46年以後 (7例)			
規則治療	INH・SM・PAS使用	2例	INH・RFP2剤使用	1例	
	INH・PAS使用	1例		INH・RFP他4剤使用	1例
	SM・PAS使用	1例		治療内容不明	5例
	治療内容不明	14例			
初回治療が外来治療で中止後に慢性排菌化のもの(再排菌例) (20例)					
昭和45年以前 (11例)		昭和46年以後 (9例)			
規則治療	0例	規則治療	0例		
	不規則治療		4例	不規則治療	2例
	治療中断		3例	治療中断	2例
	不明		4例	不明	5例

(4.1%)を認め、その他肝炎・肝硬変2例(2.7%)、アルコール依存症が2例(2.7%)などであった。

2) 初回治療排菌陽性入院患者中の慢性排菌例の発生率

慢性排菌例の発生率の試算を試みた。今回調査した愛知県の6病院に昭和60年と61年に入院した初回治療排菌陽性結核患者¹⁾は547例であり、うち7例が慢性排菌となった。これは再発例や外来治療例より生じた慢性排菌例は含まれていない。したがって、排菌陽性で発症し入院にて初回治療を行った症例の慢性排菌例の発生率は1.3%であった。今後もこれら547例の内から悪化、再発により慢性排菌となる例が見込まれるので、長期間での発生率はこの率を上回るものと考えられる。

3) 患者背景別の慢性排菌例の相対的発生率(表8)

愛知県では昭和55年度より結核登録がコンピュータ化され詳細な報告が行われている。

その結果、昭和56年から61年の間に愛知県に登録された全新規登録活動性結核患者²⁾は10,746名であった。この全新規登録活動性結核患者の10,746名を母集団としてRFPが使用されるようになった昭和46年以後に慢性排菌例となった37例について、今回入院時の年齢、胸部X線所見の学会分類、菌塗抹検査の結果を比較して、患者背景別の慢性排菌例の相対的発生率を算出したのが表8である。

その結果、年齢では差がみられなかったが、胸部X線

所見の学会分類のI型は17.7倍と高い発生率が見られた。さらに塗抹陽性例は3.9倍の発生率³⁾であったが、反対に塗抹陰性から慢性排菌になった例が1例もみられなかったことが注目された。

4) 慢性排菌例の発生の要因(表9)

慢性排菌例となった73例について、主にその治療に関する発生要因を分析したのが表9である。前治療の有無不明1例、初回治療の場所が入院か外来か不明の8例を除いた64例についてまとめた。

それによれば、①初回入院治療が失敗して、引き続き慢性排菌例となったものは13例で、全例RFP出現後の昭和46年以後の症例であり、うち8例はINH¹⁰⁾・RFP2剤とも無効(INH・RFPともに耐性7例、INH耐性で肝硬変のためRFP使用せず1例)、INH有効・RFP無効1例(耐性)、RFP有効・INH無効1例(耐性)であり、INH・RFPともに有効と思われたものは3例のみであり、うち1例は塵肺合併例であった。

②初回外来治療に引き続き入院治療し慢性排菌化した継続治療例は6例みられ、全例が昭和46年以後に初発の症例であった。この6例のうち、規則治療が2例、不規則治療が2例であり、治療内容としてINH・RFP2剤を含む治療例が4例と多かった。

一方、初回治療終了(中止)後の再排菌で慢性排菌となった症例は53例であった。

表10 薬剤の使用推移（感受性別比較）

使用薬剤	感受性	全症例 (N=73)		菌陰性化例 (N=19)		陰性化例の 相対使用率 (最終時)
		入院時	最終時	入院時	最終時	
INH	+	7	12	2	5	1.6
	-	54	42	16	11	1.0
RFP	+	14	7	5	3	1.6
	-	23	13	8	4	1.2
SM	+	6	5	1	1	0.8
	-	12	1	4	0	0
EB	+	7	12	2	5	1.6
	-	20	14	4	1	0.3
KM	+	7	6	0	2	1.3
	-	5	8	2	2	1.0
CPM	+	0	1	0	0	0
	-	0	0	0	0	0
TH	+	8	8	2	4	1.9
	-	3	3	0	2	2.6
EVM	+	10	8	2	1	0.5
	-	2	4	0	0	0
PZA	+	4	7	2	3	1.6
	-	0	0	0	0	0
PAS	+	4	3	0	1	1.3
	-	2	4	0	0	0
CS	+	1	3	0	0	0
	-	1	0	0	0	0

これらの初回治療時の薬剤耐性は不明の症例が多かった。

③このうち初回が入院治療で始められたものは25例であり、うち昭和45年以前に初発は18例であり、治療内容の判明している4例全例でPASが使用されていた。昭和46年以後の初発の7例のうち治療内容の判明している2例ともINHとRFPの2剤が使用されていたが慢性排菌化した。

④再排菌例で初回治療が外来治療であったものは20例であり、昭和45年以前が11例、昭和46年以後は9例みられた。これら20例のうち治療状態の判明している11例についてみると、不規則治療6例、治療中断例5例であり、規則治療例が0例であったことが注目された。

5) 慢性排菌例の薬剤治療について

a) 使用薬剤 (表10)

全症例73例と菌陰性化例19例(うち17例が軽快退院例)の今回入院時と最終観察時に使用された薬剤を薬剤感受性の有無別にみた。また菌陰性化例において最終観察時の薬剤使用頻度が全症例73例と比較して差があるかを検討するために、菌陰性化例での薬剤使用率を全

症例73例での薬剤使用率で除した相対使用率を求めた。

その結果、まず全症例73例の入院時の使用薬剤ではINH 61例(83.6%)、RFP 37例(50.7%)、EB 27例(37.0%)、SM 18例(24.7%)と主要薬剤の使用頻度が高く、その他EVM 12例(16.4%)、TH 11例(15.1%)と初回治療例と異なった薬剤の使用もみられた。これらの薬剤の全症例での使用頻度は最終観察時まで、SMの使用数の減少をみた以外は大きな変化がなかった。また菌陰性化例19例においても入院時ではINH 18例(94.7%)、RFP 13例(68.4%)、EB 6例(31.6%)、SM 5例(26.3%)とほぼ同様な使用状況であった。

全症例73例の入院時の使用薬剤の感受性の有無をみると、使用例のうち感受性なしでの薬剤の使用率は主要薬剤であるINH 88.5%、RFP 62.2%、SM 66.7%、EB 74.1%と高率であった。これは慢性排菌例では薬剤耐性例が多いため、主要薬剤を感受性なしでも使用される頻度が高いことを示していた。菌陰性化例でも入院時の感受性なしでの薬剤の使用率はINH 88.9%、RFP 61.5%、SM 80.0%、EB 66.7%と同様に高率であった。

菌陰性化例における最終観察時の薬剤の相対使用率を

表11 予後別耐性薬剤数推移

	薬剤	INH	RFP	SM	EB	KM	CPM	TH	EVM	PZA	PAS	CS
入院時	全例(N=73)	65	48	38	43	18	11	16	10	4	27	6
	軽快例(N=17)	15	10	10	9	5	2	4	5	0	6	1
	死亡例(N=25)	23	17	11	15	3	3	5	1	3	8	3
最終時	全例(N=73)	54	54	34	46	33	23	33	13	4	33	9
	軽快例(N=17)	14	12	7	9	7	5	4	3	0	6	1
	死亡例(N=25)	20	18	10	16	12	9	14	5	3	12	2
耐性増加率	全例(N=73)	0.83	1.13	0.89	1.05	1.89	2.09	2.06*	1.30	1.0	1.22	1.50
	軽快例(N=17)	0.93	1.20	0.70	1.00	1.40	2.50	1.00	0.60	1.00	1.00	1.00
	死亡例(N=25)	0.87	1.06	0.91	1.07	4.00*	3.00	2.80	5.00	1.00	1.50	0.67

(* : P<0.05)

みると薬剤感受性ありでのINH, RFP, EB, KM, TH, PZAの使用頻度が高かった。またTH, EVM, CSは薬剤感受性と治療効果が必ずしも平行しないという報告¹¹⁾があり、今回、菌陰性化例で薬剤感受性なしでのTHの相対使用率が高く注目された。

感受性のある薬剤の入院時の使用状況を死亡例、軽快退院例でみると、平均の使用数は全症例73例で1.44±1.57、死亡例25例で1.29±1.57、軽快退院例17例で1.95±1.54であり、例数が少なく有意差はないが、軽快退院例で感受性のある薬剤の使用が多い傾向であった。

b) 薬剤耐性(表11)

全症例73例と予後別の改善退院例17例と死亡例25例の各薬剤耐性をみたものが表11である。全症例73例で入院時の薬剤耐性率の高値のものはINH 65例(89.0%)、RFP 48例(65.8%)、EB 43例(58.9%)、SM 38例(52.1%)、PAS 27例(37.0%)、KM 18例(24.7%)、TH 16例(21.9%)であり、使用頻度の多い主要薬剤に耐性率が高いことが示された。

入院時の各薬剤耐性を予後別でみると、KM, EVMで軽快退院例の方が死亡例より耐性率が高値であったが、それ以外の薬剤では大きな差を認めなかった。

これらの薬剤耐性は昭和60年・61年に入院した初回治療排菌陽性結核患者547例¹⁾に比較して全薬剤で入院時・最終観察時とも有意に高率であった。

最終観察時の耐性率をみると、軽快退院例と死亡例の間で大きな耐性の差を認めなかったが、EB, KM, CPM, TH, EVM, PASの耐性率が軽快退院例より死亡例でやや高かった。

入院時より最終観察時の耐性の増加率をみると、KM, CPM, TH, EVM, PASは全症例と死亡例で高値であるのに比較し、軽快退院例でこれら薬剤の耐性の増加

率が低いことが注目された。

主要薬剤のうちINH, RFP, SM, EBに関しては予後別にみて耐性の増加率に著しい差はなかった。

薬剤耐性からみてINH, RFP, SM, EB以外の薬剤の耐性率は50%以下であり、交叉耐性と耐性増加を考慮してこれら非耐性薬剤を複数使用することにより、慢性排菌例においても既使用薬剤数の少ない例では軽快退院例となる可能性が考えられた。

c) 薬剤副作用

薬剤副作用は全体で32例(43.8%)みられ、軽快退院例17例中5例(29.5%)、死亡退院25例中14例(56.0%)と死亡退院に副作用が多い傾向であった。

副作用薬剤の判明している症例は21例であり、これをもとにした各薬剤の副作用率はINH 3.2%、RFP 38.1%、SM 38.1%、EB 9.5%であった。

副作用症状は症状の判明している21例のうちで消化器症状7例、第8脳神経障害7例、肝障害4例等であった。

6) 慢性排菌例の転帰

全症例73例の転帰については、退院55例(75.3%)〔菌陰性化して軽快退院17例(23.3%)、菌陽性のまま自己退院13例(17.8%)、死亡退院25例(34.2%)〕、入院中18例(24.7%)〔菌陰性化したが入院中2例(2.7%)、菌陽性のまま入院16例(21.9%)〕であった。軽快退院が17例であったのに対して死亡は25例であり、その転帰はかなり厳しいものであるといえる。

7) 慢性排菌例の背景因子と転帰の関連

a) 予後要因の分析(表12)

慢性排菌の予後に関係する要因を慢性排菌例全例73例、軽快退院例17例、死亡例25例でみると表12のごとくである。死亡例は男性が有意に多かった。年齢につ

表12 慢性排菌例の予後要因

		全 例	軽快退院例	死亡例
計		73	17(23.3%)	25(34.2%)
性	男	57	10(17.5%)	23(40.4%)*
	女	16	7(43.8%)	2(12.5%)
年 齡	～39歳	5	2(40.0%)	1(20%)
	40～59	34	9(26.5%)	10(29.4%)
	60歳～	34	6(17.6%)	14(41.2%)
前治療歴	有	59	12(20.3%)	20(33.9%)
	無	13	5(38.5%)	5(38.5%)
	不明	1	0(0.0%)	0(0.0%)
	入院治療	25	5(20.0%)	9(36.0%)
	外来治療	26	5(19.2%)	8(30.8%)
	不明	8	2(25.0%)	3(37.5%)
前治療期間	～11月	7	2(28.6%)	3(42.9%)
	12～59	18	2(11.1%)	7(38.8%)
	60月～	1	1(100%)	0(0.0%)
	不明	33	7(21.2%)	10(30.3%)
	平均(月)	23.9 ±18.2	25.2 ±24.1	23.5 ±18.4
初発時期	昭和45年以前	36	7(19.4%)	12(33.3%)
	昭和46年以後	37	10(27.0%)	13(35.1%)
入院時 胸部X P	I	20	1(5.0%)	14(70.0%)**
	II 3	14	3(21.4%)	5(35.7%)
	II 1-2	30	9(30.0%)	4(13.3%)
	他	9	4(44.4%)	2(22.2%)
入院時排菌量 (Gaffky)	0～2	22	6(27.3%)	7(31.8%)
	3～4	23	6(26.1%)	9(39.1%)
	5～6	12	2(16.7%)	5(41.7%)
	7～10	16	3(18.8%)	4(25.0%)
入院時排菌量 (培養)	-	1	0(0.0%)	0(0.0%)
	+	25	6(24.0%)	8(32.0%)
	2+	22	5(22.7%)	8(36.4%)
	3+	25	6(24.0%)	9(36.0%)
耐性薬剤数	4歳以上	37	9(24.3%)	13(35.1%)
	4種未満	35	8(22.9%)	12(34.3%)
	平均	3.9 ±2.2	3.9 ±2.4	3.7 ±1.7
合併症	有	40	8(20.0%)	18(45.0%)
	無	33	9(27.3%)	7(21.2%)
副作用	有	32	5(15.6%)	14(43.8%)
	無	41	12(29.3%)	11(26.8%)
排菌(13～18月 の排菌回数)	6回とも(+)	31	4(12.9%)	12(38.7%)
	6回未満	42	13(30.9%)	13(30.9%)

* : P<0.05, ** : P<0.01

表13 慢性排菌例の予後要因の分析 (数量化理論Ⅱ類)

各群の重心 群(1) 軽快退院群: 0.864
群(2) 死亡退院群: -0.588

要因 (アイテム)	カテゴリー	例数 群(1)	例数 群(2)	数量 (スコア)	範囲 (レンジ)	数量 図 示	一変量の 有意確率
初発時期	昭和45年以前	7	12	-0.246	0.449		0.776
	昭和46年以後	10	13	0.203			
治療前歴	有	12	20	-0.141	0.591		0.482
	無	5	5	0.450			
胸部X P	I	1	14	-0.951	1.506		0.004
	II	12	9	0.555			
	III	4	2	0.434			
排菌数 (Gaffky)	5以上	5	9	-0.079	0.118		0.657
	5未満	12	16	0.039			
培養	+	6	8	0.002	0.110		0.972
	2+	5	8	-0.065			
	3+	6	9	0.045			
性	男	10	23	-0.230	1.072		0.010
	女	7	2	0.842			
年 齢	60歳以上	6	14	-0.144	0.275		0.187
	60歳未満	11	11	0.131			
耐性薬剤数	4以上	9	13	-0.009	0.019		0.162
	4未満	8	12	0.010			
合併症	有	8	18	-0.243	0.637		0.102
	無	9	7	0.394			
副作用	有	5	14	-0.139	0.253		0.089
	無	12	11	0.114			
排菌数 (13~18月)	6回(全回)	4	12	-0.045	0.073		0.109
	6回未満	13	13	0.028			

いてみると、60歳以上の症例34例のうち14例(41.2%)が死亡例であり、高齢者に死亡例が多い傾向であった。

また、前治療歴ありは死亡例で多い傾向であったが、外来治療か入院治療かでは予後に差を認めなかった。入院前治療期間は経過が判明している症例で軽快退院例と死亡例では差を認めなかった。

初発時期では死亡例で昭和45年以前初発例がやや多い傾向であった。

入院時の胸部X線所見では軽快退院例で学会分類のI型1例、II3型3例と重症が少なく、II1・2型が9例、その他の空洞のない例は4例と軽症が多かった。逆に死亡例25例ではI型が14例と有意に多く、II3型5例であり重症と考えられるI型とII3型の合計が19例(76.0%)、有空洞例23例(92.0%)と高率なのに対し、II1・2が4例、その他の非空洞例は2例と軽症は少ない傾向であった。

入院時排菌量の比較では、Gaffky4号以下が軽快退

院例17例中12例(70.6%)、死亡例25例中16例(64.0%)と大きな差を認めなかった。同様に、入院時培養、入院時耐性薬剤数でも予後別で一定の傾向は示さなかった。

入院後1年間経過し、慢性排菌例となった入院13カ月から18カ月の6カ月間の毎月の排菌状況を見ると、死亡例は排菌継続例が12例(48.0%)であり、軽快退院例では排菌継続例は4例(23.5%)と少ない傾向であった。合併症あり、副作用ありは死亡例で多い傾向であった。

以上、予後要因についてみる³⁾と、今回慢性排菌例は全体で73例であり、統計的に有意な予後要因は少なかったが、予後に影響を与えると考えられる要因は男性例、高齢者、前治療歴あり、昭和45年以前初発例、胸部写真の重症例、入院後の排菌回数の多いもの、合併症あり、副作用ありと考えられた。

b) 予後要因の多変量解析(数量化理論Ⅱ類にて)(表13)

前項で述べたように、慢性例の予後要因なりえるものは多数存在する。そこでこの要因の影響の程度を調べるため多変量解析⁷⁾で分析を試みた。予後を基準関数とし、これと関連する要因を説明関数とみなすと、基準関数は軽快退院群(1)、死亡例群(2)とした質的変数とみなせる。説明関数である予後要因も同様に質的関数として区分すると、林の数量化理論Ⅱ類にて解析ができる。要因(アイテム)とそのカテゴリーを初発時期(昭和45年以前/昭和46年以後)、治療前歴(有/無)、胸部XP(I/II/III)、入院時排菌数(Gaffky 5以上/Gaffky 5未満)、入院時培養(+/2+/3+)、性(男/女)、年齢(60歳以上/60歳未満)、入院時耐性薬剤数(4以上/4未満)、合併症(有/無)、副作用(有/無)、入院後13カ月~18カ月の排菌回数(6回/6回未満)に分けて分析を試みた。

分析結果を表13に示す。各要因のカテゴリーの数量(スコア値)を棒グラフで図示した。各要因の影響度⁶⁾を示す尺度としてカテゴリーに付加された数量(スコア値)の差である範囲(レンジ)が用いられる。その結果、影響度の高い要因は胸部XP(1.506)、性差(1.072)、合併症(0.637)、治療前歴(0.591)、初発時期(0.449)の順であった。

(1)群の軽快退院例の重心は0.864と正の値を、(2)群の死亡例の重心は-0.588と負の値を示す。したがって、数量(スコア値)の正の値をとるものが改善に寄与し、負の値をとるものが死亡に寄与していることを示す。

表13の棒グラフで図示されているように、改善に寄与しているものは女性例、胸部XPのⅡ型・Ⅲ型、治療前歴のないもの、合併症のないものの順であり、逆に胸部XPのⅠ型が最も悪化に関与し、以下昭和45年以前初発例、合併症有り、男性の順で死亡に関与していることが示された。

8) 菌陰性化に寄与した動機

表14 菌陰性化に有効であった要因 (重複あり, N=19)

抗結核剤	14例
EB	5例
INH	5
TH	4
RFP	3
PZA	3
KM	2
EVM	1
ニューキノロン製剤	2
(OFLX 1例, ENX 1例)	
手術例	2
不明	4

表15 死亡原因 (N=25)

結核死	15例
呼吸不全	4
咯血死	3
膿胸	1
心不全	1
肝硬変	1

慢性排菌例73例中菌陰性化した例は19例(26.0%)であったが、個々の症例について菌陰性化に寄与した要因³⁾を調べると表14のように、抗結核薬有効14例(EB 5例, INH 5例, TH 4例, RFP 3例, PZA 3例, KM 2例, ニューキノロン製剤 2例, EVM 1例)、外科手術 2例(以上はダブルチェック)であり要因の見当たらなかつたものは4例であった。またこれらの要因が2個以上あるものは8例、要因が1個のものは7例であった。主要薬剤以外の抗結核剤、ニューキノロン製剤¹²⁾の使用が注目された。

9) 死亡原因¹³⁾(表15)

慢性排菌例73例のうち25例(34.2%)が死亡した。死亡原因の内訳は、結核死15例、呼吸不全4例、咯血死3例、膿胸1例であり、心不全1例と肝硬変1例を除いた23例(31.5%)はすべて結核死と考えられた。

10) 入院経過(図)

全体の平均入院期間は41.5±11.6カ月、軽快退院例40.1±16.8カ月、死亡例40.0±21.7カ月、自己退院例31.7±14.2カ月であった。観察時に入院中でありその時点で観察中止の症例は18例であり、この入院期間は25~91カ月、平均55.4±24.8カ月であった。

入院後の経過については症例の慢性排菌となった時期、観察期間がさまざまのため life table 法、いわゆる生命保険数理法⁶⁾を用いて半年ごとに累積死亡率を計算した。累積菌陰性化率もこの方法に準用して算出した。

全症例73例は、今回入院が初回治療のもの、入院前より治療継続のもの、初回治療中止後の再治療例が含まれる。治療継続例6例は、入院前の治療を含めると入院1年目終了の時点で1年以上の治療が行われていることになり今回の経過の検討より除いた。したがって、対象として今回の入院時に治療が開始された初回治療例と再治療例の計67例を使用した。

その結果、図に示されるように、累積死亡率は慢性化後1年後10.9%、2年後24.9%、3年後27.6%、4年後45.1%、5年後49.7%と、その予後は相当厳しいものであった。

累積菌陰性化率は、慢性化後1年後19.4%、2年後22.9%、3年後26.5%、4年後30.5%、5年後30.5%であり、5年後の累積菌陰性化率は累積死亡率の約

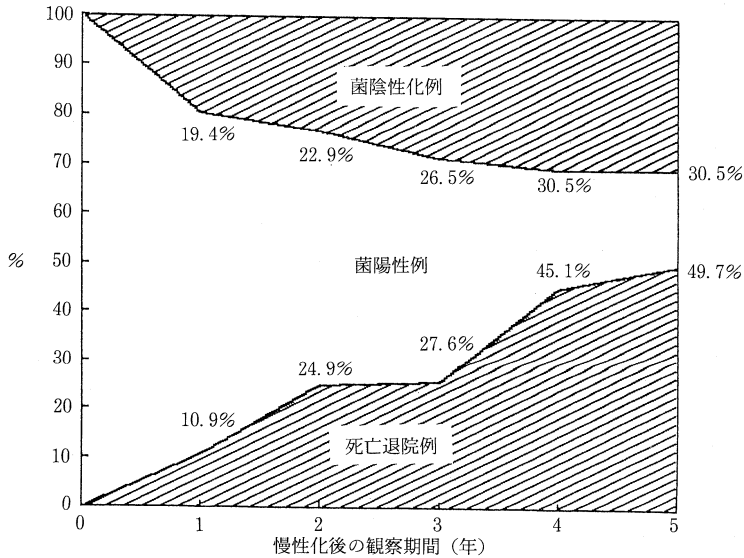


図 慢性排菌例の経過 (life table 法, N=67)

60%であった。

また、慢性化後の1年後の菌陰性化率が19.4%と高いことが注目された。

自己退院は13例であり、全例慢性排菌化後4年以内に全例退院しており、慢性例の長期治療の困難さが推測された。

予後の判明している死亡退院25例、軽快退院17例について着目すると、長期的には死亡と改善の比率は3:2に近いと考えられる。しかしながら長期の予後をさらに詳しく検討するためには、これら残った入院例、自己退院例をさらに追跡調査し検討する必要があると考えられた。

4. 考 案

1) 慢性排菌例の定義について

慢性排菌例の定義としては、種々の考えがあるが、一般には、排菌1年以上もしくは2年以上を慢性排菌例と定義¹⁴⁾することが多い。

今回の調査では、1年以上入院した結核患者のうち、入院時の排菌の有無に関わらず入院後11カ月目と12カ月目のいずれも喀痰中の結核菌陽性であった症例を慢性排菌例とした。これは対象症例の検索上の問題から決められた。国際化研27次A研究の調査³⁾では、間欠微量排菌者も含めて2年以上の排菌例を慢性排菌例としている。また、藤岡⁴⁾は、1年以上の入院治療歴をもち、なお菌陰性化のみられないものとしている。第59回日本結核病学会総会シンポジウムで山口¹⁴⁾も、ほぼ同様に1年以上の排菌例を慢性排菌例と定義としている。

本調査の対象は入院治療1年目終了時の排菌を問題にしているが、これは1年以上の入院治療歴をもち、なお菌陰性化のみられないものという定義より菌陽性の期間

が短いものである。しかし、本調査の症例では実際には入院15カ月後まで排菌陰性化を示した症例はなく、1年以上の排菌例を慢性排菌例とした定義とほぼ同様の結果を示すと考えられた。

また、本調査は入院症例における慢性排菌例となった要因と経過および予後を調査する目的で行われた。したがって、経過の判明している1年以上の入院治療例を調査研究の対象としており、外来治療で慢性排菌例となったもの、入院以前に慢性排菌例となり1年以内に退院したものは対象としておらず、これらについては今後の検討課題といえる。

2) 慢性化の要因について

慢性化の要因の検討では、診断までの遅れ、前治療歴とその内容、初発時期、入院時の病型・排菌量・薬剤感受性、使用薬剤と副作用、合併症等について検討した。

症状出現より治療までの遅れが慢性排菌化をきたす原因の一つと考えられるが、佐藤¹⁵⁾は慢性排菌化の原因として患者の受診までの遅れ(63%)、診断までの遅れ(20%)、生活のみだれ(21%)をあげている。

今回の調査では診断の遅れ(doctor's delay)は0.37±0.90カ月とごくわずかであった。受診の遅れ(patient's delay)は2.32±3.62カ月であったが、一部の症例で6カ月以上の遅れが見られ、やはり慢性排菌化の要因の一つと考えられた。

また前治療歴の検討では、本報告の慢性排菌例では再治療例が53例(72.6%)と多数を占めており、やはり再発が慢性排菌化の要因として重要と考えられた。この再治療例のうち初回治療が外来治療であり、経過の判明している15例では、不規則治療例・治療中断例は13例(86.7%)と多く、外来での不規則治療・治療中断も慢性排菌化の要因と考えられた。

山口¹⁴⁾は慢性排菌化の理由として、RFP使用可能となる以前の不適切な治療、不規則治療、重症例、副作用、糖尿病合併等をあげている。

愛知県では昭和55年度より結核登録がコンピュータ化され、より詳細な結核患者の動向が報告されるようになった⁵⁾。この報告を利用して、愛知県に登録された全新規登録活動性結核症例とRFP使用可能な昭和46年以後の慢性排菌例とで患者背景別の相対的発生率の比較を試みた。その結果、胸部X線所見の学会分類のI型と塗抹陽性例で高い発生率が見られた。

入院時状況では全症例73例で有空洞率が87.7%、またGaffky3号以上が69.9%、培養2+以上が64.4%であり、胸部X線所見の重症例、多量排菌も慢性排菌化の要因と考えられた。薬剤の面から慢性例となった症例をみると、初回入院治療失敗例13例中では、INH、RFPの使用に関しては、耐性もしくは副作用にてINH、RFP両者とも使用されないか、使用してもINHとRFPとも無効が8例(61.5%)とやはりINH、RFPの使用状況が問題であった。

同様に、全症例73例の今回入院時の主要薬剤に対する感受性でもINH 11.0%、RFP 34.2%、SM 47.9%、EB 41.1%であり昭和60年と61年に入院した初回治療排菌陽性結核患者¹⁾より有意に低かった。また薬剤の組合せでみた場合、INH・RFPの2剤ともに感受性ありは9.6%と少なく、逆にINH・RFPの2剤ともに感受性ないものは63.0%と過半数を超えていた。したがって、主要薬剤に対する感受性の低さも難治化、慢性排菌化の重要な要因¹⁶⁾¹⁷⁾と考えられた。

山崎¹⁶⁾は、初回治療失敗例と再治療失敗例を合わせて2%内外の持続排菌例の出現を想定しているが、昭和60年と61年に入院した初回治療排菌陽性結核患者中、入院中の慢性排菌例の発生率は1.3%¹⁾であり、ほぼ妥当な値と思われた。しかし今後の再排菌例の出現を考慮すると、排菌陽性入院患者の初回治療失敗の率は実際にはこれよりさらに高くなる可能性が考えられた。

また今回、外来治療例は検討の対象としなかったが、外来治療例は排菌陰性例が多く、外来治療例を含めた初回治療失敗例の率では実際にはこの1.3%よりさらに低い可能性が考えられる。

しかし外来治療では、規則治療か不規則治療かという別の要因¹⁵⁾を考慮する必要がある。入院治療では比較的に規則治療が行いやすいが、外来治療では不規則治療、治療中断から慢性排菌例となる可能性もあるといえる。これは今回調査の慢性排菌例の初回外来治療例の86.7%が不規則治療・治療中断であったことに示されていた。

したがって、外来での結核治療では耐性を考慮した適切な抗結核剤の選択と投与方法のみでなく、患者の生活状況を把握した服薬指導と脱落防止を図ることが大切と

いえる。

以上の慢性化の要因の面からみて、慢性排菌化防止のためには重症発見例対策、耐性菌対策、再排菌の防止、不規則治療・治療中断の防止等の対策が重要と考えられた。

3) 予後について

予後を決める要因の検討では、死亡例と軽快退院例でその要因の差を調べた。

1変量解析にての検討では有意なものは性別、胸部写真の重症度であった。

临床上、実際には予後要因として多数の要因が考えられ、このため今回、各々の要因の影響度の程度を多変量解析の林の数量化理論Ⅱ類⁷⁾にて検討を試みた。その結果、慢性排菌症例の予後不良の要因のカテゴリーで数量(スコア値)の高いものは胸部写真のI型、昭和45年以前初発例、合併症あり、男性例の順であり、逆に予後良好の要因のカテゴリーは女性例、胸部写真のⅡ・Ⅲ型、治療前歴のないもの、合併症のないものの順であった。

慢性排菌例は難治肺結核症であり、その予後は不良といわれている。慢性排菌化以後の経過の検討を行ったが、調査対象期間が5年間であり、得られた症例の慢性排菌となった時期、観察期間、治療前歴等さまざまであった。life table法⁶⁾(いわゆる生命保険数理法)を使用することによって症例により観察期間が異なっている、すべての症例のすべての観察期間の結果を使うことが可能であり、今回、累積死亡率、累積菌陰性化率の算出に使用した。本研究では、入院1年終了の時点で慢性排菌化を判定し、その後の累積死亡率と累積菌陰性化率をlife table法を使用して求めた。これは、慢性排菌例となった症例の予後を予測するのに有用と考えられた。

この場合、累積死亡率は図に示すように慢性排菌化後1年後10.9%、3年後27.6%、5年後49.7%、累積菌陰性化率は慢性化後1年後19.4%、3年後26.5%、5年後30.5%であった。

慢性排菌化後の累積死亡率より逆算した各年ごとの死亡率は、慢性排菌化後1年後10.9%、2年後14.0%、3年後2.7%、4年後17.5%、5年後4.6%であり、年平均で9.9%の死亡率であった。同様に累積菌陰性化率より逆算した各年ごとの菌陰性化率は、慢性排菌化後1年後19.4%、2年後3.5%、3年後3.6%、4年後4.0%、5年後0%であり、慢性排菌化後1年後の菌陰性化率が著しく高いことが注目された。これは、入院1年目終了時の排菌陽性例を慢性排菌例とした場合でも、慢性排菌化後の1年後(入院後2年間)までは適切な薬剤の使用等の治療方法の改善を行えば菌陰性化の可能性があるといえる。

そこで、慢性排菌例の定義を変えて入院2年終了時の排菌陽性例を慢性排菌例とした場合の経過を試算してみ

た。この場合、対象症例は59例であり、life table法にて累積死亡率を計算してみると、慢性排菌化後1年後15.6%、3年後38.4%、5年後51.3%と著変はないが、累積菌陰性化率は慢性化後1年後4.4%、3年後13.7%、5年後25.2%であり、この場合の菌陰性化率はさらに低値であった。

国療化研27次A研究³⁾の昭和59年までの調査では、2年以上の慢性排菌例を対象として5年間の総結核死は42.3%、年平均死亡率8.9%であり、総排菌陰性化7.4%と報告された。したがって、年平均の菌陰性化率は1.5%と計算される。

同様に、北本¹⁸⁾は1962年において難治肺結核症であった症例の10年後の観察で結核死となったのは43.1%、菌陰性持続となったのは17.4%であると報告しており、年平均の死亡率4.3%、菌陰性化率は1.7%と計算される。

療研の1975年度の時点で5年間以上入院していた結核患者の調査¹⁹⁾で、5年8カ月の累積死亡率は36.2%であり、1975年の時点で菌陽性であったものの5年8カ月後菌陰性化したのは10.1%と報告しており、年平均の死亡率6.4%、菌陰性化率は1.8%と計算される。

以上の報告では最低2年以上の長期の排菌例を対象としているため年平均菌陰性化率は1%台と低値であった。これらは長期間経過した慢性排菌例における治療の困難さを示すものと考えられる。

藤岡ら⁴⁾により行われた昭和52・53年の愛知県における慢性排菌例の報告では昭和52年9月30日の時点での一次調査で入院期間1年以上でなお排菌のものを慢性排菌例としている。1年後の昭和53年9月30日の時点の二次調査および三次調査での排菌状況では死亡は1年間に12.4%であり、菌陰性化は8.2%、微量排菌または間欠排菌5.3%と報告している。

藤岡らの報告では、対象症例として数年にわたる長期の慢性排菌例とともに慢性排菌化後1年以内の比較的短期間のものも含まれるため菌陰性化率が高いものと思われる。

本調査でも全体に菌陰性化率が高く示されているが、これはlife table法を使用した入院1年後の慢性排菌化直後からの経過の観察のため、菌陰性化率が高くなっている可能性を考慮すべきと思われる。しかし、適切な治療にて菌陰性化率が高くなった可能性もあり注目される。

以上より、治療開始何年後で慢性排菌例と定義したかによって、その菌陰性化率は異なってくると考えられるが、長期間経過した慢性排菌例の予後は悪く、今回のlife table法での検討で示されるように、慢性排菌例としないためには治療開始2年以内の早期の適切な治療が大切であると考えられた。

5. 結 語

愛知県の主要6結核病院に昭和57年以後に入院した最近の慢性排菌例を調査し、その背景因子、経過、予後等を検討した。

1) 初回治療時期がRFPが使用可能となった昭和45年以前の症例が49.3%を占め、慢性排菌例成立にRFPの使用の有無が影響していると考えられた。

2) 患者の受診遅延(patient's delay)、不規則治療も慢性排菌化の要因と考えられた。

3) 慢性排菌例には入院時に、胸部X線所見での重症例、多量排菌例が多く、主要薬剤に対する感受性は低い例が多くみられた。

4) 初回治療排菌陽性入院患者よりの慢性排菌例の発生率は1.3%であったが、長期観察ではさらに増加するものと考えられた。

5) 同時期において愛知県に登録された全新規登録活動性結核患者との背景の比較では、慢性排菌例は胸部X線所見で学会分類のI型と塗抹陽性が高率であった。

6) 転帰は退院55例(軽快退院17例、自己退院13例、死亡退院25例)、入院中18例であり、軽快退院が17例に対して死亡は25例とその転帰はかなり厳しいものであった。また、life table法による5年後の累積死亡率は49.7%、累積菌陰性化率は30.5%と計算された。

7) 数量化理論II類を用いた予後の分析では、予後不良の要因は胸部X線所見で学会分類のI型、昭和45年以前初発例、合併症あり、男性例であった。

8) 軽快退院例では死亡例に比較して感受性薬剤の使用が多い傾向がみられた。

9) 治療開始2年以内の適切な治療が慢性排菌化防止に大切であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った名古屋市立大学第二内科、山本正彦教授に深甚なる謝意を表しますとともに、本研究に対し多大な御協力を頂きました大同病院、吉川公章博士をはじめ同病院の先生方、名古屋市立大学第二内科医局員の皆様へ感謝いたします。

また親切に症例を検討する機会を与えていただきました各施設の先生方に感謝いたします。

協力病院

大同病院、国療中部病院、国療東名古屋病院、県立愛知病院、県立尾張病院、名古屋第二赤十字病院

本論文の要旨は、第64回日本結核病学会総会(平成元年4月、大阪)において報告した。

文 献

- 1) 柿原秀敏：愛知県における初回入院結核患者の分析，名古屋市立大学医学会雑誌，41：749～779，1990.
- 2) 厚生省保健医療局：昭和63年度結核・感染症サーベイランス年報，「結核の統計1989」，結核予防会，東京，p. 17，1990.
- 3) 国立療養所化学療法共同研究会：慢性排菌者の実態調査—国療化研第27次A研究—，結核，61：443～452，1986.
- 4) 藤岡正信，山本正彦他：愛知県における慢性排菌例の分析，結核，55：539～544，1980.
- 5) 愛知県衛生部：結核登録患者の概要，愛知の結核，1986～1990.
- 6) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学—生命表の比較，蟹書房，東京，68～122，1982.
- 7) 駒澤 勉：数量化理論とデータ処理（林知己夫監修），朝倉書店，東京，10～48，1982.
- 8) 山本正彦：抗結核剤耐性化の要因(2)，結核，45：359～366，1970.
- 9) 結核療法研究協議会：長期入院肺結核患者の検討（その2），結核，60：309～318，1985.
- 10) 吉田文香，劉 朝漢：INH 耐性肺結核患者の予後，結核，62：17～24，1987.
- 11) 篠田 厚：抗結核剤と肺結核の化学療法，呼吸，4：180～186，1985.
- 12) 束村道雄，中村栄一他：新抗菌物質 ofloxacin の肺結核に対する臨床効果，結核，60：365～369，1985.
- 13) 平沢亥佐吉：慢性排菌例の死亡症例についての検討，結核，59：547～550，1984.
- 14) 山口智道：肺結核の慢性排菌要因について（第59回総会シンポジウム），結核，59：544～547，1984.
- 15) 佐藤俊二：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，結核，64：792～795，1989.
- 16) 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，総合臨床，34：190～195，1985.
- 17) 結核療法研究協議会：1975年度結核長期入院患者の追跡調査成績（第1報），結核，60：351～361，1985.
- 18) 北本 治：難治肺結核症，結核，50：580～583，1975.
- 19) 結核療法研究協議会：1975年度結核長期入院患者の追跡調査成績（第2報），結核，60：397～403，1985.