

原 著

再治療肺結核症の治療成績

—治療期間をめぐって—

和田雅子・清田明宏・森 亨

結核予防会結核研究所

尾形英雄・杉江琢美・杉田博宣

結核予防会複十字病院

受付 平成4年8月19日

RETREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

— Duration of Chemotherapy —

Masako WADA*, Akihiro SEITA, Toru MORI, Hideo OGATA,
Takumi SUGIE, Hironobu SUGITA

(Received for publication August 19, 1992)

Although standard chemotherapy for initial treatment of pulmonary tuberculosis has been established, regimens for retreatment of tuberculosis have not yet been established. One hundred fifty nine retreatment pulmonary tuberculosis cases admitted to Fukujuji Hospital were retrospectively analyzed. Regardless of the age at the start of retreatment, majority of cases were treated previously between 1955 and 1960. Bacillary negative conversion rate, duration of chemotherapy, follow-up period and bacteriological relapse rate were compared according to resistance against isoniazid and/or rifampicin. Sixty four cases were sensitive to both INH and RFP. For this group the average duration of chemotherapy was 14.6 months, mean follow up period was 47.3 months and relapse rate was 3.1%. This rate was similar to that of initial treatment cases. Sixty one (94%), were treated with more than two sensitive drugs containing INH and RFP. The 22 INH-resistant and RFP-susceptible cases were treated for 18.6 months and followed up for 55.2 months. The relapse rate of this group was 13.6%. Thirteen cases were treated with more than 2 sensitive drugs containing RFP. Eleven cases were resistant to both INH and RFP. Five of them were surgically operated of which 3 cases were converted to negative and among the nonsurgical cases in this group only one remained sputum positive. All of these retreatment regimens did not contain pyrazinamide and ofloxacin. Although bacillary positive rate of INH and RFP susceptible cases was 13.0% at 6 months after treatment and 5.3% at 12 months after treatment, that of INH resistant and RFP susceptible cases were 25.0% and

*From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association, Matsuyama 3-1-24, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

12.5%, respectively. A certain rule of retreatment could be obtained from the result of this study.

Key words : Short course chemotherapy, Retreatment, Isoniazid-resistant & rifampicin sensitive, Isoniazid- & rifampicin resistant, Relapse rate

はじめに

かつては亡国病とまで言われた結核症は、化学療法のなかった安静と虚脱療法の時代、不十分な化学療法と肺切除術の時代を経て、その後 SM, PAS, INH 併用による化学療法の時代を迎え、年余にわたる治療期間を要した¹⁾とはいえ、外科療法の手をかりずに内科的に治癒させ得る病気となった。

SM, PAS, INH のいわゆる3者療法では、治療期間を一定期間以上長くしてもより高率の治癒は達成されなかった。しかし、1966年に開発された RFP は短期化学療法を可能とした。1970年に Fox らが最初に6カ月の化学療法を試み1972年にその成績が発表されると²⁾、世界中に短期化学療法が普及していった。

日本でも昭和50年代後半から60年代前半にかけていくつかの短期化学療法が試みられ、国療中野病院の PZA なし6カ月化療³⁾ 以外は、羽曳野病院⁴⁾⁻⁶⁾、国療化研⁷⁾⁻⁹⁾、結核予防会¹⁰⁾、国療中野病院¹¹⁾ などの9から12カ月の化療でも、化学療法終了後の再排菌率は数%以内といずれも好成績を収められた。この結果を踏まえ、昭和61年に初回治療例に対しては INH・RFP を軸とした標準化療方式が確立されるに至った¹²⁾。

しかし、薬剤耐性例が多い¹³⁾ 再治療の治療方式についてはまだ一定の見解が得られておらず、上記医療の基準でも「初回治療よりも長めに」という表現にとどまっている。再治療患者は新登録患者の約7% (結核の統計では一度登録されその後削除され再び登録されたものを再登録として記載してあるので正確には再治療患者を示してはいないが) を占めるに過ぎないが¹⁴⁾、再治療方式を確立することは、不必要な長期間の化学療法を行わないためにも、また不適切な化学療法による慢性排菌例を新たに作らないためにも、重要なことと考えられるので、再治療例を retrospective に検討し、再治療例の実態を明らかにし、治療方式について一定の基準が得られないかどうかを検討した。

方法および対象

対象：昭和55年から60年12月までに複十字病院で

キーワード：短期化学療法，再治療，ヒドラジド耐性リファンピシン感性，ヒドラジド・リファンピシン耐性，再排菌率

入院治療を受けた菌陽性再治療患者159例を対象とし、臨床的諸事項を検討した。入院前に他院で6カ月以上の化療を受け、排菌経過の不明な例と初回治療の継続治療例は対象から除外した。なお、昭和54年度から60年度までの菌陽性初回治療例604例の成績も参考とした。

結核菌検査法：喀痰を塗抹検査後3%小川変法培地で培養し、4, 6, 8週間目で観察した。薬剤感受性試験は喀痰塗抹検査 Gaffky 3号以上は直接耐性検査を行い、20コロニー未満は増菌後間接耐性検査を行った。INHは0.1 mcg/ml 以上の濃度で完全耐性の場合を耐性とし、EBは2.5 mcg/ml 以上で完全耐性を耐性とした。その他の薬剤は結核医療の基準と同じ濃度で耐性とした。

治療方法：薬剤感受性試験の結果により感受性ある薬剤を3剤以上の組み合わせで治療した。治療薬剤には pyrazinamide や ofloxacin は含まれていなかった。

X線所見：再治療開始時、6カ月後、再治療終了時、最終観察時のX線フィルムを呼吸器内科医複数で読影した。病型は学会分類と学研分類を用いて表した。X線陰影改善度は学研改善度分類に準じ、基本病型と空洞所見とをあわせて判定した。改善度1は全陰影の90%以上、2aは50から90%、2bは10から50%が消退したもの、3は上記の基準に当てはまらず、陰影の増加のないもの。4は全陰影が増加した場合とした。

結果の記述に当たっては、以下のように定義した用語を用いた。

菌陰性化と再排菌：毎月の検査で培養陰性が6カ月以上続いたとき「陰性化」とし、いったん菌陰性化の後、培養検査で菌が発育した場合、菌量を問わず、再排菌とした。

評価可能例：治療終了後少なくとも1年以上経過観察ある例とした。

再排菌率：評価可能例中再排菌した例の割合を示す。

治療成功率：評価可能例中最終観察日まで排菌陰性であった例の割合を示す。

成績

(1) 対象の背景

対象の性年齢分布をみると (Fig. 1) 男110例、女

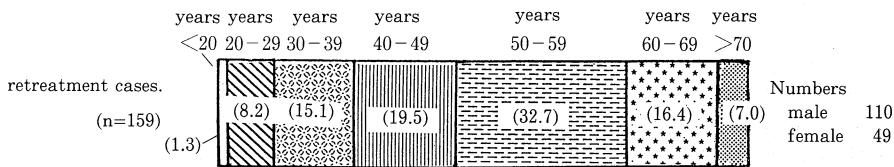


Fig. 1 Distribution of retreatment cases by sex and age-group. (N=159)

Figures in parentheses show percentages.

49例で平均年齢はそれぞれ51.4歳、(同14.0歳レンジ, 17~82), 平均47.2歳(同14.9歳, レンジ21~80)であった。再治療例は初回治療例に比較すると高年齢層に偏っていた。

職業について調べた結果, 特定の職業に再治療例が多いということはなかった。

Present age : years.

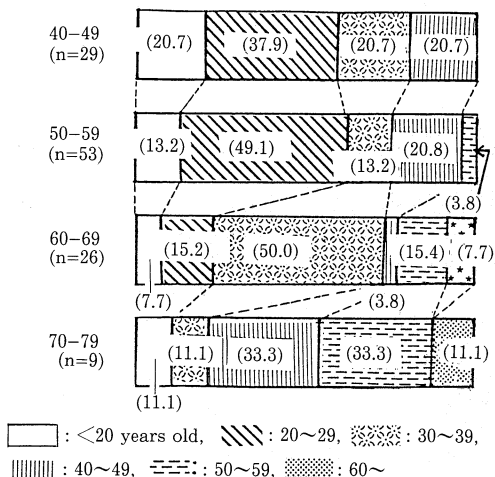


Fig. 2 Age of retreatment by age at the initial treatment. Figures in parentheses show % for each age-group at the initial treatment.

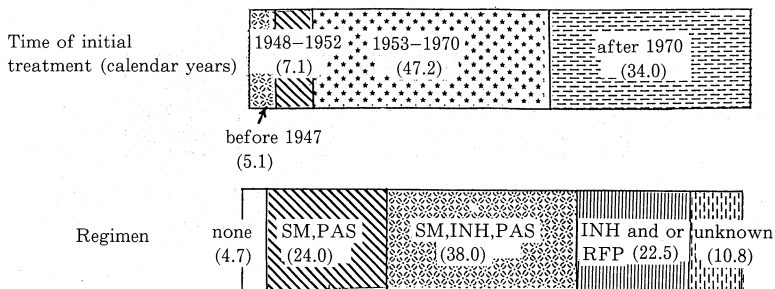


Fig. 3 Time and regimen types of the initial treatment of relapsed cases.

(Figures in the parentheses indicate % ; abbreviation : SM streptomycin, PAS para-aminosalicylic acid, INH isoniazid, RFP rifampicin.)

患者発見方法を観察すると, 初回治療例では接触者検診を含む検診発見例は24.1%, 自覚症状発見例は67.2%, その他7.3%であった。それに対し, 再治療を必要とした再発の発見方法は検診発見例が18.1%, 自覚症状発見例が70.6%, その他が11.3%であり, 再治療例では初回治療例に比較すると, 検診発見例が若干少なく, 自覚症状発見とその他が多くなっていることが観察された。

再治療例について既往歴や合併症についてみると, 再発前にステロイド治療を受けた例が4例2.5%, 胃切除術を受けた例が12例7.5%, 糖尿病が11例6.9%にみられた。その他の医療上の問題を持つ例が35例(22.0%)にみられ, それらは肺外結核, 結核に基づく呼吸不全, 自然気胸, 肝炎, 胃潰瘍, 循環器疾患, 慢性リウマチ様関節炎などであった。

(2) 初発時の年齢, 化学療法の種類との関係

症例数の多い40歳代から70歳代について初発年齢と再発時の年齢を比較すると (Fig. 2), 再発時の年齢が40歳代と50歳代のは20歳代に, 60歳代のは30歳代に, 70歳代のは40歳代と50歳代に最も多く初発していることがわかった。

次に発病年代を見ると (Fig. 3), 初発時の年齢に関係なく, 再発例は集中的に昭和30年から40年にかけて初発していることがわかった。ちょうど外科治療とSM, PAS, INHの三者併用時代の始まる時代であった。

INH が使用され始めてからの RFP 登場前までの発病は 47% で、RFP が使用され始めてからの発病は 34% であった。発病時に使われた抗結核薬の組み合わせを見ると、SM・PAS 使用例は 24%、SM・INH・PAS は 38%、INH・RFP 使用例は 23% であった。

(3) 治療回数と耐性

一連の治療を 1 回とすると、入院前治療回数は平均 1.3 回 (標準偏差 0.7) であった。入院前の治療回数と耐性菌排菌との関連についてみると、INH・RFP ともに感性の割合は過去の治療が 1 回の例では 77.5%、2 回では 20.7%、3 回以上となると、1.8% と治療回数が増すごとに INH・RFP 感性例が少なくなっていた。INH、RFP いずれか一方のみに耐性の割合は、過去の治療歴が 1 回の例では 23.1%、2 回の例では 29.4%、

3 回の例では 77.8% と同様に過去の治療回数が増すごとに耐性の出現頻度は高くなっていた。

(4) 再発時の病状

再治療開始時 X 線学会病型は Fig. 4 に示すように再治療群、初回治療群ともほぼ同じ傾向を示していた。学研分類でみると、A 型 7 例 (4.4%)、B 型 115 例 (72.3%)、C 型 30 例 (19.0%)、特殊型 7 例 (4.4%) であった。

再治療開始時の排菌量は (Fig. 5) 初回治療例では Gaffky 3 号以上の排菌例は 72.5% であるのに対し、再治療例では 84.3% を占め、再治療例では排菌量が多い例が多かった。

入院時耐性検査結果では 1 剤ごとにみた場合の耐性頻度は (Fig. 6a) INH 耐性例が約 30%、SM 耐性例約

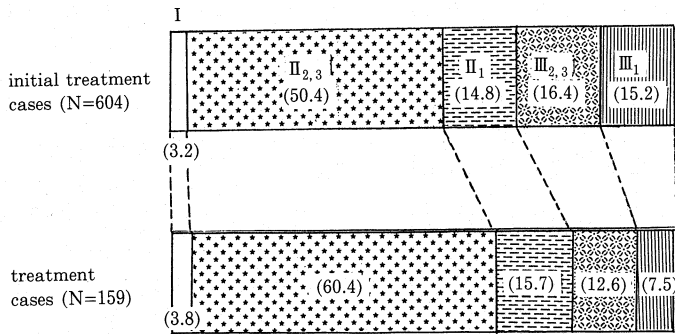


Fig. 4 Roentgenographic patterns of initial treatment cases and retreatment cases.

Figures in the parentheses indicate percentages.

- I・II₃ shows extensive cavitory cases
- II_{1,2} shows cases with moderate cavitory lesion
- III_{1,2,3} shows cases with non-cavitory active lesion

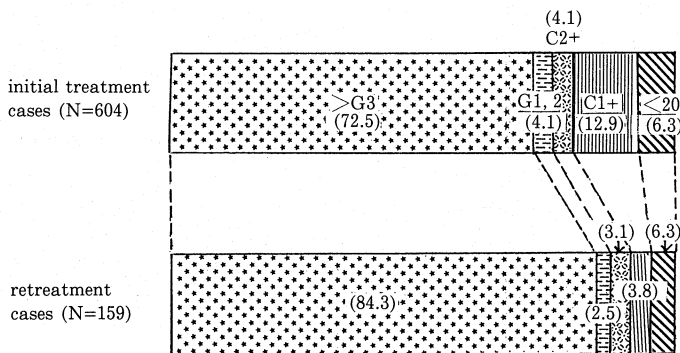


Fig. 5 Distribution of initial treatment cases and retreatment cases by extent of bacillary discharge at the start of treatment.

- >G3 : heavily smear-positive
- G1, 2 : smear-positive, moderate
- C2+ : culture-positive, with numerous colonies
- C1+ : culture-positive, with intermediate number of colonies
- <20 : culture-positive, with 20 or less colonies

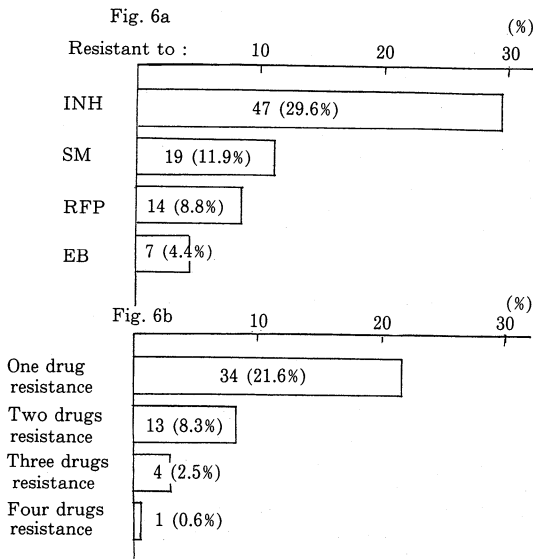


Fig. 6a Frequencies of cases with resistance to each drug separately.

6b Frequencies of cases with resistance to selected combinations of the drugs.

Abbreviation : INH isoniazid, SM streptomycin, RFP rifampicin, EB ethambutol.

12%, RFP 耐性例 9% であった。薬剤の組み合わせでみた場合の耐性頻度では (Fig. 6b) INH, RFP, SM, EB のいずれか 1 剤にのみ耐性をしめす頻度は 34 例 (21.6%) に、2 剤耐性例は 13 例 (8.3%) にみられた。そのうち INH と RFP の両剤耐性例が 8 例、INH と

SM 耐性例が 4 例、INH と EB 耐性例は 1 例であった。3 剤耐性例は 4 例 (2.5%) にみられた。そのうち INH, RFP, SM 耐性が 2 例、INH, RFP, EB 耐性例、INH, SM, EB 耐性例がそれぞれ 1 例ずつみられた。INH, RFP, SM, EB 4 剤耐性例が 1 例にみられた。INH と RFP のみの薬剤感受性でみると、INH 耐性で RFP 感性例は 26 例 (16.0%)、INH・RFP 両剤耐性例は 11 例 (7.0%) であった。

(5) 治療成績

a. 全例の状況

対象例全体の菌陰性化の推移を Kaplan-Meier 法で見たのが fig. 7 である。縦軸には菌陽性率、横軸には治療開始からの期間を日数で示してある。表示は 400 日で打ち切った。INH・RFP 感性 111 例中他院で治療開始されてきた 2 例をのぞいた 109 例では 6 カ月後 13.0% が菌陽性で、1 年後は 5.3% 菌陽性であった。INH 耐性 RFP 感性 29 例では 6 カ月後 25.0% が、1 年後 12.5% が菌陽性であった。

b. 排菌経過からみた治療成績

薬剤感受性別に排菌状況でみると、INH・RFP 感性例は 111 例あり、これらの中から転医 18 例、治療中断 11 例、治療終了後の経過観察なし 18 例を除いた 64 例について菌陰性化率、再排菌率と治療期間、経過観察期間を示した (Table 1)。全 64 例の平均治療期間は 14.6 カ月、標準偏差は 4.7 カ月 (レンジ 9~33) で、平均観察期間は 47.3 カ月で、標準偏差は 23.9 カ月 (レンジ 14~108) であった。全例が菌陰性化したがこのうちの 2 例 (3.0%) から治療終了後再排菌が起こった。そのうちの 1 例は化療終了 2 年 11 カ月後に、1 例は化療終了 1 年 7 カ月後に再々排菌した。再排菌した 2 例とも、そ

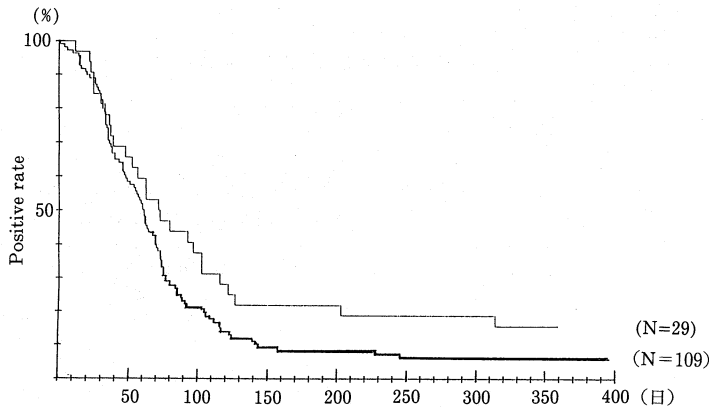


Fig. 7 Negative Conversion Course by Kaplan-Meier Method

Thick line is for the INH・RFP susceptible cases. After six months chemotherapy 13.0% were still positive and after 12 months 5.3% were positive. Thin line is for INH resistance and RFP susceptible cases. The positiverates after six & twelve months was 25.0% and 12.5% respectively.

の後もう一度治療を受けて菌陰性化に成功した。INH・RFP 感性例の再排菌率は3.1%であった。

使用薬剤は SM, EB, KM を併用した H・R 3 剤以上使用例が 60 例 (93.8%) であり、大多数は INH・RFP を含んだ 3 剤以上の併用療法がなされていた。

INH 耐性・RFP 感性例は 33 例あり、転医 1 例、治療中断 6 例、外科手術 3 例、治療終了直後死亡 1 例の計 11 例を除いた 22 例の治療成績を示した (Table 2)。22 例中 3 例 (13.6%) は再排菌した。2 例はその後外科手術を受け陰性化が得られたが、1 例は肺機能障害のために外科手術できず化学療法を行ったが、菌陰性化できず持続排菌となった。再排菌例と治療終了後 1 年以上の観察のない例 2 例を除いた 17 例の平均治療期間は 18.6 カ月 (標準偏差 22.2 カ月, レンジ 23~25) で、平均観察期間は 55.2 カ月 (同 17.7, レンジ 14~78) であった。INH 耐性・RFP 感性例の再排菌率は 13.6% と INH・RFP 感性例に比較すると高率であった。再排菌 3 例の平均治療期間は 75.5 カ月であった。

INH 耐性 RFP 感性例 22 例中 RFP を含む感性 3 剤以上で治療が開始されたのは 5 例、RFP を含む感性 2 剤以上で治療開始されたもの 13 例、RFP を含まな

い感性 2 剤以上を使用されたもの 3 例、RFP 単独治療となったもの 1 例であった。

INH・RFP 両剤耐性例は 14 例あり (Table 3), 転医 2 例、死亡 1 例を除いた 11 例では、5 例は外科手術を受け、そのうち 1 例は術後 4 カ月目に喀血死、他の 1 例は持続排菌例となった。化学療法のみで治療を受けた例は 6 例あり、1 例が持続排菌例となった。菌陰性化し得た 5 例は 17 カ月ないし 39 カ月の SM, EB, TH, KM, PAS などの抗結核薬による化学療法によって陰性化が得られた。評価可能な INH・RFP 耐性例は 11 例あり、化療のみでは 6 例中 5 例、外科療法 5 例中 3 例の計 8 例 (72.7%) しか陰性化していなかった。

c. X線所見からみた治療成績

X線所見と治療成績をみた (Table 4)。治療開始 6 カ月後の改善度を治療開始時の学研基本病型別にみると、このように再治療例においても初回治療例と同様に A 型では改善度 2a を示すものは 42.9% と最も多く、改善度 2b を示すものは 28.6% であった。B 型では 2b が 68.4% と最も多く、2a が 20.2% であった。C 型になると 3 が最も多く、43.3% にみられ、次いで 2b が 26.7% であった。学研分類 A 型が最も改善度がよく、C 型と

Table 1 Relapse rates, duration of chemotherapy & follow-up period after treatment for cases bacteriologically susceptible to both isoniazid & rifampicin, initial cases & retreatment cases.

	Initial treatment cases (n=411)	retreatment cases (n=64)
Relapses	7 (1.7%)	2 (3.1%)
Duration of chemotherapy (months)	mean 12.9, S.D. 4.0	mean 14.6, S.D. 4.7
Follow-up period (months)	mean 20.0, S.D. 21.6	mean 47.3, S.D. 23.9

Table 2 Relapse rates, duration of chemotherapy & follow-up period after treatment for cases resistant to isoniazid & susceptible to rifampicin.

	Initial treatment cases (n=11)	retreatment cases (n=22)
Relapses	0 (0%)	3 (13.6%)
Duration of chemotherapy (months)	mean 14.4, S.D. 4.5	mean 18.6, S.D. 22.2*
Follow-up period (months)	mean 2.0, S.D. 21.6	mean 55.2, S.D. 17.7*

* Relapse cases excluded

Table 3 Relapse rates, duration of chemotherapy & follow-up period after treatment for cases bacteriologically resistant to both isoniazid & rifampicin.

	Surgical treatment cases (n=5)	Chemotherapy cases (n=6)
Relapse	1	1
Surgical death	1	
Duration of chemotherapy (months)	mean 22.2, S.D. 5.8**	mean 28.5, S.D. 8.3*
Follow-up period (months)	mean 72.7, S.D. 6.8	mean 35.3, S.D. 23.4*

* A relapse case excluded

** A relapse and a death case excluded

Table 4 Frequency of bacteriological relapses according to the roentgenographic improvement, cases bacteriologically susceptible to isoniazid & rifampicin.

Results	Grade of improvement	
	more than moderate (N=67)	no change or worsening (N=15)
negative conversion	67 (100%)	13 (86.7%)
relapse cases	0 (0%)	2 (13.3%)

Table 5 Relapse rates, duration of chemotherapy & follow-up period after treatment for diabetic cases (N=9).

	duration of chemotherapy (months)	follow-up period (months)	relapse
INH- & RFP-susceptible cases (n=6)	mean 15.1, S.D. 2.7	mean 23.4, S.D. 16.6	0 0
INH-resistant & RFP-susceptible cases (n=2)	mean 17.2, S.D. 8.4	mean 21.7, S.D. 13.0	0
INH- & RFP-resistant case (n=1)	62.5	39.2	0

なると不変のものが多かった。

次にX線改善度と菌陰性化との関係について観察した結果 (Table 4), INH・RFP 両剤感性例では改善度1および2 (67例) と改善度3, 4 (15例) とに分けてみると改善度1, 2では全例菌陰性化しているのに対し, 改善度3, 4では86.7%しか菌陰性化していなかった。INH, RFP いずれかまたは両方に耐性がある例ではX線改善度と, 菌陰性化には有意の関連はみられなかった。

d. 糖尿病合併例の治療成績

肺結核症の合併症として最も大きな比重を占める糖尿病についてみると (Table 5), 再治療159例中糖尿病の合併のある例は15例, 9.4%であった。糖尿病合併例中, 転医3例, 治療中断3例の6例を除いた9例のうち6例はINH・RFP 両剤感性例, 2例はINH 耐性・RFP 感性例で, 1例はINH・RFP 両剤耐性であった。薬剤耐性とは関係なく全例が菌陰性化し, 再排菌はみられなかった。INH・RFP 感性例の平均治療期間は15.1カ月標準偏差2.7カ月 (レンジ12~18) であり, 非合

Table 6 Relapses among 12 surgically treated cases according to drug sensitivity pattern.

	No.	having not completed	relapse
INH- & RFP-susceptible cases	0	0	0
INH-resistant & RFP-susceptible cases	6*	1	0
INH- & RFP-resistant cases	6**	1	1

* 2 cases were operated after the failure of medical treatment, and 1 case for pulmonary aspergillosis.

** 1 case died of hemoptysis after operation.

Table 7 Relapse, duration of chemotherapy & follow-up period after treatment for more than 70 years old cases (N=7).

	duration of chemotherapy (months)	follow-up period (months)	relapse
INH- & RFP-susceptible cases (N=6)	mean 14.0, S.D. 3.9	mean 20.5, S.D. 15.3	0
INH-resistant & RFP-susceptible case (n=1)	18.7	56.2	0

併例との差はみられなかった。平均観察期間は23.4カ月標準偏差16.6カ月（レンジ9~40）であった。また再排菌率も糖尿病非合併例と有意差がなかった。

e. 手術例の治療成績

再治療例、特に耐性菌感染例では外科手術がなされる頻度が高くなるので、外科手術例の治療成績を検討した（Table 6）。外科手術を受けた例は12例あった。INH・RFP感性例は1例もなく、6例はINH耐性・RFP感性例、他6例はINH・RFP耐性であった。これらの2例は再々治療時の手術であり、1例はアスペルギルスの治療のための手術であった。これらのうち2名は術後転医したが、他の10例中8例は菌陰性化に成功した。

INH・RFP両剤耐性例では、6例で外科手術が行われた。1例は術後4カ月目に咯血死、1例は持続排菌例となった。1例は術後転医した。3例のみが菌陰性化に成功した。転医2例を除いた外科例全体の治療成功率は10例中8例、80.0%であった。

f. 高齢者の治療成績

70歳以上の高齢者は11例あり、治療中断1例、転医1例、経過観察のないもの1例、化療終了直後の死亡が1例あった（Table 7）。残り7例では、1例のみINH 5 mcg/ml耐性で、他はINH・RFP感性であった。INH耐性例を除いた6例の平均治療期間は14.0カ月（標準偏差3.9カ月、レンジ9~18）で菌陰性化し、平均観察期間20.5カ月（同15.3カ月、レンジ3.9~49.5）

であった。INH耐性例で評価可能1例の化療期間は18.7カ月、観察期間は2.9カ月であった。再排菌は1例もなかった。症例数は少ないが、70歳以上の高齢者の治療成績は70歳未満例と差はみられなかった。

g. 治療中断例と観察不十分例について

以上の成績は治療終了観察例について述べたが、治療中断例と観察不十分例について検討した。

治療中断例：治療中断例は20例あり、これは治療を開始した159例の12.6%、転医した例を除いた138例中の14.5%にあたる。そのうち死亡により中断したものが4例、中断後に死亡が判明したもの1例、中断したが後に受診した例2例であった。死亡5例を除くいわゆる治療脱落、放置例15例（全体の9.4%）のうちわけは、男13例、女2例、平均年齢44.1歳（標準偏差12.1歳、レンジ23~70）で全体より若く、中断までの治療期間は平均10.5カ月（標準偏差5.6、レンジ4~25）であった。中断時の排菌状況をみると、塗抹培養ともに陽性例が2例、培養のみ陽性例が1例、塗抹陽性培養陰性例が1例、塗抹培養ともに陰性例が11例であった。薬剤感受性試験の結果、INH・RFP両剤耐性例1例、SM・INH両剤耐性例1例、INHのみ耐性例3例、残りの9例は全剤に感受性であった。治療中断時培養陽性3例中1例はINH・RFP両剤耐性、1例はINH耐性例、1例は全剤感性例であった。

観察期間1年未満例：観察不十分例は16例あり、そ

のうち4例は死亡例であった。死亡例を除いた12例では男7例、女5例で、平均年齢は52.8歳(標準偏差18.5)であった。全例排菌陰性化がみられた。薬剤感受性試験の結果1例がINH・RFP両剤耐性、1例はINH・RFP・SM・EBの4剤耐性例で、左肺全摘術を受けており、この調査終了後(治療終了5年半後)に受診しており、再発は認められなかった。

考 案

結核症を診療するに当たっては、臨床的治癒は体内に *persist* として残存している菌と生体の防御免疫の微妙なバランスの上に成り立っていると考えられている¹⁵⁾。治癒の状態にあって数十年後に再び排菌がみられた例からも¹⁶⁾、石灰化したリンパ節中に生きている結核菌が証明されたことから、また最近のAIDSの流行に伴い生体の細胞性免疫が障害されると結核が発症することからもうかがい知れるところである¹⁷⁾。したがってひとたび結核菌に感染したヒトは高齢化、あるいは悪性腫瘍、HIV感染などの合併により生体の免疫が低下する状況に陥った場合は、再発の危険に曝されるのである。

現在の日本の新登録活動性肺結核に再治療例の占める割合はここ数年間約7.2%で横ばいであるが、今後高齢化、HIV感染の流行などによってその比率が上昇する危険性がないとは言えない。したがって再治療についての研究は初回治療と同様に重要な課題であると考え、再治療例についてその実態を明らかにし、最適治療期間を決められないかどうかについて本院の入院再治療患者について、治療開始時の薬剤耐性の有無別に検討した。

結核の再発の原因として、1)患者側の要因による不規則治療や治療中断、2)医療側の不適切な治療(未治療耐性菌感染、治療による獲得耐性、薬剤の副作用などへの不適切な対応など)、3)化学療法を不十分にしか行えないような合併症、4)生体のなんらかの原因による免疫低下、などがある。

本研究はretrospectiveな研究であるために再発の原因の考察は十分に行いえなかったが、本研究対象例には胃切除術の既往歴のある例が159例中12例、7.5%に認められた。これは本院の初回治療例での同既往の頻度が2~3%であるのに比較すると高率であり、このことは胃切除者においては、吸収障害や、薬剤の血中動態の変化などによって、薬剤の効果が不十分なため *persist* として残る菌が多く、再発の頻度が高くなることを示唆しているとも考えられ、興味のあることである¹⁸⁾。

再治療例の治療の成否は、1)強力な抗結核薬に対する薬剤感受性の有無、2)感受性薬剤の有効な組み合わせ、3)患者の服薬の継続にかかっていると考えられるので¹⁹⁾、最も強力なINH、RFPに対する再治療開始時の感受性の有無によって治療成績をみた。

まずINH・RFPともに感性の例では評価可能74例のすべてが化学療法のみで菌陰性化した。その平均治療期間は14.6カ月であった。再排菌は2例にみられているがいずれも再排菌の原因は不明であり、治療期間を延長しても再排菌は防げなかったのではないかと考えられる。すなわちINH・RFP両剤感性例では、平均治療期間14.6カ月で初回治療例とほぼ同じ成績が得られていることが分かった。

INH耐性・RFP感性例で評価可能22例は化学療法のみで菌陰性化した(平均治療期間は21.7カ月)、そのうち3例は再排菌した。INH耐性例については山崎²⁰⁾、吉田²¹⁾らも指摘しているように、併用する他の薬剤に耐性を獲得しやすいため、治療開始時にはこれまでに未使用の併用薬剤を耐性化させないような組み合わせでの薬剤の選択を行うべきである。

INH・RFP両剤耐性例は、外科手術と経過の観察されていない例を除くと6例しかなかったため、適正な治療期間を論じることはできなかった。INH・RFP両剤耐性例については望月らは再治療6例全例が持続排菌に陥っていることを報告しているように¹⁹⁾、これらを陰性化させることは、現在の化学療法のみでは非常に困難であることを示している。一方Isemanらは多剤耐性肺結核症29例に対し、外科手術を行い25例が菌陰性化に成功していることを報告している²²⁾。今回の成績ではINH・RFP両剤耐性14例中6例(43%)が外科手術を受けていたが、経過観察し得た5例中3例しか菌陰性化に成功しなかった。

治療成績からみてもわかるように、INH、RFPに耐性を獲得していくにしたがって、治療期間は長くなり、治療成功率は低くなっている。初回治療例に対しては最短6カ月間の化学療法で治癒させることができても、多剤耐性感染症に対しては外科療法に頼らざるをえないのが現状である。

INHのみに耐性の時期は、化学療法のみにより菌陰性化できる可能性があるといえそうだが、INH・RFP両剤耐性例では、菌陰性化例と菌陰性化失敗例とで使用された薬剤に差がみられなかったこと、有効剤3剤に変更するまでに要した月数には差がみられなかったことを考慮すると、化学療法のみでINH・RFP耐性例を菌陰性化することは困難であると推測されたので、これらの患者に対し、菌陰性化しないままに長期間化学療法を行うことは、感性剤として残された薬剤を耐性化させ、患者の肺機能の悪化をもたらす、外科療法の機を逸することになることを常に念頭において診療に当たらなければならない。

ま と め

- 1) 再治療例は初回治療例よりも高齢に偏っていた。

INH, RFP 既使用例は35例22%であった。

2) INH・RFP 感性例の平均治療期間は14.6カ月で、再排菌は73例中2例2.7%にみられた。

3) INH 耐性・RFP 感性例の平均治療期間は21.7カ月で再排菌は22例中3例13.6%にみられた。

4) INH・RFP 両剤耐性例では平均治療期間は29カ月で再排菌は6例中1例16.7%にみられた。

5) INH・RFP 感性例のみでX線改善度と治療成績との間に有意の相関がみられた。

6) INH・RFP 両剤感性例では6カ月後13.0%, 1年後5.3%, INH 耐性 RFP 感性例ではそれぞれ25.0%, 12.5%が菌陽性であった。

謝 辞

本研究について特に胸部X線写真の読影にあたりご指導、ご協力頂いた結核予防会結核研究所名誉所長岩崎龍郎先生、同複十字病院院長木野智慧光先生に、論文の御校閲を頂いたBCG研究所戸井田一郎先生に深謝致します。

(この論文の要旨は第66回日本結核病学会総会で発表した。)

文 献

- 1) 和田雅子：第64回結核病学会総会シンポジウム、肺結核症病態の変貌とその対策、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。1989; 64: 53-75.
- 2) EA/BMRC, 1st study: controlled clinical trial of short course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis, *Lancet*, 1975; 1: 1079-1089.
- 3) 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)無作意割当の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。1987; 62: 329-339.
- 4) 山本和男, 相沢春海, 笹岡明一, 他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報)、結核。1977; 52: 39-45.
- 5) 山本和男, 相沢春海, 井上幾之進, 他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第2報)—6~9カ月治療の成績—、結核。1979; 54: 467-472.
- 6) 鈴木 孝, 嶋田正廣, 山口 亘, 他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第3報)—pyrazinamideを加えた初期強化短期療法—、結核。1983; 58: 459-464.
- 7) 国療化研第19次・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カ月治療試み)一、結核。1979; 54: 51-61.
- 8) 国療化研第21次研究：肺結核初回治療における菌陰性化後6カ月と12カ月化学療法の対照試験、結核。1984; 59: 81-89.
- 9) 国療化研第26次A研究：PZAを加えた初期強化短期化学療法、結核。1986; 61: 363-369.
- 10) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎：非空洞性肺結核に対するINH・RFP 2剤併用による短期化学療法(9カ月)の治療成績ならびに遠隔成績、結核。1988; 66: 1-7.
- 11) 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2次研究B)9カ月4方式による肺結核治療終了後5年以上の遠隔成績、結核。1987; 62: 511-520.
- 12) 結核の医療基準：厚生省告示第26号, 1986.
- 13) 結核療法研究協議会：肺結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究 第1編, 1982年の現地調査成績と25年間の推移、結核。1991; 66: 367-372.
- 14) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室編、結核の統計1988, 1989, 1990, 1991, 結核予防会.
- 15) 亀田和彦：結核の再発について、結核。1983; 58: 73-80.
- 16) 岩崎龍郎：私信.
- 17) 戸井田一郎：AIDSとミコバクテリア感染、結核。1989; 64: 487-497.
- 18) C. H. Welsh: Drug-Resistant Tuberculosis after Gastrectomy, *Chest* 1991; 99: 245-247.
- 19) 望月孝二, 重藤えり子, 小林保子, 他：INH・RFPを主軸とする化学療法の再排菌例の検討—国療化研第27次B研究報告一、結核。1987; 62: 265-280.
- 20) 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*。1985; 34: 190-195.
- 21) 吉田文香, 劉 朝漢：INH 耐性肺結核患者の予後、結核。1987; 62: 17-24.
- 22) MO Iseman, L Madsen, M Goble et al.: Surgical Intervention in the Treatment of Pulmonary Diseases Caused by Drug-resistant *Mycobacterium Tuberculosis*: *AM REV RESPIR DIS*. 1990; 141: 623-625.