

原 著

初回治療肺結核症例における各種難治化因子の検討

北原 義也・池田 昭仁・加治木 章
丸山 正夫・原田 進・原田 泰子
高本 正祇・石橋 凡雄

国立療養所大牟田病院内科

受付 平成6年2月28日

受理 平成6年5月23日

AN INVESTIGATION ON RISK FACTORS RELATING TO THE
TREATMENT DIFFICULTY IN ORIGINALLY TREATED
PULMONARY TUBERCULOSIS CASES

Yoshinari KITAHARA*, Akihito IKEDA, Akira KAJIKI,
Masao MARUYAMA, Susum HARADA,
Yasuko HARADA, Masahiro TAKAMOTO
and Tuneo ISHIBASHI

(Received 28 February 1994/Accepted 23 May 1994)

In order to investigate whether so-called risk factors relating to treatment difficulty are true risk or not, treatment results of 520 in-patients originally treated for pulmonary tuberculosis during 12 years' period from 1980 to 1991 in our hospital were analyzed.

The proportion of cases with so-called risk factors among total 520 cases was as follows :

Aged patients (70 years of age and over)	31.5 %
Cases discharging abundant bacilli in sputum (Gaffky scale VII or above or culture # positive)	29.4 %
Adverse reactions to drugs	18.1 %
Far advanced cavitory lesions (GAKKAI Classification I or II ₃)	15.6 %

Relative risk of various risk factors in cases of group A (died of tuberculosis), group B (showed delay in the negative conversion of bacilli ; namely, cases converted to negative only 4th month of treatment or later) and group C (cases of groups A and B) were calculated comparing with cases of the control group (pretreatment negative bacilli cases or cases converted to negative within 3 months).

In cases of group A died of tuberculosis, the results were as follows ; pretreatment abundant bacilli discharge 3.1, far advanced cavitory lesions 4.6, emaciation and/or malnutrition 5.1. Other risk factors identified were the following ; unhealthy life style 4.0, severe gastrointestinal tract disease 3.9, impaired pulmonary function 3.3, complicated

* From the Department of Medicine, Ohmuta National Hospital, 1044-1, Tachibana, Ohmuta-shi, Fukuoka 837 Japan.

infections 3.2, cerebrovascular injuries including psychosis and nervous system diseases 2.3, diabetes mellitus 2.0, and the adverse reactions to drugs 1.9.

In cases of group B showing delay in the negative conversion of bacilli, significant risk factors were pretreatment abundant bacilli discharge, far advanced cavitory lesions, emaciation and/or malnutrition and diabetes mellitus.

The prevalence of risk factors was compared between aged cases (70 years of age and over) and the control (less than 70 years of age). The severity of the disease was similar in both groups, however, the prevalence of cases with complicated infections, emaciation and/or malnutrition, malignancies, silicosis, impaired pulmonary function and cerebrovascular injuries was significantly higher in the aged cases.

The higher age was regarded as one of risk factors relating treatment difficulty, as several risk factors mentioned above were found more frequently in the aged patients.

Key words : Original treatment of tuberculosis, Intractable tuberculosis, Risk factors relating to treatment difficulty, Tuberculosis death, Malnutrition

キーワード : 初回治療, 難治結核, 難治化因子, 結核死, 栄養障害

緒言

結核死亡率は10年前に比べてさらに減少しているが、減少率にはやや鈍化傾向があり、高齢者での罹患率が多くなっている¹⁾。また初回治療肺結核症例でも患者の高齢化²⁾や重症化、合併症が多いことなどにより、難治例の頻度は、なお3.2%程度に認められる³⁾。

国療化研の報告で螺良は、Compromised hostでの肺結核発病のリスク因子(本稿では難治化因子)について、主として頻度面から述べた⁴⁾。今回われわれは、難治化因子を17種類に区分し、これをもとに、初回治療肺結核症例における、1) 難治化因子の頻度、2) 難治化因子の中で質的にリスクが高いものの種類を解析した。あわせて、3) 高齢者がなぜ難治化しやすいといわれるかについても検討した。

対象と方法

対象は、昭和55年から平成3年までの期間に当病院に入院した肺結核症初回治療例の520例である。なお粟粒結核症を含む肺外結核症は対象に入れなかった。

表1に対象の治療背景を示した。空洞が見られた症例は61.9%とかなり高率であった。随伴肋膜炎を有した症例は4.0%であった。排菌は塗抹陽性が53.7%、培養陽性が70.8%あり、入院者の多くがかなり重症であることを示した。菌陰性化月数(平均値)は、塗抹が2.2カ月、培養が2.0カ月であった。

学研の「肺結核総合経過判定基準」による経過の総合

表1 初回治療例の治療背景

症例数 : 520名 (男性368名, 女性152名)		
平均年齢 : 53.4 ± 21.4歳		
男性 : 56.1 ± 20.5歳		
女性 : 47.2 ± 22.1歳		
I, II ₃	80例 (15.4%)	有空洞率 61.9%
レ線病型 II ₂ , II ₁	242例 (46.5%)	
(学会分類) III ₃ , III ₂	81例 (15.6%)	随伴肋膜炎 4.0%
III ₁	117例 (22.5%)	
	菌陽性例数	菌陰性化月数
塗抹	279例 (53.7%)	2.2 ± 1.8
培養	368例 (70.8%)	2.0 ± 1.3
経過の総合評価 * n = 520	著明改善	35.0%
	中等度改善	36.9%
	軽度改善	20.9%
	不変	4.1%
	悪化	3.1%
	(軽度改善以上	92.8%)
	(途中一時悪化	4.6%)**
	結核死	17例 (3.3%)
	菌陰性化に4カ月以上要した症例	27例 (5.2%)

* : 学研の「肺結核総合経過判定基準」による

** : 最終的に全例軽度改善以上に入った

表2 難治化因子の種類

A. 重症因子	
1)	多量排菌：G 7号以上または培養（ $\#$ ）以上
2)	病型重症（1, II ₃ ）
B. 難治化背景因子	
3)	高齢（70歳以上）
4)	衰弱・低栄養
5)	糖尿病
6)	肝臓・腎臓疾患、アルコール過飲
7)	胃腸疾患
8)	悪性疾患
9)	免疫学的疾患
10)	脳血管障害、精神・神経疾患
11)	塵肺・長期粉塵歴
12)	肺機能障害
13)	併発感染
14)	生活の乱れ
15)	INH または RFP 耐性
C. 他の因子	
16)	副作用
17)	その他

評価では、軽度改善以上が92.8%と、結果的に良好な経過であったが、治療途中で一時悪化したものが24例(4.6%)あった。しかし、これらは結果的に全例軽度改善以上に含まれた。

520例中、死亡群（結核死亡群）の17例(3.3%)と遅延群（菌陰性化が治療開始後4カ月以降のもの）の27例(5.2%)が今回難治例とした対象で、合計の44例を難治群とした（表3、表4）。

死亡例の死亡の時期は入院後2カ月以内が9例であり、2カ月以降6カ月までが6例、他の2例も入院後6.3カ月と8.4カ月に死亡し、全例が早期死亡であった。

方法：難治化因子とした項目は表2に示したように、A)重症因子、B)難治化背景因子、C)他の因子の3つに区分し、A)~C)をさらに細分化し、17項目に分けた。まず、Aの重症因子の中で、多量排菌とは、結核菌が塗抹でGaffky 7号あるいは培養で（ $\#$ ）以上の場合とした。また病型重症は、レ線病型で、I型またはII₃型のいわば超重症例のものである。

Bの難治化背景因子の中で、高齢とは、本稿では70歳以上のものとした。衰弱・低栄養（以下衰弱）は著しいいそうや、経口摂取不良や、血清蛋白が6.0g/dl未満のものとした。

糖尿病に関しては、食事療法のみではコントロールができなかったものである。肝臓・腎臓疾患、アルコール

過飲（以下まとめて肝・腎疾患とする）の中で、肝臓疾患は慢性肝炎や、肝硬変などであり、腎臓疾患は腎不全などである。アルコール過飲は日本酒3合以上相当のものとした。胃腸疾患は胃、腸の切除手術歴がある症例や非切除例でも重篤なもの（活動性の胃潰瘍など）を対象とした。

悪性疾患とは、肺癌などの悪性腫瘍を併発したものである。免疫学的疾患は主に膠原病でステロイド使用が必要なものである。

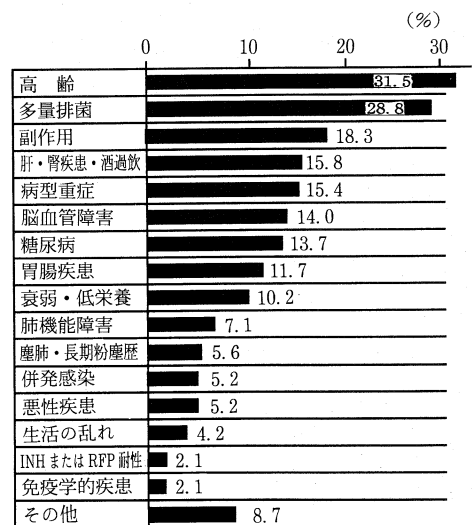
脳血管障害、精神・神経疾患の項目には、比較的重篤な精神疾患や中枢および、末梢神経疾患、また脳血管障害は脳出血や脳梗塞後遺症である（以下まとめて脳血管障害とする）。塵肺・長期粉塵歴の中で長期粉塵歴とは30年以上とした（以下塵肺とする）。肺機能障害は、%肺活量が60%以下の症例や、一秒率55%以下の症例、血液ガス分析で低酸素血症、肺水腫合併のものとした。併発感染は、肺炎や中等度以上の重症度の気管支炎の合併や尿路感染などである。

生活の乱れとは、医師の説得などにもかかわらず事故退院したり、治療指導に応じず服薬が不定期になったり、住居が定まらないものなどである。

表中でCの「他の因子」の中で、副作用は自覚症状や検査値異常のため抗結核薬を一時的にせよ中止せざるをえなかった症例である。「その他」には強い貧血、重篤な循環器疾患、DIC、限局性膿胸の合併などを入れた。統計処理は χ^2 検定を行った。

結 果

1) 難治化因子（以下因子とする）の頻度



図中の数値は全症例に対する%

図 初回治療例の難治化因子の頻度：n = 520

図に、全症例 (n = 520) の中での因子の頻度を集計した。頻度的に特に多かったものは高齢 (31.5%)、多量排菌 (28.8%) であった。副作用は 18.3% であり、肝・腎疾患も 15.8% と多く、病型重症は 15.4% であった。以下脳血管障害 14.0%、糖尿病 13.7%、胃腸疾患 11.7%、衰弱 10.2% と、ここまでが頻度 10% 以上を示した。

2) 難治化因子の質的検討

表3で死亡群、遅延群、その合計の難治群の各群と、対照群 (菌陰性化 1~3 カ月と排菌なしを集めた群) との間で因子別の頻度をみた。表中の数値は上段が母数中における因子を保有した場合の症例数、下段の () 内は各群の母数に対する頻度率である。表3の各群の頻度率を対照の頻度率で割った数値でリスク度をあらわし表4に示した。表4の有意差の検定は表3から有意差のあるものを転記した。

因子の「死亡群でのリスク」についてみると、病型重症のリスク度は 4.6、多量排菌のリスク度は 3.1 と、対照のリスク度を 1.0 としているの、この数値よりかなり高かった。とくに衰弱のリスク度は 9.3 と最も高く、死亡に最も関係がある因子と思われた。さらに併発感染 7.0、肺機能障害 5.8、生活の乱れも 5.2 とかなり高かった。胃腸疾患 3.7、脳血管障害 3.3、副作用 2.4、高齢 1.9 までが有意にリスク度が高く、「その他」の 5.8 も無視できない。また有意ではなかったが、悪性疾患も 3.7 と高く、以上に記載した因子が死亡に関与したものと思われる。

因子の「遅延群でのリスク」についてみると、病型重症 2.6、多量排菌 3.0 と 2 つの重症因子および衰弱 2.4、糖尿病 2.3 といったものが有意にリスク度が高かった。

また有意ではなかったが、生活の乱れ 3.3、塵肺 3.0 と高く、例数が少ないながら要注意と思われた。以上が排菌遅延に関与した因子と思われる。

「難治群」で因子による難治度を総合的にみると、表3、4で、①の多量排菌から⑧の糖尿病まで、および⑩の副作用がハイリスクであることを示した。

表5で、年齢による難治化因子の頻度を 70 歳以上と 69 歳以下でみた。表5にあげた中の 3 つの項目 (多量排菌、病型重症、副作用) では両群に有意差がなく、また表にあげなかった 6 項目 (生活の乱れ、糖尿病、胃腸疾患、肝・腎疾患、免疫学的疾患、INH または RFP 耐性) についても同じく有意差がなかった。結局、高齢者でリスクが高かったものは表5で有意差を示した因子の、衰弱、併発感染、肺機能障害、脳血管障害、悪性疾患、塵肺であった。

考 案

1) 難治について

難治結核の意味する内容はその時点によって、また用いる人によってさまざまに異なってくる⁵⁾。つまり難治結核とは多面性を有しており、目的に応じて何を難治としたか明記しておかなければならない。たとえばこれまで難治として考えられてきたものをまとめてみると、①結核死、②菌の問題 (菌陰性化しない場合、多剤耐性の場合)、③レ線の超重症 (多発性空洞)、④全身結核や重度の肺外結核、⑤著しい機能不全、⑥手術的にみた高難度、などであろうが、内科的に昭和 40 年代後半までの難治の考え方は、少なくとも②③が重視される傾向にあった⁶⁾。また外科的の面からみると⑤⑥が重視され、仮の基準ももうけられたが⁷⁾、基本的には①から⑥のすべてを念頭に置かざるをえない。

とはいっても、共通の定義が欲しいところである。かりに難治の定義を「結核の治療にもかかわらず、培養で 6 カ月以上菌陰性化が得られないもの」とすれば³⁾、死亡例も菌の問題も包含されることになり、都合がよいと思われる。

再治療例では多剤耐性の問題がかなり存在するが⁸⁾、今回は再治療例の検討は行ななかった。現時点では初回治療例で最大の難治とは、①の「結核死」であり、ついで②の「菌の問題」と考え、われわれは両者の面から検討した。

2) 難治化因子の頻度面について

一般的にいて、対象とする集団への難治化因子の実質的な影響度は、因子の頻度と質 (できれば重みづけをしたもの) とを掛け合わせたものであろう。今回の検討で頻度面と質の面から検討し、対象集団全体への影響度を可能な限り明らかにしようとして試みた。まずはそのうちの頻度面について検討した。

頻度は入院患者においては高齢と多量排菌が多く、病型重症は 4 位であるが、肋膜炎合併や限局性膿胸合併などの特殊型による修飾で基本病型よりも、実際の重症度が高い例も多いので、実質的には「高齢」「多量排菌」「病型重症」の 3 つが頻度的に最重要である。高齢は 70 歳以上とすると全体の 31.5% であるが、60 歳以上とすると 49.0% と、ほぼ半数が高齢者となり、最近の結核の高齢化²⁾ をより反映した数値であった。

螺旋は、リスク因子が重なることで、いわば相乗、相加作用により宿主の抵抗力が損なわれると述べている⁴⁾。

3) 難治化因子の質としての影響について

表4のリスク度を中心に考案する。死亡群、遅延群、その合計の難治群の各群とも多量排菌のリスク度は 3 以上であり、病型重症も各群でリスク度が高く、2 つの難

表3 難治化因子の種類別にみた頻度比較：死亡群（結核死），遅延群（菌陰性化4カ月以上）およびそれらの合計の難治群と，対照群（菌陰性化1～3カ月，排菌なし）の間の統計的処理を含む

難治化因子の種類	群別	死亡群 n = 17	遅延群 n = 27	難治群 n = 44	対照群 n = 476
①多量排菌		13*** (76.5)	20*** (74.1)	33*** (75.0)	117 (24.6)
②病型重症		10*** (58.8)	9** (33.3)	19*** (43.2)	61 (12.8)
③衰弱，低栄養		12*** (70.6)	5* (18.5)	17*** (38.6)	36 (7.6)
④生活の乱れ		3* (17.6)	3 (11.1)	6** (13.6)	16 (3.4)
⑤併発感染		5*** (29.4)	2 (7.4)	7** (15.9)	20 (4.2)
⑥肺機能障害		6*** (35.3)	2 (7.4)	8** (18.2)	29 (6.1)
⑦脳血管障害，精神・ 神経疾患		7*** (41.2)	6 (22.2)	13** (29.5)	60 (12.6)
⑧糖尿病		3 (17.6)	8* (29.6)	11* (25.0)	60 (12.6)
⑨胃腸疾患		7*** (41.2)	0 (0)	7 (15.9)	54 (11.3)
⑩高齢		9* (52.9)	7 (25.9)	16 (36.4)	148 (28.5)
⑪悪性疾患		3 (17.6)	1 (3.7)	4 (9.1)	23 (4.8)
⑫塵肺，長期粉塵歴		1 (5.9)	4 (14.8)	5 (11.4)	24 (5.0)
⑬肝臓・腎臓疾患， アルコール過飲		4 (23.5)	4 (14.8)	8 (18.2)	75 (15.8)
⑭免疫学的疾患		0 (0)	1 (3.7)	1 (2.3)	10 (2.1)
⑮INHまたはRFP 耐性		0 (0)	1 (3.7)	1 (2.3)	10 (2.1)
⑯副作用		7* (41.2)	7 (25.9)	14* (31.8)	81 (17.0)
⑰その他		7*** (41.2)	4 (14.8)	11*** (25.0)	34 (7.1)

注1：有意差の検定は，死亡，遅延，難治の各群と対照群の間で χ^2 検定を行った。
無印：有意差なし，*：P<0.05，**：P<0.01，***：P<0.001

注2：上段の数値は難治化因子の出現頻度を表し，下段の（ ）内の数値は各群の症例数に対する比率を示す。

表4 難治化因子の種類別にみたリスク度：死亡群（結核死），遅延群（菌陰性化4カ月以上）およびそれらの合計の難治群と，対照群（菌陰性化1～3カ月，排菌なし）の間の統計的処理を含む

難治化因子の種類	群別	死亡群 n=17	遅延群 n=27	難治群 n=44	対照群 n=476
①多量排菌		3.1***	3.0***	3.0***	1.0
②病型重症		4.6***	2.6**	3.4***	1.0
③衰弱，低栄養		9.3***	2.4*	5.1***	1.0
④生活の乱れ		5.2*	3.3	4.0**	1.0
⑤併発感染		7.0***	1.8	3.8**	1.0
⑥肺機能障害		5.8***	1.2	3.0**	1.0
⑦脳血管障害，精神・神経疾患		3.3***	1.8	2.3**	1.0
⑧糖尿病		1.4	2.3*	2.0*	1.0
⑨胃腸疾患		3.7***	0.0	1.4	1.0
⑩高齢		1.9*	0.9	1.3	1.0
⑪悪性疾患		3.7	0.8	1.9	1.0
⑫塵肺，長期粉塵歴		1.2	3.0	2.3	1.0
⑬肝臓・腎臓疾患，アルコール過飲		1.5	0.9	1.2	1.0
⑭免疫学的疾患		0.0	1.8	1.1	1.0
⑮INHまたはRFP耐性		0.0	1.8	1.1	1.0
⑯副作用		2.4*	1.5	1.9*	1.0
⑰その他		5.8***	2.1	3.5***	1.0

有意差の検定は表3から有意差のあるものを転記した。（*：P<0.05，**：P<0.01，***：P<0.001）

表5 70歳以上と69歳以下での難治化因子頻度とリスク度：（ ）内は%，
[]内の数字はリスク度

難治化因子の種類	群別	70歳以上 n=164	69歳以下 n=356	有意差（P）
1) 多量排菌		47 (28.7) [1.0]	103 (28.9) [1.0]	有意差なし
2) 病型重症		31 (18.9) [1.4]	49 (13.8) [1.0]	有意差なし
3) 衰弱，低栄養		31 (18.9) [3.0]	22 (6.2) [1.0]	<0.001
4) 併発感染		18 (11.0) [4.4]	9 (2.5) [1.0]	<0.001
5) 肺機能障害		21 (12.8) [2.8]	16 (4.5) [1.0]	<0.001
6) 脳血管障害， 精神・神経疾患		38 (23.2) [2.4]	35 (9.8) [1.0]	<0.001
7) 悪性疾患		16 (9.8) [3.2]	11 (3.1) [1.0]	<0.01
8) 塵肺，長期粉塵歴		17 (10.4) [3.1]	12 (3.4) [1.0]	<0.01
9) 副作用		36 (22.0) [1.3]	59 (16.6) [1.0]	有意差なし
10) その他		26 (15.9) [3.0]	19 (5.3) [1.0]	<0.001

有意差の検定は， χ^2 検定を行った。

治化因子は共に難治化への寄与が大きかった。杉山もレ線的に重症や多量排菌が難治の因子であると述べている⁹⁾。ちなみに今回の対象で、多量排菌と病型重症が同時に存在する率は56.8%であった。

最近の結核患者の疫学的動向として森は、発見時の患者の重症化傾向があり、患者の発病後の早期死亡の増加につながっているとしている⁹⁾。今回の集計結果においても入院時病型や排菌の状態からみて、かなり重症のものが多いことが示された。

佐藤は重症化の要因として受診の遅れが63%もみられるとしている¹⁰⁾。一方、和田は受診の遅れよりも診断の遅れの頻度が近年高くなったことを指摘している¹¹⁾。今回の解析では、受診の遅れと医師の診断の遅れは重症因子(多量排菌, 病型重症)の中に組み込まれたものとして扱った。

「衰弱, 低栄養」は死亡群でのリスク度が9.3と最大であり、遅延群でも2.4と高く難治群全体では5.1であった。栄養障害で結核死が多いとの報告もあり⁴⁾、また米田は栄養障害が肺結核症における細胞性免疫やサイトカイン産生の障害と関係があることを示唆した¹²⁾。米国胸部疾患協会の報告でも慢性低栄養が結核発症のリスクの1つであるとしている¹³⁾。結局、衰弱・低栄養は結核死に特に関わりが強い因子と思われる。

「生活の乱れ」に関しては、死亡群でのリスク度が5.2と非常に高く、難治群で4.0と高かった。この関連文献として豊田らは、「住所不定」の結核患者では治療中断が多く、死亡率も高いと述べている¹⁴⁾。また望月は再発例の検討で、生活の乱れが再排菌の誘因として重要であると述べている¹⁵⁾。結核化学療法の効果を妨げる原因としては、①発見時超重症、②治療の中断、③不規則な服薬、④薬剤の副作用、⑤耐性菌、⑥合併症などがあげられており⁶⁾、生活の乱れはしばしば②③を伴う。

併発感染と肺機能障害は共に、死亡群でのリスク度が5以上で、これらの存在はしばしば致死因子として働くという意味で特に重要と考える。ただし、肺機能障害を有する全例が同時に病型重症であり、肺機能障害のリスクと重症因子のリスクは重複していた。

脳血管障害は今回の検討において軽症を除いたので、いずれも寝たきりかそれに近い状態の症例が多かった。この因子の死亡群でのリスク度は3.3と高かった。遅延群でのリスクは1.8で有意に高いものではなかったが、重篤な神経疾患(多発性神経炎など)があったためにINHが使用できないなどで難治化したり、治療に支障を生じた症例が含まれていた。また今回の症例の検討で、脳血管障害ありの場合の排菌率は83.9%と、なしの場合の69.2%より有意に高いという特徴がみられた。

糖尿病に関して亀田は詳細な研究の中で、糖尿病群に

おける菌陰性化率は非糖尿病群と変わらなかったと述べ、再排菌も多くなかったと述べている¹⁶⁾。標準化学療法以前では糖尿病は難治化因子といわれてきたが、RFPの出現以来、難治化因子のリスクをはるかに超える化学療法の強さによって、菌陰性化が糖尿病群でも早期に得られるようになり、差が出にくくなっているであろう。しかし今回の結果では、遅延群のリスク度は2.3、難治群のリスク度は2.0と高く、やはり糖尿病はリスクの高い因子と考えられた。われわれの対象の背景が複数の難治化因子を保有しているため、糖尿病のみの症例ではないということの影響もあろう。最近の糖尿病合併例では桜井が指摘したように、非合併例よりも高齢者や、重症が多い(われわれの成績でも排菌率が高かった)という背景の違いがみられ¹⁷⁾、おそらくこれが相加的にリスクを高くしているのではないかと思われる。

重篤な胃腸疾患がある場合、死亡群のリスク度は3.7と高かった。これは抗結核薬の内服が不可能となり、結核治療の前提が崩れるからであろう。

つぎに高齢であることが、ただちにハイリスクにむすびつくか否かについて考案する。高齢のリスク度は死亡群では1.9と高かった。しかし遅延群では0.9と、対照とほぼ同程度である。つまり死に瀕するような際に、高齢であることは決定的因子になりうるということである。

高齢で死亡した症例群の平均難治化因子数は5.6もあり、合併症や併発状態を重ねてもっており、これらがリスクを高めていると思われる。

表5では年齢の因子を具体的にみた。重症因子に関しては70歳以上と69歳以下との間に差はなく、有意に70歳以上でリスクが高かったものは併発感染、肺機能障害、衰弱、脳血管障害、悪性疾患、塵肺であった。これらを言い換えると肺炎、呼吸不全、老衰、寝たきり状態、癌などであり、「高齢者はリスクが高い」という意味には、高齢に伴ったこれらの因子のリスクを間接的にみている面もあると考えられる。重症因子2つと高齢因子を除く14項目について平均保有数を比べたところ、70歳以上では平均1.8個の保有数であったのに対して、69歳以下では1.0個と有意な差がみられ($P < 0.001$)、高齢者では合併症や併発状態が多いことを示している。近藤は、高齢者の合併症の数が71歳以上で1.8としており、われわれの成績1.8と一致した¹⁸⁾。

砂原もSM, PAS, INHの3者療法の時代に、菌陰性化が高齢者ほど遅れるようにみえることに関して、年齢に付随して増大する他の重症化因子のためであったと結論している¹⁹⁾。

悪性疾患の存在では、リスク度は高かったものの有意ではなかった。結核に合併する疾患の頻度は、結核を扱う施設の性格によっても異なり、大学病院などでは悪性

疾患が多い²⁰⁾ようである。

塵肺は、第1次薬での化学療法では菌陰性化が悪く、また再排菌が多かった。しかしRFPの導入以来成績は向上した²¹⁾。われわれの研究では、遅延群のリスク度は3.0であった。しかし検討した症例数が少なく有意差を明らかにすることは出来なかった。

肝・腎疾患のリスク度は死亡群1.5、遅延群で0.9と有意差はなかった。この結果は山崎が肝臓疾患では排菌の陰性化が遅れるとした報告²²⁾と異なった。その原因については今後検討したい。

免疫学的疾患は当施設での頻度が少なく、十分な検討ができなかった。

INHまたはRFPの未治療耐性例については、リスクが高くなかった。しかし別に、遅延群の中での治療途中での耐性獲得が2例であり、これを加えると遅延群のリスク度は5.3となり、かなり高くなった。

副作用は死亡群で41.2%と多く、リスク度も2.4と高い。他の複数の因子が強く関与した状態で、副作用が致死的に働いた可能性のある症例が2例みられた。副作用で個々の薬剤の投薬中断を余儀なくされている例があるにもかかわらず、副作用ありとなしの群間に菌陰性化月数の差があまりなかった。その理由は、多くの場合薬剤の再開や薬剤変更で切り替えることが出来たからであろう³⁾。

しかし基礎疾患を有する場合の抗結核薬の投与方法には、副作用を考慮に入れた薬剤の選択、減量、中止、再開などにおける留意が必要である²³⁾。表5の高齢者の成績でみると、高齢者に副作用が多いということはなく、むしろ山田らの成績によると、70歳以上の群で副作用が少ない傾向を認めている²⁴⁾。

「その他」に関しては、DICや膿胸合併など、他の16項目に分類しなかった比較的重篤な合併症が含まれている関係で、表4で対照群よりかなりリスクが高かった。また表5に示した70歳以上においても、「その他」が有意に多くみられ、高齢者で不測の難治化因子に遭遇する可能性が高いことを示唆した。

結 論

一般的に難治化因子といわれるものについて検討を行った。「頻度」からみると実質的には、高齢、多量排菌、病型重症の3つが多く、ついで副作用であった。結核死と菌陰性化が遅れることに関しての難治化因子の「質の問題」をリスク度でみると、病型重症と多量排菌という2つの重症因子がまずあげられた。衰弱・低栄養は全部の因子中リスク度が最も高かった。

以下リスクが高くしかも頻度的にみて対照と有意な差があった因子を順に列挙すると、生活の乱れ、肺機能障

害、併発感染、脳血管障害、糖尿病、副作用であった。

高齢者で有意にリスクが高かったものは、併発感染、肺機能障害、衰弱、脳血管障害、悪性疾患、塵肺であった。「高齢者はリスクが高い」という意味には、高齢に伴ったこれらの因子の複合したリスクをみている可能性が高いと考えられる。

この論文の要旨は第45回日本結核病学会九州地方会(熊本市)で発表した。

文 献

- 1) 大森正子：結核罹患率減少速度鈍化の要因。結核。1993；68：581-588。
- 2) 高鳥毛敏雄：高齢者の結核患者の管理。結核。1990；65：755-762。
- 3) 北原義也：難治化因子をもった肺結核の初回治療。結核。1992；67：671-674。
- 4) 螺良英郎：Compromised hostにおける肺結核。結核。1991；66：95-99。
- 5) 久世彰彦：難治結核。『結核』，久世文幸，泉孝英編，医学書院，東京，1992，71-74。
- 6) 杉山浩太郎，篠田厚，松崎義和，他：難治肺結核の治療—内科より—，『結核診療の実際』第2巻，第一製薬編，1972，71-81。
- 7) 塩沢正俊：難治肺結核の治療—外科より—，『結核診療の実際』第2巻，第一製薬編，1972，82-100。
- 8) 河合健：再治療例の短期治療研究。結核。1987；62：610-614。
- 9) 森亨：これからの結核管理。結核。1990；65：733-737。
- 10) 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。1989；64：792-795。
- 11) 和田雅子：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；64：801-806。
- 12) 米田尚弘：肺結核での栄養障害と細胞性免疫。結核。1989；64：633-640。
- 13) American Thoracic Society：Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Amer Rev Respir Dis. 1986；134：355-363。
- 14) 豊田恵美子，大谷直史，松田美彦：過去3年間のいわゆる「住所不定」の結核症例の検討。結核。1993；65：223-226。
- 15) 望月孝二：短期治療後の再発例の検討。結核。1987；62：606-610。
- 16) 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。1986；61：413-423。

- 17) 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. 1985; 60: 381-388.
- 18) 近藤有好: 結核医療の将来—特に合併症の管理, 運営の立場から—. 結核. 1985; 60: 544-549.
- 19) 砂原茂一: 「老人結核の治療, 肺結核症のすべて」, 南江堂, 東京, 1972, 184-195.
- 20) 山岸文雄, 佐々木結花, 鈴木公典: Compromised host の結核, 臨床から. 結核. 1993; 68: 605-610.
- 21) 小西池穰一, 旭 敏子, 喜多舒彦, 他: 珪肺結核の治療に関する臨床的研究. 結核. 1983; 58: 255-265.
- 22) 山崎正保: 障害肝を持つ肺結核患者の化学療法. 結核. 1987; 62: 667-671.
- 23) 青柳昭雄: 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与. 結核. 1987; 62: 661-663.
- 24) 山田 洋, 安岡 彰, 笹山一夫, 他: 抗結核剤の副作用. 結核. 1990; 65: 563-568.