

肺結核化学療法強化の現在段階

内 藤 益 一

肺結核の化学療法は非常に進歩したと言う言葉をよく耳にする様であります、現実果してその通りでありましょうか？ 私は肺結核の治療目標を、第1に自覚的苦痛がなくて何とか働ける事、第2に他人の感染源とならない事、第3にこの状態が一生続くこと、以上3つに置いているものであります、果してこの目標が化学療法でどれだけ到達出来ているか、顧みて甚だ田舎者のものを感じざるを得ないのであります。私共の外来患者の大半は化学療法の不成功例或は再悪化例であります。今や何処の療養所何処の病院にも一次抗結核薬はおろか二次抗結核薬まで使い果して猶喀痰中結核菌陰性化に到達していない患者がかなりたまって来ております。一次抗結核薬耐性菌感染患者の数がちろちろと殖えつつあります。

之が対策の一つとして私共は数年来、化学療法の強化術式の研究をつづけて参りました。何れも少数のパイロット・スタディーに過ぎませんが、本日は現在の段階を述べて今後の御協力をお願いしたいと思います。

先ず初回化学療法の3つの術式(表1)の効果を比較して見ます。

表1 比較術式

3 者 法	4 者 法	5 者 法
SM 0.7 毎日 2カ月半 爾後週2.0	同 左	SM 0.3 (朝) 0.7 (夜) 毎日6カ月 爾後週2.0
INH 0.6 毎日 PAS-Ca 10.0毎日	同 左 PAS-Ca 7.0毎日 SI 2.0 毎日	INH 0.8 毎日 PAS-Ca 7.0 毎日 Sinomin 1.0 毎日 SOM 2.0 毎日

先ず喀痰中結核菌培養陰性化の速度を指標としてとりあげますが、そのバックグラウンドと

して次の様な4つの病型に分けて比較して見ました。

α_1 型——硬化像を示さず、次の α_2 型に属しないもの

α_2 型——硬化像を示さず、拡がり2以上にし、空洞を2個以上或は多房性空洞をもつもの

β_1 型——硬化像を示し、次の β_2 型に属しないもの

β_2 型——硬化像を示し、多房性硬化空洞をもつもの及びF型

表2で御覧になる様に α_1 , α_2 , β_1 では培養陰性化のテンポが3術式の間で大きな差を示しませんが、 β_2 型になると、3者法より4者法が僅かながら勝り、5者法は他を圧して陰性化到達が速い様に見えます。

次は基本病変の経過であります、表3の如くA, B型では3者と4者との間に大差なく、5者は好転率が僅かながら高まっています。C, F型では、3者他より少々落ちますが4者と5者との差は僅かとなります。

最後に空洞像の経過では、表4の如く、 K_a の経過で、3者、4者、5者の順に成績向上し、 K_b でも大体左様な傾向が窺われます。大体5者併用により K_a と K_b とは殆んどすべて見えなくなる様であります。処が K_c となると3術式の間で殆んど差が見られません。 K_x , K_y は例数が少なく省きましたが、 K_z では3者は他より劣りますけれども、4者と5者との間に大きな差が見られません。5者でも消失と菲薄化とを加えて1年でやっと40%に過ぎません。

即ち総合して考えますと、3者より4者、4者より5者とその治療成績が向上していると思われ、但比較するものさしによっては差が見られないと言う事に特に注目したいと思

表 2 初回化療培養陰転率(%)

 α_1 型培養陰転率

	例 数	1 カ月	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3 者	19~11	73.7	84.2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4 者	23~19	69.6	82.6	90.9	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5 者	12~10	75.0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

 α_2 型培養陰転率

	例 数	1 カ月	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3 者	12~ 9	41.7	75.0	75.0	81.8	90.9	100	100	100	100	100	100	100
4 者	13~11	38.5	84.6	92.3	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5 者	12~10	54.5	81.8	90.9	100	100	100	100	100	100	100	100	100

 β_1 型培養陰転率

	例 数	1 カ月	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3 者	12~10	41.7	58.3	91.7	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4 者	18~17	77.8	83.3	94.4	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5 者	10~ 7	60.0	60.0	80.0	90.0	100	100	100	100	100	100	100	100

 β_2 型培養陰転率

	例 数	1 カ月	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3 者	28~25	17.2	24.1	51.7	79.3	92.9	92.6	96.2	96.2	95.8	95.2	94.4	93.8
4 者	16~13	18.8	62.5	75.0	81.3	81.3	93.3	92.6	100	100	100	100	100
5 者	15~12	40.0	73.3	93.3	100	100	100	100	100	100	100	100	100

例数：最初の数～最後の数

ます。 β_2 型以外の菌所見ではどの成績も優秀でその間に差が見られない。又逆に基本病変の C, F 型の変化や空洞の K_c , K_z 型をものさしにすると、之亦差違が狭くなって来ると言う現象であります。つまり化学療法によって変り易い所見では術式の差が現われ難く又変り難い所見でも差が見分けにくいと言うわけで、之は考えて見ればあたりまえの事でありましょう。ですから選んだ患者の如何、或は選んだものさしの如何により術式の性能の差違が大きくも見えるし、小さくも見えると言う事になります。例えば今迄の所では β_2 型の菌所見が適当なものさしになりましたが、之以上に強力な術式が現れたとしたら、或は菌の経過はものさしとして適当でなくなるかも知れないと思うのでありま

す。又従来、各国における術式の性能比較で、例えば SM 週 2 日と毎日とで差があると言い無いと言い、INH 大量が良いと言い変らぬと言われる事の原因はこのあたりに伏在しているのではないかと想像されるのであります。

現在の所、肺結核化学療法術式の性能を比較するには喀痰中菌培養陰性化持続に到達する速度を、バックグラウンドの病型を分けて比較する方法が最も客観性に富むと私は考えております。然し、今後より以上性能の高い術式が生れて来ると、先程申した β_2 型での菌陰性化ですら適当なものさしにならない時が来そうに思われてなりません。その場合胸部 X 線所見の経過が唯一のものさしにならざるを得ないわけですが、果して其が正確なものさしになり得るかど

表3 初回化療基本病変経過(%)

A, B型						
術式	期間	例数	著改	中改	軽改	不変
3者法	6カ月	31	22.6	54.8	19.4	3.2
	12カ月	22	59.1	36.4	0	4.5
4者法	6カ月	40	32.5	45.0	22.5	0
	12カ月	35	60.0	34.3	5.7	0
5者法	6カ月	27	29.6	66.7	3.7	0
	12カ月	22	68.2	31.8	0	0

C, F型						
術式	期間	例数	著改	中改	軽改	不変
3者法	6カ月	38	2.6	23.7	50.0	23.7
	12カ月	23	4.4	39.1	43.5	13.0
4者法	6カ月	28	0	39.3	53.6	7.1
	12カ月	21	19.0	66.7	14.3	0
5者法	6カ月	22	0	45.5	50.0	4.5
	12カ月	14	21.4	64.3	14.3	0

うか、かなりの危惧を感じるものであります。つまり肺結核と言う病気が良くなればなる程、何処までもX線像が変つて行くものかどうか、どういう所見になれば絶対に再発しないと言えるものか、どういう所見のある間は将来再発の予想されるものか、私自身X線像の読影に自信を持ってないからであります。勿論将来誰もが自信を持てる様な、客観性に富んだX線診断法の確立と言う主題も、それに向う努力も大切ではありましようが、其以外に個体内の結核菌のあり方を端的に表現する様な診断法が出現してほしいものとの夢を抱かざるを得ないのであります。

さて5者法の副作用であります、表5及表6に示しました様に薬剤の数が殖えるとアレルギーの例が殖えるのは当然として、食慾不振のための中止が59例中5例あった事は3者併用より多少多いかと推定されます。案外に聴力障害の少なかったのは注射法の工夫のためかと想像されます。何れにしても中止例必ずしも失敗例とは言えません。該当する薬剤だけを減らして

表4 初回化療空洞像経過(%)

Ka(6カ月)						
術式	個数	著改	中改	改		不変
				充実	縮小	
3者法	17	29.4	23.5	23.5	5.9	17.6
4者法	22	54.5	13.6	18.2	13.6	0
5者法	10	50.0	40.0	10.0	0	0

Kb						
術式	期間	個数	消失	菲薄化	縮小	不変
3者法	6カ月	14	57.1	0	35.7	7.1
	12カ月	11	72.7	0	27.3	0
4者法	6カ月	18	83.3	5.6	5.6	5.6
	12カ月	16	93.8	0	6.3	0
5者法	6カ月	12	100.0	0	0	0
	12カ月	11	100.0	0	0	0

Kc(6カ月)					
術式	個数	消失	菲薄化	縮小	不変
3者法	11	45.5	9.1	45.5	0
4者法	12	33.3	0	58.3	8.3
5者法	13	46.2	0	46.2	7.7

Kz						
術式	期間	個数	消失	菲薄化	縮小	不変
3者法	6カ月	32	0	0	25.0	75.0
	12カ月	22	9.1	4.5	36.4	50.0
4者法	6カ月	17	17.6	0	58.8	23.5
	12カ月	13	30.8	0	61.5	7.7
5者法	6カ月	18	16.7	5.6	50.0	27.8
	12カ月	15	33.3	6.7	40.0	20.0

表5 初回5者併用例の副作用(59例)

症 状	例数	中止例の中止理由(11例)	
アレルギー	4		
食慾不振	13	アレルギー	4
手足のしびれ	3	食慾不振	5
耳鳴のみ	2	手足のしびれ	1
自覚的難聴	0	好酸球増多	1
聴力障害	2		
中止例	11		

表6 初回5者併用例の主な検査成績

好酸球増多		白血球減少		肝機能低下		蛋白尿	
あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
1	23	4	40	3	41	0	45

相当の効果を發揮するからであります。

次は SM, INH, PAS に耐性となり、喀痰中結核菌培養陰性化に到達し得なかった肺結核患者の第二次化学療法の強化に就ての私共の研究の現段階を述べます。表7は本年度の集計結果ありますが、 β_2 型を選びますと、培養陰転率に於て、KM, CS, TH の3者併用よりも KM0.7, CS0.5, TH0.3, SOM3.0, EB0.5 何れも毎日の5者法の成績の方がすぐれており、90%を超えています。つまり現在市販の KM, CS, TH の3者

表7 再化学療法6カ月菌培養陰転率
(3カ月持続)

術式	病型			
	β_1		β_2	
	例数	陰転率	例数	陰転率
KM 週3.0~5.0, CS 毎0.5, TH 毎0.5	9	77.8	45	77.8
KM0.7, CS0.5, TH0.3, EB0.5, SOM3.0 (何れも毎日)	8	100.0	31	90.3

併用はまだ強化の余地を残している事を示唆するものと理解します。最近 EB が市販に出る筈ですので、之を加えた4者併用が当然考慮されて良いのではないかと私は考えます。但、表8に示しました様に β_2 では5者併用を1年継続して、再陽転が9%位起りますし、薬剤をへらすと23%位の再陽転が見られ、一次化療に比べてまだまだ性能が低いと言わざるを得ません。

表8 再陽転率(6カ月と1カ年との間)

	β_1 型		β_2 型	
	全例数	%	全例数	%
5者継続	2	0	11	9.1
減数	5	0	13	23.1

それにしても2次薬を全部使ってしまうのは不安だと言う御意見も当然出て参りますが、表9に示します様に、KM, CS, TH の3剤に限定して、3剤共使い果した患者を後向きに調べて見ると、培養陰性持続1カ年を指標とした場合、一つ宛使って行つた場合の成功率は結局約13.0%と言うさんたんたる成績であり、間に2者併用を入れた場合の成績はやや良くなり、最初から3者併用を実施したものは最もすぐれていて、54.3%に達しているのであります。ですから私共は将来のために薬を残すのは結果的に必ずしも得策ではあるまいと考えますが、理論は理論として何かを残しておかぬと不安だと言う考えも臨床家として無理からぬ事かも知れません。

さて第2次化学療法の5者併用によるX線像の変化を図1に示します。私は元来2次化療ではX線像は大して変らぬものとあきらめていたのですが、C, F型で約半数が大なり小なり改善されており、空洞像でも K_x や K_y では之も約半数が消失乃至菲薄化しているのに驚いた次第であります。但 K_z ともなると、消失2.2%と言うむざんな成績であります。

但副作用が問題で、5者併用50例中6カ月以内の副作用は表10に掲げました様に、11例が中止となっています。中でも6例は視力障碍。之の主因はEBにあらうと推定されます。EBはTHにまさるとも劣らぬ抗結核薬と私は考えておりますが、この副作用には充分の御注意をお願いします。早く気付いて止めると殆んど完全に治りますので、SMやKMの聴力障碍に比べてはるかに使い易いと思います。尚今申しました中止例が必ずしも全部不成功例とは言えません。当該薬剤を除いた術式でかなりの効果が上るからであります。

さて、一次化療で菌陰性化に成功しなかった場合2次化療に移る事は一応常識になっていますが、培養陰性化に到達し得たら、いつまでも一次化療を続けるべきか、2次化療に換えるべきか、この点は現在あいまいになっており、正しい根拠もないままに一次化療がだらだらと続けられているのが実状であります。

表 9 再治療に於ける併用薬剤数と交替数による得失
(KM, CS, TH の 3 薬剤に限定)

1 剤 単 独		→他の 1 剤に変更或は追加→他の 1 剤に変更或は追加		→他の 1 剤に変更或は追加	
成 功	1	成 功	1	成 功	1
不 明	8	不 明	1	不 明	2
不 成 功	103	不 成 功	56	不 成 功	28
推定成功率 4.5%		通算推定成功率 7.0%		通算推定成功率 13.0%	
		→他の 2 剤に変更或は追加			
		成 功	3		
		不 明	4		
		不 成 功	19		
		通算推定成功率 22.8%			
2 剤 併 用		→次の 1 剤に変更或は追加			
成 功	6	成 功	1		
不 明	10	不 明	2		
不 成 功	23	不 成 功	13		
推定成功率 28.2%		通算推定成功率 37.2%			
3 剤 併 用					
成 功	11				
不 明	16				
不 成 功	8				
推定成功率 54.3%					

成 功：培養陰性 1 年持
続に成功せるも
の。
不 明：培養 3 ヶ月以上
持続するも 1 年
に達し得るや不
明のもの。
不 成 功：培養陰性 1 年持
続に不成功のも
の。
不明例の 50% を成功と、
50% を不成功 と 仮定し
た。

図 1 再治療 5 者併用法 6 カ月の X 線像の変化

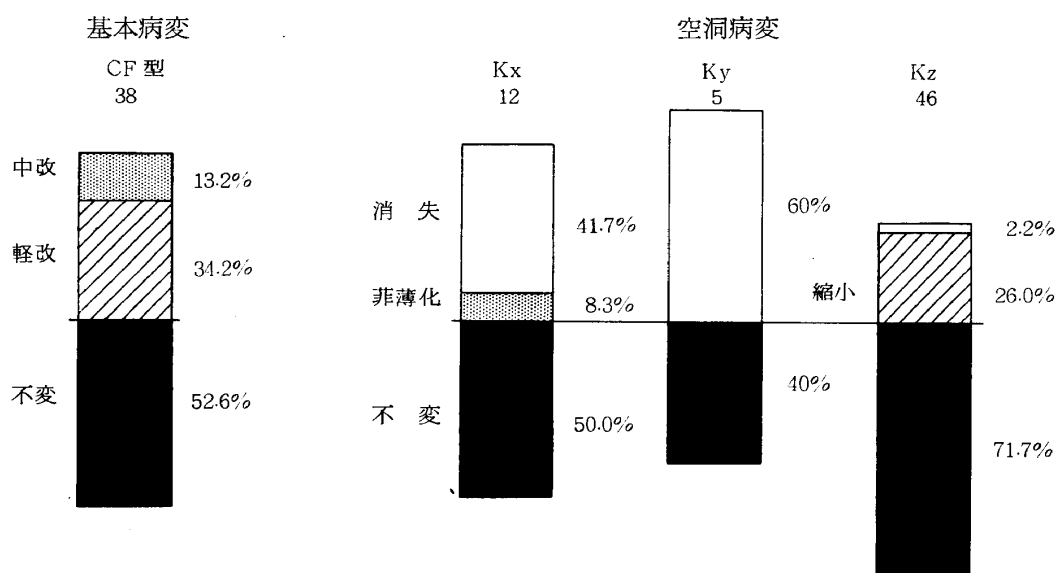


表10 再化療5者併用法50例6カ月以内の

副 作 用		
消化器症状	7例	14%
視力障害	6	12
瘰癧	3	6
耳鳴	2	4
アレルギー	1	2
頭痛	1	2
ふるえ	1	2
難聴	0	0
中止例	11	22
視力障害	6	
消化器障害	2	
瘰癧	2	
アレルギー	1	

表11 他剤無効症例に対するEB単独並びにEB-SOM併用の効果

	例数	菌培養陰性化※	%
EB単独	17	3	17.6
EB-SOM	26	10	38.4

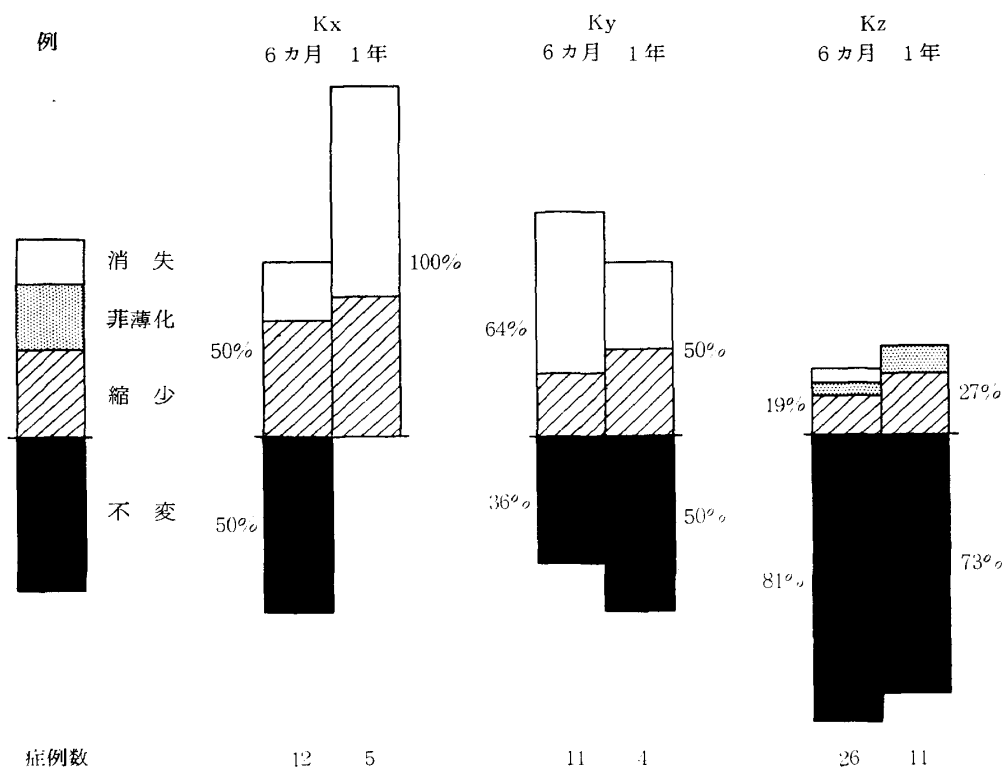
※菌陰性3カ月以上持続、但し、6カ月以内再陽性化例を含む

※投与量(1日)EB 0.5g, SOM 3-4g

之を検討して見ようとした、一つの試みが図2であります。即ち、一次化療でOpen Negativeの状態の続いている患者にKM, CS, TH 3者以上の2次化療を試みて空洞の変化を見たのであります。1年の症例が非常に少ないので之は論外として、之も尚少数ながら6カ月の経過を見ますと、K_xとK_yとでは約半数に大なり小なり改善が見られます。K_zでは殆んど変化が見られません。つまり一次薬耐性例の再化療の成績に近い結果を得たのであります。之は今後の肺結核化学療法に一つの示唆を与えるものと思います。

最後に、私共が現在最も困っている問題として、SM, INH, PAS, KM, CS, THの何れもを使い果して猶喀痰中結核菌培養陰性化に到達出来ない患者の第三次化学療法についての私共のささやかな試みを表11に掲げます。EB 0.5 単独による培養陰性3カ月持続成功率は17.5%と真に情無い結果であります。之にSOM 3.0~4.0を併用して、38.4%と多少併用効果を示すかの様に見えますが、之位の症例数では確実には断言出

図2 OPEN NEGATIVE 症例に於ける再化学療法の空洞像に対する効果



来ません。私共は現在 EB の量を増して VM-EB・SOM 3 者併用の効果を検索すべく準備を具えている所であります。

以上が結核化学療法強化に関する私共の研究の内の臨床成績の現段階であります。私は之等の術式を皆様におすすめしようとは毛頭思いません。只言い得る事は現在一般に行われている結核化療術式にまだまだ強化の余地が残されていると言う事であります。そしてその強化には交叉耐性を持たない新抗結核薬の数多くの出現、それも勿論性能の高いものが望まれますが、CS 程度或は其以下のものでも併用補助剤として幾分の役割をつとめ得る様であり、併用術式の工夫に大きな努力が必要であり且有効であると申したいのであります。其と共に抗結核薬の副作用の除去乃至軽減に関する研究が新抗結核薬発見に劣らぬ価値を持つと強調したいのであります。そして之こそ臨床家の責任である事を主張したいのであります。

医学の王様は患者であり一般人であります。我々医師や医学者はその下僕に過ぎません。元来結核は慢性病だから治療に 2 年、3 年かかって当然と言う様な心構は、現状ではやむを得ぬとは言いながら、真に恥しい事であります。外科的療法の重要性は依然として高いものがあります。其にしても王様である患者の気持を忖度すれば、総ての肺結核患者を半年以内に、しかも出来るだけ自宅で治してあげ、再発絶無を期したいものであります。

そう言う理想の姿から見ると、現在の私共の段階などやっと第 1 ラウンドを終った所と恥ぢ入らざるを得ません。

皆様がこの方向への研究に関心を持たれて私共の研究成績など蹴散して前進されん事を切望するものであります。私共の仕事がもしお役に立つと仮定すれば、其は『この道は必ずしも閉された道ではない』事を示唆した点でありましょう。