

原 著

肺結核化学療法の短期化の試み

亀田和彦・木野智慧光

結核予防会結核研究所附属療養所 (所長 小池昌四郎)

受付 昭和 49 年 7 月 25 日

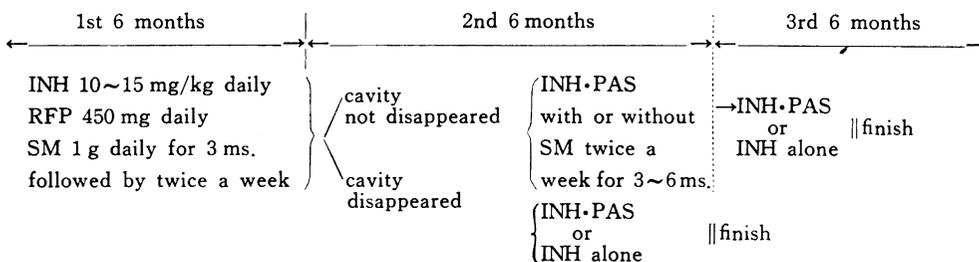
A CLINICAL TRIAL OF SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

Kazuhiko KAMEDA* and Chiekō KINO

(Received for publication July 25, 1974)

This is a preliminary report on the trial of shortening the duration of chemotherapy for previously untreated cases with pulmonary tuberculosis, and the study was started in March, 1973. All cases were bacteriologically positive for tubercle bacilli and had cavity at the start of the treatment. They were 15 years or more in age and agreed to stay in the hospital at least for the first 6 months and to attend the outpatient department of the hospital after discharge.

The regimen of chemotherapy in this trial was as follows:



58 cases were registered in this trial, but 9 cases were excluded because of the primary drug resistance to any of SM, INH and RFP.

Out of 49 drug sensitive cases, 100% sputum conversion on culture was obtained at 3 months after starting treatment and on smear at 7 months. High incidence of dizziness (29%) was observed, which was caused by daily use of 1 g SM, and the rate was decreased to about 1/3 by reducing the dose of SM to 0.75 g.

There were 20 cases in which prescribed regimen was stopped or changed because of drug toxicity or other reasons.

These might be the problems in the initial intensive chemotherapy including RFP and INH, but it is expected to shorten the duration of original chemotherapy, which is too long at present in this country, by applying the above intensive chemotherapy.

* From the Research Institute Sanatorium, Japan Anti-Tuberculosis Association, Matsuyama 3-1-24, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.

はじめに

結核治療に化学療法が導入されてすでに四半世紀を経過したが、この間の相次ぐ抗結核薬の登場による治療の進歩は驚異的なものといえる。昭和25年ごろの化学療法のいい明期はともかく、30年以後の化学療法の研究はもっぱら治療効果の向上をめざした薬剤投与方法ならびに併用薬剤数の増加など処方強化と治療期間の延長とに向けられてきた。二次薬の開発以来も、新しい抗結核薬が登場するたびにこれを含む各種治療方式の比較実験が行われ、その結果良好な治療成績が得られてきたことは事実ではある。しかし、一方では強力な治療を必要とする期間および適正な全治療期間の研究のつめが乏しかったために4年、5年、はなはだしきは10年にも及びただ漫然と処方が継続されるという傾向が強くなったことも事実であった。ともかく臨床成績の向上と、少しでも再発率を低下させようとする道義的な理念のもとではあつたにせよ、日本の結核治療は病状の軽重を問わず、しかも薬剤の副作用に対する配慮も十分なされないままに濃厚かつ長期化の一途を辿ってきたのである。

この点に関して大いなる反省を促される機会が与えられたのは、昭和44年“肺結核化学療法の適切な継続期間と終了の時期”について岩崎が行った欧米の結核専門医と日本の専門医を対象としたアンケート形式による比較調査¹⁾である。周知のごとく、同一症例に対する必要と考える治療期間が日本は欧米に比べておおよそ1~1.5年長く、とくに治療当初から行われるマイシン系の注射を施す期間が、入院治療を必要と考える期間とともにきわめて長いことが目立つたのである。日本においても、昭和40年ごろから治療当初1~3カ月間 SM を毎日投与することが試みられてはいたが、それも欧米の専門家が考えるように治療の初期のみを強化し病巣内の菌量が減少すれば処方を弱めるとか、全治療期間を短縮できるであろうとの期待もなく、その後もただ強力に長期間治療を行い臨床効果を上げようという考え方が支配的であつたための結果であろう。この調査結果から、化学療法は単に処方内容を強化し長い期間行えばよいというものではなく、薬剤の治療効果と人体に及ぼす薬害とのバランスを考えたうえで必要にして最小限度に止めるという治療の本質に立つて考えられるべきであり、そのための研究こそ必要であることが強調されたのである。

そのころから期を一つにしてわが国においても RFP が研究的に使用され、昭和44、45年の結核病学会総会においても報告がみられているが、当時は基礎的研究発表が多く²⁾、臨床成績の発表はごくわずかな初回治療例に対するものと、あとは既治療不成功例に対するものであつた³⁾。しかし昭和46年以後は、初回治療例に対する日結研の発表を初めとして、RFP の併用によって従来の化

療方式よりもさらに優れた成績が得られるという報告が相次いでみられるようになった^{4)~6)}。一方では、昭和48年秋に開催された第22回国際結核会議においても RFP はその卓越した効力により、化学療法の短期化に果たす役割の大きいことが立証された⁷⁾。このうち東アフリカの報告についてはすでに詳細な発表がなされているが⁸⁾、これら RFP の卓効が報じられたのを契機としてわが国においても従来の治療期間についての考え方にも大きな転換が可能とされてきた。つまり現在最も有力と考えられる SM, INH, RFP の3剤を併用し初期の治療を強化することによって、全治療期間の大幅な短縮が実現するのでないかと考えられるようになったのである。そこで著者らは、昭和48年3月以来次のような Pilot study を計画し実施中である。本研究は開始以来、まだ1年あまりのために遠隔成績をみうる段階ではないが、途中経過と今後この種の研究を進めていくうえに参考になると思われることがらを報告する。

研究対象と治療計画

本研究の対象は、15歳以上の有空洞もしくは喀痰中結核菌塗抹陽性の未治療肺結核患者で、6カ月間は入院可能で退院後も当院外来で引き続き観察できるものとした。

治療方式は、最初の6カ月間の入院中は、INH 10 mg/kg 毎日2分服、RFP 0.45 g 早朝1回服用、SM 0.75~1.0 g 3カ月毎日、以後週2回の3者併用を実施。治療4カ月目の培養成績が陰性で6カ月目の時点で空洞が残存する場合はその後の6カ月を一次薬3者併用 (SM は3カ月で終了してよい)、次の6カ月は INH, PAS あるいは INH 単独治療を行って終了する(計1年6カ月)。治療開始後6カ月目の時点で空洞がすでに閉鎖あるいは消失した場合は、その後の6カ月は INH, PAS あるいは INH 単独治療を行って終了する(計1年)ことを原則とした。

なお未治療耐性が判明したものは研究対象から除外した。

成 績

本研究が始められた昭和48年3月から、49年7月までに58例が登録されたが、そのうち9例は未治療耐性のために除外され、したがって現在までの対象は49例である。対象例の性・年齢構成、病型は表1、2の通りである。対象49のうち、初期6カ月の入院中のもの13、入院を終えて外来へ移つたもの36、そのうち治療開始後1年を経過したもの18、すでに治療を終了したものはそのうち5である。ただし対象49のうち計画通り治療が進められなかつた症例が20を数える。その理由は表3に示したごとく、SM あるいは RFP の副作用によるものが11

Table 1. Number of Cases Subjected to Study by Sex and Age

Age	Male	Female	Total
20 yrs~	16	11	27 (55.1)
30 ~	4	5	9 (18.4)
40 ~	4	2	6 (12.2)
50 ~	3	3	6 (12.2)
60 ~	1	0	1 (2.0)
	28 (57.1)	21 (42.9)	49 (100)

Table 2. Extent of Disease

NTA classification		Gakkai classification			
	No. of cases	Type of lesions		Extent	
			No. cases		No. cases
Far adv.	17	I-type	5	3	14
				2	25
Mod. adv.	32	II-type	44	1	10
Total			49		

(うち SM, RFP とともにアレルギーのあるもの1), 治療からの脱落が2 (うち1は入院中に事故退所, 1は退院後), 他の7は主治医の判断で約束以外の処方により切り替えられて治療が継続されたものである。

胸部レ線上の経過は全例好転している。経過中, 2例にかなり広範な新病巣の出現をみたが, 1例は1カ月で, 他の1例は2カ月あまりで完全に元に復した。これらは結核性の悪化かどうかを診断することはできなかった。

喀痰中結核菌は入院中は毎月2回, 退院後は毎月1回の検査を実施した。その成績は表4に示した通り, 塗抹

Table 3. Reasons for Discontinuing the Original Regimen

Side-effects of drugs	11
Dizziness due to SM	5
Allergy to SM	2*
Allergy to RFP	2*
Liver disturbance due to RFP	3
Defaulters from treatment	2
At 3rd month	1
At 7th month	1
Change of regimen by doctors in charge	7

* One had allergy both to SM and RFP.

Table 5. Frequency of Dizziness Due to SM

	Doses of SM	
	1.0 g	0.75 g
No. cases	31 (100)	18 (100)
Incidence of dizziness	9 (29.0)	2 (11.1)
Interrupted the use of SM	4 (12.9)	1 (5.6)

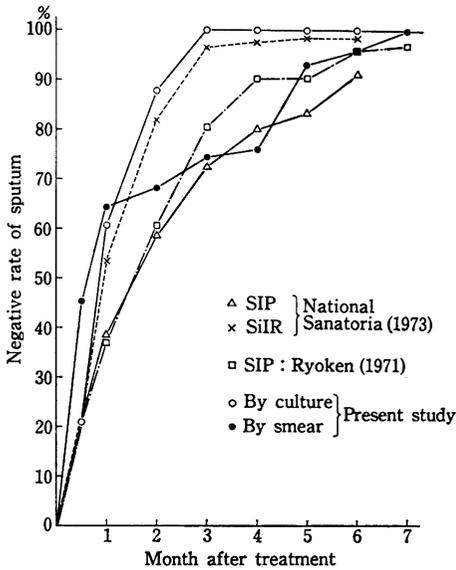
では治療7カ月で全例陰性化し培養では3カ月で全例陰性化に成功した。この成績は図に示すごとく, 過去の療研⁹⁾および第13次国療化研¹⁰⁾で行われた標準一次薬3者併用, あるいは SM 週2回, INH, RFP の3者併用による成績よりもなお菌の陰性化の速度が早いと考えられる。

薬剤の副作用で主なものは, 硫酸 SM によるめまいで, 1g 投与で約1/3がめまいを訴え, 中止せざるをえないものもみられた。0.75g 投与では, めまいの出現率も, 中止率もその約1/3に減らすことができた。(表5)

Table 4. Bacteriological Findings in Sputum

Month after treatment	Smear results			Culture results		
	No. cases	Positive	Negative (%)	No. cases	Positive	Negative (%)
0	49	42	7(14.3)	49	47	—
~1	42	23	19(45.2)	42	33	9(21.4)
1	42	15	27(64.3)	38	15	23(60.5)
2	35	11	24(68.6)	32	4	28(87.5)
3	31	8	23(74.2)	31	0	31(100)
4	29	7	22(75.9)	29	0	29(100)
5	27	2	25(92.6)	23	0	23(100)
6	24	1	23(95.8)	22	0	22(100)
7	19	0	19(100)	10	0	10(100)
8	15	0	15(100)	8	0	8(100)
9	10	0	10(100)	6	0	6(100)
10	6	0	6(100)	6	0	6(100)
11	6	0	6(100)	6	0	6(100)
12	6	0	6(100)	6	0	6(100)

Fig. Rate of Negative Conversion



あ と が き

化学療法の総合効果は、病状に対しての処方の強さと治療期間に関係するので化学療法のそれほど強力でない場合は、治療期間を延長して治療効果を高める以外に方法がない。しかし病状が同じである場合、処方が強力であればそれだけ治療期間も短くてすむ理屈である。昭和30年代に治療を受けた軽症肺結核初回治療の成績を分析した木野の報告に示されているとおり¹¹⁾「SM 間欠・PAS 毎日」「INH 間欠・PAS 毎日」という弱い処方群と、「INH 毎日・PAS 毎日」「SM 間欠・INH 間欠・PAS 毎日」の強い処方群との成績を比較すると、強い処方で1~1.5年治療した場合の遠隔成績は弱い処方で2~3年治療した場合のそれよりも良好なのである。つまり処方の強化は治療期間の短縮を可能にすることは昭和30年代の成績ですでに示されていたといえる。

一方、まだ抗結核薬の十分でなかつた当時の菌陰性空洞に対する治療後の遠隔成績の分析においても、菌陰性化に要した期間が短いほど予後がよいことが示されている¹¹⁾。また有効薬剤数別の悪化率の差も著しく、1剤のみで菌陰性空洞化したものは悪化率も高く、2剤で成立したものは約1/2~1/6に減少し、3剤ではなおよいのである。つまりこれらの古い成績でも菌陰性をもたらした強力感性剤が多いほど、また菌陰性化が早く起こったものほど成績はよく、空洞残存例でも初期強化治療を行えば治療期間を短縮しうることが容易に想像されるのである。このような事実からみても初期に強力なRFPを加えたSM, INHとの3者併用を行い、治療期間を短縮化

することの試みは大いに期待すべきものと考えられる。山口は¹²⁾すでにこの種の優れた臨床成績の一部を報じている。

ともあれ実際に治療を進めていく場合、SM・INH・RFPの6カ月治療終了時および12カ月目の時点でその後の処方の選択あるいは治療終了の時期の決定の考え方であるが、著者が行った切除肺病巣の結核菌培養成績¹³⁾は1つの拠り所になると思われる。すなわち治療当初の空洞のレ線上の経過別に病巣培養で結核菌が陽性に得られる頻度を術前排菌陰性期間との関連においてみた場合空洞が薄壁化あるいは充塞、濃縮した場合は排菌が約6カ月続けば陽性率は低い。大きさが1/2以下に縮小する空洞も9~11カ月菌陰性が続くと陽性率は低いと考えられる。しかし治療当初の空洞がそれほど縮小せず薄壁化もしない場合は菌陰性期間が4~5カ月で約1/3に、9~11カ月続いても1/4に病巣培養で結核菌が陽性にみられている。この成績はRFPはもちろん、EBも十二分に使用されていなかつた時代のものであるから現在はこの率に培養陽性が得られるとは思わないが考え方としての資料にはなろう。したがって菌検査成績が最も重要であることはもちろんであるが、レ線上にみられる経過をも考慮して短期間の治療で終了してよいものと、しからざるものとのより分けをすることも臨床的には大切なことのように思われる。

次に上述のごとき強力治療を進める場合の問題点の1つは薬剤の副作用である。

成績で述べたごとく研究開始当時、SM1g投与により約1/3がめまいを訴え、7~8人に1人は中止せざるをえなかつた。発生は1~2カ月目に多く、歩行に不安を覚えたものである。以後0.75gに変更して以来、軽いめまいを訴えるもの2例、一時中止したもの1例に止めることができた。SM1gを0.75gにすることにより治療効果をおとさず、副作用を1/5に減らしうことはJohnstonの報告¹⁴⁾にもみられている。

RFPでは、発熱、発疹などのアレルギー反応のために継続不能となつたもの2例、皮膚掻痒を訴えるもの数例あつたが、血小板減少症やショックのような重篤な副作用はなかつた。しかし肝機能検査上、GOT, GPTが200~500にまで上昇したため中止したもの3例あつたので、やはり強化治療中は毎月肝機能検査が必要であろう。

最後に問題点として取り上げたいことがらは患者の治療からの脱落防止対策である。本対象では、入院中に1例、退院後に1例が脱落があつた。一般に服薬は外来治療で開始した患者は最初の6カ月までに、また入院経験者は入院期間に関係なく退院後3~6カ月経過すると不規則になつてくるものである。社会人としての生活と、患者としての生活との2役を演じねばならぬ治療中

の人間は、治療の継続を怠りがちになることの方がむしろ当然であるといわれている。古くから治療の脱落防止対策の必要性は認められてはいるが、従来のように長期にわたってそれを行うことは実際には容易でないのである¹⁰⁾。したがって約1年という短期間で治療目的を達そうとするには、せめてその期間だけは徹底した脱落防止対策を行うべきであるし、チェックをする側も短期間ならば継続可能であると思われるからである。結核の治療が1年、長くて1.5年で完了できるならば、治療面のみならず患者管理など、あらゆる面において計りしれない利益がもたらされるであろう。今後、結核化学療法の研究は、初期治療の強化とその期間、および全治療期間の短縮化に向かつて進められることを期待したい。

稿を終わるにあたり本研究にさいし、終始ご指導、ご校閲を賜りました結核研究所岩崎龍郎所長、同附属療養所小池昌四郎所長に厚くお礼を申し上げます。(なお本論文の要旨は第49回日本結核病学会総会で発表した。)

参 考 資 料

1) 肺結核化学療法の適切な継続期間と治療終了の時

期：第44回日本結核病学会総会パネルディスカッション，1969.

- 2) 新抗結核薬：第44回日本結核病学会総会要望課題，1969.
- 3) リファンピシン：第45回日本結核病学会総会シンポジウム，1970.
- 4) 新抗結核薬を含む化学療法：第46回日本結核病学会総会シンポジウム，1971.
- 5) 徳永勝正 他：第47回日本結核病学会総会発表，1972.
- 6) Oka, S. et al.: Sci Rep. Resp. Inst. Tohoku Un., 19 : 84, 1972.
- 7) 第22回国際結核会議シンポジウム：結核・呼吸器抄録，25 : 235, 1974.
- 8) East African/B. M. R. C.: Lancet, June 16, 1331, 1973.
- 9) 療研：結核，46 : 325, 1971.
- 10) 国療化研：結核，48 : 235, 1973.
- 11) 木野智慧光：第49回日本結核病学会総会シンポジウム，1974.
- 12) 山口亘：第49回日本結核病学会総会シンポジウム，1974.
- 13) 亀田和彦：結核，42 : 197, 1967.
- 14) Johnston, R. N. et al.: Brit. Med. Jour., 1 : 1679, 1964.
- 15) 亀田和彦：日本胸部臨床，33 : 710, 1974.