

原 著

肺結核の短期化学療法に関する研究 (第1報)

山本和男・相沢春海・笹岡明一
鈴木孝・山口亘

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 51 年 10 月 30 日

A STUDY ON SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR
PULMONARY TUBERCULOSIS (REPORT I)Kazuo YAMAMOTO*, Harumi AIZAWA, Meiichi SASAOKA,
Takashi SUZUKI and Wataru YAMAGUCHI

(Received for publication October 30, 1976)

Since 1972, we have conducted for newly diagnosed cavitory tuberculosis patients with positive sputum a preliminary study on short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis with one year regimen consisting of 6 months combined therapy with SM·INH·RFP and the subsequent 6 months regimen with INH and PAS. As the control group, we selected the patients with negative cultures within 6 months from the group receiving over 18 months combined therapy with SM·INH·PAS, and compared the results of treatment with the SM·INH·RFP group on the clinical progress manifested during the treatment and up to 30 months after the cessation of treatment (Table 1).

In the SM·INH·RFP group, all 157 patients converted to culture-negative within 4 months of therapy. The negative conversion occurred earlier in this group than in the SM·INH·PAS group of 105 patients (Fig.).

In 95 patients of the SM·INH·RFP group who were followed up for more than 9 months after the completion of the therapy, not a single case developed bacteriological relapse within 30 months after the completion of the therapy, while in 105 patients in the control group, 3 cases showed bacteriological relapse (Table 6).

Since good clinical results were obtained with the SM·INH·RFP group as mentioned above, we are currently carrying out a study on 9-months short-course therapy consisting of the 6 months regimen with SM·INH·RFP and the subsequent 3 months therapy with INH·PAS by shortening the duration of INH·PAS to 3 months.

結核の治療でもつとも重要なのは、適切な化学療法を規則正しく必要期間継続することであるが、長期にわたって服薬を確実に続けることは困難なことであり、治療期間の短縮は服薬の不規則や治療の中絶を防ぐのに役立つことは明らかである。

私どもは、治療期間の短縮を目的として、昭和47年から SM·INH·RFP 3剤併用を6カ月間行ない、その後 INH·PAS 2剤併用を6カ月間続けて1年で治療を終了する短期療法の研究を行なってきたが、治療終了後2年6カ月までの遠隔成績が得られたので、その結果を第

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

1報としてここに報告する。

研究対象および方法

研究対象：短期療法の対象は、初回治療の菌陽性有空洞症例で、昭和47年9月以降に SM・INH・RFP 併用による短期療法を行なった175例である。対照は、従来の SM・INH・PAS 併用による長期療法実施例としたが、一方には強力な RFP を含む短期療法方式を他方には効力の弱い PAS を含む長期療法方式を無作為に割り当てることは困難であつたので、昭和47年以前に SM・INH・PAS 併用で18カ月以上治療した症例のうち、6カ月以内に菌陰性化し、短期療法群と背景因子の類似した105例を選んだ。

治療方式：短期療法の処方は、表1のごとく、SMは1gを最初の2~3カ月は毎日、以後週2日、INHは400mg毎日、RFPは450mg毎日の3者併用を6カ月間実施し、その後はINH400mg毎日・PAS10g毎日併用を継続して12カ月で治療を終了した。対照の処方、SM・INH・PAS 併用を18カ月以上続けたものと、

13カ月以降は INH・PAS 併用に切り替えたものがある。

観察方法：SM・INH・RFP 群と SM・INH・PAS 群の治療中ならびに治療終了後の経過を比較検討した。遠隔成績は、SM・INH・RFP 群では12カ月の治療終了時を起点としてその後30カ月までの経過を、SM・INH・PAS 群では治療18カ月の時点からその後24カ月までの経過を、再排菌の有無を中心として追跡した。

研究成績

1. 治療12カ月までの経過

1) SM・INH・RFP 群における脱落例

短期療法群175例のうち SM・INH・RFP 併用6カ月間に治療を中止したものは、表2上欄のごとく、SMの副作用によるもの12例(6.9%)、RFPの副作用によるもの2例(1.1%)、事故退院4例の計18例であつた。今回は、この18例を除外して、157例について集計した。

7カ月以降 INH・PAS 併用中に脱落したものは、主治医が弱い処方に移すのを躊躇して RFP や SM などを続行し約束以外の処方を用いたもの13例、外科療法

Table 1. Drug Regimens of the Two Groups

Group	Drug regimens		
	1~6 months	7~12 months	13~18 months
SM・INH・RFP	SM 1 g daily for 2~3 months & twice weekly thereafter INH 400 mg daily RFP 450 mg daily	INH 400 mg daily PAS 10 g daily	No treatment
SM・INH・PAS	SM 1 g daily for 2~3 months & twice weekly thereafter INH 400 mg daily PAS 10 g daily	→	→ or INH 400 mg daily PAS 10 g daily

Table 2. Reasons for Discontinuation of Treatment and Dropouts during Follow-up Period (SM・INH・RFP Group)

During the course of treatment		Number of cases
~6 months	Side effects due to SM	12
	Side effects due to RFP	2
	Discharge from hospital against advice	4
7~12 months	Change of regimen by doctors in charge	13
	Transfer to surgical treatment	2
	Inable to follow-up the patients	5
After the completion of treatment		Number of cases
~8 months	Continuation of Chemotherapy	1
	Inable to follow-up the patients	10
9~30 months	Died of non-tuberculous diseases	2
	Inable to follow-up the patients	3

Table 3. Background Factors of the Two Groups

(): %

Group		SM·INH·RFP	SM·INH·PAS
Number of cases		157	105
Sex	Male	132 (84.1)	67 (63.8)
	Female	25 (15.9)	38 (36.2)
Age	<40 y. o.	125 (79.6)	76 (72.4)
	≥40 y. o.	32 (20.4)	29 (27.6)
Duration of the disease	<6 months	139 (88.5)	80 (76.2)
	≥6 months	18 (11.5)	25 (23.8)
NTA	Moderately advanced	91 (58.0)	68 (64.8)
	Far advanced	66 (42.0)	37 (35.2)
Cavity	With nonsclerotic wall	143 (91.1)	93 (88.6)
	With sclerotic wall	14 (8.9)	12 (11.4)

に移行したものの2例、退院後の消息不明のもの5例の計20例であつた。

2) 症例構成

SM·INH·RFP群とSM·INH·PAS群について、その背景因子を比較すると、表3のごとく、年齢、発病より治療までの期間、X線所見のいずれにおいても、両群の間に大きい差は認められなかつた。

3) 菌所見の経過

菌所見の経過は、図のごとく、SM·INH·RFP群では培養菌陰性化が1カ月ですでに63%に認められ、全例が4カ月までに菌陰性化した。SM·INH·PAS群は6カ月以内に菌陰性化したものを症例として選んだので、6カ月の時点で100%の培養菌陰性化率を示しているのは当然であるが、両群を比較すると、SM·INH·RFP群では対照群に比べて早期に菌が陰性化している。

4) X線所見の経過

胸部X線所見の基本病変の経過は、表4aのごとく、中等度以上の改善は、SM·INH·RFP群では6カ月で

66%、12カ月で80%にみられたのに対して、SM·INH·PAS群では6カ月で42%、12カ月で63%であつて、SM·INH·RFP群は対照群に比して良好な成績を示している。

空洞の経過は、表4bのごとく、中等度以上の改善は、SM·INH·RFP群では6カ月で43%、12カ月で72%にみられたのに比し、SM·INH·PAS群では6カ月で34%、12カ月で58%であつて、SM·INH·RFP群の成績が優れていた。

ここで付け加えておきたいのは、SM·INH·RFP群におけるX線所見の改善が優れているといつても、治療12カ月で基本病変が中等度以上改善を示したものは80%、空洞が中等度以上改善を示したものは72%程度であつて、この時点で治療を終了していることである。

2. 治療終了後の遠隔成績

1) SM·INH·RFP群における治療終了後の脱落例

SM·INH·RFP群の遠隔成績は治療終了後9カ月以上経過したものについて集計したが、治療終了後8カ月までの間に脱落したものは、表2下欄のごとく、12カ月以降も化学療法を続行したもの1例、退院後の消息不明のもの10例の計11例であつた。

なお、このほかに、治療終了後の観察期間が9カ月に満たないものが31例あつたので、これらを除き、9カ月以降まで経過を追跡しえたものは95例であつた。

9カ月以降の脱落は、非結核死2例と転居先不明3例の計5例であつた。

2) SM·INH·RFP群における治療終了後の経過観察期間

9カ月以上経過を観察しえたもの95例について、その観察期間をみると、表5のごとく、9~12カ月21例(22.1%)、1~2年60例(63.2%)、2年以上14例(14.7%)であつた。

Fig. Sputum Conversion by Culture

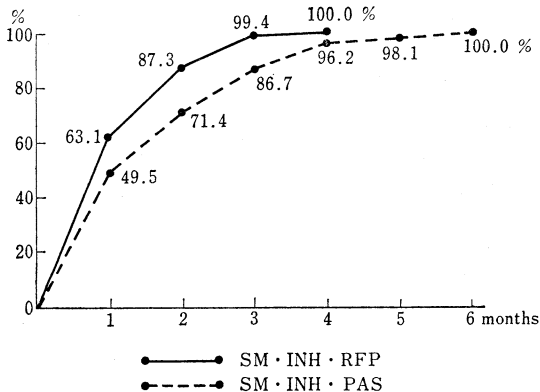


Table 4. Changes in X-ray Findings

a) Basic lesions		(): %	
Months of treatment		6 months	12 months
SM·INH·RFP	Number of cases	157	137
	Markedly improved	23 (14.6)	36 (26.3)
	Moderately improved	80 (51.0)	73 (53.2)
	Slightly improved	52 (33.1)	26 (19.0)
	Unchanged	2 (1.3)	2 (1.5)
SM·INH·PAS	Number of cases	105	105
	Markedly improved	8 (7.6)	30 (28.6)
	Moderately improved	36 (34.3)	36 (34.3)
	Slightly improved	43 (41.0)	31 (29.5)
	Unchanged	18 (17.1)	8 (7.6)
b) Cavities			
Months of treatment		6 months	12 months
SM·INH·RFP	Number of cavities	205	178
	Markedly improved	40 (19.5)	78 (43.8)
	Moderately improved	48 (23.4)	50 (28.1)
	Slightly improved	90 (43.9)	41 (23.0)
	Unchanged	27 (13.2)	9 (5.1)
SM·INH·PAS	Number of cavities	137	137
	Markedly improved	23 (16.8)	59 (43.1)
	Moderately improved	24 (17.5)	21 (15.3)
	Slightly improved	62 (45.3)	38 (27.7)
	Unchanged	28 (20.4)	19 (13.9)

3) 治療終了後の再排菌

SM·INH·RFP 群では12カ月の治療終了時を起点とし、SM·INH·PAS 群では治療18カ月の時点を中心として、その後の経過を再排菌の有無を指標として追跡したが、表6のごとく、SM·INH·RFP 群95例では治療終了後30カ月までの間に再排菌例が1例もなかつたのに対して、SM·INH·PAS 群105例では24カ月の観察期間中に3例の再排菌が認められた。

4) 治療終了後のX線所見の変化

SM·INH·RFP 群では治療終了後もX線所見の改善がかなりの症例においてみられ、表7のごとく、治療終了時に比して軽度以上の改善を示したものは、基本病変で37%、空洞で42%に認められた。

SM·INH·PAS 群では、治療18カ月の時点に比して、X線所見の軽度以上の改善を示したものは基本病変で17%、空洞で22%にみられたが、基本病変と空洞の悪化が3例(2%)に認められた。なお、この3例はいずれも再排菌を示した症例であった。

5) 症例

SM·INH·RFP 併用治療により顕著な効果を認めた症

Table 5. Duration of the Follow-up Period of SM·INH·RFP Group after the Completion of Treatment

Duration	Number of observed cases	Number of dropped cases
9~12 months	21	2
13~18 months	28	3
19~24 months	32	
25~30 months	14	
Total	95	5

Table 6. Bacteriological Relapse during the Follow-up

Group	SM·INH·RFP	SM·INH·PAS
Number of cases	95	105
Relapsed	0	3

例中の1例の臨床経過とその胸部X線写真を示す。

この症例は66歳の男性で、初回治療の患者であり、昭和48年8月頃より咳、痰がみられ、48年10月に当院ではじめて受診し入院した。喀痰中結核菌は塗抹でガ

Table 7. X-ray Changes during the Follow-up () : %

Group		SM・INH・RFP	SM・INH・PAS
Number of cases		95	105
Basic lesions	Improved	35 (36.9)	18 (17.2)
	Unchanged	60 (63.1)	84 (80.0)
	Worsened	0	3 (2.8)
Number of cavities		121	137
Cavities	Improved	51 (42.2)	30 (21.9)
	Unchanged	70 (57.8)	104 (75.9)
	Worsened	0	3 (2.2)

フキー7号, 培養陽性(卍)であった。

写真1は治療開始時のX線写真で, 両肺に広汎な病巣があり, 特に左肺野には大きな空洞が認められた。最初の6カ月間はSM・INH・RFP併用で治療したが, 菌は1カ月後から塗抹, 培養とも陰性化し, 入院6カ月で退院した。写真2は6カ月目の所見で, 陰影はほぼ1/2に縮小し, 空洞は薄壁化した, だが, まだ残っている。この時点で外来治療に切り替え, INH・PAS併用の弱い処方に変更した。写真3は12カ月目の所見で, 弱い処方にしたにもかかわらず, 陰影は更に改善し, 空洞は著しく薄壁化している。この時点で, 治療を終了した。写真4は治療終了後12カ月目のX線写真であるが, 治療終了後もX線所見は更に改善している。

総括および考案

D'esopoら¹⁾が菌培養陰性が3カ月以上続き, 全空洞が閉鎖し, X線所見が安定した状態を化学療法の目標点 therapeutic target point と名付けて以来, これが化学療法の効果あるいは終了時期判定の指標として広く用いられるようになり, 治療終了の時期については, 化学療法は target point に到達または空洞壁が菲薄化の状態に達してから12~18カ月続け, 厚壁空洞などを残すときは, 菌陰性化後3~4年継続すべきであるというのが, これまでのわが国での一般的な見解である。

私ども²⁾も, 初回治療では通常のSM・INH・PAS3剤併用を, 再治療では一次薬あるいはKM, TH, CSなどの二次薬を用いた際の適正な化学療法期間を明らかにする目的で, 治療期間と治療後の悪化との関係を検討して, 有空洞例では空洞閉鎖後も治療を1~1.5年続け, 菌陰性空洞例では菌陰性化後3~4年続ける必要があるという成績をすでに報告した。

ところが, RFPの登場は結核治療に革命的な変化をもたらし, 初回治療の段階で結核菌に対して殺菌的に作用するINHとRFPを含むもつとも強力な処方を用い, 化学療法の効果を高めて, 治療期間を大幅に短くしようとする短期化学療法 short-course chemotherapy

の研究³⁾⁻⁸⁾が各国で行なわれている。

東アフリカ³⁾では, 初回治療の菌陽性患者に各種の併用療法を6カ月間実施して治療を終了し, その後の経過を2年まで観察しているが, SM・INH・RFP3剤毎日6カ月併用の治療効果は優れており, 6カ月治療後の再排菌は2%にすぎず, SM・INH毎日6カ月併用における再排菌率29%に比してきわめて低率である。

フランス⁴⁾では, INH・RFP併用に最初の3カ月はSMかEBを加える方式で6, 9, 12カ月間治療し, 治療開始後18カ月まで経過を追跡しているが, 治療期間による差はみられず, いずれの群でも再排菌例は認められていない。

イギリス⁵⁾では, 初回治療の菌陽性患者において, INH・RFP併用に最初の2カ月はSMかEBを加える方式で短期療法を行なっているが, 6カ月治療群では治療中に菌陰性化しなかつたものが0.6%, 治療後再排菌したものが3%あつたのに対して, 9カ月治療群では全例菌陰性化し, 治療後再排菌例は1例もなく, それから, 最初の2カ月間SMを加えた群ではSMの副作用による中止が8%あつたのに対して, EBを加えた群ではEBの副作用による中止は1例もみられなかつたことから, 最初の2カ月間EBを加えるINH・RFP併用による9カ月治療方式が短期療法に適しているであろうとしている。

私どもも, 昭和47年から, 初回治療の菌陽性有空洞例に対して, SM・INH・RFP3剤併用を6カ月間行ない, その後INH・PAS2剤併用を6カ月間続けて1年で治療を終了する方式で短期療法を実施してきたが, その成績は対照のSM・INH・PAS併用に比して優れており, 早期に菌の陰性化がみられ, 治療後30カ月までの間に再排菌例は1例も認められていない。

このように, 菌所見を指標としてみた短期療法の遠隔成績は良好であるが, RFPを含む短期療法を評価するには, RFP使用症例の病巣内の菌の状態についても検討する必要がある。

それについては, 結核予防会結核研究所と当院において, RFP使用により菌陰性化した症例の切除肺空洞内

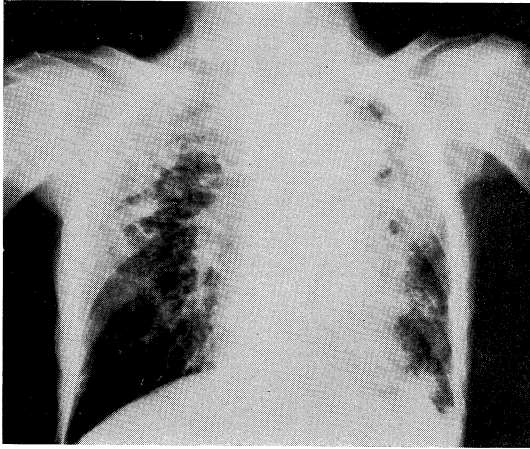


Photo 1. Before SM·INH·RFP treatment

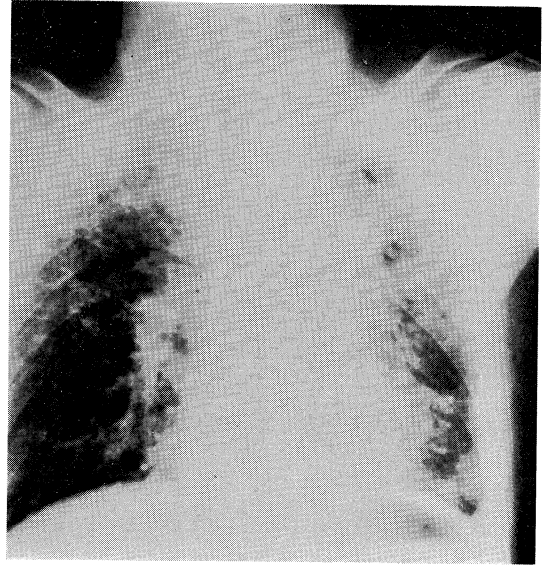


Photo 2. After 6 months treatment

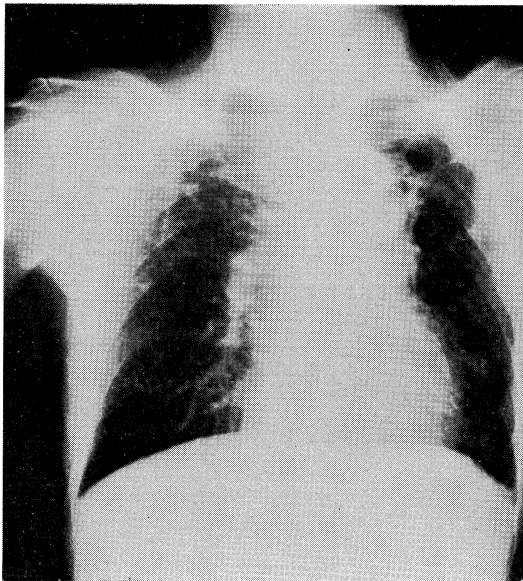


Photo 3. After 12 months treatment

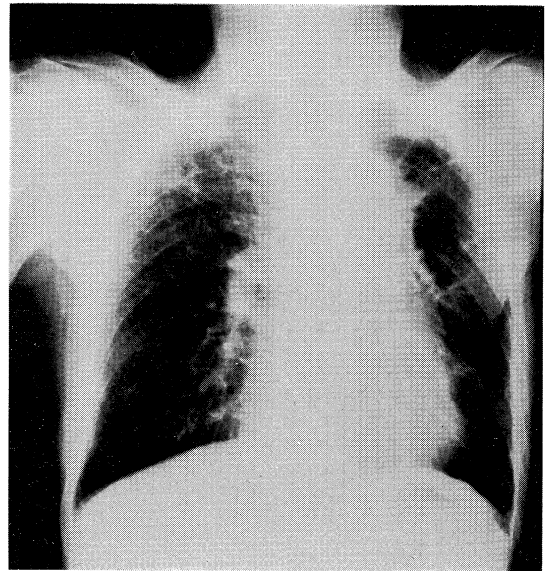


Photo 4. 12 months after treatment

の結核菌培養を行なった成績⁹⁾がある。すなわち、空洞内菌培養陽性の頻度は、喀痰中結核菌が術前3カ月以上陰性持続した場合、一次薬のみ使用群では67中8であったの 비해、RFP群では27中1のみが陽性で、術前6カ月以上陰性例では1例も陽性はみられておらず、RFPの有効性に関する臨床的研究成績を裏付けている。

次に短期療法の際のX線所見の経過については、私どもの成績では、治療12カ月で基本病変が中等度以上改善したものは80%、空洞が中等度以上改善したものは72%程度であり、この時点で治療を終了しているが、治療終了後もX線所見の改善がかなりの症例においてみられており、悪化は1例も認められていない。この成績は、INHとRFPを含む短期療法の場合、化学療法は必ずしもtarget pointに達するまで続ける必要のないことを示している。

短期療法の期間が6カ月でよいのか、あるいは9カ月、1年がよいかについては、なお今後の研究の結果に待たなければならないが、現在、私どもはSM・INH・RFP併用6カ月後のINH・PAS併用期間を3カ月に短縮して、9カ月で治療を終了する短期療法の研究を行なっている。

要 約

治療期間の短縮を目的として、昭和47年以来、初回治療の菌陽性有空洞肺結核を対象として、SM・INH・RFP併用を6カ月間行ない、その後INH・PAS併用を6カ月間続けて1年で治療を終了する短期化学療法を実施した。対照としては、SM・INH・PAS併用で18カ月以上治療した症例のうち、6カ月以内に菌陰性化したものを選び、両治療群の治療中および治療後30カ月までの経過を比較した。

1) 157例のSM・INH・RFP群では、全例が治療4カ月までに菌陰性化し、105例のSM・INH・PAS群に比べてより早期に菌が陰性化した。

2) 治療終了後9カ月以上経過を観察しえた95例のSM・INH・RFP群では、治療後2年6カ月までの間に再排菌例は1例もなかつたのに対して、105例のSM・INH・PAS群では3例に再排菌が認められた。

3) SM・INH・RFP群では、治療12カ月で胸部X線所見基本病変が中等度以上に改善したものは80%、空洞が中等度以上改善したものは72%であり、この時点で治療を終了したが、治療終了後さらにX線所見の改善が基本病変で37%、空洞で42%にみられ、悪化は1例もなかつた。この成績は、INHとRFPを含む短期療法の場合、化学療法は必ずしもtarget point到達まで行なう必要のないことを示している。

以上のごとくSM・INH・RFP併用の治療成績は優れており、現在、SM・INH・RFP6カ月併用後のINH・PAS併用期間を更に3カ月間短縮し、治療期間を9カ月とする短期療法の研究を行なっているが、その成績は改めて報告したい。

本論文の要旨は第50回および第51回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) D'esopo, N.D. et al.: Tr. 12th Conf. Chem. Tbc. V. A. A. N.: 229, 1953.
- 2) 山本和男: 結核, 47: 315, 1972.
- 3) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, ii: 237, 1974.
- 4) Brouet, G.: Bull. Int. Un. Tuberc., 49: 369, 1974.
- 5) Poppe de Figueiredo, F., et al.: Bull. Int. Un. Tuberc., 49: 382, 1974.
- 6) British Thoracic & Tuberculosis Association: Lancet, i: 119, 1975.
- 7) Fox, W., Mitchison, D. A.: Am. Rev. Resp. Dis., 111: 325, 1975.
- 8) 亀田和彦・木野智慧光: 結核, 49: 387, 1974.
- 9) 亀田和彦・岩井和郎 他: 結核, 50: 185, 1975.