

第53回総会招請講演

短期化学療法の実況、特に処方と機序に関連して

The 53rd Annual Meeting Invitation Lecture

THE CURRENT STATUS OF SHORT COURSE CHEMOTHERAPY WITH PARTICULAR REFERENCE TO REGIMENS AND MECHANISMS

Wallace FOX*

(Received for publication May 30, 1978)

短期化療について多くの貴重な報告が行なわれたこの学会で招請講演をする機会を与えられたことを光榮に思う。日本が塗抹陰性例に対する短期化療の研究を始めたことは嬉しいことで、この研究は日本では新患の80%が菌陰性なので国内的にも重要な研究であるが、世界中でこの課題を取り上げているのはホンコンと協同行なつていられるわれわれのグループだけであり、化療の機序は菌陽性例の研究で明らかにされるが、日常の臨床で実際に最も大きな問題は、菌陰性例をどのくらいの期間治療すべきかということなので、非常に意義があることと思う。

化学療法失敗の原因

化療失敗の原因としては、1) 処方が不適切であること(平均的に言えば2者併用は適切でない)、2) 副作用、3) 早期の治療からの脱落、4) 患者は受診しているが、服薬は止めているかまたは不規則にしか服用していない、5) 耐性菌感染の5つをあげることができる。過去には治療失敗の原因として初回耐性を重視していたが、その後の経験で3)と4)が最も大切であることが明らかにされた。

良い処方とは感性例だけでなく、耐性菌感染例も治せる処方であり、これを探求する方向に研究を進めるべきである。

全化療期間確実に服薬させる方法

化療期間を通じて確実に服薬させる方法としては、1) 監視下の服薬(医療スタッフの目の前で服薬させる方法)による間欠投与と、2) 化療期間の短縮の二つがあり、両者の併用も可能である。この講演の中で述べるデータでも、両者を併用している場合が多い。日本では監視下の

間欠投与は余り重視されていないようであるが、本当に確実に服薬させるためには、毎回監視下で服薬させる必要がある、このためには毎日法より間欠法の方がずっとやりやすい。両者を組み合わせて行なうことの重要性を強調しておきたい。

古典的化療と短期化療の相違点

古典的化療では耐性菌の発現を阻止することを目的として処方を選んでいった。耐性がつかなければ、菌はひとりで死ぬか、長期間のうちに併用薬剤によつて殺されていた。短期化療では薬の働きは全く異なっており、薬の作用機序と個々の薬の役割についてのわれわれの考え方を紹介する。

菌に対する働きとして、殺菌作用と滅菌作用をあげたい。殺菌作用は分裂し増殖中の菌を薬が殺す働きで、現在9種類の薬が殺菌作用をもつものとして知られている。滅菌作用とは病巣内に生き残り、ほとんど代謝をしておらず、そのため薬が効きにくい状態の菌を殺す働きである。滅菌作用という点ではRFPとPZAが特別の働きをもっており、INHとSMも大切であることが分かっている。この証明はパスツール研、米国、英国のMitchison、それに日本の研究者の動物実験の成績で得られている。しかしここでは臨床実験の成績の中から、これらの薬剤がもっている滅菌作用について検討してみることにする。

今一つ重要なことは、殺菌作用と滅菌作用が治療の当初から平行して働いていることである。治療開始時に既に生き残っている菌があり、これは滅菌作用で殺す必要がある。化療の最終段階では、生き残った菌を殺すことになるので、滅菌作用が仕上げをすることになる。

短期化療における殺菌作用と滅菌作用は、古典的化療

* From the MRC Tuberculosis and Chest Diseases Unit, U.K.

における耐性発現阻止とは全く異なる考え方であることを強調しておきたい。

RFP, PZA の短期化療における役割

RFP や PZA が短期化療で特別な働きをしている実際の証拠を臨床実験からみてみよう。まず短期化療の研究として、世界で最初に行なわれた東アフリカの第1次研究を紹介する。この研究では四つの6カ月処方を取り上げた。INH(H) と SM(S) はすべてに含まれており、これに RFP(R), PZA(Z), Tb₁(T) のいずれか一つを加えた3者と、HS の2者を比較した。対象例はいずれもかなり重症で結核菌塗抹陽性例である。後述する4カ月処方の対象もほぼ同じように重い病状の患者である。

成績は表1に示してある。殺菌作用の強さは治療開始後2カ月の菌陰性化率で示される。SHR が69%で最も高く、SHZ が66%でほぼこれに等しく、SHT と SH はともに49%と低率であった。治療開始後7~30カ月(治療終了後24カ月まで)の再発率も SHRは3%, SHZ は8%と低く、SHT は22%, SH は29%と高率であった。また再発例73のうち61(84%)は治療終了後6カ月以

内に起こっており、また68はHとSに感性でありこれらの傾向はその後の研究でも繰り返しまられている。6カ月治療で、ことに処方弱いときには、感性の菌がまだ残っていて、それが治療が終わると早期に発育してくると思われる。再発の少ない解釈としては、1)治療によつて病巣内の菌が減菌されたか、2)残った菌数が少ないので生体の防御機能が処理しえたかが考えられる。

実際のな面からみれば、4処方のいずれでもほとんど全例が6カ月後に培養陰性となつていることも大切なことである。この成績からみて、RFP と PZA は短期化療に大切な役割を果たしていることが明らかであり、一方 Tb₁ は静菌的な薬で、殺菌作用はなく、減菌作用もほとんどないと考えてよい。

静菌的な薬は短期化療に役立つであろうか

静菌的な薬である Tb₁ が短期化療に役立たないことは、他の静菌的な薬が短期化療に役立つかどうかという疑問をもたせる。EB は人に通常に用いられる量では静菌的な薬である。したがって短期化療ではあまり役立たないと予測していた。表2に示した成績は、EB(E) と

表1 第1次東アフリカ/BMRC の短期化療研究
(治療開始2カ月後の培養陰性率と7~30カ月間の再発)

処方	症例数	治療開始2カ月後の培養陰性率(%)	細菌学的再発例		再発の時期(治療開始後の月数)			INH, SM に感性の症例数
			総数	%	7~12	13~18	19~30	
6 HSR	152	69	4	3	3	1	0	4
6 HSZ	153	66	13	8	10	3	0	10
6 HST	104	49	23	22	20	2	1	22
6 HS	112	49	33	29	28	3	2	32
再発例計			73		61	9	3	68

表2 週1回法による EB・INH と RFP・INH の比較

研究の実施場所と年度	処方(年間)	治療中の失敗率(%)	終了後の再発率(%)
マドラス (1974)	E ₁ H ₁	25	35
シンガポール (1977)	R ₁ H ₁	5	1

表3 ホンコン/BMRC の第2次短期化療研究
(治療開始2カ月後の培養陰性率と治療終了後6カ月間の再発率)

処方	症例数	治療開始後2カ月の培養陰性率(%)	6カ月化療			8カ月化療		
			症例数	再発例	%	症例数	再発例	%
6 SHR	152	88	150	6	4			
2 SHRZ/S ₂ H ₂ Z ₂	167	95	90	3	3	88	2	2
2 SHRE/S ₂ H ₂ E ₂	171	81	86	16	19	87	7	8
4 S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ /S ₂ H ₂ Z ₂	164	93	74	4	5	83	1	1

INH 1年(マドラス)と、RH 1年(シンガポール)を比較したものである。初め14日間は E₁H₁ 群は SH E, R₁H₁ 群は SHR を毎日使い、その後50週は EH または RH を週1回用いた。投薬回数は両群とも64回である。治療中の失敗と再発を加えると、E₁H₁ 群は60%であるのに対して、R₁H₁ 群は6%であつた。両者の差は EB を64回、90 mg/kg 用いたことと、RFP を64回、600 mg 用いたことである。この成績は、RFP がすばらしい薬であり、EB は人に用いられる量では静菌的な薬であることを示している。

直接の比較を行なつた成績を表3に示した。ホンコンで行なわれた研究で、SHRZ を初め2カ月は毎日、その後 SHZ 週2回法で総治療期間6カ月と8カ月の2群と、SHRE を初め2カ月毎日、その後 SHE 週2回法で総治療期間6カ月と8カ月の2群の比較である。殺菌作用の指標となる治療開始後2カ月の培養陰性化率は、SHRZ が95%、SHRE で81%で著差がみられる。6カ月治療後の再発率も3%と19%でかなりの開きがある。治療期間を8カ月に延ばしても、2%と8%という差がみられている。PZA は強力な薬であり、EBはSHRに加えても効果に変わりがないことが分かる。

もう一つの静菌的な薬である PAS については、6カ月治療がどれくらい有効かという成績はない。しかしホンコンで1年前に行なつた研究で HSP を毎日6カ月、その後 HP を続ける処方で、6カ月に以降に再発がみられており、もし6カ月で治療を止めれば再発がもつと増えたと考えられる。

したがつて感性例では、Tb₁, EB, PAS のような静菌的な薬は短期治療には役に立たないと結論できる。初回耐性例では、それ以上他剤に耐性がつくのを防ぐ効果が期待できる。

SM の役割

では SM を加えることの意義はどうであらうか。日本では短期治療に SM をよく用いているので、この点はことに大切である。表4は東アフリカの第2次研究で、SHR で SM を毎日6カ月行なつた処方と、HR を比較したものである。2カ月後の菌陰性化率は SM を加えた方がやや高いが有意差ではない。治療終了後2年間の再発率は2%と7%で、この差は有意である。したがつて SM を毎日6カ月加えることによつて、何人かのより多くの患者を治しうが、その数は少ない。もし SM の使用期間を初め2~3カ月とすれば、その効果が更に小さくなると予想される。また HR を9カ月用いれば、SM を加えなくても再発はゼロになると思われる。したがつて HR のような有力な薬が併用で十分な期間用いられていれば、SM を加えることの意義は少ないと考えてよい。

今一つ重要なことは、表4に示した成績は30カ月までの成績であるが、その後5年まで観察して新たな再発は1例でいるだけで、早期の良い成績がそのまま持続しているということ、また再発例は使用薬剤に感性で、通常の一次薬によく反応して治つているということである。

初期強化の期間の問題

初期強化処方の期間をどのくらいにしたらよいかについて検討してみた。東アフリカの第3次研究では、SHRZ の4者併用を2カ月、その後 HT を4カ月と、4者1カ月、HT 5カ月を比較した。表5に示したように、2カ月後の菌陰性率には87%と67%という著差がみられるが、再発率の差は9%と15%で著しくない。この処方では8カ月治療した結果では、再発率は0%と5%で、4者

表4 東アフリカ/BMRC の第2次短期治療研究
(治療開始2カ月後の培養陰性率と7~30カ月の再発率)

処方	症例数	2カ月後の培養陰性率 (%)	細菌学的再発	%
6 SHR	171	70	4	2
6 HR	164	64	12	7

表5 初期強化処方の役割

研究の種類	6カ月処方	症例数	2カ月後の培養陰性率 (%)	再発率 (%)
東アフリカ第3次	2 SHRZ/4 TH	75	87	9
	1 SHRZ/5 TH	73	67	15
東アフリカ第1次	2 SH/4 SH	112	49	29

2カ月がやや良い成績を示している。初期強化をしない HS では、2カ月後の陰性率は49%、再発率は29%と、殺菌作用、滅菌作用ともに劣っている。したがって初期に処方強化することは、標準的な治療と同様に、短期治療においても極めて重要なことである。

午前のシンポジウムの島村座長は、初回耐性例にも短期治療を適用しうるかという疑問を提起した。強化処方を行なえば、用いられる薬の数が多いので、標準治療と同様に、短期治療でも初回耐性の問題を克服することができる。

初めから間欠投与が可能か

次にホンコンで行なわれた研究の中から、治療当初からずつと間欠法で続けた成績を紹介する。表3に示した処方、すなわち SHRZ か SHRE 2カ月、その後 RFP を除いた週2回法と、SHR 6カ月、更に SHRZ を始め4カ月週3回、その後 SHZ を週2回法で合計6カ月と8カ月行なう処方を比較したものである。表3にみるように、患者の病型は東アフリカとかなり異なっているホンコンにおいても、SHR 6カ月は再発率4%という優れた成績を示している。ホンコンでは菌陽性の新患すべてに対して、RFP を2カ月用いる予算はあるということであつた。毎日60回分なので、週3回にして4カ月用いる処方を作り、成績を比べてみることにした。その後は RFP を除いた3者を週2回法で続けた結果、再発率は6カ月治療で5%、8カ月治療で1%で、SHR 6カ月や SHRZ 2カ月・S₂H₂Z₂ 4~6カ月とほぼ等しかつた。現在 SHRZ を週3回法で6カ月投与する方式を研究中である。

われわれが間欠で監視下の投薬を重視するのは、この方式では患者が処方した薬をすべてのんでいることを確認できるからであり、毎日法で自己服薬させる方式では

服薬の確認ができない。日本でも間欠法で監視下の服薬をさせる方式を検討する必要があることを指摘しておきたい。

RFP 間欠投与時の副作用

RFP を週1~2回法で用いると flu 症候群のような免疫学的副反応が出現し、RFP に対する補体結合抗体が血清中にでてくることが知られている。上述したホンコンの研究で、副作用の出現率をみると表6のようになっている。副反応のあらゆるものを含めた発生率は12~28%であるが、薬を中止せねばならないほど重いものは低率で、今までのいろいろな処方と同じ程度である。肝炎はどの処方でも極めて少なく、起こつた症例でもそれが薬によるものか否かは明らかでない。また関節痛の発生頻度も間欠法の方が毎日法に比し少ない。

flu 症候群と RFP 抗体出現の頻度について、ホンコンでの研究成績をみると表7のようになる。flu 症候群と RFP 抗体は週1回法で最も高率にみられ、週2回法にするとある程度減るがなおかなりみられているのが、週3回法にすると毎日法と同じで、flu 症候群も RFP 抗体もほとんどみられなくなる。RFP による副反応の発生頻度についてみると、週2回法と週3回法の間に決定的な差がある。RFP の投与量は処方によつて異なつてはいるが、投与量がふえた影響よりも、投与回数を減らす方の影響が大きいことは明らかである。

RFP 週3回法は効果、副作用の出現率とも毎日法と同様であり、監視下の服薬ができるという利点もあるのので、日本でも検討する価値がある方法と思う。

治療期間をどこまで短縮しうるか

短期治療で期間をどこまで短縮しうるかは非常に重要な問題である。治療期間を1, 2, 3カ月という短い方

表6 ホンコン/BMRC 第2次研究(6カ月治療中の副作用)

処 方	症例数	副作用総数	%	肝 炎	%	関 節 痛	%	薬剤中止	%
SHR	224	46	21	3	1	0	0	7	3
SHRZ/S ₂ H ₂ Z ₂	276	74	27	3	1	19	7	11	4
SHRE/S ₂ H ₂ E ₂	261	31	12	1	<1	1	<1	7	3
S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ /S ₂ H ₂ Z ₂	268	76	28	1	<1	8	3	14	5

表7 RFP の服用回数と flu 症候群および RFP 抗体の発生頻度

RFP の服用方法	flu 症候群 (%)	RFP 抗体 (%)
毎 日 (10 mg/kg)	0.4	1.0
週 3 回 (12 mg/kg)	1.1	0.9
週 2 回 (25 mg/kg)	22.5	30.0
週 1 回 (25 mg/kg)	53.8	40.9

表8 短期化療の期間

研究の種類	処方	治療期間(月)	症例数	再発数	%
東アフリカ/BMRC (1970~75)	第1次 SHR	6	152	4	3
	第2次 SHR	6	171	4	2
Kreis 他 (1975)	SHR	3	47	7	15
	SH ₃ R ₃	3	44	5	11

表9 東アフリカとシンガポールにおける4カ月処方と6カ月処方の終了後6カ月間の再発

研究の種類	処方	症例数	再発数	%	再発例中感性数
東アフリカ	2SHRZ/2HRZ	105	9	9	9
	2SHRZ/2HR	107	9	8	9
シンガポール	2SHRZ/2HRZ	67	7	10	7
	2SHRZ/2HR	66	5	8	5
	2SHRZ/4HRZ	64	0	0	—
	2SHRZ/4HR	59	0	0	—

ら始めて、期間を延ばすことによつてどの位成績が上がるかという方向で検討できれば理論的には一番よいのであろうが、長い方から始めて短くするのではなく、短い方から延ばしていく方式は倫理的でないといえよう。仏の Kreis らの研究はこの点で非常に参考になる。SHR 6カ月治療で再発が少ないことは、東アフリカの第1次、第2次研究で明らかにされた。Kreis らは SHR 毎日3カ月と、SM 毎日 HR 週3回で3カ月法を試みた。再発率は表8にみるように、合わせて13%である。治療期間を6カ月から3カ月に短縮することによつて、再発率は増えたが、3%から13%で、短期化療を全く駄目にするというほどではない。

この成績をよくする方向としては、SHR に PZA を加えて初期を4者にすること、治療期間を4カ月にすることなどが考えられる。4者併用4カ月は東アフリカとシンガポールで試みられているので、その成績を紹介する。表9にみるように、化療の処方初め2カ月は SHRZ、その後は HRZ か HR で2カ月、計4カ月である。化療終了後6カ月間の再発率は東アフリカで9%と8%、シンガポールでは症例がまだ少ないが10%と8%ではほぼ同じ成績である。これらの再発率の値はそれほど高くはなく、観察を続けても10%前後に止まると推定される。また再発例はすべて用いた薬に感性であつた。

先進国では再発率10%というのは高すぎて受け入れられない。しかし途上国では、4カ月に90%が治るという成績は、国の結核対策として現在行なっている治療方式の成績に比べて遙かに優れている。また化療の強さを考えるとき、両側広汎性結核の90%を4カ月に治せるとい

うことは目ざましいことであり、殺菌的化療と滅菌的化療を組み合わせた新しい化療の目をみはらせる成果といえる。

今一つ大切なことは、維持期の処方に PZA を加えても、再発率には影響がないということである。PZA は短期化療の初期に用いる薬として重要な役割を果たしているが、維持期には効果がないということは予期しなかつた。しかし非常に面白い知見である。この機序については、基礎研究者が解明してくれることを期待している。

シンガポールでは全体の治療期間4カ月の他に、6カ月の群も作つたので、その成績を比較してみる。6カ月の症例数が少なく、終了後の観察期間も6カ月であるが、123例中再発0という成績が得られている。症例数が増え、観察期間が長くなつても同様な成績が確認できれば、この6カ月の処方はすばらしい処方といえる。

予期に反し4カ月に結核を治せないということには失望したが、4カ月に90%を治せるということは大した成績であり、また6カ月の成績はすばらしい。

菌の陰性化も早く、シンガポールの研究では2カ月に98%が陰性化し、3カ月に100%陰性化している。

先進国における短期化療

先進国の短期化療については、少なくとも英国では表10に示した英国とフランスの成績をもとにして、近代的な短期化療が行なわれている。フランスでは HR の期間を6、9、12カ月の3群に分け、当初3カ月に SM か

表 10 フランスと英国における短期化療の研究

研究担当者	処 方	化療期間 (月)	症例数	再発数	%	化療後の 観察期間 (月)
Brouet 他 (1976)	3SHR } HR 3EHR }	6	76	3	4	30
		9	86	0	0	27
		12	78	0	0	24
英国結核胸部疾患協会 (1976)	2SHR } HR 2EHR }	6	160	8	5	27
		9	135	0	0	24
		12	155	2	1	21
		18	127	0	0	15

表 11 東アフリカ/BMRC の短期化療研究
(初回耐性例に対する SHR, HR, SHRZ 6カ月治療後18カ月の成績)

耐性薬剤	化療中の失敗		化療終了後の再発		失 敗 率 (%)
	観 察 数	失 敗 例	観 察 数	再 発 例	
INH 単 独	53	2	48	10	24
SM 単 独	17	0	14	0	0
INH と SM	15	5	10	2	53

EB を毎日併用している。英国では HR の期間を 6, 9, 12, 18カ月の4群に分け、当初の SM か EB の併用期間を2カ月としている。フランスの成績では6カ月治療の再発が4%, 9カ月や12カ月治療では再発0であった。英国の成績では、再発率は6カ月治療5%, 9カ月0, 12カ月1.3%, 18カ月0であった。これらの結果に基づいて、英国の結核胸部疾患協会は、標準的な化療方式として HR 毎日9カ月に、当初2カ月 EB を毎日加える処方をお勧めした。これは現時点では合理的な勧告であるが、そのうちに9カ月治療は必要でないという成績が出され、また毎日用いる必要はなく、間欠法で監視下の投薬をする方が有利だということになると考える。当初2カ月 SM か EB を加えることがどれくらい意味があり、また RFP という高い薬をずっと毎日使う必要があるかという疑問が残されている。したがってこの9カ月化療は以前の古典的化療に比べればずっと優れているが、今後研究を続けることによつて、もつとよい化療の処方 が生まれてくると考えられる。

初回耐性の影響

SHR, HR, SHRZ のいずれかで治療した場合、INH 初回耐性例では、表11にみるように4人に1人が失敗し、SM 耐性例では失敗はなく、INH と SM の両者に耐性の例では2人に1人が失敗する。この成績は古典的な化療の場合と同様であるが、治療開始前の耐性検査成績が分かれば処方を変えうるので、短期化療がより不利ということはない。

表 12 種々の化療における薬剤の投薬回数

治療期間	投 薬 方 法	投 薬 回 数
2 年	1日2~4回	1,500~3,000
2 年	毎日	750
18カ月	当初2カ月毎日その後週2回	210
6カ月	毎日	190
3カ月	毎日	95
9カ月	週2回	78
1 年	当初2週毎日その後週1回	64

国の結核対策に短期化療を採用した場合の意義

短期化療が国の結核対策に採用された場合の意義としては、1)使用する薬の量が減り、慢性毒性が少なくなり、経費も少なくてすむ、2)患者に対する保健医療サービスの業務量を少なくできる、3)浮いた力を患者を受診させ、治療を続ける業務に集中させることができる、4)早期に脱落した者でも再発が少ない、5)治療終了後の定期観察を止めうることをあげることができる。

この中で特に4)が重要である。短期化療では多くの患者が極めて早く治つてゆくので、治療から早期に脱落した者でも、既に治つている者がかなりみられる。この点是非協力的な患者を扱う場合、特に大切なことである。

今後の短期化療研究の方向

種々の処方での投薬回数をまとめてみると、表12のようになる。最も長い2年間の治療で、1日分を2~4回

に分けて与えると、治るまでの投薬回数は1,500~3,000回になる。ずっと長い治療では、投薬回数は天文学的数字になる。薬の有効濃度をずっと維持する方式ではなく、間をおいて高い有効濃度にするという考え方を採用して、1日分を1回に投与すれば、2年間の治療でも投薬回数は750回になる。当初2カ月毎日、その後週2回法では210回に減る。もし6~3カ月に短縮しうれば、投薬回数は190~95回に減る。シンガポールで行なわれた初め2週毎日、その後週1回法で50週という方式(表2)では、64回の投薬で95%の患者を治すことができる。この処方では3週以降はPZAもSMも用いていないので、処

方を強化すればもつと少ない投薬回数でもつと早く治せると思う。

短期治療の今後の研究の方向は、どうすればより早く、より少ない投薬回数で治せるかということになる。投薬回数が少ないということは、監視下の服薬が容易であり、副作用が少なくなるからである。

25年前に結核の研究は魅力ある領域であつたが、以上述べたように、今日においてもなお結核の研究は非常に魅力あるものである。

(文責 島尾忠男：結核予防会結核研究所)