

## 総 説

## 肺結核の短期化学療法

山 本 和 男

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 53 年 5 月 8 日

## SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Kazuo YAMAMOTO\*

(Received for publication May 8, 1978)

## はじめに

化学療法の進歩に伴い、結核治療に関する考え方が大きく変わってきた。すなわち、かつては長期入院が結核治療の主流の地位を占めていたが、現在では結核治療は外来治療に重点をおき、入院治療はその期間をできるだけ短くする方向に進み、これまで長期化の一途を辿ってきた化学療法は、最近では短縮の方向に向けられるようになってきた。そして、今や短期化学療法は世界的にもつとも注目されている研究課題の一つになっている。

このときに当たり、第53回日本結核病学会総会において、肺結核の短期化学療法についての招請講演が Fox<sup>1)</sup>により、シンポジウム<sup>2)</sup>が島村座長のもと近藤、相沢、木野、浦上、豊原、橋本の参加により行なわれたが、その内容の詳細は近く本誌に掲載されるので、ここには述べず、今回はこれまでの諸家の研究成績に私どもの成績を加え肺結核の短期化学療法について総説してみたい。

## 短期化学療法の意義

1) 治療終了後の再悪化を最小限にとどめるために、化学療法をどれくらいの期間行なえばよいかというと、菌が陰性化し、空洞が閉鎖または薄壁となり、X線所見が不変の状態に達してから12~18カ月くらい続け、厚壁空洞などを残すときは、菌陰性化後3~4年続ける<sup>3)</sup>というのが、今までのわが国での一般的な考え方であるが、わが国では化学療法の期間が長すぎる傾向がみられ、初回治療の肺結核でも2年以上続けられる場合が多い。

ところで、2年も3年も長期にわたって服薬を続けることは実際には大変なことであつて、これが6カ月とか1年の治療で目的が達せられるようになれば、社会復帰

を早めることにも連なり、患者には非常にありがたいことになると思われる。

短期化学療法が従来の長期化学療法に劣らないということになれば、これは結核治療の革命といえるであろう。

2) 化学療法失敗の最大の原因の一つは、服薬の不規則と治療の中絶であるといわれているが、治療開始6カ月目ごろから服薬の不規則化が進行し、治療期間が長期になるに従い、服薬の不規則化や治療の中絶が増加して行く。

治療期間の短縮は、この治療期間が長すぎるために生じていた服薬の不規則化や治療の中絶を防ぐのに役立つことは明らかである。全体の治療期間が短いとわかれば、患者への説得がやりやすく、服薬についての患者の協力が得られやすくなる。

3) 治療期間が長くなるに従い抗結核剤による副作用の出現頻度が高くなるので、治療期間の短縮は副作用の発現防止に役立つことになる。

## 短期化学療法の成績

## 1. 毎日治療の短期療法

1) 東アフリカの第1次研究<sup>4)~7)</sup>

世界で初めての短期化学療法の研究が、Foxらによつて東アフリカで1970年に開始され、その第1報<sup>4)</sup>が1972年に発表された。

この研究では、初回治療の菌陽性肺結核患者に4種類の併用療法を6カ月間実施して、そこで治療を終了し、その後の経過を2年まで観察している。その第3報<sup>6)</sup>をみると、治療6カ月までにSM・INHの2例を除いて全例菌陰性化し、治療終了後の再排菌率は、表1のごとくSM・INH・RFPでは3%、SM・INH・PZAでは8%と

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

Table 1. Bacteriological Relapses from 7 to 30 Months

| Series                 | Total patients | Bacteriological relapses |      | Relapse in months |       |       |
|------------------------|----------------|--------------------------|------|-------------------|-------|-------|
|                        |                | No.                      | %    | 7~12              | 13~18 | 19~30 |
| SM·INH·RFP             | 152            | 4                        | (3)  | 3                 | 1     | 0     |
| SM·INH·PZA             | 153            | 13                       | (8)  | 10                | 3     | 0     |
| SM·INH·Tb <sub>1</sub> | 104            | 23                       | (22) | 20                | 2     | 1     |
| SM·INH                 | 112            | 33                       | (29) | 28                | 3     | 2     |

(East African/Brit. Med. Res. Councils<sup>9)</sup>)

低く、SM·INH·Tb<sub>1</sub> では22%、SM·INH では29%と高く、SM·INH·RFP の成績がもつとも優れている。再排菌は治療終了後6カ月以内にその大部分が起こっており、それ以後は少なく、再排菌例の菌はほとんどすべて薬剤に感性を示している。その後4年半までの遠隔成績<sup>7)</sup>を追求しているが、SM·INH·RFP では2年以降4年半までの再排菌は1例に認められているにすぎない。

この研究によつて、初回治療菌陽性の肺結核患者では、INH と RFP を含む強力な併用療法により、治療期間を6カ月程度にまで短縮しうることが立証された。

#### 2) ブラジルとアルゼンチンの成績

ブラジルの Poppe<sup>8)</sup>は、SM の代わりに EB を用い、EB·INH·RFP で6カ月間治療し、治療終了後2年までの再排菌率は4%であつたといひ、アルゼンチンの Pilheu<sup>9)</sup>は、EB·INH·RFP で患者を働かしながら外来治療をし、再排菌は99例中1例にみられたのみであつたと述べている。

それから、アルゼンチンの Montaner<sup>10)</sup>は、最初の2カ月間だけ EB·INH·RFP で初期強化治療を行ない、その後の継続期間は INH 単独あるいは RFP 単独で4カ月間治療しているが、1年以内の再排菌は61例中1例のみであつたと報告している。

これらの成績は、短期化学療法の処方として INH·RFP に SM と EB のいずれを加えても、その効果に大差がなく、また短期化学療法の全期間を通じて強力な処方を必ずしも用いる必要がなく、2カ月の初期強化治療後は少し弱い処方に変更しても差支えないであろうことを示唆している。

#### 3) インドとフランスの成績

インド<sup>11)</sup>では、5カ月の短期化学療法を試みているが、SM·INH·RFP·EB では治療終了後8カ月までに再排菌は1例もなく、SM·INH·EB·PZA では27例中3例に再排菌がみられており、前者が優れている。

フランスの Kreis<sup>12)</sup>は、3カ月の短期治療を試みているが、治療3カ月までにほぼ全例菌は陰性化しているが、SM·INH·RFP 毎日3カ月治療では治療終了後2年までの再排菌率は11.4%であり、SM 毎日·INH·RFP 週3日3カ月治療では14.9%であつた。

これらの成績は、短期化学療法の期間を5カ月程度に

まで短縮しうるとしても、3カ月まで短縮することはなかなか困難であろうことを示している。

#### 4) イギリスの成績

イギリスの British Thoracic and Tuberculosis Association<sup>13)14)</sup>では、初回治療菌陽性の肺結核患者において、INH·RFP に最初の2カ月間 SM あるいは EB を加える方式で短期療法を行なっている。それをみると、6カ月治療では治療終了後2年間に再排菌が5%あつたのに対して、9カ月治療では再排菌が1例も認められていない。なお SM 使用例では SM 副作用による中止が8%あつたが、EB 使用例では EB の副作用による中止は1例もみられていない。

この成績から、最初の2カ月間 EB を加える INH·RFP による9カ月治療はイギリスにおける肺結核の標準的的化学療法として推奨しうると述べている。

しかし RFP を9カ月間続ける必要があるかどうかについては、なお検討する必要があると考えられる。

Lees<sup>15)</sup>は INH·RFP·EB を3カ月半行ない、その後は INH·RFP あるいは INH·EB を1年まで続けて治療を終了し、その後の経過を1年間観察しているが、INH·RFP と INH·EB のいずれでも再排菌例が1例もなかつたことから、初期強化期間後は RFP を必ずしも続ける必要がなく、INH·EB でも充分であるとしている。

#### 5) 羽曳野病院の成績

##### a. 第1次研究、12カ月の短期療法<sup>16)</sup>

私も、昭和47年から、初回治療の菌陽性有空洞肺結核患者において、表2のごとく SM·INH·RFP を6カ月間行ない、その後 INH·PAS 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。

治療中の培養菌陰性化率の推移をみると、図1のごとく SM·INH·RFP では早期に菌が陰性化し、2カ月ですでに87%を示し、対照の SM·INH·PAS の71%に比して有意に高く、全例4カ月までに菌陰性化している。

SM·INH·RFP では、SM·INH·PAS に比してX線所見の改善が優れていたが、治療12カ月で基本病変と空洞が中等度以上の改善を示したものはそれぞれ80%と72%程度であつて、この時点で治療を終了している。しかし治療終了後もX線所見の改善が基本病変で37%、空洞

Table 2. Drug Regimens for the Two Groups

| Group      | Drug regimens  |                                    |  |
|------------|--|------------------------------------|--|
|            | 1~6 Months   | 7~12 Months                        | 13~18 Months   |
| SM·INH·RFP | SM 1g daily for 2~3 months & twice weekly thereafter<br>INH 400 mg daily<br>RFP 450 mg daily | INH 400 mg daily<br>PAS 10 g daily | No treatment   |
| SM·INH·PAS | SM 1g daily for 2~3 months & twice weekly thereafter<br>INH 400 mg daily<br>PAS 10 g daily   | the same →                         | the same →<br>or<br>INH 400 mg daily<br>PAS 10 g daily |

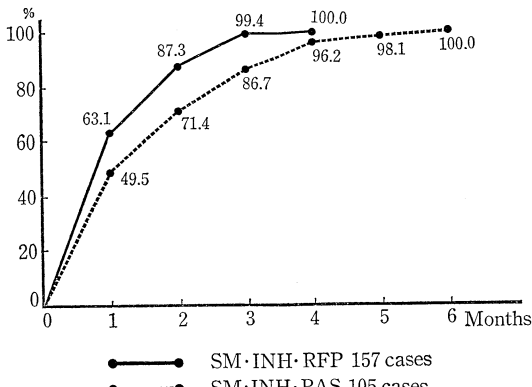


Fig. 1. Sputum conversion by culture.

Table 3. Bacteriological Relapse during 36 months Period after Stopping Chemotherapy

| Group           | SM·INH·RFP | SM·INH·PAS |
|-----------------|------------|------------|
| Number of cases | 95         | 105        |
| Relapse         | 0          | 3          |

で42%にみられ、悪化は1例もなかつた。

治療終了後の遠隔成績は3年までみているが、表3のごとく SM·INH·RFP では再排菌例が1例もなかつたのに対して、対照の SM·INH·PAS 長期併用では再排菌が105例中3例に認められている。

b. 第2次研究, 6~9カ月の短期療法<sup>17)</sup>

12カ月の短期化学療法が良好であつたので、昭和51年6月から、6~9カ月の短期化学療法を実施した。

治療方式は、表4のごとく SM·INH·RFP 毎日3カ月、次の処方では治療開始後1カ月目の検痰成績により決定し、培養陽性例では SM 週2日·INH·RFP 毎日を3カ月間行ない、その後は INH·PAS を3カ月間続けて9カ月で治療を終了することにした。培養陰性例では INH·RFP を3カ月間行ない、6カ月目の時点で空洞の有無によりふり分け、空洞残存例では INH·PAS を3カ月間続けて9カ月で治療終了、空洞閉鎖例では6カ月

目の時点で治療を終了するか、あるいは INH 単独で更に3カ月治療を続けることとした。

なお SM は高齢者や体重の少ないものでは1回の注射量を0.5~0.75gとし、SMがその副作用などのため使用困難な場合には、SMの代わりにEBを用いることとした。

この方式で治療した109例の治療終了後18カ月までの遠隔成績をみると、治療終了後7カ月目に1例で塗抹のみで1回だけ菌陽性がみられたが、培養では再排菌は1例にも認められていない。

この6~9カ月の短期化学療法の治療成績はすぐれており、現在、私どもは初回治療の菌陽性肺結核患者をこの方式で治療している。

2. 毎日と間欠治療を組み合わせた短期療法

外来での服薬を確実にするため、薬剤を週2回あるいは1回医師の目の前で直接患者に服用させる管理下の間欠化学療法 supervised intermittent chemotherapyが外国では盛んに行なわれており、適切な薬剤を用いた間欠療法は治療効果が優れているばかりでなく、副作用の少ない点でも有利であることが認められている。

そこで、初期強化期間 initial intensive phase は毎日治療を行ない、その後の継続期間 continuation phase は間欠治療に移す短期療法、すなわち毎日と間欠治療を組み合わせた短期化学療法が試みられている。

1) 東アフリカの第2次研究<sup>18)19)</sup>

この研究は表5に示した4つの処方による6カ月治療の効果を比較している。

治療2カ月目の培養陰性化率は、SM·INH·RFP·PZAでもつとも高く82%、次いで SM·INH·RFP の70%、INH·RFP の64%の順であつたが、6カ月後にはほとんど全例菌陰性化している。

治療終了後2年までの再排菌率は、表5のごとく SM·INH·RFP では2%、INH·RFP では7%であつて、INH·RFP に SM を加えることによつて再排菌率は低くなっている。

Table 4. Short-course (6~9 Months) Chemotherapy

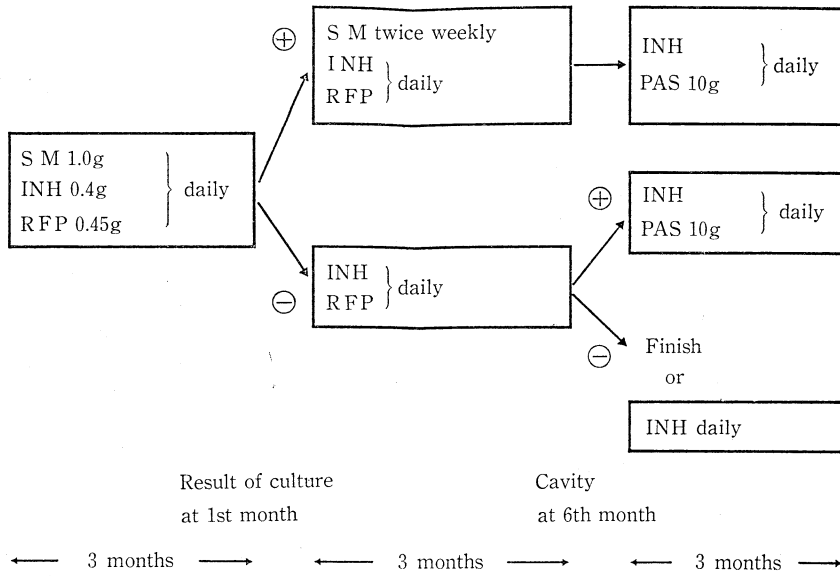


Table 5. Bacteriological Relapse from 7 to 30 Months

| Series                                       | Total patients | Bacteriological relapse |     | Relapse in months |       |       |       |
|--|----------------|-------------------------|-----|-------------------|-------|-------|-------|
|  |                | No.                     | %   | 7~12              | 13~18 | 19~24 | 25~30 |
| 6 SM·INH·RFP                                 | 171            | 4                       | (2) | 4                 | 0     | 0     | 0     |
| 6 INH·RFP                                    | 164            | 12                      | (7) | 10                | 1     | 0     | 1     |
| 2 SM·INH·RFP·PZA → 4 INH·Tb <sub>1</sub>     | 179            | 13                      | (7) | 11                | 1     | 0     | 1     |
| 2 SM·INH·RFP·PZA → 4 SM·INH·PZA twice weekly | 159            | 7                       | (4) | 7                 | 0     | 0     | 0     |

(Second East African/Brit. Med. Res. Council Study<sup>193</sup>)

SM·INH·RFP·PZA 毎日2カ月、以後 SM·INH·PZA 週2日4カ月の再排菌率は4%と低く、毎日と間欠治療を組み合わせた短期化学療法の有効性を示している。

2) アルゼンチンとシンガポールの成績

アルゼンチンの Dubra<sup>20)</sup> は、INH·RFP 毎日6カ月と INH·RFP 毎日2カ月、以後 INH·RFP 週2日4カ月の治療効果を比較して、治療終了後の再排菌率は前者で1.1%、後者で3.1%であったことを認め、INH·RFP 毎日と間欠治療を組み合わせた短期療法は INH·RFP 毎日治療の短期療法と同等に有効であると結論している。

シンガポール<sup>21)22)</sup>では、SM·INH·RFP 450 mg 毎日2週間、その後は INH·RFP 900 mg 週2日、INH·RFP 600 mg 週2日、INH·RFP 900 mg 週1日、INH·RFP 600 mg 週1日のいずれかで12カ月まで治療し、4処方と比較している。

治療失敗例は、INH·RFP 週2日にはなく、INH·RFP

900 mg 週1日に3%、INH·RFP 600 mg 週1日に8%みられている。治療終了後1年半までに再排菌は INH·RFP 900 mg 週2日と INH·RFP 900 mg 週1日にそれぞれ2%認められているのみである。RFP 間欠使用による副作用は INH·RFP 900 mg 週1日でもつとも多く、INH·RFP 600 mg 週2日で少なくなっている。

以上の4処方の中では、SM·INH·RFP 450 mg 毎日2週間、以後 INH·RFP 600 mg 週2日がかもつとも優れているようである。

わが国でも、最初は毎日法で初期強化治療を行ない、その後は間欠法に移す短期化学療法がかもつと広く検討されてもよいのではないかと考えられる。

短期化学療法の基礎となる考え方

1. 化学療法の実施について

1) 肺結核の短期化学療法は、治療開始当初に INH と RFP を含むできるだけ強力な処方初期強化化学療法

法 initial intensive chemotherapy を行ない、早期に徹底的な菌陰性化をはかり、治療終了後の再排菌を最小限にして、治療期間を大幅に短縮することを目的としている。

化学療法の初期の段階は最終成績に決定的影響があり、治療2カ月目の時点で高い培養菌陰性化率を示す処方では強力であるといわれているが、さきに述べた SM・INH・RFP・PZA, SM・INH・RFP, EB・INH・RFP はいずれも治療2カ月目に69%以上の菌陰性化率を示しており、短期化学療法の処方として適している。

これらの処方により、初回治療菌陽性の肺結核患者の治療期間を6~9カ月に短縮することが可能となつたが、RFP や SM を全期間用いる必要があるかどうかについては、なお検討の余地がある。

なお SM に副作用のあるとき、あるいは SM や INH に未治療耐性のあるときは、EB などに薬剤を変更する必要がある。

2) Fox<sup>23)24)</sup>らは、短期化学療法においては、殺菌作用 bactericidal activity を有する薬剤を用いて分裂増殖している菌を殺し、次いで薬剤の滅菌作用 sterilising activity によつて病巣内で分裂を休止し代謝的にも不活性な菌 persists を死滅させることが必要であるという。そして、INH と RFP は1の力を有する殺菌剤、SM はアルカリ性の組織で、PZA は酸性の組織で有効で、この両剤はそれぞれ0.5の力を有する殺菌剤、EB は普通の常用量では静菌剤 bacteriostatic drug であるといい、更に RFP と PZA は滅菌作用を有し<sup>23)~25)</sup>、INH と SM にも弱いながら滅菌作用があると述べている。RFP に滅菌作用のあることは、わが国でも金井<sup>26)</sup>のつとに認めているところである。

この Fox らの考えによると、SM・INH・RFP・PZA は殺菌作用3でもつとも強く、SM・INH・RFP は2.5でこれに次ぎ、EB・INH・RFP は2で少し劣ることになる。

Fox らの PZA に対する評価は高く、EB に対する評価は低いが、わが国の臨床研究の成績からみると、EB はもつと高く評価されるべきであると考えられる。

3) 抗結核剤の1日1回内服と分服法の間に、治療効果ならびに副作用について差がなければ、服薬を忘れることの少ない点で1回法は化学療法を確実に実施するのに有用な方法である。

薬剤の1日1回内服法の効果は、2~3回分服に劣らないことがすでに認められており<sup>24)27)</sup>、抗結核剤の内服は1日1回でよい。

更に外来での服薬を確実にするため、初期強化治療後の継続期間の治療は、管理下の間欠療法が行なわれることがある。

## 2. 化学療法の終了時期について

1) Désopoら<sup>28)</sup>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的目標点 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、X線所見の推移により治療終了時期の判定がなされてきた。

ところが、殺菌的に作用する INH と RFP を含む短期化学療法の場合、化学療法は必ずしも target point まで続ける必要がなく、菌所見の推移により治療終了時期を決定して差支えない。羽曳野病院の第一次研究の成績はこのことの妥当性を示している。

短期化学療法の実施に際しては、菌所見を重視すべきであり、X線所見重視の従来の考え方を改めることが必要である。

2) RFP 使用により菌陰性化した症例の切除肺空洞内の結核菌培養を行なつた亀田ら<sup>29)</sup>の成績では、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、一次薬のみ使用例では67中8であつたのに比べ、RFP 例では27中1のみが陽性で、術前6カ月以上陰性例では1例も陽性がみられていない。

療研の成績<sup>30)</sup>では、喀痰中結核菌が術前6カ月以上陰性持続した場合、切除肺病巣内菌培養陽性率は、SM・INH・EB 例では7.7%、SM・INH・PAS 例では9.3%であつたのに対し、SM・INH・RFP 例では0、途中薬剤変更で RFP を加えた例では1.4%であつたにすぎない。

これらの成績は、RFP を含む短期療法の細菌学的悪化が少ないという優れた臨床成績の裏付けになるものであり、治療終了の時期を判断する場合の一つの大きい拠りどころとなる。

## おわりに

結核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、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。

初回治療菌陽性の肺結核患者では、殺菌的な作用を有する INH と RFP を含む SM・INH・RFP あるいは EB・INH・RFP などにより、治療期間を6~9カ月まで短縮することが可能になつたが、RFP を治療の全期間用いる必要があるか、SM や EB を INH・RFP にどのくらいの期間加えればよいかなどについては、なお検討の余地がある。

私どもは、私どもおよびその他のいくつかの成績からみて、初期強化治療の期間は6カ月までとし、その後の継続期間は INH・EB, INH・PAS あるいは INH 単独などの弱い処方に切り替えてよく、または間欠療法を行なつてもよいと考えている。

もつとも、未治療耐性あるいは副作用のある患者、糖尿病その他の合併症のある患者、重篤な症状を有する患

者などの場合は、それぞれ case by case に処方あるいは治療期間を変更する必要があることは言をまたない。

短期化学療法の研究はこれまで主として初回治療菌陽性の肺結核患者を対象として行なわれてきたが、初回治療菌陰性の軽症例における短期化学療法あるいは再治療例における治療期間短縮の問題は今後の重要な研究課題である。

## 文 献

- 1) 第53回総会招請講演, Fox, W.: 結核, 53 : 159, 1978.
- 2) 第53回総会シンポジウムII: 結核, 53 : 174, 1978.
- 3) 日本結核病学会治療専門委員会: 結核, 49 : 349, 1974.
- 4) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, i : 1079, 1972.
- 5) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, i : 1331, 1973.
- 6) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, ii : 237, 1974.
- 7) East African/Brit. Med. Res. Council Study: Amer. Rev. Resp. Dis., 116 : 3, 1977.
- 8) Poppe de Figueiredo, F. et al.: Bull. Int. Union Tuberc., 49 : 382, 1974.
- 9) Pilheu, J. A.: Chest, 71 : 583, 1977.
- 10) Montaner, L. J. G. et al.: Bull. Int. Union Tuberc., 51 : 87, 1976.
- 11) Research Committee of Tuberc. Association of India: Bull. Int. Union Tuberc., 51 : 65, 1976.
- 12) Kreis, B. et al.: Bull. Int. Union Tuberc., 51 : 71, 1976.
- 13) British Thoracic & Tuberculosis Association: Lancet, i : 119, 1975.
- 14) British Thoracic & Tuberculosis Association: Lancet, ii : 1102, 1976.
- 15) Lees, A. W. et al.: Lancet, i : 1232, 1977.
- 16) 山本和男他: 結核, 52 : 39, 1977.
- 17) 山本和男他: 結核, 52 : 168, 1977.
- 18) Second East African/Brit. Med. Res. Council Study: Lancet, ii : 1100, 1974.
- 19) Second East African/Brit. Med. Res. Council Study: Amer. Rev. Resp. Dis., 114 : 471, 1976.
- 20) Dubra, F. A.: Bull. Int. Union Tuberc., 51 : 61, 1976.
- 21) Singapore Tuberc. Service/Brit. Med. Res. Council: Lancet, ii : 1105, 1975.
- 22) Singapore Tuberc. Service/Brit. Med. Res. Council: Amer. Rev. Resp. Dis., 116 : 807, 1977.
- 23) Fox, W. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 111 : 325, 1975.
- 24) Fox, W.: Proc. roy. Soc. Med. : 70, 4, 1977.
- 25) Grosset, J.: Bull. Int. Union Tuberc., 53 : 5, 1978.
- 26) 第49回総会シンポジウムI, 金井興美: 結核, 49 : 269, 1974.
- 27) 馬場治賢他: 結核, 47 : 221, 1972.
- 28) Désopo, N. D. et al.: Tr. 12th Conf. Chem. Tuberc. V. A. A. N.: 229, 1953.
- 29) 亀田和彦他: 結核, 50 : 185, 1975.
- 30) 療研外科療法研究科会, 塩沢正俊他: 結核, 53 : 190, 1978.