

原 著

抗結核薬の投与期間の実態について

結核療法研究協議会

(委員長:五味二郎)

受付 昭和53年5月31日

A SURVEY ON THE DURATION OF CHEMOTHERAPY FOR
PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN JAPAN

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN*

(Chairman: Jiro GOMI)

(Received for publication May 31, 1978)

The duration of chemotherapy of 416 pulmonary tuberculosis patients who were subjected to the cooperative chemotherapy studies of RYŌKEN in 1968, 1969 and 1972, was investigated.

The survey revealed that the proportion of patients treated for more than 3 years was 39.6% even in moderately advanced and previously untreated cases and 59.3% in far advanced cases. The similar and even longer term chemotherapy was also seen in retreatment cases and in failure cases using primary drugs, and the patients who were administered drugs for more than three years occupied about eighty per cent.

The duration of chemotherapy was longer, as the time of conversion of bacilli was delayed. In addition to this, X-ray findings, such as existence of cavity or type of cavity also showed a great influence to the duration of chemotherapy.

It was thought that tuberculosis patients were treated for longer term unnecessarily, because the relapse in this subjects was very few regardless of the duration of chemotherapy.

はじめに

近年 RFP の出現によつて結核の化学療法の治療期間を短縮しようとする研究が数多く行なわれている^{1)~3)}。しかし現状は必ずしも短期ではなく、かなり長期の化学療法が行なわれているので、その実態を把握し、更に遠隔成績との関連で適正な治療期間を知らんとした。

研究対象

療研が過去に行なつた化学療法に関する研究のうち、

昭和43年に行なつた EB を含む多剤併用の治療効果⁴⁾の研究対象となつた116例 (EB 群)、昭和44年の一次抗結核薬による治療失敗例に対する RFP の治療効果⁵⁾の研究対象となつた167例 (RFP 群)、および昭和47年の入院時薬剤耐性調査⁶⁾⁷⁾の対象となつた133例 (入院時耐性調査群)、合計416例を対象とした。研究開始時に研究対象となつたもののうち、死亡したり、その後の追及で住所変更等で行方のわからないことが既に判明しているものについては、本研究の対象から除外してある。

表1に示すように、RFP 群は最も重症で、高度進展

* From the Research, Committee RYŌKEN, c/o Inform. JATA, Suidobashi Bldg. 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

表1 症例の背景

		E B 群		R F P 群		入院時薬剤耐性調査群	
治療開始		昭和43年		昭和44年		昭和47年	
初回・再治療の別		初回治療		一次薬失敗でRFPに変更		初回・再治療	
例数		116	100	167	100	133	100
N T A	高度	57	49.1	127	76.0	44	33.1
	中等度	59	50.9	40	24.0	89	66.9
年齢	39歳以下	77	66.4	60	35.9	60	45.1
	40歳以上	39	33.6	107	64.1	73	54.9
空洞	なし	6	5.2	1	0.6	41	30.8
	非硬化壁	83	71.6	11	6.6	49	36.8
	硬化壁	27	23.3	155	92.8	43	32.3
	1 =	43	37.1	29	17.4	36	27.1
	複数	67	57.8	137	82.0	56	42.1
耐性 (一次薬)	あり	0		118	70.7 (100)	66	49.6 (100)
	3 剤			34	(28.8)	9	(13.6)
	2 剤			45	(38.1)	22	(33.3)
	1 剤			39	(33.1)	35	(53.0)

表2 初回・再治療別，進展度別治療期間

治療期間	初回治療		再治療		R F P 群		計	
	中等度	高度	中等度	高度	中等度	高度	中等度	高度
～1年	10 9.4	1 1.2	2 4.8	0	0	0	12 6.4	1 0.4
1～2年	15 14.2	10 12.3	7 16.7	0	4 10.0	6 4.7	26 13.8	16 7.0
2～3年	32 30.2	14 17.3	11 26.2	3 15.0	5 12.5	11 8.7	48 25.5	28 12.3
3～4年	20 18.9	16 19.8	7 16.7	4 20.0	5 12.5	16 12.6	32 17.0	36 15.8
4～5年	16 15.1	18 22.2	12 28.6	12 60.0	2 5.0	20 15.7	30 16.0	50 21.9
5年～	6 5.7	14 17.3	0	0	17 42.5	68 53.5	23 12.2	82 36.0
不明	7 6.6	8 9.9	3 7.1	1 5.0	7 17.5	6 4.7	17 9.0	15 6.6
計	106 100	81 100	42 100	20 100	40 100	127 100	188 100	228 100
再掲 ～3年	57 53.8	25 30.9	20 47.6	3 15.0	9 22.5	17 13.4	86 45.7	45 19.7

例が76.0%を占め，硬化壁空洞を有するものが92.8%で，SM・INH・PAS のいずれかに耐性のあるものが70.7%であった。しかも耐性のあるもののうち28.8%は，この3剤のいずれにも耐性を有していた。EB群は初回治療例で，6例5.2%を除いて空洞があつたが，硬化壁空洞のあるものは23.3%のみで，また薬剤耐性のあるものもなかつた。入院時薬剤耐性調査群は初回治療例と再治療例が半数ずつで，耐性のあるものも半数であつた。

研究方法

各研究当時の調査表から選んだ患者について，主治医に治療終了時点，治療中および終了後の排菌，悪化，死亡の有無，最終診療時の日時と現状を問い合わせた。こ

の結果，最近の情報の不足しているものについては，その患者の所属する保健所に調査を依頼した。

研究成績

416例中384例，92.3%の治療期間を明らかにすることができた。治療終了時点の不明だつたものは32例であつた。

①進展度別治療期間

416例中1年以内に治療を中止したものは13例，3.1%のみで，2年以内に中止したものは55例，13.2%のみであつた。3年以内の治療は131例，31.5%で，4年以内に治療を終了したもので199例47.8%で半数に満たなかつた。5年以上の治療例も105例，25.2%あり，長

表3 空洞の型別治療期間

治療期間	初回治療			再治療			RFP群			計		
	硬化壁多	その空洞	なし	硬化壁多	その空洞	なし	硬化壁多	その空洞	なし	硬化壁多	その空洞	なし
～1年	2 6.5	6 4.7	3 11.1	0	2 10.5	0	0	0	0	2 1.1	8 4.4	3 6.3
1～2年	5 16.1	14 10.9	6 22.2	1 4.3	3 15.8	3 15.0	6 4.5	4 12.1	0	12 6.4	21 11.6	9 18.8
2～3年	3 9.7	35 27.1	8 29.6	5 21.7	2 10.5	7 35.0	14 10.5	2 6.1	0	22 11.8	39 21.5	15 31.3
3～4年	6 19.4	26 20.2	4 14.8	5 21.7	5 26.3	1 5.0	14 10.5	7 21.2	0	25 13.4	38 21.0	5 10.4
4～5年	6 19.4	23 17.8	5 18.5	11 47.8	6 31.6	7 35.0	17 12.8	5 15.2	0	34 18.2	34 18.8	12 25.0
5年～	4 12.9	15 11.6	1 3.7	0	0	0	72 54.1	12 36.4	1	76 40.6	27 14.9	2 4.2
不明	5 16.1	10 7.8	0	1 4.3	1 5.3	2 10.0	10 7.5	3 9.1	0	16 8.6	14 7.7	2 4.2
計	31 100	129 100	27 100	23 100	19 100	20 100	133 100	33 100	1	187 100	181 100	48 100
再掲 ～3年	10 32.3	55 42.6	17 63.0	6 26.1	7 36.8	10 50.0	20 15.0	6 18.2	0	36 19.3	68 37.6	27 56.3

表4 菌陰性化時期別治療期間

治療期間	初回治療			再治療			RFP群			計		
	陰性化 3カ月以内	陰性化 4カ月以降	陰性化後 再排菌	陰性化 3カ月以内	陰性化 4カ月以降	陰性化後 再排菌	陰性化 3カ月以内	陰性化 4カ月以降	陰性化後 再排菌	陰性化 3カ月以内	陰性化 4カ月以降	陰性化後 再排菌
～1年	9 7.1	1 2.1	1 8.3	1 2.9	0	0	0	0	0	10 4.2	1 1.0	1 2.3
1～2年	19 15.0	5 10.4	1 8.3	5 14.7	1 4.5	1 25.0	6 7.7	1 3.0	3 10.7	30 12.6	7 6.8	5 11.4
2～3年	36 28.3	10 20.8	0	11 32.4	3 13.6	0	10 12.8	4 12.1	1 3.6	57 23.8	17 16.5	1 2.3
3～4年	24 18.9	7 14.6	5 41.7	7 20.6	4 18.2	0	13 16.7	1 3.0	3 10.7	44 18.4	12 11.7	8 18.2
4～5年	18 14.2	13 27.1	3 25.0	6 17.6	14 63.6	3 75.0	14 17.9	3 9.1	3 10.7	38 15.9	30 29.1	9 20.5
5年～	10 7.9	9 18.8	1 8.3	0	0	0	27 34.6	21 63.6	17 60.7	37 15.5	30 29.1	18 40.9
不明	11 8.7	3 6.3	1 8.3	4 11.8	0	0	8 10.3	3 9.1	1 3.6	23 9.6	6 5.8	2 4.5
計	127 100	48 100	12 100	34 100	22 100	4 100	78 100	33 100	28 100	239 100	103 100	44 100
再掲 ～3年	64 50.4	16 33.3	2 16.7	17 50.0	4 18.2	1 25.0	16 20.5	5 15.2	4 14.3	97 40.6	25 24.3	7 15.9

期治療例が多かつた。

進展度別に治療期間をみると、表2に示すように、中等度進展例では3年以内に治療を終了したものが、188例中86例、45.7%であつたが、高度進展例では228例中45例、19.7%にすぎず、5年以上のものも36.0%あつた。

②初回・再治療別治療期間

初回治療・再治療群およびRFP群を進展度別に比較した(表2)。初回治療の中等度進展例では、3年以内に治療を終了したものが106例中57例、53.8%と半数を超えた。再治療群では42例中20例、47.6%とこれよりやや少なかつた。高度進展例では初回治療でも3年以内に治療を終了するものは30.9%となり、再治療では15.0%のみであつた。一次薬治療に失敗したRFP群では、この傾向は更に著明で、3年以内の治療終了は中等度進展例で22.5%、高度進展例で13.4%と少なく、5年以上の治療例がそれぞれ42.5%と53.5%で長期治療例が多かつた。

③空洞の型別治療期間

表3のごとく、硬化壁多房空洞例では187例中36例、19.3%が3年以内に治療を中止した。その他の空洞を有するものは37.6%、空洞なし例は56.3%で、これらに比し硬化壁多房空洞例は治療期間が長いことがわかる。

空洞なし例では比較的早く治療の終わるものも多く、初回治療例では63.0%、再治療例では50.0%が3年以内に治療を終了していた。

④菌陰性化時期別治療期間(表4)

治療開始後3カ月以内に菌が陰性化したもの、4カ月以降に陰性化したもの、いつたん陰性化後再排菌のあつたものに分けた。初回治療で3カ月以内に菌が陰性化した例は127例あつたが、このうち64例、50.4%の治療期間は3年以内であつた。しかし4カ月以降に菌が陰性化した48例では16例、33.3%のみであり、再排菌のあつたものでは、12例中2例、16.7%のみであつた。再治療群でも同様の傾向であつたが、RFP群では菌が3カ月以内に陰性化しても早期に治療を終了するものは少なく、3年以内では20.5%のみで、5年以上の治療をしたものが34.6%を占めていた。

⑤耐性の有無別治療期間

SM・INH・PASのいずれかに耐性のある例と、いずれにも耐性のない例とに分けた。表5に示すように、初回治療で耐性のないものでは、3年以内に治療を終了したものは148例中62例、41.9%であつたが、耐性のあるものでは35例中18例、51.4%と、耐性のあるものの方がかえつて治療期間が短かつた。再治療例でもそれぞれ22.6

表5 耐性の有無別治療期間

治療期間	初 回 治 療		再 治 療		R F P 群		計									
	な	し	あ	り	な	し	あ	り	な	し	あ	り				
～ 1年	9	6.1	2	5.7	0		2	6.5	0		9	4.1	4	2.2		
1～2年	17	11.5	8	22.9	3	9.7	4	12.9	4	9.8	6	5.1	24	10.9	18	9.8
2～3年	36	24.3	8	22.9	4	12.9	10	32.3	6	14.6	10	8.5	46	20.9	28	15.2
3～4年	28	18.9	6	17.1	6	19.4	5	16.1	6	14.6	11	9.3	40	18.2	22	12.0
4～5年	25	16.9	9	25.1	15	48.4	9	29.0	4	9.8	18	15.3	44	20.0	36	19.6
5年～	20	13.5	0		0		0		17	41.5	64	54.2	37	16.8	64	34.8
不 明	13	8.8	2	5.7	3	9.7	1	3.2	4	9.8	9	7.6	20	9.1	12	6.5
計	148	100	35	100	31	100	31	100	41	100	118	100	220	100	184	100
再掲 ～ 3年	62	41.9	18	51.4	7	22.6	16	51.6	10	24.4	16	13.6	79	35.9	50	27.2

表6 追 及 期 間

追及期間	初 回 治 療		再 治 療		R F P 群		計	
総 数	187	100	62	100	167	100	416	100
～ 1年	6	3.2	4(1)	6.5	2	1.2	12(1)	2.9
1～2年	12	6.4	1(1)	1.6	7(1)	4.2	20(2)	4.8
2～3年	13(4)	7.0	4	6.5	5	3.0	22(4)	5.3
3～4年	18(2)	9.6	8(1)	12.9	16(9)	9.6	42(12)	10.1
4～5年	47(1)	25.1	45(1)	72.6	14(11)	8.4	106(13)	25.5
5年～	91(1)	48.7	0		123(15)	73.7	214(16)	51.4

()内は死亡例再掲

表7 4年以上追及例の現状（4年以内の死亡例を含む）

現 状	初 回 治 療		再 治 療		R F P 群		計		
	144	100	48	100	147	100	339	100	
普通生活	115	79.9	23	47.9	50	34.0	188	55.5	
外来治療中	16	11.1	20	41.7	25	17.0	61	18.0	
入院中	5	3.5	1	2.1	36	24.5	42	12.4	
死 亡	結核	3	2.1	1	2.1	29	19.7	33	9.7
	非結核	5	3.5	3	6.3	5	3.4	13	3.8
	死因不明	0		0		2	1.4	2	0.6

%と51.6%で耐性例の方が治療期間が短く、耐性の有無と治療期間との間にははつきりした関係はなかつた。

⑥追及期間（表6）

療研の研究計画に登録されたときからみると、362例、87.0%が3年以上の経過を追及しえた。5年以上追及できたものも半数以上の214例51.4%あつた。特に重症であるRFP群では91.6%が3年以上の経過を知ることができたが、これは治療期間が長いことが原因であると思われた。

⑦4年以上追及例の現状

4年以上追及しえた320例に4年以内に死亡した19例を加えた339例の現状は表7のごとくであつた。死亡は48例、14.2%、入院中のもの12.4%、外来治療中のもの18.0%で、治療を終了し普通の生活をしていたものは55.5%であつた。既に治療を終了し、普通の生活をしているものは初回治療では79.9%に達していたが、再治療では47.9%、一次薬治療に失敗したRFP群では34.0%であつた。

⑧治療終了後の悪化

治療終了後に悪化のみられたのは188例中2例のみであつた。1例は初回治療例で1年以内に治療を中絶した例であり、他の1例はRFP群であつたが治療終了時点を明らかにすることができなかつた。したがつて、悪化率の面から適正な治療期間を推定することはできなかつた。

考 察

わが国の結核の化学療法史をみると、昭和30年代にINH+SM+PASの3者併用が標準方式として確立したが、このころから治療期間は延長の一途を辿り、1年半、2年またはそれ以上となつた。結核は再発の多い慢性病であるという認識がむしろ化学療法時代になつて一層強くなつた趣があり、「念には念を入れる」ことが結核治療の鉄則であるという状況が続いた⁸⁾。

昭和40年代にEBが、次いでRFPが導入されてから結核治療は一般に強化され、難治耐性結核にも著効がみられるようになり、昭和49年に結核病学会治療専門委員

会から出された「結核化学療法に関する見解」ではEB、RFPの初回治療への導入が是認されるとともに、入院不要論や短期化学療法が勢力を得てきている。

しかし今回の調査にみる限り、治療期間は長期にわたつており、初回治療の中等度進展例でも2年以内に治療を終了したものは23.6%、3年以内に終了したものは53.8%にとどまつている。再治療では長期治療の傾向は更にはつきりとして、中等度進展例でも3年以内に治療を終了したものは半数以下であつた。初回治療で治療開始後3カ月以内に菌が陰性化したものでは50.4%が3年以内の治療であつたが、4カ月以降に菌陰性化したものでは33.3%、陰性化後再排菌のあつたものでは16.7%と菌の陰性化の時期の早いものほど、治療期間も短い傾向がみられた。しかし治療開始後3カ月以内に菌が陰性化したものでも、3年以内に治療を終了したのは初回治療、再治療とも50%にすぎず、一次薬治療に失敗してからRFPを含む治療に切り替えたものでは20.5%のみであつた。はたして菌が陰性化してからもこのように長期の化学療法が必要なのであろうか。

昭和49年の結核病学会で「結核化学療法の考え方」と題するシンポジウムのなかで、山口⁹⁾は適正な化学療法の期間について、わが国の結核化学療法は強力な併用療法を長期間続ける傾向があり、不必要と思われる化学療法を4年以上も続けている症例が少なくないと言っている。われわれは治療終了後も長期にわたつて追及した結果、治療終了後悪化したものは188例中2例のみであつた。うち1例は1年以内に治療を中絶した例であり、1例は治療終了時点が明らかでなく、治療期間別の悪化率を出すことはできなかつた。このことは比較的短期の治療でも悪化は少ないということであり、長期化学療法には治療が不必要と思われるものも含まれていると推定される。

空洞のないものでは3年以内に治療を終了したものが56.3%に対し、空洞のあるものは治療期間が長く、特に硬化壁空洞例では長く3年以内に治療を終了したものは19.3%のみであつた。このことは治療期間がX線所見に左右されることが多いことを示すものである。長年の

間効果判定の重点がX線所見におかれてきたためであるが、このため菌所見は陽性の場合のみ注意され、いたずらに不必要に長期の化学療法の原因となつている。最近ではEB, RFPの導入による治療短縮が関心をあつめているが、そのためには徒らにX線所見にこだわることを改めるべきである。

3年以上もの長期にわたつて確実に服薬を続けることは、患者にとつて大変な負担であり、外来治療における中絶の原因ともなる。また副作用もそれだけ多くなるので、不必要な長期化学療法をさけて、できるだけ治療期間を短縮するようにすべきである。

結 論

昭和43年, 44年, 47年に療研の行なつた研究対象となつた肺結核患者416例の化学療法期間を調査した。

①肺結核の化学療法期間は、初回治療の中等度進展例でも39.6%が3年以上の治療を受けており、高度進展例では59.3%に達している。再治療でも同様の傾向であり、一次薬失敗例ではその傾向は顕著で、約80%は3年以上の治療を受けていた。

②治療期間の長さには、菌陰性化の時期のほか、空洞の有無と空洞の型が大きな影響をもつていた。

③治療終了後の悪化例は少なく、不必要に長期の治療が行なわれている場合もあると推定された。

本研究の要旨は第52回日本結核病学会総会で報告した。

本調査について全国都道府県(政令市)の110保健所のご協力をいただいたことを付記し、ここに深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Am. Rev. Resp. Dis., 111: 325, 1975.
- 2) Second East Africa-British Medical Research Council Study: Am. Rev. Resp. Dis., 114: 471, 1976.
- 3) 山本和男他: 結核, 52: 39, 1977.
- 4) 結核療法研究協議会: 結核, 46: 325, 1971.
- 5) 結核療法研究協議会: 結核, 45: 227, 1970.

- 6) 結核療法研究協議会: 結核, 50: 1, 1975.
- 7) 結核療法研究協議会: 結核, 50: 55, 1975.
- 8) 砂原茂一: 結核, 51: 123, 1976.
- 9) 山口亘: 結核, 49: 276, 1974.

[協力委員・所属施設]

会沢太沖(国療千葉東病)・青柳昭雄(慶応大)・赤松松鶴(国療愛媛病)・足立達(北研附属病)・岩本吉雄(国療福岡東病)・伊藤忠雄(国療神奈川病)・上田直紀(国療道北病)・江川三二(国療新潟)・大池彌三郎(弘前大)・沖中重雄(虎の門病)・奥井津二(国病霞ヶ浦)・大倉透(白十字病)・覚野重太郎(国病泉北)・北鍊平(久我山病)・木野智慧光(結核予防会結研附属病)・木下康民(新潟大)・木村栄一(日本医大)・木村武(岩手医大)・草間昌三(信州大)・楠信男(公立藤田総合病)・久保宗人(国療晴嵐荘病)・熊谷謙二(国病東二)・倉光一郎(国療南横浜病)・小須田達夫(関東中央病)・小清水忠夫(国療再春荘)・後町登美男(国療函館)・小林君美(国療岐阜病)・近藤育夫(国療明星病)・近藤角五郎(国療札幌南病)・今野淳(東北大抗研)・斎藤悌三(東北中央病)・佐藤登(国療広島病)・清水衛(都立府中病)・城鐵男(国療宇多野病)・新海明彦(国療中野病)・杉山浩太郎(九大胸研)・砂原茂一・島村喜久治(国療東京病)・関口一雄(聖隷三方原病)・高橋龍之助(国療中部病)・武田清一(千葉大)・立野誠吾(札幌医大)・田村政司(国療兵庫中央病)・徳臣晴比古(熊本大)・中村健治(国療天龍荘)・中山勝英(国病指宿温泉中央)・西野龍吉(国療大日向荘)・原耕平(長崎大)・林栄治(国療赤江)・平川公義(国療千石荘病)・弘雍正(国療豊福園)・福原徳光(東京医科研)・藤岡萬雄(県立小原療)・藤田真之助(東京通信病)・古田守(市立秋田総合病)・前川暢夫(京大結胸研)・宮下脩(結核予防会保生園病)・宮本忍(日大)・村尾誠(北大)・森久保裕(日赤医療センター)・安武敏明(国療宮崎病)・八塚陽一(国療山陽荘)・山崎正保(国療刀根山病)・山下英秋(県立富士見病)・山田充堂(伊豆通信病)・山本和男(府立羽曳野病)・若原正男(国療東長野病)

[担当幹事]

青柳昭雄・大里敏雄・福原徳光・山口智道