

原 著

肺結核の短期化学療法に関する研究 (第2報)

—6~9 カ月治療の成績—

山本和男・相沢春海・井上幾之進

笹岡明一・鈴木孝・亀田和彦

山口亘・嶋田正廣

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和54年8月3日

A STUDY ON SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR
PULMONARY TUBERCULOSIS (REPORT 2)

—6—9 Month Short-course Chemotherapy—

Kazuo YAMAMOTO*, Harumi AIZAWA, Ikunoshin INOUE, Meiichi SASAOKA,
Takashi SUZUKI, Kazuhiko KAMEDA, Wataru YAMAGUCHI
and Masahiro SHIMADA

(Received for publication August 3, 1979)

As our results of 12 month short-course chemotherapy were good, studies on 6-9 month short-course chemotherapy have been started for newly diagnosed smear-positive cavitary tuberculosis patients since 1976.

During initial 3 months SM, INH and RFP are administered daily (Table 1). At the end of the third month, the next regimen is determined according to the results of a culture taken at the end of the first month. If this culture is positive, SM twice weekly with INH and RFP daily is given for 3 months, which is then followed by INH and PAS for 3 months and chemotherapy is terminated (regimen I). When the culture is negative, the regimen is changed to INH and RFP for the next 3 months. At this time, 6 months after starting chemotherapy, the regimen is changed according to the presence or absence of cavities. In cases with cavities, INH and PAS is administered for 3 months (regimen II), and for non-cavity cases chemotherapy is either terminated at this point or INH alone for another 3 months (regimen III). If side effects to SM or PAS appear, EB is used in place of SM or PAS.

Among 255 cases, 70 were dropped out during 6-9 month treatment period (Table 2).

In 185 cases administered SM·INH·RFP, the negative conversion of sputum by culture was seen in 84% at the second month and in all cases at the fourth month (Fig. 1). Moderate to marked improvement of radiographic findings was seen in 76% when the therapy was completed (Table 4). Among 185 cases, there 52 were dropped out during the follow-up period (Table 5).

In 133 cases who were followed up for more than 6 months after the completion of the therapy, a further radiographic improvement was seen in 20% of cases after stopping chemotherapy (Table 7).

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

This fact shows that when chemotherapy is carried out with a regimen containing the bactericidal drugs such as INH and RFP, there is no need to continue chemotherapy to the radiographic therapeutic target point.

Only 2 cases (1.5%) showed radiographic and bacteriological relapses at 8th month after stopping chemotherapy (Table 7).

Six to nine month short-course chemotherapy for newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients with SM·INH·RFP showed excellent results.

私どもは、治療期間の短縮を目的とする第1次研究として、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、SM·INH·RFPを6カ月間行ない、その後INH·PASを6カ月間続けて12カ月で治療を終了する短期化学療法を実施した。この12カ月の短期化学療法の成績は良好で、治療症例157例の全例が治療4カ月までに菌陰性化し、治療終了後9カ月以上経過を観察しえた95例では、治療後2年6カ月までの間に再排菌例は1例もなかったことをすでに報告¹⁾した。

そこで、第2次研究として、INH·PASの使用期間を更に6~3カ月間短縮し、治療期間を6~9カ月とする短期療法の研究を昭和51年から行なってきたが、治療終了後2年までの遠隔成績が得られたので、その結果を第2報としてここに報告する。

研究対象および方法

研究対象：研究対象は、当院に入院した未治療の原則として塗抹陽性、有空洞の症例で、昭和51年6月以降にSM·INH·RFPあるいはEB·INH·RFPによる短期療法を行なった255例である。

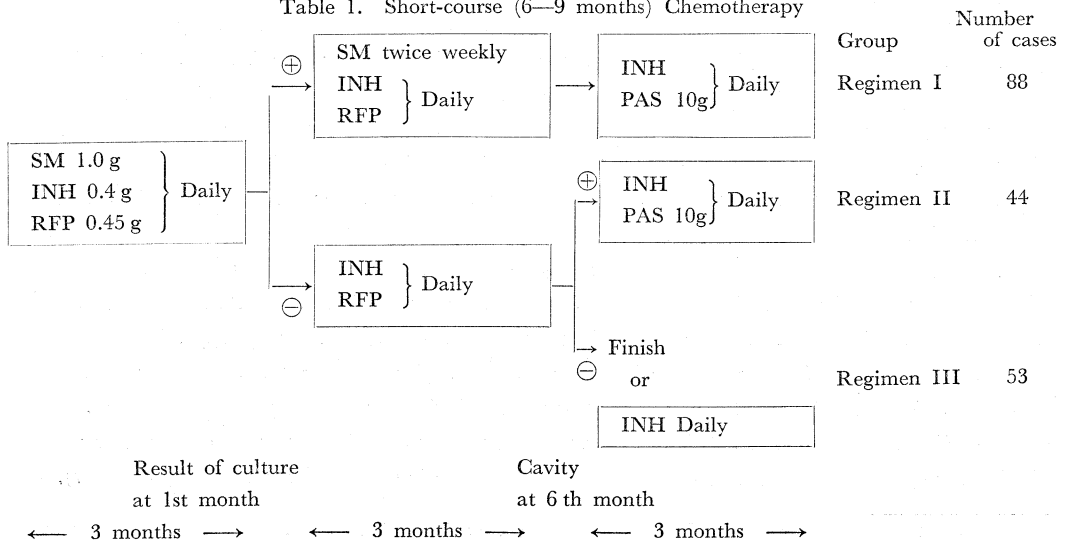
治療方式：治療方式は、表1のごとく、SM·INH·

RFP毎日3カ月、次の処方では治療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(方式I)。治療1カ月の培養陰性例では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(方式II)、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3カ月間治療を続けることとした(方式III)。

なお、SMは原則として1回1g使用することにしたが、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使用が困難な症例、副作用によるSM中止例にはSMの代わりにEBを用い、またPASの服用が困難な場合はPASをEBに切り替えて用いた。

総治療対象255例のうち、SM·INH·RFPで治療を開始したものは235例で、このうち治療途中で副作用のためSMを中止しEBに変更したものは21例、また初めからEB·INH·RFPで治療したものは20例であった。

Table 1. Short-course (6-9 months) Chemotherapy



研究成績

1. 治療期間中の成績

1) 治療期間中の脱落例

総治療対象 255 例のうち治療期間中に脱落したものは、表 2 のごとく、未治療耐性によるもの 16 例、薬剤の副作用によるもの 21 例、死亡 3 例、退院後の消息不明その他 30 例の計 70 例であった。

Table 2. Dropped out Cases during 6-9 Months Treatment Period

Number of total cases	255	SM	5(2.0)
1) Primary resistance	16	INH	7(2.7)
		RFP	2(0.8)
		SM・INH	1(0.4)
2) Side effects	21	SM・INH・RFP	1*(0.4)
3) Death	3		16 (6.3)
4) Unable to follow-up the patients and others	30	SM	5 (2.1)
		INH	2 (0.9)
		RFP	14 (5.9)
Total	70		21 (8.9)

* Atypical mycobacteria

Table 3. Background Factors

Regimens		SM・INH・RFP	EB・INH・RFP	Total
Number of cases		152	33	185
Sex	Male	114	24	138(74.6)
	Female	38	9	47(25.4)
Age	~39y.o.	85	6	91(49.2)
	40y.o.~	67	27	94(50.8)
Cavity	+	138	30	168(90.8)
	-	14	3	17(9.2)
Extent of lesions	1	19	6	25(13.5)
	2	104	22	126(68.1)
	3	29	5	34(18.4)
Bacilli	Smear +	122	29	151(81.6)
	Culture +	149	33	182(98.7)

未治療耐性例は、SM 耐性 5 例 (2.0%)、INN 耐性 7 例(2.7%)、RFP 耐性 2 例(0.8%)、SM, INH 耐性 1 例(0.4%)、それに非定型抗酸菌症で SM, INH, RFP に耐性を示した 1 例 (0.4%) であった。薬剤の副作用による脱落は、SM によるもの 5 例(2.1%)、INH によるもの 2 例(0.9%)、RFP によるもの 14 例(5.9%) であった。ただし、副作用のため SM を中止したもののうち 21 例は SM を EB に切り替え EB・INH・RFP で治療した。

以下、この脱落 70 例を除いた 185 例について集計した。

2) 症例構成

治療方式別に 185 例の内訳をみると、表 1 の I 方式すなわち治療 1 カ月目の培養陽性で、4 カ月以降 SM 週 2 日・INH・RFP で治療したもの 88 例、1 カ月目培養陰性化、6 カ月目空洞残存で II 方式で治療したもの 44 例、1 カ月目培養陰性化、6 カ月目空洞閉鎖で III 方式で治療したもの 53 例であった。III 方式で治療したもののうち 11 例は 6 カ月で治療を終了している。

次に、SM・INH・RFP で治療したものは 152 例、SM を初めからあるいは途中で EB に切り替えて EB・INH・RFP で治療したものは 33 例であったが、これらを合わせて 185 例の症例構成をみると表 3 のごとくである。すなわち、男性が 75% を占め、40 歳以上が 50% を越え、病巣の拡がり 3 が全体の 2 割近くを占めていた。

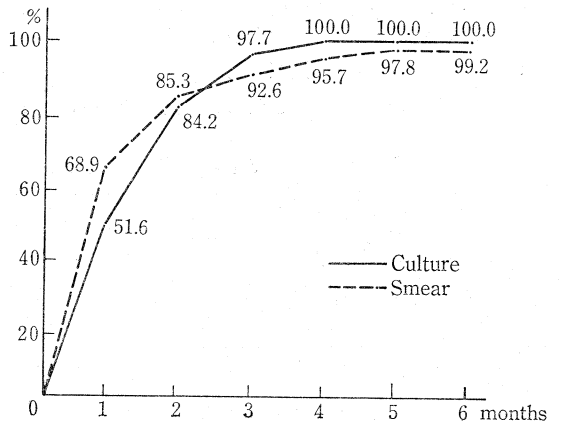


Fig. 1. Negative conversion rate of sputum.

Table 4. Relationship between Speed of Conversion and Changes in X-ray Findings at the Time of Completion of Chemotherapy

Months to converted to negative at	X-ray findings				
	Makedly improved	Moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Total
1st month	38(39.2)	44(45.4)	11(11.3)	4(4.1)	97(100)
2nd month	15(27.3)	25(45.4)	10(18.2)	5(9.1)	55(100)
3rd month~	6(18.2)	13(39.4)	12(36.3)	2(6.1)	33(100)
Total	59(31.9)	82(44.3)	33(17.9)	11(5.9)	185(100)

3) 菌所見の経過

菌所見の経過は、図1のごとく、治療1カ月目には塗抹陰性化が培養陰性化に先行しているが、2カ月目には両者接近し、培養陰性化率84%、3カ月目には両者は逆転、培養陰性化は98%と上昇し、全例4カ月までに培養陰性化している。

4) X線所見の経過

治療終了時(174例は9カ月の治療終了時、11例は6カ月の治療終了時)、基本病変の中等度以上の改善は76%、空洞の中等度以上の改善は51%にみられた。

次に、培養陰性化の時期と治療終了時の基本病変の改善度の関係を見ると、表4のごとく、治療1カ月以内に培養陰性化した症例では基本病変の中等度以上の改善は85%にみられているのに対して、治療開始3カ月以降に培養陰性化した症例では中等度以上の改善は58%であつて、両者の間に有意差が認められた。すなわち、菌陰性化が早いものほどX線基本病変の改善度がよいといえる。

2. 治療終了後の遠隔成績

1) 治療終了後の脱落例

治療終了後の脱落は、表5のごとく、9カ月で治療を終了せず化学療法を続行したものが40例と多く、これら症例の多くは退院後転医して一般の診療所で治療を受けたものであり、いかに一般医師の短期治療に対する合意が得難いかを物語るものである。消息不明の12例は遠隔地へ転居したもの、または、当院の呼出し、保健所の管理検診にも応じず消息不明のものである。

2) 治療終了後の経過観察期間

治療終了後の経過を観察しえた133例について、表1

Table 5. Dropped out Cases during Follow-up Period

Number of total cases	185
1) Continuation of chemotherapy for more than 10 months	40
2) Unable to follow-up the patients	12
Total	52

に示した治療方式別に経過観察期間をみると、表6のごとく、最長は2年以上におよんでいるが、7~12カ月44例(33%)、13~18カ月36例(27%)、19カ月以上37例(28%)であつた。

3) 治療終了後の再排菌

治療終了後の経過観察期間中に再排菌が認められたのは、133例中2例(1.5%)のみであり、他はいずれも菌陰性を持続していた。

4) 治療終了後のX線所見の推移

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、X線基本病変が治療終了時に比して軽度以上の改善を示したものは27例(20%)に認められた。悪化は2例(1.5%)にみられたが、いずれも治療終了後8カ月目にX線所見の悪化と再排菌を示した。

5) 悪化症例

第1例：この症例は46歳の男性で、初回治療の患者であり、昭和52年1月治療開始時塗抹でガフキー8号、培養陽性(卍)、X線所見はB₂KcKa₃であつた。SM毎日・INH・RFPで治療を開始、3カ月目から塗抹、培養とも陰性化し、治療方式Iで治療した。

昭和52年7月退院、同年10月9カ月目の治療終了時には、菌陰性、X線所見で、基本病変は中等度改善、右肺のKcは一部残存、左肺のKa₃は縮小菲薄化した。

治療終了後4カ月目のX線所見は不変で菌陰性であつたが、治療終了後8カ月目の検痰で塗抹ガフキー4号、培養陽性(卍)、X線所見で右肺に新しい陰影と空洞の出現を認めた。

直ちに再入院させ治療を再開したが、SM・INH・RFPの再治療で菌は2カ月後に再び陰性化し、入院3カ月で退院、X線所見も再び改善し、その後外来でINH・RFPで治療した。なお、耐性検査では初回に用いたSM、INH、RFP、PASに感性であつた。

第2例：この症例は68歳の男性で、初回治療の患者であり、昭和52年8月治療開始時ガフキー6号、培養陽性(卍)、X線所見はB₂Kcであつた。SM 0.75g・INH・

Table 6. Duration of the Follow-up Period after Completion of Treatment

Group	Duration				Total
	~6 months	7~12 months	13~18 months	19 months~	
Regimen I	6	19	19	13	57
Regimen II	6	9	10	10	35
Regimen III					
9 month treatment	3	12	6	10	31
6 month treatment	1	4	1	4	10
Total	16	44	36	37	133

Table 7. X-ray Changes during the Follow-up

	Improved	Unchanged	Worsened	Total
Number of cases	27 (20.3)	104 (78.2)	2* (1.5)	133

* 2 cases showed bacteriological relapse at 8th months after the completion of treatment.

RFP で治療を開始，2カ月目から塗抹，培養とも陰性化し，治療方式Iで治療した。

昭和53年3月退院，9カ月目の治療終了時には，X線所見で，基本病変は中等度改善，右肺のKcは菲薄化した。

治療終了後4カ月目のX線所見は治療終了時よりも更に改善していたが，治療終了後8カ月目の検痰で再陽性，直ちに再入院，入院時検痰ガフキー5号，培養陽性(卍)，右肺の陰影増強し，空洞は壁が厚くなりKx₃を示した。

KM・INH・RFP・EBで治療を再開したが，1カ月後から菌は再び陰性化し，3カ月後には陰影は再入院時に比し中等度改善，空洞は菲薄化傾向を示した。再排菌時の耐性検査では初回治療に用いたSM, INH, RFPに感性であった。

総括および考案

初回治療の菌陽性肺結核患者にINHとRFPを含む強力な化学療法を行なうことにより，治療期間を大幅に短縮しようとする短期化学療法の研究が各国で盛んに進められている。

1970年世界で初めてFoxらが東アフリカで実施した短期化学療法の研究^{2)~4)}によつて，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。その後，治療期間をさらに短くしようとする研究が行なわれているが，3カ月治療⁵⁾では治療終了後の再排菌率11%，4カ月治療⁶⁾では再排菌率8%であつたという報告もあり，3~4カ月治療では不十分である。一方，イギリスの研究⁷⁾では，6カ月治療の治療後の再排菌が5%，9カ月治療では再排菌0であつたことから，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。

わが国では，初回治療の肺結核患者に6カ月治療⁸⁾，菌陰性化後6カ月までの治療⁹⁾，9カ月治療¹⁰⁾¹¹⁾，12~18カ月治療¹²⁾などの短期療法の成績が報告されている。

私どもは，昭和47年から実施した12カ月短期化学療法の成績¹⁾が極めて良好であつたので，昭和51年から6~9カ月の短期治療の研究を開始した。

治療対象として未治療，菌陽性の肺結核患者255例を選んだが，治療期間中の脱落は70例と多かつた。未治療

耐性の頻度はINH 3.1%であつたが，RFPは0.8%と低かつた。

副作用による脱落は，SMを中止してもEBを使用したのでSMの副作用による脱落は2%，INHによるもの1%であつたが，RFPによるものは6%と意外に高かつた。短期化学療法はINH・RFPを主軸とする治療方式であるので，RFPの副作用による脱落は努めて避けなければならない。それには，アレルギー性の発熱に対しては一応減感作療法を試み，肝機能障害が現れても一過性のことが多いので，GOT, GPT値が100単位以下の場合には直ちにRFPを中止することなく投薬を続けながら経過を観察し，胃腸障害に対してはRFPを食後に与え，あるいは週3回の間欠投与に切り替えるなど，工夫する必要がある。

治療開始後4カ月までに全例菌陰性化したのが，菌陰性化の早いものほど治療終了時のX線所見の改善が良好であつた。

6~9カ月の治療を終了した185例のうち，規定の治療期間を守らず，10カ月以降も化学療法を続行したものが40例(22%)あつた。これら症例の多くは治療期間中に退院し一般の診療所で治療を受けたものであり，治療期間延長の理由の多くはX線所見の不安定などのため治療終了にふみ切れなかつたことによるものであつた。国療化研の研究⁹⁾でも，治療対象の21%が同様の理由で規定の治療期間を守らないで延長されている。

6~9カ月の治療を終了しその後の経過を観察しえた133例のうち，再排菌は治療終了後8カ月目に2(1.5%)例に認められたのみであつた。この2例はいずれもX線所見でも悪化を示した。

治療終了後のX線所見の推移については，治療終了後もX線所見の改善がかなりの症例にみられ，治療終了時に比して改善を示したものは基本病変で20%に認められた。

以上のごとく初回治療の肺結核患者に対する6~9カ月短期化学療法の治療成績は優れており，殺菌的に作用するINHとRFPを含む処方では治療する場合，化学療法はX線所見が安定した状態 therapeutic 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の時期を決定して差支えないと考えられる。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。

要 約

初回治療の菌陽性肺結核患者255例を対象として，SM・INH・RFP 6カ月，INH・PAS 3カ月，計9カ月一部は6カ月で治療を終了する6~9カ月の短期化学療法を実施し，治療終了後2年までの経過を観察した。SMあるいはPAS使用困難な場合は，SMあるいはPAS

の代わりに EB を用いた。

1) 薬剤の副作用による脱落は SM 2%, INH 1%, RFP 6% にみられた。

2) 6~9カ月の治療を完了した185例の治療2カ月目の培養陰性化率は84%であり、全例が治療4カ月までに培養陰性化した。菌陰性化の早いものほど治療終了時のX線所見の改善度は良好であった。

3) 治療終了後の経過を観察しえた133例のうち、再排菌は治療終了後8カ月目に2例(1.5%)に認められたのみであった。

4) 治療終了後もX線所見の改善がかなりの症例にみられ、治療終了後のX線所見基本病変の改善は20%にみられた。INH と RFP を含む短期療法の場合、化学療法終了の時期の決定はX線所見よりも菌所見に重点をおいて行なうべきである。

以上の成績からみて、INH・RFP に SM または EB を加える初期強化化学療法によって、治療期間を9カ月程度にまで短縮しうることが認められた。

本論文の要旨は第52回、第53回および第54回日本結核病学会総会で発表した。

文 献

- 1) 山本和男他：結核，52：39，1977.
- 2) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, i:1079, 1972.
- 3) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, ii: 237, 1974.
- 4) East African/Brit. Med. Res. Council Study: Amer. Rev. Resp. Dis., 116：3, 1977.
- 5) Kreis, B. et al.: Bull. Int. Union Tuberc., 51:71, 1976.
- 6) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, ii 334, 1978.
- 7) Brit. Thoracic & Tuberculosis Association: Lancet, ii:1102, 1976.
- 8) 馬場治賢他：結核，53：287，1978.
- 9) 国療化研：結核，54：51，1979.
- 10) 岩崎龍郎他：結核，54：180，1979.
- 11) 原耕平他：結核，54：180，1979.
- 12) 木野智慧光：結核，53：176，1978.