Kekkaku Vol. 55, No. 4

専門委員会報告

肺結核化学療法の期間に関する見解

日本結核病学会治療専門委員会

1. はじめに

昭和49年7月，本委員会より「結核化学療法に関する見解」が提出されて以来，RFPの使用は急速に初回治療に拡大され，その普及状況は昭和53年に厚生省の実施した「結核登録者調査」によつて明らかにされている。

本調査によれば，RFPは昭和53年6月30日現在，抗結核薬を服用中の活動性結核患者全例の31%に，そのうち1年以内の新登録者ではINHの93%，SMの46%に次ぐ41%という高い率で使用されている。これを方式別にみると，登録後1年以内の者ではH·R(脚注)を含む処方（H·R·S, H·R·EまたはH·R）が34%を占め，一次抗結核薬のみの組み合わせによる処方（H·S·P, H·PまたはH単独）の33%とほぼ同率である。これを更に病状別にみると，H·Rを含む処方が有空洞例では47%を，無空洞・菌陽性例では44%を占めるが，無空洞・菌陰性例でも28%に用いられている。

ところでRFPは，その強力な抗菌力と特異な作用機序により，これをINHに併用すれば化学療法の期間を特に初回治療患者では大幅に短縮できることが内外の研究で明らかにされている。それにもかかわらず現実の化学療法は著しく長期にわたるものが多く，RFPの使用期間に限つてみても，上述の登録者調査によれば，RFPを服用中もしくは服用したことのある者の半数近く（45%）が1年半以上RFPを使用しており，3年以上という長期使用例も13%に認められている。

またRFPの普及度には地域による格差が著しく，現在服薬中の者でRFPを使用している者の頻度を都道府県別にみると，最高52%から最低15%と幅広い分布を示している。

以上のごとき状況に鑑み，現時点における適正な化学療法期間についての見解を表明することは，RFPの初回治療への導入を促進した本委員会の責務と考え，本見解を発表することとした。

2. 適正な化学療法期間に関する従来の見解
(RFPを含まぬ方式を用いた場合)

一次抗結核薬の2～3剤併用による初回治療で，菌陰性化に成功した非空洞例または空洞閉鎖例における適正な化学療法の継続期間は，X線所見の改善停止後12～18カ月で充分とされている。X線所見の改善は多くの場合化学療法開始後6～12カ月で停止するから，全体の化学療法期間は通常2年前後（1.5～2.5年）となる。この場合，治療終了後の再発率（再排菌またはX線所見の悪化）は年当たり1%前後で，これ以上治療期間を延長しても再発率を年間1%以下に抑えることは極めて難しい。

再治療例ではこれより更に半年～1年長く治療するのが望ましいとされている。それでも再発率は年間2%程度に認められる。

初回治療によつて排菌は陰性化したが空洞の残存する例では，菌陰性化後3年くらいまでに15%程度の悪化（再排菌またはX線所見の悪化）が認められるが，その後はあまり悪化がふえないので，少なくとも菌陰性化後3年くらいは化学療法を継続すべきである。ただし，強力感性剤（H, S, Eなど）2剤以

〔脚注〕 抗結核薬を以下のごとく略記する。INH : H, RFP : R, SM : S（週2回法はS_2), EB : E, PAS : P, PZA : Z, Tb_1 : T

上で順調に菌陰性化し，かつ空洞壁が全周一様に2～3mm以下に菲薄化した例ではもう少し早く，菌陰性化後2年くらいで治療を終了してもよい。

再治療（RFPを含まぬ処方）によつて生じた菌陰性空洞，ことに厚壁空洞（壁厚4mm以上）の残存する例では，初回治療の場合の2倍以上の悪化が認められ，しかも菌陰性化後3年以上を経ても引き続き悪化率は上昇するので，治療終了の時期を明示することは困難である。

以上がRFP導入前における化学療法の適正な継続期間に関する一般的な見解であつた。

3. 化療方式の強化による治療期間の短縮
（短期化学療法におけるRFPの意義）

化学療法の方式が強化されると，治療中の効果が増すだけでなく，治療終了後の再発も減少し，ひいては治療期間の短縮が可能となるが，上述の標準的な治療期間を大幅に短縮しうるほどの処方の強化は，RFPが開発されるまでは不可能であつた。

RFPはINHに匹敵する強力な抗菌力を示すが，それが分裂期の菌のみならず静止期の菌にも顕著に発揮されるという点で，RFPはINHやEBなどにない特異な作用機序を有するものと考えられている。

また，切除肺病巣からの結核菌培養成績によれば，たとえ切除前長期間排菌が認められなくても，RFPを含まぬ処方で治療された後に切除された病巣からは，病巣の形態学的所見による差はあるにせよ，ある頻度で培養陽性菌が証明されるのに，RFPを含む処方で治療され，培養陰性が6カ月以上持続した後切除された病巣からは培養陽性菌がほとんど証明されないという事実が明らかにされている。

このような成績は，従来適正とされていた治療期間を大幅に短縮しうる処方（いわゆる短期化学療法を可能とする処方）としてRFPが極めて重要な意義を有する抗結核薬であることを示唆している。

4. 短期化学療法の方式と遠隔成績

化学療法の期間を短縮する世界で最初の試みは，British Medical Research Councilの指導の下に1970年東アフリカで開始された。新しく発見された塗抹陽性の重・中等症例を対象とした6カ月の短期化学療法で，H·S·R，H·S·Z，H·S·T，H·S（全剤6カ月間毎日）の4種の処方が比較されている。いずれの治療群も6カ月の治療終了時点ではほとんど同じ菌陰性化率を示すのに，治療終了後の再排菌率（2回以上連続排菌）には著しい差があり，最も菌陰性化の早いH·S·R群のみが治療終了後2年までの観察で再排菌率2.6%という好成績を示し，他の3群の再排菌率8～29%を大きく引き離している。H·S·R群のみは更に治療終了後4年半まで観察されているが，再排菌は1例ふえて3.4%となつたに過ぎない。

この研究に刺激されて，1972年ころより治療期間短縮の研究は世界各国で開始され，重・中等症例では最短3カ月（フランス）までの短期化学療法が，また塗抹陰性の軽症例では2カ月方式（ホンコン）すら検討されている。

また治療期間短縮の研究は単に化学療法の期間をどこまで短縮できるかだけでなく，治療期間は多少長くても全体の投薬回数を減らす方向での研究（間欠短期化学療法）も進められている。間欠法は監視下の外来治療（医療スタッフの面前で服薬させる方法）を行なううえで大きな便益があり，主に開発途上国で研究されているが，最初の2カ月間H·R·S·Z 4剤毎日の強化療法を行なつた後，3～2剤の間欠投与とする方式がほとんどである。投与間隔については週3日，2日のほか週1回法も試みられている。

わが国における初回治療例に対する短期化学療法の研究は1972年に開始され，すでに治療終了後3年を超える遠隔成績も一部では判明している。処方の多くが最初の6カ月間はH·R·S（SMは初め2～3カ月毎日，以後週2日）またはH·R·E，7カ月以降の処方はH·R·S_2，H·R，H·PまたはH単独などとなつており，化学療法期間は6～12カ月である。これらの研究はいずれも中等症以上の排菌例を対象としているが，軽症の非空洞例に対してはH·R 6カ月，その後H単独3カ月の計9カ月方式が検討

されており，いずれも再排菌率0～3％という好成績を収めている。

このほか日本でも有空洞排菌例を対象に，初めの2カ月間を H·R·S·Z，H·R·E·Z または H·R·S·E の4剤併用とし，以後 H·R·Z または H·R·E を4カ月行なう6カ月方式も試みられているが，この方式では副作用が高率（初めから H·R·E の2～3倍）に発現し，再排菌も約5％に認められている。

以上の成績を要約すれば，短期化学療法の主軸をなす抗結核薬は INH と RFP であり，これに SM，EB，PZA などを初期の一定期間加えた方式を用いて最短6カ月治療すれば，治療終了後の再排菌率を5％以下に抑え，9カ月以上実施すれば0～3％とすることができるといえよう。ただし治療期間6カ月未満や，間欠法あるいは RFP を含まぬ処方を用いた場合は，再排菌率は8～30％の高率となり，到底先進国では容認される方式とはいい難い。

これらの成績をふまえて欧州諸国では，当面の標準的な初回治療方式として INH·RFP 9カ月に当初2カ月間 EB を加える方式（英国）や，INH·RFP に初め2カ月間 SM または EB を加え（軽症では INH·RFP のみ），治療期間を9～12カ月とする方式（スウェーデン）などが勧告されている。

5. これからの初回化学療法
—治療期間の短縮を前提として—

以上述べたことから明らかなように，今後初回治療には病状の軽重にかかわらず RFP や EB を全面的に導入して強力な化学療法を行ない，その代わり治療期間を大幅に短縮すべきものと考えられる。

すなわち，INH·RFP の2剤併用を主軸とし，これに病状の重いもの（塗抹陽性例，有空洞例，病巣広汎例など）には初めの6カ月間 SM または EB を加えた方式を標準とする。この方式で順調に菌陰性化（おおむね3カ月以内に培養陰性化）すれば，X線上の残存陰影の性状如何にかかわらず，化学療法開始後9～12カ月で治療を終了する。塗抹陰性の非空洞例には INH·RFP の2剤併用を6～9カ月実施すればよい（図参照）。

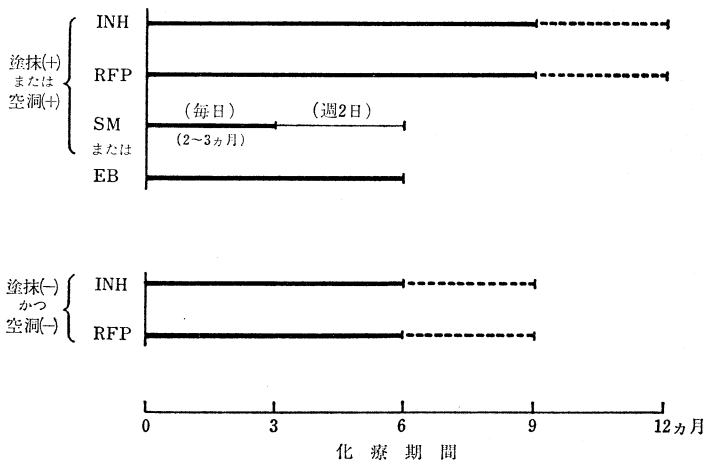

図 初回化学療法の標準方式

ただし，上述の見解は現時点における初回化学療法の一応の基準を示したものであつて，患者の病状，経過に応じて個別的な修正を加えることを妨げるものではない。例えば病状の著しく重いもの（学会病型Ⅰ型など），菌陰性化の遷延するもの（例えば化学療法開始後4カ月以降も培養陽性の持続するもの）などにあつては，3剤併用の期間を12カ月とするとか，あるいは標準方式（図参照）に INH·RFP，INH·EB または INH 単独療法などを6カ月程度追加し，また非空洞・塗抹陰性例であつても病変の範囲が広範な場合は当初2～3カ月間 SM または EB を加える，などである。

なお短期化学療法終了後の再排菌は6カ月以内に認められることが多いので，当分の間上記12カ月治療終了後に INH 単独投与を行なつて菌検査を定期的に行なう必要があるとの意見もみられる。

また，今後処方を工夫することにより，上述の基準を更に短縮することも期待される。

6. 短期化学療法実施上の注意

1) 前項で示した標準的な治療期間は，初回治療であつて，使用薬剤に耐性の菌を証明せず，所期の化学療法が確実に実施された場合に適用されるのであつて，特に INH または RFP のいずれかが何らかの理由で使用できない場合は，原則として第2項で述べた従来の基準に準拠せざるをえない。

SM または EB のいずれかが使用できないときは，SM を EB に，または EB を SM に変更すればよい。

現在のところ，再治療の短期化については全くといつてよいほど検討されていない。従つて原則として前述第2項に示した基準に従うのが無難である。

2) 短期化学療法を適確に実施するうえで，治療前ならびに治療中の菌検査は極めて重要である。治療開始が多少遅れても，治療開始前2～3回程度の菌検査を励行すべきである。排菌を証明したら必ず耐性検査を実施する。

耐性基準については，INH 1 mcg/ml，RFP 50 mcg/ml，SM 20 mcg/ml，EB 5 mcg/ml に完全耐性を示す場合は，それぞれの薬剤は無効とされているが，INH は 0.1 mcg/ml，EB は 2.5 mcg/ml でも完全耐性であれば治療効果が著しく低下すると考える研究者が多いので，短期治療を行なう場合は INH 0.1 mcg/ml，EB 2.5 mcg/ml 完全耐性以上を無効と考えて対処するのが無難である。RFP については 10 mcg/ml 耐性でも 50 mcg/ml に感性であれば有効であり，RFP を変更する必要はない。なお，耐性検査培地は作製後 4～5℃ に保存された1カ月以内のものを使用することが望ましい。低温に保存されていないか，あるいは古くなつた培地では薬剤の力価が低下していて，感性であるのに耐性と誤つて判定されることがまれでない。疑問があれば再検査すべきである。

ちなみに INH の未治療耐性 (0.1 mcg/ml 完全) は10%近くに認められるが，高度耐性，ことに 5 mcg/ml 耐性はまれ（1%以下）であり，RFP の未治療耐性 (50 mcg/ml 完全) も今のところ1%程度にしか認められていない。

なお RFP 治療においては培養陰性化が塗抹陰性化に先行し，菌陰性化の過程で塗抹陽性・培養陰性の排菌の続く例が少なくない。またいつたん菌陰性化した後，あるいは治療終了後においても塗抹陽性・培養陰性菌の喀出がときにみられる。治療中ならびに治療終了後の経過の判定には培養所見を重視し，塗抹陽性所見のみをもつて悪化ないし再発と速断しないことが望まれる。

3) 副作用への対処

INH と RFP は短期化学療法の主軸をなす薬剤であるから，これらの薬剤により副作用が発現した場合，安易に薬剤を変更せず，極力副作用を克服して使用継続に努める必要がある。

INH は副作用の最も少ない抗結核薬であるが，まれにアレルギー反応（発熱・発疹），肝機能障害，末梢神経障害の発現することがある。後者の予防ならびに治療にはビタミン B_6 が有効である。

RFP を早朝空腹時に毎日投与すると，しばしば胃腸障害が発現するが，食後に服用させることで多くの場合克服できる。肝機能障害は一過性のことが多いので，障害が発現したら，いつたん投薬を減量または中止して，1～2週ごとに肝機能検査を繰り返し，正常値に復したら（2～4週で元に戻ることが多い）再投与を試みる。GOT，GPT 値が100単位以下の場合は投薬を続けながら経過をみてもよい。白血球減少，好酸球増多（まれに50%を超えることがある）もしばしばみられるが，RFP の中止を必要とすることはまれである。インフルエンザ症状は大量間欠投与では高率に認められるが，毎日投与ではまれである。血小板減少，ショックも報告はされてはいるが，極めてまれである。

SM を 1 g 毎日投与すると，20～30%の例に「めまい」が発現する。毎日投与中は60歳未満の成人でも1日量を 0.75 g に減量する。体重の著しく少ない者，60歳以上の高齢者では毎日投与中は 0.5 g と

する。間欠投与になつたら，それぞれ 1g または 0.75g とする。

EB を 1g 毎日投与すると1～3％に視神経障害が発現する。体重の著しく少ない者や60歳以上の高齢者では1日量を 0.75g（1回に服用）とする方が無難である。

いずれの薬剤でもアレルギー反応をの発現をみた場合は，いつたん投薬を中止し，症状が消失したら極力減感作を試みる。

4) RFP を含む処方を用いた初回化学療法では，化学療法開始後早期に（1～3カ月ころ），喀痰中の結核菌は順調に減少または消失しつつあるにもかかわらず，X線陰影がかえつて拡大したり，胸膜炎の合併や縦隔リンパ節の腫大を認めることがまれでない（約10％に認められる）。その原因は未だ推測の域を出ないが，真の悪化とは考え難く，多くの場合処方を変更しなくても排菌は順調に陰性化し，X線所見も比較的短期間のうちに（1～3カ月）元に戻るか，それ以上の改善を示す。培養所見の推移（塗抹所見は参考にならない）を慎重に観察しつつ同一処方を継続することが望ましい。培養で再排菌もしくは排菌量の増加が認められたら悪化と考えて，薬剤変更などの対策を考慮すべきは勿論である。

5) 糖尿病，珪肺など結核症の経過に重大な影響を与える疾患を合併する者，副腎皮質ホルモン剤，免疫抑制剤の長期使用を必要とする者などでは，短期化学療法の実施は慎重にすべきである。

6) 短期化学療法では治療終了後再排菌を認めても，その多くが既使用剤に感性である（少なくとも6カ月程度の短期化学療法では再排菌菌株の約95％が既使用剤に感性との成績が得られている）ので，既使用剤による再治療が可能である。

また再排菌（特に微量排菌）が非定型抗酸菌である場合がしばしばあるので，注意を要する。

（1980年4月6日）

結核病学会治療専門委員会

委員長　藤田真之助

委員　青柳昭雄　木野智慧光
久世彰彦　篠田厚
高世幸弘　三沢博人
山本和男　山本正彦
山本好孝