

第56回総会特別講演

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56年7月1日

The 56th Annual Meeting Special Lecture

SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Kazuo YAMAMOTO*

(Received for publication July 1, 1981)

I. Studies on Short-Course Chemotherapy at the Habikino Hospital

1. First study—Twelve month short-course chemotherapy.

Newly diagnosed bacillary pulmonary tuberculosis cases were treated by a regimen of 2-3SHR/4-3S₂HR/6HP for 12 months. In all cases the cultures converted to negative by the 4th month. Of the 112 cases in whom follow-up was possible no cases with a bacteriological relapse were observed up to 4 years, whereas in the 105 control cases treated with 2-3SHP/16-15S₂HP for 18 months a bacteriological relapse was seen in 3 cases.

2. Second study—Six to nine month short-course chemotherapy.

Duration of the HP administration in the first study was shortened to 0 to 3 months, accordingly the total duration of treatment was shortened to 6 to 9 months. Of the 132 cases in whom follow-up observation was performed, a bacteriological relapse was seen in only 3 cases (2%) up to four years after the termination of therapy.

3. Third study—Six months treatment in smear and culture negative cases.

In primary treatment of smear and culture negative cases, a 6 months treatment of 3SHR/3HR was performed. In the 115 cases observed from 3 to 24 months after the cessation of therapy, no cases showing worsening was observed.

4. Fourth study—Short term chemotherapy containing PZA.

To the chemotherapy regimen used in the second study, PZA 1.5 g was added for the initial 2 months. Of 70 cases treated with this SHRZ regimen cultures converted to negative by the third month in all cases. The negative conversion rate at the second month was 96% in contrast to 87% seen in the first study.

This difference in the culture negative conversion rate between SHRZ and SHR regimens was more marked in cases showing abundant growth on culture (+++ or ++++) than cases showing fewer growth (++ or +).

II. Methods of Short-course Chemotherapy

The results of short-course chemotherapy reported by foreign and Japanese investigators were summarized, and the appropriate regimens and duration of therapy were discussed.

Personal opinion on the regimen and duration of short-course chemotherapy is summarized as follows:

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

- 1) In primary treatment by short-course chemotherapy, the regimens 3SHR/S₂HR, 3SHR/HR or EHR are most suitable.
- 2) To intensify the primary treatment, PZA may be added to the above regimens for the initial two months.
- 3) The duration of therapy should be from 6 to 9 months for bacillary cases and 6 months for smear and culture negative cases.

I. 短期化学療法に至るまで

化学療法の進歩により、結核治療に関する考え方が大きく変わり、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短くし、これまで長期化の一途を辿ってきた化学療法も、短縮する方向に進んでいる。

私どもは、入院期間の長いことが要入院患者の入院を妨げる要因の一つになつていてと考え、入院期間を短縮し社会復帰を早める目的で、昭和42年から短期入院療法の研究¹⁾を始めた。それは、治療当初3~4カ月入院させ強力な化学療法を実施するとともに治療についての教育を行ない、菌陰性化後はなるべく早く外来治療に移す方式であり、初回治療の菌陽性例にも広く適用しうることを明らかにした。羽曳野病院では昭和54年結核患者の平均入院日数を129日にまで短縮している。

次に、昭和47年、EB、RFP 出現以前の化学療法における適正な化学療法期間を明らかにする目的で、治療期間と化療後の悪化との関係を検討した²⁾。それでは、無空洞例の初回治療では2年前後、再治療で3年前後、有空洞例の初回治療では空洞閉鎖後1~1.5年、再治療で1.5~2年、空洞残存例では菲薄化空洞を除き菌陰性化後3年前後が適切な治療期間であり、これ以上治療を続

けても悪化率はそれほど低下しないという結果を得た。ただし、この研究の対象は、EB、RFP 未使用の症例であつたことから、これらの薬剤を加えて化学療法を強化することによつて、治療期間を更に短縮しうるのであらうと考えられた。

時あたかも、この年、東アフリカにおけるSM・INH・RFP 毎日6カ月の短期化学療法の第1報³⁾が出されたのである。

ところで、わが国では現在においてもなお結核のための入院および治療期間が長すぎる傾向がみられ、昭和54年、結核患者の平均入院日数は275日であり、一方、昭和53年、登録され治療中の結核患者の41%が3年以上化学療法を受けているという現状である。

II. 羽曳野病院における短期化学療法の研究

1. 第1次研究—12カ月の短期療法

私どもは、治療期間の短縮を目的として、昭和47年9月から短期化学療法の研究を開始した。東アフリカでは6カ月の短期治療で優秀な成績^{2,3)}を挙げているが、わが国で最初から6カ月の短期療法を行なうのは少し危険であると考えられたので、まず12カ月の短期療法⁴⁾を始めた。

Table 1. Regimens of Short-course Chemotherapy used at the Habikino Hospital

	Regimens
First study: 12 months therapy	2-3 SHR/3-4S ₂ HR/6HP
Second study: 6 to 9 months therapy	<pre> 1st month culture (+) → 3S₂HR → 3HP 3SHR → 1st month culture (-) → 3HR → 3HP Cavity (+) Cavity (-) 3H or finished </pre>
Third study: 6 months therapy for culture (-) cases	3SHR/3HR
Fourth study: PZA added short-course therapy	PZA in addition for the first two months in second study regimen

1) S: Streptomycin 0.75 to 1g
 H: Isoniazid 0.4g
 R: Rifampicin 0.45g
 P: Para-aminosalicylic acid 10g
 2) 3SHR: 3 months on SM・INH・RFP daily
 3S₂HR: 3 months on SM twice weekly and INH・RFP daily
 2S₂H₂Z: 2 months on SM・INH・PZA three times a week

E: Ethambutol 0.75 to 1g
 Z: Pyrazinamide 1.5 to 2g
 T: Thioacetazone 0.1 to 0.15g

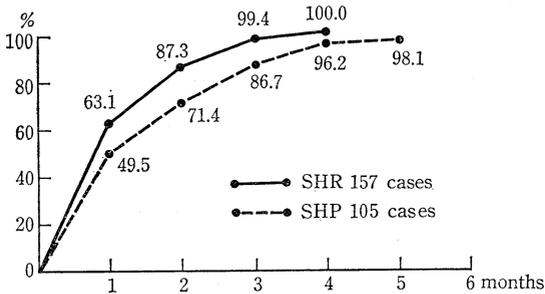


Fig. 1. Negative conversion rate of culture.

すなわち、初回治療の菌陽性有空洞肺結核患者175例に、表1のごとく2~3SHR/4~3S₂HR/6HPを実施した。対照は、18カ月の2~3SHP/16~15S₂HPである。

SHRの成績は優れており、早期に菌が陰性化し、図1のごとく治療2カ月目の培養陰性化率は87%を示し、対照のSHPの71%に比して有意に高く、全例4カ月までに培養陰性化している。治療12カ月で基本病変と空洞が中等度以上改善したものはそれぞれ80%と72%であった。

治療終了後さらにX線所見の改善が基本病変で37%、空洞で42%にみられている。この成績は、INHとRFPを含む短期療法の場合、化学療法は必ずしもX線所見が安定するまで続ける必要のないことを示している。

治療終了後の遠隔成績⁵⁾は4年までみているが、経過を観察しえたSHR短期治療112例では再排菌は1例もなかつたのに対して、対照のSHP長期治療105例では再排菌が3例に認められている。

2. 第2次研究—6~9カ月の短期療法

12カ月の短期治療の成績が良好であったので、昭和51年6月から、初回治療の菌陽性例に6~9カ月の短期療法⁶⁾を実施した。

治療方式は一律ではなく、治療開始後の経過に応じて処方を選定した。すなわち、表1のごとく、まずSHR3カ月、次の処方は治療1カ月目の培養が陽性例ではS₂HR3カ月、その後は処方を弱めてHPを3カ月続けて9カ月で治療を終了、1カ月目の培養が陰性例ではSMを除いてHRで3カ月、治療6カ月の時点で空洞残存例はHPを3カ月続けて9カ月で治療終了、空洞のないものは6カ月で治療を打ち切るか、H単独で更に3カ月治療を続けることとした。SMあるいはPASの使用困難な場合はEBを用いた。

この方式で治療した184例の治療成績も優れており、治療4カ月までに全例培養陰性化した。

なお、この研究で6~9カ月の治療を完了した184例のうち、10カ月以降も更に化学療法を続行したものが40例22%もあつた。これら症例の多くは退院後一般の診療所で治療を受けたものであり、延長の理由は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

Table 2. Post-therapy Observation Period and Bacteriological Relapse

	Observation period (years)				
	1	2	3	4	Total
Number of cases	17	24	51	40	132
Bacteriological relapse	2	0	1	0	3 (2.3%)

All three cases showing a bacteriological relapse also showed worsening of radiological findings.

るものであつた。短期化学療法の場合は、X線所見重視の従来の考え方を変える必要がある。

治療終了後の経過を4年までみているが、表2のごとく経過を観察しえた132例のうち、再排菌は3例2%に認められたのみであつた。再排菌3例中の2例は治療終了後1年以内であるが、他の1例は治療終了後2年7カ月目に起こっている。

以上の成績からみて、この6~9カ月短期療法は、初回治療の菌陽性例に老人をも含めて広く適用しうるものと考えられる。

3. 第3次研究—菌陰性例に対する6カ月治療

初回治療の菌陰性例に、昭和53年5月から、表1のごとく3SHR/3HRによる6カ月の短期療法⁷⁾を試みた。SM使用困難な場合はEBを用いた。この研究では、塗抹培養陰性例のほか、塗抹陰性培養50コロニー以下の微量排菌例についても検討した。

塗抹培養陰性129例では、6カ月の治療終了時にX線所見の中等度以上の改善は65%にみられ、治療終了後さらにX線所見の改善が32%に認められた。

治療終了後の悪化については、表3のごとく、治療終了後3~24カ月経過を観察しえた塗抹培養陰性115例では悪化は1例もなかつたが、塗抹陰性培養50コロニー以下の微量排菌28例では2例に再排菌とX線所見の悪化が認められている。

この成績から、初回治療の塗抹培養陰性例にはこの6カ月短期治療で充分であると考えられる。微量排菌例については更に症例を増加して検討する必要がある。

4. 第4次研究—PZAを加えた短期療法

SHRの初期治療を更に強化する目的で、表1のごとく第2次研究の方式に最初の2カ月間PZA1.5gを加える短期治療を昭和54年10月から開始した。

SHRにPZAを加えた82例のうち、副作用のための脱落を除いた70例では、全例が治療3カ月までに培養陰性化し、治療2カ月目の培養陰性化率は96%であつて、第1次研究SHRの87%に比して優れている。

このSHRZとSHRの治療2カ月目の培養陰性化率の差は、表4のごとく治療前の培養 $\geq 10^4$ 以下のものよりも、培養 $\geq 10^5$ 以上の排菌量の多いものにおいてより明らかであ

Table 3. Post-therapy Observation Period and Worsening

		Observation period (months)				
		6	12	18	24	Total
Both smear and culture negative cases	Total cases	34	28	23	30	115
	Worsening	0	0	0	0	0
Smear negative but culture positive cases (under 50 col)	Total cases	6	10	6	6	28
	Worsening	1	0	0	1	2

Table 4. Culture Negative Conversion Rate at Second Month of SHRZ and SHR Regimens

Regimen	Pretherapy culture					
	Total cases		Under++		Over+++	
	Cases	Ratio	Cases	Ratio	Cases	Ratio
SHRZ	70	95.7	19	100	51	94.1
1st study SHR	157	87.3	73	97.3	84	78.6
2nd study SHR	151	82.1	57	94.7	94	74.5

Table 5a. Cases in Which Treatment Was Stopped due to Side Effects of PZA

Total treated cases	82 cases
Treatment stopped in	12 cases (15%)
Type of side effect	
Pain in joints	5 cases
Nausea and vomiting	3 cases
Liver function damage	2 cases
Skin rash	2 cases

Table 5b. Increase in Serum Uric Acid

Pretreatment level under 8 mg/dl	43 cases
Increased over 10 mg/dl during treatment	20 cases (47%)

り、PZA を加えた処方と加えない処方との間には有意差がみられている。

PZA の副作用による投与中止は、表 5a のごとく12例15%である。なお血清尿酸値が治療前 8 mg/dl 以下から治療中に10mg/dl 以上に上昇したものは、表5b のごとく47%にみられたが、そのほとんどに自覚症状は認められず、PZA の投与を続行しえている。

この成績から、短期化学療法において SHR の初期治療を更に強化するため、PZA を治療開始当初2カ月間加えることは有効であると考えられる。

III. 短期化学療法の基礎

1. 抗結核剤の殺菌作用と滅菌作用

Fox⁹⁾⁻¹⁰⁾ らは、短期化学療法では、殺菌作用 bactericidal activity を有する薬剤を用いて分裂し増殖している菌を殺し、薬剤の滅菌作用 sterilizing activity によって病巣内で分裂をほとんど休止し代謝的にも不活性な分裂静止菌 persisters を死滅させることが必要であるといっている。更に、この殺菌作用と滅菌作用は治療の当初から平行して働いており、治療開始時にすでに生き残った菌がいるが、これは滅菌作用で殺す必要があり、化学療法の最終段階では、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と主張している。

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, PAS, Tb₁ などは分裂中の菌の増殖を抑えるだけの静菌剤 bacteriostatic drug であり、RFP と PZA は滅菌作用を有し、INH と SM にも弱いながら滅菌作用があると述べている。

このような Fox らの考え方は、基礎的な試験管内あるいは動物実験の研究成績¹¹⁾⁻¹⁹⁾ によつて裏付けられている。

ところで、Grosse¹³⁾¹⁴⁾、豊原¹⁸⁾らのマウスの治療実験で、治療終了後にステロイドを連用すると、再発率が著しく高くなることが示されており、また豊原¹⁸⁾の細胞性免疫を生じないヌードマウスにおける治療実験で、再発率の高くなることが認められている。

以上の事実は、薬剤の殺菌作用と滅菌作用によつて、分裂増殖菌と分裂静止菌は処理されるが、全く分裂を停

止している菌には薬剤の効果も及びがたくなり、これらの菌の再増殖を抑えるのに宿主の細胞性免疫が重要な役割を果たしていることを示している。

2. 切除肺病巣培養の成績

RFPを含む処方での滅菌効果の優れていることは、RFP治療後の切除肺の結核菌培養成績からも窺える。

すなわち、羽曳野病院の亀田ら²⁰⁾の成績では、切除空洞内培養陽性の頻度は、術前喀痰中菌が3カ月以上陰性持続した場合、SM・INH・PAS 使用例では67中8であつたのに対し、RFP 使用例では27中1のみであり、術前6カ月以上菌陰性例では1例も陽性はみられていない。

療研²¹⁾の初回治療菌陽性例における成績では、術前6カ月以上菌陰性持続した場合の切除肺病巣内菌培養陽性率は、SHP 例では12%、SHE 例では7%であつたのに対して、SHR 例では0となつている。

IV. 短期化学療法の方式

1. 短期化学療法の処方

短期化学療法は、治療当初にできるだけ強力な処方を用い、治療期間を大幅に短縮し、しかも治療終了後の再排菌を最小限に止めようとするものである。

短期化学療法の処方には、RFP を含まぬ SHZ, SEHZ などもあるが、INH と RFP を含む処方がその主流をなしている。そして、SHR, EHR などの同一処方で全期間を通じて治療する方式と、HR に最初の2~3カ月時には6カ月間 SM, EB あるいは PZA を加えて初期強化治療 initial intensive chemotherapy を行ない、その後の持続期 continuation phase には少し弱い処方

に変更する方式がある。持続期の化学療法としては、HR, H などを毎日自己服薬 self administration させる方式と、服薬を確実にするため、H₂R₂, S₂H₂Z₂ など薬剤を週2日ときには1日医師の目の前で直接患者に服用させる監視下の間欠療法 supervised intermittent chemotherapy などが行なわれている。

外国における初回治療菌陽性例に対する短期化学療法の成績を治療期間別、処方別に治療終了後の再排菌率をみると表 6a~c のごとくである。

同一処方では6カ月間治療した 6SHR²²⁾27)³⁶⁾の再排菌率は2~6%であり、6EHR²⁸⁾30)³¹⁾33)の再排菌率はポーランド³³⁾の12%を別にすると1~4%であつて、これらの成績は、短期化学療法の処方として HR に SM と EB のいずれを加えても、その効果に大差のないことを示唆している。

HR に初期強化期 initial intensive phase の2~3カ月だけ SM あるいは EB を加えた6カ月治療³⁸⁾39)の再排菌率は4~7%で、HR に6カ月間 SM あるいはEB を併用した処方ではそれほど劣っていない。初期治療を更に強化する目的で SHR に PZA を加えた 2SHRZ/4HR²⁴⁾の成績は優れている。しかし初期強化治療後に RFP を用いない 2SHRZ/4HT²⁷⁾37)の再排菌率は7~13%と高い。

初期強化治療後間欠療法に移す方式では、2SHRZ/4S₂H₂Z₂²⁷⁾36) や 2EHR/4E₂H₂R₂³³⁾ はかなり良好な成績を示している。

ところで、化学療法の初期の段階は最終成績に決定的影響があり、処方の殺菌力の強さは治療2カ月目の培養

Table 6a. Results of Short-course Chemotherapy (3-6 months) in Other Countries

Duration (course)	Regimen	No. of cases	Bacteriological relapse rate	Observation (months)	Reported by (year)
3	3SHR	44	11	24	Kreis ²²⁾ (1976)
	3SH ₃ R ₃	47	15		
4	2SHRZ/2HRZ	104	16	24	EA/BMRC ²³⁾ Fourth study (1981)
	2SHRZ/2HR	104	11		
	2SHRZ/2HZ	98	32		
	2SHRZ/2H	105	30		
	2HRZ/2H	100	40		
4	2SHRZ/2HRZ	79	11	24	Singapore/BMRC ²⁴⁾ (1981)
	2SHRZ/2HR	77	8		
6	2SHRZ/4HRZ	78	0		
	2SHRZ/4HR	80	2		
5	5SEHR	44	16	24	RCTA of India ²⁵⁾ (1979)
	5SEHZ	42	38		
5	2SHRZ/ 3S ₂ H ₂ Z ₂	129	5	18	Tripathy ²⁶⁾ (1979)

Table 6b. Results of Short-course Chemotherapy (6 months) in Other Countries

Duration (course)	Regimen	No. of cases	Bacteriological relapse rate	Observation (months)	Reported by (year)
6	6SHR	152	3	24	EA/BMRC ²³⁾ First study (1974)
	6SHZ	153	8		
	6SHT	104	22		
	6SH	112	29		
6	6SHR	171	2	24	EA/BMRC ²⁷⁾ Second study (1976)
	6HR	164	7		
	2SHRZ/4HT	179	7		
	2SHRZ/4S ₂ H ₂ Z ₂	159	4		
6	6EHR	114	4	24	Poppe ²⁸⁾ (1974)
6	6HR	93	1	18	Dubra ²⁹⁾ (1976)
	2HR/4H ₂ R ₂	95	3		
6	6EHR	99	1	12	Pilheu ³⁰⁾ (1977)
6	6HRZ	83	0	18	Miret ³¹⁾ (1979)
	6EHR	86	3		
6	2SHR/4S ₂ H ₂ Z ₂	139	2	1-24	Bazerque ³²⁾ (1979)
6	6EHR	90	12	18	Zierski ³³⁾ (1980)
	2EHR/4H ₂ R ₂	88	17		
	2EHR/4E ₁ H ₁ R ₁	87	20		
	2EHR/4E ₂ H ₂ R ₂	87	7		
6	6S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃	150	1	12	Hong Kong/BMRC ³⁴⁾ (1981)
	6S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃	150	1		
	6S ₃ H ₃ R ₃ E ₃	160	8		
	6H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃	164	2		
	6EHRZ	161	1		
6	6EHR	36*	3	6-24	Montaner ³⁵⁾ (1979)

* All cases complicated with diabetes.

陰性化率で示されるといわれている⁹⁾¹⁰⁾。治療2カ月目の培養陰性化率と治療終了後の再排菌率²⁾³⁶⁾³⁷⁾は、表7のごとくであり、治療2カ月目の培養陰性化率の高い処方では、治療終了後の再排菌率は低くなっている。

次に、東アフリカ第3次研究³⁷⁾でのSHRとこれにPZAを加えたSHRZの比較では、治療2カ月目の培養陰性化率は後者が有意差をもつて優れている。イギリスのThoracic Associationの6カ月の短期治療の成績⁴¹⁾でも、2カ月間PZAを加えた処方では加えない処方に比して有意に菌陰性化の早いことが示されている。またホンコン³⁶⁾でのSHRにPZAを加えた処方とEBを加えた処方の比較では、PZAを加えた処方が明らかに勝っている。ただし治療3カ月以降にPZAを加えても、再排菌率は加えない処方との間に差が認められておらず²³⁾²⁴⁾、PZAは人間の結核では初期強化期のみ有効で、持続期には無効であるといえる。

FoxらのPZAに対する評価は高く、EBに対する評

価は低い、EBについてはブラジル²³⁾、イギリス³⁹⁾、その他³⁰⁾³¹⁾³⁸⁾⁴⁰⁾およびわが国の臨床研究の成績からみて、もつと高く評価されるべきであると考えられる。

なお、東アフリカの第1次研究²⁾その他の成績をみると、短期化学療法後の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、再排菌時の菌はその多くが既使用薬剤に感性を示している。

2. 短期化学療法の期間

初回治療菌陽性例におけるINH、RFPを主軸とする短期化学療法の期間と治療終了後の再排菌率についてみると、表6のごとくフランスのSHRによる3カ月治療²²⁾では11%、シンガポール²⁴⁾と東アフリカ第4次²³⁾の2SHRZ/2HRによる4カ月治療で8~11%、インド²⁵⁾のSEHRによる5カ月治療では16%と、いずれもかなり高く、短期化学療法の期間を5カ月まで短縮することはなかなか困難であることを示している。

6カ月治療では、再排菌率はSHR²⁾²⁷⁾³⁶⁾で2~6%、

Table 6c. Results of Short-course Chemotherapy (6-9 months) in Other Countries

Duration (course)	Regimen	No. of cases	Bacteriological relapse rate	Observation (months)	Reported by (year)
6	6SHR	143	6	18	Hong Kong/BMRC ³⁶⁾ (1979)
	2SHRZ/4S ₂ H ₂ Z ₂	87	7		
	2SHRE/4S ₂ H ₂ E ₂	84	23		
	4S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ / 2S ₂ H ₂ Z ₂	71	6		
	2SHRZ/6S ₂ H ₂ Z ₂	87	3		
8	2SHRE/6S ₂ H ₂ E ₂	84	10	16	
	4S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ / 4S ₂ H ₂ Z ₂	83	1		
6	2SHRZ/4HT	75	13	24	EA/BMRC ³⁷⁾ Third (1980)
	1SHRZ/5HT	79	18		
	1SHRZ/5S ₂ H ₂ Z ₂	75	9		
	2SHR/4HT	82	18		
	2SHRZ/6HT	81	0		
8	1SHRZ/7HT	58	7	22	
	1SHRZ/7S ₂ H ₂ Z ₂	88	2		
	2SHR/6HT	77	6		
6	3SHR > 3HR 3EHR	76	4	30	Brouet ³⁸⁾ (1977)
9	3SHR > 6HR 3EHR	86	0	27	
6	2SHR > 4HR 2EHR	138	7	48	British TTA ³⁹⁾ (1980)
9	2SHR > 7HR* 2EHR	116	0	45	
9	1HR/8H ₂ R ₂	175	1	1-21	Dutt ⁴⁰⁾ (1979)

* Bacteriological relapse seen in 2 cases (1.7%) after 45 months.

Table 7. Culture Negative Conversion Rate at Second Month after Starting Therapy and Bacteriological Relapse Rate after Termination of Therapy

Regimen	Culture negative conversion rate at 2nd month	Post-therapy bacteriological relapse rate	Reported by
6SHR	69	3	EA/BMRC ²³⁾ First study
6SHZ	66	8	
6SHT	49	22	
6SH	49	29	
2SHRZ/4HT	87	13	EA/BMRC ³⁷⁾ Third study
2SHR/4HT	75	18	
2SHRZ/4S ₂ H ₂ Z ₂	95	7	Hong Kong/BMRC ³⁶⁾
2SHRE/4S ₂ H ₂ E ₂	81	23	
2SHRZ/2HRZ		16	EA/BMRC ²³⁾ Fourth study
2SHRZ/2HR		11	
2SHRZ/4HRZ		0	Singapore/BMRC ²⁴⁾
2SHRZ/4HR		2	

EHR²⁸⁾³⁰⁾³¹⁾で1~4%であるが、6カ月治療を8カ月に延長すると、ホンコン³⁶⁾の2SHRZ/S₂H₂Z₂では7%から3%に、東アフリカ第3次³⁷⁾の2SHRZ/HTでは13%から0に再排菌率が低下している。

6カ月治療を9カ月にすると、フランス³⁸⁾、イギリス³⁹⁾の成績では再排菌率は4~7%から0~2%になっている。

イギリス³⁹⁾では、最初の2カ月間EBを加えるINH・RFPによる9カ月治療をイギリスにおける肺結核の標準的治療法として推奨している。

以上の成績からみて、初回治療菌陽性例に対するINHとRFPを含む処方による治療期間は6~9カ月が必要であろうと考えられる。

V. わが国における短期化学療法の実績

わが国における初回治療菌陽性例に対する治療期間が12カ月以内の短期化学療法の実績は表8のごとくである。

国療中野病院⁴³⁾⁴⁴⁾ではINH、RFPを含む4処方6カ月間治療しており、治療終了後の再排菌率は5%、長崎大第2内科⁴⁷⁾のEHR9カ月治療における再排菌率は2%である。国療化研⁴⁵⁾⁴⁶⁾では、3SHR/S₂HRで培養陰性化後6カ月治療を続ける個別化方式をとっており、治療期間は最長11カ月に7カ月以内が76%を占めているが、再排菌率は3%である。

これまで再排菌は治療終了後6カ月~1年までに多いといわれたが、国療化研の成績では、再排菌4例中3例が治療終了後3年前後経つてからみられている。羽曳野

病院でも再排菌3例中1例が2年7カ月後にみられており、これらの事実は短期化学療法においても遠隔成績を3年以上追求する必要があることを示唆している。

羽曳野病院の成績は前述のごとくであるが、ここで追加したいのは、初期強化治療の必要な期間は2~6カ月であつて、6カ月後はRFPを必ずしも続ける必要がなく、INH・EBあるいはINH・PASでも充分であることを私どもの成績は示している。

VI. 塗抹培養陰性例または軽症例に対する短期化学療法の実績

ホンコン⁴²⁾の初回治療の塗抹培養陰性肺結核患者におけるSHRZ2カ月と3カ月治療では、表9のごとく、治療終了後の菌陽性化率はともに1%である。これに対して、対照の無治療経過観察群では1年間に34%が菌陽性化したことから、2~3カ月の治療により34%の悪化のあるところを1%にまで再悪化を防ぎえたとしている。

羽曳野病院⁷⁾の塗抹培養陰性例に対する3SHR/3HR6カ月治療では、治療終了後2年までの観察では菌陽性化は0であり、結核予防会⁴⁸⁾⁴⁹⁾の軽症で80%が培養も陰性の無空洞例における6HR/3H9カ月治療では、治療終了後の菌陽性化は1%の低率である。

これらの成績から、塗抹培養陰性例に対しては6カ月の短期治療で充分であると考えられる。

以上、短期化学療法の再排菌率について述べたが、はじめに述べた羽曳野病院における一次薬長期治療の遠隔成績¹⁾では、初回治療菌陽性例に対する2年前後の化学

Table 8. Results of Short-course Chemotherapy in Japan

Duration (months)	Regimen	No. of cases	Bacteriological relapse rate	Observation (months)	Reported by (year)
6	3SHR/3S ₂ HR	85	6	6-30	National Nakano Chest Hospital ⁴³⁾⁴⁴⁾ (1979)
	2SHRZ/4HRZ	81	5		
	2EHRZ/4HRZ	85	1		
	2SEHR/4EHR	84	8		
6-9		132	2	6-48	Habikino Hospital ⁶⁾ Second study(1981)
6-9 1 case 10 1 case 11	3SHR/S ₂ HR 6 months after negative culture	151	3	25-42	CSUCTNS ⁴⁵⁾⁴⁶⁾ (1981)
9	9EHR	54	2	6-36	Nagasaki Univ. ⁴⁷⁾ (1980)
12	2-3SHR/4-3S ₂ HR/6HP	112	0	12-48	Habikino Hospital ⁴⁵⁾ First study (1978)

CSUCTNS: Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria in Japan
Nagasaki Univ.: Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Table 9. Results of Short-course Chemotherapy to Smear and Culture Negative Cases or Mild Cases

Pretherapy	Treatment (months)	Regimen	No. of cases	Bacteriological relapse rate	Observation (months)	Reported by
Smear, culture (-)	Observe untreated cases		181	34	12	Hong Kong/Madras/BMRC ⁴²⁾ (1979)
	2	2SHRZ	175	1	10	
	3	3SHRZ	168	1	9	
Smear, culture (-) cavities in 52%	6	3SHR/3HR	115	0	3-24	Habikino Hospital ⁷⁾ Third study (1981)
Mild cases cavity (-) culture (-) 80%	9	6HR/3H	182	1	6-30	JATA*, Okinawa ⁴⁸⁾⁴⁹⁾ (1980)

* Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

療法後5年までの累積悪化率は約7%で、それ以上治療を続けても悪化率はほとんど低下せず、空洞残存例では3年間治療しても悪化率は更に高くなつており、木野⁴⁸⁾も2年前後の化学療法を実施した無空洞例や空洞閉鎖例でも年当り1~2%の再発率を示し、これ以上治療期間を延長しても再発率を1%以下に抑えることは困難であることを認めている。これらの長期化学療法の遠隔成績からみて、再排菌を年間1%前後に抑えられる短期化学療法の方式は日常の診療に充分受け入れうると考えられる。

American Thoracic Society⁵⁰⁾は採用できる短期化学療法の方式は再悪化率を5%以下に抑えうるものとしてい

VII. 短期化学療法の実施について

1. 初回治療における短期化学療法の方式

初回治療における短期化学療法の処方としては、3SHR/S₂HR, 3SHR/HR, EHRなどが適しており、初期治療を更に強化する目的で、時には上記処方最初の2カ月間PZAを加えてもよいと考えられる。

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、薬のみ忘れが少ない点からも、抗結核剤の内服は1日1回でよい。

治療期間は、菌陽性例では6~9カ月、塗抹培養陰性例では6カ月が妥当であろう。

2. 短期化学療法とX線所見

短期化学療法の場合、化学療法は必ずしもX線所見が安定した状態に達するまで続ける必要がなく、菌所見の推移をみて治療終了の時期を決定して差支えない。短期治療の実施に際しては、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必要がある。

なお、短期化学療法開始後3カ月以内にX線陰影が一時的に増大することがある。その原因はおそらく大量菌の破壊によるアレルギー性の病巣反応であろうといわれている⁵²⁾。したがって、未治療耐性がない限り、そのま

ま同じ処方をしてよく、X線所見は数カ月以内に改善する。

このような一時的な胸部X線像の初期悪化は、羽曳野病院の成績では3%にみられたが、浦上⁵¹⁾の成績では11%に認められている。

3. 糖尿病合併例に対する短期化学療法

アルゼンチンの Montaner ら³⁵⁾は、表 6b のごとく、糖尿病合併の初回治療菌陽性例に対するEHR 6カ月治療で、治療終了後の再排菌率が3%であつたことから、6カ月の短期治療は糖尿病合併例にも充分適用できるよ

うであると述べている。羽曳野病院の亀田は、糖尿病合併初回治療例に対する初期強化治療で、合併例では菌陰性化の速度は非合併例におけるよりも劣るが、糖尿病のコントロールの良否とはあまり関係なく全例治療4カ月までに菌陰性化することを認めており、合併例の治療終了後の予後については現在調査しているところである。

糖尿病合併例における短期化学療法の研究成績はまだ少なく、今後その症例を増加し治療終了後の糖尿病のコントロールの良否との関係の問題をも含めて更に検討する必要がある。

4. 未治療耐性例に対する短期化学療法

未治療耐性例に対するSHRあるいはHR 6カ月短期治療における治療中の失敗と治療終了後の再排菌を合わせた治療の失敗率を、東アフリカ²⁷⁾²⁷⁾とホンコン³⁶⁾の成績についてみると、SM単独耐性では9%と比較的低率であるが、INH単独耐性では20%と高く、INH, SM両剤耐性の場合は49%と極めて高くなつている。

SM耐性のときはEBに替えるが、INH耐性のときはこの成績からみても問題となる。INH 0.1μg/ml完全あるいはRFP 50μg/ml完全の未治療耐性がある場合は、短期化学療法の実施は無理であり、従来の長期化学療法を行なわざるをえない。

未治療耐性は、羽曳野病院第2次研究ではINHに3%、RFPに1%みられたが、療研の成績⁵³⁾ではINH

Table 10a. Drug Administration Stopped due to Side Effects during Short-course Chemotherapy

Regimen	Total cases	Stopped due to side effect	Drug responsible	Reported by
6SHR	225	2 (1%)	S1 SHR1	EA/BMRC ²⁾ First study
6SHR	224	7 (3%)	S 7 H 2 R 2	Hong Kong/BMRC ³⁶⁾
2SHRZ/4S ₂ H ₂ Z ₂	276	11 (4%)	S 6, H 3 R 2, Z 6	
2SHRZ $\left\{ \begin{array}{l} \text{HRZ} \\ \text{HR} \end{array} \right.$	397	11 (3%)	H 2 R 11 Z 10	Singapore/BMRC ²⁴⁾
2SHR* $\left. \begin{array}{l} \\ \end{array} \right\} \text{HR}$ 2EHR	802	29 (4%)	H 8 R 19 HR 2	British TTA ³⁹⁾
6S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃	243	15 (6%)		Hong Kong/BMRC ³⁴⁾
6EHRZ	239	8 (3%)		

* Side effects due to streptomycin are excluded.

Table 10b. Drug Administration Stopped due to Side Effects during Short-course Chemotherapy

Regimen	Total cases	Stopped due to side effect	Drug responsible	Reported by
3SHR/S ₂ HR	268	7 (3%)	S 5 (2%) R 2 (1%)	CSUCTNS ⁴⁵⁾
9EHR	107	3 (3%)	R 3 (3%)	Nagasaki Univ. ⁴⁷⁾
3SHR/S ₂ HR	175	14 (8%)	S12 (7%) R 2 (1%)	Habikino Hospital ⁴⁾ First study
3SHR/S ₂ HR	255	21 (9%)	S 5 (2%) H 2 (1%) R 14 (6%)	Habikino Hospital ⁶⁾ Second study
2SHRZ/SHR	82	12 (15%)	Z 12 (15%)	Habikino Hospital Fourth study

に約10%, RFP に1%弱認められている。

5. 薬剤の副作用とその対策

外国およびわが国における SHR あるいは EHR 短期治療中の副作用による薬剤の中止は、表 10a および 10b のごとく外国では 1~4%, わが国では 3~9% であり、うち INH あるいは RFP の中止は、羽曳野病院の第 2 次研究における RFP の 6% を除くと、外国、わが国いずれにおいても 1~3% の低率である。

PZA の副作用による中止は、ホンコン³⁴⁾では 6% 以下であるが、羽曳野病院の第 4 次研究では 15% の高率である。これまでの化学療法成績でも、わが国では PZA の副作用による中止は高くなっている。

短期化学療法は INH, RFP を主軸とする治療方式であるので、これら薬剤による副作用が発現した場合、安易に薬剤を変更せず、副作用による脱落を避けるよう努めることが肝要である。

INH による末梢神経障害の治療にはビタミン B₆ が有効である。

RFP の副作用については、アレルギー性の発熱等が発現した場合は、いつたん投薬を中止し、症状が消失すれば一応減感作を試み、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日の間欠投与に切り替えるなど、工夫する必要がある。

SMは1日量を0.75gに減量し、EBは最初の2~3カ月は1gとし、その後は0.75gに減量すると副作用は著しく低率となる。

薬剤の副作用のある患者、糖尿病やじん肺など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、短期化学療法の実施は慎重にすべきであり、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。

なお、再治療の場合でもINHとRFPに感性であれば初回治療に準じて治療できるが、治療期間を初回治療より6カ月程度長くするのが無難である。

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、2年も3年も長期にわたって服薬を確実に続けることは実際には大変なことである。これが6カ月とか9カ月の治療でよいということになれば、患者にとっては大きな仕合わせとなり、服薬についての患者の協力が得られやすくなり、服薬の不規則化や治療の中断を防ぐのに役立つことは明らかである。

そして、それがINHとRFPを含む化学療法により、治療期間を大幅に短縮することが可能となつた。昭和55年4月には、日本結核病学会治療専門委員会⁹⁴からも、短期化学療法に関して、肺結核化学療法の期間に関する見解が発表されており、結核治療はすでに短期化学療法の時代に入っている。

短期化学療法がわが国でも広く実施されることが望まれる。

終わりに、本特別講演の機会を与えられ、また座長の労をおとり頂いた今野淳会長に心からお礼申し上げます。あわせて、ご清聴頂いた会員の皆様に感謝いたします。更に、本研究について長年にわたりご協力頂いた大阪府立羽曳野病院医局の方々に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 山本和男: 第47回総会シンポジウム, これからの日本の結核対策, 結核, 47: 315, 1972.
- 2) East African/Brit. Med. Res. Councils: Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis (1st~3rd report), Lancet, i: 1079, 1972; i:1331, 1973; ii: 237, 1974.
- 3) East African/Brit. Med. Res. Council Study: Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 116:3, 1977.
- 4) 山本和男他: 肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報), 結核, 52: 39, 1977.
- 5) 相沢春海: 肺結核の短期化学療法, 臨床から, 結核, 53: 593, 1978.
- 6) 山本和男他: 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, 結核, 54: 467, 1979.
- 7) 嶋田正廣他: 菌陰性肺結核に対する短期化学療法, 結核, 55: 139, 1980.
- 8) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111:325, 1975.
- 9) Fox, W.: 短期化学療法の現状, 特に処方と機序に関連して, 結核, 53: 503, 1978.
- 10) Fox, W.: The current status of short-course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 53: 268, 1978.
- 11) Dickinson, J. M. and Mitchison, D. A.: Experimental investigations of bacteriological mechanisms in short course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 51: 79, 1976.
- 12) Mitchison, D. A. and Dickinson, J. M.: Bactericidal mechanisms in short-course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 53: 254, 1978.
- 13) Grosset, J.: The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short-course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 53: 5, 1978.
- 14) Grosset, J.: Experimental data on short-course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 53: 265, 1978.
- 15) 近藤瑩子・金井興美: 感染菌の増殖度と結核化学療法効果. I. ストレプトマイシン依存株を用いたマウス実験モデル, 結核, 52: 411, 1977.
- 16) 近藤瑩子: 短期強化化学療法に関する実験的検討, 結核, 53: 590, 1978.
- 17) 金井興美, 近藤瑩子: 分裂休止結核菌に対するRFPの試験管内殺菌効果, 結核, 54: 89, 1979.
- 18) 豊原希一: マウス実験結核症を用いての短期化学療法のモデル実験, 結核, 53, 592, 1978.
- 19) 豊原希一: マウス実験結核症による短期化学療法のモデル実験, 結核, 54: 369, 1979.
- 20) 亀田和彦他: 肺結核に対するRifampicin治療に関連して, RFP使用例の切除肺空洞内結核菌培養成績から, 結核, 50: 185, 1975.
- 21) 療研: 切除肺病巣内の結核菌検索成績からみた化学療法終了時期と外科療法適応の予測, 結核, 53: 321, 1978.
- 22) Kreis, B. et al.: Two three-month treatment regimens for pulmonary tuberculosis, Bull Int Union Tuberc, 51: 71, 1976.
- 23) East African/Brit. Med. Res. Councils study: Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis, second report of the 4th study, Am Rev Respir Dis, 123: 165, 1981.
- 24) Singapore Tuberc. Service/Brit. Med. Res. Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, Tubercle, 62: 95, 1981.

- 25) Viswanathan, R.: Third report on short-term chemotherapy of tuberculosis, *Bull Int Union Tuberc*, 54: 15, 1979.
- 26) Tripathy, S. P.: Madras study of short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, *Bull Int Union Tuberc*, 54: 28, 1979.
- 27) Second East African/Brit. Med. Res. Council Study: Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, second report, *Am Rev Respir Dis*, 114: 471, 1976.
- 28) Poppe de Figuciredo, F. et al.: Short duration chemotherapy of pulmonary tuberculosis, a pilot trial, *Bull Int Union Tuberc*, 49: 382, 1974.
- 29) Dubra, F. A.: Short course treatment with two drugs, isoniazid plus rifampicin for six months: a controlled clinical trial with two treatment regimens, *Bull Int Union Tuberc*, 51: 61, 1976.
- 30) Pilheu, J. A.: Short-duration treatment of pulmonary tuberculosis, *Chest*, 71: 583, 1977.
- 31) Miret Cuadras, P. et al.: Six-month treatment of pulmonary tuberculosis by a combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (findings after 18 months' observation), *Bull Int Union Tuberc*, 54: 11, 1979.
- 32) Bazerque, E. et al.: The results of short-term treatment, supervised and ambulatory, in routine practice in a developing country, *Bull Int Union Tuberc*, 54: 17, 1979.
- 33) Zierski, M. et al.: Short-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland: Results 18 months after completion of treatment, *Am Rev Respir Dis*, 122: 879, 1980.
- 34) Hong Kong Chest Service/Brit. Med. Res. Council: Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis, *Lancet*, i: 171, 1981.
- 35) Montaner, L. J. G. et al.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in diabetics, *Bull Int Union Tuberc*, 54: 10, 1979.
- 36) Hong Kong Chest Service/Brit. Med. Res. Council: Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis (1st~2nd report): *Am Rev Respir Dis*, 118: 219, 1978; *Tubercle*, 60: 201, 1979.
- 37) Third East African/Brit. Med. Res. Council Study: Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two duration in the treatment of pulmonary tuberculosis, second report, *Tubercle*, 61: 59, 1980.
- 38) Brouet, G. et al.: Trial 6, 9, 12 overall methods and results, *Rev Fr Mal Resp*, 5, Suppl. 1: 5, 1977.
- 39) British Thoracic & Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis (1st~3rd report), *Lancet*, i: 119, 1975; ii: 1102, 1976; i: 1182, 1980.
- 40) Dutt, A. K. et al.: Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampicin, *Chest*, 75: 441, 1979.
- 41) British Thoracic Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, first report: results during chemotherapy, *Br J Dis Chest*, 75: 141, 1981.
- 42) Hong Kong Chest Service/Tuberc. Res. Centre, Madras, India/Brit. Med. Res. Council: Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis, controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy, first report, *Lancet*, i:1361, 1979.
- 43) 馬場治賢他: RFPを含む3方式による肺結核6ヵ月化療の対照試験(第1報), *結核*, 53: 287, 1978.
- 44) 馬場治賢: 短期治療の臨床, 第20回日本医学会総会誌: 1918, 1979.
- 45) 国療化研第19次・第20次A研究: 肺結核の短期化学療法の評価(第1報), 菌陰性化後6ヵ月治療の試み, *結核*, 54: 51, 1979.
- 46) 国療化研第19次・第20次研究: 短期化学療法の遠隔成績(第4報), *結核*, 56: 219, 1981.
- 47) 小田敏郎: 肺結核の短期化学療法, 第1報 未治療患者に対する RFP, INH, EB 9ヵ月治療の成績, *結核*, 55: 331, 1980.
- 48) 木野智慧光: 肺結核化学療法における処方強化と治療期間の短縮, とくに非空洞例について, 第20回日本医学会総会誌: 1015, 1979.
- 49) 岩崎龍郎他: 非空洞性肺結核に対する短期化学療法(9ヵ月)の遠隔成績(第3報), *結核*, 55: 138, 1980.
- 50) American Thoracic Society: Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy, *Am Rev Respir Dis*, 121:611, 1980.
- 51) 浦上栄一他: 肺結核強化化学療法中にみられる興味ある所見について, *日本胸部臨床*, 37: 882, 1978.
- 52) 島村喜久治: RFPによる肺結核初回治療時にみられる初期悪化, *日本胸部臨床*, 38: 944, 1979.
- 53) 療研: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性. 第1編 1977年の調査成績と前7回の成績の比較, *結核*, 54: 515, 1979.
- 54) 日本結核病学会治療専門委員会: 肺結核化学療法の期間に関する見解, *結核*, 55: 189, 1980.