

## 原 著

肺結核の短期化学療法の評価 (第2報)  
(菌陰性化後6ヵ月治療の試み)

— 国療化研第19次・20次A研究 —

国立療養所化学療法研究会

(会長: 国立療養所東京病院 長沢誠司)

受付 昭和58年1月13日

SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS  
WITH DURATION OF 6 MONTHS AFTER SPUTUM  
NEGATIVE CONVERSION (REPORT 2)— Report of the 19 and 20th A Series of Controlled Trials of Chemotherapy —  
Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of  
National Sanatoria in Japan (CSUCTNS)\*

(Chairman: Seiji Nagasawa)

(Received for publication January 13, 1983)

Intensive antituberculosis regimen ( $3S_7H_7R_7 \rightarrow S_2H_7R_7$ ) were given to 151 primarily treated cases for 6 months after sputum conversion and these patients were followed up for 36 months, after the cessation of chemotherapy.

Of the 151 cases, bacteriological relapses were observed in one case within 6 months, and 3 cases with 2 radiological deterioration at about 36 months after stopping chemotherapy.

Five deaths were observed during this period, but all were not related directly to tuberculosis.

Bacteriological relapse ratio was 2.6% among all cases and 3.4% among cases who were followed up for 36 months after stopping chemotherapy.

The results strongly suggest that the follow-up period after the short-course chemotherapy should be more than 3 years after stopping chemotherapy.

## はじめに

結核の治療は短期化学療法の時代に入ったといわれるが、我国では長期化学療法への依存が強く、短期療法の報告<sup>1)~8)</sup>はまだ少なく、わからないことも多い。国療化研第19次・20次A研究は短期療法を研究テーマとし、化療終了6ヵ月までの成績は第1報<sup>9)</sup>として報

告したが、今回は化療終了後3年の追跡調査が終了したのでその遠隔成績について報告する。

## 研究方法と対象

第1報に記載しているごとく  $3S_7H_7R_7/S_2H_7R_7$  の初期強化 (initial intensive phase) を加えた化療で、培養陰性化後6ヵ月治療を続ける個別化方式 (individual-

\* From Seiji Nagasawa, M.D., Director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

ization) による初回治療培養陽性肺結核患者の遠隔成績調査の報告である。対象者は1980年12月末で治療終了後3ヵ年を経過した。

この研究は国療28施設の参加で行なわれ、同施設に1975年8月から1976年12月の間に入院し、治療を開始した309例のうち、研究の条件を満たした151例が対象(表1)である。治療期間は10ヵ月、11ヵ月を要したものが夫々1例あるが、7ヵ月以内が75.5%を占め、平均は約7ヵ月である。治療終了後、すべての例が観察期間の36ヵ月に達した。この間の喀痰中の結核菌の塗抹、培養検査は最初の6ヵ月間は1週以上の間隔をおいて月2回、それ以後は月に1回、1年を過ぎてからは3ヵ月に1回以上行なうように心掛けたが、2年を過ぎてからは6ヵ月に1回の症例もあった。中には

Table 1. Number of Cases Excluded from the Trial Due to Various Reasons

|  |           |
|--|-----------|
| Total number of cases registered                                     | 309       |
| Excluded from analysis of clinical efficacy                          | 93 (30%)  |
| Pretreatment culture negative  | 24        |
| Primary resistance (SM 12, INH 7, SM+INH 2)                          | 21 (5.5%) |
| Non-tuberculous diseases (atypical mycob. 5, Cancer 1, Tbc+Cancer 1) | 7         |
| Complication   | 27        |
| Diabetes   | 23 (6.0%) |
| Silicosis  | 3         |
| Rheumatic arthritis  | 1         |
| Drop-out before the end of the third month                           | 14        |
| Adverse reactions  | 7         |
| Discharged   | 4         |
| Died   | 2         |
| Change in regimen  | 1         |
| Cases of long term chemotherapy (against the fixed schedule)         | 46        |
| Drop-out before the end of follow up period                          | 19        |
| Total number of subjects utilized for analysis of clinical efficacy  | 151       |

郵送検痰法による菌検査を施行したのもあった。

胸部X線写真は平面と断層撮影を3ヵ月ごととしたが、2年を過ぎてからは6ヵ月に1回の症例もあった。

## 成績

治療終了後6ヵ月から36ヵ月の追跡調査の成績は表2の通りである。

### 1. 再排菌

研究の条件を満たした151例中5例に再排菌がみられたが、1例は第1報で報告した微量排菌例であり、再排菌の定義<sup>10)</sup>に当てはまらないので除外し、4例について呈示する。

第1例：男、51歳。既に第1報で報告しているが、その後の経過を含めて再び呈示する(図1)。治療開始前の排菌は塗抹陰性培養 $\text{卍}$ で、治療1ヵ月目から菌陰性化したので6ヵ月で治療終了し、観察期間に入ったが、治療終了5ヵ月(治療開始11ヵ月)目から連続3ヵ月排菌があった。この3ヵ月目の排菌はINH 0.1  $\mu\text{g/ml}$ 不完全耐性であったが、他剤の耐性はなかった。再排菌が証明された時点よりSM, INH, RFPおよびEBの4剤による再治療が開始され、順調に菌陰性化している。胸部X線像は再排菌時に悪化がみられ、それ以後の改善もはかばかしくない。再治療は60ヵ月行なわれた。

第2例(図2)：男、34歳。治療開始前の排菌は塗抹陽性ガフキ-3号、培養 $\text{卍}$ で、塗抹は治療開始5ヵ月目から、培養は3ヵ月目から陰性化したので治療期間は8ヵ月であった。治療終了後2年9ヵ月(治療開始3年5ヵ月)目に胃液培養で $\text{卍}$ であった。耐性はなかった。胸部X線像の悪化はなかった。

第3例(図3)：男、34歳。治療開始前の排菌は塗抹陰性培養 $\text{+}$ であった。治療2ヵ月目から菌陰性化したので治療期間は7ヵ月であった。治療終了後1年半まで受診したが以後の受診はなかった。2年11ヵ月(治

Table 2. Results of Follow-up for 3 years after Chemotherapy

| After Stopping Chemotherapy (months) | -6  | -12                        | -18                                 | -24                   | -30 | -36 | 36- | Total |
|--------------------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----|-----|-----|-------|
| Cases                                | 151 | 150                        | 131                                 | 123                   | 117 | 116 | 116 | 116   |
| Bacteriological Relapse              | 1   | 0                          | 0                                   | 0                     | 0   | 2   | 1   | 4     |
| Change of Chest-Radiogramme          | 2   | 1                          | 2                                   | 0                     | 1   | 1   | 1   | 8     |
| Re-start of Chemotherapy*            | 1   | 4                          | 2                                   | 0                     | 1   | 0   | 0   | 8     |
| Drop-out                             | 0   | 2 (Lung cancer<br>Melanom) | 2 (Liver<br>cirrhosis<br>Pneumonia) | 1 (Stomach<br>cancer) | 0   | 0   | 0   | 5     |
| Loss from follow-up                  | 0   | 13                         | 4                                   | 5                     | 0   | 0   | 0   | 22    |

\* except to bacteriological relapse



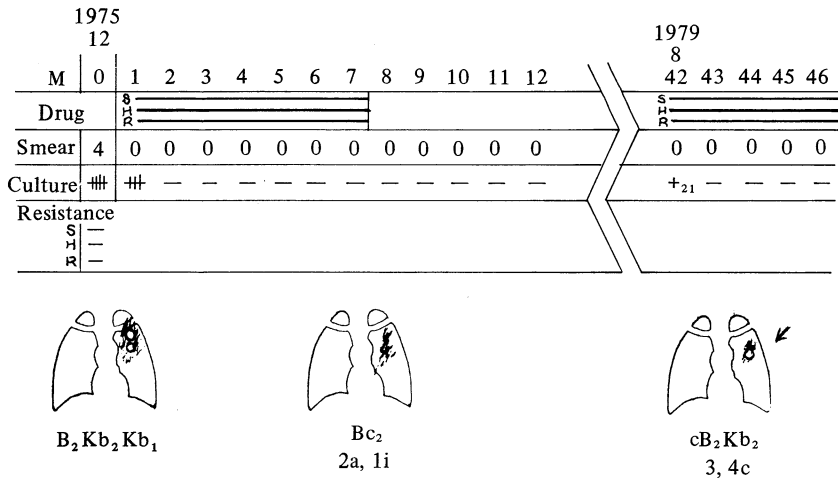


Fig. 4. Case No. 4 with bacteriological relapse and appearance of new cavity 28y. ↑

療開始から3年6ヵ月)目に咳と痰がでるようになったので受診し、塗抹陽性ガフキー2号、培養#であったが、耐性はなかった。胸部X線像は右上野の病巣が拡大し、空洞影がはっきりわかるようになり悪化の像を呈した。塗抹陽性判明の時点からEB、INH、RFPの再治療を外来で行ない、排菌は陰性化した。胸部X線像も順調に改善し、再治療は18ヵ月行なった。

第4例(図4)：男、28歳。治療開始前の排菌は塗抹陽性ガフキー4号、培養#であった。化療2ヵ月目から菌陰性化したので化療期間は7ヵ月であった。化療終了後トラックの運転手に就職、離婚、過労、生活の不規則がみられた。化療終了後3年1ヵ月(治療開始から3年8ヵ月)目にX線像の悪化(空洞の再開)がみられ、塗抹は陰性であったが、再発が考えられ、化療が再開された。後になって培養+<sub>21</sub>が判明した。耐性検査は行なわなかった。化療再開後の経過は順調である。再化療は15ヵ月行なわれた。

2. 死亡

追跡期間中の死亡は5例であった。治療終了から12ヵ月以内に、肺癌(男、63歳)、黒色腫(男、73歳)の2例が、同じく18ヵ月以内に肝硬変(男、48歳)、肺炎(男、76歳)の2例が、同じく24ヵ月以内に胃癌(男、68歳)が死亡した。

3. その他

排菌を伴わない胸部X線像の変化は8例にみられた。化療終了6ヵ月以内から36ヵ月までの間に散在しており、どの期間に集中するという傾向はみられなかった。このうちの1例は治療終了32ヵ月目に治療開始前に空洞の存在した部位に陰影が再現し、あたかもシューブを思わせたが、マイコプラズマ肺炎によるものであって2週後に陰影は吸収した。

再排菌例以外の化療再開は治療終了後12ヵ月以内に

4例あるが、これは「化療終了後6ヵ月以内は化療はしない、但し、それ以後不安のあるものは主治医の判断で再投与を認める」という規約のためである。このほかの再投与の4例はいずれもX線像の変化のために再悪化を懸念したものである。

受診なしや転居先不明で追跡不能のものは22例あった。これは治療終了後24ヵ月以内のもので、それ以後脱落したものはなかった。死亡と化療再開と追跡不能の合計35例(23.2%)が追跡調査から脱落した。追跡完了は116例(76.8%)であった。再排菌は対象全体からみれば2.6%、追跡完了者からみれば3.4%であった。

考 察

我国の肺結核の短期化学療法の歴史は浅く、報告<sup>1)~8)</sup>も少ない。長期療法にならされた結核医はBMRC(British Medical Research Council)に指導された東アフリカの短期療法のすぐれた成績<sup>9)~11)</sup>に接しても、容易に短期療法を肯定しようとはしなかった。事実、国療化研の短期療法への参加の呼びかけに応じた施設は132のうち28にすぎなかった。28の施設に入院し、対象として登録された数は309名であったが、前記の表1の理由で93例(30%)が除外され、更に、規定の化療期間を延長したものが46例(これは治療の条件を満たした216例の21%に当る)、治療は終了したが、その後6ヵ月以内に転居、受診なしで早期の追跡不能が19例あり、残り151例が規定の治療を終了し、且つ、その後6ヵ月以上追跡できた症例である。これは登録症例の49%に当る。

151例中の1例は治療終了後6ヵ月以内の再排菌であることは第1報で報告<sup>5)</sup>しているが、新たに、3例の再排菌をみた。2例が治療終了後36ヵ月以内、1例が42ヵ月以内であった。そのうち1例は培養で排菌量が

多かったが、薬剤耐性はなく、治療を加えることなしに菌は消失したが、他の2例は培養 $\#$ と $+_{21}$ で、従来から存在した病巣の空洞化を伴った。この2例のうち1例は薬剤耐性のないことが確かめられているが、もう1例は耐性検査は行っていない。この2例は胸部X線の悪化が認められた時点で治療を再開し、菌は陰性化した。

私たちが短期療法の研究をしているのはBMRCの成績を追試しているのであって、日常診療に持ち込む前に日本の医療環境の下で日本の患者に自分たち自身の手で試して自ら納得しようとしたためである。Foxを頂点とするBMRCの人達は短期療法に関するいくつかの法則<sup>10)11)</sup>を提示している。それは、

- 1) 再排菌の菌は薬剤感性である。
- 2) 再排菌の菌は1~2度陽性を示した後、自然に消えることもある。
- 3) 再悪化は化学療法中止後6~12ヵ月までに集中する。

私たちが3年を越える追跡の結果は例数は少ないが1)と2)はBMRCの報告を追認したことになる。第2例は培養 $\#$ と菌量が多かったが、次の月の検査では培養陰性で、その後も陰性を続けている。非定型抗酸菌でない証拠には薬剤感性であった。検査室における混入ではないかとの疑いも持たれたが詳しい調査の結果はそう考える根拠がなかった。とにかくここまではBMRCの所見と一応一致したわけであるが、

3) 再悪化は化学療法中止後6~12ヵ月までに集中する、というFoxらの主張に軽々しく同意はできなくなった。したがって、短期療法の中止後1年位追跡すれば安心だとはとてもいいきれなくなった。Foxは4年後の再排菌は再感染を示唆しているが、私たちの2例は胸部X線像で従来からの病巣の空洞化を伴って

り、明らかに再悪化である。このようなことから短期療法の追跡は3年以上必要ということになる。

再排菌の時期について治療終了後1年以内を早期再発、3年前後を晩期再発と仮に呼称するが、両者は単に時期の違いだけではないと考える。強力な治療剤でも分裂休止菌(persister)に対しては殺菌力はなく、最終的に菌を封じ込めるのは個体の免疫力だといわれている。<sup>12)~15)</sup>このことから、早期再発は治療期間が短か過ぎてpersisterが間もなく繁殖力を取りもどしたと考えることが可能であろう。晩期再発は治療期間は一応妥当と考えるが、その後の生活環境が免疫力を低下させて再発すると考えたい。第4例はこのことを示唆していると思う。

結核の発病、再発の引き金は以前からいわれているように生活環境の乱れおよび前駆疾患(糖尿病、じん肺、喘息(ステロイド使用)、免疫不全、消化管の手術など)があげられる。今後短期療法の症例が増えれば、再発原因の分析も進むと考えられるが、結核の再発は生活に密着しているという以前からいわれていることはやはり事実であるといわざるをえない。

次に、現在までの我国の短期療法の成績を表3に示した。治療方式はFoxらの6ヵ月治療の原法を追試している国療中野病院<sup>2)</sup>の他は6ヵ月に限定せずに弾力性を持たせた方式である。これは長期療法が定着していた我国の現状をふまえ、より安全性の高い方法を求めているからである。この他に国際的に評価の高いPZAを短期療法に導入した研究は厚生省結核化学療法研究協議会<sup>16)</sup>(療研)がINH・RFPにPZAかEBの併用で6ヵ月、それ以後は主治医の判断にまかせる治療を行なっている。また、国療化研第22次研究でもINH・RFPにPZAかEBの3者併用の短期療法の対照実験を行なっている。以上のごとく、我国

Table 3. Results of Short-course Chemotherapy Trials in Japan

| Duration (months) | Regimen                                       | No. of cases | Conversion rate at 2nd month (%) | Bacteriological relapse (%) | Observation (months) | Reported by                       |
|-------------------|---|--------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 12                | 6SHR-6HP                                      | 112          | 88                               | 0                           | 12~48                | Habikino Hospital First Study 1)  |
| 6~9               | 3S <sub>2</sub> HR<br>3SHR-HP<br>3HR-H<br>(-) | 132          | 85                               | 3 (2)                       | 6~48                 | Second Study 3)                   |
|                   | 2HRZE - 4 HRZ                                 | 114          | 70                               | 1 (0.9)                     | 30~69                | Nakano National Chest Hospital 2) |
|                   | 2HRZS - 4HRZ                                  | 108          | 80                               | 3 (2.7)                     |                      |                                   |
|                   | 2HRES - 4HRE                                  | 110          | 70                               | 12 (10.9)                   |                      |                                   |
|                   | 3HRS - 3S <sub>2</sub> HR                     | 111          | 60                               | 11 (9.9)                    |                      |                                   |
|                   | total   | 443          |                                  | 27 (6.0)                    |                      |                                   |
| 6~11              | 3SHR - S <sub>2</sub> HR                      | 151          | 76                               | 4 (2.6)                     | 36~42                | CSUCTNS                           |
| 9                 | 9EHR  | 54           | 91                               | 1 (2)                       | 6~36                 | Nagasaki Univ. 6)                 |

における短期療法の研究はまだ少なく、今後解明すべき事項も多い。現在までに判明したことは、

- ①再排菌は治療終了後3年前後にもみられること。
- ②治療開始前の菌量の少ないもの、2ヵ月までに菌陰性化するものに成功しやすい。

Fox<sup>17)</sup>は殺菌作用の強さは2ヵ月目の菌陰性化率で示されるとしている。我国の報告は60~90%の間にある(表3)。私たちの再排菌の第2、第3例は菌陰性は3ヵ月以後であった。

③胸部X線像は前回の報告<sup>5)</sup>の繰り返しになるが、治療終了後6ヵ月までは改善するが、それ以後の変化は少ない。抗結核剤はもとと組織変化に対して直接の影響力は持たない。形態学的改善は生体自体の修復機転によると考えるべきであろう。強力な治療剤は空洞を残したまま菌陰性化に成功する例が増えている。菌陰性化とX線像の乖離がはっきりしてきた。結核は感染症であるとの認識があらためて必要であり、結核治療はX線像偏重から菌の消長重視への発想の転換が必要になっている。

日本結核病学会治療専門委員会は昭和55年4月に肺結核化学療法の期間に関する見解<sup>18)</sup>を発表し、我国でも漸く短期療法が普及する段階に入った。見解は治療期間を6~12ヵ月としている。

見解でも触れているが、初回耐性、合併症(糖尿病、じん肺、膿胸、免疫不全など)には慎重に行なうべきである。副作用、とくに高齢者には慎重に行なう必要がある。

私たちは今後とも短期療法の症例を増やし、再排菌例に遭遇すればその要因の検討を行なうつもりである。

## 結 語

肺結核の初回治療患者151例に培養陰性化後6ヵ月の短期療法を行ない、36ヵ月以上42ヵ月まで経過を追った。1例は6ヵ月以内に、3例が3年前後(2例が36ヵ月以内、1例が42ヵ月以内)に再排菌した。従来、再排菌は12ヵ月以内に出現し、したがって追跡は1年でよいといわれているが、私たちは3年前後に3例経験した。うち、2例は胸部X線像の悪化を伴っていた。そこで、追跡期間は3年以上必要と考える。

追跡期間中に5例死亡したが、5例とも非結核死であった。

再排菌は対象全体の151例からみれば2.6%、追跡完了の116例からみれば3.4%であった。

## 付 記

本研究の集計解析、成文化は国療東京病院浦上栄一が行ない、その大要は日本結核病学会総会の第52回から56回まで5回にわたり発表した。この研究の開始から追跡終了まで5年間、ご協力いただいた下記の国療28施設の方々にあらためて感謝する。

( )は研究担当医師名である。

道北(桑島核)、札幌南(松原徹、久世彰彦)、青森(齊藤栄滋)、大湊(遠藤三明)、宮城(荒井進、山形豊)、栃木(代田伯光)、宇都宮(菊地慶行)、千葉東(前田正治)、松戸(小野寺忠純)、東京(浦上栄一)、南横浜(伊藤典夫)、新潟(田村昌敏)、山梨清楽荘(時実博)、富士(影山久)、中部(鬼頭克己)、近畿中央(旭敏子、小西池稜一)、刀根山(山崎正保)、岡山(原正夫)、鳥取(川上力)、広島(佐々木ヨリ子)、畑賀(西川弘)、柳井(植野芳樹)、徳島(隈元宗人)、松浦清志)、板西(森健一)、長崎(中島直人)、赤坂(小島敏)、戸馳(山本達己)、宮崎(進藤豊)。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 馬場治賢他：RFPを含む3方式による肺結核6ヵ月治療の対照試験(第1報)、結核、53:287, 1978.
- 3) 相沢春海：肺結核の短期化学療法、臨床から、結核、53:593, 1978.
- 4) 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ヵ月治療の成績、結核、54:467, 1979.
- 5) 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.
- 6) 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、EB9ヵ月治療の成績、結核、55:331, 1980.
- 7) 浦上栄一：肺結核の短期療法—日本の現状、治療学、2:733, 1979.
- 8) 山本和男：肺結核の短期化学療法、結核、56:445, 1981.
- 9) 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.
- 10) East African/Brit. Med. Res. Councils 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.
- 11) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111:325, 1975.
- 12) Dickinson, J. M. and Mitchison, D. A.: Experimental investigations of bacteriological mechanisms in short course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 51:79, 1976.

- 13) Mitchison, D. A. and Dickinson, J. M. : Bactericidal mechanisms in short-course chemotherapy, *Bull Int Union Tuberc*, 53 : 254, 1978.
- 14) 豊原希一 : 結核化学療法における静菌と殺菌, *治療学*, 2 : 714, 1979.
- 15) 近藤瑩子 他 : 実験的観察よりみた短期化学療法, *治療学*, 2 : 721, 1979.
- 16) 療研 : 初回治療におけるINH・RFP・EB併用とINH・RFP・PZA併用の比較に関する研究, *結核*, 55 : 7, 1980.
- 17) 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.
- 18) 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.