

原 著

肺結核初回治療における菌陰性化後6ヵ月
と12ヵ月化学療法の対照試験

— 国療化研第21次研究 —

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 10 月 11 日

A CONTROLLED TRIAL OF 6-MONTHS AND 12-MONTHS REGIMENS
AFTER NEGATIVE CONVERSION OF SPUTUM IN THE ORIGINAL
TREATMENT FOR PULMONARY TUBERCULOSIS
— Report of the 21st 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 October 11, 1983)

The clinical results of two lengths of chemotherapy are compared up to three years after the cessation of chemotherapy.

The regimens studied are as follow:

Streptomycin 0.75g, Isoniazid 0.3g, and Rifampicin 0.45g given daily for 3 months followed by the regimen same to the original one except Streptomycin 1.0g given twice a week.

The chemotherapy was administered for 6-months (group I 128 cases) and 12-months (group II 124 cases) after negative conversion of sputum. Actual and average length of chemotherapy are 6-9 months (average 7 months) and 12-17 months (average 13 months) in group I and group II respectively.

Three bacteriological relapses (2.3%) were observed in group I, two relapses were observed within 12 months after end of chemotherapy (early relapse), one relapse was seen at three years after stopping chemotherapy, and no relapse was observed in group II.

Tubercle bacilli in relapsed cases were all sensitive to all the drugs used.

This result suggests that the reasonable and sufficient length of follow-up for cases treated with intensive regimen of chemotherapy is twelve months.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, Original treatment, Short-course chemotherapy, Bacteriological relapse, Initial intensive phase, Follow up study

キーワード: 肺結核, 初回治療, 短期療法, 再排菌, 初期強化療法, 遠隔成績

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

はじめに

結核の化学療法はINH・RFPの併用を軸にして短期療法が可能になった。国療化研第19次・第20次A研究の「菌陰性化後6カ月化療」の短期療法の成績は既に報告^{1,2)}し、その有用性は実証されたが、我国では依然として短期療法への危惧感が強い。そこで、今回の第21次研究は、前研究と同じ「菌陰性化後6カ月化療」と、比較的長期の「菌陰性化後12カ月化療」の治療成績の比較を行ない、併せて治療終了後3年の追跡調査を終了したのでその成績を報告する。

研究方法と対象

1. 治療方式

治療方式は、I群は前回の研究と同じく菌陰性化後6カ月化療、II群は菌陰性化後12カ月の比較的長期の化療で、いずれも最初の3カ月はSM 1日0.75g毎日+INH 1日0.3g分1毎日+RFP 1日0.45g分1毎日の初期強化(initial intensive phase)を行ない、以後はSMのみ1日1.0g週2日にした。II群は治療開始前から菌陰性化後12カ月化療を行なうことを規約とした。

2. 対象

研究は国療21施設(下記)の参加で行なわれた。両群への割り当ては無作為ではなく、短期療法への危惧

感の強い施設では菌陰性化後12カ月化療が選べるように配慮し、施設単位でどちらかに統一するように企画したが、一部の施設では主治医単位になった。対象は肺結核初回治療患者で、入院時塗抹陽性か、はつきりした空洞影を認めたもので、I群は1977年1月より、II群は1978年5月よりの入院患者で1979年4月末までに登録された症例は315例で、うち63例(20%)は表1の理由で除外された。治療開始後3カ月未満に退院した10例と、副作用によりRFPの使用ができなかった3例は除外例に入れた。6カ月間化療しても菌が陰性化しない例は除外する規約を作ったがII群に1例あった。この例は12カ月まで培養陽性が続いた。

化療剤の一部を変更したもの(I群にSM→EB31例、SM→KM 2例、II群にSM→EB44例、SM→KM3例、SM→PAS 1例)は脱落としなかった。即ち、観察の条件を満たしたものはI群128例、II群124例計252例であった。

症例構成は図1のごとく、男女比はほぼ2:1、年齢は17~83歳にまたがり、II群に60歳以上が僅かに多く、発病(見)から治療開始までは3カ月以内の新鮮例が圧倒的に多い。胸部X線像はII群にNTA分類で高度進展が僅かに多かった。治療前の排菌量もII群に+, ++の大量排菌者が多かったが有意差はなく、比較に適さないほど両群間に差はなかった。

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

(A) Total number of cases registered	315
Excluded from analysis of clinical efficacy	63
Pretreatment culture negative	8
Primary resistance	19(6%)
Non-tuberculous diseases (atypical mycob.)	3
Complications	19
Diabetes	15(4.8%)
Silicosis	3
Lung cancer	1
Drop-out before the end of third month	13
Adverse reactions	3
Discharged	10
Drop-out as culture remains positive	1
(B) Total number of subjects utilized for analysis of clinical efficacy	252
I gr.	128
II gr.	124

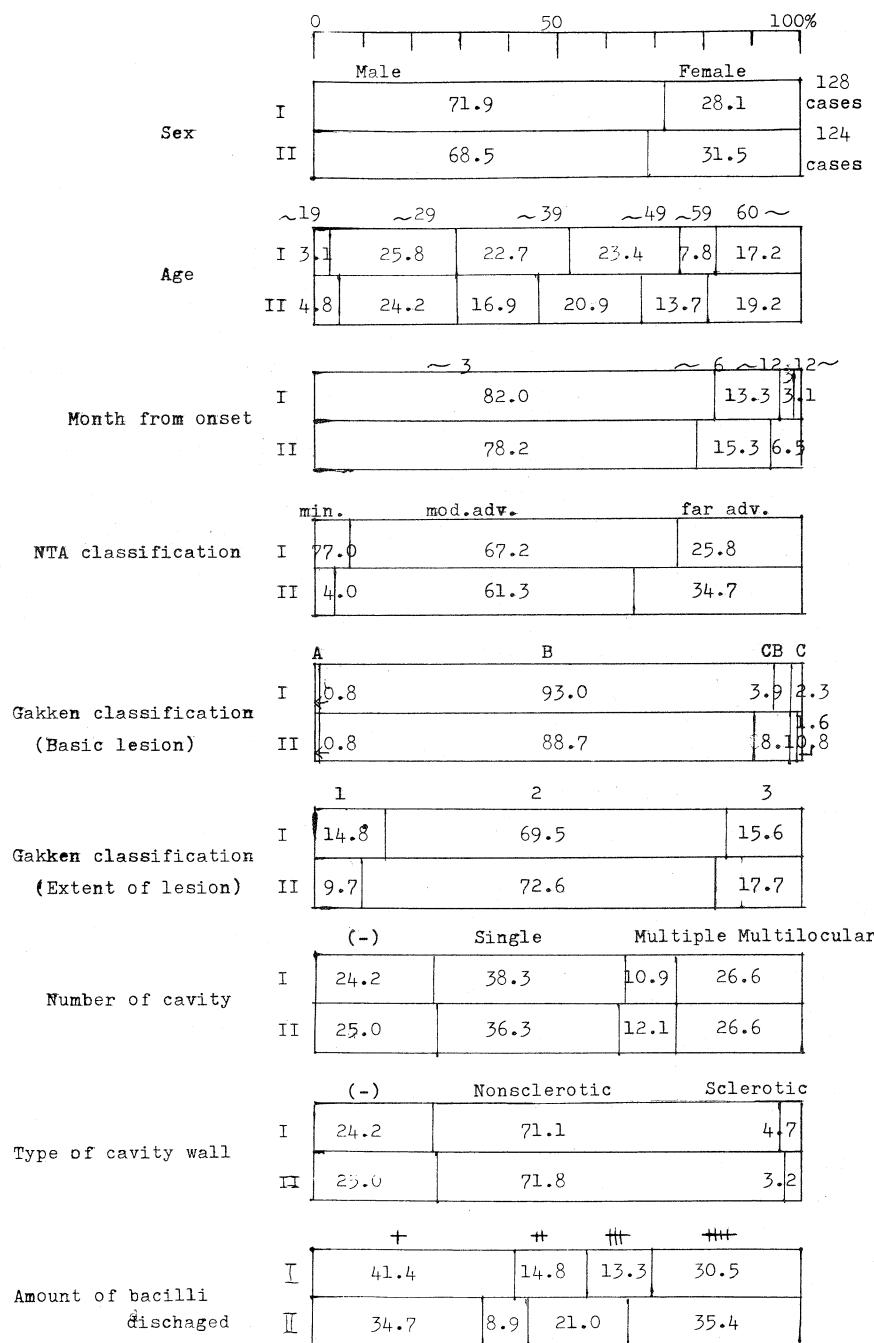


Fig. 1. Analysis of back ground factors.

3. 検査

喀痰中結核菌の塗抹と培養を治療開始前に連続3回、治療中と治療終了後12ヵ月間は1週以上の間隔をおいて月2回、それ以後2年までは3ヵ月に1回、それ以後は6ヵ月に1回行なうようにした。耐性検査は培養陽性の都度間接法で最少限使用薬剤について行なった。退院後の患者では一部郵送検痰法を行なった。

胸部X線写真は平面と断層撮影を治療開始前、3、6、9、12ヵ月後および治療終了時に、それ以後は3～6ヵ月ごと、また、聴力、肝、腎機能、末梢血検査などを隨時行なうこととし、副作用の出現に留意した。

研究成績

1. 治療期間

今回の研究でも化療期間は一律ではなく、培養陰性化を指標とした個別化方式(individualization)である。I群では6カ月治療64例(50.0%)、7カ月治療37例

(28.9%), 8ヵ月治療18例 (14.1%), 9ヵ月治療9例 (7.0%) で平均すると6.8ヵ月, II群では12ヵ月治療48例 (38.7%), 13ヵ月治療34例 (27.4%), 14ヵ月治療32例 (25.8%), 15ヵ月治療 8例 (6.5%), 17ヵ月治療 2例 (1.6%) で平均すると13.3ヵ月になる。なお, 規定の化療期間を延長して化療を続けた例はなかった。

2. 菌陰性化率

治療前塗抹陽性例は I 群98例 (77%), II群96例 (77%) であり、塗抹陽性例の陰性化率は表 2 に示すごとく、I 群では 2 カ月 85%, 3 カ月 88%, 6 カ月 99%, 9 カ月で 100% に達した。II 群では 2 カ月 68%, 3 カ月 77%, 6 カ月 97%, 8 カ月で 100% に達したが、4 カ月までは I 群より劣っていた。

培養陰性化率は表3に示すごとく、I群では2ヵ月79%、3ヵ月93%、4ヵ月に100%に達したが、13ヵ月目に2例の再排菌がみられた。II群では2ヵ月66%、

Table 2. Rate of Sputum Conversion by Smear

Regimen	Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
I	Cases	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
	+	98	19	15	12	4	4	1	3	2	0	0	0	0	1
	-	0	79	83	86	94	94	97	95	96	98	98	98	98	97
	%		80.4	84.7	87.8	95.9	95.9	98.9	96.9	97.9	100.0	100.0	100.0	100.0	98.9
II	Cases	96	96	96	96	96	96	96	96	96	96	96	96	96	96
	+	96	39	31	22	13	3	3	3	0	0	0	0	0	0
	-		57	65	74	83	93	93	93	96	96	96	96	96	96
	%		59.4	67.7	77.1	86.4	96.9	96.9	96.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Table 3. Rate of Sputum Conversion by Culture

3ヵ月91%，5ヵ月98%，6ヵ月に100%に達したが、5ヵ月まではI群より劣り、2ヵ月で危険率5%以下で有意差がみられた。

塗抹陽性培養陰性は治療開始前、塗抹培養とともに陽性のI群88例中12例(13.6%)、II群96例中36例(37.5%)、両群の合計184例中48例(26.1%)であり、II群はI群の2.7倍多かった。

3. 再排菌

I群で3例(2.3%)の再排菌がみられた。2例が化療終了後1年以内にみられ、1例は3年以後にみられた。

第1例(図2)：男、48歳。治療開始前の排菌は塗抹

陰性培養+₂₁、化療1ヵ月目から菌陰性化したので化療期間は6ヵ月であった。化療終了後7ヵ月(治療開始13ヵ月)目に培養+であった。耐性はなかった。胸部X線像の悪化はなかったが主治医の判断で前と同じ化療が再開された。その後の経過は順調である。

第2例(図3)：男、30歳。治療開始前の排菌は塗抹陽性がフキー8号、培養+で、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6ヵ月(治療開始13ヵ月)目に塗抹陽性がフキー4号、培養+、耐性はなかった。胸部X線像の悪化はなかった。化療は行なわれなかったが経過は順調である。

第3例(図4)：男、19歳、学生。治療開始前の排

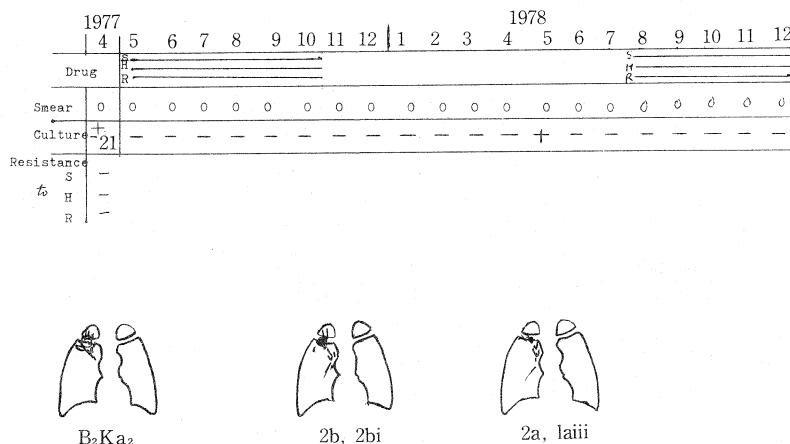


Fig. 2. Bacteriological relapse 48y. male.

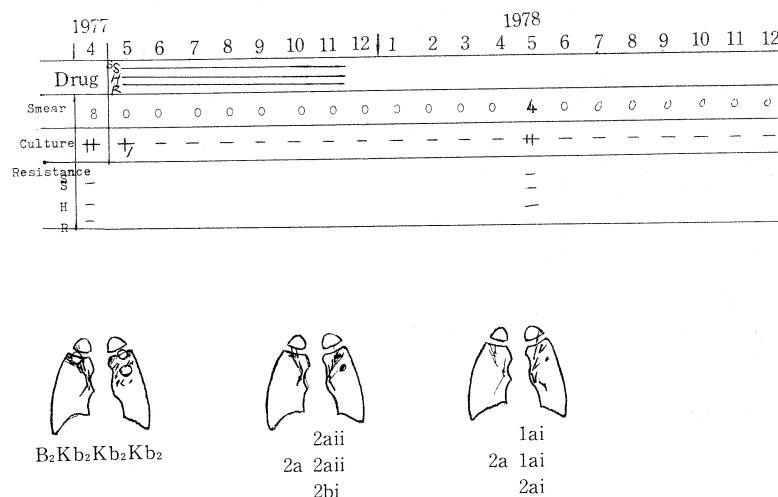


Fig. 3. Bacteriological relapse 30y. male.

菌は塗抹陽性ガフキー5号、培養^Ⅲで化療1ヶ月目から菌陰性化したので化療期間は6ヶ月であった。入院期間は12ヶ月、化療終了後8ヶ月までは受診したが、その後は受診していない。化療終了後50ヶ月（治療開始56ヶ月）目に発熱、せき、痰、下痢、やせを主訴に受診した。胸部X線像の悪化がみられ、喀痰中結核菌塗抹陽性ガフキー7号、腸結核も併発して再入院した。培養^Ⅲ、耐性はなかった。再入院後直ちにINH、RFP、

EBによる治療が再開され、経過は順調であり、再治療は13ヵ月行なわれた。

II群では1例に治療終了後45カ月(治療開始58カ月)目に胸部X線像の悪化がみられたが、再排菌例はなかった。

4. 胸部X線像の変化

治療中およびそれ以後の胸部X線像の変化は学研分類基本型で中等度以上の改善(1+2a)および空洞閉

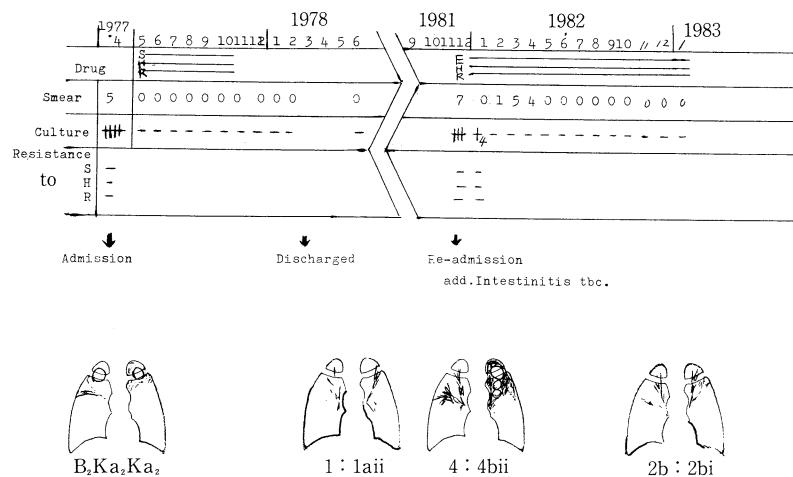


Fig. 4. Bacteriological relapse and radiological deterioration 19y. male.

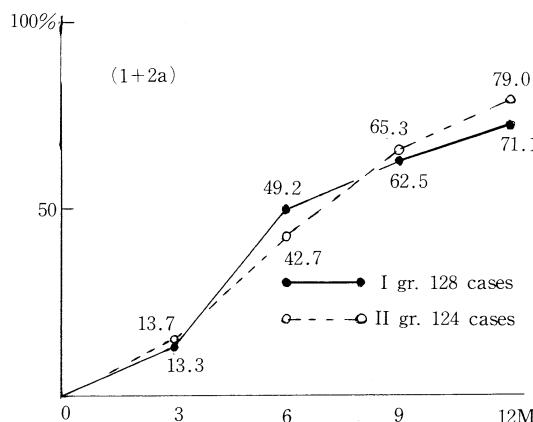


Fig. 5. Radiographic changes (Rate improvement of basic lesions).

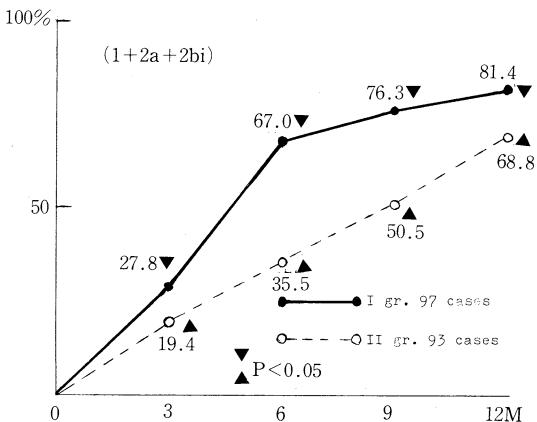


Fig. 6. Radiographic changes (Rate of cavity closure).

Table 4. Adverse Reactions

Number of cases	I gr. 128	II gr. 124
SM allergy	8	7
Hearing loss	5	4
Tinnitus	2	3
Vertigo	1	2
RFP allergy	2	3
Liver insufficiency	5	3
Dermatitis	1	2
Total	24(18.8%)	24(19.4%)
	48(19.0%)	

鎖(1+2a+2bi)の率をみたのが図5、図6である。

基本型では6カ月目I群では49.2%、II群では42.7%、9カ月目I群では62.5%、II群では65.3%、12カ月目I群では71.1%、II群では79.0%であり、有意差はない。

空洞型では6カ月目I群では67.0%、II群では35.5%、9カ月目I群では76.3%、II群では50.5%、12カ月目I群では81.4%、II群では68.8%とII群が有意に劣っていた。

5. 副作用

252例について調査可能であり、種類と件数は表4のごとくである。I群では24例(18.8%)、II群では24例(19.4%)と差はなく、全体では48例(19%)に出現した。SM0.75g 3カ月連用による聴力低下、耳鳴り、めまいの合計はI群では8例(6.3%)、II群では9例(7.3%)と少なく、しかも高齢者に多いということもなかった。表4の一番下段の皮膚炎はINHによると思われる痤瘡であった。

考案および総括

結核の化学療法はRFPが導入されるようになって短期療法が可能になり、我国でも大阪府立羽曳野病院^{3)~6)}、我々の国療化研¹²⁾⁷⁾⁸⁾、国療中野病院⁹⁾¹⁰⁾、長崎大・原内科¹¹⁾などがこの研究を行なってきた。国療化研第19次・第20次A研究の「菌陰性化後6カ月化療」の成績は既に報告しているがBMRC(British Medical Research Council)^{12)~14)}の報告に劣らないすぐれた成績だと考える。

前回の研究¹²⁾をふり返ってみると、参加施設は国療132施設中28にとどまり、また、研究が始められてから規

定の化療期間を守らずに延長したものが治療条件を満たした216例中46例(21%)あり、我国では結核専門医でも短期療法への危惧の強いことが認識された。そこで、今回は前回の研究と同じ「菌陰性化後6カ月化療(I群)と、比較的長期の「菌陰性化後12カ月化療」(II群)の治療中の成績と治療終了後3年の遠隔成績を比較し、両群間に差があるかどうかを検討した。

今回も参加施設は21と少なく、短期療法への危惧の根強いものがあることがうかがわれた。

両群への割り当ては無作為ではなく、短期療法に危惧感の強い施設はII群が選べるように配慮した。

応募症例のうち、観察の条件を満たしたものはI群128例、II群124例の計252例であった。症例構成でII群に幾分重症が多かったが、有意差はなかった。

治療中の成績で菌の陰性化率は塗抹でII群が5カ月までやや劣っていた。培養で2カ月目I群79%、II群66%と有意差があったが、6カ月目には両群は等しくなった。

塗抹陽性培養陰性例はI群14%、II群38%とII群が2.7倍多かった。

胸部X線像の経過は学研分類基本型で中等度以上の改善はI、II群ともほぼ等しい成績であったが、空洞の閉鎖率では6カ月、9カ月、12カ月のどの月でもII群が有意に劣っていた。

化療計画は最初から設定されており、途中からの化療の延長は許されない。I群とII群の症例を図1のような背景因子でみると大きな差はないが、化療期間の長いII群がI群より菌陰性化の速度が遅く、塗抹陽性培養陰性例が多く、また空洞改善の遅い症例が多かったことは偶然というより方式の選択に当たって主治医の長年の経験が働いていたとみるべきであろう。

再排菌はI群に3例あった。2例は治療終了後12カ月以内に出現し、薬剤感性で、排菌は1回のみ、胸部X線像の悪化はない。即ち、Foxら¹³⁾¹⁴⁾の主張に従っている。1例は追跡期間を過ぎた治療終了後50カ月目に有症状で受診し、多量の排菌でしかも連続排菌であったが耐性はなかった。胸部X線像の悪化と腸結核も合併していた。この例は初回入院時は学生で退院後に大学を卒業したが、定職はなく、バンド要員として夜間の仕事が多く、生活は不規則であった。

前回の報告²⁾でも述べたが、再排菌には化療終了後1年以内の早期再発と、3年以後の晚期再発があるようと思われる。強力な化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。早期再発は化療期間は化療期間が短すぎて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。晚期再発は化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。前回報

告²⁾の第4例と今回の第3例でこのことが肯定できると思う。

化療終了後の追跡はいつまで行なつたらよいかであるが、前回²⁾は3年以上必要と述べたが、晚期の再発は上述の理由を考えれば、敢えて3年以上の追跡はしなくともよいとの考え方方に傾いてきた。Foxらのいう化療終了後1年でよいとの説¹³⁾¹⁴⁾を肯定したい。追跡終了時にせきや痰などの症状が出現し、2週間以上続いたら受診するように説明しておけばよいではないかと考える。

次に、再排菌は何%まで許容されるかの問題である。従来の1次薬3者併用の場合は、短期で打ち切れば早晚再発した。長期間使用しても再排菌は存在した。短期療法は従来の長期療法より優れているにこしたことはないが、優れている必要はないとの意見¹⁵⁾もあるが、我国の現状では100%の成功を目指さざるをえない。しかし、これはかなり困難なことである。現在までの我国の短期療法の成績は表5のとおりであり、再排菌率は2~3%である。

この成績を踏まえて、日本結核病学会治療専門委員会は1980年4月に「治療期間に関する見解」¹⁶⁾を発表した。その中で治療開始前塗抹陽性例または有空洞例、病巣広範例など病状の重いものにはINHとRFPを主軸にはじめの6カ月間はSMまたはEBを加える。この方式で順調に菌陰性化（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カ月で治療は終了するとしている。今回の研究の化療期間は「菌陰性化後6カ月」のI群の化療期間は平均7カ月、「菌陰性化後12カ月」のII群のそれは平均13カ月であった。前者に3例(2.3%)の再排菌があり、後者にはなかった。後者が優れていたのは化療期間が長かったためであろう。この化療期間は適正な期間というより安全な期間であろう。「見解」¹⁶⁾の示す期間は妥当と考える。

副作用の出現は19%であり、前回研究¹⁾の16%より少し多かった。しかし、SMによる聴力低下、耳鳴り、めまいは9.6%から5.5%に低下した。これはSMから途中EBへの変更がI群で24%, II群で36%にみられたことによるものと考える。II群では12カ月以上SMを使用したものが76例あり使用総計の最高は180gに達したが、それに耐えた。日本人の場合は体重が一般に軽いから、従来いわれている通り、SMの1日量は運用の際には0.75gが副作用の面から適量であろうと考える。その他、肝障害、薬物アレルギーも少なく、化療遂行の障害となる副作用による治療の中断はごく少数であった。

結語

肺結核初回治療患者を「培養陰性化後6カ月化療」(I群)128例と、「培養陰性化後12カ月化療」(II群)

Table 5. Results of Short-course Chemotherapy 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 ³⁾⁴⁾
6~9	3SHR 3SHR 3HR H (-)	132	85	3 (2)	6~48	
	2HRZE-4HRZ 2HRZS-4HRZ 2HRES-4HRE 3HRS-3S ₂ HR Total	114 108 110 111 443	70 80 70 60 76	1 (0.9) 3 (2.7) 12 (10.9) 11 (9.9) 4 (2.6)	30~69	Nakano National ⁹⁾¹⁰⁾ Chest Hospital
6~11	3SHR-S ₂ HR	151	76	4 (2.6)	36~42	CSUCTNS(19,20th) ^{11,12)}
6~9	3SHR-S ₂ HR (6)	128	79	3 (2.3)	36	CSUCTNS(21st)
12~17	3SHR-S ₂ HR (12)	124	66	0		
9	9EHR	54	91	1 (2)	6~36	Nagasaki Univ. ¹¹⁾

124例の2群に分けて化学療法を行ない、治療終了後3年まで経過を追究した。

治療終了後の再排菌はI群に3例(2.3%)みられた。このうち2例は治療終了後12ヵ月以内の早期再発で、1例は治療終了後50ヵ月目の晚期再発である。早期再発はFoxらの主張¹³⁾¹⁴⁾に合致していた。晚期再発例に生活環境の乱れがみられた。治療終了後の追跡は早期再発に主力をおけばよいと考える。したがって、1年前後でよいと思われる。

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、その大要は第55、第56回日本結核病学会総会で発表した。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国療21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。

岩手(阿部鹿次郎)、宮城(荒井進、山形豊)、村松晴嵐(渡辺定友)、宇都宮(菊地慶行)、東栃木(代田伯光)、東京(浦上栄一)、村山(北島淑子)、西新潟(橋本正)、新潟(田村昌敏)、中部(鬼頭克己)、近畿中央(旭敏子、小西池穂一)、刀根山(山崎正保)、広島(佐々木ヨリ子)、松江(松田正文)、柳井(植野芳樹)、徳島(松浦清志)、福岡東(川上景司)、戸馳(山本達己)、熊本南(弘雍正)、日南(西満寿次)、宮崎(進藤豊)。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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2報), 菌陰性化後6ヵ月治療の試み, 結核, 58: 347, 1983.
- 3) 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.
- 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) 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:肺結核の短期化学療法, 結核, 56: 445, 1981.
- 7) 浦上栄一:肺結核の短期化学療法, 臨床から, 結核, 53: 596, 1978.
- 8) 浦上栄一:肺結核の短期療法——日本の現状, 治療学, 2: 733, 1979.
- 9) 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.
- 10) 吾妻洋:結核の悪化——悪化の実態, 結核, 57: 541, 1982.
- 11) 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.
- 12) East African Brit. Med. Res. Councils: Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimen of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis (1st-3rd report), Lancet, i: 1079, 1972; i: 1331, 1973; ii: 237, 1974.
- 13) 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.
- 14) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111: 325, 1975.
- 15) 島村喜久治:肺結核の短期化学療法:最新医学, 33: 1834, 1978.
- 16) 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.