

原 著

新潟県における短期強化治療法の遠隔成績

橋 本 正

国立療養所西新潟病院

島 尾 忠 男・青 木 正 和

結核予防会結核研究所

三 沢 博 人

信楽園病院

高 沢 直 之

国立療養所新潟病院

塩 沢 精 一

県立三条結核病院

受付 昭和 58 年 10 月 11 日

FIVE YEARS FOLLOW-UP STUDY ON THE SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS IN NIIGATA PREFECTURE

Tadashi HASHIMOTO*, Tadao SHIMAO, Masakazu AOKI,
Hiroto MISAWA, Naoyuki TAKASAWA and Seiichi SHIOZAWA

(Received for publication October 11, 1983)

Results of 5 years follow-up study on the short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in Niigata Prefecture were reported. This study was carried out during the period from Jan. 1, 1976 to Dec. 31, 1978.

The intensive group was treated with INH, RFP plus SM or EB for 9 months after negative conversion of tubercle bacilli in sputum by culture, thereafter either INH alone or INH+PAS for 6 months. As for the control group, the regimen of chemotherapy and its duration were not fixed and decided by physicians attending each patient.

Duration of chemotherapy of the control group was much longer than that of the intensive group. There were no significant difference in the radiological relapse rate between two groups after terminating treatment, and there was actually no bacteriological relapse in the two groups. However, several bacteriological and/or radiological relapses were noticed during chemotherapy in the control group treated with regimens not containing RFP.

Cases with cavitory lesions after terminating treatment showed more radiological

* From the Department of Health, Niigata Prefectural Government, National Sanatorium Nishi-Niigata Hospital, 1-14-1 Masago, Niigata 950-21 Japan.

aggravation than the non-cavitary cases. Cases primarily resistant to anti-tuberculous drugs treated with regimens containing RFP responded well to chemotherapy as in the drug-sensitive cases.

Cases complicated with diabetes mellitus treated with regimens containing RFP also showed satisfactory results. Only 1 case out of 17 died patients in the intensive group was due to tuberculosis and others died of non-tuberculous diseases, while 6 out of 15 died cases in the control group were due to tuberculosis.

Keywords: Short-course chemotherapy under field conditions, Long-term results of chemotherapy, Pulmonary TB with diabetes mellitus, Pulmonary TB primarily resistant to anti-tuberculous drugs

キーワード: フィールドでの短期化療, 遠隔成績, 糖尿病合併結核, 初回耐性結核

はじめに

リファンピシンが発見され, W. Fox らが結核の短期強化治療の成績¹⁾を発表してから, 世界各地で結核の短期治療が行なわれるようになった。しかし, 多くは専門の研究機関や施設で行なわれた。新潟県では結核研究所に協力して, フィールドにおける結核短期強化治療の共同研究を行なった。その成績については第53回日本結核病学会²⁾で, その後の中間報告は第55回同会³⁾で報告したが, 今回はその後の遠隔成績について報告する。

研究方法

昭和51年1月1日より53年12月31日までの3年間に, 新潟県内の保健所に新登録された排菌陽性の結核患者のうちで, 定められた病院と保健所管内の患者を強化群とし, その他を対照群として治療した。

強化群は INH, RFP を主軸として SM または EB を加え, 培養陰性化後 9 ヶ月治療し, その後 6 ヶ月間 INH

単独または INH+PAS を用いて治療を終了するものであった(図1)。この治療法は昭和51年頃ではまだフィールドにおいては新しい治療法と考えられた。

今回は昭和57年2月に判定した時点での遠隔成績について述べる。強化群の治療終了後の観察期間は 6 ヶ月～4 年である。

対照群はその処方と治療期間は主治医に一任したもので, 当時の結核治療に対する医師の一般的な考え方を反映するものと思われた。

成績

1) 観察対象例

観察対象となった症例は強化群197例, 対照群136例である。このうち初回耐性例は強化群で27例, 対照群で20例, 糖尿病合併例は強化群7例, 対照群4例であった。菌陰性化後の INH・RFP 治療(以下 HR と略す)が7 ヶ月以下の例は強化群で23例, 対照群で2例あり, 種々の理由による除外例は表1に示す。観察対象例は標準例から除外例を除いたもので, 強化群131例, 対照

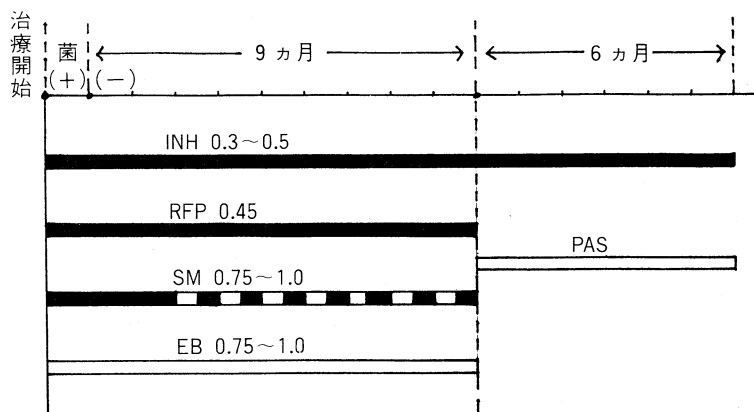


図1. 新潟県の短期強化治療法

群77例であった。対照群のうち HR を含む処方治療したものは36例 (32.1%) で、その他の処方例は76例 (67.9%) あり、その殆んどは SM・INH・PAS 治療であった。(表1)

2) 化学療法の期間

強化群のうち菌陰性化後の HR の期間が8~10ヵ月のもの97例 (59.5%), 11ヵ月以上のものが43例 (26.4%) で、このうち19ヵ月以上は10例 (6.1%) であった。対照群も含めて全体の治療期間を図2に示す。

患者の50%が治療を終了する期間をみると、強化群の平均は16.7ヵ月で、菌陰性化後 HR 8~10ヵ月の者が16.0ヵ月、11ヵ月以上のものは22.1ヵ月であった。対照群では34.9ヵ月と長く、HR を含む処方例は29.2ヵ月、他の処方例は37.6ヵ月であった。(表2)

初回耐性例の治療期間は、強化群、対照群とも感性群と同様になるべく規定通りに行なった。強化群で糖尿病を合併した7例のうち、3例は規定通りで、2例は INH の使用期間が16ヵ月、24ヵ月と長く、2例は HR

の期間が12ヵ月と20ヵ月であった。

3) 化学療法と再発

総合経過については全症例を対象として観察した。再発の内容を次のように表わした。B: 2回以上培養で陽性。b: 1回のみ培養で陽性。X: X線所見の悪化が持続、おそらく結核性。x: X線所見の悪化がみられるがおそらく非結核性。

a. 化学療法終了後の期間と再発

化学療法終了後の症例について期間別の症例数と再発についてみると、強化群、対照群ともにBはみられなかった。bでは菌陰性化後 HR 8~10ヵ月群に1例2コロニー、強化群の初回耐性例は1例1コロニーの

表2 治療期間 (月数)

強化群	16.7	対照群	34.9
菌(-)後の HR 8~10ヵ月	16.0	HR 処方	29.2
" 11ヵ月以上	22.1	他の処方	37.6

表1 観察対象例

区分	強化群 (197)					対照群 (136)			
	標準例140		菌(-)後 H. R < 7	初回 耐性	DM 合併	標準例112		初回 耐性	DM 合併
	8~10	>11				HR あり	他の処方		
症例数	97	43	23	27	7	36	76	20	4
観察対象数	91	40	17	24	6	28	49	15	1
除外例	6	3	6	3	1	8	27	5	3
治療中転出	5	1	3	1	1		2	1	
治療継続中		1		1		2	16	3	
治療終了直後	1			1		2	1		1
生存未受診		1				1			
治療中死亡			3			3	8	1	2

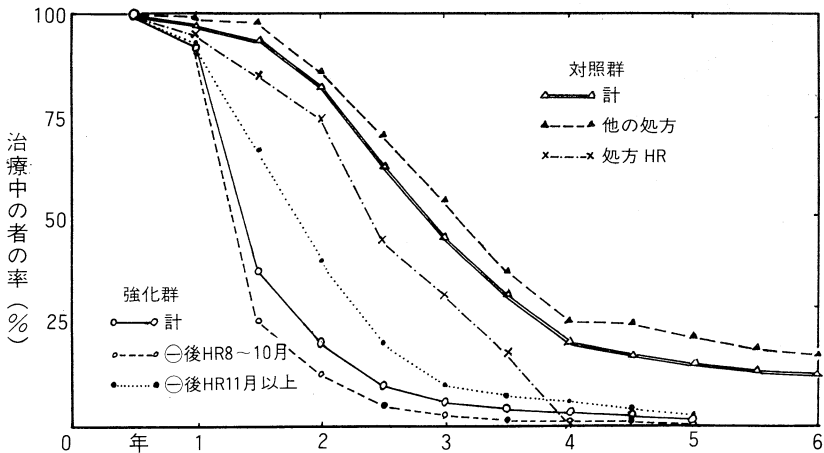


図2. 強化群、対照群の治療期間

みで、その前後は陰性であった。症例数に差があるため、Person half year (p.h.y.) 当りの再発率をみると、化学療法特定の期間に再発が多いという傾向はみられなかった。(表3)

標準例で化療終了後の再発率を、強化群、対照群について p. h. y. で比較してみると、両群の間に有意差はみられなかった。(表4)

b. 対照群の再発

以上は化療終了例についての成績であるが、対照群は排菌の続く者やX線所見の悪化例は治療が引き続いて行なわれ、化療終了例に含まれない者もあり、また治療期間が長いために化療終了後の観察期間も短い。このために対照群について治療開始よりの月数で再発の状況をみた。HRを含む例よりもその他の処方例に再発が多く、Bが4例あり、Xも6例にみられた。そのうちXとBまたはbの両方を示したものが4例あった。

(表5)

c. 化学療法期間と再発

標準例の化学療法期間と再発との間には有意の相関はみられなかった。(表6)

d. 化療終了時の空洞の有無と再発

化学療法終了時の空洞の有無と、空洞あり群を更に薄壁のものにとに区分して再発の状況をみると、空洞あり群(5.45%)がなし群(0.13%)、薄壁群(1.33%)に比し、Xの起こる率が高い。また、x(おそらく大半はアスペルギルス症)の起こる率は空洞あり群(1.81%)、薄壁群(1.53%)がなし群(0.13%)より高い傾向にあるが有意差はみられない。(表7)

4) 総合経過

化学療法開始後1年ごとに5年までの経過を観察した。標準例のほかに強化群の菌陰性化後HR期間7ヵ月以下の者、両群の初回耐性例で耐性の薬剤を含む処

表3 化療終了後の期間と再発

			症 例 数	化療終了後の期間（月）								p. h. y.	
				6	12	18	24	30	36	42	48		
強 化 群	標 準 例	8～10ヵ月	91	例数 再発	91 x ₁ X ₁	87 —	83 X ₁	71 —	54 —	38 b ₁ X ₁	23 —	11 —	458 b ₁ x ₁ X ₃
		11ヵ月以上	40	例数 再発	40 X ₁	37 x ₁	30 X ₁	23 —	18 —	7 X ₁	4 —	1 —	160 x ₁ X ₃
	菌(－)後HR7ヵ月以下		17	例数 再発	17 —	16 —	14 —	12 X ₁	7 X ₁	4 —	3 —	2 —	75 X ₂
	初回耐性例		24	例数 再発	24 —	23 —	17 X ₁	13 —	11 b ₁	7 —	2 —		97 b ₁ X ₁
	糖尿病例		6	例数 再発	6 —	4 —	4 —	4 —	3 —	3 —	1 —		25 —
対 照 群	標 準 例	HR 処方	28	例数 再発	28 —	22 —	19 —	13 —	12 —	7 —	4 —		105 —
		他の処方	49	例数 再発	49 —	41 —	33 —	23 X ₁	12 x ₁	1 —	1 —		160 x ₁ X ₁
	初回耐性例		15	例数 再発	15 —	11 —	8 —	7 —	6 —	4 —	3 —		54 —
	糖尿病例		1	例数 再発	1 —	1 —							2 —
				例数	271	242	208	166	123	71	41	14	1,136
総 数			再 計 発 b×x	2 (0.7%)	—	3 (1.4%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (4.2%)	—	—	12(1.1%)	
				—	—	—	—	1	1	—	—	2(0.2%)	
				2	—	3	2	1	2	—	—	10(0.9%)	
				1	1	—	—	1	—	—	—	3	

(P. h. y.=person half year)

表 4 標準例の再発率

	強化群	対照群	総 数
症例数	131	77	208
p. h. y	618	265	883
再発例	7(1.13%)	1(0.38%)	8(0.91%)
b	1(0.16%)	—	1(0.11%)
x	6(0.97%)	1(0.38%)	7(0.79%)

方で治療した者、糖尿病合併例の成績も示した。(表 8)

1 年後では早期結核死が強化群の菌陰性化後 HR 7 ヶ月以下の群と、対照群のその他の処方群に 1 例ずつみられた。化療終了例は HR 7 ヶ月以下の例に多い(26%)。

2 年後になると、化療終了例の割合は強化群は70%、対照群は僅かに15%である。結核死、化療中の排菌陽性例が対照群にみられる。

3 年後では化療終了例は標準例でみると、強化群81

表 5 対照群の再発例 (治療開始よりの月数)

月数		12	18	24	30	36	42	48	54	60	>60
内訳	例数	1	5	13	22	6	13	6	7	3	3
	H・Rあり		b			X			X		
再発	再										
	発										
その他の処方	例数	0	2	6	9	15	12	5	1	3	6
	再	b	bb	X		X		X	X		
	発		BB	B		B		X			
				x				X			
計	138	1	7	19	31	21	25	11	8	6	9

(例数は治療終了例)

表 6 標準例の化療期間別再発

			症 例 数		化 療 期 間 (月)				総 数
					< 12	13~18	19~24	> 25	
強 化 群	計		131	p. h. y. 再 発	28 —	408 b ₁ x ₁ X ₂	105 X ₂	77 x ₁ X ₂	618 b ₁ x ₂ X ₆
	菌 H (-)R 後期 の間	8 ~10ヵ月	91	p. h. y. 再 発	17 —	355 b ₁ x ₁ X ₂	55 X ₁	31 —	458 b ₁ x ₁ X ₃
		11ヵ月以上	40	p. h. y. 再 発	11 —	53 —	50 X ₁	46 x ₁ X ₂	160 x ₁ X ₃
対 照 群	計		77	p. h. y. 再 発	7 —	21 —	56 —	181 x ₁ X ₁	265 x ₁ X ₁
	HR 処方		28	p. h. y. 再 発	7 —	17 —	24 —	57 —	105 —
	他の処方		49	p. h. y. 再 発	— —	4 —	32 —	124 x ₁ X ₁	160 x ₁ X ₁
総 数			208	p. h. y.	35	429	161	258	883
				再 計 b X x	—	3 (0.70%)	2 (1.24%)	3 (1.16%)	8 (0.91%)
					—	1	—	—	1 (0.11%)
					—	2	2	3	7 (0.79%)
					—	1	—	2	3

%, 対照群46%である。結核死は対照群に 1 例増している。

4 年後になると結核死は強化群にはないが、対照群では更に 2 例増している。

5 年後には対照群のその他の処方で排菌例が 2 例ある。強化群では 1 年後より化療中の排菌例はみられない。

考 察 と 総 括

RFP を含む結核短期強化治療の研究は日本でも数多く行なわれたが、その殆んどが専門の研究機関や施設でのものである。

新潟県では結核研究所と県内の結核治療に当る病院、県衛生部と各保健所が協力して、フィールドにおける短期強化治療が昭和51年から 3 年間行なわれた。それから 5 年を経過したのでその後の成績について検討した。

新潟県で行なった短期治療は他の研究⁴⁾⁵⁾に比していくらか治療期間が長いが、当時のフィールドにおける治療法としては妥当であったと思われる。それでもまだ医師も短期治療に対して十分な信頼感を持ち得ず、患者も治療打ち切りを不安に思ったりして、菌陰性化しても規定通りに治療が打ち切られずに長引いたり、INH 単独の期間が長期にわたる例もみられた。また、

耐性検査は各施設で行なわれたもので、初回耐性例が施設によって頻度の比較的高いところもみられた。

対照例については、治療法も期間も主治医に一任したので、当時の結核治療に対する一般医師の考え方も反映しているものと考えられた。結核治療に関心の強い医師は、強化群と似た治療をする例もあった。

以上の成績を総括してみると次のごとくである。

1) 処方と比較

a. HR を含む処方を菌陰性化後 8 ヶ月以上用いた例の遠隔成績は、対照群の他の処方よりも優れていた。

b. HR 7 ヶ月以下の例も早期結核死の 1 例を除くと遠隔成績は悪くなかった。

c. HR を含む処方を菌陰性化後 8 ~ 10 ヶ月用いた例と 11 ヶ月以上用いた例では、前者が化療期間は短いけど遠隔成績には有意差はみられなかった。

d. 以上の成績から HR を含む処方を菌陰性化後 9 ヶ月使用すれば充分と思われる。

2) 治療終了後の再発

a. 強化群対照群とも 2 回以上培養陽性の再発例はみられていない。しかし、対照群の他の処方による治療例では排菌の続く例もあって治療が継続された例があり、これらの症例は再発を検討する対象に含まれていない。

b. X線所見で持続性悪化の起こる率は化療終了時

表 7 化療終了時の空洞有無と再発

			症 例 数		化療終了時の空洞			総 数	
					無	薄 壁	有		
強 化 群	計		131	p. h. y. 再 発	532 b ₁ x ₁ X ₂	47 X ₁	39 x ₁ X ₃	618 b ₁ x ₂ X ₆	
	菌 H (-)R 後期 の間	8 ～10 ヲ月	91	p. h. y. 再 発	389 b ₁ X ₁	31 —	38 x ₁ X ₂	458 b ₁ x ₁ X ₃	
		>11 ヲ月	40	p. h. y. 再 発	143 x ₁ X ₁	16 X ₁	1 X ₁	160 x ₁ X ₃	
対 照 群	計		77	p. h. y. 再 発	221 X ₁	28 x ₁	16 —	265 x ₁ X ₁	
	HR 処方		28	p. h. y. 再 発	76 —	19 —	10 —	105 —	
	他の処方		49	p. h. y. 再 発	145 X ₁	9 x ₁	6 —	160 x ₁ X ₁	
総 数			208	p. h. y.	753	75	55	883	
				再 発	計	4 (0.53%)	1 (1.33%)	3 (5.45%)	8 (0.91%)
					b	1 (0.13%)	—	—	1 (0.11%)
					X	3 (0.40%)	1 (1.33%)	3 (5.45%)	7 (0.79%)
					x	1 (0.13%)	1 (1.33%)	1 (1.81%)	3 (0.33%)

表 8 総合経過

症 例 数			強 化 群						対 照 群				
			総 数	標準例(140)		菌(－)後 HR<7月	初回 耐性	糖 尿 病	総 数	標準例(112)		初回 耐性	糖 尿 病
				8～10月	>11月					HR処分	他の処方		
症 例 数			197	97	43	23	27	7	136	36	76	20	4
1 年 後	非 結 核 死		1			1							
	結 核 死		1			1			1		1		
	化療中	菌 (＋) 菌 (－)											
			181	94	41	14	25	7	128	35	70	19	4
	化療終了観察中 %		13 (7)	3 (3)	2 (5)	6 (26)	2 (7)		1 (1)	1 (3)			
2 年 後	転 出		1			1			1		1		
	非 結 核 死		3		1	2			2	1	1		
	結 核 死		1			1			3		2		1
	化療中	菌 (＋) 菌 (－)							4		2	1	1
			45	9	18	6	10	2	101	26	61	12	2
3 年 後	化療再開 (b)		1	1									
	化療終了観察中 %		137 (70)	81 (84)	24 (56)	11 (48)	16 (59)	5 (71)	21 (15)	9 (25)	6 (8)	6 (30)	
	生 存 未 受 診		2	1		1							
	転 出		8	5		2	1		5		4	1	
	非 結 核 死		8	3	2	3			8	4	4		
4 年 後	結 核 死		1			1			4		3		1
	化療中	菌 (＋) 菌 (－)							1			1	
			14	3	5	1	4	1	54	10	33	8	3
	化再療開	b x	1 3	1 1		1			1		1		
	化療終了観察中 %		152 (77)	81 (84)	33 (77)	14 (61)	19 (70)	5 (71)	61 (45)	20 (56)	31 (41)	10 (50)	
5 年 後	生 存 未 受 診		7	2		1	3	1	2	2			
	転 出		11	6	2	2	1		5		4	1	
	非 結 核 死		11	5	2	4			10	4	5	1	
	結 核 死		1			1			6	1	3		2
	化療中	菌 (＋) 菌 (－)						1		3	1	5	
6 年 後	化再療開	bx b x	1 1 2						1				
	化療終了観察中 %		162 (82)	83 (86)	32 (74)	16 (70)	25 (93)	6 (86)	102 (75)	26 (72)	61 (80)	13 (65)	2 (50)
	生 存 未 受 診		3	1	2				2	2			
	転 出		11	6	3	1	1		5		4	1	
	非 結 核 死		14	6	3	4	1		11	5	5	1	
7 年 後	結 核 死		1			1			6	1	3		2
	化療中	菌 (＋) 菌 (－)							2 2		2		
	化再療開	bx b x	1 1 2	1			1						
	化療終了観察中 %		163 (83)	84 (87)	34 (79)	15 (65)	23 (85)	7 (100)	105 (77)	30 (83)	58 (76)	15 (75)	2 (50)
	生 存 未 受 診		4		2	1	1		4		3	1	
転 出		11	6	3	1	1		5		4	1		

空洞のある群に多い。

c. X線所見に悪化のみられる率は処方、治療期間とは相関がみられなかった。

3) 初回耐性例

初回耐性例の遠隔成績は、感性例との間に有意差はみられなかった。

4) 糖尿病合併例

a. 強化群7例の治療成績は良好で糖尿病なし例と同様である。治療期間は合併例がほぼ長くなっている。

b. 対照群4例中HRを含む処方を用いた2例は菌が陰性化し、経過は良好であったが、他の処方を用いた2例は悪化し結核死した。

5) 死亡例

死亡例は5年間の経過中に強化群で15例あったが、結核死は治療7ヵ月未満の1例だけで、他の14例は脳卒中、悪性腫瘍などによる非結核死であった。

対照群では17例が死亡したが、そのうち6例が結核死であった。

終りに

昭和51年から3年間、新潟県と結核研究所との共同

で行なわれた、フィールドにおける結核の短期強化治療の5年後の遠隔成績について述べた。

現在の老人結核で、20年、30年前の古い結核病巣の再燃と考えられる例も多いが、短期治療を受けた患者が、今後更に長期間を経ても再発を起こすことがないのか、今後とも経過を注意深く見守るべきであり、また興味ある問題である。

本論文の要旨は第58回日本結核病学会で報告した。

文 献

- 1) Fox, W. and Mitchison, D.A.: Am Rev Respir Dis, 111: 325, 1975.
- 2) 橋本正他: 新潟県の結核初期強化治療について, 結核, 53, 178, 1978.
- 3) 三沢博人他: 新潟県における初期強化治療法の追跡成績, 結核, 55, 139, 1980.
- 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) 国立療養所化学療法研究会: 肺結核の短期化学療法の評価 (第1報), 結核, 54, 51, 1979.