

原 著

肺結核の短期療法の遠隔成績

— (第一次研究) RFP-INH-EB による 1 年と 1 年半の比較 —

馬場治賢・新海明彦
井植六郎・吾妻洋国立療養所中野病院
受付 昭和61年4月24日LONG TERM RESULT OF SHORT COURSE CHEMOTHERAPY IN
PULMONARY TUBERCULOSIS— (1st study:) Twelve and Eighteen-month Chemotherapy with Rifampicin-
Isoniazid and Ethambutol —

Harutaka BABA, * Akihiko SHINKAI, Rokuro IZUCHI and Yo AZUMA

(Received for publication April 24, 1986)

This controlled clinical study was carried out to investigate the possibility of reducing the duration of chemotherapy by using rifampicin combined with other drugs and also to see if there could be no relapse even if the duration of follow-up was prolonged.

In the first study, initiated on May 1974, two different duration of the regimen rifampicin-isoniazid-ethambutol—12 months (A) and 18 months (B) allocated at random—was studied. The criteria to the study: Patients should be admitted to our hospital, have pulmonary tuberculosis with at least one cavity and sputum smear positive, previously untreated or treated less than 15 days.

A total of 219 patients were enrolled into the study, 100 in group A, 119 in group B. But after reducing the unsuitable patients who did not meet the protocol requirements, 86 (A) and 92 (B) have remained for the final analysis.

The background factors were almost the same in each group (Table 1). All cases converted within 4 months (Fig. 1) More than one third of the cavities remained open when the treatment was completed (Table 2). Adverse reactions were seen in 16% among the total of 219 cases. Especially the liver dysfunction was seen in 4 patients (2%).

It has now elapsed 9 (A) and 8.5 years (B) after stopping the chemotherapy. Owing to the progressing lack of communications with the patients as the time elapsed, we could not make a through investigation (Fig. 2). Although there was no relapse until 24 months, one relapsed bacillary in the 28th month (B), of whose cavitary lobe had been resected following to the sputum conversion and the resected specimens were all culture negative.

In group A, 3 cases relapsed (2 bacillary and 1 only radiological): one in the 59th month, the second in the 66th month who was an uncontrolled diabetic and relapses occurred

* From National Sanatorium Nakano Hospital, Nakno-ku, Tokyo 165 Japan.

2 times and the third, radiologically relapsed, in the 33th month who was also diabetic (Table 4).

The bacilli of these 3 patients were sensitive as they were before and the patients were treated effectively with the same regimen (Table 5). If we confine the duration of follow-up to the period of 24 months, there was no relapsed case in each group but when the duration of follow-up was prolonged, even with 18 month treatment of the regimen—rifampicin-isoniazid-ethambutol, we could not prevent from the relapses perfectly.

Key words : Short-course chemotherapy, Long term result, Residual cavity, Follow-up, Relapse

キーワード: 短期化学療法, 長期遠隔成績, 遺残空洞, 追跡, 再発

国療中野病院では1974年5月より1975年12月にかけてRFP-INH-EBによる, 1年(A群)と1年半(B群)の比較が行なわれた。その終了後1985年12月でそれぞれ全例9年と8年半が経過したのでその遠隔成績について述べる。

Fox等のアフリカ^{1)~4)}におけるRFP-INH-SM毎日6カ月の治療終了後1年までの再発が僅か2%で, 而も再発例は全例感性的ままであったという報告に端を発し, 治療期間短縮の問題が考えられるようになった。

当時我国では治療終了の時期をX線上の所見特に空洞の有無や性質で判定していたため, 治療期間は極めて長期化されていた。結核症が結核菌によるという厳然たる事実を判定の規準にしていなかったことは極めて残念であった。

1. 対象症例

国療中野病院に入院し, 初回または準初回(15日以内治療されたもの), 15歳以上で入院時塗抹陽性で有空洞例の全例を無作為にA群とB群に割当て前者100例, 後者119例を得た。B群のうちはじめの16例は治療開始6カ月以後はRFPは週2回としたが, その他は全例3剤とも毎日法であった。RFPは0.45g, 但し週2回の時のみ0.6g, INHは0.3g, EBは1.0gで毎朝食後1回に服用させた。

検痰は治療開始前3回, 以後は毎週1回3カ月間, 以後毎月1回とした。終了後は初め1年間は毎月1回, 2年目は3月に1回, 以後は年1回とした。痰がない時は胃液または喉頭粘液によった。耐性検査はproportion methodによった。治療開始前と開始後は菌が陰性化するまで毎月1回行なった。耐性規準はRFP10 μ g 50%以上または50 μ g 1%以上, INHは0.2 μ g 1%以上, EB 3 μ g 1%以上としたが, 2回以後の検査で感性的となった時は疑とした。

X線は治療開始直前および開始後3カ月毎に平面と断面を撮影した。終了2年目からは6カ月毎, 3年以後は

年1回とした。しかし, 終了2年以後は上述の規準に従わず保健所や会社等の集検に委ねたものも少くない。また一部は電話連絡だけのものもあり, 他医で医療を受けているもの就中糖尿病患者については直接担当医師と連絡し, 結核との関係特に抗結核薬使用の有無また死亡例はその原因, 結核の再発如何について教えて頂いた。

副作用のためには臨床症状のほか少なくとも月1回は生化学的, 視力, 聴力検査を行なった。

治療期間中は大部分は入院によったが, 一部途中から外来に移ったものもある。追求は大部分当院外来で行なったが, 時間が長くなるに従い, 他に御願したものが多くなった。

統計処理に当って以下の症例は除外した。1) 非定型抗酸菌症8例, 2) 治療期間内に死亡したもの10例, 3) 再治療例1例, 4) 副作用のためRFP使用3カ月以内5例, 5) 治療期間内に転院10例, 6) 治療期間内切除3例(内1例は終了後再発したので症例に含めた) 7) 治療期間が予定より長期化した5例, 以上合計はA群14例, B群27例で結局前者86例と後者92例が今回の調査の対象である。

2. 症例構成

両群ともほぼ等しかった。即ち, 男女比は3:1年齢は90%が21~70歳の間でその上下は各5%, 体重は40kg以下が15%であった。病型, 空洞, 菌所見は表1の通りで両群間に大差はなかった。

また, 耐性例はA群B群の順にINH耐性7例(2), 4例(3), EB耐性0(0), 1例(1)であった。()内はうち耐性疑の例数である。また, 合併症は糖尿病8例(3), 6例(4)で()はうち朝食前の血糖値がほぼ150以下に制御されていた例である。膿胸合併は各1例であった。

治療が中断なしに完了したものはA群73例(84.8%), B群74例(80.4%)で残りは主として副作用のため一部の薬剤を中断または中止した。そのうち菌陰性化前に

Table 1. Background factors

	Classification		Cavity					Bacilli			
	Mod.	Far.	Number		Size of largest cavity			Smear		Culture	
			Single	Multiple	4 cm >	8 cm >	8 cm <	VI >	VII <	## >	### <
A %	51 (2)	49 (1)	44 (1)	56 (2)	77 (3)	23	0	14	86 (3)	7	93 (3)
B %	58 (1)	42	48	52	75 (1)	23	2	11	89 (1)	9	91 (1)

Note. A...one year group 86 cases : B...1.5 year group 92 cases ()...relapsed cases

RFPの中断期間2週間以内およびそれ以上のものはそれぞれA群2例と4例, B群3例と2例であった。また, 耐性判明後も薬剤の変更はなく, ただB群の2例において後に耐性剤が中止されたのみである。なお薬剤の中断, 中止は上述以外はすべて4カ月以後即ち, 菌の陰性化後であった。また, 全治療期間がA群13カ月の1例, B群

14カ月の2例および15, 16, 19カ月の各1例が症例に含まれていた。

3. 成績

a. 菌の陰性化速度

耐性例や中断例も含め全例4カ月以内に陰性化した。但し, 図1は耐性例および菌が陰性化までに1週間以上

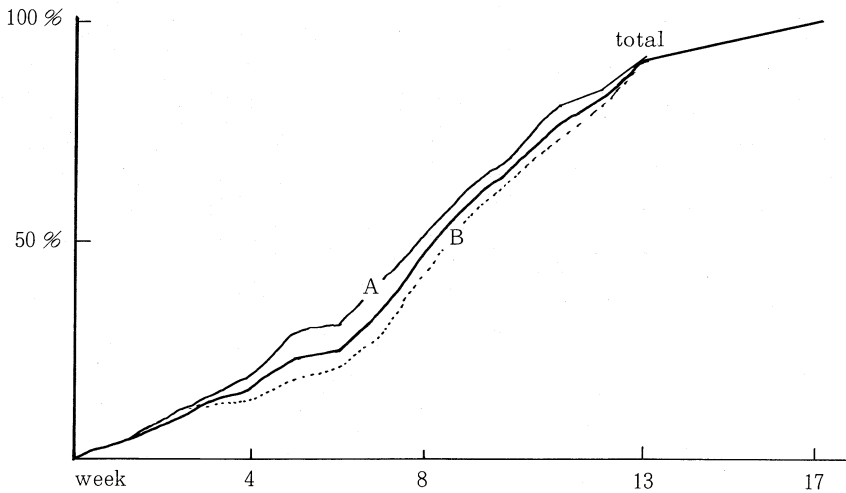


Fig. 1 Conversion speed

Note: All resistant cases and the cases who were interrupted more than one week before conversion were excluded.
A...one year group B...1.5 year group

Table 2. Cavity change at the end of chemotherapy

	disappeared	decreased	no change	enlarged	total
A	54 (1)	18	5 (2)	9	86
B	55 (1)	25	5	6	91

Note: A...one year group B...1.5 year group () relapsed cases

中断されたものは除いてあるが、これらを含めても陰性化速度曲線は殆ど同じであった。同じ処方であるが4週から12週の間はA群の陰性化速度が稍早く、8週目の陰性化率はA群52%、B群42.8%であった(有意差なし)。なお両者を合計した場合の陰性化速度は太線で示した。

b. 終了時の空洞の変化

表2に示すとおり約1/3強のものは空洞はなお開いていた。()の数字は後に再発した例数である。空洞消失例から2例、不変例から2例であった。後者の1例はX線悪化のみの例である。

4. 副作用

副作用の頻度については全症例について述べる。全例219人中35人(15.9%)にみられた。同一人で2つの副作用があったものが2人あったので37件であった(表3)。表には両群別々に示したが一括して述べる。

Table 3. Adverse reactions

	A	B	total
Liver insufficiency	2	2	4
Fever, rash	5	7	12
Gastro intestinal disturbances	1	2	3
Visual failure	6	7	13
Numbness of the lower limbs	1	2	3
Arthritis	0	1	1
Psychiatric disturbance	1	0	1
Total	16	21	37

A: one year group, B: 1.5 year group

肝障害は4例にみられた。いずれもトランスアミナーゼの上昇のみであった。第1例は4年前から肝硬変と糖尿病の治療中のもので、一般状態も悪く、腹水を伴っていた。SM-INHの治療8日目入院してきた。GOT 50, GPT 59であった。RFP-INH-EB開始11日目GOT 126, GPT 72になったので、RFPのみ中止したが、トランスアミナーゼは極く僅か下ったのみで一般状態悪化し2カ月以内に死亡した。第2例は治療前は正常値、RFP-INH-EB開始10日目嘔吐、直ちに3剤とも中止した。GOT 73, GPT 86であった。2カ月後正常に復したので治療再開。計14カ月(中断期間だけ延長)で治療を終了した。第3例は治療開始前GOT 31, GPT 36でRFP-INH-EB開始後一進一退していたが11カ月目GOT 58, GPT 102となった。しかし、EBを中止したのみでRFP-INHはそのまま続け予定の18カ月を完了した。第4例はA群で当院で治療終了直後転院しRFP-INHが再開され、18カ月目にトランスアミナーゼの上昇をみたものである。

発熱発疹等は12例にみられたが、3カ月以内に発症したものが7例で1年以後のものはなかった。胃腸障害は2例(1カ月以内と11カ月目の各1例)。視力障害13例中2カ月以内のものは1例で1年以後のものが6例であった。

5. 終了後の再発

図2に示すとおり終了後の追跡は時の経過とともに不十分となった。その間非結核死亡がA群から10例、B群から11例であった。結核の再発に関しては追跡しえた範囲内では終了後2年までは両群とも1例もなかった。そこで2年以上追跡した例と2年までは追跡できなかった例についてA群B群別々に年齢、病状の重さ、菌量、2カ月内の菌の陰性化率、終了時の空洞の有無INH耐性例、糖尿病例等比較したがいずれも有意差はなかった。

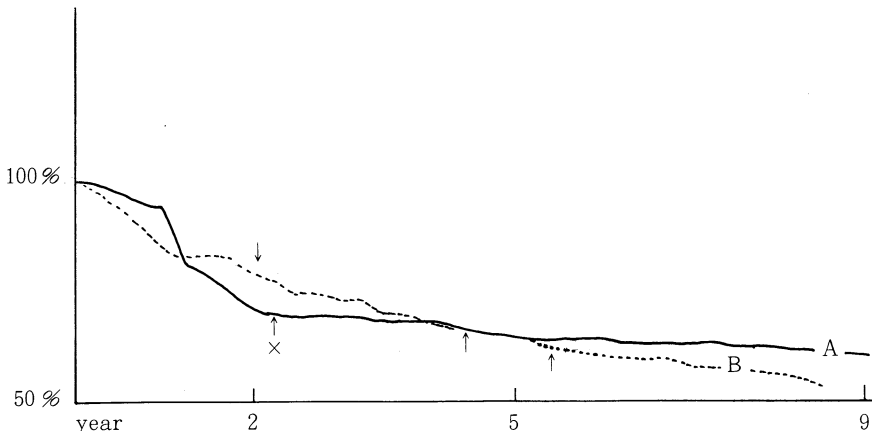


Fig. 2 Rate of the followed cases after the end of chemotherapy

Note. A—one year group B—1.5 year group

↑ relapse (A) ↓ relapse (B) × only radiological aggravation

Table 4. Relapses after stopping of chemotherapy (year)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	0	0	1	0	1	1	0	0	0
B	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Note: A...one year group B...1.5 year group

ただB群で追跡できなかつた方に50歳以下のものが僅かに多かつた。再発はすべて終了2年以後でA群から3例、B群から1例である(表4、図2)。

第1例(N. 24) B群 男 24歳

入院時右鎖骨下に4×3 cmとその直下に2×1.4 cmの2コの空洞あり、また左中野にも軽度の浸潤、塗抹9号、培養卅、RFP-INH-EB開始3剤とも感性、菌は4カ月以内に陰性化、7カ月目右上葉切除、切除肺病巣塗抹4号、培養10本とも陰性、切除後右肺は陰影全くなく、左の浸潤は軽減していた。切除後引き続き更に11カ月間RFP-INH-EBを使用全期間予定の18カ月を完了した。所が終了2年4カ月目右切除側上野に中等度の浸潤現れ、塗抹5号、培養卅であった。3剤とも治療前と全く同じく感性、直ちにRFP-INH-EBで治療再開、菌は3カ月以内に陰性化し14カ月で治療終了、その4年1カ月後培養陰性が続き元気で働いている。

第2例(N. 187) A群 男 16歳

入院時右上2.5×1.5 cm大の空洞と中等度の浸潤、塗抹9号、培養卅、RFP-INH-EB開始、3剤とも感性、5週目より陰性化、6カ月目より空洞消失陰影も殆ど消失、12カ月で副作用なく治療完了、終了4年11カ月目他側肺全野の浸潤と3.7×1.8 cmの空洞出現、塗抹8号培養卅、3剤とも感性、PZAの耐性は測定せず、今回はRFP-INH-EB-PZAの4剤を毎日6カ月使用、副作用なし。菌は2カ月以内に陰性化した。終了時浸潤影は殆ど消失し、ブラ様空洞2コ残った。その終了3年3カ月の現在菌陰性で元気に働いている。

第3例(N. 197) A群 男 47歳

糖尿病、全経過を通じ朝食前血糖250mg%以上。入院時右肺4.6×2.2 cmおよび4×2.8 cmの2個の空洞と浸潤、および左上野にも1.2×1 cmの空洞と浸潤あり、塗抹9号、培養卅、3剤とも感性、RFP-INH-EB開始1カ月目血痰のため全剤8日中断、菌は8週目より陰性化し、化療は予定どおり12カ月で終了。X線では右上の浸潤は消失し3.4×2.5 cmの薄壁空洞が残った。終了5年6カ月目に薄壁空洞周辺および他側に軽度浸潤出現、塗抹8号、培養卅、3剤とも感性再びRFP-INH-EBで開始された。菌は3カ月以内に陰性化し1年間の治療を終了した。ところが第2回の治療終了1年11カ月後また再発、空洞周辺に浸潤現れ塗抹4号、培養卅、今回も

3剤とも感性、また同一処方で2カ月以内に陰性化、現在治療続行中である。

第4例(N. 175) A群 男 45歳

糖尿病、朝食前血糖250mg%、治療により化療1カ月以内に150mg%以下となった。入院時左側中等度の浸潤と中に3コの小空洞(最大0.8×0.8 cm)塗抹9号、培養卅、RFP-INH-EB治療12週以内に陰性化、5カ月目視力低下でEB中止、1年40日で治療終了、終了時浸潤は著明に消退し小空洞3コは残った。その1年後浸潤は更に消退し空洞壁は紙のように薄くなったが、糖尿病があるからとの理由でINHが投与された。その後1年3カ月までは菌は常に陰性でX線所見も不変であったが、1年9カ月目高熱とともに左側上野に壁の厚い巨大空洞が出現した。この時も4回とも培養陰性うち1回塗抹陽性、郷里の国療に転院し、RFP-INHとSM週2回が開始され5カ月後RFP-INHを1年、以後約6カ年間の現在までINH単独、空洞は2カ月以内に消失現在INH使用しながら働いている。菌は皆陰性。

以上4例はいずれも全剤感性で治療を完了したもので、A群の2例は2カ月以内に1例は3カ月以内に陰性化している。また、B群の1例は4カ月以内に陰性化しているが治療4カ月目に切除した病巣からの菌は培養陰性であった。而も切除後更に11カ月間RFP-INH-EBの治療が追加されたにもかかわらず、切除側に再発が起こっている。

6. 再発と諸因子との関係

表1および表2に示したとおり再発は治療開始時の空洞の大きさや終了時の空洞の有無とは必ずしも関係はみられなかった。また、糖尿病との関係はA群8例中2例に再発がみられたが、B群の6例には再発はなかった。耐性例との関係は薬剤の変更を行なわなかったにもかかわらず、再発4例はいずれも3剤とも感性例からのみであった。ただこれらの問題については今回は例数が少ない上に追跡も不十分であったので我々の一連の報告の最後に考察したいと考えている。

考 察

Fox等英国陣はアフリカの第1回の発表以来いかにしてより短期に、またより効果的、より安価な方法を探求しているが、続いてフランス⁵⁾、ブラジル⁶⁾等で短期療法の発表があった。一方我国では我々の企画が開始される前は木野等⁷⁾による1報告のみであった。しかし1975年以来短期療法は世界中から応接に暇ない程の発表があり、我国でも亀田⁸⁾、山本等⁹⁾に続きいくつかの発表があった。ただ短期といっても最短2カ月から最長18カ月に及んでいる。内治療前菌陽性例のものでは6~9カ月の発表が最も多い。

また、遠隔成績といっても多くは中止後1~2年まで

であって3年以後のものは極く少数である。

再発の時期に関し Fox 等¹⁰⁾は中止後大部分は1年以内でそれ以後は極めて稀と述べているが、フランス¹¹⁾では6カ月、9カ月、12カ月の比較で治療開始から2年6カ月までの追求では6カ月群にのみ4%の再発がみられたが、10年後¹²⁾には6カ月群6.2%、9カ月群2.3%、12カ月群2.6%と再発し、3群間に再発の有意差はなくなったという。また、イギリス¹³⁾では空洞2cm以下と以上に分け前者は6カ月と1年、後者は9カ月と1年半の治療を行なったところ、治療開始から2年までの追求では6カ月群に5%、1年群に1%の再発があり、9カ月、1年半群からは再発はなかった。ところがその後¹⁴⁾の追跡で9カ月群は54カ月までは再発はなかったが、62カ月、69カ月目にそれぞれ各1例の再発があった。

我々の例では中止後2年までは両群とも再発はなかったが、それ以後においてB群から1例(2年4カ月目)A群から3例(2年9カ月目、4年11カ月目、5年6カ月目)の再発があった。なお、A群の3例中2例は糖尿病のうち1例はX線のみ悪化であった。

以上はすべてPZAを含ませ組合せである。

再発について特に注目に値する点は再発菌が使用した全剤治療前と全く同じく感性であった点である(表5)。

Table 5. Sensitivity of relapsed cases

before	relapse	RFP	INH	EB
S	S	3	3	3
S	R	0	0	0

S sensitive R resistant

治療開始前喀痰中の 10^{10} にも及ぶ大量の菌を極めて急速に激減させ少なくとも4カ月以内には全例陰性化させたにかかわらず、その同じ治療法がその後病巣内にお残存している僅かの感性菌を10~11カ月もの長期をかけてもなぜ絶滅させえなかったのであろうか。これには2つのことが考えられる。第1は菌が薬剤の達しえぬところであった場合である。我々の再発4例中1例は治療終了時空洞も浸潤も全く消失していたし、他の1例では主病巣が切除されX線ではその側の影は全くみえなくなっていた。少なくともこの2例では菌が薬剤の達しえぬところに残存していたとの考えは無理のように思われる。

第2の考えは薬にふれても菌が無関心になっていたとの考え方である。Mc Dermott¹⁵⁾が述べているようにこのとき菌は、dormantの状態となり代謝が殆どあるいは全く停止していると考えられる。この状態を早く打破し薬が作用しうようにすることが治療期間短縮の鍵ではないかと考えられる。また、菌が喀痰中陰性になってから2剤以上使うことは無意味のみならず、時に副作用を生じ有害でさえありうる。

治療終了後どのくらいの期間までに起こった再発を治療期間と関係づけられるものであろうか。Foxは再発は治療終了後早期に起こると言っているが、フランスやイギリスの例ではずっと後に起こっている。治療の期間、併用薬剤の種類等は再発の起こる時期と関係なしと断言はできない。一体何が再発の遅速を決定しているのであろうか。

結 論

1. 初回または準初回で塗抹陽性の有空洞肺結核症を無作為に1年と1年半の2群に分け、同一のRFP-INH-EBで治療、その初期効果と遠隔成績について述べた。両群の背景因子はほぼ同様であった。

2. 両群とも4カ月以内に全例陰性化した。2カ月以内の陰性化率は12カ月群がやや勝っていた。尤も有意差はなかった。

3. 治療終了時両群とも約1/3強は空洞はまだ開いていた。

4. 治療終了後2年までは追跡しえた範囲内では両群とも再発はなかった。中止2年まで追跡した群と追跡できなかった群と比較すると病状、陰性化速度、終了時の空洞の有無INH耐性例、糖尿病例等両者間に有意差なく、追跡できなかった群からも再発のなかった可能性が考えられた。終了2年以後にA群から3例、B群から1例の再発があった。前者の2例は糖尿病であり、後者は治療の途中主病巣が切除された例であった。

5. 再発は空洞消失例から2例、不変側から2例であった。

6. これら再発例の菌はすべて治療開始時と全く同じ感性度を示し、同じ治療法で再発例も速かに陰性化した。

7. 再発の主因とその起こる遅速の問題について若干の考察を行なった。

文 献

治療終了後2年以上の遠隔成績のあるもの以外は主として1974年までのものに限った。

- 1) East Africa/British medical research council (BMRC) : Controlled clinical trial of short course (6 month) regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Lancet, 1079, 1972.
- 2) East Africa/BMRC : Second report Lancet, 1331, 1973.
- 3) East Africa/BMRC : 3rd report Lancet, 257, 1974.
- 4) Second East Africa/BMRC : Lancet, 1100, 1974.
- 5) G. Brouet : Collaborative study of short

- term antibacillary treatment in 14 French centers, Bull IUAT, 19, 369, 1973.
- 6) P. Figueredo et al. : Short duration chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Bull IUAT, 19 : 382, 1973.
 - 7) 木野智慧光他 : 肺結核化学療法の短期化に関する研究, 結核, 49 : 29, 1974.
 - 8) 亀田和彦他 : 肺結核化学療法の短期化の試み, 結核, 49 : 387, 1974.
 - 9) 山本和男 : 肺結核の短期療法に関する研究, 結核, 51 : 178, 1976.
 - 10) East Africa/BMRC : 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 Resp Dis, 116 : 3, 1977.
 - 11) Essai 6. 9. 12. : Traitements de courte durée par l'association isoniazide rifampicine en tuberculose pulmonaire, Rev fr Mal Respir Supplément 1. T. S. 1977.
 - 12) Roussel : Résultats lointains d'un essai de chimiothérapie de courte durée, L'enquête française, 6.9.12. Rev fr Mal Respir 11 : 847, 1983.
 - 13) British thoracic and tuberculosis association : Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, Lancet, 1162, 1976.
 - 14) J. H. Angel : BTA short course chemotherapy studies, Chest, 80 : 722, 1981.
 - 15) Mc Dermott : Microbial persistence, Jale J Biol Med, 30 : 257, 1958.