

原 著

長期観察後における標準方式結核化学療法の有効率

和田 雅子・吉山 崇

結核予防会結核研究所

杉江 琢美・中園 智昭
尾形 英雄・杉田 博宣

同 複十字病院

受付 平成5年9月13日

EFFICACY OF THE STANDARD REGIMEN FOR INITIAL TREATMENT
OF PULMONARY TUBERCULOSIS : RESULTS OF
LONG-TERM FOLLOWED-UPMasako WADA^{*}, Takashi YOSHIYAMA, Takumi SUGIE,
Tomoaki NAKAZONO, Hideo OGATA
and Hironobu SUGITA

(Received for publication September 13, 1993)

In 1986, the regimen with isoniazid, rifampicin and streptomycin or ethambutol for 9 or 6 months was introduced as the standard therapy for the initial treatment of pulmonary tuberculosis in Japan. Since then, several reports have been published on the relapse rate after such standard regimen, but follow-up observation was limited to relatively short period in these studies, except one study. Further, none of these studies reported overall efficacy rate of the treatment which was the most important index to evaluate the regimen. So we investigated the deaths, defaults, treatment failures, and relapses during and after the initial treatment of pulmonary tuberculosis patients to calculate the efficacy rate. Three hundred and six patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, who had admitted to Fukuji Hospital and started initial treatment with standard regimen, were followed-up, retrospectively. At the start of the initial treatment, mean age of the male patients were 47.0 and those of the female patients were 42.2 years old (male : 232 cases, female : 74 cases). Of the total 306 patients, 84.5 % were bacillary positive and 50.7 % were cavitary tuberculosis.

Resistance to isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol was noticed in 3.5 %, 0.4 %, 4.3 % and 0.4 % of the patients tested.

Their medical records in Fukuji Hospital were reviewed, and for the patients who had not visited the hospital more than one year letters were sent to request to visit the hospital and to answer to questionnaire. The questionnaire were also sent to the referred hospitals and

*From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

the concerned health-centers. Of 306 patients enrolled in the present investigation, 7 have dropped out. Of 306 patients enrolled in the present investigation, 280 were eligible to evaluate the long-term efficacy. There were 17 unsuccessful cases including 8 death of tuberculosis, 7 defaults, 2 treatment failure (one of which had died and was included in death cases, too) and 1 bacteriological relapse. From these results, the efficacy rate of the initial treatment with standard regimen was calculated as 93.9% (263/280). This figure does not reach to the target efficacy rate of 95% suggested by WHO. Further efforts will be needed to improve the efficacy rate, especially by reducing the number of defaults.

Key words : Chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Standard regimens, Long-term prognosis, Efficacy rate

キーワード : 結核化学療法, 標準化療方式, 長期予後, 治療有効率

はじめに

日本における短期化学療法は1977年に羽曳野病院から発表されたINH・RFP・SMによる12カ月治療から始まった¹⁾。その後昭和50年代と60年代に種々の短期化学療法が試みられ、経過観察期間3年以内では再排菌率1.9%、5年から9年では3.3%と報告されている¹⁾。これらの成績をもとにして、1986年に結核医療の基準が改訂された²⁾。このようにして日本でも短期化学療法が結核治療の標準方式として定着してきたが、1990年に羽曳野病院から一般に言われているよりも高い再排菌率が報告されたために³⁾、標準化療の長期的予後ははたして再排菌率数%以内であるのかどうかを検討することが必要と考えられ、今回の研究を行った。

方 法

標準化療の長期予後を調べるために、結核予防会複十字病院において1984年1月1日から12月31日までに入院治療を開始された136例、1985年1月1日から12月31日までに治療を開始された170例の初回治療肺結核症患者を対象とし、調査時から遡って1年以上受診していない患者には本人に、昭和63年以降に受診していない患者に対しては本人および保健所に、また転医した患者には本人および医療機関宛に病状調査票を送付し予後を調べた。また本人には受診も勧めた。結果の判定において、本院の診療録からの情報と他医療機関、保健所、本人からの情報には本来的に質的な差があるのであるが、再発を考慮する場合には日本での医療状況から判断して同等に処理した。

結 果

1. 調査票の回答率

昭和59年度は病状調査票を患者本人へ93通、保健所

へは63通、病院へは9通送付した。このうち外来受診したものは4例(4.3%)、病状調査票の回答のみあったものは12例(12.9%)、保健所からは21通(22.6%)、病院からは3通(3.2%)の回答が得られた。昭和60年度では患者本人からの回収率は100通中33通33%で、そのうち11例(11%)は今回の調査時に受診した。保健所からの回収率は59通中48通81%であった。医療機関からの回収率は23通中11通48%であった。昭和60年度症例は59年度よりも本人、保健所および医療機関において、いずれも回答率が高かった。

2. 治療開始時の性比, 年齢

以下の分析は、昭和59年度例と昭和60年度例を併せて示す。男女比は232:74、平均年齢はそれぞれ男47.0歳(S. D. 17.0, レンジ15~86歳)、女42.2歳(S. D. 18.8, レンジ15~88歳)であった。

3. 治療開始時の排菌量 (Fig. 1)

G3以上が161例(52.6%)、G1またはG2が10例(3.3%)、塗抹陰性培養2+以上18例(5.9%)、塗抹陰性培養1+が30例(9.8%)、塗抹陰性培養20コロニー以下が40例(13.1%)、塗抹培養ともに陰性47例(15.4%)であった。すなわち塗抹陽性例は171例(55.9%)、菌陽性例は259例(84.6%)であった。

4. 治療開始時のX線学会病型

I型4例(1.3%)、II_{3,2}型は120例(39.2%)、II₁型は31例(10.1%)、III_{3,2}型は66例(21.6%)、III₁型は69例(22.5%)、その他は16例(5.2%)であった。空洞例は155例(50.7%)であった。

5. 薬剤感受性試験 (Table 1)

菌陽性例259例中治療開始時の感受性試験結果の判明した257例ではINH 0.1 mcg/ml以上耐性は9例(3.5%)、RFP 50 mcg/ml耐性は1例(0.4%)、SM 20 mcg/ml耐性は11例(4.3%)、EB 2.5 mcg/ml以上耐性例は1例(0.4%)に認められた。INH・SM,

	G1, 2 (3.3)	C+ (9.8)		
>G3 (52.6)		C2+ (5.9)	<20 (13.0)	negative (15.5)

Fig. 1 Bacteriological Status at the Start of Treatment. (N=306)

Figures in parentheses show percentage.
 >G3 : heavily smear positive
 G1, 2 : moderately smear positive
 C2+ : culture positive with numerous colonies
 C1+ : culture positive with moderate colonies
 <20 : culture positive with 20 or less colonies

Table 1 Results of Drug-Susceptibility Test (N=257)

Resistance to single drug	Resistance to two or more drugs
INH 9 (3.5)	INH & SM 1 (0.4)
RFP 1 (0.4)	INH & EB 1 (0.4)
SM 11 (4.3)	INH & RFP & SM 1 (0.4)
EB 1 (0.4)	

Figures in parentheses show percentage.

Table 2 Causes of death (N=31)

tuberculous death during chemotherapy	5 (16.1)
aspergillosis after chemotherapy	3 (1.0)
malignant tumors	7 (22.6)
cerebral vasucular disease	4 (12.9)
others	9 (29.0)
unknown	3 (1.0)

Figures in parentheses show percentage.

INH・EBの2剤に耐性例がそれぞれ1例、INH・RFP・SMの3剤に耐性例が1例に認められた。

6. 死亡例 (Table 2)

306例中31例(10.1%)が死亡していた。治療中の結核関連死は5例、そのうちわけは粟粒結核が2例、DIC、肺炎、持続排菌後呼吸不全が各1例であった。治療終了後の結核関連死は3例、すべてアスペルギルス症合併であった。計8例(2.6%)が結核が原因となって死亡していた。

7. 副作用

治療中何らかの副作用がみられた例は306例中35例(11.4%)であった。そのうち2例が治療失敗した。1例は肝機能障害があり、十分な化学療法が行われず、多剤耐性菌感染症となり外科手術が行われ一時的に菌陰性化が得られたが再排菌した。他の1例は糖尿病合併例で、やはり多剤耐性菌感染症となり死亡した例であった。

8. 治療中断例 (Table 3)

主治医の治療終了の指示なしに抗結核薬の投与中に受診しなくなった例は11例(3.6%)あった。治療中断例を空洞例では9カ月未満、非空洞例では6カ月未満しか治療を受けなかった例とすると7例(2.3%)であった。7例中2例(case 1, case 3)は今回の予後調査で治癒していることが確認されたが、5例の現状は不明であった。中断時の排菌状況ではcase 2とcase 6は菌陽性のまま中断した。case 2はその後も排菌あり胸部X線の悪化もみられ、再治療されたが、3カ月後再び中断1年2カ月後受診時にも排菌がみられたが、いずれも抗結核薬に耐性は獲得していなかった。1年間治療を受けたが再び中断していた。

9. 治療期間

a. 全体 (Fig. 2) : 治療終了後観察ある217例の治療期間の分布を示す。全例の治療期間の中央値は12.0

Table 3 Back-grounds of Defaulters (N=7)

	Age	Sex	Occupation	X-ray	TBB in sputum	Drug-resistance	Time of Defaulted (M)
Case 1	52	F	house wife	III1	negative	unkown	1
2	39	M	laborer	II1	G 8	none	1
3	15	M	student	II1p1	G 8	none	4
4	61	M	laborer	II2	G 8	none	5
5	40	M	cook	II3	G 6	INH	6
6	61	M	clerk	III2	culture2+	none	0.5
7	26	M	student	III1	<20 colonies	none	5

カ月（レンジ4.5~53.7カ月）であった。18カ月以上の長期治療を受けた例が17例（7.8%）にみられた。長期治療となった原因は、肝機能障害によるもの6例、主要薬剤に耐性3例（2例は糖尿病も合併）、糖尿病合併5例（2例は薬剤耐性）、塵肺合併1例、胸部X線写真上高度の石灰化を呈する例1例、退院後他病院へ転院し、長期治療を受けた例1例、理由不明2例であった。

b. 空洞の有無別・排菌状況別治療期間（Table 4）

空洞例：塗抹・培養陽性例は90例、培養のみ陽性例は17例、塗抹・培養とも陰性例は4例あり、治療期間の中央値とレンジはそれぞれ12.4カ月（9.1~53.7カ月）、12.2カ月（6.5~15.2カ月）、10.6カ月（9.0~12.3カ月）であった。

c. 非空洞例：塗抹・培養陽性例は32例、培養のみ陽性例は45例、塗抹・培養とも陰性例は29例あり、治療期間中央値とレンジはそれぞれ11.5カ月（6.6~23.7カ月）、9.7カ月（6.5~19.6カ月）、9.1カ月（4.5~18.7カ月）であった。この結果、治療期間は排菌状況よりもX線上空洞の有無により強く影響されていることがわかった。

10. 最終観察時の状況と治療成績（Table 5）

最終観察時の状況をみると、治療終了し観察ある例は

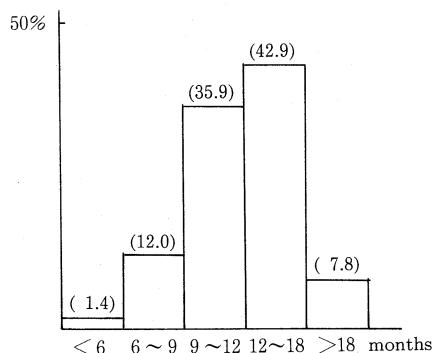


Fig. 2 Duration of the Initial Treatment. (N=217)

Figures in parentheses show percentage.

306例中217例（70.9%）、治療終了したが観察ない例が23例（7.5%）、治療中2例（0.7%）、治療中断7例（2.3%）、転医し消息不明例26例（8.5%）、死亡31例（10.1%）であった。観察がされていた217例中治療終了後の再排菌は1例（0.46%）であった。再排菌した1例は27歳の臨床検査技師で、初回治療開始時の病型はbII₁、喀痰塗抹G3、全剤感性の肺結核症であった。

Table 4 Duration of Treatment according to Radiological and Bacteriological Status (N=217)

	duration of chemotherapy (months)	
	cavitary	non-cavitary
smear & culture positive	12.4(9.1~53.7)(N=90)	11.5(6.6~23.7)(N=32)
smear negative culture positive	12.2(6.5~15.2)(N=17)	9.7(6.5~19.6)(N=45)
smear & culture negative	10.6(9.0~12.3)(N=4)	9.1(4.5~18.7)(N=29)

Table 5 Status at the Last Observation (N=306)

States	Numbers of Cases (percent)
Completed chemotherapy & followed-up	217(70.9)
Completed chemotherapy but not followed-up	23(7.5)
During chemotherapy	2(0.7)
Defaulted	7(2.3)
Dead	31(10.1)
No information	26(8.5)

Figures in parentheses show percentage.

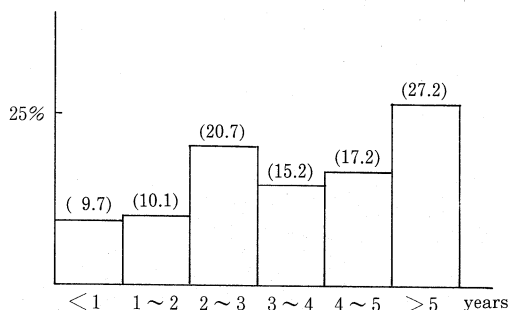


Fig. 3 Duration of Follow-up Observation. (N=217)

Mean follow-up period was 44.6 months,
S. D. 20.9

Table 6 Efficacy of the Treatment

death caused of tuberculosis	8 *
defaulted	7
treatment failure	2 **
bacterial relapse after treatment	1

Efficacy Rate 263/280 (93.9)

* (including one treatment failure)

** (including one death)

9カ月の標準治療終了4年後の保健所での管理検診で、胸部X線上空洞陰影を指摘され再発が発見された。胸部X線写真では、左上肺野に直径約1cmの空洞陰影が認められた。学会病型rII₁。再排菌時の排菌回数・量は#が2回+48コロニーが1回であった。再排菌時の薬剤感受性試験の結果全剤感性であった。INH・RFP・SM・PZAの4剤で治療開始され、約1年間標準化学療法に準じた治療を行った。再治療終了2年後までは再排菌はみられていない。

11. 観察期間の分布 (Fig. 3)

治療終了後観察あり例の観察期間の分布では、217例中59例(27.2%)は5年以上観察されていた。平均観察期間は37.4カ月(S. D. 22.1, レンジ2.9~81.9カ

月)であった。

12. 治療効果 (Table 6)

治療開始例全体のうち、結核関連死8例(1例は治療失敗例と重複)、治療中断例7例、治療失敗例2例(1例は死亡例と重複)再排菌例1例の合計17例が治療不成功であった。治療開始した全306例のうち、今回の調査で情報の得られなかった26例を除く280例について、これら治療不成功例17例を除く263例を治療成功例とすると、治療成功率は93.9%であった。

考 察

今回調査対象となった306例の初回治療例で、調査時から7年前の1984年度例と6年前の1985年度例における調査の回答率をみると、本人、医療機関、保健所のいずれも1985年度例が高かった。亀田が述べているように²⁾人口の移動が激しい現代の日本においては、長期的予後を見ることは大変困難になってきていることが実感された。この点に関して、現在行われているサーベイランスシステムを利用して、再治療例が登録された場合には前回治療を受けた医療機関に報告するシステムが可能であれば、各医療機関では診療にたいへん役立つと思うが、プライバシー保護の問題があり、不可能なことなのであるか。

対象例の治療開始時菌陽性率は85.5%と高く、また半数以上は空洞例であった。薬剤感受性試験では主要薬剤の耐性頻度は全国平均と差がみられなかった⁴⁾。

治療終了後観察例では、平均治療期間は12.1カ月であった。空洞の有無別、排菌状況によって治療期間をみると、空洞例で塗抹陽性例がもっとも長く12.4カ月で、塗抹陰性培養陽性空洞例、塗抹陽性培養陽性非空洞例、塗抹培養とも陰性空洞例、塗抹陰性培養陽性非空洞例、塗抹培養とも陰性非空洞例の順に短かった。これらの観察から治療期間は排菌状況よりも空洞の有無によってより強く影響されていることがわかった。平均観察期間は37.4カ月であり、27.2%は5年以上観察されていた。治療終了後の再排菌は1例0.46%にみられたにすぎな

かった。

Fox は、RFP より優れた薬剤は必要でない、大切なことは副作用にいかに対処するか、治療へのコンプライアンスをいかに改善するかであると述べているが⁵⁾、今回の症例でも薬剤の副作用のために2例が治療失敗し、うち1例は再排菌後外科療法を受けたが、その後再排菌し、持続排菌となってしまった。他の1例は持続排菌となり呼吸不全のために死亡した。

治療中断例は7例2.3%に認められた。全例治療開始6カ月以内に中断していた。2例は菌陽性のまま治療中断となったが、他の5例は治療中断時菌陰性であった。つまり治療終了後の再排菌は0.46%にすぎなかったが、副作用、治療中断のための失敗例は3.6%にもなった。治療効果を見ると、306例のうち他院に転院して消息不明の26例を除く280例中治療失敗例は17例で、これ以外のものを治療成功例として計算すると、治療有効率は93.9%であった。

WHO は先進国では治療有効率95%以上に達しなければ結核の撲滅は不可能であると推計しているが⁶⁾、残念ながらわれわれの施設ではそのレベルに達していなかった。今後治療有効率を高めるために、早期発見により結核による死亡例を少なくすること、治療中断を防止すること、副作用による治療失敗例をなくすことなどを目指して対策を立てることが望まれる。

結 語

1. 治療終了後平均3.1年間の観察期間での再排菌率は217例中1例0.46%であった。
2. 結核が死因となった例は8例2.6%であった。
3. 治療中断例は7例2.3%にみられた。

4. 副作用のために治療失敗した例は2例であった。

5. 治療終了し観察の行われていた217例での再排菌率は0.46%と低かったが、全体の治療効果は93.9%であった。今後化学療法の成績を向上させるためには、早期発見早期治療、副作用への対応と治療中断例への対応が望まれる。

最後に予後調査にご協力くださいました各医療機関、保健所の関係各位と複十字病院病歴室の藤井昌子さん・竹村照枝さん・下田春江さんに感謝いたします。また論文の御校閲をしてくださったBCG研究所の戸井田一郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 亀田和彦：わが国における肺結核短期治療と再発、結核。1992；67：555-563。
- 2) 厚生省保健医療局結核難病感染症課編：結核医療の基準とその解説。財団法人結核予防会発行；1986。
- 3) 亀田和彦，川幡誠一，益田典幸：糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績，結核。1990；65：791-803。
- 4) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究；平成2年療研研究報告書；1990。
- 5) Fox W：The current status of short course chemotherapy with particular reference to regimens and mechanisms. 第53回日本結核病学会総会講演。結核。1978；53：503-509。
- 6) Kochi A：The global tuberculosis situation and the new control strategy of World Health Organization. Tubercle. 1991；72：1-6。