

原 著

肺結核における HRE 法と HRS₂ 法の比較

— SM 週 2 日法の是非をめぐって —

豊田 恵美子・鈴木 恒雄・田川 溪子
 高原 誠・伊藤 通成・荒井 他嘉司
 可部 順三郎・馬場 治賢

国立国際医療センター呼吸器科

受付 平成 6 年 5 月 16 日

受理 平成 6 年 6 月 6 日

EVALUATION OF THE STREPTOMYCIN TWICE WEEKLY WITH INH
 AND RFP FOR INITIAL THERAPY OF PULMONARY
 TUBERCULOSIS

Emiko TOYOTA*, Tuneo SUZUKI, Keiko TAGAWA,
 Makoto TAKAHARA, Michinari ITO, Takasi ARAI,
 Junsaburou KABE and Harukata BABA

(Received 16 May 1994/Accepted 6 June 1994)

For the purpose to compare the effectiveness of SM and EB as a third drug in the standard regimens and to know whether the addition of SM twice weekly to INH and RFP could be acceptable for the treatment of pulmonary tuberculosis, the efficacy, adverse effects and results of long-term follow-up of the groups consisting of 105 patients treated with SM twice weekly for 6 months in addition to INH and RFP for 9 months (S₂ group) and 107 patients treated with EB for 6 months in addition to INH and RFP for 9 months (E group) were observed. The speed of negative conversion of sputum and that of X-ray findings improvement were slightly faster in S₂ group than E group but the difference was statistically not significant. The incidence of adverse effects such as elevation of serum transaminase values, gastrointestinal troubles, drug allergy and others was not similar in two groups. The relapse was observed in 2 cases of S₂ group and 5 cases of E group.

We concluded that SM twice weekly to INH and RFP is similarly effective as EB in combination with INH and RFP, and the this regimen could be used as standard regimen for pulmonary tuberculosis.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Short-course chemotherapy, Standard regimens, Use of streptomycin twice weekly

キーワード : 肺結核症, 短期化学療法, 標準方式, SM 週 2 回投与

* From the Respiratory Department, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162 Japan.

はじめに

短期化学療法は1970年東アフリカの研究にはじまる内外での多くの成果を踏まえて、日本でも1986年の結核医療の基準が改正され、現行の標準方式が示された。これによれば、中等度以上の肺結核ではINH・RFPにSMあるいはEBのいずれかを併用するのであるが、いずれがより有効かの検討は少ない。両者一長一短あるが、SM連日投与は副作用や管理上で実施しにくい面があり、当院では開始時より週2日法が主として行われている。当院で治療されたEB併用群とSM₂併用群（開始時より週2日法）を比較検討し、SM₂併用の是非について明らかにしたい。

対象と方法

対象は1987年から91年に入院治療した菌陽性・主として有空洞型の肺結核症でINH（以後H）・RFP（以

後R）9～12カ月に加え、初期6カ月にEB0.75～1.0gを投与した107例（以後E群）およびSM1.0gを週2日法で投与した105例である（以後S₂群）。ただし最初から使用薬剤に耐性であったものは含まれていない。母集団の背景と観察期間を表1に示した。2群間に有意の差はなかった。

2群間における治療成績（菌陰性化に要した期間、遠隔成績、X線所見の改善）と副作用の出現率・管理上の問題などをレトロスペクティブに比較した。菌陰性化は培養の結果で、X線所見の改善は単純正面写真における病巣の拡がりの縮小について検討した。

結 果

1) 菌陰性化：両群とも4カ月以内に全例菌陰性化が得られた。治療前培養（+～++）ではS₂群がやや速い傾向であったが、治療前培養（+++）では変わらなかった（表2、図1、図2-a、2-b）。

表1-a 患 者 背 景

	E 群 n = 107	S ₂ 群 n = 105
男性：女性	83：24	70：35
年 齢		
平 均	47.5±17.3歳	45.6±16.2歳
中央値	47歳	46歳
再 治 療	16	18
（ただし治療薬剤耐性なし） * 1例 SM耐性		
糖尿病あり	17	14
他の合併症	22	24
胃切除後	3	6
ステロイド投与	2	0
その他	17	18
治療開始日		
1987.1～12	16	29
1988.1～12	20	21
1989.1～12	32	22
1990.1～12	33	27
1991.1～ 3	6	6

表1-b 治療開始前の排菌と病型

		病 型			拡がり			
培養（≡≡≡）	培養（+～≡）	I	II	III	1	2	3	
E 群	85	22	6	97	4	12	81	14
S ₂ 群	75	30	4	95	6	7	85	13

表1-c 観 察 期 間（治療終了後）

	≥ 2 年	≥ 3 年	≥ 4 年	
E 群	107 (100)	65 (60.7)	29 (27.1)	例 (%)
S ₂ 群	105 (100)	62 (59.0)	34 (32.4)	例 (%)

表2 菌陰性化率(%)

	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	平均(カ月)
S ₂ 群	41.9	66.7	97.1	100.0	1.94±0.92
E 群	30.8	60.7	92.5	100.0	2.16±0.95

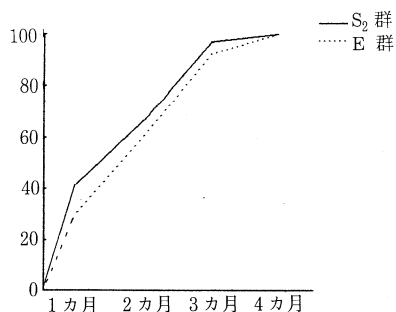


図1

2) 副作用：肝障害はE群に，好酸球増多はS₂群に多くみられた。E群で視力障害が2例(1.9%)，S₂群で聴力障害が4例(3.8%)に出現し，開始後2カ月以降に中止あるいは変更されていた。その他，対症療法でコントロール困難な消化管障害，しびれ，関節痛，発熱，発疹など2群で大差なかった。S₂群で耳鳴・眩暈・注射後倦怠感が3例に認められたが，休業には及ばなかった(表3)。

3) 治療開始後3カ月のX線所見の拡がりの縮小もS₂群で速い傾向であったが，6カ月以降では差がなかった(表4)。

4) 遠隔成績については全体では再発率3.3%(E群4.7%：S₂群1.9%)であった(表5)。

治療終了後観察期間3年以上とすると再発率5.5%(E群7.7%：S₂群3.2%)となり，S₂群のほうが優

1カ月 2カ月 3カ月 4カ月

S ₂ 群	83.3	93.3	100	100%
E 群	50.0	86.4	100	100%

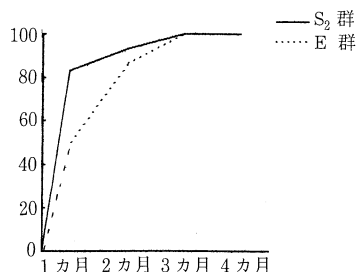


図2-a 治療前培養(+〜++)の菌陰性化率

1カ月 2カ月 3カ月 4カ月

S ₂ 群	26.8	56.0	96.0	100%
E 群	25.9	54.1	90.6	100%

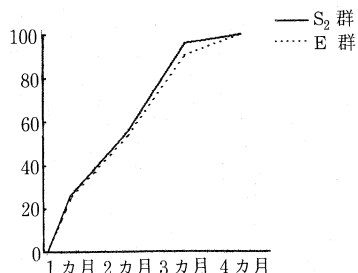


図2-b 治療前培養(≡〜≡)の菌陰性化率

ていた(表6)。

5) 平均入院日数はE群144日，S₂群153日でS₂群でやや長かった(表7)。

6) 2群間の比較を表8に示した。1)〜5)に挙げた傾向を認めたが全項目において有意差はなかった。

表3 副作用の出現率

	E 群	n = 107	S ₂ 群	n = 105
GOT・GPT 上昇	39例	(36.4%)	25例	(23.8%)
GOT・GPT 100IU/l 以上	8	(7.5%)	3	(2.9%)
好酸球増多 (10%以上)	9	(8.4%)	11	(10.5%)
消化管障害	3	(2.8%)	2	(1.9%)
視力/聴力障害	2	(1.9%)	4	(3.8%)
その他	10	(9.3%)	6	(5.7%)
副作用なし	50	(46.7%)	60	(57.1%)

表 4 X線所見の改善率

改善率	治療開始 3 カ月後	治療開始 6 カ月後	治療開始 12 カ月後	その後
E 群	38.5±29.5%	64.8±17.3%	81.6±16.3%	88.2±13.2%
S ₂ 群	45.0±22.2%	65.9±16.4%	82.0±15.2%	88.7±12.6%

* 改善率は胸部単純平面レ線フィルムにおける病巣の拡がりの面積について算定した。
(治療前の病巣—治療開始後の病巣)／治療前の病巣×100

表 5 遠隔成績 (再発・再排菌について)

* 再発・再排菌 7 例／212 例 : 3.3%

no	性・年齢	治療	治療前排菌 病型	菌陰性化	再発時期 (終了後)	その他
1	M・39	6HRE→3HR	S(5)C(+) bⅢ2	2 カ月	24 カ月	DM
2	M・36	6HRE→6HR	S(10)C(≡) rⅡ2	3 カ月	15 カ月	
3	F・26	9HRE	S(3)C(+) lⅡ1	1 カ月	13 カ月	DM H・R 耐性獲得
4	M・30	6HRE→3HR	S(10)C(≡) bⅡ3	3 カ月	7 カ月	
5	M・55	6HRE→3HR	S(10)C(≡) bⅡ2	2 カ月	5 カ月	
6	M・48	6HRS→3HR	S(4)C(≡) rⅡ2	3 カ月	1 カ月	H 耐性獲得
7	M・38	6HRS→3HR	S(8)C(≡) bⅡ3	2 カ月	29 カ月	DM

表 6 観察期間 3 年以上の再発率

total : 7 / 127 (5.5%)
E 群 : 5 / 65 (7.7%)
S ₂ 群 : 2 / 62 (3.2%)

表 7 入院日数の比較

	中央値	平均値
E 群 :	144 日	148.6±41.6 日
S ₂ 群 :	153 日	151.9±52.6 日

考 案

近年, WHO をはじめ諸外国において結核短期化学療法のガイドラインが提示され^{1)~3)}, 日本でも昭和 61 年結核医療基準の第 4 次改正の標準方式は定着・普及し効果をあげている。

結核の治療は初期の菌が盛んに分裂増殖し, 病巣内に多量の菌が存在する時期と菌が少なくドルマントとなる時期を考えて進められている。抗結核薬のうち RFP と INH が最も強い殺菌力を持ち, SM と PZA がその 1/2 の効果があり, EB には殺菌力はなく静菌力のみである。時たま緩やかに分裂する菌に対して RFP と PZA が強い滅菌力を持ち, INH は弱く SM はさらに弱く, EB その他の薬剤には滅菌力はない。菌量の多い治療当初に出来るだけ速く, 出来るだけ多くの菌を殺し生き残る菌

を少なくすることが, 将来の再発を防ぎ治療を成功させるカギであり, 初期強化療法の意義である⁴⁾⁵⁾。

抗結核剤として SM は EB よりも強力と考えられ, 菌陰性化のやや速い傾向が報告されている⁶⁾。しかし最初の 2~3 カ月毎日法で H・R と併用することは副作用や筋注による苦痛, 通院では不便であるなどから困難な面もあり, 入院日数が短縮される傾向につれむしろ EB が選択されている。木野は療研の成績を踏まえて「結核医療の基準とその解説」のなかで初めから SM 週 2 日法でも短期化学療法は可能なことを記している⁷⁾⁸⁾。今回われわれは EB 併用群と比較することにより, S₂ 併用法の短期化学療法としての是非を検証した。

E 群との比較では菌陰性化, レ線上の病巣の拡がりの改善は S₂ 群でやや速い傾向があったが, 有意差は認めなかった。副作用は肝障害は E 群に, 好酸球増多は S₂

表 8 2 群間の比較

項 目	E 群 (n=107)	S ₂ 群 (n=105)	p value
年齢	47.5歳	45.6歳	t=0.8238 ns
性別 M:F	83:24	73:32	$\chi^2=2.0554$ ns
糖尿病	17例	14例	$\chi^2=0.1101$ ns
胃切除後	3例	6例	$\chi^2=0.5044$ ns
トランスアミナーゼ 100以上	8例	3例	$\chi^2=1.4557$ ns
好酸球増多	9例	11例	$\chi^2=0.0786$ ns
菌陰性化	2.16カ月	1.94カ月	t=1.7112 ns
陰影改善率			
3M後	38.5%	45.0%	t=1.8040 ns
6M後	64.8%	65.9%	t=0.4338 ns
12M後	81.2%	82.0%	t=0.3159 ns
再発	5/65	2/62	$\chi^2=0.5092$ ns
入院日数	144日	153日	t=1.3829 ns

群に多かった。視力障害や聴力障害の出現も認め各剤投与を中止しているが、頻度はともに5%以下であった。E群より5例、S₂群より2例の再発があり、S₂群についていえば、3年以上観察された症例の3.2%にあたり、これまでの短期化学療法の諸報告の遠隔成績に劣るものではない⁷⁾。平均入院日数はS₂群においてやや長い、有意の差はなかった。

従来の報告ではSMは再発防止には貢献していないといわれているが⁹⁾¹⁰⁾、H・Rを主軸とする初期強化療法の初めの2~6カ月間SMを週2日併用する方法は、遠隔成績ではE群に勝っているように思われた。

結 語

中等度以上の肺結核症に対して行われたH・RにEBあるいはSMを加えた9~12カ月治療について、E群とS₂群に分け、治療状況・成績を比較した。SMの投与は最初から週2日で治療されており、この方法は是非についても検討した。最初から週2日のSM併用は毎日法よりも副作用・投与方法・管理上の問題が少なく、HREに比べ効果は劣らないと思われた。

文 献

- 1) WHO: Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes. 1991; 161: 1-12.
- 2) ATS: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis. 1986; 134: 355-363.
- 3) LP Ormerod for a subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Thorax. 1990; 45: 403-408.
- 4) 亀田和彦: 結核の治療. 資料と展望. 1992; 1-3: 1-9.
- 5) Fox W, Mitchison DA: Short-course chemotherapy for Pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1975; 111: 325-353.
- 6) 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. 1978; 53: 503-509.
- 7) 木野知慧光: 結核医療の基準とその解説, 結核予防会, 1986; 33-51.
- 8) 青柳昭雄, 松宮恒夫, 山口智道, 他: 新しい治療方式と期間による短期療法の研究(療研). 結核. 1984; 59: 248-249.
- 9) Singapore Tuberculosis Service/B.M.R.C.: Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 374-378.
- 10) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績(第二次研究-A) 無作為割当ての4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績. 結核. 1987; 62: 329-339.