

標準治療法 (A) 法における治療終了時期の検討

山崎 泰宏 松本 博之 藤内 智

要旨: 今回われわれは、全国の結核医療専門医を対象としたアンケートを基に、Pyrazinamide を含む標準短期化学療法〔標準治療法 (A) 法: HRE(S)Z〕の治療期間の妥当性について検討した。

全国アンケートの結果では、848 症例中約 60% が何らかの理由により 6 カ月を超えて治療されていた。治療延長の理由としては、①他の合併症があった、②レントゲンでの改善が不十分、③菌の陰性化が遅れた、④薬剤感受性、⑤患者の希望の順に多く、⑥その他の理由も多く認められた。

過去 4 年間の当院 (国立療養所道北病院) の成績では、治療延長率では (A) 法が 86%、標準治療法 (B) 法 (HRE(S)) は 64% であった。(A) 法は重症例に、(B) 法は高齢者に選択される傾向があった。(A) 法での延長理由の頻度は全国のアンケートの結果とほぼ同様であった。その他の延長理由についてみると、「何となく」や「再発などに対する不安」「患者の希望」等あまり根拠のない例が多くみられた。

適切な治療期間の設定を行うためには、標準短期化学療法での再発率や、治療期間との合併症の関係などを明らかにする必要がある。今後さらに詳細な臨床研究を基にした治療期間を含めた結核治療指針の確立が望まれる。

キーワード: 肺結核、標準短期化学療法、ピラジナミド、治療期間

はじめに

最近になり、国立療養所化学療法研究会や結核予防会などで Pyrazinamide (PZA) を加えた短期化学療法の検討が行われ、欧米での成績もふまえ¹⁾、HRE(S)Z の治療群〔標準治療法 (A) 法〕が従来の HRE(S) 治療群〔標準治療法 (B) 法〕に対して培養陰性化率が高く、PZA 使用による副作用の発現も使用量 (1.2~1.5 g/day) と期間 (約 2 カ月) の設定により抑えることができ、十分使用可能であることが明らかにされてきた²⁾。しかし、6 カ月間という短期間で治療を終了するにあたり、残存する画像上の所見や再発の可能性に対する漠然とした不安などから、6 カ月を超えた治療延長例が多く認められる。今回われわれは全国アンケートや当院での治療成績を基に (A) 法における延長例について、(B) 法の延長例と比較し、治療延長例の臨床的背景について検討した。

対象と方法

全国アンケート (平成 11 年の 1 年間を対象): 本学会 (第 76 回日本結核病学会) シンポジウム座長名にて、全国の結核医療施設担当および結核病学会評議員の医師を対象としてアンケート調査用紙を送付、一次アンケート (主に治療法に対する意識調査) が 97 施設から、二次アンケート (具体的な症例数や治療法など) が 72 施設から回答が得られ、その中で治療終了時期に関する項目に対する回答が得られた 54 施設のデータを基に解析を行った。アンケートの治療終了時期に関する項目から、(1) 初回治療における (A) 法の選択率、(2) 施設ごとの延長の割合、(3) 延長理由 (「菌の陰性化が遅れた」「レントゲンでの改善が不十分」「他の合併症があった」「薬剤感受性に問題」「患者の希望」「その他」) について集計した。

当院での検討は平成 10 年 1 月 1 日から平成 12 年 6 月 31 日までの 2 年 6 カ月の間に新規登録された初回治療

例を対象に行った。延長理由の解析には、直接主治医に質問することの他に、カルテ記載から理由を推察した。延長理由については全国アンケートの項目を引用したが、さらに延長理由に関わる臨床的背景についても検討した。

結 果

<全国アンケートから>

各治療法の選択についてみると、治療終了時期に関する回答の得られた54施設3345症例では、(A)法が54.4%、(B)法が42.6%で選択されていた。各施設における、(A)法か(B)法どちらを選択するかについての比率は一定の傾向を示さず、54施設中で年間結核患者取り扱いが多い(116~340症例、平均200症例)上位10施設に限ってみても、(A)法:(B)法が9:1から逆に1:9までと施設間でのバラツキが認められた。

治療期間に関する回答では、(A)法を施行している37施設848症例中6カ月を超えて治療されていたのは57.9%であった。施設ごとの治療期間延長の割合では延長例が50~60%の施設が多い傾向であった。

治療期間延長の理由に関する選択肢の中で(Table 1)、理由の明確なものうち「他の合併症があった」が最も多く25.4%を占めていた。糖尿病やステロイド治療など免疫能の低下する病態が含まれると考えられた。「レントゲンでの改善が不十分」が2番目で17.9%であった。3番目の「菌の陰性化が遅れた」は14.4%でSPCN (Smear Positive Culture Negative)を認める例が多く認められた。しかし「その他」の理由も28.3%と多かったが、今回のアンケートには「その他」につき具体的に記載する箇所がなかったためその詳細は不明である。

<当施設における(A)法と(B)法の比較>

当院の初回肺結核治療症例は、平成7年から平成12年までそれぞれ、95名、96名、108名、93名、106名、78名と年間約80~100例であるが、過去6年間の各治療法の頻度では(A)法が施行されたのは、それぞれ17%、32%、31%、37%、32%、31%であった。当院での治療法選択の年度ごとの推移では平成10年頃より標準治療法

(C)法が15~20%から5~6%前後へ減り、その分(B)法が40~50%から50~60%へ増えたと考えられる。(A)法施行の頻度は平成8年以降で30~40%の範囲内で、ほぼ同じ傾向であった。

今回の検討で詳細に解析し得た(A)法の症例数は103例、(B)法の症例数は81例で、それぞれの群の平均年齢は60.8±15.1歳、68.7±16.6歳と、(B)法で高齢者に選択されている傾向があったが統計上の有意差はなかった(unpaired Student t-test)。性別、身長、体重、BMIでも両群間に差を認めなかった。その他、治療開始時の合併症や血液検査所見についても両群に差はなかった。治療開始時の学会分類による画像所見では病変部位に差は見られなかったが、病型では空洞を有する症例(Ⅱ型)に(A)法が多く用いられていた。また、抗がん剤も(A)法で大きい傾向があったが、統計学的有意差は認められなかった(χ^2 -test)。治療開始時の最大Gaffky号数と症例数の関係では、(A)法により大量排菌者が多く、最大Gaffky号数の平均値は、(A)法4.9±2.8号、(B)法2.5±1.8号であった。治療期間の延長率は(A)法(治療期間が6カ月を超えるもの)が86%、(B)法(治療期間が9カ月を超えるもの)は64%であった。両群の治療延長例での平均入院期間についてみると、(A)法4.9±1.8カ月、(B)法3.7±2.4カ月であり、(A)法でより長期に入院していた。治療延長期間では、(B)法で12カ月を超える延長例は17%しかなく、(A)法でより延長例を多く認め、そのうち12カ月目まで治療された症例が最も多かった。Table 2に(A)法〔HRE(S)Z group, n=103〕と(B)法〔HRE(S) group, n=81〕それぞれの、さらに延長例〔(A)法:89例、(B)法:52例〕と非延長例〔(A)法:14例、(B)法:29例〕について、治療開始から1カ月ごとの喀痰排菌状況を示す。(A)法の非延長例での塗抹所見(smear)では、4カ月目以降で塗抹は陰性化しているが、延長例においては減少傾向を認めるものの、9~12カ月目でも数パーセントの症例で陽性であった。一方、培養陽性率(culture)の推移では塗抹検査のデータとは異なり、延長・非延長群とも4カ月目にはほぼ陰性化していた。さ

Table 1 Reasons for prolongation of required treatment in the standard short course chemotherapy

	All cases (n=480)	Our cases (n=89)
Bacterial status	69 (14.4)	9 (10.1)
Chest X-ray findings	86 (17.9)	17 (19.1)
Presence of other disease	122 (25.4)	29 (32.6)
Drug susceptibility	49 (10.2)	1 (1.1)
Patient's request	18 (3.8)	5 (5.6)
Others	136 (28.3)	28 (31.5)

Number of patients (%)

Table 2 Monthly sputum trend in each standard chemotherapy group

HRE(S)Z group	prolongation of therapy	months after treatment											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Smear positive	(-) (n=14)	54	23	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(+) (n=89)	77	50	31	27	20	17	9	8	6	7	6	4
Culture positive	(-)	54	23	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(+)	88	58	23	6	0	1	0	1	0	0	1	1
SPCN positive	(-)	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(+)	2	8	14	21	16	13	9	8	3	6	3	2
HRE(S) group	prolongation of therapy	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Smear positive	(-) (n=29)	41	17	10	7	3	3	0	0	0	0	0	0
	(+) (n=52)	63	31	19	13	4	6	4	2	0	0	0	0
Culture positive	(-)	55	24	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	(+)	73	44	17	2	2	0	0	2	0	0	2	0
SPCN positive	(-)	0	0	0	7	7	3	0	0	0	0	0	0
	(+)	6	4	4	12	4	6	4	2	0	0	0	0

(%)

らに SPCN の検出率は (A) 法の延長例において有意に高く、(A) 法では SPCN の消失が遅いことも治療延長の一因と考えられた。

<当施設における (A) 法での延長理由の解析>

当院における延長例の解析には、アンケート方式とは異なり、カルテ記載からの理由の読みとりや直接主治医に質問することにより判断した。全国アンケートの結果同様、合併症・画像所見・菌陰性化の順に多く認められた (Table 1)。延長の長さによる理由の違いがあるかを検討するために、延長期間を 1~2 カ月群、3~4 カ月群、5~6 カ月群、7 カ月以上群に分けて、それぞれの延長理由について検討した。SPCN の排菌状況や画像所見の改善度が長期延長例で多く認められた (Fig. 1-a)。合併症の割合では糖尿病の存在やステロイド治療などが長期延長例に認められた (Fig. 1-b)。また合併症を有するものほど、治療延長期間が長い傾向が認められた。排菌状況では、培養はいずれも 4 カ月目でほぼ陰性化していたが、塗抹についてみると、延長期間が長いものほど塗抹陰性までの期間が長い傾向を認めた (Fig. 2)。すなわち SPCN が検出されたため、治療が延長されていた可能性も示唆された。一方、その他の理由として、根拠のない漠然としたものも多く認められた。再発に対する医師側の不安や、副作用により十分量投与できなかった症例、減感作療法によりやや休業期間が長かった症例も認められた。再治療例や飲酒歴の有無、職場復帰 (学校、医療機関など) の問題、同居の家族構成も延長理由として散見された。また、全体に関わる共通な因子として、主治医による違いが推察される。

今回検討した (A) 法にて治療した 103 例のうち 2 例に

再発を認めた。(A) 法での再発例 2 例はともに 6 カ月の標準治療を行い、治療終了 1 年以内に再発した。再発のリスクファクターとして、2 例ともかなりの多飲であったこと、また、薬剤感受性試験において RFP 10 μ g の濃度で耐性菌であったことがあげられるが、詳細は再発例のさらなるデータ集積と解析が必要と考える。

考 察

PZA を含む 6 カ月短期化学療法の治療期間の妥当性についてはすでに検討されており¹⁾³⁾、ATS と CDC の共同勧告⁴⁾や IUATLD の勧告⁵⁾がなされている。1991 年には WHO から 2HRZE(S)/4HR の短期化学療法を先進国のみならず途上国においても導入すべきであると提唱された⁶⁾。我が国においても追試が行われ^{7)~10)}、治療期間の短縮による医学的かつ社会的有用性について認められている。しかしアンケート調査でも示されたように初回治療に (A) 法が用いられる割合は約半分にすぎず、(A) 法または (B) 法選択の比率も施設による格差の大きいことが明らかにされた。またこれら多くの施設では、短期化学療法の治療期間である 6 カ月を超える治療延長例が認められた。延長理由としては合併症、画像所見、菌陰性化の順に多くみられたが、明確な理由の認められない場合も多いことが判明した。これらの背景を解析するために当院でのデータを用いて検討した。

当院における (A) 法と (B) 法の比較では、入院期間および治療延長期間はともに (A) 法で有意に長く、画像所見や排菌状況の検討から、(A) 法がより重症例に選択されていると考えられる。しかし (A) 法における治療延長の判断基準を云々する以前に、(A) 法と (B) 法のどちら

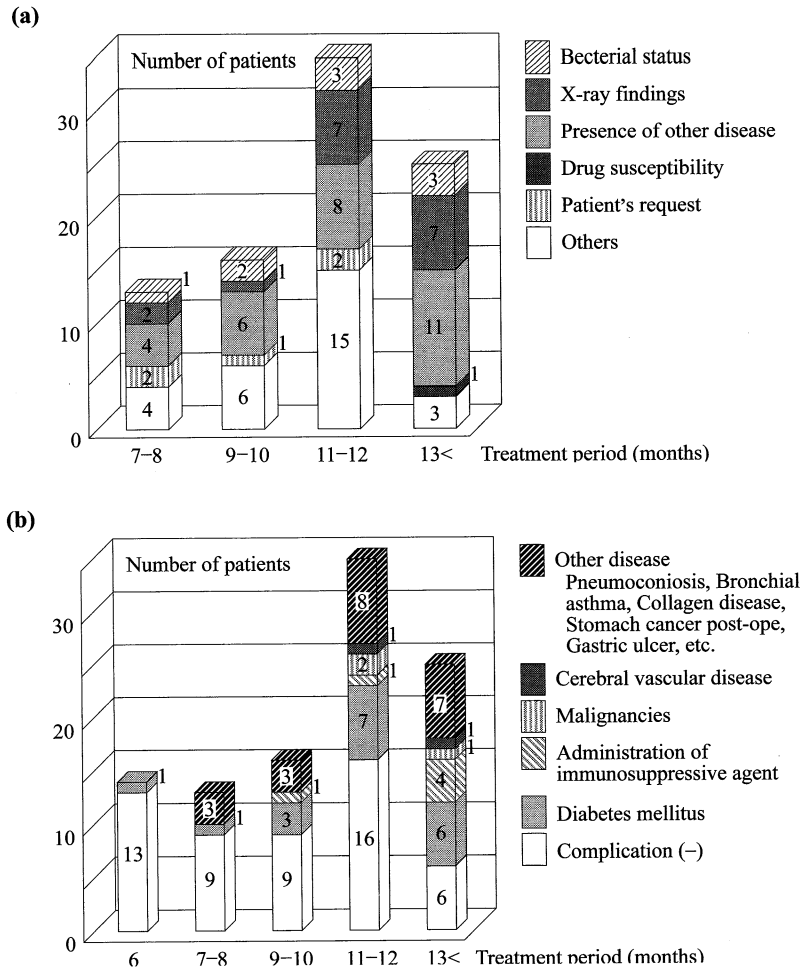


Fig. 1 (a) Reasons for prolongation of the standard short course chemotherapy according to the treatment period
(b) Breaking down of co-existing disease

を初回治療に用いるかの時点で、すでに各施設もしくは主治医レベルでの「標準治療法」に対する解釈や運用に差が存在すると考えられる。

延長理由は全国アンケートの結果と同様の傾向を示した。当院での解析結果では、延長期間の長い症例ほど合併症の頻度が高く、とくに糖尿病合併症での延長例を多く認めた。さらに、菌培養はほぼ4カ月目以内で陰性化しており従来の(B)法の菌消失率と差はなかったが、(A)法でのSPCNを認める症例の多いことが延長理由の1つと考えられた。SPCNが(A)法で多く認められた理由は、治療開始時の最大Gaffky号数が高かったことと、PZAの併用が抗結核薬の殺菌的作用を増強することで短期間に排菌が陰性化し、病巣からの死菌(SPCN)が排出される率が増加する可能性などが考えられる。

再排菌率と合併症の関係では糖尿病合併症例では非合併症例に対しての再排菌率は有意に高いといわれているが¹¹⁾、諸外国など他の研究グループからの報告が少な

く、今後さらに報告が必要であろう。また、再発が見られた時は非合併例より耐性菌による再発率が高い傾向が報告されている¹²⁾¹³⁾。ステロイド併用など免疫能低下をきたすような病態における再発率についても検討が必要であろう。合併症がある症例で治療延長するにはさらに臨床的検討が必要と考えられるが、日常臨床では経験的に治療延長がなされているのも事実である。

治療延長の理由として、画像所見によるものを2番目に多く認めた。治療終了後の遺残空洞からの再排菌については馬場ら⁹⁾は、(A)法を終了し得た症例のうち空洞なし165例の再発率が2.3%に対して、空洞あり176例の再発率は4.2%で有意差を認めなかったと報告している。また、亀田ら¹⁴⁾によるとRFPの出現以来、喀痰の菌陰性化が6カ月以上持続した場合は、治療後の再発率と空洞壁の厚さや空洞の大きさとは関連を認めず、切除空洞を直接培養しても陽性菌は得られなかったとされている。従来言われているように、結核の治療の指針は菌の陰性

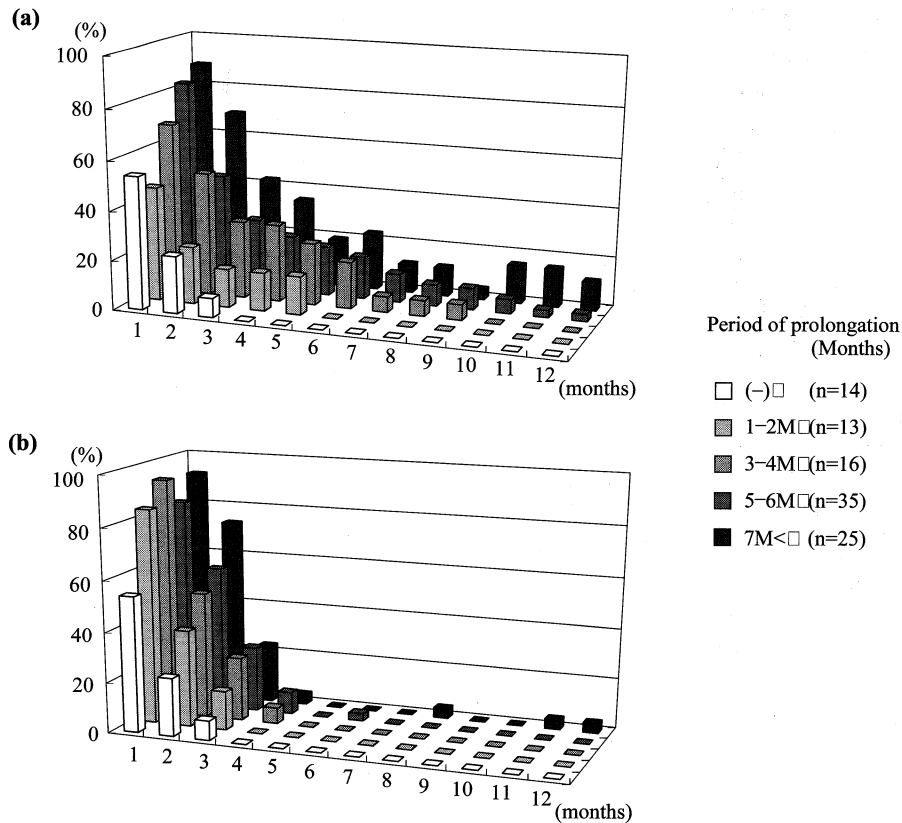


Fig. 2 Trend of sputum status according to the treatment period in the standard short course chemotherapy; (a) smear-positive, (b) culture-positive.

化によるのであって、画像所見からのみで治療期間を延長すべきではないと考えられる。しかし、合併症がある場合同様、空洞などがある症例では、主治医の裁量によって治療が延長されている場合もあると推察される。

菌の所見については、実際に菌の陰性化が遅れたため6カ月を超えて治療された例も多く見られたが、SPCNの出現により1~2カ月延長された例も認められた。SPCNの臨床的意義については「死菌」として取り扱うことの妥当性に関しては議論のあるところである。SPCNに対するMIGT法など液体培地と小川培地での培養成績の比較が必要と考えられる。液体培地の導入による早い培養結果情報の取得の結果、より妥当な治療期間を設定しうる可能性も期待される。

薬剤感受性試験結果と治療期間延長との関係の解析も試みたが、今回の全国アンケートでは詳細な薬剤感受性試験の結果までは依頼しておらず、また当院での(A)法延長例のうち薬剤感受性試験結果が理由の症例はたかだか1例だけであり、今後のさらなる症例の蓄積や新たなアンケート調査などによる解析が重要と考えられる。

治療期間延長の理由として、特に理由のない漠然としたものも多く認められた。不必要な治療を避ける意識が医療者側には必要である。また、(A)法または(B)法を

選択する段階ですでに、施設ごとまたは主治医ごとにバイアスがかかっている可能性が高く、ひいては治療終了時期についても、それぞれで異なることが十分予想される。標準治療(A)法による菌の陰性化率はほぼ100%であり再発率も数パーセント以下であることから、今後さらに基礎疾患の有無や程度、薬剤感受性試験の成績などによるグループごとの至適治療期間を決める必要性を鑑みるならば、特別な場合を除いて予定どおり6カ月で治療を終了し、その後慎重に経過を観察して、現在の標準治療法で不十分なグループを特定してゆくことが必要と考えられる。今後は「結核医療基準」をもう少し詳しく、すなわち、年齢や合併症の有無などに基づいた治療方法の適応や終了時期について、さらには各薬剤の使用量を体重あたりに表記を改めることによって、いわゆる「標準治療法」が確立し、いたずらに治療期間が延長されることによってもたらされる、医学的・経済的不利益を軽減することが可能と考えられる。

おわりに

(A)法の延長理由を検討するために、全国アンケートの結果に当院における解析を加えて検討した。(B)法との対比では、(A)法は肺結核重症者に選択される傾向が

あり、延長例を多く認めた。両群とも4カ月目には培養陰性が得られていたが、治療中のSPCNの検出率が(A)法に多い傾向が見られた。(A)法の延長の理由として、合併症、画像所見の改善度、排菌状況などがあげられたが、再発などに対する不安や、「何となく」という根拠のない延長例もみられた。治療終了時期の妥当性については、今後さらに、合併症の程度による改善度の違い、再発例のデータ集積と解析が必要と考えられた。

謝 辞

発表の機会を与えて頂きました本学会会長の斎藤厚先生、ならびに座長の労をお取りいただきました倉島篤行先生、尾形英雄先生、さらに、アンケート調査に協力頂きました病院・施設の各先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Fox W: The current status of short-course chemotherapy. *Tubercle*. 1979; 60: 177-190.
- 2) 亀田和彦: 今日におけるピラジナミドの地位. *結核*. 1995; 70: 445-455.
- 3) Mitchison DA: Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest, Supplement*. 1979; 76: 771-781.
- 4) American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adult and children. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134: 355-363.
- 5) Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: Antituberculosis regimens of chemotherapy. *Bull IUATLD*. 1988; 63: 60-64.
- 6) WHO, TUB: Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in National Tuberculosis Programme. WHO/TUB. 1991; 91: 161.
- 7) 国立療養所化学療法共同研究会: 短期化学療法におけるPZAとEBの比較—国療化研第22次研究—. *結核*. 1984; 59: 575-580.
- 8) 鈴木 孝: PZAを加えた初期強化短期治療. *結核*. 1985; 60: 600-603.
- 9) 馬場治賢, 新海明彦, 井槌六郎, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績(第2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.
- 10) 和田雅子, 吉山 崇, 吉川正洋, 他: 初回治療肺結核症に対するPyrazinamideを含んだ6カ月短期化学療法. *結核*. 1994; 69: 671-680.
- 11) 和田雅子: ピラジナミドを含む6カ月短期化学療法の成績と問題点—第75回総会ランチタイムセミナー—. *結核*. 2001; 76: 33-43.
- 12) 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; 62: 791-803.
- 13) 国立療養所化学療法共同研究会: INH・RFPを主軸とする化学療法の再排菌例の検討—国療化研第27次B研究報告—. *結核*. 1987; 62: 265-280.
- 14) 亀田和彦: 胸部X線検査の位置づけ, 第58回日本結核病学会総会, シンポジウム—結核化学療法強化をめぐって—. *結核*. 1983; 58: 501-504.

Original Article

THE STUDY ON THE DURATION OF TREATMENT IN THE STANDARD SHORT COURSE CHEMOTHERAPY CONTAINING PYRAZINAMIDE

Yasuhiro YAMAZAKI, Hiroyuki MATSUMOTO, and Satoru FUJIUCHI

Abstract Based on the results of a questionnaire for the tuberculosis specialists in the whole country, we investigated whether the standard short course chemotherapy containing pyrazinamide (four drugs regimen: HRZE/S) were given for adequate duration.

The results of a questionnaire revealed that the duration of treatment was prolonged in 60% of 848 cases due to several reasons. The reasons for the longer duration of treatment were (1) complication of other disease, (2) delay in the improvement on chest X-ray, (3) delay in negative conversion of bacilli, (4) drug resistance, (5) patient's request, and (6) others.

According to our own experience in the National Dohoku Hospital for the past four years, the duration of therapy was prolonged in 86% of cases treated with the four drugs regimen, and in 64% of cases with the three drugs regimen (HRE/S). Four drugs regimen was preferred for severer cases and the three drugs regimen for older patients. The reasons for the prolonged duration of treatment in our hospital were similar to those in the results of a questionnaire in the whole coun-

try. We recognized that the treatment was prolonged due to several meaningless reasons such as "no particular reason", "anxiety on relapse" and "patient's request".

In order to decide the adequate duration of treatment, it is needed to know the relapse rate in cases with the short course chemotherapy and its relationship with complications. It is hoped to establish the guideline for tuberculosis treatment including the duration of treatment based on the results of detailed clinical studies.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Standard short course chemotherapy, Pyrazinamide, Treatment duration

Department of Pulmonary Medicine, National Dohoku Hospital

Correspondence to : Yasuhiro Yamazaki, Department of Pulmonary Medicine, National Dohoku Hospital, 7, Hanasaki-cho, Asahikawa-shi, Hokkaido 070-8644 Japan. (E-mail: yamazaki@dohoku.hosp.go.jp)