

標準治療 C についての評価

川上 健司

要旨：わが国で1996年に制定された肺結核標準化学療法¹⁾の1つにINHとRFPによる2剤治療がある。一方、ATS/CDCやWHO/IUATLDはPZAを含む4剤治療を推奨しており、2剤治療は耐性の可能性がない場合のみ許容できるとされている。われわれは結核を専門とする141施設に手紙によるアンケート調査を行った。質問内容は1999年における日本での排菌陽性肺結核患者に対する各抗結核薬標準治療法の選択頻度と標準治療Cの選択理由についてであった。57施設の3840の肺結核症例について4剤治療が47.4%、3剤治療が37.1%、2剤治療は2.6%のみで使用されていた。2剤治療の主な選択理由は喀痰塗抹検査陰性であった。

1997年のわが国の初回治療でのINH耐性頻度は4.4%にのぼっており、われわれは4剤治療を推進する必要がある。肺結核に対する標準治療の1つとしての2剤治療はやめるべきであると結論した。

キーワード：肺結核，化学療法，標準治療，イソニアジド，リファンピシン

1996年4月の肺結核初回標準治療法の第6次改定¹⁾において、標準治療Cは6ないし9カ月間INHとRFPの2剤のみで治療するという治療法であり、特に塗抹陰性例や気管支鏡下で塗抹陽性例、その他の症例などで症状により選択できると規定された。

INHとRFPの2剤治療法はわが国においては以前から用いられた方法であった。すなわち、1986年の結核初回標準治療法第4次改定において、RFPを加えた治療が標準治療と規定された際に、INHとRFPの2剤での治療法は非排菌例や非空洞例で選択可能として組み込まれていた。

今回、世界的にPZAを含む多剤併用短期化学療法が主流となる中で、標準治療Cはわが国での使用も少ないのではないかとこの仮定のもとに、実際の使用状況を知るためにアンケート調査を実施した。

日本結核病学会評議員選出施設を中心に全国141施設を対象として、1999年の1年間の肺結核初回化学療法開始症例についてアンケート調査を施行した。このうち標準治療Cに関する部分は排菌陽性初回肺結核治療に対する標準治療Cを施行した症例数、その選択理由、その他自由意見とした。

標準治療Cの症例数に関する結果をTable 1に示す。標準治療に関して回答いただいた57施設において、排菌陽性の初回肺結核3840症例に対して治療が開始されており、そのうち標準治療Aは47.4%、標準治療Bは37.1%であり、標準治療Cは2.6%であった。57施設中の31施設で標準治療Cが施行されていたが、残り26施設では全く使用されていなかった。また、100症例以上の初回肺結核治療開始症例をもつ結核治療の専門性が高い15施設では、標準治療Cは1.8%のみで使用されており、さらに低い結果であった。今回の検討では排菌陰性例に対して標準治療Cがどの程度使用されているかはアンケート内容に含んでおらず不明であった。また、結核専門施設以外での標準治療Cの比率はもう少し高い可能性もあると考えられた。

次に標準治療Cを選択した理由についての結果をTable 2に示す。選択式で複数回答可とし、28施設から回答いただいた。塗抹陰性の場合に用いるという回答が16施設、軽症例で用いるとしたのが9施設、非空洞例に用いるとしたのが9施設であった。標準治療Cは特に塗抹陰性例や気管支鏡下で塗抹陽性例などの排菌の少ない症例に使うように規定されており、基準に沿って選択さ

Table 1 Chemotherapy for the culture positive pulmonary tuberculosis (3840 cases in 57 centers)

Regimen	No. of cases	%
PZA + INH + RFP + EB or SM	1820	47.4
INH + RFP + EB or SM	1426	37.1
INH + RFP	99	2.6
Others or unknown	495	12.9

Table 2 Reasons for selecting the two-drug chemotherapy with Isoniazid and Rifampicin in 28 centers

Causes	No. of centers
Sputum smear negative	16
Sputum culture negative	9
Non-cavity	9
Old age	14
Others	11

れていたといえる。また、高齢者に対して標準治療Cを選択することがあるとした施設が14施設あった。その他として肝障害症例、食事をとれない症例、視力障害、全身状態の悪い症例、ニューキノロン併用例、腎不全、悪性腫瘍合併などでの標準治療Cを選択するという意見があった。副作用の軽減を考えて標準治療Cが選択されているものと推定された。

今回のアンケートに“その他”として、特に標準治療Cについて無記名で自由意見を記載していただいた。標準治療Cは不要という意見が11施設、軽症例にはEBを加えた3剤治療が適切との意見が2施設、重度合併症があれば標準治療Cをすることがあるという意見が1施設であった。一方、65歳以上の外来治療の場合や軽症例では標準治療Cでよいという肯定的な意見も少数あった。

INHとRFPの2剤のみでの治療成績に関して、日本では1990年に木野ら²⁾が多数例での詳しい報告を行っている。1976年から1981年の期間において学会病型Ⅲ-1または2(非空洞性の病変が広範でない症例)を対象として、初回治療としてのINHとRFPの2剤治療を施行し、治療効果判定に加えて、化療後5年までの遠隔成績について検討した。この際の治療内容は2剤を6カ月内服後にINHのみを単独で3カ月内服するという方法であった。結果は278症例のうち排菌陽性の60症例(塗抹陽性は6例のみ)は全例が3カ月以内に菌培養陰性化しており、再発はわずか3例1.1%であった。一般にRFPを含む3剤治療を施行した場合でも少なくとも3~4%の再発例があることと比較すると、この結果は十分に優秀な成績であった。結論としてINHとRFPの2剤治療は優れた短期化学療法として評価された。

一方、肺結核治療の世界的な動向としては、1986年にATS/CDC³⁾がPZAを加えた初期強化短期化学療法として示し、続いて1988年にIUATLD⁴⁾、1991年にWHO⁵⁾がやはりPZAを加えた初期強化短期化学療法を提唱した。その後もいずれの機関においても標準治療法は繰り返し改定されながら今日にいたっているが、この間、たとえ塗抹陰性例に対してであっても2剤のみの治療が標準治療として含まれることはなかった。

わが国において、標準治療Cは標準治療AあるいはBに比べて有効性が低いまたは再発率が高いといった明確な証拠は示されていない。標準治療Cは投与する薬剤の種類が少ないので副作用が起こりにくいことが最大の利点として使用されてきた。しかし、現在では標準治療に求められる条件は変化してきており、以前から求められている安全で治療効果が十分であることに加えて、耐性菌を生まないことが必要とされている。耐性菌は各薬剤について自然耐性がある確率で存在することが知られており、このため排菌量が多い症例には3ないし4剤の多剤併用治療が必要とされてきた。ATSは1993年にINH耐性頻度が4%以下であることが確認できない地域では多剤耐性菌の増加を防ぐためにPZAを含む4剤治療を施行するべきであると提唱⁶⁾している。また、WHO/IUATLDは1996年にPZAを含む4剤治療の導入率が70%以上ないと多剤耐性菌の頻度が増えると報告⁷⁾している。

日本でのINH耐性は1997年の報告ではINH 0.2 µg/mlの基準で4.4%と4%を超えている⁸⁾。現在では排菌量が少ない症例であっても初回INH耐性症例が存在しており、仮に標準治療CでINH耐性症例を治療した場合に、RFPに対しても耐性化して多剤耐性菌を生む可能性が予測される。今回の検討では標準治療Cは1999年時点において初回排菌のある肺結核症例に対して使用される頻度は2.6%ときわめて低かった。標準治療Cは多剤耐性菌の出現を防ぐためにも標準治療法としての役割を終えるべきであると考えられた。

アンケートにご協力いただいた各施設の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：肺結核標準治療法に関する

- る見解. 結核. 1995; 76: 705-707.
- 2) 木野智慧光, 佐藤瑞枝, 岩崎龍郎, 他: 非空洞性肺結核に対するINH・RFP 2 剤併用による短期化学療法 (9 カ月) の治療成績ならびに遠隔成績. 結核. 1990; 66: 291-297.
 - 3) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis. 1986; 134: 355-363.
 - 4) IUATLD: Antituberculosis regimens of chemotherapy, Recommendation from the Committee on treatment of the IUATLD. Bull IUATLD. 1988; 63: 60-64.
 - 5) WHO: Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in National Tuberculosis Program. WHO/TUB. 1991; 91: 161.
 - 6) American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 149: 1359-1374.
 - 7) Crofton J, Chaulet P, Mhher D: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96. 210, 1997.
 - 8) 阿部千代治: 日本および世界の薬剤耐性結核の現状. 結核. 2001; 76: 699-706.

————— Short Report —————

CHEMOTHERAPY WITH ISONIAZID AND RIFAMPICIN FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Kenji KAWAKAMI

Abstract Two-drug regimen of chemotherapy with isoniazid and rifampicin for pulmonary tuberculosis is the one of the standard methods of treatment for active pulmonary tuberculosis in Japan since 1996, while ATS/CDC and WHO/IUATLD recommended the three-drug or four-drug regimen containing chemotherapy pyrazinamide unless the prevalence of drug resistance, among new tuberculosis cases is low. We sent a questioners of 141 tuberculosis centers in Japan to investigate the rate of each standard chemotherapy regimen employed and reasons for selecting the two-drug regimen in each center. Of 3840 newly diagnosed cases in the 57 centers, 47.4% were treated with the four-drug regimen and 37.1% with the three-drug regimen, and two-drug regimen was employed in only 2.6%. Sputum smear-negative status was the major reason for selecting the two-drug regimen of chemotherapy.

Though the two-drug regimen was used in few cases, taking into account the prevalence of primary resistance to isoniazid in Japan in 1997 was 4.4%, it was concluded to discontinue recommending the two-drug regimen as one of standard methods of treatment for pulmonary tuberculosis.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Chemotherapy, Standard treatment, Isoniazid, Rifampicin

Department of Respiratory Disease, Kawatana National Hospital

Correspondence to: Kenji Kawakami, Department of Respiratory Disease, Kawatana National Hospital, 2005-1, Shimogumi-go, Kawatana-cho, Higashisonogi-gun, Nagasaki 859-3615 Japan. (E-mail: kkawamam@kwthp.hosp.go.jp)