

肺結核再治療例における Rifampicin の治療効果に  
 関する 第二次 臨床研究

—Rifampicin, Ethambutol および Pyrazinamide  
 の併用効果, 特にその間欠投与に関する研究—

結核療法研究協議会  
 (委員長 五味 二郎)

受付 昭和 47 年 8 月 25 日

THERAPEUTIC EFFECT OF RIFAMPICIN ON RE-TREATMENT  
 CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS\*

—The Second Study: A Study on the Combined Therapy of  
 Rifampicin with Ethambutol and Pyrazinamide,  
 Especially on Intermittent Therapy—

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN  
 (Chairman: Jiro Gomi)

(Received for publication August 25, 1972)

In the first study, the Tuberculosis Research Committee, Ryōken (Japan), reported the results of therapeutic effect of rifampicin (RFP) on re-treatment cases of pulmonary tuberculosis (Kekkaku, Vol. 45. p.227), in which the combination of RFP with ethambutol (EB) showed an excellent therapeutic effect, and no difference in the effect was observed between the regimen with daily administration of both drugs and that of rifampicin twice weekly combined with ethambutol daily.

The second report presents the results of the therapeutic effect of combination regimen of RFP with EB and pyrazinamide (PZA) on re-treatment cases of pulmonary tuberculosis. Patients whose cultures had failed to convert to negative in spite of long-term treatment with primary and secondary anti-tuberculous drugs, other than RFP, EB and PZA, and whose sputa had been positive at least for three consecutive months were assigned to the following five regimens randomly.

The five regimens are shown in Table 1.

The dose of drugs was determined according to body weight and mode of administration, daily or intermittent (Table 2). The drugs were given in a single daily dose before breakfast.

Among 196 cases submitted to the study, 46 were excluded from the analysis because of negative culture before study or of drop-out within six months, etc. The number of cases excluded and reason for exclusion are shown in Table 3, and the patients discontinued medication because of the side-effects of the drugs were included in the study. The background factors of the patients—sex, body weight, bacteriological findings, NTA classification, X-ray findings etc—are shown in Table 4. The duration of the study was twelve months.

The results are summarized as follows:

\* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN c/o Inform, Sect. JATA, Kekkaku Yobokai Building 3-12, 1-Chome, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

Bacteriological findings and interruption of the assigned regimen because of side-effects during six-month treatment were analysed in 30, 29, 31, 31 and 29 cases in each regimen as shown in Table 5 and Figure 1. The rate of negative culture and the cumulative rate of drop-out cases because of side-effects within six months did not differ markedly among the three combined regimens of RFP, EB and PZA twice weekly or daily; the rates of negative culture were 70 to 74% and the rates of drop-out cases due to side-effects were 14 to 20%. The regimen of RFP daily with EB twice weekly (Regimen V) achieved, however, 79% of negative conversion rate at 6th month and 3.4% of drop-out rate due to side-effects within six months. In the Regimen IV, drop-out cases due to side-effects were none, but the rate of negative culture was 61% at 6th month of the therapy.

The rate of favourable cases (consecutively negative cultures at 4th, 5th and 6th months) after six-month treatment was 65 to 70% in the regimens I, II and III, and 48% in the regimen IV, 76% in the regimen V (Figure 2). The rate of unfavourable cases after six-month treatment (including drop-out cases due to side-effects) was highest in the regimen IV and lowest in the regimen V. Among unfavourable cases, nearly half of the cases was the drop-out cases because of side-effects in the regimens I, II and III in which PZA were combined with.

The rate of bacteriological relapse among favourable cases at 6th month was low in the following six months (Table 6).

The kind and the rate of side-effects reported during twelve months were studied in all cases listed. The incidence rates of the side-effects were high in the regimens I, II and III. The abnormal value of serum transaminase was most predominant among the side-effects (Table 8).

The rate of cases required discontinuation of the medication because of the side-effects was 36% in the regimen I, 20% in the regimen II, 16% in the regimen III, but only 3% in the regimen V and none in the regimen IV (Table 9). Among the three drugs, PZA caused the highest occurrence of the side-effects requiring discontinuation of the medication, and the rate was highest in the regimen I administered PZA twice weekly. In conclusion, the treatment with RFP and EB, both twice weekly, (Regimen IV) showed the lowest therapeutic effect among the five regimens described. The combination of PZA with RFP and EB (Regimens I, II and III) increases their therapeutic effects, but the incidence rate of side-effects requiring interruption of the drug was also increased comparing with the regimen IV.

## 緒 言

Rifampicin (RFP) の肺結核に対する効果はすぐれており、わが国においては昭和46年9月医療基準に採用されるとともに広く使用されるようになった。

療研はさきに RFP の第一次臨床研究として RFP 単独、RFP 毎日あるいは週2日投与と EB 毎日との併用の治療効果について検討し、EB 併用の効果はすぐれ、EB 併用群では RFP 毎日法と週2日投与法の成績の間に差のみられないことを報告した<sup>1)</sup>。

わが国における代表的な研究成績<sup>2)-5)</sup>からみて、RFP は二次薬の中のトップグループに属する薬剤であることは異論のないところであろうし、さらに一次薬と同等の

評価が与えられてもよいと思われる結果が得られている。しかし臨床的には RFP はそれ以外の有力な抗結核薬をほとんど使いつくしてしまった例に、いわゆる三次治療の主薬として使用されることも少なくないであろう。このような場合、療研の新入院患者の既往の化学療法の実施状況の成績<sup>6)</sup>からみると、未使用薬として残されていることが多いものは PZA であろうと考えられる。そこで今回は第二次臨床研究として RFP, EB および PZA の間欠投与の成績を検討するため RFP 週2日・EB 週2日併用方式を対照とし、これに PZA を週2日併用した場合、PZA を毎日にした場合、さらに EB も毎日投与にした場合の4つの方式の成績について検討し、また第1回臨床研究の RFP 週2日・EB 毎日法の逆の RFP 毎日・EB 週

2日法の成績についても併せて検討したので報告する。

研究方法

療研委員(別記)の関連施設において、昭和45年6月から46年9月の間に次のごとき研究計画に従って対象患者の治療が開始された。

I. 対象条件

次の条件の全部を満足するもの。

1. 一次薬あるいは一部の二次薬(KM, TH, CS など)を使用するも3か月以上菌陽性を持続する肺結核患者。
2. EB および PZA 未使用者。
3. X線写真上空洞の認められるもの。
4. 肝機能障害を有するもの、妊娠中のもの、糖尿病患者は対象より除外。

II. 治療方式

次の表1に示した5方式を実施した。割当ては封筒法により無作為に行つた。

III. 薬剤の投与量と投与方法

表2に示したように RFP, EB および PZA とも体重

Table 1. Regimen of Chemotherapy

	Regimen
Treatment groups	① RFP twice weekly+EB twice weekly +PZA twice weekly
	② RFP twice weekly+EB twice weekly +PZA daily
	③ RFP twice weekly+EB daily +PZ Adaily
	④ RFP twice weekly+EB twice weekly
	⑤ RFP daily+EB twice weekly

によつて投与量を3群に分け、EB, PZA では体重のほかにさらに毎日投与か、週2日投与かによつて投与量を増減した。投与方法はいずれの薬剤も原則として1日量を朝食前1回に投与し、胃腸障害発現の場合は食後投与でも可とした。

IV. 治療期間

1年を目標とした。以上の取り決めに従い治療が開始されたが、治療中の諸検査は次のごとく実施された。

普通撮影、断層撮影：3か月ごと。

Table 2. Dose of Drugs

Drug		RFP	EB		PZA	
Daily or twice weekly		Daily or Twice/W	Twice/W	Daily	Twice/W	Daily
Body weight	~44 kg	300 mg	1 g	500 mg	2 g	1 g
	45~59 kg	450 mg	1.25 g	750 mg	2.5 g	1.5 g
	60 kg~	600 mg	1.5 g	1 g	3 g	2 g

Note: Drugs were administered in a single daily dose before breakfast.

Table 3. Number of Cases Excluded from Study and Reason of Exclusion

Regimen		① RFP i EB i PZA i	② RFP i EB i PZA d	③ RFP i EB d PZA d	④ RFP i EB i	⑤ RFP d EB i	Total	
No. of cases listed		39	40	44	40	33	196	
No. of cases excluded		9	11	13	9	4	46	
Reason of exclusion	Pre-treatment sputum Smear(+).Culture(-)	4	4	2	2		12	
	Smear(-).Culture(-)	1	2	4	2	3	12	
	Previous treatment might be effective	1	1		2	1	5	
	Cases which did not complete six mos. therapy	Medication interrupted by reason except side-effects			3*			3
		Discharged	2	2				4
		Treated for under 6 mos.	1	1	4	2		8
		Operated				1		1
		Died		1**				1
Total		3	4	7	3	—	17	
No. of cases studied		30	29	31	31	29	150	

\*(1) Excluded because of changing regimen by attending physician.

(2) Interruption not attributed to tuberculous deterioration.

(3) Interrupted because of hemoptysis.

\*\* : Attributed to cause other than tuberculosis.

喀痰の塗抹，培養：月に 2 回。

われた。

肝機能検査，尿検査，血清尿酸値測定：月に 1 回。

X線写真は全例中央に集められ，読影委員によつて検

また EB による視力障害，PZA による関節痛に注意を  
払うほか，薬剤の種々の副作用の発現には特に注意が払

討され，集計は担当幹事のもとで個人調査票に基づき行  
われた。

Table 4. Background Factors

Regimen		① RFP i EB i PZA i	② RFP i EB i PZA d	③ RFP i EB d PZA d	④ RFP i EB i	⑤ RFP d EB i
No. of cases		30 No. (%)	29 No. (%)	31 No. (%)	31 No. (%)	29 No. (%)
Sex	Male	21 (70)	21 (72.4)	18 (58.1)	20 (64.5)	15 (51.7)
	Fomale	9 (30)	8 (27.6)	13 (41.9)	11 (35.5)	14 (48.3)
Age (yrs.)	~39	10 (33.3)	6 (20.7)	6 (19.3)	11 (35.5)	10 (34.5)
	40~49	7 (23.3)	10 (34.5)	9 (29.0)	10 (32.3)	7 (24.1)
	50~59	8 (26.7)	9 (31.0)	7 (22.6)	4 (12.9)	5 (17.2)
	60~	5 (16.7)	4 (13.8)	9 (29.0)	6 (19.3)	7 (24.1)
Body weight (kg)	~44	7 (23.3)	8 (27.6)	11 (35.5)	11 (35.5)	15 (51.7)
	45~59	22 (73.3)	18 (62.1)	18 (58.1)	18 (58.1)	12 (41.4)
	60~	1 ( 3.3)	3 (10.3)	2 ( 6.5)	2 ( 6.5)	1 ( 3.4)
	Unknown					1*( 3.4)
Bacillary content by smear (Gaffky)	0	10 (33.3)	4 (13.8)	2 ( 6.5)	2 ( 6.5)	6 (20.7)
	1~ 2	5 (16.7)	3 (10.3)	5 (16.1)	5 (16.1)	1 ( 3.4)
	3~ 6	11 (36.7)	17 (58.6)	15 (48.4)	15 (48.4)	14 (48.3)
	7~	4 (13.3)	5 (17.2)	9 (29.0)	9 (29.0)	8 (27.6)
Bacillary content by culture	+	9 (30)	8 (27.6)	8 (25.8)	6 (19.3)	8 (27.6)
	++	5 (16.7)	4 (13.8)	9 (29.0)	8 (25.8)	6 (20.7)
	+++<	16 (53.3)	17 (58.6)	14 (45.2)	17 (54.8)	15 (51.7)
NTA classification	Minimal	2 ( 6.7)				
	Mod. Adv.	15 (50)	11 (37.9)	9 (29.0)	8 (25.8)	5 (17.2)
	Far Adv.	13 (43.3)	18 (62.1)	22 (71.0)	23 (74.2)	24 (82.8)
Nature of basic lesion (GAKKEN classifi- cation)	B	1 ( 3.3)	2 ( 6.9)	4 (12.9)	3 ( 9.7)	4 (13.8)
	C	28 (93.3)	24 (82.8)	23 (74.2)	21 (67.8)	21 (72.4)
	F	1 ( 3.3)	3 (10.3)	4 (12.9)	7 (22.6)	4 (13.8)
Number of cavity	Non	3 (10)	3 (10.3)	3 ( 9.7)		3 (10.3)
	Single	8 (26.7)	6 (20.7)	6 (19.3)	5 (16.1)	5 (17.2)
	Multiple	Kz**	8 (26.7)	7 (24.1)	6 (19.3)	10 (32.3)
Others		11 (36.7)	13 (44.8)	16 (51.6)	16 (51.6)	13 (44.8)
Nature of cavity wall	Non-sclerotic	4/27 (14.8)	4/26 (15.4)	6/28 (21.4)	6/31 (19.4)	4/26 (15.4)
	Sclerotic	23/27 (85.2)	22/26 (84.6)	22/28 (78.6)	25/31 (80.6)	22/26 (84.6)
Drugs previously used	SM	26 (86.7)	26 (89.7)	28 (90.3)	28 (90.3)	29(100)
	INH	28 (93.3)	27 (93.1)	28 (90.3)	29 (93.5)	29(100)
	PAS	27 (90)	27 (93.1)	28 (90.3)	29 (93.5)	29(100)
	KM	16 (53.3)	18 (62.1)	17 (54.8)	11 (35.3)	16 (55.2)
	TH	9 (31.0)	12 (41.4)	14 (45.2)	5 (16.1)	8 (27.6)
	CS	5 (17.2)	8 (27.6)	11 (35.5)	7 (22.6)	6 (20.7)

\* Could not weigh because of bad condition of the patient.

\*\* GAKKEN classification.

## 研究成績

## I. 症例数

集められた個人調査票の症例数は222例であつたが、このうちRFPあるいはEB既使用の12例、RFPあるいはEBの明らかな感性低下ないし耐性を示した6例、規定外の治療の行われた2例、気管支瘻、膿胸などの不適当な病型のもの4例、1カ月以内の自己退院1例、非定型抗酸菌症1例の計26例が除外された。

その結果、①群39例、②群40例、③群44例、④群40例、⑤群33例、計196例が得られたが、今回の検討は各治療方式の6カ月までの成績を比較し、その優劣を知ることを主たる目的としたので、RFP開始前の菌が培養で陰性のもの、それまでの治療によつて排菌量が減少しRFPの治療を行わなくても菌陰性になつたと思われるものは除外し(空洞が明瞭でなくても菌陽性のものは含めた)、さらに6カ月以内の自己退院、6カ月以内の手術例、6カ月以内の非結核死亡例、および6カ月以内に副作用以外の理由によつて薬剤が中止あるいは変更された例は除外した。これら除外例の例数および除外の理

由は表3に示したが、副作用による脱落例を除外しなかつたのは、治療方式の優劣を比較するためには副作用による脱落を考慮に入れることが必要であると考えたからであり、RFP開始前菌陽性例であれば6カ月以内の副作用脱落例を含めて治療成績の検討を加えることにした。その結果分析された症例数は①群30例、②群29例、③群31例、④群31例、⑤群29例、計150例である。

なお副作用の発現状況、副作用の種類、副作用による中止例などの検討は前述の196例について行つた。

## II. 治療開始時の背景因子(表4)

分析対象となつた症例の性、年齢構成、体重、鏡検成績、培養成績、NTA分類、学研分類基本型、空洞有無、空洞単複、空洞壁の状況、既使用薬剤の状況などの背景因子は一括して表4に示した。各治療方式の背景因子はあまり著明な差はないようであるが、①群にNTA軽度進展が6.7%に含まれ、また空洞の認められないものは①、②、③および⑤群では約10%に含まれている。

## III. 各治療方式の比較成績

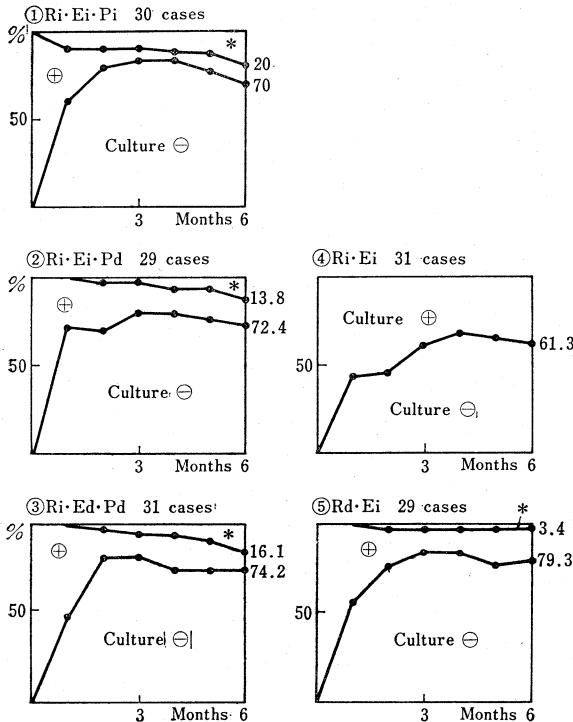
1) 培養陰性率および副作用による脱落率の推移(表5, 図1)

Table 5. Transition of Negative Culture and of Interruption of Assigned Regimen Because of Side-effects during Six-Month Treatment

Months after starting treatment		1	2	3	4	5	6	
Number of cases and percentage		No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Regimen	①	Cases assessed	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
		Cases with negative culture	18 (60)	24 (80)	25 (83.3)	25 (83.3)	23 (76.7)	21 (70)
		Medication interrupted because of side-effects*	3 (10)	3 (10)	3 (10)	4 (13.3)	4 (13.3)	6 (20)
	②	Cases assessed	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)
		Cases with negative culture	21 (72.4)	20 (69.0)	23 (79.3)	23 (79.3)	22 (75.9)	21 (72.4)
		Medication interrupted because of side-effects*		1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (13.8)
	③	Cases assessed	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)
		Cases with negative culture	15 (48.4)	25 (80.6)	25 (80.6)	23 (74.2)	23 (74.2)	23 (74.2)
		Medication interrupted because of side-effects*		1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (9.7)	5 (16.1)
	④	Cases assessed	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)
		Cases with negative culture	13 (41.9)	14 (45.2)	19 (61.3)	21 (67.7)	20 (64.5)	19 (61.3)
		Medication interrupted because of side-effects*						
	⑤	Cases assessed	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)	29 (100)
		Cases with negative culture	16 (55.2)	22 (75.9)	24 (82.8)	24 (82.8)	22 (75.9)	23 (79.3)
		Medication interrupted because of side-effects*		1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)

\* Cumulative number of cases.

Fig. 1. Rate of Negative and Positive Culture and of Cases Required Interruption of Assigned Regimen Because of Side-effects during Six-Month Treatment



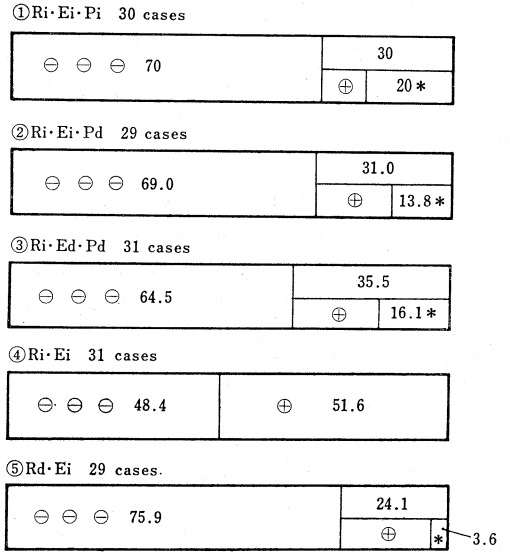
Notes. ⊖ : Culture negative, ⊕ : Culture positive, \* : Cases required interruption of assigned regimen because of side-effects

RFP 治療開始後 6 カ月までの毎月の培養陰性率の推移および 6 カ月間の副作用による脱落例の推移 (累積例数) をみると、次の表 5 および図 1 に示したごとく、6 カ月における培養陰性率は①, ②, ③群間にほとんど差はなく、⑤群はややまきり、④群は 61.3% で最も低い。一方副作用による中止率は 6 カ月までに①群で 20%, ②群 13.8%, ③群 16.1%, ④群 0, ⑤群 3.4% で、PZA を併用した①, ②, ③群で著明に高率を示した。

2) 各治療方式の成功率 (図 2)

治療開始後 4, 5 および 6 カ月の連続 3 カ月間培養陰性 (陰性化) を示したものを成功例とし、6 カ月間に副作用で脱落したもの、および 4, 5, 6 カ月のうち 1 度でも培養陽性を示したものを不成功例として、各治療方式の成功率をみると次の図 2 に示したごとくなる。すなわち、成功率は⑤群の RFP 毎日・EB 週 2 日法は 75.9% で最もすぐれ、④群の RFP 週 2 日・EB 週 2 日法が 48.4% で最も劣っており、①, ②, ③の PZA 併用群はこの中間の成績を示した。PZA 併用の 3 群の間では、EB, PZA とも週 2 日投与の①群が最も高い成功率を示したが、3 群の間の差はあまり著明とはいえないようである。また PZA 併用群では不成功例中に占める副作用脱落例の率が

Fig. 2. Rate of Favourable and Unfavourable Cases after Six-Month Treatment



Noets : Favourable cases → ⊖⊖⊖ (consecutively negative cultures at 4th, 5th and 6th months)  
Unfavourable cases → ⊕ (one or more positive cultures at 4th, 5th and 6th months) and \* (cases required interruption of assigned regimen because of side-effects)

高い。

3) 4, 5, 6 カ月の菌成績と 7 カ月以降の培養成績の関係 (表 6)

7 カ月以降の菌成績の判明しているものは 117 例であつたが、これらについて 4~6 カ月における塗抹、培養の成績と 7 カ月以降の培養成績の関係を検討した成績を表 6 に示した。すなわち 4, 5, 6 の 3 カ月の間塗抹、培養陰性のものからの 7 カ月以降の再排菌は低率を示したが、4, 5, 6 の 3 カ月に 1 度でも塗抹陽性、培養陰性のことがあつたもの、および 3 カ月間に 1 回培養陽性 (塗抹陰性) を示したものからの 7 カ月以降の再排菌はかなり高率であり、3 カ月間に 2 回以上培養陽性のもの、3 カ月間に 1 度でも塗抹陽性、培養陽性を示した例では 7 カ月以降もほとんどの例は菌陽性であつた。

4) 全 X 線の経過 (表 7)

背景因子に示したように対象の基本型は C 型が多く、空洞型も硬化壁のものが大部分であり、X 線所見の改善はのぞみえないものが多数であつたので、X 線所見の推移は全 X 線の経過として表 7 に示した。その成績は表のように 6 カ月で改善の認められたものは①群 28%, ②群 40.7%, ③群 33.3%, ④群 22.5%, ⑤群 18.5% であつた。

IV. 副作用の発現状況と副作用による脱落状況 (表 8, 9)

副作用の発現状況、副作用による脱落状況の検討は、はじめ「症例数」の項で述べたように治療開始時菌陰性

Table 6. Transition of the Results of Bacillary Examination—Relationship between the results at 4th, 5th & 6th months & those after 7 months

Results of bacillary examination at 4,5 and 6 months		Results of bacillary examination after 7 months					Total	
		Regimen	① RFP i EB i PZA i	② RFP i EB i PZA d	③ RFP i EB d PZA d	④ RFP i EB i		⑤ RFP d EB i
		No. of cases	19	22	22	29		25
Smear (-) Culture ⊖	No. of cases	15	15	14	11	17	72	
	No. of positive cultures (%)		1 (6.7)		1 (9.1)	2 (11.8)	4 (5.6)	
Smear (+) Culture ⊖	No. of cases	1	3	4	3	2	13	
	No. of positive cultures (%)		1 (33.3)			1 (50)	2 (15.4)	
Smear (-) Culture ⊕	One month	No. of cases		1	1	2	1	5
		No. of positive cultures (%)					1 (100)	1 (20)
Culture ⊕	Two or more months	No. of cases				1	1	2
		No. of positive cultures (%)				1 (100)	1 (100)	2 (100)
Smear (+) Culture ⊕		No. of cases	3	3	3	12	4	25
		No. of positive cultures (%)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	11 (91.7)	4 (100)	23 (92)

Table 7. Progress of Total X-ray Findings

Months after starting treatment	Regimen	No. of cases	Markedly improved No. (%)	Moderately improved No. (%)	Slightly improved No. (%)	No change No. (%)	Worsened No. (%)
3	①	27		1 (3.7)	5 (18.5)	21 (77.8)	
	②	28			6 (21.4)	22 (78.6)	
	③	29			7 (24.1)	20 (69.0)	2 (6.9)
	④	31			4 (12.9)	25 (80.6)	2 (6.5)
	⑤	28			2 (7.1)	26 (92.9)	
6	①	25		3 (12)	4 (16)	17 (68)	1 (4)
	②	27			11 (40.7)	16 (59.3)	
	③	27	1 (3.7)	2 (7.4)	6 (22.2)	16 (59.3)	2 (7.4)
	④	31		1 (3.2)	6 (19.3)	22 (71.0)	2 (6.5)
	⑤	27			5 (18.5)	22 (81.5)	
9	①	19	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)	12 (63.2)	1 (5.3)
	②	21		3 (14.3)	8 (38.1)	8 (38.1)	2 (9.5)
	③	23	1 (4.3)	4 (17.4)	8 (34.8)	8 (34.8)	2 (8.7)
	④	27		1 (3.7)	6 (22.2)	18 (66.7)	2 (7.4)
	⑤	17		1 (5.9)	5 (29.4)	11 (64.7)	
12	①	15	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	9 (60)	1 (6.7)
	②	16		2 (12.5)	7 (43.8)	6 (37.5)	1 (6.2)
	③	17		2 (11.8)	8 (47.1)	6 (35.3)	1 (5.9)
	④	14		2 (14.3)	4 (28.6)	7 (50)	1 (7.1)
	⑤	9		2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	

例, 治療期間の6カ月に達しないものなども含め196例について実施した。

治療方式別にみた副作用の発現状況は表8に示したようにPZAの併用された①, ②, ③群ではS-GOTの上

昇は約23~28%に認められ, RFP週2日・EB週2日投与の④群では20%, RFP毎日・EB週2日投与の⑤群では9.1%であった。胃腸障害はPZA併用群に高率にみられたが, PZAを併用しない群ではRFP毎日投与群に

Table 8. Incidence Rates of Side-effects during Twelve-Month Treatment (All cases)

Regimen		①	②	③	④	⑤
No. of cases		39 (100%)	40 (100%)	44 (100%)	40 (100%)	33 (100%)
No. of cases with side-effects		23 ( 59.0)	20 ( 50)	27 ( 61.4)	11 ( 27.5)	8 ( 24.2)
Kind of side-effects	Abnormal value of S-GOT	11 ( 28.2)	11 ( 27.5)	10 ( 22.7)	8 ( 20)	3 ( 9.1)
	Abnormal value of S-GPT	9 ( 23.1)	9 ( 22.5)	9 ( 20.5)	6 ( 15)	3 ( 9.1)
	Arthralgia	2 ( 5.1)	2 ( 5)	2 ( 4.5)		
	Gastric disturbance	7 ( 17.9)	6 ( 15)	7 ( 15.9)	1 ( 2.5)	1 ( 3.0)
	Pyrexia	2 ( 5.1)				
	Skin rash and itching	4 ( 10.3)	1 ( 2.5)	2 ( 4.5)		
	Paresthesia of lower extremity			1 ( 2.3)		
	Abnormal value of serum uric acid	1 ( 2.6)	8 ( 20)	11 ( 25)		
	Albuminuria	1 ( 2.6)	2 ( 5)	1 ( 2.3)	1 ( 2.5)	3 ( 9.1)
Optical disturbance	2 ( 5.1)				1 ( 3.0)	

Notes: Abnormal values of S-GOT and S-GPT; more than 40 units  
Abnormal value of serum uric acid; more than 10 mg/dl

おいても 3% の低率であつた。また皮膚の発疹、かゆみ、血清尿酸値の上昇は PZA 併用群のみにみられ、尿酸値上昇は PZA を毎日併用した②、③群に高率であつた。蛋白尿は各治療方式に認められた。

また眼の異常を訴えたものは①群に 2 例、⑤群に 1 例認められたが、①群の 2 例のうち 1 例は眼痛、1 例は眼のつかれを訴え、⑤群の 1 例は目がチラチラすると訴えたものであるが、いずれも視力低下は認めていない。

副作用のために薬剤を中止した脱落例の状況は表 9 に

示したが、PZA を含まない治療群では EB によると思われる目の異常の訴えによる 1 例の他は副作用による脱落例はみられなかつた。一方 PZA 併用群では約 16~36% に副作用による脱落がみられ、特に PZA を週 2 日投与した①群では一 1 回の投与量の多いためか、あるいは間欠投与のためかは明らかでないが—36% の高率に副作用による脱落が認められた。

脱落の原因となつた副作用の種類をみると肝障害が最も高率であり、次いで胃腸障害、発熱などの率が高い。

Table 9. Cases Required Interruption of Medication Because of Side-effects and Kind of Drugs Caused Side-effects (All cases)

Regimen		①	②	③	④	⑤
No. of cases		39 (100%)	40 (100%)	44 (100%)	40 (100%)	33 (100%)
No. of cases discontinued medication because of side effects		14 ( 35.9)	8 ( 20)	7 ( 15.9)		1 ( 3.0)
Kind of side-effects related to the interruption	Hepatic disturbance	5 ( 12.8)	7 ( 17.5)	3 ( 6.8)		
	Arthralgia	2 ( 5.1)				
	Gastric disturbance	4 ( 10.3)		1 ( 2.3)		
	Pyrexia	2 ( 5.1)				
	Skin rash and itching		1 ( 2.5)	1 ( 2.3)		
	Abnormal value of serum uric acid			2 ( 4.5)		
	Optical disturbance	1 ( 2.6)				1 ( 3.0)
Drugs caused side-effects	No. of interrupted cases by side-effects	14 (100)	8 (100)	7 (100)		1 (100)
	Pyrazinamide	10 ( 71.4)	4 ( 50)	2 ( 28.6)		
	Ethambutol	1 ( 7.1)	1 ( 12.5)			1 (100)
	Rifampicin					
	Unknown	3 ( 21.4)	3 ( 37.5)	5 ( 71.4)		



副作用による脱落の原因となつたと考えられる薬剤は表9に示したように大部分がPZAであり、RFPによると思われる副作用で脱落したものはみられなかつた。

## 考 案

新抗結核薬 RFP は間欠投与に適する薬剤といわれており、療研の RFP 第一次臨床研究においても、EB を毎日併用した場合、RFP の毎日投与と週2日投与の成績に差が認められなかつたことはすでに報告した<sup>1)</sup>。今回の第二次臨床研究においては RFP 週2日投与に EB, PZA を週2日あるいは毎日併用した場合の効果を検討する目的でプランニングを行つた。これの対照としては RFP 週2日・EB 週2日投与群、および RFP 毎日・EB 週2日投与群を設定した。

今回の研究計画では従来の画一的な投与量でなく、体重によつて投与量を3段階に分けたほかに、EB, PZA は毎日投与か週2日投与かによつて1日の投与量を増減した。このようにして5つの治療方式を比較したが、副作用脱落例を除外して6カ月目の培養陰性率をみると、①群 87.5%、②群 84%、③群 88.5%、④群 61.3%、⑤群 82.1% となり、④群が最も低率であるが他の4つの方式はほぼ同程度の陰性率を示した。しかし PZA 併用群では約 14~20% に副作用による脱落があり、治療方式の優劣を比較するためにはこれを考慮に入れることが必要であり、副作用脱落を不成功例とした場合各治療方式の成績は図 1, 2 に示したように、⑤群の RFP 毎日・EB 週2日法が最もすぐれた成績を示したが、RFP 週2日・EB に PZA を併用した場合—副作用による脱落は増加するとしても—RFP 週2日・EB 週2日法よりも成功率が増加すると考えられる成績が得られた。

しかしながら、今回の治療方式のうち最も良好な成績を示した RFP 毎日・EB 週2日の治療方式でも6カ月目の培養陰性率は 79% 程度、成功率は 76% 程度であり、この成績をさらに向上させるためには EB を毎日投与するほかに PZA 以外の強力かつ副作用の少ない薬剤の併用が必要であろうと考えられる。

PZA を併用した①、②、③群では、PZA あるいは EB の毎日投与と週2日投与の間の成績に特に差はみられなかつたが、これは間欠投与群では毎日投与群に比べて1日の投与量が多く処方されていたことも関係があるかもしれない。

今回の第二次臨床研究の成績を以前の第一次の研究成績と比較することは、研究の時期、対象、症例数、集計方法の違いのため必ずしも適当ではないが、副作用による脱落を除外して6カ月目の培養陰性率を比較すると次のごとくに考えられる。すなわち第一次研究で RFP 単独(毎日投与)の陰性率は 50.4% であるが、第二次の最も成績の悪かつた④群(RFP 週2日・EB 週2日)

では 61.3% を示した。第一次研究の IIB 群(RFP 週2日・EB 毎日)の6カ月目の培養陰性率は 84.5% であるが、今回の③群—これに PZA 毎日を加えた治療—の陰性率は 88.5% (副作用脱落を初めから除外して)であり、RFP 週2日・EB 毎日法に PZA を追加併用することの意義はほとんどないものと思われる。

## 結 論

RFP を含む次の5つの治療方式の成績を比較検討した。

- ① RFP 週2日・EB 週2日・PZA 週2日
- ② RFP 週2日・EB 週2日・PZA 毎日
- ③ RFP 週2日・EB 毎日・PZA 毎日
- ④ RFP 週2日・EB 週2日
- ⑤ RFP 毎日・EB 週2日

薬剤の投与量は体重によつて増減し、また間欠投与では投与量を增量した。薬剤は原則として1日量を朝食前1回に投与した。

その結果次のごとき結論を得た。

1) ④の治療方式では副作用による脱落はなかつたが、6カ月の培養陰性率は 61.3%、4, 5, 6カ月の連続3カ月陰性を示した成功例の率は 48.4% で他の方式に比して最も劣り、これに PZA を毎日あるいは週2日加えることによつて(①、②、③群)6カ月目の培養陰性率は 70~72% に、成功率は 69~70% に上昇したが、副作用による中止例が 14~20% に認められた。これに比して RFP 毎日・EB 週2日の⑤方式では副作用による中止はごく低率で、6カ月目の培養陰性率は 79%、成功率は 76% で最もすぐれていた。

2) 薬剤の副作用の発現状況、副作用による脱落の状況を全例について検討した結果、PZA 併用の①、②、③群ではなんらかの副作用の認められたものは 50% 以上に達し、副作用による脱落は 16~36% の高率であつた。

以上の結果から、RFP・EB 治療の場合—RFP, EB の両剤とも間欠投与の場合を除けば—PZA を追加併用する意義は少ないものと考えられる。

## 文 献

- 1) 療研：結核，45：227，1970。
- 2) 日結研：結核，46：371，1971。
- 3) 国療化研：結核，47：139，1972。
- 4) 国療化研：臨床薬理，1：69，1970。
- 5) 日結研：結核，45：257，1970。
- 6) 療研：日本医事新報，No. 2403：12，1970。

〔協力委員・所属施設〕

赤松松鶴(国療愛媛) 伊藤忠雄(国療神奈川) 江川三二(国療新潟) 遠藤勝三(結核予防会大阪附属療) 大池弥三郎(弘大) 香川修事(都立府中病) 河盛勇造(国病泉北) 北本治(東大医科研) 木村栄一(日本医大) 楠信男(福

島県立医大) 久保宗人(国療村松晴嵐荘) 熊谷謙二(国  
 病東二) 倉田庫司(国療千葉東病) 小林栄二(結核予防  
 会保生園病) 五味二郎(慶大) 近藤角五郎(国療北海道  
 第二) 斎藤梯三(東北中央病) 沢崎博次(関東通信病)  
 島村喜久治(国療東京病) 砂原茂一(国療東京病) 関口  
 一雄(聖隷病) 高橋欽一(国療浩風園) 立花暉夫(大阪  
 府立病) 立野誠吾(札医大病) 田村政司(国療兵庫中央  
 病) 戸塚忠政(信大) 中村健治(国療天竜荘) 中村隆  
 (東北大) 中山勝英(国病指宿温泉中央) 畠山辰夫(国療

宮城病) 馬場治賢(国療中野病) 平川公義(国療貝塚千  
 石荘) 福島健夫(日赤中央病) 藤井実(国療広島病) 藤  
 岡萬雄(埼玉県立小原療) 藤田真之助(東京通信病) 前  
 川暢夫(京大胸部研) 前田勝敏(国療豊福園) 正木幹雄  
 (聖路加病) 村尾誠(北大) 八塚陽一(国療山陽荘) 山下  
 英秋(静岡県立富士見病) 横山広速(国療刀根山病)

〔担当幹事〕

青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・福原徳光・松宮恒夫・  
 村田彰・山口智道