

原 著

Rifampicin を使用した初回治療の成績

—第13次国療化研初回治療研究—

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和48年3月3日

COMPARISON OF THREE REGIMENS, INH·SM·PAS, INH·SM·RFP
AND INH·PAS·RFP, IN THE ORIGINAL TREATMENT
CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

—Report of the 13th Series Study (Original Treatment Study)—

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis
of National Sanatoria in Japan

(Received for publication March 3, 1973)

Pulmonary tuberculosis patients without previous chemotherapy were allocated at random to the following three regimens.

- I. 1g Streptomycin biweekly +0.3g INH daily +10g PAS daily (142 subjects)
- II. 1g Streptomycin biweekly +0.3g INH daily +0.45g RFP daily (137 subjects)
- III. 0.3g INH daily +10g PAS daily +0.45g RFP daily (137 subjects)

RFP was administered in a single dose before the breakfast. The compatibility of the three test groups was shown in fig. 1. The number of cases excluded from the study was indicated in Table 1.

The patients withdrawn before the end of 3 months were excluded from the calculation of the rate of the sputum conversion and radiographic improvement, but they were utilized for the incidence of side effects.

As to the rate of the culture conversion, Regimens II and III including RFP were definitely superior to Regimen I (standard regimen). (fig. 2 and table 2)

The negative conversion rate of the RFP regimens was higher for culture than for smear. (fig. 3 and tables 2, 3)

Radiographic changes were demonstrated in table 4.

Incidence rate of adverse reactions and dropout due to them were shown in tables 5, 6, 7 and 8. Gastrointestinal disturbance was the most frequent and liver dysfunction was observed rarely.

The rate of sputum negative conversion by culture of the cases with primary drug resistance of the Regimen I was shown in table 9, and the rate was lower than that of sensitive cases.

* Reprint may be obtained from Shigeichi Sunahara, Director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

I. はじめに

1957年にイタリアの Sensi らが *Streptomyces mediterranei* に結核菌およびグラム陽性菌に有効な物質を発見し、その後の研究進展により種々の半合成抗生物質が作られたが、イタリアのレペチ社およびスイスのチバ社の共同研究により、Rifamycin AMP を発見するに至った。

これは Rifampicin (以下 RFP と略称) とよばれ、臨床研究により結核症に著明な効果を発揮し、しかも副作用が少ないと報告されている。今回その初回治療における治療効果を SM・PAS・INH の3者併用との比較のもとにみたいと考え、未治療肺結核患者を対象に比較研究を行つたので、ここに報告する。

なおこの研究には次にあげる国立療養所 49 施設が参加した。

北海道第2, 小樽, 函館, 名寄, 旭川病, 宮城, 道川, 米沢, 庄内, 栃木, 宇都宮, 大日向荘, 千葉東病, 東京病, 村山, 久里浜病, 浩風園, 新潟, 小千谷, 寿, 富士, 中部病, 京都, 近畿中央病, 宇多野, 刀根山病, 貝塚千石荘, 兵庫中央病, 神戸, 島根, 岡山, 広島, 山陽荘, 徳島, 三豊, 愛媛, 福岡東病, 屋形原病, 福岡厚生園, 赤坂, 佐賀, 武雄, 長崎, 菊池病, 豊福園, 戸馳, 宮崎, 日南, 赤江。その他に症例を割り当てたが参加できなかった施設が2カ所あつた。

II. 研究対象および研究方法

1. 対象患者の条件

イ) 今までに抗結核薬未使用の肺結核患者であること。

ロ) 治療開始時に塗抹にて喀痰中結核菌陽性か、あるいは胸部X線写真上空洞を有すること。(なお症例はほとんど中等度進展および高度進展のみをとり上げたはずであるが少数の軽度進展も混入した。)

2. 対象患者の割り当て

入院患者で、上記条件に合うと思われる症例を各施設より報告を受け、上記の条件に合致した症例を選び、封筒法により、下記の治療方式を無作為に割り当てた。

なおこの症例選択は昭和44年3月から同45年4月までの間に行われた。

3. 治療方式

第I方式: SM 1.0g/日週2日+INH 0.3g 分2/日 毎日+PAS 10g 分3/日毎日。

第II方式: SM 1.0g/日週2日+INH 0.3g 分2/日 毎日+RFP 0.45g 1/日毎日。

第III方式: INH 0.3g 分2/日毎日+PAS 10g 分3/日 毎日+RFP 0.45g 1/日毎日。

RFP は朝全量を頓用、治療期間は6ヵ月。

4. 諸検査

喀痰中結核菌の塗抹、培養検査を月1回行い、培養陽性のときはその施設で耐性検査を間接法で行うか、あるいは国療東京病院に菌株を送り、そこで間接法で耐性検査を行つた。耐性の基準は SM 10 mcg 完全、あるいは10 mcg および 100 mcg 不完全、INH と PAS は 1 mcg 完全、あるいは 1 mcg および 10 mcg 不完全を、RFP は 10 mcg 完全とした。

3ヵ月ごとに胸部の平面および断層写真を撮り、国療化研の判定基準(ほぼ学研のそれに同じ)に従つて読影委員会で読影した。

また血沈、検尿、血液検査は月1回行い、肝機能検査

Table 1. Reasons of Exclusion or Dropout from the Study

Regimen		I	II	III	Total
Initially allocated		142	137	137	416
Completely excluded	Retreatment case	1	1	1	3
	Found to be non-tuberculous	5	0	1	6
	Wrong allocation of regimen	1	0	4	5
	Others	2	4	3	9
	Subtotal	9	5	9	23
Utilized only for the evaluation of adverse reactions	Pretreatment sputum negative	25	22	24	71
	Primary resistance	19	23	16	58
	Adverse reactions Δ	8	3	8	19
	Discharged Δ	3	4	3	10
	Others	2	1	2	5
	Subtotal	57	53	53	163
Excluded		66	58	62	186
Utilized for the analysis of clinical effects		76	79	75	230

Δ Dropped out during the first three months.

は GOT, GPT, アルカリフォスファターゼを月1回行うことにした。

聴力検査は必要に応じて行った。

III. 症例構成

当初割り当て数は第 I 治療方式 142 例, 第 II 方式 137 例, 第 III 方式 137 例, 計 416 例であつたが, 除外例, 脱落例があり, それらの内訳は表 1 に示す通りである。

除外例, 脱落例は第 I 方式 66 例 (9:57), 第 II 方式 58 例 (5:53), 第 III 方式 62 例 (9:53) である。再治療, 他疾患, 重篤な合併症例 (肺癌が 3 例あつた), および割り当て治療方式によらぬ例はすべて除外例 (カッコ内の前の数字) として諸種検討の対象外とした。このほか割り当てをしたが回答のなかつたものが第 I 方式に 1 例, 第 II 方式に 3 例, 第 III 方式に 2 例あつた。これらはもちろん除外してある。

治療開始時培養で菌陰性例は培養陰性化率に, 同じく開始時塗抹陰性例は塗抹陰性化率に採用しなかつた。また治療開始前薬剤耐性例および治療期間が 3 カ月に満たぬ例は理由を問わず菌陰性化率検討には利用しなかつた。

使用薬剤の副作用検討にさいしては前述の再治療, 他疾患, 方式誤りなどのため対象外としたもの以外はすべてについて発現の有無, 症状の種類を調査した。

IV. 治療効果の比較成績

1. 培養陰性化率

今回報告の主眼の一つである培養陰性化率検討に用いた症例は第 I 治療方式 76 例, 第 II 方式 79 例, 第 III 方式 75 例である。この症例構成は図 1 に示す通りである。

性, 年齢, X線胸部所見, 排菌量など 3 群間に多少の違いはあるが, 大きなかたよりはなく, ほぼ似た構成をもっている。したがつて特に不利な条件の群はないと思われる。NTA 分類上の差異については考案の終りに少しく触れることにする。

症例中には治療開始前の諸検査で異常値を示したものがあがるが, それらのうち特に GOT, GPT が 50 単位以上, アルカリフォスファターゼ (以下 ALP と略称) が 10 単位以上を示したものを記すと, GOT, GPT の高値のものは治療方式群 I, II, III のそれぞれに 1, 3, 1 例あり, ALP の高値のものはおのおの 5, 18, 15 例あり, 第 II 方式, 第 III 方式に異常者が多かつた。

なお採用例には重症合併症を除外したが, それでも治療開始時に合併症をもっている例があつた。SM・PAS・INH を使用した第 I 治療方式群には糖尿病が 4 例 (うち 1 例は高血圧症も合併), 低血圧症 1 例で, SM・INH・RFP を使用した第 II 治療方式群中には糖尿病が 1 例, 高血圧症 1 例が入っており, INH・PAS・RFP の第 III 治療方式

Fig. 1. Compatibility of Three Test Groups

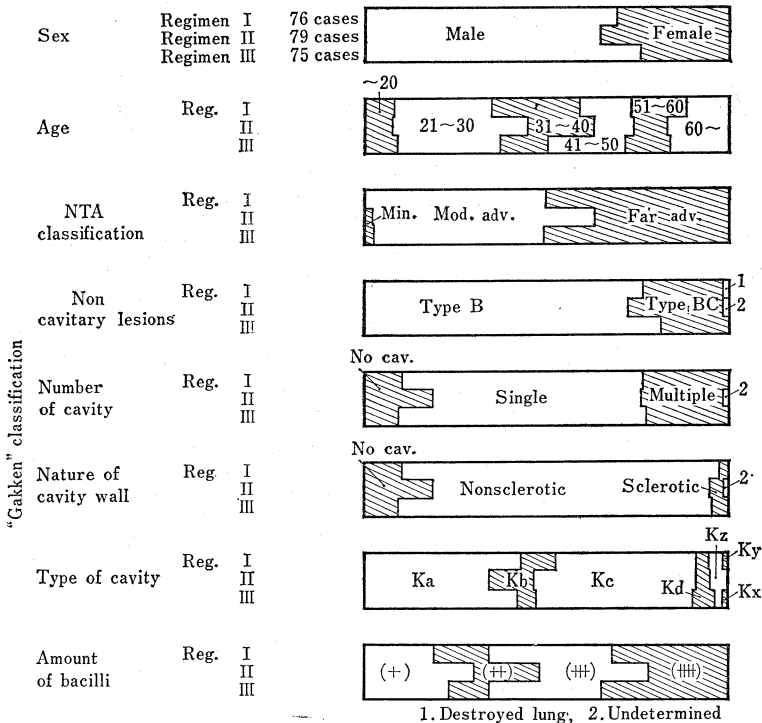
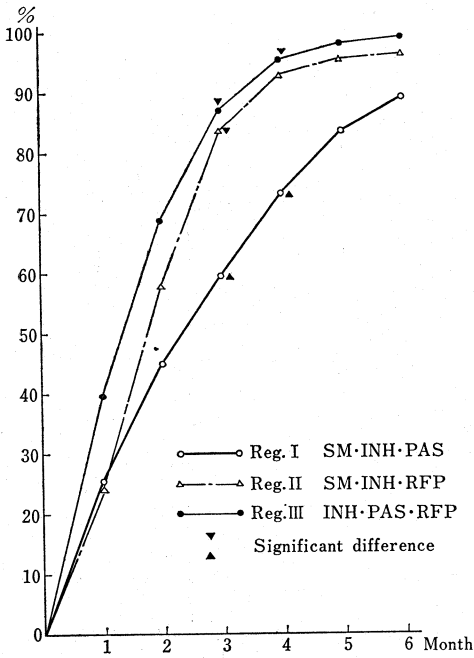


Table 2. Rate of Sputum Conversion by Culture

		Month						
		0	1	2	3	4	5	6
Regimen I	Far adv.	0 (38)	10 (38)	18 (37)	21 (37)	28 (37)	30 (36)	32 (35)
	Mod. adv.	0 (38)	20 (38)	26 (37)	32 (38)	32 (38)	27 (32)	29 (32)
	Total	0 (76)	30 (76)	44 (74)	53 (75)	60 (75)	57 (68)	61 (67)
	Negative rate	0	39.5	59.5	72.6	80.0	83.8	91.0
	Moving aver.	0	34.6	57.8	71.2	79.1	84.7	89.2
Regimen II	Far adv.	0 (29)	5 (29)	18 (29)	26 (29)	26 (28)	24 (25)	23 (24)
	Mod. adv.	0 (48)	36 (48)	45 (48)	47 (47)	47 (47)	47 (47)	44 (44)
	Min.	0 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
	Total	0 (79)	43 (79)	65 (79)	75 (78)	75 (77)	73 (74)	69 (70)
	Negative rate	0	54.4	82.3	96.2	97.4	98.6	98.6
Moving aver.	0	47.8	78.8	93.0	97.4	98.3	98.6	
Regimen III	Far adv.	0 (38)	16 (37)	27 (38)	34 (38)	34 (35)	33 (34)	34 (34)
	Mod. adv.	0 (35)	16 (34)	30 (34)	32 (35)	32 (33)	32 (32)	32 (32)
	Min.	0 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
	Total	0 (75)	34 (73)	59 (74)	68 (75)	68 (70)	67 (68)	67 (67)
	Negative rate	0	46.6	79.7	90.7	97.1	98.5	100.0
Moving aver.	0	43.2	74.2	89.6	95.9	98.5	99.6	

Figures in parenthesis indicate the total number of cases.

Fig. 2. Rate of Sputum Conversion by Culture (Far advance cases) (Moving average)



群には糖尿病 1 例 (腎不全, 高血圧症も合併す), 喘息 2 例が含まれている。

これら採用例の 6 カ月間の毎月の培養成績は表 2 と図 2 (移動平均) に示した。

これによると第 II 方式と第 III 方式はほぼ同程度, 同傾向の菌陰性化率を示し, この両群間には有意の差はみられなかった。しかしながら第 I 方式はこの両群に比べると菌陰性化率は劣り, 第 1 カ月目と第 6 カ月目の成績を除く他の 4 カ月間の成績の差はいずれも危険率 5% 以下をもつて有意の差があつた。

第 6 カ月目の成績も RFP を含む治療方式と含まぬ治療方式との間に差は認められるが, 第 I 方式と第 II 方式間では 20%, 第 III 方式との間でも 10% の危険率を見込まねばならぬ。

2. 塗抹陰性化率

既述の諸条件をみたし, かつ治療開始時喀痰の塗抹検査で結核菌陽性であつた例, 第 I 方式で 68 例, 第 II 方式 55 例, 第 III 方式 57 例につき塗抹陰性化率を月ごとに追つた成績は表 3 に示した。これらの例は治療開始時の喀痰培養の陽性, 陰性を問わなかつたので前項培養陰性化率に示した背景因子と多少の差異がある。

表 3 によると第 II 方式が他の第 I, 第 III 方式に比し少しく陰性化率が高い傾向があるが推計学的には有意の差ではない。また第 I 方式と第 III 方式間にはあまり差がなかつた。

3. 培養と塗抹の陰性化率の比較

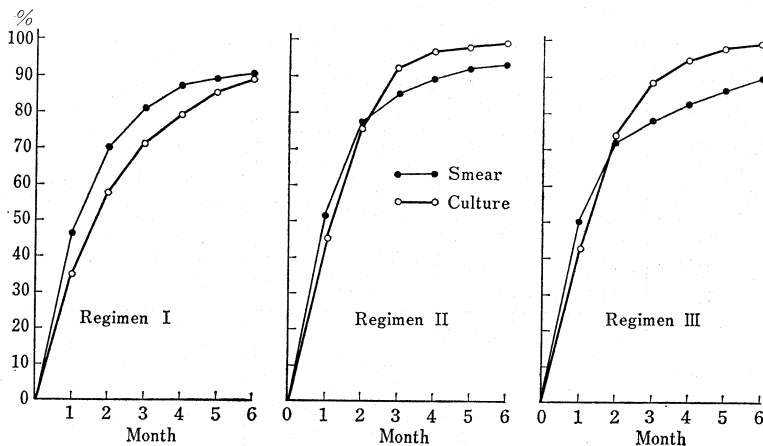
培養陰性化率と塗抹陰性化率とを各治療方式ごとに比較すると図 3 (移動平均) のようになる。

図 3 によると RFP を含む治療方式では培養陰性化率のほうが塗抹陰性化率よりも高いことが注目される。

Table 3. Rate of Sputum Conversion by Smear

		Month						
		0	1	2	3	4	5	6
Regimen I	Negative cases	0	38	47	57	59	54	54
	Total cases	68	68	68	68	68	61	60
	%	0	55.9	69.1	83.8	86.7	88.5	90.0
	Moving average	0	45.2	69.5	80.9	86.4	88.4	89.5
Regimen II	Negative cases	0	34	46	46	49	47	46
	Total cases	55	55	55	55	54	51	49
	%	0	61.8	83.6	83.6	90.7	92.2	93.3
	Moving average	0	51.8	78.2	85.4	89.3	92.1	92.9
Regimen III	Negative cases	0	37	41	45	44	44	48
	Total cases	57	57	57	57	53	52	52
	%	0	64.9	71.9	78.9	83.0	84.6	92.3
	Moving average	0	50.4	71.9	78.2	82.2	86.1	89.7

Fig. 3. Rate of Sputum Conversion (Comparison between culture and smear : moving average)



4. 胸部X線写真上の改善度

学研肺結核病状経過判定基準に多少手を加えた国際化学研経過判定基準(学研のそれとはほぼ同じ)に従って、胸部X線像を基本病型、空洞そして全X線像の3項目について判定を行い、その結果を表4の1~3に示した。

基本病変の経過をみるに、治療3カ月目の成績は表4-1に示す通り、著明改善は第III方式に1名あつて、他の2方式にはなく、中等度改善は第I、第II、第IIIの各方式にそれぞれ11.8%、10.3%、4.0%、軽度改善はそれぞれ55.3%、56.4%、62.7%とほぼ同じ傾向を示している。また悪化は第I方式、第II方式におおの1例あつたが、これらの結果を本にして治療方式の優劣を問うわけにはいかない。

6カ月目の成績は改善が増加し、悪化は1例もなかつたが、3方式間には差異がなかつた。

なお病型による改善度の差異はB型のほうがBC型よ

り改善の程度がすぐれていたが、これも3方式間に差異は認められなかつた。

空洞型については表4-2にその成績を示した。

単発空洞と多発空洞の2群に分け、単発空洞は学研分類に従つて分類した。表中()内の数字は多発空洞を個々に分類して単発空洞例に合算したものである。しかしこの数字は同一例が2倍から6倍に増幅されて症例構成に影響があるので参考数字にとどめた。

表4-2によると硬壁空洞は非硬壁空洞に比べると改善の程度は劣るけれど、治療方式の違いによる差異は空洞の型のいずれをとつても、また3カ月、6カ月の2時期で比べてもその間に優劣は認められなかつた。

胸部X線像の総合判定の成績は表4-3に示してある。

ここにおいても高度進展例は中等度ないし軽度進展例に比し、どの治療法でも改善度は劣るけれど、3方式の

Table 4-1. Course of Non-Cavitary Lesions

	At the start of trial	Number of cases	3 months					Number of cases	6 months			
			1 Δ	2 a	2 b	3	4		1	2 a	2 b	3
Regimen I	B*	58	0	9	33	16	0	50	2	16	28	4
	BC	17	0	0	9	7	1	17	0	5	7	5
	F	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	Total	76	0	9	42	24	1	68	2	21	35	10
	%	100.0		11.8	55.3	31.6	1.3	100.0	2.9	30.9	51.5	14.7
Regimen II	B	57	0	8	34	14	1	54	2	28	19	5
	BC	21	0	0	10	11	0	20	0	3	13	4
	Total	78	0	8	44	25	1	74	2	31	32	9
	%	100.0		10.3	56.4	32.1	1.3	100.0	2.7	41.9	43.2	12.2
Regimen III	B	61	1	3	40	17	0	57	3	24	27	3
	BC	14	0	0	7	7	0	12	0	2	7	3
	Total	75	1	3	47	24	0	69	3	26	34	6
	%	100.0	1.3	4.0	62.7	32.0		100.0	4.3	37.7	49.3	8.7

* B=caseoinfiltrative, C=caseofibrous, F=Far advanced mixed

Δ 1=marked improvement, 2a=moderate improvement, 2b=slight improvement, 3=unchanged, 4=worsening.

Table 4-2. Course of Cavities

	Classification at the start of trial	Number of cases	3 months					Number of cases	6 months				
			1	2 a	2 b	3	4		1	2 a	2 b	3	4
Regimen I	A	18(42)	1(7)	(1)	8(17)	9(17)		16(36)	2(8)	3(7)	7(16)	3(4)	1(1)
	B	6(9)		2(2)	3(5)	1(2)		6(9)		(1)	3(3)	3(5)	
	Single C	21(37)	(1)	1(1)	6(7)	13(27)	1(1)	19(30)	1(3)	2(2)	9(11)	7(14)	
	D	3(3)			2(2)	1(1)		3(3)			3(3)		
	Y	1(1)				1(1)		1(1)				1(5)	
	Z	1(5)				1(5)		1(1)				1(1)	
	Multiple	18			6	12		15		1	6	8	
	Total	68(97)	1(8)	3(4)	25(31)	38(51)	1(1)	61(80)	3(11)	6(10)	28(33)	23(29)	1(1)
%	100.0	1.5	4.4	36.7	55.9	1.5	100.0	4.9	9.8	46.0	37.7	1.3	
Regimen II	A	17(29)	(2)	1(2)	8(14)	8(11)		17(27)	5(7)	2(3)	4(9)	6(8)	
	B	6(10)	1(1)	1(1)	3(6)	1(2)		6(10)	1(1)	1(2)	4(6)	(1)	
	Single C	19(34)			7(9)	12(25)		18(29)	(1)	3(5)	8(11)	7(12)	
	D	2(2)				2(2)		2(2)			2(2)		
	X	1(2)			1(1)	(1)		1(2)			1(1)	(1)	
	Z	(4)				(4)		(2)			(1)	(1)	
	Multiple	18	1		3	14		14	1	2	4	7	
	Total	63(81)	2(3)	2(3)	22(30)	37(45)		58(72)	7(9)	8(10)	23(30)	20(23)	
%	100.0	3.2	3.2	34.9	58.7		100.0	12.1	13.8	39.6	34.5		
Regimen III	A	22(38)	1(3)	2(3)	8(11)	11(21)		21(37)	4(6)	1(5)	12(17)	4(9)	
	B	3(4)			2(2)	1(2)		3(4)	(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	Single C	21(37)	(1)		5(8)	16(28)		18(32)	1(2)	2(3)	8(11)	7(16)	
	D	3(5)		(2)	1(1)	2(2)		3(5)	(1)	(1)	2(2)	1(1)	
	X	(1)				(1)							
	Z	2(2)			1(1)	1(1)		2(2)	1(1)			1(1)	
	Multiple	17		2	1	14		15	1	2	4	8	
	Total	68(87)	1(4)	4(5)	18(23)	45(55)		62(80)	7(11)	6(10)	27(31)	22(28)	
%	100.0	1.5	5.9	26.5	66.1		100.0	11.3	9.7	43.5	35.5		

A : Ring form cavity with non-sclerotic wall
 B : Cavity in the infiltrative lesions
 C : Multilocular cavity with non-sclerotic wall
 D : Tuberculoma with cavitation
 X : Ring form cavity with sclerotic wall
 Y : Cavity in the sclerotic lesions
 Z : Multilocular cavity with sclerotic wall

Figures in parenthesis indicate total number of single and multiple cavities.

Table 4-3. Overall Course of X-ray Findings

	NTA classification at the start of trial	Number of cases	At the 3rd month					Number of cases	At the 6th month				
			1	2 a	2 b	3	4		1	2 a	2 b	3	4
Regimen I	Far advanced	38	0	1	12	25	0	35	1	2	18	14	0
	Mod. advanced	38	0	4	20	12	2	35	2	10	17	4	2
	Total	76	0	5	32	37	2	70	3	12	35	18	2
	%	100.0	0	6.6	42.1	48.7	2.6	100.0	4.3	17.1	50.0	25.7	2.9
Regimen II	Far advanced	29	0	0	6	22	1	25	2	1	11	11	0
	Mod. advanced	48	0	5	30	13	0	46	4	16	20	6	0
	Minimal	2	0	0	2	0	0	2	0	2	0	0	0
	Total	79	0	5	38	35	1	73	6	19	31	17	0
%	100.0	0	6.3	48.1	44.3	1.3	100.0	8.2	26.0	42.5	23.3	0	
Regimen III	Far advanced	38	0	2	9	27	0	34	2	2	18	12	0
	Mod. advanced	35	1	2	13	19	0	32	4	6	13	9	0
	Minimal	2	1	0	1	0	0	2	1	1	0	0	0
	Total	75	2	4	23	46	0	68	7	9	31	21	0
%	100.0	2.7	5.3	30.7	61.3	0	100.0	10.3	13.2	45.6	30.9	0	

Table 5. Incidence of Adverse Reactions

	Number of cases	In the first 3 months			Through the whole trial period			During the period between 4 to 6 months			
		Dropout	Continued medication	Subtotal	Dropout	Continued medication	Subtotal	No. of cases	Dropout	Continued medication	Subtotal
Regimen I	133	10	32	42	16	38	54	113	6	30	36
	100.0%	7.5	24.1	31.6	12.1	28.5	40.6	100.0%	5.3	26.6	31.8
Regimen II	132	5	30	35	8	35	43	120	3	21	24
	100.0%	3.8	22.7	26.5	6.1	26.5	32.6	100.0%	2.5	17.5	20.0
Regimen III	128	10	32	42	11	36	47	112	1	19	20
	100.0%	7.8	25.0	32.8	8.6	28.1	36.7	100.0%	0.9	17.0	17.9

治療法間の優劣は認められなかった。3カ月目の成績では不変が第I方式、第II方式、第III方式のおのおのそれぞれ48.7%、45.0%、61.3%で第III方式にやや多いが、第III方式では著明改善が2.7%にあり、悪化がないのに反して、第I、第II方式では著明改善がなく、逆に悪化例が少しくあつた。6カ月目の成績では第I方式には著明改善3、中等度改善12、軽度改善35、不変18、悪化2例あり、第II方式はそれぞれ6、19、31、17で悪化なく、第III方式にはまたそれぞれ7、9、31、21例でこれも悪化はみられなかった。これで3方式間の優劣をみるに第II方式と第III方式はいずれもRFPを含みこの間にはあまり差異はない。第I方式と第II方式の比較では、著明改善と中等度改善とを1グループに、その他を1グループにすると第I方式より第II方式がやや優る傾向がみられる(危険率10%以下)。第I方式と第III方式の間も同じ傾向がみられるがこれは推計学的批判には堪えない。

なお改善度の程度を考慮に入れて、試みに不変を1とし軽度改善1.5、中等度改善2、著明改善3、悪化-1.5の係数を各症例数に乘じ、6カ月目のX線総合判定を第I方式、第II方式間で比較すると危険率10%少々で第II方式がすぐれていることになり、係数を1、2、3、4、-2とすると危険率2%以下で有意の差となる。ただし

この係数のとり方に問題が残っている。

V. 副作用

副作用の検討に当たつては治療期間3カ月以内に副作用のため、他の治療法に変更した症例も考慮せねばならないので、前々項の菌陰性化率の検討に採用しなかつた短期間使用例も加えて症例数としている。したがつてここに採用しなかつた例は既述の除外例(再治療、非結核、重篤な合併症例、治療方式違い)のみである。

1. 副作用による治療中止例

a. 早期に中止した例

治療開始後3カ月未満で中止した例は、第I治療方式に133例中10例、第II方式には132例中5例、第III方式には128例中10例あり、表5に示した通りである。

b. 後期に入つて中止した例

3カ月は治療継続しえたが、その後副作用のため中止、あるいは他の治療法に変更せねばならなかつた症例は、これも表5に示してある。

中止例数を治療方式群ごとと比較すると、3カ月以内中止例も、後期に中止した例も第I方式に多少多いが、全期間を通じた中止例数で第I方式が第II方式に比し危険率10%をみれば有意差が認められる。

Table 6. Kinds and Number of Adverse Reactions of Withdrawn Cases Due to Side Effects

Regimen I	Gastrointestinal disturbance (9), exanthem(4), tinnitus (1), liver insufficiency (1), fever (1), abnormal sensation of skin (1)
Regimen II	Paresthesia (2), tinnitus (2), headache (2), liver insufficiency (1), fever (1), joint pain (1), auditory disturbance (1), neuropsychiatric reaction (1), vertigo (1), lymphadenitis of neck (1), insomnia or nervousness (1)
Regimen III	Gastrointestinal disturbance (7), fever (3), exanthem(2), headache (2), liver insufficiency (1), paresthesia (1), stomatitis (1), neuropsychiatric reaction (1), insomnia or nervousness (1)

中止の理由となつた症状は表6に示してあるが、第I方式、第III方式ともにPASを使用した群に胃腸障害が多いのは特異な現象であり、かつうなずける現象である。耳鳴りはSMを使用した第I方式、第II方式に多いのもうなずける現象である。RFPを共通して使用した第II方式と第III方式にのみ発生し、RFPを含まぬ第I方式にはみられなかつた中止理由は不眠、いらいら、しびれであるが、これがRFPに固有の副作用であるかどうかは今後の検討を待たねばならぬ。

c. 治療を中止した例の詳細

副作用により予定の治療を続けられなかつた前述の症例を個々に、RFPの副作用という観点から主として第II方式、第III方式にみられた例について詳細を記したい。

肝障害で中止した症例が3例あつたが、これらは3方式におのおの1例ずつあり、その他に第II方式には1カ月休業して再治療に入り、その後6カ月間の全経過をみられた症例が1例ある。症例の各個は次の通りである。

25歳男、治療方式第I方式。肝障害発見時期は治療開始1カ月目、GOT 210, GPT 260であつたが、この例は治療開始前に肝機能検査を行つていなかつた。PASを中止したところ、3カ月後GOT, GPTはおのおの26, 28と正常値に戻つた。

51歳女、第II方式。治療開始前GOT 25, GPT 17であつたが、3カ月目にGOT 70, GPT 63となつたので治療方式を変更、その後の経過は不明である。

25歳女、第III方式。治療開始前GOT 25, GPT 12であつたが治療3カ月目にGOT 628, GPT 990となつたので、直ちにPAS, RFPを中止し、SM, INHの治療に変更したところ、次の1カ月目にはGOT 26, GPT 43となり、以後正常値を保つた。

21歳男、第II方式。治療開始1カ月目にGOT 61, GPT 22となり、再検査ではGOT 42, GPT 143であつたのでRFPを1カ月休業したら2検査とも正常値に戻り、再びRFPを加えた第II方式を再開し、その後は6カ月終了まで両検査とも正常値の範囲にとどまつた。

難聴発現し、治療方式を変更した例が第II方式に1例あつた。26歳男で肺所見はサルコイドーゼスを疑わ

る症例で、治療開始前右耳に第1度障害あり、SM・INH・RFPを使用、2カ月目に右耳は第2度障害、左耳も第1度障害となり、SMを中止、その後の経過は不明である。

頭痛で治療を中止したのは3方式ともに発生したが、第II方式に2例、第3方式に2例あつた。第II方式治療中に起つたのは78歳女子で治療4カ月目にめまい、気分不快とともに頭痛を訴えRFPを中止したところ間もなく軽快したものと、75歳男子で治療2カ月目に言語意識障害、しびれ感とともに頭痛を發し、治療方式を変更したものである。後者は果してSM, INH, RFPのいずれが原因か、または他に原因があるのか疑問である。

第III方式に起つた2例は肝障害とともに頭痛を訴えたもので前述の25歳女子と、他の1例は35歳男子治療3カ月目に発熱、発疹を見、4カ月目に入つてさらに頭痛を併發し、さらに口内炎を起して、ついにINH, PAS, RFPを中止するに至つた例とである。

第II、第III方式で発熱のため、それまでの治療を中止したのはおのおの1例、2例であるが、第II方式の1例はSMによるものである。第III方式の2例は36歳男治療開始間もなく発疹、発熱をみて中止したものと、46歳

Table 7. Number and Kind of Adverse Reactions (Withdrawn cases due to adverse reactions were excluded)

Regimen	I	II	III
Gastrointestinal symptoms	37	24	30
%	27.8	18.2	23.4
Exanthem or allergy	7	6	10
%	5.3	4.5	7.8
Paresthesia	9	8	3
Insomnia or nervousnes	7	7	3
Headache	2	7	3
Tinnitus	3	6	1
Joint pain	2	4	2
Fever	3	1	4
Liver insufficiency	1	2	1
Auditory disturbance	2	1	0
Hemoptysis	2	1	0
Others	3	3	2
Total	82	70	58
All cases investigated	133	132	128
%	100.0	100.0	100.0

男治療2カ月目に関節痛とともに発熱あり中止したものとであるが、両例とも原因不明である。

その他の例の詳細は省略する。

2. 治療中止に至らぬ副作用

副作用が生じたが、治療を中止したり、治療方式を変更せねばならぬほどではなかつた例は表8に示してある。この場合も治療期間3カ月以内の症例も集計に加えた。

ここでも第I方式に副作用の発現が多い(第I方式40.6%, 第II方式32.6%, 第III方式36.7%)が統計的には有意の差はみられない。

副作用の症状と例数については表7に示した。3方式間に特別な差異はない。

副作用の発生時期を条件に入れて考えると表6にみられる通り、治療期間3カ月を過ぎてから副作用の発生例数が第I方式に際立つて多くなり、他の2方式に比べ危険率5%以下で有意差がある。したがってSM・PAS・INHの治療は初めの3カ月は副作用の発生が、RFP・INH・SMあるいはRFP・INH・PAS治療とあまり変わらないが、3カ月目以後に多くなるといえる。中止例でもこの傾向はあるが例数が少ないので有意差にはなっていない。

3. 諸検査

治療中にGOTあるいはGPTが50単位以上に、あるいはALPが10単位以上に上昇したが、治療はそのまま続けられた例が第I方式にALPで5名(最高28単位)、第II方式にALPで12名(最高25単位)、GOT, GPTで5名(最高143単位)、第III方式ではALPで9名(最高17.5単位)、GOT, GPTで4名(最高145単位)あつた。これらは検査のたびに高値を示すものもあつたが大多数は1~2回高値をみただけであつた。

4. 年齢階層別副作用発生率

表8に示してあるが、20歳代ないしそれ以下には比較的発現は少なく(162例中47例29.0%), 61歳以上の階層に出現したものは(57例中29例50.9%)それに比し有意の差(危険率1%以下)をもつて多くなっている。

VI. 考 案

RFPの臨床的効果については多数の報告があるが、結核症に対し多数例の成績を検討したものに初回治療例では日本結核化学療法研究会の報告¹⁾があり、INH・PAS・SMとINH・PAS・RFPの治療方式の比較検討が行われた。それによるとRFPを含む後者の方式が菌陰性化率でも、X線所見改善度でもすぐれた効果を示しており、高度進展例では菌陰性化率は3カ月目で明らかにRFP群がすぐれている報告がなされている。

その他少数例ではあるが、RFP単独、あるいは他剤との併用療法でいずれも高い菌陰転率を報告した文献が多数にみられる。

われわれの症例でも菌陰転率はRFPを含む治療群は、SM・INH・PAS群に比し早期かつ高度に出現している。

RFP代謝については諸報告によると、消化管からよく吸収され、経口1回投与で2時間後血中濃度が最高になり、450mg投与では24時間後にもRFPを検出しえ²⁾、排泄は72時間以内に胆汁に30~60%、尿へ10~20%排泄され、胆汁に排泄されたものは腸で再吸収されるが、これらの残りがどうなるかまだ不明であるが、低濃度投与では著明な慢性中毒症状もなく、また蓄積作用もないと報告されている^{3)~5)}。

われわれの症例でも特に後期に副作用が出現するという傾向は見当たらず、また肝障害の発生も少なく、RFPを含まぬ方式との比較でも同程度の発生にとどまっていた。腎障害については特に認むべきほどの副作用は発現していなかつた。血液への影響は血小板減少が問題にされたが、本研究では血小板数についての検査は行っていない。白血球数の増減、好酸球の増加、赤血球の減少などが数例にみられたが、その意味づけは不可能であつた。

なおさきに臨牀薬理誌に本研究の中間報告⁶⁾を発表したが、それではSM3者の第I方式の菌陰転率がこれまでの国際化研における同方式の成績に比し、かなり見劣りがしていた。これはその時点では治療開始時の菌耐性が不明のものが多く、やむをえず治療前耐性の成績を無視して集計した。今回の最終集計ではもちろん耐性成績が

Table 8. Adverse Reactions by Age

Age		~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~	Total
Adverse reaction	Regimen I	4	11	13	8	7	11	54
	Regimen II	1	17	7	5	4	9	43
	Regimen III	3	11	10	7	7	9	47
	Total	8	39	30	20	18	29	144
Total number of cases		31	131	74	52	48	57	393
%		25.8	29.8	40.5	38.5	37.5	50.9	36.6

Table 9. Rate of Sputum Conversion of Cases with Primary Resistance in the Regimen I

Month	0	1	2	3	4	5	6
Converted to negative	0	3	5	8	10	12	10
Total	16	13	16	14	15	14	14
%	0	23.1	31.3	57.1	66.7	85.7	71.4

Table 10. Corrected Rate of Sputum Conversion by Culture

	Month	1		2		3		4		5		6		
		Negat.case	Total case	Negat.case	Total case	Negat.case	Total case	Negat.case	Total case	Negat.case	Total case	Negat.case	Total case	
Regimen I	Actual	Far advanced	10 (28%) ^③	(38)	18	(37)	21	(37)	28	(37)	30	(36)	32	(35)
		Mod. advanced	20 (53%) ^④	(38)	26	(37)	32	(38)	32	(38)	27	(32)	29	(32)
	Corrected	Far advanced	7.6 ^⑦	(29) ^⑤	14.1	(29)	16.5	(29)	21.2	(28)	21.1	(25)	21.8	(24)
		Mod. advanced	25.3 ^⑧	(48) ^⑥	33.7	(48)	39.6	(47)	39.6	(47)	39.7	(47)	39.9	(44)
		Total	32.9	(77)	47.8	(77)	56.1	(76)	60.8	(75)	60.8	(72)	61.7	(68)
Conversion rate	*43% ^⑨		62%		74%		84%		84%		91%			
Regimen II (Standard)	Actual	Far advanced	5	(29) ^①	18	(29)	26	(29)	26	(28)	24	(25)	23	(24)
		Mod. advanced	36	(48) ^②	45	(48)	47	(47)	47	(47)	47	(47)	44	(44)
	Corrected	Total	41	(77)	63	(77)	73	(76)	73	(75)	71	(72)	67	(68)
		Conversion rate	53%		81%		96%		97%		99%		99%	
Regimen III	Actual	Far advanced	16	(37)	27	(38)	34	(38)	34	(35)	33	(34)	34	(34)
		Mod. advanced	16	(34)	30	(34)	32	(35)	32	(33)	32	(32)	32	(32)
	Corrected	Far advanced	12.5	(29)	20.6	(29)	25.9	(29)	27.1	(28)	24.3	(25)	24	(24)
		Mod. advanced	22.6	(48)	42.4	(48)	43.0	(47)	45.5	(47)	47	(47)	44	(44)
		Total	35.1	(77)	63.0	(77)	68.9	(76)	72.7	(75)	71.3	(72)	68	(68)
Conversion rate	46%		82%		91%		97%		99%		100%			

* Sample of Calculation about Regimen I (1st Month)

	Regimen II	Regimen I			
	Total cases	Conversion rate	Assumptive number	Calculated negative cases	Corrected conversion rate
Far advanced	29 ^①	26% ^③	29 ^⑤ =①	7.6 ^⑦	(7.6+25.3)÷(29+48)×100=43% ^⑨
Mod. advanced	48 ^②	53% ^④	48 ^⑥ =②	25.3 ^⑧	

すべて判明したので耐性例のみの菌陰転率をとつてみると第 I 方式については表 9のごとくになつて、明らかに菌陰転率を低下させる原因になつてゐることを示している。

それでも本研究の成績は前述の表 2 に示したように、培養陰性化率は 91% であるから、従来の国療化研の成績を下回つてゐる。これは背景因子に多少の差、たとえば NTA 分類で軽症が少なく、高度進展例の占める割合が大きいといつたことがあるとはいへ、このようなことが起りうるから同時 (Concurrent) な比較が臨床試験にはどうしても必要となるのである。

これに関連して今回の 3 方式間にも背景因子で NTA 分類に多少のかたよりがみられるので各方式内の同分類別の月別陰性化率を基準とし、第 I、第 III 方式の NTA 分類を第 II 方式の分布に合わせ、そのうえで改めて月別培養陰性化率を各方式ごとに試算したのが表 10 であるが、多少の変動を認めるも、各方式間の差異は 1 カ月目を除き依然として既記と同様の有意差が残つた。

VII. 総括ならびに結論

初回治療肺結核症で胸部 X線写真上明らかに空洞を有するか、あるいは喀痰の塗抹検査で結核菌陽性の症例を

無作為に 3 群に分けて次の治療を 6 カ月間行つた。

第 I 方式: SM・INH・PAS

第 II 方式: SM・INH・RFP

第 III 方式: PAS・INH・RFP

SM は 1 日 1g 週 2 日, INH は 1 日 0.3g を 2 回に分服して毎日, PAS は 1 日量 10g を分 3 毎日, RFP は 0.45g を朝食前に頓用毎日とした。

培養菌陰性化率は第 II 方式と第 III 方式の間には有意の差はなかつたが、これらと第 I 方式との間には有意の差があつた。すなわち RFP を含む治療方式はそれを含まぬ方式に明らかに優つた効果を見た。

塗抹菌陰性化率は第 II 方式が他の 2 方式に比し効果がすぐれている傾向がみられた。塗抹と培養の菌陰性化率を比較すると RFP を含む方式群では前者が後者に劣る傾向、すなわち塗抹陽性培養陰性の例がみられた。

副作用については、治療を中止せねばならぬほどの強い副作用は PAS を含む治療群に胃腸障害が多くみられ、RFP を含む群に GOT, GPT 値の上昇、頭痛、めまい、発熱、発疹などで投薬を中止した例が数例あつたが、RFP によると思われるものは 2 例で、他は併用薬剤による副作用も考えねばならぬ。

治療を継続しえた程度の副作用については、3 方式を

通じて胃腸障害が多く、発疹、アレルギー反応、しびれ感、不眠、頭痛がこれに続き、3方式間に著明な差異はなかつた。

以上のことから RFP は副作用が少なく、効果は早期にまた高度に期待できるすぐれた抗結核薬として今後のさらに広範な研究に価するものとして大いに期待される。

本研究は福田良男（東京病院）が集計分析に当たり、研究班長砂原茂一（東京病院）の校閲を受けた。

最後に本研究に RFP を提出された第一製薬株式会社に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 日本結核化学療法研究会：結核，45：257，1970.
- 2) Furesy, S. et al. : Arzneimittel Forsch., 17 : 534, 1967.
- 3) 北本治 他：Jap. Journ. of Antibiotics, 23 : 273, 1970.
- 4) 秋元健 他：Jap. Journ. of Antibiotics, 23 : 250, 1970.
- 5) 宮地徹 他：Jap. Journ. of Antibiotics, 23 : 257, 1970.
- 6) 福田良男：臨牀薬理，1：69，1970.