

## 第 49 回 総 会 シ ン ポ ジ ウ ム

## I. 結 核 化 学 療 法 の 考 え 方

座 長 山 本 和 男

受 付 昭 和 49 年 7 月 3 日

The 49th Annual Meeting Symposium

## CONSIDERATIONS ON THE CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS

Chairman : Kazuo YAMAMOTO\*

(Received for publication July 3, 1974)

The subjects discussed at this symposium were rhythm of chemotherapy, initial intensive chemotherapy, intermittent therapy, the once a day administration method, optimum duration of chemotherapy, and short term treatment. Summaries of the speakers' papers are presented.

1. Therapeutic Effects of Antituberculous Drugs as Evaluated from Experimental Studies in Mice, by Koomi KANAI (Department of Public Health Microbiology, Institute of Public Health, Tokyo)

The speaker compared daily and intermittent regimens of SM, EB, RFP and INH in treatment of experimental mouse tuberculosis. It was shown that daily administration was more effective than intermittent administration with a single drug, even when the total cumulative dose was equal, and the intermittent regimen was almost as effective as the daily one only in the case of EB. In the case of combined use of 2 or 3 drugs, however, intermittent regimen was highly effective, particularly with INH plus RFP, EB plus RFP, and three drugs in combination, but EB plus INH was not so effective.

The speaker has previously explained the persistence, namely appearance of drug-sensitive bacilli despite continuous administration of INH as due to insensitivity of non-multiplying bacilli in host tissue to INH. Here, in model experiments with a streptomycin-dependent strain as resting phase bacilli it was shown that RFP was effective whereas INH was not, and in a further experiment it was shown that the level of persistent viable counts under INH-treatment was reduced by changing from INH to RFP at the beginning of chronic stage of infection. These experiments suggest that RFP would be the choice for clinical cases where tuberculosis infection is passing into a chronic stage.

2. Rhythm of Chemotherapy by Seiji NAGASAWA (Tokyo National Chest Hospital, Tokyo)

It was pointed out that combination chemotherapy is highly effective in pulmonary tuberculosis patients, especially in initial treatment cases, but in far advanced cases a small proportion of patients remain sputum positive. In such sputum positive cases the early switching to a new regimen consisting of hitherto unused drugs resulted in 100% negative conversion at the end of 8 months.

Intermittent chemotherapy was shown to be useful for moderately advanced cases but inferior to daily administration for far advanced cases. However, it was suggested that in far advanced cases the patient should be kept on a daily regimen until sputum shows a

\* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

negative conversion, and then changed to an intermittent regimen.

### 3. Comparison of Single and Divided Daily Dosage of Chemotherapeutics in Treatment of Pulmonary Tuberculosis by Yo AZUMA (Tokyo Nakano Chest Hospital, Tokyo)

At the speaker's hospital, all patients were administered chemotherapeutics by the once a day method from March, 1968. Here, a comparison on clinical results and side effects between 394 cases on divided daily dosage and 443 cases on single daily dosage was presented. The background factors of the two groups were similar. No marked difference in either clinical results or side effects was observed between the two dosage methods. (Kekkaku, 47: 221, 1972).

Further, a questionnaire taken from 1166 out-patients showed that 81% preferred this once a day method as it was easier to remember taking medication. The speaker concluded by recommending this once a day method from the point of being certain that the patient takes medication regularly.

### 4. Optimal Duration of Chemotherapy by Wataru YAMAGUCHI (Osaka Prefectural Habikino Hospital, Osaka)

From an investigation to determine the optimal duration of chemotherapy for tuberculosis, the following results were obtained.

1) Among patients under treatment at a certain Health Center, 20% had been receiving chemotherapy for over 4 years, and of these cases 63% were assessed to require no longer medical treatment.

2) The optimal duration of standard chemotherapy was 2 years for initial treatment and 3 years for retreatment in noncavitary cases, 1.5 years for initial treatment and 2 years for retreatment after cavity closure in cases showing cavity closure, and 3 to 4 years for open negative cases after negative conversion of tubercle bacilli except in those cases indicated for surgery and cases in which cavity wall became thin in the early stage.

3) To intensify the initial treatment for bacilli-positive cavitary cases, intensive therapy consisting of combination of SM, INH and RFP was carried out for 6 months followed by the combination of INH and PAS for 6 months and terminated the therapy. The course of these cases were then observed in comparison with long term therapy cases using primary drugs. The course of initial intensive treatment cases was good and was compared well with that of long term therapy cases, showing the possibility of shortening the duration of chemotherapy by initial intensive treatment.

### 5. Choice of Regimens for Shortening the Duration of Chemotherapy by Chiekou KINO (Research Institute Sanatorium, Anti-Tuberculosis Association)

The speaker first stated his belief that the total effect of chemotherapy should be indicated by "potency of regimen/condition of disease  $\times$  duration of treatment", and therefore when the condition of disease is equal, an increase in the potency of regimen brings about the shortening of the duration of treatment without losing the effect. Moreover, an intensive regimen acts more efficiently when it is prescribed in the initial phase of chemotherapy.

The author assumed that the triple regimen with INH, RFP and SM, introduced in the initial phase of original treatment, might reduce the duration of chemotherapy considerably—to about 1~1.5 years—based on the following results.

1) The relapse rate after chemotherapy for fresh minimal pulmonary tuberculosis cases treated with more potent regimens such as "SMi·INH·PAS" or "INHd·PAS" for 1~1.5 years was equal to that for the same cases treated with less potent regimens such as "INHh·PAS" or "SMi·PAS" for 2~3 years.

2) As the number of potent and sensitive drugs included in the regimen which contributed to negative conversion of sputum increased, the relapse rate of open negative cases decreased markedly.

3) All 36 cases, with moderately or far advanced pulmonary tuberculosis and smear-positive sputum, treated with "INH·RFP·SM" showed negative conversion of sputum faster (within 3 months) than cases treated with the standard triple regimen of primary drugs.

化学療法の進歩に伴って、結核治療に対する考え方が大きく変わりつつある。このときに当たり、化学療法の実際についてのいろいろな反省を行って、あるべき姿を明らかにしたいという目的で、このシンポジウムは企画された。

今回のシンポジウムでは、主に薬剤の実際の使い方に関する重要な諸問題について討議された。

### 1. 化学療法のリズム

化学療法にはリズムがある。すなわち、投薬が毎日あるいは週2日とか週1日というのは小さいリズムであり、病状によつて化療を変更していくのは大きいリズムである。(長沢)

化学療法は1つの処方をも漫然といつまでも続けるべきものではなく、このリズムということを常に念頭において、病状の経過に応じて適切な時期に適当に大小のリズムを変更していくことが肝要である。

### 2. 初期強化治療とそれに続く化学療法

初期化療を強化すれば比較的早期に治療方式を減弱しうるのみならず、治療開始時の治療方式が強力になるほど治療期間を大幅に短縮することができる。(木野)

初回治療における現在考えうるもつとも強力な処方 SM·INH·RFP 3剤毎日併用であり(長沢、山口、木野)、再治療でも RFP を含む処方が強力である。(長沢、吾妻)

菌の増殖が盛んな治療初期に強力な化療を行い、病状が安定するに従い弱い処方に切り替えるべきであり、SMなどは菌陰性化後なるべく早い時期に中止することが副作用防止の点からも望ましい。

動物実験の成績では、INHは分裂休止中の菌にはほとんど効果はないが、RFPは有効であり、この点からみて、RFPは感染が慢性化に入る時点で使用するのが得策であると考えられる。(金井)

### 3. 間欠療法

外来での服薬を確実にするため、監視下投薬の研究が進められ、薬剤の間欠投与方式が検討されている。

動物実験において、1回投与量を同じくしての間欠投与法では、毎日投与に勝る効果は得がたいが、増量あるいは他剤との併用によつて、EB, RFP, INH は極めて優れた治療効果をもたらす。(金井)

最初は毎日法で強化治療を行い、菌陰性化後は間欠法に移すのがよいと考えられる。(長沢)

### 4. 抗結核剤の1日1回内服法

抗結核剤の1日1回内服法は、治療効果ならびに副作用において分服法と差はなく、服薬を忘れることの少ない点で1回法は化学療法を確実に施行するのに有用な方法である。(吾妻)

### 5. 適正な化学療法の期間

わが国の結核化学療法は、強力な併用療法を長期間続ける傾向があり、不必要と思われる化療を4年以上も続けられている症例が少なくない。通常の化学療法を実施した際の適正な化療期間は、無空洞の初回治療では2年、再治療では3年、菌陰性空洞では菌陰性化後3~4年が必要である。(山口)

### 6. 短期療法

初回治療を強化することにより、治療期間を大幅に短縮しうる可能性がある。

SM·INH·RFP 併用を6カ月間行い、以後 INH·PAS 併用を6カ月間続けて1年で化療を終了する方式(山口)、SM·INH·RFP 併用6カ月後、一次薬2~3剤併用もしくはINH単独治療を6~12カ月追加し、1~1.5年で治療を終了する方式(木野)などが試みられている。

2年も3年も長期にわたつて確実に服薬を続けることは、患者にとつては実際には大変なことであり、治療期間短縮の問題はもつとも重要な今後の研究課題である。

## 1. 動物実験よりみた抗結核剤の投与効果

国立公衆衛生院衛生微生物学部 金井興美

新抗結核剤発見のための前臨床動物実験は過去の実績によつてその評価が定着したが、薬剤が患者の治療に使用されたのち発生してくる臨床上の諸問題に対して、動物実験がどの程度答えうるかは必ずしも明白でない。本

シンポジウムにおいては、こうした現状を前提としつつも、間欠療法の効果、そして、慢性期におけるいわゆる microbial persistence に対する有効治療法の2点にしばつて、動物実験の立場から結核化学療法の考え方を論

じたい。

方法

動物は市販 dd 系マウスの雄を用いた。感染は尾静脈において行い、菌株は *M. bovis* (Ravenel 株) を主とし、他に *M. tuberculosis* (H<sub>37</sub>Rv), そして SM 依存性の結核菌 186 株を使用した。抗結核剤として SM, INH, EB, RFP を選び、RFP は飲料水に混じて経口投与したが、その他の薬剤は腹腔内注射とした。治療効果は経時的に動物をサンプリングして肺と脾を摘出し、その中の生菌数を定量培養法によって測定し、感染菌数の消長を対照群と比較して判定した。

実験成績

(I) 間欠療法に関して

実験 1: 133 匹のマウスを用いて増量間欠投与効果を検討した。SM, EB, RFP, INH をそれぞれ 1 日単独量 0.5 mg, 0.5 mg, 0.5 mg, 0.05 mg として週 6 回連日投与、あるいは投与量を 3 倍にして週 2 回、さらに 6 倍にして週 1 回投与の各群を用意し、3 週間にわたって治療効果をみた。肺、脾における感染菌数を対照群と比較すると、すべての投与群で治療効果が表現され、3 週時において肺生菌数は対照群の 1/100~1/1,000 に、脾生菌数は 1/10~1/100 に減少した。なかでも週 6 回連日投与群がもつとも優れていた。特に効果的であった EB においては、連日投与と間欠投与の効果の差はほとんどなく、他の薬剤においても週 6 回と週 2 回投与の差はわずかであった。

実験 2: 108 匹の動物を用意した。RFP, EB, INH の 3 剤についてそれぞれ 1 回量を 0.5 mg, 0.5 mg, 0.05 mg として、週 2 回間欠法の効果を、週 6 回連日投与の効果と比較した。10 週間にわたる感染菌数消長曲線をみれば、やはり連日投与の効果が優れていた。

実験 3: 次に薬剤併用による週 1 回間欠投与法の効果を 80 匹の動物を用いて検討した。EB, RFP, INH の 1 回投与量をそれぞれ 3 mg, 3 mg, 0.3 mg とし、併用の組み合わせを EB·RFP·INH, EB·RFP, EB·INH, RFP·INH の 4 種類とした。8 週間にわたる投与の成績を Fig. 1 に示した。この図に示すように、3 剤併用の効果は圧倒的で、それに次いで EB·RFP, さらに INH·RFP の効果が優れていたが、EB·INH の効果が予想外に悪く、併用効果の意味を疑わせるものであった。この成績は、併用が耐性菌阻止を目的とするばかりでなく、抗菌作用そのものの増強作用のあることを示唆している。

(II) Microbial persistence に対する RFP の投与効果

Microbial persistence, つまり薬剤投与のもとにおい

Fig. 1. Therapeutic Effects of Intermittent Regimen (Once a Week) with Two or Three Drugs in Combination

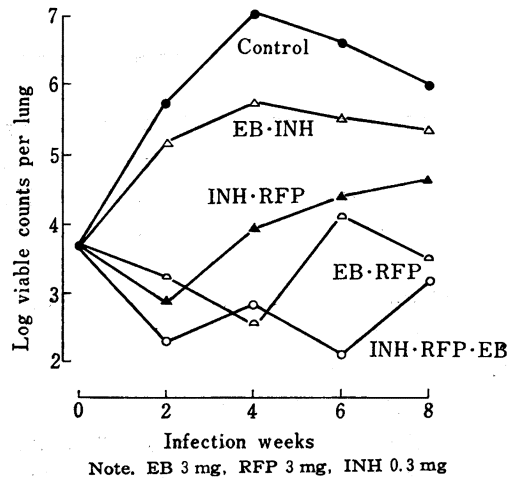
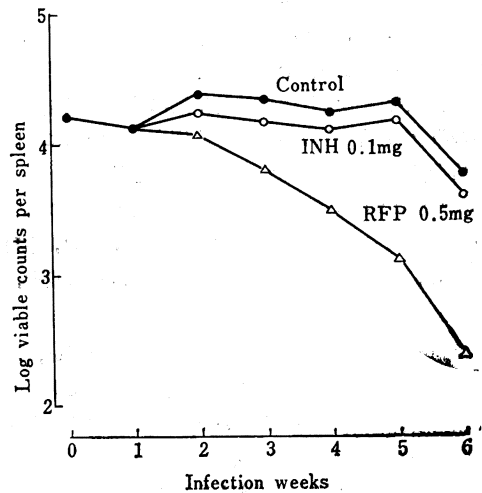


Fig. 2. Comparison of Therapeutic Effects of INH and RFP on Mice Infected with Nonmultiplying Tubercle Bacilli (a Streptomycin-Dependent strain)

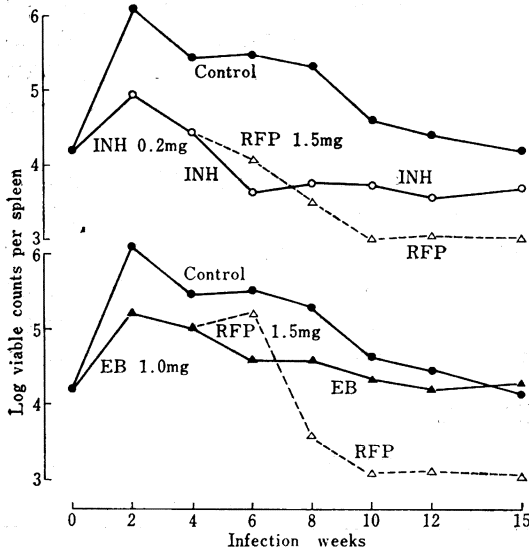


て、その薬剤に対する感性菌が引き続き生残する現象は、分裂休止中の菌に対して抗結核剤が効果を発揮しないことに、その一因があると著者は INH を例として主張してきた。しかし、この場合に RFP は効果があるか否かについて実験を計画した。

実験 1: 3 群の動物を用意して SM 依存株 18b 0.1 mg で静注感染し、1 群は INH 0.1 mg 連日投与し、他の 1 群には RFP 0.5 mg の連日投与で治療し、脾における感染菌数の消長を非治療群と比較した。Fig. 2 に示すごとく、INH がこの分裂休止菌感染にほとんど効果を示さなかったが、RFP は明らかに感染菌数の減少を促している。

実験 2: 上の実験を確認するために、同じく 18b 株

Fig. 3. Therapeutic Effects of Intermittent Regimen (Twice a Week) with RFP on Chronic Stage of Tuberculous Infection



でマウスを感染してこれを2群に分けた。一方には SM を投与して感染菌を増殖せしめ、他方はそのままとして分裂休止菌感染とした。それぞれさらに2つの小群とし、一方には RFP 0.5 mg をゾンデで経口投与して治療した。RFP はいずれの場合にも抗菌作用を示した。

実験 3: 上述の2つのモデル実験からみて、RFP は感染が慢性化に入る時点で使用するのが得策であると考へ、次の実験を計画した。

138 匹の動物を用意し、INH 0.2 mg 週2回投与群、EB 1 mg 週2回投与群として、それらをそれぞれさらに2群とし、一方のみ感染4週後から RFP 1.5 mg 投与に切り替え、同じく週2回間欠投与とした。他群はそれぞれ INH、あるいは EB の投与をそのまま続けた。残

り1群は対照群である。成績の一部のみ Fig. 3 に図示したが、他の成績を含めて、EB、INH から RFP への切り替えによつて、感染菌数のレベルを引き下げ、INH、EB 投与下の Microbial persistence に対して一応の効果を収めた。

## 考察と結論

1 回投与量と同じくしての間欠投与方法では、連日投与に勝る効果は得がたいが、増量、あるいは他剤との併用を工夫することによつて、EB、RFP、INH は極めて優れた治療効果をもたらす。しかし EB と INH の併用は期待した効果がなく、EB・RFP、RFP・INH、あるいは INH・RFP・EB の組み合わせを選ぶべきであろう。ことに RFP は感染が慢性期に入つて菌の分裂増殖がおちてきた時点で、他の抗結核剤よりも優れた効果があるように示唆された。

結核感染はその進展の時期に応じて、菌・宿主・薬剤3者間の相互関係が微妙に変化するものと想定される。感染初期において菌の増殖が著しいときは、宿主と菌の間にまだ強い解剖学的、免疫学的要因が介入していないので、強力な3剤を併用してその殺菌力によつて、できるだけ感染菌数のレベルをさげるべきであり、感染が慢性期に入る時点では RFP を加えた2剤併用としてさらに感染菌数の減少をはかり、最終段階では再発防止に対する化学予防という意味で、常用しやすい1剤投与が考えられよう。今後の実験でこの点をさらに検討したい。

最後に、この研究は予研結核部の協力によるものであることを記して、室橋部長ならびに近藤技官に謝意を表す。

## 2. 化学療法のリズム

国療東京病院 長 沢 誠 司

結核の化学療法においてリズムという言葉は間欠療法の論文のなかで投薬のリズムが週2日とか週1日とかいう使われ方で出てくるが病状によつて治療方式を変更していくことも化学療法のリズムであろう。この解釈のもとに内外の比較実験、なかでも国療化研の成績を中心に安全かつ確実な必要十分にして最小限の治療について考察した。「1次」は国療化研第1次研究の意味である。

### A. 初回治療

a) 毎日法: SM, INH, PAS の3薬剤を使つての3

者併用はその2者併用より明らかに優れている。軽症例は INH・PAS の毎日法 ( $H_7P_7$ ) で6ヵ月後の培養陰性化率が 97% と良好であつたが高度進展例では SM 週2日・INH 毎日・PAS 毎日 ( $S_2H_7P_7$ ) の3者併用でも6ヵ月後 90% 余であつた (「1次・2次」)。その後陰性化率の向上を目指していろいろな治療方式の比較実験が続けられた。SM, INH の増量、2次薬の使用、多剤併用、くるくる療法などである。結果は図1のごとく4者併用は3者併用を凌ぐようだが決め手になる治療方式は見つからなかつた。RFP を加えた「13次」の  $S_2H_7R_7$

は期待を裏切つたが H<sub>7</sub>R<sub>7</sub>P<sub>7</sub> は100%の陰性化率でRFPの初回治療には希望がもてそうである。治療開始の5~6カ月後も排菌している例は耐性出現率も高くそのまま同じ治療方式を続けていても陰性化する可能性が低いので、この時期の陽性例を未使用剤だけの組み合わせによる治療方式に切り替える計画の比較実験を行つた(「11次」)。すなわちA群 S<sub>2</sub>H<sub>7</sub>P<sub>7</sub> 1年間、B群 S<sub>2</sub>H<sub>7</sub>P<sub>7</sub>E<sub>7</sub> 1年間、ただし4~5カ月後の培養陽性例だけは7カ月目から治療方式をA群では K<sub>2</sub>T<sub>7</sub>C<sub>7</sub>E<sub>7</sub> に切り替えB群では K<sub>2</sub>T<sub>7</sub>C<sub>7</sub> に切り替えた。結果はA群の治療切り替え15例を含めた118例、B群の12例を含めた108例の全例が8カ月後に培養陰性化しA群の1例が12カ月後に再陽性化したがこの1例は治療切り替えをしないことに決められたグループのものであつた。A群と同じく S<sub>2</sub>H<sub>7</sub>P<sub>7</sub>

を1年間行つた「1次」と「6次」のうち4~5カ月後の培養が陽性であつた高度進展例だけをとりだしてA群の治療切り替え例のそれと比較したのが図2である。治療切り替えによる効果はつきりしている。治療効果がないときに治療方式を変更することは治療の常識であろうが早目に未使用薬だけの組み合わせ方式に切り替えてみることに狙いをもつたこの実験は100%陰性化への1つの考え方を示唆していると考えらる。

b) 間欠法：最近間欠療法の比較実験が世界中で盛んに行われており1日量が大量の間欠法は毎日法と治療効果に差がなく副作用が少なくて経済的であり管理もしやすいといわれている。紙面の都合で間欠法を系統的に追究してきた Madras の一連の実験を主に表示した(表1)。表1の(1)の実験でSM 普通量 +INH 大量の週2

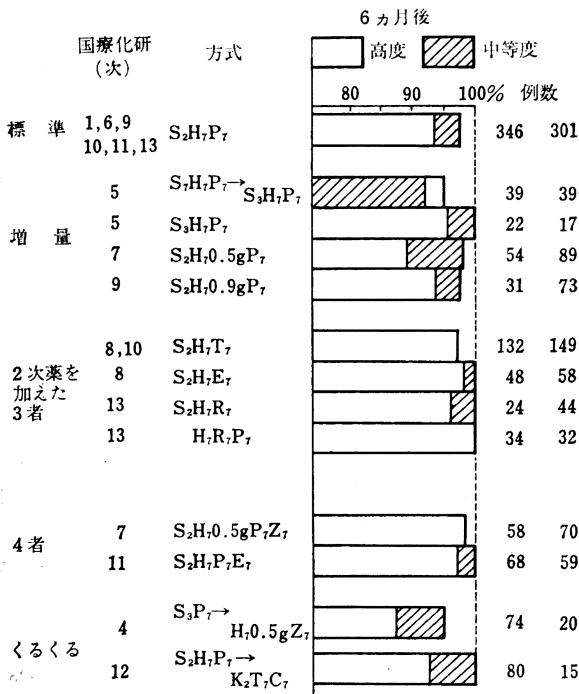
表1 間欠療法(初回治療)

Regimens	at 52 weeks		No. of cases
	Cult. neg	Favourable	
(1) Madras 1964 S <sub>2</sub> H <sub>2</sub> <sub>0.65</sub> P <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	94%	94%	79~72 71~66
(2) Madras 1970 S <sub>2</sub> H <sub>2</sub> <sub>0.75</sub> S <sub>1</sub> H <sub>1</sub> <sub>0.75</sub> S <sub>1</sub> H <sub>1</sub> Z <sub>1</sub> <sub>0.75 0.45</sub>	Rapid 94 Slow 97 R 65 S 81 R 62 S 84		104~93 79~74 105~96
(3) Madras 1970 S <sub>7</sub> H <sub>7</sub> 4W → S <sub>1</sub> H <sub>1</sub> <sub>0.65, 0.85</sub> S <sub>7</sub> H <sub>7</sub> P <sub>7</sub> 4W → S <sub>1</sub> H <sub>1</sub> P <sub>1</sub> <sub>0.4 6.0</sub>	R 76 S 94 R 81 S 98	72 93 76 95	181~170 178~165
(4) Madras 1973 S <sub>7</sub> H <sub>7</sub> P <sub>7</sub> 2W → { H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> <sub>0.75</sub> H <sub>7</sub> P <sub>7</sub> <sub>0.75</sub>	88% R 82 S 92 90 R 84 S 88	88% 87	90~88 83~79
(5) Madras 1973 S <sub>7</sub> H <sub>7</sub> E <sub>7</sub> 2W → { H <sub>7</sub> E <sub>7</sub> <sub>0.4 0.75</sub> H <sub>2</sub> E <sub>2</sub> <sub>0.75 2.25</sub> H <sub>2</sub> E <sub>1</sub> <sub>0.75 4.5</sub> H <sub>1</sub> E <sub>1</sub> <sub>0.75 4.5</sub>	R 98 S 95 R 83 S 92 R 91 S 95 R 57 S 92	96 88 93 75	105 100 103 108
(6) H. Eule 1973 H <sub>8</sub> R <sub>8</sub> 1W → H <sub>1</sub> R <sub>1</sub> <sub>0.75 0.75, 1.5</sub> H <sub>7</sub> R <sub>7</sub> 4W → H <sub>1</sub> R <sub>1</sub> <sub>0.75 0.75, 1.5</sub>	98 100	} at 24 W	59 53

注: 1) H<sub>2</sub> は INH 1日 0.65g 週2日の略である。量の記載のないのは普通量。

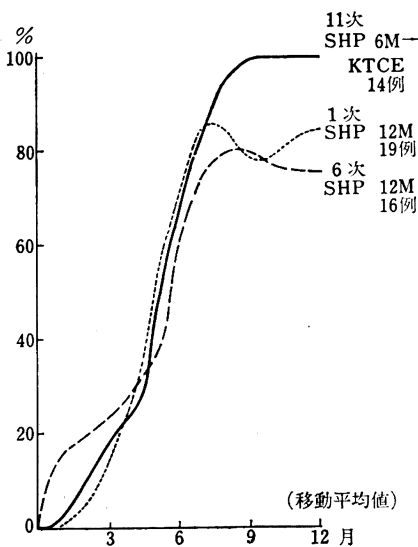
2) 薬剤名の略号は図1に同じ。

図1 培養陰性化率(初回治療)



注) S: SM, H: INH, P: PAS, T: TH, E: EB, R: RFP, Z: PZA, C: CS

図2 治療方式切り替えによる効果(4~5カ月後培養陽性の高度進展例について)



日(S<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)はPAS・INH普通量の毎日(P<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)と同等であり、(2)の実験ではS<sub>2</sub>H<sub>2</sub>はINHの代謝型にかかわらず大変有効であるが週1日にするとS<sub>1</sub>H<sub>1</sub>は勿論のことPZAを加えたS<sub>1</sub>H<sub>1</sub>Z<sub>1</sub>の3者にしても効果は十分でなく、ことにrapid inactivatorは悪い。(3)の実

験で最初4週間SMとINHの毎日(S<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)のあとだとS<sub>1</sub>H<sub>1</sub>でもslow inactivatorでは良好であるがrapidではS<sub>1</sub>H<sub>1</sub>P<sub>1</sub>にしても効果が落ちる。実験(4)と(5)はSMを用いない経口薬だけの間欠法の試みだが最初2週間S<sub>7</sub>H<sub>7</sub>P<sub>7</sub>を行つてもrapidはslowに及ばない((5)の実験でH<sub>2</sub>E<sub>1</sub>でrapid=slowなのはEBが4.5gと大量なためでH<sub>2</sub>E<sub>1</sub>ではEBが同じく大量でもH<sub>1</sub>ではカバーできない)。以上のことからMadras学派はINH毎日法ではrapidとslowに差がなくINH大量の週2日法では相手がSMのように強力なものでは差がないがPASやEBでは差がでてくるし週1日法ではslowでも毎日法に及ばないと結論している。RFPを加えた(6)の実験は好成绩だがRFPのアレルギーがみられている。RFPの0.75~1.5gは実用性に乏しいと思われる。

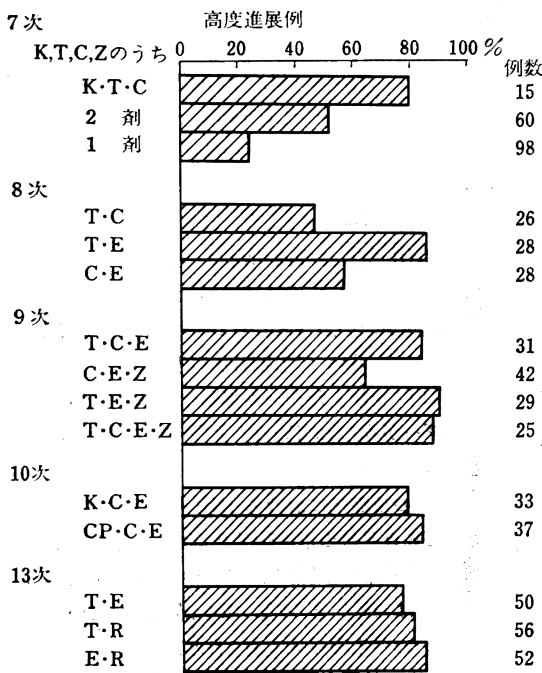
「1次」の重症例におけるINH普通量の間欠と毎日の比較で6カ月後の培養陰性化率はH<sub>2</sub>P<sub>7</sub>60%、H<sub>7</sub>P<sub>7</sub>76%でINH間欠が明らかに劣っているがS<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>7</sub>とS<sub>2</sub>H<sub>7</sub>P<sub>7</sub>では83%と92%で差が縮まっている。S<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>7</sub>はいわゆる熊谷式3者(日本式3者)といわれたものである。外国の間欠は1日量が大量で1日1回投与がほとんどである。「16次」の重症例におけるS<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(15mg/kg)E<sub>2</sub>(1.0g)とS<sub>2</sub>H<sub>7</sub>(6mg/kg)E<sub>7</sub>(1.0g)の比較では6カ月後の培養陰性化率が前者83%、後

表2 培養陰性化率(再治療, 6カ月後)

治療方式	陰性化率	症例数
山本和男 1972		
R <sub>7</sub> Z <sub>7</sub> 0.45	63%	64
R <sub>2</sub> Z <sub>7</sub> 0.45	44	66
R <sub>2</sub> Z <sub>7</sub> 0.9	68	67
療研 1972		
R <sub>2</sub> E <sub>2</sub> Z <sub>2</sub> 0.45 1.25	70	30
R <sub>2</sub> E <sub>2</sub> 0.45 1.25	48	31
R <sub>7</sub> E <sub>2</sub> 0.45 1.25	76	29
HONG KONG 1973		
R <sub>7</sub> E <sub>7</sub> 0.45 1.25~0.75	80~90	300
R <sub>2</sub> E <sub>2</sub> 0.9~1.2 2.25		
R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> 0.9~1.2 4.5		
R <sub>7</sub> E <sub>7</sub> 2M → R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> 0.45 1.25~0.75 0.9~1.2 4.5		
M. Zierski 1973		
R <sub>7</sub> E <sub>7</sub> 3M → R <sub>2</sub> E <sub>2</sub> 0.6 1.25 1.2 2.5	98	100
R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> 1.2 2.5	99	101

注: 略号は表1に同じ。

図3 培養陰性化率(再治療, 6ヵ月後)



注: 1) 薬剤名の略号は図1に同じ。  
 2) CPはCPM 1日1g 毎日2ヵ月間, その後は1日1g 週2日, KMは1日2g 週2日, 他は普通量毎日。

者 96% で間欠の方が劣っている成績であった(中等症では1次, 16次ともに差がなかった)。初回治療ではINHが主役であるだけに遅延代謝型の少ない日本では外国ほどには間欠法はよい成績をあげえないように感ぜられる。

c) 毎日法→間欠法: 最初の2~6ヵ月間をS<sub>7</sub>H<sub>7</sub>P<sub>7</sub>,

S<sub>7</sub>H<sub>7</sub>E<sub>7</sub>, H<sub>7</sub>R<sub>7</sub>E<sub>7</sub>などの毎日法ののち間欠法に切り替えた外国の諸報告はいずれも毎日法が終わった時点での90%以上の菌陰性率を間欠法でよく維持している。

以上のような初回治療における比較実験の成績から考察するに重症例を対象にした場合の化学療法は従来の1次薬3者あるいはそれを少し改変した3者併用で開始し効果の疑わしいときは早目に治療方式の切り替えをしながらできるだけ早く菌を陰性化させ、陰性の状態を間欠法で維持する方法が最良であろうと思われる。初回治療の失敗をなくすることは決して夢ではなからう。

B. 再治療

a) 毎日法: 図3は再治療の高度進展例に対して未使用2次薬を使った6ヵ月後の培養陰性化の成績である。どの治療方式も90%の線を越えることができなかった。「7次」でみるように再治療の場合も1剤<2剤<3剤の差はつきりしている。「13次」ではRFPの他に有力な未使用薬を2剤もつた症例がほとんどなかつたので仕方なく2者併用にしたがRFPを含めた3者併用に期待している。

b) 間欠法: 間欠法ではRFPを使った実験が多い。表2の成績では日本でも外国でもRFP大量の間欠法は普通量の毎日法と差がないがRFP普通量の間欠法は毎日法に劣っている。RFPの大量間欠法には副作用の心配があるし日本の成績では菌陰性化率が低い。

再治療においても治療の考え方は初回治療と変わりがないと考えられるが手持ち薬剤の数が初回治療より少ないうえに重症例が多いので初回治療のときより病気に對する治療効果の更に深い読みが要求される。

3. 抗結核剤の1回および分服投与法の比較

国立療養所中野病院 吾妻洋

抗結核剤の投与方法として、当院では昭和43年3月1日以来1日分の化療剤全部を1日1回同時に内服(注射も同時, PASは10g 1回に飲めない者だけ分2または減量)する方法に切り替えて現在に至っている。

1回法の治療効果を知るために従来の分服法との比較を入院症例について行い<sup>1)</sup>, 更にアンケートによつて通院例の服薬方法に対する意見ならびに実状を調査した。

臨床成績

1) 1回群としては昭和43年3月から1年間, 分服群は41年3月から1年間の入院症例で入院から1年間に開始した化療を対象とした。ただし化療開始時菌(+)例に限つた。化療変更または手術を加えた時点までをそ

の化療期間とし, 新しく変更した化療はその変更の時点で菌(+)であれば新しく1例とした。服用中の化療剤の1~2剤を中止し残りをそのまま続けた場合は同一化療とみなしたが, 新しく1剤を追加したときは化療変更とした。

以上の条件で集計した症例は分服群352例394化療, 1回群393例443化療で, 両群の症例構成は男女別, 既治療の有無, 病型, 空洞の大きさ別ともに非常によく似た分布を示した。

2) 同一化療を6ヵ月以上続けた症例について, 連続3ヵ月以上菌培養(-)が続いたものを菌(-)化した菌(-)化率は分服群327例中272例83%, 1回群348例中313例90%で1回群がわずかに高い菌(-)化率を示し



図1 菌陰性化率

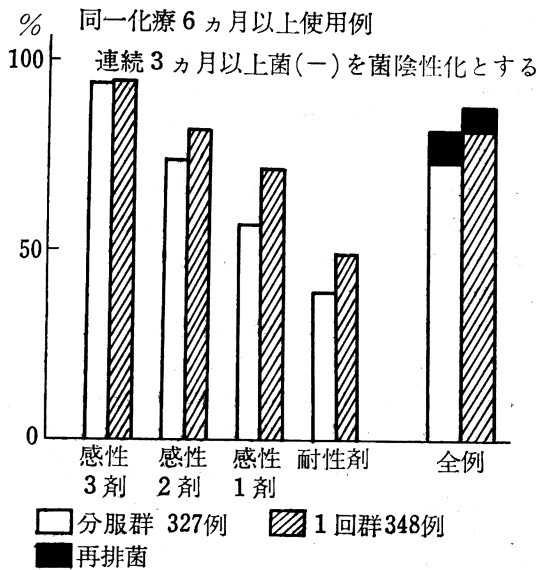
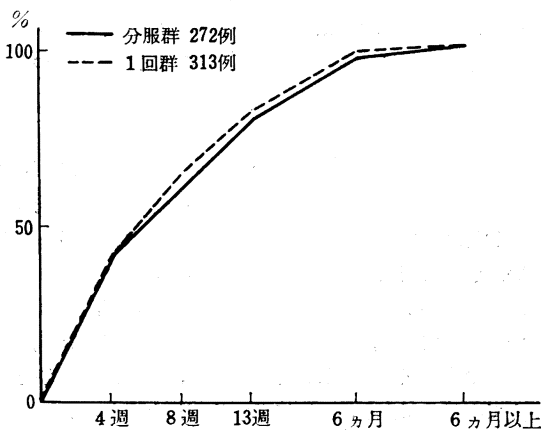


図2 菌陰性化までの速さ



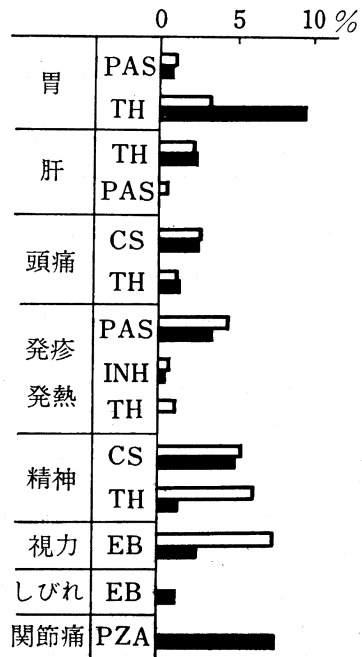
たが統計的には有意差(危険率1%)を認めない。また再排菌についても分服群30例9.2%, 1回群21例6.0%で後者がわずかに少なかった。

次に化療開始前の耐性基準(1%小川培地, Proportion method)をSM 4 mcg 1%, PAS 0.5 mcg 1%, INH 0.1 mcg 1%, KM 20 mcg 20%, TH 10 mcg 10%, CS 20 mcg 30%, EB 2 mcg 20%, RFP 10 mcg 1%として区分した併用感性剤数別の菌(-)化率は図1のとおり併用感性剤の数によつて左右されるが、同一感性剤数の中では両群間に統計的に有意差を認めない。

更に病型別, 総合空洞径別, 最大空洞径別に区分しても同様両群間に有意差を認めない。

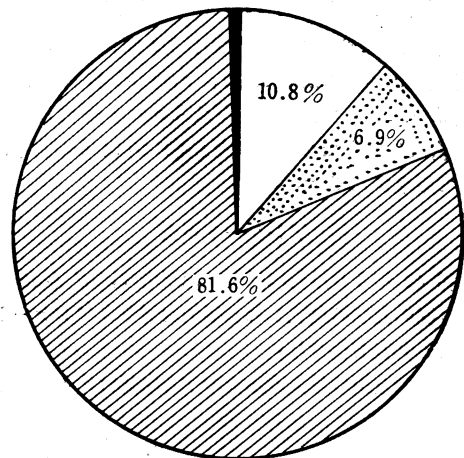
同一化療を6ヵ月以上使用し, 菌(-)化した症例の菌(-)化までの速さは両群ほとんど一致した曲線を示した(図2)。

図3 副作用



分服群 394例中42例 10.7% (白)  
 1回群 443例中41例 9.3% (黒)

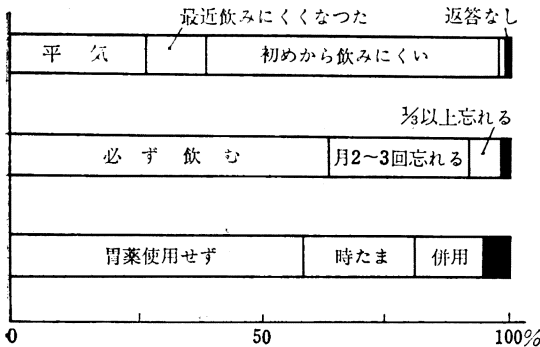
図4 服薬に対する意見(1,166例, 昭和47年12月)



1回法が忘れない (斜線)    同じ (点線)  
 毎食後が忘れない (白)    返答なし (黒)

3) 化療期間6ヵ月未満の症例(分服群67例, 1回群95例)の化療変更理由は化療開始前にすでに耐性剤であることが判明したによるものが分服群39%, 1回群45%で両群ともに最も多くを占め, 1回法と関係すると思われる副作用による変更はそれぞれ4.4%, 4.2%, 新しい薬剤の追加は10.5%, 8.4%, 耐性出現1.5%, 2.1%でいずれも両群間に差を認めなかった。

図5 PAS 10g 1回内服(350例)の実状



4) 副作用は対象薬剤を中止(一時中止を含む)するに至った症状だけを副作用として集計した。分服群42例10.7%, 1回群41例9.3%であるが、症状別・対象薬剤別の出現状況は図3のとおりである。THによる胃腸障害が分服群95例中3例3.2%, 1回群84例中8例9.5%で1回群が多く、他にEBによる下肢のしびれおよびPZAの関節痛が1回群に各1例(1.1%, 7.7%)ある他は、いずれの症状も分服群に高率であった。しかしどの項目についても両群間には統計的に有意差は認めなかった。

#### 服薬状況調査

昭和46年7月および47年11月の2回入院中の症例の服薬状況を調査した。PAS 10g 1回内服可能はPAS Ca塩内服者では第1回266例中238例89.5%, 第2回718例中201例92.2%であり、PAS Al塩でそれぞれ23.9%, 68.1%であった。TH 0.5g 1回内服可能は78.4%, 66.7%で2回の調査ともかなりの高率に1回法で服用されていた。

#### アンケート調査

昭和43年3月以後に退院した患者で、47年12月の1ヵ月間に当院に通院した全症例を対象にアンケート用紙による調査を行った。

1,166例全例の服薬方法に対する意見は「1回法が服

薬を忘れにくい」952例81.6%, 「毎食後服薬の方が忘れにくい」126例10.8%, 「同じ」81例6.9%, 「返答なし」7例0.6%であった(図4)。このうち調査時PAS服用中のものは534例であるが、PAS服用中のものだけについては順に413例77.3%, 62例11.6%, 54例10.1%, 5例0.9%でやはり1回法が忘れにくいとする意見が目立つて多かつた。更に「飲みやすい内服法」の設問に対してPAS内服中の534例では1回法318例59.6%で以下順に14.8%, 24.3%, 1.3%と明らかに1回法に高率の支持を示した。

これら534例の実際のPAS内服方法は10g 1回内服350例65.5%, 分服83例, 10g以下に減量服用63例, 返答なし38例であるが、実際に10gを1回に内服している350例のPASに対する実状は図5のとおり平気で服用できるのは97例27.7%にすぎず、ほとんどが飲みにくいのをがんばって内服を続けているが、223例63.7%は必ず服用しており、月に2-3度程度忘れることがあると返答した100例を加えると実に92.3%がほとんど確実に服薬していることになる。一方これらの症例で胃腸薬を併用しているのは49例14.0%だけであつて、206例58.9%は胃腸薬を使用していない。つまり大部分の症例はPAS 10gを1回に内服可能であつた。

#### 結語

われわれは(1)SMは昔から1日1回法で施行している。(2)二次薬は血中濃度が低いから分服では効果が劣るおそれがある。(3)1日1回なら服薬の監視がしやすい。(4)自宅療養者は服薬を忘れにくい。との理由から昭和43年3月以来1回法を実施しているが、臨床成績を比較して効果、副作用ともに分服法と差がないが、1回法の方が服薬を忘れにくいことは、確実に服薬させる点で有意義であり、推奨に値する方法と考える。

#### 文献

- 1) 馬場治賢・吾妻洋: 結核, 47: 221, 1972.

## 4. 適正な化学療法の間

大阪府立羽曳野病院 山口 亘

結核治療における適正な化学療法期間を明らかにすることを目的として、次の諸事項につき検索を試みた。

1) わが国の結核化学療法は、欧米と比べ、強力な併用療法を長期間続ける傾向にある。そこで、長期治療継続例の実態を究明すべく、大阪府下の1保健所管内で受中療の患者につき、これまでの経過と公費負担申請時のX線所見等から現状を分析した。昭和47年末現在受

療中の1,787例中、4年以上化学療法を受けているものは表1のごとく372例(20%)で、そのうちの1/4は10年以上治療を続けていた。菌あるいはX線所見の経過が不明のため要医療とした症例もあつたが、調査時に十分要観察ないし観察不要と考えられた症例は235例で、4年以上治療継続例の63%にのぼり、病巣が不活動性になつて後も、慎重のあまり必要以上に長期にわたつて治

Fig. 1. Post-treatment Relapse Rate According to Duration of Chemotherapy in Non-cavitary Cases (Life table method)

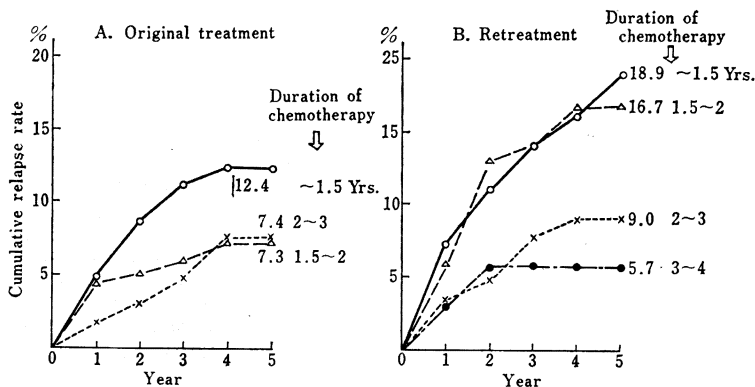


Fig. 2. Post-treatment Relapse Rate According to Duration of Chemotherapy after Cavity Closure (Life table method)

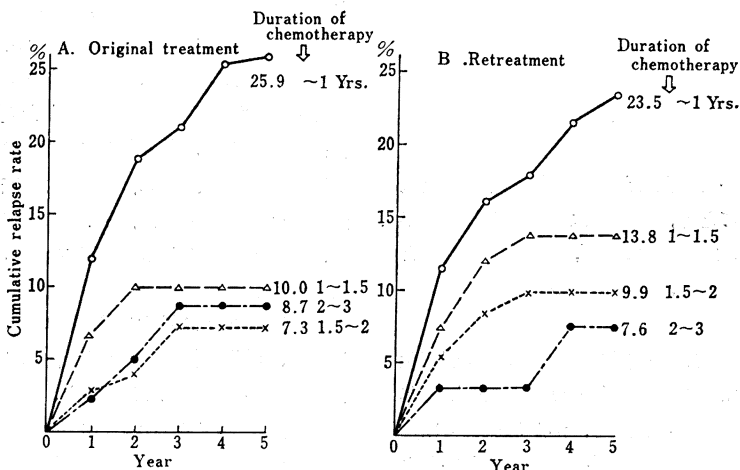


Table 1. Actual Condition of Patients Continuing Medication for Over Four Years at a Health Center in Osaka Prefecture

Duration of treatment	Number of cases	Cases requiring medical treatment	Cases requiring periodical check
4 to 6 years	163	57 (35.0)	106 (65.0)
7 to 9 years	113	40 (35.4)	73 (64.6)
Over 10 years	96	40 (41.7)	56 (58.3)
Total	372	137 (36.8)	235 (63.2)

療を継続している症例が相当数あることを認めた。これら4年以上の長期受療例のうち、全経過を通じ空洞を認めなかつた76例では、その96%が医療不要と考えられた。空洞閉鎖例76例では77%が要観察以上の状態にまで改善しており、その多くは、空洞が濃縮化あるいは線状化して後、かなり経過した症例であつた。菌陰性空洞例147例については、菌陰性化後の治療期間が1~3年の59例では、なお55%が要医療と考えられたが、これらのうちには外科療法の適応と思われる症例が多数含

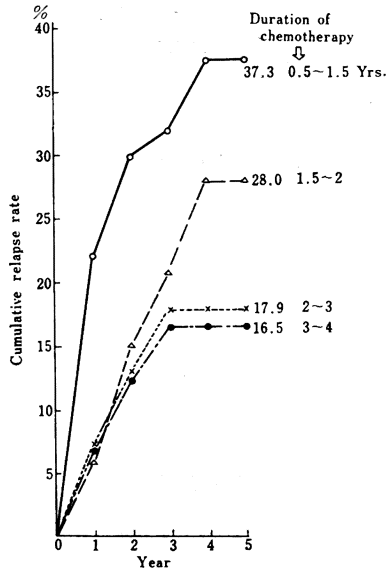
まれていた。しかし、全例では70%が医療不要と考えられ、空洞壁が菲薄化し、病巣の長期にわたつて固定化した症例が多数を占めていた。

ところで、これら要観察ないし観察不要と考えられた症例の調査時点での治療内容は、235例中56%もがKM, CS, TH, PZA, EB等の二次薬を併用しており、このような長期にわたり濃厚な治療を漫然と続けることは、副作用の点からも避けるべきである。

2) EB, RFPを除く通常の化学療法を行つた際の適正な治療期間を明らかにする目的で、治療を終了した初回治療1,353例、再治療1,081例の遠隔成績を直接検診により調査し、治療期間と悪化との関係を検討した。治療終了後の悪化率は、治療期間別にlife table法による5年後までの累積で算定した。

初回治療無空洞例793例については図1Aのごとく、治療期間が1年6カ月未満の症例の5年後の悪化率が12%であるのに対し、1年6カ月~2年、2~3年でもに7%となることから、初回無空洞例の標準的な治療

Fig. 3. Post-treatment Relapse Rate According to Duration of Chemotherapy after Becoming Open Negative Status (Life table method)



期間は2年前後でよいと考えられる。再治療無空洞例635例では図1Bのごとく、悪化率は1年6カ月~2年でなお16%と高く、2~3年で9%、3~4年で5%となり、初回例より1年長く、3年前後の治療継続が必要と考えられる。

初回治療空洞閉鎖例477例の閉鎖後の治療期間別悪化率は図2Aのごとくで、1年~1年6カ月で10%、1年6カ月~2年で7%となることから、かかる症例では、閉鎖後少なくとも1年6カ月の化学療法が必要といえよう。再治療空洞閉鎖例324例については図2Bのごとく、閉鎖後の治療期間が1年~1年6カ月で悪化率は13%と高く、1年6カ月~2年で10%を割り、初回例より6カ月長く、2年程度の化学療法を続けるべきと考えられる。

菌陰性空洞例216例の菌陰性化後の治療期間別悪化率は図3のごとく、2年までのものでは28%以上の高率を示し、3~4年でも16%の悪化をみた。このことは、これらの症例に外科療法の適応例が多く含まれていたことを示している。菌陰性空洞例を内科的に治療する場合は、空洞壁の早期に菲薄化した症例を除き、菌陰性化後3~4年の治療継続が必要と考えられる。

3) 治療期間の短縮を目的として、初回治療菌陽性有空洞例67例にSM・INH・RFP併用療法を行い、背景因子の類似したSM・INH・PAS併用の67例を対照に経過を比較観察した。両群の治療方式は表2のごとくである。治療開始後6カ月間の経過をみると、RFP群では

Table 2. Drug Regimens for the Two Groups

Group	Drug regimens		
	1~6 months	7~12 months	13~18 months
SM・INH・RFP	SM 1 g daily for 2~3 months and twice weekly thereafter INH 400mg daily RFP 450mg daily	INH 400mg daily PAS 10 g daily	No treatment
SM・INH・PAS	SM 1 g daily for 2~3 months and twice weekly thereafter INH 400mg daily PAS 10 g daily	→	→ or INH 400mg daily PAS 10 g daily

対照群に比し、早期の菌陰性化とX線像の改善が認められた。昭和49年3月現在、RFP群の20例はすでに治療目的を達成して経過の観察に入ったが、これまでのところRFP群に悪化例はなく、対照群には治療開始後15カ月と17カ月に空洞再開例をそれぞれ1例、19カ月に再排菌例を1例、計3例の悪化を認めた。

更に症例数をふやし、経過を追跡していく予定であるが、これまでの成績は、RFPを含む初期強化治療により、治療期間短縮化の可能性を示すものと考えられる。

4) 再治療例に対するRFP服用の適正期間を検索するため、RFP併用後4カ月以内に菌陰性化をみ、6カ月間RFPを服用した130例と、12ヵ月間服用を続けた51例との治療7カ月以降18カ月までの再排菌の状況を観察した。RFP併用開始時におけるX線所見では、両群の間に差は認められず、また4カ月以内の菌陰性化も両群ほぼ同様に経過した。併用薬剤およびRFP中止後の使用薬剤中の感性薬剤数にも両群に差はなく、感性薬剤なしは6カ月群23%、12カ月群25%であった。

RFP併用開始後7~18カ月までの再排菌状況は6カ月群で10%、12カ月群で15%と、12カ月群にやや高い結果となった。再排菌の起こる時期は、RFP併用の中止、継続にかかわらず、服用後7カ月目、次いで8カ月目に多いという同様の傾向を示した。

ところで、再排菌例中それが1回のみで、その後18カ月まで菌陰性を持続した症例は12カ月群に明らかに多く、1回のみ再排菌例を除いて両群の再排菌率を比較すると、12カ月群では5%、6カ月群では9%となり、早期菌陰性化例にRFPの服用を12カ月継続することは、6カ月で中止するより有効といえるようであるが、更に将来検討する必要があると考えられる。

### 5. 治療期間の短縮を考慮した薬剤の選択

結核予防会結研附属療養所 木野 智慧 光

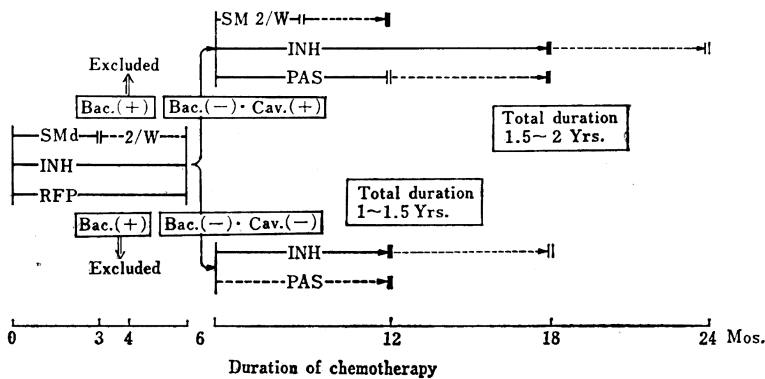
演者の担当テーマは「薬剤の選択」についての考え方であるが、単に強力な処方を選ぶということであれば、過去の龐大な数の対照実験から、各種治療方式の優劣、個々の抗結核薬の序列がほぼ明らかにされている今日、あまり問題はないと思われる。要するに副作用が重複せぬ感性的な薬剤を、強力なものから順に幾つか選んで配合すればよいということになろう。

演者は化学療法の総合効果は「処方の強さ/病状×治療期間」で現されると考えており、病状が同じなら、処方が強力になるほど、それだけ短い治療期間で同じ効果が得られる道理である。また化学療法の本質から考えて、同じ強力な処方でも、それが病巣内菌量の多い治療初期に与えられるほど効率的なことはいうまでもない。

そこで演者は「INH・RFP・SM」という現在考えるもつとも強力な処方を初回例の初期治療に導入することによつて、従来的一次薬3者併用で治療を開始した時代の遠隔成績から決定された1.5~3年という標準的な治療期間を1~1.5年程度に短縮しえないものかを検討すべく、Fig. 1のごとき pilot study を計画した。1~1.5年という治療期間は、現在進行中の東アフリカにおける短期(6カ月)治療実験の近接成績などを参考にし、これに日本の現状を勘案して決定したものである。

残念ながら本方式の遠隔成績を本シンポジウムまでに明らかにしなかつたので、結核予防会化学療法協同研究会議が過去十数年にわたつて追求してきた外来における軽症初回治療例約2,200例の遠隔成績と、5年前から

Fig. 1. Scheme of Clinical Trial of Shortening the Duration of Chemotherapy



Patients: Previously untreated cases aged 15 years or more with cavitory and/or smear positive pulmonary tuberculosis.

Fig. 2. Cumulative Relapse Rate after Chemotherapy of Different Periods with More or Less Potent Regimen for Fresh Minimal Pulmonary Tuberculosis (Gakken B type)

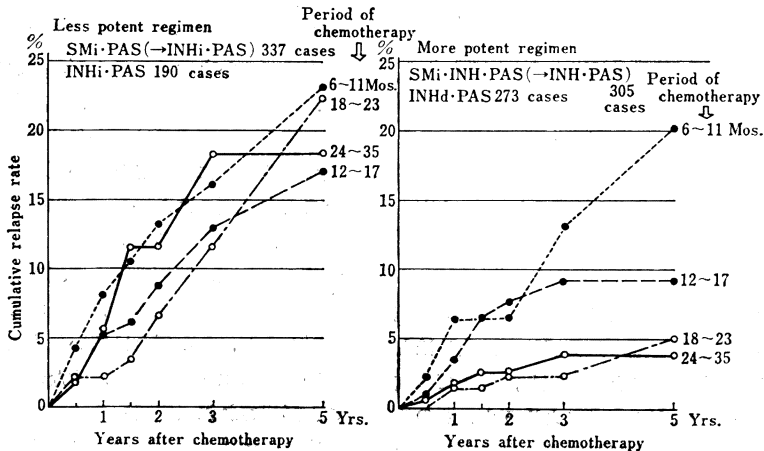


Fig. 3. Cumulative Relapse Rate of Open Negative Cases by the Number of Potent and Sensitive Drugs Included in Regimens which Contributed to Negative Conversion

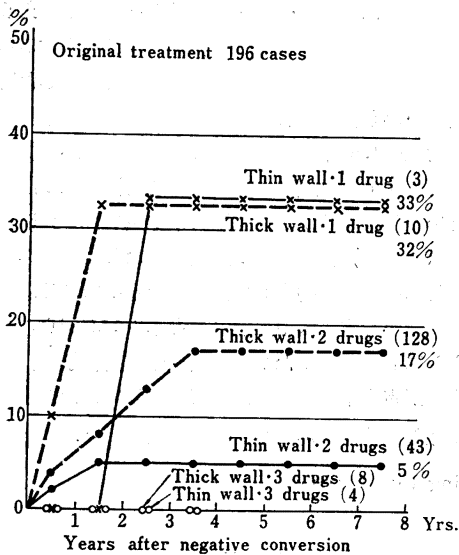
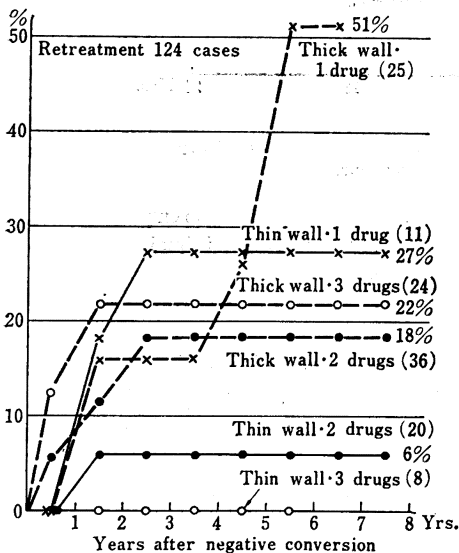
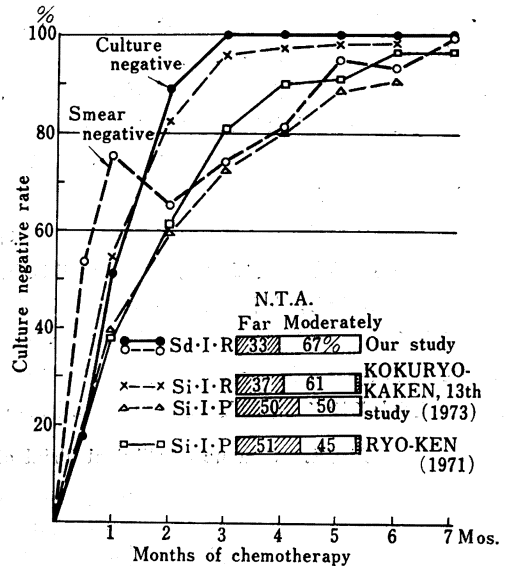


Fig. 4. Cumulative Relapse Rate of Open Negative Cases by the Number of Potent and Sensitive Drugs Included in Regimens which Contributed to Negative Conversion



行っている同じ共同研究組織による菌陰性空洞約400例の長期観察成績から、治療初期の処方が強力になるほど治療期間を大幅に短縮しうることを立証し、併せて少数例ではあるが「INH-RFP-SM」方式による6カ月間の治療成績から、上述の治療期間内で治療目的を達成しうる

Fig. 5. Culture Negative Conversion Rate by the Regimen with INH-RFP-SM Compared with Standard Triple Regimen with Primary Drugs for Previously Untreated Moderately or Far Advanced Cases



公算の大なることを類推しようとした。

まず軽症結核であるが、NTA 軽度で学研B型の未治療肺結核患者に対する4種の処方—①SM間欠・PAS (INH間欠・PAS移行例を含む)、②INH間欠・PAS、③INH毎日・PAS、④SM間欠・INH・PAS (INH・PAS移行例を含む)—に対する治療終了後の累積悪化率(主としてX線上の悪化)を治療期間別に検討したところ、①・②と③・④の間には明瞭な差を認めるが、①と②、③と④はそれぞれ近似した値を示したので(図略)、①+②を弱い処方群、③+④を強い処方群としてまとめ、それぞれ治療期間別の治療終了後の悪化率を示したのがFig. 2である。この図には弱い処方群では治療期間の長短による遠隔成績の差はないが、強い処方群では治療期間の延長に伴い再燃率は著明に低下する(ただし2年以上は頭打ちとなる)ことが示されているが、それよりも、左右の図を対比すると、強い処方方で1~1.5年治療した場合の遠隔成績は弱い処方方の2~3年治療の成績を上まわることに注目されたい(各群の背景因子に問題となるような偏りはない)。新鮮病変を主体とする軽症結核では、この程度の処方の強化で、同一治療効果を期待するとすれば、治療期間をほぼ半減しうることになる。同様のことをやや安定したCB型の軽症結核についても検討したが、この場合は弱い処方での1.5~3年治療を強い処方では0.5~1年、すなわち約1/3に短縮しうることを示された(図略)。

次に菌陰性空洞例について菌陰性化に寄与した処方

含まれる強力感 性 剤 (INH, SM, KM, EB, TH が大部分。PZA, PAS, SF は強力剤に算入せず) の数によつてその後の経過にどのような差異が生ずるかを検討した (Fig. 3, 4)。この図は治療開始時または処方変更時、排菌の確認された症例で、化学療法によつて6カ月間菌陰性の持続した空洞残存例の菌陰性化後の経過を、X線上の悪化と再排菌を併せた累積悪化率で示したもので、大部分が治療継続中の観察である。菌陰性空洞例の予後は化学療法の初、再と空洞壁の厚薄によつて著しく異なるが、空洞壁厚については、従来の検討で4mmを境として予後に明瞭な差を認めているので、壁厚一様に3mm以下の空洞 (薄壁空洞) と一部でも4mm以上の部分のあるもの (厚壁空洞) とに分けて検討したが、それぞれの中で菌陰性化に寄与した強力感 性 剤が多いほどその後の悪化は著明に低下することが明瞭に示されている。こ

の場合具体的な短縮期間は明示できなかつたが、空洞残存例においても初期治療が強力になるほど治療期間を短縮しうることは想像に難くない。

最後に有空洞もしくは塗抹陽性の初回治療例 (36例) に対する INH・RFP・SM の最初の6カ月間の菌陰性化率を、最近国療化研および療研が行つた類似の症例に対する一次薬3者併用の菌陰性化率と対比させて Fig. 5 に示したが、「SM 3カ月毎日・INH・RFP」方式では3カ月以内に100%菌陰性化しており、一次薬3者併用に比べて培養陰性化の著しく早いことが特徴的である。

以上の成績を総合すると、INH と RFP を含む方式の導入により、従来一次薬のみによる治療において適正と考えられていた治療期間を相当大幅に短縮しうることは確実で、少なくとも初回治療例の大部分を1~1.5年で治しうる公算は大きいと推定される。