

## 総 説

## 結核の化学療法とその研究の動向

砂 原 茂 一

国立療養所東京病院

受付 昭和 51 年 3 月 15 日

RECENT TREND IN CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS;  
A CRITICAL REVIEW

Sigeichi SUNAHARA\*

## 1. 化学療法研究の状況

今や結核の世界は化学療法の支配下にあるようにみえる。安静も栄養も不必要だという Fox の宣言を実証的に否定することは容易でないようだし、外科手術の件数は著しく減少した。診断の面でもX線の比重よりも菌の比重が圧倒的に強くなり、世界を風靡した NTA 分類もついに姿を消すに至った。結核が殆んど何らの留保条件なしに感染症として通用するようになった。

ところがこのような化学療法のヘゲモニーが結核研究を平板にし結核という病気を魅力の少ないものにしていくうらみがなくもない。つまり未知であり、不治であり続けた時代のように結核が臨床家にとつても研究者にとつても challenging ではなくなつたらしいのである。

第50回の日本結核病学会の一般演題をみると化学療法関連が20題、免疫・アレルギー関連が同じく20題であることははなはだ象徴的である。結核の分野での日常的努力が化学療法に結集され、研究室的探求は免疫・アレルギーに代表されているようにみえるのである。後者は結核研究における歴史的課題であるが最近の細胞性免疫研究の目覚ましい進展にさいし結核は格好の舞台を提供しているわけである。しかもこの分野での研究成果が結核自身の臨床にはほとんど全く役立つていないことは見事なくらいである。おそらく化学療法というものがなかつたら最近の免疫学的達成を結核治療に結びつけようとする試みが、それがどれほどはかない努力であつても、執拗にくり返されるにちがいないのであるが、今やそのような試みに没頭する酔興人は1人も見出すことはできない。むしろ BCG の不治の病一がんへの応用に血道をあげているのである。

それなら化学療法だけで結核の治療が100%目的を達しうるかという点も必ずしもそうではない。私達の療養所において現在化学療法の対象となつている患者のうち外科療法予定は4.8%、差し当り化学療法でも外科療法でも目的を達し難いと考えられているものは10%、あわせて15%は途方にくれているのである。このような患者に対しても新しい化学療法剤の出現を漠然と期待して待機しているのが多くの臨床家の本音であつて、安静療法や栄養療法やあるいは免疫療法に大きな期待をかけている人は少ない。新しい画期的な抗結核剤が出ないとしても、現在のこの種の患者が死にたえれば問題が早晩かたづくであろうと達観しているからでもあるだろうか。つまり化学療法のいきつくところまでが結核の治療の範囲で、そこまですべて結核の治療が終わるらしいのである。

結核の治療は今や一次方程式の世界である。challenging であるはずがない。

## 2. 臨床試験の意味

結核の研究が平板な印象を与えるのは化学療法一辺倒であるだけでなく、その化学療法そのものがはなはだしくステレオタイプ化しているからである。日本では結核予防法の医療基準（今や存在するが支配しなくなりつつあるが）が公費負担という圧力をふりかざして一定の治療方式を強要してきたし、今日結核対策・結核研究の最前線となつている東南アジアやアフリカでは経済的条件に強く規制されて、社員食堂の定食的な化学療法のメニューが張りついているのである。

SM, KM は蛋白合成, PAS は葉酸代謝, RFP は DNA dependent RNA polymerase 活性の阻害というような作用機序の違いがほとんど全く臨床に活かされて

\* From the Tokyo National Chest Hospital 3-1-1 Takeoka, Kiyose city, Tokyo 180-04 Japan.

いないし、Mitchison や Fox が殺菌的な薬剤と発育抑制的な薬剤の違いを説き、また細胞外の菌にだけ効果の期待される薬と細胞内の菌にも働く薬のあることはよく知られているが、それらは日常診療における抗結核薬選択の直接の拠り所、あるいは併用の根拠とはなっていない。Fox らの好んで用いる殺菌力指数とでも呼ぶべき数字も教育的ないし説明の便宜以上には出ていないようにみえる。

結核の化学療法においては「質」の問題が消去され「強さ」の問題だけが支配しているがごとくである。そして「強さ」の方法論としては臨床試験が幅をきかせている。何百人という症例をあつめ1人1人の患者の個性を無視し、1人1人の医師の創意を抑圧して型にはまつた試験を強制し、それから導かれた結論の上に立つて同じく1人1人の患者の個性を無視し、1人1人の医師の創意を抑圧して、国家権力によつて画一的な治療法の絨毯爆撃を強行する——1人1人の患者に個別に対応するように教育された今日の臨床家がこのような状況に本能的反発を感じるのは無理もない。

その上、現代医学研究の主流は生化学、免疫学、分子生物学などである。臨床試験などは biologist としての医学者が身を入れるべき分野ではなく、統計屋にまかせておけばいいと考える人もあるであろう。そのような雰囲気の中では結核の研究、ことに化学療法の研究の状況が challenging なものとして受け取られがたいのも怪しむに足りない。

しかし医学とは何かという根本的な問いかけに正しく答えようとするれば「人間の医学」の方法論としての臨床試験を無視するわけにはいかない。in vitro, in vivo の情報を無条件に人間である患者の治療に外挿することは種差を別としても人間という存在のかけがえなさを考えれば科学的、倫理的に許しがたいことだし、1人1人の患者を重んじるといつても、「重んじる」という気持ちだけではえらばれた治療が科学的に正しいという何らの保証にはならないし、治療の個別化のためにはまず治療の一般法則を踏まえていなくてはならないはずであるからである。その上、臨床試験は一般法則、要約値を与えるだけで臨床に一番大切な匙加減に役立たないときめてかかるのも独断である。1つの薬剤に1つの臨床試験ですませているわけではないのである。患者と病気の側のいろいろな条件、いいかえると背景因子で層別した1日の服用量、服用リズム、服用期間などを変えらることによつて個別化へのたえざる接近がはかられているのであるから臨床試験は匙加減に対する重要な基礎情報源でもあることを容認しなくてはならない。

患者が医師を訪れ、病院に入院するのは治療のためである。細菌学的研究、免疫学的研究、生化学的研究、生理学的研究そしてあらゆる診断的手続は究極において治

療に結びつかなくてはならない。もちろん近視眼的な実用主義的研究よりも一見迂遠な「研究のための研究」の方がしばしば人類の福祉により大きく貢献することがあるというパラドックスを否定することはできないけれども、基礎情報を臨床の実際につなぐための地道な研究の重要さも同時に尊重されなくてはならない。

基礎研究は臨床医学の進歩のための不可欠の条件であるけれどもそれはいわば仮説の提供である。それが臨床的真実となるため、いいかえると患者の幸福に結びつくためには臨床試験が必要なのである。治療の進歩のためには基礎研究者の旺盛な想像力、活発な仮説設定能力に期待しなくてはならないが、同時にそれが果して臨床的真実として容認できるかどうかを決定するための厳正な臨床試験が整備されていなくてはならない。臨床医学の健全な発達はこの2つの研究方法のバランスの上に成り立つ。SM の臨床導入に際し対照試験のための方法論を確立した B. Hill の功績は Flemming による Penicillin の発見に劣らないイギリス医学の誇りであるといわれるのは決して誇張ではない。

分子生物学的研究だけを重んじ臨床試験を軽蔑するような人は本当の医学者とはいえない。がん治療薬の研究などは分子生物学的研究のレベルに低迷している現状であつて、厳しい臨床的評価が行なわれていないので不当に甘やかされている。したがつて、果して患者のための治療となつているかどうか疑わしいと思われる。一方、結核化学療法の方は組織的な臨床評価が確立してしまつたので基礎研究への意欲がかえつて枯渇しようとしていることへの反省が必要な段階にあるといえよう。

### 3. 抗結核剤の序列

現在私達は十数種の抗結核剤を持つているから結核化学療法の最も重要な戦略はそれらの選択、組合せである。その場合の拠り所となるのは個々の薬剤の結核菌に対する作用の強さと質とである。宿主組織への直接作用——ある薬剤は瘢痕治癒に導きやすい、ある薬剤は充実空洞をつくりやすい、またある薬剤が開放治癒を起しやすというふうな——を容認するに足る十分な根拠は今のところ存在しない。たしかに近來開放性治癒が多くなつたけれどもこれはむしろ、化学療法一般が強力になつたために細菌学的治癒と形態学的治癒の乖離が起つたものと考えべきである。in vivo 菌と in vitro 菌の差異については金井<sup>1)</sup>の興味深い研究があるし、菌の細胞内と細胞外の所在による抗菌力の差もあるし、病巣の組織学的条件の差も化学療法の効果に無関係ではないであろうし、pharmacokinetics、作用機転の違いも無影響ではないであろう。しかし今日までのところ、これらの基礎情報は化学療法の現実に具体的に結びつくまでにはなつていない。選択と併用の法則性を in vitro で確立

しようとした、たとえば Trnka<sup>2)</sup> などの試みがあるが十分成功しているとはいえない。IUAT の治療委員会において Grosset らによつて提案された抗結核薬の序列(砂原<sup>3)</sup>)も主として基礎データに基づくものであるが、

十分臨床的に信頼するに足るものではない。

薬剤は物質性、生物活性、臨床有用性の3層構造をもっている(砂原<sup>4)</sup>)が最終的評価は臨床的有用性によつて定まるものであるから、*in vitro*, *in vivo* 実験の情

表 同時比較臨床試験による抗結核薬の評価 (国療化研)

評 価	比 較 方 式	培養陰性化率 (移動平均) %		国療化研 番 号
		3 月	6 月	
INH>SM	INH <sub>7</sub> +PAS INH <sub>2</sub> +PAS SM <sub>2</sub> +PAS (初)	71.3 (56.3)	85.7 (62.2)	1次
		67.1 (41.0)	82.9 (71.2)	
		52.1 (41.2)	75.0 (60.4)	
PAS=PZA>SF	INH <sub>7</sub> +PAS INH+PZA INH+SF (初)	63.3	76.8	3次 A
		63.9	79.1	
		48.0	61.7	
PZA>SF	SM <sub>2</sub> +INH+PAS SM <sub>2</sub> +INH+PAS+SF SM <sub>2</sub> +INH+PAS+PZA (初)	78.1 (61.5)	93.4 (84.8)	7次 A
		74.3 (56.2)	92.7 (88.1)	
		87.4 (79.6)	97.6 (96.5)	
PAS>Tb <sub>1</sub> >DAT	SM <sub>2</sub> +INH+PAS SM <sub>2</sub> +INH+Tb <sub>1</sub> SM <sub>2</sub> +INH+DAT (初)	69.3	91.9	6次
		77.9	87.5	
		65.6	83.3	
PAS=TH	SM <sub>2</sub> +INH+PAS SM <sub>2</sub> +INH+TH (初)	79.9	95.8	10次 A
		77.8	97.1	
EB≥TH>CS*	TH+CS TH+EB CS+EB (再)	62.8	51.7	8次 B
		74.6	85.5	
		48.2	56.9	
SM≥CAP	SM <sub>3</sub> 1g+PAS+INH SM <sub>3</sub> 0.5g+PAS+INH CAP <sub>3</sub> 1g+PAS+INH (初)	81.3 (71.9)	97.6 (95.8)	17次
		81.1 (72.4)	94.1 (93.1)	
		83.1 (76.4)	93.2 (87.0)	
KM=CAP	KM <sub>2</sub> +EB+CS CAP <sub>7-2</sub> +EB+CS (再)	77.1	79.2	10次 B
		75.1	83.0	
RFP>SM>PAS	SM <sub>2</sub> +INH+PAS SM <sub>2</sub> +INH+RFP INH+PAS+RFP (初)	71.2 (56.6)	89.2 (91.4)	13次 A
		93.0 (89.5)	98.6 (95.8)	
		89.6 (89.5)	99.6(100.0)	
RF>TH EB>TH RF≥EB	TH+EB TH+RFP RFP+EB (再)	73.1 (62.1)	86.3 (77.3)	13次 B
		73.4 (72.1)	83.4 (80.7)	
		85.7 (78.1)	90.9 (85.2)	
TuM>VM	RFP+INH+VM RFP+INH+TuM <sub>2</sub> RFP+INH+TuM <sub>7-2</sub> (再)	69.6	63.0	15次 A
		72.6	72.8	
		82.9	79.1	
強化間欠≥標準毎日	SM 0.75+INH+RFP(2m) →INH <sub>2</sub> +RFP <sub>2</sub> (初) SM <sub>2</sub> +INH+PAS	88.3 (83.6)	100.0(100.0)	18次 A
		70.0 (63.8)	97.4 (96.6)	

DAT: Isoxyl TuM: Tuberactinomycin

2: 週2回 7-2: はじめ毎日その後週2回 3: 週3回 他はすべて毎日

初: 初回治療 再: 再治療

( ) 高度進展例

\* 菌陰性化後再陽性 TH+CS 23.3% CS+EB 12.9% EB+TH 3.2%

報は臨床試験によつて追認されるが、少なくともそれと矛盾しないことが認められる限りにおいてのみ治療の拠り所として利用できるはずである。また Trnka らは文献上の対照試験をよせあつめて併用療法の法則を導き出そうとしているが実験計画の条件のまぢまぢの報告をプールして物をいおうとするのであるから歯切れのいい結果がえられていないのは当然である。

私たちが20年続けてきた国療化研の成績を整理して、抗結核剤の臨床効果の序列をうちたてることを試みてみよう。6カ月または1年の経過を図示しようとする多くの紙数を必要とするので、3カ月および6カ月目の培養陰性化率を指標とすることにする(表)。これは Trnka ら<sup>2)</sup>が前者は抗菌力を、後者は耐性出現防止力をあらわすものであると主張しているのをそれと真似たのである。一般には3カ月と6カ月とはほとんど同じ傾向を示しているが8次Bの TH+CS と15次Aでは6カ月には延びがない。

なお断つておかねばならないことは臨床試験による薬効の比較評価には validity と sensitivity という2つの重要な条件があるということである(砂原<sup>3)</sup>)。前者は実験計画と実験管理が正しければ満足させられるが、後者は特に対象である患者の層の選択に支配されることが大きい。あまりにも軽症の対象の場合はどのような弱い治療法でも有効に働き、逆にあまりにも重症な場合はどのような強い治療法にも反応しないから強力な薬剤ないし治療方式と弱力なそれらとの効果の差はあらわになりがたい。したがつて表中効果の差があまり明らかでない場合でも、もつと sensitive な条件を設定すれば差異が著明になる可能性を否定しえないであろう。一般的にいつて薬剤効果の差は全症例群よりも重症群、初回治療よりも再治療の場合にあらわれやすいのである。もう1つの問題点は併用方式間の比較を通じて個々の薬剤の比較を試みようとする点である。いうまでもなく単独療法の場合で比較するのがもつとも sensitive なはずだが結核の場合単独療法は倫理的に許されない。しかも今日の段階では2者併用すらも実施ははなはだ困難である。私たちの資料には2者併用、3者併用、時には4者併用すらも含んでいるが併用剤数が多いほど個々の薬剤評価の sensitivity が低くなり、ことに比較的弱力な薬剤の効果と比較的強力な併用薬の存在下で評価しようとするときは感度の低下は著しいはずである。もつと感度のいい条件の下で実験すれば、例えば RFP と EB の差が更に明瞭になつたかもしれない。そのような難点はあるがおおよそ次のような比較が成り立つ。

- 1) INH>SM
- 2) SM>CAP=KM
- 3) RFP>SM
- 4) RFP≥EB>PZA=PAS=TH>CS

5) PAS>Tb<sub>1</sub>>SF

6) TuM>VM

INH と RFP, SM と KM, PAS と INH または SM, CS と Tb<sub>1</sub>, TuM および VM と他の薬剤などの直接の比較を欠いているから連続的な序列をつくることに無理があるがいささか蛮勇を揮つて整理するとおおよそその序列は、

INH>RFP>EB, SM>KM, CAP>PZA, PAS, TH>CS, Tb<sub>1</sub>>TuM>VM>SF

となる。かつて私が日本医学会総会の特別講演で、

INH>TH, EB, KM, SM, CAP>CS, PAS, PZA>Tb<sub>1</sub>>SF

という序列を提示した(砂原<sup>3)</sup>) が、それとあまり変わらない。しかし Grosset らの下記の提案

INH, RFP>SM, PZA, TH>KM, EB, CS, VM, CAP>PAS, Tb<sub>1</sub>

とは大分趣が異なる。この点については別の場所(砂原<sup>3)</sup>)で論じたからここでは繰り返さない。

すでに述べたように今のところ各薬剤の質ではなく強さを物尺とするしかないし、相乗作用、相加作用、拮抗作用ということも、少なくとも臨床レベルでは確実な証拠に基づいて証明することに成功していないから、さし当つては強いもの同士を組合せた場合は強いと推定した上で臨床試験を組んで実証するしかないだろう。

#### 4. 再評価の問題

現在日本では厚生省による薬剤の再評価作業が進行中で抗結核薬についても大半は終了している。この場合の評価は次のごとく分類される。

(1) 有効であることが実証されているもの

- ① 適切な計画と十分な管理による比較試験により有効。
- ② 従来知られている疾病の症状あるいは経過を明白かつ異断なく軽減あるいは短縮すると認められるもの。

(2) 有効であると推定できるもの

- ① 計画、管理などの点で不十分な試験であつても有効とみなしうるもの。
- ② 従来知られている疾病の症状あるいは経過を軽減あるいは短縮すると推定されるもの(4/5以上の同意)。
- ③ (1)において全員の同意が得られなかつたがなお2/3以上の同意が得られたもの。

(3) 有効と判定する根拠がないもの

結核の化学療法は臨床試験がもつとも早くかつ広汎に行なわれてきた分野であるから(1)の①、(2)の①と(3)のいずれかに分類できるはずである。現行の十数種の抗結核剤のうち(3)と判定されるおそれのあるのは

SFのみであろう。SF単独と化学療法なしとの2群を直接比較した臨床試験がないからSFに全く臨床効果が存在しないとは断定できないが、表(3次A)に示されたように、また上記の序列で示されたように、あるとしても最も弱い効果でしかないと思われるのである。アメリカの再評価の判定には“effective, but”という項目がある。効果はないわけではないが現在ではもつと優秀な薬剤が存在するから却下するという場合である。日本にはこの項目はないが、例えば古典的な形のpenicillinは他のより有用性の高い薬剤が出現しているという理由で(3)と判定された。SFの場合は事情はいくらか異なるが多数の抗結核薬の出揃った今日抗菌力が極めて弱く、日本だけでしか用いられないこの薬剤が存在理由を積極的に主張しがたいであろう。偽薬の意味で用い続けたいという希望はおそらくは少なくはないと思われるが、短期療法の時代に入った今日あいまいな薬剤を長く続けることの意味は少ないと思われる。再評価からすでに脱落したのはTb<sub>1</sub>である。この薬剤はおそらく利潤の低さのゆえに製薬企業側から再評価の申請がなされなかつたので審査の舞台にのせようがなかつたのである。ご存知のように東アフリカ、インドなどBMRC(British Medical Research Council)の影響下の国々で、特にその経済性のゆえに広く用いられているが、日本を含めていわゆる先進国ではほとんど用いられていない。本国のドイツでも製造が中止されており現在はイギリスだけでつくられている。Tb<sub>1</sub>は効果もさることながら副作用の点で忌避されがちであった。開発途上で広く用いられ続けている理由の1つは薬害に対する許容水準の高さのゆえではないかとも考えられたし、一方副作用に関しての人種差の存在も疑われたがMillerら<sup>7)</sup>の広汎な対照試験の結果、人種差は否定された。SFよりはTb<sub>1</sub>の方が耐性患者の治療にさいし有用であると思われるので、私たちは使用見込量をイギリスから輸入して用いているが再評価されなかつたから今後商業ベースでの輸入は不可能である。

### 5. 強力な化学療法

今日の化学療法の課題は強化療法、間欠療法、短期療法の3点に集約される。このうち強化療法はそれ自身としても重要な意味をもっているが、同時に間欠療法、短期療法を可能ならしめる不可欠な前提条件でもある。

化学療法が強力になって組織内の菌が殺菌されれば——そしてその見極めがつけば短期療法の、間欠療法のと目くらまをたてて論ずる必要はないはずである。化学療法を強化するにはINHとRFPというような強力な薬剤同士を併用することが望ましいし、併用薬剤の数を増すことも1つの方法である。INH<sub>7</sub>+PAS<sub>7</sub>の6ヵ月培養陰性化率は79.2%であるがこれにSMを加え3者に

すると95.1%に飛躍する。しかし100%近い陰性化率を示す方式に第4の薬剤を加えてもあまり強化にはならない(表-7次A)。ことにSFとかPZA程度の薬剤の追加では93.4%が92.7%、95.7%となる程度であり意味がない。副作用が増すだけ損である。ただし高度進展例では標準3者の陰性化率が低いからPZAを加える意味がある。RFP、EBを用いない再治療の場合は国療化研の成績では1剤では26.4%、2剤では55.5%、3剤では81.3%であるからこの段階では多剤併用の方向への努力の余地がなおありそうである。一方初回治療でINH+RFP+PAS、INH+RFP+SMを用いると99~100%の陰性化が達せられるからこれ以上強化することは難しい。

しかし、いくら菌陰性化率が高くても薬をやめたら再排菌するようでは困る(表の8次Bの注を見よ)。したがって化学療法の評価には培養陰性化率と再排菌率という2つの物尺が必要になる。一般論として陰性化率の高い方式は再排菌率が低いが、個々の症例について考えると1~2ヵ月で迅速に陰性化したものと5~6ヵ月かかつてようやく陰性化したものとの間に差がないか、小さい浸潤巣の場合といわゆる荒蕪肺の場合との間に差がないか、初回治療と再治療との間に差がないか——などということについては十分な確めがまだなされていないように思われる。化学療法が強力になつたためこのような差が非常に小さくなつたことは確かだが、臨床的に無視できるまでになつているかどうかは軽々しくは断定できない。また再排菌は出現した場合も2~3年以内であり、またその菌は感性であるから深刻に考える必要はないというBMRCの人たちの宣言は初回治療の試験から導かれた結論であるが、例えばINHもSMも耐性になつていてようやくRFPと他の二次薬との苦心の組合せて陰性化したというような症例には手放しで適用されないのではないか。少なくとも日本でこのような難治例についての追認確認が必要であろう。

私は初回・再治療を通じ今日の水準は陰性化率90%、再排菌率2~3%のレベルであるとした(砂原)。強化療法という以上はこの水準を決定的にこえるものでなくてはならないであろう。初回治療の場合はRFP、EBを導入すれば95~100%の菌陰性化率は当然期待できるから原則としては重症例にはRFPまたはEBとSM、INHの併用を用いるべきであつて、この意味では一次薬、二次薬という固定概念を打破すべきである。再治療の際の持駒が少なくなることや外科療法を必要とする場合のことを考えて有力な薬剤を温存しておこうというような考え方は今日ではもはや認されない。再治療や外科療法を必要としないような治し方をしなくてはならないのである。結核病学会の「見解」が出てからも多くの府県では旧来の医療基準を墨守しようとしている。この

ような状況では日本の結核対策の未来は決して明るくない。

一方表に明らかなように再治療の場合の6ヵ月菌陰性化は TH+EB で85%, EB+RFP でようやく90%であるから今のところまだ強化療法の目標に安全に到達しているとはいえないのである。

## 6. 短期療法

もともと結核の化学療法は短期療法から始まつたのである。世界における最初の SM 治療の場合は1クールは10~18日であつた。Veterans Administration の共同研究のプログラムをみても1945年から1949年までの治療期間は2~4ヵ月であつたし、日本でも結核予防医療基準の第1版(1952年)では40~120日に定められていたのである。この時代の方式は SM+PAS という極めて弱いものであつたから菌陰性化率も低いし再悪化率も高かつたので次第に長期療法に移行し、INH+SM+PAS の3者併用が標準方式となつてからも治療期間はむしろ延長の一途を辿り、1年半、2年またはそれ以上となつた。結核は再発の多い慢性病であるという認識がむしろ化学療法時代になつて一層強くなつた趣があり、「念には念を入れる」ことが結核治療の鉄則であるという状況が続いた。菌が陰性化しても5年、6年化学療法が継続されていることが今日でも珍しくない。

ところが先進国における結核の比重が低下し、主として経済的、技術的に立ち遅れた国々の結核に焦点がしばられるようになると経済性と簡便性とが化学療法実施のための不可欠な条件とみなされ、治療期間短縮の可能性が熱心に追及されたのである。もつとも早くかつ組織的に短期療法を手がけた東アフリカ/BMRC の研究の場合でも SM+INH の2者またはこれに PZA や Tb<sub>1</sub> を加えた短期方式が取り上げられているのは、PZA, Tb<sub>1</sub> の抗結核薬としての序列(前出)に照しあわせて考えると、その発想における経済優位は否定しようがない。実際 SM+INH, SM+RFP, SM+INH+PZA, SM+INH+Tb<sub>1</sub> の6ヵ月菌陰性化率はそれぞれ94%, 96%, 98%, 98%で菌陰性化の点に限つていえば SM+INH の2者併用は十分強力であつて第3薬の追加の意味が少くない。しかし再悪化率は29%, 3%, 8%, 22%で SM+INH だけでは十分でなく Tb<sub>1</sub> は弱力であるが PZA は相当有力にみえる。Fox などは PZA の殺菌力の強い強力な薬剤であると考えていることは周知の通りである。しかし1975年の第23回国際結核会議にあらわれた他の短期療法の報告をみると、例えばホンコンの研究では SM+INH+PZA 毎日6ヵ月の菌陰性化率は96%だが、再陽性化率は18%に上つていて東アフリカの報告ほど有望とは思えない。臨床試験の成績は実験計画と実験管理が適正であることを前提とした上で選ばれた標本の種類——層に

強く支配される(砂原<sup>9)</sup>)。Fox などがよく引用する国療化研7次Aの初回治療における3者と3者+PZAと3者+Tb<sub>1</sub> との比較では、6ヵ月菌陰性化率(高度進展例)はそれぞれ84.8, 88.1および96.5%で Tb<sub>1</sub> は弱いが PZA は併用薬として相当有力なようにみえる。しかし PZA そのものの序列としては INH+PZA と INH+PAS がほぼ同じである(表-3次A)し、高度進展だけでなく全症例を扱うと3者と3者+PZA の間には6ヵ月では有意差がないのである。

しかし INH と RFP を含んだ初回治療の場合は6ヵ月ではほぼ十分であることは今回の学会での他の国々からの報告を見ても容認できることのようにである。今後の短期療法の問題点は、

1. 必要にして十分な期間
2. INH, RFP 以外の薬剤の場合
3. 再治療の場合

にあると考えていい。期間についてはメキシコ学会にあらわれたイギリスの報告では INH+RFP+SM または EB の場合、再悪化は9ヵ月治療では0であるが6ヵ月治療では数%あらわれている。再現した菌が感性であるとか、この程度の再陽性化は終局の子孫に関係しないとかいうような言い訳を許すか、可能な限り安全性を高めるための努力をすべきかは医師の哲学と国の財政状態によつて決めるより仕方がないことかもしれない。メキシコではインドから20週、フランスから3ヵ月という超短期の試みが報告されている。前者では治療中止後32週の菌陰性化率は RFP+INH+SM+EB は96%, PZA+INH+SM+EB は83.3%, 後者では INH+RFP+SM は3ヵ月目の菌陰性化率97%, 再発率11.4%である。超短期はまだ不安要素が多いようである。ことに日本の患者の場合 RFP を含んでも3ヵ月菌陰性化率は90%そこそこである(表-13次A)から慎重さが要求される。

もう1つの問題は再治療である。今まで短期療法は主として初回治療の場で試験され、それが結核化学療法一般の原則であるかのごとく受け取られがちであつた。開発途上国の今日のプログラムは初回治療の強力な推進ということにあるのだからそれはそれでいいかもしれないが、例えば私たちの療養所の場合、現在治療中の患者のうち耐性患者は1剤14.1%, 2剤10%, 3剤7.9%, 4剤7.8%, 5剤4.6%, 6剤2.3%, 7剤以上5.8%計52.5%でしかも INH 耐性患者が39%を占めている。そして INH 耐性の場合のもつとも強力な組合せであると考えられる RFP+EB でも培養陰性化率はようやく90%でしかない(表-13次B)。メキシコの学会でアルジュリアから INH 耐性例に RFP+EB を24週(ほぼ6ヵ月)与えた報告が出ていたが70~80%の陰性化でしかない。

私はメキシコ学会の座長結言でも述べたところだが、今や結核化学療法は長期でなくてはならないという長い

間の固定概念は揺ぎつつある。RFP などの強力な新薬の登場が化学療法の哲学と体系に革命をもたらしたのである。しかし今までの念には念を入れるやり方から必要に十分な治療へと発想を安全に転換するためには許容しうる化学療法効果の水準をあらかじめ設定しておく必要がある。それは私の考えでは陰性化率90%、再悪化率2~3%というレベルであろうと思われる。開発途上国の場合はある程度これを下回つてもやむをえないであろうし日本の場合にはもう少し高い水準を目指さざるをえないだろう。前者の場合でも安いほどいい、短いほどいいと単純に割り切れることは許されないように思われるし、日本の場合にはこれからは特に再治療についての適正期間を定める努力が必要だと思われるが、この場面では条件が極めて複雑だから容易な仕事ではないであろう。

### 7. 間 欠 療 法

SM は臨床第1例には1日数回に分けて注射されたが副作用と耐性を防ぐ目的で1948年ごろから週2回法がアメリカで行なわれるようになりそれが日本に定着した。本家のアメリカその他ではその後毎日法が再び主流となつたが日本では重症の場合だけ期間を限つて毎日法が行なわれるようになった。私たちの比較試験では3者併用のはじめ3カ月をSM 毎日とした場合を標準3者と比べると菌陰性化率(高度進展)は3カ月72.2%と62.0%、6カ月95.8%と92.0%で前者の方が立ち上りがいいが副作用頻度が高かつた。INH については外国では毎日建前であつたが日本では熊谷の提唱で間欠法が一時広く行なわれた。しかし私たちの対照試験(表-1次)でINH 毎日の優位が証明されてからは日本でも毎日建前となつた。

最近間欠療法が熱心に取り上げられるようになったのはいうまでもなくいわゆる supervised の投与が困難な開発途上国の外来治療の便宜のためであつた。しかし Mitchison と Dickinsonらの多くの *in vitro, in vivo* 実験がその推進の大きな拠り所となつたことはいうまでもない。彼らは論文の1つ<sup>9)</sup>で“INH の場合は薬剤の影響が薄まると効果が減退するが RFP の場合はこの影響の薄まりがかえつて効果を増強する”といつている。つまり長い間隔をおいた方が RFP は効果が大きいというのである。果してそうならばはじめから間欠にした方がいいはずだし、週2回法よりも1回法の方が効果が大きいはずだがそれは問屋はおろさない。前回と今回の国際結核会議の短期療法のシンポジウム9題中終始間欠の原則をつらぬいているのはホンコンの報告だけである。日本の山本のは RFP は間欠だが併用した PZA は毎日だし、他の報告者の場合は短いものは2週間、長いのは3カ月の毎日法が先行している。つまり初期強化を前提とし、間欠療法は効果持続のための手段として用いられてい

る。RFP と INH を含んだ方式の場合、この種の間欠療法は今回の国際会議の報告でも90~100%の陰性化率が得られている。初期強化で徹底的にたたいておいて、そのあとを間欠法で続けるという方式は、今日では臨床的に確立していると考えていい。

最近では BMRC 関係の人たちは週1回法を実用化しようとして苦心している。Madras<sup>10)</sup>で行なつた SM+INH 治療試験では初期強化なしの週2回法1年後の陰性化率が遅延代謝型(S)では95%、迅速代謝型(R)では91%であつたが、週1回法にすると S 76%、R 56%で話にならない。2週間の初期強化(SM+EB+INH)を行なつたのち EB+INH の間欠法に移行した場合でも週2回法の場合の陰性化率は S 92%、R 83%であるが、週1回法にすると S 91%、R 57%(Tripathy<sup>11)</sup>)で日本人に多い迅速代謝型については初期強化を行なつても週1回法が無理であることがわかる。この困難を克服しようとして INH 徐放剤の研究がなされているが、今のところ十分成功しているとはいえない。

間欠療法の場合は1日量を増加することがならわしとなつているが、いろいろな1日量の間での組織的な比較試験が存在しないように思われる。

RFP については間欠法の方がいわゆる“flu syndrome”が多いとされており、血中抗体の測定なども一部で行なわれているが、間欠療法の方が毎日法よりも抗体価の高くなる率が多く、また副作用が多いにしても抗体価と副作用がつねに平行するわけではないようであるからあまり実用性が高くないように思われるし、ホンコンで行なつている少量の RFP を毎日与えることによつて間欠療法の副作用を予防しようとする試みもあり見事な成績でもないようである。

なお日本にもいくつかの間欠療法と称するものの試みがあることはあるが併用薬剤の一部だけが間欠で他は毎日である場合が多い。つまり純粋の間欠療法が行なわれにくいのである。これは短期療法が行なわれないのとおそらく同じ理由によるものであつて、一度公けに認められて定着した考え方は容易に変えがたいという一種の保守主義、権威主義のあらわれであろうか。私たちの初期強化後 INH+RFP 間欠方式は SM+INH+PAS 毎日法に勝つても劣らない(表-18次A)。

### 終 り に

もとめに応じて結核化学療法についての私の思ひつきの感想を、熱心な文献渉猟を行なうことなしに、気楽に述べさせていただいた。私は結核の化学療法について今大切なことの1つは自由な発想の回復であると考えているので、このようなとりとめもない発言も問題提起にいくらか役立つことを期待している。なお紙数の関係で薬剤代謝や耐性や副作用については全くふれることができ

なかつたことをお詫びしなくてはならない。文中の臨床試験の成績の数字は特にことわらない限り国療化研のものである。

#### 文 献

- 1) 金井・近藤: 10th Joint Conference on Tuberculosis (US-Japan Cooperative Medical Science Program), 23rd International Tuberculosis Conference, 1975.
- 2) Trnka, L. and Tousek, J.: Chemotherapy, 20 : 165, 1974; Trnka, L., Mison, P. and Staflova, S.: ditto, 20 : 82, 1974.
- 3) 砂原: 日本臨床結核, 35 : 75, 1976.
- 4) 砂原: 日本薬学会96年会特別講演, 1976.
- 5) 砂原: 日本内科学会雑誌, 57 : 577, 1970.
- 6) 砂原: 第17回日本医学会総会学術講演集, 741, 1967.
- 7) Miller, A.B., Fox, W. and Tall, R.: Tubercle, 47 : 33, 1966.
- 8) Miller, A.B., Nunn, A.J., Robinson, D.K. and Fox, W.: Bull. WHO, 43 : 107, 1970.
- 9) Mitchison, D.A. and Dickinson, J.M.: Postgraduate Med. J., 47 : 737, 1971.
- 10) Tuberculosis Chemotherapy Centre: Bull. WHO, 43 : 143, 1970.
- 11) Tripathy, S.P.: Bull. WHO, 49 : 396, 1974.