

原 著

肺結核治療における RFP 併用例と
RFP 非併用例との排菌陰性化後の経過の比較

埼 玉 県 R F P 研 究 班

吉 田 文 香

埼玉県立小原療養所

井 上 満・吉村 正也

国療東埼玉病院

小 川 辰 次

浦和市立病院

吉 田 六 郎

埼玉県立寄居保養所

石 井 晃

積仁会旭丘病院

受付 昭和 51 年 5 月 20 日

COMPARISON OF THE EFFECTS BETWEEN COMBINED
CHEMOTHERAPY WITH AND WITHOUT RIFAMPICIN
IN ORIGINAL AND RE-TREATMENT OF
PULMONARY TUBERCULOSIS, WITH
SPECIAL REFERENCE TO THE
GRADE OF IMPROVEMENT OF
CHEST X-RAY FINDINGS

Fumika YOSHIDA*, Mitsuru INOUE, Masaya YOSHIMURA
Tatsuji OGAWA, Rokuro YOSHIDA and Akira ISHII

(Received for publication May 20, 1976)

Because of highly effective anti-tuberculostatic activity of rifampicin (RFP), it was anticipated that the improvement of pulmonary tuberculosis, especially of chest X-ray findings could be achieved faster by combined chemotherapy with RFP than that without RFP. The authors compared retrospectively the grade of improvement of chest X-ray findings between patients receiving combined chemotherapy with RFP (RFP group) and those without RFP (non-RFP group). In all cases, sputa converted to negative and lasted for at least 6 months. A matched pair method was used in this study, and cases with similar background factors composed a pair. Original treatment pairs were 26, and retreatment pairs were 20. The grade of improvement of chest radiogram was estimated and determined by all the research group members, according to the evaluation standard of Gakken classification, every 3 months for 2 years after the start of treatment.

Tubercle bacilli in sputum converted to negative in nearly all cases at the 7th month, but there-

* From the Saitama RFP Research Group (Saitama Prefectural Ohara Tuberculosis Sanatorium; 1696 Itai, Konan-mura, Osato-gun, Saitama 360-01 Japan)

after a few cases in both groups showed transient positive results and, bacteriological relapse was found in each one case of retreatment groups with and without RFP. Continuous positive bacilli in these cases started at the 21st month (Table 4), and these 2 cases were excluded from the evaluation of radiogram at the 21st and the 24th month.

The improvement of chest radiogram was obtained more or less in all cases of original treatment at the 12th month on routine radiogram, and the improvement of non-sclerotic walled cavity at the 9th month on tomogram. No significant difference was observed between both groups, although the improvement was faster in the RFP group than in the non-RFP group. No further improvement was seen 18 months or later (Table 5).

The chest radiogram in the re-treatment group improved slowly and no more improvement was seen 21 months or later; the rates of cases showing improvement were about 58% in RFP group and about 80% in non-RFP group on routine radiogram (Table 6). It is considered that the difference was due to the difference in factors which were neglected in making matched pairs; more patients had longer duration of the disease and more resistant drugs in the RFP group than in non-RFP group (Table 2). The improvement of sclerotic walled cavity on tomogram was similar in re-treatment groups; about 85% showed improvement at the 21st month and no further improvement was seen thereafter (Table 6).

In conclusion, the grade of improvement on chest radiogram in RFP group and in non-RFP group was similar, although the improvement was seen faster in RFP group than in non-RFP group.

If RFP is bactericidal against tubercle bacilli, the improvement of chest radiogram is not concerned with the prognosis of pulmonary tuberculosis, as there will be no bacterial relapse. But RFP has not yet been proved to be bactericidal. Accordingly, the improvement of radiogram correlates with the improvement of chronic pulmonary tuberculosis, as radiographic improvement is parallel to the improvement of pathological processes. Based on the above findings, a marked shortening of the duration of chemotherapy in chronic pulmonary tuberculosis could not be expected, even though a regimen including RFP might be a stronger regimen than the standard combination of SM·PAS·INH.

はじめに

Rifampicin (RFP と略) は結核菌に対する抗菌力が強いので、肺結核の治療に RFP を含む併用療法を用いると、治療効果が一段と強まり胸部X線所見の改善も早く治療期間の短縮化が可能となることが考えられる。従来実施されてきた初回治療の SM·PAS·INH 併用や再治療の KM·TH·CS 併用、KM·EB·TH 併用などに比べて、RFP を含む併用療法が果たして優れており、治療期間を短縮できるかどうか、この点について検討した。

治療法の良否を検討する方法としては排菌陰性化率を目標とする方法、病状好転の度合を比較する方法、再発率を比べる方法などがある。肺結核は慢性の疾患であり、化学療法は静菌的に働くと考えられてきた。RFP が殺菌的に働くことが証明されれば肺結核の治療について全く別の考え方ができるが、今のところ RFP が殺菌的に働くという証明はなされていない。RFP 併用療法が初回治療の肺結核において極めて高い喀痰中結核菌陰

性化率を示すことはすでに報告されている¹⁾⁻³⁾。一方再発を比べるには長い年月を要する。

以前に SM·PAS·INH を中心とした化学療法において、化学療法期間、胸部X線所見の改善度、再発率の相互関係を検討した研究が報告されたが、われわれはその相互関係を参考として、喀痰中結核菌陰性化後の胸部X線所見の改善度を中心とした比較方法によつて RFP 併用と RFP 非併用の2群の差異を検討した。

研究方法

昭和45年以後48年までに共同研究者らの病院で入院治療を受けた肺結核患者のうち、治療開始時喀痰中の結核菌が塗抹もしくは培養で陽性であり、化学療法によりその排菌が陰性化して、少なくとも6カ月以上排菌が陰性化しているものを選び出した。選出した症例を初回治療と再治療に分け、更に RFP を含む併用療法を6カ月以上行なつたものと RFP を併用していないものに分けた。RFP の使用量はいずれも1日 450 mg であつた。

なお RFP 併用, RFP 非併用の 2 群の経過を比較検討できるように, 治療開始時の病状がほぼ同じものを両群から 1 名あて選んで pair を組んだ。その結果, 初回治療 RFP 群 26 名, RFP 非併用群 26 名, 計 52 名, 再治療 RFP 群 20 名, RFP 非併用群 20 名, 計 40 名が得られた。

これら 92 名の症例について治療開始後 2 年目まで経過を観察し, 喀痰中結核菌の推移と胸部 X 線所見の推移を比較した。胸部 X 線所見は治療開始時およびその後 3 カ月ごとの胸部 X 線平面および断層写真を研究者全員が一堂に会して, 学研判定基準に従って共同判定を行なった。

研究成績

1. 対象症例の背景因子 (表 1, 2)

初回治療例および再治療例の背景因子は表 1, 2 の通りである。初回治療 RFP 群, RFP 非併用群の背景因子は類似しており, 学研基本病型浸潤乾酪型 21 名, 線維乾酪型 5 名であり, 年齢, 排菌状態も同様である。非硬

化壁空洞 RFP 群 25 コ, RFP 非併用群 23 コである。非硬化壁空洞の外に少数の硬化壁空洞を両群に認めたが, 少数のため初回治療例では比較検討から除外したので表にはのせなかつた。再治療例では RFP 群, RFP 非併用群とも学研基本病型浸潤乾酪型 5 例, 線維乾酪型 13 例, 重症混合型 2 例であり, 排菌状況も両群ほぼ同様である。硬化壁空洞 RFP 群 22 コ, RFP 非併用群 26 コである。少数の非硬化壁空洞も認められたが, 少数のため比較検討から除外したので表にはのせなかつた。既往の化学療法歴については RFP 非併用群の方が RFP 群より短いものが多く, したがって今回の治療開始時の抗結核剤に対する耐性獲得状況でも RFP 非併用群の方に多剤耐性例が少なくなっていた。この点で RFP 非併用群がやや有利となつた。

2. 治療方式 (表 3)

初回治療例では RFP 群は RFP・INH・EB 併用が多くなっており, RFP 使用期間 6 カ月 10 名, 1 年以内 3 名, 1 年 6 カ月以内 6 名, 2 年 7 名である。RFP 非併用群では SM・PAS・INH 併用が多く 19 名で, その他が 7

Table 1. Background Factors of Cases at the Start of Treatment (Original treatment)

Group		Combination therapy			
		With RFP	Without RFP		
No. of cases		26	26		
Sex	Male	19	15		
	Female	7	11		
Age	Younger than 40 y.	13	13		
	40 y. and over	13	13		
Chest radiogram (Gakken)	Basic lesions	Caseo-infiltrative	Minimal	4	4
			Moderately adv.	13	15
		Fibro-caseous	Far adv.	4	3
			Moderately adv.	2	3
	Cavities with non-sclerotic wall	Ring form	1. Small	9	4
			2. Medium	2	2
			3. Large	0	1
		Cavity in infiltrative lesions	1. Small	4	2
			2. Medium	5	5
			3. Large	0	1
Multi-locular	5	8			
Total		25	23		
Tubercle bacilli in sputum	Smear (-)	11	10		
	(+)	15	16		
	Culture (-)	1	1		
	(+)	25	25		

Drug resistance was found in 1 patient among RFP group (slightly resistant to RFP) and in 2 patients among non-RFP group (slightly resistant to streptomycin).

Table 2. Background Factors of Cases at the Start of Treatment (Re-treatment)

Group		Combination therapy			
		With RFP	Without RFP		
No. of cases		20	20		
Sex	Male	14	9		
	Female	6	11		
Age	Younger than 40y.	7	5		
	40 y. and over	13	15		
Chest radiogram (Gakken)	Basic lesions	Caseo-infiltrative { Moderately adv. Far adv.	2 3	4 1	
		Fibro-caseous { Moderately adv. Far adv.	11 2	8 5	
		Far adv., mixed	2	2	
	Cavities with sclerotic wall	Ring form { 1. Small 2. Medium 3. Large	1 4 0	1 3 2	
			Cavity in sclerotic lesions { 1. Small 2. Medium 3. Large	1 1 0	0 1 1
				Multi-locular	15
		Total		22	26
	Tubercle bacilli in sputum	Smear (-)	5	2	
		(+)	15	18	
Culture (-)		2	1		
(+)		18	19		
Duration of previous chemotherapy		Less than 1 year	4	9	
		More than 1 year			
		Less than 5 years	9	5	
		More than 5 years	7	6	
Drug resistance	Sensitive to all drugs		0	1	
	Resistant to 1 drug		0	2	
	Resistant to 2 drugs		3	3	
	Resistant to 3 drugs		7	8	
	Resistant to more than 4 drugs		10	6	

名である。SM・PAS・INH 併用期間は1年以上が多い。SM・PAS・INH 併用以外では SM・EB・INH 併用が多かった。

再治療例では RFP 群は RFP・EB・INH 併用が多いが、耐性のない抗結核剤を組み合わせる方式をとつたため、RFP・EB に KM・TH・VM・PZA・INH のどれか1つを加えた3者併用のものが多くなった。RFP 非併用群では KM・TH・CS 併用、KM・TH・EB 併用が多くなつてはいるが、やはり耐性のない抗結核剤を組み合わせた3者併用が多く、耐性検査の結果から SM, KM, CPM, VM, PAS, INH, EB, TH などから3剤を選んで組み合わせため、組み合わせは種々雑多である。

3. 喀痰中結核菌の推移 (表 4)

初回治療例では RFP 群、RFP 非併用群とも治療開始後7カ月目には一度は全例塗抹培養とも排菌陰性化した。RFP 群では塗抹で12カ月目に1例1回だけ一過性陽性となつた。また RFP 非併用群でも塗抹で12, 18カ月目にそれぞれ違つた症例が1例1回限り陽性となり、培養でも21カ月目1例が1回だけ一過性に微量陽性(4コロニー)となつた。しかしいずれもその後はすべて排菌陰性を続けており、両群に差異はない。

再治療例では治療開始7カ月目以後大部分が排菌陰性化しているが、RFP 群では塗抹で18カ月目1例1回限り一過性に陽性、21, 24カ月目に1例が持続陽性となつ

Table 3. Combination of Chemotherapeutic Drugs

Original treatment		No. of cases
RFP group		
RFP·INH·EB (6 months)	→SM·EB·INH or SM·PAS·INH or EB·INH	10
" (7~12 months)	→SM·EB·INH or EB·INH	3
" (13~18 months)	→SM·PAS·INH or INH·PAS or INH·EB	6
RFP·INH·EB (24 months)		6
RFP·INH (24 months)		1
Non-RFP group		
SM·PAS·INH (6 months)	} PAS·INH or EB·INH or INH	1
" (7~12 months)		4
" (13~18 months)		6
" (24 months)		8
SM·PAS·INH (2 months)	→SM·EB·INH	1
SM·EB·INH (more than 6 months)	→EB·INH	3
KM·EB·INH (more than 1 year)	→EB·INH	2
EB·INH (24 months)		1
Re-treatment		
RFP group		
RFP·EB·INH (13 months)	→TH·EB·INH→EB·INH	1
" +VM (6 months)	→RFP·EB·INH (6 months)→KM·EB·INH	1
RFP·EB·INH (24 months)		5
RFP·SM·INH (24 months)		2
RFP·EB+KM or PZA or TH or VM or INH (24 months)		11
Non-RFP group		
KM·TH·CS (8~21 months)	→TH·CS·INH	5
KM·EB·TH (12 months)	} →KM·EB or EB·TH or TH·INH	4
KM·EB·INH (3~6 months)		2
TH·EB·INH (13~24 months)		2
3 drugs combination, selected among SM, KM, CPM, VM, PAS, INH, EB and TH		7

Note: SM-Streptomycin, KM-Kanamycin, VM-Viomycin, CPM-Capreomycin, RFP-Rifampicin, EB-Ethambutol, TH-Ethionamide, CS-Cycloserine, INH-Isoniazid, PZA-Pyrazinamide, PAS-Para-aminosalicylic acid.

た。培養で同じく 18 カ月目 1 例が 1 回だけ微量陽性、21, 24 カ月目 1 例が持続陽性となつた。21, 24 カ月目塗抹・培養とも持続陽性は同一例の成績であり、この例は胃腸障害のため 14 カ月目以後 RFP の内服を中止していた。RFP 非併用群でも塗抹で 9, 12, 15, 18 カ月目にそれぞれ違つた症例がただ 1 回限り陽性を示し、21, 24 カ月目に 1 例が持続陽性となつた。培養では 12, 15, 18 カ月目にそれぞれ違つた症例がただ 1 回限り陽性となり、21, 24 カ月目に 1 例が持続陽性となつた。21, 24 カ月目塗抹・培養とも持続陽性を示したのは同一例で、肝障害で 17 カ月目以後 TH 内服を中止していた。

4. 胸部X線所見の改善度 (表 5, 6)

初回治療例では表 5 の通り、治療開始後 12 カ月目以後多少の差はあるが、全例が基本病型でも、空洞型でも改善しており、RFP 群と RFP 非併用群に有意差があるとは思われない。更に細かく調べてみると、基本病型

で著明改善 (1) と中等度改善 (2a) とに達したものの割合は治療開始後 3 カ月目 RFP 群 15.4%, RFP 非併用群 7.7%, 6 カ月目 RFP 群 57.7%, RFP 非併用群 42.3%, 9 カ月目 RFP 群 84.6%, RFP 非併用群 76.3% と RFP 群の方に多いが、12, 15 カ月目にはその差が縮まり、18 カ月目には逆転して RFP 非併用の方がよい成績となつた。また 18 カ月以後は観察不能例が少数出ているが、全体としてX線所見の変化はなく、両群とも限界に達している。非硬化壁空洞の推移についてもほぼ同じ傾向を認める。著明改善 (I) と中等度改善 (IIa) とに達したものを調べると治療開始後 6 カ月までは RFP 群に好転した空洞数が多いが、9 カ月以後はむしろ RFP 非併用群に多い。また 18 カ月目以後にはほとんど変化なく、両群とも限界に達している。

再治療例では基本病型で終始 RFP 非併用群の方が RFP 群より成績がよい (表 6)。著明改善 (1) と中等

Table 4. Negative Conversion of Tubercle Bacilli in Sputum

Duration of treatment (month)			3	6	9	12	15	18	21	24	
Original treatment											
RFP group	Smear	No. of cases	15	15	15	15	15	15	14	14	
		Converted	12	14	15	14	15	15	14	14	
		Transient positive				1				1	1
		Not tested									
	Culture	No. of cases	25	25	25	25	25	25	25	23	23
		Converted	21	24	25	25	25	25	25	23	23
Not tested									2	2	
Non-RFP group	Smear	No. of cases	16	16	16	16	16	16	16	16	
		Converted	15	16	16	15	16	15	16	16	
		Transient positive				1		1			
	Culture	No. of cases	25	25	25	25	25	25	25	24	24
		Converted	21	25	25	25	25	25	25	23	24
		Transient positive								1	
									1	1	
Re-treatment											
RFP group	Smear	No. of cases	15	15	15	15	15	15	15	15	
		Converted	9	14	15	15	15	14	14	14	
		Transient positive							1		
		Relapsed								1	1
	Culture	No. of cases	18	18	18	18	18	18	18	18	18
		Converted	17	17	18	18	18	17	17	17	17
Transient positive								1			
									1	1	
Non-RFP group	Smear	No. of cases	18	18	18	18	18	18	17	17	
		Converted	12	16	17	17	17	17	16	16	
		Transient positive			1	1	1	1			
		Relapsed								1	1
		Not tested								1	1
	Culture	No. of cases	19	19	19	19	19	19	18	18	
Converted		17	17	19	18	18	18	17	17		
Transient positive					1	1	1				
Relapsed									1	1	
Not tested									1	1	

度改善 (2a) との割合をみても有意差があつた。この差異は両群の症例選択に際して胸部X線所見を主としたため、既往化学療法期間や耐性度に差があつた結果として生じたことが考えられる。この意味でこの比較は失敗であつたといえる。硬化壁空洞の推移では前半 RFP 群がやや良好で、後半 RFP 群がよいという形をとり、初回治療例に似た形をとつているが、その程度は軽い。基本病型で RFP 群は 18 カ月目、RFP 非併用群は 21 カ月目にはほぼ改善は足ぶみ状態になり、硬化空洞型でも RFP

群は 21 カ月目に停止状態になつているが、RFP 非併用群ではなお多少の変化が認められた。

5. 副作用 (表 7)

RFP 群、RFP 非併用群の副作用による投薬中止例を調べたのが表 7 である。RFP 群で 4 名、RFP 非併用群で 9 名に副作用の発現を認めた。副作用の点からみると、RFP 群の方が RFP 非併用群より治療継続が容易であつたと考えられる。

Table 5. Improvement of Radiogram in Original Treatment

Duration of treatment (month)		3		6		9		12		15		18		21		24	
Group		RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP
Basic lesions																	
Grade of improvement	1			1	8	4	9	7	10	9	13	10	14	10	14	10	15
	2a	4	2	14	14	16	15	15	14	14	11	15	8	15	8	15	15
	1+2a	4	2	15	22	20	24	22	24	23	24	25	22	25	22	25	25
	%	15.4	7.7	57.7	84.6	76.3	92.3	84.6	92.3	88.5	92.3	96.2	91.7	100	91.7	100	100
	2b	11	13	9	3	6	2	4	2	3	2	1	2		2		
	3	11	11	2	3	1											
Not observed														2	1	2	1
Total		26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	24	25	24	25
Non-sclerotic walled cavity																	
Grade of improvement	I	1	0	4	6	7	11	9	12	11	13	15	12	15	12	16	
	IIa	5	1	8	4	6	4	7	5	6	4	6	4	7	4	7	3
	I+IIa	6	1	12	10	13	15	16	17	17	16	19	19	19	19	19	19
	%	24.2	4.3	48.0	43.5	52.0	65.2	64.0	73.9	68.0	69.6	76.0	82.6	82.6	86.4	82.6	86.4
	IIb	9	14	11	11	12	8	9	6	8	7	6	3	4	2	4	2
	III	10	8	2	2								1		1		1
Not observed														2	1	2	1
Total		25	23	25	23	25	23	25	23	25	23	25	23	23	22	23	22

Note: Method of determination of the grade of improvement:.....All our research group members checked and evaluated radiogram for basic lesions and tomogram for cavity.

Criteria for the grade of improvement (Gakken classification):

1...More than 90% of initial shadows disappear.

2a...More than 50% (less than 90%) of initial shadows disappear.

2b...More than 10% (less than 50%) of initial shadows disappear.

3...Unchanged.

I...Cavity shadow disappears completely into cicatric or fibrous linear shadow, or into inspissated small shadow (less than 1 cm. in diameter).

IIa...Cavity shadow disappears into an inspissated shadow, less than 1/4 of the initial cavity shadow, but larger than criteria I. Or cavity shadow changes into a very thin walled cavity (less than 2 mm. in thickness of cavity wall).

IIb...Cavity shadow changes into a massive shadow, the size of which is the same or larger than 1/4 of the initial cavity shadow, or cavity shadow becomes smaller (less than 1/2 of the initial cavity shadow), or the wall of cavity becomes thinner (less than 4 mm. in thickness of cavity wall, but not so thinner as in IIa).

III...Unchanged.

考 案

諸種の抗結核薬をその結核菌に対する抗菌力の強さから順番に並べてみると、

INH>RFP>SM>EB>.....>PAS>.....となる。

この順序からすると、抗菌力の強いもの同志を併用した方が結核治療に有利であると考えられる。すなわち SM・PAS・INH 併用より、INH・RFP・SM または INH・RFP・EB 併用の方がよさそうに思われる。果たしてこの予想が正しいであろうか。この点を検討するため、われわれは喀痰中結核菌が治療により陰性化して経過良好と思われる肺結核患者を選び、また化学療法開始時の背景因子を揃えて、すなわち同じ条件下で RFP 併用例と RFP 非併用例との胸部X線所見の改善度を比較しようと考えた。

初回治療例ではほぼ計画どおりの症例が得られたが、胸部X線所見の改善は治療開始後1年目までは RFP 併用例の方がやや良好であるが、漸次 RFP 非併用例が追いつき、胸部X線所見の改善が固定する時期は両群ともほぼ 18 カ月目であつて、両群に大差を認めなかつた。再治療例では治療開始時の胸部X線所見を揃えることには成功したが、既往化学療法期間や化学療法剤に対する耐性度についての配慮が不十分であつたため、所期の目的を十分に達することができなかつた。しかしこれらの成績から考えると、より強力な抗結核剤の組み合わせが一層速やかな胸部X線所見の改善をもたらすであろうというわれわれの予想は裏切られたことになる。

抗菌力の強い化学療法剤の併用によつて病変内の結核菌が完全に死滅すれば、肺内病変は生体の自然回復能によつて、その後は化学療法を実施しなくても、治癒して

Table 6. Improvement of Radiogram in Re-treatment

Duration of treatment (month)		3		6		9		12		15		18		21		24	
Group		RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP	RFP	Non-RFP
Basic lesions																	
Grade of improvement	1							2		2	1	3	2	3	1	3	1
	2a	1	2	2	5	6	6	6	9	5	9	4	10	4	12	4	12
	1+2a	1	2	2	5	6	6	8	9	7	10	7	12	7	13	7	13
	%	5.0	10.0	10.0	25.0	30.0	30.0	40.0	45.0	35.0	50.0	35.0	60.0	36.8	72.2	36.8	72.2
	2b	3	2	5	5	3	7	2	6	4	5	5	4	4	2	4	2
	3	16	15	13	10	11	7	10	5	9	5	8	4	8	3	8	3
4		1															
	Not observed													1	2	1	2
	Total	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	18	19	18	
Sclerotic walled cavity																	
Grade of improvement	I			2	2	3	2	3	2	3	2	4	2	5	1	5	1
	IIa	1	1	2	2	2	3	5	5	6	9	5	10	4	10	4	12
	I+IIa	1	1	4	4	5	5	8	7	9	11	9	12	9	11	9	13
	%	4.5	3.8	18.2	15.4	22.7	19.2	27.3	26.9	40.9	42.3	40.9	46.2	45.0	47.8	45.0	56.5
	IIb	6	6	8	7	10	12	9	12	8	8	6	11	8	9	8	7
	III	15	19	10	15	7	9	5	7	5	7	7	3	3	3	3	3
	Not observed													2	3	2	3
	Total	22	26	22	26	22	26	22	26	22	26	22	26	20	23	20	23

Note: Method of determination of the grade of improvement was the same as in Table 5.

Criteria for grade of improvement (Gakken classification) was also the same as in Table 5 except 4.

4.....worsened.

Table 7. Side-effects among Both Groups

Group	No. of cases	Side effects				
		Signs and symptoms	Time of onset	Caused drug	No. of cases	Total
Original treatment						
RFP group	26	Leucopenia	6th month	RFP	1	2
		Vomiting and diarrhea (transient)	2nd month	RFP	1	
Non-RFP group	26	Headache	7th month	SM	1	4
		Diarrhea	9th month	PAS	1	
		Anorexia	11th month	PAS	1	
		Tinnitus	8th month	KM	1	
		Fever (allergic)	1st month	SM·PAS	1	
Re-treatment						
RFP group	20	Examthema	9th month	VM	1	2
		Anorexia	14th month	RFP	1	
Non-RFP group	20	Hearing loss	12th month	KM	1	5
			14th month	KM	1	
		Proteinuria	18th month	KM	1	
		Functional damage of liver	9th month	TH	1	
			17th month	TH	1	

Note: A drug causative for side-effects was stopped after the onset of side-effects, except the case of transient ones.

ゆくはずである。しかし RFP は基礎医学的実験では結核菌に対して発育抑制的に、つまり静菌的に働き耐性も出来やすいことが証明されており、殺菌的に働くという証明はなされていない⁴⁾⁵⁾。

British Medical Research Council⁶⁾ の東アフリカ、英国の治療成績では、RFP を併用すると再発が少なくなり、9カ月間の RFP・INH 併用で再発がほとんどなくなるので殺菌的に働くことが考えられるという⁷⁾。わが国でも山本⁸⁾、塩沢⁹⁾ の RFP 併用の殺菌的な効力と、それによつて短期治療の可能性を示唆する報告があり、目下短期療法とその後の再発をめぐる研究が実施の途上にある。一方再治療例では RFP 使用後の再排菌の報告もある¹⁰⁾。

RFP を中心とした短期療法の可能性の主張は主として喀痰内結核菌の再陽性または空洞内結核菌の消長を、つまり結核菌だけを目標とした考え方である。わが国では昭和36年頃目標点 Target Point という概念を中心に再発の研究がなされた。この場合は喀痰中結核菌の陰性存続期間のみならず、胸部X線所見の改善固定（空洞や浸潤型病変の消失）期間と化学療法期間が組み合わされて再発が比較検討されている。排菌陰性化して陰性化が存続し、胸部X線所見も改善し、学研分類 Cc に到達してから更に1年化学療法を行えば再発は著しく低下して1~3%の再発率になると考えられ、これが今日まで化学療法の目標期間とされてきた¹¹⁾。

以上の諸点を考慮してわれわれの成績をみると、化学療法期間中は抗菌力の強まっただけ短縮できる可能性が考えられるが、胸部X線所見の改善度を考慮に入れると、大幅な短縮化は困難との印象を受ける。

結 論

1. RFP の強い抗菌力から考えて INH, SM, EB の強い抗結核薬との併用により肺結核の治療が一層早まること予想された。われわれはこの点を確かめるため喀痰中結核菌が陰性化して経過良好と思われる肺結核患者を対象として RFP 併用群と RFP 非併用群との胸部X線所見の改善度を比較した。

2. RFP 併用群と RFP 非併用群とは retrospective ではあるが、治療開始時の背景因子が両群に差異ないように matched pair 方式で分けた。初回治療 RFP 併用群 26 名、RFP 非併用群 26 名、再治療 RFP 併用群 20 名、RFP 非併用群 20 名である。これら 92 名について治療開始前および開始後3カ月ごとの胸部X線平面および断層写真を治療開始後2年目まで、学研経過判定基準に従つて判定した。判定は研究者全員が一堂に会して共同判定することによつて決められた。

3. 初回治療例では喀痰中結核菌は治療開始後7カ月目には一度は全員陰性となつたが、RFP 併用群で塗抹

一過性陽性1名、RFP 非併用群で塗抹一過性陽性2名、培養一過性微量陽性1名を認めたが、結局全例陰性で2年目に達した。再治療例では RFP 併用群で塗抹一過性陽性1名、塗抹・培養とも持続陽性1名、RFP 非併用群で塗抹一過性陽性4名、培養一過性陽性3名、塗抹・培養とも持続陽性1名を認めた。持続陽性はいずれも21カ月目に起こり、RFP, TH を副作用のため中止したため、持続陽性後は胸部X線所見の判定より除外した。

4. 胸部X線所見の比較では初回治療例は全例12カ月目以後改善したが、基本病型の改善の度合をみると12カ月目までは RFP 併用群がやや勝つたが、その後は RFP 非併用群が追いあげ、結局両群とも18カ月目で安定固定点に達した。非硬化壁空洞の経過では両群の差異は更に小さく、21カ月目で安定固定点に達した。再治療例では背景因子の既往治療期間や薬剤耐性度に多少差異があつたので厳密な比較とはいえないが、基本病型ではむしろ RFP 非併用群の方が勝つており、両群とも21カ月目に安定固定点に達した。硬化壁空洞では初回治療例と同様な傾向を認めたが、RFP 併用群で21カ月目頃安定固定点に達したのに対して RFP 非併用群では24カ月目でもなお安定固定点に達したか不明であつた。

5. 以上より RFP 併用群と RFP 非併用群の胸部X線所見の改善度の比較では RFP 併用群の方がやや早く改善するが、結局全体では両群とも18カ月目頃安定した状態となり差異を認めなかつた。再治療では背景因子に多少差異があつたので結論は保留するが、大きい差異はなさそうである。

6. RFP 併用が殺菌的に働けば胸部X線所見の経過観察は肺結核の予後に重要な意味を持たないが、われわれの症例の喀痰中結核菌の推移をみると、RFP が殺菌的に働くとは考え難かつた。したがつて標準初回治療 SM・PAS・INH 併用に比べて、更に強力な抗菌力を持つた薬剤の組み合わせ、すなわち RFP・INH・SM や RFP・INH・EB のような組み合わせが、抗菌力の強いだけ治療期間を短縮する可能性はあるが、それとても著しく短縮しうるものとは思われなかつた。

本論文の要旨は第50回日本結核病学会総会で発表された。

文 献

- 1) 全自病結核部会 RFP 共同研究班：結核，46：393，1971。
- 2) 日結研：結核，45：257，1970。
- 3) 療研：結核，45：227，1970。
- 4) 豊原希一：結核，46，211，1971。
- 5) 療研：結核，45：317，1970。
- 6) British Medical Research Councils：Lancet ii，237，1974。
- 7) 島尾忠男：結核，51：25，1976。

- 8) 山本和男他：第50回日本結核病学会総会発表.
- 9) 塩沢正俊他：結核, 50: 275, 1975.

- 10) 療研：結核, 49: 107, 1974.
- 11) 島尾忠男：結核研究の進歩, 第27号, 5, 1959.