

原 著

RFP を含む 3 方式による肺結核 6 カ月化療の対照試験 (第 1 報)

馬場 治賢・新海 明彦・吾妻 洋

国立療養所中野病院

受付 昭和 52 年 10 月 27 日

CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF THREE 6 MONTH REGIMENS OF
CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS
(PRELIMINARY REPORT)

Harukata BABA*, Akihiko SHINKAI and Yo AZUMA

(Received for publication October 27, 1977)

This investigation was designed to find out the 6 month's regimen of chemotherapy which is expected to be most effective with less adverse reactions and least relapse rate.

The patients were chosen from those admitted to the National Nakano Chest Hospital in October 1975 and thereafter. Smear positive cases of pulmonary tuberculosis with cavity less than 4 cm in diameter or without cavity, who were previously untreated or had been treated for less than 15 days were subjected to the study.

They were allocated at random to the following 3 regimens; A) RHS daily 3 m. → RH daily S₂ 3 m., B) RHZS daily 2 m. → RHZ daily 4 m., C) RHZE daily 2 m. → RHZ daily 4 m. Drug sensitivity tests were done by Canetti's proportion method. Criteria for sensitivity was less than 50% to 10 mcg or 1% to 50 mcg RFP, less than 1% to SM 10 mcg, INH 0.2 mcg and EB 3 mcg.

By the end of February 1977, 113 cases have completed the 6 month's chemotherapy, and 7 cases were excluded due to reasons cited in Tab.1. The remaining 106 cases were divided into 2 categories, one completed the fixed regimen and the other in which the regimen was changed, but in all cases, the duration of chemotherapy was fixed to 6 months.

All 106 cases became culture negative by the end of the 4th month of chemotherapy, and the negative conversion took place much faster in regimen B than in regimen A (Fig.2), and it was similar even in the aged patients and cases complicated with diabetes. The negative conversion occurred much faster in this study subject than any other previous cases treated with regimens without RFP.

Adverse reactions were seen most frequently in regimen B, then in C and least in A (Tab.3). Among them, those attributable to SM and PZA were found to be most frequent. Those due to SM were allergic reactions, tinnitus and dizziness, and those due to PZA were liver dysfunction and gastrointestinal disturbances. They occurred especially frequently during the first 3 months. Even though the X-ray shadow and cavity were still unstable at the end of 6 month's chemotherapy, they continued to improve after stopping the chemotherapy as if they were treated continuously (Tab.2 and 6).

No bacteriological relapse was seen up to the end of February, 1977, but as the observation

* From the National Nakano Chest Hospital, 20-14-3 Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

period after stopping the chemotherapy was still short, we are following up these cases carefully.

It is our regret that there are some doctors who started again an additional chemotherapy for cases who completed the 6 month's chemotherapy in our hospital. The reason for restarting chemotherapy was unstable X-ray findings, and the result of bacteriological findings were disregarded by these doctors.

わが国では最近まで治療期間についての計画的系統的の研究は皆無であつた(最近治療期間をあらかじめ定めた2論文が発表された¹²⁾)。1957年ころ一次薬3者による1年以上の化療が公認されるようになってから治療期間は各主治医の考えで決められ、失敗例が加わるごとにより長く、長くとも延ばされる傾向であつた。主として残存する空洞特に壁の厚さが問題になつたが空洞のないものもこれに便乗する傾向であつた。しかし化療が長期化するほど脱落者が増加する。これを防ぐ目的で監視下の間欠療法が導入されるようになったが、わが国ではなかなか一般化されない。

英国の研究陣ではこの問題解決のため短期療法を導入した。すでに1956年より始められた英本国内での一次薬3者または2者の6カ月治療では中止後2年半までの間の再発が13例中8例(62%)であつた⁹⁾。またホンコンでのSM・INH・PZAによる6カ月群では167例中35例(21%)で⁴⁾、ともに再発があまりに多かつた。しかし一方これで充分であつた例があることも見逃す訳にはゆかない。RFPが登場しその偉効が動物実験や臨床実験で明らかになると、逸早く6カ月の治療が東アフリカで試みられた^{5)~10)}。RFP・INH・SMの組合せでは中止後2年半までの再発がわずかに2%で¹⁰⁾、再発例の大部分が耐性を獲得せず同じ治療薬の組合せで完治しようとのことである。

短期療法の優れた点は何よりも速やかに病魔から逃れえたという患者の喜びであるが、そのほかに長期化療下に起こりがちな脱落者の防止、無駄な余分の治療による副作用からの脱却およびWHO第9報告にも述べられているCostbenefitの考えの上から個人的にも社会的にも計り知れぬ利益が得られるのである。

われわれはこの報告に接し直ちに追試すべく1969年5月の医局会にはかつたが、当時賛成が得られず結局RFPを含む化療1年と1年半の2群を追求した。

しかし6カ月の発表が次第に増すにつれ^{11)~14)}、1975年2月より少数の軽症例に試みたが、本格的には1975年10月よりである。われわれの主目的は6カ月の治療でどこまで効果をあげうるか、またいかなる組合せが最良かを知ることである。

1. 該当症例

国療中野病院に入院し初回または準初回(化療15日以

内)のもので、菌塗抹陽性、X線上空洞なまたは断層で最大空洞内径の大きさ(長径と短径の平均)が4cm以下のものを無作為に以下に述べる3方式に割り当てた。空洞がより大きいものは9カ月の群としたが今回は述べない。空洞の数、病巣の新旧、年齢、性別、糖尿病等の合併症の有無は考慮しなかつた。膿胸は判定困難のため除外した。また肝、腎その他に重篤な疾患があり、一般状態高度に悪化しわれわれの処方薬剤を服用不能と判断されたものは除外した。

耐性基準はSM 10 μ g, INH 0.2 μ g, EB 3 μ gにそれぞれ対照の1%以上, RFPは10 μ gに50%以上または50 μ gに1%以上とした。耐性測定はCanetti¹⁵⁾のproportion methodによつた。

入院後3回の検痰、化療開始後は毎週1回3カ月間13回、以後は毎月1回とした。また中止後も原則的には毎月1回としたが、実際には間隔を延ばした例も少なくない。痰がない場合は多くは胃液によつたがやむをえぬ場合は喉頭粘液によつた。

副作用のためには発熱、胃腸障害、肝障害、血液、腎障害、発疹、視力障害、下肢のしびれ、関節痛、難聴、めまい、精神障害の12項目について毎月検討した。肝障害のためにはGOT, GPTその他を、PZA使用者に対しては初め2カ月間は2週間ごとに以後月1回、PZAがなければ3カ月に1回検査した。聴力はSM使用者は月1回、視力はEB使用者のみ月1回検査した。

入院期間は原則的に6カ月間治療終了までとしたが、中には治療中退院したものもある。その大部分は当院外来で残りの化療を行なつたが、他にお願ひした例も少数ある。

治療方式は次の通りである。

- A. RHS 毎日3カ月→RH 毎日S週2回3カ月
- B. RHZS 毎日2カ月→RHZ 毎日4カ月
- C. RHZE 毎日2カ月→RHZ 毎日4カ月

RはRFP, HはINH, SはSM, ZはPZA, EはEB。

RFPは1日0.45g, ただし体重51kg以上は0.6gとした。INHは初め3カ月は0.6g, 以後0.3g, SMは1日1.0g, 51歳以上は0.75g 1回筋注, なおA群では初めの3カ月は毎日, 以後週2回, PZAは1.5g, EBは1.0gとした。内服薬は朝食後全部1回に服用させた。

2. 成績

以上の方法で1977年2月末日までに6カ月の治療を完了したものは113例である。A38例, B38例, C37例, そのうち初回耐性例が11例あつた。すなわちSM耐6例, INH耐1例, SM・INH耐2例, SM・INH・PAS耐1例およびEB耐1例である。また非定型抗酸菌症が3例あつた。

成績の統計をとるに当たつてRFP使用を主体と考えたので一まず非定型3例(A2例, C1例)と治療開始前肝障害あり, 治療開始直後全治療剤を中止した1例(B), 副作用のため17日以内にRFPを中止した2例(B, C各1例)および治療50日目に胃潰瘍手術死の1例(A)計7例を除外した。

残り106例の年齢は17~78歳で20歳以下4例, 21~50歳80例, 51歳以上22例である。男71例, 女35例, 糖尿病合併4例, 糖尿病と軽度塵肺合併1例および軽度塵肺合併1例その他であつた。

各方式の菌陰性化速度に対する効果の比較では処方通りに行なわれたものだけで検討する必要がある。上述の106例は次の2群となつた(表1)。

第1群 71例, 全剤感性で副作用もなく処方通り行なわれたもの(ただし6カ月終了後更に治療が追加された3例も含めた)。

第2群 a 23例, 副作用, 耐性等のため前者よりやや弱い組み合わせとなつた20例と間違いのためSMの使用が処方より長くなつた3例である。前者は少なくともRFPとINHはともに感性でほぼ6カ月使用し, 他に初め2カ月間使用した他の1剤以上が感性であつた。すなわちSMに耐性のあつた2例, 副作用のため薬剤中断(20日以内)の17例およびその両者の1例計20例である。また後者は皆B群で, 初めSM毎日2カ月間のところを更に1例は1カ月, 他は2カ月ともに週2回で, また第3例は初め12日は毎日以後週2回で6カ月目まで追加した。

第2群 b 更に効力が劣ると思われるもの12例, すな

Table 1. Population in the Study

| | | A | B | C | |
|----------------------------|-------------------------------|----|----|----|---|
| Submitted | | 38 | 38 | 37 | |
| Excluded from the analysis | Atypical mycobacteria | 2 | 0 | 1 | |
| | Early death (Non-tuberculous) | 1 | 0 | 0 | |
| | RFP used less than 17 days | 0 | 2 | 1 | |
| Remained for analysis | 1. Completed the protocol | 25 | 20 | 26 | |
| | 2. *Regimens were changed | a | 5 | 13 | 5 |
| | | b | 5 | 3 | 4 |

Notice * Efficacy seems to be less than the 1st one because of the primary drug resistance or interruption of drugs due to adverse reactions.

- a. RFP and INH were not interrupted more than 2 weeks and one or more sensitive other drugs were added for the first 2 months. In 3 cases, more intensive treatment than the protocol was used owing to the longer use of SM than the protocol, but not exceeding 6 months.
- b. Less intensive regimen than a.

わち処方通り行なうもINHに耐性のあつたもの4例, 実質的にRFPとINH2剤だけを6カ月使用した4例, 初め2カ月近くRFPを休薬した1例, RFPを約5カ月くらいしか使用しなかつた2例およびINHの代りにEBを使用した1例である。

ここではまず処方通り行なつた群のみについて菌陰性化速度について述べる。

背景因子は図1に示した通りであるが, 各群の間に多少の不揃いがみられる上に例数もあまりに少ないので更に例数が増した後検討する。しかし今までの成績は図2に示す通りであつて, 全体でみると菌培養陰性化は4週目29.5%, 13週目97.6%である。各群の比較では4週目でみるとB群はA群より早く陰性化している(0.01 > p > 0.05)。なおB, Cはともに12週目に100%陰性化しているがA群は4カ月目に初めて100%陰性化した。A群の13週目に陰性化しなかつた2例はともに年齢30歳以下で, 治療前の状態はNTAのMod., 空洞は2~4cm, 糖

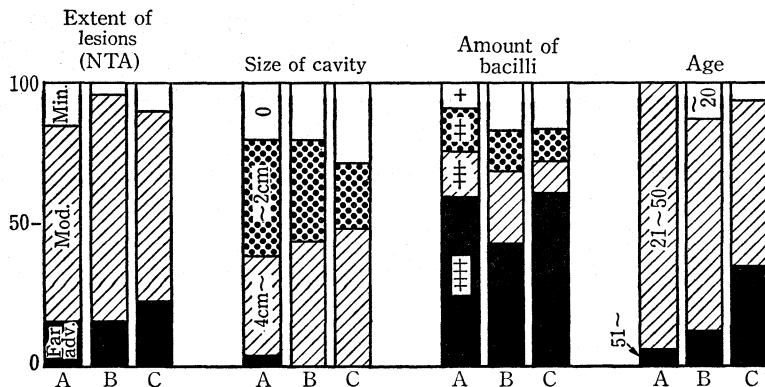


Fig. 1. Background factors.

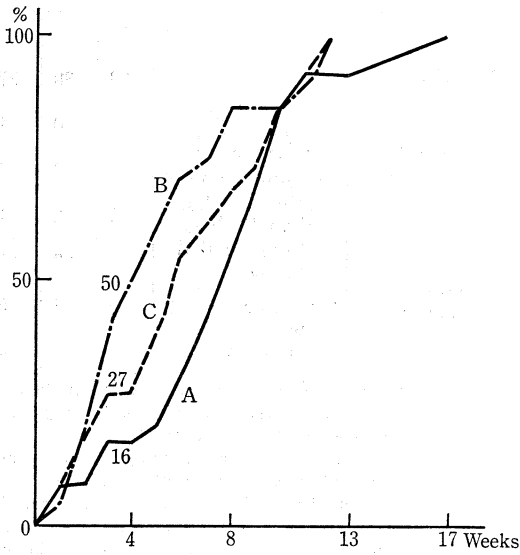


Fig. 2. Negative conversion rate of sputum. A significant difference was recognized between B and A.

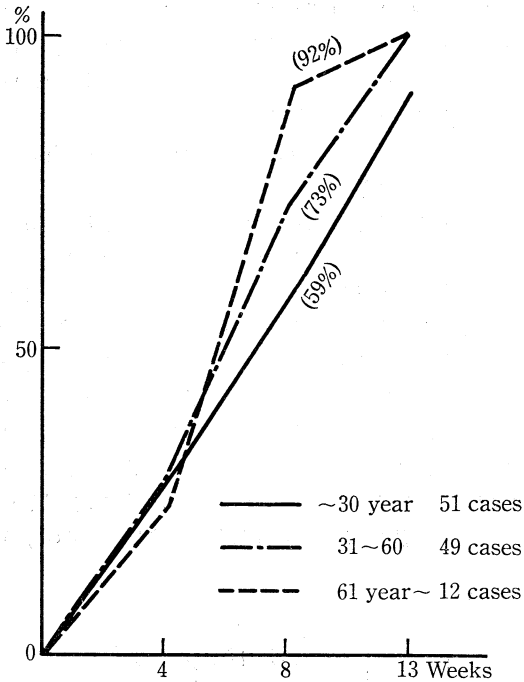


Fig. 3. Relationship between conversions rate and age.

There were no significant difference between cases under 30 years old and over 61 years old.

尿病の合併もなかつた。ただ菌数はともに冊であつた。

菌の陰性化の速度は糖尿病の合併によつて遅延されていない。すなわち5例の糖尿病患者の菌陰性化はそれぞれ2, 5, 6, 8, 10週であつた。また老年者が特に菌の陰性化が遅いこともなかつた。すなわち図3にみられる

通り8週目でみると30歳以下がかえつて遅かつた。もつとも有意差はなかつた。

次に耐性、副作用等のため処方通りの群より劣ると思われた残りの35例についてみると4週目11例(31%), 8週目28例(80%), 12週目100%陰性化した。

なおX線の経過についてA, B, C群を一括して述べれば経過中一時的にかえつて増悪した例もあつた(2例)が、中止時大部分はまだ不安定の状態にあり、空洞の残存するものも少なくなかつた(表2)。

表にみられるように大部分は改善しているが2例は開始時よりかえつて悪化した。すなわち第1例(N. 25)は6カ月目(すなわち治療中止時)上野の影はかなり消退し空洞も縮小したが、今まで見えていたS₆の結核腫らしい影が透亮化し同時に下野に新しい影が現れた。治療中止3カ月目にはこの空洞は今まであつた結核腫とともに完全に消失、同時に下野の淡い影も完全に消失した。次の例(N. 39)は3カ月目陰影増大、6カ月目はやや回復したがなお開始時の所見に至つていない。中止6カ月目やつと開始時の状態に復した。

次に空洞の拡大3例はいずれも周囲の浸潤の消退とともに空洞壁が菲薄化し内径が拡大したものである。

3. 副作用

副作用は全例について述べる(表3)。表では1人で2つ以上の副作用ある場合にはともに記入した。

肝炎は8例にみられた。黄疸は1例のみで残りはトランスアミナーゼの上昇のみであつた。この際しばしば悪心、嘔吐を伴つた。A群にはなく、B, C群に各4例ずつである。A群はPZAを含んでいないので、おそらくPZAが主役をなしたと思われる。RFPやINHがこれにどのくらい関与していたかは明らかにしえなかつた。

治療開始からの期間別によると1カ月以内が4例、他は2, 3, 4, 5カ月目各1例ずつである。なお1カ月以内の3例はC群であつた。黄疸例はB群で治療10日目に発症した。治療中止で全例1~2週以内に血清トランスアミナーゼは正常に復した。

そのままPZAまたは同時にRFPを中止したのもあれば、RFPのみまたは両者とも再開したものもあつた。

年齢との関係は30歳以下48例中4例(8%), 48歳1例、60歳以上14例中3例(21%)であつた。30歳以下と60歳以上で有意差なし。

1つの副作用がどの薬剤のためかは決められぬ場合が少なくなかつたが、ある薬剤のみを中止しそのためその症状が軽減あるいは消失した場合にはその薬剤のためであつたらうと推論すると、RFPのためと思われた1例は激しい嘔吐で治療開始より2週目に起り以後中止した。SMによるものは9例で耳鳴り3例、めまい1例、発熱、発疹4例、手足のふるえが1例である。PZAによ

Table 2. Changes in X-ray Findings after 6 Month's Chemotherapy

1. X-ray

| Subgroup | Improved | | | No changes | Worsened | No film | Total |
|----------|----------|------|--------|------------|----------|---------|-------|
| | Slight | Mod. | Marked | | | | |
| 1* | 8 | 29 | 26 | 2 | 1 | 5 | 71 |
| 2** | 0 | 14 | 16 | 1 | 1 | 3 | 35 |
| Total | 8 | 43 | 42 | 3 | 2 | 8 | 106 |

2. Largest cavity

| Before cavity size | Subgroup | After 6 month's chemotherapy | | | | | Total |
|--------------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-------|
| | | Disappear | Reduction | No change | Enlarged | Uncertain | |
| 0 | 1* | | | 14 | | | 14 |
| | 2** | | | 10 | | | 10 |
| 1 cm > | 1* | 3 | | | | | 3 |
| | 2** | 2 | | 1 | | 1 | 4 |
| 2 cm > | 1* | 9 | 3 | 5 | 1 | 1 | 19 |
| | 2** | 3 | | 2 | 1 | | 6 |
| 4 cm > | 1* | 15 | 15 | 3 | | 1 | 34 |
| | 2** | 6 | 6 | 2 | 1 | | 15 |
| 4 cm < | 1* | 1 | | | | | 1 |
| | 2** | | | | | | |
| Total | | 39 | 24 | 37 | 3 | 3 | 106 |

* Completed the protocol.

** Regimens were changed. a and b of group 2 were put together en bloc.

Table 3. Adverse Reactions

| | A | B | C |
|--|-------|-------|-------|
| Liver insufficiency | 0 | 4 | 4 |
| Gastrointestinal disturbance | 0 | 4 | 6 |
| Fever, Rash | 4 | 3 | 1 |
| Neuritis | 0 | 2 | 0 |
| Psychiatric disorder | 0 | 0 | 0 |
| Tinnitus, dizziness | 4 | 1 | 0 |
| Drop of hearing | 0 | 0 | 0 |
| Visual failure | 0 | 0 | 0 |
| Total | 8 | 14 | 11 |
| Number of cases with adverse reactions | (21%) | (37%) | (30%) |
| All cases investigated | 38 | 38 | 37 |

If one patient has two or more adverse reactions, they were all recorded.

と思われるものは上記の肝障害8例(うち6例に悪心、嘔吐を伴った)のほか関節痛が2例、嘔吐が2例であった。他の副作用例については全薬剤を同時に中止したので薬剤別の副作用を明らかにすることができなかつた。

副作用の起こる時期を全体で見ると1カ月以内19例、2カ月目2例、3カ月目6例、4カ月目4例、5カ月目1例、6カ月目1例で副作用全体33例中27例(82%)は最初の3カ月以内に起こつた。その大部分は胃腸障害(7例)、発熱、発疹等のアレルギー反応(7例)および肝障

害(6例)であつた。

4. 中止後の経過

a. 菌の経過

中止後の年月は現在(1977年2月末日)までは日が浅く予後を述べることは早計と思われるが、今日までのところ1例の再排菌もみない(その後1977年9月までにA、B各群の処方通り行なつたものからそれぞれ1人ずつの再排菌があつた。中止6カ月目および9カ月目である)。前述の7例を除外した106例中次に述べる3例は菌培養陰性が続いているのに治療が再開されたので追跡調査から除外せねばならない。

第1例(N.15)B群男28歳。初め2.1cm大の空洞と中等度の浸潤あり。菌は3週目より陰性、処方通りの治療を完了した。X線では振り1の病影と0.9cmの薄壁空洞が残つた。3カ月後菌培養陰性なのに治療が再開された。

第2例(N.29)B群男67歳。処方通りの治療3カ月半目トランスアミナーゼ上昇のため2週間休業後更に20日間治療したトランスアミナーゼ上昇で中止。治療は実質的に4カ月6日で終了した。X線では初め振り2の浸潤と2.1cm大の空洞あり、中止時振り1の浸潤と1.5cmの薄壁空洞が残つた。菌は5週目より培養陰性、中止後も毎月培養陰性が続いていたが、2月半後INH・EBの長期治療が再開された。

第3例(N.60)C群男20歳。初め拡り2の浸潤と2.0cm大の空洞あり。中止時拡り1の浸潤と1cm大の薄壁空洞残る。菌は1週目陰性化し処方通りの治療を完了した。ところが終了後職場の保健医がX線の影をみて復職を認めない。やむなく郷里に帰る。たまたま感冒にかかり町医を訪れたところ前病歴を聞き、またX線撮影で直ちにRFP・INH・EBの治療が再開された。治療終了1カ月目のことである。その数日前までの当院での検査は常に培養陰性が続いていた。

残り103例は次の通りである(表4)。

すなわち中止後0~2カ月38例(うち1例はINH単独を1カ月追加), 3~5カ月29例, 6~8カ月23例(うちA,B各1例追跡不能, 他の1例はPASと耐性のINHを1カ月追加治療), 9~11カ月13例(うちAの1例追跡不能, 1例は同一処方15日余計治療)。

追跡不能の3例は表5の通りである。すなわち, 第1例(N.4)A群男21歳。菌は9週より陰性化, 6カ月目空洞消失, 拡り1の病巣がみられた。中止1カ月目培養陰性, 以後茅ヶ崎, 仙台, 福岡, 米子, 新潟と転々としている(父親との電話)。第2例(N.26)B群男22歳。菌は6週目より陰性, 6カ月終了時なお0.8cmの薄壁空洞と拡り2の陰影が残つた。終了4カ月までは毎月培養陰性であつたが以後追跡不能となつた。第3例(N.31)A群男34歳。菌は10週目より陰性, 終了時空洞は消失, 拡り2

の陰影が残つた。終了後1回も来訪せず, 保健所においてし保健婦が何回も自宅を訪問したが日中は常に在宅せず, 隣人に言付けして容器を渡して帰つたが痰の提出に応じなかつた。

b. X線経過

治療中止時と中止後6カ月目と比較した。この際上記7例と中止後再治療した3例計10例は除外した。残り103例中現在(1977年2月末日)までに治療中止後6カ月以上経過したもののは39例である(表6)。表に示す通り治療

Table 4. Follow-up Period after the Completion of 6 Month's Chemotherapy

| Follow-up period after the end of chemotherapy (Month) | | A | B | C | Total |
|--|--------|-----------|-----------|--------|--------|
| 9~11 | 1 2 | 5(1) 0 | 2 2 | 4 0 | 13(1) |
| 6~8 | 1 2 | 5(1) 3 | 7(1) 0 | 6 2 | 23(2) |
| 3~5 | 1 2 | 8 2 | 5 6 | 6 2 | 29 |
| 0~2 | 1 2 | 7 5 | 5 7 | 9 5 | 38 |
| Total | | 35 | 34 | 34 | 103(3) |

() Patient failed pursue.

Table 5. Patients Dropped out from Follow-up after the Completion of 6 Month's Chemotherapy

| | Period elapsed from the end of chemotherapy | Before chemotherapy | | | Conversion time (Week) | After 6 month's chemotherapy | | | Followed-up period (Month) |
|------------|---|---------------------|---------|---------|------------------------|------------------------------|--------|---------|----------------------------|
| | | X-ray | | Bacilli | | X-ray | | Bacilli | |
| | | Extent | Cavity* | Culture | | Extent | Cavity | Culture | |
| N. 4 21y ♂ | 10 | 3 | 4.1 cm | 卍 | 9 | 1 | — | — | 1 |
| N.26 22y ♂ | 7 | 2 | — | + | 6 | 2 | 0.8 | — | 4 |
| N.31 34y ♂ | 6 | 2 | 2.7 cm | 卍 | 10 | 2** | —** | — | 0 |

* Size of largest cavity. ** Status at 3rd month.

Table 6. The Progress of the Remaining X-ray Shadows and Cavities after Stopping 6 Month's Chemotherapy

1. X-ray shadow

| Improved | No changes | Uncertain | Total |
|----------|------------|-----------|-------|
| 30 | 4 | 5 | 39 |

2. Cavities

| Cavity size at the time of stopping 6 month's chemotherapy | Disappeared | Reduced in size | No changes | Uncertain |
|--|-------------|-----------------|------------|-----------|
| 1 cm > | 3 | 1 | 0 | 1 |
| 2 cm > | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 4 cm > | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Total | 6 | 3 | 0 | 1 |

中止にかかわらずX線の影は更に改善し、その速度は治療が続いている場合と同じような印象を受けた。不変4例中1例は治療中止時影が消失していた。他の1例は治療中止時あまりに病巣が小さくなっていたため中止6カ月目との比較が困難であった。残りの2例は硬化性病変であった。不明5例中3例は追跡不能例で残り2例は中止6カ月目のX線写真がない例であった。

空洞については治療終了時空洞が残ったのが10例である。表のように中止6カ月目に消失6例、縮小3例、不明1例である。不明1例は中止後3カ月目には中止時残っていた2.8cmの S_6 の空洞は消失し、他の右上野の1cm以下の薄壁空洞が残っていたが中止後6カ月にはX線をとっていない。

総括ならびに討論

われわれは6カ月の治療で最も効果的で副作用も少なく、更に中止後の再発を最少限にするにはいかなる処方を選ぶべきかという点に主目標をおいて前述のような組合せを作った。

AのRHSについてはFox¹⁰は3者とも6カ月毎日使用したが、われわれはうちSMを初めの3カ月のみ毎日以後は週2回とした。従来の複合SMから硫酸SMに変わってから発熱その他のアレルギー反応が頻発し長期使用が困難と思われたことおよびホソコンの仕事¹⁶でSM毎日6カ月と3カ月は差がなかったことによる。もつともわれわれの規準での感性的場合にはSM初め3カ月毎日、以後週2回と初めから週2回での3者併用による菌陰性化速度には全く差がなかったが¹⁷、終了後の再発の頻度の差は検討できなかった。

B, CについてはFoxの処方を少し変えたものである。すなわちFoxはSHRZを2カ月行ない次に $S_2H_2Z_2$ を4カ月行なつて、中止後の再発が4%といつているので、われわれはRHZを毎日6カ月行ない初めの2カ月だけSMまたはEBを加えてみた。なお以上の処方通り行なえなかつた例についても治療期間は6カ月に限つた。

RFPについてはここで特に述べない。PZAについてはMcCune¹⁸やGrumbach¹⁹らのマウスに対する実験ではいわゆるeradicationであつても(厳密な意味ではeradicationでない)¹⁸、人には用いられないほどの大量であり(kg当り1g¹⁸および1.5g¹⁹)、人でのINH・PZA療法による菌の陰性化の点ではINH・PASと大差がないとの報告²⁰もあるが、ここでは菌が臨床的に陰性化した後のいわゆるdormantの少数菌に作用しうるかを問題とした。金井²¹のマウスにおけるSM-dependentの菌に対する実験では(すなわち静止期にある菌)、RFPは有効だがPZAは無効とあるが、人の場合はどうであろうか。なおPZAの副作用を懸念しここでは1日量を1.5gとした。

INHを初め全例に0.6gとしたのは(プロキロが正しいかもわからないが)、われわれの前の報告^{17,22}でSM・INH・PASの際INH0.3gと0.6gでは菌の陰性化速度には全く差がなかったが、いつたん陰性化した後の治療中の再排菌は0.6g群には全くなかつたことによる。

症例の選択についてはわれわれは特に最大空洞の大きさを4cm以下とした。これはFox²³らの例で超大空洞多数が含まれていてしかもわずか2%の再発であつたことを考慮したためである。

総数113例であるが非定型抗酸菌症その他を除いた106例を、耐性も副作用もなく処方通り6カ月で終了した第1群とそうでない第2群(これも6カ月で終了した)に分けて菌の陰性化速度を検討した。まず第1群のA, B, Cの比較ではBが陰性化速度は最も優れていた。ただ例数、背景等不十分ゆえこの点は更に検討する。

いずれにしても第1群を一括してみると3カ月の終わりには97.6%陰性化し4カ月目100%陰性化した。また第2群の35例も4週目31%, 11週目100%陰性化した。

これを文献でみると(3カ月目のみを記す)、Brouetら²⁴94.3%, BTTA⁹空洞2cm以下92~93%, 2cm以上85~87%, 東アフリカ⁶94%, 第13次国際化研²⁵96.2%で、これらの相違は取り扱つた患者の病状の差および処方の差によると思われた。いずれにしても従来のRFPを含まぬ治療よりはるかに優れていた。

われわれの例では菌の陰性化速度は糖尿病の合併や年齢の差で影響は受けなかつた。治療剤は菌に直接作用するのであるから当然のことであろう。

X線所見の経過について特に注目したい点は治療6カ月の時点ではなお大部分は病影は不安定な状態にあり、また空洞も残っているものが少なくなつた点である。すなわち従来のX線所見を治療の目標にしていた考え方からすれば当然治療を継続すべしと判断された所見であつた。

そのような状態で中止しその後の経過をみるとX線所見は治療を行なつていた場合と同様に経過した。われわれが今まで初回治療例でみていたことは有効な治療、すなわち菌が6カ月以内に培養陰性化するような治療では治療6カ月目にはなお不安定で、1年目には将来改善しうるはずの病影の90~95%が改善され、1年半か2年に完成していた。すなわちそれ以後何年治療を続けてもより改善されない。われわれの6カ月中止した例は正にこのような経過を辿つた。

Brouetら²⁴はRFP・INHを基本としこれに初め3カ月間だけSMまたはEBを加えた方式で6カ月、9カ月、12カ月治療した3群のX線の影と空洞の経過を3年間追求したところ、3群とも全く同一の経過をとつたことを証明した。

伝統を誇つたNTAの分類も1974年には大改訂され

た。Min., Mod., Far がなくなつたのみならず, active, inactive の言葉も不要とされた。菌の有無, 化療の如何で充分とされた。治療継続の判断の資料に X線の影を主体とする時代は過ぎ去ろうとしている。

副作用に関しては PZA と SM が特に目立つた。PZA は肝障害およびこれと同時にあるいは無関係に悪心, 嘔吐等の胃腸障害を起こすものが少なくなかつた。多くは化療開始 1 カ月以内に起こつた。老人にやや多いようにみえたが有意差はなかつた。

SM の副作用として聴力低下は今回の例には 1 例もなかつた。しかし発熱, 発疹等のアレルギー反応が頻発し, しかも 8 例中 6 例は 1 カ月以内に起こつた。その他 SM ではめまい, 耳鳴り等がみられた。

6 カ月治療の最大関心事は治療中止後の再発にある。しかし現在 (1977年 2 月末日) までは経過があまりに短く最も長いものでも 1 年を経過していないので, 更に時間が経過した後改めて報告する。ただ現在までは 1 例も再発していない。

この論文執筆中 1977年 7 月に 2 人の菌再発があつた。A 群から中止 6 カ月後と B 群から中止 9 カ月目であつた。ともに処方通りに治療された例であつた。

結 論

1. 国療中野病院に入院し初回または準初回で菌塗抹陽性者中最大空洞の大きさ 4 cm 以下のものを無作為に RFP を含む 3 方式に割り当て 6 カ月で治療を完了した。現在までに 113 例である。

2. うち不適当な 7 例を除外した残り 106 例は処方通り行なつた群も耐性, 副作用のため処方通り行なえなかつた群も全例 4 カ月以内に菌の培養陰性化をみた。

3. 菌の培養陰性化速度は B 方式が最も優れていた。

4. しかし副作用は B > C > A の順で SM と PZA によると思われるものが最も多かつた。

5. 化療終了時 X線の所見はまだ不安定であつた。

6. しかし化療中止後浸潤影も空洞も化療を続けた今までの他の例と同じく改善した。

7. 中止後の菌の再発については中止後の期間があまりに短い, 今までのところ再発例は 1 例もない。

8. はなはだ残念に思うことは, 菌の検査もなくあるいはその成績を待たず X線の所見のみで治療が再開され

た例のあることである。そのためこれらの例は「6 カ月化療例の予後」から除外せねばならなくなつた。

稿を終わるに当たり 6 カ月の治療を処方ならびに日時とも確実に守つて頂いた医局の先生方ならびに看護婦諸君に感謝する。追跡調査には病歴係りの穴戸日露子氏その他の方々極めて熱心な助力によるところが大きい。耐性検査は齊藤千別技官の手になるものである。これらの方々深く感謝する。

文 献

- 1) 亀田和彦他: 結核, 49: 317, 1974.
- 2) 山本和男: 結核, 51: 178, 1976.
- 3) Medical Research Council: Tubercle, 43: 201, 1962.
- 4) Medical Research Council: Amer. Rev. Resp. Dis., 115: 727, 1977.
- 5) East African B.M.R.C.: Lancet, I: 1079, 1972.
- 6) East African B.M.R.C.: Lancet, I: 1331, 1973.
- 7) East African B.M.R.C.: Lancet, II: 237, 1974.
- 8) Second East African B. M. R. C.: Lancet, II: 1100, 1974.
- 9) British Thoracic and Tuberculosis Association: Lancet, I: 119, 1975.
- 10) Fox, W. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 111: 323, 845, 1975.
- 11) Koinange Karuga: Bull. I. U. A. T., 19: 360, 1973.
- 12) Brouet, G.: Bull. I. U. A. T., 19: 369, 1973.
- 13) de Figueiredo, F.P. et al.: Bull. I. U. A. T., 19: 382, 1973.
- 14) Hongkong, P.: B. T. T. A., 4: 47, 1974.
- 15) Canetti, G. et al.: Rev. de la Tub. et Pneumol., 27: 217, 1963.
- 16) B.M.R.C.: Tubercle, 55: 169, 1974.
- 17) 馬場治賢他: 結核, 50: 191, 1975.
- 18) McCune et al.: 14th Conference on Chemoth. of Tbc., 66, 1955.
- 19) Grumbach, F. et al.: Rev. Fr. Mal. Resp. Tome 3, N 1, 5, 1975.
- 20) 国療第 3 次 A 研究: 日胸, 22: 323, 1963.
- 21) 金井興美: TB-Note, N 17, 2, 1977.
- 22) 馬場治賢: 結核, 52: 619, 1977.
- 23) Fox, W.: 51年10月7日第一製薬講堂での講演.
- 24) Brouet, et al.: Rev. Fr. Mal. Resp., T.5 Suppl. 1, 15, 1977.
- 25) 第13次国療化研: 結核, 48, 29, 1973.