

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 2 報)

—治療終了後 1 年目の成績—

馬 場 治 賢・新 海 明 彦・吾 妻 洋

國立療養所中野病院

受付 昭和 53 年 7 月 6 日

CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF THREE 6 MONTH REGIMENS
OF CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS (Report 2)

—Results at One Year after Completing Chemotherapy—

Harukata BABA*, Akihiko SHINKAI and Yo AZUMA

(Received for publication July 6, 1978)

This is an one year follow up study of the cases after completing the 6 months chemotherapy reported in our 1st report.

The patients were all smear positive with cavity less than 4 cm in diameter or without cavity, and previously untreated or had been treated for less than 15 days.

They were treated with 3 regimens of chemotherapy containing RFP and other companion drugs at the National Nakano Chest Hospital.

A total of 113 cases were allocated to this study but 10 cases were excluded due to the reasons mentioned below;

1) atypical mycobacteria...3 cases, 2) RFP could not be used for longer than 18 days because of side effects...3 cases, 3) death by stomach surgery on the 50th day of chemotherapy...1 case, and 4) retreated elsewhere for 1~3 months after completing the 6 months chemotherapy only due to worry on relapse, although their sputum had been culture negative and without any signs of relapse by that time...3 cases.

The remaining 103 cases were subjected to the follow-up study. One case could not be followed up and 5 cases were followed up only for 1, 4, 7, 8, 10 months after completing 6 months chemotherapy with negative culture until then.

Frequency of sputum examinations of the remaining 97 cases was shown in Table 1.

Three cases relapsed out of 97 cases (Table 2), 2 cases within 6 month and one 9 month after finishing the chemotherapy. In addition one colony of atypical mycobacterium (Runyon Group IV) was found from RHZS group 2 month after completing the chemotherapy, but this case was not retreated and remained negative so far.

Relapsed cases were analysed in relation to the factors before-(Table 3) and after treatment (Table 4). But the number was too few to draw any conclusion about the causes of relapse.

The bacilli isolated from these relapsed cases were all sensitive to the used drugs just as before the treatment. Among 3 relapsed cases, 2 were retreated with drugs containing RFP as

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

in-patient and within 2 and 4 months became negative, but the other one who was retreated with RHE as out-patient has not converted until 4 months. As this case had taken the drugs too irregularly, he was rehospitalized and soon thereafter his sputum converted to negative.

X-ray improvement continued even after stopping 6 months chemotherapy and it suggests that tubercle bacilli in the lesion either died or stopped of the harmful effects to the surrounding tissue. The progress of X-ray improvement until 18 months from the start of chemotherapy was just the same for 6, 12, 18 months chemotherapy groups (Fig. 1).

The same result was seen as to the cavity closure rate in the remaining cavity less than 3 cm in diameter at the end of 6 months chemotherapy. These 12, 18 months groups were the cases treated with RHE from May 1974 to December 1976 in our hospital.

第1報¹⁾で報告した症例の治療終了後1年目の成績である。

1. 該当症例

国療中野病院に入院し初回または準初回のもので、菌塗抹陽性、最大空洞の大きさ4cm以下のものをA群RHS, B群RHZS, C群RHZE(B, C群のSとEは初めの2カ月のみ)の3群に無作為に割り当てた。RはRFP, HはINH, SはSM, ZはPZA, EはEB, 糖尿病や硅肺の合併は除外しなかつたが、膿胸で病巣が分からぬものは除外した。

検痰は治療開始前は3回、治療開始より3カ月間は毎週1回以後毎月1回治療終了後1年間続けることを原則とした。

X線は治療開始当日、以後3カ月ごとに撮影した。空洞の大きさは断層で空洞の内径の長径と短径の和を平均したもので現した。空洞の数は問題にしなかつた。

治療6カ月間は原則として入院で行なわれた。大部分のものは退院後も当院外来で観察されたが、来訪せぬもの特に遠隔の地に移住したものについては保健所または地域の先生に依頼した。

1975年10月から1977年2月までに113例が6カ月の治療を完了した。うち非定型抗酸菌症3例、副作用のためRFPを初めの18日以内しか使用できなかつた3例、治療開始50日目胃潰瘍手術死の1例、および治療完了後菌培養陰性が続いていたのに治療再開された3例計10例は追跡調査の統計から除外した。なお治療終了までの成績は第1報に詳述したので、ここでは中止後の成績のみを述べる。

中止後の追求には何よりも主治医の患者への熱心な教育と説得が大切であつた。

2. 成 績

中止後1回も来ぬもの1人、1カ月、4カ月、7カ月、

8カ月、10カ月まで菌培養陰性が続き以後来訪せぬもの各1例である。これら6例を除いた97例の検痰の頻度は表1の通りである。すなわち中止後6カ月までは検痰は比較的度々行なわれたが、7カ月以後はその回数が少なくなつた。このうち7~12カ月の検痰1回の14例は12カ月目に検痰した例で、検痰が1回も行なわれなかつた1例は13カ月目に検痰した。

再発3例は表2に示した通りである。すなわちA群から2例(中止後5カ月と6カ月)、B群から1例(中止後9カ月)でC群からは起こつていない。ただしこのほかに中止後2カ月目に非定型抗酸菌1集落がB群に1例みられたが、この例はその後治療なしに培養陰性が続いている。

これら再発例はいずれも初め使用した全薬剤(PZAは耐性検査を行なつていないので除く)に治療前と全く同じ感性であつた。もつともB群での再発例は初めSM4μgに8%, 10μgに0%であつたが、中止9カ月日の再発菌では4μgに67%, 10μgに43%であつた。しかしその菌を再検査したところ4μgに10%, 10μgに0%であつたし、更にその4カ月後の治療再開直前の痰にも4μg 14%, 10μgに0%であつた。その他の薬剤ならびに他の2人は3剤とも治療前と全く同じ感性度を示した。またうち2例は入院してRFPを含む処方で治療開始し、2~4カ月目に陰性化したが、RHEで治療を開始した

Table 1. Frequency of Sputum Examinations

Months after stopping chemotherapy	1~6 M	7~12 M
Over 4 times	78	53
3	13	14
2	6	15
1	0	14
0	0	1*

* This one case was examined at 13th month.

Table 2. Relapsed Cases

Treatment series	Total patient assessed	Total bacteriological relapse	Relapsed in	
			7~12 M	13~18 M
6RHS	34	2	2	0
2RHZS/4RHZ	31	1	0	1
2RHZE/4RHZ	32	0	0	0
Total	97	3	2	1

Table 3. Relapsed Cases in Relation to Pretreatment Background Factors

NTA	Min.	$\frac{0}{14}$	Mod.	$\frac{2}{69}$	FAR	$\frac{1}{14}$
Largest cavity	0	$\frac{1}{25}$	$2\text{ cm} >$	$\frac{2}{32}$	$2\text{ cm} <$	$\frac{0}{40}$
Tbc bacilli (Culture)	+	$\frac{0}{9}$	++	$\frac{0}{16}$	++	$\frac{1}{15}$
Age	$50 >$	$\frac{1}{76}$	$70 >$	$\frac{2}{18}$	$71 <$	$\frac{0}{3}$
Complication	None	$\frac{2}{88}$			Present	$\frac{1}{9}$

Notice. Numerator : Relapsed cases.

Denominator : Number of total cases.

Table 4. Relapsed Cases in Relation to Factors during Treatment

Conversion speed	$4W > \frac{1}{30}$	$8W > \frac{1}{41}$	$13W > \frac{1}{23}$	$17W > \frac{0}{2}$	$21W > \frac{0}{1}$
Chemotherapy	Satisfactory	$\frac{3}{66}$	Unsatisfactory (side-effects, drug resistance, etc.)	$\frac{0}{31}$	
Cavity at the end of chemotherapy	0	$\frac{1}{61}$	$1\text{ cm} > \frac{1}{9}$	$2\text{ cm} > \frac{1}{18}$	$3\text{ cm} < \frac{0}{9}$

Notice. Numerator : Relapse.

Denominator : Number of cases.

残り1例は4カ月目なお多量の菌を排出している。この例は治療再開後2週間服用2週間休薬を6カ月間繰り返していたことが判明したので入院させ、規則正しく服用させたところ（このときもREは感性であつたがHは耐性になつていていた）3カ月目より陰性化した。

3. 再発例と各因子との関係

以上の3例の再発例でいかなる例に再発が起つたかを述べることは無理であるが、一応分析してみた。

表3に示すように治療前の因子としては、NTAの分類ではMin.から0, Mod.から2例, FARから1例（もつともFARといつても最大空洞の内径の平均が4cm以下の例のみであるが）、最大空洞の大きさでは空洞のない例から1例（この例は部分膿胸の合併例であつた）、2cm以下のものから2例で、2cm以上の40例か

らは再発は起つていない。菌は培養卅の例から1例、卅の例から2例である。年齢は28歳、53歳、68歳で、合併症は全症例中ただ1人の合併症であつた部分膿胸例に再発がみられ、他の4例の糖尿病、1例の糖尿病と硅肺および1例の硅肺その他難聴例等の合併例からは再発はみられず、合併症のない88例中2例に起つた。

化療終了後の因子としては（表4）、菌の陰性化速度では3週目、6週目、12週目に陰性化したものから各1例である。13週目陽性4カ月目陰性の2例、4カ月目陽性5カ月目陰性の1例からは再発は起つていない。また化療終了時に残つた空洞との関係では、空洞がみえないもの、 1×0.3 、 1.7×1.1 の各1例で3cm以上の9例からは再発はみられなかつた。もつとも空洞といつても隔壁の薄い例であつた。

また再発3例は全例化療が処方通りに行なわれた66例

から起こつていて、副作用等のため化療が中断されたものや、INH 単独耐性や SM 単独耐性にかかわらず処方を変更しなかつた例からは再発がみられなかつた。これらのうちには全期間を 5 カ月で中止した 1 例や RZ を 2 カ月間中断、同じ期間中 HE を 2 週間中断したにかかわらず 6 カ月目に終了した 1 例も含まれている。ただ 1 剤が耐性の場合は少なくとも 2 剤 (R は必ず感性、また Z は感性と仮定して) は感性であつた。

なお再発時はいずれも痰の検査によるもので、胃液ではなかつた。また同時に X 線上の悪化もみられた。

以上は例数が余りに少ないのでいかなる例に再発が多いかを知るには不充分であり、この少数で分析を試みる

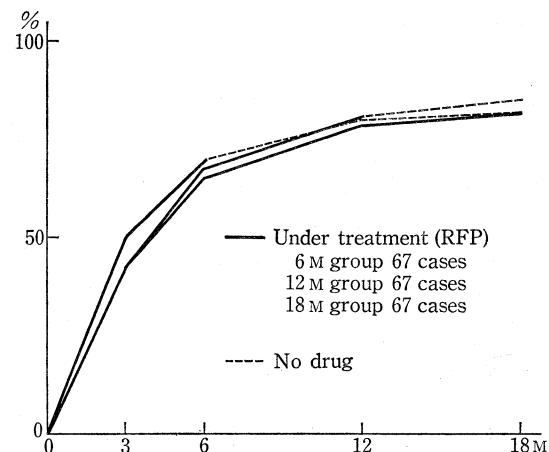


Fig. 1. X-ray improvement. Original cavitary cases (4 cm >)

こと自体が無理とは思われるが問題解決への手がかりを作りたいと考えたにすぎない。

次に化療による陰影の改善の様相を今回の 6 カ月群と、前に行なつた RHE による 1 年と 1 年半治療群と比較した。この際の比較は全例有空洞例で 4 cm 以下のものに限つた。また治療により培養陰性化した例のみについてである。

影の比較は各症例について治療前の病影を 0 とし、影が全く消失したものを 100 とした。X 線は大部分治療開始当日 (数日以上異なつた例はない)、正確に 3 カ月目、6 カ月目に撮影した。例えば直前の X 線に比し、6 カ月目 80% 改善のものも 40% 改善のものもあつたとすればその改善率は 60% と両者の平均で表した。すなわち中等度以上の改善例の改善率ではない。このようなわれわれの表し方で曲線を描くと図 1 のようになり、6 カ月で治療した群も 1 年、1 年半で治療した群もほとんど同じ曲線を描いて改善した。すなわち 6 カ月で治療終了した群もその後改善が進み、1 年半 RFP を使つた群と全く同じような改善のし方を示した。

次に空洞についてみると 6 カ月の治療でなお残つた空洞がその後 1 年すなわち治療開始から 1 年半目に空洞の閉鎖する割合をみると (図 2)、6 カ月目に残つた空洞の大きさが 3 cm 以下の場合には 6 カ月治療群では 60%，1 年治療群では 66%，1 年半治療群では 63% 閉鎖し、その間に差がない。また 6 カ月目 3 cm 以上の空洞が残つた場合には 1 年半目には、6 カ月治療群では 3 例中 0，1 年群では 7 例中 1 例、1 年半治療群では 18 例中 1 例閉鎖し、その閉鎖が困難であつた。もつともこれら 6 カ月

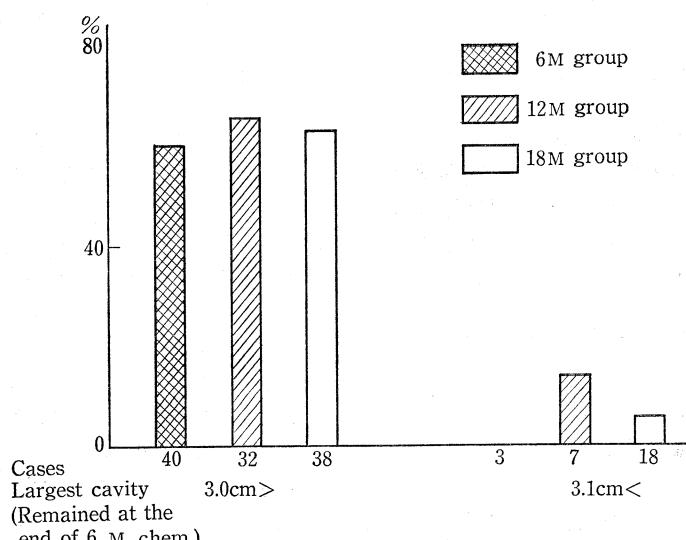


Fig. 2. Closure rate of the cavities remained at the end of 6 month when they were treated by 6, 12 and 18 months chemotherapy (Judgement was made at the 18th month).

目に残つた空洞の大部分は壁が極めて薄い例で、プラ化といつてもよい例であつた。

4. 討 論

われわれの今回の化療方式は Fox らの、1)アフリカの例²⁾が超重症例多数を含み、RHS 每日 6 カ月治療で中止後 2 年までに 2 % しか再発がなかつた。2)³⁾ RHZS を 2 カ月使用その後週 2 回で SHZ を 4 カ月使用で中止後 6 カ月目までに 4 % 再発し、その後 1 年半までには再発がなかつた。ということをもととした。すなわち最大空洞の大きさを 4 cm 以下とし、また RHZS および RHZE を 2 カ月使用後 RHZ を毎日 4 カ月ということにより、換言すれば Fox らの例より軽い例を選び、2 カ月以後の治療をより強化することにより、同じ 6 カ月の治療で再発を 0 にしうるのでないかとの期待をもつて開始した。

また PZA は肝障害の副作用が知られているのにあえてこれを採用した理由は Fox がその優秀性を示すと思われる所見を発表^{2,3)}したためである。

もともと PZA については McCune⁴⁾ のマウスについての実験に端を発している。彼の実験は PZA (2 % の割に) と INH (0.0125 % の割に) を食餌に混ぜて食べさせたもので、1 日 1 四の食餌量が平均 4 g であつたので、マウスの体重を平均 20 g とすると、PZA 4 g/kg, INH 25 mg/kg となる。実験に供した全部の動物が同じように毎日摂取したかに疑問が残るが、90 日またはそれ以上治療した場合はその直後には肺、脾ともに全例培養不能になつたが (組織中の数匹の菌も培養可能な精密な方法によつた)、中止後 13 週目には 90 日治療群では 1/3 に菌が培養され、120 日治療群では 1/11 に培養された。なおこの菌は INH, PZA ともに感性であつたこと、PZA の量が 1/4 以下では効力が劣ること、INH, PZA を単独で前後して用いる場合には PZA を後から用いた方がよかつたという成績を示した。Grumbach ら⁵⁾の最近の仕事では PZA 1.5 g/kg と INH 25 mg/kg を経口投与し 6 カ月で中止したが、その後は全例が肺、脾とも培養陰性であつたに反し中止 6 カ月目には 1/11 に菌が陽性であつた。

すなわちこれほど大量の PZA を用いてもなお真の菌陰性化はできなかつた。

RFP や INH についてはここで特に述べる必要はないと思われるが、ただ RFP については金井⁶⁾、近藤⁷⁾らは SM-dependent の菌を用いてマウスで RFP のみが休止期の菌にも作用することを証明したが、Grumbach⁸⁾の詳細なマウス実験では、6 カ月以上の治療では中止直後は肺、脾ともに全例菌は培養不能となるが中止 6 カ月後の成績では治療期間が 7 カ月になつたとき初めて肺、脾とも全例陰性となる。にもかかわらずコーチゾンを用

いると 7 カ月の治療はもちろん、9 カ月治療した群でも中止 6 カ月目には 60 % に菌が培養できた。

McCune の動物実験に次いで PZA について多数の人体への試用が行なわれた。その業績は V. A. 第 13 回 Conference(1954) 以来第 16 回までまたそのころわが国でも多数の発表があるが、大部分のものは例数が少なくまた他方法との比較がないので、ここには三つの比較実験を引用するにとどめる。すなわち Livings⁹⁾ の初回 5 ~ 8 カ月目までの INH·PAS と INH·PZA との比較、Mathews¹⁰⁾ の初回 9 ~ 12 カ月目までの INH·PAS と INH·PZA の比較および第 3 次国療化研¹¹⁾ 6 カ月目までの両群の比較である。いずれも INH·PZA は INH·PAS と同じという成績であつた。もつとも前 2 者は PZA は 1 日 3 g、後者は 2 g で kg 当りに換算すると人の体重を 50 kg として 0.06 ~ 0.04 g であり、マウスに用いた量に比し余りに少ない。

ところが Fox のアフリカでの仕事では 6 カ月間の SHR, SHZ, SHT (T は Tb₁) を比較すると中止後の再発は 3 %, 8 %, 22 % で PZA 群が RFP 群に比較的近い成績を示している。またホンコンの仕事¹²⁾では 2SH RZ/4S₂H₂Z₂ の中止後の再発は 3 % なのに、2 SHRE/4 S₂H₂E₂ のそれは 19 % で PZA が EB より遙かに優れているという。

次に再発については対象全例の追求でなければその信頼性はそれだけ劣ることになる。私どもは特にこの点に最大関心を寄せあらゆる努力を傾けたが (その一部は第 1 報に詳述した)、不幸にして 3 例は再治療が行なわれ、また 6 例は 1 年目までの菌培養を行なうことができなかつた。ただ培養された時点までは全例菌陰性であり、また少なくとも中止 1 年目までは元気で働いていることは確認しているが、再治療例は当然統計の対象とはなりえないし (菌再排菌の場合は入れてよいかもしれない)、その他の例は検査を行なつてないのでこれらの例からの再排菌がないとの確証を得ることができなかつた。すなわち対象全例 106 例中 97 例が培養で追求した例でそのうち 3 例に再発をみた。RHS の 34 例中 2 例、RHZS の 31 例中 1 例で RHZE の 32 例からは再発はなかつた (表 2)。文献では RFP を含む方式による 6 カ月治療群の再発は 2 ~ 5 % である (表 5)。

再発の定義については東アフリカ^{2,13)} では 3 カ月間に違つた月に 2 回陽性ともに 10 例以上の集落があること、または 4 カ月間に 3 回陽性なら菌はどんなに少なくても再発とする。フランス¹⁵⁾およびイギリス本国¹⁴⁾では 4 カ月間に 2 週以上の間隔で 2 回以上陽性の場合を再発といつて、その間に 1 回のみの場合は isolated positive culture としている。この際大部分のものは 10 例以下の集落であり、また治療された化療剤に感性のままで、通常 dormant の菌または persister と考えられている。

Table 5. Relapse Rate and Incidence of Isolated Positive Culture of the Short Course Chemotherapy from the Literatures

Author	Treatment duration	Regiment	Case	Relaps	7~12M	13~18M	19~24M	25~30M	31~36M	Isolated positive culture
1st. E. A./ B. M. R. C. ²⁾¹³⁾	6M	6RHS	152 ^x	4(3%)	3	1	0	0	*	25(18M>)
		6SHZ	153	13(8%)	10	3	0	0	*	19(18M>)
2nd. E. A./ B. M. R. C. ³⁾⁴⁰⁾	6M	6RHS	171	4(2%)	4	0	0	0	*	*
		2RHSZ~ 4S ₂ H ₂ Z ₂	159	7(4%)	7	0	0	0	*	
B. T. T. A. ³⁹⁾	6M	2(S or E)RH ~4RH	160	8(5%)	3	2	3	*	*	4
			155	2(1%)	1	0	1	*	*	3
			135	0	0	0	0	*	*	2
			127	0	0	0	0	*	*	1
Brouet etc. ¹⁵⁾	6M	3(S or E)RH ~3RH	76	3(4%)	0	0	1	0	2	1(24M>)
			86	0	0	0	0	0	0	1(12M>) 1(18M>) ^{xx} 1(30M>)
			78	0	0	0	0	0	0	1(12M>) ^{xx} 2(18M>)
Poppe ¹⁶⁾	6M	RHE	114	5(4.4%)	4	0	1	*	*	*
Dubra ¹⁷⁾	6M	6RH	93	1(1%)	1	0	*	*	*	*
		2RH~4R ₂ H ₂	95	3(3%)	3	0	*	*	*	
Pilheu ¹⁸⁾	6M	6RHE	99	1(1%)	1	0	0	*	*	*
		6RHE~6H	37	0	0	0	0	*	*	
H. Aizawa ¹⁹⁾	12M	6RHE~6HP	95	0	After the end of chemo. T. 9~36M					*
E. Uragami ²⁰⁾	6~11M	RHE	151	1	After the end of chemo. T. 6~27M					1
Authors	6M	6RHS	34	2	2	0				
		2RHZS~4RHZ	31	1	0	1	*	*	*	0+1 ^{xxx}
		2RHES~4RHE	32	0	0	0				
Kreis ²¹⁾	3M	3RHS	47	7(15%)	6	1	0	*	*	5+1 ^{xxx}
		3R ₃ H ₃ S	44	5(11%)	4	1	0	*	*	2+1 ^{xxx}

^x These cases were followed up for 5 years and one more case relapsed between 3 and 5 years after admission.

^{xx} When one case discharged tubercle bacilli two times, only the 1st one was illustrated here.

^{xxx} Case of atypical mycobacteria.

もつとも MRC³⁸⁾では isolated positive culture は治療の有無、排出菌の多少、その耐性の有無は問題としていないし、persister は化療中菌が感性なのに排菌が6カ月あるいはそれ以上も続く場合で、両者を別々に取り扱つてある。

化療中止から再発までの期間は国によつて異なる(表5)。アフリカでは大部分が6カ月以内に起こりその後2年半では1例も起こつてない。ところがフランスでは中止後1年半に1例、2年3カ月目に2例で、イギリス本国では6カ月までに3例、1年までに2例、

1年半までに3例である。われわれの例は6カ月までに2例、1年までに1例で、その後の再発については追求中であるが現在までは起こつてない。再発の時期がこのように異なるのは何によるのであろうか。

Persister の菌については McDermott²²⁾が詳述している。すなわち動物実験で強力な化療でも絶滅しえず、増殖もせず用いた化療剤にも耐性とならない少数の菌を意味した。この菌のうち通常の検査法ではどうしても発見できぬものを latent の菌とした。

培地の栄養物を減らしたり²³⁾²⁴⁾、無酸素状態にした

り²⁵⁾、薬剤をあらかじめ作用させたり²⁶⁾²⁷⁾、低温に保存すると²⁸⁾、菌は薬剤の作用を受けず増殖もせず耐性も生じないことが知られている。

また組織内で菌がいかなる状態で生存しているかについては、化療前に限部²⁹⁾の優れた業績がある。すなわち密閉された乾酪巣中には菌は全くみられないが、そこにわずかの間隙が生ずると顆粒状や非抗酸性の菌を含む無数の菌の発生をみて乾酪巣中に virus の形で存在するのではないかと想像した。Canetti³⁰⁾は乾酪巣が古くなるに従い菌数が減り顆粒化する様をみている。これらの所見が persister とどのような関係にあるかは不明であるが化療後は protoplast³¹⁾、L-Form³²⁾、G-Form³³⁾³⁴⁾等の所見が知られている。

臨床でいう persister または dormant の菌とはまれな微量排菌で耐性となつていいこと、放置しても多くは自然に消滅する菌をいつている。今回のわれわれの例ではこのような persister はみられなかつた。ただ 1 例胃液で非定型抗酸菌 1 集落が化療中止 2 カ月後にみられたが、これは治療なしにその後 1 年以上再排菌をみていない。この菌はナイアシン陰性、PNB 培地によく繁殖し、KM と CPM には感性であつたがその他の抗結核剤にはすべて耐性で Runyon の IV 型であつた。しかし菌の同定は行なわなかつたので人に病原性のものかは確かめられなかつた。また偶然誤飲された菌か外来性感染による病巣からのものかも分からなかつた。

さて最も正しい化療期間は各患者に過不足のないものでなければならない。しかし現在の医学は個々人についての正しい治療期間はほとんど何も教えてくれない。わが国では X 線所見を主目標として治療期間がきめられていたため同じような影を呈するものが 1 人でも再発するより長くと治療する傾向にあつた。1978年の結核病学会で青木³⁵⁾は現在わが国でいかに長期に化療が行なわれているかを明らかにした。しかも長期治療者のうち 10 年以上も 1 度も排菌せぬものが 46% もあつたといふ。

Fox³⁶⁾は「100% 成功せねば承知せぬ」という先進国の保守的考え方はわずか 1~2% の再発、しかも容易に治癒しうる再発を防ぐために、98~99% の人に不必要的化學予防を強いている」と述べている。Fox らのアフリカにおける 6 カ月治療の成績が発表されてから世界中のものがこれに注目し追試を行なつていている。1978年 9 月のグラッセルの国際結核会議でも 4 日間の会期中短期治療の発表が 3 日にわたつて当てられていた。なお Kreis ら²¹⁾は RHS 3 カ月行なつただけで中止 1 年後の再発が 11~15% あつた。すなわち 85% のものが 3 カ月でも充分であつたと。この症例についての更に長期観察の報告は是非必要と思われる。

前述したように今までの再発例はその治療剤すべてに対しほとんど全例治療前と同じ感性を保つていた。われ

われの例も同様であつた。なぜこのように感性でありながら最有力の薬の作用を受けないのであろうか。McDermott らはこれは菌が環境の変化によって薬に indifferent になつたためという。それならなぜに治療を長くする必要があるのであろうか。第 1 次アフリカの発表では 6 カ月群で治療終了後 2 年半までの観察¹³⁾で、再発が 4 例と 25 例の persister があつたが、その後 5 年間³⁷⁾にわずかに 1 例の再発が追加されたのみであつた。この 1 例が 25 例の persister と関係があつたかは記載されていない。また Brouet らの例での再排菌は 6 カ月群では 4 例、9 カ月、12 カ月群では各 3 例であつたが再発は 6 カ月群の 3 例のみであつた。イギリスの例¹⁴⁾でも同様で persister 10 例中 1 例のみが再発した。すなわち同じく薬剤に indifferent になつた菌が、1) 治療終了後再増殖するもの、2) 増殖せず微量排菌されるもの、3) 排菌はないが生体内に latent の状態で生存していると思われる 3 段階が考えられる。このうち 1 すなわち再発は 6 カ月群にのみみられるというが、6 カ月群だけでみると再発と陰性化の期間とは関係がみられない。しかし 9 カ月以上治療した群からは再発がないか、より少ないのであるから菌の陰性期間も関与していることは間違いない。いずれにしても再発の真の原因を知ることは極めて大切なことと思われる。

最後に X 線の変化について前回¹³⁾は、「治療継続の判断の資料に X 線所見を過信してはならない」旨を述べたが、治療終了後再発した例は 3 例とも X 線の悪化も伴つていた。したがつて治療終了後の経過判断には X 線の追求も一助となるが、X 線所見自体はあくまで非特異性であり、結核菌の培養陽性を伴わない限り結核の再発悪化と断定することはできない。

5. 結 論

1) 国療中野病院に入院した初回または準初回例で菌塗抹陽性、空洞 4 cm 以下のものを無作為に 3 方式に割り当て 6 カ月で終了し、中止後 1 年目の成績を述べた。

2) 非定型抗酸菌や RFP の使用が 18 日以内のもの、早期死亡例等 7 例を除いた 106 例では 5 カ月以内に全例菌陰性化した。

3) 中止後菌陰性なのに再治療された 3 例を除いた 103 例が遠隔の対象となつた。うち 6 例は 1 年目までの追求ができなかつたので（観察したまでは再発していない）、残り 97 例についてみると 3 例再発、そのほかに非定型抗酸菌 1 コロニーを 1 回のみ排菌した例があるが、これはそのままでその後 1 年目までは排菌していない。

4) 再発は中止後 6 カ月以内に 2 例、9 カ月目に 1 例である。また全例治療前と全く同じ感性度を示し、RFP を含む併用剤で 2 例は 2 カ月および 4 カ月以内に陰性化し、他の 1 例は 4 カ月目なお多数の菌を排出している。

この例は極めて不規則な治療であつたので、再入院させ規則正しい治療を行なつたところその3カ月以内に陰性化した。

5) 再発例がいかなる例に起こるかについて若干の分析を試みたが例数が少なく結論に至つてない。

6) 化療中止後のX線の変化、空洞の消失し方は化療期間が6カ月、1年、1年半の3群とも全く同じであつた。

7) Fox らのアフリカの例より軽い例を選び、薬剤をより強化したが再発をより少なくすることはできなかつた。

稿を終るに当たり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宍戸日露子氏その他の方々の極めて熱心な助力によるところが大きい。耐性検査は斎藤千別技官の手になるものである。これらの方々に深く感謝する。

文 献

- 1) 馬場治賢他：結核，53：287，1978.
- 2) East African/B. M. R. C.: Lancet, Aug. 3, 237, 1974.
- 3) Second East African/B. M. R. C.: Lancet, Nov. 9, 1100, 1974.
- 4) McCune: J. Exp. Med., 104: 763, 1956.
- 5) Grumbach: Rev. Fr. Mal. Resp., T. 3, 5, 1975.
- 6) 金井興美: TB-Note, N. 17, 2, 1977.
- 7) 近藤瑩子他：結核，53：261，1978.
- 8) Grumbach: Rev. Fr. Mal. Resp., T. 3, 625, 1975.
- 9) Livings: V. A. 15 Conference, p. 101, 1956.
- 10) Mathews: Amer. Rev. Resp. Dis., 81: 348, 1960.
- 11) 国療第3次A研究: 日胸, 22: 323, 1963.
- 12) Hong Kong/B. M. R. C.: Second Short Course Study, 53回日本結核病学会 Fox 講演.
- 13) East African/B. M. R. C.: Lancet, June 16, 1331, 1973.
- 14) B. T. T. A.: Lancet, I, 119, 1975.
- 15) Brouet et al.: Rev. Fr. Mal. Resp., T. 5, Suppl., 1, 15, 1977.
- 16) Poppe de Figueiredo et al.: Bull. IUAT, 49: 382, 1974.
- 17) Dubra: Bull. IUAT, 51: 61, 1976.
- 18) Pilheu: Chest, 71: 583, 1977.
- 19) 相沢春海: 結核, 53: 175, 1978.
- 20) 浦上栄一: 53回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核, 53: 596, 1978.
- 21) Kreis et al.: Bull. IUAT, 51: 71, 1976.
- 22) McDermott: Jale J. Biol. Med., 30: 257, 1958.
- 23) Middlebrook: Amer. Rev. Tuberc., 54: 553, 1946.
- 24) Schaefer: Amer. Rev. Tuberc., 69: 125, 1954.
- 25) Mitchison: Amer. Rev. Tuberc., 74: 109, 1956.
- 26) Koch-Weser: J. Clin. Inv., 35: 718, 1956.
- 27) 前川暢夫: 結核, 47: 1, 1972.
- 28) 前川暢夫: 結核, 48: 513, 1973.
- 29) 隈部英雄: 人体内に於ける結核菌の生体, 保健同人社, 1949.
- 30) Canetti: The Tubercle Bacillus, Springer Publishing Co., 1955.
- 31) Weibull: J. Bact., 66: 688, 1955.
- 32) 高橋昭三: 結核, 51: 497, 1976.
- 33) Lack: Post-grad. Med. J., 29: 340, 1953.
- 34) Wiese et al.: J. Clin. Inv., 33: 1611, 1954.
- 35) 青木正和他: 結核, 53: 187, 1978.
- 36) Fox, W.: Bull. IUAT, 52: 25, 1977.
- 37) East African/B. M. R. C.: Amer. Rev. Resp. Dis., 116: 3, 1977.
- 38) M. R. C. Report: Tubercl, 43: 201, 1962.
- 39) B. T. T. A: Lancet, II, 1102, 1976.
- 40) Second E. A./B. M. R. C.: Amer. Rev. Resp. Dis., 114: 47, 1976.