

第59回総会特別講演

結核化学療法の現状と展望

長澤 誠 司

国立療養所東京病院

受付 昭和59年7月5日

The 59th Annual Meeting Special Lecture

THE PRESENT STATUS AND FUTURE PROSPECT OF CHEMOTHERAPY
FOR TUBERCULOSIS

Seiji NAGASAWA*

(Received for publication July 5, 1984)

1. Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria in Japan (CSUCT), organized by Dr. Shigeichi SUNAHARA in 1957, has been reporting the results of controlled clinical trials on chemotherapy for tuberculosis every year. According to results from trials, the order of choice of anti-tuberculous drugs was nearly the same as that was reported by IUAT in 1975, except PZA which was evaluated by CSUCT lower than by IUAT mainly due to side effects. (In spite of this, it will be necessary even in Japan to use PZA during the initial intensive phase of short course chemotherapy).

In short course chemotherapy trial by CSUCT, anti-tuberculous drugs including INH and RFP were used for 6 months after negative conversion of tubercle bacilli by culture. Under these conditions, relapse rate within three years was 2 to 3% after the termination of chemotherapy.

2. The Japanese Society for Tuberculosis recommended in its statement in 1975 that the duration of chemotherapy for initial treatment should be nine to twelve months. However, the present duration chemotherapy for initial treatment in Japan is somewhat longer than one year even in national sanatoria. (Efforts should be made to shorten the duration for chemotherapy).

The present status of chemotherapy in original treatment cases, initial drug resistant cases, retreatment cases or cases with diabetes at National Tokyo Hospital was reported.

3. Other observations and recommendations for chemotherapy :

(1) Only a few cases showed relapse when patients were treated with chemotherapeutic drugs including INH and RFP for more than 6 months. In such cases it was found that bacilli in sputum became positive again on culture when encapsulated caseous focus showed cavitation.

(2) It is reported that RFP is likely to cause liver damage more frequently when it is used together with INH rather than with other chemotherapeutic drugs. It is quite necessary to study further the interaction between INH and RFP in terms of liver damage.

(3) When the patient is treated with the same combination of chemotherapeutic drugs for 6 months and still excretes tubercle bacilli, that regimen should be abandoned. For such

* From the National Tokyo Hospital, Kiyose, Tokyo 204 Japan.

cases, it is recommended to use combination of other chemotherapeutic drugs even if tubercle bacilli are sensitive to some of the drugs now being used.

(4) For the treatment of chronic excretors of tubercle bacilli, the prolongation of life of patients should be considered of utmost importance. Physicians should have knowledge on the efficiency and side effects of anti-tuberculous drugs and should make an effort to learn how to use the remaining sensitive drugs most efficiently. The development of new potent anti-tuberculous drugs is desired.

はじめに

RFPの登場によって結核の化学療法(化療)は大きく飛躍したが、RFPが今日の座を獲得できたのは先輩薬剤の協力と、それまでに築かれてきた結核化療の基盤によるもので、はじめに会長から要望をうけた「国療化研の歩み」の中から、その一端を振り返ってみることにする。

1. 国療化研28年の歩み

国療化研(国立療養所化学療法共同研究会)は1957年砂原によって組織作られ、主として化療方式の無作為割りつけによる臨床比較試験を行なってきた。初年度の研究を第1次研究(1次)と呼び、現在26次が行なわれている¹⁾。これまでの研究から得られた薬剤の抗菌作用と化療方式の評価は表1,表2のごとくである。軽度・中等度進展例を対象にすると、比較評価の感度が鈍くなるので高度進展例の比較成績を示した。そのため症例数が少なくなり、また何より単独使用での比較でないために統計的には差のないのが殆んどである。以下表1,表2を簡単に説明する。

国療化研発足の年に医療基準はそれまでの「SM・PASの1~3ヵ月の短期使用,INHの単独使用」から「3者併用,長期化療」に転換された。当時は国療においても3者併用は少なく、一般にはSM信奉者が多かったが、1次研究によってINH>SM,3剤併用>2剤併用が確立された。3次の結果,SFは後に抗結核薬から除かれ,また6次の成績からDATは,日本では抗結核薬の地位を得るに至らなかった。8次のCSの入った方式には3ヵ月以後の伸びがなく,TH・CSでは6ヵ月は3ヵ月より低率である。10次のCAPはこの使用法が普通であり,この使い方ではKM₂と同程度であった。KM 1日2g週2日=SM 1g週2日は,既に療研によって示されていた²⁾。13次のINHとRFPの入った方式は3ヵ月の陰性化率がとび抜けて高率で,6ヵ月は100%と類のない成績であった。15次の対象は,INH耐性の重症難治例で3ヵ月と6ヵ月が逆転しており,重症難治例で他に有力な併用薬のない場合のRFPの力の限界を示している。

表3は,抗結核薬の効果の序列である。砂原私案³⁾は表1の評価に基づいたものであり,現在広く知られて

いる木野私案⁴⁾とはSMとPZAの評価に若干の相違がある。Grossetらの原案は1975年のIUAT治療委員会に提出されたもので,この原案に対し砂原委員は,国療化研の成績からEB>THを主張し,結局EBを点線の上にあげ,THの左に据えて可決した⁵⁾。この原案は研究室から生れたもので,臨床成績をみている砂原には納得がいかないものであった。PZAの評価に日本と大きな開きがある。

各薬剤の評価と並行して陰性化率を高めるための試みがなされた(表2)。第1は薬剤の増量である。INHの増量はdemeritもないが,meritもない(9次)。SMは,欧米では毎日使用が標準方式であったので5次では最初3ヵ月は毎日,その後は週3日の方式を行ない,1次のS₂HPと41組のpairを作って比較したところ,最初の3ヵ月では毎日法の方がいい成績であったが,1g連用では副作用が多かった。第2は2次薬の追加である。7次のPZAを加えた4剤併用は優れており,ことに3ヵ月目が高率であったが,11次のEBでは効果がなかった。11次では7次に比較し,S₂HP標準方式がよい成績なので,標準方式が90%以上の場合には第4の薬を加えても,それ以上の向上は望みがたいが,標準方式が低率の場合には第4の薬を加えて90%台にのせることができるということであろうか。換言すれば,超重症例では4剤≥3剤であろうか。第3は方式の変更である。4次はくるくる療法と名付けた化療方式で短期間に使用薬を交代して耐性の出現を阻止し,治療効果を高めようとする狙いである。3者併用を上回ったので,この療法の効果は認められるが,2剤併用のくるくるでは3剤併用に代えて行なうほどの利点はない。6剤を使った3剤併用の3ヵ月交代のくるくるも試みたが,標準方式と差がなく,2次薬は副作用が多かったので,この方式は推奨できない(12次。表に記載せず)。2次ではSM₂+PAS(弱い方式)で開始して6ヵ月でINH+PAS(強い方式)に替える方式と,その逆の方式を比較した。(図1)切り替え後に2つのことが注目される。1つは両方式とも切り替え直後に陰性化率が段階を示して伸びている。つまり,新しい薬に切り替えると,弱い方式に切り替えた場合でも治療効果の促進がみられたこと。もう1つは,弱い方式の立ち遅れは強い方式に切り替えても,はじめに強い方式を使った群に追いつけなかったことである。今日の

表1 高度進展例における臨床比較試験による抗結核薬の評価

評価	比較方式	培養陰性化率%		症例数	研究番号 (年)
		3月	6月		
INH>SM	SM ₂ +PAS	45	58	72	1次 (1957)
	INH ₂ +PAS (初)	44	64	42	
	INH+PAS	55	73	56	
PAS=PZA>SF	INH+PAS	42	58	52	3次 (1959)
	INH+PZA (初)	46	70▼	60	
	INH+SF	20	35▲	51	
PAS>Tb ₁ >DAT (Isoxyl)	SM ₂ +INH+PAS	61	87	42	6次 (1962)
	SM ₂ +INH+Tb ₁ (初)	61	76	28	
	SM ₂ +INH+DAT	58	74	46	
EB≥TH>CS	TH+EB	69▼	83▼	27	8次 (1964)
	TH+CS (再)	61	46▲	26	
	CS+EB	49▲	55▲	31	
TH≥PAS	SM ₂ +INH+PAS (初)	63	91	46	10次 (1966)
	SM ₂ +INH+TH	69	96	49	
KM=CAP	KM ₂ +EB+CS (再)	72	78	40	10次 (1966)
	CAP ₇₋₂ +EB+CS	76	80	38	
RFP>SM	RFP+INH+PAS (初)	90▼	100	38	13次 (1969)
	SM ₂ +INH+PAS	57▲	91	38	
RFP>EB>TH	TH+EB	62▼	77	50	13次 (1969)
	TH+RFP (再)	72	81	56	
	RFP+EB	78▲	85	52	
TUM>VM	RFP+VM ₂ (再)	67	59	58	15次 (1971)
	RFP+TUM ₂	72	67	50	
SM≥CAP	SM ₃ +INH+PAS (初)	72	96	26	17次 (1973)
	CAP ₃ +INH+PAS	76	87	19	

2：週2日，7-2：ははじめ毎日その後週2日，3：週3日，その他はすべて毎日
初：初回治療，再：再治療，▲：P<0.05

(国療化研)

初期強化治療につながるものである。

これまでの成績からみて、陰性化の遅い例ほど、その後同じ治療を続けても陰性化しにくいので⁶⁾、11次では陰性化の遅い例だけを7ヵ月目から、それまでと異なった薬の組合せによる治療に切り替えることを試みた。2つの方式のうち、化療を切り替えた合計26例は、8ヵ月までに全例陰性化した。3剤併用で始まった方式の12ヵ月99%は、方式を変更しない規約の例から再陽性化が1例あったためである。13次(表1)と18次のINHとRFPを含む化療は、ともに6ヵ月100%と最強であった。19次～22次と26次は培養陰性化後6ヵ月化療の短期化療であり、詳細は省略するが、化療終了後3年の観察では再排菌は2～3%である。7次(再)

では未使用のKM, TH, CS, PZAの各種組合せ方式を後向きに調査した。初回治療の場合より3剤>2剤>1剤が一層明瞭であり、排菌が止まらないまま同一方式を6ヵ月続けると約50%は耐性、70～80%が耐性または耐性の疑いとなり、同一治療に期待はもてない。

以上が国療化研の歩みの概略である。RFPはINHと腕を組んで初回治療100%陰性化への、それまでの辛苦を嘲笑うかのごとく難なく乗り越えて短期治療にまで到達したが、再治療の道は険しい。国療化研は現在までの研究の中から結核化療の重要な鍵をいくつか見つけだすとともに、医の倫理を含めて臨床試験の重要さ、難しさを体験することができた。今後には生かし続けたいと思う。

II. 国療東京病院の化学療法の現状

1980年4月本学会の治療専門委員会は、「肺結核化学療法の期間に関する見解⁹⁾」(見解)を発表したが、現状はどうであろうか。以下見解をめぐって見解発表後の東京病院の現状を述べ、考察を加えてみたい。表4は見解に示された初回治療の標準方式である。

1. 初回治療例：見解発表の年の国療化研の調査によれば、54施設から寄せられた初回治療1,525例の93%がINHとRFPを含んだ化療をうけており、糖尿病などの重大な合併症を除いた症例のうち、化療期間が表4の期間内であったものは、東京病院例はA群64/83=

77%, B群21/26=81%であった。これに対し、東京病院を除いた全国平均はそれぞれ125/773=16%, 50/371=13%であり、東京病院例は見解に近いが、全国平均は相当の開きがある。これは1980年の調査であるが、一般には今日でもまだ相当長期であろう。

2. 未治療耐性例：1980年から3年間のINHの未治療耐性(1 mcg/ml 完全)12例(併存するRFP以外の耐性薬剤は無視した)は、RFPを含んだ化療で全例が3ヵ月までに陰性化し、東京病院で化療を続けた8例中5例は化療を終了し、化療期間は7~11月、平均10月で、残り3例は1年を超えて化療中である。この調査では化療終了後の追跡調査を行っていないが、

表2 高度進展例における臨床比較試験による化療方式の評価

評価	比較方式	培養陰性化率%		症例数	研究番号 (年)
		3月	6月		
3剤>2剤	INH+PAS (初)	55	73	56	1次 (1957)
	SM ₂ +INH+PAS	53	92	67	
1NH増量の効果なし	SM ₂ +INH 0.3g+PAS (初)	70	94	69	9次 (1965)
	SM ₂ +INH 18mg/kg+PAS	63	95	34	
SM 1g 毎日の効あれど副作用多し	SM ₇₋₃ +INH+PAS (初)	72▼	96	41	5次(1961) 1次(1957)
	SM ₂ +INH+PAS	48▲	89	41	
4剤≥3剤	SM ₂ +INH+PAS+PZA (初)	82▼	97	64	7次 (1963)
	SM ₂ +INH+PAS	61▲	85	55	
	SM ₂ +INH+PAS+EB (初)	62	96	74	11次 (1967)
	SM ₂ +INH+PAS	67	93	76	
2剤併用交替方式 =3剤併用	SM ₃ +PAS↔INH+PZA 2週間交替 (初)	63	88	84	4次 (1960)
	SM ₂ +INH ₂ +PAS	52	78	65	
強い方式先行> (INH・PAS) 弱い方式先行 (SM・PAS)	SM ₂ +PAS 6月→ INH+PAS 6月 (初)	6月 50▼	12月 63	71	2次 (1958)
	INH+PAS 6月→ SM ₂ +PAS 6月	74▲	78		
4, 5月に(+)例のみを 7月から方式変更する 交替方式は効果的	SM ₂ +INH+PAS 6月→ KM ₂ +TH+CS+EB (初)	6月 93	12月 99	76	11次 (1967)
	SM ₂ +INH+PAS+EB 6月→ KM ₂ +TH+CS	96	100		
INH+RFPを含む 方式が最強	SM+INH+RFP 2ヵ月→ INH ₂ +RFP ₂ (初)	2月 45	6月 100	66	18次 (1974)
	SM ₂ +INH+PAS	33	95		
3剤> 2剤> 1剤	KM, TH, CS, PZAの 各種組合せ方式 (再)	73▼	81▼	24	7次 (1963)
		54◆	56◆	101*	
		24▲	26▲	173	

*：高度進展例以外も含む。他の記号は表1と同じ。

(国療化研)

表3 結核化学療法剤の効果序列

砂原私案	木野私案	Grossetらの私案
INH RFP EB SM KM, CPM PZA, PAS, TH CS, Tb ₁ TuM VM SF	A INH RFP SM EB KM CPM TH B EVM (VM) PZA C PAS CS Tb ₁	INH, RFP SM PZA TH KM, EB CS VM, CPM PAS, Tb ₁

(IUAT 治療委員会 1975)

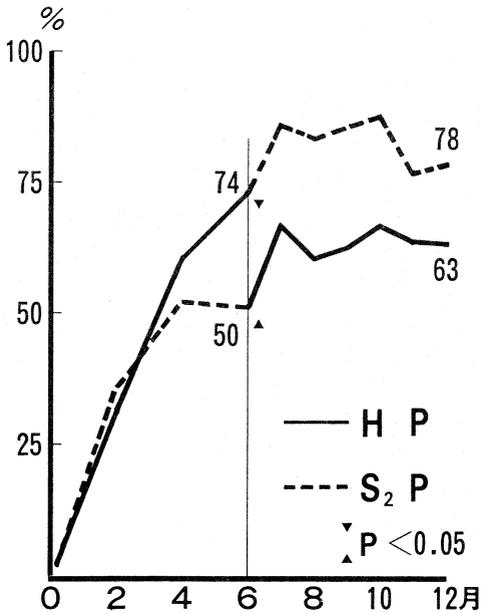
表4 初回化学療法の標準方式

A 群	塗抹(+) または 空洞(+)	INH RFP SM または EB	(毎日)(週2日) (2~3ヵ月)
B 群	塗抹(-) かつ 空洞(-)	INH RFP	治療期間 0 3 6 9 12ヵ月

績からみれば、症例数は少ないが、RFPで治療できれば1年~1.5年でよいのではないと思われる。

3. 再治療例：再治療についての見解は、「再治療の短期化療は検討されていないので原則として平均2.5~3年化療を行なった方が無難である」としている。表5は糖尿病などの重大な合併症をもたない再治療例の経過である。INHとRFP以外の併存の耐性は無視した。全例がINH既使用と推定される。(イ)入院時にINHとRFPに限っては耐性のなかった76例のうち72例(95%)は一応化療に成功し、INH・RFPで陰性化した63例のうち東京病院で化療を続けた49例中45例は化療を終了した。その化療期間は6~26月、平均14.3月であった。残りの4例は1年を超えて化療中である。現在のところ再悪化例はない。この成績からすれば、再治療でもINHとRFPが感性で両剤を使って順調に経過すれば1.5年で終了できるとみられる¹⁰⁾¹¹⁾。(ロ)入院時耐性54例のうち陰性化は26例(48%)であるが、INH耐性の約60%に対し、RFPまたはINH・RFP耐性では30%強である。陰性化後も東京病院で化療を続けたINH耐性17例中16例は化療を終了し、化療期間は7~22月、平均12.6月。残りの1例は1年を超えて化療中である。主剤に耐性のある再治療例は主剤以外の薬にも耐性のある例が多く、この症例においても半数を占め、化療の短期化は一律にはできない。それでもRFPを含んだ3剤併用が可能なINH耐性例では、耐性のない再治療例に近い期間まで化療を短縮できる可能性がうかがえる^{12)~15)}。一方、RFP耐性では当然のことながらRFP以前の考え方でやるより仕方がない。

4. 糖尿病合併例：見解は「糖尿病、珪肺などの合併例では短期化学療法の実施は慎重にすべきである」としている。昭和51年から7年間の糖尿病合併初回治療でINH・RFP治療を受けた69例の調査では、年齢29~84歳、殆んどが空洞のある大量排菌者、空腹時血糖250mg/dl以上が28%、インシュリン使用者73%、コントロール良好75%で、培養陰性化率は2ヵ月では64%であり、非合併例よりやや劣るが3ヵ月94%、6ヵ



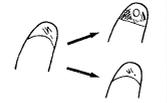
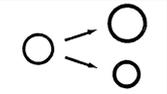
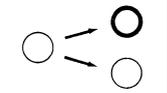
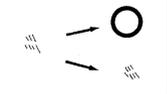
(初・第2次 昭33)

図1 SM先行方式とINH先行方式の菌陰性化率の比較

終了後1年の定期的受診を指導しており、非受診者も再悪化すれば東京病院へ受診するであろうと期待しており、再悪化例はないとみている。次に述べる再治療例においても同様である。終了後3年目の調査を計画している。INH未治療耐性例は短期化療では6ヵ月のRFP治療でも失敗率が24%と高率⁹⁾だが、PZAを加えると失敗がなくなるなどの報告⁹⁾もある。東京病院の成

月からは100%で非合併例と変りがなく、またコントロールの良否には関係がなかった¹⁶⁾¹⁷⁾。化療期間は1年以内18%、1~2年49%で、2/3は2年以内、3年以上は4%で、現在まで再悪化例はない。最近、化療期間は短縮してきているが、X線像の安定を見極めるまでは終了しにくいのが現状である。

Ⅲ. 化学療法雑感

X-P像の変化	再排菌		化療	
	持続	一過性	化療中	終了後
1 	3(1)	2(1)		3(1) 2(1)
2 	1 1(1)		1(1)	1
3 	2 1	1	1	1 2
4 	2(1) 1(1)		1(1)	1 1(1)
5 	3(1)	3	5(1)	1
計 ()は12ヵ月以上の化療例	145	6(1)	83	123

(長沢：1984)

図2 再排菌とX-P像(初回HR治療)

1. 再悪化とX線像一被包乾酪巣：INH・RFP治療になってからX線写真の果す役割についてさまざまな意見が交わされている¹⁸⁾。初回治療の化療終了に関して見解には、「標準方式で順調に菌陰性化すればX線上の残存陰影のいかににかかわらず化療開始後9~12ヵ月で治療を終了する」とある。図2は初回治療で耐性がなく、INH・RFP治療を最短6ヵ月はうけて順調に経過し、培養陰性が6ヵ月またはそれ以上続いた後の東京病院の再排菌20例である。X線像スケッチの左側は化療終了時、または化療中の再排菌例では再排菌に近い時期のもの、右側は再排菌時である。他の報告者と同じく再排菌はいろいろなX線像から起こっており¹⁴⁾¹⁹⁾、見解の「残存陰影のいかににかかわらず」を裏づけた結果になっているが、発生頻度からみると図中の1.均等性収縮と5.充塞空洞を含めた被包乾酪巣は再排菌と関連がありそうである。

被包乾酪巣の中へは薬が滲透しにくいうえに、その中の菌は代謝が低下しているため、たとえ薬剤に感受性の菌でも、これを殺すことは容易ではなく²⁰⁾、分裂静止菌にはRFP以外は効かないとされている^{21)~24)}。切除肺病巣からの培養成績によれば、RFPで治療されて培養陰性が6ヵ月以上持続した病巣からは、塗抹陽性培養陰性菌は相当数検出されるが、培養陽性菌は証明されていない²⁵⁾。しかし、閉鎖壊死病巣中の結核菌は生菌でも人工培地に移されたとき生育しにくいといわれており²⁰⁾、このことは隈部の研究²⁶⁾からも推察できるし、塗抹陽性培養陰性菌は死菌とは限らない²⁷⁾。図3は東京病院例でINH・RFP治療をうけて菌陰性が6ヵ月またはそれ以上続いた円形陰影の洞化時の排菌を示したもので、再排菌例は図2の症例である。治療開始時に空洞だった例に比べ、開始時から円形陰影であった例か

表5 昭和55, 56, 57年入院の再治療例の経過

入院時感 性76例	入院後の化療	例数	手術	(-)化せず	(-)化	
		INH・RFP	67(3)	0	4	63(3)
	RFP	3(2)	0	0	3(2)	(平均14.3ヵ月) 化療中4例
	INH	6(2)	0	0	6(2)	(12ヵ月<)
入院時耐 性54例	耐性薬					
	INH	28(1)	3	8(1)	17	→追跡可能17例 化療終了16例
	RFP	6(6)	2(2)	2(2)	2(2)	(平均12.6ヵ月) 化療中1例
	INH・RFP	20(20)	4(4)	9(9)	7(7)	(12ヵ月<)

継続治療と糖尿病などの重大合併症例を除く
()はRFP既使用例

(長沢：1984)

らの排菌が多い。洞化前の乾酪巣は類上皮細胞の壊死物質であり、活動性が大多数を占めるが、空洞の充実したものの中味は滲出細胞の壊死物質であって塗抹で発見される菌の率は両者ともほぼ同じであるが、後者には培養陽性例は殆んどないといわれており²⁸⁾、図3はこれと一致する。図2、図3は被包乾酪巣内の菌は殺しにくいであろうということの臨床的な実証の1つとみなしていいかと思う。軽症例では化療方式を緩め、期間を短縮しているが、化療の焦点は増殖菌を殺すとともに再悪化を左右する分裂静止菌をできるだけ少なくすることにあるから、軽症でも被包乾酪巣をもった例ではRFP治療を見解で示している期間一杯の9ヵ月間続けるのが無難と思われる²⁹⁾。2症例を提示したが省略する。

2. 不適切な処方：〔症例1〕初回治療で6ヵ月間SM・INH・PAS治療をうけたが、大量排菌が続き東京病院へ転院、入院時耐性検査でSM10γ不完全、INH0.5γ完全、PAS1γ不完全とわかり、入院前の化療開始から9ヵ月目に①INHをEBに変更するも大量排菌が続く。12ヵ月目にSM20γ不完全、PAS1γ完全耐性が判明し、この2剤を止めて②EBを残してRFPとの2剤治療とする。一時排菌は止ったが再陽化し、RFP50γ完全耐性となる。18ヵ月目からKM・TH・CSに変更し、一旦は陰性化したのが、再排菌し肺切除術をうけた。この症例は、①②が不適切な処方であった。①従来は耐性の薬だけを他の薬に替えるが多かったが、SMとPASに耐性がなくても全部の薬を他の薬に替えるのが適切であろう。国療化研では11次でこの課題の比較試験を行なっている。見解の翌年、本学会の教育委員会が発表した「結核症の基礎知識」³⁰⁾には「菌陰性が得られず、薬剤を変更するときは、全部の薬剤を同時に新しい薬剤の組合せに替える」とある。②他に未使用薬があるのに、既使用EBとRFPの2剤併用と

した。RFP使用時にKM・THなど未使用薬の3～4剤使用にしておれば、いい結果が得られたのではなからうか。〔症例2〕省略。

3. RFPの肝障害：見解には「肝機能障害には一過性のことが多いので、障害が発現したらいったん投薬を減量または中止して2～4週で元にもどることが多いから、正常値に復したら再投与を試みる」とある。減量または中止は、RFPを指している。RFPが使えないと化療期間が長くなるばかりでなく、化療失敗を招く怖れもある。ところで、RFP服用時の肝障害はINHとの併用時に多く起こるという報告が少なくない³¹⁾。RFPの酵素誘導作用によって、INHの代謝産物である肝毒性物の産生が助長されるためであるとみられている。図4は東京病院の症例である。RFPだけを中止した例はあってもINHだけ中止の例はない。重大な課題なので今後検討してみたい。

見解には減量または中止しなければならない障害の程度については触れていない。多くの意見があるが、GOT・GPT値に関しては100単位以下なら中止しなくても大丈夫のようである^{31)~33)}。図4では200単位以上でも再服用できた例がある一方、100単位以下で再服用を断念した例もある。それなりの理由があったのであろうが、軽度の障害に神経質になり過ぎてRFPを中止してしまうことのないよう、極力継続に努める姿勢が必要である。肝以外の障害は省略。

4. 慢性排菌者：〔症例〕明治42年生れ、神奈川県在住の比較的裕福な男性、昭和36年発病、38年右成形術、遺残空洞があって排菌持続、40年頃相談をうけた。いわゆるgood chronicsで再手術は無理である。薬はいろいろ使ったが、聴力障害のため注射は沢山はうけていないということであった。演者は未使用薬だけではとうてい遺残空洞を制圧しきれない、使っても耐性をつくるだけだと判断したので、その旨を話し、肺結核

化療期間	● → ○	○ → ● → ○	記号と例数
6～10月	8 × ⊕ ⊖ △ × ⊕ ⊖ ×	5 × ⊖* × × ×	×陰性 8 ⊕持続排菌 3 ⊖一過性排菌 3 △塗(+)・培(-) 2 *化療終了後洞化
20～24月	2 ⊕ △*	1 ×	
	10	6	(長沢：1984)

図3 被包乾酪巣の洞化—INH・RFP化療期間と再排菌

の進展の仕方を説明し、虚脱下の遺残空洞は比較的
安全であるという演者なりの経験もあったので、家庭
でのブラブラ生活とINHの服用を指示し、悪化時には未
使用薬を使うつもりで新薬の登場を待った。EBが登場
しても遺残空洞への挑戦は避けた。50年6月風邪症状
で来院時、右下肺野に陰影が出現し、GV号であった。
この頃はEB・RFPの経験も積んでいたので勝算があ
り、RFP・EB・KM治療で順調に経過し、空洞壁は菲
薄化した。EBとRFPの登場と10年間悪化しなかつた
ことは好運であった。この症例を提示したのは菌陰性
化が望めそうもないのに新しい薬をつぎ込んでいる場
面を数多くみているからである。勝算がなくても治療
をしなければならぬ場合もあるが、また1剤投与
で思わぬいい結果を得た例もあるが、患者の生涯を通
じての薬の有効な使い方ということも考慮すべきであ
ろう。幸い耐性の薬でも使っていれば、腸や喉頭の結
核を起こさないという不思議な事実がある。

IV. 化学療法の展望

展望というより願望である。

1. 短期化学療法の普及：昔の結核をよく知っている
医師ほど短期治療に、はじめは不安感をもったであ
ろう。ある人は「短期治療の研究では、いざ実際に自
分の患者の治療を終了する段階になると大変ストレス
を感じ、一生懸命患者に言い訳をしながら終了した。
失敗がないので段々自信がついて今では抵抗感がなくな
った」また、ある人は「清水の舞台から飛び降りる
覚悟であった、1例1例自分自身の肌で感じてでない
と進んでいかない」と述懐している³⁴⁾。演者もそうであ

った。(提示症例は省略)まず1例経験してみることで
ある。指導者はただ短期でいいということで終らずに、
主治医とともに治療の責任をとる位の気持でないとい
普及しないのではなからうか。短期治療という用語は廃
止して標準治療とでもしたらどうであろう。

見解には「短期治療後の再排菌は6ヵ月以内に認め
られることが多いので、当分の間標準治療後にINH単
独治療を行なって菌検査を定期的に行なう必要がある
との意見もみられる」とあるが、研究は別として実際
の診療では終了後の厳重な検査という後楯は必要ない
のではあるまいか。患者は手間も大変なうえに気分的
にもすっきりしないであろう。演者は最初の1年間は
6ヵ月に1回の検診、そして異常に気づいたらすぐ医
師、それも治療をうけてきた医師の診察をうけるよう
に指導している。

2. 入院治療の短期化：1980年の国療化研の調査で
は、初回治療で塗抹陽性または空洞をもった例の28%
は1年以上入院しており、1年以内退院者の入院期間
は平均7ヵ月。塗抹陰性で空洞のない例はそれぞれ12
%, 平均5ヵ月半であった。他の先進国に比べて相当
長期である。菌陰性化し、外来治療が可能と判断でき
る患者は、なるべく早く外来治療にすべきであり、そ
れには制度の改正も必要であろう。

3. PZAの再評価：1982年の第25回国際会議の講演
集によると、30題を超える短期治療は米国ほか2~3
の国を除いてPZAを含んだ方式を検討し、その価値を
認めている。我国でも検討されてはいるが、もう一つ
腰が入らない感がある。日本でも白黒をはっきりさせ
たいものである。

		GOT, GPT (単位)				その他
		正 常	100>	100<	200<	
中止せず			○○			
中 止	全薬同時	○	○○○	○○○ ZZ	○	● 黄疸 ? -GTP ● LAP ↑
	HR同時		●●● Z	○○	●●	
	Rのみ	●	○	●● ○○	● ○	● 黄疸

○ 継続2例 ○ R再服用14例 ● R中止12例 Z：発症時PZA併用
(長沢：1984)

図4 INH・RFP・他剤(S. E. Z. SE.)治療中の肝障害

4. 新薬開発の期待: RFP から15年, 新薬の誕生をみていない。今までとは違った遺伝子工学の分野から新薬の生れる可能性も考えられる³⁵⁾。慢性排菌からの解放, 超短期治療の実現, 更に一日も早い結核撲滅のために, すばらしい新薬の登場を切望する次第である。

終りに臨み, この講演の機会を与えてくださり, 座長の労をおとりいただいた青柳昭雄会長に深く感謝いたしますとともに, 国療化研を代表して厚くお礼申し上げます。また, 恩師砂原茂一先生をはじめ国療化研に参加された全国国立療養所の多数の先生方に深甚なる謝意を表します。あわせて会員の皆様のご清聴に感謝いたします。

文 献

- 1) 国療化研: 発表誌名, 研究次数, (掲載年のみ記す) 結核研究の進歩, 1次, 1960.
日本胸部臨床, 2次, 1962. 3次A, '63. 4次A・B, '64. 5次B, '63. 7次C, '69.
胸部疾患, 4次C, 1962.
Tubercle, 6次, 1965. 7次A, '66. 8次A・B, '66. 9次A, '68. 10次A, '68.
最新医学, 10次B, 1968.
結核, 3次B・C, 1960. 5次A, '65. 7次B, '68. 9次B・C, '68. 11次, '70. 12次A・B, '72. 13次B, '72. 13次A・C, '73. 14次, '77. 15次, '73. 16次, '74. 17次, '76. 18次, '77. 19次・20次A, '83. 20次B, '80. 21次, '84.
- 2) 結核療法研究協議会: 肺結核に対するカナマイシンの治療効果, 日本医事新報, No.1897: 3, 1960.
- 3) 砂原茂一: 結核化学療法とその研究の動向, 結核, 51: 123, 1976.
- 4) 木野智慧光: 肺結核の化学療法, 結核予防会発行, 1980.
- 5) 砂原茂一: 新しい化学療法の世界, 日胸臨, 35: 75, 1976.
- 6) 島村喜久治: 各種結核化学療法の比較検討—国療化研の成績から, 結核, 41: 436, 1966.
- 7) 日結学会治療専門委員会: 肺結核化学療法の期間に関する見解, 結核, 55: 189, 1980.
- 8) W.Fox: 短期化学療法の現状, 特に処方と機序に関連して, 結核, 53: 503, 1978.
- 9) W.Fox: The current status of short course chemotherapy, Bull I U A T, 53: 268, 1978.
- 10) 山本和男: 肺結核の短期化学療法, 結核, 56: 445, 1981.
- 11) メディカルカンファレンス: 結核の短期化学療法, 結核予防会発行, 1981.
- 12) 鈴木孝他: 肺結核再治療例における RFP 療法の遠隔成績, 結核, 55: 146, 1980.
- 13) 伊藤文雄他: 肺結核の rifampicin 治療に関する臨床的研究, 日胸, 34: 747, 1975.
- 14) 望月孝二: 肺結核治療の問題点—特に再排菌について, 日胸疾会誌, 18: 597, 1980.
- 15) 田村昌敏他: Rifampicin で6ヵ月以上治療した既治療肺結核症の長期間の観察, 結核, 54: 285, 1979.
- 16) 川幡誠一他: 糖尿病合併肺結核に対する治療成績の検討, 結核, 58: 25, 1983.
- 17) 佐藤博他: 糖尿病を合併した肺結核の経過, 結核, 59: 1, 1984.
- 18) 要望課題: 結核化学療法における X線検査の新しい位置づけ, 結核, 54: 172, 1979.
- 19) 亀田和彦: 胸部 X線検査の位置づけ, 結核, 58: 501, 1983.
- 20) 金井興美: 結核感染における persisters (持続生残菌) と化学療法, 結核, 53: 557, 1978.
- 21) J.Grosset: The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short course chemotherapy, Bull I U A T, 53: 5, 1978.
- 22) 近藤瑩子他: 感染菌の増殖度と結核化学療法効果, ストレプトマイシン依存株を用いたマウス実験モデル, 結核, 52: 411, 1977.
- 23) 金井興美他: 分裂休止結核菌に対する RFP の試験管内殺菌効果, 結核, 54: 89, 1979.
- 24) D.A.Mitchison et al.: Bactericidal mechanism in short-course chemotherapy, Bull I U A T, 53: 254, 1978.
- 25) 結核療法研究協議会: 切除肺病巣内の結核菌検索成績からみた化学療法終了時期と外科療法適応の予測, 結核, 53: 321, 1978.
- 26) 隈部英雄: 人体内における結核菌の生態, 保健同人社発行, 1949.
- 27) 工藤祐是: 喀痰における抗酸菌塗抹陽性培養陰性, 結核, 56: 291, 1981.
- 28) 小原幸信: 充実空洞について, 結核, 55: 129, 1980.
- 29) S.P.Tripathy: Short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Ind, J.Tub., 29: 3, 1982.
- 30) 日結学会教育委員会: 結核症の基礎知識, 結核, 56: 85, 1981.
- 31) 亀田和彦他: INH・RFP 併用治療中にみられた急性肝障害の1例, 結核, 55: 247, 1980.
- 32) 沓掛文子他: RFP による肝障害, 結核, 57: 257, 1982.
- 33) 要望課題: 抗結核剤による肝障害, 結核, 56: 199, 1981.
- 34) 座談会: 「見解」をめぐって, TB NOTE, 31: 1,

1980.

35) 金井興美：結核化学療法の基本研究100年の展望

—(その1) 結核化学療法剤開発のあゆみ, 結核,
57: 643, 1982.