

原 著

新しい治療方式と期間による短期療法の研究

結核療法研究協議会

五味二郎 (前委員長)・青柳昭雄 (委員長)

福原徳光・山口智道・松宮恒夫他

受付 昭和60年1月16日

THE SHORT COURSE THERAPIES BY RYOKEN'S METHOD

—9 Months and 12 Months Regimen including Rifampicin (RFP) plus Isoniazid (INH)
in bacteriologically proved Pulmonary Tuberculosis—

The Tuberculosis Research Committee, RYOKEN*

Jiro GOMI (Late Ex-chairman of the Committee), Teruo AOYAGI (Chairman
of the Committee), Yoshimitsu FUKUHARA, Tomomichi YAMAGUCHI,
Tsuneo MATSUMIYA, et al.

(Received for publication January 16, 1985)

Controlled clinical trial comparing 9 months and 12 months regimen including RFP plus INH without initial intensive therapy was carried out for previously untreated bacilli positive patients with pulmonary tuberculosis admitted to hospitals participating to RYOKEN during 1980.

These patients (151 cases) were randomly allocated to 2 groups (R_9 group and R_{12} group), and both groups were received same 3 kinds of antituberculous drugs (RFP daily, INH daily, and SM twice weekly or EB daily instead of SM) for the first 6 months. In R_9 group (76 cases), RFP plus INH were continued for another 3 months (total 9 months), and then stopped or INH alone for farther 3 months. In R_{12} group (75 cases) RFP plus INH were continued for another 6 months (total 12 months) and then stopped.

These cases were bacteriologically and radiographically followed up for 36 months from the beginning of the treatment.

Both groups were almost equal concerning various background factors. There were each 10 primary resistant cases in both groups. Three cases of R_9 group and 6 cases of R_{12} group were complicated with diabetes mellitus. All cases in R_9 group converted to negative by culture within 3 months after starting chemotherapy, and no bacteriological relapse was seen during the follow up period (one case relapsed at 38th month). In R_{12} group, all cases converted to negative within 6 months, but 2 cases relapsed bacteriologically (one case showed positive culture on 22nd, 27th and 30th months, and an other case at 32nd month). Radiographically, each 2 cases relapsed respectively during the observation period (R_9 : 1st case 30th month, 2nd case 36th month, R_{12} : 1st case 18th month, but suspected of atypical mycobacteriosis, 2nd case 32nd month). Out of total 151 cases, 4 cases (2.6%)

* From the Tuberculosis Research Committee, RYOKEN, c/o JATA, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

relapsed bacteriologically and/or radiographically. In addition, one case complicated with diabetes mellitus in R₁₂ group showed new cavitation after the follow up period (at 45th month). However, the results of treatment of complicated case with diabetes mellitus and of primary resistant cases were on the whole excellent, and were not affected by the presence of these factors.

Conclusion: The effect of the chemotherapy including RFP plus INH is so strong, that we could obtain sufficiently favourable results in the bacteriologically positive patients by the above mentioned short-course chemotherapy with ordinary dosis (Ryoken's method).

The result of R₁₂ group was a little inferior to that of R₉ group, however, the difference was not statistically significant.

It was suggested that 9 months regimen including RFP plus INH is adequate enough to bacteriologically proved pulmonary tuberculosis, as the results of R₁₂ group was equal to that of R₉ group.

Key words: Ryoken, Short course therapy, RFP, INH, Usual dosis

キーワード: 療研, 短期治療, RFP, INH, 通常量

研究目的

Foxの提唱以来,世界各地で結核の短期療法が施行され,我国でも既に山本や馬場など多くの報告がある。しかし,従来の試みは主として初期強化方式が採用されたため,若干の煩雑さは否めなかった。今回の療研の共同研究による短期療法の特徴は,SM毎日法などの強化方式をとらないRFP・INH・SM,またはRFP・INH・EBの通常の3者併用方式で始まる治療を9ないし12カ月のいわゆる短期で終了する点にある。我々の研究目的は本治療方式を終了した後,必要のない限り追加の治

療を施行せず,治療開始より36カ月にわたり追跡し,果たしてこの方式による短期療法が妥当であったか,またはRFP・INHの治療期間が9カ月で充分であったか,あるいは12カ月の治療がより一層適切であったかを正確に判定することである。

研究方法

昭和55年に療研所属の病院に入院し,喀痰中結核菌が培養で証明された初回治療患者を対象とし,これらをR₉群とR₁₂群とに分けた。R₉群およびR₁₂群の治療方式は表1のごとくである。即ち,最初の6カ月間は両群と

表1 化学療法方式

化学方式群 \ 月数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R ₁₂ 群 (RFP 12カ月の意味)	SM週2日, INH毎日, RFP毎日						INH毎日, RFP毎日			INH毎日, RFP毎日		
R ₉ 群 (RFP 9カ月の意味)	同上						同上			治療を止めるか INH単独毎日		

SMの副作用のため治療変更が必要となった場合はEB毎日

表2 薬剤投与量

体重(kg) \ 薬剤	SM	INH (分2または分1)	RFP (分1)	EB (分1)
45 kg 未満	0.75 g	0.3 g	0.3 g	0.5 g
45 kg 以上	1.0 g*	0.4 g	0.45 g	0.75 g

* ただし60歳以上は0.75 gにする。

もRFP(毎日), INH(毎日), およびSM(週2日)(SMが使用できない場合はSMの代わりにEB(毎日))を行ない, 次でR₉群の場合はRFP(毎日), INH(毎日)

を3カ月間続けて以後中止するか,あるいはINH(毎日)のみを更に3カ月間続けて中止。また, R₁₂群の場合はRFP(毎日)・INH(毎日)を6カ月続けて中止し

た。なお、薬剤の投与量は表2のごとくである。

成績の判定は、喀痰中結核菌と胸部X線検査によったが、喀痰成績は原則として毎月1回、また胸部X線写真は当初の24カ月は3カ月毎、以後は6カ月毎に計36カ月にわたり行なった。副作用の有無に関しては投薬期間中、また耐性検査は排菌の度に行なうように計画された。胸部X線写真の読影は療研読影委員により行なわれた。

症例数は退院による治療中断などの脱落例（R₉群1例、R₁₂群5例）を除いて、集計の対象となった症例はR₉群76例およびR₁₂群75例であった。

研究成績

1.背景因子：R₉群76例、R₁₂群75例の背景因子は表3のごとくである。即ち、性別では両群ほぼ等しく、ま

表3 背景因子

数 { 上段: 症例数
下段: 百分率

群	数	性		年 齢							体 重			塗 抹			培 養			
		男	女	19歳以下	20歳~29歳	30歳~39歳	40歳~49歳	50歳~59歳	60歳~69歳	70歳以上	45kg以下	45kg又はそれ以上	不詳	0	1~5号	6~10号	+	++	+++	++++
R ₉ 群	76例	53 69.7	23 30.3	4 5.3	17 22.4	11 14.5	20 26.3	9 16.8	8 10.5	7 9.2	27 35.5	47 61.8	2 2.6	7 9.2	34 44.7	35 46.1	19 25.0	12 15.8	19 25.0	26 34.2
R ₁₂ 群	75例	53 70.7	22 29.3	3 4.0	12 16.0	28 37.3	10 13.3	12 16.0	5 6.7	5 6.7	26 34.7	47 62.7	2 2.7	4 5.3	38 50.7	33 44.0	15 20.0	14 18.7	21 28.0	25 33.3

群	旧NTA分数			基本型				拡 が り				空 洞											胸膜炎合併
	軽度	中等度	高度	A型	B	C	E	1	2	3	空洞なし	非硬化壁空洞 R ₉ : 77コ, R ₁₂ : 73コ					硬化壁空洞 R ₉ : 13コ, R ₁₂ : 16コ			2カ所以上			
												Ka, Kb, Kd 大さ1	Ka, Kb, Kd 大さ2	Ka, Kb, Kd 大さ3	Ka, Kb, Kd 大さ不詳	Kc	Kx, Ky, Kz 大さ2	Kx, Ky, Kz 大さ3	Kz				
R ₉ 群 76例	2 2.6	46 60.5	28 36.8	1 1.3	65 85.5	9 11.8	1 1.3	9 11.8	55 72.4	12 15.8	8 10.5	14 18.4	34 44.7	6 7.9	3 3.9	20 26.3	1 1.3	2 2.6	10 13.2	16 21.1	1 1.3		
R ₁₂ 群 75例	4 5.3	45 60.0	26 34.7	0 0	64 85.3	11 14.7	0 0	10 13.3	55 70.3	10 13.3	6 8.0	12 16.0	34 45.3	5 6.7	3 4.0	19 25.3	3 4.0	4 5.3	9 12.6	14 18.7	0 0		

た年齢では20歳代と40歳代はR₉群が、30歳代ではR₁₂群が高率の傾向がみられた。しかし、49歳以下と50歳以上で分けてみると、R₉群は52例（68.4%）対24例（31.6%）、R₁₂群53例（70.7%）対22例（29.3%）とほぼ等しかった。体重でも両群ほぼ同様であった。喀痰中結核菌は塗抹（鏡検）、培養とも両群相似た背景を示した。なお、治療前の耐性検査成績は後述（表5）する。次に胸部X線像についてみても、旧NTA分類、学研基本型、「ひろがり」、および学研空洞型とも両群間の分布に著差はみられなかった。また、合併症については、R₉群糖尿病3例（3.9%）、高血圧4例（5.3%）および関節症3例（3.9%）、一方R₁₂群は糖尿病（8.0%）、高血圧・心疾患4例（5.3%）および関節症1例（1.3%）であった。以上のごとく、両群の背景因子は年齢分布の項で多少の凸凹があり、糖尿病の合併がR₁₂群に若干多かったほかは概して等しかった。

2.喀痰中結核菌の推移：(a) 塗抹（鏡検）成績（図1）。治療開始前より終始陰性を続けた症例は除外した。しかし、治療開始前陰性であったが、その後陽性を示したものは含まれている。集計の方法は治療開始前、治療開始後24カ月までは3カ月毎、25カ月より36カ月までは6カ月毎に集計し、その間1回でも陽性を示したものを陽性例とした。排菌の陽性率の経過は図1のごとくである。

表4 SM→EB変更例

群	R ₉ 76例	R ₁₂ 75例
総 数	10	11
耳 鳴	4	2
耳 鳴 ・ 難 聴	1	
聴 力 低 下		1
耳鳴・めまい・顔面シビレ		1
S M による 薬 疹	1	
耐 性 上 昇		1
無 記 入	4	6

即ち、R₉群の陽性率は治療開始前71例中69例（97.2%）、治療開始後1~3カ月71例中39例（54.9%）、4~6カ月70例中13例（17.8%）、7~9カ月68例中3例（4.4%）、10~12カ月64例中1例（1.6%）、13~15カ月57例中0、16~18カ月50例中1例（2.0%）、以後19~21カ月43例、22~24カ月34例、25~30カ月34例、31~36カ月36例中いずれも0であった。これに対し、R₁₂群の陽性率は治療開始前73例中71例（97.3%）、治療開始後1~3カ月73例中41例（56.2%）、4~6カ月73例中13例（18.6%）、7~9カ月72例中4例（5.6%）、10~12カ月68例中1例

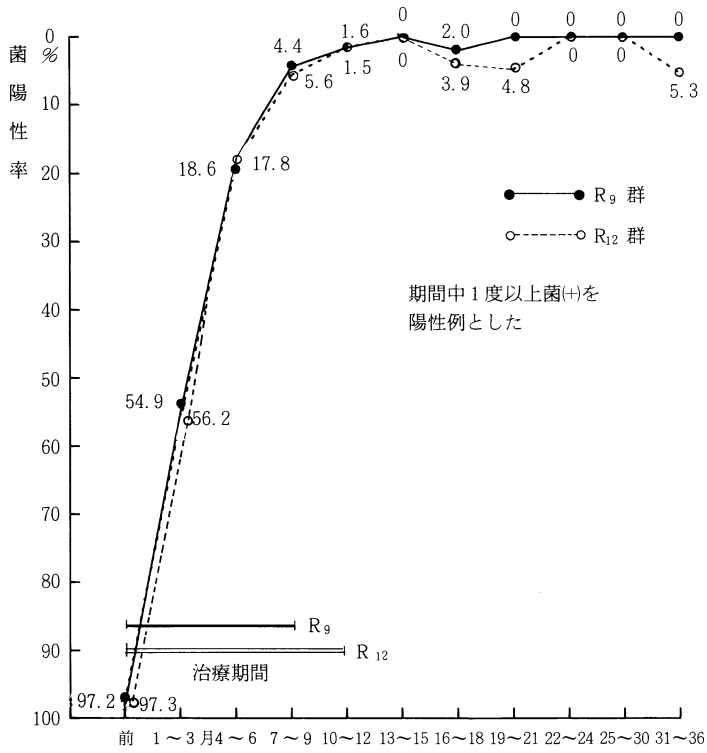


図1 塗抹成績

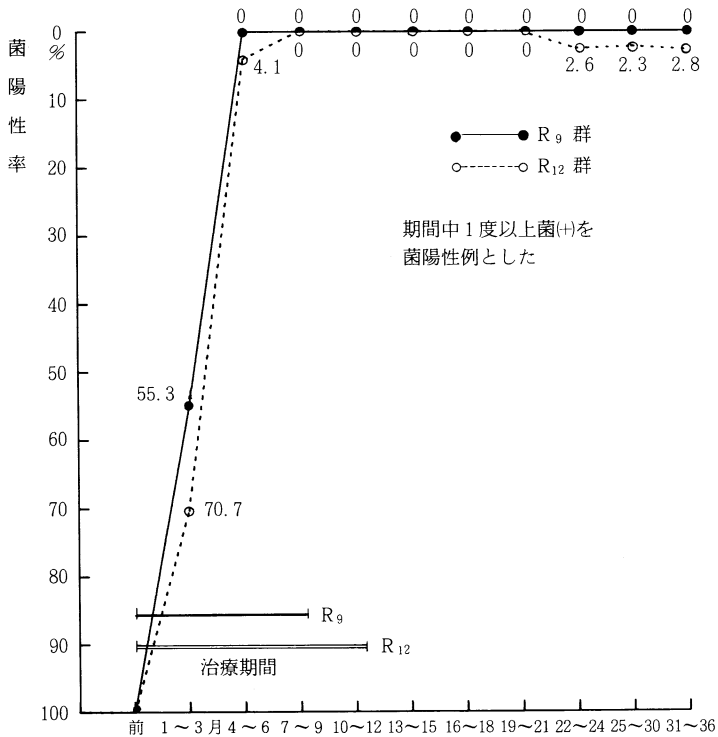


図2 培養成績

(1.5%), 13~15カ月57例中0とこの時点まではR₉群とほぼ等しい経過をとったが、以後16~18カ月51例中2例(3.9%), 19~21カ月42例中2例(4.8%), 22~24カ月39例中0, 25~30カ月45例中0, 31~36カ月38例中2例(5.3%)とR₉群の成績を若干下回った。

(b)培養成績(図2)集計の方法は塗抹の場合と同様である。前述のごとく治療開始前は全例陽性であった。治療開始後の成績はR₉群1~3カ月76例中42例(55.3%)が陽性であったが、以後は全例陰性化した。因みに各期間の集計数は4~6カ月75例, 7~9カ月63例, 10~12カ月65例, 13~15カ月61例, 16~18カ月51例, 19~21カ月46例, 22~24カ月33例, 25~30カ月31例および31~36カ月30例であった。他方R₁₂群は1~3カ月の陽性率は75例中53例(70.7%)と、R₉群に比べ菌の陰性化はかなり下回った。また、4~6カ月でも74例中3例(4.1

%)とわずかながら陽性例が残った。それ以後の7~9カ月74例, 10~12カ月68例, 13~15カ月58例, 16~18カ月52例, 19~21カ月42例の検査では全例陰性を示したが、22~24カ月39例中1例(2.6%), 25~30カ月44例中1例(2.3%), 31~36カ月36例中1例(2.8%)と、22カ月以降は少数の再排菌例をみた。

3.胸部X線像の推移:(a)学研基本型(図3)。治療開始後3カ月目の成績はR₉群70例中著明改善〔以後1〕:1例(1.4%), 中等度改善〔以後2a〕:18例(25.7%), 軽度改善〔以後2b〕:33例(47.1%), 不変〔以後3〕:12例(17.1%), 悪化〔以後4〕:6例(8.6%), R₁₂群75例1:1例(1.1%), 2a:18例(24.0%), 2b:36例(48.0%), 3:17例(22.7%), 4:3例(4.3%)と両群間の相違は少なかった。治療開始後6カ月目の成績はR₉群72例中1:7例(9.7%), 2a:34例(47.2

3月	R ₉	1	2a (18, 25.7)	2b (33, 47.1)	3 (12, 17.1)	4 (6, 8.6)	70例
	R ₁₂	1	2a (18, 24.0)	2b (36, 48.0)	3 (17, 22.7)		4(3) 75例
6月	R ₉	1 (7, 9.7)	2a (34, 47.2)	2b (24, 33.3)	3(5)	4(2)	72例
	R ₁₂	1 (6, 8.7)	2a (27, 39.1)	2b (28, 40.6)	3(8, 11.6)		69例
9月	R ₉	1 (13, 18.1)	2a (37, 51.4)	2b (17, 23.6)	3(4)	4	72例
	R ₁₂	1 (9, 14.5)	2a (31, 50.0)	2b (16, 25.8)	3(6, 9.7)		62例
12月	R ₉	1 (18, 26.9)	2a (36, 53.7)	2b (10, 14.9)	3(3)		67例
	R ₁₂	1 (16, 24.2)	2a (32, 48.5)	2b (12, 18.2)	3(6, 9.1)		66例
18月	R ₉	1 (23, 40.4)	2a (23, 40.4)	2b(5)	3(5, 9.8)		57例
	R ₁₂	1 (14, 26.9)	2a (28, 53.8)	2b(5)	3(4)	4	52例
24月	R ₉	1 (25, 54.3)	2a (17, 37.0)	2b(3)	3		46例
	R ₁₂	1 (23, 45.1)	2a (18, 35.3)	2b(7, 13.7)	3(3)		51例
30月	R ₉	1 (20, 50.0)	2a (15, 37.5)	2b(4)	4		40例
	R ₁₂	1 (21, 43.8)	2a (19, 39.6)	2b(6, 12.5)	3(4)		48例
36月	R ₉	1 (30, 68.2)	2a (11, 25.0)	2b(3)	3(4)		44例
	R ₁₂	1 (19, 46.3)	2a (16, 39.0)	2b(6, 14.6)			41例

() 中: 最初の数字
症例数
次の数字
%

図3 基本型の成績

%)に対し、R₁₂群67例中それぞれ6例(8.7%)および27例(39.1%), また9カ月目の成績はR₉群72例中1:13例(18.1%), 2a:37例(51.4%)に対し、R₁₂群は62例中1:9例(14.5%), 2a:31例(50%)と両群間に大きな差はみられなかった。しかし、12カ月目の成績はR₉群67例中2a:36例(53.7%), 3:3例(4.5%)で、R₁₂群66例中それぞれ32例(48.5%), 3:6例(9.1%)とわずかながらR₉群に中等度改善例が多く、不変例が少ない傾向がみられた。18カ月目の成績はR₉群57例

中1:23例(40.4%)に対し、R₁₂群52例中1:14例(26.9%)と、R₉群はR₁₂群に比べて著明改善が高率となった。以後24カ月目R₉群46例, R₁₂群51例, 30カ月R₉群40例, R₁₂群48例, また36カ月目R₉群44例, R₁₂群41例の成績いずれもR₉群に著明改善が高率であった。

(b)学研空洞型(図4)治療開始後3カ月目の成績はR₉群81個中1:1個(1.2%), 2a:7個(8.6%), 2b:34個(42.0%)に対しR₁₂群85個中1:1個(1.2%), 2a:12個(14.1%), 2b:37個(48.5%)とR₁₂群の

3月	R ₉	1 (2a(7), 2b(34, 42.0), 3(39, 48.1))	81個
	R ₁₂	1 (2a(12, 14.1), 2b(37, 48.5), 3(35, 41.2))	85個
6月	R ₉	1 (15, 18.3), 2a(14, 17.1), 2b(32, 39.0), 3(21, 25.6)	82個
	R ₁₂	1(7), 2a(16, 25.0), 2b(25, 39.1), 3(16, 25.0)	64個
9月	R ₉	1 (22, 27.2), 2a(18, 22.2), 2b(28, 34.6), 3(13, 16.0)	81個
	R ₁₂	1 (10, 17.9), 2a(20, 35.7), 2b(14, 25.0), 3(12, 21.4)	56個
12月	R ₉	1 (28, 35.4), 2a(22, 27.8), 2b(18, 22.8), 3(11, 13.9)	79個
	R ₁₂	1 (25, 33.3), 2a(24, 32.0), 2b(16, 21.3), 3(10, 13.3)	75個
18月	R ₉	1 (26, 42.6), 2a(21, 34.4), 2b(10, 16.4), 3(4)	61個
	R ₁₂	1 (22, 34.4), 2a(25, 39.1), 2b(12, 18.8), 3(5)	64個
24月	R ₉	1 (25, 45.5), 2a(15, 27.3), 2b(9), 3(6)	55個
	R ₁₂	1 (33, 53.2), 2a(14, 22.6), 2b(10, 16.1), 3(5)	62個
30月	R ₉	1 (23, 51.1), 2a(11, 24.4), 2b(8), 3(3)	45個
	R ₁₂	1 (30, 53.6), 2a(15, 26.8), 2b(7, 12.5), 3(4)	56個
36月	R ₉	1 (32, 57.1), 2a(15, 26.8), 2b(8), 4	56個
	R ₁₂	1 (21, 45.7), 2a(13, 28.3), 2b(9), 3(3)	46個

() 中 : 最初の数字
空洞個数
次の数字
%

図4 空洞型の成績

方に若干改善例が多かった。しかし、6カ月目の成績はR₉群82個中1:15個(18.3%)、2a:14個(17.1%)に対しR₁₂群64個中1:7個(10.9%)、2a:16個(25.0%)と著明改善はR₉群に多く、中等度改善は逆にR₁₂群に多かった。9カ月目の成績も6カ月目の成績と同様でR₉群81個中1:22個(27.2%)、2a:18個(22.2%)、R₁₂群56個中1:10個(17.9%)、2a:20個(35.7%)であった。12カ月目はR₉群79個、R₁₂群75個、また18月目はR₉群61個、R₁₂群64個の比較は図4のごとく両群間に著差はなく、ほぼ同様の改善度を示した。24カ月目の成績はR₉群55個中1:25個(45.5%)に対し、R₁₂群のそれは62個中33個(53.2%)とむしろR₁₂群の方が著明改善例が多くみられたが、30カ月目ではR₉群45個、R₁₂群56個について著明改善がそれぞれ23個(51.1%)、30個(53.6%)と両群間に差はみられなかった。36カ月目の成績はR₉群56個中1:32個(57.1%)、4:1個(1.8%)に対し、R₁₂群46個中1:21個(45.7%)と再びR₉群に著明改善例が多くなったが、悪化も1個みられた。結局、空洞型の推移も途中両群間に若干の曲折をみたものの、全般的にみてR₉群の成績がわずかに上回ったとの印象をうけた。

4.SMよりEBへの変更例:表4のごとく、R₉群に10例、R₁₂群に11例あった。その原因としてはSMの副作用によるものが多く、理由無記載のものも、何らかの理由でSMの使用が困難であったと推測される。

表5 副作用

副作用	群	R ₉ 76例	R ₁₂ 75例
耳鳴		5 (4) 6.6	4 (3) 5.3
難聴		2 (1) 2.6	1 1.3
オーゾによる 2000 db 20 以下		4 5.3	2 2.7
めまい		1 1.2	2 (1) 2.7
G P T 上昇*		5 (1) 6.6	7 (2) 9.3
G O T 上昇*		2 2.6	2 2.7
好酸球增多*		26 34.2	25 33.3
血小板減少°		1 1.3	2 2.7
白血球減少×		3 3.9	3 4.0
薬疹		1 1.3	1 (1) 1.3
胃症状		3 3.9	5 6.7
血糖値上昇		2 2.6	1 1.3

下段%

(): 中止または1時中止例

+ : 50u. 以上

* : 5%以上で開始前の3倍以上

o : 5~10万/mm³

x : 2900/mm³以下

いずれも治療前正常値

5.副作用：表5のごとくである。両群ともSMによると思われる副作用が多かったが、トランスアミナーゼの上昇や胃腸症状も若干みられた。好酸球の増多は両群に30%以上認められたが、薬剤アレルギーのためか、病状改善に伴うものかの鑑別は困難であった。但し、アレルギー反応に伴う皮膚症状の記載などは極めて少なかった。なお、R₉群とR₁₂群間の副作用の頻度の差は殆どなかった。

6.耐性検査成績（表6）：治療開始前に施行された耐性検査数は、R₉群60例、R₁₂群58例であった。この中、SM、INH、RFPいずれにも感受性であったものは、R₉群50例（83.3%）、R₁₂群48例（82.8%）であった。また、SM20μg/ml完全、あるいはそれ以上の耐性を示したものはR₉群3例（5.0%）、R₁₂群4例（6.9%）、INH0.1μg/ml完全、あるいはそれ以上の耐性を示したものはR₉群6例（10.0%）、R₁₂群も6例（10.3%）、

表6 耐性検査成績

耐性 群	治療開始前						1月			2月			3月						4月			30月			
	検査数	三者耐性	S207完全以上	H0.17完全以上	R507不完全以上	一者耐性	二者耐性	三者耐性	検査数	三者耐性	S耐	H耐	一者耐性	三者耐性	S耐	H耐	R耐	一者耐性	二者耐性	検査数	三者耐性	S+H耐	検査数	S+H耐	
R ₉ (76例)	60	50	3	6	3	8	1	21	19	1	1	2	5	5	0	5	2	1	2	2	1	2	0	0	0
R ₁₂ (75例)	58	48	4	6	4	6	4	0	22	19	0	3	3	8	7	1	3	3	0	0	0	0	2	1	1

RFP50μg/ml不完全および完全耐性を示したものはR₉群3例（5.0%）、R₁₂群4例（6.9%）であった。耐性例中、1剤のみ耐性はR₉群8例（13.3%）、R₁₂群6例（10.3%）、いずれか2剤耐性はR₉群1例（SM+RFP）（1.7%）、R₁₂群4例（INH+RFP1例、SM+INH3例）（6.9%）、また3剤とも耐性であったものはR₉群に1例（1.7%）みられたにすぎなかった。しかし、これら耐性例の経過はいずれも良好で、このため治療成績に悪影響があったと思われる症例はなかった。

治療開始後の成績は、3カ月目R₉群に2者耐性（INH+RFP）2例、4カ月目にR₁₂群SM+INH2者耐性1例が表われたが、いずれも後に菌の陰性化をみている。また、30カ月目、即ち治療終了後18カ月目に再排菌をみた1例（R₁₂群）はSMおよびINHに耐性を示した。但しRFPには感受性であり、再治療により菌の陰性化をみている。

7.治療開始後にみられた合併症および死亡例：治療開始後に出現し、観察期間中に死亡に至らなかった合併症は表7のごとくである。また、死亡例（表8）はR₉群の36カ月間の観察期間をすぎた後の結核死例とR₁₂群の胃癌死1例および大動脈瘤破裂の1例、計3例であった。

8.糖尿病合併例の成績（表9）：治療開始前に糖尿病の合併が認められた症例は前述のごとく、R₉群3例、R₁₂群6例、計9例であった。観察期間中に新たに糖尿病が合併した症例はなかった。これらの症例のX線像の

表7 治療開始後の合併症

群	R ₉	R ₁₂
総数	4	2
肺 癌		2
甲状腺腫瘍	1	
脳 血 栓	1	
気管支喘息	1	
上腕骨折	1	

表8 死亡例

群	R ₉	R ₁₂
総数	1	2
結核悪化	1*	
胃 癌		1
大動脈瘤破裂		1

* 治療終了後18カ月目X線像悪化、26カ月目再排菌30カ月目死亡

基本型は全例B型で、空洞型も全て非硬化壁空洞であった。喀痰中結核菌の塗抹陽性率は治療開始後1~3カ月9例中7例（77.7%）、4~6カ月1例（11.1%）、以後全例陰性化した。また、培養の陽性率は1~3カ月9例

表9 糖尿病合併症の成績

R₉群3例, R₁₂群6例

喀痰中結核菌の経過					胸部X線像の経過													
塗抹	群	排菌	治療開始前	治療開始後			経過判定	群	治療開始後									
			1~3月	4~6月	7月以上	3カ月			6カ月	9カ月	12カ月	18カ月	24カ月	30カ月	36カ月	それ以上		
塗	R ₉ 群 3例	+	3	3	1	0	基本型	R ₉					3	1	1			
		-	0	0	2	3		R ₁₂					1	1	1			
		計							計					1	4	1	2	
抹	R ₁₂ 群 6例	+	6	4	0	0	B ₂ 型 3例 B ₃ 型 0	R ₉	1	3	2	3	3					
		-	0	2	6	6		R ₁₂	2	2	3	4	3	2	3	2		
		計							計	3	5	5	7	6	2	3	2	
培	R ₉ 群 3例	+	3	3	0	0	空洞型	R ₉	2									
		-	0	1	3	3		R ₁₂	2	4	1	1						
		計							計	4	4	1	1					
養	R ₁₂ 群 6例	+	6	4	0	0	Ka ₁ Kb ₁ Kb ₂ Kb ₃ Kc	R ₉	2									
		-	0	2	6	6		R ₁₂	2									
		計							計	4								
型	計 9例	+	9	6	0	0	計	R ₉	2									
		-	0	3	9	9		R ₁₂	2									1
		計						計										

中6例(66.7%)であったが、以後は全例陰性化した。X線像の成績は表9のごとく、基本型、空洞型とも順調な経過を示した。これを全体の成績と比較すると、治療開始後1~3カ月の菌陰性化率が幾分下回った以外、成績はむしろ良好であった。

9.再排菌例および悪化例(表10): R₉群のNo.1および3, R₁₂群のNo.1および2は塗抹のみの、しかも1回だけの陽性例で結核の再発とは考えがたい。R₉群のNo.2も非定型抗酸菌のみの喀出で悪化とは言いがたい。また、いずれの例も胸部X線像の悪化を伴っていなかった。R₁₂群のNo.3はX線像の悪化が先行したが、後に非定型抗酸菌の喀出をみたものであって、結核の再発と言うには疑わしい。また、R₁₂群のNo.6は糖尿病合併例で観察期間終了後、新透亮像が発見されたもので、当時の血糖調節は不良であった。結局R₉群のNo.4,5およびR₁₂群のNo.4および5の4例が観察期間中の再排菌ないし悪化例ということになる。以下これらの症例の経過を簡単に示す。

R₉群No.4, 75歳男性。治療開始前病型B₃型, 塗抹G5号, 培養卅。治療開始後直ちに塗抹・培養とも陰性化。治療開始後30カ月(治療終了後18カ月)目にX線像で左膿胸の悪化を見、次で38カ月(26カ月)目に再排菌が証明され、その4カ月後に結核死したものである。

R₉群No.5, 42歳女性。治療開始前病型B₃KzKz,

(両側多房空洞)。塗抹G8号。培養卅で3カ月後培養陰性化, 8カ月後塗抹陰性化。その後再排菌なく、且つ病型は基本型2b, 空洞型不変を続けたが、治療開始後36カ月(治療終了後24カ月)目に右側空洞の拡大と近辺の胸膜肥厚の増加をみたものである。

R₁₂群No.4, 34歳男性。治療開始前病型B₂Ka₂Ka₂(いずれも左側)。塗抹G5号, 培養卅。治療開始後の排菌は4カ月目の培養5コロニーを除いていずれも陰性。X線像も9カ月目で空洞が消失し、30カ月目で基本型も著明した。しかし、22カ月, 27カ月および30カ月(治療終了後10カ月, 15カ月および18カ月)目に培養で再排菌が証明された。耐性は治療開始前INH0.1 μg/ml完全耐性のみを示したが、30カ月目の排菌はSM20 μg/ml完全およびINH0.1 μg/ml完全の2者耐性を示した。RFPの耐性の出現はなかった。以上のごとく本例は治療開始後菌陰性化, X線像の改善いずれも良好であったが、再排菌を示した症例である。

R₁₂群No.5, 24歳女性。治療開始前病型B₂Kb₂(右)。塗抹G4号, 培養卅。治療開始後塗抹は直ちに、また培養は2カ月以降陰性化した。治療開始後3カ月目に退院。10カ月まで外来通院。以後受診なく、32カ月目(治療終了後22カ月)目にX線像にて左側肺にKc型空洞出現、同時にG1号, 培養5コロニーの再排菌が認められた。直ちに再入院, 治療により間もなく菌陰性化し

表10-1 再排菌例および悪化例


群	N O	年 齢	性	咯痰中結核菌					X線像		備 考
				塗抹			培養		治療 開始後	悪化内容	
				治療 開始後	ガフキ -号数	陽性 回数	治療 開始後	コロニー数			
R ₉ 群	1	33歳	♂	10カ月目	2号	1					
	2	60	♂				11カ月	+	1		
	3	47	♂	16, 17	2, 2	2					
	4	75	♂				38	+	不詳	30カ月	膿胸出現 42カ月目に 死亡
	5	42	♂							36	透亮像出現, 胸膜肥厚
R ₁₂ 群	1	53	♂	16	2	1					
	2	69	♂	18	7	1					
	3	28	♂	21, (35)	1, (2)		(35)	AM菌	1	18	新透亮像出現 非定型抗酸 菌症?
	4	34	♂				22, 27, 30	+, +, +	3		X線像は改善
	5	24	♀				32	5コロニー	1	32	新陰影出現
	6	24	♂							45	透亮像出現 DM合併

() : AM菌検出

表10-2 再悪化症例

R₉群 No. 4 U. S. 75歳 ♂ 43kg 耐性 SO, H (0.1), RO


治療 S₂ H₇ R₇ (6M) → H₇ R₇ (3M) → H₇ (3M) 副作用なし
 塗抹 5号 ----- 38M 42カ月
 培養 卍 ----- 以後不検 排菌(+) 死亡


 B₃ 3月 6月 9月 12月 18月 30月 悪化
 2b 2a 2a 2a 2a (4d) 2a (4d) Pe mp



No. 5 M. N. 42歳 ♀ 32kg 合併症皮膚ぶ炎 耐性SO, HO, RO


治療 S₂ H₇ R₇ (6M) → H₇ R₇ (3M) → H₇ (3M) 副作用なし
 塗抹 8号 6 5 3 3 5 2 2 ----- 以後再排菌なし
 培養 卍 76コ41コ -----

 B₃ KzKz 3月 6月 9月 12月 18月 24月 30月 36月
 3(3, 3) 2b(3, 3) 2b(3, 3) 2b(3, 3) 2b(3, 3) 2b(3, 3) 2b(3, 3) 2b(右4b) (左3)

 右 胸膜肥厚増加
透亮像拡大

R₁₂群 No. 4 N. S. 34歳 ♂ 43kg 耐性 SO, HO, I, RO


治療 S₂ H₇ R₇ (6M) → H₇ R₇ (6M) 治療開始前 4月 30月
 S₂₀, HO, I, RO S₂₀, HO, I, RO
 塗抹 5号 ----- 23月 28月
 H₇ E₇ → H₇
 22月 27月 30月
 培養 卍 ----- 5コ ----- + + +

 B₂ Ka₂Ka₂ 3月 6月 9月 12月 18月 24月 30月 36月
 2b(2b, 2b) 2a(5) 3(1, 1) 3(1, 1) 3(1, 1) 3(1, 1) 1(1, 1) 1(1, 1)

No. 5 K. Y. 24歳 ♀ 47kg 耐性SO, HO, R10

治療 S₂ H₇ R₇ → H₇ R₇ E₇ (5.5M) → H₇ R₇ (4M) 副作用 耳鳴, めまい, SM 0.5月にて中止, EBに變更
 (0.5M)
 塗抹 4号 ----- 以後受診なし 再入院 32月
 培養 卍 15コ ----- 1号 以後-
 5コ -

 B₂ Kb₂ 3月 6月 9月以降
 2a(2b) 2a(2a) 不検

 32月 36月
 B₂ Kc 2a(2a)
 4b

てX線像も好転した。なお、本例はSMによる副作用（耳鳴）のためSMよりEBに変更されている。

考 察

療研方式による短期療法の特徴は前述のごとく、他の多くの短期療法が初期強化方式をとっているのに対し、最初よりSM週2日（またはEB毎日）にINHおよびRFPを加えた通常の化療方式をとった点である。化療方式の強化により治療期間の短縮や、治療成績の向上が期待される反面、副作用の頻発や、治療方式の誤解などによる脱落例の増加のおそれがあったからである。現在短期療法の化療期間は一般に6カ月ないし12カ月間のものが多いが、最近は更に短期に向けての試みがなされている。しかし、化療開始前に培養陽性を示したものは、2～3カ月の短期療法では再発率が高く、いくらINH・RFPの併用療法が強力とはいえ、少なくとも6カ月以上の化療期間は必要との趨勢に向いつつある。

療研ではINH・RFPを含む化療期間が9カ月（INH単独使用を併せると12カ月）である治療群と、12カ月である治療群の2群に分け、それぞれ表1および2のごとき化療を行ない、化療開始より36カ月間観察を行なった。上述のごとく、この2群の背景因子は多少の凹凸はあるものの、大体等しかった。しかし、X線像の推移並びに菌陰性化の速度において、R₉群の方が若干優り、化療終了までには両群とも全例菌陰性化したものの、その後観察期間終了前にR₁₂群にのみ培養再陽性例が2例みられた。この両群の成績の差の原因について背景因子のほか、副作用、合併症および耐性などの点から検討されたが、現在までのところ明らかでない。但し、この程度の成績のバラツキは通常起こるものかも知れない。もしも化療開始後9カ月付近の成績が等しければ、化療終了後の経過の比較も容易となり、化療期間は9カ月で充分であるのか。あるいは12カ月の方が妥当であるのかの議論が容易となるが、上記のごとき成績のため正確な判定は困難である。しかし、全体的にみて12カ月間の化療が、9カ月の化療に比べて特別優るとの印象は受けなかった。化療終了後もX線像は改善するという成績は他の報告と同様である。副作用は主としてSMに起因したもの（耳鳴・聴力低下など）が多く、このためSMよりEBに切り替えられたものが両群ともかなり見られた（R₉群10例、R₁₂群11例）。肝機能障害その他の副作用はいずれも少なかった。また、未治療耐性菌は表6のごとく存在したが治療上支障はなかった。治療期間後の死亡はR₉群の結核死1例（観察期間中の悪化と観察期間終了後の死亡）とR₁₂群の非結核死2例であった。

糖尿病の合併例は9例（R₉群3例、R₁₂群6例）みられたが、病型はいずれもB型で且つ非硬化壁空洞を示した。経過は化療開始後の1～3カ月の時点での菌陽性率

が若干高かったが、その後の排菌状況並びにX線像の推移は糖尿病非合併例とはほぼ同様であった。糖尿病の程度や血糖調節の良否は不明であるが、糖尿病の合併例の多寡が両群の成績を左右したようには思えなかった。

再排菌例は観察期間の36カ月以内に2例、38カ月目に1例みられ、これらの再排菌の時期は治療終了後10カ月、22カ月および26カ月目であった。R₉群のNo. 4は観察期間終了後の再排菌であるが、これを例数に入れると再排菌例はR₉群76例中1例（1.3%）、R₁₂群75例中2例（2.7%）、計151例中3例（2.0%）であり、胸部X線像の悪化と再排菌を伴った症例は両群1例ずつと少なかった。

ま と め

INHおよびRFPを基幹とし、SM週2日（またはEB）を加えた3者併用で始まる短期療法を9カ月（R₉群76例）と12カ月間（R₁₂群75例）行ない、治療開始より36カ月間排菌状況および胸部X線像について観察した。

治療成績はR₁₂群がR₉群よりやや劣ったものの従来の成績同様良好であった。従って、RFP・INHの治療期間が9カ月よりも12カ月の方が一層妥当であるという根拠は得られなかった。

観察期間（治療開始後36カ月）中の再排菌（培養）はR₁₂群2例のみ、また、胸部X線像の悪化はR₉群2例（中、1例は観察期間後再排菌、死亡、他の1例はX線像の悪化のみ）およびR₁₂群1例（再排菌）で、両群を合計した再発例は151例中4例（2.6%）であった。ほかに観察期間を過ぎてX線像の悪化した例がR₁₂群に1例（糖尿病合併）あった。再発の時期は治療終了後10カ月（排菌のみ）、18カ月、22カ月および24カ月（X線像のみ）目であった。

本研究は厚生省医療研究助成補助金によって行なわれたものである。

なお、本論文の要旨は第56, 57, 58および59回日本結核病学会総会で発表された。

文 献

- 1) W. Fox, et al. : Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 111 : 325, 1975.
- 2) W. Fox : Whither short-course chemotherapy?, *Brit J Dis Chest*, 75 : 331, 1981.
- 3) 国療化研第19, 20次研究 : 短期化学療法の遠隔成績（第IV法）, *結核*, 56 : 216, 1981.
- 4) 山本和男他 : 肺結核の短期療法に関する研究（第1報）, *結核*, 52 : 39, 1977.
- 5) 山本和男他 : 肺結核の短期療法に関する研究（第2報）, 6～9カ月治療の成績, *結核*, 54 : 467, 1979.

- 6) 馬場治賢: 結核の治療期間について考えること, 日胸研, 38: 937, 1979.
- 7) 岩崎龍郎他: 非空洞性肺結核に対する短期化学療法(9カ月)の遠隔成績, 結核, 54: 180, 1979.
- 8) 原耕平他: 4剤併用(RFP, EB, INF, SM)による6カ月間の短期療法について, 結核, 57: 211, 1982.
- 9) 島村喜久治他: 短期療法におけるPZAの役割(第22次国療化研, 第2次報告), 結核, 57: 212, 1982.
- 10) V. Farga, et al.: Short-Course Chemotherapy of Tuberculosis, A 7-Month Regimen with an Initial Intensive Phase of One Month, Am Rev Respir Dis, 129: A185, 1984.
- 11) Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council: A Controlled Trial of 2-Month, 3-Month, and 12-Month Regimens of Chemotherapy for Sputum-Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis, Results at 60 Months, Am Rev Respir Dis, 130: 23, 1984.
- 12) D. E. Smider, et al.: Six-Months Isoniazid-Rifampin Therapy for Pulmonary Tuberculosis, Report of a United States Public Health Service Cooperative Trial, Am Rev Respir Dis, 129: 573, 1984.
- 13) M. Zierski, et al.: Isoniazid-Wesentliches und Neues, Prax Klin Pneumol, 38: 201, 1984.
- 14) 亀田和彦: 肺結核の再発について, 結核, 58: 73, 1983.
- 15) 小林保子: 初期強化短期療法の再排菌について, 結核, 57: 213, 1982.