

原 著

肺結核短期療法の遠隔成績（第二次研究—A）無作為割当ての
4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績

馬 場 治 賢 ・ 新 海 明 彦
井 槌 六 郎 ・ 吾 妻 洋

国立療養所中野病院
受付 昭和62年2月24日

LONG TERM RESULTS OF SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

(Second study—A) Results up to 6 Years after the End of Treatment with
4-6 Month Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis

Harukata BABA *, Akihiko SHINKAI, Rokuro IZUCHI and Yo AZUMA

(Received for publication February 24, 1987)

During 39 months period from October, 1975 to December, 1978, 520 patients with pulmonary tuberculosis were randomly allocated to four drug regimens — 3RHS / 3RHS₂, 2RHES / 4RHE, 2RHZS / 4RHZ, 2RHZE / 4RHZ — with each group consisting of 130 cases.

Patients eligible for the trial had to satisfy the following criteria :

- i) Admission to our hospital,
- ii) No previous treatment, or treatment for less than 15 days,
- iii) Smear test was positive for tubercle bacilli,
- iv) Aged 15 years or more,
- v) Size of cavity less than 5 cm.

Seventy six cases were subsequently excluded and 444 remained for the follow up studies.

We have previously reported that the bacteriological relapse rate during 3 years after the end of chemotherapy for the pyrazinamide groups was 2% and that for the other groups was 10%. On that occasion, we included cases which were resistant to the drugs and or who had complications such as empyema, diabetes mellitus. In this study, we divided the 444 cases into two main groups, A and B (Table 2), with the focus of interest being placed on Group A without drug resistance and complications.

The conversion rates at 8 weeks and relapses during the first 2 years and 6 years after the chemotherapy was terminated are shown in Tables 3 and 8 respectively. All cases converted to negative after 5 months, and 98% after 3 months. As to relapse, 69% occurred within one year and 85% within 2 years. After 2 years, two relapses occurred, one at 51 months from the RHS group and the other at 65 months from the RHZS group.

If we consider only the relapses which occurred during the first two years, then 4 out of

* From the National Nakano Chest Hospital, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

176 (2.3%) patients from the pyrazinamide groups with 95% confidence limits being 0.6–5.8%, and 7 out of 165 (4.2%) patients from the groups without pyrazinamide relapsed. Although the PZA groups showed lower relapse rate than the other groups, the difference was not significant. However, the superiority of the PZA groups was strikingly shown in Group B (Table 9).

The contribution of SM in the prevention of relapse appears to be doubtful as all the relapses occurred in the SM sensitive patients and not in the SM-resistant patients. Moreover, the interruption or termination of SM therapy in the early stages of treatment had no effect on the occurrence of relapse.

The resistance pattern of tubercle bacilli at the time of relapse was exactly the same as pretreatment status, except for one case which was on the borderline between resistant and sensitive.

The factors which significantly affected the occurrence of relapse were :

- i) Severity of the illness,
- ii) Negative culture at 8 weeks,
- iii) A remaining cavity at the end of chemotherapy.

As to other factors such as sex, age, cavity size at the beginning of chemotherapy, no relation with relapse could be found.

Finally, confining to slight cases (moderately advanced or minimum by NTA classification) including A and B groups, the bacteriological relapse rate during 6 years after the end of chemotherapy was 0.6% (1 out of 161 patients) for the PZA groups with 95% confidence limits being 0.02–3.5%, and 5.9% (9 out of 152) for the groups without PZA with, the confidence limits being 2.7–11.2%.

Key words : Short-course chemotherapy, Long term result, Meaning of pyrazinamide, Relapse, Factors connected with relapse, Resistance of relapsed bacilli

キーワードズ : 短期化学療法, 遠隔成績, ピラジナミドの意義, 再発, 再発に関与する因子, 再発菌の耐性

はじめに

Fox らのアフリカにおける RFP-INH-SM 毎日 6 カ月治療終了後の再発が僅か 2～3% であり, しかも再発例の菌はすべて感性であったこと¹⁾, 更に続いて PZA を RFP-INH に加えることにより, RFP の使用期間を更に短縮し得るとの報告²⁾から, もし RFP-INH-PZA を 6 カ月間使用し, 更にはじめの間 INH を増量したうえ, 比較的軽症例にのみ使用したなら再発率を少なくし得るのではないかと, との考えの下に本研究を企てた。なお前報告の RFP-INH-EB 1 年と, 1 年半の成績が極めて良好であったこと³⁾も本研究の一動機となった。なお本研究は次報の 9 カ月療法と平行して行われた。

方 法

1975 年 10 月以来国療中野病院に入院し, 初回または

準初回 (15 日以内の既治療), 15 歳以上, 塗抹陽性, 空洞内径の長径短径の平均が 5 cm 以内の全例を対象とした。次の 4 群に分け各群 130 例, 計 520 例になるまでと企画した。割当ては直接臨床に携わらないものが塗抹陽性例の X 線所見のみで行ったので, 一般状態が極めて重篤な例や肺外結核合併例, 糖尿病その他の合併症例も含まれることになった。

1. 3 RHS / 3 RHS₂ = 6 RHS
2. 2 RHES / 4 RHE = 6 RHEs
3. 2 RHZS / 4 RHZ = 6 RHZs
4. 2 RHZE / 4 RHZ = 6 RHZE

R = RFP, H = INH, S = SM, E = EB, Z = PZA, 数字は月数, 小文字の数字は週 2 回, その他は毎日, RFP は 450 mg または体重 50 kg 以上は 600 mg, INH ははじめ 3 カ月は 600 mg, 以後 300 mg, SM, EB は各 1 g, PZA は 1.5 g, 内服薬はすべて朝食後 1 回に, SM は筋注によった。

以上の方法で 520 例が終了したのは 1979 年 1 月であっ

Table 1. Exclusions

	RHS	RHEs	RHZs	RHZE	Total
Unclassified mycobacteria	4	3	2	3	12
Smear positive					
Culture negative			1	1	2
Death during chemotherapy	4	3	2	0	9
Rifampicin intake insufficient	3	3	8	6	20
Treatment duration less than 5.5 months	4	5	6	2	17
Prolonged	4	4	3	2	13
Defaulter				1	1
Exogenous reinfection		1		1	2
Total	19	19	22	16	76

Table 2. Criteria of A and B

Group A (341 cases)
1. Treatment duration 180 ± 5 days.
2. No interruption of all drugs or if exists, that of rifampicin should not exceed 2 weeks.
3. All the drugs used sensitive.
4. No complication of diabetes mellitus and empyema.
Group B (103 cases)
The cases who do not satisfy the criteria of A.

た。

諸検査

詳細は前報³⁾の通りである。喀痰の塗抹、培養、同定、耐性、X線検査、副作用のための臨床症状観察、生化学的、視力、聴力検査等を定期的に行った。追究方法も前報と同様である。

統計処理上次の症例は除外した (Table 1)。RFP 使用不充分とは、副作用のためその使用期間が1カ月以内16例、2カ月以内1例、治療早期に RFP のみならず併用薬の使用も極めて不充分であった3例、計20例である。

治療失敗の1例は4週目より陰性化したが、大酒家で2カ月の末からしばしば外泊、その間薬剤を中断したもので5カ月までは陰性が続いていたが、6カ月目まだ治療中に排菌した。

治療延引13例は終了時空洞なしのものが7例、うち3例は膿胸、カリエスの手術及び関節結核治療のためで

あった。また6例は空洞が残っていたが、うち1例は関節結核治療のため、他の1例は6カ月では短か過ぎる。もっと長く治療しなければ復職させないと言われたためであった。

外来性再感染の2例については既報⁴⁾の通り治療前は感性であったにもかかわらず、再排菌は治療に用いられた薬剤のみならず、全く使用されなかった薬剤も耐性であり、しかも人型菌であることが証明された例である。以上76例を全例から除いた444例が遠隔成績の対象である。

症例を2群に大別した (Table 2)。A群は1) 治療期間180日 ± 5日、2) 全剤処方通りか、RFP の中断は2週以内、3) 使用剤感性、4) 糖尿、膿胸の合併なしとし、その他のものはB群とした。以下主としてA群について述べ、B群は簡単に再発等についてのみ触れた。

背景 (Fig. 1)

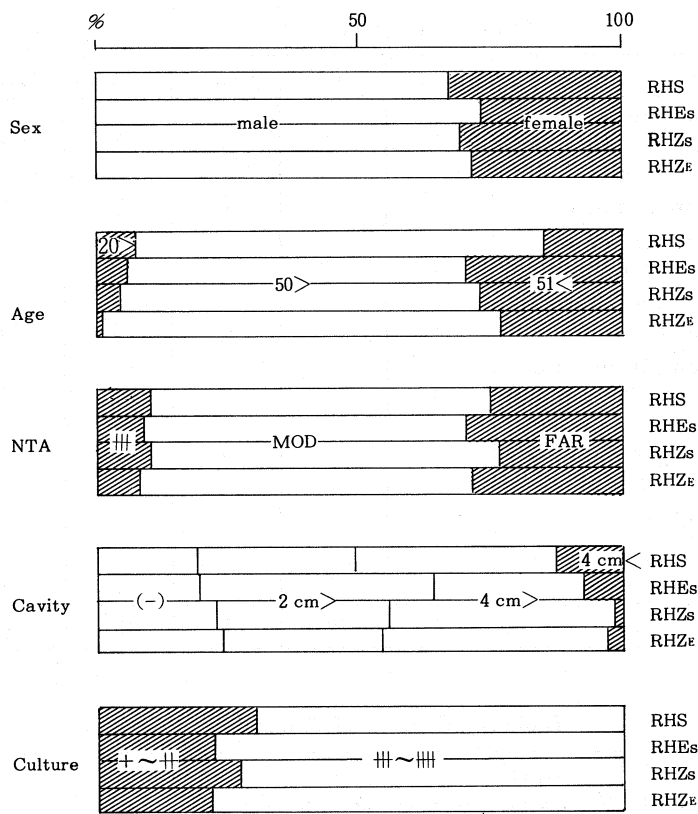


Fig. 1. Back Ground Factors (A)

Table 3. Conversion Speed

	4 weeks	8 weeks	13 weeks	4 months	5 months
R H S	25 (31%)	55 (69%)	77 (96%)	79 (99%)	80 (100%)
R H E s	30 (35%)	62 (73%)	83 (98%)	84 (99%)	85 (100%)
R H Z s	34 (39%)	73 (83%)	88 (100%)		
R H Z E	27 (31%)	66 (75%)	87 (99%)	88 (100%)	
R H E *	25 (18%)	68 (50%)	128 (94%)	136 (100%)	136 (100%)

* Quoted from the previous report (3) in following conditions
1. Largest cavity size less than 5 cm.
2. Sensitive to the used drugs.
3. No complication with diabetes mellitus or empyema.

男約 70 %, 50 歳以上 20 %, 病態では Far advanced が 30 %, 有空洞例が 80 % で菌培養 $+++ \sim +++$ は 70 % であった。各方式間に大きな差はなかった。

成 績

1. 菌培養陰性化速度 (Table 3)
菌陰性化の様相は殆ど全例においてははじめの 1 ~ 2 週

間に激減, 以後少数菌が出没することが特異的であった。8 週目の陰性化率でみると RHS 69%, RHEs 73%, RHZs 83%, RHZE 75% と PZA のある群は早く陰性化している (有意差なし)。

2. 治療終了時の空洞の有無 (Table 4)
6 カ月終了時なお空洞の存在するものは 341 例中 150 例 (44 %) で, PZA 群では 176 例中 40.3 %, PZA なし

Table 4. Cavity at the End of Chemotherapy

	0	1cm>	2cm>	2.1cm<	Total
RHS	43	8	18	11	80
RHEs	43	13	13	16	85
RHZs	52	7	13	16	88
RHZE	53	6	17	12	88
Total	191	34	61	55	341
%	56	44			100

群では165例中47.9%であったが、その後の自然の経過で62%は消失した。1年以内に19%, 2年以内に46%であった。2年以上閉鎖しなかった例は22例(14.7%)で残りは早期再発, 死亡, 不明等であった。

3. 副作用 (Table 5)

全症例520例について検討した。程度のとり方で異なる

が、ここでは各主治医の判断で薬剤を中断または中止を必要としたものとした。極めて軽度のもも含まれている。全例中169人(32.6%)に184件の副作用がみられた。治療前からトランスアミナーゼ200以上の1例は薬剤の副作用としていない。肝障害正常化後治療再開で再び肝障害を起こした例が7例あったが、表には同じ副作用は初めの1回のみとした。GOT, GPTのいずれも100以下のものが5例あった。黄疸5例はいずれもPZA群にみられた。

各薬剤と副作用の関係は、肝障害、胃腸障害、関節痛はPZA群に著明に多く(有意差あり)、アレルギーはSM使用群に多かったが有意差はなかった。また聴力、平衡障害はSM使用群のみに、視力障害はEB使用群のみにみられた。

これらの副作用は大部分治療の早期(1カ月内64%, 2カ月内82%)にみられた。また聴力、平衡障害以外は大部分一過性で治療中断で回復, RFP, INHは殆ど

Table 5. Side Effects

Regimen No.	Liver damage		Gastro intestinal disturbances		Arthritis		Allergy		Hearing & balance hindelance		Visual faiiure		Miscel-laneous		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RHS 130	2	3.1	4	3.8	0	0.4	15	11.5	15	11.5	0		5	3.8	41	31.5
RHEs 130	6		6		1		21	16.2	7	3.8	3	2.3	4	3.1	48	36.9
RHZs 130	12	9.6	14	11.1	6	2.7	18	13.8	3		0		1	0.8	54	41.5
RHZE 130	13		15		1		10	7.7	0		0		2	1.5	41	31.5
Total	33		39		8		64		25		3		12		184	
p-value	0.0016		0.0010		0.035				0.0042							

Table 6. Rate of the Followed Cases after the End of Chemotherapy

Year		0	1	2	3	4	5	6
%		100	99	97.3	95.7	91	85	60.4
Total	a	444	408	391	376	352	324	229
	b	0	4	11	17	35	57	150
	c	0	21	3	1	1	1	1
	1	0		1				
	d 2	0		1		3		
	3	0	5	2	1	1		
	e	0	6	3	7	1	5	1

Notice ; %- a ÷ (a + b)

- a - Followed cases
- b - Lost cases (Cumulative number)
- c - Relapse
- d - Retreatment 1. Due to X-ray aggravation without bacilli discharge 2. Persister
- 3. Extrapulmonary tuberculosis and miscelianeus causes.
- e - Died

続いて治療された。また PZA は再治療を試みたものは一部であったが、その 4/5 は副作用なく使用できた。

治療終了後の経過 (Table 6)

A, B 合わせた 444 例の追跡である。従来の発表によると菌塗抹培養とも陽性例では、6 カ月治療は実用可能な最短期間と考えられたので、特に追跡に力をいれた。統計処理上死亡、再発、再治療例はその後の経過が分かっているてもその時点で打ち切り、以後は総数もそれだけ減少したものとした。治療終了後 3 年半までは 90 % 以上、5 年までは 80 % 以上を追跡したが以後は追跡数は減少した。

治療終了後の死亡総数は 31 例 (RHS 群 6 例, RHEs 群 11 例, RHZs 群 5 例, RHZE 群 9 例) で、1 年内 6 例, 2 年内 3 例, 3 年内 7 例, 4 年内 1 例, 5 年内 5 例, 以後 9 例で直接死因はすべて非結核性のものであった。ただ終了 1 カ月半目に死亡した例 (N. 254) は、結核再発に続く多臓器障害によったことが剖検で確かめられた。

悪化がないのに再治療されたものが 11 例あった。終了時空洞消失していたものが 5 例、なお開いていたものが 6 例であったが、治療再開時には前者から 1 例薄壁空洞出現、後者からは 3 例空洞が消失していた。再治療の目的は無気肺化中の薄壁空洞、塗抹陽性 (培養陰性) 頸腺結核化膿、肋膜肝腫、腎透析時の予防内服等でその他は病影が消失しないためであった。全例治療再開時病影は安定していたし、菌も培養陰性が続いていた。治療再開の時期は終了後 3 ~ 6 カ月 4 例, 1 年 1 例, 2 ~ 3 年 3 例, 4 ~ 5 年 1 例, 6 年以後 2 例である。

そのほか X 線悪化のみで排菌のなかった 2 例があったがともに B 群のものであった。

第 1 例 N. 254 RHEs 群, 男 74 歳, 糖尿病, 小空洞 2 個と浸潤, 副作用なく 6 カ月完了。7 週目より培養陰性, 終了時左上に小空洞とうすい影が残った。退院の

準備中終了 40 日目高熱, 左中野に手掌大浸潤出現, その 6 日目急死, 検痰 3 回とも塗抹培養とも陰性, 剖検, 病巣の塗抹 2 号, 培養雑菌のため不明, 組織検査で好中球は全くなり, 殆ど全野マクロファージで占められ一部類上皮化の所あり。この部では 20 数枚の切片で抗酸菌全くなし。所々に比較的新しい周辺に巨細胞を伴った小乾酪巣が散在, その中に 1 ~ 数個一塊りになった抗酸桿菌が認められた。上葉の遺残空洞壁には菌は認められなかった。直接死因は肝腎等の細胞壊死による多臓器障害であった。

第 2 例 N. 358 RHZs 群, 男 41 歳, 治療早期に副作用のため RFP 40 日中断し 6 カ月で終了した。以後毎月培養陰性が続いていた。1 年 3 カ月目新しい浸潤と空洞出現, 検痰 4 回とも塗抹培養とも陰性, RHEK₂ で空洞も浸潤も速やかに消失した。

なおこのほかに非定型抗酸菌が治療中 3 例, 終了後 5 例 (6 カ月内 2 例, 1 年内 2 例, 4 年 8 カ月目 1 例) みられた。集落数は 31 個が 1 例で他は 5 個以下であり, 特別の治療なしに消失した。

再発

BMRC (British Medical Research Council)¹⁾ に従い再発の定義を次のようにした。即ち毎月 1 回の検査で毎回 10 個以上の集落が 3 カ月に 2 回以上ある場合, または 4 カ月間に 3 回陽性なら菌数はどんなに少なくても再発とし, それ以外は persister として再発としない (Table 7)。

A 群のみでみると (Table 8), 治療終了後 6 年までに RHS では 80 例中 4 例, RHEs 85 例中 4 例, RHZs 88 例中 4 例, RHZE 88 例中 1 例であったが, 2 年までの再発に限るとそれぞれ 3 例 (3.8 %), 4 例 (4.7 %), 3 例 (3.4 %), 1 例 (1.1 %) であった。大部分は 1 年以内で, 2 年以内に 2 例, 5 年目及び 6 年目に各 1 例再発

Table 7. Persister

		Months							
		A	0	1	2	3	4	5	6
RHS	N 373 ♂	1y2m	$\frac{5}{2}$	—	—	—	—	$\frac{20}{2}$	→
RHS	N 414 ♂	3y1m	$\frac{70}{2}$					— — —	$\frac{1}{2}$ →
RHZ _s	N 83 ♂	2y5m	$\frac{6}{2}$	—	—	— — —	→		
RHZ _E	N 204 ♂	10m	$\frac{1}{2}$ *	→					
RHZ _E	N 471 ♂	2y3m	$\frac{2}{2}$			†			

Notice : A Period from the end of chemotherapy to reappearance of bacilli.

O The month when the bacilli reappeared.

→ Retreatment started.

† Death due to cirrhotic liver.

* No resistant test, no identification. This patient was treated only 1 week with RFP + INH and 2 more weeks with INH only.

Table 8. Bacteriological Relapse after the End of Chemotherapy
(Group A)

Regimen	Patients assessed	Culture (—) at 2 weeks	Relapse											
			Cases relapsed after 2 years			All cases relapsed during 6 years after stopping chemotherapy								
			No.	%	95% confidence	0.5	1	2	3	4	5	6	Total	
6 R H S	80	69	3	3.7	1.7 — 8.7	2	0	1	0	0	1	0	4	
6 R H E _s	85	70	4	4.7		4	4	0	0	0	0	0	4	
6 R H Z _s	88	83	3	3.4	0.6 — 5.8	0	2	1	0	0	0	1	4	
6 R H Z _E	88	75	1	1.1		0	1	0	0	0	0	0	1	

Table 9. Bacteriological Relapses
(Group B)

P Z A		—						+	
		Cases	Relapse (Year)					Cases	Relapse
			0.5	1	2	3 <	Total		
Resistant	INH SM	2	0	0	1	0	1	1	0
	INH	5	2	1	0	0	3	1 2	0
	SM	1 0	0	0	0	0	0	6	0
Diabetes meritis		2 3	2	0	0	2	4	8	0
Empyema		4	2	1	0	0	3		
Interruption of RFP 0.5—3 mo.		1 4	0	1	1	1	3	2 1	0
Prolongt 1 m >		7	0	1**	0	0	1	5	0
Shorter than 6 m (10 days)		1	0	0	1	0	1	0	0
Total	Cases	6 6 *	6	4	3	3	1 6	5 3	0
	Patients	5 7	6	3	3	2	1 4	4 6	0

Notice : *10patients (without PZA) and 4 patients (with PZA) had 2 factors.
One patient (without PZA) and one (with PZA) had 3 factors.
** RFP and INH were interrupted for 19days at the 2nd month of chemotherapy and the treatment was prolonged one month.

Table 10. Bacteriological Relapse (Total cases)
(Moderate or Min.)

	Relapse		95% Confidence	Period after the end of chemotherapy (Year)					
	Patients assessed	Relapse No %		1	2	3	4	5	6
RHS	79	3 (3.8)	2.7 – 11.2	2	0	1	0	0	0
RHE _s	73	6 (8.2)		5	1	0	0	0	0
RHZ _s	82	1 (1.2)	0.02 – 3.5	1	0	0	0	0	0
RHZ _E	79	0 (0)		0	0	0	0	0	0

Table 11. Drug Sensitivity of the Bacilli before and after Relapse

Before relapse	RFP	INH	SM	EB
S $\rightarrow$ S $\rightarrow$ R	29	25	26 1* *	13
R $\rightarrow$ S $\rightarrow$ R		1* 3	1	

Notice : Results of the patients including the persisters examin in our laboratory

S = sensitive R = resistant

	before	relapse
* INH 0.1 μ g	10%	0%
0.2 μ g	1%	0%
** SM 4 μ g	4%	6%
10 μ g	0%	10%

した。PZA の入らない群では終了 6 カ月以内の再発が多かったが、PZA 群では全例 6 カ月以後であった。

次に B 群で PZA の有無で検討すると (Table 9) 一人で 2 つの因子を有するものがあったため、PZA なし群では 57 人 (66 件) 中 14 人 (17 件) に再発がみられたのに反し、PZA 群では 46 人 (53 件) 中 1 人の再発もなかった。なお前者の再発例の大部分は 1 年以内であったが、糖尿病合併者では半数が 3 年以後であった。

次に症例を Moderate 以下に限り、A, B 合わせた全例で終了後 6 年までの再発率を求めた所 (Table 10), RHS では 79 例中 3 例 (3.8%), RHEs では 73 例中 6 例 (8.2%), RHZs では 82 例中 1 例 (1.2%), RHZe では 79 例中 0 であった。

これら再発例 (persister も含めて) の使用薬剤に対

する感受性は、2 例を除き治療前と全く同一であった。この 2 例も感性和耐性の境界すれすれの違いで実質的には治療前と同じと言ってもよいと思われた (Table 11)。

再発に關与する諸因子 (Fig. 2)

治療終了後どの位の期間までの再発が治療方式やその期間に關与するかは問題であるが、治療終了からの期間が遠ざかるに従い、これらと無關係な生体側や生活環境の諸因子が加わり極めて複雑になるので、ここでは一応終了後 2 年までの再発との關係を求めた。なお症例はなるべく正確に治療期間 6 カ月を遵守し、治療法も処方を守られているもの、耐性例や合併症例を除いた A 群だけにしぼった。

1. PZA の有無

PZA 群 176 例からの再発 4 例 (2.3%) に対し、PZA なし群 165 例からは 7 例 (4.2%) で有意差はなかった。

2. 治療前の重症度

NTA 分類の高度進展例 92 例中再発 8 例 (8.7%) に対し、中等度以下の 249 例では 3 例 (1.2%) で著明な有意差 ($p = 0.002$) があり、これを PZA の有無で細分すると両群ともに有意差があった。

3. 8 週内の陰性化

8 週内に陰性化した 256 例では再発 5 例 (2%) で 9 週以後の陰性化 85 例からは 6 例 (7%) で有意差 ($p = 0.03$) があったが、PZA 群でのみ有意差が認められた。

4. 治療終了時の空洞

空洞ある 150 例からは再発 9 例 (6%) に対し、空洞なしの 191 例からは 2 例 (1%) で $p = 0.01$ であったが PZA 群では有意差はなかった。

そのほかの因子即ち性、年齢、開始時の空洞の大きさ等は再発との關係を認めることができなかった。

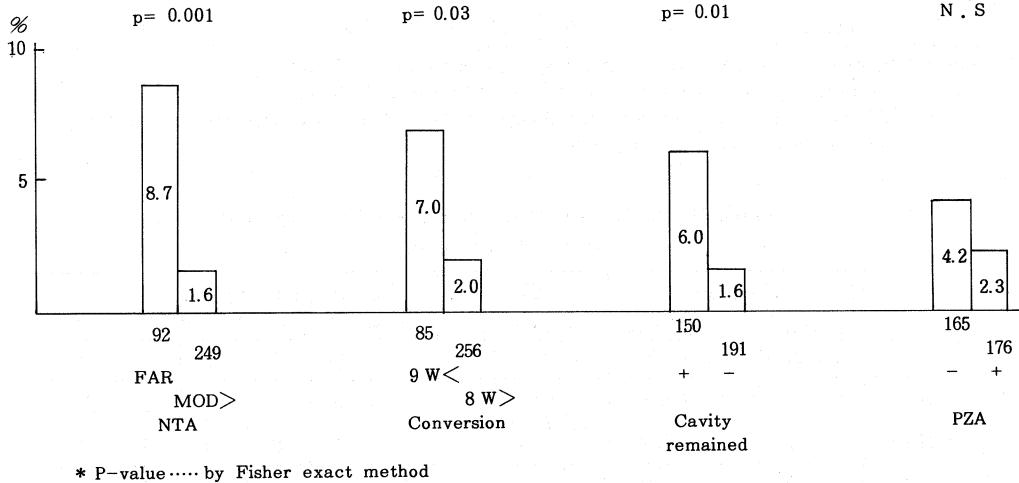


Fig. 2. Relapse and Various Factors (A)

PZAの役割

前述のように PZA は INH 耐性例や糖尿病合併例、RFP 使用不十分例等、肺結核の治療に悪条件が加わったものに特に有効であった (Table 9)。これら悪条件を除いた A 群では PZA 群 2.3% に対し、なし群では 4.2% と有意差はなくなった。しかし PZA 群ではなし群より、より遅く再発 (全例 6 カ月以後) したこともより効果的であったためと思われた。なお PZA の使用期間については再発は 6 カ月間確実に使用された群からのみで (185 例中 5 例)、副作用のため使用が短かった 35 例 (2 カ月以内 13 例、以上 12 例) からはなかったことから、より短くてもよいようになった。

SMの役割

再発はすべて SM 感性例のみからで (327 例中 28 例)、SM 耐性 13 例からはなかった。使用期間は RHS 群で SM 6 カ月使用した 89 例から 10 例 (11.2%)、3 カ月以内しか使用できなかった 14 例からは 1 例 (7.1%) の再発であり、また、2 カ月使用予定の RHEs, RHZs 群では 2 カ月完了の 194 例中再発 15 例 (7.7%)、2 カ月以下の 25 例からは 1 例 (4%) で、SM を長く使用したために再発をより少なくすることはできなかった。ただ菌の陰性化に対しては EB より優れていた (Table 3)。

討 論

前に⁵⁾本研究について治療終了後 3 年までの再発は PZA 群で 2%, PZA なし群で 10% と報告した。その後更に 3 年の間に 2 例の再発があった。RHS から 4 年 3 カ月目、RHZs から 5 年 5 カ月目である。ただ前回の報告は耐性例や糖尿病、膿胸等の合併症例、RFP の中断が 2 週間以上の症例も含んでいたうえ、RHS 群では Persister 2 例も含んでいた。

今回はこれら治療効果に不利な条件を備えた例を除外した A 群と、それらのみの B 群に分け終了後 2 年までの再発例に限って検討した。

A 群中 PZA なし群では 165 例中 7 例 (4.2%) 95% 信頼限界 1.7~8.7%, PZA 群では 176 例中 4 例 (2.3%) 95% 信頼限界 0.6~5.8% で PZA 群がやや勝っていたが有意差はなかった。文献で PZA を含まない 6 カ月療法の再発率は東アフリカ²⁾ (2%), Pilheu⁶⁾ (1%) の報告以外^{7)~10)} は 4~6% で、PZA があれば 1~3%^{11)~13)} であったので、PZA を加えることによる再発防止力は治療期間が 6 カ月の場合は数% 以内である。

PZA は試験管実験では酸性の培地でしか有効でないが、生体内ではマクロファージの中でのみ酸性とされている。菌は早期の浸潤巣ではマクロファージに貪食されているが、乾酪化が起ると菌はそこに埋没される¹⁴⁾。こうして酸素と触れなくなると菌の代謝が止まり薬剤の効

果が失われる恐れがある¹⁵⁾。即ち乾酪化の起こる前でない PZA の効果は失われると思われる。我々の例では PZA 群の再発は全例 PZA が 6 カ月使用された例のみからで、副作用のためその使用が治療のはじめだけだった例からはなかったので、RFP や INH が 6 カ月使用されている場合は、PZA は治療の初期しかも短期間のみでよいように思われた。東アフリカでの 4 カ月治療成績¹⁶⁾ では、はじめ 2 カ月 RHZS 使用後は RH または H に PZA を加えても再発率に差はなかった。

PZA 群で特に優れていたのは INH 耐性例や合併症、RFP 使用不十分例等悪条件が加わった症例に対してであった。

このように INH 初回耐性例からの再発は PZA 群からは 1 例もなかったが、PZA なし群からは 7 例中 4 例に再発した。SM 耐性例からは両群とも再発はなかった。Mitchison¹⁷⁾ も多数の報告から PZA があれば感性例と SM や INH 耐性例との再発率の差が少ないが、なければ大きな差があることを示している。また糖尿病合併例も PZA 群からは再発はなく、PZA なし群からは 23 例中 4 例に再発がみられた。

PZA 群でははじめに EB のあったほうが SM より優れていたが例数が少なかったので結論は控えたい。

SM は再発予防には殆ど役立っていないように思われた。SM の加えられた 3 群中再発はすべて SM 感性例のみからで耐性例からは 1 例もなかったこと、SM の使用期間が予定より短かったほうからむしろ再発は少なかった等の理由による。シンガポールでの報告¹³⁾ では SM の有無は再発に全く無関係であった。ただ菌の陰性化では EB より優れていた (Table 3)。

これら再発例の菌は 1 例を除き治療前と全く同じく感性であった。この 1 例も感性と耐性すれすれの値であった。

再発に関する因子は 1) はじめの病巣の重さ、2) 8 週内陰性化、3) 終了時の遺残空洞等有意に関与していた。しかし再発を予測するにはこれら因子単独では不可能であり、恐らくこのほか色々の因子が複雑にからみ合っているものと思われた。Aber¹⁸⁾ の広範な研究でもまだ完全と言うにはほど遠かった。

我々の例で副作用殊に肝障害が多くの報告より多かったのは 1) 我々が肝酵素の上昇にあまりに重さをおき過ぎたこと、2) INH を初め 0.6 g にしたためと思われる。なお INH を 0.6 g にしたことが再発防止に役立ったかは諸家の報告と比較して疑わしかった。

最後に遠隔例全例より Moderate 以下の症例で終了後 6 年間の再発例をみると PZA 群は極めて優れていた。

結 論

1. 国療中野病院に入院した初回または準初回例で塗

抹陽性、最大空洞5 cm以下の520例を4方式6カ月の治療を行い終了後6年までの再発例を追跡した。

2. はば処方通りで耐性、合併症例のないA群341例と残りB群103例に分け終了2年までの再発を検討した。

A群ではPZAありで176例中4例(2.3%)95%信頼限界0.6~5.8%, PZAなしは165例中7例(4.2%)であり両者間に有意差はなかった。

B群ではPZAありは46人中0であったがPZAなしでは57人中14人(24.6%)に再発があり($p = 0.009$), PZAは悪条件のそなわっているものに特に優れた効果があった。

3. 治療前の感性菌は1例を除き再発時も感性のままであった。この1例も感性耐性の境すれすれの値であった。

4. 再発に関与する因子ははじめの病巣の重さ、8週内の陰性率、終了時の空洞の有無等であった。

5. SMは再発防止には殆ど貢献していなかった。

6. 症例をmoderate以下に限るとPZA群ではA, B両群合わせ終了6年までの再発は161例中1例(0.6%)で95%信頼限界は0.02~3.5%であり, PZAなし群では152例中9例(5.9%)で両群間のp値は0.016であった。

文 献

はじめに全般的な参考論文としてW. Foxの2篇をあげた。1つは比較的初期のもので今後の研究の進め方を示したものであり、他はその成果の完成途上のものである。なお文献は6カ月療法に関するもののみで、追跡が終了後1年半以上のものに限った。

Fox, W. et al.: Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Amer Rev Resp Dis*, 111 : 845, 1975.

Fox, W.: Whither short course chemotherapy? *Br J Dis Chest*, 75 : 331, 1981.

- 1) East African / B. M. R. C. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Second report, *Lancet* I : 1331, 1973.
- 2) East African B. M. R. C. Controlled clinical trial of four short course (6-month) regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Lancet* II : 1100, 1974.
- 3) 馬場治賢他: 肺結核の短期療法の遠隔成績, 第一次研究 RHE による1年と1年半の比較, *結核*, 61 : 371, 1986.
- 4) 馬場治賢他: 外来性再感染によると思われる4症例

に就て, *結核*, 57 : 353, 1982 (第2例), *結核*, 57 : 393, 1982 (第3例).

- 5) Baba, H. et al. : Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Bull I. U. A. T*, 59 : 26, 1984.
- 6) Pilheu: Short duration treatment of pulmonary tuberculosis, *Chest*, 71 : 583, 1977.
- 7) British Thoracic Tuberculosis Association: Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, *Lancet*, I : 119, 1975.
- 8) Brouet, G. et al. : Essai 6. 9. 12 traitements de courte durée par l'association isoniaziade-rifampicine en tuberculose pulmonaire, *Rev Fr Mal Resp, Suppl. Tome*, 5 : 3, 1977.
- 9) Poppe de Figueiredo et al. : Short duration chemotherapy of pulmonary tuberculosis, *Bull I U A T*, 49 : 382, 1974.
- 10) Hongkong Chest Service / B. M. R. C. Controlled trial of 6 month and 8 month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. The results up to 24 months, *Tubercle*, 60 : 201, 1979.
- 11) East and Central African / B. M. R. C. Fifth collaborative study. Controlled clinical trial of 4 short course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8 month) for pulmonary tuberculosis. final report.
- 12) Hongkong Chest Service / B. M. R. C. Controlled trial of 4 three-times weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis, *Tubercle*, 63 : 89, 1982, Second report.
- 13) Singapore Tuberculosis Service / B. M. R. C. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis *Americ, Rev Resp Dis*, 132 : 374, 1985.
- 14) Canetti, G. : The tubercle bacillus. Springs publishing company Inc. New York 1955.
- 15) Mitchson, D. A. et al. : The bactericidal activity of antituberculosis drugs, *Americ Rev Tuberc*, 74 : 109, 1956.
- 16) East African / B. M. R. C. Controlled clinical trial of four short course (4 month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis, *Lancet*, 12 : 334, 1978.

- 17) Mitchson, D. A. et al. : Influence of drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Amer Rev Resp Dis, 133 : 423, 1986.
- 18) Aber, V. A. et al. : Factors affecting relapse following short-course chemotherapy, Bull I U A T, 53 : 260, 1978.