

総 説

わが国における肺結核短期治療と再発

亀 田 和 彦

大阪府立羽曳野病院

受付 平成4年1月29日

SHORT COURSE CHEMOTHERAPY AND RELAPSE IN PULMONARY
TUBERCULOSIS IN JAPAN

Kazuhiko KAMEDA *

(Received for publication January 29, 1992)

As far as short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis is concerned, Japan is considered to have been a little behind the trend of the world in the past. However, since 1978 the concept of the chemotherapy has begun to be adopted in some hospitals and research councils (Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria, Tuberculosis Research Committees, Ryoken), and then seems to be prevailing in other hospitals as the results of their gradual understanding. This movement has likely been accelerated since Dr. W. Fox came to Japan in 1978 at the invitation of Japanese Society of Tuberculosis and gave us much information and suggestion through his special lecture on short course chemotherapy of tuberculosis.

Fifteen years have passed since short course chemotherapy started in Japan. At this opportunity, I would like to review the results of short course chemotherapy studies reported by Japanese investigators.

Bacteriological relapse rates in cases followed-up for three years and for from five to nine years after the end of short course chemotherapy were 1.9 % (20 out of 1067) and 3.3 % (26 out of 783), respectively.

According to the analysis of the time of relapse after completion chemotherapy, bacteriological relapses could be divided into two types. One was early relapse which occurred within one year after completing treatment, and the other was late relapse which occurred two or three years after completing treatment.

It is very difficult to analyze clinically the factors related to relapses after treatment because the amount of bacilli at the start of treatment, speed of negative conversion, existence of cavity and the character of cavitory wall had no influence on relapse of pulmonary tuberculosis.

Although it is not clear what factors were responsible for relapses after the completion of chemotherapy, further preferable research for short course chemotherapy and important counterplan in relation to prevention from occurring relapse tuberculosis were mentioned.

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino 3-7-1, Habikino City, Osaka 583 Japan.

Key words : Short course chemotherapy, Long-term results, Bacteriological relapse, Factors related to relapse

キーワード : 短期治療, 遠隔成績, 再発, 再発の要因

わが国で「短期治療」という言葉が使われるようになったのはいつ頃からであったろうか。もと大阪府立羽曳野病院の故山本は、昭和42年(1967年)頃から、わが国の結核患者の入院治療期間が余りにも長すぎるのが、結核治療に弊害を与えていることを指適し、昭和44年(1969年)大阪結核病学研究会において「肺結核患者の短期入院の研究」の第一報として排菌が止まれば出来るだけ早く退院させ外来治療に移し、社会人として生活させながら治療すべきであるとした¹⁾。昭和45, 46年には、入院後6カ月以内に菌陰性化したものはその時点で退院した群と、その後も入院を継続した群とを比較しても、その後の入院期間の長短によって経過は異なることのない事実を確認し、短期入院の正当性を明らかにした^{2) 3)}。これをもとに昭和47年(1972年)からは全治療期間の短縮化、つまり「短期治療」の本格的な第一次研究に着手しているので、今から20年前ということになる。

かくて昭和52年(1977年)、当時としては画期的な12カ月治療(6SHR/6HP)の治療終了後2年6カ月までの追跡で、再発は95例中0という優れた成績を「結核」に掲載した⁴⁾。昭和49年に入り、国療中野病院、療研においても短期治療の研究を行おうとしたが、関連病院、医局員の参加協力が得られずまいに終わっている。短期治療の研究は羽曳野病院が最も早く着手したことになる。もっとも昭和44年には日本の結核治療が諸外国のそれに比しきわめて長く、とくに入院期間、SM投与期間の長いことが浮きぼりにされたことから長期治療への反省が叫ばれたが、現在の短期治療という概念はまだなかったようである⁵⁾。昭和47年(1972年)Dr. Fox指導によるEA/BMRCの第一次研⁶⁾、4方式6カ月治療の対照試験における6SHRの卓効が示され世界中が驚かされたことは余りにも有名であるが、この時、故山本は先んじられたことに変遷残念がられたとのこと、それほど短期治療の研究に情熱を傾けておられたということである。

日本結核病学会として、はじめて短期治療が大きく取り扱われたのは第53回総会(昭和53年)であった。ときの会長山本がDr. Foxを学会に招き、短期治療についての招請講演を依頼された。われわれ会員は、氏の講演⁷⁾から短期治療に関する多くの情報と知識を得、感銘をうけたのであった。同学会で短期治療のシンポジウムの司会者島村は⁸⁾、短期治療には幾つかの解決すべき事

柄があり不安ではあるが、見切り発車をしてよいのではないが、課題は歩きながら考えていくことにしよう。結核の治療法が革命される日が近づいているようである、と述べている。それから14年が経過した。

わが国の短期治療

羽曳野病院について昭和48年から予防会結研でも臨床的試みが行われた⁹⁾が、成績は未発表に終わっている。50年以後、国療化研、療研、国療中野病院で開始され、それぞれ計画治療終了後1~3年の追跡成績が昭和50年代の後半から60年にかけて相次いで報告されるようになった。それらの研究も実施機関によってそれぞれの特徴があり、羽曳野病院は前述のごとく12カ月治療成績をふまえて6~9カ月治療、さらにPZAを加えた治療といった具合に一つ一つ成績を確認したうえで次に進むという慎重なものであり^{4) 10) 11)}、国療化研のそれはindividualisationを重視し、一律何カ月と最初から治療期間を定めるのでなく、菌陰性化後6カ月の方式をとり^{12)~14)}、療研ではSM毎日投与の強化方式とはらず週2回の通常3者併用ではじめ、9, 12カ月治療群を設け9カ月で十分か、12カ月が一層適切な治療法かをみる研究¹⁵⁾を行っている。しかしこの時期において特筆すべきは国療中野病院の馬場の指導のもとに行われた研究であって、イギリスの研究に真向から挑むPZAを加えた一律6カ月の3方式(3HRS/3HRS₂, 2HRSZ/4HRZ, 2HRZE/4HRZ)の対照実験である^{16) 17)}。

このようにそれぞれの研究は計画時の配慮から、対象例および処方(使用薬剤と使用方法・期間)に多少の相違はあるが、いずれも菌陽性例に対しINH・RFP主軸の処方を用い、菌陰性6カ月以上の持続を確認して終了している点で共通している。菌陰性6カ月未満で終了しているのは、馬場の6カ月治療の研究と羽曳野病院の第2次研の一部のみである。国療中野病院の研究の陣頭指揮をとった馬場は、研究結果を詳細に報告し、諸外国の成績と比較し論説を加えているが、

①排菌は糖尿病合併の有無・年齢の差なく4カ月までに100%菌陰性化し、

②薬剤副作用の出現は3カ月以内に多くみられ、SM・PZAによると思うものが多く、

③胸部レ線経過では一時的な増悪が少数例にみられるが予後良好であること、および6カ月治療終了後も、他の長期治療を行った症例と同じパターンで改善が進むこ

と、

④再発（再排菌）は、1年余りの追跡しえた97例中3（3.1%）であり、

⑤再排菌の時期は、治療終了後5カ月目に2、9カ月目に1であり、再発時の菌はいずれも薬剤に感性であり、

⑥再発は、NTA重症度、治療開始時の菌量、菌陰性化の速度、空洞の大きさには無関係であったとし、最後に転医により不必要な治療が再開されていた例があったのは残念であると結んでいる。当時、短期治療に不安を抱く多くの結核医に勇気を与えた意味でも本研究は大いに価値あるものであったと思われる。

昭和53年以後は、長崎大¹⁸⁾¹⁹⁾、結核予防会²⁰⁾の菌陰性例も含む比較的軽症非空洞例に対する短期治療の報告もみられ、56年には山本の肺結核短期治療の特別講演²¹⁾、前後して日本結核病学会治療委員会より「肺結核化学療法の間期間に関する見解」²²⁾が示されるなど、この頃には結核治療の短縮される方向づけがなされたといえる。諸外国の成績も参考にされたとは思いますが、もはや結核臨床医はRFP・INH主軸の処方卓越した効果には誰も疑問をさしはさむ余地はなく、かくて昭和61年（1986年）、結核医療の基準が改正され²³⁾、初回治療では9～12カ月が標準方式とされたことは周知のとおりである。諸外国に比しなお期間は長いがとに角、見切り発車をして歩みながら考えてきた短期治療の成績を基盤に医療基準が改められたことは、4半世紀ぶりの快挙であった。ここで過去の主な報告から短期治療後の再発についてreviewするとともに問題点を整理し、若干の私見を述べることにする。

短期治療後の再発

わが国における過去の主な報告とその再発率を一覧したのが表1である。表左端は引用文献番号である。処方・期間欄のSはSM、HはINH、RはRFP、EはEB、PはPAS、ZはPZA。頭の数字は月数。S₂とあるのはSM週2回投与、-6SHRとは菌陰性化後6カ月使用を示す。処方右の数字は治療終了後追跡可能であった症例数。再発欄の時期は治療終了後再排菌の起こるまでの期間。備考欄のSは喀痰塗抹検査、Cは培養の結果でCのみの記載は原著からは塗抹の結果が不明のものである。Ⓢは感性菌、Ⓡは耐性菌、?は耐性不明。最右端の良、不良、死は再治療後の予後である。出来る限り左欄に並べてその症例の情報を記したつもりであるが、判断し難い箇所があればお許し願いたい。

1) 再発の定義

BMRC、BTAはそれぞれの立場で再発を定義しているが、共通点はある期間に2回以上10コロニー以上の菌が培養で陽性にえられたときとしている³¹⁾³²⁾。わ

が国はその点を考慮しながらも、微量菌1回のみ証明でも取り上げているものも一部にはあるが多くは20コロニー以上のもので、回数は1回でも再発としている。たとえ培養³³⁾陽性でも1回きりであれば無治療で良好に経過する場合もあることは、国療化研の症例²⁸⁾が物語っているが、³⁴⁾の陽性菌がえられた時点で再度培養結果待ちというのは主治医としても不安である。これに関連して筆者は³³⁾³⁴⁾陽転時の菌量を20コロニー以下と以上に分け、排菌回数と胸部レ線上的悪化の有無、さらに外科的に切除された病巣内結核菌培養所見とを組み合わせ経過を検討し、1回きりの20コロニー以下の場合、その菌がたとえ薬剤に耐性を示したとしても結果的には塗抹陽性培養陰性菌の排出と同様、臨床的には重大な悪化と考える必要はなく、大量排菌の場合はその後排菌を重ねることが多いので、重大な悪化とした。したがって微量排菌では再度培養結果の出るまで観察、大量排菌では1回でも再発としてよいと思われる。

2) 再発の時期

短期治療後に起こる再発には、治療終了後1年以内に起こるearly relapseと2年以後に起こるlate relapseがあることは、既に多くの報告者²⁷⁾³⁵⁾³⁶⁾が述べている。表1の再発例中、判断し難い1を除いた79の治療終了後再発までの期間をまとめてみると表2のとおりである。1年以内が51.9%、2年以上が43.0%、1～2年の間が5.1%と低く確かに二峰性を示している。そんなに細かく分ける必要もないが、筆者の印象では6～8カ月頃と3年前後にピークがあり、その後散発的に起こるものと3群があるようである。

early relapseは治療期間が短すぎたためのようにも思えるが、長期治療例のrelapseも同じようなパターンで起こるので³⁰⁾³⁵⁾、early relapseが必ずしも治療期間と関係があるかどうか。early relapseを起こすものとlate relapseを起こすものと、さらに数年後に起こすものと、どこに相違があるのか、その検討ははなはだ容易ではない。治療終了後いつ頃までに起こるrelapseまでを治療期間と関連づけて考えるべきか、臨床的な分析での解決は全く不可能と思われる。

3) 再発時の菌

短期治療では終了後に再発を起こしてもその菌は薬剤に対して感受性を保っており、再治療も前回と同一処方容易に治療目的が果たせることが利点であるとされている。表1で示した再発例の菌をみると、80中54（67.5%）が感性菌であり、14（17.5%）がSM、INH、RFP、EBのいずれか1～3剤に耐性、12（15.0%）は不明である。検査実施68中54（79.4%）は感性であるので再発例の80%は感性を保ったままといつてよい

表1 わが国における短期治療後の再発

文献No.	報告機関	処方・期間、追跡症例数	追跡期間	再 発		
				例数と%	時 期	備 考
4	羽曳野病院 (1次研)	3 SHR/3 S ₂ HR/6 HP 95	~28月	0		
10	同上 (2次研)	3 SHR/3 S ₂ HR/3 HP 57 /3 HR/3 HP 35 3 H 31 終了 10 } 133	~36月	2 (1.5)	8カ月 8カ月	SIV C# ⑤ 良 SVI C# ⑤ 良
11	同上 (3次研)	2 SHRZ/3 S ₂ HR/3 HR } 51 /6 HR	~28月	1 (2.0)	4カ月	C# H-® 不良
16	国療 中野病院	3 SHR/3 S ₂ HR 34	~18月	2	5カ月	3例とも⑤ 良
17		2 SHRZ/4 HRZ 31		1 (3.1)	6カ月	
	2 EHRZ/4 HRZ 32	0		9カ月		
24	同上 (1次研)	12 HRE 73	9年	3 (4.1)	4年 5年	SVIII C# ⑤ 良 SVII C# ⑤再々発
		18 HRE 74	8年	1 (1.4)	6年 2年4カ月	S+C? SVC# ⑤ 良
25	同上 (2次研A)	3 SHR/3 S ₂ HR 80 2 SHRE/4 HRE 85 2 SHRZ/4 HRZ 88 2 HREZ/4 HRZ 88 } 341	6年	4 (5.0) 4 (4.7) 4 (4.5) 1 (1.1)	全体として 1年以内9 2年 2 5年 1 6年 1	2例を除き⑤ (他に微量排菌 あり 5)
26	同上 (2次研B)	9 HRE 27 1 SHRE/8 HRE 28 3 SHR/6 S ₂ HR 11 2 HREZ/7 HRZ 25 } 91	5年~	2 } 1 } 4 1 } (4.4) 0	6カ月 6年 6カ月 2年	1例E-® 3例⑤ 良好
27	同上	-6 SHR 60 6 HRZ 87 6 SHR 35 -6 HRZ 22 } 204	~5年	1 } 2 } 5 2 } (2.5) 0	3年9カ月 6カ月 3年6カ月 12カ月 1年3カ月	⑤ 良 ⑤ 良 ⑤ 腸結核・死 ? 良
12	国療化研 (19次・ 20次A)	3 SHR/-6 S ₂ HR 116	3年	4 (3.4)	5カ月	C+⑤ 良
13					2年9カ月	C+⑤ 良
					2年11カ月 3年1カ月	C+⑤ 良 C+21? 良
14	同上 (21次研)	3 SHR/-6 S ₂ HR 128 -12 S ₂ HR 124	3年	3 (2.3) 0	7カ月 6カ月 4年2カ月	⑤ 良 ⑤ 良 ⑤ 良
28	同上 (22次研)	2 HRZ/-6 HRE 23 6 HRZ/-6 HRE 25 -6 HRE 18 } 66	1年	1 } 1 } 3 1 } (4.5)	12カ月 12カ月 6カ月	C#? 無治療 良 C+1? 無治療 良 C+⑤ 良
15	療 研	6 S ₂ HR/3 HR/3 H 76 or 終了 } 151 6 S ₂ HR/6 HR 75	24~27カ月	1 } 3 } (2.0) 2 }	26カ月 10カ月 ?	C+? 結核死 C+ ^H R-® 良 C+? 良
18	長崎大2内	9 HRE 63	2年	1 (1.6)	6カ月	C#⑤ 良
19	長崎大2内	1 SHRE/2 S ₂ HRE/6 HRE 43	~3年	0		
29	結核予防会 複十字病院	6 HR/3 H 278 (非空洞例・菌陽性21.6%)	3~10年 平均54カ月	3 (1.1)	10カ月 1年5カ月 2年4カ月	C+50 ⑤不規則治療で さらに悪化 C+? 良 C+16? 良
30	羽曳野病院	2~6 SHR/HR or 340 2~3 SHRZ/HR 89 2~6 SHRE/HR or 7 } 502 3~6 HRE/HR or 52 1~3 SHR/他 14 (何れも9~12カ月治療)	0 47 ~1年66 ~3 141 ~5 82 ~10 112 10~ 44	一度も追跡 できなかつ た47を除く 455中31 (6.8%)	1年以内13 1~ 2 2~ 9 3~ 4 5~ 1 6~ 1 7~ 1	⑤20®9?2 糖尿病合併例は再 発時耐性菌であり、 予後不良となる頻 度が高い

表2 再発の時期

治療終了後						計
～1年	1～	2～	3～	4～	5～	
41 (51.9)	4 (5.1)	17 (21.5)	7 (8.9)	2 (2.5)	8 (10.1)	79 (100)

表3 再発80例の再排菌の耐性の有無

感性	耐性	不明	計
(79.4)	(20.6)	12 (15.0)	80 (100)
54	14		
(67.5)	(17.5)		
(100)			
68			

であろう。

しかし20%は耐性菌によるものであることも無視しうるものではない(表3)。このことは望月³⁵⁾、山崎³⁷⁾も述べているが、糖尿病合併例に耐性菌再発例が高率のようであるとしている。感性菌は薬剤で殺されるが、少数ながらもともと存在した耐性菌はそのまま病巣内に包埋されるが、糖尿病患者は体内での処理能力不足のため生き残り再発源となることが多いのではあるまいか。persistersを封じ込むには個体の免疫力が関与することは、近藤³⁸⁾、豊原³⁹⁾の実験的研究でも示されているところである。糖尿病合併例にみられるこの現象は、短期治療の研究の初期は糖尿病合併例を対象から除外されていたために、この点に気づくことが遅れたのではあるまいか。糖尿病合併例の再治療の予後は悪く難治化に移行することが多いので、再発させないために初回治療の時点から強力な処方考慮すべきであることを強調したい。

ともあれ、再発には、early relapseとlate relapseがあるとともに、感性菌によるものと耐性菌によるものがある。この場合early relapseは感性菌に、late relapseは耐性菌によるものが多いという簡単なものでもなさそうである。強力処方によっても感性菌が再出現してくるのは、菌が薬剤の達しえないところにあった場合、あるいは薬剤にふれても無関心でいる菌があるのでは、と馬場は推測しているが、いかなる場所に生存するいかなる菌であろうか。金井も、再発の原因となるpersistersの性格こそ最大の関心事であるとしている⁴⁰⁾。

4) 再発の要因と予後

再発の原因については多くの研究者によって検討され

たが、その要因の分析は臨床的には不可能であった。国療化研第27次研の望月³⁵⁾の報告に言いつくされているとあってよい。すなわち、治療当初の菌量、菌陰性化の速度、治療終了時の空洞の性状、塗抹陽性培養陰性菌の排出の有無などとの関係も全く見出しえない。糖尿病合併例を含めた多くの例で検討した場合でも空洞壁の性状別には関連なく、むしろ被包乾酪巣群を有する症例がクセ者の感じである³⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾。糖尿病のコントロールの良否は治療成績には関係はないが、再発時にはコントロールを著しく乱しているものが多い。糖尿病に限らず免疫能の低下を来す疾患を有するものは、基礎疾患の管理が大切であることはいうまでもない。

結局、再発の要因は不詳であって、多くの報告者が指摘するごとく生活の乱れ(基礎疾患管理の不適正も含めて)という以外なく、とくにlate relapseは初発病時と同様な条件が加わった場合に起こるのであろう。

治療が短すぎたためと思われるearly relapseも、これを防ぐために治療の延長を考慮するとした場合も、年間1%程度の全再発例の半分、つまり0.5%の症例に対してであって、残る99%の不必要な例に余分な治療を行うことになることを考えねばなるまい。再発後の予後は再発時の排菌量と耐性の有無、それに胸部レ線上の悪化の有無の組み合わせで決定されるようである。望月³⁵⁾によればINH、RFP両剤感性であれば良好、INH耐性の場合54.5%が、RFP耐性の場合63.6%が、両剤耐性では80.0%が持続排菌例となるという。再治療開始時の耐性の有無により予後の良否が決定されることは諸家の一致した事実である⁴³⁾⁴⁴⁾。

したがって、再治療開始時には耐性があることも考慮して、最初2カ月はSM、INH、RFPの他に1剤は必ず未使用薬を加えた処方を用いたいものである。結核を治癒さすのは初回治療時と、その症例にとって最初の再治療時の2回のチャンスしかないと思われるからである。INH、RFP両剤耐性のある大量菌がレントゲン上の悪化を伴って出現してきた再発例は予後不良である。思い切った処方の変更と時期を逸せぬ外科治療を躊躇してはならない。

5) 再発率

短期治療後の再発率がどれ位かということは最も関心

表4 再発率

	追跡期間	
	3年以内	5～9年
例数	1067	783
再発	20 (1.9)	26 (3.3)

事である。表1の多くの報告は対象と処方内容と追跡期間に相違はあるが、一括してまとめてみたのが表4である。結核予防会²⁹⁾のは非空洞軽症例を対象としているため、羽曳野³⁰⁾のは再発例が集められたというバイアスが懸念されるため除いたものであるが、3年以内の追跡群1067中20(1.9%)、5～9年の追跡群783中26(3.3%)の再発率であった。予防会のは平均54カ月の追跡で1.0%、羽曳野の症例のうち全く追跡不能例を除き算術計算でみると455中31(6.8%)が10年間に再発があったことになる。昭和50～55年に短期治療を受けた症例の再発はおおむねこの程度と考えて大きな誤りはないであろう。

ところで一つ気になる問題がある。それは第67回結核病学会総会において「標準治療の長期的予後」が要望課題として取り上げられているが、これに4演題が応募され、今のところ抄録が入手したのみの段階であるが、予防会複十字病院と羽曳野病院から同じく昭和60年に治療を受けた症例の5年間の追跡(計350例)成績が出されているが、再発率は0.7～1.4%と前述の3年以内の平均再発率より低い値を示している。学会発表時に訂正されるかもしれないが、報告者2人にきくと再発はきわめて少ないということである。ほぼ同じ処方を、同じ期間受けた患者でも、治療を受けた年代によって再発率が異なってくるのであろうか。一般国民の所得向上、週休2日制など労働時間の短縮、食生活の向上などの社会生活環境の改善が、個体にとってうおいのある恵まれた状態を招き、それが一たん治療をうけた患者の再発率をも低下させる方向に働いているのであろうか。表1の症例は昭和50年代の前半の、今回は60年の患者であって、わずかに数年余りの差であるが、結核は文字どおり現実の社会的背景に影響され静かな動きをみせているのかもしれない。再発してくるような症例は服薬が不規則であったもの、生活の乱れを来したものに限られてきているのであろうか。

6) PZAの使用

PZAは外国では高く評価されているにもかかわらず、わが国では昭和30年代比較的長期間1日2.0g使用した当時副作用に悩まされた苦い経験から未だに偏見とも

いえる感覚が根強く残り好まれない薬剤となっている⁴⁵⁾。99%成功するSM, INH, RFP治療の不足分1%を補うために無理をしてまで副作用の多いPZAを使わなくてもとの考えがあるようであるが、量より質の向上(半休止菌を滅菌する)を目指す治療が大切であろう。PZAを積極的に使用した研究¹¹⁾²⁶⁾³⁰⁾では菌陰性化が速い点をあげ、何かの薬剤に耐性があったり、一時的にせよRFPが使えなかった症例や糖尿病合併など悪条件をもつ症例には有用としている。PZAを加えても菌陰性化の速度も再排菌率も変わらぬとの報告⁴⁶⁾もあるが、治療開始2カ月目の菌陰性化率を菌量別にSM, INH, RFP群とPZAを加えた群と比較すると、培養+以下群では差はないが、++以上の大量排菌群では74～78%に対して94%と明らかに差があるとの報告¹¹⁾、PZAを加えた群での長期追跡89中再発0の報告³⁰⁾は単なる偶然であろうか。治療開始時、排菌量の多い、そして再発時には耐性をもっており予後不良となる確率の高い糖尿病合併例には、副作用が出現すれば中止するとの考え方でよいから、初回治療の最初2カ月はぜひ使用したいものである。1.2g、2カ月ならば、85～90%は使用可能である。

〔附〕小児結核の短期治療

小児結核に対しても短期治療が実施されている^{47)～50)}。乳幼児期に治療をうけたものが、その後の生涯の間に細胞性免疫力の低下を伴うビールス性疾患などに罹患する機会があるがその時期に、また昔からの発病のRiskが高いとされる思春期に再発を起こさぬかどうかを見きわめる必要があるとしながらも、現在のところ9～12カ月の治療は、その後の再発はきわめて低率であることを報じている。小児結核は絶対数が少ないので、短期治療の評価には全国的な規模による調査が必要であろう。

あとがき

断層撮影を含めた胸部X線写真上の病影の性状、とくに空洞残存の有無を神経質に眺めながら3～4年にわたり行う長期治療が慣習となっていた結核医にとって、突然今度は排菌さえ止まれば空洞があっても、まだまだ不安定な陰影があっても6～9カ月で治療を終了してよいといわれても、なかなかすぐには頭の切りかえは難しいことであった。筆者も昭和48年、9カ月治療に踏み切った第1例、径40×35ミリ大の内壁一部になお4ミリの厚さの乾酪物質を残した空洞残存例に治療を打ち切るには、清水の舞台から飛び降りる気持ちで、ひたすら再発のないことを胸中手を合わせて念じたものであった。もちろん、この患者は再発もなく現在でも元気である。

療研、国療化研、国療中野病院の専門家の集まりでも、最初は短期治療の研究には多くの医師の積極的な参加協

力が得られなかったと伝えられているが、結核の治療目標を、X線像から判断する病理組織学的治癒から、喀痰中の結核菌検査による細菌学的治癒に完全に切りかえることになじむまで時間を要したということである。短期で治療を終了してもそれほど再発のないことは、自ら経験を積むしか方法はなかったのである。昭和50年代の後半になって各方面から報告がなされるようになったことは前述のとおりである。

ところが結核病学会総会における短期治療に関する演題は、シンポジウム・要望課題は昭和53年から56年までの4年間はみられたが、それ以後は62年の「短期治療をめぐる」のシンポジウムのみである。一般演題で直接関係ありと思われる演題はおおよそであるが57年までは毎年5～10題みられたが、58～62年では1～3題しかなく、63年、平成元年は0、平成2年は一般演題の化学療法のセッションすらなくなっている。平成3年には糖尿病合併例の成績が管理のセッションに散見される程度である。

諸外国に遅れをとったわが国の短期治療の研究も、SM, INH, RFP 主軸の9カ月前後の治療成績が良いとわかってしまうと、もうこれでおしまいということのようである。お国柄の違いといってしまうばそれまでだが、外国では処方を変え、合剤の投与を試みたりしつつもさらに治療期間の短縮に向かって9カ月、6カ月、4カ月治療まで検討されている。

かつて Dr. Fox と話す機会があったが、彼は「RFP 以上の薬剤の発見は必要はない。現在6カ月治療で180～190回の服薬が必要だが、それを50回の服薬、3～4カ月の期間で結核を治せるようにと考えているが決して夢ではない。最も必要なのは脱落防止対策と副作用防止策を究明することであり、この2つが難しい課題とし残るであろう」と語ってくれた。

わが国においても、9カ月前後の治療は昔と比べ大変な短縮が出来たのだからとこれで満足せず、さらに6カ月、4カ月治療の可能性を、少なくともどのような症例は4～6カ月でよく、どのような症例には9～12カ月必要か、治療開始時の排菌・空洞の有無別からのみだけでなくより貪欲なきめの細かい研究を進めるべきではなかろうか。古くから結核と闘ってきた結核臨床医の多くが既に現役を退く時代を迎えようとする現状では、これ以上は望んでも無理であろうか。

一方、標準（短期）治療の長期的予後についても、多くの施設・研究機関からの5～10年間の成績の報告が期待されたが、前述のごとく第67回総会の要望課題への応募数をもみても十分ではない。わが国の人口流動の激しい現状では、治療後のfollowは高々3年位が限度のようであり、今後も長期追跡成績を多くの症例について示されることは期待し難いようである。適正治療中に悪

化を起こしたり、終了後に再発を起こす率は、今後ともそれほど高率とは思われないが、現在の強力治療下において、悪化・再発を繰り返しかえし難治化していく症例は、治療中に脱落したり、一見服薬は続けているようでも実際には不規則な服薬をしていたもの、著しく生活の乱れを来したもの、および副作用のため計画処方が進められなかった気の毒な症例に限られてくるようである。その点の防止対策と研究の必要性が今後の課題であると15年前に指摘してくれた Dr. Fox の話が思い出される今日である。

文 献

- 1) 大阪結核病学会研究会：肺結核患者の短期入院療法に関する研究（第1報）、大阪府の結核の現況、昭和44年度：97～114、1969.
- 2) 大阪結核病学会研究会：肺結核患者の短期入院療法に関する研究（第2報）、大阪府の結核の現況、昭和45年度：23～40、1970.
- 3) 大阪結核病学会研究会：大阪府における結核医療体系に関する研究—入院治療と外来治療との連けいについて—、大阪府の結核の現況、昭和46年度：61～76、1971.
- 4) 山本和男、相沢春海、笹岡明一他：肺結核の短期化学療法に関する研究（第1報）、結核、52：39～45、1977.
- 5) 肺結核化学療法の適切な継続期間の治療終了の時期：第44回日本結核病学会総会パネルディスカッション、1969.
- 6) EA/BMRC 1st study：Controlled clinical trial of shortcourse (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis, Lancet, 1：1079–1085、1972.
- 7) W. Fox：The Current Status of Short Course Chemotherapy with Particular Reference to Regimens and Mechanisms, 第53回日本結核病学会総会講演、結核、53：503～509、1978.
- 8) 島村喜久治：肺結核の短期化学療法、第53回日本結核病学会総会シンポジウム、結核、53：589～599、1978.
- 9) 亀田和彦、木野智慧光：肺結核化学療法の短期化の試み、結核、49：387～391、1974.
- 10) 山本和男、相沢春海、井上幾之進他：肺結核の短期化学療法に関する研究（第2報）、—6～9カ月治療の成績—、結核、54：467～472、1979.
- 11) 鈴木孝、嶋田正廣、山口巨他：肺結核の短期化学療法に関する研究（第3報）、—Pyrazinamideを加えた初期強化短期療法—、結核、58：459～464、1983.

- 12) 国療化研第19次・20次A研究：肺結核の短期化学療法の評価（第1報），（菌陰性化後6カ月治療の試み），結核，54：51～61，1979.
- 13) 国療化研第19次・20次A研究：肺結核の短期化学療法の評価（第2報），（菌陰性化後6カ月治療の試み），結核，58：347～353，1983.
- 14) 国療化研第21次研究：肺結核初回治療における菌陰性化後6カ月と12カ月化学療法の対照試験，結核，59：81～89，1984.
- 15) 療研．新しい治療方式と期間による短期療法の研究，結核，60：435～445，1985.
- 16) 馬場治賢，新海明彦，吾妻 洋：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），結核，53：287～294，1978.
- 17) 馬場治賢，新海明彦，吾妻 洋：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—，結核，54：29～36，1979.
- 18) 小田敏郎：肺結核の短期療法，第1報，未治療肺結核患者に対するRFP，INH，EB9カ月治療の成績，結核，55：331～339，1980.
- 19) 鈴山洋司，重野芳輝，重野秀明：未治療肺結核患者に対するRFP，EB，INH9カ月に早期にSMを加えた組合せの治療成績，結核，59：277～287，1984.
- 20) 岩崎龍郎，青木正和，木野智慧光：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，54：76，1979.
- 21) 山本和男：肺結核の短期化学療法，第56回日本結核病学会総会特別講演，結核，56：445～456，1981.
- 22) 肺結核化学療法の期間に関する見解：日本結核病学会治療専門委員会，結核，55：189～193，1980.
- 23) 結核の医療基準：厚生省告示第26号，1986.
- 24) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎他：肺結核の短期療法の遠隔成績（第1次研究）RFP，INH，EBによる1年と1年半の比較，結核，61：371～377，1986.
- 25) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎他：肺結核の短期療法の遠隔成績（第2次研究A）無作為割り当ての4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績，結核，62：329～339，1987.
- 26) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎他：肺結核短期療法の遠隔成績（第2次研究B）9カ月4方式による肺結核治療終了後5年以上の遠隔成績，結核，62：511～520，1987.
- 27) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎他：肺結核短期療法の遠隔成績（最終報告）第3次研究：6カ月療法（PZAを含む）と陰性化後6カ月療法（PZA含まず）の比較，結核，63：239～246，1988.
- 28) 国療化研第22次研究：短期化学療法におけるPZAとEBの比較，結核，59：575～580，1984.
- 29) 木野智慧光，佐藤瑞枝，岩崎龍郎他：非空洞性肺結核に対するINH・RFP2剤併用による短期化学療法（9カ月）の治療成績ならびに遠隔成績，結核，66：291～297，1991.
- 30) 亀田和彦，川幡誠一，益田典幸：糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績，結核，65：791～803，1990.
- 31) EA/BMRC study：Results at 5 years of controlled comparison of a 6 month and a standard 18 month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 116：3～8，1977.
- 32) BTA study：Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic Association (third report), Lancet, 1-8179：1182～1183，1980.
- 33) 亀田和彦：肺結核初回治療例の菌陽転例における耐性ならびにその臨床的経過，結核，37：664～671，1962.
- 34) 亀田和彦：肺結核の悪化について，結核，49：253～258，1974.
- 35) 国療化研第27次B研究：INH，RFPを主軸とする化学療法の再排菌の検討，結核，62：265～280，1987.
- 36) 亀田和彦：肺結核の再発について，結核，58：73～80，1983.
- 37) 山崎正保：今日の肺結核症の治療と菌陰性化失敗例について，綜合臨床，34：190～195，1985.
- 38) 近藤螢子，金井興美：結核化学療法終了後における再発防止を目的とした免疫増強剤使用の検討，結核，55：411～414，1980.
- 39) 豊原希一：マウス実験結核症による短期化学療法のモデル実験，結核，54：369～374，1979.
- 40) 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，53：557～567，1978.
- 41) 亀田和彦：胸部X線検査の位置づけ，第58回日本結核病学会総会シンポジウム，結核，化学療法強化をめぐる，結核，58：501～504，1983.
- 42) 長澤誠司：結核化学療法の現状と展望，第59回日本結核病学会総会特別講演，結核，59：499～508，1984.
- 43) 亀田和彦，川幡誠一：糖尿病合併肺結核に対する化学療法，結核，61：413～423，1986.
- 44) 第63回日本結核病学会総会シンポジウム：治療困難な肺結核の対策，結核，63：719～741，1988.
- 45) 第60回日本結核病学会総会シンポジウム：ピラジナマイドをめぐる最近の話題，結核，60：585～603，

- 1985.
- 46) 国療化研第26次A研究：PZAを加えた初期強化短期化学療法，結核，61：363～369，1986.
- 47) 井上寿茂，豊島協一郎，林田道昭他：小児結核の短期化学療法，日本小児科学会雑誌，88：944～950，1984.
- 48) 田村奈保美：小児結核の短期化学療法，結核，58：625～630，1983.
- 49) 上河原奈保美，上芝幸雄：小児結核の短期化学療法とその一部の遠隔成績，結核，63：157～166，1988.
- 50) 第23回日本小児呼吸器疾患学会シンポジウムI，小児結核の現状と問題点—特に治療を中心に，日本小児呼吸器疾患学雑誌，2（1）：48～56，1991.