

初 回 4 者 併 用 療 法

稲 垣 博 一・山 本 正 彦

名 古 屋 大 学 第 一 内 科

石 下 泰 堂

名 古 屋 第 一 日 赤 病 院

広 瀬 久 雄

名 古 屋 第 二 日 赤 病 院

矢 崎 正 康

県 立 尾 張 病 院

大 井 薫

県 立 愛 知 病 院

受 付 昭 和 43 年 8 月 9 日

THERAPEUTIC EFFECTS OF FOUR-DRUG-COMBINATION THERAPY
FOR PREVIOUSLY UNTREATED TUBERCULOSIS PATIENTS*Hirokazu INAGAKI, Masahiko YAMAMOTO, Yasutaka ISHIOROSHI,
Hisao HIROSE, Masayasu YAZAKI and Kaoru OOI

(Received for publication August 9, 1968)

The therapeutic effects of four-drug-combination therapy for previously untreated cavitary tuberculosis patients were compared with those of three-drug-combination therapy.

Streptomycin, PAS, INH and ethambutol or ethionamide were employed for the four-drug-combination therapy, and streptomycin, PAS and INH for the three-drug-combination therapy.

Each of the two groups consisted of 16 cases with similar background factors. Comparison of the therapeutic effects were made after 6-month-treatment.

The four-drug-combination therapy has a tendency to be superior to the three-drug-combination therapy in respect to improvement of cavity, but the sputum conversion rate was nearly equal in the both groups. This superiority of the four-drug-combination therapy was more marked in the far advanced cases than in moderately advanced cases.

緒 言

近年の肺結核症の初回治療成績のうち、菌陰性化率は極めて高率であり、療研¹⁾の成績も、我々の成績²⁾でも

良好な結果が得られている。しかしながら一方X線上の改善、特に空洞の改善は必ずしも十分でなく、非硬化壁空洞においても、大空洞あるいは多房空洞においても、改善の不十分さが見られる。我々はSM+INH+PAS併

* From First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine, Showa-ku, Nagoya, Japan.

用療法に、TH または EB を加えた 4 者併用療法を行なうことにより、治療効果を更に高めうるかを検討した。

研究 方法

対象および治療方式

A. 4 者併用治療群

昭和 42 年度入院の未治療肺結核患者で、治療開始時排菌陽性の有空洞例のうち、SM 1 日 1g 週 2 日、INH 1 日 0.4g 分 2 毎日、PAS 1 日 8g 分 3 毎日投与のいわゆる普通 3 者併用療法に EB 1.0g 分 1 毎日（最初の

2 カ月間）その後 EB 0.5g 分 1 毎日の 4 者併用を 6 カ月間以上継続した 9 例と、上述の普通 3 者併用療法に TH 0.5g 分 3 毎日の 4 者併用を 6 カ月間以上継続した 7 例の合計 16 例である。

B. 3 者併用治療群

4 者併用治療群と同時期の未治療肺結核患者で SM 1 日 1g 週 2 回、INH 1 日 0.4g 分 2 毎日、PAS 1 日 8g 分 3 毎日投与の 3 者併用療法を行なつた症例の中から、治療開始時の排菌量、学研基本型、病変の拡り、空洞の型、数、大きさ、年齢その他の背景因子をできるだけ近

Table 1. Background Factors of the Cases (No. 1)

| Four-drug-combination | | | Drug added | Three-drug-combination | | |
|-----------------------|-----|---|------------|------------------------|-----|---|
| Age | Sex | Type of lesion* | | Age | Sex | Type of lesion |
| 44 | m | B ₂ Ka ₃ | TH | 30 | f | B ₂ Ka ₃ |
| 28 | f | B ₂ Ka ₃ | EB | 30 | m | B ₂ Ka ₃ |
| 23 | m | B ₂ Ka ₃ | TH | 23 | m | B ₂ Ka ₃ |
| 60 | m | BC ₂ Ka ₃ | EB | 42 | m | BC ₂ Ka ₃ |
| 31 | m | BC ₂ Ka ₃ | TH | 31 | m | B ₂ Ka ₃ |
| 32 | m | CB ₃ KzKa ₂ Ka ₂ Ka ₁ Ka ₁ | EB | 34 | m | BC ₂ KzKx ₃ Ka ₁ Ka ₁ |
| 34 | f | BC ₂ Ka ₂ Ka ₁ | TH | 19 | f | BC ₂ Ka ₂ Ka ₂ |
| 21 | m | BC ₃ Ka ₂ Ka ₂ Ka ₁ | EB | 14 | f | BC ₃ Ka ₂ Kc |
| 36 | m | B ₂ Ka ₃ Ka ₃ | EB | 28 | f | BC ₃ Ka ₃ Ka ₃ Ka ₂ |
| 33 | m | BC ₂ Kc | EB | 35 | f | BC ₂ Kc |
| 27 | f | B ₂ Kc | TH | 32 | m | B ₂ Kc |
| 26 | m | B ₂ Kc | TH | 21 | f | B ₂ Kc |
| 33 | m | BC ₂ Kc | EB | 30 | m | BC ₂ Kc |
| 16 | f | B ₂ Kb ₃ | TH | 37 | f | B ₂ Kb ₃ |
| 22 | f | B ₂ Kd ₃ | EB | 20 | m | B ₂ Kb ₂ |
| 25 | m | BC ₂ Kb ₂ | EB | 28 | m | B ₂ Kb ₂ |

* According to "Gakken" classification of pulmonary tuberculosis

Table 2. Background Factors of the Cases (No. 2)

| | Four-drug-combination | | | | | Three-drug-combination | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|------------|--------------|-----------|-----------|------------------------|------------|--------------|-----------|---------|
| | Male | | Female | | | Male | | Female | | |
| Sex | 11 | | 5 | | | 9 | | 7 | | |
| Age | ~19 1 | 20~29 7 | 30~39 6 | 40~ 2 | | ~19 2 | 20~29 5 | 30~39 8 | 40~ 1 | |
| NTA | Mod. ad. 8 | | Far ad. 8 | | | Mod. ad. 8 | | Far ad. 8 | | |
| Classif. Basic Les. | B 8 | | BC 7 | CB 1 | | B 9 | BC 6 | CB 1 | | |
| Extent | 1 0 | | 2 14 | 3 2 | | 1 1 | 2 12 | 3 3 | | |
| Type of Cav. | Ka 16 | Kb 2 | Kc 4 | Kd 1 | Kz 1 | Ka 13 | Kb 3 | Kc 5 | Kx 1 | Kz 1 |
| Max. Size of Cav. | 1 4 | 2 6 | 3 9 | c, z 5 | | 1 2 | 2 6 | 3 9 | c, z 6 | |
| TBB Smear | + 15 | | - 1 | | | + 16 | | - 0 | | |
| TBB Culture | + 6 | | ++ 5 | +++ 4 | ++++ 1 | + | ++ 6 | +++ 5 | ++++ 0 | |
| Cases with Primary Drug Resistance | 3 | | | | | 2 | | | | |

似させた症例を16例選び対象とした。

16組の症例の一覧表は表1に示すごとくであるが、これをまとめると表2に示すごとく、性は4者群では男11例、女5例、3者群では男9例、女7例である。年齢は4者群では10歳代1例、20歳代7例、30歳代6例、40歳代1例、60歳代1例、3者群では10歳代2例、20歳代5例、30歳代8例、40歳代1例である。NTA分類では4者群、3者群とも同数で、MAが8例、FAが8例である。学研基本病型は4者群ではB型が8例、BC型が7例、CB型が1例、3者群ではB型が9例、BC型が6例、CB型が1例である。拡りは4者群では2が14例、3が2例、3者群では1が1例、2が12例、3が3例である。空洞型は4者群ではKa 16コ、Kc 4コ、Kb 2コ、Kd 1コ、Kz 1コ、3者群ではKa 13コ、Kc 5コ、Kb 2コ、Kx 1コ、Kz 1コである。空洞数は単数12例、複数4例で、4者群、3者群共に同数である。最大空洞の大きさは4者群では1が4コ、2が6コ、3が9コ、c~zが5コである。3者群では1が2コ、2が6コ、3が9コ、c~zが6コである。結核菌の塗抹は4者群では16例中15例が陽性であり、3者群では16例中16例全部が陽性である。培養は4者群、3者群、どちらもすべて陽性であるが、培養が11以上のものは4者群では16例中10例、3者群では16例中11例である。耐性は全例に施行されたが、SM、PAS、INHのいずれかに耐性を示したものは、4者群では16例中3例にあり、その内訳はSM 20mcg 完全耐性1例、PAS 10mcg 不完全耐性1例、INH 1mcg 完全耐性1例である。3者群では16例中2例に耐性を示し、その内訳はINH 1mcg 完全耐性1例、INH 0.1mcg 完全耐性1例である。以上初回治療に重要な影響を与える年齢、NTA、学研基本病型、空洞型、最大空洞の大きさ、菌量、耐性などは両群はほとんど同じであると考えられる。

臨床成績

1. 喀痰中の結核菌の推移

喀痰中の結核菌の陰性化は両群共に良好であり、表3に示すごとく、6カ月の時点では両群共全例が陰性化し

Table 3. Bacteriological Findings of Sputum during Treatment

| | Before treatment | Months after treatment | | | | | | |
|------------------------|----------------------|------------------------|----|----|----|----|----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| Four-drug-combination | No. smear positive | 15 | 11 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | No. culture positive | 16 | 13 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | No. culture negative | 0 | 3 | 9 | 14 | 16 | 16 | 16 |
| Three-drug-combination | No. smear positive | 16 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| | No. culture positive | 16 | 10 | 6 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| | No. culture negative | 0 | 6 | 10 | 13 | 13 | 15 | 16 |

Table 4. The Course of Basic Lesion

| | | After 3-month-treatment | After 6-month-treatment |
|------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | Four-drug-combination | Markedly improved |
| | Moderately improved | 1 | 8 |
| | Slightly improved | 13 | 8 |
| | Unchanged | 2 | 0 |
| Three-drug-combination | Markedly improved | 0 | 3 |
| | Moderately improved | 4 | 4 |
| | Slightly improved | 11 | 8 |
| | Unchanged | 1 | 1 |

Table 5. The Course of Cavity (As a whole*)

| | Four-drug-combination | Three-drug-combination |
|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Markedly improved | 0 | 2 |
| Moderately improved | 7 | 3 |
| Slightly improved | 9 | 5 |
| Unchanged | 0 | 6 |
| Total | 16 | 16 |

* If several cavities are found in one case, evaluation of the course of cavity as a whole is made by calculating the average point of finding of several cavities.

Table 6. The Course of Cavity

| | Four-drug-combination | Three-drug-combination |
|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Markedly improved | 1 | 2 |
| Moderately improved | 11 | 4 |
| Slightly improved | 10 | 7 |
| Unchanged | 2 | 10 |
| Cavity closed | 14 | 6 |
| Remained open | 10 | 17 |
| Total | 24 | 23 |

たが、1~2カ月の成績は3者群、3カ月後は4者群が優れていた。

2. 胸部X線像の推移

1) 学研基本病変の経過

表4に示すごとく、3カ月の時点では、4者群では2aは1例、2bは13例、3は2例、3者群では2aは4例、2bは11例、3は1例と4者群の方が3者群に比べて、改善がやや悪い。6カ月の時点では4者群は2aが8例、2bが8例、3者群は1が3例、2aが4例、2bが8例、3が1例と両群共同様様に改善を示している。両群共改善の様式においては差がない。

2) 空洞の経過、空洞閉鎖の有無

表5に示すごとく、6カ月後の症例

ごとの空洞の総合経過は、4者群では16例中2aが7例、2bが9例、3者群では1が2例、2aが3例、2bが5例、3が6例と4者群の方が2a、2bが多く、3者群では3が6例ある。すなわち空洞の経過は4者群の方が3者群より良好である。また個々の空洞の経過でも、6カ月の時点で4者群では24コ中2a以上12コ、2bは10コ、3は2コ、3者群では23コ中2a以上6コ、2bは7コ、3は9コであり、空洞閉鎖率は4者群では58.3%、3者群では26.1%と4者群の方が3者群より良好である。

3) 全X線所見の経過

6カ月後の全X線所見の経過は表7に示すごとく、4者群では16例中X_{2a} 7例、X_{2b} 9例でX₃はなく、3者群ではこれに対してX₁ 2例、X_{2a} 3例、X_{2b} 6例、X₃ 5例で4者群の方が3者群より良好である。

3) pair間の比較

4者群と3者群とをmatched pairにしたおのおのの症例につき、pair間の優劣を、菌の推移と胸部X線改善度を指標にして総合判定した場合の4者群の方が3者群に比べて優れていると判定したものは、16例中10例、3者群の方が4者群に比べて優れていると判定したものは16例中6例であり、4者群の方がやや優れている。

4) NTA分類別の比較

以上のごとく4者群の方が3者群より空洞経過を中心とする治療効果では良好であつたので症例をNTA分類別に分類して、6カ月後の全X線経過を比較した。表8に示すごとくFAでは4者群には8例中X_{2a} 2例、X_{2b} 6例でX₃はなく、これに対して3者群にはX_{2a} 1例、X_{2b} 3例、X₃が4例みられ、4者群の方が3者群に比べて成績は良好であつた。一方MAでは4者群と3者群との差はみられなかつた。

5. 併用薬剤別の比較

併用薬剤別の効果を比較すれば以下のごとくである。6カ月後の全X線経過をEB併用群とTH併用群とに分けて検討すると、表9に示すごとく、EB併用群では4者群の方が3者群より優れた成績を示し、TH併用群では4者群と3者群に差はみられない。次に併用薬剤別空洞閉鎖の有無で比較すれば表10に示すごとく、6カ月後の空洞閉鎖に関しては、EB、THの薬剤別に

は差がなく、4者群の方が3者群に比べて閉鎖率が高い。

6. 副作用

TH服用後胃腸症状を示すものが2例あつたが中止しなればならない程でなく、服用を続けた。肝機能、視野検査等に異常を認めるものは全例になかつた。

Table 7. Course of Total X-ray Findings* (After 6-month-treatment)

| | Four-drug-combination | Three-drug-combination |
|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Markedly improved | 0 | 2 |
| Moderately improved | 7 | 3 |
| Slightly improved | 9 | 6 |
| Unchanged | 0 | 5 |
| Total | 16 | 16 |

* Total X-ray findings include basic lesions and cavity.

Table 8. The Course of Total X-ray Findings of Moderately and Far Advanced Cases (After 6-month-treatment)

| | Far advanced | | Moderately advanced | |
|---------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| | Four-drug-combination | Three-drug-combination | Four-drug-combination | Three-drug-combination |
| Markedly improved | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Moderately improved | 2 | 1 | 5 | 2 |
| Slightly improved | 6 | 3 | 3 | 3 |
| Unchanged | 0 | 4 | 0 | 1 |
| Total | 8 | 8 | 8 | 8 |

Table 9. The Course of Total X-ray Findings of the Cases Treated with Ethambutol and Ethionamide (After 6-month-treatment)

| | Four-drug-combination including EB | Three-drug-combination | Four-drug-combination including TH | Three-drug-combination |
|---------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|
| Markedly improved | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Moderately improved | 4 | 0 | 3 | 3 |
| Slightly improved | 5 | 2 | 4 | 4 |
| Unchanged | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Total | 9 | 9 | 7 | 7 |

Table 10. The Course of Cavity of the Cases Treated with Ethambutol and Ethionamide (After 6-month-treatment)

| | Four-drug-combination including EB | Three-drug-combination | Four-drug-combination including TH | Three-drug-combination |
|---------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|
| Markedly improved | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Moderately improved | 7 | 0 | 4 | 4 |
| Slightly improved | 6 | 4 | 3 | 4 |
| Unchanged | 2 | 9 | 1 | 0 |
| Cavity closed | 8 | 3 | 6 | 3 |
| Remained open | 8 | 12 | 2 | 5 |
| Total | 16 | 15 | 8 | 8 |

考 案

初回治療における SM, PAS, INH 3 者併用治療による効果は、その菌の陰性化率は 80 数 % から 90% に達する事実が明らかにされている。しかしこれらの残りの 10% 近くをいかに治療するかが初回治療における残された重要問題である。特に NTA 分類の中等度以上進展以上の未治療肺結核症には諸家によつていわゆる強力化学療法がいろいろと試みられている。田村³⁾は初回治療で普通 3 者と普通 3 者に TH を加えた 4 者併用療法を試みて 4 者併用療法が、普通 3 者よりも喀痰中の結核菌の陰性化、X 線像の改善および臨床症状の推移のいずれの点よりみてやや優れていると報告している。また内藤⁴⁾らは初回治療に 4 者または 5 者併用療法を行なつて良好な成績をあげている。

しかし TH, EB を含めた二次薬は副作用が高率にみられ、また治療費の点からも全例について容易に行なうべきでないことは明らかで、4 者併用を行なう対象を選択することが重要である。我々の成績では、FA では 4 者群と 3 者群との間に改善の差がみられたが、MA では 4 者群、3 者群はあまり変わらない。すなわち MA では普通 3 者で十分に治療効果があり、4 者治療の必要はあまりない様に思われる。しかし FA の中には 4 者併用を行なつた方が 3 者併用より良好な成績が期待しうるのであると思われる。TH と EB の比較については、我々の研究では例数が少なく、結論を得られないが、EB 併用の方がより優れているとの印象を得ている。以上の

我々の成績は症例数が誠に少なく断定的な結論は得られないが、初回高度進展例に SM, PAS, INH に EB または TH を加えた 4 者療法を行なうことを、今後組織的に多数例で検討する必要性を示した一つの pilot study としては有意義のものと言えよう。

総 括

未治療の有空洞肺結核患者に SM・INH・PAS 普通 3 者併用を 6 カ月継続した 16 例と普通 3 者 + TH あるいは普通 3 者 + EB の 4 者併用と 6 カ月継続した 16 例の治療効果を比較した結果、次の成績を得た。

1) SM・INH・PAS 普通 3 者併用より普通 3 者 + TH あるいは普通 3 者 + EB 4 者併用療法が、空洞の改善においてやや優れていた。

2) 4 者併用の成績は 3 者併用に比して、NTA 分類中等度進展例においてより、高度進展例において優れた成績を示した。

本論文の要旨は昭和 43 年 4 月の第 43 回結核病学会において報告した。

薬剤を提供されたシオノギ製薬、科研化学に深謝する。

文 献

- 1) 国立療養所共同研究班：日胸，22：791，昭 38.
- 2) 日比野進他：日結研，昭 40.
- 3) 田村昌敏・浅田豊磨他：日胸，26：520，昭 42.
- 4) 内藤益一：日胸，23：752，昭 39.