

EB, TH, CS, PZA を使用した再治療成績

第9次国療化研 B 研究報告 (第1部)

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和42年12月5日

COMBINATION OF ETHAMBUTOL WITH ETHIONAMIDE,
CYCLOSERINE AND/OR PYRAZINAMIDE IN RETREATMENT
OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

(9th Series of Cooperative Study, Part B-1)

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of National
Sanatoria in Japan (Chairman : Shigeichi Sunahara)

(Received for publication December 5, 1967)

Retreatment cases who had not been treated previously by at least any two drugs among ethionamide (T), cycloserine (C), and pyrazinamide (P) were accepted to the trial and they were allocated to the following four regimens so as to have a combination of ethambutol (E) and two unused drugs.

- ① T 0.5 g daily+C 0.5 g daily+E 1.0 g daily
- ② C 0.5 g daily+E 1.0 g daily P 1.5 g daily
- ③ T 0.5 g daily+E 1.0 g daily+P 1.5 g daily
- ④ T 0.5 g daily+C 0.5 g daily+P 1.5 g daily+E 1.0 g daily

After the exclusion of ineligible cases, there remained 60 cases in ①, 63 cases in ②, 58 cases in ③ and 51 cases in ④, but as for the evaluation of clinical efficacy, only the subjects who had been treated by the allocated regimen for more than 3 months were analysed : 40 cases in ①, 52 cases in ②, 42 cases in ③ and 33 cases in ④.

The number of excluded cases at the start of trial and the number of withdrawn cases during the trial are indicated in Tables 1 and 2. Comparability among the four treatment groups are shown in Figs. 1 and 2.

The rate of culture conversion is higher in the regimens which contain both E and T (regimen ① and ③) than the regimen which contains only E (regimen ②) in the case of triple drug combination and the four drug regimen (regimen ④) is not advantageous over the three drug regimens (regimen ① and ③) as shown in Fig. 3. It is noteworthy that about 90% of the failure cases in initial and re-treatment can be converted to negative by the simultaneous use of E and T.

As for radiographic response, the rate of regression is slight as shown in Figs. 4, 5 and 6, for almost all subjects had very long history of chemotherapy. The order of improvement is different from the rate of sputum conversion and the four drug regimen ④ stands the first in this respect.

* Reprint may be obtained from Shigeichi Sunahara, Director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyosemachi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

Dropout due to toxicity is most frequently seen in the four drug combination ④ and least in the regimen without T ② as shown in Table 3. The frequency of side effects are indicated in Fig. 7. Irreparable decrease in visual acuity is not observed.

研究目的

SM, INH, PAS で排菌の止まらない症例には二次薬の使用が必要となるが, KM や VM, CPM などの注射薬は将来の手術やシェーブに備えて温存したい。そこで EB を中心にして, これに TH, CS, PZA を配して 3~4 剤併用を実施して, その治療効果を検討した (第 1 部)。また C.M.I. (Cornell Medical Index) 型と副作用発現状況との関係を検討した。(第 2 部)

(1) 研究実施計画

1. 対象患者の条件

イ. TH, CS, PZA のうち少なくとも 2 つ以上未使用のこと。

ロ 気管支癆, 膿胸, 糖尿病, その他結核の経過に影響すると考えられる合併症を有するものは除外する。

ハ. 連続排菌陽性で培養所見が追及できるもの。

ニ. 6 カ月以内に手術予定のないもの。

2. 対象患者の割り当て

上記の条件に合った症例を各施設から提供を受け, それぞれの条件を整理して下記の治療方式を割り当てた。

3. 治療方式

- ① TH 0.5 g/日+CS 0.5 g/日+EB 1.0 g/日
- ② CS 0.5 g/日+EB 1.0 g/日+PZA 1.5 g/日
- ③ TH 0.5 g/日+EB 1.0 g/日+PZA 1.5 g/日
- ④ TH 0.5 g/日+CS 0.5 g/日+EB 1.0 g/日+PZA 1.5 g/日

(治療期間 6 カ月間)

(2) 対象の除外, 脱落

Table 1. Number of Cases Allocated

Regimen	①	②	③	④	Total
Number of cases allocated	86	95	86	73	340
Excluded	16	22	18	11	67
Dropout by the end of 3 months	18	11	16	18	63
Dropout after 3 months	4	7	6	5	22
Number of cases at the end of 6 months	36	45	36	28	145
No record available	12	10	10	11	43

当初の対象割り当て数は第 1 方式 86 例, 第 2 方式 95 例, 第 3 方式 86 例, 第 4 方式 73 例, 計 340 例であったが, 意外に除外, 脱落が多く, 最終的に集計に残った症例数は 167 例となった。その状況は Table 1, 2 に示す。

Table 2. Reason of Exclusion from the Trial and Cause of Dropout during Trial

Regimen	①	②	③	④	Total	
Exclusion	Already treated by a drug to be tested	10	15	14	4	43
	Wrong allocation		3		3	6
	Culture negative before treatment	1	1	2	2	6
	Complication	1				1
	No record available or other reason	16	13	12	13	54
Dropout	Toxicity	16	9	17	21	63
	Worsening		1	1	1	3
	Haemoptysis	1		1		2
	Death	2	3	2		7
	Suicide	1				1
	Transfer to the other hospitals	2	5	1	1	9

Fig. 1. Background Factors of Four Groups and Their Comparability (1)

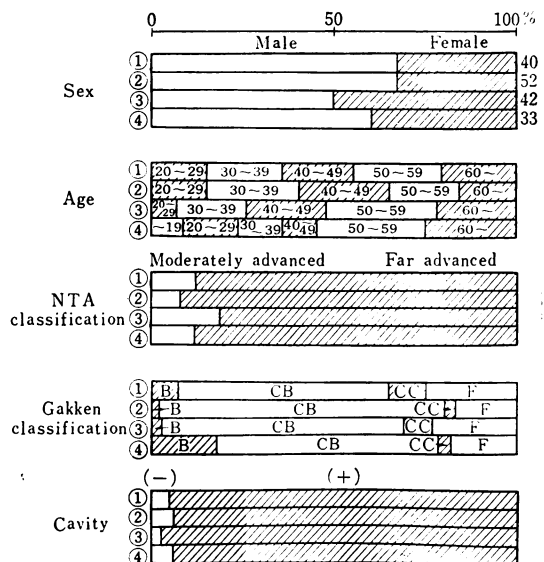
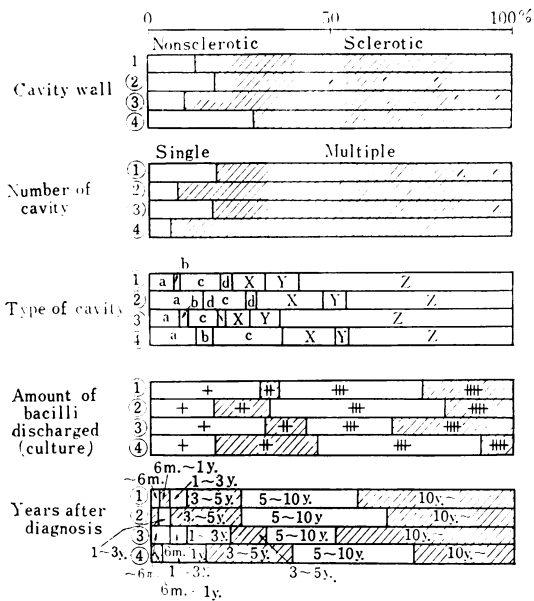


Fig. 2. Background Factors of Four Groups and Their Comparability (2)



(3) 治療成績

1. 症例構成

集計に残った 167 例の症例構成は Fig. 1, 2 に示すとおりである。167 例中 146 例 (87.4%) が NTA 分類高度, 156 例 (93.4%) が学研分類 F, C 型, 132 例 (83.0%) が硬化壁空洞を有している。また発病以来 5 年以上という古い症例が 118 例 (70.6%) あり, 10 年以上が 64 例 (38.2%) もある。どの点からみても重症であり, 今回使用する二次薬については未使用であるが, いままでに SM, INH, PAS, KM, SF などでもどうしても排菌が止まらなかった相当手強い症例が多い。

2. 培養陰性化率

全症例について治療開始後 6 カ月間の培養陰性化率をみたのが Fig. 3 である。症例数が比較的少なく, 症例構成のうえでも各群の間に多少の不同がみられるので, このデータからはつきりした結論を引出しにくい, TH-CS-EB-PZA 4 者併用が 6 カ月目に 91.2%, TH-EB-PZA が 91.6%, TH-CS-EB が 84.0% で, CS-EB-PZA は 66.7% で最低となつている。5, 6 カ月目では 4 者併用と 3 者併用の差は明らかでなく, TH と EB を含んだ方式が比較的強力なようである。CS-EB-PZA 併用群は 4 カ月以後再陽性化してくる症例が増加したためカーブが下降している。

3. X線所見

(イ) 学研基本型の経過

症例構成にも示したように, 古い症例が多いので, X線所見の変化はわずかで, 6 カ月目でも 80% の症例は不変であった。学研基本型の経過は Fig. 4 に示すとお

Fig. 3. Rate of Sputum Conversion (Culture)

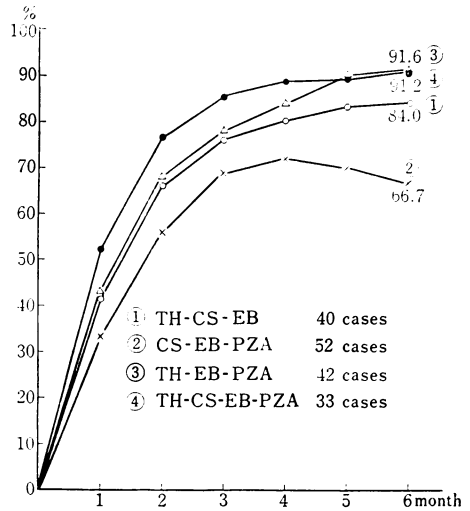


Fig. 4. Improvement of Basic, Noncavitary Lesion

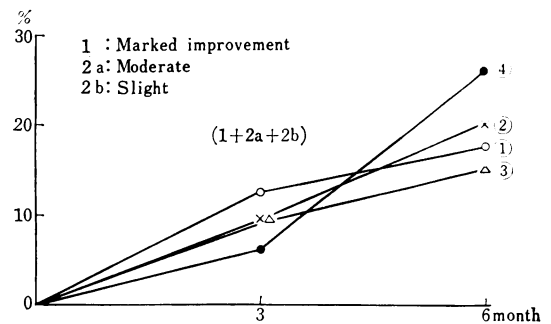
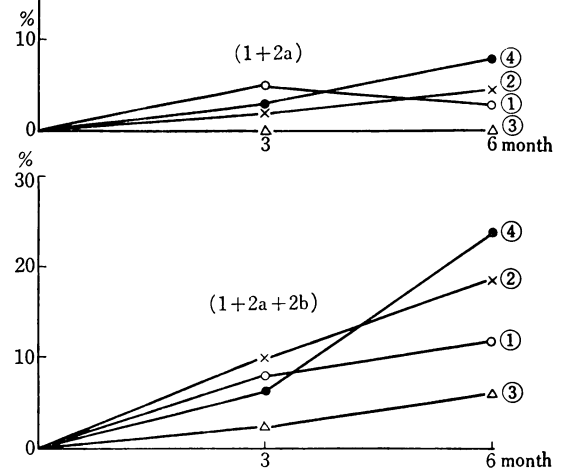


Fig. 5. Improvement of Cavitary Lesion



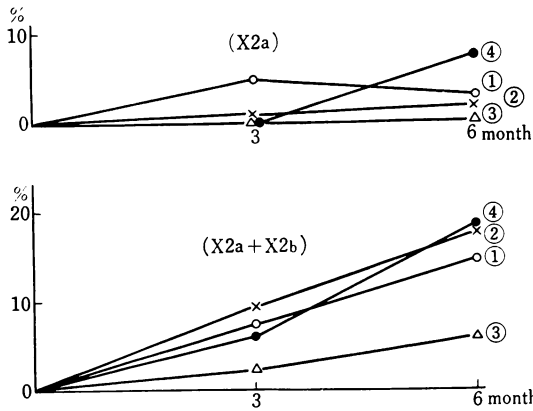
りである。

(ロ) 空洞の経過

空洞についても基本型と同様に変化に乏しく, Fig. 5 に示すような状況であった。

(ハ) X線所見総合判定

Fig. 6. Combined Rate of Improvement of Cavitory and Noncavitory Lesions



学研基本型と空洞との総合判定を学研の基準に従つて示すと Fig. 6 のようになる。

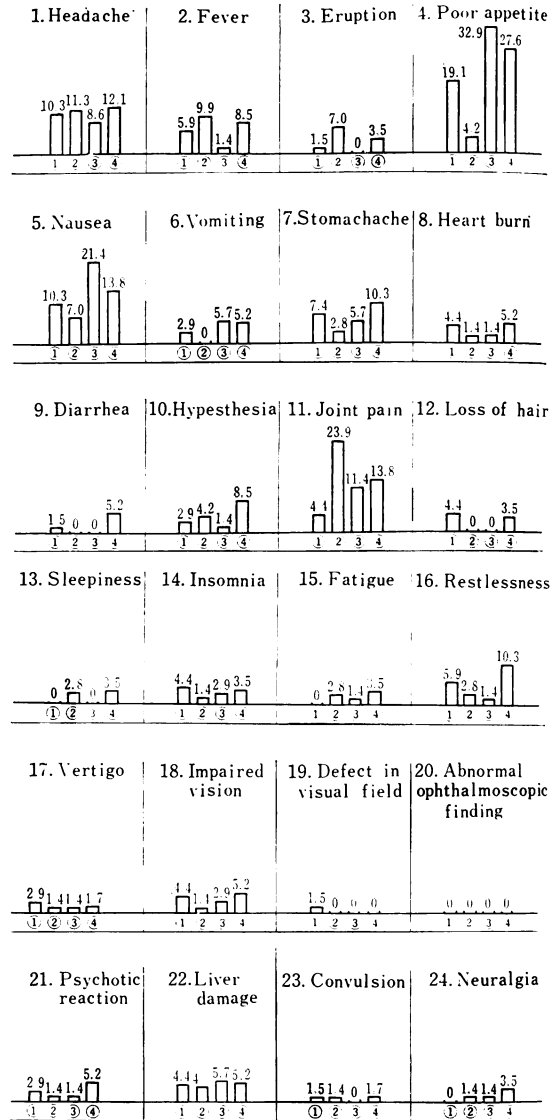
4. 副作用

Table 2 に示したように副作用による脱落は 63 例あり、その副作用の内訳を示すと Table 3 のようになる。比較的副作用の強い二次薬が 3~4 剤併用されているので、おのおの薬剤の副作用として分けて取り扱うことが困難である。そこで一括して取り扱うこととする。また調査表に現われた副作用の頻度を各方式ごとに比較したのが Fig. 7 である。脱落の原因となつた副作用の内訳をみると、もつとも多い副作用は胃腸障害で、63 例中 22 例にみられ、TH を含まない第 2 方式には胃腸障害による脱落がみられなかつたところから、これは主として TH によるものであろう。それは Fig. 7 の食欲不振、嘔気、嘔吐、胃痛の出現頻度にもうかがわれる。第 2, 3, 4 方式には PZA を含んでいるが、肝機能障害は 6 例で案外少なかつた。そのほか EB の重要な副作用である視力障害については 7 例が中止している

Table 3. Reason of Dropout Due to Toxicity

Symptom	Regimen				Total
	①	②	③	④	
Headache	2				2
Fever	1	3		3	7
Joint pain	1	3	1	2	7
Vertigo		1			1
Restlessness	2				2
Hypes thesia	1			1	2
Convulsion	1	1		1	3
Psychotic reaction	1	1			2
Impaired vision	3		2	2	7
Gastroenteric symptom	2		12	8	22
Hepatic damage	2		2	4	8
Total	16	9	17	21	63

Fig. 7. Frequency of Side Effects



が、いずれも重大な障害を訴えたものではなく、わずかの視力低下、そのほかの訴えで主治医が大事をとつて EB を中止したと思われる例が多かつた。このことは Fig. 7 にも明らかに示されている。また EB の副作用としての四肢のしびれ感が報告されるが、この理由で脱落したものは 2 例であつた。精神障害、痙攣、発熱などは第 3 方式 (CS を含まない) にはなく、CS を含む他の 3 方式にみられた。おそらく CS の副作用であろう。

Fig. 7 は脱落例だけでなく全症例について調査表に現われた症状を取り扱っているが、上述のような傾向が現われている。しかし、これらの症状の中には、使用した薬剤と関係のない訴えもいくつか含まれているようである。判別が困難であるからそのまま取り上げた。

(4) 総括ならびに結論

以上を総括すると、KM, CPM, VMなどを温存しても、TH, CS, EB, PZAを適宜組み合わせることによつて十分の治療効果が期待できることが分かつた。87.4%がNTA分類高度、70.6%が発病以来5年以上という古い重症例に対して、6カ月目に85~90%もの培養陰性化率が得られたことは注目してよい。これらの培養陰性化した症例が引き続き永続的排菌陰性化ないし開放性治癒の状態にまで到達するか否かは、6カ月の観察期間では判定できないことはもちろんであるが、再陽性化の傾向はすでにこの6カ月の観察期間中にも第2方式で目立っていた。他の方式でもさらに長期間観察するなら、再陽性化の症例が出現してくるであろう。それをどれだけ低率に抑えるかが今後の課題であろう。

一次薬でもSM-INH-PAS3者併用が標準的治療法となつているが、二次薬でも1剤より2剤、2剤より3剤併用がより高い培養陰性化をもたらすことは、すでに第7次B研究で明らかにされたところである。われわれの

現在手持の二次薬はEB, CPMを加えて9種類となつた。再治療においても、3剤併用が標準的治療法となる時代が近づいたといえよう。

今回の研究には下記の施設が参加した。北海道第二療、札幌療、旭川療、八雲療、小樽療、臨浦園、大湊病、米沢療、陸中療、釜石療、柏療、栃木療、足利療、長寿園、埼玉療、千葉療、下志津療、東京病、中野療、浩風園、横浜療、新潟療、長野療、寿療、富士療、中部病、七尾療、志段味荘、紫香楽園、近畿中央貝塚分院、刀根山病、貝塚千石荘、加古川療、松嶺荘、宇多野療、岡山療、広島療、賀茂療、原療、湯田療、徳島療、三豊療、愛媛療、出目療、香川療、福岡東病、福岡厚生園、赤坂療、武雄療、再春荘、宮崎療、日南療(52施設)

後記 1. 協力された各国立療養所に厚くお礼を申し上げる。

2. 本報告の集計・成文化は国立療養所東京病院三井美澄の手になつたものである。