

二次薬治療における1剤, 2剤および3剤方式の効果の比較

第7次国療化研B研究

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和43年3月30日

COMPARISON AMONG SINGLE, DOUBLE AND TRIPLE
DRUG REGIMEN IN RETREATMENT*

(The Seventh Series of Trial, Part B)

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

(Received for publication March 30, 1968)

298 pulmonary tuberculosis patients who were discharging bacilli continuously regardless previous long term chemotherapy were treated for 6 months by kanamycin, ethionamide and/or pyrazinamide in single, double or triple drug regimen. Besides 221 patients had been exempted from the trial due to various reasons mentioned in Fig. 1. The assignment of the drug was not at random but a drug or a combination of drugs which had not been prescribed previously were allocated to individual patient. Streptomycin, isoniazid or its derivatives, PAS or sulfonamide which had been proved to be of no effect was also administered to the most of patients simultaneously with the drugs to be assessed.

The regimens used were indicated in Table 2.

The analysis of the background factors revealed that the triple drug regimens were slightly advantageous over other kinds of regimens (Fig. 1 and 2).

Table 3, Fig. 3, 4, 10 and 11 indicate that the more the number of the sensitive drugs administered simultaneously increase, the higher is the clinical efficacy of the regimen as to the rate of sputum conversion, the rate of reappearance of bacilli after the consecutive negative three months, and the rate of regression of cavitory and noncavitory lesion.

The triple drug regimen, especially the combination of kanamycin, ethionamide and cycloserine was the most potent among the regimens assessed in the present trial.

The relationship between the rate of drug resistance, doubtful drug resistance and sensitivity on the one hand and a trend of the change in the number of bacilli discharged on the other was demonstrated in Fig. 6, 7 and 8. The effect of the accompanying drugs on the appearance of resistance to kanamycin, ethionamide and cycloserine was analysed in Fig. 9.

I. 研究計画

1) 研究目的

この研究は昭和38年5月から11月までに行なわれた

ものであるが、二次抗結核剤 KM, TH, CS, PZA について各種組合せ方式による治療効果を検討することは、当時まであまり行なわれていなかったため、この研究により二次抗結核剤の使用法について示唆を得ることが本

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

研究の目的であつた。

2) 研究対象

この研究目的のためには、対象群には二次抗結核剤未使用の症例を選ぶ必要がある。昭和38年5月1日結核予防法の枠が大幅に広げられたのを機会に上記二次抗結核剤を使用し、その各種組合せ方式を考えるにあたり、一次薬はすでに使用済みでしかも結核菌の排出の止まらない症例のうち、今回の研究対象になっている上記二次

抗結核剤は未使用である症例を対象にとり上げることとした。

3) 参加施設

北海道第二療、札幌療、函館療、旭川病、臨浦園、左沢光風園、山形晴山荘、栃木療、久里浜病、浩風園、新潟療、犀潟療、内野療、寺泊療、佐渡療、山梨清葉荘、岐阜療、高山荘、湊病、富士療、梅森光風園、明星療、比良園、福井療、北潟臨湖園、大阪療、福泉療、大阪厚生園、貝塚千石荘、青野原療、神戸療、加古川療、松籟荘、岡山療、徳島療、三豊療、愛媛療、出日療、福岡厚生園、銀水園、赤坂療、田川新生療、武雄療、石垣原病、宮崎療、福岡東病。

4) 研究方法

上記二次抗結核剤の組合せ方式に関しては患者の化学療法歴が区々なので一定方式を無作為的に割当てることが困難であつたから、二次薬の選択については主治医の自由意志に委ね、治療開始後約6カ月間の治療成績の報告を求め、これを整理集計した。国療化研参加120施設から送付された症例数は519例であるが表1に示す次のものを除外した。

1. 治療開始時喀痰中結核菌培養陰性のもの
2. 同一治療方法が6カ月間続かなかつたもの
3. 結核の治療および治療効果判定に影響を与えたと考えられる合併症を有するもの
4. X線写真および菌所見不備のもの
5. 治療中途にて胸部外科手術を受けたもの

Table 1. Reason for Exception

		Number of cases
Complication	Diabetes mellitus	10
	Pneumoconiosis	5
	Bronchopleural fistula	2
	Thoracic empyema	3
	Tuberculous meningitis	1
	Hypertension	1
Negative sputum		17
Bacteriological record unsatisfactory		27
X-ray film missed		10
Surgery		10
Discharge (Including one death due to tuberculosis)		13
Discontinued up to 6 months		75
Side effect		47
Total		221

Fig. 1. Comparability among Different Regimens

Kind of regimens	Number of cases	KM	TH	CS	KM	TH	KM	PZA	TH
		(23)	(72)	(84)	(49)	(30)	(13)	(6)	(10)
N T A	Far advanced	■	■	■	■	■	■	■	■
	Moderately advanced	■	■	■	■	■	■	■	■
	Minimal	■	■	■	■	■	■	■	■
Basic lesion	Caseoinfiltrative (I)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Caseofibrous (C)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fibrous (D)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Far advanced mixed	■	■	■	■	■	■	■	■
Cavity	+	■	■	■	■	■	■	■	■
	-	■	■	■	■	■	■	■	■
	Sclerotic	■	■	■	■	■	■	■	■
	Non sclerotic	■	■	■	■	■	■	■	■
	Single	■	■	■	■	■	■	■	■
	Multiple	■	■	■	■	■	■	■	■
	Ka	■	■	■	■	■	■	■	■
	Kb	■	■	■	■	■	■	■	■
	Kc	■	■	■	■	■	■	■	■
	Kd	■	■	■	■	■	■	■	■
Bacilli	+++	■	■	■	■	■	■	■	■
	++	■	■	■	■	■	■	■	■
	+	■	■	■	■	■	■	■	■
	0	■	■	■	■	■	■	■	■
	-	■	■	■	■	■	■	■	■
Age	~60	■	■	■	■	■	■	■	■
	59~50	■	■	■	■	■	■	■	■
	49~40	■	■	■	■	■	■	■	■
	39~30	■	■	■	■	■	■	■	■
	29~20	■	■	■	■	■	■	■	■
Duration of disease (year)	19~	■	■	■	■	■	■	■	■
	~12	■	■	■	■	■	■	■	■
	~1	■	■	■	■	■	■	■	■
	~3	■	■	■	■	■	■	■	■
	~5	■	■	■	■	■	■	■	■
	~10	■	■	■	■	■	■	■	■
Sex	10~	■	■	■	■	■	■	■	■
	Male	■	■	■	■	■	■	■	■
	Female	■	■	■	■	■	■	■	■

Ka : non sclerotic ringform cavity
 Kb : cavity in infiltrative lesion
 Kc : multilocular non sclerotic cavity
 Kd : tuberculoma with cavitation

Kx : sclerotic ringform cavity
 Ky : cavity in the sclerotic lesion
 Kz : multilocular sclerotic cavity

Table 2. Kinds of Regimens

Drug not previously used	Combination of drugs	Number of cases	Total	Drug not previously used	Combination of drugs	Number of cases	Total	
KM·CS·TH	KM·CS·TH·IHMS	20	23	TH	TH·CS·INH	1	84	
	KM·CS·TH	3			TH·CS·KM	1		
CS·TH·PZA	CS·TH·PZA·IHMS	1	1		TH·CS·SF	1		29
		CS·TH	CS·TH		43	TH·SM·SF		
CS·TH·INH	7		TH·PZA		1			
CS·TH·IHMS	1		TH·SF		29			
CS·TH·SM	1		CS		CS	2		
CS·TH·KM	1				CS·INH	20		
CS·TH·SF	19	CS·IHMS			3			
KM·TH	KM·TH	6			6	CS·INH·SF		9
	KM·TH·INH	2		13	CS·INH·PAS	1		
	KM·TH·IHMS	1			CS·SM·INH	1		
	KM·TH·PAS	1			CS·PAS	1		
	KM·TH·SF	3			CS·KM	1		
	KM·CS	KM·CS			2	2	CS·TH·INH	2
KM·CS·INH		3			6	CS·TB ₁ ·SF	1	
KM·CS·IHMS		1	CS·SF	5				
TH·PZA	TH·PZA	6	6	KM		KM·INH	2	30
	TH·PZA·INH	2	10		KM·IHMS	2		
	TH·PZA·IHMS	1			KM·INH·SF	9		
	TH·PZA·SF	1			KM·INH·PAS	4		
TH	TH	1			84	KM·INH·SF	9	
		TH·INH	21			KM·IHMS·SF	3	
		TH·IHMS	6			KM·INH·SF	2	
		TH·INH·SF	6			KM·CS·TH	1	
		TH·SM	9			KM·PZA	1	
		TH·SM·PAS	1			KM·TB ₁ ·SF	1	
		TH·PAS	1	KM·SF		4		
		TH·KM	1	PZA		PZA·INH	8	10
		TH·KM·SF	1			PZA·IHMS	1	
		TH·CS	1			PZA·INH·G	1	
Total						298		

Note IHMS : INH metansulfonate INHG : INH glucurolactone SF : sulfonamide
 Drugs previously not used are indicated in bold types.

Table 3. Rate of Culture Conversion by Kinds of Regimen

Month	Kinds of regimen									
	KM·CS·TH	TH·CS	KM·TH	PZA	TH	KM·CS	CS	TH·PZA	KM	
1	47.5%	50.0%	23.1%	12.5%	20.8%	20.6%	18.8%	17.5%	11.7%	
2	62.3	59.0	59.6	30.0	26.8	25.0	26.8	25.0	12.5	
3	70.2	60.4	53.9	37.5	29.5	29.1	22.0	22.5	10.7	
4	78.6	63.1	55.8	40.0	32.3	33.3	19.9	20.0	9.2	
5	80.5	63.7	57.6	37.5	33.3	33.3	21.8	20.0	9.2	
6	80.5	62.3	57.6	35.0	33.3	33.3	22.9	20.0	8.4	

Note KM : kanamycin, CS : cycloserine, TH : ethionamide, PZA : pyrazinamide

6. 不規則退院者

7. 副作用にて治療を中止したもの

以上集計より除外した症例は221例であり、結局今回集計に用いられた症例は298例である。

これらについて実際に行なわれた治療方式は54種類に及んでいる。そこでKM, TH, CS, PZAの4者につき、その症例にはじめて使用された薬剤の種類とその数によつて区分を行なつた。すなわち既使用一次および二次薬剤を再使用したものについては、仮にこれを無視し、未使用薬剤のみをもつて治療を行なつたと見なして、表2のごとき分類を行なつた。

II. 症例構成

各群の症例構成は図1にこれを示しさらに未使用薬剤の数により、それぞれ3剤群, 2剤群, 1剤群についての症例構成は図2に示した。今回は主としてこの3群について論ずることとした。図1をみるとKM, TH, CS群では菌量がやや微量に傾き、図2をみると3群ともほぼ同様な症例構成を示しているが、詳細にみると、基本型F, 空洞の単複, 排菌量の多少等に相違を認めうる。すなわち図1ではKM, CS, TH群が、図2では3剤群が他の2群に比してやや軽症に傾いていることが認められる。

III. 治療成績

図1よりみると、各症例数は最多84例、最少6例となつており、図2よりみると、3剤群24例、2剤群101例、1剤群173例となつている。無作為割当てでないため、各症例数の偏りが大きく、また1群の症例数がきわめて少ない場合のあることは、本研究が従来の同療化研の研究とは異なる点であり、重大な弱点をもつことを認めないわけにはいかないがやむをえないことであつた。

(A) 菌所見

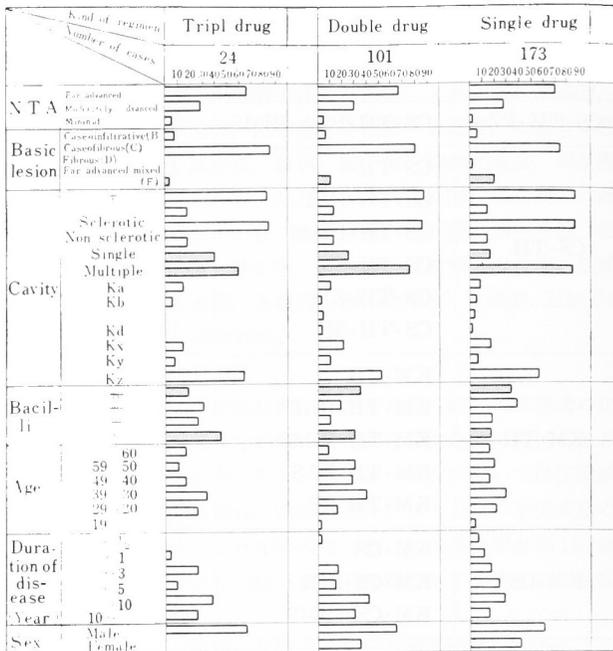
- (1) 菌塗抹培養陰性化率
- (a) 使用薬剤別菌陰性化率

図3, 表3に示すごとく、9コの群についてこれを見るとTH・PZA群を除き、2剤組合せ群は1剤群と3剤群との中間の菌陰性化率を示している。図3, 表3に示すごとくKM・CS・TH 3剤群は最もすぐれた陰性化率を示している。

(b) 3剤, 2剤および1剤群別菌培養陰性化率

未使用薬3剤, 2剤および1剤群の培養陰性化率は図4に示すごとく、3剤群は6カ月まで漸増を来し6カ月に81.3%に達している。このカーブは初回治療時の培養陰性化率のカーブと同様の型を示しており、次の

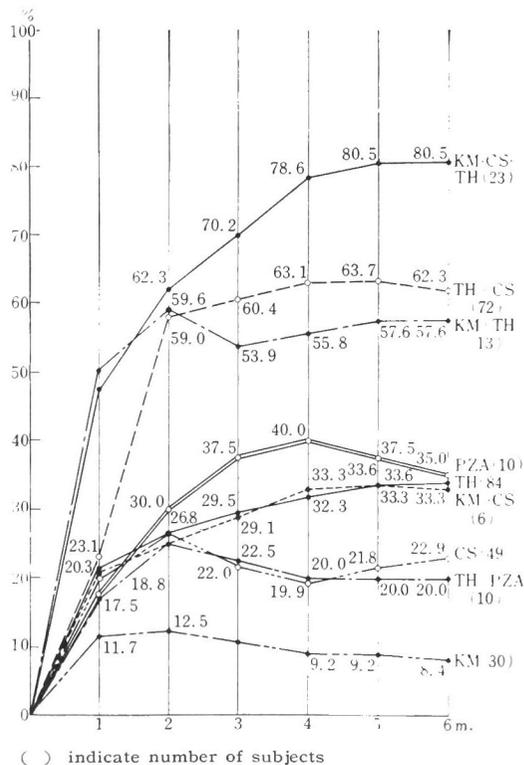
Fig. 2. Comparability among Triple, Double and Single Drug Regimens



Ka, Kb, Kc, Kd, Kx, Ky, Kz : (Stated as in Fig. 1)

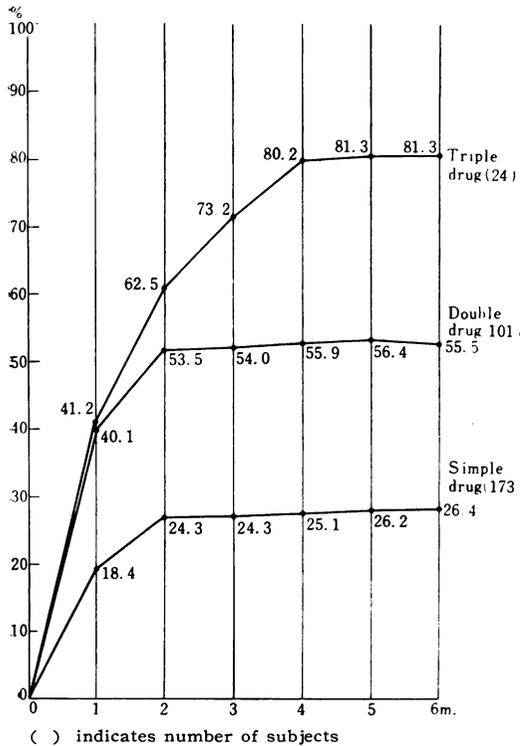
2剤, 1剤群とは明らかに相違している。2剤群では1カ月目では3剤群よりやや低く、2カ月目では53.5%に達し、その後6カ月までおおむね横這い状態で6カ月目に

Fig. 3. Rate of Culture Conversion by Regimen



() indicate number of subjects

Fig. 4. Rate of Culture Conversion by Number of Drug Used



55.5% に止まっている。1 剤群については 1 カ月目に 18.4%, 2 カ月目に 24.3%, その後 6 カ月目に 26.4% とやはり横這いを続けている。この 3 群の間には 5% の危険率で有意差が認められる。以上のごとく、1 剤群, 2 剤群, 3 剤群の間では 1 カ月目では 3 剤群と 2 剤群とはあまり差がないが、1 剤群では 1 カ月目の菌陰性化率が低値を示し、2 カ月目では各群の間の差が増加し、2 カ月以後においては 3 剤群の菌陰性化率は 6 カ月まで漸増しているが、2 剤および 1 剤群ではともにその後横這いを示している。すなわち 3 剤群では 2 カ月以後 5 カ月まで菌陰性化率の増加を示すが 2 剤および 1 剤群では 2 カ月以後はおおむね菌陰性化の進む傾向がないことを示して

Table 4. Reappearance of Bacilli after Three Consecutive Negative Months

Regimen	Triple drug	Double drug	Single drug
Number of cases who continued to be negative for more than three months	17 (100)	53 (100)	36 (100)
Number of cases who became positive after three consecutive negative months	1 (5.9)	9 (16.9)	9 (25.0)
Total number converted	24	101	173

() indicates %

いるのは注目に値する。

(2) 培養再陽転率

次にいつたん培養陰性化したものが再陽転してくる率を比較したものが表 4 である。3 カ月続いて培養陰性化をみた症例を陰性化例としてその後観察期間中に再び培養陽性となつたものの率をとつた。すなわち 3 剤群では 24 例中 17 例 (70.8%) が陰性化例であり、そのうち 1 例 (5.9%) が再陽性化している。2 剤群では 101 例中 53 例 (52.5%) が陰性化例でこのうち 9 例 (16.9%) が再陽性化している。また 1 剤群では 173 例中 36 例 (20.8%) が陰性化例でそのうち 9 例 (25.0%) が再陽性化している。このように 3 剤群では 3 カ月菌陰性持続例が多いが 2 剤, 1 剤群では順次減少している。また 3 剤群では再陽性化率が低いが、2 剤, 1 剤群では逐次高くなつていくことが認められる。

(3) 二次薬の耐性

(a) 菌陰性化失敗例における使用薬剤の耐性出現状況

二次薬 (KM, CS, TH) の耐性出現状況をみると、治療後 6 カ月でなお菌が培養で陽性のものについて、その菌株を東京病院に送付を求め検査した。耐性測定法は直立拡散法によつたが、その結果は図 5 に示すとおりであり、図の R は耐性、D は耐性の疑い、S は感性を示す。なお判定は小川の基準(注 1)に従つた。

この図からも分かるように排菌が止まらないままに同一方式の治療を 6 カ月間続ける場合はその約 50% は耐性、70~80% が耐性または耐性の疑いとなり、引き続その治療を続行しても多くを期待することはできないと考えられる。

(b) KM, TH あるいは CS と他の薬剤を併用した場合の耐性出現と臨床経過 (培養の推移)

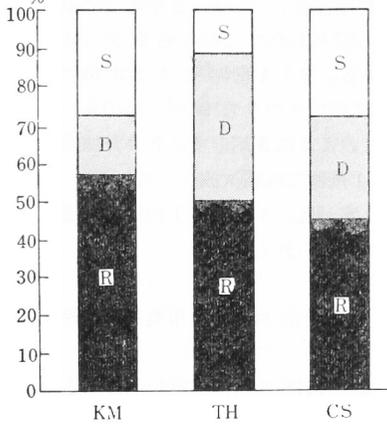
6 カ月治療しても培養陽性の菌株について耐性を測定した症例では、投薬前と比べながら排菌量の推移を観察すると、KM 使用例は“S”のままにとどまつた症例の 26.6% は減少したままなのに、R あるいは D となつた症例の 64~75% が、一定減少した培養が再増加した。TH 使用例でも“S”のままの場合は減少例 33%, CS では 42.8% であり、これと対比して R および D の症例では再増加例が 64.9~66.3% に及んでおり、耐性と排菌の推移の間には明らかに相関がみられる。

(注 1) 10^{-3} mg の菌浮遊液 0.1 ml を 1% 小川培地に接種した直立拡散法により次のように阻止帯の長さ (mm) で耐性を判定する。

	S	R	D
KM	23 mm 以上	19 mm 以下	19~23 mm
TH	30 mm 以上	20 mm 以下	20~30 mm
CS	30 mm 以上	20 mm 以下	20~30 mm

Fig. 5. Drug Resistance at 6 Months after the Start of Therapy

	KM	TH	CS
S	6 (26.1)	7 (10.6)	11 (31.4)
D	4 (17.4)	26 (39.4)	8 (22.9)
R	13 (56.3)	33 (50.0)	16 (45.7)
Total	23 (100.0)	66 (100.0)	35 (100.0)



S: sensitive D: doubtful R: resistant

(c) 6 カ月間の菌の推移と KM, CS, TH の耐性

さらに KM, CS, TH の 3 剤について菌所見の推移と耐性出現との関係を見たのが図 7 である。これによると、菌量が減少を続ける症例では耐性の出現は少なく、感性および低耐性多く、菌量不変または一度陰性化あるいは減少の後再増加した症例では耐性出現の割合が多い。また TH の場合は菌が減少した症例でも耐性、低耐性の出現の割合多く、再増加症例ではとくに耐性出現率高く、耐性出現が菌の再増加の原因と考えても差支えないように思われる。

(d) KM, CS, TH 耐性阻止に及ぼす併用剤の影響

また同時に併用する薬剤の数が 1 剤か 2 剤かにより耐性出現に及ぼす影響があるかを調べたのが図 8 であつてこれとみると KM の場合には 1 剤より 2 剤を併用したほうが耐性の出現が少ないようであるが、TH および CS については 1 剤でも 2 剤でも差は少ない。KM の場合 1 剤併用では KM 耐性の出現が多く、TH の場合併用剤は 1 剤でも 2 剤でも耐性出現が多く、CS の場合は 1 剤でも 2 剤でも耐性出現が少ないような結果を得た。今後の検討を必要とする。

Fig. 6. Relationship between Change in Amount of Bacilli and Appearance of Drug Resistance in Not Converted Cases

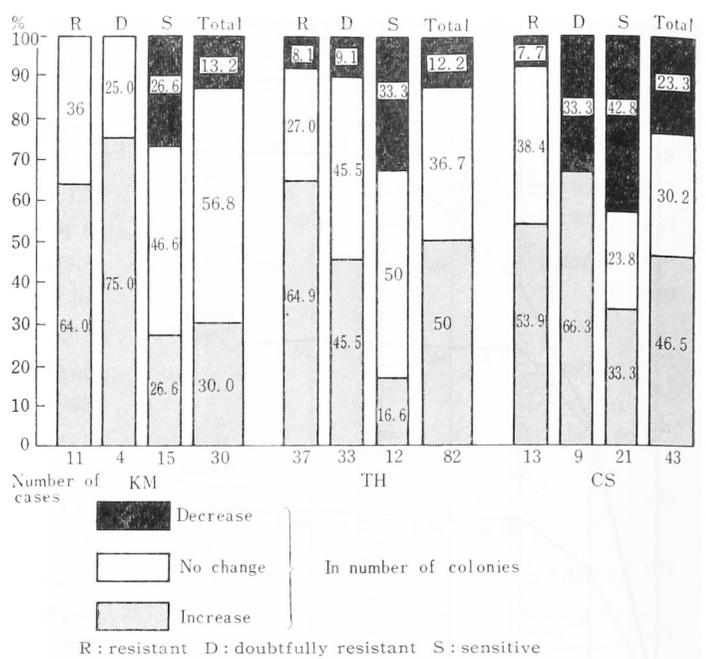
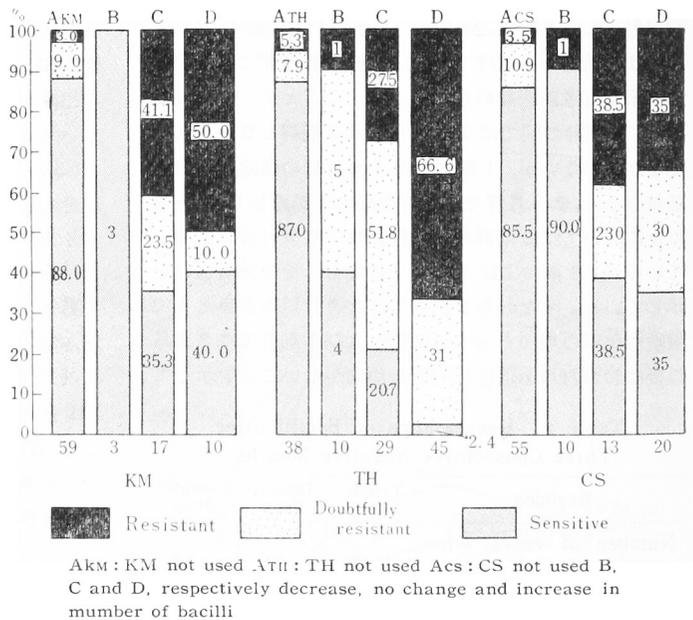


Fig. 7. Relationship between Appearance of Drug Resistance and Change in Amount of Bacilli during Treatment in Not Converted Cases

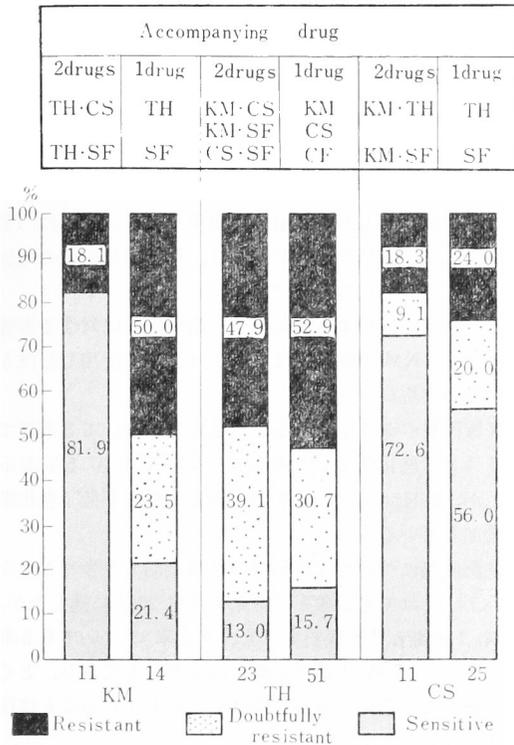


(B) X線所見

一次薬は使用済みでしかも排菌のあるもののみに対する二次薬使用であるから改善率が低いことは当然考えることである。

(1) 学研基本型経過 (図 9 に示す)

Fig. 8. Influence of Accompanying Drug on Appearance of Resistance to KM, TH or CS



(a) 3カ月目の判定

3カ月目の時点では改善率は3剤群では26.8%を示したが2剤群では11.9%, 1剤群では5.2%を示し1剤群では悪化が2.3%を示した。

(b) 6カ月目の判定

6カ月目の時点では改善率は3剤群では37.5% (内訳 2b 29.2%, 2a 8.3%) に達したが2剤群では20.8% (2bのみ), 1剤群では10.4%を示ししかも悪化率は3剤群では皆無, 2剤群では1.9%, 1剤群では3.0%を示した。すなわち改善率は3剤群では初回 SM, PAS, INH 治療の約40%ではあるが悪化例なく, 中等度改善例もみられたが, 2剤群, 1剤群と順次改善率が低下, 悪化率の増加がみられた。

(2) 空洞の総合判定

空洞の改善率は図10に示すように改善率は基本型のそれをさらに下回ることが考えられる。

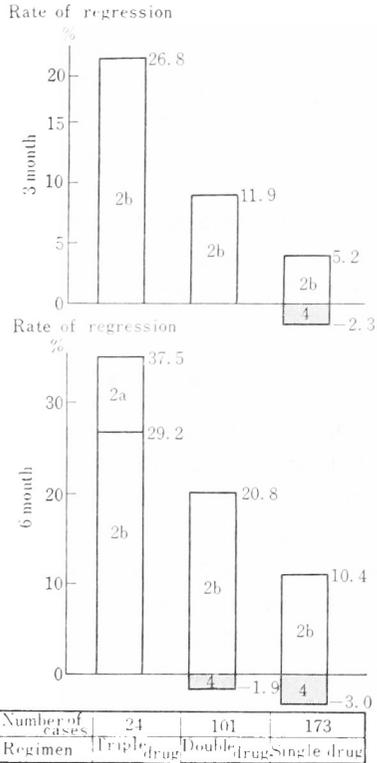
(a) 3カ月目の判定

3カ月目の時点では3剤群, 2剤群, 1剤群において改善率はそれぞれ15%, 11.1%, および3.9%と漸次その低下を示し, 増悪率はそれぞれ5.0%, 6.7% および9.2%と漸次増加を示している。

(b) 6カ月目の判定

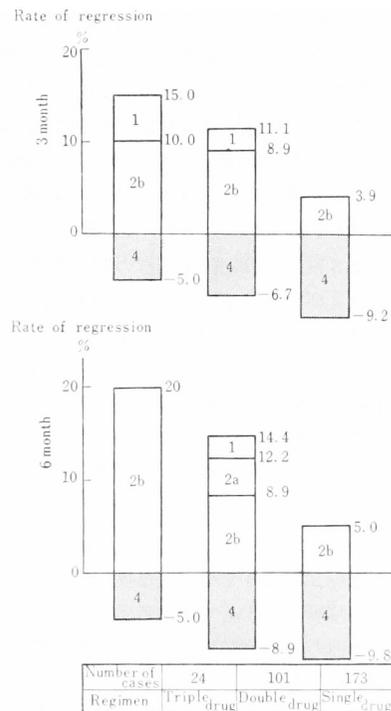
6カ月目の時点では3剤群, 2剤群, 1剤群において改

Fig. 9. Change in Basic Lesion



2a: moderate improvement 2b: slight improvement 4: worsening

Fig. 10. Change in Cavity



1: marked improvement 2a: moderate improvement 2b: slight improvement 4: worsening

善率はそれぞれ 20%, 14.4% および 5.0% と漸次低下を示し、悪化率はそれぞれ 5.0%, 8.9% および 9.8% と漸次増加を示している。すなわち基本型の場合と同様に 1 剤群より 2 剤群, 2 剤群より 3 剤群と改善率が上昇しているが、その改善率は 3 剤群でも 6 カ月目で 20% と低く著明改善なく残りの 75% は不変である。1 剤群にあつてはわずか 4~5% の改善をみたのみである。さらに 1 剤群では改善の約 2 倍に達する増悪がみられるが、2 剤群, 3 剤群と併用薬剤の数を増すとともに増悪が漸減し、とくに 3 剤群では 6 カ月の時点での増悪が 3 カ月目のそれを上回らなかつた。

IV. 考 案

近年一次薬を使用しつづけてしかも排菌を認め、耐性を有する症例が漸次増加する傾向にあり、これに対する適切な治療が求められている。幸いにも昭和 38 年 5 月予防法の枠が大幅に広げられたのを機会に、二次薬使用法に示唆を得るために第 7 次国際化研 B 研究として“二次薬治療方式の効果の比較”を行なうことになつたが、初回治療と異なり無作為割当による治療方式の比較が困難であつたので、治療方式はすべて主治医の自由選択に委ね各治療方式の効果と比較したが、今回は菌陽性例のみを研究対象とした。二次薬は一次薬に比して副作用の多いこともあるが 519 例中 221 例 (42%) の除外および脱落例をみた。また既使用薬剤を再使用した場合はこれらの薬剤の影響を無視したことなど、いろいろな仮定のうえに立つた実験である。たとえば既使用薬剤中 INH およびその誘導体について他剤との同時併用状況を見ると、3 剤群では 24 例中全例 (100%), 2 剤群では 101 例中 18 例 (17.8%), 1 剤群では 173 例中 112 例 (64%) に及んでおり、INH 耐性菌に対する INH の治療効果を多少認めると仮定すると、以上のことから 3 剤群, 1 剤群, 2 剤群と順次有利な条件が減つている。また症例構成のうえでは 3 剤群, 2 剤群, 1 剤群の順に F 型症例, 空洞複数症例および多量排菌症例の増加を示し、他方少量排菌症例の減少をみており、2 剤群, 1 剤群に不利に、3 剤群にやや有利なものとなつている。すなわち 3 剤群, 2 剤群, 1 剤群の順にやや重症方向に傾いている。INH の再併用では 1 剤群では 2 剤群よりはるかに多いことから INH の多少の効果認めると仮定すると 2 剤群, 1 剤群の間では有利および不利な条件が相殺されることも考えられるが、3 剤群では全例 INH 再併用を行なつている点より他の 2 群よりやや有利な症例構成となつている。これは成績判定のうえで多少考慮されなければならないが、この種の偏りは二次薬の治療方式の比較研究上ある程度やむをえないものである。

菌陰性化率においては 3 剤, 2 剤および 1 剤群ではそれぞれ 6 カ月で 81.3%, 55.5% および 26.4% と 5% の

危険率にて有意の差があり、3 剤群では初回 3 者治療群に近似的な菌陰性化曲線を示している。また菌再陽性化率においても、3 剤, 2 剤および 1 剤群と漸次増加がみられる。また 6 カ月治療で培養陰性化に失敗した症例の耐性出現状況を見ると、TH では耐性疑いを含めて 90% に達し、KM, CS に比して耐性出現が多く、また KM·TH·CS の併用療法においては KM, CS, TH のいずれについても、感性的場合には菌の増加の割合が少ない。また菌の減少する場合には耐性出現は少なく、菌量不変または再増加したものでは耐性の出現が多い。とくに TH の場合にはこの傾向が著明であり、耐性出現が菌の増加の原因と考えられるようである。

また同時に併用する薬剤の数と耐性出現に対する影響をみると、KM の場合には 1 剤より 2 剤を併用したほうが耐性の出現が少なかつた。

X 線所見の改善率をみると、基本型について 3 剤群では 6 カ月で悪化例なく改善率 $(1+2a+2b)$ 37.5% を示したが、2 剤および 1 剤群では漸次改善率が低下悪化率が増加している。

空洞経過については再治療の性質上あまり多くを望めないが、それでも改善率は 3 剤群では 20% に達したが、2 剤, 1 剤群と逐次低値を示し、悪化率についても 3 剤群は少なく、2 剤, 1 剤群と漸次高値を示しており、とくに 1 剤群では悪化が改善の約 2 倍に達していることは注目すべきことである。

しかしすでに述べたように、各方式の症例数が不同であり、ときには十数例しか存在しないこともあるので、以上述べた成績は必ずしも確定的なものとは認めがたいことを付言しておきたい。

方法的に欠点の多い比較研究であるが、KM, TH, CS, PZA の再治療の場における役割を追求して次のような結論を得た。

V. 結 論

1. KM, CS, TH, PZA の 4 種の二次抗結核剤について未使用である症例を対象にとり上げ、これを 3 剤群, 2 剤群, 1 剤群に区分してみると、この 3 者の間には軽度の症例構成上の偏りがあるが、菌培養陰性化率、培養再陽転率、学研基本型および空洞の経過等いずれの観点からみても、同時に併用する有効薬剤の数が多いうほうが治療効果がすぐれており、改善率が高いというほかに増悪率が著明に減少することを強調しなければならない。少なくとも未使用二次薬を 1 つずつ投入することは避けるべきである。

2. 二次薬の耐性については、治療開始後 6 カ月してなお培養陽性的の場合、70~90% が薬剤耐性例となつているとみななければならず、治療方式の変更を考慮する必要がある。また他剤と併用することにより耐性の上昇が

抑えられたと考えられる成績を得たのは KM だけであつた。

3. われわれの検討した治療方式の中では, KM・CS・TH の3者併用の治療効果が最もすぐれていたと考えられる。

(付記)

1. 多忙な診療のかたわら本共同研究に協力された参加施設の医師の方々に厚くお礼申上げる。

2. 本集計は国立療養所東京病院東海林四郎と三井美

澄が行なつた。

3. 耐性検査については小川政敏が企画と取りまとめを行なつた。

4. 本報告の要旨は 1965 年 5 月 9 日結核病学会総会で発表した。

文 献

- 1) 小川：最新医学, 21: 76, 昭 41.