

CPM+1321 TH+CS, KM+1321 TH+CS および KM+1314 TH+CS 併用療法の臨床的研究

結核予防会研究委員会内科療法研究班 (委員長 岩崎龍郎・班長 飯塚義彦)
全国自治体病院協議会結核部会 (部会長 藤岡萬雄)

受付 昭和 44 年 1 月 2 日

A COMPARISON OF THE EFFECTS OF THE COMBINED THERAPY WITH CPM+1321 TH+CS, KM+1321 TH+CS AND KM+1314 TH+ CS IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

Subcommittee on Chemotherapy (Chairman : Yoshihiko IIZUKA) of the Research
Committee, Japan Anti-Tuberculosis Association (Chairman : Tatsuro IWASAKI)
and the Cooperative Study Unit of the Japan Prefectural
Hospitals (Chairman : Kazuo FUJIOKA)

(Received for publication January 2, 1969)

Retreatment cases with positive culture who had not been treated previously with secondary drugs were allocated randomly to the following three treatment groups.

- I. CPM 1g daily for 60 days and thereafter twice weekly+1321 TH 0.5g daily+CS 0.5g daily
- II. KM 2g twice weekly+1321 TH 0.5g daily+CS 0.5g daily
- III. KM 2g twice weekly+1314 TH 0.5g daily+CS 0.5g daily

After the exclusion of ineligible cases, there remained 30 cases in group I, 26 cases in group II and 26 cases in group III (Tables 1 and 2). Background factors of these groups and their comparability are shown in Fig. 1. Out of the total 82 cases, 50 cases (61.0%) were far advanced tuberculosis by the NTA classification and 38 cases (46.3%) had two or more cavities.

Many cases dropped out from the trial because of the side effects (Tables 3 and 4). As the bacteriologic status of the dropped-out cases was nearly equal to that of the total cases in each three group, the negative conversion rate was not biased by the exclusion of the dropped-out cases. As shown in Table 5 and Fig. 2, the negative conversion rate was 64.3% in group I, 60.9% in group II and 45.5% in group III by three months' treatment, and 78.3%, 68.5% and 70.6%, respectively, by 6 months treatment. No significant difference was found in the negative conversion rate of these three groups.

The rate of radiological improvement of the three groups are shown in Fig. 3 and Table 6. No statistically significant difference was found in the rate of improvement of non-cavitary basic lesions as well as cavitary lesions.

Side effects were observed among cases including culture negative cases before treatment. Number of cases examined, average duration of treatment and frequency of each side effect is shown in Table 8. Out of 96 cases treated with CS, 14 cases (14.6%) showed psychotic reaction. Incidence of gastroenteric disturbances was less in 1321 TH group than in 1314 TH group.

* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo 1 80-04 Japan.

From the data mentioned above, the authors concluded as follows :

1. Combined therapy with CPM+1321 TH+CS, KM+1321 TH+CS or KM+1314 TH+CS is the effective regimen for re-treatment cases of pulmonary tuberculosis.
2. No significant difference of clinical effect was observed among these three regimens.
3. The incidence of the side effects in the treatment with secondary drugs was high, and the authors considered that the endeavor to reduce the side effects, for example the use of 1321 TH, was very important in the treatment with secondary drugs.

I. 緒 言

KM+1314 TH+CS の3者併用療法が、いわゆる二次抗結核剤の併用方式の中で最も優れた方式の一つであることには異論がない。ただ、この治療方式は副作用の出現率がやや高いことが欠点とされていた。

さて CPM は 1962 年以来、広く臨床的にも用いられ、その効果はほぼ確定¹⁾²⁾しているにも拘らず、我国では KM との交叉耐性が考慮されたため広く使用されず、その臨床成績や抗結核剤の中での位置がなお明らかでないものの一つとなっている。

一方 1321 TH は 1314 TH の抗菌作用を維持しながら、1314 TH の不愉快な副作用である胃腸障害を軽減することを目的に開発された新抗結核剤である。その構造上、治療効果はある程度推定され、基礎実験でも確認されているが、臨床研究成績³⁾⁴⁾はなお多くない。

そこで標題の3治療方式による臨床効果の比較、副作用出現率の比較を行ない、それぞれの治療方式の評価を行なうことを目的として、臨床研究を行なった。

II. 研究対象および研究方法

1) 研究対象

一次剤のみが既往に投与され、二次剤未使用の排菌例で、主治医が二次剤に変更したいと考える例を対象とした。対象例は各施設ごとに登録し、各施設の責任者が封筒法によつて治療法を無作為に割り当て、治療方式を決定した。登録症例は合計 102 例であつた。

2) 治療方式

治療方式は次の3種類とした。

第Ⅰ群 CPM+1321 TH+CS

第Ⅱ群 KM+1321 TH+CS

第Ⅲ群 KM+1314 TH+CS

CPM ははじめ 60 日間、毎日 1g、以後は週 2 日のみ 1g 投与した。

KM ははじめから週 2 日、1 日 2g の投与とした。

1321 TH および 1314 TH はいずれも毎日 0.5g の投与とした。ただし 1314 TH は腸溶錠であり、1321 TH は腸溶錠とはなつておらず、普通の錠剤である。

CS は毎日 0.5g の投与とした。

3) 治療期間および期間中の諸検査

二次剤開始後 6 ヶ月間を治療期間とした。ただし追求可能例はそのまま治療を継続して経過を観察した。

試験期間中の諸検査は次のごとくである。

XP, Tomo は 3, 6, 9, 12 月の 4 時点で揃えるほか、適宜、撮影して経過を追求する。

検痰は原則として月 2 回行なうこととした。菌陽性の場合には使用薬剤について耐性検査を行なった。1321 TH 耐性は 1314 TH と同じ方法を用いて行なった。

肝機能検査としてははじめ 3 ヶ月は毎月 GOT, GPT の測定を行ない、以後隔月に行なった。これらで異常を認めたものについては、適宜、各種肝機能検査を行なった。

聴力検査もはじめ 3 ヶ月は毎月、以後隔月に行なった。このほか検尿、血液検査も隔月に行なうこととした。

III. 対象数と症例構成

1) 対象数

当初の割り当て数は Table 1 のごとく、第Ⅰ群 36

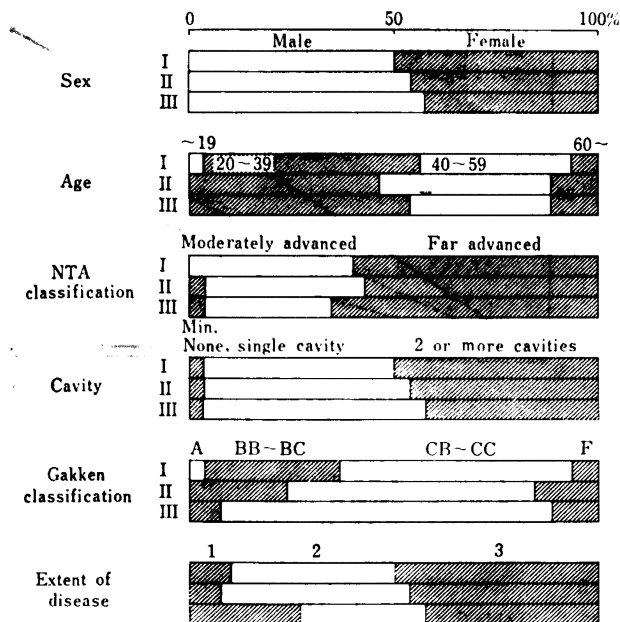
Table 1. Number of Cases Allocated to Treatment Groups

Group	Treatment	Number of cases allocated	Excluded	Number of cases studied
I	CPM+1321 TH+CS	36	6	30
II	KM+1321 TH+CS	31	5	26
III	KM+1314 TH+CS	35	9	26
Total		102	20	82

Table 2. Reasons of Exclusion from the Trial

Group	I	II	III	Total
Already treated with secondary drugs	1	2	3	6
Culture negative before treatment	5	2	6	13
Others	0	1	0	1
Total	6	5	9	20

Fig. 1. Background Factors of Three Groups and Their Comparability



例, 第II群 31例, 第III群 35例の計 102例であった。しかし Table 2 にみるように, 二次剤既使用のことが後になって判明した例, あるいは一次剤使用中のシェーブにより排菌陽性を疑って登録したが排菌陰性だった例などが除外され, 集計を行なった例は, 計 82例のみであった。ただし副作用の検討の際には排菌陰性例も症例に加えた。

2) 症例構成

治療効果の比較に用いた 82例の症例構成は Fig. 1 にみるごとくである。全体でみると, 82例中 50例 (61.0%) が NTA 分類で高度進展, 38例 (46.3%) が 2 コ以上の空洞をもち, 重症例が大部分を占めた。

各群別にみると, 性, 年齢, NTA 分類の分布は各群間に著しい差はみられなかつたが, 空洞単複, 病変の拡りは, 第I群が重い方に, 第III群が軽い方に傾く傾向であった。学研基本型分類別にも第I群に基本型 A, B 型が多い傾向であった。各群ともに症例数がやや少なく, 学研基本型にみるような多少の不揃いがある点を考慮して成績を判断することが必要であろう。

3) 脱落

Table 3 にみるように, 6 ヶ月までに第I群で 30.0%, 第II群 42.3%, 第III群 38.5% と, いずれの群でもかなりの数が脱落した。

脱落の理由は Table 4 にみるごとくである。全体での脱落例 30例中 24例は副作用による脱落であるが, これについては項を改めて後に述べる。副作用以外の脱落は第I群で TH, CS に対する耐性出現 1例, 第II群では菌検査またはレ線撮影不備 2, 第III群では治療開始 3 月目の死亡 (咯血死) 1例, 4 月目の悪化, および理由不明が各 1例であった。

IV. 治療成績

1) 培養陰性化率

結核菌培養陰性化率は Table 5 および Fig. 2 にみるごとくである。既述のごとく各群とも脱落例がかなり多いが, 脱落時の排菌状況をみると, 第I群 9例中 5例 (55.6%), 第II群 11例中 5例 (45.5%), 第III群 10例中 5例 (50.0%) が脱落時に排菌陽性で, 脱落時の陽性率は各群間に偏りはない。

さて各群の排菌陰性化率をみると, いずれの群もほぼ同様の傾向を辿っている。3 ヶ月目の菌陰性化率は, 第I群 64.3%, 第II群 60.9%, 第III群 45.5% であつたが, 有意差とはいえなかつた。6 ヶ月では各群ともほぼ

Table 4. Reasons of Discontinuing Allocated Regimen

Reasons	I	II	III	Total
Hepatic disturbance	2	1	2	5
Gastroenteric disturbance	0	1	1	2
Psychotic reaction	4	3	4	11
Auditory disturbance	0	2	0	2
Others	3*	4**	3***	10
Total	9	11	10	30

* Allergic reaction 1, Proteinuria 1, Resistance to TH and CS 1

** Resistance to TH and CS 1, Fever, chill and poor appetite 1, No record available 2

*** Tuberculosis death 1, Worsening 1, No record available 1

Table 3. Number of Cases Dropped Out during Treatment

Group	Number of cases	1st month	2nd month	3rd month	4th month	5th month	6th month	Total
I	30	2	0	1	4	0	2	9 (30.0%)
II	26	2	1	2	3	2	1	11 (42.3%)
III	26	3	1	2	2	1	1	10 (38.5%)
Total	82	7	2	5	9	3	4	30 (36.6%)

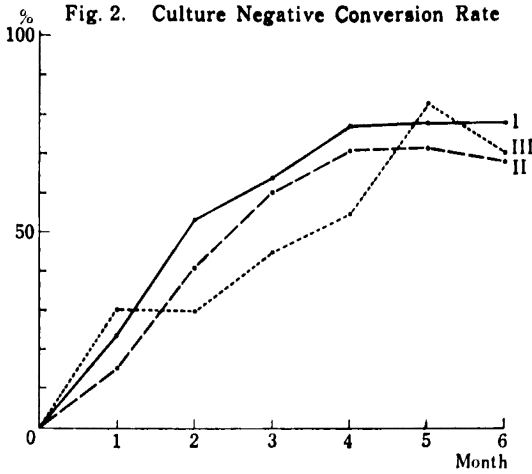
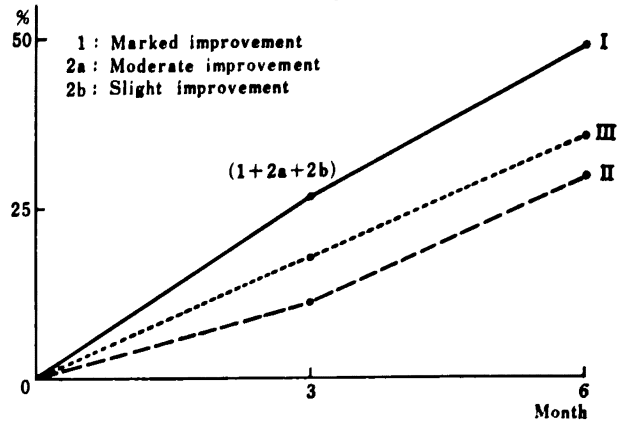


Fig. 3. Rate of Improvement of Basic Non-cavitory Lesions



70% の菌陰性化率で差を認めなかつた。

2) X線所見の経過

イ) 学研基本型の経過

学研基本型の経過は Fig.3 に示すとおりである。軽度改善以上の改善をみた例は、第 I 群では 3 ヶ月で 26.5%、第 II 群 11.2%、第 III 群 17.9% であつた。Fig.1 に

示したように、第 I 群に学研 A 型 B 型が多いことを反映した成績であろう。6 ヶ月でも、第 I 群では 48.3%、第 II 群 29.2%、第 III 群 35.0% が軽度以上の改善を示した。

2) 空洞の経過

非硬化壁空洞、硬化壁空洞に分けて経過をみると Table 6 のごとくである。

Table 5. Culture Negative Conversion Rate

Group	Number of cases	1st month	2nd month	3ed month	4th month	5th month	6th month
I	30	7/30 23.3%	15/28 53.6%	18/28 64.3%	21/27 77.8%	18/23 78.3%	18/23 78.3%
II	26	4/26 15.4%	10/24 41.7%	14/23 60.9%	15/21 71.4%	13/18 72.2%	11/16 68.7%
III	26	8/26 30.8%	7/23 30.4%	10/22 45.5%	11/20 55.0%	15/18 83.3%	12/17 70.6%

非硬化壁空洞は第 I 群では 35 コを数えたのに対し、第 II 群 13 コ、第 III 群 15 コと大きな差異がみられた。第 I 群では 3 ヶ月で 40.0%、6 ヶ月で 62.9% の空洞が軽度以上の改善を示し、第 II 群は 53.9% および 91.7%、第 III 群では 46.6% および 66.6% であつた。しかし各群間に有意差はみられない。

硬化壁空洞はいずれの群でも改善を示した例は少ない。もちろん各群間に有意差はみられなかつた。

Table 6. Course of Cavity

	I		II		III	
	3rd month	6th month	3rd month	6th month	3rd month	6th month
1) Non-sclerotic walled cavity						
Marked improvement	3	6	0	2	0	0
Moderate improvement	1	6	1	3	2	4
Slight improvement	10	10	6	6	5	4
Unchanged	21	13	6	1	8	4
Worsend	0	0	0	0	0	0
Total	35	35	13	12	15	12
2) Sclerotic walled cavity						
Marked improvement	1	1	0	0	0	0
Moderate improvement	0	0	0	0	0	1
Slight improvement	3	4	5	8	2	1
Unchanged	25	22	25	18	22	15
Worsend	0	0	0	0	0	0
Total	29	27	30	26	24	17

Table 7. Resistance to Drugs

		Pretreatment	1~2 months	3~4 months	5~6 months
TH	Number of cases examined	55	37	26	15
	Incomplete resistance to 25mcg or higher	17	16	11	9
CS	Number of cases examined	51	39	24	14
	Incomplete resistance to 20mcg or higher	17	16	11	8
KM	Number of cases examined	35	26	17	11
	Incomplete resistance to 10mcg or higher	0	1	3	2
CPM	Number of cases examined	10	12	8	4
	Incomplete resistance to 100mcg* or higher	2	4	1	0

* Added to Ogawa's egg media.

V. 耐性検査成績

耐性出現頻度に各群間の差をみなかつたので、全群を合計してみると Table 7 のごとくである。TH および CS には治療開始前から 25mcg あるいは 20mcg 不完全耐性例が約 30% の頻度でみられ、治療後、この頻度は緩かに増加し、5~6 月では約 60% の排菌例が耐性を示していた。

これに対し KM 耐性例は治療開始時にはみられず、その後の耐性獲得例も少なかった。CPM の耐性検査は小川培地を用い、10, 25, 100, 1,000 mcg を添加して行なつたが、吸着を KM などと同様に考え、100mcg 添加(表示濃度 10mcg に相当) 不完全耐性以上を耐性とした。Table 7 にみるように CPM に対しても耐性獲得例は多くなかつた。

なお KM 使用例での CPM 耐性、あるいは CPM 使用例での KM 耐性の成績は、今回は例数が少ないので省略した。

VI. 副作用

副作用の出現率は治療開始時排菌陰性例も含めて観察した。各群の症例数、平均観察期間および副作用出現率は Table 8 に示すごとくである。各群とも極めて高率に副作用の出現を認めている。

第 I 群では CS による精神障害が最も多く、35 例中 6 例 (17.1%)、次いで 1321 TH による肝障害が 3 例 (8.6%) にみられた。CPM による聴力低下例は 1 例もみられなかつた。このほか治療開始後 2 週目に、CPM によるアレルギー反応(発疹、発熱)を示したものの 1 例、第 4 月目に一過性の蛋白尿を認めた例が 1 例みられた。

第 II 群では CS による精神障害、1321 TH による肝障害、KM による聴力低下が、それぞれ 4 例 (13.8%) ずつ認められた。このほか 1321 TH による胃腸障害が 2 例 (6.9%)、治療開始後 2 週で悪寒、発熱、食欲不振を訴え 1321 TH 中止により症状の改善を得た 1 例、および

Table 8. Side Effects during Treatment

	I	II	III
Number of cases observed	35	29	32
Average months of treatment	6.9	6.2	5.7
Psychotic reaction	6 (17.1%)	4 (13.8%)	4 (12.5%)
Hepatic disturbance	3 (8.6%)	4 (13.8%)	4 (12.5%)
Auditory disturbance	0	4 (13.8%)	2 (6.3%)
Gastroenteric disturbance	0	2 (6.9%)	2 (6.3%)
Allergic reaction	1 (2.9%)	0	0
Proteinuria	1 (2.9%)	0	0
Fever, chill and poor appetite	0	1 (3.4%)	0
Local pain of injection site	0	1 (3.4%)	0
Total	11 (31.4%)	16 (55.2%)	12 (37.5%)

KM 注射部位の腫脹、疼痛のため KM 注射の中止を余儀なくされた 1 例がみられた。

第 III 群では CS による精神障害と 1314 TH による肝障害が、それぞれ 4 例 (12.5%) ずつみられ、KM による聴力低下と、1314 TH による胃腸障害がそれぞれ 2 例 (6.3%) ずつ認められた。

3 群とも CS を併用しているので、全体で CS による精神障害の出現率をみると、96 例中 14 例で、14.6% にのぼつた。この中には比較的軽度の不安、興奮例も含まれているが、いずれも主治医が服薬継続困難と判断して CS を中止しており、CS の中止で症状の改善が得られている。

1321 TH による胃腸障害は、第 I 群と第 II 群を合計して 64 例中 2 例、3.1% にみられ、1314 TH の 6.3% より低い。ここでは薬剤変更を余儀なくされたもののみを

とりあげたが、1321 TH は 1314 TH に比し悪心が少なく、服薬しやすさという点では遙かに優れていた。

肝障害は GOT, GPT のいずれかで 100 以上の値を示したものを障害例とした。1321 TH 群では 64 例中 7 例、10.9%、1314 TH 群では 12.5% で、両者間に差をみない。各群とも GOT 400 以上、GPT 200 以上の高値を示した例もみられたが、いずれも TH の中止により改善を得た。

KM 使用群では 61 例中 6 例、9.8% で 20 db 以上の聴力低下例がみられた。聴力低下は治療開始後 4 ヶ月に 2 例、5 月に 2 例、8 月と 9 月に 1 例ずつみられた。これに対し CPM 使用例では聴力低下は 1 例もみられなかった。

VII. 考察ならびに総括

当研究の対象となつた症例は、いずれも一次抗結核剤治療の失敗例であり、NTA 分類では高度進展が多く、ほとんどが硬化壁空洞をもつ排菌陽性例であつた。したがつて 3 ヶ月で 45~65%、6 ヶ月で約 70% の排菌陰性化率という成績が得られた 3 治療方式は、いずれも極めて優れた治療方式といえよう。

この 3 治療方式の中での優劣について結論を出すためには、症例数が少なすぎる実験となつた点は残念であつた。しかし第Ⅱ群と第Ⅲ群は背景因子の差もほとんどみられず、成績も開いてないので、治療効果の差異がないと結論してよさそうである。他の報告⁴⁾とも一致した結論である。

第Ⅰ群と第Ⅲ群の比較では背景因子の差も考慮することが必要だろう。第Ⅰ群では病変の拡りが広いもの、多発空洞例が多かつたが、B 型および Kc のごとき非硬化壁空洞が多いので、背景因子は相殺されて他群とあまり差がないといえようか。しかし菌成績でみても、X 線経過でみても、第Ⅰ群がわずかに優れているのみで有意差がみられないので、差があるとしても、その差は大きいものではないと考えられた。

抗結核剤の中での CPM を評価するためには、KM, VM との交叉耐性の問題や、CPM と VM との効果の比較が更に明らかにされることが必要である。今回の実験では治療後排菌例が少なく、交叉耐性の問題は明らかにしえなかつた。今後、臨床例について、更に検討することが必要であろう。

さて二次剤による治療の場合、副作用の問題が治療効果と同程度、あるいはそれ以上問題になつてくる。当実験でも全群を合計して 6 ヶ月までに 82 例中 24 例、29.3% が副作用で脱落していることは、副作用についての検討の重要性を物語っている。

最も多かつたのは CS による精神障害で、14.6% にのぼつた。本研究の場合、実験の時期が EB を広く使用しはじめた時期と重なつたため、比較的軽度の障害でも

CS を中止して EB に切り替える傾向があつたことは考慮することが必要だろう。また症状出現時に、客観的に CS による副作用か否か把握する方法がないことも、頻度を高くしているだろう。しかしいずれにしても治療開始時から登録して厳格にみていくと、かなり高い頻度で CS の副作用がでることは注意しなければならない。

1321 TH は 1314 TH に比し、投薬中止を必要とする程の胃腸症状の出現率は低かつた。すでに報告⁴⁾したように、胃腸症状は客観的に把握しにくく、調査方法にも多くの問題があるが、成績としては示さなかつた比較的軽い副作用出現頻度も、1321 TH は低かつた。特に 1314 TH の不快な副作用である悪心が少なく、1321 TH は使用しやすい薬剤と考えられた。

TH のもう一つの副作用である肝障害の頻度は両者で差はみられず、いずれも約 10% であつた。この発生頻度は他の成績⁴⁾ともほぼ同様の成績である。当報告例ではいずれも投薬中止で早期に改善が得られたが、出現頻度からみて TH を使用する場合には、肝機能検査は欠かせない検査といえよう。

当実験では CPM による聴力低下例はみられなかった。KM との比較には更に例を多くして検討することが必要であろうが、KM より聴力低下の頻度は低い印象であつた。

VIII. 結 語

既往に一次剤のみが使われ、二次剤未使用の排菌陽性例 82 例を、無作為に CPM+1321 TH+CS, KM+1321 TH+CS および KM+1314 TH+CS の 3 治療群に分けて治療を行ない、効果、副作用の比較を行なつた。

① 対象例の 61% は NTA 高度進展、46% は 2 コ以上の空洞をもつ重症の再治療例であつたが、3 ヶ月で 45~64%、6 ヶ月で約 70% の菌陰性化率が得られ、いずれも優れた治療方式であると考えられた。

② 3 治療群間で排菌陰性化率、レ線像上の改善率に有意の差は認められなかった。

③ いずれの群でも副作用が高率にみられた。最も高率にみられた副作用は CS による精神障害で 14.6% にのぼつた。

④ 1321 TH は 1314 TH に比して胃腸障害が少なく、使用しやすい薬剤と考えられた。ただし肝障害はいずれでも約 10% の頻度でみられ、肝機能検査は欠かせない検査と考えられた。

⑤ KM による聴力低下は約 10% でみられたが、当実験例中では CPM による聴力低下例はみられなかった。

IX. 参 加 施 設

結核予防会結核研究所 (岩崎龍郎・青木正和) 同結研附属療養所 (木野智慧光・大里敏雄) 同保生園 (日置治

男・村瀬貞雄・橋本芳郎) 中河原病院 (香取庸平) 静岡県立富士見病院 (山下英秋・平沢亥佐吉) 埼玉県立小原療養所 (藤岡篤雄・高橋折三) 大阪府立羽曳野病院 (山本和男・山本実) 富山県立中央病院 (多賀一郎・大山馨) 北海道立幌西療養所 (伊東忠人) 北海道立釧路療養所 (石田卓也) 青森県立中央病院 (柳喜代治) 津島市民病院 (加藤貞三郎・小出昭三) 愛媛県立新居浜病院 (尾崎恭輔・塚田祐禧夫) 佐世保市立北病院 (佐藤子郎・大坪守) 新潟県立三条結核病院 (塩沢精一・岩井昭一)

本研究にあたり CPM および 1321 TH は塩野義製薬株式会社から提供を受けた。

(本報告の集計, 成文化は結核予防会結核研究所青木正和の手によつた)

文 献

- 1) 堂野前維摩郷 他: 最新医学, 21: 164, 昭 41.
- 2) 堂野前維摩郷 他: 最新医学, 23: 2393, 昭 43.
- 3) 砂原茂一・河盛勇造・北本治 他: 最新医学, 22: 2098, 昭 42.
- 4) 山本和男・桜井宏・井上幾之進 他: 最新医学, 22: 2087, 昭 42.
- 5) 青木正和・木原和郎・村瀬貞雄 他: 結核, 44: 103, 昭 44.