

再治療患者における KM・TH・CS と KM・TH・EB との 比較成績について

結核療法研究協議会

(委員長：岡 治道 化学療法研究科会長：五味二郎)

受付 昭和 44 年 11 月 18 日

COMPARATIVE STUDY OF TWO REGIMENS, KM·TH·CS AND KM·TH·EB, IN RETREATMENT CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

Tuberculosis Research Committee, RYOKEN (Chairman : Harumichi OKA),

Subcommittee on Chemotherapy (Chairman : Jiro GOMI)

Teruo AOYAGI, Yoshimitsu FUKUHARA, Goro HONDO, Tsuneo MATSUMIYA,

Akira MURATA, Jun NAGASAWA, Tadao SHIMAO, Tomomichi YAMAGUCHI

and Hisao YOSHIZAWA et al.

(Received for publication November 18, 1969)

Cases who failed to show negative conversion of tubercle bacilli by primary drugs treatment and had not been treated previously with secondary drugs were divided randomly into two groups. One group was treated with kanamycin (KM), ethionamide (TH) and cycloserine (CS) and the other with KM, TH and ethambutol (EB). At the beginning of the treatment, the number of cases treated with KM, TH and CS were 35, and the cases treated with KM, TH and EB were 42. (Table 1)

The negative conversion rate of tubercle bacilli in both groups were about 90% at the sixth month both on smear and culture. Especially in the group treated with the combination of KM, TH and EB, sputum converted to negative so soon that the conversion rates were 71.4% on smear and 57.1% on culture at the 1st month. (Tables 2, 3, Figs. 1, 2)

The dropped-out cases by side effect of CS were 4 cases and those by EB were 2 cases. Out of both groups, 6 cases dropped out by side effect of KM, and 15 cases by TH. (Table 9)

In total, 17 cases in CS group and 21 cases in EB group discontinued the allocated regimens. The negative conversion rate in all cases including these dropped-out cases, reached its peak at the 5th month (Tables 3, 4, Figs. 2, 3). The radiological improvement of both groups (Tables 5, 6, 7) showed no significant difference.

Out of 8 cases who stopped 1314TH by gastroenteric disturbance, 6 cases could continue the trial after changing it to 1321TH.

Based on these findings, the following conclusions were drawn.

1. These two regimens, combination of KM·TH·CS and that of KM·TH·EB, are both effective for retreatment cases who failed to show negative conversion of tubercle bacilli by primary drugs treatment.

2. The negative conversion are observed earlier in the group treated with KM, TH and EB than in that with KM, TH and CS.

* From the Tuberculosis Research Committee, Ryoken (Chairman : Subcommittee on Chemotherapy : Jiro GOMI) c/o Inform, Sect., JATA, Kekkaku Yobokai Building 3-12, 1--Chome, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

I. はじめに

現在の結核治療においてもつとも重要な問題は一次抗結核剤耐性肺結核症をいかにして治療するかということである。療研では Ethambutol (以下 EB) と各種の薬剤の併用療法を行ない、一次薬耐性結核患者治療に対するその有効性について発表してきた^{1)~6)}。各種の二次薬の組合せの中でも、とくに KM·CS·1314TH, または KM·1314TH·EB の組合せによる3者併用はもつとも優れた併用方式であつた。しかしこれらの研究対象となつた症例は比較的重症であり、治療歴も長いものが多かつた。そこで今回は初回治療による失敗直後の比較的新しい患者を対象として、KM·TH·CS の組合せ方式と KM·TH·EB の組合せ方式とを比較検討した。なお近年 1321TH を 1314TH の代りに用いて胃腸障害が軽減するという報告があるので、この点についても検討し

た^{7)~9)}。

II. 研究方法

A. 対象患者

対象症例は SM·INH·PAS の3者併用療法を6カ月以上行なうも菌陰性化せず、KM·TH·CS·CPM·VM·EB 未使用の肺結核患者とした。各委員より選ばれた患者を2群に分け、1群には KM·TH·CS の3者併用を行ない、1群は KM·TH·EB の3者併用を行なう群とした。各群の選択は中央の事務局より送られた封筒法により無作為に行なつた。

B. 治療方式および薬剤投与方法

治療方式は KM·1314TH·CS (以下 CS 群) と KM·1314TH·EB (以下 EB 群) とした。薬剤の投与方法ならびに投与量は、KM は1日量 2g を週2回筋注、1314TH は1日量 0.3g より漸増し、0.5g を分2として連

Table 1. Background Factors

Regimen		KM·TH·CS	KM·TH·EB
Number of cases studied		35	42
Sex	Male	25 (71.4)	32 (76.2)
	Female	10 (28.6)	10 (23.8)
Age	20~29 yrs.	2 (5.7)	6 (14.3)
	30~49 yrs.	21 (60.0)	24 (57.1)
	50 yrs. ~	12 (34.3)	12 (28.6)
Duration of past chemotherapy	0~1 yr.	14 (40.0)	14 (33.3)
	1. 1~2 yrs.	7 (20.0)	9 (21.4)
	2. 1 yrs.	13 (37.2)	13 (31.0)
	Unkown	1 (2.9)	6 (14.3)
Smear	Negative	4 (11.4)	8 (19.0)
	G I~G III	13 (37.1)	12 (28.6)
	G IV~G VI	10 (28.6)	13 (31.0)
	G VII~	8 (22.9)	9 (21.4)
Culture	Negative	3 (8.6)	
	+	10 (28.6)	16 (38.1)
	++	9 (25.7)	8 (19.0)
	+++	13 (37.1)	18 (42.9)
Drug resistance to primary drugs	SM	10/29 (34.5)	20/39 (51.3)
	PAS	6/29 (20.7)	15/39 (38.5)
	INH	16/29 (55.2)	19/39 (48.7)
NTA clasification	Minimal	1 (2.9)	
	Mod. advanced	13 (37.1)	23 (54.8)
	Far advanced	21 (60.0)	19 (45.2)
Basic lesions ("Gakken" classification)	B (Caseoinfiltrative)	3 (8.6)	7 (16.7)
	C (Fibrocaceous)	26 (74.3)	32 (76.2)
	F (Far advanced-mixed)	6 (17.1)	3 (7.1)
Cavity	No cavity	1	6
	Nonsclerotic walled	7	6
	Sclerotic walled	46	43

日、CSは1日量0.5gを分2で連日、EBは1日1gを分2で連日服用せしめた。また胃腸障害のため1314THの服用に耐えられないものは1321TH 0.5gに変更するようにした。

C. 治療中の諸検査

治療期間中胸部普通写真および断層撮影を3カ月毎に行なつた。喀痰の塗抹検査は治療開始後6カ月間は原則として毎週行ない、以後は毎月1回とした。培養検査は毎月1回行ない、菌陽性の場合には使用薬剤について耐性検査を行なつた。聴力検査、肝機能検査、視力・色神測定、検尿を治療開始前に必ず行ない、以後副作用の発現に注意しながら適宜検査した。自覚症状の問診は毎月行なつた。

III. 治療開始時における患者の背景因子 (表1)

各群の症例数はCS群43例、EB群47例であつた。このうち二次薬に耐性または既使用などの理由により除外したものがCS群に8例、EB群に5例あつたので、集計しえた症例はCS群35例、EB群42例であつた。なおCS群の中に二次薬治療開始直前の検査が陰性であつたものが3例あつたが、これは治療開始後に結果が判明したもので、菌の経過をみるとときには除外したが、その他のときには症例に加えた。

性別ではCS群は男25例71.4%、女10例28.6%、EB群はそれぞれ32例76.2%と10例23.8%で両群とも男が多い。年齢は両群とも30~49歳が最も多く、CS群では60.0%、EB群では57.1%がこの年齢で、50歳以上のものはCS群34.3%、EB群28.6%であつた。既往の化学療法歴は1年以内のものがCS群では40.0%、EB群では33.3%で、2.1年以上のものもCS群で37.2%、EB群で31.0%あつた。喀痰中の結核菌はCS群で4例11.4%、EB群で8例19.0%以外は全例塗抹陽性であり、培養ではCS群の3例以外は全例陽性であつた。治療前の一次薬に対する耐性は、CS群ではSMに34.5%、PASに20.7%、INHに55.2%が耐性であり、EB群ではSMに51.3%、PASに38.5%、INHに48.7%が耐性であつた。

NTA分類による進展度をみると、高度進展がCS群21例60.0%、EB群19例45.2%であつたが有意の差はない。学研病型の基本病変はC型が多くCS群74.3%、EB群76.2%がC型で、F型はCS群17.1%、EB群7.1%のみであつた。空洞は両群とも硬化壁空洞が大部分を占め、CS群では46コ、EB群では43コの硬化壁空洞があり、空洞のない症例はCS群で1例、EB群で6例あつた。

以上のように、性・年齢構成・治療開始前の塗抹および培養成績・既往の化学療法期間・治療前の薬剤耐性頻度等において両群間にほとんど差を認めない。X線所見では基本病変を比較するとCS群はB型3例に対しEB群では7例、CS群のF型が6例に対しEB群は3例である。またCS群には空洞のない症例が1例であつたのに、EB群には6例あり、EB群のほうに化学療法の効果が現われやすい症例がやや多い傾向がみられた。

IV. 治療成績

1. 塗抹陰性化率 (表2, 図1)

治療開始後6カ月までは原則として毎週塗抹検査を行ない、以後は毎月1回とした。治療1カ月目ですでにCS群は59.2%、EB群は71.4%と両群とも優れた陰性化率であつた。1カ月目ではEB群のほうがやや優れていたが、3カ月目ではCS群86.0%、EB群87.5%、6

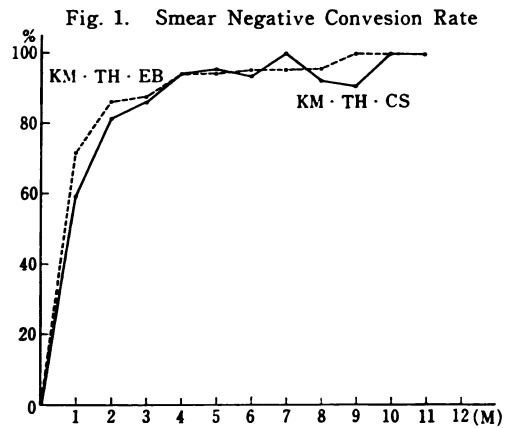


Table 2. Smear Negative Conversion Rate

Months		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
KM·TH·CS	Examined*	71	70	71	66	64	62	24	23	21	18	15	14
	Negatives	42	57	61	62	61	58	24	21	19	18	15	14
	Per cent of neg.	59.2	81.5	86.0	93.9	95.3	93.5	100.0	91.3	90.5	100.0	100.0	100.0
KM·TH·EB	Examined	77	87	72	69	69	63	23	22	21	20	18	16
	Negatives	55	75	63	65	65	60	22	21	21	20	18	16
	Per cent of neg.	71.4	86.2	87.5	94.2	94.2	95.2	95.5	95.4	100.0	100.0	100.0	100.0

* From the beginning to 6th month, these number shows the frequency of examination, but after 7th month it shows the number of cases.

カ月目ではそれぞれ93.5%と95.2%で両群とも高率の陰性化を示し、両群の間に差はみられなかつた。

2. 培養陰性化率

表3および図2に示すごとく、治療1カ月目でCS群の培養陰性化率31.2%に対し、EB群は57.1%と優れた成績を示した。その後3カ月ではそれぞれ67.7%と86.1%、6カ月では88.5%と93.5%、9カ月では90.9%と100%といずれもEB群のほうがやや優つたが、10カ

月以降は全く同様となつた。

後で述べるように両群とも脱落例が多く、副作用その他の理由による脱落例はCS群に17例、EB群に21例であつた。これらの脱落例も含めた全例に対する菌陰性化率を求めて両群の比較をした。表3、図2に示すように5カ月目でCS群は75.0%、EB群は81.0%と、5カ月までは次第に陰性化率は上昇するが、その後は脱落例のため陰性化率は下降する。しかしこの場合も5カ月目

Table 3. Culture Negative Conversion Rate

a. All Cases

Regimen	Months	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
KM· TH· CS	Total number of patients (A)	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	Not examined (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
	Number of drop out (C)	0	1	1	3	5	6	7	10	10	13	14	15
	Negative cases (D)	10	19	21	21	24	23	22	19	20	18	15	15
	Negative $\frac{D}{A-B-C}$	31.2	63.3	67.7	72.4	88.9	88.5	88.0	86.4	90.9	100.0	93.7	100.0
	conversion rate $\frac{D}{A-B}$	31.2	61.3	65.6	65.6	75.0	71.9	63.8	59.4	62.5	58.1	50.0	50.0
KM· TH· EB	Total number of patients (A)	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
	Not examined (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of drop out (C)	0	2	5	8	8	11	15	16	18	19	21	21
	Negative cases (D)	24	30	31	30	34	29	27	25	24	22	20	21
	Negative $\frac{D}{A-B-C}$	57.1	75.0	86.1	90.9	100.0	93.5	100.0	96.1	100.0	95.6	95.2	100.0
	conversion rate $\frac{D}{A-B}$	57.1	71.4	75.6	73.2	81.0	69.0	64.3	59.5	57.1	52.4	47.6	50.0

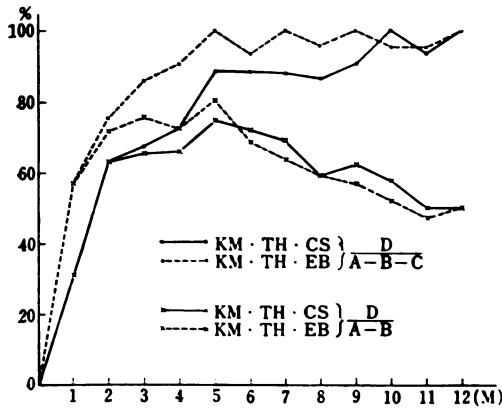
Table 4. Culture Negative Conversion Rate

b. Cases with Sclerotic Walled Cavity

Regimen	Months	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
KM· TH· CS	Total number of patients (A)	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
	Not examined (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
	Number of drop out (C)	0	0	0	2	4	5	6	9	9	11	12	13
	Negative cases (D)	9	16	20	19	21	20	19	16	18	16	13	14
	Negative $\frac{D}{A-B-C}$	32.1	59.3	71.4	73.1	87.5	87.0	86.4	84.2	94.7	100.0	92.8	100.0
	conversion rate $\frac{D}{A-B}$	32.1	59.3	71.4	67.8	75.0	71.4	67.8	57.1	64.3	59.3	50.0	51.8
KM· TH· EB	Total number of patients (A)	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
	Not examined (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of drop out (C)	0	2	4	6	6	7	9	10	10	10	12	12
	Negative cases (D)	19	22	24	22	25	22	22	20	21	20	18	19
	Negative $\frac{D}{A-B-C}$	61.3	75.9	88.9	88.0	100.0	91.6	100.0	95.2	100.0	95.2	94.7	100.0
	conversion rate $\frac{D}{A-B}$	61.3	71.0	77.4	71.0	80.6	71.0	71.0	64.5	67.7	64.5	58.1	61.3

Fig. 2. Culture Negative Conversion Rate

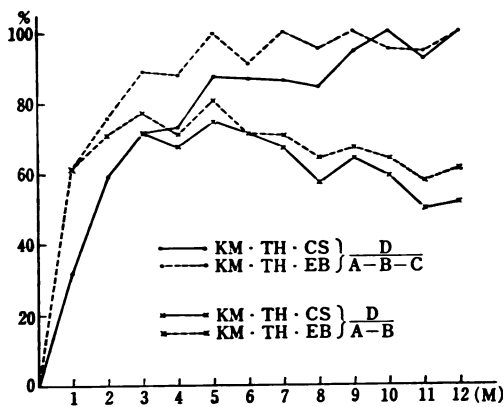
a. All Cases



A: Number of cases at the beginning of the treatment
 B: Not examined
 C: Drop-out cases
 D: Cases converted to negative

Fig. 3. Culture Negative Conversion Rate

b. Cases with Sclerotic Walled Cavity



A: Number of cases at the beginning of the treatment
 B: Not examined
 C: Drop-out cases
 D: Cases converted to negative

まで常に EB 群のほうが優れていた。

背景因子のところでも述べたように、EB 群のほうに化学療法に効きやすい症例が多い傾向があつたので、両群のうち硬化壁空洞を有する症例のみについて培養陰性化率の比較を行なつたのが表4、図3である。この場合も治療1カ月目でCS群32.1%、EB群61.3%の陰性化率であつて、EB群が優れていた。その後3カ月でそれぞれ71.4%と77.4%、6カ月で87.0%と91.6%とやはりEB群が9カ月まではやや優る成績を示した。先と同様に脱落例も含めた全例に対する菌陰性化率で比較すると、やはり5カ月目で最高の陰性化率に達し、以後は次第に低下した。また6カ月目以外は常にEB群のほうに優り、とくに治療開始後の早期には明らかにEB群が優つていた。

3. X線所見の経過

a. 基本型の経過 (表5)

治療開始前および3カ月ごとに12カ月まで撮影した胸部X線写真および断層写真を学研の経過判定基準によつて判定した。軽度改善以上となつたものは、3カ月目ではCS群21.2%、EB群22.2%、6カ月ではそれぞれ36.7%と35.5%、9カ月では49.9%と41.6%、12カ月では55.5%と52.3%であつて両群の間に全く差はない。中等度改善のみをとつてもCS群では3カ月3.0%、6カ月6.7%、9カ月8.3%、12カ月11.1%であり、EB群では各月それぞれ0、6.5%、8.3%、9.5%で両群の間に差はなかつた。悪化例もCS群では3カ月目2例、6カ月目3例で、EB群では3カ月目より12カ月までいずれも1例で両群の間に差はない。

なるべく背景因子を一致させるために、B型・F型を除いてC型のみで両群の改善度を比較した。軽度改善以上は3カ月でCS群25.2%、EB群21.4%、6カ月でそれぞれ42.8%と36.0%、9カ月で58.9%と36.9%、12カ月で57.1%と53.0%であつて、やはり両群の間にほとんど差がなかつた。CS群で3、6カ月に悪化が2例あつたが、EB群に悪化はなかつた。

b. 空洞の経過 (表6)

軽度改善以上となつたものは、3カ月ではCS群13.7%、EB群23.2%、6カ月ではそれぞれ26.3%と33.3%、9カ月で40.7%と35.3%、12カ月で47.6%と37.9%で両群の間に差を認めなかつた。中等度改善以上、悪化例についても両群はほぼ同様であつた。

次に硬化壁空洞のみで両群の成績を比較した。CS群37コ、EB群38コの硬化壁空洞のうち軽度改善以上となつたものは、3カ月ではCS群8.1%、EB群15.8%、6カ月では19.3%と29.7%、9カ月で30.0%と31.2%、12カ月で40.0%と35.7%であつて、やはり両群間に差はなかつた。中等度改善以上、悪化例についても差がなかつた。

c. 全X線の経過 (表7)

軽度改善以上となつたものは、3カ月ではCS群12.1%、EB群27.8%、6カ月では23.4%と29.0%、9カ月では33.3%と33.3%、12カ月では38.9%と38.2%であつて両群の間に差を認めなかつた。中等度以上の改善もCS群は3カ月で3.0%、6カ月6.7%、9カ月12.5%、12カ月27.8%に対し、EB群はそれぞれ0、3.2%、8.3%、19.1%でほとんど差はなかつた。悪化も6カ月ではCS群13.3%、EB群9.7%、12カ月ではそれぞれ11.1%と19.1%でほぼ同様であつた。

硬化壁空洞を有する症例のみで両群を比較すると、軽度改善以上は3カ月でCS群10.3%、EB群19.2%、6カ月で23.0%と25.0%、9カ月で30.0%と28.6%、12カ月で40.0%と36.9%で両群間に差はなかつた。中等

Table 5. Course of Basic Lesion

Type of lesion	Regimen	X-ray findings	3 month	6 month	9 month	12 month
All cases	KM·TH·CS	Moderately improved	1 (3.0)	2 (6.7)	2 (8.3)	2 (11.1)
		Slightly improved	6 (18.2)	9 (30.0)	10 (41.6)	8 (44.4)
		No change	24 (72.7)	16 (53.3)	12 (50.0)	8 (44.4)
		Worsened	2 (6.1)	3 (10.0)	0	0
		Total	33	30	24	18
	KM·TH·EB	Moderately improved	0	2 (6.5)	2 (8.3)	2 (9.5)
		Slightly improved	8 (22.2)	9 (29.0)	8 (33.3)	9 (42.8)
		No change	27 (75.0)	19 (61.3)	13 (54.2)	9 (42.8)
		Worsened	1 (2.8)	1 (3.2)	1 (4.2)	1 (4.8)
		Total	36	31	24	21
C type (Fibro- caseous lesion)	KM·TH·CS	Moderately improved	1 (4.2)	2 (9.5)	2 (11.8)	2 (14.3)
		Slightly improved	5 (20.8)	7 (33.3)	8 (47.1)	6 (42.8)
		No change	16 (66.7)	10 (47.6)	7 (41.2)	6 (42.8)
		Worsened	2 (8.3)	2 (9.5)	0	0
		Total	24	21	17	14
	KM·TH·EB	Moderately improved	0	1 (4.0)	1 (5.3)	2 (11.8)
		Slightly improved	6 (21.4)	8 (32.0)	6 (31.6)	7 (41.2)
		No change	22 (78.6)	16 (64.0)	12 (63.2)	8 (47.1)
		Worsened	0	0	0	0
		Total	28	25	19	17

Table 6. Course of Cavity

Type of cavity	Regimen	X-ray findings	3 month	6 month	9 month	12 month
All cavities	KM·TH·CS	Markedly improved	0	2 (5.3)	2 (7.4)	2 (9.5)
		Moderately improved	1 (2.3)	1 (2.6)	3 (11.1)	5 (23.8)
		Slightly improved	5 (11.4)	7 (18.4)	6 (22.2)	3 (14.3)
		No change	35 (79.5)	25 (65.8)	14 (51.8)	9 (42.8)
		Worsened	3 (6.8)	3 (7.9)	2 (7.4)	2 (9.5)
	Total	44	38	27	21	
	KM·TH·EB	Markedly improved	0	0	0	3 (10.3)
		Moderately improved	1 (2.3)	4 (9.5)	5 (14.7)	4 (13.8)
		Slightly improved	9 (20.9)	10 (23.8)	7 (20.6)	4 (13.8)
		No change	32 (74.5)	26 (61.9)	18 (52.9)	14 (48.2)
Worsened		1 (2.3)	2 (4.8)	4 (11.8)	4 (13.8)	
Total	43	42	34	29		
Sclerotic walled cavity	KM·TH·CS	Moderately improved	0	1 (3.2)	2 (10.0)	4 (26.7)
		Slightly improved	3 (8.1)	5 (16.1)	4 (20.0)	2 (13.3)
		No change	31 (83.8)	22 (71.0)	12 (60.0)	7 (46.7)
		Worsened	3 (8.1)	3 (9.7)	2 (10.0)	2 (13.3)
		Total	37	31	20	15
	KM·TH·EB	Markedly improved	0	0	0	3 (10.7)
		Moderately improved	1 (2.6)	4 (10.8)	5 (15.6)	3 (10.7)
		Slightly improved	5 (13.2)	7 (18.9)	5 (15.6)	4 (14.3)
		No change	31 (81.6)	24 (64.9)	18 (56.3)	14 (50.0)
		Worsened	1 (2.6)	2 (5.4)	4 (12.5)	4 (14.3)
Total	38	37	32	28		

Table 7. Course of Total X-ray Findings

	Regimen	X-ray findings	3month	6month	9month	12month
All cases	KM·TH·CS	Markedly improved	0	0	0	1 (5.6)
		Moderately improved	1 (3.0)	2 (6.7)	3 (12.5)	4 (22.2)
		Slightly improved	3 (9.1)	5 (16.7)	5 (20.8)	2 (11.1)
		No change	26 (78.8)	19 (63.3)	14 (58.3)	9 (50.0)
		Worsened	3 (9.1)	4 (13.3)	2 (8.3)	2 (11.1)
		Total	33	30	24	18
	KM·TH·EB	Moderately improved	0	1 (3.2)	2 (8.3)	4 (19.1)
		Slightly improved	10 (27.8)	8 (25.8)	6 (25.0)	4 (19.1)
		No change	24 (66.7)	19 (61.3)	11 (45.8)	9 (42.8)
		Worsened	2 (5.6)	3 (9.7)	5 (20.8)	4 (19.1)
Total		36	31	24	21	
Cases with sclerotic walled cavity	KM·TH·CS	Moderately improved	0	1 (3.8)	2 (10.0)	4 (26.7)
		Slightly improved	3 (10.3)	5 (19.2)	4 (20.0)	2 (13.3)
		No change	23 (79.3)	16 (61.5)	12 (60.0)	7 (46.7)
		Worsened	3 (10.3)	4 (15.4)	2 (10.0)	2 (13.3)
		Total	29	26	20	15
	KM·TH·EB	Moderately improved	0	1 (4.2)	2 (9.5)	3 (15.8)
		Slightly improved	5 (19.2)	5 (20.8)	4 (19.1)	4 (21.1)
		No change	20 (76.9)	16 (66.7)	11 (52.4)	9 (47.4)
		Worsened	1 (3.8)	2 (8.3)	4 (19.1)	3 (15.8)
		Total	26	24	21	19

Table 8. Summarized Evaluation

	Regimen	X-ray findings	3month	6month	9month	12month
All cases	KM·TH·CS	Markedly improved	0	0	0	1 (5.9)
		Moderately improved	1 (3.0)	2 (6.7)	3 (12.5)	4 (23.5)
		Slightly improved	16 (48.5)	19 (63.3)	15 (62.5)	9 (52.9)
		No change	13 (39.4)	6 (20.0)	4 (16.7)	2 (11.8)
		Worsened	3 (9.1)	3 (10.0)	2 (8.3)	1 (5.9)
		Total	33	30	24	17
	KM·TH·EB	Moderately improved	0	1 (3.2)	2 (8.3)	4 (19.1)
		Slightly improved	30 (83.4)	26 (83.9)	17 (70.8)	13 (61.9)
		No change	4 (11.1)	1 (3.2)	0	0
		Worsened	2 (5.6)	3 (9.7)	5 (20.8)	4 (19.1)
Total		36	31	24	21	
Cases with sclerotic walled cavity	KM·TH·CS	Moderately improved	0	1 (3.8)	2 (10.0)	4 (28.6)
		Slightly improved	15 (51.7)	16 (61.5)	13 (65.0)	7 (50.0)
		No change	11 (37.9)	6 (23.2)	3 (15.0)	2 (14.3)
		Worsened	3 (10.3)	3 (11.5)	2 (10.0)	1 (7.1)
		Total	29	26	20	14
	KM·TH·EB	Moderately improved	0	1 (4.2)	2 (9.5)	3 (15.8)
		Slightly improved	23 (88.5)	20 (83.3)	15 (71.5)	13 (68.4)
		No change	2 (7.7)	1 (4.2)	0	0
		Worsened	1 (3.8)	2 (8.3)	4 (19.1)	3 (15.8)
		Total	26	24	21	19

度改善および悪化例についても両群ともほぼ同様で差はなかつた。

4. 総合経過 (表8)

菌所見とX線所見を総合して軽度改善以上を示したものは、3カ月でCS群33例中17例51.5%に対し、EB群は36例中30例83.4%で統計学的に有意の差をもつてEB群のほうが優れていた。しかし6カ月ではCS群70.0%、EB群87.1%と差は小さくなり、9カ月では75.0%と79.1%、12カ月では82.3%と81.0%となつて、9カ月以降はほとんど同じ改善率となつた。すなわちEB群のほうが治療開始後早くから改善がみられる傾向がある。しかし中等度改善以上のものでは両群に差はなかつた。悪化率は9カ月でCS群8.3%、EB群20.8%、12カ月では5.9%と19.1%とEB群のほうが高かつたが有意の差はない。

硬化壁空洞を有する症例のみで比較すると、軽度改善以上になつたものは、3カ月でCS群51.7%に対しEB群は88.5%で、やはりEB群のほうが有意差をもつて優れていた。しかし6カ月では65.3%と87.5%、9カ月では75.0%と81.0%、12カ月では78.6%と84.2%と次第に差は少なくなつた。中等度改善、悪化についても全例のときと同様両群の間に差を認めなかつた。

5. 脱落と副作用 (表9)

CS群35例、EB群42例中12カ月間規定の治療を続けられなかつたものは、CS群で17例48.6%、EB群で21例50.0%であつた。このうち副作用によるものはCS群13例37.1%、EB群14例33.3%で両群ともほぼ同率であつた。これらの副作用はTHによるものがもつと

Table 9. Cases Dropped Out of Allocated Regimens

		Reasons	KM·TH·CS	KM·TH·EB
Side effect	KM	Decreased hearing	3	1
		Tinnitus	1	1
	TH	Gastroenteric disturbance	5	2
		Hepatic disturbance	0	7
		Psychotic reaction	0	1
CS	Psychotic reaction	4	—	
EB	Disturbance of peripheric nerve	—	1	
	Blurred vision	—	1	
		Total	13	14
Other reasons	Surgery		2	2
	Spread of lesion		1	0
	Discharge		1	3
	Resistance to KM		0	1
	No record available		0	1
		Total	4	7
		Total	17	21

も多く、両群を合計すると胃腸障害7例、肝機能障害(GOT, GPTの高値)、精神障害1例があつた。CSによる副作用のためこれを中止したものは4例、EBをその副作用のため中止したものは2例で、両群の間の中止率に有意差はなかつた。EBを中止した1例は眼がかすむと断えたもので他覚的には所見がなく、1例は下肢のしびれであつた。その他KMによる難聴が両群合計して4例、耳鳴りが2例あつた。副作用以外の原因による脱落は手術をしたもの、病巣悪化のため治療法を変更したものの、事故退院等でCS群に4例、EB群に7例あつた。

6. 1321 TH の効果

1314 THにより胃腸障害を起し、服用困難となつたため、1321 THに変更した症例は両群とも各4例ずつで、変更の時期は1カ月目2例、4カ月、5カ月、6カ月目各1例、7カ月目3例であつた。1321 THに変更したもののうちCS群の2例がやはり胃腸障害のため1321 THも中止した。その他の症例はいずれも食欲不振、胃痛等の胃腸症状の改善がみられTHの服用を継続しえた。しかしその後肝機能障害により中止した1例があつた。

V. 考 察

療研では昭和36年に重症一次薬耐性例にKM·1314 TH·CSの3者併用を行ない、他の任意の化学療法群と比較して、これがきわめて優れた治療方式であることを発表した¹⁾²⁾。その後昭和41年にはKM·TH·EBの3者併用、KM·TH·CSの3者併用、TH·CS·EBの3者併用、KM·TH·DATの3者併用を比較し、最後の方式を除いて他はいずれも一次薬耐性患者に用いてきわめて優れた方式であることを報告した³⁾。しかしこれらの症例の75~90%はNTAの高度進展に属する重症例であり、化学療法歴も数年に及ぶものが多く、したがつてX線所見の改善はほとんど期待できない症例であつた。今回は初回治療に失敗した直後の比較的新しい患者を対象としたため、重症度も従来の症例より比較的軽いものが多く、X線学的改善も約40%の症例にみられた。菌の陰転率も著明で6カ月で90%を越えた。今回の2つの治療方式が一次薬耐性肺結核患者に対しきわめて優れた方法であることが再確認されたわけである。しかもKM·TH·EBの3者併用は治療開始後1カ月目ですでに菌の陰転率が50%を越えており、CSを含む3者併用に比べ、早期に菌の陰転が始まることを示した。このことは耐性獲得・再排菌の危険性が少ないことにつながると考えられるので、より有効な治療法といえよう。

二次剤による化学療法の場合、副作用の問題、とくにそれによる脱落が問題となる。今回の治療法の場合も副作用その他の理由により規定の治療を続けられなかつたものが多数あつた。そこで脱落例も含めた全症例に対す

る菌の陰性化率をみると、両群とも5カ月が最高で以後は成績が次第に低下していた。これらの脱落例のすべてが失敗例ではないにしても、それに近いものであるので、化学療法の効果を評価する場合、脱落例を考慮に入れることは重要な点であろう。

近年 Thioisonicotinamide の一連の誘導体のうち 1321 TH が胃障害が少なく、1314 TH と同等の効果があるものとして注目されている。Brouet ら⁷⁾ は 128 名中 80% が胃障害なしに 1321 TH を服用でき、中絶したものは 12 名 10% であると報告している。わが国でも山本ら⁸⁾ は 1321 TH 0.5g または 1g 投与した症例の半数以上に胃症状の発現をみたが、このため治療を中止したものはなく、1314 TH よりも耐薬性が優つているとしている。砂原ら⁹⁾ も 1321 TH は 1314 TH より服用しやすく、1314 TH の倍量を使用できるので臨床効果の増大を期待できるといつている。また結核予防会内科療法研究会によれば¹⁰⁾、1321 TH を胃腸障害のため中止したのは 64 例中 3.1% で、1314 TH の 6.3% より少なかった。今回われわれの行なつた治療対象 77 例中、胃腸障害を起こし 1314 TH を中止したものが 13 例 16.9% あり、このうち 8 例が 1321 TH に変更した。8 例中 2 例はやはり 1321 TH をも中止せざるをえなかつたが、他はいずれも服薬を継続した。このことから 1314 TH の胃腸障害による副作用が起きた場合、1321 TH に変更すれば、TH を継続しうる場合が多いことを示している。

VI. 結 論

SM・PAS・INH による初回治療により菌陰性化せず、二次薬未使用の症例を 2 群に分け、1 群には KM・TH・CS の併用を、1 群には KM・TH・EB の併用を実施し、両群の治療効果を比較検討した。

1) 喀痰中結核菌の成績では、塗抹、培養ともに高率の陰性化を示し、6 カ月では CS 群も EB 群もともに塗抹、培養とも 90% 前後の菌陰性化率となつた。とくに EB 群は CS 群に比べ、早期に菌陰性化が始まり、1 カ月目の塗抹検査で 71.4%、培養で 57.1% が陰性化した。割りあてられた治療を 12 カ月間続けられなかつたものは CS 群で 17 例 48.6%、EB 群で 21 例 50.0% の多数であつた。これらの脱落例を含む全症例数に対する菌陰性化率を求めると、両群とも 5 カ月で最高に達し、以後は次第に低下した。

2) 胸部 X 線所見の経過をみると、基本型は 12 カ月までに両群とも約半数が軽度改善以上となり、約 10% が中等度改善を示し、両群の間に差はみられなかつた。C 型だけについて比較しても全く同様の結果を得た。

3) CS 群 44 コ、EB 群 43 コの空洞では、12 カ月までに CS 群 47.6%、EB 群 37.9% が軽度改善以上となり、それぞれ 33.3% と 24.1% が中等度改善以上となつた。

両群の間に統計的に有意の差はない。空洞のうち硬化壁空洞のみで比較しても 12 カ月で CS 群 40.0%、EB 群 35.7% が軽度改善以上であり、悪化率も両群ほぼ同様で、両群の間に差はみられなかつた。

4) 全 X 線所見の経過は 12 カ月で CS 群 38.9%、EB 群 38.2% が軽度改善以上となり、中等度改善もそれぞれ 27.8% と 19.1% で両群の間に差を認めなかつた。悪化も 6 カ月で CS 群 13.3%、EB 群 9.7%、12 カ月で 11.1% と 19.1% と両群ほぼ同様であつた。硬化壁空洞を有する症例のみで比較しても両群の間に差を認めなかつた。

5) 総合判定では、3 カ月で CS 群 51.5%、EB 群 83.4% が軽度改善以上の成績であり、EB 群のほうが有意差をもつて優れていた。しかしその後差は次第に少なくなり、9 カ月以降はほとんど同様の改善率となつた。硬化壁空洞を有する症例のみで比較しても同様の成績であつた。

6) CS による副作用のためこれを中止したものは 4 例、EB を中止したものは 2 例であつた。両群を合わせて KM の副作用による脱落は 6 例、TH の副作用による脱落は 15 例であつた。

7) 胃腸障害のため 1314 TH の服用を中止し、1321 TH に変更することにより TH の服用を継続することが可能となつた症例があつた。

以上両群の治療成績をみると、両群とも 6 カ月にはほぼ 90% が菌陰性となり、胸部 X 線所見においても 12 カ月までに 38% が改善していた。治療対象が一次薬で菌陰性化に失敗した症例であるから、両方の治療方式のいずれも優れた方式といえるが、KM・TH・EB 併用のほうが治療開始後早期に効果が現われることが認められた。

〔担当幹事〕 長沢潤・本堂五郎・福原徳光・島尾忠男・青柳昭雄・山口智道・松宮恒夫・村田彰・吉沢久雄・(山田幸寛)

〔協力委員〕 浅井未得・磯江驥一郎・伊藤忠雄・上田直紀・梅本三之助・江川三二・江崎唯人・海老名敏明・遠藤勝三・大沼良雄・大淵重敏・岡捨己・岡田藤助・冲中重雄・加納保之・河盛勇造・北鎌平・北本治・熊谷謙二・桑原光雄・小清水忠夫・後町登美男・五味二郎・近藤角五郎・笹本浩・塩田憲三・塩沢正俊・宍戸芳男・篠田厚・島村喜久治・杉山浩太郎・鈴木千賀志・砂原茂一・高橋欽一・高橋智廣・竹内実・田村政司・辻周介・堂野前雄摩郷・内藤益一・中村隆・西野龍吉・馬場治賢・林直敏・日比野進・藤井実・太中弘・宝来善次・前田勝敏・前原義雄・美甘義夫・御園生圭輔・山口寿・山本和男・綿貫重雄

文 献

- 1) 療研：日本医事新報, No. 1953 : 3, 昭 36.
- 2) 療研：日本医事新報, No. 1997 : 3, 昭 37.
- 3) 療研：日本医事新報, No. 2193 : 30, 昭 41.
- 4) 療研：日本医事新報, No. 2222 : 13, 昭 41.
- 5) 療研：日本医事新報, No. 2272 : 24, 昭 42.
- 6) Brouet, G., Chevallier, J., Nénot, P. : Rev. Tuberc. Pneum., 26 : 1189, 1962.
- 7) Brouet, G., Chevallier, J., Meeus-Bith, L. : Rev. Tuberc. Pneum., 29 : 133, 1965.
- 8) 山本和男・桜井宏・井上幾之進 他 : 最新医学, 22 : 2087, 昭 42.
- 9) 砂原茂一・河盛勇造・北本治 他 : 最新医学, 22 : 2098, 昭 42.
- 10) 結核予防会内科療法研究班 : 結核, 44 : 109, 昭 44.