

## 未治療肺結核に対するSM・INH・EB併用療法

堂野前維摩郷・藤田真之助・五味二郎・林直敬  
 日比野進・宝来善次・伊藤文雄・岩崎龍郎  
 河盛勇造・北本治・長沢潤・内藤益一  
 中村隆・岡捨己・島村喜久治・杉山浩太郎  
 砂原茂一・山本和男

日本結核化学療法研究会

受付 昭和44年11月24日

ETHAMBUTOL COMBINED WITH STREPTOMYCIN AND  
 ISONIAZID FOR THE ORIGINAL TREATMENT CASES  
 OF PULMONARY TUBERCULOSIS\*

Imasato DONOMAE, Shinnosuke FUJITA, Jiro GOMI, Naoyoshi HAYASHI,  
 Susumu HIBINO, Zenji HORAI, Fumio ITO, Tatsuro IWASAKI,  
 Yuzo KAWAMORI, Osamu KITAMOTO, Jun NAGASAWA,  
 Masukazu NAITO, Takashi NAKAMURA, Sutemi OKA,  
 Kikuji SHIMAMURA, Kotaro SUGIYAMA,  
 Shigeichi SUNAHARA and Kazuo YAMAMOTO

(Received for publication November 24, 1969)

The study deals with clinical effects of ethambutol (EB)-streptomycin (SM)-isoniazid (INH) versus paraaminosalicylic acid (PAS)-SM-INH in original treatment of pulmonary tuberculosis.

The cases with positive tubercle bacilli were allocated at random for two regimens; EB-SM-INH group including 50 cases and PAS-SM-INH group including 46 cases after exclusion of those which had been proven as primary resistant cases or discontinued treatment by side effect.

EB was administered 1gm daily in one dose for 60 days and 0.75gm daily for the following period until 6 months, SM was injected 1gm twice weekly, and INH was given 0.4gm daily in two divided doses while PAS was administered 10gm daily dividing after each meal.

The background factors of cases in each group were almost similar.

The clinical effects of the regimens were compared according to the rate of improvements of chest radiograms and bacilli conversion rate in sputa. No statistically significant difference was detected between both regimens: that is, the rate of improvements of basic lesions were 66% in EB group and 70% in PAS group after 3 months, 86% and 88%, respectively, after 6 months; the rate of improvement of cavities with nonsclerotic walls were 90% in EB group and 86% in PAS group after 6 months: and tubercle bacilli in sputa converted to negative in 78% after 3 months and 94% after 6 months by EB-SM-INH, and in 83% and 88%, respectively, by PAS-SM-INH.

No side effect was observed in EB group, while 7 cases in PAS group had adverse reactions including 4 cases of gastroenteric disturbances and one case of allergic reaction due to PAS and

\* From the Japan Research Committee for Chemotherapy of Tuberculosis c/o Institute of Microbial Chemistry, 14-23, 3-Chome, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

two cases due to SM including each one case of tinnitus and hypoaesthesia of face.

The authors concluded that EB will be given as a substitute of PAS for the original treatment cases of pulmonary tuberculosis treated by SM-INH-PAS if any adverse reactions by PAS have been observed.

## 1. 緒 言

1961年 Wilkinson ら<sup>1)</sup>によつて、Ethambutol (以下EB)の抗結核作用が報告されて以来、本物質による肺結核治療効果に関する研究成績が多数発表されている。

われわれはEBの抗結核作用を臨床的に評価するため、未治療肺結核患者に対するSM・INH・EBの3剤併用療法を、SM・INH・PASの3剤併用療法と比較することを試みたので、以下にその研究結果の概要を報告する。

## 2. 研究 方法

未治療の肺結核患者で、喀痰中に抗酸菌が塗抹陽性の

症例を対象とした。なお可及的胸部X線像に空洞を証明するものを選び、かつ6カ月間入院して化学療法を受けうる見込みのあることを条件とした。またすでに抗結核剤の投与を受けているものも、2週間を越えない場合は、研究対象に含めることとした。

以上の条件に合致した症例100例を予定した。

治療処方は次の2つを用いた。

1) EB群: SM・INH・EB 併用

2) PAS群: SM・INH・PAS 併用

SMは1gを1日1回、週2日筋肉内注射し、INHは1日0.4gを分2、毎日朝夕食後に内服、PASはPAS-Ca 1日10gを分3、毎日毎食後に内服せしめた。

EBは最初60日間は1日1g、以後は0.75gを毎日

Table 1. Background Factors of the Cases in Each Group

Group		EB-SM-INH	PAS-SM-INH		
Number of cases		50	46		
Sex	Male	31 (62.0)	34 (73.9)		
	Female	19 (38.0)	12 (26.1)		
Age	Less than 40 y. a.	40 (80.0)	32 (69.6)		
	40 y. a. and more	10 (20.0)	14 (30.4)		
Chest radiogram	NTA	Minimal	5 (10.0)	2 (4.3)	
		Mod. adv.	22 (44.0)	32 (69.6)	
		Far adv.	23 (46.0)	12 (26.1)	
	Gakken	Basic lesions	A	1 (2.0)	3 (6.5)
			B	37 (74.0)	28 (60.9)
			C	11 (22.0)	15 (32.6)
			F	1 (2.0)	0
		Extent	1	7 (14.0)	8 (17.4)
			2	30 (60.0)	34 (73.9)
			3	13 (26.0)	4 (8.7)
Cavities	None	8 (16.0)	9 (19.6)		
	With non-sclerotic wall	32 (64.0)	30 (65.2)		
	With sclerotic wall	10 (20.0)	7 (15.2)		
Tubercle bacilli in sputa	Smear	Positive	49 (98.0)	43 (93.5)	
		Negative	1 (2.0)	3 (6.5)	
	Culture	Positive	49 (98.0)	45 (97.8)	
		Negative	1 (2.0)	1 (2.2)	

Remarks: percentage in paracentesis.

1回朝食後に内服せしめた。治療期間はともに6カ月とした。

症例に対する治療処方割当ては、前述の条件に合致した患者が入院した場合に、あらかじめ各研究者に配布された一連番号封書を順次開封し、記された指定処方に従って化学療法を行なう方式をとった。

なお治療効果の判定は胸部X線像の変化および喀痰中結核菌の推移によつて行なつた。そのため胸部X線普通撮影および喀痰の結核菌塗抹および培養検査は毎月1回、X線断層撮影は2カ月に1回実施することとした。

また結核菌の薬剤感受性検査は、結核菌検査指針に従い、間接法により1%小川培地を用いて行なつた。なお薬剤の濃度はそれぞれ次のごとく選んだ。

SM: 10, 100mcg/ml (表示濃度)

INH: 0.1, 1, 5mcg/ml (添加濃度)

PAS: 1, 10mcg/ml (同上)

EB: 2.5, 5, 10mcg/ml (同上)

さらに薬剤による副作用について、とくに詳細に症状、所見を観察するとともに、尿所見、血液所見、肝機能についても、少なくとも毎月1回以上検査することとした。

なおEB群、PAS群ともに全症例について、毎月1回視力表による視力検査および色神検査を実施し、これらに異常が認められた場合、および患者が視覚異常を訴えたときはただちに、視覚検査、眼底検査など精密な眼科学的診断を受けしめることとした。

また毎月1回オーディオメトリーも行なつた。

治療成績の集計は、各研究者が記載した個人調査表によつて行なつたが、胸部X線像の病型および経過については、全症例のX線フィルムを本研究会の会議席上、共同読影して判定した。

### 3. 研究成績

#### a. 症例構成

研究計画では前述のごとく、EB群およびPAS群に各50症例を充てる予定であつたが、集計の時期においてEB群50例、PAS群48例の治療を行ないえていた。かつEB群の1例はなお治療開始後3カ月であり、PAS群の2例はともに4カ月で、いずれも観察の途中にあつた。またPAS群中の3例はいずれも4カ月後に、治療処方を変更している。すなわち1例はSM・INH・PAS3剤に耐性が証明されたので、他剤に変更し、1例はSMによる耳鳴が高度となつたため、SMをEBに変え、他の1例はPAS耐性が判明したので、EBに変更したものである。

これら脱落例のうち、耐性菌による症例は、治療効果の検討には適しないと思われたので除外した。したがつてEB群50例に対し、PAS群は46例となつた。

両治療群の症例構成は表1に示したとおりである。

すなわち性別にはEB群に女子が多く、また若年者が多い傾向があつた。またX線像のNTA分類ではEB群に高度進展例が多く、学研分類の拡り3のものも、EB群に多く認められた。しかし空洞の有無および壁の性状は両群にほぼ同様であつた。

喀痰中結核菌は塗抹陽性例を対象とすることとなつていたが、EB群の1例およびPAS群の3例が塗抹陰性であつた。しかしこれら4例はいずれも培養により結核菌を証明している。逆に培養陰性例が、両群に各1例ずつ認められた。

#### b. 胸部X線像の経過

胸部X線像の基本病変の経過を、学研経過判定基準によつて判定して、表2の成績を得た。

すなわち両群ともきわめて近似の改善率を示していた

Table 2. Changes of Basic Lesions on Chest Radiograms

Duration of chemotherapy in months		1	2	3	4	5	6
EB-SM-INH	Number of cases	50	50	50	49	49	49
	Markedly improved		1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.1)	5 (10.2)
	Moderately improved	1 (2.0)	2 (4.0)	12 (24.0)	12 (24.5)	16 (32.6)	17 (34.7)
	Slightly improved	15 (30.0)	23 (46.0)	20 (40.0)	29 (59.2)	23 (47.0)	20 (40.8)
	Unchanged	34 (68.0)	24 (48.0)	17 (34.0)	7 (14.3)	7 (14.3)	6 (12.2)
	Worsened						1 (2.1)
PAS-SM-INH	Number of cases	46	46	46	45	43	43
	Markedly improved						1 (2.3)
	Moderately improved	1 (2.2)	6 (13.0)	12 (26.1)	19 (42.2)	20 (46.5)	24 (55.8)
	Slightly improved	15 (32.6)	16 (34.8)	20 (43.5)	17 (37.8)	16 (37.2)	13 (30.2)
	Unchanged	29 (63.0)	24 (52.2)	14 (30.4)	9 (20.0)	7 (16.3)	5 (11.7)
	Worsened	1 (2.2)					

のである。たとえば3カ月後の全改善率はEB群66%, PAS群70%, 6カ月後はそれぞれ86%, 88%であり, また中等度以上の改善例のみをとると, EB群3カ月後26%, 6カ月後45%, PAS群はそれぞれ26%, 58%となっていた。かつEB群には6カ月後に, PAS群には1カ月後に, いずれも1例ずつの悪化が認められている。

次に空洞の経過をみると表3の通りで, 非硬化壁空洞の4カ月後における改善率はEB群82%, PAS群83%, 6カ月後にはそれぞれ90%, 86%, また中等度以上の改善のみをとつても, 4カ月後EB群18%, PAS群20%, 6カ月後はそれぞれ43%, 31%となっており, 両群間に有意差はなかつた。

Table 3. Changes of Cavities on Chest Radiograms

Type of cavities		Non-sclerotic wall			Sclerotic wall		
		2	4	6	2	4	6
EB- SM- INH	Number of cavities	49	49	49	13	13	13
	Markedly improved			6 (12.2)			
	Moderately improved	2 (4.1)	9 (18.4)	15 (30.7)			
	Slightly improved	24 (49.0)	31 (63.2)	23 (46.9)	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (61.5)
	Unchanged	23 (46.9)	9 (18.4)	5 (10.2)	12 (92.3)	9 (69.2)	6 (38.5)
	Worsened						
PAS- SM- INH	Number of cavities	36	36	35	8	7	5
	Markedly improved	1 (2.8)	2 (5.6)	2 (5.7)			
	Moderately improved	2 (5.6)	5 (13.9)	9 (25.7)			
	Slightly improved	18 (50.0)	23 (63.9)	19 (54.3)	2 (25.0)	2 (28.6)	2 (40.0)
	Unchanged	15 (41.6)	6 (16.6)	4 (11.4)	6 (75.0)	5 (71.4)	3 (60.0)
	Worsened			1 (2.9)			

Table 4. Negative Conversion of Tubercle Bacilli in Sputa

Duration of chemotherapy in month			1		2		3		4		5		6	
			Exam.	Conv.										
EB- SM- INH	Smear	Total cases	49	34 (64.9)	49	34 (64.9)	49	40 (81.7)	48	40 (83.3)	48	44 (71.6)	48	44 (93.7)
		Far advanced	22	14 (63.7)	22	13 (59.1)	22	16 (72.8)	22	17 (77.2)	22	19 (86.3)	22	20 (90.9)
	Culture	Total cases	49	23 (46.9)	49	28 (57.2)	49	39 (79.7)	48	45 (93.7)	48	48 (100)	48	47 (97.9)
		Far advanced	22	7 (31.8)	22	10 (45.4)	22	15 (68.3)	22	20 (90.9)	22	22 (100)	22	22 (100)
	Smear and culture	Total cases	50	23 (46.0)	50	27 (54.0)	50	39 (78.0)	49	41 (83.6)	49	46 (93.8)	49	46 (93.8)
		Far advanced	23	6 (26.0)	23	8 (34.8)	23	14 (61.0)	23	17 (73.9)	23	20 (86.9)	23	20 (86.9)
PAS- SM- INH	Smear	Total cases	43	31 (72.1)	43	37 (86.0)	43	40 (93.0)	42	41 (97.6)	40	39 (97.5)	40	38 (95.0)
		Far advanced	12	6 (50.0)	12	8 (66.7)	12	10 (83.3)	12	12 (100)	11	11 (100)	11	10 (90.9)
	Culture	Total cases	45	23 (51.1)	45	23 (51.1)	45	39 (86.7)	44	41 (93.2)	42	39 (92.8)	42	38 (90.5)
		Far advanced	12	5 (41.7)	12	6 (50.0)	12	8 (66.7)	12	10 (83.3)	11	10 (90.9)	11	10 (90.9)
	Smear and culture	Total cases	46	24 (52.2)	46	34 (73.9)	46	38 (82.6)	46	43 (93.5)	44	41 (93.2)	43	38 (88.3)
		Far advanced	12	5 (41.7)	12	6 (50.0)	12	7 (58.3)	12	10 (83.3)	11	10 (90.9)	11	9 (81.8)

硬化壁空洞に例数が少ないので、比較しえない。

#### c. 喀痰中結核菌の推移

喀痰中結核菌の塗抹および培養による陰転率を表4に示したが、X線像の経過と同様に、全群ともほぼ同様の数字を呈している。

すなわち培養陰転率についてみるとEB群は2カ月後57%、4カ月後94%、6カ月後98%、PAS群はそれぞれ51%、93%、91%であり、高度進展例のみをとつてもEB群は2カ月後45%、4カ月後91%、6カ月後100%であつたのに対し、PAS群はそれぞれ50%、83%、91%となつており、いずれも有意差が得られなかつた。

#### d. 副作用

次に両群症例に認められた副作用を集計したが、EB群には全くなく、PAS群には表5に示したごとく、7例の副作用がみられたのである。

このうちPASによるものは5例で、1例はアレルギー。他の4例は消化器症状を呈していた。またSMによる耳鳴および顔面のしびれ感が各1例あり、前者はSMを中止したので以後は観察例から脱落し、後者はSMを減量して治療を継続したので、効果の検討に含めた。

### 4. 総括および考案

EBはその試験管内抗菌力および動物実験成績などから、いわゆる二次抗結核剤、すなわち第2線級の抗結核剤として取扱われている。それゆえにEBを用いた肺結核治療の臨床観察は、すでにSM・INHなどに耐性となつた症例の再治療を対象としているものが多く、未治療例に対する治療効果をみたものは少ない。

堂野前ら<sup>2)</sup>は喀痰中結核菌陽性で空洞を有する肺結核の初回治療例を対象に、EBとINHの併用をPASとINHの併用と比較した対照実験を行なつている。その結果、EBの1日量を25mg/kgとした場合は、PASよりも優り、12.5mg/kgとするとPASより劣る成績を得ている。

Ferebeeら<sup>3)</sup>はPublic Health Serviceの協同研究として行なつた未治療肺結核に対するEBの効果、PASと比較した研究を報告している。これはNTA分類の高度進展有空洞例にはSM・PZAとINH・PASまたは

INH・EBを4週間毎に交互投与し、それ以外の例にはINH・PASまたはINH・EBの併用を行なう方法によつている。これらの24週治療後の成績では、高度進展例の菌陰転率はEB群とPAS群の間にほとんど差はなく、より軽症例に対する2者併用でもX線像の改善、菌陰転ともに両群間に差はなかつた。彼らが用いたEBの用量は、6mg/kgという比較的少量であつたので、より大量を与えればEBがPASを凌ぐ効果を得られることも期待できるとしている。

Bobrowitzら<sup>4)</sup>もEBとINHの併用を、PASとINH併用と比較して未治療肺結核の治療実験を行なつている。EBは2.5mg/kg 60日間以後15mg/kgと、最初から15mg/kgを用いる2方法によつているが、4カ月後の菌陰転率ではEB25mg/kgより開始群が最も高く、PAS群が最も低くなつており、X線像の改善でも、著明改善がEB群に高率であつたとしている。

私どももEBをPASに代えうるか否かを検討する目的で、本研究を行なつたが、その結果は前述のとおり、SM・INH・PAS群とSM・INH・EB群の間に、菌陰転率、胸部X線像改善率のいずれについても有意差を認めえなかつたのである。

おそらくSM・INH・PASを未治療肺結核に対して併用投与した場合得られる効果、すなわち95%程度の菌陰転率を上回る好成績を統計学的にも証明しうるほどには、EBとPASの間に差がないということであり、またその差を明らかにするためには、私どもの行なつた観察症例は少なすぎたと考えるべきであろう。

しかしEBをPASの代用として与える今一つの理由は、両者の副作用の違いにも存している。堂野前ら<sup>5)</sup>の症例ではEB25mg/kg投与例46例中7例に副作用をみ、うち2例に視力に関する症状を認めているが、EBの半量投与例では46例中2例にのみ副作用があり、かつ視力障害は全くなかつたとしている。これに対しPAS群46例では5例に副作用があり、その大多数は胃障害であつた。

Ferebeeら<sup>3)</sup>のEB6mg/kgでは視力低下の出現頻度はPAS群と差はなく、彼らは生理的原因よりも心理的原因を強調している。

Bobrowitzら<sup>4)</sup>の研究では、副作用による脱落はEB群よりPAS群に2、3倍多く、視力障害例はEBの各群それぞれ89、85例中ともに1例ずつであつたとしている。

私どもの症例では、EB群に全く副作用例がなく、PAS群に7例を得ている。しかしこのうちPASによるものはアレルギー1例、消化器症状4例、計5例であつた。すなわちPAS群に副作用例が多い成績となつているが、同時にSMによる副作用例もEB群になくPAS群にのみ2例あつたことも注意されねばならない。

Table 5. Side Effects

EB-SM-INH group	PAS-SM-INH group	
0	7	
	Due to PAS :	5
	Hypersensitivity	1
	Gastroenteric disturbances	4
	Due to SM :	2
	Tinnitus	1
	Hypaesthesia of face	1

薬剤に対する副作用をその出現頻度によつて比較するには、これまた余程多数の症例を観察する必要がある。したがつて私どもの副作用についての成績からは、EBのこの用量では視力に関する障害は少なく、また胃腸症状などによる服用の困難性がないのに対し、PASでは胃腸障害をきたす例が少なくなかつたことをいいうるにすぎない。

以上の結果から、SM・INH・PASの3剤併用のPASをEBに代えても、その臨床効果には差はないので、もしPASにより種々な副作用が認められる症例には、EBを代用しうると考えられる。

治療の当初からEBをPASに代えることも、決して治療効果を悪くするものではないが、そのためにはSimpsonら<sup>6)</sup>の発表にもあるように、経費が問題となるのは当然といえよう。

#### 5. 摘 要

未治療肺結核に対するSM・INH・EB併用と、SM・INH・PAS併用を、無作為対照法によつて比較検討した。

その結果両群の菌陰転率、胸部X線像改善率には有意

の差がなかつた。

副作用はPAS群にのみ認められた。

以上の成績から、SM・INH・PASによる治療中、PASによる副作用出現例にはEBを代用しうると考えられた。

本論文の概要は、第44回日本結核病学会総会にて報告した。

本研究に使用したEBは、日本レダリーおよび科研化学の提供によつたものである。記して謝意を表する。

#### 引 用 文 献

- 1) Wilkinson, R. G., Shepherd, R. G. et al.: J. Amer. Chem. Soc., 83: 212, 1961.
- 2) 堂野前維摩郷 他: 日本胸部臨床, 25: 747, 昭41.
- 3) Ferebee, S. H., Doster, B. E. and Murray, F. J.: Ann. New York Ac. Sc., 135 (Art 2): 910, 1966.
- 4) Bobrowitz, I. D. and Robins, D. E.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96: 428, 1967.
- 5) 堂野前維摩郷 他: 日本胸部臨床, 25: 912, 昭41.
- 6) Simpson, D. G. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98: 320, 1968.