Kekkaku Vol. 45, No. 7

結核化学療法能率化の試み

——Ethambutol を含む4者併用と計画的な治療方式切り替えの効果——

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和45年6月15日

FOUR DRUG COMBINATION INCLUDING ETHAMBUTOL AND EARLY SWITCHING TO ENTIRELY NEW REGIMEN IN INITIAL TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis (CSUCT)
of National Sanatoria in Japan

(Received for publication June 15, 1970)

450 pulmonary tuberculosis patients were allocated at random to the following two kinds of regimens :

SHP SM·INH·PAS — Culture (−) at 4~5 M → SM·INH·PAS
— (+) → KM·TH·CS·EB

SHPE SM·INH·PAS·EB — Culture (−) at 4~5 M → SM·INH·PAS·EB
— (+) → KM·TH·CS

1g of SM and 2g of KM (Kanamycin) were administered twice weekly, while 0.3g of INH, 10g of PAS, 1g of EB (Ethambutol), 0.5g of TH (Ethionamide) and 0.5g of CS (Cycloserine) were administered daily.

If sputum was positive at 4 or 5 months, SHP was switched to the combination of KM, TH, CS and EB at 7 months and SHPE to the combination of KM, TH and CS.

After excluding the subjects who failed to meet the criterion for acceptance to the trial or dropped out in the first two months of therapy, 148 SHP cases and 140 SHPE cases were analysed for clinical efficacy, while all 450 cases were utilized in discussing toxicity.

The rate of sputum conversion at 6 months was 94.9% in SHP and 96.9% in SHPE. The rate for far advanced cases was 91.2% and 94.2%, respectively. In the 7th series of our study, the superiority of the combined regimen of SM, INH, PAS and PZA over the ordinary triple drug regimen was established. The difference between PZA and EB in enhancing clinical efficacey of triple drug regimen, is not easy to understand, as EB is believed to be more potent than PZA. Simultaneous comparison is a necessary prerequisite for determining the relative merits of different regimens.

A planned and early switching to entirely new regimen consisting of secondary drugs in original treatment results in 100% conversion at the end of 12 months.

As the frequency of adverse reaction and especially the incidence of drop out due to side effect are greater in SHPE than SHP, it seems reasonable to start the initial treatment with ordinary triple drug regimen and later switch to the combination of secondary drugs whenever necessary.

* Reprints may be obtained from Shigeichi Sunahara, M.D., director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyosemachi, Kitatama-gun, Tokyo 180—04 Japan.

研究目的

国立療養所化学療法共同研究班（国療化研）は第1次から第10次に及ぶ諸研究において SM から EB にいたる各種抗結核剤の比較評価を初回治療と再治療との場で行なつてきた。同時に薬剤の量，併用の様式，治療方式交替などの影響についても検討を試みた。

第11次共同研究は，

1）初回治療強化のための4者併用

2）初回治療失敗例に対する能率的な治療法交替

を研究目標として計画された。

4者併用についてはすでに第7次研究において，SM·INH·PAS·Sulfisomezole と SM·INH·PAS·PZA とが試みられ普通3者（SM·INH·PAS）と比較された。培養陰性化率についていうと普通3者とこれに Sulfa 剤を加えたものとの間には差を見出さなかつたが，普通3者とこれに PZA を加えたものの間には有意差が認められた。Sulfa 剤はそれ自身弱力な抗結核剤であるから，これを3者に加えても効果の増強に役立たないのは当然だとも考えられる。PZA は有効にみえるけれども副作用が強い点で必ずしも好ましい薬剤とはいえないし，またそのために途中脱落するものが多いから，ことに4者併用の形で用いるに適しているとはいいがたい。その後現われた EB は視神経障害に対する警戒を怠るわけにはいかないけれども，服用しやすく，眼以外の副作用が少なく，加うるに PZA よりは明らかに強力だと考えられたので，SM·INH·PAS·EB という方式を初回治療強化の目的で用いることが，十分意味のあることのように思われたのである。

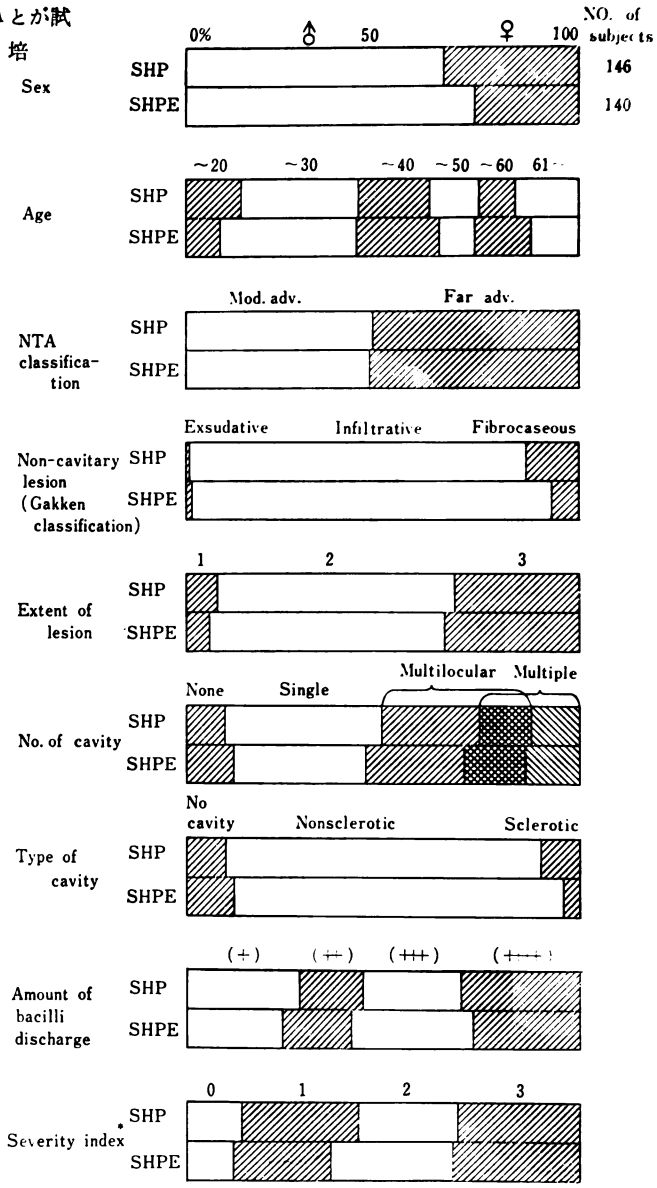
初回治療における治療方式の交替についても国療化研はすでにいくらかの経験をもつている。第2次研究において SM·PAS 6カ月ののち一せいに INH·PAS 6カ月に切り替え，また INH·PAS 6カ月ののち一せいに SM·PAS に切り替えたのである。この試験から得られた結論は，1）切り替えによつて多かれ少なかれ効果の延びがみられること，2）最初弱い方式で出発するとあとで比較的強い方式に切り替えても効果のおくれをとりかえしがたいことなどであつた。また第7次C研究においては初回治療開始後6カ月，9カ月，12カ月の時点で菌所見と空洞所見を組合わせた一定の基準に従つて二次薬，または外科療法への計画的移行を試みた。しかし比較試験の形をとつていなかつたし，計画がやや複雑であつたため明らかな結論を引き出すことに成功しなかつた。

今回は初回治療開始後4，5カ月の培養成績を目安として，豊富な二次薬を動員し効果的な切り替えを行なうことを意図した。しかも一次薬3者併用先行→二次薬4者併用後続と一次薬＋二次薬4者併用先行→二次薬3者併用後続との2つのパターンの比較も可能になるように計画した。

研究方法と対象

1. 治療方式

Fig. 1. Analysis of Backgroundfactors



* a kind of scoring system based on NTA classification, number of cavity and amount of discharged bacilli.

SHP 方式すなわち SM·INH·PAS 併用または SHPE 方式すなわち SM·INH·PAS·EB を続けたのち 4〜5 カ月の時点で培養陰性のものはそのまま原方式を続け，陽性の場合は SHP 方式では KM·TH·CS·EB に，SHPE 方式では KM·TH·CS に切り替えた。4〜5 カ月の培養成績の判明するのはだいたい 6 カ月目であるから，7 カ月目から実際に切り替えられたことになる。すなわち次のような治療方式の交替が行なわれたのである。

SHP 方式

SM·INH·PAS —培養(−)→ SM·INH·PAS
SM·INH·PAS —培養(+)→ KM·TH·CS·EB

SHPE 方式

SM·INH·PAS·EB —培養(−)→ SM·INH·PAS·EB
SM·INH·PAS·EB —培養(+)→ KM·TH·CS

この場合 SM は 1g 週2回，INH は 0.3g 分2毎日，PAS は 10g 分3毎日，EB は 1g 分2毎日，KM は 2g 週2回，TH は 0.5g 分2毎日，CS は 0.5g 分2毎日とした。

2. 対 象

共同研究に参加した 74 施設に昭和 42 年 5 月 1 日から 8 月 31 日までの間に入院した初回治療患者で入院時塗抹陽性であるか，はつきりした透亮影をX線写真上に認めえたものを研究対象とし，無作為に SHP, SHPE の 2 方式に割りつけた。

集められた症例は SHP 226 例，SHPE 224 例，計 450 例であつたが，164 例が次の理由によつて効果の分析から除外された。

開始前培養陰性		73
初回耐性		48
非結核疾患		11
既治療例		2
方式割りつけの誤り		2
3 カ月未満脱落		28
副作用	18	
退 院	8	
併発症による死亡	2	

したがつて効果判定に用いられた有効標本は，SHP 146 例，SHPE 140 例となつた。ただし副作用についての集計にさいしては全症例が利用された。

3. 症例構成

SHP 146 例，SHPE 140 例の症例構成をみると (Fig. 1)，両群ほぼ等しく比較可能である。

4. 定められた検査

X線写真（平面写真および断層写真）は試験開始前および 3，6，9，12 カ月に撮影し，学研の経過判定基準をやや改変した国療化研判定基準に従つて読影判定した。菌所見については開始前 3 日間連続検査（塗抹および培養）したのち，以後月 1 回検査。薬剤耐性は培養陽性のたびごとに間接法で測定された。開始前と 1〜3 カ月は SM, INH, PAS の 3 剤について，その後はさらに KM, TH, CS, EB を加えた 7 剤について耐性測定が行なわれた。

副作用については一定の調査表を用いて調査した。とくに EB 使用例では使用前と使用後 3 カ月ごとに眼科的検査を行なつた。患者が視力障害を訴えたときはもちろんその都度検査を行なつた。肝機能については薬剤中止の基準を GOT あるいは GPT 100 単位以上とした。

Table 1. Dropout

Reason for dropout

Regimen	No. of subjects		Reason: Adverse reaction		Discharge		Surgery		Death		Wrong allocation of regimen		Others	
SHP	40	27.4%	3	2.1%	20	13.7%	7	4.8%			8	5.5%	2	1.4%
SHPE	58	41.4	13	9.3	21	15.0	13	9.3	1	0.7%	9	6.4	1	0.7

Status at the time of dropout

Regimen	Status at the time of dropout: Cavity	Culture	Month: 4	5	6	7	8	9	10	11	12
SHP	+	+	1								
SHPE			1								
SHP	+	−	2	1	2	8	1	2		1	
SHPE			5	3	1	10	3	3	4	5	3
SHP	−	+									
SHPE			1								
SHP	−	−	1	1		7	3		4	4	2
SHPE				1		3	2		8	1	4

5. 脱 落

3カ月以内の脱落は SHP 10 例, SHPE 18 例であつたがその脱落理由は,

	SHP	SHPE
副作用	6	12
退院	4	4
合併症死亡	0	2
計	10	18

であつた。3カ月以上治療継続した症例 SHP 146 例, SHPE 140 例中の脱落は SHP 40 例 (27.4%) と SHPE 58 例 (41.4%) であつた。SHPE 群のほうに脱落が多かつたが有意差はない。その脱落理由と脱落時の病状は Table 1 のごとくである。すなわち副作用による脱落と手術のための脱落は SHPE 群のほうに多かつたが菌陽性のまま脱落したものの割合は両群であまり違わない。

治 療 成 績

1. 菌陰性化率

塗抹陰性化率は6カ月 SHP 93.1%, SHPE 94.2%, 12 カ月はそれぞれ 97.0% と 97.8% であつた。(移動平均で表わした)

培養陰性化率 (Table 2, Fig. 2) は6カ月 SHP 96.3%, SHPE 97.8%, 12 カ月はそれぞれ 99.5% と 100% であつた。もしも6カ月で打切つたと仮定すれば7カ月目の培養成績が考慮されないので, 6カ月目の移動平均の値がやや異なつてくるが, その数字は 94.9% と 96.9% であつた。高度進展例だけについてみても, 6カ月 93.4% と 95.9% (6カ月打切りの場合は 91.2 と 94.2),

Fig. 2. Rate of Sputum Conversion by Culture (Moving average)

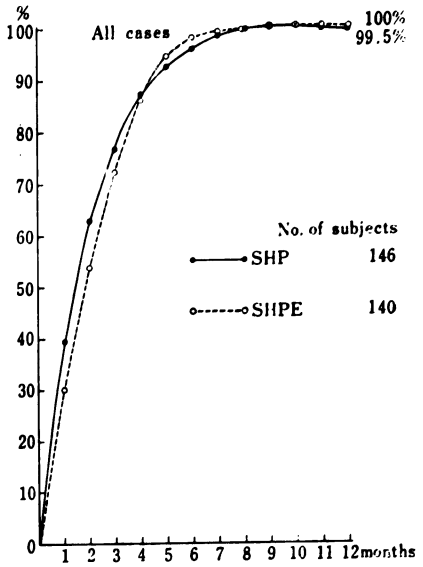


Table 2. Rate of Sputum Conversion by Culture

a) All cases

Regimen	Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SHP	Total number of subjects assessed	146	144	145	145	141	140	137	122	118	117	112	106	104
	Negative culture: No. of cases	0	70	90	114	127	129	134	119	118	117	112	106	103
	Negative culture: % (moving average)	0	39.7	62.9	77.3	87.7	93.0	96.3	98.2	99.4	100.0	100.0	99.8	99.5
SHPE	Total number of subjects assessed	140	137	138	138	133	129	127	114	108	105	94	88	80
	Negative culture: No. of cases	0	46	75	102	116	123	125	113	108	105	94	88	80
	Negative culture: % (moving average)	0	30.3	54.1	72.2	85.7	94.0	97.8	99.1	99.8	100.0	100.0	100.0	100.0

b) Far advanced cases

Regimen	Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SHP	Total number of subjects assessed	76	76	76	76	74	74	74	65	63	63	61	58	58
	Negative culture: No. of cases	0	21	37	52	60	64	71	62	63	63	61	58	57
	Negative culture: % (moving average)	0	26.0	48.4	66.6	79.2	87.5	93.4	96.6	98.8	100.0	100.0	99.6	99.1
SHPE	Total number of subjects assessed	74	71	73	73	70	70	68	60	58	56	52	48	45
	Negative culture: No. of cases	0	13	29	48	54	64	66	59	58	56	52	48	45
	Negative culture: % (moving average)	0	19.0	41.0	61.9	77.7	89.2	95.9	98.4	99.6	100.0	100.0	100.0	100.0

Fig. 3. Rate of Sputum Conversion by Culture (Moving average)

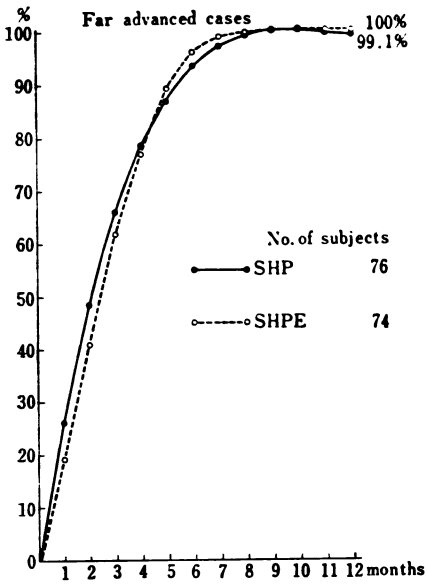


Fig. 4. Rate of Regression of Exsudative Lesion (Type B)

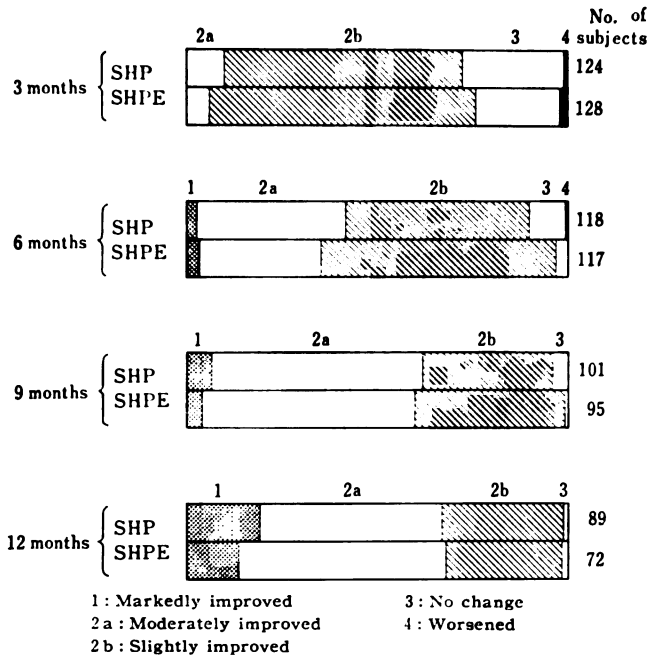
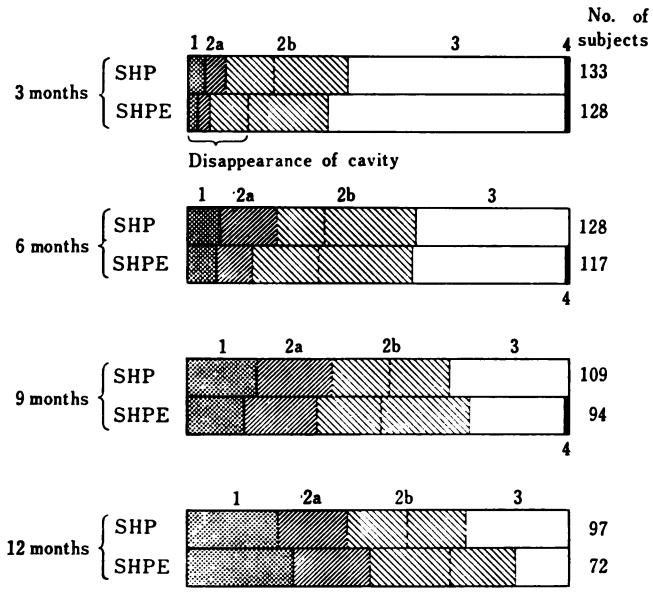


Fig. 5. Rate of Cavity Regression



1, 2a, 2b, 3 and 4 as indicated in Fig. 4.

12カ月99.1%と100%とであつて両群の成績に差を見出さなかつた。(Table 2, Fig. 3)

約束に基づく治療変更例はSHPでは高度進展例中に14例，中等度進展例中に1例計15例がみられ，SHPEでは高度進展例中に12例みられた。これらの4〜5カ月目培養陽性例は7カ月目から治療方式が変更されたわけだが全例8カ月目には陰性化した。(しかしTable 2, Fig. 2, 3では移動平均で陰性化率が表わされているからこれらの例は9カ月目からの陰性として扱われている)

SHP群中の治療変更しなかつた1例が12カ月目に再陽性化したので，この群については100%陰性化とはならなかつた。

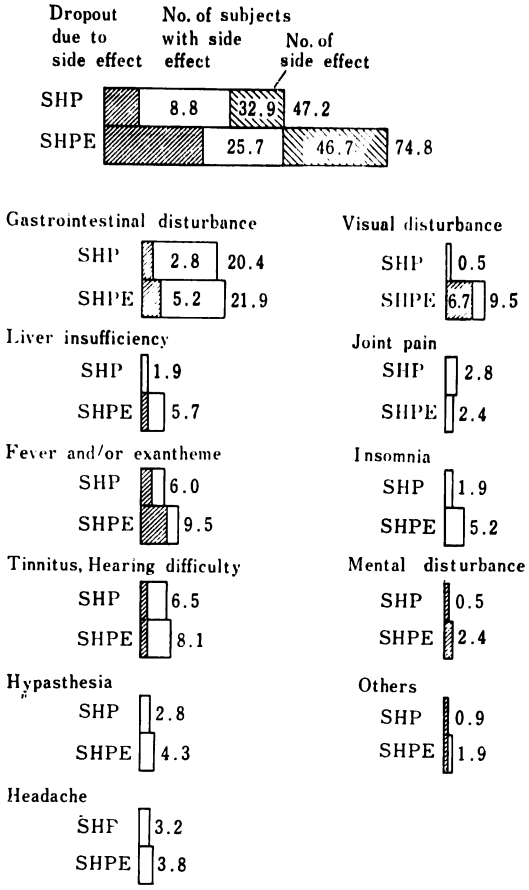
2. 耐性

耐性検査は培養陽性のたびごとに行なうよう定められていたが，検査は各施設にまかされたので二次薬については検査率が低く集計が困難なので，ここではSM, INH, PASの3薬の耐性のみを扱うことにする。3〜12カ月の培養陽性例については，これら3剤の耐性検査がSHPの97.1%，SHPEの100%に行なわれたのである。効果判定に受け入れられた全症例に対する頻度で表わすと，いずれか1剤に耐性となつたものはSHPの3.4%(5例)，SHPEの3.6%(5例)で両者に差はなかつた。そのうちわけはSHPではSMとPASに耐性1例(1〜3カ月)，SMとINHに耐性1例(4〜6カ月)，INHとPASに耐性1例(4〜6カ月)，3者に耐性2例(1〜3カ月と4〜6カ月に各1例)で，SHPEについてはSM耐性1例，PAS耐性2例(いずれも1〜3カ月)とSMとPASに耐性2例(1〜3カ月と4〜6カ月に各1例)であつた。6カ月以後には耐性の出現は認められなかつた。

3. X線像の変化

学研B型の変化については両群間にはつきりした差が見出されなかつた(Fig. 4)。空洞の変化については12

Fig. 6. Incidence of Side Effect (%) (1～12 months)



カ月で SHPE の不変の割合が SHP よりもやや少ないようにみえる (Fig. 5)。しかしこの時期に SHPE 群から空洞をもつたままの脱落が比較的多かつた (10～12 カ月の菌陰性，有空洞脱落は SHP 1 例に対し SHPE 12 例—Table 1 参照) ことを考慮に入れておかなくてはならない。

4. 副作用

SHP 216 例，SHPE 210 例について 1～12 カ月の副作用頻度を調査すると (Fig. 6)，副作用件数としては SHP 47.2%，SHPE 74.8%，副作用を示した症例数としては 32.9% と 46.7%，副作用中止例数は 8.8% と 25.7% であつて，いずれもこの2群の間に有意差が認められた。すなわち最初普通の3者併用で出発して，半年後菌陰性化の目的を達しなかつたものを二次薬4者に切り替えたもののほうが，3者＋EB で出発し二次薬3者に切り替えたものよりも副作用による障害が少ないということになる。これは大部分の症例は，SHP でも SHPE でも 4～5 カ月までに菌が陰性化してしまうので，6 カ月後の二次薬の4者または3者併用に切り替わるものが少なく，副作用頻度または副作用脱落の頻度は 4～5 カ月の間にきまつてしまうからである。実際 1～6 カ月の副作用頻度は SHP 31.9%，SHPE 51.4%，症例数は 24.1%，34.8%，副作用脱落は 7.9%，16.7% でいずれも有意差がある。

副作用の中で頻度の高いのは両群を通じ胃腸障害である。視力障害は SHPE 群に多い。SHP 群中の視力障害1例は6カ月後 KM·TH·CS·EB に切り替えた段階で起こつたものである。

とくに EB による視力障害について調査すると，EB を服用した症例は SHPE の 210 例と SHP であつてのち KM·TH·CS·EB に移行した 19 例を加えて 229 例となるが，このうち視力障害例は 21 例 (9.2%)，そのための中止例は 14 例 (6.1%) で自覚症状は眼がかすむ 6 例，字が読みにくい 4 例，チラチラする 3 例，二重に見える 2 例，流涙・充血 2 例，眼瞼痛 1 例で，5 例は自覚症状がなくて検査によつて発見されたものである。検査所見はいずれも軽微であつた。年齢別にみると 40 歳以下は 153 例中 8 例 (5.2%) なのに 41 歳以上は 76 例中 13 例 (17.1%)。発生時期は 1～3 カ月 229 例中 7 例 (3.1%)，4～6 カ月 215 例中 5 例 (2.3%)，7～12 カ月 165 例中 9 例 (5.5%) であつた。なお EB 中止後 9 カ月になお視力低下を示す 2 例を除き他は 1～2 カ月中に回復している。なおその他に喘息様呼吸困難 1 例，発熱を伴つた脳膜刺激症状 1 例が，EB に関係あるものとして記載されていた。

考　　案

1. 3者と4者の比較

治療変更が必要な場合は7カ月初めに一せいに行なわれたから6カ月までの期間については SHP と SHPE の比較が可能である。ただ6カ月で打ち切つた場合の培養陰性化率は移動平均で表わすと 12 カ月継続の場合の6カ月目のそれとは異なるはずである (移動平均は6カ月打ち切りでは(5 カ月×2＋6 カ月×2)/4で，12 カ月継続では(5 カ月＋6 カ月×2＋7 カ月)/4で表わされるから)。すでに述べたように6カ月打切りの場合として計算すると，SHP 94.9%，SHPE 96.9% で両群間に差はない。高度進展だけをとつても SHP 91.2%，SHPE 94.2% であつた。

ところで第7次研究 (1963) では SHP·PZA は SHP に優つていたが，EB が PZA に効果が劣るということは考えにくい。第7次の6カ月の培養陰性化率は，SHP·PZA 97.6%，SHP 93.4%，高度進展例だけについては 96.5% と 84.8% であつた (Fig. 7)。もつとも今回の試験では INH 1 日量は 0.3g であつたが第7次では 0.5g であつた。しかし第7次では SHP の場合も SHP·PZA の場合もいずれも INH 大量なのだから，この2方式の効果の差は INH 量に関係するとは考えにくい。

第7次と第 11 次の条件の違いの一つは，取り入れら

Fig. 7. Comparison between Three Drug and Four Drug Regimens in the Seventh and Eleventh Series (Far advanced cases)

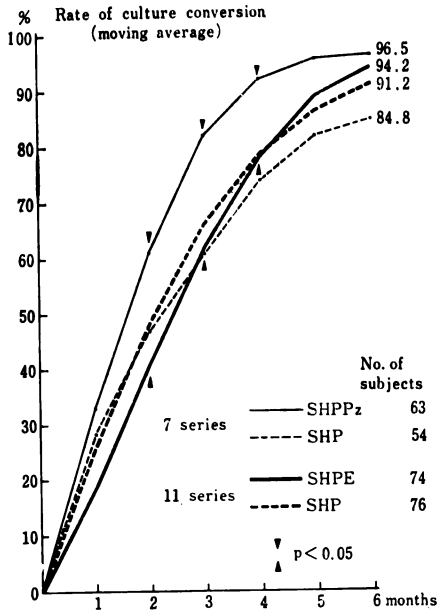
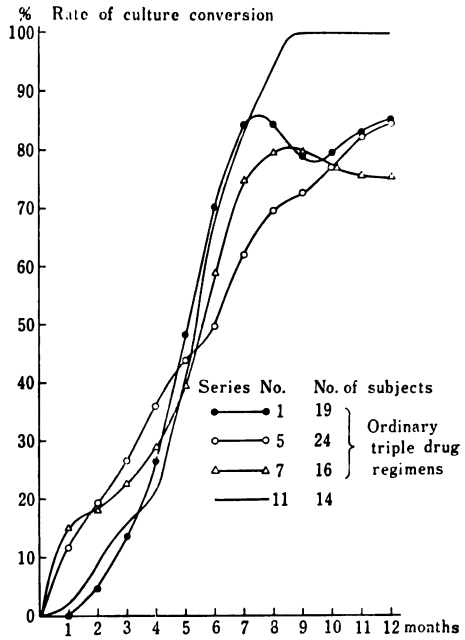


Fig. 8. Comparison between Continuation of Ordinary Triple Drug Regimen and Switching to Entirely New Regimen in Culture Positive Cases in 4 or 5 Months. (Far advanced cases)



れた症例の重さである。第 11 次は第7次に比し高度進展の割合が少ない。またその中でのF型の割合も 0%と 3.2% である。つまり第 11 次のほうが軽症に傾いているのである。これは国療化研 10 年間の一般的傾向であつて，日本の結核患者が次第に軽症化してきていることの一つの現われであろう。軽症に傾くと，基準となつた3者併用の臨床効果が以前より大きく表現されることになるだろう（実際，国療化研 10 年間に初回3者併用が6回行なわれたが培養陰性化率は近年にいたるほどだいたいにおいて向上している)。ところで第7次と第11次の3者併用による培養陰性化率を比べると，全症例としては第7次 93.4，第 11 次 94.9 で差がない。高度進展だけを取扱うと 84.8% と 91.2% でいくらかの差が認められる。これに PZA または EB を加えた場合はそれぞれ 96.5%，94.2% となる。すでに 90% をこえた高い培養陰性化が3者併用で得られている場合は，第4薬を加えることによつてそれ以上に率を向上させがたいが，90% 以下の陰性化率の場合は新しく薬をつけ加えることによつて 90% 代にのせることができるということであろうか。

しかし，いずれにしても同時的比較でないと厳しい議論は不可能である。言うことのできるのは3者に PZA を加えた第7次試験では3者と4者の差が認められたが，3者と3者+EB とを比較した第 11 次では3者と4者との間に差を認めえなかつたということだけである。

すでに述べたように第2次研究では菌の陽性，陰性にかかわらず6カ月後治療方式を変更した場合の効果を追求したし，第4次では半月ごとに機械的に治療方式を変更することをくり返すいわゆる「くるくる」療法を行なつた。これは主として耐性出現阻止の目的であつた。今回は 4～5 カ月で培養が陽性のものは耐性の有無にかかわらず新しい治療方式に切り替えることを試みた。その結果は SHP で出発した群も SHPE で出発した群もいずれも 100% の菌陰性化率に到達することができた。

従来の国療化研で初回3者併用を 12 カ月継続した場合が3回（第1次，第5次と第7次）ある。これらの症例のうち4～5カ月に培養陽性であつたものの 12 カ月の経過，つまりそのまま3者併用を続けたときの経過 (Fig. 8) を今回の切り替え方式の場合と比較すると（含まれている例数は十分でないが)，切り替えの効果が明らかなように思われる。

初回治療の強化というとき，多くの人は多剤同時併用を考える。これは道理のあることで国療化研の成績の範囲でも SM·INH·PAS·PZA は，SM·PAS と INH·PZA のくるくる療法に優つていた（ただし同時比較ではない)。しかし多剤同時併用は必然的に副作用脱落が多くなるし，不経済でもある。今回の試みのように菌陰性化のおそいと思われる症例に手際よく方式切り替えを行なうほうが実際的であろう。今回は便宜上 4～5 カ月の培養成績に基づいて，7カ月目から切り替えたわけだが，

なかには4カ月目にすでに少数コロニーとなつており，5カ月目にすでに陰性化したものも約束に従つて切り替えた。このような例は必ずしも切り替えの必要はなかつたであろう。一方多量の排菌の続く例では4カ月の培養成績が6カ月目に分かる以前に切り替えるべきであるとも考えられる。

単純に比較のできる6カ月までの副作用を比較すると件数，例数，中止例数いずれもEBを加えた4者併用のほうが大きい。この意味では初回治療をいきなりSHPEで始めるのは得策でないと考えられる。

EBの6カ月使用は第8次A（初回）およびB（再治療）研究において試みられている。今回の6カ月までの副作用率は前回の報告をやや上まわる（有意差はない）が，これらの6カ月の観察と今回の1年の観察を比較すると，6カ月以上EBを継続してもEBの副作用がとくに増加するとは考えられないから，EBの1年継続使用にとくに危惧を感じるべき理由がない。

む　す　び

1. 今回の比較試験ではSHPEがSHPに優らなかつたから初回治療を4者併用で始める利点は疑わしい。

2. 手際よく治療方式の転換を行なえば100%の成功率を得ることが可能である。

3. 副作用ことに副作用脱落を考慮すると，まず普通の3者併用を行ない菌陰性化が困難らしくみえる症例ではできるだけ早く有力な二次薬の3者または4者併用に切り替えるのが今のところもつとも正しい戦略のように思われる。

付記：本研究の集計解析は国療東京病院　長沢誠司が行なつた。

下記の参加74施設の方々の熱心な協力に感謝する。
北海道第二，帯広，函館，旭川病，臨浦園，岩手，盛岡，宮城，道川，米沢，庄内，村松晴嵐荘，栃木，宇都宮，大日向荘，埼玉，千葉東，佐倉，柏，松戸，東京，中野，神奈川，久里浜，浩風園，横浜，新潟，小千谷，長野，山梨清楽荘，長良荘，高山荘，富士，中部，紫香楽園，北潟臨湖園，京都，宇多野，近畿中央，刀根山，貝塚千石荘，兵庫，青野原，神戸，加古川，松籟荘，奈良，島根，岡山，津山，広島，賀茂，鳥取，山陽荘，柳井，徳島，三豊，愛媛，出目，福岡東，福岡厚生園，赤坂，佐賀，武雄，壱岐，川棚，再春荘，光の園，石垣原，宮崎，日南，鹿児島，霧島，阿久根

Ethambutolは科研化学株式会社から提供された。

文　　献

〔国療化研研究報告〕
第2次研究：日本胸部臨床，21：768，昭37.
第7次A研究：Tubercle，47：340，1966.
第7次C研究：日本胸部臨床，28：315，昭44.
第8次A研究：Tubercle，47：349，1966.
第8次B研究：Tubercle，47：361，1966.