

初回治療肺結核患者に対する3種類の化学療法術式 SM・INH・PAS,
SM・INH・PAS・EB 週2日および SM・INH・PAS・EB
毎日の治療効果の比較に関する研究

結核療法研究協議会

(委員長: 五味 二郎)

受付 昭和46年4月20日

COMPARATIVE STUDIES ON THERAPEUTIC EFFECTS OF SM・INH・PAS,
SM・INH・PAS・EB TWICE WEEKLY, AND SM・INH・PAS・EB
DAILY IN ORIGINAL TREATMENT CASES OF
PULMONARY TUBERCULOSIS*

Tuberculosis Research Committee (Ryōken)

(Chairman: Jiro Gomi)

(Received for publication April 20, 1971)

Tuberculosis Research Committee (Ryōken) investigated comparatively the therapeutic effects of three regimens, i.e., standard triple treatment with SM・INH・PAS (EB₀ group), standard triple treatment plus EB twice weekly (EB₂ group) and standard triple treatment plus EB daily (EB₇ group), in order to intensify the initial treatment for pulmonary tuberculosis.

The cases with positive tubercle bacilli and cavities were subjected to this study and were allocated at random for three regimens.

The total number of the cases was 272 at the beginning of the treatment, but 48 cases were excluded from the analysis because of the primary drug resistance, etc. Finally, 74 cases of EB₀ group, 74 cases of EB₂ group and 76 cases of EB₇ group were analyzed.

SM was injected 1 g a day twice weekly, INH was given 0.4 g daily in two divided doses, PAS was administered 10 g daily in three divided doses, and EB was given 750 mg daily or twice weekly at the same day when SM was injected.

The background factors of the cases in each group were almost similar, but the cases with abundant bacilli on smear and (++) by culture were observed somewhat less frequently in EB₂ group than in the other two groups.

As to the rates of the radiological improvement and the sputum conversion rate, there was no significant difference among three groups. However, the moderate improvement of the fibrocaseous lesions and cavities were recognized sooner in EB₂ and EB₇ groups than in EB₀ group.

The number of cases, in which the regimens were changed because of side effects or ineffectiveness, were 8 cases in EB₀ group, 9 cases in EB₂ group and 5 cases in EB₇ group. The number of cases with positive sputum by smear or culture after 12 month's treatments were 3 in EB₀ group, none in EB₂ group and 1 in EB₇ group. Therefore, the rate of these unsuccessful cases in EB₀ group, EB₂ group and EB₇ group was 16.7%, 13.6% and 8.3%.

* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN c/o Inform, Sect. JATA, Kekkaku Yobokai Building 3-12, 1-chome, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

respectively.

In order to prove the difference in the effectiveness among three regimens, the follow up-studies for longer period might be required.

結 言

初回治療肺結核患者に対しては SM・INH・PAS の 3 者併用療法が広く行なわれ、優れた成績を示している。しかしながら必ずしも全症例の喀痰中結核菌を陰性化せしめえない。療研では過去 2 回 SM・INH・PAS の標準 3 者併用療法を対照術式として初回治療強化を目的として化学療法の術式に関する研究が行なわれたが、治療 6 カ月後のこれらの術式による培養陰性化率は 90.8~95.1% であった¹⁾²⁾。

したがってさらに強力な治療法が初回治療患者に対して必要であると考えられた。そこで SM・INH・PAS の標準 3 者に Ethambutol (EB) を週 2 日あるいは毎日を加えた 4 者併用療法を行なつたさいにいかなる成績を示すかにつき検討を行なつたのでその成績を報告する。

研究 方 法

療研委員 (別記) の関連諸施設において次の研究実施計画に従い治療が行なわれた。

I. 対象患者

初回治療で有空洞排菌陽性症例で 6 カ月以上この化学療法のみを継続しうる見込みのものとした。

II. 治療区分

方式 1: SM・INH・PAS の標準 3 者 (EB₀ 群)

方式 2: 標準 3 者+EB 週 2 日 (EB₂ 群)

方式 3: 標準 3 者+EB 毎日 (EB₇ 群)

各治療群の割当ては封筒方式により無作為に行なわれ、各施設がどの治療群より開始するかは順序は乱数表により事務局で決定した。

III. 薬剤の投与量と投与方法

SM は週 2 日 1 日 1 g, INH は 1 日 0.4 g 分 2 連日, PAS-Ca は 1 日 10 g 分 3 として連日, EB は 1 日 0.75 g を朝 1 回に連日, EB₂ 群は SM 注射日に EB を週 2 日内服せしめた。

以上の取決めに従い治療が開始され、治療期間中普通写真および断層写真は 6 カ月までは毎月、以後治療 9 カ月、12 カ月に撮影され、喀痰塗抹検査は 6 カ月間は原則として毎週、以後は毎月 1 回、培養検査は毎月 1 回行なわれた。

X 線写真は全例中央に集められ、X 線写真読影委員会により病型ならびに効果判定が行なわれ、集計は担当幹事のもとで個人調査表に基づき行なわれた。

IV. 研究成績

事務局に送付された調査票は 272 例であつたが、治療開始時に塗抹、培養ともに結核菌陰性、1 カ月以内に副作用のために治療法を変更、非定型抗酸菌症であることが判明、初回耐性 (SM 10 mcg/ml 不完全, INH 1 mcg/ml 不完全を含む)、記載不備ならびに即日退院などの理由で、それぞれ 9 例、5 例、1 例、30 例、2 例、1 例の計 48 例 (17.6%) が集計より除外された。

したがって今回集計された症例数は、EB₀ 群 74 例、EB₂ 群 74 例、EB₇ 群 76 例であつた。

1. 治療開始時の患者背景因子

Table 1 のごとく性別および年齢構成をみるに 3 群ともほぼ同様であつた。

喀痰塗抹検査では EB₂ 群に Gaffky 7 号以上の症例、喀痰培養検査では同じく EB₂ 群に (卅) の症例が低率であること逆に EB₇ 群にこれら多量排菌症例がやや高率である傾向がみられた。

X 線病型では 3 群間に著明な差は認められないが、強いていえば NTA 病型の高度進展症例が EB₂ 群にやや低率であり、基本病型 3 の症例ならびに硬化壁空洞を有する症例が EB₇ 群にやや低率である傾向が認められた。

2. 鏡検成績

Table 2 は結核菌塗抹成績の経時的変化を示している。6 カ月までは毎週塗抹検査が行なわれるよう取り決められていたが、不検もかなりの数存し、毎週の成績は変動の幅が大きいので、2 週の成績を平均した値が表に示されている。

治療 3 カ月までの成績をみると EB₂ 群が最も優れており、EB₇ 群の塗抹陰性化率が最も低率である傾向がみられたが、治療 6 カ月では EB₀ 群 92.4%, EB₂ 群 96.6%, EB₇ 群 99.1% であり、治療 12 カ月ではそれぞれ 94.6%, 100%, 98.1% であり、治療 6 カ月以降は EB を加えた群にやや高率である傾向が示された。

硬化壁空洞を有する症例のみを集計した場合でもほぼ同様の成績が認められた。

EB₂ 群に早期に塗抹陰性を示す症例が多かつたことは同群の治療開始時の鏡検成績で Gaffky 7 号以上の症例が他群に比し少なかつたことも考慮に入れるべきであろう。

3. 培養成績

Table 3 のごとく培養成績も塗抹成績とはほぼ同じ傾向

Table 1. Background Factors of the Cases in Each Group

Regimen of chemotherapy		SM-INH-PAS	SM-INH-PAS-EB ₁	SM-INH-PAS-EB ₂	
Sex	Male	48 (64.9)	50 (67.6)	51 (67.1)	
	Female	26 (35.1)	24 (32.4)	25 (32.9)	
Age	~29	32 (43.2)	32 (43.2)	38 (50.0)	
	30~49	25 (33.8)	24 (32.4)	26 (34.2)	
	50~59	11 (14.9)	12 (16.2)	7 (9.2)	
	60~	6 (8.1)	6 (8.1)	5 (6.6)	
Bacterial content on smear (Gaffky)	0	5 (6.8)	9 (12.2)	8 (10.5)	
	1~3	22 (29.7)	25 (33.8)	17 (22.4)	
	4~6	26 (35.1)	11 (37.8)	27 (35.5)	
	7~	20 (27.0)	11 (14.9)	13 (30.3)	
	Not examined	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	
Bacterial content on culture	(-)	3 (4.1)	5 (6.8)	2 (2.6)	
	(+)	19 (25.7)	22 (29.7)	16 (21.1)	
	(++)	11 (14.8)	16 (21.6)	13 (17.1)	
	(###)	40 (54.0)	31 (41.9)	45 (59.2)	
	Not examined	1 (1.4)	0	0	
NTA classification	Minimal	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.3)	
	Mod. advanced	33 (44.6)	39 (52.7)	34 (44.7)	
	Far advanced	38 (51.3)	34 (45.9)	41 (53.9)	
GAKKEN classification	Basic lesion	Exudative or caseoinfiltrative	49 (66.2)	51 (68.9)	55 (72.4)
		Fibrocaceous	23 (31.2)	20 (27.0)	19 (25.0)
		Far advance-mixed	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (2.6)
	Extent	Small (1)	11 (14.9)	10 (13.5)	8 (10.5)
		Medium (2)	44 (59.4)	43 (58.1)	53 (69.7)
		Large (3)	19 (25.7)	21 (28.4)	15 (19.8)
	Cavities	Non-sclerotic	47 (66.2)	52 (71.2)	72 (79.1)
		Sclerotic	17 (23.9)	16 (21.9)	14 (15.4)
		None	7 (9.9)	5 (6.9)	5 (5.5)

が示されており、治療3カ月まではEB₁群の菌陰性化率が低率であつたが、治療6カ月ではEB₁群 96.8%、EB₂群 100%、EB₃群 98.5%、治療12カ月ではそれぞれ97.6%、100%、100%であり、EBを加えた群は8カ月以降全例培養陰性化を示している。

硬化腔空洞を有する症例のみを集計した成績でも1カ月、2カ月の成績はEBを加えた群の成績が優れていたが、3カ月ではEB₁群の成績が最も優れ、4カ月以後は3群ともほぼ同様の成績を示すことが認められている。

4 X線所見の経過

治療開始1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12カ月の胸部X線写真および断層写真につき、学研経過判定基準により判定された。

a. 基本病変の経過

Table 4のごとく総症例についての各時期の中等度以上の改善率は各群に明らかな差は認められない。治療

12カ月においてEB₁群 60.5%、EB₂群 58.4%、EB₃群 69.1%であり、治療1カ月ですでに中等度以上の改善を示した症例は全症例で3例(1.5%)であり、治療2カ月、3カ月、6カ月でそれぞれ11.1%、21.4%、47.1%であつた。

軽度以上の改善率をみると治療1カ月ですでに全症例の28.2%が改善を示しており、EBを加えた群に改善を示すものが多い傾向がみられたが、一方1カ月にて悪化せる症例も10例(5.1%)認められており、EB₁群に最も高率であつた。

C型を有する症例における中等度以上の改善率をみると治療開始1, 2カ月でEBを加えた群にそれぞれ1例ずつ改善を示すものが認められ、治療6カ月、12カ月の中等度以上の改善率はEB₁群 20.0%、37.6%、EB₂群 22.2%、33.3%、EB₃群 37.5%、53.8%でEB₁群に最も高率であつた。

Table 2. Smear Negative Conversion of Tubercle Bacilli

Duration of chemotherapy		2 W	4 W	6 W	8 W	10 W	12 W	14 W	16 W	18 W	20 W	22 W	24 W	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
1. SM·INH·PAS	Total cases																		
	Patients assessed	110	111	113	113	108	109	107	94	107	95	104	92	53	52	50	44	43	37
	Negative converted No. (%)	65 (59.1)	85 (76.6)	84 (74.3)	92 (81.4)	91 (84.3)	92 (84.4)	96 (89.7)	88 (93.6)	99 (92.5)	88 (92.6)	99 (95.2)	85 (92.4)	49 (92.5)	50 (96.2)	49 (98.0)	44 (100)	44 (100)	35 (94.6)
	Cases with sclerotic cavity	28	33	33	36	31	35	30	30	30	28	31	27	16	15	15	14	13	11
2. SM·INH·PAS·EB ₂	Total cases	13	23	21	25	26	26	26	28	24	25	27	22	15	14	15	14	13	9
	Patients assessed	102	103	102	102	100	97	94	92	87	87	87	82	87	55	51	48	45	40
	Negative converted No. (%)	63 (61.8)	76 (73.8)	78 (76.5)	86 (84.3)	90 (90.3)	91 (93.8)	89 (94.2)	87 (94.6)	83 (95.4)	84 (96.6)	79 (96.3)	84 (96.6)	53 (96.4)	51 (97.9)	47 (97.9)	45 (100)	40 (100)	
	Cases with sclerotic cavity	26	26	23	25	25	23	21	21	20	21	18	18	13	11	10	11	11	9
3. SM·INH·PAS·EB ₂	Total cases	18	18	20	20	21	22	20	19	18	20	17	16	12	11	9	10	11	9
	Patients assessed	115	119	121	125	126	119	122	117	119	117	119	114	60	58	55	55	52	52
	Negative converted No. (%)	55 (47.8)	68 (57.1)	84 (69.4)	93 (74.4)	93 (73.8)	104 (87.4)	109 (89.3)	107 (91.5)	109 (91.6)	111 (94.9)	115 (96.6)	113 (99.1)	56 (93.3)	57 (98.3)	53 (96.4)	54 (98.2)	52 (100)	51 (98.1)
	Cases with sclerotic cavity	28	28	28	29	29	29	27	28	30	27	28	25	12	12	12	12	12	12
	Total cases	12	14	21	25	23	25	21	27	27	26	27	25	12	12	12	12	12	12
	Patients assessed	42	49	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	Negative converted No. (%)	26 (62.0)	38 (77.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)	41 (82.0)
	Cases with sclerotic cavity	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 3. Culture Negative Conversion of Tubercle Bacilli

Duration of chemotherapy		1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
1. SM·INH·PAS	Total cases	68	67	62	60	61	60	58	55	53	48	46	41
	Patients assessed	26	41	50	55	58	58	56	54	51	47	45	40
	Negative converted No. (%)	38 (61.2)	41 (61.2)	41 (80.6)	41 (90.2)	41 (90.8)	41 (96.8)	41 (96.6)	41 (98.2)	41 (96.2)	41 (97.9)	41 (97.8)	41 (97.6)
	Cases with sclerotic wall	20	21	18	18	18	17	17	16	15	15	16	13
2. SM·INH·PAS·EB ₂	Total cases	3	10	16	16	17	17	17	16	14	15	15	13
	Patients assessed	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Negative converted No. (%)	3 (20.0)	10 (66.7)	16 (88.9)	16 (88.9)	17 (94.4)	17 (100)	17 (100)	16 (93.3)	14 (93.3)	15 (100)	15 (93.7)	13 (100)
	Cases with sclerotic wall	72	67	63	60	59	58	58	53	52	49	47	43
3. SM·INH·PAS·EB ₇	Total cases	27	41	47	55	57	58	58	53	52	49	47	43
	Patients assessed	37	41	47	55	57	58	58	53	52	49	47	43
	Negative converted No. (%)	37 (100)	41 (100)	47 (100)	55 (100)	57 (100)	58 (100)	58 (100)	53 (100)	52 (100)	49 (100)	47 (100)	43 (100)
	Cases with sclerotic wall	17	16	16	15	15	13	13	11	10	10	10	8
	Total cases	7	10	11	13	14	13	13	11	10	10	10	8
	Patients assessed	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41
	Negative converted No. (%)	7 (17.1)	10 (24.4)	11 (26.8)	13 (31.7)	14 (34.1)	13 (31.7)	13 (31.7)	11 (26.8)	10 (24.4)	10 (24.4)	10 (24.4)	8 (19.5)
	Cases with sclerotic wall	70	71	72	70	69	66	64	63	58	57	52	52
	Total cases	23	38	50	63	67	65	62	63	58	57	52	52
	Patients assessed	32	39	53	69	71	68	65	62	58	57	52	52
	Negative converted No. (%)	32 (100)	39 (100)	53 (100)	69 (100)	71 (100)	68 (100)	65 (100)	62 (100)	58 (100)	57 (100)	52 (100)	52 (100)
	Cases with sclerotic wall	13	13	15	15	15	13	12	12	12	11	12	12
	Total cases	6	8	10	14	14	13	11	12	12	11	12	12
	Patients assessed	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
	Negative converted No. (%)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)
	Cases with sclerotic wall	13	13	15	15	15	13	12	12	12	11	12	12

b. 空洞の経過

治療6カ月、12カ月の空洞の中等以上改善率を各群ごとくみると Table 5 のごとく EB₀ 群 34.5%, 47.6%, EB₂ 群 24.4%, 47.7%, EB₇ 群 30.0%, 56.0% で治療12カ月後の時点では EB₇ 群に最も高率であつた。

基本型と異なつて、悪化せる空洞は治療1カ月後に EB₂ 群1コ、2カ月後に EB₀ 群1コのみであつた。

硬化壁空洞に対する中等度以上の改善率をみると治療4カ月までに EB₂ 群に3コ、EB₇ 群に2コみられたが

EB₀ 群には1コもみられなかつた。

c. 全X線の経過

治療12カ月の中等度以上の改善率は EB₀ 群 53.2%, EB₂ 群 50%, EB₇ 群 47.3% で3群間に明らかな差はみられない。硬化壁空洞を有する症例の全X線経過をみると空洞の経過と同じく EB を加えた群に早期に中等度以上の改善を示す症例がみられた。

5. 目的達成度

Table 6 のごとく治療12カ月後の目的達成度がIな

Table 4. Radiographic Changes of Basic Lesion

Duration of chemotherapy in month			1	2	3	4	5	6	9	12
1. SM-INII-PAS	Total cases	Markedly (1)			1(1.5)	2(3.2)	3(5.0)	3(4.8)	6(11.1)	7(14.6)
		Moderately (2a)	1(1.6)	6(9.8)	16(24.6)	17(29.4)	19(31.9)	25(40.3)	25(46.3)	22(45.9)
		Slightly (2b)	13(20.6)	28(46.0)	22(33.9)	23(28.4)	26(43.3)	23(34.2)	17(31.5)	15(31.3)
		Unchanged (3)	47(74.6)	24(39.4)	23(35.4)	15(25.0)	9(15.0)	8(12.9)	6(11.1)	4(8.2)
		Worsened (4)	2(3.2)	3(4.8)	3(4.6)	3(5.0)	3(5.0)	3(4.8)		
		Number of cases	63	61	65	60	60	62	54	48
	Fibrocasic cases	Markedly (1)								1(6.3)
		Moderately (2a)			3(14.3)	3(15.0)	3(15.0)	4(20.0)	5(29.4)	5(31.3)
		Slightly (2b)	1(5.6)	9(42.8)	5(23.8)	8(40.0)	10(50.0)	9(45.0)	8(47.1)	7(43.7)
		Unchanged (3)	16(88.8)	11(52.4)	13(61.9)	9(45.0)	6(30.0)	6(30.0)	4(23.5)	3(18.7)
		Worsened (4)	1(5.6)	1(4.8)			1(5.0)	1(5.0)		
		Number of cases	18	21	21	20	20	20	17	16
2. SM-INII-PAS-EB ₂	Total cases	Markedly (1)					1(1.6)	1(1.6)	7(12.1)	9(18.8)
		Moderately (2a)		8(11.6)	12(17.8)	23(37.1)	25(41.0)	28(45.9)	27(46.6)	19(39.6)
		Slightly (2b)	20(30.8)	25(36.2)	31(45.6)	22(35.4)	19(31.1)	20(32.8)	18(31.1)	16(33.3)
		Unchanged (3)	43(66.2)	33(47.8)	23(33.8)	14(22.6)	14(23.0)	10(16.4)	5(8.6)	3(6.3)
		Worsened (4)	2(3.6)	3(4.4)	2(3.0)	3(4.9)	2(3.3)	2(3.3)	1(1.6)	1(2.0)
		Number of cases	65	69	68	62	61	61	58	48
	Fibrocasic cases	Markedly (1)								
		Moderately (2a)		1(5.0)	1(5.3)	4(23.5)	4(25.0)	4(22.2)	6(40.0)	4(33.3)
		Slightly (2b)	7(33.3)	8(40.0)	8(42.1)	5(29.4)	4(25.0)	7(38.9)	6(40.0)	6(50.0)
		Unchanged (3)	14(66.7)	11(55.0)	10(52.6)	7(41.2)	7(43.8)	6(33.3)	3(20.0)	2(16.7)
		Worsened (4)				1(5.9)	1(6.2)	1(5.5)		
		Number of cases	21	20	19	17	16	18	15	12
3. SM-INII-PAS-EB ₇	Total cases	Markedly (1)				1(1.4)	2(3.0)	4(6.1)	9(14.5)	9(16.4)
		Moderately (2a)	2(2.9)	8(11.8)	15(20.8)	22(30.6)	26(39.4)	28(42.4)	28(45.1)	29(52.7)
		Slightly (2b)	20(29.4)	33(48.4)	34(47.2)	30(41.6)	26(39.4)	26(39.4)	20(32.3)	12(21.8)
		Unchanged (3)	40(58.3)	23(33.9)	19(26.4)	17(23.6)	10(15.2)	7(10.6)	4(6.5)	4(7.3)
		Worsened (4)	6(8.9)	4(5.9)	4(5.6)	2(2.8)	2(3.0)	1(1.5)	1(1.6)	1(1.8)
		Number of cases	68	68	72	72	66	66	62	55
	Fibrocasic cases	Markedly (1)								
		Moderately (2a)	1(5.9)	1(5.8)	4(22.2)	6(33.3)	5(31.3)	6(37.5)	8(53.3)	7(53.8)
		Slightly (2b)	2(11.8)	8(47.1)	6(33.3)	6(33.3)	6(37.4)	8(50.0)	6(40.0)	5(38.5)
		Unchanged (3)	14(82.3)	8(47.1)	8(44.5)	6(33.3)	5(31.3)	2(12.5)	1(6.7)	1(7.7)
		Worsened (4)								
		Number of cases	17	17	18	18	16	16	15	13

らびにⅡAに達した症例はEB₀群 36.7%, EB₂群 32.0%, EB₇群 41.8%であつたが, NAあるいはNBにとどまつている症例がEB₀群 10.2%, EB₂群 12.0%, EB₇群 14.6%に存した。

6. 脱落例

治療12ヵ月までの脱落例はEB₀群に25例, EB₂群に23例, EB₇群に20例みられた。

その内訳は退院がそれぞれ14例, 11例, 9例であり, 手術がそれぞれ3例, 2例, 6例, 精神障害のための転

院がEB₂群に1例みられた。

副作用のための脱落はSMによる難聴, 耳鳴がそれぞれ2例, 2例, 1例, PASによる発疹がEB₀群1例, EB₂群1例, 頭痛, 腹痛がEB₂群に1例, 食欲不振によるものがEB₇群に1例, 尿糖陽性のためPASを中止した症例がEB₂群に1例, 肝機能悪化によりINH-PASを中止した症例がEB₂群, EB₇群に1例ずつみられ, EBによる視力低下のためにEBを中止した症例がEB₂群に2例, EB₇群に1例認められた。

Table 5. Radiographic Changes of Cavity

Duration of chemotherapy in month			1	2	3	4	5	6	9	12
1. SM-INH-PAS	Total cavities	Markedly (1)			1 (1.1)	1 (1.3)	6 (7.9)	7 (8.3)	8 (11.3)	10 (15.9)
		Moderately (2 a)		1 (1.4)	5 (5.7)	13 (17.3)	17 (22.4)	22 (26.2)	24 (33.8)	20 (31.7)
		Slightly (2 b)	20 (28.6)	32 (46.3)	42 (50.5)	39 (51.9)	38 (50.0)	43 (51.3)	32 (45.1)	28 (44.4)
		Unchanged (3)	50 (71.4)	36 (52.3)	38 (43.6)	16 (34.5)	15 (19.7)	12 (14.2)	6 (8.5)	5 (7.9)
		Worsened (4)			1 (1.1)				1 (1.4)	
		Number of cases	70	69	87	75	76	84	71	63
	Cavities with sclerotic wall	Markedly (1)								
		Moderately (2 a)						1 (5.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
		Slightly (2 b)	2 (10.5)	7 (38.9)	10 (43.5)	8 (44.4)	13 (65.0)	14 (73.7)	12 (70.6)	12 (70.6)
		Unchanged (3)	17 (89.5)	11 (61.1)	13 (56.5)	10 (55.6)	7 (55.0)	4 (21.0)	2 (11.8)	2 (11.8)
		Worsened (4)								
		Number of cases	19	18	23	18	20	19	17	17
2. SM-INH-PAS-EB ₂	Total cavities	Markedly (1)			1 (1.1)	5 (5.9)	5 (5.9)	6 (7.3)	9 (12.0)	10 (15.9)
		Moderately (2 a)	1 (1.9)	3 (3.3)	7 (7.5)	11 (13.1)	14 (16.5)	14 (17.1)	17 (22.7)	20 (31.8)
		Slightly (2 b)	24 (27.4)	33 (36.7)	46 (49.5)	41 (48.9)	42 (49.5)	39 (47.6)	33 (44.0)	28 (44.4)
		Unchanged (3)	58 (68.8)	54 (60.0)	39 (42.0)	27 (32.0)	24 (28.1)	23 (28.0)	16 (21.3)	5 (7.9)
		Worsened (4)	1 (1.9)							
		Number of cases	84	90	93	84	85	82	75	63
	Cavities with sclerotic wall	Markedly (1)								
		Moderately (2 a)		1 (4.3)	3 (12.5)	3 (15.8)	3 (13.6)	3 (13.6)	4 (23.6)	3 (23.1)
		Slightly (2 b)	5 (22.7)	4 (17.4)	3 (12.5)	3 (15.8)	5 (22.7)	4 (18.2)	3 (17.6)	1 (7.7)
		Unchanged (3)	17 (77.3)	18 (78.3)	18 (75.0)	13 (68.4)	14 (63.7)	15 (68.2)	10 (58.8)	9 (69.2)
		Worsened (4)								
		Number of cases	22	23	24	19	22	22	17	13
3. SM-INH-PAS-EB ₇	Total cavities	Markedly (1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.0)	5 (5.1)	5 (5.8)	12 (13.3)	19 (19.8)	23 (27.4)
		Moderately (2 a)	1 (1.1)	3 (3.3)	7 (6.9)	12 (12.2)	11 (12.8)	15 (16.7)	23 (24.0)	24 (28.6)
		Slightly (2 b)	25 (28.8)	48 (52.7)	54 (53.5)	54 (55.1)	44 (51.1)	46 (51.1)	38 (39.6)	25 (29.8)
		Unchanged (3)	60 (69.0)	38 (41.8)	38 (37.6)	27 (27.6)	26 (30.3)	17 (18.9)	14 (14.6)	12 (14.3)
		Worsened (4)		1 (1.1)						
		Number of cases	87	91	101	98	86	90	96	84
	Cavities with sclerotic wall	Markedly (1)	1 (6.3)	1 (5.9)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (6.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
		Moderately (2 a)				1 (5.3)	1 (5.3)	2 (12.5)		1 (7.1)
		Slightly (2 b)	1 (6.3)	4 (23.5)	7 (36.8)	6 (31.6)	7 (36.8)	4 (25.0)	5 (35.7)	5 (35.7)
		Unchanged (3)	14 (87.4)	12 (70.6)	11 (57.9)	11 (57.9)	10 (52.6)	9 (56.2)	8 (37.2)	7 (50.1)
		Worsened (4)								
		Number of cases	16	17	19	19	19	16	14	14

Table 6. Changes in Standard for the Attainment of Therapeutic Targets (GAKKEN)

Duration of chemotherapy in month		3	6	9	12
1. SM·INH·PAS	I	1 (1.5)	3 (4.8)	4 (7.5)	5 (10.2)
	II A	3 (4.4)	10 (15.9)	13 (24.5)	13 (26.5)
	II B	3 (4.4)	8 (12.7)	11 (20.8)	12 (24.5)
	III A	31 (45.0)	23 (36.5)	15 (28.3)	10 (20.4)
	III B	15 (22.1)	13 (20.0)	5 (9.4)	4 (8.2)
	IV A	2 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.9)	3 (6.1)
	IV B	13 (19.1)	5 (7.9)	4 (7.6)	2 (4.1)
	Number of cases	68	63	53	49
2. SM·INH·PAS·EB ₂	I			2 (3.4)	3 (6.0)
	II A	1 (1.4)	7 (10.8)	6 (10.3)	13 (26.0)
	II B	4 (5.8)	8 (12.3)	16 (27.6)	10 (20.0)
	III A	33 (47.8)	24 (36.9)	19 (32.8)	13 (26.0)
	III B	21 (30.4)	17 (26.2)	9 (15.5)	5 (10.0)
	IV A	3 (4.3)	5 (7.9)	5 (8.6)	5 (10.0)
	IV B	7 (10.3)	4 (6.1)	1 (1.8)	1 (2.0)
	Number of cases	69	65	58	50
3. SM·INH·PAS·EB ₇	I		2 (3.0)	3 (5.1)	10 (18.2)
	II A	2 (2.8)	12 (17.9)	15 (25.4)	13 (23.6)
	II B	2 (2.8)	6 (9.0)	6 (10.2)	3 (5.5)
	III A	43 (59.7)	23 (34.3)	19 (32.1)	16 (29.0)
	III B	13 (18.1)	14 (20.9)	8 (13.6)	5 (9.1)
	IV A	1 (1.4)	2 (3.0)	4 (6.8)	5 (9.1)
	IV B	11 (15.2)	8 (11.9)	4 (6.8)	3 (5.5)
	Number of cases	72	67	59	55

Table 7. Incidence Rate of Side Effects during Twelve Months Treatment

Treatment group	1. SM·INH·PAS		2. SM·INH·PAS·EB ₂		3. SM·INH·PAS·EB ₇	
Total patients assessed	74		74		76	
	Side effects No. (%)	Patients withdrawn No. (%)	Side effects No. (%)	Patients withdrawn No. (%)	Side effects No. (%)	Patients withdrawn No. (%)
Cases withdrawn from treatment		3 (4.1)		8 (10.8)		4 (5.2)
Hearing disturbance	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
Tinnitus	5 (6.8)	2 (2.7)	5 (6.8)	2 (2.7)	3 (3.9)	
Visual disorders			2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
Elevation of S-GPT	5 (6.8)		8 (10.8)	1 (1.4)	5 (6.6)	1 (1.3)
Elevation of S-GOT	7 (9.5)		11 (14.8)	1 (1.4)	5 (6.6)	1 (1.3)
Numbness of lower limbs	1 (1.4)				2 (2.6)	
Gastroenteric disturbances	1 (1.4)		2 (2.7)	1 (1.4)	5 (6.6)	1 (1.3)
Rash	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)		
Psychotic disturbance			1 (1.4)	1 (1.4)		
Glucosuria			1 (1.4)	1 (1.4)		
Jaundice			1 (1.4)	1 (1.4)		
Dizziness	1 (1.4)	1 (1.4)				

その他主治医が無効と判定して化学療法的方式を変更した症例が EB₀ 群 5 例, EB₂ 群 1 例, EB₇ 群に 1 例認められた。

これらの脱落例のうち明らかに治療術式が不成功であったとみなされる症例は、副作用あるいは主治医により無効と判定されて治療術式を変更した症例である。治療 12 カ月の時点で結核菌塗抹あるいは培養のいずれかが陽性であった症例数は EB₀ 群 3 例, EB₂ 群 0, EB₇ 群 1 例であり、これら症例をも治療術式不成功例とみなすと、治療不成功例の 12 カ月までの総症例数は EB₀ 群 11 例 (16.7%), EB₂ 群 9 例 (13.6%), EB₇ 群 6 例 (8.3%) で、EB₇ 群が最も低率であった。なお、これら治療群の母数は 12 カ月の時点で鏡検、培養成績が明らかな症例に脱落総数を加えた数で EB₀ 群 66 例, EB₂ 群 66 例, EB₇ 群 72 例である。

7. 副作用

治療 12 カ月までに認められた副作用の種類ならびにその頻度を Table 7 に示す。

GOT および GPT は治療開始時の値が正常で治療後 40 以上の値を示した症例、治療前 40 以上の場合は治療前の値の 2 倍以上の値を示した症例を上昇とみなした。ほとんどの症例は一過性であり、このために治療法を変更した症例は EB₂ 群 1 例, EB₇ 群 1 例にすぎない。

しかしながら EB₂ 群の 1 例は治療 4 カ月後に肝性昏睡のため死亡している。

EB による視力低下した症例は EB₂ 群に 2 例, EB₇ 群に 1 例みられた。

考 案

初回治療患者に対して現在日本においては SM 週 2 日, INH, PAS 連日の標準 3 者併用療法が行なわれ、優れた治療成績を示すことが広く認められているが、必ずしも全症例を菌陰性化するまでにはいたっていない。したがって療研では治療当初 3 カ月間 SM を週 3 日投与する術式, SM を連日投与する術式などにつき検討したが、これらの方法によつても全例菌陰性化しえなかつた¹⁾²⁾。

Ethambutol は二次抗結核薬のなかでも優れた抗菌作用を有し、視力障害の発現を注意すればその副作用の頻度は、多くの抗結核薬のなかでも少ない薬剤の一つであり、また他の抗結核薬との交叉耐性は認められない。

すでに内外において SM・INH・PAS あるいは INH・PAS の併用療法と PAS の代りに EB を使用した SM・INH・EB あるいは INH・EB の併用療法との治療効果が比較研究され、EB に変えたほうが副作用は低率であるが、治療効果には有意の差が認められないことが報告され、初回治療の強化という目的は達せられていないごく感ぜられる^{3)~5)}。

ここにおいて療研では初回治療強化を目的として標準

3 者に EB を週 2 日あるいは連日加えた治療効果につき検討を行なうことを計画した。このような強力な治療法を行なえば標準 3 者併用療法に比して治療効果の speed up すなわち菌陰性化、X 線の改善が早期より多数の症例にみられるであろうことを想定して、X 線写真については治療 6 カ月までは毎月の film について治療効果を判定しようよう企画した。

しかしながら胸部 X 線写真の基本型、空洞型の経過を病型別に検討したが、3 群の間に明らかな差はみられなかつたのであるが、基本型 C 型、硬化壁空洞に少数ながら治療早期に EB を加えた群に中等度以上改善がみられた症例が存している。

喀痰中結核菌の塗抹・培養成績でも各治療月数ごとの菌陰性率は各群に明らかな差がみられなかつた。EB₂ 群に早期に塗抹菌陰性化する症例がより高率である傾向がみられたが、治療開始時の菌量の多い症例が他群に比して少ないことより考慮すれば、明らかな差とはいえないであろう。

治療術式の比較研究のさいに常に問題となるのは脱落例の処理の問題である。

本研究の取決めとして 6 カ月以上本治療法を施行しうる有空洞排菌陽性初回治療肺結核患者が対象症例で、治療期間は 12 カ月とされた。

脱落の内容は 6 カ月以降の退院あるいは手術が最も多く、これらの症例は必ずしも治療不成功例とはいえない。

その術式による治療が明らかに不成功であるといえる症例は副作用により脱落した症例、主治医により無効と判定されて治療法を変更した症例、12 カ月の時点で塗抹あるいは培養が陽性であった症例とすると、各治療群の治療 12 カ月までの不成功率は EB₀ 群 16.7%, EB₂ 群 13.6%, EB₇ 群 8.3% であつた。

標準 3 者に EB を加えることにより当然副作用の発現頻度が高率になることが推定される。

国療化研⁶⁾の標準 3 者群 (SIP) 216 例、これに EB を加えた群 (SIPE) 210 例についての 1~12 カ月の副作用の頻度を調査した成績では副作用件数として前者 47.2%, 後者 74.8% で両群間に有意差が認められたとしているが、今回療研の成績では EB₀ 群 32.4%, EB₂ 群 45.9%, EB₇ 群 29.0% で EB₇ 群に最も低率であつた。

EB₇ 群に視力障害、胃腸障害の頻度が EB₀ 群よりも高率であつたにもかかわらず、他の副作用とくにアレルギー反応によると思われる副作用が低率である原因については不明である。

しかしながら本研究においては EB を連日標準 3 者に加えることにより副作用の総件数が高率になるという結果は得られなかつた。

結 論

初回治療有空洞排菌陽性肺結核患者に EB₀, EB₁, EB₇ の3つの治療群の治療効果の比較研究が行なわれ 12 カ月までの成績が検討された。

1) 各治療時期の結核菌陰性化率, X線写真の改善率は3群間に有意の差はみられなかった。

2) 基本型C型の症例, 硬化壁空洞に対し EB₁, EB₇ 群に早期に中等度以上改善を示す症例がみられた。

3) 治療 12 カ月までの各群の不成功率をみると EB₇ 群が最も低率であった。

したがってこれら3群の治療効果の比較研究には遠隔成績による検討が必要であると考えられる。

本論文の概要は第 44 回, 第 45 回日本結核病学会総会にて報告した。

なお本研究の一部は厚生省の医療研究助成金によることを付記して謝意を表する。

引 用 文 献

- 1) 岡治道 他: 日本医事新報, No. 2052, 142, 昭 38.
- 2) 岡治道 他: 日本医事新報, No. 2111, 162, 昭 39.
- 3) 堂野前雄摩 他: 結核, 45: 55, 昭 45.
- 4) Bobrowitz, I. D. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96: 428, 1967.
- 5) Ferebee, S. H. et al.: Annals New York Acad. Science, 135: 910, 1966.
- 6) 国療化研: 結核, 45: 219, 昭 45.

〔協力委員・所属施設〕 赤松松鶴 (国療受援) 井上権

治 (徳大) 岩本吉雄 (国療福岡東病南) 上田直紀 (国療旭川) 江川三二 (国療新潟) 江崎唯人・香川修事 (都立府中病) 海老名敏明 (東北中央病) 遠藤勝三 (結核予防会大阪府支部付属病) 大池弥三郎 (弘大) 岡捨己 (東北大抗研) 冲中重雄 (虎の門病) 篠島四郎 (長崎大) 加来隆二 (熊大) 勝木司馬之助 (九大) 加納保之 (国病霞ヶ浦) 河盛勇造 (国病東北) 北本治 (東大医科研付属病) 木野智慧光 (結核予防会結研付属病) 木下康民 (新大) 木村栄一 (日医大内科) 木村武 (岩医大内科) 熊谷謙二 (国病東二) 熊谷恒雄 (国療福岡東病) 倉田庫司 (国療千葉東病) 小坂久夫 (国療村山) 小林栄二 (結核予防会保生園) 五味二郎 (慶大) 近藤角五郎 (国療北海道第2) 斉藤梯三 (東北中央病) 笹瀬博次 (国療三重) 篠田厚 (九大胸部研) 島村喜久治 (国療東京病) 杉山浩太郎 (九大胸部研) 砂原茂一 (国療東京病) 関口一雄 (聖隷病) 高橋欽一 (国療浩風園) 高橋智広 (北研付属病) 立野誠吾 (札医大付属病) 田村政司 (国療兵庫中央病南) 戸塚忠政 (信大) 内藤益一 (京大胸部研) 西野竜吉 (国療大日向荘) 野村実 (白十字村山サナ) 馬場治賢 (国療中野病) 林栄治 (国療赤江) 平川公義 (国療貝塚千石荘) 藤井実 (国療広島病) 藤岡万雄 (埼玉県立小原療) 藤田真之助 (東京逓信病) 大中弘 (日赤中央病) 古田守 (秋田県立中央病) 宝来善次 (奈良大内科) 前田勝敏 (国療豊福園) 横内寿八郎 (国療中部病) 美甘義夫 (関東中央病) 宮本忍 (日大) 村尾誠 (北大) 山本和男 (府立羽曳野病) 若原正男 (国療長野) 綿貫重雄 (千大)

〔担当幹事〕 青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・栗原忠雄・島尾忠男・福原徳光・松宮恒夫・村田彰・山口智道・山田幸寛・吉沢久雄