

再治療実験による Rifampicin, Ethambutol, Ethionamide の相互比較

—第13次国療化研B研究報告—

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和47年3月8日

A COMPARATIVE STUDY ON CLINICAL EFFICACY OF RIFAMPICIN (RFP), ETHAMBUTOL (EB) AND ETHIONAMIDE (1321 TH) IN RETREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

—Report of the 13th Series Study Part B.—

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of
National Sanatoria in Japan

(Received for publication March 8, 1972)

Three hundred seventy four retreatment cases of pulmonary tuberculosis with positive culture and previously untreated with ethambutol and ethionamide were allocated at random to the following three regimens ;

1. 1321 TH 0.5 g daily+EB 1.0 g daily
2. 1321 TH 0.5 g daily+RFP 0.45 g daily
3. EB 1.0 g daily+RFP 0.45 g daily

Out of 374 cases, 91 were excluded due to various reasons shown in Table 2, and 41 cases dropped out before the end of 2nd month. Thus, the remaining 242 cases were subjected to the analysis of clinical results.

After 6 months treatment with the above regimens, the treatment was continued with RFP twice weekly combined with other drugs for cases who converted to negative by the regimens 2 and 3 and for cases who failed to convert by the regimen 1.

The rate of sputum conversion (moving average) at sixth month was 86.4% in group 1, 83.2% in group 2 and 90.6% in group 3. The conversion rate of far advanced cases at sixth month was 77.3% in group 1, 80.7% in group 2 and 85.2% in group 3. Based on the above findings, it is likely that the above three drugs are ranked as RFP>EB>TH from the stand point of its clinical efficacy.

ま え が き

EB, CPM が出現してから4年ほどは新しい抗結核剤の出現はみられなかつた。1965年 Lepetit 社から発売された Rifampicin (RFP と略記する) はその優れた抗結核作用からみて、将来二次抗結核剤の主力となるもの

と期待されている。

すでに国内でも療研¹⁾ や日結研²⁾ から対照実験の成績が報告されているが、RFP, EB, TH の3剤を相互に比較した対照実験はまだみられない。国療化研では第13次研究として、初回治療および再治療について対照実験を計画し、その成績の概要はすでに中間報告として発

* Reprint may be obtained from Shigeichi Sunahara, Director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

表³⁾した。

初回治療については別に発表⁵⁾するので、ここには再治療実験について企画された全期間の成績を報告する。今回の研究に参加した施設は下記 73 の施設である。

参加施設

北海道第二・函館・旭川・旭川病・盛岡・宮城・村松晴嵐荘・栃木・足利・宇都宮・大日向荘・佐倉・東京病・中野病・久里浜病・浩風園・新潟・寿・北陸荘・日野荘・長良荘・高山荘・富士・中部病・名古屋病・志段味荘・福井・北潟臨湖園・京都・宇多野・近畿中央病 貝塚分院・貝塚千石荘・兵庫中央病・神戸・加古川・島根・岡山・津山・広島・山陽荘・柳井・徳島・三豊・愛媛・福岡東病・屋形原病・福岡厚生園・赤坂・田川新生病・武雄・老岐病・長崎・再春荘・豊福園・宮崎・日南・青野原・紫香楽園・千葉東病・刀根山病・別府荘・佐賀・庄内・岩手・二豊荘・小樽・銀水園・赤江・志布志・戸馳・村山・松戸病・西新潟病 (以上 73 施設)

1. 研究目的

再治療例を用いて、対照実験により RFP, 1321 TH, EB 3 剤間の相互比較を試み、二次抗結核剤中の RFP の位置づけを計画した。

2. 研究対象

従来の化学療法によつてもなお培養陽性で、TH, EB 未使用の症例であること。

3. 治療方式

RFP, TH, EB の 3 剤から 2 つずつとつた 2 剤併用方式を下記のように定めた。

- ① 1321 TH 0.5g/日(分3)+EB 1.0g/日(分2~3)。
- ② 1321 TH 0.5g/日(分3)+RFP 0.45g/日(1日1回)。
- ③ EB 1.0g/日(分2~3)+RFP 0.45g/日(1日1回)。

上記方式の治療期間は 6 カ月とし、6 カ月以後は②、③方式で排菌陰性化したもの、および①方式で排菌陰性化しなかつたものに、RFP 週 2 日の間欠投与(他に有効な薬剤を併用してもよい)を行なつて、さらに 6 カ月間治療期間を延長して観察を続けた。

4. 研究実施状況

今回の研究に参加申込みのあつた 73 施設から、上記の研究対象の条件に合った症例の報告を求め、事務局において封筒法によつて、上記の①から③までの 3 方式を at random に割り当てた。当初の割り当て数は、①方式 123 例、②方式 127 例、③方式 124 例であつた。

除外、脱落の内訳は表 1, 2, 3 に示す。除外例数が意外に多く、3 方式合わせて 91 例あつたが、その理由は試

験開始時に排菌陰性であつたもの、および耐性や既使用薬の条件が合わないものが大部分であつた。

結局、最後に集計に残つたものは①方式 76 例、②方式 78 例、③方式 88 例、計 242 例であつた。

Table 1. Number of Cases Subjected to Analysis

Regimen	1	2	3	Total
Number of cases allocated	123	127	124	374
Excluded	28	36	27	91
Dropout before the end of 2nd month	19	13	9	41
Number of cases subjected to analysis	76	78	88	242
All cases treated with RFP after the 6th month	(3)	(25)	(34)	(62)

Table 2. Reason of Exclusion from Study Subjects

Regimen	1	2	3	Total
Number of cases excluded	28	36	27	91
Culture negative before treatment	7	14	9	30
Wrong allocation	15	14	15	44
No record available or other reason	5	8	3	16
Non-TB disease	1			1

Table 3. Reason of Dropout

Reason	Regimen	Month						Total
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	
Adverse reaction	1	3	5	5	7	1	3	24
	2	3	2	4	4	1	1	15
	3		1	3	3	1	1	9
Surgery	1			1				1
	2					2		2
	3		1					1
Death	1	1		1		1	1	4
	2			1				1
	3		1					1
Irregular discharge	1	1			1	1		3
	2	1	1		1		1	4
	3	1		2				3
Transfer to other hospital	1		1	1				2
	2			1	1			2
	3				1			1

5. 症例構成

集計の対象となつた 242 例の症例構成は図 1 に示すようなものである。

約 7 割の対象が年齢 40 歳以上、NTA 分類高度進展、学研基本型 CB, CC および F 型、複数空洞または多房空

Fig. 1. Background Factors

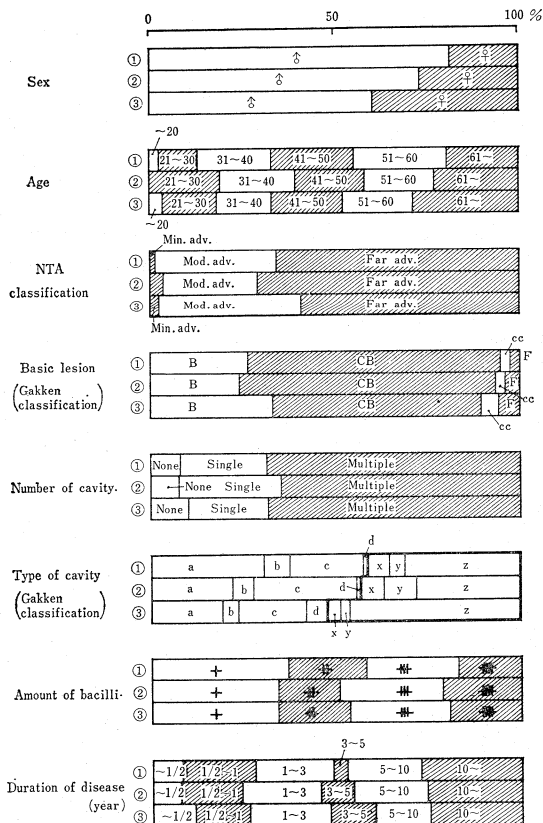


Fig. 2. Rate of Sputum Conversion by Culture (Moving average) All cases

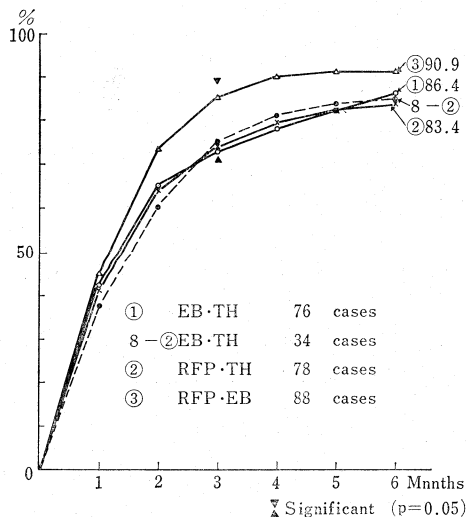
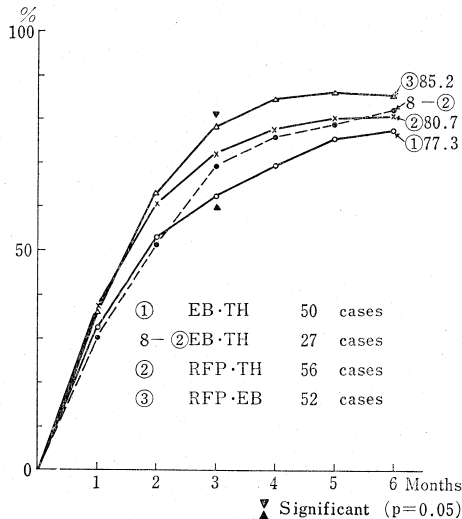


Fig. 3. Rate of Sputum Conversion by Culture (Moving average) Far advanced cases



洞あり，排菌量十以上であつた。また約半数の対象は3年以上の症歴をもち，硬化壁空洞を有する古い症例であつた。

6. 研究成績

a) 菌所見 (1) — 6 カ月までの経過

全例について，各方式別に6カ月間の培養陰性化率を図示すると図2のようになる。またNTA分類高度進展群だけについてみると図3のようになる。

第8次国療化研の第2方式(8-②と略記)は今回と同様の条件の下で，再治療例にEB·TH併用を行なつたもので，今回の①方式と同じものである。同時実験でないから，厳密な比較はできないが，参考データとして点線で付記した。

全例についての所見では，①②方式はほとんど差を認めず，③方式は6カ月目90.9%で①②方式よりやや優れているようである。

化学療法法の効力の優劣は比較的重症群での比較に現われやすいので，NTA分類高度進展群だけについてみると，図3に示すように，上から③，②，①の順に並んでいる。このデータについては5%の危険率で3カ月目以外は有意差はない。

これらの結果を総合してみると，①②③の3方式の中では，③方式がいちばん優れ，①と②方式とは大差はないが，いずれかといえば，②方式がやや優れると考えてよいように思われる。したがつてRFP·EB > RFP·TH ≥ EB·THと考えられ，RFP, TH, EB 3剤の優劣を論ずるならば，RFP > EB > THと考えたい。

外国での報告⁹⁾によると，RFPを使用していると，いわゆる塗抹陽性培養陰性の割合がふえるといわれる。今回の国療化研の対象を用いて，この現象について検討してみよう。

治療開始時塗抹培養共に陽性の症例だけをとり出し

て、これらの症例について塗抹、培養陰性化率を求め、各方式別に両者を重ねてみると図4のようになつた。

この結果からみると、必ずしもRFPにそのような現象が多くみられるとはいえないようである。しかしRFPを含んだ方式では塗抹陰性化率と培養陰性化率の差がRFPを含まない方式より小さかつた。

b) 菌所見 (2) — 6 カ月以上延長例の経過

6カ月を越えてRFPを使用(2回/週の間欠投与)した全症例について、12カ月までの全経過を示すと表4のようになつた。

①方式で排菌陰性化に失敗した3例にRFPを含む二次薬の併用療法を行ない、全例排菌陰性化した。

②方式では25例中3例に、③方式では34例中1例に排菌の再陽性化がみられる。これらの症例はいずれもNTA高度進展で、排菌量廿〜卅と大量に排菌している症例であつた。このような症例には6カ月以後もRFP毎日投与を続けるとか、3剤併用を行なうとかの工夫が必要であるかもしれない。

c) X線所見

6カ月間のX線所見については、学研基本型の経過を表5に、空洞の経過を表6に、X線写真の総合判定(学研基準)の結果を表7に示す。

Table 5. Radiographic Changes of Basic Lesion at Sixth Month

	Regimen		
	1. TH·EB	2. RFP·TH	3. RFP·EB
Moderate improvement	3(4.6)	3(4.4)	4(4.9)
Slight improvement	20(30.7)	27(39.7)	32(39.5)
Unchanged	42(64.7)	37(54.4)	45(55.6)
Worsening		1(1.5)	
Total	65(100.0)	68(100.0)	81(100.0)

Table 6. Radiographic Changes of Cavitation at Sixth Month

	Regimen		
	1. TH·EB	2. RFP·TH	3. RFP·BE
Marked improvement	1(1.6)	2(3.1)	2(2.7)
Moderate improvement	5(8.1)	4(6.2)	2(2.7)
Slight improvement	15(24.2)	10(15.4)	11(15.1)
Unchanged	40(64.5)	47(72.2)	57(78.1)
Worsening	1(1.6)	2(3.1)	1(1.4)
Total	62(100.0)	65(100.0)	73(100.0)

Fig. 4. Dissociation of Smear and Culture

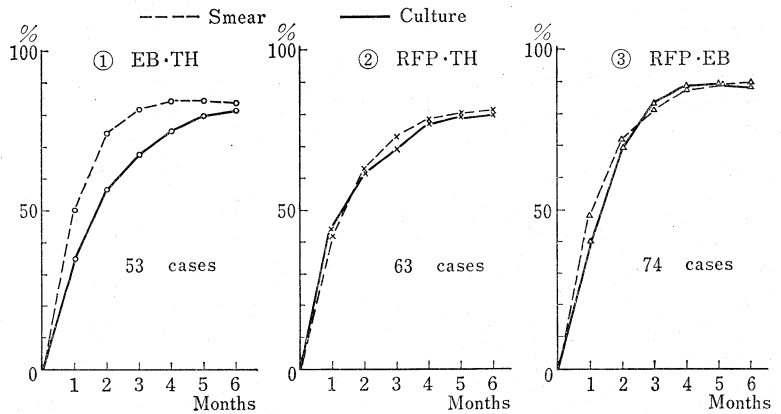


Table 7. Evaluation of Total Radiographic Changes at Sixth Month

	Regimen		
	1. TH·EB	2. RFP·TH	3. RFP·EB
Marked improvement			1(1.2)
Moderate improvement	5(7.6)	7(10.0)	1(1.2)
Slight improvement	19(28.8)	11(15.0)	16(19.8)
Unchanged	40(60.6)	50(71.4)	62(76.6)
Worsening	2(3.0)	2(2.9)	1(1.2)
Total	66(100.0)	70(100.0)	81(100.0)

今回の治療対象がはじめに示したように、古い症例が比較的多いため、X線所見の改善率は低かつた。X線所見の変わらないものが60ないし80%近くもあり、また症例数も少ないので、これらの成績から治療効果の優劣を論ずるわけにはいかない。

7. 副作用

従来RFPの副作用はごく少ないものとされている。実際に使用してみて他の二次抗結核剤に比べて確かに少ない。しかし使用経験が増加するにつれて、発熱、血小板減少症、ショックなど、初期のころにはあまり問題にされなかつたものが浮かび上がってきている。

RFPの副作用調査を主目的とした研究は第15次国療化研B研究で計画されているので、詳細はそれにゆずることとして、今回は本研究の対象にみられた副作用についてRFPを中心にして概要を述べるにとどめる。RFPのほかにEB, THが併用されているので、RFPのみの副作用をきれいに分離することはできない。

方式別にみた副作用の種類と発生数は表8のようである。

副作用の種類としては、やはり胃腸障害、肝機能障害がもつとも多く、それに次いで精神、神経系の障害が多いようである。

Table 8. Incidence of Adverse Reaction (1~12 months)

		Regimen			Total
		1. EB·TH	2. RFP·TH	3. RFP·EB	
Allergic reaction	Fever	3	1	3	7
	Rash	1	5	5 (1)	11 (1)
Gastro-intestinal symptoms		33 (13)	30 (8)	21 (3)	84 (24)
Liver insufficiency		13 (9)	15 (11)	5 (2)	33 (22)
Neuro-psychiatric disorder	Tinnitus, hearing difficulty	2	6 (2)	6 (1)	14 (3)
	Hypaesthesia convulsion	3 (1)	2	6	11 (1)
	Irritation insomnia	2	8	6	16
	Psychosis	2 (2)	3 (2)	1 (1)	6 (5)
	Visual disorder	1	2	7 (4)	10 (4)
Haemoptysis		1	1		2
Depilation			1		1
Total		61	74	60	195
Number of cases with adverse reaction / All cases investigated		49/93 52.7%	51/93 54.9%	36/97 36.7%	136/283 48.0%

().....Dropout cases

RFPは胆汁中に高濃度に排出されることから、肝機能障害が注目されるが、この表にみるように、むしろTHを含む方式に多い。精神病の発症は①②方式に多く、視力障害は③方式に多かつた。ことに視力障害については、個々の症例について詳細に調べたところ、EBによる視力障害であることが明らかであつた(RFPを使用してもEBを中止したら回復した)。ただRFPを併用するとEBによる視力障害が出現しやすくなるか否か、これだけのデータでは結論することはできない。発熱、発疹は発生頻度は低い、その後の経過でショックに発展する場合もあり、無視できない症状であると考えられる。

8. 総括ならびに結論

結核に対するRFPの臨床効果の報告は数多くみられるが、症例数が少なかつたり、妥当な対照群をもたない報告が多い。

わが国の再治療例についての対照実験としては、療研のRFP(毎日)・EB併用とRFP(週2回)・EB併用の比較実験がある。これはRFPの使用法についての検討である。国療化研ではその研究目的に明記したように、RFP, EB, THの3剤を相互に比較して、RFPの治療効果の位置づけを計画した。

X線所見は上述のように評価の役に立ちにくいので、培養陰性化率を指標として治療効果の判定を行なつた。

1) 比較された3方式の治療効果の順位はRFP・EB>RFP・TH>EB・THと考えられる。

2) RFP, EB, THの3剤の比較では、RFP>EB>TH

と考えられる。

3) RFPでは塗抹陽性培養陰性の症例がふえるとの報告があるが、われわれのデータではそのような傾向がみられなかつた。

4) 6カ月以後のRFP使用成績については、はじめの6カ月間にRFPを使用せず、培養が陰性化しなかつた①方式の症例は3例ともすべて培養陰性化した。

一方、6カ月の間に培養陰性化した症例のうち、週2回法でRFPを引続き使用した症例については、②方式25例中3例、および③方式34例中1例に培養再陽性化がみられた。

5) 副作用としては、胃腸障害と肝機能障害が多かつた。ことに①③方式に多く、そのため脱落するものの割合も多かつた。また③方式に視力障害が多かつた。RFPにEBを併用するさいには視力障害の発現に留意する必要があるかと思われる。

以上を総括すると、RFPは副作用は少なく、治療効果が優れ、二次抗結核剤の中では最右翼に位する有用な薬剤であろうと考えられる。

文 献

- 1) 療研：結核，45：7，227，昭45。
- 2) 日結研：結核，45：8，251，昭45。
- 3) 国療化研：臨床薬理，1：2，69，昭45。
- 4) 国療化研：臨床薬理，1：2，74，昭45。
- 5) 国療化研：未発表。
- 6) Parrot, R., Marchal, G., Deshais, B., Augier, J. and Gillet, P.: XXI International Tuberculosis Conference, 1971 Moscow.