

高度進展例を対象とした SM・INH・PAS と KM・TH・CS

との3カ月交替法の初回治療成績

— 国 療 化 研 第 12 次 A 研 究 —

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和 47 年 3 月 10 日

EVALUATION OF ALTERNATIVE REGIMEN OF SM・INH・PAS AND
KM・TH・CS AT THREE MONTHS INTERVAL IN INITIAL TREATMENT
OF FAR ADVANCED PULMONARY TUBERCULOSIS*

—A Report of the 12th Series Controlled Trial of Chemotherapy—

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

(Received for publication March 10, 1972)

Cases of pulmonary tuberculosis who were previously untreated and most of them with far advanced lesions were treated by the alternative chemotherapeutic regimen consisting of the following two kinds of triple combinations ;

SM・INH・PAS for 3 months, KM・TH・CS for 3 months

The total number of cases accepted to the trial was 163, but 55 cases were excluded due to various reasons shown in Table 1.

Background factors of the remaining 108 cases and those of far advanced cases were presented in Table 2 and Fig.1, respectively. Up to the end of 6th month, 12% of the cases dropped out and up to 12th month 28.7%, and the causes of dropout were shown in Tables 3 and 5.

The negative conversion of sputum at 12th month was 98.6% by smear and 97.8% by culture, and for far advanced cases, the rates were 98.4% and 97.4%, respectively.

The drug sensitivity tests were performed for culture positive cases, and 16 cases showed resistance to at least one of the above six drugs during the former half year, and another 1 case became resistant during the latter half year.

At 12th month, significant improvement in chest X-ray findings was seen in 53.8%, and that of cavity was 38.0%. (Tables 9 and 10)

Various side-effects were seen in 80 cases or 56.3%, and in 19 cases, the regimen had to be changed because of severe adverse reactions.

Matched pairs were made from our previous trial groups treated originally with SM・INH・PAS, and as shown in Table 12 and Fig.5, the pairs were comparable. No significant difference was found between the pairs as to the sputum conversion rate and the cavity closure rate.

It is concluded that the alternative regimen consisting of the major drugs and three of the minor drugs does not give more favourable clinical results as compared with the standard triple drug regimen.

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

I. 研究計画

1. 研究目的

肺結核の初回治療における治療方式と菌陰性化率との関係は数次にわたる国療化研の共同研究でほぼ明らかになった。また2週間間隔で異なった薬剤の組合せを投与する、いわゆるくるくる療法の成績についても第4次研究において取り上げた。SM・INH・PAS はきわめて有力な化学療法剤であり、対象患者の層にもよるがほぼ95%の菌陰性化が達成される。菌陰性化については有意差をもつてこれに優る方式を見出すことは一般に困難であるが、今回の研究では3カ月ごとに薬剤の組合せを変えることによって同じ程度の菌陰性化率であつてもX線像のより高度な改善が得られるかどうかを明らかにしたいと考えた。なお今回は症例数の関係で対照試験の形をとることができなかったので症例構成をひとしくする従来の研究成績と比較検討せざるをえなかった。

2. 治療方式

化学療法未治療新入院肺結核患者で主として高度進展例に対して、最初の3カ月間 SM・INH・PAS、次の3カ月間 KM・TH・CS で治療し、これを交互に行なつて全治療期間1年の成績を検討した。CS または TH が服用困難なときは EB を代用した。

投与法は SM 週 2g, INH 0.3g 分2毎日, PAS 10g 分3毎日, KM 週 4g, TH 0.5g 分2毎日, CS 0.5g 分2毎日, EB 1g 分2毎日である。

3. 参加施設

国療化研に加入している下記の49施設である。

国療北海道第二・国療函館・国療旭川病・国療八戸・国療宮城病・国療盛岡・国療栃木・国療宇都宮・国療大日向荘・国療長寿園・国療千葉東病・国療中野病・国療東京病・国療新潟・国療小千谷・国療西新潟病・国療寿・国療北陸荘・国療中部病・国療紫香楽園・国療京都・国療宇多野病・国療近畿中央病・国療刀根山病・国療貝塚千石荘・国療兵庫中央病・国療加古川・国療松嶺荘・国療島根・国療岡山・国療広島病・国療賀茂・国療鳥取病・国療山陽荘・国療柳井・国療徳島・国療愛媛・国療福岡東病・国療屋形原病・国療福岡厚生園・国療赤坂・国療老岐病・国療長崎・国療川棚病・国療再春荘・国療菊池病・国療光の園・国療石垣原病・国療日南

II. 研究方法と対象の症例構成

1. 研究方法と対象

研究対象は昭和43年5月から昭和44年6月までに、上記参加施設に入院してきた化学療法未治療患者で主として高度進展例163例である。これらの研究対象に対して、上記治療方式による治療を行ない、菌所見、レ線所見、副作用等を検討した。菌については毎月1回塗抹、

培養検査を行ない、培養陽性の場合はその都度耐性検査を行なうことにした。レ線については3カ月ごとに、平面断層写真を撮り、それらについて国療化研読影委員会にて判定を行なつた。

163例中最最終的に治療効果の判定から除外した症例数は55例で、その内訳はTable 1に示した。したがつて治療効果を集計した症例数は108例である。また副作用を集計しえた症例数は142例であつた。

Table 1. Number and Causes of Cases Excluded from Trial

(A) Excluded from analysis of clinical efficacy	55
Pretreatment culture negative	3
Primary resistance	26
Retreatment cases	2
Non-tuberculous disease	2
Wrong allocation	1
Complication	6 {Diabetes 4 Cancer 2}
Dropout before the end of 2nd month	15
Adverse reactions	8
Discharge	2
Change of regimen	3
Death	2
(B) Total number of Subjects utilized for analysis of clinical efficacy	108
Total	163
(C) Total number of subjects utilized for analysis of adverse reactions	142

2. 症例構成

Table 2に示すごとく、108例中男89例、女19例で男女比は約9:2であつた。読影委員会で高度進展例と判定された症例は93例で、中等度進展例と判定された症例は15例であり、1/6弱の中等度進展例が混じっていることになる。

対象の年齢構成は30歳から40歳までが27.8%で最も多く、60歳以上が19.4%でこれに次いでいる。これをレ線所見でみると学研分類基本型ではB型が圧倒的に多い。病巣の拡りでは3が62%、2が27%である。空洞の個数では多房、多数、単数空洞の順になり、やはりいわゆる重症例が多い。空洞壁について対象が未治療例であるだけに非硬化空洞が85%と絶対多数を占めている。

培養の菌量によつて分類すると、(冊)と(冊)とで78%を占めている。

これを重症因子重複度でみると、3点と2点とで85%以上を占めていて、対象が主として重症であることを示

Table 2. Analysis of Background Factors () %

		Sex						
		Male	Female		Total			
Far ad.		76 (81.7)	17 (18.3)		93 (86.1)			
Mod. ad.		13 (86.7)	2 (13.3)		15 (13.9)			
Total		89 (82.4)	19 (17.6)		108			
	Age							
	~20	~30	~40	~50	~60	61~	Total	
Far ad.	5 (5.4)	18 (19.4)	26 (28.0)	16 (17.2)	9 (9.7)	19 (20.4)	93	
Mod. ad.	3 (20.0)	0	4 (26.7)	2 (13.3)	4 (26.7)	2 (13.3)	15	
Total	8 (7.4)	18 (16.7)	30 (27.8)	18 (16.7)	13 (12.0)	21 (19.4)	108	
	Type of basic lesions							
	B		CB		F		Total	
Far ad.		81 (87.1)		10 (10.8)		2 (2.1)		93
Mod. ad.		14 (93.3)		1 (6.7)		0		15
Total		95 (88.0)		11 (10.2)		2 (1.9)		108
	Radiographic extent of basic lesions							
	1		2		3		Total	
Far ad.		0		26 (28.0)		67 (72.0)		93
Mod. ad.		1 (6.7)		14 (93.3)		0		15
Total		1 (0.9)		40 (37.0)		67 (62.0)		108
	Number of cavities							
	None		Single		Multiple		Total	
Far ad.		3 (3.2)		10 (10.8)		80 (86.0)		93
Mod. ad.		2 (13.3)		10 (66.7)		3 (20.0)		15
Total		5 (4.6)		20 (18.5)		83 (76.9)		108
	Nature of cavity wall							
	None		Non-sclerotic		Sclerotic		Total	
Far ad.		3 (3.2)		78 (83.9)		12 (12.9)		93
Mod. ad.		2 (13.3)		13 (86.7)		0		15
Total		5 (4.6)		91 (84.3)		12 (11.1)		108

	Amount of bacillic discharge				
	(+)	(#)	(##)	(###)	Total
Far ad.	9 (9.7)	8 (8.6)	34 (36.6)	42 (45.2)	93
Mod. ad.	6 (40.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	15
Total	15 (13.9)	9 (8.3)	38 (35.2)	46 (42.6)	108
	Grade of severity of disease				
	0	1	2	3	Total
Far ad.	0	2 (2.1)	18 (19.4)	73 (78.5)	93
Mod. ad.	5	8 (53.3)	2 (13.3)	0	15
Total	5 (4.6)	10 (9.3)	20 (18.5)	73 (67.6)	108

Fig.1. Analysis of Background Factors of 93 Far Advanced Cases

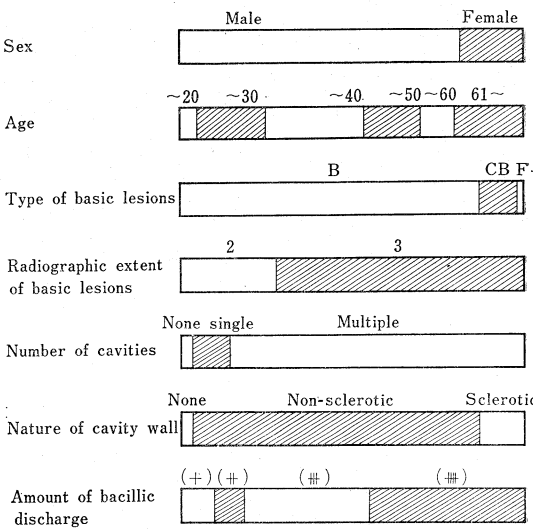


Table 3. Withdrawals () %

	By the end of 6 months	By the end of 12 months
Far ad.	13 (14.0)	27 (29.0)
Mod. ad.	0	4 (26.7)
Total	13 (12.0)	31 (28.7)

Table 4. Withdrawals

Cavity and bacillus	4	5	6	7	8	9	10	11	12 months
Cavity + Culture +	7	1	1						
Cavity + Culture -	1	3		1	1	2	4	1	2
Cavity - Culture +							1		
Cavity - Culture -				2	1		2	1	

している。

なお高度進展例 93 例についての症例構成を Fig. 1 に示した。

3. 脱落とその理由

脱落例を研究期間の前半と後半に分けて、Table 3 に

示した。それをさらに詳細に示したのが Table 4 である。これによると脱落の時期と脱落例数との間には一定の関係はない。

脱落の理由は Table 5 に示したが、早期退院、治療方式の誤り、副作用等が主な理由となつている。

Table 5. Analysis of Dropped-out Cases

(%)

	Toxicity	Discharge	Surgical treatment	Died	Wrong regimen	Others	Total
Far ad.	5 (5.4)	9 (9.7)	0	2 (2.1)	8 (8.6)	3 (3.2)	27 (29.0)
Mod. ad.		3 (20.0)			1 (6.7)		4 (26.7)
Total	5 (4.6)	12 (11.1)	0	2 (1.9)	9 (8.3)	3 (2.8)	31 (28.7)

Table 6. Bacillic Negative Conversion Rate by Smear

		pre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 M.
Far ad.	A) Number of treated cases	85	84	85	85	78	74	73	70	71	69	65	62	60
	B) Number of negative cases	0	35	53	46	65	63	69	66	68	66	63	60	60
	C) Negative rate (Moving average)		36.4	55.2	63.1	75.9	87.0	92.1	94.7	95.4	96.6	96.6	97.6	98.4
Mod. ad.	A) Number of treated cases	13	12	13	13	13	13	13	12	11	10	9	9	9
	B) Number of negative cases	0	8	12	12	13	12	13	11	11	10	9	9	9
	C) Negative rate (Moving average)		36.0	86.3	94.2	96.1	96.1	96.1	95.8	97.7	100	100	100	100
Total	A) Number of treated cases	98	96	98	98	91	87	86	82	82	79	74	71	69
	B) Number of negative cases	0	43	65	58	78	75	82	77	79	76	72	69	69
	C) Negative rate (Moving average)		38.9	59.2	67.3	79.2	88.3	92.7	94.9	95.7	96.5	97.0	97.9	98.6

Table 7. Bacillic Negative Conversion Rate by Culture

		pre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 M.
Far ad.	A) Number of treated cases	93	90	91	92	83	81	80	77	76	74	69	63	54
	B) Number of negative cases	0	14	29	40	57	70	74	73	72	70	67	62	52
	C) Negative rate (Moving average)		21.6	30.8	46.4	66.1	83.4	91.5	94.5	94.7	95.2	96.7	97.6	97.4
Mod. ad.	A) Number of treated cases	15	14	15	15	15	15	15	14	12	12	11	11	10
	B) Number of negative cases		5	11	12	15	14	15	14	12	12	11	11	10
	C) Negative rate (Moving average)		36.2	66.1	83.3	93.3	96.7	98.3	100	100	100	100	100	100
Total	A) Number of treated cases	108	104	106	107	98	96	95	91	88	86	80	74	64
	B) Number of negative cases	0	19	40	52	72	84	89	87	84	82	78	73	62
	C) Negative rate (Moving average)		18.5	35.7	51.7	70.2	85.5	92.6	95.1	95.5	95.9	97.2	98.0	97.8

III. 研究成績

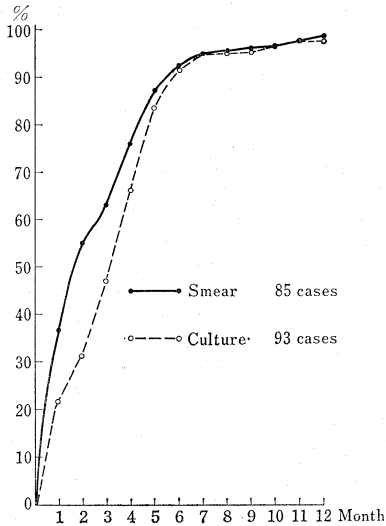
1. 菌所見の経過

まず菌の経過を塗抹でみると Table 6 に示す通りで、治療前陽性例 98 例中、3 カ月で 67.3%，6 カ月で 92.7%，9 カ月で 96.5%，12 カ月で 98.6% の陰性化率となつた。

培養の成績でみると Table 7 のごとく、108 例中、3 カ月で 51.7%，6 カ月で 90.6%，9 カ月で 95.9%，12 カ月で 97.8% の陰性化率を示した。

なお高度進展例のみについての菌陰性化率を Fig.2 に図示した。

Fig.2. Negative Conversion Rate of TB Bacilli (Moving average)



2. 耐性

耐性検査は前述のごとく、培養陽性であればその都度検査することを原則としたが、実際の検査率(1度でも耐性検査を行なつた例数/1度でも培養陽性であつた例数)は高度進展例で 94.1%，中等度進展例で 90%であつた。

耐性出現を時期および耐性になつた薬剤別にみると Table 8 のごとく 6 カ月までに 16 例、12 カ月までに 1 例ふえて 17 例であり、耐性出現率はそれぞれ 18.2%，19.3% となつた。

3. レ線所見の経過

基本型 B 型の改善度を高度進展例 81 例、中等度進展例 14 例について 3 カ月ごとに示したのが Table 9 である。3 カ月では改善度 2b が 45.3%，3 が 43.2% であるが、6 カ月、9 カ月では漸次 2b または 2a がふえ、最終の成績では 2a が 44.6%，2b が 36.9% とな

Table 8. Cases Showing Resistance during Treatment

	Far ad.		Mod. ad.	
	1~6 M.	7~12 M.		
SM	3	Non		
INH	2			
PAS	3			
TH	1			
SM·INH	1			
SM·PAS	2			
INH·TH	1			
CS·TH	1			1
S·H·P·K	1			
S·H·P·T·K·C	1			
Total	16	1		

Table 9. Radiographic Changes

A) Grade of radiographic changes of basic lesions

() %

		1 (Marked improvement)	2 a (Moderate improvement)	2 b (Slight improvement)	3 (Unchanged)	4 (Worsening)	Total
3 M.	Far ad.		2	37	35	7	81
	Mod. ad.		2	6	6		14
	Total		4 (4.2)	43 (45.3)	41 (43.2)	7 (7.4)	95
6 M.	Far ad.		8	44	16	3	71
	Mod. ad.	1	4	9			14
	Total	1 (1.2)	12 (14.1)	53 (62.4)	16 (18.8)	3 (3.5)	85
9 M.	Far ad.	1	23	35	5	1	65
	Mod. ad.	1	5	6			12
	Total	2 (2.6)	28 (36.4)	41 (53.2)	5 (6.5)	1 (1.3)	77
12 M.	Far ad.	4	25	20	5	1	55
	Mod. ad.	2	4	4			10
	Total	6 (9.2)	29 (44.6)	24 (36.9)	5 (7.7)	1 (1.5)	65

Table 10. Radiographic Changes

B) Grade of radiographic changes of cavity

() %

		1 (Marked improvement)	2 a (Moderate improvement)	2 b (Slight improvement)	3 (Unchanged)	4 (Worsening)	Total
3 M.	Far ad.			12	76	2	90
	Mod. ad.			4	8		12
	Total			16 (15.7)	84 (82.4)	2 (2.0)	102
6 M.	Far ad.	2	5	28	41	1	77
	Mod. ad.	1	3	4	4	1	13
	Total	3 (3.3)	8 (8.9)	32 (35.6)	45 (50.0)	2 (2.2)	90
9 M.	Far ad.	4	11	27	28	2	72
	Mod. ad.	3	2	2	5		12
	Total	7 (8.3)	13 (15.5)	29 (34.5)	33 (39.3)	2 (2.4)	84
12 M.	Far ad.	9	12	15	24	1	61
	Mod. ad.	3	3	1	3		10
	Total	12 (16.9)	15 (21.1)	16 (22.5)	27 (38.0)	1 (1.4)	71

り、1も9.2%認められた。高度進展例81例についての改善度をFig.3に図示した。

次に空洞の改善度を高度進展例90例、中等度進展例13例についてみると、Table 10に示す通り、3カ月ごとに改善度が高まり、最終12カ月の成績では、改善度2bが22.5%、2aが21.1%、1が16.9%となつたが

Fig. 3. Radiographic Changes of Far Advanced Cases

A) Grade of radiographic changes of basic lesions

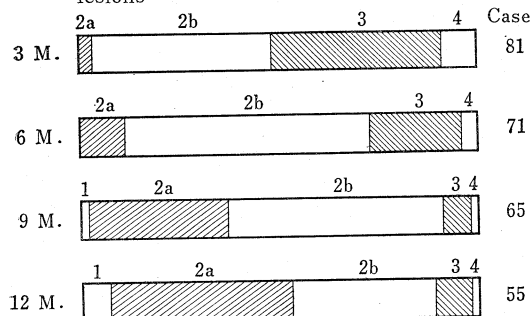


Fig. 4. Radiographic Changes of Far Advanced Cases

B) Grade of radiographic changes of cavity

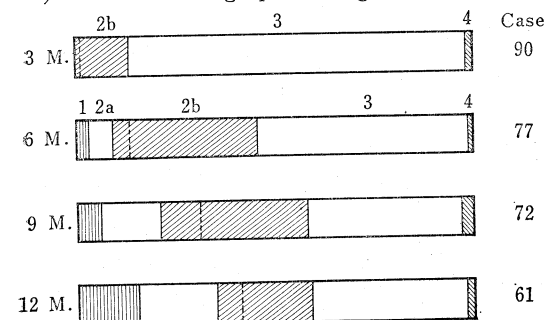


Table 11. Side Effects

Headache	16
Fever	9 (4)
Rash	16 (6)
Hypoaesthesia	12 (2)
Hearing loss	3 (1)
Tinnitus	11 (1)
Joint pains	7
Gastrointestinal disturbance	46 (3)
Sleeplessness	12
Ocula changes	2
Psychiatric disorder	6 (2)
Total	140 (19)

() : indicates withdrawal due to toxicity.

不変の3も38.0%認められた。

なお高度進展例90例についての改善度をFig.4に図示した。

4. 副作用

この治療方式による副作用を脱落例をも含めて142例について調査した結果、なんらかの副作用を訴えた者が80例(56.3%)もあり、件数としては140の多きを数えた。その中で副作用のために投薬を中止または変更した例は19例(13.4%)であつた。訴えた症状と件数をTable 11に示したが、胃腸障害が32.4%と断然多く、頭痛、発疹、しびれ感、不眠、耳なり、発熱、関節痛、精神障害等がこれに続いた。

IV. 成績の評価 (Pair による比較)

今次の研究では対照群を設けなかつたかわりに、比較的近い過去の国療化研の症例からpairを選び出し、そ

れとの比較によってその評価を行なうことがあらかじめ計画された。以下その方法と成績について述べる。

1. 比較のため採用した対象

今回の12次研究の中での高度進展例93例と似た症例を、第10次および11次の高度進展例(方式SM・INH・PAS6ヵ月)の中からpairとして採り出した。

Table 12. Comparability of Matched Pairs
() %

	Age						Total
	~20	~30	~40	~50	~60	61~	
⑫	3 (5.4)	15 (26.8)	13 (23.2)	11 (19.6)	3 (5.4)	11 (19.6)	56 (100)
Ⓟ	4 (7.1)	15 (26.8)	11 (19.6)	10 (17.9)	4 (7.1)	12 (21.4)	56 (100)
	Type of basic lesions						
	B		CB		F		
⑫	48 (85.7)		7 (12.5)		1 (1.8)		
Ⓟ	43 (76.8)		13 (23.2)		0		
	Extent of basic lesions						
	2			3			
⑫	18 (32.1)			38 (67.9)			
Ⓟ	24 (42.9)			32 (57.1)			
	Number of cavities						
	Single			Multiple			
⑫	8 (14.3)			48 (85.7)			
Ⓟ	11 (19.6)			45 (80.4)			
	Nature of cavity wall						
	Non-sclerotic			Sclerotic			
⑫	50 (89.3)			6 (10.7)			
Ⓟ	50 (89.3)			6 (10.7)			
	Amount of bacillic discharge						
	(+)	(#)	(##)	(###)			
⑫	5 (8.9)	6 (10.7)	23 (41.1)	22 (39.3)			
Ⓟ	3 (5.4)	9 (16.1)	20 (35.7)	24 (42.9)			

⑫: The 12th series.

Ⓟ: Cases selected from previous trials.

得られた pair は 56 組で、どちらか一方が不検、脱落の場合はその相手も不検、脱落として取り扱った。

2. Pair の症例構成

今次の症例と pair の症例構成を、年齢、レ線基本型、その拡り、空洞数、空洞壁、排菌量について比較した。Table 12 ならびに Fig.5 に示す通り、両者はどの点についてもきわめて類似している。(表ならびに図中⑫は12次研究、Ⓟは pair を示す。)

3. 成績の比較

この両者について菌培養陰性化率と空洞改善率を比較

Fig.5. Comparability of Matched Pairs

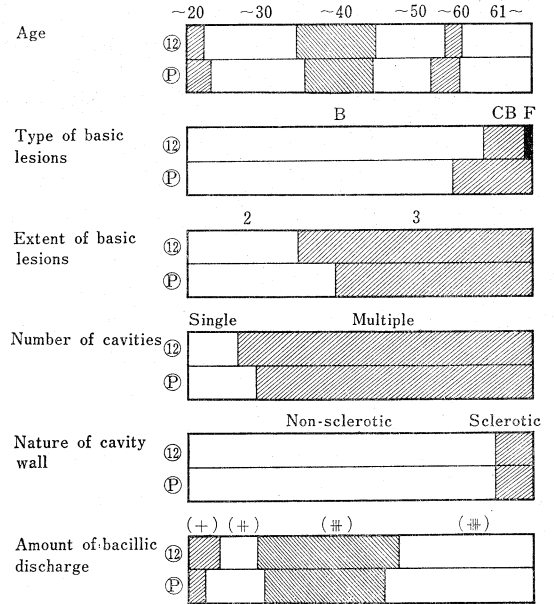


Fig.6. Comparison of Negative Conversion Rate by Culture between Pairs

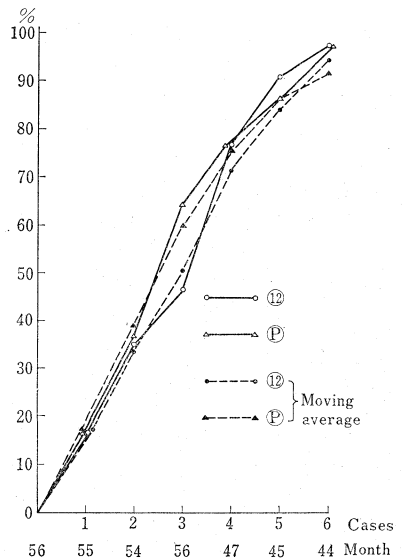


Table 13. Comparison of Culture Negative Conversion Rate between Pairs

		pre	1	2	3	4	5	6 M.
⑫	A) Number of treated cases	56	55	54	56	47	45	44
	B) Number of negative cases	0	9	19	26	36	41	43
	C) Negative rate (Moving average)		16.8	33.3	50.2	71.3	89.0	94.4
⒫	A) Number of treated cases	56	55	54	56	47	45	44
	B) Number of negative cases	0	20	36	36	39	39	43
	C) Negative rate (Moving average)		17.3	38.8	60.1	75.4	86.7	92.1

検討した。

培養陰性化率については Table 13, Fig.6 に示すごとく6カ月目に両者ともに 97.7% となり、移動平均の陰性化率でも両者に差はなく、結局培養陰性化率におい

Table 14. Comparison of Number of Dropped-out Cases between Pairs

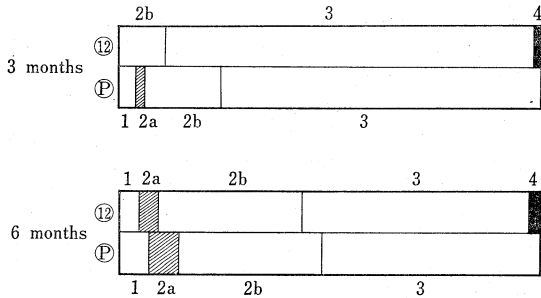
	1	2	3	4	5	6 M.
⑫				⊕⊕⊕⊕⊕ ⊖⊖⊖	⊖⊖	
⒫				⊕⊕⊕ ⊖⊖⊖⊖⊖	⊕ —	

⊕: Cavity +, Culture +, ⊖: Cavity +, Culture - ,
-: Cavity -, Culture -

Table 15. Comparison in Radiographic Changes of Cavity between Pairs () %

	3 months		6 months	
	⑫	⒫	⑫	⒫
1		2 (3.6)	2 (4.5)	3 (6.8)
2 a		1 (1.8)	2 (4.5)	3 (6.8)
2 b	6(10.9)	10(18.1)	15(34.1)	15(34.1)
3	48(87.3)	42(76.4)	24(54.5)	23(52.3)
4	1 (1.8)		1 (2.3)	
Total	55(100.0)		44(100.0)	

Fig.7. Comparison in Radiographic Changes of Cavity between Pairs



て両者の間に有意の差が認められなかった。

脱落については、Table 14 に示す通り 4 カ月目に 8 例、5 カ月目に 2 例であった。

空洞改善率については、Table 15, Fig.7 に示す通りとなつたが、3 カ月、6 カ月ともに有意の差はみられなかった。

V. 考案ならびに結論

この研究の目的は、重症例に対して、SM・INH・PAS と KM・TH・CS との 3 カ月交替法による初回治療が通常の SM・INH・PAS 併用初回治療を継続することより有利かどうかを検討することにあつた。

しかしながら、pair による比較で検討した通り、6 カ月ではとくに有利な点を証明することができなかつた。菌陰性化率についてもレ線改善率についてもこのことがあてはまる。

副作用については、その症状や訴えの程度の判定にまだ客観的基準を定めえないため、適切な比較ができないが、やはりいわゆる二次薬使用による副作用は一次薬のみの使用より多いという印象は免れえなかつた。

くるくる療法の利点と考えられることは、薬剤の切替えによる薬剤感性低下阻止、副作用による中絶防止である。しかしながら本研究に用いた薬剤の組合せの交互方式は SM・INH・PAS 継続方式に比してとくに有利な方式とはいえない。ことに二次薬に特異な副作用が多いことを考慮するとき、一次薬のみで順調な経過を辿っている症例にあえて二次薬を用いることは得策ではない。また一次薬に失敗したときのことも考え合わせると、この方式は推奨される治療方式ではない。

(本研究の概要は第 45 回日本結核病学会で発表した。最後に本研究の読影委員会に種々の便宜を与えられた国立宮崎療養所梅本所長はじめ施設の方々、ならびに第一製薬株式会社に対して深甚の謝意を表する。)

文 献

- 1) 国療化研：日本胸部臨床，23：585，昭 39。