

抗結核剤の1回および分服法の比較

馬場 治賢・吾妻 洋

国立療養所中野病院

受付 昭和47年5月18日

COMPARISON OF SINGLE AND DIVIDED DAILY DOSAGE
OF CHEMOTHERAPEUTICS IN THE TREATMENT
OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

Harukata BABA and Yo AZUMA

(Received for publication May 18, 1972)

From 1968, we are giving to our patients all the chemotherapeutic drugs once a day. Till then, oral administrations were usually given by 3 divided dosage method.

Clinical results and side-effects were compared between 394 cases of the divided daily dosage group and 443 cases of the single group. The background factors of these two groups were fast similar (Table 1).

The negative conversion rate for 3 consecutive months of the cases treated with the chemotherapeutic regimen for more than six months was 83.2% in the divided group and 89.9% in the single group. The latter was slightly higher but the difference was statistically not significant.

There were also no significant differences between the two groups in the following factors: Primary and secondary drugs (Table 2), extent of the lesion (Table 3), number of combined sensitive drugs (Table 4, Fig. 1), size of cavity (Table 5, 6), bacillary relapse (Table 7) and speed of negative conversion (Fig. 2, 3).

The reasons for stopping or changing the regimen before the sixth month showed no connection with the single dosage of drugs (Table 8).

The incidence of side-effects was 42 cases or 10.7% in the divided group and 41 cases or 9.3% in the single group. Although gastrointestinal disorders by ethionamide seems to be little more frequent in the single dosage group, the difference was statistically not significant (Table 9).

According to the section survey on the drug intake status, 81.8% of cases tolerated 10 g of PAS once a day and 78.4% of cases tolerated 0.5 g of ethionamide once a day.

In conclusion, we can say that there are no differences in clinical effects and side-effects between single and divided daily dosage methods. The single dosage method may be slightly superior, however in a sense that it is easier to supervise drug administration and the chance of failure in taking the drugs is less.

* From the Nakano National Chest Hospital, 20-14-3, Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

緒 言

従来肺結核の化学療法剤の内服方法は 1 日分を 3 回に分服する方法で行われてきたが、われわれは (1) SM は昔から 1 日 1 回法で施行している。(2) 二次薬では血中濃度がはなはだ低いから分服では効果が劣るおそれがある。(3) 1 日 1 回なら薬剤の内服を確実に監視しやすい。(4) 自宅療養者は 1 日 1 回なら服薬を忘れにくい。との理由から昭和 43 年 3 月 1 日以来全患者に 1 日 1 回内服法を施行して現在に至っている (ただし PAS だけは 1 回法で内服できないものに限って分 2 または減量した)。

1 日 1 回法を施行して現在までのところなんら支障を認めていないが、実施前の分服法と対比して治療効果ならびに副作用について比較検討した成績を報告する。

対 象 症 例

1 日 1 回法を開始したのは昭 43. 3. 1. からであるため、その以前の昭 41. 3. 1. から昭 42. 2. 28. までに入院した肺結核患者で、入院から 1 年以内に開始した化学療法を分服群とした。ただし治療開始時菌陽性例に限った。次に同様の条件で昭 43. 3. 1. から昭 44. 2. 28. までに入院し 1 回内服法で実施した症例を 1 回群として両群の治療効果・副作用を比較した。

治療期間は手術を加えた時点または治療を変更した時点までの期間とした。変更した治療はその変更前が菌陽性であれば新しく 1 例とし、併用中の治療剤を 1 剤または 2 剤中止して残りをそのまま続けた場合は治療変更としないが、新しく 1 剤を追加した場合はその時点で治療変更とした。

以上の条件で集計した分服群は 352 例 394 治療、1 回群は 393 例 443 治療である。両群の症例構成は表 1 の通り性別、初回再治療別、病型、空洞総径、最大空洞径、ともにはなはだよく似た構成を示した。

菌 陰 性 化 率

同一治療を 6 カ月以上使用した症例の連続 3 カ月以上菌培養陰性 (菌 (-) 化) 率は分服群で 327 例中 272 例 83.2% に対し 1 回群は 348 例中 313 例 89.9% で、統計的には有意差 (危険率 1%) を認めないが 1 回群がわずかに高い菌 (-) 化率を示した。

(1) 使用薬剤別

一次薬だけを使用した分服群 222 例、1 回群 253 例のそれぞれの菌 (-) 化

Table 1. Background Factors

		Divided dosage		Single dosage	
		Cases	%	Cases	%
Sex	Male	262	66.5	323	72.9
	Female	132	33.5	120	27.1
Original treatment case		119	30.2	115	26.0
Treated previously for less than 14 days		51	12.9	71	16.0
Treated previously for more than 15 days		224	56.9	207	58.0
NTA	F. A.	168	42.6	174	39.3
	Mod. ad.	174	44.2	227	51.2
	Min.	52	13.2	42	9.5
Total diameter of cavities	0cm	92	23.4	105	23.7
	~1.9	71	18.0	96	21.7
	~3.9	87	22.1	104	23.5
	~7.9	88	22.3	88	19.9
	8cm~	56	14.2	50	11.3
Size of largest cavity	0cm	92	23.4	105	23.7
	~1.9	97	24.6	121	27.3
	~3.9	117	29.7	128	28.9
	~7.9	86	21.8	77	17.4
	8cm~	2	0.5	12	2.7
Total		394		443	

率は 91.4%, 96.1% で両群間に有意差を認めない。また一次薬と二次薬を併用したのも同様であり、二次薬のみを使用したものも 63.6%, 78.0% で両群間に統計

Table 2. Sputum Negative Conversion Rate by Regimen of Chemotherapy

	Divided group			Single group				
	+	-	Total	+	-	Total		
Primary drugs	19	203	91.4%	222	10	243	96.1%	253
Primary and secondary drugs	16	34	68.0%	50	12	24	66.7%	36
Secondary drugs	20	35	63.6%	55	13	46	78.0%	59
Total	55	272	83.2%	327	35	313	89.9%	348

Table 3. Sputum Negative Conversion Rate by Extent of Lesions

	Divided group			Single group				
	+	-	Total	+	-	Total		
F. A.	43	98	69.5%	141	26	104	80.0%	130
Mod. ad.	11	132	92.3%	143	9	172	95.0%	181
Min.	1	42	97.6%	43	0	37	100.0%	37
Total	55	272	83.2%	327	35	313	89.9%	348

的に有意差を認めない(表2)。

(2) 病型

表3のごとく病型の違いによる菌(-)化率は分服群・1回群ともに0.1%以下の危険率で明らかな差を認めるが、同じ病型内での分服群と1回群間にはいずれの病型でもなんら有意の差を認めない。

(3) 併用感性剤数

当院の耐性検査は1%小川培地を使用し、proportion methodで行っているが、今回は耐性限界を次の基準にして感性剤を判断した。SM 4 mcg 1%, PAS 0.5 mcg 1%, INH 0.1 mcg 1%, KM 20 mcg 20%, TH 10 mcg 10%, CS 20 mcg 30%, EB 2 mcg 20% (EBは2 mcgを検査していない症例がかなり多いため、検査した最底濃度が(-)であれば感性とした。), RFP 10 mcg 1%, CPM 20 mcg 20%, VM 20 mcg 1%, PZA と Tb1 は未使用例だけを感性とし、SF は化療剤とみなさなかつた。

以上の耐性限界で区分した併用感性剤数別の菌(-)化率は表4、図1の通りである。菌(-)化は併用感性剤の数によつて左右される(両群ともに0.1%以下の危険率で有意差を示す)が、同一感性剤数の中での分服群と1回群間にはいずれも統計的に有意差を認めない。また同一感性剤数でさらに病型別に細分して比較しても両群間にはいずれも菌(-)化率に有意差を示さなかつた。

(4) 空洞の大きさ別

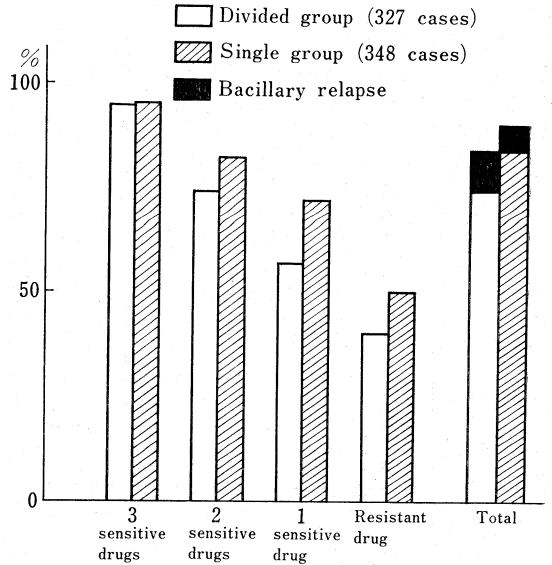
空洞の総合径別にみた菌(-)化率を表5に示した。菌型別と同じく空洞の大きさ別の分服群・1回群間には統計的にも菌(-)化に有意差を認めない。

また最大空洞径(表6)でも同様である。

再排菌

同一化療を6ヵ月以上使用し、菌(-)化した症例のその後の再排菌は、菌(-)化後1回のみの排菌または他の治療法に変更後の排菌もすべて含めると、分服群で30例、1回群は21例認められた。これは6ヵ月以上使用の全例に対してそれぞれ9.2%、6.0%で1回群にやや少ない。菌(-)化例に対する再排菌率は表7に示した通りで、これを各病型別にみても両群間に有意差はないが、1回群のほうが再排菌率が少ない。また一次薬、二次薬別にみても同様であつた。

Fig. 1. Sputum Negative Conversion Rate among Cases Treated by Same Regimen for More than 6 Months



菌陰性化までの速さ

同一化療6ヵ月以上使用し、菌(-)化した症例の菌(-)までの速さ(累積)は図2の通り分服群1回群間になんら差を認めない。

Table 4. Sputum Negative Conversion Rate by Number of Sensitive Drugs

	Divided group			Single group				
	+	-	Total	+	-	Total		
4 sensitive drugs				0	2	100.0%	2	
3 sensitive drugs	11	183	94.3%	194	13	238	94.8%	251
2 sensitive drugs	19	54	74.0%	73	12	55	82.1%	67
1 sensitive drug	13	17	56.7%	30	5	13	72.2%	18
Resistant drugs	12	8	40.0%	20	5	5	50.0%	10
Not tested	0	10	100.0%	10				
Total	55	272	83.2%	327	35	313	89.9%	348

Table 5. Sputum Negative Conversion Rate by Total Diameter of Cavities

Diameter of cavities	Divided group			Single group				
	+	-	Total	+	-	Total		
0cm	4	74	94.9%	78	0	86	100.0%	86
~1.9	4	55	93.2%	59	2	82	97.6%	84
~3.9	8	58	87.9%	66	10	67	87.0%	77
4cm~	39	85	68.6%	124	23	78	77.2%	101
Total	55	272	83.2%	327	35	313	89.9%	348

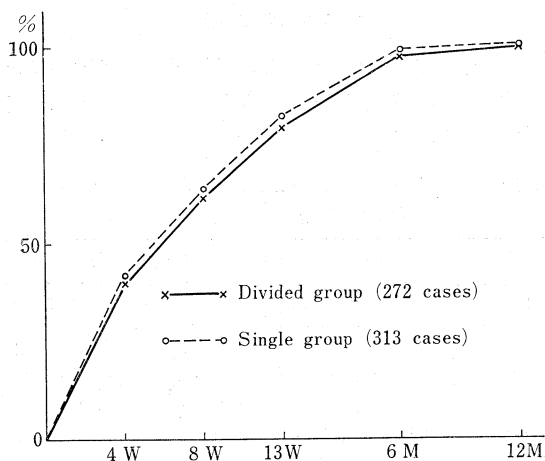
Table 6. Sputum Negative Conversion Rate by Diameter of Largest Cavity

Diameter of cavity	Divided group			Single group				
	+	-	Total	+	-	Total		
0cm	4	74	94.9%	78	0	86	100.0%	86
~1.9	6	74	92.5%	80	3	101	97.1%	104
~3.9	16	81	83.5%	97	14	78	84.8%	92
4cm~	29	43	59.7%	72	18	48	72.7%	66
Total	55	272	83.2%	327	35	313	89.9%	348

Table 7. Bacillary Relapse from Negative Converted Cases

	Divided group			Single group				
	-	+	Total	-	+	Total		
F. A.	80	18	18.4%	98	90	14	13.5%	104
Mod. ad.	121	11	8.3%	132	166	6	3.5%	172
Min.	41	1	2.4%	42	36	1	2.7%	37
Total	242	30	11.0%	272	292	21	6.7%	313

Fig. 2. Speed of Negative Conversion among Converted Cases



菌(一)化までの速さは併用感性剤の数とは両群ともに相関を認めないが、病型とは統計的に明らかに影響される。図3は病型別の菌(一)化の速さ(累積)であるが、いずれの病型についてみても分服群1回群の間には差を認めない。

化療6カ月未満例の化療中止(変更)理由

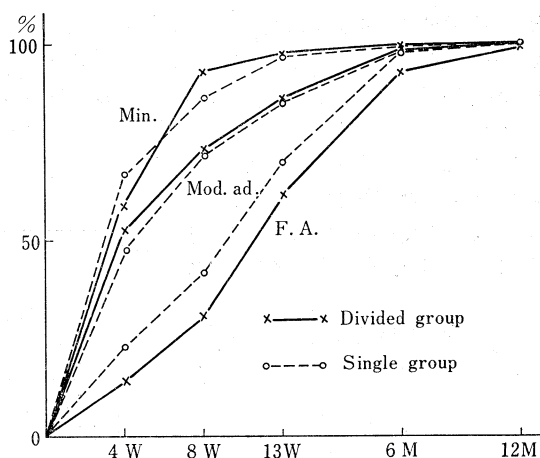
化療を6カ月未満で変更または中止した症例は分服群67例、1回群95例であるが、その変更理由の主なものとは併用中の薬剤が開始前すでに耐性であったことが判明したための変更が分服群38.8%、1回群45.3%で最も多く、手術の追加によるもの20.9%、11.6%、転医・通院中断・菌不検による追求不能がそれぞれ14.9

%, 14.7%で両群ともに上記理由で2/3近くを占めているが、いずれも1回内服とは無関係であつて、わずかに関係を想像される理由としては副作用出現によるものが分服群3例(4.5%)、1回群4例(4.2%)であり、新しい薬剤追加による変更がそれぞれ10.5%、8.4%、耐性出現1.5%、2.1%であつて、いずれも両群間に差を認めえなかつた(表8)。

副作用

化学療法による副作用であると判断するのにかなり困難な場合があるからここでは対象薬剤を中止(一時的中止も含む)するに至つた症状だけを副作用とした。分服群全例394例中42例10.7%、1回群443例中41例9.3%に副作用を認めた。すなわち1回群の

Fig. 3. Speed of Negative Conversion According to the Extent of Lesions



ほうがやや少ない成績である。

同一症例で2種類の症状を呈したものは2例とし、併用薬剤のどれに起因するか判別困難な場合も2例としてそれぞれの項に含ませた症状別・対象薬剤別の副作用出現状況は表9の通りである。1回群で分服群よりも副作用出現率の多いのはTHによる胃腸障害だけであるが、統計的には有意差を認めない。また表9のどの項目にも有意差がないことは1回内服法で副作用の出現になんらの影響も与えていないことを示すものとする。

服薬状況

1回内服法によつて副作用の増加を認めていないが、

Table 8. Reasons for Stopping or Changing the Regimen during the 6 Months Treatment

	Divided group		Single group	
	Cases	%	Cases	%
Side-effects	3	4.5	4	4.2
Addition of new drugs	7	10.5	8	8.4
Emergence of drug resistance	1	1.5	2	2.1
Results of resistance test	26	38.8	43	45.3
Operation	14	20.9	11	11.6
Discharged and not followed up	10	14.9	14	14.7
Died	3	4.5	6	6.3
Others	3	4.5	7	7.4
Total	67		95	

実際の服薬の状況を昭 46.7.26. に入院中の全患者について過去1カ月間の実状の断面調査を行った。

PAS を服用している 291 例中 1日 10g 1回内服 238 例 81.8% である。初めから PAS を分2または減量で開始した症例を除くと 10g 1回内服可能は 89.5% に達した。PAS の副作用で AL-PAS に変更したのは 16 例であるが、このうち 13 例 81.3% は 1日 10g 1回内服可能であった。初めから AL-PAS で開始した群

Table 9. Incidence of Side-effects

		Divided group		Single group	
		Cases	Side-effects	Cases	Side-effects
Stomach disorder	PAS	272	3 1.1%	333	2 0.6%
	TH	95	3 3.2%	84	8 9.5%
Liver damage	TH	95	2 2.1%	84	2 2.4%
	PAS	272	1 0.4%	333	0
Fever Exanthema	PAS	272	13 4.8%	333	11 3.3%
	INH	304	2 0.7%	331	2 0.6%
	SM	282	2 0.7%	323	2 0.6%
	TH	95	1 1.1%	84	0
Psychological disturbances	CS	73	4 5.5%	40	2 5.0%
	TH	95	6 6.3%	84	1 1.2%
Visual impairment	EB	40	3 7.5%	90	2 2.2%
Hearing impairment	KM	54	10 18.5%	57	8 14.0%
	SM	282	1 0.4%	323	5 1.6%
Headache	CS	73	2 2.7%	40	1 2.5%
	TH	95	1 1.1%	84	1 1.2%
	KM	54	0	57	1 1.8%
Numbness of the lower limbs	EB	40	0	90	1 1.1%
Joint pains	PZA	18	0	13	1 7.7%

がむしろ 10g 1回内服が少なく 145 例中 99 例 68.3% にすぎない。

次に 1314 TH 使用は 37 例であるが、1日 0.5g 1回内服は 29 例 78.4% である。1321 TH 使用は 4 例だけでいずれも 1314 TH の副作用で変更したものであり、うち 2 例は 0.5g 1回内服可能であった。

総括ならびに考案

われわれは昭 43.3.1. から併用中の化療剤を全部 1日 1回同時に施行する方式にして現在に至っている。以前分服法で治療した 394 例を対照にして 1回法 443 例と比較検討した。

同一化療 6 カ月以上使用例の菌(-)化率 (3 カ月連続培養陰性) は分服群 83.2%, 1回群 89.9% で 1回群がややよいが統計的には有意差を認めない。これは一次薬・二次薬別でも同様であり、病型、併用感性剤数、空洞の大きさ、再排菌率、菌陰性までの速さの各因子別の比較でも同じく差を認めない。

副作用は分服群 10.7%, 1回群 9.3% で分服群よりも 1回群が多いのは TH による胃腸障害だけであるが、これも統計的に差がなく、最も内服困難と考えられる PAS および TH ともに服薬状況の断面調査では 80% が 1日 1回所定量を内服可能であった。

1回内服法としては 1960 年に Madras¹⁾ の実験で INH 400 mg 単独の分 2 と 1回を比較して同じ量なら 1回法がよいとの報告があるが、その後の報告^{2)~7)} はすべて差がない成績となつてゐる。Reisner²⁾ は初回例、INH・PAS 2 者併用で 1回と 3 回分服に差がないと発表し、続いて Hyde³⁾ も同じく初回例で INH の 1回と 3 回分服で臨床効果、副作用ともに差がなく 1回法が服薬を忘れることが少ない点でよいと述べてゐる。MacDonald⁴⁾ は第 20 回国際結核予防連合国際結核会議での報告で初回、有空洞の 2,339 例について ① INH 0.3g 毎日 1回・PAS 6g 毎日 1回・SM 1g 6 週毎日、② ① の SM を 0.5g 6 週毎日、③ INH 0.3g・PAS 6g とともに毎日 1回、④ INH 0.3g・PAS 8g とともに毎日 1回、⑤ INH 0.3g・PAS 12g とともに毎日分 3 回、の 5 方式で比較して空洞の小さい群では差がないが、空洞の大きい群は ①≒②≒⑤>④>③ であつたとし ③ の成績が悪いのは PAS の量が原因と考えられ、INH・PAS の投与回数より

も1日の総投与量が重要と結論している。日本では国療化研⁸⁾の3者併用例でのINHだけを0.3g 1回と0.9g 分3回にした比較で6カ月目に菌(-)率に差がない成績があるほかには、1回法についての報告は見当らない。

われわれは1回法を施行して上記の諸報告と同様に差がない成績となつたが、臨床効果ではやや優位の印象を受けること、服薬を確実に監視しやすい点ならびに通院では服薬を忘れることが少ないことから1回内服法は推奨してよい方法と考える。

結 語

1) 化療剤の分服使用394例と1日分1回に併用中の化療剤全部を施行した443例の臨床効果ならびに副作用を比較した。

2) 同一化療6カ月以上使用例の菌(-)化率は1回群がやや優位であるが統計的有意差を認めなかつた。一次薬二次薬別、病型、併用感性剤数、空洞の大きさ、再排菌率、菌陰性までの速さの各因子別でも同様である。

3) 化療6カ月未満例の中止(変更)理由も1回法のための影響は認められない。

- 4) 副作用も両群間に差を認めない。
- 5) 服薬状況の断面調査でPAS・THともに80%は1日1回に所定量の内服可能であつた。
- 6) 1日分1回内服法は服薬を監視しやすく、服薬を忘れることが少ない点で有用な方法と考える。

文 献

- 1) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras : Bull. WHO, 23 : 535, 1960.
- 2) Reisner, D. : Amer. Rev. Resp. Dis., 94 : 849, 1966.
- 3) Hyde, L. : Amer. Rev. Resp. Dis., 96 : 204, 1967.
- 4) MacDonald, F. M. : Bull. Int. Un. Tuberc., 43 : 303, 1970.
- 5) Poleshchuk, A. K., Krylova, N. P. and Utkin, V. V. et al. : Probl. Tuberk., 48 : 22, 1970.
- 6) Pozdniakova, E. I. and Matiashvili, N. A. : Probl. Tuberk., 48 : 89, 1970.
- 7) Bibik, N. F., Aronov, A. V. and Sheinin, I. L. : Probl. Tuberk., 49 : 58, 1971.
〔5), 6), 7) は文献抄録速報より引用〕
- 8) CSUCT : Tubercle, 49 : 170, 1968.