

原 著

EB を含む多剤併用療法を 1 年間実施した 肺結核初回治療患者の 2 年目までの追及

結核療法研究協議会

(委員長 五味二郎)

受付 昭和 48 年 1 月 17 日

FOLLOW-UP STUDIES UP TO 2 YEARS OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS SUBMITTED TO THE PRIMARY CHEMOTHERAPY FOR 1 YEAR WITH MULTIPLE DRUGS INCLUDING ETHAMBUTOL*

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN

(Chairman : Jiro GOMI)

(Received for publication January 17, 1973)

The bacteriologic and radiologic results after 1 year of controlled trials of three regimens for previously untreated patients with pulmonary tuberculosis were reported already (Vol. 46, No. 8). In the present paper, we report the follow-up results up to 2 years after 1 year's treatment of the following regimens:

- EB₀ — Streptomycin 1g twice weekly, INH 0.4g daily and PAS 10g daily for 1 year (Standard regimen)
- EB₂ — Standard regimen of SM, INH and PAS with addition of EB 750mg twice weekly for 1 year
- EB₇ — Standard regimen of SM, INH and PAS with addition of EB 750mg daily for 1 year

All patients had cavities and sputum positive on microscopy.

287 patients were included in the study, and 59 had to be excluded because of the primary drug resistance, etc. Out of the remaining 228 patients, 74 (32.4%) had defaulted from the allocated regimens (Table 1).

In the group EB₇, 92.0% of 80 patients were evaluated "favourable" or "probably favourable" at 12 month, compared with 86.9% in the group EB₀ and 82.0% in the group EB₂. This difference was not statistically significant (Table 3). In the group EB₇ only 1 patient (1.3%) was evaluated "unfavourable" at 12 month compared with 6 patients (8.8%) in the group EB₀. This difference was statistically significant at 5% level.

Change of regimen because of side-effects was recorded in 5 patients (6.7%) in the group EB₇ and 11 patients (15.3%) in the group EB₂ compared with 3 patients (4.3%) in the group EB₀. This difference was not significant.

In the evaluation at 18 and 24 months, there was no significant difference in the ratio of "favourable" among the three regimens (Tables 4 & 5).

In the group EB₇ only 2 patients were evaluated "unfavourable" during 2 years

* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN, c/o Inform. Sect. JATA, Kekkaku Yobo Kai Bldg., 3-12, 1-chome, Misakicho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

including 1 year's period of allocated treatment, compared with 11 patients of "unfavourable", "probably unfavourable" and bacteriological or radiological deterioration in the group EB₀. This difference was statistically significant at 1% level (Table 6). In cases with multiple cavities or abundant bacilli in sputum, the difference between EB₀ and EB₇ was definite (Table 7).

It was concluded therefore:

- 1) Multiple drug chemotherapy for previously untreated pulmonary tuberculosis patients reduced the number of unfavourable cases, while defaulters due to toxicity of drugs showed trend to increase.
- 2) In far advanced cases, multiple drug chemotherapy is worthy of consideration.

緒 言

初回治療患者に対する3種類の化学療法方式 SM・INH・PAS, SM・INH・PAS・EB 週2日, および SM・INH・PAS・EB 毎日の1年間の治療成績を比較し, 結核菌陰性化率, X線所見の改善率は3群間に有意差はみられなかったが, 標準的3者併用にEBを週2日あるいは連日加えると失敗例が少ない傾向にあることをすでに発表した¹⁾。今回はこれらの多剤併用療法の効果を確認するために2年後までの成績を追及しえたのでここに報告する。

研究対象と方法

- 1) この研究に参加した病院は別記のように59であった。
- 2) 治療方式は
SM・INH・PASの標準3者併用 (EB₀ 群)
標準3者併用+EB 週2日 (EB₂ 群)
標準3者併用+EB 週7日 (EB₇ 群)
の3群である。
- 3) 薬剤の投与方法, 投与量
SMは週2日1回1g。INHは1日0.4g分2連日。
PASは1日10g分3連日。EBは1日0.75gを朝1

Table 1. Patients Excluded from Analysis and Defaulted from the Allocated Regimens

	EB ₀	EB ₂	EB ₇	Total
Total allocated	89	98	100	287
Pretreatment culture negative	7	8	6	21
Primary drug resistance	7	14	10	31
Atypical mycobacteria			1	1
Treatment changed within 1 week			2	2
Discharged within 1 week		1	1	2
Retreatment	1	1		2
Total excluded	15	24	20	59
Total started treatment	74(100)	74(100)	80(100)	228(100)
Discharged	11	12	9	32
Surgically treated	2	1	8	11
Treatment changed due to toxicity	3	11	5	19
Treatment changed due to deterioration	5	1	1	7
Died from active tuberculosis		1		1
Other reasons	1	2	1	4
Total stopped prescribed treatment	22(29.7)	28(39.2)	24(30.0)	74(32.4)

回服用せしめた。治療期間は1年。

4) 対象の条件は初回治療で有空洞排菌陽性の患者で6カ月以上治療を継続しうる見込みのものとした。前回集計に間に合わなかつたものも加えて287例が集められ、封筒方式により無作為に3群に割り当てられた。前報と異なり今回は培養陰性のものを除いたことと、前回の集計では1カ月以内の退院、治療変更をすべて除外したのを、1週間以内に変更した。このほか2年までの追及中に再治療と判明したものがあつたので、除外例が前回の集計とは多少変更され、結局59例が研究対象から除外とされた。その理由は表1に示すごとく、初回耐性31、治療前培養陰性21、非定型抗酸菌症1、1週間以内に治療方式を変更したもの2、1週以内に退院したもの2、再治療2であつた。これらを除いた228例中、1年間の治療中に割り当てられた治療方式から脱落したものが74例、32.4%あつた。その理由は退院32、手術11、副作用による治療方式変更19、無効のため治療方式を変更したもの7、死亡1、その他4であつた。結局割り当てられた治療を1年間終了したものは154例、67.6%で

あつた。

除外例を除いた228例の各群別の症例数は、EB₀群74例、EB₂群74例、EB₇群80例でその背景因子は表2のごとくよく一致していた。

5) 1年間の治療中に脱落したものが約1/3あるので、単純な菌陰性化率、X線改善度による効果判定は誤差が大きいと考えられるので、12カ月目の時点で、次の基準によつて効果を判定した。

判定不能: 6カ月以内の脱落で、副作用または悪化以外の理由による方式変更。

有効: 10, 11, 12カ月のいずれも培養陰性でX線上悪化のないもの。

おそらく有効: 7カ月以降の脱落例で、その直前3カ月の培養成績がすべて陰性のもの。

おそらく無効: 7カ月以降の脱落または副作用による方式変更で、直前3カ月の培養成績が1回でも陽性のもの。

無効: 10, 11, 12カ月の菌検査で1回でも培養陽性のもの。菌陰性でもX線上悪化したもの。死亡前培養陽

Table 2. Background Factors

Regimen of chemotherapy		EB ₀	EB ₂	EB ₇
Total patients		74	74	80
Sex	Male	48 (64.9)	50 (67.6)	57 (71.2)
	Female	26 (35.1)	24 (32.4)	23 (28.8)
Age	<29 years	32 (43.2)	34 (45.9)	41 (51.3)
	30~49 years	24 (32.4)	25 (33.8)	27 (33.8)
	50~59 years	11 (14.9)	11 (14.9)	7 (8.8)
	60 years and or more	7 (9.5)	4 (5.4)	5 (6.3)
Sputum culture	+	20 (27.0)	22 (29.7)	19 (23.8)
	++	12 (16.2)	17 (23.0)	13 (16.3)
	+++	42 (56.8)	35 (47.3)	48 (60.0)
Radiologic finding (NTA)	Far advanced	37 (50.0)	33 (44.6)	46 (57.5)
	Mod. adv.	33 (44.6)	40 (54.1)	33 (41.2)
	Minimal	4 (5.4)	1 (1.4)	1 (1.3)
Basic lesions (Gakken's classif.)	Caseoinfiltrative	48 (64.9)	50 (67.6)	60 (75.0)
	Fibrocaceous	24 (32.4)	21 (28.4)	18 (22.5)
	Far ad-mixed	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (2.5)
Extent of lesions	Small	12 (16.2)	8 (10.8)	7 (8.8)
	Medium	43 (58.1)	47 (63.5)	56 (70.0)
	Large	19 (25.7)	19 (25.7)	17 (21.2)
Cavity	No cavity	8 (10.8)	5 (6.8)	5 (6.3)
	With non-sclerotic walled cavity	44 (59.5)	51 (68.9)	59 (73.7)
	With sclerotic walled cavity	22 (29.7)	18 (24.3)	16 (20.0)
	Single cavity	23 (31.1)	25 (33.8)	25 (31.3)
	Multiple cavities	43 (58.1)	44 (59.5)	50 (62.5)

性で死亡したもの。菌陰性化しないため治療方式を変更したものの。

副作用による変更：ただし変更時の条件が「おそらく無効」に該当するものは除く。

6) 12 カ月目に判定不能であつたもの、および死亡した1例を除いた215例の治療を担当した施設に調査用紙を送り、2年までの毎月の検痰成績、X線検査による悪化の有無、退院・手術の有無、退院後の生活状況等について回答を求めた。各施設からは全例の回答が得られたが、退院後の状況が不明なものがあつたので、これらの症例については保健所に調査を依頼した。この調査結果に基づいて、18 カ月目と24 カ月目の成績を判定した。18 カ月目の判定は16, 17, 18 カ月目の培養が1回でも陽性のものを陽性とし、この間のX線所見を12 カ月目のときと比較し悪化の有無を判定した。同様に22, 23, 24 カ月目の培養成績とX線所見により24 カ月目の状態を判定した。

成 績

1) 12 カ月目の成績

表3に示すように、判定可能であつたものは、EB₀群

69例、EB₂群72例、EB₇群75例であつた。このうち有効およびおそらく有効と判定されたものの合計は、EB₀群86.9%、EB₂群82.0%、EB₇群92.0%でEB₇群に最も多かつたが、各群間に有意の差はなかつた。無効およびおそらく無効とされたものはEB₀群6例8.8%、EB₂群2例2.8%、EB₇群1例1.3%とEB₇群が最も少なく、EB₀群とEB₇群との間には5%の危険率で有意差があつた。

副作用のため治療方式を変更したものは、EB₀群3例4.3%、EB₂群11例15.3%、EB₇群5例6.7%で、EBを加えた治療方式のほうが副作用の多くなる傾向がみられた。なおEBによる視力障害はEB₂群に2例、EB₇群に1例であつた。

EB₂群の無効1例は菌が陰性化しないまま肝性昏睡のため4カ月目に死亡した。

2) 18 カ月目の成績

12カ月目に判定不能であつたものおよび4カ月目に死亡した1例を除いたものの18カ月目の状態は表4のごとくであつた。EB₀群69例中培養陽性またはX線上悪化していたものは3例4.3%、EB₂群71例では2例2.8%、EB₇群75例中1例1.3%で、EB₇群に成績不

Table 3. Status at 12th Month

	EB ₀	EB ₂	EB ₇
Total started treatment	74	74	80
Not assessed	5	2	5
Total assessed	69 (100)	72(100)	75(100)
Favourable	51 (73.9)	47(65.3)	55(73.3)
Probably favourable	9 (13.0)	12(16.7)	14(18.7)
Probably unfavourable	1 (1.5)	1(1.4)	0
Unfavourable	5 (7.3)	1(1.4)	1(1.3)
Chemotherapy changed due to toxicity	3 (4.3)	11(15.3)	5(6.7)

Table 4. Status at 18th Month

	EB ₀	EB ₂	EB ₇
Total patients assessed at 12th month	69 100	71 * 100	75 100
Favourable	52(3) 75.4	51(4) 71.8	56(7) 74.7
Deteriorated or culture positive	3 4.3	2 2.8	1 1.3
No culture results	11(1) 15.9	9 12.7	9(1) 12.0
Lost	3 4.3	9 12.7	9 12.0
Patients with favourable status at 12th month	60 100	59 100	69 100
Favourable	45(1) 75.0	45(3) 76.3	53(7) 76.8
Deteriorated or culture positive	2 3.3	2 3.4	1 1.5
No culture results	11(1) 18.3	6 10.2	8(1) 11.6
Lost	2 3.3	6 10.2	7 10.1

* : Excluded 1 patient died from toxicity at 4th month.

() : Shows patients who got surgery.

良例が少なかつたが有意差はなかつた。

12カ月目に有効、あるいはおそらく有効とされたもののみにしてみると、EB₀群からの悪化2例3.3%、EB₂群からは2例3.4%、EB₇群からは1例1.5%で、EB₇群が少なかつた。しかし培養陰性でX線上も悪化していないものについては各群の間に差はなかつた。

3) 24カ月目の成績

12カ月目に判定不能であつたもの、および死亡した1例を除いたものの24カ月目の状態は表5のごとくであつた。EB₀群69例中培養陽性またはX線上悪化していたものは3例4.3%、EB₂群71例では3例4.2% (うち1例は結核死)、EB₇群75例では悪化しているものはなかつた。

12カ月目の判定で有効またはおそらく有効とされたもののみにしてみると、EB₀群からの悪化は3例5.0%、EB₂群からは2例3.4%であつたが、EB₇群から悪化していたものはなかつた。培養陰性でX線所見も悪

化していないものについては、各群ともほとんど差はなかつた。

4) 無効および悪化例

12カ月目に有効、あるいはおそらく有効と判定されたもののうち、12~24カ月の間に培養陽性、あるいはX線上悪化したものは、結局表6に示すごとく、EB₀群5例8.3%、EB₂群3例5.1%、EB₇群1例1.4%で、EB₀群に最も悪化が多く、EB₇群に最も少なかつた。またEB₇群の1例は培養陽性であつたがX線上は悪化のないものであつた。

12カ月までの間に無効と判定されたものと、12カ月目には有効とされたが24カ月までの間に悪化したものを合計すると、EB₀群11例、EB₂群5例、EB₇群2例で、EB₀群とEB₇群との間には1%の危険率で有意差が認められた。

無効および悪化例の頻度を進展度、空洞数、治療開始時排菌量別に表7に示した。いずれにおいてもEB₀群

Table 5. Status at 24th Month

	EB ₀		EB ₂		EB ₇	
Total patients assessed at 12th month	69	100	71	100	75	100
Favourable	41(3)	59.4	44(3)	62.0	43(5)	57.3
Deteriorated or culture positive	3	4.3	3	4.2	0	
No culture results	19(1)	27.5	14(1)	19.7	18(3)	24.0
Lost	5	7.2	10	14.1	14	18.7
Died from non-tuberculous cause	1	1.5	0		0	
Patients with a "favourable" status at 12th month	60	100	59	100	69	100
Favourable	34(1)	56.7	39(2)	66.1	40(5)	58.0
Deteriorated or culture positive	3	5.0	2	3.4	0	
No culture results	18(1)	30.0	11(1)	18.6	17(3)	24.6
Lost	4	6.7	7	11.9	12	17.4
Died from non-tuberculous cause	1	1.7	0		0	

() Shows patients who got surgery.

Table 6. Deterioration during 12~24 Months from the "Favourable" or "Probably Favourable" Cases at 12th Month

	EB ₀	EB ₂	EB ₇	Total
"Favourable" or "probably favourable" at 12th month	60	59	69	188
Died from active tuberculosis		1		1
Positive culture with radiographic deterioration	3			3
Positive culture without radiographic change	1	1	1	3
Negative culture with radiographic deterioration	1	1		2
Total	5(8.3)	3(5.1)	1(1.4)	9(4.8)

Table 7. Analysis of the Patients with "Unfavourable" Status and Deterioration

		EB ₀			EB ₂			EB ₇		
		Observed	Unfavourable or deteriorated	%	Observed	Unfavourable or deteriorated	%	Observed	Unfavourable or deteriorated	%
Far advanced		35	5	14.3	31	3	9.7	44	2	4.5
Moderately advanced		31	6	19.4	40	2	5.0	30	0	0
Cavity	Multiple	41	10	24.4	43	5	11.6	47	2	4.3
	Single	20	1	5.0	24	0	0	23	0	0
Sputum culture	—	40	6	15.0	33	3	9.1	46	1	2.2
	+ ~ ++	29	5	17.2	39	2	5.1	29	1	3.4

にもつとも無効・悪化例の頻度が高く、EB₂群はこれより減少し、EB₇群はさらに減少していた。特に多房空洞例、多量排菌例の場合 EB₇群では EB₀群より有意差をもつて無効・悪化例が減少していた。

考 察

最近経済的に恵まれない開発途上国に適した化学療法方式として、初期にごく短期間化学療法を強化する方式が提唱され、これによりその後の単独あるいは間欠治療の効果を高めることが明らかにされてきた^{2)~4)}。わが国で考えられている初期強化治療は経済的な理由からではないが、初回治療の失敗例を少なくする、あるいは根絶するためという点では同様の目的をもっている。今回療研でもそのような目的で初回治療例に初期の多剤併用療法を行い、標準の3者併用療法の効果と比較した。その結果予期したとおり重症例に多剤併用を行えば失敗例が少なくなることが確認された。しかし翻つて考えてみると、開発途上国の初期強化治療とは最初の1~3カ月間のSMを加えた治療をさすのからみれば、わが国で現在標準的に行われている治療法は最後まで強化治療であるといつてよいほどである。したがってすべての症例に現在以上の強化治療が必要でないことはいうまでもない。また多剤併用となるほど当然副作用の増大も考えねばならぬので、初期強化治療を行う際には症例を選ぶ必要がある。本研究の結果からみて初期の多剤併用による強化治療は、治療開始時多房空洞例、多量排菌例等の高度進展例の場合に試みる価値があるといふべきであろう。

治療方式の比較研究の際に常に問題となるのは脱落例の処理の問題である。本研究においても最初集められた228例中1年間の治療中に割り当てられた治療方式から脱落したものが74例32.4%あつた。その理由は退院32、手術11、副作用による治療方式変更19、無効のため治療方式変更7、死亡1、その他4であつた。このうちのあるものは明らかに不成功例であり、あるものは必ずしも不成功とはいえない。このように脱落例が約1/3

にも及ぶ場合、もしこれらをすべて除いて結果を集計すれば、誤差が大きすぎることは明らかである。一つの治療方式の有用性を評価するには、菌所見、X線所見における効果とともに、副作用による不利な面をも考慮して初めて決定されるべきである。IUATでは肺結核の化学療法国際共同研究の結果を集計するさい新たな判定基準を設定して各種治療方式の比較に用いた⁴⁾⁵⁾。これは上記のような観点から誠に妥当と思われたので、今回われわれもこれにならつて集計を行つたが、脱落例の多い場合にはこのような比較方法によつてこそ、その治療方式の正確な評価ができるものとする。

結 論

有空洞初回治療例に対し標準的3者併用にエタンブトールを週2日、あるいは連日加えた治療を行い2年までの成績を追及した。

多剤併用群では標準的3者併用群に比し、副作用による脱落が多少増加する傾向があつたが、失敗例が少なくなつた。

治療開始時多房空洞例、多量排菌例等の高度進展例には標準的3者併用にエタンブトールを加えた治療も考慮されるべきであろう。

本論文の概要は第46回日本結核病学会総会において報告した。

本研究の一部は厚生省の医療研究助成金によるものである。

なお退院後消息不明例の追及にご協力くださった多数の保健所の方々に謝意を表す。

文 献

- 1) 療研：結核，46：325，1971.
- 2) Fox, W.: Amer. Rev. Resp. Dis., 97:767, 1968.
- 3) Menon, N. K.: Bull. IUAT, 41:316, 1968.
- 4) IUAT: Bull. IUAT, 44:7, 1970.

5) IUAT: Bull. IUAT, 42:1, 1969.

〔協力委員・所属施設〕 赤松松鶴（国療愛媛）井上権治（徳大）岩本吉雄（国療福岡東病）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療）大池弥三郎（弘大）岡捨己（東北大抗研）冲中重雄（虎の門病）笹島四郎（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（国病泉北）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療）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）齐藤悌三（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）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）藤岡萬雄（埼玉県立小原療）藤田真之助（東京通信病）太中弘（日赤中央病）古田守（秋田県立中央病）宝来善次（奈医大内科）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