

原 著

## 初回治療3者 (SM・INH・EB) における毎日と間欠の比較

——国療化研第16次A研究——

国立療養所化学療法共同研究班

(班長：国立療養所東京病院 砂原茂一)

受付 昭和49年6月13日

A CONTROLLED COMPARISON OF DAILY AND INTERMITTENT  
TRIPLE DRUG REGIMENS (SM・INH・EB)  
IN ORIGINAL TREATMENT

——Report of the 16th Series of Controlled Trial of Chemotherapy——

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis (CSUCT)  
of the National Sanatoria in Japan\*

(Received for publication June 13, 1974)

Previously untreated pulmonary tuberculosis in-patients, 240 in number, were allocated at random to the following two regimens:

D : SM 1 g twice weekly, INH 6 mg/kg daily and EB 1.0 g daily	} for 6 months
I : SM 1 g twice weekly, INH 15 mg/kg twice weekly and EB 1.0 g twice weekly	

Out of 240 cases, 85 were excluded due to various reasons. The remaining 155 cases (D : 80 cases and I : 75 cases) were analysed for their clinical efficacy, while 223 cases were utilized for adverse reactions. The percentage of cases with multiple or multilocular cavities was slightly higher in I than in D, but that of far advanced cases was almost similar in both groups.

The rate of negative conversion of tubercle bacilli by culture for all cases at 6 months was 98.6% in D and 91.4% in I, and for far advanced cases it was 96.4% and 83.1%, respectively. At each month the rates of D were higher than I.

During the treatment there appeared 3 patients with resistant cultures in D, and 8 in I.

Adverse reactions were observed in 32.7% of D and 28.3% of I, and cases discontinued the prescribed regimen due to side effects were 14.5% and 9.7% in D and I, respectively.

In conclusion, as far as far advanced cases were concerned, intermittent regimen consisting of streptomycin, isoniazid and ethambutol showed less clinical efficacy compared with the daily regimen of the same drugs.

\* Reprints may be obtained from Shigeichi Sunahara, M.D., director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

研究目的

Streptomycin の導入以来すでに四半世紀が過ぎた。結核化学療法の研究は新抗結核剤の開発と既存の薬剤のより合理的な用い方の2つの場面をもつが後者について現在もつとも盛んに論議されているのは短期療法と間欠療法の位置づけである。両者とも日本においては組織的な研究があまり行われていないのは遺憾である。

国際化研第 16 次 A 研究は間欠療法の臨床評価への1つの試みとして行われた。

研究方法と対象

1. 治療方式

毎日法 (毎 : D) : SM 1 日 1g 週 2 日 +INH 1 日 6 mg/kg 分 2 毎日 +EB 1 日 1g 分 2 毎日  
 間欠法 (間 : I) : SM 1 日 1g 週 2 日 +INH 1 日 15 mg/kg 分 2 週 2 日 +EB 1 日 1g 分 2 週 2 日

治療期間 6 カ月間

2. 対象

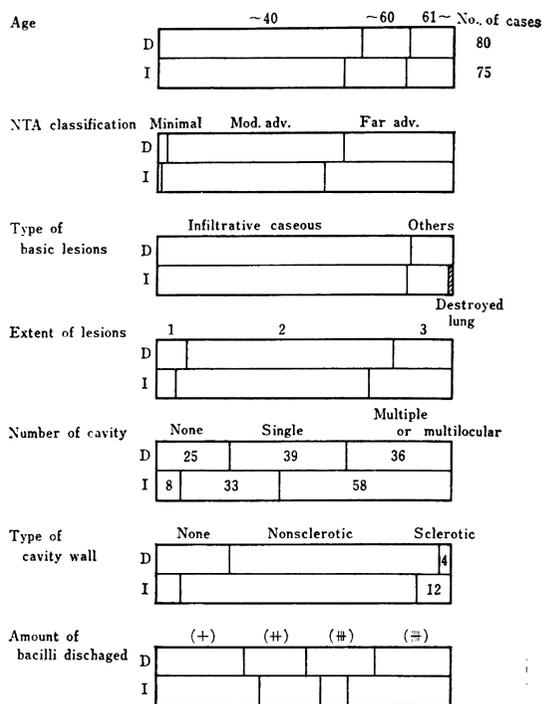
共同研究に参加した 37 施設に昭 47 年 12 月から 48 年 1 月の間に入院した初回治療患者で入院時塗抹陽性か、はっきりした空洞影を認めえたものを研究対象とし無作為に毎日あるいは間欠方式を割りつけた。

集められた症例数は「毎」群 118 例、「間」群 122 例、計 240 例であつたが 85 例を Table 1 の理由によつて効果判定の対象から除外し「毎」80 例、「間」75 例について治療効果を比較した。また副作用を調査しえた症例数

Table 1. Number of Cases Excluded from Trial Due to Various Causes

(A) Excluded from analysis of clinical efficacy	85
Pretreatment culture negative	31
Primary resistance	21
Retreatment cases	2
Non-tuberculous diseases	6
Wrong allocation	6
Complications (Diabetes 4, Silicosis 2, Cancer 1)	7
Drop-out before the end of the third month (Adverse reactions 4, Discharged 5, Change of regimen 2)	11
(B) Total number of subjects utilized for analysis of clinical efficacy	155
D (Daily)	80
I (Intermittent)	75
(C) Total number of subjects utilized for analysis of adverse reactions	223
D (Daily)	110
I (Intermittent)	113

Fig. 1. Analysis of Back Ground Factors



は「毎」110 例、「間」113 例であつた。

3. 症例構成

「毎」群 80 例、「間」群 75 例の症例構成は Fig. 1, Table 5 のごとくで多数あるいは多房空洞例が「毎」36.3%、「間」58.7%と「間」群に多く(有意差あり)有空洞率も「間」群に高いが、NTA 分類や基本型にはさしたる相違がないところからみると比較に適さないほど両群には差がないと考えられる。

4. 検査

レントゲン写真は平面と断層を治療開始前、3 カ月後、6 カ月後、喀痰中結核菌の塗抹と培養を治療開始前に 3 回、その後毎月 1 回、耐性検査を培養陽性の都度間接法で最小限 SM, INH, PAS および EB について行い、その他必要な検査は随時施行することとし特に検査規定は設けず、また副作用による薬剤中止の基準も定めなかつた。

5. 脱落

治療開始後 3 カ月に満たないうちに脱落した例は除外したので 4~6 カ月目の脱落は「毎」11 例 13.8%、「間」7 例 9.3%と差がなく両群とも少ない。脱落理由と脱落時の病状は Table 2 のごとくである。培養陽性で脱落した例は「毎」0 例、「間」3 例であるから脱落の影響は「間」群にいくらか有利に働いている。いずれも医師が治療効果がないと認めて治療方式を変更したものであ

Table 2. Drop-out Cases

Reasons for drop-out

Regimen	No. of subjects		Reason				
			Adverse reactions	Discharged	Receiving surgery	No efficacy	Others
D	11	13.8%	7	1	2		1
I	7	9.3%	3	1		3	

Status at the time of drop-out

Status at the time of drop-out		Regimen	Month			Total
Cavity	Culture		4	5	6	
+	+	D				0
		I	1	1	1	3
+	-	D	2	2	1	5
		I		2		3
-	+	D				0
		I				0
-	-	D	3	1	2	6
		I			1	1

Table 3. Rate of Sputum Conversion by Culture

	Regimen	Month	0	1	2	3	4	5	6
			No. of cases	80	80	80	80	74	72
All cases	D	Negative	0	40	57	67	70	70	68
		Conversion rate (Moving average)	0	42.8	69.1	83.1	92.3	96.9	97.9
		No. of cases	75	75	75	75	74	71	68
	I	Negative	0	34	50	58	63	65	62
		Conversion rate (Moving average)	0	39.3	64.0	76.6	84.7	89.8	91.4
		No. of cases	30	30	30	30	29	28	27
Far advanced cases	D	Negative	0	9	14	21	25	26	27
		Conversion rate (Moving average)	0	26.7	48.3	68.1	83.6	92.9	96.4
		No. of cases	32	32	32	32	31	30	29
	I	Negative	0	8	14	21	24	25	24
		Conversion rate (Moving average)	0	23.4	44.5	63.0	75.8	81.7	83.1
		No. of cases	48	48	48	48	43	42	40
Mod. advanced cases	D	Negative	0	30	41	44	43	42	39
		Conversion rate (Moving average)	0	52.6	81.2	92.2	97.9	99.4	98.7
		No. of cases	42	42	42	42	42	40	38
	I	Negative	0	25	35	36	38	39	37
		Conversion rate (Moving average)	0	50.6	77.5	86.3	91.0	95.7	97.5

る。なお SM アレルギーのために SM を KM 1日 2g に変更した「毎」の5例(1カ月目2例, 2カ月目2例, 3カ月目1例)と「間」の3例(1, 2, 3カ月目に各1例)および EB を CS 1日 0.5g 分2に変更した「間」の1例(3カ月目)は脱落例の扱いをしなかつた。

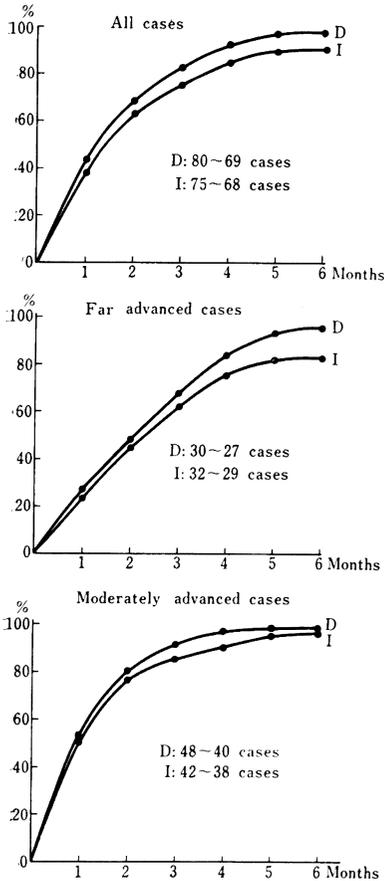
研究成績

1. 菌陰性化率

開始前塗抹陽性であった「毎」群 60 例, 「間」群 53 例の塗抹陰性化率は 3 カ月後が「毎」86.6% 「間」80.1%, 6 カ月後で「毎」94.0% 「間」95.8% (移動平均) であつた。

培養陰性化率は Table 3, Fig. 2 のごとくである。6 カ月後の陰性化率は全例で「毎」97.9% 「間」91.4%, 高度進展例では「毎」96.4% 「間」83.1%, 中等度進展例では「毎」98.7% 「間」97.5% で, 1~6 カ月のどの時点においても有意差はないが常に「毎」群が高率であり高度進展例では「間」群は 4 カ月以後陰性化率の伸びがなく「毎」群のほうが優れている傾向がはつきりして

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



いる。

5 カ月後または 6 カ月後に培養陽性の例および治療効果がないために脱落した症例(「毎」0 例, 「間」3 例—Table 2)を治療失敗例とすると「毎」3 例 3.8%, 「間」9 例 12.0% である。

2. 耐性

治療開始後培養陽性例のなかで耐性検査を行つた例は「毎」33 例/43 例 76.7%, 「間」35 例/46 例 76.1% であり使用薬に耐性の出現した例は Table 4 のごとく「毎」3 例 9.1% 「間」8 例 22.9% であつた。

3. X線像の変化

学研分類の基本型 B 型(浸潤乾酪型)および空洞の変化はともに両群間にほとんど差がなかつた (Fig. 3)。6 カ月後で B 型の約半数は 2a すなわち 50%~90% の陰影消失があり, また空洞の半数は透亮影が消失するか空洞壁が 2 mm 以下に菲薄化した。

4. 治療失敗例の検討

「毎」3 例「間」9 例の治療失敗例の分析結果を Table

Table 4. Appearance of Drug Resistance

	Regimens	
	D	I
Number of case assessed	33 (100%)	35 (100%)
Resistant culture	3 (9.1%)	8 (22.9%)
SM	1	3
INH	1	3
SM·INH	0	2
SM·INH·EB	1	0

Fig. 3. Radiographic Changes

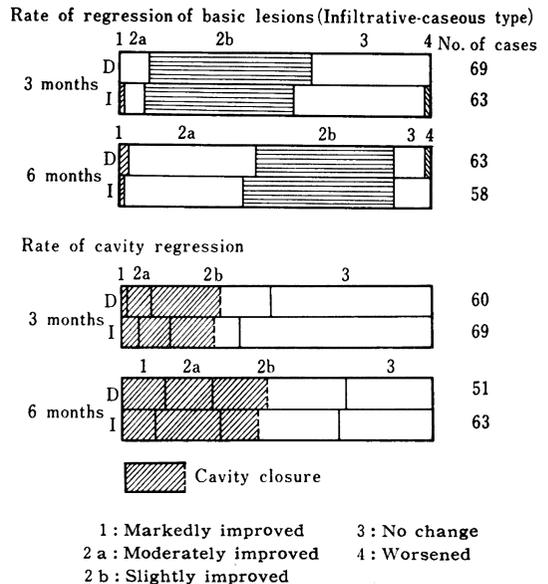


Table 5. Analysis of Cases with Unfavourable Results

			Regimen					
			D		I			
			All cases	Unfavourable cases	All cases	Unfavourable cases		
			80	3 (%)	75	9 (%)		
Back ground factors before treatment	Age	~40	55	0	47	4 (8.5)		
		~60	13	0	16	3 (18.8)		
		61~	12	3 (25.0)	12	2 (16.7)		
	NTA classification	Minimal	2	0	1	0		
		Mod. adv.	48	1 (2.1)	42	1 (2.4)		
		Far adv.	30	2 (6.7)	32	8 (25.0)		
	Cavity	None	Non-sclerotic	Single	20	1 (5.0)	6	0
				Multiple	30	2 (6.7)	23	0
					13	0	10	0
				Sclerotic	14	0	27	5 (18.5)
3					0	9	4 (44.4)	
Amount of bacilli discharged		+・+	41	3 (7.3)	42	3 (7.1)		
		##・###	39	0	33	6 (18.2)		
Drug resistance appearing during treatment		SM		0		1		
		INH		0		2		
		Not appeared		1		5		
		Unknown		2		1		
Cavity closure after 6 months		Closed		1		0		
		Not closed		1		9		

Unfavourable : 1) Culture positive at months 5 or 6. 2) Drop-out at months 4,5 and 6 because of no efficacy.

5 に示した。「毎」群では3例とも高齢者であるが治療前の病状は対象例のなかでは軽いほうで、治療開始後の排菌は2例は少量の菌が出没し1例は3~5カ月が陰性で6カ月に(+<sub>2</sub>)であった。この例は空洞Kbも消失しており非定型抗酸菌の疑いも持たれたが否定された。「間」群では失敗例は当然のごとく重症例に多く学研分類ではKc, Ky または Kz 例であり治療による空洞の改善はみられていない。毎月相当量の排菌を続けているが耐性出現は3例、出現なし5例、不検1例である。非硬化壁空洞のKcを除いたKa, Kb および Kd 例からは空洞の数や大きさに関係なく1例の失敗例もなかった。

5. 副作用

「毎」群110例「間」群113例について副作用の調査が可能であった。副作用のあつた例数は「毎」36例32.7%「間」32例28.3%であり、そのための投薬中止は「毎」16例14.5%「間」11例9.7%である。副作用の種類と例数をTable 6に示した。両群間に差はないが眼の変化は「毎」群4例に対し「間」群では1例もなかった。4例のうち3例は視力低下を来したがEBの中止で回復した。1例は眼がチカチカすると訴えた。

Table 6. Adverse Reactios

	Regimen	
	D	I
Number of cases	110	113
SM allergy	8(7)	2(2)
Hearing loss or tinnitus	7(2)	10(3)
Vertigo	1(1)	3(3)
Headache	2	3
Hypoesthesia	3	4(2)
Ocular changes	4(3)	0
Gastrointestinal disturbances	4	6
Liver insufficiency	2	2
Skin diseases without allergic fever	10(3)	7(1)
Others	1	1
Total	42(16)	38(11)

( ) : Indicates cases stopped the regimen due to toxicity.

## 考案

間欠療法については日本ではかつて熊谷の INH 間欠療法の提唱があつた。国療化研についていえば第1次共同研究で INH 毎日と週2回法を INH・PAS 方式と SM・INH・PAS 方式とで比較したことがある。最近再び間欠療法が結核化学療法研究者の注意をひくようになったのはいうまでもなく開発途上国における結核対策のやむをえない必要にせまられてのことであつたが対照試験の結果は毎日法に必ずしも劣らないことが明らかにされた (Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras<sup>1)~3)</sup>。最近の間欠療法と国療化研第1次のそれと異なるところは間欠法の場合の薬剤の1日量が毎日法よりも著しく大きいことである。また rifampicin や ethambutol などの新抗結核剤が導入されたことも間欠療法に対する新しい関心を引き起こすのに貢献した。すなわち Mitchison<sup>4)~6)</sup>によつて ethambutol, rifampicin 間欠療法の有用性が実験的に基礎づけられたのである。

1973年東京で開かれた第22回国際結核会議にも Bignall, Polansky, Tripathy, 山本, Horsfall, Girling などによつて各種の間欠治療方式の成績が報告された。特に rifampicin については日本には療研<sup>7)</sup>や山本<sup>8)</sup>の報告があるが前者では rifampicin 450 mg 投与の場合毎日法と間欠法とで臨床効果, 副作用ともに差がなかつたが後者では効果は 450 mg 毎日  $\approx$  600 mg 間欠  $>$  450 mg 間欠, 副作用は 600 mg 間欠  $>$  450 mg 間欠  $>$  450 mg 毎日の順であつた。

今回の国療化研の研究計画は SM 1 g 週2回法に INH 6 mg/kg 毎日と EB 1 g 毎日を組合せた場合と SM 1 g 週2回に INH 15 mg/kg 週2回と EB 1 g 週2回を組合せた場合の比較であつて, 間欠の場合 INH は大量になつているが EB は毎日法の場合と同量である。

症例構成についていえば空洞数, 空洞壁に関して間欠法にやや不利になつているが NTA 分類, 基本型については差がない。菌陰性化率には毎日法, 間欠法間で有意差はないが傾向としては毎日法がやや優れており, 高度進展例のみをとつた場合はその差が一層顕著となる(ただし, この場合も有意差はない)。耐性出現率も間欠法の方が大きい(有意差はない)。X線所見の経過については両群に差がない。副作用は間欠法に少ない傾向が認められた。

本研究は多数施設の参加を可能にするために幾分甘い, 中途半端なデザインとなつている。すなわち毎日法群といえども SM は週2回投与であるし, 間欠法群の INH は増量されているが EB は普通量にとどめた。

第4次A<sup>9)</sup>, 第9次A<sup>10)</sup>国療化研では INH の大量と普通量を INH・PAS 毎日療法の場合と比較したが臨床効果に差はなかつた。INH 迅速代謝型が圧倒的多数を占める

日本人患者の場合 INH・PAS 療法中の INH 1日量の増量によつては臨床効果の明らかな増強を認めたく SM の併用による効果増強には到底及ばないと考えられる。したがつて本研究における間欠群は INH のみの増量を行つている点から効果が劣つたのかも知れない。

いずれにしても ethambutol 普通量の毎日法と間欠法とでは間欠法がやや劣る成績を得たのである。

今後日本においても間欠法の臨床評価のための臨床試験が組織的に行われねばならないし, その場合毎日法に比し1日量を増量しなくてはならないかどうか, 増量した場合の1日量はいかほどであるべきか, また間欠療法で毎日法に匹敵する臨床効果を得るためにはいわゆる初期強化としての毎日法の時期を置くべきかどうか, 置くべきであるとしたらその期間はどれほどであるべきかなどが詳細に検討されなくてはならないと思われる。

## 結 論

SM (週2回), INH, ethambutol の3剤よりなる初回治療の場合 INH と ethambutol の毎日投与と INH 大量, ethambutol 普通量の週2回投与とを比較したところ両方式間に臨床効果に関して有意差は認められなかつたが, 間欠法の方がやや劣る傾向が認められた。

付記: 本研究の集計解析は国療東京病院長沢誠司が行い, その大要は第49回日本結核病学会総会で発表した。

下記の国療37施設の方々の熱心なご協力に感謝する。

北海道第2, 道北, 青森, 宮城, 米沢, 村松晴嵐荘, 栃木, 宇都宮, 千葉東, 松戸, 東京, 村山, 南横浜, 新潟, 寿, 富士, 中部, 北潟臨湖園, 宇多野, 刀根山, 千石荘, 兵庫中央, 神戸, 津山, 広島, 畑賀, 徳島, 福岡東, 赤坂, 東佐賀, 長崎, 川棚, 豊福園, 西別府, 日南, 南九州, 阿久根

Ethambutol は科研化学株式会社および日本レダリー株式会社から提供された。

## 文 献

- 1) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: Lancet, 1: 1078, 1963.
- 2) ditto: Bull. Wld. Hlth. Org., 31: 247, 1964.
- 3) ditto: Bull. Wld. Hlth. Org., 43: 143, 1970.
- 4) Dickinson, J. M., Ellard, G. A. and Mitchison, D. A.: Tubercle, 49: 351, 1968.
- 5) Dickinson, J. M. and Mitchison, D. A.: Tubercle, 51: 82, 1970.
- 6) Dickinson, J. M., Jackett, P. S. and Mitchison, D. A.: Am. Rev. Resp. Dis., 105: 519, 1972.
- 7) 療研: 結核 47: 457, 1972.
- 8) 山本和男: 結核. 47: 467, 1972.
- 9) 国療化研: 日本胸部臨床, 23: 585, 1964.
- 10) CSUCT: Tubercle, 49: 170, 1968.