

原 著

一次薬3者併用における SM 毎日と週2回の比較
 —特に耐性限界を考慮して— (第1報)

馬 場 治 賢・吾 妻 洋

国立療養所中野病院

受付 昭和50年4月7日

COMPARISON BETWEEN SM DAILY AND TWICE WEEKLY
 TREATMENT IN THE REGIMEN OF SM, INH AND PAS

—Particularly Considering the Degree of Drug Resistance— (Report 1)

Harukata BABA* and Yo AZUMA

(Received for publication April 7, 1975)

This investigation was designed to study the possible difference in the conversion speed and rate between SM administered daily (A) and twice weekly (B) groups treated by the combined regimen of SM, INH 0.3g and PAS 10.0g. The patients were chosen from those admitted to the National Nakano Chest Hospital during the period from November 1969 to November 1971, and they had cavity and smear positive bacilli in their sputum. They had not been treated or only for less than 15 days previously.

These patients were allocated at random to these two groups. Drug sensitivity tests were done by Canetti's proportion method (Table 1). Criteria for sensitivity was under 1% to SM 4 mcg, INH 0.1 mcg and PAS 0.5 mcg; Exclusion and dropout cases were shown in Table 4. Background factors were almost the same between group A and group B (Fig.1).

There were no difference in the conversion speed rate between group A and group B in all the cases which were treated with the same regimen for more than 6 months. These include the dropout cases after 6 months of treatment (Table 5), and cases treated throughout one year (Table 6 and Fig.2). There was no difference in the results presented in Table 5 and Table 6.

The results in group A and group B were the same in far advanced cases as well as in moderately advanced cases (Table 7, 8), but the speed of conversion was slightly faster in the moderately advanced cases comparing with that of far advanced cases (Fig.3).

Most of the cases converted to negative before 6 months from the beginning of the triple therapy. The cases which converted after 6 months and the relapse cases were illustrated in Tables 9 and 10. There were 4 cases of relapse from group A and 2 from group B.

Auditory disorders were studied in particular as side-effects. Up to now, 9 cases (7.2%) in group A showed a drop of hearing while only 3 (2.4%) were recognized in group B (Table 11). Concerning auditory disorder, however, we do not like to give definite conclusions until the results of further detailed studies are obtained.

In conclusion, our studies showed no advantage in the conversion speed and rate with the use of daily SM compared with SM twice weekly in the regimen of SM, INH and PAS. Moreover, the results were absolutely the same even in far advanced cases (Table 7).

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

先にわれわれは、初回または準初回(15日以内の化療例)でSM, INH, PASに感性で moderately advanced (Mod.) または far advanced (FAR)の538例では3カ月以上培養陰性が続いたものを陰性化とすれば、536例(99.6%)が陰性化したことを述べた。ただ2例の陰性化しなかつた例は共に Mod. で FARの134例は全例陰性化した。いつたん陰性化してから2例が治療中再排菌したが、これは Mod. からと FAR から各1例であつた。ここにいう感性とはわれわれの規準によるもので、ヨーロッパの規準とほぼ等しく、わが国の指針のものよりはるかに低くつてある。

これら症例は1966年1月から1970年12月までに国療中野病院に入院したもののうちで喀痰または胃液で菌培養陽性の全例であり、菌量は大量のものから極めて僅かのももあり、またX線上空洞の有無は問題とせず、SM毎日か週2回かの区別も各主治医の判断によつたもので、後向きの調査であつた。

そこで今回は、初回または準初回で塗抹菌陽性でX線上空洞ある例のみを無作為に SM 毎日群と週2回群に割当てて検討した。目的は、①3者併用の場合 SM 毎日がはたして SM 週2回に勝っているか、②われわれの耐性規準の意味するものを確かめるためである。

研究 方法

1969年11月から1971年11月までにA群(SM 毎日3カ月以後週2回)とB群(SM 初めから週2回、共に INH 0.3g と PAS 10g 併用)の2群に生れ日の奇数が偶数かによつて割当て、A群123例、B群126例を得た。全例初めは入院させ、薬剤服用の重要性を認識させると共に、看護婦に厳重に看視させ、服用の有無を確認させた。大部分は朝食後1回に服用させたが、ごく少数のものでPAS服用困難なものは、PASのみ朝夕に分服させた。

化療開始当日X線をとリ、空洞の大きさは断層で空洞内径の長軸と短軸を加えて2分したものとした。

菌検査は化療開始前3回行い、塗抹陽性のものは空洞のあることを確かめて対象とした。また開始日から数え3カ月間は毎週1回計13回、以後は毎月1回検痰した。膿痰がなくなつたものは胃液検査によつた。化療前全例

に耐性検査を行つた。また菌陽性例では原則として3カ月毎に耐性検査を繰返した。耐性検査は Canetti の proportion method²⁾によつた。1% 小川培地、コルク栓³⁾を用い、対照は表1に示すとおり、最高濃度の菌数が計算できるようにし、また各薬剤濃度における菌数が対照の何%かをわかるようにした。薬剤濃度は表1のとおりである。判定は通常4週とし、対照の集落が微細で判定不能の場合のみ6週とした。

菌液の製法⁴⁾は間接法では小川培地4~8週の菌約20mgをかきとり、中試験管の管壁で直径6mmの円筒ベットで2~3分摩砕し、これに5mlの滅菌浄留水を加えて均等化し、直ちに濾紙で濾過し、これを原液とし、1mg/mlとして計算した。この菌液では個々の菌はきれいに分散していた。直接法ではガフキー7号以上の痰を4% NaOHの10倍量でとかした。7号菌の場合は1/100mg/dl、8号以上は1/10mg/dlとして取り扱つた。これらの原液を1% NaOHで10⁻²~10⁻⁵mg/dlにうすめ、その0.1mlを各培地に接種した。こうして接種した対照10⁻²の集落数は、表2のとおり、93%が10³~10⁴の間にあつた。

耐性培地は初めは当院で作製していたが、厳密な比較対照検査が一致したので、BCG研究所から購入することにした。培地は同一薬剤については1週間分作製し、直ちに当院に持参4°Cに保存、1週間以上は使用せぬことにした。もつともSM, INH, PASの耐性培地は4°C保存なら3カ月は力価が変わらぬことを前に確かめてはいたが。なお小川培地は90°C1時間で凝固させ、

Table 2. Number of Colony in the Control Tube (10⁻²)

Number of patient	Number of colony				
	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	
A	121	10	50	60	1
B	125	7	65	53	0
Total	246*	17 (6.9%)	115 (46.7%)	113 (45.9%)	1 (0.4%)

* Ceses of atypical mycobacteria and culture negative case were excluded.

Table 1. Technique of Resistance Test in our Hospital

	Control	SM			INH			PAS	
		4 mcg	10 mcg	20 mcg	0.1 mcg	0.2 mcg	1 mcg	0.5 mcg	1 mcg
10 ⁻²	2	2	2	2	2	2	2	2	
10 ⁻³	2	2	2		2	2	2		
10 ⁻⁴	2								
10 ⁻⁵	2								

The numeral indicates the number of test tubes.

Table 3. Result of Resistance Test

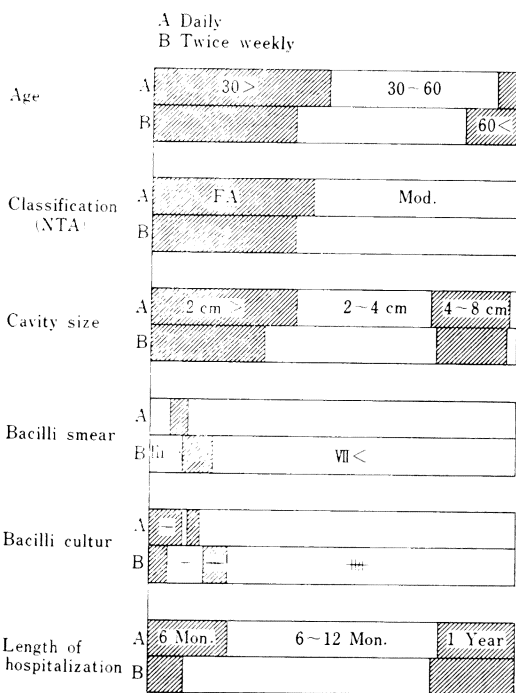
Number of patients		Sensitive	Resistant			
			All cases	One drug	Two drugs	Three drugs
A	121	102	19	13	5	1
B	125	103	22	17	3	2
Total	246*	205 (83%)	41 (17%)	30 (12.2%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)

* Atypical mycobacteria and cultur negative cases excluded.

Table 4. Reasons of Exclusion or Dropout from the Study

Regimen		A	B
Initial allocated		123	126
Dropout after 6 months' treatment		12	15
Utilized only for the evaluation of adverse reaction	A typical mycobacteria	3	1
	Smear + Culture -	0	2
	Drop of hearing	1	1
	Death before 3 months' treat.	2	2
	Discharged before 5 months' treat.	3	2
	Adverse reaction before 3 months' treat.	1	3
	Retreatment case	0	1
	Resistant cases	19	22

Fig. 1. Background Factor



644例について、われわれの規準での感性は508例(78.8%)で、耐性は136例(21.2%)であった。この例をわれわれの規準3の耐性(ほぼわが国の指針に相当)でみると、感性は575例(89.3%)、耐性は69例(10.7%)となる。

今回の例は多少選択された例であったが、全例でみると、83%が感性であった。(表3)

除外例は(表4)A群29例、B群34例であるが、さらに6カ月以後退院して1年間追求不能のもの、または副作用あるいは耐性出現してその間に薬を変更したものがA群12例、B群15例あった。

この6カ月以後同一薬剤で治療した全例(脱落例も含めた)と、1年間同一薬剤で治療した例について、別々に陰性率を求めた。

背景因子(図1)

1年間同一薬剤で治療した例のみについて述べる。年齢は60歳以上がB群にやや多く、NTA分類ではFARが半数以下でA群にやや多い。空洞の大きさは両群とも4cm以下が77%、菌は塗抹7号以上、培養皿以上が大部分で、A群にわずかに多い。入院期間は6カ月以内がA群にやや多かつた。

成績

菌の陰性化を連続3カ月以上培養陰性が続いたものとすれば、6カ月以上同一治療全例では、A群94例は全例、B群92例は89例が陰性化した。残りの3例は1月(B94、B58)および2月(B31)陰性が続いた後薬剤変更、退院

それ以上の温度は加えぬことにした。

耐性規準は前述のとおりで、われわれの感性はSM 4 mcg, INH 0.1 mcg, PAS 0.5 mcg にそれぞれ対照菌数の0.9%以下をいう。なお前回の症例で全く未使用の

Table 5. Conversion Rate (Culture)
All cases treated with the same regimen more than 6 months

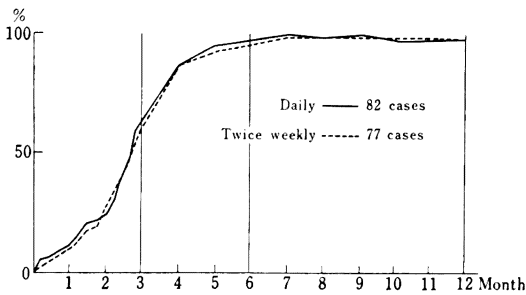
Month		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	observed	94	94	94	94	94	93	90	87	85	83	82	82
	conversion rate (%)	13	28	66	87	96	97	99	98	100	98	98	98
B	observed	92	92	92	92	92	91	84	83	80	78	77	77
	conversion rate (%)	12	30	63	86	92	95	98	99	99	99	100	99

Table 6. Conversion Rate (Culture)
Cases treated with the same regimen throughout 1 year

Month		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A 82 cases	Negative cases	9	20	53	71	78	80	82	81*	82	80**	80**	80**
	Conversion rate (%)	11	24	65	87	95	98	100	99	100	98	98	98
B 77 cases	Negative cases	7	21	47	67	71	74*	76	76	76	76*	77	76*
	Conversion rate (%)	9	27	61	87	93	66	99	99	99	99	100	99

* Recidiv 1 case. ** Recidiv 2 cases.

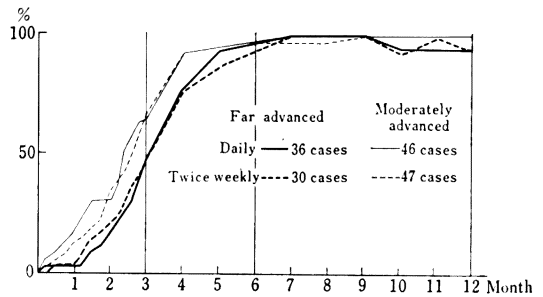
Fig. 2. Comparison between SM Daily and Twice Weekly Treatment
All cases treated with the same regimen throughout one year



または成形が行われたため、そのまま陰性が3カ月続いたかを確かめることができなかつた。しかしB58は治療開始時菌叢であつたものが化療とともに菌は著減し、4月目 +1 となり、5月目陰性、6月目退院した例である。B31は表9に示すように9月目 +1 であり、その時3者とも感性であつた。またB94は同じ表でINH 1 mcg に完全耐性となつたが、SM と PAS には感性であつた。なお大部分は6カ月以内に陰性となつたが、7月以後陰性となつたものはA群2例、B群3例で、いつたん陰性化した後再排菌のあつたものはA群4例、B群2例である。ともに後述する。

6カ月以上同一処方治療した全例(表5)と1年以上同一治療した例(表6, 図2)を示す。図には毎月の陰性率を示したがこれは4週, 8週, 13週の意味である。図2, 表6で見られるとおり、A群とB群との陰性率はほとんど一致している。強いていえば、A群が初めの6

Fig. 3. Comparison between SM Daily and Twice Weekly Treatment
Cases treated with same regimen throughout one year



週間はきわめてわずか早く陰性化している。また表5と表6の間にもほとんど差がない。

次に1年間治療した例のみについて FAR と Mod. を別々に検討した。空洞の大きさ, 年齢, 菌数, 入院期間等についてA B間に大差はなかつた。表7および8, 図3で見られるとおり、FAR および Mod. において菌の陰性化の速度ならびにその率はA B間にほとんど差はなく、ただ FAR は Mod. よりわずかに陰性化の速度が劣つていた。統計学的には5%の危険率で、毎日群間は7週目のみ、週2回群間では4カ月目のみに FAR と Mod. の間に有意差を認めた。

7カ月以後に陰性化した例の検討

A群2例、B群3例(表9)である。A70は6カ月目にSM 10 mg に不完全耐性であつたが、10月目に再発しSM 4 mcg, INH 0.2 mcg に不完全、PAS 1 mcg に完全耐性となり、1年以後に薬を変更した。

B110は6カ月目 INH 1 mcg に完全耐性となつたが、

Table 7. Conversion Rate (Culture)
Far advanced cases treated with the same regimen throughout one year

Month		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A 36 cases	Negative cases	1	6	18	28	34	35	36	36	36	34	34	34
	Conversion rate (%)	3	17	50	78	94	97	100	100	100	94	94	94
B 30 cases	Negative cases	1	5	15	23	26	28	30	30	30	29	30	29
	Conversion rate (%)	4	17	50	77	87	93	100	100	100	93	100	93

Table 8. Conversion Rate (Culture)
Moderately advanced cases treated with the same regimen throughout one year

Month		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A 46 cases	Negative cases	8	14	35	43	44	45	46	46	46	46	46	46
	Conversion rate (%)	17	31	76	93	96	98	100	100	100	100	100	100
B 47 cases	Negative cases	6	16	32	44	45	46	46	46	46	47	47	47
	Conversion rate (%)	13	34	68	93	96	98	98	98	98	100	100	100

Table 9. Cases Converted after 7 Month or Later

Month Potient	Before	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	A 70	### ○ ○	140 2	7 2	-	-	-	60△ 2○	-	-	-	3· 2△	18 2	
A 97	### ○ ○	#	110 2	2○ 2○	-	-	+1○ ○	-	-	-	-	-	-	
B 110	### ○ ○	###	#	+○ ○	12 2	-	+1● ○	-	-	-	-	-	-	
B 31	### ○ ○	#	35 2	13○ 2○	2 2	2 2	+1○ ○	+1	-	+1○ ○	-	-	-	Thoracoplasty
B 94	### ○ ○	19 2	4 2	-	-	2○ 2○	5○ 2○	+1	-	-	-	-	-	Drug changed

All marks from top to bottom mean top SM, middle INH and the lowest PAS.

○ Sensitive.

• Resistant to 1% or more of SM 4 mcg, INH 0.1 mcg, PAS 0.5 mcg.

△ Resistant to 1% or more of SM 10 mcg, INH 0.2 mcg, PAS 1 mcg.

● Resistant to 50% or more of SM 20 mcg, INH 1 mcg, PAS 1 mcg.

そのままで陰性化した。B31は9カ月目1コを集落を生じたが、3者とも感性であつた。この例は2カ月間陰性が続いた後成行を行った。B94は8カ月目陰性であつたが、INH 1 mcg に耐性があつたので、その代りに EB に変更した。

再発例はA群4例、B群2例である(表10)。A70については前述した。A99は10カ月より再発し、SM10 mcg 不完全 INH 1 mcg 完全耐性となり、薬を変更した。A51は8カ月目1コを集落を生じたが、皆感性でその後陰性が続いた。A71は6カ月目より再発し、9月目に退院した。

B68は10カ月目より SM を中止したが、1年目1コを集落を生じ、これは INH 1 mcg に完全耐性で1年後菌再発続き、薬剤を変更した。B72は5カ月目と9カ月目にそれぞれ1コが発育があつたが、ともに3者とも感性であつた。なおB68 以外は6例とも最後まで SM を併用していた。

副作用

ここでは SM を初め毎日使用するか週2回にするかが異なるところで、他の併用剤は同一であるので、聴力低下が最も問題となる。全症例でみると、A群では聴力低下で SM を中止したものが9例ある。SM を中止し

Table 10. Relapse Cases

Patient	Month													
	Before	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12
A 70	### ○ ○	140 2	3 2	-	-	-	60 ○ 2 ○	-	-	-	3 △ 2 ●	18 2		→ Drug changed
A 99	### ○ ○	5 2	1 2	-	-	-	-	-	-	-	140 2	13 ○ 2 ○	6 △ 2 ●	→ Drug changed
A 51	### ○ ○	180 2	2 2	-	-	-	-	-	+1 ○ ○	-	-	-	-	
A 71	### ○ ○	220 2	2 2	-	-	-	96 ● 2 ○	###	###	Discharged				
B 68	### ○ ○	11 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ ● ○	→ Drug changed
B 72	### ○ ○	52 2	9 2	-	-	-	+1	-	-	-	+1 ○ ○	-	-	

* Same patient as the one in Table 9.

Table 11. Frequency of Side Effects

	A	B
Drop of Hearing	9 (7.3%)	3 (2.4%)
Gastro intestinal disturbance	3 (2.5%)	5 (4%)
Liver insufficiency	2 (1.7%)	0
Allergy	8 (6.6%)	10 (8%)
Psychiatric disorder	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Total cases of disorder	23 (18.6%)	20 (16%)
Total number of patients	123	126

た月は1月(2例), 5月, 6月(2例), 7月, 9月, 10月, 12月であった。B群では1月, 8月, 10月の3例であった。もつともわれわれの所では、オーディオメーターでSM使用の早期には4,000サイクル, 20デシベルで、6カ月以上してからは3,000サイクル30デシベルで中止するようにしている。INH, PASについては、両者間に大差なかった。(表11)

再排菌と耐性出現の関係

A群94例中治療開始後4月以内に耐性検査を行った46例中8例に耐性出現した。すなわちSM 4mcgに不完全耐性4例, 10mcg不完全耐性2例の計6例はそのまま陰性化した。SM 20mcg完全耐性の1例は1月陰性の後SMをKMにかえたため、そのままでも陰性が続いたかを確かめることはできなかつた。

B群92例中3月以内の耐性検査は、48例で7例に耐性出現した。SM 4mcg 3例, 10mcg 1例, 20mcg不完全および完全の2例およびPAS 0.5mcg 1例である。これらは全例そのまま陰性化した。

ところが5カ月以上して耐性が生じたものはA群4例で、うちSM 4mcgに耐性の1例はそのまま陰性化した。SM 20mcg完全耐性の1例と、SM 10mcg不

完全およびINH 1mcg完全の1例, SM 4mcg, INH 0.2mcg不完全およびPAS 1mcg完全の1例, 計3例はいずれも菌再発した。

またB群も5カ月以後耐性になった3例は、いずれもINH 1mcgに完全耐性となり、うち2例は再排菌した。

総括ならびに討論

さきにわれわれ¹⁾は、われわれの耐性規準で感性のものは、日本の指針でのそれより3者併用での陰性が明らかに勝れていることを述べた。この時は後向きのものであつたが、今回は空洞があり塗抹陽性例のみをSM毎日3カ月以後週2回(A)と初めから週2回(B)とし、これにINH・PASを併用して経過を観察した。

英国をはじめ欧米では、初め3~6カ月SM毎日法を常用している。しかしSM・INHの2者併用での比較では毎日法が勝れているという発表⁵⁾があるが、3者併用での比較試験は文献では全く見当たらない。ただ最近のホンコンの仕事⁶⁾では、3者併用でSM毎日を6カ月と3カ月では差がないと述べている。

一方、わが国では、1961年国療化研⁷⁾でSM毎日と週2回では差がない。ただFARのみでは明らかに毎日法が勝れていると述べている。また療研⁸⁾でも1964年両者間に差がないと発表した。ともに6カ月までの成績である。

3者併用による菌の陰性化の程度については、IUATで世界21カ国29のセンターからのFAR例のみについて検討した⁹⁾。1年間処方どりの治療(28週間3者毎日、ただし40歳以上は週3回、以後はINH・PASのみ)を行った275例では、1年目2例(0.7%)がなお菌陽性であつたが、そのままの治療で2年目にはともに永続陰性化した。その時の耐性規準は、われわれの耐性規準とほぼ

同一であった。

われわれの成績は、3者併用を6カ月以上行つた全例でも(表5)、1年間行つた例のみでも(表6)、ともにA、B間に全く差が認められなかつた(図2)。またFARのみで見てもMod.のみで見ても、ともにA、B間には全く差がなかつた。ただFARはMod.より陰性化の速度がわずかに劣つていた。(表7,8および図3)

また陰性の期間が3カ月以上続いたものを陰性化とすれば、A群は6カ月以上治療した94例全例、B群は92例中89例が陰性化した。残りの3例は1月(2例)、および2月陰性が続いた後他法に変更されたため、そのまま陰性が続いたか不明であつた。

次にSMの聴力低下作用を全例で見ると、A群は123例中9例(7.3%)、B群は126例中3例(2.4%)であつたが、この点については更に追求したい。

以上を考慮すると、3者併用におけるいわゆる初期強力治療としてのSM毎日、少なくとも菌の陰性化率やその速度に関しては特に勝れているとはいえない。

結 論

1. 国療中野病院に入院した初回または治療15日以内のもので菌塗抹陽性、有空洞例を無作為にSM毎日群(A)と初めから週2回群(B)に割り当て、INH-PASと併用した。

2. われわれの規準での感性のもののみを比較すると、A、B間に菌の陰性化率および速度において全く差は認められなかつた。3カ月以上陰性が続いたものを陰性化とすれば、A群は6カ月以上治療した94例全例、B

群は92例中89例が陰性化した。残りの3例も最後は陰性であつたが、治療法が変わつたため、同じ処方では陰性が3月続いたかを確かめることはできなかつた。

3. 高度進展例でも、中等度進展例でも、A、B間には全く差がなかつた。ただ高度進展例は中等度進展例より陰性化速度がわずかに遅れていた。

4. 聴力低下のためSMを中止したものは、A群7.3%、B群2.4%であつたが、この点は更に症例を集め検討したい。

5. われわれの耐性規準は小川培地でのMICを規準としたもので、ヨーロッパで現在用いられているものにほぼ等しい。多数の勝れた抗結核剤のある今日、できるだけ陰性化率の高い規準を選ぶことが望ましい。

稿を終るに当たり、面倒な耐性検査を一手に引き受けて頂いた斎藤千別技官に深く感謝する。

文 献

- 1) 馬場治賢他: 結核, 47: 353, 1972.
- 2) Canetti, G. et al.: Rev. de la Tub. et Pneumol., 27: 217, 1963.
- 3) 二村久: 衛生検査, 7: 126, 1958.
- 4) 馬場治賢他: 医療, 20: 230, 1966.
- 5) Crofton, J.: Bull. I. U. A. T., 33: 52, 1963.
- 6) B. M. R. C.: Tubercle, 55: 169, 1974.
- 7) 国療化研, 第5次, B.: 日胸, 22: 791, 1963.
- 8) 療研: 日本医事新報, 2111: 10月, 1964.
- 9) Bignall, J. R.: Bull. I. U. A. T., 34: 83, 1964.