

原 著

初回治療に SM 1.0g, SM 0.5g, CPM 1.0g の 3 者併用における比較

—国療化研 17 次 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 51 年 4 月 7 日

COMPARISON OF 1.0 g STREPTOMYCIN, 0.5 g STREPTOMYCIN AND
1.0 g CAPREOMYCIN THREE TIMES A WEEK COMBINED
WITH PAS AND ISONIAZID IN ORIGINAL TREATMENT
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

—Report of the 17th Series of Controlled Trial of Chemotherapy—

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

(Received for publication April 7, 1976)

Previously untreated 312 pulmonary tuberculosis patients were allocated at random to the following three regimens:

- I: SM 1.0 g three times weekly+PAS 10 g daily+Isoniazid 0.3 g daily
- II: SM 0.5 g three times weekly+PAS 10 g daily+Isoniazid 0.3 g daily
- III: CPM (Capreomycin) 1.0 g three times weekly+PAS 10 g daily+Isoniazid 0.3 g daily

103 cases were excluded due to various reasons shown in Table 1, and the remaining 209 cases were evaluated bacteriologically and roentgenographically, while 292 cases were used in the discussion of adverse reactions.

The background factors were presented in Table 5, and the proportion of multiple or multilocular cavity was higher and the amount of bacilli discharge was larger in the Group II than in the other two groups, but the difference was not statistically significant.

The rate of sputum negative conversion in all cases at 6th month was about 95% each in the three groups, while in far advance cases, the rate was 95%, 93%, and 87% respectively. The rate of the appearance of drug resistant bacilli during the course of therapy was 15.2% in Group I, 5.6% in Group II and 10.7% in Group III, and the resistance to SM was lower in Group II than in Group I as demonstrated in Table 4.

No difference was found in the rate of improvement of X ray findings among the three groups.

Frequency of adverse reactions was 21.0% in Group I, 22.3% in Group II and 15.7% in Group III, and the rate of drop out due to adverse reactions was 8.0%, 5.8%, 6.7%, respectively, as shown in Table 6. The incidence of hearing impairment was highest in Group I, next Group

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

II and lowest in Group III.

In conclusion, there is no significant difference in clinical efficacy between 1.0 g SM regimen and 0.5 g SM regimen as far as Japanese patients with average body weight of about 50 kg were concerned and CPM seems to be almost of the same efficacy as of SM. As for hearing impairment, it was the order is highest in 1.0 g SM, next 0.5 g SM and lowest in CPM.

研究目的

肺結核の化学療法は菌陰性化をはじめとした臨床効果を期待するわけであるが、副作用についても十分に考慮しなければならない。使用期間が長期に亘るものが多く、その発現をいかに少なくするかの配慮が必要である。

国際化研第17次研究はSM 1.0g, SM 0.5g, Capreomycin (以下 CPM と略す) 1.0g の1日量の週3日法に PAS 10.0g と INH 0.3g 毎日を併用し、その臨床効果と併せて副作用調査を重点においた研究である。

研究方法及対象

1. 治療方式

第1方式 (I群): SM 1.0g 週3日+PAS 10.0g 毎日+INH 0.3g 毎日

第2方式 (II群): SM 0.5g 週3日+PAS 10.0g 毎日+INH 0.3g 毎日

第3方式 (III群): CPM 1.0g 週3日+PAS 10.0g 毎日+INH 0.3g 毎日

CPM は注射時、局所痛があるため 0.5% 塩酸リドカイン液 4ml で溶解して使用した。

治療期間 6カ月間

2. 対象

共同研究に参加した56施設に昭和48年8月から12月に入院した初回治療患者で入院時塗抹陽性か、はつきりした空洞影を認めたものを研究対象とし封筒法により無作為に前記の3方式のいずれかに割り付けた。

集められた症例数はI群106例、II群110例、III群96例、計312例であつたが103例 (33.0%) を Table 1 の理由によつて効果判定から除外し、I群72例、II群72例、III群65例、計209例について治療効果を比較した。また副作用を調査した症例数はI群100例、II群103例、III群89例、計292例であつた。

3. 症例構成

I群72例、II群72例、III群65例の症例構成は Fig. 1, Table 5のごとくで各群とも男が多く、年齢別ではIII群に40歳以下がやや多く、各群とも61歳以上が20%前後を占めている。NTA 分類ではII群に高度進展例がやや多かつた。多数あるいは多房空洞もII群にやや多かつた。有空洞率はI群、II群、III群の順である。治療開始前の

排菌量はII群、I群、III群の順である。以上を総合するとII群が一番重症例、I群、III群の順になるが、各背景因子とも有意差はなく、比較に適すと考えられる。

4. 検査

胸部X線写真は平面と断層撮影を治療開始前、3カ月後、6カ月後に行ない、喀痰中結核菌の塗抹と培養を治療開始前に連続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少限SM, PAS, INH および CPM について行ない、その他必要な検査、聴力検査は治療前と開始後毎月1回オージオメーターによる検査を、腎機

Fig. 1. Analysis of Background Factors

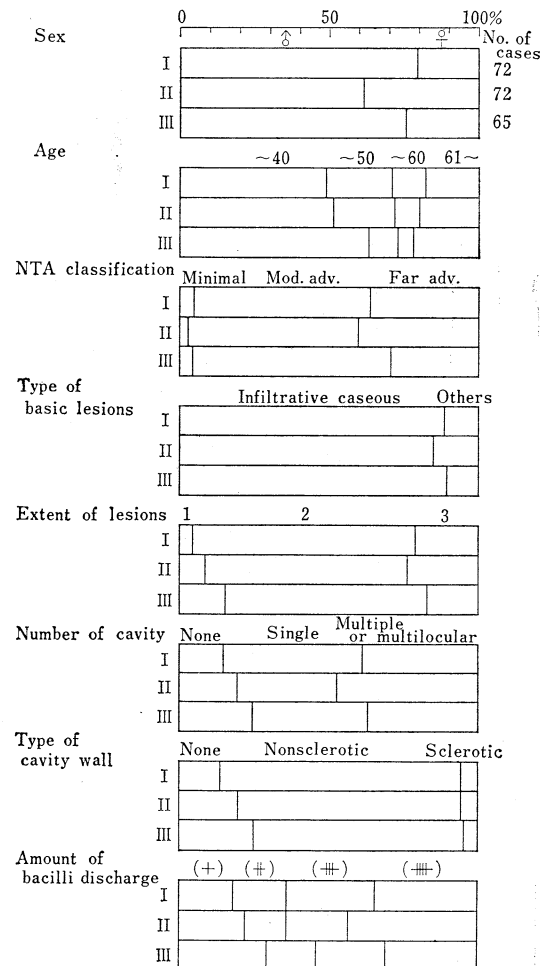


Table 1. Number of Cases Excluded from the Trial Due to Various Causes

(A) Excluded from analysis of clinical efficacy	103
Pretreatment culture negative	58
Primary resistance	7
Retreatment case	1
Non-tuberculous diseases	7
Wrong allocation	3
Complications (Diabetes 7, Silicosis 1)	8
Drop-out before the end of the third month (Adverse reactions 10, Discharged 8, Change of regimen 1)	19
(B) Total number of subjects utilized for analysis of clinical efficacy	209
I	72
II	72
III	65
(C) Total number of subjects utilized for analysis of adverse reactions	292
I	100
II	103
III	89

Table 2. Drop-out Cases

Reasons of drop-out						
Regimen	No. of subjects		Reasons			
			Adverse reactions	Discharge	No efficacy	Others
I	2	2.8%	1	1		
II	4	5.6%	3		1	
III	6	9.2%	4	1		1

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

能検査は治療開始前に行なうこととし、末梢血、肝機能検査などは随時行なうこととし、従来より副作用検査をきめ細かく行なうようにした。集計に当たっては年齢について層別吟味を行なうことにした。

5. 脱落

治療開始後3カ月未満に脱落した例は除外したので、4～6カ月目の脱落はI群2例2.8%、II群4例5.6%、III群6例9.2%でIII群に多かつた。脱落理由と脱落時の病状はTable2のごとくである。培養陽性で脱落した例はI、II群にそれぞれ1例あり、III群にはなかつたから

この脱落による影響はわずかなものと思われる。なお、PAS の服用困難により EB に変更したものが I 群に 4 例（2カ月目 2例, 3カ月目 1例, 5カ月目 1例）、II 群に 1例（4カ月目）、SF に変更したものが III 群に 1例（4カ月目）あつた。II 群に SM の耐性出現のため 1例（4カ月目）と SM アレルギーのため 1例（2カ月目）が KM 1日 1.0g に変更しているが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つた I 群 57例, II 群 59例, III 群 44 例の塗抹陰性化率（移動平均）は 3カ月後で I 群 88.2%, II 群 84.4%, III 群 90.9%, 6カ月後で I 群 96.5%, II 群 95.5%, III 群 98.8%であつた。

培養陰性化率（移動平均）は Table 3, Fig. 2 のごとくである。3カ月後の陰性化率は全例で I 群 81.2%, II 群 79.1%, III 群 83.7%, 6カ月後は I 群 97.6%, II 群 94.1%, III 群 93.2%であつた。培養陰性化が塗抹陰性化より先行した例、すなわち塗抹陽性培養陰性例は I 群に 2例, II 群に 4例, III 群に 5例みられた。

病状別に分けてみると、中等度進展例では 3カ月後で

Table 3. Rate of Sputum Negative Conversion by Culture

		Regimen	Month	0	1	2	3	4	5	6
All cases	I	No. of cases		72	72	72	72	70	70	70
		Negative		0	35	49	59	65	69	68
		Conversion rate (Moving average)		0	41.3	66.7	81.2	91.5	96.8	97.6
	II	No. of cases		72	72	72	72	69	68	68
		Negative		0	36	46	58	63	64	64
		Conversion rate (Moving average)		0	40.9	64.6	79.1	89.3	93.4	94.1
	III	No. of cases		65	65	65	65	60	59	59
		Negative		0	33	47	55	56	55	55
		Conversion rate (Moving average)		0	43.5	70.0	83.7	91.1	93.2	93.2
Far advanced cases	I	No. of cases		26	26	26	26	25	25	25
		Negative		0	8	14	19	21	24	24
		Conversion rate (Moving average)		0	28.9	52.9	71.0	84.0	92.3	95.0
	II	No. of cases		29	29	29	29	29	29	29
		Negative		0	9	12	23	26	27	27
		Conversion rate (Moving average)		0	25.9	48.3	72.4	87.9	92.3	93.1
	III	No. of cases		19	19	19	19	18	18	18
		Negative		0	5	13	14	16	16	15
		Conversion rate (Moving average)		0	29.5	59.2	76.2	85.1	87.5	87.0
Mod. advanced cases	I	No. of cases		42	42	42	42	42	42	42
		Negative		0	25	30	36	41	42	41
		Conversion rate (Moving average)		0	47.6	72.0	85.1	95.2	98.8	98.4
	II	No. of cases		41	41	41	41	38	37	37
		Negative		0	25	33	33	35	35	35
		Conversion rate (Moving average)		0	50.6	75.6	83.5	89.8	94.0	94.6
	III	No. of cases		43	43	43	43	39	38	38
		Negative		0	25	31	38	37	36	37
		Conversion rate (Moving average)		0	47.1	72.7	86.0	93.2	95.4	96.5

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

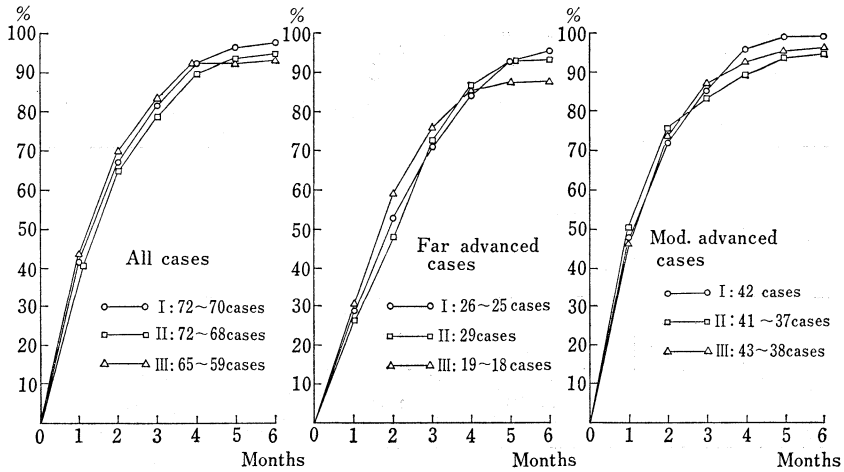


Table 4. Appearance of Drug Resistance

	Regimen			Total
	I	II	III	
Number of case assessed	38	42	34	114
Resistant culture	5 (15.2%)	2 (5.6%)	3 (10.7%)	10 (8.8%)
SM	3	1		4
PAS	1			1
INH			1	1
SM·INH	1	1		2
CPM·INH			2	2

I群85.1%, II群83.5%, III群86.0%, 6ヵ月後でI群98.4%, II群94.6%, III群96.5%, 高度進展例では3ヵ月後でI群71.0%, II群72.4%, III群76.2%, 6ヵ月後でI群95.0%, II群93.1%, III群87.0%であり, III群では4ヵ月以後の伸びがなく, I群, II群, III群の順位の傾向がはつきりしてきたが, 1~6ヵ月のどの時点でも有意差はない。

5ヵ月後, または6ヵ月後に培養陽性例, および治療効果がないために脱落した症例(II群に1例—Table 2)を治療失敗例とするとI群2例2.7%, II群7例9.7%, III群5例7.7%であった。

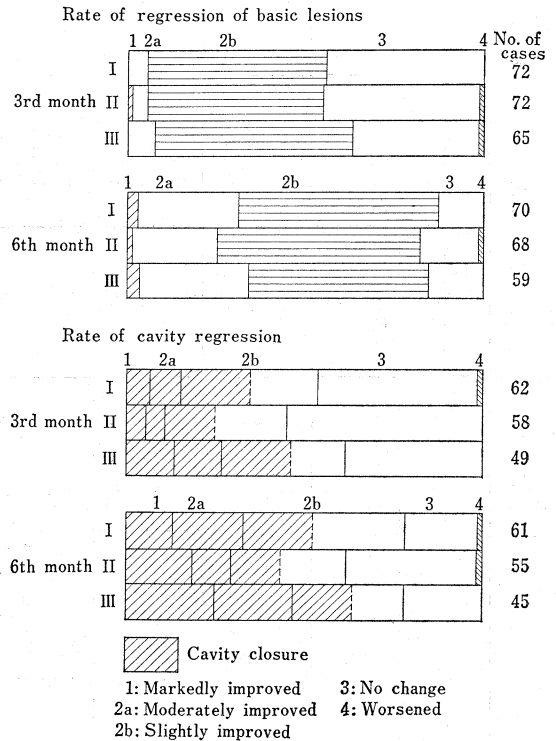
2. 耐性

治療開始後培養陽性例で耐性検査を行なった症例はI群38/42例90.5%, II群42/44例90.5%, III群34/37例91.9%であり, 使用薬に耐性の出現した例はTable 4のごとくI群5例15.2%, II群2例5.6%, III群10.7%であった。SM 0.5g使用のII群でSMの耐性が1.0g使用のI群に比し1/2の出現であったことは注目される。

3. 胸部X線像の変化

学研分類の基本型および空洞の変化はFig.3の通りで

Fig.3. Radiographic Changes



各群の間にほとんど差がない。

基本型で各群とも6ヵ月後で30%に2aすなわち50~90%の陰影消失があった。3すなわち陰影の不変は13~18%にすぎない。空洞は6ヵ月後に各群ともほぼ半数に2a(口)すなわち空洞壁の2mm以下の菲薄化か, 2b(イ)すなわち空洞透亮像の消失を示した。

4. 治療失敗例の検討

I群2例, II群7例, III群5例の治療失敗例の分析結果をTable 5に示した。I群の2例は胸部X線像で中等度進展例と高度進展例であり, ともに治療開始前の排

Table 5. Analysis of Cases with Unfavourable Result

		Regimen						
		I		II		III		
		All cases	Unfavourable cases 2 (%)	All cases	Unfavourable cases 7 (%)	All cases	Unfavourable cases 5 (%)	
Back ground factors before treatment	Age	72		72		65		
		~40	1 (2.8)	37	2 (5.4)	42	2 (4.8)	
		~60	0	21	4 (19.0)	9	3 (33.3)	
		61~	13	1 (7.7)	14	1 (7.1)	0	
	NTA classification	Minimal	0	2	0	0	0	
		Mod. adv.	42	1 (2.4)	41	4 (9.8)	43	2 (4.7)
		Far adv.	26	1 (3.8)	29	3 (10.3)	19	3 (15.8)
	Cavity	None	10	0	14	1 (7.1)	16	1 (6.3)
		None-sclerotic	34	1 (2.9)	24	0	25	0
		Multiple Multilocular Sclerotic	9 15 4	0 1 (6.7) 0	6 24 4	1 (16.7) 2 (8.3) 3 (75.0)	22 15 3	2 (9.1) 1 (6.7) 1 (33.3)
Drug resistance appearing during treatment	Amount of bacilli discharge	26 46	0 2 (4.3)	26 46	2 (7.7) 5 (10.9)	30 35	0 5 (14.3)	
	SM INH PAS SM·INH CPM·INH Not appeared Unknown		1 0 0 1 0 0 0				0 0 0 1 0 5 1	
Cavity closure after 6 months	Amount of bacilli discharge	26 46	0 2 (4.3)	26 46	2 (7.7) 5 (10.9)	30 35	0 5 (14.3)	
	Closed Not closed		0 2		0 6		1 3	

Unfavourable : 1) Culture positive at 5th and 6th months.
2) Drop-out in the last 3 months because of no efficacy.

菌量が多く、1例は2カ月目の早期にSM, INHの2剤耐性を獲得した。1例は2カ月目より菌陰性化した。6カ月目に+₂の排菌があり、これがSMの耐性を獲得し、胸部X線像で空洞は3カ月後にほぼ半分の大きさに縮小したが6カ月後に治療開始前の大きさにもどってしまった。II群の7例の胸部X線像は4例が中等度進展例、3例が高度進展例で1例は多数空洞、2例は多房空洞、3例は硬化壁空洞を認め、いずれの例でも6カ月後に空洞の改善がみられない。全例に治療開始前の排菌量が多く、1例にSM, INHの2剤耐性獲得がみられている。III群の5例は胸部X線像で2例が中等度進展例、3例が高度進展例で、4例に空洞が認められ、2例が多数空洞、1例が多房空洞、1例が硬化壁空洞を有し、3例は空洞の改善がみられない。5例とも治療開始前の排菌量が多く、1例にINH, 1例にCPM, INHの2剤の耐性獲得がみられている。

失敗例全例を検討するに、有空洞11例中1例のみ空洞閉鎖をみるにすぎない。耐性獲得が5例に及んでいる。Kcを除く非硬化壁空洞のKa, KbおよびKdからは失敗例は1例のみである。X線上空洞を認めない浸潤乾酪型から2例の失敗例をみている。なお失敗例に年齢の偏りはなかつた。

5. 副作用

副作用について本研究ではとくに重視して調査を行なった。治療開始前に腎機能障害のあつたものはなかつた。

I群100例, II群103例, III群89例について副作用の調査が可能であつた。副作用のあつた例数はI群21例21.0%, II群23例22.3%, III群14例15.7%であり、そのための投薬中止はI群8例8.0%, II群6例5.8%, III群6例

6.7%であつた。副作用の種類と例数はTable 6に示した。各群の間に有意差はないが、聴力障害はSM半分量のII群がI群の58%の出現率であり、CPM使用のIII群がII群の48%の出現率でしなかつたことは注目される。年齢別に分けて調査したが偏りはなかつた。その他の1例は白血球数が2,700に減少した顆粒白血球減少症であつた。

考案および総括

肺結核の化学療法はSMの出現にはじまり、RFPの登場までその進歩はめざましく、わが国では国療化研、療研、日結研などの全国的な共同研究組織によつて各種併用方式についての対照試験が行なわれており、個々の薬剤の効果のおよその序列を知ることができる。すなわち、INH, RFP, SMが最も強力で、KM, EB, CPM, THがこれに次ぎ、このあとにPAS, PZA, CS, VM, EVM, Tb₁が続くようである。

初回治療にはSM, INH, PASの一次薬の使用、これで失敗した例に強力な二次薬の導入がほぼ定着している。最近、重症例には初回よりRFP, EBを積極的に使用する強化療法、あるいは強力な薬剤の組合せによる短期強化療法の試みも行なわれている。

一方、抗結核剤の副作用についての関心も高まつており、どのようにして副作用をなくするか、少なくするかの研究もより重要になつてきている。

今回の第17次国療化研の研究計画はSMの1日量1.0gと0.5gとCPM1.0g使用の効果と副作用の比較を目的とした。

SM1日量1.0gと0.75gの毎日法を比較した亀田¹⁾の報告によれば治療効果はおちなくて、副作用は1/3に減らすことができたとしている。そこで、われわれは0.5gではどうかと考えた。体重の小さい日本人では十分ではないかとの意見もあるが、週2日法ではその効果が危惧されるので0.75g週2日法に匹敵する週3日法とした。CPMを導入した理由はかつて国療化研10次研究²⁾でKMに比し聴力障害が少なかつたことを観察していることとした。それとわが国でCPMを初回治療に使用した研究は日結研³⁾の成績のみで他にないからである。再治療の研究は国療化研²⁾、日結研⁴⁾、全自病協結核部会⁵⁾などの報告がある。

本研究の成績は症例構成ではII群で多数、多房空洞がやや多く、治療開始前の排菌量も多かつたが有意差はなく、比較しうる条件をもつものとする。菌陰性化率で高度進展例でI群が優れており、II群、III群と低下の傾向がみえたが3群の間で1~6カ月のどの時点でも有意差はなかつた。各群に少数ながら塗抹陽性培養陰性例がみられた。耐性の出現はI群に多く、II群、III群の順になり、I群とII群のSM耐性出現比が2:1であり、偶然

Table 6. Adverse Reactions

	Regimen			Total
	I	II	III	
Number of cases	100	103	89	292
SM(CPM) allergy	4(2)	3(2)	1(1)	8(5)
PAS allergy	3	2	1(1)	6(1)
Hearing impairment or tinnitus	10(3)	6(2)	3	19(5)
Vertigo	1(1)	0	1	2(1)
Headache	0	1	0	1
Hypoesthesia	0	1	0	1
Gastrointestinal disturbances	2(1)	6(1)	4(2)	12(4)
Liver insufficiency	1(1)	4(1)	3(1)	8(3)
Others	0	0	1(1)	1(1)
Total	21(8)	23(6)	14(6)	58(20)
%	21.0	22.3	15.7	19.9

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

かも知れぬが使用量と比例した。I群は治療終了時に培養陽性例の一番少ない群であるが、耐性獲得は最も高率であり、治療失敗例の2例はともに耐性を獲得していた。

胸部X線像の経過は各群の間に差がなく、順調な経過を示した。III群に空洞の消失、閉鎖、空洞壁の菲薄化がやや多かつた。

治療失敗例は胸部X線像で多数、多房空洞、硬化壁空洞をもつものに多く、治療開始前の排菌量が多く、耐性獲得も多かつた。

副作用は本研究の重点目標であり、特に聴力障害の出現に注目した。出現数は少なく、年齢に偏りはなかつたが、SM 0.5g使用のII群が1.0g使用のI群に比し、その約6割、更にCPM 1.0gのIII群はII群に比しその半分以下にしか起こっていないのは注目される。Johnston⁶⁾はSMの使用量を減らすことにより副作用を1/5に減らしたと報告しているが、われわれの研究はこれには及ばないが所期の目的を達したといえよう。更にCPMはKMより聴力障害が少ないことは国療化研で以前に観察しているが、SM 0.5gより少なかつたことは大いに注目してよいと思う。

CPMはSM 0.5gにはほぼ匹敵する効果を得た。KMと交叉耐性があること、注射時の局所痛が強いことなどから、どちらかといえば初回治療だけでなく、再治療でも使用範囲の狭い薬剤のようにみられていたが、今回の研究では使用法を改良したことにもよるが、途中脱落例も少なく、十分初回治療に使用しうる薬剤であると思われる。

結 語

SM (1日量1.0g, 0.5g)とCPM 1日量1.0gの週3

日法とPAS+INHの標準量毎日の3剤併用の初回治療の効果と副作用を比較したが、各方式の間に臨床効果で有意差がなく、少なくとも日本人の場合はSMの1日量を減量しうる可能性を示唆している。CPMの効果はSMに幾分劣るようである。

副作用調査では聴力障害はCPMが少なく、SM 0.5g, SM 1.0gの順になつた。

付記：本研究の集計解析は国療東京病院浦上栄一が行ない、その大要は第50回日本結核病学会総会で発表した。

下記の国療56施設の方々の熱心なご協力に感謝する。

札幌南、道北、小樽、函館、青森、盛岡、宮城、秋田、晴嵐荘、栃木、宇都宮、大日向、東埼玉、千葉東、村松、東長野、寿、山梨清楽荘、北潟臨湖園、中部、高山、明星、近畿中央、刀根山、神戸、加古川、西奈良、岡山、津山、広島、畑賀、賀茂、山陽荘、柳井、松江、徳島、愛媛、高知、福岡東、赤坂、東佐賀、長崎、豊福園、戸馳、二豊荘、西別府、宮崎、日南、金武保養園。

Capreomycin およびその溶解液は塩野義製薬株式会社から提供された。

文 献

- 1) 亀田和彦：結核，49：387，1974.
- 2) 国療化研：最新医学，23：2400，1968.
- 3) 日結研：最新医学，21：164，1966.
- 4) 日結研：最新医学，23：2393，1968.
- 5) 全自病協結核部会：結核，44：109，1969.
- 6) Johnston, R.N. et al.: Brit. Med. Jour., 1：1676，1964.