

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2報)—

馬場治賢・吾妻洋

国立療養所中野病院

受付 昭和52年5月11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 2)—

Harukata BABA* and Yo AZUMA

(Received for publication May 11, 1977)

Following the previous report, we studied the possible difference in the conversion rate and the speed of conversion between SM daily (A) and twice weekly (B) groups treated with the combined regimen of SM 1.0 g, INH 0.6 g and PAS 10.0 g. The difference from the previous study was the dose of INH (0.6 instead of 0.3 g in the previous study) and the SM sulfate instead of DHSM.

The patients were chosen from those admitted to the National Nakano Chest Hospital during the period from November 1971 to April 1974. All of them had cavity and were smear positive for tubercle bacilli in their sputum. They had not been treated or else treated previously only for less than 15 days.

These patients were allocated at random to these two groups. Drug sensitivity tests were done by Canetti's proportion method. A strain was defined as sensitive if a growth on media containing either of SM 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and PAS 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was less than 1% of the growth on the control.

Exclusion and dropout cases were more in number compared with the previous study, and this was due to the increase in the number of resistant cases to SM (especially to 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and cases showing side-effects to SM (Table 2 and 11).

Background factors were almost the same between the two groups (Fig. 1).

Among cases treated throughout one year (Fig. 2), there was no significant difference in the conversion rate and the speed of conversion between groups A and B; that is, 56 cases converted to negative among 57 cases of group A and all cases converted among 61 cases of group B. Only one exceptional case of group A was a peculiar one who was sensitive at the start of chemotherapy but during the course of treatment with SM, INH and PAS, it suddenly became resistant to all drugs, not only to SM, INH and PAS but also to RFP, EB, TH, CS, etc. (Table 5). This strain was niacin positive and could not grow on PNB culture media which means that the bacilli were human type.

In other words, there were no significant difference in the conversion rate and the speed

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

of conversion by the interval of SM administration (daily or twice weekly) and between the dose of INH (0.6 g or 0.3 g).

Most of the cases converted to negative within 6 months from the beginning of the tripple regimen. Cases converted after six months were illustrated in Table 7.

It is worth while to mention that there was no bacillary relapse during the course of treatment at least for one year.

The incidence of hearing impairment was less in this study treated by SM sulfate than the previous one treated with DHSM; that is, 3.7% in group A and 0.7% in group B. Its grade was slight and no one had a trouble in daily conversation. However, there were quite a number of patients who lost the feeling of equilibrium and had allergic reactions (Table 11).

第1報¹⁾では SM・INH・PAS の併用例において初め SM 毎日3カ月以後週2回と初めから週2回との比較を行ない、3者ともわれわれの規準の感性例では菌の陰性化率、その速度および再発率に全く差がないことを述べた。その際 INH は全例 0.3 g であつた。今回は INH を全例に 0.6 g とした SM は従来の複合の代りに硫酸 SM とした。ただし耐性検査用には1972年2月8日までは DHSM を用いた。第1報の場合と比較し菌の陰性化率その速度、再発率および副作用において優劣があるかをみるのが目的である。

研究方法

1971年11月から1974年4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) とともに INH 0.6 g, PAS 10 g 併用の2群とし前回と同様初回または準初回 (既往に14日以内の化療あるもの) で塗抹陽性、X線上空洞の確認された例を乱数表に従つて無作為に割り当てそれぞれ140例宛を得た。全例初めは入院させ、薬剤服用の重要性を認識させるととも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 PAS 服用の困難な少数例には朝夕2回に分服させた。それでも服用できぬものはその大部分を EB に変えたが、その場合変更後は脱落例として取り扱つた。しかし例え1剤あるいはそれ以上を止めても他の薬剤を用いぬ場合は統計にいれ

た。

化療開始当日 X線写真をとり空洞の大きさは断層写真で空洞内径の長径と短径を加えて2分したものとした。なお多数空洞があつても融合して1個となつている場合以外は最大空洞1個のみを考慮し、その他は無視した。

結核菌は化療開始前は3回、開始後は3カ月間は毎週1回計13回、以後は毎月1回検査した。膿痰がなくなつたものは胃液によつた。化療前の痰で全例に耐性検査を行なつた。その詳細は第1報のとおりで、Proportion method 1% 小川培地、コルク栓によつた。またわれわれの感性は今回も SM 4 $\mu\text{g/ml}$, INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$, PAS 0.5 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ対照の0.9% 以下のものとした。

SM 毎日群で副作用のため SM 毎日を3カ月間使用できなかつたものが7例あつた。すなわち1カ月半5例、2カ月半1例、2カ月25日目にショックを起こした1例計7例である。最後の例はその後 SM を中止し INH・PAS のみとしたが、残りは週2回とした。

SM の全使用期間は A, B 間に大差なく、6カ月以内のものはA群8例 (14%), B群7例 (11.5%) であつた。また INH は全期間 0.6 g の積りであつたが、大部分は主治医への連絡不充分のため、一部は副作用のため 0.3 g に変えたものが少なくなかつた。しかし 0.6 g を使用した期間が6カ月以内のものは、A群7例 (12%), B群6例 (9.8%) でその他は6カ月以上であつたが両群間に大差なかつた (表1)。

Table 1. Duration of Treatment with SM and INH 0.6 g

Duration of treatment		~3months	~6	~9	~12	12months~	Total
SM	A	1	7	1	24	24	57
	B	1	6	17	26	11	61
* INH 0.6 g	A	3	4	4	16	30	57
	B	3	3	4	8	43	61

* INH was prescribed to be used 0.6 g throughout treatment but it was decreased to 0.3 g after the months cited above without special reason or by side-effects. For example, 3 cases of Group A took INH 0.6 g up to the third month and there after the dose was decreased to 0.3 g, et al.

Table 2. Excluded and Dropout Cases

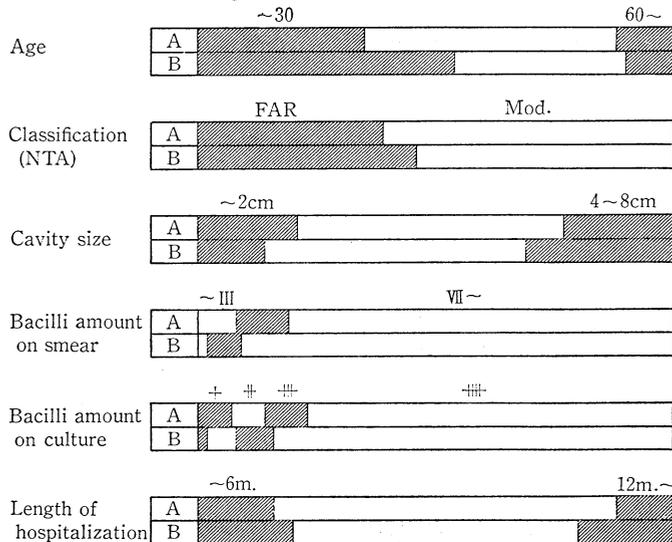
		A	B
Total cases		140	140
Dropout cases after 6 months of treatment		19	13
Utilized only for the evaluation of adverse reactions	Atypical mycobacteria	4	1
	Not cultured	1	0
	Smear - culture +	0	1
	Smear + culture -	0	1
	Death before 3 months treatment	2	1
	Discharged before 5 months treatment (impossible to pursue)	2	4
	Abdominal operation	1	0
	Drug stopped due to side-effect before 4 months treatment	6	11
	Sputum test not done after 3 months	1	0
	INH 0.3 g from the beginning	1	1
	Retreatment cases	1	2
Resistant cases	46	44	
Total		84	79

Table 3. Result of Sensitivity Test

Number of patients	Sensitive*	Resistant			
		Total	1 drug	2 drugs	3 drugs
A 134	88	46	36	5	5
B 136	92	44	34	7	3
Total	180	90			

* A strain was defined as sensitive if a growth on media containing either of SM 4 µg/ml, INH 0.1 µg/ml and PAS 0.5 µg/ml was less than 1% of the growth on the control. One third of resistant cases was resistant only to SM 4 µg/ml.

Fig. 1. Background Factors



除外例 (表2) はA群65例, B群66例であるが更に6ヵ月以後に退院のため追求不能のものあるいは副作用または耐性出現のため薬剤を変更したものがA群19例, B群13例である。この多数の除外例は耐性例殊にSM

4 µg/ml への耐性例のため、全症例の約1/3が耐性例であつた(表3)。このことについては後述および別報で詳述する積りであるが、主として耐性検査用のDHSMが硫酸SMに変更されたのである。

背景因子

1年間同一薬剤で治療した例のみについて述べる(図1)。両者間に大差ないが、強いていえばB群が多少空洞が大きく菌の多い例が多かった。

成績

6カ月以上同一薬剤で治療した全例(脱落例も含めて)と1年以上同一薬剤で治療した例について別々に陰性化率を求めた。菌の陰性化とは連続3カ月以上培養陰性が続いたものとした。すなわち初めの3カ月間13回の検査のうち13回目に1回菌が培養陽性であっても3カ月間は陰性化しないものとした。

6カ月以上同一処方での治療全例(表4)では、A群75例中74例は陰性化した。表には同一の治療を続けた各月の症例数と、各月の新たに陰性化した数を示した。陰性化しなかった1例(表5)はSM 毎日を17日使用

後めまい高度のため週2回とした例であるが、5カ月までは菌が著減、6カ月目冊となり、今まで感性であったSM, INH, PASに耐性が生じたのみならず、今まで未使用のRFP, EB, 更にTH, CSにも耐性となつた例である。そのときの菌はナイアシン陽性、PNB培地には陰性(検査日を異にし、異なつた痰で3回検査したが常に同一成績)で人型菌に違いないが、治療開始前は全く感性であったことが確認されていたのに何故に未使用のRFPやEB, 更にTHやCSにまで耐性が出現したか理解し難い例である。6カ月目の菌の耐性がわかつたときには入院時の菌は失われていたので、耐性の菌と入院時の菌が同一の菌種であるかを決定しうる可能性のある唯一の方法、すなわち phage typing が行なえなかつたことは極めて残念であった。この間本人は入院中であり、またSM, INH, PAS以外の抗結核剤の無断使用の有無を何回も本人に尋ねたが全く使用しないとの返事であった。この例はRFP, EB等の耐性成績のまだわからぬ

Table 4. Number of Observed Patients and Newly Converted Patients at Each Month

Months	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total	
A	Observed cases	75	75	75	75	75	74	72	67	65	62	58	57	74
	Converted cases	10	10	31	11	7	3	2	0	0	0	0	0	
B	Observed cases	74	74	74	74	74	74	72	69	66	64	62	61	73
	Converted cases	10	8	28	19	5	0	2	1	0	0	0	0	

Notice : Conversion means the consecutive negativity on culture for 3 months or more.

Table 5. One Exceptional Case (A-97)

Months	Pre-treat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Drugs used	SM											
	INH												
	PAS												
	RFP												
	EB												
Bacilli(Culture)	冊	冊	-	$\frac{2}{2}$	$\frac{40}{2}$	$\frac{20}{2}$	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
Drug resistance	SM	○			•			△*	●**				
	INH	○			○			●	●				
	PAS	○			○			△	●				
	RFP	○						●	●	●	●	●	●
	EB	○						△	●	●	●	●	●
	TH	○							●				
	CS	○							●				

○ Sensitive

• Resistance (a) : showing 1% or more growth on SM 4 µg/ml, INH 0.1 µg/ml, PAS 0.5 µg/ml, 50% or more growth on RFP 10 µg/ml, 10% or more growth on TH 10 µg/ml, 30% or more growth on CS 20 µg/ml.

△ Resistance (b) : showing 1% or more growth on SM 10 µg/ml, INH 0.2 µg/ml, PAS 1 µg/ml, EB 3 µg/ml, RFP 50 µg/ml, TH 20 µg/ml, CS 30 µg/ml.

● Resistance (c) : showing 50% or more growth on SM 20 µg/ml, INH 1 µg/ml, EB 5 µg/ml, RFP 50 µg/ml, TH 20 µg/ml, CS 30 µg/ml.

* One month prior to onset of treatment with RFP · EB

** 7 days after onset of treatment with RFP · EB

Table 6. Conversion Rate on Culture of Cases treated with the same regimen throughout one year

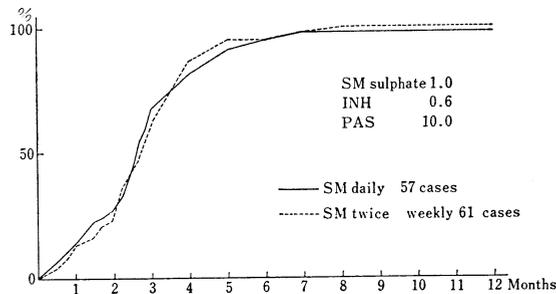
Months		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A (57) (Cases)	Converted cases	8	15	39	47	52	54	56	56	56	56	56	56
	Conversion rate	14	26	68	82	91	95	98	98	98	98	98	98
B (61)	Converted cases	8	14	37	53	58	58	60	61	61	61	61	61
	Conversion rate	13	23	61	87	95	95	98	100	100	100	100	100

Table 7. Cases Converted after the Six Months Treatment

Months	Pre-treat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A 29	⊙ ⊙ [*] ⊙	$\frac{70}{2}$	$\frac{270}{2}$	$\frac{33}{2}$	$\frac{4}{2}$	—	$\frac{1}{2}$ ⊙ ^{**} ⊙ ⊙	—	—	—	—	—	—
A 93	⊙ ⊙ ⊙	$\frac{4}{2}$	$\frac{57}{2}$	$\frac{2}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	—	—	$\frac{2}{2}$	—	—	—	—	—	—
B 44	⊙ ⊙ ⊙	⊙	$\frac{250}{2}$	$\frac{5}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	—	$\frac{7}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	$\frac{1}{2}$	—	—	—	—	—	—
B 114	⊙ ⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙ ⊙	$\frac{130}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	$\frac{210}{2}$	$\frac{3}{2}$	$\frac{2}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	—	—	—	—	—
B 99	⊙ ⊙ ⊙	⊙	⊙	⊙ ⊙ ⊙	$\frac{300}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	$\frac{82}{2}$	$\frac{4}{2}$ ⊙ ⊙ ⊙	$\frac{1}{2}$	—	—	—	—	—

Notice: * Partial resistance to SM 4 µg/ml by direct method.
** Indirect method.

Fig. 2. Comparison between SM Daily and Twice Weekly Treatment in the Regimen of SM, INH and PAS
—All cases treated with the same regimen throughout one year—



7カ月目に RFP・EB に変えたが菌は常に陽性であった。おそらく薬剤を変えなくても陰性化は望めないと判断されたので同一治療を1年間続けた群に入れた。

またB群74例中73例は陰性化した。1例は5カ月目陰性、6カ月目+でこのときの耐性はSM 4 µg/ml には耐性であったが、10 µg/ml には感性、INH 0.1 µg/ml, PAS 0.5 µg/ml にも感性であった。しかしそのときPASに副作用生じEBに変えたので、7カ月以後は常に陰性であったが、7カ月以後は脱落例として取り扱った。

1年以上同一処方治療した例では (表 6, 図 2) A

群55例中54例は陰性化した。残りの1例は前述の特殊例である(表 5)。B群61例は全例陰性化した。A群とB群の陰性化率ならびにその速度はほとんど一致している。強いといえばA群は12週、13週のあたりがわずかに早く陰性化し、4カ月、5カ月目の所でB群の陰性化がやや多い。

なお両群とも大部分は6カ月以内に陰性となったが、7カ月以後陰性となったものは(表 7) A群2例、B群3例である。

7カ月以後に陰性化した例の検討(表 7)

Table 8. Comparison between SM Daily and Twice Weekly Regimens among Cases Resistant Only to SM 4 µg/ml

Months		1	2*	3	4	5	6	7**	8	9	10	11	12
A (21 cases)	Converted cases	2	6	15	19	21	21	21	21	21	21	21	21
	%	9.5	28.5	72	90	100	100	100	100	100	100	100	100
B (20 cases)	Converted cases	5	9	14	17	17	17	18	18	18	18	18	18
	%	25	45	70	85	85	85	90	90	90	90	90	90

Notice : *, ** No significant difference between A and B.

Table 9. Classification and Cavity Size of the Cases Shown in Table 8

	Classification		Cavity size				
	Mod	FAR	~2 cm	~4 cm	~6 cm	~8 cm	8 cm~
A	8	13	3	8	8	1	1
B	11	9	5	10	5	0	0

Table 10. The Bacillary Course of 2 Cases of B Group Failed to Convert by the Treatment

Months	Pre-treat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
B 80	⊗ ○	⊗	⊕	$\frac{4}{2}$ ⊗ ○	—	—	⊕ ● △	⊗	⊗	⊗	Drug changed		
B 86	⊗ ○	⊗	⊕	$\frac{24}{2}$ ⊗ ○	—	—	$\frac{93}{2}$ ● ○	⊕	⊕	⊕ ● △	Drug changed		

Notes : ○, △, ●, were the same to notes in Table 5.

A群2例, B群3例である。A29は治療直前直接法でSM 4 µg/ml に4%であつたが, 6カ月目の菌は間接法で感性であつたので感性群にいられた。一般に陰性化する直前の菌またはその1回前の菌は3者とも感性であつた。特筆すべきことはこの回の例では陰性化例からの再発は治療中の1年内には1例もなかつたことである。

SM 4 µg/ml 耐性例について

A群134例(非定型4例, 9日目に退院し追求不能1例, 再治療1例計6例を除外した残り)中全耐性例は46例(35%)であるが, このうちSM 4 µg/ml のみに耐性あるものは26例(20%)である。うち1カ月以内に副作用のため薬を変更したり, 退院して不明の計5例を除いた21例は全例陰性化した(表8)。

B群136例(非定型1例, 培養陰性1例, 再治療2例計4例を除外した残り)中全耐性例は44例(32%)であるが, このうちSM 4 µg/ml のみに耐性のもは24例(18%)である。

このうちINHを初めから0.3gとした2例, 3カ月で退院しその後追求不能の1例, 4カ月でPAS服用不能で薬を変更した1例計4例を除外すると(これらは退院または薬を変える前に全例陰性となつていた), 20例中18例は陰性化した, 2例は9カ月たつても陰性化せず, いずれもINH, PASともに耐性になつていた。1例は

RFP・EBに変えて陰性化した, 他の1例はそれでも陰性化せずRFP, EBにも耐性となり切除で初めて陰性化した(表8)。

両群の陰性化速度をみるとB群が早いように見えるが(統計的には有意差なし), 結局は陰性化せぬものがB群に2例あつた。また両群の病型と空洞の大きさだけからみると(表9), B群が全体として軽いものが多かつた。B群の9カ月まで陰性化しなかつた2例は(表10)ともに規定通りの3者を確実に9カ月まで使用していたもので, 菌は初め徐々に減少し4カ月と5カ月目は陰性であつたが, 以後ともに増加したもので菌が増加し始めたとき, まずINHが高度の耐性となり, PASもそれに続いて耐性となつている。

すなわちSM 4 µg/ml に耐性ある例のみでの比較では例数は少ないが, SM毎日群は病状が比較的重いにかかわらず全例陰性化しているのに, 週2回群では陰性化しないものがあつた。もつとも有意差はなかつたので, この点のもつと例数を集めてみなければ確実なことは何もいえなかつた。

副作用(表11)

第1報と異なる点はINHを全例に0.6gとしたこと, およびSMを全例硫酸SMに変えたことである。ここでは1年以内に起こつた副作用のみを示した。全体で

Table 11. Frequency of Side-Effects

	A	B
Drop of hearing	5	1
Singing in the ears	2	3
Dizziness	7	0
Headache	1	0
SM shock	1	0
Abscess at the injection's spot	1	0
Allergy	20	23
Liver insufficiency	2	3
Numbness in hands and legs	3	3
Gastro-intestinal disturbances	14	10
Psychiatric disorder	0	1
Total cases of disorder	56	44
Total number of patients	140	140

みると第1報に比し副作用が格段に多い点が目立っている。

聴力低下のためSMを中止したものはA群140例中5例(3.6%)で、SMを中止した月は1カ月半、2カ月、3カ月(2例)および9カ月目である。またB群では140例中1例(0.7%)、6カ月目であった。もつとも聴力低下とは前報で報告した通りSMの使用早期のものでは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デシベルで中止しているので日常会話に差支えるものは1例もなかった。

そのほかA群では耳鳴り2例(2カ月半、7カ月)めまい7例(1カ月半2例、2カ月2例、2カ月半2例、4カ月1例)、ショック1例(2カ月25日目)、頭重1例、注射部位の化膿1例であったが、B群にはこれらは全くなかった。

発熱、発疹等アレルギーと思われるものがA群20例、B群23例あつたがSM注射後2、3時間以内のものが少なく、また間欠注射のときはそのときのみ起こつたのでこれらはSMのためと思われた。

手足のしびれは両群とも3例でこれはINH 0.6gのためと思われた。

また胃腸障害も多かつたがこれもPASのみのためというよりINHの大量があるいは多少影響していたかもしれない。PASを止めると同時にINHも0.3gに減らしていたのではつきりした結論は得られなかつた。

総括ならびに討論

今回は前回にひき続きSM・INH・PASの3者併用の場合INHを全例0.6gにして初めSM毎日3カ月と初めから週2回の比較を行なつた。ところが今回たまたま国の方針としてSMが硫酸SMに変更されたため前回と全く同じ条件でなくなつた。最も大きな変化は硫酸

SMによる副作用(難聴は確かに減つたが平衡感覚の障害とアレルギー反応の激増)とSM 4 $\mu\text{g/ml}$ 耐性の増加である。このため除外例が激増した。しかし前回と同じ耐性度で比較するためSM 4 $\mu\text{g/ml}$ 、INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、PAS 0.5 $\mu\text{g/ml}$ に対照の1%以下を感性として、このような症例のみの比較を行なつたところ、今回もSM毎日群と週2回群の間には菌の培養陰性化速度およびその率に全く差がなかつたのみならず、前回のINH 0.3gとした両群とも全く差がなかつた。すなわちSMを初め毎日にしようとして初めから間欠にしようとする、あるいはINHを0.6gにしようとして0.3gにしようとして全く差がなかつた。しかしSM 4 $\mu\text{g/ml}$ に耐性、10 $\mu\text{g/ml}$ に感性群では(INHは0.1 $\mu\text{g/ml}$ にまたPASは0.5 $\mu\text{g/ml}$ に感性)、SM毎日群では重症例が多かつたにかかわらず21例全例陰性化したが、週2回群では20例中2例陰性化しなかつた。もつとも推計学的には有意差はなかつたのもつとも多数例で検討する必要があるがSMに低耐性がある場合にはSMを毎日用いたほうがより優れた効果を表すことは当然のようにも思われる。

今回の症例で特に注目すべき点は一旦陰性化した例からの1年以内の治療中の再排菌が1例もなかつた点で、これはINHを0.6gにしたためではなからうか。

元来INHの大量療法についてはMiddle-brookら²³⁾の発見、すなわちINH高耐性菌はモルモットに対する毒力が低下している。INHを大量に与えると一気に高耐性になるという2つの事実をもととして一時多くの人びとの追試が行なわれたが、Biehl⁴⁾、Mount⁵⁾、Harris⁶⁾、砂原⁷⁾らの業績でみられるとおり菌の培養陰性化率およびその速度には少量と大量間に差がないことがわかつた。われわれの例でも前述した通りINH 0.3gと0.6gとの間に全く差がなかつた。ただINHの大量が菌の再排菌に影響するという報告は見当たらない。

一体再排菌はいかなる理由によるものであろうか。治療で菌が完全に殺されなかつたためであることには間違いないが、これは菌が薬剤の到達しえない場所に存在していたためか、あるいは化療ではもともと菌は全滅しないもので一般には宿主の免疫の力で残つた少数菌が殺されるものであろうか。耐性が全く生じないで再排菌した場合は前者でありうるが(persistentの菌といわれている)、耐性が一部の薬剤に対してでも生じている場合は病巣部で薬剤の選択が行なわれたことを意味し少なくとも薬剤と接触していたことを示すものである。いずれにしても再排菌が起こらぬ治療法が必要であり、少なくとも治療の初めにはINH大量を試みる価値がありそうである。

SMの聴力低下については従来の複合から硫酸SMに変わつてから明らかに減少した。すなわち前回の毎日群では120例中9例(7.5%)、週2回群では122例中3例(2.4

%)で、今回は134例中5例(3.7%)、週2回群では136例中1例(0.73%)であった。

しかし耳鳴り、めまい、頭重等は今回がはるかに多い。また発熱、発疹等のアレルギー反応も今回がはるかに多く、そのためSMを中止または毎日を週2回にすることが多かった。

結 論

1. 国療中野病院に入院した初回または化療14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. この際INHは前回は一律に0.3gとしたが今回は全例0.6gとした。

3. 耐性規準は前回と同様SM 4 $\mu\text{g/ml}$ 、INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、PAS 0.5 $\mu\text{g/ml}$ に対照の1%以下を感性とした。3カ月以上培養陰性が続いたものを陰性化とすれば、A、B間に菌の培養陰性化率ならびにその速度において全く差が認められなかつた。のみならずINHを0.3gとした前回の場合と比較しても全く差がなかつた。すなわちA群は57例中56例、B群は61例全例陰性化した。A群の陰性化しなかつた1例は極めてまれな特異例であつた。

4. 3者のうちSM 4 $\mu\text{g/ml}$ にのみ耐性のあつた例だけの比較ではSM毎日群では21例全例陰性化した

週2回群では20例中2例は陰性化しなかつた。しかし推計学的には有意差はなかつた。

5. 聴力低下のためSMを中止したものはA群5例(4%)、B群1例(0.7%)で複合の場合より少なくまた毎日のほうが週2回より多かつた。

6. 硫酸SMは聴力低下の点では優れていたが、平衡感覚障害、アレルギー反応等の副作用が多かつた。

7. 硫酸SMでの耐性検査ではDHSMでのそれに比し4 $\mu\text{g/ml}$ に対する耐性例が激増した。

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齊藤千別技官に深く感謝する。

文 献

- 1) 馬場治賢他：結核，50：191，1975.
- 2) Middle-brook et al.: Amer. Rev. Tuberc., 69 : 471, 1954.
- 3) Middle-brook et al.: Amer. Rev. Tuberc., 70 : 852, 1955.
- 4) Biehl, J.P.: 16th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis VA Army Navy 1956.
- 5) Mount and Ferebee: Amer. Rev. Tuberc., 70 : 521. 1954.
- 6) Harris, H.W.: VA 20th Confer., p35, 1961.
- 7) Sunahara, S.: Tubercle, 49 : 170, 1968.