

## 原 著

未治療肺結核に対する強化化学療法に関する研究  
 —SM・INH・RFP 併用術式と SM・INH・EB 併用術式との比較検討—

前 川 暢 夫・久 世 文 幸

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

稲 葉 宣 雄

大 阪 赤 十 字 病 院

大 井 豊

高 槻 赤 十 字 病 院

山 田 栄 一

福 井 赤 十 字 病 院

安 淵 義 男

国 立 療 養 所 比 良 病 院

受付 昭和 52 年 1 月 13 日

A STUDY ON THE INTENSIVE CHEMOTHERAPY FOR  
 PREVIOUSLY UNTREATED PULMONARY TUBERCULOSIS

—Comparison of Two Regimens, SM・INH・RFP and SM・INH・EB—

Nobuo MAEKAWA\*, Fumiyuki KUZE, Nobuo INABA, Yutaka OHI,  
 Eiichi YAMADA and Yoshio YASUBUCHI

(Received for publication January 13, 1977)

The results at 6 months of a controlled trial of two regimens are presented. Adults with newly-diagnosed sputum-positive pulmonary tuberculosis were treated in hospital for 6 months.

They were submitted from 4 chest clinics and were allocated at random to:—

- A. SM 1 g daily for 3 months, followed by SM 1 g biweekly+INH 0.6 g daily+RFP 0.45 g daily
- B. SM 1 g daily for 3 months, followed by SM 1 g biweekly+INH 0.6 g daily+EB 15 mg/kg daily

A total of 50 patients was admitted to the study. Of these, 44 (26 in regimen A, 18 in regimen B) patients were included in a main comparison, even if they had had changes or interruptions of chemotherapy due to drug toxicity or other reasons. In the remaining 6 patients, there were 3 early discharges and 3 bacteriologically negative cases.

At 6 months, none of the patients in regimen A had an unfavorable bacteriological response.

\* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

On the contrary, 5 patients in regimen B showed culturable tubercle bacilli in their sputum off and on after 12 weeks' chemotherapy, even if in some of the cases the original regimen was changed to the presumably more potent regimens.

As for the rapidity of the sputum conversion to negative, regimen A showed 73% negative conversion at 4 weeks, though regimen B showed only 44%.

Although the courses of X-ray findings had no significant differences between these two regimens, the rapidity of the negative conversion of the sputum on culture as well as overall favorable bacteriological response of regimen A suggest its superiority to regimen B.

The adverse reaction of daily 1g SM was not trivial in its frequency. In case of daily use, the dose less than 1g will be more suitable.

## 緒 言

抗結核薬 Rifampicin (以下 RFP) の導入によつて、結核の化学療法は一段と強化され、現在までに RFP および EB を主軸とした併用術式がことに再治療に果たしてきた役割は大きい。

初回未治療肺結核に対する RFP の効果についてもすでに幾多の治験が報告され、従来初回治療の原則であつた SM・PAS・INH 3 者併用術式に加えて、RFP とか EB のごとき優秀な薬剤を含む、いわゆる強化化学療法術式が種々検討されている。最近日本結核病学会治療専門委員会より出された「結核化学療法に関する見解と最近における結核化学療法の考え方、進め方」<sup>1)</sup>にも厚壁大空洞とか広汎な病巣をもつものや急激に進展する病変をもつ症例に対して、強化療法として、1) アミノ配糖体の毎日使用、2) 強力な二次抗結核薬 (RFP, EB など) の初回治療への導入、3) 大量療法、4) 4 剤以上の多剤併用の 4 項目が示唆されている。したがつて今後、初回未治療肺結核患者に RFP および EB の使用される頻度は格段に増加すると考えられる。すなわち初回治療における治療術式はいつそう個別的に主治医の判断に待つところが多くなり、強化療法の対象となる症例の選択がより慎重になされることが要求されるとともに、種々な強化化学療法術式相互間の総合的な比較検討が従前よりもまして要請されていると思われる。

現在までに検討されている初回強化化学療法術式としては、SM・INH・RFP, RFP・INH・PAS, RFP・INH・EB, SM・INH・EB 等の 3 者併用術式とか、RFP・INH 2 者併用術式が主なものであるが、今回 SM・INH・RFP 併用術式と SM・INH・EB 併用術式を少数例ではあるが比較検討する機会を得たので報告する。

## 研究方法

京大胸部研および関連諸施設において下記の実施計画に従い治療が行なわれた。

### 1. 対象患者

未治療肺結核患者で治療前喀痰中結核菌陽性患者 (塗抹陽性患者と主治医の判断で培養陽性である確率が極めて高いもの) で、6 カ月以上入院治療を継続しうる見込みのあるものを対象とした。できるだけ重症例を対象とすることを申し合せたが、NTA 分類で中等度進展以上であれば症例として採用してもよいことにした。耳疾患、眼疾患も含めて高度の合併症を有している症例は除外した。

### 2. 治療区分

次の 2 治療術式を採用した。

#### A 群: SM・INH・RFP 併用術式

治療開始後 3 カ月間は、SM 1.0g 毎日注、INH 0.6g 毎日、RFP 450mg 毎日を、それ以後は SM 1.0g 週 2 回注、INH 0.6g 毎日、RFP 450mg 毎日とする。

#### B 群: SM・INH・EB 併用術式

治療開始後 3 カ月間は、SM 1.0g 毎日注、INH 0.6g 毎日、EB 15mg/kg 毎日を、それ以後は SM 1.0g 週 2 回注、INH 0.6g 毎日、EB 15mg/kg 毎日とする (EB は体重 40kg 以下は 0.5g、40kg 以上 60kg までは 0.75g、60kg 以上は 1.0g 毎日として投与した)。

RFP は 450mg 1 日 1 回投与 (朝食前または朝食後) を原則としたが、INH および EB は 2 ないし 3 分服でもよいとした。

### 3. 各治療群への割付け

割付けは 6 症例を 1 単位とし、1 単位に A 群 3 例、B 群 3 例が含まれるように無作為に割付けた。各施設に 1 ないし 2 単位を割当て、各単位内では対象症例の発生順に若い番号から開封し、指示カードに従つた治療を開始した。割付けは中立的な第 3 者によつて無作為に行なわれた。

### 4. 観察期間および検査事項

今回の成績の集計は治療開始後 6 カ月に行なつた。胸

Table 1. Background Factors

Regimens		A. SM·INH·RFP		B. SM·INH·EB	
No. of cases		26		24	
Sex		(Male) 21	(Female) 5	(Male) 17	(Female) 7
Age	~10	0		0	
	11~20	2		2	
	21~40	13		14	
	41~60	8		7	
	61~	3		1	
NTA classification		Min.	0	Min.	0
		Mod. Adv.	4	Mod. Adv.	7
		Far. Adv.	22	Far. Adv.	17
Gakken classification (Extent of disease)		Small	3	Small	5
		Medium	20	Medium	14
		Large	3	Large	5
Gakken classification (Cavities)		Small	5	Small	10
		Medium	12	Medium	13
		Large	5	Large	1
Complication		2 (Diabetes)		0	

Table 2. Radiographic Findings (Gakken classification)

		Regimens									
		A. SM·INH·RFP				B. SM·INH·EB					
		Extent	1	2	3		Extent	1	2	3	
Basic lesion	A	0	0	0	Basic lesion	A	0	0	0		
	B	1	10	1		B	2	7	3		
	C	1	11	0		C	4	7	0		
	E		1			E		0			
	F		1			F		1			
		Size	1	2	3			Size	1	2	3
Cavity	Ka	0	0	0	Cavity	Ka	1	0	0		
	Kb	4	10	4		Kb	9	9	1		
	Kc		2			Kc		2			
	Kd		0			Kd		0			
	Kx	1	0	0		Kx	0	0	0		
	Ky	3	2	0		Ky	0	2	0		
	Kz		1			Kz		0			

部レ線写真に関しては、治療開始前に平面撮影と断層撮影、それ以後は毎月の平面写真と2ヵ月ごとの断層撮影を原則とした。喀痰検査回数を増加して、約2週間間隔で原則として月2回塗抹および培養を実施した。聴力検査、視野視力検査、一般尿検査、血球数(粒球数を含む)、血液像、血清ビリルビン定量、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総蛋白およびその分画、

BUN を必須検査とした。

### 研究成績

#### 1. 症例数および症例構成(表1, 2)

今回集計された症例は、A群26例、B群24例、計50例であった。性別、年齢、治療前胸部レ線所見、合併症について表1に記載した。性別、年齢別構成はA、B両群

Table 3. Courses of Treatment

Regimens	A. SM·INH·RFP		B. SM·INH·EB		
No. of cases	26		24		
Cases of dropping out	Early discharge 0		Early discharge 3		
	Adverse reactions of drugs	SM 6	Adverse reactions of drugs	SM 3	
		RFP 1		EB 0	
		INH 0		INH 0	
Changed to another drugs	8		6		
Negative sputum	0		3		
Early changes to another regimen	8	KM·INH·RFP	6	KM·INH·EB	1
		EB·INH·RFP		SM·INH·RFP·EB	1†
		TH·INH·RFP		KM·INH·RFP·EB	2†
		INH·RFP		INH·RFP·EB	1
		INH·SF		INH·EB	1
No. of cases on initial regimens	18		12		

\* One of the cases showed a resistance to SM 20 mcg/ml.

→ Regimens were changed due to unsatisfactory responses of their symptoms.

に大差はないが、治療前の胸部レ線所見で、病巣の拡りと空洞の大きさに関してはB群 (SM·INH·EB) がややA群 (SM·INH·RFP) より軽症例に傾いているように思われた。胸部レ線所見については更に表2に学研分類の詳細を記載したが、同様の傾向が観察された。

2. 治療状況 (表3)

表3に示したごとく、当初決定された治療術式を6カ月間何ら支障なく継続でき、かつ何らかの理由で脱落した症例を除いた集計例数はかなり少なく、A群18例とB群12例の計30例であつた。当初のA群26例、B群24例のうち、早期事故退院がB群に3例あり、治療開始時喀痰中結核菌培養陰性例がB群に3例認められた。その他の脱落例は何らかの理由で治療薬剤の変更がなされた症例で、A群に8例あり、その内訳は、SM 副作用6例 (中止例)、RFPの副作用1例 (中止例) (計7例)で、KM·INH·RFP (2例)、EB·INH·RFP (1例)、TH·INH·RFP (1例)、INH·RFP (2例)、INH·SF (1例)のごとく薬剤が変更されている。更に治療前の耐性検査でSM 20 µg/ml 完全耐性が1例に認められ、KM·INH·RFPに変更されている。B群にはSMによる副作用が3例 (中止例)に認められ、それぞれ KM·INH·EB (1例)、RFP·INH·EB (1例)、INH·EB (1例)に変更されている。B群には他に「治療効果が良好でない」との理由で薬剤の変更がなされた3例が含まれ、SM·INH·EB·RFP 4者併用が1例、KM·INH·RFP·EB 4者併用2例となつている。

3. 喀痰中結核菌の推移 (表4, 5, 図1, 2)

2週間間隔で実施された喀痰中結核菌塗抹、培養の成

績について、所定の治療を完了できたA群18例とB群12例についての成績を表4および図1に示した。B群 (SM·INH·EB) に24週後なお排菌のみられた1例を除く他はA·B両群とも良好な成績を示している。菌陰性化の速度も有意差はない。

薬剤変更の行なわれた症例数も含めた、A群26例、B

Fig.1. Rate of Sputum Conversion by Culture (Cases on initial regimens)

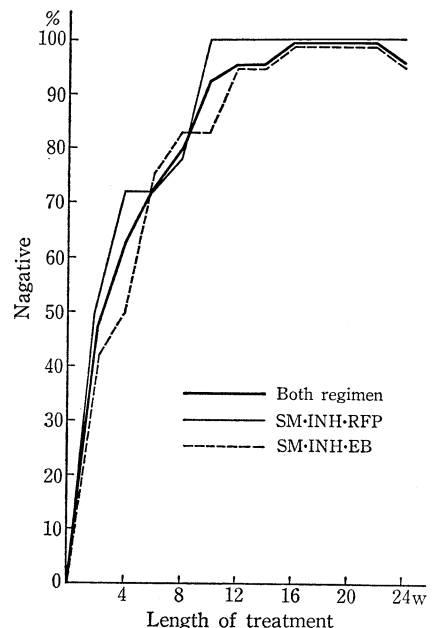


Table 4. Courses of Sputum Examinations (Cases on initial regimens)

Regimens	A. SM·INH·RFP		B. SM·INH·EB	
No. of cases	18		12	
Bacilli in sputum	Smear positive	Culture positive	Smear positive	Culture positive
Length of treatment (w)				
0	11	18	8	12
2	2	9	5	7
4	3	5	2	6
6	1	5	0	3
8	3	4	0	2
10	0	0	0	2
12	3	0	1	1
14	1	0	0	1
16	2	0	0	0
18	0	0	1	0
20	1	0	0	0
22	2	0	0	0
24	0	0	0	1

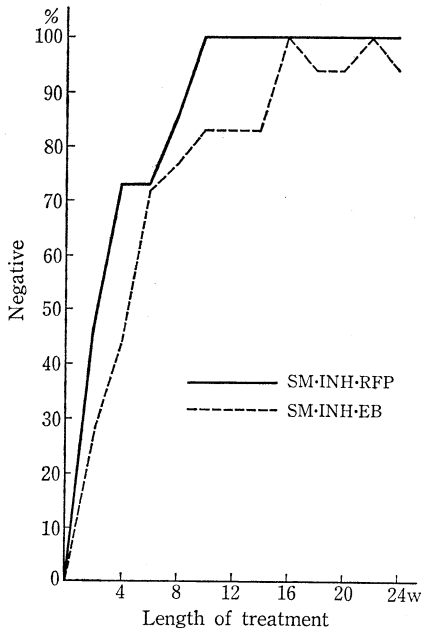
Table 5. Courses of Sputum Examinations (Including the cases in which the regimen was changed)

Regimens	A. SM·INH·RFP		B. SM·INH·EB	
No. of cases	26		18	
Bacilli in sputum	Smear positive	Culture positive	Smear positive	Culture positive
Length of treatment (w)				
0	17	26	12	18
2	4	14	6	13
4	4	7	4	10
6	2	7	1	5
8	3	4	1	4
10	0	0	1	3
12	3	0	3	3
14	2	0	1	3
16	3	0	2	0
18	0	0	2	1
20	1	0	0	1
22	2	0	1	0
24	1	0	1	1

群18例の成績を示したのが、表5と図2である。薬剤変更の実施された時期はいずれも治療開始後6週以後であり、6週以前の成績は両治療群の菌陰性化の速度の比較には支障ないと考えられる。治療開始2週後の菌培養陽性率は、A群(SM·INH·RFP)が26例中14例で54%、B群(SM·INH·EB)が18例中13例72%となっており、4週後ではA群が26例中7例で27% (陰性率73%)、B群が18例中10例で56% (陰性率44%)を示している。A

群の方が培養陰性化速度が早いような印象はあるが統計的に有意とはいえない。なお治療開始12週以後なお排菌の認められたものは、症例数にしてB群に5例あるがA群には全く認められていない。これらB群中の長期排菌例5例の内訳は、SM·INH·EBがその時点まで続けられておりそれ以降に薬剤変更がなされたものが3例、SM·INH·EBがそのまま6カ月間継続されたものが2例含まれている。

Fig. 2. Rate of Sputum Conversion by Culture (Total cases)



以上の成績を総合的に考慮すると、重症例においては、SM・INH・RFP 併用術式の方が SM・INH・EB 併用術式よりも菌培養陰性化速度と6カ月間の治療効果の両観点よりみてわずかに優れているという可能性は大きい。治療開始後24週の時点で12週以上菌陰性の持続していない症例が SM・INH・EB 併用群に5例認められた。

なお塗抹陽性、培養陰性の件数はA群に12回、B群に4回認められた。

4. 胸部レ線所見の経過 (図3)

所定の治療術式を6カ月間終了した症例のみについて胸部レ線所見の経過を図3に示した。前述したごとく脱落例を除外しても、B群の方に基本病変、空洞の状態のいずれからみてもレ線的にやや軽症例が多いように思われる。治療開始12週後、24週後の改善度がB群にやや高いのは症例構成によるものと考えられ、この点を考慮に入れると両群間に明らかな差はない。

5. 副作用 (表6)

両治療群の副作用の概略を表6に示した。SMの副作用による中止例が全50症例中9例、18%に認められた。聴力低下による中止例が1例、眩暈による中止例が3例、発熱、発疹による中止例が4例認められた。聴力低下による中止例はB群の例でSM開始1カ月で4,000ヘルツおよび8,000ヘルツで両側40db以上の損失の認められた33歳の男性である。聴力低下はこの症例の他に、聴力検査上8,000ヘルツで40db以内の損失の認められた6例があり、SM継続は可能であつたが、これらの症例も副作用例に含めると、SMの副作用は50例中16例、32%に達している。なおSM注射3カ月目、頭痛、口唇および顔面のしびれ感強度で中止した1例も含まれている。

その他RFPによると思われる発疹と発熱が2例あり、うち1例はRFPの再投与によつて確認されているもので投与は中止されている。なおRFPによると思われる軽度の下痢が1例認められている。

GOT, GPTのいずれも40単位以上の一過性上昇がA群に3例(100単位以下の上昇で2カ月以内に正常値に復帰)、B群に5例(100単位以下の上昇で4例は2カ月以内に、1例は3カ月以内に正常値に復帰)あり、持続的な上昇がA群に3例(1例は50単位から100単位の間

Fig. 3. Courses of X-ray findings (Gakken) (Cases on initial regimens)

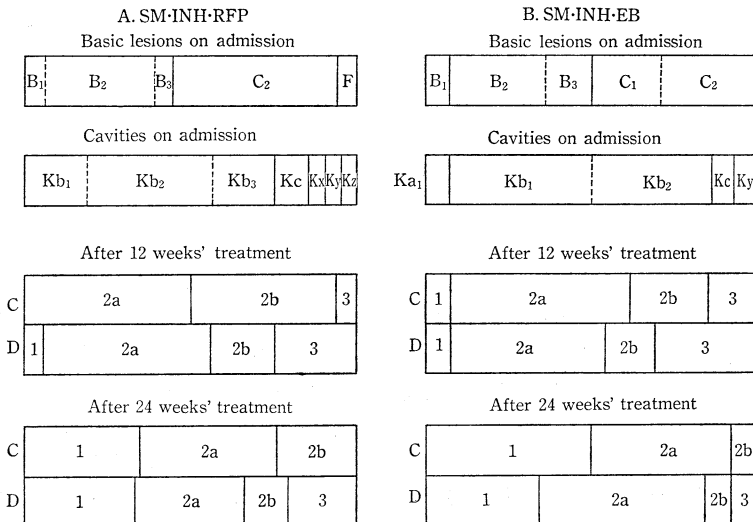


Table 6. Adverse Reactions of the Drugs

Regimens		A. SM·INH·RFP		B. SM·INH·EB	
SM	Hearing loss	4		3 (1)*	
	Vertigo	2 (2)		1 (1)	
	Fever, exanthema	3 (3)		1 (1)	
	Others	2 (1)		0	
EB	Fever, exanthema			0	
RFP	Fever, exanthema	2 (1)			
	Diarrhea	1			
INH		0		0	
Uprise of transaminases		Transient	3	Transient	5
		Continuous	3	Continuous	2
Transient eosiphilia		8		11	

\* The number in the parentheses denote the interruption of the drug.

を変動，2例は100～150単位の上昇が間欠的に出現)，B群に2例（50単位以上100単位以下が持続）認められているが，いずれもRFPは継続されている。

また末梢血で10%以上の一過性の好酸球増多がA群に8例，B群に11例認められたが，多くは3カ月以内に正常値に復帰し，その意義は明確でなかった。

## 考 案

当初所謂二次抗結核薬として脚光をあびたRFP，EBの優秀性が明らかになるに従い，ことに未治療重症肺結核に対しては，従来標準的な併用術式であったSM·PAS·INHに変えて，RFP，EBなどの薬剤を含む併用術式が導入されるようになってきている。従来本邦においては強く浸透していた，「一次薬」，「二次薬」の概念からいえば，RFPとかEBの導入によつて，私どもは，従来的一次薬併用（SM·PAS·INH）に余り懸隔のない術式（例えばKM·RFP·EB）を所有したことになつた訳である。前者の術式はすでに長年の使用によりその優秀性は明らかであるが，現在私どもの所有している抗結核薬のすべてを再評価し，ことに重症例の治療，更には治療期間短縮の可能性をめざしてより強力な併用術式を開発することが大きな課題であることは論をまたない。また初回未治療例を対象とした検討のみでなく，再治療例に対する併用術式，あるいは初回耐性例に対する治療術式の再検討も現在の急務であり，これにはいわゆるmajor drugsのみでなくminor drugsの現時点における再評価も要請されており，従来にもまして結核化学療法研究の課題は山積している。ことに初回未治療肺結核の治療に関しては，選択しうる併用薬剤の種類は従来より格段に増加し，種々の併用術式相互間の総合的な比較検討は対象症例の選択方法と合せて最重要な研究課題で

あろう。

以上の観点より，初回未治療重症例を対象とすることができる強力な化学療法術式検索の一環として，私どもはSM·INH·RFPとSM·INH·EBの2併用術式の比較検討を試みた次第である。

RFPを含む初回治療成績に関する報告は現在までにかなりみられている。Nitti<sup>29</sup>らは220例の初回治療例に対して，RFP·INH，RFP·SM，RFP·EB，INH·SMの4術式を比較検討し，RFP·INHもしくはRFP·EBの併用は，RFP·SMとかINH·SMの併用より優れていることを認めている。Newman<sup>30</sup>のU. S. Public Health Serviceよりの報告では234例の初回治療例で，RFP·INH，RFP·INH·EB，SM·INH·EBの3併用術式を比較し，RFPを含む前2者の効果には差がなく，いずれもSM·INH·EB併用よりもわずかながら優れていると報告している。Boman<sup>31</sup>もRFP·INH併用の優秀性について報告しており，RFPとINHを併用したときの優秀性の報告は多い。

本邦においては，砂原<sup>32</sup>の成績はRFP·INH·PASまたはSM·INH·RFPがSM·PAS·INHよりも優れているとし，またRFP·INH·EB3者併用がSM·PAS·INHよりも優るとも劣らないとした自治体病院の成績<sup>33</sup>もみられる。

SM·INH·RFPがSM·PAS·INHよりも優れているという報告はEngbaek<sup>7</sup>にもみられる。強化化学療法術式の一つとしてかなり使用されていると考えられる，SM·INH·EB併用術式を含んだ検討は比較的少ないようであるが，British Medical Research Council<sup>34</sup>の報告は初回未治療肺結核を対象とし，SM·PAS·INH，SM·INH·EB，SM·INH·RFPの主として3術式の比較検討であるが，喀痰の培養陰性化の速度からみると，SM·

INH・RFP 併用術式が有意に優れていたとしている。また1年後の成績では、SM・PAS・INH 併用群101例中2例、SM・INH・EB 併用群91例中1例の喀痰中菌陽性例がみられたが、SM・INH・RFP 併用群はすべて陰性化したと報告している。この成績は、SM はいずれも3カ月で終了し、以後9カ月は、それぞれの術式で経口剤2剤を継続した結果であり私どもの投与方法とは少し異なるが、併用薬剤としては同様な術式が含まれているのでその成績は興味深い。

私どもの比較検討は、治療術式の変更に關して比較的自由度を持たせたため厳密な比較は困難になつたきらいはあるが、治療開始初期の2週後、4週後の菌培養陰性率の比較では、統計学的に厳密な有意差は証明されないものの、菌培養陰性化の速度は、SM・INH・EB 併用群に比較すると SM・INH・RFP 群は明らかにより速い印象が得られている。また SM・INH・EB 併用群の中には、治療中に RFP の追加などのより強力な効果を期待して薬剤の変更がなされた症例が数例含まれているにもかかわらず、12週以後なお完全に菌培養陰性化していない症例が5例認められており、SM・INH・RFP 群に含まれる症例がすべて菌培養陰性化に成功していることと考へ合すと、これらの成績は、SM・INH・RFP 併用術式の優秀性を示唆しているように思われる。

塗抹陽性、培養陰性という現象はたしかに RFP を含む術式により多く観察されるようである。これらの症例の中には、集菌操作で無数の抗酸性 rod が鏡検で認められるにもかかわらず、通常の際培地で発育を認めない例がたしかに存在することを私どもも確認しているが、本態は現在のところ不明といわねばならない。

副作用に關して今回の検討では、RFP、EB、INH ともに副作用の頻度は少なく許容範囲にあると考えられたが、SM の副作用による中止例が18%と多く認められたのは SM 1.0g 毎日使用に關する諸家の成績と軌を一にしている。SM の毎日使用について今後検討すべき問題点であろう。年齢によつては1日注射量の減量とか毎日使用期間の短縮等が考慮されるべきである。

以上 SM・INH・RFP 3者併用療法が、極めて強力な併用術式であることは、諸家の成績からも、私どもの成績からも十分示唆されているように思われる。しかし私どもの術式は、ことに SM の副作用の面からみて必ずしも最良の術式であるとはいえない。SM の投与方法を考慮し直すことは勿論であるが、SM を使用しない併用

術式である RFP・INH・EB あるいは RFP・INH 等の併用術式も極めて強力な化学療法術式でありうと思われ、副作用を考慮に入れたより詳細な比較検討を今後も続けることが必要であると思われる。

## 結 語

未治療肺結核患者で、治療前喀痰中結核菌培養陽性患者のうち出来るだけ重症患者を対象として、SM・INH・RFP 3者併用術式と SM・INH・EB 3者併用術式について比較検討した。治療期間6カ月間の成績では、治療開始後早期(2週後および4週後)において、菌培養陰性化の速度が SM・INH・RFP 併用術式においてより早い印象が得られた。また12週以後もなお陰性化しない症例が SM・INH・EB 群には5例認められたにもかかわらず SM・INH・RFP 群では全例陰性化が認められた。SM・INH・EB 群の中には治療開始6週以後、RFP を追加した症例もあり厳密な比較は困難であるが、全体的にみて、SM・INH・RFP 併用術式は SM・INH・EB 併用術式と比較してやや優れていると思われた。

本共同研究について第一製薬株式会社よりリファンピシンの供与を受けたことを記して謝意を表す。また症例の集計にあたり当研究所、小田芳郎、江部康二の両氏、福井赤十字病院の賀戸重允氏の助力を受けた。なお本論文の要旨は第51回日本結核病学会総会において報告した。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会治療専門委員会、木野智慧光: 結核化学療法に關する見解と最近における結核化学療法の考え方、進め方、結核予防会、1974.
- 2) Nitti, V. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 103 : 329, 1971.
- 3) Newman, R. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 103 : 461, 1971.
- 4) Boman, G.: Chest, 61 : 533, 1972.
- 5) Sunahara, S. et al.: Chest, 61 : 526, 1972.
- 6) 五味二郎 他: シンポジウム、新抗結核薬を含む化学療法、第46回日本結核病学会総会発表、1971.
- 7) Engbaek, H. C. et al.: Scand. J. resp. Dis., 54 : 83, 1973.
- 8) A report from the British Medical Council: Tubercle, 54 : 99, 1973.