

原 著

初回治療患者における初期強化間欠療法の評価

—国療化研第18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52年1月27日

CLINICAL EFFICACY OF INTERMITTENT CHEMOTHERAPY WITH
INITIAL INTENSIVE REGIMEN IN ORIGINAL TREATMENT
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

—Report of the 18th Series of Controlled Trial of Chemotherapy—

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis (CSUCT)

of the National Sanatoria in Japan*

(Received for publication January 27, 1977)

Newly diagnosed moderately or far advanced culture-positive pulmonary tuberculosis in-patients, 243 in number, were allocated at random to the following two regimens:

	2 months	4 months	6 months
IM (Intermittent)	SM 0.75 g } INH 0.3 g } daily RFP 0.45 g }	INH 0.5 g } twice RFP 0.45 g } weekly	INH 0.5 g } twice EB 1.0 g } weekly

ST(Standard): SM 1.0 g twice weekly+INH 0.3 g daily+PAS 10 g daily

Out of 243 cases, 59 were excluded due to various reasons. The remaining 184 cases (〔IM〕: 93 cases and 〔ST〕: 91 cases) were analysed as to their clinical efficacy, while 225 cases were utilized for the analysis of adverse reactions. The back-ground factors were almost similar in both groups. Number of far advanced cases were 66 (71.0%) in IM and 70 (76.9%) in ST.

Drop-out cases during the first 6 months were 10 in 〔IM〕 and 13 in 〔ST〕, and in the second 6 months they were 12 in 〔IM〕 and 32 in 〔ST〕. As the difference in the drop-out cases during the second 6 months was statistically significant, the data in the second 6 months could not be comparable between the two groups.

The rate of negative conversion of tubercle bacilli by culture for all cases at 6 months was 100% in 〔IM〕 and 96.1% in 〔ST〕, and for far advanced cases 100% and 94.8%, respectively. The rates of 〔IM〕 at 3 and 4 months were significantly higher than the rates of 〔ST〕. On the contrary, the rates of smear negativity of 〔IM〕 were lower than that of 〔ST〕 at each month. In 〔IM〕, the rates of smear negativity were lower than those of culture negativity.

Two bacteriologic relapse cases were observed in the second 6 months in 〔IM〕, and the organism in one case were resistant to both SM and INH. It seems that the administration

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

of INH and rifampicin only for 6 months is not safe enough to prevent the bacteriological relapse.

Daily use of SM 0.75 g for 2 months was safety and effective.

研究目的

国際化研が第16次研究で初回治療患者を対象に行なつた SM・INH・EB の3者併用における毎日と間欠療法の比較では間欠がやや劣る成績であつたので¹⁾、本研究では SM・INH・RFP の毎日法による初期強化を加えた間欠療法を試み、SM・INH・PAS の標準3者と比較した。諸外国の間欠療法にも初期強化のものが多く、いずれもよい成績をあげている。

研究方法と対象

1. 治療方式

初期強化間欠方式 (IM): SM 0.75 g 毎日+INH 0.3 g 分1 毎日+RFP 0.45 g 分1 毎日 (2カ月間)→INH 0.5 g 分2 週2日+RFP 0.45 g 分1 週2日 (4カ月間)

→INH 0.5 g 分2 週2日+EB 1.0 g 分2 週2日 (6カ月間)

標準3者方式 (ST): SM 1.0 g 週2日+INH 0.3 g 分2 毎日+PAS 10 g 分3 毎日 (12カ月間)

2. 対象

共同研究に参加した37施設に昭49年8月から50年2月の間に入院した初回治療患者のうち NTA 分類高度進展で塗抹陽性例を対象とし無作為に「IM」または「ST」方式を割りつけた。

集められた症例数は両方式合計 243 例であつたが59例を Table 1 の理由によつて効果判定の対象から除外し、「IM」93例、「ST」91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は「IM」120例、「ST」105例であつた。

3. 症例構成

Fig.1. Analysis of Back Ground Factors

		~40	41~60	61~	No. of cases
Age	IM	53%	29%	18%	93
	ST	57%	28%	15%	91
NTA classification	IM	Mod. adv. 29	Far adv. 71		
	ST	23	77		
Type of basic lesions	IM	Infiltrative caseous 80		Others 16	Destroyed lung 4
	ST	90		6	4
Extent of lesions	IM	1 7	2 39	3 54	
	ST	4	55	41	
Number of cavity	IM	None 5	Single 24	Multiple or multilocular 71	
	ST	8	31	61	
Type of cavity wall	IM	None 5	Nonsclerotic 85		Sclerotic 10
	ST	8	84		8
Amount of bacilli discharged	IM	(+) 15	(#) 10	(##) 24	(###) 51
	ST	15	9	19	57

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

(A)	Excluded from analysis of clinical efficacy	59
	Pretreatment culture negative	11
	Primary resistance	20
	Complications (Diabetes 6, Silicosis 1, Cancer 1)	8
	Drop-out before the end of the third month (Adverse reactions 8, Discharged 7, Died 1, Change of regimen 4)	20
(B)	Total number of subjects utilized for analysis of clinical efficacy	184
	IM (Intermittent)	93
	ST (Standard)	91
(C)	Total number of subjects utilized for analysis of adverse reactions	225
	IM (Intermittent)	120
	ST (Standard)	105

Table 2. Drop-out Cases

Reasons for drop-out	Regimen	Month			Total
		4~6	7~9	10~12	
Adverse reactions	IM	1	1		2
	ST	2	1	4	7
Discharged	IM	3	4	1	8
	ST	9	7	10	26
Receiving surgery	IM	1			1
	ST		3		3
No efficacy	IM		1	2	3
	ST	2	1		3
Not cooperative	IM	5	3		9
	ST		5	1	6
Total	IM	10	9	3	22 (23.7%)
	ST	13	17	15	45 (49.5%)

「IM」93例、「ST」91例の症例構成は Fig. 1 のごとくである。NTA 分類の高度進展例を募集したが中等度進展例も含まれていた。両群はよく似た構成で比較に適している。

4. 検査

レントゲン写真は平面と断層を治療開始前とその後3カ月ごと。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少限 SM, INH, RFP, EB および PAS について行ない、その他必要な検査は随時施行することとし、特に検査規定ならびに検査成績による薬剤中止の規定は設けなかつた。

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4~12カ月目の脱落は Table 2 のごとく「IM」22例23.7%「ST」45例49.5%と「ST」群に高率である(有意差あり)。「ST」では退院例が多い。退院と手術以

外の理由によるものは規定の治療を行なわなかつたための脱落であるが——例えば間欠を毎日にした、INH あるいは RFP を中止した、「ST」で RFP を用いたなど——PAS を EB に替えた程度のもは脱落扱いにしなかつた。

無効例の「IM」3例のうち1例はX線像の悪化、1例は再排菌、1例は頸部リンパ節の腫脹増大によるものであり、「ST」3例はいずれも培養陰性化の傾向がみられないものであつた。脱落時に培養陽性の例は「IM」2例(うち4~6月1例)「ST」4例(2例)であつた。

研究成績

1. 菌陰性化率

培養陰性化率は Table 3, Fig. 2 のごとくである。12カ月後までの脱落例数には両群に差があつたが、6カ月後までは「IM」10例「ST」13例と差がないので、6カ月までの菌陰性化率は比較に耐えとみることができる。

Table 3. Rate of Sputum Negative Conversion by Culture

	Regimen		Month												
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
All cases	IM	No. of cases	93	93	92	93	87	86	83	74	73	73	71	73	68
		Negative	0	27	54	83	85	85	83	72	73	72	70	72	68
		Conversion rate	0	29.0	58.7	89.2	97.7	98.8	100	97.3	100	98.6	98.6	98.6	100
	ST	No. of cases	91	91	91	90	86	83	77	68	64	60	56	49	46
		Negative	0	22	39	63	73	76	74	67	64	60	56	49	46
		Conversion rate	0	24.2	42.9	70.0	84.9	91.6	96.1	98.5	100	100	100	100	100
Far advanced cases	IM	No. of cases	66	66	66	66	63	62	60	54	54	54	52	53	49
		Negative	0	10	30	56	61	61	60	52	54	53	51	52	49
		Conversion rate	0	15.2	45.4	84.8	96.8	98.4	100	96.3	100	98.1	98.1	98.1	100
	ST	No. of cases	70	70	70	69	66	63	58	52	50	48	44	40	38
		Negative	0	13	23	44	54	56	55	51	50	48	44	40	38
		Conversion rate	0	18.6	32.9	63.8	81.8	88.9	94.8	98.1	100	100	100	100	100

Fig. 2. Rate of Sputum Conversion by Culture

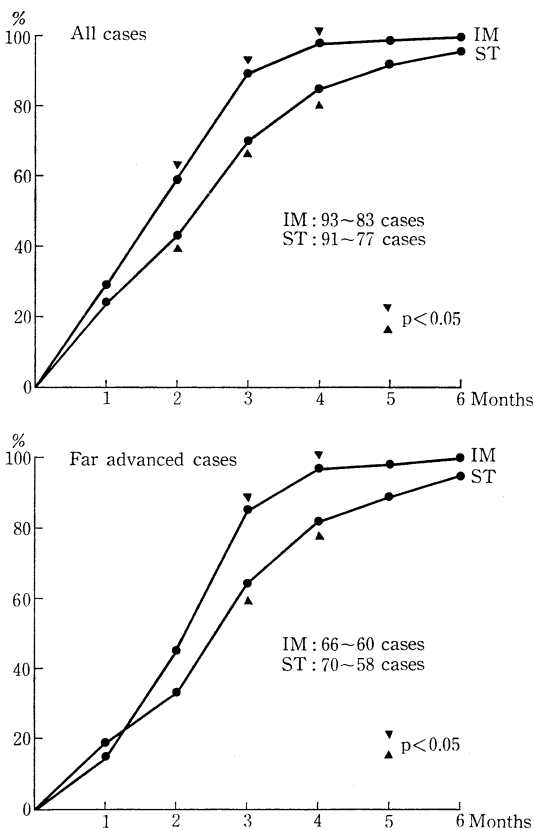
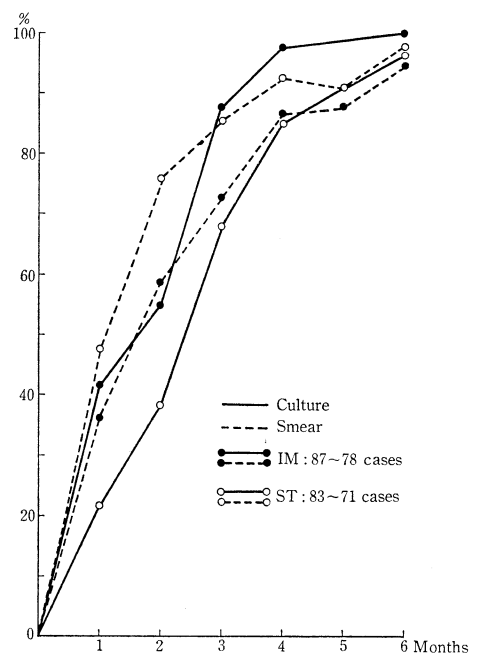


Fig. 3. Rate of Sputum Conversion (Comparison between Smear and Culture)



「IM」の方が「ST」より培養の陰性化が早期に起こり、「IM」では4カ月以後の陽性例は3例で6カ月には全例が陰性であった。陰性化率は全例では2、3および4カ月に、また高度進展例では3および4カ月に有意差がある。

一方入院時に塗抹、培養ともに陽性であった「IM」87例、「ST」83例の塗抹および培養の陰性化をみると、「IM」では培養陰性化が塗抹陰性化より早期に起こった例が多く（「IM」、「ST」の順で、塗抹陰性化先行14%、53%、培養陰性化先行40%、7%、同時陰性化46%、37%、陰性化せず0%、3%）、Fig. 3の6カ月までの陰性化率で「IM」では培養陰性化率が塗抹陰性化率を上回っており、また両群の塗抹陰性化率を比較すると各月とも「ST」の方が高率であった。

Table 4. Appearance of Drug Resistance

	Regimens	
	IM	ST
Number of case assessed	59(100%) 5(8.5%)	57(100%) 1(1.8%)
SM	1	1
INH	3	0
SM·INH·EB	1	0

2. 初期強化間欠方式の6カ月以後の排菌例

「IM」群は6カ月目には全例が培養陰性であったが、その後2例の培養陽性例があつた。2例とも治療がINH+RFPの間欠からINH+EBの間欠に切り替つた7カ月目に再陽性化が起つている。1例は62歳でKZ型空洞をもち5、6カ月目の2カ月間培養陰性のところ7カ月目に培養4(+)になつたが、翌8カ月目から再び陰性化しINH+EB間欠治療のまま12カ月間を終わつている。7カ月目の菌はすべての薬剤に感性であつた。他の1例は42歳で入院時にKb型の巨大空洞が左肺の上下にあり、3カ月目から培養陰性が続いたが空洞は残存し培養は7カ月目2(+),以後も9、10、11カ月

目と陽性で菌は毎回SM 20γ完全耐性、INH 1γ完全耐性、RFP感性で11カ月目にはEBも5γ完全耐性となり、12カ月目から治療をKM+INH+RFPに切り替え、切り替えた月から再び陰性が続いている。

3. 耐性

治療開始後1度でも培養陽性であつた例のなかで耐性検査を施行した例は「IM」59例/66例89.4%,「ST」57例/75例76.0%で、不検例の大部分は1、2カ月目の早い時期の陽性時のものであつた。使用薬に耐性の出現した例はTable 4のごとく「IM」5例,「ST」1例で耐性検査例のそれぞれ8.5%, 1.8%であつた。「IM」群のSMまたはINHに耐性の4例は3カ月以内に耐性出現をみたが5カ月目までには全例が培養陰性化した。SM·INH·EB耐性例はさきに記述した6カ月以後の再陽性化例である。「ST」群では1例が5カ月目にINH耐性となつたが翌月から陰性化している。

4. X線像の変化

学研分類の基本型B型および空洞の変化はFig. 4のごとくである。基本型の変化は両群間にほとんど差がないが、空洞の改善度が12カ月で「IM」の方が良好なのは「ST」では軽快例の退院が多かつたためである。

5. 副作用

Fig. 4. Radiographic Changes

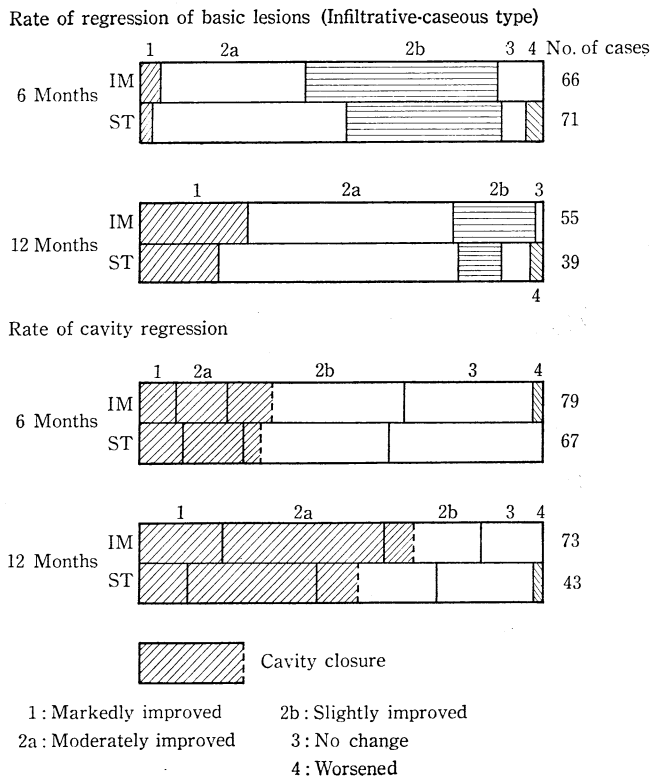


Table 5. Adverse Reactions

	Regimen	
	IM	ST
Number of cases	120	105
SM or PAS allergy	9 (6)	10 (9)
Hearing loss	3	4 (2)
Tinnitus	12 (1)	10 (4)
Vertigo	2 (1)	1
Headache	2	2
Hypoesthesia	2	4
Gastrointestinal disturbance	4 (1)	15 (11)
Liver insufficiency	9 (2)	1 (1)
Skin diseases without allergic fever	4	
Thrombocytopenia	1	
Asthma-like breathlessness (RFP allergy)	1 (1)	
Joint pain	1	3
Gynecomastia	1	
Sleeplessness		3
Total	51 (12)	53 (27)

Figures in parenthesis indicate the number of cases discontinued a drug due to toxicity.

「IM」群120例、「ST」群105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「IM」44例(36.7%)51件、「ST」39例(37.1%)53件であり、そのための投薬中止は「IM」12例(10.0%)、「ST」27例(25.7%)である。副作用の種類と例数をTable 5に示した。SMによる第8脳神経障害は耳鳴りが大半を占め、めまいは少なく「IM」のSM中止例は2例であった。「IM」の肝障害はGOT, GPT値の上昇で黄疸例はなく、血小板減少(5~8カ月目)は軽度で服薬を中止するに至らず、喘息様呼吸困難はRFPのアレルギーによるものと推定された。「ST」にはPASの胃腸障害による中止例が多いが、これはPASの服用困難例はPASをEBに替えても止むをえないと規定してあつたためであろう。PASを途中からEBに替えた例は17例を数えた。

考 案

間欠療法の起こりや内外の成績などについては国療化研第16次研究報告¹⁾で述べた。第16次研究はSM+INH+EBという同一薬剤における毎日と間欠の比較であつたが、今回はRFPをとり入れた初期強化期間をもつた間欠方式を、国療化研の比較試験でcontrol regimenとしてしばしば使用してきたSM+INH+PASの標準方式と比較した。今回の間欠方式の6カ月までの治療は諸外国の短期療法の治療方式に匹敵するものであり²⁾⁻⁴⁾、

短期療法への手さぐりの意味も含まれていた。

症例構成は比較的良好に揃つた2群であつたが後半になつて標準方式に退院による脱落例が多くてため、治療効果の比較は主に6カ月までにとどめた。間欠法の対象例には、何とかして退院させずに観察を続けたいという主治医の意志が働いたものと思われる。

培養陰性化は間欠法の方が早期に起こり標準方式より優れており、INHとRFPを併用した治療報告⁵⁾⁶⁾にみられる通り間欠法では培養の陰性化が塗抹陰性化に先行した例が多かつた。加えて本研究では塗抹陰性化率では間欠法が標準方式に劣っている現象がみられた。これらの事実の解明は種々の検討にもかかわらず困難であつた。

間欠法では6カ月目には全例が培養陰性であつたがINHとRFPを含んだ6カ月間の治療の後に2例の培養陽性例が観察された。1例は7カ月目だけが陽性であつたもので、その菌はすべての薬剤に感性であつた。この例は経過からみて培養陰性化の過程における間欠排菌ともみられるが、他の1例は4カ月間の培養陰性の後に7カ月目から再陽性化が始まり、その後も排菌を続けたbacteriologic relapseの例で、菌はSMとINHに耐性であつた。Foxら⁷⁾は東アフリカの6カ月間の短期治療の実験で、治療終了後の再排菌例の菌が耐性を獲得していなかつたので、再排菌は感性菌を一掃するのに失敗したために起こつたもので、耐性出現のためではないとしているが、本実験の再排菌には耐性がみられた。RFPを含む方式で6カ月間治療しても再陽性化例がみられ、後半のINH+EBの間欠治療がなければ、その数も2例に止まらなかつたかもしれないので、次の第19次国療化研の短期治療の研究では治療を更に強力にし、治療期間を培養陰性化後6カ月間として行なうことにした。

SMはイギリスを中心とするヨーロッパ各国およびアメリカでは毎日使用がroutineになつているが、わが国では週2日が常用の使い方である。国療化研では第5次研究⁸⁾で複合SM1日1.0g毎日3カ月+1.0g週3日3カ月を使用した聴力障害または耳鳴りが11.6%(そのためのSM中止4.7%)、めまい2.3%でSM1.0g週2日の5倍であつた。複合SMはその聴力障害の副作用のために使用を中止され現在は硫酸SMが使われているが、第17次国療化研⁹⁾で比較した硫酸SM1日0.5g週3日と1.0g週3日の6カ月間の使用では聴力低下または耳鳴りは0.5g群5.8%、1.0g群10%、めまいはそれぞれ0%と1%であつて、1日量を少なくすると副作用は少なくなり治療効果にも差がなかつた。一方亀田⁶⁾は硫酸SM1.0g毎日3カ月+1.0g週2日3カ月の使用では29%がめまいを訴え、13%はSMを中止せざるをえなかつたが、1日量を0.75gに減量したところ、めまいの出現も中止率も約1/3に減少したと報告している。日本

人は欧米人より平均体重が少ないし近年の対象例には高年齢者が少なくないので本研究でも0.75gを使用したか、2カ月間の毎日使用にさして困難を感じなかつた。

結 論

1. 初期強化を伴つた間欠療法は標準毎日法に劣らない。むしろ培養陰性化の立ち上がりが決定的に早い。
2. 初期強化間欠法の6カ月目の培養陰性化率は100%であつたが、その後に再陽性化が少数みられた。したがつて6カ月間の短期療法は必ずしも安全ではない。
3. 再陽性化の場合、その菌は必ずしも感性ではない。
4. 初期強化間欠法では培養は塗抹に先行して陰性化した。
5. 硫酸 SM 1日0.75gは2カ月間の連用に十分耐えた。

付記: 本研究の集計解析は国療東京病院 長沢誠司が行ない、その大要は第51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。

()は研究担当医師名である。

北海道第1(浜野悦郎), 札幌南(松原徹), 小樽(阿部祐三), 道北(桑原核), 青森(斎藤栄滋), 宮城(荒井進),

米沢(北村正夫), 村松晴嵐荘(渡辺定友), 栃木(代田伯光), 宇都宮(菊地慶行), 東埼玉(永富鳳一), 千葉東(前田正治), 松戸(小野寺忠純), 村山(北島淑子), 東京(長沢誠司), 南横浜(伊藤典夫), 西新潟(橋本正), 東長野(松下文一), 寿(上原章平), 中部(鬼頭克己), 近畿中央(旭敏子), 刀根山(山崎正保), 千石荘(栗本義胖), 兵庫中央(植木喬), 神戸(橋本早苗), 津山(中西洋二), 畑賀(西川弘), 賀茂(合田忠), 山陽荘(兼広正三), 柳井(青木孝男), 徳島(多田藤恵), 愛媛(山本好孝), 赤坂(稲田秋徳), 長崎(中島直人), 豊福園(弘雍正), 宮崎(進藤豊), 日南(小本健一)

Rifampicin は第一製薬株式会社および日本チバガイギー株式会社から提供された。

文 献

- 1) 国療化研: 結核, 49: 247, 1974.
- 2) East African/BMRC: Lancet. II: 237, 1974.
- 3) East African/BMRC: Lancet. II: 1100, 1974.
- 4) Campbell, I. A./BTТА: Lancet. I: 119, 1975.
- 5) 国療化研: 結核, 48: 235, 1973.
- 6) 亀田和彦 他: 結核, 49: 389, 1974.
- 7) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Am. Rev. Resp. Dis., 111: 325, 1975.
- 8) 国療化研: 日本胸部臨床, 22: 791, 1963.
- 9) 国療化研: 結核, 51: 271, 1976.