

肺結核症のPZA・INH併用療法

—Backgroundを統一した初回治療—
(第1報)

結核予防会化学療法研究班

(委員長 隈部英雄)

受付 昭和32年2月27日

緒言

肺結核に対するPZA・INH併用療法の効果については、現在までに多数の報告がなされている。しかしながら治療対象をみると、NTA分類という高度進展例の再治療の報告が多く、肺結核化学療法剤におけるPZA・INH法の正しい位置を判定しにくいので、われわれは浸潤型と非硬化壁空洞を主体とする型との初回治療に限り、X線改善度、空洞閉鎖率および排菌状況の推移を中心として治療効果を検討した。

対象

化学療法剤の治療効果の判定に際する背景の重要性についてはHowlett¹⁾、Mitchell²⁾、さらにはWier、Tempelら³⁾およびTucker⁴⁾がすでに注目し、Eckley⁵⁾は同一の条件をそなえた症例の間だけについて比較することをはじめた。わが国では岩崎⁶⁾⁻⁸⁾がつとにこれを強調しているが、われわれはこの見地に立ち、岩崎による病型分類の改良型(表1, 2, 3)にしたがって対象をえらんだ。既発表^{6,9)}の病型との関係は表1に示したが、新しい薬剤の治療効果の判定には硬化壁空洞等が不適当なので、特に浸潤型(B型)と非硬化壁空洞を主体とする型(G型)の初回治療に限定し、昭和31年4月以降当会関係の施設および関連のある病院に通院または入院した対象

表1 新旧病型の対照表

病	型	略号	岩崎分類
肺 炎 浸 潤	型	A	1
	型 ¹⁾	B	2
主 硬 化 結 核 腫 硬 化	型	C	3
	型	D	
	型	E	
細 葉 性 播 種 型		F	4
非硬化壁空洞を主体とする型		G	5
硬化壁空洞を主体とする型		H	6
重症空洞型 ²⁾		J	7

注: 1) これを境界の極めて不鮮明なB₁型と比較的限局したB₂型とに分かつ

2) 多房性空洞を含む

表2 病変の拡がり

拡がり	病型			G	計
	B ₁	B ₂	計		
① 1 区域以内	3	12	15	13	28
② 3 区域以内	3	12	15	17	32
③ 1 側肺以内	5	0	5	17	22
④ 1 側肺を越えるもの	1	1	2	0	2
計	12	25	37	47	84

表3 最大病巣の大きさ

大きさ	病型			G	計
	B ₁	B ₂	計		
①小豆大以下(径5mm未満)	0	0	0	0	0
②亜小葉大(径5~9mm)	1	11	12	0	12
③小葉大(径10~19mm)	6	8	14	11	25
④超小葉大(径20~39mm)	5	6	11	31	42
⑤巨大(径40mm以上)	0	0	0	5	5
計	12	25	37	47	84

に、次項で述べる治療法を6~9ヵ月間行つた。

病型以外の背景については、B型は37例、G型は47例、計84例で、20才台が最も多く47例、また男性は56例であつた。病変の拡がり(表2)は1区域以内がB型15例、G型13例、3区域以内がおのおの15および17例、さらに1側肺以内が5例および17例となつている。次に最大病巣の大きさ(表3)をみると、B型では亜小葉大~超小葉大、G型は小葉大~巨大で後者の方が大きいものが多かつた。病巣占位はB型では1側28例、両側9例、G型では1側30例、両側17例であつた。

治療および検査法

治療は全例にPZA(三共製)1日2.0g、INH1日0.3gを6~9ヵ月間毎日併用した。検査は痰、喉頭結核液あるいは胃液培養、X線直接撮影、肝機能検査(B.S.P.30分法および尿中ウロビリノーゲン検査を主とす)および臨床症状調査さらには血液検査(白血球数および赤血球数算定、血色素測定、血液像)を1ヵ月1回、断層写真撮影はB型では3ヵ月毎、G型では1ヵ月毎に行つた。

X線所見改善度は小池¹⁰⁾の方法にしたがい討議を行って判定した。

成績

〔I〕 X線所見改善度

岩崎⁷⁾が先に発表したように、同一病型内で比較を行う場合、病巣占位、病変の拡がり、性および年齢等の背

景の差は無視しうるので、これらの検討は行われなかつた。またSM間欠PAS毎日法(以下 SiPd と略)、INH間欠PAS毎日法(以下 IiPd と略)およびSM間欠INH間欠PAS毎日法(以下 SiIiPd と略)との比較は、Eckley⁴⁾の説く如く、既発表のものを再検討して得た同一病型に対するものを用いた。

まずB型の改善度をみると(表4)、平均改善度は治療

表4 B型X線所見改善度(薬剤投与方法別)

投与方法	改善度	経過月数								
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
PZA + INH	観 察 数	37	37	34	32	29	27	17	13	6
	X線改善度(平均)	0.05	0.31	0.44	0.63	0.74	0.72	0.97	0.92	0.75
	+1以上の%	0	2.7	29.4	40.6	48.3	55.6	70.6	61.5	50.0
S M + PAS	観 察 数	58	56	56	55	51	46	40	36	34
	X線改善度(平均)	-0.01	-0.01	0.14	0.29	0.30	0.49	0.63	0.74	0.78
	+1以上の%	0	0	7.1	16.4	17.6	26.1	35.0	38.9	47.0
INH(間欠) + PAS	観 察 数	18	18	18	18	18	15	13	13	11
	X線改善度(平均)	0	0.03	0.14	0.22	0.28	0.33	0.38	0.42	0.36
	+1以上の%	0	0	5.6	5.6	5.6	6.7	7.7	15.4	9.1
S M + INH + PAS	観 察 数	47	47	47	46	45	44	41	39	37
	X線改善度(平均)	0.03	0.07	0.19	0.32	0.50	0.58	0.68	0.81	0.92
	+1以上の%	0	0	4.3	8.7	26.6	29.5	36.6	51.3	54.1

開始後3カ月が0.44, 4カ月0.63, 5カ月0.74, 6カ月0.72, 7カ月が最高の0.97, 8カ月0.92, 9カ月0.75となっており特に2~7カ月の改善が著明で、これを(+1)以上に到達した、いわゆる中等度および著明改善を含む本質的改善を示した症例数のその月の総観察数に対する百分率でみると(表4)、8,9カ月では例数不足のため下降を示したが、3カ月で29.4%, 6カ月が55.6%,

7カ月で最高70.6%を示し、SiPdのおおの7.1, 26.1, 35.0, 最高の9カ月47.0%, IiPdの5.6, 6.7, 7.7, 最高の8カ月15.4%, SiIiPdの4.3, 29.5, 36.6, 最高の9カ月54.1%等と比較しても7カ月までの改善は他とくらべても著明であつた。一方G型でも平均改善度(表5)は、3カ月0.64, 6カ月1.01, 7カ月1.04, 最高は9カ月の1.05で、(+1)以上の百分率は(表5)のおおの

表5 G型X線所見改善度(薬剤投与方法別)

投与方法	改善度	経過月数								
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
PZA + INH	観 察 数	47	47	46	45	38	36	28	20	11
	X線改善度(平均)	0.15	0.32	0.64	0.79	0.88	1.01	1.04	0.90	1.05
	+1以上の%	6.4	10.6	30.4	42.2	52.6	61.1	60.7	60.0	72.7
S M + PAS	観 察 数	52	52	52	52	46	45	32	24	20
	X線改善度(平均)	0	0.07	0.11	0.29	0.42	0.52	0.67	0.77	0.85
	+1以上の%	0	1.9	3.8	11.5	15.2	27.9	45.8	54.2	50.2
INH(間欠) + PAS	観 察 数	20	20	18	16	16	12	11	10	9
	X線改善度(平均)	0	0.03	0.08	0.22	0.31	0.46	0.64	0.75	0.78
	+1以上の%	0	0	0	6.3	12.5	16.7	27.2	40.0	44.4
S M + INH + PAS	観 察 数	24	24	24	23	23	19	18	16	14
	X線改善度(平均)	0.08	0.31	0.42	0.50	0.67	0.82	0.97	1.06	1.18
	+1以上の%	4.2	16.7	16.7	21.7	34.8	42.1	50.0	62.5	71.4

30.4%, 61.1%, 60.7%, 最高は9カ月の72.7%でSiPdおよびIiPdの最高のおおの54.2%, 44.4%にくらべ格

段の差を示し、最高値ではSiIiPdと等しいが3~6カ月ではこれよりも著明な改善率を認めた。すなわちB型、

G型を通覧すると、IiPd はもちろん、SiPd よりもよい成績を示した SiIiPd と同等あるいはそれ以上の X線所見改善度を示し、特に2~6, 7カ月ではそれにも優る効果を確認した。

表 6 シューブの頻度

生活状況 病型	経過月数		
	入院	外来	計
B ₁	1/40 (2.50)	0/28	1/68 (1.47)
B ₂	0/44	5/128 (3.91)	5/172 (2.90)
G	2/178 (1.12)	3/140 (2.14)	5/318 (1.57)

注: 1) 9カ月までのシューブ件数/月別総観察数を示す
2) 括弧内は%

表6には悪化の頻度を治療9カ月までの月別総観察数でみたが、外来治療の多いB₂型にやや頻度が高く3.91%を示した。また発生の月をみるとB型では治療1~5カ月の間に認め、一方G型では3~9カ月の間に発生し、例数不足とあいまつて8, 9カ月の改善の低下を示した。

〔Ⅱ〕空洞閉鎖率

Life table 法にしたがつて計算したものを表7に示した。これによると空洞の消失、癒痕化および濃縮を示したものは1~3カ月の間に35.6%、4~6カ月で54.7%、7~9カ月では59.2%であり、4~6カ月目の SiPd の25.3%、IiPdの24.3%、SiIiPdの33.4%と比較し閉鎖率が高かつた。

なおわれわれは非硬化壁空洞をX線学的に、壁の菲薄なほぼ円形のa型、結核腫などの被包乾酪巣が一部崩壊し壁にはなおかなりの乾酪物質が残っているb型および周囲に滲出性病変を伴うc型の3型にわけているが、この分類で各型の閉鎖率をみるとa型の閉鎖率が高いことを示しており、他の治療法中検討しうる空洞数のあつた

表 7 空洞閉鎖率(薬剤投与方法別)

投与方法	経過月数		I~III	IV~VI	VII~IX
	空洞型				
PZA + INH	a	(22)	50.0	72.7	—
	b	(24)	28.2	46.2	—
	c	(13)	23.1	38.5	—
	計	(59)	35.6	54.7	59.2
S M + PAS	a	(35)	8.6	23.3	42.5
	b	(24)	4.2	21.6	—
	c	(7)	—	—	—
	計	(66)	9.1	25.3	50.2
I NH + PAS	a~c	(25)	4.0	24.3	35.1
S M + INH + PAS	a~c	(31)	19.4	33.4	43.7

注: 1) Life-table法により算出した
2) 数字は%
3) 空洞型別の括弧内の数字は空洞数を示す
4) 空洞型については本文中に説明す

SiPd と比較してみるとa型は治療7~9カ月で42.5%でPZA・Id群の1~3カ月の閉鎖率50.0%とほぼ同様な値を示した。またb型でも4~6カ月の21.6%はPZA・Id群の1~3カ月の28.2%とほぼ同様な値しか示さなかつた。

〔Ⅲ〕排菌状況の推移

B型は表8、G型は表9に示した。治療群別にみると特にSiPdの陰転が少ないのがめだち、PZA・Id、IiPd、SiIiPdはほぼ同様であるが、前二者は治療後1~2カ月の陰転速度が同様な傾向を示し著明であつた。

これに附随して耐性検査も行つたが、治療前の検査成績陽性例を対検査数の百分率でみるとSMでは10r, 100rの完全耐性を示したものがいずれも4.7%(21例中1例)、

表 8 B型排菌状況の推移 (薬剤投与方法別)

投与方法	経過月数		治療前	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	菌陽性率											
PZA + INH	観察数	37	35	36	31	29	23	16	11	4	1	
	陽性数	14	1	0	1	1	1	1	0	0	0	
	陽性率(%)	37.8	3.0	0	3.2	3.4	4.3	6.3	0	—	—	
S M + PAS	観察数	40	35	36	40	40	43	36	34	34	31	
	陽性数	24	8	3	3	4	2	1	1	2	2	
	陽性率(%)	60.0	22.8	8.3	7.5	10.0	4.7	2.8	2.9	5.9	6.5	
I NH + PAS	観察数	9	9	11	14	16	14	14	13	12	10	
	陽性数	6	1	0	2	0	0	0	0	0	0	
	陽性率(%)	66.7	11.1	0	14.3	0	0	0	0	0	0	
S M + INH + PAS	観察数	29	24	29	34	36	36	38	34	37	35	
	陽性数	15	11	4	4	2	0	0	0	1	1	
	陽性率(%)	51.7	45.8	13.8	11.8	5.6	0	0	0	2.7	2.9	

表9 G型排菌状況の推移(薬剤投与方法別)

投与方法	経過月数		治療前	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	観察数	陽性率(%)										
PZA + INH	観察数		43	39	44	35	36	33	27	22	11	3
	陽性数		27	11	6	1	3	2	3	0	0	0
	陽性率(%)		62.8	28.2	13.6	2.8	8.3	6.1	1.1	0	0	—
SM + PAS	観察数		39	31	32	33	34	36	38	29	24	22
	陽性数		32	17	11	10	9	9	7	4	5	2
	陽性率(%)		82.0	54.8	34.4	30.3	26.4	25.0	18.9	13.8	20.8	9.1
INH(間欠) + PAS	観察数		16	7	10	11	11	14	12	9	9	9
	陽性数		13	2	3	2	1	2	0	0	0	1
	陽性率(%)		81.3	28.6	30.0	18.2	9.1	14.3	0	0	0	11.1
SM + INH + PAS	観察数		20	17	19	22	17	19	18	16	14	13
	陽性数		16	10	4	3	2	2	0	0	0	0
	陽性率(%)		80.0	58.8	21.1	13.6	11.8	10.5	0	0	0	0

PAS 10γ不完全耐性が9.5%(22例中2例), INH 10γ不完全耐性が8.3%(24例中2例)に認められた。なお耐性の推移特にPZA・Id法のINH耐性発現抑制に対する影響がみえなかったが、陰転例多く、B, G型を通じ陽性を継続した例数は2~3例しかなく、この範囲ではINH耐性上昇は認められなかった。

〔IV〕副作用

B, G型以外の型も含めた91例中副作用その他による中止例を表10に示した。

表10 治療中止例³⁾

中止理由	経過月数				計
	I~III	IV~VI	VII~IX		
黄疸	3	2	1		6
BSP増加	1	5	2		8
関節痛	0	1	1		2
白血球減少	0	1)	0		1
指示 ²⁾	0	3	1		4
事故	2	3	0		5
手術	0	3	11		14

注: 1) 1ヵ月間休業後再治療す

2) 治療期間を一応6ヵ月としたため中止した例

3) B, G型以外も含めた91例中の中止例をあげた

これによるとやはり肝障害はPZAの副作用として重視する必要がある。すなわち中止を要する肝障害を認められたのは91例中14例(15.4%)であり、うち黄疸による中止は6例(6.6%)であった。

この他では白血球数の2,000以上の減少が31.9%に認められことに治療初期に集中していたが、ほとんど一過性のもので1例に1ヵ月間中止したのみであった。これはPZAの影響のみとは考えにくい、少なくともPZA・INH法を実施中の検査項目として血液検査を肝機能検査と共に実施する必要性を示すものではないかと考える。

上記のもの以外では関節痛が特に膝関節に14.3%に認められ、このために中止したものが2例あつたが、他の例では治療1~3ヵ月ごろに一過性にあらわれた。その他種々な症状、すなわち食思不振・悪心(9.9%)、発疹(6.6%)、筋肉痛(5.5%)、顆粒白血球減少(5.5%)、頭痛・めまい(3.3%)、血痰(2.2%)および好酸球増加(2.2%)等も一過性に認められた。

総括および考察

化学療法の効果判定の際問題とすべき背景については、本研究の対象の項でいささか言及したが、この問題を抜きにしてはある薬剤の正しい治療効果を判定することがむずかしい。またAllison¹¹⁾および岩崎⁷⁾が述べるように硬化空洞型や再治療群を対象として新しい薬の価値判断を行うのも不適当なので、われわれはB型とG型の初回治療にかぎってPZA 1日2.0g, INH 1日0.3g毎日併用の治療効果を、同じ病型に対しすでに行つてあつたSiPd, IiPd およびSiIiPd群と対比しつつ検討した。

PZA・Id法の効果がすぐれているという報告は多数あるが、初回治療を行つて他の方法と比較してあるものにはAllison¹²⁾, Phillip¹³⁾¹⁴⁾ およびLivings¹⁵⁾らがあげられる。AllisonはPZA 1.5g, INH 0.15g法でSiPdと、PhillipはPZA 3.0g, INH 0.3g法でIiPdと、LivingsはPhillipと同じ方法でSiId, SiPd, IiPdの三法との比較を行い、三者の意見を総合するとPZA・Id法は他の方法よりもすぐれているIiPd法に優つても劣ることはないとしている。

IiPd法については、われわれも現在治療を続けており、これとの比較を主にしたいと考えたが検討の資料とするには現在例数、期間も不足なのでしばらくおき、PZA・Id法の効果は既述の如く、X線所見の改善、空洞閉鎖、排菌減少の点でIiPd法はもちろん、SiPd法、さ

らには SiIiPd 法以上とも思われる結果を得た。

次に副作用の点では、療研¹⁶⁾をはじめとしてわが国の諸報告^{17)~20)}は肝障害をあまり問題としないで関節痛などを主たるものと考えているようである。これは大体10~15%の障害を認めていながらも、国外の初期の報告が肝毒性を強調したことに対する反論とも考えられるが、われわれの成績でも肝障害による中止が黄疸の6.6%を含めて15.4%に達し、沼田²¹⁾と同じような結果を得、肝障害はやはり警戒すべきものとする。一方国外の報告の主なものも中止を要する程度の障害をわが国の報告と同じく10~15%程度にみていながらも、前述のPhillipやLivingsはPZA・INH法の優秀な治療効果も肝毒性の点である程度の使用の制限をうけると結論している。しかしながらこれらの点に関しては、AllisonのPZA 1.5g法、沼田の1日1回法など投与量を減少しても効果にあまり差がなくて毒性も少ないという報告もあるので、今後この方面からの検討が必要である。

以上でPZA・INH法の治療成績を述べたが、治療後期の例数もやや不足のきらいがあり、また遠隔成績もまだ得られていないので、今後の検討をまつてはじめてPZA・Ipd法の位置が定まると考えられるが、現在までに知りえたところでは少なくとも初回例に6~7カ月間肝障害に注意して使用する価値があると考ええる。

なお切除材料については別に報告する予定である。

結 論

昭和31年4月以降当会関係の各施設に入院あるいは通院したB型37、G型47、計84例にPZA 1日2.0g、INH 1日0.3g毎日併用療法を6~9カ月間行い、前回実施のSiPd、IiPdおよびSiIiPd法の同一病型のものと比較し次の結果を得た。

① X線所見改善度では、治療3~7カ月でB型では本質的改善を29.4~70.6%に、G型では同じく30.4~60.7%、最高72.7%に認め、比較した他の3群の最高であるSiIiPd法と同等あるいはそれ以上の効果を認めた。

② 空洞閉鎖率でも1~3カ月で35.6%、4~6カ月で54.7%、7~9カ月で59.2%を示し、SiIiPd法のおおの19.4%、33.4%、43.7%に優る成績を示した。

③ 排菌状況の推移では、B型、G型ともに6カ月で全例陰転し、ことに1~3カ月ごろの陰転が顕著で、SiIiPd、IiPd法とはほぼ同様であり、この点ではSiPdの結果は劣っていた。

④ 副作用は黄疸(6.6%)、BSP増加(8.8%)のために中止する必要を認めた以外、白血球減少、関節痛等を認めたが大部分が一過性であった。

これを要するにPZA・INH法は、X線所見改善度、空洞閉鎖および排菌減少の点で他の方法に比較し治療3~7カ月の効果が顕著であり、SiIiPd法にまさるともおとらぬ成績を示した。したがって肝障害に注意して初回

例に6~7カ月間使用しうるものとする。

本研究で得られた成績の一部は1957年第32回日本結核病学会総会で草光が報告した。

なお本研究は三共株式会社より薬品の提供をうけ、当会の全施設およびこれと関係のある病院の協力によつて行われた。これに参加した主な共同研究者の氏名は下記の如くである。(ABC順)

第一健康相談所：本堂五郎・飯塚義彦・南雲清・八尾猛
保生園：広田幸・富永仁示

結核研究所：岩崎龍郎・木野智慧光・北鎌平・小林栄二・黒川信雄・島尾忠男・村瀬貞雄

中河原病院：小沼正哉

三春堂病院：藤崎喬久

新宿診療所：戸井田一郎

新川病院：深田森之助

篠田病院：増田美穂子

渋谷診療所：加藤美智代・大里敏雄・草光宜平

文 献

- 1) Howlet, K.S.: Trans. VIII Conf. on Chem. of TB., 52, 1949.
- 2) Mitchell, R.S.: Trans. VIII Conf. on Chem. of TB., 33, 1954.
- 3) Wier, J.A. et al.: *ibid*, 141, 1954.
- 4) Tucker, W.B.: *ibid*, 15, 1954.
- 5) Eckley, G.: *ibid*, 134, 1954.
- 6) 岩崎龍郎他：結核, 30(増刊号), 1~12, 1955.
- 7) 岩崎龍郎他：日結, 15, 592~600, 1956.
- 8) 岩崎龍郎：文光堂(東京・文京区), 1956.
- 9) 結核予防会化学療法研究班：結核研究の進歩, 13, 1~18, 1956.
- 10) 小池昌四郎他：同上 13, 19~28, 1956.
- 11) Allison, S.T.: Trans. XIV Conf. on Chem. of TB., 76, 1955.
- 12) Allison, S.T.: Trans. XV Conf. on Chem. of TB., 119, 1956.
- 13) Phillips, S.: Trans. XIV Conf. on Chem. of TB., 73, 1955.
- 14) Phillips, S.: Trans. XV Conf. on Chem. of TB., 112, 1956.
- 15) Livings, D.G.: *ibid*, 101, 1956.
- 16) 厚生省結核療法研究協議会：日本医事新報, 1646, 3, 1955.
- 17) 島本多喜雄他：同上 1695, 13, 1956.
- 18) 平敷安正他：日結, 15, 308, 1956.
- 19) 田坂定孝他：臨床内科小児科, 11, 717, 1956.
- 20) 阿部定生：結核診療, 10, 383, 1956.
- 21) 沼田至他：治療薬法, 539, 14, 1956.