

肺結核症の PZA・INH 併用療法

— Background を統一した初回治療 —

(第 2 報)

結核予防会化学療法研究班

(委員長 隈部英雄)

受付 昭和 33 年 6 月 17 日

緒 言

肺結核化学療法中の PZA・INH 法の正しい位置を判定するために、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定し、X 線所見改善度、空洞閉鎖率、および排菌の推移を中心として、本法と SM・PAS 法、INH 間欠・PAS 法、および SM・INH 間欠・PAS 法間の比較検討を行い、前回第 1 報¹⁾として本誌に報告した。今回これにひきつづき、PZA・INH 法のその後の経過を判定したほか、SM・INH 間欠・PAS 法、SM・INH 毎日・PAS 法、および INH 毎日・PAS 法の検討も行ったので、これを報告する。

対 象

今回の治療の対象は第 1 報同様、当会関係の施設および関連のある病院に通院あるいは入院した肺結核患者の、浸潤型 (B 型) および非硬化壁空洞を主体とする型 (G 型) の初回治療例で 15 才以上のものに限定した。

なおこの B 型および G 型は第 1 報に述べたごとく岩崎病型の改良型によるものであるが、昭和 32 年 11 月発表の学研肺結核分類²⁾による B 型および Ka~d 型 (基本病型は A~B 型) にそれぞれ属している。したがって本文中の表ないし図には B 型はそのまま、G 型は G 型 (Ka~d 型) というように記載して両分類間の関連を明らかにした。

治療法および検査法

投薬量は PZA 1 日 2.0 g, INH 1 日 0.3 g, PAS 1 日 10.0 g, SM 1 日 1.0 g とし下記の組合せのもとに治療した。すなわち:

- ① PZA 毎日 + INH 毎日 (以下 PZA・INH (d) と略)
- ② INH 毎日 + PAS 毎日 (以下 INH (d)・PAS と略)
- ③ SM 週 2 日 + INH 毎日 + PAS 毎日 (以下 SM・INH (d)・PAS と略)

④ SM 週 2 日 + INH 週 2 日 + PAS 毎日 (以下 SM・INH (i)・PAS と略) であり、治療法別・病型別・性別・症例数は表 1 に示す通りである。

検査法については第 1 報同様であり、判定は原則として予防会で従来行っていた方法および基準³⁾に従った。ただ空洞の経過判定の場合には一部学研病状経過判定基準²⁾に従った個所がある。

表 1 治療法別・性別・病型別症例数

治療法	病 型		G 型(Ka~d 型)			総計	
	性		計				
	♂	♀	♂	♀	計		
PZA・INH (d)	28	13	41	51	18	49	90
INH (d)・PAS	86	53	139	25	13	58	177
SM・INH (d)・PAS	34	5	39	59	9	68	107
SM・INH (i)・PAS	54	20	74	45	7	52	126
総 計	202	91	293	160	47	207	503

背 景

症例の Background の統一という点については繰返し強調してきた事柄であり、これはまたこの報告の 1 つ

表 2 PZA・INH 法の背景

	性		年齢(才)		NTA			
	♂	♀	~39	40~	高	中	軽	計
B 型	28	13	40	1	2	9	30	41
G 型	31	18	46	5	7	42	0	49
計	59	31	86	4	4	51	30	90

	病変の拡り			最大病巣(mm)					
	1区域以	3区域以	1側肺内	~4	5~9	10~19	20~39	40~	計
B 型	17	18	6	0	15	16	12	0	41
G 型	13	17	19	0	1	11	32	5	49
計	30	35	25	0	14	27	44	5	90

の重点である。

年齢、性、病型、病変の拡り、最大病巣、NTA 分類等について検討したが、各治療法間には本質的な差を認めることができなかつた。ただし各治療群ともに、40才以上、女性、および高度進展例が少なかつた。

表 2 に PZA・INH(d) 群の背景の一覧表を示した。

成 績

〔I〕 X 線所見改善度

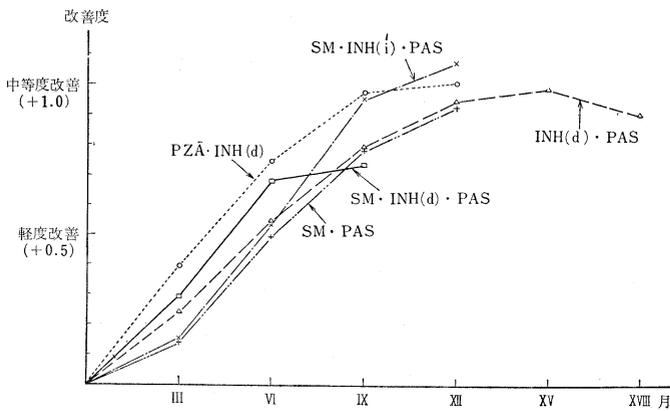
(i) 浸潤型 (B型)

浸潤型の改善度に関しては表 3 に示す結果を得た。表中の X 線所見改善度の平均は図 1 に、(+1) すなわち中等度改善以上を示した例数のその月の総観察数に

表 3 B 型—X 線所見改善度

治 療 法	改善度	経過(月)						
		III	VI	IX	XII	XV	XVIII	
PZA・INH (d)	観 察 数	40	35	19	11			
	X 線改善度 (平均)	0.49	0.74	0.97	1.0			
	(+1) 以上の %	27.5	57.5	68.4	63.6			
INH(d)・PAS	観 察 数	139	124	82	40	24	10	
	X 線改善度 (平均)	0.24	0.54	0.79	0.94	0.98	0.9	
	(+1) 以上の %	10.8	29.0	46.4	57.5	62.5	70.0	
SM・INH(d)・PAS	観 察 数	38	28	11	3			
	X 線改善度 (平均)	0.29	0.68	0.73	0.83			
	(+1) 以上の %	15.2	35.7	36.4				
SM・INH(i)・PAS	観 察 数	74	62	47	27			
	X 線改善度 (平均)	0.15	0.53	0.95	1.07			
	(+1) 以上の %	2.7	29.1	57.5	59.3			

図 1 B 型—X 線所見改善度 (平均)



善以上を示す率は 83.4 % と他の治療法に比較して高い傾向が認められた。本法の 6 カ月目の中等度改善以上を示した率 65.0 % は他に比し 1 % 以下の危険率で有意の差を認めた。

治療中の悪化については、12 カ月までの観察延人員に対する悪化回数でみたが、表 5 に示すように、B 型、G 型ともに PZA・INH(d) の悪化の頻度は 1.79% と他に比しやや高い傾向を示した。この悪化は治療初期の 1~6 カ月すなわち本法の改善速度の速い時期および入院治療群よりは外来治療群に多く認められた。

に対する百分比は図 2 に示した。なお図中には第 1 報で報告した SM・PAS 法の成績も示した。

これによると、9 カ月までの PZA・INH(d) の改善速度は他にくらべ速く、6 カ月目の中等度改善以上を示した率 57.5 % は他の治療法に比し 5 % 以下の危険率で有意の差を示した。

(ii) 非硬化壁空洞型 {G 型 (Ka~d 型)}

非硬化壁空洞を有する症例の経過は表 4、図 3、および図 4 に示したごとき結果を得た。

この病型群に対しても、PZA・INH(d) では初期の改善速度が速いうえに、到達点も 12 カ月で中等度改

〔II〕 空洞閉鎖率

今回の治療例中には学研病型の非硬化多房空洞 (Kc) はなく、非硬化輪状空洞 (Ka)、浸潤巣中の空洞 (Kb) および空洞化結核腫 (Kd) の 3 型に属するもののみであった。また PZA・INH(d) では Ka 型がやや多い傾向を示した。空洞閉鎖は充実~線状化を認めた場合とし、手術によるものは除外した。また著明改善率とは学研の基準にいうところの濃縮 (a) ~線状化を認めた率である。

結果は表 6、図 5、および図 6 に示した。百分比はすべて life table 法によつた。これにみられるように、

1959年2月

図2 B型—中等度改善以上の%

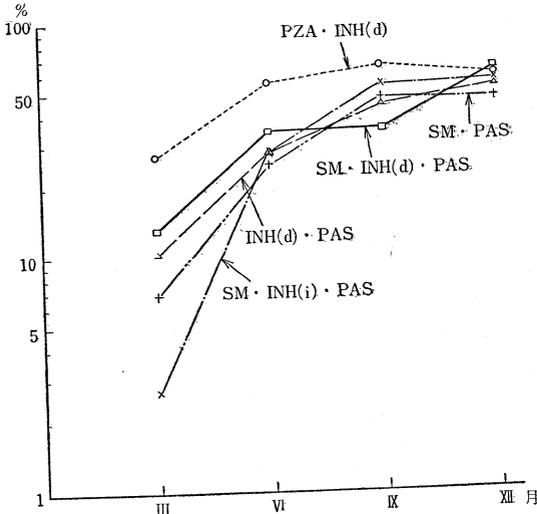


図4 G型(Ka~d型)—中等度改善以上の%

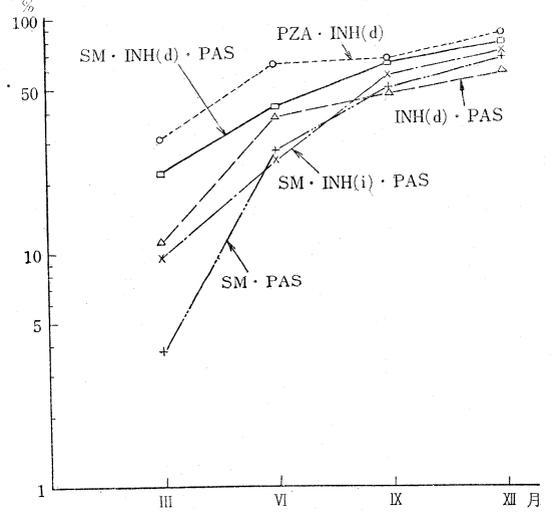


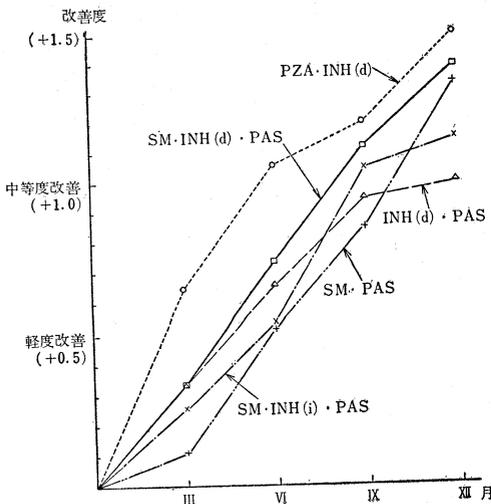
表4 G型(Ka~d型)—X線所見改善度

治療法	改善度	経過(月)			
		III	VI	IX	XII
PZA・INH(d)	観察数	48	43	28	12
	X線改善度(平均)	0.65	1.06	1.2	1.5
	(+1)以上の%	31.3	65.0	67.8	85.4
INH(d)・PAS	観察数	33	34	27	19
	X線改善度(平均)	0.34	0.66	0.95	1.0
	(+1)以上の%	11.1	38.2	48.2	57.9
SM・INH(d)・PAS	観察数	67	52	28	9
	X線改善度(平均)	0.34	0.74	1.12	1.39
	(+1)以上の%	22.4	42.3	67.9	(71.9)
SM・INH(i)・PAS	観察数	51	40	21	10
	X線改善度(平均)	0.26	0.54	1.05	1.15
	(+1)以上の%	9.8	25.0	57.1	70.0

表5 12ヵ月までの悪化

治療法	病型	観察延人員	悪化回数	%
PZA・INH(d)	B型	334	6	1.79
	G型	446	8	1.79
INH(d)・PAS	B型	1,231	10	0.81
	G型	378	3	0.81
SM・INH(d)・PAS	B型	268	0	0
	G型	519	4	0.77
SM・INH(i)・PAS	B型	683	1	0.15
	G型	399	3	0.75

図3 G型(Ka~d型)—X線所見改善度(平均)



PZA・INH(d)の閉鎖速度は治療初期～中期に速く、一方図6にみる著明改善率はかえって中期～後期にいたって他の治療法にまさる結果を得た。

図7には今回の各治療法によるKa, KbおよびKdの閉鎖の合計を、図8にはPZA・INH(d)のみによる閉鎖の状態を示した。図中の閉鎖とは前述のごとく充実～線状化を、中等度改善以上とは濃縮(b)～線状化を、著明改善は濃縮(a)～線状化を示したものである。

図7にみられるようにKa~dに対する化学療法による閉鎖の中には約10%の充実のみという閉鎖の仕方が経過中にたえずあるが、図8に示すようにPZA・INH(d)ではこの充実のみということが少なく、4~6ヵ月以降では、閉鎖すなわち濃縮(b)以上という結果を得、この点は本法の特徴の1つと考えられる。もちろん濃縮(a)および線状化も他の治療法に比し頻度が高いという結果を得た。

〔Ⅲ〕 排菌の推移

ここでは各月の検査数に対する菌陽性率の推移をみた。B型については表7および図9, G型(Ka~d型)

表6 空洞閉鎖率

治療法	空洞数			計	経過(月) 閉鎖率(%)	I ~ III	IV ~ VI	VII ~ IX	X ~ XII
	Ka	Kb	Kd						
PZA · INH (d)	29	12	34	75	閉鎖率 著明改善率	36.1 10.7	61.7 40.4	70.6 46.7	80.4 75.4
INH (d) · PAS	10	8	26	44	閉鎖率 著明改善率	15.6 2.3	40.8 8.9	58.8 34.6	64.7 39.0
SM · INH(d) · PAS	19	22	34	75	閉鎖率 著明改善率	21.4 1.3	51.1 17.2	67.3 35.6	86.9 54.0
SM · INH(i) · PAS	16	21	19	56	閉鎖率 著明改善率	16.1 7.1	33.6 15.3	48.1 23.0	76.9 42.4

図5 空洞閉鎖率

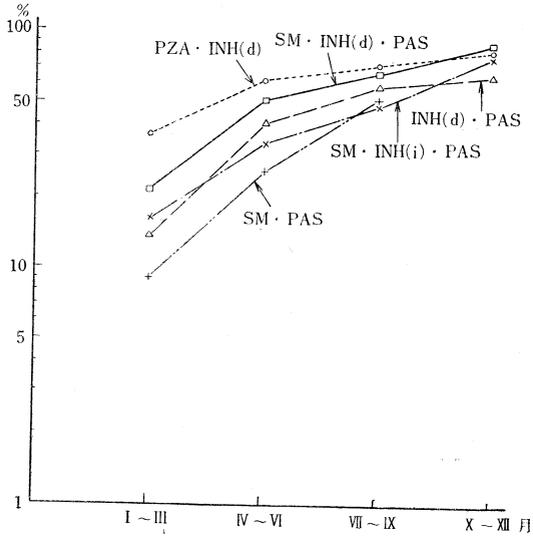


図7 Ka, b, d の閉鎖

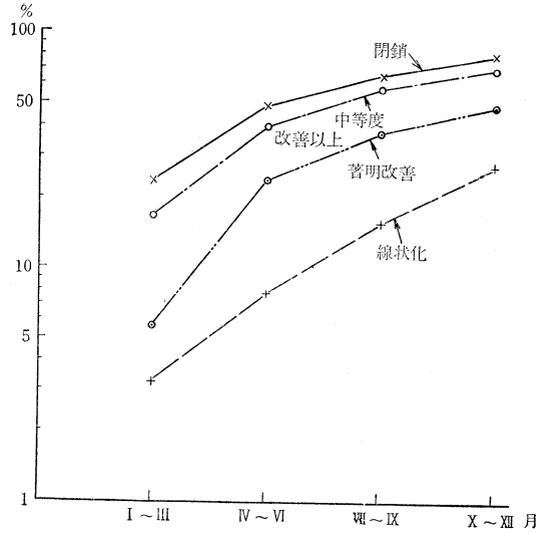


図6 空洞著明改善率

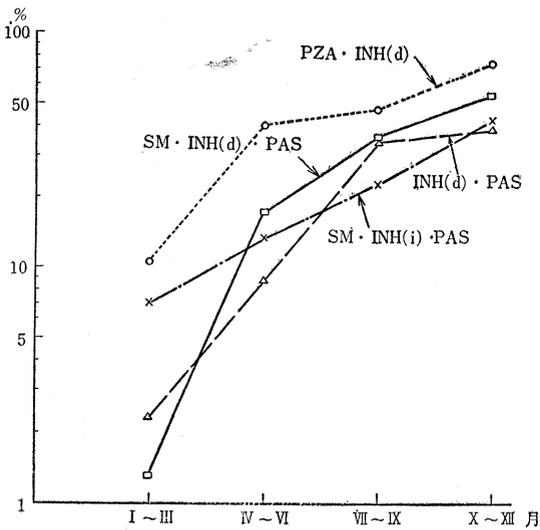
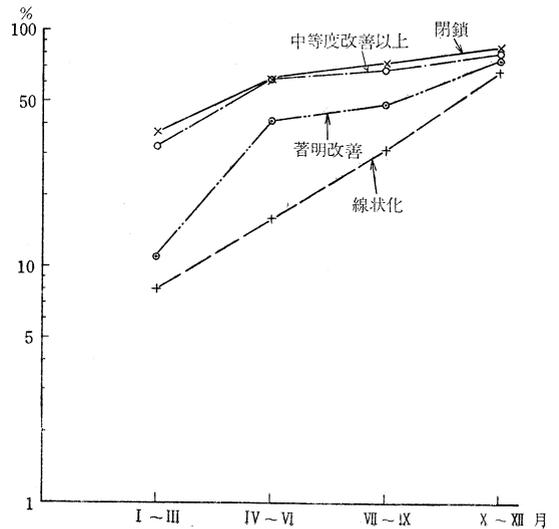


図8 PZA · INH 法による空洞閉鎖 (Ka, b, d)



については表8および図10に示した。これによると各治療法間に著明な差はなく、B型では2~6カ月間に、G型では5~8カ月の間に陰転する場合が多く、この点ではSM・PAS法の遅れが目立っていた。上

記のように各治療法ともに早期の陰転が多く、本法によるINH耐性発現抑制の点については正確な結果を得るにたる例数がなかつたが、BおよびG型を通じ耐性の経過を知りえた数例の間ではINH耐性上昇は認

表7 B型一陽性率の推移

治療法	経過(月) 陽性率(%)	治療前	経過(月)											
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
PZA・INH(d)	観察数	40	34	36	31	25	25	20	15	10	10			
	陽性数	14	2	0	1	1	2	1	0	0	0			
	陽性率(%)	35.0	5.9	0	3.2	4.0	8.0	5.0	0	0	0			
INH(d)・PAS	観察数	113	82	92	78	88	79	76	57	57	33	25	23	15
	陽性数	29	9	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	25.6	10.9	2.2	1.3	1.1	2.5	0	0	0	0	0	0	0
SM・INH(d)・PAS	観察数	36	29	33	35	30	28	23	18	12				
	陽性数	12	4	0	2	0	0	0	0	0				
	陽性率(%)	33.2	13.8	0	5.7	0	0	0	0	0				
SM・INH(i)・PAS	観察数	57	52	57	56	61	57	55	49	51	41	37	28	24
	陽性数	25	15	7	4	3	0	0	0	1	1	0	0	0
	陽性率(%)	43.9	28.8	12.6	7.1	4.9	0	0	0	1.9	2.4	0	0	0

表8 G型(Ka-d型)一菌陽性率の推移

治療法	経過(月) 陽性率%	治療前	経過(月)										
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
PZA・INH(d)	観察数	46	41	46	38	39	37	35	23	22	13	11	
	陽性数	28	12	7	1	3	2	3	0	0	0	0	
	陽性率(%)	60.9	29.2	15.2	2.6	7.7	5.4	8.6	0	0	0	0	
INH(d)・PAS	観察数	32	22	25	27	28	22	21	22	19	17	12	
	陽性数	16	7	3	3	1	0	1	1	0	0	0	
	陽性率(%)	50.0	31.8	12.0	11.1	3.6	0	4.8	4.6	0	0	0	
SM・INH(d)・PAS	観察数	62	51	56	55	55	49	44	35	28	16	8	
	陽性数	35	14	16	5	4	1	1	3	0	0	0	
	陽性率(%)	56.4	27.4	28.6	9.1	7.6	2.0	2.3	8.6	0	0	0	
SM・INH(i)・PAS	観察数	42	34	41	45	42	38	35	32	25	18	11	
	陽性数	20	15	10	7	6	2	1	2	0	0	0	
	陽性率(%)	47.6	44.2	24.4	15.5	14.3	5.3	2.9	6.3	0	0	0	

められなかつた。

〔IV〕副作用

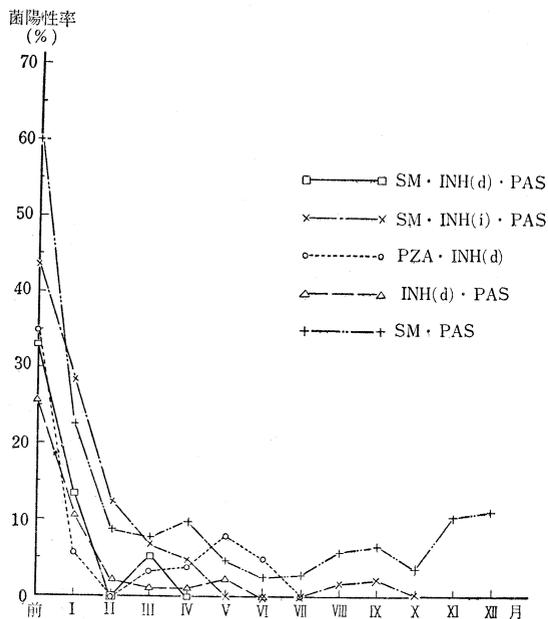
副作用については第1報に詳述したが、治療中止を必要とした例について表9で検討する。

SMによる第8神経障害、PASによる胃腸障害等は、これを含む治療法に散発しているが、PZA・INH(d)では、B型で2~6カ月の間に、G型ではややおくれで3~8カ月の間に黄疽、BSP値上昇、肝障害等で中止する例が延799名中に2.1%に認めら

れた点は一応注目を要するものとする。なおその他の副作用はあつてもおおむね一過性で問題とするほどではないが、中には関節痛がときに中止を要するほど強くなる場合もありうる。

なお観察中止例の検討(表9)はある意味で化学療法の効果判定の一助にもなりうると思つたのであるが、手術に転じた例は今回は2.4~2.8%の間にあり(INH(d)・PAS群はB型が多いため0.7%であつた)、また指示による治療法の変更ないしは中止あるい

図9 B型一排菌の推移



は自己中止等を含んだ「その他」の項でも 6.5~10.6%と著明な差はなかった。

総括および考案

背景を統一した初回治療例について PZA・INH

図10 G型(Ka~d型)一排菌の推移

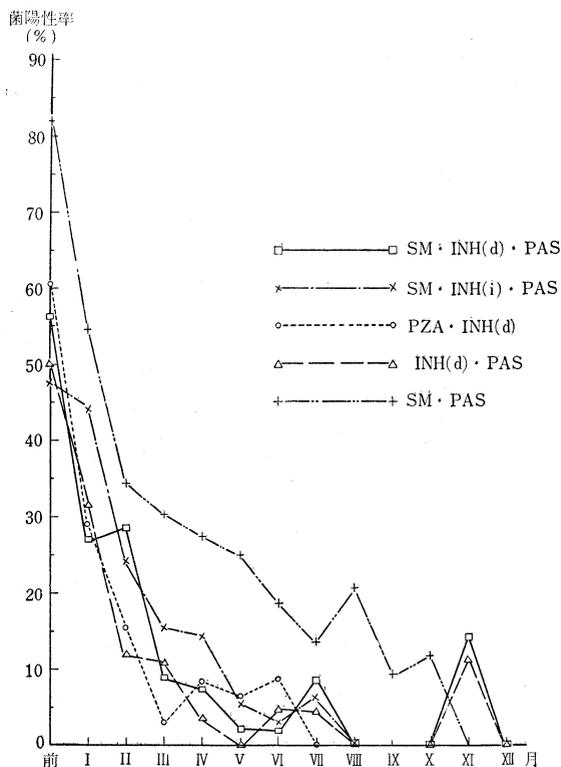


表9 観察中止例

経過(月)	治療法 理由	PZA・INH(d)				INH(d)・PAS				SM・INH(d)・PAS				SM・INH(i)・PAS				
		例数	副作用	手術	その他	例数	副作用	手術	その他	例数	副作用	手術	その他	例数	副作用	手術	その他	
I		90				177				107				126				
II		90	1		1	177				107			1	126				1
III		88	4		1	177	2		2	106			9	125	3			2
IV		85	2			173			6	97	1	1	7	120	1			10
V		81	2	2		166		1	7	88			8	109	1	2		4
VI		77	3	1	5	158		1	22	80		3	13	102		4		9
VII		68	2	5	5	135		3	15	64		5	9	89				8
VIII		56	1	4	3	117		1	6	50		3	7	81	1	7		5
IX		48		2	3	110		1	29	40		8	10	68		6		9
X		45	1	2	7	80		2	11	22		1	7	53				7
XI		33	1	2	6	67		2	6	14			2	46		1		8
XII		24		1	5	59			15	12			7	37				14
XIII ~		18		2	16	44			44	5		1	4	23		6		17
計		799	17	21	52	1,640	3	1	165	792	1	22	84	1,105	6	26		94

法の正しい位置を判定する試みを行い、今回は第1報以後の経過をまとめるとともに、INH(d)・PAS法、SM・INH(d)・PAS法、およびSM・INH(i)・P

AS法との比較を行った。

われわれと同じような考えのもとに検討を加えた Allison, Phillip, Livings, 中院⁴⁾, 堂野前⁵⁾らの報告

のうち Livings⁶⁾によると, SM・INH 毎日法, SM・PAS 法, INH(d)・PAS 法と比較し, PZA・INH(d) 法は対照の3法中もつとすぐれた INH(d)・PAS 法に優つても劣ることはないという結論をくだしている。その後 Schwartz⁷⁾ が有空洞例では INH(d)・PAS 法がすぐれていると報告した。さらに Mathews⁸⁾ は INH(d)・PAS 法との比較をして, X線所見改善の点では両群ともに8カ月間の治療で85%が少なくとも中等度改善を示した点, 空洞閉鎖は単発空洞8カ月治療で INH(d)・PAS 法は62%, PZA・INH(d) 法で59%を示した点をあげ有意の差は認めてはいないが差がありとすれば INH(d)・PAS 法の方が高い閉鎖率を示すと述べていた。またさらに菌陰転の点では初期には PZA・INH(d) 法がすぐれているが6カ月では明らかでなくなる点も指摘し, 副作用の点に注意すれば用いるにたる薬剤であると報告した。

われわれの成績でも B型では中等度改善以上を示した例は9カ月では PZA・INH(d) で68.4%, INH(d)・PAS で46.4%, SM・INH(d)・PAS で36.4%, SM・INH(i)・PAS で57.5%を示し, 一方空洞閉鎖率では7~9カ月で PZA・INH(d) で70.6%, 以下それぞれ58.8%, 67.3% および48.1% と他の治療法よりもすぐれ, さらに閉鎖の内容も単なる充実が少なく濃縮(b)以上の率が高いという結果を得ており, Mathews とは逆に, 差がありとすれば PZA・INH(d) 法の方が高いといわざるをえない結果を得たが, 改善速度の速い時期に悪化率がやや高い傾向を示したことは慎重な経過観察を要する点を示していた。なお菌陰転率では各治療法間に著明な差はなく, INH 耐性発現抑制については菌陰転が早いので正確な結論を得るにいたらなかつたが少なくとも耐性上昇という点は認めていない。

上記のごとく PZA・INH(d) 法はすぐれた治療効果を示しているが, Mathews も述べるごとく副作用の点ではとくに肝障害が問題となる場合があるので, この点については注意を要する。しかし彼の報告中の PZA 3.0 g 法と PZA 1.5 g 法との比較では治療効果に差を認めない一方肝毒性が $\frac{1}{2}$ に減じている点を報告しているし, また島本⁹⁾の副作用についての詳細な検討もあるので定期的な肝検査を行いながら用いると

考えられる。

今回のわれわれの報告例は少数例であり明確な結論をだすのは危険な点もあるとは考えられたが, 一応達した点からいえば, PZA・INH(d) 法は初回治療例の浸潤型および非硬壁空洞を含む型に対して著明な治療効果を示したが治療中の定期的な肝機能検査や X線検査等を欠かしてはならぬと結論しうる。

結 論

浸潤型および非硬壁空洞を主体とする型の初回治療例に対し, PZA・INH 治療を行い, 背景の等しい INH(d)・PAS 群, SM・INH(d)・PAS 群, および SM・INH(i)・PAS 群と比較検討を行つて, X線所見改善度, 空洞閉鎖率, および菌陰転率にすぐれた結果を示すのを認めた。

以上の点より本法は初回治療例に用いるべき方法と考えるが, 肝機能検査や X線検査を定期的実施し経過を検討しながら行う必要を認める。

終りにあたり, 本研究に対する三共株式会社の御援助および当会の全施設およびこれと関係のある病院の共同研究者の御協力とに対し深く感謝する。

本研究の結果の一部は第33回日本結核病学会総会および第6回日本化学療法学会総会で草光が報告した。

文 献

- 1) 隈部英雄(結核予防会化学療法研究班): 結核, 32: 431, 昭32.
- 2) 学研: 日本医事新報, -1752, 37, 昭32.
- 3) 小池昌四郎他: 結核研究の進歩, -13, 19, 昭31.
- 4) 中院孝円他: 呼吸器診療, 12: 295, 昭32.
- 5) 堂野前維摩郷他: 日本臨牀結核, 16: 827, 昭32.
- 6) Livings, D.G.: Trans. XV Conf. on Chem. of TB., 101, 1956.
- 7) Schwartz, W.S.: Trans. XVI Conf. on Chem. of TB., 61, 1957.
- 8) Mathews, J.H.: Trans. XVII Conf. on Chem. of TB., 50, 1958.
- 9) 島本多喜雄他: 日本化学療法学会雑誌, 5: 279, 昭32.