

肺結核化学療法の実施様式に関する研究

第 3 報 重症耐性肺結核の化学療法

吉 田 文 香・塩 塚 正 幸・平 嶋 信 子
村 田 昭 平・西 山 寛 吉・下 坂 正 次 郎

埼玉県立小原療養所（所長 藤岡萬雄博士）

受 付 昭 和 36 年 10 月 27 日

SM, PAS, INH などの抗結核剤の発見, 肺結核外科療法の進歩により軽症肺結核が克服淘汰されてくるとともに重症肺結核が漸次増加して注目されてきた。軽症肺結核では化学療法も初回治療で有効のことが多く, 肺機能の点でも容易に外科手術の対象となりうる。これに反して重症肺結核では強力な抗結核剤 SM, PAS, INH を使い古してすでに耐性化しており, また病巣も広範囲で簡単には手術の対象となりえない。したがって重症肺結核の治療はなかなか困難であり, 現状においては化学療法剤を駆使して排菌陰性化を図ることがきわめて重要と考えられる。

化学療法剤のうち SM, PAS, INH はもつとも広く使用され副作用も少なく経済的にも低廉であるが, その他の抗結核剤は必ずしも効力の割合に比して安全かつ低廉とはかぎらない。われわれは現在用いる範囲内の薬剤として SM, PAS, INH のほかに PZA とサルファ剤とをとりあげ, 重症肺結核に対する化学療法の実施様式について研究を行なつた。

研 究 方 法

対象は埼玉県立小原療養所入所中の肺結核患者で SM 10 γ, PAS 10 γ, 10 γ, INH 1 γ 完全耐性以上の

Table 1. Patients Treated with 7 Types of Chemotherapy

Chemotherapy	Sex		Forms of pulmonary tuberculosis *				No. of patients with resistant bacilli to		Total
	Male	Female	VIIA	VIIB	VIIC	Other form	3 Drugs +	2 Drugs ++	
INH	3	3	0	0	6	0	4	2	6
INH-PAS	4	3	0	0	7	0	4	3	7
INH-PZA	7	2	0	0	9	0	8	1	9
SM-PAS-INH	13	5	1	3	13	1	9	9	18
SM-PAS-INH and Sulfadrag	8	6	0	0	13	1	9	5	14
SM-PAS-INH and PZA	5	4	1	3	5	0	6	3	9
INH-PZA-Sulfadrag	9	2	0	4	7	0	6	5	11
Total	49	25	2	10	60	2	46	28	74

+ Resistant bacilli to 3 drugs have completely resistant mycobacteria to more than 10 γ of streptomycine, more than 10 γ of PAS, and more than 1 γ of INH altogether.
++ Resistant bacilli to 2 drugs have completely resistant mycobacteria to two of SM, PAS INH, and incompletely resistant to the other one drug. The grade of resistance is the same as above-mentioned.
* According to Oka's classification.

Fumika YOSHIDA, Shoichi SHIOZUKA, Nobuko HIRASHIMA, Shohei MURATA, Kankichi NISHIYAMA and Shojiro SHIMOSAKA (The Saitama Prefectural Ohara Sanatorium, Konan-mura, Osato-gun, Saitama Prefecture, Japan) : Studies on the Types of Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. Report 3—Kekkaku, 37 (2) : 80~84, 1962.

結核菌を有する重症例（いずれも F 型）46 例と SM, PAS, INH のうちいずれか 2 つは上記耐性を有し、1 つだけが上記耐性に達しない F 型例 28 例とである。（表 1）

実施した化学療法術式は次のとおりである。

- | | | |
|----|--------------------------|------|
| 1) | INH 単独 | 6 例 |
| 2) | INH・PAS 併用 | 7 例 |
| 3) | INH・PZA 併用 | 9 例 |
| 4) | SM・PAS・INH 併用 | 18 例 |
| 5) | SM・PAS・INH・サルファ剤併用 | 14 例 |
| 6) | SM・PAS・INH・PZA 併用 .. | 9 例 |
| 7) | サルファ剤・PZA・INH 併用 | 11 例 |

SM は週 2 回 1 日 1 g, PAS は毎日 10 g, INH は毎日 0.4 g 投与とし, PZA は 4 者併用で 1 日 1 g, 3 者併用で 1 日 1~2 g, 2 者併用で 1 日 2 g, サルファ剤は Sulfisomidine, Sulfisoxazole, Sulfamethisol (Urocydal) を使い 1 日 2 g 投与とした。

投与期間は 6 カ月として経過の判定は学研の判定基準に従った。

研究 成 績

1. X線所見の変化 (表 2)

基本型では INH 単独, INH・PAS 併用で悪化が多く, これに対して 4 者併用で悪化が少なくなっている。一方好転はサルファ剤・PZA・INH 併用でもつとも多く, PZA 添加 4 者併用, 3 者併用がこれに次ぎ, その他は大同小異であるが, INH 単独では好転例がない。空洞所見では 7 種の化学療法ではとくに有意の差があるとは考えられなかった。しかしここでも悪化は INH 単独と INH・PAS 併用で多かつた。

2. 咯痰内結核菌の消長 (表 3)

INH 単独で菌陰性化はなく、INH・PAS併用、INH・PZA 併用、3 者併用でわずかに好転例を認め、4 者併用で排菌増加例がなくなり、PZA 添加で少し排菌陰性化が多くなりサルファ剤・PZA・INH 併用で排菌陰性例がもつとも多くなっている。

重症肺結核では排菌陰性化がもつとも重要であるが、排菌陰性化率が 3 カ月目より 6 カ月目でやや劣る点はなお今後に不安を残している。また排菌陰性化例は排菌数の少ないほうの例に多かつたこと、はじめより多量排菌者では不変ないし増加のみられたことは PZA・サルファ剤の添加が効をみたとはいいいながらまだ不十分と考えられた。

3. 体重, 体温, 赤沈など他覚的所見の変動 (表 4)

体温では SM, サルファ剤の入った組合せの化学療法で好転が多く、これには混合感染が一役買っていたためと考えられる。体重では INH・PAS 併用でもつとも増加が多く、赤沈ではサルファ剤・PZA・INH 併用でもつとも多く好転していた。

4. 副作用 (表 5)

使用薬剤が多くなると副作用も多くなるようであるが、副作用を惹起したもつとも重要な原因は PZA であった。PZA を 1 日 2 g 併用した INH・PZA 併用で副作用はもつとも多くなっているが、PZA を 1 日 1 g として 3 者 (SM・PAS・INH) と併用した 4 者併用では副作用はほとんどなかった。またサルファ剤・PZA・INH 併用では咯血の傾向が促進され、このため投薬を中止したものが数名にのぼり、以後咯血の既往ある例にはサルファ剤・PZA・INH 併用

Table 2. Changes of X-ray Findings

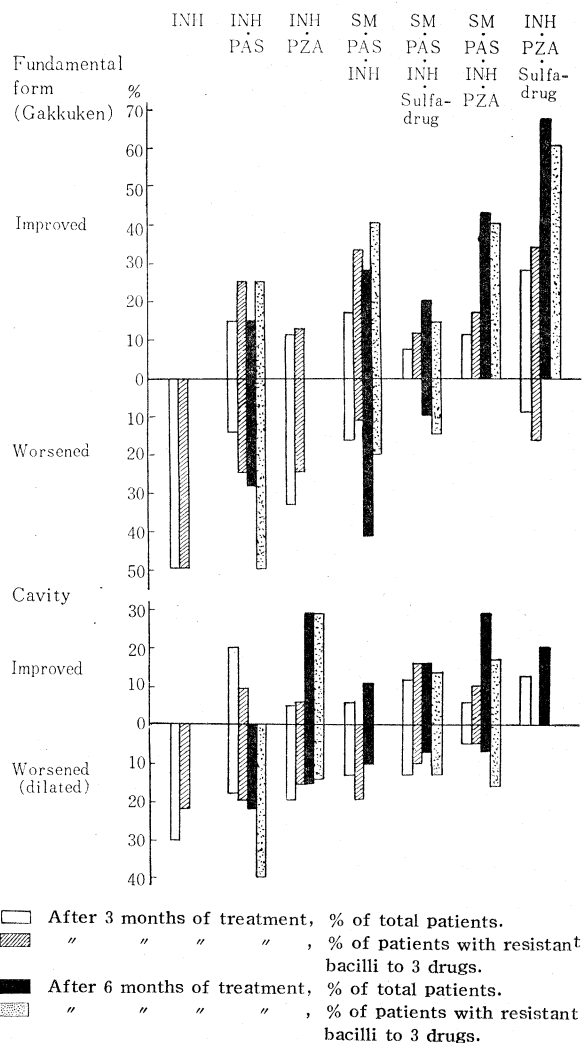
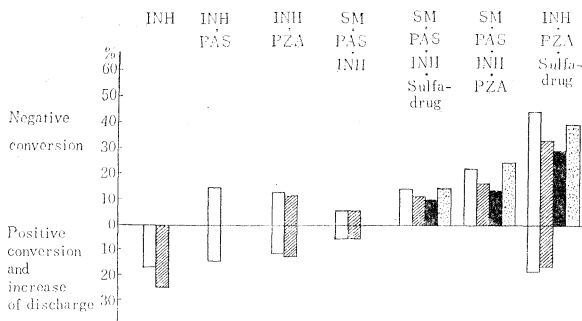


Table 3. Changes of Mycobacteria Tuberculosis in Sputa



の対象から除外せざるをえなかつた。

5. 結核菌の薬剤耐性度の変化

結核菌の薬剤耐性は SM, PAS, INH についてのみ調査したが, INH 単独, INH・PAS 併用では INH 耐性の上昇を約 10~20 % に認め, SM・PAS・INH 併用では SM, PAS, INH それぞれの耐性の上昇を 20~40 % に認めた。これに対して INH・PZA 併用, SM・PAS・INH・PZA 併用, サルファ剤, PZA・INH 併用では耐性の変動をほと

んど認めず, SM・PAS・INH・サルファ剤併用では PAS, INH の耐性低下を軽度ながら約 30 % に認めた。

考 案

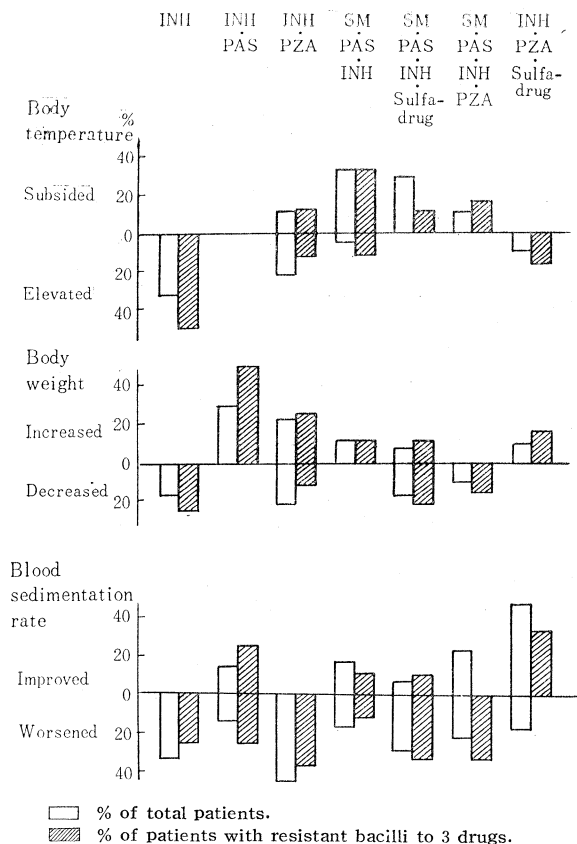
重症耐性肺結核の化学療法としてもつとも問題になるのはその結核菌が SM, PAS, INH に耐性化しているという点にある。少々広範囲の肺結核であつてもその結核菌が耐性化していなければ排菌陰性化をかなりの程度に期待しうるからである。しかもわれわれは SM, PAS, INH に耐性化した結核菌に対して容易に用いうる薬剤を武器としてもつていない。

重症肺結核には薬剤耐性のほか, 病巣の性状, 肺機能など, いくつかの条件が付随しているが, 化学療法という観点からみて今日までいくつかの理論があげられている。砂原氏の「クルクル療法」, 「カクテル療法」¹⁾, 束村氏の多剤併用の理論²⁾, そして INH 耐性菌弱毒化の理論³⁾⁴⁾ などである。砂原氏の理論は初回治療例に対する実証があるとはいえ, すでに SM, PAS, INH に耐性化した結核菌に対して現在われわれの有する薬剤で

Table 5. Complications of Chemotherapeutica

Chemotherapy	No. of patients	Complications	No. of patients	No. of patients who stopped to take chemotherapeutica.
INH	6		0	0
INH-PAS	7	Abdominal pain and nausea	1	0
INH-PZA	9	Joint pain	2	5
		Abdominal pain	4	
		Elevation of BSP value	5	
SM-PAS-INH	18		0	0
SM-PAS-INH and Sulfadrug	14	Anorexia and tenderness in right upper abdomen	8	2
		Elevation of BSP value	3	
		Expectoration of bloody sputa	2	
		Leucopenia	1	
SM-PAS-INH and PZA	9	Anorexia	1	0
		Disturbance of liver function	2	
INH-PZA-Sulfadrug	11	Tenderness of right upper abdomen, nausea, and abdominal pain	3	4
		Joint pain	1	
		Elevation of BSP value	6	
		Hemoptysis, bloody sputa	2	
Total	74			11

Table 4. Changes of Body-temperature, Body-weight and Blood Sedimentation Rate



有効な効果を期待するという実証に欠けている。東村氏の多剤併用論はわれわれの4者併用の成績よりみて多少の期待がかけられるが、これとても現状では臨床的実証が十分であるとはいえない。最後のINH耐性菌弱毒化理論によりINH単独、INH・PAS併用といったINH重点療法もすでにSM、PAS、INHに耐性化した重症肺結核にはわれわれがこの論文に示したごとく期待はもたない。

重症耐性肺結核の治療としてもつとも解しやすいこと

は、この論文で示したとおりサルファ剤・PZA・INH併用が他の組合せの成績に勝る成績をあげた点より、全く別個の強力な新しい抗結核剤を使用することである。Kanamycin, 1314 Th, Cycloserineなどの有力な抗結核剤が最近注目を集めており、これら薬剤による好成績を将来に期待したい。

総括ならびに結論

SM、PAS、INHに耐性の結核菌を有する重症肺結核患者74名にINH単独、INH・PAS併用、INH・PZA併用、SM・PAS・INH3者併用、SM・PAS・INH・サルファ剤4者併用、SM・PAS・INH・PZA4者併用、サルファ剤・PZA・INH3者併用の7種の化学療法を実施してその効力を比較した。

その結果INH単独より2者併用が、2者併用より3者併用が、3者併用より4者併用が効力があるように思われた。しかし耐性のついているSM、PAS、INHにサルファ剤またはPZAを単に添加しただけでは相乗効果に多くを期待しえず、悪化を防ぐにとどまったようであつた。耐性のない2つの薬剤を併用したサルファ剤・PZA・INH3者併用が割合に成績良好であつた。しかしこれとても副作用が比較的多く使いよい組合せとはいえず、さらに新しい抗結核剤のいくつかの組合せを検討すべきものと考ええる。

終りにのぞみ御指導、御校閲を賜わつた東京大学伝染病研究所北本治教授に深謝します。

本論文の要旨は第35回日本結核病学会総会にて報告した。

文 献

- 1) 砂原茂一：日本医事新報，1845：3，昭34。
- 2) 東村道雄：結核研究の進歩，27：185，昭34。
- 3) 北本治：結核研究の進歩，22：83，昭33。
- 4) 中泉直正：結核研究の進歩，22：94，昭33。

Studies on the Types of Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. Report 3. Chemotherapy of patients with far advanced pulmonary tuberculosis and resistant tubercle bacilli.

It is very important to know the best combination of chemotherapeutic agents to chronic resistant far advanced pulmonary tuberculosis.

We compared the results of the following 7 types of chemotherapy in the treatment of 74 patients of far advanced pulmonary tuberculosis with resistant tubercle bacilli.

- i) INH single therapy 6 cases
- ii) INH-PAS therapy 7 cases
- iii) INH-PZA therapy 9 cases
- iv) SM-PAS-INH therapy 18 cases

- v) SM-PAS-INH-Sulfadrug therapy 14 cases
- vi) SM-PAS-INH-PZA therapy ... 9 cases
- vii) INH-PZA-Sulfadrug therapy ... 11 cases

The results were observed for 3 to 6 months.

Generally speaking, two drug combination therapy is better than one drug single therapy, three drug combination therapy is better than two drug combination therapy, and four drug combination therapy is better than three drug combination therapy. Since most of the patients

had SM-, PAS-, or INH-resistant tubercle bacilli, four drug combination therapy is not so effective as expected. Sulfadrug, PZA.....to which the tubercle bacilli of the patients were not resistant.....and INH combination therapy is the most effective among these 7 types of therapy, but the complications were most frequently observed in this type.

Consequently, we considered that new types of combination of newer antituberculous drugs (KM, CS, 1314TH etc.) should be surveyed.