

## 抗結核剤による胃腸障害. 特にCMI型と胃腸症状との関連および 1321 TH と 1314 TH による胃腸症状の比較

青木正和・木原和郎  
村瀬貞雄・平沢玄佐吉

結核予防会結核研究所 (所長 岩崎龍郎)  
結核予防会保生園 (園長 小林栄二)  
静岡県立富士見病院 (院長 山下英秋)

受付 昭和 43 年 12 月 27 日

### GASTROINTESTINAL SIDE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS, ESPECIALLY COMPARISON BETWEEN CMI LEVEL AND SIDE EFFECTS, AND COMPARISON OF THE SIDE EFFECTS BETWEEN 1321 TH AND 1314 TH\*

Masakazu AOKI, Kazuro KIHARA, Sadao MURASE  
and Isakichi HIRASAWA

(Received for publication December 27, 1968)

To clarify the status of gastrointestinal side effects of antituberculosis drugs, Cornell Medical Index (CMI) was investigated in 407 tuberculous patients of our sanatorium. CMI of the other 57 patients in other sanatoria (Hoseien Sanatorium and Shizuoka Prefectural Fujimi Hospital) who were treated with 1321 TH or 1314 TH were investigated, too. The results were summarized as follows :

1. The frequency of Types I (normal), II (almost normal), III (neurotic inclination) and IV (neurosis) of CMI level after Fukamachi's classification was indicated in Table 1. About 8% of the patients were classified as Type IV.
2. Psychologically unstable patients were more in female than in male. The frequency of Type III (neurotic inclination) was 31.9% in female patients, and 23.0% in male (Table 1).
3. Psychologically unstable patients were more in the groups who were treated with secondary drugs than in groups receiving primary drugs. The frequency of Type III in the patients receiving secondary drugs was 44.2%, while the frequency of those receiving primary drugs was 17.6% (Table 2).
4. Out of 407 patients, 286 (70.3%) complained some gastrointestinal disturbances. The average number of complaints was 2.62 (Table 3).
5. The average number of gastrointestinal complaints increased more and more from Type I to Type IV. The average number of complaints was 1.06 in the patients of Type I, 2.21 in Type II, 4.09 in Type III and 5.43 in Type IV (Table 3).
6. The number of complaints increased from Type I to Type IV, in all the groups receiving SM+INH+PAS, KM (CPM)+1321 TH+CS, KM (CPM)+1314 TH+CS or SM+INH+ Sulfa-drug. The number of gastrointestinal complaints correlated more definitely with the Types

\* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo 180-04 Japan.

of CMI level than the regimens of antituberculosis drugs (Table 4).

7. From the above-mentioned results, the authors consider that the stratification of the object by CMI level is necessary for the investigation or the analysis of subjective complaints such as gastrointestinal disturbances.

8. This investigation revealed the gastrointestinal side effects of antituberculosis drugs in the patients continually taking some drugs. There were some patients who changed from combined therapy with 1314 TH to that with 1321 TH or EB because of gastrointestinal toxicity. No patients were found who defaulted from 1321 TH therapy. So, the 1321 TH group had disadvantage for the comparison with the 1314 TH group. In spite of this disadvantage, the average number of complaints of the patients receiving 1321 TH was a little fewer than that of the patients receiving 1314 TH (Table 4). No one complained nausea or vomiting in the group of patients of Type I and Type II treated with 1321 TH, while there were 11% in Type I and 18% in Type II in the patients receiving 1314 TH (Table 6). The authors consider that these results shows the lower toxicity of 1321 TH than that of 1314 TH.

抗結核剤の副作用が治療の継続、完全な服薬をさまたげ、結核症の治療の障害となることがしばしばあることは、ここに述べるまでもない。抗結核剤の多様な副作用のうち、胃腸障害は障害を客観的にとらえることが困難であり、かつ多くの場合、服薬を一時中止するか、減量すれば改善を得るため、その実情さえも十分明らかとはいえなかつた。

そこでまず Cornell Medical Index 法 (CMI 法) を用いて、化学療法実施中の結核患者の胃腸症状の調査を行なつた。その結果、患者の多くが、さまざまな消化器症状を訴えている実情を明らかにしえた。また同時に、この訴えが深町氏の方法<sup>1)</sup>による CMI 型と密接に関連することも知りえたので、消化器症状の調査方法について考察した。

更に治療方式別に胃腸症状の具体的内容を検討した。この際特に 1314 TH に比して胃腸系副作用が少ないといわれる 1321 TH ( $\alpha$ -propyl-thioisonicotinamide) による消化器系症状を、1314 TH のそれと比較した。

#### I. 研究対象および研究方法

##### 1) 研究対象

昭和 42 年 7 月末現在、結核予防会結核研究所附属療養所内科病棟に入所中の患者全員 407 名を対象とした。別に予防会保生園および静岡県立富士見病院入院中の患者で、1321 TH あるいは 1314 TH を使用中の患者 54 名についても同様の調査を行ない、薬剤別副作用の検討の際には対象に加えた。

##### 2) CMI 調査の方法

Table 1. Frequency of CMI Level\* by Sex and Age Groups

Sex	Age	Total	I*	II*	III*	IV*
Male	~ 29	96 (100)	34 (35.4)	32 (33.3)	24 (25.0)	6 (6.3)
	30 ~ 49	120 (100)	43 (35.8)	43 (35.8)	20 (16.7)	14 (11.7)
	50 ~	53 (100)	18 (34.0)	14 (26.4)	18 (34.0)	3 (5.7)
	Total	269 (100)	95 (35.3)	89 (33.1)	62 (23.0)	23 (8.6)
Female	~ 29	67 (100)	12 (17.9)	23 (34.3)	26 (38.8)	6 (9.0)
	30 ~ 49	47 (100)	9 (19.1)	19 (40.4)	14 (29.8)	5 (10.6)
	50 ~	24 (100)	10 (41.7)	9 (37.5)	4 (16.7)	1 (4.2)
	Total	138 (100)	31 (22.5)	51 (37.0)	44 (31.9)	12 (8.7)
Total	~ 29	163 (100)	46 (28.2)	55 (33.7)	50 (30.7)	12 (7.4)
	30 ~ 49	167 (100)	52 (31.1)	62 (37.1)	34 (20.4)	19 (11.4)
	50 ~	77 (100)	28 (36.4)	23 (29.9)	22 (28.6)	4 (5.2)
	Total	407 (100)	126 (31.0)	140 (34.4)	106 (26.0)	35 (8.6)

\* CMI level according to Fukamachi's classification.

I : normal, II : almost normal, III : neurotic inclination, IV : neurose

Table 2. Frequency of CMI Level by Treatmental Groups

Treatment	Total	I	II	III	IV
Original treatment	205 (100)	85 (41.5)	68 (33.2)	36 (17.6)	16 (7.8)
Treatment with secondary drugs*	43 (100)	10 (23.3)	13 (30.2)	19 (44.2)	1 (2.3)

\* Only the patients treated with KM·TH·CS or CPM·TH·CS were included in this group.

深町氏変法による CMI 健康調査表を患者に配布、翌日までに記入させ回収した。患者には抗結核剤の副作用の調査に用いることを説明し ありのままを記入するよう依頼した。

### 3) 調査成績の解析

深町の方法に従って各患者の CMI 型を判定し、I～IV型に分類した。I型は正常、II型はほぼ正常、III型は神経症傾向、IV型は神経症である。

このほか消化器系統の症状を調査したD項 28項目についてもくわしく検討した。

## II. 研究成績

### 1) CMI 型の頻度

対象患者の CMI 型を深町分類に従って示すと Table 1 の通りである。IV型（神経症）の比率はだいたい8%前後で、性、年齢階級と関係なく、ほぼ一定である。しかし、女性では男性に比し、有意差をもつてI型（正常）の比率が低く ( $\chi^2=6.46$ )、III型（神経症傾向）の比率が高かった ( $\chi^2=4.72$ )。

また、年齢別にみると、50歳以上の女性では、49歳までの女性に比して、有意差をもつてI型（正常）の比率が高かった ( $\chi^2=4.89$ )。

### 2) 初回治療患者と二次剤使用者の CMI 型の比較

抗結核剤の併用方式は全患者についてみると極めて種々なので、これらのうち SM+INH+PAS, SM+INH+EB 使用者を初回治療群とし、KM+TH+CS 使用者を二次剤使用群として、CMI 型の比較を行なった。調査時、当所では SM+INH+EB による3者併用を初回治療方式の臨床研究の一部として行なっていたので、EB 使用にも拘らず初回治療群に入れた。

Table 2 に示すごとく、初回治療群は二次剤使用群に比し、有意差をもつてI型（正常）の比率が高く ( $\chi^2=4.25$ )、III型（神経症傾向）の比率が低かった ( $\chi^2=13.1$ )。

同様の検討を男性のみについて行なつても結果は同じであった。

### 3) 消化器症状についての検討

CMI 型の判定には調査項目の一部のみが使われ、消化器系症状に関する28質問（D項）は使われていない。つまり消化器症状をどんなに多く訴えても、CMI 型の分類には影響しないわけである。

さてD項28質問中、次の14質問が抗結核剤の副作用

Table 3. Number of Patients Answered "Yes" to 14 Questions Concerning Gastrointestinal Complaints

Number of "yes"	CMI level				
	I	II	III	IV	Total
0	67	40	11	3	121
1	24	34	19	0	77
2	19	19	13	2	53
3	7	14	7	4	32
4	4	8	15	4	31
5	1	9	6	6	22
6	1	6	11	3	21
7	2	1	4	3	10
8	0	5	10	6	21
9	1	4	3	1	9
10	0	0	2	2	4
11	0	0	3	0	3
12	0	0	2	1	3
Total number of "yes"	133	310	404	190	1067
Total number of patients	126	140	106	35	407
Average number of "yes"	1.06	2.21	4.09	5.43	2.62

に関連しうる質問と考えられた。

44. 舌がいつも真白でざらざらしていますか
45. いつも食欲がないですか
48. よく胃をこわしますか
- 48'. はきけがあつたり、はいたりしますか
49. 食後いつもおなかもたれますか
50. 食後よくゲップがでますか
- 50'. 胸やけがあつたり、すつばいものがあがつたりしますか
51. 胃の具合が悪くて、ひどく気になることがありますか
52. 消化が悪くて困りますか
53. さしこむようにおなか痛むことがありますか
54. いつも胃の具合が悪いですか
- 56'. 食事のあとか空腹のときに胃が痛みますか
57. よく下痢しますか
60. よく便秘しますか

以上17質問である。これらの質問に対して「はい」と答えた数をみると、Table 3のごとくである。

すなわち407名のうち、消化器症状を全く訴えなかつた者は121名(29.7%)のみで、286名(70.3%)は何等かの胃腸症状を訴えた。しかも大部分の患者は2つ以上の症状を訴えている。全患者についてみて、平均2.62コの訴えをもち、訴えをもつ者のみについてみると平均3.73コの症状を訴えている。

ところで、これをCMI型別にみると、CMI型により訴えの数は著しく異なる。すなわち患者自身に記入させた胃腸症状の訴えの数は、I型(正常)が最も少なく平均1.06コで、II型(ほぼ正常)では約2倍の2.21コの胃腸症状を訴えている。III型(神経症傾向)では訴えの数は更に多く平均4.09コ、IV型(神経症)では5.43コと、I型(正常)の約5倍の胃腸症状を訴えていた。各型間の訴えの数には有意差がみられた。

また別の見方をすれば、I型(正常)では126名中67名(53%)が胃腸症状を全く訴えていないのに、II型(ほぼ正常)では訴えない患者は29%(140名中40名)のみとなる( $\chi^2=15.68$ )。III型(神経症傾向)では90

%, IV型(神経症)では91%の患者が何等かの胃腸症状を訴え、しかも大部分は2つ以上の症状を訴えていた。

#### 4) 治療方式別の胃腸症状の訴えの数

胃腸症状の訴えの数がI型(正常)で少なく、II, III, IV型と次第に多くなるのは、これらの群に二次剤使用者が多いためではないかということが考えられる。そこで治療方式別に消化器症状の訴えの数をみると、Table 4の通りである。

表にみるように、普通、消化器系副作用が著しく高いと考えられるKM+1314TH+CS使用者でも、I型(正常)の患者では胃腸症状の訴えの数は多くなく、SM+INH+PAS群と比較して差をみない。II型(ほぼ正常)では、一次剤群の平均1.94に対し、1314TH使用群では平均2.41となり訴え数は多いが、有意差とはならない。III群(神経症傾向)でも同様である。

これに対し、いずれの薬剤使用群でも、CMI型別にはI, II, III, IV型と有意差をもつて訴え数が多くなり、い

Table 4. Number of Patients Answered "Yes" to 14 Questions Concerning Gastrointestinal Complaints by Chemotherapeutic Regimen

Number of "yes"	SM-INH-PAS				CPM or KM-1321 TH-CS				CPM or KM-1314 TH-CS				SM-INH-Sulf			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
0	14	21	5	0	4	4	2	0	9	13	3	0	4	0	0	0
1	13	15	5	0	2	2	2	1	4	7	4	1	1	4	4	0
2	13	10	5	1	1	0	1	0	5	1	2	0	2	0	0	1
3	5	6	2	1	2	1	1	1	0	3	1	2	0	1	0	0
4	2	1	6	3	0	2	0	0	0	4	3	2	0	2	1	0
5	1	6	2	4	0	0	1	0	0	1	4	1	0	0	0	1
6	1	1	3	1	0	1	3	2	0	1	3	1	0	0	2	0
7	1	1	0	2	1	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0
8	0	3	2	3	0	0	0	1	0	2	5	1	0	0	0	0
9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1
Total number of "yes"	80	124	100	90	17	19	41	31	21	82	155	58	14	24	29	19
Total number of patients	80	64	31	16	10	10	11	6	19	34	31	10	8	8	8	3
Average number of "yes"	1.00	1.94	3.23	5.63	1.70	1.90	3.73	5.17	1.11	2.41	5.00	5.80	1.55	3.00	3.63	6.33

Table 5. Comparison of Average Number of "Yes" to 14 Questions between Patients Administrated and Not Administrated Digestive Drug or Stomachics

CMI level	I		II		III	
	Administ.	Non	Administ.	Non	Administ.	Non
Digestive drug						
Total number of patients	47	79	55	85	46	60
Average number of "yes"	1.51	0.78	2.64	1.94	4.80	3.55

Table 6. Frequency of Symptom in Patients Receiving PAS, 1321 TH or 1314 TH

Regimen	CMI level	Total number of patients	Nausea	Poor appetite	Heart burn	Belch	Dyspepsia	Sense of fullness
SM PAS INH	I	80	2 (3)	5 (6)	9 (11)	5 (6)	5 (6)	6 (8)
	II	64	13 (20)	7 (11)	15 (23)	11 (7)	7 (11)	8 (13)
	III	31	12 (39)	6 (19)	11 (36)	11 (36)	6 (19)	4 (13)
	IV	16	8 (50)	6 (38)	9 (56)	5 (31)	6 (38)	9 (56)
KM or CPM 1321 TH CS	I	10	0 (0)	1 (10)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	1 (10)
	II	10	0 (0)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	0 (0)	2 (20)
	III	11	2 (18)	3 (27)	2 (18)	4 (36)	4 (36)	5 (45)
	IV	6	4 (67)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	2 (33)
KM or CPM 1314 TH CS	I	19	2 (11)	3 (16)	1 (5)	2 (11)	1 (5)	0 (0)
	II	34	6 (18)	8 (24)	7 (21)	5 (15)	6 (18)	6 (18)
	III	31	11 (35)	14 (45)	15 (48)	9 (29)	12 (39)	11 (35)
	IV	10	6 (60)	3 (30)	6 (60)	6 (60)	5 (50)	3 (30)

ずれの薬剤を使用したかより、CMI型でいずれの型に属するかの方が、消化器系症状の訴え数と、より強く関連している。

#### 5) 胃腸薬の投与と胃腸症状の訴えの数

胃腸薬投与の有無は、胃腸症状の訴え数に当然影響を与えると考えられる。そこで胃腸薬投与有無別に、消化器症状の訴え数をみると Table 5 のごとくである。有意差とはならないが、CMI型のいずれの型でも、胃腸薬投与群の方がむしろ訴え数は多かつた。

#### 6) 1321 TH と 1314 TH の胃腸症状の比較

抗結核剤の副作用に関連しうる消化器系症状 14 項目について「はい」と答えた数を、1321 TH 服用者と 1314 TH 服用者と比較した成績は、Table 4 に示したごとくである。

全体でみると 1321 TH 群では平均 2.11 コの症状を訴えているのに対し、1314 TH 群では 3.36 コの症状を訴え、1321 TH 群で訴えが少なかつた。CMI 型別にみると、I 型 (正常) では、1321 TH 群平均 1.29 コに対し、1314 TH 群では 1.11 コで、1314 TH 群で少なかつたが、II 型 (ほぼ正常) では 1.67 と 2.41、III 型 (神経症傾向) では 3.50 と 5.00、IV 型 (神経症) では 4.00 と 5.80 で、I 型を除いていずれも 1321 TH 群で消化器系症状の訴えの数は少なかつた。ただし各群とも 1321 TH 群の数が少なく、有意差とはいえなかつた。

次に特定の症状別に両群を比較すると、Table 6 のごとくである。1314 TH の最も不愉快な胃腸症状である悪心は、I 型 (正常) で 11%、II 型 (ほぼ正常) で 18%、III 型 (神経症傾向) で 35%、IV 型 (神経症) で 60% の患者にみられている。これに対し 1321 TH 群では、I、II 型では悪心を訴えた者はなく、III 型 (神経症傾向) では 18%、IV 型 (神経症) では 6 人中 4 人が悪心を訴えた。症例が少なく有意差とはいえなかつたが、両群の差

がよく示されている。

「食欲不振」についても、ほぼ同様の傾向が認められた。また「胸やけ」も、1314 TH 群に比し、1321 TH 群で訴えの少ない症状であつた。

このほかの症状「胃のもたれ」「おくび」「消化不良」などは、表にみるように両群で差異を認めなかつた。

なお SM+INH+PAS 服用者では、「胸やけ」が最も多い訴えであり、次いで「はきけ」「おくび」「胃のもたれ」という症状が目立つた。

### III. 考案ならびに総括

抗結核剤による胃腸症状は、たとえ軽微なものであつても、服薬の不完全あるいは中断と結びつくので、無視しえぬものである。しかし実際には、客観的にとらえにくいので、その実情をなかなか明らかにしえなかつた。

我々は CMI 法を用いて入所中の結核患者 407 名について自覚症状の記入を求め、このうちの消化器系症状を特にくわしく集計して、結核患者の胃腸症状について検討を加えた。その結果、407 名中 286 名 (70.3%) の患者は、何等かの消化器系自覚症状を訴えていた。

もちろん、これがすべて抗結核剤による副作用というわけではない。抗結核剤の副作用を明らかにするためには、治療開始前の患者について調べ、開始後一定時期に再検査して動きを把握することが必要だろう。また今回の調査は断面調査のため、化学療法剤の使用期間が一定でないという欠点ももっている。また患者自身に記入させる CMI 法そのものの持つ制約も考慮しなければならぬ。

しかし薬剤の服用を続けている患者の 7 割が何等かの胃腸症状を訴え、何等かの訴えをもつ患者の半数以上 (286 人中 156 人) は 3 つ以上の自覚症状を訴えていたことは注目に値しよう。本来、自覚症状の乏しい結核患

者が胃腸症状をかなり訴えながら、服薬しているわけである。

はじめ胃腸症状の訴えは、二次抗結核剤使用者に高率なものと考えていた。しかし分析の結果、服用薬剤の種類より、深町氏の方法による CMI 型により強く相関することが明らかとなつた。これは極めて興味ある所見と考えられる。第1に患者の指導に際してこのことを留意すべきであり、指導によって服薬をしやすくする余地を物語るているからである。第2に今後の消化器系自覚症状の調査方法に重要な示唆を与えているからである。

同じく CMI 法を用いて調査した同療化研の報告<sup>2)</sup>も、自覚症状の訴えの数が CMI 型の I 型→N 型と次第に増加していることを述べている。我々も副作用、殊に自覚症状の調査に際しては、CMI 型別に層別して調査を行なうべきものとする。

ところで CMI 型別にみると、薬剤の種類による自覚症状数に大きな差を認めなかつたが、この成績から、どの薬剤も同程度の胃腸障害をもたらすと結論できないのはもちろんである。障害のため、すでに薬剤を変更している患者が含まれているためである。結論を得るためには、脱落、変更も含めて、CMI 型別に症状の動きを観察することが必要であろう。

この意味で 1321 TH と 1314 TH の比較にも問題が残されている。しかし、1314 TH 服用者には、服用困難のために 1321 TH あるいは EB に切り替えた患者が含まれているのに、1321 TH 群にはこのような変更、脱落が全くなかつたので、むしろ 1321 TH 群に不利益な比較となつたといえよう。それにも拘らず、1321 TH 群の方が胃腸症状の訴えが少なかつたことは、他の報告<sup>2)</sup>にもみられるように、1321 TH の胃腸障害の少なさを示している。1321 TH 群では CMI 型 I 型 (正常)、II 型 (ほぼ正常) では悪心、嘔吐を訴えた患者がなかつたこと、食欲不振、胸やけも同様の傾向だつたことは、1314 TH と比較して 1321 TH の副作用の少なさを証明した成績といふことと考えられた。

#### IV. 結 語

結核予防会結核研究所附属療養所入所中の患者 407 名

および 1314 TH または 1321 TH 使用中の患者 54 名につき、CMI 調査表により自覚症状の調査を行なつて次の成績を得た。

1. 入所中の肺結核患者では精神的に不安定なものが比較的多く、CMI N 型 (神経症) とされたものが約 8% 認められた。
2. 女性では男性に比し、I 型 (正常) が少なく、III 型 (神経症傾向) が多い。50 歳未満の女性ではこの傾向が強い。
3. 初回治療患者に比し、二次剤使用者では I 型 (正常) が少なく、III 型 (神経症傾向) が多い。
4. 407 名中 286 名 (70.3%) は何等かの胃腸症状を訴えていた。全体平均の訴えの数は 2.62 コであつた。
5. 胃腸症状の訴えの数は CMI 型と密接に関連し、I 型 (正常) では最も少なく平均 1.06 コ、II 型 (ほぼ正常) 2.21 コ、III 型 (神経症傾向) 4.09 コ、N 型 (神経症) 5.43 コと次第に増加した。この傾向は使用薬剤のいかんを問わず、いずれでも認められた。
6. 患者自身に記入させた消化器系症状の数は、抗結核剤の種類、胃腸薬併用の有無より、CMI 型によって著しく影響を受けるので、調査の際、CMI 型別に層別して調査、分析すべきことを強調した。
7. 1321 TH の胃腸障害は 1314 TH より少ない傾向であつた。特に 1314 TH の不快な副作用である悪心は 1321 TH 服用者で少なかつた。また食欲不振、胸やけも少なかつた。

本研究のご指導、ご校閲をいただいた、岩崎龍郎所長、島尾忠男副所長に深謝いたします。また 1321 TH は塩野義製薬株式会社より提供を受けたことを付記して感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) 深町建：福岡医学雑誌，50：2988，昭 34.
- 2) 国療化研：結核，43：141，昭 43.
- 3) 砂原茂一・河盛勇造・北本治他：最新医学，22：2098，昭 42.