

原 著

抗 結 核 剤 の 副 作 用 に つ い て

——化療方式別にみた副作用の比較——

相 沢 春 海・堺 一 久・岸 田 賢一郎

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 51 年 12 月 8 日

SIDE-EFFECTS OF ANTITUBERCULOUS DRUGS OBSERVED
IN FIVE DIFFERENT REGIMENS

Harumi AIZAWA*, Kazuhisa SAKAI and Kenichiro KISHIDA

(Received for publication December 8, 1976)

We carried out investigations on side-effects manifested in 943 pulmonary TB patients admitted and treated with one of the following 5 regimens of tuberculosis chemotherapy in our hospital during the period from January to December, 1974.

39% of primary cases were treated with SM·INH·RFP regimen, 25% with SM·INH·PAS and 18% with SM·INH·EB regimens, respectively. Among re-treatment cases, 26% were on the four-drug-combination of KM·RFP·INH·EB, and 20% on RFP·INH·EB.

As for the incidence of side-effects, SM·INH·PAS group showed a highest frequency of 54%, and among these cases one or more of the combined drugs had to be discontinued in 43% due to side-effects. In the SM·INH·RFP group side-effects occurred in 41%, and a part or all of the combined drugs had to be discontinued in 20%. In re-treatment cases, side-effects were observed in 49% of the KM·RFP·INH·EB group, and drugs had to be discontinued in 26%. Among the RFP·INH·EB group, side-effects occurred in 42%, but drugs had to be discontinued in only 15% which was the lowest percentage of all groups.

83 to 98% of side-effects occurred during the initial 2 months of therapy in each group.

In primary treatment cases, side-effects occurred among patients with light body weight in all the treatment groups, while no correlation was observed between the body weight and the incidence of side-effects in re-treatment cases.

I. は じ め に

結核の治療は有効な化学療法剤の適切な使用と確実な服薬が要である。近年優れた抗結核剤の登場により、初回・再治療例とも強力かつ副作用の少ない化療方式が普遍化しつつある。昨今併用療法を原則とする結核治療の場合、併用方式を一つの投薬単位と考えて副作用の頻度

をみることは実地臨床上有益と思われるので併用方式別に副作用を比較検討した。

II. 対象および調査方法

昭和49年1月初日から同12月末日までに当院に入院し結核治療をうけた1,283例のうち、重症結核ならびに重篤な合併症などにより抗結核剤の副作用の判定が困難と

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

表 1 化療方式別にみた症例数

治療 歴	総数	治 療 方 式	症 例 数
初 回 治 療	389	SM・INH・RFP	152(39.1)
		SM・INH・PAS	98(25.1)
		SM・INH・EB	69(17.7)
		RFP・INH・EB (または PAS)	36(9.2)
		SM・INH・RFP・EB	17(4.3)
		その他の処方	17(4.3)
再 治 療	332	KM (SM 他)・RFP・INH・EB	87(26.2)
		RFP・INH・EB	67(20.2)
		KM (SM 他)・INH・RFP	45(13.6)
		KM (SM 他)・RFP・EB	38(11.4)
		KM (SM 他)・INH・EB	31(9.3)
		RFPを含まない4剤または3剤	26(7.8)
		RFPを含む4剤または3剤	15(4.5)
		その他の処方	23(7.0)

()内は%

認められたものを除いた 943 例を対象とした。

これらの患者について問診ならびにカルテ記載事項により、入院時からの化療方式別にみた副作用の種類とその発現頻度および時期、それに副作用と年齢や体重との関係などについて調査した。

なお抗結核剤の投与方法ならびに投与量は、SM は原則として開始 2～3 カ月までは 1g 毎日、以後週 2 ないし 3 日筋注、INH は 0.4g 朝 1 回または朝夕 2 回に分服毎日内服、PAS は 8～10g 分 2 ないし 3 分 3 毎日内服、RFP は 0.45g 朝食前 1 回毎日内服、EB は 3 カ月までは 1g、以後 0.75g 朝食後 1 回毎日服用、KM は 1g 週 3 日筋注、CPM は開始から 2～3 カ月間は 1g 毎日、以後週 2 日筋注、VM は 1g 週 2 日筋注とした。

III. 成 績

1. 化療方式別にみた症例数

調査対象 943 例のうち、入院前確実に未治療の初回治療は表 1 のごとく 389 例 (40.5%)、既往に治療を 1 度中止あるいは中断した再治療は 332 例 (34.5%) であった。このほかに入院前から同一処方入院後も続けている継続例が 240 例 (25.0%) あつたが、これは今回の集計からは除外した。

初回治療のうち最も多く行なわれた化療方式は SM・INH・RFP の 152 例 (39.1%) で、SM・INH・PAS の 98 例 (25.2%)、SM・INH・EB の 69 例 (17.7%) がこれに次いでいた。その他の化療方式としては、RFP・INH・EB および RFP・INH・PAS を併せて 36 例 (9.2%)、SM・RFP・INH・EB の 4 剤併用 17 例 (4.3%)、他の雑多な処方 17 例 (4.3%) であった。

再治療では KM (その他 SM・CPM・VM)・RFP・INH・EB の 4 剤併用が 87 例 (26.2%) と最も多く、

RFP・INH・EB の 67 例 (20.2%) がこれに次いで多かつた。その他の化療方式としては、KM (その他 SM など)・RFP・INH 45 例 (13.6%)、KM (その他 SM など)・INH・EB 31 例 (9.3%)、RFP を含まない 4 剤または 3 剤併用 26 例 (7.8%)、RFP を含む各種薬剤による 4 剤または 3 剤併用 15 例 (4.5%)、その他の雑多な処方 23 例 (7.0%) であった。

以上のごとき使用頻度を考慮して、初回治療では SM・INH・RFP、SM・INH・PAS および SM・INH・EB の 3 方式、再治療では KM (その他 SM など)・RFP・INH・EB と RFP・INH・EB の 2 方式を代表として取り上げ、これら 5 併用方式の副作用について比較検討を行なつた (表 1)。

まずこれら 5 併用方式による治療症例の背景因子をみると、表 8 のごとく年齢別では 39 歳までの若年者が初回 3 方式のいずれの群でも半数を超え、SM・INH・PAS 群では 73% とその率がやや高かつた。再治療の 2 方式では、初回治療群に比べ逆に 40 歳以上の高齢者の占める比率が高くなつており、RFP・INH・EB 群では 73% と高率であつた。性別では初回・再の各治療群を通じ男性が 70% 前後を占めていた。体重別では表 7 のごとく 44kg 以下の体重の軽いものは初回 3 方式のいずれの群にも 25% 前後にみられたが、再治療では KM (その他 SM など)・RFP・INH・EB 群に 30%、RFP・INH・EB 群に 43% と初回治療群に比べ高率にみられた。

2. 副作用の発現頻度と種類

1) 初回治療

SM・INH・RFP 併用 152 例中、副作用の出現をみたものは表 2 のごとく 62 例 (40.8%) であり、副作用のための併用薬 1 剤以上の中止は 31 例 (20.4%) であったが、SM・INH・PAS 併用では 98 例中副作用の出現が 53 例 (54.1%) と初回・再の 5 方式を通じ最も高率であり、そのための中止もまた 42 例 (42.9%) と最も多かつた。SM・INH・EB 併用では副作用の発現頻度は 26.1% と前 2 者に比べ低率で、中止もまた 17.4% と低かつた。

副作用の種類としては、SM・INH・RFP 併用では RFP あるいは SM による発熱、発疹、痒感などのアレルギー症状が 31 例 (20.4%) と最も多く、RFP による消化器障害 27 例 (17.8%) がこれに次ぎ、ついで SM による第 8 脳神経障害が 23 例 (15.1%) にみられた。

SM・INH・PAS 98 例では、PAS による消化器障害が 35 例 (35.7%) と圧倒的に多く、SM あるいは PAS によるアレルギー症例が 23 例 (23.5%)、SM による第 8 脳神経障害が 14 例 (14.3%) にみられた。

SM・INH・EB 併用 69 例では、SM あるいは EB による発熱、発疹、痒感と SM による第 8 脳神経障害がいずれも 8 例 (11.6%) ずつにみられたが消化器障害は極めて少なかつた。

表2 副作用の発現頻度と種類 (初回治療)

併 用 方 式		SM・INH・RFP	SM・INH・PAS	SM・INH・EB
症 例 数		152	98	69
副 作 用 発 現 頻 度		62 (40.8)	53 (54.1)	18 (26.1)
副 作 用 の た め の 中 止		31 (20.4)	42 (42.9)	12 (17.4)
副作用の種類	耳鳴・難聴(含オーディオ低下)	15	10	5
	め ま い	8 (15.1) ^⑩	4 (14.3) ^⑦	3 (11.6) ^③
	発 熱・発 疹・痒 感	31 (20.4) ^⑬	23 (23.5) ^⑮	8 (11.6) ^①
	し び れ 感	4 (2.6)	5 (5.1) ^②	3 (4.3) ^③
	消化器障害(含肝機低下)	27 (17.8) ^④	35 (35.7) ^⑰	2 (2.9) ^①
	視 力 障 害			2 (2.9) ^①
	そ の 他	1		3 ①

()内は%, ○内は中止例数

表3 副作用の発現頻度と種類 (再治療)

併 用 方 式		KM(SM他)・ RFP・INH・EB	RFP・INH・EB
症 例 数		87	67
副 作 用 発 現 頻 度		43 (49.4)	28 (41.8)
副 作 用 の た め の 中 止		23 (26.4)	10 (14.9)
副作用の種類	耳鳴・難聴(含オーディオ低下)	21	
	め ま い	1 (25.3) ^⑬	
	発 熱・発 疹・痒 感	22 (25.3) ^⑤	13 (19.4) ^①
	し び れ 感	2 (2.3) ^①	6 (8.9) ^③
	消化器障害(含肝機低下)	22 (25.3)	18 (26.9) ^④
	視 力 障 害	3 (3.4)	5 (7.5) ^②
	そ の 他	4 ③	2

()内は%, ○内は中止例数

ちなみに以上3方式を通じ副作用としての発熱症例はSMによるもの6例, PASによるもの4例, SMとRFPいずれにも発熱をみたもの1例, SMとPASいずれにも発熱をみたものが1例であつた(表2)。

2) 再治療

KM(その他SMなど)・RFP・INH・EB併用87例中, 副作用の出現をみたものは表3のごとく, 43例(49.4%)と初回治療のSM・INH・PAS群について高率であつたが, 副作用のための併用薬1剤以上の中止は23例(26.4%)と案外少なく, RFP・INH・EB併用67例でも副作用の出現28例(41.8%)に比べそのための中止は10例(14.9%)と, 初回・再の各方式を通じて最も低率であつた。

副作用の種類としては, KM(その他SMなど)・RFP・INH・EB併用では, 主としてRFPによる消化器障害が22例(25.3%), RFP, KM(その他SMなど)あるいはEBによる発熱, 発疹, 痒感が22例(25.3%), KM(その他SMなど)による第8脳神経障害が13例(14.9%)に認められ, これらがその主なものであつた。RFP・INH・EB併用では主としてRFPによる消化器障害が

18例(26.9%), RFPあるいはEBによる発熱, 発疹, 痒感が13例(19.4%), EBあるいはINHによる末梢神経障害が6例(9.0%), EBによる視力障害が5例(7.5%)にみられた。

ちなみに上記2方式を通じ, 副作用としての発熱はRFPによるもの5例, KMによるもの1例, KMとRFPいずれにも発熱をみたものが1例にみられた(表3)。

3. 副作用のための中止例数と中止薬剤

1) 初回治療

SM・INH・RFP併用152例では, 表4のごとく副作用による中止は31例(20.4%)で, うちSMによるものが22例(14.4%), RFPによるものが7例(4.6%), それに2剤の副作用によるものが2例であつた。SM・INH・PAS併用98例では, 中止42例(42.9%)で, うちPASによるものが29例(29.6%)と最も多く, SMによるものが10例(10.2%), SMとPASいずれにも副作用をみたものが3例あつた。SM・INH・EB併用69例では中止12例(17.4%)で, うちSMによるものが9例(13.1%), EBによるものが3例(4.3%)であつた(表4)。

表 4 副作用のための中止例数と中止薬剤（初回治療）

併用方式		SM・INH ・RFP	SM・INH ・PAS	SM・INH ・EB
症 例 数		152	98	69
中 止 例 数		31(20.4)	42(42.9)	12(17.4)
中 止 薬 剤	SM	22(14.4)	10(10.2)	9(13.1)
	PAS		29(29.6)	
	EB			3(4.3)
	RFP	7(4.6)		
	SM・PAS		3(3.1)	
	SM・RFP	1(0.7)		
	RFP・INH	1(0.7)		

()内は%

表 5 副作用のための中止例数と中止薬剤（再治療）

併用方式		KM(SM他)・ RFP・INH・EB	RFP・INH・EB
症 例 数		87	67
中 止 例 数		23 (26.4)	10 (14.9)
中 止 薬 剤	KM(SM他)	17 (19.5)	
	RFP	4 (4.5)	3 (4.4)
	EB		4 (6.0)
	INH	1 (1.2)	2 (3.0)
	KM・RFP	1 (1.2)	
	RFP・EB		1 (1.5)

()内は%

2) 再治療

KM（その他 SM など）・RFP・INH・EB 併用87例では、中止23例（26.4%），うち KM（その他 SM など）の副作用による中止が17例（19.5%）を占め、RFP によるものが4例（4.5%），KM と RFP のいずれにも発熱をみたものが1例，そのほかに INH 使用により再現性を確認した咯血症例が1例あつた。RFP・INH・EB 併用67例では、中止10例（14.9%），うち EB によるものが4例（6.0%），RFP によるものが3例（3.0%），INH によるもの2例（3.0%），それに RFP と EB のいずれにも副作用をみたものが1例あつた（表5）。

4. 副作用の発現時期

副作用の発現時期については、表6のごとく、初回・再のいずれの方式においても治療開始から2カ月までにその83.0～98.0%が起こっており、治療開始から3カ月までにそのほとんどが発生していた（表6）。

5. 体重別、併用方式別にみた副作用の頻度

体重を44kg までと45kg 以上の群とに分けて副作用の起こる頻度をみたが、表7のごとく初回治療の3方式では体重が44kg までのものの副作用頻度はSM・INH・RFP 併用で73.5%，SM・INH・PAS 併用で75.0%，SM・INH・EB 併用で53.3%であり、いずれの群でも体重の軽いものは副作用の出現率の高い傾向が認められた。しかし再治療の2方式では副作用頻度と体重の間に一定の傾向は認められなかつた（表7）。

表 6 副作用の発現時期

治 療 歴	初 回												再								
併用方式	SM・INH・RFP				SM・INH・PAS				SM・INH・EB				KM(SM他)・ RFP・INH・EB				RFP・INH・EB				
発 現 時 期 (月数)	1 }	2 }	3 }	3 }	1 }	2 }	2 }	3 }	3 }	1 }	2 }	2 }	3 }	1 }	2 }	2 }	3 }	1 }	2 }	2 }	3 }
治療症例数	152	136	115	95	98	68	62	36	69	64	47	38	87	76	64	56	67	63	56	47	
副 作 用	50	9	2	1	44	8	1		12	3	2	1	37	5	1		20	5	3		
発 現 例 数	(32.9)				(44.9)				(17.4)				(42.5)				(29.9)				

表8 年齢別, 併用療法別副作用頻度

治療歴		初回治療				再治療		
併用方式		SM・INH・RFP	SM・INH・PAS	SM・INH・EB	計	KM(SM他)・RFP・INH・EB	RFP・INH・EB	計
年齢	症例数 副作用	152	98	69	319	87	67	154
～39歳	あり	36(46.2)	42(58.3)	10(24.4)	88(46.1)	23(58.9)	6(35.3)	29(51.8)
	なし	42(53.8)	30(41.7)	31(75.6)	103(53.9)	16(41.1)	11(64.7)	27(48.2)
40～59	あり	25(55.6)	4(40.0)	6(33.3)	35(47.9)	20(52.6)	14(60.9)	34(55.7)
	なし	20(44.4)	6(60.0)	12(66.7)	38(52.1)	18(47.4)	9(39.1)	27(44.3)
60歳～	あり	15(51.7)	8(50.0)	4(40.0)	27(49.1)	4(40.0)	12(44.4)	16(43.2)
	なし	14(48.3)	8(50.0)	6(60.0)	28(50.9)	6(60.0)	15(55.6)	21(56.8)

()内は%

6. 年齢別, 併用方式別にみた副作用の頻度

年齢39歳までと40～59歳, 60歳以上の3群に分けて副作用頻度を比較したが, 表8のごとく初回・再いずれの方式でも副作用の発生頻度に年齢別の差はみられなかった(表8)。

IV. 考 案

近年初回治療の段階で強力な化学療法を行ない, 治療期間を短くしようという短期療法の研究^{1)~4)}が各国で行なわれている。わが国でも従来初回治療の標準的な治療方式とされていた SM・INH・PAS 併用は, 漸く強力で副作用が少ないとされる SM・INH・RFP 併用や SM・INH・EB 併用にその地位を譲りつつある。

SM・INH・PAS 併用で治療が始められたのは, 昭和47年の療研の調査⁵⁾では70%であつたが, 今回の私どもの施設での調査では25%にすぎず, SM・INH・RFP 併用は39%と最も多くなつており, 今後初期強化治療の方式として INH と RFP を含む併用療法の占める比率はますます増加するものと考えられる。

再治療においては, 昨今 TH や CS などの副作用頻度の高い薬剤は敬遠され, その使用頻度は低下してきており, 私どもの施設では KM (その他 SM など)・RFP・INH・EB 併用が26%, RFP・INH・EB 併用が20%と多くなつている。なお4剤併用が行なわれているのは, 再治療の治療開始時に INH の感受性の不明であつたものに, 耐性検査の結果が判明するまで, 一応 INH が加えられたことによるものである。

さて副作用については, SM・INH・PAS 併用では, 副作用の発現頻度は54%, そのための併用薬1剤以上の中止は43%と高率であつたが, それは PAS による胃腸障害の出現36%, そのための中止17%が大きい原因となつている。この PAS の中止は, PAS のほかに最近適切な代薬があるために, 比較的軽微な胃腸障害の訴えなどでも主治医が安易に PAS を他の薬剤に変更しがちな傾

向があることにもよると思われる。

SM・INH・RFP 併用では, 副作用の発現41%, そのための中止20%であつたが, 中止の原因は SM の副作用によるもの14%が大きく, RFP の副作用によるものは5%にすぎなかつた。SM 毎日注射の場合の副作用については, Johnston ら⁶⁾は SM 1g を 0.75g にすることにより治療効果をおとさず, 副作用を1/5に減らしえており, 亀田ら⁷⁾も0.75g に減量することによりめまいの出現率と中止率を約1/3に減らすことができたと報告している。高齢者や体重の著しく少ないものでは1日の標準使用量を適宜減量し, 0.5～0.75g とするのが望ましい。RFP の胃腸障害と肝機能障害については, 私⁸⁾は先に報告したが, 今回の調査でも肝障害を含めた胃腸障害は18%にみられたが, そのための中止は3%にすぎなかつた。

再治療における KM (その他 SM など)・RFP・INH・EB 併用では副作用の発現は49%, そのための中止は26%とかなり高率であつたが, 中止の原因は KM (その他 SM など) の副作用によるもの20%がその主なものであつた。

RFP・INH・EB 併用では, 副作用の発現は42%であつたが, そのための中止は15%で今回取り上げた5方式のうちでは最低であつた。British Thoracic and Tuberculosis Association²⁾ の短期療法の研究でも, SM に比し EB の副作用が少なかつたことから, 最初の2カ月間 EB を加える RFP・INH 併用方式が短期療法に適しているであろうとしている。

なお RFP は一時使用を中止して再投与するときは, アレルギー症状の発現に注意する必要があることはすでに指摘されているところであるが, 今回の調査でも, 初回治療では152例中1例にしかみられなかつた RFP による発熱が, 再治療では154例中6例に発熱がみられ, そのうちの4例が RFP 使用の既往歴のあつたことは興味ある事実である。

次に副作用の発現時期をみると、すでに報告された文献²⁾にもみられるように、初回・再治療を通じいずれの方式でも副作用の発現は治療開始から2カ月までにその83~98%が起こっており、3カ月までにそのほとんどが発生していた。それから体重と副作用との関係については、体重44kgまでと45kg以上の群とに分けて副作用の発生頻度を比較したところ、初回治療の3方式ではいずれの群においても体重44kgまでの群に副作用の発生頻度が高くみられたが、再治療の2方式ではこのような傾向は認められなかった。また年齢別にみた副作用の発生頻度には一定の傾向が認められなかった。

V. 要 約

昭和49年1月初日から12月末日までに羽曳野病院に入院し結核治療を受けた患者のうち、抗結核剤の副作用判定が可能であつた943例を対象として治療方式別に副作用を比較検討し次の結果を得た。

1) 併用方式としては、初回治療ではSM・INH・RFP併用が39%と最も多く行なわれており、次いでSM・INH・PAS併用の25%、SM・INH・EB併用の18%であり、再治療ではKM(その他SMなど)・RFP・INH・EB併用の26%が最も多く、RFP・INH・EB併用の20%がこれに次いでいた。

2) 副作用の発現頻度は、初回ではSM・INH・PAS併用が54%と最も高く、副作用のための併用薬1剤以上の中止も43%と最も高率であつた。SM・INH・RFP併用は副作用頻度が41%、中止が20%に認められた。再治療ではKM(その他SMなど)・RFP・INH・EBの4剤

併用の副作用頻度は49%、中止が26%であり、RFP・INH・EB併用では副作用頻度は42%と高かつたが中止は15%と初回・再治療の各方式を通じて最も低率であつた。

3) 副作用の発現はいずれの方式でも、治療開始から2カ月までにその83~98%が起こっており、治療3カ月までにそのほとんどが発生していた。

4) 体重別にみた副作用の発現頻度は、初回治療3方式ではいずれも体重44kgまでのやせた群に高くみられたが、再治療の2方式ではこの関係は明らかではなかった。

本研究の要旨は第51回結核病学会総会で報告した。なお本研究にご指導、ご校閲を賜つた羽曳野病院山本和男院長に感謝する。

文 献

- 1) East African/Brit. Med. Res. Councils: Lancet, ii: 237, 1974.
- 2) British Thoracic & Tuberc. Association: Lancet, i: 119, 1975.
- 3) Fox, W., Mitchison, D. A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 111: 325, 1975.
- 4) 山本和男, 相沢春海 他: 結核, 51: 178, 1976.
- 5) 療研: 結核, 50: 161, 1975.
- 6) Johnston, R. N. et al.: Brit. Med. Jour., 1: 1679, 1964.
- 7) 亀田和彦・木野智慧光: 結核, 49: 387, 1974.
- 8) 相沢春海: 日本胸部臨床, 35: 314, 1976.