

## 原 著

## PZAによる関節痛と高尿酸血症

石 黒 早 苗

国立療養所東京病院

受付 昭和 57 年 4 月 6 日

ARTHRALGIA AND URICEMIA  
PRODUCED BY PYRAZINAMIDE

Sanae ISHIGURO\*

(Received for publication April 6, 1982)

Eighty four pulmonary tuberculosis patients who were admitted to the National Tokyo Chest Hospital and were treated originally by daily administration of INH, RFP and PZA between June 1979 and July 1980 were subjected to the study. PZA were given in 35 cases for 2 months and in 49 patients for 6 months. PZA dosage was 1.5 gram for patients weighing 45 kilogram and over.

1) Serum uric acid level: All the patients who received PZA showed the increased serum uric acid level, and in 75 patients (90%) the increase was two times of the value before treatment. Patients showing uric acid level more than 10 mg/dl were 30 (85.7%) out of 35 patients who received daily 2 months PZA and 30 (62.5%) out of 48 patients who received daily 6 months PZA.

2) Arthralgia: Arthralgia was observed in 5 (14.3%) out of 35 patients who received daily 2 months PZA and in 11 (22.4%) out of 49 patients who received daily 6 months PZA.

Soon after stopping PZA, serum uric acid level returned to normal and arthralgia disappeared and the re-administration of PZA was possible without or with slight arthralgia. Arthralgia induced by PZA was related to daily drug dosage and duration of PZA administration, but not to serum uric acid level. The author would like to emphasize: "Do not stop PZA because of hyperuricemia and arthralgia!"

## はじめに

近年初回肺結核の治療は短期療法へと大きく変わり、ことに最近外国では、INH・RFPの併用薬剤としてSM・EBにまさるものとしてPZAが再び脚光をあびるに至った。翻つて我が国では過去の経験によりPZAに対する危惧の念が強い。国立療養所化学療法共同研究会(国療化研)は短期治療におけるPZAとEBの比較試験を行なっているが、化学療法はすでに終了し、PZAを含んだ症例の副作用について一応の結論を得たのでこれ

を報告する。併せてPZAの副作用についての一般の過大な先入観を少しでも取り除きたい意図をも含めた。

## 対象および方法

国療化研第22次研究は初回治療菌陽性例を対象とし、①INH・RFP・PZA 毎日2ヵ月後INH・RFP・EB 毎日: 2HRZ/HRE (PZA 2ヵ月方式)、②6HRZ/HRE (PZA 6ヵ月方式)、③HREの3方式を比較した。PZAの1日服用量は体重45kg以上は1.5g、45kg以下は1.0gとした。

\* From the Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

この報告の対象患者は東京病院に入院した①2カ月方式35例, ②6カ月方式49例の計84例である。このうち血清尿酸値の変動をみる事ができた症例は男性68例, 女性15例の83例で, 年齢は40歳未満47例, 40~59歳21例, 60歳以上15例で16歳から76歳にわたっている。

成 績

PZA 独特の副作用として古くから知られているのは血清尿酸値の上昇と関節痛である。

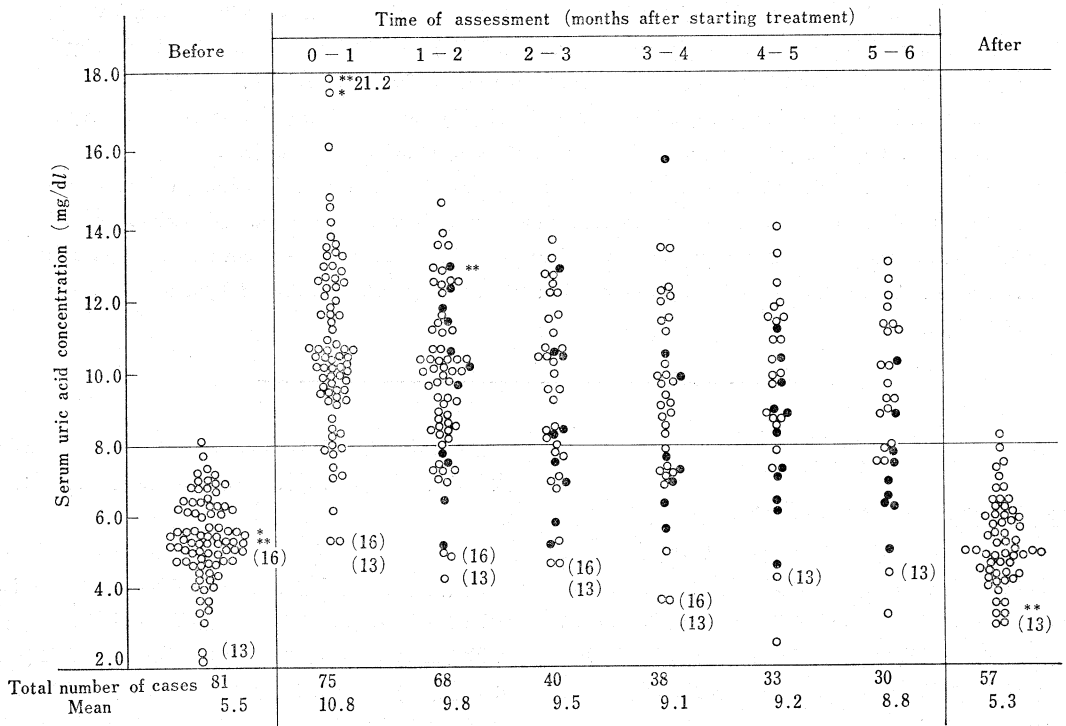
(1) 血清尿酸値

血清尿酸値の測定は少なくとも毎月1回とし, ウリカーゼ利用の酵素法によった。この法による正常値の限界は男性7.5 mg/dl, 女性6.5 mg/dl であるが, 8.0mg/dl 以上を異常値とした。

図1では, 83例の血清尿酸値の変動を PZA 開始前, 服用中毎月および服用終了後(中止後)に分けて示した。月によつては測定のなかつたもの, 反対に月に数回測定のものもあり, その場合はその月における最高値を記した。塗りつぶした○(まる)は Allopurinol 併用中の測定値を示し, その使用は主治医の判断によつている。

PZA 開始前測定にあつたものは81例で最低2.2mg/dl (以下 mg/dl 省略) から最高8.1, 平均5.5である。最

高8.1のものは肥満体で血清蛋白は平均値より高かつた。服用後1カ月内に測定にあつた75例では最低5.4から最高21.2, 平均10.8で全例が開始前より上昇した。これらのうち66例88%が8 mg/dl 以上の上昇である。残り9例のうち1例のみは(図1症例16)5.4でわずか0.6の上昇であるにもかかわらず2カ月目に関節痛を起こしている。また図1の症例(13)は開始前2.4から約2倍の5.4であるが, PZA 服用中関節痛が持続した。開始前2.4から17.5に上昇した症例は(図1\*)49歳の男性, PZA 1.5g 毎日服用で, 開始後15日目の測定で5.3から17.5まで上昇, PZA による嘔気・胃痛があり Allopurinol を併用したが, 発熱があり, PZA 開始後18日で PZA, Allopurinol を共に中止した。中止後4日目の血清尿酸値は6.3であつた。この例は後に RFP によると思われる血小板減少, TH による GOT・GPT 上昇, SM による平衡障害, CS による軽度の神経症状などを呈した。21.2を示した(図1\*\*)症例は33歳の男性で重症肺結核に精神分裂症を合併していた。PZA 1.0g 服用後14日目に開始前5.0から10.1を経て21.2に上昇, 同時測定の尿素窒素30.0, LDH 628 となつた。ただしこの例はその前日から急性胃拡張となり, 乏尿傾向がありその影響があつたと思われる。急性胃拡張の軽快ととも



●: Cases take Allopurinol; ○: 13 and 16 due to arthralgia; \*: A case showed adverse reactions to many drugs; \*\*: A case died at 3 months and due to acute gastric dilation.

Fig. 1. Serum uric acid level during the course of PZA treatment.

Table 1. Location and Progress of Arthralgia

Kind of regimen	Case number	Location	Time at which arthralgia appeared	Allopurinol	Progress
2½ Months regimen	1	Ankle	3rd month	+	Disappeared after the end of PZA.
	2	Sacroiliac	3rd month	-	
	3	Knees	3rd month	-	
	4	Toes	3rd month	+	
	5	Left shoulder	2nd month	-	
6 Months regimen	6	Right wrist	5th month	+	Disappeared after the interruption of PZA; PZA readministered.
	7	Ankle, Knee	2nd month	-	PZA continued (later moved out).
	8	Right knee	2nd month	+	Disappeared through PZA was continued.
	9	Right shoulder	1st month	-	Disappeared after the interruption of PZA; PZA readministered.
	10	Shoulders	3rd month	+	
	11	Shoulders Knees, Ankles	1st month 3rd month	+	Disappeared after the interruption of PZA; PZA readministered. (twice) slight pain continued.
	12	Right knee	1st month	+	Disappeared after the interruption of PZA; PZA readministered.
	13	Shoulders	5th day	-	Disappeared after the end of PZA.
	14	Shoulders	2nd month	+	Disappeared after the interruption of PZA; PZA readministered.
	15	(unknown)	4th month	+	Disappeared through PZA was continued.
	16	Right ankle, Left 3rd toe	2nd month	-	

に21日目、血清尿酸値は PZA を中止することなく 7.4 に下降した。しかしその後急性胃拡張を繰り返し重症肺結核のまま死亡した。この例は結局 PZA 服用44日目および、以後は3回 PZA を中断し尿酸値は3.1となつた。上記2例は同時測定 of 肝機能に異状はなかつた。

PZA 服用2カ月以内では測定があつた68例は最低4.4から最高14.9、平均9.8である。服用3カ月以内40例では5.8~13.5、平均9.5。4カ月以内38例では3.8~15.6、平均9.1。5カ月以内33例では2.6~13.8、平均9.2。6カ月以内30例では3.4~12.9、平均8.8であつた。

2月から6カ月までの期間に、Allopurinol 併用中の血清尿酸値が 8.0 mg/dl の基準以下に低下したものは、2カ月では11例中4例36%であるが、6カ月では9例中7例78%であつた。Allopurinol 服用にもかかわらず8.0以上を示したグループにおいても、Allopurinol 併用前よりはいくらか低下していた。

次に個人別に服用期間中の最高値で上昇程度をみると、83例中75例90%は PZA 開始前のほぼ2倍。5例5.9%はほぼ3倍。1例はほぼ4倍で、この例は前記図1の症例\*\*である。1例は開始前2.2の低値から10.6までほぼ5倍弱上昇し、最後の1例のみは(図1症例16)開始前とほとんど変わらない僅か0.6の上昇であつた。以上のように PZA 服用中の血清尿酸値は、たとえ基準の 8.0

mg/dl 以下であつても、全例が開始前より上昇していた。

血清尿酸の異常値を PZA 使用期間を通じて 8.0 mg/dl 以上でとると、83例中79例89.7%に及び、これを療研にならつて 10 mg/dl 以上でとると、2カ月方式は35例中30例85.7%、6カ月方式では48例中30例62.5%で療研<sup>1)</sup>の6カ月方式37%より多い。PZA 終了後はいずれも数日で開始前の状態に戻つている。すなわち58例の測定で3.1~8.3、平均5.3であつた。

## (2) 関節痛

84例中16例19.0%に関節痛が発現した。このうち2カ月方式35例中5例14.3%、6カ月方式49例中11例22.4%であつた。関節痛の種類と経過を表1に示した。PZA 服用後1カ月目に4例、うち1例は5日目に。2カ月目に5例。3カ月目に5例。4カ月目に1例。5カ月目に1例である。

罹患した関節は痛風と異なり大関節が主で、肩胛が一番多く6例、膝が5例、足3例、足指2例、手1例、仙腸関節1例、部位の記載なしが1例であつた。また2関節以上罹患したものが9例で、そのうち両側性でしかも異なつた部位の3つの関節に罹患したものが1例あつた。16例中9例が罹患時に Allopurinol を併用していた。

症状は私の受持ちの5例についての観察では、動作時

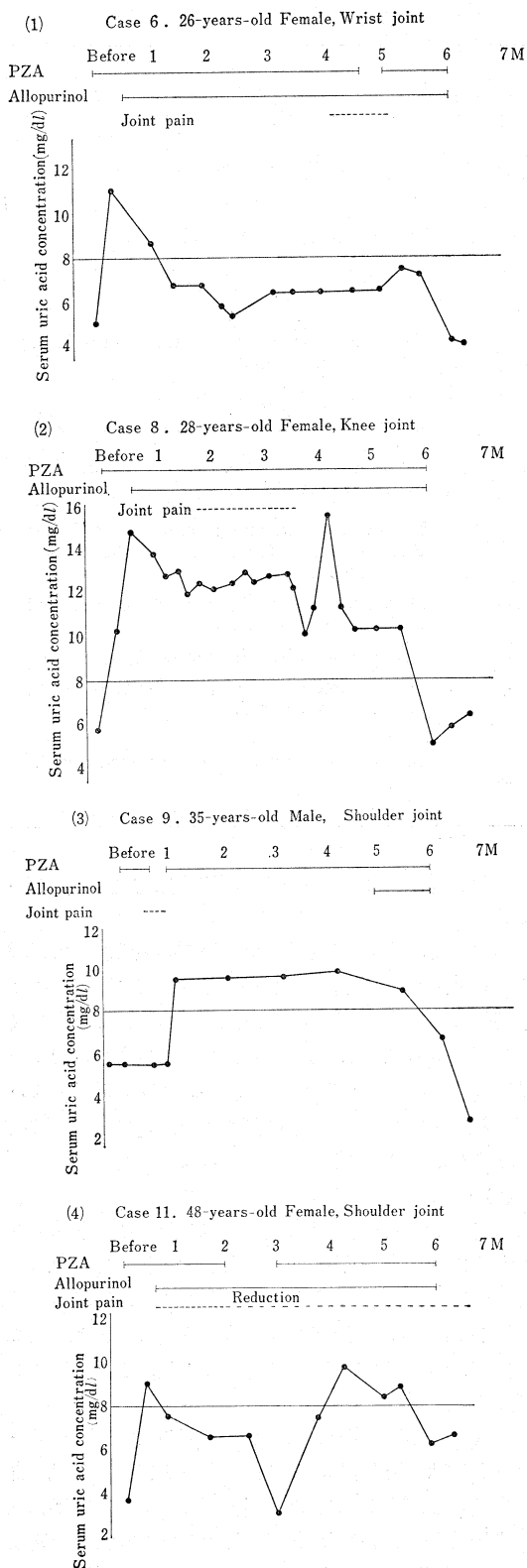


Fig. 2. Serum uric acid concentration and joint pains in course of PZA treatment. (Case number is identical with Table 1.)

の運動制限と軽度の疼痛であり、痛風のような局所の発赤や熱感、激しい疼痛はなくまた発熱、血沈促進等全身症状を欠き、罹患関節のレ線写真に骨異常もみられなかった。

疼痛の経過については、2カ月方式の5例はたまたまPZA終了のころに発現したもばかりで、PZAの終了によりうち4例は直ちに全く消失した。残りの1例は左半身不随合併の患者で、PZA終了後軽減したが数カ月持続した。6カ月方式11例では、疼痛のためPZA中断後再開が6例、継続が5例のうち3例は自然消失している。

治療については、Allopurinolや鎮痛剤の効果は調査しなかつたので不明であるが、PZA中断によつて消失することは確実に再開可能であつた。なお私の場合、受持患者に関節痛の起こりうることを開始前に話してあつたので、患者から充分受け入れられ協力を得ることができ、関節痛があつても一時中断または鎮痛剤併用で、PZA再開または継続が可能であつた。

### (3) 血清尿酸値と関節痛

血清尿酸値と関節痛との関係を実際の症例によつて4例図示した。(図2, その1) 図では上からPZA, Allopurinol, 関節痛の期間を示した。

図2のその1(表1の症例6) Allopurinol併用により血清尿酸値は正常範囲に低下しているが、4カ月から5カ月にかけて右手関節痛があつた。PZA一時中止で消失した。

図2のその2(表1の症例8) Allopurinol併用により血清尿酸値は正常範囲をこえてはいるが、やや低下している。2カ月目に入り右膝関節痛が起こつたがPZA継続のまま3カ月後に自然消失、その後血清尿酸値は一時的であるが上昇した。

図2のその3(表1の症例9) PZA開始2週間後血清尿酸値上昇のない時点で右肩胛関節痛があり、PZA一時中止で消失し、PZA再開で血清尿酸値は上昇したが、関節痛は起こらなかつた。

図2のその4(表1の症例11) Allopurinol併用で血清尿酸値低下にかかわらず両肩胛、両膝、両足関節痛が交互に起こつた。PZA一時中止で疼痛は軽減、PZA再開後も軽い痛みが持続した。この症例は入院中編物をしていて多分に心因性で痛みの程度に変動があつた。

この4例の経過はそれぞれ型を異にするものであるが、Allopurinolは血清尿酸値を低下させるが関節痛には効果なく、関節痛と尿酸値は関連のないことが示されている。むしろ血清尿酸値の低下時に関節痛が起こっている印象を受け、PZAを一時中止すれば痛みはなくなり再開可能である例が多かつた。

なお、Allopurinolを併用していない症例で表1の症例16は(図1の(16)) 4.8~5.4~5.1 mg/dlで関節痛を

Table 2. Incidence of Arthralgia and Uricemia by PZA Treatment

Author	Published in	Countries or cities	Initial (I) or retreatment (R)	Regimens	Duration of PZA treatment (daily)	Daily drug dosage of PZA (g)	Incidence of arthralgia (%)	Incidence of hyperuricemia (%)
Yeger	1952	New York	(R)	Z	3-123 days (m.41days)	2.8-8.4	23.0	
McDermott	1954	New York		Z·H	6 months 2-10 weeks	50 mg/1 kg	48.0**	
Cullen	1956 1957	New York	(R)	Z·H		3.0-6.0		85.7**
Kass	1965	New York	(R)	Z·KM·TH	8 months	2.5	1.3	100.0
Hong Kong/ B.M.R.C.	1976	Hong Kong	(I)	Z·SM·H	6-9 months 6 months	2.0	7.0 6.0	
Iyer	1978	India		Z*	2-6 months	2.0	66.7	100.0
Singapore/ B.M.R.C.	1979	Singapore	(I)	Z·SM·H·R	6 months 4 months 2 months	2.0	4.0	
Zierski	1980	Poland	(I)	Z·SM·H·R	2 months	2.0	0.0	56.0
British Thoracic Association	1981	Britain	(I)	Z·SM·H·R	2 months	2.0	0.4	
Sharma**	1981	India		Z·E·R	2-3-4 months	1.5	15.8	43.4
Tuberculosis Association of India	1980	India		Z·SM·H·E	20 weeks	1.5	13.0	
Ryoken(Japan)	1980	Japan	(I)	Z·H·R	6 months	1.5	22.0	37.0
Tokyo National Chest Hospital	This report	Japan	(I)	Z·H·R	6 months 2 months	1.5	22.4 14.3	62.5 85.7

\* Other unknown. \*\*Reproduced from Sharma.

起こしている。同様に表1の症例13では(図1の(13))  
2.4~5.4 mg/dl で2倍の血清尿酸値の上昇であるが、  
基準の 8.0 mg/dl 以下であるにもかかわらず関節痛が  
持続した。これらの2例は明らかに血清尿酸値と関係は  
なかつた。以上のごとく血清尿酸値の変動と関節痛と  
Allopurinol 併用の三者間の相互関係については判然と  
しないが、少なくとも血清尿酸値上昇と関節痛とは関係  
がないと思われる。いずれにしても PZA 1.5g または  
1.0g の使用範囲ならば、たとえ一時中止があつても再  
開可能である。なお血清尿酸値上昇または関節痛のため  
の脱落はなかつた。

## 考 察

PZA の副作用を観察し、あるいは治療した研究者が、  
血清尿酸値上昇ならびに関節痛については擁護の立場を  
とっているのは心強い。血清尿酸に關しては Cullen<sup>23)</sup>、  
関節痛に關しては Yeger<sup>4)</sup>、Sharma<sup>5)</sup>である。

Kushner<sup>6)</sup> らによつて合成され Malon<sup>7)</sup> らの実験マウ  
ス結核で効果を証明された PZA は、Yeger らによつて  
初めて人間の結核の再治療に用いられた。43人の活動性  
重症肺結核患者に起きた関節痛の症状について詳細な報  
告があり、我々の成績と全く同じであつた。諸報告者に

よる関節痛の発生頻度(表2)をみると、0%から66%  
と大きな差があり、1日の服用量も1.5から8.4gまで  
多様である。近年短期療法時代に入つてからは大別して  
2.0gのグループ(B.M.R.C.の香港<sup>8)</sup>ならびにシンガポ  
ール<sup>9)</sup>では体重50kg以上を2.0g、以下を1.5gとし、  
British Thoracic Association<sup>10)</sup>では75kg以上を2.5g、  
74kgから50kgまでを2.0g、49kg以下を1.5gと  
し、Iyer ら<sup>11)</sup>、Zierski ら<sup>12)</sup>は一律に2.0gとした)と、  
1.5gのグループ(療研では体重45kg以上を1.5g、  
以下を1.0gとし、Sharma は一律に1.5gとした)が  
あり、我々の研究は後者に属し療研と同じである。

2.8~8.4gを用いた Yeger の関節痛は23%で、1日の  
服用量は我々よりはるかに多いが頻度は我々の6カ月や  
療研の成績とほぼ同じである。これは Yeger の服用日  
数は3~123日、平均41日で期間の少ないゆえであろう  
か。Yeger はその量のなかでも少量投与のものには関節  
痛はなかつたと述べている。McDermott<sup>13)</sup> の50mg/1  
kgでは48%である。Kass<sup>14)</sup> の2.5g、8カ月で1.3%  
は大変低い。2.0gグループになると、Iyer<sup>11)</sup> の66.7%  
を除くと服用量が少ない故か前時代より頻度は低く、  
1.5gグループよりも却つて低い。一方、2.0gグループ  
の間では Iyer の66.7%と Zierski の0%は対照的で

あるが、一般に服用期間の短いものに頻度が低い傾向がみられる。1.5g グループをみると2~4カ月法では Tuberculosis Association of India<sup>15)</sup>, Sharma, 東京病院, 6カ月法では療研と東京病院はそれぞれあまり差がない。頻度は間欠法より毎日法が高い (Horsfall)<sup>16)</sup>。そして長期に与えたときに関節痛を起こすとある (香港, Zierski)。1.5g および 2.0g の各グループ内で2カ月法と6カ月法を比較すると期間の長い6カ月法で頻度が高い。しかるに1.5g と2.0g のグループ間で2カ月法と6カ月法を比較すると、服用量の多い2.0g グループの方が服用量の少ない1.5g グループよりも2カ月法, 6カ月法ともに頻度が低く, 1日の服用量と服用期間の問題だけでは疑問が残る。ともあれ関節痛は1日服用量と期間に関係があることは確かである。

今回観察された関節の症状は Yeger, Horsfall らと全く同じであつた。Grahame<sup>17)</sup>は PZA 非服用の急性痛風患者 354 人の研究で足指が75%を占め肩はまれであるとしている。我々の調査では肩, 膝が多く, また2つ以上の関節に及んだものは56%, Horsfall は73%である。Sharma は皮膚の過度な変色や浸出があつたとしている。Yeger は1日の服用量の多いものの痛みは強いが, 少ないものに痛みはなかつたという。我々の関節痛の患者16例のうち9例が私の受持ちであり, これは私の PZA 服用全受持ち患者18例の半分に当たる。PZA 服用前に副作用の説明を十分にしておつたので気付くのが早くその故か, 老人1例, 卒中後遺症の合併1例, 49歳の編物好きの主婦1例を除いて痛みは軽微であつた。このことは PZA 服用について患者の協力を得られやすかつた反面, 関節痛の頻度を高める結果となつた。いずれにしても PZA の一時中断または鎮痛剤等で痛みは消失, その後の PZA 再開は可能であつたことは共通しており<sup>3)4)5)16)</sup>, PZA を完全中止する必要は全くないと思われる。

PZA の痛風様関節炎に対して, PZA は痛風の素因のあるものを誘発するのではないかと懸念もあるようだ。Cullen が1956年初めて抗結核剤と血清尿酸値の關係に気付く原因になつた3人の患者, すなわち最初の痛風様の患者は SM・INH 併用で痛風の前歴をもつていたが PZA は使用してなかつた。あとの2人の関節痛患者は INH・PZA 併用で痛風の前歴はなかつた。しかし Horsfall の患者の1人は痛風の前歴があり PZA によつて発作を誘発した。東京病院では痛風患者もなく, その前歴のあるものもなかつた。Cullen, Yeger, Sharma, British Thoracic Association も痛風患者もなく, その前歴のあるものもなかつたと述べている。

Cullen は前記の3人の患者からヒントを得て PZA と血清および尿の尿酸値との關係をつきとめた。さらに翌1957年 Cullen らは PZA 3.0g を用いて確認実験をした。すなわち服用前平均血清尿酸値は 4.5 mg/dl, 服用

後7日でピークになり平均 10.0 mg/dl, 服用中はそのまま高値が続き, 同時に尿の尿酸値は服用前の1/2から1/3に減少し, これらは PZA 中止によりもとに戻ることを実証した。さらにこのときの Cullen の測定, すなわち4日目から上昇し7日でピーク, 中止して4日目には正常になつたという結果は, 一方ではもし血清尿酸値上昇だけをさけるためであるならば間欠法がより良いことを示唆する。そして Ellard<sup>18)</sup> は代謝の面から実証した。(後述)

血清尿酸値上昇の頻度は各研究者により測定値の単位の表現, レベルの限界, PZA の1日の服用量ならびに服用の方法等に差があり比較は難しい。そのうえ前記の理由で現在の服用量で毎日法である限り, 服用期間に關係なく血清尿酸値上昇はさげられない。ともあれ文献2)3)11)12)14)16)の報告は共通して, 上昇することを認めている。服用量 1.5g と期間6カ月, レベル限界 10.0 mg/dl を同じくする療研と我々では, 療研 37% に対し東京病院63%で東京病院ははるかに高頻度であり, 同じ東京病院では2カ月方式の方が86%と高い。尿酸値上昇頻度と服用期間は關係がなさそうである。

Cullen は4日から7日でピークになると述べているが, たまたま同時期に測定した我々の症例は数例のみであつたが全例が上昇していた。尿酸値の上昇は PZA 服用後数日でも起こるとみられる。我々の観察では服用期間中の平均血清尿酸値は Allopurinol 併用例もあるが漸次下降傾向を示し, 終了後は正常に戻っている。個人別に上昇度をみると90%が服用前の2倍に上昇している。前記したように Cullen の1957年の研究による PZA 3.0g 使用後の血清および尿中尿酸の測定の結果では, PZA は, ピーク時には血清尿酸値を服用前の2倍にまで上昇させ, 同時に尿中尿酸排泄を服用前の1/2~1/3に減少させたと述べている。また後述するが Ellard は PZA およびその代謝産物を直接患者に服用させ, 尿中に回収された PZA 代謝産物をそれぞれ測定した結果, 血清尿酸上昇度と尿中尿酸減少度とは同じ比率であることを実証している。我々の調査では尿中尿酸の測定は行なわなかつたが, 我々の血清尿酸値の2倍の上昇は Cullen や Ellard の説により1/2ないし1/3の尿中尿酸の減少を推定することができる。

B. M. R. C. の香港, シンガポール, Zierski, British Thoracic Association は血清尿酸の上昇は, 副作用の頻度としては多いが毒性はないとして問題にしていない。しかし Kass の患者73例は全例血清尿酸値が上昇し, そのうちの1例は高尿酸血症性腎症で死亡している。1日服用量は2.5g で INH 耐性の KM・TH・PZA 併用例であつた。我々の死亡例(図1の\*\*例)は精神分裂症を合併した重症肺結核で入院したが, 入院2週間後, 急性胃拡張を起こし, その翌日の測定では入院時の5.0から

21.2 mg/dl まで上昇していた。しかし胃拡張の軽快と共に PZA 継続のままで、11.0 mg/dl 前後まで低下した。その後も再三の急性胃拡張を起こして PZA も中止し入院3カ月に死亡した。

Cullen らが気付いた PZA 投薬による血清尿酸濃度の増加は Weiner<sup>19)</sup> によつて代謝の面から実証された。すなわち PZA の主要な代謝産物である pyrazinoic acid が尿酸の腎性排除を減少させ、そのために尿酸が蓄積する。さらに Ellard はおのおの PZA 3.0 g, pyrazinoic acid 300 mg の1回服用および PZA 333 mg, pyrazinoic acid 333 mg の6時間ごと9回服用により尿中に回収された PZA 代謝産物を観察して、尿細管吸収分泌と PZA 投与量と間隔とは直接関係があり、血清尿酸上昇度と尿中尿酸減少度とは同じ比率であることを実証した。もともと尿酸の腎よりの排泄機序は糸球体で濾過され、近位尿細管で大部分吸収され、遠位尿細管で5ないし10%の尿酸を分泌する。Allopurinol は Xanthin oxydase の抑制により尿酸の生合成を抑制して血中尿酸を低下させる。

我々の患者のあるものは、前もつて意図したわけではないが Allopurinol を使用した。血清尿酸値の低下に対しては確かに効果があつた。しかし関節痛に対してはそうは思えなかつた。痛みの消失の多くは PZA 中断または終了によつてもたらされた。香港の研究では関節痛は高い血清尿酸濃度に関係するという。また Horsfall は関節痛をもつた患者の平均尿酸血清濃度は、そうでないものよりも高いという。B. M. R. C. 香港の平均血清尿酸値は2カ月 12.6 mg/dl, 5カ月 14.5 mg/dl で、我々の2カ月 9.8 mg/dl, 5カ月 9.2 mg/dl より高いが関節痛の頻度は我々より低い。我々の場合、血清尿酸値と関節痛との関係は、はつきりしなかつた。また服用期間とも関係がなかつた。Sharma も同様意見である。

我々の関節痛の症例16例中9例は Allopurinol を併用しており関節痛発症前からの使用例が多く、一部図示したように Allopurinol 併用中で血清尿酸値が正常値に低下しているときに発症した例(症例6), Allopurinol なしで、血清尿酸値上昇以前に発症した例(症例9), Allopurinol なしで、血清尿酸値上昇が2倍以上あつてもなお正常範囲にあつて発症した例(症例16), Allopurinol なしで、PZA 服用前よりほとんど上昇がないのに発症した例(症例13)が観察されている。

関節痛の治療に対し、Sharma は PZA の一時中断または Aspirin が有効であるとし、Horsfall は Aspirin が有効、Allopurinol は改善を遅らせるとしている。我々の場合、関節痛の治療に対する事前の打合せはなく、各主治医の判断に任せられ、したがつて Allopurinol の功罪はさだかではなかつた。PZA を一時中断または完全中止した方が関節痛の消失は早かつた。もし尿酸値を下げ

る目的ならば Probenecid が推奨されている(Cullen)。しかし今まで記述したように関節痛の治療に、Probenecid を使用しても意味がないかもしれない。

我々が PZA 使用開始にあたり抱いていた不安は関節痛と血清尿酸の異状値に関するかぎりなくなつた。もしあつても PZA の一時中断で再開可能であつたし、またその後再発することは少なかつたから。問題は他の抗結核剤とも共通の肝障害と発疹であろう。治療効果とのバランスを考慮したうえで、現在の併用薬剤の種類、薬用量、服用期間、毎日法か間欠法か、またはその組合せの方法等、なお検討の余地が残されている。

## 結 論

東京病院に入院した初回肺結核患者のうちの INH・RFP・PZA の2カ月使用35例、6カ月使用49例計84例について血清尿酸値と関節痛を調査した。PZA は体重45 kg 以上は 1.5 g, 以下は 1.0 g である。

血清尿酸値については

- (1) 測定のアつた83人は PZA 服用後いずれも早期に上昇するが、服用中止により正常に戻つた。
- (2) 最高値が開始前値のほぼ2倍に達したものは75例90%、ほぼ3倍が5例6%であつた。
- (3) 10 mg/dl 以上に上昇した例は2カ月使用例で85.7%、6カ月使用例で62.5%であり療研の37%よりはるかに高かつた。

関節痛については

- (1) 84例中16例19%の発現率であるが、6カ月使用例だけでみると49例中11例22.4%で療研の成績と同じであつた。2カ月使用例では14.3%であつた。
- (2) 罹患部位は大きな関節が主で、軽度な疹風と運動制限である。
- (3) 関節痛と血清尿酸値との相関は認められず、Allopurinol は血清尿酸値は低下させるが関節痛に対しては効果ありとは見えなかつた。
- (4) むしろ PZA を一時中断して痛みの消失を待ち再開する方法が有用であつた。

血清尿酸値上昇または関節痛だけで、あるいはその両方で PZA を完全に中止してしまう必要はないと思われる。

本論文の要旨は昭和55年10月8日第35回国立病院療養所総合医学会総会で報告した。

## 謝 辞

本研究は22次国療化研が取りあげた研究の一環であるが、その遂行にあたり医局の諸先生、研究室の方々ならびにご懇篤なるご指導、ご校閲を賜つた国療東京病院長沢誠司院長に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 療研：初回治療における INH・RFP・EB 併用と INH・RFP・PZA 併用の比較に関する研究，結核，55：7，1980.
- 2) Cullen, J.H. et al.: The occurrence of hyperuricemia during PZA-INH therapy, *Am Rev Tuberc*, 74: 289, 1956.
- 3) Cullen, J.H. et al.: Studies of Hyperuricemia produced by PZA, *Am J Med*, 23: 587, 1957.
- 4) Yeager, R.L. et al.: PZA in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 65: 523, 1952.
- 5) Sharma, T.N. et al.: Hyperuricemia and Arthralgia during PZA Therapy, *Ind J Tub*, 28: 92, 1981.
- 6) Kushner, S. et al.: Experimental Chemotherapy of Tuberculosis: II. The synthesis of PZA and related compounds, presented before Medical Chemistry Section, American Chemical Society, Milwaukee, Wisconsin, April 1, 1952.
- 7) Malone, L. et al.: The effect of PZA on experimental tuberculosis in mice, *Am Rev Tuberc*, 65: 511, 1952.
- 8) Hongkong Tuberculosis Treatment Services/B.M.R.C.: Adverse reactions to short-course regimens containing SM, INH, PZA and RFP in Hongkong, *Tubercle*, 57:81, 1976.
- 9) Singapore Tuberculosis Service/B.M.R.C.: Clinical trial of 6-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 119: 579, 1979.
- 10) British Thoracic Association.: A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, *Br J Dis Chest*, 75: 141, 1981.
- 11) Iyer, K. et al.: Effect of aspirin in the control of hyperuricemia and arthralgia due to PZA therapy, *Ind J Tub*, 25: 197, 1978.
- 12) Zierski, M. and Bek, E.: Side effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled study, *Tubercle*, 61: 41, 1980.
- 13) Mcdernott, W. et al.: PZA INH in Tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 69: 319, 1954.
- 14) Kass, I.: Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis observations on the efficacy of combinations of KM, TH, and either CS or PZA, *Tuberc Lond*, 46: 151, 1965.
- 15) Tuberculosis Association of India: Short-term chemotherapy of pulmonary tuberculosis A. Controlled trial, *Ind Tub*, 28: 48, 1980.
- 16) Horsfall, P.A.L. et al.: Double blind controlled comparison of aspirin, allopurinol and placebo in the management of arthralgia during PZA administration, *Tuberc*, 60: 13, 1979.
- 17) Grahame, R. and Scott, J.T.: Clinical survey of 354 patients with gout, *Annals Rheumatic Diseases*, 29: 461, 1970.
- 18) Ellard, G.A. and Haslam, R.M.: Observations on the reduction of the renal elimination of urate in man caused by the administration of PZA, *Tuberc*, 56: 97, 1976.
- 19) Weiner, I. et al.: Pharmacology of PZA: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention, *J Pharmacol Exp Therapeutic*, 180: 411, 1982.