

原 著

## 肺結核の短期化学療法に関する研究 (第3報)

— Pyrazinamide を加えた初期強化短期療法 —

鈴木 孝・嶋田 正廣・山口 亘  
亀田 和彦・岡村 昌一・相澤 春海

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 58 年 3 月 24 日

A STUDY ON SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR  
PULMONARY TUBERCULOSIS (REPORT 3)

—Initial Intensive Regimens Containing Pyrazinamide—

Takashi SUZUKI\*, Masahiro SHIMADA, Wataru YAMAGUCHI  
Kazuhiko KAMEDA, Shoichi OKAMURA and Harumi AIZAWA

(Received for publication March 24, 1983)

A short-course chemotherapy with SM, INH and REP supplemented for the first two months with Pyrazinamide (PZA) have been made since 1979.

Eighty two cases bacilli positive newly diagnosed pulmonary tuberculosis were subjected to the study, and 12 (15%) were dropped out due to adverse reactions by PZA (Table 7).

The rate of negative conversion of bacilli in sputum as the second months after starting chemotherapy was 95.7%, which was significantly higher than that in cases treated with the SM·INH·RFP regimen as previously reported (Fig. 1).

The difference in the results was particularly remarkable in cases with large amount of bacilli discharge at the start of treatment; the negative conversion rate was 94.1% in PZA containing group and 78.6% in SM·INH·REP group. (Table 3)

As shown in table 4, 19 out of 70 cases were dropped out from the follow-up study, and in 31% of the remaining 51 cases, a further radiographic improvement was seen after completing chemotherapy.

Only one case (2%) showed radiographic and bacteriological relapse at the 4th months after completing chemotherapy. (Table 5, 6)

In 47% cases using PZA, serum uric acid concentration was elevated during the period of treatment, but no correlation was found between subjective arthralgia and elevation of serum uric acid level.

The above mentioned experience showed that the higher and faster sputum negative conversion with less chance of relapse was obtained by the initial intensive chemotherapy with SM·INH·REP adding PZA for the first two months.

Moreover, the regimen containing pyrazinamide did not produce undue toxicity.

This regimen might be successful even for cases with primary resistance to INH.

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

**Keywords:** Pulmonary tuberculosis, Initial intensive chemotherapy, Pyrazinamide, The rate of sputum conversion by culture at the second month, Serum uric acid concentration.

**キーワードズ:** 肺結核, 初期強化治療, ピラジナマイド, 治療2ヵ月目の菌陰性化率, 血清尿酸値

緒 言

私どもは、治療期間の短縮を目的とする第1次研究<sup>1)</sup>として、昭和47年より初回治療の菌陽性肺結核患者に対し、SM・INH・RFP併用を6ヵ月間行ない、その後処方弱めて12ヵ月で治療を終了する短期化学療法を実施した。その治療中および治療終了後の遠隔成績が優れていたため、昭和51年より第2次研究<sup>2)</sup>として、治療期間を更に短縮化し、全治療期間を6～9ヵ月とする短期化学療法を実施し、治療終了後2年および4年<sup>3)</sup>までの遠隔成績を報告した。そして昭和54年10月よりSM・INH・RFP毎日投与の初期治療を更に強化する目的で、治療開始当初2ヵ月間PZAを加えた短期化学療法を行ってきたが、治療終了後2年までの遠隔成績が得られたので、その結果を第3報としてここに報告する。

研究対象および方法

本研究は昭和54年10月より開始した。対象症例は菌陽性の初回治療患者で、男62例、女20例、計82例である。

治療方法は表1のごとく、3ヵ月間のSM 0.75g～1.0g・INH 0.4g・RFP 0.45g毎日投与に更に治療開始当初の2ヵ月間はPZA 1.5gを加えた。4ヵ月目からの処方治療は1ヵ月目の成績により決定し、培養陽性例はSM週2日・INH・RFP毎日を3ヵ月間続け、その後はINH・RFPを3ヵ月間行ない、培養陰性例はSMをやめ、INH・RFPを6ヵ月間続け、両群とも9

ヵ月間で治療を終了した。なお、SM使用困難な症例はSMの代わりにEBを用いることとし、高年齢あるいは高度の難聴のため治療当初よりEBを使用したものの3例、治療開始後7日～1ヵ月の間にふらつき、めまい、発疹などSMの副作用のために4例がSMを中止してEBにきりかえ治療を続行した。

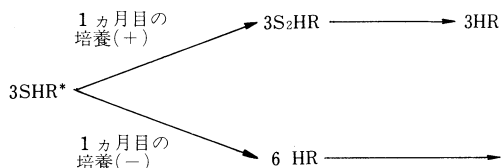
総治療対象82例中、治療開始当初2ヵ月以内にPZAの副作用による脱落12例を除いた70例について、治療中の経過を検討した。その背景因子は表2のごとく、

表2 対象症例の背景因子

性	男	57 (81.4%)
	女	13 (18.6)
年 齢	～39歳	36 (51.4)
	40～59歳	25 (35.7)
	60歳以上	9 (12.9)
病巣の拡がり	2	53 (75.7)
	3	17 (24.3)
空 洞	有	60 (85.7)
	無	10 (14.3)
咯 痰 中 結 核 菌	培養 卍 以下	19 (27.1)
	培養 卍 以上	51 (72.9)

註：治療開始前、塗抹陽性例は65例 (92.9%)であった。

表1 治療当初2ヵ月間PZAを加えた短期化療の方式



\*治療開始2ヵ月間、SHRにPZA1.5gを加える。

註：S使用困難な場合はEB使用

- S : Streptomycin 0.75～1g
- H : Isoniazid 0.4g
- R : Rifampicin 0.45g
- E : Ethambutol 0.75～1g

- 3SHR : 3ヵ月間 SM・INH・RFP 毎日投与
- 3S2HR : 3ヵ月間 SM 週2回, INH・RFP 毎日投与
- 6HR : 6ヵ月間 INH・RFP 毎日投与

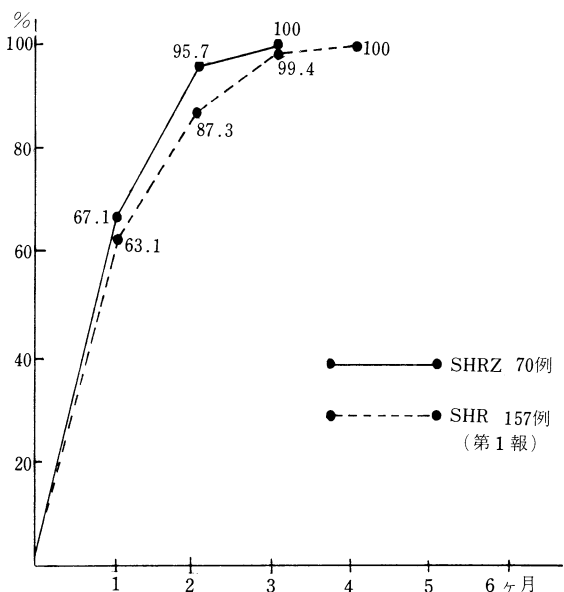


図1 2ヵ月間PZAを加えた処方の培養陰性化率

表3 SHRZとSHRの治療2ヵ月目の培養陰性化率

症 例 処 方	全 症 例		治 療 開 始 前 の 培 養			
			十 以 下		卅 以 上	
	例 数	陰性化率	例 数	陰性化率	例 数	陰性化率
SHRZ	70	95.7	19	100	51	94.1
第1次研究 SHR	157	87.3	73	97.3	84	78.6
第2次研究 SHR	151	82.1	57	94.7	94	74.5

男57例(81.4%)であり、年齢別では60歳以上のもの9例(13%)であった。病巣の拡がり3のもの17例(24.3%)、有空洞60例(86%)であり、治療開始前の喀痰中結核菌は培養卅以上のものが51例(73%)を占めていた。なお、塗抹陽性は70例中65例(93%)であった。

治療成績

1)図1、表3のごとく、SM・INH・RFPにPZAを加えた対象70例では、全例が治療3ヵ月までに喀痰中の結核菌は培養陰性化し、治療2ヵ月目の培養陰性化率は95.7%であって、SM・INH・RFPの第1次研究<sup>1)</sup>の87.3%、第2次研究<sup>2)</sup>の82.1%に比して優れていたSM・INH・RFP・PZAとSM・INH・RFPの治療2ヵ月目の培養陰性化率の差は、表3のごとく、治療前培養卅以下のものよりも、培養卅以上の排菌量の多いものにおいてより明らかであり、培養卅以上のものではSM・INH・RFPの第1次研究<sup>1)</sup>の78.6%、第2次研究<sup>2)</sup>の74.5%に比して、今回のPZAを加えた治療例では94.1%となっており、PZAを加えた処方と加えない処方との間には有意差がみられている。

2)PZAの副作用による脱落12例を除いた70例のうち、治療開始7ヵ月目以降の脱落例の内訳は、表4のごとくであり、規定の9ヵ月以上の治療延長は9例であったが、このうち8例は一般診療所への転医例であった。そのほか治療中絶3例、退院後の消息不明4例、遠隔地転居2例、結核外死亡1例の計19例であった。

3)上記の脱落19例を除いた51例の9ヵ月治療終了時の胸部X線所見の推移は、図2のごとく治療開始時と比べて、中等度以上の改善を示したものは基本病変では51例中37例(72.5%)であり、空洞では49個中28個(57%)であった。

治療終了後の経過

1)昭和58年1月末で9ヵ月治療を終了し、その後の経過を7ヵ月以上観察しえた51例についての経過観察

表4 治療開始7ヵ月目以降の脱落症例の内訳

治療延長	9例*
治療中断	3例
消息不明	4例
遠隔地転居	2例
結核外死亡	1例
計	19例

\* 9例中8例は転医例である。

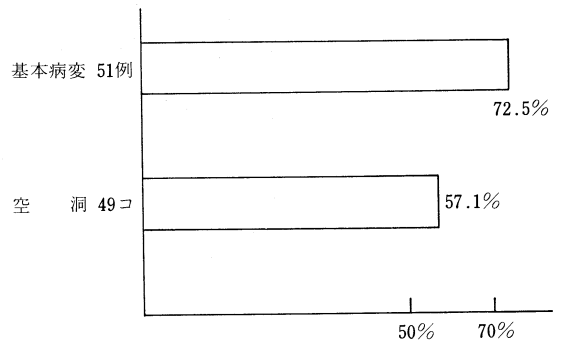


図2 9ヵ月治療終了時のX線所見の推移(中等度改善以上)

期間を表5に示した。その内訳は最長は2年以上に及んでいるが、7~12ヵ月20例、13~18ヵ月23例、19ヵ月以上経過を観察しえたもの8例であった。治療終了後の経過観察期間中に再排菌が認められたのは、51例中治療終了後4ヵ月目にみられた1例(2%)のみであった。

2)治療終了後の胸部X線所見の推移

治療終了後もX線所見の改善がかなりの症例においてみられ、表6のごとく、X線基本病変が治療終了時と比べて、軽度以上の改善を示したものが16例(31.4%)に認められた。X線所見の悪化は1例にみられたが、この症例は治療終了4ヵ月目の再排菌例であった。

表5 治療終了後の経過観察期間

観察期間	7ヵ月～12ヵ月	13ヵ月～18ヵ月	19ヵ月～24ヵ月	25ヵ月以上	計
症例数	20	23	5	3*	51

\* 1例は治療終了4ヵ月目の再排菌例で現在も排菌が続いている。

### 3)再排菌症例の臨床経過

52歳の女性で、昭和53年8月当院内科外来で肺結核症と診断され、即入院治療を指示されたがそのまま放置していた。昭和55年4月初旬より、発熱、咳嗽、喀痰、息切れなどの症状が強くなり、同4月30日当院に入院している。入院時胸部X線所見はB<sub>2</sub>, KC (bII<sub>2</sub>)であり、喀痰中結核菌はG7号、培養冊であった。その際の耐性検査ではSM・INH・RFPいずれにも感性であった。PZAを含む規定の強化治療を開始し、2ヵ月目には培養陰性化しており、昭和56年1月末に治療を終了している。その際のX線所見は軽度改善で空洞は残存していた。その後当院外来で経過観察中であったが、治療終了4ヵ月後の昭和56年5月、再排菌(培養)があり、その際の耐性検査ではINHのみ耐性が認められた。同6月16日再入院し、EVM, RFP, EB, CS等の治療を再開しているが、再治療開始2ヵ月後には、RFP, EBに耐性が認められた。昭和58年1月現在でなお排菌が続いており、入院継続中である。

### PZAの副作用

PZAの副作用によるPZAの投与中止例は表7上段のごとく、82例中12例(15%)であった。その内訳は関節痛によるものは5例であるが、うち血中尿酸値の上昇を認めたものは2例であった。悪心・嘔吐によるものは3例あり、うち1例は肝機能障害を認めた。このほか肝機能障害による中止例は2例であり、これは2例ともGOT, GPT値ともに150単位以上となった。発疹によるPZA中止が2例あったが、1例は治療開始第1日で発疹を認め、PZAを含む全抗結核剤を中止し、発疹消退後PZAのみ中止し、SM, INH・RFP治療を再開したが、その後発疹は認められなかった。他の1例はPZAを含む治療開始1ヵ月後より痒痒感を伴う全身発疹出現のため、PZAのみ中止し、SM・INH・RFP治療を続けたが、1週以内に発疹は消退している。

表7下段に血清尿酸値の推移を示しているが、治療前尿酸値8mg/dl以下のもの43例中、20例(47%)がPZA治療中に10mg/dl以上に上昇しているが、その殆んどに自覚症状は認められなかった。

## 考 察

### 1) 菌陰性化率

現在の短期化学療法は初回治療の初期の段階で作用

表6 治療終了後の胸部X線所見の推移

X線所見	改 善	不 変	悪 化	計
症例数	16 (31.4%)	34 (66.7)	1* (2.0)	51

\* 治療終了4ヵ月目の再排菌例。

表7 PZAの副作用による治療中止例

全 症 例		82
中 止 例		12 (15%)
副作用の種類	関節痛	5
	悪心・嘔吐	3
	肝機能障害	2
	発 疹	2

### 血清尿酸値の上昇

	例数	治療中 10mg/dl以上に上昇
治療前8mg/dl以下	43	20 (47%)

機序を異にした薬剤を併用し、徹底的に病巣内の菌を叩き、治療終了後の再排菌を最小限に止めようとするものである。化学療法の初期の段階は最終成績に決定的な影響があり、処方殺菌力の強さは治療2ヵ月目の培養陰性化率で示されるといわれている<sup>4)5)</sup>。治療2ヵ月目の培養陰性化率が高い処方ほど、治療終了後の再排菌率が低いことはBMRCの東アフリカにおける第1次研究<sup>6)</sup> 第3次研究<sup>8)</sup> およびホンコンでの研究<sup>7)</sup> に示されている。

次に、東アフリカの第3次研究<sup>8)</sup> ホンコンの研究<sup>7)</sup> イギリスでの研究<sup>14)</sup> では、最初の2ヵ月間PZAを加えた処方では加えない処方と比して有意に菌陰性化の速いことが示されている。

今回の私どもの成績でもPZAを加えた処方では治療2ヵ月目の培養陰性化率は95.7%であり、私どもの第1次、第2次研究のS・H・Rの87.3%、82.1%よりも高率であり、特に治療前の培養冊以下のものよりも治療前の培養冊以上の排菌量の多いものにおいて明らかであり、PZAを加えた処方と加えない処方の間に有意差がみられている。

馬場ら<sup>9)</sup>も、6RHS, 2RHZS/4RHZ, 2RHZE/4RHZ, 2RHZS/4RHEの比較でPZAを加えた処方がPZAを加えない処方に比して優れていることを認めている。

## 2) PZAの使用期間

東アフリカの第4次研究<sup>10)</sup>シンガポールの研究<sup>11)</sup>では、治療3ヵ月以降にPZAを加えても加えなくても、治療終了後の再排菌率に差のないことを示し、PZAは治療当初2ヵ月の使用で充分であり、化学療法維持期には不要であることを認めている。私どもも治療当初2ヵ月のみの使用であるが、上述のごとく菌陰性化の点で優れた結果を得ているし、副作用出現の点からも最初の2ヵ月に用いてよい薬剤と考えられる。

## 3) PZAの副作用

PZAによると思われる副作用のために使用を中止した例は、今回の私どもの成績では82例中12例(15%)と比較的高率であった。しかし、PZA内服による血中尿酸値の上昇は47%にみられたが、その殆んどに自覚症状は認められずPZAの継続投与が可能であった。尿酸値の上昇と患者の訴える関節痛とは明らかな関係はなく、関節痛のためPZAの使用を中止した5例中尿酸値の上昇したものは2例であった。石黒<sup>12)</sup>もPZA内服による関節痛と血清尿酸値との相関は認められず、血清尿酸値上昇または関節痛のみでPZAの使用を完全に中止する必要はないと述べている。島村ら<sup>13)</sup>も第22次国療化研第2次報告でPZAによる副作用で13%の服用中止例があるが、PZA 1.5gなら充分耐えうるとしている。また、BTA<sup>14)</sup>の報告でもPZAを含む6ヵ月処方には不当な副作用はないので、なお一層の研究を進める価値があると述べている。ともあれ、諸外国の報告と我国のそれと比較した場合、PZAに限らず薬剤の副作用の出現頻度は人種的な相違もあるように思われるので、いかなる場合でも患者の訴えをよく聞き取り慎重に対処することが大切と思われる。我国ではPZAに関しては過去に副作用の多発という苦い経験を持ったためにその使用をためらうことがあるようであるが、必要な使用期間を当初2ヵ月に限れば危惧されているより安全に使用しうるように思われる。当院では本研究以来引き続き塗抹陽性の進展例にはPZAを使用し、副作用が出現すれば中止する方法をとっているが、SMあるいはINHに未使用耐性のある症例も僅かながら存在する現状では、かかる症例にはPZAの使用は結果的には利するところがあるものと考えられる。

## 4) 治療終了後の成績

当院の治療終了後の追跡成績は未だ十分な例数ではないが、再発は1例のみである。BTA<sup>15)</sup>では治療開始当初2ヵ月間PZAを加えた4剤併用を行なえば、その後4ヵ月INH・RFP計6ヵ月治療でも、PZAを加えないで行なった9ヵ月治療と治療終了後の再排菌は2年間の追跡調査で同率であったとし、一方BMRC<sup>16)</sup>

でも6ヵ月週3回の間歇処方4群の比較で、治療終了後18ヵ月の追跡調査でみられる再発はPZAを含まぬ群では8%であるが、PZAを含む群では1~2%のみで、その差は明らかであると報告している。我国においてもPZAを含む治療を取り入れることにより、更に治療期間の短縮が可能になるか否か、またどのような症例にPZAを併用することが得策かなどの研究も必要であろう。

## 要 約

初回治療の菌陽性肺結核患者82例を対象として、従来のSM・INH・RFP毎日投与の初期治療を更に強化する目的で、治療開始当初2ヵ月間PZAを加えた短期化学療法を実施し、治療終了後2年までの経過を観察した。

1) PZAを治療開始当初2ヵ月間加えることにより、治療開始2ヵ月後の培養陰性化率は95.7%であって、SM・INH・RFP併用の第1次研究の87.3%、第2次研究82.1%に比して優れていた。

2) 規定の9ヵ月治療終了後の経過を7ヵ月以上観察しえた51例中、再排菌は1例のみであった。

3) 以上の成績よりみて、初回治療の菌陽性例には治療開始当初に2ヵ月間PZAを加えることは今後も症例数をふやし、更に遠隔成績を追跡する価値あるものとする。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました大阪府立羽曳野病院院長・山本和男先生に深謝致します。

本論文要旨は第56回および第57回日本結核病学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 山本和男他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報)、結核、52: 39, 1977.
- 2) 山本和男他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第2報) — 6~9ヵ月治療に関する研究一、結核、54: 467, 1979.
- 3) 山本和男：肺結核の短期化学療法(第56回日本結核病学会特別講演)、結核、56: 445, 1981.
- 4) FOX, W.: 短期化学療法の現状、とくに処方と機序に関連して、結核、53: 503, 1978.
- 5) FOX, W.: The current status of short-course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 53: 268, 1978.
- 6) East African/B.M.R.C.: Controlled clinical short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis (1st~3rd report), Lancet, i: 1079, 1972; i: 1331, 1973; ii: 237, 1974.
- 7) Hong Kong Chest Service/B.M.R.C. Study: Con-

- trolled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis (1st~2nd report), *Am Rev Resp Dis*, 118: 219, 1978; *Tubercle*, 60: 201, 1979.
- 8) Third East African/B.M.R.C. Study: Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two duration in the treatment of pulmonary tuberculosis, second report, *Tubercle*, 61: 59, 1980.
  - 9) 馬場治賢他: RFP を含む 4 方式による肺結核 6 ヶ月化療の対照試験, *結核*, 56: 223, 1981.
  - 10) East African/B.M.R.C. Study: Controlled clinical trial of four short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis, second report of the 4th study, *Am Rev Resp Dis*, 123:165, 1981.
  - 11) Singapore Tuberc. Service/B.M.R.C.: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Tubercle*, 62: 95, 1981.
  - 12) 石黒早苗: PZAによる関節痛と高尿酸血症, *結核*, 57: 483, 1982.
  - 13) 島村喜久治他: 短期化学療法における PZA の役割 (第22次国療化研第2次報告), *結核*, 57:212, 1982.
  - 14) B.T.A.: A controlled trial of six months chemotherapy in Pulmonary tuberculosis, First report: Results during chemotherapy, *Bri J Dis Chest*, 75: 141, 1981.
  - 15) B.T.A.: Controlled Trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, Second Report: Results during the 24 months after the end of chemotherapy, *Am Rev Resp Dis*, 126:460, 1982.
  - 16) Hong Kong Chest Service/B.M.R.C.: Controlled Trial of 4 three-times weekly regimens and a dairy regimens all given for 6 months for pulmonary tuberculosis, Second Report: The Results up to 24 months, *Tubercle*, 63: 89, 1982.