

原 著

短期化学療法における PZA と EB の比較

— 国療化研第22次研究 —

国立療養所化学療法共同研究会

(会長：国立療養所東京病院 長澤誠司)

受付 昭和 59 年 8 月 7 日

A COMPARISON OF PZA AND EB IN SHORT COURSE CHEMOTHERAPY

— Report of the 22nd Series of Controlled Trial of Chemotherapy —

Chairman : Seiji NAGASAWA*

(Received for publication August 7, 1984)

〔I〕 Plan of Study : Original treatment patients were allocated at random to one of the following three regimens :

Regimen I 2HRZ/HRE : INH·RFP plus PZA for the first two months followed by INH·RFP plus EB.

Regimen II 6HRZ/HRE : The initial HRZ for 6 months.

Regimen III HRE : INH·RFP plus EB through-out the whole treatment period.

Drug dosage was INH 0.3g, RFP 0.45g, PZA 1.0~1.5g and EB 0.75~1.0g. All patients were given treatment for 6 months after negative conversion of sputum by culture and followed up for 12 months after terminating treatment.

〔II〕 Results : (1) Culture negativity in the early months of treatment was achieved more rapidly in regimens containing pyrazinamide.

(2) Out of total 194 cases, 119 cases continued treatment for longer than 6 months after negative conversion. Among treatment completed cases (23 cases in Regimen I, 25 cases in Regimen II and 18 cases in Regimen III), one case of Regimen III relapsed and other two cases each in Regimen I and II showed single isolation of tubercle bacilli. Since the number of treatment completed cases was not enough to compare among three regimens, the definite conclusion was not obtained in this study.

Keywords : Short-course chemotherapy, PZA, Hepatitis, Doctor's compliance

キーワードズ : 短期化学療法, PZA, 肝炎, 医師の応諾

はじめに

1975年 Fox ら¹⁾は、基礎実験と臨床比較試験の成績に基づき、滅菌作用の点で PZA は RFP とともに特別な

働きをもっており、短期化学療法において大切な役割を果たしていることを強調した。その後も PZA を含んだ短期化学療法の優れた成績が発表され、Fox は1978年の第53回日本結核病学会総会の招請講演²⁾においてもこ

* From the Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria in Japan (CSUCTNS).

れらを含めて報告した。そこで、国療化研は1979年に国療化研としては3回目の短期化学療法の研究として³⁾⁴⁾PZAを含んだ治療方式の比較試験を計画した。

研究計画

1. 募集症例：肺結核初回治療入院で入院時に塗抹陽性か空洞を有し、糖尿病、塵肺などの重大な合併症のないすべての患者を対象とする。

2. 化学療法方式と期間：応募例を無作為に3群に分けて次の3つの方式を割り振る。

I群：最初2ヵ月間INH・RFP・PZA毎日、以後INH・RFP・EB毎日（2HRZ/HRE）。

II群：最初6ヵ月間INH・RFP・PZA毎日、以後INH・RFP・EB毎日（6HRZ/HRE）。

III群：INH・RFP・EB毎日。

薬剤量はINH：0.3g分2, RFP：0.45g分1, PZA：体重45kg以下1.0g, 45kg以上1.5g各分2, EB：体重45kg以下0.75g, 45kg以上0.75~1.0g各分2。

化学療法期間は培養陰性化後6ヵ月間で、終了後12ヵ月間観察する。

3. 諸検査：菌は治療開始前3回、その後観察期間終了まで月1回。培養陽性の都度耐性検査を間接法で

Table 1. Number of cases allocated and excluded

Total number of cases allocated	276
Total number of cases excluded	77
Pretreatment culture negative	17
Primary resistance	8
Non-tuberculosis disease	17
Complication	3
Withdrawn within 2 months	14
Others	18
Total number of cases utilized for the analysis of clinical efficacy during chemotherapy	199
Regimen I 2HRZ/HRE	61
Regimen II 6HRZ/HRE	68
Regimen III HRE	70
(Duration of chemotherapy is for 6 months after negative conversion by culture)	
Total number of cases assessed up to 12 months after terminating chemotherapy	67
Regimen I 2HRZ/HRE	23
Regimen II 6HRZ/HRE	25
Regimen III HRE	19

		0	50	100%	
		Regimen ~40 41~60 61~			No. of cases
Age	I	46	34	20	61
	II	55	22	23	68
	III	50	29	21	70
NTA Classification		Min.	Mod. adv.	Far adv.	
	I	5	74	21	
	II	1	73	26	
Number of cavity		Zero	Single	Multilocular	Multiple
	I	11	46	23	20
	II	14	42	28	16
Amount of bacilli discharged		+	++	+++	----
	I	33	24	20	23
	II	27	16	19	38
III	31	9	20	40	

Fig 1. Analysis of back ground factors

行ない、INH 1 mcg/ml, RFP50mcg/ml, EB 5 mcg/ml 完全耐性を耐性とする。PZA については耐性検査を行なわない。

血清 GOT, GPT, 尿酸値を治療前と治療中月1回検査する。肝障害による治療中止は GOT あるいは GPT100単位以上を一応の目安とする。その他必要とする検査を随時施行する。

対 象

1979年7月から1980年7月の間に国立療養所21施設に入院した登録者276例のうち、表1の理由で77名を除外し、I群61例、II群68例、III群70例を対象とした。治療前の対象の背景は図1のごとくである。年齢は16歳から79歳にわたり、各群とも61歳以上が20%を占めた。80~90%に空洞があり、大量排菌例がI群にやや少ないほかは、殆んど偏りはない。

Table 2. Rate of sputum conversion by smear

Regimen		Month						
		0	1	2	3	4	5	6
I	Total assessed	54	54	54	54	53	53	53
	Rate of conversion (%)	0	59.3	75.9	81.5	88.7	90.6	96.2
II	Total assessed	59	59	59	59	58	58	56
	Rate of conversion (%)	0	67.8	79.7	84.7	91.4	94.8	92.8
III	Total assessed	58	58	58	58	58	58	58
	Rate of conversion (%)	0	41.4	65.5	75.9	87.9	91.4	93.1

Rate of sputum conversion by culture

Regimen		Month						
		0	1	2	3	4	5	6
I	Total assessed	61	61	61	61	60	60	60
	Rate of conversion (%)	0	55.7	80.3	95.1	98.3	98.3	98.3
II	Total assessed	68	68	68	68	67	67	65
	Rate of conversion (%)	0	52.9	89.7	97.1	100.0	100.0	100.0
III	Total assessed	70	70	70	70	70	69	69
	Rate of conversion (%)	0	37.1	74.3	92.9	98.6	98.6	98.6

Table 3. Adverse reactions by drugs

No. assessed	PZA 160	RFP 246	INH 246	EB 191	Unknown
Uricamia	94 (3)				4 HRE
Arthralgia	25 (1)				
S-GOT, S-GPT level					10
50—99 k-u	8	4			{ 2 HRZ 8 HRE
100—199 k-u	2 (1)	5 (1)			4 HRZ
200< k-u	7 (7)				3 (3) { 1 HRZ 2 HRE
Ocular changes				3 (3)	
Allergic reaction	2 (2)	5 (5)	1 (1)	1 (1)	
Dermatitis	4 (2)	4 (3)	1		2 (1) HRE
Gastrointestinal disturbance	5 (4)	2			2 HRZ
Others		1 (1)*	4		

() : No. discontinued * Thrombocytopenia

成 績

〔I〕 治療開始後6ヵ月までの経過

過去の国際化研の比較試験との対比のために6ヵ月までの経過を記述する。

1. 脱落：治療開始後2ヵ月までの脱落例は既に除外した(表1)。それ以後副作用, 転院, 非結核死でI群, II群, III群の順に(以下同順)それぞれ1例, 3例, 1例が脱落した。

2. 菌経過：塗抹, 培養の陰性化率は表2のごとくである。今回も塗抹陰性化は培養陰性化より遅れ, 4~6ヵ月で塗抹培養ともに陽性の例はIII群4ヵ月の1例のみであった。培養ではI群とIII群で4, 5, 6ヵ月に各1例が陽性であるがI群の4, 5ヵ月陽性は同一症例でありIII群では全部別個の症例であった。従って, 4ヵ月以後の培養陽性者は2名, 0名, 3名であった。6ヵ月以後の陽性例はなかった。培養陰性化率は1, 2ヵ月ではPZAを含んだI群+II群に比べIII群は低率であり, この傾向は培養(++)と(+++)の症例と比較しても変りがなかった。

3. X線経過：I群53例, II群55例, III群54例の6ヵ月後の空洞の経過は, 著明改善17%, 24%, 19%, 空洞残存率49%, 51%, 53%であり, 方式間に差はなかった。

4. 副作用：副作用は246例について調査できた。殆んどが治療初期に発生し, 治療開始後3ヵ月後までの成績を表3に示した。PZAは血清尿酸値上昇59%, 関節痛16%だが, そのための中止例は少ない。肝障害はPZAによることがはっきりしたもの11%, うち中止5%, RFP 4%, 中止0.4%であり, HRZ方式としては15%, 中止6%であった。

〔II〕 治療期間

治療終了規約時点(培養陰性が6ヵ月続いた時点)に達した194例(100%)のうち, 規約どおりに治療を終了したもの(規約群)は, I群26例, II群27例, III群22例, 合計75例(39%), 延長したもの(延長群)119

例(61%)であった。規約群の通算治療期間別の例数は6ヵ月が16, 16, 11, 7ヵ月7, 10, 5, 8ヵ月3, 6, 1であった。治療終了の規約時点において規約群と延長群の症例を比較すると, 延長群には治療前の高度進展例が多い, 菌陰性化, 特に塗抹陰性化の遅い例が多い, 空洞残存例が多く(12%と25%), 特に空洞改善のみられない例が多い(5%と18%)ことが指摘できるが, 3方式群間に偏りはなかった。なお, 延長群の大多数は終了規約時点と変らないX線像のまま治療を終了していた。

〔III〕 治療終了後の経過

1. 観察の精度：終了後1年間は毎月1回検痰の規約であったが, 終了後6ヵ月までの検痰率は70~78%, 7~12ヵ月は50~66%であった。X線検査はよく行なわれていた。

2. 終了後1年の経過：表4のごとくである。合計6例が脱落し, 更に頸部リンパ節腫大・穿孔, 膿胸併発で3例が治療を再開しており, 再排菌に関する1年観察例はI群23例, II群25例, III群18例であった。そのうち各方式から1例ずつ再排菌があった。

3. 再排菌例：I群の1例は20歳の女性, II群の1例は34歳男性で, いずれも6ヵ月で治療を終了し, 終了時には小空洞は消失し軽症であったが終了後12ヵ月目に一過性の再排菌があった。女性は3+, 男性は1コロニーの結核菌でX線像に変化はなく, 治療なしでその後1年間陰性が続いた。耐性検査は施行しなかった。この2例のごときただ1回の再排菌は, 英国の医学評議会(BMRC)の報告では細菌学的悪化とはみなしていない⁹⁾。III群の1例は48歳の男性で8ヵ月治療を受け, 終了後6ヵ月から菲薄化していた空洞壁が厚くなり, 再排菌が連続した。薬剤は感性で, 前と同じHRE治療で陰性化した。酒客であった。

考 案

この研究は, 培養陰性化後6ヵ月で治療を終了するという国際化研が行なってきた個別化方式による短期

Table 4. Bacteriologic relapse up to 12 months after terminating chemotherapy

Regimen	No. of patients assessed	Cavity at the time of terminating chemotherapy	No. of cases	No. of patients assessed up to 12 months after terminating chemotherapy	Relapse
I	26	presence	7	7	0
		absence	19	16	0 (1)*
II	27	presence	8	7	0
		absence	19	18	0 (1)*
III	22	presence	8	6	1
		absence	14	13	0

* : Single isolation of thbercle bacilli

化学療法を、今回はINH・RFPにPZAを初期に2ヵ月および6ヵ月加えた2つの方式、即ちI群2HRZ/HRE、II群6HRZ/HREを終始INH・RFP・EBでとすIII群HREと比較した。治療終了後の再陽性化は1年以内に多いので終了後の追跡期間は1年とした。

副作用などのために2ヵ月未満で治療を変更した例は集計から除外し、I群61例、II群68例、III群70例について比較した。培養陰性化は最初の1、2ヵ月ではIII群はI群+II群（最初の2ヵ月はI群とII群は同じ治療）より低率であった（1ヵ月目は有意差あり）。HRZとHREを同時比較した報告は少なく⁶⁷⁾、療研の成績では2ヵ月目の培養陰性化率はHRZ70%、HRE67%と差がない。HRSまたはHREと、これに最初2ヵ月間PZAを加えた方式の比較では、開始2ヵ月目の培養陰性化率は後者の方が優れている報告が多い^{8)~10)}。化学療法中の喀痰の菌の減少は細胞外菌の減少を示しているとみなされているが¹¹⁾、PZAはどのような関与の仕方をしているのであろうか。

PZAによる血清尿酸値上昇59%と関節痛16%は諸外国に比べて高頻度であるが、そのための中止例は2%、0.6%であり、肝障害を除く他の副作用に比べて中止例が特に高率というほどではない。この研究の際に、尿酸値と関節痛について詳細に調査した国療東京病院例の成績は既に発表した¹²⁾。

この研究を計画するに当って心配されたのはINH・RFPに更にPZAを加えたときの肝障害である。PZAに起因するとみられた11%（うち中止5%）、HRZ方式として15%（6%）は日本の報告とほぼ同頻度であり⁶⁾⁸⁾、諸外国の1~7%に比較しては高率ではあるが¹³⁾¹⁴⁾、今回の服用量（1日1.5g、体重45kg以下は1.0g毎日）なら耐えられないことはないであろう。

対象とした全例199例のうち6ヵ月までに5例が経過不良（化療失敗）以外の理由で脱落した。残りの194例もすべて7ヵ月までに培養陰性化して規約の治療終了時点で到達したが、半数以上（61%）は治療を延長し

た。延長理由は主として菌とX線の経過によると推測されたが、なかには終了時点をうっかりして延長したとみられる例（1ヵ月延長3例）、培養陰性6ヵ月持続を確認して終了したとみられる例（2ヵ月延長25例）、また研究参加を失念したとみられる施設（全例が延長）もあった。規約群75例のうち、研究計画どおり終了後1ヵ年追跡できた例はI群23例、II群25例、III群18例の少数になり、III群から1例再悪化が観察されたが、症例数が少ないために3群の比較成績を結論づけるには至らなかった。終了後1ヵ年以上追跡できた例があり、II群22例中の1例が終了後15ヵ月に再悪化を起している。76歳の高齢で再排菌時INH・RFPに耐性で同一薬剤による再治療に失敗した。また、I群で規約の治療を5ヵ月延長した72歳の1例が終了後17ヵ月経って再悪化した。この2例は終了後1年以上経過してからの再悪化であるが、HRZ方式からも再悪化例がみられている。しかし、PZAを加えた治療が強力なものであることには異論はないであろう。

規約群と終了群の治療終了後1年間の再排菌例を表5に示した。月数は治療終了までに培養陰性の持続した月数であり、6ヵ月が規約群、それ以上が延長群である。延長群には再排菌例がない。治療期間を培養陰性持続6ヵ月を確認、従って陰性化後8ヵ月くらいにした方が実際の治療に当っては受けいれやすいかもしれない。陰性化後9ヵ月としても大多数の例は治療期間が9~12ヵ月で終了する。この治療期間は「見解」¹⁵⁾と一致する。

短期治療では再悪化は治療終了後1年以内に起こることが多いというのが通説であるが、この早期の再悪化は化学療法の不充分さに負うところが大きく、治療が充分になれば必ずしも1年以内に多いとは限らないであろう。年余を経ての再悪化はむしろ宿主側の因子によるところが大きいと思われるので、治療終了後の観察が1年であっても治療効果を誤って評価する結果にはならないであろう。完全な長期追跡は不可能に近い。

Table 5. Correlation between the duration of chemotherapy after negative conversion by culture and bacteriologic relapse up to 12 months after terminating chemotherapy

Regimen	Duration of chemotherapy after negative conversion by culture						
	6	7	8	9	10	11	12 months
I	23(1)*	1	7	2	2	2	2
II	25(1)*	1	6	6	2	3	0
III	19(1)†	1	5	4	2	2	1
Total	67(3)	3	18	12	6	7	3

* : Single isolation of bacilli

† : Relapse

結 語

1. INH・RFP・PZA 方式は INH・RFP・EB 方式より培養陰性化の速度が速い傾向がみられた。

2. 研究計画を完遂した症例が18~25例と少数になったので、再排菌に関する3方式間の比較成績の結論を得るに至らなかったが、3方式とも短期治療方式として認容できるものと推察できた。

3. INH・RFP・PZA 方式は INH・RFP・EB 方式より副作用が高率であるが、PZA1.0~1.5gなら毎日服用に耐えられる治療方式であろう。

付 記

本研究の集計解析、成文化は長澤誠司（国療東京病院）が行ない、その大要は「短期化学療法におけるPZAの役割」の題名で第57, 58回日本結核病学会で報告した。下記国療21の共同研究施設の方々に感謝します。

() は研究担当医師名である。

札幌南 (佐藤俊二), 道北 (大島信一), 青森 (斉藤栄滋), 東京 (石黒早苗), 村山 (北島淑子), 新潟 (田村昌敏), 東松本 (上原章平), 高山 (黒木五郎), 中部 (鬼頭克己), 近畿中央 (旭 敏子), 刀根山 (山崎正保), 南岡山 (原鬼正夫), 広島 (佐々木ヨリ子), 柳井 (植野芳樹), 長崎 (中島直人), 再春荘 (深水眞吾), 西別府 (緒方 隆), 宮崎 (近藤 豊), 畑賀 (小泊直美), 福岡東 (川上景司), 熊本南 (弘 雍正)

文 献

- 1) W. Fox, et al.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 111: 325, 1975.
- 2) W. Fox: 短期化学療法の現状, 特に処方と機序に関連して, *結核*, 53: 503, 1978.
- 3) 国療化研: 肺結核の短期化学療法の評価—菌陰性化後6ヵ月治療の試み, *結核*, 58: 347, 1983.
- 4) 国療化研: 肺結核初回治療における菌陰性化後6ヵ月と12ヵ月化学療法の対照試験, *結核*, 59: 81, 1984.
- 5) East African/Brit Med Res Councils.: Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis, *Lancet*, 1: 1079, 1972.
- 6) 療研: 初回治療におけるINH・RFP・EBとINH・RFP・PZA併用の比較に関する研究, *結核*, 55: 7, 1980.
- 7) W. Fiala, et al.: Pyrazinamid versus Ethambutol bei der Kurzzeittherapie der Lungentuberkulose, *Schweiz Med Wschr*, 113: 1956, 1983.
- 8) 馬場治賢他: RFPを含む3方式による肺結核6ヵ月化療の対照試験, *結核*, 53: 287, 1978.
- 9) 鈴木 孝他: 肺結核の短期化学療法に関する研究, *結核*, 58: 456, 1983.
- 10) British Thoracic Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, *Br J Dis Chest*, 75: 141, 1981.
- 11) J. Grosset: New microbial aspects of the treatment of tuberculosis, *Rifampicin*, *Excerpta Medica*: 1, 1977.
- 12) 石黒早苗: PZAによる関節痛と高尿酸血症, *結核*, 57: 483, 1982.
- 13) D.J. Girling: The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and prazinamide, *Tubercle*, 59: 13, 1978.
- 14) M. Zierski: Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung von Pyrazinamid, *Prax. Pneumol.*, 35: 1075, 1981.
- 15) 日本結核病学会治療委員会: 肺結核化学療法の期間に関する研究, *結核*, 55: 189, 1980.