

第60回総会シンポジウム

ピラジナマイドをめぐる最近の話題

座長 長 澤 誠 司 (国立療養所東京病院)
 篠 田 厚 (国立療養所大牟田病院)

受付 昭和60年9月5日

The 60th Annual Meeting Symposium

THE LATEST TOPICS CONCERNING PYRAZINAMIDE

Chairmen :

Seiji NAGASAWA* (National Sanatorium Tokyo Hospital)
 Atsushi SHINODA** (National Sanatorium Omuta Hospital)

Symposists :

Nobuaki IKEDA (National Sanatorium Minami Kyoto Hospital)
 Kaechoong LEE (Chest Disease Research Institute, Kyoto Hospital)
 Eiko KONDO (National Institute of Health)
 Fumio ARIJI (The Research Institute for Tuberculosis and Cancer,
 Tohoku University)
 Tsuneo ISHIBASHI (National Sanatorium Omuta Hospital)
 Takashi SUZUKI (Osaka Prefectural Habikino Hospital)

(Received for publication September 5, 1985)

Pyrazinamide (PZA), an antituberculosis drug discovered in 1952, was first considered as a low bactericidal and toxic drug on clinical studies. Recent studies done abroad revealed that PZA has a different important role on tuberculosis chemotherapy from that of isoniazid (INH) and rifampicin (RFP) and a daily dosage of 30 to 35mg/kg of PZA gives no major side effect.

It is now obvious that the addition of PZA for the first two months to the regimen of INH, RFP plus ethambutol (EB) can diminish the total duration of chemotherapy from nine months to six months. Now, the standard chemotherapy in initial treatment of Japan is a 9 to 12 months daily regimen containing INH and RFP not supplemented by PZA. Indeed, the use of PZA is very rare in Japan.

In this symposium, we tried to reappraise the usefulness of PZA by the latest studies in Japan, but many problems remained without discussion. In conclusion, we recognized the efficacy of PZA to some degree, but hesitated the use of PZA due to the side effects.

The reports of symposists were as followed.

Dr. IKEDA and Dr. LEE : Studies on various influencing upon in vitro antituberculosis activity of PZA.

The studies were carried out by using the silicone-coted slide culture method and infected peritoneal macrophages from mice. The former was practiced under various experimental conditions, that is, the periods of contact with drugs, intermittent exposure to

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

** From the National Sanatorium Omuta Hospital, Omuta-shi, Oita 837 Japan.

drugs and contact with drugs under various conditions inadequate for the growth of tubercle bacilli. The latter was examined by exposing phagocytosed tubercle bacilli to drugs in cell culture.

These experimental findings shows that PZA, alone or combined with other drugs and under all experimental conditions had not a extensive effect on tubercle bacilli in vitro. Therefore, evidence for excellent clinical results of short course chemotherapy with regimens containing PZA was not proved.

Dr. KONDO : Therapeutic effect of PZA on experimental mouse tuberculosis.

The effect of the combined chemotherapy on experimental mouse tuberculosis was examined with particular emphasis of PZA. The drug administration was made to treat two types of infection, acute progressive infection or chronic persistent infection as produced in BCG vaccinated animals.

The evaluation of treatment was on the basis of the tissue viable counts or mouse survival days. The most evident effect of PZA was revealed against persistent infection, especially as a booster for RFP. Discussion on this mode of effect was made in relation to the presumed low pH in the bacillus-enclosing phagosome.

Dr. ARIJI : Electron microscopic examination of fine structures of tubercle bacilli treated with PZA in vitro.

Electron microscopic examination of fine structures of tubercle bacilli treated with PZA revealed appearance of numerous vesicles containing some amorphous substances in the cytoplasm and simultaneously disappearance or malformation of mesosomes which connected with the cell division.

However, fine structural changes were not observed on the cell wall, cytoplasmic membrane, ribosomes and the nucleus. These ultrastructural findings differ clearly from those by the other various antituberculous drugs reported in our previous papers.

PZA may act on tubercle bacilli to inhibit the formation of mesosomes and the cell growth, and corelatively to cause the accumulation of some abnormal metabolites in the cytoplasm.

Dr. ISHIBASHI : Clinical evaluation of PZA in the treatment of pulmonary tuberculosis.——The results of controlled trials of chemotherapy by the cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of the national sanatoria in Japan (CSUCT).

The third A series of trials of CSUCT in 1959 showed that the INH+PZA regimen produced the same culture negativity rate as the INH+PAS regimen, whereas the incidence of adverse reactions such as hepatitis and arthralgia was clearly increased in PZA-group. The studies of the 7th series in 1965 and the 22nd series in 1971 showed that the results of regimens containing PZA were slightly better than those of regimens without PZA. The results of the 26th series of trials showed that the culture negativity rates at two months were 76.1% on 2EHRZ/EHR, 90.5% on 2SHRZ/EHR and 55.6% on 2SHRZ/SHR regimen respectively. These results were inversely proportional to the amounts of discharged bacilli in each group.

Up to date, the addition of PZA in short-course chemotherapy is difficult to evaluate because of insufficient numbers of patients and short period of follow up for bacteriologic relapse rate.

Dr. SUZUKI : Initial intensive regimens containing PZA.

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

One hundred and sixty seven cases of bacilli positive newly diagnosed pulmonary tuberculosis were subjected to the study, and 22 (13.2%) were dropped out due to adverse

reactions by PZA (Table 6).

The culture-negativity rate at 2 months was 94.3%, which was significantly higher than in cases treated with the SHR regimen as previously reported (Table 3).

In 111 cases who were followed up for more than 6 months after the completion of the therapy, only one case (0.9%) showed bacteriological relapse.

はじめに

ピラジナマイド (PZA) は1952年に合成された抗結核薬で、当初INHとの併用は動物実験では eradicated であるという報告もあって注目を集めたが、我国の臨床試験では一次薬のPASに代えて使用するほどの菌陰性化効果は認められず、その副作用のために二次薬の中においても重要な座を占めるに至らなかった。RFPが登場しイギリスの医学評議会の治療期間短縮への臨床試験が再開されてから、細胞内や被包病巣中などの酸性環境に生残する菌に対して作用するPZAの重要な役割が再認識され、INH-RFP-SM (またはEB) では9カ月間を要する化学療法を、最初2カ月間PZA (30~35mg/kg) を加えることにより、6カ月間に短縮できることが明らかにされている。諸外国は一斉にPZAを加えた臨床試験を行っており、イギリスに右へならえの感がないでもないが、それにしても我国ではPZAへの関心が薄いと言えよう。本シンポジウムでは新しい研究も含めた国内の研究成績からPZAの再検討を試みた。

池田氏の報告は *in vitro* の実験成績である。さきに第58回の総会シンポジウム「結核化学療法強化をめぐる」においての氏の発表に、今回新たにINH-RFP-PZAの3剤併用およびマウスの腹腔マクロファージに貪食させた菌に対するINH-PZAの観察結果が報告された。PZAはpH 5.5においても最少発育阻止濃度、最少殺菌濃度ともに高く、INH-RFP-EBとの併用効果は認められず、PZAを含む方式が優れているという結果は得られていない。

近藤氏はマウスを使った動物実験を行なった。1日当り80mg/kgのPZA量でも、RFPはPZAが加わると致死感染をうけたマウスの投薬中止後の生残日数が延長し、また持続生残型の菌に対する実験およびBCG接種マウスにおける実験で、RFP-PZAの組合せ効果が顕著であることを示した。致死感染をうけた動物ではINH単独よりもINH-PZA併用群に感染の増悪が観察された点については原因不明としているが、池田氏の発表と共通している。

有路氏はPZA作用時の結核菌の電顕写真を、他の主要薬剤のそれと比較しながら説明した。PZAに関するこの種の報告は他にはない。PZAでは他剤と異なる変化がみられたが、菌体の基本構造には全く破壊的な変化をもたらさず、その作用は静菌的であろうとし、INHやEBとは条件によっては拮抗作用も考えられるが、メソソーム形成阻止作用があるから、静止状態から再増殖を始めようとする菌には有効であろうとしている。

石橋氏は国際化研のPZAに関する比較試験をまとめPZAを評価した。菌陰性化率のみを物差しにした昔の比較成績はさておき、1983年に開始したINH-RFP-SM (EB) に最初2カ月間PZAを加える培養陰性化後6カ月間の短期治療では、同時比較ではないがPZAを加えない方式より優れている結果は得られそうにない中間経過である。PZAの量は体重50kg以下1.0g、50kg以上1.5gで副作用は昔に比べれば減少している。

鈴木氏は羽曳野病院が1979年に始めたINH-RFP-SMに最初2カ月間PZA 1.5gを加えた9カ月治療を報告した。この方式は充分服用に耐え、INH-RFP-SMに比べて菌陰性化が早く、空洞の非薄化傾向が強くなり、再排菌も少ない。

充分な討議時間がもてなかったが、PZAに対する各演者の一口意見は、池田氏：Cランクの薬、付加薬。近藤氏：個体差が大きい。INH-RFPの付加薬として使える。有路氏：他剤と異なった性質があるが無理してまでは使わない。石橋氏：副作用の点で絶対使えとは言えない。鈴木氏：有用、Aクラス。肝障害は昔の悪評ほどではない。なお、座長指名で馬場治賢氏から初期2カ月間PZAを加えたINH-RFP-EB 6カ月治療、5年間観察自験例の優れた成績紹介をいただいた。

座長としては本シンポジウムにおいて、我国でのPZAに対する評価に一応の白黒をつけたいと考えていたが、PZAは神秘的な薬剤であり検討しきれなかった問題も多く、今後も基礎と臨床との結びつきを含めて、研究、討議の続けられることが望まれる。今回は新たな研究報告もあってPZAについて認識を深めることができ、演者の先生方に深く感謝する次第である。

1. 試験管内抗菌力に影響する諸因子の検討

国立療養所南京都病院 池田 宣昭
 京都大学胸部疾患研究所内科第1 李 啓 充

緒 言

今日の結核化学療法における PZA の役割はいかにあるべきかについて、最近議論が活発となっている。PZA を含む短期化学療法の優秀さについては、W・Foxを主班とする British Medical Research Council の東アフリカにおける治療成績¹⁾をはじめとして、その後国の内外に数多くの報告がある。そして、その菌再陽性率の低い理由として PZA の滅菌効果が強調されている。

しかし、McCune²⁾等による動物実験における PZA の投与量は今日の臨床投与量とはあまりにかけはなれた過大なものであり、必ずしも今日の臨床成績を説明し納得させるものではない。また、PZA 100mg/kg 前後の比較的投与量の少ない動物実験成績では、必ずしも PZA が他剤に優る滅菌効果を示すとは言えない報告³⁾もある。

そこで今回は、数多くの抗結核薬を手中にした今日、最善の結核化学療法はいかにあるべきかの観点から、

PZA の抗結核薬中に占める存在価値を、試験管内抗菌力の面から、過去の成績も含めて再検討したい。尚、マクロフェージを用いた実験以外は全てシリコン被覆スライド培養法 (SSC法) を用いた成績である。尚、紙数の関係で実験成績の結論のみを述べる場合が多いことをおことわりしておきたい。

試験管内実験的に薬剤の性能を比較する場合、私どもは次のような要件を考えている。即ち、実験条件としては A) 薬剤作用時間 (長短)、B) 薬剤作用方法 (連続・間欠)、C) 薬剤作用環境 (pH、発育に不適当な条件等)、更に成績判定時期として、D) 発育阻止効果、E) 殺菌効果などである。これらの実験条件で抗結核薬の抗菌力がどのように変化するか、また薬剤間でどのような相違点があるかを、PZA を中心として順を追って述べたい。

単独作用時の効果

まず、A) 薬剤作用時間による殺菌効果についてみると、表1に示すごとく、PZA は1~3 週間の作用では

表1 PZAの作用期間別殺菌効果

薬剤名	期間	試験管番号 (薬剤濃度)																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
PZA	1W	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	2W	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	3W	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	4W	30	12	2	40	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
RFP	1W	-	-	-	1	2	8	21	100	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	2W	-	-	-	-	-	-	-	-	1	27	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	3W	-	-	-	-	-	-	-	-	5	9	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	4W	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

SSC法：10%血清加キルヒナー液体培地、PZAは変法培地 pH 5.5 で薬剤作用
 薬剤濃度：第1管 1,000 r/ml 以後倍数稀釈法により第19管まで
 菌株：H37Rv
 表中の数字は菌集落数を示す

1,000 r/ml でも殆んど殺菌効果を示さないが、4週間作用では効果をあらわす。他剤と比較すると、PFPは極めて短期間でも強い殺菌効果を持つことが明らかである。詳細は省略するが SM, KM, EVM, EB 等はその中間に位置する。これらの成績は、薬剤の性能判定の場合、

薬剤作用期間によって成績に大きい差の生ずることを示している。

以後の SSC 法による成績は全て4週間作用時のものである。

B) 薬剤作用方法から PZA の抗菌力をみると、表2

表2 PZAの試験管内抗菌力(1)

		pH	薬剤作用方法		
			連続	週2日	週1日
PZA	MIC	5.5	15.6	125	>1,000
	MSC	5.5	62.5	>1,000	>1,000
RFP	MIC	6.5	0.06	0.12	/
	MSC	6.5	0.12	0.24	/

SSC法: H37Rv株 (r/ml)
 に示すごとく、pH 5.5の場合連続作用でMIC 15.6 r/ml, MSC 62.5 r/mlであるが、週2日作用ではMIC 125 r/ml, MSC >1,000 r/mlとなり、更に週1日作用ではMIC, MSCともに>1,000 r/mlとなる。これを他の抗結核薬と比較すると、RFPは連続作用でMIC 0.06 r/ml, MSC 0.12 r/mlであるが、週2日作用でもMIC 0.12 r/ml, MSC 0.24 r/mlと強い抗菌力を発揮する。また、PAS(表省略)は、RFPとは大きく異なり、連続作用ではMIC 0.06 r/ml, MSC >1,000 r/mlであるが週2日作用ではMIC, MSC値ともに>1,000 r/mlとなった。連続作用時と間欠作用時の抗菌力の差が各薬剤により大きく異なることを示している。この事実は日常の診療でも注意すべきことと考えられ、また後で述べるが、MIC値とMSC値の差が大きい薬剤は、他剤との併用の場合、殺菌効果において不利な面も考えられる。

C) 薬剤作用環境の変化で薬剤の抗菌力はどうか変化するであろうか。

伊藤⁴⁾、神頭⁵⁾の成績では、INHはpHの変化による抗菌力の変動を認めず、SMはpHの高い場合に抗菌力も強くなるが、一方PZAはpHが低くないと十分な抗菌力を発揮しない。私どもの成績でも表3に示すごとく、pH 6.5ではMIC 500 r/ml, MSC >1,000 r/mlであるが、pH 5.5ではMIC 15.6 r/ml, MSC 62.5 r/mlとなった。この事実はpHが低い環境と考えられる細胞内においてのみPZAは有効であろうとの説に連なるものである。

第2の薬剤作用環境の変化として、25°C、4°Cという低温下の作用を試みた(表3)。この場合、抗結核薬はRFPを除いて殆んど抗菌力(殺菌力)を示さなくなる。PZAもその例外ではなかった。即ち、低温下の環境で、発育の極めておそい、または停止した菌には効かなかったことになる。

第3の薬剤作用環境の変化として、液体培地上の空気をCO₂ガス、N₂ガスで置換した山鳥の実験⁶⁾がある。詳細は省略するが、PZAはCO₂ガス流入下の薬剤作用の場合、1, 10, 100および1,000 r/mlともに不完全ではあるが殺菌効果を認める。CO₂ガス流入の場合、流入開始

表3 PZAの試験管内抗菌力(2)

		pH	作用温度		
			37°C	25°C	4°C
PZA	MIC	6.5	500	/	/
		5.5	15.6	/	/
	MSC	6.5	>1,000	>1,000	>1,000
		5.5	62.5	/	>1,000
RFP	MIC	6.5	0.06	/	/
		5.5	0.24	/	/
	MSC	6.5	0.12	0.24	>1,000
		5.5	0.24	/	500

SSC法: H37Rv株 (r/ml)

後3時間で培地はpHは5.5(流入前6.5)となり実験終了までこの状態を持続した。一方、N₂ガス流入下の薬剤作用では前記4濃度とも全く殺菌効果を示さなかった。この場合当然ではあるが、pHの変化は認めなかった。これらの成績は、ガス分圧の変化による発育に不適当な環境では、pHさえ低ければ、低温の場合と異なり、一定の効果を期待できることを示している。

さて、以上の成績は全て単独薬剤作用であるが、PZAを他剤と併用した場合はどうなるであろうか。

2剤併用時の効果

実験条件としてpHは5.5および6.5、薬剤作用温度はそれぞれ37°C、25°Cおよび4°Cとした。

併用薬はINH、RFPおよびEBとした。

成績(詳細省略)はpH 6.5の場合、PZAはいずれの薬剤とも併用効果(相乗効果、以下同じ)を認めず、逆に37°Cで作用する場合PZA-EBおよびPZA-INH群の一定薬剤濃度域で、殺菌効果に限り、拮抗作用を認めた。しかし、この拮抗現象はpH 5.5で薬剤を作用させた時には消失するというのもまた興味あることである。ただし、pH 5.5の場合もPZAはいずれの薬剤とも併用効果は認めなかった。また、pH 6.5の場合も、5.5の場合も、作用温度が25°C、4°Cでは殆んど抗菌力を失うことは単独作用時と同様であった。

3剤併用時の効果

PZAにINHとRFPを加えた場合の抗菌力はどうかであろうか。

成績(詳細省略)はINH・RFPと併用効果を認めなかった。逆にPZA 100 r/mlの併用時にINHの一定濃度域で、殺菌効果に限り、拮抗作用の傾向を認めた。

上記の2剤併用時のINH-PZAおよびEB-PZAの一定薬剤濃度域並びに3剤併用時のPZA 100 r/mlの

濃度域にみられた、殺菌効果における拮抗現象は、一般的に言えることであり“薬剤が十分な殺菌効果を発揮せず、しかも発育に何らかの障害をもたらす場合、その薬剤は併用した他剤の殺菌効果を弱める可能性がある”ことを示唆するものと考えられる。例えば MIC 値と MSC 値の差の大きい薬剤がこのような薬剤と考えられ、事実私どもは PAS-INH の併用時にも同様の現象を観察している⁷⁾。

細胞内結核菌に対する効果

さて、次に PZA は細胞内結核菌にどのような抗菌力を発揮するであろうか。生きて活動する細胞内の pH は低いと言われており、結核菌は細胞内寄生菌であるので興味のあるところである。そこで1つのモデル実験を試みた。

実験方法の詳細は省略するが、生後6週の雌 ICR マウスの腹腔マクロファージに、H 37 Rv 株を貪食させた後、培養を継続しながら INH と PZA を各単独および併用にて作用させ、その抗菌力を観察したものである。判定は5～7日後に顕微鏡的に行ない、結核菌の発育状態(写真1および2)から抗菌力の有無を確認した。成

表4 細胞内結核菌発育阻止効果

		PZA (r/ml)			
		0	20	50	100
INH (r/ml)	0	-	-	-	-
	0.1	-	-	-	-
	0.05	+	+	+	+
	0.01	+	+	+	+

- : 発育阻止効果なし + : 発育阻止効果あり

績は表4に示す通りである。即ち、PZA と INH の併用効果は認められず、PZA は 100 r/ml でも菌の発育を阻止できなかった。ただし、この成績は、前述の SSC 法による主として殺菌効果で判定した成績とは異なり、発育阻止効果に相当するものである。

考案並びに結語

in vitro の成績から臨床的な効果を推測することは慎重に行なわれるべきであるが、前述の成績を基礎として PZA の存在価値が考えられるとすればどのような場合であろうか、それは結核菌が pH 5.5 以下の環境に存在し、しかもいわゆる完全な Persister ではなく、ある程度以上の代謝が行なわれている時ではなかろうか。この推測から1つのモデル実験として、マウス腹腔マクロファージ中の結核菌に PZA を作用させてみたが、今回の実験系では発育阻止効果も認めることができなかった。

従って今回は、短期化学療法に PZA を加えること、

特に INH との併用によって菌再陽性率が著明に低下するという臨床成績を説明できる実験成績は得られなかった。しかし、これは McCune 等の行なった動物実験成績とは何ら矛盾するところはない。なぜなら、臨床的に可能かどうかは別として、pH が低く投与量さえ多ければ、PZA は、PAS などとは異なり、殺菌的に働く薬剤と言えらるからである。

PZA を含む短期化学療法の優秀さを報告する多数の文献を承知しながらも、またその優秀さを in vitro で証明できない疑問とは別に、RFP という強力な滅菌力を有する薬剤を持つ今日、少なくなったとはいえ10%台に及ぶ副作用を覚悟してまで、我国で PZA を使用する価値がどれほど存在するかとの疑問は消失しない。

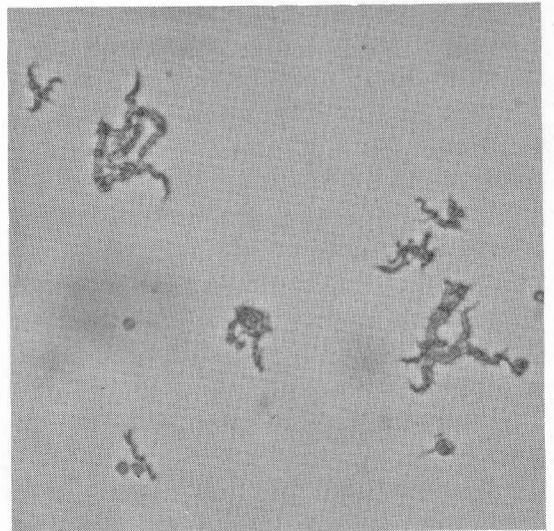


写真1 細胞内結核菌の発育状態(1)

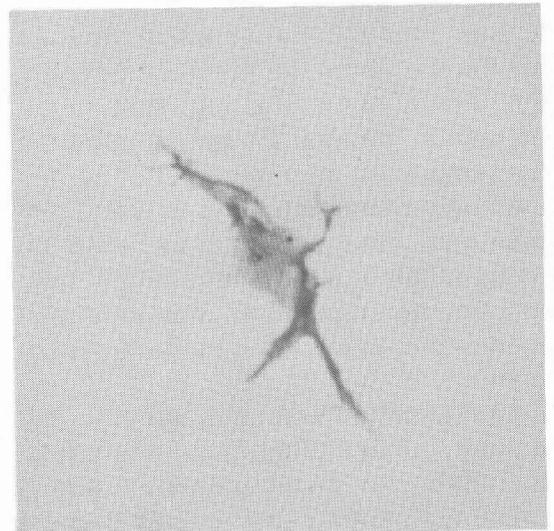


写真2 細胞内結核菌の発育状態(2)

文 献

- 1) East African/B.M.R.C. : Lancet, I: 1079, 1972. I: 1331, 1973. II: 237, 1974.
- 2) McCune, R. M. and Tompsett, R. : J Exp Med, 104: 737, 1956, 104: 763, 1956.
- 3) 馬淵尚克: 結核, 57: 73, 1982.
- 4) 伊藤 篤: 京大結研紀要, 7: 143, 1958.
- 5) 神頭勝太: 胸部疾患, 5: 1, 1957.
- 6) 山鳥英世: 結核, 56: 429, 1981.
- 7) 前川暢夫他: 結核, 46: 293, 1971., 46: 491, 1971., 47: 1, 1972.

2. 実験的マウス結核症における PZA の投与効果

国立予防衛生研究所 近 藤 瑩 子

結核化学療法における PZA の実験的再検討のため本シンポジウムに参加した。マウス実験結核症を用いた McCune ら,あるいは豊原の報告,そして最近行なった著者らの成績を示し, PZA の有用性について考察した。

感染組織内の菌増殖のさかんな感染進展期においては, INH, SM 等は顕著な投与効果をあげうるが, 感染菌が持続生残型となる感染後期では, 上記薬剤の効果は限界があり, 菌数を減少せしめることはむずかしい。しかし, McCune ら (1956) の報告では, INH と PZA とを併用させることによって, 結核感染マウスの肺および脾において持続生残菌をも検出限界以下まで減少せしめることができた。また, この成績は今日まで, PZA の臨床使用を支持する実験的根拠であり続けてきた。しかし, 彼らの成績は飼料に 2% の割合の PZA を混じ, 終日投与して得られたもので, 1 日当り換算して体重キログラム当り 4,000 mg に達することになる。臨床において肝障害が問題視されるこの薬剤を評価するモデルとしてはこの投与量は現実とあまりにもへだたりがある。この意味で私たちは投与量をキログラム当り 80~100 mg におとした実験系で仕事をしてきた。しかし, INH, INH-SM, INH-EB に PZA を併用しても再発を防止する成績は得られなかった。しかもそれらの効果は, RFP を含むレジメンにははるかに劣ることから PZA の使用に関しては, 実験研究者としては否定的な印象をもっていた。豊原 (1979) は, マウスの短期化学療法モデル実験として, INH-SM-PZA あるいは INH-RFP-SM の 3 剤と INH-RFP-SM-PZA の 4 剤による治療を行なって, 一旦はいずれも検出限界以下まで菌数を減少せしめた。しかし, その後の再発率において INH-SM-PZA では 100% であったが, 後の 2 者は再発率が低く, 殊に PZA を含む 4 剤が低率であることを示した。このとき PZA 使用量は 80mg/kg であった。

以上の過去の成績をふまえ, PZA は persisters に殺菌的に作用するという想定のもとで, INH-RFP を含む強化治療に PZA を含めることの意義について検討した。殊に McCune らの頃には結核の化学療法剤として開発されていなかった RFP との併用効果に焦点をあて

て, いくつかの実験を行なった。

動物は市販 ddY 系マウス雄を用い, 感染菌は牛型 Ravenel 株, あるいは人型 H37RvR-KM 株を用いた。

強毒 Ravenel 株の 0.5mg を静注感染し, 未治療のまま放置すると, 平均生残日数は 30.3 ± 5.8 日であったが, マウスに 1 日当り INH 0.2mg, RFP 0.5mg, PZA 4mg (朝夕 2mg ずつ 2 回) を 16 日間投与後放置したところ, INH 単独 63.0 ± 10.6 日, INH-PZA 49.5 ± 8.8 日で, PZA を併用することにより, 却って増悪がみられた。一方, RFP 単独では 60% の動物が 75.3 ± 5.5 日で死亡し, 残り 4 匹は 100 日以上生残した。そして RFP-PZA では 100 日以上全動物が生残し, 明らかに RFP に対する PZA の併用効果が発揮された。その後も長期にわたって観察を続けたところ, RFP 群は 160 日を前後して残り 4 匹もすべて死亡し, RFP-PZA 群の 50% が時期を同じくして死亡した。しかし, 残り 5 匹は 200 日以上生存を続けた (Fig. 1)。

また, H37RvR-KM 株の 0.02mg 感染によって, 肺において菌が対数増殖を示す時期から RFP, RFP-PZA, RFP-INH, RFP-INH-PZA, RFP-INH-EB, RFP-INH-SM, RFP-INH-EB-PZA, RFP-INH-SM-PZA という RFP の単独あるいは RFP を含む 2 剤, 3 剤, 4 剤の併用投与を行なった。SM と EB は 1 日当り 1mg ずつ投与し, 他は上述と同様の投与量である。3 週治療継続後における肺内の生菌数の消長を比較すると, 対照では既に持続生残型の傾向を示していたが, この時期に RFP 単独で対照の $1/100$, RFP-PZA では $1/1,000$ 近くまで, RFP-INH では $1/1,000$, RFP-INH-PZA では $1/10,000$ 程度まで効果的な菌数の低下が認められた。この実験によっても PZA を含むレジメンに付加させることの効果的成績が得られた。3 剤あるいは 4 剤の併用治療によっては, 対照にみられる感染菌の増殖期, 持続生残期のいずれにおいても顕著な効果であって相互の差を認め難かったが, 対数増殖期に最も効果の高い INH-SM-RFP 群において, 治療 9 週継続後も全例にコロニーの出現がみられたが, PZA を付加してこれを 4 剤としたときには 4 例中 2 例を検出限

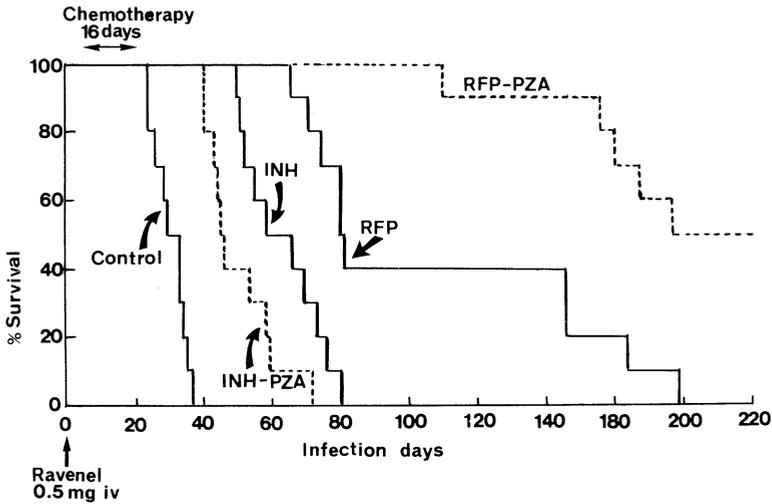


Fig. 1. Influence on survival days of fatally infected tuberculous mice of isoniazid or rifampicin used singly or in combination with pyrazinamide.

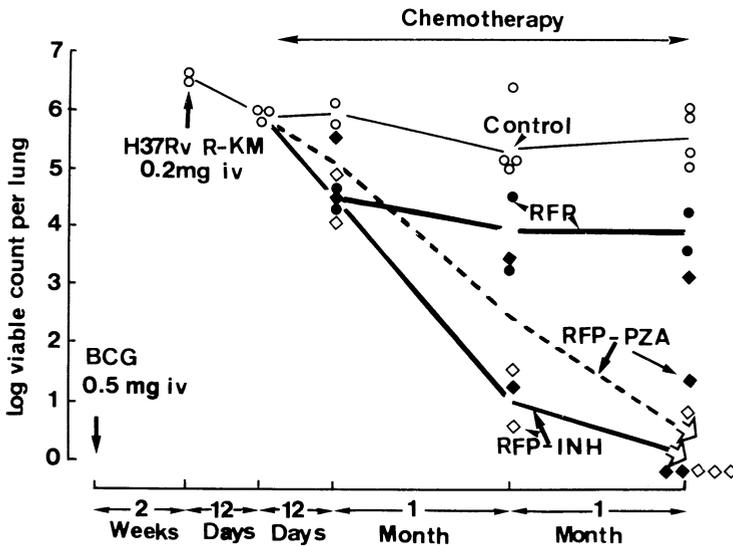


Fig. 2. Influence of rifampicin used in combination with isoniazid or pyrazinamide on Population of persistent tubercle bacilli in lungs of BCG-vaccinated mice

界以下とし、残り2例も3剤の場合に比べてコロニーの出現率は低かった。

次の実験ではマウスにあらかじめBCGの0.5mgを静注し、2週後にH37Rv R-KM株の0.2mgを静注感染した。定量培養に用いる小川鶏卵培地にはKMを100 μg/mlの割で加えておき、H37RvR-KM株のみを分離培養した。対照の肺においても脾においても菌数は感染時から2カ月半を経ても殆んど一定し、持続生残型の感染系を設定しえた。感染12日目からRFP, RFP-PZA, RFP-INH, RFP-INH-PZA, INH, INH-

PZAによる治療を開始し継続した。RFP単独投与では12日間治療したのみで、肺における菌数は非治療対照の1/100に低下していたが、その後2カ月間投与し続けてもこのままの菌数が持続された。しかし、RFPにPZAを併用することによって2/4例は検出限界以下となり残りの2例もRFP単独投与群を下まわった菌数であった。RFP-INH群は3/4例が検出限界以下であった(Fig. 2)。RFP-INH-PZAでは全例が検出限界以下となった。一方、こうした免疫動物においてINH単独では2

カ月半治療を続けてようやく対照の1/10の菌数となり、これにPZAを併用させても僅かに菌数が下まわるにとどめられた。同じ動物の脾においても肺同様INHあるいはINH-PZAの効果は弱く、2カ月半の治療で対照の1/10まで菌数を減少したにすぎなかったが、RFPでは1/1,000まで、RFP-PZAでは個体差はあるが効果の増強の傾向が認められた。BCG接種によって獲得免疫の成立しているマウスにおいては、感染の当初から菌は分裂増殖の抑制を受け、こうした菌に対してはINHの抗菌力は減弱し、これに反しRFPおよびRFPを含むレジメンは有効であり、特にPZAをこれらに加えたときには、非免疫動物にみられる場合に比べて効果は一層明らかであった。この事実はRFPとPZAとが協調して作用していることをうかがわせるものである。PZAは酸性環境において抗菌力が発揮されるとして知られているが、細胞内寄生性の結核菌に対し、その効果の発揮されうところは食菌空胞という微小環境と想定される。この推察に応用しうる説得力の高い興味ある成績が昨年LeakeとMyrvikらの形態学的観察によって示された。彼らは免疫ウサギの肺胞マクロファージに有毒結核菌を感染させたところ、その殆んどは食胞内に存在していたという。食胞というpHの低い限局された環境内では、強力な作用をもつRFPと酸性環境で抗菌活性をもつPZAに暴露されることになり効果の増強が期待できる。同じくMyrvikらによると非免疫動物のマクロファージでは有毒結核菌の殆んどは食胞膜をこわして細胞質内に存在するという。細胞質内は食胞内よりも

pHは高く、菌にとっては増殖しやすい環境であって、PZAはおそらくここでは無効であろう。

動物実験からみたPZA使用における問題点として次のいくつかがあげられる。そのひとつは、致死感染を受けた動物ではINH単独よりINH-PZAの併用でしばしば感染の増悪が観察されることで、この点に関してはMitchisonもマウスにおいてはPZAがINHと拮抗作用をもつことを指摘しており、この原因はまだ不明であるだけにPZAの使用にあたっては考慮すべき問題であろう。また、通常私どもが有効薬剤のINH、RFP、SMなどを動物実験に使用したときには、組織内感染菌の消長において個体差の非常に少ないことを経験しているが、これらにPZAを併用して得られる成績には個体差が大きく、この点も不安として残るところである。しかし、菌の発育の多くの段階が予想される結核感染において、それぞれの薬剤の特質を活かした3剤あるいは4剤の併用治療薬の1つとしてのPZAの使用は考慮されえよう。今回の実験ではPZAの投与量としては以前とかわるところはなかったが、McCuneらが終日投与して成功をおさめたことを考慮し、PZAを2回に分けて朝夕投与したことも比較的薬剤効果をあげた原因と考えている。このことも薬剤投与方法として考慮に入れる必要がある。

以上、マウスのモデル実験成績を総合して、PZAはRFPとINHを中心とした強化治療の際の付加薬として、陰転化を促進する可能性が示唆された。

3. 試験管内でのPZAによる結核菌の超微形態変化

東北大学抗酸菌病研究所内科 有路文雄

筆者^{2) 3) 5) 7)}らは結核菌の超微形態研究の一環として各種抗結核剤による結核菌の超微形態変化について観察し、合せて薬剤の作用機序との関連について考察を加えてきた。しかし、PZAではその経験もなく、また他の報告もみられない。且つ作用機序も明らかではない。今回PZAで結核菌の超微形態変化を観察する機会を得たので既報の他の薬剤例と比較しながらその結果を報告する。

材料および方法

用いた菌株は人型結核菌H37Raである。PZAは中性では作用しがたく、pH 5.0~5.5の酸性条件で作用する。pH 7.0のDubos培地内でこの菌に十分な抗菌作用を期待するにはPZA 1,000 μ g/ml以上を要し、またpH 5.5ではおよそ100 μ g/ml以上を要した。Dubos培地に7日間培養した菌を遠心集菌し、1) PZA 1,000 μ g/ml

および3,000 μ g/mlを含むpH 7.0のDubos培地 2) 100 μ g/mlおよび300 μ g/mlを含むpH 5.5のDubos培地に移植し(菌量約0.3mg/ml)、37°Cで24時間および60時間菌を浸漬し、それぞれの時点で集菌、洗浄後1% OsO₄で固定、0.5% 酢酸ウランで2時間処理後エタノール系列で脱水、Epon812に包埋し、超薄切片の電顕観察を行なった。また、それぞれの菌で走査型電顕による観察も行なった。

1) 結核菌の微細構造

結核菌の超微構造をみると外から粘液層、細胞壁、細胞質膜があり、その内側にdenseな細胞質がある。細胞質にはライボソームの顆粒が密に存在し、ところどころに電子密度の高いPolyphosphate顆粒がみられる。菌体中央はless denseな核で、その中にはDNAのfilamentがみられる。また、細胞質から核にかけてメソソームと呼ばれる一種の膜構造がみられる。これは細

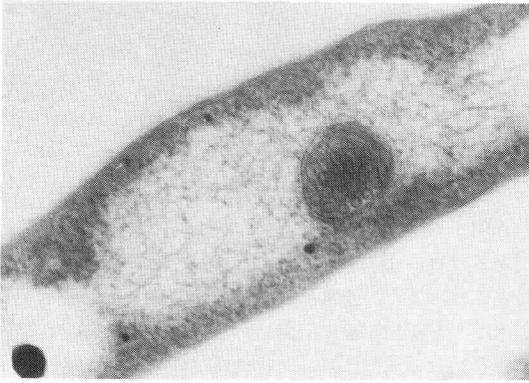


Fig. 1. Electron micrograph of a section of untreated *M. tuberculosis* H37 Ra. $\times 59,000$

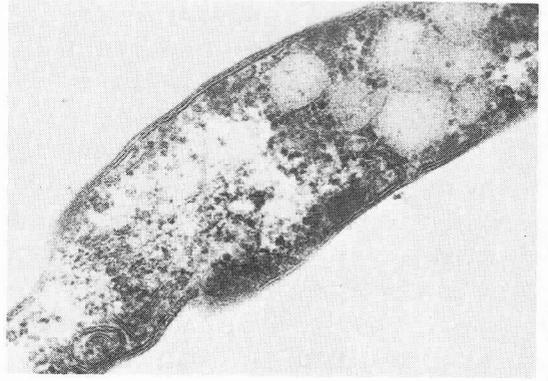


Fig. 2. *M. tuberculosis* H37 Ra treated with $1,000 \mu\text{g/ml}$ of PZA for 24 hours at pH 7.0. Numerous vesicles with limiting membrane in the cytoplasm, and a feature of abortive cell division with disorganized mesosomes are observed $\times 54,000$

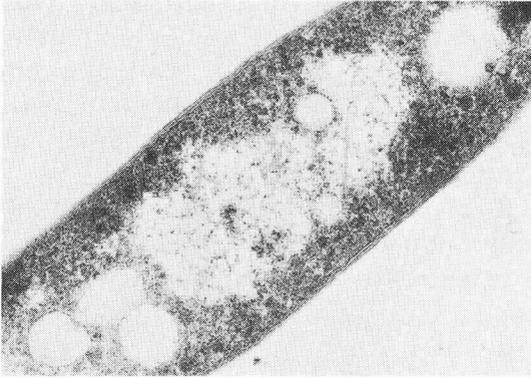


Fig. 3. *M. tuberculosis* H37 Ra treated with $1,000 \mu\text{g/ml}$ of PZA for 60 hours at pH 7.0. Some vesicles are seen in the cytoplasm. Remarkable changes are not recognized on the ribosomes and the nuclear filaments. $\times 50,000$

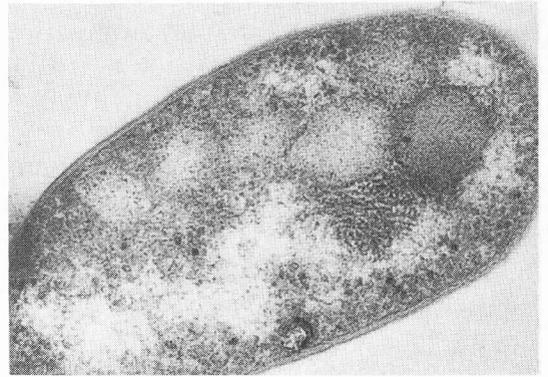


Fig. 4. *M. tuberculosis* H37 Ra treated with $100 \mu\text{g/ml}$ of PZA for 24 hours at pH 5.5. Some amorphous bodies and vesicles with limiting membrane and a debris of mesosome are seen in the cytoplasm. $\times 59,000$

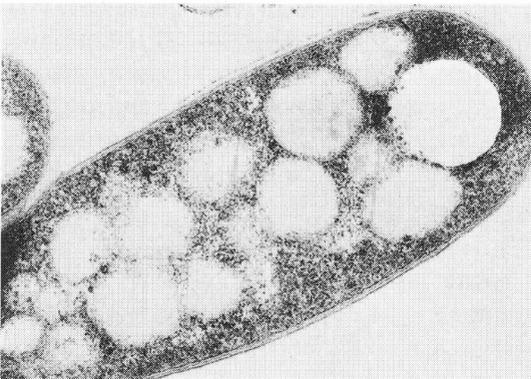


Fig. 5. *M. tuberculosis* H37 Ra treated with $100 \mu\text{g/ml}$ of PZA for 60 hours at pH 5.5. Numerous vesicles or vacuoles are seen in the cytoplasm. Mesosomes are not obvious. $\times 57,000$

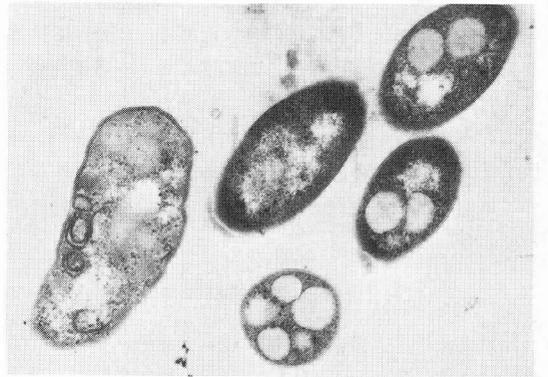


Fig. 6. *M. tuberculosis* H37 Ra treated with $300 \mu\text{g/ml}$ of PZA for 60 hours at pH 5.5. Many cells show the vesicles or vacuoles in the cytoplasm. Some amorphous bodies and the disorganized mesosomes are noted in a cell at the left portion. $\times 26,000$

胞質膜と連続した膜構造であるが、一方では常に核と接触しており核の形成とも重要な関係が考えられるものである (Fig. 1)。また、メソソームは菌の分裂時に隔壁形成と密接な関係を有し、隔壁形成部位にきまってこの構造が出現する。また、メソソームは呼吸酵素系をはじめ各種膜酵素のいない手になっており、一方 DNA の replication への関与あるいは隔壁形成更には細胞壁合成への関与等多様な機能が推定されている^{1) 4) 6) 7)}。また、メソソームは細胞質膜と連続した細胞質内膜構造であるが、膜を構成するリン脂質は前者とは異なるものがあり⁶⁾、メソソームは単に細胞質膜の延長というよりは1つの独立した organella と言っても過言ではあるまい。しかも今までみてきた各種抗結核剤で細胞質膜には特別の変化はみられないが、メソソームはいずれの場合も何らかの形態的ないし機能的変化を示す^{2) 3) 5) 7)}もので、これもその独立性を示すものとともにその機能の多様性と菌の生育に不可欠の organella であることを示すものとして注目された。

2) PZAによる結核菌の超微形態変化

pH 7.0 の Dubos 培地で $1,000\mu\text{g}/\text{ml}$ および $3,000\mu\text{g}/\text{ml}$ の PZA を作用させた菌では両者間に若干の程度の差はあるにせよ本質的な差はなく、即ち24時間作用菌で目立ったことは細胞質内に less dense body あるいは一層の膜に包まれ内部に less dense な物を含む vesicle 様構造が多数みられたことで (Fig. 2)、更に60時間後に観察したものではこの vesicle の内部が空虚になり多数の空胞が細胞質内に観察された (Fig. 3)。なお、一部 abortive なメソソーム、隔壁形成を示す菌 (Fig. 2) もみられたが、一般にメソソームは未熟で小さな構造を示しあるいは一部破壊像を示す場合がみられた。しかし一方、細胞質膜および細胞質の基本構造には認むべき変化はなく、また細胞壁、核質にもこれといった変化はみられなかった。

また、pH 5.5 の Dubos 培地で $100\mu\text{g}/\text{ml}$ および $300\mu\text{g}/\text{ml}$ の PZA を作用させた菌でも、中性で高濃度の PZA を作用させた前者の場合と基本的な変化は全く同じで、24時間作用菌では細胞質内に less dense body あるいは一層の膜に包まれた vesicle が多数観察され、やがて60時間作用菌ではこの部位が空胞化し細胞質内に多数の空胞構造が観察された。メソソームの変化も前者同様であった (Fig. 4, 5, 6)。

対照として PZA を含まぬ酸性培地での菌は一般に発育が悪く、形態上隔壁形成やメソソームの形成は不良であるが PZA 作用菌でみられた細胞質内の vesicle ないし空胞は全くみられなかった。また、走査電顕では PZA 作用菌は一般に伸長した長い菌はなく、定型的な隔壁形成を示すものは極めて乏しいものになっていたが他に認むべき変化はなく表層構造の変化はみられなかった。

考 察

SM, KM等アミノ配糖体では細胞質が coarse になり、やがて細胞質内に dense body が生じ、これがメソソーム由来の伸長した細胞膜に包まれて空胞化していく過程がみられた^{2) 3) 7)}。RFPでは更に細胞質の変性崩壊が激しく比較的早期に広く細胞質が loose になり、細胞質全体が大きく空胞化していく^{2) 5) 7)}。CSでは勿論、細胞壁特にペプチドグリカン層の断裂破壊が特徴的であるが、その前段階として隔壁とこれに接するメソソームの膨化があり、ここには細胞壁の合成阻害によりその前駆物質が蓄積することがルテニウムレッド染色等により証明された^{4) 6) 8)}。INH, EBでは核内に less dense な amorphous area あるいは一層の膜に包まれた多数の vesicle の出現があり、更にはその空胞化が生じ核質の減少が著明であった^{2) 7)}。PZAではアミノ配糖体やRFPと同様細胞質内に変化がみられるがその様式は全く異なるもので、PZAでは細胞質そのものの基本構造には破壊的な変化はみられない。また、INHやEBと似た vesicle の形成がみられるが、前者は核内にPZAでは細胞質内に限局され核内には全くみられなかった。また、核質の変化はなく、この点PZAはINHやEBとは明らかな差異が認められた。

また、いずれの薬剤でもメソソームに何らかの形態的機能的変化がみられ、しかもそれぞれ特徴的なものがある。即ち、アミノ配糖体ではメソソームの崩壊とともにその一端より膜の伸長があり、細胞質内に特異な lamellar structure を作る^{2) 3) 7)}。これは細胞質の空胞化に積極的に関与しているように思われた。RFPでは強い破壊像がみられる^{5) 7)}。CSでは前述の通りである。INH, EBでは当初核とメソソームの接合部で不定形物質が生じ、やがてメソソームが崩壊する一方、核内には一層の膜に包まれた多数の vesicle が生ずる。しかも一般にメソソームの形成が悪く時に不全な膜構造がみられる^{2) 7)}。核質の代謝阻害とメソソームの形成不全が相まってその特異な形態変化を示すように思われた。一方、PZAでも時には abortive な分裂像を示す未熟なメソソームと不全な隔壁形成がみられたが、一般にメソソームや隔壁形成は極めて乏しいものになっている。こうしたメソソームの形成不全と細胞質内での不定形物質の蓄積、vesicle の形成は密接な関係があるように思われる。この点更に検討する必要があるがメソソームを構成するリン脂質の代謝系に何らかの異常が起こり、その中間代謝産物あるいは異常代謝産物の蓄積が起こり、一方メソソームの形成阻害があって細胞質内に特異な vesicle が作られることも一考の余地があるように思われた。しかし、こうした変化が起こり菌体の増殖・分裂阻害が起こってもPZA作用菌では細胞壁、細胞質膜、細胞質そ

して核といった菌体の基本構造には全く破壊的な変化はなく、いずれにせよその作用は静菌的なものと思われた。

PZAと他剤との併用にあつては静止菌にも有効なRFPとの併用は有用と思われるが、他の薬剤とは条件によっては拮抗作用も考えられよう。しかし、他の薬剤で静止状態にある菌が薬効が薄れて再増殖を開始するような場合にはPZAは有効であろうし、またこの場合は比較的濃度でも有効かもしれない。いずれにせよPZAは他の薬剤とは違った作用を有し、しかも細胞内の酸性条件下で活性がみられる点など明らかに他剤とは違った性質を持っており、他剤では無効な条件下の菌にPZAが作用することも考えられよう。

(研究協力者 田草川君彦)

文 献

- 1) Ariji, F., et al.: Sci. Rep Res Inst Tohoku Univ-C., 15: 88, 1968.
- 2) Oka, S., et al. Sci Rep Res Inst Tohoku Univ -C, 18: 7, 1971.
- 3) 有路文雄, 山口淳二, 岡 捨己: 結核, 46: 53, 1971.
- 4) 有路文雄他: J Electron Microscopy, 21: 55, 1972.
- 5) Konno, K., et al.: Am Rev Respir Dis, 107: 1002, 1973.
- 6) 有路文雄他: 抗研誌, 26: 142, 昭和49.
- 7) 今野 淳他: 結核, 52: 661, 1977.
- 8) 有路文雄, 志田国治: 基礎と臨床, 13: 895, 1979.

4 Pyrazinamide の臨床効果

— 国療化研の成績を中心に —

国立療養所大牟田病院 石橋 凡 雄

Pyrazinamide (PZA) は、1950年代に結核菌に対して乾酪質内やマクロファージ内のような酸性環境において殺菌性抗菌力を示すことから注目された薬剤である。しかし、RFP 登場以前の日本においては、その臨床効果がPASと同程度であり、肝障害等の副作用発現が高頻度であることから、あまり使用されていなかった。1970年代に入り、FoxらはPZAの滅菌作用を強調し、特にRFPとの併用による短期化療におけるPZAの意義を評価している^{1)~3)}。我国においても国療中野病院⁴⁾や、大阪府立羽曳野病院⁵⁾などの施設では、極めて優れた臨床成績が発表されている。

国療化研は、国立療養所という比較的均質な病院群の共同研究組織であり、1957年に発足し、我国で初めて化学療法方式の無作為割りつけによる比較対照試験を導入し、現在まで行なわれてきている。以下PZAに関する過去の研究を振り返り、昭和58年度より始まった26次研究を詳述する。

国療化研において、PZAが比較試験に組み入れられた最初の研究が、1959年に行なわれた3次研究である⁶⁾。この研究では化療方式が5組あったが、その中のINH・PZA群とINH・PAS群の培養陰性化率を図1に示した。2カ月の陰性化率はHZ群58.1%、HP群48.4%であり、6カ月のそれはHZ群75.6%、HP群72.8%と両群に差がない。しかし、PZA(2.0g)の副作用として関節痛37.5%、肝障害20%が高率であった。この研究によりPZAは抗菌力は、ほぼPASと同等だが、副作用が多いというPZAの評価が決ったと思われる。

次いで1965年の7次研究において、SM-INH-P

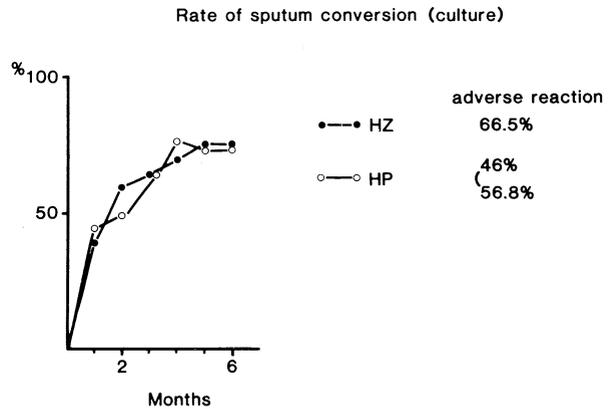


図1 国療化研3次研究

ASの標準三者併用群と、それにPZA(1.5~2.0g)を加えた四者併用群との比較試験が行なわれた⁷⁾。その培養陰性化率を図2に示した。2カ月の陰性化率はSH P群64.9%、SH PZ群75.0%と差があるが、6カ月ではそれぞれ94.4%と98.4%の陰性化率であった。PZA群のback groundがやや重症例に偏っている点も考慮すると、PZAを加えることにより治療効果を高めたとと言える。しかし、副作用によるregimenの中止例は、SH P群2.5%に対しSH PZ群10.3%であった。

Foxらによる滅菌作用をもつとするPZAの再評価を受けて、1979年に22次研究として、PZAを含む短期化療の比較試験が行なわれた⁸⁾。治療期間は、培養陰性化

Rate of sputum conversion (culture)

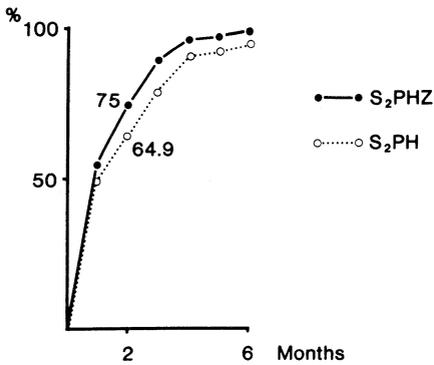


図2 国療化研7次研究

Rate of sputum conversion (culture)

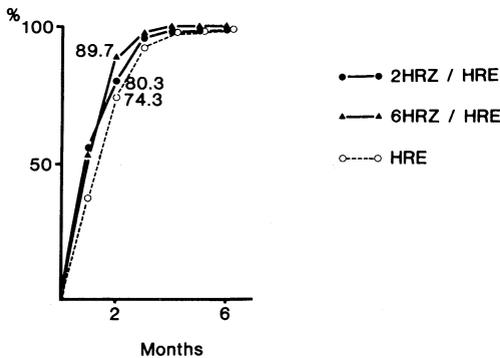


図3 国療化研22次研究

後6カ月の治療で終了する個別化方式をとっている。治療方式は、INH・RFPにPZA(1.0~1.5g)を初期2カ月加えた2HRZ/HREのI群と、初期6カ月間PZAを加えた6HRZ/HREのII群、および初めからINH-RFP-EB併用で通すHREのIII群である。その培養陰性化率を図3に示した。2カ月の陰性化率はI群80.3%, II群89.7%, III群74.0%であり、6カ月ではI群98.3%, II群100%, III群98.6%であり、殆んど差は認められない。PZAによる副作用は尿酸値上昇59%, 関節痛16%, 肝障害11%(うち中止5%)であった。

次いで、PZAを含む方式として26次研究が1983年より始まった。本研究では初回患者の減少のため比較試験ではなく、EB(またはSM)-INH-RFP-PZA(1.0~1.5g)併用2カ月、その後はEB-INH-RFPの継続で、個別化方式による短期化療の単独群のみである。

表1 国療化研26次研究・対象患者数

Total number of cases registered	228
Total number of cases excluded	80
Culture negative before treatment	16
Primary resistance	5
Atypical mycobacteriosis	10
Early death	5
Diabetes	8
Adverse reaction	36
Total number of cases utilized for the analysis of clinical efficacy	148
2EHRZ / EHR	67
2SHRZ / EHR	63
2SHRZ / SHR	18
Cases of long term chemotherapy	44
Total number of cases completed of the protocol	104
Total number of cases utilized for the analysis of adverse reactions	217

Rate of sputum conversion (culture)

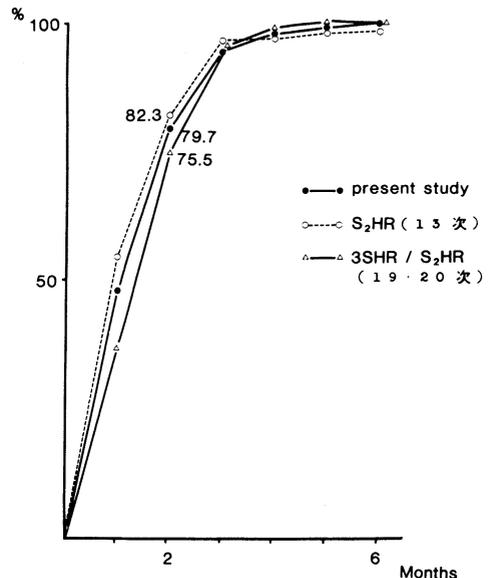


図4 国療化研26次研究・培養陰性化率

主目的は短期化療の推進と副作用の解析であり、治療効果については、最近のINH・RFPを含む短期化療の19・20次研究⁹⁾、22次研究との比較を試みた。対象患者は初回入院時、塗抹G3号以上か、明らかな空洞を有する症例とした。登録患者は、228例であったが表1のように80例を脱落除外例とした。PZAの副作用検討は217例で行なった。臨床評価例148例中、規定通りの短期治

療終了者は104例(70%)であり、治療延長例は44例(30%)であった。治療効果を塗抹陰性化率でみると、2カ月64.5%、6カ月97.6%、7カ月100%であり培養陰性化率では2カ月79.7%、6カ月100%であった。この成績を、過去のPZAを含まない方式の13次研究¹⁰⁾、および19・20次研究と比較すると図4のように、全く差が認められなかった。本研究の短期治療終了者104例中、36例が6カ月以上経過観察されているが、再排菌例が既に1例(終了後4カ月)認められている。また、治療延長例44例中、1例が治療10カ月目に再排菌、他の1例において縦隔肋膜に結核性肉芽腫(手術組織検査)が新しく発生していた。本研究の臨床評価例148例の regimen を仔細にみると、表1のようにI群2EHRZ/EHR67例、II群2SHRZ/EHR63例と、投薬規定からはずれるIII群2SHRZ/SHR18例の3群に分けられる。この3群の培養陰性化率を図5に示した。Foxらは治療開始後2カ月の菌陰性化率は、regimenの殺菌作用の強さを示すと考え、PZAを含む regimenはこの陰性化率を高めるとしている。この2カ月陰性化率は、I群76.1%、

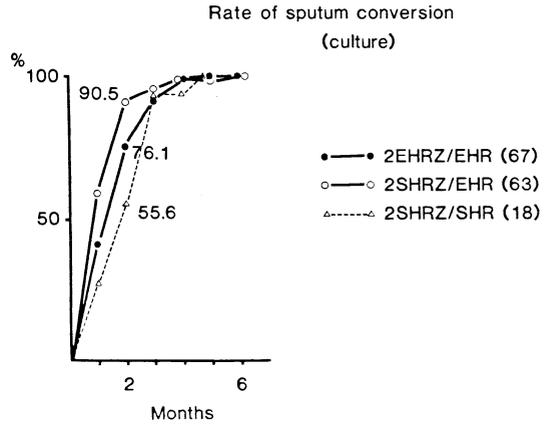


図5 国療化研26次研究・培養陰性化率

II群90.5%、III群55.6%と著明な差が認められる。しかし、6カ月では全て100%の陰性化率を示している。この3群の background をみると、表2のように、II

表2 26次研究・背景因子

		0 ————— 50 ————— 100%					
		M		F			
Sex	1. 2 EHRZ / EHR	84		16			
	2. 2 SHRZ / EHR	63		37			
	3. 2 SHRZ / SHR	89		11			
Age		~40		41~60		61~	
	1	51		21		28	
	2	56		27		17	
	3	83		11		6	
NTA		min		mod. adv		far adv	
	1	79		18			
	2	13		75		13	
	3	7		78		15	
Cavity		(-)		(+))			
	1	18		82			
	2	37		63			
	3	11		89			
Amount of bacilli		(+))		(++))		(###))	
	1	24		18		33	
	2	48		9		16	
	3	11		22		11	

表3 国療化研比較試験のPZAの評価

	Regimen	No. of cases	Rate of culture conversion at the 2nd month	Bacteriologic relapse (%)	follow up period
3 次	HZ	127	58.1		
	HP	127	48.4		
7 次	S ₂ HP	158	64.9		
	S ₂ HPZ	155	75.0		
22 次	2HRZ/HRE	61	80.3	0	12 M
	6HRZ/HRE	68	89.7	0	
	HRE	70	74.3	1/22 (4.5)	
26 次	2EHRZ/EHR	67	76.1		
	2SHRZ/EHR	63	90.5		
26 次	2EHRZ/EHR	67	76.1		
22 次	HRE	70	74.3		
26 次	2SHR/EHR	63	90.5		
13 次	S ₂ HR	137	82.3		
19・20次	3SHR/S ₂ HR	151	75.5	4/116 (3.4)	36~42 M

群に女性が多く、Ⅲ群は若年者が多く、有空洞例はⅡ群に少ない。初回排菌量は、大量排菌例がⅢ群に多く、次いでⅠ群、Ⅱ群が最も少なく、2カ月陰性化率と逆の関係になっている。19・20次の短期化療(SHR)の研究においても、菌陰性化の遅い因子として、治療前の排菌量が大きな因子であるとする結果とよく一致している。

国療化研の一連の研究の中で、PZAを含むものと、INH・RFPを含む研究の治療2カ月の菌陰性化率を表3にまとめた。INH・RFP主体の療法にPZAを加えた療法の方が若干陰性化率を高めてはいる。しかし、これが全く同一時期で background を均質にそろえた場合もそうであろうか？ INH・RFP主体の療法の菌陰性化率は極めてすぐれている。それに初期強化の意味でPZAを加える療法の評価には、もっと多数例の再発率の長期観察が更に必要であろう。最後に26次研究の副作用について表4に示した。PZA使用量1.5~1.0gの最近の国内の報告と比べても副作用発現率は同程度かやや低い結果であった。

文 献

- 1) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111: 325, 1975.
- 2) Fox, W.: The current status of short-course chemotherapy, Bull IUAT, 53: 268, 1978.
- 3) Fox, W.: 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.
- 4) 馬場治賢他: RFPを含む3方式による肺結核6ヶ月

表4 26次研究・副作用発生頻度

Adverse reactions by PZA	
Liver dysfunction GOT, GPT ↑	24 (11.1%)
Arthralgia	9 (4.1%)
Skin rash	9
Fever	5
Gastrointestinal disturbance	4
BUN ↑	1
Eosinophilia	1
Uricaemia (>10mg/dl)	105/175 (60%)

Total number of cases investigated 217

化療の対照試験(第1報), 結核, 53: 287, 1978.

- 5) 鈴木 孝他: 肺結核の短期化学療法に関する研究(第3報), 結核, 58: 459, 1983.
- 6) 第3次A国療化研: Sulfa 剤, Pyrazinamide. および INH 誘導体の評価, 日本胸部臨床, 22: 768, 1962.
- 7) 第7次国療化研: Clinical efficacy of Combinations of four anti-tuberculosis drugs, Tubercle, 47: 340, 1966.
- 8) 第22次国療化研: 短期化学療法におけるPZAとEBの比較, 結核, 59: 575, 1984.
- 9) 第19次・20次A国療化研: 肺結核の短期化学療法の評価(第1報), 結核, 54: 51, 1979.
- 10) 第13次国療化研: Rifampicin を使用した初回治療の成績, 結核, 48: 235, 1973.

5. PZAを加えた初期強化短期治療

大阪府立羽曳野病院 鈴木 孝

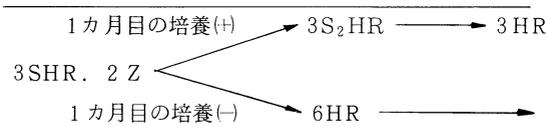
INH・RFPを主軸にSMを加えて行なう9カ月治療において、私どもは初期の処方をも更に強化する目的で、最初の2カ月間PZAを加えた短期化学療法を行なってきた。昭和59年4月末までの研究対象167例についてその治療中の経過ならびに治療終了後4年までの遠隔成績を報告し、PZAを加えない短期化学療法の成績と比較して、PZAの有用性について検討した結果を述べる。

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。研究対象は菌陽性の初回治療患者で男、127例、女40例、計167例である。

治療方法は表1のごとく、3カ月間のSM0.75g~1g

表1 計画処方



注：SM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

・INH 0.4g・RFP 0.45g 毎日投与に更に治療開始当初の2カ月間はPZA 1.5gを加えた。4カ月目からの処方は治療1カ月目の成績より決定し、培養陽性例はSM週2回、INH・RFP毎日を3カ月間続け、その後はINH・RFPを3カ月間続けた。一方、1カ月目の培養が陰性のものは3カ月でSMをやめ、INH・RFPを6カ月間続け、両治療群とも9カ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を用いることとした。

総治療対象167例のうち、治療開始2カ月以内にPZAの副作用により脱落した22例、SMまたはRFPによる脱落5例を除いた140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、性別では男、114例(81.4%)であり、年齢別では、39歳以下のもの66例(47%)で、治療開始前のX線所見では病巣の拡がり3のもの30例(21.4%)であり、有空洞のものは121例(86.4%)であった。また、治療開始前の喀痰中結核菌は107例(77.3%)が培養+++以上の大量排菌であった。

表2 対象症例の背景因子

性	男	114 (81.4%)
	女	26 (18.6)
年齢(歳)	~39	66 (47.1)
	40~59	60 (42.9)
	60~	14 (10.0)
病巣の拡がり	2	110 (78.6)
	3	30 (21.4)
空洞	有	121 (86.4)
	無	19 (13.6)
喀痰中結核菌	培養++以下	33 (23.6)
	培養+++以上	107 (76.4)

糖尿病：19例 (13.6%)

表3 治療2カ月目の菌培養陰性化率 (SHRZ, SHR群の比較)

症例 処方	全症例		治療開始前の培養			
			++ 以下		+++ 以上	
	例数	陰性化率	例数	陰性化率	例数	陰性化率
SHRZ	140	94.3	33	100	107	92.5
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

治療成績

1) 図1, 表3のごとく, SHRにPZAを加えた対象140例では、全例が治療3カ月までに喀痰中結核菌は培養陰性化し、治療2カ月目に既に94.3%の陰性化率を示し、SM・INH・RFP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。この治療2カ月目の陰性化率の差は治療前の排菌量の多いものにおいてより明らかであり、表3の右に示すごとく、培養+++以上のものではSHRの第1次研究の78.6%, 第2次研究の74.5%に比して、今回のPZAを加えた治療例では92.5%であり、PZAを加えた処方と加えない処方との間には有意差が認められた。

2) PZAを加えた治療対象140例のうち、治療開始7カ月目以降の脱落症例の内訳は表4のごとく、規定の

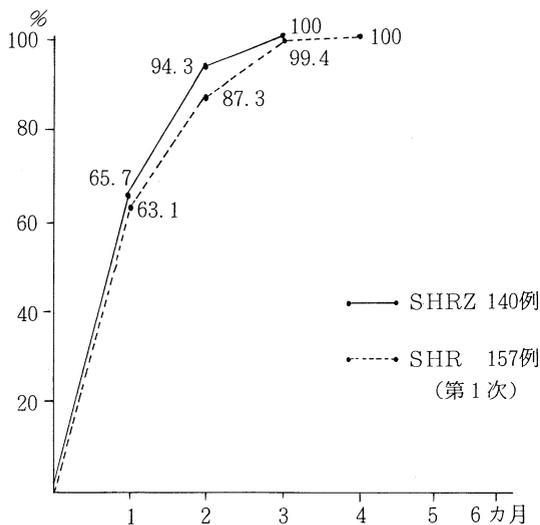


図1. SHRZ処方での培養陰性化率

表4 治療開始7カ月日以降の脱落症例

治療延長	11例
治療中断	6例
消息不明	8例
遠隔地転居	3例
結核外死亡	1例
計	29例

表5 治療終了後の経過観察期間

観察期間(月)	~12	13~24	25~36	37~	計
症例数	51*1	41	13*2*3	6*4	111

- * 1: 治療終了2カ月後 肺真菌症のため再入院
- * 2: 治療終了4カ月目の再排菌例で、菌陰性化せず死亡
- * 3: 治療2年1カ月後、肺性心のため死亡
- * 4: 治療3年6カ月後、X線所見悪化のため再入院(菌(-))

9カ月以上の治療延長が11例で、そのほか治療中絶6例、退院後の消息不明8例、遠隔地への転居3例、結核外死亡1例の計29例であった。

3) 上記の脱落29例を除いた111例の9カ月治療終了時の胸部X線所見は、図2のごとく治療開始時と比べて、基本病変では111例中75例(67.6%)、空洞では119個中62個(52.1%)が中等度以上の改善を示していた。

治療終了後の経過

規定の9カ月治療を終了し、その後の経過を観察している111例について経過観察期間を表5に示している。その内訳は最長は4年以上に及んでいるが、治療終了後

12カ月までが51例、24カ月までが41例、36カ月までが13例、37カ月以上経過を観察したものは6例であった。治療終了後の観察期間中に再排菌が認められたものは111

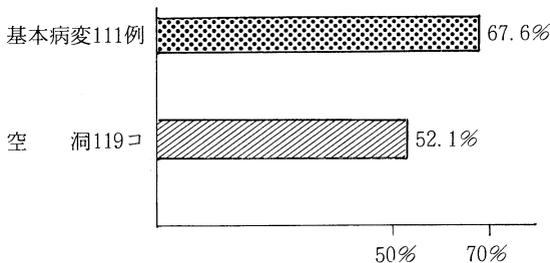


図2 治療終了時のX線所見の推移 (中等度以上の改善率)

例中、治療終了後4カ月目にみられた1例のみであった。本症例は52歳の女性で、再排菌後入院治療を続けたが菌陰性化せず、X線所見も増悪し昭和58年8月死亡している。

その他の症例はいずれも菌陰性を持続しているが、結核外死亡を含めて再入院した症例についてみると、*1は43歳の男性で治療終了2カ月後、肺真菌症(アスペルギルス)のため再入院している。*3は49歳の男性で治療終了2年1カ月後、肺性心のため死亡している。*4は25歳の女性で、治療終了3年6カ月後にX線所見悪化のため再入院している。

PZAの副作用

総治療対象167例中、PZAの副作用による治療中止例は22例(13.2%)であり、その内訳は表6aのごとく

表6 a. PZAの副作用による治療中止例

全症例		167(100%)
中止例		22(13.2)
副作用の種類	肝機能障害	6
	関節痛	6
	胃腸障害	3
	発疹	3
	高尿酸血症	4

b. 血清尿酸値の上昇

治療前	例数	治療中 10mg/dl以上上昇
8mg/dl以上	97	49(50.5%)

c. その他薬剤による中止例

SM	2例
RFP	3例

肝機能障害6例(3.6%),関節痛6例,胃腸障害3例,発疹3例,高尿酸血症4例であった。なお,PZAの治療中高尿酸血症のため,主治医の判断によりPZAを中止したものが4例あったが,いずれも自覚症状なくPZA継続可能ではなかったかと考えられる。

表6bはPZA治療中の血清尿酸値の推移を示しているが,PZA使用中にしばしばみられる血清尿酸値の上昇は治療前8mg/dl以下であったものが,治療中10mg/dl以上に上昇したものを該当例とすると97例中,49例(50.5%)に認められた。しかしながら前述の関節痛によるPZA中止6例のうち,3例は尿酸値の上昇なくPZA内服による関節痛と血清尿酸値の間には特に因果関係は認められなかった。

表6の下段にその他の薬剤による中止例を示している

が,SMによる発熱2例,RFPによる発熱1例,発疹1例および胃腸障害1例の計5例であった。そのほか治療開始2~3週以内にSMの副作用により,SMの代わりにEBに変更したものが7例あったが,これらは治療継続例とし観察症例の中に入れていた。

PZAを加えた処方例の空洞の経過

治療開始当初2カ月間PZAを加えた処方(SHRZ)と,従来のPZAを加えない処方(SHR)との間に,X線所見の経過,特に空洞の推移に何らかの差がみられるかどうかを観察した。検討するに当たり,性・年齢構成および空洞の大きさと空洞壁の厚さについて著明な差のないように考えた上で,表7に示すごとくSHRZ群53例,SHR群58例の計111例を選び比較検討した。

表7 空洞の経過判定対象症例

a) 性・年齢構成

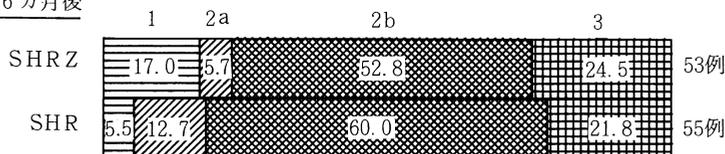
年齢(歳)	治療群		SHRZ群			SHR群		
	男	女	男	女	計	男	女	計
10~	0	1	0	1	1 (1.9)	0	1	1 (1.7)
20~	9	6	9	6	15 (28.3)	4	4	8 (13.8)
30~	9	2	9	2	11 (20.8)	22	0	22 (37.9)
40~	13	2	13	2	15 (28.3)	12	1	13 (22.4)
50~	7	1	7	1	8 (15.1)	6	1	7 (12.1)
60~	3	0	3	0	3 (5.7)	5	2	7 (12.1)
計	41 (77.4)	12 (22.6)	41	12	53 (100.0)	49 (84.5)	9 (15.5)	58 (100.0)

b) 治療当初の空洞

径 平均	43.5 mm	42.6 mm
空洞壁の厚さ	8.6 mm	10.6 mm

a) 学研経過判定基準による判定

治療6カ月後



治療9カ月後

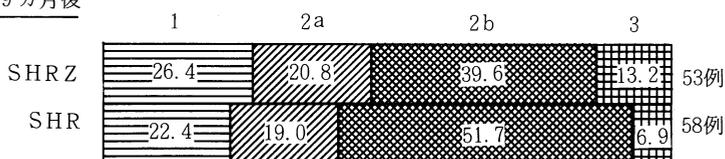


図3 空洞の経過

b) 空洞閉鎖を考慮した判定

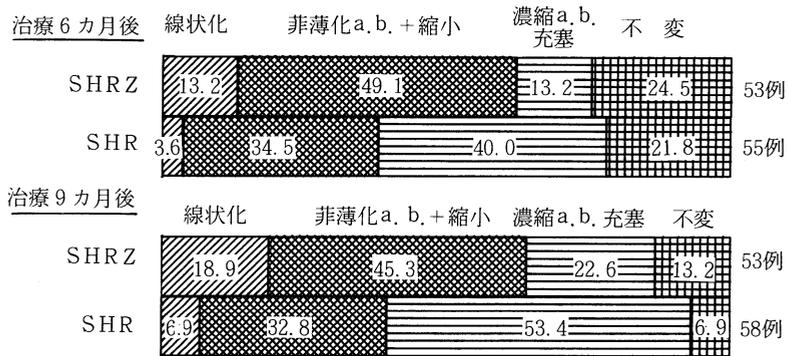


図4 空洞の経過

まず、従来の学研経過判定基準により判定すると、図3のごとく治療6カ月後ではSHRZ群に著明改善が多くみられている。

そこで結核菌に強力に働く処方ほど新しい空洞は著明改善を示し、しかも図4のごとくPZAを加えた処方では加えない処方と比較して、空洞は非薄化傾向が強いことが認められた。現在の細菌学的治癒を目標とする結核治療の考え方に立つと、菌量の多い治療当初に殺菌的、滅菌的処方を強力に併用して結核菌を一斉に皆殺しにし、乾酪巣中に生きのこる persisters もできる限り少なくすることが、将来の再発を少なくする最大の鍵とされているので、この成績のごとくもともと菌量の多かった空洞が充塞閉鎖する率が少ない傾向がみられるPZA併用処方が、より治療の成功をもたらすのに役立っているのではなかろうかと推測したのである。

ま と め

1) PZAを治療開始当初2カ月間加えることにより、治療開始2カ月後の培養陰性化率は94.3%であって、S・H・R併用の第1次研究87.3%、第2次研究82.1%に比して優れていた。特に治療前排菌量の多いものにおいて、菌陰性化率の差はより明らかであった。

2) 規定の9カ月治療終了後の経過を観察しえた111例中、再排菌は1例のみであった。

3) PZAの副作用による治療中止例は167例中、22例(13.2%)に認められたが、いずれの症状もPZA内服中止により短期間で回復している。よってPZA 1.5gの2カ月間投与は充分耐えられる治療方式であるものと考ええる。

4) 以上の成績よりみて、初回治療の菌陽性例(特に排菌量の多い症例)には治療開始当初2カ月間PZAを加えることは有用な処方であり、治療期間を9カ月よりも更に短縮しうる可能性があるものと考ええる。

日本結核病学会近畿支部学会

— 第55回総会演説抄録 —

〔昭和60年6月29日 於 京都教育文化センター〕

(第25回日本胸部疾患学会近畿地方会と合同開催)

会 長 久 世 文 幸 (京都大胸部研内科学第1)

— 特 別 講 演 —

非定型抗酸菌症の臨床

— 起因菌種の多様化とその対応 —

喜 多 舒 彦 (国療近畿中央病)

1980～1984年の5年間に国療近畿中央病院に入院した非定型抗酸菌症155例の起因菌種の内訳は、*M. intracellulare* 症77例49.7%、*M. kansasii* 症60例38.7%、*M. szulgai* 症その他5菌種によるもの18例11.6%であった。1979年までの症例142例では *M. intra.* 症が135例95%を占めていた。以上の数字から、この数年来我国における非定型抗酸菌症は大きく変貌しつつあると考えられる。

この時にあたり、現在普及している同定法なるものは、真の同定法とは、はるかに遠いものであり、臨床家をして判断を誤らしめやすいものである。適正な指針の改訂が望まれる。現在、臨床家としては基本的な菌群鑑別を正確に為すことに徹した方が、日常にとって有益である。そのような観点から、我々の日常に行なっている鑑別法

について述べた。

菌種の多様化とともに病態もまた複雑多様化が顕著である。抗酸菌の菌交代症、複合感染症、担癌感染症、病原感染症などがしばしばみられるようになった。それらの症例を呈示した。

結核の診療において非定型抗酸菌症は今や避けて通れない大きい壁になっている。しかし、その疾病の本質に対する認識は不十分と言わざるを得ない状況にある。大いに憂うべき事態であるが、結核軽視の思い上がりに対する反省の機会を与えられたものと理解すべきであろう。

以上のことをふまえたうえで本症の診断・治療体系の指針の確立が望まれる。同時にそれらの仕事を推進するにあたり若い好士の新たな参加を望むこと切なるものがある。

— 一 般 演 題 —

1. 過去4年間(呼吸器外来)に得た非定型抗酸菌の概況 °平田義徳・佐々木達彦・西川秀樹・螺良英郎 (国療刀根山病)

結核菌症例は減少傾向にあるが、非定型抗酸菌症は僅かではあるが上昇のみられるのが現状である。当院でも、呼吸器外来の過去4年間の中で分離同定した非定型抗酸菌57菌株は、*M. kansasii* 7株(12.3%)、*M. szulgai* 1株(1.8%)、*M. avium* complex 37株(64.9%)、*M. gastri* 2株(3.5%)、*M. fortuitum* 3株(3.5%)、*M. chelonae* sbsp *chelonae* 3株(5.3%)、その他 rapid growers 4株(7.0%)であり、*M. avium* complex が優勢を示した。今後、結核菌のみならず非定型抗酸菌の分離同定も重視して、治療予後にそなえるこ

とが肝要である。

2. *M. xenopi* による肺感染症の1例 °日置辰一朗・加藤幹夫・市川季男・高田範男・森川敏男・友田恒典・藤村直樹・白川太郎 (高槻日赤呼吸器)、奥田茂 (同検査)

72歳男。感冒様咳痰と右肺上野の乾酪性肺炎様浸潤で発症、入院時検痰3日とも抗酸性菌培養(+), 内2回200Col, 3カ月後まで(+), INAH, RFP, EBを投与、症状次第に軽快、陰影も吸収縮少し、菌も陰性化。菌は発育遅、S型黄色、NT(-) PNB培地(+), ピクリン酸培地(-) HA培地(-), EB培地(+), ツイン80水解(-), 硝酸還元(-), 至置成育42°C (45°(+)) 28°(-) 菌の長径7μで *M. xenopi* と同定。同菌による肺感染症と診断した。

3. 発熱，多発性骨病変で発症した *M. avium* による全身播種型非定型抗酸菌症 °塚口勝彦・伊藤新作・沢木政好・播金収・成田巨啓・三上理一郎（奈良県立医科大第2内科）

症例は，49歳，女性。昭和59年5月，全身倦怠感，発熱出現。貧血，肝機能異常も認められた。胸部X線，CTにて骨融解病変，骨シンチで多発性異常集積像を認め，骨生検組織の培養で *M. avium* による非定型抗酸菌症と判明，その血行性播種型であると考えられた。発症要因としては，高度の過労が考えられ，全身状態改善とともに症状軽快した。非定型抗酸菌症の血行播種型は非常に稀で，貴重な症例であると考えられるので，若干の考察を加えて報告する。

4. 偶然発見された結核症例 立花暉夫・川嶋隆久・井阪俊彦・小豆沢満夫・志村達興・客野宮治（大阪府立病）

①当初，前立腺癌を疑われたが，直腸前壁腫瘍生検から腸結核と診断された症例 ②肝硬変腹水と診断されていたが腹水 ADA により結核性腹膜炎と診断された症例 ③回盲部癌疑いで手術された腸結核症例 ④胸部レ線異常の指摘37年後水出現し，胸水 ADA が高値の結核性胸膜炎の症例。全て結核化療で改善。

5. 穿孔性腹膜炎で緊急手術を施行した腸結核の1症例 °岩崎博信・片上信之・坂本廣子・李英徹・石原亨介・梅田文一・中井準（神戸中央市民病呼吸器内科）青山博・黒木輝夫（同消化器外科）白根博文・内田博也（同臨床病理科）

35歳男，日雇い作業員，呼吸困難を主訴とし59年9月22日入院，胸部レ線で両側胸水，びまん性小粒状影あり，右胸水よりG1号，9月28日よりSM，INH，RFPを開始，10月3日下血，ショックとなり同4日開腹，ileum に穿孔1カ所あり，腸管部分切除端々吻合術を施行した。

6. 中耳結核により発見された肺結核症の1症例 °藤村直樹・白川太郎・加藤幹夫・日置辰一郎（高槻赤十字病呼吸器科）

18歳男。左耳閉感，聴力低下にて発症。耳漏，耳鳴が出

現し，一般抗生剤等の治療に対し難治。4カ月の経過後，耳漏抗酸菌塗沫陽性が認められた。左鼓膜は易出血性肉芽組織にて占められ，胸部レ線像上，左中下野に浸潤影が発見された。難治性中耳炎では，結核症の可能性を考慮しておく必要がある。

7. 合併肺結核症の治療中に rifampicin 投与により，増悪したと推定される尋常性天疱瘡の1例 °鴻池義純・西川潔・成田巨啓・三上理一郎（奈良県立医科大第2内科）山科幸夫・坂本邦樹（奈良県市医科大皮膚科）

58歳，男。6年前より天疱瘡の診断でステロイド治療中，胸部X線検査により肺結核症が発見された。喀痰で結核菌 Gaffky 5号を認めた。抗結核薬（SM，INH，RFP）投与3週後より皮膚症状の増悪を認めた。約40日後 rifampicin 中止したところ速やかに改善した。RFP により天疱瘡が増悪したと考える。若干の文献的考察を加えて報告する。

8. 卵殻様石灰化のみられた肺結核症の2例 °中島啓・鴻池義純・龍神良忠・澤木政好・成田巨啓・三上理一郎（奈良県立医科大第2内科）

症例は間質性肺炎の合併のみられた71歳男性と，著明なやせを呈した57歳女性で，ともに幼少時に結核家族内感染のみられた肺結核症の既感染発病である。胸部X線，肺門・縦隔部にいわゆる“egg-shell calcification”を認めたが，いずれも明らかな粉塵曝露歴はない。結核感染による肺門・縦隔リンパ節石灰化のかたちとして卵殻様石灰化の記載はいまだないと思われたので報告する。

9. 膿胸に対する Air Plombage 術3例の経験 °五十部潤・三宅正幸・山崎文郎・池修・齋金宝・住友伸一・千原幸司・中村達雄・青木稔・光岡明夫・田村康一・和田洋己・伊藤元彦・人見滋樹・渡部智・清水慶彦（京都大胸部研外科）

3例の慢性膿胸に対して Air Plombage 術を施行した。うち2例は人工気胸術，1例は胸部外傷の既往があった。術後1例は骨膜外腔の感染のため再手術を必要とした。

会 報

理 事 会 議 事 録

(昭和60年度第2回)

1. 日 時 昭和60年10月24日(木)
2. 場 所 財団法人結核予防会
3. 出席者 篠田会長, 島尾理事長, 青木(正), 金井常務理事, 久世, 本宮, 吉良, 長沢, 芳賀, 本間, 橋本, 山本(恵), 青木(国), 山本(正), 寺松, 望月, 山本(好), 原の各理事(以上18名), 木野第62回総会会長, 岩井, 新海監事。
委任状 山本(健), 大池, 栗原, 佐川, 高橋, 螺良の6理事。
よって24理事出席とみなされ, 理事会は成立。
4. 報 告
 - 1) 第61回日本結核病学会総会準備状況(本誌冒頭掲示, 総会予告参照)
篠田会長より報告。
 - 2) 委員会報告 () 委員長
 - ①今村賞選考委員会(篠田会長)60年度推せんとして2題2名の推せんがあり, 委員会を12月に開催し, 選考予定。②編集委員会(金井)キーワードによるインデックスを58, 59年度分も併せ本年度より載せていきたい。日本人の英文投稿も認めて頂き度い旨, 会員より要請があったが, 校閲, 費用の点で問題もあるので検討中である。(島尾理事長より, 英文原稿はぜひ Tubercle へ投稿して頂き度い旨発言あり)。
 - ③プログラム委員会(木野62回会長)第62回総会プログラム委員会開催(議事3参照)。
 - ④用語委員会(芳賀)11月に委員会を開催予定。
 - ⑤教育委員会(寺松)スライドの編集で集ったが, 最初の予定の100枚程度の編集が難かしく, 150枚程度になりそうである。(青木(国)理事より講義しやすいよう, 基礎, 臨床, 管理の3部門に分かれているものが望ましい旨, 意見あり)。
 - ⑥治療委員会(山本(正))肝, 腎障害時における抗結核薬の使用法, PZAについての見解, 結核病床対策をめぐる問題について検討。肝・腎障害時の抗結核薬の使用法については委員会見解を, 「結核」に発表予定。結核病床対策については, 予防委員会と合同会議を開催し, 予防委員長の下で答申案をまとめている。
 - ⑦社会保険委員会(長沢)結核病床の重症者看護, 室料特別加算の認定(結核合併の他疾患重症例が多いため要望)。抗結核薬に併用する胃腸薬以外の対症薬(鎮咳, 去痰薬, Vit B₆)の4週間投与。点数の改訂等を再度要望していきたい。
 - ⑧予防委員会(青木(正))BCG接種の副反応, 結核集団感染事件につき検討。「結核化学予防の際の生活指導」を予防委員会の見解として「結核」に発表したい。治療委員会と合同で行った結核病床問題の討議では病棟単位の収容と病室単位の収容の両者とも可能とするよう全員の意見が一致したので, この線で意見をとりまとめた。
5. 議 事
 - 1) 評議員の補充について
九州支部, 松尾宗祐評議員逝去のため矢次正東評議員が推せんされ, 篠田会長より委嘱された。
 - 2) 第62回総会プログラム委員の推せんについて
東北 本宮雅吉, 東海 鹿内健吉, 近畿 人見滋樹, 中四国 松島敏春, 九州 外間政哲, 会長推せん 工藤祐是, 高瀬昭, 戸井田一郎, 徳永徹, 芳賀敏彦の10名の先生が推せんされ決議された。
 - 3) 第62回総会特別講演及びシンポジウムについて
第62回総会木野会長より提議され, 決議された。準備状況及び決議事項は次のとおりである。会期 昭和62年4月3日(金)4日(土)5日(日, 午前)。会場, 国立総合児童センター「こどもの城」。総会プログラムI. 特別講演 1. 抗酸菌ミコール酸含有糖脂質の構造と肉芽腫性病変の形成 新潟大学矢野郁也 2. 結核感染をめぐる諸問題 結核予防会結研青木正和, 同森亨 II. シンポジウム 1. 結核短期化学療法をめぐる 大阪府立羽曳野病院亀田和彦 2. 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与 国療東埼玉病院青柳昭雄 3. III群菌による非定型抗酸菌症の治療と予後 名古屋市立大学山本正彦 4. 肺結核後遺症としての呼吸循環不全 国療東京病院芳賀敏彦 III. 要望課題 1. 結核の集団感染, 集団発生 結核予防会結研附属病院高瀬昭 2. 結核診断法の進歩

とその位置づけ（新しい画像診断，生化学的診断など）長崎大学原耕平 3.穿孔性膿胸 結核予防会結研附属病院安野博 4.気管気管支結核 京都大学結胸研人見滋樹 5.結核健診と肺癌検診 慈山会医学研究所附属坪井病院坪井栄孝。胸部疾患学会との合同シンポジウム「呼吸器疾患の鑑別診断」（仮題）

6. その他

島尾理事長より 1. 医療費の公費負担は現状のままである 2. 厚生省の原案として結核の定期診断の公費負担制度は廃止とされ，交付金に含まれるようになっている。3. I U A T理事に結核研究所青木正和が任命された。明年11月4日～7日，シンガポールに於て開催される世界会議に多数の出席を願い度い旨報告があった。

第63回総会については胸部疾患学会とかならずしも同一地で開催されなくとも良い旨，了承された。