

原 著

PZA を加えた初期強化短期化学療法

—国療化研第26次A研究—

国立療養所化学療法共同研究会

(会長：長 澤 誠 司)

石 橋 凡 雄

国立療養所大牟田病院

受付 昭和61年3月7日

CLINICAL TRIAL OF INITIAL INTENSIVE SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY
SUPPLEMENTED BY PYRAZINAMIDE FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

—Report of the 26th A series of controlled trials of chemotherapy—

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria in Japan
(CSUCTNS)

(Chairman : Seiji Nagasawa)

Tsuneo ISHIBASHI *

(Received for publication march 7, 1986)

148 pulmonary tuberculosis patients without previous chemotherapy were treated by the regimen that included 2 months of SM (or EB), INH, RFP and PZA, followed by EB, INH and RFP. Drug dosage was INH 0.3g, RFP 0.45g, PZA 1.0~1.5g, SM 0.75~1.0g and EB 0.75~1.0g respectively. The chemotherapy was administered for 6 months after negative conversion of sputum by culture. Patients were followed up for 12 months after the cessation of chemotherapy.

The rate of negative conversion by culture was 79.7% at the 2nd month and 100% at the 6th month. It seemed that this result was almost similar to those in the previous trials of the short-course chemotherapy of the 19·20th A, 21st and 22nd series. Out of 47 cases who were followed up for more than 12 months after stopping chemotherapy, one case with single isolation of tubercle bacilli was observed. The incidence of adverse reactions induced by PZA was 24.4%.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Short
-course chemotherapy, Pyrazinamide, Ad-
verse reaction.

キーワード : 肺結核症, 短期化学療法, ピラジナマ
イド, 副作用

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

はじめに

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、日本においては、臨床における高頻度の副作用と、その臨床効果がPASと同程度であること¹⁾から、あまり使用されず、さして重要視されていなかった。1970年代に入り、Foxらは酸性環境におけるPZAの滅菌作用を強調し、特にINH・RFPとの併用による短期化学療法におけるPZAの意義を高く評価している^{2)~4)}。現在、国際的にはPZAを含むregimenによる短期療法が主流を占めている。国療化研は1979年にPZAを含んだ短期化学療法の比較試験⁵⁾を行ない、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を認めた。しかし、短期療法完結例が少ないため再排菌に関する結論は得られなかった。

したがって、国療化研は1983年に、短期化療の推進と、PZAの副作用の再解析を目的として、INH・RFP・SM (EB) に初期2カ月間PZAを加えた短期療法を計画した。しかし、初回患者の減少のため、PZAを含まないINH・RFP・SM (EB) 方式との比較試験ではない。

研究計画

1. 対象症例：肺結核症初回入院患者で塗抹GⅢ号以上か、はっきりした空洞を有する患者。しかし、糖尿病、塵肺など重大な合併症のないものとする。
2. 治療方式、治療期間と観察期間：最初の2カ月間EB (またはSM)・INH・RFP・PZA 毎日、以後EB

・INH・RFP 毎日 (2E(S)HRZ/EHR)。薬剤量は、INH : 0.3g 分2, RFP : 0.45g 分1, SM : 0.75g~1.0g, EB : 体重45kg 以下0.75g, 45kg 以上0.75g~1.0g 各分2, PZA : 体重45kg 以下1.0g, 45kg 以上1.5g 各分2。

化学療法期間は培養陰性化後6カ月間で、終了後12カ月間観察する。

3. 諸検査:

X線は、治療開始前、治療終了時、終了後6カ月目と12カ月目に平面と断層撮影を行なう。菌は治療開始前3回と以後月2回。終了後12カ月目まで月1回とする。耐性検査は培養陽性の都度間接法で少なくともINH, RFP, EB, SM について行なうが、PZA は行なわない。

血清化学はGOT, GPT, 尿酸, カルシウムを治療前と治療中月1回行なう。

EB 使用例は治療前と治療中月1回視力検査を行なう。SM 使用例は、治療前と治療中月1回聴力検査を行なう。

4. 脱落規定:

イ. 入院時培養陰性と判明したもの。

ロ. 副作用の強いもの、肝障害についてはGOT, GPT 100単位以上を一応薬剤中止規準とする。尿酸値については15mcg/dl以上を一応中止基準とする。

ハ. 初回耐性, INH 1mcg/ml, RFP 50mcg/ml 完全耐性を耐性例として脱落とする。

対 象

1983年3月から1984年2月までの一年間に国立療養所31施設に入院した患者の本研究登録者は228名であった。Table 1 に示したように、脱落除外例は80例であり、臨床評価例は148例であった。PZA の副作用検討は217例

Table 1. Number of cases registered and excluded

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
1. 2EHRZ/EHR	67
2. 2SHRZ/EHR	63
3. 2SHRZ/SHR	18
Cases of long term chemotherapy	47
Total number of cases completed of the protocol	101
Total number of cases utilized	
for the analysis of adverse reactions	217

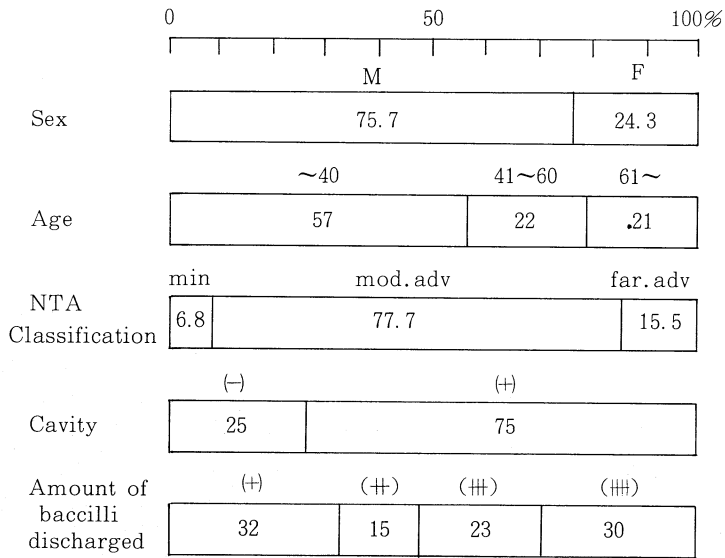


Fig. 1 Analysis of back ground factors

Table 2. Rate of sputum conversion by smear

groups		Mouth							
		0	1	2	3	4	5	6	7
Total	No of cases	124	124	124	124	124	124	124	124
	Negative	0	53	79	99	110	115	121	124
	Rate of conversion (%)	0	42.7	63.7	79.8	88.7	92.7	97.6	100
gr. 1	No of cases	58	58	58	58	58	58	58	58
	Negative	0	21	37	47	53	56	57	58
	Rate of conversion (%)	0	36.2	63.8	81.0	91.4	96.6	98.3	100
gr 2	No of coses assessed	51	51	51	51	51	51	51	
	Negative	0	27	35	42	46	48	51	
	Rate of conversion (%)	0	52.9	68.6	82.4	90.2	94.1	100	
gr. 3	No of cases assessed	15	15	15	15	15	15	15	15
	Negative	0	5	7	10	11	11	13	15
	Rate of conversion (%)	0	33.3	46.7	66.7	73.3	73.3	86.7	100

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101例 (68.2%) であり、治療延長例は47例 (31.8%) であった。148例の背景因子は Fig 1 に示した。

成績

I. 菌陰性化率

Table 2 に示したごとく、治療前塗抹陽性例124例の塗抹陰性化率は、2カ月63.7%、6カ月97.6%、7カ月100%であった。

培養陰性化率は、Table 3 のごとく2カ月79.7%、6

カ月100%であった。

しかし、148例の臨床評価例の regimen を詳細にみると、Table 1 に示したごとく、I 群 2EHRZ/EHR 67 例、II 群 2SHRZ/EHR 63 例と、投薬規定よりはずれた III 群 2SHRZ/SHR 18 例の 3 群に分けられる。この 3 群について各々菌陰性化率を検討した。塗抹陰性化率は Table 2 のごとく、2カ月で I 群63.8%、II 群68.6%、III 群46.7%であり、6カ月では I 群98.3%、II 群100%、III 群86.7%であり、7カ月で3群全て100%に達した。

培養陰性化率では、Table 3 のごとく2カ月では I 群 76.1%、II 群90.5%、III 群55.6%であったが、6カ月で

Table 3. Rate of sputum conversion by culture

groups		Mouth						
		0	1	2	3	4	5	6
Total	No of cases	148	148	148	148	148	148	148
	Negative	0	70	118	139	145	147	148
	Rate of conversion (%)	0	47.3	79.7	93.9	98.0	99.3	100
gr. 1	No of cases	67	67	67	67	67	67	67
	Negative	0	28	51	61	66	67	67
	Rate of conversion (%)	0	41.8	76.1	91.0	98.5	100	100
gr. 2	No of cases	63	63	63	63	63	63	63
	Negative	0	37	57	61	62	62	63
	Rate of conversion (%)	0	58.7	90.5	96.8	98.4	98.4	100
gr. 3	No of cases	18	18	18	18	18	18	18
	Negative	0	5	10	17	17	18	18
	Rate of conversion (%)	0	27.8	55.6	94.4	94.4	100	100

は3群全て100%の陰性化率を示した。この3群の背景因子は Fig 2 に示した。

II. 副作用

副作用は、217例について検討した。副作用、検査値異常の原因が PZA によるか、また PZA が極めて疑しい症例は53例 (24.4%) であり、その内訳は Table 4

に示した。肝障害24例中、GOT, GPT のいずれかが300以上の症例は4例にすぎなかった。また、PZA を原因とする投薬中止例は25例であった。尿酸値は測定症例の60%が高値 (>10mcg/d) を示した。

III. 治療期間と治療終了後の経過

個別化方式短期化療の規定どおりの化療終了症例は

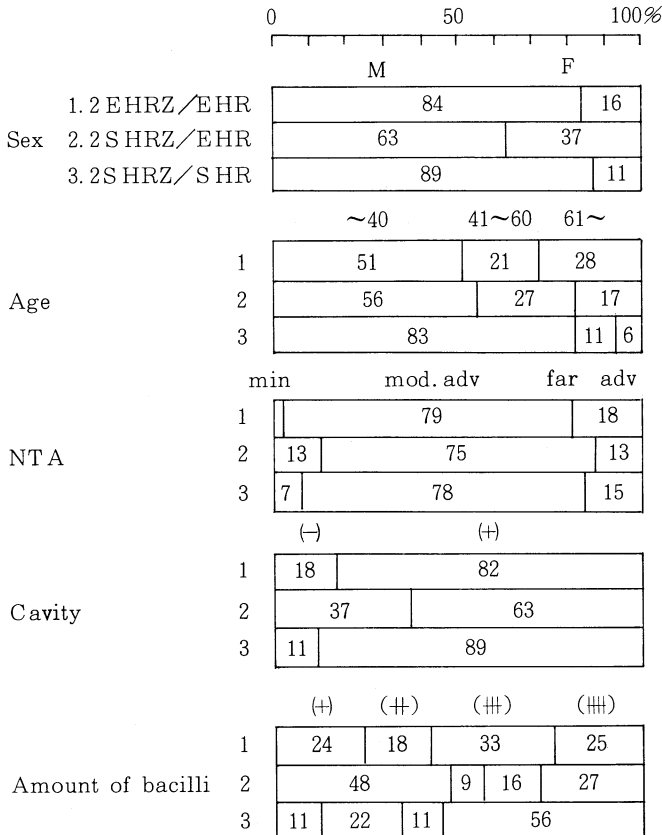


Fig. 2 Analysis of back ground factors of subgroups

Table 4. 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

101例であった。その中18例(17.8%)は全く経過を追えていなかった。残り83例の経過観察できた期間中はTable 5に示した。その中1年以上経過を追えた症例は47例(56.6%)にすぎなかった。長期観察例47例中、1例(男性, 69歳)に治療終了後5カ月で10コロニーの微量排菌を認めた。この患者は他院入院の上、化療を再開している。

治療延長例47例中、1例(男性, 45歳)が治療10カ月でレ線の悪化を伴う連続再排菌を示し化療の変更が行なわれている。更に1例(男性, 27歳)は治療11カ月に縦隔に腫瘍様新陰影が出現した。手術の結果、縦隔肋膜の結核性肉芽腫であった。これら経過不順の3症例は全てI群(2EHRZ/EHR)に属していた。

Table 5. Follow up period and bacteriologic relapse

No of cases	No of cases fixed by protocol	No of cases followed	Time of followed			Relapse
			~6M	7~12M	13M<	
Total 148	101 (68.2%)	83	9	27	47	(1) ^x
gr. 1 67	42 (62.7%)	37	6	11	20	(1) ^x
gr. 2 63	49 (77.8%)	38	1	13	24	0
gr. 3 18	10 (55.6%)	8	2	3	3	0

×: Single isolation of bacilli

考 案

国療化研が、本研究を含めて臨床試験として個別化方式短期化療をとり上げた研究は4回(1975年:19・20次A研究⁶⁷⁾, 1977:21次研究⁸⁾, 1979年:22次研究⁵⁾, 1983年:26次A研究)である。個別化方式の6カ月化療と12カ月化療を比較した21次研究を除いて、他の3研究の短期化療完遂の程度を、治療延長率で見ると、最初の19・20次A研究では216例中46例(21.3%), 22次研究では194例中119例(61.3%), 本研究では148例中47例(31.8%)の治療延長例がみられた。国療化研による短期化療の推進という意味では、この10年間に進歩は見られなかった結果である。

最近10年間の結核治療学の推移から見て、INH・RFPを主体とする regimen の短期化学療法の臨床医学的妥当性は十分に理解されている状況にある。にもかかわらず治療延長例が多い理由は、日本の社会が医療に対して完璧性を要求することが多く、若干 defensive medicine に流されていると推測される。このような短期化療研究の際、治療延長の理由に関する調査を主目的の1つに加えることも必要かも知れない。

本研究は、初期段階において2E(S)HRZ/EHR群と2E(S)HR/EHR群の比較試験として計画発表され、後

に初発患者の減少を考慮してPZAを含む方式のみに変更された経緯がある。そのためであろうか、regimenが3群に分かれた。この3群間の治療効果を2カ月培養陰性化率で見ると、II群(2SHRZ/EHR)が陰性化の速度がもっとも速く、次いでI群(2EHRZ/EHR)、III群(2SHRZ/SHR)がもっとも遅かった。この3群の背景因子を見ると入院時の大量排菌例がIII群に多く、次いでI群で、II群がもっとも少なく、2カ月培養陰性化率と逆の関係になっている。この点については、治療前排菌量の多い症例は、排菌陰性化が遅いとする19次・20次A研究⁶⁾の成績とよく一致している。

前述したように短期化療終了者に1名の再排菌例と、治療延長例中に治療中にもかかわらず1名の再排菌悪化例と再排菌を伴っていないが新病巣出現例があった。この3名の経過不良例は全てI群(2EHRZ/EHR)に属している。SMとEBの抗菌力の差を示唆する結果と考えられる。

本研究はPZAを初期強化の意味で加えた方式であるが、PZAを加えない対照群をもった比較試験ではないので、本研究のみではPZAの効果を評価できない。よって最近の国療化研の個別化方式短期化療の成績と並べてTable 6に示した。研究の時期が異なるので厳密には比較できないが、PZAを含んだ22次研究、26次研究と

Table 6 Comparison of trials of short course chemotherapy by CSUCTNS

USUCTNS Trials	Regimen	No of cases evaluated	Rate of culture conversion (%)		Follow up period	No of cases followed	Redischarge* of bacilli
			2 M	6 M			
19・20thA	3 SHR/S ₂ HR	151	75.5	100	36~42M	116	4 (3.4%)
21 st	3 SHR/S ₂ HR(6)	128	78.9	100	36 M	128	3 (2.3%)
22 nd	2 HRZ/HRE	61	80.3	98.3	12 M	23	1 (4.3%)
	6 HRZ/HRE	68	89.7	100		25	1 (4.0%)
	HRE	70	74.3	98.6		19	1 (5.3%)
26 th A	2E(S)HRZ/EHR	148	79.7	100	12 M	47	1 (2.1%)
	1)EHR Z/EHR	67	76.1	100		20	1 (5.0%)
	2)SHR Z/EHR	63	90.5	100		24	0
	3)SHRZ/SHR	18	55.6	100		3	0

*: Cases with Single isolation of bacilli were contained

PZA を含まない19・20次研究, 21次研究との間に, 培養陰性化率, 再排菌率の差は認められない。もし, Foxらが強調するような滅菌作用をPZAが持っているならば, 治療後の細菌学的悪化に有意差が出てくると考えられる。しかし, 治療終了後1年以上経過を追えた症例は, 本研究(26次)や22次研究においては短期治療終了者の半数以下にすぎない。現在の日本の人口の流動性の増加から考えて, 長期追跡例を増加させることは極めて困難であろう。

細菌学的悪化に関するPZAの評価は, 今しばらくの時間が必要であろう。

最後に, 本研究におけるPZAの副作用については, 発現率24.4%と22次研究より低率である。肝障害や血清尿酸値上昇は各々11%, 60%と22次研究と同じである。関節痛は本研究の方が低いが, 発熱, 発疹のようなアレルギーは本研究の方が多い。PZA使用が初期2カ月のみであるので, 従来の国内報告に比べて全般的に副作用発現は低かった^{9)-11), 5)}。

結 語

2E(S)HRZ/EHR方式の個別化方式短期治療試験が行なわれた。登録患者228例中, 80例が脱落除外例であり, 148例で臨床評価を行なった。

1) 本研究と, 国療化研で行なわれた短期治療研究(19・20次A, 21次, 22次研究)の4研究間には, PZA使用の有無にかかわらず菌陰性率, 再排菌率両者ともに差は認められなかった。

2) 本研究の臨床評価例148例は, I・2EHRZ/EHR群, II・2SHRZ/EHR群, III・2SHRZ/SHR群の3群に分けられるが, 2カ月培養陰性率はII群が最も高く, 次いでI群, III群であった。この陰性化率の差は, 初期排菌量と逆の関係にあった。しかし, I群67例中に経過

不良の症例が3症例認められた。

3) 本研究における短期療法完遂率は, 臨床評価例の68.2% (101例)であり, その中1年以上追跡できた症例は46.5% (47例)にすぎなかった。再排菌は1例に認められた。

4) PZAに起因する副作用は, 24.4%に認められた。

付 記

本研究の集計解析, 成文化は石橋凡雄(国療大牟田病院)が行ない, その大要は, 第60, 61回日本結核病学会総会で報告した。

下記国療31の共同研究施設の方々に感謝します。

札幌南(佐藤俊二), 青森(町田和幸), 秋田(小林義典), 晴嵐荘(渡辺定友), 東栃木(代田伯光), 宇都宮(菊地慶行), 松戸(豊岡信一), 東京(小林保子), 村山(北島淑子), 南横浜(松井 紀), 新潟(高沢直之), 石川(粟井正則), 天竜(和田龍蔵), 中部(鬼頭克己), 明星(森田ゆり子), 南京都(池田宣昭), 宇多野(小原幸信), 近畿中央(小西池稜一), 刀根山(山崎正保), 青野原(稲岡玉枝), 南岡山(原 正夫), 広島(佐々木ヨリ子), 畑賀(小泊直美), 西香川(橋本治久), 愛媛(大塚 濟), 東佐賀(小江俊行), 大牟田(石橋凡雄), 川棚(小川政史), 再春荘(多賀泰雄), 熊本南(弘 雅正), 宮崎東(諸富康行)

()内は担当医名

文 献

- 1) 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.
- 2) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis.

- Am Rev Respir Dis, 111 : 325, 1975.
- 3) Fox, W : The current status of short-course chemotherapy. Bull IUAT, 53 : 268, 1978.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 第19次・20次A国療化研 : 肺結核の短期化学療法の評価 (第2報), 結核, 58 : 347, 1983.
 - 8) 第21次国療化研 : 肺結核初回治療における菌陰性化後6カ月と12カ月化学療法の対照試験, 結核, 59 : 81, 1984.
 - 9) 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.
 - 10) 馬場治賢他 : RFPを含む3方式による肺結核6カ月治療の対照試験 (第1報), 結核, 53 : 287, 1978.
 - 11) 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.