

## 第 62 回総会シンポジウム

## II. 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与

座長 青 柳 昭 雄 (国立療養所東埼玉病院)

受付 昭和 62 年 9 月 21 日

62nd Annual Meeting Symposium

II. ADMINISTRATION OF ANTITUBERCULOUS DRUGS  
TO CASES WITH BASIC DISEASES

Chairman : Teruo AOYAGI

Symposists ;

1. Chemotherapy of tuberculosis in patients with impaired renal function : Yoshimaru USUDA, Shinrakuen Hospital, Niigata city, Japan.
2. Clinical studies of INH, RFP therapy on tuberculous patients with liver diseases : Masayasu YAMASAKI, National Hospital Toneyama.
3. Clinical studies on side effects of antituberculous drugs in patients with or without basic diseases, especially drug allergy : Akio ONAKA, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University.
4. Disturbance of eighth cranial nerve by streptomycin : Kazuo MURAI, Department of Otorhinolaryngology, Iwata Medical University.
5. Drugs for tuberculosis in the pregnant woman : Tsutomu YAGINUMA, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo at Mejirodai.

(Received for publication September 21, 1967)

It is necessary to consider the administration method and dose of antituberculous drugs when these drugs were given to cases with basic diseases.

In these points of view, the Committee of Chemotherapy of the Japanese Society of Tuberculosis already published the statement about administration of antituberculous drugs to cases with renal or liver diseases.

However this was tentative material for discussion and there were room for further study.

In this symposium, the administration method of antituberculous drugs to cases with renal disease, liver disease, drug allergy, hearing disturbance and pregnant or nursing woman were discussed.

Dr. Usuda established the administration method and dose of antituberculous drugs to cases with renal diseases by the grade of the disturbance and reported that usual administration method and dose was possible for RFP, the dose of 0.2-0.3g each 2-3 days would be given for INH, 0.25-0.5g each 2-3 days for EB, 0.3-0.5g each 5-7 days for SM to end stage cases involving dialysis and additive administration after dialysis was

principally unnecessary.

Dr. Yamasaki reported that the frequency of discontinuance of INH and/or RFP by hepatic dysfunction was 3.9% for cases with normal pretreatment liver function, 14% for cases with low grade dysfunction (GOT or GPT 71-150) and 12.5% for intermediate dysfunction (GOT or GPT 151-300).

However the causes of discontinuance of drugs were not due to aggravation of liver function and due to unchanged function in about half cases. Readministration of these drugs was possible in 5 out of 8 cases with normal pretreatment function, 10 out of 15 cases with low grade disturbance and 2 out of 4 cases with intermediate disturbance in which liver function were improved after the discontinuation.

Although the number of relapse and treatment failure case was slightly higher in cases with liver disease, it is necessary to consider that the number of drinkers who were not cooperative to treatment was also higher in the cases with liver disease.

From these results, he concluded that the administration of usual dose of INH, RFP to cases with liver disease was possible in Japan.

Dr. Onaka reported that the appearance rate of side effects by antituberculous drugs was 41.5% and the highest was 11.6% for liver dysfunction in which INH and/or RFP was stopped in about half cases. 31 out of 35 cases who these drugs were readministered, were able to continue these drugs—caused after improvement of liver function. The rate of drug fever was 3.2% and the desensitisation was carried out to 16 cases and succeeded in 12 cases.

The appearance rate of side effects between cases with or without basic diseases was examined and it was noticed contrary to our expectation that the rate of the former cases was lower than that of the latter cases.

Dr. Murai explained the history of ototoxicity by SM and emphasized the importance of diathesis, showing the family of hearing loss from his clinical experience, and reported that 10 out of 50 cases who had otological examination, complained tinnitus, vertigo and/or ear occlusion feeling and the subjective symptom by SM were more related to the method of administration than the dose.

Dr. Yaginuma reported that the incidence of pregnancy complicated with tuberculosis was one in 5360 term pregnancy from 1980 to 1986 in departments of obstetrics and gynecology of university and college in Japan and 78 tuberculosis specialists experienced 83 pregnats with tuberculosis during the same period. From the opinions of these doctors and literatures, he concluded that RFP was relatively contraindicated during the first trimester of pregnancy and SM should be avoided throught pregnancy if possible because of fetal ototoxicity and high incidence of hearing impairment in offspring of treated mother.

- 
1. 腎障害並びに人工透析  
薄田芳丸 (信楽園病院内科)
  2. 障害肝を持つ肺結核患者の化学療法  
山崎正保 (国立療養所刀根山病院)
  3. 過敏症  
尾仲章男 (慶応義塾大学内科)
  4. 第8脳神経障害  
村井和夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)
  5. 妊娠・産褥における抗結核薬  
柳沼 恣 (東京大学医学部附属病院分院産婦人科)

基盤に臓器障害を有する患者に抗結核薬を投与する際は薬剤による臓器障害や該薬剤の体内動態の変化などより投与量、投与方法を変更する機会が多い。また原疾患の治療に使用されている薬剤との間の相互作用にも注意することが必要となる。

これらの観点から日本結核学会治療委員会は「肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」を既に発表した。しかしながらこの見解は一応の叩き台であり、なお検討する余地が残されていた。

本シンポジウムでは肝、腎、薬剤過敏症、聴力障害を有する際、並びに妊娠、授乳時の抗結核薬の投与方法について報告された。

薄田氏は腎機能障害の程度を、1)人工透析を含むクレアチンクリアランス(Ccr)10(ml/min)以下、末期、2)10<Ccr<30、高度低下、3)30<Ccr<50、中等度低下、4)50<Ccr<80、軽度低下、5)80<、正常、に分け、特に末期腎不全患者を中心に抗結核薬の投与方法を自己の経験例より設定した。

RFPは腎不全末期例でも投与量、投与方法に変更の要なく、INHは2~3日に0.2~0.3g、EBは2~3日に0.25~0.5g、SMは5~7日に0.3~0.5gとした。

EB、SM、KMは血清クレアチニンより計算する場合は年齢と体重を加味した計算式によること、人工透析時の薬剤の追加投与は特殊な場合を除いて不要であることなどを報告した。

山崎氏はINH、RFPを中心とする化療を行った症例を治療開始時の肝障害の程度により正常、軽度上昇(GOT、GPT 71~150)、中等度上昇(151~300)に分け、薬剤中止例はそれぞれ3.9%、14.0%、12.5%であるが、半数以上は肝機能の改善の徴がないため増悪例ではない。増悪例では肝機能改善後それぞれ8例中5例、15例中10例、4例中2例は通常量で再開可能であった。

治療開始時排菌陽性例について再排菌、治療失敗の率は、肝障害例はそれぞれ8.2%、4.6%、対照群では6.7%、1.1%で肝障害群にやや高率であるが、この群に飲酒家が多いことを考慮に入れる必要がある。日本においてはINH、RFPの常用量では障害肝を有する症例に対しても十分に治療を全うすることが可能であると報告した。

尾仲氏は初回、再治療別に抗結核薬の副作用発現頻度を調査して41.5%に何らかの副作用を認め、最も高率

なものは肝機能障害の11.6%であった。肝機能悪化例の約半数は薬剤を中止したが、肝機能改善後35例中31例は再開、継続投与可能であった。発熱を来したものは3.2%で、減感作を行ったものは16例(27.6%)で成功例は12例で、そのうち、RFPは7例中4例が成功した。

基礎疾患を有するものは564例(31.4%)で、これら症例の副作用発現頻度は予想に反して基礎疾患を有さない症例に比して低率であった。

またテオフィリンの血中濃度はRFP併用により低下する傾向が見られたなどを報告した。

村井氏はSMの聴器毒性についての歴史を解説し、SM難聴の家系を示して遺伝性に難聴になりやすい素質の重要性を強調した。またSM投与前後の聴力検査を行った50例からSM難聴は見られなかったが、10例に耳鳴り、耳閉塞感、めまいなどの自覚症を認め、投与方法が週2日では見られず、週3日例で、9例中2例、連日投与で17例中7例で、SMによる自覚症は投与量よりも投与方法に問題があると報告した。

柳沼氏は、大学病院産婦人科において、最近7年間における結核合併妊娠例は5360分娩に1例と低率であること、結核専門医78名が同期間中に83例の妊娠結核を経験しており、医師1人が1年間に当たる妊婦結核は0.09でこれも10年間に1回と低率である。

これら医師の妊婦結核の初回治療として選択する抗結核薬のうち頻度の高いものとしてはINH・RFP、INH・RFP・EB、INH・EBの組合せであった。

文献的には抗結核薬を受けた妊娠よりの奇形児の出産は正常妊婦と有意差はないが、RFPでは高率である。SMによる難聴児の発現率は高く、妊娠初期では禁忌、妊娠後半でも総投与量は20gを超えるべきでないと報告した。

結論として本シンポジウムにて腎障害時の抗結核薬の投与方法がより詳細に明らかにされ、肝障害を有する症例でもINH、RFPにより肝機能を増悪させる率は高くなく、これら症例に対してもINH、RFPを投与する努力をするべきであること、大数例で基礎疾患を有するものの抗結核薬の副作用発現率は有さないものに比して高率ではないこと、SMによる聴器毒性は素因が重要で、自覚症状発現率は投与方法に関連のあること、現在妊婦結核は低率であること、妊娠時にはRFPの投与をさけること、可能な限りSMは使用しないことなどが示された。

## 1. 腎障害並びに人工透析

信楽園病院内科 薄田 芳丸

抗結核薬の投与を必要とする結核患者総数は減少しているが、基礎疾患を有する患者の割合は増加しているようである。基礎疾患を有する患者では、腎機能低下を伴い、抗結核薬の投与法を変更する必要がある場合がある。また、末期腎不全で人工透析療法を受けている患者での結核症の発生率は高く<sup>1)~6)</sup>、これらの患者に抗結核薬の通常量を投与すると高率に副作用が発生する。しかし、副作用の発現を恐れて減量しすぎると効果が得られない。今回、腎機能に応じた抗結核薬の安全で有効な投与法を検討したので報告する。

## 方 法

投与法の決定：抗結核薬の体内動態に基づいて、腎機能別に大略の投与量を設定した。これらの投与量で実際に治療してみて、その効果と副作用を検討し、必要な修正を行った。

体内動態：発表された成績<sup>7)~10)</sup>と私たちが調べた成績を利用した。私たちの症例では、抗結核薬投与後の腎機能別血中濃度推移を調べた。血中濃度は *Mycobacterium parafortuitum* を検定菌として測定した<sup>11)</sup>。

腎機能の程度：クレアチニン・クリアランス (Ccr, ml/min) で、① 10以下の末期腎不全、② 10~30の高

度低下、③ 30~50の中等度低下、④ 50~80の軽度低下、⑤ 80以上の正常に分けた。

治療効果と副作用の検討：今回はすべての腎機能別について検討することはできなかったが、通常量を投与すれば高率に副作用が発生する危険のある末期腎不全患者を中心に検討し<sup>12)</sup>、投与法を修正した。

## 成 績

Rifampicin (RFP) は腎外処理が主体であり、血中濃度推移は正常腎機能者と末期腎不全者で大差がない。Ccr 68~15の6例で0.45gを連日投与したが、副作用は起こらなかった。末期腎不全で人工透析療法をうけている患者50例以上にも、通常量の0.45gを連日投与したが、副作用が起こりやすいことはなく、有効であった。

Isoniazid (INH) は主として腎外で処理され、正常腎機能者と末期腎不全者で、血中濃度推移は大差がない(図1)。この成績から、末期腎不全で人工透析療法をうけている患者に、通常量の0.3~0.4gを連日投与しても大丈夫とも考えられたが、実際に投与してみると、末梢神経障害や難治性の発疹の出現する例が多かった。通常量の1/2~1/3量を連日投与した例や、通常量を週3回投与した例では、1年間投与しても副作用の発現は

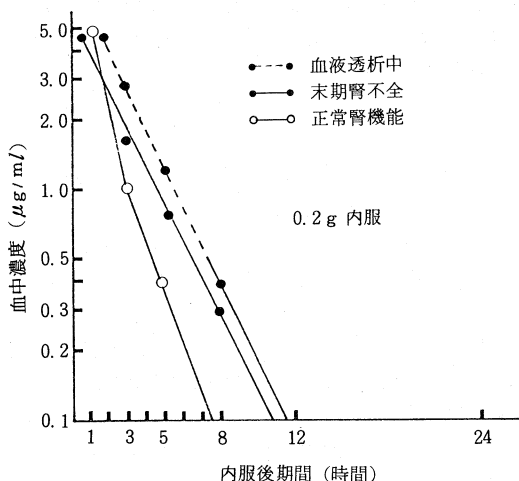


図1 I N Hの血中濃度推移

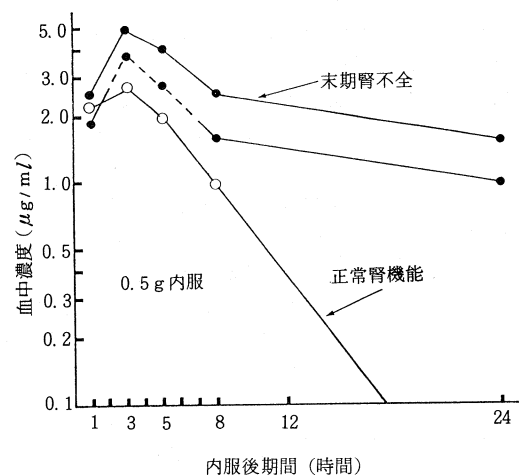


図2 E Bの血中濃度推移

- 正常腎機能者 (Ccr 80ml/min以上) に 0.2g 内服後の血中濃度推移
- 末期腎不全者 (Ccr 10ml/min以下) に 0.2g 内服後の血中濃度推移
- 血液透析中

- 正常腎機能者 (Ccr 80ml/min以上) に 0.5g 内服後の血中濃度推移
- 末期腎不全者 (Ccr 10ml/min以下) に 0.5g 内服後の血中濃度推移
- 血液透析中

殆どなかった。Ccr 68~35の4例で0.3~0.4gを連日投与したが副作用はなかった。Ccr 16の患者に0.3gを週3回投与した例でも副作用は出現しなかった。

Ethambutol (EB) は主として腎から排泄されるので、腎機能の程度により血中濃度推移が異なる(図2)。正常腎機能者で0.5g内服後の血中濃度は、3時間後に3 $\mu$ g/ml近くに達するが、8時間後は1 $\mu$ g/mlに低下し、24時間以内に0.1 $\mu$ g/ml以下になった。末期腎不全者に同量の0.5gを投与した場合の血中濃度は、3時間後が5 $\mu$ g/ml位、8時間後は約3 $\mu$ g/ml残存し、24時間後も1 $\mu$ g/ml以上であった。血液透析をおこなった場合、血中濃度は少し低下したが、24時間後も1 $\mu$ g/ml位残存していた。血中濃度半減期は正常腎機能者で約3時間、末期腎不全者で約20時間であった。末期腎不全で透析療法をうけている患者に0.25gを連日投与

しても副作用は起こらなかったが、0.5g以上を連日投与した場合は高率に視力障害を来した。0.5gを週3回投与した場合は副作用が殆ど起こらなかった。

Streptomycin (SM) は腎排泄性であり、腎機能の程度により血中濃度推移が著しく異なる(図3)。正常腎機能者に1g筋注後の血中濃度は、1時間後に40 $\mu$ g/ml位、4時間後は10~20 $\mu$ g/ml、8時間後には5 $\mu$ g/ml以下となり、12時間後は1 $\mu$ g/ml位に低下した。末期腎不全者に1/2量の0.5gを筋注した場合は、1時間後に30 $\mu$ g/ml位、その後の低下はゆっくりで、24時間後も20 $\mu$ g/mlと高い濃度が持続していた。血液透析中は血中濃度低下が速くなったが、透析前20 $\mu$ g/mlだったのが透析後10 $\mu$ g/ml位に低下した程度であった。血中濃度半減期は正常腎機能で約3時間、末期腎不全者で約50時間、血液透析中は5時間位であった。末期腎不全で週3回の血液透析療法をうけている患者では、0.5g筋注後7日目でも1 $\mu$ g/mlの血中濃度が持続していた。末期腎不全で透析療法をうけている患者に、SM 0.5gを週3回投与した場合、1カ月以内にめまいが出現した。0.5gを週2回投与した例では1~6カ月でめまいが出現した。体重の軽い人の方が短期間にめまいが出現したようであった。0.5gを週1回のみ筋注した例では6カ月以上投与しても副作用の出現がなかった。

Kanamycin (KM) もSMと同じように腎排泄性であり、血中濃度推移もSMとだいたい同じである(図3)。末期腎不全の透析患者に、1gを週4回筋注したところ、2週間で高度難聴を来した。1gを週2回投与した例では3週間で耳鳴、めまいが出現した。0.5gを週2回筋注した例では5週間で聴力低下を来した。0.5gを5~7日間隔で投与した例では副作用を経験しなかった。

77歳、糖尿病の女性が粟粒結核を発症、尿素窒素(BUN, mg/dl) 25, クレアチニン(S-Cr, mg/dl) 0.9, GOT (IU/l) 67, GPT (IU/l) 48, アルカリ・フォスファターゼ(ALP, IU/l) 559であり、RFP 0.45gを連日、INH 0.3gを連日、EB 0.75gを連日、

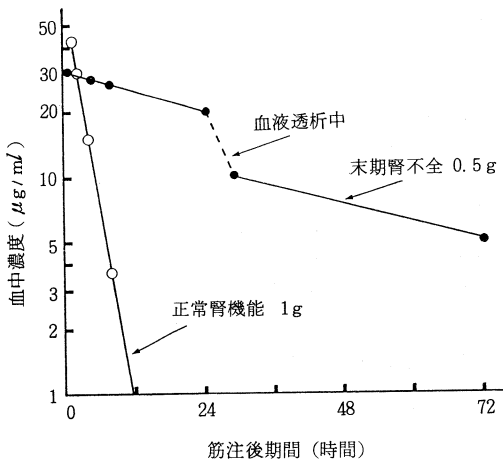


図3 SM、KMの血中濃度推移

- 正常腎機能者(Ccr80ml/min以上)に1g筋注後の血中濃度推移
- 末期腎不全者(Ccr10ml/min以下)に0.5g筋注後の血中濃度推移
- 血液透析中

表 腎機能に応じた抗結核薬の投与法 1回投与量(g)/投与間隔(日)

	腎機能 正 常	軽度低下	中等度低下	高度低下	末期腎不全
	Ccr* ~ 80	~ 50	~ 30	~ 10	~
RFP	0.45/1	0.45/1	0.45/1	0.45/1	0.45/1
INH	0.3/1	0.3/1	0.3/1~2	0.3/2	0.2~0.3/2~3
EB	0.75/1	0.5~0.75/1	0.5/1~2	0.5/2	0.25~0.5/2~3
SM	0.75~1.0/1	0.5~0.75/1~2	0.5/2~3	0.3~0.5/3~5	0.3~0.5/5~7
KM	0.75~1.0/1	0.5~0.75/1~2	0.5/2~3	0.3~0.5/3~5	0.3~0.5/5~7

\* Ccr, クレアチニン・クリアランス ml/min

SM 0.7 g を8日間連日0.7 g を週2回投与したところ、3カ月後にBUN 36, S-Cr 1.5と上昇, Ccrを測定したら14.8と低下していた。直ちにSMを中止したが、その2カ月後BUN 50, S-Cr 3.0, Ccr 9.7と腎機能は更に低下した。GOT 34, GPT 34, ALP 186と軽快し、胸部X線写真上も肺所見は改善したが、寝たきりの状態となった。

59歳、肝硬変と慢性腎炎の男性が両足関節結核を発症した。BUN 48, S-Cr 2.6, Ccr 17.6, ICG残存率(15分) 39.7%と肝、腎障害あり, INH 0.4 g を週1回, RFP 0.45 g を週3回, SM 0.5 g を週1回と減量して投与したところ、十分な治療効果が得られなかった。INH 0.3 g を週4回, RFP 0.45 g を週4回, SM 0.5 g を週2回に増量したところ軽快した。

以上の成績より、腎機能に応じて、表のような投与をすれば、安全で有効と考える。

### 考 案

RFPは腎機能低下の程度に関係なく通常量を連日使用できるし、稀に起こる急性腎不全<sup>13)14)</sup>を除けば腎毒性も少ないし、抗菌力も強いので、腎障害時には第一に選択すべき薬剤であろう。

INHの使用に関しては、人工透析療法をうけているCcr 10以下の末期腎不全患者でも、正常腎機能者と同じ使用量をすすめている報告<sup>6)9)</sup>もあるが、減量をすすめている<sup>8)</sup>ものもある。私たちの経験では、末期腎不全患者で通常量を連日投与すると、末梢神経障害などの発生率が高く<sup>12)</sup>、減量すると発生率が低下したことより、腎機能低下に応じて投与量を減らすことが必要と考えた。腎機能低下者にINHの通常量を連日投与すると副作用の発生率が高くなるのは、代謝物が蓄積することが関係するのかもしれない。正常腎機能者にINHを投与すると、尿中へ未変化体で0~25%、代謝物として50~90%が排泄されるといわれている<sup>10)</sup>。腎機能が低下すると、この代謝物が蓄積すると考えられるが、*Mycobacterium parafortuitum*に対する抗菌力は弱いので、本菌を使って測定したINHの血中濃度推移は正常腎機能者と大差がなかったのだろう。

EBの腎毒性は強くないようであるが、BUN 36, S-Cr 1.5, Ccr 14.8の77歳女性では本剤0.75 gを2カ月間、連日投与したらBUN 50, S-Cr 3.0, Ccr 9.7と悪化したことは注意すべきである。EB投与中に腎機能低下が増悪すると視力障害を起こす危険が大きくなる。

SM, KMは以前に発表された方法<sup>7)</sup>に基づいて投与すると、数週~1カ月位で副作用の発生が高率になる。抗菌剤の投与は数週以内のことが多く、この範囲内では安全であるが、結核症に対する投与期間は長期間になるので副作用が起こりやすい。私たちの成績は、末期腎不

全者に0.5 gを週1回投与する方法が、安全かつ有効であることを示している。

抗結核薬を減量する方法としては、有効濃度の得られにくい少量を連日投与するよりも、有効濃度の得られる量を間隔を拡げて投与する方法が有利と考えて投与方法を決定した。末期腎不全で結核を発症した人たちの中には、栄養状態が悪く、体重が40 kg未満のこともあり、投与量を更に減量しないと副作用が発現しやすいので、表のように1回量を、EBでは0.5 g未満, SM, KMでも0.5 g未満とした。

腎排泄の多いEB, SM, KMは表のようにCcrによって投与方法を決めるのが安全である。体重の軽い高齢者では、S-Crが1.0でも腎機能が高度低下である場合があるので、Ccrを測定しないで、S-Crより計算する場合は、単にS-Crのみから算出する方法ではなく、年齢と体重を加味した計算式<sup>15)16)</sup>によらなければならない。

現在広く行われている人工透析療法は、血液透析(HD)と持続腹膜透析(CAPD)である。HDは透析効率はやいが短時間であり(5時間/回×3回/週)、CAPDは持続して透析を行うのが効率はよくない。いずれも、平均するとCcr 10の腎機能程度と考えられる。従って、人工透析により除外される薬剤は大量ではなく、また、抗結核薬は有効濃度を常に維持する必要は必ずしもないことより、人工透析時の薬剤の追加投与は、特殊な場合を除いて不要であろう。HDは間欠的に行われるので、薬剤の投与時点は検討に値することであり、私たちの経験ではHDの前、後、翌日(前日)のいずれに投与しても大差がなかった。ただし、SMやKMのように筋注する場合は、HDの前後は出血の危険があるので、HDの翌日(前日)に投与する方が安全である。

### 結 論

抗結核薬の体内動態に基づいて、腎機能別に大略の投与量を設定し、実際に治療してみた。治療効果と副作用を検討し、必要な修正を行い、腎機能に応じた抗結核薬の投与方法を決定した(表)。

### 文 献

- 1) Pradhan, R. P. et al.: Tuberculosis in dialyzed patients, JAMA, 229: 798, 1974.
- 2) 藤野忠彦: 人工透析と結核症, 第1編, 人工透析療法に発症した粟粒結核症, 結核, 51: 381, 1976.
- 3) 上村 旭, 薄田芳丸他: 血液透析患者の結核症, 腎と透析, 3: 737, 1977.
- 4) 草場亮輔他: 慢性透析患者における結核症の検討, 結核, 54: 309, 1979.
- 5) Lundin, A. P. et al.: Tuberculosis in patients

- undergoing maintenance hemodialysis, Am J Med, 67 : 597, 1979.
- 6) Andrew, O. T. et al. : Tuberculosis in patients with end-stage renal disease, Am J Med, 68 : 59, 1980.
- 7) Kunin, C. M. : A guide to use of antibiotics in patients with renal disease, Ann Intern Med, 67 : 151, 1967.
- 8) Reidenberg, M. M. : Renal Function and Drug Action, W. B. Saunders, Philadelphia, 1971.
- 9) Bennett, W. M. et al. : A guide to drug therapy in renal failure, JAMA, 230 : 1544, 1974.
- 10) Anderson, R. J. et al. : Fate of drug in renal failure, Brenner, B. M. and Rector, F. C. (ed.) The Kidney, W. B. Saunders, Philadelphia, p.1911, 1976.
- 11) 金沢 裕他 : *Mycobacterium parafortuitum* を検定菌とする Isoniazid, Ethambutol の濃度測定法, 結核, 42 : 517, 1967.
- 12) Usuda, Y. and Sekine, O. : Chemotherapy of tuberculosis in patients on dialysis, Siegenthaler, W. and Luethy, R. (ed.) Current Chemotherapy, Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy, American Society for Microbiology, Washington, D. C., p.241, 1978.
- 13) Nessi, R. et al. : Acute renal failure after rifampicin : a case report and survey of the literature, Nephron, 16 : 148, 1976.
- 14) 宮地純樹他 : リファンピシンによる重篤な溶血性貧血と急性腎不全の1例, 結核, 57 : 263, 1982.
- 15) Cockcroft, D. W. et al. : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, Nephron, 16 : 31, 1976.
- 16) 杉野信博 : 腎機能とその障害, 日本医師会雑誌, 97 : 399, 1987.

## 2. 障害肝を持つ肺結核患者の化学療法

国立療養所刀根山病院 山崎正保

### はじめに

先に日本結核病学会治療委員会は、肝・腎障害時の抗結核剤の使用法についての見解を発表した<sup>1)</sup>。一般には軽度の肝機能障害時の抗結核剤(特にINH・RFP)は肝への影響は少なく、治療を完了することができるが、重篤な肝障害時にはINH・RFPの代謝が障害され、それらの血中濃度が上昇し、かつ半減期が低下する<sup>3)~5)</sup>ために副作用も高率に出現するので、薬剤の減量が望ましいとされている<sup>1)2)</sup>。しかしRFPはともかく、INHにおいては半減期の低下はないとされながら、INHの代謝物の肝毒性については古くから知られたところである<sup>6)~8)</sup>。またINH・RFPの併用においてはINHの肝障害作用にRFPが何らかの影響を持つことが報告されている<sup>9)10)</sup>。

一方、実際に多くの臨床例の検討から、Overrath<sup>11)</sup>は障害肝例においても使用は可能であるとし、また昨年の本学会において志知ら<sup>12)</sup>も同様の成績を報告している。

とはいえ、現在なお障害肝例に対する化療の問題については案外にその報告も少ない。

さて、INH・RFPの肝機能に対する影響については、既に私どももS-GOT、S-GPTの正常値閾内の肺結核

患者2000余例に及ぶ症例から、6~7%に一過性に、あるいは中止しながらも、正常値復帰後の再投与に成功している事実を報告し、INH・RFPの肝障害は薬物アレルギーの機序に基づくものではなく、むしろ直接的な一過性の作用であろうと推論してきた<sup>13)</sup>。そこで今回は本シンポジウムを機会に、全く臨床的な立場から、retrospectivに、I. 長期の抗結核剤の継続治療が肝に及ぼす影響を与えたか、II. 肝疾患、肝機能障害例の肝に対して、INH・RFPが及ぼす影響を及ぼし、かつ菌(-)性化に及ぼす影響を与えるかについて、現在の常用量(INH 0.4, RFP 0.45)毎日投与方法において調査を行った。

### 対象と成績

I. 長期間の抗結核剤の使用が肝に及ぼす影響について

a) 剖検例における肝の病理組織学的な見地から、1. 化療剤のなかった時代、2. 一次薬単剤投与時代、3. 一次薬3剤投与時代、4. 現3剤投与時代について比較検討した。b) 10年以上の長期化療を継続してきた症例の肝機能の推移を最近5カ年間に死亡した50症例と、現在なお生存中の113例について検討した。

a) 剖検例の肝組織については表1に示すように、最

表1 化療の推移別にみた肺結核屍の病理解剖所見

	S. 21. 9~27. 9	S. 24. 9~30. 11	S. 31. 1~42. 6	S. 45. 1~60. 9
	化療なし	化療1剤	化療旧3剤	化療現3剤
症 例 数	64 (100%)	39 (100%)	42 (100%)	21 (100%)
肺 粟 粒 結 核	7 (10.9%)	4 (10.3%)	0 0	0 0
腸 結 核	54 (84.4%)	27 (69.2%)	2 (4.8%)	0 0
肝 結 核	20 (31.3%)	13 (33.3%)	0 0	0 0
肝 脂 肪 変 性	38 (59.3%)	16 (41.0%)	16 (38.1%)	5 (23.8%)
脾 結 核	24 (37.5%)	18 (46.2%)	1 (2.4%)	0 0

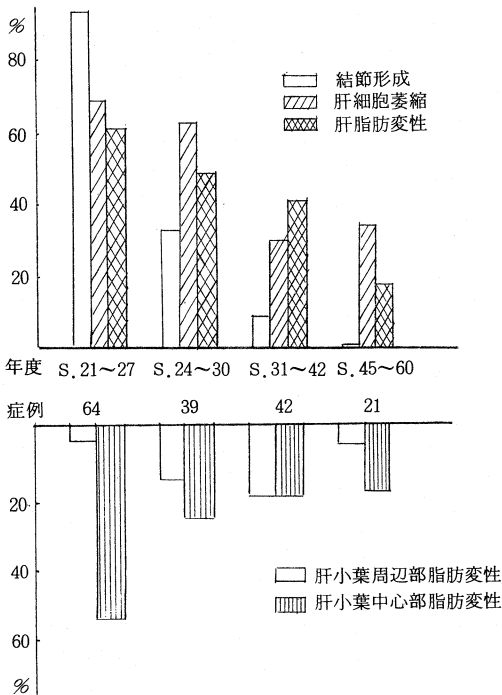


図 結核屍における肝の病理組織学的所見

近のINH・RFPを中心とした3剤併用時代においては肝の結核病変はみられず、図からは肝萎縮、肝の脂肪変性についても、先の3時代のそれに比して、頻度は低く、肝小葉中心部の脂肪変性が僅かにみられる程度で、これも呼吸不全、心不全あるいは栄養障害の長期化からくる変化によるものと考えられる。

b) S-GOT, S-GPT 40単位までを正常値閾として、70単位までを軽値、150単位までを中等度、151単位以上を高度障害として、10年以上の長期化療を行った症例について、治療開始前と死亡前あるいは調査時点での肝機能の推移を比較した。表2(左)より死亡例(50例)につ

いて、軽度、中等度の障害肝を持つ患者の化療による肝機能の増悪例は、正常値閾内の対照例に比べて必ずしも多いとはいえ、有意の差は認められなかった。しかもこれらの死亡例の殆どの症例は、呼吸不全、心不全によるものであった。

さて、現時点での生存者(113例)を表2(右)についてみると、軽度、中等度の障害肝を持つ症例の肝機能の増悪例は認めなかった。

II. INH・RFPを中心とする化学療法が障害肝を持った症例の肝機能に対して、また菌(-)性化の効果に対する影響について

本調査では障害肝特に肝機能異常の程度を明確にするために、S-GOT, S-GPT値を71単位以上を示すものを障害とし、71~150単位を軽度(个)、151~300単位を中等度(介)、301単位以上を高度障害(介)とした。もちろんγ-GTP, AL-P, ChE, Albなどを参考にして判断する方法をとった。なおINH・RFP治療の中止・中断例を除いては1カ年間同治療を継続し、その後も1カ年間の経過を追跡し得た症例を対象とした。

更に治療前の菌の耐性がINH 1γ不完全、RFP 50γ不完全耐性以上を示す症例及び非定型抗酸菌症例、また治療前から排菌(-)性の症例は、すべて効果判定即ち再排菌、菌(-)性化失敗例の検討から除外した。

表3から調査症例343例のうち、障害肝例は軽度障害群107例、中等度障害群32例の合計139例で、INH・RFP治療後一過性の肝機能増悪例は3例(2.15%)に過ぎず、むしろ対照のn値閾群204例中22例(10.7%)に比べて少ないといえる。しかしこれらの症例は、いずれもINH・RFP治療継続中に正常値に復元している。一方、中止例は軽度障害群107例中15例(14.0%)で、うち増悪のために中止した症例は6例(5.6%)、不変で改善をみないために中止した症例9例(8.4%)であった。この9例のうちには肝硬変による腹水貯留のために中断した1例、食道静脈瘤からの出血のため中断した1例がふくまれている。なお、これら15例の中止例のうち、INH・RFPの再投与を行った10例はいずれも治



表2 10年以上治療継続例における肝機能異常の推移

死亡例 50例				生存例 113例						
入院時	死亡数	数 %	肝疾患	入院時	調査現時	数 %	飲酒の有無			
							(+) 42	(-) 71		
正常値閾例 (37)	正 常	16	CH 1	正常値閾例 (90)	正 常	76	24	CH 4 CC 1	52	
	軽度増悪	16	CH 1 FH 1*		軽度増悪	14 (15.5%)	4	CH 2	10	CH 1
	中等度増悪	5	FH 1*							
軽度障害例 (10)	改 善	2	CK 1	軽度障害例 (20)	改 善	11	4	CH 2	7	CH 4
	不 変	2	CC 1		不 変	9	7	CH 2 AH 1	2	CH 1
	軽度増悪	5	CH 1*							
	中等度増悪	1	CH 1 CC 1		増 悪	0	0	0	0	0
中等度以上障害例 (3)	改 善	1		中等度以上障害例 (3)	改 善	3	3	CH 1 AH 1	0	
	不 変	2	CC 1 CH 1		不 変	0	0	0	0	0
	増 悪	0			増 悪	0	0	0	0	0

AH: 急性肝炎 (既往) CH: 慢性肝炎 CC: 肝硬変 CK: 肝癌 FH: 脂肪肝 \* 剖検例

表3 初回H・R治療例の肝機能異常の推移 (343例)

調査症例 (343例)				飲 酒 別							
				飲 酒 (+) (179例)				飲 酒 (-) (164例)			
入院時	一過性増悪の症例	中止した症例	R再投与	入院時	一過性増悪の症例	中止した症例	R再投与	入院時	一過性増悪の症例	中止した症例	R再投与
n 値閾内例 (204)	↑16 ↑6 22 (10.7%)	n-n 1° n-↑2° n-↑2° n-↑3° 8 (3.9%)	5	n 値閾内例 (82)	↑6 ↑1 7 (8.5%)	n-↑1° n-↑1° 2 (2.4%)	1	n 値閾内例 (122)	↑10 ↑5 15 (12.2%)	n-n 1° n-↑1° n-↑1° n-↑3° 6 (4.9%)	4
軽度障害例 (107)	↑2 ↑1 3 (2.8%)	↑-↑9°° ↑-↑6°° 15 (14.0%)	10	軽度障害例 (74)	↑1 ↑1 2 (2.7%)	↑-↑5°° ↑-↑4°° 9 (12.1%)	7	軽度障害例 (33)	↑1 1 (3.0%)	↑-↑4°° ↑-↑2°° 6 (18.1%)	3
中等度以上障害例 (32)	0 (0)	↑-↑2°° ↑-↑2°° 4 (12.5%)	2	中等度以上障害例 (23)	0 (0)	0 (0)	0	中等度以上障害例 (9)	0	↑-↑2°° ↑-↑2°° 4 (44.4%)	2

° 中止後そのまま中断 \* 吐血のため中止, 中断 \* 腹水のため中止, 中断 飲酒(+): 日本酒に換算1日3合以上

療を完了している。中等度以上の障害群 32 例からは 4 例 (12.5%) の中止例を認め、このうち 2 例は肝機能

障害が高度となった増悪例 1 例と、もともと高度障害例のために中止中断している。他の 2 例は再投与を行い、

表4 初回H・R治療例の排菌(+)例の肝疾患別にみた経過(287例)

入院時	入院後		飲酒(+)(149)		飲酒(-)138	
	一過性増悪した症例	中止した症例	一過性増悪	中止	一過性増悪	中止
n値閾内例(131例)	↑11 ↑5 (12.2%)	n-↑2 3 n-↑1°(2.3%)	↑2	0	↑9 ↑5	n-↑2 n-↑1°
肝機能障害例(53例)	↑2 ↑2 (3.7%)	↑-↑2° 2 (3.7%)	↑1	0	↑1	↑-↑2
既往肝疾患別	急性肝炎(11例)	↑1 2 ↑1 (18.1%)	↑-↑1° 1 (9.1%)	↑1 ↑1	0	↑-↑1°
	慢性肝炎(70例)	↑2 3 ↑1 (4.2%)	n-↑2° ↑-↑1° n-↑1 n-↑2 7 ↑-↑1 (10.0%)	↑1 ↑1	n-↑1° n-↑1 ↑-↑1°	↑1 n-↑1 n-↑2
	肝硬変(22例)	0 0	n-↑1° ↑-↑5° 9 ↑-↑3°(40.9%)	0	↑-↑4° ↑-↑2	n-↑1 ↑-↑1° ↑-↑1
計 287例	23 (8.0%)	22 (7.6%)	7 (4.6%)	10 (6.7%)	16 (11.5%)	12 (8.7%)

・中止後そのまま中断    ・吐血のため中止, 中断

表5 初回H・R治療例における肝障害別, 飲酒別にみた再排菌, 陰性化失敗例

	n値閾内例	一過性増悪をみた例		中止・中断した例		合計	
		再排菌例	(-)性化失敗例	再排菌例	(-)性化失敗例	再排菌例	(-)性化失敗例
肝障害別	n値閾内例(178)	9 (5.0%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)	0	12 (6.7%)	2 (1.1%)
	肝障害例(109)	5 (4.6%)	3 (2.2%)	4 (3.7%)	2 (1.8%)	9 (8.2%)	5 (4.6%)
飲酒別	飲酒(+)(149)	9 (6.0%)	5 (3.3%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	12 (8.0%)	6 (4.0%)
	飲酒(-)(138)	5 (3.6%)	0	4 (2.9%)	1 (0.7%)	9 (6.5%)	1 (0.7%)

いずれも治療を完了している。一方, n値閾内群204例中の中止例は8例(3.9%)で, 2例の中断例を除いて, いずれも再投与に成功している。即ち中止例については障害肝を持つ症例ではINH・RFP治療の中止率は高いが, これらは必ずしも肝機能の増悪によるものではなく, 半数以上は改善の徴を認めないために, 主治医が中止したものである。なお表3(右)は飲酒の有無による差異

を検討したもので, 飲酒(-)群では飲酒(+群)に比べて, 肝機能増悪例も, またその場合の程度もやや高いような成績を得た。

次に治療開始前の検査で, 排菌培養(+)性の287例について, 肝障害別, 肝疾患別に, 飲酒の有無別に, INH・RFP投与の肝への影響を表4にみると, まず飲酒(+群)及び飲酒(-)群について中止例は両者に著変なく, 前者

表6 肝疾患別にみた再排菌及陰性化失敗例

	再排菌例	(-)性化失敗例
n 値 閾 内 例 (178)	12 (6.7%)	2 (1.1%)
急性肝炎 (11)	0	0
慢性肝炎 (70)	8 (11.4%)	1 (1.4%)
肝硬変 (22)	3 (13.6%)	2 (9.1%)

で149例中10例(6.7%)、後者138例中12例(8.7%)で、中断例は前者4例(2.7%)、後者5例(3.6%)であった。しかし、これを肝疾患別即ち治療前あるいは治療中に確診された急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変別にみると、中止例は肝炎11例中1例(9.1%)、慢性肝炎70例中7例(10.0%)、肝硬変22例中9例(40.9%)で、これらは対照群184例中5例(2.7%)に比較すると、いずれも高い。ただし、中止後再投与を行った例は慢性肝炎7例中5例、肝硬変例9例中5例に、また対照群5例中3例に認められ、いずれも再投与に成功している。表5によって、再排菌及び菌(-)性化失敗例をみると、障害肝109例のうち再排菌9例(8.2%)、(-)性化失敗5例(4.6%)に対し、対照群178例からは再排菌12例(6.7%)、(-)性化失敗2例(1.1%)で、障害肝例において、菌(-)性化失敗率は高い。特に菌(-)性化失敗例7例のうち6例が飲酒(+)例であった。表6は肝疾患別に、再排菌、菌(-)性化失敗例をみたもので、肝硬変22例中再排菌3例(13.6%)、菌(-)性化失敗2例(9.1%)、慢性肝炎70例中再排菌8例(11.4%)、菌(-)性化失敗1例(1.4%)に対して、対照群178例のうち再排菌12例(6.7%)、菌(-)性化失敗2例(1.1%)で、肝硬変例において特に排菌(-)性化失敗例が多い。このことは、特に慢性肝炎、肝硬変例に対しては、INH・RFP投与による肝障害の悪化への危惧が医師側から中止、中断に導くもので、また一方、飲酒家の多くは化療の服用が不規則不摂生になりがちであることが再排菌を招き、かつ菌(-)性化失敗例をつくることになると考えられる。数例の実例を提示する(省略)。

#### おわりに

以上の成績からみると、長期にわたる抗結核化学療法剤の継続治療が肝に及ぼす影響は案外に少なく、また障害肝を持つ患者に対しても、INH・RFPの治療はたとい一過性の増悪を認めた場合であっても、S-GOT、S-GPT 100~150単位を超すまでは慎重な観察のもとに治療を継続すべきであって、安易に中止、中断するこ

とは戒むべきことである。これが菌(-)性化失敗を防止しうる最大の因子である。やむなく中止した場合でも、できるだけ早く再投与を行う必要がある。従って日本におけるINH・RFPの常用量では障害肝に対しても十分に治療を全うすることが可能であると考えられる。

最後に、多くの症例を御提供頂きました国療広島病院望月先生、国療近畿中央病院小西池先生、国療南京都病院池田先生に深謝し、また多大の御援助を賜りました国療広島病院鎌田先生、国療東京病院中川先生に厚くお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：肝・腎障害時の抗結核薬の使用についての見解，結核，61：53，1986。
- 2) 島尾忠男：抗結核薬，日本医事新報，3194：45，昭60。
- 3) McCornell, J. B. et al. : Use of Liver Function tests as Predictors of RFP Metabolism in Cirrhose, Quart Journal of Med, 197 : 77, 1981.
- 4) Curci, G. et al. : Studies on Blood Serum Level of RFP in Patients with Normal and Impaired Liver Function, Chemotherapy, 19 : 197, 1973.
- 5) Acocella, G. et al. : Kinetics of RFP and INH administered alone and in combination to normal Subjects and Patients with liver-Disease, Gut, 13 : 47, 1972.
- 6) Timbrell, J. A. : The Role of Metabolism in the Hepatotoxicity of Isoniazid and Iproniazid, Drug Metabolism Review, 10 : 125, 1979.
- 7) Meddrey, W. C. et al. : Isoniazid Hepatitis, Ann Intern Med, 79 : 1, 1973.
- 8) Girling, D. J. : The hepatic Toxicity of Antituberculosis Regimens containing INH, RFP and PZA, Tubercle, 59 : 13, 1978.
- 9) Satinder, L., Singhal, S. N. et al. : Effect of RFP and INH on Liver Function, Brit Med J, 15 : 148, 1972.
- 10) 亀田和彦他：INH・RFP併用治療中にみられた急性肝障害の1例，結核，55：247，1980。
- 11) Overrath, H. : Chemotherapie der Lungen Tuberculose bei Leberschadens, Prax Pneumol, 27 : 181, 1973.
- 12) 志知 泉他：肝機能異常を有する肺結核患者に対する治療の研究，結核，61：205，1986。
- 13) 山崎正保：結核治療におけるINH・RFP治療と肝機能障害について，綜合臨床，34：1385，1985。

## 3. 過 敏 症

慶応義塾大学内科 尾 仲 章 男

抗結核薬の副作用発現頻度と、一部その経過について調査を行うとともに基礎疾患の有無別に検討を行った。

対象患者は、慶応義塾大学病院結核病棟に昭和47年より昭和61年までの15年間の入院患者と、国立療養所東埼玉病院に昭和54年より昭和60年の6年間に入院、並びに現在入院中の結核患者で、患者総数1,797名、平均年齢49.2歳、基礎疾患有りは564名、総投与薬剤数は5,997剤、1人当たり平均投与薬剤数は3.3剤、副作用出現数は746例であった(表1)。

## 成 績

副作用として認められるもの746例の内訳は表2に示した。なお肝障害はGOT, GPTがその施設、その検査当時の正常上限を超えるものを、また好酸球増多は好酸球数15%以上を異常値とした。最も頻度の高いものは肝機能障害で、次いで好酸球増多、胃腸障害、発疹、発熱、めまい平衡機能障害、聴力低下、耳鳴耳閉感、高尿酸血症、視力低下・視野異常、末梢神経炎であった。

肝機能障害は209例(11.6%)に認められた。経過は、中止したものの100例(47.8%)、継続投与したものの104例(49.8%)、不明5(2.4%)であった。中止した100例は1例を除いて、すべて改善し、起因薬剤を再開した35例のうち31例は継続可能であった。GOT, GPTが200以上を示した症例は24例で、薬剤中止によりいずれも改善した(表3)。

好酸球が15%以上を示したものは95例(5.3%)で、経過としては中止9例、継続投与75例で、中止により全例、継続投与でも90%は改善している。好酸球増多の中には、発疹出現例も3例認められた(表4)。

表1 対象症例数並びに投与薬剤数

1) 対 象 数	総数	1,797
	{ 男	1,259
	{ 女	528
2) 平均年齢	49.2歳	
3) 総投与薬剤数	5,997	
4) 投 与 薬 剤		
SM	1,194	PZA 50
INH	1,754	CS 78
RFP	1,521	TH 69
EB	927	EVM 43
PAS	212	CPM 9

発疹は60例(3.3%)に認められた。経過では中止したものが殆どで、再開したものが半数25例あり再出現中止が10例、発熱出現のため中止2例、継続投与可能13例あり。注意しながら再投与を行えば、約4分の1が再投与可能と考えられた。

発熱を来した症例は58例(3.2%)で、減感作が16例に行われ、12例(75%)が成功している(表5)。

めまい平衡機能障害は、50例(2.8%)にみられ、SM 47, KM 3例で、投与量は平均 SM 29g, KM 56gであった。経過では中止50例、中止後軽快13例、不変5例であり、改善傾向示すものが26%認められた。

聴力低下は48例(2.7%)に認められ、SM 40例、KM 8例。投与量は SM 平均 39g, KM 34gで、経過としては、中止41例、中止後軽快5例、不変35例と殆どが改善しないものであった。

耳鳴耳閉感は38例(2.1%)に認められ、SM 35例、KM 2例、EVM 1例。投与量は SM 平均 29g, KM 12g, EVM 4g。経過では、中止37例中軽快したものの10例あったが、他は症状不変で改善しないものであった。

次に基礎疾患について検討してみると(表6)、基礎疾患を有するものは564例(31.4%)で、糖尿病(6.5%)、高血圧、心疾患が最も多く、悪性腫瘍、膠原病、

表2 副作用の種類別発現頻度

副 作 用	例 数	%	( )
肝 機 能 障 害	209	11.6	(100)
好 酸 球 増 多	95	5.3	(9)
胃 腸 障 害	77	4.3	
発 疹	60	3.3	(52)
発 熱	58	3.2	(56)
平 衡 機 能 障 害	50	2.8	(50)
聴 力 低 下	48	2.7	(41)
耳 鳴 ・ 耳 閉 感	38	2.1	(37)
高 尿 酸 血 症	20	1.1	
視 力 低 下 ・ 視 野 異 常	20	1.1	
頭 痛	11	0.6	
末 梢 神 經 炎	10	0.6	
精 神 症 状	8	0.4	
白 血 球 減 少	7	0.4	
そ の 他	54	3.0	
計	746	41.5	

( )は中止例

表3 肝機能障害 (209例 11.6%)

1) 経過

```

    graph LR
      A[中止 100] --> B[改善 99]
      A --> C[不変 1]
      B --> D[再開 + 35]
      B --> E[再開 - 64]
      D --> F[継続可能 - 31 ※ 1]
      D --> G[悪化のため中止 - 4]
      H[継続投与 104] --> I[改善 91]
      H --> J[不変 5]
      H --> K[少量に減量して改善 2]
      H --> L[悪化のため中止 6]
      M[不明 5]
  
```

※1 普通量投与 25  
 少量より増量 3  
 やや悪化するも継続 3

2) 起因推定薬剤

INH	27	HRE	36
RFP	48	HR	27
PAS	5	HE	6
PZA	2	SHR	31
TH	11	その他	16

3) 薬剤投与開始より発現などの期間  
 1~72週 (平均8.8週)

4) GOT値 1.9~2.961 平均 123 ± 243  
 GPT値 1.4~8.47 平均 120 ± 128

表4 好酸球增多症 95例 (5.3%)

1) 経過

```

    graph LR
      A[中止 9] --> B[改善 9]
      B --> C[再開 3 - 継続可能 3]
      B --> D[再開 6]
      E[継続 75] --> F[改善 67]
      E --> G[不変 7]
      E --> H[増悪中止 1 (喘息様症状)]
      I[不明 11]
  
```

2) 起因 薬剤  
 RFP 7, SM 6, KM 1, SHR 43, SHRE 10, HRE 8,  
 その他 20

3) 治療開始より発現までの期間  
 1~60週, 平均13週

4) 好酸菌数  
 15~51% (平均23.1%)

表5 発熱 58例 (3.2%)

1) 経過

```

    graph LR
      A[中止 57] --> B[再開 +18]
      A --> C[減感作 9]
      A --> D[再開 -29]
      A --> E[減量不変中止 1]
      A --> F[不明 1]
      B --> G[発熱再出現 17]
      B --> H[発疹のため中止 1]
      G --> I[減感作 7]
      G --> J[中止のまま 10]
      I --> K[成功 4]
      I --> L[不成功 3]
    
```

2) 減感作

施行例	成功例	発熱起因薬剤
SM 2	2 (100%)	16 (1.3%)
PAS 6	5 (83.3%)	20 (9.4%)
RFP 7	4 (57.1%)	19 (1.25%)
INH 1	1 (100%)	2 (0.11%)
EB		1 (0.1%)
CS		1 (1.3%)

3) 治療開始より発現までの期間  
RFP・PASは平均13.1日  
SM 1~35g

表6 基礎疾患の内訳 564名/1797名 (全体)

	国療東埼玉	慶応大学	全体
脳血管障害	28	10	38
高血圧・心疾患	45	47	92
糖尿病	69	48	117
アレルギー疾患 (気管支喘息)	19	11	30
悪性腫瘍	23	53	76
膠原病及び 自己免疫疾患	8	25	33
腎疾患	3	22	25
肝疾患	20	19	39
その他	26	88	114
合計	241	323	564

自己免疫疾患、腎疾患では慶応に多い傾向にあった。  
基礎疾患の有無別の副作用の発現頻度は、有り 35.8%、無し 43.9%で有意に無し群に高率であった (P = 0.001-0.01) (表7)。この基礎疾患無しの症例で副作用出現率が高い原因としては、

- (1) 1人当たりの投薬数が基礎疾患無しの方が有りに比べてやや多い。
- (2) 再治療例数をみると東埼玉では72例に対し204例と基礎疾患無し群の方が多く、投薬期間を

長くさせ副作用出現率を高めている可能性が考えられる。実際基礎疾患無しでの再治療では初回に比べ、CSの全投薬の占める割合が5倍多く、PAS, PZA, THでは2~4倍多く占めており、これらの薬剤の投与が副作用出現率を高めていると考えられた。

- (3) 慶応では悪性腫瘍、膠原病が多く、このことから薬剤投与が慎重に行われていると推測された。
- (4) 各施設において悪性疾患、膠原病、腎疾患では1人当たりの投与薬剤が2.17剤、2.58剤、2.5剤と

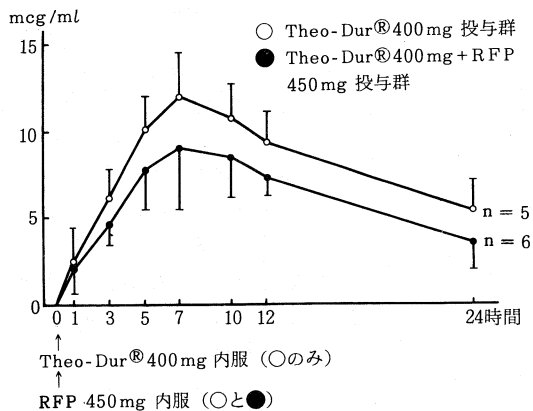
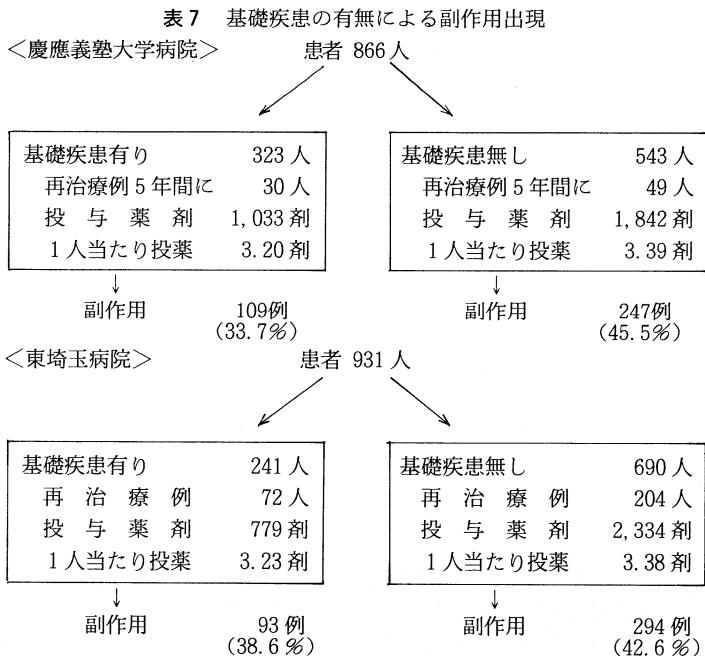


図 Theo-Dur®400mg単回投与における Theophylline 血中濃度と RFP 投与における薬物相互作用



投与薬剤が少なく、それが副作用を少なくしている可能性が考えられた。

気管支拡張剤の一つであるキサンチン誘導体テオフィリンの投与は気管支喘息治療の第1選択薬剤として投与される薬剤であるが、テオフィリンは血中濃度が10~20 mcg/mlないと治療効果を示さないとわれ、維持量を定める上で、他の薬剤との相互作用も無視できない。そこでRFPとテオフィリンの相互作用について検討してみた。対象は当院入院中の患者11名で肺結核症9名、肺化膿症2例。1群はRFP内服しない患者にテオドール

(R) 400 mg 投与し 0, 3, 5, 7, 10, 12, 24時間後に採血を行い、テオフィリン血中濃度測定。もう1群は、早朝にRFP 450 mg 投与1時間後にテオドール (R) 400 mg 投与し、RFPについては0, 2, 4, 6, 8, 11, 24時間後に、テオフィリンは先と同様に採血施行。図はRFP投与群(黒丸)とRFP非投与群(白丸)のテオフィリン血中濃度を示したものであるが、RFP投与群の方が低い傾向にあった。なおRFP血中濃度は投与2時間後が最大で平均9.4 mcg/mlであった。

#### 4. 第8 脳神経障害

岩手医科大学耳鼻咽喉科 村井和夫

これまでに抗結核薬剤として数多くの薬剤が使用され、現在もなお多くのものが使用されているが、その中から特に広く使われている streptomycin について以下に記した3項目を中心にして若干の知見を加えて報告する。

第1は streptomycin による副作用、特に難聴に関する現在までの歴史的な経過について。第2は現在 streptomycin を使用している症例を対象として行った streptomycin 投与前後の聴力検査成績及びその時にみられた自覚症について。第3は現在までに私どもが経験した streptomycin による前庭機能高度障害例につい

での3項目である。

##### 1. streptomycin 難聴の歴史

薬剤中毒性難聴の歴史は表1のごとく大きく四つの時代に分けて考えることができる。第1は古典的中毒の時代、第2は streptomycin の時代、第3は aminogluco-side、第4は利尿剤と aminogluco-side の時代である。

古典的中毒の時代における薬剤としては、ヘノボジ油、ネマトール、アルコール、キニーネなど多くのものが難聴を起こし得るものとされていたが、最近ではそれらの

表1 薬剤と聴覚障害の歴史

1940	古典的中毒の時代
1945	ストマイの時代
1950	
1955	
1960	アミノグリコシドの時代
1965	
1970	利尿剤とアミノグリコシドの時代
1975	

多くのものは既に薬剤として使用されなくなり、現在ではアスピリンによる難聴が時々問題になる程度である。アスピリンを始めとするこれらの古典的薬剤性難聴の発症が投与量即ち血中濃度と密接な関係にあることは多くの報告で一致しており、1924年 Niemyer はこのような薬剤中毒の発生原因として次の四つの要因をあげている。即ち、

- (1) 過量投与
- (2) 全身抵抗減弱
- (3) 排泄機能低下
- (4) 特異体質

である。

これらの四つの要因は、薬剤性中毒性難聴に関する Niemyer の原則として長く定着していた。しかし、この Niemyer の原則と異なった現れ方をしたのが、streptomycin にみられる難聴である。即ち、streptomycin の副作用として現れた難聴には、単なる中毒とは考えられない複雑な要素が含まれていることが示唆された。

Streptomycin は1944年 Wacksmann により発見され抗結核薬として使用されたが、その翌年には Hinshaw, Feldman らによって第8脳神経領域に激しい副作用のあることが指摘された。これらの副作用はいずれも大量の streptomycin を長期にわたって投与されていた結核患者にみられたものであり、34例の患者のうち3例に前庭機能障害、1例に難聴が認められたというものである。しかし、この例にみられた難聴は一過性のものであり、streptomycin の投与を中止することによってその症状は自然に回復している。このときに用いられた streptomycin は硫酸 streptomycin であるが、この時点で内耳におよぼす副作用は主として次の四つ

点に要約されている。即ち、

- (1) 前庭機能の障害が主であり難聴は少ない
  - (2) 難聴は大量投与の時に発生する
  - (3) 難聴は streptomycin の投与を中止すると回復することがある
  - (4) 聴力障害は低音性のことも少なくない
- などであった。

この streptomycin の副作用は、ときに非常に強く、また高頻度に出現したために、これらの副作用を軽減する目的で1948年 dihydro streptomycin (以下 DHSM と記す) が開発された。DHSM はオリジナルの streptomycin 即ち硫酸 streptomycin (以下 SM と記す) と比較して特に抗菌力に差が見られず、しかも耳毒性特に前庭機能障害が明らかに低率であったために、その後はオリジナルの SM にかわってこの DHSM が広く普及した。しかし、DHSM の普及後2~3年経過した時点で、確かに前庭機能障害の発生率は低下したが、逆に聴覚に対して激しい副作用を引き起こすことが報告され始めた。

この DHSM の副作用として現れた難聴の特徴は、

- (1) 副作用の発現には大きな個人差があり、ある場合には1~2gの極めて少量の投与によっても発生する。
- (2) 聴覚障害が発生した後に DHSM の使用を中止しても、いったん発症した難聴の回復は決してみられない。
- (3) のみならず DHSM の投与を中止しても難聴の進行する例がみられる。

(4) ときに DHSM の投与中には全く副作用がみられなかったにもかかわらず、投与中止後に難聴が発現しかつ進行する場合があることであった。

DHSM の投与により前庭機能の障害は明らかに減少したが、逆に聴覚系に対しては非常に激しい副作用を持つものであることが見出された。そのために第8脳神経領域の激しい副作用を軽減する目的で、1953年頃から、SM と DHSM とを半量ずつ混合したいわゆる複合 streptomycin の製造が始められた。

一方、SM の開発当初にみられた1日量3~7g、しかも連日投与という使用方法はあらためられ、1日量1~2g、しかも隔日あるいは週2回という投与方法が一般的となり副作用は減少する傾向にあった。しかし DHSM によって発生する聴覚障害はその頻度は少ないが、投与量に関係なく極めて少量でも発生するという特徴を有しているために、複合 SM という形にしても DHSM の量を半減しただけではその副作用を軽減させるには至らなかった。複合 SM はその意味で前庭、聴覚系の双方に副作用を現し得るもので、むしろ不適当な薬剤と考えなければならなくなった。

図1は、私どもが経験した SM 難聴症例の家系図とそのオーゾグラムを示したものである。家系図中に矢



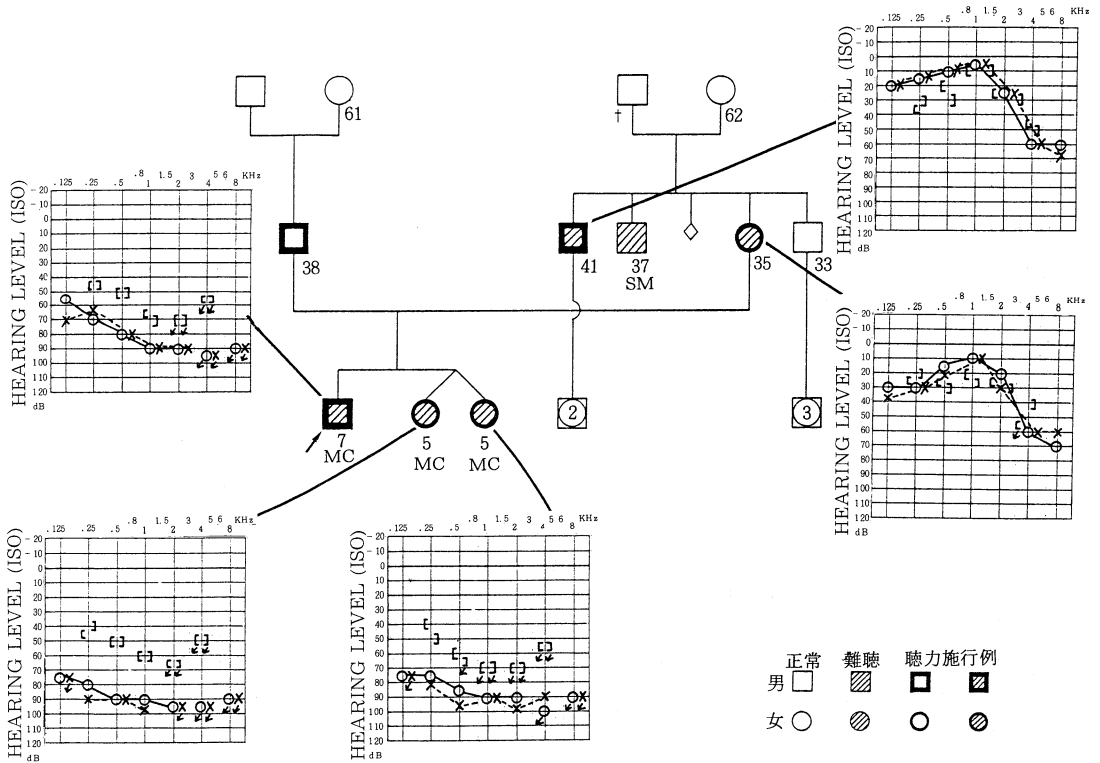


図1 ストマイ難聴の一家系

印を付した7歳の男子が発端者である。この症例は乳児期より高熱をしばしばくり返し、2歳7カ月の時にマイシリン（DHSMとペニシリンとの等量混合製剤）の注射を受け、その後から難聴が著明となったとの訴えで当科を受診した。聴力検査の結果、両側の高度感音難聴がみられた。また一卵性双生児である2人の妹もマイシリンの注射を受けた後から難聴を訴えており、聴力検査を行ったところ、発端者である兄のオーゾグラムと非常に良く似た両側高度感音難聴を認めた。

更に両親の聴力検査を行ってみると、父は聴力正常であったが、母親は特にSM注射の既往がなかったにもかかわらず、両側高音障害漸傾型を示す感音難聴を認めた。また母の兄のうちの1人はSMの投与後に難聴を訴えており、他の兄は母と同様に特にSM注射の既往はなかったが、母とほぼ同様の難聴がみられた。

このように家族性に発生するSM難聴の多くの例はSM注射を受けずに難聴になった例を含んでいるが、その後このような家系が数多くみられるようになった。この事実はDHSMによる難聴の発生に大きな個人差がみられることから、DHSMが内耳における何らかの遺伝的素質に作用し難聴を引き起こすものであるということが考

えられ、もともと遺伝性に難聴になりやすい素質の人がいて、その人にDHSMが投与された場合にその素質が顕現して難聴になるものであることが推測される。

このような状況から1958年、GlorigはSM難聴の予防にはDHSMを使用しないということ以外にはないと結論し、複合SMも含めてDHSMの使用を中止し、全面的にオリジナルのSM——硫酸streptomycin——にきりかえるべきであると述べ、1970年アメリカFDAはDHSMの製造中止を勧告した。

一方、我が国においても1971年からこれにならって、DHSMの製造を中止しオリジナルのSMのみが製造販売されている。この理由はDHSMは少量でも難聴を起こし得るものであり、しかも、いったん起こった難聴は進行することはあっても回復することはないが、SMによる前庭機能の障害は投与量を少なくすることによってその発生率を減少させることができ、また発生してもSMの投与を中止することによってその症状を回復せしめる可能性があり、回復しないまでも代償することができるという点にあった。しかし、これでSM難聴あるいはSMによる副作用の問題点がすべて解決されたのではない。SMは必ずしも絶対安全な薬剤ではなく、激

しい聴器障害発生の可能性を内蔵しているという点で、なお残された問題点は少ない。SMが現在でも使用されている状況において、過去のSM難聴の諸問題を正しく認識することは、耳科医のみならずすべての医療関係者にとって必要なことであろう。

II. SM投与前後の聴力検査成績及び自覚症について

現在使用されているSMの副作用は前庭機能障害が主体であり難聴は少ないとされているが、前庭機能は両側迷路が同時に障害されるため、明瞭な臨床症状を現さないままに迷路機能が廃絶に至ることも少なくない。従って、その使用については慎重であるべきことはいうまでもないことである。

今回、SMを現在使用し治療を行っている症例を対象として、SM投与前後の聴力検査を行ったのでその成績について、またそのときにみられたSM投与による自覚症について検討した。

対象は50例、100耳で、症例の最少年齢は21歳、最高年齢は84歳で平均年齢は58.7歳であった。また、SMの投与量は最少4g、最高226gで平均48.7gである。

SMの投与方法を表2に示した。1回0.75g~1.0g、週2回の投与方法が最も多くを占めた。投与方法3の症例のうち2例は後に週2回投与に変更され、また同様に投与方法4の症例のうち12症例は週2回投与に変更されている。図2はSM投与前後の聴力変化を純音オーディオグラムの2,000 Hz, 4,000 Hz, 8,000 Hzの高音域平均聴力レベルで示したものである。聴力変化は、0 dBを中心として下方に向かうにしたがってSM投与後の聴力が悪化したことを示し、逆に上方に向かうにしたがって改善の方向に変化したことを示している。オーディオグラムの測定誤差は長期間観察の場合、高音域3周波数の平均値で±10 dB程度とされているので、2耳のみ15 dB

表2 SM投与方法

	投与方法	例数
1	1.0g × 1/W	2
2	0.75~1.0g × 2/W	22
3	1.0g × 3/W	9
4	1.0g × 7/W	17

SM投与量 \ 聴力変化	~10g	~20	~30	~40	~50	~75	~100	~200	200~	計
-15~ dB						●				1
~-15	●					●●				3
~-10		●	●●		●	●●				6
~-5	●●●●● ●●●●● ●	●●●●● ●	●●●●● ●	●●●●● ●	●●●●● ●●●●●	●●●●● ●●●●●	●●●●● ●●●●●	●●●●● ●●		35
0	●	●	●●●●● ●	●●●		●●●	●●●		●	13
~5	●●	●●	●●●●● ●●●●● ●	●●●●● ●●	●●	●●●●● ●●●●● ●●●●●	●●●	●	●	31
~10	●			●●	●	●●	●	●		8
~15			●			●				2
15~				●						1

(高音域 50例, 100耳)

図2 SM投与前後の聴力変化

表3 ストマイ投与後にみられた自覚症とストマイ投与方法、投与量について

No	自覚症	投与方法	1回投与量	自覚症発現までの量	経過	備考	
1	耳鳴	連日	1g	2g	不明		
2		連日	1	投与後	減量で改善		
3		週3回	1	60	不明		
4		週3回	1	82	減量で改善		
5	耳閉感	連日	0.75	15	〃		
6		連日	0.75	17	〃		
7		めまい感	連日	1	5…耳閉 20…めまい	〃	
8			連日	1	23…めまい 30…両耳閉	中止で改善	
9			連日	1	22	〃	
10			週1回	1	投与後	〃	腎機能低下

以上の変化を示している例が見られるが、この分布状況からSMによる聴力変化は基本的にはないと考えられた。

表3はSM投与後にみられた自覚症とSM投与方法、自覚症発現までの投与量及びその経過について示したものである。50例中10例にSMによると考えられる自覚症を認めた。最も多くみられたものは耳鳴で、耳閉塞感と合併して訴えた症例を含めて5例にみられた。そのほか耳閉塞感、めまいの症状を訴えた症例を認めたが、難聴を訴える例は認められなかった。めまいを訴えた例はいずれも歩行時のふらふら感であった。

耳鳴を訴えた5例についてその投与方法をみると、3例が連日SM投与、2例は週3回の投与例であり、耳鳴発現までの投与量をみると、連日1g投与の2例は2g、投与直後からと少量で発症しており、また連日0.75g投与の例は15gで、週3回投与の2例は60g、82gと大量投与後に耳鳴を訴えていた。

耳閉塞感、めまい感を訴えていた例も、同様に連日投与例では、自覚症は5~30gと比較的少量で発現しており、週1回の投与例でめまいを訴えたNo.10の症例は腎機能が低下している症例であった。これらの10症例のうち、経過が不明であった2症例を除き全例がSMの減量あるいは投与を中止することにより症状は改善した。

表4に、これら50症例について、SM投与方法と自覚症の発現との関係について示した。週1回のSM投与例は2症例だけであったが、そのうち腎機能が低下していた症例にめまいをみとめた。また週2回投与例には自覚症はみられず、週3回投与例で9例中2例、連日投与例では17例中7例41.2%と高率に自覚症の発現を認めた。この表からSM投与による自覚症の発現をみる

表4 SM投与方法と自覚症状の発現

投与方法	例数	副作用	備考
1. 週1回	2	1 (50.0%)	腎機能低下
2. 週2回	22	0	
3. 週3回	9	2 (22.2%)	
4. 連日	17	7 (41.2%)	
計	50	10	

と、投与量よりもむしろ投与方法に問題があり、連日投与を行った場合にはその発現率が高いと考えられた。また症例は1例と少なく明確とはいえないが、腎機能低下は自覚症発現の要因の一つとしてあげられよう。

以上の所見から次のことが結論された。

(1) SM投与前後に聴力検査を施行し得た50症例を対象として聴力変化を検討したが、SM投与による聴力変化は認められなかった。

(2) 50例中10例にSM投与による副作用と考えられる自覚症の発現を認めた。

(3) これらの自覚症は耳鳴、耳閉塞感、めまいで、難聴の訴えはみられなかった。

(4) 自覚症のみられた症例の多くはSM連日投与の例であり、これらの自覚症はSMの減量あるいは中止により症状は改善した。

### Ⅲ. SM投与による前庭機能高度障害例について

現在使用されているSMは、聴覚障害よりも前庭機能障害を主体とする副作用を起こし得ることは先に述べたが、この前庭機能障害が特に激しい自覚症状のないま

表5 前庭機能高度障害例の初発症状

症例	年齢	性別	初発症状
1	36	F	両耳鳴, 両難聴, 眩暈
2	68	F	体動時浮動感
3	31	F	身体動揺感
4	33	F	身体動揺感
5	57	M	身体動揺感

表6 初発症状発現までの投与量と投与方法

症例	初発症状出現までの投与量	投与方法			総投与量
		1回量	回数	頻度	
1	SM 15g	0.5g	2回/日	毎日	15g
2	SM 14	2.0	1	毎日	44
3	SM 15	1.0	1	毎日	25
4	SM 600	1.0	1	2回/週	600
5	SM 16.5	0.75	1	毎日	120

まに発生進行し、ついには、前庭機能の殆どが失われてしまう場合がある。今回対象となった50症例の中にはこのような症例は認められなかったが、当教室で昭和47年から57年までの11年間にSMによる5例の前庭機能高度障害例を経験した。表5はその初発症状を示したものであるが、その特徴は身体動揺感であり、さらにその症状を詳細に検討すると、体動時に身体動揺感を訴えるもの、また体動時特に頭部を動かしたときに物体が流れるように動いて見えると訴えるもの、物がチラチラして見えると訴えるものなど、物体を固視することがで

きないといういわゆる Jumbling 現象を示していた。

表6はこれら5症例の初発症状発現までのSM投与量と投与方法などについて示したものである。これらの症例で特に注目されることは、その投与方法である。5例中4例はSM連日投与例であり、いずれも15g前後の比較的少量のSM投与後にめまいを訴えている。また1回1g、週2回投与例である第4症例は6年間にわたり合計600gと大量のSMが投与された例であった。前庭機能が廃絶された場合には、身体平衡は部分的に代償されることが多く、通常の日常生活ではあまり苦痛とはならないが、ただ暗い所を歩くというような負荷のかかった場合にはバランスをとることが難しく、このような症状は長く残るものである。したがって、なおSMが使用されている現状においては、可能な限り副作用は予防しなければならない。

以下にSM投与に際して、留意すべき点について記した。

(1) 家族歴、既往歴に注意しSMによる難聴者またはその他の原因による難聴者、あるいは原因不明の難聴者が家系内にある場合、また患者自身に難聴がみられるときはできる限り使用しない。

(2) 投与方法は1日1g以内、週2日以内を原則としてそれ以上の投与を行わない。

(3) 明らかに腎機能障害の存在するときはその使用に注意する。

(4) SM投与中は前庭及び蝸牛症状の発現に注意し、もし疑わしい症状が発現したときはSM投与を中止し適宜処置することなどである。

先にも述べたがSMは必ずしも絶対安全なものではなく、激しい聴器毒性を内蔵しているという点ではなお問題は少なくない。したがって、その使用にあたっては十分慎重であるべきであろう。

## 5. 妊娠・産褥における抗結核薬

東京大学医薬部附属病院分院産婦人科 柳 沼 恣

### はじめに

昭和61年に第4次の新結核医療基準が厚生省から示され、従来基準の標準的療法であるINH+PAS+SMの3剤併用の2~3年間治療はINH+RFP(+SMまたはEB)の2~3剤併用の0.5~1年間治療に変えられた。従って、この新基準により妊娠結核を治療する場合に、新たに加えられたRFPやEBの投与に対する影響が考慮されねばならない。この意で本シンポジウムにこの問題がとりあげられたものとする。この趣旨に沿って若

干の調査と文献的考察が行われる。

### 調査方法

日本結核病学会評議員の臨床系医師に、1) 妊娠結核の初回治療の原則の抗結核薬と 2) 昭和50~54年と55~61年の妊娠結核治療の経験と胎児への副作用をお尋ねした。一方、全国の大学の附属病院産婦人科における昭和50~54年と55~61年の妊娠結核(その妊娠中絶と分娩)の経験と総分娩数を調査した。

### 妊娠結核の頻度

大学附属病院産婦人科における昭和50～54年の5年間及び昭和55～61年の7年間における総分娩数に対する結核妊娠の割合は、それぞれ1/3492及び1/5360であった。1年間の1施設における平均結核妊娠は、始めの5年に0.10、後の7年に0.09であり、全年を通じて、ほぼ10年に1回の結核妊娠を1施設が経験することになる。結核妊娠の妊娠中絶の割合は高く、始めの5年に6/27(22.2%)、その後の7年に11/33(33.3%)であった(なお回答回収率は61.2%(52施設)であった)。

日本結核学会の臨床系評議員の医師の中で、妊娠結核の抗結核薬を示された78名(回収率52%)の妊娠結核の経験は次のとおりである。昭和50～54年の5年に86の妊娠結核(36は大阪府立羽曳野病院のもの)があり、そのうち3が妊娠中絶であった。昭和55年以後83の妊娠結核(51は大阪府立羽曳野病院のもの)があり、そのうち1例が妊娠中絶であった。羽曳野病院に集中しているのは、ここが婦人慢性疾患の専門病院のためであろう。この集中例を除くと、医師1人が1年間にあたる妊娠結核は、0.09であり、即ち10年に1回である。妊娠中絶例が非常に少ないのは、これらの専門施設においては、分娩を希望する患者が集まるためと思われる。分娩した胎児に奇形の発生は認められなかったが、これは注目されるべきことである。

### 妊娠の結核に対する影響

以下に論じられるのは肺結核である。

妊娠の結核に対する影響を調べるためには、妊娠結核と非妊娠結核の厳密な対照研究が必要であろうが、このような研究の発表はないようである。

成書によると、Hippocrates以来19世紀までは、妊娠は結核を改善すると信じられてきたようであるが、その後は逆に妊娠は結核を増悪するものとして、妊娠中絶の数も多かったようである。日本における1920年(大正9年)の藤村の論文<sup>1)</sup>は、このような状況をよく示している。

かかる論争に終止符をうったのが1953年のHedvallの論文<sup>2)</sup>であるといわれる。Hedvallはスウェーデンにおいて1941～1951年に調査している。SMの発見が1943年、INHの抗結核作用の発見が1951年であるので、近代的な抗結核薬療法以前のものである。妊娠中及び産褥1年の観察期間中に結核が改善した場合が約20%、悪化した場合が約28%であり、ほぼ同程度に結核は妊娠により改善もするし悪化もする、従って妊娠は結核に一定の影響を及ぼさないと結論している。この論文で注目されることは、結核が進行しているほど悪化率が改善率より高いこと、これらの悪化の約半数が産褥6カ

月の間に起こっていることである。これらは、その後の多くの報告と一致している。このことは、Hedvallの結論とは逆に妊娠が結核に悪影響を及ぼしているようにもみえる。Hedvall自身は非妊娠結核の悪化率として約11%を示している。

Hedvallと同じ頃、同様の観察をRosenbachら<sup>3)</sup>はフィラデルフィアにおいて1925～1954年に行っている。ほぼHedvallと同じ結論であるが、二つ注目すべき結果が示されている。一つは非活動性結核は産褥1年の観察期間中1例も悪化しなかったことであり、もう一つは悪化した23例中19例は十分な治療を受けていなかったということである。即ち、活動性結核の場合にも十分な治療を受けているならば、妊娠によって悪化率が高くなることはないとするものである。このことは、Schaeferら<sup>4)</sup>によっても示されている。即ち、1933～1951年(1%の症例のみが抗生物質療法)において、分娩後2年までの悪化率が15/506(3.0%)であったに對して、1957～1972年(49%の症例が抗生物質療法)におけるそれは分娩後17年までで0.8%である。さらに、Flanaganら(1959)<sup>5)</sup>は、活動性結核をINH、PAS、SMにより治療した背景因子が同様な(年齢、疾患の程度、治療法)妊娠22例と非妊娠20例の治療経過中の疾患の安定化率、菌陰性化率と空洞閉鎖率を比較して、これらが殆ど同じであったことを示している。

### 結核の妊娠に対する影響

結核自身が妊娠に及ぼす影響を、結核の治療法や随伴症状とこの治療法及び社会経済的因子などからの影響から分離することは困難な場合が多い。

一般に、外的因子がいかに関与に妊娠に影響するかをみる場合に、普通、流産率(約10%)、早産率(約5%)、奇形率(約5%以下)、死産率や出生時児体重を指標としてみる〔( )内は一般における発生率〕。これらのうち流産率と奇形率は、これらが妊娠初期(約妊娠12週まで)の時期(催奇形性期あるいは器官形成期)に発生するために重要である。

流産率は、大部分が非化学療法と思われるSchaeferら(1954)<sup>6)</sup>の5.1%、化学療法後のPedro de March(1975)<sup>7)</sup>の5.6%とむしろ一般の発生率よりも低い。早産率は、化学療法以前においてSimpsonら(1950)<sup>8)</sup>が非活動性結核の約8%、活動性結核の約22%と示しており高率である。しかし化学療法後においてBjerkedalら(1975)<sup>9)</sup>は5.2%とほぼ一般の発生率と等しいことを示している。催奇形性に関しては、化学療法以前のSimpsonら(1950)<sup>8)</sup>は2.7%を示しているが、McDonaldの1961年の発表<sup>10)</sup>では妊娠12週までに結核が治癒していない場合に19.4%もの高率を示した(12週までに、治癒している場合には0%、他の慢性疾患の

表 1

## 抗結核薬→催奇形性

Snider, D.E.ら (1980): Am. Rev. Resp. Dis.  
122: 65-79.  
Department of Health, Education, and Welfare,  
Atlanta

	妊娠数	自然流産 %	死産 %	早産 %	奇形 %
INH	1,480	0.34	0.61	1.63	1.09
EB	655	0.16	0.78	4.08	2.19
RFP	446	1.67	2.15	0.48	3.35
SM	206	0.97	0	0	16.91
対照		6.8	2.2	7.1	1.4-6.0(出産時) 2.3-13.8(8歳まで)

SMにおける奇形%は難聴を含む。対照は正常妊婦。

時の2.9%, 急性発熱の場合の6.1%を対照としている)。Verpella(1964)<sup>11)</sup>は、非活動性で抗結核薬非使用の場合に3.6%, 一方INH, PAS, SMを使用した場合に9.8%の高率を報告している。しかも後者は妊娠12週までの抗結核薬の使用の有無に無関係であったことを示した。Lowe(1964)<sup>12)</sup>は、妊娠12週までにINH, PAS, SMの治療の場合に2.8%, 一方非治療の場合に4.2%を示している。

要約すると、結核は妊娠に対して、流産を起こしてしまうような大きい作用を及ぼすことはないが、奇形や早産の発現を高める可能性を有するかもしれない。そうであるならば、活動性結核の場合には妊娠の早期から積極的に最近の抗結核薬によって治療されるべきである。このような考え方は糖尿病合併妊娠の場合と同じであり、甲状腺機能亢進症の場合にも提唱されている(死産率や出生時児体重には結核の影響は示されていない<sup>9)</sup>)。

## 抗結核薬の催奇形性

薬の胎盤通過性は種々の因子によって決定されるが、その一つに分子の大きさがある。1000以下の分子量の物質は比較的胎盤を通過しやすいとされている。代表的な抗結核薬であるINH, EB, SM, RFPの分子量はそれぞれ約137, 277, 729, 823であり、この順に胎盤通過性が高いと思われる。胎盤を通過した薬の約50%は静脈管を通過して直接(肝臓を通らずに)胎児循環に入る。約50%は肝臓に入るが、この代謝機能は未熟である。さらに胎児の脳血管閉門は生後数日において完成するので、薬は脳組織に移行しやすい。胎児の中枢神経機

能の発達には妊娠後期まで続く。妊娠時のINHの投与においてヒト胎児の中枢神経毒性の報告があり、ピリドキサルとの併用がすすめられている。聴覚障害や視覚障害を起こすことがあるSMやEBがまた胎児や乳児にこのような副作用を発生せしめる可能性があり、SMの場合には報告されている。成人においてみられる他の副作用がまた胎児あるいは乳児に発生するかもしれないであろう。

薬の胎児に対する影響の中で最も大きい問題は奇形である。ヒトにおける奇形を始めとする副作用の発生が一つの薬に帰せられるためには、ヒトにおける可能な限り多数例のしかも対照をおいた調査研究が必要である。動物実験のデータは補助的である。奇形の発生率が対照群よりも有意に高いか同形の奇形が多発する時には、その薬は催奇形性であると考えてよい。

抗結核薬の催奇形性についてこの多くの報告をまとめた論文としてScheinhornら(1977)<sup>13)</sup>とSniderら(1980)<sup>14)</sup>(表1)のものがある。これらによると、INH, EB, RFP, SMのいずれにも催奇形性は認められていない。しかしRFPにおいては、それは3.35%であり他の抗結核薬よりも高い。RFPはDNA依存性RNAポリメラーゼを阻害してRNA合成を阻止する作用があり、動物実験においては催奇形性が認められている。Sniderらが指摘しているように、一論文において、RFPを受けた母親の児において四肢の一部の欠損奇形が高率に報告された(150妊娠に1例、一般には435分娩に1例:統計学的には有意な差ではないが)。この論文におけるRFPを受けた妊婦の奇形発現率は4.3%であり、同じ論文に示された一般の奇形発現率とほぼ同じであり、RFPを含まない抗結核薬療法を受けた時の発生率6.5%よりも低い。SMによる難聴児の発現率は高く、妊娠初期の投与は禁忌とされ、妊娠の後半においても投与総量が20gを超えるべきでないとして<sup>15)</sup>いる。流産率、早産率や死産率は、これらの抗結核薬によって影響されていない。

## 妊娠結核のための抗結核薬

今回の調査の結果は次のとおりである。

結核の程度や妊娠の時期によって異なる処方を示された場合もあるが、これらをすべて数えたものを表2に示した。INH, RFPが最も多く、また約40%の医師がINH, RFPあるいはINH, RFP, EBを示し、約54%の医師がRFPを処方中に入れた。一方、結核の程度別の回答者12名において、軽症…INH, EB(3), INH, RFP(2), 中等症…INH, RFP, EB(4), INH, EB(4), 重症…INH, RFP, EB(7), 妊娠中絶(4)が示された〔( )内は回答数〕。

Schaeferら<sup>4)</sup>はニューヨークの産院における結核妊娠の多数例を報告してきているが、彼らはINH, EB

表2 妊娠結核に使用する抗結核薬  
(78名の解答)

INH, RFP	32
INH, RFP, EB	22
INH, EB	21
INH, RFP, SM	16
妊娠中絶	14
妊娠初期の投薬を避ける	12
INH	8
INH, SM	4
INH, RFP, PZA	2
INH, RFP, PAS	1
INH, PAS	1
PAS	1
その他	2

おわりに

以上の諸事実から、私自身は次のように考える。妊娠初期に活動性結核が発見された場合には直ちに抗結核薬による治療を開始する。妊娠初期にはRFP, SMはさける。産褥6カ月の間は積極的に治療することがある。この場合授乳は禁ずる。

終りに、アンケート調査に協力していただいた多数の先生方及び御指導いただき座長の労をとられた青柳昭雄先生、そして本シンポジウムにお招きいただいた会長の木野智慧光先生に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 藤村元張：肺結核ト妊娠竝ニ其処置，日本婦人科学会誌，15：779，1920.
- 2) Hedvall, E. : Pregnancy and tuberculosis, Acta Med Scand, 147 : 3, 1953.
- 3) Rosenbach, L. M. et al. : Tuberculosis and pregnancy, JAMA, 161 : 1035, 1956.
- 4) Schaefer, G. et al. : Pregnancy and pulmonary tuberculosis, Obstet Gynecol, 147 : 706, 1975.
- 5) Flanagan, P. et al. : The course of active tuberculosis complicated by pregnancy, JAMA, 170 : 783, 1959.
- 6) Schaefer, G. et al. : Tuberculosis and abortion, Am Rev Tuberc, 70 : 49, 1954.
- 7) Pedro de March, A. : Tuberculosis and pregnancy, Chest 68 : 800, 1975.
- 8) Simpson, G. A. et al. : Pregnancy and pul-

を使用し、軽症にはそれぞれ300 mg/kg, 15 mg/kg (旧), 中等症ではEBを15~20 mg/kg, 重症ではEBを25 mg/kgと増加している。両肺に空洞のあるような重症例にはSMを加え、これらのいずれかに耐性である時には、それをRFPに変えるとしている。

抗結核薬の母乳・乳児への移行

Sniderら(1984)<sup>16)</sup>の総説が最も新しいものである(表3)。母乳及び乳児への移行が高いと考えられる抗結核薬はINHとSMである。乳児の治療が必要な時と母親にINHやSMが使用される時には授乳を禁ずる方がよいと考える。一般に抗結核薬の母親の内服は授乳直後に行う方がよい。

表3

抗結核薬→母乳→乳児

Snider, D.E.ら(1984) : Arch Intern Med, 144 : 589-590.  
Division of Tuberculosis Control  
Center for Prevention Services  
Centers for Disease Control, Atlanta.

	成人用量	1日母乳中%	A 1日乳児 摂取量mg	A/体重kg	B 乳児 用量mg/kg	A/B%
INH	300 mg	0.75-2.3	2.2-6.9	0.64-2.0	10	6.4-20
RFP	600 mg	0.05	0.30	0.085	15	0.57
SM	1.0 g	0.5	5	1.4	15	9.5
EB	15mg/kg	不明	1.8-3.0	0.51-0.86	15	3.4-5.7

抗結核薬  $\frac{INH}{SM}$  母乳→乳児

- monary tuberculosis, *Am J Obste Gynecol*, 59 : 505, 1950.
- 9) Bjerkedal, T. et al. : Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis, *Scand J Resp Dis* 56 : 245, 1975.
- 10) McDonald, A. D. : Maternal health in early pregnancy and congenital defect, Final report on a prospective inquiry, *Brit J prev soc Med*, 15 : 154, 1961.
- 11) Varpella, E. : On the effect exerted by first-line tuberculosis medicines on the foetus, *Acta tuberc Scand*, 35 : 53, 1964.
- 12) Lowe, C. R. : Congenital defects among children born to women under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis, *Brit J prev soc Med*, 18 : 14, 1964.
- 13) Scheinhorn, D. J. et al. : Antituberculous therapy in pregnancy, *West J Med*, 127 : 195, 1977.
- 14) Snider, D. E. et al. : Treatment of tuberculosis during pregnancy, *Am Rev Respir Dis*, 122 : 65, 1980.
- 15) Robinson, G. et al. : Hearing loss in infants of tuberculosis mothers treated with streptomycin during pregnancy, *N Engl J Med*, 271 : 949, 1964.
- 16) Snider, D. E. et al. : Should women taking antituberculosis drugs breast-feed ? *Arch Intern Med*, 144 : 589, 1984.