

原 著

初回治療肺結核症に対する Pyrazinamide を
含んだ 6 カ月短期化学療法

和田 雅子・吉山 崇・吉川 正洋

結核予防会結核研究所

尾形 英雄・杉江 琢美
中園 智昭・杉田 博宣

結核予防会複十字病院

受付 平成6年6月6日

受理 平成6年7月13日

SIX-MONTH SHORT COURSE CHEMOTHERAPY CONTAINING
PYRAZINAMIDE FOR INITIAL TREATMENT
OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Masako WADA^{*}, Takasi YOSIYAMA, Masahiro YOSIKAWA,
Hideo OGATA, Takumi SUGIE, Tomoaki NAKASONO
and Hironobu SUGITA

(Received 6 June 1994/Accepted 13 July 1994)

From January 1991 to December 1992, 419 patients with pulmonary tuberculosis were initially treated at Fukujuji Hospital. Among them, 190 patients, who were younger than 80 years old and had pulmonary tuberculosis with cavities or infiltration of extension 2 or 3, and/or were sputum-smear positive, had been treated by 6-month short course regimen containing pyrazinamide, 2HRS(E)Z/4HRE. And were eligible for the evaluation of the clinical usefulness of pyrazinamide-containing regimen for the initial treatment of pulmonary tuberculosis. The dose of pyrazinamide was 1.2 g per day irrespective of body weight. The patients of this treatment group consisted of 151 males and 39 females, and mean age of the males was 45.3 and that of the females was 43.8 years old. At the start of the treatment, 74% of the cases were smear positive, 70% were cavitory, and 6 cases each showed primary resistance to isoniazid and to streptomycin, respectively, and only one case showed resistance to both of isoniazid and streptomycin. There was no primary resistant case to either rifampicin or ethambutol.

Bacteriologic negative conversion rates were 95% and 90% after 2 months of treatment by PZA-containing regimen and by the standard regimen, respectively, and treatment

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

durations required to achieve the negative conversion of all cases were 3 and 6 months for respective regimens. Of 90 patients who completed 6-month PZA-containing regimen and could be followed-up, only one bacteriologic relapse (1.1%) was noticed.

Elevation of serum GPT level higher than 150 IU/ml during the treatment was noticed in 6.3% of 175 cases under PZA-containing regimen in comparison with 4.0% of 174 cases under the standard regimen (not significant). The interval between the onset of the treatment and the detection of abnormal liver function was much shorter (mean 31.3 days) in the PZA-containing regimen than in the standard regimens (mean 63.4 days).

Hyperuricaemia (>10 mg/ml) was noticed in 46.7% of 57 males and 59.4% of 19 females tested, but pyrazinamide was not discontinued in any case due to arthralgia.

These results clearly show that pyrazinamide can be used rather safely for Japanese tuberculosis patients. If the pyrazinamide-containing regimen [2HRS(E)Z/4HRE] is adopted as the new standard regimen in place of on-going standard regimen in Japan, 6HRS(E)/3HR, the duration of chemotherapy could be shortened by three months with the same level of both efficacy and safety. We recommended pyrazinamide-containing 6-month regimen, 2HRS(E)Z/4HRE, as the new standard regimen for the initial treatment of pulmonary tuberculosis.

Key words : Chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Standard regimen, Pyrazinamide, 6-month short course regimen, Liver dysfunction

キーワード : 肺結核化学療法, 標準化療方式, ピラジナミド, 6カ月短期化学療法, 肝機能障害

はじめに

結核は世界的に、衛生状態や栄養状態の改善と化学療法の開発とによって急激に減少してきたが、WHOは毎年世界中で、1990年には750万人、1995年には880万人、2000年には1,020万人の結核患者が新しく発生し、毎年それぞれ250万人、300万人、350万人が結核で死亡するだろうと推計している¹⁾。また1981年以来のAIDSの流行は結核患者の減少速度を鈍化させた逆に再増加させ²⁾、さらにAIDS患者間での多剤耐性結核菌による院内集団感染とその医療従事者間への感染が深刻な問題となっており³⁾、結核対策に今まで以上に力を注がなければならない状況となっている。

このような状況を背景にWHOは、1990年に先進国のみならず開発途上国においても、pyrazinamideを含む6カ月治療が、治療効果の面からも経済的な面からも推奨される治療方式であると勧告した⁴⁾。

しかし日本では、国療中野病院での優れた成績にもかかわらず⁵⁾⁻⁹⁾、多くの結核専門医は過去のpyrazinamideによる肝機能障害の経験から¹⁰⁾、pyrazinamideを使用する事に躊躇してきた。近年日本でもhomelessやアルコール依存症・精神病・糖尿病の合併患者など、

結核治療を困難とする要因を持った結核患者の割合が増加してきている。このような状況にある日本の結核の治療成績をあげるためにも、ひいては結核罹患率の減少のためにも、pyrazinamideを含んだ6カ月短期化学療法の再検討の意義は大きいと考え、この研究を行った。

方 法

1. 対象患者

1991年1月から1992年12月までに本院で治療を受けた80歳未満の肺結核初回治療患者を対象とした。初年度は塗抹陽性かまたは有空洞例を、次年度からは塗抹陰性でもX線上広がり2以上の病巣がある例をも対象に加えた。

2. 化学療法方式

治療開始2カ月間はpyrazinamide (PZA) 併用isoniazide (INH), rifampicin (RFP), streptomycin (SM)あるいはethambutol (EB)の4剤併用で、続く4カ月はINH, RFP, EBの3剤併用、治療期間は計6カ月とした(2HRZS(E)/4HRE)。1日投与量は体重45kg以上例ではINH 0.4g, RFP 0.45g, SM 0.75g (週2回投与では1g/日)、EBは0.75g、体重45kg未満例には、それぞれ0.3g, 0.3g, 0.5g

(週2回投与では0.75g), 0.5gとした。PZAの投与量は体重にかかわらず1.2gとした。副作用が出現した場合に、どの時点で中止するかについては各主治医が決定した。

3. 治療開始時と経過観察のための検査

治療開始時には、胸部X線撮影・喀痰塗抹抗酸菌染色鏡検・培養検査連続3回・薬剤感受性試験・血液学的検査・生化学的検査・聴力検査・視力検査を行い、その後1カ月ごとに喀痰塗抹および培養検査・X線撮影・血液学的検査・生化学的検査を行った。その他副作用によると思われる自覚症状が出現したときには適宜検査を行った。薬剤感受性試験は小川培地で行い、INHは0.1mcg/ml以上の濃度で、EBは2.5mcg/ml以上の濃度で耐性の場合に耐性とし、その他の薬剤については基準どおりとした。化学療法終了後の経過観察は終了後の最初の1年間は3カ月毎、続く1年間は6カ月毎と3年後に喀痰検査とX線撮影を行うこととした。

結 果

1. 対象の性、年齢分布

上記期間中に治療を受けた初回治療肺結核患者は419例で、このうちPZAを含む治療を受けた例は190例であった。男女比は151:39で、年齢構成は、男性では20歳未満6例(4.0)、20歳代23例(15.2)、30歳代23

例(15.2)、40歳代38例(25.2)、50歳代31例(20.5)、60歳代19例(12.6)、70歳代11例(7.3)、女性ではそれぞれ2例(5.1)、12例(30.8)、6例(15.4)、4例(10.3)、4例(10.3)、5例(12.8)、6例(15.4)であった(括弧内は%を示す。以下において同様)。男性では40歳代にピークをもつ一峰性であり、女性では20歳代と70歳代にピークをもつ二峰性を示し、20歳代が30.8%と最も多かったことが注目された。

2. 治療開始時の排菌状況

治療開始時の排菌状況は、Gaffky 3号以上が116例(61.1)、Gaffky 1・2号が25例(13.2)で、計74.3%が塗抹陽性であった。塗抹陰性のうち培養2+以上が7例(3.7)、培養1+が11例(5.8)、20コロニー以下が14例(7.4)、塗抹培養とともに陰性が17例(8.9)であった。

3. 治療開始時の薬剤感受性試験の結果

菌陽性173例中1剤に耐性を示したものは12例(6.9)で、SM耐性とINH耐性が各6例、RFP、EBへの耐性例はなかった。SMとINHの2剤耐性が1例あったが、3剤耐性例はみられなかった。

4. 治療開始時のX線学会病型

治療開始時のX線学会病型では、I型5例(2.6)、II₃型21例(11.1)、II₂型91例(47.9)、II₁型16例(8.4)、III₃型8例(4.2)、III₂型31例(16.3)、III₁17

Table 1 Background of PZA-Containing Regimen and Standard Regimen Groups

	PZA-Containing Regimen (N=126)	Standard Regimen (N=140)
Bacteriological status at the start of treatment		
G>3	82(65.1)	83(59.3)
G 1, 2	18(14.3)	8(5.7)
C>2+	5(4.0)	13(9.3)
C+	10(7.9)	7(5.0)
less than 20 colonies	11(8.7)	29(20.7)
Radiological status at the start of treatment		
far advanced	14(11.1)	7(5.0)
other cavitary	76(60.3)	81(54.7)
moderately infiltrative	25(19.8)	30(21.4)
minimally infiltrative	10(7.9)	19(13.6)
others	1(0.8)	2(1.4)

Figures in parentheses show percentage.

abbreviation :

G>3 : heavily smear positive

G 1, 2 : moderately smear positive

C2+ : smear-negative culture positive with numerous colonies

C1+ : smear-negative culture positive with moderate colonies

<20 : smear-negative culture positive with 20 or less colonies

例(8.9), その他1例(0.5)であった。70.0%は有空洞例であった。

5. 菌陰性化率—菌陽性例126例について

PZAを規定の2カ月使用で現時点までに治療を終了した菌陽性例は126例あった。菌陰性化率を比較するために、1989年1月から1990年12月までに本院で標準治療方式による治療を受けた菌陽性初回治療例で、治療を終了した140例を対照とした(Table 1)。治療による菌陰性化率は、治療開始時の菌量と病型によって異なるので、まず両群の菌量と病型を比較した。治療開始時の排菌量は、Table 1に示したように、PZA群の方

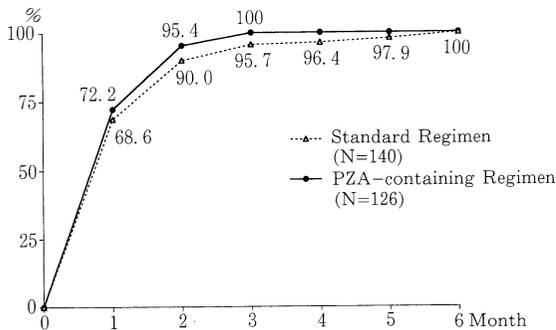


Fig. 1 Negative Conversion Rates of 6-Month Regimen

が有意に多く ($P < 0.01$), 治療開始時の学会病型ではPZA群で重症型の方がより多かった。

治療開始前の耐性の頻度は、PZA群で6例(4.9)(SM耐性4, INH耐性2)に対し標準治療群では8例(5.7)(SM耐性, INH耐性各4)で、両群に差はなかった。このような両群の菌陰性化の推移をFig. 1に示し

た。PZA群では菌量でも病型でも標準治療群より重症例が多かったにもかかわらず、1カ月および2カ月後の菌陰性化率は72.2%, 95.4%で、標準治療群の68.6%と90.0%より高く、100%陰性化に要した期間は3カ月で、標準治療群の6カ月よりも短期間であった。ただしこの差は統計学的に有意ではなかった ($P = 0.9996$)。

6. 副作用

A. 肝機能障害

1) 治療開始時肝機能障害のなかった例について

PZAを使用した群の肝機能障害の頻度と程度について、同時期にPZAを使用しなかった初回治療183例と比較した(Table 2)。PZAを使用した190例のうち治療開始時に肝機能障害のなかった例は175例(平均年齢 45.0 ± 16.4 歳, 男女比137:38)で、標準治療群では174例(平均年齢は 44.2 ± 17.9 歳, 男女比108:66)であった。飲酒歴はPZA群では79例(45.1), 標準治療群では42例(24.1)で、PZA群に飲酒歴のある例が有意に多かったが ($P < 0.001$), 肝疾患既往歴・HBs抗原陽性の頻度・HCV抗体陽性頻度には両群に差はみられなかった。

このような背景を持った両群で、化学療法中に血清GPT値が50 IU/ml以上となった例は、PZA使用群では175例中41例(23.4), 標準治療群では174例中37例(21.3)で、両群には有意差はみられなかった ($P = 0.54$)。さらに肝機能異常例を最高GPT値によって比較した結果をTable 3に示した。両群の間に肝機能異常の重症度についても有意の差はなかった。ただ400 IU/ml以上となった例はPZA群に2例(1.1)みられたが、標準治療群にはみられなかった。

PZA群で肝機能異常を示した41例のうち、肝機能異常のためと思われる嘔吐、嘔気、全身倦怠感などの、自覚症状があった群となかった群と比較するとTable 4

Table 2 Background and Frequency of Liver Dysfunction due to the Treatment

	PZA-Containing Regimen (N=175)	Standard Regimen (N=174)	
Gender (male : female)	137 : 38	108 : 66	
Age	45.0 ± 16.4	44.2 ± 17.9	
Habitual alcohol drinker	79(45.1)	42(24.1)	$p < 0.001$
History of liver disease	22(12.6)	15(8.6)	
HBs Ag positive	1/101(100)	1/84(1.2)	
HCV Ab positive	2/7	1/3	
Liver dysfunction	41(23.4)	37(21.3)	N.S.

Figures in parentheses show percentage.

Table 3 Frequency and Severity of Liver Dysfunction According to Maximum Serum GPT Level

Maximum Serum GPT Level (IU/ml)	PZA-Containing Regimen (N=41)	Standard Regimen (N=37)
50-99	22(53.7)	26(67.6)
100-149	8(19.5)	4(10.8)
150-299	7(17.1)	6(16.7)
300-399	2(4.9)	1(2.8)
>400	2(4.9)	0(0)

Figures in parentheses show percentage.

Table 4 Comparisons between Symptomatic and Asymptomatic Groups

	Symptomatic Group (N=7)	Asymptomatic Group (N=32)	
Age	43.0±21.4	44.4±17.5	
Habitual alcohol drinker	2	18	
History of liver disease	0	6	
Average maximum serum GPT level	215.6±88.4	130.8±150.0	p<0.05
Onset *	22.4	46.1	
Duration **	51.4	37.3	
Frequency of discontinuation of pyrazinamide	5	9	p<0.05

* Onset shows the period in days from the start of treatment to the time of detection of liver dysfunction.

** Duration shows the period in days from the detection of to recovery from liver-dysfunction.

に示すように、年齢に差はなく、飲酒歴・肝疾患既往歴の頻度にも差はなかった。最高 GPT 値は、自覚症状がみられた群が、自覚症状のなかった群よりも有意に高かった ($P<0.05$)。また治療開始から肝機能異常が出現するまでの期間は、自覚症状あり群では平均 22.4 日、自覚症状なし群では 46.1 日、異常出現から正常値にもどるまでの期間はそれぞれ 51.4 日と 37.3 日であった。

PZA を中止した例は、自覚症状あり例では 7 例中 5 例、自覚症状なし例では 32 例中 9 例で、PZA を中止した頻度は自覚症状あり群に有意に多かった ($P<0.05$)。1 例は死亡直前のため自覚症状は不明であった。

PZA を使用して肝機能異常が出現した 41 例中 26 例は PZA を規定の期間使用できた。このうち 2 例は発熱・発疹などのアレルギー症状を合併し、いったん全剤中止し、INH・RFP の減感作を行い再使用可能となった。その他の 24 例中薬剤を一時的に中止した例は 3 例あり、全例 RFP のみの減感作を行った。PZA を 2 カ月未満

で中止した例は 15 例あり、このうち 1 例は結核が重症のため死亡、1 例は転院となった。残りの 13 例中 5 例がアレルギー症状を合併し、そのうち 4 例は全剤中止し減感作を行った。1 例のみ INH・RFP・PZA を中止し減感作を行った。

その他の 8 例はアレルギー症状を合併していなかったが、3 例は全剤中止し減感作が行われていた。2 例は INH・RFP・PZA の 3 剤が中止され減感作が行われていた。残りの 3 例は PZA のみを中止し、肝機能は正常化した。

2) 肝機能異常出現までの期間と正常化するまでの期間

治療開始から肝機能異常が出現するまでの期間に、PZA 使用群と標準化療群とで差があるかどうか Wilcoxon 法で検討した (Fig. 2)。PZA 使用群では平均 31.3 ± 3.4 日、標準化療群では 63.5 ± 9.6 日であった。PZA 使用群では、統計学的に有意に早く肝機能障害が

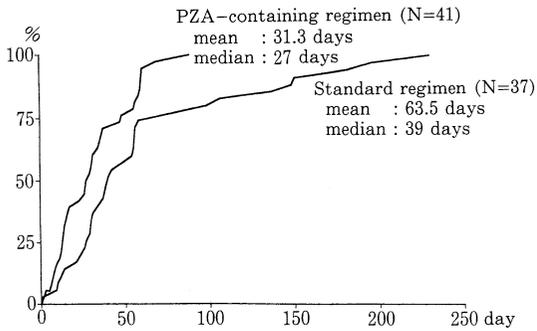


Fig. 2 Time Course of the Detection of Liver Dysfunction during Chemotherapy

起こっていた ($P < 0.05$)。またこれを Mann-Whitney 検定を行った結果、危険率 5% 以下で統計学的に有意の差がみられた。また、肝機能障害が改善するまでに要する期間が両群間で違いがあるかどうかを検討した結果、PZA 使用群では異常出現から正常化までの期間は平均 47.7 ± 5.6 日で、標準治療群では 62.8 ± 8.9 日であった。両群には有意差は認められなかった ($P = 0.28$)。

3) 肝機能異常が出現したが、治療継続できた例の肝機能の動態

肝機能異常が出現したときに治療を継続して良いか中止すべきかの判断の根拠になる基準を検討するために、肝機能異常出現例で治療を継続した例について肝機能の動態を調べた (Fig. 3)。その結果、1) 異常が出現したが、そのまま正常化するもの、2) いったん正常化し

たのち再び異常となるもの、3) 異常が持続するもの、の 3 群に大まかに分けられた。グループ 1 に属する例は 30 例で最も多く、グループ 2 は 7 例、グループ 3 は 4 例であった。グループ 3 の 4 例の予後は、呼吸不全にて死亡、転医、C 型肝炎 (後に診断された)、その後肝機能検査せず、がそれぞれ 1 例ずつであった。一方では治療後血清 GPT 値が 300 IU/ml 以上となったが、PZA を継続し肝機能が正常化した例もあった。黄疸や肝不全など重大な肝機能障害を起こした例はなかった。

4) 治療中止例と継続例との比較 (Table 5)

PZA によると思われる肝機能障害が出現した時、どの時点で PZA を中止するかは主治医の判断に任されていたので、最高 GPT 値別に PZA 中止の状況を調べた。最高 GPT 値が 50 IU/ml 以上 150 IU/ml 未満となった 32 例のうち 24 例では PZA 投与が継続され、8 例では中止された。最高 GPT 値は継続例では平均 77.8 ± 21.9 IU/ml (レンジ 50-124) であった。中止例では平均 87.2 ± 35.2 IU/ml (レンジ 50-134) であった。最高 GPT 値が 150 IU/ml 以上 400 IU/ml 未満例の 9 例のうち 3 例で継続され 6 例は中止された。最高 GPT 値は継続例で平均 236.7 ± 94.9 IU/ml (レンジ 164-344) で、中止例で平均 248.2 ± 61.5 IU/ml (レンジ 153-335) であった。最高 GPT 値が 400 IU/ml 以上となった例は 4 例あり、全例が中止されていた。最高 GPT 値は平均 756.1 ± 247 IU/ml (レンジ 467-1059) であった。最高 GPT 値が 400 IU/ml 未満の場合継続例と中止例とで最高 GPT 値には差がみられなかった。

PZA 投与中に肝機能異常が出現したが、2 か月間の

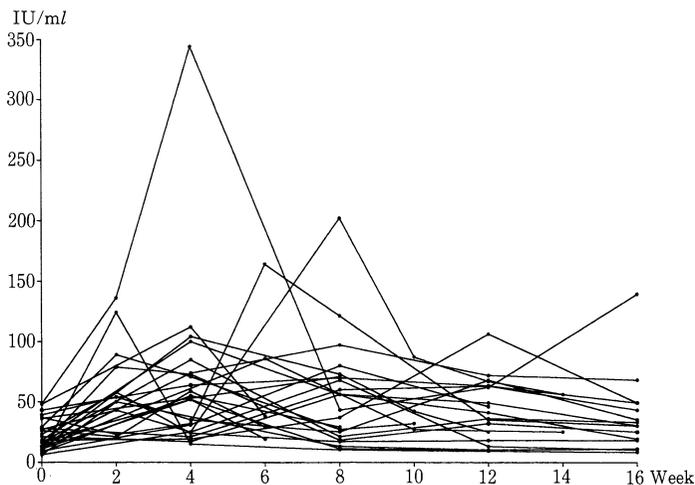


Fig. 3 Change of Serum GPT Level by the Cases with Liver Dysfunction Who Continued PZA

Table 5 Comparisons between PZA-Continuing and Discontinued Groups

Maximum GPT level	Continuing Group	Discontinued Group
50-149 (IU/ml)	N=24	N=8
Average max. GPT	77.8	87.2
range	50-124	50-134
.....		
150-399 (IU/ml)	N=3	N=6
Average max. GPT	236.7	248.2
range	164-344	153-335
.....		
More than 400 (IU/ml)	0	N=4
Average max. GPT		756.1
range		467-1059

PZA投与を継続した21例では、そのうち使用中に血清GPTがさらに上昇した例が8例あった。最も大きく上昇した例では、異常出現時の56 IU/mlから最高344 IU/mlとなった。肝機能異常のためPZAが中止された20例のうち7例では、肝機能異常が出現してからもしばらくPZAが使用されており、血清GPTがさらに上昇したために中止された。最も上昇率の高かったのは56歳女性で、異常出現時の血清GPT値は142 IU/mlだったのがなおPZAを続け、10日後に467 IU/mlとなった。

4) 治療開始時に肝機能障害があった例について

治療開始時の血清GPT値が50 IU/ml以上でPZAが使用された例は15例あった。このうち血清GPT値が治療開始時よりも上昇した例は1例あり、12例では不変、残りの2例は治療開始後肝機能は正常化した。このうち5例が中止されていたが、中止理由は肝機能障害が2例、死亡、発熱、理由不明が各1例であった。

B. 血清尿酸値と関節痛

治療開始時血清尿酸値が測定されていなかった15例を除く175例について検討した。治療開始時の血清尿酸値が3.0 mg/dl以上9.0 mg/dl未満の男性122例中、

治療開始後10 mg/dl以上となった例は57例(46.7)で、治療開始時の血清尿酸値が2.5 mg/dl以上7.0 mg/dl未満の女性32例中治療開始後8.0 mg/dl以上となった例は19例(59.4)であった。そのうちPZAが規定の2カ月間使用できなかった例が4例あったが、いずれも肝機能障害による中止であり、関節痛のためPZAが中止された例はなかった。

7. 転帰と治療終了例の治療期間 (Table 6)

PZA使用190例の治療状況は、死亡5例(2.6)、転医12例(6.3)、治療中断12例(6.3)、治療終了158例(83.2)、継続治療中1例(0.5)、再治療中2例(1.1)であった。死亡5例中4例は結核関連死、1例は心臓死であった。再治療2例は中断の後に再治療を受けていた。治療を終了した157例中、PZAを2カ月使用できた140例での治療期間の分布は、7カ月未満90例(64.3)、7カ月以上8カ月未満15例(10.7)、8カ月以上9カ月未満7例(5.0)、9カ月以上10カ月未満15例(10.7)、10カ月以上11カ月未満3例(2.1)、11カ月以上12カ月未満2例(1.4)、12カ月以上8例(5.7)で、平均治療期間は7.0±1.6カ月であった。糖尿病合併例が32例含まれていた。治療終了した157例中、PZAが規程の

Table 6 Status at the Last Observation

Status	Number of Cases
Completed chemotherapy & followed-up	157(82.6)
Continuing chemotherapy	1(0.5)
Retreating	2(1.1)
Defaulted	12(6.3)
Dead	5(2.6)
Relapsed	1(0.5)
Referred to other hospitals	12(6.3)

Figures in parentheses show percentage.

2カ月使用できなかった例は17例あったが、治療期間の平均は 10.4 ± 3.7 カ月(レンジ6.0-19.0)であった。

総観察期間は治療終了した158例では1年未満は29例(18.4)、1年以上1.5年未満44例(27.8)、1.5年以上2年未満35例(22.2%)、2年以上2.5年未満37例(23.4)、2.5年以上3年未満12例(7.6)、3年以上1例(0.6)であった。

8. 治療失敗例および終了後の再排菌

菌陰性化に失敗した例はなかった。菌陰性化・治療終了後に再排菌した例が1例あった。この症例は、40歳の糖尿病併の男性例で、治療開始時の排菌量はGaffky 7号、X線学会病型はbⅡ₂、薬剤感受性試験で全剤感受性であった。6.5カ月の治療を受け治療終了後4.5カ月後にX線上陰影悪化したために気管支鏡検査を行い、気管支洗浄液の培養で結核菌が陽性となった。再排菌時の薬剤の感受性試験では全剤感性で、INH、RFP、EBで再治療が開始された。菌陰性化が得られ、12カ月で治療を終了した。

考 案

1991年から1992年までに190例の肺結核初回治療患者に、PZAを含んだ2HRZS(E)/4HREの6カ月短期化学療法を行った。このうち治療開始時菌陽性でPZAを2カ月間使用した126例と1989年~90年に本院で標準化療を受けた初回治療菌陽性140例とで治療開始2カ月目の菌陰性化率を比較すると、PZA使用群では95.4%、標準化療群では90.0%であった。またPZA使用群は3カ月目に100%陰性化していたが、標準化療群では6カ月目にはじめて100%の陰性化が得られていた。この2カ月目の陰性化率は国立中野病院の2HRSZ/4HRZ 73例中83%、2HREZ/4HRZ 66例中75%⁷⁾、国療化研の2HRS(E)Z/4HREの148例中79.7%¹¹⁾より高かったが、羽曳野病院の2HRSZ/1HRS/3S₂HR3HRまたは2HRSZ/1HRS/6HRの70例中95.7%、3カ月後100%陰性化の成績と同様であった¹²⁾。また治療終了後の再発率は1994年4月までの観察では、6カ月治療を完了した90例中1例(1.1%)であった。羽曳野病院の前記の研究では51例中1例2.0%、中野病院の2SHRZ/4HRZ 88例中4例4.5%、2HREZ/4HRZ 88例中1例1.1%、国療化研の148例中1例2.1%と比較して差はみられなかった。今回のわれわれの治療方式ではPZAの使用量は1.2g/日としており、羽曳野病院、中野病院の1.5g/日と比較するとやや少量であるが、短期的な治療成績は劣っていない。

次に副作用について、PZA使用群と同時期に標準化療を受けた183例とを比較した。症例の背景をみるとPZA使用群で飲酒歴のある例が有意に多かったが、治

療開始前に肝機能障害のなかった175例中治療中に血清GPT値が150 IU/ml以上となった例は11例6.3%であった。これに対し、標準化療を受けた174例では7例4.0%で、両群に差は認められなかった。しかしGPT値が400 IU/ml以上となったのはPZA群のみであったことは、注目される。

羽曳野病院ではPZAによると思われる副作用は82例中12例(15)に認められたが、血清GOTおよびGPT値がともに150 IU/ml以上となった例は82例中2例(2.4)にみられたにすぎなかった。中野病院での成績ではPZAを含んだ治療方式で260例中9.6%に肝炎がみられたと報告されており、国療化研の成績では217例中肝機能障害は24例(11.1)と報告されている。両成績とも肝機能異常の基準が不明なので厳密な比較はできないが、国療化研の成績では血清GOTあるいはGPT値が300 IU/ml以上となったのは4例(1.8)にすぎないと報告されている。またGPT値が300 IU/ml以上となった例はPZA群では4例(2.3)、標準化療群で1例(0.6)のみで、有意差はなかった。

治療中肝機能障害がみられた場合、黄疸になった場合にはPZAを中止することにほとんど異議がないようであるが、その他の肝機能についてはコンセンサスはまだ得られていない。この点に関連して、自覚症状がPZA中止の指標になるかどうかについて検討した。自覚症状のある例は自覚症状のない例と比較して、肝機能異常が出現するまでの期間が短く、最高血清GPTの平均値はより高値であり、PZAが中止される率が有意に高かった。しかし個々の症例をみると、自覚症状がなく最高GPT値が467 IU/ml、812 IU/mlとなった例もあったので、単純に自覚症状を伴う肝機能異常例のみを副作用として取り上げれば良いという結論は導けないであろう。データは示さなかったが、80歳以上の症例も対象としていたこの研究の初期に、GPT値が1000 IU/ml以上となったが、ただちに治療中止して肝機能障害が改善された2例を経験している。

以上の結果から、血清GPT値の異常のみでPZAを中止しなければならないのかどうかについて結論は出せなかった。またPZA使用中肝機能障害が出現した場合にアレルギー症状の合併例には減感作療法は有用であるが、一部の症例に行われていたが、肝機能障害のみの場合には減感作は無効である。

PZAを含んだ短期化学療法の利点は、菌の陰性化が他の治療方式に比較すると速いこと、特に治療開始時の菌量が多い例でその差が顕著であること、RFPと併用したとき治療期間中の菌陰性化のみならず、治療終了後の再発率も低いこと、また糖尿病合併例、耐性例、また副作用のために治療初期に十分な治療を受けられなかつ

た例にも有効であることなどがあげられている。

一方、PZAが使われない原因となっている副作用についての日本での成績では、国療化研の成績で、PZAが原因となった副作用が高頻度で起こっていると報告されているが、羽曳野病院、国立中野病院での成績では肝機能障害が特に高頻度で起こっているとは報告されていない。それにもかかわらず、結核専門医の間にさえ、PZAは重症の肝機能障害を起こすので使いたくないという思い込みがあるのは、おそらくPZAを再治療の際 ethionamide や cycloserine などとともに長期間使用した時代の経験に基づいているように思われる。

副作用を問題とするとき何を根拠として副作用として取り上げるかは非常に重要な問題である。患者の自覚症状を重視すると患者の心理的狀態にふりまわされてしまって治療が継続できなくなる場合もあるし、検査所見を重視すると実際には問題のない場合にも薬剤が中止される危険があるのである。いかなる場合に副作用としてその薬剤を中止すべきかを決めるときに、もう一度原点に戻って考える必要があると思う。

一般的に、副作用の demerit を上回る merit が期待されるときには、その治療が継続されるべきであるし、副作用の demerit が merit を上回るときには、治療を継続するべきではない。PZAを含んだ治療を行うと治療期間が3カ月も短縮できること、治療終了後の再排菌率が低くなること、など副作用に勝る効果が期待されるのである。

一方副作用に対する対策としては、1) 定期的検査、2) 自覚症状をよく聞く、3) 異常値が出現したときにすぐにPZAを中止するのではなく、血清GPTの経過をみる、4) PZAのみに目を奪われないで、併用剤による副作用も考える、などの配慮を行えば、少なくとも重大な副作用は最小限度に抑えることは可能である。

日本では、9カ月の標準化学療法が定着したとはいえ、全国的には約2年間の治療が行われている。本研究においても、全症例の64.3%しか規定の期間で治療を終了できていなかった。この原因については、医師が6カ月短期化学療法に慣れておらず処方継続したもの、患者の希望で延長した例もあるが、大多数は医師の側の要因によるものであり、今後なお一層の努力が必要と思われる。

以上に述べたように、日本においてPZAを使用できないという根拠はないと思われる。単に菌陰性化が速いというだけではなく、排菌量の多い例、糖尿病合併例、副作用のために不規則な治療となった例など悪条件の例に治療終了後の再排菌率を減少させるということは特筆されるべきことである。また治療の短期化によって得られるであろう脱落率の低下は、化学療法の成功率を改善

させるであろう。今後日本においても、PZAを含んだ6カ月短期化学療法が標準化学療法式として取り入れられることを切に望むものである。

結 論

初回治療肺結核症190例に対し2HRS(E)Z/4HREの短期化学療法を試みた結果、耐性例および糖尿病合併例を含んだ症例群であるにもかかわらず、菌陰性化率は標準化療方式と比較して統計学的に差はみられなかったがよりすぐれており、また治療開始後3カ月目に100%の菌陰性化率が得られた。肝機能障害の頻度も標準化療を受けた群と比較して統計学的に有意の差はみられなかった。治療開始から肝機能障害の出現するまでの期間は、PZA使用群は平均30.5日、標準化療群では59.6日で、有意にPZA使用群は早期に肝機能障害が出現していた。治療失敗例はみられなかった。PZAを規定の期間使用できた140例中1例(0.7%)が再排菌した。

日本においても、PZAを含む2HRZS(E)/4HREZ方式が標準化療方式として推奨できる。

稿を終えるに当たり、統計学的検定に御助言をいただいた結核研究所 大森正子さんと論文の御校閲をいただいたBCG研究所の戸井田一郎先生に深謝いたします。なおこの論文の一部は第68回、69回日本結核病学会総会で発表した。

文 献

- 1) Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A : Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull WHO. 1994 ; 72 : 213-220.
- 2) CDC. : Tuberculosis, final data—United States, 1986. MMWR. 1987 ; 36 : 254-255.
- 3) CDC. : Nosocomial transmission of multi-drug-resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital—Florida. MMWR. 1990 ; 39 : 718-722.
- 4) WHO. Guidelines for tuberculosis treatment in adult and children in national tuberculosis. 1991 ; WHO/TUB/91. 161.
- 5) 馬場治賢, 新海明彦, 吾妻 洋, 他 : RFPを含む3方式による肺結核6カ月化療の対照試験(第1報). 結核. 1978 ; 53 : 287-294.
- 6) 馬場治賢, 新海明彦, 吾妻 洋, 他 : RFPを含む3方式による肺結核6カ月化療の対照試験(第2報)—治療終了後1年目の成績—. 結核. 1979 ; 54 : 29-36.

- 7) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六朗, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績(第二次研究-A)無作為割当による4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績. 結核. 1987; 62: 329-339.
- 8) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六朗, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績 第二次研究-B, 9カ月4方式による肺結核治療終了後5年以上の遠隔成績, 結核. 1987; 62: 55: 511-520.
- 9) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六朗, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績(最終報告)第3次研究: 6カ月療法(PZAを含む)と陰性化後6カ月療法(PZAを含まず)の比較. 結核. 1988; 63: 239-246.
- 10) 相沢春海: 抗結核剤 TH PZA RFP の副作用について. 胃腸障害と肝機能障害を中心として. 日胸. 1976; 35: 314-318.
- 11) 国立療養所化学療法研究会: PZA を加えた初期強化化学療法. 結核. 1983; 61: 363-369.
- 12) 鈴木 孝, 嶋田正廣, 山口 亘, 他: 肺結核短期化学療法に関する研究(第3報) pyrazinamide を加えた初期強化短期療法. 結核. 1983; 58: 459-464.