

## 第 70 回総会特別講演

## 今日におけるピラジナマイドの地位

亀 田 和 彦

結核予防会大阪府支部

受付 平成 7 年 5 月 1 日

## The 70th Annual Meeting Special Lecture

## STATUS QUO OF PYRAZINAMIDE AS AN ANTITUBERCULOSIS DRUG

Kazuhiko KAMEDA \*

(Received 1 May 1995)

Pyrazinamide (PZA), an antituberculosis agent, was first synthesized in 1940 by Hall and Spoerri and a clinical trial was carried out since 1949 by Yeager and others. Its usefulness as a potent antituberculosis drug was first reported by them in 1952.

PZA was once believed to be a secondary choice drug for cases with refractory tuberculosis and/or relapsed cases which are resistant to all other antituberculosis drugs. There was some hesitation among doctors to use PZA for the initial treatment of tuberculosis because of rather high incidence of liver impairment after the use of regimens with PZA. It was, however, revealed later that this was not always true as PZA was ordinarily employed for clinical use in combination with ethionamide and/or cycloserin, and the latter drugs are both known to be hepatotoxic, too.

PZA has a unique biological activity observed in murine experimental tuberculosis. The study showed that PZA when administered to animals, enters into the bacilli-ingested macrophages and exerts its killing effect on the bacilli under the environment of acidic pH inside the phagosome of the cells and in areas of acute inflammation both of which favors the acid-fast bacilli to stay in a dormant state and proliferate very slowly. This unique killing ability of PZA which is deficient in other drugs has recently spotlighted PZA once again as a pivotal and first line agent for the 6 months short course chemotherapy of tuberculosis. Sterile eradication of microbe is indispensable for the chemotherapy of tuberculosis, and the potency of a certain antituberculosis agent could be assessed by the availability of negative conversion of bacilli in sputum by culture within two months of administration of the drug. Another important aspect to assess the potency of a drug is to observe the relapse rate after the termination of therapy with the drug. The addition of PZA to the ordinary regimen consisting of INH, RFP and SM/EB has been reported to raise the negative conversion rate of bacilli from 60–70% by the regimen without PZA to as high as 80–90% by the regimen with PZA. In addition, there is no difference in the relapse rate of

---

\* From the Japan Antituberculosis Association, Osaka Prefecture Branch. Doshyo-machi 4-6-5, Chuo-ku Osaka 541 Japan.

about 0–2% within 2 years after the termination of chemotherapy between the two regimens ; 6 months with PZA and 9 months without PZA. Thus, the addition of PZA to the ordinary regimen enabled us to shorten the duration of antituberculosis chemotherapy than before.

As to the side-effects of PZA, its hepatotoxicity was underlined, especially when PZA was first introduced to the clinical use. Recent several reports in Japan, however, argue that the adverse effect of PZA on liver function is transient and clinically not so significant ; the incidence of cases with elevated activity of serum GOT or GPT is not significantly different between the two regimens of INH/RFP with and without PZA. An elevated level of serum uric acid is often observed in patients treated with PZA. This elevation of serum uric acid associated with PZA treatment is not followed by joint pain and therefore clinically not important. A few cases with arthralgia have been reported only when the use of PZA was prolonged the treatment with a for more than two months. Allergic skin rash is often associated with treatment with PZA but it is transient.

Taken into account all these findings, it can be concluded that PZA is indeed a potent and useful drug of the first line choice, and its inclusion in the initial regimen of chemotherapy for tuberculosis in combination with RFP and INH should be recommended.

**Key words :** Pyrazinamide, Acidic environment, 6 months chemotherapy, Side effects

**キーワード :** ピラジナミド, 酸性環境, 6 カ月治療, 副作用

## まえおき

結核の化学療法は完全な抗菌治療である。したがってその治療目的は病巣を解剖学的に治癒に導くことではなく、病巣内の結核菌を殲滅することである。

### I. 抗結核薬の効果に及ぼす因子

薬剤の効力は、細菌学的因子、薬物学的因子、宿主側の因子の組み合わせにより左右される<sup>1)2)</sup>。

#### 1. 細菌学的因子

菌量が多いか少ないかの量的因子。盛んに分裂増殖しつつある菌か、代謝が障害されほとんど休止の状態でありながら時に緩やかに分裂する菌かという代謝的因子。細胞内か細胞外か、乾酪巣内か空洞壁内か、さらに菌のいる組織の pH などの環境因子。

#### 2. 薬物学的因子

薬剤の使用量、使用期間、使用される時期、組織および細胞膜浸透性の度合い、lag-period。

#### 3. 宿主側因子

薬剤の生体内代謝と薬剤副作用出現頻度と関連した個人差、人種差。細胞性免疫能（治療後の再発と関連して）などである。

結核の治療は、いろいろ型をかえ、代謝をかえ、異なっ

た環境に混在する多くの結核菌に対し、働く仕組み、働く役割を異にした多剤を併用し、出来るだけ早く菌を皆殺にし、生き残る菌（persisters）をなくすることが鍵である。治療を行うに当たり、どの薬剤が、どこに、どのような型でいる菌に有効に作用するかを知ることが必要である。

### II. Rediscovery of Pyrazinamide (PZA)

PZA は、1940 年 Hall および Spoerri<sup>3)</sup> により合成されたが、当時は抗菌物質として取り上げられずに終わっている。その後 1949 年にはじめて Yeager ら<sup>4)</sup> により臨床的に使用され、52 年に抗結核薬として報告された。その報告では PZA 単独使用でも 4 カ月以内に 21 例中 19 は排菌を止めえたが、のち再排菌がみられるのが問題としている。1954 年には INH との併用例の報告があるが、死亡 1 例を含み肝毒性の副作用が 11~14 % あるとの警告がなされている<sup>5)6)</sup>。

PZA の抗菌作用についてはきわめて多くの基礎実験の報告がある<sup>7)~27)</sup>。一部 PZA の臨床的有用性に疑問視するものもあるが、多くの報告を大胆に総括することを許されるならば、PZA とは、①試験管内中性培地での抗菌力は非常に弱いにもかかわらず酸性培地では強い抗菌力を示す。②結核菌の pyrazinamide deaminase により pyrazinoic acid となって抗菌力を示す。③マ

ウス実験結核には有効で食細胞のファゴゾーム内 (pH 4.7~5.6) に取り込まれた代謝の障害された菌に有効で分裂増殖の旺盛な細胞外の菌には作用しない。④細胞膜浸透性、髄膜腔内への移行性が強い。⑤ pyrazinoic acid が尿酸の腎尿管分泌を抑制することにより血清尿酸濃度が高くなる。⑥臨床の実際としては治療初期に有効。とくに RFP との併用でより効果的であるが両剤併用のタイミングが大切であるといった薬剤ということができよう。ユニークな<sup>つまび</sup>ものとして PZA が結核菌のいかなる部分に作用するかは詳らかでないが、⑦走査型電顕による観察で菌のメソゾーム形成阻止作用があり、静止状態から再増殖を始めようとする菌に有効とする報告がある<sup>28)</sup>。

ともあれ PZA が登場して以来 1960 年代の半ばまでは臨床的には SM, PAS, INH 治療が主流をなしていた時代であって、それによる治療不成功例あるいは再治療例に secondary drug の 1 つとして使用されたが、わが国でも肝障害が多く、中には急性黄色肝萎縮のための死亡例の報告などもあり<sup>29)~32)</sup>、内外ともその使用を躊躇したのであった。しかしその副作用も当時 PZA の 1 日投与量が 2.0 g 以上 (ときには 3~4.0 g)、使用期間も長く、さらに多くの場合 CS, TH など毒性の強い薬剤との併用であったことの 3 つの悪条件が重なっていたためであり、1 日 2.0 g 以下、2 カ月程度の使用、INH, RFP との併用であれば肝障害も少なく、治療初期にのみ特異的に有効であることが諸外国の多くの臨床研究から示された。Steel<sup>33)</sup> は PZA の研究が始められた頃から近年の 6 カ月治療の研究に至るまでの時代を振り返り、近代的短期治療を完成させるために PZA は重要な役割を果たすという世界的な理解の得られるに至るまでの経過を総説している。

かくて 1988 年 IUATLD が<sup>34)</sup>、1991 年には WHO<sup>35)</sup> が治療当初 2 カ月 PZA を加えた INH, RFP, SM (EB) の 4 剤併用を行えば、あと INH, RFP を 4 カ月、計 6 カ月治療でほとんどの新発見患者は治しうるとし、これを結核初回治療の標準処方とした。かつて副作用とくに肝毒性が多いとされたことから全く敬遠されてしまっていた PZA が近代的短期治療には INH RFP とともに不可欠の薬剤と評価されたことは正に Rediscovery of PZA である。

### Ⅲ. PZA が治療初期に有効であることについて

抗結核薬の抗菌力は、菌の存在する組織の pH の度合いにより異なり、SM はアルカリ性、INH, RFP は中性で作用するが PZA は他の薬剤では無効な pH 5.0~5.5 の酸性環境下で作用すること、細胞外の分裂増殖の盛んな菌に対してでなく細胞内に取り込まれた代謝の

障害された菌に有効であるという 2 つの特異性をもって<sup>36)</sup>いる。

結核病変での酸性環境とは、1 つは急性炎症の周局炎を伴う病変部であり、この部は血栓形成などにより血流の障害がおこり、anoxia の状態つまり CO<sub>2</sub> 張力の上昇がおこり、局所的な酸性化がもたらされる。乾酪化の部分も新鮮なときは弱酸性である。いま 1 つは菌を取り込む食細胞内のファゴゾームが pH 5.0 程度の酸性である。

一般の感染症においても好中球や食細胞が菌を取り込んだ最初のごくわずかな時間は pH 7.8~8.0 に上昇するが、間もなく菌を処理する過程において大量の酸素が消費されるという Respiratory burst がおこり pH は 6.0 以下になるといわれる<sup>37)</sup>。また人型結核菌やスメグマ菌をスルホフタレイン指示薬で染色しマウス腹腔内入れ食菌させ、設定した pH 領域でその色の変化を観察すると、食菌され代謝の障害された菌の周辺の pH は 4.7~5.5 であるという<sup>38)</sup>。本来ファゴゾームは酸性であるが、菌が細胞内で増殖をはじめると pH は上昇するので<sup>39)</sup>それをブロックするため早期に PZA を使用する必要がある。

急性炎症が治り周局炎も吸収された状態、すなわち数週間化学療法をうけたあとの切除肺組織は pH 6.8~7.2 (平均 6.94) との観察があるが<sup>13)</sup>、乾酪化の部分も次第に類上皮細胞肉芽で囲まれてくると中心部は中性あるいは弱アルカリ性となりもはや PZA は有効に作用しなくなる。化学療法の維持期における PZA の使用は意味がないとする臨床報告<sup>40)41)</sup>もこの理由からであろう。PZA は古くから sprinter といわれていたが、治療初期の短い期間に有効なのである (early sterilizing activity)。

症状のない健診発見の肺結核では、発見時は必ずしも急性炎症の初期あるいは類上皮細胞肉芽形成の初期の段階とは限らないが、そのような場合も結核菌のあり場所は類上皮細胞内であり、比較的新しい乾酪巣内であるので、それら少数菌に対して PZA は効果的であり、治療初期の一定期間は使用価値があろう。

### Ⅳ. PZA を加えることによる化療期間の短縮可能なことについて

化学療法 (処方) の優劣は、治療開始後 2 カ月目の結核菌培養陰性化率と治療終了後の再発 (再排菌) 率の 2 つで評価される。

#### 1. 治療開始後 2 カ月目の菌培養陰性化率

かつて化学療法のれい明期に治療期間の決定と関連して target point (化学療法の目標点) という考え方があった。それは胸部レントゲン線上の空洞の消失および

病影の安定化という病巣の病理解剖学的治癒の状況をレントゲン学的に判断し、治療効果の評価については治療終了の時期の決定のよりどころとしようとしたものであった。当時の SM, PAS, INH というそれほど優れない処方では、病巣内の菌の減少は緩慢で、その速度は病巣の修復の速度と比較的類似した場合もあったと思われるので、この考え方はそれなりに正しかったであろう。しかし抗菌力の強い処方では病巣内の菌は急速に減少あるいは殲滅されるので病巣の修復はそれに追いついていくものではなく、とくに RFP に PZA を加えたとき強力処方では両者の時間差が著明と考えられる。したがって少なくとも初回治療の場合はレントゲン上の改善度を指標とするのではなく、治療開始後早い時期の喀痰検査による菌培養陰性化率を殺菌指数として治療効果の指標については治療期間の決定の指標としている。

治療初期に INH, RFP, SM (EB) に PZA を加えた場合の 2 カ月目の菌培養陰性化率は 75~98 % であり、PZA を加えない場合の 60~75 % に比し高率であること

は一連の BMRC の研究をはじめ多くの諸外国の報告がある<sup>42)~46)</sup>。

わが国でも PZA を加えても菌陰性化速度に差なしとするものもあるが<sup>47)</sup>、加えた方が陰性化速度が速いとする報告が圧倒的に多い<sup>48)~52)</sup> (図 1)。とくに治療開始時排菌量の多い群でその差が著明である<sup>50)</sup> (表 1)。早く菌が殲滅されればそれだけ治療期間は短くてよいはずである。

## 2. 治療終了後の再発（再排菌）率

外国の再排菌率について 1972~78 年の 9 カ国 21 報告<sup>53)</sup> とそれ以後の BTS<sup>54)</sup> BMRC<sup>55)~57)</sup> の成績を大きくまとめると表 2 のごとく、INH, RFP 治療の最初 2 カ月 PZA を加えた 6 カ月治療は PZA を加えない 9 カ月治療と再排菌率は同程度である。

わが国の標準治療後の再排菌率を短期治療に積極的に取り組んだ施設からの 16 の報告をまとめると、3 年追跡しえた 1067 例で 1.9 %, 4~9 年追跡しえた 784 例で 3.3 %<sup>58)</sup>、愛知県の 1~2 年追跡しえた 548 例で 0.7

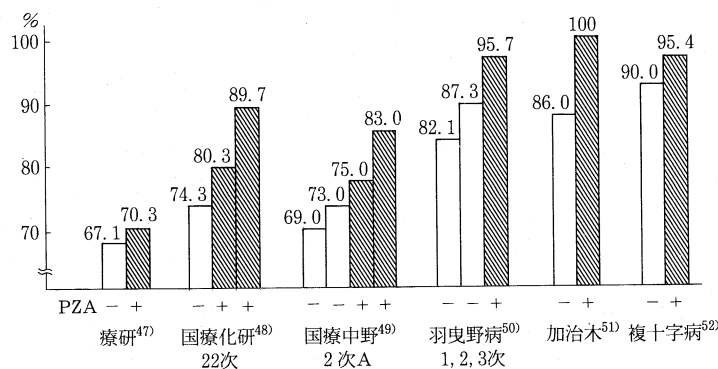


図 1 PZA の有無別治療 2 カ月目の菌培養陰性化率

表 1 治療開始時の菌量別にみた 2 カ月目の培養陰性化率 (羽曳野病院<sup>50)</sup>)

| 研究と<br>処方       | 例数  | 2 カ月目<br>の<br>陰性化率 | 菌 量      |         |
|-----------------|-----|--------------------|----------|---------|
|                 |     |                    | ~ 卅      | 卅 ~     |
|                 |     |                    | 例数・陰性化率  | 例数・陰性化率 |
| 第 1 次研<br>SHR   | 157 | 87.3               | 73 97.3  | 84 78.6 |
| 第 2 次研<br>SHR   | 151 | 82.1               | 57 94.7  | 94 74.5 |
| 第 3 次研<br>SHR Z | 70  | 95.7               | 19 100.0 | 51 94.1 |

%<sup>59)</sup>, 大阪府の5年追跡の170例で1.8%<sup>60)</sup>, 厚生省調査の約3年追跡の3018例で0.84%<sup>61)</sup>, で年間0.3~0.5%程度である。PZAを加えた6カ月治療では, 馬場<sup>62)</sup>は中等症以下の161例を6年追跡し0.6%, 和田<sup>52)</sup>は140例を2年追跡し0.7%でありPZAを加えない9カ月治療に比し優るとも劣らない成績を報じている。

表2 治療後の再排菌率(外国)

|                                |        |          |
|--------------------------------|--------|----------|
| 3~4カ月治療 : RFP・PZA を用いても 10~20% |        |          |
| 6カ月治療 : RFP                    | 用いない場合 | 8~30%    |
|                                | 用いた場合  | 3~8%     |
| 維持期                            |        |          |
| 9カ月治療 : RFP                    | 用いない場合 | 5~8%     |
|                                | 用いた場合  | 0~2%     |
| 初期の2カ月PZAを含む4剤                 |        |          |
| 6カ月治療 : かつ維持期にRFP・INHを         |        |          |
|                                | 用いた場合  | 1.6~2.0% |

以上のごとくPZAを加えた場合の2カ月目の菌培養陰性化率の高いことと, PZAを加えない9カ月治療と加えた6カ月治療との再排菌率が同じであることの2点から, PZAを加えることにより治療期間の短縮が可能であることは明らかである。

### V. PZAの副作用

過去においてPZAの使用が躊躇された最大の理由は, 副作用とくに肝障害が多いとされたことである。しかし前述のごとく当時のPZAの一日投与量, 使用期間, 併用薬剤の3点に問題があったようである。短期治療の時代に入ってからINH, RFPを主軸とした初回治療にPZAを1日1.0~1.5gを併用した場合の肝障害(GOT, GPT値の上昇率)は10~30%にみられる(表3)。しかし多くは150単位までの一過性のものであり, 2カ月使用であれば低率である。

GOT, GPT値の上昇率も高く, PZAの投与中止率も多いことからPZAの使用に積極的でないと印象を与えた療研の報告も, 実際にはどの程度上昇すれば中止するとの申し合わせもなく主治医の裁量にまかせたもの

表3 PZAを含む処方の肝障害出現頻度(1978年以後)

| 報告者            | 文献 No.             | 例数  | PZA 1日投与量(g)と使用期間                | 肝障害(GOT, GPT上昇)率(%) | コメント                                                           |
|----------------|--------------------|-----|----------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|
| 馬場<br>(国療中野)   | 1次 <sup>63)</sup>  | 75  | 1.5 6カ月                          | 10.7                | 2カ月なら低率                                                        |
|                | 2次A <sup>62)</sup> | 260 | 1.5 6カ月                          | 9.6                 | 同上                                                             |
|                | 2次B <sup>64)</sup> | 32  | 1.5 6カ月                          | 28.1                | 同上                                                             |
|                | 3次 <sup>49)</sup>  | 143 | 1.5 6カ月                          | 11.2                | 同上                                                             |
| 療研             | <sup>47)</sup>     | 73  | 40kg<br>以下 1.0 6カ月<br>以上 1.5     | 30.1<br>(中止 11.0)   | 重篤なものは少ない                                                      |
| 鈴木<br>(羽曳野) 3次 | <sup>50)</sup>     | 82  | 1.5 2カ月                          | 2.4                 |                                                                |
| 国療化研22次        | <sup>48)</sup>     | 246 | 45kg<br>以下 1.0 2カ月<br>以上 1.5 6カ月 | 11~15.0<br>(中止 5.5) | 1.0~1.5gの使用なら毎日投与可                                             |
| 国療化研26次A       | <sup>65)</sup>     | 217 | 同上 2カ月                           | 11.1                | 2カ月なら中止例少ない                                                    |
| 和田<br>(複十字)    | <sup>52)</sup>     | 175 | 1.2 2カ月                          | 23.4                | 55~100 53.7%<br>~150 19.5<br>~300 17.1<br>~400 4.9<br>400~ 4.9 |

) 数字は文献 No.

表 4 P Z A を含まない処方での肝障害出現頻度

| 報告者                | 文献 No. | 例数   | 肝障害 (GOT<br>GPT 上昇) 率 (%) | コ メ ン ト                                                            |
|--------------------|--------|------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 療 研                | 47)    | 78   | 15.4                      | P Z A 群に比し有意に低率                                                    |
| 亀 田                | 66)    | 129  | 31.0                      | 100 単位以上 17.5%<br>自覚症出現に注意                                         |
| 沓 掛 <sup>67)</sup> | 67)    | 1359 | 11.0                      | 100 単位以上 29.1%<br>200 以上 7.9%<br>E B + R F P では上昇なし                |
| 萩 原                | 68)    | 246  | 22.4                      | 男性に多い<br>自覚症出現に注意                                                  |
| 安 田                | 69)    | 466  | 25.3                      | 100 単位以上 10.7%<br>I N H ・ R F P 併用である限り<br>差なし                     |
| 和 田                | 52)    | 174  | 21.2                      | P Z A 群と差なし<br>～100 単位 67.6%<br>～150 10.8<br>～300 16.7<br>～400 2.8 |
| 加治木                | 51)    | 47   | 17.0                      | P Z A 群よりむしろ高率                                                     |

) 数字は文献 No.

表 5 外国人の P Z A による肝障害 (1976～86)

| 報告者                | 文献 No. | 肝 障 害                             | コ メ ン ト                                        |
|--------------------|--------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| Hong Kong/<br>BMRC | 70)    | P Z A 含処方<br>6～9%                 | 中止に至るもの 2～3%<br>黄疸出現 0.7% *<br>オーストラリア抗原陽性例に高率 |
| Girling DJ         | 71)    | I N H 含処方 2%                      | P Z A が肝炎の危険を増すことは<br>ない                       |
| Fox W              | 72)    | 1～3%                              | P Z A が肝炎をひきおこすとは<br>言えない                      |
| Zierski M          | 73)    | I N H ・ R F P で 9%                | P Z A を併用しても差なし<br>ほとんど一過性                     |
| BTA                | 74)    | 6 S H R Z<br>で 4%<br>6 E H R Z    | 9 E H R でも 4%                                  |
| South India        | 75)    | slow 型 11%<br>I N H<br>rapid 型 1% | P Z A の使用の有無は肝炎発生頻<br>度に影響している証拠は見出し<br>えない    |

) 数字は文献 No.

\* 亀田試算

と推測されるし、報告のまとめでは重篤な肝障害は少ないとも述べている。この程度の GOT, GPT 値の上昇は PZA を加えた処方に限ったことではなく、INH, RFP 両剤が併用されていさえすれば同程度の率にみられることは表 4 でも明らかである。いずれの場合も GOT, GPT 値の数値もさることながら患者が悪心、嘔吐、頭痛などの自覚症状を訴えるか否かに注意することが大切であるとして報告者の意見は一致している。

外国での主な報告では表 5 に示すごとく、肝障害の出現率はわが国に比し著しく低い。これは人種的な差も無視できないが、GOT, GPT 値の一過性の上昇は見せかけの肝障害として副作用とはせず黄疸の出現をもって取り上げているなど副作用とする criteria の相違が大きいと思われる。わが国でも副作用の基準（定義）を統一する必要がある。

PZA 固有の副作用は、皮疹と関節痛が主であり、尿酸値の上昇は 50~100% と極めて高率にみられるが関節痛の出現とは関係はない<sup>50)76)</sup>。尿酸値の上昇は pyrazinoic acid が尿酸の腎細尿管分泌を抑制することによりおこるが、これを防ぐには PZA の間欠投与がよいとの報告<sup>77)</sup>がある。ともあれわが国の過去における PZA の副作用に対する過剰なまでの慎重な対応は改めてよいと思われる。

## VI. 細胞性免疫不全例に対する PZA の役割

細胞性免疫能の低下あるいは欠如した例に対する PZA の役割に関連して豊原の報告<sup>78)</sup>はマウスを用いたモデル実験ではあるがきわめて示唆に富んだものと思われる（図 2）。

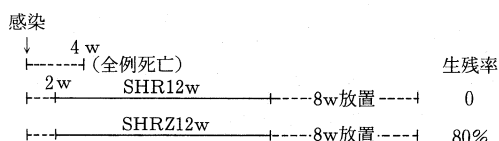
### （実験 a）

胸腺摘出により細胞性免疫能を欠如しにヌードマウスに強毒結核菌を感染させると 4 週後には結核が進展し全例死亡する。したがって 2 週後から SM, INH, RFP 群とそれに PZA を加えた群の 2 群を設け 12 週治療を行うと治療終了時には肺、脾の臓器内結核菌は培養でも可検出限界以下に減少する。しかしその後 8 週放置すると SM, INH, RFP 群では激しい菌の再増殖がおこり生残率 0 となる。しかし PZA 群では 80% の生残率がみられる。

### （実験 b）

一方感染免疫の成立した dd 系マウスに対し感染後 4 週より SM・INH・RFP, EB・INH・RFP, SM・INH・RFP・PZA の 3 群を設け 12 週治療を行うと、終了時にはいずれの群も実験 a と同様臓器内菌は可検出限界以下となったが、その後 8 週ステロイドを投与すると、ヌードマウスほどではないが SM・INH・RFP 群と EB・INH・RFP 群では菌の再増殖がみられたが、

### 実験 a) Nude マウス



### 実験 b) dd 系マウス

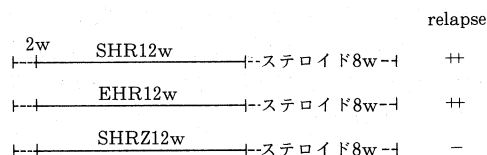


図 2 免疫不全状況下の化学療法後の relapse についてのモデル実験<sup>73)</sup>

PZA 群では菌再増殖はみられなかったという。

以上の結果は、治療後の relapse は感染による細胞性免疫の成立が大きく関与していることを示すとともに、SM・INH・RFP のみでは殺しえない菌をも PZA の併用で殺しうることを示唆している。したがって免疫の成立が不可能か低下している HIV 感染例、糖尿病合併例のごとき症例には PZA と RFP の併用が是非必要であることを示す貴重な実験である。

ヌードマウスの実験からみると、PZA を含んだ 4 剤併用であっても結果的には菌殲滅的ではなかったわけであるが、免疫が成立した dd 系マウスではステロイド投与にても PZA 群では菌の再増殖がみられないことから、免疫と相俟って菌殲滅的であったわけである。正常な免疫能をもった個体での殺菌的化学療法とは通常このような意味あいのことをいうのであろう。

## VII. PZA を使用することによる結核対策上の利点

①菌の陰性化を早めることから、患者の感染性の期間を短くする。耐性獲得を防ぐ。治療を早期に中断するような例にも少なくとも排菌だけは止めうる。

②治療期間を短縮できることから、患者はもちろん、治療をする側、患者管理を行う側にとっても大きな福音がもたらされる。

③悪条件をもつ例に有効であることから、INH 耐性例あるいは RFP 完全使用困難例、近年増加している主要薬剤耐性保有率の高い在日外国人の結核、免疫能の低下した糖尿病合併、HIV 感染合併例に RFP と併用し

て有効であるなど結核対策上いくつかの利益をもたらすといえよう。

### あ と が き

1960年代、reserve drug の1つとして使用されたが副作用とくに肝毒性が強いとされたことから評価の低いPZAであったが、短期治療の時代に入りINH, RFPとともに近代的短期治療完遂のためには重要な役割を果たす薬剤との高い評価が与えられた。わが国の医師の過剰なまでの慎重さから、副作用が多いとされたPZAを加えなくてもINH, RFPを主軸とした長期投与で十分ではないかとの安易な治療法への依存が、全国的にみて未だに初回治療の平均期間が約19カ月にも及ぶ結果を招いている。抗菌治療であるべき結核治療の初期も維持期も区別なく続けられる3剤併用、菌陰性持続例に対する延々と続けられるINHの投与などの患者不在の長期治療は大いに反省すべきである。長らくこだわってきたPZAの副作用もINH, RFPとの併用、1日1.2~1.5g、最初の2カ月のみの使用であれば稀には例外もあるが一般には十分使用可能である。PZAを加えることによりINH・RFP・SM (EB) 併用のみでは生き残る可能性のある菌まで殺すことができ、その結果6カ月の短期治療で再発を防ぎうるのである。

現行の医療基準<sup>79)</sup>ではPZAは11種類の抗結核薬のうち9位にしかランクされておらず、その使用は重症例にのみ副作用に十分注意してとの条件付きで認められているにすぎず、また結核用語事典<sup>80)</sup>にもPZAは効果は弱くと記載されているが、PZAをAランクに引き上げ、他の薬剤にはみられない特異な抗菌力を示す薬剤と改めてよいと思われる。過去、本学会でもしばしば取り上げられながら結論が得られず不安定な地位にあったPZAであるが、既述のごとく優れた薬剤であるので、医療基準もPZAを初期処方に加えた国際的に通用するものとし、結核菌をより殲滅しうる方策を普及させたいものである。副作用については念のため国レベルで副作用モニターを作るなどして、なお一層PZAの安定した地位を築き上げるための努力をしていくことを提言したい。

### 結 語

PZAはINH, RFPと組み合わせて結核治療の初期処方に含めるべき優れた薬剤であり、日常的な結核治療薬としての地位は確立した。

本講演を終えるにあたり、昭和29年以来絶えずご指導いただき本講演に際してもたびたびご指導ご助言いただきました恩師結核予防会結核研究所名誉所長 岩崎龍

郎先生に厚くお礼を申し上げます。また今回PZAをはじめ化学療法と菌に関連した基礎知識をご教授いただきました日本BCG研究所 戸井田一郎先生、動物実験成績の引用を心よくお許しくださいました予防会結研OB 豊原希一先生にお礼申し上げます。なお本講演をわが国の結核短期治療の先駆者としてご指導いただきました元大阪府立羽曳野病院院長 故山本和男先生に捧げるものと致します。最後に本講演の機会をお与えいただき、かつ自ら座長の労をおとりくださいました本学会会長 青木国雄先生に深謝致します。

### 文 献

- 1) Canetti G : The eradication of tuberculosis, Theoretical problems and practical solutions. *Tubercle*. 1962 ; 43 : 301-321.
- 2) Toman K : Tuberculosis Case-finding and Chemotherapy (Questions and Answers). WHO. Geneva. 1970 ; 77.
- 3) Hall SA, Spoerri PE : Syntheses in the pyrazin series. II. Preparation and properties of amino-pyrazine. *J Am Chem Soc*. 1940 ; 62 : 664-665.
- 4) Yeager RL, Munroe WGC, Dessau FI : Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tub*. 1952 ; 65 : 523-546.
- 5) Mc Dermott W, Ormond L, Mushenheim C, et al. : Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. *Am Rev Tub*. 1954 ; 69 : 319-333.
- 6) Campagna M, Calix AA, Hauser G : Observations on the combined use of pyrazinamide (Aldinamide) and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tub*. 1954 ; 69 : 334-350.
- 7) Kushner S, Dalalian H, Sanjuro JL, et al. : Experimental chemotherapy of tuberculosis : II. The synthesis of pyrazinamides and related compounds. *J Am Chem Soc*. 1952 ; 74 : 100-108.
- 8) McDermott W, Tompsett R : Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acidic environment *in vitro*. *Am Rev Tub*. 1954 ; 70 : 748-754.
- 9) Mc Cune RM, Tompsett R : Fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. I. The persistence of drug-

- susceptible tubercle bacilli in the tissues despite prolonged antimicrobial therapy. J Exp Med. 1956 ; 104 : 737-762.
- 10) Mc Cune R, Tompsett R, Mc Dermott W : The fate of *mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. II. The conversion on tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. J Exp Med. 1956 ; 104 : 763-802.
  - 11) Mackaness GB : The intracellular activation of pyrazinamide and nicotinamide. Am Rev Tub. 1956 ; 74 : 718-728.
  - 12) Konno K, Feldmann FM, Mc Dermott W : Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. Am Rev Tub. 1956 ; 95 : 461-469.
  - 13) Fox W, Mitchison DA : Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1975 ; 111 : 325-353.
  - 14) Fox W : Wkither short course chemotherapy? Brit J Dis Chest. 1981 ; 75 : 287-297.
  - 15) Grosset J : The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short course chemotherapy. Tubercle. 1978 ; 59 : 287-297.
  - 16) Girling DJ : The role of pyrazinamide in primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Tubercle. 1984 ; 65 : 1-4.
  - 17) Mitchison DA : The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. Tubercle. 1985 ; 66 : 219-225.
  - 18) Crowle AJ, Sbarbaro JA, May MH : Inhibition by pyrazinamide of tubercle bacilli within cultured human macrophages. Am Rev Res Dis. 1986 ; 134 : 1052-1055.
  - 19) Rastogi N, Potar MC, David HL : Pyrazinamide is not effective against intracellularly growing *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicro Agent Chemo. 1988 ; 32 : 287.
  - 20) Heifets LB, Flory HA, Lindholm-Levy PJ : Does pyrazinoic acid as an active moiety of pyrazinamide have specific activity against *Mycobacterium tuberculosis*? Antimicro. Agent Chemo. 1989 ; 33 : 1252-1254.
  - 21) Heifets L, Lindholm-Levy P : Pyrazinamide sterilizing activity *in vitro* against semi-dormant *Mycobacterium tuberculosis* bacterial populations. Am Rev Res Dis. 1992 ; 145 : 1223-1225.
  - 22) Sbarbaro JA, Iseman MD, Crowle AJ : The combined effect of rifampin and pyrazinamide within the human macrophage. Am Rev Res Dis. 1992 ; 146 : 1448-1451.
  - 23) Saito T, Komoriya T, Fukuhara Y : Experimental studies on the antituberculous activity of pyrazinamide and its combined effect with rifampin. Jap J Tub Chest Dis. 1978 ; 21 : 61-74.
  - 24) 福原徳光 : 結核菌の薬剤耐性—臨床面を加味して—。結核. 1976 ; 51 : 477-487.
  - 25) 近藤肇子, 金井興美 : ピラジナマイドの再評価に関する実験的研究。結核. 1985 ; 60 : 447-453.
  - 26) 池田宣昭 : PZA の評価, 第58回総会シンポジウム 結核化学療法強化をめぐる。結核. 1983 ; 58 : 495-498.
  - 27) 池田宣昭, 李 啓充 : 試験管内抗菌力に影響する諸因子の検討。結核. 1985 ; 60 : 588-590.
  - 28) 有路文雄 : 試験管内での PZA による結核菌の超微形態変化。結核. 1985 ; 60 : 593-596.
  - 29) 伊藤文雄, 早野和夫 : 抗結核薬の副作用発現機序とその対策, 一肝臓障害—とくに Ethionamide による肝障害について。日胸臨. 1964 ; 23 : 439-444.
  - 30) 江波戸欽弥, 伊藤不二雄, 藤陵至功, 他 : 抗結核剤の副作用, とくに Pyrazinamide Cycloserin, 1314TH の副作用について。結核. 1965 ; 40 : 568-569.
  - 31) 宗形喜久男 : 二次抗結核剤の副作用について。結核. 1965 ; 40 : 406-408.
  - 32) 相澤春海 : 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。日胸臨. 1976 ; 35 : 314-318.
  - 33) Steel MA, Des Prez RM : The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. Chest. 1988 ; 94 : 845-850.
  - 34) IUATLD : Recommendations from the committee on treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Bull. IUATLD. 1988 ; 63 : 60-64.
  - 35) WHO : Guidelines for the treatment in adults and children in national tuberculosis programmes. WHO/Tub, 161. 1991.
  - 36) Mitchison DA : The action of antituber-

- culosis drugs in short course chemo therapy. *Tubercle*. 1985 ; 65 : 1-4.
- 37) Segal AW : The respiratory burst in monocytes and macrophages. *Human monocytes*. 1989 ; 89-100. Academic Press.
  - 38) Sprick HG : Phagocytosis of *M. tuberculosis* and *M. smegmatis* stained with indicator dyes. *Am Rev Tub*. 1956 ; 74 : 552-565.
  - 39) Crowle AJ, Dahl R, Ross E, et al. : Evidence that vesicles containing living virulent *mycobacterium tuberculosis* or *mycobacterium avium* in cultured human macrophages are not acidic. *Inf and Immunity*. 1991 ; 59 : 1823-1831.
  - 40) Singapore Tuberculosis Service/BMRC : Five year follow up of clinical trial of three 6 month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Res Dis*. 1988 ; 137 : 1147-1150.
  - 41) Rajasekaren S, Paramasivam R, Sujathakumari P, et al. : The value of pyrazinamide in second phase of short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis—An assesment—. *Ind J Tub*. 1988 ; 35 : 76-79.
  - 42) Hongkong Chest Service/BMRC : Controlled trial of 4 three times—weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis (second report) : The results up to 24 months. *Tubercle*. 1982 ; 63 : 89-98.
  - 43) East Africa/BMRC : Controlled clinical trial of five short course (4 month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. *Lancet*. 1978 ; 12 : 334-338.
  - 44) BTA : A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report : Results during chemotherapy. *Br J Dis Chest*. 1981 ; 75 : 141-153.
  - 45) Poland cooperative study : Successful intermittent treatment of smear positive pulmonary tuberculosis in six months. *Am Rev Res Dis*. 1982 ; 125 : 265-267.
  - 46) Onadeko BO, Awotedu AA, Ogunbani BO, et al. : Controlled clinical trial of three—short course regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in Nigeria—a preliminary report—. *Tubercle*. 1986 ; 67 : 189-195.
  - 47) 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*. 1980 ; 55 : 7-13.
  - 48) 国療化研 22 次研 : 短期化学療法における PZA と EB の比較. *結核*. 1984 ; 59 : 575-580.
  - 49) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績 (第二次研—A) 無作為割当ての 4 方式による 6 カ月療法の終了 6 年までの遠隔成績. *結核*. 1987 ; 62 : 329-339.
  - 50) 鈴木 孝, 嶋田正廣, 山口 亘, 他 : 肺結核の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.
  - 51) 加治本章 : ビラジナミドの再評価. *結核*. 1994 ; 69 : 107-112.
  - 52) 和田雅子, 吉山 崇, 吉川正洋, 他 : 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. *結核*. 1994 ; 69 : 671-680.
  - 53) 亀田和彦 : 内外の短期治療の現況 (第 20 回日本医学会総会シンポジウム II—S—39, 肺結核の短期治療). 第 20 回日本医学会総会会誌. 1979 ; 1925-1927.
  - 54) BTS : A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, Final report : Results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Brit J Dis Chest*. 1984 ; 78 : 330-336.
  - 55) Hongkong Chest Service/BMRC : Controlled trial of 6 month and 8 month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis : The results up to 24 months. *Tubercle*. 1979 ; 60 : 201-210.
  - 56) Algeria/BMRC : Controlled clinical trial comparing a 6 month and 12 month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. *Am Rev Res Dis*. 1984 ; 129 : 921-928.
  - 57) East Africa/BMRC : Controlled clinical trial of 4 short course regimens of chemotherapy (three 6 month and one 8 month) for pulmonary tuberculosis : final report. *Tubercle*. 1986 ; 67 : 5-15.
  - 58) 亀田和彦 : わが国における肺結核短期治療と再発. *結核*. 1992 ; 67 : 555-563.

- 59) 山本正彦：肺結核治療の最近の動向（座談会）。呼吸。1994；13：1222-1234。
- 60) 亀田和彦，岡澤昭子，石田雅俊，他：昭和60年度新登録肺結核患者の調査—4保健所における379例について—。結核。1991；66：661-669。
- 61) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課：結核治療終了後の再発状況に関する実態調査成績報告。資料と展望。1994；10：25-30。
- 62) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎，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。
- 63) 馬場治賢，新海明彦，吾妻 洋：RFPを含む3方式による肺結核6カ月化療の対照実験（第1報）。結核。1978；53：287-294。
- 64) 馬場治賢，新海明彦，井樋六郎，他：同上（第二次研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；62：511-520。
- 65) 国療化研26研A：PZAを加えた初期強化短期化学療法。結核。1986；61：363-369。
- 66) 亀田和彦，川幡誠一，白井誠一：INH・RFP併用治療中にみられた急性肝障害の1例。結核。1980；55：247-251。
- 67) 沓掛文子，村上 妙，佐々木ヨリ子，他：RFPによる肝障害。結核。1982；57：257-261。
- 68) 萩原照久，森田祐二，山口文夫，他：当科症例における抗結核薬の副作用の検討—肝障害を中心に—。結核。1988；63：763-771。
- 69) 安田和雄，佐藤篤彦，千田金吾，他：結核化学療法中に発生した肝機能障害例の検討。結核。1990；65：407-413。
- 70) Hongkong Chest Service/BMRC：Adverse reaction to short course regimens containing SM INH PZA and RFP in Hongkong. Tubercle. 1976；57：81-95。
- 71) Girling DJ：The hepatic toxicity of anti-tuberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Tubercle. 1978；59：13-32。
- 72) Fox W：The current status of short course chemotherapy with particular reference to regimens and mechanisms. 結核。1978；53：503-509。
- 73) Zierski M, Bek E：Side-effects of drug regimens used in short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled study. Tubercle. 1980；61：41-49。
- 74) BTA：A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Brit J Dis. Chest. 1981；75：141-153。
- 75) Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, et al.：Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Tubercle. 1986；67：99-108。
- 76) 石黒早苗：PZAによる関節痛と高尿酸血症。結核。1982；57：257-261。
- 77) Ellard CA：Observations on the reduction of the renal elimination of urate in man caused by the administration of pyrazinamide. Tubercle. 1976；57：97-103。
- 78) Toyohara M：Experimental study on the relapse of tuberculosis after the termination of antituberculous chemotherapy using immunodeficient Nude Mice. Microbiol. Immunol. 1991；35：825-830。
- 79) 結核医療の基準：昭和61年3月厚生省告示第28号。結核。1986；61：623-626。
- 80) 結核用語事典：日本結核病学会用語委員会，結核予防会，東京，1992，162。