

原 著

初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の成績

— その効果, 副作用と受容性について6年間の経験から —

和田 雅子・吉山 崇

結核予防会結核研究所

尾形 英雄・伊藤 邦彦
水谷 清二・杉田 博宣

結核予防会複十字病院

SIX-MONTHS CHEMOTHERAPY (2HRZS OR E/4HRE) OF NEW
CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

— Six Years Experiences on Its Effectiveness, Toxicity, and Acceptability —

Masako WADA*, Takashi YOSHIYAMA, Hideo OGATA
Kunihiko ITO, Seiji MIZUTANI and Hironobu SUGITA

The incidence of tuberculosis in Japan, 33.7 per 100,000 in 1997, is very high compared with USA or Western European countries. The decrease in the incidence has slowed down from the early 1980s, and the average annual rate of decrease has been 3.8% in the last 5 years. About 9 percent of tuberculosis patients defaulted from the nine-month regimen (6HRS or E/3HR) in urban areas. Regimens shorter than nine-month are needed to achieve high effectiveness of tuberculous chemotherapy. Out of 1128 new pulmonary tuberculosis patients, six-hundred twenty started treatment with six-month (2HRZS or E/4HRE) in Fukujiji Hospital, JATA, in Tokyo from January 1991 to December 1996. Out of 620, four-hundred twenty eight were both smear and culture positive, 136 were smear negative and culture positive and 56 were bacilli negative. Out of 564 bacilli positive cases, 530 were susceptible to INH and RFP. Out of 530 drug susceptible cases three hundred ninety-three patients completed the regimen. Ninety-three percent of these patients had converted to negative at two months of chemotherapy and all of them at five months. Out of 450, two-hundred ninety five completed 6-month regimen, one-hundred fifty-five were changed their regimen or prolonged duration of chemotherapy. Out of 295, nine patients (3.1%) relapsed after the completion of 6-month chemotherapy. Mean follow-up period was 17.2 months and the median was 15.5 months. The relapse rate was 2.2 per 100 person-years. Six of the relapsed cases were complicated with Diabetes Mellitus. Relapse rate was higher in patients with Diabetes Mellitus than in patients without (6/54, 7.9 per 100 person-years vs 3/237, 0.8 per 100 person-years) ($p < 0.001$). Drug-induced hepatotoxicity

別刷り請求先:

和田 雅子

結核予防会結核研究所

〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan
Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama,
Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

(Received 22 Sep. 1998/ Accepted 24 Nov. 1998)

was defined as elevated serum transaminase level with clinical symptoms of hepatitis or elevated serum transaminase level more than 5 times of upper limit of normal range with or without symptoms. Drug-induced hepatotoxicity developed in 43 (8.0%) of 535 with initial normal liver function test results, this rate was similar to that in patients treated with nine-month regimen (34/420, 8.1%). But the frequency of hepatotoxicity of more than 400 IU/ml of serum transaminase level was higher in patients treated with PZA-containing regimen than with nine-month regimen (16/536, 3.0% vs 4/420, 1.0%), but this difference was not statistically significant. Hepatotoxicity developed in 13/85 (15.3%) of patients treated with PZA-containing regimen with abnormal liver function tests at the beginning of chemotherapy, and this frequency was similar to 7/65 (10.8%) in patients with nine-month regimen. The relapse rate in patients with Diabetes Mellitus was statistically higher than in without Diabetes Mellitus (7.9 vs 0.8 per 100 person-years). We concluded that the six-month regimen was highly effective, but the frequency of severe hepatotoxicity was relatively higher than in nine-month regimen and the duration of chemotherapy was not enough for patients complicated with Diabetes Mellitus. Further study is needed for sufficient chemotherapy in patients with Diabetes Mellitus.

Key words : 6-month short course regimen, Pyrazinamide, Drug-induced hepatotoxicity, Relapse rate, Diabetes Mellitus

キーワード : 6カ月短期化学療法, ピラジナミド, 薬剤惹起性肝障害, 再発率, 糖尿病

はじめに

結核症に対する化学療法は、ほぼ100%の菌陰性化と数%以下の再発率とをきわめて有効な治療法が確立されているが、全世界的には年間800万人が新たに発生し、300万人が死亡している¹⁾。また結核高蔓延国における人口の増加と、HIV感染者の結核の増加により、世界的に今後結核が増加し、2005年には年間1,187万人が結核に罹患することが推定されている²⁾。わが国においても1977年から罹患率の減少率の鈍化が見られ、20年間全く改善が見られない状況である³⁾。また1996年には新たに4万人が新登録されている。罹患率も人口10万対33.7と先進国に比較すると非常に高いレベルである。

1980年代初頭から世界的に、肺結核に対する化学療法は、ピラジナミド(PZA)を含むイソニアジド(INH)と、リファンピシン(RFP)を中心とする6カ月短期療法が主流となっていたが、日本ではやっと1996年4月に標準療法に採用された⁴⁾。複十字病院では1991年1月からPZAを含む6カ月短期療法を試みに行ってきたので、その治療成績と問題点について報告する。

目 的

PZAを含む6カ月短期療法の効果と副作用特に肝機能障害をしらべ、標準化学療法としての総合的な有効性

について検討する。

方 法

複十字病院で入院治療を受けた肺結核初回治療患者で、重篤な肝機能障害のない塗抹陽性または空洞例について初期2カ月はINH, RFP, PZA ストレプトマイシン(SM)またはエタンブトール(EB)の4剤併用とし、4カ月間INH, RFP, EBを併用した。薬剤感受性試験は小川培地で普通法で行った。感受性判定の薬剤の基準濃度はINH 0.1 µg/ml, EBは2.5 µg/mlで判定し他の薬剤は指針どおりとした。PZAの投与量は体重に関わらず一律1.2g/日とした。その他の薬剤は基準に従った。

結 果

1991年1月から96年12月までに複十字病院に入院した肺結核初回治療患者は1,128例で600例(53.2%)は塗抹陽性培養陽性、296例(26.2%)は塗抹陰性培養陽性、残りの232例(20.6%)が菌陰性であった。そのうち620例(55.0%)がPZAを含む6カ月短期治療を受け、485例(43.0%)は9カ月の標準化学療法を、残りの23例(2.0%)はその他の治療を受けた。また肝機能障害の頻度と重症度についてはPZAを含まない9カ月標準化学療法を受けた例と比較した。

研究開始直後80歳以上の症例に高率に肝機能障害が見られたため80歳以上の症例は対象から除外した。また途中より塗抹陽性または空洞例に限らずPZAを使用した。今回は80歳以上も含めて報告する。

1. 性・年齢分布

男女比は3.0:1で男性は20歳代と40歳代にピークがある2峰性の分布を示し、女性では20歳代にピークが1峰性である。平均年齢はそれぞれ46.2歳, 42.7歳であった。

2. 治療開始時の排菌量と耐性菌の頻度

620例中428例(69.0%)は塗抹陽性培養陽性, 136例(21.9%)は塗抹陰性培養陽性であった。56例(9.0%)は塗抹培養ともに陰性であった。耐性菌の頻度はINH 0.1 μ g/ml以上耐性21例(3.7%), INH 1.0 μ g/ml以上耐性7例(1.2%), SM耐性21(3.7%), EB 2.5 μ g/ml耐性1例(0.2%), SM+INH 2剤耐性4例(0.7%), 3剤耐性3例(INH+RFP+EB 1例, INH+SM+EB耐性2例), INH+RFP+SM+EBの4剤耐性1例で、いずれか1剤に耐性の頻度はINH 0.1 μ g/ml以上, EB 5.0 μ g/ml以上を判定基準とすると51例(9.0%), INH 1.0 μ g/ml以上, EB 5.0 μ g/ml以上を判定基準とすると36例(6.4%)であった。

3. 治療開始時のX線学会病型

25例(4.0%)が広範囲空洞型, 385例(62.1%)が非広範囲空洞型, 208例(33.5%)が非空洞型, 2例(0.3%)がその他の病型であった。

4. 喀痰培養陰性化率 (Fig.)

治療開始6カ月目まで菌陰性化率を菌陽性, INH, RFP両感受性例, PZAを2カ月使用し, 治療終了させた393例で見ると1カ月目に70.1%, 2カ月目に93.1%, 5カ月目に100%の菌陰性化が得られた。

5. 薬剤惹起性肝機能障害

肝機能障害はもっとも高頻度に見られ, 薬剤中止の原因となる副作用である。治療開始時のGOT・GPT値が50 IU/l未満で, 治療後GOTまたはGPT値が150 IU/l以上となった例は1991年94例中10例(10.6%), 92年86例中4例(4.7%), 93年99例中7例(7.1%), 94年101例中8例(7.9%), 95年75例中2例(2.7%), 96年80例中6例(7.5%)であった。

1991年に10.6%と高いのは, PZAが使われた80歳以上の男性に肝機能障害が高率に見られたためと思われた。92年度からは80歳以上はPZAの対象から除外したため低下したと思われた。治療開始時に肝機能検査結果異常がある例とない例では, その頻度や程度に差が見られることから分けて述べる。

1) 治療開始時の血清トランスアミナーゼ値と治療法 (Table 1)

治療開始時血清GOT値とGPT値がともに50 IU/l以下の症例は969例あり, そのうち535例(55.2%)にPZAを含む6カ月短期化学療法が, 420例(43.3%)にPZAを含まない標準化学療法が行われ, 残りの14例(1.4%)にその他の治療が開始された。一方, 治療開始時血清GOTまたはGPT値が50 IU/l以上の症例は全部で159例あり, そのうち85例(53.5%)にPZAを含

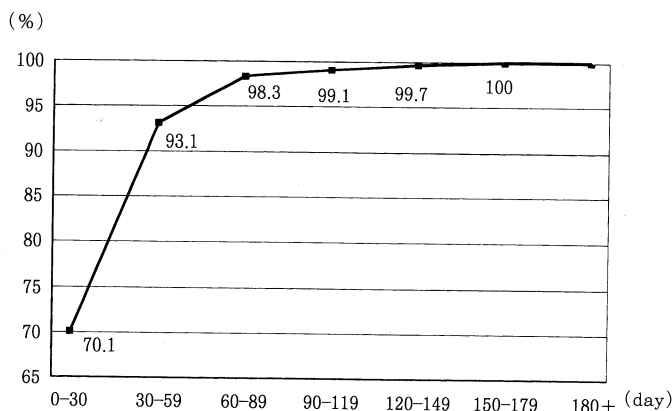


Fig. Bacterial conversion rates of patients with drug-susceptible strains who were completely treated (n=393)

Table 1 Number of patients who started regimens by liver function test results at the beginning of therapy

Course of treatment	serum GOT or <math>< 50\text{IU/l}</math>	GPT level $\geq 50\text{IU/l}$
Total No	969 (100%)	159 (100%)
6-month	535 (55.2)	85 (53.5)
9-month	420 (43.3)	65 (40.9)
Others	14 (1.4)	9 (5.7)

む6カ月短期化学療法が、65例(40.9%)に9カ月標準化学療法が、残りの9例(5.7%)にその他の治療が開始された。

年齢別に治療開始後血清トランスアミナーゼ値が50 IU/ml以上となった例の頻度を見ると、20歳未満では24例中3例(12.5%)、20歳代では108例中16例(14.9%)、30歳代82例中15例(18.3%)、40歳代112例中14例(12.5%)、50歳代88例中16例(18.2%)、60歳代74例中17例(23.0%)、70歳代41例中10例(24.4%)、80歳以上6例中5例(83.3%)であり、高齢になるに従い、高頻度になる傾向を示した。

2) 治療開始血清トランスアミナーゼ値が50IU/ml未満の例 (Table 2)

Table 2に示すように治療開始時血清 GOT 値, GPT 値ともに50 IU/ml未満で PZA 使用例は535例あり、治療開始後50 IU/l以上となった例は PZA 使用群では98例(18.3%)で、そのうち嘔気・嘔吐・腹痛等の肝炎の自覚症状があった例は27例(5.0%)、PZA が中止されたのは28例(5.2%)であった。

PZA 非使用例で治療開始前 GOT・GPT 値が50 IU/l

未満例は420例あり、治療開始後50 IU/l以上となった例は79例(18.8%)、そのうち自覚症状が見られた例は19例(4.5%)、薬剤を中止した例は8例(1.9%)であった。最高 GOT または GPT 値が400 IU/l以上となった例は PZA 使用例では535例中16例(3.0%)で、PZA 非使用例では420例中4例(1.0%)と比較すると高い傾向が見られたが、統計的に有意差は見られなかった。

薬剤惹起性肝機能障害の定義を自覚症状の伴う肝機能検査の異常、またはトランスアミナーゼ値が正常値の5倍以上の例とすると薬剤惹起性肝機能障害は PZA 使用例で43例(8.0%)、PZA 非使用例では34例(8.1%)にみられ両群に同様の頻度で見られた。

3) 治療開始時のトランスアミナーゼ値が50 IU/l以上であった例 (Table 3)

治療開始時トランスアミナーゼ値が50 IU/l以上の例は PZA 使用例に85例あり、そのうちの治療開始後悪化したのは24例(28.2%)であったが、薬剤惹起性肝機能障害は13例(15.3%)であった。PZA が中止されたのは20例(23.5%)であった。このうち1例は治療開始1.5カ月目に全身倦怠感で発症し、急性肝不全のために死亡した。PZA 非使用例では、65例が治療開始時に GOT または GPT 値が50 IU/l以上であった。これらの症例のうち治療開始後悪化した例は10例(15.4%)、薬剤惹起性肝機能障害は7例(10.8%)にみられた。両群に有意差は見られなかった ($p=0.57$)。

4) 総ビリルビンの上昇

トランスアミナーゼ値は正常で総ビリルビンのみが上昇した例は2例あった。1例は41歳の男性、HRSZ で治療開始されたが、6カ月後続発性気胸のために死亡した。総ビリルビン値は死亡の前日に上昇した。他1例は51歳男性、HRZE で治療開始され1カ月後に総ビリル

Table 2 Liver dysfunction of patients with normal liver function tests at the beginning of therapy by regimens

Maximum GOT or GPT (IU/l)	6-month regimen (n=535)	No of Patients with clinical symptoms	9-month regimen (n=420)	No of Patients with clinical symptoms
50-99	42 (7.9%)	4	43 (10.2%)	9
100-149	19 (3.6)	2	13 (3.1)	2
150-399	21 (3.9)	9	19 (4.5)	7
400+	16 (3.0)	12	4 (1.0)	1
Hepato-toxicity	43 (8.0)		34 (8.1)	

Table 3 Liver dysfunction of patients with abnormal liver function tests at the beginning of therapy by regimen

Maximum GOT or GPT (IU/l)	Regimen with No. of Case	PZA (n=85) Elevated No. of Case	No of Patients with clinical symptoms	Regimen without PZA (n=65) No. of Case	Elevated No. of Case	No of Patients with clinical symptoms
50-99	56	6 (7.1%)	0	36	2 (3.1%)	0
100-149	13	6 (7.1)	1	14	2 (3.1)	1
150-399	13	9 (10.6)	4	11	5 (7.7)	0
400+	3	3 (3.5)	3	4	1 (1.5)	1
Hepato-toxicity		13 (15.3%)			7 (10.8%)	

Table 4 Treatment results of the patients who started 6-month regimen (n=620)

	Culture+ve Drug Susceptible	Culture+ve and resistant to INH	Culture+ve and resistant to RFP and INH	Culture-ve
Total No.	530 (100%)	27 (100%)	2 (100%)	56 (100%)
Cured	450 (84.9)	19 (70.4)	0	41 (73.2)
Failure	0	0	1 (50.0)	0
Default	26 (4.9)	4 (14.8)	0	6 (10.7)
Transferred	36 (6.8)	1 (3.7)	1 (50.0)	6 (10.7)
Death	18 (3.4)	3 (11.1)	0	3 (5.4)

(Drug susceptible results were unknown in 5 cases)

ビンのみが1.8mg/dlに上昇しHREへ変更になり、その後3.4mg/dlまで上昇したが一時改善し、再度5.4mg/dlへ上昇し、その後全身衰弱のために死亡した。2例とも総ビリルビン値の上昇が死亡直前に起こったために、薬剤によるものか、うっ血によるものかは不明であった。

治療開始時血清ビリルビン値が1.5mg/dl以上あった例は11例あり、そのうちの1例はアルコール依存症、3例は大量飲酒患者、1例は意識不明で入院、1例は急性呼吸不全を合併、残りの4例は異常ビリルビン値の要因は見られなかった。治療中にビリルビン値が上昇した例はなかった。

5) 薬剤惹起性肝機能障害の危険因子

治療開始時肝機能障害のない例で自覚症状の観察の程度、患者の主観的要素を除外するためにGOT値またはGPT値が150IU/l以上となった例を肝機能障害として危険因子について検討した。性・年齢の因子の検討において80歳以上の男性ではPZA使用例では3例中2例

(66.7%)が、PZAを含まない標準化学療法では39例中2例(5.1%)がトランスアミナーゼ値が150IU/l以上となっており、80歳以上の男性ではPZAを含む治療を受けた例に有意に薬剤惹起性肝機能障害を起こす頻度は高かった(p<0.05)。20歳未満の女性ではPZAを含む治療を受けた8例中2例(25.0%)、PZAを含まない標準化学療法を受けた9例中トランスアミナーゼ値の上昇は見られなかったが、この差は有意ではなかった。HCV抗体陽性例ではHCV抗体陰性例と比較してトランスアミナーゼ値の上昇を起こす頻度は高い傾向が見られたが、その差は有意ではなかった(3/15:20% vs 17/333:5.1%)。またHB抗原、既往肝疾患、飲酒習慣等についても検討したが、有意差は見られなかった。

6. その他の副作用

主治医がPZAによる副作用と考えた例は、108例17.4%に見られた。もっとも多かったのは肝機能検査異常で57例(9.2%)、発熱・発疹等のアレルギー症状は13例

Table 5 Relapses of drug susceptible cases who completed treatment (n=295)

	No of relapse	Relapse (100 person-years)
Patients without DM (n=241)	3	0.8
Patients with DM (n=54)	6	7.9

p<0.001

2.1%に、関節痛が5例(0.8%), PZAを中止するような高尿酸血症が2例(0.3%)に認められた。

7. 治療成績 (Table 4)

6カ月短期化学療法が開始された620例について培養成績、薬剤感受性試験結果と治療成績をTable 4に示した。INH・RFP両剤感受性530例について治療成績をみると、450例(84.9%)は菌陰性化し治療指示終了していた。治療中断は26例(4.9%)、転医した例は36例(6.8%)、死亡は18例(3.4%)で、このうち13例は結核関連死、5例は他病死であった。培養陰性化し治療終了した450例中11例は、治療終了後再排菌した。

菌陽性でINH・RFP両剤感受性で、治療変更なく指示終了した例は366例であった。そのうち295例が、規定期間に治療指示終了していた。治療延長した71例中6例は副作用がみられ、19例に糖尿病合併、17例にその他の合併症が見られた。29例は副作用もなく合併症がないにもかかわらず、治療延長されていた。

RFP感受性でINHを含む耐性27例中19例(70.4%)が治癒、治療中断が4例(14.8%)、死亡例が3(11.1%)で、全例結核関連死であった。INH耐性例は感受性例に比較すると治療成績は悪かった。INH・RFPの両剤に耐性例は2例あり、1例はINH, RFP, EB耐性、1例はINH, RFP, SM, EBに耐性であった。1例は治療失敗、1例は転医した。

菌陰性例は56例あり、そのうち41例(73.2%)が治癒、治療中断、転医ともに6例(10.7%)、死亡例3例(5.4%)、このうち2例は結核死、1例は肺ガンで死亡した。

治療終了後の再発についてTable 5に示した。INH・RFP感受性で標準化療を終了した295例中9例(3.1%)が再排菌していた。観察期間は中間値18.1カ月、平均値19.8カ月、再発率は2.2/100 person-yearsであった。再発9例中6例が糖尿病合併していた。糖尿病合併例と非合併例とで再排菌率をみると、Table 5に示すように糖尿病合併例54例中6例(11.1%)が再排菌した

が、非合併例では241例中3例(1.2%)が再排菌したに過ぎなかった。再発率はそれぞれ7.9/100 person-years, 0.8/100 person-yearsであり、糖尿病合併は有意に再発していたことがわかった(p<0.001)。

8. 再発例の概要

再排菌した9例を除く8例が男性で年齢は32歳から57歳で平均年齢47.0歳であった。9例中6例は糖尿病合併例であった。既往歴に胃切除術を受けた例が1例、治療開始時の排菌量は20コロニー以下の1例を除く8例がガフキー3号以上、SM耐性の1例以外は全例全剤感受性であった。X線学会病型は広範囲空洞例1例、非広範囲空洞例5例、非空洞例3例であった。副作用では1例に軽度の肝機能障害、1例に関節痛が見られた。全例6カ月で治療終了した。治療終了から再排菌までの期間は1カ月1例、3カ月1例、4カ月が2例、5カ月2例、6カ月が2例、7カ月1例であった。いずれも治療終了後1年以内に見られ、再発時の薬剤感受性試験で新たに耐性を獲得した例は見られなかった。全例再治療開始し順調に経過している。

考 察

6カ月短期化学療法について、その成績と問題点について調べた。治療開始後2カ月後の菌陰性化率はINH・RFP両剤感受性例では393例中93.1%であった。2カ月目の菌陰性化率は国療中野病院の75~83%より高く⁵⁾、羽曳野病院の95.7%と同様であった⁶⁾。今回われわれの成績では、治療終了後の再発率はINH・RFP両剤感受性例で6カ月の治療終了した295例中9例(3.1%)であった。

Singaporeでの2HRZ/4HRの成績では、2カ月後の菌陰性化率98%、治療終了後の再発率は6カ月後で1%、治療終了7.8年後でも80例中2例(3%)と同様であった^{7)~9)}。BTAの2HRZE(S)/2HRの成績では2カ月後の菌陰性化率は77%、治療終了3年後の再発率は初期強化期間SM使用例では119例中1例(0.9%)、EB使用群127例中3例(2.4%)¹⁰⁾¹¹⁾、CDCにより報告された2HRZ/4HRの375例の成績では2カ月目の菌陰性化率は94.6%、治療終了後12~96週間後の再発率は375例中10例(3.5%)と報告されており¹²⁾、今回のわれわれの成績と同様であった。

今回の成績で再発例は糖尿病合併例が多く54例中6例、非合併例では241例中3例(1.3%)であった(p<0.001)。国療中野病院から糖尿病合併例の治療成績について、糖尿病合併例ではPZAを含まない6カ月治療では23例中4例(17.4%)、PZA使用8例中再発は見られなかったとしている¹³⁾。また糖尿病合併例で再発した

例の半数は治療終了3年以後に発病している。羽曳野病院の9~12カ月のHRS(+E)による治療成績では、糖尿病合併例で73例中8例(10.3%)、非合併例219例中23例(10.5%)で再発していたが、統計的には両者に有意差は見られなかったと報告された¹⁴⁾。この成績ではPZAを含む例がそれぞれ15.4%、20.3%含まれているがPZA使用の有無による成績は出されていないので不明である。ただし糖尿病合併例では再発後の予後は不良で8例中3例が菌陰性化し、4例は菌陰性化に失敗、1例は菌陰性化後再び再排菌していた。

薬剤惹起性肝障害は、PZA使用例で535例中43例(8.0%)、PZA非使用例では420例中34例(8.1%)にみられ、これまでの成績と同様であった。トランスアミナーゼ値が400IU/L以上となった例は、PZA使用例では533例中16例(3.0%)で、非使用例の420例中4例(1.0%)と比較すると、PZA使用例ではトランスアミナーゼ値400IU/Lとなった例が多い傾向が見られたが、その差は有意ではなかった。

Singaporeでの成績では黄疸を伴う肝炎が397例中11例(2.8%)に見られたと報告された⁷⁾。BTSの研究では肝炎の頻度はPZAを含む6カ月短期化学療法もPZAを含まない9カ月療法においても4%であったと報告された¹⁰⁾。CDCからの報告ではトランスアミナーゼ値が100U/ml以上または総ビリルビン値が2.5mg/dl以上となり副作用のために抗結核薬が2週間以上中断された例を副作用と定義した場合にPZAを含む6カ月治療では1.6%、PZAを含まない9カ月治療では1.2%であったと報告された¹²⁾。

Singhらの抗結核薬使用中に肝炎を起こした例と起こさなかった例を比較した結果、肝炎を起こした例は60例中42例(70%)、肝炎を起こさなかった例では60例中23例(38%)にPZAが使われており、この差は統計的に有意であったと報告した¹⁵⁾。今回の研究でも、治療開始時肝機能障害が見られた1例が、副作用による肝不全のために死亡した。この症例は全身倦怠感を訴えていたが、肝炎の症状であると考えられなかったために症状発現後約2週間抗結核薬が投与されたため死亡にいたったと推測された¹⁶⁾。

Durandらは、抗結核薬による劇症肝炎と亜劇症肝炎を起こした19例について検討し、肝機能はほぼ同様でもPZAが使われている例では致命率が高かったと報告し、治療開始から黄疸が出現するまでの期間が15日以上、Ⅲ度の脳症、第5因子が20%以下の症例は肝移植をしなければ救命できないと報告し、PZA使用期間中は肝機能検査を毎週行い、トランスアミナーゼ値が正常上限の3倍以上となった場合にはPZAを中止すること、PZAは2カ月で終了することを強調した。

またMitchellは4例のINH, RFP, PZAを含む化学療法をうけ劇症肝炎となった例を報告し、2例に対し肝移植を行い1例は救命できたが、他の1例は術後敗血症と多臓器不全のため死亡し、1例は虚血性心疾患のために肝移植の禁忌であったため肝移植せず死亡、残りの1例は保存的に治療し軽快したと報告し¹⁷⁾、抗結核薬使用中に肝不全となった例は、特に黄疸と肝性脳症が起こった場合に生存率は10%以下であるので、速やかに肝臓疾患センターへ転送するべきであると強調している。また治療開始後トランスアミナーゼ値が正常上限の3倍以上となった場合には、INHとRFPの両剤を中止するべきであると推奨している。

菌陽性例でINH・RFPともに感受性例450例中6カ月治療を完了できたのは295例(65.6%)であった。450例中76例は副作用のために薬剤変更し、8例はその他の合併症のために薬剤変更した。変更しなかった例は366例で、治療延長されたのは71例であった。71例中6例は副作用あり、19例は糖尿病合併、17例がその他の合併症が見られた。しかし残りの29例は治療延長の理由が見られなかった。これらの成績から6カ月治療を完了させるために、さらなる努力が必要と思われた。

結論として、6カ月短期化学療法は2カ月目の菌陰性化率93.1%、治療終了後の再発率は3.1%で従来の9カ月の標準化学療法と同様に有効性の高いことがわかった。しかしながら糖尿病合併例では11.1%が再発しており、再発は全例1年以内におこっていることから、糖尿病合併例には6カ月の治療期間では不十分であると推測された。また薬剤惹起性肝機能障害の頻度は8.0%であり、PZAを含まない治療での8.1%と有意差は見られなかったが、高度の肝機能検査異常はPZAを含む治療では3.0%、PZAを含まない治療では1.0%で、PZAを含む治療では高度の肝機能検査異常が出現する傾向があることがわかった。

また死亡例もあることから、抗結核薬治療を行う場合には治療開始前、PZA使用中は2週間毎に肝機能検査を行い、自覚症状に十分気をつけて自覚症状が出現した場合には迅速に対応すべきである。日本の結核疫学からみると大都市において脱落率は高く、より強力な治療でより短期間に治療終了できる治療法としてPZAを含む6カ月治療を、肝機能障害等の副作用に十分気をつける必要があるが、今後積極的に導入する必要があると思われる。

文 献

- 1) Sudre P, Dan GT, Kochi A.: Tuberculosis: A global overview of the situation today. Bull WHO. 1992; 70: 149-159.

- 2) Dolin PJ, Raniglione MC, Kochi A, et al. : Estimated of future global tuberculosis morbidity and mortality. *MMWR*. 1993 ; 42 : 961-964.
- 3) 厚生省医療局結核感染症課 : 結核の統計 1997, 結核予防会, 東京, 1997, 33.
- 4) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課 : 結核の医療の基準とその解説, 結核予防会, 東京, 1996, 153-155.
- 5) 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カ月化療の対照試験 (第一報). *結核*. 1978 ; 53 : 287-294.
- 6) 鈴木 孝, 嶋田正広, 山口 亘, 他 : 肺結核の化学療法に関する研究 (第3報) — Pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法 —. *結核*. 1983 ; 58 : 459-464.
- 7) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Council : Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979 ; 199 : 579-585.
- 8) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Council : Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis : The results up to 30 months. *Tubercle*. 1981 ; 62 : 95-102.
- 9) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Council : Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis : *Am Rev Respir Dis*. 1986 ; 133 : 779-783.
- 10) British Thoracic Association : A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report : Results during chemotherapy. *Br J Dis Chest*. 1981 ; 75 : 141-153.
- 11) British Thoracic Association : A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final Report : Results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest*. 1984 ; 78 : 330-336.
- 12) Combs DL, O'Brien JR, and Gliter L : UHPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21 : Effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med*. 1990 ; 112 : 379-406.
- 13) 馬場治賢, 新海明彦, 井植六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績 (第二次研究-A) 無作為割当ての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.
- 14) 亀田和彦, 川幡誠一, 益田典幸 : 糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績. *結核*. 1990 ; 65 : 17-29.
- 15) Singh J, Arora A, Garg PK, et al. : Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity : role of predictive factors. *Postgrad Med J*. 1995 ; 71 : 359-362.
- 16) Durand F, Bernau J, Pesayre D, et al. : Deterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology*. 1995 ; 21 : 929-932.
- 17) Mitchell I, Wenden J, Fitt S, Williams R : Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet*. 1995 ; 345 : 555-556.