

第75回総会ランチタイムセミナー

ピラジナミドを含む6カ月短期化学療法の成績と問題点

和田 雅子

結核予防会結核研究所

The 75th Annual Meeting Lunch-Time Seminar

EFFECTIVENESS AND PROBLEMS OF PZA-CONTAINING 6-MONTH REGIMEN
FOR THE TREATMENT OF NEW PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

*Masako WADA

**Department of Applied Research, The Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association*

One third of the world population has been infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and the number of tuberculosis will increase worldwide without more effective programs of tuberculosis control. Despite of the presence of very potent anti-tuberculosis drugs the global tuberculosis situation is still very serious, and such gloomy feature are caused, at least partly, by the failures in the treatment of tuberculosis. The most important factor for the failure in chemotherapy is incompliance of the patients to the regimens. History of the chemotherapy of tuberculosis can be said as the history of the efforts to reduce such defaulters.

Modern chemotherapy of tuberculosis has started from the discovery of streptomycin. Streptomycin monotherapy could improve temporally symptoms and bacteriological status, but could not cure the patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis because of the emerge of drug-resistant tuberculosis. This problem was overcome by combining use of para-aminosalicylate and/or isoniazid developed later on. About 97% of patients with pulmonary tuberculosis became bacteriologically quiescent by the 12 months of streptomycin, para-aminosalicylate and isoniazid. Since 1950s through 1970s three drug combination of streptomycin, para-aminosalicylate and isoniazid had been the standard regimen for the treatment of tuberculosis. By the introduction of rifampicin, the duration of chemotherapy could be shortened to 9 months.

Subsequent to the successful animal experiments carried out by Grosset which demonstrated that the addition of pyrazinamide for initial 2 months to the standard two-drug combination (isoniazid and rifampicin) could remarkably shorten the duration of chemotherapy, many clinical trials have been done all over the world to compare the efficacy

*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

*3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533
Japan.
(Received 19 Oct. 2000)

and safety of pyrazinamide-containing intensified short-course regimen with those of standard regimen without pyrazinamide. Sputum negative conversion rates after 2 months of treatment with PZA-regimen was 70~95%, and the relapse rates after the completion of the treatment course were less than 4%. The incidence of adverse events was less than 4%. The pyrazinamide-containing 6 months short-course regimens has been established as a new standard regimen for the initial treatment of pulmonary tuberculosis worldwide.

But, in Japan, this regimen had not been adapted as the standard until April 1996 because of undue fear for high incidence of liver toxicity induced by pyrazinamide. However, in many clinical trials carried out in various parts of the world did not show any causative relationship between the higher incidence of liver toxicity and pyrazinamide. According to our own experience in Fukuji Hospital, Japan Anti-tuberculosis Association, the frequency of drug induced hepatitis among 632 patients with normal liver function at the onset of chemotherapy was 7.9 percent (50/632) when treated with pyrazinamide-containing regimens, and was similar to that among 412 patients treated with other regimens without pyrazinamide (7.3 percent 30/412). These figures were higher than those reported in the literatures. The risk factors of drug-induced hepatitis so far reported included elderly, positive hepatitis C virus antibody, low serum albumin and so on. Such known risk factors could not wholly explain the higher rate of liver dysfunction observed among our Japanese patients. We have examined additional factors affecting the frequency of drug-induced hepatitis in our hospital, and noticed that the past history of gastrectomy and over-dosing of isoniazid ($\geq 7.5\text{mg/kg}$) and/or pyrazinamide ($\geq 30\text{mg}$) were relating to the higher incidence of drug-induced hepatitis. Another important finding is that the relapse rate among patients complicated with diabetes mellitus is significantly higher than that of the patients without diabetes mellitus (6.31/100 person-years vs 0.90/100 person-years, $P < 0.001$). Further research will need whether the patients complicated with diabetes mellitus have any immunological deficient to kill *Mycobacterium tuberculosis*.

WHO, CDC and ATS recommended that 4-drug regimen including pyrazinamide for the initial treatment of all cases of tuberculosis. Considering that the incidence of initial resistance to isoniazid is 4.4% in Japan, we should start to treat all cases of newly diagnosed tuberculosis with pyrazinamide-containing regimen (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, plus streptomycin or ethambutol). To do this, further studies on the risk factors of drug-induced hepatitis are urgently needed.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Short-course chemotherapy, Pyrazinamide, Drug-induced hepatitis

キーワード : 肺結核症, 短期化学療法, ピラジナミド, 薬剤惹起性肝炎

はじめに

結核は全世界的に増加の傾向にあり, 今後有効な対策が立てられなければ増加していくことが WHO により報告されており¹⁾, 日本においても1977年頃から始まった罹患率の減少率の鈍化傾向が現在まで改善されないま

ま, 1998年には前年より増加していることが報告され, 厚生省より結核緊急事態宣言が出された。結核制圧失敗の原因の1つには化学療法の失敗があげられる。治療失敗の最大の原因は治療の中断や, 脱落である。ここでは結核化学療法の歴史について簡単にふれ, 化学療法の基本的な考え方, 治療法, 副作用, 今後の展望について述

べる。

I. 化学療法の変遷

1. 結核化学療法の歴史

近代化学療法は1946年に開発されたストレプトマイシン (SM) の研究から始まった。しかし中程度以上の肺結核に対する SM 単剤での試みでは、短期的には致命率、細菌学的な改善、X 線学的な改善は得られたが、多くは SM 耐性菌の出現のために5年間の追跡ではコントロールと比較すると致命率がわずかに改善するのみであった²⁾。1948年から SM とパラアミノサリチル酸 (PAS) のそれぞれ単剤療法と併用療法が肺結核症に対して試みられ、SM と PAS を併用することによって SM 耐性菌の出現が単剤治療と比較すると低いことがわかった^{3) 4)}。次いで1952年に isoniazid (INH) が結核化学療法に登場する。まず最初は新発見の肺結核症に対し、SM と PAS 併用療法と INH 単独療法を比較するが、INH 単独療法で効果は SM と PAS 併用療法と同じ程度であるが、INH 単独療法では INH 耐性菌の出現がみられ、INH の単剤療法も不十分であることがわかった⁵⁾。続いて3カ月間 INH、SM と INH、PAS と INH 投与した結果、SM と INH 併用では INH の耐性の出現がほとんど阻止されていることが証明された⁶⁾。またこの間の一連の研究で、一度 INH 耐性が発現すると以後、高濃度耐性菌が低濃度耐性菌になることも、感受性菌になることもないことが発見された⁷⁾。続く1960年代後半から1970年代初頭にかけて SM、INH、PAS の3剤併用療法が試みられた。3～6カ月 SM、INH、PAS を併用してその後 PAS、INH を毎日または週2回、計1年間投与すると12カ月後の不活動性となる率は97～98%になることが初めて Prague における研究で報告された⁸⁾。この研究後全世界的に SM、INH、PAS の3剤併用療法が標準的な化学療法として広まった。

2. 間欠療法

上記短期化学療法の研究で各々の治療方法の効果を比較するためには、処方された薬剤が完全に服用されたかどうか確認した。また *in vitro* の研究で、結核菌は抗結核薬に暴露されると増殖までに時間を要することがわかり、理論的に間欠療法が有用であることが推測されたことと、開発途上国における治療費の節約のために、間欠療法の試みが早くから行われていた。1961年には PAS と INH の毎日投与と SM と INH の週2回投与方法が比較された。12カ月後の不活動性となる頻度はそれぞれ85%、94%、INH 耐性菌の発現頻度はそれぞれ6%、1%であり、INH と PAS 毎日投与方法よりも INH、SM 週2回法がより優れていることが報告された^{9) 10)}。また一連の週1回投与方法と週2回投与方法では INH のア

セチル化の遺伝子型によって治療効果が異なることが判明した。週2回法では rapid acetylator も slow acetylator も12カ月後の不活動性となる率は同様であるが、週1回法においては slow acetylator で82%、rapid acetylator で60%と明らかに slow acetylator のほうが12カ月目の不活動性となる頻度は高いことがわかった¹⁰⁾。Slow acetylator の INH 暴露は rapid acetylator の2.4倍で、rapid acetylator の投与量40mg/kg は slow acetylator の15mg/kg に相当することがわかった¹¹⁾。大部分の間欠療法の研究は最初毎日療法を行い、次いで間欠療法を行う方法であったが、1977年に Hong Kong で完全に週3回間欠療法の研究が始まった。この一連の研究から INH、RFP、PZA を含んだ治療であれば、週3回間欠治療も毎日療法と2カ月目の菌陰性化率は同様であることがわかった。INH、RFP、SM、PZA の間欠療法で、PZA を使用する期間を2、4、6カ月と比較しても菌陰性化率は同様であった¹²⁾。この全期間週3回投与の方法の成績が発表され、初回治療306例中10例(3.3%)が再発、再治療121例中5例(4.1%)が再発していたにすぎず、きわめて有効な治療方法であることがわかり¹³⁾、USA の標準化学療法の1つに取り入れられている¹⁴⁾。

3. 耐性菌に対する治療

1950年代に多くの開発途上国では INH 単独治療または INH と PAS の治療が行われていた。その結果、INH 耐性菌の発現が少なからずみられた。その後初回 INH 耐性結核に INH や INH と PAS の併用療法が行われたが、感受性結核の成績と比較すると効果は著しく低く、3カ月後に約半数の患者がわずかに薬剤に反応し、少数の症例のみが不活動になったにすぎなかった。初回 INH 耐性例の INH に対する反応を調べた結果、その効果は INH を0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含んだ培地に発育した結核菌の量と相関することがわかった¹⁵⁾。このことは初回治療患者では感受性菌も肺内に存在することを示している。しかし INH の使用1年後に耐性を獲得した例では、その後 INH 投与しても病巣は悪化し持続的に排菌した。このことから治療の目的はすべての患者の喀痰結核菌培養陰性とすることであり、結核菌の弱毒化や高度耐性菌を作るためではないことを示している。

耐性結核に対する治療成績については RFP への耐性がなければ、RFP を含む治療により、経過良好であることが示されている。過去の化学療法の成績から、RFP と INH を含む治療を受けた23例中17%が治療中に失敗したのみであるが、RFP を初期強化期間のみ投与された群では264例中12%が失敗しており、治療失敗率は RFP の使用期間に相関することが報告されている¹⁶⁾。

4. 再治療に対する治療

一連の短期化学療法の成績から、再発しても再発時に耐性を獲得していることはなく、再治療時にも同様の治療方法が有効であることが報告されている。複十字病院の成績でも450例中11例(2.4%)が再排菌していたが、再発時に新たに耐性を獲得した例はみられなかった¹⁷⁾。

5. 6 カ月短期化学療法の研究

治療期間が6カ月の短期化学療法の試みは1974年に始められ、当初、初期強化期間はINH, RFP, PZA, SMを2カ月間毎日使用し、その後4カ月、Thiactazon (T) とINH (H) を4カ月使用した。治療終了後2年間の経過観察では13%が再発し、治療開始2カ月後の菌陰性化率は87%であり、不十分な効果しか得られなかった。次いで1978年に始められた2HRZS/4HRの治験で初めて再発率3%、2カ月目の菌陰性化率は84%となり、その後同様の短期化学療法が試みられてきた。最も新しい化学療法の試みは1980年に始められた週3回全期間間欠療法である。またUSAでは1981年から全投与回数62回の短期化学療法(0.5HRZS/1.5H₂R₂S₂Z₂/4.5H₂R₂)を試みに行い、125例中2例(1.6%)が再発したにすぎない。この治療法もUSAの標準化学療法に採用されている¹⁸⁾。

6. 治療期間が6カ月より短い治療方法の研究 (Table 1)

これまでの研究で初期強化期間にINH, RFP, PZA, EBまたはSMを加え、維持期にINH, RFPを加えた研究で再発率を数パーセント以内に抑えられ、6カ月治療の有効性が確立されたが、さらに治療期間を短縮した治療が可能かどうかの研究がなされた。1979年に報告されたシンガポールで行われた6カ月治療と4カ月治療

がある。2HRZS/4HRZと2HRZS/2HRの治療成績は前者では治療終了後に80例中1例(1%)、後者では74例中4例(5%)が再発した¹⁹⁾。次いで東アフリカ²⁰⁾で行われた4カ月治療である。治療方式は最初2カ月INH, RFP, PZA, SMを毎日使用し、その後2.5カ月間INH, RFP, PZA, またはINHとRFP, INHとPZA, INH単独治療と最初2カ月INH, RFP, PZAを使用し、2.5カ月INHのみを使用する方法の効果を比較した。治療終了2年後の再発率は16%, 11%, 32%, 30%, 40%であった。同様にシンガポールで2HRZS/2HRZと2HRZS/2HRの治験²¹⁾を行い、治療終了後30カ月までの再発率は11%と8%であったことを報告した。またインドで3カ月治療(3HRZS)と2つの5カ月治療(3HRZS/2H₂S₂Z₂, 3HSZ/2H₂S₂Z₂)の試みが行われ、治療終了後の再発率はそれぞれ、113例中16.8%, 97例中5.2%, 115例中20.0%であり、INH, RFP, PZAが含まれていても3カ月では16.8%が再発していた²²⁾。今まで述べたように、これまでの報告では中等度以上の肺結核症の治療は6カ月未満ではいずれも再発率が高く標準化学療法としては受け入れられなかった。

II. 化学療法の開発過程における細菌学的知見

1. 耐性菌の発見

過去に開発された抗結核薬を単剤で使用すると高率に耐性菌が出現することがわかった。また耐性菌出現は病巣には自然薬剤耐性菌が含まれており、単剤使用することにより感受性菌は殺菌されるが、耐性菌が生き残って

Table 1 Outcome of the regimens less than 6 months of duration

Calendar Year	Place	Regimen	Number of patients	Relapse rate after completion of chemotherapy (%)	Notes
1979	Singapore	2HRZS/4HRZ	80	1	Not effective of Adding-PZA on continuation period
		2HRZS/2HR	74	5	
1981	East Africa	2HRZS/2.5HRZ	104	16	
		2HRZS/2.5HR	104	11	
		2HRZS/2.5HZ	98	32	
		2HRZS/2.5H	105	30	
		2HRZ/2.5H	100	40	
1981	Singapore	2HRZS/2HRZ	80	11	
		2HRZS/2HR	81	8	
1990	India	3HRZS	113	16.8	
		3HRZS/2H ₂ S ₂ Z ₂	97	5.2	
		3HSZ/2H ₂ Z ₂ S ₂	115	20.0	

Table 2 Effect of anti-tuberculosis drugs on early fall in sputum colony counts

Drugs	Dosage	Fall in colony count (log ₁₀ CFU/day)
INH	300 mg	0.722
RFP	10 mg/kg	0.187
SM	1 g	0.094
EB	25 mg/kg	0.246
PZA	2 g	0.044

(Jindani A, et al. Am Rev Respir Dis, 1980)

しまうためと考えられている。各々の抗結核薬に対する耐性菌の頻度はINH, SMでは 10^{-6} , RFPでは 10^{-8} と考えられている。従って併用薬剤が多くなると、耐性菌出現の頻度は低下すると考えられていたが、MitchisonはINH, RFP, PZAの合剤を3カ月間不規則に服用した患者が、INH, RFP, PZA全剤に耐性を獲得した例を経験し、耐性菌が選択されるのは殺菌相のみではなく、再投与時にも耐性菌が選択されるのではないかという説を発表した²³⁾。

2. 初期殺菌効果 (Early bactericidal activity) (Table 2)

初期殺菌効果は治療開始後2日までに減少させることができる喀痰中の結核菌量で示される。INH 300mg 投与した場合が最も殺菌効果が高く、 $0.722 \log_{10} \text{CFU/day}$, RFPは 10mg/kg 投与で $0.187 \log_{10} \text{CFU/day}$ とINHに比較すると殺菌効果は劣る。PZAはさらに殺菌効果は低く、 $0.044 \log_{10} \text{CFU/day}$ にすぎない。これらの殺菌効果の違いは、中断、服薬を繰り返すと、INH耐性菌を最も多く作ることとなる。複数の薬剤の組み合わせにおける初期殺菌効果はSM, INH, PZAが最も効果が強く $0.799 \log_{10} \text{CFU/day}$ であった²⁴⁾。

3. 発育遅延期間

結核菌はある一定時間抗結核薬に暴露されると再増殖するまでに時間がかかることが知られている。 $1 \mu\text{g/ml}$ の濃度のINHに24時間暴露されると6~9日、 $5 \mu\text{g/ml}$ のSMに6時間暴露されると8~10日間、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ のRFPに6時間さらされると2~3日間は増殖できない²⁵⁾。このように一度抗結核薬にさらされると増殖遅延が起こることがわかり、理論的に間欠療法が可能であることがわかり、間欠療法は費用の軽減と直接監視下での薬剤投与がしやすいために、化学療法が始まるとともに研究された。

Ⅲ. 最適化学療法の必須条件と基本的考え方

1. 最も安全、最も効果的な治療を最も短期間で完了で

きる治療

どんな治療薬でも副作用は必ずみられるものであるから、最も安全で、最も効果的な治療を最も短期間で完了できる方法が望まれる。これまでに述べてきたようにこの条件を満たす化学療法は初期2カ月、INH, RFP, PZA, SMまたはEBを使用し、維持期にはINH, RFPを4カ月使用する治療方法であろう。すなわち、2HRZE (またはS)/4HRあるいは、2HRZS (またはE)/4H₃R₃または2HRZS (またはE)/4H₂R₂である。

2. 感受性ある薬剤を多剤併用し、治療を開始する

肺結核症は多くの場合、薬剤の感受性試験の結果がわからないうちに治療を開始しなければならない。従って治療開始時には多剤併用する必要がある。特に再治療や治療失敗例の薬剤変更時には新たに耐性を獲得しないように治療開始する必要がある。WHO, ATSはINHに対する初回耐性頻度が4%未満であるとわかっていない国において、あらゆる初回治療はINH, RFP, PZA, SMまたはEBの4剤で開始し、INH, RFPの両剤が感受性であれば、SMまたはEBを中止するように勧告している²⁶⁾。多剤併用療法が必要である根拠はすでに述べたように、単剤治療は耐性菌を発現させるからである。また再治療や治療失敗例では耐性結核の場合が多く、多剤併用していても、実際は感受性薬剤の単剤治療をしていることがあるので注意を要する。特に日本の場合には獲得耐性の頻度が高く、再治療例では42.4%がいずれかの薬剤に耐性を持っており、19.7%は多剤耐性結核である²⁷⁾。多剤併用療法が必要な理由は単に耐性菌発現を抑制するだけではなく、結核病巣には種々の代謝状態の異なる菌が存在し、また結核菌が存在している環境のpHも病巣の部位によって異なるため、これらの種々の病巣に存在する菌をできるだけ多く、短期間に殺菌することを目的に多剤併用療法を行う²⁸⁾。

3. 失敗した治療法に新たな一剤を加えない

このことは前項でも書いたように、新たな薬剤を加えると当初は臨床症状の改善や排菌数の減少がみられ、効果があるようにみえるが、数カ月たつと追加された薬剤に耐性を獲得し、臨床症状の悪化や再排菌が起り、長い目でみると一時的な改善にはなるが、最終的には新たな抗結核薬に耐性を獲得することとなり、さらに治療困難な結核を作るだけになってしまう。

4. 服薬の継続を確実にさせる

今日、治療失敗の最大の原因は患者の治療中断や不規則な治療による。化学療法が始まってまもなく治療からの脱落が問題となり、化学療法はより脱落しない方法へと進歩してきた。抗結核薬の服用方法も分服から1回法へ、毎日法から間欠療法へ、治療期間は長期から短期へと進んできた。これらの方向はすべて脱落をより少なく

する方法であった。

IV. 短期化学療法における PZA の意味

PZA は 1952 年に初めて臨床応用された²⁹⁾が、当時は治療失敗例や再発例にサイクロセリン (CS) やエチオナミド (TH) などとともに長期間大量に使われたことから重篤な肝機能障害が出現したため³⁰⁾、高い評価は得られなかった。しかし Grosset ら³¹⁾の動物実験で、初期 2 カ月 INH, RFP に PZA を加えると 6 カ月で終了しても再発率は低いことが報告され、その動物実験に触発され、多くの臨床治験が行われ、6 カ月短期化学療法が確立された。PZA を加えることによって再発率が低く抑えられるようになった根拠は PZA が他の抗結核

薬が無効の酸性環境にある菌を殺菌できるためである³²⁾。大食細胞に貪食された結核菌を殺菌する作用を滅菌効果というが、この滅菌効果が強いので、短期間の治療でも再発率を低く抑えることができる。また 2 カ月以上にわたって使用してもその効果が高まることはない。このことは PZA を 3 カ月目から使用しても再発率を抑えることはできず、また臨床治験でも維持期に PZA を加えてもその効果が統計学的有意に高くなることはないことが報告されている。これはおそらく 3 カ月以上 PZA を使用すると PZA に対する耐性を獲得するためと考えられる。

V. 短期化学療法下にみられた副作用 (Table 3)

最も多くみられた副作用は肝機能障害である。ここで

Table 3 Definitions and frequency of drug-induced hepatitis

Calendar year Place	Regimen	Number of patients	Definition	Frequency
1979 Singapore	2HRZS/4HRZ 2HRZ/4HR 2HRZS/2HRZ 2SHRZ/2HR	397	Require to be ceasing drug	11/397 (2.8%)
1981 BTA	2HRZS/4HR 2HRZE/4HR 9HRE	334 177	① Liver dysfunction with symptoms ② Jaundice ③ Continuous liver dys- function and require to be ceasing drug	14/334 (4.2%) 7/177 (4.0%)
1981 Singapore	2SHRZ/4HRZ 2SHRZ/4HR 2SHRZ/2HRZ 2SHRZ/2HR	367	Require to be change	11/367 (3.0%)
1984 Algeria	2HRZE/4HR 1SHE/11HE	301 300		9/301 (3.0%) 0/300
1984 USA	2HRZ/4H ₂ R ₂ 2HRZS/4H ₂ R ₂	135 78	Change the regimen and ceasing drug more than 7 days	3/135 (2.2%) 3/78 (3.8%)
1990 USA	0.5HRZS/1.5H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4.5H ₂ R ₂	100	Elevation of liver enzymes	21/100 (21%)
1990 USA	2HRZ/4HR 9HRE	375 231	Elevation of liver enzymes more than 100 IU/L or more than 2.5mg/dl of T-bilirubin	6/375 (1.6%) 3/231 (1.2%)
1991 Hong Kong	2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /2H ₃ R ₃ S ₃ /2H ₃ R ₃ and others	1386		32/1386 (2.3%) 6/32 (Jaundice)

は初期強化期間にINH, RFP, PZA, SM またはEBを使用し、維持期にはINH, RFPを含み、その他SM, PZA, EBなどを加えない、あるいは加えた治療を行った研究について副作用を考察した。各々の研究を比較するうえで問題なことは各研究者ごとに副作用、肝機能障害の定義が異なることである。多くの研究者はその副作用のために薬剤を中止しなければならなくなった場合に副作用としている。肝機能障害については肝炎の自覚症状を伴い、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、または自覚症状の有無を問わずトランスアミナーゼ値が正常上限の5倍以上となった場合としている。シンガポールからの報告では5%に一時的に薬剤を中止する副作用がみられ、3%に副作用のために薬剤を中止した。3%に黄疸を伴う肝炎がみられ、ほとんどの副作用は治療開始から2カ月以内に出現したと報告した³³⁾。英国医学協会は肝機能障害を胃腸症状の伴う肝機能障害、黄疸、または肝機能障害が改善しない場合と定義すると、PZAを加えた治療でも加えなかった治療でも4%に肝機能障害がみられた³⁴⁾。45歳以下では男性に比較して女性のほうが肝機能障害を起こす頻度が高かった(1.6% vs 6.5%)。ホンコンの全期間週3回投与の間欠治療における報告では一度でも治療変更を要する肝機能異常が出現した場合を肝機能障害とすると2%が肝機能障害を起こしていたと報告した³⁵⁾。シンガポールでの研究では3%の患者に肝炎がみられ、全例黄疸が伴っていたと報告された²¹⁾。アルジェリアからは6カ月治療を受けた5%に何らかの副作用がみられ、3%に治療変更しなければならない肝機能障害がみられた。肝機能障害を起こした全例で黄疸を伴った。また全例45kg以下の女性であったことから、女性と低体重は肝機能障害の危険因子であると報告した³⁶⁾。Sniderらは2HRZ/4H₂R₂と2HRZS/4H₂R₂による治験を行い、副作用を7日間以上の薬剤中止、または治療変更した場合と定義すると、2.8%に肝機能障害がみられたと報告した³⁷⁾。また全投与回数を62回とする治療方法において6%にトランスアミナーゼ値が正常上限の5倍以上となり、毎日投与法における肝機能障害より高い頻度で肝機能障害が起こっていた¹⁸⁾。またUSAでの2HRZ(E)/4HRと9HRを比較した研究では自覚症状を伴う肝炎は6カ月治療では1.8%、9カ月治療では2.9%と肝炎の頻度は両群に差はみられなかったことと、年齢、薬物常用、EBの使用と副作用との関連はみられなかったことを報告した³⁸⁾。Singhらの症例対照研究の結果では、肝炎を起こす危険因子について、低栄養、PZAの使用は肝炎を起こした群に多くみられたが、性、年齢、慢性肝炎、慢性アルコール中毒、acetylatorのサブタイプ、HB抗原キャリアーなどは危険因子ではなかった³⁹⁾。

劇症肝炎または亜劇症肝炎症例における死亡の危険因子について検討した結果、PZAの使用、15日以上抗結核薬の使用、Ⅲ度以上の脳症、血液凝固Ⅴ因子が20%以下であれば非常に死亡率が高いので、肝移植をしなければ救命は困難であるとの報告もある⁴⁰⁾。1983年から1993年までに治療された752例の研究では2%のみが治療変更を要する肝機能障害がみられ、肝機能障害の危険因子は高齢者、女性、広範囲の病巣であったが、飲酒習慣は危険因子ではないと報告、全体として抗結核薬使用中の肝機能障害はモニタでき、容易に管理できる⁴¹⁾。1998年にはHCV抗体陽性とHIV抗体陽性は独立した抗結核薬による肝機能障害の危険因子であることが報告された⁴²⁾。

VI. 複十字病院での経験から

1. PZAを加えた6カ月短期化学療法の有効性

結核予防会複十字病院では治療完了率改善のために、1991年1月から入院治療を開始された初回治療肺結核症を対象に2HRZS(またはE)/4HREの短期化学療法を開始した。最初は塗抹陽性または空洞例を対象としたが、1992年1月から80歳以上では肝機能障害の頻度が高いため、80歳以上は対象から除外した。また副作用の頻度などから塗抹陰性例や非空洞例などの軽症例に対しても6カ月短期化学療法を行った。治療開始2カ月後の菌陰性化率は424例中92.9%であり、糖尿病合併90例中84.4%が菌陰性化していた。治療成績をみると治療完了は726例中593例(81.7%)であった。また治療終了後再排菌は593例中14例(2.4%)であった。再排菌率は糖尿病合併では6.31/100人・年で、非合併例の0.90/100人・年に比較して統計学的に有意に高かった⁴³⁾。

2. 副作用⁴³⁾(Table 4)

(a) 肝機能障害を肝炎の自覚症状を伴い、血清GOT値またはGPT値が正常上限の3倍以上に上昇するかまたは自覚症状を伴わない場合でも、正常上限の5倍以上となった場合とすると、治療開始前に肝機能障害のなかった632例中7.9%が薬剤惹起性肝障害を起こしていた。この頻度はPZAを含まないINH, RFP, SM、またはEBの9カ月標準治療と比較して同様であった(7.9% vs 7.3%)。また治療開始時何らかの肝機能障害がみられた89例中14例(15.7%)は治療開始後肝酵素値の悪化を伴う肝障害がみられた。この頻度はPZAを加えない9カ月標準化学療法にみられた頻度と同様であった(15.7% vs 9.5%)。また肝機能障害の危険因子を検討した結果、65歳以上の高齢者、既往胃切除術、HCV抗体陽性、3.5mg/dl未満の低アルブミン血症、PZAの投与量が10mg/kg以上、INH投与量が7.5mg/kgは肝機能障害の危険因子であった。PZAの使用は肝機

Table 4 Frequency of liver dysfunction among patients treated at Fukujuji Hospital

Maximum serum GOT or GPT levels	Short-course chemotherapy (2HRZS or E/4HR) (n=632)	9-month Regimen (6HRS or E/3HR) (n=412)
50- 99	48 (5*)	44 (9*)
100-149	24 (2*)	13 (2*)
150-399	27 (10*)	16 (7*)
400+	16 (12*)	3 (1*)
Total	115 (29*)	76 (19*)
Drug-induced Hepatitis**	50 (7.9%)	30 (7.3%)

(*) Associated with clinical symptoms of hepatitis

** Elevated liver enzyme with clinical symptoms of hepatitis and elevated liver enzymes more than 150 IU/L with or without clinical symptoms of hepatitis

能障害の危険因子ではなかった。

(b) 血清尿酸値の上昇および関節痛⁴³⁾

血清尿酸値の上昇は治療開始時正常値であった男性344例中136例(39.5%)が治療後10mg/dl以上に上昇し、女性106例中56例(52.8%)が8mg/dl以上となった。異常値となった男性136例中82例(60.3%)、女性56例中35例(62.5%)は3カ月後に正常に回復していた。これらのうち高尿酸血症のためにPZAが中止されたのは2例、関節痛のために中止されたのは2例のみであった。

3. 問題点

PZAを含む治療が開始された726例中141例(19.4%)が治療変更されていた。その理由は98例(69.5%)は副作用のため(5例は耐性菌も合併)、19例はINHまたはRFPまたはその両剤が耐性のために(2例は副作用も合併)変更されていた。28例(19.9%)は理由不明で治療変更されていた。

今後の展望

日本ではPZAを加えた6カ月治療は1996年に標準化学療法の1つとして医療基準に掲載されて間もないため、一般臨床家になじみの薄い治療方法であるが、耐性菌発現の防止と治療中断率の改善のために先進諸国並びに途上国でも標準化学療法となっている。今までの全世界からの報告にみるように、PZAを加えた6カ月短期化学療法はそれまでの化学療法に比較すると、2カ月目の菌陰性化率が90%以上と、初期殺菌力に優れ、また治療終了後の再排菌率は数パーセント以下であることは、細胞内に半休止期にある菌の滅菌効果も非常に優れていることを示している。副作用も数パーセント以下と安全性にも優れている。しかしながら複十字病院での成績では肝機能障害の頻度はPZAを加えた治療もPZAを加え

ない治療も7%の肝機能障害がみられ、諸外国の報告に比較すると高く、その原因としてPZAの投与ではなく、INHの投与量や高齢、HCV陽性、低アルブミン血症などの因子によって高いことが推測された。また6カ月短期化学療法の普及率は低く、日本全国では塗抹陽性例の約半数にしかPZAを加えた治療が行われていない。これは高い肝機能障害の頻度によるものかは不明である。複十字病院における成績では、塗抹陽性または空洞例に対してPZAを加えた6カ月短期化学療法の導入率は主治医によって50.0%～89.7%と差がみられ、PZAを使用するかどうかは個々の患者の臨床所見よりも主治医の意志で決められていることが推測された。また治療終了後の再排菌率は糖尿病合併例では統計学的に有意に高いことがわかった。今後、糖尿病合併例に対する6カ月短期化学療法の有用性について、また糖尿病合併例の免疫学的な研究が期待される。副作用の頻度は諸外国の成績と比較すると高いが、初回INH耐性菌の頻度は4.4%であるのですべての初回治療は4剤併用で開始するようにPZAを加えた治療を推進するために、安全に使用できるように肝機能障害の危険因子について検討する必要があると思われる。

参考文献

- 1) Dye C, Garnett GP, Sleeman K, et al.: Prospects for worldwide tuberculosis under the WHO DOTS strategy. Lancet. 1998;352:1886-1891.
- 2) Fox W, Sutherland I, Daniels M: A five year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis. Q J Med. 1954; 23: 347-366.
- 3) Medical Research Council: Treatment of

- pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. *Br Med J*. 1950; 2: 1073-1085.
- 4) Fox W, Sutherland I: A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin, para-aminosalicylic acid, and streptomycin plus para-aminosalicylic acid, in pulmonary tuberculosis. *Q J Med*. 1956; 25: 221-243.
 - 5) Medical Research Council: The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid. *Br Med J*. 1952; 2: 735-746.
 - 6) Medical Research Council: Emergence of bacterial resistance in pulmonary tuberculosis under treatment with isoniazid, streptomycin plus PAS, and streptomycin plus isoniazid. *Lancet*. 1953; 2: 217-223.
 - 7) Medical Research Council: Changes in isoniazid resistance of tubercle bacilli after cessation of treatment. *Thorax*. 1954; 9: 254-259.
 - 8) WHO Collaborating Centre for Tuberculosis Chemotherapy, Prague: A comparative study of daily and twice-weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two duration of sanatorium treatment. III. Third report: the results to 36 months. *Tubercle*. 1976; 57: 45-48.
 - 9) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: Intermittent treatment of pulmonary tuberculosis. A concurrent comparison of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus p-aminosalicylic acid in domiciliary treatment. *Lancet*. 1963; 1: 1078-1080.
 - 10) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: Intermittent treatment of pulmonary tuberculosis. A concurrent comparison of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 1970; 43: 143-206.
 - 11) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A controlled comparison of two fully supervised once-weekly regimens in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1973; 54: 23-45.
 - 12) Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Center, Madras/British Medical Research Council: Controlled trials of 2, 4 and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 700-706.
 - 13) Cao JP, Zhang LY, Zhu JQ, et al.: Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2: 360-364.
 - 14) American Thoracic Society: Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 1359-1374.
 - 15) Ramakrishnan CV, Bhatia AL, Devadatta S, et al.: The course of pulmonary tuberculosis in patients excreting organisms which have acquired resistance to isoniazid: response to continued treatment for a second year with isoniazid alone or with isoniazid plus PAS. *Bull WHO*. 1962; 26: 1-18.
 - 16) Mitchison DA, Nunn AJ: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133: 423-430.
 - 17) 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 他: 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—。結核. 1999; 74: 353-360.
 - 18) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL: A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 407-415.
 - 19) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119: 579-585.
 - 20) East African/British Medical Council:

- Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Second report of the 4th study. *Tubercle*. 1982; 63: 89-98.
- 21) 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.
 - 22) Balasubramanian R, Sivasubramanian S, Vijayan VK: Five year results of a 3-month and two 5-month regimens for the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*. 1990; 71: 253-258.
 - 23) Mitchison DA: How drug resistance emerges as a results of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2: 10-15.
 - 24) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al.: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 121: 939-949.
 - 25) Mitchison DA, Dickinson JM: Laboratory aspect of intermittent drug therapy. *Postgrad Med J*. 1971; 47: 737-741.
 - 26) CDC: Initial therapy for tuberculosis in the era of multi-drug resistance. Recommendation of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR*. 1993; 42 (RR-7): 1-7.
 - 27) Abe C, et al.: The drug resistance in Japan. *Intern J Tubercul and Lung Dis*. 投稿中
 - 28) 亀田和彦: 肺結核の治療—最近の考え方—JATA Books No. 5, 結核予防会, 東京, 1995, 7-8.
 - 29) Yearger RL, Munoe WGC, Dessau FI: Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Tubercul*. 1952; 65: 523-546.
 - 30) Schlers JM, Allison RF, Inglis RM, et al.: The use of ethionamide in combined drug regimen in the re-treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1965; 91: 728-737.
 - 31) Grosset J: Short course chemotherapy in experimental tuberculosis. *Selected Papers of the Royal Netherlands Association*. 1978; 18: 5-31.
 - 32) Konno K, Feldman FM, and McDermott W: Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis*. 1967; 95: 461-469.
 - 33) 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; 119: 579-585.
 - 34) British Medical Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Br J Dis Chest*. 1981; 75: 141-153.
 - 35) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled Trial of 2, 4, and 6 month of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 700-706.
 - 36) Algeria Working Group/British Medical Council Cooperative Study: A controlled clinical study comparing 6-month and 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algeria Sahara. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: 921-928.
 - 37) Snider DA, Graczyk J, Bek E, et al.: Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1091-1094.
 - 38) CDC: USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: Effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 397-406.
 - 39) Singh J, Garg PK, Thakur VS, et al.: Anti-tuberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 359-362.
 - 40) Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during anti-tuberculosis treatment including isoniazid. *Hepa-*

- tology. 1995; 21: 929-932.
- 41) Døssing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, et al.: Liver injury during anti-tuberculosis treatment: an 11-year study. *Tuberc & Lung Dis.* 1996; 77: 335-340.
- 42) Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al.: Anti-tuberculosis Drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1871-1876.
- 43) 和田雅子: 今村賞受賞記念講演 ビラジナミドを加えた6カ月短期化学療法の有用性に関する研究. 結核. 2000; 75: 665-673.