

原 著

肺結核症，初回治療例における INH または RFP が
中止された症例の臨床的検討

— 国療化研第33次 A 研究 —

国立療養所化学療法共同研究会
(会長：毛利 昌史)

¹ 原田 進	¹ 高本 正祇	¹ 石橋 凡雄	² 毛利 昌史
² 佐藤 紘二	³ 山岸 文雄	³ 佐々木結花	⁴ 田辺 清勝
⁴ 佐藤 麗子	⁵ 藤野 忠彦	⁶ 田野 正夫	⁶ 谷澤 誠
⁷ 坂谷 光則	⁸ 森本 忠昭	⁹ 河原 伸	⁹ 堀田 尚克
¹⁰ 重藤えり子	¹¹ 西村 一孝	¹¹ 阿部 聖裕	¹² 岩永 知秋
¹³ 小江 俊行	¹⁴ 島津 和泰	¹⁴ 蛭原 桃子	¹⁵ 中川 昭十
¹⁶ 久場 睦夫			

¹国立療養所大牟田病院, ²国立療養所東京病院, ³国立療養所千葉東病院,
⁴国立療養所南横浜病院, ⁵国立療養所神奈川病院, ⁶国立療養所東名古屋病院,
⁷国立療養所近畿中央病院, ⁸国立療養所刀根山病院, ⁹国立療養所南岡山病院,
¹⁰国立療養所広島病院, ¹¹国立療養所愛媛病院, ¹²国立療養所南福岡病院,
¹³国立療養所東佐賀病院, ¹⁴国立療養所熊本南病院, ¹⁵国立療養所西別府病院,
¹⁶国立療養所沖縄病院

CLINICAL STUDY ON THE CASES IN WHICH INH OR RFP WAS DISCONTINUED
DURING TREATMENT FOR PULMONARY TUBERCULOSISCooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of
National Sanatoria in Japan (CSUCTNS)
(Chairman : Masashi MOHRI)

¹*Susumu HARADA, ¹Masahiro TAKAMOTO, ¹Tsuneo ISHIBASHI, ²Masashi MOHRI,
²Koji SATO, ³Fumio YAMAGISHI, ³Yuka SASAKI, ⁴Kiyokatsu TANABE, ⁴Reiko SATO,
⁵Tadahiko FUJINO, ⁶Masao TANO, ⁶Makoto TANIZAWA, ⁷Mitsunori SAKATANI,
⁸Tadaaki MORIMOTO, ⁹Shin KAWAHARA, ⁹Naokatsu HOTTA, ¹⁰Eriko SHIGETO,
¹¹Kazutaka NISHIMURA, ¹¹Takahiro ABE, ¹²Tomoaki IWANAGA, ¹³Toshiyuki OE,
¹⁴Kazuyasu SHIMAZU, ¹⁴Momoko EBIHARA, ¹⁵Shoju NAKAGAWA, and ¹⁶Mutsuo KUBA

*〒837-0911 福岡県大牟田市大字橋 1044-1

* 1044-1, Tachibana, Omuta-shi, Fukuoka 837-0911
Japan.

(Received 20 Oct. 2000/Accepted 2 Mar. 2001)

¹*National Omuta Hospital, ²National Tokyo Hospital, ³National Chibahigashi Hospital, ⁴National Minamiyokohama Hospital, ⁵National Kanagawa Hospital, ⁶National Higashi-nagoya Hospital, ⁷National Kinkichuo Hospital, ⁸National Toneyama Hospital, ⁹National Minamiokayama Hospital, ¹⁰National Hiroshima Hospital, ¹¹National Ehime Hospital, ¹²National Minamifukuoka Hospital, ¹³National Higashisaga Hospital, ¹⁴National Kumamoto-minami Hospital, ¹⁵National Nishibeppu Hospital, ¹⁶National Okinawa Hospital

Short course regimens; 2HRZ (E)(S)/4HR (E), 6HRS (E)/3~6HR and 6~9HR have been accepted as a standard chemotherapy (SC) for initial treatment of pulmonary tuberculosis in Japan. We studied the frequency of the treatment completion, the causes of the treatment failure and the outcome of the patients in whom INH or RFP was discontinued within 6 months after starting SC. The subjects included 597 newly diagnosed culture positive pulmonary tuberculosis patients admitted to 16 national hospitals in 1996.

Results were as follows.

1. In 47 (7.9%) of the 597 patients, either INH (19; 3.2%) or RFP (33; 5.5%) was discontinued. These 47 cases were defined as a SC incompleting group and the other 550 as a SC completed group.
2. The patients in the SC incompleting group were seen more frequently in the ages of 20s (11.9%), 50s (10.9%), 60s (11.7%) or 70s (11.4%). 21 (13.6%) of 154 female patients and 26 (5.9%) of 443 male patients were in the SC incompleting group.
3. The causes of cessation of INH or RFP were drug side effects (33; 5.5%), drug resistance (10; 1.7%) and complications or underlying diseases (8; 1.3%).
4. Fever or eruption (19; 3.2%) and drug induced hepatitis (12; 2.0%) were frequently seen as drug related side effects causing the cessation of INH or RFP.
5. The rate of culture negative conversion of TB bacilli at 6 months after the start of the treatment was 98.9% in the SC completed and 88.9% in the SC incompleting group respectively. In the SC incompleting group, there were three cases continuously positive and two other patients who relapsed and became culture positive again. In these five patients, INH or RFP was discontinued because of drug resistance.

Key words: Pulmonary tuberculosis, INH, RFP, Side effect, Discontinuation of standard chemotherapy

キーワード：肺結核症，INH，RFP，副作用，標準化学療法中断例

はじめに

肺結核の初回治療においてINH (Hと略), RFP (Rと略)の併用を中心とする短期化学療法は, 結核病学会が提唱する標準治療方式として臨床の場に広く定着している。しかし副作用や薬剤耐性などの理由により, HまたはRが途中で完全に中止される症例も少なからず経験される。そのような症例では, しばしば治療目標を達成できず, 持続排菌あるいは再排菌例となり, 難治性結核や多剤耐性結核となる危険も高い。このような症例の頻度や中止される理由, 菌陰性化率, 転帰等を明らかにすることは極めて重要である。本研究の目的は全国16

の国立療養所の協力により, HまたはRが途中で完全に中止された肺結核症例の実態を明らかにすることにある。

方 法

本研究は東京, 千葉東, 南横浜, 神奈川, 東名古屋, 近畿中央, 刀根山, 南岡山, 広島, 愛媛, 南福岡, 大牟田, 東佐賀, 熊本南, 西別府および沖縄の国立療養所に1996年1月1日から同年12月31日までの1年間に入院した肺結核症患者についてのretrospective studyである。対象は, 入院時結核菌培養陽性でHRを含む抗結核剤が6カ月以上継続投与された症例とし, 患者背

景(性,年齢など),治療方式,治療開始後排菌陰性化までの期間などを調査した。治療方式により対象を①2HRZ(E)(S)/4HR(E),②6HRS(E)/3~6HR,③6~9HRおよび④これらの標準治療方式に準拠しつつ,さらに他の薬剤を追加されたり,期間を延長して治療を行われた症例(標準治療準拠群)の4群に分類した。排菌陰性化とは化学療法により喀痰検査で6カ月以上菌培養陰性が持続することと定義した。

抗結核剤の投与開始後,6カ月以内にHまたはRを完全に中止し,他の治療方式に変更された症例については,その背景因子,HまたはRの中止理由,中止時期,変更後の治療薬剤,排菌の陰性化,転帰を調査した。

有意差検定には,菌陰性化についてはMann-Whitney検定,年齢分布についてはWilcoxon検定,その他については χ^2 検定を用いた。

結 果

(1) 初回治療喀痰培養陽性例の背景

1996年の1年間に肺結核症と診断され,前記の16の国立療養所で入院治療を行った症例は1254例あり,初回治療例は1017例(81.1%)であった。初回治療例のうち喀痰塗抹陽性例は1017例中581例(57.1%),培養陽性例は761例(74.8%),喀痰培養陰性例中,喀痰塗抹検査あるいはPCR法で陽性症例は76例であった。

初回治療で喀痰培養陽性の761例のうち,治療期間が180日未満の症例は104例/761例(13.7%),180日以上症例は645例(84.8%),治療期間不明の症例は12例(1.6%)であった。治療期間が180日未満の104症例中死亡例は41例で,24例は肺結核症が死因であった。死亡以外の理由で治療期間が180日未満の症例は63例で,初回治療培養陽性例の8.3%を占め,理由が患者側にあっ

たもの33例,その他の理由によるものが30例であった。

(2) 標準治療達成群と不達成群

治療期間が180日以上初回治療例645例中,標準治療方式を厳密に行った症例(標準治療群)は347例(53.8%)あり,この347例の治療方式の内訳は①114例(32.9%),②215例(62.0%),③18例(5.2%)であった。また,④の標準治療準拠群は645例中203例(31.5%)であり,準拠した治療方式の内訳は203例中①106例(52.2%),②79例(38.9%),③18例(8.9%)であった。これらの標準治療群347例と標準治療準拠群203例の計550例を標準治療達成群とした。

初回治療に標準治療方式を治療開始時から採用されなかった症例は645例中10例(1.6%)あり,その理由は合併症のために服薬が困難とする主治医の判断によるものが8例で,2例は理由不明であった。標準治療方式を開始したが,180日未満に何らかの理由でHまたはRを完全に中止し,他の治療方式に変更された症例は,H中止:14例,R中止:28例,HR中止:5例の合計47例(7.3%)で,この47例を標準治療不達成群とした。また,これらのいずれにも該当しない症例は38例(5.9%)あり,その内訳は,副作用等でHまたはRを一時中止したが,数カ月後再服薬が可能になった12症例と記載不十分の26症例であった。本研究では,以下,標準治療達成群550例と標準治療不達成群47例の計597例について検討した。

(3) 対象とした597例の性,年齢および群別排菌陰性化率

標準治療達成群は男性417例(54.5±13.4歳),女性133例(52.1±19.3歳),標準治療不達成群は男性26例(58.5±12.0歳),女性21例(57.7±13.8歳)であった。Table 1に群別の性,および年齢分布を示した。統計的

Table 1 Study population of the SC completed and incompleting group by age and sex

Group	Sex	Age (years)									Total
		10s	20s	30s	40s	50s	60s	70s	80s	90s	
SC completed	Male	2	30	42	92	91	71	60	28	1	417
	Female	1	29	21	12	15	20	18	16	1	133
	Sum	3	59	63	104	106	91	78	44	2	550
SC incompleting	Male	0	4	0	1	8	8	3	2	0	26
	Female	0	3	1	1	5	4	7	0	0	21
	Sum	0	7	1	2	13	12	10	2	0	47
Total		3	66	64	106	119	103	88	46	2	597

SC; standard chemotherapy. The SC contains 2HRZ(E)(S)/4HR(E), 6HRS(E)/3~6HR and 6~9HR.

H; isoniazid (INH), R; rifampicin (RFP), Z; pyrazinamide (PZA), E; ethambutol (EB), S; streptomycin (SM).

The SC incompleting group included the patients in whom H or R was discontinued within 6 months after the start of chemotherapy.

Table 2 The percentage of culture negative conversion of the SC completed and incompleting group

Group	No. of cases	Time after the start of anti-TB chemotherapy (months)						
		1	2	3	4	5	6	7
SC completed	550	29.6	65.1	88.9	95.6	97.6	98.9	99.5
SC incompleting	47	34.0	63.8	83.0	85.1	89.4	89.4	89.4

Table 3 Number and percentage of each causes of the cessation of INH or RFP

Cause	Number of cases	Sex		Age (years)							Regimen	
		male	female	20s	30s	40s	50s	60s	70s	80s	PZA (+)	PZA (-)
side effect (%)	33 (5.5)	19 (4.3)	14 (9.1)	6 (9.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	8 (6.7)	8 (7.8)	8 (9.1)	2 (4.3)	13 (5.6)	20 (5.5)
drug resistance (%)	10 (1.7)	6 (1.4)	4 (2.6)	2 (3.0)	1 (1.6)	1 (0.9)	3 (2.5)	2 (1.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	8 (2.2)
complication (%)	8 (1.3)	6 (1.4)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.9)
number of total cases	597	443	154	66	64	106	119	103	88	46	233	364

Percentage is the number of cases/that of total cases (bottom column) in each category.
PZA (+)/(-); PZA containing/not containing regimen.

有意差はなかったが標準治療不達成群は20歳代と50歳代以上の年齢層に多く、相対的に女性に多い傾向であった。

両群の菌陰性化率の比較 (Table 2) では、標準治療達成群では菌陰性化に180日以上を要した症例は550例中6例 (1.1%)、300日以上を要した症例は3例 (0.5%)であったのに対し、標準治療不達成群では47例中3例 (6.4%) が持続排菌例になった。有意差はなかったが、治療開始後6カ月における排菌陰性化率は、標準治療達成群98.9%、標準治療不達成群89.4%で、標準治療不達成群の排菌陰性化率が低かった。

(4) HまたはRの中止理由

HまたはRが中止された理由 (重複を含む) と症例数は597例中 ①副作用: 33例 (5.5%)、②薬剤耐性: 10例 (1.7%)、③合併症を考慮した主治医の判断: 8例 (1.3%)、④患者の拒否によるもの: 1例 (0.2%)であった。①~③の理由別に、性、年齢層分布およびPZAを含むか含まないかの治療法別頻度を Table 3 に示した。副作用による中止例は女性に多く、年齢層では20歳代および50歳代以上の中高年齢層に多い傾向が見られた。

PZAを含むか否かの治療方式による副作用の発現率には差がなかった。薬剤耐性による中止例も、女性に多い傾向を示し、年齢層による差は見られなかった。合併症を考慮してHまたはRを中止した症例における合併症の種類 (重複を含む) は、慢性肝炎・肝硬変: 3例、肝臓癌: 2例、糖尿病: 1例、胃・十二指腸潰瘍術後: 1例、全身衰弱: 1例、右大腿骨骨折: 1例の計8例で、全例50歳代以上の症例であった。またこの8症例中7例はPZAを含まない治療方式が選択されていた。従って、HまたはRの中止率はPZAを含む治療方式群では233例中14例 (6.0%)、PZAを含まない治療方式群では364例中33例 (9.1%)であり、統計的な有意差はなかった。

(5) 肝機能障害によるHまたはRの中止例

肝機能障害によるHまたはRの中止例 (Table 4) は597例中12例 (2.0%)であった。中止された薬剤は、R: 6例、RとPZA: 3例、RとH: 1例、RとEB: 1例、HとEB: 1例で、PZAを含む治療方式と含まない治療方式での中止頻度は、それぞれ233例中4例 (1.7%)、364例中8例 (2.2%)で、両群間に差は見られな

Table 4 Cases in which INH or RFP was discontinued because of drug induced hepatotoxicity

Case No.	Sex	Age	underlying diseases or complication	other symptoms accompanied by hepatotoxicity	onset time of hepatotoxicity (weeks)	AST (GOT) (IU/L)	ALT (GTP) (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T-Bilirubin (mg/dl)	regimen at the onset of hepatotoxicity	estimated drug causing hepatotoxicity	desensitization
1	F	63	primary biliary cirrhosis		4	378	299	46	0.5	HRE	R	done
5	M	27		fever, anorexia	2	51	136	93	0.2	HRZE	R	
7	M	46			4	ND	ND	ND	ND	HRK	R	
9	M	53	post-operative state of gastric ulcer	eruption	1	65	44	ND	0.5	HRZS	RZ	
13	F	56		eruption	6	ND	ND	ND	ND	HRE	HE	
15	M	57	diabetes mellitus		6	240	282	96	0.9	HRS	HR	done
18	F	28			6	87	142	42	3.7	HRZS	RZ	
27	M	68			8	116	114	97	0.5	HRE	R	
43	F	62			3	77	76	27	0.2	HRS	R	
45	M	66			5	693	734	52	1.5	HRZE	RZ	
51	F	64		fever, eruption	2	130	663	302	1.2	HRE	RE	
52	M	83	right femoral bone fracture		2	448	363	115	2.9	HRE	R	

ND: not described, K: kanamycin (KM)

かった。年齢層別では20歳代2例/66例(3.0%), 40歳代1例/106例(0.9%), 50歳代3例/119例(2.5%), 60歳代5例/103例(4.9%), 80歳代1例/46例(2.2%)で、性別では男性443例中7例(1.6%), 女性154例中5例(3.2%)と有意差はなかったが、20歳代、50歳代、60歳代および女性に多い傾向がみられた。

入院時の検査所見と薬剤性肝障害との関係では、治療前に既に肝機能(AST<GOT>, ALT<GPT>, γ GTP, 総ビリルビン)異常を有していた15症例では4例(26.7%), 低蛋白血症の13症例では3例(23.1%), 低アル

ブミン血症の30症例では7例(23.3%)が薬剤性肝障害により投与中止となった。しかし、これらのいずれの因子とも薬剤性肝障害によるHまたはRの中止との間に有意な相関はみられなかった。入院時のBody Mass Index(BMI)についても、薬剤性肝障害によりHまたはRが中止された10例では 12.1 ± 2.1 , 薬剤性肝障害以外の理由で中止された31例では 11.8 ± 1.6 で、両群間に有意差はみられなかった。

肝機能障害の発現時期は、服薬開始後2週以内が4例、3~4週以内が3例、5~8週以内が5例であり、2週以

Table 5 Cases in which INH or RFP was discontinued because of fever or eruption

Case No.	Sex	Age	underlying diseases or complication	symptoms induced by drugs	onset time of the side effects (weeks)	regimen at onset of the side effects	estimated drug causing side effects	desensitization
5	M	27		fever, anorexia hepatotoxicity	2	HRZE	R	
23	F	74	hypertension	fever	2 days	HRS	H	done
31	M	62	hepatoma	fever	2	HE	H	
36	F	71		fever	2	HRE	R	
39	M	25		fever	3	HRZE	H	
40	F	63	diabetes mellitus	fever	2	HRE	R	done
44	M	56	Darier disease	fever	2	HRS, LVFX	R	done
46	F	22		fever	3	HRZE	R	done
9	M	53	post-operative state of gastric ulcer	eruption hepatotoxicity	1	HRZS	RZ	
13	F	56		eruption hepatotoxicity	6	HRE	HE	
17	M	55		eruption	16	HRS	HRS	
22	M	69		eruption	20	HRE	H	
25	F	24		eruption	2	HRZE	R	done
41	M	29		eruption	1	HRES	R	done
42	F	74	diabetes mellitus	eruption	5	HRZE	HE	
49	M	78	pneumoconiosis	eruption	4	HRZE	R	
50	M	57	general weakness	eruption	8	HRE	R	
53	M	85		eruption	8	HRZE, SPFX	R	
51	F	64		fever, eruption hepatotoxicity	2	HRE	RE	

LVFX; levofloxacin, SPFX; sparfloxacin

Table 6 Cases in which INH or RFP was discontinued because of drug resistance

Case No.	Sex	Age	discontinued drugs	complete drug resistance (mcg/ml)			incomplete drug resistance (mcg/ml)	time of the negative conversion of TB bacilli after the start of chemotherapy (months)	final outcome of chemotherapy
				INH	RFP	other drugs			
2	F	35	HRE	0.1	10, 50	KM100, CPM25, EB2.5, 5	SM20, TH25, CPM100	no	fair
3	F	46	R	1, 5	10, 50	SM20, EB2.5	EB5	no	unchanged
4	M	63	RS	1, 5	10, 50	SM20, 200	TH25	no	fair
29	F	76	H	0.1, 5	10, 50		SM20	2	cured
46	F	22	HRE	0.1	50	SM200, EB5, KM100, CPM25	EVM25	4	good
19	M	59	HRE	0.1			INH5	2	good
20	M	57	R		50		PAS10	5	cured
32	M	63	H	0.1, 5		SM20, 200		1 (bacteriological relapse)	fair
48	M	27	H	0.1				1 (bacteriological relapse)	worsen
30	M	58	H				INH0.1	2	fair

CPM; capreomycin, TH; ethionamide, EVM; enviomycin

内に肝機能障害が発現した4例中3例では発熱、発疹を伴っていた。肝機能検査成績が記載されていた10例中、AST、ALTの最高値が150 IU/L以下、総ビリルビン値が1.5 mg/dl以下でHまたはRが中止された症例は4例あり、減感作を行われた症例は2例あった。

(6) 発熱または発疹によるHまたはRの中止例

発熱または発疹が原因で、HまたはRが中止された19症例をTable 5に示した。発熱により中止された薬剤は、R:5例、H:3例で、発疹により中止された薬剤は、R:5例、RとPZA:1例、HとRとSM:1例、H:1例およびHとEB:2例であった。発熱、発疹が同時に発現した症例はRとEBの1例で、597例中Rは13例(2.2%)、Hは7例(1.2%)の頻度で中止されていた。前述したように肝機能障害を同時に併発した症例は3例あった。年齢層別にみると20歳代5例/66例(7.6%)、50歳代5例/119例(4.2%)、60歳代4例/103例(3.9%)、70歳代4例/88例(4.5%)、80歳代1例/46例(2.2%)、性別では男性443例中11例(2.5%)、女性154例中8例(5.2%)であり、有意差はなかったが、20歳

代と50~70歳代および女性に多い傾向が見られた。

発熱、発疹の発現時期は、投薬開始後1週以内が3例、2週以内が7例、3~4週以内が3例、5~8週以内が4例、9週以後が2例で、4週以内に症状が発現した症例は19例中13例(68.4%)であった。減感作は6症例に施行されていた。

(7) その他の副作用によるHまたはR中止症例

その他の副作用による中止例は、Rによるアナフィラキシーショックとインフルエンザ様症状がそれぞれ1例あり、発現時期は投与2日後であった。その他の副作用としては、消化器症状、顆粒球減少症、間質性肺炎が各1例ずつあった。またHによる副作用は末梢神経障害1例、関節痛1例があった。

(8) 薬剤耐性によるH、Rの中止症例

薬剤耐性によりHまたはRを中止した10例をTable 6に示した。内訳はHR完全耐性:5例、R完全耐性:1例、H完全耐性:3例、H(0.1γ)不完全耐性:1例であり、HR完全耐性5例のうち3例は持続排菌例、H完全耐性3例のうち2例は再排菌例となった。また、HR

完全耐性5例のうち3例 (Table 6 No. 2~4) は同一施設の症例で薬剤感受性のパターンから同一菌種による集団感染ではないと考えられ、その施設での頻度は69症例中3例 (4.3%) であった。

(9) 標準治療不達成群47例の入院時検査所見

標準治療不達成群47例の入院時の喀痰排菌状況は、塗抹陰性：9例，G1号：3例，G2~4号：12例，G5~8号：19例，G9号以上：4例，培養検査では+：22例，++：4例，+++：10例，++++：11例であった。入院時の胸部X線像は，学会分類でI型：2例，II型：31例，III型：14例，拡がりは，3：10例，2：26例，1：9例であった。入院時の合併症は糖尿病：7例，慢性肝炎・肝硬変：5例，悪性腫瘍：4例，自己免疫疾患：2例，その他の疾患：11例で，47症例中24例 (51.1%) が何らかの合併症を有していた。入院時のBMIは23~20：12例，19~16：21例，15~12：8例，記載なし6例で，BMIが19以下の症例は記載なしの症例を除いた41例中29例 (70.7%) を占めていた。入院時の主な検査値異常は，末梢血液像では白血球増加46例中10例 (21.7%)，貧血47例中12例 (25.5%)，血小板減少47例中3例 (6.4%)，血液生化学検査では血清総蛋白の低下 (6.5 g/dl以下) 47例中13例 (27.7%)，血清アルブミンの低下 (4.0 g/dl以下) 47例中30例 (63.8%)，肝機能検査 (AST, ALT, γ GTP, 総ビリルビン) 異常は47例中15例 (31.9%)，腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン) 異常は47例中5例 (10.6%) であった。

(10) 標準治療不達成群の主治医判定による転帰

標準治療不達成群47例の主治医判定による最終転帰は治癒14例，略治6例，軽快20例，不変3例，悪化2例，不明1例，記載なし1例で，軽快までを治療成功とすると，治療成功は40例 (85%)，不成功5例 (11%)，不明2例 (4%) であった。

考 察

1996年におけるわが国の喀痰塗抹陽性初回治療肺結核症の患者数は，高齢者になるに従って増加し，70歳代以上の患者数が約33%を占め，男女比も約2.4：1と報告¹⁾されている。本研究の対象者は中年層に多く70歳代以上の患者は約23%，男女比も約3：1と男性に多かった。これは対象者が関東や関西，名古屋，福岡などの大都市圏にある国立療養所に入院した患者が56%と多数を占めたためと考えられる。1991年から1993年に登録された29,907名の肺結核症塗抹陽性初回治療例の全国コホート観察調査による患者管理の評価²⁾では治療成功率80.9%，治療失敗率5.0%，脱落・中断3.6%，死亡10.6%と報告されている。本研究の対象者では死亡例の比率が5.4%と低く，死亡以外の理由で治療期間が

180日未満の症例すなわち脱落・中断に相当する症例が8.3%と高かったことも，対象者が大都市圏の患者に偏り，高齢者層が全国の平均に比べて少なかったためと考えられる。

HまたはRが完全に中止された症例は，検討対象とした597症例中47例 (7.9%) で，Hは19例 (3.2%)，Rは33例 (5.5%) が中止されていた。中止理由としては副作用が597例中33例 (5.5%) と最も多かった。青柳³⁾は，わが国の短期化学療法法の副作用による中止率は欧米に比較して高く，PZAを含まない治療方式で9~20%，PZAを含む方式で15~30%と報告している。本研究での副作用による中止率は，PZAを含まない治療方式で5.5%，PZAを含む方式では5.6%と，これらに比べて中止率は低かったが，理由としては対象をHとRの中止例に限定したためと考える。

HまたはRによる肝機能障害の頻度は，原因が明確な薬剤に限るとH：1.5%，R：3.2%と報告³⁾されている。また肝障害で中止された薬剤の頻度は，R：2.2%，H：0.5%と報告⁴⁾され，本研究での中止頻度は597例中R：11例 (1.8%)，H：2例 (0.3%) とほぼ同じ頻度であった。抗結核剤による肝機能障害の発現率は，高齢者^{5)~8)}，40歳未満の若い男性⁹⁾，70歳以上の高齢女性¹⁰⁾に高いと報告されている。その他，HB_s抗原陽性者¹¹⁾，HCV抗体陽性者¹²⁾，低栄養者¹⁰⁾，既往の肝疾患¹³⁾等がリスク因子¹⁴⁾として挙げられているが，既往の肝疾患と薬剤性肝機能障害とは関連がなかったとする報告^{15) 16)}もある。またPZAを併用すると，肝機能障害が高率に発現するとの報告³⁾や肝機能障害がより高度になるという報告¹⁷⁾もみられるが，関連はなかったとする報告¹⁵⁾もある。本研究では肝機能障害によるHまたはRの中止率は，20歳代と50~60歳代の年齢層に高い傾向を示し，女性に相対的に高率であった。また低蛋白血症，低アルブミン血症，BMIの低下，合併症としての肝疾患の有無とHRの中止との間に相関はみられず，PZAを含む治療方式と含まない方式においても薬剤性肝障害の発現率に差はみられなかった。ただし，慢性肝炎や肝硬変，肝臓癌等の合併症を理由としてHまたはRが中止された症例では，最初からPZAを含まない治療方式が選択されていたという事実から，本研究では合併症としての肝疾患などのリスクを有する症例に対して，PZAを併用しなかったり，H，Rの投与量を減量するなどの主治医の配慮があった可能性を否定できない。PZAによる致死的な肝機能障害例の報告^{7) 17)}もあることから，危険因子として挙げられる低栄養者，肝疾患を有する患者，体力減弱者 (重症結核，高齢者など) に対しては，治療開始時にHRの投与量やPZAの併用を慎重に考慮する必要があると考える。

発熱や発疹は、通常、投与後早期に発現し、原因として薬剤アレルギーが多いと考えられる。発熱や発疹は、どの年齢層にも認められたが、特に若い女性に多い傾向があり、青柳³⁾も同様の報告を行っている。本研究では減感作の成功例に関する検討を行っていないが、H、R中止例のうち、Rに対して14例中5例、Hに対して7例中1例に減感作が行われていた。尾仲¹⁸⁾は減感作の成功率を発疹では約25%、発熱は16例中12例(75%)と報告している。

薬剤耐性によってHまたはRが中止された症例は10例あり、HR完全耐性は5例で、597例中0.8%の頻度であった。療研¹⁹⁾では、初回治療例における薬剤耐性の頻度を、H:4.4%、R:1.4%、HR両剤耐性:0.8%であり、薬剤耐性の頻度に地域差はみられなかったと報告している。本研究では多剤耐性の3例が1施設に集中しており、特定の地域では初回耐性が高頻度になる可能性があると考えられた。また完全耐性では他の抗結核剤にも耐性を示した症例が多く、4例中3例が持続排菌例になり、副作用による中断例よりも、難治症例に陥りやすいことをうかがわせた。

最後に標準治療達成群と不達成群における治療成績の比較であるが、治療開始後6カ月における排菌陰性化率は、標準治療達成群98.9%、標準治療不達成群89.4%と標準治療不達成群の排菌陰性化率が低かった。今回の調査では標準治療達成群の転帰に関する検討を行っていないので、1993年のコホート調査²⁾の成績を参照すると、全国コホート調査において脱落・中断や死亡例を除いた場合の標準治療群の治療成功率は94.2%と算定された。これに対し、標準治療不達成群では、転帰が不明な例を除いた45例中治療成功例は40例で、88.9%の治療成功率であった。従って、副作用や合併症によりHまたはRの使用が困難な症例においても、減感作や投与量の減量、薬剤の組み合わせなどを考慮して、できる限りHRを使用する努力を行い、やむを得ずHまたはRを中断した症例に対しては、より慎重な治療が必要であると考えられた。

まとめ

- ①肺結核症初回治療喀痰培養陽性例で標準治療方式を開始、6カ月以上治療継続できた597例のうち、中止例はH:19例(3.2%)、R:33例(5.5%)の計47例(7.9%)あり、他の治療方式に変更されていた。
- ②このような症例は、20歳代(10.6%)、50歳代(10.9%)、60歳代(11.7%)、70歳代(11.4%)に多かった。性別では女性154例中21例(13.6%)、男性443例中26例(5.9%)で、相対的に女性の頻度が高かった。
- ③中止理由は副作用5.5%、薬剤耐性1.7%、基礎疾患

または合併症を考慮した主治医の判断1.3%が主なものであった。

- ④副作用の中では発熱、発疹19例(3.2%)、肝機能障害12例(2.0%)による頻度が高かった。
- ⑤治療開始後6カ月における排菌陰性化率は、標準治療達成群(550例)98.9%、標準治療不達成群(47例)89.4%であった。標準治療不達成群では3例が持続排菌、2例に再排菌が認められ、主治医判定の転帰による治療成功率は88.9%であり、治療不成功例は薬剤耐性による中止例に多かった。

おわりに

本研究は平成9年度から11年度国立療養所中央研究「A.肺結核における初回標準治療達成の阻害因子の検討」として行われ、結果の集計解析、論文作成は原田進(国立療養所大牟田病院)が行い、その大要は第75回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課監修:「結核の統計1997」, 結核予防会, 東京, 1997, 118.
- 2) 山下武子, 小林典子, 山内祐子, 他: 全国コホート観察調査による患者管理の評価—肺結核患者の治療成績と保健婦活動の評価—. 資料と展望. 1998; 27: 31-43.
- 3) 青柳昭雄: 抗結核薬の副作用と対策. 資料と展望. 1993; 7: 36-53.
- 4) 結核療法研究協議会: 抗結核剤の副作用に関する研究. 平成元年療研研究報告書. 1989; 10-16.
- 5) Brande PV, Steenberg WV, Vervoort G, et al.: Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1705-1708.
- 6) Schaberg T, Rebhan K, Lode H: Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1996; 9: 2026-2030.
- 7) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis, A US Public Health Service Cooperative Surveillance Study. Am Rev Respir Dis. 1978; 117: 991-1001.
- 8) Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, et al.: Risk factors for hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs: A case-control study. Thorax. 1996; 132-136.

- 9) 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.
- 10) 志知 泉, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: 治療開始前に肝機能障害を合併する肺結核症の抗結核療法の臨床的検討と対策. 結核. 1991; 66: 309-317.
- 11) Wu JC, Lee SD, Yeh PF, et al.: Isoniazid-rifampicin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. Gastroenterology. 1997; 72: 587-595.
- 12) 和田雅子: pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法. 結核. 1997; 72: 587-595.
- 13) 日本結核病学会治療委員会: 肝, 腎障害時の抗結核薬の使用についての見解. 結核. 1986; 61: 53-54.
- 14) 青木正和: 結核化学療法による肝障害. 資料と展望. 1997; 23: 1-11.
- 15) 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.
- 16) 山崎正保: 第62回総会シンポジウムⅡ 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与, 2 障害肝を持つ肺結核患者の化学療法. 結核. 1987; 62: 667-671.
- 17) Durand F, Bernau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. Hepatology. 1995; 21: 929-932.
- 18) 尾仲章男: 第62回総会シンポジウムⅡ 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与, 3 過敏症. 結核. 1987; 62: 672-675.
- 19) 結核療法研究協議会: 入院時薬剤耐性に関する研究. 平成11年度療研研究報告書, 2000; 1-7.