

テーマ：肺結核 診断と治療における進歩

わが国のピラジナミドを含む短期化学療法の実状

国立病院機構千葉東病院呼吸器科

山岸 文雄

要旨 治療初期2カ月間にPZAを加えた初期強化療法は、薬剤耐性発現の防止、早期の菌陰性化、治療期間の短縮化など、患者に多くの利益がもたらされる。わが国では1996年に結核医療の基準が改定され、標準化学療法の一つとなりその普及が期待されているが、特にその使用が勧められている、喀痰塗抹陽性初回治療患者のPZAを含む4剤併用療法の割合は、2002年で58.5%にすぎず、また地域格差も大きかった。PZAの投与による治療期間への影響は、1997年までは非結核抗酸菌症が含まれていたことなどにより厳密な比較はできないが、PZAを含む治療方式が標準化学療法の一つとなった後も、順調に治療期間は短縮していた。わが国の結核患者は高齢者が多いこと、また高齢者は死亡者が多いことなどから、PZAが使用されるようになっても治療成績は悪く、WHOの目標とする治療成功率85%に達していない。

キーワード：肺結核、短期化学療法、ピラジナミド、薬剤耐性

pulmonary tuberculosis, short course chemotherapy, pyrazinamide, drug resistance

1. はじめに

わが国の結核の実状は、高齢者結核の増加、結核発病のハイリスク集団への集中、結核罹患率の地域格差の拡大、患者発見の遅れ、結核院内感染事件の増加、多剤耐性結核問題など、早急に対応を図るべき課題が山積している。そして1997年には減少を続けていた新規登録結核患者数および結核罹患率が増加に転じたため、1999年7月、厚生大臣から「結核緊急事態」が宣言された。医療関係者や行政担当者を含めた国民すべてが結核の問題を再認識し、国民が一丸となって結核対策に取り組み、結核を克服していくことを要請したものである。

結核医療の臨床に携わる医師のなすべきことは、結核の基本的知識の再確認、結核診断技術の向上、結核院内感染の防止、結核患者が発生した場合の適切な対応、適正医療を行うことなどである。そして患者の診断に際しては、診断の遅れを短縮させることが重要である。画像診断技術の向上¹⁾、喀痰の遺伝子増幅法による迅速診断技術の向上²⁾など技術の向上が認められるのに対し、肺結核の診断が適切に行える医師が減少しているのが現状であり、肺結核の診断まで長期間を要することが多い³⁾。また治療に関しては適正医療を行い、治療の中断や脱落、および薬剤耐性獲得の防止に尽力しなければならない。そこで本稿ではピラジナミドを含む短期化学療法について解説を行い、さらにわが国の短期化学療法の実状と、結核医療がどのように変化しているかについて述べる。

2. 結核治療の変遷

不治の病とされていた結核症に対し、多くの治療薬と

称するものが現れ、また消えていった。最初の結核の特効薬は、1944年Waksmanらが放線菌*Streptomyces griseus*の培養濾液から抽出したストレプトマイシン(以下SM)である。それまでの結核の治療の主流は、自然治癒力を助長し、それを妨害するものを防ぐという原則に基づき、大気・安静・栄養療法が主な柱となっていた。それを補助するものとして、人工気胸法や胸郭成形術がおこなわれるようになった。SMの発見に引き続き、1946年にパラミノサリチル酸ナトリウム(以下PAS)が合成され、1950年にはイソニコチン酸ヒドラジド(以下INH、1912年に合成)の、1952年にはピラジナミド(以下PZA、1940年に合成)の抗結核作用が発見された。この頃になると、化学療法に支えられた外科的療法が盛んに行われるようになり、主流は胸郭成形術から肺切除術へと移行した。1961年にはエタンブトール(以下EB)が、1966年には放線菌の培養濾液より抽出したリファマイシンに手を加えた、半合成抗生物質リファンピシン(以下RFP)が登場し、本格的な薬物療法の時代へと推移していった。

RFPは重症肺結核に対しても菌陰性化を可能とし、INHやSMを凌駕する画期的な薬剤であった。しかも従来のSM・INH・PASの3剤併用による化学療法では、初回治療で2~3年の治療期間を要したのに対し、INH・RFPを主軸とする化学療法では、その治療期間を1/2~1/3に短縮することが可能となった。そしてわが国では1986年に結核医療の基準が改定され⁴⁾、INH・RFPの併用を主軸とする化学療法が採用となり、9カ月

間治療が行えるようになった。

一方、世界中で短期化学療法の臨床研究が数多く行われていく中で、英国の Fox⁵⁾は、治療初期の2カ月間に PZA を加えることの重要性を強調した。その後、初回治療の治療開始初期に PZA を併用することの有用性が報告され、PZA を加えた6カ月間治療は加えない9カ月間治療に匹敵することが示された⁶⁾。そして PZA を含む化学療法は先進国の間で標準治療方式として徐々に広がっていき、1986年に ATS および CDC⁷⁾が、1991年には WHO⁸⁾が、PZA を加えた6カ月間の短期化学療法を初回治療の標準化学療法に取り入れるように勧告した。このような状況の中で、日本結核病学会より「肺結核初回治療標準治療法に関する見解」が出され⁹⁾、また公衆衛生審議会からも、初回標準治療方式に PZA を加えた初期強化短期化学療法を含むように提言された。これを受けて厚生省（現厚生労働省）は結核医療の基準を改定し、1996年4月から新たな基準¹⁰⁾が適応されることとなった。

3. PZA を加えた初期強化短期化学療法

1) PZA の特徴

PZA は1940年に合成され、1952年に抗結核作用が見出された比較的古い薬剤であり、わが国では1957年に結核医療の基準に収載された。その作用機序は不明であるが、肝臓で代謝を受け、ピラジン酸となって抗菌力を示すと考えられる。PZA の特異性として、他の薬剤では無効の pH 5.0~5.5 の酸性環境で強い抗菌力を示し、また細胞膜浸透性が強く、代謝の障害された細胞内の結核菌に対し滅菌的に作用する。マクロファージのファゴゾーム内に取り込まれた結核菌は代謝が障害されるが、pH は5.0程度の酸性であり、PZA は滅菌的に作用する。また初期の急性炎症の場や新鮮な乾酪巣内は弱酸性で、PZA は有効に作用するが、その後は中性やアルカリ性となり、もはや PZA は作用しなくなる。したがって、後述する副作用対策と同時に、長期間使用しても無効であるという理由で、初回治療例では、PZA は通常治療初期の2カ月間のみを使用する。

2) PZA 投与時における肝機能障害対策

PZA は1986年の結核医療の基準⁴⁾では、使用薬剤の順位は11薬剤中9位という低い評価しか受けず、しかもその使用は重症例についてのみ、副作用の発現に十分注意して、という条件付であった。その使用がためらわれた最大の理由は、副作用としての肝機能障害であった。SM・INH・PAS の3剤併用療法が主流であった時代には治療失敗例や再発例に用いられ、投与量が1日2g以上と多量であり、また投与期間が長く、かつサイクロセリンやエチオナミドなどの肝毒性の強い薬剤との併用で用いられていた。しかし1日投与量が1.2~1.5g、投与

表1 抗結核薬による肝機能障害出現頻度

GPT	PZA (+) 175例	PZA (-) 174例
50 ~ 99	22 (53.7%)	26 (67.6%)
100 ~ 149	8 (19.5%)	4 (10.8%)
150 ~ 299	7 (17.1%)	6 (16.7%)
300 ~ 399	2 (4.9%)	1 (2.8%)
> 400	2 (4.9%)	0 (0%)
計	41 (23.4%)	37 (21.3%)

(文献11より引用)

期間も治療初期の2カ月間のみで、併用薬剤もINH・RFP・SM（またはEB）であれば、肝機能障害の出現頻度もそれほど高くないといわれている。複十字病院のINH・RFPを中心とした治療での肝機能障害の出現頻度では、PZAを含む群の方がGPTの値が著しい高値となる症例数は若干多いが、肝機能障害の出現頻度では、PZAを含む群では23.4%、含まない群では21.3%と両者の間に差を認めない（表1¹⁾）。また日本結核病学会が結核病棟を有する国立療養所等に勤務する医師に対して行ったアンケート調査では、PZAを含む初期強化短期化学療法を行った646例中166例、25.7%に肝機能障害が認められ、8.6%で治療を中止していたが、死亡例はなかった¹²⁾。

PZA 投与時における肝機能障害対策として、肝硬変などの著しい肝障害を有する者に対してはPZAの投与を行わず、また80歳以上の高齢者に対しては投与を避けた方が無難であると言われているが、後述のごとく、高齢者に対してPZAを投与するかどうかは今後の検討課題であろう。なおPZA投与中の2カ月間は、週1回の肝機能検査が必要であろう。そしてトランスアミナーゼ値が150U/l以上であれば直ちに抗結核薬の投与を中止するが、150U/l未満の異常値であれば、頻回に検査を行いながら注意深く投与を継続する医師が多い。これにより数値が回復することもある。ただし150U/l未満の異常値でもビリルビン値が上昇している場合や、食欲不振や悪心・嘔吐・全身倦怠感などの症状を訴えた場合には、PZAを含め、すべての抗結核薬の投与を一時中止する。

3) PZA を含む初期強化短期化学療法の利点

- ① 早期に排菌を陰性化することにより、感染性である期間を短縮できる。
- ② 自然耐性菌が存在していても、強力な多剤投与により殺菌あるいは滅菌することができ、耐性を獲得する危険性を著しく低下させる。
- ③ 治療期間を6カ月間と短縮でき、治療脱落例を減少させられる。
- ④ 治療期間の短縮により医療費も軽減され、経済効率

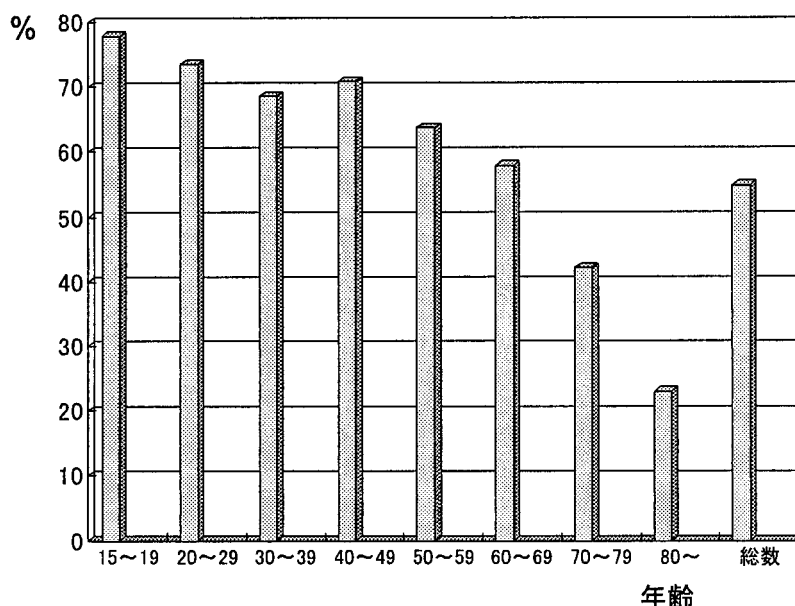


図1 喀痰塗抹陽性初回治療肺結核患者のHRZを含むレジメンの割合(1998年)
(平成12年度結核緊急実態調査)

の面からも有利である。

などが挙げられており、また小児に対してもPZAを含む6カ月間治療は有効かつ安全である¹³⁾といわれている。

4. わが国の初期強化療法の現状

1) PZAの使用頻度

治療初期2カ月にPZAを加えた初期強化療法は、1996年から標準治療方式に適用されているにもかかわらず、その使用が特に勤められている喀痰塗抹陽性初回治療者のPZAを含む4剤併用療法の割合は、2002年で58.5%にすぎない¹⁴⁾。平成12年度結核緊急実態調査¹⁵⁾によると、1998年の肺結核喀痰塗抹陽性初回治療者のうち、INH・RFP・PZAを含む治療方式の割合は54.8%であり、年齢階級別では若年者では高く、15~19歳は77.8%、20~29歳は73.4%、30~39歳は68.6%、40~49歳は70.6%であったが、高齢者では低く、70~79歳は42.1%、80歳以上では22.9%であった(図1)。高齢者、特に80歳以上でPZAの使用が敬遠される理由は、PZA投与により肝機能障害が出現した場合、食事摂取が不能になり、身体的ダメージが大きいのではないかと危惧されるためと考えられる。しかし現実には80歳以上の22.9%、すなわち5人に1人以上がPZAを投与されており、かつPZAを含む初期強化療法は治療期間の短縮につながるため、高齢者に対するPZAの使用を今後勤めるのか、あるいは勤めないのか、今後検討を要する課題であると考えられる。

またPZAの使用頻度には大きな地域格差が認められ

表2 喀痰塗抹陽性初回治療肺結核患者のPZAを含む4剤処方割合(2002年)

1位	大分県	76.6
2	大阪市	76.5
3	福岡市	73.8
4	大阪府	72.3
57	札幌市	40.9
58	山梨県	38.8
59	熊本県	36.6
60	長野県	32.1
	全国	58.5%

る。2002年の統計によると、その使用が最も勤められる喀痰塗抹陽性初回治療者のPZAを加えた4剤併用療法の割合は、最も高い大分県の76.6%と、最も低い長野県の32.1%の間には2.4倍の格差があった(表2)¹⁴⁾。この地域格差は結核治療を行う医師の裁量によるものであり、厚生労働省、日本結核病学会および日本呼吸器学会などの関連学会からの情報提供や、保健所における結核診査協議会の指導などにより、PZAを加えた初期強化療法を更に普及させる必要がある。

2) 治療期間の短縮

PZAを含む6カ月間の治療方式を採用することにより、実際に治療期間が短縮されたのであろうか。1996年にPZAを含む治療方式が標準化学療法のひとつになったが、平均全結核治療(有病)期間の年次推移では、

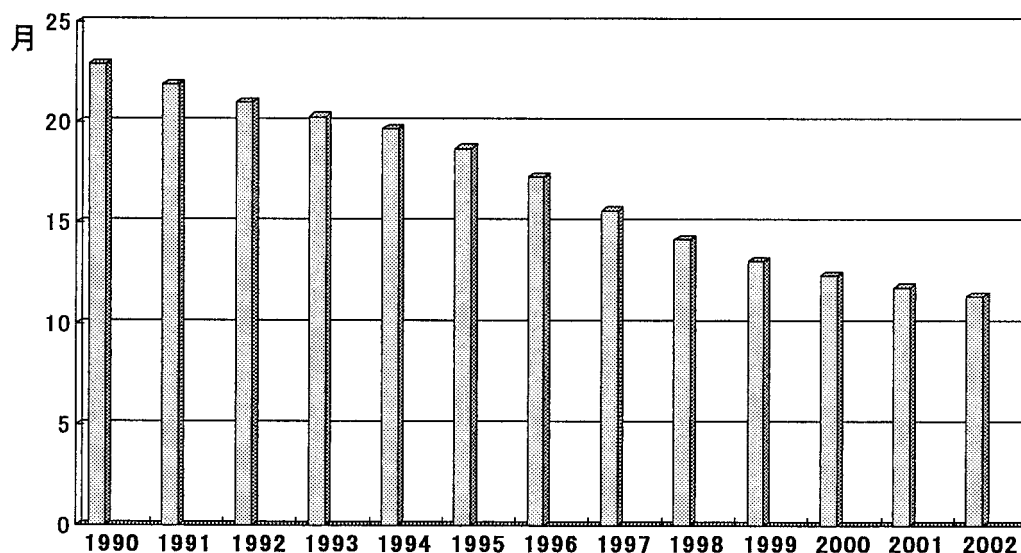


図2 平均全結核治療(有病)期間の年次推移

1990年から95年までは22.9カ月から18.7カ月と年平均0.84カ月の減少に対し、1997年から2002年までは15.6カ月から11.4カ月と同様に年平均0.84カ月の減少であった(図2)。しかし、この期間は結核予防法の承認期間であり、実際の治療期間はこれより短縮している可能性があること、および1997年まで非結核抗酸菌症を含んだ統計になっていることより、統計学的な比較はできない。しかし、1996年にPZAを含む治療方式が標準化学療法の一つとなった後も、順調に治療期間は減少しているといえる。

3) 治療成績

平成12年度結核緊急実態調査¹⁵⁾によると、1998年における15歳以上の肺結核患者のうち、喀痰塗抹陽性初回治療例のINH・RFP・PZAを含む治療方式の割合は54.8%であり、標準化学療法を受けた者の治療成績は、治療成功76.4%、治療失敗1.7%、治療中断5.7%、死亡12.9%であった。一方、PZAを殆ど含まないわが国の治療成績では、1991年から1993年までの3年間に全国46道府県11市(東京都・福岡市を除く)に登録された肺結核喀痰塗抹陽性初回治療例中のINH・RFP・PZA・SM(またはEB)で治療を開始した者は2.8%、INH・RFP・SM(またはEB)で治療を開始した者は88.6%、その他8.6%であり、治療成功80.9%、治療失敗4.9%、治療中断3.6%、死亡10.6%であった¹⁶⁾。1998年の調査では15歳以上の標準化学療法を受けた者の治療成績であるのに対し、1991年から1993年まで調査では東京都・福岡市を除いた検討であり、かつ年齢制限はなく、また標準化学療法以外の治療法も含まれているので厳密な比較は不可能であるが、治療失敗が4.9%から

表3 初回治療例の標準的治療法

(A)法: RFP+INH+PZAにSM(あるいはEB)の4剤併用で2カ月間治療後、RFP+INH(+EB)で4カ月間治療する。

(B)法: RFP+INH+SM(あるいはEB)で6カ月間治療後、RFP+INH(+EB)で3カ月間治療する。

原則として(A)法を用いる。

PZA投与不可の場合に限り、(B)法を用いる。

1.7%に減少傾向にあった。しかしPZAを含む治療方式の比率が高くなっても、治療成績は改善されなかった。

5. おわりに

PZAを含む治療は、通常の肺結核のほかに重症肺結核や糖尿病合併肺結核、また結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症肺外結核で、その使用が特に勧められている。2002年に日本結核病学会から、現行の結核医療の基準の見直しに関する提案¹⁷⁾が出された。その中で初回治療患者の標準療法として、その病型や排菌の如何にかかわらず、表3の(A)法を用いて治療することとし、副作用などのためPZAが投与不可の場合に限り、表3の(B)法を用いることとした。また治療当初からのRFP・INHの2剤併用療法は活動性結核の治療法としては不十分であり、標準治療法からは削除し、活動性結核の治療はすべて3剤以上の併用療法を原則とするように提案された。

治療初期の2カ月間にPZAを加えることにより、治療期間は6カ月間に短縮することが可能となった。しかし現実にはPZAを含むレジメンを選択し、副作用もなく、また薬剤耐性が認められないにもかかわらず6カ月

間の治療で終了せず，9カ月間や12カ月間に及ぶこともあると聞く．薬剤耐性がある症例，重症で排菌陰性化が遅れる症例，副作用のため処方内容を変更した症例などでは治療期間を延長しなければならないが，そうでなければ，いたずらに治療期間を延ばさないようにしたいものである．

文 献

- 1) 長尾啓一，鈴木淳夫，湯口恭利，他：画像診断の進歩．結核 1994;69:91-96.
- 2) 青木正和，片山 透，山岸文雄，他：PCR法を利用した抗酸菌DNA検出キット（アンプリコア™マイコバクテリウム）による臨床検体からの抗酸菌迅速検出．結核 1994;69:593-605.
- 3) 佐々木結花：結核患者発見の遅れの研究．結核 2002;77:621-625.
- 4) 厚生省告示第28号：結核医療の基準．昭和61年3月．
- 5) Fox W: The current status of short-course chemotherapy. Tubercle 1979;60:177-190.
- 6) British Thoracic Association: A controlled trial of six-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982;126:460-462.
- 7) American Thoracic Society/Centers for Disease Control: Treatment of tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355-363.
- 8) WHO: Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes. WHO/TUB 1991;91:161.
- 9) 日本結核病学会治療委員会：肺結核初回標準治療法に関する見解．結核 1995;70:705-707.
- 10) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課監修：結核医療の基準とその解説．財団法人結核予防会，東京，1996.
- 11) 和田雅子，吉山 崇，芳川正洋，他：初回治療肺結核症に対するPyrazinamideを含んだ6ヶ月短期化学療法．結核 1994;69:671-680.
- 12) 日本結核病学会治療委員会：医療基準改定後の肺結核初回標準療法，特にPZAを含む初期強化短期化学療法の実施状況と副作用の出現頻度に関するアンケート調査成績．結核 1997;72:639-642.
- 13) 高松 勇，亀田 誠，村山史秀，他：PZAを加えた小児結核6ヶ月間治療成績．日本小児呼吸器疾患雑誌 1995;6:102-105.
- 14) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：結核の統計2003．財団法人結核予防会，東京，2003.
- 15) 厚生労働省：平成12年度結核緊急実態調査．平成13年3月．
- 16) 山下武子：日本の治療成績に関する研究．厚生科学研究研究費補助金 新興・再興感染症研究事業；再興感染症としての結核対策確立のための研究．平成12年度総括・分担研究報告書 2001:85-98.
- 17) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し．結核 2002;77:537-538.