

# 結核化学療法の研究

## 第 24 報

肺結核に対する Pyrazinamide と INH との併用療法に就て

金沢大学結核研究所診療部（主任：卜部美代志教授）

小	林	喜	順
村	沢	健	介
高	野	徹	雄
出	口	国	夫
村	上	尚	正
板	谷		勉
直	江		寛

（受付：昭和31年12月10日）

### 緒 言

従来実施されている結核化学療法では何れも生体内の結核菌までも殺滅することは不可能とされていた。

Pyrazinamide (PZA) 自身の抗結核菌性に関しては Dessau F. I. et al.,<sup>1)</sup> Steenken W. et al.,<sup>2)</sup> Solotorovsky M. et al.,<sup>3)</sup> 及び Malone L. et al.<sup>4)</sup>等によつて, in vitro並びに in vivo にわたる基礎的研究が行われたが, その抗菌力価及び抗結核作用が微弱であり, しかも副作用が比較的著しいため重視されるに至らなかつた。しかるに McCune & Tompsett<sup>5)</sup>が甘日鼠の実験的結核症に対して, PZA と Isoniazid (INH)

との併用投与を試み, 始めて結核菌の生体内絶滅に成功したと述べ, 人類の結核症に於てもこの様に Eradicative Chemotherapy の可能性あることを示唆した。これに続いて McDermott W. et al.<sup>6)7)</sup> 及び Schwartz W. S. et al.<sup>8)</sup>等は臨床試験に於て, PZA-INH 療法が生体内結核菌に対して滅菌の効力を有していることを強調した。本邦でも島本<sup>9) 10)</sup>, 中村<sup>11)</sup>大久保<sup>12)</sup>, 等はこれを追試し, 優れた治療成績を報じている。

筆者等も重症肺結核患者を対象として試みた PZA-INH 療法の成績に就て述べる。

### 治療方針

#### 対象患者：

当金沢大学結核研究所診療部入院中の重症慢性型肺結核患者 5 例に就て観察を試みた。これ等の症例は何れも喀痰中の結核菌は塗抹培養共陽性であり, 胸部 X 線所見では大なる透亮像が確認されたものである。

#### 投薬方法：

INH は毎日 0.3gm, PZA は毎日 3.0gm の 1 日 3 回分服を標準としたが, PZA は 2.0gm 或は 2.5gm の投与を行つた例もある。但し毎月連続 3 日間の喀痰培養を実施するに当つては前日より 4 日間の休業期間を

設けた。

#### 検査事項：

体温、食慾、咳嗽、喀痰量は毎日記入し、体重測定は毎週実施、喀痰中の結核菌検索法として塗抹鏡検は毎日行うと共に毎月3日間宛の連続培養及び菌の耐性試験を施行し、赤沈並びに胸部X線撮影も毎月励行し

た。その外副作用の出現を警戒し肝機能検査としては尿中Urobilinogen, Meulengracht 黄疸指数、血清高田氏反応、Bromsulfalein (BSP) 排泄試験、馬尿酸合成試験の5種目を毎月実施し、更に血液所見の推移も入念に観察した。

### 臨床成績

PZA-INH 併用療法の継続期間は、2ヶ月1例、3ヶ月2例、4ヶ月1例、7ヶ月1例となっている。

個々の症例に就て観察すれば、

#### 第1例 丸○松○, 36才, 男.

既往歴：5年前胆嚢炎にて胆嚢摘除術を受けている。

現病歴：昭和23年6月咯血を以て発病、左肺浸潤と診断されたが抗結核剤は使用しなかつたに拘らず数ヶ月間の安静療法で軽快した。昭和30年1月再燃によつて発熱及び咳嗽を訴えたので、以後SM-PASの併用療法を実施した。

既往の抗結核剤投与量：SM84gm, PAS3,000gm, Tbl 0.6gm,

現症：身長164.7cm, 胸囲86cm, 体重57kg, 平温平脈。

胸部理学的所見：左鎖骨下窩短調、呼吸音粗、左肩胛上部短調、気管支性呼吸音を呈した。

胸部X線所見：左肺尖より上肺野に亘り鶏卵大の透亮像を伴う混合性陰影あり、右肺尖野にも硬化性の病巣像が存した。

喀痰：1日平均6ml, 喀痰中結核菌G.Ⅲ号。

赤沈：1時間値19mm, 2時間値45mm,

肝機能：全く異常なく、

血液所見：赤血球数381万, 血色素量89%, 白血球数4,200。

経過：PZA (毎日3.0gm)---INH (毎日0.3gm) 併用療法開始後1ヶ月で全身状態の好転、結核菌の減少(塗抹(-), 培養(+)), 赤沈の正常化(1時間値5mm)を示した。2ヶ月間の治療で左上肺野の巨大透亮像(6.0×4.3cm)は著しく縮少し(2.8×2.2cm), 喀痰量も平均1日1mlに減少し、結核菌は塗抹及び培養共に陰性化した。副作用の面で、肝機能検査に於ては1ヶ月目に軽度の

BSP排泄遅延を来したが投薬を続行していたにも拘らず正常に復し、又血液所見に於ても著変はない。然しPZA投与40日頃より四肢関節痛が出現し、漸次増強の傾向があつたため2ヶ月でPZA---INH療法を中止して、左上葉切除術を適用した。手術後の経過も甚だ良好であり、結核菌は完全に陰転し略治の状態となっている。本例はPZA---INH療法で著効を収めたが、又他方では著明な四肢関節痛の現われた症例である。

結核菌の薬剤耐性：PZAに対しては治療前後を通じ500r/mlの耐性を有していたが、INHにあつては当初0.1r/mlであつたのが2ヶ月後には1r/mlとなつた。

切除標本の病理所見：

肉眼的所見：左上葉のS<sub>1+2</sub>及びS<sub>3</sub>は鞏く、主病巣はS<sub>1+2</sub>に存し、空洞は内腔狭少にして、内に乾酪化物質殆んどなく、空洞壁は高度に肥厚し、内面は平滑で汚穢な醗膿膜は認められなかつた。空洞周囲及び舌状区にも大小多数の乾酪物質を充した撒布結節が存在した。

組織学的所見：空洞壁の壊死層は薄く乾酪物質は少く白血球の浸潤著明で、肉芽層は非特異性反応強く、毛細血管新生著明、結合織の増殖中等度であつた。空洞周囲の結節性円型細胞浸潤は中等度以上に認められ、内に類上皮細胞、時に巨大細胞浸潤があつた。又周囲肺胞内には剝離性上皮炎が軽度に認められるが、滲出液はなかつた。誘導気管支は開口部附近では潰瘍があり、壁の円型細胞浸潤も強く、粘膜及び粘膜下には結核性変化中等度以上に認められ気管支腺に於ても同様な変化が認められた。気管支壁の結核性変化は気管支幹に近づくも依然として存在したが、潰瘍は認められなかつた。間質の結節性円型細胞浸潤又強く、結核性変化も中等度以上に認められた。空洞壁直上の肋膜肥厚著明で、結節性円型細胞浸

潤は中等度以上に存在するが結核性変化は殆んど認められなかつた。尚空洞壁及び乾酪変性を伴う撒布巢内に存する結核菌は G. I~II号程度の少数であり、集簇的なものは見られなかつたが、病巣からの結核菌培養試験では菌集落の発生を認めた。

## 第 2 例 寺○正○, 34才, 男.

既往歴：生来健康で著患を知らない。

現病歴：昭和23年4月感冒に罹患の際、X線診断で右肺浸潤を発見されたが、医治を受けずに勤務していた。昭和25年4月より30年7月までの間、人工気胸術の単独療法を行っていたが肋膜炎のため続行不能となつた。昭和30年7月某病院に入院、人工気胸術を中止して人工気腹術と SM—PAS 併用療法を6ヶ月間実施、その後は SM—INH—PAS の3者併用を2ヶ月間施行したが X線所見等の好転は見られなかつたため、外科的療法を希望して昭和31年2月13日当院に転入した。

既往の抗結核剤投与量：SM70gm, PAS2,400gm, INH10gm.

現症：身長155cm, 胸囲77cm, 体重44kg, 平温, 平脈。

胸部理学的所見：右鎖骨下窩短調, 呼吸音気管支性, 右肩胛上間部呼吸音気管支性。

胸部X線所見：右上肺野に高度の肋膜肥厚像を伴う不整形の巨大な透亮像 (15.3×3.5cm) を認め、気管及び心臓は右方に強く索引されている。

喀痰：1日1~2ml に過ぎないが、喀痰中の結核菌数は G. VI号前後。

赤沈：1時間値13mm, 2時間値32mm.

肝機能検査：BSP試験のみが疑陽性。

血液所見：赤血球数449万, 血色素量85%, 白血球数7,700.

経過：SM—PAS 或は SM—PAS—INH の併用療法で殆んど好転しなかつた。そこで、PZA (2.5~3.0gm)—INH (0.3g) の毎日併用投与を開始したが、自覚症状の消長は全く認められず、喀痰中の結核菌も一時僅かに減少したのみで、3ヶ月目には投与前と同等の排菌状態に復した。赤沈値の遅延も明かでなく体重増加も僅か

1kgに過ぎなかつた。肝機能検査の中、BSP排泄試験で軽度の排泄遅延が当初から認められた例であつたが、PZA服用中も増悪の傾向は示さなかつた。又血液及び尿にも異常は現れていない。約3ヶ月間のPZA—INH併用後も右上肺野の透亮像は殆んど縮小せず、排菌状態も大差なく、気管支結核等が認められたため左胸廓成形術を実施したが、遺残空洞となり結核菌の陰転は望めなかつた。

結核菌の薬剤耐性：SMに対しては10r/ml の耐性を有したが、PAS及びINHには正常感受性を示していた。PZAに対する耐性は終始100r/ml であつた。

## 第 3 例 小○昭○, 29才, 男

既往歴：生来虚弱体質であつたが著患はない。

現病歴：昭和24年8月高熱をもつて発病し数回の喀血を見た。同年10月以降某病院に入院し、SM及びPASを断続的に使用していたが、昭和29年9月より1ヶ年余に亘り SM—PAS—INH 3者併用を行つた。然しX線所見の好転も、喀痰中結核菌の減少も期待出来なかつたため、外科的療法を希望して昭和31年2月転入してきた。

既往の抗結核剤投与量：SM150gm, PAS約8,000gm, INH84gm.

現症：身長171cm, 胸囲68cm, 体重37kg, 発熱37.6~37.0°C, 脈搏84~100整, 緊張良好。

胸部理学的所見：右胸全般に短調で湿性並びに乾性囉音を聴取したが、特に上胸部に顕著であり、右鎖骨上下窩及び右肩胛上間部は気管支性呼吸音を呈した。

胸部X線所見：右上肺野に巨大透亮像 (5.2cm×3.0cm) が認められ、その周囲の右上葉に相当する部分は高度の肋膜肺腫形成によつて胸廓の萎縮及び気管の右方偏位を来している。更に右中肺野 (下葉上区) にも小透亮像を伴う混合性の陰影が見られた。

喀痰：1日量15~20ml の粘液膿性の喀痰を喀出し、連日検痰の結果は G. VI~IX号であつた。

赤沈：1時間値3mm, 2時間13mm.

血液所見：赤血球446万, 血色素量90%, 白血球数7,300.

経過：1ヶ年以上の3者併用によつても症状は

好転せず、全身衰弱も漸次増強し体重37kgとなり末期状態を呈していたが、PZA—I NH併用療法開始後食慾の漸進を招き、2ヶ月で4kg、3ヶ月目では9.5kgの体重増加を来したが、X線所見の上では変化を発見することは出来なかつた。喀痰量も漸減し、2ヶ月以後は1日平均15mlが5mlとなつた。喀痰中結核菌もG. III号であつたのが1ヶ月間の本療法でG. III号に減じた。しかし以後稍々増加の傾向を示した。赤沈は終始2~3mmであつた。肝機能検査に於て血清高田氏反応は終始疑陽性であり、馬尿酸合成試験で1ヶ月目に異常を見たが以後は正常に復し、又BSP排泄試験も2ヶ月目に疑陽性を示したに過ぎない。血液所見にも異常は現れなかつた。尚気管支鏡検査に於て、PZA—I NA開始前には右上葉幹に浅い潰瘍及び浮腫が見られたのであるが、2ヶ月目では潰瘍は殆んど消退し浮腫も軽減していた。本例では全身状態の改善を得たが、X線所見の好転及び喀痰菌の陰転は期待されず、右上葉枝に気管支病変が残存したため右胸成術を実施した。

結核菌の薬剤耐性：PZA—I NH投与前既に各種抗結核剤に対して比較的高度の耐性を有していた。即ち、SM100r/ml, PAS10r/ml, I NH10r/ml, PZA100r/mlとなつていたが、3ヶ月間の本療法施行後も、各薬剤に対する耐性度は全く増減しなかつた。然し当初よりI NH10r/mlの耐性を示し、SM—PAS—I NH併用療法で効果を認め難かつた症例であつたにも拘らずPZA—I NH療法で全身状態の好転が得られたことは注目に値する。

#### 第4例 水〇テ〇, 30才, 女.

既往歴：幼少時肺炎に罹患し、17才時虫垂炎にて虫垂切除術を受けた。

現病歴：昭和27年5月発熱及び咳嗽を訴え左肺結核と診断を受け、SM—PAS療法を行つて軽快したが、昭和29年5月再燃を来し入院した。以後SM—PAS—I NH療法を実施したが好転せず、外科的療法を望んで昭和30年10月30日転入した。

既往の抗結核剤投与量：SM75gm, PAS約3,000gm, I NH約10gm.

現症：身長152cm, 胸囲78cm, 体重47kg, 平

温, 平脈。

胸部理学的所見：左胸全般に水泡音及び笛声音を聴取し、特に上胸部に著明。

胸部X線所見：左上肺野に混合性陰影を伴つた鵝卵大(5.0×3.8cm)の透亮像があり、中~下肺野には雲架状並びに斑紋状陰影を、又右上~中肺野には硬化性陰影を認めた。

喀痰：1日量は5ml前後であつたが、常にG. III号程度の排菌が見られた。

赤沈：1時間値51mm, 2時間値82mm.

血液所見：赤血球数481万, 血色素量80%, 白血球数7,000.

経過：PAS—I NH(0.3g週, 2日)では臨床所見の好転は得られなかつたが、PZA—I NH療法に変更後は喀痰量の減少を見、排菌量も1ヶ月で塗抹、培養共に著減したが、陰性化するには至らず、4ヶ月目では増加の傾向が窺われた。体重は略々不変であつたが、赤沈は著しく好転し、1ヶ月後は1時間値12mmに減じ、その後も10mm以下となつている。肝機能試験に於ては1ヶ月で既にBSP排泄の遅延及び馬尿酸合成機能の減退が現れ、2ヶ月目で肝機能障害は稍々高度となつた。しかしPZAは毎日3.0gを続行し乍ら注意深く観察していたが、黄疸等の出現もなく、その後自然に恢復に向つた。その他左側気管支結核の軽快も認められた。次で左上葉切除術の予定であつたが術中、心不全のため後日左胸廓成形術を行つた。術後排菌も停止した。

結核菌の薬剤耐性：PZA—I NH治療前、SM100r/ml, PAS10r/mlの耐性を獲得していたが、I NHに対しては0.1r/mlの耐性で正常感受性を有していた。PZA—I NH4ヶ月間投与後もSM, PASの耐性は不変であり、PZAに就ても常に100r/mlを示していたが、I NHに於ては10r/mlの耐性菌が出現した。

#### 第5例 飛〇孫〇, 41才, 男.

既往歴：22才の時痔瘻に罹患したが手術によつて治癒した。

現病歴：昭和13年10月血痰を訴え、右肺浸潤と診断されたが約1年間の療養で略治した。昭和18年5月再燃したが3年間の療養で軽快した。昭和26年5月再び増悪し、SM20gm及び、PAS2,000gm

を投与したが好転せず、昭和27年3月当院に入院した。右上肺野の巨大空洞に対しては昭和27年6月右前胸部第Ⅱ・Ⅲ肋骨を切除して空洞切開術を施行、5週間の開放療法後に有茎筋肉弁充填を行い、更に2週後に右胸廓成形術を実施した。然しその後10日目には右前胸部に気管支皮膚瘻を形成した。以後開放療法と気管支瘻閉塞術とを再三繰り返したが不成功に終り、昭和29年1月以後は気管支皮膚瘻は開放したままガーゼ交換を行つている。昭和28年5月軽快退院したが、昭和30年10月増悪のため再入院した。

既往の抗結核剤投与量：SM 65gm, PAS 2,000gm, INH 40.3gm, o-Aminophenol 243gm.

現 症：身長158cm, 胸囲69.5cm, 体重39.5kg, 平温, 平脈。右鎖骨下窩より第Ⅲ肋間に亘り高度に陥没し、第Ⅱ肋間の胸骨縁より2横指側方に拇指頭大の気管支皮膚瘻あり。

胸部理学的所見：右胸部は前後共全般に水泡音多発、右肩胛上間部濁音、呼吸音気管支性、左胸部にも全般に大小水泡音が散発している。

胸部X線所見：右胸上部は虚脱しているが、気管支瘻の部位に鳩卵大、又中肺には胡桃大の透亮像が存し、左上肺野にも透亮像(1.8×4.7cm)があり、更に全肺野にわたり網班状陰影が認められた。

喀痰：喀出量は毎日60mlにも達し、結核菌はG. IV号程度。

赤沈：1時間値 64mm, 2時間値 82mm.

肝機能：本治療前既にBSP排泄機能に軽度の障害があり、血清高田氏反応も疑陽性であった。

血液所見：赤血球数 417万, 血色素量 84%, 白血球数 6,700.

経 過：再入院より約1ヶ月間INH 0.3gを毎日投与していたが喀痰量の減少並びに赤沈の好転は見られなかつた。然しPZA—INH併用開始後は逐月的に体重増加、喀痰量の著減、排菌量の減少、赤沈の恢復等が認められ、全身状態も好転した。気管支皮膚瘻からの分泌物は減少したが、尚空気の疎通は止まなかつた。又胸部X線所見に於ては右上肺野及び中肺野の透亮像の縮小が見られた。然し順調に経過したのは5ヶ月迄であつて、その後はSchubを招き、喀痰中結核菌の増加、赤沈の促進、発熱等をきたし左上肺野に巨大な透亮像(6.2×2.7cmに増大)が明視されるに至つたためPZA投与を断念しo-Aminophenol(毎日2.0g)—INH(毎日0.3g)の治療に変更した。爾後発熱の消退、赤沈の遅延、透亮像の縮小等が見られ、再び肝機能も毎月追究してみた結果、馬尿酸合成試験で軽度の障害が認められた。しかしPZA投与を続行していたにも拘らず、正常値に復しており、当初に見られたBSPの排泄遅延も増強することなく、自然に消退した。その他、副作用と思われる病状は全く見られなかつた。

結核菌の薬剤耐性：SM及びPASに対しては終始夫々 $10^7$ /ml,  $1^7$ /mlであつたが、7ヶ月間のPZA—INH治療前後を比較すればINHに於ては $1^7$ /mlが $10^7$ /mlとなり、又PZAでは治療5ヶ月まで $10^7$ /mlに止つていたが、7ヶ月目に至つて $500^7$ /mlの感受性低下が見られた。

## 総括及び考察

各種臨床所見に就て項を追つて検討を試みる。

体温：5例中4例は当初から平温であつた。Yeager R. L. et al.<sup>13)</sup>はPZA単独投与で著しい解熱効果を報じているが、PZA—INH療法によつても微熱をみた1例は3ヶ月間の治療で不変に終つている。

体重：全例共に体重増加の傾向を示したが5例中3例は2kg以内に止つた。しかし他の例では7ヶ月で6kg, 3ヶ月で3.5kgの増加が認め

られた。

食慾：PZA毎日3.0gmとINHとの併用投与を続行した場合も食慾の減退は殆んど見られず、不変或は稍々増加の徴候が窺われた。

咳嗽：2ヶ月投与の1例では消失を見たが、他の4例は略々不変であつた。

喀痰量：若干の減少傾向は認められたが不変例もある。INH単独療法では喀痰量が1日量60mlであつたにも拘らず2ヶ月余で10ml前後に減少した例がある。又消失例は当初から1日

の喀痰量が 6ml であつた。

結核菌の消長; PZA-INH 療法の結核菌に対する *in vivo* の抗菌力は特異的であり, 生体内に於て滅菌の効力が得られることを Mc Cune<sup>5)</sup> 等が報告して以来, 幾多の追試者によつて注目され, 滅菌療法とまで極言している報告者もある。我々の症例は何れも他の結核化学療法で効果を期待し難いものであつた故か, 喀痰中結核菌の陰転した症例は 5 例中 1 例のみであつた。連日検痰によつて本例は PZA-INH 療法開始後 1~2 週中に結核菌の減少が見られ, 1 ヶ月で塗抹陰性となり, 2 ヶ月目には塗抹培養共に陰性化し, 空洞縮小も著明であつた。そこで直ちに肺葉切除術を適用し, 切除標本から空洞壁の一部を採り培養した処, 多数の結核菌集落が発生した。即ち喀痰中の結核菌は陰転したが, 組織中の菌は死滅していなかつた。他の 4 例に於ても療法開始後 2~3 ヶ月頃には排菌量の減少傾向は窺われたが, 3~5 ヶ月以後には再び排菌増加の経過を辿つており, Schwartz W. S.<sup>8)</sup> 等の報告に比し遙かに劣つている。

結核菌の薬剤耐性; PZA の抗菌力は諸他の報告と同様に微弱であり, 投与前の完全発育阻止濃度 700 $\gamma$ /ml~500 $\gamma$ /ml 程度に過ぎない。PZA に対する耐性菌の出現は比較的容易であると報告されているが, 確実な PZA 耐性菌を把握することは出来なかつた。5 例中 4 例は PZA 服用前後を通じて PZA 感受性は同一であつた。しかし 7 ヶ月投与例に於て, 5 ヶ月までは 100 $\gamma$ /ml で不変であつたが, Schub 後の喀痰結核菌は 500 $\gamma$ /ml で, 若干の感受性低下を見たが僅か一階級の差であるため耐性菌とは云い難い。INH に PZA を併用した場合も INH 耐性菌の出現は矢張り容易であり, 数ヶ月以内の服用で INH 感受性の減退が 3 例に見られた。SM 及び PAS に対する菌の耐性度には全く影響を示さなかつた。PZA-INH 療法は SM 或は PAS 耐性菌を喀出していた症例に対しても有効であり, 更に INH 10 $\gamma$ /ml 耐性菌保有例に於ても全身状態等の好転が認められた。

赤沈; 2~3 ヶ月間の PZA-INH 治療で著しい好転が期待され, 3 例に赤沈値の正常化が見られた。然し 6 ヶ月目に至り再び Schub を起し促進を来した 1 例がある。その他初めより正常であつたもの及び不変に終つたもの各 1 例をみた。

胸部 X 線所見; 僅々 2 ヶ月間の本併用療法で左上肺野の巨大空洞が著しく縮小した例を経験している。4~5 ヶ月目に稍々良転した 2 例中, 1 例にその後 Schub が現れた。然し他の 2 例では殆んど不変の状態であつた。

肝臓機能障害; 肝障害が著しい事は PZA の致命的な欠点とされていた。Robinson HJ. et al.<sup>14)</sup> は廿日鼠及び犬に就て 1gm/kg で中毒死を認め, Compagne M. et al.<sup>15)</sup> は 21 例中 3 例に黄疸が, 又 Phillips S. et al.<sup>16)</sup> は 20 例中 6 例に肝障害が発生したと述べ, その他 Yeager R. L. et al.<sup>18)</sup> 及び Mc Dermott W. et al.<sup>9)</sup> 等も肝障害を警戒している。本邦に於ても慎重論者が多い。我々の経験は少数例であつたが, 次に述べる如く懸念された程の肝障害には遭遇しなかつた。PZA 3gm 連日投与を基準としたが黄疸或は明確に肝腫大の発した現症例は見られなかつた。尿中 Urobilinogen の出現及び Meulengracht 黄疸指数の上昇は殆んどなく, 血清高田氏反応も一定の傾向は認め難い。BSP 排泄試験及び馬尿酸合成試験では投与中に一過性の陽性を示した例もあつたが, 治療を中止しなかつたにも拘らず, 増強することなく消退し, 結局 PZA の肝障害は予想に反し僅微であつた。

血液所見; 赤血球数, 白血球数及び血色素量の 3 者は共に一定した増減の傾向は認め難い。又 Yeager R. L. et al.<sup>13)</sup> は 43 例中 10 例に好酸球增多症を報じているが今回の各症例に於ては好酸球の推移も不規則であり, 著明な好酸球增多は認められず, その他血液像に異常所見は現われなかつた。

その他の副作用; PZA 3.0gm 連用の場合も消化器障害は殆んどなく, 唯 1 例に 1 ヶ月半頃より四肢痛特に四肢関節痛が出現したが PZA 中

止後数日で消失した。

病理所見；2ヶ月間の PZA-INH 治療で臨床症状が著しく好転した1例の切除標本に就ての観察にすぎないが、空洞内面は新生肉芽で覆われており、浄化性空洞或は癥痕化病巣への過程ではないかと推考される。

以上の成績から、PZA-INH 併用療法の効果は各個体によつて当然異つているが、症例によつては臨床所見の著しい好転が期待され、又副

## 結

重症肺結核患者に対して Pyrazinamide と INH との併用療法を実施し、次の成績が得られた。

- 1) PZA-INH 療法は晩期患者に対しても有意義な手段であり、体重増加、赤沈遅延、その他臨床症状の好転をもたらした。尚胸部X線所見でも1例に著しい改善が見られた。
- 2) 咯痰中の結核菌が陰性化したものは1例であつた。陰転しなかつた症例に於ても一過

## 文

- 1) Dessau, F. I., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 65, 511, 1952.
- 2) Steenken, W., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 70, 367, 1954.
- 3) Solotorovsky, M., et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 73, 563, 1952.
- 4) Malone, L., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 65, 511, 1952.
- 5) McCune, et al. : Transactions of the 13th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration Area Medical Office, Feb., 168, 1954.
- 6) McDermott, W., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 69, 319, 1954.
- 7) McDermott, W., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 70, 743, 1954.
- 8) Schwartz, W. S., et al. : Amer. Rev. Tuberc,

作用も高度なものは少く、且つ精細な検査によつて未然に防止し得るため、有望な結核治療法であると考えられる。然し PZA 耐性菌の出現を防止することは不能とされているので PZA-INH 療法によつても治癒困難な例に対しては臨床症状の好転と相俟つて、Wanner J. & Kaufman G.<sup>17)</sup> も推奨している様に外科的療法の適用等をも常に考慮する必要がある。




## 語

- 性の結核菌減少を示したものが多い。Streptomycin, PAS 或はINHの耐性結核菌咯出者に対しても本療法の効果は期待せられた。
- 3) 副作用としては唯1例に四肢関節痛が現れた外、特筆すべき症状は見られなかつた。高度の肝機能障害には遭遇せず、又軽度の肝障害は投薬を中止しなくても一過性に消退した例が多い。





## 献

- 70, 413, 1954.
- 9) 島本多喜雄：日本医事新報, 1541, 11, 1953.
- 10) 島本多喜雄, 他：最新医学, 10(1), 115, 1955.
- 11) 中村隆, 他：新薬と臨床, 4(8), 515, 1955.
- 12) 大久保, 他：診療, 812, 57, 1955.
- 13) Yeager, R. L., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 65, 523, 1952.
- 14) Robinson, H. J., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 70, 423, 1954.
- 15) Campagna, M., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 69, 334, 1954.
- 16) Phillips, S., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 68, 443, 1954.
- 17) Wanner, J., et al. : Schweiz. Med. Wochenschrift, 85, 370, 1955.

第 1 表 第 1 例 丸 ○ 松 ○ 36才 男

治療月数	直前 (昭30.12.1開始) / 1月	2月	3月
投薬方法	INH PZA	6.25g 毎日 2.5g 毎日	手術
体温	平温	平温	平温
体重	57kg	59kg	59kg
喀痰量	6cc	5cc	1cc
結核菌塗抹 (喀痰)培養	GIII	G0	G0
赤沈 (1時間値)	19mm	5mm	6mm
胸部X線所見			
肝臓	γグロブリン	—	—
機能	アルブミン	—	—
障害	高田氏反応	—	—
	BSP排泄試験	—	—
	尿酸値	—	—
血液	赤血球数	381万	443万
所見	白血球数	4,200	5,200
	血色素量	82%	74%
	血液凝固性	—	—
その他副作用	—	—	四肢痛
備考	発病 昭和23年6月	既往の化学療法 SM 84g, PAS 360g, T610.6g	左上葉切除術 (PZA+INH 60日投)

第 2 表 第 2 例 寺 ○ 正 ○ 39才 男

治療月数	直前 (昭31.3.1開始) / 1月	2月	3月	4月
投薬方法	INH PZA	6.25g 毎日 2.5g 毎日	手術	手術
体温	平温	平温	平温	平温
体重	44kg	45kg	45.5kg	45kg
喀痰量	1cc	1cc	1cc	1cc
結核菌塗抹 (喀痰)培養	GVI	GY	GIV	GIII
赤沈 (1時間値)	13mm	7mm	10mm	15mm
胸部X線所見				
肝臓	γグロブリン	—	—	—
機能	アルブミン	—	—	—
障害	高田氏反応	—	—	—
	BSP排泄試験	—	—	—
	尿酸値	—	—	—
血液	赤血球数	4,49万	5,31万	4,71万
所見	白血球数	7,700	6,100	6,900
	血色素量	85%	82%	75%
	血液凝固性	—	—	—
その他副作用	—	—	—	—
備考	発病 昭和23年4月	既往の化学療法 SM 70g, PAS 2,000g, INH 10g	左胸切除術 (PZA+INH 700日投)	








第3表 第3例 小○昭○ 29才男

治療月数	直前(昭29.2.29開始)	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
投薬方法	INH PZA	INH PZA	INH PZA	INH PZA
体温	微熱	微熱	微熱	微熱
体重	37kg	38kg	40kg	41.5kg
喀痰量	15cc	10cc	5cc	5cc
結核菌 (培養)	塗抹 +++	GIII +++	GI +++	GI +++
赤沈(1時間値)	3mm	3mm	2mm	2mm
胸部X線所見				
肝臓	正常	正常	正常	正常
機能	正常	正常	正常	正常
障害	なし	なし	なし	なし
血液	赤血球数 441万	426万	495万	505万
所見	白血球数 7300	8300	6400	6300
	血色素量 80%	81%	98%	100%
その他副作用	なし	なし	なし	なし
備考	発病 昭和29年8月	既往の化学療法 SM150g, PAS8000g, INH54g		右胸切除術 (PZA+INH 720g)

第4表 第4例 水○テ○ 30才女

治療月数	直前(昭30.2.3開始)	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月
投薬方法	INH PZA	INH PZA	INH PZA	INH PZA	INH PZA
体温	平温	平温	平温	平温	平温
体重	47kg	49kg	49kg	49.5kg	48kg
喀痰量	10cc	2cc	5cc	3cc	5cc
結核菌 (培養)	塗抹 +++	GIII +	G0 +	G1 +	G1 +
赤沈(1時間値)	51mm	12mm	8mm	10mm	10mm
胸部X線所見					
肝臓	正常	正常	正常	正常	正常
機能	正常	正常	正常	正常	正常
障害	なし	なし	なし	なし	なし
血液	赤血球数 481万	382万	471万	452万	461万
所見	白血球数 7600	9700	12600	8200	8100
	血色素量 80%	75%	80%	75%	75%
その他副作用	なし	なし	なし	なし	なし
備考	発病 昭和29年5月	既往の化学療法 SM175g, PAS3000g, INH10g		左胸切除術 (PZA+INH 1120g)	

第5表 第5例 飛 ○ 孫 ○ 42才 男

治療月数	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	
投薬方法	INH PZA	INH PZA		INH PZA		INH PZA		INH PZA		
体温	平温	平温	平温	平温	平温	平温	微熱	微熱	平温	
体重	39.5kg	41kg	42kg	44kg	44.5kg	45kg	45.5kg	45kg	45.5kg	
喀痰量	60cc	20cc	15cc	10cc	10cc	5cc	15cc	15cc	10cc	
結核菌塗抹(濃度)	GIV	GII	GII	G I	G 0	G I	GIV	GIV	G II	
赤沈(1時間値)	6mm	18mm	8mm	3mm	2mm	1mm	14mm	25mm	15mm	
胸部X線所見			不変		縮小		悪化		縮小	
肝臓機能障害	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
腎臓機能障害	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
血液所見	白血球数 1,700	4,885	4,155	4,825	5,045	5,065	4,915	4,415	4,555	
	84%	80%	85%	100%	100%	85%	88%	85%	73%	
その他副作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
備考	発病昭和33年10月	既往に化学療法 SM 65g, PAS 2,000g, INH 400g, O-Aminophenol 243g					PZA中止 ↓INH+O-Aminophenol開始			

第6表 臨床所見の推移

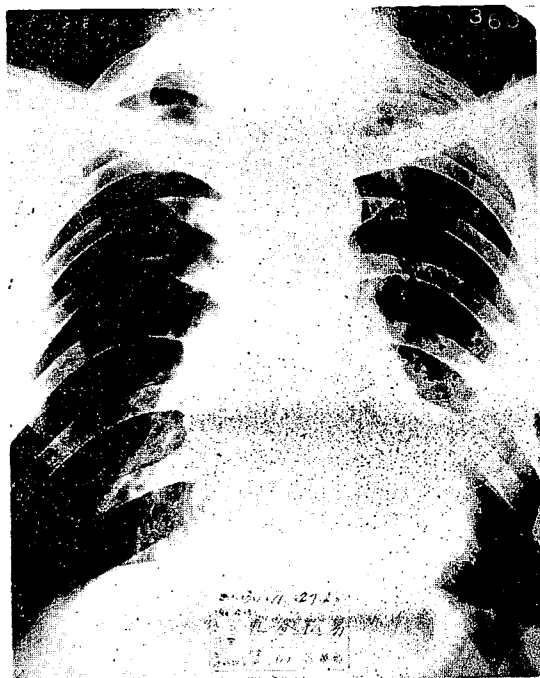
症例番号	症例(年齢, 性)	PZA-INH投与	転帰	症状の経過						肝障害	他の副作用
				体温	体重(kg)	咳嗽	喀痰(ml)	赤沈1時間値	X所見		
1	丸 ○ (36才, ♂)	2ヶ月	良転	平温 ↓ 平温	57 ↓ 59	+	6 ↓ 1	19 ↓ 6	良転	— ↓ ± ↓ —	関節痛
2	寺 ○ (39才, ♂)	3ヶ月	不変	平温 ↓ 平温	44 ↓ 45	—	1 ↓ 1	13 ↓ 15	不変	± ↓ — ↓ ±	
3	小 ○ (36才, ♂)	3ヶ月	不変	微熱 ↓ 微熱	37 ↓ 41.5	+	15 ↓ 5	3 ↓ 2	不変	— ↓ + ↓ ±	
4	水 ○ (30才, ♀)	4ヶ月	不変	平温 ↓ 平温	47 ↓ 48	+	10 ↓ 5	51 ↓ 10	稍々良	— ↓ + ↓ ±	
5	飛 ○ (41才, ♂)	7ヶ月	一時稍々良	平温 ↓ 平温 ↓ 軽熱	39.5 → 45.5 ↓ 45.5	++	60 ↓ 5 ↓ 15	64 ↓ 2 ↓ 25	一時稍々良	+ ↓ + ↓ ±	

第7表 咯痰中結核菌の変遷

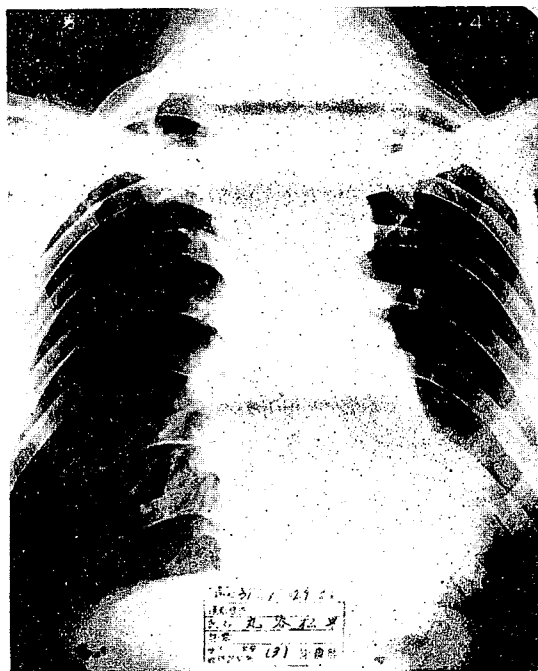
症例 番号	発病 よりの 期間	既使用薬剤 (gm)			PZA-INH 併用期間	咯痰中の結核菌					
		SM	PAS	INH		塗抹	培養	薬剤耐性 (r/ml)			
								SM	PAS	INH	PZA
1	7年 6ヶ月	84	3,600	•	2ヶ月	G.Ⅲ ↓ G.Ⅰ	+++ ↓ ○	1 ↓ 10	1 ↓ 10	0.1 ↓ 1	500 ↓ 500
2	7年 10ヶ月	70	2,000	10	3ヶ月	G.Ⅵ ↓ G.Ⅶ	+++ ↓ +++	10 ↓ 10	1 ↓ 1	0.1 ↓ 0.1	100 ↓ 100
3	6年 6ヶ月	150	8,000	84	3ヶ月	G.Ⅷ ↓ G.Ⅵ	+++ ↓ +++	100 ↓ 100	10 ↓ 10	10 ↓ 10	100 ↓ 100
4	3年 7ヶ月	75	3,000	10	4ヶ月	G.Ⅲ ↓ G.Ⅰ	+++ ↓ +	100 ↓ 100	10 ↓ 10	0.1 ↓ 10	100 ↓ 100
5	17年 2ヶ月	65	2,000	40.3	7ヶ月	G.Ⅳ ↓ G.Ⅰ ↓ G.Ⅵ	+++ ↓ + ↓ +++	10 ↓ 10 ↓ 10	1 ↓ 1 ↓ 1	1 ↓ 10 ↓ 10	100 ↓ 100 ↓ 500

第 1 図 丸 ○ 松 ○

a PZA-INH 投与前



b PZA-INH 2ヶ月投与後



小林・村沢・高野・出口・村上・板谷・直江論文附図 (2)

c PZA-INH 投与前



d PZA-INH 投与2ヶ月後



第 2 図 組 織 所 見

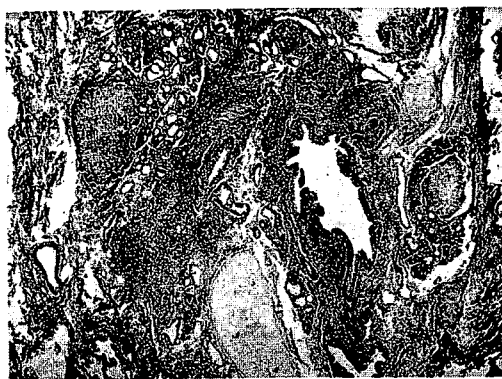
a 空洞壁 (壊死層なし)



b 空洞壁 (壊死層なし)

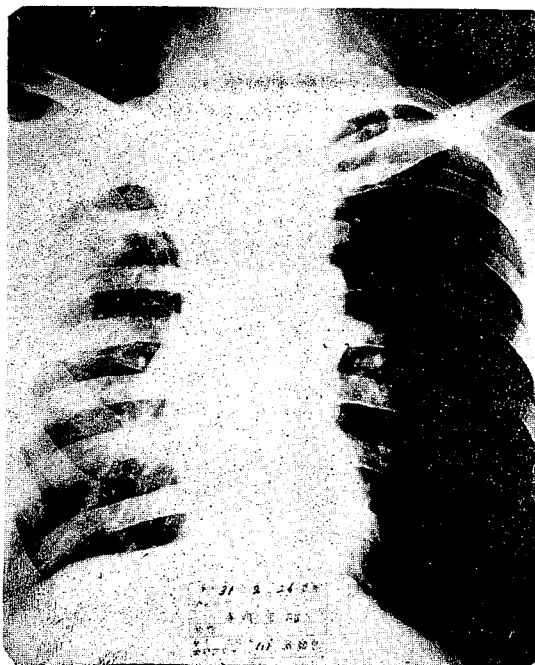


c 気管支周囲

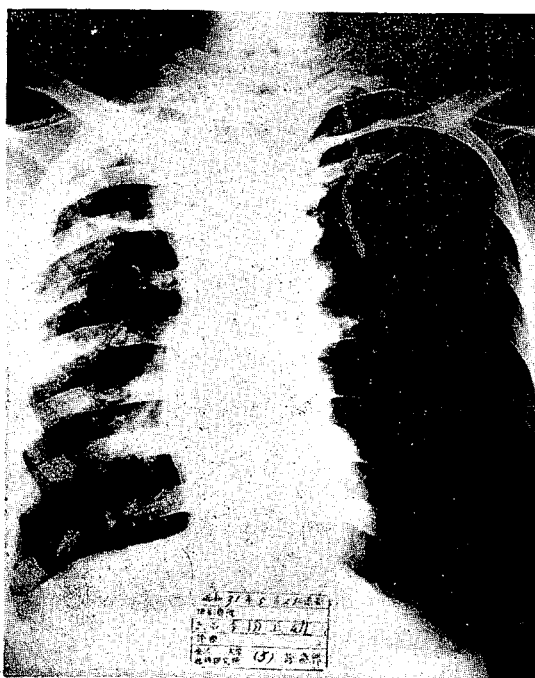


第 3 図 寺 ○ 正 ○

a PZA-INH 投与前

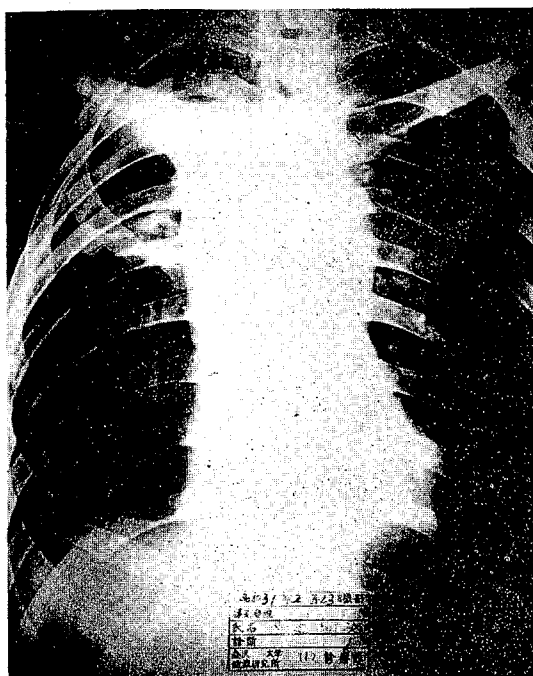


b PZA-INH 3ヶ月投与後

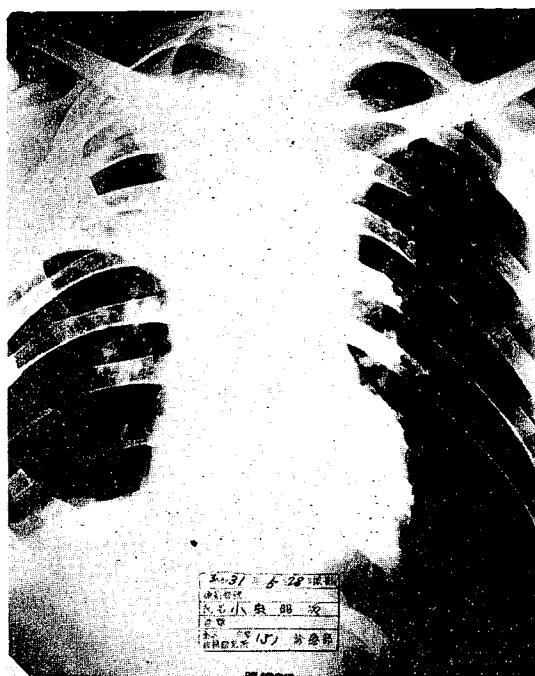


第 4 図 小○昭○

a PZA-INH 投与前



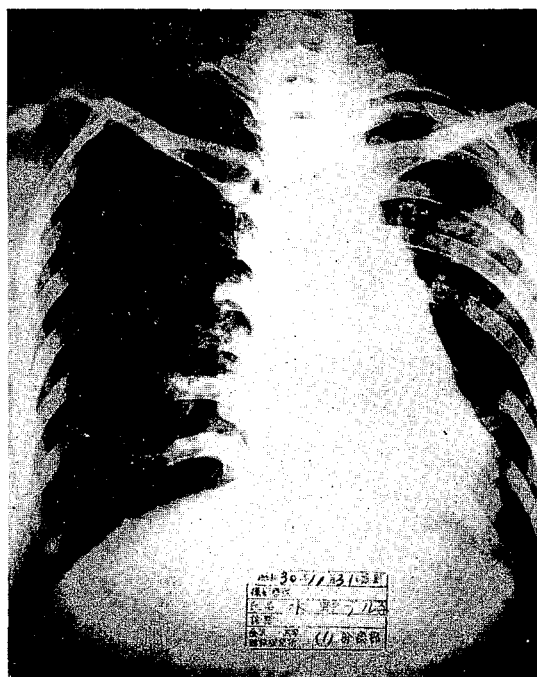
b PZA-INH 3ヶ月投与後



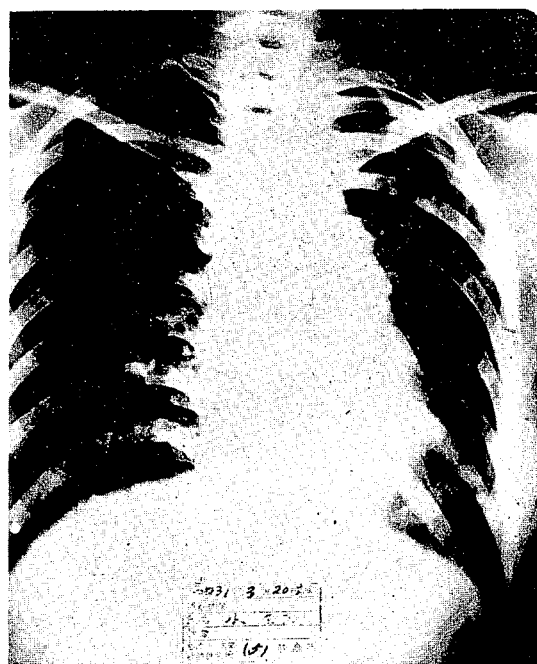


第 5 図 水○テ○

a PZA-INH 投与前

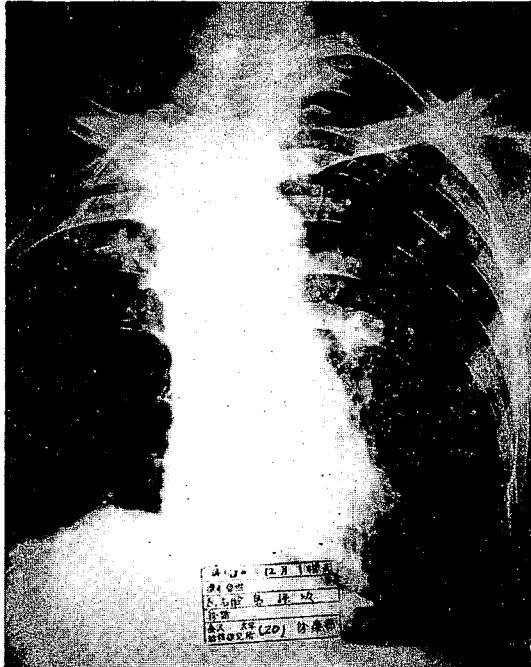


b PZA-INH 4ヶ月投与後

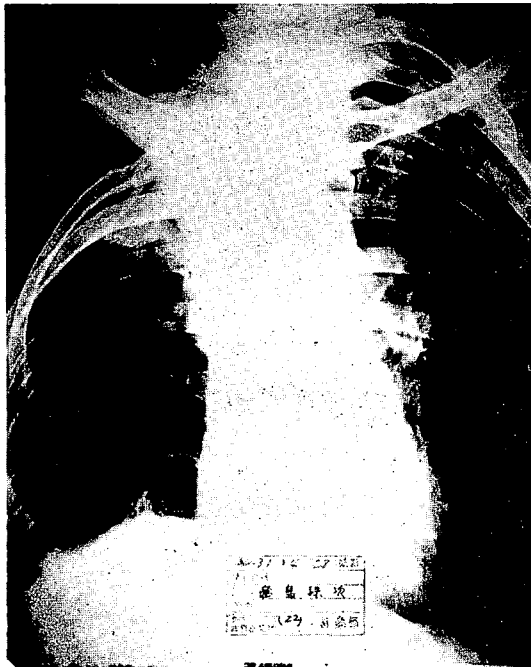


第 6 図 飛 ○ 孫 ○

a PZA-INH 投与前



b PZA-INH 5ヶ月投与後



c PZA-INH 7ヶ月投与後



d PZA-INH 中止後2ヶ月  
(o-Aminophenol-INH 2ヶ月投与)

