

- 5) Lehmann : Svenska Läkartid., 43, 1946; Nord. med., 33, 1947; Lancet, 1946.
- 6) Leitner and Masson : Schweiz. med. W., 80, 1950.
- 7) Nagley and Logg : Lancet, 1949.
- 8) Steinlin and Wilhelmi : Schweiz. med. W., 78, 1948; J. A. M. A., 140, 1949.
- 9) Vallentin : Svenska Läkartid., 43, 1946; Proc. of the Tub. Congr. in Copenhagen, 1948; Nord. med., 1947; 1949; Le Poumon, 1949.
- 10) 五味 : 治療、第32巻、第4号 (昭和25年)
- 11) 島本 : 日本臨牀、第8巻、第3号 (昭和25年)
- 12) 北本 : 臨牀、第3巻、第4号 (昭和25年)
- 13) 前川 : 京都大学結核研究所年報、第2号 (昭和25年)
- 14) 志保田 : 未発表

Tibione による肺結核患者治療成績

内	藤	益	一	(京大結研第3部)
滝		長	次	(同 上)
今	井	節	朗	(同 上)
志	保 田		明	(同 上)
小	松	知	爾	(同 上)
有	馬	弘	毅	(市立京都病院)
渡	辺	晃	雄	(同 上)
田	中	久	勝	(同 上)
平	川	公	義	(同 上)
田	井	保	良	(草津療養所)

1) 緒 言

Streptomycin, PAS. に次いで結核化学療法剤として登場したのは Domagk 等による 4-Acetylamino benzaldehyd thiosemicarbazone, TBI/698 である。ドイツでは Conteben, アメリカでは Tibione, Myrizone なる商品名で呼ばれてゐる。

本剤の試験管内実験、動物実験については発見者 Domagk¹⁾によれば PAS にははるかに勝り、Streptomycin²⁾にも勝るとも劣らぬ効力を有するものであつて、ドイツに於ては既に1947年以來既に10000名以上の患者に使用して大体其の効果は認められてをり、Mertens³⁾等はドイツの多数の文献を集めて Conteben の臨床成績を展望してゐる。又アメリカの Hinshaw 等は彼等が視察したドイツの病院、療養所、大学等の成績を基にして Conteben 療法を紹介、批判し、其後アメリカに於ても Tibione 療法の成績が逐次発表せられてゐるやうである。我國に於ても本年春より海外の文献に接することが出来、所々に於て其の追試が行はれてゐる。我々も数会社より本剤の提供を受けて臨床試験を行ひ、其の効果の程度及副作用等につき或程度の知見を得たので現在までの成績の概要を報告する。

2) 投與方法

- 1) 第1週より1日量0.1grを分3内服連用。

2) 第1週1日量0.02~0.05gr分3内服、第2週或は第3週より0.1gr連用。

3) 第1週1日量0.02~0.03gr分3内服、第2週目より毎週0.01grつゞ増量し、0.1grに到れば之を連用。

大体以上の3方法を基本とせるも、時には0.05grを連用し、或は食欲其他の症状に應じて適時増減す。
何れも Tibione 粉末を重曹10倍散として使用、一部に於て enteric coating を施せるもの、普通の錠剤、注射、坐薬として用いた。又出来るだけ同一患者には同一会社の製品を連用する如く努めた。

3) 臨床成績

臨床試験の対象とせる患者は京大結研、草津療養所及市立京都病院入院患者総計186名である。其中約1ヶ月以上、最長8ヶ月使用せる患者162名につき其の臨床成績の概要を示すと第1,2表の如くである。

第1表 Tibione使用患者成績表 162名 (1ヶ月以上使用)

	良 轉		不 変	増 悪	
	著 明	軽 度		軽 度	著 明
咳 嗽	3	43	35	2	2
痰 量	8	63	49	4	1
食 慾	1	15	88	43	5
発 熱	4	29	30	6	1
下 痢	5	25	8	0	0
喉 頭 痛	0	4	3	2	0
哽 声	0	0	4	1	0
赤 沈	5	49	78	14	1
体 重	5	30	46	27	1
X 線	0	10	145	0	0

第2表 Tibione使用患者喀痰菌成績表 (1ヶ月以上)

		結核研究所, 草津療養所	京 都 病 院
G (+)	→ G (+)	12	34
	→ G (0)	8	7
	→ 集 (-)	6	
	→ 培 (-)	4	
集 (+)	→ 集 (+)	3	
	→ 集 (-)	7	
	→ 培 (-)	4	
集 (-)	→ 集 (+)	1	
	→ 集 (-)	1	
培 (+)	→ 培 (-)	1	
培 (-)	→ 培 (-)	5	
計		52	41

此中胸部手術を受けてゐる患者45名、氣胸実施中の患者45名が含まれをり、1~2名本剤使用後氣胸を加へたもの以外は全て或程度の観察期間を経て使用し始めたものである。他の72名は特別な治療方法は行つてゐない患者である。又第1表では本剤使用以前より目覺症状のないもの、或は赤沈値の正常のもの

ので使用後も変化のないもの、赤沈体重の測定し得なかつたもの、X線の比較し得ないもの及撮影してないもの等は夫々の項目より省いてある。

咳嗽、咳痰量：之に対しては何れも半数以上が軽度ながらも減少してゐる。又喀痰の性質についても量の減少と共に膿様部も減少して行く様である。

食欲：本剤使用により相当数に於て減退し、従つて体重に於てもかなり減少を示してゐる。この食欲減退は、本剤使用前に既に食欲不振であつた者に於て特にその傾向が強い様であつて、強度になると悪心、嘔吐を伴ひ、其の恢復には長期間を要し相当の困難を伴ふ。Streptomycin や PAS で経験する如き食欲の著明な増進は1名も経験しなかつた。又食欲不変と称する患者でも本剤を一時中止して見ると、やはり中止してゐる時が食事が美味いと訴へる者が多い様である。

発熱：約半数に効果を認めた。しかしながら其の程度は著明でなく、下降するに要する日数も Streptomycin, PAS 等に比すれば長時日を要する様である。又発熱に下痢を伴ふ様な場合に奏効すること多く、所謂微熱には相当長期間使用しても殆んどの例に於て無効であつた。

下痢：海外文献より得た印象よりはかなり悪いが、大多数は軽度ながら良くなつてゐる。しかし之も使用後短時日で著明な効果を見ることは稀で、大多数は2~3週間を要し、下痢の回数が減少するか、時々下痢する程度になる場合も多い。

喉頭痛：喉頭痛を訴へる患者が少いので確かなことは不明であるが、軽度ながらも約半数の4名に軽快を見た。何れも強度の痛みを訴へるものではなかつた。

嗄声：少数ではあるが何れも軽快したものは1名もない。

赤沈：之も海外文献より得た印象よりは劣るが、良くなつてゐるものが約30%ある。之は文献によれば非特異性のもので病症の好轉とは必らずしも一致するとは言へないと言はれてゐる。

体重：食欲不振に伴つて体重の減少を示すものがかなりあるが、食欲減退の数から見れば少く、又体重の増加せるものも食欲の増進せる数より多いのは食欲減退の程度が軽く、使用前と同様に給食せられた量を全部攝してゐること、一時的な食欲不振、下痢の軽快及び観察期間の長短等の爲と思はれる。

X線：手術、氣胸等のためかなり判定困難な場合が多く、又本疾患の性質上短期間に陰影の消退することは考へられないが、現在までに10名に何等かの軽快を見てをり、何れもかなり長期間使用せるもので、滲出性の傾向を有するものに著明である。空洞に対してはあまり影響は認められない。

第1表以外に頸部淋巴腺の小鶏卵大のものが本剤使用により殆んど解れなくなつたもの、及び齒齦の結核性潰瘍が3週間で非常に軽快せるものが各1名ある。

喀痰中の結核菌の消長は第2表の如くである。結研及び草津療養所に於けるものは、毎週或は隔週に塗抹、集菌、培養と精密に検査せるものである。京病に於けるものは塗抹標本のみについて行つたものであり、従つて本剤使用前より塗抹陰性のものは検査よりもれており、又使用後菌減少せるものも塗抹検査のみによつたもので、表中のG(+)→G(0)の7名中には集菌(-)、或は培養(-)となつてゐるものがあるかも知れない。表に見る如く結研及草津療養所に於ける成績では52名中菌の減少せるもの30名あり、かなり良い成績となつてゐる。表中G(+)→G(0)の8名中の1名は始めGVのものであり、G(+)→集(-)の6名中3名はGVII-GIV、G(+)→培(-)の4名中1名はGIVのものであつた。G(+)→G(+)の12名は何れも大体I-II号の変動を示すものであり、著明な増加を示したものは1名も認められなかつた。京病に於ける成績は前者のそれに比すればかなり劣る。その中G(+)→G(+)の34名中にはGII-IIIよりGVII-VIIIに増加したものが2名、GVよりGIIに減少したものが1名あり、他は前者同様著明な変動なきものである。又G(+)→G(0)の7名中には始めGVであつたものが1名ある。

尚喀痰検査中氣付くことは菌の形態上の異常であつて、非常に細長くなつてゐることが頻々見られ

る。又短く球菌の如くなつたり顆粒の連鎖の如く見えたりすることも他の場合と同様に見られる。

4) 副作用

Tibione 使用総数186名中何らかの副作用を呈せるもの119名(64%)の多きに達し、その中、中止せるもの51名(27%)を含んでゐる。副作用の種類及び発現の時期は第3表の如くである。表に見る如

第3表 Tibione使用中副作用発現 総数186名中副作用119名(64%) 中止せるもの51名(27%)

	食減 慾退	悪 心	嘔 吐	頭 痛	眩 暈	発 熱	結 膜 炎	発 疹	黄 疸	喀血 血痰	白血 球少	ウロ ビリ ヌリ	アミ ノ 酸
1 週	22	3	1	2	2	2	1			2			2
2 週	14	2	2	8	2	2	1	5		2		1	4
3 週	10	4	2	7	4	3	1	4	1	6		2	2
4 週	5	1				1				2		1	
5 週	4	1	1	2			1			1		2	1
6 週	5	2	1	7		1					1	1	1
7 週	4			1									
8 週	3			2						1			1
9 週		1	1							2			
10 週	1			2							1		
11 ~ 15	1					1					1	4	
16 ~ 20	1			2									
21 ~											1	3	
計	70	14	8	33	8	10	4	9	1	16	4	14	11

第4表

	A 群 61 名 中	B 群 72 名 中
食 慾 不 振	22 (35%)	23 (32%)
悪 心	10 (16%)	7 (10%)
嘔 吐	2 (5%)	4 (6%)
頭 痛	10 (16%)	14 (19%)
眩 暈	2 (3%)	3 (4%)
発 熱	3 (5%)	2 (3%)
結 膜 炎	3 (5%)	1 (1%)
発 疹	7 (11%)	1 (1%)
喀 血 ・ 血 痰	8 (13%)	3 (4%)
白 血 球 減 少	1 (1.5%)	2 (3%)
ウ ロ ビ リ ヌ リ ー	8 (13%)	4 (6%)
ア ル ブ ミ ヌ リ ー	3 (5%)	8 (11%)
中 止 せ る も の	23 名 (38%)	19 名 (26%)

く大部分は6~8週までに現はれ特に第3週目までに多い。副作用中最も多いのは食欲減退で70名に達してゐる。之は夏期に行つたもののがかなり多数あるのでこの影響も多少加はつてゐるのであろう。食欲減退の強度のものは悪心嘔吐を伴い、全く食欲缺乏状態となり其の恢復はなかなか困難である。又前述の如く本剤使用前より食欲不振のものにかゝる傾向が多い。しかし大部分はそれほどでなく減量するか、或はそのまゝ連用して自然に恢復するかして連続投與し得る場合が多い。これら食欲減退に対し制酸剤、消化酵素剤等の使用は著明なる効果を現はさなかつた。

又、使用量との関係は第4表に示す如くA群即第1週より0.1gr連用せる場合と、B群即第1週0.02~0.03gr、其後毎週0.01grづゝを増量して0.1grに到つて之を連用する場合とでは食欲減退の発現率は同じである。但しA群では食欲減退の時期が早いものが多く、又其の程度も強度のものが多い。之に反してB群では食欲減退の時期がおそいが、いづれ同率にあらはれてくる。頭痛は相当頑固なるものがあり、何れも高張糖液靜注等にて解消せず、使用中止により1~2週で自然に解消する様である。眩暈も同様である。発熱は軽度のものは其儘自然に下降し、高度のものは直に使用上止することにより数日で下降してゐる。発疹も休薬し、カルシウム剤、抗ヒスタミン剤等の注射により3日~7日にて解消するも、この際かゝる薬剤を使用しない場合も大差を認めなかつた。1例に於てはかゝる薬剤を使用しながら本剤服用を続け治癒に約1ヶ月を要した。咯血、血痰は本疾患の性質上、副作用といへるか否か不明であるが、本剤使用後始めて血痰、咯血を見たものが相当あり、一應副作用としてあげたが16名に見られた。大多数は極く軽度のもので、かゝるものはそのまゝ連用した。白血球減少は4例に見られ、何れもかなりおそく現はれ3000~4000に減少したものである。この際赤血球の減少を伴つたものが2例ある。何れも休薬3週位で原に復してゐる。蛋白尿は休薬1~2週で消失するものがあるが、ウロビリヌリーは容易に元に復せず1ヶ月以上を要する様である。

一般に副作用は使用量が大なる程、発現率が多くなると云はれてゐるが、我々は最高0.1grを1日量とし、前述の如く3方法の投與によりその発現率を調べて見た。第4表はその中0.1gr連用のもの(A群)と0.02~0.03grより毎週0.01grづゝ増量したもの(B群)の発現率を現はしたものである。表に見る如く両者の間には殆んど差違は認められない。但し中止した者はA群に多いことはA群では発現率は同じでもその程度が強いことを意味するものと解される。之は食欲減退についてよく現はれており、前述の如くA群では早期にあらはれ、その程度も強いものも多く、B群では初めは其数も少いが日数を経れば何れ数に於て同率にあらはれてくるが、その程度が軽いものが多いのである。多少発現率の異なる咯血、血痰、及尿中の変化は患者の状態及観察日数の相違によるものと思はれる。

第3表中、各項目間の発現時期を食欲減退を中心として検査して見るに、先づ食欲不振が現はれて後他の症状が現はれる場合が多いが、発疹、頭痛、眩暈、発熱、尿中の変化が單獨で現はれる場合及びかゝる症状が先づあらはれて後、食欲減退の現はれる場合等もある。嘔吐は大部分頭痛と同時に來り、頑固なる食欲不振をも伴つた蛋白尿ウロビリヌリーの併発せる場合もある。

5) 考按並結論

以上の成績を通じて見るに Martin, Brecke u. Boehm, Strum, Kahlman u. Knor, 堂野前⁴⁾, 楠⁵⁾, 等の報告の如く、その効力に多少の差はあるにしても或程度の効果を期待し得ることは確である。特に咯痰中の結核菌に対しては我々の成績ではかなり良い結果を得て居り、Strum⁶⁾の成績に匹敵する。而し何れの報告にも見られる如く、全く副作用が多く64%にも達し、Boehm⁷⁾も61%、堂野前⁸⁾も70%を報告してゐる。又効果の発言が遅く、且著明でない事等により、Streptomycin⁴⁾にははるかに、PASにも相当劣る薬剤と云はざるを得ないのである。肺結核の如き薬剤の長期使用を必要とする疾患に於て、副作用、殊に最も重要な食欲を障害する事が多いと言ふ事、及び Agranulocytose を來し得る事は本剤の致命

的缺点である。Merkel⁹⁾は0.1 grですら1ヶ月でAgranulocytoseを來した2例を報告してゐるが、我々は幸にも1例も経験しなかつた。而し一面薬剤の使用量が少量であるといふ事は患者の経済的負担を軽減し非常な利点となる。従つてより安價で強力な薬が発見されぬ限り多数の患者が使用して濫用の危険にさらされる恐があり一層副作用が問題となる。この副作用中食欲障害に対する対策が今後の大きな問題であり、又肝臓器能障害も問題となつて來る。我々は目下この方面に研究を進めてゐる。尚副作用の前駆症状として食欲減退が起るものならば臨床の実際には先ず食欲の如何に留意すればよいといふ事になるが、上述の検討で必ずしも左様でないといふ結果である。故にTibioneを使用する場合は自覚症状に十分注意し、且屢々種々の検査を併行して行はねばならぬ事を痛感するものである。

本剤は前述の如く確にある程度の効果を期待する事が出来、又利点を有するのであるから他の化学療法剤との併用も吟味を要する所である。或は虚脱療法との併用、或はその前処置、後療法として最有効に使用する事も今後の課題である。虚脱療法後の微量排菌者に対しては少数例ではあるが可なり良い成績を得ており期待出来る様に思はれる。本剤2~3ヶ月使用により喀痰中菌の減少したのも副作用其他の理由で休薬した例で、1ヶ月以後に検痰し得た例が3例あるが、総て菌は再び増加してゐるのでどれだけ使用すればよいのかも検討されねばならぬ。

尚、本剤の如く水に難溶性で、而も0.1grの如き微量によつても臨床的に或程度の効果を期待し得る事は非常に興味ある所であり、又今後の化学療法剤の探究の上に一つの指針或は刺戟を與へたものといへる。

文 献

- 1) G. Domagk ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 8. 1950.
- 2) A. Mertens and R. Bunge ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 20. 1950.
- 3) Hinshow ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 146. 1950.
- 4) Boehm, u. Brecke in Hinshow ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 146. 1950.
Martin, ; ;
- 5) A. Sturm ; Deutsch. med. Wochenschr. 74; 726. June 10. 1949.
- 6) K. KuhIman and R. Knorr ; Beiträge z. Klin. d. Tbc. 102. 1-162 (Aug.1) 1949.
- 7) 堂野前 ; 日本結核病学会第2回近畿地方會 (25.11)
- 8) 楠 ; 実験治療 250. 29. 1950.
- 9) W. Merkel ; Tuberkuloserarzt. 9. 518. 1948.

肺結核の煙霧質吸入療法に関する研究

渡 辺 林 造
日 根 野 吉 彦

緒 言：種々なる薬剤の吸入に依つて呼吸器疾患の治療を試みんとする企ての起原は紀元前の古い事実で、既に Hyppokrates の頃から行はれ、19世紀の中頃迄は主として氣化蒸散に依る吸入方法で、云はゞ原始的なるものであつた。所が1863年 Bergson が霧吹き of の原理を発見して以來吸入方法は液体噴霧に依る新しい展開を來す様になつた。次で此の原理に基づいて諸種の型の吸入器が創製され、又諸種の薬剤が吸入に使用された。併しその大部分は所謂上氣道疾患或は氣管枝喘息等の一治療法とし