

## 抗結核薬の副作用とその軽減法

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

前 川 暢 夫

結核化学療法の術式を出来る限り強化して早期に治療目標を達成したいということが演者等の研究室の年来の研究主題の一つであるが、結核化学療法の強化に際しては病巣や結核菌の側にも種々の問題点がある他に、有用な抗結核薬の数が限られている現在では、臨床的に抗結核薬による副作用が大きな障壁となり、その克服が重要な課題の一つであることは周知の事実である。

現在迄に著者等は種々の組合せによる強化術式の効果を検討して来たが、勿論満足すべき成果をあげるには到っていない。(表1)

しかし乍ら、少なくとも喀痰中結核菌の培養陰性化を目標とした場合には、組合せる抗結核薬の種類及び量を増すことによってその成績を向上させ、初回化学療法例では殆ど100%に、又再化学療法例でもかなり高率に菌陰性化をもたらし得る成績を収めて、結核化学療法強化の可能性についてはやや確信に近いものを得ている。

唯、この際に副作用によって止むなく強化術式から脱落してゆく症例が相当数に認められることも事実であって、演者等が最近に検討した強化術式について言えば、表1に示す如く初回5者法(SM+INH+BAS+Sulfisoxazole+SOM)では59例中11例(18.6%)、初回TH・EB4者法(SM+INH+TH+EB)では81例中28例(34.6%)が1年以内に副作用のために中止されているし、再化学療法でも4者法(KM+CS+TH+EB)58例中9例(15.5%)、5者法(KM+CS+TH+EB+SOM)49例中11例(22.4%)が6カ年以内に中止されている。

勿論これらの中止例のすべてが失敗例ではなくて、その後術式を一部変更して副位用の少ない形で継続した症例の1年間の臨床成績を検討した結果、初回治療例では殆ど全例に(15例中14例)菌陰性持続が見られ、再治療例でも16例中9例(56.3%)に菌陰性持続が見られた点から、何れの場合にも結核化学療法を開始するには出来るだけ強力な術式をもって臨むことが、たとえ副作用の為に術式を変更しなければならない場合を考慮に入れてもやはり有利であろうと推察されることは既に報告した通りである。

ともかく、より多くの症例に用い得る強化術式の追求が必要であることは当然であり、著者等も個々の抗結核薬による副作用に注意して、その軽減をはかることに種々の工夫を重ねて来たので、今日迄の経験をまとめて報告し今後のこの方面の研究の前進に資したいと考える。

まず、Streptomycin (SM) についてであるが、初期の臨床研究の成績から第8脳神経に対する選択的な障害が問題とされ、これを軽減させる目的から投与量が制限され、Dihydro-streptomycin (DHSM) が用いられ、或はこれと硫酸ストレプトマイシンの等量混合による複合ストレプトマイシンが利用されて来ていることは、よく知られている。前庭機能障害を別として、耳鳴・難聴のみを問題とすれば、硫酸ストレプトマイシンを用いるのが有利であるが、強化術式からの脱落例を出来るだけ少なくしたい目的からはSM-sulfateのみを用いると強い平衡感覚障害を来す場合があるので、必ずしも有利とは言えない。

表 1 強化術式と副作用中止例

初 回 化 療		再 化 療	
5 者 法	TH-EB 4 者 法	5 者 法	4 者 法
SM 0.3 (朝) 0.7 (夜) 毎日6カ月, 其後週2日	SM 0.3 (朝) 0.7 (夜)	KM 0.7毎日	KM 0.7毎日
INH 0.8毎日	INH 0.9毎日	CS 0.5〃	CS 0.5〃
PAS-Ca 7.0〃	1314TH 0.3〃	1314TH 0.3〃	1314TH 0.5~0.3〃
Sinomim 1.0〃	EB 0.5〃	EB 0.5〃	EB 0.5〃
SOM 2.0〃		SOM 3.0〃	
中止例(1年以内) 11/59 (18.6)	28/81 (34.6)	中止例(6カ月以内) 11/49 (22.4)	9/58 (15.5)
	中止例の菌陰性持続 14/15 (93.3)		中止例の菌陰性持続 9/16 (56.3)

( ) 内の数字は%を示す

表 2 DHSM 或は複合 SM 初回6カ月以内の耳鳴・難聴と注射時刻

	1.0 週 2 日			0.7 毎日 2.5 月以後週 2.0		
	異常なし	難 聴	耳 鳴 の み	異常なし	難 聴	耳 鳴 の み
昼 間	571 (92.1)	24 (3.9)	25 (4.0)	92 (85.2)	5 (4.6)	11 (10.2)
夜 間	162 (95.8)	4 (2.5)	3 (1.8)	103 (93.6)	1 (0.9)	6 (5.5)

( ) 内の数字は%を示す

DHSM 或は複合 SM による耳鳴・難聴を少なくする為の一つの策として演者等は、注射時刻を変えることを試みた。即ち従来主として昼間に注射されていたのに対して、夜間就眠前に注射することとして、副作用の頻度を比較してみたわけである。

まず1日1g 週2日の症例について見たのが表2の左半分で、その後0.7g 毎日2カ月半、以後週2gの症例について検討した成績が表2の右半分であるが、SMは昼間注射に比べて夜間注射の方が副作用の点ではすぐれているようであり、殊にSMの量が多くなると当然副作用の頻度はやや高くなるが、両群の差が著明に認められている。

更にSMの量を増して0.3gを朝、0.7gを夜間に合計1日1gを毎日6カ月間、以後週2g

表 3 DHSM 或は複合 SM 6カ月間 毎日 0.3 朝, 0.7夜以後6カ月間週2.0計1年以内の耳鳴・難聴

全 例	異常なし	難 聴	耳鳴のみ
140	130 (92.9)	6 (4.3)	4 (2.9)

( ) 内の数字は%を示す

を6カ月間、総計1年間投与した症例群の副作用を見ると、表3の如くで140例の観察で約93%に異常を認めていない。このことからSMを夜間就眠前に注射するとかなりその副作用を軽減することが出来るものと考えている。

この試の根拠は強いて言えば、就眠前の安静時に注射すると血中濃度が急激には上昇しない

表4 KM 0.7夜注6カ月間の耳鳴・難聴

全 例	異常なし	耳鳴のみ	難 聴
101	97 (96.0)	3 (3.0)	1 (1.0)

( ) 内の数字は%を示す

と考えられる点にあるが、他の因子が関係しているかも知れず、その機作は明らかではない。

Kanamycin (KM) についても同様な考から 0.7 g を6カ月間毎日夜間注射して副作用の頻度を見た所、101例の成績では表4に示す如く96%が異常なしであった。対照を置いた比較は行なっていないが、著者等の用いている範囲の量では、この方法でかなり副作用を少なくすることが出来たように思われる。

Para-aminosalicylic acid (PAS) は、その1日投与量が多いこともあって内服による胃障害が大きな問題となり、PAS そのものから Na-塩、Ca-塩更に Al-塩等が考案されて来ているし、その胃障害が後に述べる ethionamide (1314TH) の場合とことなり、胃における局所作用による点から PAS-Na の静脈内注射が行なわれ、著者等も PAS-Na や PAS-glucoside の点滴静注を行なって、多少の血管障害を伴う場合はあるとしても PAS による胃障害を殆ど除き得ることを認めているが、主として診療にあたる医師、看護婦の労力不足のために多くの症例について PAS の点滴静注を行なうことには現状ではかなり困難な事情がある。

PAS による胃障害を軽減する目的で KABI 社が開発した Kabipastin なる製剤がある。これはイオン交換樹脂に PAS を吸着させたものであるが、PAS-Ca 等による胃障害例に本剤を

表5 PAS-Ca の胃障害例に対する KABI-PASTIN 試用成績

全 例	良	不 変	不 良
17	12 (70.6)	5 (29.4)	0

( ) 内の数字は%を示す

投与してみた著者等の経験は表5に示した如くで17例中12例(70.6%)に服用可能であった。例数が少ないが、この成績からも一応試みるべき方法であろうと思われる。

Isonicotinic acid hydrazide (INH) については睡眠障害等の中樞神経性の副作用の他に、末梢神経性の知覚異常があることが知られているが、INH の代謝には人種による差が大きいと言われ日本人には rapid inactivator が多いようで、かなり INH の投与量を増しても副作用は比較的少ない。

$\alpha$ -Äthylthioisonicotinamide (1314TH) は肝障害と胃障害とで知られているが、就中胃障害はかなり高率に見られるもので著者等もこの軽減策にはかなり苦心して来た。その経過を示したものが表6であるが、初期に輸入されたロンプーラン社の腸溶剤1日量0.5g、3分服を用いた演者等の臨床試験における胃障害例は40例中19例(47.5%)に達した。これは製剤技術上の問題や、医師の過度の警戒心にも起因していたと考えられるが、著者等が非経口投与を企図し水溶性を高め且つ毒性を低下させる目的で1314THのmethanesulfateを作って、内服不能であった症例にこれを点滴静注して検討した成績でも、43例中28例(65.1%)に胃障害例を認めた点及び坐剤として用いてもかなりの胃障害例が見られる点から著者等は1314THによる胃障害は胃局所のものばかりではなく、血中

表6 1314THによる胃障害 (4カ月以内中止頻度)

腸溶錠(初期)1日量0.5, 3回分服	19/40 (47.5)
1314THメタン sulfon酸ソーダ0.6~0.3点滴静注(内服不能例に対して)	28/43 (65.1)
非腸溶剤1日量0.5, 10回分服	44/130 (33.8)
非腸溶剤1日量0.3, 12回分服を加えて	19/152 (12.5)

( ) 内の数字は%を示す

に入ってからのものがかなりある事を知ったのである。

又、その後 1314 TH の腸溶剤が国産されるようになってやゝ胃障害が減少したかに思われたが、たまたま腸溶錠がそのまま便中に排出された症例を経験したことを併せて、必ずしも腸溶剤である必要はないと考え、又腸溶剤では吸収に不安を感じたため特に非腸溶剤を用いて1日量 0.5 g を10回に分服することを試みた。このように頻回に分服すれば副作用例は130例中44例(33.8%)とやや減少することを認めたが、更に 0.5 g 内服不能例には1日量を 0.3 g としこれを12回に分服する方法を取って見た所、合計152例中19例(12.5%)の副作用例に止めることが出来るのを知ったのである。このように1314TH の副作用を軽減するには少量頻回に分服することがかなり有利であることを認めたが、当然このような服用方法が治療効果の上で不利な影響を及ぼすのではないかという不安があるので実験的結核症についてこの点を検討した。表は略するが、モルモットの前眼部結核症の病変経過を示標とした実験の成績から見ると、著明な差ではないが 1314 TH を少量頻回に分割投与すると、そうでない場合に比べて臨床的治療効果の上でやや不利ではないかと言う不安は依然として残っている。

現在の所、著者等が行なっている 1314 TH

表7 現在の私共の 1314 TH 服用法とその成績

非腸溶剤で1日量を 0.5, 少なくとも 0.3として、その内のなるべく大量を就寝前1回に服用し、残余量を昼間に分服する。  
以上の方法で6カ月間の服用が不可能であった症例 211 例中 23 例 (10.9%)

表8 Sustained 1314TH の試用成績

始から使用		1314THより変更	
良	不良	良	不変
26	0	62	7
(100)		(89.9)	(10.1)

( ) 内の数字は%を示す

の服用法は表7に示す如く、非腸溶剤で1日量を 0.5 g, 少なくとも 0.3 g としてそのうちの成るべく大量を就寝前1回に服用し、残余量を昼間に分服する方法で、この服用法で6カ月間の服用が不可能であったのは211例中23例(10.9%)で、かなり副作用例は減少しているようである。

少量頻回分服の方法も副作用を軽減させる上ではかなり有利なものであることは既に述べた通りであるが、著者等は頻回分服の手数を省く意味で 1314 TH を小顆粒とし、これを被う非腸溶性の被膜を種々に変えたものを薬剤が略均等に徐々に放出されるように組合せてカプセルに入れた製剤を作り、Sustained 1314 TH と名付けて試用してみた。その成績は表8に示す如くで、最初から Sustained 1314 TH を使用した26例では全例に胃障害を認めず、1314 TH の非腸溶剤を用いている症例に中途から Sustained に変更して見た症例では69例中62例、約90%がこの剤型の方が良いと答えている。治療効果の面で明らかな不利益がないとすれば、この剤型は大いに利用し得るものと考えられる。

1314 TH の *äthyl* 基を *propyl* 基に変えた  $\alpha$ -Propylthioisonicotinamide が 1321 TH (prothionamide) で、このものは抗結核性の面で 1314 TH と殆ど差がなく、臨床的には胃障害が少ない利点があると言われている。著者等も最近その供試を受けて、1314 TH を服用することが出来ない症例に試用しているが現在の所36例中30例(83.3%)がこれによって服用可能となっているので、これはかなり胃障害の少ないものと言えるようである。今後更に例数を増して慎重に検討したいと考えている。(表9)

Cycloserine (CS) は1日 0.5 g の投与でも時に精神障害を来す事が知られている。著者

表9 1314 TH 服用不能例に対する 1321 TH の試用成績

		服用可能	不変
例	数	30	6
	%	83.3	16.7

**表10** CS 0.5 投与による精神障害  
51才以上 (155例)

	50 kg 以下		51 kg 以上	
	なし	あり	なし	あり
例 数	80	9	60	6
%	89.9	10.1	90.9	9.1

**表11** CS 0.5 投与による精神障害  
50才以下 (368例)

	50 kg 以下		51 kg 以上	
	なし	あり	なし	あり
例 数	169	15	199	6
%	91.8	8.2	97.1	2.9
	45 kg 以下		46 kg 以上	
	なし	あり	なし	あり
例 数	98	9	270	12
%	91.6	8.4	95.7	4.3
	40 kg 以下		41 kg 以上	
	なし	あり	なし	あり
例 数	45	7	323	14
%	86.5	13.5	95.8	4.2

等は CS による副作用の頻度を年齢及び体重別に調査した結果、表10、11に示すように年齢51才以上の155例では体重が50 kg 以下でも、51 kg 以上でも副作用の頻度には差がなく10%前後の高い率に見られること及び、50才以下の368例では体重の少ないものに副作用の頻度が高く、40 kg 以下では13.5%にも達することを知った。たゞしこの副作用には極く軽度のものを含んでいる。それで年齢51才以上の症例、及び体重が40 kg 以下の症例に対してCSを投与する場合にはすべて0.375g (125mg カプセル3個)を1日量として、6カ月以内の精神障害の頻度を調査した所、副作用の発現例は48例中3例(6.3%)とかなり低率に抑えられる事を認めている。(表12)

体重の少ない症例についてはCSに限らず他の薬剤でも投与量に関して考慮を払う必要があると考えられるが、年齢の高い症例では腎機能

**表12** CS 0.375 投与による精神障害  
(51才以上及び40 kg 以下の症例)

	なし	あり
実 数	45	3
%	93.8	6.3

の低下に伴う薬剤の緩徐な蓄積等によるものかも知れないと思われる。

精神障害の発症については素因や社会経済的な環境が大きな要因となる場合が多いことは当然考えられるので、実際には仲々困難であるがこの面からも症例を検討してCSの投与量を決定すれば、更にこの頻度を減少させ得るであろう。

Ethambutol (EB) は最近に結核化学療法の臨床に用いられるようになり、その日量1gが常用の1日量とされているが、視力低下、視野狭窄及び色覚障害等視神経に対する障害が注意されている。

著者等の臨床試験に際しても1314 TH の場合と同様に最初は極めて慎重に考え、1日量を0.5gとして定期的な眼科的検査を受けさせる事として観察した所、表13の上段に示す如く49例中6例(12.2%)に何等かの障害が認められた。何れもその障害は軽度且つ一過性で、EB投与を中止すればすべて短期間に回復するもの

**表13** EB による視力障害

(A) 眼底検査所見によるもの

	あり	なし
例 数	6	43
%	12.2	87.8

(再治療5者法)

(B) 自覚症状にもとづくもの

	あり	なし
例 数	2	137
%	1.4	98.6

(初回 TH・EB 4者法、再治療 4者法)

であったし、自覚的には殆んど苦痛がなく果してEB投与に直接関連するものであるかどうか分からないような症例もあった為、その後は何等かの自覚的症状を訴えたものについてのみ眼科的な検査を行なうこととして其の頻度を調査した結果、表13の下段に示す如く137例中視力障害を来したものは僅か2例(1.4%)であった。

現在ではEBの1日量を0.5乃至1.0gとしているが、EBの眼に対する副作用は日1gの投与量で自覚的副作用例えば新聞が読みづらくなった等の点に気付けば、直に休薬して眼科的診断を受けるよう嚴重に注意して居れば大過はあるまいと思われる。

以上述べた各抗結核薬に特徴のある副作用の他に、注意を要するものは薬剤アレルギーの問題である。これは症状が激しい場合が多く、また原因となる薬剤の投与を中止せざるを得ない点で従来患者及び医師の双方にとって非常に不都合なものであるが、著者等の教室ではSimpsonが発表した方法に準じて副腎皮質ホルモンを用い、抗結核薬投与の中断期間を極めて短かくして急速に減感作する試を行なって、現在迄に表14に示すような成績を得ている。詳細は略するが、PASアレルギーに於ては19例中15例(78.9%)に、SMアレルギーに於ては8例中6例(75%)に成功した他、例数は少ないがINH、KM及びVMについても夫々成功を見ているので、この方法はかなり有用な減感作法であると思われるが、更にこれに考案を加えてより成功率の高いものにしたいと考えている。

以上、著者は結核化学療法強化に際して、そ

表14 薬剤アレルギー症例に対する減感作法の成績(Simpson変法による)

薬 剤	成 功		不 成 功		計
			失 敗	再 発	
PAS	15		1	3	19
SM	6		2	0	8
INH	2		0	0	2
KM	1		0	0	1
VM	1		0	0	1

の臨床的限界の一面を形成すると思われる、抗結核薬の副作用について概略を述べ、著者等の教室で考案した副作用軽減法と現在迄に得られたその成績とを報告したが、勿論すべて満足すべきものとは言えない。

今後、性能の高い抗結核薬を数多く見出し、それらによる効率のよい併用術式を検索する為の基礎的な研究を強力に推進すると共に、更に個々の抗結核薬の副作用を軽減して出来る限り患者の苦痛を少なくする為の臨床的な研究にも一層の熱意と努力とを傾けたいと考えている。

( 本論文の内容は第16回日本化学療法学会中日本支部総会において特別講演として報告されたものである。 )

主 要 文 献

- 1) O'Connor, J. B., Christie, F. J. and Howlett, K. S. Jr., Neurotoxicity of Dihydrostreptomycin, Amer. Rev. Tuberc., 63:312~324, 1951
- 2) Adriany, J., Toxicity to para-aminosalicylic acid and isoniazid, Dis. Chest, 38:107~108, 1960
- 3) Cohen, S. S., Yue, Wen Y. and Shih, H., Comparison of Toleration and Clinical Efficacy of Several Para-aminosalicylic Acid pre-parations in Three Hundred Tuberculous Patients, Amer. Rev. Tuberc. & Pulm. Dis., 78:899~905, 1958
- 4) Mario de Alemquer: Severe Hypersensitivity Reaction to Para-aminosalicylic Acid, Amer. Rev. Tuberc. & Pulm. Dis., 78: 462~467, 1958
- 5) Oestreicher, R., Dressler, S. H. and Middlebrook, G., Peripheral Neuritis in Tuberculous Patients Treated with Isoniazid, Amer. Rev. Tuberc. & Pulm. Dis., 70: 504~508, 1954
- 6) Hughes, H.B., Biehl, J.P., Jones, A.P. and Schmidt, L. H., Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis, Amer. Rev. Tuberc. & Pulm. Dis., 70: 266~273, 1954
- 7) Simpson, D.G. and Hubaytar, R.T., Hypersensitivity to drugs in the treatment of

- tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis., 86: 738~739, 1962
- 8) 結核療法研究協議会 岡 治道・大森 憲太他：SM ならびに KM による聴力障害, 日本医事新報, 2144:13~23, 昭40
- 9) 鈴木安恒：抗結核薬による聴力障害, 結核, 39: 351~353, 昭39
- 10) Petty, T.L. and Mitchell, R.S., Successful treatment of advanced isoniazid and streptomycin-resistant pulmonary tuberculosis with ethionamide, pyrazinamide and isoniazid, Amer. Rev. Resp. Dis., 86: 503~512, 1962
- 11) 内藤益一, 前川暢夫他：1314 TH の臨床, 日本胸部臨床 20; 665~670, 昭36
- 12) 岡捨己他：1314 Th 基礎および臨床観察, 日本胸部臨床 21; 92~103, 昭37
- 13) Ruiz, R. C., D-Cycloserine in the treatment of pulmonary tuberculosis resistant to the standard drugs, Dis. Chest, 45: 181~186, 1964
- 14) 結核療法研究協議会：二次抗結核剤併用による四種化学療法の比較, 日本医事新報 2193; 30~36, 昭41
- 15) Bachman, H. and Freund, J., Report on the use of isoniazid and cycloserine in 84 cases of pulmonary tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis., 79: 87~89, 1959
- 16) Carr, R.E. and Henkind, P., Ocular Manifestation of Ethambutol, Arch. Ophthalmol., 67: 566~571, 1962
- 17) 内藤 益一, 中井準他；DL-2, 2'-(Ethylenedi-imino)-di-1-butanol (Ebutol) の眼に対する副作用の発生例について, 日本胸部臨床, 23: 470~473, 昭39
- 18) 内藤益一：肺結核化学療法の問題点, 24: 539~540, 昭40
- 19) 北本治, 福原徳光他：エタンブトール (EB) の抗結核作用に関する実験的ならびに臨床的研究, 結核, 40: 541, 昭40
- 20) 本間日臣, 佐藤裕：抗結核剤の副作用, 文光堂刊 昭44