

結核の TB1・CAH 併用療法に関する研究

〔第3編〕 SM・PAS・INH無効肺結核患者 に対するTB1・CAH併用療法

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤 益一)

藤 井 義 明

(昭和35年1月10日受付)

第1章 緒 言

SM を始とする結核化学療剤の出現は肺結核治療学に驚くべき変貌をもたらしたが、何れの薬剤にも宿命的につきまとう菌の耐性発現は今や、SM, PAS, INH の何れにも耐性菌を生じて其等の薬剤の無効なる、多数の肺結核患者を出現せしめるに至つて居る。しかも耐性菌を喀出し、外科的治療の望も無い悲惨なる肺結核患者は各結核病棟並に療養所のベッドの相当のパーセントを占めて居る。しかも家庭にある此種患者の数は計り知れず、彼等は耐性菌伝播の源となつて居る訳である。

之を治療するには SM, PAS, INH と交叉耐性を持たない結核化学治療剤を以てするより他には良い方法が見当らないのであるが、其後に出現したバイオマイシン、サイクロセリン、カナマイシンも夫々相当に高価で未だ一般の使用に適しない。

勿論 SM, PAS, INH の総てを使い尽して尚且排菌すると言う事自体が、其の症例が化学療法に抵抗が強い事を意味するもので新しい薬剤を使いさえすれば必ず良くなるという訳のものでないが、さりとて他に良い方法もない事であるから、化学療法を断念して手を拱いて見て居る訳にも行かぬ。たとえ100人の内2人でも3人でもせめて喀痰中結核菌陰性に到達させたいと念願するのは臨床家として当然の事と考えられる。

さて茲に、結核化学治療剤として市販に出て居ながら、一般医家が現在広くは使用して居

ない薬剤に TB1 がある。TB1 は衆知の如く Domagk¹⁾ が発見し、一時は我国でも盛に使われたのであるが、副作用の割合に臨床的效果が低いので現在では半ば放棄されて居る観があるものである。然し決して全く無効のものではなく、副作用を少くして大量使用を可能にするか、副作用の少い程度の少量で其効果を高める事が出来たならば、有用なる結核化学治療剤たり得ると思われる。

勿論かゝる意図の下に TB1 誘導体が数多く創製され吟味されては来たが、其方向の研究は未だ満足すべき成功を収めて居ない。

著者の研究室では数年来 SM, PAS, INH 以外の化学治療剤と TB1 の少量とを併用する事によつて TB1 の有用性を高めんと企図し、既に川合²⁾ は TB1・テトラサイクリン併用法の研究を試み、或程度の効果を認めて居る。しかし其処にはテトラサイクリンの高価に過ぎる憾があり、一般に追試を願うさえ困難と思われるのである。

著者は本論文第1編³⁾に於て、TB1 と Cyanacetic Acid Hydrazide (CAH) との併用効果を試験管内結核菌発育阻止実験に於て発見し、第2編⁴⁾に於て海狸前眼部結核症治療実験により之を確認した。又同僚細木⁵⁾ は家兎に薬剤を投与した後の血中静菌力の持続を検索する方法で TB1 と CAH との併用作用を明かにし、浜田⁶⁾ は結核マウスの生存日数を指標とする実験で両者の著明な併用効果を観察して居る。

茲に於て著者は、既往に SM, PAS, INH を

使つて然も其以上は効果が期待出来なくなつた肺結核患者88例を対象として本併用の臨床的効果を検討した次第である。

第2章 研究 方 法

1) 薬剂量と投与方法

第1群には TB1 エンテリックコーティング錠 1日量0.06より増量して1～2週より0.1. CAH は最初から1日量 0.5 を共に3分食後内服, 第2群は TB1 は上に同じく内服, CAH は5%注射液 5cc %を毎日2回筋注した。

2) 臨床成績判定基準

学研分類の判定基準に従つた。

3) 対 象 患 者

京大結研及協同研究施設に入院中の患者で既往に SM, PAS, INH の大量を使用し, しかも臨床的治癒の状態に達せざる者であり, 其の多くは喀痰中結核菌を排出して居る。其中には常用耐性検査で著明な耐性の上昇を見出さない者も含まれては居るが, 何れも其以上従来の化学療法を続けても菌培養陰性化の見込の乏しい者である。又其多くは外科的療法の適応外の広範囲に亘る C型 F型 に属するものである。

症例の中には9ヶ月に亘つて治療を続けた症例もあるが, 例数が少いので, 一応3ヶ月後及び6ヶ月後の所見をまとめた。

CAH 内服例で3ヶ月以上継続し得て治療成績検討の対象となつた者44例, 其他に早期に副作用のため中止した者が10例ある, CAH 注射例では其が29例と5例とになつて居る。

第3章 内服時臨床成績

臨床症状の変化は第1～第6表に示した如くで6ヶ月の成績のみを取上げると次の如くなる。

1) 発熱に対する影響

平温化せる者 45.0% 下降 5.0% で, かなりの好成績と言える。

第1表 体 温 (CAH内服)

	初めから平温	平温化		下 降		不 変		上昇	不検
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	17	8	32.0	2	8.0	15	60.0	2	0
6ヶ月	12	9	45.0	1	5.0	10	50.0	0	0

2) 体重に対する影響

著明増加7.7%, 増加26.9%で約1/3が幾分なりと増加した事になる。

第2表 体 重 (CAH内服)

	初めから肥満	著明増加		増 加		不 変		減少	不検
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	6	1	2.8	7	19.4	28	77.8	0	0
6ヶ月	3	2	7.7	7	26.9	17	65.4	1	0

3) 血 沈

正常化37.5%, 遅延8.3%で半数近くが好転した訳である。

第3表 血 沈 (CAH内服)

	初めから正常	正常化		遅 延		不 変		促進	不検
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	9	9	29.0	6	19.4	16	51.6	4	0
6ヶ月	5	9	37.5	2	8.3	13	54.2	3	0

4) 咳 嗽

消失 4.2%, 減少 37.5%で約4割が軽快傾向を示して居る。

第4表 咳 嗽 (CAH内服)

	初めからなし	消 失		減 少		不 変		増加	不検
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	9	0	0	11	35.5	20	64.5	4	0
6ヶ月	7	1	4.2	9	37.5	14	58.3	1	0

5) 喀 痰

消失 4.0%, 減少 44.0%で約半数が好転して居る。

第5表 喀 痰 (CAH内服)

	初めからなし	消 失		減 少		不 変		増加	不検
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	4	1	3.0	12	36.4	20	60.6	7	0
6ヶ月	2	1	4.0	11	44.0	13	52.0	5	0

6) 食 慾

著しく増加は9.1%, 増加は45.5%であるが,

一方初から正常の者15例を加えた26例中6例に悪化を見て居るし、3ヶ月未満に中止した10例中食慾不振による者が8例に上る事を考え合せて、本併用法の弱点の最大なものは食慾障碍と言わねばならない。

第6表 食 欲 (CAH内服)

	初めから正常	著しく増加		増加		不 変		減少	不検
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	17	0	0	6	37.5	10	62.5	11	0
6ヶ月	15	1	9.1	5	45.5	5	45.5	6	0

7) 基 本 病 変

第7表に示した様に、6ヶ月の後軽度改善31.3%, 不振65.6%であり、約1/3は軽度ながら改善した。然し3.1%に増悪を見た。

第7表 基本病変 (CAH内服)

月	著明改善		中等度改善		軽度改善		不 変		増 悪	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
3	0	0	0	0	5	11.9	32	76.2	5	11.9
6	0	0	0	0	10	31.3	21	65.6	1	3.1

8) 空 洞

第8表に示した様に、6ヶ月の後、28.5%が軽度ながら改善して居る。但1例に出現を見て居る。

第8表 空 洞 (CAH内服)

月	著明改善		中等度改善		軽度改善		不 変		拡大	出現
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
6	0	0	0	0	4	28.5	10	71.4	0	1

9) 喀痰塗抹所見

第9表に示した様に、3ヶ月の後陰性化29.2%, 6ヶ月の後に同じく36.8%である。但、6ヶ月で2例に陽性化を見て居る。

第9表 塗 抹 (CAH内服)

	陰性化		減 少		不 変		増 加		陽性化
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
3ヶ月	7	29.2	0	0	17	70.8	0	0	0
6ヶ月	7	36.8	2	10.5	10	52.6	0	0	2

10) 喀痰培養所見

第10表に示した様に、陰性化は3ヶ月で11.1%, 6ヶ月で13.8%に止まる。

第10表 培 養 (CAH内服)

	陰性化		減 少		不 変		増 加		陽性化
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
3ヶ月	4	11.1	2	5.6	30	83.3	0	0	1
6ヶ月	4	13.8	2	6.9	23	79.3	0	0	0

11) 副 作 用

副作用で3ヶ月未満に投薬中止した者が、10例あり、其内8例は食慾不振、他は発疹1例、発熱1例である。尚ウロビリノーゲン尿出現が検査例50例中12例である。ヘパトサルファレン試験悪化（最初30分値5%以下で後に5%より増加した者及最初から5%以上で後明かに上昇した者をとる）は47例中17例、但、好転したものもあり、一過性の悪化とも見られるものがあり、ヘパトの変化の総てを本法に起因したと言って良いかはかなり疑問である。

白血球数には全く影響が認められなかつた。

第4章 CAH 注射時臨床成績

上述の如く TB1, CAH 内服併用療法により或程度の臨床的効果が認められたが、食慾不振例がかなり現われ、臨床的治療法として一般に推薦するには幾分ちゆうちよせざるを得ないものがあつた。原因としては TB1 内服の結果もあると充分推定はされるが、TB1 はエンテリック・コーチング錠を使用した事でもあり、又 TB1 は注射液とするに少々困難が伴うので、CAH を5%注射液として、5cc 宛朝夕2回に筋注して見た。1日量としては内服時と同じく0.5になる訳である。

其の臨床症状の変化は第11~16表に示した如くで、6ヶ月の成績のみを取上げると次の如くなる。

1) 発熱に対する影響

平温化せる者 45.5%, 下降9.1%で内服時と大差はない。

第11表 体 温 (CAH注射)

	初めから 平温	平温化		下 降		不 変		上昇 不検	
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	12	2	12.5	1	6.3	13	81.3	1	0
6ヶ月	10	5	45.5	1	9.1	5	45.5	0	0

2) 体重に対する影響

著明増加5.9%, 増加17.6%で内服成績よりは僅に劣る。

3) 血 沈

正常化38.5%, 遅延7.7%で, 内服時と略々等しい。

第12表 体 重 (CAH注射)

	初めから 肥満	著明増加		増 加		不 変		減少 不検	
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	3	1	4.2	2	8.3	21	87.5	1	1
6ヶ月	3	1	5.9	3	17.6	13	76.5	0	1

第13表 血 沈 (CAH注射)

	初めから 正常	正常化		遅 延		不 変		促進 不検	
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	6	6	30.0	2	10.0	12	60.0	3	0
6ヶ月	4	5	38.5	1	7.7	7	53.8	4	0

4) 咳 嗽

消失 27.8%, 減少 33.3%で, 内服成績よりはかなり好成績を示す。

第14表 咳 嗽 (CAH注射)

	初めから なし	消 失		減 少		不 変		増加 不検	
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	3	6	23.1	5	19.1	15	57.7	0	0
6ヶ月	2	5	27.8	6	33.3	7	38.9	1	0

5) 喀 痰

消失5.6%, 減少61.1%で, 内服成績よりもかなり上廻つて居る。

第15表 喀 痰 (CAH注射)

	初めから なし	消 失		減 少		不 要		増加 不検	
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	3	1	3.8	11	42.3	14	53.8	0	0
6ヶ月	2	1	5.6	11	61.1	6	33.3	1	0

6) 食 慾

問題の食慾は増加9.1%で90.9%までは不変, 一方始めから正常の者8例を加えた19例中悪化は2例, 尚食慾不振によつて3ヶ月未満に使用を中止したものは皆無である事を考え合せると, CAH 内服 による胃障害は注射に換える事によつて殆んど完全に克服し得たと言つて良い。

第16表 食 欲 (CAH注射)

	初めから 正常	著しく増加		増加		不変		減少 不検	
		例数	%	例数	%	例数	%		
3ヶ月	11	0	0	2	16.7	10	83.3	6	0
6ヶ月	8	0	0	1	9.1	10	90.9	2	0

7) 基 本 病 変

第17表に示した様に, 6ヶ月の後, 中等度改善6.7%, 軽度改善33.3%で悪化はなく, 内服の成績よりは稍良好と言えよう。

第17表 基本病変 (CAH注射)

月	著明改善		中等度 改 善		軽度改善		不 変		増 加	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
3	0	0	1	3.6	7	25.0	20	71.4	0	0
6	0	0	1	6.7	5	33.3	9	60.0	0	0

8) 空 洞

第18表に示した様に, 6ヶ月の後, 著明改善8.3%, 中等度改善 8.3%, 軽度改善 25.0%で, 拡大, 悪化は皆無である。内服時より明かに好成績と言えよう。

第18表 空 洞 (CAH注射)

月	著明改善		中等度 改 善		軽度改善		不 変		拡大出現	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
6	1	8.3	1	8.3	3	25.0	7	58.3	0	0

9) 喀痰塗抹所見

第19表に示した様に, 陰性化は3ヶ月の後に50%, 6ヶ月の後に36.3%, 但, 陽性化が6ヶ月で1例ある。内服成績と余り変らない。

10) 喀痰培養所見

第20表に示した様に, 陰性化は3ヶ月で23.1

%, 6ヶ月で6.7%, 増加が6ヶ月で13.3%あり, 特に内服に勝るとは言えない。

第19表 塗 抹 (CAH注射)

	陰性化		減 少		不 変		増 加		陽性化
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
3ヶ月	8	50.0	0	0	8	50.0	0	0	0
6ヶ月	4	36.3	1	9.1	6	54.5	0	0	1

第20表 培 養 (CAH注射)

	陰性化		減 少		不 変		増 加		陽性化
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
3ヶ月	6	23.1	3	11.5	17	65.3	0	0	0
6ヶ月	1	6.7	2	13.3	10	66.7	2	13.3	0

11) 副 作 用

副作用により3ヶ月未満に投薬中止した者が5例であり, 内発疹3例, 顔のほてりが2例であつて, 食慾不振によるものは無かつた。

尚ウロビリノーゲン尿出現が検査例29例中3例, ヘパトサルファレン試験悪化(最初30分値5%以下で後に5%により増加した者及最初から5%以上で, 後明かに上昇した者をとる)30例中5例, 共に内服時より低率の感があつた。

白血球数には全く影響を認めなかつた。

第5章 総括並に考按

上述の成績を総括すると, TB1 0.1 及 CAH 0.5 の6ヶ月間毎日内服により, 臨床症状は食慾を除いて半数近くに好転を認め, X線の肺病巣の拡がりや空洞像も30%内外に於て軽快を認めたわけであるが, 菌培養陰性化は13.8%であつた。非常に良い成績とは言えないが, 既に SM PAS, INH を使いつくした後の患者で, 外科的療法の見込も殆んどない症例である丈に, 本療法の臨床的意義は決して小さいものではない様に思われる。

たゞ, 食慾不振例がかなり見られるのは結核治療法として大きな弱点である。其処で著者はCAHの注射に換えて見た次第である。

其の結果, 食慾不振は殆んど克服され, 治療効果も或程度上昇したのであつて,

Serembe⁷⁾, Scheu⁸⁾, Biedemann⁹⁾, Felber¹⁰⁾, Bavin¹¹⁾, Siviriere¹²⁾, Marmion¹³⁾, Rothe¹⁴⁾ 河崎¹⁵⁾ 等の成績が何れもCAHの内服投与であるのに比べて茲に療法に新しい展開が始まつたと考えるものである。

副作用として稀に発熱, 発疹を見る事がある点他剤と同様であるが, 本併用に少々特異なものとして少数に顔のほてりを訴えるものがあつた事を銘記して置きたい。興味深い事はほてりが本剤のみでは起らず, 食餌と関係を持つらしく見えた事である。即顔のほてりが本剤を投与し且或種の食餌を摂つた時に限つて起る様に思われたのであつて, 其の或種の食餌が脂質に属する様に推定されたのである。之は今後充分検討して見たいと思うが, 斯様な現象は或は他の薬剤にもあり得る事ではないかとも想像される。俗に言う「喰い合せ」の現象である。大方の御経験をうかがいたいものである。

其はともかくとして, SM, PAS, INH 無効重症肺結核の治療は目下の大問題であり, 新しい化学療法は限り無く出現が望まれる。本併用法も其一つとして各位の御追試を賜わらん事を切望するものである。

第6章 結 論

SM, PAS, INH, を既に大量使用して, 好転傾向の停止した重症肺結核患者88例を対象としてTB1 0.1 毎日内服及CAH 0.5毎日内服(或は注射)の効果を6ヶ月に亘つて検索した結果次の結論に達した。

1) 本併用法によつて臨床症状及胸部X線所見は1/3乃至1/2に於て好転を見た。しかし喀痰中結核菌陰性転化率は10%内外に止つた。

2) CAHの内服は食慾不振を来し易いが, 之を注射に換える事により克服する事が出来る。

擧筆に臨み絶大なる御援助を賜つた前川助教授並に研究室同僚, 各協力施設各位に深甚の謝意を捧げる。尚TB1エンテリック・コーティング錠及CAH粉末並に注射液は何れも住友化学より提供を受けた。記して謝意を述べるものである。

文 献

- 1) Domagk : Naturwiss., 33 ; 319 (1946)

- 2) 川合(日) : 京結紀要, 8 卷 1 号増刊 1 号 ; 24 (昭 34)
- 3) 藤 井 : 本論文, 第 1 編
- 4) 藤 井 : 本論文, 第 2 編
- 5) 細 木 : 京結紀要, 6 : 37 (昭, 32)
- 6) 浜 田 : 京結紀要, 7 卷 2 号増刊号 : 315 (昭・ 34)
- 7) Serembe ; Minerva Med., 46;462 (1955)
- 8) Scheu: Schweiz . Z. Tuberk., 11;77(1954)
- 9) Biedemann : Schweiz. Z. Tuberk., 12 ; 70 (1955)
- 10) Felber : J. Med. Leysin, 3 2. ;397 (1954)
- 11) Bavin : Lancet, ii; 388 (1955)
- 12) Sivriere : Presse Méd., 62; 72 (1954)
- 13) Marmion : Brit. J. Tuberc., 49 ; 9 (1955)
- 14) Rothe : Beitr. z. Kl. Tuberk., 113 174 (1955)
- 15) 河 崎 : 京結紀要, 5 : 139 (昭, 32)