

Tibione の肺結核患者肝機能に及ぼす影響

滝 長 次
森 厚
今 井 節 朗
鎌 田 昭 二 郎

緒 言

Tibione が結核症に対し或程度の効力を有することは既に幾多の報告の示すところである。と同時に其の副作用の多いことも亦諸家の一致した見解となつている。著者等も既に肺結核患者200名に対する Tibione の臨床効果を發表したが其の副作用は63%の多きに達したのである。何れの報告に於ても副作用中最も多きは胃腸障害であるが其の性質上最も重視されるのは血液に及ぼす影響であつて就中 Agranulocytose は致命的なものとなる事があるとされているが幸にして比較的少い。次で重要なのは肝臓に対する障害であろう。元來肝臓は肺結核患者に於ては組織学的並に機能的に頻々障害を起し得るものであるが更に Tibione によつても障害され、或は更に増悪するとすれば、其の臓器の重要性から言つて予後に大なる影響を持つであろう事が想像に難くない。

文献によれば Boehm は結核患者に Tibione を投與し 245 例中 10 例に肝障害乃至黄疸を認め、又 Simons 等も 16 名中 8 名に肝機能障害を起したと報じている。更に Heckner は結核性、非結核性患者に Tibione を投與し 30% の肝機能障害を認め結核性、非結核性患者間に差違を認めなかつたと報じている。我國に於ても江波戸⁵⁾は 36 例中 14 例に軽度の障害を認め、中川⁶⁾は 20 例中 1 例に於て明かな障害を來したと言つている。又太平⁷⁾も 156 名中 6 例の肝障害を報じ、更に佐藤によればウロビリノゲンの増量する者が多く、内野⁸⁾も 37 例中 17 名に於て「ウロビリノ」体が陽性或は増加したと報じている。同時に又少数の改善例もあることは何れも報告にも見られる。しかし堂野⁹⁾前は初期には「ウロビリノ」体増加せるものが多いが 12 週以後は減少例、増加例に大差なく又「アゾルビン S」試験に於ても悪化例もあるが寧ろ改善例が多いと述べ、島本¹¹⁾も少数の悪化例と改善例をあげ大差ないことを報じている。向井¹²⁾も略々同様な成績をあげている。楠¹³⁾によれば 452 例中 36 例に「ウロビリノゲン」の出現を見たが大部分は投與を続けている中に消失している。

以上の臨床報告によれば Tibione は或程度肝機能障害を來すことは確であるが投與を続ける中に、或は休藥することにより大部分が正常に復することから其の障害は高度のものでなく可逆性のものであらうと想像されている。その障害は組織学的には Miertens¹⁴⁾ 成瀬¹⁵⁾等の剖検例によれば肝の脂肪浸潤であり Kalk, Boehm は Laparoscopy, Bioscopy によりこの脂肪浸潤は可逆性であることを確めている。又 Heckner⁴⁾は Tibione の肝障害の原因は Tibione が胃内で分離して遊離したヒドラジン属によると思はれると述べている。

以上の如く Tibione による肝障害が確にあり、又たとへ一時性的、可逆性であつても重要な臓器である爲に他に及ぼす影響が大であり、其の予防並に治療に考價がはらはれなければならぬのは当然である。Boehm¹⁷⁾は「メチオニン」の靜注により肝障害が正常化したことを Biopsy により認め、Linke¹⁸⁾は重篤な脂肪肝に対して Choline chloride の投與をすすめている。又 Schaich¹⁹⁾は「ビタミン」、葡萄糖の他に副腎皮質「ホルモン」を推奨し、我國では山田²⁰⁾は「グロクロン」酸が効果あることを報じている。

さて我々も Tibione 使用患者で2名の黄疸を認め更に頻々尿中「ウロビリノゲン」陽性になることを報じたが肝障害の有無を更にくわしく確めるために Tibione 使用中の肺結核患者の一部の者につき経過を追って肝機能を検し、又同時に肝障害の予防的、治療的意味に於て「メチオニン」、「マリアミン」、「ゲドックス」、「ビタエックス」の併用をも試みたのでここに其の概要を報告する。

成 績

研究の対象とせる患者は、当所入院中の肺結核患者17名で、第1例が約1.5ヶ月前に第二次成形術を受けている以外は、全て数ヶ月以前より虚脱療法を加へてあるか、或は安静のまま経過観察中の者で Tibione 投與後に虚脱療法、又は他の化学療法剤を併用したものは1例もない。

Tibione 投與量は全て1日量最高100mgである。検査方法は「ヘパトサルファレン」試験、静脈内果糖負荷試験、血清「コバルト」反応、尿中「ウロビリノゲン」試験の4つを選んだ。其の試験成績及「メチオニン」「マリアミン」等の投與方法は表の如くである。

Tibione の肺結核患者肝機能に及ぼす影響

患者名	検査項目	前	後 1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	7ヶ月	
1. M. T.	果糖負荷 ヘパトサルファレン コバルト反応 ウロビリノゲン	26 0% R ₄ —	12 2% R ₄ +							
2. K. S.	“	20 0% R ₃ +	16 3% R ₄ +	4% R ₄ +	31 5% R ₄ +					
3. F. H.	“	15 3% R ₃ +	3% R ₄ +	41 2% R ₅ +		36 4% R ₅ +				
4. I. H.	“	7 2% R ₅ +	4 2% R ₅ +			8 1% R ₅ +				
5. H. H.	“	12 2% R ₃ —	2% —	38 2% R ₆ —						
6. S. T.	“	2 0% R ₄ —		+	16 1% R ₅ +					2ヶ月目まで毎日 gedox 1本注
7. Y. N.	“	41 0% R ₂ —	+		58 4% R ₂ +	3% R ₂ +	36 3% R ₃ +		24 2% R ₂ +	2ヶ月目まで毎日 Vitax 1本内服
8. K. N.	“	7 1% R ₃ —	19 1% R ₃ —							毎日 dl- メチオニン 20mg 注
9. H. F.	“	10 0% R ₃ —	29 2% R ₄ +	2% R ₄ +	37 3% R ₃ —	4% R ₃ —				(但し2ヶ月後よ り50日間 は100mg)
10. N. S.	“	7 0% R ₅ —	21 2% R ₅ +	+	32 7% R ₅ +	10% R ₅ +				(“)
11. O. T.	“	41 7% R ₅ +	+	42 2% R ₅ +						dl- メチオニン毎日 1gr. 内服

12. T. H.	≡	18 2% R ₄ —			16 3% R ₅ —		25 4% R ₅ 卅	4% R ₅ +		2ヶ月目より70日間 dl-メチオニン 1 gr. 毎日内服
13. Y. Y.	≡	10 2% R ₅ +	21 2% R ₄ +			41 10% R ₃ —	10% R ₄ —			dl-メチオニン 1gr 毎日内服
14. N. T.	≡	28 2% R ₂ —		37 2% R ₄ —						≡
15. J. S.	≡	15 1% R ₄ 卅		20 5% 卅	22 7% R ₆ +	—				マリアミン 1本毎日静注 (5% 20cc)
16. Y. K.	≡	3 1% R ₃ +			13 10% R ₃ —	7% R ₄ —	26	7% R ₄ +	29	≡
17. O. M.	≡	8 3% R ₂ —	16 10% R ₃ 卅							≡

果糖負荷試験では過血糖面積, 「ヘパトサルファレン」試験では30分後の値を表はし, 尿中「ウロビリノゲン」は尿を稀釈し陽性の稀釈倍数により+~卅とした。

即ち果糖負荷試験で投與前既に障害されているもの9例中, Tibione 投與により更に増悪せるもの6例, 他の3名は改善されているか或は殆んど変化ないが, 中1名は1時的には増悪している。又投與前正常の8例中7例が明かに障害を被っている。「ヘパトサルファレン」試験では始めより障害のあつた1例は改善され, 正常の16例中6例は障害されている。「コバルト」反應では始め R₂ の3例中2例は正常にもどり1例は1時的に正常になつたが再びもとに復している。始め R₅ の3例中2例はそのまま, 1例は正常にもどつている。始めより正常の11例中6例は R₅ ~ R₆ となつている。尿中「ウロビリノゲン」反應に於ては始め陽性の7例中1例は更に増量し, 3例は不変, 2例は減少, 1例は1時減少している。始めより陰性の10例中6例は陽性となり1例は1時陽性となつている。「メチオニン」, 「マクアミン」, 「ヴァイタエックス」, 「ゲドックス」等の併用と Tibione 單獨の場合とに於ては特に違相せる点はない。

総括並に考按

以上の成績を総括するに Tibione 投與により何らかの機能に於て障害されるか或は障硬の程度が強くなつたものは17例中14名, しかも殆んど全部が果糖負荷試験に於て障害を現して居り, その程度も比較的著明なものが多いことは注目すべき事項である。2つ以上の機能に於て障害されたもののみをとつても9例の多きに達している。何らかの機能が改善されたと思はれるものは7例あるが, その程度も極く僅かである。何れの機能に於ても変化の認められなかつたのは第4例のみである。勿論観察期間の長短, 検査回数の多小もあるので観察期間3ヶ月以上, Tibione 投與後の検査回数2回以上の者のみをとあげると10例中7例に於て2つ以上の機能が障害され一時的には更に2例が障害されたことになる。

かやうに我々の症例では Tibione 投與によりかなりの機能障害, 中就果糖負荷試験に於て之を認めたのである。肝臓機能は肺結核自身によつても屢々障害されるものであり之が Tibione 投與により障害されたものか否かは判定が困難であるが, 我々の症例は Tibione 投與前に或程度の期間経過を見ており Tibione 投與後に特にレ線像に於て増悪したと思はれるものはないから肺結核自身による影響はあまりないと考へてよいと思ふ。Tibione 投與による肝臓機能障害は既述の如く諸家により報告されているが, 果糖負荷試験は殆んど行はれていない。我々は果糖負荷試験に於て最もよく障害を認め且つ

其の程度も比較的強いことを強調したい。

「ヘパトサルファレン」試験でも例6の軽度障害を証明したが、改善例は1例のみであつた。「コバルト」反応では左側移動を示したものはなく右側移動の傾向がある。

最近肝硬変症其他の肝障害に対して「メチオニン」製剤がかなり使用され効果を報告されているが、我々はかなり長期にわたり「メチオニン」、「マリアミン」等を使用した肝機能障害を防ぐことは出来なかつた。我々の使用した「メチオニン」製剤は全て dl-「メチオニン」であり、しかも機能障害防止の目的で始めより毎日とは云へ注射では 20mg 時に 100mg, 内服では 1gr, 「マリアミン」では 5% 20cc, 1本と云ふ少量であつたので目的を達しなかつたのかも知れぬ。しかし「メチオニン」内服で確に食欲減退を防止し得たかと思はれるものを3例経験している。

尙 Schaich は Tibione 投與後2~3ヶ月でおこる胃症状は肝障害の初期であると述べているが、我々の症例では肝機能障害と同時に胃症状を呈するものもあるが、逆に食欲やや増進しながら肝機能障害を見る場合もあり、又胃症状なくて次第に肝が障害される場合があり肝機能と胃症状との間に特別な関係はなかつた。

結 論

我々は17例の肺結核患者に Tibione を1日 100mg 連続投與し肝機能検査の結果次の如き結論を得た。

1) 17例中14例に何らかの機能障害を認め、3ヶ月以上観察、2回以上検査した10例中7例に於て明に機能障害を認めた。

2) 然して果糖負荷試験で最も屢々障害が見出され、しかも其の程度の比較的著明なものが認められる。「ヘパトサルファレン」試験、「ウロビリノケン」試験でもかなりの数に於て障害が認められ、「コバルト」反応に於ては右側移動の傾向が認められた。

3) かかる機能障害は「メチオニン」、「マリアミン」等により我々の使用した量では防止出来なかつた。

文 献

- 1) 内藤；京大結核研究所10周年記念講演，26年6月18日
- 2) Boehm；cir. Hinshaw Am. Rev. 61. 1. 1950
- 3) Sionans and Hobson；Am. Rev. Tbc. 62. 2. 1950
- 4) Heckner；Beitr. Klin. Tbk. 105. 1. 1951
- 5) 江波戸；通信医学，第2巻第4号，昭26，
- 6) 中川；日本臨牀，26年1月
- 7) 大平；日本臨牀結核，昭26年6月
- 8) 佐藤；第26回日本結核病学会，昭26年4月
- 9) 内野；日本臨牀結核，昭26年6月
- 10) 堂野前；綜合研究，結核委員会，化学療法科会，昭26年2月
- 11) 島本；日本臨牀，昭26年4月
- 12) 向世；最新医学，昭26年5月
- 13) 楠；最新医学，昭26年10月
- 14) Mertens and Bunge；Am. Rev. Tbc. 61. 1. 1950
- 15) 成瀬；第26回日本結核病学会，昭26年4月
- 16) Kalk, Boehm；cit. Mertens and Bunge；Am. Rev. Tbc. 61. 1. 1950
- 17) Boehm；Zur Chemotherapie d. Tbk. mit Conteben Bayer (楠：最新医学 26年10月より引用)
- 18) Linke；同上
- 19) Schaich；同上
- 20) 山田；第26回日本結核病学会，昭26年4月
- 21) Schaich；Beitr. Klin. Tbk. 104. 465 1951