

P-Thymotinaldehyd t. s. c.	40,000
P-Nitrobenzaldehyd t. s. c.	40,000
Monochlor-P-thymotinaldehyd t. s. c.	10,000
Monochloratranol t. s. c.	10,000以下
Mono-chlor-iso-hämatomsäure methylester t. s. c.	10,000以下
Mono-chlor-hämatomsäure methylester t. s. c.	10,000以下
P-Dimethylaminobenzaldehyd t. s. c.	5,000
β -Orcylaldehyd t. s. c.	5,000
Orcylaldehyd t. s. c.	5,000
Rosorcylaldehyd t. s. c.	5,000
2,4-Dioxy-5-amylbenzaldehyd t. s. c.	5,000以下
Tibione	40,000
Chlortibione	20,000以下
P-methoxybenzaldehyd t. s. e.	40,000
地衣成分の浸出液	
Parmelia caperata	3,200
Cladonia pseudo didyma	1,600
Cladonia rangiferina	300
Nephromopsis rugosa	400
Cetraria collata	200
Usneadiffracta	200
Nphromopsis strachegi	200
Alectoria sulcata	200
其の他の系統	
Cephalantin	10,000
4-Semicarbazidobenzenesulfonamide	40,000
Rhodinsaures Na	1,000以下
Monohltroguajacol Na	800
Monoaminomonochlorcyclohexylphenol	40,000
Monoaminocyclohexylphenol	20,000
Monoaminocyclohexylphenol Hcl	20,000

結核殊に肺結核に対する「パス」の治療効果 (第1報)

内	藤	益	一
森	川	暢	厚
前	保	田	夫
志	永	宏	明
福	島		海
徳			馨
田	井	保	良

(草津療養所)

は し が き

結核化学療法研究の歴史をひもとくと、魔の峯にいどむ登山家の悲劇に似たものがある。斃れても、斃れても、後に続く研究者の後姿は正に悲壯そのものである。コッホの金製剤の出現から数へても既に数十年、現れては消え、消えては現れた結核治療薬の数は思ひ出すことすら困難である。所詮かう

した努力は実を結ばないのではないか、魔峯は永久に魔峯ではないかとの嘆息すら洩らして居たのである。

然しアメリカのラトガース大学の土壌微生物学の老教授の努力は「ストレプトマイシン」を生んで、此処女峯の絶壁に一つの足がよりが打ちこまれた感じがする。即ち私共が「確かに効いた」と納得の行く最初の薬品に接した思がするのである。のみならず結核の化学治療薬の効果の現れ方に就ても初めて教へられる処があつた様に思ふのである。

然し一方では、「ストレプトマイシン」にかなり面倒な副作用のある事、結核菌が耐性を獲得し易い事等によつて長期の連用が困難な爲、私共日常診療の対象の大部分を占める慢性肺結核の治療剤としては決定的な役割を演じ得ないと云ふ事も明になつた。

「プロントジール」の発見が次々と一連の「ズルホンアミド」剤を生み、一方で「ペニシリン」が見出された様に、一つの治療薬の発見が同種或は其以上の薬品の出現の時期を促進した例は古來少しとしない。之は決して偶然の現象ではなく、明に因果関係を持つ。

此場合以上の比喩と同一視してよいかは疑問だが、私共は「ストレプトマイシン」に続く第二の結核治療剤を持つに到つた。其が「パラアミノサリチール酸」である。

著者の一人は昭和24年11月の最新医学の誌上で「パス」の文献の概観をまとめて見たが、其後國産品が大量に出て、自分共の眼で其効果を検討出来る様になつて略々9カ月経つた。もとより肺結核の様な慢性且難治の疾患に対する治療効果を短期間の少数例を以て判断する事は甚だ危険であるが、之から「パス」を使用して見ようとされる同志の方々の道のしほりともなればとも思つて、茲にさゝやかな中間報告を送りたいと思ふ。

結核菌發育阻止力

志保田がキルヒナー培地で検査した結果によると、「パス」は大体32万倍稀釈まで菌發育を阻止する。同様の検査で「ストレプトマイシン」は略々60万倍と言ふ数字が出て居る。だから試験管内では「パス」の性能は「ストレプトマイシン」の約半分と大体の見当がついた。

動物實驗の成績

前川は家兔の前眼部結核を対象として化学治療剤の効果を、生きて居るまゝに判定して行く研究を行つて居るが、其成績によると、「ストレプトマイシン」毎日15mg注射と「パス」毎日300mg注射と略々同様の治療効果があり、動物の全身状態には「パス」の方が優秀であつた。

「パス」の長所

以上の成績から見ると、「パス」は等量の「ストレプトマイシン」に比べて、かなり其性能が落ちる様である。併し一面では、「ストレプトマイシン」と違つて、「パス」は結核菌をして耐性を獲得せしめ難いと言ふ点に大きな魅力を持つ。又「パス」を「ストレプトマイシン」と併用すると、「ストレプトマイシン」に対する結核菌の耐性の發現を阻止すると言ふ、グレッツスル等の報告も臨床家にとつては聞き流す事の出来ぬものであらう。

「パス」内服の臨床成績

私共の処で「パス」の内服療法を1カ月以上試みた患者が41名に達する。長い者で9カ月以上になる。主としてかなり慢性且重症の、人工氣胸療法や外科的療法の適應しない患者や或は之等を試みた後其効果の認められなかつた症例である。

使用量

外國文献の使用量は1日10~15gを数回に分服と言ふ方法が多いが、ナグレー及ロツグの様に1日20~30gと言ふ大量を使ふ人もある。私共は日本人の体重から考へて一日量を10gと仮に決めて見た。時々数日の休薬期を設ける人がある様だが、之は「パス」の酸を使つた頃の胃腸障碍の爲だと考へたので、私共は1週間の内6日服薬1日休薬と言ふ行き方をとつて見た。

最近スエーデンから「パス」の「パンフレット」を入手したが、其によると、胃腸障碍の無い限り休薬しない方が良くと書いてあるから、近頃は本場の方でもさう言ふ意見の人が多いと見える。

「パス」と配合する薬品の問題だが、「ソーダ」塩なら重曹など混じなくとも良いかも知れぬが、「サリチール酸ソーダ」などの習慣から重曹3~5gを混じて見た。此考へは現在でも変つて居ない。勿論「アルカリ」性吸着剤例へば「ノルモサン」や「イノサン」など配合するのも良いであらう。或は其方が良いかも知れない。「パス」によつて胸やけがすると訴へる人が多いからである。「ロート・エキス」を配合すると良いと言ふ人もあるが、理論上一應うなづける。

副作用

食欲不振、悪心などの胃障碍が一番問題になる様だが、私共は此の爲に使用が不可能になつた症例を持たないのである。然し開業して居る先生方からは屢々此苦情を聞く。何故私共の処で丈に苦情がないのかと不思議に思つて居たが、近頃大体原因が解つた様な気がする。其は「パス」内服最初に大なり小なり胃の不快感はあるらしい。之をしばらく我慢して居る内に慣れて来る。或は却つて食欲が増して来る。其爲此のしばらくを我慢するかせぬかに分れ目がある様である。其でも都合の悪い場合は「エンテリツク・コーチング」を施した製剤を使へば良い。

其他蛋白尿のある人には使はぬ方が安全だ。使用中蛋白尿は時々検査して置くべきだが、私共は一例も陽性に出た例に会つて居ない。

極めて珍しい事らしいが、「パス」を内服して休薬後「アレルギー」様の熱発を來す人がある。勿論中止すれば直に恢復する。

とにかく服薬を中止しても、後々残つて困らせられる副作用がない点が「ストレプトマイシン」やTBIより勝れた魅力である。

臨床的効果

私共の使用例41名に就ての臨床的効果は附表に示した通りで、以下各項目に就て、内外の文献と対比しつゝ説明を加へたい。

パス内服成績 (41例)

	好 轉		不 変		増 悪	
	著 明	輕 度		始めから普通	輕 度	著 明
発 熱	5	11	3	22	0	0
食 慾	1	20	7	7	6	0
体 重	7	19	10		2	0
赤 沈	9	20	6	2	4	0
咳 嗽	3	15	6	16	1	0
喀 痰 量	5	18	10	6	2	0
咳 痰 中 結 核 菌	5	12	14	8	2	0
胸 部 X 線 像	0	7	24	0	1	0
慢 性 下 痢	4	3	0	34	0	0

(1) 發 熱

総ての報告が体温降下を來すといふ点では一致してゐる様である。ヴレンチンの報告では87%、ナグレー及ロッグは37例中31例つまり83%に於て解熱してゐる。ボーゲン等の成績はかなり劣る様であるが、カーステンソンでは70例中57例(81%)解熱と云ふ好成绩である。私共の成績で最初有熱なりし者が19例、此の内著明な効果のあつたものが5例で、軽度にあらはれたのが11例である。即ち16例(84%)の好轉を示した。尤も私共の経験では、「ストレプトマイシン」1日1瓦注射を続けた時の様な劇的な解熱ではなく、徐々に下る様に思ふのである。「ストレプトマイシン」でも左様であるが、「パス」も亦微熱に効かない事がある様に一部文献では言はれてゐるが、私共の処の成績では微熱が解消した例もある。勿論頻度を言々出来る程の例数ではない。

(2) 食 慾

食慾の増進を認めた人としては、ヴレンチン・ボーゲン等、スチーンリン等、島本、五味等があるが、何れも何%と云ふ数字が現はれてはゐない。他の成績ではむしろ「パス」の副作用としての食慾不振が相当重要視されてゐる。私共の処で最初しばらく一寸落ちることは時々あつたが、結局21例に於て投與前より食慾が増進したのは一寸不思議な位である。やはり初の内多少の不快感をしばらく我慢するか、しないかが別れ目になるのだと思ふ。尤も「パス」の製品の純粋度にも大いに関係があるだろうし、投與量や方法にもよるだろうが、私共の使つた國產品は何れも此点に於て外國品に優るとも劣らないのではないかと考へて居る。

尙食慾不振で困る場合、「エンテリツク・コーティング」をした製剤を使用すると防ぐことが出来る。但、外國文献にもあつたが「コーティング」したものが其の儘大便中に出たのでは困る訳で、製藥業者の不斷戒心を切望する所以である。

(3) 体 重

体重の増加と特記してゐる人にレーマン、ヴレンチン等、ボーゲン等、デンプシー等、カーステンソン、島本等があるが、ナグレー等は此所見を特に著明とは認めてゐない様である。之はナグレー等の一日投與量が20瓦乃至30瓦とすばぬけて大量なのに因果関係があらうかと思ふ。彼等の報告では他の所見が特に著効を見せて居るに係らず、食慾増進といふ事が記載されてなく、寧ろ37例中22例に於て胃腸障碍を見たと言かれて居る点と考へ合はされ度い。

私共の投與量は一日10瓦であるが、著明の体重増加7例、軽度増加19例、不変10例、軽度減少2例、著明減少皆無といふ成績で、勿論臥床してゐる患者の事で、一般にさう減少するものではないが、大半の症例で大体固定した状態にあつた丈に、此程度の成績なら確に効果のあつたものと考へられるのである。

(4) 血 沈

殆どすべての研究者が血沈の遅延を特記してゐるが、特に数字が現はされたものにヴレンチンの83%といふ成績がある。私共の成績では初から普通であつた者を除いて9例(24%)が著明に好轉、20例(51%)が軽度好轉、不変が6例(15%)、軽度増悪4例で、つまり85%に好轉してゐる訳でヴレンチンの成績と略々同様である。

(5) 咳 嗽

咳嗽が「パス」の内服によつて軽減されるといふ事も殆ど総ての報告者の一致した成績である。特

にナグレー等は総ての症例に於て著効があつた、殊に夜間の咳嗽に著効があつたと述べてゐる。私共の症例では最初から特に咳嗽のなかつた症例 16 例を除いた 25 例の内で、著明に減少した者 3 例 (12%)、稍々減少した者 15 例 (60%)、不変 6 例 (24%)、稍々増加 1 例 (4%) といふ成績で、確に或程度の効果のあることを認めざるを得ないのである。

(6) 喀痰量

喀痰量の減少も亦諸家の等しく認めた徴候である。殊に例の大量投與を試みたナグレー等の述べる処によれば、37 例中 35 例、即ち殆ど全例に於て喀痰量が著しく減少し、膿性の程度が減退すると云ふ。「パス」療法で一番目立つ効果は喀痰量の減少だと特に力こぶを入れてゐる。カーステンソンの報告でも 112 例中 98 例 (87.5%) まで喀痰の減少が認められてゐる。

私共の例では最初から喀痰の出なかつた者 6 例を除いた 35 例の内、著減 5 例 (14%)、稍々減少 18 例 (51.4%)、不変 10 例 (28.6%)、稍々増加 2 例 (6%) といふ成績で、ナグレーやカーステンソン等よりは稍々劣るが明に効果がある様である。又多くの場合に於て、喀痰の緑色や黄色の色調が減少してくる事はナグレーの云ふ通りであつた。

(7) 喀痰中結核菌

ブレンチンの報告では喀痰中結核菌が 43% に於て陰性となり、より精密なる検査によるも 28% に於て陰性になつてゐる。ナグレー等の成績では 37 例中陰性になつた者は 6 例と言はれてゐる。カーステンソンの成績では 117 例中減少 21 例、陰性化 37 例となつて居り、ライトナーの報告では 44 例中 31 例迄陰性化してゐる。其他喀痰中結核菌の減少を認めてゐる人は少くないが、其程度は種々様々である。

私共の成績では最初の喀痰中結核菌陽性者 33 例の内、5 例 (15%) が著明に減少、12 例 (36.3%) が軽度減少、14 例 (42.4%) が不変、2 例 (6%) が稍々増加してゐる。喀痰中結核菌が稍々増加、稍々減少と「ガフキー」の番号で比べて、そんなものに意義ありやと叱言を受けるかも知れないので、私共の採つた検査方法を述べる。

先づ喀痰の 1 日全量を採取し、等量の 4% 苛性曹達液を加へ振盪混和して充分に均質化せしめる。濃痰には稍々大量加へた方が目的に適ふ様である。1 分間 3000 回轉で 15 分間遠心し、上澄を棄て、沈渣に蒸留水を加へ良く混和洗滌して、今一度遠心し沈渣を檢鏡する。私共は 100 視野調べて、其の中の菌数を取り上げるといふ事にしてゐる。序に此方法は喀痰を均質化する事、従つて菌数測定には有利なるも、培養の前処置としては硫酸法に依る檢出率に劣る様に思ふ。

扱て、かゝる方法で治療開始後の喀痰中結核菌数を連続して調べてゆくと、勿論日により動搖はあるが、長い目で見てゆくと一定した変化の傾向が見られるのである。

私共の治療成績では喀痰中結核菌が中々陰性になつてゐない。勿論中には培養陰性に迄漕ぎ付けた症例もあるが、ガフキー数号と出た患者が培養連続陰性となつて行くのは並大抵の事でない様である。之が「パス」の程度の化学療法の限界によるのか、それとも使用期間がもつと長ければ良好な成績が出るのか、一日量をもつと増せばよいのか、今の処未だ私共には決定出来ない。

兎に角正しい適應症に試みられた虚脱療法の喀痰中結核菌に及ぼす輝かしい効果に比べると、かなり見劣りがする様である。然し、之はその奏効機轉から考へて、並べて比較する方が元來無理なのかも知れない。即ち虚脱療法による早期喀痰中菌消失が機械的の排出阻止にある事を考へねばならず、其が必ずしも早期治癒を意味するものでないだけに、外目に見える結果が劣るからと言つて化学療法をあきらめてしまふ事は考へが浅いと言はねばならない。然し、正しい適應症について、虚脱療法を行ふ事の必要性は、「ストレプトマイシン」や「パス」の出現によつて少しも減じてゐないと云ふ事は確かである。虚脱療法と化学療法の併用こそ現在の段階に於て、最も望ましい行き方である。

(8) 胸部X線所見

ヴレンチンの成績では胸部X線所見は62%に於て好轉し、空洞は48%に於て小さくなり、18%に於て消え去つたと云ふから相当良いデータと見なければならぬ。カーステンソンの成績でも滲出性陰影は95例中79例迄好轉、空洞は128例中72例迄良好な影響を受けてゐる。

一体胸部X線像で速に吸収するのは炎衝性滲出性病変の陰影である筈で、結節ともなればさう速かに消えてなくなる筈はなく、ましてや乾酪化した組織は排出されて空洞にならない限り、消失する事は常識的に考へられず、結締組織化した線状の陰影が消失すればむしろ奇怪な位である。だからヴレンチンの成績の優秀なのは、彼等の患者の内の60%が滲出性のものであつたのに大いに関係があらうかと想像されるのである。

例の大量投與のナグレーの報告でも、滲出性病変陰影はかなり良くなつたが、一般に他の臨床症状の解消に比較してX線所見の変化は遙に少いと申してゐるのは、上述の私の考へを裏書きするものと云へるのである。

其他の報告も大体似たりよつたりで、滲出性病変陰影は吸収するが、其他は余り変らないと云ふ処らしい様である。

私共の成績でも同じ事で、24例中7例に稍々輕快を認めたのみである。何時でも消える可能性のある陰影が、比較的速かに消えたと云ふに止ると思ふ。

此の胸部X線像の変動に就ては如何に優秀なる化学療法剤が出来ても、たとへ一カ月以内にすべての症例の喀痰中結核菌が陰性になる程素晴らしいものが出て来ても、元來消えうる性質の陰影以外はさう急速に消えようとは思はれない。乾酪変性を起した部分は空洞を作るか、段々小さくなり周縁の鮮鋭な陰影に変つてくるかであらう。

(9) 慢性下痢

確実な診断は困難だが、恐らくは腸結核に起因すると思はれる慢性下痢、之に対する「パス」の効果は可成り顯著なものがあつた。即ち41例中始めから下痢の無かつた者34例を除いた7例に於て、著明に好轉せる者4例、輕度好轉3例であつた。此点「ストレプトマイシン」や「チビオン」と其軌を一にするもので興味が深い。

結 語

結核化学療法の過去を顧みて「ストレプトマイシン」に引續いて「パス」の出現を見た事は眞に嬉しい事である。然し安靜、栄養、虚脱療法の重要性は毫も低下して居ない事は充分銘記さるべきであらう。安靜、栄養の價値は將來共に変わるまいが、せめて短期間の安靜で済む様になり、無理な虚脱療法で犠牲者を出さぬ様にしたいものである。其が爲には「ストレプトマイシン」や「パス」より数段勝れた化学治療薬の出現が望ましい。否之こそ私共に課せられた義務である。然し結核は化学療法のみで治るものであらうか？ 從來とは角度の異つた免疫療法の協力を俟たねばならないのではあるまいか。いさゝかの夢を述べて筆を擱く。

文 献

- 1) Bogen, Loum's and Will : Amer. Rev. Tub., 61, 2, 1950.
- 2) Carstensen : Amer. Rev. Tub., 61, 5, 1950.
- 3) Dempsey and Logg : Lancet, 253, 1947.
- 4) Graessle and Pietrowski : J. Bact., 54, 1949.

- 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。