

パラアミノサリチル酸剤の結核に対する治療成績

第1報 国産PASについて

国立宮城療養所

水沢正紀・永沢芳

(昭和26年9月27日受付)

1 緒言

パラアミノサリチル酸(以下PASと略す)の結核菌に対する発育抑制効果はBernheim¹⁾ Lehmann²⁾によつて発見されたが、これが臨牀的に応用されたのは1944年の中頃からで、それ以来外国においてはLehmann³⁾ Youmans⁴⁾ Vallentin⁵⁾ Dempsy & Logg⁶⁾ Carstensen & Sjolín⁷⁾ Bogen⁸⁾ Källqvist⁹⁾ スウェーデン結核予防協会の治療研究委員会¹⁰⁾等の報告があり、我国では北本¹¹⁾ 島本¹²⁾ 伊藤等¹³⁾ 沢田等¹⁴⁾ その他多数の報告がある。これらはいずれもPASの結核症に対する効果を認めている。厚生省管下の国立療養所の化学療法研究委員会においても昨昭和25年末以来PAS剤が結核症に如何なる臨牀的効果を示すかを知る為共同研究を実施することとなり、まず第一に国産PASを、次に輸入PASを施用した。本論文は国産PASについての成績である。

2 調査方法

調査に参加した国立療養所は北海道第一・宮城・玉浦清瀬・東京・千葉・久里浜・湊・小諸・新潟・寺泊・天龍荘・岐阜・日野荘・大阪・刀根山・千石荘・兵庫・広島・賀茂・山陽荘・愛媛・福岡・豊福園・佐賀・再春荘の合計26カ所である。国産PAS(いずれもNa塩)は本邦の製薬会社製造のもので、製品による差の有無にはふれずに一括して本調査の対象とした。調査方法は予め主病名、合併症、各々の重・中等・軽症の区別、併用療法の有無及び種類PASの投与方法及び投与量、PAS投与前1カ月及び直前、さらに投与開始後1カ月、2カ月…における体重・赤血球沈降速度・咳嗽・喀痰の量及び質・喀痰中結核菌・便秘・食欲・特殊症状(腹痛・嚔下痛等)・体温・理学的所見・レントゲン所見等を記入すべき一定の調査票を各療養所に配布しておき、上記事項を調査記入して当療養所に送付してもらい、それについて集計を行うこととした。以上の方法で集めた症例は319例である。これらは昨年8月頃から12月迄の間にPASを服用したものであるが、今回は服用期間の長短にかかわらず服用終了直後の状態と服用前の状態とを比較した。而して効果の区分については、肺結核においては、体重・赤血球・喀痰量・咳嗽・喀痰中結核菌・体温・食欲の各々については好転した場合を+1、不変を0、悪化を

-1として合計し、+6以上を著明に好転、+4~+5を好転、+2~+3をやや好転、-1~+1を不変、-2以下を悪化した。

3 調査成績

A 綜合成績

総計319例の肺結核患者の病症別と投与量を第1表に示す。すなわち100g以下50例、200g以下54例で

第1表 使用量別分類

	-100g	-200g	-300g	-500g	-1000g	-1500g	計
重症	15	12	32	32	23	4	118
中等症	28	33	29	48	17	8	163
軽症	7	9	7	11	4	0	38
計	50	54	68	91	44	12	319

第2表 肺結核に対する効果

	著明に好転	好転	やや好転	不変	悪化	死亡	計
重症	0	16	35	55	6	6	118
中等症	1	19	48	92	3	0	163
軽症	0	2	11	24	1	0	38
計	1	37	94	171	10	6	319
計 %	0.3	11.6	29.5	53.6	3.1	1.9	100.0

第3表 合併症に対する効果

	著明に好転	好転	やや好転	不変	悪化	死亡	計
腸結核	1	6	39	32	2	(3)	80
月膿胸	5	15	10	12	1	0	43
喉頭結核	0	3	1	1	1	0	6
咽頭結核	1	4	0	1	0	0	6
脊椎結核	0	1	0	5	0	(不明)	7
計	7	29	50	51	4	(1)	142
計 %	4.9	20.5	35.2	35.9	2.8	0.7	100.0

あり、200g以上1000gまでは203例で全体の63.3%にあたる。次に肺結核と他の合併症に対する効果は第2、3表の通りである。すなわち肺結核に対しては著明

に好転1(0.3%), 好転 37(11.6%), やや好転 94 (29.5%) 合計132(41.4%)が一応効果をあげている。また肺結核に併発していた合併症については、腸結核では 80 例中著明に好転1, 好転6, やや好転 39, 合計46(57.5%)が好転した。膿胸は 43例中多少とも好転した者 30 (約70%), 喉頭結核, 咽頭結核合せて 12 例中多少とも好転した者 9, 脊椎カリエス 7 例中好転した者 1 例であった。但し上述の 319 例中には胸廓成形術等の外科的療法や人工気胸療法あるいはストレプトマイシン等の化学療法を併用した者をも含んでいるので, PAS そのものの効果を云々するには不適當であるから, 以下これらを除いた PAS 単独投与例 161 だけについて詳述しよう。

B PAS 単独使用例の成績

PAS の投与量は第 4 表の通りで 100g 以上 1000g 以下が 143 例 (88.8%)で大部分を占めている。また病症別では重症, 中等症がいずれも大体 45% を占めている。腸結核に対する投与量は第 5 表の通りで 100g 以上

第 4 表 PAS 投与量別分類(単独投与)

	-100g	-200g	-300g	-500g	-1000g	-1500g	計
重症	4	16	15	21	12	1	69
中等症	9	19	11	19	15	1	74
軽症	3	3	4	6	2	0	18
計	16	38	30	46	29	2	161

第 5 表 腸結核に対する投与量

投与量	-100g	-200g	-300g	-500g	-1000g	-1500g	合計
例数	4	6	10	17	9	1	47

第 6 表 結核性膿胸に対する投与量

投与量	-15g	-20g	-50g	-100g	-200g	-300g	500g	1000g	合計
例数	2	2	10	4	8	2	1	1	30

第 7 表 対 照

重症	中等症	軽症	合計
22	23	5	50

1000g までが 42 例 (89.3%)で大部分を占めている。結核性膿胸に対しては第 6 表に示すように 200g までが大部分を占めているが, これは PAS 溶液の胸腔内注入法が多いからであり, 500g 以上は内服だけで, 100~300g では併用 4 例, 内服 1 例を含んでいる。投与量の最少は内服では 63g, 注入では 12g, 最大は内服では 1296g, 注入では 216 g である。

次に投与法は種々雑多であるが, 内服では概ね 1 日 8

~10g を 1 週間服用 1 週間休業か又はずうつと連用の形式で用いたのが大部分である。膿胸に対しては概ね 10~20% 水溶液を 10~20cc, 時に 50~100cc を毎日又は隔日又は週 1~3 回胸腔内に注入している。但し 1 例だけ 1 日に PAS 5.5g を 25cc の溜水にとかして静脈注射したことがある。

なお対照として, わが宮城療養所の入所患者中虚脱療法や化学療法を施行していない患者を無選択的に抽出しその中から軽症, 中等症, 重症の比率を本集計におけるが如くにしたもので(第 7 表), 大体本集計の患者と質的に同じものと思う。以下 PAS 投与の効果について記す。

(1) 体温に対しては第 8 表の如くで下熱した者 64 例(39.8%)で対照の 6.0% と比較すると推計学的に非常に有意の差がある。

$$(K^2=21.84 \alpha < 0.001)$$

而して下熱する場合は概ね 1 週間前後で下熱する場合が多い。

(2) 咳嗽に対しては第 9 表の如く減少乃至消失した

第 8 表 体 温

		下熱	下熱	下熱	下熱	下熱	下熱	不明	合計
重症	実数	9	5	15	26	7	0	7	69
	%	13.0	7.2	21.7	37.7	10.2	0	10.2	100.0
中等症	実数	11	5	16	21	9	0	12	74
	%	14.9	6.7	21.6	28.4	12.2	0	16.2	100.0
軽症	実数	2	0	1	11	0	0	4	18
	%	11.1	0	5.6	61.1	0	0	22.2	100.0
合計	実数	22	10	32	56	16	0	23	161
	%	13.7	6.2	19.9	34.0	9.9	0	14.3	100.0
対照	実数	1	0	2	28	12	7	0	50
	%	2.0	0	4.0	56.0	24.0	14.0	0	100.0

第 9 表 咳 嗽

		消失	減少	不変	最初増加	増加	不明	合計
重症	実数	4	18	42	3	2	0	69
	%	5.8	26.1	60.9	4.3	2.9	0	100.0
中等症	実数	9	15	38	9	2	1	74
	%	12.2	20.3	51.3	12.2	2.7	1.3	100.0
軽症	実数	0	5	4	9	0	0	18
	%	0	27.8	22.2	50.0	0	0	100.0
合計	実数	13	38	84	21	4	1	161
	%	8.1	23.6	52.2	13.0	2.5	0.6	100.0
対照	実数	2	6	28	1	13	0	50
	%	4.0	12.0	56.0	2.0	26.0	0	100.0

第 10 表 咯 痰

		消失	減少	不変	増加	不明	合計
重症	実数	2	28	33	1	4	69
	%	2.9	40.6	47.8	1.5	5.7	100.0
中等症	実数	2	21	43	2	2	74
	%	2.7	28.4	58.1	2.7	2.7	100.0
軽症	実数	1	4	8	5	0	18
	%	5.6	22.2	44.4	27.8	0	100.0
合計	実数	5	53	84	8	6	161
	%	3.1	32.9	52.2	5.0	3.7	100.0
対照	実数	0	7	23	1	19	50
	%	0	14.0	46.0	2.0	38.0	100.0

者 31.7% で、対照の 16.0% に対し相当に有意の差がある。(X²=8.02 α=0.008) 而して減少する場合は 1~2 週~1 カ月で減少するものが多く、これは次の略痰でも同様で時に 1/4~1/2 と著明に減少したものがあつた。

(3) 略痰については第 10 表の如く消失乃至減少合せて 36.0% で、対照の 14.0% と比較して非常に有意の差がある(α=0.003)。

(4) 食慾に対しては第 11 表の如く増加せるもの 27.3% で、対照の 10.0% と比較してかなり有意の差がある(α=0.009)。

(5) 体重に対しては第 12 表の如く増加せる者 23% で対照と有意の差がない。(α=0.104) 但し ±1kg は不変とみなした。

第 11 表 食 慾

		増加	不変	減少	不明	合計
重症	実数	25	20	19	4	69
	%	36.2	29.0	27.5	5.8	100.0
中等症	実数	16	24	21	1	74
	%	21.6	32.5	28.4	1.3	100.0
軽症	実数	3	6	5	4	18
	%	16.7	33.3	27.8	22.2	100.0
合計	実数	44	50	45	2	161
	%	27.3	31.1	28.0	1.2	100.0
対照	実数	5	16	21	8	50
	%	10.0	32.0	42.0	16.0	100.0

(6) 赤血球沈降速度に対しては第 13 表の如く遅延した者 25.4% で対照の 16.0% と比較して有意の差がある(α=0.043)。

(7) 略痰中結核菌に対しては第 14 表の如く減少せる者 20.5% で対照の 10.0% と比較して有意の差があ

第 12 表 体 重

		増加	不変	減少	不明	合計
重症	実数	13	17	20	19	69
	%	18.9	24.6	29.0	27.5	100.0
中等症	実数	20	22	19	13	74
	%	27.0	29.7	25.7	17.6	100.0
軽症	実数	4	9	3	2	18
	%	22.2	50.0	16.6	11.2	100.0
合計	実数	37	48	42	34	161
	%	23.0	29.8	26.1	21.1	100.0
対照	実数	17	19	9	5	50
	%	34.0	38.0	18.0	10.0	100.0

第 13 表 赤血球沈降速度

		5mm以下	5-10mm	不変	10-15mm	15mm以上	不明	合計
重症	実数	4	13	38	3	9	2	69
	%	5.8	18.8	55.1	4.4	13.0	2.9	100.0
中等症	実数	9	11	39	9	2	4	74
	%	12.2	14.8	52.7	12.2	2.7	5.4	100.0
軽症	実数	3	1	6	6	0	2	18
	%	16.6	5.6	33.3	33.3	0	11.2	100.0
合計	実数	16	25	83	18	11	8	161
	%	9.9	15.5	51.6	11.2	6.8	5.0	100.0
対照	実数	1	7	33	1	8	0	50
	%	2.0	14.0	66.0	2.0	16.0	0	100.0

第 14 表 略痰中結核菌

		陰性	陽性	減少	不変	増加	不明	合計	
重症	実数	0	9	6	38	1	9	4	69
	%	0	13.0	8.7	55.1	1.5	13.0	5.8	2.9
中等症	実数	0	9	9	33	2	19	2	74
	%	0	12.2	12.2	44.6	2.7	25.6	2.7	0
軽症	実数	0	0	3	3	11	0	1	18
	%	0	0	16.6	16.6	61.2	0	5.6	100.0
合計	実数	0	18	15	74	6	39	6	161
	%	0	11.2	9.3	44.0	3.7	24.2	3.7	1.9
対照	実数	0	2	3	24	3	10	7	50
	%	0	4.0	6.0	48.0	6.0	20.0	14.0	2.0

る(α=0.047)。

以上を総合した PAS の肺結核に対する治療効果は第 15 表の如くで著明に好転 1(0.6%)、好転 10(6.2%)、やや好転 62(38.5%)、不変 82(50.9%)、悪化 6(3.8%) である。これを好転した者と好転しない者(すなわち不

第 15 表 肺結核の転帰

		著明に 好転	好転	やや好転	不変	悪化	合計
重症	実数	0	3	28	34	4	69
	%	0	4.3	40.6	49.3	5.8	100.0
中等症	実数	1	5	29	37	2	74
	%	1.3	6.8	39.2	50.0	2.7	100.0
軽症	実数	0	2	5	11	0	18
	%	0	11.1	27.8	61.1	0	100.0
合計	実数	1	10	62	82	6	161
	%	0.6	6.2	38.5	50.9	3.8	100.0
対照	実数	0	0	6	31	13	50
	%	0	0	12.0	62.0	26.0	100.0

第 16 表 投与量と転帰

投与量	-100g	-200g	-300g	-500g	-1000g	-1500g	合計
胸膜炎	0	0	0	0	1	0	1
好転	0	0	3	4	3	0	10
やや好転	6	13	13	16	12	2	62
不変	10	24	12	23	13	0	82
悪化	0	1	2	3	0	0	6
合計	16	38	30	46	29	2	161

第 17 表 腸結核に対する効果

	著明に 好転	好転	やや好転	不変	悪化	合計
重症	0	2	9	2	0	13
中等症	0	2	9	8	0	19
軽症	0	1	3	10	1	15
合計	0	5	21	20	1	47
計%		10.6	44.7	42.5	2.2	100.0

第 18 表 膿胸に対する効果

	著明に 好転	好転	やや好転	不変	悪化	合計
重症	0	4	4	5	0	13
中等症	1	8	2	2	1	14
軽症	1	0	1	1	0	3
合計	2	12	7	8	1	30

変+悪化) とに 2 大別して対照と比較すると非常に有意の差がある ($X^2=18.05, \alpha=0.003$)。

なお投与量と転帰の間にはあまり相関はない。($r=+0.169$)

次に腸結核 47 例中多少共好転した者 26 例 (55.3%)、結核性膿胸 30 例中同じく多少とも好転した者 21 例 (70.0%) でかなりよい効果あげている。(第 17, 18 表) 次に喉頭結核 3 例中、不変 2 例、やや悪化 1 例、咽頭結核 4 例中好転 3 例、不変 1 例、脊椎カリエスその他の骨関節結核 5 例は何れも不変、その他泌尿器結核 2 例、肋膜炎 1 例はいずれも好転した。

4 総括及び考察

国立療養所 26 カ所から国産 PAS-Na 塩を投与した患者の経過を一定の調査票に記入して当所に送付されたものについて統計的観察を試み次の結果を得た。すなわち投与の対象は肺結核 161 例 (但し PAS 単独投与の者のみ) でその内重症、中等症各々約 45%、軽症約 10% であつた。PAS 投与量は大部分 1000g 以下であつた。但し膿胸に対する胸腔内注入では 100g 以下が殆んどであつた。次に臨床症状に対する影響をみると(1) 熱は 39.8% において下熱した。(2) 咳嗽は 31.7% において減少乃至消失した。(3) 咯痰は 36.0% において減少乃至消失した。(4) 食慾は 27.3% において増加した。(5) 体重は 23.0% において増加した。(6) 赤血球沈降速度は 25.4% において遅延した。(7) 咯痰中結核菌は 20.5% において減少した。

以上を総合した肺結核に対する効果は著明に好転 1 例 (0.6%) 好転 10 例 (6.2%) やや好転 62 例 (38.5%) 不変 82 例 (50.9%) 悪化 6 例 (3.8%) である。なお、X 線所見はフィルムの送付を受けられなかつたし、その上僅か 63 例において略図或は単に好転、不変等の記載を得ただけであるが、その中 50 例が不変で好転は 9 例悪化は 4 例であつた。なお病症の程度による効果の差は著明でないが、これは軽症者では元々無症状の者が多いので転帰が不変と判定される者が比較的多い為と思われる。

次に腸結核 47 例に対しては著明に好転 0、好転 5 例 (10.6%)、やや好転 21 例 (44.7%)、不変 20 例 (42.5%)、悪化 1 例 (2.2%) であつた。

結核性膿胸 30 例に対しては、著明に好転 2 例、好転 12 例、やや好転 7 例、不変 8 例、悪化 1 例で非常によい効果を得た。なお、喉頭結核 3 例中、不変 2 例、やや悪化 1 例、咽頭結核 4 例中、好転 3 例、不変 1 例、脊椎カリエスその他の骨関節結核 5 例はいずれも不変であつた。上述の成績を通覧し、これを緒言の項であげた先人等の成績と比較考察してみると結核性膿胸、腸結核次に肺結核に対する効果がかなり著明に認められる点で一致している。但し X 線所見の不明な者が多いので滲出型、増殖型等の病型による効果の差の有無は知り得なかつた。又喉頭結核に対する効果が案外よくないようであるが、わずか 3 例なので結論的なことはいえない。なお副作用としては食慾不振・悪心・嘔吐・心窩部疼痛等の消化器障害が大部分であり、しかも投与した患者の約 5% にみられたにすぎず、重篤な副作用は 1 例もなく、副作用の為 100g 以下で服用を中止した者は僅か 1 例だけであつた。

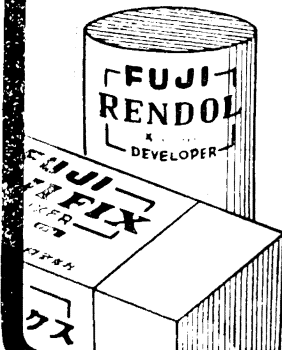
参考文献

- 1) Bernheim, F.: J. Biol. Chem., 143: 383, 1942.
- 2) Lehmann, J.: Svenska Läkartidn, 413:

- 2029, 1946.
- 3) Lehmann, J.: Lancet, January 5, 250: 14, 1946.
 - 4) Youmans, G.P.: Quart. Bull. Northwestern Univ. Med. School, 20: 420, 1946.
 - 5) Vallentin, G.: Svenska Läkartidn., 43: 2047, 1946.
 - 6) Dempsy, T.G. & Logg, M.G.: Lancet, : 871, 1947.
 - 7) Carstensen, B. & Sjolín, S.: Svenska Läkartidn., 45; 729, 1948.(以上医学のあゆみ 9巻 216~228 昭 25 年より引用)
 - 8) Bogen, E: Amer. Rev. Tuberc., 61: 226, 1950.
 - 9) Kallqvist, I.: Amer. Rev. Tubero., 61: 621, 1950.
 - 10) The Therapeutic Trials Committee of the Swedish National Association against Tuberculosis: Amer. Rev. Tuberc., 61: 597, 1950.
 - 11) 北本治・福原徳光 : 臨牀, 3 : 223, 昭 25 年.
 - 12) 島本多喜雄 : 日本臨牀, 8 : 184, 昭 25 年.
 - 13) 伊藤政一等 : 日本医事新報, 1378 号, 昭25年.
 - 14) 沢田藤一郎・池見西次郎・塩井芳尙 : 福岡医誌 41; 昭 25 年.

富士X-レイフィルム

“富士X-レイフィルム”は増感紙感度に重点を置いて製造されていますから胸部撮影に最高の性能を発揮します。

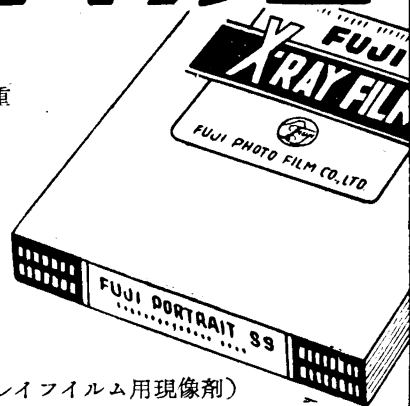


“レンドール”(富士X-レイフィルム用現像剤)

使用液 : 2,000 c.c

“フジフィットクス”(富士酸性硬膜定着剤)

使用液 : 4,000 c.c



富士フィルム