

# 肺結核症における肝臓機能に関する研究

## その 3 結核化学療法剤の肝臓機能に及ぼす影響

### (ロ) チオセミカルバゾン及びイソニコチン酸ヒドラジッド

財団法人結核予防会保生園(園長 柴田正名)

広 田 宰

(昭和 27 年 11 月 1 日受付)

#### 第 1 章 緒 言

私は「その 2」篇で SM 及び PAS の肝臓機能に及ぼす影響について報告し、PAS は肺結核症における肝臓機能に障害を与えることがあるとのべたが、チオセミカルバゾン (TB<sub>1</sub>) 及びイソニコチン酸ヒドラジッド (INAH) は如何であろうか。TB<sub>1</sub> については諸家によつて数多報告されているが、それらの意見は未だ一定していない。すなわち、Fritz Heckner<sup>1)</sup>、Samuel H. Belgorod<sup>2)</sup>、向井氏<sup>3)</sup>、上野氏<sup>4)</sup>、沢田氏<sup>5)</sup>らは TB<sub>1</sub> 投与によつて肝臓機能障害が見られるが可逆的であると述べ、その他 Abraham Falk<sup>6)</sup>、江波戸氏<sup>7)</sup>、稲田氏<sup>8)</sup>、中院氏<sup>9)</sup>らも肝臓機能に若干障害が起ると述べている。これに反して、三友氏<sup>10)</sup>、湯浅氏<sup>11)</sup>、山本氏<sup>12)</sup>、中村氏<sup>13)</sup>らは肝臓機能障害はないと述べ、北本氏<sup>14)</sup>は、SM、PAS と同様むしろ正常化の傾向があるという。INAH については、American Trudeau Society<sup>15)</sup> の報告によると肝臓機能障害はないようであるが、吉村氏<sup>16)</sup>は極く軽度の一過性可逆的肝臓障害があると報告し、未だ一定の結論には至っていない。私はこれらの薬剤を肺結核患者に投与する時、肝臓機能に如何なる影響を及ぼすかを諸種の肝臓機能検査を用いて検討し、併せて PAS の場合と比較して見た。

#### 第 2 章 チオセミカルバゾン (TB<sub>1</sub>)

(昭和 25 年 11 月第 30 回慶応医学会総会においてその一部を発表した)

##### 第 1 節 実験対象並びに実験方法

昭和 25 年 6 月から昭和 26 年 10 月にわたり保生園入園中の肺結核患者 47 名について TB<sub>1</sub> を単独に連続投与し、大部分の例については 16 乃至 32 週まで、残りの例については 40 週までの間、TB<sub>1</sub> の肝臓機能に及ぼす影響を観察した。投与方法は 1 日投与量 20mg より初めて、第 2 週 40mg、第 3~4 週 40~80mg、第 5~8 週 60~100mg、以後 80~100mg を連用したものが多く、概ね毎週 20mg 宛漸増した。最高量は 140mg (2 例) である。観察期間中の投与総量は 28g までが大部分で、最高は 40.64g、平均 14.7g である。対象は軽症 29

名、中等症 16 名、重症 2 名で、性別は男子 29 名、女子 18 名、年令的には 21~40 才が大部分である。

実験方法は血清高田氏反応、全尿中ウロビリニン体定量 (以下「ウ」定量と略記す)、ブロームサルファレイン試験 (以下 BSP 試験と略記す)、馬尿酸試験を用い、投与前及び投与開始後は前二者により毎週、後二者により隔週毎に検査を行つた。「ウ」定量は投与前は 4 日間毎日定量し、投与開始後は検査時に 2 日間定量し、それぞれを平均して 1 日の「ウ」量とした。なお血清ビリルビン検査を一部の例について「ウ」定量と併せ行つた。

##### 第 2 節 実験成績

まず血清高田氏反応によつて見ると、24 例中 1 例を除き投与前は陰性で、その大部分が投与開始後の全経過中陰性に経過したが、弱陽性を示したものが 3 例 (13%) ある。これらは第 1 表の如く、概ね 25 週以後において

第 1 表 TB<sub>1</sub> 投与による高田氏反応成績

観 察 期 間	投与前 投与後	投与後			合 計
		不 変	一時準 陽性化	一時陽 性 化	
1 週→8 週	陰 性	22	0	1	23
9 週→16 週	〃	19	3	0	22
17 週→24 週	〃	16	1	0	17
25 週→32 週	〃	10	5	2	17
33 週→40 週	〃	4	7	1	12

一時弱陽性を示し、時々準陽性を示した。その他、7 例が時々準陽性を示した。投与前弱陽性の 1 例は投与開始後陽性のまま経過し、5、11、16 週目に中等度陽性を、20 週以後は殆んど毎週中等度陽性、時に強陽性乃至最強陽性を示した。この例は中等症の病状を有する混合型肺結核症の 24 才男子で、投与開始後約 8 週で無熱となり臨床症状が軽快したが、28 週以後より時々嘔気・頭重の副作用が起り、遂に 40 週に服用を中止した。しかし投与後一時陽性を示す時期については第 1 表の如く、25 週以後に多い傾向である。次に BSP 試験を 16 例 (投与前陰性) に行い、経過を追つて見ると、投与開始後の全経過中陰性で不変のものが 6 例、これに反して一時

陽性を示したものが 10 例(62%)である。これらは第 2 表の如く、多くは 16 週までの経過において一時陽性を示している。また、25 週以後 40 週まで観察した 2 例は

第 2 表 TB<sub>1</sub> 投与によるブローム

サルファレイン試験成績

観察期間	投与後		一 時 陽 性 化 (陽性率)	合 計
	投与前	不 変		
1 週 → 8 週	陰 性	11	5 (31%)	16
9 週 → 16 週	〃	7	6 (46%)	13
17 週 → 24 週	〃	2	1 (33%)	3
25 週 → 32 週	〃	2	0	2
33 週 → 40 週	〃	2	0	2

陰性に経過した。而して陽性を示す時期的傾向については、24 週までの観察においては、その陽性率が各時期において、31, 46, 33%となつており、従つてどの時期に多いという傾向は見られない。25 週以後は陽性化例はないが、例数が少ないのでこれを以て投与前半期に多い傾向であるとはいえないが、投与開始後早期から一時陽性を示すものがあると考えられる。その陽性度は P A S の場合と同様に多くは血中停滞濃度 6~10%であるが、投与後陽性となつた各例の最高陽性度は第 3 表の如くで、

第 3 表 TB<sub>1</sub> 投与によりブロームサル  
ファレイン試験の陽性となつ  
た各例における最高陽性度

投与後 投与前	投与前						合計
	6%	8%	9%	10%	15%	18%	
陰 性 (5%以下)	4	1	1	1	1	2	10

「その 1」篇第 6 章にのべた肺結核患者における B S P 試験の陽性度より強いもの(血中停滞濃度 15~18%を示す)が 10 例中 3 例 (30%)に見られる。「ウ」定量は 38 例に行い、経過を追つて見ると、大多数(36 例)に投与開始後いずれかの期間増量を見た。而して第 4 表の如く、増量例はどの観察期間においても多く見られる。投与開始後陽性(増量)を示す時期的傾向については、その陽性率が各時期において、34, 33, 46, 42, 36%となつており、従つてどの時期に多いという傾向は見られない。また、これに一時増量の例を加えると、各時期においてその陽性率は 68~93%である。投与前正常値のものが投与中不変で経過した例は甚だ少なく、また投与前増量していたものが投与中減少した例は殆んどなかつた。投与開始後「ウ」量が増加した各例の最高量は第 5 表の如くで、「その 1」篇第 5 章にのべた肺結核患者における「ウ」量より多量のもの(16~29.9 mgを示す)が 36 例中 3 例 (8%)に見られる。「ウ」量と血清ビリルビンとの関係を見るため、10 例について血清ビリルビン検査と「ウ」定量を同日に併せ行い、観察して見ると第 6 表の如

第 4 表 TB<sub>1</sub> 投与によるウロビリリン  
体定量検査成績

観察期間	投与後		動 揺	一 時 増 加 (陽性率)	増 加	合 計
	投与前	減 少				
1 週	正 常 値	0	5	0	12	11
	3~4mg程 度のもの	0	0	5	1	2
	5 mg 以 上のもの	1	0	1	0	0
8 週	合 計	1	5	6	13 (34%)	13 (34%)
9 週	正 常 値	0	5	0	11	9
	3~4mg程 度のもの	1	0	3	1	2
	5 mg 以 上のもの	0	0	1	0	0
16 週	合 計	1	5	4	12 (36%)	11 (33%)
17 週	正 常 値	0	3	0	8	10
	3~4mg程 度のもの	0	0	0	1	1
	5 mg 以 上のもの	0	0	1	0	0
24 週	合 計	0	3	1	9 (38%)	11 (46%)
25 週	正 常 値	0	4	0	7	10
	3~4mg程 度のもの	0	0	2	0	0
	5 mg 以 上のもの	0	0	1	0	0
32 週	合 計	0	4	3	7 (29%)	10 (42%)
33 週	正 常 値	0	1	0	8	3
	3~4mg程 度のもの	0	0	0	0	1
	5 mg 以 上のもの	0	0	0	0	1
40 週	合 計	0	1	0	8 (57%)	5 (36%)

第 5 表 TB<sub>1</sub> 投与により「ウ」量の増加  
した各例における最高「ウ」量

投与後 「ウ」量	投与前 「ウ」量								合計
	2.5~ 5.9 mg	6~ 9.9 mg	10~ 13.9 mg	14~ 15.9 mg	16~ 17.9 mg	18~ 21.9 mg	29~ 29.9 mg		
正 常 値	9	12	4	1		1		27	
3~4mg程 度のもの	1	3	1	1	1		1	8	
5 mg 以 上のもの			1					1	
合 計	10	15	6	2	1	1	1	36	

く、原例及び藤村例に平行関係が見られる外は、「ウ」量が増量しているにも拘らず、血清ビリルビン値は殆んどふえず、Hijmans van den Bergh 氏反応は全例が直接反応陰性で、間接反応は原・湯浅・藤村例に痕跡程度



8表の如く、第4例(加○氏)を除く7例に概ね6週以後に一時的またはしばしば肝臓機能障害を見たが、障害の継続する例はなかつた。

次に、臨床症状との関係を見ると、黄疸などの肝臓疾患を起したものはなかつたが、その他の副作用を起した3例について見ると、1例は胸部「レ」線分類Ⅶ型の24才男子で、40週間総量21.4gを服用したところ、嘔気・頭重の副作用が起り、服用を中止した。その際の肝臓機能検査は高田氏反応中等度陽性、「ウ」量12.4mgで、肝臓機能が障害されていることを示した。他の1例はⅦ型の27才男子で、35週間総量18.2gを服用したところ、めまい・嘔気・発疹の副作用が起り、服用を中止した。肝臓機能検査は高田氏反応陰性、「ウ」量3.7mgであつた。残る1例はⅦ型の26才女子で、10日間総量0.47gを服用したところ、全身発疹・高熱・嘔吐の副作用が起り、服用を中止した。肝臓機能検査はBSP試験7%、馬尿酸試験正常、「ウ」量4.8mgであつた。

第3章 イソニコチン酸ヒドラジド(INAH)

第1節 実験対象並びに実験方法

昭和27年5月から昭和27年10月にわたり入園中の肺結核患者35名についてINAHを単独に連続投与し、全例については8週まで、約半数の例については16週までの間、INAHの肝臓機能に及ぼす影響を観察した。投与方法は1日投与量プロキロ1mgより初めて、第2週2mg、第3週以後3mg、第6週以後は3~4mgを連用したものが多く、9週以後6~7mgを服用した例が若干ある。それらの例においては1日量300~360mgに及んでいる。観察期間中の投与総量は16gまでが大部分で、最高は26.43g、平均12.34gである。対象は軽症13名、中等症16名、重症6名で、性別は男子24名、女子11名、年齢的には15~40才が大部分である。

実験方法は血清高田氏反応・BSP試験・「ウ」定量・血清ビリルビン検査の検査法を用い、投与前及び投与開始後8週までは毎週、以後16週までは隔週毎に検査を行った。「ウ」定量についてはTB<sub>1</sub>の場合と同様である。

第2節 実験成績

まず血清高田氏反応によつて見ると、35例中1例を除き投与前は陰性で、それらは第9表の如く、投与開始

第9表 INAH 投与による高田氏反応成績

観察期間	投与前	投与後	不変	一時準陽性化	合計
1週→4週	陰性		33	1	34
5週→8週	〃		32	1	33
9週→16週	〃		15	1	16

後の全経過中陰性のまま経過し、僅かに1例が時々準陽性を示したのみである。投与前準陽性の1例は投与後2週目に準陽性となり、以後7、8週目に準陽性を示した

外は陰性に経過した。次にBSP試験を35例に行い、経過を追つて見ると、投与前陰性の32例では、投与開始後の全経過中陰性で不変のものが16例、これに反して陽性を示したものが16例(50%)である。これらは第10表の如く、一時陽性を示すものが多く、持続して

第10表 INAH 投与によるプロームサルファレイン試験成績

観察期間	投与前	投与後	不変	一時陽性化(陽性率)	陽性化(陽性率)	合計
1週→4週	陰性		21	10(31%)	1(3%)	32
5週→8週	〃		18	9(31%)	2(7%)	29
9週→16週	〃		7	4(33%)	1(8%)	12

陽性を示した2例の中、1例は1~16週の間血中停滯濃度6~10%に、1例は4~10週の間6~9%に陽性を示した。而して投与開始後陽性を示す時期については、各時期における陽性率に差がなく、一定の傾向が見られなかつた。投与前陽性を示した3例の中、血中停滯濃度10%であつた1例は投与開始後7週にわたり6~9%に経過したが、8~10週は陰性となつた。また投与前6%であつた2例では1例が投与開始後ほぼ陰性に経過し(6週に6%を示した)、他の1例は投与後2~3週に陰性を示した外は8週にわたり7~10%で経過した。投与開始後陽性となつた各例の最高陽性度は第11表の如く

第11表 INAH 投与によりプロームサルファレイン試験の陽性となつた各例における最高陽性度

投与前	6%	7%	8%	9%	10%	12%	合計
陰性(5%以下)	5	1	3	5	1	1	16
陽性	1	0	0	1	1	0	3
合計	6	1	3	6	2	1	19

であつて、肺結核患者におけるBSP試験の陽性度も強いものは12%を示した1例のみである。しかもそれは一過性に示したに過ぎない。「ウ」定量は35例に行い、経過を追つて見ると、投与開始後の全経過中正常値で不変のものが13例(37%)、いずれかの期間増量を見た例が18例(51.5%)、投与前3~4mgに増量していたものが投与開始後減少して殆んど正常値で経過した例が4例(11.5%)である。而して第12表の如く、各観察期間においては不変例が一番多く、一時増量例は初め多いが投与経過とともに減少し、また連続して増量した例は2例のみである。しかも一時増量の例は全経過を通じて1、2回の増量に止まるものが多い。これに反して、減少例は経過の進むに従い、その百分率が増えて来る。投与開始後陽性(増量)を示す時期的傾向については、1~4週

第 12 表 INAH 投与によるウロビリ  
体定量検査成績

観察期間	投与前	投与後	減少(率)	不変(率)	動揺	一時増加(率)	増加(率)	合計
1週	正常値		0	15	0	6	0	21
	3~4mg程度のもの		4	0	2	4	2	12
	5mg以上のもの		1	0	0	1	0	2
4週	合計		5 (14%)	15 (43%)	2	11 (31%)	2 (6%)	35
5週	正常値		0	17	0	4	0	21
	3~4mg程度のもの		6	1	3	1	0	11
	5mg以上のもの		1	0	1	0	0	2
8週	合計		7 (20%)	18 (53%)	4	5 (15%)	0	34
9週	正常値		0	5	0	3	0	8
	3~4mg程度のもの		3	1	1	0	0	5
	5mg以上のもの		1	0	0	0	0	1
16週	合計		4 (28%)	6 (43%)	1	3 (21%)	0	14

がそれ以後の時期に比べて多い傾向がある。投与開始後「ウ」量が増加した各例の最高量は第 13 表の如く、全例が 14mg までである。血清ビリルビン検査は 35 例に行

第 13 表 INAH 投与により「ウ」量の増加した各例における最高「ウ」量

投与前「ウ」量	投与後「ウ」量	2.5~4.9mg	5~7.9mg	8~10.9mg	11~13.9mg	合計
正常		5	2			7
3~4mg程度のもの		3	2	4		9
5mg以上のもの				1	1	2
合計		8	4	5	1	18

い、経過を追つて見ると、投与前モイレングラハト指数が正常値を示した 29 例では、投与開始後の全経過中正常値のまま経過したものが 12 例、一時 6~9 を示したものが 17 例である。これらは一過性に 1, 2 回出たものが多く、しかもその値は多くは 6~7 である。また投与前 6~8 を示した 6 例では、投与開始後 7~10 を示して経過したもの 1 例、しばしば正常値を示したものの 4 例、正常値で経過したもの 1 例である。Hijmans van den Bergh 氏反応(直接及び間接反応)は全経過中全例が陰性であった。「ウ」量との関係については、投与開始後「ウ」量が増加した 18 例の増量時における成績を見ると第 14 表の如く、殆んどの例においてその間に平行関係が見られない。これらの例の他の時期及びその他の例においては、「ウ」量に関係なく時々モイレングラハト指数が 6~9 を示した。さらに高田氏反応・BSP 試験・「ウ」定量の肝臓機能検査によつてその 2 種以上に陽性を

第 14 表 INAH 投与例における血清ビリルビン値と全尿中ウロビリ  
ン体量との関係

症例	経過週数	モイレングラハト指数	「ウ」量 (mg)	症例	経過週数	モイレングラハト指数	「ウ」量 (mg)	
♀	投与前	4	0.4	♀	投与前	4.5	1.2	
	第 6 週	4.5	3.6		第 2 週	3.5	3.7	
					第 4 週	7.5	7.5	
♂	投与前	4.5	1.9	♀	第 6 週	4.5	6.8	
	第 1 週	5	4.5		♂	投与前	4.5	5.5
♂	投与前	4	3.3	第 1 週		6	13.6	
	第 2 週	4	8.2	第 4 週		6	6.8	
	第 3 週	4.5	4.4	♂	投与前	5.5	1.9	
♂	投与前	3.5	1.3		第 1 週	4	2.7	
	第 12 週	4	3	♂	第 5 週	7	5.8	
♀	投与前	4.5	5.1		♂	投与前	4.5	3.6
	第 2 週	4.5	6.8	第 1 週		6	6	
	第 6 週	4	7.1	第 2 週		5	5	
	第 7 週	5	10.4	第 3 週		3.5	8.1	
♀	投与前	3	0.5	♂	第 4 週	5	4.1	
	第 4 週	4.5	2.7		第 5 週	6	5	
	♂	投与前	4.5		4.0	第 8 週	6	4.5
		第 3 週	4		7.5	第 14 週	4.5	4.4
第 4 週		5	9.1	♂	投与前	8.5	2.8	
第 5 週	4	6.1	第 1 週		10	13.6		
第 7 週	3	9.5	第 2 週		9.5	6.1		
♂	投与前	4.5	2.8	♀	第 3 週	9.5	6.8	
	第 7 週	4.5	4.5		第 4 週	10	3.1	
♂	投与前	6	1.2	♂	第 5 週	7	3.4	
	第 1 週	6	2.7		投与前	3	2.6	
	第 14 週	6.5	4.5		第 2 週	4	5.4	
♂	投与前	4.5	3.9	♂	第 3 週	3	5.4	
	第 1 週	5	5.4		♂	投与前	4	4.0
♂	投与前	6.5	1.7	第 1 週		3	10.2	
	第 2 週	6	3.2	第 2 週	4	4.8		
	第 6 週	4	3.4					

示したものを機能障害例として、35 例について経過を追つて見ると、正常のまま経過したものの 26 例、障害を示したものの 9 例である。これらは第 15 表の如く、多くは一時的障害であつたが、第 6 例(■氏)は殆んど連続して障害を示し、第 9 例(■氏)は第 5~12 週の間しばしば障害を示した。投与開始後障害を示す時期については一定の傾向が見られない。また投与前障害を示す第 7 例(■氏)は投与後 2 週から正常に経過し、6 週目に一時障害を示したのみである。また、1 日投与量プロキロ 6~7mg という大量を投与した 5 例の肝臓機能に

第 15 表 INAH 投与例における諸検査併用から見た肝臓機能の経過

姓名 (性・年齢)	診断名	病 症 別	機 能 検 査	投 与 前	投 与 後															
					1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	10週	12週	14週	16週				
1 (♂, 51)	IV型	軽	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	3mg	正常	正常			
2 (♂, 38)	VII	中	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	5mg	5mg	7mg	正常	正常	正常	7mg	10mg	3mg	正常	3mg	正常	正常	正常			
3 (♂, 19)	VII	重	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	4mg	3mg	3mg	7mg	9mg	6mg	3mg	9mg	4mg	3mg	3mg						
4 (♂, 20)	VII+膿胸	中	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	4mg	5mg	正常	正常	3mg	正常	正常	4mg	3mg	正常	正常						
5 (♀, 18)	IV	軽	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	正常	正常	4mg	正常	7mg	正常	7mg	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常			
6 (♂, 25)	IV+ⅪC	軽	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	3mg	6mg	5mg	8mg	4mg	5mg	正常	4mg	4mg	3mg	正常	4mg					
7 (♂, 33)	IV+ⅪB	中	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	3mg +	正常 +	正常 ±	正常 -	正常 -	正常 -	4mg -	正常 ±	3mg ±	正常 -							
8 (♂, 32)	ⅪB +腸結核	中	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	3mg	正常	5mg	5mg	正常	正常	正常	正常	正常	正常							
9 (♂, 33)	IV+ⅧA	中	ウロビリ ン体量 高田氏反 応 ブロームサル ファ レイン試験	4mg	10mg	5mg	正常	正常	3mg	正常	4mg	3mg	正常	3mg						

ついでには障害はなかつた。

次に、臨床症状との関係を見ると、黄疸などの肝臓疾患を起したものはなかつたが、その他の副作用を起した3例について見ると、2例は10週間総量14.6gを服用したところ、頭痛・全身倦怠または嘔吐・食欲不振の副作用が起り、服用を中止した。その際の肝臓機能検査はいずれも4種の検査が正常であつた。他の1例は8週間総量6.53gを服用したところ、全身発疹が起り、服用を中止した。肝臓機能検査は高田氏反応陰性、BSP試験陰性、「ウ」量3mg、モイレングラハト指数7であつた。すなわち、以上の種々の副作用は肝臓機能に関係なく発現したものであり、神経系統の障害に属するものが多いように思われる。

#### 第4章 総括並びに考察

TB<sub>1</sub> 及び INAH の肝臓機能に及ぼす影響を経過を追

つて観察し、またPAS投与による場合と比較して見ると、血清高田氏反応はTB<sub>1</sub>ではPASと同様に多くは陰性不変に経過するが、一時弱陽性を示したものが13%ある。一方、PASでは一時弱～強陽性を示したものが15%あるが、これらに一時準陽性を示したものを加えると、陽性化の傾向はTB<sub>1</sub>による方が(23例中10例43%)PASよりも(33例中7例21%)多いと考えられる。INAHでは僅か1例が時々準陽性を示した外は全く陰性不変であつた。また投与前弱陽性を示した少数の例ではTB<sub>1</sub>によつて陽性度が強くなり、INAHによつて陰性化した。次にBSP試験によつて見ると、TB<sub>1</sub>では62%、INAHでは50%、(PASでは53%)が投与開始後多くは一時陽性を示した。すなわち、これによつても陽性化の傾向はTB<sub>1</sub>の場合が一番多いようである。それらは多くの場合、血中停滞濃度6~10%

であるが、肺結核患者に見られるBSP試験の陽性度より強い場合がTB<sub>1</sub>では10例中3例(30%)で、最高は18%(血中停滞濃度)、PASでは11例中5例(45%)で、最高は20%(血中停滞濃度)、INAHでは19例中1例(5%)で、12%(血中停滞濃度)である。また、投与前陽性を示した3例ではINAHによつて不変或いは正常化した。「ウ」定量試験ではTB<sub>1</sub>によつてPASと同様に殆んど全例がいずれかの期間「ウ」量増加し、正常値のまま経過または減少した例は甚だ少ない。これに反して、INAHでは51.5%が一時増量し、37%が正常値のまま経過し、11.5%が減少して殆んど正常値で経過した。また経過の進むに従い減少例が増える傾向であった。これによつて見ると、陽性(増量)化の傾向はTB<sub>1</sub>の場合とPASの場合とは差がないが、両者に比べてINAHでは少ない。投与開始後増量を示した各例の最高量を見ると、肺結核患者に見られる「ウ」量より多量である場合がTB<sub>1</sub>では36例中3例(8%)で、最高は29mgに達し、PASでは33例中8例(24%)で、最高は32mgに達する。これに反して、INAHでは1例もない。従つて、以上の3試験から見て、PASによる場合が最も陽性度が強く、次いでTB<sub>1</sub>で、INAHが最も弱いと思われる。次に、TB<sub>1</sub>についてW. Pribilla & E. D. Koester<sup>17)</sup>は1日量400mgで治療した例の半数に貧血が起り、血清の間接ビリルビンが増加し、尿中にウロビリノ、ウロビリノーゲンが増加すると報告している。そこで、私は上述した「ウ」量の増加と血清ビリルビンとの関係を検討して見たところ、TB<sub>1</sub>では10例中2例に「ウ」量と血清ビリルビン値の間に平行関係が見られたが、モイレングラハト指数は10以下であつて、その他の8例では「ウ」量が増加しているにも拘らず、血清ビリルビン値は殆んど増加せず、Hijmans van den Bergh氏反応は直接反応全例陰性、間接反応は3例に痕跡程度の反応を見たに過ぎなかつた。また、INAHについても「ウ」量と血清ビリルビン値の間に平行関係が見られない。而して、モイレングラハト指数は「ウ」量とは無関係に時々6~9を示し、直接及び間接反応は全例陰性である。すなわち、TB<sub>1</sub>、INAHによつて「ウ」量が増加することは溶血によるものとは考えられない。また、INAH投与例について経過を追つて血清ビリルビン検査を行つたところ、58%が一過性にモイレングラハト指数6~9を示した。その他、馬尿酸試験をTB<sub>1</sub>投与例に行つたところ、63%が投与開始後多くは一過性に陽性を示した。投与前陽性を示した5例は投与開始後3例が不変、2例が時々正常値を示した。

さらに、以上の諸検査を併用して経過を観察すると、TB<sub>1</sub>では8例中7例に、INAHでは34例中8例(PASでは12例中8例)に一時的またはしばしば肝臓機能障害を見た。また、投与前障害を示した1例はINAH投

与後一時障害値を見たのみである。これによつて見ても、障害を起す率はTB<sub>1</sub>で最も多く、次いでPASで、INAHでは最も少ないと考えられる。

また、TB<sub>1</sub>、INAH投与開始後陽性を示す時期については、TB<sub>1</sub>ではBSP試験・馬尿酸試験・「ウ」定量により早期からも陽性が見られており、諸検査併用成績によつては概ね6週以後から障害が見られていることから考えて、投与開始後比較的早期からも障害を示すものがあると考えられる。而して、TB<sub>1</sub>の投与量を漸増して行く投与方法においては、1日量140mg程度までは投与量を増すことによつて特に肝臓機能障害を多く起すことはない。INAHではBSP試験または諸検査併用成績から見て、どの時期に多いという傾向はないが、「ウ」定量によつては4週までに多く、経過の進むに従つて反対に減少例が多くなる傾向がある。また1日量を9週以後かなり多量(プロキロ6~7mg)に用いた例においても障害が見られない。以上の成績から投与開始後1ヵ月までは注意を要すると思われる。

臨床所見上ではTB<sub>1</sub>によつて嘔気・頭痛・高熱・全身発疹などの副作用が起り肝臓機能障害をも示した例が2例ある。INAHでは若干の例に副作用を示したが、肝臓機能障害は見られなかつた。

以上の成績から考按して見ると、TB<sub>1</sub>及びINAHはPASと同様に肺結核患者に肝臓機能障害を与えることがあるが一時的可逆的である。而して、障害を起す率はTB<sub>1</sub>、PAS、INAHの順序である。また障害の程度(強弱)はPAS、TB<sub>1</sub>、INAHの順序である。

## 第5章 結 論

私は保生園に入園中の肺結核患者82名について、TB<sub>1</sub>(47名)及びINAH(35名)をそれぞれ単独に用い、それら化学療法剤の肝臓機能に及ぼす影響を経過を追つて観察し、併せてPAS投与の場合と比較検討して次の結論を得た。

1) TB<sub>1</sub>は1日投与量20mgより初めて、概ね毎週20mg宛漸増し、80~100mgを連続投与したものが多く最高140mgである。その投与総量は最高40.64g、平均総量は14.7gである。INAHは1日投与量プロキロ1mgより初めて、概ね毎週プロキロ1mg宛漸増し、3~4mgを連続投与したものが多く、最高7mgである。その投与総量は最高26.43g、平均総量は12.34gである。

2) 血清高田氏反応はTB<sub>1</sub>投与により多くは陰性不変であるが、一過性に陽性を見ることがある。INAH投与によつては陰性不変である。

3) ブロームサルフェレイン試験はTB<sub>1</sub>投与により過半数に、INAH投与により半数に一過性の陽性を示す。

4) 全尿中ウロビリノ体量はTB<sub>1</sub>投与により増加し

INAH 投与により半数が一過性に増加するが、これらは溶血作用によつて起るものではない。また INAH 投与による増加は概ね 4 週までに多く、経過の進むに従つてウロビリソ体量は減少する傾向にある。

5) 血清ビリルビンは TB<sub>1</sub> 及び INAH 投与によりモイレングラハト指数 6~10 を示すことがあるが、直接及び間接反応は常に陰性である。

6) 馬尿酸試験は TB<sub>1</sub> 投与により過半数に一過性の陽性を示す。

7) TB<sub>1</sub> 及び INAH は PAS と同様に肺結核症における肝臓機能に障害を与えることがあるが、それは一時的可逆的である。而して、障害を起す率は TB<sub>1</sub>, PAS, INAH の順序で、INAH は最も低く、障害の程度(強弱)は PAS, TB<sub>1</sub>, INAH の順序で、INAH は極く軽度である。

8) TB<sub>1</sub> 及び INAH 投与により肝臓機能障害を起す時期には一定の傾向は見られない。なお TB<sub>1</sub> については 1 日量 140 mg 位まで、INAH については 1 日量プロキロ 7 mg までは薬剤の増加による特別の影響は認められない。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜つた石田二郎教授に衷心より感謝の意を表し、閣長を始め医局員各位の絶えざる御援助に、殊に佐藤彦次郎博士の御指導御鞭撻に深謝する。

## 文 献

- 1) Fritz Heckner: Beitr. Kl. Tbk 105, 1, 31, 1951.
- 2) Samuel H. Belgorod 他 3 名: Dis. of chest 20, 1, 1, 1951.
- 3) 向井・鈴木他: 最新医学 6, 5, 43, 昭 26.
- 4) 上野: 治療薬報 481, 8~9, 昭 26.
- 5) 沢田・池田: 福岡医学雑誌 41, 10, 91, 昭 25.
- 6) Abraham Falk 他 2 名: Am. Rev. Tbc 64, 2, 159, 1951.
- 7) 江波戸: 通信医学 2, 4, 18, 昭 26.
- 8) 稲田: 現代医学 1, 3, 46, 昭 26.
- 9) 中院他: 臨床 4, 12, 55, 昭 26.
- 10) 三友他: 日本臨床結核 10, 8, 53, 昭 26.
- 11) 湯浅: 治療薬報 484, 8~9, 昭 26.
- 12) 山本・北野: 日本臨床結核 10, 4, 189, 昭 26.
- 13) 中村他 2 名: 成医会雑誌 65, 3, 135, 昭 25.
- 14) 北本他 7 名: 結核 25, 9~11, 584, 昭 25.
- 15) American Trudeau Society: Am. Rev. Tbc, 65, 5, 649, 1952.
- 16) 吉村他: 日本臨床結核 11, 7, 465, 昭 27.
- 17) W. Pribilla, E.D. Koester: Deut. Med. Wschr. 74, 24, 795, 1949.

# 結核医のための 結核文献の抄録速報

こんな便利な雑誌のあることを御存知でしょうか? 毎月どんな文献が発表され、世界の研究がどのようなか、又一つのテーマで過去の文献に逆つて調べる必要のある時、本誌はあなたに貴重な時間の節約を齎し、労力の煩しさをはぶく、いわば助手の役割を果たすでしょう。又毎月 1 編の資料速報は、世界で今日、最も注目されなければならない結核のトピック・ニュースを速報いたしております。是非御利用下さい。

抄録 雑誌	国内	外国
	一四五誌	三七誌

6ヵ月 900円

1ヵ年 1800円

(千 共)

## 財団法人結核予防会

東京都千代田区神田三崎町 1 の 2 の 4  
電話 (25) 0089, 0629, 3223, 振替東京 3320