
 原 著

ティピオンによる結核の化学療法

第2報 患者白血球の食能より観たる結核防衛機序への影響

信州大学医学部戸塚内科教室(指導 戸塚 忠政教授)

鳥 羽 増 人

(昭和 28 年 1 月 7 日受付)

I 緒 言

私は第1報¹⁾において、結核患者にティピオン(以下 TB_i と略記)の連続投与を行ふと、当初3ヵ月以内では患者流血中の白血球の Frankfurt 株結核菌に対する食能は旺盛に維持されているが、連続投与3~6ヵ月以上に及ぶと白血球の食能が低下するに至り、さらに TB_i 投与を続けると食能は依然低値をつづけることを認めた。次にかかる連続長期服用者は、4~6週間休薬することによつて食能が恢復することを認め、これに TB_i を再投与したところ、1~2ヵ月の再投与では食能の低下が見られなかつたことを結論した。以上の成績から、TB_i 化学療法は3~4ヵ月、高々6ヵ月 10g 内外を指標に連続投与した後、少なくとも4~6週間休薬するか、又は他の化学療法剤を使用し、その後 TB_i 投与を行う間歇投与方法が肺結核の TB_i 療法の一法として考えられることを述べた。しかしかかる間歇投与の回を重ねて行つた際、毎回休薬期間中に食能の低下が恢復し得るものであるか否かは検討を要するところである。

II 実験方法

第1報の成績を基とし、すでに6ヵ月以上(最短235日、最長349日)に亘つて TB_i を連続投与し、食能の低下した後に間歇投与に切替えた場合と、連続投与を6ヵ月 10g 以内(94日3.8g, 110日4.4g, 142日9.6g)で打ち切り、食能の低下を認めないうちに間歇投与に切替えた場合について観察した。休薬期間は4~6週間、概ね1ヵ月としたが比較的恢復の遅いものでは個別的に2~3ヵ月休薬せしめた。再投与の期間は、教室の唐沢の S. C. C. 成績²⁾³⁾をも参照して概ね1ヵ月としたが、悪心、嘔吐などの事情で止むなく中止した場合もあつた。白血球の食能は毎週又は隔週測定し、その検査法は第1報記載の如く Frankfurt 株結核菌に対する食菌百分率及び平均食菌度の両値を算出した。

III 実験成績

 1) TB_i 6ヵ月以上連続投与の後、間歇投与に切替え

た場合(第1表 No. 1~5)

No. 1 両側有空洞性肺結核兼喉頭結核(40~41才, 女, ■■■)

TB_i 服用前、食能は 81%、食菌度 5.3 の高値を示したが、連続投与5ヵ月より食能は 60%、食菌度 3.3 に低下を来し8ヵ月では 61%、3.1 に低下した。ここで投与を打ち切り1ヵ月半休薬すると、食能は 83%、食菌度 4.9 に恢復したので、第2回投与を 40mg 38 日間行つた。第2回投与の終りの週には食能は 72%、3.8 であつたが、ここで1ヵ月休薬しさらに第3回目の投与を 40mg、29 日行つたところ食能は 64%、3.0 に低下した。1ヵ月休薬したが食能は 46%、1.8 迄に低下して全く恢復の徴を認めなかつたが、予定に従い第4回目の投与を 40mg、10 日行つたが食能 58%、2.9 で著しい低値を示した。

臨床経過は 1949 年 11 月左側充填術を施行し、同 12 月から右側に人工気胸術を併用したが、滲出液貯溜のため 1950 年 2 月中止した。1950 年 7 月より TB_i 連続投与を行い、3ヵ月後には喀痰中結核菌陰性となり一般状態も平静で体重も漸増したが、7~8ヵ月後には左充填術の下の残存空洞の他に下肺野におよ 1 個の空洞を生じ、一旦遅延した血沈値も再び促進、喀痰量も増加し増悪の傾向が見られた。間歇投与に入つてからも血沈値は終始促進を示し、喀痰中結核菌陽性で、体重も漸減し、喀痰量も増加し、右胸を併発し一般状態漸次不良となり大咯血を起して突然死亡した。

No. 2. 両側有空洞性肺結核(25~26才, 男, ■■■)

TB_i 服用前、食能は 86%、食菌度 5.5 の高値を示したが、連続投与5ヵ月頃より食能は 52%、2.5 と低下を示し、9ヵ月では 59%、2.8 に低下した。投与を打ち切り約2ヵ月間休薬すると食能が 81%、5.1 に恢復した。次で第2回投与を 40mg、32 日間行ふと、食能は 70%、3.4 と幾分低下したが約2ヵ月休薬後も食能は 77%、4.0 で

第 1 表 ティビオン 6 カ月以上連続投与の後間歇投与に切替えた症例

(SM はストレプトマイシン注射, PAS はバス服用, ■■■■■ はティビオン投与を示す)

症例	患者名	年齢性	病名	投与前		1月		2月		3月		4月		5月		6月		7月		8月		9月		10月		11月		12月		13月		14月		15月		16月		17月		18月		19月		20月		21月		22月	
				投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後		
No. 1	■	40~41 女	喉頭結核	81	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85	80	85				
No. 2	■	25~26 男	肺結核	80	83	72	75	52	59	61	76	82	81	75	70	71	70	77	74	71	57	59	62	24	25	33	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40		
No. 3	■	36~38 男	肺結核	92	84	85	84	71	57	65	61	72	64	62	79	63	84	74	56	53	72	81	73	52	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	69	72	
No. 4	■	48~50 女	肺結核	64	88	91	88	72	64	79	82	80	77	71	79	84	82	88	80	87	75	76	73	72	76	75	70	67	70	65	75	68	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40		
No. 5	■	21~23 女	結核性肺炎	88	88	85	92	89	80	82	78	32	75	74	78	80	82	77	80	88	80	85	89	80	85	89	80	85	89	80	85	89	80	85	89	80	85	89	80	85	89	80	85	89	80	85			

第 2 表 ティビオン連続投与 6 カ月以内で間歇投与に切替えた症例 (SM はストレプトマイシン注射, ■■■■■ はティビオン投与を示す)

症例	患者名	年齢性	病名	投与前		1月		2月		3月		4月		5月		6月		7月		8月		9月		10月		11月		12月		13月															
				投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後												
No. 6	■	31~32 女	肺結核	86	53	89	80	78	70	75	80	80	78	65	60	64	68	62	58	61	63	62	65	58	61	63	62	65	58	61	63	62	65	58	61	63	62	65	58	61	63	62	65		
No. 7	■	22~23 女	肺結核	77	40	73	85	77	76	87	82	84	72	77	72	71	66	57	61	72	71	66	57	61	72	71	66	57	61	72	71	66	57	61	72	71	66	57	61	72	71	66	57	61	
No. 8	■	19~20 男	肺結核	83	45	82	73	73	93	85	86	67	70	68	70	61	57	79	66	85	86	67	70	68	70	61	57	79	66	85	86	67	70	68	70	61	57	79	66	85	86	67	70	68	70

回復はみられなかった。ここで第3回目の投与を行つたが、悪心・嘔吐・食思不振等の副作用のため、40mg, 7日で投与中止のやむなきに至つた。休業期間中にも食能は回復せず、一般症状増悪のためストレプトマイシン及びバスの併用に切替えたが、食能は依然 62%, 3.3で回復の微が認められなかった。

臨床経過は、右人工気胸(左は癒着し不能)を行い順調で、左肺の空洞に外科的虚脱療法を行う準備として TB₁ 連続投与を行い、投与3カ月では喀痰中結核菌陰性、血沈値も著しく好転し、一般症状も改善されたが、投与後4~5カ月ではシュープを2回起して臨床症状増悪し菌陽性となり、血沈値も再び促進し発熱(37.5~38.5°C) したの

で、ストレプトマイシンを併用して漸く平温となり、血沈値も改善された。間歇投与に切替えてからも、喀痰中、菌は依然陽性で、しかもガフキー数漸増し血沈値も漸次促進し、右肋膜腔には滲出液貯溜したので、人工気胸術も中止し、肋膜穿刺をしばしば反復したが途中より膿胸を併発し、体重減少(約6kg)、ツ反応の陰転など、一般症状は著明に増悪したので、ストレプトマイシン及びパス療法に転換した。

No. 3 両側有空洞硬化性肺結核(36~38才, 男, ■■■)

TB₁服用前食能は92%, 食菌度5.7の高値を示し、投与後も暫く食能旺盛であつたが、連続投与6カ月では77%, 4.2, 7カ月では57%, 2.5に食能低下したので9カ月余で投与を打ち切り、休業すると4カ月後には食能は84%, 5.0に回復した。ここで第2回投与を40mg, 32日間行つたところ終りの週には食能56%, 2.4と低下し、次に1カ月休業すると食能は81%, 4.8に再び回復した。第3回の投与を40mg, 17日間行くと食能は63%, 3.4に低下し、嘔気・食思不振のため投与を中止した。休業1カ月半の後食能は72%, 3.9と幾分回復したので第4回の投与を40mg, 13日行つたが食能は69%, 3.0に低下し副作用のため中止のやむなきに至つた。1カ月半の休業を行つたが、その間食能は59%, 2.5で低下のまま回復の徴は全く認められず、第5回目の投与を40mg, 30日間行つたが食能は67%, 3.1で低値を示した。

臨床経過は、連続投与の3~4カ月では喀痰中の結核菌一旦陰性となり、喀痰量も減少、血沈値遅延、体重の増加を認め、一般症状も好転したが、5カ月後からは再び喀痰中の菌は陽性となり、服用前より寧ろ増加した。間歇投与に入つてからも、喀痰量多くガフキー陽性、血沈値は促進し、食思不振のため第3回投与以後は予定した1カ月の連続投与は不可能で、又休業期間も1カ月半に延長したが、食思不振は強く、一般状態は寧ろ増悪の傾向を示し、喀痰増量、血痰の出現、ガフキー数増加し著しい羸瘦が目立つようになつた。

No. 4. 左上肺野有空洞肺結核兼糖尿病(48~50才, 女, ■■■)

TB₁服用前、食能91%, 食菌度6.4の高値を示し、投与後も当初は食能が旺盛であつたが5カ月頃より食能が低下し、連続投与10カ月の終りには食能は71%, 3.7に軽度で低下したので1カ月半休業すると食能は88%, 4.8に回復した。第2回目の投与を40mg, 29日間行つても投与期間の後にも食能は87%, 5.0で旺盛に維持されていた。1カ月休業後第3回目の投与を40mg, 27日間行くと、食能は72%, 3.4で幾分低値を示した。1カ月休業したが食能は75%, 3.6で殆んど回復せず、次に第4回の投与を40mg, 30日間行くと食能は69%, 2.9にさらに低下した。ここで1カ月休業を行つたが食能は

65%, 2.8で回復せず、次に予定の如く第5回目の投与を30日間行つたが食能は68%, 2.5の低値を示した。すなわち第3回の投与までは食能が高く維持されていたが、第3回目の投与以後は食能は低下し1カ月間の休業をしても食能は殆んど回復しなかつた。

臨床経過は、1949年7月入院時血糖値250mg/dlで以後インシュリン療法を行つて血糖値を調節し、TB₁連続投与3カ月頃には喀痰中結核菌陰性となり、空洞は著明に縮小し体重も漸増した。しかし食能低下の5, 6カ月頃から臨床経過も服用当初の如き目立つた改善は認められず不変の状態を続けた。間歇投与に入つてから体重は引続き増加し(入院時に比し4乃至7kg)、喀痰検査は塗抹培養共に陰性で一般状態は良好に経過した。

No. 5 肺に著変のない結核性腹膜炎(21~23才, 女, ■■■)

TB₁服用前、食能88%, 食菌度5.4の高値を示し服用開始後も食能旺盛であつたが、7カ月19g服用頃より食能やや低下し12カ月で食能は74%, 4.0にやや低下した。連続投与を中止し約1カ月休業すると、食能は80%, 4.5に回復し、第2回投与を40mg, 43日行つたがその終りにも食能は80%, 5.1で旺盛に維持され、さらに約2カ月半の休業後第3回の投与を40mg, 30日行つたが食能は80%, 4.4に旺盛に維持された。さらに1カ月半の休業後第4回の投与を40mg, 30日行つたが、今回も食能は83%, 5.1に旺盛に維持せられ些かも低下を示さなかつた。すなわち本例は、長期連続投与の7カ月頃より食能が一旦軽度で低下したが、その後行つた間歇投与では常に食能が旺盛であつた。

臨床経過は開腹術により、結核性腹膜炎と診断され、入院当初臍を中心に広範囲に腫瘍を触れ、圧痛・自発痛・腹部膨満感を訴えたが、TB₁連続投与により腹部所見は逐次改善され、抵抗も次第に臍下部に局限され自発痛は殆んど消失し、腹部膨満感・鼓腸・圧痛は著明に軽快し血沈値の遅延、体重の増加が認められた。間歇投与に入つてからも体重は増加し、血沈値は正常で、腹部は廻盲部に軽度の抵抗を残すのみで圧痛も僅微で著明に軽快し、一般状態も良好となつた。

以上TB₁6カ月以上連続投与の5例では、連続投与の開始当初は食能は旺盛であるが投与3~7カ月に至つて食能低下を示し、休業させると低下した食能は回復した。間歇投与の回数を重ねて行くと、第2回又は第3回目の投与により食能は低下し1例のみ投与の回を重ねても第4回に至るまで食能は旺盛に維持されていた。臨床経過は、食能が旺盛に維持されていた例では常に好転を続けて行つたが、他は連続投与の当初3~4カ月では著明な効果を認めたが、以後は不変ないし増悪し、間歇投与に入つて後も、食能低下の度合が比較的軽かつた1例(No. 4)は臨床経過も良好であつたが、他の3例はいず

れも食能が著しく低下し、症状も不変乃至増悪した。

2) TB₁ 6カ月以内連続投与の後、間歇投与に切替えた場合(第2表 No. 6~8)

No. 6. 左側肋膜炎は肥厚せる肝臓を形成し、気管支拡張症を伴う気管支結核を合併せる肺結核(31~32才, 女, ■■■)

TB₁服用前, 食能 86%, 食菌度 5.3 の高値を示し, TB₁服用を4カ月半で打切つたが, 食能はその終りに75%, 3.7 でやや低下を示していた。休業1カ月で食能は80%, 4.1 に回復したので40mg, 32日間第2回の投与を行うと食能は65%, 3.3 に低下し, 次で1カ月休業したが食能は64%, 3.6 で殆んど回復しなかつた。第3回投与を40mg, 30日行い, 食能は62%, 2.8 で約1カ月半休業したが食能は61%, 2.9 で回復を認めず, 第4回投与を40mg, 35日行つたが食能は62%, 2.4 の低値であつた。

臨床経過は連続投与当初, 血沈の遅延, 喀痰量の減少, 喀痰中結核菌の陰性化などが認められたが, 以後の間歇投与では概ね不変で, ガフキーは又陽性となり, 喀痰量漸増し血痰を混じ, 気管支鏡で気管支結核が確認されたのでストレプトマイシンに切替えた。

No. 7. 左肺に空洞及び膿胸を有する両側肺結核(22~23才, 女, ■■■)

TB₁服用前, 食能 77%, 食菌度 4.0 の中等値を示し, 連続投与 110日で打切つたが食能は76%, 4.0 を示して服用前と同等の値を保つていた。1カ月半の休業後, 食能は82%, 3.8 を示した。第2回投与を40mg, 26日間行つたが食能は72%, 3.6 でほぼ同等に維持され, さらに1カ月半の休業後, 第3回目の投与を40mg, 21日間行つたがこの終りには食能は66%, 3.2 に低下を来した。次の休業期間中, 食能は57%, 2.6 ないし61%, 2.8 を示して回復しなかつた。

臨床経過は初めから著明な改善は認められず, 左膿胸に対し油胸, ティピオン・パス注入を行つたが効果は殆んどみられなかつた。

No. 8. 左肺有空洞結核で, 完全気胸像を示すも空洞閉鎖せず菌陽性例(19~20才, 男, ■■■)

TB₁投与前, 食能 83%, 4.5 の高値を示し, 連続投与を94日で打切つたが, 食能は73%, 3.4 で軽度の低下を示していた。1カ月半の休業で食能は85%, 5.3 に回復した。第2回投与を40mg, 19日行くと, 食能は67%, 2.7 と低下したので, 1カ月半休業したが68%, 2.7 で回復しないまま, 第3回投与を40mg, 31日間行つたが食能は57%, 2.9 と益々低下し, 以後休業しても食能の回復は認められなかつた。

臨床経過は不変であつたが, 人工気胸の送気量を増加した為か, 喀痰量は減少し, 喀痰中の菌も陰性となつた。

以上連続投与6カ月以内で食能の低下を認めないうちに間歇投与に切替えた3例でも, 第2回ないし第3回目の投与によりいずれも食能が低下するに至り, 以後休業しても食能の回復は認められなかつた。又その臨床成績も間歇投与によつて特に認むべき効果を發揮しなかつた。

IV 総括並びに考按

TB₁による結核の化学療法については, 幾多の報告がありその効果に疑問を持つてゐるもの(Renner & Bick⁴⁾), 服用中肺外病巣の悪化や肺外への転移を起した報告(Fröhlich⁵⁾), 又TB₁はストレプトマイシンより遙かに, P.A.S.よりもやや劣るという見解(Leitner⁶⁾, 堂野前⁷⁾)もあるが, 多くの報告^{8)~18)}は結核の治療に有効であるとしている。その際TB₁の有効率については, 種々報告されているが, 楠教授¹⁷⁾も指摘する如く, 投与方法, 観察期間, 選んだ症例並びに効果判定規準の相違によつて成績も自ら違つてくる。かかる臨床成績の検討の必要性は勿論であるが, 私はTB₁投与は一方結核菌のTB₁に対する感受性の変化の問題と, 他方個体における結核免疫勢力ないし防衛機序への直接間接の影響が考慮されなければならぬと考える。そもそも結核菌のTB₁耐性については, 抗酸性及び形態上の変化(Domagk¹⁹⁾)を来すが抵抗性獲得は認められない(Mertens & Bunge²⁰⁾)と言われていたが, 近來耐性菌を証明した報告(Russel²⁰⁾, 河盛²¹⁾, 小酒井²²⁾, 中村²³⁾)がある。しかしながら, 他方TB₁投与の結核免疫勢力に及ぼす影響についての検索は殆んど見当らない。

今日TB₁の作用機序については, Karkoff, Klee u. Trautweinらは植物神経の反応態勢に影響を及ぼし, 迷走神経核及び視丘下部の中枢を感作して望ましい迷走神経緊張を与え, 以て生体の自然防衛力を賦活せしめるのであろう²⁴⁾と云い, Sturm¹¹⁾も又TB₁は結核罹病個体の反応態勢に植物神経的に作用を及ぼすものと考え, 他方Heilmeyer及び共同研究者²⁵⁾は, ツベルクリン軟膏にTB₁を加えると作用を失うことからTB₁に抗アレルギー因子の存在を想定しているし, Klee²⁶⁾はTB₁が結核の中毒作用を除くとともに直接菌に働くものだろうと推定しており, 要するに確定的のことは不明である。しかしながら, 一般にTB₁の如き抗菌製剤が治効作用を示す場合の作用の段階としては, まず生体内の菌生育阻止作用が現れ, これに次で個体食細胞の食機能が賦活されると考えられており²⁷⁾²⁸⁾, 又Loewenstein²⁹⁾, Ropke³⁰⁾, 今村³¹⁾, 福島³²⁾らの認める如く食能の高い結核症は経過及び予後の良好なものが多く, 食能が低下するものには重症結核及び予後不良なものが多いとの観察が述べられている如く, 食機能は結核の免疫勢力の推移及び経過予後を指示するものであり, 随つてTB₁が結核患者個体の免疫勢力に及ぼす影響のうち, 食能の変動として現れてくることは当然考えられることである。私

は8例の結核患者につき8~22カ月に亘り TB₁による化学療法を行うとともに、これら患者白血球の結核菌に対する食能を測定した結果、TB₁連続3カ月以内では大多数の患者の食能は旺盛に保たれ、この間臨床症状もしばしば顕著に改善されるのを認めた。次にTB₁投与4~6カ月に及ぶと、全例に食能の低下が起りさらに投与を続けても食能は低下のままを続け、内約半数に悪心、嘔吐などの副作用が見られ、これに相当して TB₁による臨床効果も認め難くなり、反つて病巣の再燃、推進を起して症状増悪する者があつた。次で TB₁連続投与を打ち切り休業させると、食能は1カ月内外で回復する者が多いが、中には3カ月半を要した例もあつた。期間の長短はあるが、休業は可逆的に低下した食能を挽回したので、以上から TB₁は3~4カ月連続投与した後は、間歇的に休業と投薬を繰返す方法がよいと考えた。ここにおいて、TB₁連続6カ月以上服用者に1カ月毎の間歇投与を行つたところ、1例(N_{o.}5)は間歇投与を繰返す毎に常に食能は旺盛に維持せられ、臨床経過も常に好転したが、他の4例では間歇投与の回を重ねると、早晚食能の低下を来し遂に休業1~2カ月では食能の回復はみられなくなり、その中1例(N_{o.}4)は食能低下の度合が比較的軽度であつて、臨床経過も良好であつたが、他の3例では食能低下が著しく、当初 TB₁が有効と思われたにも拘らず、その後の臨床成績は増悪を示すに至つた。さらに TB₁連続投与を6カ月、10g以内で食能の著しい低下が起らない内に間歇投与に切替えた3例では、間歇投与の回を重ねることにより、やはり3例とも食能が低下し臨床成績も不変乃至増悪を示した。

以上から TB₁の投与方法に関して考察すると、投与量については従来一般に1日 12.5~25~50mgの少量から漸増し、個人的な馴れの相違を考慮しつつ漸増して100~200~300mgに達せしめるがよいと云う点で多くの見解が一致している(Karkoff³³), Klee²⁶), Delfs³⁴), Arold³⁵), Ullmann³⁶)が、投与期間については少なくとも6カ月は必要とされ(Hinshaw¹⁰)), 独乙学派は良好な臨床成績を以て1年以上投与したといい、Mertens & Bunge⁹)は、臨床症状が好転し菌が陰性化してもなお6カ月は続けなければならぬといひ、楠¹⁷)も6カ月未満の患者に比し6カ月以上投与した患者が好転率が大きであつたとする等、多くの研究者は長期投与を推奨している。一方 Delfs³⁴)は長期療養の肺癆に休業をはさんで時期を限つたクルールの方法を奨めているが、その意味は Psychotherapeutisch によいためとしている。又 Arold³⁵)は上気道結核に TB₁を用いたが投与期間の長さ、特に休業を挟む問題は難しく、治療期間は適宜 Gefühlsmässig に加減したと述べている。さらに Domagk⁸)は連続投与をどの位続けるべきか決定に到らないが、動物実験において再発を防ぐには最低2~3カ月は必要で、人

結核ではさらに長い期間休みなく投与する必要ありとし、中止すると結合織に被包された病巣内の菌が再び増殖し、治療を再開しても薬は被包に妨げられて前ほど効かないから、少量でも持続投与がよいとし、Häusche-Klünder u. Leimbach³⁷)も、中止すると再投与の時の効果は比較にならぬ程悪いとして中止期間を置くことに反対している。

私は今回の実験成績から、連続投与の最初の4~6カ月間に食能の低下の著しい場合は、引続き間歇投与を行つても食能の回復がみられず、臨床成績も反つて増悪したことを認めた。又教室の唐沢²³)はこれと同時に患者全血液を以て人型結核菌に対するS.C.C.を検しその発育阻止力を追及したところ、TB₁服用当初は阻止力旺盛であるが、連続投与3~6カ月に及ぶと阻止力漸次低下して菌の発育(卍)となり、休業して間歇投与を行うと、投与の初めは阻止力再び増強するが、投与の回数を重ねると TB₁の服用中にも拘らず、阻止力減弱して、遂に休業期間を入れても回復がみられなくなることを観察した。随つて以上の成績から TB₁の投与は、高々6カ月を限度に投与し、その間免疫勢力の測定と臨床症状の観察を行い、これら成績の不良な場合には投与を中止して他の化学剤ないし治療方法に転換すべきであると考え。特に食能低下甚だしく症状改善しない重症結核にこのことがいわれる。他方第5例の症例が示すように、連続投与で食能が軽度に低下したが、休業によつて回復し再投与を反復しても食能が旺盛に維持される場合には臨床成績は終始良好であつた。かかる例については、TB₁は6カ月以上(Hinshaw), なるべく長期に亘つて(Mertens & Bunge, Sturm)投与すべきであるとの考えに一致した。

次に連続投与を6カ月以内に止めた患者でも、その後間歇投与を繰返すと結局食能の低下を来した。又臨床成績は終始不変か増悪した。この点は島本氏¹¹)が、TB₁を2カ月連用して臨床効果のない者でさらに連用させた5例では新たな効果がみられなかつたといつている観察に一致する。

以上を総合して、TB₁は個体の食能の変動からみると、生体の免疫勢力に無影響ではあり得ないことが認められ、1カ月毎の間歇投与においても、初めの内は休業によつて食能の回復が得られるが、間歇投与の回を重ねると早晚食能が低下し、臨床効果も殆んど認められなくなる傾向にあり、その時期はそれぞれの症例により差異があつた。休業期間をさらに長くするとか、その他の方法によつて免疫勢力の低下、特に食菌能の低下を防止し得るや否やは今後の研究に待たなければならない。間歇投与の回を重ねても終始食能が常に旺盛に維持されたものでは、臨床経過も良好であつた。

V 結 論

TB₁を6カ月以上連続投与して食能の低下した結核患者5例、及び、TB₁投与を6カ月以内で中止した結核患者3例、計8例につき概ね1カ月毎に投薬と休薬を繰り返す間歇投与を行い、毎週又は隔週、患者白血球のFrankfurt株結核菌に対する食能を測定して、次の結果を得た。

1) TB₁連続投与6カ月以上に及び軽度に食能低下を来した2例は、休薬により低下した食能が速かに回復し、引続く間歇投与中、食能の低下が全く認められないか、又は食能低下を来してもその程度が比較的軽度であつた。その臨床成績は良好であつた。

2) TB₁連続投与6カ月以上に及び、著明な食能低下を来した3例は、休薬により低下した食能の回復が認められたが、間歇投与の回数を重ねると、早晚、食能の低下が起り、休薬によつても殆んど回復しなかつた。その臨床成績は、連続投与の当初3~4カ月頃では効果を認めたが、以後食能低下とともに症状が増悪した。

3) TB₁連続投与を6カ月以内で止め食能の著しい低下を認めないうちに間歇投与に切替えた場合でも、再投与の回を重ねるうちに結局食能の低下を来し、臨床成績も不変ないし増悪した。

4) 間歇投与中に設けた1乃至3カ月の休薬で食能の低下は毎常回復されるとは限らず、間歇投与の回数を重ねるに従い、低下の傾向が認められた。食能低下迄の時期及び程度は個人差があり、間歇投与中毎回旺盛な食能を示した者から、間歇投与の早期から食能の低下を示した者とがあつた。

欄筆に当り終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授に深甚なる感謝の念を捧げます。

文 献

- 1) 鳥羽増人：ティビオンによる結核の化学療法（第1報）結核，28，4(186~192)，昭28.
- 2) 唐沢利之：ティビオン間歇投与について，第10回日本大学医学会総会，昭26.10.
- 3) 同：日大医学雑誌11，掲載予定
- 4) Renner, w. Bick, H.D. : Deutsch. Med. Wschr. 75, 329, 1950.
- 5) Fröhlich, J. : Zschr. f. Tuberk. 93,3-4, 113. 1951.
- 6) Leitner, St. J. : Zschr. f. Tuberk. 97, 1-2, 18. 1951.
- 7) 堂野前維麻郷：日本臨床 8, 9, 16. 昭25.
- 8) Domagk, G. : Chemotherapie d. Tbk. mit d. Thiosemicarbazonen. 1950.
- 9) Mertens, A., Bunge, R. : Am. Rev. Tuberc. 61, 20. 1950.
- 10) Hinshaw, H.C. Mc Dermott. : Am. Rev. Tuberc. 61, 145, 1950.
- 11) Sturm, A. : Deutsch. Med. Wschr. 23, 726, 1949.
- 12) 中川 諭：日本臨床，9,1, 65, 昭26.
- 13) 山田弘三：臨床医学，36, 1, 34, 昭26.
- 14) 島本多喜雄：日本臨床，9, 4, 54, 昭26.
- 15) 北本 治：治療，33, 3, 275, 昭26.
- 16) 藤田真之助：診断と治療，39, 11, 22, 昭26.
- 17) 楠五郎雄：最新医学，6, 10, 26, 昭26.
- 18) 戸塚忠政：綜合医学，8, 3, 11, 昭26.
- 19) Domagk, G. : Am. Rev. Tuberc. 61, 8, 1950.
- 20) Russel, M., Bush, D., & Hurwitz, C. : Am. Rev. Tuberc. 62, 6, 638. 1950.
- 21) 河盛勇造：第26回日本結核病学会総会，昭26.
- 22) 小酒井 望：日本臨床結核，10, 6, 57, 昭26.
- 23) 中村善紀：結核，26, 9. 10. 11号, 566, 昭26.
- 24) Radenbach, K.L. : Zschr. f. Tuberk. 98, 1-2, 11, 1951.
- 25) Heilmeyer et al. : Deutsch. Med. Wschr. 73, 3, 1948.
- 26) Klee, Ph. : Chemotherapie d. Tbk. mit d. Thios. 299, 1950.
- 27) 長谷川秀治：日本伝染病学会雑誌，16, 867, 1942.
- 28) 畔柳武雄：日新医学，34, 4, 214, 昭22.
- 29) Loewenstein : Münch. Med. Wschr. 11, 1662, 1930.
- 30) Roepke : Zschr. f. Tuberk. 64, 1-2, 1932.
- 31) 今村荒男：結核，12, 4, 471, 昭9.
- 32) 福島寛四：日本血液学会雑誌，14, 4, 5, 昭26.
- 33) Karkoff, K.W. : Chemotherapie d. Tbk. mit d. Thios. 149, 1950.
- 34) Delfs, H. : " 317, 1950.
- 35) Arold, C. : " 186, 1950.
- 36) Ullmann, K. : " 264, 1950.
- 37) Hasehe Klünder, R., Leimbach, G. : Deutsch. Med. Wschr. 74, 1135, 1945.