

結核の化学療法剤の使用様式に関する研究

第1報 比較的早期の空洞に対するINH 単独先行SM, PAS 併用療法

藤岡 万雄・吉田 文香・杉浦 昭

甲斐 義宏・河西 健夫・西山 寛吉

平島 信子・吉田 則武・下田 俊胤

埼玉県立小原療養所

受付 昭和31年9月10日

Streptomycin (以下SMと略), PAS, Tibion, INH と相次いで化学療法剤が発見され肺結核症に対する内科的, 外科的治療はその偉力を大いに増すことができた。しかしこれらの化学療法剤もその出現当所に比較すると単独療法より併用療法に, 連日投与より間歇投与へとその使用様式を改めることによつてその効力を一段と強めてきた。

これらの化学療法剤が今日結核に対する最高水準の薬物であれば, その効力を強める努力は結核治療上の眼目でなければならない。今日までの使用様式の研究は主として副作用, 耐性菌出現の2点から考究されてきた。一方結核症は多種多様の病変病像を示すもので病理学的にも滲出, 乾酪化, 被包化, 組織崩壊(軟化を含む)等の病像を含んでいる。これらの病理学的構造と化学療法剤の効果との関係はまた一つの主要な治療上の問題点である。最近INHをめぐり乾酪物質の融解という問題が多くの人々によつて論じられているが^{1)~25)}, このような事実は化学療法の使用様式に一つの示唆を与えるものである。現在結核の化学療法としてはSM, PAS 併用をもつて始めることが多い。当療養所の成績では初回化学療法にSM, PAS 併用を用いたものが約60%を占め最も多く, その他の方法は大体10%内外にすぎなかつた。

初回以後の化学療法の種類の変更状態ではSM, PAS 併用よりINH, PAS 併用に変更したものが最も多かつたが, それでもSM, PAS 併用で終始したものに比べるとやや少なかつた。その他の変更様式をとつたものは遙かに以上の2つより少なくなつていた。このようにSM, PAS 併用療法が優勢ではあるが, 病変によつてはINH, PAS 併用またはINH単独使用をもつて始める方がよい場合も少なくないようである。われわれは初回化学療法にINH単独, 次いでSM, PAS 併用療法を行つた症例について検討する機会に恵まれた。今回は主として肺結核治療上の問題点である空洞性病変について報告する。

検査例

最近2カ年間の当所入所肺結核患者233名中より断層撮影で比較的早期の空洞を有することが証明され, これまで化学療法を全く受けていないか, 少なくとも6カ月前からは何ら化学療法を施行していないもの30名を選び出した。

これらの患者の性別, 年齢別, 病型別の分類は表1, 2の通りである。空洞はいずれも直径2cm以下のもので, 性状によつて分類すると表3のようになる。

表1 患者の性別, 年齢別

年齢	性	化学療法		INH → SM+PAS		SM+PAS		INH または INH+PAS		SM+INH PAS → PAS	
		男	女	男	女	男	女	男	女		
20	才代	1	3	1	1	0	4	1	1		
30	才代	1	3	2	0	0	1	0	1		
40	才代	2	0	2	0	1	0	2	0		
50	才代	1	0	0	0	1	0	0	0		1
計		5	6	5	1	2	5	3	3		

INH→SM+PAS: INH単独先行SM, PAS併用続行療法 SM+PAS: SM間歇PAS併用療法 INHまたはINH+PAS: INH単独またはINH, PAS併用療法 SM+PAS→INH+PAS: SM, PAS併用先行INH, PAS併用続行療法

表2 患者の病型別

病型	化学療法	INH→SM+PAS	SM+PAS	INH または INH+PAS	SM + INH → + PAS PAS
IVA		5	3	4	4
VII		6	3	3	2

表3 空洞の性状*

空洞の性状	化学療法	INH→SM+PAS	SM+PAS	INH または INH+PAS	SM + INH → + PAS PAS
濃壁空洞(B)		5	4	4	1
周囲に新しい浸潤のある空洞(C)		11	2	4	4
多房性空洞(F)		1	0	0	0

* 空洞の性状の分類は結核予防会の分類に従った

化学療法

症例30名を次のような4型式の化学療法に従ってその空洞の変化を検討した。

1) INH系単独先行SM, PAS併用続行 11例

INH系薬剤とはIHMS, Reazid, INHG (Isonicotyl hydrazide gluculolactone)を指し, IHMSは1日量1.0gmを3回分服, Reazidは1日量0.5gmを3回分服, INHGは1日量1.0gmを3回分服とした。INH系薬剤は3ヵ月連日服用させ, その後直ちにSM週2回間歇PAS10gm 毎日内服の併用様式を行った。

2) SM, PAS併用療法 6例

SM週2回間歇PAS10gm 毎日内服の併用療法を行った。

3) INH系単独またはINH, PAS併用療法 7例

INH系単独は1)の場合同様の使用方法で実施し, INH, PAS併用ではINH 1日0.4gm 週2回間歇PAS10gm 毎日内服の併用形式を用いた。

4) SM, PAS併用先行INH, PAS併用続行 6例

SM, PAS併用は2)の場合と同様, INH, PAS併用は3)の場合同様に施行した。

化学療法の実施期間は同一化学療法で終始したものは10ヵ月以上, 化学療法の種類を変更したものは同一化学療法の期間を3ヵ月以上6ヵ月までとし全体の期間が10ヵ月以上とした。INH先行SM, PAS併用療法ではINH単独先行の期間は大多数が3ヵ月であった。

検査方法

空洞のX線上的変化はすべて断層撮影

により判定した。空洞像の変化は消失, 濃縮, 薄壁化, 不変, 拡大に分ち, 治療開始後10ヵ月目の成績まで調査した。またこれら空洞を有する症例はすべて同時に排菌状態, 赤血球沈降速度を測定した。

成績

空洞像の変化は表4のようである。

この表から見るとINH先行SM, PAS併用群で空洞像の消失をみたものが多く, 17個の空洞中の6個にみられている。この外ではSM, PAS併用先行INH, PAS併用群の6個の空洞中の2個にみられた。濃縮はSM, PAS併用先行INH, PAS併用群以外ではほぼ同数見られた。空洞の薄壁化はINHの使用された群にのみみられた。

表4 空洞像の変化(治療10月目)

化学療法	空洞像の変化(空洞数)									
	消	失	濃縮	薄壁化	結核種	縮小	不変	拡大		
INH→SM+PAS	6		2	4		3	1	1		
SM+PAS	1	3	1	1						
INHまたはINH+PAS	2		2	2	2					
SM+PAS→INH+PAS	2	1	1	2						

表5 空洞の消失と化学療法

化学療法	空洞		空洞の消失までの化学療法期間(月数)	手術所見
	型	数		
INH→SM+PAS	C	5	INH 3~4.5M SM+PAS 4~6M	No.5 膿痰化 No.10 白亜化
	B	1	INH 6M	
SM+PAS→INH+PAS	B	1	SM+PAS 3M	
	C	1	SM+PAS 6M	

次に消失した8個の空洞と化学療法との関係を調べてみると表5のようになる。空洞の消失はINH先行SM, PAS続行群とSM, PAS先行INH, PAS併用続行群にのみみられた。そのうちINH先行SM, PAS続行群では空洞の消失は治療開始後7~10ヵ月目, すなわちINHよりSM, PAS併用に变更后4~6ヵ

月目に多くが消失している。SM, PAS先行INH, PAS続行群では治療開始後3~6ヵ月目, いずれもSM, PAS併用中に空洞の消失がみられた。つまり空洞の消失はこの群ではINH, PAS併用は関与せずSM, PAS併用のみで消失をみている。なお消失後はINH, PAS使用によっても何ら変化をみていない。

表6 空洞の濃縮化と化学療法

化学療法	空洞		空洞の濃縮までの化学療法期間(月数)	手術所見
	型	数		
INH→SM+PAS	B	2	INH 3M SM+PAS 3~4M	No.14 被包乾酪巣
SM+PAS	B	1	SM+PAS 5M	
INHまたはINH+PAS	B	2	INH 2.5-4M INH+PAS 5M	No.22 空洞あり
SM+PAS+INH	C	1	SM+PAS+INH 6M	

表7 空洞の薄壁化と化学療法

化学療法	空洞		空洞の薄壁化までの化学療法期間(月数)	手術所見
	型	数		
INH→SM+PAS	C	2	INH 3M SM+PAS 3~4M	No.2 白亜化, 被包乾酪巣 No.23 清浄化空洞 No.24 清浄化空洞 No.29 空洞残存
	B	1	INH 6M	
	F	1	INH 3M SM+PAS 6M	
INHまたはINH+PAS	C	2	INH+PAS 5M	
			SM+PAS 8M INH+PAS 2M	
SM+PAS→INH+PAS	B	1		

表8 排菌状態と化学療法

化学療法	排菌陰性化	INH→SM+PAS	SM+PAS	INH単独またはINH+PAS	SM+PAS→INH+PAS
		8	4	6	2
終始陰性		0	1	1	1
陽性化		0	0	0	1
終始陽性		3	1	0	1
不明		0	0	0	1

表9 排菌陰性化例の検討

化学療法	排菌時所見	排菌陰性化の		
		時期(平均月数)	空洞像	
			残存	消失
INH→SM+PAS		6	6	2
SM+PAS		3.5	4	0
INHまたはINH+PAS		4	5	1
SM+PAS→INH+PAS		5	1	1

次に濃縮した空洞と化学療法との関係は表6の通りである。いずれも化学療法剤の併用例で, すべてがPASを投与されていた。期間の点ではSM, PAS併用群が最も早く濃縮していた。

次に空洞の薄壁化と化学療法との関係を示すと表7のようになる。いずれもINHを用いた例であつたことは注目してよいと思われる。薄壁化の程度はINH単独またはINH, PAS併用の方が優れていた。INH単独3ヵ月よりINH, PAS併用6ヵ月の方にそのような薄壁化の著明な例があつた。ただしこの例では肺切除時空洞は必ずしも清浄化されていなかった。

次に排菌状態の推移をみると表8の通りになる。化学療法中排菌が陽性化した例は1例あり, これはSM, PAS併用よりINH, PAS併用に変更した群にみられている。空洞の消失のところでべたようにSM, PAS先行INH, PAS続行群でSM, PAS併用でTarget Pointに達した例ではその後悪化をみな

かつたが, SM, PAS併用でTarget Pointに達せずINH, PAS併用に変更した例ではこのように排菌の陽性化した例を認めた。また終始排菌陽性例は各群とも耐性結核菌, 特にSM耐性結核菌喀出例であつた。INH先行SM, PAS続行例中の終始排菌陽性例3名中2名は本療法前1年位前にSMを40~45gm使用しており, これが災しているように考えられた。なお1例は重症肺結核でSM, PAS併用に变更后急速にSM耐性結核菌を喀出したものであつた。このような終始排菌陽性例では空洞の消失は望むべくもなかつた。

次に排菌陰性化例を表にすると表9のようになる。この表から見るとINH先行SM, PAS統行群の方が陰性化の時期がやや遅くなっているが、これはINH単独よりSM, PAS併用に変更後排菌陰性化したものが多かったためである。もちろんINH単独使用により排菌の止つたものはその空洞の予後は一層よかつた。なお排菌陰性化の時期には必ずしも空洞像の閉鎖を伴っていない(表8)。また排菌陰性化例では更に化学療法を継続すると、そのうちのいくつかは空洞が消失することを示している。

赤沈の変化は大體病状と併行していたが、赤沈値の消長と空洞の変化との関係を調べたところでは空洞の消失または濃縮をきたした例は概ね赤沈値もほとんどが正常値に復していた。その他の場合には空洞の変化と化学療法との間に特別な関係は見出されなかつた。特にINH単独またはINH, PAS併用群では空洞像の改善にもかかわらず赤沈値の促進をみたものがあつた。

最後にINH先行SM, PAS統行形式によるINH単独治療によりINH耐性結核菌の出現が考慮される。今回の調査ではINH単独先行の期間を3ヵ月としたが、その間に14例中4例は排菌早期陰性化し、3例は耐性出現をみず、4例は1γ程度の軽度の耐性出現をみた。残り3名は未検査に終つた。

考 案

結核の治療は長期に亘るたゆまざる努力を必要とし、それなしには完全な治癒は望まれない。化学療法においてもStreptomycin, PAS, INHと相次ぐ強力な抗結核剤の出現にもかかわらず、結局長期化学療法という範疇を出ることはできない。

この長期化学療法は同一化学療法で継続治療することも、もちろん一つの方法であるが、副作用の点、費用の点、耐性結核菌出現の点などより適宜変更されている。もちろんStreptomycin, PAS, INHのいずれもが宿主に対しても寄生体に対しても全く同一の反応を及ぼすものであればその変更は大した意味を持たないであろう。しかしStreptomycin, PAS, INHはその化学構造が異なる如く、結核菌に対しても宿主に対しても多少とも異なつた反応を示すように思われる¹⁾²⁾²⁰⁾。

Streptomycin, PASの併用は最もひろく行われているようであるが、初回治療剤としてはStreptomycin, PAS併用が果して万能であろうか。INHについて最近多くの人々によつて宿主の病変組織、特に乾酪化巣との関係が論議され、INHの乾酪巣融解作用が注目されている^{1)~23)}。INHが結核性乾酪巣に対して多少とも融解的に働くとすればその使用はまた一つの意味をもつてくる。理論的には壊死性のこれらの組織が早期に排出され、生存する組織のみで治癒機転の起つてくること

望ましい。INHのこのような作用は直接に証明されたというが¹⁾²⁾、臨床的にもそのような例が観察されている^{3)~19)}。開放性治癒という点でもINHが一つの促進因子をなしているといわれる¹²⁾。

以上のような見地からみると少なくともわれわれの取扱つたような病型では初回治療としてはINH単独の方がよいように考えられる。もちろんINHによつて生体内の壊死性の組織が排出された以上は急速に治癒機転の進むような方式を次に用いなければならない。StreptomycinはINHとは逆に乾酪巣を乾固するように考えられ、PASは線維形成能があるようにいわれている。これらStreptomycin, PASの併用をINHに続く治療法とすることは一つの意味をもつことにならう。しかし一方INH単独治療の際には常に耐性結核菌の出現が予想されねばならない。耐性結核菌の出現という点からはINH単独治療の長期に亘る充分な治療は望まれない。むしろ次に続く強力な化学療法に対する前処置的な意味しか持たない短期間の治療で満足しなければならないであろう。事実、われわれがここで報告した症例もそのような前処置的なものであつた。われわれの例ではそのような前処置的なINHの単独使用でもある程度の効果があつたように思われる。もちろん症例によつてはこのような短期間のINH使用では不充分であろうし、前処置の期間については更に検討を要するであろう。また場合によつては長期に亘るINHの使用を必要とし、INH, PAS併用によつてその目的を達しうることもある。

他方INH耐性結核菌はStreptomycin耐性結核菌よりも取扱い易い。INH耐性結核菌の耐性復帰、毒力の低下などの点を考え合せるとINH耐性結核菌の方がむしろ有利ではあるまいか。

ともかくStreptomycin, PAS, INHと数ある強力な抗結核剤の作用機序を分析してその使用方法を考え、どれから始め、次にどれを用いるといった変更様式を確立することは長期化学療法を行う上での重要な課題であろう。

もちろんわれわれがここでのべた成績は症例も少なく病型も限られており、さらに多くの症例についての検討が必要であろう。

結 論

われわれは比較的早期の空洞37個を有する肺結核患者30名に対してINH系単独先行SM, PAS併用統行療法を中心としてSM, PAS併用療法, INH単独またはINH, PAS併用療法, SM, PAS併用先行INH, PAS併用統行療法を行い、その効果を断層撮影を中心として比較検討した。

空洞像の消失はINH単独先行SM, PAS併用統行

群とSM, PAS併用先行INH, PAS併用続行群にのみみられた。SM, PAS併用先行INH, PAS併用続行群では空洞の消失は先行のSM, PAS併用中に起つていた。

INH単独先行SM, PAS併用続行群で好結果を得たものはいずれもがINH単独療法よりSM, PAS併用療法に変更後急速に好転しており, INH単独使用による前処置が好結果を齎したように思われる。ただSM, PAS併用先行INH, PAS併用続行群の空洞消失例に比較すると空洞の消失までに要する期間が少し長くなるが, 頻度は高くなるようである。また3カ月位のINH単独前処置ではINH耐性菌の出現は軽度であつた。しかしSM耐性結核菌を有する例では好結果を期待しえなかつた。

以上の成績は少数例について得られたものであり, さらに症例を増して検討する必要があるものと考えらる。

擲筆するに当り, 御指導御校閲を賜つた東京大学北本教授に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Curci, G. : Arch. di Tisiol., 8—3, 206~209, 1953.
- 2) Curci et Scoles : ibid., 8—4, 274~277, 1953.
- 3) Jacob et al. : Rev. de la Tuberc., 17, 515, 1953.
- 4) 沼田 他 : 日本臨床結核, 13—9, 659~667, 1954.
- 5) Filippo : Arch. di Tisiol., 8—7, 558~564, 1953.
- 6) Bernard et al. : Rev. de la Tuberc., 17—10, 11, 1021~1036, 1953.
- 7) Galy et al. : ibid., 17—10, 11, 1037~1045, 1953.
- 8) Bernou : ibid., 17—10, 11, 1055~1057, 1953.
- 9) Bernou et Tricoire : ibid., 18—12, 1173~1180, 1954.
- 10) De Tiguedredo et al. : Am. Rev. Tuberc., 71—2, 186~192, 1955.
- 11) Johnson et Hewitt : ibid., 69, 1054, 1954.
- 12) Thompson : ibid., 72—5, 601~612, 1955.
- 13) Denst : ibid., 68, 144, 1953.
- 14) Düggeleli : Tbk-Arzt, 8—9, 549, 1954, Beitr. Klin. Tbk., 108, 326, 1953.
- 15) Freese : Beitr. Klin. Tdk., 108, 337, 1953.
- 16) 沼田 至 : 結核の臨床, 3—2, 83~93, 1954.
- 17) 熊谷岱蔵 : 第14回医学総会特別講演, 1954.
- 18) 中村善紀 : 結核診療, 9—1, 439~447, 1955.
- 19) 藤田他 : 結核診療, 8—2, 59~69, 1954.
- 20) Russel et al. : Am. Rev. Tuberc., 71—3, 441~446, 1955.
- 21) 久田太郎 : 日本病理学会雑誌, 44—3, 346~369, 1955.
- 22) 香川輝正他 : 診断と治療, 44—4, 429~442, 1956.
- 23) 三井美澄 : 結核研究の進歩, 化学療法(II), 第14号, 188~196, 1956.