

原 著

## Urokinase 併用による肺結核化学療法の効果増強の試み

辻本 兵博・栗林 雄司  
山口 防人・岩井 謙一星ヶ丘厚生年金病院内科  
受付 昭和 52 年 3 月 10 日AN ATTEMPT TO ENHANCE THE ANTITUBERCULOUS EFFECT OF  
CHEMOTHERAPEUTICS BY THE COMBINED ADMINISTRATION OF  
UROKINASE FOR PULMONARY TUBERCULOSISTakehiro TSUJIMOTO\*, Yuichi KURIBAYASHI,  
Sakimori YAMAGUCHI and Ken-ichi IWAI

(Received for publication March 10, 1977)

Combination therapy of antituberculous agents and urokinase (daily dose: 3,600~6,000 u) was carried out in 13 pulmonary tuberculosis patients who showed no changes on chest roentgenogram by chemotherapy for 2 to 6 months. The following good results were obtained.

Of 4 cases of CB type on roentgenogram, improvement was obtained in 3. Out of 9 with lesions of T, Kx, Ky and Kd types, 5 showed improvement, and in some cases, the improvement was obtained for 3 months after urokinase treatment. Including these cases improved later, the size of lesions finally reduced in 9 cases (69.2%) roentgenographically.

Of 7 cases who were indicated pulmonary resection, the conditions were improved so markedly in 4 cases that the chest surgery was no more needed.

The administration of urokinase for 1 to 1.5 months showed no effect except in one case. Our study suggests that the duration of combination therapy of urokinase and antituberculous agents must be for 3 to 6 months to obtain its clinical efficacy.

No side effects due to urokinase and antituberculous drugs were observed.

肺結核の治療は抗結核剤の出現により飛躍的な進歩をとげ、患者には大きな福音をもたらした。しかし結核の治療には長期間を要すること、難治性で手術療法に依存しなければならない症例のあること、更には手術もできない難治症例に遭遇することなど、まだまだ治療に関する悩みはつきない。短期間の治療法や広範病巣や難治性病巣の容易に反応させる治療法の出現が望まれる。

癌の治療に Urokinase (以下 U.K. と略) の併用が制癌剤の効果を増強せしめることは理論的にも、臨床的にも仁井谷ら多数の報告<sup>1)~7)</sup> から明らかとなりつつある。

著者らは癌治療のみならず肺膿瘍についても U.K. の併用が劇的效果を期待できることを報告した<sup>8)</sup>。すなわち U.K. の有する血管の透過性充進作用を介して抗炎症作用、壊死組織融解作用、粘液融解作用、薬物の病巣内浸透性の充進などの作用が現れ、治療効果の増強の認められることが想定される<sup>4)</sup>。

今回、難治状態にある肺結核症に抗結核剤に併用して U.K. を投与し良好な成績を得たので、その概要を報告する。

\* From the Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital, Hirakata-shi, Osaka 573 Japan.

研究方法

治療対象：当院入院中の患者で、当初は化学療法が奏効していたが、ある程度改善後にある時点から効果が現れなくなり、X線像で2~6カ月間不変の症例13例を対象とした。結核病学会化学療法効果判定基準(学研分類)でわずかな浸潤を混じた硬化性病巣-CB、結核腫-T および硬化巣内空洞-Kx, Ky, Kd と表現されるものである。これらは初診時1例を除き他は菌陽性で、抗結核剤に対する感受性のあることが確かめられた抗結核剤が投与されている。ちなみにU. K. 併用時点では全例陰性であった。

投与方法：U. K. 投与開始時点まで使用していた抗結核剤は、そのまま投与を続行した。Amino glucoside 系薬剤投与時には、U. K. 6,000 単位を輸液とともに点滴静注し、終了直後に1g を筋注した。すなわち週2~3回U. K. を投与したことになる。3例の連日内服抗結核剤を主薬として用いる例では、朝抗結核剤内服と同時にU. K. 1,200~3,600 単位の点滴静注を開始した。

研究成績

抗結核効果

線維性硬化性を思わせるが、わずかに浸潤乾酪巣が残っているのではないかと考えられる学研分類のCB型病巣4例に対して抗結核剤にU. K. を併用した結果を表1

に総括した。症例4例中3例に陰影の吸収をみた。症例No.4 では初めの治療中の抗結核剤との併用では無効で薬剤変更後に有意の陰影の減少をみた。多分前者に治療中に耐性が出現したと考えられる。

化学療法に抵抗した結核腫や硬化性病巣中の空洞など9例についての効果は、表2のようである。9例中5例に有効と判断される有意の縮小を認めた。U. K. 併用後1カ月には多少にかかわらず効果が出現し始め、併用持続により明瞭に著明な縮小を認めた。

有効例5例中、症例No.1はその後も陰影不変であったので外科的に切除した。他4例のうち、3例(No.7, 9, 11)はU. K. 投与中止後も陰影の縮小が持続しつづけ、1例は索状化まで吸収された。No.10 は空洞縮小後U. K. 投与中止すると空洞充実した。他の1例No.13は結核腫が空洞化後、U. K. 投与中止後やや縮小し空洞は濃縮した。したがって治療中止後約3カ月の時点では有効例は6例となり手術必要と考えられた症例7例中4例(No.7, 9~11)は手術不要となった。この事実は本治療法の意義の大きいことを示している。

これらの効果の程度をより明示する意味で輪郭の明瞭な4症例についてその長径と短径の平均値を経過を追って図1に示した。一見してU. K. 併用の有効なことがわかる。なお、この研究の期間中に、喀痰の排菌陽性化した症例は空洞化したNo.13の1例のみである。月1回の検査であるので、その間の経過は他の症例では明らかで

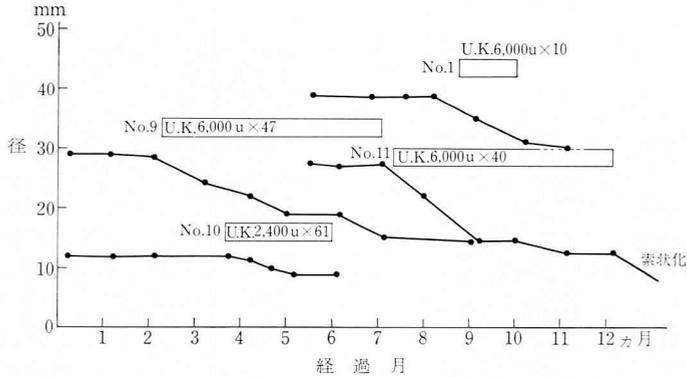
表1 症例の概要(1)

症例番号	性	年齢	抗結核剤	U. K. 投与前		U. K. 投与		効果
				XP 不変期間	病型	期間	量	
2	♂	49	SM, INH, PAS	2 カ月	CB	1 カ月	1,200 u × 31回	+ 陰影の吸収
4-(1)	♂	25	SM, INH, PAS	3	CB	3	6,000 × 24	-
4-(2)			KM, INH, EB	6	CB	2.5	6,000 × 18	+ "
6	♂	32	SM, INH, PAS	3	CB	1	6,000 × 10	-
12	♂	49	SM, INH, PAS	4	CB	4.5	6,000 × 51	+ "

表2 症例の概要(2)

症例番号	性	年齢	抗結核剤	U. K. 投与前		U. K. 投与		効果	
				XP 不変期間	病型	期間	量	治療直後	治療終了3ヵ月後
1	♀	26	SM, INH, PAS	2 年	Kd	1 月	6,000 u × 10回	47×30→39×22	+ 不変切除術
3	♀	20	EB, INH, RFP	2 カ月	T	1 "	3,600 × 32		-
5	♂	20	KM, INH, EB	6 "	Kx	1.5 "	6,000 × 20		-
7	♂	64	SM, INH, PAS	4 "	T	4 "	6,000 × 37	陰影縮小	+ 陰影縮小
8	♀	32	SM, INH, PAS	4 "	Ky	1 "	6,000 × 10		-
9	♂	58	SM, INH, PAS	3 "	T	5 "	6,000 × 47	31×25→20×19	+ 手術不要→19×12
10	♂	38	EB, INH, RFP	6 "	Kx	2 "	2,400 × 61	14×12→12×7	+ 空洞充実 手術不要
11	♂	37	SM, INH, PAS	2 "	T	4.5 "	6,000 × 40	31×25→20×15	+ 索状化
13	♀	20	KM, INH, EB	2 "	T	4.5 "	6,000 × 40	縮小空洞化	± 空洞濃縮

図1 病巣径の治療による経過



ない。

副作用

直接 U.K. による出血傾向、間接的に抗結核剤による副作用の増強などについて考えられる諸検査を実施した。また患者の訴えにも留意したが、いずれにも副作用は出現しなかった。

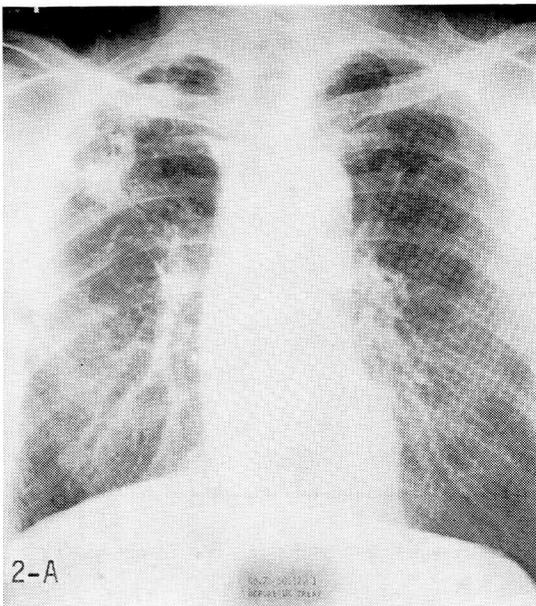
症例の例示

代表的な有効例3例について、その概要とX線像とを示す。

No. 7, ████████, 64歳男性, 会社役員  
昭和50年8月初旬に入院, 4カ月間の治療(SM, INH,

PAS) で浸潤影は急速に吸収されたがその後4カ月間は中心部に残った陰影(図2-A, B)は全く不変であった。12月15日から U.K. 6,000 単位週2回 SM 投与前に点滴静注した。T型と考えられた病巣は1カ月目には周辺の形にやや変化がみられ、やや縮小した感が認められた。51年4月25日には U.K. 37 回投与終了時には、図2-C, Dのように、病巣は有意の縮小がみられた。U.K. 併用中止後も陰影の縮小がみられ、目標とした陰影のみならず、その肺尖側の結核腫様影も縮小しつづけ治療終了後3カ月には図2-Eのように著しく縮小した。治療前には手術的切除の対象となる大きな結核腫様病巣であったが、15mm 前後となり、その考慮は不要となり退院

図2 症例 No.7 のX線像



2-A

治療前

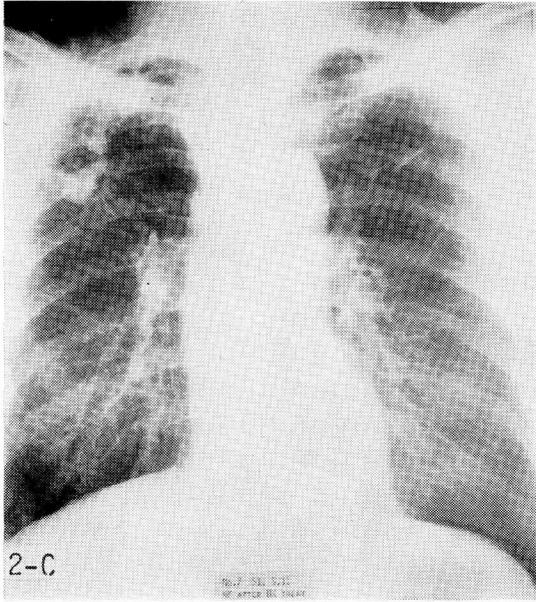


2-B

No.7 50.11.26  
BEFORE UK TREAT,  
TOMO, 8CM

治療前

図 2



U.K. 併用4ヵ月後

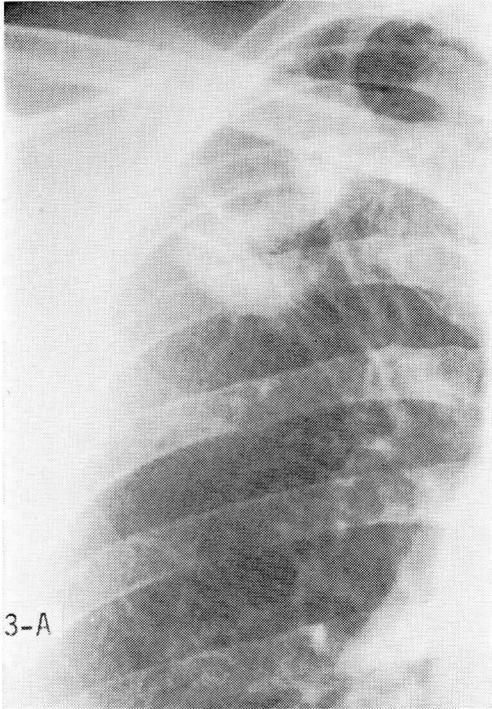


U.K. 併用4ヵ月後

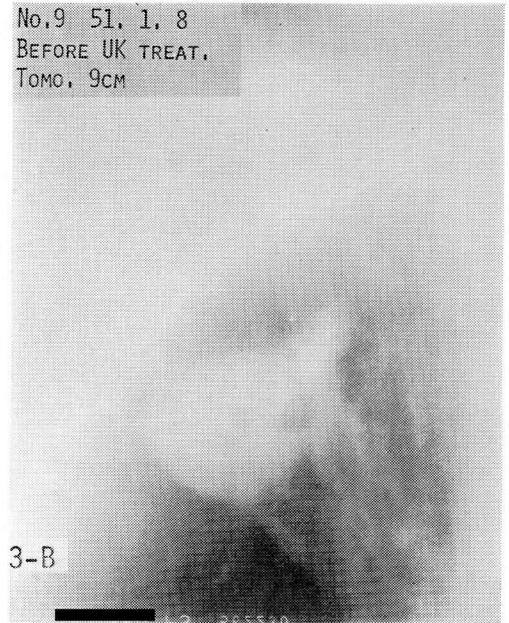


U.K. 併用治療終了, 抗結核剤のみ投与3ヵ月後の断層写真像

図3 症例 No.9 のX線像



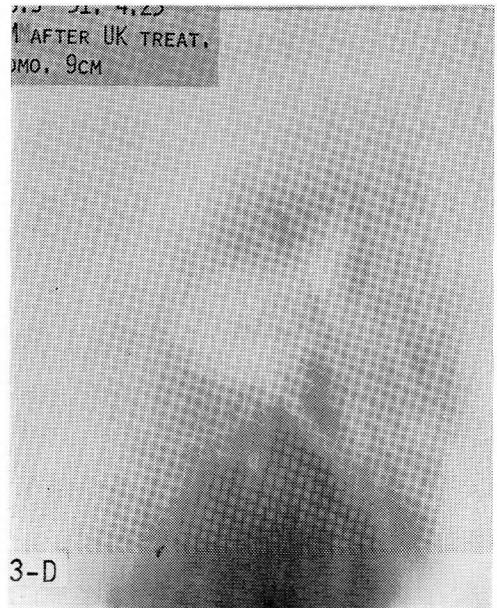
U.K. 併用前



U.K. 併用前

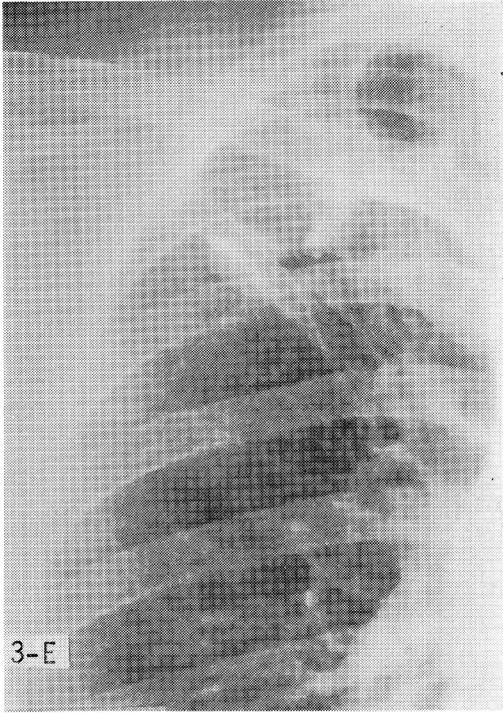


U.K. 併用1ヵ月後



U.K. 併用1ヵ月後

図 3

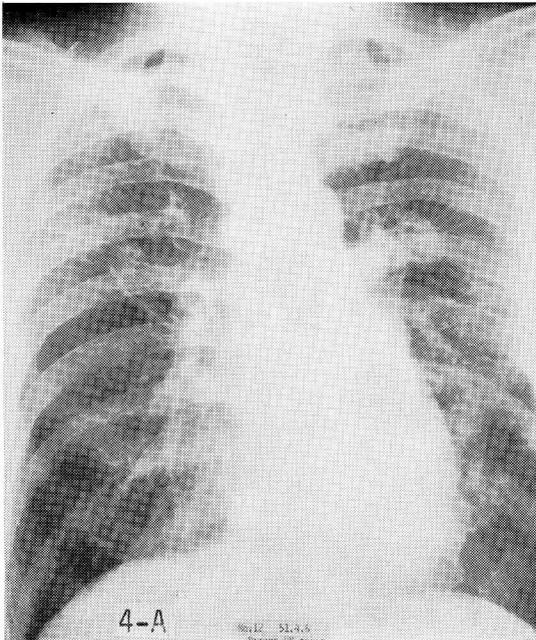


U.K. 併用5ヵ月後の正面像

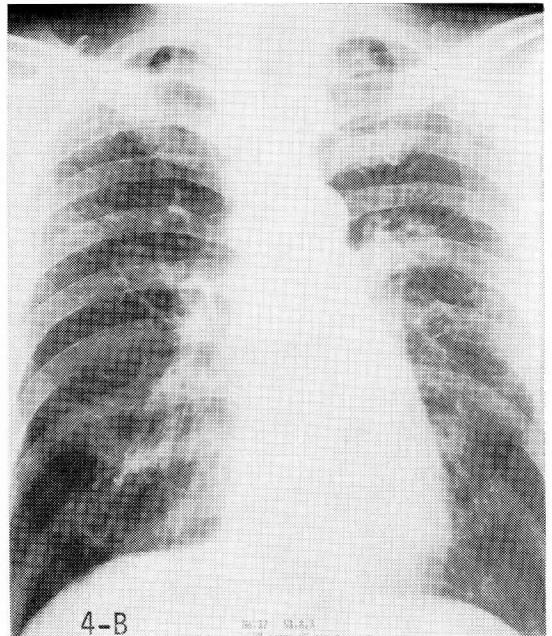


U.K. 併用5ヵ月後の断層写真像

図 4 症例 No.12 のX線像



U.K. 併用前



U.K. 併用4ヵ月後

した。

#### No.9, ████████, 48歳男性

51年1月18日入院後 SM, PAS, INH 投与に対して2カ月間陰影は全く不変であつた。入院時喀痰培養で1 colony を検出したが、それ以後は陰性を終始持続した。図3-A, Bのように結核腫様陰影は U.K. 6,000 単位併用1カ月後には、中心部にわずかな密度の少ない部分もみられ(図3-C, D), 明らかな縮小を示した。5カ月間, U.K. 併用後には図3-E, Fにみられるように著明に縮小し2個の結核腫様陰影の間にあつた石灰化巣は大きく位置を変えている。この症例も手術の適応から除外した。

#### No.12, ████████, 49歳男子, 会社員

50年7月8日初診, 当時仕事の都合で入院せず, 治療を拒否して出社した。12月10日, 入院時にはかなり陰影が増加していたが, SM, INH, PAS 投与でほぼ初診時の程度まで陰影が吸収された。しかしその後は治療に反応しなかつたので, 4月5日から U.K. 6,000 単位を併用した。図4-AのようにCB型と考えられた病巣は4カ月併用投与後には図4-Bのように大幅に陰影の吸収がみられ, 全くC型となつた。

### 考 案

抗結核剤の投与に対し, 2カ月間以上抵抗し不変であつた硬化性変化が大いに関係していると考えられる病巣に U.K. を併用した。その結果, CB型では4例中3例, Tあるいは Kd, Kx-y 型では9例中5例に, 合計13例中8例 61.5% に陰影の吸収ないし縮小をみ, U.K. 投与中止後の変化を加味すると13例中9例 69.2% に有効で, 所期の目的を達成することができた。特に U.K. の併用効果の発現が速やかで治療期間の短縮が考えられること, 更に外科的切除を必要とすると考えられた症例7例中4例が手術の適応から除外することができたこと, この両者の意義は大きい。

当初の研究計画では最近短期療法が追求されているように初回治療で進行性の勢いの強い肺結核症に実施し抗結核剤の効果増強を期待する予定であつた。しかし U.K. 併用による癌治療においては U.K. による直接的な副作用としての線溶現象による出血が認められなかつたが, U.K. が二次的に制癌剤の副作用をも増強せしめる傾向が認められている。このことから抗結核剤による副作用, 難聴, 視力障害, 肝障害なども増強せしめる可能性も配慮されねばならない。したがつて, いつたん治療開始した症例について, 抗結核剤による副作用が現れていない症例を選べば, 二次的に副作用が増強される可能性が少ないこと, 更には U.K. 併用効果が有意に増強される

か否かという点について初回治療には厳格な対照を選ばねばならないこと。以上の点を考慮し, 抗結核治療の限界にきた症例を選んだ。幸いにして出血傾向も抗結核剤による副作用も現れなかつた。

U.K. の投与量については制癌剤あるいは抗生物質との併用時における量を經驗的に用いた。連日投与では3,600単位, 間欠投与では6,000単位であるが, この量ではかなり長期間用いても線溶系の亢進もみられることなく併用効果も期待できるということが想定されていたからである。実際に抗結核剤と併用して有効かつ安全であつた。より効果を強めるために U.K. を増量する方がよいかどうかについては今後の研究に待ちたい。しかし今回の投与量でもかなり強力な効果が得られているので結核という疾患の性格を考慮すれば増量より長期使用の方に重点をおく方がより必要な要素と考える。

研究開始時の U.K. 併用期間は1~1.5カ月間であつた。この期間の者が6例あるが, そのうち1例のみに有意に有効と判断した。その後, 2~5カ月の投与に延長したところ7例中6例が有効であつた。投与10日目の喀痰培養で, それまで6カ月間陰性であつた症例だが, 陽性となつた症例があり, 1カ月目からX線像でも吸収あるいは縮小のみられる例もあり, 早期に効果が発現することはほぼ確実である。しかし十分な効果を期待するためには症例によつても異なるが3~6カ月の U.K. 併用期間が必要であろう。反面 U.K. 投与中止後も効果が持続する症例も多く認められるので, 副作用も配慮し, 症例ごとによく検討しながら U.K. 持続投与すべきで, 最長6カ月以上の併用の意義は少ないと考える。現在まで U.K. あるいは同系統の薬剤の投与量, 投与期間, 投与対象患者その他の諸問題についての検討は研究報告がないので推測の域を出ない。今後の研究課題となる。

U.K. 投与により病巣内への抗結核剤の到達が良好となることにより効果が強く現れることは当然推定される。T, Kd, Kx 型などの症例のX線像の観察から結核腫→空洞化→縮小→充実または濃縮の型をとつた症例のあること, 空洞例では内面の形態に変化する症例のあること, 結核腫でも周囲の形が変化しながら縮小することが観察された。6カ月以上培養菌陰性例が投与開始後10日目に陽性化した例があつた。すなわち U.K. の病巣内へ到達し乾酪物質の軟化, 融解, 排泄を介して病巣の収縮と相俟つて——しぼり出す形で——効果が現れると解される。

### 総 括

抗結核剤投与に抵抗する難治性肺結核13例に対して U.K. 3,600~6,000 単位を併用投与して次のような良好な結果を得た。

- 1) CB 型4例中3例に陰影の吸収をみた。

T, Kx, Ky, Kd 型 9 例中 5 例に有効であつた。U. K. 治療終了後約 3 カ月の時点まで、陰影吸収される症例もありその時点では有効例は 6 例となる。すなわち 13 例中 9 例 69.2% に有効であつた。

2) 切除術を必要とすると考えられた 7 例中 4 例は手術不要にまで吸収された。

3) 無効例は U. K. 併用期間 1~1.5 カ月の者が多く、U. K. 併用期間は 3~6 カ月が合理的と考えられる。

4) 副作用は全く認められなかつた。

(本論文の要旨は、昭和 51 年 6 月 22 日札幌市において第 51 回日本結核病学会総会で報告した。)

#### 引用文献

- 1) Anton, E. et al.: *Cancer*, 21: 483, 1968.
- 2) 仁井谷久暢・鈴木明・近田千尋・谷口猛・稲垣次郎・木村禮代二: *最新医学*, 23: 2168, 1968.
- 3) 仁井谷久暢・下山正徳・谷口猛・木村禮代二: *医学のあゆみ*, 62: 130, 1967; 62: 191, 1967.
- 4) 柴田清人: *酵素療法*, 山村雄一編, 南山堂, p. 193, 1969.
- 5) 近田千尋: *日癌治療会誌*, 3: 259, 1968.
- 6) 山本政勝: *最新医学*, 26: 365, 1971.
- 7) 仁井谷久暢: *内科*, 28: 657, 1971.
- 8) 辻本兵博: *臨床と細菌*, 1: 37, 1974.