

## 原 著

## 抗結核薬の副作用防止に関する研究

—特に Pantethine の効果について—

青柳 昭雄・山田 幸寛・金子 クニ子・相沢 好治  
慶応大学医学部内科

南波 明光  
川崎市立井田病院内科

綿引 定昭・嘉数 善徳  
国立療養所埼玉病院

長谷川 篤平  
佐野厚生病院内科

福原 徳光・松宮 恒夫・小森 谷 武美  
東京大学医科学研究所内科

吉田 文香・河本 久 彌・小沢 亮 爾  
小原療養所

西山 寛吉・高橋 折三  
額田 久子  
東邦大学医学部内科

河目 鍾治・藤田 真之助  
東京通信病院内科

大里 敏雄  
結核予防会結核研究所附属病院

村田 彰・石原 啓男  
国立療養所東京病院

北 鍊平・吉武 洋海・本田 祐  
橋本 信一・黄田 悦子  
久我山病院

受付 昭和 52 年 4 月 6 日

STUDIES ON THE PREVENTION OF SIDE-EFFECTS BY  
ANTITUBERCULOUS DRUGS WITH SPECIAL REFERENCE TO  
EFFECTIVENESS OF PANTETHINE

Teruo AOYAGI\*, Yoshihiro YAMADA, Kuniko KANEKO, Yoshiharu AIZAWA,  
Akimitu NANBA, Sadaaki WATABIKI, Yoshinori KAKAZU, Tokuei HASEGAWA,  
Yoshimitu FUKUHARA, Tuneo MATUMIYA, Takemi KOMORIYA,  
Fumika YOSHIDA, Hisami KAWAMOTO, Ryoji OZAWA, Kankichi NISHIYAMA,  
Setuzo TAKAHASHI, Hisako NUKADA, Shoji KAWAME, Shinnosuke FUJITA,  
Toshio OOSATO, Akira MURATA, Michio ISHIHARA, Renpei KITA,  
Hiromi YOSHITAKE, Atsushi HONDA, Shinichi HASHIMOTO and Etuko KIDA

(Received for publication April 6, 1977)

\* From the Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, 35, Shinanomachi Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of Pantethin for the prevention of side-effects by antituberculous drugs.

Pulmonary tuberculous patients who have never been treated and newly admitted to the eleven institutions, were randomly divided into two groups, consisting of P-group (given daily Pantethine 3 g orally) and K-group (control). Several examinations including the description on round formed questionnaire, liver function tests and audiometry, etc., were monthly carried out till two months from the beginning of the treatment.

The results were as followed;

1) The number of cases in which the values of GOT or GPT became abnormal or worsened (twice as high as the initial value and 35 u and over) by antituberculous drugs in P-group (3.4%) were significantly ( $p < 0.005$ ) lower than those in K-group (17.0%). The rate of persons showing abnormal or worsened GOT or GPT by antituberculous drugs was studied by sex, age and treatment regimen, and it was higher in male, and those aged under 39, and cases treated with SM, INH, RFP showed clearly lower rate than that with SM, INH, PAS.

2) The incidence rate of tinnitus in P-group was undoubtedly lower than that in K-group, however no significant difference was found between the both groups regarding the incidence of auditory disturbance, vertigo and numbness of perioral region after the administration of streptomycin.

## はじめに

結核の治療は多くの抗結核薬の登場により容易になり初回治療患者であれば100%菌陰性化と言われていた。しかしながら初回治療患者であつても時に菌陰性化が半年以上に及び、外科的治療によらざるをえない症例も存する。この原因としては薬剤の副作用によつて有力な薬剤が使用不能となる場合が高率である。したがつて抗結核薬の副作用防止の研究は結核の治療に極めて重要な問題である。

一方 Pantethine (パントシン) は Pantetheine 2分子がジスルフィド型結合したものでパントテン酸に比してより易吸収性であり、また Coenzyme A に近い活性型であるとされている。したがつて本剤は物質代謝の改善が生体内で期待され現在種々肝疾患の治療に使用されて良好な結果が得られたとの報告がみられ<sup>1)~5)</sup>、SM 難聴の治療ならびに予防にも使用されている<sup>6)~12)</sup>。

しかしながらこれらの報告はいずれも単なる治療あるいは予防実験が多く、対照を置いた比較実験では有意差は認められていない。

そこで今回 Pantethine が抗結核薬の副作用防止に有用であるか否かを明らかにするために比較対照試験を行なつたのでその成績を報告する。

## 研究方法

対象患者は11施設に新入院の未治療肺結核患者である。

各施設ごとに入院時に奇数番は Pantethine 1日3g を抗結核薬と併用投与し (P群)、偶数番は Pantethine 非投与群 (K群) とし、抗結核薬の種類、組み合わせは主治医に一任した。

検査項目は自覚症状の問診、円盤型調査カードの記入、オージオグラム、肝機能検査などであり、検査は治療開始前、治療開始1カ月、2カ月後に行なつた。

また非結核と判明された患者、妊婦、精神病患者、15歳未満の患者、高度の聴力障害を有する患者、肝機能に影響を及ぼすと考えられる抗結核薬以外の薬剤を併用している患者は対象より除外した。円盤型の調査票は図1のごとく20の項目よりなり、このなかには副作用と関係のない項目が含まれている。これはこの調査票の回答の信憑性を確認するためである。

## 研究成績

1) 症例数: 本研究に参加した症例数はP群162例、K群159例であつたが、非結核、記載不備、早期死亡などの理由で両群とも7例ずつが集計より除外されたので集計総数はP群155例、K群152例である。

2) 治療開始時背景因子: 治療開始時のP群ならびにK群の背景因子は図2のごとくであり、性、年齢、胸部X線結核病学会病型、喀痰中結核菌塗抹、培養成績は両群とも極めて類似しており、両群ほぼ同等の背景因子を有していたといえる。

また本症例の治療開始時の治療方式は表1のごとく両群とも極めて類似している。すなわち最も多い治療術式

図1

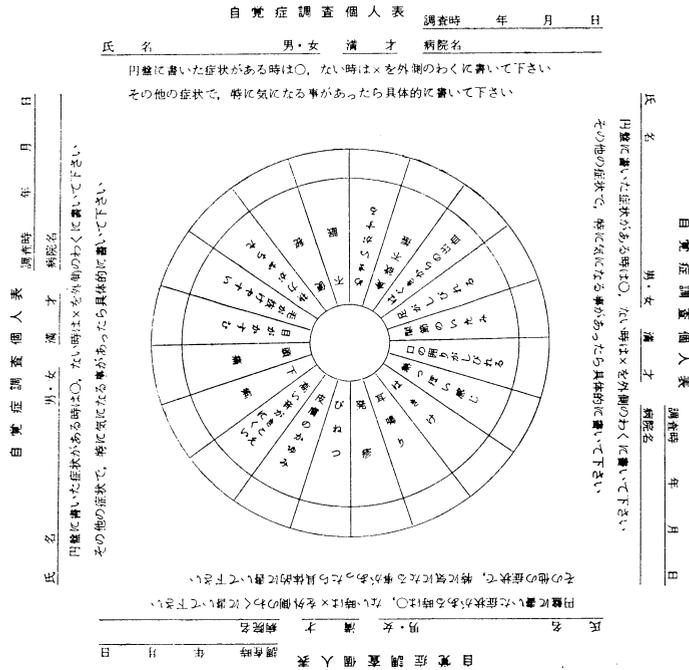


図2 背景因子(1)



表1 背景因子(2)

—治療開始時の化療術式—

術式	P群	K群
SM・INH・PAS	50(32.3)	47(30.9)
SM・INH・RFP	46(29.7)	44(28.9)
SM・INH・EB	25(16.1)	21(13.8)
RFP・INH・EB	14( 9.0)	12( 7.9)
SM・INH・EB・RFP	3( 1.9)	10( 6.6)
RFP・INH・PAS	2( 1.3)	2( 1.3)
INH・RFP	2( 1.3)	3( 2.0)
SM・INH	0	4( 2.6)
INH・EB	2( 1.3)	0
その他	11( 7.1)	9( 5.9)

( )は%

のいずれかが異常であれば障害ありとした。

治療開始前にP群では10例(6.8%), K群では11例(7.5%)が異常所見を示した。

P群では治療開始時肝機能正常であつた136例中5例が肝機能障害発現し、そのうち1例のみが、抗結核薬(INH?)を中止したが、治療開始時肝機能が異常であつた10例は治療2カ月までに全例正常化した。したがつてP群の肝機能障害が発現あるいは悪化した症例は146例中5例(3.4%)であり、薬剤変更例は1例のみである。

一方K群では治療開始時肝機能が正常であつた136例

はSM, INH, PASの3者併用であり、P群32.3%, K群30.9%で次いでSM, INH, RFPの併用療法でそれぞれ29.7%, 28.7%を占めている。また初回治療であつてもその組み合わせは多数で20種類以上を有していた。

3) 抗結核薬の副作用の発現率

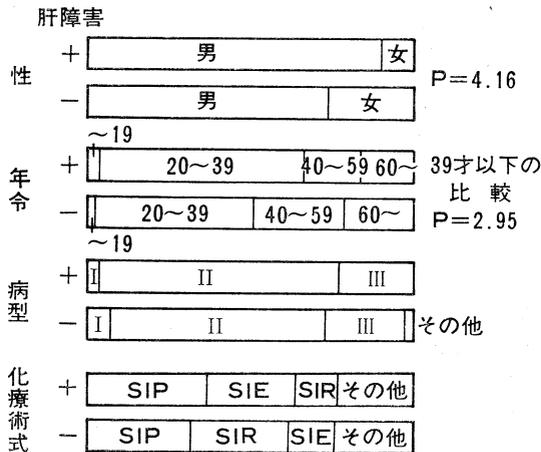
(1) 肝機能障害: 抗結核薬による肝機能障害ありの取り決めはGOT, GPTの値が治療開始時の2倍以上で、かついずれも35単位以上を示したものとし、GOT, GPT

表2 肝機能障害

	治療開始時肝機能	検査症例	1,2カ月のみ			計	総計
			1カ月のみ	2カ月のみ	1,2カ月のみ		
P群	正常	136	1	4(1)	0	5(1)	5(1)/146 (34%)
	異常	10	0	0	0	0	
K群	正常	136	12(5)	8	3	23(5)	25(5)/147 (17.0%)
	異常	11	1		1	2	

( ) 薬剤変更例  $p=15.2$   $\chi^2<0.005$

図3 肝機能障害例の背景因子



中23例が肝機能障害発現し、異常であつた11例中2例が更に増悪した。したがつてK群の肝機能障害発現あるいは悪化率は147例中25例(17.0%)である。薬剤変更例は5例(それぞれRFP, EB, PAS, INH・RFP, SM・PASを中止)であつた。

肝機能障害発現あるいは悪化した症例の頻度はP群3.4%, K群17%で両群の間には有意差が認められている( $p<0.005$ ) (表2)。

抗結核薬による肝機能障害がいかなる背景を有する症例に高率であるかを検討するために肝機能障害発現あるいは増悪症例(障害群)30例と肝機能障害発現なしあるいは正常化例(正常群)277例について検討を行なつた。

図3のごとく性別では障害群男90%, 女10%, 正常群ではそれぞれ72.9%, 27.1%で障害群に有意に男性に高率であつた。年齢別では39歳以下の症例は障害群66.6%, 正常群50.1%で39歳以下の症例が高率である傾向がみられた。

筆者らは治療開始時に軽症例は重症例に比して抗結核薬の副作用が高率である感を有していたが今回の成績では障害群と正常群との間には病型別の差はみられなかつた。

また両群の治療術式をみるとSM, INH, RFPの併用は障害群13.3%, 正常群31.0%で障害群に本術式の頻

表3 耳鳴り (SMによると思われる)

	P群	K群
なし	121	115
あり	10(1) [7.6]	18(3) [13.5]
計	131	133

( ) は SM 中止例  $\chi^2=2.42$   
[ ] は%

度が有意に低率であつた。

そこで化学療法の術式別に肝機能障害発現ありあるいは増悪の率を検討すると、SM・INH・PAS併用群では97例中11例(11.3%), SM・INH・RFP併用群では90例中4例(4.4%)で、SM・INH・RFPの併用療法はSM・INH・PASに比して肝機能障害発現が低率である傾向がみられた( $p<0.10$ )。

(2) 耳鳴り: 耳鳴りの発現率はP群147例中10例(6.8%)でそのうち1例がSMを中止し、K群では144例中20例(13.9%)でそのうち3例がSMを中止している。したがつてP群の耳鳴りの発現率はK群に比して有意に( $p<0.05$ )低率であつた。しかしながらK群にSM未使用の症例が2例耳鳴りを訴えていた。そこでSMを使用せる症例のみの耳鳴りの発現頻度をみると表3のごとくなる。すなわちP群131例中18例(13.5%)となり有意差はみられなくなるがSMによる耳鳴りの発現率はP群はK群に比し低率であるというる。

(3) その他の副作用: P群, K群のその他の副作用の発現率を図4に示す。

① 口囲のしびれ感: P群147例中27例(18.4%), K群144例中28例(19.4%)で両群の間に差はみられない。

② めまい: P群147例中7例(4.8%), K群144例中7例(4.9%)がめまいを訴え、それぞれ1例がSMを中止した。めまいの発現頻度は両群の間に差がみられない。

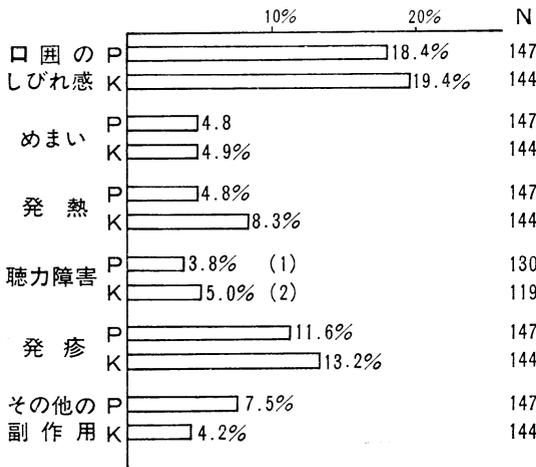
③ 発熱: 薬剤による発熱を来した症例はP群147例中7例(4.8%), K群144例中12例(8.1%)でK群に高率である傾向がみられた。原因薬剤としてはSMのみ4例, SM・PAS 2例, RFP 3例, PAS 3例, PAS・INH 1例, 不明4であつた。

④ 発疹: 抗結核薬による発疹を来した症例はP群147例中17例(11.6%), K群144例中19例(13.2%)で両群に差はみられない。

発疹を来した原因薬剤はPAS 5例, SM 2例, EVM 1例, PAS・INH 1例, EB 1例, RFP 2例, SM・PAS 1例, 不明23例である。

⑤ 聴力障害: 治療開始時のオーディオグラムに比して20 db以上の低下を示したものを聴力障害ありとすると聴力障害の発現頻度はP群では130例中5例(3.6%),

図4 その他の副作用



K群では119例中6例(5.0%)で両群に差がみられない。

また聴力障害のためにSMの投与を中止した症例はP群1例、K群2例であった。

⑥ その他の副作用: その他の副作用はP群147例中11例(7.5%), K群144例中6例(4.2%)で両群に明らかな差はみられていない。

副作用の種類は胃腸障害P群4例、K群5例であり、好酸球増多それぞれ2例、0、視力低下1例、0、下肢のしびれ感1例、0、高尿酸血症0、1例、歩行障害1例、0、嘔心1例、0であり、Pantethineにより腹部膨満ありとの記載が1例みられた。

## 考 案

初回治療の肺結核症に対してはSM週2日、INH、PAS連日の3者併用療法が標準3者として広く使用されてきたが、Rifampicinの登場により初回治療の強化療法すなわちSM・INH・REPあるいはREP・INH・EBの併用療法が行なわれるようになり初回治療患者に対する抗結核薬の組み合わせも多種にわたっている。事実今回の調査でも20種類以上の組み合わせ方式が行なわれ、最も多い組み合わせはなおSM・INH・PASで29.7%であるが、SM・INH・RFPの方式も28.7%を占めており初回治療の治療方式が変貌していることが認められている。

一方結核の化学療法の期間はなお長期にわたることが多くその副作用の発現は重大な問題であり、現今の化療方式に応じてこれらの副作用を防止する研究は極めて重要であることは言うまでもない。

SM・INH・PASあるいはSM・INH・RFPの組み合わせでしばしば薬剤の中止を余儀なくされる副作用はSMによる第八脳神経障害と、INH、PAS、RFPなどによる肝機能障害あるいはアレルギー性の副作用である。

これらの副作用にPantethineが有効であるとの報告

が多くみられる<sup>47)~11)</sup>。

そこでこの共同研究が施行される以前に予備実験が行なわれた。すなわち対象患者は初回治療、再治療の肺結核患者60名で、これら症例に無作為にPantethine 1日3g経口投与群と非投与群に分けて抗結核薬による副作用の発現率を検討したところ肝機能障害の発現例はPantethine投与群5例(16.7%)、非投与群8例(26.9%)であり、耳鳴りの発現率はそれぞれ0と4例(13.3%)であった。したがって更に大数にて合理的なdesignにて本剤の有用性を検討する価値が存することが判明したので今回多施設による共同研究が行なわれた。

またこれらの副作用は薬剤投与と早期に出現することが知られている<sup>8)13)</sup>。したがって今回の共同研究ではとりあえず治療開始2カ月後までの抗結核薬による副作用の発現に及ぼすPantethineの効果について検討した。

その結果Pantethine 1日3gを抗結核薬と併用投与することによつて抗結核薬による肝機能障害の発現あるいは増悪の頻度が有意に低率となることが明らかにされた。またSMによる耳鳴りも本剤投与により低率となつたが、めまい、聴力障害などに対しては無効であった。

すでにパントテン酸がSMの聴力障害に対して有効であり、DHSMのパントテン酸塩が使用されたこともあるが、対照のない成績があるいはその差もわずかである<sup>14)~16)</sup>。

一方Pantethineは1949年WilliamsらによりLactobacillus burgaricusの新生長因子(LBF)であることが発見され、Coenzyme A (Co-A)の構成成分でパントテン酸に比してCo-Aに近く体内においてより容易にCo-Aに合成されるものと考えられている<sup>14)17)</sup>。

また種々肝疾患においては肝細胞の変性、壊死に伴つて肝内のパントテン酸が減少し、パントテン酸からCo-Aを合成する過程も障害されるためにパントテン酸を投与してもCo-Aとして利用する効率が低下していると考えられ、パントテン酸よりはCo-Aに近いCo-Aの合成経路上の中間物質であるPantethineを投与する方がより効果的であることが推定され、本剤は種々肝疾患に臨床的に応用されてかなりの治療効果を示すことや抗結核薬による肝障害にも有効であることが報告されている<sup>1)~5)18)</sup>。

肺結核患者に抗結核薬を投与して肝機能障害を来す頻度はかなり高率である。

療研の昭和46年に報告した初回治療の12カ月の成績ではGOTが40以上かつ治療開始時の2倍以上を示した症例はSM・INH・PAS 9.5%、SM・INH・PAS・EB<sub>7</sub> 14.8%、SM・INH・PAS・EB<sub>7</sub> 6.6%であり<sup>19)</sup>、昭和50年のSM<sub>2</sub>・INH・RFP・EB半年その後RFP<sub>2</sub>・INH・EB半年を行なつた1年間の成績では9.2%、SM<sub>2</sub>・INH・EBを1年間行なつたものでは11.1%であり<sup>20)</sup>、大体10%前後

の肝機能障害が発現することを示している。また小野は抗結核薬による肝機能障害は1年間に37.9%発現することを報告している<sup>21)</sup>。

これらの肝機能障害は一過性のものが多く、大多数は抗結核薬の継続投与によつて正常化するが、なかには上昇を続け抗結核薬を中止せざるをえない場合が存する。したがつて抗結核薬による肝機能障害発現の防止の研究は重要である。

今回の成績により Pantethine は抗結核薬による肝機能障害の発現を有意に防止することが明らかとなつたが、本剤の物質代謝の改善という薬効よりみれば当然であろう。

SM による耳鳴りの頻度は報告者により種々であり 13.1~45.1%に及んでいる<sup>13)</sup>。

今回は治療2カ月までの成績であるが264例中28例(10.6%)が耳鳴りを訴えている。

この耳鳴りは SM 難聴の早期に起こることが多く、また長期持続して患者に不快の念を与えるものでこの対策も重要な問題である。

今回の成績では Pantethine の併用は SM による耳鳴りの発現率を有意に低下させる傾向がみられた。

耳鳴りの発生機序については種々の意見がみられるが、SM 難聴に先行して発現することが高率であることより SM 難聴と同じく内耳の有毛細胞の障害によることが推測されている。

この障害は有毛細胞の energy 源として重要な役割を果たしている血管帯の解糖系、呼吸器系の障害による energy 代謝の失調が基本であるとされている<sup>13)</sup>。したがつて種々の代謝の改善を来たすといわれている本剤が耳鳴りの発現に有効であることは予測されるものである。

事実本剤により SM の耳鳴りが改善したとの報告はみられている<sup>7)10)~12)</sup>。

しかしながら症例数の少数なこともあり、SM による聴力障害の発現率は P 群 3.8%、K 群 5.0% と全く差がみられていない。耳鳴りも聴力障害も有毛細胞の機能障害による同一の機序で発現するとすれば耳鳴りの発生頻度が減少すれば聴力障害の発現頻度も減少することが予測されるが、本研究においてはその発現率に差がみられなかつた。その理由は不明である。

抗結核薬による発熱は DHSM に代り硫酸 SM が使用されるようになってから高率となつたと言われている<sup>8)22)</sup>。

本研究では抗結核薬による発熱は P 群 7 例 (4.8%)、K 群 12 例 (8.3%) で P 群に低率である傾向がみられている。宝来<sup>10)</sup>も本剤が抗結核薬のアレルギーに有効であつた症例を報告しているが、この点に関しては更に検討が必要であると考えられる。

またパントテン酸 Ca が SM による口囲のしびれ感

(第5脳神経に関する副作用)に有効であることは認められているが<sup>14)23)</sup>、本研究では P 群 18.4%、K 群 19.4% で両群の間に差はみられなかつた。これは著者ら<sup>23)</sup>がパントテン酸 Ca は有効であつたがパントールでは有効でなかつたとの成績と一致するものである。

## 結 論

初回治療肺結核患者を Pantethine 1日3g 内服投与群 (P 群) と非投与群 (K 群) の2群に無作為に分ち治療開始2カ月までの両群の副作用の発現率を比較検討して次の結果が得られた。

1) P 群は K 群に比し有意に肝機能障害の発現率は低率であつた。

また抗結核薬による肝機能障害は性別では男性に、年齢別では39歳以下に高率であり、化療方式別では SM・INH・PAS 併用群は SM・INH・RFP 併用群に比し高率である傾向がみられた。

2) SM による耳鳴りの発現率は P 群は K 群に比し低率である傾向がみられた。

また抗結核薬による発熱の発現率は P 群に低率の傾向がみられたが、聴力障害、めまい、口囲のしびれ感などの発現率には差がみられなかつた。

本論文の一部は第7回臨床薬理研究会にて発表した。

Pantethine を提供された第一製薬株式会社に謝意を表す。

## 引用文献

- 1) 岩村健一郎他：診療と新薬，7：1877，1970。
- 2) 高橋忠雄他：臨牀と研究，43：280，1966。
- 3) 亀田治男他：臨牀と研究，43：263，1966。
- 4) 広田昌利：薬物療法，5：1787，1972。
- 5) 尾上久吾他：ビタミン，31：373，1965。
- 6) 杉山浩太郎他：診断と治療，41：871，1966。
- 7) 小西池穂一他：診療と新薬，10：2311，1973。
- 8) 前川暢夫他：臨牀と研究，52：1766，1975。
- 9) 野中祐之他：臨牀と研究，43：234，1966。
- 10) 宝来善次他：臨牀と研究，43：1642，1966。
- 11) 是川隆一他：Clinical Report，2：411，1968。
- 12) 田中政憲：薬物療法，5：1557，1972。
- 13) 永浜武彦他：日本耳鼻咽喉科学会雑誌，64：764，1961。
- 14) 柴田象太郎他：耳鼻咽喉科，32：409，1960。
- 15) Glorig, A.: The Laryngoscope, 68：1013，1958。
- 16) Dylong, O.K.: Tuberkulose Arzt, 11：559，1957。
- 17) Williams, W.L. et al.: J. Biol. Chem., 177：933，1949。
- 18) 佐藤八郎他：臨牀と研究，43：277，1966。
- 19) 療研：結核，46：325，1971。
- 20) 療研：第51回日本結核病学会報告，1976。
- 21) 小野泰治：慶応医学，47：569，1970。
- 22) 大里敏雄：日本胸部臨床，23：461，1964。
- 23) 五味二郎他：綜合臨床，12：2042，1963。