

日本化学療法学会第 11 回総会 教育講演 (3)

化学療法 今日とあすへの展望「結核」

内藤 益一

京都大学結核研究所 教授

現在我国の結核死亡率は 20 年前にくらべて約 1/8 に低下しているが、要医療患者の数は昭和 28 年と 33 年との間に於て必ずしも減少の傾向を示さず、一方 2 つの重大なる難問題が出現するにいたっている。

その第 1 は長期にわたる SM, INH, PAS の使用にも係らず喀痰中結核菌の排出が停止せず、外科的治療の適応でもなく、喀痰中結核菌が以上 3 剤に耐性を示すにいたつた肺結核患者の増加であり、その第 2 は此等耐性菌喀出患者から感染した新患者の増加である。即ち上述の 3 薬剤耐性となつた肺結核患者は診療所、病院入院中患者の 10% から 50% を占め、耐性菌感染患者は十数% に達し、しかも年と共に増加の傾向を示している。

此等の難関を克服するための手段のうち化学療法の立場からの工夫の最低の目標は、

- 1) 総ての初回化学療法に於て少くとも喀痰中結核菌を培養陰性に到達せしめること。
- 2) 既に初回化学療法に於て菌陰性化に失敗した症例の総てを再化学療法によつて少くとも喀痰中結核菌培養陰性に到達せしめ之を永続せしめること。

の 2 つにしぼられる。その工夫の 1 つとして化学療法術式の強化がとりあげられるべきものであると思考するものである。この問題について私共のいささかの研究を中心に今日とあすへの展望を試みたい。

1) 初回化学療法の強化

現在までの我国に於て広く利用されている結核化学療法術式のうち最も強力と見られてきたものは SM 週 2.0, INH 0.3~0.4, PAS 10.0 毎日の 3 者併用法であるが、国により人によつては SM を毎日、或は INH を大量に使つている向きもある。私共は先にスルフィソキサゾールが INH との間に併用効果を發揮することを発見しているの、次のような術式を考案した。

強力 4 者併用法—SM 0.7 毎日 2 カ月半爾後週 2.0, INH 0.6 毎日, PAS 7.0 毎日, SI 2.0 毎日

対象は SM, INH, PAS に耐性を示さない結核菌を喀痰中に排出する初回化学療法患者、対照に選んだ術式は

- 1) SM 週 2.0, INH 0.3~0.5 毎日, PAS 10.0 毎日
- 2) SM 週 2.0, INH 0.3~0.5 週 2 日, PAS 10.0 毎日
- 3) INH 0.3~0.5 毎日, SI またはシノミン 2.0~3.0 毎日

の 3 つである。

治療効果の判定は最も客観性に富み、上述の目標にも合致するものとして、喀痰中結核菌の陰化転率と其速度とを選んだ。其結果 α 型 (学研分類 A, B 型に属し、硬化性空洞を持たないもの、即ち収縮硬化像を示さないもの) ではいずれの術式でも 100% 或は其に近い菌陰転率を示すが、強力 4 者法では其速度が速い事がわかつた。 β 型 (学研分類 C, F 型に属するもの、及び A, B 型でも硬化性空洞を持つもの) では其差異が著明で 2 者併用は 3 者併用に及ばず、強力 4 者併用は他を圧して好成績を示し、8 カ月にして 100% の陰転率を示し、しかも其速度の最も速いことを知つたのである。

其処で果してサルファ剤が必要なものか

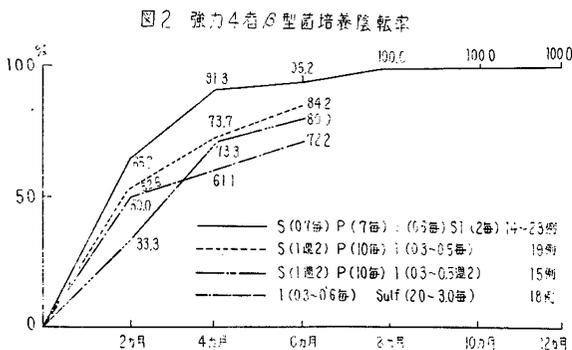
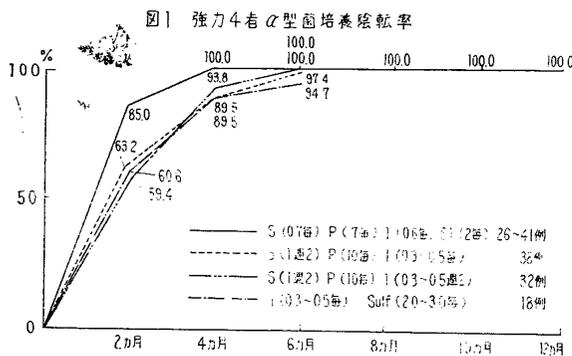


図3 強力4者法と強力3者法との比較(培養陰転率)
α型(硬化性空洞をもたないA, B型)

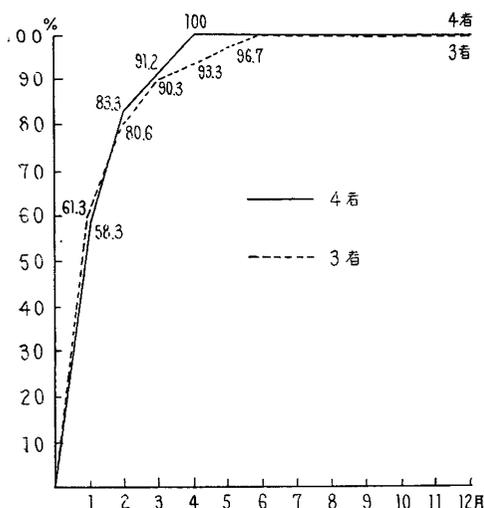


図4 強力4者法と強力3者法との比較(培養陰転率)
β₁型(K_zをもたないC型及K_x, K_yをもつA, B型)

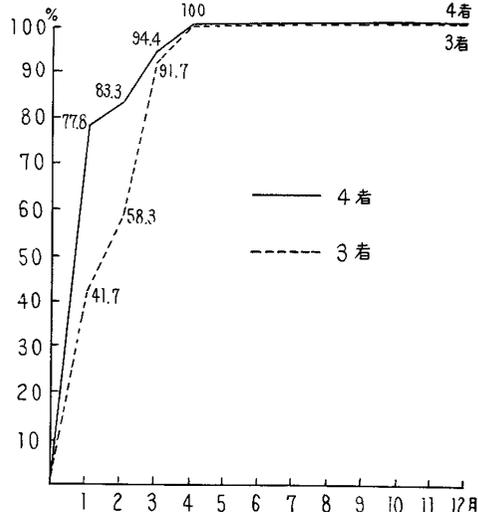
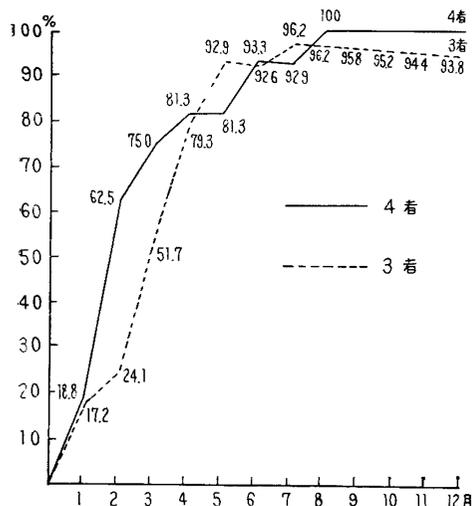


図5 強力4者法と強力3者法との比較(培養陰転率)
β₂型(K_zをもつもの及F型)



どうかを吟味する目的で、

強力3者併用法—SM 0.7 毎日 2カ月半爾後週 2.0,
INH 0.6 毎日, PAS 10.0 毎日

の効果を実験の強力4者法の其と比較した。其結果α型の菌陰転率及び其速度では強力4者法の方が僅かにすぐれているのみであつたが、β₁型(K_zをもたないC型及びK_{x,y}を持つA, B型)では強力4者法の方が速度が速く、β₂型(K_zを持つもの及びF型)では陰転率においても4者法の方が明かに優秀な成績を示したのである。

此等強力法による副作用としては耳鳴難聴だけが特に問題で、SM 毎日法では週2日法に比して其頻度がやはり幾分か高かつた。然しSMを夜就寝前に注射することを

表 1 SM による耳鳴・難聴

SM 屋注射 6カ月	なし	耳鳴・難聴	
週 2.0 g 法	567	49 (8.0%)	
毎日 0.7 g 法	94	16 (14.5%)	
SM 夜注射 6カ月	なし	耳鳴のみ	難聴を伴なう者
週 2.0 g 法	74	3(3.8%)	2(2.5%)
毎日 0.7 g 法	44	1(2.2%)	1(2.2%)

試みて以来其頻度は激減した。其機転は明らかではないが、思い付きの動機は就寝中の頭部血流の低下を想像したのによる。

以上を要約すると、強力4者法により現在の処 100%菌培養陰性化に成功したのである。

なお基本型並に空洞像の変化に於ても、強力4者法は強力3者法に勝っている事を立証し得た。

2) 再化学療法強化

TH は確かに有効な抗結核剤であるが、エンテリックコーティングの錠剤を以つてしても、私共の方では1日量0.5の服用で半数近くが服用中止のやむなきに至るし、副作用のない場合にも錠剤が大便秘中に排出されていることがある。点滴静脈注射を多数に試みたが、副作用はかえつて強かつた。THの胃障害を、胃を通る時の直接の障害とする考えは再吟味されるべきものと思われる。

然し日結研並に療研の共同研究の成績で、KM, CS, TH 3者併用による再化学療法成績は相当すぐれている。

私共の方ではオルトアミノフェノール・メタンサルフォネート(SOM)を京都薬大 藤川教授に合成していた

図6 強力4療法と強力3療法との比較(基本病変)

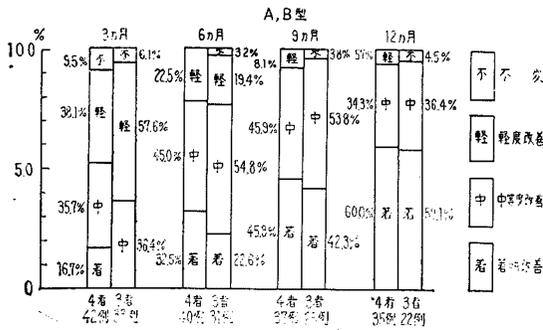


図7 強力4療法と強力3療法との比較(基本病変)

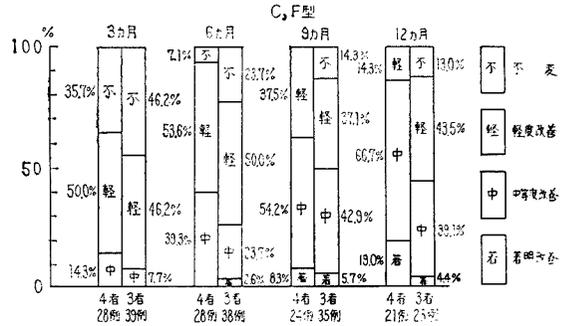


表2 再治療, 1314 Th, 0.5 毎日単独
菌陰性化率 (1314 Th 単独, 病型別)

	2 カ月		4 カ月	
	陰性化	陽性持続	陰性化	陽性持続
C 型	9 (50.0%)	9 (50.0%)	8 (61.5%)	5 (38.5%)
F 型	3 (33.3%)	6 (66.7%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)
計	12 (44.4%)	15 (55.6%)	11 (55.0%)	9 (45.0%)

表3 1314 Th 単独治療時の副作用

	0~1 カ月	1~2 カ月	3 カ月以上
食欲下振	11	20	16
心窩部痛	2	3	5
悪心	7	13	5
嘔吐	3	3	4
腹痛	2	3	2
肝障害	1	0	0
頭痛	1	0	0

副作用中止例 40 例中 19 例 (47.5%)

表4 (KM 週 3.0+CS 毎日 0.5+TH 毎日 0.5)
3者併用による培養陰転率 (5 カ月)
(日結研)

病型	C 型	F 型
総数	13	6
陰転例	10	2
%	76.9%	33.3%

副作用のための中止例 11/76 (14.4%)

だき、基礎的実験の後現在臨床的効果を検索しているが、菌培養陰性3カ月持続を目標とした場合、このもの単独の効果は弱く、CS 単独の成績にすらややおとる。しかし CS+SOM の効果は KM+CS の効果に迫るものがあり、KM+CS+SOM 3者併用の効果は KM+CS の其を明かに凌駕した。SOM の副作用として少数なが

図8 強力4療法と強力3療法との比較(空洞瘻)

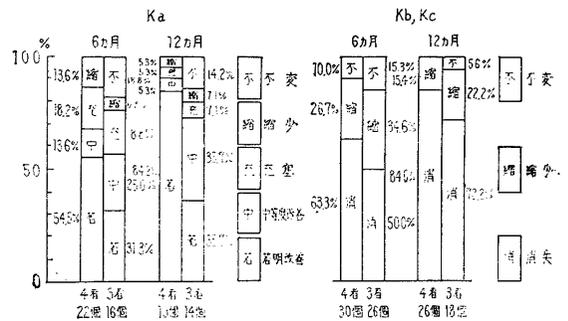


図9 強力4療法と強力3療法との比較(空洞瘻)

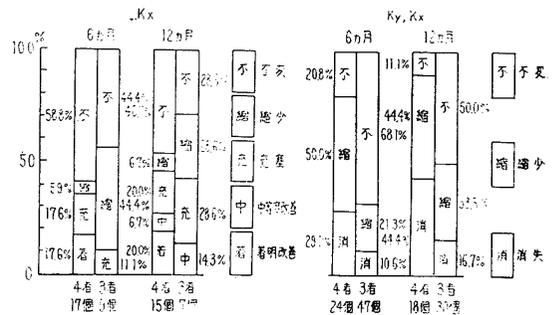


表5 (KM 週 4.0+CS 毎日 0.5+TH 毎日 0.5)
3者併用による培養陰転率 (6 カ月)
(療研)

総数	陰転例	%
56	27	48.2%

副作用中止例 6/64 (9.4%)

ら食欲の低下があるが、PAS よりも少く、TH より遙かに少ない。

即ち SOM は弱いが併用補助剤として一応の価値をもつ様に思われる。又最近エサンブトールと同様の組成をもつといわれる新薬剤を試用しているが、此も又明かに抗結核薬たり得るものと思われる結果を示してい

図10 再治療培養陰転率

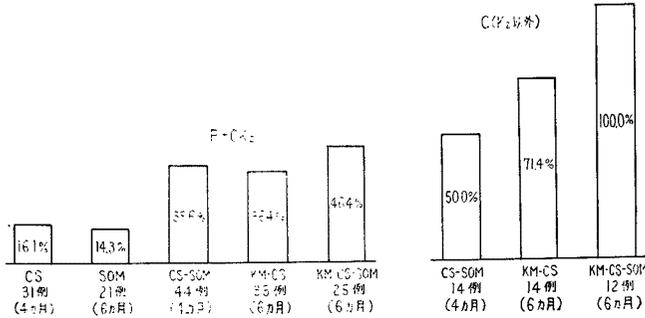


表7 同血液像

	CS-SOM	KM-CS-SOM
血色素減少	1/20	1/11
赤血球数減少	1/20	2/13
白血球数減少	1/29	2/20
同 BSP		
悪化	1/40	4/23

表6 SOMを含む術式の自覚的副作用

	CS-SOM	KM-CS-SOM
なし	55	38
胃障害	2	1
発疹	2	0
精神障害	1	1
足のふるえ	2	0
痙攣	1	0
耳鳴	0	1
めまい	1	0
中止例	6	1

るし、イソキシールやカプレオマイシンも将来併用剤の1つたり得るであろう。

今後は此等の薬剤を併用して副作用少なく効果を高める工夫が試みられるであろう。然し、現在の処では再化学療法成績は初回化学療法に其にくらべて遙かにおとる。其丈に一層初回化学療法の強化が望まれる次第である。