

結核化学療法 の 臨 床 的 研 究

第 2 2 報

肺結核患者に対する o-Aminophenol の長期間連用に就て

金沢大学結核研究所診療部 (主任：鈴木茂一教授)

高 野 徹 雄

今 市 邦 太 郎

(受付：昭和29年11月1日)

Tetsuo TAKANO and Kunitaro IMAICHI : CLINICAL STUDIES IN CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS

Part 22. Studies in Prognosis of Tuberculous Patients Given o-Aminophenol alone for Long Periods

Department of Clinical Research, Research Institute of
Tuberculosis, Kanazawa University.
(Director : Prof. Moichi SUZUKI)

(Received for publication : Nov. 1, 1954.)

緒 言

結核症が慢性疾患であり、抗結核剤も必然的に長期間投与を要求されるのであるが、現用の抗結核剤は速効性或は遅効性の如何を問わず、神経系、消化器系或は血液等の生体組織に対する直接作用の他何れも耐性菌が出現する為長期に亘つて使用する事は出来ない。当研究所を中心とし過去数カ年に亘つて岡本教授が卓越せ

る抗結核性を有する事を発見された o-Aminophenol (OM) の臨床的研究を進めて来たが^{1, 2, 3, 4, 5)}、私達は比較的長期間連用の OM 投与肺結核患者 5名に就て臨床的所見を観察すると共に副作用出現の有無、就中喀痰菌の OM に対する感受性が如何に推移するやを検索したので、ここにその大要を述べる次第である。

症 例 (第 1 表参照)

〔症例 I〕 伊○利○, ♂ 43歳, 公務員

既往歴： 30歳に右乾性肋膜炎に罹患。

現病歴： 昭和26年4月下旬、過労後全身倦怠感並びに微熱を認めたが、意に介せず勤務中の処、同年5月上旬定期検診に際し左肺浸潤の診断を受け、同月24日当科に入院した。

現 症： 体格大、栄養中等、主なる所見は左肺上野打診音短、左鎖骨窩は気管支音を呈し捻髪音を聴取、

胸部レ線写真に於ては右肺門影僅かに増強し、右縦隔洞に癒着像を認める。又右横隔膜上には天幕形成像が見られる。左肺門影は増強し、肺門部に連繋して肺尖部より上肺野に及ぶ雲絮状瀰漫性陰影を認め、左鎖骨下に胡桃大の透亮像を明視し、断層撮影に於て略々中心部に明瞭な空洞像と誘導支が窺われた。尚赤沈平均値は 31mm、喀痰塗抹検査に於て「ガフキ-IV号を認めた。

経過：入院後1週間臨床観察及び諸検査を実施した後OM 1日量1.0gmの投与(1週6回日曜日休薬)を開始した。1ヶ月後に於ても喀痰量は変化なく喀痰菌も塗抹で容易に検出され、依然として左鎖骨下窩に水泡音を聴取したが、喀痰菌のOMに対する感受性は正常であつた。尙7月23日以後OM 2.5gm連

日投与し、10月6日に至つて、断層撮影に於ても空洞は認められなくなつた。喀痰中結核菌は一時陰転したが、OM投与12ヶ月目に再び培養で集落を得、OM感受性を検査した処、依然正常であつた。

【症例Ⅱ】 藤○豊○, ♂ 19歳, 会社員
既往歴：生来健康で著患を知らない。

Table 1. Clinical findings of patients administered OM alone for long period

Patient	Cavitation	Extent of disease	Method of administration	Date	OM dosis administered (g)	OM resistant grade	Gaffky No.	Erythrocyte sedimentation rate		Body weight (kg)
								mm h	mm/2h	
1 T. I ♂	single	far advanced	OM 1.0~ 2.5g/day	1951 2/V	•	1.5γ/ml	VI	8	20	59.5
				9/VII	51	1.5γ/ml	III	9	22	60
				25/VIII	153	2.5γ/ml	0	5	12	53
				30/IX	220.5	1.5γ/ml	0	1	7	63.5
				1952 26/VI	537.5	1.5γ/ml	0	3	11	80
2 Y. H	single	mod.ad.	OM 1.0~ 2.5g/day	1951 6/IX	•	1.5γ/ml	V	8	25	45.5
				31/VIII	135	1.5γ/ml	0	3	7	44.5
				1452 24/III	261	1.5γ/ml	0	4	9	43
				21/V	311	1.5γ/ml	0	2	6	44.5
				24/VI	331.75	1.5 /ml		1	3	44
16/VIII	381.5	1.5γ/ml	0	6	17	43.5				
3 T. K	multiple	mod.ad.	MO 1.0~ 2.0g/day	1951 21/VII	•	1.5γ/ml	0	20	42	53
				27/X	97	1.5γ/ml	0	6	12	54.5
				17/IIIX	165	1.5γ/ml	0	3	10	54.5
				1952 10/IX	294	1.5γ/ml	0	7	20	57
				13/IX	354	1.5γ/ml	0	8	17	57
				22/IIIX	447.5	1.5γ/ml	0	12	30	56.5
				1/X	493.5	1.5γ/ml	0	8	20	57
4 Y. H	multiple	mod.ad.	OM 1.0~ 2.0g/day	1951 25/VIII	•	1.5γ/ml	V	82	115	43.5
				12/X	38.75	1.5γ/ml	III	46	47	45.5
				31/IIIX	139.25	1.5γ/ml	I	21	51	48.5
				1952 14/IX	251	1.5γ/ml	0	13	40	50
				31/VIII	326.75	2.5γ/ml	0	•	•	•
				12/IX	461	2.5γ/ml	0	10	48	49
				1953 9/II	566	1.5 /ml	0	9	30	49

5 S.K	multiple far.ad.	OM 0.25~ 2.5g/day	1951 13/VI	•	1.5γ/ml	VI	41	61	52
			25/VIII	91	1.5γ/ml	IX	26	58	51.2
			19/IX	126.25	1.5γ/ml	0	35	74	51
			12/VII	284.5	1.5γ/ml	0	20	50	53
			1952 24/III	334.25	1.5γ/ml	0	7	20	55
			10/IX	363.75	1.5γ/ml	0	7	11	55.5
			9/V	408.25	1.5γ/ml	0	3	10	55.5
			7/VI	447.5	1.5γ/ml	II	17	38	55.5
			24/VII	514.5	1.5γ/ml	0	3	14	53
			16/X	964	1.5γ/ml	0	6	21	52.5
			17/XII	714.5	1.5γ/ml	0	20	38	•

現病歴：昭和26年2月頃より全身倦怠感あり、同年4月15日血痰を認めた。6月当科を訪れ、両側肺門周囲浸潤の診断を受け直ちに入院した。

現症：体格中等、栄養稍不良、胸腹部に理学的所見を認めず。胸部レ線写真にて両側肺門影の増大と右下肺野の稍c 滲出性の陰影を認め、第1斜位にてその部に鶏卵大の空洞が見られた。赤沈平均値は10mm、喀痰結核菌は「ガフキー-X号」であつた。

経過：OM服用前の喀痰菌はOM 1.5γ/ml含有培地に少数の集落を認めた。OM投与2ヶ月後、赤沈値の好転と共に喀痰菌は培養のみ陽性となつた。入院24日目、右横膈膜神経総除術を施行し、その後横膈膜は挙上せられ空洞は示指頭大に縮小した。更に昭和26年12月初旬より人工気胸術を併用したため右肺殊に右下葉は著明に縮小し空洞は不明瞭となつた。然し乍ら喀痰菌は陰転せず、僅少乍ら培養は毎常陽性を続けたが、之等発育せる集落に就てOM感受性を検索せる処全く不変であり、OM投与14ヶ月後の喀痰菌よりも耐性株は認められず、15ヶ月日より喀痰菌は陰性となつた。

〔症例Ⅲ〕北○外○江、♀ 25歳。

既往歴：生来健康にして著患を知らず。

現病歴：昭和26年4月初旬より全身倦怠感並に微熱を認め両側肺浸潤の診断の下に入院した。

現症：体格中等、栄養良。右背上部打診音短にして間歇的に小水泡音を聴取す。「レ」線写真に於ては両側上肺野に浸潤影を認め、巢門結合が存在し、更に断層撮影では略c 中央部に両側の空洞像が認められた。赤沈平均値 20mm、喀痰中結核菌は培養陽性であ

つた。

経過：OM服用により一時食欲不振、腹部膨満感等の副作用を訴えたが、2ヶ月後胃腸症状は消退し体重が著しく増加すると共に赤沈値も6mmとなり自覚的にも他覚的にも漸次好転した。10月5日より左側に人工気胸術を併用した結果、「レ」線所見で左肺病巣部に索状癒着を認めたが、反対側の滲出性陰影は吸収硬化し小透亮像は濃縮していた。喀痰菌は尙培養陽性の儘推移したので適宜検査したが常に感受性を維持していた。更に昭和27年6月下旬より両側気胸を施行したので、喀痰菌はOM投与13ヶ月にして陰性となつた。

〔症例Ⅳ〕布○川○子、♀ 18歳

既往歴：13歳に猩紅熱並に腸「チフス」を経過している。

現病歴：昭和26年8月38°Cの発熱以来、咳嗽喀痰を認めたので直ちに当科を訪れ、両側肺浸潤の病名で入院した。

現症：体格並に栄養中等、主なる所見として左鎖骨下窩短、呼吸音粗、間歇的に小水泡音を聴取する。胸部レ線写真では左上肺野に濃厚なる斑点状陰影を認め、示指頭大の空洞が明視される。又右肺尖部にも肋膜肥厚と小指頭大の空洞像が見られた。更に断層撮影に於ては両側上野に空洞を又右中肺野に濃縮空洞を確認し、赤沈平均値は70mm 喀痰中結核菌は「ガフキー-V号」であつた。

経過：入院後直ちにOM治療を開始した処、熱は下降し咳嗽は減少したが、喀痰は依然膿性で常に結核菌は陽性であつた。服用2ヶ月に至つて食欲昂

進、喀痰減少、体重増加、赤沈値良転等諸症状は頗る好転したが、喀痰中の結核菌は尙陽性を続けた。4ヶ月に及んで培養上集落が激減すると共に理学的所見も著しく軽快し、「レ」線所見も滲出性陰影の吸収乃至硬化を見た。就中右肺尖部の陰影は濃縮し空洞像は不明となつた。服用後8ヶ月に於ては培養成績も間歇的に陽性を認めるのみで自覚的症狀は更に好転し、特に著しい体重の増加を見た。全期間を通じてOMの副作用は全く認められず、定期的実施したOMに対する感受性の検索に於ても耐性株は得られなかつた。以来漸次投与量を増加し、OM服用16ヶ月に至つて喀痰菌の陰性化に成功した。

〔症例V〕小○定○, ♂ 23歳

既往歴：17歳の虫垂炎以外著患を知らない。

現病歴：昭和25年2月、39.5°Cの発熱、肺炎として治療を受け解熱したが、咳嗽喀痰及び左胸痛が継続して当科を訪れ、肺結核の診断の下に入院した。

現症：体格中等、栄養不良で37°C台の微熱出沒、胸部打診上左中野濁音を呈し、呼吸音鋭にして中水泡音を聴取する。又左肩胛間部は短で、小水泡音が

聞かれた。腹部は稍々陥凹し、廻腹部に抵抗を触知するも圧痛は無かつた。胸部「レ」線写真上両側肺門影は増強し、左中肺野に濃厚なる滲出性陰影と共に鶏卵大の空洞がみられた。赤沈平均値は36mmで喀痰中結核菌は「ガフキー-VI号であつた。

経過：本症例は入院後喀痰菌は常に「ガフキー-IV~IX号で微熱も出沒していたが、OM投与2ヶ月目に「シュープ」を来し、右上葉に新病巣が発生、小透亮像が窺われ、而も3ヶ月目に総量約120mlの喀血を見て予後は全く憂慮された。然し乍ら之以後諸症状は反つて好転の兆を見せ、喀痰菌は塗抹陰性培養のみ陽性となり、又空洞像は次第に不明瞭となつた。更に6ヶ月間OM投与の続行によつて順調な経過を辿り、12ヶ月目に右上葉の透亮像も濃縮した。然し乍ら13ヶ月以後全身状態及び赤沈値は良転したに拘らず、右上葉の濃縮像は再び軟化、小指頭大の透亮像を形成するに至つたので肺切除術を施行、27年11月以降喀痰菌は陰性となつた。本例に於てもOM服用の18ヶ月間、OM耐性株の検索を頻りに試みたが、全く検出されなかつた。

成 績

以上詳述したOM単独長期療法を行つた5症例の治療成績を総括すれば次の如くである。

1) 体温；各症例は何れも投与前に於て微熱を認め、就中第IV例では38.5°Cの高熱であつたが、OM投与15カ月で下降し、第IV例以外の症例に於ても微熱に対し有効であつた。然し乍らSM或はINAHの如き速効性は期待し得なかつた。

2) 喀痰量；全例に減少乃至消失を認めた。減少に止まる場合でも膿性→粘液性→漿液性的変化或は弾力繊維消失等の好結果を得た。

3) 喀痰菌；塗抹陽性→塗抹陰性培養陽性的変化には3~6カ月を要し、微量排菌乃至陰性化迄には12カ月以上に亘るOM投与が必要であつた。即ち第I例は12カ月、第II例は13カ月、第III例は15カ月、第IV例は18カ月、第V例は外科的療法を併用して18カ月であつた。

4) 赤沈値；全症例共投与量及び投与期間に比例して良転したが必ずしも速効的とは云い

難い。

5) 体重；第II例以外OM投与によつて体重増加を来した。

6) 理学的所見；治療開始前、第III、IV、V例に異常呼吸音、湿性「ラ」音を聴取したのであるが、赤沈値改善や喀痰減少と前後して減少乃至消失した。

7) 「レ」線所見；SM、INAH療法の如く速効的ではなかつたが、透亮像の濃縮を来すものが多い(第III、IV、V例)。更に空洞像の消失したものもあり(第I例)、一般に6カ月程度で好転が明瞭となる。

8) 耐性菌の発現；各症例共12~18カ月に亘つて連用したのであるが何れも耐性菌は発現しなかつた。

9) 血液所見；血液所見は一般症状の好転に伴つて良くなつたが、OM投与による異常所見は認められなかつた。

10) 副作用；OM投与による副作用として

従来偶々胃腸障害があげられていた。今回の症例に於ても軽度の上腹部鈍痛を訴え、一時休薬したものもあつたが、服用不能の状態には至ら

なかつた。又適宜肝臓機能検査を施行したが、全例異常を認めなかつた(第2表参照)。

Table 2. Test of hepatic function

Case	Test OM dosis administered	Urobino- gen nrin	Meuleng- gracht's icterus inder	Bromos- ulphalein test	Hippuric acid Synthesis test	Serum Takada's reaction	Thymol turbidity test	Prothrombin time test
T. I. ♂	• 582g	— —	5.0 6.0	0 3	0.98 1.02	± ±	3 2.5	17 •
Y. F. ♂	• 380.5g	— —	4.0 2.0	1 0	0.79 0.75	— —	2 2	15.5 •
T. K. ♀	• 303g	— —	2.5 2.0	0 0	0.71 0.70	— —	2 2	• 15.5
Y. F. ♀	• 221.75g	— —	2.0 5.0	1 2	0.67 0.68	— ±	2.5 2.5	• •
S. K. ♂	• 709g	— —	2.0 3.0	0 0	0.65 0.82	± ±	2 ε	17.5 •

考 接

今回 OM を1年以上内服せしめその経過を観察した5症例は何れも中等症或は重症で喀痰菌は常時塗抹陽性のものであつた。私達は之等症例に就て臨床所見の推移を観察すると共に特に耐性菌研究の一環として長期間連用後の OM 感受性の変化を追及した。OM の臨床的効用に就ては既に多数の報告^{1, 2, 3, 4)}に述べられた如く長期間の連用が望ましいものであつて、私達の各症例も服用約3カ月に至つて喀痰菌の減少を認め、陰性化迄には更に相当の長期間を要した。この点単独投与よりも SM, INAH 等速効

性のものとの併用が望ましい。尙今回の長期間服用症例に於ても直江^{5, 6)}が報告した如く肝障害は全く見られなかつた。以上の如く OM 投与によつて諸症状は漸次好転するものであるが、SM や INAH に比肩し得る速効的な効果は期待し得ないものである。然し乍ら18カ月の連用後に於ても耐性株の発見されなかつたのは強調さるべきであつて、SM 或は INAH との併用は之等の速効性を期待し得ると共に耐性の発現を相当抑制するものと考えられ、注目すべき療法である。

結 論

私達は OM を長期間単独投与した肺結核患者5例に就て経過を観察し次の結果を得た。

1) OM 長期間服用により臨床所見は漸次好転するが、喀痰菌陰性化迄には12カ月以上の服用を要する。

2) OM 服用による副作用として軽度の胃腸障害を訴えた者もあつたが、その他の異常所見殊に肝臓機能障害を認めず、而も OM に対する耐性菌の終始発見されなかつたのは特筆すべきである。

文 献

- 1) 鈴木茂一・他 : o-Aminophenol 研究協議会
記録 (1), 1952. 2) 鈴木茂一・他 :
o-Aminophenol 研究協議会記録 (2), 1952.
3) 鈴木茂一 : 新薬と臨床, 2 (8), 9, 1953.
4) 柿下正道 : 結核診療室, 2 (8), 11, 1952.
5) 鈴木護郎・高野徹雄 : 金大結研年報, 11(上),
173, 1953. 6) 直江寛 : 金大結研年報, 11
(上), 125, 1953. 7) 直江寛・他 : 金大
結研年報, 11 (上), 151, 1953.

Summary

The progress of 5 tuberculosis patients to whom o-aminophenol (OM) was administered for a long period was closely examined and the following results were obtained

(1) The clinical symptoms were found to improve with long continued administration of OM. It was revealed that more than 12 months' administration of OM was required before the patient's sputum became free from bacilli.

(2) Some patients complained of slight disorder as side action with administration of OM, but it should be emphasized that no other abnormal finding, such as liver damage was recognized, and that the development of OM-resistant strains was not found within the period of the therapy.