

結核の化学療法研究

第八十九報

肺結核患者に対する Piperonal-thiosemicarbazone 療法の臨床成績に就て

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

安江良彦

Yoshihiko Yasue

(昭和27年7月1日受附)

緒 論

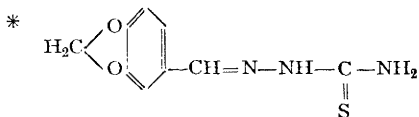
此10年間の中に結核の化学療法に光明を与える劃期的な発見が相次いで成された。

そして現在に於ても此方面に対する化学療法剤研究は微生物の代謝産物にその対象を求める一方、旺んに化学的合成物の方向に向つて続けられている。然るに眞摯なる努力にも不拘、夫等の多くが高度に的確な抗結核剤と断定されるには未だ多くの論議を残しているのであるが、1950年8月、桶田博士等は化学療法係数のより高き薬剤を求めんとして Thiosemicarbazone の誘導体16種類を合成し、同年9月当教室野口は夫等誘導体中より基礎実験に於て Piperonal-thiosemicarbazone* (以下「TB-P」と略称する。)が「TB-I」よりも遙かに強力にして優秀なる成績を示すことを認めるに至つた。

本報告は該物質に関する臨床実験に係るものである。即ち著者が臨床成績の蒐集を開始したのは1951年1月以來で、結核の如き多種多様の経過をとる慢性疾患に対する薬物の効果を批判する爲には元より長期間の観察を必要とするの

であるけれども、該物質の効用の程度に就て一応の見通しを得るに至つたので、今その詳細に就て之を報告せんと欲するものである。

因に野口の實驗成績に依れば、「TB-P」のキルヒネル10%人血清加培地に於ける人型結核菌 H₂ 株及び H37RV 株に対する発育阻止最小限度は、前者に対し20万倍稀釈濃度、後者に対し40万倍稀釈濃度である。而して之に比し「TB-I」に於ける同試験では夫々2万倍、4万倍であつた。又動物実験では前後2回に涉り行われ、その成績は「TBI」に数段優れていることを認めた。更に体外 Slide cell culture 試験に於て「TB-P」の阻止力は「TB-I」及び Streptomycin の約2倍、P.A.S. の10倍なることを知つたが、その詳細は野口の原著に之を譲ることとする。



3-4-dioxymethylenebenzaldehyde
thiosemicarbazone

実 験

I. 耐量に関する人体実験

周知の如く「TB-I」はその服用量0.2瓦を過

ぐる時は多くの人に於て悪心、嘔吐を催さしめその他発疹、発熱等を來して連用に耐えないことが屢々で、之同剤の先ず以て甚だ欠点とする所である。其処で著者は予備検査として先ず病状の如何を問はず任意の患者を選定し、予め何等の注意を行わずして日常の普通薬の中に本剤を混するなり、又その單味を服用時間のみを指示して数人の人々に一齋に服用せしめた。而して投薬期間を10日間に限り、その間に患者の訴える自覚症を凡て記載することとした。その成績は第I表の如くである。即ち0.3瓦以下の食後分三服用者に於ては衰弱した重症者以外は何

等の障碍なく服用を続けることが出来たが、0.5瓦食後分三服用及びその3時間毎に於ける服用は夫々記入の如き障碍を訴える者が多かつた。0.4瓦食後分三服用は実施しなかつたが、その4時間毎に於ける服用は比較的故障なく続け得た。

「TB-I」の本邦人に於ける耐量限界は大体0.2瓦である。言換えれば「TB-P」は「TB-I」に於けるよりも人々は遙かにその大量に耐え得ることが知られたのであつて、此ことに關しては患者に実際に使用せる際の副作用に就て述べる際に再び触れることとする。

〔第 I 表〕

氏名	年齢	性	程度	投与量及びその方法	副作用出現の日	副作用
奥	○ 37	♀	重	0.2g 普通薬に混入食後分三投与	2日目	下痢、発熱
布	○ 25	♂	〃	0.2g 〃	10日目	下痢、胃痛
清	○ 46	♂	〃	0.2g 〃		
山	○ 21	♂	〃	0.2g 〃		
小	○ 28	♂	〃	0.2g 〃		
藤	○ 64	♀	〃	0.3g 〃	5日目	食思不振、発熱
川	○ 27	♀	〃	0.3g 〃	3日目	嘔吐
高	○ 40	♂	〃	0.3g 〃		
北	○ 28	♂	〃	0.3g 〃		
新	○ 22	♂	〃	0.3g 〃		
経	○ 37	♀	〃	0.5g 〃	7日目	嘔吐、頭痛
多	○ 良 26	♂	軽	0.5g 〃	10日目	食思不振、下腹痛
西	○ 34	♂	重	0.5g 〃	5日目	腹部異和感
木	○ 21	♀	軽	0.5g 〃		
柿	○ 30	♂	重	0.5g 〃	10日目	食思不振
山	○ 26	♂	中	0.4g, 4時間毎 分四頓用		
西	○ 20	♀	〃	0.4g 〃	2日目	頭痛あり翌日消失する
田	○ 27	♂	重	0.4g 〃		
管	○ 25	♂	〃	0.4g 〃	8日目	全身倦怠感、発熱
小	○ 38	♀	〃	0.5g, 3時間毎 分五頓用	2日目	嘔吐、嘔、鼻汁、流涙

II. 「TB-P」服用患者血液を以てせる Slide cell culture 試験

次に著者は「TB-P」服用時に於て果して抗菌作用が血中含量に応じて充分なる程に認められ

るか否か、又体内に於ける吸収排泄の時間的消長はどうか、斯様な問題の一端を知る目的で本検査を実施した。

実験方法

- 1) 被検者 夫々の量の「TB-P」を一定期間服用せしめた健康人(第6例のみ)、及び治療中の肺結核患者

血液を検索の対象とした。

「TB-P」投与の際には一切の他薬物を投与せず、但し飲食物は当人の平素の如く之を攝らしめた。

2) 採血 1回の服用を了つた後1群は概ね1時間、2時間、4時間に、1群は概ね2時間、4時間、6時間に肘静脈より、0.45c.c. 採血を行つた。勿論対照としては服用前の採取血液をも検索の対象とした。

3) Slide cell culture 法 (以下S.C.C. 法と略す)
常法の如く小型シャーレ内にて採取せる血液0.45c.c. と人型結核菌 H₂ 株菌液 0.05c.c. とを 2.0c.c. の注射筒により可及的迅速に 数回吸引圧出を行つて混合し、その1滴宛を紙片を貼布してある載物ガラスの上の2個所に滴下し、直ちに他の1枚で之を覆いその両端を両側の拇指と示指で軽く挟み次で溶融せるパラフィン中にて逐次四辺を約 5mmの深さに浸して封鎖し、

之を障子枠に入れ 37°C の孵卵器内に 收め、1週間培養し標本を作成した。之等の標本に就て菌の発育を観察する際に次の規準に従つて号数を定めて之を記載した。

菌発育号数

- 1号：菌体細短個々散在し培養0日同様
- 2号：2～4個の菌体より成る聚落を形成
- 3号：5～7個の菌体より成る聚落を形成
- 4号：8～10個の菌体より成る聚落を形成
- 5号：11～15個の菌体より成る聚落を形成
- 6号：16～20個の菌体より成る聚落を形成
- 7号：21～25個の菌体より成る聚落を形成
- 8号：26～30個の菌体より成る聚落を形成
- 9号：31～40個の菌体より成る聚落を形成
- 10号：41個以上の菌体より成る聚落を形成

実験成績

別表 II にその成績を掲げる。第1例より第6例 (第6例のみ健康人) までは「TB-P」を夫々 0.2瓦乃至 0.3瓦を唯一回始めて服用せしめた場合の成績であり、第7例より第11例迄は「TB-P」を夫々 0.1瓦乃至 0.2瓦を数日乃至10数日連続服用せしめた後同様1回分服用後時間を追つて検索した成績である。通覽して次のことが知られる。即ち之を初回に唯一回服用せしめた場

合にはその吸収が時間的に区々であつて持続時間が短いのであるが、之を長期服用せしめることに依り漸く相当の力を服用後1～5時間に亘り保持することが窺われる。

斯く極く少量を与え乍ら、單に本物質のみを以てしても連用すれば持続して結核菌発育阻止を認め得ることは「P.A.S.」使用時に於けるよりも有利な点であると目される。

〔第 II 表〕

例数	被検者	薬剤服用量	培養日数										平均聚落数	平均号数			
			0日	7日													
			菌発育数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
1	沢 ○	0.2g 1回	服用前	100						3.5	10.5	10.5	21.2	54.3	5.66	9.12	
			2時間	"						1.1	6.8	7.9	26.1	58.1	5.86	9.33	
			4時間	"	50.0	20.1	11.5	11.5	6.9							5.80	2.05
			6時間	"							5.1	7.2	12.2	75.5		6.53	9.58
2	石 ○	0.2g 1回	服用前	100						3.2	8.7	7.6	11.0	69.5	6.13	9.34	
			2時間	"				2.3	14.0	12.7	14.0	12.7	17.7	26.6	5.26	7.86	
			4時間	"			13.4	11.2	13.4	13.4	10.9	15.8	8.5	13.4	5.45	6.45	
			6時間	"					17.7	11.4	8.0	17.7	13.6	31.6	5.86	7.92	

3	松 ○	0.3g 1 回	服用前	100						2.1	9.4	13.5	75.0	6.40	9.61				
			2 時間	"						4.2	7.7	12.1	76.0	6.06	9.59				
			4 時間	"	39.5	15.1	13.0	15.1	13.9	3.4					5.73	2.59			
			6 時間	"			1.3	17.3	13.6	18.5	14.8	8.6	13.6	12.5		5.40	6.69		
4	井 ○	0.3g 1 回	服用前	100						4.5	4.6	14.9	76.6	5.80	9.68				
			2 時間	"						2.2	4.2	6.5	14.1	73.0	6.13	9.33			
			4 時間	"					1.2	1.2	4.8	14.5	28.8	49.5	5.53	8.92			
			6 時間	"	91.0	9.0										4.33	1.09		
5	德 ○	0.3g 1 回	服用前	100							3.0	8.0	89.0	5.80	9.77				
			2 時間	"							7.2	12.3	80.5	5.33	9.73				
			4 時間	"			26.5	19.0	21.6	11.5	12.6	5.6	3.8	5.25	5.94				
			6 時間	"	88.0	12.0										5.66	1.12		
6	野 ○	0.3g 1 回	服用前	100					8.0	7.2	14.5	8.9	17.8	43.6	4.12	8.52			
			2 時間	"	65.8	17.2	17.0									3.68	1.51		
			4 時間	"				11.8	30.5	26.1	18.2	9.8	3.6			3.68	4.94		
			6 時間	"				5.9	14.2	20.9	17.5	9.2	10.8	8.3	13.2	4.00	6.42		
7	福 ○	0.1g 全投与量 0.6g	服用前	100						4.3	6.0	6.1	13.8	26.6	43.2	3.86	9.82		
			1 時間	"	11.1	5.6	1.8	7.4	12.0	7.4	8.4	9.3	13.8	23.2	3.60	7.51			
			3 時間	"	87.4	12.6											3.42	1.12	
			5 時間	"	62.2	25.2	12.6										3.42	1.50	
8	裏 ○	0.1g 全投与量 0.8g	服用前	100					5.4	7.2	5.4	13.5	24.3	44.1	3.70	8.75			
			1 時間	"	58.6	4.4	17.3	14.6	5.1							3.86	2.03		
			3 時間	"	53.5	20.2	17.8	8.5									3.63	1.81	
			5 時間	"	41.4	12.8	14.7	16.6	8.1	4.6	2.7						3.64	2.66	
9	北 ○	0.1g 全投与量 0.5g	服用前	100					6.8	9.3	14.4	15.3	14.4	39.3	3.93	8.41			
			1 時間	"				11.2	12.1	12.1	11.1	11.8	7.1	15.1	19.7	3.57	7.38		
			3 時間	"	34.5	13.1	22.4	14.9	10.3	4.8							3.57	2.68	
			5 時間	"	78.0	18.4	3.6										3.60	1.25	
10	藤 ○	0.2g 全投与量 3.2g	服用前	100					8.4	14.3	10.9	12.6	14.3	39.5	3.97	8.28			
			2 時間	"	61.4	19.8	12.0	6.8									3.86	1.64	
			4 時間	"	73.0	24.8	2.2											3.77	1.29
			6 時間	"	65.5	16.9	15.0	2.0										3.77	1.52
11	齋 ○	0.2g 全投与量 2.0g	服用前	100					7.8	10.3	8.6	15.0	21.2	37.3	4.23	8.49			
			2 時間	"	68.8	18.2	13.0										3.83	1.44	
			4 時間	"				7.6	24.8	25.8	15.1	16.2	10.5				3.49	5.39	
			6 時間	"				5.5	19.8	27.0	16.0	10.8	9.9	5.5	5.4	3.70	5.85		

III. 臨床実験

投与の適量及びその方法を一気に決定することは一般に甚だ困難なことであるが、著者は予備検査並に S. C. C. 法に依る検索から 500mg 以内の 1 日量投与が可能であると推定されたので、その範囲内に於て投与方法を色々変化して

行つた。投与期間中折柄夏季に向つた際には患者の自他覚症状を考慮しつつ減量又は休止せざるを得なかつたものがあつたことは如何ともし難い。

被検患者数は 43 例に上つたが、その大略を第 III 表に掲載し(原文には詳細に症例の経過を記

述してあるが紙面の都合上之を表に纏めた。)詳細に関しては総合成績の項に於て述べる。

IV. 「TB-P」投与中に於ける、各患者喀痰中結核菌の耐性に関する検査

一般に従来諸抗結核剤使用時に菌の耐性獲得が屢々問題となる。即ち5例の患者に於て上記薬剤を長期投与せる際の菌の抵抗力獲得に就て次の如く調査を実施した。

検査方法

1) 結核菌液の調製 人型結核菌 H₂ 株 (対照) 及び「TB-P」投与患者の任意の期間に純粹に分離せしめられた結核菌株(岡・片倉培地に発育のもの)を、夫々その発育力を概ね一定にする目的で更にキルヒネル培地に再接種し3週間培養した。菌塊の管底に充分発育したものを、事前に用意してある硝子玉入り滅菌生理食塩水 5.0c.c. を含有する中試験管にピペットで投入し、よく振盪し粗大な菌塊を細挫した後、之を2~3時間静置その上澄を爾後用いる各菌液とした。

2) 薬物含有培地の調製 70%アルコール及びフォルムアミドの等量液で、「TB-P」の200倍稀釈無菌的

溶液を調製、之を原液とした。次で原液0.4c.c. をキルヒネル培地 3.6c.c. 中に投じ(2000倍稀釈溶液を得)、架列せるキルヒネル培地 2.0c.c. を含有する小試験管に2.0c.c. 宛移して倍々稀釈液を得た。

3) 培養方法 上記の菌液1滴を各試験管に滴下した後、孵卵器に収め37°Cに培養、結核菌発育の観察を第3週末迄之を追うた。

4) 検査成績 その成績は別表IVに示された通りで、検査期間中特に本薬剤に対する菌の抵抗力が増進したと思われるような点は認められない。

〔第 IV 表〕

番号	患者名	培養月日	「TB-P」 使用量	発 育 阻 止 濃 度													
				対 照	2×10 ⁸	4×10 ⁸	8×10 ⁸	16×10 ⁸	32×10 ⁸	64×10 ⁸	128×10 ⁸	256×10 ⁸	512×10 ⁸	1024×10 ⁸	2048×10 ⁸		
1	H ₂ 株 経○株	17/VI	投与前	+++	-	-	-	-	-	-	-	±	+	++	+++	+++	
			9.2g	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+
			38.2g	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+
2	檜○株	28/V	投与前	+++	-	-	-	-	-	-	±	+	++	+++	+++	+++	
			23/IX	38.2g	++	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+	+
			16/VIII	23.7g	++	-	-	-	-	-	±	+	++	+++	+++	+++	+++
			23/IX	35.1g	+++	-	-	-	-	-	-	±	++	+++	+++	+++	+++
3	北○株	26/IX	44.0g	+++	-	-	-	-	-	-	+	++	+++	+++	+++		
			27/XI	44.0g	+++	-	-	-	-	-	-	+	++	+++	+++	+++	
4	石○株	26/IX	43.5g	+++	-	-	-	-	±	±	+	+	++	+++	+++		
			26/XI	60.0g	+++	-	-	-	-	-	-	+	+	++	+++	+++	
5	小○株	17/VI	8.3g	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	++	+++	
			20/XI	23.6g	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	++
			20/XII	33.0g	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	++
5	小○株	17/VI	36.1g	+++	-	-	-	-	-	-	±	+	++	+++	+++		
			18/VIII	61.5g	+++	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	
			29/X	69.0g	+++	-	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++	

〔第 III〕

患者番号	氏名	性 年齢	診 断	病 型	程 度	投与量 1日量(瓦)	投与 日数	全量 (瓦)	体 重 (瓩)	体温(度)	
										前	後
1	小 〇	♂ 28	肺結核兼関節結核	混合性 空洞(+)	重	0.2→0.5	125	72.6	0	(+)	(+)
2	北 〇	♂ 28	肺 結 核	混合性 空洞(-)	〃	0.3	206	61.8	+3.5	37.5	(-)
3	檜 〇	♂ 27	〃	〃 〃 (-)	中	0.3	185	55.5	+1.2	37.2	(-)
4	陶 〇	♀ 26	〃	〃 〃 (-)	重	0.1	52	5.2	0	37.5	(-)
5	経 〇	♀ 37	〃	〃 空洞(+)	〃	0.4→0.3	154	51.7	-1.0	(-)	(-)
6	西 〇	♀ 20	肺結核兼腹膜炎	〃 〃 (+)	軽	0.4→0.1	106	18.6	-2.0	(-)	(-)
7	越 〇	♂ 18	〃	〃 〃 (+)	重	0.3→0.1	41	7.9	-1.0	(+)	(+)
8	山 〇	♂ 26	〃	増殖性 空洞(-)	中	0.4→0.2	116	30.0	-2.0	(+)	(+)
9	管 〇	♂ 25	〃	混合性 空洞(+)	重	0.3→0.1	44	10.0	-3.0	37.5	38.0
10	清 〇	♂ 46	肺 結 核	増殖性 〃 (+)	〃	0.2→0.3	229	66.1	0	(-)	(-)
11	新 〇	♂ 22	〃	混合性 〃 (+)	〃	0.1→0.4	246	91.3	-2.0	(-)	(-)
12	山〇佐	♂ 22	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.3	196	69.9	-3.9	(-)	(-)
13	小 〇	♂ 43	〃	〃 〃 (+)	〃	0.2→0.3	125	33.5	-3.0	(-)	(-)
14	玉 〇	♀ 23	〃	滲出性 〃 (+)	〃	0.3	73	21.9	-2.0	(+)	(+)
15	辻 〇	♂ 20	〃	混合性 〃 (+)	〃	0.3	23	6.9	-2.0	37.0	37.5
16	山〇平	♂ 21	〃	〃 〃 (+)	〃	0.2→0.3	98	31.6	-1.0	(-)	(-)
17	高 〇	♂ 28	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.3	127	34.9	-3.9	(+)	(+)
18	東 〇	♂ 43	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.3	77	19.8	-1.1	(+)	(+)
19	浅 〇	♀ 58	〃	〃 〃 (+)	〃	0.3→0.2	61	14.8	+4.0	(-)	37.5
20	古 〇	♀ 62	〃	〃 空洞(-)	〃	0.1→0.3	101	24.4	+2.0	37.1	(-)
21	北 〇	♀ 22	肺結核胸腹膜炎	〃 〃 (-)	〃	0.1→0.3	73	14.1	0	(+)	(+)
22	裏 〇	♀ 35	肺結核胸膜炎	滲出性 〃 (-)	中	0.1→0.2	113	20.9	+1.2	(+)	(+)
23	福 〇	♀ 25	〃	混合性 空洞(+)	重	0.1→0.2	88	12.7	0	37.5	(-)
24	境 〇	♂ 30	〃	増殖性 〃 (+)	〃	0.3	61	18.3	0	(-)	(-)
25	森 〇	♂ 41	肺結核腸結核	滲出性 〃 (+)	〃	0.1	57	5.7	0	(+)	(+)
26	大 〇	♂ 42	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1	57	5.7	-3.0	37.5	38.0
27	安 〇	♀ 25	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1	97	9.7	+1.5	(+)	(+)
28	奥 〇	♀ 37	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1	111	11.0	+4.4	37.2	37.5
29	中 〇	♂ 31	〃	増殖性 〃 (+)	中	0.3	47	14.1	+2.0	(-)	(-)
30	平 〇	♀ 21	〃	混合性 〃 (+)	重	0.1	36	3.6	0	(+)	(+)
31	木 〇	♂ 22	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.2	61	8.3	-1.0	(-)	(-)
32	大 〇	♀ 14	肺結核腹膜炎	硬化性 空洞(-)	中	0.05→0.2	51	8.55	+0.5	(+)	(+)
33	清〇外	♀ 24	〃	増殖性 〃 (-)	〃	0.05→0.2	125	10.3	0	37.5	39.0
34	大〇し	♀ 22	肺結核腸結核	混合性 空洞(+)	重	0.1→0.2	44	8.2	+3.7	(-)	(-)
35	高 〇	♂ 40	〃	〃 〃 (+)	〃	0.4	21	8.4	+2.0	37.0	37.3
36	布 〇	♂ 25	〃	滲出性 〃 (+)	〃	0.2	22	4.4	0	(-)	38.0
37	富 〇	♂ 29	〃	〃 〃 (+)	〃	0.2→0.1	75	12.6	+1.5	38.0	(-)
38	小 〇	♀ 21	肺結核腹膜炎	混合性 〃 (+)	〃	0.1	46	4.6	+2.0	(-)	(-)
39	石 〇	♂ 58	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.3	153	33.0	+1.0	37.5	(-)
40	吉 〇	♂ 28	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.3	51	7.1	+1.0	(-)	(-)
41	田 〇	♂ 27	〃	増殖性 〃 (+)	〃	0.1	102	10.2	+3.0	37.0	(-)
42	芝 〇	♂ 36	〃	〃 〃 (+)	〃	0.1→0.3	90	20.0	0	(-)	(-)
43	井 〇	♂ 36	肺 浸 潤	増殖性 空洞(-)	軽	0.1→0.2	91	17.2	+1.5	37.0	(-)

表]

喀痰 (量)	1時間値 赤沈(耗)		赤血球 (万)		白血球		ザ-リー (%)		喀痰中結核菌 の消長 (ガフキ-)		「レ」 線所見	効 果	備 考
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後			
不変	33	20	367	382	9800	8600	73	63	III	V	悪	悪	
減	49	3	352	476	8200	8200	70	85	IV	0(集)	軽	有	
増	13	4	484	452	9800	6200	85	81	II	0(集)	稍<軽	有	胸廓成形術併用
不変	35	49							0	0	不変	無	
減	12	7	281	304	5600	5600	55	61	IV(集)	0(集)	稍<軽	有	副作用：感冒感
〃	22	28	382	354	5200	6200	73	69	+ (培)	- (培)	不変	有	人工気胸術併用
不変	88	37	314	302	8800	8400	60	59	II	X	不変	無	
〃	7	8	488	404	8400	6800	81	72	II	III(集)	稍<軽	有	副作用：感冒感
〃	33	28	384	358	8200	7800	72	68	VI	IV	不変	無	
〃	22	33	465	452	7200	7600	86	82	III	II	軽	無	
〃			478	348	6400	6800	86	70	III	II	悪	無	左濕性胸膜炎併発
増	60	45	427	402	4200	7200	83	79	V	V	稍<軽	無	
減	32	28	392	418	6200	7200	85	73	V	IV	不変	無	
増	47	61							0	0	悪	悪	
不変	2	19	404	366	6200	6400	80	70	V	III	不変	無	
〃	82	79	456	452	6600	6300	82	95	IV	IV	不変	無	
減	52	33	456	390	6200	5200	78	71	III	V	不変	無	結核性脳膜炎併発
不変	3	9	432	466	6100	7200	85	100	VI	VI	不変	無	
〃	32	17	470	478	7000	5600	78	89	V	IV	稍<軽	無	
〃	76	21	433	318	7000	4800	78	75	II	- (培)	稍<軽	有	副作用：白血球減少
減	49	42	390	345	5600	7000	82	76	III	- (培)	軽	有	「ストマイ」注射併用
〃	86	60	372	378	8500	7000	70	71	II(集)	- (培)	軽	有	副作用：蕁麻疹様発疹
〃	11	12	339	400	6000	5200	78	80	I(集)	- (培)	稍<軽	有	胸廓成形術併用 副作用：白血球減少
〃	2	7	382	332	7000	7000	61	63	II	IV(集)	不変	無	
不変	76	80	302	312	8400	8600	61	61	II	VII	不変	無	
〃	94	123	324	306	5200	5800	62	60	IV	X	不変	無	
減	68	57	322	394	9200	12000	64	70	X	VI	不変	無	
不変	112	90	410	324	6100	5600	86	67	V	VI	軽	悪	腸結核併発「ストマイ」注射併用
減	4	3	482	458	5800	6100	95	91	II	III(集)	稍<軽	有	胸廓成形術併用
〃	43	23	452	428	6200	6000	89	82	II	I	稍<軽	有	人工気胸術併用
〃	24	10	438	412	7200	6800	84	80	II	V	不変	無	
無	3	6	310	350	6000	3800	87	78	0	0	不変	無	副作用：白血球減少
〃	11	12	413	480	6000	7200	85	88	0	0	不変	無	人工太陽灯併用
〃	20	27	395	405	5800	6700	81	82	0	0	不変	有	副作用：蕁麻疹様発疹 腸結核併発「ストマイ」注射併用
不変	63	115	386	378	8600	7400	77	72	IV	III	稍<軽	有	
〃	75	85	323	290	10000	10000	61	54	III	IV	不変	悪	腸結核併発
減	35	2	408	432	9800	7600	74	82	VI	III	稍<軽	有	
不変	50	17	422	402	9600	7400	85	80	II	III	不変	無	
減	68	40	312	372	8800	9800	68	85	IV	II	不変	有	
〃	15	8	342	385	8400	8200	70	80	II	III(集)	不変	有	
〃	22	10	428	382	12000	9000	70	71	III(集)	0(集)	稍<軽	有	
不変	2	5	412	408	8200	6200	82	80	III	III	不変	無	
減	11	8	411	460	5800	7200	80	82	+ (培)	- (培)	軽	有	

投与量...投与始めと終りの量で中間の投与量は記載を略す。

総合成績並に考按

投与患者43例中、男子27例(62.8%)、女子16例(37.2%)である。病状は「レ」線写真上滲出型たると増殖型たるとを問わず空洞を有する者、43例中33例、空洞を見出し難い者10例を算え、而も之等の内腹膜炎を併発していた者8例、腸結核3例、股関節結核1例が存した。

「TB-P」投与前に成形術を実施していた者3例、既往に於て人工気胸術を実施した者7例、何等かの化学療法剤の投与を受けた者が20例であつたが、何れも之に依て何等の効果を招来し得なかつた者である。その他の患者13例は専ら大気安静療法のみを継続して現在に至り、之又何等病変の改善を見なかつた者である。

今「TB-P」を以上43例中29例(67.3%)に60日以上継続投与することが出来た。残余の14例は59日以下の投与患者である。更に詳細に云えば投与日数200日以上者3例、100日以上200日迄の者14例で、最小投与日数21日間で投与休止の止むなきに至つた者もある。尙人工気胸術を薬物投与と共に併用していた者は2例存した。

次いで薬物服用量に関しては、0.3瓦を終始投与した者6例、漸増して0.3瓦に至つた者11例、0.4瓦(5倍散)4時間毎服用者4例、漸増して0.4瓦及び0.5瓦に至つた者、夫々2例、1例を数える。

而して以上43例に関する成績を要約するに凡そ次の如くである。

i) 喀痰、咳嗽

〔第 V 表〕

	減少	不変	増加
60日以上 28例	15 53.6%	10 35.7%	3 10.7%
59日以下 12例	3 25.0%	9 75.0%	
計 40例	18 45.0%	19 47.5%	3 7.5%

第 V 表に之を示す如く、喀痰の質的变化は比

較的早期に改良されてその量を減少したものが寡からず存した。咳嗽も薬物投与前に存した者は特に鎮咳剤等を投与を行わないに拘わらず、概ね喀痰量に平行して消失又は減少した。

ii) 喀痰中結核菌の消長

成績の概要は表に示す如くである。喀痰塗抹

〔第 VI 表〕

	培養消失	集菌消失	減少	不変	増悪
60日以上 27例	6 22.3%	4 14.8%	4 14.8%	11 40.7%	2 7.4%
59日以下 11例			2 18.3%	6 54.5%	3 27.2%
計 38例	6 15.8%	4 10.6%	6 15.8%	17 44.7%	5 13.1%

標本中極く初期に於て、結核菌の形態変化を認めた者が数例あつた。表中培養陰性化の6例中1例は人工気胸術を併用しており、他の1例は投与前の喀痰培養に於て集落数の極めて少かつた者で、皆れも微量排菌者である。消失せる者の中早きは2週間以内に塗抹陰性となり、漸て集菌にても認めざるに至つたが、その他は菌消失迄の時間的關係は種々であつた。菌の消失のみならず減少を示せる者を合計すれば38例中16例で42.1%であるが、「TB-I」に関する佐藤¹⁾の成績、即ち16例中、減少9例内4例陰性化、不変6例、増加1例の報告に比較すれば、遺憾乍ら之に優ると云う判然たる証左を挙げ得ない。

iii) 赤沈値の変化

〔第 VII 表〕

	正常化	遅延	不変	増悪	始めより正常
60日以上 24例	6 25.2%	5 20.8%	11 45.8%	2 8.2%	5
59日以下 12例	1 8.4%	2 16.7%	4 33.3%	5 41.6%	2
計 36例	7 19.5%	7 19.5%	15 41.5%	7 19.5%	7

之に関する成績は第 VII 表に示した。正常化及び遅延を合計しても僅か 38.8%で余り著明な改良を示さなかつた。

iv) 体重の変化

〔第 VIII 表〕

	増加	不変	減少
60日以上 28例	11 39.3%	6 21.4%	11 39.3%
59日以下 13例	4 30.8%	4 30.8%	5 38.4%
計 41例	15 36.6%	10 24.4%	16 39.0%

第 VIII 表に見る如く体重の増加の少いのは治療が恰も猛暑にかゝり、食欲不振を強く訴えて減少した者も含まれたので、体重の減少が凡て薬剤に依るもののみであるとは一概に云い得ない。併し一方に食欲不振なくして減少した者もあつたことを否定出来ず、又増加した者と雖もその増加率は Mycin, P. A. S. 併用療法乃至 PAZOL 療法に見るように著増を呈した者はない。

v) 胸部理学的所見

「ラ」音は喀痰中菌の消失乃至減少を見るものに於て之と並行して消失乃至減少が認められたがその率は決して多いとは云えない。

vi) 胸部「レ」線所見

〔第 IX 表〕

	好転	稍々好転	不変	悪化
60日以上 29例	5 17.4%	10 34.4%	11 37.9%	3 10.3%
59日以下 14例		3 21.5%	11 78.5%	
計 43例	5 11.7%	13 30.3%	22 51.1%	3 6.9%

相当重症例が多い爲に依るものか表示の通り好転例及び稍々好転例を合計しても 42.0%で、空洞消失の認められた例はない。好転せるもの

と雖も多くは完全な吸収が行われたものは殆んど寡く、但し線維化傾向の強いものは若干存した。

それとても全身所見の改善に比して比較的遅れる様である。

vii) 体温の変化

〔第 X 表〕

	下降	不変	上昇
60日以上 19例	8 42.2%	8 42.2%	3 15.6%
59日以下 10例	1 10.0%	4 40.0%	5 50.0%
計 29例	9 31.1%	12 41.4%	8 27.5%

表に示す如く 43 例中微熱を訴える者を含めて有熱者は 29 例であつたが、之に対する下熱の効果は 9 例に於て認められ、一方略々同数程度に却つて上昇を來した者があり、之等の中には投与を中止することに依て体温の下降を示した者 2 例(内 1 例は人工気胸術併用)も認められた。

viii) 下痢に対する影響

〔第 XI 表〕

	軽快	不変	増悪
60日以上 4例	2 50.0%	1 25.0%	1 25.0%
59日以下 4例	2 50.0%	1 25.0%	1 25.0%
計 8例	4 50.0%	2 25.0%	2 25.0%

元來下痢を併発していたものは全例で 8 例に過ぎず、少数例で全般的な判定は困難であるが、中 4 例に於て下痢の軽快と共に腹痛も亦軽減することを見た。一方 2 例に於て投薬後下痢を誘発したと思われるものあり、此点薬品に対する安全感を殺ぐ憾みが存した。

以上その効果を総合すれば第 XII 表の如く示される。「レ」線写真上明かに好影響の認められ

〔第 XII 表〕

	有 効	無 効	増 悪
重 症 33例	11 33.3%	18 54.5%	4 12.1%
中 等 症 8例	5 62.8%	3 37.5%	
軽 症 2例	2 100.0%		
計 43例	18 41.8%	21 48.8%	4 9.3%

るもの、喀痰中の結核菌の減少若しくは消失を來せるもの、或は以上2項目に該当しないが、体重、体温、咳嗽、喀痰、食慾、盗汗、腹痛、下痢、赤沈等の中5項目以上に於て良好な影響を認めたものを有効と判定し、兎も角も43例中18例即ち41.8%有効と云う数字を得たが、此中疾患の大体停止を思わしめたものは6例に過ぎなかつた。著者等教室の「TB-I」に関する臨床成績では1ヶ年の観察に於て著効例20例中2～

3例であつて、甲乙を認め難い。今「TB-I」に関する最近二、三の諸家の報告を参照しても、大塚²⁾は101例中効果確実8%、少効27%、無効64%、増悪2%と報告し、江戸波³⁾は56例中良好4例、稍々良好17例、不変35例と報告し(田坂⁴⁾は35例中効果50%、不変34%、増悪7%と報告しているが、観方の相違に基づくものであろう。)ており、之を以てしても効果に大差ないと見るのが至当であるまいか。

尙無効18例中には濕性胸膜炎、結核性脳膜炎を併発した各1例が含まれており、斯るものに対しては全然無効なりと銘記すべきである。而も前記の如く増悪中の2例は腸結核を誘発したものであることは忘れられない。但し増悪の他の2例は甚だ重症な患者であつたので、之は藥物の効果云々するには余り不適當の例であり、概ね多くの害もなければ、左程顯著な効果を得しめる例が寡いと云うことが結局の成績であつた。

副 作 用

成績は以上の如くであるが、抑々「TB-P」に期待を懐かしめた一つの特徴は「TB-I」よりも障碍なく比較的少量に使用し得られる点にあつた。併し實際之を患者に使用してその他の副作用は如何であつたか、以下予備検査に於ける投与者を含めてその詳細を述べる。

i) 胃腸障碍

「TB-P」服用に依り生じた副作用の最も多かつたものは食慾不振で63例中25例(36.4%)である。併し茲に食慾不振と記した中には些かでも普通に於けるよりも振わなかつたと云う意味で藥物投与を強いて中止した10名が含まれている。その様な者は暫く量を減少少量より始めるか、又は数日の休止に依り再び投与に耐えることが出来た。嘔吐3例(4.8%)、下痢及び腹痛5例(7.9%)で投与後2日目より2週間前後に起きた。藤田⁵⁾は「TB-I」に於ける胃腸障碍は

48例中39例にあると報告している。

その他諸家及び自家実験に徴しても「TB-I」に比して服用し易いことは事實である。

ii) 体温上昇

些かでもその経過中に於て投与前よりも体温の上昇した者を算するならば63例中7例(11.1%)あつた。頭痛1例(1.6%)であつた。

iii) 蕁麻疹様発疹

63例中2例に於て経験され、1例は投与量20.9瓦後、1例は10.3瓦後に於て現れ、投与を中止し「レスタミン」「カルシウム」等の注射に依り2～3日目まで消褪した。因に「TB-I」に関する Boehm & Brecke の成績では5.3%に認められると紹介されている。

iv) 感冒感

甚だ奇妙なのは63例中6例(9.5%)に於て投与3～6時間後嚏、鼻汁、鼻閉、流涙等を發現

したことで、但し之は約1時間後に自然に消失した。(「レスタミン」の投与で比較的早期に軽快する。)寒気に依て増進せしめられる様にも思

われる。

Δ) 血液像に及ぼす影響

第 XIII 表に示してある成績は投与前後に於

〔第 XIII 表〕

	赤血球		白血球		血色素	
	10 ⁴ 以上の増	10 ⁴ 以上の減	10 ³ 以上の増	10 ³ 以上の減	10%以上の増	10%以上の減
60日以上 29例		2 6.8%	10 34.5%	9 31.0%	2 6.8%	5 17.2%
59日以下 14例			1 7.1%	3 24.2%		1 7.1%
計 43例		2 4.6%	11 25.5%	12 27.9%	2 4.5%	6 13.9%

ける血液像の消長を示す。但し予備検査に於ける投与者は含まれていない。赤血球及び血色素の減少は必ずしも平行せず、若し之等の減少を認めるものは孰れも60日以上投与者に於てであつた。

Pribilla and Otte は「TB-I」総量10瓦以上用いた89例中36例(40.4%)に血色素が10%以上減少したと報告している。白血球の1000以上の増減は相半するが、減少せる者の中5000以下になつた者は43例中4例(9.3%)で、最低3800の1例であつた。併し予後不良の「アグラヌロチーゼ」を経験したことは未だ嘗てなかつた。白血球百分率中一過性に淋巴球及び好酸球増加、好酸球増加、単球増加は夫々各1例を認め、単球及び淋巴球減少は2例であつた。

斯くて「TB-P」に対する吾々の最初の期待は

動物実験その他基礎的実験成績に於て「TB-I」に遙かに優れたるに鑑みて甚だ大なるものがあつたが、臨床的には遺憾乍ら之に添う結果が得られず、「TB-I」と大同小異であり、唯同量又は之を上回る量を用いて食思不振、悪心、嘔吐を來す者が甚だ寡かつたこと丈を経験した。即ち一面に於て「TB-P」が動物実験に於て頗る強大な結核病変の進展阻止を示し乍ら人体に於て終局の目的に夫程合致しないと云うことは結局 Thiosemicarbazide 誘導体の實際に用うべき薬剤としての不完全さを物語るものであり、抗結核剤の今後の研究上、否一般に化学療法剤の將來に於て本実験結果の教ゆる処は此意に於ても甚だ寡くなかつたことを多としなければならぬ。

結 論

著者は本報告に於て Pipetonal-thiosemicarbazone に依る結核療法に関する臨床成績を記載し次の結果を得た。

- 1) 本薬剤は「TB-I」よりも経口的に之を与えて遙かに胃腸障害が寡かつた。
- 2) かねて動物実験その他基礎実験に於て「T

B-I」に甚だ優る強大な効果を得しめたので、之に依てその臨床的効力を期待することが両者間の優劣に関し予め頗る大であつたが、結局臨床的に甲乙を判然と知ることは困難であつた。而も他種抗結核剤使用時に於ける成績を凌駕し得ないことは一般に Thiosemicarbazone 誘導体に

通ずる成績であつた。

性獲得は之を認めなかつた。

3) 本薬剤使用期間中菌の薬剤に対する抵抗

文 献

- 1) 佐藤：臨床，4巻，369，昭26~4. 2) 大塚：The Journal of Antibiotics. Vol. IV. 514. Des., 1951. 3) 江戸波：通信医学，2巻，278，昭26. 4) 田坂：日本医事新報，No. 1405，19，昭26. 5) 藤田：日本結核病学会，第7回関東地方学会，昭25.