

結核化学療法の研究

第 25 報

肺結核に対する 1314 Th 療法経験例について

金沢大学結核研究所診療部（主任：卜部美代志教授）

村 上 尚 正
高 田 英 之

（受付：昭和37年6月1日）

緒 言

既存抗結核剤に対する耐性菌患者の増加と相まって新抗結核剤の出現が切望される。

Lieberman らにより合成された Alphaethyl-thioisonicotinamid (1314 Th) が SM より強力な結核菌発育阻止能力を有し、しかも SM, INH, PAS, KM, VM との間に交差耐性を有せ

ず、わずかに TB₁ とは生体内で交差耐性があるとされるのみで、既存抗結核剤耐性菌患者治療に有望視されている。本邦でも既に基礎的並びに臨床的報告があり優れた治療成績をあげているが、著者らも難治肺結核患者に試用する機会を得たのでここに報告する。

臨床材料並びに成績

対象患者：

金沢大学結核研究所診療部入院中の、既に大量の化学療法を行なつた難治肺結核患者 2 名である。中 1 例は学研分類 F₂KY₂Th 型で喀痰中結核菌塗抹培養共に常に陽性であり、他は F₂KY₁ 型で培養で間歇的に陽性例である。

臨床成績：

症例 I 百〇〇〇武之 19 歳 男

既往歴：生来著患を知らない。

現病歴：昭和31年春、がいそう、寝汗をもつて発病、右肺結核の診断をうけ SM, PAS 療法を 6 カ月間受けたが、自覚症状なきままに就職した。33年末がいそうあり、再び右肺結核の診断で SM, PAS 療法 6 カ月、INH 単独療法 8 カ月の後、外科的療法をすすめられ、35年 3 月当科に転入院した。

既往抗結核剤使用量：SM 90 gm, PAS 約

3,000 gm, INH 40 gm.

主訴：がいそう

現症：身長 161.2 cm, 体重 59.5 kg, 胸囲 86 cm, 平温, 平脈。

胸部理学的所見：両側鎖骨下短調。右鎖骨下～胸骨縁大小水泡音可聴。左鎖骨下呼吸音微弱、呼気延長やや気管支性。右上背部呼吸音ほぼ消失。左上背部呼吸音気管支性。

胸部 X 線所見：右肺尖部に著明な肋膜肥厚がみられる。右鎖骨下浸潤乾酪型陰影中に 2.5×2.2 cm 大類円形透亮像、右中肺野に 2.0×2.0 cm 大ほぼ円形の透亮像、左肺尖鎖骨下に 4.5×2.5 cm 大長楕円形透亮像があり、それら透亮像周辺には線維乾酪型あるいは滲潤乾酪型の陰影が認められる〔写真(1)(2)(3)〕。

喀痰：1 日量平均 2 ml.

・喀痰中結核菌 Gaffky VI 号前後。

SM 10γ, INH 1γ, PAS 10γ 耐性.

赤沈: 1時間値 42mm, 2時間値 88mm.

肝機能: 異常を認めない.

血液所見: 赤血球数 506万, 白血球数 5,100, 血色素量92%. (Sahli)

呼吸機能: VC 2960, (左 1635, 右 1325), IC 1920, ERV 860, FRC 1195, TLC 3295, MBC 81.6, TVC 69.2%.

経過: PZA 2.5gm INH 0.4gm 毎日併用療法に合せて人工気腹術を行なつたが, 約1カ月後 PZA による肝機能障害を招来し, INH, SM 療法に変更, 35年9月先ず左胸廓成形術 (I~V) を行なつた. しかし喀痰中結核菌の消長にはほとんど影響をみず, INH は 10γ 耐性となり, 胸部X線所見左上肺野空洞は遺残空洞にとどまり, 更に右中肺野透亮像の増大 (2.0×2.0cm→3.5×3.5cm) が認められたので, 36年3月より 1314 Th-KM 併用療法を開始した.

1314Th, KM 治療開始時胸部X線所見: 左胸廓成形術 (I~V) がなされており, 左鎖骨下に 0.8×3.0cm 大の遺残空洞が認められる. 気管支透明帯は右方になりに変位している. 右肺野で最も目立つ所見は, 中野に 3.5×3.5cm 大円形の Niebeau を有する透亮像が認められることである. 右肺尖部および鎖骨下には線維乾酪型の陰影があり, 肺尖部には小空洞がみられる. 右第1肋間肺門部に近く不整形の拇指頭大透亮像が線維乾酪型陰影の中に認められる〔写真(4)(5)(6)〕.

経過: 1314 Th 600 mg 毎日食後3回分服, KM 1gm 隔日注射を行なつた. 5日後食思不振を訴えたが, 他に異常所見を認めなかつたので休薬せず継続投与したところ, 漸次食欲の回復をみたので, 第3週目から 1314 Th を1日 900 mg に増加投与した.

喀痰中結核菌は本療法10日後から塗抹陰性となり, 1カ月後の喀痰培養ではわずかに1コロニーしか発育せず, 以後本療法終了時まで塗抹培養共常に陰性であつた. 1カ月後培養された菌について東村⁹⁾に従つて 1314 Th に対する耐

性検査を行なつたが, 感性であつた.

胸部X線所見では1カ月後〔写真(7)〕左上肺野の遺残空洞は不明瞭となり, 右中肺野の大空洞は相当縮小 (3.5×3.5cm→2.2×3.0cm) している. 赤沈値は軽度の改善 (34および60 mm→29 および 48mm) が認められる.

3カ月後になると, 左上肺野遺残空洞はもはや認められず, 右中肺野大空洞は著明に縮小 (1.0×1.0 cm) し, 右肺門部透亮像も不鮮明となつている. しかし右肺尖部の硬化巢中の小空洞ではほとんど効果が認められない〔写真(8)(9)(10)〕.

赤沈値は2カ月後 13 および 27 mm とかなりの改善をみ, 3カ月後では5および 11 mm とほぼ正常に復している.

4カ月後の胸部X線所見は3カ月後の所見と著差はみられない〔写真(11)(12)(13)〕.

以上のごとく肺所見の著明な改善をみたので 36年9月右胸廓成形術を行なつた.

症例 II 石○幸○ 22歳 女

既往症: 15歳時右肺浸潤. 19歳時右腎結石のため右腎摘出術を施行した.

現病歴: 昭和29年春 右肺浸潤の診断を受け SM, INH, PAS 3者併用療法を1年6カ月受け軽快した. 31年10月血痰を認め, 両肺結核の診断で33年10月まで3者併用療法を受け軽快就労した. 34年4月全身けんたいあり, 再び同病名の下入院3者併用をうけていたが, 時々排菌を認めるので外科的療法をすすめられ36年4月当科へ転入院した.

既往抗結核剤使用量: SM 560 gm, INH 422 gm, PAS 19,800 gm.

自覚症状: なし.

現症: 身長 147 cm, 体重 42 kg, 胸囲 76 cm, 平温, 平脈.

胸部理学的所見: 著変を認めない.

胸部X線所見: 右鎖骨下から第2肋間にわたり硬化性病巣が認められる. 左中肺野にも硬化性病巣がみられ, 第2肋間に線維乾酪性病巣と小空洞が認められる〔写真(14)〕.

喀痰：1日量平均4ml.

赤沈：1時間値 20mm, 2時間値 40mm.

肝機能：異常を認めない.

血液所見：赤血球数 399万, 白血球数 5300,
血色素量 100%.

呼吸機能：VC 1590 (左 912, 右 678), IC 970,
ERV 620, MBC 36, TVC 89.3%.

経過：肺病変の広がりおよび呼吸機能の面から内科的治療を企てた。喀痰中結核菌は塗抹では常に陰性であるが、入院翌月培養陽性となり、且つ SM 100%, INH 10%, PAS 1% 耐性を示

したので、6月から 1314 Th 0.2gm-CS 0.5gm 毎日併用療法を開始した。本療法施行後喀痰中結核菌は塗抹培養共陰性であり、結核菌胃液培養でも陰性を持続した。胸部X線所見は〔写真(15)〕3カ月後に左第2肋間の線維乾酪型陰影は相当吸収され硬化像を示し、空洞も不鮮明となつている。赤沈値は1カ月後10および22mmと著明に改善し、2カ月後には6および15mmとほぼ正常値を示し、体重も1.5kgの増加を認めた。

考案並びに結語

今日肺結核の診療に当り最も当惑するのは既往化学療法無効難治例の治療であり、かかる症例では大量の抗結核剤の使用によるそれら薬剤に対する耐性菌の出現が、治療法の選定に困難を感じしめる理由である。

1314 Th が TB₁ 以外の抗結核剤耐性例に有効であることは既に諸氏の報告に明らかで、難治肺結核症への利用に期待されている。しかし本剤投与後の喀痰中結核菌の陰性化は早期且つ高率に認められるとされている⁷⁾⁸⁾。われわれの症例は少数且つ短期間の治療に過ぎなかつたが、SM, INH, PAS いずれにも耐性を有している例であつた。しかし症例 I では2個の大空洞および1個の遺残空洞を有しており、既往化学療法では効果をみなかつたものが、本剤と KM との併用療法により dramatic な効果をみたことは一驚に値した。すなわち喀痰中結核菌は本療法10日後から塗抹陰性化し、1カ月後1コロニーが培養されたのみで、2カ月以後は全く培養されなかつた。肺病変については、空洞は1ないし2カ月後から著明な縮小がみられ、4カ月後ではほとんど消失していた。しかしやや硬化型を示す線維乾酪巢中の小空洞では却つてその増大の傾向をみたことは、三井ら⁹⁾が本剤使用中の悪化例を特に指摘検討している点と共に今後更に追及したい。

本剤の抗菌力が菌株や培地により、かなりの差異があることが知られており⁹⁾、また未治療者の耐性例も2~7%に認められ¹⁰⁾¹¹⁾、また早期に耐性出現をみる⁹⁾と報告されている。われわれの症例ではいわゆる Primary resistance は認められず、耐性獲得については早期に菌の消失をみたので追求しえなかつた。

われわれの症例では本剤投与前自覚症状は訴えずかくたん、がいそう等も少なく、それらに対する影響を判定しえなかつたが、肺病変の好転と相まつて体重の増加や赤沈値の著明な改善が2カ月後から認められ、3カ月後では赤沈値の正常化がみられた。本剤投与により相当に胃腸障害をじやく起するとされ、10%前後に休薬を要するといわれるが、症例 I では本剤投与5日目頃から食思不振を訴えたにもかかわらず投薬継続したところ数日にして回復をみた。しかし他の障害は認められず、肝機能、血液所見にも異常はなかつた。

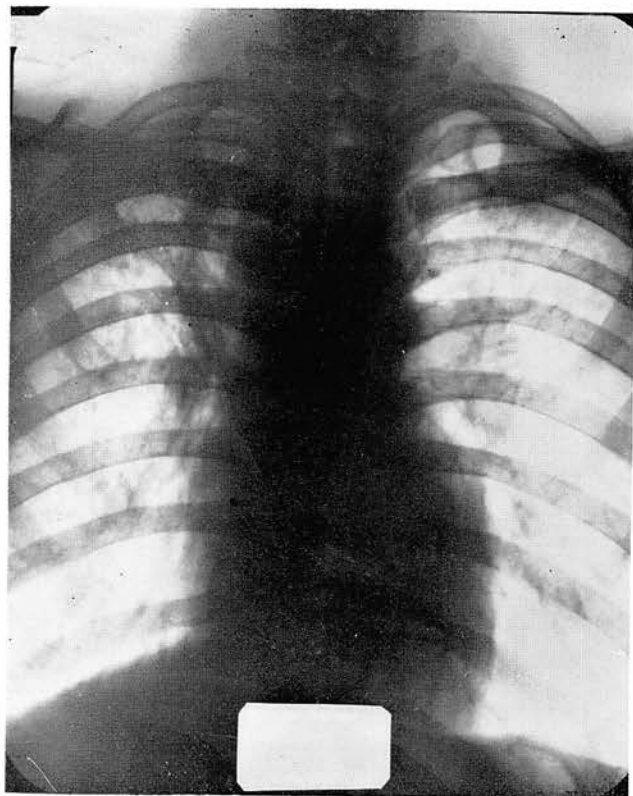
以上を要するに、SM, INH, PAS 耐性難治肺結核例に 1314 Th と他剤の併用療法を試み、数個の大空洞を有したにもかかわらず顕著に奏効した症例を中心に検討し、本剤投与中悪化例をみることもありうることを留意しつつ利用するならば、本剤が多少の副作用——胃腸障害——を有するにしろ他の障害は認められず、喀

痰中結核菌の早期陰性化をもたらし、肺病変の著明な改善と一般状態の好転が比較的短時日の

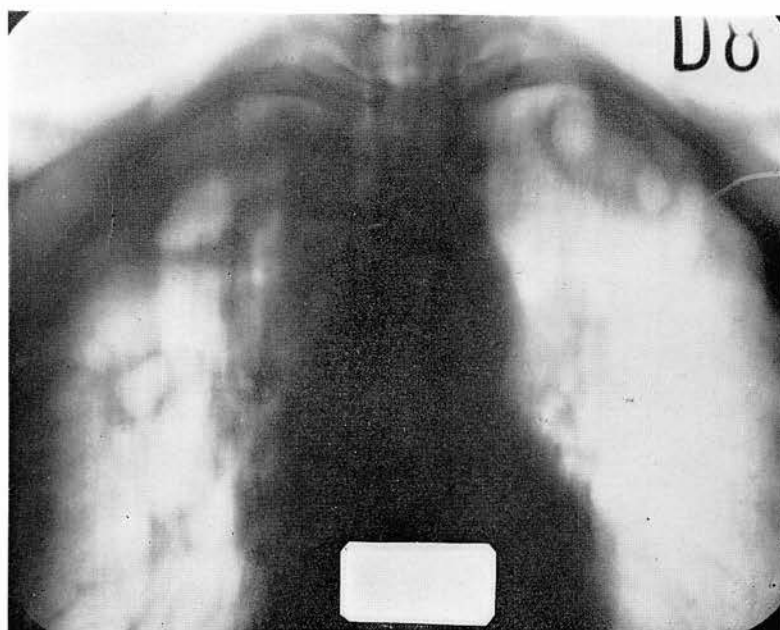
間に認められ、既往化学療法無効難治例治療に有効な新抗結核剤として期待し得ると考える。

参 考 文 献

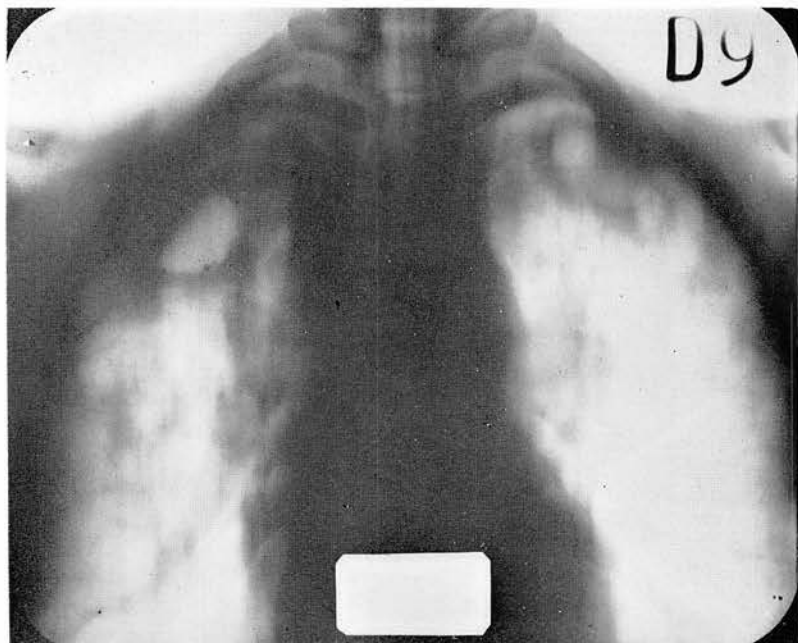
- 1) Rist, N. : Bull. Union, Internat. cont. Tuberc., 28, 220, 1958. 2) Brouet, G. : Ibid. 28, 228, 1958. 3) 東村道雄, 他 : 結核, 36, 361, 1961. 4) Steenken, W., Jr., et al. : Am. Rev. Resp. Dis., 81, 761, 1960. 5) 東村道雄 : 結核, 36, 361, 1961. 6) Brouet, G. et al. : Am. Rev. Tuberc., 79, 8, 1959. 7) 内藤益一, 他 : 日本胸部臨牀, 20, 665, 1961. 8) 堂野前維摩郷, 他 : 日本医事新報, No. 1897, 9-14, 1960. 9) 三井美澄, 他 : 日本胸部臨牀, 20, 677, 1961.



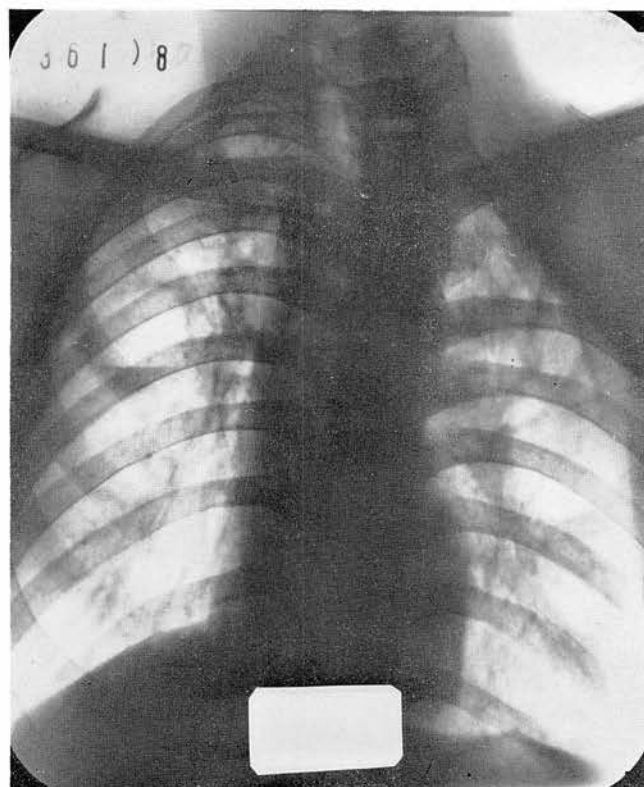
写真(1) 第1例
入院当時



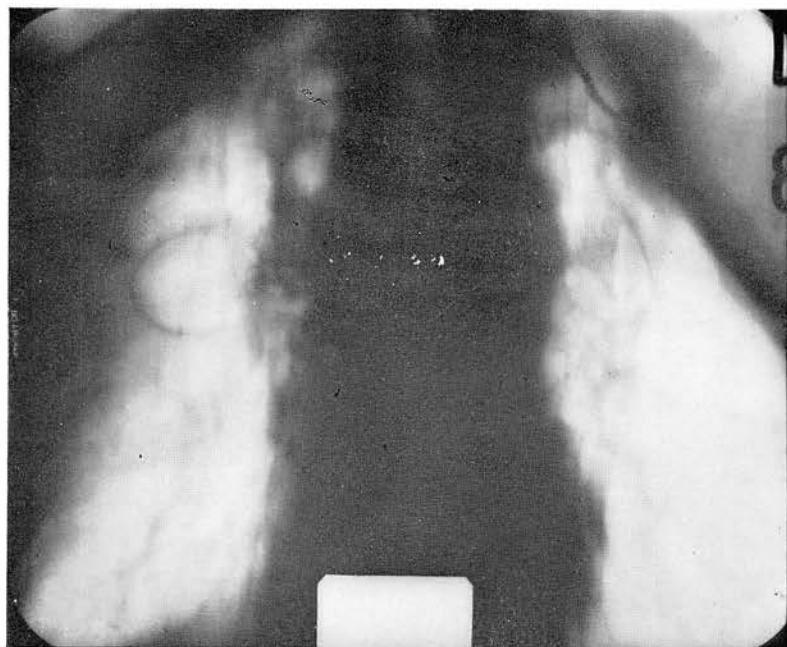
写真(2) 第1例
断層撮影, 背面より 8cm



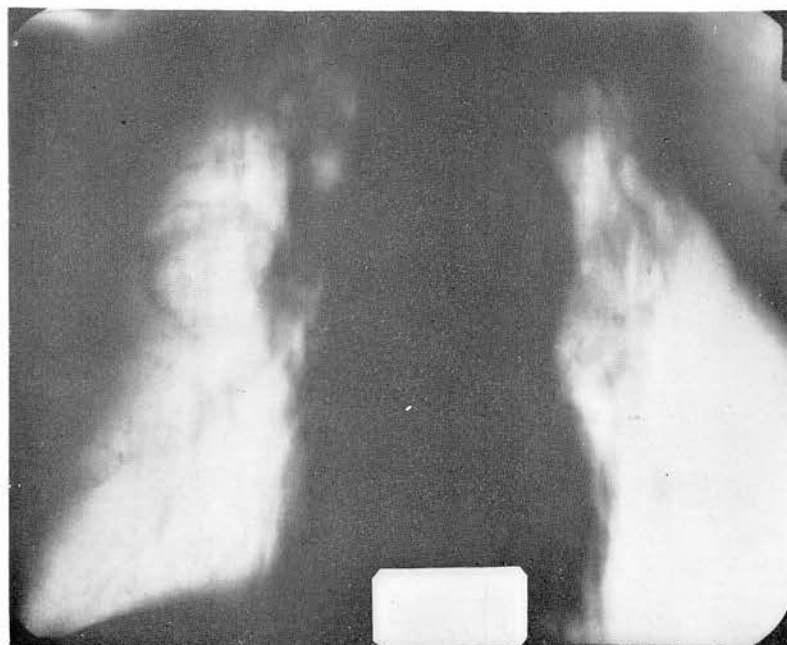
写真(3) 第1例
断層撮影, 背面より9cm



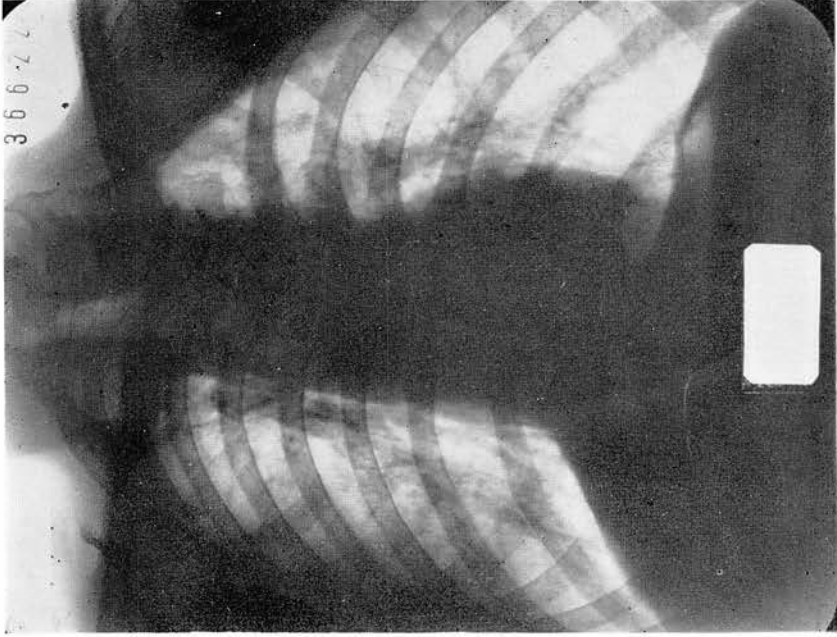
写真(4) 第1例
1314 Th-KM 治療開始時



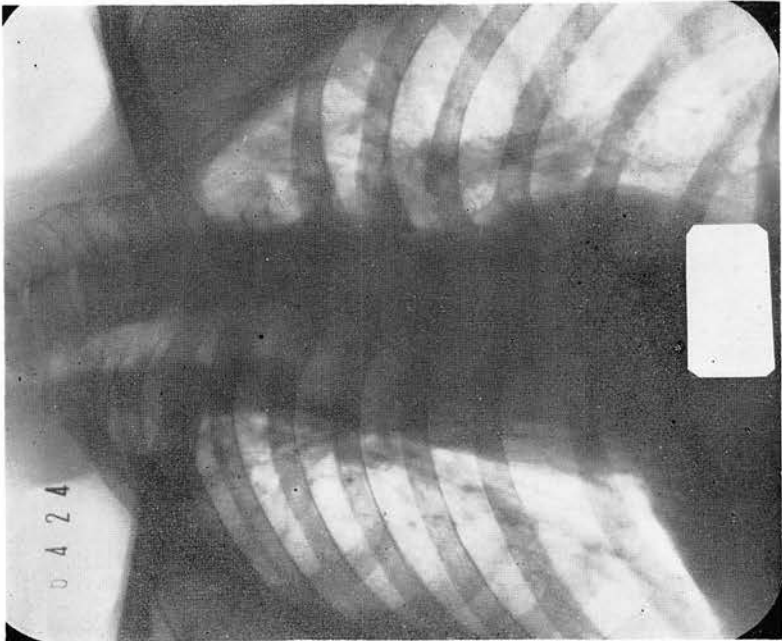
写真(5) 第1例
1314 Th-KM 治療開始時断層撮影, 背面より 8 cm



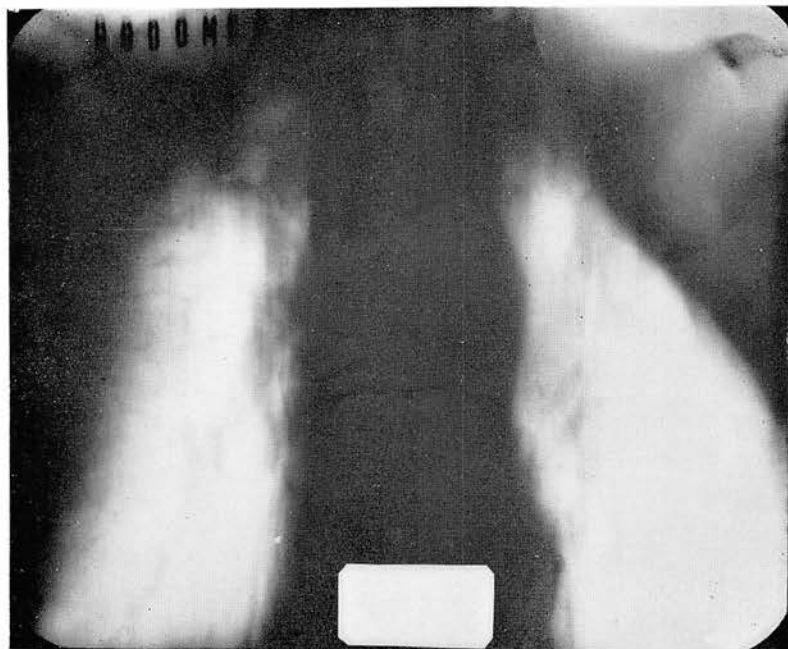
写真(6) 第1例
1314 Th-KM 治療開始時断層撮影, 背面より 9 cm



写真(8) 第1例
1314 Th-KM 治療開始後3ヵ月



写真(7) 第1例
1314 Th-KM 治療開始後1ヵ月



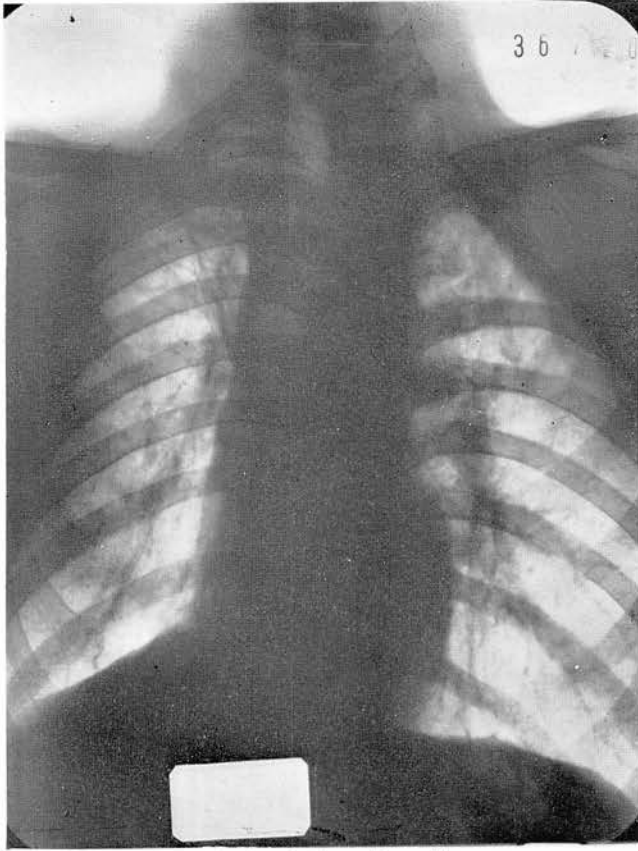
写真(9) 第1例

1314 Th-KM 治療開始後3カ月断層撮影, 背面より8cm

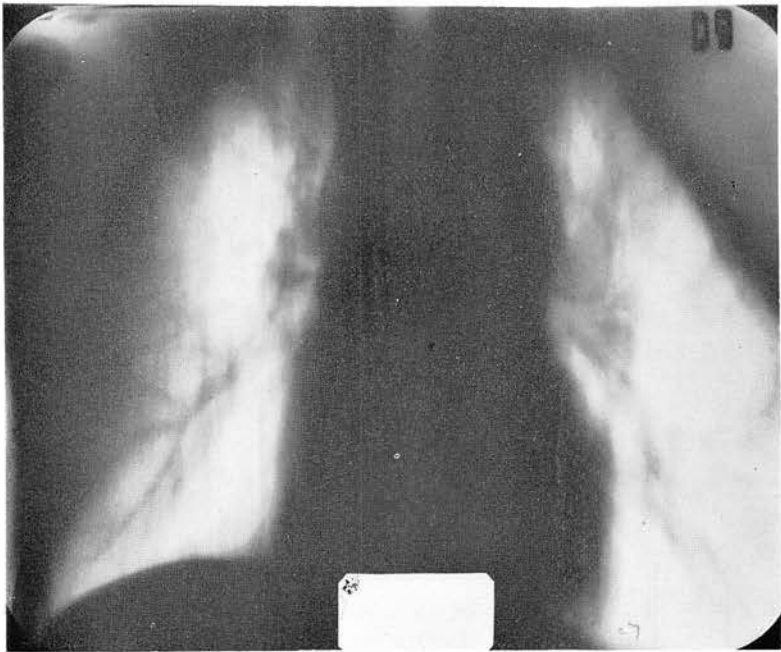


写真(10) 第1例

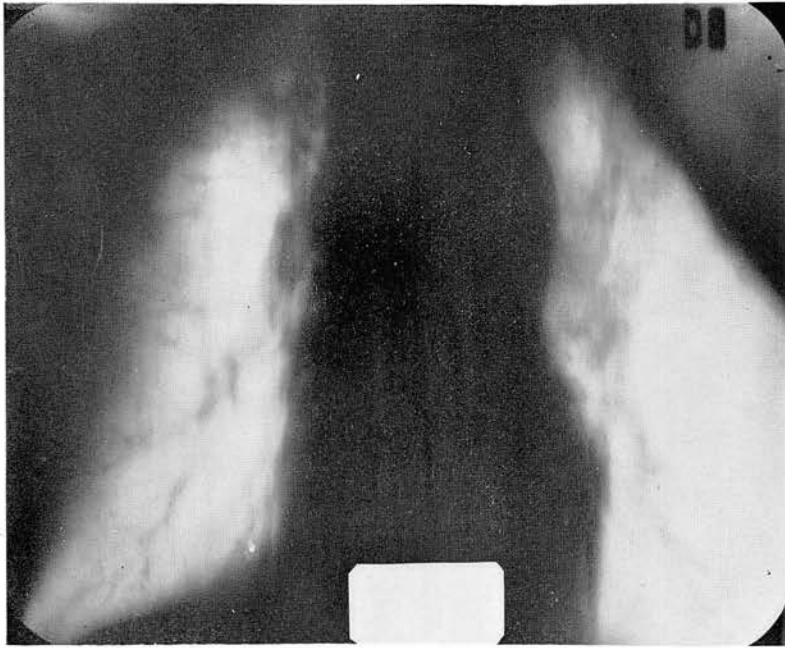
1314 Th-KM 治療開始後3カ月断層撮影, 背面より9cm



写真(11) 第1例
1314 Th-KM 治療開始後4カ月

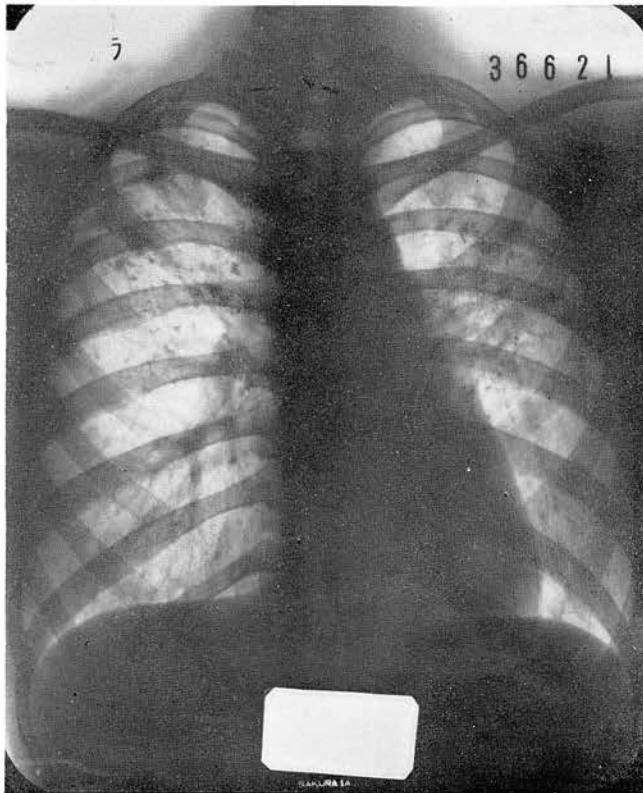


写真(12) 第1例
1314 Th-KM 治療開始後4カ月断層撮影, 背面より8cm



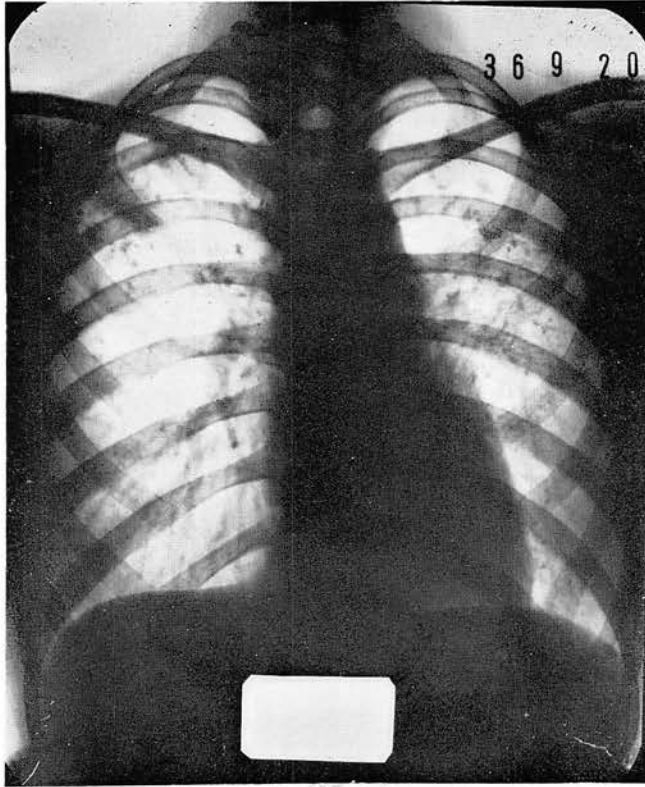
写真(13) 第1例

1314 Th-KM 治療開始後4カ月断層撮影, 背面より9cm



写真(14) 第2例

1314 Th-CS 治療開始時



写真(15) 第2例
1314 Th-CS 治療開始後8ヵ月