



Title	血中濃度から見た二次薬の副作用：THの胃腸障害に関する考察
Author(s)	大橋, 亮二
Citation	結核の研究, 25-26, 53-58
Issue Date	1967-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26777
Type	departmental bulletin paper
File Information	25_26_P53-58.pdf



血中濃度から見た二次薬の副作用

— TH の胃腸障害に関する考察 —

大 橋 亮 二

(国立帯広療養所)

(昭和41年3月15日受付)

緒 言

二次抗結核剤の出現が結核治療に大きな進歩をもたらしたとはいえ、反面、副作用発現のために、その効果を期待予測出来ながら中止せざるを得ない例のあることは日常屢々経験するところである。殊に TH の胃腸障害は最も発現頻度が高く、腸溶錠となった現在においても尚高率にみられることは周知の事実である。

これら胃腸障害の発現機序に関しては、現在尚十分解明されたとはいえないが、諸家の臨床的¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、実験的⁶⁾⁷⁾⁸⁾成績から、吸収後における中枢を介しての作用とされている。従って血中濃度が問題となるわけで、溶錠乃至坐剤の開発は、血中濃度の上昇を抑えることによって副作用を防止せんとしたものである。一方このことは本来の治療目的と逆の関係にもなるわけで、大里⁹⁾によれば、Coating のために全く有効血中濃度の得られない製品のあることも指摘されている。従って副作用の発現が単に血中濃度の高低のみに相関するものであるのか、或は有効血中濃度を保持したまま副作用を防止出来ないか、という点の検討が必要になる。

今回、以上の観点から、TH の胃腸障害について、血中濃度を中心とした考察を行い、若干の知見を得たので以下に述べる。

実験対象並びに方法

1. 国立帯広療養所入所中の患者で、既往に胃腸疾患、肝疾患のない TH 未使用の37名を対象として、TH 使用開始前における血中濃度、自律神経機能、胃液酸度を測定し、TH 0.5g/日、3ヶ月以上継続投与中における副作用との関係を検討した。尚1例は2ヶ月後胃腸障害のため、1例は4ヶ月後肝機能障害のために脱落した。使用 TH は各社により Coating の状態が異なるので一社製品に限った。

(1) TH 血中濃度測定法

豊原氏法¹⁰⁾(但し Kirchner 血清寒天培地を Kirchner アルブミン寒天培地、接種菌株 Brownell を H₃₇Rv 株とした)による直立拡散法で測定、2週後に判定した。基準曲線は直線性が得られ(図1)、最低1mcg/ml まで測定可能であった。

(2) 自律神経機能

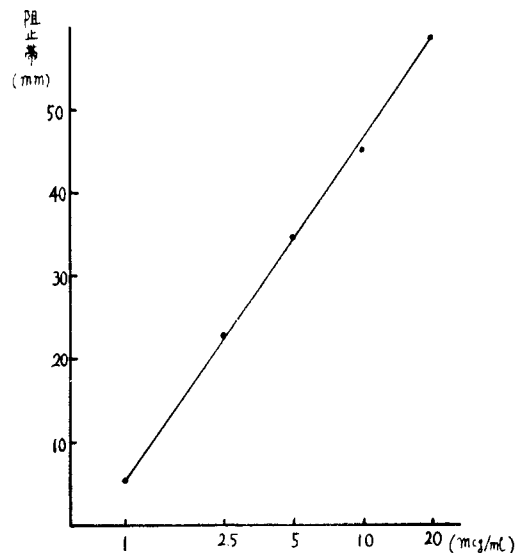
Mecholyl Test による自律神経機能を沖中法¹¹⁾に従って分類した。

(3) 胃液酸度

Kired による垂胃管法で測定し、胃管法との対比実験から、0.35mg/300ml を境として低無酸群、正過酸群に分けた。

2. 1の対象例を含め、昭和40年1月から12月までに TH 投与を行った98名中、胃腸障害の発現した48名に対して、各種薬剤特に Diazepam の効果を検討し、一部血中濃度との関係も検討した。

図1 TH 血中濃度標準曲線



実験成績

1. TH 血中濃度について

37名について、TH 500mg 投与後2, 4, 6時間血中濃度を測定すると、図2に示したごとく、非常にバラツキが多く、阻止帯を現わさないものから、最高9.8mcg/mlまでの広い分布がみられた。2時間値では阻止帯を現わさない例が10例あったが、極めて高い濃度を示す例もみられた。4時間、6時間ではほぼ全例に阻止帯が認められ且つバラツキの範囲も狭まってくるが、2, 4, 6時間の血中濃度平均値は夫々2.76±2.75, 3.15±1.59, 2.07

図2 TH 500mg 投与時の血中濃度 (37名)

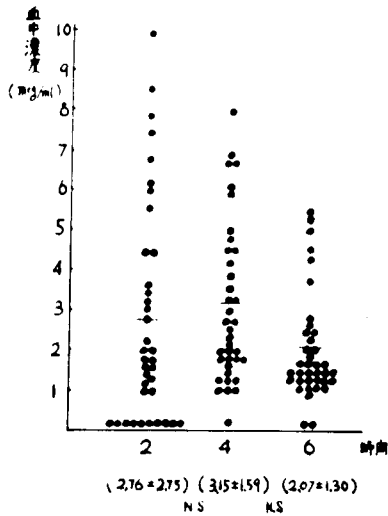
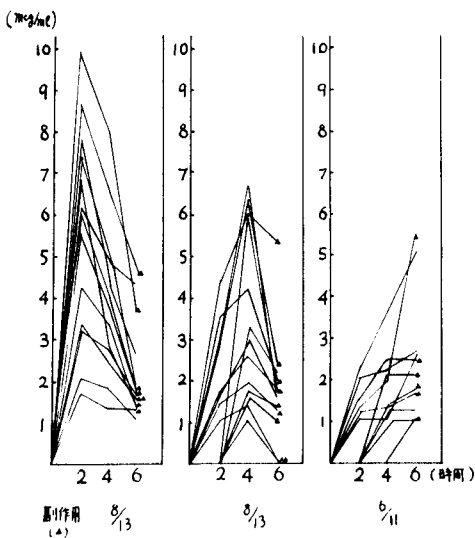


図3 TH 血中濃度の時間的推移



±1.30mcg/ml で、これらの差は推計的に有意性が認められなかった。

図3は血中濃度の時間的推移の型を検討したものであるが、2時間で既に最高濃度を示し、以後漸減する型、4時間値が最高となる型、2, 4, 6時間と比較的低濃度ではあるが、漸増していく型と、ほぼ3つの型に分けることが出来た。

2. 副作用と血中濃度

37名中副作用発現者は22名であったが、全例に何らかの胃腸症状があり、特に1ヶ月以内に発現してくる食欲不振、悪心、胃部不快感が大多数を占めた(表1)。

胃腸症状の程度を層化することは感受性が影響するため困難であるので、単に副作用の有無によって血中濃度を比較すると、図4のごとく、副作用なし群平均3.75±2.13 mcg/ml, 副作用群4.02±2.54 mcg/ml で、両群の間には有意差が認められなかった。しかし、7 mcg/ml以上の高血中濃度を示す例では、ほぼ全例に副作用があり、且つその程度も強いという傾向はあった。一方、推

図4 最高血中濃度と副作用 (▲: 副作用高度)

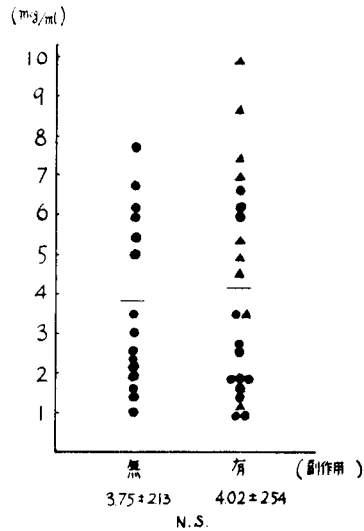


表1 TH 服用による副作用

症 状	例 数 (22例)	症 状	例 数 (22例)
食 思 不 振	20	倦 怠 感	2
悪 心	18	不 眠	1
胃 部 不 快 感	21	脱 毛	2
胃・腹 痛	3	尋 常 性 疥 瘡	3
膨 満 感	2	そ の 他	4

移の型(図3)と副作用との関係では、3つの型の間に差がなく、夫々13名中副作用8名、13名中8名、11名中6名と、副作用発現率は同じであった。

3. 副作用と自律神経機能

mecholyll test によって自律神経機能状態を窺い、これと副作用の関連について検討した。

表2に示したごとく、N型即ち中間群20名中、副作用11名(55%)、S型即ち交感神経過反応型は10名中7名(70%)で推計的には有意差は認められなかったが、傾向としてS型に副作用発現が多いということが窺われた。

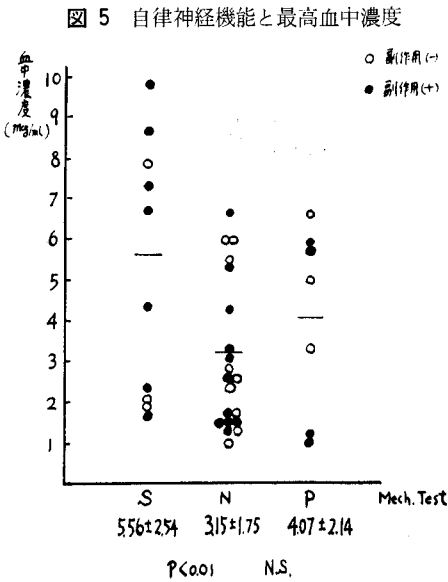


図5 自律神経機能と最高血中濃度

図5は、mecholyll test による反応型と血中濃度との関係を検討したもので、S型の血中濃度平均 5.56 ± 2.54 mcg/ml、N型は 3.15 ± 1.75 mcg/ml で、両型間に有意差が認められた。N型~P型間には有意差はなかった。

4. 胃液酸度と血中濃度

enteric coating の影響をみるため、胃液酸度と血中濃度との関係を検討したのが図6である。4時間値における血中濃度は、低無酸群 2.53 ± 1.51 mcg/ml、正過酸群 3.76 ± 2.17 mcg/ml、6時間値では夫々 1.34 ± 1.16 、 2.39 ± 1.25 mcg/ml と何れも正過酸群に有意の上昇がみられ且つ2時間値において正過酸群に阻止帯を現わさない例が多かったことから、Coating により急速な血中濃度の上昇を押えているという傾向がみられたが、2時間値における正過酸群に高い血中濃度を示す例も認められた。

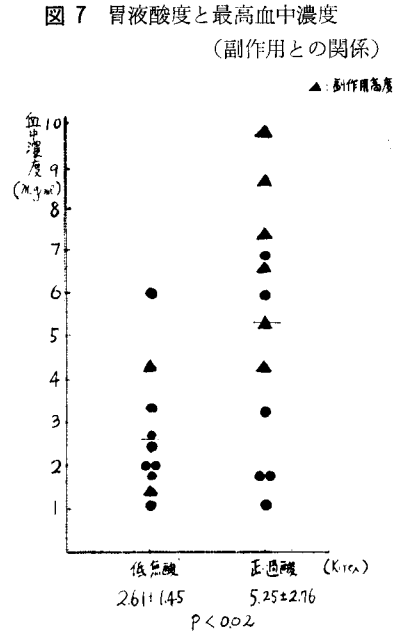


図7 胃液酸度と最高血中濃度 (副作用との関係)

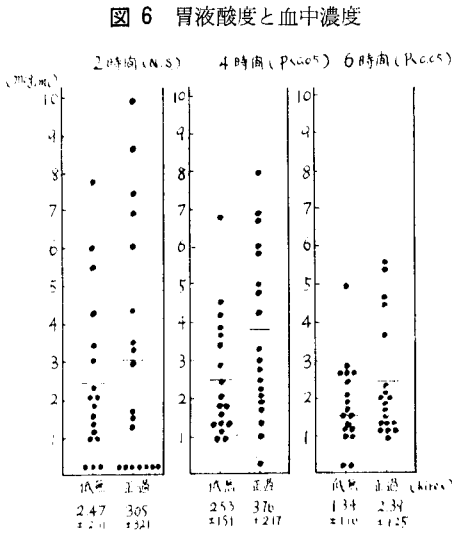


図6 胃液酸度と血中濃度

表2 副作用と自律神経機能

Mecholyll Test	例数	副作用(-)	副作用(+)
N(中間型)	20	9 (45.0)	11 (55.0)
S(交感神経過反応型)	10	3 (30.0)	7 (70.0)
P(交感神経低反応型)	7	3 (42.9)	4 (57.1)

表3 胃液酸度と副作用

	例数	副作用無	副作用有
低・無酸	18	8 (44.4)	10 (55.5)
正・過酸	19	7 (36.8)	12 (63.2)

5. 副作用と胃液酸度

表3のごとく、胃液酸度と副作用の関係をみると、低無酸群18名中副作用10名(55.5%)、正過酸群19名中12名(63.2%)で有意差は認められなかった。一方副作用患者について胃液酸度と血中濃度との関係をみると、図7のごとく、低無酸群の血中濃度 2.61 ± 1.45 mcg/ml に比し、正過酸群 5.25 ± 2.76 mcg/ml で有意の増加が認められ、且つ強い副作用を表はす症が多かった。

6. 胃腸障害に対する薬剤効果

表4は、98名の TH 投与者中、胃腸症状を訴えた48例に対する薬剤効果を示したものである。48名ほぼ全例に悪心、胃部下不快感、食思不振がみられ(表6)、これら副

作用に対して、健胃酸程度で効果が認められたのは35例中7例(25%)であった。アトロピン系薬剤は無効が多かったが、有効2例中1例は過酸例であった。コリン系薬剤は18例中有効4例(22%)で比較的効果が認められた。これら薬剤と反応しない例について精神安定剤投与を試みた。即ち Chlordiazepoxide (Balance 30mg/日) 投与8例中有効5例、Diazepam (Horizon 6mg/日) 投与18例中有効13例で、何れも70%前後の高い有効率であった。そこで、どの程度までの血中濃度を示す例に効果が期待出来るかを Diazepam を使用した個々の症例について検討した。表5に示したように、7.3、6.7、6.8、8.7 mcg/ml と可成り高い血中濃度を呈する例にも効果

表4 胃腸症状に対する薬剤効果 (48名)

有効：1週以内に症状軽減又は消失

症 状	薬 剤 効 果	健胃消化剤		制酸・アトロピン系		酸・コリン系		自律神経安定剤			
		無効	有効	無効	有効	無効	有効	Chlordiazepoxide		Diazepam	
								無効	有効	無効	有効
悪心, 不快感, 振 食思不振		28	7	15	2	14	4	3	5	5	13
胃痛, 腹痛		-	-	1	2	-	-	2	0	3	0
胃, 腹部膨満感		2	0	3	0	1	3	3	1	2	0

表5 胃腸症状(悪心, 胃不快感, 食思不振)に対する Diazepam の効果の血中濃度

症 例	血 中 濃 度 (mcg/ml)	胃 液 酸 度 (Kirex)	Diazepam 効果 (6mg/dag)	備 考
倉 ○	3.2	過	+	コリン系併用(+)
天 ○	7.3	過	+	
広 ○	6.7	正	+	
堀 ○	1.8	低	+	
渡 ○	1.7	正	+	
佐 ○ 木	1.7	低	+	アトロピン系併用(+)
古 ○	6.8	過	+	
中 ○	2.6	無	+	
玉 ○	2.5	無	+	
吉 ○	1.7	無	+	
松 ○	1.6	正	+	コリン系併用(+)
佐 ○ 木	8.7	正	+	
小 ○ 山	3.2	正	+	
佐 ○	9.8	正	-	2ヶ月後脱落
角 ○	5.3	過	-	
久 ○	4.2	過	-	
村 ○	6.0	低	-	
今 ○	1.2	正	-	

があり、更に胃液酸度を考慮して副交感遮断或は刺激剤を加えることにより一層の効果が期待出来る例も認められた。一方、9.8 mcg/ml を示す脱落例にみられるように、やはり一定の血中濃度の限界も認めざるを得なかった。

7. 血中濃度に及ぼす Diazepam の影響

Diazepam 投与によって副作用の改善された8名について、副作用発現時と消失後の血中濃度を測定し、Diazepam の血中濃度に及ぼす影響を検討した。図8に示したごとく、副作用発現時における TH 500mg 投与血中濃度と、副作用消失後における TH 500mg + Diazepam 6mg 投与血中濃度間には有意差が認められなかった。

総括並びに考按

TH による胃腸障害が、静注法¹²⁾、或は坐剤投与¹³⁾によっても発現するといわれ、菊地⁹⁾の胃カメラによる成績からも、胃粘膜局所々見に乏しいということが知られており、これら副作用は中枢性に発現するものであろうと推論されていたが、三輪⁷⁾の動物実験により、嘔吐中枢への作用並びに腸管抑制作用のあることが実証された。吾々のところで経験した急性腸管麻痺の2例¹⁴⁾も腸管抑制作用を裏付ける臨床例と思われる(表6)。

図8 有副作用時と副作用消失後の血中濃度
(Diazepam 有効例についての検討)

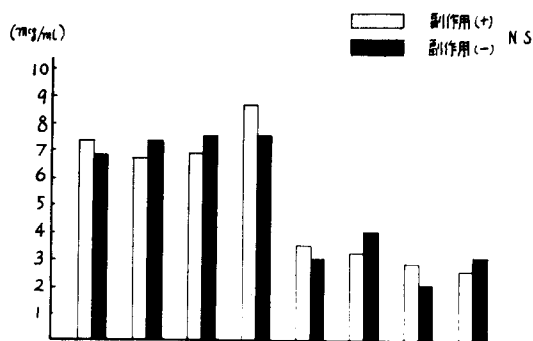


表6 TH による胃腸症状 (48名)

種 類	例 数	種 類	例 数
胃部不快感	41	腹痛	3
食思不振	46	胃・腹部膨満	4
悪 心	43	便秘異常	6
嘔 吐	2	急性腸管麻痺	2
胃 痛	3	そ の 他	3

TH 服用98名中副作用51名 (40.1~40.12)

以上のことから、副作用の防止対策には先づ血中濃度との関係を検討する必要があるが、大貫¹⁵⁾、小森¹⁶⁾の少数例についての報告があるのみで、その成績も前者は相関あり、後者は相関なしと一致していない。今回の成績から、副作用の発現が、ある一定以上の高い血中濃度を示す例のみに関連がみられたとはいえ、推計的に両者間に相関が得られなかったことは、血中濃度の分布或は時間的推移の型に大きな個体差のみられたことから寧ろ当然であろう。一方、Mecholyl による反応型についての成績、即ちS型に副作用例の多い傾向がみられたことは、個体の感受性乃至自律神経不安定状態が大きな要因となることを示唆するものであり、更にこれら反応型と血中濃度との相関、或は胃液酸度、血中濃度、副作用三者の関連についての結果などからだけでも、胃腸障害の発現を血中濃度の高低のみに求めることが出来ないことは確かで、逆の見方をすれば、血中濃度を下げなくても副作用を防止出来るという可能性を示すことにもなるわけである。

今回の TH の胃腸障害殊にその大副分を占める悪心、胃部不快感、食思不振に対する薬剤効果について検討すると、健胃酸程度で軽快する例もある程度認められたが、このことは、自然消失或は「なれ」の現象もある⁷⁾ことから、薬剤の効果といえるかどうか疑問もある。一方、主として大脳辺縁系に作用するといわれる精神安定剤 Diazepam の効果が著しかったことは、前述したごとく、副作用発現には個体の感受性乃至反応性が一つの要因になると推測されたことに帰納的に一致すると思われる。更に本剤が高い血中濃度を示す例にも有効であり、而も血中濃度に影響を与えなかった事実から、副作用防止を血中濃度の低下に求める前に、先づ試みるべき薬剤であると考えられる。更に症例によっては、胃液酸度或は腸管抑制作用ということも考慮した対策によって、長期投与が十分期待出来るものと思われる。

結 語

TH の胃腸障害について、血中濃度を中心とした若干の考察を行い、次のごとき結果を得た。

1) TH500mg 投与時の血中濃度分布は個体差が大きく、また時間的推移の型には、2時間値、4時間値に夫々 Peak を示す型と、2, 4, 6時間と比較的低濃度ではあるが漸増して行く型の3つの Pattern が得られた。

2) 血中濃度と副作用との検討から、7 mcg/ml 以上の高濃度を示す例に副作用発現が多く、且つ、その程度も強い傾向はみられたが、推計的には両者間に有意が得られなかった。

3) mecholyl test による S 型に副作用発現者が多い傾向が認められたが、これら反応型に高血中濃度を示す例が多かったことから、相乗的な結果として副作用発現の一端を窺うことも出来たが、更に検討の余地があるように思われた。

4) 胃液酸度と副作用の関係についての検討から、低無酸群に比し、正過酸群に高い血中濃度、且つ強い副作用例の多い傾向があった。

5) TH の胃腸障害の大部分を占める悪心、食思不振、胃部不快感などに対しては、Diazepam の効果が著明で、且つ血中濃度に全く影響を与えなかった。従って、精神安定剤、殊に Diazepam を主体とし、胃液酸度或は腸管抑制作用のあることも考慮した対策により、血中濃度を保持したまま胃腸障害を防止出来るものと考えられる。

終りに臨み、御指導を載いた札幌療養所月居医務課長、御協力を願った当療養所片山、沢野井両技官に謝意を表す。

文 献

- 1) 大淵重敬 他： 診断と治療, 51-11, 昭38.
- 2) 山崎正保 他： 日本胸部臨床, 21-2, 昭37.
- 3) 菊地 博 : 日本医事務報, No.1992, 昭37.
- 4) 大淵重敬 他： セルチノン文献集, 昭39.
- 5) 加藤威司 他： 通信医学, 15-5, 昭38.
- 6) 松田正久 : 千葉医学会雑誌, 40-1, 2, 昭39.
- 7) 三輪清三 : 日本胸部臨床, 23-7, 昭39.
- 8) 山田豊治 : 日本消化器病学会秋期大会シンポジウム, 昭40.
- 9) 大里敏雄 : 結核, 38-13, 昭38.
- 10) 豊原希一 他： 結核, 38-6, 昭38.
- 11) 沖中重雄 他： 最新医学, 14-10, 昭34.
- 12) Reissfeld, S. et al : Rev. Arg. Tub, 25-1, 1964.
- 13) 河盛勇造 他： 新薬と臨床, 12-13, 昭38.
- 14) 大橋亮二 他： 医療投稿中
- 15) 大貫 稔 他： 日本胸部臨床, 20-12, 昭36.
- 16) 小森宗次郎 他： 日本胸部臨床, 21-10, 昭37.