

# 線維芽細胞抑制剤による慢性肝疾患の治療に関する研究

## 第 1 編

### クロロキン剤による慢性肝疾患々者の治療に関する研究

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

大 学 院 生 山 名 正 俊

〔昭和40年6月1日受稿〕

#### 内 容 目 次

#### 第1章 緒 言

#### 第2章 実験対象並びに実験方法

#### 第3章 実験成績

##### 第1節 慢性肝炎患者

##### 第1項 自覚症状の変化

##### 第2項 他覚的所見の変化

##### 第3項 肝機能の変動

##### 第4項 効果及び副作用の発現

##### 第5項 小 括

##### 第2節 肝硬変患者

##### 第1項 自覚症状の変化

##### 第2項 他覚的所見の変化

##### 第3項 肝機能の変動

##### 第4項 効果及び副作用の発現

##### 第5項 小 括

##### 第3節 パンチ氏病患者

#### 第4章 総括並びに考按

#### 第5章 結 語

#### 第1章 緒 言

慢性肝疾患に際し、殊に肝線維化の阻止は極めて重要な問題であり、その病態に関する追求が行われる一方、その治療についても多くの方法が試みられて来た。即ち古くより肝障害因子の除去と共に安静、食餌療法、そして各種薬物の投与が行われ、近年肝細胞賦活剤、各種多糖類、更にステロイドホルモン等が使用され、かなりの好成績を収めるに到つた。しかしながらそれらの薬物の長期投与による副作用の出現が問題となると共に肝線維化阻止が一層の急務となり副作用のない薬物の開発が待たれている現状である。

さて抗マラリア剤として開発されたクロロキンはその薬理作用が漸次解明されると共にその適応も膠原病を始めとして腎疾患<sup>1)</sup>、寄生虫疾患<sup>2)</sup>、気管支喘息<sup>3)</sup>、てんかん<sup>4)</sup>更に近年悪性腫瘍<sup>5)6)</sup>と多岐に亘り、それら再発、再燃を繰返す可能性の強い慢性疾患に対し原則として持続療法が行われ、かかる長期投与により肝が何等かの影響を蒙る可能性は、クロロキンは生体分布上主として肝に蓄積される特性を有している事からも容易に想像されるところで

ある。事実、Müller<sup>7)</sup>は肝疾患の場合本療法は見合わすべきであるとなし、或は Cahn ら<sup>8)</sup>が通常の肝機能検査では変化は認められないがクロロキンが肝機能に影響すると推測した如き意見に代表される様に、本剤が肝に対しいかなる作用を及ぼすかについてはこれ迄に明確な結論が得られておらず、肝に障害を与えるとは断言できないにしても、肝障害の場合本療法に対し幾分警戒的な態度が取られているのが現状の様である。

しかるに平木、木村ら<sup>9)</sup>は気管支喘息患者405例の最高2年余に及ぶクロロキン長期投与に際し、その肝機能に異常所見を認めず、従つて一応少なくとも正常肝に対しては通常の用量で何ら悪影響のない事を確かめると共に、本剤の作用機転の追及により線維芽細胞に対する抑制効果を見出した<sup>9)</sup>。一方、既に1953年 Haydu<sup>10)</sup>がクロロキンに抗炎症作用の存在する可能性を報告し、Blaich ら<sup>11)</sup>、石原<sup>12)</sup>、加藤ら<sup>13)</sup>、木村ら<sup>14)</sup>は本剤が血管透過性抑制作用、抗ヒスタミン作用、抗ヒペレルギー作用等に基く抗アレルギー作用を有する事を認め、又、Haberland 等<sup>15)</sup>により本剤が抗体不活性化作用を有する事も認められている。

一方、肝炎は自己免疫疾患としての一面を有し慢性化するに従い組織学的に炎症像も肝実質から間質に移行し、次第に線維増殖をみる様になり、又同時に血清蛋白像においても膠原病と極めて類似した像を呈する<sup>16)</sup>。斯かる慢性肝障害に対し前記諸作用を有するクロロキン剤がその線維化進行をある程度阻止し得るのではないかと考え、クロロキン剤として磷酸クロロキン及び既に肝炎に対し使用されているオロチン酸との化合物であるオロチン酸クロロキンを使用してその効果について検討を行なつた。

## 第2章 実験対象並びに実験方法

### 実験対象

取扱つた対象は慢性肝炎21例、肝硬変21例及びバンチ氏病7例の計49例である。又これらについては既往歴、病歴、現症、肝機能検査等による他、可及的腹腔鏡による肝生検を施行して診断の正確さを期した。

1) 慢性肝炎：磷酸クロロキン使用10例、オロチン酸クロロキン使用8例、磷酸クロロキンより中途にてオロチン酸クロロキンに切替えたもの3例の計21例である。

2) 肝硬変：磷酸クロロキン使用9例、オロチン酸クロロキン使用8例、磷酸クロロキンより中途にてオロチン酸クロロキンに切替えたもの4例の計21例である。

3) バンチ氏病：7例のすべてに磷酸クロロキンを使用した。

### 実験方法

1) 投与方法：原則として磷酸クロロキン、オロチン酸クロロキン共に1日量200~300mgを1日2~3回食直後に分服せしめ、症例の多くは1~4ヶ月間、最高7ヶ月に亘る継続投与を行なつた。

尚その間副作用についても観察したが、本剤の副作用は多くの報告に見られる如く慢性肝疾患固有の症状と類似しているため、明らかにクロロキン剤に起因したと認めた症例については一時的に減量或いは休業し以後症状の減退乃至消失を待つて再び徐々に増量した。又併用薬剤としては5%又は20%ブドウ糖、各種ビタミン剤の範囲に留め、強肝剤等は原則として使用しなかつた。

2) 効果判定：前記各疾患々者の自覚症状、他覚的所見及び肝機能等の項目について夫々改善、不変、悪化の3段階に区分し、その判定は前もつて定めた下記の如き基準に従つた。

i) 自覚症状：クロロキン療法により明らかに変化したと思われる愁訴について著明な軽減乃至消失をみたものを改善、愁訴の増強或いは新たな出現をみたものを悪化、現状維持を不変とした。

ii) 他覚的所見：主として肝、脾腫について、その他腹囲、毛細血管拡張、静脈怒張等の変化により改善、不変、悪化に区分した。

iii) 肝機能：下記の諸検査についてクロロキン療法前後の値を比較した。効果の判定に際し本検査の性格上下記諸検査の内2種目以上改善が認められ、しかも悪化した種目のないものを改善とし、改善種目なく2種目以上悪化したものを悪化、その他を不変と規定した。以下個々の検査種目の判定基準を示す。

a. 血清膠質反応：高田、グロス、コバルト、クンケル、T.T.T. 及びC.C.F. 試験を行ない、それらを総括して3種目以上改善されたものを改善、3種目以上悪化したものを悪化、その他を不変とした。但し改善及び悪化したものがそれぞれ3種目の場合は不変と判定する事とした。

b. 尿中ウロビリノーゲン：反応が(++)以上及び(+)以下に分けそれらの変化についてそれぞれ改善、不変、悪化とした。

c. トランスアミナーゼ：異常値を示したGOT, GPT 共15以上の増減をそれぞれ悪化及び改善とし、その他を不変とした。

d. BSP 試験：45分値にて判定した。即ち治療前異常を示したものの内、BSP 値5%以上の増減をそれぞれ悪化及び改善とし、その他を不変とした。

e. 血清 $\gamma$ -グロブリン分画：25%以下を正常値と見なし、分画値5%以上の増減をそれぞれ悪化及び改善とし、4%以下の変動は不変とした。

各患者に対する効果の判定に際し、前記諸項目の内、肝機能に最も重点を置き、少なくとも肝機能は悪化しない事を有効例並びに不変例の条件とした。即ち肝機能が改善された場合はすべて有効例とし、又肝機能が不変の場合は自、他覚的所見にかなりの改善が認められたものみに有効例を限定した。

## 第3章 実験成績

### 第1節 慢性肝炎患者(表1)

#### 第1項 自覚症状の変化(表2)

慢性肝炎患者21例中、症例番号20の1例を除く全例に表2に示す如き愁訴が認められた。投与後の変化をみるに、自覚症状が軽減したのは20例中11例

表 1. 慢性肝炎患者

症 例	年 令・性	投与量 (mg×日)		自覚症状		他覚的所見		肝 機 能		効果発現時期	判定	副作用		
		磷酸クロロキン	オロチン酸クロロキン	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後					
1. 成 本	41, ♂	300×95	300×30	+	±	±	±	卅	±	1ヶ月	有効	+		
2. 上 野	54, ♀			卅	卅	+	+	卅	+	2週	〃			
3. 下 山	24, ♀			卅	+	+	-	卅	±	1ヶ月	〃			
4. 曾 成	22, ♂			+	±	±	±	卅	±	〃	〃			
5. 岩 藤	28, ♂			+	±	±	±	+	-	3週	〃			
6. 山 崎	61, ♀			+	+	±	+	卅	+	〃	不変			
7. 中 島	68, ♂			±	±	±	+	+	±	〃	〃			
8. 三 宅	64, ♂	300×43	300×71	+	-	±	±	卅	-	2週	有効			
9. 安 福	51, ♂			±	-	+	-	卅	±	3週	〃			
10. 荒 川	48, ♀			+	+	±	±	+	+	〃	不変			
11. 遠 藤	45, ♂			+	±	+	-	卅	-	1ヶ月	有効			
12. 秋 田	21, ♂			+	+	-	-	+	±	〃	不変			
13. 福 田	26, ♂			+	+	±	±	卅	±	1ヶ月	有効			
14. 稲 田	41, ♂			+	±	+	+	+	+	〃	不変			
15. 片 岡	35, ♀	300×65	300×78	+	+	±	±	+	+	2週	〃	+		
16. 太 田	72, ♂			±	-	-	-	+	-				〃	
17. 久 保	20, ♂			+	±	-	-	+	-				〃	
18. 神 坂	59, ♂			+	±	-	-	卅	±				1ヶ月	〃
19. 佐々木	57, ♂			±	±	-	-	卅	-				5週	〃
20. 山 本	28, ♂			-	-	+	-	卅	-				1ヶ月	〃
21. 大 本	34, ♂			±	+	±	-	卅	±				〃	〃

表2. 慢性肝疾患における自覚症状の改善細目

病 名	慢性肝炎		肝硬変		パンチ氏病	
	愁訴件数	改善件数	愁訴件数	改善件数	愁訴件数	改善件数
全身倦怠感	14	7	13	9	4	1
食思不振	10	8	8	6	5	2
腹部膨満感	4	3	8	6	1	1
悪心	3	2	6	4	1	0
嘔吐	0	0	4	3	0	0
心窩部痛	2	2	5	3	1	0
むねやけ	0	0	3	2	0	0
血便	0	0	2	1	0	0
頭重感	4	4	3	2	1	0

表3. 慢性肝疾患における他覚的所見の改善細目

病 名	慢性肝炎		肝硬変		パンチ氏病	
	件数	改善件数	件数	改善件数	件数	改善件数
肝腫	16	6	20	10	7	0
脾腫	0	0	8	2	7	0
腹囲増大	0	0	8	3	2	0
毛細血管拡張	3	0	18	4	4	0
腹部膨満	1	1	3	2	0	0
食道静脈怒張	0	0	2	2	0	0
腹壁静脈怒張	2	0	3	1	1	0

腹部膨満感及び頭重感等に著明であつた。

第2項 他覚的所見の変化(表3)

(55%), その内全く消失したものは3例(15%)であり、又変化が認められなかつたもの8例(40%), 逆に増悪したものが1例(5%)認められた。自覚症状に関しては磷酸クロロキンとオロチン酸クロロキンの間に特に差異は存在しなかつた。

一方各種愁訴の改善をみるに、主として食思不振、

21例中所見を認めたものは16例で、これらは何れも肝を触知し、うち2例に同時に毛細血管拡張及び腹壁静脈怒張が存在した。投与後における変化について、改善されたものは16例中5例(31.2%), 変化が認められなかつたもの9例(56.2%)で、一方

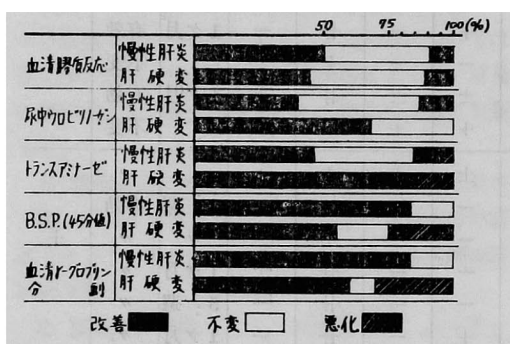
増悪したものが2例 (12.5%) 存在した。

更に所見の変化をみるに所見を呈した16例中6例に肝腫の縮小がみられたのみで、その他の所見に改善はみられなかった。

### 第3項 肝機能の変動 (図1)

表1に示す如く治療前全例に何等かの異常が示された。その内、クロロキン剤投与後において、前述の規準に従い改善をみたものは14例 (66.7%) にのぼり、就中、7例 (33.3%) にすべての肝機能検査成績の正常化をみた。又、不変例は7例 (33.3%) で、悪化例は存在しなかった。

図1. 慢性肝炎患のクロロキン剤による肝機能改善率



まず血清膠質反応では治療前10例に異常が認められ本療法後5例 (50%) に改善を認め、不変例は4例 (40%) であつたが悪化したものが1例 (10%) 存在した。

尿中ウロビリノーゲン反応について、クロロキン療法後に改善を示したものは15例中6例 (40%)、変化しなかったもの7例 (46.7%)、又悪化したもの2例 (13.3%) であつた。

トランスアミナーゼ、特に GPT 値は治療前21例中13例に異常値が示され、その内治療後改善されたもの6例 (46.1%)、不変例は5例 (38.4%) で悪化例は2例 (15.5%) であつた。

BSP 試験では各例とも著明な改善が示され、治療前異常値を示した18例中15例 (83.3%) に改善を認め、悪化例は存在しなかった。

血清γ-グロブリン分画の異常値が示されたものは21例中6例であつた。この内、本療法により正常値に回復したもの5例、不変1例で悪化例は認められなかった。

又、これら諸検査成績の治療前後における変化と使用薬剤たる磷酸クロロキン又はオロチン酸クロ

キンの間に特記すべき差異は認められなかった。

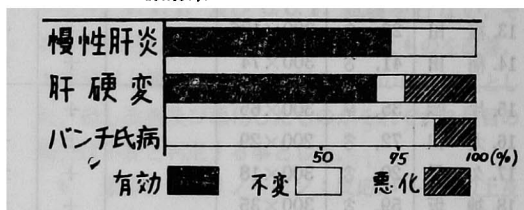
### 第4項 効果及び副作用の発現

効果の発現時期は表1に示した有効例15例中投与開始後、2~5週間で、その内8例は1ヶ月頃に発現を認め、平均約3.4週後であつた。一方副作用は21例中2例に存在した。即ち服用開始後1週間頃より食思不振、時に悪心を訴え、暫時減量するも、尚多少とも存在したので継続投与不能と判断した。

### 第5項 小括 (図2)

慢性肝炎患者21例においてクロロキン療法を実施した結果、自覚症状の改善は55%、他覚的所見の改善は31.2%、又肝機能検査成績は66.7%に改善が示された。

図2. 慢性肝疾患のクロロキン剤による治療効果



各症例においては図2に示す如くで悪化例と判断すべきものは存在せず、その結果有効例は21例中15例 (71.4%) で不変例は6例 (28.6%) であつた。有効例においては自、他覚的所見に比し肝機能の改善が著しく、又磷酸クロロキン使用例は7例、オロチン酸クロロキンは6例、両者混合使用例2例で両者の間に特記すべき差異は存在しなかった。又有効例における本療法による効果発現迄の期間は1ヶ月が最も多く平均約3.4週であつた。

副作用は2例に認められ、何れもクロロキン剤の継続投与不能なるものと判断した。

## 第2節 肝硬変患者 (表4)

### 第1項 自覚症状の変化 (表2)

肝硬変患者21例全例に表2に示す如き愁訴が認められた。投与後の変化をみるに自覚症状が増悪した症例はなく、軽減が示されたのは15例 (71.4%) でその内過半数たる11例に消失をみた。一方変化が認められなかったものが6例 (28.6%) 存在した。これら症状の変化と使用薬剤の関係をみるに軽減が示された15例中、磷酸クロロキン使用例は7例、オロチン酸クロロキン使用例は4例で前者がやや勝り、又両者混合使用例は全例 (4例) に良好な結果が示された。

表 4. 肝硬変患者

症 例	年令・性	投与量 (mg×日)		自覚症状		他覚的所見		肝機能		効果発現時期	判定	副作用
		磷酸クロロキン	オロチン酸クロロキン	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後			
1. 三浦	40, ♀		300×51	+	+	+++	+++	+	+		不変	
2. 花坂	58, ♂	300×103		+	-	+	+	+++	+	5 週	有効	
3. 坂井	72, ♀	200×162		+	+	+	+	+++	+++		悪化	+
4. 浅沼	72, ♀	200×70	300×57	+	-	+	+	+++	±	1ヶ月	有効	
5. 森木	50, ♀	300×68	300×76	+	-	+	±	+++	+	2ヶ月	"	
6. 八木	48, ♂		300×15	+	±	+	-	+	±	1 週	"	
7. 長谷川	53, ♂		300×40	+	±	+	-	+	+	1ヶ月	"	
8. 中藤	39, ♂	300×61	300×32	+++	-	+++	+	+++	+++	"	"	+
9. 小川	63, ♂		300×85	+	-	+	±	+	+	"	"	
10. 福井	61, ♀	300×77	300×30	+	-	+	+	+	+++		悪化	
11. 板野	46, ♂		300×68	±	±	+++	+	+	±	3 週	有効	
12. 村上	59, ♂		300×35	+	+	+++	+	+++	+++	"	"	
13. 中村	60, ♂	300×41		+	-	+	-	+	+	1ヶ月	"	
14. 大橋	39, ♂		300×62	+	±	+	+	+	+++		悪化	+
15. 木村	43, ♂	300×105		+	+	+	+	+	+		不変	
16. 洪	58, ♀		300×97	±	±	+	+	+	+++		悪化	
17. 須藤	62, ♂	300×101		+	-	+	±	+	±	5 週	有効	
18. 久岡	57, ♂	300×76		+	±	+++	±	+++	+	1ヶ月	"	
19. 井田	42, ♂	300×65		+	-	+	-	+	-	2 週	"	
20. 中田	45, ♂	300×68		+	-	+	+	+	+++		悪化	+
21. 三宅	46, ♂	300×25		+	-	+	±	+	±	2 週	有効	

各種愁訴の改善をみると、表2の如く、主として全身倦怠感、食思不振、腹部膨満感等が顕著であった。

### 第2項 他覚的所見の変化(表3)

本患者全例に何らかの所見が認められた。即ち大部分の症例に肝腫、毛細血管拡張が存在し、更に静脈怒張を伴った例も認められた。治療後、所見の改善をみたものは12例(57.1%)、不変例は7例(33.3%)、逆に増悪したものが2例(9.6%)存在した。個々の所見について、肝腫は約半数に縮小傾向をみたものの、毛細血管拡張、増大した腹囲、腹壁静脈怒張等の所見には余り改善が認められなかった。

### 第3項 肝機能の変動(図1)

本疾患々者全例に諸種肝機能検査成績の異常が存在した。その内クロロキン療法後において改善をみたものは9例(42.8%)で中でも症例19.ではすべてに正常化をみた。又、不変例は7例(33.3%)、逆に悪化したもの5例(23.9%)であった。

まず血清膠質反応は21例中18例が異常値を示したが、その内本療法後の成績で8例(44.4%)に改善

を認め、不変例は8例(44.4%)、悪化例2例(11.2%)で、その内特にクンケル反応は改善率が高かった。

尿中ウロビリノーゲン反応について、(+)を示したのは12例で本療法により改善されたもの7例(68.3%)、不変5例(31.7%)で、悪化例は存在しなかった。

本療法によるトランスアミナーゼ値の変化はGOT、GPT 共ほぼ同様の傾向をみせて改善率が高く、治療前異常値を示した11例のうち9例(81%)に改善を認めたが、一方2例(19%)に悪化傾向が存在した。

BSP 試験は20例に異常が認められ、その内11例(55%)に改善を認めたが、4例(20%)に悪化が示され、5例(25%)には変化が認められなかった。

血清γ-グロブリン分画の異常値を示した10例の内、治療後正常範囲になったものが6例(60%)、改善を示したもの1例(10%)、又、悪化したもの3例(30%)であった。

第4項 効果及び副作用の発現

表4に示した有効例14例についてその効果の発現までに要する期間を観察した結果、症例により区々であるが、治療開始後1~8週頃の範囲で、その平均は約4週間であった。

一方副作用は21例中4例に出現し、その内3例は悪化例で、患者は軽度の食思不振、悪心、眩暈感等を訴え、投与開始後2~3週間して増強した。しかし本疾患固有の症状と鑑別困難なため、4例共一時的な減量を行なった所、前記諸症状は軽快したので再び維持量に増量したが、著変は認められず、継続投与可能であった。

第5項 小 括 (図2)

肝硬変患者21例に実施したクロロキン療法の効果について、自覚症状はその改善率が最も高く増悪した症例は存在せず全身倦怠感、食思不振等を中心として71.4%に何らかの軽減が示され、他覚的所見については57.1%に肝腫の縮小を主とした改善がみられたが一部悪化傾向を示した症例も存在した。肝機能検査では42.8%に改善をみ、その内改善率はトランスアミナーゼに最も高かった。

一方個々の症例を検討した結果、表4に示す如く有効例は14例(66.7%)、不変例は2例(9.5%)及び悪化例が5例(23.8%)存在した。

有効例においては自覚症状、他覚的所見及び肝機能検査の何れもほぼ同程度に改善され、又磷酸クロロキン及びオロチン酸クロロキンとの間に著明な差異は認められなかった。悪化した5例は特に肝機能の悪化傾向が強く、食思不振、悪心等の副作用の出現した4例の内3例が悪化例であったが、それら副作用は軽度であり間もなく軽快し、クロロキン剤の継続投与可能であった。

有効例における効果発現迄の時間は平均約4週間

を要した。

第3節 パンチ氏病患者 (表2, 3, 5, 図2)

本疾患7例に対し磷酸クロロキン1日300mgを1~3ヶ月間投与した結果、自覚症状については表3に見る如く全く消失したものが3例(42.8%)で主として全身倦怠感、食思不振等の消失をみた。又変化が認められなかつたか或いは増悪したものが4例(57.2%)存在した。

他覚的所見として表5に示す如く全例に肝、脾腫が存在し、又毛細血管拡張等を伴っている症例もあったが、本療法に何らの変化も示さず治療後もすべて不変で改善或いは悪化例はみられなかつた。

肝機能検査においては治療前全例に異常値が示された。治療後において血清膠質反応は多少とも改善を認めたが、逆にトランスアミナーゼ、BSP値等に悪化傾向が示され、その結果改善が示された例は存在しなかつた。ただ、7例中4例において黄疸指数に僅かな減少を認めたものの、有意とは判定し難いものであつた。

尚、7例中やや有効であつた3例について、その効果の発現迄の期間は3週乃至1ヶ月で何れもほぼ同時期であつた。又副作用として1例に食思不振を認めたため、本剤を減量しつつ観察したが消失せず、止むなく投与を中止した。

第4章 総括並びに考按

クロロキン剤の適応は広くマラリア、膠原病、気管支喘息、腎疾患、寄生虫疾患、てんかん更に悪性腫瘍等と多様性を帯び、かかる再発、再燃を繰り返す可能性の強い慢性疾患に対しては本剤の長期継続投与が要求されている。

一方 Schmidtら<sup>17)</sup>、平木及び木村<sup>18)</sup>によりクロロキンは生体分布上主として肝に蓄積される特性を

表 5. パンチ氏病患者

症 例	年令, 性	投与量(mg×日) 磷酸クロロキン	自覚症状		他覚的所見		肝 機 能		効果 発現 時期	判 定	副作用
			治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後			
1. 西 本	43, ♀	300×15 200×16	+	+	+	+	+	±		不 変	+
2. 占 部	25, ♀	300×45	+	-	++	++	++	+	1ヶ月	やや有効	
3. 藤 井	33, ♂	300×62	±	±	+	+	+++	++		不 変	
4. 太 田	45, ♀	300×63	+	-	++	++	++	+	3 週	やや有効	
5. 高 尾	33, ♂	300×40	+	-	++	++	++	+	1ヶ月	やや有効	
6. 延 原	45, ♀	300×90	+	++	+++	+++	+++	++		不 変	
7. 吉 原	35, ♀	300×98	+	++	+++	+++	+++	+++		悪 化	

有している事が報告されており、本剤の長期投与により肝が何等かの影響を蒙る可能性は容易に想像される所である。即ち前述の如く Müller<sup>7)</sup> は肝疾患の場合クロロキン療法は見合わせるべきであるとなし、Cahn ら<sup>8)</sup> は通常の肝機能検査では変化は認められないが、本剤が肝機能に影響すると推測し、加藤ら<sup>13)</sup> も本療法に際し肝障害患者には嚴重な警戒又は肝保護策を加えるべきであると報告している。しかしながらかかる見解はいずれも実験により裏付けられたものではなく推測の域を出ないようである。Alving ら<sup>18)</sup> は本剤の副作用の検索に一部の肝機能検査を実施して異常はみられなかつたとなし、平木ら<sup>9)</sup> は気管支喘息患者400余例について、最高2年余に及ぶクロロキン長期投与に際し、その肝機能に異常所見を認めず少なくとも正常肝に対し通常の用量では何ら影響を及ぼさない事を報告している。

しかるに障害肝に対し本剤がいかなる影響を及ぼすかについての報告は現在の所見当らない様である。即ちクロロキンには平木ら<sup>9)</sup> により線維芽細胞抑制作用の他、Blaich ら<sup>11)</sup>、石原<sup>12)</sup>、加藤ら<sup>13)</sup>、木村ら<sup>14)</sup> により抗アレルギー作用、更に Lange<sup>19)</sup>、Haberland ら<sup>15)</sup> により抗体不活性化作用の存在が認められ、同時にその発現機構も追及されている。一方 Pomeranz ら<sup>20)</sup> はツベルクリンアレルギーによる実験でクロロキンはハイドロコチゾンよりもアレルギー性炎症抑制力は弱く、効果発現も遅延すると報告し、山崎<sup>21)</sup> も抗血清によるアレルギー性炎症について、クロロキンは副腎皮質ホルモンよりも抑制力が弱いと報告している。かくの如く副腎皮質ホルモン剤と比較的似た薬理作用を有するクロロキンは前者に比し作用が弱く効果発現も遅延するにも拘らず前者の有する重篤な副作用がなく長期投与可能なため、最近とみに使用される傾向にある。

一方肝炎は自己免疫疾患としての一面を有し、慢性化するに従い、肝組織に対する自家抗体の出現率及びその抗体価が高くなり、いわば自家アレルギー性病変としての性格をも有するとされ<sup>16)</sup>、この際、先にのべた Lange<sup>19)</sup>、Haberland ら<sup>15)</sup> により解明されたクロロキンの抗体不活性化作用の関与も考慮する必要がある。ともあれ肝線維化機転も未だ不明の点が多いが、慢性肝障害は実質の障害と共に間質の線維増殖といういわばヒペレルギーともいえる状態にある。私はかかる性格を有する慢性肝障害に対し前記の如き薬理作用を有するクロロキンが優れた効果を及ぼすのではないかと考え、慢性肝疾患に

本剤を継続投与して次の如き結果を得た。

即ち磷酸クロロキン或いはオロチン酸クロロキンをを用い慢性肝炎21例に対して多くは1~2ヶ月、最高6ヶ月余連続投与した結果、自、他覚的所見、肝機能検査成績等を総括して15例(71.4%)に有効性を認め、不変例は6例(28.6%)で、悪化例は存在せず、自、他覚的所見に比し肝機能の改善が著明であつた。かくの如く本症に不変例の存在はともかくとして悪化例が存在しなかつた事は注目すべき事であろう。即ち慢性肝炎では治療前、生検により肝細胞壊死と共にグリソン氏鞘、肝小葉間隙に線維化を認めたが、クロロキン療法によりトランスアミナーゼ値の改善率に比し BSP 試験、血清  $\gamma$ -グロブリン値等の改善率が高かつた事は本剤が肝細胞の保護乃至賦活もさる事ながら、肝線維化の阻止作用或いは多少とも治療に赴かせる作用を有する事を意味しているものと考えられる。それ故に、この場合クロロキン剤の線維芽細胞抑制作用と共に抗炎症作用の関与も充分考慮に入れる必要があろう。

肝硬変患者21例に対し多くは1~4ヶ月間のクロロキン継続投与が行なわれ、その内14例(66.7%)に有効性が認められ、自、他覚的所見、肝機能の何れもほぼ同程度に改善されたが、一方肝機能検査に於いて悪化傾向の強かつた悪化例が5例存在した。本症では肝の生検による組織学的所見で既に一部小葉の改築を伴つた結合織の増殖が存在しており、従来かかる結合織の生成は進行こそすれ改善することなく、臨床症状と共に不可逆的なものとされている。それ故に、本症においては慢性肝炎患者に比し全般的に肝機能の改善が低率でしかも時に悪化した如く見える例が存在する事は、けだしやむをえない所であろう。しかしながら血清膠質反応、BSP 試験、血清  $\gamma$ -グロブリン値等に比しトランスアミナーゼ値に改善傾向が強く見られた事は本症における間質障害乃至線維化の抑制により二次的にクロロキンにより肝細胞壊死が抑制されたか或いは本剤が肝細胞自体に対し賦活作用を有するかその何れかと考えられる。

バンチ氏病患者7例に対してクロロキンが1~3ヶ月間継続投与されたにも拘らず、他覚的所見、肝機能検査成績に改善傾向を示すものが少なく、僅かに自覚症状に多少の軽減が示され、7例中3例にやや有効であつたものの、例数も少ないため総括的にはクロロキン剤による改善傾向は明確でなかつた。

慢性肝疾患に対し効果発現迄の時間は症例により

区々であるが、1ヶ月が最も多く平均約1ヶ月であった。これに関連して Müller<sup>7)</sup> は関節リウマチ患者において4~6週後に、平木ら<sup>3)</sup> は気管支喘息患者に患おいて多くは1ヶ月、時に数ヶ月に及ぶ後に効果が発現すると報告し、何れも同じく本剤の遅効性を認めている。

クロロキン剤の副作用については従来詳細に検討されており、その大部分は消化器症状で占められている。海外の報告<sup>22)23)</sup> は殆んどがその使用量が本邦に比し多量であるため、必ずしも参考になるとは限らないが、本邦における報告ではかかる副作用としての消化器症状は減量或いは中止により消失する可逆的なものである。私は本実験において49例中7例に主として食思不振、悪心として認められたが、何れも治療前の肝機能が副作用の認められない症例の肝機能に比し、特に悪くはなく、又その内3例は肝機能に悪化傾向を又4例は改善傾向を示しており、副作用と肝機能の間に関連性は存在しないものの如く、更に減量或いは中止により速かに消失している事から通常の治療経過にさほど顧慮すべき問題とは考えられない。

使用薬剤として磷酸クロロキン及びオロチン酸クロロキンを慢性肝障害患者に対しほぼ同数使用したが何れも相似した効果を示した。

以上は統計的に充分なる症例数とはいえないかもしれないが、しかしながらクロロキンが障害肝に対し少なくとも障害を助長させるのではなく、むしろ阻止乃至は治癒に赴かせる傾向を有しているものと推察される。

肝線維化の阻止は目下の急務であり、治療面でも従来の方法に加えて新しい試みもなされている。即ち横野<sup>24)</sup> は線維芽細胞より作られるコラーゲン線維の生成を阻害する目的で種々のプロリンアナログを使用し寒天肉芽腫の線維形成に対する抑制効果を認めたと未だ満足すべき結果は得られていない。榎屋ら<sup>25)</sup> は肝線維化の対策は、1) 障害因子の除去並びに肝細胞機能賦活、2) 結合織増生の抑制にあるとなしている。又いかに慢性疾患といえども治療は早期に加えられるべきであり、かかる観点からすれば慢性肝疾患患者に対しクロロキン剤と所謂強肝剤、

更にはより速効性の薬剤、即ち同じく抗炎症作用、線維形成抑制作用を有する副腎皮質ホルモンとの併用がより一層効果的であると考えられる。

## 第5章 結語

慢性肝炎患者21例、肝硬変患者21例、バンチ氏病患者7例に対し治療の目的で磷酸クロロキン或いはオロチン酸クロロキンを使用し次の如き結果を得た。

1) 慢性肝炎患者においては自、他覚的所見に比し肝機能の改善が著明で、71.4%に有効性を認め悪化例は存在しなかつた。

2) 肝硬変患者においては66.7%に有効性を認めしたが、主として肝機能に対する悪化例が5例存在した。

3) バンチ氏病患者においては本剤により特に変化は認められなかつた。

4) 効果の出現は治療開始後平均1ヶ月頃に認められ、この事はクロロキン剤の遅効性を示している。

5) 磷酸クロロキンとオロチン酸クロロキンとの間に効果についての特記すべき差異は認められなかつた。

6) 副作用は49例中7例に認められたが、肝機能と関連性はなく、減量或いは中止により速かに消失し、一般に通常の用量では生体に対して顧慮すべき事とは考えられない。

7) 慢性肝障害に対するクロロキンの作用は線維芽細胞抑制作用と共に抗炎症作用或いは抗体不活性化作用の関与をも考慮する必要があり更に肝細胞自体に対する賦活作用も検討に値する事と考えられる。

8) 慢性肝障害の治療に際し出来得ればクロロキン剤と所謂強肝剤或いは副腎皮質ホルモン剤等の併用がより効果的ではないかと考える。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師平木教授に深甚の謝意を表すると共に、木村講師の御教示と御校閲を深謝致します。

(本論文要旨は第48回日本消化機病学会総会にて発表した)

## 主 要 文 献

1) 辻 昇三、他14名：腎炎の薬物療法——特に chloroquine 療法について——、綜合臨牀、7：

2343, 1958.

2) 木村郁郎、他3名：若菜病に対する新治療法の



- 提唱——リン酸クロロキン（レゾヒン）療法を中心として——，総合臨牀，8: 796, 1959.
- 3) 平木深，他6名：気管支喘息に対する新治療法の提唱——リン酸クロロキンの長期投与療法について——（第二報），総合臨牀，13: 152, 1964.
  - 4) 和田豊治，他2名：難治てんかんの“Resochin”治療（続報）——磷酸クロロキン剤併用療法の提唱，脳と神経，13: 919, 1961.
  - 5) Hiraki, K. & Kimura, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agent III. Effects of chloroquine on human cancers., *Acta Med. Okayama*, 18: 71, 1964.
  - 6) Hiraki, K. & Kimura, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agent IV. Effects of chloroquine on malignant lymphomas., *Acta Med. Okayama*, 18: 87, 1964.
  - 7) Müller, W.: Die Chlorochin-Behandlung der chronischen Polyarthritits., *Dtsch. med. Wschr.*, 84: 1072, 1959.
  - 8) Cahn, M. M., et al.: Polymorphous light eruption. The effect of chloroquine phosphate in modifying reactions to ultra-violet light., *J. Invest. Dermat.*, 26: 201, 1956.
  - 9) 平木 深，他13名：線維芽細胞抑制剤による悪性腫瘍の治療に関する研究。クロロキン剤の基礎と臨床（第一報），岡山医学会誌，75: 297, 1963.
  - 10) Haydu, G. G.: Rheumatoid arthritis therapy: A rationale and the use of chloroquine diphosphate., *Am. J. med. Sc.*, 225: 71, 1953.
  - 11) Blach, W. & Gerlach, U.: Zum Wirkungsmechanismus des Resochin beim Erythematodes., *Hautarzt*, 6: 267, 1955.
  - 12) 石原 勝：抗マラリア剤 Chloroquine の諸種皮膚疾患に対する治療効果並びにその作用機序に就いて，日皮会誌，69: 132, 1959.
  - 13) 加藤浩志，他2名：抗リウマチ剤 Resochin の臨床効果並びにその作用機序，診断と治療，49: 1411, 1961.
  - 14) 木村郁郎，他5名：気管支喘息に対するクロロキンの作用機序について，第12回日本アレルギー学会講演，1962.
  - 15) Haberland, G. L., et al.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistika., *Zschr. f. Rheumaforsch.*, 18: 220, 1959.
  - 16) 山本祐夫：肝疾患における免疫現象，総合臨牀，11: 1601, 1962.
  - 17) Schmidt, L. H., et al.: The pharmacological properties of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim), *J. Pharmacol.*, 107: 92, 1953.
  - 18) Alving, A. S., et al.: Studies on the chronic toxicity of chloroquine., *J. clin. Invest.*, 27: 60, 1948.
  - 19) Lange, A. & Haberland, G. L.: Über die anti-körperinaktivierende Wirkung der Antirheumatica., *Zschr. f. Hygiene*, 145: 367, 1958.
  - 20) Pomeranz, J. R., et al.: Studies on the mode of action of chloroquine., *Bulletin Johns Hopkins Hosp.*, 113: 273, 1963.
  - 21) 山崎英正：抗アレルギー剤と臨床，岡山医学会誌，76: 8, 1964.
  - 22) Merwin, C. F. & Winklemann, R. K.: Antimalarial drug therapy in lupus erythematosus., *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 37: 253, 1962.
  - 23) Whisnant, J. P., et al.: Chloroquine neuromyopathy., *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 38: 501, 1963.
  - 24) 横野 靖：肝線維化の診断と治療にかんする研究。肝コラゲナーゼ様ペプチダーゼ活性ならびにプロリンアナログによる線維化の抑制について：日内会誌，53: 840, 1964.
  - 25) 榭屋富一，他4名：肝線維化機転とその対策，内科，11: 674, 1963.

## Studies on the Treatment of Chronic Hepatic Disorders with Fibroblast-inhibiting Agents

### Part 1. Studies on the Treatment of Chronic Hepatic Disorders with Chloroquine Derivatives

By

Masatoshi Yamana

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

Director: Prof. Kiyoshi Hiraki

Followings are the results of clinical studies on the treatment of 21 cases of chronic hepatitis, 21 cases of liver cirrhosis and 7 cases of Banti's syndrome with chloroquine derivatives.

1) 71.4 per cent of cases of chronic hepatitis revealed more improvement in liver function tests than that in the clinical findings including subjective and objective symptoms. No aggravating cases were noted at all.

2) The effectiveness was observed in 66.7 per cent in the cases of the liver cirrhosis, while 5 cases revealed the aggravation of the laboratory findings of the liver function.

3) No changes were observed in the clinical and laboratory findings of patients with Banti's syndrome with chloroquine administration.

4) The initial response was generally followed after 1 month from the starting chloroquine treatment. Subsequently, it means that effectiveness of the drug is postponement.

5) There were no differences of effects between chloroquine diphosphate and chloroquine diorotate.

6) 7 of 49 patients had side effects by the drug administration. The side effects showed no relation to the laboratory tests of the liver function and soon disappeared by decreasing the dosage or a temporary discontinuation of the drugs. It may be thought that there is no harm on the host by the prolonged administration of usual dosage of the drugs.

7) It should be considered that mode of chloroquine on the treatment of chronic hepatic disorders are probably based upon its fibroblast-inhibiting as well as, at least, anti-inflammatory action or inactivity of the antibody in the host. Also it is thought that it is worth to pursuit the activation of the liver cells themselves which may be brought by the drug administration.

8) It would be presumed that the combining treatment with hepatotonics or steroids and chloroquine is brought more effectiveness to the clinical and laboratory findings of the chronic hepatic disorders.

---