

持続性サルファ剤の抗結核作用特にINHとの併用効果

第4編 肺結核に対するINH・持続性サルファ剤併用療法の臨床効果

京都大学結核研究所化学療法部（主任教授 内藤 益一）

副 手 清 水 明

内 容 抄 録

京都大学結核研究所及び関係諸施設に入院中の慢性肺結核患者のうち、初回治療例142例を対象とし、INH・持続性サルファ剤併用療法101例とINH・SI併用療法41例とに就いて、胸部X線所見（基本病変及び空洞）と喀痰中結核菌とに対する効果及び副作用の各点より比較検討した。

その結果より総合的に判断すると、INH・持続性サルファ剤併用療法はINH・SI併用療法よりやや劣る様に見受けられた。

第1章 緒 論

Isonicotinic acid hydrazide（以下INHと略記）とSulfisoxazole（以下SIと略記）との併用が内藤¹⁾により着想され、1952年以来著者の研究室に於て多くの基礎的並びに臨床的実験が重ねられ、本併用方式のすぐれた治療効果が実証されたのは周知の通りである。1956年教室の吉田²⁾は初回治療で学研分類A、B型肺結核症例に対するINH・SI併用療法の臨床成績を発表し、本併用療法はSM・PAS併用療法よりすぐれ、SM・INH・PAS併用療法とほぼ匹敵し得ると述べており、本併用方式は諸家の追試を得て我国に於て広く結核治療の臨床に応用されている。

一方サルファ剤は近年急速に進歩を示し、SI等の高級サルファ剤より更に一步前進したと云われる持続性サルファ剤の出現を見るに至った。即ちSulfisomezole（以下MS-53と略記）、Sulfamethoxypridazine（以下SDMと略記）、Sulfaphenazole（以下SPと略記）、Sulfathiomethylpyridazine（以下SY-1と略記）、Sulfamethomidine（以下SMMと略記）、Sulfadimetho-

xine（以下SDMと略記）等である。これらは生体内でAcetylationを受けにくく、長時間作用を持続する為急性感染症の治療にも投与量及び投与回数が少なくすむ利点があるとされている。そこで当然かような持続性サルファ剤もSIと同様の意味で、抗結核剤として使用し得るのではないかと考えられるので、著者は此の点に関する検索を開始し、先ず基礎的実験として第1編³⁾に於てINHと持続性サルファ剤との試験管内協力作用を検討した結果、SIに近い効果を挙げるものとしてSP、SY-1を認め、続いてMS-53、SDMが位し、最下位はSMP及びSMMであるが、その差は僅少であると言う成績を得てこれを報告した。更に第2編⁴⁾に於てINHと持続性サルファ剤とを併用投与した時の血中制菌力の消長を家兎を用いて検討した所、SIを最高としてSDM、MS-53、SMP、SMM、SPの順にいずれの持続性サルファ剤もINHとの間に併用効果を認め得る事を実験的に認めた。

次で第3編⁵⁾に於て持続性サルファ剤とINHとを人体に併用投与した時の血清中の活性INH濃度を生物学的に測定した結果、投与後2時間ではSIが最も高く、以下SMP、MS-53、SP、SDMの順を示し、いずれの場合もINH単独投与時より血清中活性INH濃度が高い事を報告した。

以上の基礎実験を終った著者は慢性肺結核患者に対する次の4種の持続性サルファ剤とINHとの併用投与方式の臨床効果の検討に着手した次第である。

- 1) Sulfamethoxypridazine (SMP と略記)
- 2) Sulfisomezole (MS-53 と略記)
- 3) Sulfaphenazole (SP と略記)

4) Sulfadimethoxine (SDMと略記)

文献によれば INH と持続性サルファ剤との併用療法の臨床成績については多くの報告があるが、之等の内初回治療例に対する報告は少なく、著者の渉猟した範囲では齊藤等⁶⁾、三上等⁷⁾、光宮等⁸⁾、療研⁹⁾、宝来等¹⁰⁾ の報告を認めるのみである。

第2章 研究方法

対象患者、薬剤投与量及び成績判定基準は次の如くである。

1) 対象患者

対象とした患者は、京都大学結核研究所及び関係諸施設に入院中の慢性肺結核患者で、例数は142例、患者はいずれも化学療法未施行のものばかりで、入院時の耐性検査によって INH に耐性を証明された症例は除外している。

患者の病型及び病変のひろがり、空洞の有無等は区々であるが、学研肺結核病型分類に従って A,B 型及び C,F 型の二つに大別して結核菌検索成績、基本病変及び空洞の経過について比較検討した。

2) 薬剤投与

症例は5群に分ち、第1～第4群は INH・各持続性サルファ剤併用群であり、第5群は対照群としてINH・SI 併用療法を行なった。

薬剤投与方式、薬剤投与量及び例数は下に示す如くである。

第1群	INH 0.5g+SMP 0.5g	19例
第2群	INH 0.5g+MS-53 2.0g	30例
第3群	INH 0.5g+SP 0.5g	20例

第4群	INH 0.5g+SDM 0.5g	32例
第5群	INH 0.5g+SI 3.0g	41例

尚持続性サルファ剤はその性質から言って1日1回～2回の投与でよい筈であるが、SI との比較と云う意味から一律に1日量を3回に分けて経口投与した。

3) 治療効果の判定

治療効果の判定は、学研肺結核各症状経過判定基準により行なったが、一般症状に対する影響を省略し、特に著者が重視した胸部X線所見(基本病変及び空洞)と喀痰中結核菌検索成績の経過及び副作用に関する成績のみについて報告する。胸部X線所見に於ては、全例中3ヶ月(一部4ヶ月)及び6ヶ月にそれぞれ判定し得た例数のみを取りあげた。空洞は治療開始時断層撮影にて有空洞であったものみに就いて、又喀痰中結核菌所見では治療開始時に結核菌陽性であった症例のみに就いて検索した。

第3章 臨床成績

1) 胸部X線所見(基本病変)に対する影響
胸部X線所見に対する影響を表示すれば第1表及び第2表の如くである。

即ち A,B 型3ヶ月の成績で、中等度以上の改善を見たのは INH・SMP 45.5%, INH・MS-53 41.2%, INH・SP 36.4%, INH・SDM 33.4%, INH・SI 39.1%で、軽度改善を含めると INH・SMP 100%, INH・MS-53 88.3%, INH・SP 81.9%, INH・SDM 73.7%, INH・SI 86.9%となり、強いて云えば SMP, MS-53 が SI よりややすぐれ、SP, SDM は SI よりやや下廻った。次で6ヶ月では、中等度以上の改善を見たもの INH・MS-53

第1表 胸部X線所見(A,B型)

治療方式	治療期間	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪
INH+SMP	4ヶ月	1 (9.1)	4 (36.4)	6 (54.5)	0	0
	3ヶ月	0	7 (41.2)	8 (47.1)	2 (11.8)	0
INH+MS-53	6ヶ月	2 (14.3)	7 (50.0)	5 (35.7)	0	0
	3ヶ月	0	4 (36.4)	5 (45.5)	2 (18.2)	0
INH+SP	6ヶ月	2 (28.6)	4 (57.2)	1 (14.3)	0	0
	3ヶ月	1 (5.6)	5 (27.8)	7 (38.9)	5 (27.8)	0
INH+SDM	6ヶ月	2 (11.1)	10(55.6)	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
	3ヶ月	1 (4.3)	8 (34.8)	11(47.8)	1 (4.3)	2 (8.7)
INH+SI	6ヶ月	5 (25.0)	9 (45.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (10.0)

註 () 内は%を示す。

第 2 表 胸部 X 線 所 見 (C,F型)

治 療 方 式	治 療 期 間	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	増 悪
INH+SMP	4 ケ 月	0	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0
INH+MS-53	3 ケ 月	0	0	2 (28.6)	5 (71.4)	0
	6 ケ 月	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
INH+SP	3 ケ 月	0	0	2 (25.0)	6 (75.0)	0
	6 ケ 月	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0
INH+SDM	3 ケ 月	0	0	1 (9.1)	10(90.9)	0
	6 ケ 月	0	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (36.4)	1 (9.0)
INH+SI	3 ケ 月	0	0	3 (20.0)	12(80.0)	0
	6 ケ 月	0	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (61.5)	0

64.3%, INH・SP 85.8%, INH・SDM 66.7%, INH・SI 70%で, 軽度改善を加ると INH・MS-53 100%, INH・SP 100%, INH・SDM 88.9%, INH・SI 85%となり, MS-53, SP の両者が SI よりややすぐれていた。

次で C, F 型の 3 ヶ月の成績では, 中等度以上の改善を見たものは 1 例もなく, 軽度改善を見たものが INH・MS-53 28.6%, INH・SP 25%, INH・SDM 9.1%, INH・SI 20%で, MS-53, SP が SI より良く, SDM のみが SI より悪かった。

6 ヶ月では INH・SDM 18.2%, INH・SI 7.7%が中等度以上の改善を示し, 軽度改善を加えると INH・SDM 54.6%, INH・SI 38.5%で, SDM が SI よりも幾分良かった。他は少数の為比較は困難であった。

II) 空洞に対する影響

断層撮影所見に見られた空洞に対する影響を一括表示すれば, 第 3 表及び第 4 表の如くである。之はすべて有空洞者の 6 ヶ月後の断層所見を治療前のそれと比較した成績である。

第 3 表 空 洞 所 見 (Ka,b,c型)

治 療 方 式	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	拡 大	出 現
INH+SMP*	3 (37.5)	2 (25.0)	0	3 (37.5)	0	0
INH+MS-53	4 (36.4)	6 (54.5)	1 (9.0)	0	0	0
INH+SP	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	1
INH+SDM	5 (41.7)	0	4 (33.3)	3 (25.0)	0	0
INH+SI	1 (9.0)	3 (27.3)	5 (45.5)	2 (18.2)	0	1

註 () 内は%を示す。*は 4 ヶ月の成績を示す。

第 4 表 空 洞 所 見 (Kx,y,z 型)

治 療 方 式	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	拡 大	出 現
INH+SMP*	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0
INH+MS-53	0	0	0	2	0	0
INH+SP	0	0	0	1	0	0
INH+SDM	0	0	1 (11.0)	8 (88.9)	0	0
INH+SI	1 (12.5)	0	3 (37.5)	4 (50.0)	0	0

註 () 内は%を示す。*は 4 ヶ月の成績を示す。

即ち Ka,b,c 型では、中等度以上の改善を見たのは INH・SMP 62.5%, INH・MS-53 90.9%, INH・SDM 51.7%, INH・SI 36.3%で、軽度改善を加えると INH・SMP 62.5%, INH・MS-53 100%, INH・SDM 75%, INH・SI 81.8%となり、MS-53 が比較的すぐれ、次で SI, SDM, SMP の順となった。Kx,y,z 型では、軽度以上改善を見たのが INH・SDM 11%, INH・SI 50%で、SDM が SI より劣る様であり、其他については例数が少なくて比較出来なかった。

Ⅲ) 喀痰中結核菌に対する影響

喀痰中結核菌に対する影響は、喀痰中結核菌培養成績によった。一括表示すれば第5表の如くである。

A, B 型 3ヶ月に於ける喀痰中結核菌陰性化率は、INH・SI, INH・SMP が100%で最高を占め、以下 INH・SP 80%, INH・MS-53 72.6%の順で最下位は INH・SDM 50%であった。6ヶ月では INH・MS-53 90%が INH・SI 90%に迫るが、INH・SDM 63.6%は最も劣り、INH・SP は

第5表 喀痰中結核菌培養成績

治療方式	病型	治療期間	陰性化	陽性持続
INH+SMP	A,B	4ヶ月	7 (100.0)	0
	C,F	4ヶ月	2	1
INH+MS-53	A,B	3ヶ月	8 (72.6)	3 (27.3)
		6ヶ月	9 (90.0)	1 (10.0)
	C,F	3ヶ月	1	1
		6ヶ月	1	0
INH+SP	A,B	3ヶ月	4 (80.0)	1 (20.0)
		6ヶ月	2	0
	C,F	3ヶ月	1	1
		6ヶ月	1	0
INH+SDM	A,B	3ヶ月	6 (50.0)	6 (50.0)
		6ヶ月	7 (63.6)	4 (36.4)
	C,F	3ヶ月	3 (37.5)	5 (62.5)
		6ヶ月	2 (25.0)	6 (75.0)
INH+SI	A,B	3ヶ月	11(100.0)	0
		6ヶ月	9 (90.0)	1 (10.0)
	C,F	3ヶ月	3 (37.5)	5 (62.5)
		6ヶ月	5 (62.5)	3 (37.5)

註 () 内は%を示す。

例数が少なくて比較出来なかった。C, F 型 3ヶ月の成績では、INH・SDM 37.5%が INH・SI 37.5%に等しく、他は何れも例数が少な過ぎ、同じく6ヶ月の成績では INH・SDM 25% で INH・SI 62.5%より劣っていた。

Ⅳ) 副作用

副作用は極く少なく、対象患者 142 例中22例 15.5%に認められた程度で、副作用の為に治療を中止しなければならなかった症例は全くなかった。

即ち第6表に示す如くで、治療群別では INH・MS-53 が30例中 8例26.8%で最も多く、以下 INH・SP 20例中 3例15%, INH・SDM 32例中 4

第6表 副作用

治療方式	症例数	副作用例数	%	食欲不振	ESP悪化	白血球減少	発疹
INH・SMP	19	2	10.5	0	0	1	1
INH・MS-53	30	8	26.8	5	0	1	2
INH・SP	20	3	15.0	0	2	0	1
INH・SDM	32	4	12.5	0	2	1	1
INH・SI	41	5	12.2	2	3	0	0
計	142	22	15.5	7	7	3	5

例 12.5%, INH・SI 41例中 5例 12.2%, INH・SDM 19例中 2例 10.5%の順であった。症状別に見ると食欲不振及び BSP 悪化が各 7例4.9%で最も多く、以下発疹 5例3.5%, 白血球減少 3例2.1%であった。之等 22例は比較的軽度で且つ一過性のもので、すべて対症的な治療で軽快している。

第4章 考 按

化学療法未施行の初回治療肺結核患者 総計 142名について、INH・SMP 併用療法19例、INH・MS-53 併用療法30例、INH・SP 併用療法20例、INH・SDM 併用療法32例の 4方式を施行して、その結果を同時に行った INH・SI 併用療法41例の効果と比較検討した。之を文献に現われた諸家の成績と比較検討して見ると次の通りである。

I) 基本型に対する影響:

齊藤等⁶⁾ は初回治療19例に INH・SDM 併用療

法を行い、胸部X線所見（基本病変）にて中等度以上改善を3ヶ月で43%、6ヶ月で83%、軽度改善を加えると3ヶ月で80%、6ヶ月で83%であった事を認め、三上等⁷⁾は初回治療50例にIHMS・SDM 併用療法を行い、3～12ヶ月で胸部X線上中等度以上改善23%、軽度改善を加えると87%を認め、光宮等⁸⁾は初回治療4例にINH・SDM 併用療法を行い、3ヶ月にて中等度改善25%、6ヶ月で50%、軽度改善を加えると3ヶ月で100%、6ヶ月でも100%となったと報告しており、療研の共同研究をまとめた報告⁹⁾ではINH・持続性サルファ剤初回治療395例の成績として4ヶ月で中等度以上改善15.9%、軽度改善を加えると58.6%となって居り、宝来等¹⁰⁾は初回治療18例にINH・MS-53 併用療法を行い、中等度以上改善50%以上の好成績を収めたと述べて居る。即ち齊藤等⁶⁾三上等⁷⁾の成績は著者の成績と大差を認めず、療研の報告⁹⁾宝来等¹⁰⁾の成績は著者の成績よりやや下廻るものと云えよう。

II) 空洞に対する影響：

療研の報告⁹⁾では中等度以上改善が7.7%、軽度改善を加えると45.1%となり、胸部X線所見（基本病変）の場合同様著者の成績を下廻るようである。之は症例のBackgroundの差ではないかと考えられる。齊藤等⁶⁾はINH・SDM 併用療法により6ヶ月で軽度以上改善を見たもの82%と報告し、三上等⁷⁾は3～12ヶ月のIHMS-SDM 併用療法により90%の改善を見たと報告して居るが、之等の成績は著者の成績とほぼ同様であると云えよう。

III) 喀痰中結核菌培養成績：

三上等⁷⁾は3～12ヶ月のIHMS・SDM 併用療法にて菌陰性化率64%を認め、齊藤等⁶⁾はINH・SDM 併用療法6ヶ月にて73%の菌陰性化を認めて居り、療研の報告⁹⁾ではINH・持続性サルファ剤併用療法4ヶ月にて菌陰性化率73.7%と報告されているが、著者の今回の成績との間に大差を見なかった。

IV) 副作用

著者の成績では、副作用はMS-53に最も多く、次いでSP, SDM, SI, SMPの順となった。

MS-53ではSI, SMPの約2倍を示し特に多かったが、之はMS-53の投与量が1日2gで他の持続性サルファ剤に比べて比較的大量であった事に関係があると考えられる。各症状の間では、食欲不振及びBSP悪化が各7例で多く、次で発疹5例、白血球減少3例であった。

以上の臨床成績より考えてINH・持続性サルファ剤併用療法は、INH・SI併用療法と比較して副作用の点でやや劣り、胸部X線所見にては基本病変ではやや優れている者もあるが、空洞所見ではほぼ同程度であり、喀痰中結核菌培養成績ではやや劣る様である。

著者は上述3所見の内、喀痰中結核菌所見が最も客観性に富み、種々の術式の比較の基準として最も適したものと考えるので、INH・持続性サルファ剤併用療法はINH・SI併用療法よりやや劣るのではないかと考えている。之の事は既に著者が述べた様に、持続性サルファ剤がSIに比べて制菌作用は同程度ではあるけれどもそれ自体Acetyl化され難く、且つ投与量が少ないのでINHのAcetylationを肩代りする率が低い為に、恐らく血清中の活性INH濃度の上昇がSIに比べて低い点に起因するのではないかと想像される。

第5章 結 論

京都大学結核研究所及び関係諸施設に入院中の慢性肺結核患者のうち、初回治療例142例を対象とし、INH・持続性サルファ剤併用(101例)とINH・SI併用(41例)を行い、その治療効果を比較検討した。

1) 胸部X線所見（基本病変）では、INH・持続性サルファ剤併用療法の内INH・SI併用療法よりやや優れているものがあった。

2) 空洞所見では、INH・持続性サルファ剤併用療法とINH・SI併用療法とはほぼ同様の成績を示した。

3) 喀痰中結核菌培養成績では、INH・持続性サルファ剤併用療法がINH・SI併用療法よりやや劣る成績であった。

4) 副作用では、INH・持続性サルファ剤併用療法がINH・SI併用療法よりやや多かった。

以上の成績の内著者は最も客観性に富む喀痰中結核菌所見より考えて、一般に INH・持続性サルファ剤併用療法は、INH・SI 併用療法よりやや劣るものと判断した。然しその差は恐らく僅少で、持続性サルファ剤は INH の併用剤として意味あるものと考えられる。

擱筆するに当り、終始御懇切なる御指導御援助を賜った前川暢夫助教授、吉田敏郎博士及び教室員各位に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) 内藤 益一：日本臨床結核 15; 674 (1956)
- 2) 吉田 敏郎：京大結研紀要 6; 281 (1956)
- 3) 清水 明：京大結研紀要 11; 75 (1962)
- 4) 清水 明：京大結研紀要 11; 81 (1962)
- 5) 清水 明：京大結研紀要 12; 1 (1963)
- 6) 斎藤正敏 他：新薬と臨床 10-5; 398(1961)
- 7) 三上次郎 他：呼吸器診療 16-3; 191(1961)
- 8) 光宮慎吾 他：オムニボン抗結核作用 (山ノ内製薬)
- 9) 厚生省結核療法研究協議会
日本医事新報 1954号p3 (1961)
- 10) 宝来善次 他：臨床内科小児科 17-4; 377 (1962)