<table>
<thead>
<tr>
<th>項目</th>
<th>内容</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>タイトル</td>
<td>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 持続性サルファ剤の抗結核作用特にINHとの併用効果</td>
</tr>
<tr>
<td>著者</td>
<td>清水 明</td>
</tr>
<tr>
<td>引用</td>
<td>京都大学結核研究所紀要 (1963), 11(2): 92-97</td>
</tr>
<tr>
<td>発行日</td>
<td>1963-03</td>
</tr>
<tr>
<td>URL</td>
<td><a href="http://hdl.handle.net/2433/51893">http://hdl.handle.net/2433/51893</a></td>
</tr>
<tr>
<td>タイプ</td>
<td>Departmental Bulletin Paper</td>
</tr>
<tr>
<td>出版者</td>
<td>Kyoto University</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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 括 録

京都大学結核研究所及び関係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11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年秋の吉田18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併用療法よりもすぐれ、SM・INH・PAS併用療法とはほぼ匹敵し得ると述べておおり、本併用方式は諸家の追試を経て、わが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歩前進したと云われる持続性サルファ剤の出現を認めしに至った。即ちSulfisomazole（以下MS-53と略記）、Sulfamethoxyppyridazine（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）、Sulfadimethoxine（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おいても投与量及び投与回数が少なくてすすむ利点があると考えている。そこで当然かの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、著者はこの点に関する検討を開始し、先ず基礎的実験として第1編15に於いてINHと持続性サルファ剤との試験管内活性力測定を検討した結果、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、次居位はSMP及びSMMであるが、その差は僅少であると云う成績を得てこれを報告した。更に第2編16に於いてINHと持続性サルファ剤と併用投与した時の血中制菌力の消長を家児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。

次いで第3編17に於いて持続性サルファ剤とINHを人体に併用投与した時の血清中の活性INH濃度を生物学的測定した結果、投與後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単独投与時よりも血清中活性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) Sulfamethoxyppyridazine（SMPと略記）
2) Sulfisomazole（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、著者の得た結果では三塚等9)、光宮等9)、
療研9)、宝来等103) 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
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
の検査成績によって 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
変及び空洞の調査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表 胸部X線所見（A.B型）

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

※（ ）内は例を示す。
64.3％、INH・SP 85.8％、INH・SDM 66.7％、INH・SI 70％で、軽度改善を加えると 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 ケ月の成績では、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 ケ月では 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。

### 第 3 表 空洞所見（Ka,b,c型）

<table>
<thead>
<tr>
<th>治療方式</th>
<th>著明改善</th>
<th>中等度改善</th>
<th>軽度改善</th>
<th>不変</th>
<th>拡大</th>
<th>出現</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>INH+SMP*</td>
<td>3 (37.5)</td>
<td>2 (25.0)</td>
<td>0</td>
<td>3 (37.5)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+MS-53</td>
<td>4 (36.4)</td>
<td>6 (54.5)</td>
<td>1 (9.0)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SP</td>
<td>1 (50.0)</td>
<td>1 (50.0)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SDM</td>
<td>5 (41.7)</td>
<td>0</td>
<td>4 (33.3)</td>
<td>3 (25.0)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SI</td>
<td>1 (9.0)</td>
<td>3 (27.3)</td>
<td>5 (45.5)</td>
<td>2 (18.2)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

（）内は％を示す。*は 4 ケ月の成績を示す。

### 第 4 表 空洞所見（Kx,y,z型）

<table>
<thead>
<tr>
<th>治療方式</th>
<th>著明改善</th>
<th>中等度改善</th>
<th>軽度改善</th>
<th>不変</th>
<th>拡大</th>
<th>出現</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>INH+SMP*</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1 (33.3)</td>
<td>2 (66.7)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+MS-53</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>2</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SP</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SDM</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1 (11.0)</td>
<td>8 (88.9)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SI</td>
<td>1 (12.5)</td>
<td>0</td>
<td>3 (37.5)</td>
<td>4 (50.0)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

（）内は％を示す。*は 4 ケ月の成績を示す。
即ち Ka,b,c 型では、中等度以上の改善をみたのは 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、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 表の知くである。

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

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

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％に及んだ。他は例数が少ないので、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
副作用は軽く少なく、対象患者 142 例中 22 例 15.5％に認められた程度である。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

<table>
<thead>
<tr>
<th>治療方式</th>
<th>症例数</th>
<th>治療例数</th>
<th>%</th>
<th>食欲不振</th>
<th>ESP 低下</th>
<th>白血球減少</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>INH+SMP</td>
<td>19</td>
<td>2</td>
<td>10.5</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+MS-53</td>
<td>30</td>
<td>8</td>
<td>26.8</td>
<td>5</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SP</td>
<td>20</td>
<td>3</td>
<td>15.0</td>
<td>0</td>
<td>2</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SDM</td>
<td>32</td>
<td>4</td>
<td>12.5</td>
<td>0</td>
<td>2</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>INH+SI</td>
<td>41</td>
<td>5</td>
<td>12.2</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>計</td>
<td>142</td>
<td>22</td>
<td>15.5</td>
<td>7</td>
<td>7</td>
<td>3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4 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解決している。

第 4 章 考 按
化学療法未施行の初回治療肺結核症例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。

1）基本型に対する影響:
斉藤らは初回治療19例に INH+SDM 併用療法
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89％であった事を認め、三上等9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％を認めた。観察等10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100％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・持続性カルファ剤初回治療95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。即ち斎藤等9、三上等9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も下回るもののと云えよう。

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回るようである。之は症例のBackgroundの差ではないかと考えられる。斎藤等9はINH・SDM併用療法により6ヶ月で軽度以上改善をみたもの82％と報告し、三上等9は3～12ヶ月のIHMS・SDM併用療法により90％の改善を認め報告して居るが、之等の成績は著者の成績とは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9は3～12ヶ月のIHMS・SDM併用療法にて菌陰性化率64％を認め、斎藤等9はINH・SDM併用療法6ヶ月で73％の菌陰性化を認めて居り、療研の報告9ではINH・持続性カルファ剤併用療法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で他の持続性カルファ剤に比べて比較的大量である事を考えられる。各症状の間で、食欲不振及びBSP悪化が7例で多く、次いで発疹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・持続性カ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線所見に対して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。

著者は上記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用され易いと考えるので、INH・持続性カルファ剤併用療法はINH・SI併用療法より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、持続性カルファ剤がSIに対して菌剤作用は同程度ではあるけれどもそれ自体Acetylation化され難く、且つ投与量が少ないのにINHのAcetylationを肩代りする事が低い為に、恐らく血清中活性INH濃度の上昇がSIに比して弱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・持続性カルファ剤併用（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・持続性カルファ剤併用療法の内で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・持続性カ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・持続性カルファ剤併用療法がINH・SI併用療法よりもや劣る成績であった。

4）副作用では、INH・持続性カ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 併用療法よりもやや劣るものと判断した。然しその差は恐らく催少で、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。

撰著に当り、終始御懇切なる御指導御援助を賜った前川泰夫助教授、吉田慎司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 慎郎：京大結核紀要 6; 281 (1956)
3) 清水 明：京大結核紀要 11; 75 (1962)
4) 清水 明：京大結核紀要 11; 81 (1962)
5) 清水 明：京大結核紀要 12; 1 (1963)
6) 清水正敏 他：新薬と臨床 10-5; 389 (1961)
7) 三上治郎 他：呼吸器診療 16-3; 191 (1961)
8) 兼宮増吾 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)