

結核化学療法に於ける INH 及び 其の誘導体に対する Sulfisomidin の併用効果に関する基礎的並びに臨床的研究

〔第3編〕 INH・Sulfisomidin 併用の肺結核に対する臨床的効果

京都大学結核研究所化学療法部（主任 教授 内藤益一）

浜 口 精 一

（昭和34年6月30日受付）

第1章 緒 論

昭和29年4月第29回日本結核病学会に於て、内藤¹⁾が結核に対する INH とサルファ剤との併用効果を発表して以来5年以上になるが、其間多数の追試が其の併用効果を裏書して来た。我々の研究室に於ても先づサルファ剤として Sulfisoxazole（以下 SI）が取上げられ、多数の基礎的研究^{2)~6)}と詳細なる臨床的研究⁷⁾が相次いで発表されて今日に至つて居る。SI が先づ取上げられたのは其の副作用の少いためであるが、当然他の、副作用の少いサルファ剤も検討の対象となるに至り、著者は本論文第1編⁸⁾に於て、試験管内結核菌の発育阻止並に INH 耐性上昇に及ぼす Sulfisomidin（以下 SIM）の併用効果を検索し、第2篇に於いては薬剤を投与された人体の血中静菌力を指標として本併用法の効果を究明し、何れに於いても相当の併用作用を確認した次第である。

一方同僚久保⁹⁾は海溟前眼部結核症を対象として INH・Methansulfonate (IHMS) と SIM の併用効果を検索し、SIM は SI に劣らぬ効果を持つと述べた。然し同僚辻野⁵⁾は実験的結核マウスの生存日数を指標とせる実験に於て、SIM は SI 程の併用効果を現わさないと述べて居る。

之を臨床面より検討したものとしては、既に武田¹⁰⁾、東海林¹¹⁾、佐藤¹²⁾、其他数多く見られるに至つて居り、何れも相当の併用価値を是認して居る。

上記基礎的研究により本併用が臨床的にも検

討の価値あるものと考えた著者も亦肺結核患者を対象として、INH・SIM 併用の効果を検索した次第である。

第2章 研究方法

1) 薬剤の投与量

1日量として、INH は0.3、SIM は3.0、時に胃障害防止に重曹或はノルモザンを伍用した。

2) 臨床成績判定基準

学研病状経過判定基準に従つた。

3) 対象患者

対象は京大結核研究所及び研究協力施設に入院中の肺結核患者、総数49例であり、其内訳は初回化学療法学研分類 A, B, E 型7例、初回化学療法 C, T 型11例、再治療例31例である。此処に言う再治療例とは過去に於いて SM 及び PAS を相当量使つて然も治癒に到らなかつたと言う症例で、然し INH 系薬剤は使用されて居ない者を意味する。即ち INH 系に関しては初回使用という事になる。

第3章 研究成績

1) 初回化療 A, B, E 型7例

臨床症状は第1表~第6表に示した通りで6カ月の後に体温は83.3%まで平温化し、体重は83.3%まで増加、血沈は3例中2例まで正常化、咳嗽は3例全部に消失、喀痰は80%までが消失或は減少、食慾は増加1例減少2例である。

第1表 体温

月	初めから平温	平温化		下降		不変		上昇
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	0	1	16.7	0	0	5	83.3	1
6	1	5	83.3	0	0	1	16.7	0

第2表 体重

月	初めから肥満	著明増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	1	0	0	2	33.3	4	66.7	0
6	1	0	0	5	83.3	1	16.7	0

第3表 血沈

月	初めから正常	正常化		遅延		不変		促進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	1	2	66.7	0	0	1	33.3	3
6	2	2	66.7	0	0	1	33.3	2

第4表 咳嗽

月	初めからなし	消失		減少		不変		増加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	4	2	66.7	1	33.3	0	0	0
6	4	3	100.0	0	0	0	0	0

第5表 喀痰

月	初めからなし	消失		減少		不変		増加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	2	2	40.0	1	20.0	2	40.0	0
6	2	2	40.0	2	40.0	1	20.0	0

第6表 食慾

月	初めから正常	著しく増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	5	0	50.0	1	0	1	50.0	0
6	4	0	0	1	100.0	0	0	2

X線の肺病巣の拡がりを見ると、第7表に示した様に、3カ月では軽度改善42.9%、不変は57.1%であるが、6カ月では中等度改善57.1%、軽度改善28.6%、不変14.3%となつてい

る。

第7表 X線の肺病巣の拡がり

月	実数	著改	中改	軽改	不変	増悪
3	5	0	0	3	4	0
6	4	0	4	2	1	0
			57.1	28.6	14.3	

断層撮影による空洞像は第8表に示した様に、6カ月の後83.3%が軽度改善、16.7%が不変である。

第8表 空洞(6カ月)

月	実数	著改	中改	軽改	不変	拡大	出現
3	5	0	0	5	1	0	0
6	4	0	0	3	1	0	0
				83.3	16.7		

喀痰中結核菌所見では塗抹陽性例が皆無であつたので、培養の成績を第9表に示したが、最初陽性例3例の全部が3カ月、6カ月共に陰性化して居る。

第9表 培養

月	陰性化	減少	不変	増加	陽性化
3	3	0	0	0	0
6	3	0	0	0	0

2) 初回治療 C,T 型11例

臨床症状は第10~15表に示した通りで、6カ月後に、体温は平温化66.7%、下降16.7%、体重は著明増加11.1%、増加55.6%、血沈は3例中2例が正常化、咳嗽も3例中2例が消失、喀痰は4例中消失2例、減少2例である。食慾は初めから正常が大部分で殆んど変つて居ない。

第10表 体温

月	初めから平温	平温化		下降		不変		上昇
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	5	4	66.7	1	16.7	1	16.7	0
6	4	4	66.7	1	16.7	1	16.7	0

第11表 体重

月	初めから肥満	著明増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	1	1	10.0	6	60.0	3	30.0	0
6	1	1	11.1	5	55.6	3	33.3	0

第12表 血沈

月	初めから正常	正常化		遅延		不変		促進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	7	2	66.7	0	0	1	33.3	1
6	6	2	66.7	0	0	1	33.3	1

第13表 咳嗽

月	初めからなし	消失		減少		不変		増加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	8	2	66.7	0	0	1	33.3	0
6	7	2	66.7	0	0	1	33.3	0

第14表 喀痰

月	初めからなし	消失		減少		不変		増加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	7	2	50.0	2	50.0	0	0	0
6	6	2	50.0	2	50.0	0	0	0

第15表 食慾

月	初めから正常	著しく増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	9	0	0	0	0	2	100.0	0
6	8	0	0	0	0	1	100.0	1

X線の肺病巣の拡がりを見ると、第16表に示した様に、3カ月では軽度改善9%のみに過ぎないが、6カ月の後には軽度改善が40%に達し

第16表 X線の肺病巣の拡がり

3カ月	実数	%	著改	中改	軽改	不変	増悪
			0	0	1	1	
6カ月	0	0	4	6	40	60	0

て居る。

断層撮影による空洞像は第17表に示した様に6カ月の後に著明改善と中等度改善とが各々14.3%、軽度改善が28.6%、不変は50.0%という成績である。

第17表 空洞(6カ月)

実数	著改	中改	軽改	不変	拡大	出現
	1	1	2	3	0	0
%	14.3	14.3	28.6	50.0		

喀痰中結核菌は塗抹陽性例が少ないので、培養陽性例のみを取上げて見ると、6カ月の後4例全部が陰性転化して居る。(第18表)

第18表 培養

3カ月	陰性化	減少	不変	増加	陽性化
	3	0	1	0	0
6カ月	4	0	0	0	

3) 再治療31例

臨床症状は第19~第24表に示した通りで、6カ月の後に体温は平温化46.2%、下降7.7%、体重は著明増加16.7%、増加58.3%、不変25.0%、血沈は正常化50.0%、不変50.0%である。咳嗽は消失42.9%、減少21.4%、不変35.7%、喀痰は消失11.1%、減少27.8%、不変61.1%、食慾は著しく増加11.1%、88.9%は不変、但2例に於いて悪化を見た。

第19表 体温

月	初めから平温	平温化		下降		不変		上昇
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	17	5	38.5	1	7.7	7	53.8	1
6	12	6	46.2	1	7.7	6	46.2	1

第20表 体重

月	初めから肥満	著明増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	3	3	10.7	13	46.4	12	42.9	0
6	2	4	16.7	14	58.3	6	25.0	0

第21表 血沈

月	初めから正常	正常化		遅延		不変		促進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	19	7	70.0	0	0	3	30.0	2
6	17	4	50.0	0	0	4	50.0	1

第22表 咳嗽

月	初めからなし	消失		減少		不変		増加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	16	3	20.0	4	26.7	8	53.3	0
6	12	6	42.9	3	21.4	5	35.7	0

第23表 咯痰

月	初めからなし	消失		減少		不変		増加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	12	1	5.3	6	31.6	12	63.2	0
6	8	2	11.1	5	27.8	11	61.1	0

第24表 食慾

月	初めから正常	著しく増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	19	0	0	0	0	9	100.0	3
6	15	1	11.1	0	0	8	88.9	2

X線的肺病巣の拡がりを見ると、第26表に示した如く6カ月の後中等度改善24.0%、軽度改善24.0%、不変52.0%であり、断層撮影による空洞像は第27表に示した様に、中等度改善6.7%、軽度改善40%、不変53.3%となる。

第26表 X線的肺病巣の拡がり

		著改	中改	軽改	不変	増悪
3カ月	実数	0	1	12	18	0
	%		3.2	38.7	58.1	
6カ月	実数	0	6	6	13	
	%		24.0	24.0	52.0	

第27表 空洞(6カ月)

		著改	中改	軽改	不変	拡大	出現
実数		0	1	6	8	0	0
%			6.7	40.0	53.3		

喀痰中結核菌は塗抹陽性例5例の中6カ月の後4例(80%)が陰性転化し(第28表)、培養陽性例15例中66.7%が陰性化し、26.7%が不変で6.7%が増加と言う成績である。(第29表)

第28表 塗抹

	陰性化	減少	不変	増加	陽性化
3カ月	2	0	3	0	0
6カ月	4	0	1	0	0

第29表 培養

		陰性化	減少	不変	増加	陽性化
3カ月	実数	6	0	8	1	1
	%	40		53.3	6.7	
6カ月	実数	10	0	4	1	0
	%	66.7		26.7	6.7	

副作用

副作用によつて投薬中止に至つた者は49例中3例、内2例は食慾減退し、1例は皮膚搔痒に起因したものであつた。

白血球数

投薬前に比べて1000以上減少し、しかも4000以下になつたものを減少とした場合、検査例45例中3例に減少を認めたのみである。

ヘパトサルファレン試験

投与前より悪化して、しかも30分値5.0%を越えた者を悪化とすると、検査例46例中6例に悪化を認めた。但休薬せずとも元に戻るものも多く、何処までが本法の影響かよく判らない。

ウロビリノーゲン尿出現例

検査例41例中3例にのみ出現したが、一過性のものもあつた。

INH 耐性の発現

第30表に示した様に1r不完全耐性が、3カ月で4例中1例に、4カ月で3例中2例認められたのみで、其以上の耐性出現例は無かつた。

第30表 INH 耐性出現の消長

	月数					
	1	2	3	4	5	6
1r 感受性	1	1	3	1	0	1
1r 不完全耐性	0	0	1	2	0	0
1r 宗全耐性以上	0	0	0	0	0	0

第4章 総括並びに考按

以上の成績を総覧すると、当然の事ながら大体に於て初回 **A, B, E** 型の成績が最もすぐれ、初回 **C, T** 型之に次ぎ、再治療例は特に培養陰性化に於いて劣る。

初回 **A, B, E** 型び並に初回 **C, T** 型を合算した18例の中最初培養陽性例7例中3カ月の後6例が陰性化し、6カ月の後に全例が陰性化して居る点、又再治療例で6カ月の後15例中10例(66.7%)に於ても培養陰性化に達して居るのを見ると、著者の研究室の **INH** 単独投与の経験より見て、明かに **SIM** の併用効果を認めるのである。

著者の研究室では本年4月の第34回日本結核病学会に於いて初回 **A・B** 型肺結核の **INH・SI** 併用の効果を発表した、本研究では初回 **A・B** 型が7例に過ぎないので、之を比較し得ないのが残念である。

副作用は上述の通りで、かなり少く、臨床家にとつて甚だ好都合である。

耐性に就ては検査例が少ないので確実な事は言えないが、**INH** 単独例の経験と比較して、やはり **INH** 耐性出現が遅延される様に思われるのである。

第5章 結 論

肺結核患者49例を対象として、**INH 0.3** 並びに **SIM 3.0** の毎日併用投与の結果を6カ月間

に亘つて検索した結果、**SIM** は **INH** に対して併用効果を有し、副作用も少く、且 **INH** 耐性発現を遅延せしめる事を認めた。

(摺筆に臨み前川助教授の御懇切なる御援助に深謝致します。尚本研究に使用した **Sulfisomidin** としては大日本製薬のドミアンの提供を受けました。記して謝意を表します。)

文 献

- 1) 内藤他；第29回日本結核病学会総会昭29.
- 2) 伊庭；京大結研紀要，第6巻第1号，4頁，10頁，13頁，18頁，昭32.
- 3) 石上；京大結研紀要，第6巻，第2号，233頁，昭33.
- 4) 久保；京大結研紀要，第6巻，第2号，240頁，251頁，昭33.
- 5) 辻野；京大結研紀要，第7巻，第2号，増刊号，341頁，349頁，昭34.
- 6) 吉村；京大結研紀要，第7巻，第2号，増刊号，368頁，379頁，383頁，386頁，昭34.
- 7) 吉田；京大結研紀要，第6巻，第2号，259頁，274頁，281頁，昭33.
- 8) 浜口；京大結研紀要，第7巻，第3号，増刊号第1号，318頁，324頁，昭34.
- 9) 久保；京大結研紀要，第6巻，第2号，251頁，昭33.
- 10) 武田；呼吸器診療，第13巻，第5号，505頁，昭33.
- 11) 東海林；同上，第13巻，第6号，569頁，昭33.
- 12) 佐藤；Medical Digest, No. 43, p.5, 1959.