

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4編] IHMS・Sulfisomidin 併用の肺結核に対する臨床的效果

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

著者は Sulfisomidin の INH に対する併用効果を究明する目的で本研究を開始し、本論文第1編¹⁾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編²⁾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追求、第3編³⁾に於いては INH・SIM 併用の臨床的検討を試みて来た。本編に於いては INH-Methansulfonate (IHMS) と SIM との併用効果を臨床的に吟味したいと思う。

第2章 研究方法

1) 薬剤投与量と臨床成績判定基準

1日量として、IHMS 1.0, SIM 3.0, 時に胃障害防止に重曹あるいはノルモザンを伍用した。臨床成績は学研病状経過判定基準に従った。

2) 対象患者

対象は京大結研及び研究協力施設に入院中の肺結核患者総数70例であり、其の内訳は初回化学療法 A,B,E 型30例, 初回化学療法 C,T,F 型16例, 再治療法24例である。此処に云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云う症例で、然し INH 系薬剤は使用されて居ないものを意味する。つまり INH 系に対しては初回使用と云う事になる。

第3章 研究成績

1) 初回化療 ABE 型30例

臨床症状は第1～第6表に示した通りで、6カ月の後に、体温は88.9%まで平温化、11.1%が下降、不変は0である。体重は17.9%が著明増加、57.1%が増加、25%のみが不変である。血沈は正常化75%、遅延20%、不変は5.0%、咳嗽は消失53.3%、減少40%、不変6.7%、喀痰は消失42.1%、減少31.6%、不変26.3%、食慾は著しく増加せるもの無く、増加42.9%、不変57.1%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	11	12	63.2	3	15.8	4	21.0	0
6	11	16	88.9	2	11.1	0	0	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	1	3.4	13	44.8	15	51.7	0
6	1	5	17.9	16	57.1	7	25.0	0

第3表 血 沈

月	初めから平常	正 常 化		遅 延		不 変		促進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	9	15	71.4	5	23.8	1	4.8	0
6	9	15	75.0	4	20.0	1	5.0	0

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	14	7	46.7	6	40.0	2	13.0	1
6	13	8	53.3	6	40.0	1	6.7	1

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	9	7	36.8	5	26.3	7	36.8	2
5	9	8	42.1	6	31.6	5	26.3	1

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	23	0	0	2	33.3	4	66.7	1
6	22	0	0	3	42.9	4	57.1	0

X線的肺病巣の拡がりを見ると、第7表に示した様に、3カ月では著明改善が7.4%、中等度改善が25.9%、軽度改善が44.4%、不変は22.2%であり、6カ月では著明改善が16.7%、中等度改善が41.7%、軽度改善が37.5%、不変は4.1%である。

第7表 X線的肺病巣の拡がり

		著 改	中 改	軽 改	不 変	増悪
3	実数	2	7	12	6	0
3	%	7.4	25.9	44.4	22.2	
6	実数	4	10	9	1	
6	%	16.7	41.7	37.5	4.1	

断層撮影による空洞像は第8表に示した様に、6カ月後、著明改善25.0%、中等度改善16.7%、軽度改善41.7%、不変16.7%である。

喀痰中結核菌所見では塗抹検査で、陰性化3カ月76.9%、6カ月92.9%であり(第9表)、培養検査で、陰性化3カ月で80%、6カ月で

95.2%である(第10表)

第8表 空洞(6カ月)

	著改	中改	軽改	不変	拡大	出現
実数	3	2	5	2	0	0
%	25.0	16.7	41.7	16.7		

第9表 塗 抹

	陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3	実数	10	0	3	0
3	%	76.9		23.1	
6	実数	13	0	1	0
6	%	92.9		7.1	

第10表 培 養

	陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3	実数	16	1	3	0
3	%	80	5.0	15	
6	実数	20	0	1	0
6	%	95.2		4.8	

2) 初回化療 C,T,F 型16例

臨床症状は第11~16表に示した通りで、6カ月の後に、体温は平温化88.9%、下降11.1%、不変は0であり、体重は著明増加28.6%、増加21.4%、不変50.0%であり、血沈は正常化62.5%、遅延25.0%、不変12.5%である。咳嗽は消失54.5%、減少9.1%、不変36.4%であり、喀痰は消失18.2%、減少27.3%、不変54.5%である。食欲は殆んどが初めから正常で、悪化が1例のみあつた。

第11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	6	6	60.0	2	20.0	2	20.0	0
6	5	8	88.9	1	11.1	0	0	0

第12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	0	3	18.8	5	31.3	8	50.0	0
6	0	4	28.6	3	21.4	7	50.0	0

第13表 血 沈

月	初めから正常	正 常		遅 延		不 変		促進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	4	5	50.0	2	20.0	3	30.0	2
6	5	5	62.5	2	25.0	1	12.5	1

第14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	3	4	36.4	3	27.3	4	36.4	2
6	1	6	54.5	1	9.1	4	36.4	2

第15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	3	1	9.1	3	27.3	7	63.6	2
6	1	2	18.2	3	27.3	6	54.5	2

第16表 食 欲

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	13	1	50.0	1	50.0	0	0	1
6	11	0	0	1	50.0	1	50.0	1

X線の肺病巣の拡がりを見ると、第17表に示した様に、3カ月では軽度改善 25.0%，不変 75.0%，6カ月では中等度改善 7.7%，軽度改善 38.5%，不変 53.8%となる。

断層撮影による空洞像は第18表に示した様に6カ月の後著明改善 14.2%，軽度改善は 42.9%，不変 42.9%である。

第17表 X線の肺病巣の拡がり

		著 改	中 改	軽 改	不 変	増悪
3 カ 月	実数	0	0	4	12	0
	%			25.0	75.0	
6 カ 月	実数	0	1	5	7	0
	%		7.7	38.5	53.8	

第18表 空洞6ヶ月

		著改	中改	軽改	不変	拡大	出現
実 数		1	0	3	3	0	0
%		14.2		42.9	42.9		

喀痰中結核菌は塗抹検査で6カ月の後陰性化 50.0%（第19表），培養検査では同じく 37.5%である。（第20表）

第19表 塗 抹

		陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3 カ 月	実数	5	0	3	0	0
	%	62.5		37.5		
6 カ 月	実数	4	0	4	0	0
	%	50.0		50.0		

第20表 培 養

		陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3 カ 月	実数	4	0	5	0	0
	%	44.4		55.6		
6 カ 月	実数	3	0	5	0	0
	%	37.5		62.5		

3) 再治療24例

臨床症状は第21～26表に示した通りで、6カ月の後に、体温平温化は 60%，下降 0，不変 40%であり、体重は著明増加 14.3%，増加 57.2%，不変 28.6%，血沈は正常化 63.6%，遅延 9.1%，不変 27.3%である。咳嗽は消失 22.2%減少 44.4%，不変 33.3%，喀痰は消失 16.7%，

減少 41.7%，不変 41.7%であり，食欲は増加 28.6%，不変71.4%，但し1例に悪化を見る。

第21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	2	28.6	1	14.3	4	57.1	0
6	15	3	60.0	0	0	2	40.0	0

第22表 体重

日	初めから肥満	著明増加		増加		不変		減少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	6	1	5.6	9	50.0	8	44.4	0
6	6	2	14.3	8	57.2	4	28.6	0

第23表 血沈

月	初めから正常	正常		遅延		不変		促進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3	11	7	53.8	1	7.7	5	38.5	0
6	9	7	63.6	1	9.1	3	27.3	0

第24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	12	3	25.0	6	50.0	3	25.0	0
6	11	2	22.2	4	44.4	3	33.3	0

第25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	9	1	6.7	8	53.3	6	40.0	0
6	8	2	16.7	5	41.7	5	41.7	0

第26表 食欲

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	14	0	0	4	44.4	5	55.6	1
6	12	0	0	2	28.6	5	71.4	1

X線的肺病巣の拡がりを見ると，第27表に示した様に，3カ月では中等度改善13.1%，軽度改善21.7%，不変60.9%，増悪 4.3%であり，6カ月の後には 著明改善 4.7%，中等度改善 14.3%，軽度28.6%，不変52.4%である。

第27表 X線の病巣の拡がり

3カ月	実数	著改	中改	軽改	不変	増悪
		%	%	%	%	%
	0	3	5	14	1	
		13.1	21.7	60.9	4.3	
6カ月	1	3	6	11	0	
		4.7	14.3	28.6	52.4	

断層撮影上空洞像は第28表に示した様に，6カ月の後軽度改善55.6%，不変44.4%である。

第28表 空洞（6カ月）

実数	著改	中改	軽改	不変	拡大	出現
	%	%	%	%	%	%
0	0	5	4	0	0	
		55.6	44.4			

喀痰中結核菌は塗抹陽性例3例中6カ月の後全部が陰性化し（第29表），培養陽性例中3カ月で50%陰性化し，6カ月では58.3%が陰性化して居る。（第30表）

第29表 塗抹

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

第30表 培養

3カ月	実数	陽性化	減少	不変	増加	陽性化
		%	%	%	%	%
	7	0	7	0	0	
		50.0	50.0			
6カ月	7	1	4	0	0	
		58.3	8.3	33.3		

副作用

副作用によつて投薬中止に至つた者は70例中6例、内3例は食欲不振、2例は発疹、1例は四肢シビレ感であつた。

白血球数

投薬前に比べて1,000以上減少し、しかも4,000以下になつたものを減少とした場合、検査例69例中1例にのみ減少を認めた。

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69例中19例に悪化を認めたが、多くは休薬せずとも元に復したので、果して本法による影響が何%にあつたか疑問である。

ウロビリノーゲン尿出現例

検査例52例中8例にウロビリノーゲン尿の出現を認めたが、多くは一過性であつた。

INH 耐性の発現

検査例数が少く、取上げるに価する成績は残念乍ら得られなかつた。

第4章 総括並びに考按

第3編のINH・SIM併用時の成績と同様に、当然の事ながら、大体に於て初回A,B,E型の成績がすぐれ、初回C,T,F型と再治療例の成績はこれに劣る。

第3編の成績によつて著者はSIMの併用がINHの効果を増強する事を承認したが、本編の成績を先のINH0.3+SIM3.0の併用の成績と比較して見たいと思う。

即ち、先づ6カ月の成績のみを取つて初回A,B型に就いてX線的肺病巣の拡がりを比較して見ると(著改+中改)率IHMS 58.4%, INH 57.1%, 空洞(著改+中改)率IHMS 41.7%,

INH 0%, 培養陰性化率IHMS 95.2%, INH 3例中3例となる。C,T,F型を見ても、X線的肺病巣の拡がりの(著改+中改)率はIHMS 7.7%, INH 0%, 空洞(著改+中改)率はIHMS 14.2%, INH 14.3%, 培養陰性化率はIHMS 37.5

%, INH 4例中4例となり、X線像に於いてIHMSの成績が明かにすぐれて居る。INH例の培養最初から陽性の例が少ないので菌の比較は稍々危険と考えられる。然し再治療例を見るとX線的肺病巣の拡がりの(著改+中改)率はIHMS 19.0%, INH 24%, 空洞像(著改+中改)率はIHMS 0% INH 6.7%, 培養陰性化率IHMS 58.3%, INH 66.7%となり、其間に大差を認められないのである。

元来再治療例では他の化学療法によつて改善されるものがされた後の治療となるから、化学療法の効果は可成り低くなるのが当然である許りでなく、再治療出発点に於ける症例の構成が種々雑多のものを包含し、バックグラウンドを揃え難いものである。其処で各種化学療法の効果の比較には可成り不適當と考えられるのである。

其処で、上述の成績より見て、(IHMS1.0+SIM 3.0)併用法は(INH 0.3+SIM 3.0)併用法よりも幾分すぐれた効果を發揮したと云つて良い様に思われる。

副作用に就ては前編同様大して重篤なものは見受けられなかつた。耐性に就ては検査例数が少くて取上げて論ずる訳には行かなかつたが、此点に於てはINHとIHMSとの間に相違が存在しようとは考えられない。

本併用法に関しては既に武田⁴⁾、東海林⁵⁾、佐藤⁶⁾の報告があるが、其の何れもの結論を著者も亦承認するものである。

第5章 結 論

肺結核患者70例を対象としてIHMS 1.0, SIM 3.0の毎日併用投与の結果を6カ月に亘つて検索した結果、SIMはIHMSに対して併用効果を有し、副作用も少く、INH 0.3並びにSIM 3.0の併用よりも稍々すぐれた成績を示す事を知つた。

(摺筆に当り、当教室前川助教授の御指導に対し深甚なる謝意を捧げます。尚本研究に使用したIHMS及びSIMとしては共に第一製薬よりネオオスコチン並にエリコンの提供を受けました。記して謝意を表します。)

文 献

- 1) 浜口：京大結研記要，第7卷，第3号，增刊第1号，318頁，昭34
- 2) 浜口：同上 324頁，昭34
- 3) 浜口：同上
- 4) 武田：呼吸器診療，第13卷，第5号，505頁，昭33
- 5) 東海林：同上 第13卷，第6号，569頁，昭33
- 6) 佐藤：Medical Digest, No. 43, P.5. 1959.