

SM・PAS・INH 無効肺結核患者に対する INH 大量・ Pyrazinamide・Sulfisoxazole 3 者併用療法

京都大学結核研究所化学療法部（主任 教授 内藤益一）

内藤 益一，前川 暢夫，吉田 敏郎，津久間俊次
中西 通泰，清水 明，川合 満，中井 準
池田 宣昭，吉原 宣方

関ヶ原病院 金森 正子，大橋三与治

甲賀病院 柴田 朝緒，小沢 晃

新三菱京都病院 氷室 一郎

I 緒 言

SM を始めとする抗結核剤の輩出は肺結核治療法に大きな変動をもたらしたが，何れも体内の結核菌を絶滅する薬剤でないために使用中に菌が薬剤に耐性となり，疾患が臨床的な治癒に到達する前に薬剤が効きにくくなってしまうことがかなり多い。諸所の結核病棟を総覧すると，現在では SM, PAS 及び INH が無効で外科的療法の見込みもない開放性重症患者が，少い所でも数%，多い所では50%を占めているのである。これらの内のたとえ5%でも10%でもせめて喀痰中の結核菌を陰性化し，それを持続せしめたいと念願する私共は TB1・Tetracycline 併用療法¹⁾，Kanamycin・Tetracycline 併用療法²⁾，Kanamycin・Cycloserin 併用療法³⁾等を創案，研究して来たが，本論文に於ては同様の意図のもとに試みて来た INH大量・Pyrazinamide・Sulfisoxazole 3 者併用療法の基礎的及び臨床的検討成績について記載する。

私共はこの併用療法を研究して来たが，その併用効果の作用機転の一つとして研究室の石上⁴⁾が Sulfisoxazole（以下 SI）の結核菌静菌作用は INH 感性菌に対するよりも同耐性菌に対する方が比較的強いということを発見した。一方 Pyrazinamide（以下 PZA）も亦同様の傾向を示すことを Perry⁴⁾が報告して居り，これら

のことは後に研究室の神尾⁵⁾が確認している。そこで私共は INH 耐性菌を相手とする化学療法として PZA・SI 併用療法に着想し，まずその基礎的実験として INH 耐性菌に対する PZA 及び SI 夫々単独並びに併用時の静菌力を試験管内に於て詳細に検討し，一方臨床的検討を開始した。

II 試験管内実験

1. 実験方法及び実験材料

培地：10%牛血清加 Kirchner 培地を用い，適当量の 1N-HCl 又は 1N-NaOH を加えてその pH を ca 5.5, 6.5並びに7.5に修正した。

供試菌：Tween-albumin 培地に継代培養した H37RvS 株，H37RvR-INH catalase (+) 株及び H37RvR-INH catalase (-) 株を使用した。これらの株の Tween-albumin 培地 7～10日間培養を充分に攪拌振盪し，そのまま又は適当に希釈して駒込ピペットで培地 2cc 当り 1～2 滴宛接種した。培地 1cc 当りの接種菌量は，約 0.1, 0.01, 0.001mg とした。

実験術式：常用の倍数希釈法により薬剤希釈を行い，菌接種，37°C に培養，4 週間後に判定した。

2. 実験成績

(1) SI 及び PZA 単独の静菌作用

第1表及び第2表に示す如く，SI及びPZAの静菌作用は，培地 pH が酸性になる程，又接種菌量が少い程強く現われ，この傾向はINH耐性

第1表 SI 及び PZA の静菌作用と培地 pH

薬 剤	培地 pH	H37RvS	H37RvR-INH	
			Catalase (+)	Catalase (-)
SI	5.5	31.3	15.6	7.8
	6.5	62.5	31.3	15.6
	7.5	125	62.5	31.3
PZA	5.5	125	62.5	62.5
	6.5	500	250	250
	7.5	1000	500	500

接種菌量 0.01mg/cc

株に於ても認められた。又両剤共に感受性菌よりも耐性菌に対する方が静菌力が強く、更にSIは耐性菌の中でも catalase (-) 株の方により強い静菌作用を示した。標準接種菌量 (0.01mg), 標準培地PH (ca 6.5) での耐性株に対する発育阻止最低濃度(以下 MIC)は, SI 15.6~31.3 γ , PZA 250 γ を示し, PZA はともかく SI は普通の臨床投与量で得られる血中濃度で INH 耐性株の発育を阻止し得ることが分つた。

第2表 SI 及び PZA の静菌作用と接種菌量

薬 剤	接種菌量	H37RvS	H37RvR-INH	
			Catalase (+)	Catalase (-)
SI	10 ⁻¹ mg	1000	125	62.5
	10 ⁻²	62.5	31.3	15.6
	10 ⁻³	31.3	15.6	7.8
PZA	10 ⁻¹	1000	500	500
	10 ⁻²	500	250	250
	10 ⁻³	250	125	125

培地 pH ca 6.5

(2) INH 耐性菌に対する SI・PZA の併用効果

第3表及び第4表に表す成績を得た。即ち H37RvR-INH catalase 株に対しては, INH・PZA には協力作用が認められなかつたが, INH・SI は接種菌量の多いときに, SI・PZA 及び INH・SI・PZA は接種菌量が多いとき及び培地 pH が酸性のときに協力作用が認められた。H37RvR-INH catalase (-) 株に対しては, INH・

第3表 H37RvR-INH catalase(+) 株に対する INH, PZA, SI の静菌作用

薬 剤	併用比	*0.01mg pH 5.5			0.001mg pH 6.5			0.01mg pH 6.5			0.1mg pH 6.5			0.01mg pH 7.5		
		INH	SI	PZA	INH	SI	PZA	INH	SI	PZA	INH	SI	PZA	INH	SI	PZA
INH		12.5			25.0			25.0			25.0			12.5		
SI			31.3			31.3			62.5			125			62.5	
PZA				125			125			500			500			500
INH-SI	1:4	7.8	31.3		7.8	31.3		7.8	31.3		15.6	62.5		15.6	62.5	
INH -PZA	1:3	10.4		31.3	20.8		62.5	20.8		62.5	20.8		62.5	20.8		62.5
SI-PZA	4:3		15.6	11.7		31.3	23.4		31.3	23.4		62.5	46.8		62.5	46.8
INH-SI-PZA	1:4:3	3.9	15.6	11.7	7.8	31.3	23.4	7.8	31.3	23.4	15.6	62.5	46.8	15.6	62.5	46.8

* 上段は接種菌量 mg/cc, 下段は培地 pH.

第4表 H37RvR-INH catalase (-) 株に対する INH, PZA, SI の静菌作用

薬 剤	併用比	0.01mg pH 5.5			0.001mg pH 6.5			0.01mg pH 6.5			0.1mg pH 6.5			0.01mg pH 7.5		
		INH	SI	PZA	INH	SI	PZA	INH	SI	PZA	INH	SI	PZA	INH	SI	PZA
INH		100			50			100			100			25		
SI			15.6			15.6			31.3			125			31.3	
PZA				125			250			500			500			500
INH-SI	1:4	3.9	15.6		3.9	15.6		7.8	31.3		15.6	62.5		7.8	31.3	
INH -PZA	1:3	41.7		125	83.3		250	83.3		250	83.3		250	41.7		125
SI-PZA	4:3		7.8	5.8		15.6	11.7		31.3	23.4		62.5	46.9		31.3	23.4
INH-SI-PZA	1:4:3	1.9	7.8	5.8	1.9	7.8	5.8	3.9	15.6	11.7	7.8	31.3	23.4	7.8	31.3	23.4

SI, INH・PZA に協力作用はみられなかったが, SI・PZA では接種菌量が多いとき及び pH が酸性のときに僅か乍ら協力作用がみられ, INH・SI・PZA では pH 7.5 の場合を除き何れの実験条件でもかなりの併用効果が認められた。

以上の成績から INH 耐性菌に対して, SI 又は PZA 単独, 或いは INH・SI, INH・PZA, PZA・SI の2者併用よりも, SI・PZA に INH を加えた3者併用が最も効果的であることが試験管内実験では認められたわけである。

III 臨床成績

1 治療対策

京都大学結核研究所 化学療法部並びに研究協力施設に入院中の肺結核患者が既往に SM・PAS・INH の大量を使用し, しかも好転傾向の停止せるものを選んだ。その多くは排菌を続けており, 且つ外科的療法の見込みの少ないものである。X 線的病型は殆どが学研分類 C 型, F 型に属し, B 型に属する陰影を多少含む程度のものである。3ヶ月以上治療し得た症例総数は62例である。

2 治療方法

試験管内実験に於て, INH 耐性菌に対しても PZA・SI 2者併用により, 之に INH を加えた方が効果的であることが証明され, 一方臨床的に INH 高度耐性患者といえども喀痰中結核菌の全部が INH 高度耐性であることは殆どないし, まして病巣内結核菌中には INH に比較的高い感受性を残存して居るものがあるとの想定から, INH を加えた次のような併用法を考案し, 毎日食后又は2剤に分けて食後と食間に経口的に投与した。

INH	0.6
Pyrazinamide	1.5
Sulfisoxazole	2.0

3 治療成績

治療開始3ヶ月及び6ヶ月後の成績を, 学研の基準により判定した。第5～15表に示す如く, 先ず一般臨床症状に対する効果をみると体温では3ヶ月20.6%, 6ヶ月25%に平温化を認

第5表 食 欲

	始めから正常	著明増加		増 加		不 変		減 少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3ヶ月	36	2	9.5	2	9.5	17	81.0	5
6ヶ月	31	2	11.8	3	17.6	12	70.6	3

第6表 体 重

	始めから肥満	著明増加		増 加		不 変		減 少
		実数	%	実数	%	実数	%	
3ヶ月	9	2	4.1	8	16.3	39	79.6	1
6ヶ月	7	1	2.7	11	29.7	25	67.6	4

第7表 体 温

	始めから平温	平温化		下 降		不 変		上 昇
		実数	%	実数	%	実数	%	
3ヶ月	21	7	20.6	4	11.8	23	67.6	7
6ヶ月	21	7	25.0	6	21.4	15	53.6	2

第8表 血 沈

	始めから正常値	正 常 化		遅 延		不 変		促 進
		実数	%	実数	%	実数	%	
3ヶ月	21	9	23.7	8	21.1	21	55.3	3
6ヶ月	18	8	25.8	3	9.7	20	64.5	2

第9表 咳 嗽

	始めからなし	消 失		減 少		不 変		増 加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3ヶ月	16	5	11.6	4	9.3	34	79.1	3
6ヶ月	14	5	13.5	7	18.9	25	67.6	0

第10表 喀 痰

	始めからなし	消 失		減 少		不 変		増 加
		実数	%	実数	%	実数	%	
3ヶ月	8	6	12.0	17	34.0	27	54.0	4
6ヶ月	7	7	16.7	17	40.5	18	42.9	2

第11表 基 本 病 変

	著 明 改 善		中 等 度 改 善		軽 度 改 善		不 変		増 悪	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
3ヶ月	0		0		4	7.0	52	91.2	1	1.8
6ヶ月	0		0		5	11.9	36	85.7	1	2.4

第12表 空 洞

	著 明 改 善		中 等 度 改 善		軽 度 改 善		不 変		増 悪		出 現	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
3ヶ月	0		0		1	16.7	5	83.3	0		0	
6ヶ月	2	11.1	0		1	5.6	14	77.8	1	5.6	0	

第13表 塗 抹 所 見

	陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3ヶ月	17 (54.8)	1 (3.2)	10 (32.3)	2 (6.5)	1 (3.2)
6ヶ月	5 (26.3)	1 (5.3)	11 (57.9)	1 (5.3)	1 (5.3)

第14表 培養のみ陽性例の培養所見

	陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3ヶ月	15 (51.7)	6 (20.7)	8 (27.6)	0	0
6ヶ月	13 (50.0)	5 (19.2)	8 (30.8)	0	0

第15表 塗抹陽性例の培養所見

	陰性化	減 少	不 変	増 加	陽性化
3ヶ月	8 (18.8)	2 (6.3)	22 (68.8)	0	0
6ヶ月	2 (10.0)	3 (15.0)	15 (75.0)	0	0

め、血沈では3ヶ月23.7%、6ヶ月25.8%が正常値となつた。食慾は余り好転せず、したがって体重増加も著明でなかつたが、咳嗽及び喀痰量は、減少及び消失する例がかなり認められた。

胸部X線所見の経過は予期されたことではあるが、基本病変、空洞の何れにも著明な変化が認められなかつた。

喀痰中結核菌の経過は、治療開始時塗抹陽性

であつた症例の塗抹所見は3ヶ月で54.8%、6ヶ月では26.3%の陰性化を示し、塗抹陰性で培養のみ陽性であつた症例の培養所見は3ヶ月で51.7%、6ヶ月では50%が陰性化した。併し当初塗抹陽性であつた症例の培養所見をみると3ヶ月で18.8%、6ヶ月で10%の陰性化をみたにすぎなかつた。

副作用で中止したものは18例で、中止の主因の内訳は、関節痛9例、食思不振5例、熱発2例、発疹1例、Hepatosulphalein test値の悪化1例で、何れも休薬により短期間に恢復した。

IV 考 按

石上³⁾、Perry⁴⁾及び神尾⁵⁾の報告の如く、SI及びPZAはINH感受性菌よりも同耐性菌に、一層強い静菌作用を示すことが示された。特にSIはINH耐性菌の中でもcatalase(+)株より同(-)株の方により強い作用を示した。普通の接種菌量、培地pH ca 6.5に於けるINH耐性catalase(-)株に対するMICはSI 31.3 γ 、PZA 250 γ であり、PZAはともかくSIは常用の内服量で血中濃度がほぼ50 γ になることが知られている⁶⁾ので、INH耐性菌に対するSIの静菌作用を、生体内に於てもかなり期待出来るものと思われる。内藤⁷⁾、河田⁸⁾はSI及びPZAの感受性結核菌に対する静菌力が培地pHが酸性になる程、又接種菌量が少くなる程強くなることを報告したが、この関係はINH耐性菌に於ても同様なのが分つた。結核病巣のpHは、5.5~8.0或いはそれ以上の広範囲に亘っており^{9~11)}、又病巣内結核菌の数にも種々の段階があり、その状態の如何によつてSIの効果を一に期待し得る場合もあると思われる。

試験管内の実験では、SIとPZAにある程度の協力作用が認められ、INH耐性菌に対してもSI-PZAにINHを加えた方がよい様な成績を得た。かかる併用の協力作用は接種菌量が比較的多いときに著明にみられた。このことは臨床的に菌が多くて単独では薬の効果が落ち易い病巣にも効果的であろうことを暗示している。

以上の様な基礎成績のもとに、私共はSI、INH、PASに無効なC型及びF型の肺結核患者

を対象として INH 0.6 gm, SI 2.0 gm, PZA 1.5gm を連日投与する 3 者併用療法を試みたのである。3 ヶ月以上経過を観察し得た 68 例の成績をみると、治療対象が C 型や F 型の重症者が大部分を占めていたこと及び PZA が胃腸障害を比較的起し易い薬剤であることから、当然予想されたことではあるが、食慾増加及び X 線像の改善例は余り認められなかつたが、赤沈、体温、喀痰量は約 50% の改善例がみられた。喀痰中結核菌は、治療開始時塗抹陽性例では約 10% が、塗抹陰性培養陽性例では約 50% が治療 6 ヶ月後に培養にて陰性化し、かなり満足すべき結果を得た。

副作用のため中止した例は 18 例あり、中止の主因となつたものは関節痛と食思不振である。又治療開始後 1 ヶ月に 4 例、2 ヶ月に 9 例、3 ヶ月に 14 例、4 ヶ月に 11 例、5 ヶ月に 4 例、6 ヶ月に 2 例が副作用を訴えたが、多くは、関節痛と食慾障害であつた。PZA は一般に 2 gm 投与が常用されているが、私共は 1.5gm に減量して用いた。しかしなお PZA によるかの如き副作用が多く見られたが、重症例が多かつたためかも知れない。食慾低下を来した場合には、INH+SI を食後に PZA を重曹と併用して食間に与えて軽減せしめ得たものがあつた。何れの副作用も投薬中止により速かに回復した。重症肝機能障害は 1 例もなかつた。

吾々と別に、東京療養所砂原等¹²⁾¹⁸⁾によつて INH-PZA-SI 3 者併用療法が行われている。対象は INH 既使用の化学療法失敗例で大部分は C 型又は F 型であることは吾々と同様であるが、PZA 1.5gm+INH 0.15gm 1 回就寝前屯用、SI 3.0gm 分 3 毎食後投与という方法を用い、INH 耐性 1 γ 以下では 63% に、INH 1 γ 完全耐性以上では 26% に培養陰性化したという成績を学会で報告している。吾々の方法に比べて INH の投与量が少いが、PZA・SI を主剤とする併用療法が難治性重症肺結核患者の排菌を多少とも陰性化し得たことは注目されてよいと思う。

結核症というまでもなく、結核菌によつて惹き起こされるものである。したがつて肺結核症の治療は病巣内の結核菌を零にまで近づけるこ

とにある。その第 1 段階の目標は、喀痰中結核菌の陰性化であると吾々は信じている。最近 SM, INH, PAS による長時間の治療によつても菌が陰性化しない所謂難治性重症肺結核患者が著明に増加しつつあり、これらの患者の幾分かでも菌陰性化せしめる方法を見出すことが吾々の願いであつた。ここに報告した INH・PZA・SI 3 者併用療法が、これら患者の 20~50% に於て菌を一応陰性化せしめ得たことは、十分に満足な成績とはいえないまでも、現段階に於て一応試みるべき一方式ではなからうかと考える次第である。

(付) 肺結核化学療法の効果判定に於て、喀痰中の結核菌の推移は最も重要な項目の一つであるが、INH・PZA・SI 併用療法の成績に明らかな如く、治療開始時に塗抹陽性であつた症例と塗抹陰性培養のみ陽性であつた症例とでは治療後の培養陰性化率に著しい差があることが分つた。しかも塗抹陽性例では治療 3 ヶ月より 6 ヶ月の陰性化率が劣つていた。これは症例が少いための偶然かも知れないが、耐性が速く起つて治療効果が減弱したためかも知れない。ともかく斯様な再治療例に対する化学療法の効果を比較する場合のバックグラウンドとして、治療開始時塗抹陽性群と同陰性培養のみ陽性群に分けて菌の推移を観察することを提唱したい。

V 結 論

INH・SM・PAS の使用によつて好転傾向の認められない肺結核症に対する一治療法として INH・PZA・SI 3 者併用療法を考案し、その試験管内実験及び臨床成績について記載した。本併用方式は、SI 及び PZA の静菌力が INH 感染菌よりも同耐性菌に強く、INH 耐性菌に対して SI・PZA・INH の併用は或程度協力作用が認められるという試験管内実験成績に裏付けられたのである。臨床成績は、体温、血沈、喀痰量に対して相当の効果を示し、又喀痰中結核菌培養のみ陽性の症例の約 50% が菌陰性化を示した。したがつて本併用療法は難治性肺結核症の一治療法として試みる価値があるものと考えらる。

文 献

- 1) 川合：京大結研紀要，8 (1) 増刊 1 号：78，昭 34。

- 2) 内藤他：第34回日本結核病学会総会，昭34，第35回日本結核病学会総会，重症肺結核の諸問題，昭35，第8回日本化学療法学会総会，昭35.
- 3) 石上：京大結研紀要，6 (2)：233，昭33.
- 4) Perry., 72：840，1955.
- 5) 神尾：京大結研紀要，7 (2) 増刊号：255，昭34.
- 6) Svec, F. A., et al: Arch. Intern. Med., 83, 1950.
- 7) 内藤他：胸部疾患，2：232，昭33.
- 8) 河田：京大結研紀要，7 (3) 増刊3号：13，昭34.
- 9) 安平：日本血液病学会雑誌，18：568，昭30.
- 10) 永井：結核，32：609，昭32.
- 11) 田中：結核，32：増刊号，210，昭32.
- 12) 沼田：結核，33：増刊号，166，昭33.
- 13) 砂原：第35回日本結核病学会総会，Fire side conference 4. 昭35.