

小児の組織内活性 INH 濃度に関する研究

〔第3篇〕小児における INH 大量投与時の副作用に関する研究

京都大学結核研究所小児特異性研究部（指導 教授 佐川 一郎）

寺 村 文 男

（昭和34年6月25日受付）

〔内 容 抄 録〕

小児結核患児に INH 10 mg/kg/day, INH 20mg/kg/day および IPC 50mg/kg/day を投与し、主として副作用を観察した。さらに血清中生物学的活性 INH 濃度と副作用との関連および Pyridoxine 塩酸塩併用の効果についても検討し次の結果を得た。

1) INH 10mg/kg 投与では6ヶ月ないし1年間の観察期間中10例のうち1例に湿疹を認めたのみで他に副作用と思われるものはなく、血液、尿、BSP 値についても異常を認めなかった。

2) INH 20mg/kg 投与では血清中 INH 濃度の高いもの3例に投与5日目ごろより強い胃腸障害を来し投薬を中止あるいは減量したが、血清中濃度の低い例では軽度の副作用を認めただけで投薬を中止するほどでなく、12日以後は何の訴えもなく3ヶ月間の投薬に耐えた。すなわち血清中濃度の高いものに副作用の出現し易いことを知った。

3) INH 20mg/kg 投与で副作用を認めた3例に2週後再び同量の INH と Pyridoxine 5 mg/kg を併用内服させたが、3週間にわたってなんらの副作用もなかった。

4) IPC 50mg/kg 投与では胃腸障害を来すものが多く、他に衄血、不眠、薬疹などを認めたが、10日を過ぎると軽くなり、長期の投薬に耐えられる。

I 緒 言

INHの副作用については多くの報告があり、主な副作用としては精神症状、末梢神経炎、胃腸障害、出血傾向などがあげられている。従来我国においては使用量の少ないためか重篤な副作用の報告が欧米に比し少なかった。しかし近年 INH 大量療法が施行されるにつれて副作用もかなりの率に認められている^{1)~6)}。私はさきに小児に INH 3.3 mg/kg（1日量 10 mg/kg の3回分服時1回量）を投与して血清中生物学的活性 INH 濃度を測定した結果、低濃度を示

すものの多いことから十分な血清中濃度を得るためには更に大量を投与する必要を認めた。これまでの副作用に関する報告は成人のものが多く小児のものは少ない。このため本篇では小児に INH または INH 誘導体の1つであるピルビン酸カルシウムイソニアゾン（IPC）を大量投与した際の副作用の出現について観察し、副作用の出現と血清中濃度との関連および Pyridoxine 併用の効果などについて検討を加えた。

II 成 績

1) INH 10mg/kg/day 3回分服投与時の副作用について

昭和33年5月より11月までの期間に京都市立桃陽学園に入園した初感染結核症の小児10例を対象として、約6ヶ月ないし1年間にわたり INH 単独 10mg/kg/day 3回分服投与して副作用の出現を観察した（第1表）。

INH 3.3mg/kg（10mg/kg/day 3回分服時の1回量）を内服させて、2, 4, 6時間後の血清中生物学的活性 INH 濃度を測定した。測定方法は第1篇において述べた如く河盛の方法に準じた。10例の測定値は4時間値についてみると、0.4 γ /cc 以上3例、0.4 γ /cc 3例、0.4 γ /cc 以下4例の分布を示していた。

入院時胃液培養の結果、2例に結核菌を検出したが、耐性検査では2例とも SM, PAS, および INH に感性を示した。入院後一般状態の観察とともに1~2ヶ月ごとに赤沈、血液検査、尿蛋白およびウロビリノーゲン反応、BSP 試験などを行つた。全期間を通じて頭痛、眩暈、悪心、嘔吐などの INH 副作用と思われる訴えは認めなかった。ただし症例①は治療開始

表1 INH 10mg/kg 投与例

番号	氏 名	性	年令	INH3.3mg/kg 内服後 血清中生物学的活性値			入院時 胃液培養所見	備	考
				2 時間	4 時間	6 時間			
1	上○ 康○	♂	10才	0.8 (γ/cc)	0.2 (γ/cc)	0.1 (γ/cc)	(+)	左上葉エピソード S ₃ 閉塞像	3ヶ月目に湿疹
2	小○ 絹○	♀	14	0.4	0.4	<0.1	(-)	右門腫脹	
3	玉○ 博	♂	7	0.8	0.2	<0.1	(-)	右門腫脹 5ヶ月目に左上葉浸潤像出現 し3者併用	
4	竹○ 秀	♂	7	1.6	0.4	0.2	(-)	右門腫脹	
5	上○ 総	♂	6	1.6	0.4	0.2	(-)	右側気管リンパ節腫脹	右中葉浸潤像
6	本○美○子	♀	7	1.6	0.8	0.8	(-)	右門腫脹	
7	山○ 一○	♂	10	0.8	0.8	0.2	(-)	右エピソード S ₆	
8	林 ○子	♀	12	0.4	0.2	<0.1	(+)	右エピソード S ₆	
9	橋○ 耕○	♂	11	1.6	1.6	0.8	(-)	右門腫脹 5ヶ月目に右滲出性肋膜炎併 発	
10	立○ 茂○	♀	9	0.4	<0.1	<0.1	(-)	左門腫脹	

後3カ月で右前膊屈側部に湿疹様の皮膚発疹を認めたが、Pyridoxine 10mg 連日皮下注射2週間で全治した。赤沈は20を超えるものは少なく、血液所見（赤血球、白血球、血色素量、血液像）、尿所見に著変なく、BSP 値も45分後5%以上のものを認めなかつた。なお症例③は治療開始5カ月後に他側肺野に陰影出現したためSM, PAS, INH 3者併用に切替えた。症例⑨は治療開始5カ月後に同側に滲出性肋膜炎を併発したが、そのまま INH 単独療法を続け1カ月後に陰影は消失した。

2) INH 20mg/kg/day 3回分服投与時の副作用について

同じく京都市立桃陽学園に入園中の小児結核患児15例に昭和33年2月より3カ月間 INH 20mg/kg/day 3回分服投与して副作用の出現を観察した。この15例は INH 3.3mg/kg 内服後血清中濃度が4時間値でそれぞれ 1.6 γ/cc (3例), 0.8 γ/cc (2例), 0.4 γ/cc (2例), 0.2 γ/cc (3例), 0.1 γ/cc (3例), 0.1 γ/cc (2例) の各濃度を示していた。第2表の如く INH を 3.3 mg/kg より2倍の 6.6mg/kg に増量した時の4時間値では, 1.6 γ/cc 以上3例, 0.4 γ/cc 5例, 0.2 γ/cc 5例, <0.1 γ/cc 1例であつた。

3.3 mg/kg 投与時4時間値が 1.6 γ/cc を示

した3例は、全例とも投与5日目頃より悪心、嘔吐、腹痛などの胃腸障害を訴え、1例は7日目より、1例は8日目より投薬を中止し、1例は7日目より 10mg/kg に減量した。

投与を中止あるいは減量すると1～2日後には症状全く消失した。胃腸症状は服薬と時間的関連はなく、夜半あるいは起床時にも嘔吐を来した。残り12例のうち6例に、ほぼ5日目頃より（1例は投与第1日だけ）軽度の頭痛、悪心、眩暈、吃逆などを訴えたものであつたが、いずれも投薬を中止するほどではなく、12日後では全例とも異常を訴えなくなり、3カ月間の投薬に耐えた。すなわち、血清中濃度の高値の例に副作用が出現し易いことを認めた。

3) INH の副作用に及ぼす Pyridoxine 併用の効果

前項で副作用のため投薬を中止あるいは減量した3例は投薬中止1～2日後には症状全く消失し、その後何の訴えもなかつたが、投薬中止後2週目に再び INH 20mg/kg と 5 mg/kg Pyridoxine 塩酸塩（アデロキシン末）とを3回分服併用させて副作用の出現を観察した。

Pyridoxine 塩酸塩併用により3週間の観察期間中、何の訴えもなく、INH 単独時のような副作用を認めることが出来なかつた。さらにこのうち2例症例②および③に3週後 pyrid-

表2 INH 20mg/kg 投与時の臨床成績

氏名	性別	年齢	病型	体重	1日量	血清中 INH 濃度 (3.3mg/kg 内服)			(6.6mg/kg 内服)	投薬	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 日目	備考		
						2時間	4時間	6時間	4時間																									
1 中○昇○	♂	14才	右上葉エビ	33.0 (kg)	660 (mg)	1.6 (γ /cc)	1.6 (γ /cc)	0.8 (γ /cc)	1.6 (γ /cc)	痙攣3 日前に もあり	(-)	(-)	(-)	(-)	悪心嘔 吐1回	悪心嘔 吐1回	悪心	8日目より投薬中止										投薬中止後 約2週目に Pyridoxine 併 用例						
2 太○敬○	♀	10	IVA 左上空洞	27.5	550	1.6	1.6	0.8	3.2	(-)	(-)	(-)	(-)	腹痛 悪心	腹痛 悪心	7日目より投薬中止																		
3 橋○耕○	♂	11	IBa ₂	32.0	640	1.6	1.6	0.8	1.6	(-)	(-)	(-)	(-)	嘔吐 1回	嘔吐 1回	7日目より 10 mg/kg に減量																		
4 本○美○子	♀	7	IBa ₂	20.0	400	1.6	0.8	0.8	1.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
5 山○一○	♂	10	IBb ₂	24.5	490	0.8	0.8	0.2	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	悪心	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
6 丸○は○え	♀	11	IVB+ VIIIb	35.0	700	0.8	0.4	<0.1	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	起床時 フラフラ する	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
7 上○聡	♂	6	IA	19.0	380	1.6	0.4	0.2	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	INH 10mg/kg 10 ヶ月間副作用なし	
8 上○康	♂	10	右上葉エビ S ₃ S ₈	30.5	610	0.8	0.2	0.1	0.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	INH 10mg/kg 投 与時湿疹を認めた 例	
9 尾○修	♂	11	IVB	25.0	500	1.6	0.2	<0.1	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
10 林○子	♀	12	IBa ₂ 右 エビ S ₄	32.0	640	0.4	0.2	<0.1	<0.1	(-)	(-)	起床時 フラフラ する	(-)	(-)	悪心	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
11 岸○代○	♀	9	VIIIb	24.5	490	0.2	0.1	<0.1	0.2	(-)	(-)	(-)	(-)	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	頭痛	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
12 片○裕	♂	11	IIIA	24.5	490	0.8	0.1	<0.1	0.2	頭重感	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
13 斉○謙	♂	11	VIIIb _b	27.0	540	0.8	0.1	0.1	0.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
14 岩○嘉	♀	10	IVA	41.0	820	0.4	<0.1	<0.1	0.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	吃逆	吃逆	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
15 立○茂	♀	9	IBa ₂	30.0	600	0.4	<0.1	<0.1	0.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	INH 10mg/kg 6 ヶ月間副作用なし	

oxine 併用をやめ INH 単独のまま観察を続けたところ、症例②は15日目に症例③は16日目に前回と同様な悪心、嘔吐を来し投薬を中止した。観察期間が短い、1日 5mg/kg の併用は INH の副作用に対し効果のあることを認め

た。

この効果は INH 血清中濃度に影響を及ぼしているためかも知れないと考え、INH 単独投与時および Pyridoxine 併用時の血清中 INH 濃度を測定した（第3表）。すなわち続継内服

表3 投与量別血清中生物学的活性 INH 濃度

氏 名 投 与 量 時 間	橋	○	耕	○	太	○	敬	○	中	○	昇	○
	2		4		6		2		4		6	
INH 3.3mg/kg 1回投与	1.6		1.6		0.8		1.6		1.6		0.8	
INH 6.6mg/kg 1回投与			1.6				3.2				1.6	
INH 6.6mg/kg 持続投与	3.2		1.6		1.6		3.2		3.2		1.6	
INH 6.6mg/kg + ピリドキシン 1.6mg/kg 併用 持続投与	3.2		3.2		1.6		3.2		3.2		1.6	

(γ/cc)

のまま1/3日量の INH あるいは INH と Pyridoxine 併用内服し、2, 4, 6 時間後に採血して測定した。持続投与中は1回投与時の血清中濃度よりやや高値を示す傾向があり、また Pyridoxine 併用によつて血清中濃度は影響を受けていないことを認めた。

4) IPC の副作用について

INH の副作用を軽減する 目的でいくつかの INH 誘導体が造られているが、これらのうちで IPC について大量投与時の副作用を検討した。

京都市立桃陽学園に収容中の小児結核患児約20名を選び、昭和32年7月4日から32年11月14日にわたつて内服させた。年令は6才から13才4カ月である。第4表に示すように体重 kg あたり 50mg (INH 換算 23mg) を目標に投与して、約2週間手足のしびれ、不眠、興奮、倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、神経痛様症状、出血傾向などを観察した。

20名のうち5名は副作用のため投薬を中止したが、残り15名は 50mg/kg の大量に耐えた。投薬を中止した5名について述べる。まず症例④は嘔吐のため投与6日目より投与量を40mg/kg に下げた。それ以後は副作用なく長期の服用が可能になった。症例⑥は不眠を訴えていた

が、一般状態も不変なのでそのまま服薬を続けさせたところ30日目に衄血が3日間続き、遂に投薬を中止した。症例⑩は14日目に衄血が続いたので投薬を中止した。症例⑮は投薬初期から胃腸症状強く、5日目ごろから右顔面および右前膊に発赤性、小水泡性の湿疹様の皮膚発疹を認めたので、ただちに投薬を中止した。この発疹は14日間持続した。この例は INH 20mg/kg 投与時にも副作用のため投薬を中止した、血清中濃度の高値を示したものである。症例⑳は心臓弁膜障害を有する患児であるが、最初の衄血は友達になぐられたためであるという訴えであつた。その後また3回なんらの原因なく衄血を認めたので投薬を中止した。その後は衄血を認めなかつた。

最も多い副作用は、悪心、嘔吐などの胃腸障害であり、ついで衄血、不眠の順であつた。全例とも尿のウロビリノーゲン反応は陰性であつた。

Ⅲ 考 按

INH 10mg/kg 投与では6カ月ないし1年間の観察期間中10例のうち2例にX線所見の悪化と1例に湿疹（この例は INH 20 mg/kg 投与では副作用を認めなかつた）を認めたのみであ

表4 IPC の臨床成績

	氏 名	性別	年 令 才月	病 型	薬 物 投 与			投薬 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 日目	備 考
					期 間	kg当	1日量																
1	脇○ 和○	♀	12.4	V	32. 7. 4 32.10.14	50 (mg)	2.1 (g)	(-)	悪心	(-)	便秘	(-)	悪心	(-)	悪心	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SM. PAS と併 用3ヵ月間
2	梅○ 政○	♀	7.2	VIB	32. 7. 4 32.11.14	50	1.0	不 眠	悪心	食思 不振	食思 不振	(-)	手足 のしびれ	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
3	早○ 博○	♂	7.11	IBa1	32. 7. 4 32.11.14	50	1.0	(-)	(-)	悪心	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SM. PAS と併 用4ヵ月間
4	森○ 綾○	♀	13.4	IVBb1	32. 7. 4 32. 7.12	50	2.0	倦怠感朝起 きるとフラ フラする	食思 不振	(-)	(-)	嘔吐 投薬 2回中止	32.8. 2 } kgあたり 40mg 投与して 32.8.31 } からは副作用を認めず										
5	林○ 京○	♀	7.6	VIIIBb1	32. 7. 5 32.10.31	40	1.0	(-)	(-)	不眠	不眠	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
6	山○ み○	♀	8.6	V	32. 7. 5 32. 7.31	50	1.5	不 眠	不眠 食思 不振	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	不眠	30日目に衄血3 日間続き投薬中 止
7	小○ 敏○	♀	9.2	IBa2	32. 7. 5 32.10.31	50	1.2	(-)	便秘	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SM. PAS と併 用1.5ヵ月
8	岡○ 彰○	♂	8.11	IBa2	32. 7.12 32.11.14	50	1.0	(-)	のどにひ つかかり 服み難い	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SM. PAS と併 用
9	増○ 美○	♀	7.6	IBa2	32. 8.28 32.11.14	50	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
10	太○ 収○	♂	12.3	XAB	32. 8.28 32.11.14	60	2.0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
11	西○ 徹○	♂	11.2	VIIIBb1	32. 8.28 32.11.14	50	1.8	にがい	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
12	梶○ 庸○	♂	7.8	非定型性 肺炎	32. 8.28 32.11.14	50	1.0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
13	土○ 隆○	♂	8.7	VIIIBb1	32. 8.28 32.11.14	50	1.2	からい	からい	嘔吐 下痢	嘔吐	(-)	にがい	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

[illegible]

り、その他副作用と思われるものではなく、血液、尿、B. S. P. 値にも異常を認めなかつた。INH 20mg/kg 投与では胃腸障害を来すものが多く、他に頭痛、フラフラする。衄血等を訴えた例があつた。15例のうち投薬を中止した3例は、いずれも激しい悪心、腹痛、嘔吐等の胃腸障害を呈したものであり、他の12例は10日目以後には何の訴えもなく長期の投薬に耐えている。

近年 INH 大量療法が注目されるにつれて我が国でもかなりの率に副作用を認めている。たとえば、藤田⁶⁾は成人において INH 1 日量 0.6g (ほぼ 12mg/kg) または INH 誘導体 2.0g を 2～3 回に分服投与し、9 カ月間に何らかの副作用を認めたものは、253 例中 80 例であり、副作用のための中止例は 10 例であつたが、副作用のうち最も多いのは胃腸障害であり、ついで神経系障害、出血傾向、発熱の順で、多くの例は治療開始後 1 カ月以内に出現したと報告している。また INH と INH 誘導体との副作用の間に著明な差を認めなかつたと述べている。山田⁵⁾によれば、体重 1kg あたりの INH 量の多いほど高率に副作用の出現を認め、10～19 mg/kg, 20～29 mg/kg, 30～39 mg/kg, 40 mg/kg 以上投与の各群においてそれぞれ 17%, 73%, 89%, 83% に副作用が出現し、最も多いのは胃腸障害であり、ついで皮膚症状、神経系障害の順であつたと述べている。私の成績でも胃腸障害が最も多かつた。観察期間の短いためか重篤な副作用としてあげられている精神症状^{7) 8) 9)}などの例を認めることができず、また投薬を中止した 3 例も中止後 1～2 日で回復している。

INH 20mg/kg 投与の場合には、INH 3.3mg/kg 投与後血清中 INH 濃度が 4 時間で 1.6 γ /cc の最高値から <0.1 γ /cc の最低値までの各濃度を示すものより 2 ないし 3 例ずつ選出した。その結果、血清中濃度の 1.6 γ /cc を示した 3 例は全例とも激しい副作用のために投薬を中止したのに反し、1.6 γ /cc 以下の例では少数例に軽度の副作用を認めたのみで投薬を中止するほどではなく、10 日過ぎると何の訴えもなかった。このことから副作用は血清中濃度と関連が

深く、高濃度のものに副作用が出現し易いと思われる。さきに血清中に有効な INH 濃度を得るためには一定量の INH 投与後の血清中濃度を測り、その値を指標として個人の INH 投与量を決めるべきであると述べたが、高濃度のものにさらに大量を与えることは副作用が出現し易いという事実からも血清中濃度を測定する意義があると考えられる。

Biehl¹⁰⁾によれば 20mg/kg 投与で 40%に末梢神経炎の発生を認めたと報告しているが、我国では山田⁵⁾は 20mg/kg~40mg/kg 投与で 1 例も認めなかつたと述べている。Morse¹¹⁾や Harris¹²⁾らのいうごとく、日本人が欧米人に比して血清中濃度の低いものが多いという人種差がこの原因の 1 つではないだろうか。Hughes¹³⁾等は尿中への遊離 INH の排泄率の高いもの、また Acetyl-INH の排泄率の低いものに神経症状の副作用が出現し易いと報告している。このことは私の成績を裏付けるものと思われる。

INH の副作用を軽減し、大量投与を容易ならしめるために数種の INH 誘導体が造られている。誘導体の 1 つである IPC は一般に INH より毒性が少なく、INH 換算同一量投与では INH より副作用も少ないと報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。血清中濃度も INH より最高値が低く、最高値に達する時間が遅い¹⁶⁾²³⁾。また川田²⁹⁾および伊藤²⁴⁾によれば尿中へのピリドキサールの排泄は INH より少ないと報告され、V. B₆代謝を阻害することによる副作用も少ないことが想像される。このため IPC 1 日量 50 mg/kg すなわち INH 換算約 23mg/kg を投与して副作用の出現を観察したところ、主として胃腸障害を来し、他に衄血、不眠、薬疹などを認めたが、10日を過ぎると軽減し長期の投薬に耐えてくる。しかしこの結果を INH 20mg/kg 投与時と比べて、やや投与量が IPC で多いが、副作用の出現には大差がないように思われた。IPC 投与例では血清中濃度を測定していないが、症例⑧は INH 20mg/kg 投与時に 8 日目投薬を中止した症例①と同一人であり、血清中濃度の高値を示した例である。

INH の副作用には Pyridoxine の併用が効果を示すと報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。私の成績でも観察期間が短いが著効を認めた。この場合 Pyridoxine 塩酸塩は 5mg/kg の大量を用いているが、さらに少量でも有効かどうか今後臨床的に検討を加えねばならない。また Pyridoxine 併用によつて INH 血清中濃度には影響がみられなかつた。しかしながら現在では、正確に低濃度の遊離 INH を測定しうる化学的測定法がないために、Pyridoxine が体内で INH とヒドラゾン体を形成し生物学的測定法では 37°C 3 日間フラン器におく間に試験管内で INH を分離し、血清中濃度には影響があらわれなかつたのではないかという仮定を否定することは出来ない。

IV 結 論

小児結核患児に INH 10 mg/kg/day, INH 20mg/kg/day および IPC 50 mg/kg/day 投与し、主として副作用を観察した。さらに血清中生物学的活性 INH 濃度と副作用との関連および Pyridoxine 塩酸塩 併用の効果についても検討して次の結果を得た。

1) INH 10mg/kg 投与では 6 カ月ないし 1 年間の観察期間中 10 例のうち 1 例に湿疹を認めたのみで他に副作用と思われるものはなく、血液、尿、BSP 値等についても異常を認めなかつた。

2) INH 20mg/kg 投与では血清中 INH 濃度の高いもの 3 例に投与 5 日目ごろより強い副作用を来し投薬を中止したが、血清中濃度の低い例では軽度の副作用を認めただけで投薬中止するほどでなく、12 日以後は何の訴えもなく 3 カ月間の投薬に耐えた。

3) 血清中濃度と副作用の出現とは関連があり、血清中濃度の高いものに副作用が出現し易いことから、血清中濃度を指標として個人の INH 投与量を決める意義があると考えられる。

4) INH 20mg/kg 投与で副作用のため投薬中止あるいは減量した 3 例に 2 週後再び同量の INH と Pyridoxine 5mg/kg を併用内服させ

たが、3週間にわたってなんらの副作用もなかった。

5) IPC の 50mg/kg 投与では、主に胃腸障害を来し、他に嘔血、不眠、薬疹などを認めたが10日を過ぎると軽減し、長期の投薬に耐えてくる。

(擧筆するに当り、終始御懇切なる御指導と御校閲の労を賜わった恩師佐川一郎教授に深謝致します。また惜しみなく御援助下さいました桃陽学園長杉山茂博士および福井先生をはじめ学園の皆様に深く感謝致します。)

主 要 文 献

- 1) 沢田他：日本臨床結核，17；342（昭33）。
- 2) 大淵他：結核研究の進歩，22；135（昭33）。
- 3) 第33回結核病学会総会シンポジウム：結核，33；増刊，265（昭33）。
- 4) 藤田他：結核研究の進歩，24；64（昭34）。
- 5) 山田他：同上，24；155（昭34）。
- 6) 貝田他：同上，24；161（昭34）。
- 7) 水原他：小児科診療，17；507（昭29）。
- 8) Kendig, E. L. et al : J. Ped., 43, 5 (1953).
- 9) Weingärtner L. : Kinderärztl. Praxis,

25,249 (1958).

- 10) Biehl. J. P. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 85, 389 (1954).
- 11) Morse W.C. : 結核，33；増刊，258（昭33）。
- 12) Harris H. W. : Amer. Rev. Tuberc., 78 ; 944 (1958).
- 13) Hughes H. B. et al : Amer. Rev. Tuberc., 70 ; 266 (1954).
- 14) 中院他：綜合臨床，5；1568（昭31）。
- 15) 高山他：胸部疾患，1；145（昭32）。
- 16) 岡嶋他：胸部疾患，6；250（昭33）。
- 17) Middlebrook G. et al : 日本臨床結核，15 ; 647（昭31）。
- 18) Biehl J. P. : Amer. Rev. Tuberc. , 70; 430 (1954).
- 19) 中村：小児科診療，19；471（昭31）。
- 20) Raymond R. Ross : J. Amer. Med. Ass. 168 ; 273 (1958).
- 21) Oestreicher R. : Amer. Rev. Tuberc., 70; 504 (1954).
- 22) 川田：京都大学結核研究所紀要，7；40（昭34）。
- 23) 江見：同上7；108（昭34）。
- 24) 伊藤他：胸部疾患，2；106（昭33）。