

小児の組織内活性 INH 濃度に関する研究

〔第4篇〕 リンパ節内活性 INH 濃度に関する研究

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〕

1) 成人肺結核12例（ただしうち1例は乳児）について INH 3.3mg/kg を内服させ、2～4時間後に手術により摘出した肺門リンパ節をババインで消化し、生物学的活性 INH 濃度を測定した。リンパ節内濃度は一般に低濃度であり、血清中濃度と比較し得た10例のうち、1例の例外を除いて残りの9例は血清中濃度より低値であつた。

2) モルモットの実験的結核症において、SM 30 mg/kg, PAS 300mg/kg, INH 10mg/kg, INH 30 mg/kg 毎日皮下注射の各群の治療効果を主として感染局所所属リンパ節の組織学的所見を中心に検討を加え、INH 30mg 群は INH 10mg 群よりすぐれ、次いで SM 群であり、PAS 群が最も悪く、対照群と余り差がないことを認めた。

3) これらのことからリンパ節結核症に対して積極的に治療を行うに際しては血清中濃度を指標として、副作用に注意しつつ出来るだけ大量の INH を与えるべきであると考えられる。

I 緒 言

小児結核の基本型は肺門リンパ節結核であり、リンパ節結核に対する INH の効果を研究するのが本篇の目的である。

第1篇から第3篇までに小児における INH 内服後の血清中生物学的活性濃度について種々の検索を加えた結果、強い個人差のあること、一般に低濃度を示すものの多いこと、また大量投与時の副作用は血清中濃度と関連があり、濃度の高いものに出現し易いこと等を報告した。

INH は組織への透過性が強く、血清中濃度と臓器内濃度との消長は比較的平行していると報告されている¹⁾²⁾³⁾。一般に血清中濃度は病巣内の菌に作用する薬剤の濃度を推測する1つの手

がかりであるが、リンパ節内濃度についてもこれが妥当するかどうかを知るために、本篇では成人手術例より摘出したリンパ節について、生物学的活性 INH 濃度の測定を試みた。またモルモットの実験的結核症における感染局所所属リンパ節に及ぼす INH の効果について主として組織学的に追及した。

II 成 績

1) 成人手術例の肺門リンパ節内生物学的活性 INH 濃度

イ) 対象および測定方法

京都大学結核研究所外科療法部、長石教授の御厚意により、成人患者手術例より手術時に肺門リンパ節を摘出して戴いた。ただし1例は1才の乳児で頸部の結核性リンパ節炎を摘出した例である。患者は手術前日の朝から抗結核剤の投薬注射を中止し、手術室に入る直前に INH 3.3 mg/kg (10 mg/kg 1日量の3回分服1回量) を内服させ、摘出したリンパ節は出来るだけすみやかに、無菌的に以下の如く処理した。

INH 内服後リンパ節摘出までの時間は各例多少の違いはあるが、大約2～4時間である。

まず生理的食塩水でよく洗い、濾紙で充分水分を吸い取り、重量測定の後、乳鉢に入れて海砂とともに磨砕し、同量の1%ババイン液を添加して2倍に稀釈した。その液を攪拌しつつ42°C に1時間保つた後に、10分間3000回転で遠沈し上清を採る。その上清を沸騰煎上で100°C 10分間の後、室温に放置して自然沈下を待ち、上清 0.8cc を採取した。

この上清について第1篇で述べた如く、河盛の方法⁷⁾ に準じて生物学的活性 INH 濃度を測

定した。ただし、毎回 INH 既知量を注入した培地の他に、パパイソ液のみで抗酸性消失を来すかも知れぬと考え、パパイソ液を上述のリンパ節と同様な処理をし、その 0.8 cc についても抗酸性消失を検鏡し対照とした。パパイソ液の対照では抗酸性消失を認めたことはなかった。

摘出したリンパ節には乾酪化しているものあるいは変化のないものなどがあつたが、リンパ節の採取量が少いと稀釈倍数が増し、誤差が大きくなるので、すべて一括して測定した。また手術中は輸血を施行しており、リンパ節内濃度に影響を与えていると考えられ、採取の条件は個人によつて多少異なるが、止むを得なかつた。なお手術の約1週間前に INH 3.3mg/kg 内服後2, 4, 6時間目の血清中生物学的活性濃度を測定した。測定方法は第1篇に記載した通りである。

ロ) 成績

第1表に示す如く、成人11例、乳児1例のうち検出し得たものは6例あり、最高 3.2 γ /cc, 最低 0.6 γ /cc であつた。残りの6例は第1管で抗酸性の消失を認めなかつたもので 0.6 γ /cc

第1表 リンパ節内生物学的活性 INH 濃度

症例	姓名	性	年齢 (才)	血清中濃度 (γ /cc)			採取 時間	リンパ節 濃度 (γ /cc)
				2時間	4時間	6時間		
1	田○	♀	24	0.8	0.4	0.2	2	3.2
2	細○	♂	35	1.6	1.6	0.8	3	1.2
3	羽○	♂	29	3.2	1.6	—	3	1.0
4	滝	♂	29	—	0.8	0.1	3	0.8
5	宮○	♂	35	0.8	0.2	0.1	2	0.6
6	田○	♂	29	—	—	—	2	0.6
7	松○	♂	1	1.6	0.8	<0.1	4	検出不能* <0.2
8	野○	♂	27	—	0.4	0.2	2	"<0.2
9	中○	♀	31	0.2	0.2	0.1	3	"<0.2
10	光○	♂	25	—	<0.1	—	3	"<0.4
11	水○	♂	34	1.6	1.6	0.1	2	"<0.6
12	内○	♂	31	—	—	—	3	"<0.6

* 頸部結核性リンパ節炎

以下、あるいは 0.2 γ /cc 以下の例であつた。血清中濃度と比較すると1例を除いて低く、リンパ節内濃度と相関するかどうかについては、例数が少く、また個人によつて条件も多少異なるので充分なことはいえないが、ある程度の相関が想像される。

2) モルモットの実験的結核症における感染局所所属リンパ節に対する INH の効果

イ) 実験動物および方法

AD 系モルモット (雌) 平均体重 300 g のもの32匹を使用し、人型結核菌 H³⁷Rv 株を Dubos 液体培地(栄研)に7日間培養した菌液 0.1 cc (生菌単位 3.4×10^6 /cc) を左後肢大腿部皮下に接種した。菌接種3週後に1匹は死亡し、さらに2匹を屠殺して剖検し感染を確かめ、残り29匹を次の5群に分けて治療を開始した。

第1群 無処置対照群 6匹

第2群 SM 30mg/kg 毎日皮下注射群6匹

第3群 PAS 300mg/kg 〃 6匹

第4群 INH 10mg/kg 〃 6匹

第5群 INH 30mg/kg 〃 5匹

SM は硫酸デヒドロストレプトマイシン、PAS は PAS-Na を用い、薬剤はすべて生理的食塩水に溶解して注射した。菌接種後1週毎に体重を測定し、治療開始6週後に治療を中止し、中止3日後、全動物を屠殺して、剖検し、肺、肝、脾、および感染局所所属リンパ節における肉眼的病変を観察し、脾重量を測定、リンパ節、肺ならびに肝のヘマトキシリン—エオジン染色ならびにワンギーソン氏染色標本によりそれらの組織学的所見を検討した。

ロ) 実験成績

各群の体重の推移は第2表に示す如く、感染後も漸次増加していた。増加率を見ると、対照群が最も悪く、INH 群がすぐれていた。なお期間中に対照群および PAS 群において各1匹づつ死亡した。PAS 群の1匹は治療開始後3週目に死亡したもので、剖検により腹腔内に多量の出血を認めたが肺、肝、脾、等には結核性の変化を認めなかつた。

肉眼的剖検所見：第3表に示す通りである。肝の病変は一般に軽度であつて各群のあいだに大

第2表 各群体重の推移

菌接種後 治療開始 後(週)	菌接種時	3	4	5	6	7	8	9	増 減	増 加 率
群 別		治 療 開始時	1	2	3	4	5	6		
対 照 群	328 (g)	一匹死 403	403	420	440	458	473	482	+154	43.8 (%)
SM 30 mg/kg 皮下注射群	310	408	402	417	428	472	495	483	+173	55.8
PAS 300 mg/kg 皮下注射群	308	397	390	402	417	一匹死 456	472	466	+158	51.2
INH 10 mg/kg 皮下注射群	300	382	385	400	420	465	480	478	+178	59.3
INH 30 mg/kg 皮下注射群	315	410	402	426	438	464	490	492	+177	56.1

第3表 剖検時肉眼的所見ならびに脾重量

群 別	動物 番号	肺	肝	脾	脾重量 (g)	感染局所所 属リンパ節 の大きさ
対 照 群	L1	冊	冊	冊	7.8	(++)
	2	÷	+	+	1.5	(++~冊)
	3	÷	÷	冊	2.6	(++)
	4	÷	÷	冊	2.7	(++)
	5	÷	÷	冊	1.6	+~冊
	6	÷	÷	冊	0.9	+
	7	÷	+	冊	1.7	++ +
SM 30 mg/ kg群	M1	÷	÷	÷	1.2	+
	2	÷	÷	÷	1.2	+
	3	÷	÷	÷	1.0	+
	4	+	÷	+	2.0	冊
	5	÷	÷	+	1.4	+
	6	+	+	冊	1.2	÷~(冊)
PAS 300mg /kg 群	N1	÷	÷	冊	1.2	冊
	2	+	÷	+	1.2	冊
	3	冊	冊	冊	1.7	冊
	4	冊	冊	冊	1.0	冊~(冊)
	5	+	+	冊	1.3	冊~(冊)
	6	÷	÷	÷	0.7	*
INH 10mg/ kg 群	O1	÷	÷	÷	1.0	÷
	2	÷	÷	÷	1.2	÷
	3	÷	÷	÷	1.0	+
	4	冊	÷	÷	1.0	+
	5	÷	÷	÷	1.0	+
	6	÷	÷	÷	0.8	÷
INH 30mg/ kg 群	P1	÷	÷	÷	1.9	÷
	2	÷	÷	÷	0.8	÷
	3	÷	÷	÷	0.2	+
	4	÷	÷	÷	1.1	÷
	5	÷	÷	÷	1.0	÷

(註)

リンパ節の大きさ { ÷ 粟粒大 ÷+ 米粒大 ++ 小豆大
冊 えんどう大 () 膿瘍
臓器結節数 { ÷ 数ヶ ÷ 10以下 + 20以下 ++ 30以下
冊 30以上 冊 著名多数

* 治療開始3週目に死亡(腹腔内出血多量)

+ 菌接種3週目に死亡

差がみられなかったが、PAS群がやや劣り、

INH群ではほとんど病変を認めることが出来なかった。肺の所見も一般に病変は軽度であり、各群のあいだに大差がみられなかった。脾の所見では対照群がもつとも強く、PAS群の病変はこれにつき、SM群は中等度、INH群はもつとも軽度であつた。しかしINH2群のあいだは差がみられなかった。感染局所所属リンパ節についてみると、対照群およびPAS群で膿瘍を形成しているものが多く、腫脹の程度も対照群最も強く、以下PAS群、SM群、INH10mg群、INH30mg群、の順に軽度であつた。

組織学的所見：主として感染局所所属リンパ節について対照群、INH10mg群、INH30mg群の3群を比較して述べる(第4表)。まず対照群では、6匹中4匹にかなり大きな結核性膿瘍形成がみられ、膿瘍形成部以外も、ほとんどリンパ組織が大小の類上皮細胞性結核結節によつて置換せられ、線維化の傾向がつよく認められた。2匹は膿瘍形成は見られなかったが、リンパ組織の大部分が大小の結核結節あるいは瀰漫性の網内系細胞の増生が認められた。INH10mg群では、対照群と同様に6匹中4匹に膿瘍形成を認めたが、その大きさは対照群より小さく、また網内系細胞の増生も対照群より軽度で限局化の傾向を示していた。膿瘍形成を認めなかった2匹のうち1匹は結節化の傾向も少な

第4表 感染局所属リンパ節の組織学的所見

群 別	動物番号	滲出型	繁殖型	増殖型
対 照 群	L 1	—	卅	—
	2	—	+	+
	3	+	+	卅
	4	+	+	卅
	5	卅	+	卅
	6	卅	卅	+
SM 30mg/kg群	M 1	—	卅	+
	2	+	卅	+
	3	—	卅	—
	4	—	卅	—
	5	卅	卅	+
	6	—	卅	÷
PAS 300mg/kg群	N 1	—	卅	+
	2	卅	卅	—
	3	—	卅	—
	4	卅	+	—
	5	卅	卅	+
INH 10mg/kg群	O 1	—	—	—
	2	卅	+	—
	3	+	+	+
	4	—	+	—
	5	+	卅	+
	6	卅	—	—
INH 31mg/kg群	P 1	—	—	—
	2	—	+	+
	3	—	卅	—
	4	—	+	—
	5	—	—	卅

く、好酸球の浸潤を伴った単純性リンパ節炎の像を呈し、他の1匹では細網細胞の瀰漫性の増生が認められたにすぎなかった。INH 30mg 群においては全例に膿瘍の形成を認めず、網内系細胞の増生も前の2群に比べるとかなり小範囲であり結節形成ならびに線維化の傾向が強かった。この3群を比較すると、最も著明な差は対照群および INH 30mg 群では過半数に膿瘍形成を認めたにもかかわらず、INH 30mg 群では全例にこれを認めず、滲出性の機転が消褪していたことであつた。繁殖性の病変についても INH 30mg 群は10mg 群より軽度であつた。

PAS 群は対照群とほとんど差が認められなかった。SM 群はやや PAS 群より膿瘍形成が少なく、INH 10mg 群の変化にほぼ類似していたが、網内系細胞の増生は INH 10mg 群より遙かに強く、対照群に類似していた。結節化の傾向は対照群の方が SM 群より強かった。以上各群のリンパ節の所見を比較して表示すると

第5表の如くである。すなわち INH 30mg 群が最もすぐれ、PAS 群が最も劣っていた。

第5表 感染局所属リンパ節の組織学的所見

群	型	滲出型	繁殖型	増殖型
対 照 群		卅	卅	卅
SM 30 mg/kg 群		+	卅	÷
PAS 300mg/kg群		卅	卅	÷
INH 10mg/kg 群		卅	+	÷
INH 30mg/kg 群		—	÷	÷

第6表 肺の組織学的所見

群 別	動物番号	滲出型	繁殖型	増殖型	毛細管性出血
対 照 群	L 1	÷	卅	—	—
	2	—	—	—	+
	3	—	—	—	+
	4	—	+	—	+
	5	—	卅	—	—
	6	—	+	—	÷
SM 30mg/kg群	M 1	—	—	—	+
	2	—	—	—	+
	3	—	÷	—	+
	4	—	÷	—	卅
	5	—	卅	—	+
	6	—	+	—	÷
PAS 300mg/kg群	N 1	—	+	—	÷
	2	—	+	—	÷
	3	—	+	—	+
	4	—	÷	—	+
	5	—	—	—	÷
INH 10 mg/kg群	O 1	—	÷	—	÷
	2	—	+	—	+
	3	—	—	—	÷
	4	—	卅	—	+
	5	—	卅	—	÷
INH 30 mg/kg群	P 1	—	÷	—	÷
	2	—	+	—	÷
	3	—	+	—	+
	4	—	+	—	+
	5	—	÷	—	+

肺の所見（第6表）は一般に軽度であつて、リンパ節の様な各群のあいだの著明な差は見られなかった。

肝の所見（第7表）では一般に軽度であつて対照群でも6匹中2匹に繁殖性あるいは増殖性の病変を認めたにすぎず、却つて PAS 群にやや病変が著るしかつたが、INH 群ではほとん

第7表 肝の組織学的所見

群 別	動物番号	滲出型	繁殖型	増殖型	毛細管性出血
対 照 群	L 1	—	卅	—	—
	2	—	卅	+	—
	3	—	—	—	—
	4	—	—	—	—
	5	—	—	—	—
	6	—	—	—	—
SM 30mg/kg群	M 1	—	—	—	—
	2	—	—	+	÷
	3	—	—	÷	—
	4	—	—	—	—
	5	—	—	—	—
	6	—	÷	—	+
PAS 300mg/kg群	N 1	—	÷	—	+
	2	—	÷	—	+
	3	—	+	—	+
	4	—	+	+	+
	5	+	卅	+	—
INH 10 mg/kg群	O 1	—	—	—	+
	2	—	—	—	卅
	3	—	—	—	+
	4	—	—	—	+
	5	—	—	—	÷
	6	—	—	—	+
INH 30 mg/kg群	P 1	—	—	—	卅
	2	—	—	—	+
	3	—	—	—	+
	4	—	—	—	—
	5	—	—	—	+

ど病変を認めることが出来なかつた。しかし毛細管性の出血が INH 群では他の群に比し著明であつた。

Ⅲ 総括ならびに考按

INH が組織への滲透性の強いことは多くの人によつて報告されている。微量まで測ることの出来る C^{14} を用いた報告をみると、たとえば Barclay⁵⁾ は成人手術患者において、リンパ節、乾酪性物質および皮膚等に比較的高濃度に移行することを認めている。Roth⁴⁾ はマウスを用い、相沢⁶⁾ はモルモットを使用していずれもリンパ節内に移行していることを認めている。緒言にも述べた如く、小児の血清中生物学的活性 INH 濃度には強い個人差のあること、一般に低濃度であることを認めたが、ここに直接にリンパ節内の生物学的活性 INH 濃度の測定を試みたのである。

各症例における摘出時の条件は必ずしも同じではなく、またリンパ節病変の程度も異つてい

るので、明確な結論は述べ難いが、血清中濃度と比較すると1例を除いてリンパ節内濃度は低濃度であり、またリンパ節内濃度にも個人差があると考えられる。

モルモットの実験的結核症において感染局所所属リンパ節に及ぼす INH 10 mg/kg および INH 30mg/kg 毎日皮下注射の2群の効果を比較すると、明らかに 30 mg 群では滲出性機転の抑制が認められ、10mg 群よりすぐれていた。他の肺、肝の所見はすべての群において軽度であつて、投与薬剤ならびにその量による差を殆んど認めなかつた。すなわちリンパ節における変化が薬剤ならびにその投与量による差を最も明瞭にあらわしていた。松崎⁸⁾⁹⁾ はモルモットの実験的結核症において INH 4mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 毎日皮下注射4群について比較し、血清中生物学的活性 INH 濃度は投与量が増加するとともに高値を示すこと、治療効果は全体としてみると 20 mg 群が最もすぐれ、特にリンパ節の病変に対する各投与量の効果の差が明瞭であつたと述べており、本実験の結果とほぼ一致する所見である。すなわちリンパ節結核症に対しては血清中濃度を指標として副作用に注意しつつ、出来るだけ大量を与えるべきであると思われる。

全篇を総括すると以下の如くである。

INH 投与後の血清中濃度には個人差が強く小児では 3.3mg/kg (10 mg/kg 1日量の3回分服時1回量) 投与でも十分な血清中濃度の得られない場合が多い。そのため血清中濃度を上昇させる必要があり、その方法の1つとして、PAS-Ca を併用したが INH を2倍に増量した場合よりも上昇効果が劣つており、血清中濃度の上昇は期待出来ないと思われる。しかし INH を増量して血清中濃度が上昇すると当然副作用が問題になってくる。INH 副作用の出現は血清中濃度と関連があり、高濃度のものに出現し易い事実を認めた。それ故によりすぐれた治療効果をあげ一方副作用をさける INH 投与量は単に体重 kg あたりの換算で決めずに血清中濃度を測定し、その値を指標するべきであろう。指標とするべき血清中濃度は INH の 1/3 日量

投与後4時間目の値が適していると考ええる。小児結核の基本型である肺門リンパ節結核に対しINHによる治療を行うためには、INHのリンパ節内濃度が一般に低いこと、動物実験の成績ではINH投与量の多いほうがリンパ節の治療効果のすぐれていたことなどから、副作用に注意しつつ出来るだけ大量を与えるべきではないかと考えられる。

IV 結 論

1) 成人肺結核12例（ただし1例は乳児）について、手術前2～4時間にINH 3.3 mg/kgを内服させ、手術時に摘出した肺門リンパ節をペパインで消化し、生物学的活性INH濃度を測定した。

リンパ節内濃度は一般に低濃度であり、血清中濃度と比較し得た10例のうち1例を除いて残り9例は血清中濃度より低値であつた。

2) モルモットの実験的結核症において、SM 30mg/kg, PAS 300mg/kg, INH 10mg/kg, INH 30 mg/kg 毎日皮下注射各群の治療効果を主として感染局所所属リンパ節の組織学的所見を中心として検討した。リンパ節に対してはINH 30mg/kg 群はINH 10mg/kg 群よりすぐれ、次いでSM 群であり、PAS 群が最

も劣つていた。

3) これらのことから、リンパ節結核症に対し、INHによる治療を行うには血清中濃度を指標として、副作用に注意しつつ、出来るだけ大量のINHを投与するべきであろうと考えられる。

（終りに臨み、終始御懇切なる御指導と御校閲の労を賜つた、恩師佐川一郎教授に深く感謝致します。また御援助戴きました京大結研、長石教授をはじめ外科療法部の諸先生および本学病理学教室の尾島学兄に深謝致します）

文 献

- 1) Elmendorf, D. F. et al : Amer. Rev. Tuberc.. 65 ; 428 (1952).
- 2) 臼井 : 最新医学, 9 ; 106 (昭29) .
- 3) 福井 : 京都府立医大雑誌, 60 ; 447 (昭31).
- 4) Roth, L. T. & Manthei, R. W. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 81 ; 566 (A52).
- 5) Barclay, W. R. & Co. : J. Amer. Med. Ass., 151 ; 1384 (1953).
- 6) 相沢 : 抗研誌, 11 ; 256 (昭30) .
- 7) 河盛他 : 日本医事新報, 1790 ; 25 (昭33) .
- 8) 松崎 : 結核, 34 ; 237 (昭34) .
- 9) 松崎 : 結核, 34 ; 293 (昭34) .