

重症肺結核患者に対するヒドロクソン大量単独連日投与療法について

庄長 勝 沼 六 郎

三 浦 幸 二・野 田 用・林 光 男

安 保 孝・鳥 居 太

国立療養所大府庄

(昭和 32 年 8 月 15 日 受付)

吾々が、ヒドロクソン (INHG-Na) に興味をもつたのは Isonicotinic acid hydrazide (以下 INAH) とグルクロン酸とが 1 つの化合物をつくり、比較的大量且つ長期に亘り投与出来ること、及び投与された INHG-Na が、勝沼が報告せるごとく⁽¹⁾、殊に INAH の特性として、INAH とグルクロン酸に分れた場合にも、INAH 自体は極めて吸収され易く、且つ低分子であるため、空洞内に比較的浸透し易く、その為結核菌に主として殺菌的に作用する特性を発揮せしめ得るが、他方肝庇護以外にグルクロン酸が、喰菌細胞を活性化せしめ、INAH に依つて弱めつけられた結核菌を、貧喰処理され易くなし得るのではないかと考えた。

勝沼信⁽²⁾は、鳥型結核菌につき、又当研究室 東村⁽³⁾は人型結核菌につき、PAS 耐性菌に PAS が有効であると報告した。三浦⁽⁴⁾は、INAH 耐性菌につき、PAS 耐性菌と同じく INAH により選択され、INAH 耐性菌に INAH が有効であることを基礎実験に於て認め、之を報告した。

吾々の INHG-Na 臨床実験における第 1 の目的は、既得耐性が INAH 耐性である患者に有効であるかどうかを検討し、この基礎的事実⁽⁴⁾を確かめることであつた。第 2 に薬剤耐性発現の点より考えると、大量を投与する方が、少量投与に比べると有効であると考えた。この点については、東村⁽³⁾は、Cycloserine の耐性型式は、survival curves を画くと急激な曲線を示し、INAH の耐性型式は、streptomycin (以下 SM) 及び PAS の耐性型式に比べると、Cycloserine と PAS との間であり、INAH 1,000mcg 位で、略々垂直になるのではないかと言ひ、INAH では 1,000mcg 以上の耐性を得る事は不可能であろうと報告した。又当大府庄研究室⁽⁵⁾の成績によると、感性株より INAH 1mcg 耐性菌は $10^7 \sim 10^8$ に 1 個位で、高耐性菌を one step selection で得ることは困難であつた。

従つて、INAH を大量に投与出来る事は、INAH 耐性発現阻止と言う点より考えると、有力な手段と思われる。

第 3 に、吾々が INHG-Na を使用した理由は、INAH を大量に投与する場合、副作用が問題となる。INAH 投与に当り、増量すると頭痛、眩暈、嘔気、嘔吐、食欲不

振、腹部膨満感等を訴えられるが、この点、INHG-Na が INAH に比し、どの程度優れているかを検討する目的であつた。

第 4 に、三浦⁽⁷⁾は、試験管内で、グルクロン酸の添加により人型結核菌青山 B 株の僅かな発育阻止を認め、グルクロン酸 1.5mcg/ml 含有培地に生育した青山 B 株よりの INAH 1mcg 耐性菌出現率は、薬剤を含有しない培地に生育した青山 B 株よりの INAH 1mcg 耐性菌出現率より、やや低下する傾向を認めた。この基礎的事実を確かめる目的であつた。即ち、INHG-Na 使用の方が、INAH 使用に比べ、INAH 耐性が出現しにくいかを確かめるのが目的であつた。

症例が少数である為、統計的観察は出来なかつたが、以下成績を報告する。

観察対照及び材料

国立療養所大府庄に 1956 年 8 月より 1957 年に亘り入院加療中の患者 22 名に、中外製薬株式会社の厚意による INHG-Na を 1 日 2~5g 連日 6 カ月間投与し、喀痰中結核菌薬剤耐性、レ線所見、一般臨床症状転帰を観察した。尚対照として、13 名の患者に INAH を単独投与した。INHG-Na は、sodium isonicotiny l hydrazide glucuronate で中外製薬株式会社製 INAH は Isonicotinic acid hydrazide で同じく中外製薬会社製のものであつた。

薬剤耐性検査には、1% 小川培地を使用し、喀痰を 5% KOH で処理し、直接法で行つた。判定は 6 週培養の成績によつた。判定基準は対照の集落数が殆んど数えられない場合は、耐性培地の集落数が何 % か明らかでなくとも 50% 以上の集落を示すものは耐性とした。

観 察 結 果

1) 投与可能量

INHG-Na も INAH も漸次増量し、副作用が現われぬ最大量を連日投与した。然し、大量投与の点については、INHG-Na の投与量は、INAH 投与の場合と同じく個人差があり、まちまちであつた。

1 日当りの INHG-Na 及び INAH の最大投与量を比較してみると、INHG-Na は 3.94g、INAH は 600mg で、INHG-Na を INAH 相当量に換算してみると、2.4

表1 INHG-Na 及び INAH の最大投与量比較
(但し1日量)

薬 剤	使 用 量	平 均 量	比 率
INHG-Na	5.0g~2.0g	3.94g	2.4
INAH	400mg~1,000mg	600mg	1

表2 薬剤各患者当り平均投与量

薬 剤	患者数	投与薬剤総量	各人当り 平均投与量	比率
INHG-Na	18	10,529.5g	584.9g	3
INAH	11	782.0g	71.0g	1

倍投与可能となつた。両薬剤の各患者当り平均投与量は、表2に示すごとく、INHG-Na 584.9g で、INAH は 71.0g で、上述と同じく、INHG-Na を INAH 相当量に換算しての比率は 3:1 となり、INHG-Na を以てすれば、INAH の3倍量投与可能であつた。

2) 薬剤耐性

INHG-Na 単独大量投与により、3カ月後には、表3に示すごとく、INAH 耐性の上昇を示したものは、17例中5例、6カ月後では17例中9例であり、これに対し、INAH 単独大量投与によつたものでは、表4に示すごとく、INAH 耐性の上昇を示したものは、13例中3例、6カ月後では、13例中6例で、両者の間に特別な相異を認めなかつた。

又、6カ月間治療後の INAH 耐性を比較してみたが、その成績は、表5の如くであつた。既得 INAH 耐性のない患者に対し、INAH を単独に投与した場合には、INAH 耐性なしが、5例中2例で、INAH 1mcg 耐性のものが5例中3例であつた。又同じく、既得 INAH 耐性のない患者に対し、INHG-Na を単独に投与した場合には、INAH 耐性のないものは、11例中1例、INAH 1mcg 耐性のものは11例中4例、INAH 10mcg 耐性のものは11例中1例、INAH 100mcg 耐性のものは11例中1例であつた。

例数が少い為、この成績より断定は困難ではあるが、INAH 単独大量投与でも、又 INHG-Na 大量投与によるも、INAH 10mcg 以上の耐性を獲得させることに、甚だ困難であると思われる。換言すれば、臨

床に於ては、INAH 10mcg 耐性は、INAH 又は INHG-Na を如何に大量投与しても（但し、この場合の大量投与量は、副作用が出ない程度の内服最大量を意味する）、仲々出現しないものと思われる。

3) 一般臨床症状転帰

療研の症状転帰によつた。体温、体重、食慾、咳嗽、喀痰、赤沈、排菌、レ線所見の各項目を基準にもとずき判定した。

その結果は、表6に示すごとくである。

即ち、INAH-Na 投与群では、3カ月後では17例中4例、6カ月後では17例中6例に、軽快例を認めたが、

表3 INHG-Na 投与群

I N A H 耐 性	3 カ 月 後					6 カ 月 後				
	計	上昇	不変	下降	陰性化	計	上昇	不変	下降	陰性化
既得 INAH 耐性有り	7	1	4	2	0	7	1	3	3	0
既得 INAH 耐性無し	10	4	4	0	2	10	8	0	0	2
計	17	5	8	2	2	17	9	3	3	2

表4 INAH 投与群

I N A H 耐 性	3 カ 月 後				6 カ 月 後			
	計	上昇	不変	下降	計	上昇	不変	下降
既得 INAH 耐性有り	8	2	5	1	8	3	4	1
既得 INAH 耐性無し	5	1	4	0	5	3	2	0
計	13	3	9	1	13	6	6	1

表5 6 カ月治療後の INAH 耐性

I N A H 耐 性		0 mcg	1 mcg	10 mcg	100 mcg	陰性化	計
INAH 投与群	既得 INAH 耐性無し	2	3	0	0	0	5
	既得 INAH 耐性有り	1	3	3	1	0	8
	計	3	6	3	1	0	13
INHG-Na 投与群	既得 INAH 耐性無し	1	6	1	1	2	11
	既得 INAH 耐性有り	1	4	3	0	1	9
	計	2	10	4	1	3	20

表6 一般症状転帰

	INAH 既得耐性	3 カ 月 後				6 カ 月 後			
		軽快	不変	増悪	計	軽快	不変	増悪	計
INHG-Na 投与群	無し	2	7	0	9	3	6	0	9
	有り	2	6	0	8	3	5	0	8
	合計	4	13	0	17	6	11	0	17
INAH 投与群	無し	1	4	0	5	1	4	0	5
	有り	0	7	0	7	0	7	0	7
	合計	1	11	0	12	1	11	0	12

INAH 単独投与群では、3カ月後に、12例中1例、6カ月後では、12例中1例に軽快例をみとめた。INHG-Na 投与群の方が、軽快例が、やや大であった。尚、悪化例は、INHG-Na 投与群に於ても、INAH 投与群に於ても、1例もみとめなかつた。

4) INHG-Na 及び INAH 単独療法前の化学療法による不変例に対する治療効果

a) INHG-Na 及び INAH 単独使用前の化学療法による症状転帰

表7に示すごとく、INHG-Na 使用前の化学療法による症状転帰は、23例中軽快5例、不変は18例であった。又 INAH 使用前の化学療法による症状転帰は、軽快は16例中4例、不変は12例であった。

表7 INHG-Na 及び INAH 単独使用前の化学療法による症状転帰

	軽快	不変	計
INHG-Na 使用前	5例	18例	23例
INAH 使用前	4例	12例	16例

表8 前回化学療法による不変例中軽快例数

	前回化学療法による不変例	本化学療法による軽快例
INHG-Na 単独投与群	14例	3例
INAH 単独投与群	12例	1例

この両者の不変例に対する、INHG-Na 投与療法、及び INAH 単独投与療法による効果を検討してみた。

b) 前回化学療法による不変例に対する INHG-Na 投与、又は INAH 投与による軽快例数

表8に示すごとく、前回化学療法による不変例に対し、INHG-Na を投与した場合、14例中3例に軽快例を認めた。INAH を投与した場合には、12例中1例の軽快例を認めた。

例数が少ないので、統計学的には誤差範囲となるが、INHG-Na を投与した場合の方が、やや軽快例が多いようである。

5) 肝臓機能

高田氏反応には沈澱を生じた本数が4本までを正常とすると、6カ月間の長期投与によるも、INHG-Na 投与群、INAH 投与群ともに、肝機能障害をみとめなかつた。

6) INAH 血中濃度

INHG-Na は 5.0g と 3g, INAH は 1.0g と 0.5g ずつを、早朝に1度に内服させ、内服前、及び内服後1時間、2時間、4時間、6時間、24時間に、肘静脈より採血し、KELL-POET 氏法により、分光々度計 (F.1, 450m μ) により比色定量を行った。

図1 INHG-Na 投与による血中濃度

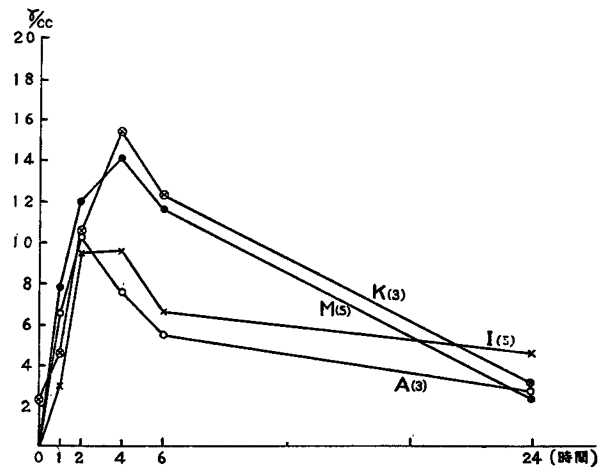
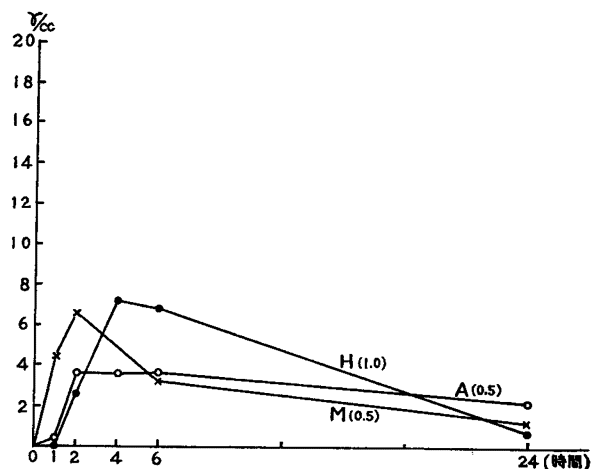


図2 INAH 投与による血中濃度



但し、本実験を行うに当つては、実験実施前3日間は、INAH 及び INAH 誘導体は内服させなかつた。

INHG-Na 投与による血中濃度は、図1に示す如くである。()内の数字は内服薬剤のg数である。

又 INAH 投与による血中濃度は、図2に示す如くで、()内の数字は、同じく内服薬剤のg数である。

図に示す如く、INHG-Na 投与によつては、3gでも5gでも最高血中濃度は著差を認めなかつた。INHG-Na 3gは、大体 INAH 1g 相当量であるが、INAH 1g 投与時の血中濃度に比し、2~2.5倍の血中濃度を示し、6mcg/mlの濃度の持続時間は極めて長かつた。

考 察

投与可能量の点については、INHG-Na は、INAH 相当量の2.4倍投与可能であつた。

当大府荘に於ける投与患者は、重症例であつた為、上述の如き成績が出たものと思われる。軽症患者の場合には、勿論 INAH 単独投与量の増大もあるであろうが、INHG-Na の最高投与量は、更に増量が期待されるものと思われる。

薬剤耐性出現の問題については、例数が少い為、この成績より断定は困難ではあるが、INAH 単独大量投与でも、又 INHG-Na 大量投与によるも、INAH 10mcg 以上の耐性を獲得させることは、甚だ困難であると思われる。

この事は、第1に INAH を如何に大量に投与しても、血中濃度が上昇しないのか、第2に病巣に INAH を不活性化する物質があるのか、以上2つの事が考えられる。

第1の問題については、吾々の成績では、INHG-Na 3.0g の投与は、INAH 1g の投与時の血中濃度の2~2.5倍に上昇させる事が出来た。この事実よりすれば、副作用の出現を Vitamin B₆ 又はニコチン酸アミド等により阻止する事が可能であれば、更に上昇させる事も可能と思われる。

第2の問題については、今後の研究にまたねばならぬ。

要するに、吾々の臨床実験に於ては、INHG-Na 投与の場合にも、INAH 投与の場合に於ても、INAH 耐性発現には相異を認めなかつた。

一般症状転帰については、INHG-Na 投与群の方が、INAH 投与群より好転例がやや多いようであつた。注目に値いするのは、既得 INAH 耐性のある患者に投与した場合、INHG-Na 投与群では3ヵ月後では8例中2例、6ヵ月後では8例中3例に好転例を認めたが、INAH 投与群では好転例を認めなかつた。又 INHG-Na 及び INAH 単独療法前の化学療法による不変例に対する治療効果としては、INAH 投与群よりも、INHG-Na 投与群の方に好転例が、やや多いようであつた。両者とも例数が少く、統計学的に誤差範囲となるかも知れない。従つて、本臨床実験の成績を以て直ちに結論を出すことは、甚だ危険であるが、前述の INHG-Na 投与時に血中濃度が、INHG-Na 相当量の INAH 単独使用時よりも高くな

る事実より考えるとき、当然期待出来ることと思われる。従つて今後例数を加え、検討すべきものと信ずる。

結 論

吾々は、当大府荘に1956年8月より1957年4月に亘り入院加療中の患者22名に、INHG-Na を1日2~5g 連日6ヵ月間投与し、喀痰中結核菌薬剤耐性、レ線所見、一般臨床症状転帰を観察した。尚対照として、13名の患者に INAH を単独投与した。

1) 投与可能量は、INHG-Na は、INAH 相当量に換算してみると2.4倍投与可能であつた。

2) 薬剤耐性の発現については、INHG-Na 投与群ともに大差はなかつた。

3) 一般症状転帰、INHG-Na 及び INAH 単独療法前の化学療法に対する治療効果については、INHG-Na 投与群の方が、INAH 投与群より好転例が、やや大であつた。この点は更に例数を加え検討を要するものと認める。

4) 6ヵ月間の連用によるも、INHG-Na 投与群、INAH 投与群ともに異常を認めなかつた。

5) 血中濃度については、INHG-Na 3.0g は、大体 INAH 1.0g 相当量であるが、INAH 1.0g の血中濃度に比し、2~2.5倍の血中濃度を示した。

本研究を行うに当り御協力を頂いた中外製薬株式会社に感謝の意を表する。

参 考 文 献

- (1) 勝沼六郎：結核の化学療法，医学書院：263~332，1953.
- (2) 勝沼信彦，他．第31回日本結核病学会総会発表．
- (3) 東村道雄：医学と生物学，38(1):11~14，1956.
- (4) 三浦幸二：結核31(11):647~650，1956.
- (5) 東村道雄：医学と生物学，40(1):43~44，1956.
- (6) TSUKAMURA, M., MIURA, K., NODA, Y., 結核海外版掲載予定
- (7) 三浦幸二，林光男，安保孝：Chemotherapy 5(2):50~53，1957.