

から INH が生体内でこの両者に分解しその何れかが毒性の原因となる事は否定出来ると考えられる。

以上の実験成績より、誘導体の低毒性は、これ等から INH に遊離する速度にも原因がうかがわれるが、その他に IHMS 及び IPC では INH を離した後に夫々 MS 又は PA が INH 又は毒性を有する或種の代謝産物に対し影響を与える可能性も考えねばならぬと思われる。

(43) 人体に投与された INAH の血中に於ける消長の個体差と連続投与の及ぼす影響

内藤益一・津久間俊次・中西通泰
京都大学結核研究所第三部

INAH は結核菌に対し著明な抗菌力を有しているが、一方人体に於ける非活性化も又速やかである。吾々は此の非活性化の個体差及び INAH 継続内服による変動を検討し、次の結果を得た。即ち INAH 未使用の健康人及び患者 33 名、既使用の患者 35 名の両群に就いて INAH 2 mg/kg を 1 回静注し、1 時間後採血してその血清中の有効 INAH 濃度を生物学的に測定した。使用した培地は KIRCHNER 液体培地で INAH 含有の 1 時間後の血清が順次稀釈されて含まれる様にし、別に既知濃度の INAH を含む系列を作り両者に H₃₇Rv を接種、菌発育阻止点を比較した。

その結果、INAH 非活性化の個体差による変動は両群とも同様にかかなり大きかつた。INAH 継続内服が INAH の非活性化、排泄に与える影響をみるに、両群間に特別相違は見られず、影響は無い事が分つた。

(44) INH の血中濃度と臨床的効果に関する知見補遺

貝田勝美・杉山浩太郎・田中健蔵
篠田 厚・松山恒夫・中溝利幸
九大結核研究所

結核症の治療に多用されている INH は、人体中で大部分が結核菌に対し、非活性型の代謝産物として排泄され、遊離 INH のみが抗結核菌作用を有すると言われているが、この生物的に有効と思われる INH を、MIDDLEBROOK 等の発表した微生物的定量法を参考として測定し、一方化学的に遊離型 INH を、 β -Naphthochinon 法で分割定量を行い、両者間にある程度略一致する値を示し、又結核菌作用を有する INH の血中濃度は各個人にて相当の変動があることを見極めた。更に INH 単独投与の場合と、INH 大量投与時、PAS, Sulfoxazole,

PZA を併用した場合生じる血中濃度の差異、抗結核剤として使用されている INH 誘導体群 (IHMS, IG, IP) を INH 等分子量投与した場合の血中濃度の差異を見た。

以上の各実験の結果と、臨床的に観察した INH 投与による治療経過とより、両者の間に生ずる関係の有無を検討した。

(45) INH 誘導体の生体内運命について (続報)

伊藤文雄・青木隆一・林 昭・平松弘光
阪大堂野前内科

実験目的

われわれは既に、INH 誘導体の生体内運命について、Azotometry および比色法を用いて行つた実験成績を報告して来たが、諸種誘導体の中、IHMS については Acetyl-INH の排泄を確定的には証明し得なかつた。そこで、この問題に対して確証を与えんがため、以下の実験を行い、IHMS 1 g 経口投与後 3 時間までの尿中に一部は IHMS のまま排泄されるが大部分は INH 及び Acetyl-INH として排泄されていることを認めた。

実験方法

1) 資料：対照として INH, Acetyl-INH, IPN, Glucosyl-INH 及び IHMS を各単独の場合は 0.2 μ M/0.4 ml の濃度に、混合せる場合は各 0.08 μ M/0.4 ml の濃度に水飽和 Butanol に溶解してその 0.4 ml を使用した。患者尿は、IHMS を経口投与後 3 時間までの尿を水飽和 Butanol にて抽出し、その 0.4 ml を使用した。

2) 展開 水飽和 Butanol 溶液とした対照及び IHMS 経口投与患者尿の水飽和 Butanol 抽出液各 0.4 ml を水飽和 Butanol にて飽和せしめた Cellulose powder を充填せる Column (約 40 cm) 上に載せ、水飽和 Butanol にて展開、Fraction collector にて 1.3 ml 宛試験管に分離した。

3) 定量：展開分離せる資料を MAHER 等の変法に従い、N/10 HCl 2 ml 及び *p*-Dimethylaminobenzaldehyde 試薬 1 ml を加えて 30 分間煮沸加水分解し、後直ちに 0°C にて 1 分間冷却発色せしめ、之に約 3 ml の N/10 HCl を加えて全量 5 ml とし、430 m μ にて比色定量した。

実験成績

対照実験として INH, Acetyl-INH, IPN, Glucosyl-INH 及び IHMS を各単独に展開せる時、Acetyl-INH は試験管番号 19, INH は 24, IPN は 29, Glucosyl-INH は 34, IHMS は 49 に各 peak が現われ、それらを混合して展開せる場合、IPN, Glucosyl-INH 及び

IHMS は略々同様な試験管番号に明瞭に分離せる peak となつて現われたが、INH 及び Acetyl-INH は試験管番号 23 に peak を有する底部の広い山となつて現われ、分離することは不可能であつた。

次に患者尿を用いた場合、3つの peak が現われ、それぞれ INH+Acetyl-INH, Glucosyl-INH, 及び IHMS と同定し得た。その他に IPN の位置に近い部に僅かな発色を認めたが明瞭ではない。以上の peak を INH 換算量として算出せる結果、INH+Acetyl-INH 約 20 mcg, IHMS 約 4 mcg, 及び Glucosyl-INH 約 3 mcg を得た。

総 括

IHMS 1.0 g 経口投与患者の3時間後迄の尿では、一部は IHMS のままで排泄されるが、大部分は INH 及び Acetyl-INH として排泄されることを確認した。その他の一部は Glucosyl-INH として排泄されることも認められた。

この結果は、われわれが、さきに Azotometry による成績から推察せる如く、IHMS も亦生体内で INH になるものと考えられる。

(46) 肺結核症の INH 大量療法に関する臨床的並びに病理細菌学的研究

貝田勝美・杉山浩太郎・田中健蔵・芝野 忍
乗松克政・重松信昭・篠田 厚

九大医学部附属結核研究所

INH を慣用法に比し、より大量投与した際に於ける血清中濃度、治癒機転、乾酪巣の軟化、排除等に関し臨床的並びに病理細菌学的に検討した。

大量施行例は 207 例で病巣の拡がりは学研分類の 2 以下を選び、INH 毎日 0.6~0.9 g を PAS 併用並びに単独投与し、その中切除症例は 105 例で、尚切除症例 700 例より術前化学療法の規則正しいもの、即ち SM+PAS 80 例、INH+PAS 併用 145 例、3 者併用 63 例を対照とした。

1) 血中濃度

INH 0.2 g 投与時の血中濃度を 95 例について生物学的に測定すると、0.2 mcg/cc 以下が 28.4%、0.4~0.8 mcg/cc のものが 60% で、女性は男性に比してやや低く、INH 0.2 g 投与と 0.5 g 投与の 4 時間後の血中濃度を測定すると、平均 1.03 mcg/cc より 2.09 mcg/cc に増加し、0.2 g 投与時の低濃度の症例ほど増加の傾向が著明であり、又 PAS その他を併用すると 2~4 倍に増加する。

2) 空 洞

次に空洞に対する影響に就き 2, 3 の症例で示すと、症例 1 は 28 才の男子で、左 S¹⁺² に B₁Ka₂ の病巣が存し、9 カ月後には索状化し切除肺では米粒大の癥痕前期空洞で、周囲に 2~3 の Bulla を形成し、組織学的には壁に殆ど結核性肉芽を認めず、非特異性肉芽の増生がかなり著明であつた。症例 2 は、左 S¹⁺² に Kx₃ の巨大空洞が存在し、6 カ月後には壁が菲薄となり、切除肺では空洞壁に肉眼的に乾酪物質を認めず、組織学的に一部に乾酪物の残存を見、乾酪物質には螢光法によつて菌を認めなかつた。一方乾酪物質が遺残し充実空洞となつたり接合部のみに軟化を認める例もあつた。

空洞の治癒著明例の頻度は 89 例中 11 例 (12.3%) で、他の化学療法の 1 年以内の切除例に比し、やや頻度が高いようである。空洞の治癒には化学療法前の組織学的病巣構築や、接合部、誘導気管支の所見や、その他種々の Background factor に関連することは勿論であり接合部並びに誘導気管支の結核性並びに非特異性炎は、炎症性肥厚も含めて、その頻度に大量例と他の化学療法例との間に、INH 使用群に円形細胞浸潤を伴う肥厚が著明な例もあつたが、左程の差異を認めなかつた。

3) 接合部の血管新生

接合部に於ける血管新生は INH 大量群に於て他の化学療法群に比し、やや著明な例が多く、血管新生を伴う肉芽形成を認め、或は類上皮細胞層が網状化して分界線を形成し、乾酪巣の解離を認める場合もあり、壁の浄化の進んだ例では静脈洞様に拡張した血管網の新生がみられた。又、軟化部への好中球、組織球の程度は、大量群にやや強いようである。

4) 病巣内結核菌

新鮮切除肺病巣より小川培地及び KIRCHNER 培地により菌の検出をみると、空洞では両培地 80%、液体培地 20%、充実空洞では 70%、被包乾酪巣では 71% に増殖し得る菌を認めた。又、螢光法により空洞壁並びに軟化巣の菌をみると、小病巣軟化部には、菌を認めない例や、萎縮細小化した菌を認める例が多く、空洞壁の醗膜層、乾酪層には定型的桿菌を夫々 34.5%、13.8% に認めた。

5) 大量療法中の陰影発現例

切除例 105 例中、9 例に術前化療期間中に新しい陰影発現を認め、その部に相当する切除肺では、肉変、乾酪性肺炎、脱落性肺炎等を認めた。このような化療中の陰影発現は、他の化療群にもあるが、INH 大量を行うに当つては注目すべきことと思われる。

結 論

INH は結核菌に静菌的に作用することに第一義的意

義があるが、大量投与しても周焦炎の消滅を認めるのみで、病巣の軟化が促進されない例もあり、殊に陳旧安定病巣には著変を認めない場合が多いが、一般的に大量投与では間葉系に及ぼす影響が大で、新しい病巣は軟化融解吸収し、空洞治癒を認めることもやや多く、反応素地の存する非安定病巣には可なり著明な影響を及ぼし、静菌作用と生体に及ぼす作用とが相伴つて乾酪物質に対する異物性炎が強調され、軟化融解、肉芽化等が促進されていると考えられる。これと共に滲出性炎の吸収の遅延、新病巣の発現等を考慮せねばならない。

追加 三好 邦達(国立栃木療養所整形外科)
難治性瘻孔を有する脊椎カリエス陳旧例に対し INAH 15 mg/kg 連日投与 (PAS 併用) を行ない、経過を観察した。投与期間 12 週の結果では、約半数に瘻孔の閉鎖をみ、これは他の化学療法に比し相当に優秀な成績と思われる。しかし、INAH 普通量の投与例に比し副作用がやや多いと思われる。

(47) INAH 誘導体の抗結核作用について

北研, 東医大細菌
北研

田子勝彦
西村民夫・矢島行賢

吾々は従来より抗結核剤の研究を行つて来たが、今回は INAH の誘導体 11 種を合成し、その試験管内抗結核作用と一部の有効であつた化合物に就いて動物実験を行つたので、その成績を報告する。

水に対する溶解度は Cyclopentanone 及び Cyclohexanone の誘導体は INAH と同程度に可溶性であつたが他は何れも比較的難溶、マウスに対する毒性は腹腔内注射では Cyclohexanone 及び Cyclopentanone 誘導体が INAH と同程度であるが、その他の化合物は何れも 500 mg/kg (最小致死量) 或はそれ以下の毒性であつた。

試験管内抗結核作用は 10% 牛血清加ユーマンス培地を用いて人型結核菌 H₃₇Rv 種の場合は Cyclopentanone, 2-Carbomethoxycyclopentanone, Cyclohexanone, Perillaldehyde の 4 種が 0.1 mcg/cc, 即ち INAH と同程度の結核菌発育阻止作用を示した。H₃₇ INAH 耐性株に対しては何れも INAH との交叉耐性が認められた。

次に Perillaldehyde 及び Cyclopentanone 誘導体を用いて動物実験を行つた。市販の dd 系マウス 60 匹に牛型結核菌 Ravenel 株を静脈内接種により感染せしめ、此を無作為的に無処置群, INAH 治療群, Cyclopentanone 治療群 (20 mg/kg, 40 mg/kg) Perillaldehyde 治療群 (20 mg/kg, 40 mg/kg) の 1 群 10 匹, 6 群に分

け、治療方法は皮下注射により感染後 10 日間連続して行い、更に 50 日間観察した。治療効果の判定は LITCHFIELD の図計算法による 50% 生残日数を用いた。

治療群は何れも無処置群に比し明らかに有意な延命効果が認められ、Perillaldehyde 誘導体 40 mg/kg を使用した場合は INAH 20 mg/kg を用いた場合と略々同程度の効果があつた。

(48) 結核の Pyrazinamide-INH 併用療法に関する臨床的研究(第15報)

島本多喜雄・前沢秀憲・仙波義夫・
大野興三・名島啓太郎・

東京医科歯科大学臨床生理学教室

井上 博夫

同微生物学教室

I. INH 耐性出現に及ぼす Pyrazinamide の影響

結核菌の INH 耐性出現に及ぼす PZA の影響に関しては、本併用療法中排菌の陰性化する症例が多く、詳細は明らかではない。われわれは陳旧重症肺結核にして排菌陰性化の希望をもてない 19 例に PZA 1.5 g, INH 200 mg を連日併用し、経過中の INH 耐性の推移を観察した。本療法前と比し INH 耐性の不変は 12 例、低下 6 例であり、上昇をみたものは 1 例に過ぎず、PZA は INH 耐性菌出現に抑制的影響を期待しうる成績をえた。

II. 初回治療例の副作用

初回治療例において、PZA-INH 療法の効果が特に優れたものであることは、すでに認められているが、副作用の出現率に対する報告はない。われわれは 32 例の初回治療例の臨床経過を観察したが、治療開始後 2 カ月までに肝機能異常 1 例 (BSP 40%)、関節痛 2 例をみとめたに過ぎず、初回治療例において副作用の僅少な成績をえた。

III. Probenecid 併用時の治療成績

1 日量 1.5 g の Probenecid を週 3 日投与し、PZA-INH 療法中の血中尿酸値、肝機能検査、及び関節痛の出現を観察した。対象は Probenecid 併用群 (Pr(+)) 群と略) 20 例、Probenecid 非併用群 (Pr(-)) 群と略) 13 例である。

a. PZA 過尿酸血症に及ぼす Probenecid の影響

Pr(+)) 群中の 30% の症例について Probenecid の抑制効果をみとめた。即ち、先に報告した正常範囲 (5.6 ~ 1.8 mg/dl) を示すものが多い。

f. 関節痛の発生頻度

Pr(+)) 群 20 例中に皆無であり、Pr(-)) 群 13 例中に

は3例(23%)であつた。即ち、Probenecid 投与時には過半数の症例で過尿酸血症をみたに拘わらず、関節痛の発生をみながつたことが注目された。

c. 肝機能検査成績の推移

黄疸指数：Pr(+)群中には一過性に15を示した1例があるが、他はすべて正常値を示し、先に報告したPr(-)例の成績に比し、黄疸指数異常例の出現が抑制される成績をえた。

BSP 試験 Pr(r)群中には一過性に10%以上の値を示した3例があり、Probenecid 併用の影響は明らかではなかつた。

SGO-T, SGP-T：先にわれわれは臨床所見及び他の肝機能検査成績について何ら肝障害の推定されない場合も、PZA-INH 療法使用中にはSGO-Tの比較的高値を示す症例の少なくないことを報告した。今回はProbenecid 併用のSGO-T, SGP-Tの推移に及ぼす影響を観察したが、SGO-T及びSGP-Tについて、明らかな異常値は示さないが、正常の上界(40)或いはこれを越えるものが比較的屢々みられた。この傾向はPr(+)群及びPr(-)群について有意の差をみながつた。

更に同時に測定したSGO-T及びSGP-Tを比較したが、SGO-Tの増加例で必ずしもSGP-Tの増加を伴わず、両者に一定の関係のないことを知つた。即ち、肝障害によるSGO-Tの上昇時には、これを上廻るSGP-Tの上昇のある事実が知られており、PZA-INH療法中のSGO-Tの増加を直ちに肝障害によるとはなし難い。

結 語

- 1) PZAはINH耐性出現に抑制効果を示す成績をえた。
- 2) 32例の肺結核患者についてPZA-INH療法による初回治療を行つたが、再治療81例に比して副作用出現率の低いことを知つた。
- 3) Probenecid 併用のPZA-INH療法の臨床所見及び諸検査成績に及ぼす影響を観察しProbenecid 併用例では血中尿酸値が上昇しても関節痛の出現をみないことを報告した。又黄疸指数異常値の出現を予防する如き成績をえた。なおBSP試験, SGO-T, SGP-TについてはProbenecid 併用の影響を明らかになしえなかつた。

(49) 肺結核のPZA・INH併用療法

草 光 宜 平

結核予防会化学療法研究班

学研肺結核病型分類による、浸潤乾酪型(B型)41例、非硬化壁空洞Ka~dを有する型49例、計90例の初回治療例に対し、PZA1日2.0g毎日・INH1日0.3g

毎日の治療を行つた。今回は12カ月迄の成績を得たので第2報として報告する。尚判定基準は学研のそれに従つた。

病型及び治療歴については前述の通りであるが、之以外の背景については、40才以上、高度進展、最大病巣中の径0.5cm以下と4.0cm以上との例、等がいずれも少かつた。

治療効果についてみると、第1にX線所見改善度であるが、B型でもKa~d型でも対照とした各種治療法と比較し効果が明らかであつた。即ち、前報同様に初期~中期の軽快速度が速く、また前報では例数不足等の為に後半になり低下して居た改善曲線も上昇を続け、12カ月目の成績でも他の治療法に劣らない効果を示した。尚6カ月目の成績を推計学的に検定すると、B型・Ka~d型共に他の治療法に比し有意の差をもつてすぐれて居た。

第2に菌の陽性率の推移は、B型・Ka~d型共に、前回の報告と同様に初期に陰転してしまう傾向を示した。

第3にlife table法によつて空洞閉鎖率(充塞+濃縮(b)+濃縮(a)+線状化)ないし著明改善率(濃縮(a)+線状化)を見たが、X線所見改善度の所でみたと同様に、3カ月迄で空洞閉鎖率は36.1%、著明改善率は10.7%、6カ月迄で夫々61.7%と40.4%、9カ月迄では70.6%と46.7%、と初期~中期の改善が著明である。12カ月では、対照とした治療法中の最高を示したINH毎日の3者併用法と比較し、閉鎖率ではINH・PZA法の80.4%に対し86.9%と差はつけられるが、著明改善率ではINH・PZA法の73.4%は54.0%に対し逆に空洞改善率の質的な優位を示して居る。

ここで空洞の型別の閉鎖率や著明改善率を検討してみる。之はINH毎日の3者併用法とINH間欠の3者併用法、及びINH毎日のPAS併用法の3法とPZA-INH法とを合した全空洞を型別にみたものである。まず閉鎖率、即ち充塞~線状化を示し透亮の消失した率でみるとKa(非硬化輪状空洞)、Kb(浸潤巢中の空洞)、及びKd(空洞化結核腫)の間には、初期のKaの軽快速度が速い以外は到達点も大体同様であつた。しかし著明改善、即ち濃縮と線状化を示したもののみの率を比較すると、12カ月迄でKaが76%、Kbが54%、Kdが37%と明に空洞型による治癒率の差を認めた。従つて症例の背景を検討する際に此の点もあわせて検討する必要がある。尚一般に非硬化壁空洞全体としてみると、空洞閉鎖の質的内容により、率に差が出て来るのは当然であるが、PZA-INH法の場合には閉鎖率と中等度改善率とが殆んど同様であり、之によると本法では単なる充塞という事はあまりおこらず、直ちに何等かの形で濃縮或は線状化がはじまるといふ事が出来る。また線状化が3カ月迄で8.0

%, 6 カ月迄で 15.6%, 9 カ月迄で 30.3%, 12 カ月迄で 65% と上昇して行く点より, 空洞に対する PZA・INH 法の作用は相当強力なものと考えられる。

以上検討した点より, 前回の報告にみた以上に 12 カ月迄の PZA・INH 法の効果は著明であり, 特に初期～中期の軽快速度の速い点及び空洞に対する強力な作用より初回治療にすすんで使用しうるものと考えられるが, 経過を厳重に監視しながら治療を続ける必要がある。

(50) 在宅安静化学療法に於ける SM・INH・PAS 3 者併用療法の検討

並河 靖・日根野吉彦・上田千里・仕合澄子
結核予防会京都府支部

私共は当支部健康相談所を訪れた患者の中で諸種の事情で入院治療の困難な患者につき各種の結核化学療法を施行して, その治療効果, 治療開始後の離床及び就労の時期, 更に在宅安静下, 或は就労下の化学療法の効果の限界, 予後及び活動性の判定基準等に就き検討しているが, 今回は 49 例の在宅安静患者に就て行なつた。SM 週 2 日, INH 毎日, PAS 毎日 (S₂I 毎 P 毎) の 3 者併用療法の成績を報告する。対照としては, 京大結研及びその関係療養所に於て同じく 3 者併用を加えた入院患者 51 例に対する同様な S₂I 毎 P 毎の成績を選んだ。

薬剤の使用方法は SM 1 日 1 g 週 2 日, INH 1 日 0.3 g 毎日, PAS 1 日 10 g 毎日, であり, SM 注射も自宅にて行ない安静を厳重に指示した。症例は N. T. A. の分類にて, 重症 10 例, 中等症 29 例, 軽症 10 例である。効果の判定は学研の新しく定められた病状経過判定基準に従い, X 写真の経過, 喀痰中結核菌の消長, 及び赤沈値を以てした。その結果, 在宅安静下の治療に於ても症例を選び, 厳重なる安静のもとに行えば相当に好転例が多く, 入院治療に較べて大差のない成績を得る事を知つた。

(51) 肺結核患者に対するヒドラジツト・サルファ剤併用療法について

中川 保 男
国立療養所清瀬病院
(院長 島村喜久治)

吾々は Sulfisoxazole-INH 併用療法の共同研究を行い臨床的に有効なることを既に報告したが, 更に Sulfisomidine-INH 併用を試み, これら Sulfa 剤-INH と他の薬剤使用例との治療効果を比較検討したので報告する。

本研究の治療対象患者は, 何れも当院入院中の肺結核患者で, 病型分類並びに病状の経過判定は学研の基準に

依つた。

先ず Sulfisomidine-INH 併用について述べると, 投与法は Sulfisomidine 3 g INH 0.3 g を連日, 6~1 年 3 カ月間投与した 36 例 6 カ月目の成績をみると, 少数の悪化例はあるが, 特に培養, レ線基本型, 体重, 赤沈等は多くのものに好転を見た。

Sulfa 剤の長期使用に当り, 白血球の変化に注意し, 毎月反覆検査したが, 吾々の経験では 4,000 台に迄減少した例はあるが, 一過性にすぎず, 血液像にも著変は認めなかつたので, このため治療を中止したものはない。

INH の耐性に関しては, 9 カ月迄追求したか, 1mcg 迄の軽度耐性例が増加するようであるが, 10mcg 以上になつたのは, 3 カ月 6 カ月目に各々 3 例のみで, ある程度は INH 耐性を阻止するに思う。

Sulfisomidine の副作用のために投薬を中止した 7 例中 5 例は, 治療開始後 1 週間~1 カ月以内にアレルギー様症状を起し, 発熱発疹を生じ痒痒感を訴え, 投薬を中止することにより軽快したが 1 例は中毒性皮膚炎となり, プレドニン投与により 10 数日にして快復した。また明らかに Sulfisomidine に由来すると思われたアレルギーの 1 例に対し, Sulfisomidine とプレドニンを同時に投与して, 脱感作に成功した。肝障害を起した 2 例は, 共に重症肺結核である。胃腸障害, 服薬の難容さは PAS に較べると遙かに軽微であつた。

これらの症例を, 初回治療 INH 未使用再治療者の 3 群に分けて, 経過を判定すると, 初回治療群は全例とも軽快したのに反し, 再治療者は大多数が不変で, INH 10mcg 耐性の 1 例は悪化した。

次に現在普通に行われている 3 者併用 SM-PAS PAS-INH 治療群とこれらの Sulfa 剤-INH 併用療法を行つた計 61 例 6 カ月目の成績を比較した。

この際患者の病状をなるべく相似たものとするために発病 6 カ月以内に初回治療を開始したもののうち, 基本型が滲出型, 浸潤乾酪型で, 特殊型のうち結核腫, 硬化性空洞を除外し, 初めから空洞のないものか, 又は非硬化輪状空洞或は浸潤巢中の空洞のみに限定した。

臨床症状中, 特に重要な排菌, レ線像についてみると SM-PAS-INH(毎日)群と Sulfa 剤-INH 併用群とは全例好転しているか, 他の治療群では少数の不変悪化例を認めた。

その総合判定では Sulfa 剤-INH 併用群と SM-PAS-INH(毎日)群とが最も優れ他の治療群では, 各々 1 例づつの不変又は悪化を認めた。

以上を要約すると, Sulfisomidine-INH 併用療法は, 特に INH 未使用者に対してはすぐれた治療効果をあげ, 白血球所見はさほど案ずることはなく, むしろ治療開始

後1週間～1カ月以内に起るアレルギー様症状に留意する要があり、このときプレドニンが奏効した。またINH耐性獲得はある程度阻止される。

更に初回治療患者について、この療法を他の療法と比較するに、例数も少く、各症例に対する治療法の決定が無撰択ではなく、Back ground factor を厳になし得なかつたので、決定的なことは云えないが、従来行われている3者併用 SM-PAS PAS-INH 併用療法に較べると Sulfa 剤-INH 併用は肺結核症の治療に対しほぼ同様の効果を期待し得るものと思われる。

(52) PZA-INH 併用療法の遠隔成績

—— 特に INH 耐性の推移について ——

平敷 安正

国立療養所清瀬病院

PZA-INH 併用療法 4～6 月終了後2年を経過した肺結核患者 27 例を観察して、その効果の持続、後療法の問題及び INH 耐性の推移等について次の結果を得た。

1) 治療終了時菌陰性化した者の中から9例が培養再陽性化、7例が塗抹再陽性化した。その大多数は6カ月以内に再陽性化が起つた。

2) 後療法として INH を主とする化学療法を行つた15例中、培養陰性化9例、塗抹陰性化11例であつた。又外科療法を行つた8例中5例が塗抹培養共に陰性化した。

3) PZA-INH 併用後 INH-PAS 併用を行つた患者は殆んど INH 耐性の上昇を示さなかつた。

4) 微量排菌者6例の中5例は完全に菌陰性化を来した。

(53) 肺結核に対するヒドラジッド・スルフイソミジン(ドミアン)併用療法の臨床成績

吉田文香・西山寛吉・下坂正次郎・平嶋信子
埼玉県立小原療養所

杉浦宏政・甲斐義宏・杉本 裕・

岡田周子・森 毅

東大伝研

我々は入院肺結核患者中より新鮮症例 20 例、重症例 20 例を撰択し INH, IHMS, 又は3者 (SM・PAS・INH) とスルフイソミジンとの併用療法を行つた。

対象患者 40 例はいずれも入院治療で、そのうち3例は副作用その他で治療を中止し、残り 37 例について

4～6 カ月間の臨床成績を検討し得た。新鮮例は 20 例であり、軽症 5・中等症 14・重症 1 で、病型はⅥ型 4・Ⅳ型 14・Ⅴ型 1 Ⅲ型 1 (岡氏), A 2・B 14・C 3・F 1 (学研) に分類される。これらの例に対して INH 毎日 0.3～0.4g (10 例), IHMS 毎日 1g (9 例), 3 者併用 (1 例) とスルフイソミジン 2～3g を併用連日投与した。重症例は全例が既に6カ月以上の化学療法をうけており、培養陰性は1例のみであつた。これらに対して3者併用 (9 例), INH 毎日 0.3～0.4g 毎日 (7 例), IHMS 毎日 1.0g (1 例) とスルフイソミジン 1日 2～3g とを連日併用投与した。スルフイソミジンには重曹 胃散 0.3～2.0g が配伍され毎食後3回に分服投与された。

臨床成績

成績の判定は厚生省療研の規準に従い判定した。

体温 — 有熱例では新鮮例で 100% の解熱下降がみられ重症例では4カ月で2例 (40%) 6カ月で2例 (67%) に解熱下降をみた。

上昇は重症例6カ月で1例みられたのみである。

体重 — 新鮮例では減少なく 80% が増加している。

咳嗽 — 新鮮例にては 100% が消失減少。重症例では4カ月で4例 (20%), 6カ月で3例 (38%) が消失又は減少を示した。

喀痰量 — 新鮮例では不変1をのぞく全部が消失又は減少し、重症例では4カ月3例 (21%), 6カ月2例 (25%) の減少をみた。増加は1例であつた。

赤沈 — 新鮮例は促進1例の他はすべて正常又は好転を示し、重症例では不変が多く6カ月では促進を示したものが4例みられた。

結核菌鏡見 — 新鮮例で陽性例2が陰性化し、全例が陰性となつた。重症例では4カ月で陰性化2例、増加2例、陽性化1例がみられ、6カ月では陰性化1、不変1であつた。

結核菌培養 — 新鮮例では陽性例9はすべて陰性化、重症例では4カ月で初めより陰性1例をのぞき陰性化2例 (18%), 減少1例 (7%), 不変 13 例 (80%) であり6カ月は全例が不変であつた。

X線所見 — 新鮮例では4カ月で軽快₁ 6例 (30%), 軽快₂ 7例 (35%), 不変 7 例 (35%) であり、6カ月で軽快₁ 8例 (57%), 軽快₂ 4 (29%), 不変 2 例 (14%) であつた。重症例では4カ月で軽快₁ 1例 (6%), 軽快₂ 1例 (6%), 不変 15 例 (88%) であり、6カ月では全8例が不変であつた。

耐性の推移

新鮮例 6 例、重症例 14 例について耐性検査を治療前及び4カ月後、6カ月後に実施した。新鮮例 6 例は全て INH 感受性であり 5 例が陰性化し 1 例は 6 カ月後も感

受性であつた。重症例では 14 例中 7 例が感受性。7 例が耐性であつたが、感受性例 7 例中 2 例に 1 mcg 及び 10 mcg の不完全耐性が生じたが他は 4~6 カ月後も感受性であつた。耐性例では 7 例中 1 例が感受性化したのが他は殆ど不変であつた。

諸検査成績

肝機能検査として B・S・P, クンケル, 高田反応を、腎機能検査法として P・S・P を月 1 回実施。検尿, 血算を最初の 1 カ月は毎週, 以後月 1 回実施し副作用に備えたが問題となる様な異常成績はみられなかつた。

副作用

副作用は胃腸症状が主であり 8 例(20%) にみられた。中止 3 例はスルファ剤アレルギーの既往をもち掻痒を併つた小丘疹が前胸部及上肢屈側にみられた 1 例, 激しい胃部不快灼熱感を示した 1 例, 及び腹痛下痢をみた 1 例であり, 中止により軽快再投与により又症状があらわれた。他に胃腸症状のため治療を 4 カ月にて変更した 2 例があつた。副作用の出現した時期は治療開始後 3 日~7 カ月であり, いずれも後遺症状をのこさず軽快した。

総括

スルフィソミジンと INH, IHMS 又は 3 者との併用療法を肺結核患者 40 名に 4~6 カ月施行した。初回治療例では 4 カ月で 20 例中 14 例 (70%), 6 カ月で 14 例中 10 例 (83%) に軽快をみ悪化はなかつた。陳旧重症例では X 線上の軽快例は少かつたが臨床所見の好転をみた例が割合にあつた。副作用は比較的少なかつた。INH 耐性の変動を検出出来た例は少なかつたが INH 耐性の上昇をある程度阻止する様に考えられた。スルフィソミジンの併用は試みるべき 1 つの方法と思われる。

(54) 化学療法後切除肺の細菌学的病理学的知見 (第 2 報)

内藤比天夫・古賀 久治・久保 泰平・
渡辺 豊輔・関口 恒夫・大島 輝也・
市原 正直・山城 守也・高橋 健一・
安田 和人・堺 隆弘

茨城県立中央病院・東京大学田坂内科

I. 研究目的

1951 年に MIDLAR, D. ESOPPO, RYAN, MEDLER 等が切除肺病巣内に塗抹陽性, 培養陰性を示す抗酸性菌を指摘して以来, 病巣内菌の塗抹培養について多くの報告がなされ, 化学療法および外科的療法の適応を研究批判するため欠くべからざる研究対象となつている。我々も取扱つた臨床例について化学療法とレ線, 排菌から見た病状の経過と切除病巣内培養, 病理組織所見についての

関係を観察した。

II. 研究方法

当病院にて昭和 31 年 6 月より昭和 33 年 1 月までに肺切除術を施行した 100 例の肺結核患者より得られた 265 コの病巣を対象とした。切除肺の結核性病巣を無菌的に取出し, 先ず塗抹標本を作り次で乳鉢中にて均等化し滅菌蒸留水を加え懸濁としこれを培養に供した。塗抹は ZIEHL NEELSEN 氏染色法, 培養は小川固形培地および 0.5% アルブミン加 DUBOS 液体培地を使用し, 抗結核剤耐性菌, 依存菌, 促進菌の検索のため各種抗結核剤を含む小川培地, DUBOS 培地を使用した。DUBOS 培地は小川培地に継代して判定した。また一部生死菌染色を施行した。培養成績の判定は 8 週で更にそれ以上の長期観察を続けている。化学療法の期間を 6 カ月以内, 1 年以内, 1 年以上に分け, 術前の排菌について 6 カ月以内に排菌のあつたもの, 1 年以内にあつたもの, 1 年以内に排菌なきものに分け, 先の培養結果を病巣の状態に分け分類した。

III 研究結果

塗抹陽性培養陽性〔以下(1)と略す〕46 名(46%), 塗抹陰性培養陽性〔以下(2)と略す〕46 名(46%), 塗抹陽性培養陰性〔以下(3)と略す〕31 名(31%), 塗抹培養共に陰性〔以下(4)と略す〕20 名(20%)であり, 個々の病巣については, (1) 72 例 27.2%, (2) 18 例 6.8%, (3) 100 例 37.7%, (4) 75 例 28.3%, 病巣を空洞乾酪巣に大別すると, 空洞 83 例では, (1) 57.9%, (2) 7.2%, (3) 27.7%, (4) 7.2%, 乾酪巣 148 例では (1) 12.2%, (2) 4.7%, (3) 45.9%, (4) 37.2%, その他 23 例となる。6 カ月以内に排菌のあつた病巣では ±111 例中, (1) 49.6%, (2) 11.7%, (3) 22.5%, (4) 16.2%, 1 年以内に排菌ない例では, (1) 7.6%, (2) 6.8%, (3) 46.6%, (4) 45.0% となる。化学療法の期間に関しては化学療法 1 年以内では, (1) 28.9%, (2) 8.2%, (3) 43.2%, (4) 19.6%, 1 年以上の化学療法では, (1) 25.2%, (2) 3.9%, (3) 32.3%, (4) 32.3% となる。生死菌染色では生菌として認める標本で培養陰性のものが可成りあつたが大體平行した結果を示す。病理組織標本では化学療法により浸潤像が軽度となるがレ線上著明な吸収と症状の安定を認めても組織所見に浸潤像を認めることあり, 検討中である。依存菌はみあたらなかつたが SM 1,000 mcg 完全耐性例で術後結核性脳膜炎を併発して死亡したものに SM 100 mcg 培地で撰択的に発育の良好な菌株を得, 観察中である。

IV. 結論

病巣内の菌培養陰性化は病巣の状態, 歴史に密接な関係を認める。即ち,

1) 1年以上排菌のない病巣,特に乾酪巣では培養陰性の率が極めて高い。

2) 6ヵ月以内に排菌のあつた病巣,特に空洞では極めて菌の陽性率が高い(86%)。

3) 化学療法の期間により培養陰性化は高くなるが,先にあげた数値にそれ程の差がないことは,化学療法とレ線所見との間に下記のことがあるためと考える。即ち,1カ年以内の化学療法でもレ線所見の著明な改善をみる例では培養陰性の率が多い。又,1年以上の長期化学療法によつてもレ線所見の改善を見ない空洞例では菌の陽性率が高い。

4) 培養陽性例については同一症例の個々の病巣間の菌の耐性の結果に差を認めなかつた。また術前の耐性と比較し略同一の結果を得た。

(55) 副腎皮質ホルモンと抗結核化学療法剤との併用による治療効果について

石田二郎・五味二郎・南波明光・

長谷川篤平・小沼 巖

慶 大

三倉正時・丸山 満・矢高襄児・源田菊男

飯田市立病院

沼佐創造・若杉 晃

東電病院

滲出性肋膜炎に対する化学療法と副腎皮質ホルモンとの併用療法については,多くの学者によつてその治療効果が認められているが,吾々も8例の患者に,此の併用療法を実施した。プレドニソロンの投与方法は初めの2週間毎日10mg,次の2週間毎日5mg,次の2週間は隔日5mg,即ち投与期間6週,総量245mgを投与した。治療対照患者は入院患者であり男5名,女3名であつた。全症例とも体温,体重,咳嗽,喀痰,赤沈等に対して好影響がみられた。解熱迄の日数をみると,プレドニソロン投与後極めて短期間に平熱化したものが8例中6例で,2例は2週以上経過後に平熱化した。赤沈値をみると,3例は約1カ月で,正常化した,他の症例は2カ月以上を経過して,始めて正常化した。X線写真による滲出液消失迄の日数は5例に於て45日以内であつた。既に多くの報告にみられる通り,滲出液の吸収の速かであつた症例では,肋膜癒着像は極めて軽微であつたが,滲出液の吸収遅延せる症例では,肋膜癒着をいづれも認めたが,高度の肺底形成を認めたものはなかつた。症例によつては,プレドニソロン投与中止後,再び微熱

を認めたもの3例,赤沈値の稍々充進せるもの1例を認めたことは注目すべきである。次に肺結核患者に対する治療成績をのべるが,治療方法は肋膜炎と同様である。

11例の肺結核患者に対する本併用療法の治療効果を検討した。患者は凡て入院患者で男6名,女5名,入院時の安静度は4度1例,他は凡て3度以上で軽症1例,中等症7例,重症3例であつた。之等の症例はすべて初回化学療法の患者である。体温,体重,咳嗽,喀痰,赤沈等に対する治療効果は極めて顕著である。X線写真による病型の推移は,学研分類によると,治療前化学療法の効果の顕著なA型,即ち滲出型1例,B型,即ち浸潤乾酪型8例,化学療法の効果の少いC型,即ち繊維乾酪型2例である。X線写真の経過をみると,1カ月半で著明軽快2例,中等度軽快5例を認めた。空洞8コのうち3コが消失し1コは濃縮被包化し,2コは縮小した。又空洞壁の菲薄化が経過中に3コ見られた。喀痰中の結核菌は治療前陽性であつたものは,全例培養陰性化した。病状の総合経過では,全例3カ月で軽快を示した。

次に,1例の重症結核性髄膜炎患者に本併用療法を行い,全く後遺症なく治癒せしむることを得た。プレドニソロンは365mgを45日間にわたつて投与し,ステロイド或はアイナーの髄腔内注入は1回も行わなかつた。

以上の症例に於て副作用として特記すべきものは1例も経験しなかつた。

結 論

吾々は肋膜炎8例,肺結核初回化学療法患者11例,結核性髄膜炎1例に化学療法と副腎皮質ホルモンの併用療法を行い,顕著な治療効果を治め得た。副腎皮質ホルモンには全身症状軽快作用と同時に感染症増悪作用があるので,結核性疾患に副腎皮質ホルモンを薬理学的に使用する場合は化学療法剤の庇護が必要である。従つて,本併用療法を行う場合には,化学療法が有効であることが前提条件として必要であると考え次第である。

追 加

中川圭一・小林 伝(東大医学部分院内科)

我々は原発性肋膜炎4例,随伴性肋膜炎11例,気胸性肋膜炎2例,腹膜炎4例,膿胸2例の結核性漿膜炎23例に副腎皮質ホルモンと抗結核剤を併用し良好な治療効果を得たので追加報告する。抗結核剤は3者又は2者であるがINHは0.3で連日投与し,副腎皮質ホルモンはPrednisolone 30~15mgより始め漸減して5mg投与とし,投与期間は滲出液の減退を目標として行つたが7日~50日で,概ね2週間前後であつた。投与総量は150~500mgであつた。又Hydrocortisone 50mg宛週2回又は25mg宛週3回の局所注入を行つたものは14例あり,これらの投与期間も滲出液の消失