

結核性髄膜炎及び肋膜炎における INAH, INHG の 体腔内濃度分布並びに臨床効果に関する研究

— 結核性肋膜炎に対する INAH, INHG の効果並びに
INAH, INHG 内服時の胸水中濃度 —

昭和34年6月5日 受付

信州大学医学部戸塚内科教室(指導:戸塚忠政教授)

高 須 邦 夫

Studies on the Concentration of INAH or INHG in Body Fluids and Clinical Results of Treatment of Tuberculous Meningitis and Pleurisy

— The Therapeutic Effects of INAH or INHG of Tuberculous
Pleurisy and Concentrations in Pleural Fluids after Oral
Administration of INAH or INHG —

Kunio Takasu

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

I. 緒 言

INAH 及びその誘導体, 就中 INHG が結核性髄膜炎に対しては, 他の抗結核剤に優る卓越した治療効果を示すことは, 前報^①において既に報告した如くである。しかるに髄膜炎と同様に結核性漿膜炎である結核性肋膜炎に対する化学療法の臨床症状に及ぼす治療効果の有無については, 既に幾多の報告に接するが, 必ずしも意見の一致をみていない。先に当教室の草間^②はこの問題を追求して, 化学療法群と化学療法の行われない対照群とを比較して, 有熱期間, 胸水貯溜期間, 赤沈値正常化までの期間に両群の間に有意の差は認められず, 体重及びツ反応の経過についても大した差はなく, 肋膜肝臓の形成は化学療法群に軽度のものがやゝ多いことを報告している。著者は今回 INAH 或いは INHG を主体とする化学療法による結核性肋膜炎の臨床経過と, SM, PAS 併用療法におけるその経過とを比較検討してみた。

また INAH, INHG の体腔内濃度分布に関して, 著者^③は既に血漿中並びに髄液中濃度についての知見を発表して来たが, 今回は胸水中濃度を測定して得られた知見を併せ報告する。

II. 検査の対象並びに方法

1952年9月以降1958年1月までに当内科教室に入院し, 発病後比較的早期(5週以内)から化学療法を行

った19例の結核性肋膜炎を検査の対象とした。肋膜炎に引き続き後発結核症を発病したのも, 肺または他臓器に結核性病変を認めるもの, 化学療法開始の著しく遅れたもの, また副腎皮質ホルモンを併用したもの等は除外した。

症例は化学療法の種類により次の二群に分けた。

第I群: SM, PAS 併用療法。

第II群: INAH, PAS 併用療法または INHG 単独療法。

即ち第I群は13例よりなり, SMは病初において毎日1gを使用し, 後に週2gとした4例と, 病初から週2gを使用した9例で, SM使用総量は10~55g平均25gである。PASは何れも8~10gを毎日併用し, SM中止後も単独使用した。第II群は6例で, INAH 0.2g 週2日と PAS 10gを毎日併用した3例及び INHG 1gを毎日単独使用した3例よりなる。

両群の臨床経過を比較するために有熱期間, 胸水貯溜期間, 赤沈値正常化までの期間を化学療法開始の日から算定し, 更に体重, ツ反応, 肋膜肝臓等について検討した。胸水貯溜の有無は肋膜試験穿刺並びにレ線透視により確認し, 赤沈は1時間値について男10mm, 女15mm以上, 共に25mmまでを軽度促進, 26~50mmを中等度促進, 51mm以上を高度促進とし, 体重は入院時体重に比較して2kg以上の変動をもつて増減を判定し, また肋膜肝臓は発病後6ヶ月のレ線所

表4 両治療群の赤沈値正常化に要する期間

治療群	入院時赤沈値	例数 (%)	赤沈値正常化に要する期間 (週)								平均 (週)		
			1~2	~4	~6	~8	~10	~12	~16	~20		21~	
I	軽度促進	2 (15.38)		1	1								12.2±1.9
	中等度促進	4 (30.77)			1			2					
	高度促進	7 (53.85)		1	1	1		1		2	1		
II	軽度促進	1 (16.67)					1						6.7±1.2
	中等度促進	4 (66.67)	1	1		2							
	高度促進	1 (16.67)							1				

均4.7±0.7週)。両群とも入院時における胸水貯溜の程度から胸水吸収に関する予後を推定することは困難であり、また検定により両群の胸水貯溜期間に有意の差は認められない。

入院時の赤沈値は「表4」に示される様に、第I群では軽度促進2例(15.38%)、中等度促進4例(30.77%)、高度促進7例(53.85%)であり、第II群では軽度促進1例(16.67%)、中等度促進4例(66.67%)、高度促進1例(16.67%)で、第I群の約半数が高度促進を示すのに対し第II群では高度促進例は少く中等度促進例が多い。化学療法によりこれ等が正常化するまでに要した期間を検討すれば、第I群の過半数は12週以内に正常化したが中等度促進例中の1例及び高度促進例中の3例における正常化は著明に遅延し、最も遅延した1例は正常化までに34週を要した(平均12.2±1.9週)。これに対して第II群では著しい改善遅延例はなく全例12週以内に正常化した(平均6.7±1.2

週)。両群共に、入院時赤沈値の促進高度なものは軽度なものに比して赤沈値の改善が遅延するものが多い。しかし検定($\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = 2.5 < 3$)によれば両群の赤沈値正常化までの期間にも有意の差は認め難い。

化学療法開始後の体重は「表5」に示す様に、治療開始後4週間では不変例が多い。第I群では2例の体重減少例がみられるが、第II群においては体重減少例はなくむしろ増加例が第I群に比して多い。

入院時におけるツ反応は「表6」に示す様に、第I群では発赤径9mm以下のもの4例、10~19mmのもの9例でツ反応の減弱しているものが比較的多いのに対し、第II群では9mm以下のもの、10~19mmのもの、20~29mmのもの各々1例及び40~49mmのもの2例であつて、第I群に比しツ反応の増強しているものが多かつた。化学療法開始後の経過を追つてツ反応を検討すれば、両群共に病初において減弱を示していたツ反応も漸次増強する傾向が認められる。

表5 化学療法開始後の体重の増減(±2Kg)

治療群	病日	体 重			例 数
		増 加	不 変	減 少	
I	4 週	2 (15.38%)	9 (69.23%)	2 (15.38%)	13
	8 週	3 (27.27%)	7 (63.64%)	1 (9.09%)	11
	12 週	2 (25.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	8
II	4 週	2 (33.33%)	4 (66.67%)		6
	8 週	3 (50.0%)	3 (50.0%)		6
	12 週	1			1

炎症消褪後の肋膜肝形成は、「表7」に示す様に第I群では軽度8例(61.54%)、中等度3例(23.08%)、高度2例(15.38%)であり、第II群では軽度4例

(66.67%)、中等度2例(33.33%)で高度なものはない。第I群の肋膜肝高度なものは共に胸水貯溜もまた高度であつたものであり、両群共に胸水貯溜が少量

表6 両治療群のツ反応の推移

病日	縦径mm 治療群	0 ~ 9	10 ~ 19	20 ~ 29	30 ~ 39	40 ~ 49	例数
入院時	I	4	9 } 10 (55.56%)	1 (5.56%)		2 (11.11%)	13 } 18
	II	1 } 5 (27.78%)					
4週	I	1 (9.09%)	7 } 8 (72.73%)	1 (9.09%)		1 (9.09%)	8 } 11
	II	1					
8週	I		5 (50.0%)	1 } 2 (20.0%)	2 } 3 (30.0%)		8 } 10
	II						

表7 両治療群の肋膜肺腫

治療群	肋膜肺腫	軽度	中等度	高度
I		8 (61.54%)	3 (23.08%)	2 (15.38%)
II		4 (66.67%)	2 (33.33%)	0

であったものは肋膜肺腫も軽度であるものが多かった。

INAH 或いは INHG 経口投与後の胸水中濃度は「表8」に示す様に、INAH 0.3g 1回服用時に血漿中濃度の4時間値 4.9 γ /cc に対して胸水中濃度は2時間値 1.3 γ /cc, 4時間値 2.9 γ /cc を測定した。また INHG 1g 1回服用時には、2時間後の血漿中濃度 7.6~16.1 γ /cc 平均 11.0 γ /cc に対し、胸水中濃度は 1.9~7.4 γ /cc 平均 3.3 γ /cc で血漿中濃度に比してかなり小さい値を示す。また両者について24時間にわたり比較較

討し得た2例(宮沢, 山崎)においては、6時間後の血漿中濃度 12.0 γ /cc 及び 14.5 γ /cc に対して胸水中には夫々 8.4 γ /cc 及び 7.3 γ /cc が測定され、また24時間後は血漿中濃度 0 に対し胸水中では 0.7 γ /cc, 1.3 γ /cc の僅少量を測定し得た。

IV. 総括並びに考按

第I群 (SM, PAS 併用療法) と第II群 (INAH, PAS 併用療法及び INHG 単独療法) の臨床成績を総合すれば、治療開始後の有熱期間は第I群に2例の13週に及ぶ発熱遷延例がみられたが平均 5.9 \pm 0.9 週で、第II群の平均 4.0 \pm 1.0 週との間に有意の差はなく、また胸水貯留期間についても第I群に胸水の吸収が遅延した3例がみられたが平均 5.8 \pm 1.2 週で、第II群の 4.7 \pm 0.7 週との間に有意の差はない。次に赤沈値の正常化に要する期間についても第I群には4例の赤沈値改善の著しく遅延するものがみられ平均 12.2 \pm 1.9 週であるのに対し、第II群では平均 6.7 \pm 1.2 週であったが検定によれば両群の間に有意の差を認め難

表8 INAH又はINHG経口投与後の血漿中並びに胸水中濃度 (γ /cc)

症例 年令・性	体重 (Kg)	薬剤 投与量(g)	被検 材料	2時間	4時間	6時間	12時間	24時間
市川 35, ♂	56.5	INAH 0.3	血漿	-	4.9			
			胸水	1.3	2.9			
宮沢 31, ♀	45.0	INHG 1.0	血漿	15.0	-	12.0	4.7	0
			胸水	2.5	7.2	8.4	5.8	0.7
山崎 28, ♂	67.0	"	血漿	8.0	-	14.5	-	0
			胸水	2.5	2.2	7.3	-	1.3
大平 61, ♂	55.5	"	血漿	7.6		-		
			胸水	1.9		5.5		
上条 26, ♂	55.0	"	血漿	8.2		-		
			胸水	2.1		1.4		
宮島 22, ♂	65.0	"	血漿	16.1	-			
			胸水	7.4	9.6			

い。Löffler 及び Jaccard^④は INAH, PAS またはこれ等の併用によつても, SM によると同様に有熱期間の短縮は認められないと述べ, Forgacs^⑤, Kaufmann^⑥等も有熱期間, 胸水貯溜期間及び赤沈値の改善に関して同様の見解を述べている。また Fabre^⑦は化学療法はその種類の如何に拘らず治療後のレ線所見上に大きな影響を与え得ないと云い, Kaufmann も INAH が胸水吸収に対すると同様に肋膜炎形成に対しても特別好影響を与え得ないことを述べている。著者の症例の肋膜炎形成については第 I 群に肋膜炎高度なるもの 2 例 (15.38%) をみるが, 第 II 群では斯る肋膜炎高度なるものはみられなかつた。また体重についても第 I 群に 2 例の体重減少例があり, 増加例は第 II 群に比し少なかつた。

然しながら著者の症例について, 入院時における臨床症状を比較するとき, 第 I 群においては発熱が高度である例, 胸水貯溜が高度である例, また赤沈値も高度促進を示す例が, 夫々第 II 群に比較して多いことが注目される。即ち第 I 群では発病当初の症状が激烈なものが多いのに対して第 II 群では発病当初における症状は温和であるものが多いことが認められるのであつて, 先に述べた入院時におけるツ反応が第 I 群では減弱しているものが多いのに対し, 第 II 群では増強を示すものが比較的多かつたことからしても, 発病当初において既に病像の重さに異つた傾向を示すところのこの二つの群の臨床経過を判定することには困難が伴つていた。而して第 I 群の赤沈値の改善が著しく遅延した 4 例中 3 例は何れも入院時における高度促進例であり, また肋膜炎高度な 2 例は何れも入院時における胸水が大量貯溜をみていたものであつた。更に体重減少を示した 2 例中 1 例は入院時胸水が大量貯溜を示していたことからして, 第 I 群における例外的な臨床症状改善の遅延は, 化学療法の相違によるよりも, むしろ個体における肋膜炎発症に与る諸因子の関与の相違即ち症例の不揃ひに由来する点が多いためと思われ。結核性肋膜炎それ自体, 自然治癒の傾向が大なるために, これに対する化学療法の治療効果の判定には慎重を要するが, 少なくとも著者の症例群においては SM による治療効果と, INAH 或いは INHG による治療効果との間に有意の差を認め得なかつた。従つて INAH 及び INHG は結核性肋膜炎の臨床症状に対して特に好影響を与え得ないものと考えられる。即ち当教室の草間^②, Löffler 及び Jaccard^④, Kaufmann^⑥等の述べる様に, 結核初感染後に結核アレルギーが昂進した時期に肋膜炎に結核菌またはその代謝産物が侵入して惹起されると考へられる結核性肋膜炎

の経過には非細菌性因子が重要な役割を演じているのであろう。

しかし SM または INAH 及び INHG は結核性肋膜炎の臨床経過に対して直接好影響を与え得なくても, 草間^②, Acheson^⑧をはじめ諸家^{⑥⑦⑧⑨⑩}の述べる様に肋膜炎後にしばしば発生する後発結核症の発病防止にこれ等化学療法の有用性を求めることが出来よう。

INAH の胸水中濃度については佐藤^⑪, 高森^⑫, 山崎^⑬, 白崎^⑭等により測定され, 高森は胸水中へ移行した INAH 濃度は血漿中濃度に比しかなり低いとなし, 山崎は胸水中濃度はむしろ血漿中濃度よりも高濃度を示すと述べ, 佐藤等は胸水中への移行は肋膜炎の肥厚の状態により著しく左右されることを認めている。著者は INAH 0.3g 1 回服用後 2, 4 時間の胸水中に夫々 1.3γ/cc, 2.9γ/cc を測定した。また INHG 服用後の胸水中への移行については, 著者により測定され, 血漿中濃度の上昇に比し緩徐であるが, つねにかなりの量の INHG が移行することが認められた。斯様に INAH または INHG が結核性肋膜炎における髄液中へよく移行すると同様に, 結核性肋膜炎における胸水中にも試験管内結核菌発育阻止濃度を遙かに上廻る INAH または INHG が証明されるにも拘らず, 結核性肋膜炎におけるような臨床症状の著明な改善が得られないと云うことは, 既に述べた様に結核性肋膜炎が結核アレルギーの昂進した時期に, 結核菌またはその代謝産物がリンパ路を介して或いは血行性に肋膜炎へ侵入することにより惹起されるアレルギー性炎症の性格を多分に帯びるためと解される。

V. 結 語

当内科教室に入院した結核性肋膜炎で, SM, PAS 併用療法を行つたもの (第 I 群) と, INAH, PAS 併用療法または INHG 単独療法を行つたもの (第 II 群) について, 両者の臨床経過を比較検討し, また INAH, INHG 経口投与後の胸水中濃度を測定した。

- 1) 有熱期間と胸水貯溜期間はその平均値について両群の間に有意の差は認められないが, 第 I 群には両者とも症状改善の遅延する少数例のみられた。
- 2) 赤沈値正常化までの期間は, 第 I 群では改善の遅延するものが比較的多かつたが, その平均値については両群の間に有意の差は認められない。
- 3) 治療開始後の体重は, 第 I 群に減少を示す 2 例をみるが, 第 II 群では体重減少例はなく増加例が比較的多い。
- 4) ツ反応の推移は, 両群ともに病初減弱を示し,

漸次増強を示すものが多い。

5) 肋膜肺底は第Ⅰ群に高度なもの2例をみたが、第Ⅱ群には高度なものはなかった。

6) 両群の入院時症状を比較すると、第Ⅰ群では発病当初の症状が激烈であるものが多いのに対し、第Ⅱ群では発病当初における症状が温和であるものが比較的多いことが認められた。この相違が第Ⅰ群に比較的多い症状改善の遅延に多分に影響しているものと思われる。即ち第Ⅱ群において INAH, INHG を投与したため特に経過が良好であつたとは断定し難く、この点結核性髄膜炎の場合と多少趣を異にする。

7) 経口投与された INAH, INHG は胸水中えもかなりの量が緩徐に移行し、INAH 0.3g または INHG 1g 1回投与の場合、胸水中に試験管内結核菌発育阻止濃度を遙かに上廻る濃度を測定し得た。然るに臨床症状の特に著明な改善が得られないのは、結核性肋膜炎が非細菌性因子としてアレルギー性炎症の性格を多分に帯びているためと思われる。

稿を終るに当り御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授に深く感謝いたします。

文 献

- ①高須邦夫：信州医誌，8；549-557，昭34 ④草間富美子：結核，32；369-374，昭32 ⑧高須邦夫・信州医誌，8；542-548，昭34 ⑩Löffler, W. & Jaccard, G.: Wien. Med. Wsch., 107；891-896, 1957 ⑤Forgacs, P.: Thorax, 12；344-351, 1957 ⑥Kaufmann, A.: Z. Tbk., 106；267-272, 1955 ⑦Fabre, A.: Rev-tuberc., 20；507-516, 1956 ⑨草間富美子：結核，31；431-437, 昭31 ⑪Acheson, R. M.: Tubercle, 36；215-218, 1955 ⑫Falk, A. & Stead, W. W.: Am. Rev. Tuberc., 74；897-902, 1956 ⑬Pines, A.: Brit. M. J., 5049；863-865, 1957 ⑭佐藤正二郎他：抗酸菌病研究雑誌，8；263-270, 昭28 ⑮高森時雄他：内科の領域，1；333-340, 昭28 ⑯山崎晴一郎他：結核，28；706-707, 昭28 ⑰白崎昭一郎：通信医学，5-11；36-42, 昭28 ⑱Kelly, J. M. & Poet, R. B.: Am. Rev. Tuberc., 65；484, 1952