

イソニコチン酸ヒドラジド予防内服に於ける 投与量, 投与期間に関する臨床的研究

昭和34年2月18日 受付

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導: 戸塚忠政教授)

前 澤 正 久

Studies on the Inhibitory Activity of Blood against M. tuberculosis in Primarily Infected Persons Comparative Studies of its Activity in various Methods of the Prophylactic Administration of INAH

Masahisa Maezawa

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

緒 言

前報^{①③}に於て、私は Slide Cell Culture (以下 S.C.C.) 法を用いて結核初感染者の全血液内結核菌発育阻止力を追求すると共にツベルクリン反応 (以下ツ反応) の推移を検索した結果、結核初感染者を自然の推移に任せた場合は、従来結核の最も発病し易い結核初感染後2~4カ月迄は静菌力が未だ十分に増強されないことを認め、之に対して INAH 100mg (2mg/kg) 週2日、6カ月間の予防内服を行つた場合は、直後から十分に静菌力が増強され、投与終了後に至つても静菌力は同じ強さに保持されることを認めた。又ツ反応の推移からも、かゝる INAH 投与方法ではツ・アレルギーを招来する程のものでないことが認められるので、予防内服の結果として1名の発病者も認めなかつた点と併せ考え、結核初感染者への発病予防のための INAH 100mg (2mg/kg) 週2日、6カ月間の投与は発病防止に対して有効であるものと思われることを報告した。

しかし現在まで内外多数の動物並に臨床実験にも拘らず、INAHの投与量、投与期間及び投与方法については未だ一定の見解に達せず、又一方強力な抗結核剤投与はツ・アレルギーの抑制、ひいては自然感染に伴う結核免疫を減弱させるとして予防内服の実施は慎重にすべきであるとする見解がある。

私はかゝる点を明かにするため、今回は先の100mg (2mg/kg) 週2日、6カ月間投与した群 (以下100-6群) の成績と対比しつつ、投与期間を延長した場合の S.C.C. (実験 I)、投与量を加量した場合の S.C.C. (実験 II)、投与量、投与期間を共に加量乃至は延長した場合の S.C.C. (実験 III) を夫々検索し、併せてツ反応への影響を追求し、INAH 予防内服に際して投与

方法を如何にすべきかの問題に対して興味ある知見を得たので報告する。

実 験 I

(INAH 100mg (2mg/kg) 週2日、
8カ月間投与)

実験方法

1) 対 象

昭和電工塩尻工場全従業員に昭和28年12月ツ反応を実施し、その陰性者につき以後隔月にツ反応を行い、自然陽転即ち初感染を確認し得た35名を対象とした。

2) INAH 投与量及び投与方法

ツ反応陽転確認直後 S.C.C. 検査を行い、次いで INAH 投与を開始した。投与方法は1日1回100mg (2mg/kg) 週2日、投与期間を延長して8カ月間 (以下100-8群) とし確実に服用させた。

3) Slide Cell Culture

使用菌株、術式、採血時期並に成績の判定はすべて前報^{①②}と同一とした。

4) ツベルクリン反応

前報^{①②}と同様2,000倍ツ稀釈液を用い陽転以後も隔月に18カ月間に亘り実施した。又胸部の間接乃至直接撮影を3カ月毎に実施し、陽転後3年1カ月~3年6カ月、投与終了後2年5カ月~2年10カ月に亘り観察し発病のないことを確かめた。

実 験 成 績

[I] S.C.C. 成績

1) 陽転時 S.C.C. 卅のものゝ推移

陽転時 S.C.C. 卅のものは9例であつた。前報と同様に S.C.C. 値から、全血液内結核菌発育阻止力を静菌指数を以て表し、9例の平均静菌指数の推移を図示してみると、第1図 a) の如き曲線を示した。即ち

INAH 投与により投与中の静菌指数は 3.0~3.7 を示し、100-6 群と略々同様な静菌力の増強が認められた。投与終了後も静菌指数は 3.0~3.4 を示し、100-6 群と比べ略々同等の静菌力が保たれるのがみられた。

2) 陽転時 S.C.C. 卍のものの推移

陽転時 S.C.C. 卍のものは 23 例で、その S.C.C. 推移は第 1 図 b) に示す如くで、平均静菌指数は全経過に亘つて 3.2~3.8 を示し、100-6 群と極めて相似の曲線を示した。

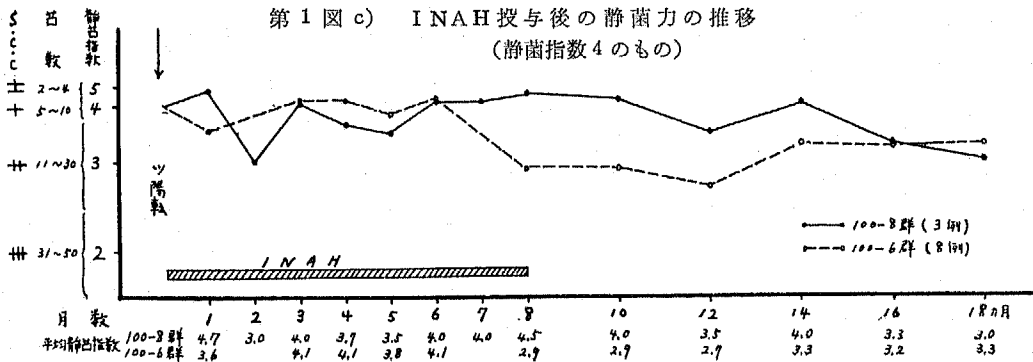
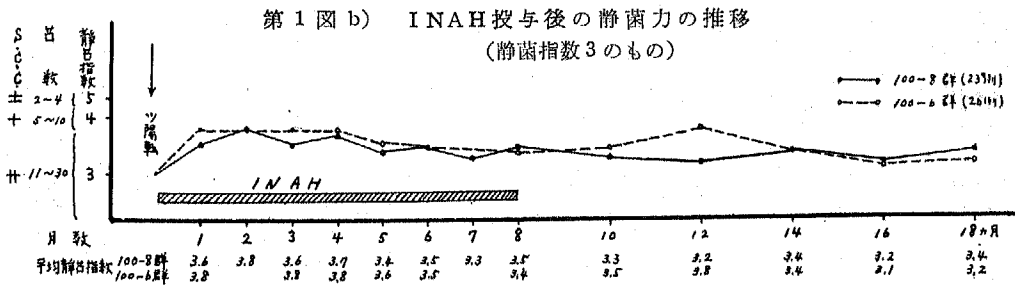
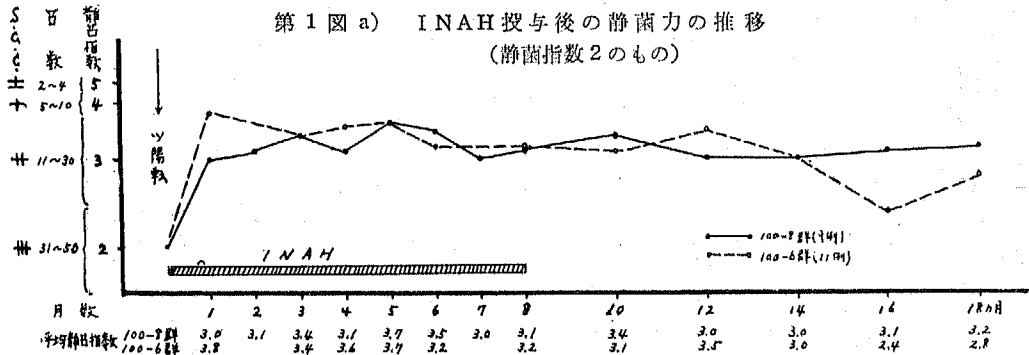
3) 陽転時 S.C.C. +のものの推移

陽転時 S.C.C. +のものは 3 例で、その平均静菌指数は第 1 図 c) に示す如くで、投与 6 カ月迄は 100-

6 群と略々同様の値を示すが、投与終了後 100-6 群が静菌力や低下を来すのに反し、100-8 群では低下が認められず、平均静菌指数略々 4 を保つた後、16~18 カ月後では結局 100-6 群と同様の静菌力 (3.0~3.3) を示すのがみられた。

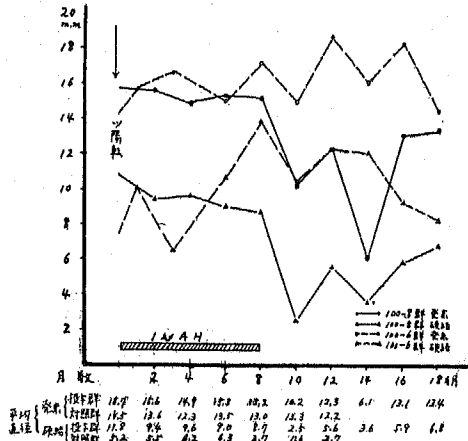
〔II〕 ツ反応の推移

ツ反応を陽転以後隔月に実施し、その発赤及び硬結径の平均値を以てその推移を図示してみると第 2 図の如くで、発赤径は投与前 15.7mm.、投与終了後 6 カ月迄 (陽転後 14 カ月) は 15.6~6.1mm. を示し漸次減少の傾向を示したが、以後 13.1~13.4mm. で再び増大した。硬結径も発赤径と同様投与終了後 2 カ月 (陽転後 10 カ月) 迄は 9.6~2.5mm. で減少の傾向を示した



が、以後は3.6~6.8mm. で再び大きくなる傾向を示した。ツ反応の推移を個々の例について検討してみると第1表の如く、INAH 投与中も投与終了後も陽性の範囲内での変動を示すものが大部分(夫々94.3, 82.9%)で、その中では不変のものが最も多く、陰転は投与中2例(5.7%), 投与終了後1例(2.9%)に認められたに過ぎない。

第2図 ツ反応の平均直径の変動



第1表 ツ反応の推移

ツ反応の推移	陽性の範囲内で変動			不定	陰転	計
	増強	不変	減弱			
INAH 投与中	2	21	10		2	35
	33 94.3%				5.7%	
INAH 投与終了後	4	14	11	5	1	35
	29 82.9%				2.9%	

小 括

工場従業員35名の結核初感染者に INAH 100mg (2mg/kg) 週2日, 8カ月間予防内服させた場合の静菌力の推移は、陽転時 S.C.C 卅及び卅を示したものでは、100-6群と略々同等の静菌力の増強がみられ、投与期間の延長による静菌力への影響は認められなかつたが、陽転時 S.C.C. + のものでは100-6群に比し、より長期間に亘り高い静菌力を保つ傾向がある様に思われた。

ツ反応の平均発赤, 硬結径は、投与終了後共に一旦減少し以後再び増大した。個々の例についてみると、陽性の範囲内で変動するものが大部分で陰転例は投与

中2例5.7%, 投与終了後1例2.9%にみられたに過ぎない。

実 験 II

(INAH 200mg (4mg/kg) 週2日, 6カ月間投与)

実験方法

1) 対 象

昭和電工塩尻工場全従業員に昭和28年12月ツ反応を行い、その中から自然陽転を確認し得た19名、及び初感染を確認した当科外来者の中1年以上に亘り経過を追求し得た8名、計27名を対象とした。

2) INAH 投与量及び投与方法

INAH を増量して1日1回 200mg (4mg/kg) 週2日服用とし、期間は6カ月間(以下 200-6群)とした。

S.C.C. 法及びツ反応は前項と同様に実施し、又胸部の間接乃至直接撮影は3カ月毎に、陽転後1年11ヵ月~2年8ヵ月、投与終了後1年5ヵ月~2年2ヵ月に亘り実施し、発病のないことを確かめた。

実験成績

[I] S.C.C. 成績

1) 陽転時 S.C.C. 卅のものの推移

陽転時 S.C.C. 卅のものは10例で、その平均静菌指数は第3図 a) に示す如く、投与により速かに静菌力の増強が認められ平均静菌指数は2.6~3.8を示し、対照群(100-6群)の2.4~3.8と略々同様な静菌力の増強が保持されるのが認められた。

2) 陽転時 S.C.C. 卅のものの推移

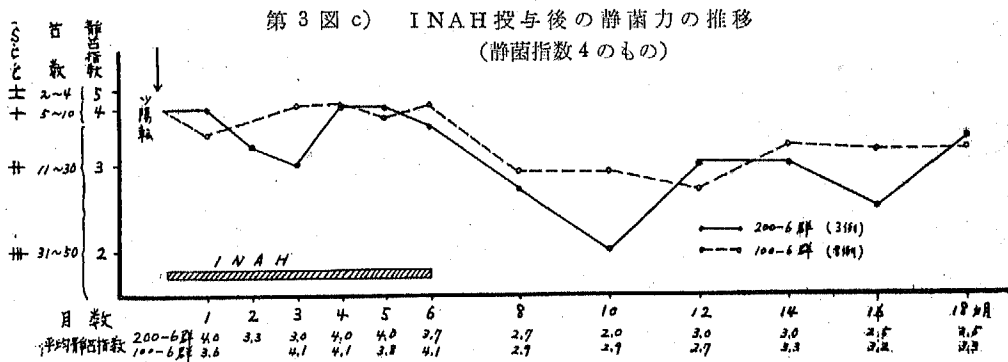
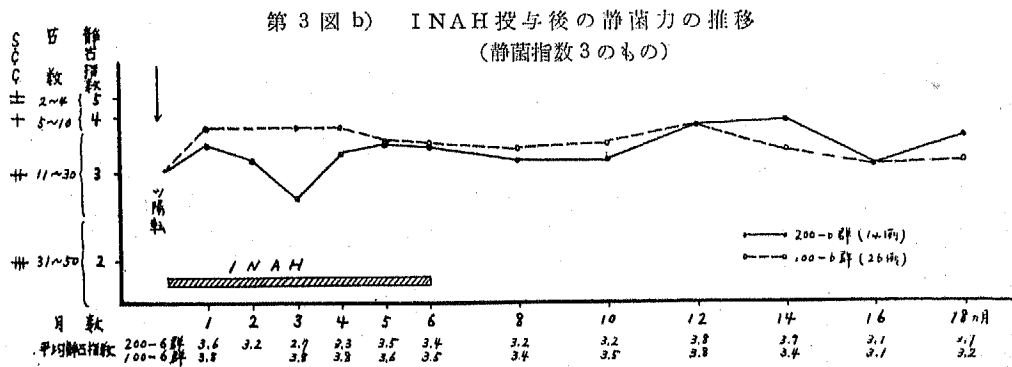
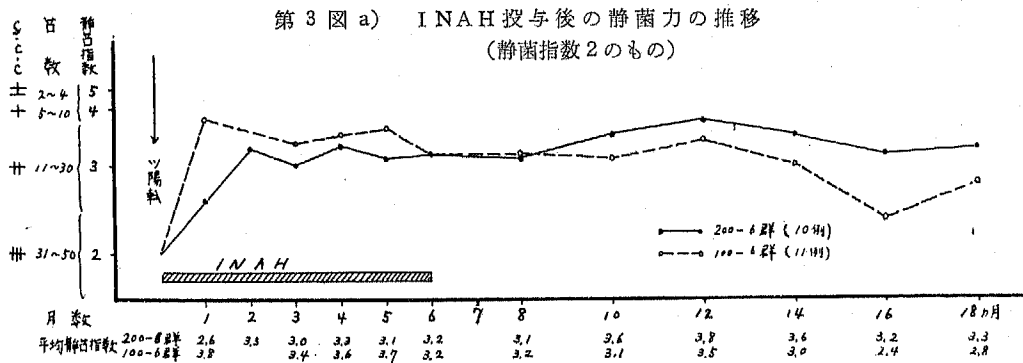
陽転時 S.C.C. 卅のものは14例であつた。その平均静菌指数の推移は第3図 b) に示す如く、INAH 投与により静菌力は増強されるが、平均静菌指数は投与4ヵ月迄は2.7~3.6で100-6群の3.8よりむしろ低いが、以後は3.1~3.9を示し対照群と略々同様な値を示した。

3) 陽転時 S.C.C. + のものの推移

陽転時 S.C.C. + のものは3例で、これらの平均静菌指数の推移は第3図 c) に示す如く、100-6群と略々同様な値を示し結局静菌指数3程度の阻止力を保つことが認められた。

[II] ツ反応の推移

発赤及び硬結径の平均値の推移は第4図に示す如く、陽転時発赤径 21.1 mm. であつたが以後 14.6~8.2 mm. で漸次減少の傾向を示した。硬結径は陽転時 9.4 mm. 以後減少の一途をたどり 7.3~0 mm. で、陽転12, 16, 18ヵ月では0となつた。即ち、100-6群では発赤, 硬結径共に寧ろ増大の傾向を示し、投



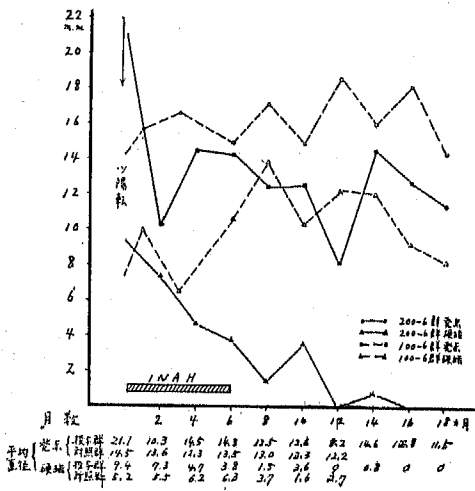
与量の増加によつて200-6群ではツ反応の大きさは減弱する傾向を認めた。しかし、之が INAH の増量によるものか否かは後段に於て更に論及する。個々の例についてツ反応の推移を検討してみると、第2表に示す如く、INAH 投与中も投与終了後も陽性の範囲内で変動するものが大部分(夫々85.2, 92.0%)であつたが、その中では陽性の範囲内で減弱するものが最も多いことが認められた。尚少数例は不定の変動を示し、陰転化したものは投与終了後1例(4.0%)にみら

れたにすぎなかつた。

小 括

工場従業員及びび当科外来を訪れた結核初感染者27名に、INAH 200mg (4mg/kg) 週2日、6 ヶ月間予防内服させた場合の静菌力及びツ反応の推移を100-6群の成績と対比した結果、静菌力の経過は100-6群と略々同様であつて投与量を加重しても静菌力のより一層の増強は認められず、又反対に免疫を減弱させると思われる結果も得られなかつた。

第4図 ツ反応の平均直径の変動



第2表 ツ反応の推移

ツ反応の推移	陽性の範囲内で変動			不定	陰転	計
	増強	不変	減弱			
INAH 投与中		10	13	4		27
		23 85.2%				
INAH 投与終了後	2	7	14	1	1	25*
		23 92.0%			4.0%	

*... 2例は検索を欠く

ツ反応は発赤、硬結径共に減少の傾向を示し、特に硬結径に著明であつたが、個々の例について検討してみると、陽性の範囲内で減弱を示すものが多かつた。然し陰転は投与終了後1例にみられたにすぎなかつた。

実験 III

(INAH 200mg (4mg/kg) 週2日, 8カ月間投与)

実験方法

1) 対象

石川島芝浦機械松本工場(松本市)の全従業員に昭和31年1月ツ反応を実施し、陰性者の中から以後自然陽転即ち初感染を確認し得た32名を対象とした。

2) INAH 投与量及び投与方法

今回は投与量及び投与期間を共に加重して1日1回、200mg (4mg/kg) 週2日、8カ月(以下200-8群)とし確実に服用させた。

S.C.C. 法及びツ反応は前項と同様に実施し、又胸部間接撮影によつて陽転後1年6ヵ月、投与終了後10ヵ月迄発病のないことを確かめた。

実験成績

[I] S.C.C. 成績

1) 陽転時 S.C.C. 卍のものの推移

陽転時 S.C.C. 卍のものは15例でその平均静菌指数を図示すると第5図 a) の如く、投与6ヵ月迄は100-6群の静菌指数3.2~3.8よりやや低く2.9~3.3を示し、投与8ヵ月以後は3.5, 3.4で100-6群の3.1~3.5よりやや高い値を示したが、全体として100-6群と静菌力は略々同等なるものと判定された。

2) 陽転時 S.C.C. 卍のものの推移

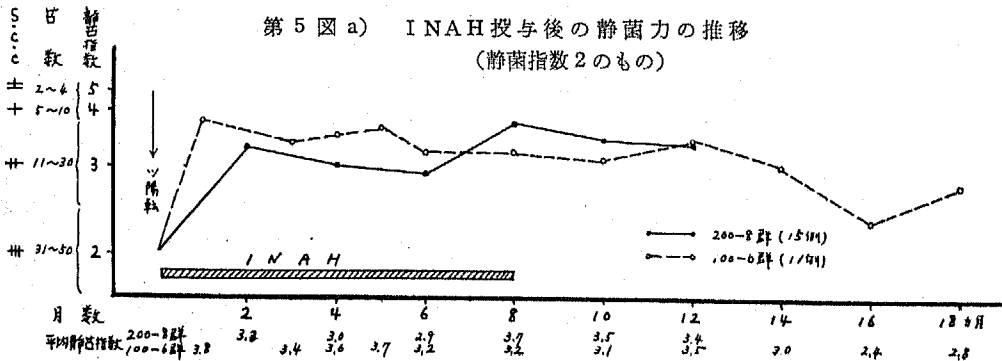
陽転時 S.C.C. 卍のものは13例で、その平均静菌指数の推移は第5図 b) に示す如く、前項と同様 100-6群の平均静菌指数と略々同等な静菌力を保つものと判定される。

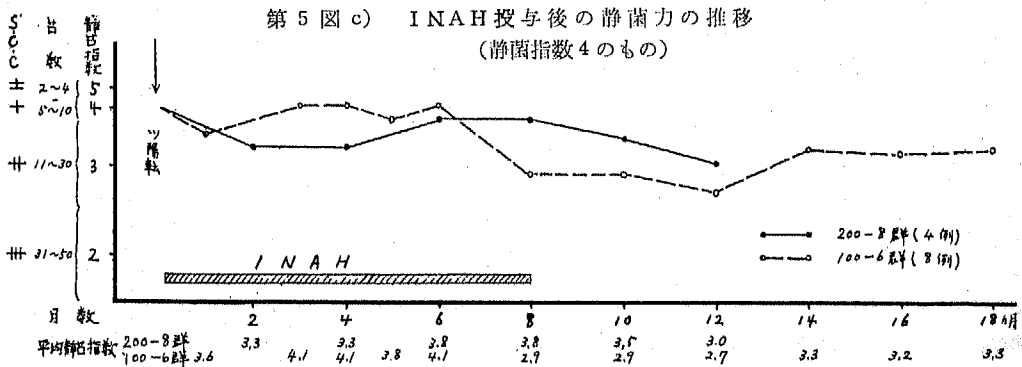
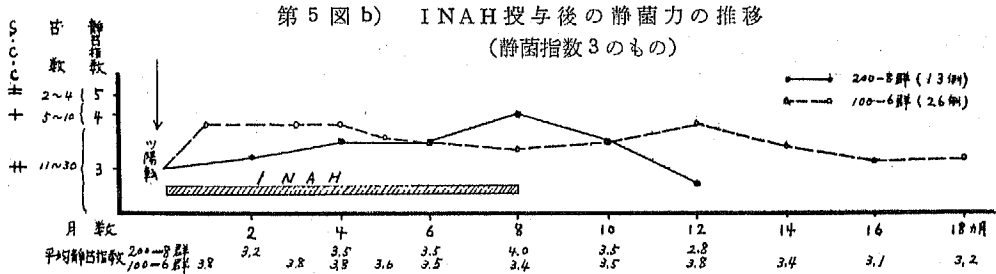
3) 陽転時 S.C.C. +のものの推移

陽転時 S.C.C. +のものは4例で平均静菌指数は3.0~3.8を示し、100-6群に比し特に静菌力の増強も減弱も認められない。

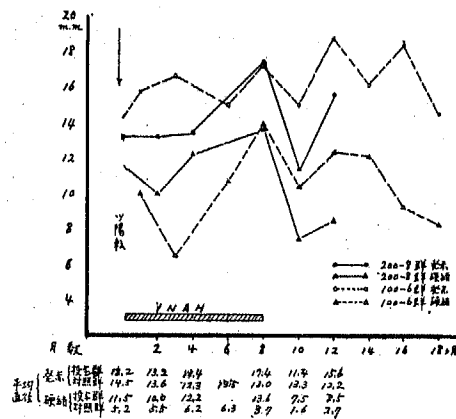
[II] ツ反応の推移

発赤及び硬結径の平均値の推移は第6図の如くで、





第6図 ツ反応の平均直径の変動



投与前発赤径は 13.2 mm., 投与中 13.2~17.4 mm. と増加の傾向を示したが, 投与終了後は 11.4~15.6 mm. で変動は不定であった。硬結径は投与前 11.5 mm., 投与中は発赤径と同様増加し 10.0~13.6mm. を示したが, 投与終了後は 7.5~8.5 mm. で減少を示した。

個々の例について検討してみると第3表に示す如く, INAH投与中も投与終了後も陽性の範囲内で変動するものが夫々 100, 96.7% で大部分を占め, その中には又不変のものが大部分を占めていた。陰転例は 1例も認められなかった。此のことから前項 200mg, 6カ月間服用群に於て認められたツ反応の減弱は必ずしも INAH の増量によるものと云うことは出来ない。

小 括

工場従業員 32 名の結核初感染者に INAH 200mg (4mg/kg) 週 2 日, 8 カ月間投与し, 静菌力並にツ反応の推移を検索した結果は, 100-6 群と略々同等に静菌力の増強されるのが認められた。

ツ反応は発赤, 硬結径共に当初 8 カ月迄は増大するが以後は不定の傾向を示し, 個々の例についてみると陽性の範囲内で変動し而も不変を示すものが最も多かつた。

総括並に考按

結核初感染者に対する予防内服の具体的方法に就いては現在未だ一定の見解に達していない。従来諸報

第3表 ツ反応の推移

ツ反応の推移	陽性の範囲内で変動			不定	陰転	計
	増強	不変	減弱			
INAH 投与中	2	27	3			32
	32 100%					
INAH 投与終了後	1	22	6	1		30*
	29 96.7%			3.3%		

*... 2例は検索を欠く

告によると、INAH 投与量について動物実験では三村^③は 1mg/kg、柳沢^④は 4mg/kg、大西^{⑤⑥⑦}は 0.05~5mg/kg、江頭^⑧は 5mg/kg、Bartmann et al^{⑩⑪⑫}は 0.25~10mg/kg、Palmer et al^⑬は 2~20mg/kg、Ferebee et al^⑭は 1~25mg/kg、堀^⑮、遠藤^⑯、Sher et al^⑰は 10mg 投与している。臨床実験では戸塚・三村及び著者ら^{⑱⑲⑳㉑㉒}は 1~2mg/kg、宇留野^㉓ 2mg/kg、千葉^{㉔㉕}は 200mg、飯田^㉖は 4mg/kg、戸嶋^㉗、宮田^㉘、九鬼^㉙は 5mg/kg、茅島^㉚は 300mg、Ferebee et al^㉛は 4~6mg/kg、Meyer et al^㉜は 4~8mg/kg、村上^㉝は 4~10mg/kg、Zorini et al^㉞は 10~20mg/kg 投与している。

投与期間については人体につき飯田^㉖、戸嶋^㉗、宮田^㉘、九鬼^㉙は 3 カ月間、宇留野^㉓、村上^㉝は 4 カ月間、千葉^{㉔㉕}、Zorini et al^㉞は 3~6 カ月間、茅島^㉚は 6 カ月間、Meyer et al^㉜は 9 カ月間、戸塚・三村及び著者ら^{⑱⑲⑳㉑㉒}は 6~12 カ月間、Ferebee et al^㉛は 12 カ月間投与している。

投与方法については動物並に臨床実験共に多くは INAH 毎日法を使用しているが、動物実験で Bartmann et al^{⑩⑪⑫}は週 2 日、Palmer et al^⑬は週 1 日の投与方法を行い、又臨床実験では戸塚・三村及び著者ら^{⑱⑲⑳㉑㉒}は毎日法の場合と週 2 日投与の場合を報告し、宇留野^㉓は INAH を、吉岡^㉞は IHMS を使用し週 2 日投与を行つている。

私は今回 100mg (2mg/kg) 週 2 日、8 カ月間投与(実験 I)、200mg (4mg/kg) 週 2 日、6 カ月間投与(実験 II)、及び 200mg (4mg/kg) 週 2 日、8 カ月間投与(実験 III)を行い、静菌力の推移並にツ反応への影響を追求した。その結果静菌力は 100-8 群、200-6 群、更に 200-8 群共に略々前報^②の 100-6 群と同様な経過を示すことを認めた。即ち投与期間の延長乃至は投与量の加重を行つても静菌力の一層の増強はなく、反面静菌力の減弱も認められなかつた。

次にツ反応への影響をみると 100-8 群では INAH 投与により当初発赤、硬結径共に減少したがその後再び増大を示し、個々の例では大部分のものが陽性の範囲内での変動であつた。陰転例は投与中 2 例、投与終了後 1 例にみられた。200-6 群では発赤、硬結径共に減少したが、個々の例では大部分が陽性の範囲内での変動であり、陰転例は 1 例に認められたに過ぎなかつた。200-8 群では発赤、硬結径共に当初 8 カ月迄は増大、以後は不定を示したが、個々の症例では大部分のものが陽性の範囲内での変動を示し、陰転例は 1 例も認められなかつた。

INAH 投与に伴うツ反応への影響についての報告は既に前報^②で述べたが、動物実験で Steenken et al^⑰は 20~35mg 投与し治療 30 日後、柳沢^④は 4mg/kg 4 週間後ツ反応の減弱乃至陰転化を認めたとし、臨床実験では Robinson et al^⑱は 8mg/kg 6~8 カ月投与し 4 例の陰転例を、宮田^㉘は 5mg/kg 3 カ月投与し当初より著明な減弱を認め、九鬼^㉙も 5mg/kg 3 カ月投与し 2 例の陰転例をみたとし、茅島^㉚は 300mg、6 カ月投与し、4 例の陰転例を報告している。強力な抗結核剤投与がツ・アレルギーの減弱を招来する可能性は当然考慮されるべきであるが、従来の諸報告から判断すると投与量の関係が大であり、通常の治療量(4~6mg/kg)以上を投与した場合、ツ反応の減弱乃至陰転を来すものと考えられる。今回は 100-8 群、200-6 群に於て 1、2 の例に陰転例を認めしたが、結核初感染者を自然の推移に任せた場合もツ反応は減弱し時に陰転に至ることは夙に観察されており、飯田^㉖は INAH 投与により陰転したものがその後の経過で再び陽性を示した例を報告しており、200-8 群に於てみられた陰転例が INAH 増量によるものと云うことは出来ない。教室の三村^③が述べている如く、初感染病巣に作用し之を完全に治癒させるためには充分大量の INAH 投与が必要と思われるが、かくてツ・アレルギーを招来するとすれば問題は出発点に戻り、再び感染-予防の過程を繰返さねばならず、ツ・アレルギーを残し乍ら尚且つ初感染病巣の修復が行われることが望ましく、この点、本実験で採用した投与量乃至投与方法でツ・アレルギーを保持し得たことは注目に値する。

以上により結核初感染者への発病防止のための INAH 投与を S.C.C. 静菌力の点からみると、1 日 1 回 100mg (2mg/kg) 週 2 日、6 カ月間投与によつて静菌力は十分に増強され初感染に引続く間もない発病の予防に有効なものと思われる。

結 語

工場従業員及び当教室外来者の結核初感染者に INAH を 1 日 1 回 100mg (2mg/kg) 週 2 日、8 カ月間(100-8 群、35名)、200mg (4mg/kg) 週 2 日、6 カ月間(200-6 群、27名)、200mg (4mg/kg) 週 2 日、8 カ月間(200-8 群、32名) 予防内服させた場合について S.C.C. 法を用い全血液内結核菌発育阻止力並にツ反応の推移を追求し、前報で報告した 1 日 1 回 100mg (2mg/kg) 週 2 日、6 カ月間予防内服の成績と対比し、次の結果を得た。

1) 100-8 群、200-6 群並に 200-8 群共に INAH 投与により 100-6 群と同様明らかに静菌力の増

強が認められたが、その際増強の程度及び持続期間は100-6群と略々同等であつて、投与量・投与期間の増加乃至延長による影響は認められなかつた。

2) INAHを1日200mgに増量、投与期間の8カ月迄延長を行つても個体の酢菌力は之がために減弱し自然感染に伴う免疫力を低下させる様な事実は認められない。

3) ツ反応への影響も本実験で採用した投与量乃至投与方法では著変を認めなかつた。

以上の諸点から結核初感染に引続く発病予防のためのINAH投与は1日1回100mg (2mg/kg) 週2日、6カ月間投与でよいと思われる。

終りに臨み終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授並に御援助下さつた鳥羽増人講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

- ①前澤正久：結核 33：829, 昭和33. ②前澤正久：信州医学雑誌, 8:517 昭和34. ③三村大八郎：信州医学雑誌 5:392, 昭和31. ④柳沢 謙 他：結核の臨床 3:321, 昭和30. ⑤大西積守：結核 30：64, 昭和30. ⑥大西積守：結核 30：105, 昭和30. ⑦大西積守：結核 31：154, 昭和31. ⑧江頭靖之：結核診療 6：150, 昭和29. ⑨Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tuber. 115: 79, 1955. ⑩Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tuber. 115:269, 1956. ⑪Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tuber. 116: 687, 1957. ⑫Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tuber. 117: 344, 1957. ⑬Palmer, C. E. et al: Am. Rev.

- Tuberc. 74: 919, 1956. ⑭Ferebee, S. H. et al: Am. Rev. Tuberc. 73: 1, 1956. ⑮堀 三津夫：最新医学 13: 93, 昭和33. ⑯遠藤勝三：大阪大学医学雑誌 9: 959, 昭和32. ⑰遠藤勝三：大阪大学医学雑誌 9: 969, 昭和32. ⑱Sher, B. C. et al: Am. Rev. Tuberc. 75: 295, 1957. ⑲戸塚忠政 他：結核診療 6：214, 昭和29. ⑳戸塚忠政 他：呼吸器診療 11:129, 昭和31. ㉑Tozuka T. et al: Med. J. Shinshu. Univ. 2: 61, 1957. ㉒三村大八郎：信州医学雑誌 6: 132, 昭和32. ㉓三村大八郎：信州医学雑誌 6: 138, 昭和32. ㉔宇留野勝正：小児科診療 18: 971, 昭和30. ㉕千葉保之 他：結核 30: 増刊号, 200, 昭和30. ㉖千葉保之 他：日本臨床結核 15: 34, 昭和31. ㉗飯田英男 他：呼吸器診療 12: 135, 昭和32. ㉘戸嶋寛年 他：綜合臨床 4: 40, 昭和30. ㉙宮田尚之 他：内科宝函 2: 830, 昭和30. ㉚九鬼信正 他：小児科診療 19: 722, 昭和31. ㉛茅島 孝：通信医学 9: 966, 昭和32. ㉜Ferebee, S. H. et al: Am. Rev. Tuberc. 76:942, 1957. ㉝Meyer, M. et al: J. Pediatrics. 46: 398, 1955. ㉞村上勝美：日本医事新報 1744: 7, 昭和32. ㉟Zorini, A. O. et al: Riv. Tuberc. App. Resp. 4: 511, 1956. ㊱吉岡武雄 他：呼吸器診療 12: 503, 昭和32. ㊲Steenken, W. JR. et al: Am. Rev. Tuberc. 65: 363, 1952. ㊳Robinson, A. et al: New. Eng. J. Med. 252: 983, 1955.