HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	結核患者におけるINH血中濃度の臨床的考察：2. INH併用療法によつて菌陰性化した例について
Author(s)	小野寺, 忠純; 小野, 英夫; 桑島, 核 他
Description	
Citation	結核の研究, 10, 16-18
Issue Date	1959-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26665
Type	departmental bulletin paper
File Information	10_P16-18.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

結核患者における INH 血中濃度の臨床的考察

2. INH 併用療法によつて菌陰性化した例について

小野寺忠純　小野英夫　桑島　核　深江　肇　漆原　勇
（北海道大学結核研究所予防部　主任　高橋義夫教授）
（国立療養所旭川病院　院長　小野英夫）

（昭和 34 年 1 月 20 日受付）

1. 緒　　言

我々は前報[1]に於て小川[2]氏の直立拡散培地法を用いて患者血清中の活性 INH 濃度を主として重症耐性出現例について測定した成績を報告した。その結果は INH の血中濃度は個人的に著しい差があり，併用薬剤の差による影響は認め難かつた。前回の研究では，同時に耐性との関連を検討する為に菌の常に陽性である化学療法効果不十分なものが対象となつた傾向がある。今回は主として初回治療者で治療効果があがり，培養で菌陽性化を見た者について，INH 奏効例の血中に於ける INH 濃度の pattern を知ろうとした。前回は併用薬剤として PAS，ピラジナマイド，サルフイソキサゾールの 3 種について検討したが，同一個人については併用薬剤間の差が殆んどあらわれなかつたので，今回は INH 単独服用時と INH·PAS 併用時についてのみ測定した。

2. 実 験 方 法

（1） 対象患者

INH を含む併用化学療法によつて塗抹培養共に菌陰性化に達した患者 18 名を選んだ。

表 1 に示す様に全例が INH 初回治療例である。病型は学研分類による A 型 2，B 型 14，C 型 2 例であつた。

（2） 血中濃度測定法

前報に記載した小川の直立拡散培地法を用いた。INH 単独 0.15 g 投与後と，INH 0.15 g＋PAS 5 g 投与後夫々 2 時間及 6 時間の血中活性 INH 濃度を測定した。

3. 成　　績

（1） 測定した INH 血中濃度は表 1 に示した。

INH 単独の場合には 2 時間値は 0.1～2.6 γ の間に分布し 6 時間値は 0～0.7 γ の間に分布し 18 例中 11 例は 6 時間値 0 であつた。PAS 併用時は 2 時間値は 0.6～2.3 γ の間に分布，6 時間値は 0～0.7 γ で 9 例が 6 時間値 0 であつた。INH 単独，PAS 併用共に血中濃度には著しい個人差がある。PAS 併用の 2 時間値と INH 単独の 2 時間値を比較すると，上昇 8，不変 9，低下 1 例であり，併用時の方が稍血中濃度の上昇する傾向を認めた。6 時間値の比較では INH 非活性化の遅延したと見られる者はなかつた。

（2） 菌陰性化に要した月数と血中濃度との関係

治療開始から培養が陰性化するまでに要した月数の 4 ケ月以下のものと 5 ケ月以上のものの 2 群各 9 名に分けて各群の血中濃度をみると，表 2 の成績が得られた。1～4 ケ月で陰性化した群の方が血中濃度は高値を示している。

（3） 発病時病型と血中濃度との関係

表 3 に示したが，B 型の例数のみが多く A 型 C 型の例数が少いので完全な比較はできないが，各型の間に大差はなく僅かに A 型の 2 例が INH 単独投与時に高値を示していた。

（4） 綜合経過判定と血中濃度との関係

表 4 に示したが綜合経過判定による各段階と血中濃度の間には全く関連を認めることは出来なかつた。

4. 考　　察

INH 血中濃度は前報にも述べた如く著しい個人差を持つものではあるが，治療効果の上つた者と上らなかつた者とでは其の pattern も自ら異るのではないかと考えて，INH 初回治療で菌陰性化した者を対象とした。Bell[3]，Hughes[4] は血中濃度は同一個体では驚く程一定であると述べている。従つて治療後の血中濃度から治療前或は治療初期の状態も判断し得るものと前提して本実験を進めた。

成績をみると今回も各個人間の血中濃度の差異はかなり大であつたが，全体としてみれば middlebrook[5] の

表1 綜 合 成 績 表

氏名 性年令	INH 血中濃度(γ) INH 単 2時間値	INH 単 6時間値	INH·PAS 併 2時間値	INH·PAS 併 6時間値	治療法	発病より治療開始までの月数	喀痰中結核菌 治療開始時 塗抹	喀痰中結核菌 治療開始時 培養	陰性化に要した月数 塗抹	陰性化に要した月数 培養	胸部X線像 病型 治療前	胸部X線像 病型 治療後	経過判定 病変	経過判定 空洞	体温	体重	血沈	綜合経過判定
若○ ♀26	0.1	0	0.7	0	S：ストマイ週2日 1g P：パス毎日 10g Ht：ヒドラジト毎日0.3g Hw：〃 週2日0.3g Ht+Thiasin 6月 P Hw 2月	1	−	2 コロニー	0	1	B_1	B_1	2b	0	0	4	1	Ⅲ
田○ ♀26	0.3	0	0.7	0	Ht+Thiasin 6月 SP Hw 6月	4	Ⅲ	＋＋	3	6	B_3Kc	B_2Ka_1	2a	2a	1	1	1	Ⅱ
鹿○ ♂27	0.38	0	1.2	＞0	P Ht 6月 P Hw 4月	0	−	＋	0	2	C_1Ka_1	C_1	3	2a	0	2	0	Ⅳ
斎○ ♂30	0.4	0	1.5	＞0	SP Hw 6月 P Hw 10月	0	Ⅰ	＋＋	4	4	B_3Ka_2 Ple	C_2 Plv	2a	1	1	1	1	Ⅱ
印○ ♂23	0.5	0	0.48	0	SP 3月 PHt 5月 P Hw 4月	0	−	＋＋	0	5	B_2Ka_1	B_1	2a	2a	0	4	0	Ⅱ
増○ ♂71	0.5	0	0.9	<0.1	SP Hw 6月 P Hw 3月	0	Ⅳ	＋＋	4	8	B_2Kx_3	B_2Kx_1	3	2b	0	1	2	Ⅳ
石○ ♀29	0.6	0	0.6	0	P Hw 18月	0	−	＋＋	0	5	B_2	B_1	2a	0	0	1	2	Ⅱ
高○ ♀33	0.6	0	0.7	0	P Hw 6月 SP Hw 6月	0	Ⅲ	＋	3	7	A_3	B_2	2a	0	1	1	2	Ⅱ
岩○ ♂39	0.8	0	0.8	0	SP Hw 6月 P Hw 12月	0	Ⅰ	＋＋	1	1	B_2Ka_1	B_1	2a	1	0	3	0	Ⅱ
稲○ ♀30	0.8	0	1.7	0	SP Hw 6月 P Hw 4月	1	−	＋＋	0	2	B_2Kb_1	B_2	2b	2a	0	1	3	Ⅲ
井○ ♂21	1.1	＞0	1.4	0.1	P Ht 8月 P Hw 4月	0	−	10	0	12	B_1	C_1	2a	0	1	2	1	Ⅱ
村○ ♂31	1.4	0.4	2.2	0.55	P Hw 16月	4	Ⅰ	＋＋	2	5	C_3Kc	C_3Kc	2b	3	0	2	1	Ⅳ
関○ ♀25	1.4	0	2.3	0.1	SP Ht 6月 P Hw 1月	0	−	＋＋	0	1	B_1Kb_1	B_1	2a	1	0	3	1	Ⅱ
大○ ♀20	1.5	0.1	1.5	0.1	SP 2月 SP Ht 4月 P Ht 11月	0	Ⅱ	＋＋	5	5	B_1Ka_2	O	1	1	1	3	1	Ⅰ
小○ ♀27	1.5	＞0	1.5	0	SP 3月 SP Hw 3月 S 1月 P Hw 32月	SP12月既治療	Ⅴ	＋	4	7	B_2Kb_3	C_1Kb_2	2a	3	1	2	2	Ⅲ
木○ ♀25	1.5	0.05	0.8	0	P Hw 5月 P Ht 6月 P Hw 4月	0	Ⅰ	＋＋	1	2	B_2	C_1	1	0	0	3	0	Ⅰ
木○ ♂19	1.8	0.7	1.4	0.8	SP Ht 6月 P Hw 4月	0	−	13	0	1	A_3	C_1	1	0	1	2	1	Ⅰ
後○ ♀26	2.6	0.7	2.3	0.7	P Hw 8月	3	Ⅵ	＋＋	1	2	B_2Ka_2 Th	B_1 Th	2b	2a	1	2	1	Ⅲ
平均値	0.99	0.11	1.26	0.14														

表 2 菌陰性化に要した月数と INH 血中濃度

血中濃度 / 陰性化に要した月数	INH 単独		INH·PAS 併用		例数
	2 時間値	6 時間値	2 時間値	6 時間値	
1～4 月	1.09	0.16	1.41	0.18	9
5 月以上	0.89	0.06	1.11	0.09	9

表 3 病型と INH 血中濃度

血中濃度 / 病型	INH 単独		INH·PAS 併用		例数
	2 時間値	6 時間値	2 時間値	6 時間値	
A 型	1.2	0.35	1.05	0.4	2
B 型	0.97	0.07	1.23	0.08	14
C 型	0.9	0.2	1.7	0.3	2

表 4 綜合判定と INH 血中濃度

血中濃度 / 綜合判定	INH 単独		INH·PAS 併用		例数
	2 時間値	6 時間値	2 時間値	6 時間値	
I 著明軽快	1.6	0.3	1.2	0.3	3
II 中等度軽快	0.7	0	1.1	0	8
III 軽度軽快	1.3	0.2	1.6	0.2	4
IV 不変	0.9	0.1	1.4	0.2	3

所謂迅速非活性者のみであり，又小野寺[1]によつて細分しても 0.25γ 以下の者が 18 例中 15 例を占めた。PAS 併用によつて 2 時間値は稍上昇したと認められたが，6 時間値では非活性化遅延を示す如き値は示さなかつた。

これらから INH 化学療法の効果は血中濃度の上昇及非活性化遅延によつてのみ説明されるものではないといえる。

血中濃度を菌陰性化に要した月数，発病時の病型及綜合経過判定と関連づけようとして検討した結果は，菌が早期に陰性化した例に於て血中濃度が高値を示した以外は何等関係は存在しなかつた。

血中濃度は INH 服用後の生体内に於ける INH の分布状態をうかがわせるものではあつても，之と治療効果とが直接に結びつくには他の因子の複雑さが非常に大きいと考えられる。

5. 結　　論

（1） INH 血中濃度は個人差が大であつた。

（2） INH·PAS 併用の 2 時間値は INH 単独の 2 時間値に比し上昇が見られた。6 時間値の比較から非活性化の遅延は認められなかつた。

（3） 1～4 ケ月で菌陰性化した例は 5 ケ月以上で菌陰性化した例よりも血中濃度が稍高かつた。

（4） 病型及治療効果判定と血中濃度との間には関係が認められなかつた。

終りに御指導御校閲をいただいた高橋教授に感謝する。

文　　献

1） 小野寺： 結核の研究 9, 6 (1958).
2） 小川政敏： 日結 16, 417 (1957).
3） Bell, J.C.: Am. Rev. Tbc. 75, 995 (1957).
4） Hughes: J. pharmacol & Exp. Therap. 109, 444 (1953).
5） Middlebrook: 日結 15, 647 (1956).