

結核症のINH治療に関する実験的研究

〔II〕INHの投与方法に関する研究

松崎芳郎

結核予防会結核研究所（所長 隈部英雄）

受付 昭和33年12月1日

緒言

日本ではINH投与はSM投与にならつて週2回法が広く用いられている。厚生省結核療法研究協議会の共同研究¹⁾²⁾によればINH毎日とINH週2回の治療を比較すると臨床効果においては大差ないが耐性菌の出現の点においてINH週2回が優つていると結論され、さらにまた熊谷³⁾は空洞気管支接合部の組織反応のうえからINHは週2回投与がもつとも適当な方法であることを強調した。そしてこの方法が結核治療指針にもられたことから日本においてはINHの週2回投与が一般的に用いられることになつたといえよう。

岩崎⁴⁾は動物実験においてINH週2回は毎日投与に比して劣ることを明らかにし、また砂原⁵⁾は国立療養所の共同研究によりINH毎日投与は週2回投与より勝ることを臨床的に明らかにした。

また沼田⁶⁾はINHの一定量を投与する場合これを1日何回かに分服せしめるよりも1回に投与する方が有効だと述べている。

INHはSMとことなり、生体内において比較的早く結核菌に対する活性を失う薬剤であり、ことに日本人においてはMorse⁷⁾らのいうごとく生物学的活性INH血中濃度が低くあらわれるものが多いことなども関連してINHの投与方法は再検討さるべき段階にあるといわれる。

著者は第I報においてINHを各種の量に投与した場合の血中活性濃度と治療効果の関係を研究し、INH1回投与量が多い場合は最高血中濃度も高く、それに従つて有効濃度も長く維持され治療効果は投与量の多い群に著明であることを知つた。治療効果が血中濃度の最高値に関係するか、有効濃度持続時間に関係するかこの点を明らかにすべく次のごとく実験を行つた。

実験A INHおよびIHMS1回および分3内服後の生物学的活性INH血中濃度の推移

1) 実験方法

健康成熟モルモットに経口的にINH1日10 mg/

kg, イソニコチン酸ヒドラジッドメタンサルホン酸ナトリウム（以下IHMS）20 mg/kgをそれぞれ1回投与および4時間ごとに分3投与を毎日行い1週後に各群のINH血中有効濃度を第1実験と同方法により、1回投与群は内服後1時間、2時間、4時間および6時間値を、分3投与群は1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間および12時間値を各時間あたり3匹ずつの動物で定量し、各群における有効INHの血中推移経過を求めた。

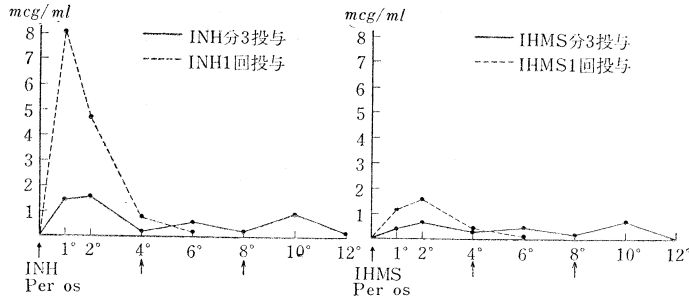
2) 実験成績

各群の推移は表1および図1に示すごとくINH10 mg/kg1回投与群は投与後1時間に最高値約8 mcg/mlを示し以後減少して6時間後には0.5 mcg/ml以下となる。分3投与群は最高値は1.5 mcg/ml程度にすぎぬが多少の高低は示すが1 mcg/ml くらいの活性濃度を10数時間持続する。IHMS20 mg/kg1回投与群は2時間後に最高値約1.5 mcg/mlを示し6

表 1

		1°	2°	4°	6°	8°	10°	12°
A 群	1	1.5	1.5	0.5	1.0	0.5	2.0	
	2	2.4	2.3	0.14	0.3	0.14	0.46	0.16
	3	0.46	1.1	0	0.4	0	0.3	0.12
	平均	1.45	1.6	0.21	0.57	0.21	0.92	0.14
B 群	1	7.0	4.0	2.0	0.5			
	2	13.0	7.0	0.25	0.12			
	3	4.4	3.2	0.16	0			
	平均	8.1	4.7	0.8	0.21			
C 群	1	0.4	0.5	0.85	0.7	0.3	0.8	
	2	0.36	0.7	0	0.22	0.1	0.3	0
	3	0.42	0.66	0	0.46	0	0.95	0
	平均	0.39	0.62	0.28	0.46	0.13	0.68	0
D 群	1	0.75	2.0	0.75	0.3			
	2	0.46	1.1	0.4	0			
	3	2.5	1.6	0.13	0			
	平均	1.17	1.57	0.43	0.1			

図1 血中活性INH濃度推移



時間後には 0.5 mcg/ml 以下にまで減少している。分3投与群は2時間後および第3回投与後2時間に約0.7 mcg/ml の濃度を示すが他は 0.5 mcg/ml 以下の濃度を持続する。

実験B 上記血中濃度を示す場合の治療効果に関する比較実験

1) 実験方法

ツ反心陰性の成熟健康モルモット 53 匹に人型結核菌清 H₁ 株凍結乾燥菌 0.01 mg を第1実験と同様に皮下接種し、感染 7.5 週後に動物を次の5群に分ち治療を開始した。

対照および前対照群…………… 13 匹

A群: INH 10 mg/kg を分3し1日3回4時間ごとに毎日経口投与…………… 10 匹

B群: INH 10 mg/kg の全量を1日1回に毎日経口投与…………… 10 匹

C群: IHMS 20 mg/kg を分3し1日3回4時間ごとに毎日経口投与…………… 10 匹

D群: IHMS 20 mg/kg の全量を1日1回に毎日経口投与…………… 10 匹

投与方法は薬剤を脱脂粉乳の懸濁液となし注射器を用いて動物の口中に注入した。

経過中毎週体重測定、接種局所および体壁リンパ腺の経過を追求した。6週間の治療後全例を剖検し、肉眼的検査、肺肝の結核菌定量培養および各臓器、リンパ腺および感染局所について組織学的検査を行った。

2) 実験成績

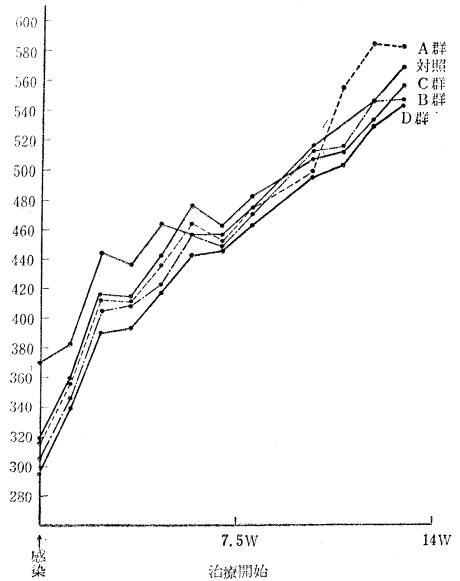
体重

各群の体重は図2に示すごとく感染後漸進的に増加を示し、剖検時まで各群とも上昇線を呈している。ただA群においては治療開始後3週ごろより他群に比し増加が著しい。

肉眼的剖検所見

各群の動物の剖検所見は表2に示したごとくである。対照群においては感染局所は大部分がまだ潰瘍性であるが、治療群ではほとんどすべて潰瘍を残さない。ことに

図2 各群体重推移



A群では接種部位も毛髪が他の部と同様に生じて見わけが付きにくくなっている。C群ごとくD群では皮膚を内側からみると浸潤性の肥厚が明らかに認められるものが多かった。

感染局所所属リンパ節は対照群においては指頭大までに腫脹し膿瘍を形成していた。治療群でも膿瘍化している点では同様であるが腫脹は大豆大くらいでかつ膿瘍壁が菲薄なことが目立った。体壁ならびに内臓に所属するリンパ節の腫脹は対照群においては広汎に病変が及びことに門脈リンパ節、気管リンパ節ではそらまめ大に達して硬い。治療群ごとくA群では腫脹が認められぬものが多く、あつてもたかだか小豆大にとどまっている。変化はB, C, D群の順に増しているが、腫脹はいずれもえんどう大にとどまっていた。ただ病変に陥つたリンパ節の数が上記の順に増加している。内臓では対照群において肺、肝、脾とも20コ以上の大きい結節がありしばしば中心部壊死を認めたが、A群では各臓器とも肉眼的に結節の認められぬものが約半数に及び結節があつて

表2 剖検所見

実験群	海番 濱号	局潰 所瘍	腺										内臓				脾重 量
			左髌 膝腺	左蹠 鼠腺	右髌 膝腺	右蹠 鼠腺	左窩 腋腺	右窩 腋腺	後骨 胸腺	後膜 腹腺	門脈	気管	肺臓	肝臓	脾臓		
治対 療照 前群		G	+	-	⊕	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	2.0	
		G	-	-	⊕	-	-	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	2.5	
		G	⊕	-	⊕	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	2.5	
対 照 群	31	K	⊕	+	⊕	+	-	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	5.2	
	34	G	-	-	⊕	⊕	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	4.7	
	39	N	-	-	⊕	⊕	-	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	5.2	
	36	A	+	+	⊕	⊕	-	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	3.5	
	26	G	-	-	⊕	⊕	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	2.7	
	35	G	-	+	⊕	⊕	+	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	2.2	
	63	G	⊕	-	⊕	⊕	+	-	+	+	⊕	⊕	⊕	+	⊕	4.0	
	28	G	-	-	⊕	⊕	+	-	⊕	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	6.0	
	40	K	⊕	+	⊕	⊕	+	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	4.6	
A 群	16	N	-	-	⊕	-	-	-	-	⊕	-	-	+	-	-	1.1	
	35	N	-	-	⊕	+	-	⊕	-	+	+	+	-	-	+	0.5	
	34	N	+	-	⊕	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	1.1	
	10	N	-	-	⊕	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	0.6	
	20	N	-	-	⊕	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1.1	
	4	N	-	-	⊕	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	
B 群	39	N	-	-	⊕	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	2.2	
	41	N	-	-	⊕	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	1.6	
	18	N	-	-	⊕	-	-	-	-	+	⊕	+	-	+	-	1.1	
	2	G	+	-	⊕	⊕	-	+	-	⊕	⊕	+	-	-	-	1.0	
	13	N	+	+	⊕	-	-	+	-	-	⊕	+	+	-	-	1.2	
	27	N	-	-	⊕	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	1.0	
	21	N	+	-	⊕	⊕	-	-	+	+	⊕	+	+	+	-	0.9	
	36	N	+	-	⊕	⊕	-	+	-	+	+	+	+	-	-	0.9	
	15	N	-	-	⊕	-	-	-	-	+	-	-	⊕	-	+	1.1	
	23	N	-	-	⊕	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	1.2	
C 群	17	N	⊕	-	⊕	-	-	-	+	⊕	⊕	-	⊕	⊕	+	1.1	
	11	N	-	-	⊕	+	-	+	+	+	+	⊕	+	+	+	4	
	6	N	-	-	⊕	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	0.8	
	26	N	-	-	⊕	-	-	⊕	-	+	+	⊕	+	+	+	1.1	
	37	N	-	-	⊕	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	1.0	
	22	N	-	-	⊕	+	-	⊕	-	+	+	-	-	+	-	0.8	
	1	N	-	-	⊕	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	1.1	
	31	N	-	-	⊕	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	0.7	
D 群	32	N	-	-	⊕	⊕	-	⊕	-	+	+	-	+	+	-	0.9	
	8	N	+	-	⊕	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	1.0	
	9	N	-	-	⊕	-	-	-	+	+	+	+	⊕	+	⊕	1.6	
	40	N	-	-	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.2	
	24	N	-	-	⊕	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	1.5	
	12	N	+	-	⊕	+	-	+	-	+	⊕	+	⊕	+	+	1.2	
	42	N	-	-	⊕	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	1.3	
	38	N	-	-	⊕	+	-	+	-	+	⊕	⊕	⊕	+	⊕	1.5	
	3	N	+	-	⊕	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	1.0	
	14	N	⊕	-	⊕	-	-	⊕	-	⊕	⊕	+	+	+	⊕	1.1	

G:潰瘍 K:痂皮 N:癒痕 ⊕:壊死の存在を示す

図3 剖検所見の Histogram

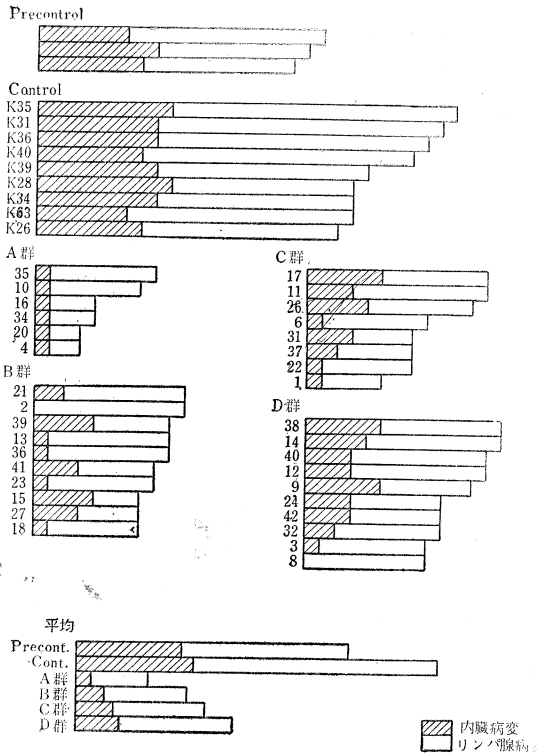


表3 臓器培養成績

対照群	A群		B群		C群		D群							
	番号	肺	番号	肝	番号	肺	番号	肝						
K35	390	300	35	11	3	21	5	2	17	2	3	38	34	4
K31	500	0	10	0	0	2	0	0	11	7	2	14	0	5
K36	96	78	16	0	0	39	3	0	26	13	4	40	15	5
K40	148	7	34	0	0	13	0	4	6	0	0	12	6	0
K39	500	1	20	0	0	36	0	1/2	31	29	0	9	20	0
K28	500	161	4	0	0	41	6	6	37	1	2	24	8	2
K34	500	288				23	0	3	22	0	0	42	0	0
K63	600	19				15	12	0	1	0	0	32	5	0
K26	201	47				27	0	2				3	5	13
						18	0	0				8	0	0

臓器 10 mg 中のコロニー数, 培地 2 本の平均値

大きな膿瘍がある。膿瘍壁は結核性肉芽の比較的厚い層からなり、この中に不規則な壊死が進んでいる。A, B, C, D 群ではこのリンパ節はほとんど全体的に膿瘍を形成しているが膿瘍壁は一般にきわめて薄い肉芽よりなっている。C, D 群ではこの肉芽の中に線維形成がかなり認められるものがある。

肝：対照群の肝では肝細胞内および Glisson 氏鞘にかなり大きな典型的な類上皮細胞結節がみられ、また小胆管の増生を伴う例が多い。A 群および B 群の変化

も数コにとどまっていた。B 群でも結節の数は多くないが肉眼的に変化の認められぬものは 1 例のみであった。C 群では 10 数コに結節を認めるものがあられ、D 群ではそのような例がさらに多数であった。

臓器内結核菌の定量培養成績

肺および肝の結核菌コロニー数は表 3 のごとくである。対照群では多数のコロニーが認められるが治療群においては D, C, B, A 群の順にコロニーをあらわさない臓器の数が多くなり、A 群では 1 例をのぞいて全例陰性を示している。

組織学的所見

感染局所：対照群では潰瘍性で潰瘍底には線維増殖を伴った結核性肉芽が広く存在する。潰瘍辺縁部では肉芽中に新しい壊死もみられる。治療群ではどの群でも潰瘍は治癒しているが D 群では再生した上皮下になおかなりの結核性肉芽や萎縮傾向のある小類上皮細胞結節がみられ、病変部に結合織増殖がかなりに著しい。A 群では変化はきわめて少なく、著明に萎縮性の小結節がわずかに認められるものがあるにすぎない。B, C 群も A 群に類するが、C 群では D 群ほどではないが結核結節が残りまた結合織増殖が多い。

感染局所所属リンパ節

対照群では指頭大にも達する大きな腫脹を示し、中に

はあまり差がなく、きわめて小さい類上皮細胞結節あるいは小円形細胞のみの小結節がわずかにあるのみであり、ときに Glisson 氏鞘に小さい膠原化傾向の著しい結節がみられる。胆管増生は認められない。C 群でも類上皮細胞結節は小さいが、前 2 者に比し数が多く、Glisson 氏鞘には中等大の増殖性結節が認められ、胆管増生も軽度に存在する。D 群では Glisson 氏鞘の結節が多く、あるものは繁殖性、あるものは増殖性であり、胆管増生がかなりに著しい。

脾：対照群の脾には高度の病変がある。大きな集合結節が多数形成されているもの、広く瀰漫性の類上皮細胞の繁殖のあるもの等があり後者においては組織は浮腫状で不規則な壊死が広く生じ、前者では多少格子線維増殖のあるものもあり、しばしば中心部に壊死がある。A群では主としてリンパ濾胞中に小さい萎縮性の類上皮細胞結節がわずかにみられ、また石灰化巣がかなり存在する例があるが、うすい皮膜におおわれるのみである。B群でも萎縮性の結節がみられるが、不規則な形の繁殖性結節を有するものが多くときに集合結核結節もみられる。C群ではB群よりも繁殖性結節が大きくリンパ濾胞のほとんど全体を占領しているものがまれでない。D群においては繁殖性ときに増殖性の類上皮細胞結節がリンパ濾胞をはみ出すほどの大きさに達しているものが多く、変化の少ない例もあるがそのようなものはかえって例外である。

肺：対照群では大きな結節が多数存在し、それらは一部繁殖性一部増殖性であるが膠原化傾向はほとんどなく、不規則な壊死を伴うことが多い。A群では肺にほとんど変化がないものが多く、まれに気管支壁に硝子化した結節、肺実質中に著明な萎縮像を示した小結節が認められるのみである。B群ではほぼA群に類似した変化を示すが、やや大きな結節を有するものがみられた。C群では気管支壁に比較的多くの増殖性あるいは繁殖性の結節を有するものが多く、肺実質内にも小円形細胞を混じり類上皮細胞もかなりみられる中等大の結節や限局性の間質性細胞浸潤巣がみられる。

D群はC群とあまり変りがない。

門脈リンパ節および気管リンパ節：対照群においては両リンパ腺ともすべてそらまめ大の腫脹を示すことは肉眼的所見に述べたごとくであるが、この腫脹したリンパ節全体が結核性病変で占められている。すなわち著明に格子線維増殖を示した結節あるいはその周辺部に膠原化の傾向を示した結節の集合像でうすめられ、この集合結節中には不規則な壊死があることが多く、しばしば小膿瘍も形成されている。リンパ節周囲の結合織増殖が著明で、これはリンパ節内の梁に及びまたときに一部残つたリンパ組織中の格子線維は硬化に陥つている。

A群ではこれらリンパ節の腫脹はきわめて軽度で病変もリンパ節の全体に及ぶものは少ない。

もつとも著しい特徴は硝子化した結節を有するものが多くことで、このような所見は他の群にはほとんど見出されない。また他の結節は萎縮がきわめて著明で類上皮細胞は原形質少なく、ばらばらになり、あるものでは格子線維の網のみが残っている。結節は中心部が空になり周辺に強い線維増殖を残す。ある例では小さい膿瘍を有しその壁は薄い萎縮性肉芽よりなる。B群でも同様の性状の膿瘍がみられる。B群では硝子化した結節はほ

とんどなく、結節の周辺に膠原化の進んだものが多く、これがしばしば小集合結節を形成している。かなり萎縮の強いものもあるがA群におけるほど高度のものはみられない。A、B群ともにリンパ節周囲の線維増殖はきわめて軽度である。C群では結節は主として増殖性で膠原化傾向はあまり著しくなく、小さいが集合結節をなすものが多い。膿瘍壁はそんなに薄くなく線維増殖を認める。リンパ節周囲の結合織増殖は著明で、この点はD群とあまり変りがない。D群ではこの周囲炎は梁に及びまた一部残つたリンパ組織の硬化像がみられる。増殖性結節の集合がかなり著明で、また新しいと思われる繁殖性結節も見出される。萎縮像は著明でない。

以上のごとく組織学的所見からみてもA、B、C、D群は無処置の対照群に比較すれば病変は明らかに軽度であるが、治療群の中でもA群の病変がもつとも軽く、B群これにつぎ、ついでC、Dの順に病変が強くなる。この差がことに明らかにみられる臓器は脾と気管リンパ節、門脈リンパ節であり、後者では病変の質的差がよく追求できた。

総括ならびに考案

モルモットの実験的結核症において、比較的毒力の弱い結核菌で感染を行い緩慢に経過する結核症の場合にはINH週2回治療と毎日治療との効果の間にはあまり著明な差がない。強毒菌の感染で進行性の病変を起した場合には毎日治療がはるかに効果あることは岩崎が明らかにしたことである。著者は十分に病変を進行せしめた実験的結核症においてINH 10 mg/kgの毎日1回の経口投与とこの1日量を3回に分服せしめた場合とについて治療効果を比較した。

肉眼的剖検所見、臓器内結核菌の培養成績および組織学的所見からINH 10 mg 1日1回投与よりも3回分服投与の方がすぐれた治療効果のあることが明らかにされた。このような投与の場合血中の生物学的活性INH濃度の時間的推移を小川の直立拡散法で測定してみると、1回投与では投与後1時間で約8 mcg/mlの濃度に達し以後比較的急激に減少し、6時間後に0.5 mcg以下になつたが、4時間おきに3回に分けて投与すると濃度の最高はかろうじて1.5 mcg/mlに達する程度であるが10数時間1 mcg/mlに近い濃度を維持する。すなわち治療効果は短時間に高濃度を示す場合よりも、比較的低濃度でも長時間有効濃度を維持せしめる方がすぐれていることが明らかにされた。この点沼田の主張するところと違つた結果になつたが、沼田の研究は人の結核症における観察であり1つには分析的研究が困難であつたと考えられ、また一方沼田の症例におけるINHの薬用量は少量にすぎたことがこのような結果になつたとも思われる。著者はさらにIHMS 20 mg/kgすなわちそ

の中に含まれる INH 量を前の実験と同じようにして、これを1日1回経口投与と3回に分服せしめた場合とについて実験した。1回投与の場合は血中の生物学的活性 INH 濃度は INH 投与時よりややおくれで最高値に達するが、その濃度は 1.5 mcg/ml 程度にすぎず、また時間的経過をみてもすべての時点において INH 10 mg/kg の場合よりも低く、また3回分服の場合には 0.5 mcg/ml 前後の低い濃度を長く維持することが明らかにされた。そして治療効果はこの場合でも INH 活性濃度は低くても長く維持される方が有効であつたのである。

しかし INH 10 mg/kg 1回投与と IHMS 20 mg 3回分服すなわち血中活性濃度で短時間 8 mcg/ml に達する場合と 0.5 mcg/ml 前後の濃度を長く持続する場合とを比較すると前者の方に治療効果がすぐれていた。沼田の成績はこのような条件下になされたものとも想像される。日本人にはいわゆる rapid inactivator が多く INH の血中活性濃度が高まりにくいとすれば、1日量を1回に投与することも考慮されねばならないが、それよりも大切なことはできるだけ高い血中活性濃度を長時間維持せしめるような INH の投与方法を選ぶべきであると考えられる。それには1回投与よりも3分服投与がすぐれ、投与量は3分服1回量の INH を服用後の血中濃度が少なくとも 1 mcg/ml 程度になるような薬用量を選ぶことが必要である。

ここに興味あることは IHMS 20 mg/kg すなわち INH の含有量では INH 10 mg/kg と同等の量を経口投与した場合血中活性濃度が INH 10 mg/kg 投与時ほど上昇しない点である。

結 論

モルモットに INH 10 mg/kg を1回に経口投与した場合の INH の血中活性濃度は投与1時間後約 8 mcg/ml の最高値に達し以後次第に減じて6時間後には 0.5 mcg/ml 以下となる。この投与量を4時間お

きに3回に分服させると最高濃度は 1.5 mcg/ml にかろうじて達する程度であるが10時間以上にわたり、1 mcg/ml に近い濃度を維持する。モルモットに清 H₁ 株 0.01 mg を皮下接種し十分に進行性の実験的結核症を起し、7.5 週後から上記2種の方法によつて INH を経口投与し、6週治療後その治療効果を肉眼的剖検所見、組織学的所見ならびに臓器内結核菌の定量培養成績から比較すると3回分服治療の方がよりすぐれていることが明らかにされた。

また IHMS 20 mg/kg を1回に投与すると最高血中濃度は 1.5 mcg/ml 程度ですべての時点において INH 10 mg/kg 1回投与より低い。3回分服の場合には最高が 0.7 mcg/ml 程度で大体 0.5 mcg/ml を10時間以上持続する。この場合にも前記と同様の実験的結核症に対する治療で3回分服がすぐれていることが明らかにされた。しかし IHMS 20 mg 3回分服の治療効果は INH 10 mg 1回投与のそれよりも劣つていた。

第I報と今回の研究から INH の治療はその血中活性濃度が高いほどすぐれた効果がおさめられるが、高さそれ自体よりもそれを長時間持続せしめることがより効果的であるということが出来る。

稿を終るに臨み終始懇切なる御指導と御鞭撻ならびに御校閲の労をいただきました結核研究所岩崎龍郎研究部長に衷心より感謝致します。

文 献

- 1) 日本医事新報, -1540, 4215, 昭28.
- 2) 日本医事新報, -1561, 1255, 昭29.
- 3) 熊谷岱蔵: 日本臨牀結核, 16 (増刊号): 昭32.
- 4) 岩崎龍郎: 結核, 30 (増刊号): 1, 昭30.
- 5) 砂原茂一: 結核, 33 (増刊号): 153, 昭33.
- 6) 沼田至: 日本臨牀結核, 16: 694, 昭32.
- 7) Morse, W.C.: 結核, 33 (増刊号): 258, 昭33.