

INH療法に関する基礎的研究

第 3 報

血中活性INH濃度と臨床効果との関係について

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

横 井 健

（受付：昭和38年4月15日）

緒 言

前報¹⁾²⁾において、INHの経口投与後の血中INH濃度は各個人においてかなり異なるが、いずれも増量投与あるいは或種薬剤との併用投与によつてその血中濃度の上昇が認められることを報告した。ここで考慮すべきことは血中濃度と臨床効果の関係である。

本報ではこの点を追究するため、まずINH投与後その血中活性濃度の高い症例と低い症例群との間で臨床的所見の改善に差があるかどうかについて検討した。以下はその成績の概要である。

研 究 方 法

金沢市立病院に入院中の肺結核患者で、3～24カ月間INHを主剤とした治療を行った症例中、前報において血中INH濃度を測定した患者101名について、INH

300mg単独投与4時間後の血中濃度の高低と臨床効果との関係を検討した。

結果並びに考察

1) 血沈値の消長と血中INH濃度との関係（表1）

Westergren氏法で測定した血沈1時間値が男10mm/h、女15mm/h以内の時を正常値とし、血沈値が $\frac{1}{2}$ 以下となるものを正常値とはならない時を「軽快」、2倍以上となった時を「悪化」、 $\frac{1}{2}$ ～2倍の間を「不変」とした時、治療前血沈値が正常値を示していた20例を除いた81例中、治療後正常化したものは33例（40.7%）、軽快したものの16例（19.8%）、不変29例（35.8%）、悪化4例（3.7%）であった。これを血中濃度別に見ると、正常化したものは、血中濃度4.0 μ gm/ml例では4例中1例（25.0%）、2.0 μ gm/ml例では11例中5例（45.5%）、1.0 μ gm/ml例では29例中13例（44.8%）、0.5 μ gm/ml例

では28例中13例（46.4%）、0.25 μ gm/ml例では9例中1例（11.1%）で、0.5 μ gm/ml例が最も多く、次いで2.0 μ gm/ml例、1.0 μ gm/ml例、4.0 μ gm/ml例となり、0.25 μ gm/ml例は最も少なく、血中濃度が0.5 μ gm/ml以上の例において血沈値の正常化率は高かった。又軽快例は血中濃度4.0 μ gm/ml例で4例中2例（50.0%）、2.0 μ gm/ml例で11例中5例（45.5%）、1.0 μ gm/ml例で29例中2例（6.9%）、0.5 μ gm/ml例で28例中4例（14.3%）、0.25 μ gm/ml例で9例中3例（33.3%）で血中濃度との平行関係は見られなかったが4.0 μ gm/ml例と2.0 μ gm/ml例に改善率は高かった。血沈値の改善が見られたものすなわち正常化例と軽快例を合せて検討するに、4.0 μ gm/ml例で4例中3

例 (75.0%), 2.0 μ gm/ml 例では 11 例中 10 例 (90.9%), 1.0 μ gm/ml 例では 29 例中 15 例 (51.7%), 0.5 μ gm/ml 例では 28 例中 17 例 (60.7%), 0.25 μ gm/ml 例では 9 例中 4 例 (44.4%) で, 0.25 μ gm/ml 例が最も低率で他はすべて 50% 以上を示していた。すなわち血沈値に関しては血中濃度 0.5 μ gm/ml 以上に好転例が多いことが認められた。

2) 体重増減と血中INH濃度との関係(表2)

治療後の体重が入院時の体重の 5% 以上の増加を示した例を「増加」、5% 以内の増減を「不変」、5% 以上の減少を示した例を「減少」とすると、重症のため体重測定不能の 1 例を除く 100 例中治療後体重の増加したものは 65 例 (65.0%), 不変は 32 例 (32.0%) で減少したものは血中濃度 2.0 μ gm/ml 例, 1.0 μ gm/ml 例, 0.5 μ gm/ml 例にそれぞれ 1 例を認めたのみで過半数が増加を示した。これらを血中濃度別に見ると, 4.0 μ gm/ml 例では 6 例中 3 例 (50.0%), 2.0 μ gm/ml 例では 14 例中 9 例 (64.3%), 1.0 μ gm/ml 例では 35 例中 21 例 (60.0%), 0.5 μ gm/ml 例では 35 例中 26 例 (74.3%), 0.25 μ gm/ml 例では 10 例中 6 例 (60.0%) で, 体重の増加と血中濃度との間に関係は認められなかった。

3) 喀痰中結核菌の消長と血中 INH 濃度との関係 (表 3-a), b))

① 塗抹検査成績との関係

入院時陰性であった 51 例を除いた 50 例中, 治療後菌陰性化したものは 18 例 (36.0%), Gaffky 号数が 3 以上の減少を示した「減少」例は 2 例 (4.0%), 不変例 28 例 (56.0%), Gaffky 号数が 3 以上増加した「増加」例は 2 例 (4.0%) であった。陰性化例を血中濃度別に見ると, 4.0 μ gm/ml 例では 1 例もないが 2.0 μ gm/ml 例では 6 例中 2 例 (33.3%), 1.0 μ gm/ml 例では 17 例中 7 例 (41.2%), 0.5 μ gm/ml 例では 17 例中 8 例 (47.1%), 0.25 μ gm/ml 例では 8 例中 1 例 (12.5%) となり, 0.25 μ gm/ml 例が低率を示した外は大体同率で塗抹陰性化例は血中濃度 0.5 μ gm/ml 以上の例に多く認められた。

② 培養検査成績との関係

入院時陰性であった 33 例を除く 68 例中, 治療後菌陰性化は 27 例 (39.7%), 減少 3 例 (4.4%), 不変 37 例 (54.4%), 悪化 1 例 (1.5%) で, 陰性化例を血中濃度別に見ると, 4.0 μ gm/ml 例では 1 例もないが 2.0 μ gm/ml 例では 7 例中 2 例 (28.6%), 1.0 μ gm/ml 例では 23 例中 11 例 (47.8%), 0.5 μ gm/ml 例では 26 例中 12 例 (46.2%), 0.25 μ gm/ml 例では 10 例中 2 例 (20.0%) で塗抹検査とほとんど同様の成績であった。又塗抹・培養いずれにおいても陰性化例の半数以上は治療後 3 カ月で陰性化した。悪化の 1 例は治療後 3 カ月で陰性化したのが 6 カ月で再び陽性となった症例である。なを入院時 INH に耐性であった 6 例 (表 6) において, 血中濃度 4.0 μ gm/ml 例の 1 例は塗抹・培養共に不変, 血中濃度 1.0 μ gm/ml 例の 2 例は培養で不変, 塗抹では 1 例が不変, 1 例は入院時より陰性であった。又血中濃度 0.5 μ gm/ml 例の 3 例は塗抹で 1 例は入院時より陰性, 1 例は陰性化, 1 例は不変で, 培養では 1 例は陰性化, 2 例は不変であった。すなわち, これら結核菌の陰性化には入院時の INH に対する耐性度が大きいに関係するものと思われる。

4) 胸部 X 線像の消長と血中 INH 濃度との関係 (表 4)

入院時の X 線像が治療後改善された症例は, 101 例中 38 例 (37.6%), 不変例は 62 例 (61.4%), 悪化例は 1 例 (1.0%) であった。改善例を血中濃度別に見ると, 4.0 μ gm/ml 例では 6 例中 2 例 (33.3%), 2.0 μ gm/ml 例では 14 例中 6 例 (42.9%), 1.0 μ gm/ml 例では 36 例中 10 例 (27.8%), 0.5 μ gm/ml 例では 35 例中 16 例 (45.7%), 0.25 μ gm/ml 例では 10 例中 4 例 (40.0%) で, 0.5 μ gm/ml 例が最も高率で, 1.0 μ gm/ml 例が最も低率を示し, X 線像の改善率と血中濃度との間にははっきりした関係は認められなかった。又改善例を入院時の X 線像の学会分類による病型別に見ると, I 型では 18 例中 4 例 (22.2%), II 型では 61 例中 22 例 (42.6%), III 型では 22 例中 8 例 (36.4%) で, I 型が最も低率で

あった。又表5のごとく、入院時空洞を有していた79例のうち、治療後空洞の消失したものは11例の13.9%でかなり低率であった。この空洞消失率を血中濃度別に見ると、4.0 μ gm/ml例では5例中1例(20.0%)、2.0 μ gm/ml例では9例中3例(33.3%)、1.0 μ gm/ml例では27例中3例(11.1%)、0.5 μ gm/ml例では28例中4例(14.3%)、0.25 μ gm/ml例では消失例なく、2.0 μ gm/ml例が最高で4.0 μ gm/ml例が之に次ぎ、空洞消失率は血中濃度が高い程高率であった。

5) 喀痰中結核菌のINHに対する耐性度と血中INH濃度との関係(表6)

対象101例中排菌者68例について治療前と治療後の耐性度について検討した。5 μ gm/ml以上を耐性とすれば、治療前感性を示していたものは62例(91.2%)耐性を示していたもの6例(8.8%)であったが感性例のうち治療後耐性となったものは6例(5.8%)であった。これを血中濃度別に見ると、治療後耐性となったものは4.0 μ gm/ml例では1例中1例、2.0 μ gm/ml例では7例中2例、1.0 μ gm/ml例では21例中1例もなく、0.5 μ gm/ml例では23例中2例、0.25 μ gm/ml例では10例中1例であった。すなわち血中濃度の高い例に耐性出現率が高い傾向が見られた。

以上血中INH濃度と臨床効果を検討したが、血沈値においては血中濃度0.5 μ gm/ml以上を示した症例に明らかに改善例が多かった。結核菌陰性化についてはMitchell³⁾は血中濃度と関係ありと述べ、河盛⁴⁾もやはり関係あることを認めINH200mg内服4時間後の血中濃度が0.8 μ gm/ml以上でその関係は明らかであると

報告している。著者の成績も0.5 μ gm/ml以上の例に結核菌の陰性化例が多く認められた。又X線像との関係について河盛⁴⁾はX線像の改善率、空洞の改善率共に血中濃度0.4 μ gm/ml以上の症例に著明であるが硬化壁空洞の際は1.6 μ gm/ml以上が必要であると述べている。著者の成績ではX線像の改善率と血中濃度との間には密接な関係は認められなかったが、空洞の改善は血中濃度が高い程高率であった。しかし一般にX線像の改善には治療前の病型等が大きく影響することが考えられ、単に血中INH濃度のみと関係づけるとは困難であると考えられる。

この様に血中INH濃度と臨床効果についてMiddlebrook⁶⁾、Mitchell⁷⁾、篠田⁵⁾は相関関係を肯定し、河盛⁴⁾はINH療法による効果は投与量の多少より血中濃度の高低に比例すると述べているのに対し、岩崎⁸⁾は血中濃度の高さよりその持続時間が大切であると報告している。これらに対しArmstrong⁹⁾は相関関係を否定している。著者の成績では血中濃度と臨床効果との間には相関関係が存在し、血中濃度がINH300mg投与4時間後で0.5 μ gm/ml以上を示した例においてその効果は著明であったため、INH治療に際しては各患者におけるINH投与量と血中濃度との関係を充分考慮して、1回投与4時間後の血中濃度が0.5 μ gm/ml以上になる様に投与量あるいはその方法の適正化をはかることが重要であると同時に、一方においては血中濃度の高い程INH耐性菌の出現も高率となるため、この点に注意することも必要であると考えられる。

結 語

3カ月ないし24カ月間INHを主剤とした化学療法を行った101例を対象とし、患者の血中INH濃度とINH治療の効果との関係について検討した。

1) 血沈値の正常化率は明らかに血中濃度と関係があり、0.5 μ gm/ml以上の症例に著明の

効果があった。

2) 体重の増加は血中濃度と関係はなかった。

3) 結核菌の陰性化率は塗抹・培養共に0.5 μ gm/ml以上の血中濃度が証明される症例において著明であった。

4) X線像の改善率と血中濃度との間にはとくに関係は認められなかったが, 空洞の消失は血中濃度の高い例程多かった。

5) 喀痰中の INH 耐性菌の出現は, 血中濃度の高い例程多かった。

文 献

- 1) 横井 健: 金大結研年報, 20(下), 135, 1963.
- 2) 横井 健: 金大結研年報, 21(上), 1, 1963.
- 3) Mitchell, R. S.: New Engl. J. Med., 257, 1066, 1957.
- 4) 河盛勇造: 結核研究の進歩, 24, 51, 1959.
- 5) 篠田 厚: 九大結研紀要, 6, 172, 1959.
- 6) Middlebrook, G.: Tubercle, 41, 23, 1960.
- 7) Mitchell, R. S.: Am. Rev. Resp. Dis., 80, 108, 1959.
- 8) 岩崎龍郎: 結核, 34 (増刊号), 217, 1960.
- 9) Armstrong, A. R.: Am. Rev. Resp. Dis., 80, 588, 1960.

Table 1. Change of erythrocyte sedimentation rate of patients with pulmonary tuberculosis, receiving INH therapy, in relation to the serum INH concentration 4 hours after administration of 300 mg of INH

serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	duration of INH therapy in months	no. of patients	erythrocyte sedimentation rate						
			before INH therapy		after INH therapy				
			normal	abnormal	normalization	slight improvement	no change	aggravation	
4.0	3	1	1						
	6	3		3	1	1	1		
	12	1	1						
	24	1		1		1			
	total	6	2	4	1	2	1		
2.0	3	1		1		1			
	6	2	1	1	1				
	12	5	1	4	2	2			
	24	6	1	5	2	2	1		
	total	14	3	11	5	5	1		
1.0	3	3	2	1				1	
	6	7	3	4	2	1	1		
	12	12	2	10	7		3		
	24	14		14	4	1	9		
	total	36	7	29	13	2	13	1	
0.5	3	1		1	1				
	6	4		4	1	2		1	
	12	13	3	10	6	1	3		
	24	17	4	13	5	1	6	1	
	total	35	7	28	13	4	9	2	
0.25	3	0							
	6	2		2			2		
	12	2	1	1		1			
	24	6		6	1	2	3		
	total	10	1	9	1	3	5		
total		101	20 (19.8)	81 (80.2)	33 (40.7)	16 (19.8)	29 (35.8)	3 (3.7)	

Figures in () indicate %.

Table 2. Change of body weight of patients with pulmonary tuberculosis, receiving INH therapy, in relation to the serum INH concentration 4 hours after administration of 300 mg of INH

serum INH concentration (μ gm/ml)	duration of INH therapy in months	no. of patients	changes of the body weight after INH therapy		
			increase	no change	decrease
4.0	3	1		1	
	6	3	2	1	
	12	1		1	
	24	1	1		
	total	6	3	3	
2.0	3	1		1	
	6	2	1	1	
	12	5	4	1	
	24	6	4	1	1
	total	14	9	4	1
1.0	3	3	1	2	
	6	7	6	1	
	12	12	6	6	
	24	13	8	4	1
	total	35	21	13	1
0.5	3	1	1		
	6	4	2	2	
	12	13	12		1
	24	17	11	6	
	total	35	26	8	1
0.25	3	0			
	6	2		2	
	12	2	1	1	
	24	6	5	1	
	total	10	6	4	
total		100	65 (65.0)	32 (32.0)	3 (3.0)

Figures in () indicate %.

Table 3. Number of tubercle bacilli in sputa from patients with pulmonary tuberculosis, receiving INH therapy, in relation to the serum INH concentration 4 hours after administration of 300 mg of INH

a) Observation by the smear-stain method

serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	duration of INH therapy in months	no. of patients	tubercle bacilli in sputa					
			before INH therapy		after INH therapy			
			negative	positive	negative	decrease	no change	increase
4.0	3	1	1					
	6	3	2	1			1	
	12	1	1					
	24	1		1			1	
	total	6	4	2			2	
2.0	3	1	1					
	6	2	1	1			1	
	12	5	5					
	24	6	1	5	2		3	
	total	14	8	6	2		4	
1.0	3	3	2	1			1	
	6	7	5	2	1		1	
	12	12	7	5	4		1	
	24	14	5	9	2	1	6	
	total	36	19	17	7	1	9	
0.5	3	1		1			1	
	6	4	1	3	1		2	
	12	13	8	5	3		1	1
	24	17	9	8	4	1	3	
	total	35	18	17	8	1	7	1
0.25	3	0						
	6	2		2			2	
	12	2	1	1			1	
	24	6	1	5	1		3	1
	total	10	2	8	1		6	1
total		101	51 (50.5)	50 (49.5)	18 (36.0)	2 (4.0)	28 (56.0)	2 (4.0)

Figures in () indicate %.

b) Observation by the culture method

serum INH concentration (μ gm/ ml)	duration of INH therapy in months	no. of pa- tients	tubercle bacilli in sputa					
			before INH therapy		after INH therapy			
			negative	positive	negative	decrease	no change	increase
4.0	3	1	1					
	6	3	2	1			1	
	12	1	1					
	24	1		1			1	
	total	6	4	2			2	
2.0	3	1	1					
	6	2	1	1				1
	12	5	4	1	1			
	24	6	1	5	1		4	
	total	14	7	7	2		4	1
1.0	3	3	1	2	1		1	
	6	7	4	3	1		2	
	12	12	4	8	6		2	
	24	14	4	10	3	1	6	
	total	36	13	23	11	1	11	
0.5	3	1		1			1	
	6	4	1	3	1		2	
	12	13	3	10	6		4	
	24	17	5	12	5		7	
	total	35	9	26	12		14	
0.25	3	0						
	6	2		2			2	
	12	2		2	1		1	
	24	6		6	1	2	3	
	total	10		10	2	2	6	
total		101	33 (32.7)	68 (67.3)	27 (39.7)	3 (4.4)	37 (54.4)	1 (1.5)

Figures in () indicate %.

Table 4. Change of roentgenograms of patients with pulmonary tuberculosis, receiving INH therapy, in relation to the serum INH concentration 4 hours after administration of 300 mg of INH

serum INH concentration ($\mu\text{gm}/\text{ml}$)	types of roentgenogram*	no. of patients	roentgenogram shows		
			improvement	no change	aggravation
4.0	I	0			
	II	5	1	4	
	III	1	1		
	total	6	2	4	
2.0	I	2	1	1	
	II	7	4	3	
	III	5	1	4	
	total	14	6	8	
1.0	I	7	1	6	
	II	20	6	14	
	III	9	3	6	
	total	36	10	26	
0.5	I	6	1	5	
	II	22	12	10	
	III	7	3	3	1
	total	35	16	18	1
0.25	I	3	1	2	
	II	7	3	4	
	III	0			
	total	10	4	6	
total		101	38 (37.6)	62 (61.4)	1 (1.0)

Figures in () indicate %.

* Classified according to the standards of the Japanese Society for Tuberculosis.

Table 5. Disappearance of cavity in the lungs of patients with pulmonary tuberculosis, receiving INH therapy, in relation to the serum INH concentration 4 hours after administration of 300 mg of INH

serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	no. of patients with cavity before INH therapy	no. of patients in whom the cavity disappeared after INH therapy
4.0	5	1
2.0	9	3
1.0	27	3
0.5	28	4
0.25	10	0
total	79	11 (13.9%)

Table 6. Change of INH sensitivity of tubercle bacilli in sputa from patients with pulmonary tuberculosis, receiving INH therapy, in relation to the serum INH concentration 4 hours after administration of 300 mg of INH

serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	no. of patients	INH sensitivity of tubercle bacilli in sputa			
		before INH therapy		after INH therapy	
		resistant	sensitive	resistant	sensitive
4.0	2	1	1	1	
2.0	7		7	2	5
1.0	23	2	21		21
0.5	26	3	23	2	21
0.25	10		10	1	9
total	68	6 (8.8)	62 (91.2)	6 (9.7)	56 (90.3)

Figures in () indicate %.