重症肺結核に対するスルファイソミデン・INH 療法 (特に血液像に及ぼす影響)

関西医科大学病院

橋本仙一郎, 完岡市光, 小林はる枝
高野久子

Sulfisomidin and INH Therapy of Severe Pulmonary Tuberculosis (Especially Influence on the Blood Picture)

Sen-ichiro Hashimoto, Ichiteru Shishioka, Harue Kobayashi
and Hisako Takano

Makino Hospital, Kansai Medical School, Osaka

Recently, sulfonamides plus INH has been recommended for pulmonary tuberculosis therapy.

This study comprised 10 cases of severe pulmonary tuberculosis. Patients were treated daily with 0.3 gm. of INH. and 2 gm. of sulfisomidin for 6 months. The results were as follows :

- 1) Body temperature, body weight, blood-sedimentation rate, cough, sputum and appetite were improved at one month, and in no case was there any aggravation of symptoms during the period of chemotherapy.
- 2) Tubercle bacilli in the sputum became negative in one patient and was reduced in one patient.
- 3) The chest roentgenogram showed improvement in 2 patients with infiltration and in one patient with cavity.
- 4) Blood picture :
 - a) Anemia improved and hemoglobin reached normal levels at 4 months, the reticulocyte count (below 6 %) which had been increased to above 10 % in many patients, and color index (between 0.8 and 1.1.) had not been changed.
 - b) In the cases with leucocyte count below 5,000 and neutrophil count below 3,500, the former rose to above 5,000 and the latter to above 3,500 at 3-4 months. In no case did the leucocyte count or the neutrophil count fall. There was a marked shift to the left at the start of treatment, but this had returned to normal at 4 months. The ratio of neutrophils to lymphocytes decreased from 3.0 to 1.0 at about 5 months, and showed relative lymphocytosis.
 - c) There was tendency for the thrombocyte count to increase.
- 5) The abnormalities in the Cobalt R, Cadmium R, and B. S. P. tests showed a tendency to return to normal after 4-5 months.

I 緒 言

INH は結核菌発育阻止作用が強く、臨床的に少量の使用で十分であり、且つ比較的服用し易い点に於て PAS に勝っているが、結核菌が耐性を獲得する点に於て他の抗結核剤と共通の欠点を有している。最近内藤⁶⁾⁷⁾ は INH とサルファ剤を併用した場合、Sulfisoxazole 及び Sulfapyridine が試験管内で結核菌の発育阻止力を増強し、また臨床的にも好影響を及ぼす事を報告した。私達も今回本療法を試み、臨床成績と共にサルファ剤の長期投与が血液像並びに肝機能に及ぼす影響につき検討したので、ここに報告する。

II 検 査 方 法

対象例は本病院に入院している重症肺結核患者で、今までに化学療法 4 クール以上、即ち INH 80 g, SM 200 g, PAS 7,200 g 以上の投与を受け、INH に対しては 0.1~1.0 r の完全耐性のある 10 症例を選んだ。投与方法は INH 0.3 g とスルファイソミジン 2 g の毎日投与を 6 ヶ月間行つた。なお臨床成績の判定基準は学研分類

に従つた。

III 成 績

1) 一般状態：表 1 は体温、体重、血沈を、表 2 は咳嗽、喀痰、食欲について夫々月別に示した。

a) 体温：この表でも判るように、体温は殆んどが初めから平熱で経過している。しかし中には投与 1 ヶ月目で平熱に好転する例もあれば、また時には 4 ヶ月目あたりより増悪する例もみられた。

b) 体重：使用前と比較して 2 ヶ月目頃から増加するものがみられ、6 ヶ月目には 8 例中 3 例に明らかに増加がみられ、体重の減少を来したものは 1 例もなかった。

c) 血沈：既に 1 ヶ月目で、血沈の正常化がみられ、2 ヶ月目には 8 例中 4 例即ち半数が正常化し、以後 5 ヶ月間にわたり維持している。なお最初 1~2 ヶ月目には 1~2 例増悪例がみられたが 3 ヶ月目以後は認めなかった。

d) 咳嗽：1 ヶ月目で既に咳嗽の消失例がみられ、3 ヶ月目では 3 例、5 ヶ月目では 4 例と好転例が増加し、増悪例は 1 例もなかった。

第 1 表 治療開始後月別にみた体温、体重血沈の消長 (学研分類に依る)

第 2 表 治療開始後月別にみた咳嗽、喀痰、食欲の状態 (学研分類に依る)

e) 喀痰: 喀痰も同様1ヶ月目で既に好転例がみられ、咳嗽同様3ヶ月目では4例と好転例の増加がみられる。増悪例としては2ヶ月目と4ヶ月目に各々1例ずつみられただけである。

f) 食欲: 私達はサルファ剤による食欲不振の事を心配していたが、この表でも判るように、1ヶ月目で既に著しく増加した例を認め、4ヶ月目以後は、1例の食餌量の著しく減少した例を除いては、いずれも健康時の食餌量に回復している。

2) 喀痰中結核菌: 表3は喀痰中の結核菌並びに胸部X線像について記した。喀痰中の結核菌については塗抹並びに培養の両者を考慮して行つた。喀痰中、結核菌の陰性化するもの、減少するものが各々1例ずつみられ、その他は不変に経過した。また菌量の増加は3ヶ月目の1例だけで他はみられなかつた。

第3表 喀痰中の結核菌並びに胸部X線像の変化
(学研分類に依る)

3) 胸部X線像: (表3) 胸部X線像の基本病変はC型、F型で、治療終了時のX線像と比較した。基本病変ではC型に2例の軽度改善がみられたが、F型ではみられなかつた。空洞はY型で1例の軽度改善がみられたのみである。

これを学研分類の総合判定に従うと第4表に示す如く、殆んどが不変のIVで、唯1例に軽度改善のⅢがみとめら

第4表 学研分類に依る総合判定

総合判定	
Ⅲ	Ⅳ
1	8

第5表 治療開始後月別にみた副作用

	1	2	3	4	5	6
食思不振	—	1	0	0	1	1
全身倦怠感	—	—	—	—	—	—
悪心	1中止	—	—	—	—	—
嘔吐	—	—	—	—	—	—
血痰	—	—	1	—	—	—
発疹	—	—	—	—	—	—
頭痛	—	—	—	—	—	—
下痢	—	—	—	—	—	—
難聴	—	—	—	—	—	—

第6表 治療開始後月別にみた赤血球、色素指数、網赤血球数の消長

れた。

4) 副作用としては第5表に示す如く、悪心のため1例中止した以外には、軽度の食思不振と血痰が各々1例ずつみられたのみであった。

5) 血液像：主として末梢血液像について述べる。

a) 赤血球系：表6は赤血球数、色素指数、網赤血球について記した。先ず赤血球数であるが、投与前400万以下の症例が6例あり、その内でも300万以下の症例を2例認めている。これ等の症例が投与後次第に貧血の恢復を来し、投与4ヶ月目で全例が正常値を示し、6ヶ月目では550万以上を示す症例が2例も認められた。色素指数は0.8~1.1の間を動揺した。網赤血球数では、投与前は6%以下の症例が多かったが、貧血の恢復が認められる1ヶ月目頃から、網赤血球数の増加がみられ、2ヶ月目には既に大多数が10%以上になっている。

第7表 治療開始後月別にみた白血球数の消長
(上図は白血球数5,000以下、下図は白血球数5,000以上と分類した)。

b) 白血球：白血球数(表7)を、投与前の数値により5,000以下、5,000以上の2群に分けてみた。白血球数5,000以下の症例でも2ヶ月目以後では5,000以上と増加し、また5,000以上の症例では5,000以下に減少する例はみられなかった。即ちサルファ剤の長期投与により白血球数は減少する事なく、むしろ恢復するように思われ

る。

好中球数(表8)は投与前3,500以下が3例も認められたが、5ヶ月目以後では全例が3,500以上になっている。

第8表 治療開始後月別にみた好中球数、
杉山氏平均核数、N/L比の消長
好中球数

杉山氏平均核数(表8)をみるに投与前は著明な核左方移動を示しているが、4ヶ月目頃からは2.0附近を上下するようになっている。

一方、好中球対淋巴球の比率をみると(表8)、大多数に於て前値が3.0前後で、2ヶ月目頃から次第に2.0前後となり、5ヶ月目頃からは1.5前後になっている。この事は相対的な淋巴球増多を意味する。

c) 栓球数(表9)では、投与前に於て全例が30万以下であつたものが、投与1ヶ月目で栓球数の増多がみられ、約半数が30万以上になっている。

6) 肝機能検査：表10に示した如く、肝機能検査として、コバルト、カドミウム、B.S.P. 試験を行つた。血清膠質反応としてのコバルト、カドミウム反応は何れも前値に於て、左方移動、右方移動を示したが、4ヶ月目

第9表 治療開始後月別にみた栓球数の消長

第10表 治療開始後月別にみた肝機能検査所見

頃から正常範囲に入っている。また異物試験としての B. S. P. 試験 (これは30分で判定した) でも同様、前値

が8~12%を示したものが、4ヶ月目頃から正常範囲の数値を示した。

IV 総括並びに考按

内藤⁹⁾は in vitro の実験で、Sulfisoxazol の存在は INH の結核菌阻止力を増強する事、INH, Sulfisoxazole 併用は、結核菌の INH に対する耐性獲得を防止し得る事、また INH 0.3 g, Sulfisoxazole 3.0 g 毎日併用投与は、体重増加、X線所見改善等に単独群より有効であると報告している。馬場¹⁾は SM, PAS, INH を既に相当多量使用し、耐性もかなりの程度に獲得し、且つ硬化病巣、無気肺、空洞等のX線像を示す例に行い、多少解熱、食欲増進、体重増加に好影響があり、また胸部X線像では11例中空洞の僅かでも縮小を来した例が4例認められたと述べている。更に内藤⁷⁾、馬場¹⁾は喀痰中結核菌の陰性化をみとめ、一方、宝来²⁾は重症肺結核患者8例中には1例も認めなかつたと報告している。私達も相当多量の化学療法を行い、INH に対してある程度耐性を持つ患者に施行してみたところ、一般症状並びに胸部X線像、喀痰中の結核菌については、諸家の報告の如く、ある程度の改善がみとめられた。

さてサルファ剤が肝機能及び造血臓器に及ぼす影響については古くより報告され、サルファ剤投与により agranulocytose を惹起した症例も記載されている。最近大久保⁹⁾の昭和22~31年までの統計によれば21例発生している。私達もサルファ剤の長期投与による血液像の変化について特に注目した。またこの長期投与による血液像の変化については、内藤⁷⁾は少数例に白血球数の減少を認め、休業により回復するが、コンドロン1日2gを内服すると休業しなくても回復すると述べている。小川¹⁶⁾は16例中1例も白血球数の減少は認めなかつたと報告している。私達が末梢血液について検討した限りでは、白血球数5,000以下のものでも、服用後2ヶ月目で5,000以上となり、小川¹⁶⁾の述べたように1例の減少例も認めなかつた。

杉山氏平均核数は重症例では一般に著明な核左方移動を示すものであるが、対象患者の殆んどにこの傾向があり、治療の経過と共に2.0前後に恢復している。

また肺結核症では好中球 (N)/淋巴球 (L) 比の上昇は従来⁴⁾報告されているところであり、説田¹⁰⁾らも重症群に於て著明であつたと述べているが、対象患者も治療前に於ては N/L 比は同様高値を示し、治療の経過と共に次第に低下した。村田⁹⁾は肺結核患者の N/L 比の上昇は悪化を、反対に低下は病巣の安定或いは好転を意味すると述べている。即ち杉山氏平均核数の左方推移の

正常への回復と共に、N/L 比の低下は本療法による結核の好転、もしくは安定を意味するものと考えられる。随つて貧血の回復はサルファ剤が直接造血臓器に刺激的に作用すると考えるよりは、肺結核の好転による二次的な結果と考えたい。

肝機能については内藤⁷⁾は B. S. P. 試験で殆んどが一過性障碍で、再び好転するといひ、池田⁸⁾、宝来²⁾、小川⁹⁾も本療法が肝機能を障碍するようには思われないと報告している。私達はむしろ肝機能の好転がみられた。これも血液像の所見と同様、本療法による結核症の好転のためによる二次的な変化であろう。

結 語

1) 私達は重症肺結核患者に INH 0.3 g + スルフィソミジン 2.0 g の毎日投与を行い、諸家の報告の如く、ある程度の効果を認めた。この事は血液像からも十分推察できた。

2) 本療法が血液像並びに肝機能に悪影響を与えるような所見はみられない。直接的か、間接的かは別として、

むしろ好影響があるように思われる。

本論文要旨は第19回日本結核病学会近畿地方会（昭34年5月）に於て報告した。

掲筆にあたり大久保教授の御校閲を感謝します。

主 要 文 献

- 1) 馬場：呼吸器診療，12, 86 (1957).
- 2) 宝来，辻本，山中，萩野，呼吸器診療，12, 86 (1957).
- 3) 池田，鬼塚，乗松，呼吸器診療，12, 80 (1957).
- 4) 勝沼，結核，12, 457 (1934).
- 5) 村田，通信医学，7, 741 (1955).
- 6) 内藤，結核の臨床，3, 10 (昭30年).
- 7) 内藤，日本臨床結核，15, 674 (1956).
- 8) 小川，本田，篠原，齊藤，沢井，最新医学，12, 39 (1957).
- 9) 大久保，日血雑誌，20, 13 (1957).
- 10) 説田，五十嵐，提，西村，恒松，小野，寺田，森井，稲垣，横山，守屋，門野，内科宝函，6, 461 (1959).