イゾニコチン酸ハイドラヂット使用上の興味 ある一、二の問題に就いて

A Few Interesting Observations in The Application of Hydratid, an Isonicotinic Preparation

日本醫科大學行徳内科

講 師 吉 田 利 雄

Yosida tosio

1NAH が發表されてから已に半年以上を経過したので、一般的に使用され、本劑の效果に就ては各人に於て論議されて居るのであるが、我教室に於ては院長行徳教授が結核化學療法研究科會委員であるため、本劑は他に先んじて試用する機會を得、一部に於ては已に六ヶ月の臨床成績すらも持ち得てゐる、去る九月厚生省主催の 1NAH 成績判定會議にも列席し、各大學教授、研究所長等の實驗報告に接したので之等の説を綜合し、我々の實驗を考へ、一、二の問題につき臨床的立場より述べて見度いと思ふ。

I) 血中濃度より見た藥用量に就いて

本劑の使用量は未だ決定的には決つてゐない、殊に本劑の使用後の成績から意外にも豫期に反し耐性が顯著にして本劑の使用効果を阻む現象に遭遇し、此面より使用法に就て厚生省は十一月に新しく實驗方式を採用上げ來る四月迄に成績提出方を指令して來てゐる位である。試

驗管内實驗と動物實驗結果は人體に於ては略 1 mg/kg ~ 4 mg/kg が適當であろうと考へられた。然しながら我々も亦本劑の使用開始と前後して其血中濃度の測定を痛感し、Kellyの方法を採り、他の報告も検討し。此點より藥用量を定むべきであると思へた。先づ結核菌は 1NAH に對して大體に於て 0.1 r/cc に於て已に感受性があると云はれてゐる、之を基準として各種の投與方式を見れば、

1) 經口投與に於ける血中濃度 (大府莊, 勝沼)

本劑 4 mg/kg では分割投與時は第 1 表の如く一回投與に於ては第 (II) 表に於けるが如く、其最高血中濃度は大體 1 時間より 3 時間に在るが如く其時間は S.M の測定の場合の如く一定しない、然しながら他の成績を見ても判ることであるが大體 24 時間に於て其血中濃度は消失する様である。最高血中濃度は 4~7 r/cc の間の値を示している。

第 1 表 分割經口投與時の血中濃度 (勝沼)
投與量: 4 mg/kg 4 回分服

2) 煙霧吸入法

本法は私が創案した S.M 使用の新結核治療法であるが、基礎的及臨床實驗の成績は已に昭和 26 年 4 月及 10 月の厚生省の協議會に於て發表し、27 年の結核病學會總會に於て報告した。

1NAH も亦本法に於て使用可能なるを以て、我々は 2.5% 液を標準として使用している。

第 3 表の示すが如く最高血中濃度は 1~2 時間に於て見られ、

第2表 一回經口投與時の血中濃度 (勝沼)

投與量: 4 mg/kg (注: 50 kg では 200 mg 使用)

第3表 1. N.A.H 煙霧吸入血中濃度

50 mg 使用に於ては 24 時間後に血中より消失する、本法の血中濃度を長時間に亘つて維持する特性は S.M に於ける程に顯著ではないが喀痰中の菌の消失は經口投與に比して遙かに速かである、而も 6 時間目以後の血中濃度の値は經口投與に比して高く維持されてゐることに氣付くであろう。元來本法に於ては其血中濃度の維持は病巢の大きさに關係するを以て血中濃度測定と比較は同一患者に於て行はねばならない。

以上述べた如く血中濃度より藥用量を考ふるならば、菌の 1 NAH に對する感受性より見る時、煙霧吸入法に於ては 50 mg の使用で十分に治療効果が擧げられることを知つた。依つて一般に其藥劑の使用量は使用方法と共に血中濃度をも他の要素と共に同時に考へることにより決定せらるべきものと思ふ、即其使用量は副作用を排除するためにも、可及的に少く、而も最大の治療効果を擧げうる藥用量が求められねばならぬ、斯る考へ方に基いて我々の煙霧吸入法によるエロゾール粒子の荷電に方向性を與へた荷電煙霧吸入法とも稱すべき新方法を發見した。本法に關しては來るべき學會に於て、發表すべく、目下詳細検討中であるが、本法の特徴は吸入時間の短縮と使用量の少いことで、即本法の S.M 0.1 g は筋注 1 g 優る効果を擧ぐべき事を實驗的に證明した。1 NAH も亦、荷電煙霧吸入法に使用すべく目下其藥用量を求めてゐる。

因に 5 月には放射性同位元素 p^{32} の研究を開始するが、之により本法に依るエロゾール粒子分布區域は更に詳細に追求しうるものと思ふ。

II) 耐性に関する問題

1 NAH は要するに抗結核劑として優秀であることは論ずる迄もないが、治療効果と使用期間に關しては堂野前教授は 3 ヶ月の使用に依り S.M に匹敵すると稱し、熊谷教授は一ヶ月の使用を主張した、然るに協議會の空氣は 2 ヶ月間

の使用が最も効果的であり、之以上の使用は期待出来ぬといふ論が全體を支配し、餘り反駁されなかつた事は注目に値する。即長期間の使用は切角陰性化した結核菌が、耐性を獲得し始めると、再び咳痰中に現れ始め、臨床的には、之を境として臨床症状も改善せられること無く、時には却つて悪化を來たすと云ふ事が本剤の使用期間に制約的陰影を投ずる結果となるのである。即 1 NAH 治療効果の喪失を全て耐性の發現に歸せんとする考へである。此無効となる事實が、全て耐性が負ふものであるか、否かは別として耐性の發現を如何に避くべきかに關して、島村は最近の次如く述べてゐる。“細菌學的な限界から考へると、耐性を作らぬために、化學治療剤は成るべく短期間に少量を使用すべきであり、病理學的な限界からすれば、菌の増殖を抑えてゐる間に不可逆的な治癒過程が展開してしまう迄成るべく長時間、徒つて大量を使用すべきである、此二律の背反の中にこそ現在の化學治療法の限界が有る”といふ、誠に味はうべき言葉である。我々は茲で總括的に 1 NAH の耐性に就て考へをめぐらす前に、耐性發現の容易なる點で常に論ぜられる S.M に就て一瞥を與へて置こう。第 4 表に示す如く、SM 單獨使用は 15 g 以上に達すれば、必然的にパス併用に劣ることが判るであらう (島山)

第 4 表

	ストマイ 使用量	例 数	ストマイ濃度 (γ/c.c)				耐性性
			0	10	100	1000	發現率
單使	4~15 g	5	5	0	0	0	0
獨用	16~40 g	15	24	14	9	8	56.4%
パ併	4~15 g	5	5	0	0	0	0
ス用	16~50 g	14	12	2	0	0	14.3%

但し 10 γ/c.c 以下を耐性菌とす

S.M に比して、1 NAH による耐性發現の實驗は試験管内に於て、高度の耐性菌が簡単に得られることが判つて來たのであるが、臨床的にも之を裏付ける結果が續々と報告されて來た。1 NAH の一ヶ月の服用では耐性が現れ始め

＜0.5 γ が 23 例中 5 例、2 ヶ月では 24 例中 21 例が＜5 γ、3 ヶ月では 24 例中 19 例が＜5 γ であつた (小川)

耐性出現の機序は自然的突然變異と選擇とにより生ずるといふ説と藥劑が菌體に接して變異を起すといふ説が有るが、決定的には明かでない、更に耐性の問題と關連して考ふべきことは一體耐性菌の含有率が幾%に達すれば其抗菌劑は無効となるかと云ふ事柄である。現在迄には 0.1% を超えると全て耐性があり、之以下では感受性が有ると考へる様であるが此點の詳細なるものは手許にある協議會の報告では明かにされてゐない、尙菌の消長と耐性の關係も亦臨床上甚注目される問題であるが此に關しては結研の小川等は次の如く述べて居る。

“喀痰中より取出した菌の消長は一定の傾向を示すことなく全く區々であるが、耐性は之とは全く無關係に、投與期間の長びくと共に、徐々に、其耐性を増してゐる、即耐性の出現と菌の消長とは、はつきりとした關係を示さない”といふ、以上で耐性に關して論題を終るのであるが、耐性の問題は獨り 1 NAH に限らず、S.M の藥効果が大きなるためか、此の耐性に關しては、近時重大關心事となり、1 NAH の耐性と共に、之を如何にして處置し、其發生を抑え、治療効果の維持を計るべきかは臨床上其解決が喫緊事となりつつあると思へる、喀痰検査により耐性の發現を單に知る丈では、即耐性菌と對峙しては何等治療の面からは其効果の發展は期すべくもない、治療にあたり、此點を考へ加療開始前に其生體が耐性を獲得することを極力防ぐべく用意をなすか、更に進んで耐性菌の發生を知れば、直ちに之を破壊すべき方策が講ぜられるねばなるまい。此の考へ方は一見極めて飛躍的であるかの如く見られるが、出来ない事ではないと思ふ。本剤の使用を一ヶ月か、二ヶ月で放棄する事なく其藥劑による菌の耐性の本質を究明する事が出來て之を阻止する事が出來れば非常な成功であり、患者から云へば、非常な福音と云はねばならぬ。