結核化学療法剤の毎日投与法と間歇投与法との効果比較に関する試験管内実験的研究

第3篇　薬剤耐性獲得について

京都大学結核研究所化学療法部（主任　教授　内藤　益一）

副手　池　田　宣　昭

(38.9.2 受付)

第1章　緒　　論

第2篇[1]に於いて記載した実験成績は化学療法剤によってすべての結核菌を死滅させることが，試験管内に於いてさえ，かなり困難なことを示している。このことは化学療法剤による生体内殺菌の難かしさを如実に示すものであり，事実長期に及ぶ結核化学療法後にも，尚しばしば病巣内に結核菌が検出されている[2]。この生き残った結核菌が薬剤に対して感性であるか，耐性であるかは治療効果に重大な関係があろう。

さて研究室の今井[3]は，結核菌のINH耐性獲得の問題を薬剤作用環境と薬剤濃度との点から追求し，耐性獲得は菌増殖に好都合な環境ほど早く且つ高度であるが，夫々の環境に応じて耐性を獲得し易い至適薬剤濃度が存在し，其以上でも或いは其以下でも耐性上昇は阻止される傾向を認めている。即ち結核化学療法に於いて，菌の薬剤耐性上昇を阻止する手段として，いたずらに薬剤の量を減じるよりは，寧ろ積極的に量を殖す方向をも考慮すべきであると示唆したのである。

著者は同様の観点から，積極的な薬剤耐性上昇阻止策として，単に薬剤の量のみならず，進んで薬剤併用の得失，連続投与と間歇投与との利害を検索しようと企図した次第である。

即ち本篇では，INHの単独並びに他剤併用時に於ける間歇投与法と連続投与法との耐性獲得に及ぼす影響について記述する。

第2章　実験材料及び実験方法

第1節　実験材料

試験管，シリコーン被覆スライド(以下SSと略す)，菌株，菌液及び菌接種方法，培地，被検薬剤等は全て第1篇[4]と同様である。尚これらの他に増菌用に1％小川培地を使用した。

第2節　実験条件及び実験方法

実験群の構成は第1篇と殆んど同様で表1に示す通りであり，第1篇記載の方法によって発育阻止効果を判定し，更に第2篇の方法によって殺菌効果を判定し，この殺菌効果判定の際に認められた菌集落について，INHに対する耐性検査を行なった。

即ち、菌集落の発育したSSを，小試験管に入れた約2ccの石油ベンヂン中に投入し，SS上の全集落より石油ベンヂン菌液を作製し，その菌液約0.2～0.3ccを1％小川培地に流し，増菌した。但しSS上に発育した菌集落が極めて少数の場合は，SSを直接1％小川培地上に密着することで，全集落を増菌に供した。かくして4週間後，1％小川培地上に発育した全集落で耐性検査を行なった。

耐性検査は当研究室松島の方法[5]に準じた。即ち1％小川培地上に発育した菌集落に約2ccの石油ベンヂンを加え，振盪することで，全集落より石油ベンヂン菌液を作製し，硫酸バリウム標準液と比色することで約1mg/ccの濃度とした。次いでSSを耳鼻科用ピンセットにはさんでこの菌液中に瞬時浸漬した後，数秒間そのまゝ保持して，石油ベンヂンが蒸発・除去された後，耐性培地に投入，37°Cで培養した。

耐性培地は，10％牛血清加キルヒナー培地に，次の濃度に薬剤を加え，ガラスキャップ付小試験管に2ccづつ分注したものである。

検査した薬剤濃度は，INH 1.0γ/cc及び10.0γ/ccである。

表 1　実験群の構成

作用期間	薬剤数	薬剤名	薬剤作用方法	薬剤濃度
4週間	単独	INH	① 1日4時間週2日 ② 1日24時間週2日 ③ 1日24時間毎日	第1管 1,000γ/cc, 以後倍数稀釈法により第19管迄
	2者併用	INH・PAS	① 1日4時間週2日 ② 1日24時間週2日 ③ 1日24時間毎日	INH：第1管 1,000γ/cc, 以後倍数稀釈法により第19管～第22管迄 PAS：0.1γ/cc, 10.0γ/cc の2種類を固定濃度として連続作用とした
		INH・SM	① 1日4時間週2日 ② 1日24時間週2日 ③ 1日24時間毎日	INH：第1管 100γ/cc, 以後倍数稀釈法により第19又は22管迄 SM：第1管 1,000γ/cc, 以後倍数稀釈法により第19又は22管迄
	3者併用	INH・SM PAS	① 1日4時間週2日 ② 1日24時間週2日 ③ { INH 1日24時間毎日 / SM 1日24時間週2日 } ④ 1日24時間毎日	INH：第1管 100γ/cc, 以後倍数稀釈法により第19又は22管迄 SM：第1管 1,000γcc, 以後倍数稀釈法により第19又は22管迄 PAS：0.1γ/cc, 10.0γ/cc の2種類を固定濃度とし連続作用とした

表 2　PAS-INH 併用時の耐性検査成績

(1)　PAS 濃度 0.1γ/cc の場合

薬剤作用方法	耐検薬剤濃度 ＼ 試験管番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	K
1日 4時間 週2日	INH γ/cc	1.0	++	++	++	++	20	3	++	++	−	10	+	5	3	10	−	−	5	−	2	＼	＼	＼	2
		10.0	++	+	+	++	2	5	++	+	−	−	+	−	2	1	−	−	−	1	1	＼	＼	＼	1
	薬剤非含有培地		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	＼	＼	＼	+++
1日 24時間 週2日	INH γ/cc	1.0	＼	＼	＼	−	2	3	2	+	++	++	+++	++	++	20	5	−	−	2	−	○	1	3	3
		10.0	＼	＼	＼	−	−	1	1	+	++	++	+++	++	++	20	10	1	−	20	2	○	1	1	−
	薬剤非含有培地		＼	＼	＼	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	○	+++	+++	+++
1日 24時間 毎日	INH γ/cc	1.0	＼	＼	＼	1	×	×	○	×	+++	2	×	×	+++	++	−	+++	++	+	+	−	−	−	5
		10.0	＼	＼	＼	5	×	×	○	×	+++	5	×	×	+++	++	−	+++	++	+	+	−	−	−	4
	薬剤非含有培地		＼	＼	＼	+++	×	×	○	×	+++	+++	×	×	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

表中数字は菌集落数を示す。　×：殺菌効果を認め検査不能
○：×以外で検査不能
＼：実験せず

判定は2週間培養後に行ない，SS 表面が2/3以上菌集落で覆われたものを(+++)，2/3～1/3のものを(++)，1/3以下のものを(+)とした。尚集落数100迄の場合は(+)とせず大略の数を記入した。

第3章　実験成績及びその比較検討

耐性検査判定成績の中，INH-PAS (0.1γ/cc) 併用群の耐性検査判定成績を，代表として表2に例示した。表中，試験管番号は菌に作用させた INH の倍数稀釈列の番号で，No.1 の列は，PAS 0.1γ/cc を含む 1,000γ/cc の INH を作用させた株の耐検成績を，No.n の列は，PAS 0.1γ/cc を含む 1,000γ/cc×$1/2^{n-1}$ の INH を作用させた株の耐検成績を，又Kは全く薬剤の作用をうけなかった対照株の耐性検査成績を示す。

薬剤作用方式によって，初めから実験を行なっていないものや（表中 ╲ 印），総ての菌が殺菌され1個の集落も得られなかったため（表中 × 印），或いはその他の理由で（表中 ○ 印）耐性検査を行ない得なかったものがあった。

又耐性検査 SS 上に小数の集落が認められたものは，その集落数を記載したが，その程度の数の集落は，対照株にも認められた場合があるので，薬剤作用によって耐性が生じたものとは断定出来ない。しかし対照株の耐性検査で耐性培地に(+)以上の集落が発育したものはなかった。このため，本篇に於いては，耐性培地に菌集落が(+)以上に発育した場合のみ，耐性上昇ありと考えた方が適切と思われる。この基準にもとづいて，各薬剤作用群の各々について判定成績を図示して，表2の如き表現法を簡略化した。其が図1～4である。

以下これにもとずいて成績を記述する。

第1節　単独薬剤作用群

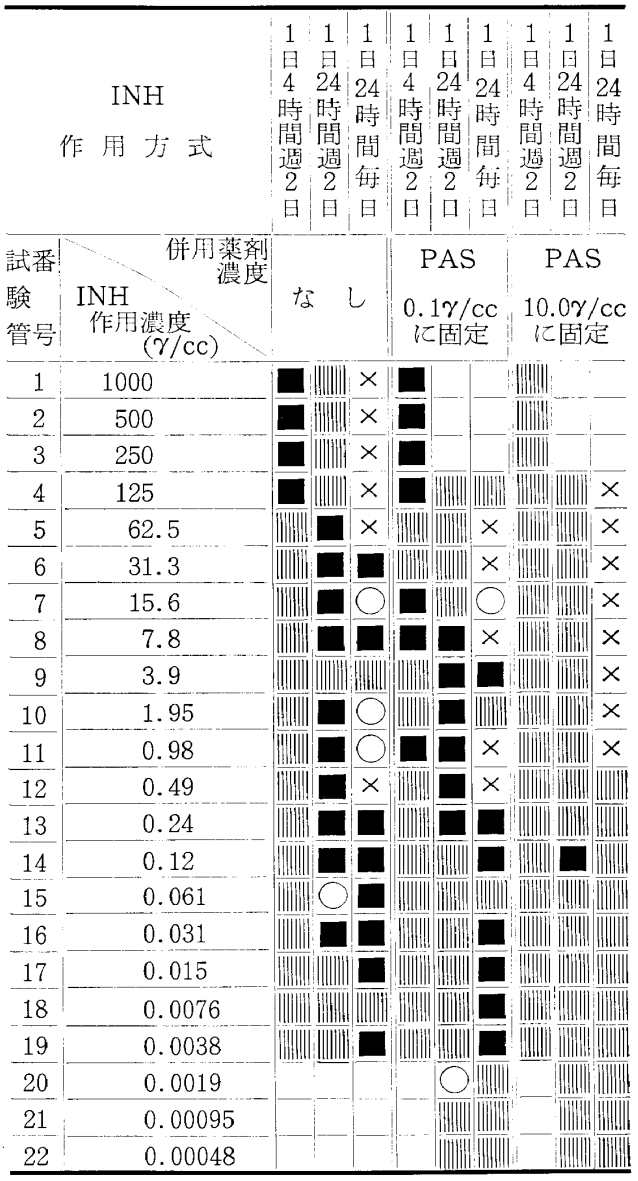
INH 単独4週間作用時の耐性（図1及び3）。

INH 1.0γ/cc に対する耐性獲得（図1）は，1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして1～4，即ち作用薬剤濃度にして 1,000γ/cc～125γ/cc に於いて認められた。同様に1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして5～16，作用薬剤濃度にして 62.5γ/cc～0.031γ/cc に於いて耐性獲得が認められた。1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして1～5は殺菌され，6～19，即ち作用薬剤濃度にして 31.3γ/cc～0.0038γ/cc に於いて耐性上昇を認めた。但し試験管番号20以下の薬剤濃度については最初から薬剤作用実験を行なっていなかった。

INH10.0γ/cc に対する耐性検査成績（図3）は，INH1.0γ/cc に対する検査成績と殆んど同

図1　各作用方式に於ける耐性検査成績（其の1）

INH 1.0γ/cc に対する耐性獲得（其の1）



（注）■：耐性獲得あり
▨：耐性獲得なし
□：実験せず
×：殺菌された為検査不能
○：×以外で検査不能
S：雑菌汚染

様であった。

以上の成績から見ると，薬剤作用時間の短ければ短いほど，作用薬剤濃度のより高いところで耐性上昇帯を認める様である。例えば24時間週2日作用法に於いて明らかな様に，薬剤濃度が或る程度より低い場合に耐性上昇が認められないのみならず，薬剤濃度が或る程度より高い場合にもまた耐性上昇が見られないのである。

獲得耐性度は作用薬剤濃度及び薬剤作用方式による差を殆んど認めず，10.0γ/cc に達した。

図2　各作用方式に於ける耐性検査成績（其の2）

INH 1.0γ/cc に対する耐性獲得（其の2）

INH 作用方式	1日4時間週2日	1日24時間週2日	1日24時間毎日	1日4時間週2日	1日24時間週2日	*1日24時間毎日	**1日24時間毎日	1日4時間週2日	*1日24時間毎日	**1日24時間毎日
試験管号 ＼ 併用薬剤濃度 / INH 作用濃度 (γ/cc)	SM INH の10倍量			SM INH の10倍量 PAS 0.1γ/cc に固定				SM INH の10倍量 PAS 10.0γ/cc に固定		
1	100	■			×						
2	50										
3	25										
4	12.5		×	×		×	×	×		×	
5	6.25			×			×	×			×
6	3.13		×	×		×		×		×	×
7	1.56			×			×	×		×	
8	0.78			×	■		S	×		×	×
9	0.39	■	■	×		■		×	■	×	
10	0.20		■	×	■	■		×		×	×
11	0.098		■	×		■		×			×
12	0.049		■	■		■	■	×			×
13	0.024		■	■			■	■		×	
14	0.012			■			■	■			
15	0.0061			■			■	■			
16	0.0031							■			
17	0.0015				■						
18	0.00076	○									
19	0.00038								■		
20	0.00019							■		○	
21	0.000095										
22	0.000048										

（注）　図1に同じ　　*：SM 1日24時間週2日
**：SM 1日24時間毎日

第2節　2者併用群

1.　PAS-INH 併用 4週間作用時の IHN 耐性（図1及び3）。

併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群に於ける 1.0γ/cc の INH に対する耐性検査成績（図1）を見ると，1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして 1～11，即ち作用 INH 濃度にして 1,000γ/cc～0.98γ/cc，1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして8～13，作用 INH 濃度にして 7.81γ/cc～0.24γ/cc，1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして 9～19，作用

図3　各作用方式に於ける耐性検査成績（其の3）

INH 10.0γ/cc に対する耐性獲得（其の1）

INH 作用方式	1日4時間週2日	1日24時間週2日	1日24時間毎日	1日4時間週2日	1日24時間週2日	1日24時間毎日	1日4時間週2日	1日24時間週2日	1日24時間毎日
試験管号 ＼ 併用薬剤濃度 / INH 作用濃度 (γ/cc)	なし			PAS 0.1γ/cc に固定			PAS 10.0γ/cc に固定		
1	1000	■		×	■					
2	500	■		×	■					
3	250			×	■					
4	125			×	■					×
5	62.5		■	×			×			×
6	31.3		■	■			×			×
7	15.6		■	○	■		○			×
8	7.8		■	■	■	■	×			×
9	3.9					■	■			×
10	1.95		■	○		■				×
11	0.98		■	○	■	■	×			×
12	0.49		■	×		■	×			
13	0.24		■	■		■	■			
14	0.12		■	■			■		■	
15	0.061		○	■						
16	0.031			■			■			
17	0.015			■			■			
18	0.0076						■			
19	0.0038			■			■			
20	0.0019					○				
21	0.00095									
22	0.00048									

（注）　図1に同じ

INH 濃度にして 3.91γ/cc～0.0038γ/cc に於いて，大体耐性獲得を認めた。

併用 PAS 濃度 0.1γ/cc に於ける 10.0/cc の INH に対する耐性検査成績（図3）を見ると，1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして1～11，即ち作用 INH 濃度にして 1,000γ/cc～0.98γ/cc，1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして8～13，作用 INH 濃度にして 7.8γ/cc～0.24γ/cc，1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして9～19，作用 INH 濃度にして 3.9γ/cc～0.0038γ/cc に於いて大体耐性獲得を認めた。

併用 PAS 濃度 10.0γ/cc 群に於ける 1.0γ/cc 及び 10.0γ/cc の INH に対する耐性検査成績（図1及び3）を見ると，1日24時間週2日作用方式の試験管番号14，即ち作用 INH 濃度 0.12γ/cc にのみ耐性獲得を認めた。

併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群の場合に比較して，10.0γ/cc 群の場合は明らかに INH に対する耐性獲得が少ない。

INH 単独作用時の成績と比較すれば，併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群では各作用方式共に，INH 耐性上昇帯及び獲得耐性度に殆んど差異を認めない。INH に対する獲得耐性度は共に 10.0γ/cc に達する。併用 PAS 濃度 10.0γ/cc 群では各作用方式共に，明らかに INH に対する耐性獲得を防止している。

2. SM-INH 併用4週間作用時の INH 耐性（図2及び4）。

INH に対する耐性検査濃度 1.0γ/cc の成績（図2）を見ると，1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして1及び9，即ち作用 INH 濃度にして 100γ/cc 及び 0.39γ/cc，1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして9～13，作用 INH 濃度にして 0.39γ/cc～0.024γ/cc，1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして12～15，作用 INH 濃度にして 0.049γ/cc～0.0061γ/cc に於いて耐性獲得を認めた。

INH に対する耐性検査濃度 10.0γ/cc の成績（図4）を見ると，1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして1，即ち作用 INH 濃度にして 100γ/cc，1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして9～12，作用 INH 濃度にして 0.39γ/cc～0.049γ/cc，1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして 12～15，作用 INH 濃度にして 0.049γ/cc～0.0061γ/cc に於いて耐性獲得を認めた。

INH に対する耐性獲得は，INH 単独作用時の場合と同様に，作用時間の短ければ短いほど作用薬剤濃度のより高いところで起り易い様であった。

又本実験の範囲内では，INH に対する獲得

図4　各作用方式に於ける耐性検査成績（其の4）

INH 10.0γ/cc に対する耐性獲得（其の2）

INH 作用方式		1日4時間週2日	1日24時間週2日	1日24時間毎日	1日4時間週2日	1日24時間週2日	*1日24時間毎日	**1日24時間毎日	1日4時間週2日	*1日24時間毎日	**1日24時間毎日
試験管番号	併用薬剤濃度 / INH 作用濃度（γ/cc）	SM INH の10倍量			SM INH の10倍量 PAS 0.1γ/cc に固定				SM INH の10倍量 PAS 10.0γ/cc に固定		
1	100	■									
2	50										
3	25										
4	12.5		×	×		×	×	×		×	
5	6.25			×			×	×			×
6	3.13		×	×		×		×		×	×
7	1.56			×			×	×		×	
8	0.78			×	■			×		×	×
9	0.39		■	×		■		×	■	×	
10	0.20		■	×		■		×		×	×
11	0.098		■	×		■		×			×
12	0.049		■	■		■	■	×			×
13	0.024						■	■		×	
14	0.012			■			■	■			
15	0.0061			■			■	■			
16	0.0031							■			
17	0.0015										
18	0.00076	○									
19	0.00038										
20	0.00019							■		○	
21	0.000095										
22	0.000048										

（注）図1に同じ　　*：SM 1日24時間週2日
**：SM 1日24時間毎日

耐性度は INH 単独作用時に於けると同様に，作用薬剤濃度又は薬剤作用方式とは特に関係を認めず，10.0γ/cc に達した。

INH に対する耐性上昇帯は，SM-INH 作用群が INH 単独作用群より作用薬剤濃度に於いて低く，且つその巾に於いて狭い様である。

第3節　3者併用4週間作用時の INH 耐性（図2及び4）。

併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群に於ける INH 1.0γ/cc に対する耐性検査成績（図2）を見ると，SM-INH 共1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして8～10，即ち作用 INH 濃度にして 0.78γ/cc～0.20γ/cc，SM-INH 共1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして9～12，作用 INH 濃度にして 0.39γ/cc～0.049γ/cc，INH 1日24時間毎日-SM 1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして12～15，作用 INH 濃度にして 0.049γ/cc～0.0061γ/cc，SM-INH 共1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして 13～20，作用 INH 濃度にして 0.024γ/cc～0.00019γ/cc に於いて，それぞれ耐性獲得を認めた。

併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群に於ける INH 10.0γ/cc に対する耐性検査濃度 10.0γ/cc の成績（図4）を見ると，SM-INH 共1日4時間週2日作用方式では試験管番号にして8，即ち作用 INH 濃度にして 0.78γ/cc，SM-INH 共1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして9～12，作用 INH 濃度にして 0.39γ/cc～0.049γ/cc，INH 1日24時間毎日-SM 1日24時間週2日作用方式では試験管番号にして12～15，作用 INH 濃度にして 0.049γ/cc～0.0061γ/cc，SM-INH 共1日24時間毎日作用方式では試験管番号にして 13～16，作用 INH 濃度にして 0.024γ/cc～0.0031γ/cc に於いて，それぞれ耐性獲得を認めた。

併用 PAS 濃度 10.0γ/cc 群に於ける INH 1.0γ/cc に対する耐性検査成績（図2）を見ると，SM-INH 共1日4時間週2日作用方式の試験管番号9及び19，即ち作用 INH 濃度 0.39γ/cc 及び 0.00038γ/cc に於いてのみ耐性獲得を認めた。

併用 PAS 濃度 10.0γ/cc 群に於ける INH 10.0γ/cc に対する耐性検査成績（図4）を見ると，SM-INH 共1日4時間週2日作用方式の試験管番号9，即ち作用 INH 濃度 0.39γ/cc に於いてのみ耐性獲得を認めた。

3者併用群の中の，併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群と SM-INH 2者併用群とを，INH 耐性獲得の点から比較すると，耐性帯に於いて殆んど同様であった。又耐性獲得が，薬剤作用時間の短ければ短いほどより高濃度で起り易いことも共通である。

併用 PAS 濃度 10.0γ/cc では INH に対する耐性上昇阻止の傾向が著明であり，これは PAS-INH 併用群に見られたと同様である。

第4章　本篇の総括と考按

第1節　薬剤作用方式（連続か間歇か）と耐性上昇との関連性について

各作用群共に，薬剤作用時間の短ければ短いほど，耐性上昇帯は作用薬剤濃度のより高いところに存在する。この事は各作用方式に於ける発育阻止力及び殺菌力と関係がある様に思われる。

本実験の範囲内では，耐性上昇帯の広さ及び獲得耐性度と作用方式との間に，特に相関関係は認められなかった。

従って耐性上昇帯を薬剤濃度のなるべく低い所に抑えるためには間歇法よりは連続法の方が有利と思われる。

第2節　薬剤の併用と耐性上昇との関連性について

(1)　INH に対する PAS の併用

INH に対する PAS 0.1γ/cc の併用は，INH に対する耐性上昇阻止という点では意味が少ない様である。しかし PAS 10.0γ/cc の併用は明らかに INH に対する耐性上昇阻止力を示した。

(2)　INH に対する SM の併用

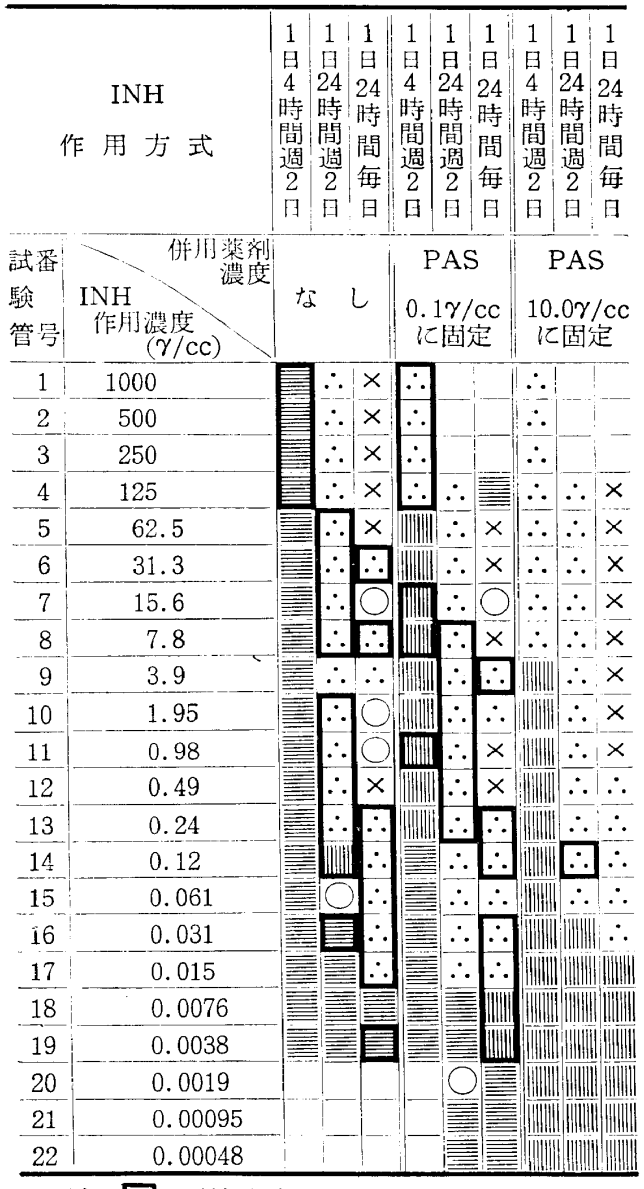
SM-INH 2者併用時及び PAS (0.1γ/cc)-SM-INH 3者併用時に於ける INH 耐性上昇帯は，INH 単独作用時のそれに比し，作用薬剤濃度に於いて低く，且つ巾に於いて狭くなっていた。

(1)及び(2)の成績から考えると，耐性上昇阻止の目的から INH に PAS を連続的に併用する場合はその量が問題である。一方耐性上昇帯を，作用薬剤濃度に於いて低く，且つ巾に於い

て狭くする為には，併用薬剤の種類と数とが問題になる様である。

第5章　発育抑制効果及び殺菌効果と耐性上昇との関連についての考按（図5及び6）

図5　各作用方式に於ける INH 1.0γ/cc 耐性獲得と殺菌効果及発育抑制効果との関係（其の1）



（注）□：耐性獲得
：発育阻止力なし（菌発育が（++）及び（+++））
：殺菌力なし（菌発育が(++)及び(+++)）
∴：殺菌力試験に於ける菌発育が（+）及び集落数100以下
：実験せず
×：殺菌された為検査不能
○：×以外で検査不能
S：雑菌汚染

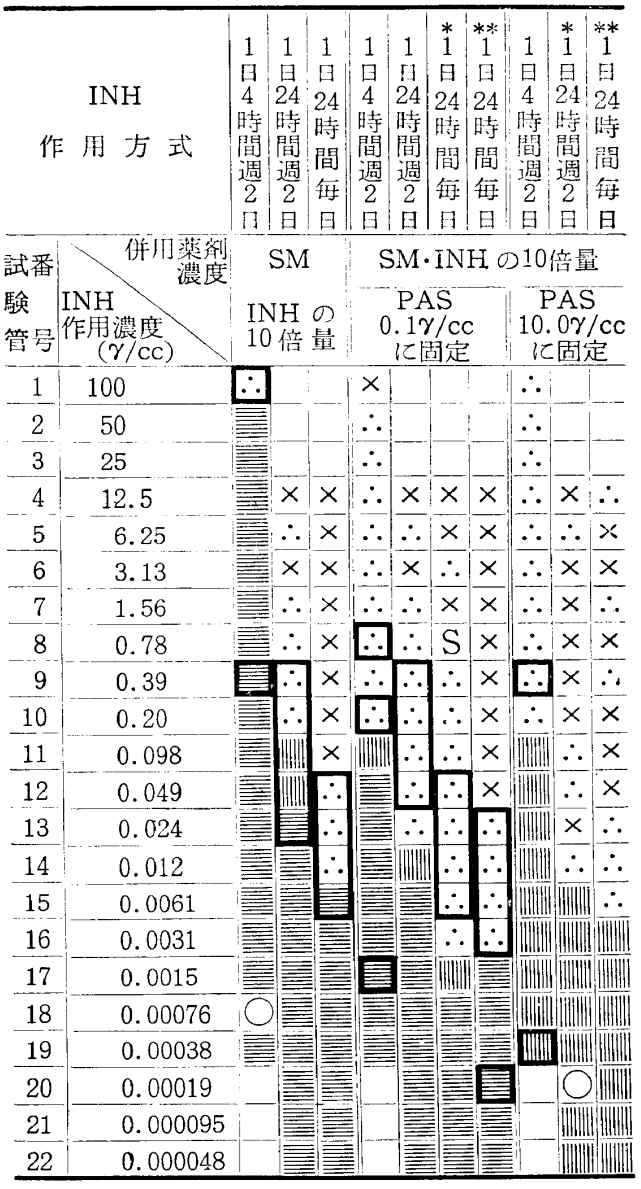
以上 INH の成績を中心として，発育抑制効果，殺菌効果並びに耐性獲得の相関関係を概括すると次の如くなる。

第1篇[4]の発育抑制効果と，INH 1.0γ/cc 耐性獲得との関係を比較検討してみると，図5及び6に見られる様に，耐性上昇帯は各作用群，各作用方式に於いて殆んどすべて発育阻止最低濃度以上の或場所にあった。

次に第2篇[1]の殺菌効果と耐性上昇との関係を比較検討すると次の如くなる。(図5及び6)。

INH 単独 4週間 作用群の中の 1日24時間週

図6　各作用方式に於ける INH 1.0γ/cc 耐性獲得と殺菌効果及発育抑制効果との関係（其の2）



（注）図5に同じ

2日作用方式を例にとって述べると，INH 1.0γ/cc に対する耐性獲得は試験管番号にして5～16，即ち作用薬剤濃度にして 62.5γ/cc～0.031γ/cc に認められる。一方その殺菌力試験の成績を見ると，試験管番号にして1～13，即ち作用薬剤濃度 1,000γ/cc～0.24γ/cc に於いては，集落数100以下又は(＋)である。

即ち不完全な殺菌効果の認められた作用薬剤濃度で INH 耐性上昇は起り易い様である。しかし高濃度の薬剤作用に耐えて生き残った菌でも，必ずしも耐性上昇を認めない。即ち耐性上昇を来たし易い薬剤濃度は不完全な殺菌効果をもたらす濃度にあるが，その薬剤濃度には一定の巾があり，それ以上の濃度では耐性上昇は起り難くなる様である。即ち前述の様に耐性上昇帯となって現れるのである。

耐性上昇と殺菌効果との上述の様な相関関係は，他の全ての作用群及び作用方式に於いても認められた。

即ち本実験に於いて，今井の実験[3]による示唆が明らかに立証され，発育抑制効果並びに殺菌効果との関連性が究明されたのである。

第6章　本実験成績と臨床との関連

INH 及び SM の間歇投与法が行なわれる理由は種々あるであろうが，その1つに耐性上昇の問題がある。INH の場合は療研の報告[6]があり，SM の場合は Veterans Administration Committee on Streptomycin[7]等の報告がある。いづれの報告も薬剤の毎日投与が間歇投与に比し耐性上昇頻度の高いことを示しており，この成績が INH 及び SM の間歇投与法を行なう理由の1つとなっている。

本実験成績からこの問題を眺める場合はどうであろうか。

前述した様に INH に対する耐性上昇は，大体に於て各作用方式の発育阻止最低濃度以上で，然も不完全な殺菌効果を示す薬剤濃度の内比較的低濃度に於て或程度の巾をもって起り易い。此の耐性上昇帯が人体の病巣に浸透し得る薬剤濃度より低ければ，臨床的には耐性上昇が阻止され易いと言う事になる。即ち耐性上昇帯のある薬剤濃度は出来る丈低い事が望ましい。

獲得される耐性度は作用された薬剤濃度及び作用方式とは特に関係はない様である。

又各作用群で各作用方式間の耐性上昇を来たし易い薬剤濃度の巾を比較しても特に間歇作用方式が狭いと云う例は見当らない。この耐性上昇帯の広さは，薬剤作用方式ではなく，併用薬剤の種類，数及び量で決定される様である。

従って本実験成績に関する限り，週2日投与法が連続投与法に比較して耐性上昇をもたらし難いという成績は見当らない。むしろ耐性上昇帯の薬剤濃度の高さに於て連続投与法の方がすぐれている様に思われる。

臨床上，INH 又は SM に PAS を併用する目的の1つは，INH 及び SM に対する耐性発現の阻止であろう。この問題に関して本実験成績を見ると，INH-PAS 併用時に於ける併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群の成績では，殆んど INH 単独作用群の成績と同様であるが，併用 PAS 濃度 10.0γ/cc 群の成績では著明に INH に対する耐性上昇を阻止している。即ち一定濃度以上の PAS 併用でなければ INH に対する耐性上昇阻止の力はない様である。

もう1つ，本実験成績は耐性出現頻度に関係する事実を示している様に思われる。即ち前述した様に INH に対する耐性上昇帯が，INH-SM 及び3者併用時の併用 PAS 濃度 0.1γ/cc 群に於いて，低く且つ狭くなるということである。即ち併用薬剤数の増加が耐性菌出現率を少なくする様に思われる。此の事は，内藤[8]等による4種或いは5種の薬剤を同時に連続併用する強力な化学療法の試みの1根拠となるものである。

第7章　結　　語

シリコーン被覆スライド培養法を用いて，INH 単独並びに之に対する他剤併用時に於ける間歇作用法と連続作用法が耐性上昇に及ぼす影響を比較検討した。

1.　耐性上昇は各作用方式の発育阻止最低濃度以上で，しかも充分な殺菌効果を示さない薬剤濃度の内比較的低濃度に於て或程度の巾を以

て起り易い。この耐性上昇帯は，作用時間の短いほど，より高濃度にある。

2. 薬剤数の増加は，耐性上昇帯を狭くする様である。本実験範囲では，INH-SM 併用時及び3者併用時の PAS 濃度 0.1γ/cc の場合に狭くなった。各薬剤作用方式即ち間歇と連続との間では，この耐性上昇帯の広さに差を認めなかった。

3. 本実験範囲では，獲得耐性度と作用された薬剤濃度及び薬剤作用方式との間に特に関係を認めなかった。

4. INH に対する PAS 併用の場合，PAS 濃度が 0.1γ/cc よりも 10.0γ/cc に於いて，INH の耐性発現を来たし難かった。

5. 上述の成績より見て，併用薬剤の種類，数及び量の工夫には大きな期待が持たれるが，薬剤を間歇的に投与する事は，耐性獲得の頻度と程度とを低下させる為には寧ろ不利であると考えられる。

擱筆するに当り，終始御指導を賜った前川助教授，吉田博士，並びに直接研究面で御教導下さった津久間博士に深甚の謝意を表します。又長期間にわたって御助力いただいた技術員宮崎，加藤，矢島，菅野の4氏に心から感謝の意を表します。

文　　献

1) 池田：本論文第2篇
2) 中西他：京大結研紀要，10—1：55，昭36
3) 今井：胸部疾患，1—4：164，昭32
4) 池田：本論文第1篇
5) 松島：京大結研紀要，8—1，増刊2号：595，昭34
6) 厚生省結核療法研究協議会：日本医事新報，1540：4215，昭28，1561：1255，昭29
7) Veterans Administration Committee on Streptomycin: J.A.M.A., 147-3:253, 1951.
8) 内藤：第38回結核病学会総会発表，昭38