

結核化学療法に於ける薬剤交互併用療法と同時併用療法との効果比較に関する試験管内実験

第 2 篇 殺 菌 効 果

京都大学結核研究所内科学第1 (教授 内藤 益一)

大学院学生 中 井 準

昭和40年1月8日受付

(本論文の要旨は昭和37年11月第2回日本胸部疾患学会総会に於て発表した)

第1章 緒 言

化学療法の究極の目的は、化学療法剤による生体内殺菌である。勿論、現在使用されている抗結核剤にも試験管内で或る程度の殺菌作用が認められるが¹⁻⁶⁾、それはむしろ弱いものといってよく、薬剤を単独に使用した場合、人体内で達し得る程度の濃度では、結核菌を短期間に全部死滅させることはほとんど期待出来ない^{5,6)}。しかし薬剤を適当に併用すれば、結核菌の増殖を抑制するのみでなく、その生存能力をも失わせることが全く不可能ではない様である。それでも尚、殺菌効果を十分發揮するには、相当長期間の薬剤併用が必要で、化学療法剤による生体内殺菌が困難な問題であることは、長期化学療法後にも再燃、悪化が決して少なくはないという事実、及び長期化学療法を行なって排菌陰性の続いている症例の空洞、被包乾酪巣より、培養によってかなり高率に結核菌が検出されること⁷⁾によっても明らかである。

さて、生体内殺菌には長期間の薬剤作用が必要であるが、長期間の薬剤作用に於ては結核菌の薬剤耐性獲得という現象が生ずることは当然であり、これが生体内殺菌を困難ならしめている一因であろう。

結核菌に対する抗結核剤の作用を検討した箕野⁸⁾、山田^{9,10)}の報告によると、高濃度の薬剤を作用させると結核菌の生菌数は次第に減少す

るが、菌量が十分多い場合には、やがて薬剤の存在にも拘らず生菌数の増加がはじまる。そしてこの増加を開始するまでの間には、その薬剤に耐性を有する菌はほとんど証明され難いが、増加をはじめた時期にはその薬剤に対して耐性を示すという。この増殖して来る菌は、もともと耐性菌であるのか、増殖を開始したから耐性化したのかは明らかでないが、薬剤の殺菌作用に耐えて生き残った菌が増殖をはじめる時期に、またはその直前に、或は少なくとも増殖を十分遂げる前に、別の交叉耐性のない薬剤を作用させれば、菌の耐性化及び増殖を阻止し、一層強い殺菌作用が期待出来るのではなかろうかという想像も成立つ。この機転に薬剤交互併用療法の利点の根拠が見出されるかも知れないと思われる。

しかし、同時併用療法が単独療法に比べて優れた殺菌効果を發揮することは、既に伊庭⁹⁾、池田⁵⁾、田中¹¹⁾らの研究によっても明らかである。

著者は前篇¹²⁾に於て交互併用療法の試験管内での結核菌発育阻止効果を、同時併用のそれと比較検討したが、交互併用療法と同時併用療法との試験管内での効果比較の一環として、上述の殺菌効果の検討を行なった次第である。

前篇にも述べた様に、交互併用そのものの実験、殊に殺菌効果の検討に於ては、菌に作用さ

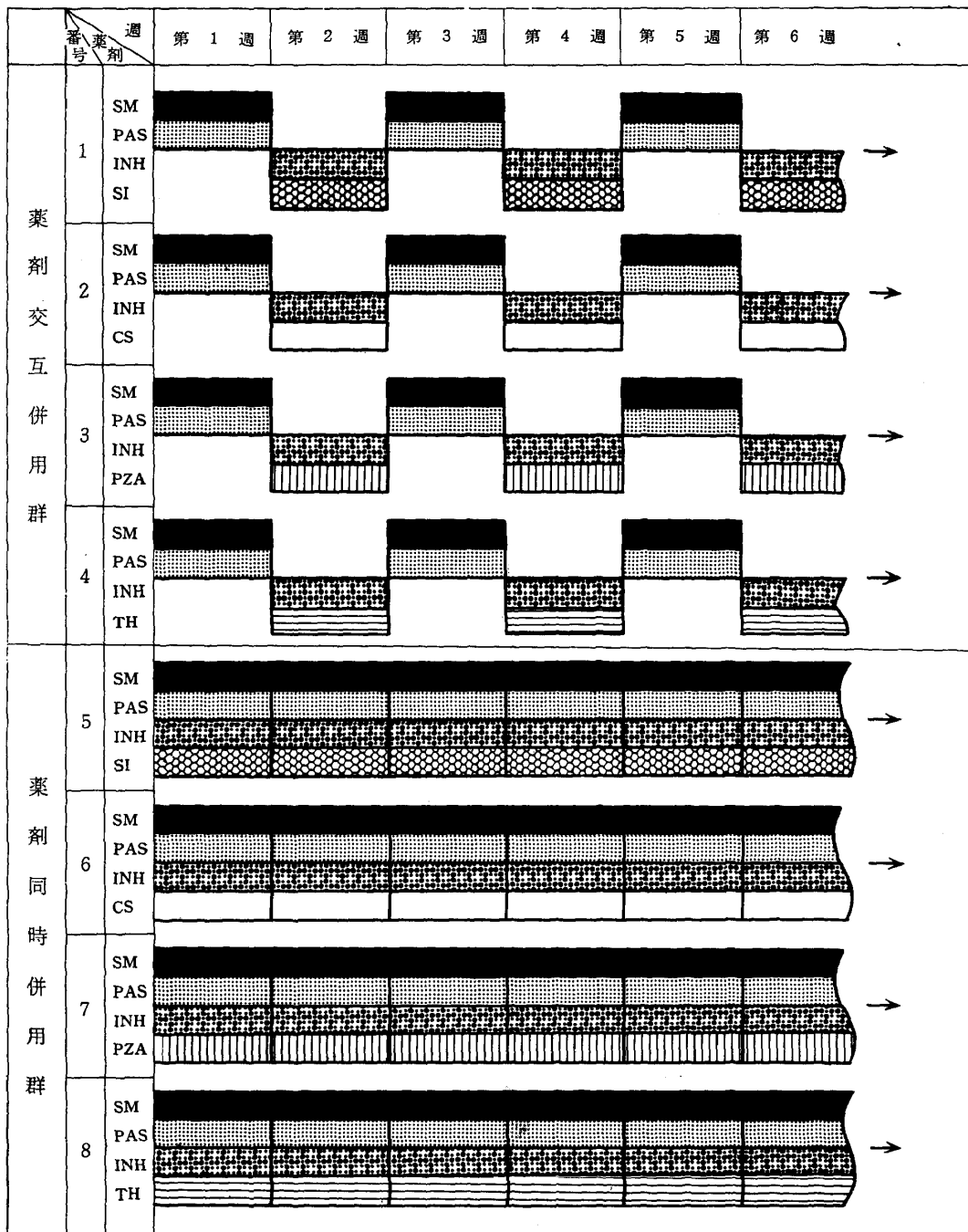
せた薬剤を何回も菌から除去する必要がある、従来の実験方法では非常に煩雑で、且つ多大の労力を必要とする方法をとらねばならないし、しかもその厳密な定量的判定は困難である。幸い当研究室で考案されたシリコン被覆スライド培養法^{13,14)} (以下SSC) を用いれば、これらの操作が簡略化され、同時に、雑菌汚染の危険も少なく、シリコン被覆スライド(以下SS)上に発育した集落を肉眼的に数えることによ

り、殺菌効果を定量的に知ることが出来るのである。

本篇では、SSCを用い、殺菌効果を「ものさし」として薬剤交互併用療法と同時併用療法との優劣を比較検討した成績について述べる。

但し、本研究に於ては、薬剤作用を除いて後、SSを普通培地に移して4週間培養しても肉眼的に菌集落の発育を認めなかったものを「殺菌された」とした。

図 1 実験群の構成



第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

使用菌株, 培地, シリコン被覆スライド (以下SS), ガラスキャップ付試験管, 被検薬剤等実験材料は前篇¹²⁾に記載したと同様である。

第2節 実験方法

実験群の構成: 図1の様に前篇¹²⁾と同じ構成で, 各試験管の薬剤濃度も前篇に記載した通り, 各第1管の濃度がストレプトマイシン (以下SM) では 16 γ /ml, パラアミノサリチル酸 (以下PAS) では 160 γ /ml, イソニコチン酸ヒドラジッド (以下INH) では 8 γ /ml, スルフィソキサゾール (以下SI) は 50 γ /ml, サイクロセリン (以下CS) は 8 γ /ml, ピラジナマイド (以下PZA) 30 γ /ml, 1314TH (以下TH) 8 γ /ml である。

実験手技: H37Rv 株の石油ベンジン菌液を作製し, これに SS を瞬時浸漬して菌を付着させ, 薬剤非含有キルヒナー培地で2日間培養した後, 図1の各薬剤含有培地系列に移して薬剤交互併用又は同時併用を行なった。ここまでは前篇に記載した発育阻止効果についての実験と全く同様であるが, ここでは同一の交互併用及び同時併用を各々2群ずつ行ない, 1群は4週後, 他の1群は8週後に薬剤作用を終了し, SS を生理的食塩水で2回洗滌した後, 薬剤を含まない培地で4週間培養し, 発育して来る菌集落を観察した。判定基準も前篇記載の通りで, 菌集落がSS表面の2/3以上を覆う時(≡), 2/3~1/3の時(≡), 1/3以下の時(+)とした。尚, 集落数が50以下の場合はその数を記録した。

表 1 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用及び同時併用の殺菌最低濃度 (γ /ml) その1 (菌集落の発育を全く認めない殺菌最低濃度)

| 併用方式 | 薬剤名 | 薬剤作用期間 殺菌最低濃度 | | 4 週 | | 8 週 | |
|--|-----|------------------|------|--------|------|-----|--|
| | | MSC | MSC比 | MSC | MSC比 | | |
| SM+PAS \rightleftharpoons INH+SI 交互併用 | SM | 8 | | 1 | | | |
| | PAS | 80 | 1 | 10 | 1 | | |
| | INH | 4 | | 0.5 | | | |
| | SI | 25 | | 3.13 | | | |
| SM+PAS+INH+SI 4者同時併用 | SM | 0.25 | | 0.125 | | | |
| | PAS | 2.5 | 1/32 | 1.25 | 1/8 | | |
| | INH | 0.125 | | 0.0625 | | | |
| | SI | 0.78 | | 0.39 | | | |

表 2 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用及び同時併用の殺菌最低濃度 (γ /ml) その2 (菌集落数50までは殺菌効果あり50以上は殺菌効果なしとした場合)

| 併用方式 | 薬剤名 | 薬剤作用期間 殺菌最低濃度 | | 4 週 | | 8 週 | |
|--|-----|------------------|------|--------|------|-----|--|
| | | MSC | MSC比 | MSC | MSC比 | | |
| SM+PAS \rightleftharpoons INH+SI 交互併用 | SM | 4 | | 0.125 | | | |
| | PAS | 40 | 1 | 1.25 | 1 | | |
| | INH | 2 | | 0.0625 | | | |
| | SI | 12.5 | | 0.39 | | | |
| SM+PAS+INH+SI 4者同時併用 | SM | 0.0625 | | 0.0625 | | | |
| | PAS | 0.625 | 1/64 | 0.625 | 1/2 | | |
| | INH | 0.0313 | | 0.0313 | | | |
| | SI | 0.195 | | 0.195 | | | |

表 3 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用及び同時併用の殺菌最低濃度 (γ/ml)
その3 (菌集落数(+))までは殺菌効果あり(++)、(###)は殺菌効果なしとした場合)

| 併用方式 | 薬剤名 | 4 週 | | 8 週 | |
|-------------------------|-----|--------|------|--------|------|
| | | 殺菌最低濃度 | MSC比 | 殺菌最低濃度 | MSC比 |
| SM+PAS⇔INH+SI 交互併用 | SM | 2 | 1 | 0.125 | 1 |
| | PAS | 20 | | 1.25 | |
| | INH | 1 | | 0.0625 | |
| | SI | 6.25 | | 0.39 | |
| SM+PAS+INH+SI 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 1/32 | 0.0625 | 1/2 |
| | PAS | 0.625 | | 0.625 | |
| | INH | 0.0313 | | 0.0313 | |
| | SI | 0.195 | | 0.195 | |

表 4 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用及び同時併用の殺菌最低濃度 (γ/ml)
その4 (菌集落数(##))までは殺菌効果あり(###)は殺菌効果なしとした場合)

| 併用方式 | 薬剤名 | 4 週 | | 8 週 | |
|-------------------------|-----|--------|------|--------|------|
| | | 殺菌最低濃度 | MSC比 | 殺菌最低濃度 | MSC比 |
| SM+PAS⇔INH+SI 交互併用 | SM | 1 | 1 | 0.125 | 1 |
| | PAS | 10 | | 1.25 | |
| | INH | 0.5 | | 0.0625 | |
| | SI | 3.13 | | 0.39 | |
| SM+PAS+INH+SI 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 1/16 | 0.0625 | 1/2 |
| | PAS | 0.625 | | 0.625 | |
| | INH | 0.0313 | | 0.0313 | |
| | SI | 0.195 | | 0.195 | |

第3章 実験成績

SM+PAS⇔INH+SI 交互併用群及び SM+PAS+INH+SI 4者同時併用群の4週間及び8週間作用に於ける殺菌最低濃度 (minimum sterilizing concentration, 以下 MSC), つまり薬剤作用終了後, 薬剤を含まない培地に SS を移して4週間培養しても菌集落の発育を認めなかった試験管のうち, 作用薬剤濃度が最低であった試験管に含まれていた各薬剤の濃度を, 各併用群の代表として表1~4に示した。

表1は, 菌集落の発育を全く認めない殺菌最低濃度であり, 表2は, 菌集落数50以下は殺菌効果あり, (+)~(##)は殺菌効果なしとした場合の殺菌最低濃度である。表3は, 菌集落数50以下

及び(+)は殺菌効果あり, (##), (###)は殺菌効果なしとした場合の, また表4は, 菌集落数50以下, (+)及び(##)は殺菌効果あり, (###)は殺菌効果なしとした場合の殺菌最低濃度である。

前篇に於て発育阻止効果の場合について論じたと同様に, この場合もどこまでを殺菌効果ありと考えるべきかという問題が生ずるが表3の如く(+)まで, 或は表4の如く(##)まで殺菌効果ありとすれば, あまりにも弱い殺菌効果までとり上げることになり, 通常の「殺菌」という概念からは懸離れたものになるおそれがある。また, 同一実験を数回反復した成績によると, 表1の如く全く菌集落の発育を認めない最低濃度をとる場合, つまり極く少数の集落の発育した

表 5 各併用方式の殺菌最低濃度 (γ/ml)

その5 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用と同時併用との比較

| 併用方式 | 薬剤名 | 薬剤作用期間 | | 殺菌最低濃度 | | |
|-------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|------|
| | | 4 週 | MSC | MSC比 | 8 週 | MSC比 |
| SM+PAS⇔INH+SI 交互併用 | SM | 4 | 4 | 1 | 0.125 | |
| | PAS | 40 | 40 | 1 | 1.25 | 1 |
| | INH | 2 | 2 | 1 | 0.0625 | |
| | SI | 12.5 | 12.5 | 1 | 0.391 | |
| SM+PAS+INH+SI 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 | 1 | 0.0625 | |
| | PAS | 0.625 | 0.625 | 64 | 0.625 | 1 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 | 1 | 0.0313 | 2 |
| | SI | 0.195 | 0.195 | 1 | 0.195 | |

表 6 各併用方式の殺菌最低濃度 (γ/ml)

その6 SM, PAS, INH, CS の4剤による交互併用と同時併用との比較

| 併用方式 | 薬剤名 | 薬剤作用期間 | | 殺菌最低濃度 | | |
|-------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|------|
| | | 4 週 | MSC | MSC比 | 8 週 | MSC比 |
| SM+PAS⇔INH+CS 交互併用 | SM | 4 | 4 | 1 | 0.25 | |
| | PAS | 40 | 40 | 1 | 2.5 | 1 |
| | INH | 2 | 2 | 1 | 0.125 | |
| | CS | 2 | 2 | 1 | 0.125 | |
| SM+PAS+INH+CS 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 | 1 | 0.0625 | |
| | PAS | 0.625 | 0.625 | 64 | 0.625 | 1 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 | 1 | 0.0313 | 4 |
| | CS | 0.0313 | 0.0313 | 1 | 0.0313 | |

表 7 各併用方式の殺菌最低濃度 (γ/ml)

その7 SM, PAS, INH, PZA の4剤による交互併用と同時併用との比較

| 併用方式 | 薬剤名 | 薬剤作用期間 | | 殺菌最低濃度 | | |
|--------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|------|
| | | 4 週 | MSC | MSC比 | 8 週 | MSC比 |
| SM+PAS⇔INH+PZA 交互併用 | SM | 4 | 4 | 1 | 0.25 | |
| | PAS | 40 | 40 | 1 | 2.5 | 1 |
| | INH | 2 | 2 | 1 | 0.125 | |
| | PZA | 7.5 | 7.5 | 1 | 0.469 | |
| SM+PAS+INH+PZA 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 | 1 | 0.0625 | |
| | PAS | 0.625 | 0.625 | 64 | 0.625 | 1 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 | 1 | 0.0313 | 4 |
| | PZA | 0.117 | 0.117 | 1 | 0.117 | |

薬剤濃度に於ても殺菌効果なしとすれば、各実験に於ける成績の「ばらつき」が多い。

そこで菌集落数50以下は殺菌効果あり、(+)～(卅)は殺菌効果なしとする表2の基準をとれば、数回の実験成績がよく一致するし、またこの程度の集落数は、対照の集落数に比べて極めて少数であるから、殺菌効果ありとして差支えないものと考えられる。

以下、主としてこの基準によって交互併用と同時併用との比較検討を行なうことにする。

この基準による各交互併用と同時併用との殺菌最低濃度を表5～8に示した。

第1節 交互併用と同時併用との殺菌効果の比較

表5に見る様に、SM・PAS併用とINH・SI併用との交互併用の4週間薬剤作用の殺菌最低濃度(MSC)は、SM 4 γ /ml, PAS 40 γ /ml, INH 2 γ /ml, SI 12.5 γ /mlであり、薬剤作用8週間のMSCは、SM 0.125 γ /ml, PAS 1.25 γ /ml, INH 0.0625 γ /ml, SI 0.39 γ /mlである。一方、これら4種薬剤を同時に併用した4者併用の殺菌最低濃度は、4週でSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, SI 0.195 γ /mlで、8週の成績も4週のそれと同じである。

前篇¹²⁾で発育阻止作用に於てMIC比を考えたと同様に、MSC比(交互併用のMSCを1とした場合の同時併用のMSCの比)を考えれば、この場合のMSC比は4週では1/64、8週では

1/2となるのである。これは、この薬剤の組合せに於て、4者同時併用は、4週間作用で交互併用の1/64、8週間作用で1/2の濃度で同等の殺菌作用をもつことを示している。

SM+PASとINH+CSとの交互併用では、表6の如く、4週のMSCはSM 4 γ /ml, PAS 40 γ /ml, INH 2 γ /ml, CS 2 γ /mlで、8週のそれはSM 0.25 γ /ml, PAS 2.5 γ /ml, INH 0.125 γ /ml, CS 0.125 γ /mlであった。SM, PAS, INH, CS 4者同時併用のMSCは4週も8週も等しくSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, CS 0.0313 γ /mlであった。この場合のMSC比は4週で1/64、8週では1/4となる。

SM+PASとINH+PZAとの交互併用のMSC(表7)は、4週でSM 4 γ /ml, PAS 40 γ /ml, INH 2 γ /ml, PZA 7.5 γ /ml、8週ではSM 0.25 γ /ml, PAS 2.5 γ /ml, INH 0.125 γ /ml, PZA 0.469 γ /mlである。SM・PAS・INH・PZA 4者同時併用では4週のMSCはSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, PZA 0.117 γ /mlで8週のMSCもそれぞれ4週のMSCと等しかった。MSC比は4週で1/64、8週で1/4となる。

SM+PASとINH+THとの交互併用では表8に示した様に4週のMSCはSM 1 γ /ml, PAS 10 γ /ml, INH 0.5 γ /ml, TH 0.5 γ /ml、8週のそれはSM 0.25 γ /ml, PAS 2.5 γ /ml, INH 0.125 γ /ml,

表 8 各併用方式の殺菌最低濃度 (γ /ml)

その8 SM, PAS, INH, TH の4剤による交互併用と同時併用との比較

| 併用方式 | 薬剤名 | 4 週 | | 8 週 | |
|-------------------------|-----|--------|------|--------|------|
| | | MSC | MSC比 | MSC | MSC比 |
| SM+PAS⇔INH+TH 交互併用 | SM | 1 | 1 | 0.25 | 1 |
| | PAS | 10 | | 2.5 | |
| | INH | 0.5 | | 0.125 | |
| | TH | 0.5 | | 0.125 | |
| SM+PAS+INH+TH 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 1/16 | 0.0625 | 1/4 |
| | PAS | 0.625 | | 0.625 | |
| | INH | 0.0313 | | 0.0313 | |
| | TH | 0.0313 | | 0.0313 | |

TH 0.125 γ /ml であり、これら4種薬剤の同時併用では、4週と8週とのMSCは等しく、それぞれSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, TH 0.0313 γ /mlであった。この組合せのMSC比は4週で1/16, 8週で1/4である。

第2節 各交互併用間及び各同時併用間での殺菌効果の比較 (表9, 10)

表9 各交互併用の殺菌最低濃度 (γ /ml)

| 併用方式 | 薬剤作用期間 | | |
|------------------------|--------|------|--------|
| | 薬剤名 | 4 週 | 8 週 |
| SM+PAS⇄INH+SI 交互併用 | SM | 4 | 0.125 |
| | PAS | 40 | 1.25 |
| | INH | 2 | 0.0625 |
| | SI | 12.5 | 0.391 |
| SM+PAS⇄INH+CS 交互併用 | SM | 4 | 0.25 |
| | PAS | 40 | 2.5 |
| | INH | 2 | 0.125 |
| | CS | 2 | 0.125 |
| SM+PAS⇄INH+PZH 交互併用 | SM | 4 | 0.25 |
| | PAS | 40 | 2.5 |
| | INH | 2 | 0.125 |
| | PZA | 7.5 | 0.469 |
| SM+PAS⇄INH+TH 交互併用 | SM | 1 | 0.25 |
| | PAS | 10 | 2.5 |
| | INH | 0.5 | 0.125 |
| | TH | 0.5 | 0.125 |

各交互併用方式の間で、その殺菌効果を各方式に共通な薬剤であるところのSM, PAS, INHのMSCで比較すると、4週の成績では、THを含む交互併用のMSCが他の3種の交互併用のMSCの1/4で最も強い殺菌効果を示し、他の3種の交互併用はほぼ等しい殺菌効果を有することを示した。8週の成績ではSIを含む交互併用が最も強い殺菌作用を示し、そのMSCは他の交互併用のその1/2であった。他の3種の交互併用の間には、差が認められなかった。

各4者同時併用の間では、4週、8週の成績ともにその殺菌効果に差がみられなかった。

表10 各同時併用の殺菌最低濃度 (γ /ml)

| 併用方式 | 薬剤作用期間 | | |
|--------------------------|--------|--------|--------|
| | 薬剤名 | 4 週 | 8 週 |
| SM+PAS+INH+SI 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 |
| | PAS | 0.625 | 0.625 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 |
| | SI | 0.195 | 0.195 |
| SM+PAS+INH+CS 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 |
| | PAS | 0.625 | 0.625 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 |
| | CS | 0.0313 | 0.0313 |
| SM+PAS+INH+PZA 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 |
| | PAS | 0.625 | 0.625 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 |
| | PZA | 0.117 | 0.117 |
| SM+PAS+INH+TH 4者同時併用 | SM | 0.0625 | 0.0625 |
| | PAS | 0.625 | 0.625 |
| | INH | 0.0313 | 0.0313 |
| | TH | 0.0313 | 0.0313 |

第4章 考 按

第1節 交互併用と同時併用との殺菌効果の比較方法についての考察

薬剤交互併用療法の結核菌に対する効果を、この併用方式の特色であるところの、薬剤の比較的短期間での反復交代が、どれほど薬剤の作用を強め得るかという点に於て検討するには、薬剤の交代を行なわない併用方式、即ち交互併用と同種の薬剤全部の同時併用と、交互併用とを比較しなければならないことは明らかである。著者は前篇¹²⁾に詳述した発育阻止効果の比較の場合と同様の理由から、交互併用方式と、同時併用方式との殺菌効果を比較するには、各々の方式に於ける各作用薬剤の総量を等しくして比較しなければならないと考えた。薬剤総量が等しくなければ、作用薬剤量の大小による効果の差があらわれ、薬剤交代の効果だけを正しく評価出来ないおそれがあるからである。本篇にとり上げた交互併用方式は2種の2者併用を1週間ずつ交互に作用させるのであり、その1週期は2週間であるから、従って交互併用のMSCが同時併用のその2倍の場合に両者は等しい殺菌効果を有するということになる。

そこで表5, 6, 7, 8に示したMSC比でみると, MSC比が1/2の時は交互併用と同時併用とは等しい殺菌作用を有し, 1/2より小の時は同時併用が交互併用よりすぐれ, 1/2より大の時は交互併用の方が勝っていると理解したのである。以下この基準によって考察する。

第2節 交互併用と同時併用との殺菌効果の比較考察

上述の原則のもとに成績をみると, 薬剤作用4週のMSC比は1/16乃至1/64で, いずれも同時併用の方が交互併用よりも著しく強い殺菌効果を示した。つまり4週間の薬剤作用ならば, 薬剤を同時併用すれば, 交互併用の1/8乃至1/32の量の薬剤で同等の殺菌作用が期待出来るのである。8週間薬剤作用の成績をみると, 同時併用のMSCは4週作用の成績と変わらないが, 交互併用のMSCは8週間作用の方が4週間作用の場合よりかなり強められている。しかしそれでも尚, 同時併用の成績には及ばなかったのである。即ち, SM, PAS, INH, SIの組合せでは, 8週のMSC比は1/2であり, CS, PZA或はTHを含む併用ではそれぞれ1/4で, 交互併用は同時併用よりも劣っている。同時併用は短期間の作用で, 換言すれば作用の初期から強い殺菌効果を発揮するが, 交互併用は長期間作用させなければその殺菌効果は弱く, 長期間作用させても同時併用より劣っていた。

前篇にも述べたが, 交互併用には無数といってよいほど種々の方式が考えられ, 著者の検討した方式はその一部にすぎない。薬剤の組合せを変え, 交代の期間を工夫し, どの併用を最初に行なうか等の問題について更に検討しなければならぬであろうが, 本研究で検討した範囲内では, 交互併用の殺菌効果は同時併用のそれよりかなり劣っていたのである。

池田⁹⁾によれば, SMは作用期間の長短にあまり左右されない殺菌作用を有するが, その作用は弱く, PASは試験管内で結核菌に対して強い発育阻止作用をもつが, 殺菌作用は殆んどない。また, INHは作用期間が4週間の場合は強い殺菌効果を示すのに対し, 1週間作用では

非常に弱い殺菌作用しか認められないという。田中⁹⁾の成績も, SM, PAS, INHについてはほぼ同様で, SI, CS, THのうちではTHが4週間作用でやや強い殺菌作用を有するほかはいずれもその殺菌作用は弱い。つまり本実験でとりあげた薬剤のうち, 1週間作用で強い殺菌作用をもつ薬剤は見当らず, 強い殺菌効果を発揮するには長期間の連続作用が必要である。このことが交互併用の, 殊に作用期間の短い4週間作用の場合の交互併用の殺菌効果が, 同時併用に比して著しく弱いという現象の一因であろうと考えられる。

それはとにかくとして, 臨床の実際に於ては出来るだけ早期に, 出来るだけ強い殺菌効果の発揮される事が望ましいであろうから, 交互併用より同時併用の方が有利であろうと推定される。

第3節 各交互併用間及び各同時併用間での殺菌効果の比較考察

各交互併用の成績を比較すると, 4週間作用ではTHを含む方式が他の方式よりかなり勝っていた。これは他の方式に於けるSI, CS或はPZAの代りにTHが組入れられた方式なのであるから, これら薬剤のうちではTHが最も強い殺菌作用を有する⁹⁾ということの説明されよう。しかし8週間作用になると, SIを含む方式がやや勝る他はいずれも同程度の殺菌効果を示した。これも発育阻止効果の場合と同様に, 長期間作用では強い殺菌作用を有するSM及びINHの効果が強く表現される為であろう。

各同時併用方式の殺菌効果は, 4週間作用, 8週間作用ともに全く差がみられなかった。これもSM, INHが優勢であったためであろう。

第4節 発育阻止効果と殺菌効果との関係

表11は, 各交互併用及び各同時併用の発育阻止最低濃度と殺菌最低濃度との比である。

同時併用に於ては, どの薬剤組合せでも作用期間の長短に関係なく, MSCはMICの2倍であり, 殺菌効果と発育阻止効果とは平行している。

これに対し交互併用では, 8週間作用のMSCはMICのほぼ2倍であるが, 4週間作用では,

表11 各併用方式に於ける発育阻止最低濃度と殺菌最低濃度との比
 (殺菌最低濃度)
 (発育阻止最低濃度)

| 薬 剤 | 併用方式 | 4 週 | | 8 週 | |
|----------------|------|---------|---------|---------|---------|
| | | 交 互 併 用 | 同 時 併 用 | 交 互 併 用 | 同 時 併 用 |
| SM・PAS・INH・SI | | 32 | 2 | 1 | 2 |
| SM・PAS・INH・CS | | 64 | 2 | 2 | 2 |
| SM・PAS・INH・PZA | | 64 | 2 | 2 | 2 |
| SM・PAS・INH・TH | | 16 | 2 | 2 | 3 |

発育阻止効果に比べて殺菌効果は著しく弱い。交互併用の作用は殺菌的であるよりは制菌的であるというべきであろう。

第5章 結 論

1) ここにとり上げて検討した4種の交互併用方式は、結核菌殺菌効果に於て、同種薬剤の同時併用方式よりいずれもかなり劣る成績であった。

2) 4種の交互併用のうちでは、TH を含む

交互併用が他の3種の交互併用より強い殺菌効果を示した。他の3種の交互併用の殺菌作用にはほとんど優劣が認められなかった。

また4種の同時併用の殺菌作用もほぼ同程度であった。

(欄筆に臨み御指導を賜った津久間博士に深甚の謝意を表します)

文 献

- 1) 津久間：京大結研紀要, 4 : 142, 昭和31年
- 2) 津久間：京大結研紀要, 4 : 177, 昭和31年
- 3) 伊庭：京大結研紀要, 6 : 18, 昭和32年
- 4) 伊藤：京大結研紀要, 7 : 181, 昭和33年
- 5) 池田：京大結研紀要, 12 : 32, 昭和38年
- 6) 田中：京大結研紀要, 13 : 45, 昭和39年
- 7) 中西他：京大結研紀要, 10 : 55, 昭和36年
- 8) 簗野：結核, 31 : 678, 昭和31年
- 9) 山田：結核, 34 : 823, 昭和34年
- 10) 山田：結核, 35 : 1, 昭和35年
- 11) 田中：京大結研紀要, 13 : 20, 昭和39年
- 12) 中井：本論文第1篇
- 13) 東：京大結研紀要, 7-3増 : 461, 昭和34年
- 14) Higashi, K., et al. : Am. Rev. Resp. Dis., 85 : 392, 1962.