

## 結核化学療法における各種併用療法の施行順序による効果の比較に関する実験的研究

〔第3篇〕 Streptomycin・Paraaminosalicylic acid 併用療法  
と Isonicotinic acid hydrazide・Paraaminosalicylic  
acid 併用療法とについて

京都大学結核研究所化学療法部（教授 内藤益一）

近 藤 勉 夫

### 【内 容 抄 録】

海猿の前眼部結核症を対象として、SM 週2日—PAS 毎日先行、INH 毎日—PAS 毎日後続群と其の逆の順序に投与した群を SM 週2日—INH 週2日—PAS 毎日投与群と無処置群とを対照としながら比較する治療実験を行なった。30週間の観察で、前眼部結核病変の経過について見ると、INH-PAS 先行群が最も優れており、SM-PAS 先行群が最も成績が劣り、3者併用群はその中間の成績であつた。剖検所見及び定量培養の成績は各治療群共に大差は認めなかつた。

### 第1章 緒 言

著者は各種併用化学療法の施行順序を換えると其の効果が如何に変わるかを検討しながら、第1篇においては SM-PAS 併用と、INH-SI 併用とに関して述べ、第2篇にては SM-PAS 併用と INH-PZA 併用とに関しての比較を述べたが、本篇にては SM-PAS 併用と INH-PAS 併用とに就いて同様な検討を試みた成績を述べる事とする。

現在最も強力と言われる3者併用療法を終始一貫して投与するのが果して得策か、或いは2者併用を交替して投与するのが結果的に有利か、亦交替するとすれば如何なる時期に交替させるか、更に如何なる組合せの2者併用を先行すればより有効かと言う問題であるが、何れこれは臨床的に詳細な成績が集計されて結論されるべきものであろうけれども、著者は先ず動物実験的に検討を試み、第1篇、第2篇においてそれ

ぞれSI, PZAをINHの併用剤として実験した結果、SM-PASを先に行なうよりもINHを含む2剤併用を先に行なう方が治療効果がすぐれていると言う成績を得て報告した。本篇にてはINH 毎日—PAS 毎日（I毎P毎）併用を先行させ、SM 週2日—PAS 毎日（S<sub>2</sub>P毎）併用を後続させる投与形式と、その逆の順序で投与した場合とを、3者併用（S<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P毎）投与を対照として比較した実験を行なったので之を述べる。

文献によれば<sup>1)</sup> Youmans<sup>1)</sup>等はマウスを用いて食餌中にPASを混じてSMとの併用を実験し、SM単独より有効であつたと報告している。Karlson<sup>2)3)</sup>, Tempel<sup>4)</sup>等も臨床上SM単独よりは併用療法が優れた成績であると報告して以来、SM-PAS併用療法の有効な事は諸家により認められ使用される様になつたのである。更にINHが出現してSMに勝るとも劣らぬ抗結核作用を有することが認められてより、INH-PAS併用療法が臨床上応用され、その効果はINH単独よりも有効であることが経験的に知られた。SM-PAS併用においては主としてその副作用防止の点から、SMは間歇的に投与せられるを常道としている事は止むを得ないが、INH-PAS併用では欧米にてはINHは毎日投与が原則であるのに反して、我関では種々の理由からINH週2日の投与が慣用されてきた。これについてはINHはやはり連日投与した方が、少くとも臨床効果が高いと言う意見がINHの大量療法に關聯して我関でも多くなつてきている。例えば沼田<sup>5)</sup>等はINH毎日—PAS毎日併用をINHに耐性を有しない患者に用い

て良好な結果を得たと報告しているし、光藤<sup>9)</sup>等も IPC 毎日—PAS 毎日併用して陳旧性症例にも認むべき効果を有したと述べた。欧米においては INH—PAS 併用では INH の連日投与が一般化されて諸家<sup>7)8)9)</sup>によりその効果の大なる事が報告されているが、これ等は直接に INH 週2日—PAS 毎日併用と比較したのではない。この点に関する動物実験的な検討は殆んど見当らないが、我が研究室の養谷<sup>10)</sup>は動物実験において I<sub>2</sub>P 毎と I 毎 P 毎とを比較した長期併用の成績を述べて、I 毎 P 毎の有効な事を報告している。そこで著者は S<sub>2</sub>P 毎併用と I 毎 P 毎併用との施行順序を換えてその治効を S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎の3者併用の効果を対照としながら、検討する実験を行つたので其の成績を報告する。

## 第2章 実験材料及実験方法

### A) 実験材料

1) 実験動物 体重 350 g 前後の成熟せる健康な白色赤眼の海猿で、Römer 反応陰性のものを選び、一定期間実験条件に飼育した後供試した。

2) 接種結核菌株 当研究室にて継代保存している有毒性人型結核菌 H37R<sub>v</sub> 株を Sautan 培地に培養し、植継ぎ後3週間の発育良好な菌膜を鈎取使用した。この菌について SM. PAS. INH に対して耐性のないことを確かめた。

### B) 実験方法

1) 感作接種 上記の H37R<sub>v</sub> 株の菌膜を採取し、既に述べた如き方法で 1 cc 中に

2 mg の乾燥菌量を含む様な菌浮游液を調製した。この 0.1 cc すなわち 0.2 mg を実験海猿の左大腿外側部の皮下に接種して、3週間後に接種動物全部に Römer 反応を行い、その陽転したのを確かめた後前房内結核菌接種を行なつた。

2) 前房内結核菌接種 Römer 反応陽転を認めた後、上記同様な方法により調製した結核菌 H37R<sub>v</sub> 株の 0.04 mg/cc 生理的食塩水浮游液の 0.05 cc. すなわち菌量約 1/500 mg を海猿の右眼前房内に接種した。接種の要領は既に述べた如くであるから詳細は略するが、左眼は対照のため無処置とした。

3) 観察方法 既に第1篇において詳細にのべた如き病変観察基準により、全く同様な方法で前眼部病変の経過を観察した。観察期間、記録の方法、体重測定等についても同様であるので重複を避ける為省略する。

4) 剖検及び臓器内結核菌定量培養 前眼部の実験的結核症の経過に及ぼす各薬剤投与の影響を30週間観察終了後、投薬は定量培養にそなえる為に1週間中止して剖検し、各臓器内の肉眼的所見を検討し、其の後各臓器の結核性病変のある部位、或いは疑わしい部位を 0.5 g 分割採取し、乳鉢で良く磨碎し2% NaOH 液を 4.5cc 加えて10倍稀釈とし、直ちに1%小川培地にその 0.1 cc を各2本宛注入して培養した。培養後8週間でその成績を判定した。

5) 実験動物の編成及び投薬方法 前房内に結核菌接種後前眼部病変を反覆観察して、病変

表 1 実験群の編成

群	匹	投 与 の 方 法		略 記
		前 期 (15週)	後 期 (15週)	
第 1 群	8	SM 週2日, PAS 毎日	INH 毎日, PAS 毎日	S <sub>2</sub> P 毎 → I 毎 P 毎
第 2 群	9	INH 毎日, PAS 毎日	SM 週2日, PAS 毎日	I 毎 P 毎 → S <sub>2</sub> P 毎
第 3 群	9	SM 週2日, INH 週2日, PAS 毎日		S <sub>2</sub> I <sub>2</sub> P 毎
第 4 群	11	無 処 置		Control
		SM	20 mg/kg	皮下注射
		PAS	200 mg/kg	経口投与
		INH	6 mg/kg	経口投与

指数値が大體 3 度前後になつた動物につき群を編成したが、この際高度に病變の進んだもの及び病變の極めて軽度なものは除外した。しかも各群の平均前眼部病變値が各群とも略々近似の値になる様にした。表 1 は実験群の編成であるが、第 1 群は前半 15 週間は SM 週 2 日—PAS 毎日を投与し、後半 15 週間は INH 毎日—PAS 毎日に交替させたものであり、第 2 群は第 1 群の逆の順序の投与。すなわち前半 15 週間は INH 毎日—PAS 毎日の併用投与を行ない、後半 15 週間は PAS 毎日はそのまま継続し、SM 週 2 日に交替投与した群である。第 3 群は終始 30 週間 SM 及び INH 週 2 日—PAS 毎日の 3 者併用を施行したものであり、第 4 群は無処置対照群である。投薬量は人体に投与する場合の投薬量の 1/50 量とし、動物の体重毎当り投薬量として SM 20 mg/kg. PAS 200 mg/kg. INH 6 mg/kg とした。各薬剤は使用の都度に新調し、SM は滅菌蒸溜水にて 1 cc 中 20 mg 含有するようにして、動物の体重の割合で所定量を背側皮下へ注射した。PAS 及び INH はそれぞれ滅菌蒸溜水 1 cc 中に 200 mg. 6 mg 含有するようにし所定量をゾデンを用いて直接に経口投与した。

6) 斃死動物 経過観察中に斃死した場合には、その度に直ちに剖検して内臓所見を記載し、各臓器について結核菌定量培養をして参考としたが、尚本治療実験の投薬を交替する時に各群より最も前眼部病變の高度のものと、最も軽度の動物とを選び屠殺し、剖検及び定量培養を施行して各群の治効の程度を検討し参考にし

た。これ等の点も第 1, 第 2 篇に述べた実験と全く同様である。

### 第 3 章 実 験 成 績

#### 1. 前眼部結核性病變経過

治療は前房内へ結核菌を接種してより 13 週目に開始したが、其の際の前眼部病變は各群ほぼ 3 度前後で大體近似の値であつた。すなわち前眼部の所見は大多数に軽度毛様充血を認め、角膜も週辺部に血管新生を生じ時には白色実質性濁濁を呈した。虹彩も紋理が乱れて充血腫脹を認めた。更に軽度の前房蓄膿或は瞳孔の附近に結核性結節を有するものもあつたが、尚瞳孔反応は維持していた。前眼部病變経過に対する各投与法の治効の成績は表 2, 図 1 の如くである。本図表中に点綴のある部分は斃死動物のあつた事を示すが、その平均値に於いて成績にあまり影響をあたえなかつた。

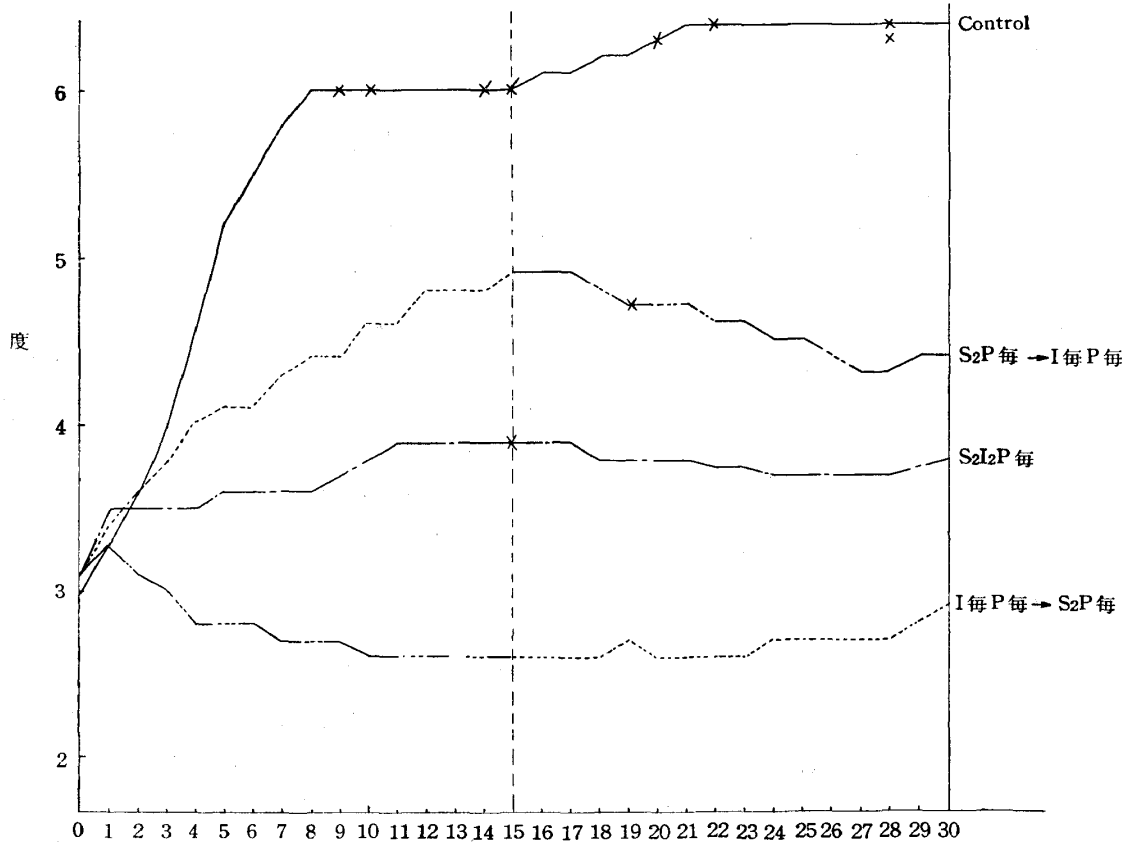
成績を述べると対照群においては、経過と共に著明に悪化をきたし、すでに 2, 3 週目に治療群とは大差を生じ、角膜の充血及び濁濁も増加し、虹彩の血管拡張も増強し、前房水の濁濁、結核結節も多数に生じ、5 週目以後は殆んど眼球内部の構造も不明となり、ついに全眼球炎、膿瘍化、穿孔、壊死を來たし全例が眼球瘍となり前期には 1/3 以上、後期には 1/4 が斃死して、終了時には僅かに 3 匹を残すのみであつた。

これに反して治療群、中でも I 毎 P 毎→S<sub>2</sub>P 毎群においては前半最も優れた治効をおさめ、治療後すでに 2, 3 週間で角膜新生血管も消褪

表 2 前眼部結核性病變指数値経過 (各群平均)

群	週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
S <sub>2</sub> P 毎→I 毎 P 毎		3.1	3.4	3.6	3.8	4.0	4.1	4.1	4.3	4.4	4.4	4.6	4.6	4.8	4.8	4.8	4.9	4.9	4.9
I 毎 P 毎→S <sub>2</sub> P 毎		3.1	3.3	3.1	3.0	2.8	2.8	2.8	2.7	2.7	2.7	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
S <sub>2</sub> I <sub>2</sub> P 毎		3.1	3.5	3.5	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.6	3.7	3.7	3.8	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
Control		3.0	3.3	3.6	4.0	4.6	5.2	5.5	5.8	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.1	6.1
		18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30					
		4.8	4.7	4.7	4.7	4.6	4.6	4.5	4.5	4.4	4.3	4.3	4.4	4.4					
		2.6	2.7	2.6	2.6	2.6	2.6	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.8	2.9					
		3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.8					
		6.2	6.2	6.3	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4					

図 1 前眼部結核性病変指数値経過 (各群平均)



(注) ×印のある所は動物の斃死した事を示す。

し、結膜の充血、浮腫等も漸次吸収正常化され、涵濁等も次第に吸収されると共に或いは部分的涵濁のみとなり、更に前房水も澄明となつて内部構造も明瞭に見られる様になつた。以後段階的に好転をきたし10週目頃には最も良好となつた。後半 S<sub>2</sub>P 毎法に交替してからはやや悪化をきたす例を認めた程度で略々前半の治効を維持した。

S<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P 毎群は上記の I 毎 P 毎→S<sub>2</sub>P 毎群よりやや劣り、比較的緩慢なる状態で次第に悪化した。最も悪化した12~15週にても角膜の涵濁、血管新生の軽度増強した程度で、病変指数で3度以内に止まつた。後半にてもそれ以上に病変は悪化せず一進一退で著変は認めなかつた。S<sub>2</sub>P 毎→I 毎 P 毎群は前半 S<sub>2</sub>P 毎投与にて2, 3週目より他治療群に比べて治療効果の現れ方が軽度で、角膜の新生血管は増加し、涵濁も求心状に拡大して虹彩、紋理等も浮腫状となり、血管拡張を認め次第に朦朧となり、15週目にはほとんど病変指数は5度近くなつて虹彩の

精検は不能に近かつた。しかし後半 I 毎 P 毎法になつてからは比較的好転し、角膜の新生血管、涵濁等も一部分では吸収され、虹彩の浮腫状態もやや軽快したが、28週以後は再び其れ等の症状は悪化し病変指数値も上昇する傾向を示した。

治療群全般を通じて角膜の穿孔、眼球癆になつたものは1例も認めず、明らかに対照群より優れた成績であつた。

以上3治療群を比較検討すると、前半は I 毎 P 毎群は最もその治効がすぐれ病変は早期に好転し、3者併用群はそれよりも劣り病変はやや悪化傾向を示し、S<sub>2</sub>P 毎群は最も治療効果が少なかつた。後半になつて I 毎 P 毎につづく SM-PAS は病変がやや悪化の傾向を見た。3者併用は前半と何等著変を示さず、S<sub>2</sub>P 毎につづく INH-PAS では比較的好転傾向を認めたが、終末に近づいて僅かながらも悪化する傾向を認め他治療群にくらべて最も効果が劣ると言う成績であつた。

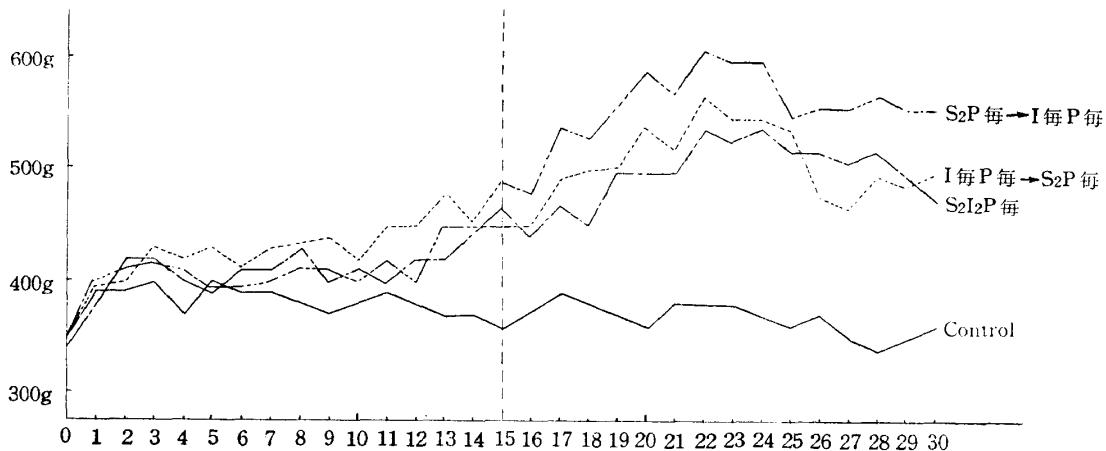
表 3 体 重 の 経 過 (各 群 平 均)

群	週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
S <sub>2</sub> P 毎→I 毎 P 毎		350	390	400	430	420	430	410	430	430	440	420	450	450	480	460	490	480	540
I 毎 P 毎→S <sub>2</sub> P 毎		350	390	410	420	410	390	390	400	480	410	400	420	400	450	450	450	450	480
S <sub>2</sub> I <sub>2</sub> P 毎		340	380	420	420	400	390	410	410	430	400	410	400	420	420	440	470	440	470
Control		350	390	390	400	370	400	390	390	380	370	380	390	380	370	370	360	370	390

群	週	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
S <sub>2</sub> P 毎→I 毎 P 毎		530	560	590	570	610	600	600	550	560	560	570	560	560
I 毎 P 毎→S <sub>2</sub> P 毎		500	500	540	520	570	550	550	540	480	470	500	490	500
S <sub>2</sub> I <sub>2</sub> P 毎		450	500	500	500	540	530	540	520	520	510	520	500	480
Control		380	370	360	380	380	380	370	360	370	350	340	350	360

図 2 体 重 の 経 過 (各 群 平 均)



2. 体重の経過

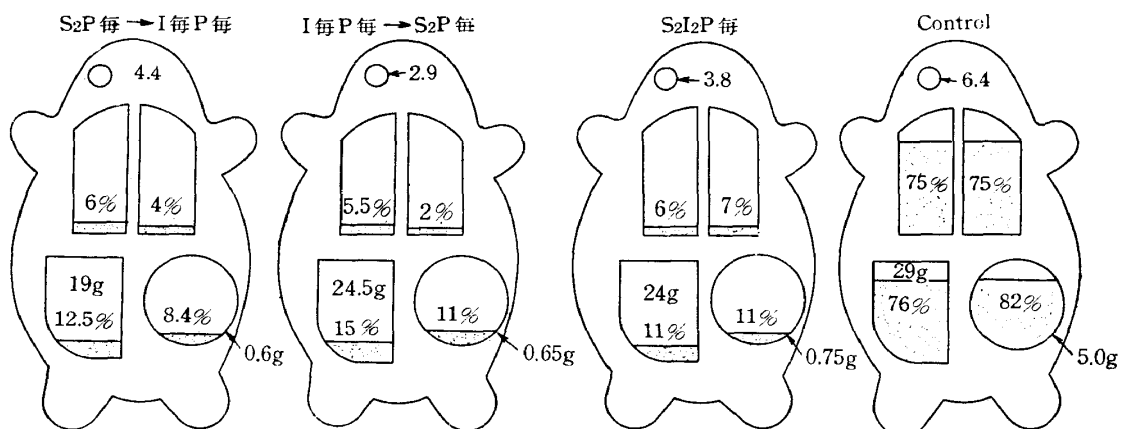
全身状態を窺う 1 つの資料として実験終了迄にわたる体重の経過は表 3, 図 2 に示す通りである。第 1 篇にのべた如く種々なる因子による体重増減を考慮に入れねばならないが, 各治療群は動揺を呈しつつも漸次増加の傾向を示し,

各治療群間に有意義なる差違は認められなかつた。対照群は治療群に較べ明らかに悪く 10 週以後から漸次体重減少を来すと共に, 胃腸障碍, 羸瘦等の症状を現わし斃死するものが続出した。

3. 剖検成績

30 週間の治療実験終了後, 1 週間目に各群の

図 3 臓 器 病 変 所 見



(注) 各臓器病変度はその器官に対しての%で表わす。

生存動物をすべて一斉に剖検し脾, 肝, 淋巴腺の各臓器の肉眼的所見を可及的詳細に調べた。実験途上で斃死した動物はその都度剖検し更に定量培養を施行した。斃死動物は S<sub>2</sub>P 毎→I 毎 P 毎群及び S<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P 毎群にそれぞれ 1 匹のみであった。対照群は 3 匹のみ生存し他は全部斃死したが, 共に全例に著明な結核結節, 乾酪化を伴う高度の病変を各臓器において認め, 治療群とは比較にならぬ高度の病変を示した。各治療群の間では特に大差は認められなかつたが, 強いて比較すれば, 治療完了した動物における剖検所見の陽性率は, S<sub>2</sub>P 毎→I 毎 P 毎群は 7 匹中 5 匹 (71%), I 毎 P 毎→S<sub>2</sub>P 毎群は 9 匹中 7 匹 (77%), S<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P 毎群は 8 匹中 6 匹 (75%) であり, 対照群は全例陽性(100%)であった。更に各臓器の病変の程度について其の成績を数値的に図示すれば図 3 の如くである。すなわち各治療群間に於いてはほとんど近似の成績であり,

有意な差は全く認められなかつた。しかし対照群と比較すれば著明に軽微であつた。

4. 臓器内結核菌定量培養成績

観察途上にて死亡したのは前項に述べた如くその都度剖検, 定量培養した。生存動物は治療終了後 1 週目に剖検した後, 眼, 脾及び肝につき, 第 1 篇にのべた方法により汚染に充分留意

図 4 生菌量による比較

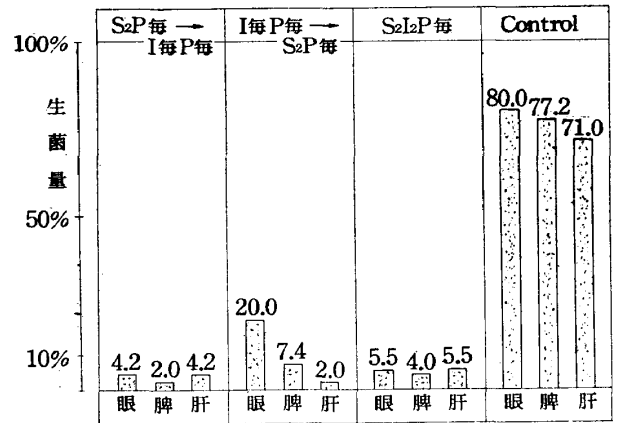


表 4 前期15週間後に 2 匹ずつ剖検及び定量培養した成績

	No.	眼病変指数	剖 検 成 績						定 量 培 養			
			最終重量	脾		肝		肺		腺		8 週
				重量	病変	重量	病変	右	左	右上 右下	左上 左下	
S <sub>2</sub> P 毎	7	6.0	530	1.0 (-)	18 (+)	(±)	(±)	(+)	(-)	眼 (-) 肝 (-) 脾 (-)	(-) (-) (-) <sub>13</sub>	
	13	4.0	540	0.7 (+)	16 (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	眼 (-) 肝 (-) 脾 (-)	(-) (-) (+) <sub>2</sub>	
I 毎 P 毎	79	3.5	400	0.5 (-)	15 (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	眼 (+) <sub>3</sub> 肝 (-) 脾 (-)	(-) (-) (-)	
	10	2.0	400	0.7 (±)	18 (-)	(-)	(-)	(-)	(+)	眼 (-) 肝 (-) 脾 (-)	(-) (-) (+) <sub>2</sub>	
S <sub>2</sub> I <sub>2</sub> P 毎	29	5.0	520	0.9 (-)	21 (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	眼 (+) 肝 (-) 脾 (-)	(+) (-) (-)	
	13	2.0	520	0.7 (±)	14 (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	眼 (+) 肝 (-) 脾 (-)	(+) (-) (-)	
Control	83	5.0	410	9.0 (卅)	29 (卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	眼 (+) 脾 (+) 肝 (卅)	(+) (+) (卅) <sub>4</sub>	
	98	6.5	480	1.5 (卅)	18 (卅)	(卅)	(卅)	(+)	(+)	眼 (卅) 肝 (+) 脾 (卅)	(卅) (+) (卅)	

しながら培養し、8週間37.0°Cの孵卵器中に培養して成績を判定した。基準は厚生省結核療法研究協議会細菌学研究科会にて定めた様式に準じた。成績を述べると対照群は早期に斃死した動物に於いてさえ、明らかに治療群に比べ強度に多数の菌発育を認めると共に、全例に高度の菌増殖を示した。治療完了例について培養陽性であったのは、S<sub>2</sub>P毎→I毎P毎群では7匹中2匹(30%)、I毎P毎→S<sub>2</sub>P毎群では9匹中6匹(66%)、S<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P毎群は8匹中3匹(37%)であり、I毎P毎→S<sub>2</sub>P毎群は最も成績が劣つた。定量培養による菌発育を生菌量より比較した成績は図4の通りである。I毎P毎→S<sub>2</sub>P毎群にやや生菌量が多かつた。又前期15週終了時に各群より2匹宛剖検、定量培養した成績は表4に示したが、対照群を除き治療群間には著明な差は認めなかつた。

#### 第4章 総括並びに考按

SM. PAS. INHの3剤を種々組合せた2剤併用による結核化学療法に就いて、S<sub>2</sub>P毎併用を先にして、I毎P毎併用を其の後交替投与した場合が得策であるか、或いは其の反対投与による併用療法を行つたのが結核に対してより有利であるかを、海狸の実験的前眼部結核症を対象として30週にわたり、其の各々をS<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P毎法及び無処置群と比較検討したが、S<sub>2</sub>P毎法は前半は他の治療群より最も劣るが、後半にI毎P毎投与に変えてから幾分好転を示したが終末に近くなつて再び多少悪化の傾向を認めた。I毎P毎群は前半著明に治効が高く、後半S<sub>2</sub>P毎に交替してもなお良く其の治効を維持した。しかし終末になりやや悪化をきたす傾向が見られた。S<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P毎法は兩者の中間の成績であつた。併し、定量培養成績にては治療群の内ではI毎P毎→S<sub>2</sub>P毎群が菌発育が最も高度であつた。体重経過は本投与量の範囲では動物に対して大なる負担をかけていない様子で、体重は漸次増加を示し、各治療群間に大なる差はなかつた。

併用化学療法施行上、前篇迄に述べた如き投与法、即ちSM-PAS後のINH-SI或いはINH-PZAの場合、又は其の逆の順序の投与の場合に

においては、一応前半の治効は薬剤を全く交替することにより、後半も一段と治効を現わしよく前半の効果は維持されたのに反して、本実験のSM-PAS後のINH-PAS.或いは其の反対投与に於いては、前半の治療効果は後半治療を交替させてから、終末に近くなつて再び前眼部病変の悪化傾向が見られたのは、投与薬剤がINH. SM等の主剤のみ交替させ、併用剤たるPASをそのまま2度使用した為であるかも知れない。内藤<sup>12)</sup>はS<sub>2</sub>P毎併用治療後の患者に、I毎SI毎療法とI毎P毎療法と施行し比較して、明らかにS<sub>2</sub>P毎→I毎SI毎法が優れた治効を示したと報告した。この事はSM-PAS併用を行つた後には既使用のPASよりも、全く新しいSI又はPZAをINHに併用した法が良いと言う事を示唆するものであろう。

更にSM-PAS及びINH-PASの2療法について、いずれを先にするかは別としても、PASは両併用法に使用されたのであり、たとえPASはINHに対してそのAcetylationを阻止し<sup>12)</sup><sup>13)</sup>、或いは血中有離INHを高く保つ<sup>14)</sup><sup>15)</sup>と言う特性があるとしても、PAS自身も結核菌に或る程度の発育阻止的作用を呈する以上、長期使用中には結核菌は早晚耐性を帯びるのであるから、SM-PAS併用及びINH-PAS併用と両者にPASを併用した本篇の実験に於いては、前篇の場合と異なりその治効が末期になり悪化する傾向を呈したのも当然の事と思われる。

本実験において前半S<sub>2</sub>P毎投与よりI毎P毎投与が極めて良好な治効を示したのであるが、之はS<sub>2</sub>P毎投与に比べI毎P毎投与はその治効が極めて速効的であると言われていた諸家の報告<sup>16)</sup>の如き結果であつた。亦前半幾分不十分な治効を示したS<sub>2</sub>P毎法も、I毎P毎法に交替させるからは治効が好転したが、終局時に至つて治効が衰えを見せているのは、前述の如きPASを共通する併用療法であるためかも知れない。斯くの如く前眼部病変経過は興味ある経過をとつたのであるが、定量培養成績においてS<sub>2</sub>P毎→I毎P毎投与の方がI毎P毎→S<sub>2</sub>P毎投与より成績が上廻り、前眼部病変経過と反対の結果を示した。之は前半S<sub>2</sub>P毎投与による

菌発育阻止が比較的消極的であつたのが、後半 INH 毎日投与により強力に静菌効果を示したのであろうかと推察される。一方 SM-PAS を後にした場合は SM の力弱く且つ、PAS の効力も減じて来た為に菌発育が再び盛になつて来たのではないかと推量され、図1のカーブの最後の上昇と一致する所見である。

SM, INH を主剤として夫々に PAS と併用させ、更に治療を交替させてその効果を検討した動物実験は殆んど見当らないが、臨床的な実験は藤岡<sup>17)</sup>等が既に発表している。即ち INH 単独先行 SM-PAS 併用続行群で好結果を得たのは、いずれも INH 単独療法より SM-PAS 併用法に変更して急速に好転し、SM-PAS 併用後 INH-PAS 併用続行群の空洞消失例に比べると、空洞の消失時間は長くなるもその頻度は高くなると言つた。しかし INH は単独では毎日法を、PAS と併用の場合は週2日法を用いられているのであるが、とにかく INH 先行 SM-PAS 後続法の優秀性を認めている。

以上各種併用療法の施行順序につき全篇を通じて2者併用療法においては、交替時には全く薬剤を更新して投与する方が、その治療効果及び菌発育阻止力共に著しい事を知つたのである。更に第1, 2, 3篇を通じて結核化学療法を施行する際、その効果を最大限に發揮させる為には、3者併用を終始続けるのに比べて2者併用を途中で交替させるのがよいか、又2者併用をリレー式に引継いで行うのがよいか、又2者併用のリレーではどの様な組合せの併用投与をどの様な順序で施行するのが得策かと言う点を実験的に検討したのであるが、INH を含む併用投与を先行させる事及び PAS を2度使わない事が非常に有利であると言ふ成績を得た次第である。此の成績を直ちに結核化学療法の臨床にあてはめるわけには勿論いれないが、本篇の実験結果が1つの基礎的な資料ともなれば幸である。

## 第5章 結 論

海猿の実験的前眼部結核症を対象として、SM 週2日—PAS 毎日併用後 INH 毎日—PAS

毎日併用及びその逆の順序の投与方式を SM—INH 週2日—PAS 毎日の3者併用群及無び処置群を対照として、30週間にわたり比較検討した。前眼部病変の経過においては INH 毎日—PAS 毎日併用後 SM 週2日—PAS 毎日併用群が最もすぐれ、3者併用群は中間の成績であり、SM 週2日—PAS 毎日併用後 INH 毎日—PAS 毎日併用群が最も劣つた。併しながら2者併用群は両者共に終局において多少悪化の傾向を示した。臓器内結核菌定量培養成績では INH 毎日—PAS 毎日併用後 SM 週2日—PAS 毎日併用群が最も菌集落の発生を多く認めた。剖検所見に於いては3治療群共にほとんど近似の成績であつた。総体的に結論すれば著者の実験方法の範囲では、INH 先行群が他の治療群に比べてすぐれた治効を収め得たと言ふ事が出来よう。

(摺筆に臨み、終始御指導御援助を戴いた前川教授、養谷先生に深甚の謝意を表し、合わせて実験推進に何かと御便宜を戴いた晴風園今井病院長今井米喜博士に深謝する。尚本論文の要旨は第6回日本化学療法学会総会に於いて発表した。)

## 文 献

- 1) Youmas G.P., Youmans A.S., Osborne R., : Lancet, 67, 11, (1947.)
- 2) Karlson A.G., et al., : A Preliminary Report Proc. Staff Meet., 24, 85, (1949.)
- 3) Karlson A.G., et al., : Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 26, 437, (1951.)
- 4) Tempel, C.W., et al., : Amer. Rev. Tbc., 63, 295, (1951.)
- 5) 沼田至他：診断と治療, 41—8, 566 (昭28.8)
- 6) 光藤由己他：胸部疾患, 2—5, 203 (昭33.5)
- 7) Med : cal Research Council., : Brit. Med. J. 4844, 1005, (11, 1953.)
- 8) U.S. Public Health Service., : Amer. Rev. Tbc., 69, 1, (1954.)
- 9) William B.T., D.G. Livings., : Amer. Rev. Tbc., 72, 756, (1955.)
- 10) 養谷健比古：胸部疾患, 2—8, 363 (昭33.8)
- 11) 内藤益一：日本臨床結核, 15—10, 674 (1956)
- 12) Johnson, W.J., : Nature, 174, 744, (1954.)
- 13) Johnson, W. J., : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 92, 446, (1956.)
- 14) Mandel, W., et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 91, 409, (1956.)
- 15) Selikoff, I. J., et al., : J. Amer. Med. Assn, 150, 973, (1952.)
- 16) 中院孝圓他：胸部疾患, 1—2, 53, (昭32.5)
- 17) 藤岡万雄他：結核, 32—2, 93, (1957)