

PAS-glucoside-natrium (PAS-G)に関する研究

〔第 3 編〕 実験的結核症における PAS-G の治療効果並びに PAS-G 点滴静注の臨床

京都大学結核研究所 内科学第1 (教授 内藤 益一)

副 手 小 沢 晃

第1章 緒 論

結核化学療法剤としての PAS-glucoside-natrium (PAS-G)の性能に関して、著者は第1編において試験管内実験の成績を、又、第2編において PAS-G 単独静脈内投与による血中制菌力の消長並びに血中 PAS 濃度の推移についての成績を報告した。それによると PAS-G は PAS-Na と分子量比においてはほぼ同程度の制菌作用を有する上に、その血中制菌力の持続時間は PAS-Na に比べて長く、血中 PAS 濃度は PAS-Na 投与時よりも高く、且つ、長時間持続することが明らかとなった。

さて、本編においては著者はまず実験的結核症における PAS-G の抗結核性を検討した。

即ち、最も簡便な Screening test として著者の研究室で行なわれている結核マウスの生存率曲線及び平均生存日数を指標とする治療実験¹⁾を行ない、続いて結核病巣を生体において経過を追って連続的に観察し得る実験的前眼部結核症²⁻⁵⁾を対象とする実験を行なって、PAS-G の効果を検討した。

従来、抗結核剤の治療効果を動物実験的に探求する方法の一つとして、著者の研究室では海狸の実験的前眼部結核症を対象とする方法²⁻⁵⁾を多く用いているが、家兎の前眼部結核症を対象とした治療実験には Gardner, Rees 及び Robson 等^{6,7)}及び Bietti 等⁸⁾のものが有り、著者の研究室でも久世⁹⁾の実験がある。著者の実験では PAS-G を連日静脈内に投与する必要がある、海狸ではそれが困難であるため家兎を使

用し、その前眼部結核症を対象として生態のままで病変を観察した。即ち、健常家兎の前眼部に人型結核菌黒野株及び牛型結核菌 Ravenel 株を接種せる家兎前眼部結核症を対象として PAS-G の治療効果を検討した。

ついで著者は PAS-G の点滴静注を臨床的に毎日行なって主として副作用に関する検討を加えた。

PAS については従来内服により胃腸障害をきたす症例が多く、いかにして副作用を無くし得るか、又は、いかにして副作用の発現を少なくすることによって大量の PAS を投与し得るかという課題が現在尚未解決の状態である。

現今、1日10g の PAS-Ca 内服量は出来れば更に増量して治療の強化をはかりたいのであるが、なかなか困難であるため、止むなく1日10g 程度の投与量に抑えられているのであって、もし副作用なく比較的大量の PAS が投与可能となれば、肺結核治療の臨床に一つの有力な補強手段を与えるものと考えられる。

第2章 実験的結核症における PAS-G の治療効果

第1節 実験材料及び実験方法

I. 実験材料

実験1 結核マウスの生存日数を対象とせる PAS-G の治療効果の検討

A) 実験動物

生後4週間体重15g 前後の均一系 dd 系雌性マウスを予め室温 20°C 前後にて約3~4週間飼育し、体重

が20 g前後になるのを待って実験に供した。飼料は固型飼料を使用した。

B) 接種結核菌株

当研究室において継代培養して保存している有毒性人型結核菌黒野株を3～4週間グリセリンブイヨン培地に培養し、その菌膜を釣取使用した。

実験2 人型結核菌黒野株を接種した家兎の実験的前眼部結核症を対象とするPAS-Gの治療効果の検討

A) 実験動物

体重約3 kg前後の健康な白色赤眼の家兎を選び、一定期間実験条件で飼育した後実験に供した。

B) 接種結核菌株

前述せる実験1に同じ。

実験3 牛型結核菌Ravenel株を接種した家兎の実験的前眼部結核症を対象とするPAS-Gの治療効果の検討

A) 実験動物

実験2に同じ。

B) 接種結核菌株

当研究室において継代培養して保存している有毒性牛型結核菌Ravenel株を1%小川培地に培養し、植継後3週目の発育良好な菌集落を釣取使用した。

II. 実験方法

実験1 結核マウスの生存日数を対象とするPAS-Gの治療効果の検討

A) 菌接種方法

前述せる有毒性人型結核菌黒野株の菌膜を白金耳で釣取し、滅菌濾紙で水分を除去した後秤量して、めのうの乳鉢で磨砕し、約倍量の乾燥人血漿を加え、再びよく磨砕した後、これに適量の滅菌生理的食塩水を加えて、1cc中に約5mgの菌量が浮遊するように調製した。この0.1cc即ち菌量0.5mgを実験用マウスの尾静脈内にツベルクリン用注射器で接種した。

B) 薬剤投与方法

薬剤投与は上記尾静脈菌接種の翌日より開始し、すべて実験開始直前の平均体重に比例した量を投与し、マウス1匹当りの投与液量が0.2ccとなるようにし、PAS-Gは400γ/g、PAS-Naは分子量の割合で200γ/gを、治療群中いずれか1群の半数が死亡する迄毎日尾静脈より静注した。

C) 治療効果の判定

治療効果の判定は生存率曲線と平均生存日数との総合判定により行ない、治療終了後は無処置のまま放置して、全実験マウスが死亡する迄観察を行なった。

実験2 人型結核菌黒野株を接種した家兎の実験的前眼部結核症を対象とするPAS-Gの治療効果の検討

A) 感作接種

前述せる人型結核菌黒野株の菌塊を釣取し、これを滅菌硝子玉入小川氏肉厚丸底コルベンに移し、約1分間菌塊を振盪磨砕し、滅菌生理的食塩水を加えて1.0mg/ccとなる如く調整した生理的食塩水菌浮遊液の0.5cc即ち菌量にして凡そ0.5mgを実験家兎の大腿外側皮下に感作接種し、3週後Römer反応陽転を確めた後に次に述べる要領で家兎前眼房内に結核菌接種を行なった。

B) 前眼房内結核菌接種

前述の如く処置した実験家兎の右眼前房内に0.1mg/ccになる如く調整した生理的食塩水菌浮遊液の0.1cc即ち菌量にして凡そ0.01mgを接種し、左眼前房内には1.0mg/ccになる如く調整した生理的食塩水菌浮遊液の0.1cc即ち菌量にして凡そ0.1mgを接種した。

前眼房内結核菌接種に際しては、筒型の固定器に家兎を固定し、開瞼器を用い最大限に開瞼して0.3%「テーカイン」液を数回点眼して局所麻酔を行なった後、眼球固定用鑷子で眼球を固定し、予め菌浮遊液を吸引した「ツベルクリン」用注射器(Montoux針着用)にてなるべく角膜輪部に近い部位で、眼軸に直角の方向に角膜を穿刺し、菌浮遊液を可及的全量(0.1cc)を注入した。注入後は直ちに注射針を抜き湿綿にて穿刺部位を軽く圧して置き菌液の漏出を防いだ。

C) 薬剤投与方法

PAS-Gは600mg/kg、PAS-Naは分子量の割合で300mg/kgを毎日家兎耳静脈より8週間静注した。

尚、PAS-Gは10%溶液20cc入りアンプルを、PAS-Naは「パスナール」を滅菌蒸留水に溶解し10%水溶液として使用した。

D) 観察方法

前眼房内に結核菌を接種された家兎の眼は一時急性の反応性炎症を起し、その後数日にして反応性炎症が消褪し始めると共に徐々に前眼部結核性病変が始まり、次第に悪化するのであるが、著者は化学療法を行ないながら、その経過を内藤式手持角膜細隙灯を用いて毎週1回可及的詳細に観察した。

病変の程度判定には、1946年、Steenken, Wolinsky及びHeise¹⁰⁾、又1950年Bietti¹¹⁾が用いた前眼部結核性病変指数に当研究室の河崎¹²⁾及び神頭⁹⁾が考案、修正を加えた指数を用いた(表1)。

即ち、前眼房内結核菌接種約1週後、病変指数が約

表 1 前眼部結核性病変指数(神頭)

病変指数				1	2	3	4	5	6
結膜	毛様充血	÷	+	++	+++	++	眼球穿孔又は眼球瘻		
	浮腫	—	—	÷	+	++			
角膜	膨隆	—	—	—	—	—			
	混濁	—	÷	+	++	+++			
	血管新生	—	÷	+	++	+++			
前房	深淺度	正	種々	種々	種々	不明			
	混濁	—	÷	+	++	+++			
	膿性物	—	÷	+	++	+++			
虹彩	紋理不整	+	++	+++	+++	不明			
	充血腫脹	+	++	+++	+++				
	血管拡張	—	軽度	++	無数				
	結節	—	種々	種々	種々				
瞳孔	形状	ほぼ円	種々	種々	種々	不			
	結節	—	種々	種々	種々	明			
	反応	正	種々	種々	種々				
備考				極めて僅かの病変	軽度の病変	中等度の病等		高度の病変 (虹彩透見不能)	極めて高度の病変 (虹彩透見不能)

備考：—：所見なし ÷極めて軽度の病変 +：軽度の病変 ++：中等度の病変 +++：高度の病変
 +++：極めて高度の病変

3度に達した時に、各実験群の病変指数の平均値が略等しくなる如く実験群を編成し治療を開始した。

観察期間は8週で毎週1回観察を行ない、その都度各動物に対して前眼部病変像のスケッチをなし、病変指数を決定して経過を記録し、全実験群内の動物の病変指数値の算術平均値をその群のその時における病変指数とした。その他に動物の全身状態を窺う指標として週1回体重を測定した。

E) 剖検及び臓器の結核菌定量培養

実験的治療終了後、各実験動物を1週間無処置にて放置し、然る後各群共屠殺剖検して、肺、肝、脾及び腋窩部並びに鼠蹊部淋巴腺を摘出して、その肉眼的結核性病変を観察した。

次に眼球及び肝、脾の一組織片(約0.5g)を滅菌せる乳鉢内で磨砕し、2%苛性ソーダ液を加え、充分混和

して作成せる臓器の10倍稀釈液の0.1ccを1%小川培地に各2本宛注ぎ、37°Cの孵卵器に納め8週後結核菌の発育状態を肉眼的に観察して成績を判定した。

実験3 牛型結核菌 Ravenel 株を接種した家兎の実験的前眼部結核症を対象とせる PAS-G の治療効果の検討

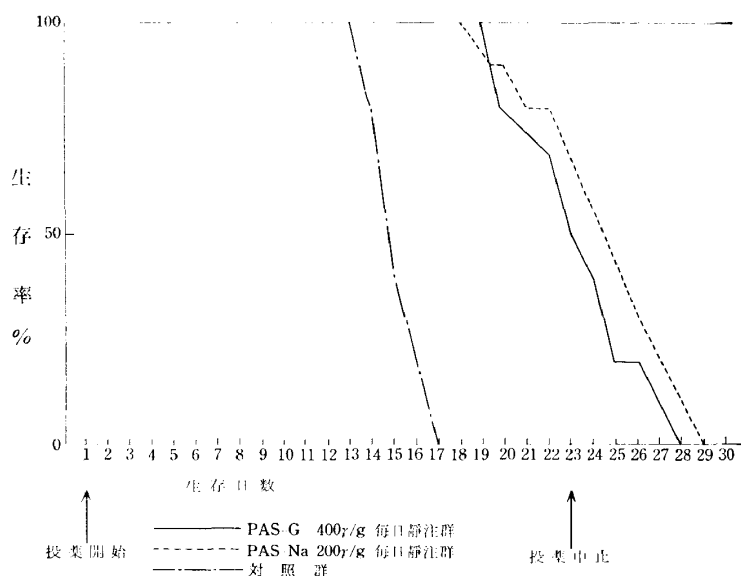
A) 感作接種

前述の牛型結核菌 Ravenel 株の菌集落を鈎取し、実験2において述べた感作接種法と同様にして実験家兎の感作を行なった。

B) 前眼房内結核菌接種

前述の如くに処置した実験家兎の右前眼房内に、実験2において述べた前眼房内菌接種法に従って、牛型結核菌 Ravenel 株 0.01mg/cc となる如く調製した滅菌生理的食塩水菌浮遊液 0.05cc (菌量凡そ 0.0005mg)

図 1 PAS-G 並びに PAS-Na 投与による生存率



を接種した。

C) 薬剤投与方法

実験2に同じ。

D) 観察方法

実験2と同様であるが、観察期間は6週とした。

E) 剖検及び臓器の結核菌定量培養

実験2に同じ。

第2節 実験成績

実験1 結核マウスの生存日数を対象とする PAS-G の治療効果

既に述べた実験条件に飼育した体重20g前後の実験マウス各10匹を1群として3群を編成し、第1群は、PAS-G 400γ/g、第2群はPAS-Na 200γ/gを毎日尾静脈より静注し、第3群は無処置対照群とした。実験群を表示すれば表2の如くである。

表2 実験群の編成

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第1群	10	PAS-G 400γ/g 毎日静脈注射
第2群	10	PAS-Na 200γ/g 毎日静脈注射
第3群	10	非治療対照群

生存率曲線は図1に示すように、PAS-G 400γ/g 毎日静注群及び PAS-Na 200γ/g 毎日静注群は、対照群に比較して明らかな延命効果を示したが、分子量比に投与したPAS-G群とPAS-Na 毎日静注群との間には治療効果の上で特に

有意の差を認めなかった。

表3の平均生存日数からみるとPAS-G 毎日静注群は22.2日、PAS-Na 毎日静注群は22.9日といずれも対照群の13.9日と比較して約8日間の差が認められ明らかな治療効果を示した。

表3 平均生存日数

治療の種類	平均生存日数(日)
PAS-G 400γ/g	22.2
PAS-Na 200γ/g	22.9
対 照	13.9

実験2 人型結核菌黒野株を接種した家兎の実験的前眼部結核症を対象とする PAS-G の治療効果

既述の実験条件に適した家兎各5匹を1群として3群を編成した。実験群を表示すれば表4の通りである。

表4 実験群の編成

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第1群	5	PAS-G 600mg/kg 毎日静脈注射
第2群	5	PAS-Na 300mg/kg 毎日静脈注射
第3群	5	非治療対照群

家兎の前眼房内に人型結核菌黒野株の生理的食塩水菌浮遊液を接種して、1週後よりPAS-G及びPAS-Naの静脈内注射を開始したが、その時における各群の前眼部病変は表1の病変指数値に従って凡そ3度前後であり、角膜周擁充

血，虹彩の紋理不整，充血腫脹，血管拡張などの症状が認められた。

これらの病変は対照群においては経過とともに徐々に悪化の傾向を認めたが，PAS-G 毎日静注群では PAS-Na 毎日静注群とともにいず

れも前眼部結核性病変の増悪が同程度に抑制され，軽度ながら治療効果が認められた。

各群の平均前眼部結核性病変指数値の経過は表5と図2及び図3に示したが，本実験では家兎の右眼と左眼にそれぞれ異なる菌量の黒野株を

図 2 家兎右前眼部病変指数の経過（各群平均）人型菌黒野株接種菌量 0.01mg

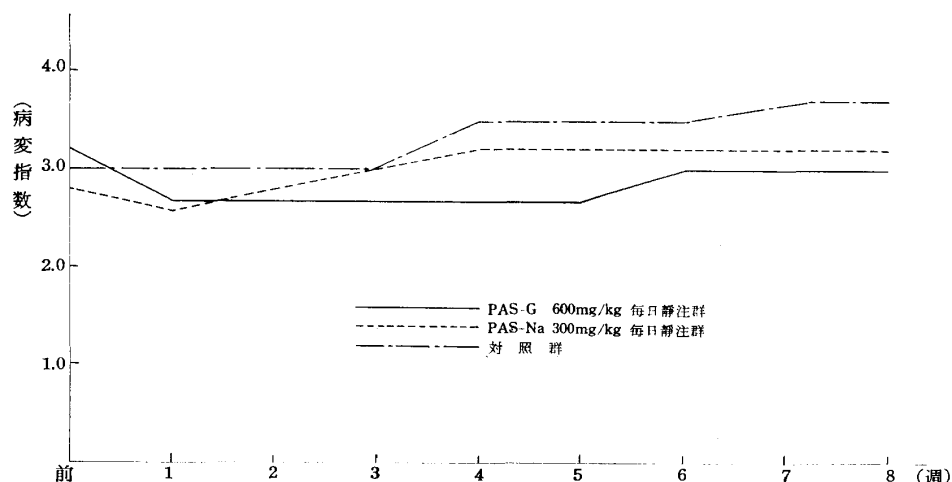


図 3 家兎左前眼部病変指数の経過（各群平均）人型菌黒野株接種菌量 0.1mg

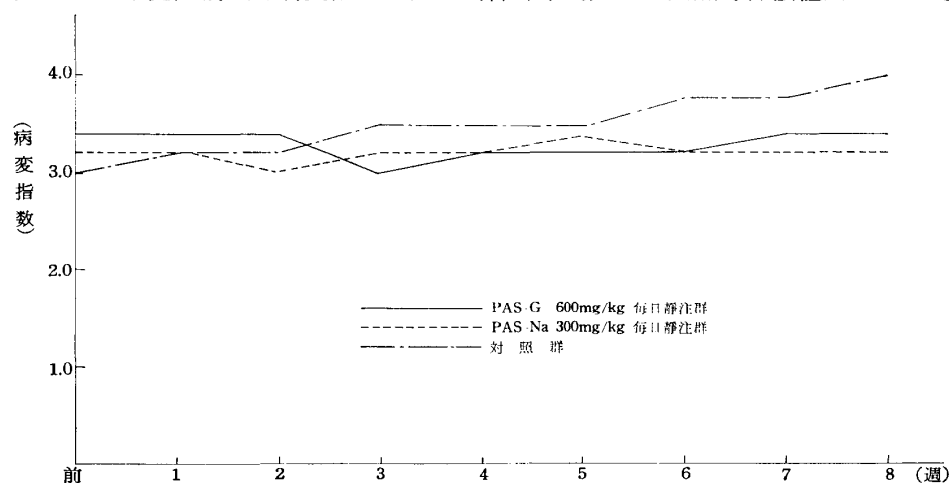


表 5 前眼部結核性病変指数の経過（各群平均）

治療実験群	観察眼	接種菌量 (mg)	治療期間 (週)								
			前	1	2	3	4	5	6	7	8
第 1 群 PAS-G 600mg/kg 毎日静注	右	0.01	3.2	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	3.0	3.0	3.0
	左	0.1	3.4	3.4	3.4	3.0	3.2	3.2	3.2	3.4	3.4
第 2 群 PAS-Na 300mg/kg 毎日静注	右	0.01	2.8	2.6	2.8	3.0	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
	左	0.1	3.2	3.2	3.0	3.2	3.2	3.4	3.2	3.2	3.2
第 3 群 対 照	右	0.01	3.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.5	3.5	3.7	3.7
	左	0.1	3.0	3.2	3.2	3.5	3.5	3.5	3.8	3.8	4.0

接種して、右眼の経過と左眼の経過とを別個に観察したのであるが、成績は両眼とも同じ傾向を示していた。

全身状態を窺う資料として観察した体重経過は表6及び図4に示したが、各群ともその平均体重は治療前と余り差はなく、各治療群相互の間における体重経過の差異も殆どなかったが、対照群の平均体重は実験前より漸減の経過を示した。

剖検時各臓器の肉眼的結核性病変は表7に示した。

対照の無処置群では肺、肝、脾において結核

図4 体重経過（各群平均）

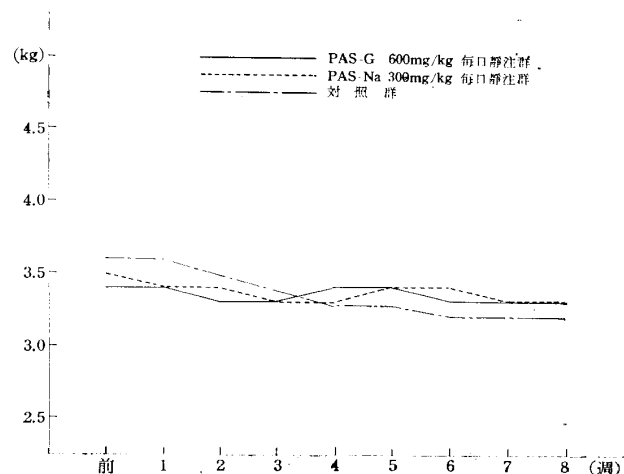


表 6 体重経過（各群平均 単位 kg）

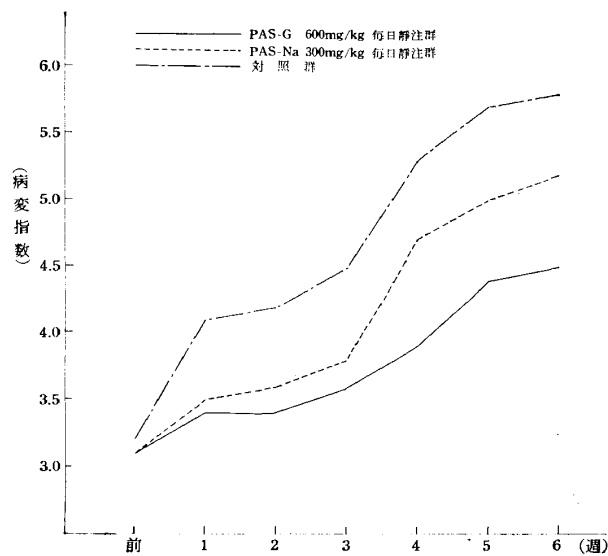
治療期間(週)		前	1	2	3	4	5	6	7	8
実験群										
第1群 PAS-G 600mg/kg 毎日静注		3.4	3.4	3.3	3.3	3.4	3.4	3.3	3.3	3.3
第2群 PAS-Na 300mg/kg 毎日静注		3.5	3.4	3.4	3.3	3.3	3.4	3.4	3.3	3.3
第3群 対 照		3.6	3.6	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.2	3.2

表 7 各臓器の肉眼的結核性病変

実験群	動物番号	肺		肝		脾		淋 巴 腺			
		重 量 (g)	病 変	重 量 (g)	病 変	重 量 (g)	病 変	右腋窩	左腋窩	右鼠蹊	左鼠蹊
第1群 PAS-G 600 mg/kg	6	9.0	±	58.0	+	1.3	±	—	—	—	—
	7	8.5	±	52.0	—	1.0	—	—	—	—	—
	8	9.0	±	53.0	—	1.0	±	—	—	—	—
	9	9.5	—	49.5	—	1.2	—	—	—	—	—
	10	8.0	—	52.5	—	1.3	—	—	—	—	—
第2群 PAS-Na 300 mg/kg	1	9.0	+	78.0	+	1.4	±	—	—	—	—
	2	7.5	±	49.5	—	0.8	—	—	—	—	—
	3	8.0	—	55.0	—	1.0	—	—	—	—	—
	4	9.0	±	52.0	—	1.2	—	—	—	—	—
	5	8.5	±	53.5	—	1.2	—	—	—	—	—
第3群 無 処 置	11	15.5	卅	45.0	±	1.0	±	—	—	+	—
	12	9.0	+	70.0	+	1.0	+	—	—	—	—
	13	14.0	卅	55.0	+	1.2	±	—	—	—	—
	14	10.0	卅	53.0	+	0.9	卅	—	—	+	±
	15	15.5	卅	46.5	卅	1.3	卅	—	—	—	—

注：—：肉眼的に病変のないもの
 ±：結核性病変と思われるが明瞭でないもの
 +：軽度ながら病変の認められるもの
 卅：かなり広範囲に病変のあるもの
 卅：臓器のほとんど全部に病変のあるもの
 卅：臓器のほとんど全部に極めて強い病変のあるもの

図5 家兎右前眼部病変指数の経過（各群平均）
牛型菌 Ravenel 株接種菌量 0.0005mg



結節を伴うかなり高度の結核性病変を認めたが、治療群では極く軽度の病変を認めるのみであった。

然し、PAS-G 静注群と PAS-Na 静注群との間には有意の差はみられなかった。

各臓器の定量培養の成績は表8に示す如く、両治療群は対照群に比較して定量培養の集落発生も少なく、殊に脾では全く集落の発生を認めなかったが、PAS-G 静注群と PAS-Na 静注群相互間には特に差がみられなかった。

実験3 牛型結核菌 Ravenel 株を接種した家兎の実験的前眼部結核症を対象とする PAS-G の治療効果

実験条件に適した家兎各5匹を1群として3群を編成し、右前眼房内に牛型結核菌 Ravenel 株 0.0005 mg を接種後、1 週後より薬剤投与を開始したが、その時における各群の前眼部病変指数は凡そ3度であったが、既に知られている如く家兎は人型結核菌に対するよりも、牛型結核菌に対して感受性が高いためか、角膜周擁充血、虹彩の紋理不整、充血腫脹、血管拡張等の病変は実験2において人型結核菌黒野株を家兎の前眼房内に接種せる時よりも強く、且つ、病変の進行も速く、表9及び図5に示した如く、対照群は治療開始後6週間で6度近くの病変指

表 8 各臓器内結核菌定量培養成績

実 験 群	動 物 番 号	眼 球				肝		脾	
		右	眼	左	眼				
第 1 群 PAS-G 600mg/kg	6	+	++	+	++	C10	+	—	—
	7	—	—	—	—	—	—	—	—
	8	++	++	++	++	—	—	—	—
	9	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	—	—	—	—	—	—	—	—
第 2 群 PAS-Na 300mg/kg	1	++	++	++	++	C70	+	—	—
	2	+	++	++	++	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—	—
第 3 群 無 処 置	11	+++	+++	++	++	+	++	—	—
	12	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
	13	+++	+++	++	+++	+	++	+	++
	14	+++	+++	+++	+++	+	++	—	+
	15	++	+++	+++	+++	—	—	—	—

注：—：菌発育を認めず

＋：培地1/4以内に菌発育を認めるもの

++：培地1/4以上1/2以内に菌発育を認めるもの

+++：培地1/2以上に菌発育を認めるもの

表中の数値は集落数を示す。

表 9 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治 療 実 験 群	観 察 眼	接種菌量 (mg)	治 療 期 間 (週)						
			前	1	2	3	4	5	6
第1群 PAS-G 600mg/kg 毎日静注	右	0.0005	3.1	3.4	3.4	3.6	3.9	4.4	4.5
第2群 PAS-Na 300mg/kg 毎日静注	右	0.0005	3.1	3.5	3.6	3.8	4.7	5.0	5.2
第3群 対 照	右	0.0005	3.2	4.1	4.2	4.5	5.3	5.7	5.8

数を示した。

然し、両治療群では対照群と比較して明らかに病変の増悪が抑制され、且つ、PAS-G 静注群はPAS-Na 静注群よりもすぐれた治療効果を示した。

体重経過は表10及び図6に示したが、各群ともその平均体重は治療前と大差なく、各治療群相互の間における体重経過の差異も殆どなかった。

剖検時各臓器の肉眼的結核性病変は表11に示した。

その所見によると、治療群は対照群に比べて結核性病変の程度は軽かったが、PAS-G 投与群とPAS-Na 投与群の間には特に差が認められなかった。

各臓器の定量培養の成績は表12に示したが、治療群は対照群に比較して、集落の発生が少なかったが、PAS-G 投与群とPAS-Na 投与群の間には有意の差がみられなかった。

第3章 PAS-G 点滴静注の臨床

A) 研究対象

京都大学結核研究所及びその関係施設に入院治療中でPAS 内服により胃障害を認める33例を対象とした。

B) 点滴静注施行方法

PAS-G の10%溶液(100cc アンプル入り)200cc を、イルリガートルを使用して、2時間以上かけて肘静脈よりゆっくり点滴静注を行なった。期間は6カ月で毎日施行した。

C) 研究成績

PAS-G の点滴静注を施行した33例についての成績は表13に示すようにアレルギーを1例に認めたが、これはPAS 内服の際にも時にみられる副作用であって、特に静脈内注射であるためにその症状が重篤であったとは思えなかった。その他に、注射中に熱感を感じる症例3例

図6 体重経過 (各群平均)

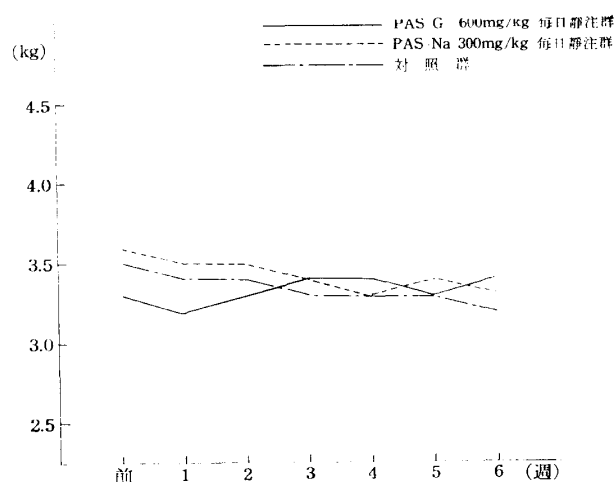


表 10 体重経過 (各群平均 単位 kg)

治療期間(週)		前	1	2	3	4	5	6
第1群 PAS-G 600mg/kg 毎日静注		3.3	3.2	3.3	3.4	3.4	3.3	3.4
第2群 PAS-Na 300mg/kg 毎日静注		3.6	3.5	3.5	3.4	3.3	3.4	3.3
第3群 対 照		3.5	3.4	3.4	3.3	3.3	3.3	3.2

表 11 各臓器の肉眼的結核性病変

実 験 群	動物 番号	肺		肝		脾		淋 巴 腺			
		重 量 (g)	病 変	重 量 (g)	病 変	重 量 (g)	病 変	右腋下	左腋下	右鼠蹊	左鼠蹊
第 1 群 PAS-G 600mg/kg	4	19.0	+	74.5	±	1.5	±	—	—	—	—
	10	11.5	+	95.0	±	1.0	±	—	—	—	—
	13	83.5	卅	89.0	±	1.6	+	—	—	—	—
	14	55.0	卅	87.0	±	5.0	±	—	—	—	—
	19	45.0	卅	80.0	±	4.6	±	—	—	—	—
第 2 群 PAS-Na 300 mg/kg	5	32.5	卅	112.0	+	1.8	±	—	—	—	—
	9	18.0	+	95.5	+	3.5	±	—	—	—	—
	11	25.0	卅	93.0	±	3.0	±	—	—	—	—
	16	29.0	卅	110.0	+	5.0	卅	—	—	—	—
	18	115.0	卅	140.0	+	8.0	+	—	—	—	—
第 3 群 対 照	3	20.0	卅	92.0	+	3.5	+	—	—	—	—
	6	75.5	卅	82.0	+	1.5	±	—	—	—	—
	12	40.0	卅	90.0	±	1.5	+	—	—	—	—
	15	27.5	卅	101.0	+	2.0	±	—	—	—	—
	17	32.5	卅	81.0	+	4.5	卅	—	—	—	—

表 12 各臓器内結核菌定量培養成績

実 験 群	動物 番号	眼 球		肝		脾	
第1群 PAS-G 600mg/kg	4	卅	+	C 8	—	—	—
	10	卅	卅	—	—	—	—
	13	卅	卅	C30	C19	C40	C27
	14	+	—	C31	C24	C28	C18
	19	+	+	—	—	—	C 1
第2群 PAS-Na 300mg/kg	5	卅	卅	卅	卅	卅	+
	9	卅	+	C27	C15	—	—
	11	卅	卅	C39	C22	C35	C30
	16	卅	卅	C38	C27	C31	C24
	18	卅	卅	C20	C25	+	+
第3群 無 処 置	3	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	6	卅	卅	C45	C40	C68	C60
	12	卅	卅	C38	C32	+	+
	15	卅	卅	卅	卅	C29	C19
	17	卅	卅	C87	C55	C91	C75

を認めたが、そのために注射を中止する必要を感じた程度のもではなかった。

胃腸障碍については全例にその発現を認めなかった。

従って、著者はこの経験から PAS-G の点滴静注は、臨床的に殆ど副作用なく PAS として相当量の投与が可能であると考えている。

第 4 章 総括及び考按

本編ではまず結核マウスの生存率曲線及び平均生存日数を指標として、PAS-G の単独静脈内投与の治療効果を検討した。

その成績を要約すると、PAS-G 単独毎日400 γ /g 静脈内投与群では分子量の割合に投与し

表13 PAS-G 点滴静注施行例

姓 名	性	PAS-G 点滴静注 1日量(cc)	副 作 用
S・K	♂	20	な し
N・Y	♂	60	な し
Y・F	♂	200	な し
S・S	♂	200	な し
T・T	♀	100	熱 感
R・O	♂	200	熱 感
F・T	♂	200	な し
K・N	♂	200	な し
R・B	♂	200	な し
N・N	♂	200	な し
T・S	♂	100	な し
T・N	♂	200	な し
K・M	♀	200	な し
M・O	♂	200	な し
S・T	♂	200	な し
A・M	♂	200	な し
K・U	♂	200	熱 感
K・N	♂	200	な し
S・H	♂	200	な し
Y・Y	♂	200	な し
T・O	♂	200	な し
D・N	♂	200	な し
U・S	♀	200	な し
N・Y	♂	200	な し
S・T	♂	100	な し
Y・T	♂	200	な し
T・O	♂	200	な し
K・K	♂	100	な し
F・N	♂	200	な し
R・Y	♀	200	な し
N・N	♀	200	な し
Y・Y	♀	100	な し
G・K	♂	200	アレルギー (全身粟粒大) 発疹, 発熱

た PAS-Na 単独毎日 200γ/g 静脈内投与群とはほぼ同程度の治療効果を示した。

更に、著者は家兎を使用しその実験的前眼部結核症を対象として、PAS-G 単独静脈内投与の治療効果を検討した。

即ち、実験 2 では人型結核菌黒野株を左前眼房内に、0.1mg、右前眼房内に 0.01 mg 接種して右眼と左眼の病変の経過を別個に観察したが、PAS-G 単独静脈内投与の成績は分子量の割合

に投与した PAS-Na とほぼ同程度の治療効果を認めた。この実験において、対照群の前眼部病変の進展が少ないように思えたため、著者は実験 3 において、家兎に対してより強い毒力を発揮すると考えられる牛型結核菌 Ravenel 株 0.0005mg を右前眼房内に接種した家兎前眼部結核症を対象として、PAS-G 単独静脈内投与の治療効果を再検討した。

前眼部病変の判定基準はいずれも神頭⁹⁾の病変指数を用いたが、Ravenel 株を接種した場合の家兎前眼部結核性病変は、人型結核菌黒野株を接種した場合の病変に比較して進行が速やかであり、実験 2 に比べて接種菌量は 0.0005mg とかなり少ない量を接種したのであるが、3～4 週で対照群の病変指数は 5 度に達している。そのため本実験では観察期間を 6 週にしたが、その成績は、PAS-G 600mg/kg 毎日単独静脈内投与群は、分子量の割合に投与した PAS-Na 300mg/kg 毎日単独静脈内投与群と同様に、対照群に比較してかなり前眼部病変の進行を抑制して治療効果を示し、且つ、PAS-G 群では分子量比に投与した PAS-Na 群よりもすぐれた治療効果が観察された。

ついで著者は、PAS による副作用防止のため PAS-G の点滴静注を検討したのであるが、著者の研究室においては、PAS 投与が日本に導入された初期から PAS の非経口投与が試みられている。即ち、徳島¹²⁾は 10% の PAS-Na 液 40cc を 10～15 分かけて 1 日 2～3 回静注するという方法を提唱し、この方法は胃腸障害を惹起せず等量の PAS 内服の場合に比較して、その治療効果がすぐれていることを報告しているが、10～15 分かけて 1 日 2～3 回行なう静注はかなりの手間を要し、PAS-Na は注射液のままでは、m-Aminophenol(MAP) に変化するため非常に不安定であり、注射に際しては PAS-Na の無菌乾燥粉末を滅菌蒸留水に溶かして使用しなければならず、且つ、1 日 2～3 回注射を反覆するためか静脈が比較的速く硬化、狭隘化して注射の長期続行が困難となる症例が多かった。

以上の如き諸点から PAS-Na の注射は臨床の実際に利用される場合が極めて少なくなっている

るが、著者の行なった PAS-G の点滴静注は 1 日 1 回であり、アンプル入りの液体のままで長期常温に保存しても安定しており、6 カ月の間毎日点滴静注を行なっても静脈の硬化や狭窄等の血管障害的な変化は認められず、全例において胃障害の発現は皆無であった。

著者は PAS-G は点滴静注によって臨床的に殆ど副作用なく投与し得る薬剤であり、結核化学療法の強化に有力な一方策を加え得るものと考えらるものである。

第5章 結 論

マウスの実験的結核症を対象として PAS-G 単独の治療効果を検討したところ、PAS-G 単独毎日静脈内投与は分子量比に投与した PAS-Na 単独毎日静脈内投与と同程度の治療効果を認めた。

又、家兎の実験的前眼部結核症を対象として PAS-G 単独の治療効果を検討した結果、PAS-G 600mg/kg 毎日静脈内投与は分子量の割合に投与した PAS-Na 300mg/kg 毎日静脈内投与よりもすぐれた治療効果を示した。

次に、PAS-G の点滴静注を33例の肺結核患者に6 カ月間毎日行なつたところ、従来の PAS-Na 注射法に比較して手間がかからず、アンプル入りの液体であるため使用に便利であり、静

脈の血管障害的な変化や胃腸障害は皆無という好結果を得、PAS-G の点滴静注法は PAS 剤内服困難の症例に有用であることは勿論、殊に初回治療例に対して、積極的に強力な結核化学療法を施行しようとする際の有力な補強手段の一つとなるものと考えらる。

擲筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 浜田浩司：京結紀要，7 (2)増刊号：315, 1959
- 2) 内藤益一他：京結年報，2：46, 1951
- 3) 前川暢夫：京結紀要，1：29, 1953
- 4) 口根野吉彦：京結紀要，4：130, 1955
- 5) 神頭勝太：胸部疾患，1：250, 1957
- 6) Gardner, P.A., Rees, R.J.W. and Robson, J.M.: Brit. J. Pharmacol., 4: 209, 1949
- 7) Rees, R.J.W. and Robson, J.M.: Brit. J. Pharmacol., 5: 77, 1950
- 8) Bietti, G.B.: Arch. Oph., 43: 431, 1950
- 9) 久世文幸：京結紀要，13：91, 1964
- 10) Steenken, W. Jr., Wolinsky, E. and Heise, F.H.: Amer. Rev. Tuberc., 53: 175, 1946
- 11) 河崎弘：京結紀要，5：129, 1957
- 12) 徳島馨：結核研究，2：143, 1953