

# 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1篇〕 Streptomycin ・ Paraaminosalicylic acid  
併用療法と Isonicotinic acid hydrazide ・  
Sulfisoxazole 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

（受付 昭和33年12月20日）

## 【内 容 抄 録】

海猿の実験的前眼部結核症を対象として、Streptomycin (SM) 週2日, Paraminosalicylic acid (PAS) 毎日投与 ( $S_2P$  毎) と, Isonicotinic acid hydrazide (INH) 毎日, Sulfisoxazole (SI) 毎日投与 (I 毎 SI 毎) の2種併用化学療法の施行順序を変えて其の効果を比較検討した結果, I 毎 SI 毎を先に行つてから  $S_2P$  毎を行つた方が,  $S_2P$  毎を先に, I 毎 SI 毎を後に行うよりは, 明らかに治療効果が高いと言う成績を得た。

## 第1章 緒 言

結核化学療法の長足の進歩はこゝ数年来実に目覚ましいものがあるが、猶結核の化学療法が長期にわたるを余儀なくされる現状に於いては、長期化学療法について種々検討を要する点が残つていると思われる。即ち SM, PAS, 及び INH 等のすぐれた抗結核剤を以つてしても、猶生体内結核菌を全部殺菌する事は不可能であるので、その結果、結核菌の薬剤に対する耐性獲得と言う問題に直面せざるを得なくなつたのである。其の為之等薬剤の効力を増強し結核菌の薬剤耐性を防止し、薬剤の副作用を軽減して化学療法の効果を出来るだけ高度に且長期に亘つて発揮させようとする治療法の工夫が、之等薬剤の間歇的投与並びに併用投与となつてあらわれて来た訳である。

INH がすぐれた抗結核性を有する事を見出された当初は、ほとんど殺菌的に作用するとさ

え信じられたが、其の後の研究からやはり SM と同じ様に結核菌に対して主として発育阻止的に作用すると言う事が判つて来たので、SM の場合と同様に PAS と併用し、或いは間歇的に投与して菌の薬剤耐性を防止する工夫が取られて来たのは須知の事である。今日ではもはや併用投与が単独投与に比べて、臨床効果及び耐性獲得防止の面でまさつて居るという事が殆んど常識となつて居る。併用療法として現在我国で普遍的に行なわれている投与法には、SM 週2日, PAS 毎日投与 ( $S_2P$  毎), INH 週2日, PAS 毎日投与 ( $I_2P$  毎), 及び INH 毎日, PAS 毎日投与 (I 毎 P 毎), 更に一部には、SM 週2日, INH 毎日投与 ( $S_2I$  毎) 等の併用方式がある。 $S_2P$  毎は Tempel<sup>1)</sup> 以来広く临床上に応用され、特に結核菌の薬剤耐性阻止及び副作用防止の面で長期向きの併用療法として普及され、 $I_2P$  毎<sup>2)</sup>は SM と同様の意味合で主として INH の耐性防止という面で临床上に応用されて来たが、近時、I 毎 P 毎投与形式の効果が INH 間歇投与形式の併用 ( $I_2P$  毎) の効果より優秀であるとする報告<sup>3)4)5)</sup>も出ている。D.G. Livings<sup>6)</sup>は臨床実験において、 $S_2I$  毎, I 毎 P 毎,  $S_2P$  毎の3種の初回治療の効果を比較して発表しているが、其の結果では中等症及び重症を対象とした場合 I 毎 P 毎法が比較的にすぐれ、 $S_2I$  毎之につき、 $S_2P$  毎法が最も成績が悪かつたと言つて居る。最近更に SM, INH を主剤として週2日間歇投与し、PAS を毎日併用させる3者併用法 ( $S_2I_2P$  毎) を熊谷<sup>7)</sup>等が推称し、他の

SM 或いは INH を夫々 PAS に併用させる 2 者併用より効果が上廻る事が認められて以来、所謂、日本式 3 者併用法として広く用いられている。他方 INH の併用剤として Sulfisoxazole (SI) 並びに Pyrazinamide が見出されるに至った。即ち内藤<sup>9)</sup>は結核症に於ける混合感染に対する治療を検討して居る内に、INH と Sulfa 剤との併用が特異的に INH の抗結核性を増強するのではないかとする着想に到達し、比較的副作用の少い Sulfa 剤として Sulfisoxazole を選び、INH-SI 併用療法の基礎的並びに臨床的研究を開始したのである。即ち伊庭<sup>9)</sup>によれば、*in vitro* にて INH に 3 倍、10 倍或は 25 倍の SI を加えることにより、INH の結核菌発育阻止力はかなり増強され、又結核菌の INH 耐性獲得に就ても SI の併用は、INH 単独よりも耐性の獲得を明らかに遅延させる事<sup>10)</sup>が認められた。動物実験に於いても久保<sup>11)</sup>は海猿の実験的前眼部結核症に本併用療法を行ない、INH との間にすぐれた併用効果を有することを認めている。更に臨床的には吉田<sup>12)</sup>が INH 未使用例で、大半は SM-PAS 併用をすでに施行した患者に INH-SI 併用投与を行ない、著明にすぐれた治効が発揮される事を報告した。又北川<sup>13)</sup>は INH と SI とを併用した時の血中抗菌力をしらべ、INH 単独時より血中抗菌作用の増強及び延長を認めた。INH-SI 併用療法は以後牛場<sup>14)</sup>、小川<sup>15)</sup>、小酒井<sup>16)</sup>等の諸家によつても明らかにすぐれた抗結核性のある事が認められて、現在結核化学療法の臨床に広く応用されんとしている。

それはとも角として、結核化学療法の現在の段階での大きな課題の 1 つに長期化学療法を計画する場合、3 者併用を長期持続するか、2 者併用を交替させるか、若し交替させるとすれば、如何なる組合せの併用法を先にするのが得策であるかと言う問題があると考えられる。著者はこの様な立場から結核化学療法の施行順序の差による終末の効果を検討する目的で本実験を開始した次第であるが、本篇では S<sub>2</sub> P 毎投与と I 毎 SI 毎投与との施行順序を変えて行つた治療実験の成績を S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎法と比較して述

べる事とする。実験方法は既に養谷<sup>17)</sup>が発表している海猿の前眼部結核症に於ける長期観察実験と同様な方法である。

## 第2章 実験材料及び実験方法

### A) 実験材料

1) 実験動物。 体重 350 乃至 400 g の成熟した健康な白毛赤眼の海猿で、Römer 反応陰性のものを選び嚴重に雌雄別に飼育した。

2) 接種結核菌株。 当教室において、継代保存している有毒性人型結核菌 H37Rv 株を Sauton 培地に培養し、培養後 3 週間にて最も発育良好な状態の菌膜を釣取使用に供した。この時、この菌が SM. PAS. INH について感受性であることを予め確かめた。

### B) 実験方法

1) 感作接種。 上記の H37Rv 株の凡そ 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、以下の如くに前房内結核菌接種を行なつた。

2) 前房内結核菌接種。 Römer 反応陽転をたしかめた後、H37Rv 株の菌量約 1/500 mg 0.05 cc を海猿の右眼前房内に接種し、左眼は対照のため無処置とした。前房内の菌接種の手技は、既に報告<sup>17)</sup>されているので省略する。

3) 観察方法。 先に養谷<sup>17)</sup>が長期化学療法の動物実験に採用した前眼部病変の経過観察の基準表に従つて観察する事としたが、その前眼部結核病変指数は表 1 の如くである。

前房内に結核菌を接種して 3 日前後は、一時的に結膜血管の充血腫脹、角膜の浮腫等の異物反応の炎症を認めるが、数日後には其の反応性炎症は消失して、接種後約 10 日もすると、前眼部結核症の大体 3 度ぐらいの指数の病変が形成される。結核性病変と言つても事實は結核性虹彩毛様体炎が主体となるので、特に虹彩の病像を最も重要視した。この様に実験動物の前眼部病変が大体 3 度前後になつた時に実験群を編成して治療実験を開始した。観察期間は 30 週間で、毎週定時に細隙燈を用いて前眼部病変を詳細に観察し、その都度各動物につき病変所見を

表 1 実験的前眼部結核性病変指数

|     | 病 変 指 数 |     |  |         | 1                | 2                  | 3                  | 4                  | 5              | 6                     | 6↗      |
|-----|---------|-----|--|---------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------------|---------|
| 結 膜 | 毛 樣 充 血 | 浮 腫 |  |         | —<br>—           | ±<br>—             | ±<br>±             | ±<br>+             | ±<br>±         | ±<br>±                | ±<br>±  |
| 角 膜 | 膨 隆     |     |  | 新 生     | —<br>±<br>±      | —<br>±<br>±        | —<br>±<br>+        | —<br>±<br>±        | —~±<br>±<br>±  | ±(壞死)全眼球膿瘍<br>↓(眼球萎縮) | 穿 孔 軟 化 |
| 前 房 | 淺 濁 沈 降 |     |  | 深 濁 物   | 正<br>—<br>—      | 正<br>±<br>±        | 淺~深<br>+<br>+      | 深<br>±<br>±        | 不 明<br>±<br>±  |                       |         |
| 虹 彩 | 紋 充 血 腫 |     |  | 理 脹 生 節 | ±<br>±<br>±<br>— | +<br>+<br>+<br>—~+ | ±<br>±<br>±<br>—~+ | ±<br>±<br>±<br>—~+ | 不 明            |                       |         |
| 瞳 孔 | 癒 反 結   |     |  | 着 応 節   | —<br>+<br>—      | ±<br>±<br>—~+      | +<br>±<br>—~+      | ±<br>—<br>—~+      |                |                       |         |
|     |         |     |  |         | 極く輕度             | 輕度炎症               | 中等度炎症              | 高度炎症<br>(精檢不能)     | 全眼球炎<br>(透見不能) | 膿瘍化                   | 穿 孔     |

記録すると共に、病変指数値を定め経過を追って図示した。又前眼部病変の検査と同時に海狸の体重を測定し、その他、栄養状態、元気の有無、毛並の状態等参考として動物の一般状態を窺った。

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週間観察し終了後、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、その後、各臓器の凡そ0.5gを分割採取し、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0.1ccを注入して各2本宛培養した。

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再三精検し、病変指

表 2 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 | 7  | SM 週2日, PAS 毎日          | INH 毎日, SI 毎日  | S <sub>2</sub> P 毎 → 1 毎 S 毎      |
| 第 2 群 | 6  | INH 毎日, SI 毎日           | SM 週2日, PAS 毎日 | 1 毎 SI 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           |                                   |
|       |    | SI 60 mg/kg             | 経口投与           |                                   |

(注) SI は Sulfisoxazole を示す。

数値が大体3度前後になつた動物につき実験群を編成した。病変値の3度よりあまり離れているもの、即ち高度病変又は極く軽度の病変の動物は編成時に除外した。しかも各群の平均前眼部病変値が各群とも凡そ等しい値になる様にした。表2は実験群の編成であつて第1群はSM週2日、PAS 毎日投与を前半15週間投与し、後半15週間はINH 毎日、SI 毎日投与に交替させたもので、第2群は第1群の反対投与、即ち前半15週間はINH 毎日、SI 毎日投与し、後半15週間はSM 週2日、PAS 毎日に交替して投与した群で、第3群は終始30週間、SM、INHをそれぞれ週2日、PAS 毎日の3者併用を行なつた群で治療効果の対照の為に設けた群である。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量を当kgとし、動物の体重珉当り投薬量として、SM 20 mg/kg PAS 200 mg/kg INH 6 mg/kg SI 60 mg/kg とした。各薬剤は使用の都度新しく調製し、SMは滅菌蒸溜水にて1cc 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に注射した。PAS、INH、SIは滅菌蒸溜水 1 cc 中にそれぞれ 200 mg、6 mg、60 mg 含有するようにして、所定量をゾンデを用いて直接に経口投与した。

6) 斃死動物。観察途中で斃死した場合には、その度に直ちに剖検して内臓所見を記載し、各臓器につき結核菌定量培養を行つたが、猶本実験を継続するに当り、前半15週目の治療交替時に各群から最も前眼部病変の高度のもの

と、最も軽度の動物を1匹宛計2匹を選び、屠殺して剖検及び定量培養を施行して、各群の治療の程度を検討して参考とした。

### 第3章 実験成績

#### 1. 前眼部結核性病変経過

治療は前房内に結核菌を接種して後13日目から開始したのであるが、其の際の前眼部病変は各群略々3.1度で同等値であつた。之は中等度病変であり、結膜は毛様充血と共に軽度の浮腫状を呈し、角膜はやや鈍白色に濁濁を示し、放射状に血管新生あり腫脹を認めた。虹彩も浮腫状にて小さな黄白色沈降物を有し、紋理はやや乱れ前房水も僅かに濁濁していたが、瞳孔反応は鈍い程度に維持していた。以後毎週1回定時に前眼部病変を観察した。投与方式に対する効果は表3及び図1に示した。実験終了迄にS<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P 毎群にて1例死亡したが、其の前眼部病変指数の経過には大なる影響はなかつた。

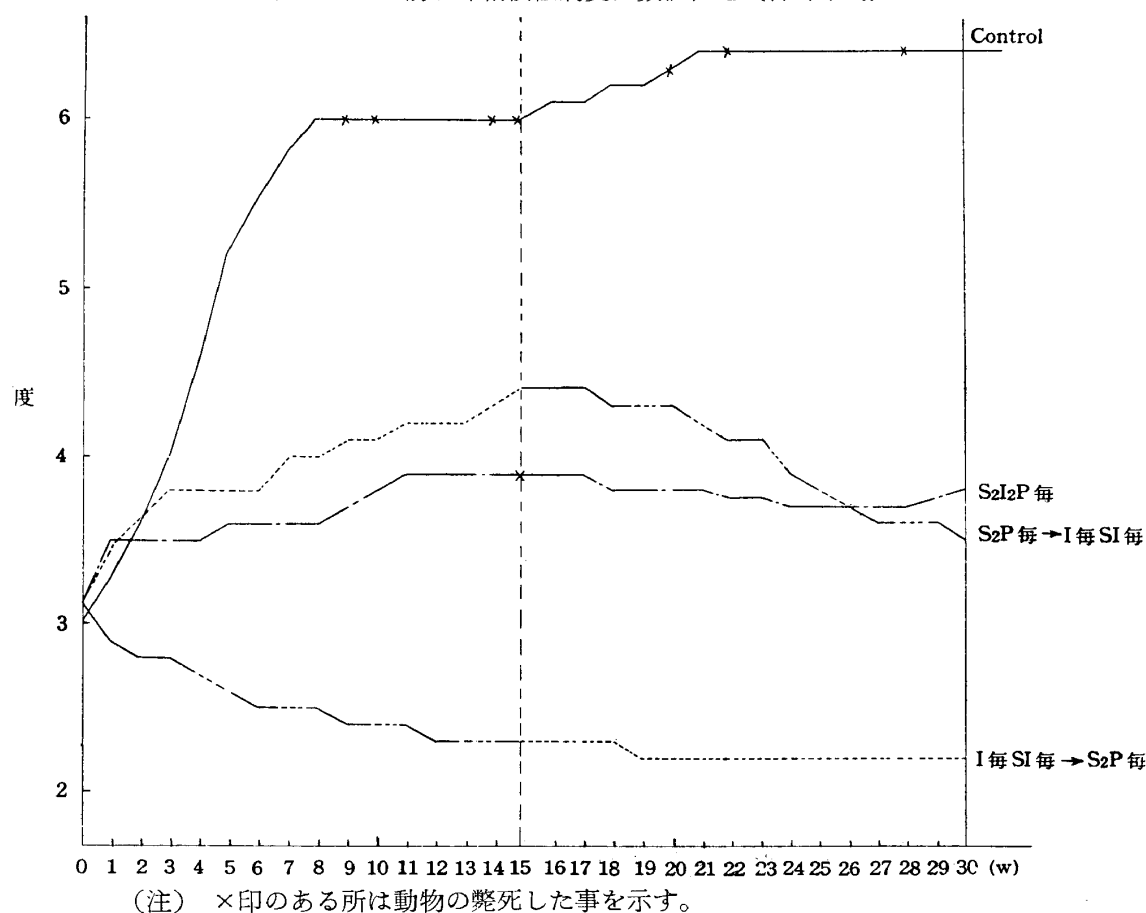
病変成績の経過を述べると、無処置対照群においては早晩急激なる病状悪化をきたした。治療群とは3~4週目にて明らかに著明なる差を生じ、結核結節を多数に生じ前眼房のみならず、病変は眼球全体に及び、血管の充血腫脹、眼球の膨大、遂には壊死に陥り、膿瘍物の穿孔流出等の全眼球炎をおこし、8週目にはほとんど全例眼球瘻になり、前期には3/5以上、後期に入つてからは3/4が斃死し、終了時には僅かに3匹を残すのみであつた。

I 毎 S I 毎→S<sub>2</sub> P 毎群においては、前半最も

表 3 前眼部結核性病変指数値経過 (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 SI 毎       |   | 3.1 | 3.5 | 3.6 | 3.8 | 3.8 | 3.8 | 3.8 | 4.0 | 4.0 | 4.1 | 4.1 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.3 | 4.4 | 4.4 | 4.4 |
| I 毎 SI 毎→S <sub>2</sub> P 毎       |   | 3.1 | 2.9 | 2.8 | 2.8 | 2.7 | 2.6 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 | 2.3 |
| 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 | 3.8 | 3.9 | 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  |     |     |     |     |     |
|                                   |   | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 3.9 | 3.8 | 3.7 | 3.6 | 3.6 | 3.6 | 3.5 |     |     |     |     |     |
|                                   |   | 2.3 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 | 2.2 |     |     |     |     |     |
|                                   |   | 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)



優れた治効を現し、治療後3～10週間にて病変の軽快は著明であり、結膜の毛様充血、浮腫状態は吸収正常化し、角膜新生血管像も退化し、溷濁も次第に吸収され、前房内組織の構造も明瞭に見られる様になった。又虹彩紋理の浮腫充血、前房水の溷濁もほとんど消失してきた。後半 S<sub>2</sub> P 毎法に交替してもなほ良く其の効果を持続し、僅かに角膜病変の瘢痕、前房内の白色沈降物を軽度で有する程度であり瞳孔反応も正常と大差はなかつた。

S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群にては上記の I 毎 SI 毎→S<sub>2</sub> P 毎群より結核病変阻止能力はやや劣り、極く緩慢なる状態で治療開始時より軽度に悪化した、最も悪化した前半12～15週にても毛様充血、血管新生、前房水の溷濁等多少増悪したが中等度の病変に止まつた。後半にてもそれ以上には病変は進行せず、一進一退で著変は認めなかつた。

S<sub>2</sub> P 毎→I 毎 SI 毎群は前半 S<sub>2</sub> P 毎にて2週目には S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎と同程度であつた。以後それ

より悪化し、3週目迄は殆んど無処置群と病変は等しかつたが、漸次階段的に悪化した。併し明らかに対照群よりは良好な経過を示した。けれども前半にては此の群が治療群の中で一番成績が劣り、15週目には殆んど4.5度の病変指数を呈し虹彩の精検は不能に近かつた。後半 I 毎 SI 毎法に交替して2週目より著明に角膜溷濁、前房内の膿性沈降物も吸収され、血管の高度な充血腫脹も次第に退化し、20週以後は特に病変が好転し、26週においては寧ろ今迄良かつた S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群を僅かながらもしのぐ程の治効を示した。治療群全部を通じて前房水の溷濁、膿性沈降物、結節等を生じたのはあつたが、角膜の穿孔、眼球癆になつた動物は1例も無かつた。

以上3治療群を比較検討すると治療前半は、I 毎 SI 毎群は最も効果著明にて病変は治療開始後早い時期から好転を示し、S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群はそれに比べると劣つて、病変はやや増悪傾向を示したが、これは INH が週2日投与である為かと考えられる。S<sub>2</sub> P 毎群は一層劣つて病変は相

当悪化した。後半は I 毎 S I 毎後の S<sub>2</sub> P 毎によりて前半の治効が維持されたが、S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群は病変は後半も何ら著変もなく、亦変化もしなかつた。これに反して、前半最も劣つた成績の S<sub>2</sub> P 毎後に I 毎 S I 毎を行うと、すぐれた治療効果を発揮する事を認めたが、それでも逆の順序の方法には遙かに劣つて居たのである。

## 2. 体重の経過

表 4、図 2 において実験期間中における体重の推移を表示したが、比較的長期間にわたつて実験をしたので、結核性病変の影響及び薬剤の病巣に対する治効の他に、特に動物に対する外界の作用、餌摂取量、湿度、温度或は感染等の有無について考慮に入れねばならないが、次の如き体重の増減所見を呈した。観察期間に死亡したのは、S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群の 1 匹のみだつたので大勢にあまり影響は無いと考えられる。何れの治療群も 2 週目から増加を示し、其の後大体 12 週迄は増減なく其の後漸次体重の増加を認め、後

半に入ると、各治療群共に著明に増加し、治療終了時には約 120~150 g の増加を認めた。

## 3. 剖検成績

観察期間終了後、投薬を中止して、1 週間目に各群の生存動物を一斉に剖検し、肝、脾、肺、淋巴腺の臓器につき可及的精密に肉眼的に調査した。治療群の S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群の途中で死亡した 1 例及び対照群の死亡した 8 匹の動物は其の度に剖検し成績を保存した。無処置対照群は全例に高度の病変が各臓器に於て見られ、8~9 週目より斃死し始め、剖検にて高度の結核結節の融合、臓器容積の著しい増加、出血、壊死等を認め、治療群と比較すると明らかに高度であつた。S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎の 15 週目で死亡した例は、脾に 1 ケの小さな米粒結節を有し、腸と腸間膜との結核性癒着による通過障碍により死亡したものと考えられる。

他は全例治療完了時迄生存した。其の剖検所見の陽性率は S<sub>2</sub> P 毎→I 毎 S I 毎群は 7 匹中 5

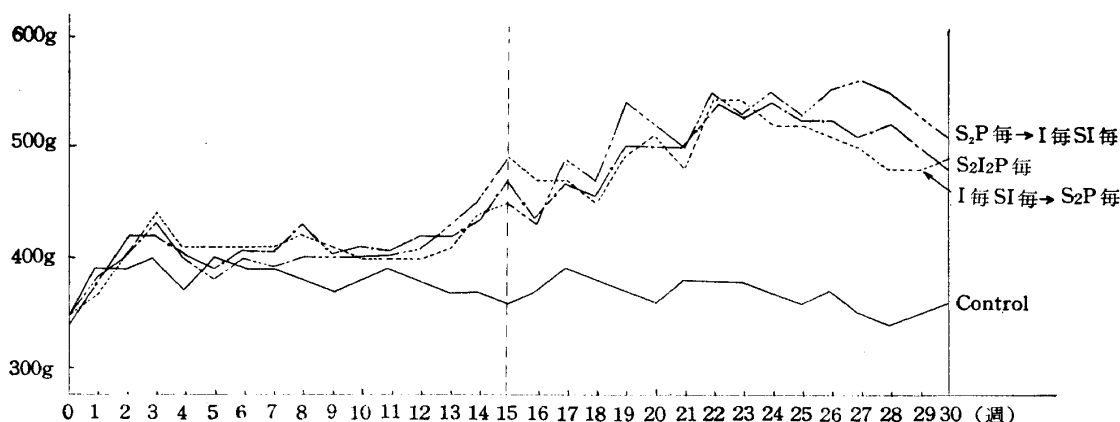
表 4 体 重 の 経 過 (各 群 平 均)

| 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 S I 毎      | 350 | 370 | 400 | 440 | 410 | 410 | 410 | 410 | 420 | 410 | 400 | 400 | 400 | 410 | 440 | 450 | 430 | 490 |
| I 毎 S I 毎→S <sub>2</sub> P 毎      | 380 | 380 | 400 | 420 | 400 | 380 | 400 | 390 | 400 | 400 | 400 | 400 | 410 | 430 | 450 | 490 | 470 | 470 |
| 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 |

| 18  | 19  | 20  | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  | 29  | 30  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 470 | 540 | 520 | 500 | 550 | 530 | 550 | 530 | 550 | 560 | 550 | 530 | 510 |
| 450 | 490 | 510 | 480 | 550 | 540 | 520 | 520 | 510 | 500 | 480 | 480 | 490 |
| 450 | 500 | 500 | 500 | 540 | 530 | 540 | 520 | 520 | 510 | 520 | 500 | 480 |
| 380 | 370 | 360 | 380 | 380 | 380 | 370 | 560 | 370 | 350 | 340 | 350 | 360 |

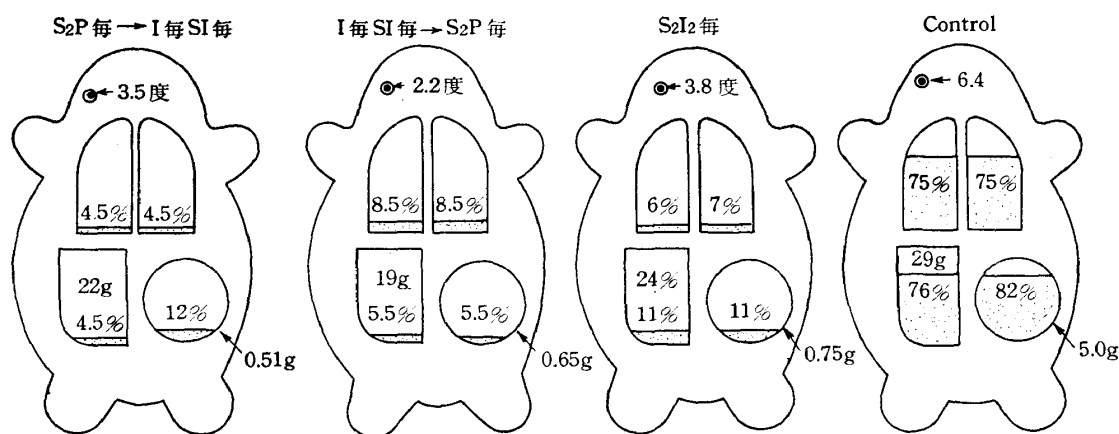
図 2 体 重 の 経 過 (各 種 平 均)



匹 (71%), I 毎 SI 毎→S<sub>2</sub> P 毎群では 6 匹中 4 匹 (67%), S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群では 8 匹中 6 匹 (75%) であり, 最も陽性率の高い S<sub>2</sub> I<sub>2</sub> P 毎群と, 最も低い I 毎 SI 毎→S<sub>2</sub> P 毎群との差は10%内外であり, 有意な差が有るとは認め難いのである。即ち各治療群共に剖検ではほとんど等しい

成績であるが, I 毎 SI 毎→S<sub>2</sub> P 毎群が僅かにすぐれている様であつた。対照群は 100 %陽性率を示した。更に治療群及び対照群の各臓器の病変をまとめて図 3 に示した。治療群の病変は対照群より著明に軽度であり, 治療各群間に於いてはほとんど同程度の近似した成績であつた。

図 3 臓器病変所見



(注) 病変度は各臓器に対しての%で表す。

表 5 前期15週間における各群 2 匹ずつの剖検及び定量培養成績

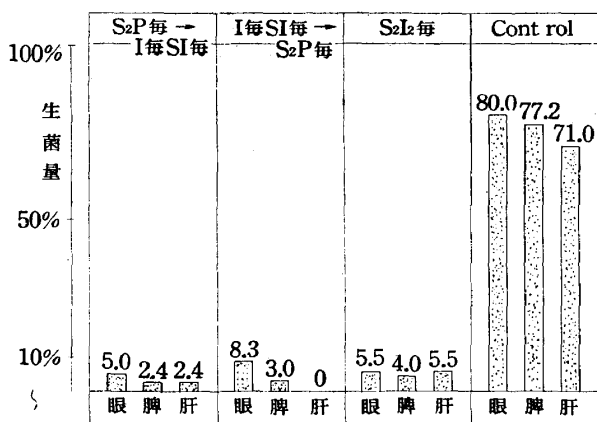
|                                   | No. | 眼病変指数 | 剖 検 成 績 |         |          |         |   |     |       | 培 養   |     |                        |
|-----------------------------------|-----|-------|---------|---------|----------|---------|---|-----|-------|-------|-----|------------------------|
|                                   |     |       | 最終重量    | 脾       | 肝        | 肺       | 脾 | 右 左 | 右上 右下 | 左上 左下 | 8 週 |                        |
|                                   |     |       |         | 重量, 病変  | 重量 病変    | 右 左     |   |     |       |       |     |                        |
| S <sub>2</sub> P 毎                | 60  | 5.5   | 500     | 1.0 (±) | 16 (—)   | (±) (±) |   | (+) | (—)   | (—)   | 眼   | (+ <sub>16</sub> ) (—) |
|                                   | 27  | 2.0   | 540     | 1.0 (±) | 17 (—)   | (—) (—) |   | (—) | (—)   | (—)   | 肝   | (—) (—)                |
| I 毎 SI 毎                          | 74  | 3.5 ↓ | 360     | 0.7 (±) | 12.5 (—) | (±) (—) |   | (+) | (—)   | (—)   | 脾   | (—) (—)                |
|                                   | 46  | 2.0   | 580     | 0.7 (—) | 17 (—)   | (—) (—) |   | (—) | (—)   | (—)   | 眼   | (—) (—)                |
| S <sub>2</sub> I <sub>2</sub> P 毎 | 29  | 5.0   | 520     | 0.9 (—) | 21 (—)   | (—) (—) |   | (—) | (—)   | (—)   | 肝   | (+ <sub>1</sub> ) (—)  |
|                                   | 13  | 2.0   | 520     | 0.7 (±) | 14 (±)   | (—) (—) |   | (—) | (—)   | (—)   | 脾   | (—) (—)                |
| Control                           | 83  | 5.0   | 410     | 9.0 (卅) | 29 (卅)   | (卅) (卅) |   | (卅) | (卅)   | (卅)   | 眼   | (+ <sub>4</sub> ) (卅)  |
|                                   | 98  | 6.5   | 480     | 1.5 (卅) | 18 (卅)   | (卅) (卅) |   | (+) | (+)   | (+)   | 肝   | (卅) (卅)                |

## 4. 臓器内結核菌定量培養成績

観察期間生存した動物は、其の終了後1週間投薬を中止して剖検し、肉眼的な所見を終えた後、菌接種眼、脾、肝について柳沢<sup>18)</sup>氏の方法によつて培養し、8週目に成績を判定した。期間中斃死した動物はその度に定量培養した。判定基準は厚生省結核療法研究協議会細菌学研究所にて定められた様式に従った。

治療完了例にて培養陽性を示したのは、 $S_2$  P 毎→I 毎 S I 毎群では7匹中3匹(43%)、I 毎 S I 毎→ $S_2$  P 毎群は6匹中3匹(50%)、 $S_2$  I<sub>2</sub> P 毎群は8匹中3匹(37%)で治療群間には大差を認めなかつた。対照群では全例強陽性(100%)であつた。亦定量培養による菌発育程度、即ち生菌量から比較した成績は図4の通りで、各治療群間の臓器に於ける菌発育率はいずれも10%以下であり、投与法式による差位を認めなかつた。対照群に於いては、はるかに高度でありすべて70%以上の菌発育率を示した。

図4 生菌量による比較



猶前期15週終了時に各群より2匹ずつ剖検、定量培養を施行した成績は表5に示した通りである。即ち剖検成績にては各治療群とも大差なきも、定量培養成績にては幾分I 毎 S I 毎群が他治療群に比べて勝っている様である。対照群は剖検、定量培養成績共に著明に成績が、治療群に比べて劣っていた。

## 第4章 総括並びに考按

以上述べた様に、著者は現在用いられている抗結核剤のSM-PAS及びINH-SIの2剤併用による結核化学療法の中で、 $S_2$  P 毎の併用投与

を先に行ない、その後にINHを含む併用治療を行なうのが有利か、或いは其の逆の順序で治療を行つた方が良いかを海猿の前眼部結核症を対象として、 $S_2$  I<sub>2</sub> P 毎併用群及び無処置群と比較しながら、30週間にわたり観察検討したのであるが、本実験成績のみから言えば、始めに $S_2$  P 毎治療を行つた群の治療効果は $S_2$  I<sub>2</sub> P 毎群のそれに劣るが、後半I 毎 S I 毎投与に交替させると、其の治療効果は著明に好転し、実験終了時には $S_2$  I<sub>2</sub> P 毎投与の成績を凌駕する程であつた。I 毎 S I 毎投与は前半他の治療群を圧してきわめて著明な治効を呈し、後半 $S_2$  P 毎投与に交替してもなお良く優秀な治療成績を維持した。しかし剖検所見、定量培養では各治療群間に著明な差は認め得なかつた。

本実験の如く併用療法を治療途上に於いて交替し、治療効果を検討した動物実験の報告は見当らないので、直接本実験成績と他とを比較考察することは出来ないのであるが、唯、INH-SI併用療法の臨床成績について、当教室の吉田<sup>19)</sup>はSM-PAS併用後の肺結核患者にINH-SI療法を施行し、初回よりSM-PAS併用を行つた症例と比較して、臨床所見及びX線所見の改善、結核菌の陰性化等にこの療法がより有効であつたと報告している。これと本実験成績とが直接の関連するかどうかは、更に検討を要すると思われる。

$S_2$  I<sub>2</sub> P 毎投与の3者併用療法に就いては、熊谷<sup>7)20)</sup>以来其の臨床成績<sup>21)22)</sup>は $S_2$  P 毎法はもとより、他の如何なる2者併用法と比較してもはるかに優れ、特に耐性菌の出現阻止の点では最もすぐれて居ると言われ、しかも副作用も比較的少ないので長期投与に最も適した療法の1つとされて来た。然しながら、終始3剤併用投与によつて長期治療と言う事は、使用した各薬剤に対する耐性獲得が、殊に抗結核剤の数が限られている現状では、当然大きな問題となるであろう。INHが週2日投与である点を考慮に加えても、本実験の成績にて前眼部病変経過及び定量培養の結果より見て、 $S_2$  P 毎→I 毎 S I 毎法は3者併用法( $S_2$  I<sub>2</sub> P 毎)に比べて、殆んど遜色がないと考えても良いと思われる。I 毎



SI 毎法に至つては  $S_2 I_2 P$  毎法よりも明かに優秀なる成績を示して居るのである。

本実験の INH-SI 先行群が SM-PAS 先行群より、明らかにすぐれた治効を發揮した事に就いては、次の様な事柄が関係していると考えられる。即ち I 毎 SI 毎法は臨床面で  $S_2 P$  毎法より治療早期からすぐれた治効を示すと言う事以外に、O. Duggeli<sup>23)</sup> 等が INH は乾酪病巣を軟化させる傾向が強く、其の後吸収又は排除されると報告している点、及び K. A. Jensen<sup>24)</sup>、吉武<sup>25)</sup> 等が INH は容易に細胞内に移行すると述べている事に或いは関連性を持つのではないかと考えられる。亦 O. Augerbach<sup>26)</sup> は SM は病巣の周焦炎をたやすく吸収すると言つて居るが、B. Mackaness<sup>27)</sup> 等は組織培養の実験で、SM は細胞内に入りにくく細胞内結核菌には作用しないのではないかと報告し、吉武<sup>25)</sup> も SM は細胞外液相中に限局され、細胞内への移行が困難であると指摘している。これ等の報告に見られる如く SM を使用すると、浸潤は多少吸収されるが病変は軟化せず、むしろ被包化される傾向を有すると考えられる。本篇に於ける如き比較的新鮮な実験的結核症を対象とした場合に、 $S_2 P$  毎法と I 毎 SI 毎法との間の差がこの様に著明に観察された事に就いては、この様な INH と SM との結核病巣に対する作用機序の相違も関係しているのではないかと考えられるのである。

## 第5章 結 論

海獺の実験的前眼部結核症を対象として、S M. PAS. INH. SI 等の薬剤を種々の組合せで併用して30週間にわたり、前半15週は SM 週2日、PAS 毎日、後半15週は INH 毎日、SI 毎日に交替治療した群、及びその逆の順序で投与した群とを SM. INH それぞれ週2日、PAS 毎日の3者併用投与及び無処置対照群との各群の治効を比較検討すると共に、臓器の肉眼的病変所見並に結核菌定量培養を検索した。前眼部病変経過では INH-SI 毎日投与後、SM 週2日、PAS 毎群が最も優れ、SM 週2日、PAS 毎日併用を先に行つた後、INH-SI 毎日投与を行なつ

た群は相当劣る成績であつた。SM-INH 週2日、PAS 毎日投与なる3者併用群は、INH が週2日投与である為か、前半 INH-SI 毎日群の治効に及ばなかつたが、SM 週2日、PAS 毎日群よりはすぐれた成績を示した。剖検所見、定量培養の成績は各治療群間に著明な差は無かつた。然しながら INH-SI 毎日併用を先行した場合の成績がやや優れて居た。

(稿を終るに臨み、終始御指導御援助を戴いた前川助教授、簗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。尚本篇論文の要旨は第6回日本化学療法学会総会に於いて発表した。)

## 文 献

- 1) Tempel C.W., et al., : Amer. Rev. Tbc., 63, 295, 1951.
- 2) 厚生省結核療法研究協議会：日本医事新報, No. 1561, 1255, 昭29. 3. 27.
- 3) 山田弘三他：名古屋医学, 67~2, 95, 昭28. 4.
- 4) Harbert Claus., : Beiter. Kl. TBK., 114-H-3, 1955.
- 5) Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee., : Brit. Med. J.-4844., 1005, 11, 1953.
- 6) D.G. Livings et al., : Amer. Rev. Tbc., 72, 756, 1955.
- 7) 熊谷岱蔵：日本医事新報, No. 1607, 719. 昭30. 2. 12.
- 8) 内藤益一：結核の臨床, 3(8), 458, 1955.
- 9) 伊庭一男：京大結研紀要, 6, 4, 昭32.
- 10) 伊庭一男：京大結研紀要, 6, 18, 昭32.
- 11) 久保敏男：京大結研紀要, 6, 240, 昭33.
- 12) 吉田敏郎：京大結研紀要, 6, 259, 昭33.
- 13) 北川良治：京大結研紀要, 5, 68, 昭31.
- 14) 牛場大蔵他：日本臨床結核, 15-10, 664, 1956.
- 15) 小川辰次：最新医学, 12-1, 39.
- 16) 小酒井望他：日本臨床結核, 15-11, 770, 1956.
- 17) 簗谷健比古：胸部疾患, 2-6, 270, 1958.
- 18) 柳沢 謙：結核, 29, 196, 1954.
- 19) 吉田敏郎：京大結研紀要, 6, 274, 昭33.
- 20) 熊谷岱蔵：日本医事新報, No. 1625, 2699. 昭30. 6. 18.

- 21) 小方文哉他：日本臨床結核，13—10，769，1954.
- 22) 阪本彩児：神戸医科大学紀要，8—4，35，昭31. 12.
- 23) O. Düggeli., und F. Trendelenburg., : Tuberculosearzt, 8, 549, 1954.
- 24) K.A. Jensen., : Acta Tuberc. Scandin., 24, 95, 1954.
- 25) 吉武洋海：結核，31，228，1956.
- 26) O. Auerbach et al., : Amer. Rev. Tbc., 58, 449, 1948.
- 27) G.B. Mackaness., and N. Smith., : Amer. Rev. Tbc., 67, 322, 1953.