

2, 2'- (Ethylenediimino)-di-1-butanol (EB) の抗結核作用並びに EB 附加による再化学療法強化に関する基礎的研究

〔第 3 篇〕 EB 附加による再化学療法の強化

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 岩 井 嘉 一

第 1 章 緒 言

初回化学療法に失敗し、SM, PAS, 及び INH に耐性となった肺結核患者に対して、現在、二次抗結核薬 KM, CS, 及び TH の 3 者併用療法が一般に行なわれているが、その治療成績は、我々の理想に遠く及ばないのが現実¹⁾²⁾である。

さて、抗結核薬を併用することによって、抗菌作用の増強とその耐性化の遅延効果が期待出来るとすれば、互いに併用効果を示す抗結核薬をより多く併用することによって、一層著明な併用効果を期待出来るかも知れない。

著者の研究室では、この問題に関して、多年に亘って研究を続けているが、試験管内抗菌作用に於ては、KM-CS, KM-TH, KM-SOM, CS-SOM, 及び TH-SOM の併用が、耐性上昇遅延については、KM-CS, TH-SOM の併用、血清制菌力に関しては、KM-SOM, CS-SOM, 又、動物治療実験では、KM-CS, KM-TH, KM-SOM, 及び CS-SOM の併用にみるべき効果があることが明らかにされている³⁻⁸⁾。更に、池田⁹⁾、中井¹⁰⁾の研究により、併用は間歇より連続、交互併用より同時併用がより効果的であることが示された。

さて、著者は、第 2 篇に於て、EB を中心に他剤との併用効果、及び耐性上昇に及ぼす相互の影響を検討し、EB が TH と併用制菌効果を示し、EB 併用により KM の耐性上昇が遅延せられることを認めた。

従って、KM, CS, 及び TH に、SOM, 及び EB を加えることにより、相当に強力な化学療法術式に推進しうる可能性は十分期待しうるのである。KM, CS, TH, SOM, 及び EB の 5 剤をとりあげ、再化学療法強化術式の検討を行なった所以である。

本篇に於ては、前記 5 剤を対象として、抗結核薬多剤同時併用時に於ける、併用制菌及び殺菌効果、KM, TH, 及び EB 各薬剤の耐性上昇阻止効果、家兎血清制菌力持続時間、並びに結核マウスの治療効果の検討を行なった。

第 2 章 実験材料

第 1 篇参照。なお、本篇に於て、EB は D-EB のみを用い、単に EB と記した。

第 3 章 実験方法並びに実験成績

実験 1 KM, TH, SOM, EB, 及び CS 併用時の併用制菌効果の検討

1. 実験方法

10%牛血清加キルヒナー液体培地を用いて、KM, TH, SOM, EB 及び CS 各薬剤単独、KM・TH, KM・TH・SOM, KM・TH・SOM・EB, 及び KM・TH・SOM・EB・CS の各薬剤併用の倍数稀釈列を作成した。併用比は、臨床投与量比で、KM : TH : SOM : EB : CS を 0.7 : 0.3 : 3.0 : 0.5 : 0.5 とした。ついで、H 37 Rv 株 Tween-albumin 培養菌液を各倍数稀釈列に培地 1ml 当り約 0.01mg 接種し、37°C 4 週間培養後、制菌最低濃度(MIC)を判定した。

表 1 KM・TH・SOM・EB・CS 併用時の制菌力

作用薬剤数	作用薬剤	制菌最低濃度 (γ/ml)				
		KM	TH	SOM	EB	CS
1	単独	1.25	1.25	6.25	3.13	12.5
2	KM・TH	0.625	0.27			
3	KM・TH・SOM	0.625	0.27	2.7		
4	KM・TH・SOM・EB	0.313	0.13	1.3	0.22	
5	KM・TH・SOM・EB・CS	0.313	0.13	1.3	0.22	0.22

接種菌量：H37Rv 株 0.01mg/ml

併用比：臨床投与量比 KM：TH：SOM：EB：CS=0.7：0.3：3.0：0.5：0.5

2. 実験成績

表 1 に示した。KM 単独の MIC は 1.25γ/ml であるが、TH を併用すると 0.625γ/ml と低下し、併用効果が示された。然し、これに SOM を加えた KM・TH・SOM の 3 者併用では、KM の MIC は、依然、0.625γ/ml を示すが、EB を加えると、KM の MIC は 0.313γ/ml に低下した。更に、CS を加えた KM・TH・SOM・EB・CS の 5 剤併用時にも、KM の MIC は 4 剤併用時に於けると同様に 0.313γ/ml を示した。然し、大体に於て併用薬剤数が増加するにつれて、制菌力が増強する傾向を認めた。

実験 2 KM, TH, SOM, EB, 及び CS 併用時の併用殺菌効果の検討

1. 実験方法

前項と同様の方法により、各薬剤単独、及び併用の倍数稀釈列を作成した。次に、H37Rv 株の 0.1 mg/ml 石油ベンジン菌液中にシリコン被覆スライド^{1D}を瞬時浸漬させて結核菌を附着させた後、各倍数稀釈列にスライドを 1 枚宛投入し、シリコン被覆スライド培養法^{1D12)}を行なった。37°C 4 週間培養後、各スライド

を生理的食塩水で 2 回洗滌し、薬液を含め培地に移しかえ、再び、37°C 4 週間培養し、殺菌効果を判定した。接種菌量は 1 スライド当り約 10⁵ 生菌単位で、判定基準は、スライド上、肉眼的に菌集落発育の全く認められぬ場合を「殺菌効果あり」とし、殺菌最低濃度 (MSC) を判定した。

2. 実験成績

表 2 に示す如く、KM 単独の MSC は 5.0γ/ml であるが、KM・TH 併用時には、KM の MSC は 2.5γ/ml と低下し、KM・TH・SOM, KM・TH・SOM・EB, 及び KM・TH・SOM・EB・CS 各併用時には、それぞれ、1.25 γ/ml, 0.625 γ/ml, 及び 0.313 γ/ml と併用薬剤数の増加と共に次第に低下した。即ち、併用薬剤数を増す毎に、殺菌力は 2 倍に増強し、KM の殺菌力は、5 剤併用時には、単独に比べて 16 倍に強化されたのである。

実験 3 KM, CS, TH, SOM, 及び EB 5 剤併用時に於ける KM, TH, 及び EB 各剤の耐性上昇形式の検討

1. 実験方法

表 2 KM・TH・SOM・EB・CS 併用時の殺菌力

作用薬剤数	作用薬剤	殺菌最低濃度 (γ/ml)				
		KM	TH	SOM	EB	CS
1	単独	5.0	5.0	12.5	12.5	25.0
2	KM・TH	2.5	1.1			
3	KM・TH・SOM	1.25	0.54	5.4		
4	KM・TH・SOM・EB	0.625	0.27	2.7	0.44	
5	KM・TH・SOM・EB・CS	0.313	0.13	1.3	0.22	0.22

培養法：シリコン被覆スライド法

接種菌量：1 スライド当り H 37 Rv 株約 10⁵ 生菌単位

併用比：臨床投与量比 KM：TH：SOM：EB：CS=0.7：0.3：3.0：0.5：0.5

本実験は増量的継代法によった。まず、Tween-albumin 培地で希釈することにより、KM 5 γ /ml, CS 50 γ /ml, TH 20 γ /ml, SOM 50 γ /ml, 及び EB 20 γ /ml の各薬剤溶液を作成し、各薬液を1に対して、Tween-albumin 培地を加えて100とし、KM を含有する時は0.05, CS の時は0.5, TH は0.2, SOM 0.5, EB 0.2 γ /ml となる各薬剤含有 Tween-albumin 培地を作成した。

KM の耐性上昇形式を検討する際には、薬液を含め Tween-albumin 培地、併用薬剤として、上記濃度の CS, CS $\cdot$ TH, CS $\cdot$ TH $\cdot$ SOM, 並びに CS $\cdot$ TH $\cdot$ SOM $\cdot$ EB を含む各 Tween-albumin 培地を準備し、各培地で KM の倍数希釈列を作成し、H37Rv 株 Tween-albumin 培養菌液を培地1ml 当り約 0.1mg 接種し、37°C 3週間培養後、肉眼的に旺盛な菌発育の認められた最高の薬剤濃度を第1代の耐性値とした。ついで、第1代と同様な KM の倍数希釈列を作成し、第1代の耐性値を示した薬剤濃度に発育せる菌液を各系列毎に培地 1ml 当り約0.1mg 接種し、再び、37°C 3週間培養した。同様に、4代にわたって継代培養を行なった。

TH については、TH 単独、CS, CS $\cdot$ KM, CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM, 及び CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM $\cdot$ EB の各併用時の耐性上昇形式を検討し、EB については、EB 単独、CS, CS $\cdot$ KM, CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM, 及び CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM $\cdot$ TH の各併用時の耐性上昇形式を、それぞれ検索した。

2. 実験成績

表3及び図1に示した。表3はその各継代の耐性値を示し、図1は、各代に於ける耐性値が第1代の何倍に相当するかを耐性化倍数として、縦軸半対数グラフに図示したものである。

1) KM の耐性上昇形式

KM 単独の第1代の耐性値は0.0625 γ /ml で、CS, 及び CS $\cdot$ TH を併用すると、0.0313 γ /ml と単独の1/2の値を示し、CS $\cdot$ TH $\cdot$ SOM, 及び CS $\cdot$ TH $\cdot$ SOM $\cdot$ EB 併用の場合は0.0156 γ /ml と1/4の値をとり、併用制菌効果が認められた。併用の場合は、この併用効果を示しつつ耐性値が上昇した。

第1代を基準とした耐性値は、KM 単独の場合は第2代で5倍、第3代で100倍、第4代で1,000倍と急速に上昇するのに対して、薬剤併用の時は、併用薬剤数にかかわらず、その耐性値は第2代で2倍、第3代で12.5倍と同値を示

し、第4代では、KM に1剤併用の時は500倍、2剤以上併用の場合は250倍と併用による耐性上昇遅延効果を僅かながら認めた。

然しながら、耐性上昇遅延効果は僅かであるが、併用制菌効果により、第4代の耐性値は、KM 単独で62.5 γ /ml, KM に1剤併用の場合は15.6 γ /ml, 2剤併用で7.8 γ /ml, 3剤及び4剤併用では、単独の1/16の3.9 γ /mlを示し、併用薬剤数が増加するにつれて、かなりの耐性値の低下を認めた。

2) TH の耐性上昇形式

TH については、第1代の耐性値が TH 単独、及びCS併用で1.25 γ /ml, CS $\cdot$ KM 併用で0.625 γ /ml と単独の1/2を示し、CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM 併用で

表3 5剤併用時における KM, TH, 及び EB の耐性値の推移

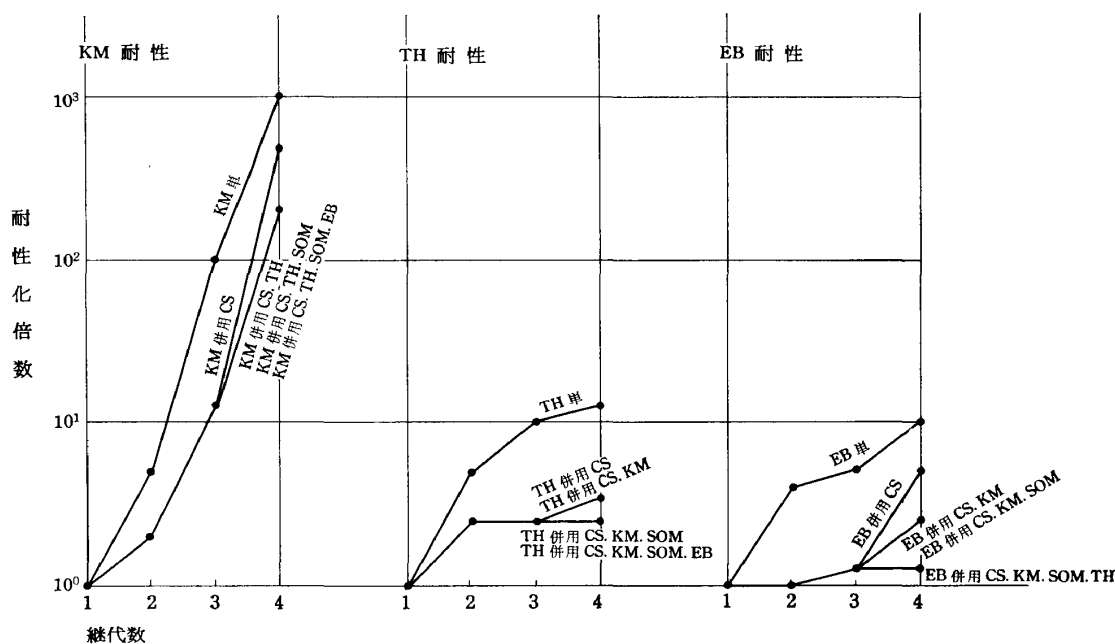
KM の 耐 性 値 (γ /ml)				
継 代	1	2	3	4
併用薬剤				
CS	0.0313	0.0625	0.39	15.6
CS $\cdot$ TH	0.0313	0.0625	0.39	7.8
CS $\cdot$ TH $\cdot$ SOM	0.0156	0.0313	0.195	3.9
CS $\cdot$ TH $\cdot$ SOM $\cdot$ EB	0.0156	0.0313	0.195	3.9
KM 単独	0.0625	0.313	6.25	62.5

TH の 耐 性 値 (γ /ml)				
継 代	1	2	3	4
併用薬剤				
CS	1.25	3.13	3.13	3.9
CS $\cdot$ KM	0.625	1.56	1.56	1.95
CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM	0.313	0.78	0.78	0.78
CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM $\cdot$ EB	0.156	0.39	0.39	0.39
TH 単独	1.25	6.25	12.5	15.6

EB の 耐 性 値 (γ /ml)				
継 代	1	2	3	4
併用薬剤				
CS	0.625	0.625	0.78	3.13
CS $\cdot$ KM	0.313	0.313	0.39	0.78
CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM	0.313	0.313	0.39	0.78
CS $\cdot$ KM $\cdot$ SOM $\cdot$ TH	0.156	0.156	0.195	0.195
EB 単独	0.625	2.5	3.13	6.25

併用濃度：KM 0.05, CS 0.5, TH 0.2, SOM 0.5, EB 0.2 γ /ml

図 1 5剤併用時における KM, TH, 及び EB 各剤の耐性上昇形式



0.313 γ /ml と単独の1/4, CS・KM・SOM・EB 併用で 0.156 γ /ml と単独の1/8の値をとり, 併用制菌効果が認められた。

第1代を基準とした耐性値は, TH 単独の場合は第2代で5倍, 第3代で10倍, 第4代で12.5倍の値を示した。一方, 薬剤併用の場合は, 第2代, 及び第3代は併用薬剤数に関係なく, 第1代の耐性値の2.5倍であり, 第4代では, TH に1剤, 及び2剤併用で約3倍, 3剤及び4剤併用では, 第2代, 及び第3代と同値の2.5倍の耐性値を示した。従って, 薬剤併用により, 耐性上昇遅延効果が認められたのであるが, TH の併用薬剤数が1剤より4剤に増加しても遅延効果の差は殆んど認められなかった。

然しながら, 併用制菌効果により, 第4代の耐性値は, TH 単独の場合には15.6 γ /ml であるが, TH に1剤併用の時 3.9 γ /ml, 2剤併用で 1.95 γ /ml, 3剤併用で 0.78 γ /ml, 4剤併用時には, 1/40の 0.39 γ /ml と, 併用薬剤数の増加と共にかなりの低下が認められた。

3) EB の耐性上昇形式

EB 単独の耐性値は, 第1代の 0.625 γ /ml が第4代で 6.25 γ /ml と10倍の上昇を示した。

一方, EB に他剤を1剤併用しても4剤に及んでも, 第2代では, 耐性の上昇が認められず, 第3代でも第1代の耐性値とほぼ同値であ

った。第4代では, EB に1剤併用の時は5倍, 2剤及び3剤併用では2.5倍で, 4剤併用の時には第1代の耐性値とほぼ同値であった。即ち, 4剤併用時には, EB の耐性上昇は殆んどなく, 著明な耐性上昇遅延効果を認めた。

実験4 KM, CS, TH, EB, 及び SOM 併用時の家兔血清制菌力持続時間の検討

1. 実験方法

一群5匹の家兔を対象として, 早期空腹時に1回薬剤投与を行ない, 実験終了迄食飼を与えなかった。薬剤投与量は臨床投与量にもとずき, KM は14mg/kg を大腿皮下に注射し, CS は10mg/kg, TH 6mg/kg, EB 10mg/kg, 並びに SOM は 60mg/kg を水溶液又は懸濁液として, 胃内に挿入したネラトンカテーテルより送入投与した。薬剤投与前及び投与1, 2, 4 及び6時間後に耳静脈より採血し, 24時間静置後, 遠心分離した血清 1.5 ml より, 50%血清加キルヒナー液体培地¹³⁾を3ml 宛作成した。ついで, これらの培地に H37Rv 株の約 1mg/ml 石油ベンジン菌液を用いて結核菌を吸着させたシリコン被覆スライド¹¹⁾を1枚宛投入し, 37°C 2週間培養後判定した。

2. 実験成績

表4及び図2に示した。KM 単独, 及び KM・CS 併用時の平均血清制菌力持続時間は2時間で, KM・CS・TH, 及び KM・CS・TH・EB 併用では2.8時間とやや延長し, KM・CS・TH・EB・SOM の5剤併用時には, 3.2時間と僅かの延長を認

表4 KM・CS・TH・EB・SOM 併用時の家兎血清制菌力持続時間

併用薬剤	家兎番号	1	2	3	4	5
KM単		2	2	2	2	2
KM・CS		2	2	2	2	2
KM・CS・TH		4	4	2	2	2
KM・CS・TH・EB		4	4	2	2	2
KM・CS・TH・EB・SOM		4	4	2	2	4

培養法：シリコン被覆スライド培養法

併用比：臨床投与量比による

培地：50%血清加キルヒナー液体培地

めた。表4より、個々の家兎の制菌力持続時間を検討するならば、家兎番号3、及び4の家兎の如く、KM 単独でも、5剤併用時に於ても、制菌力持続時間は2時間と延長を示さない場合が認められた。従って、5剤併用時の併用薬剤数の増加による家兎血清制菌力持続時間の延長の傾向は、極めて軽微なものであるといえよう。

実験5 結核マウスの生存日数を指標とした

図2 家兎平均血清制菌力持続時間

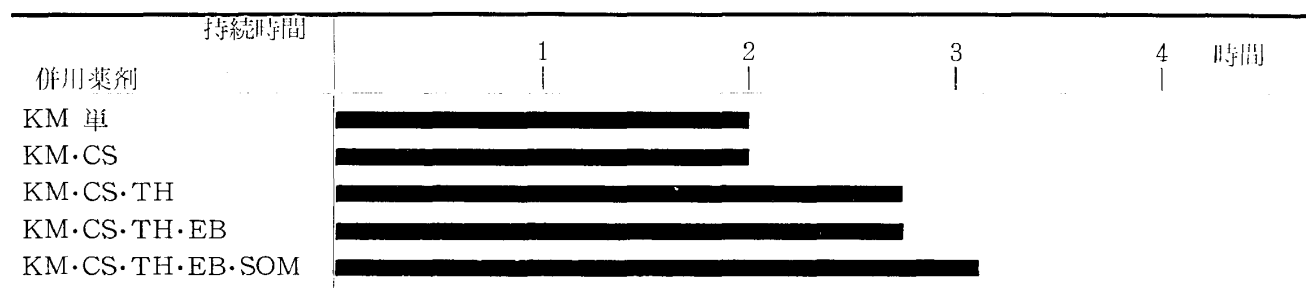


表5 KM, CS, TH, EB, SOM 5剤併用時の結核マウス平均生存日数

実験群	投与薬剤と投与量 (γ/g)	平均生存日数
1	SOM(100)	14.9
2	CS(10)	15.4
3	TH(10)	16.5
4	KM(20)	17.2
5	EB(10)	18.5
6	KM(20)・CS(10)	18.4
7	KM(20)・CS(10)・TH(10)	21.4
8	KM(20)・CS(10)・TH(10)・EB(10)	23.1
9	KM(20)・CS(10)・TH(10)・EB(10)・SOM(100)	26.7
10	対 照	12.7

KM, CS, TH, EB, 及び SOM 5剤併用時の治療効果の検討

1. 実験方法

実験用マウスの尾静脈内に人型結核菌黒野株メノウ乳鉢磨砕菌液 (5mg/ml) 0.1ml を接種し、翌日より2週間薬剤投与を行なった。即ち、各10匹を1群として10群を編成し、薬剤投与量は臨床投与量にもとずいて、第1群は SOM 100γ/g, 第2群は CS 10γ/g, 第3群 TH 10γ/g, 第4群 KM 20γ/g, 第5群 EB10γ/g の単独治療をそれぞれ行ない、第6群は KM 20γ/g, 及び CS 10γ/g の2剤併用, 第7群は KM20γ/g, CS 10γ/g, 及び TH10γ/g の3剤併用, 第8群は KM 20γ/g, CS 10γ/g, TH 10γ/g, 及び EB 10γ/g の4剤併用, 第9群は KM 20γ/g, CS 10γ/g, TH 10γ/g, EB 10γ/g, 及び SOM 100γ/g の5剤併用治療を行ない、第10群は非治療の対照群とした。投与方法は、KM は水溶液を皮下注射し、CS, TH, EB, 及び SOM は水溶液又は懸濁液として、マウス用ゾンデにて胃内に注入投与した。1匹当りの投与薬液量は 0.2~0.4 ml である。

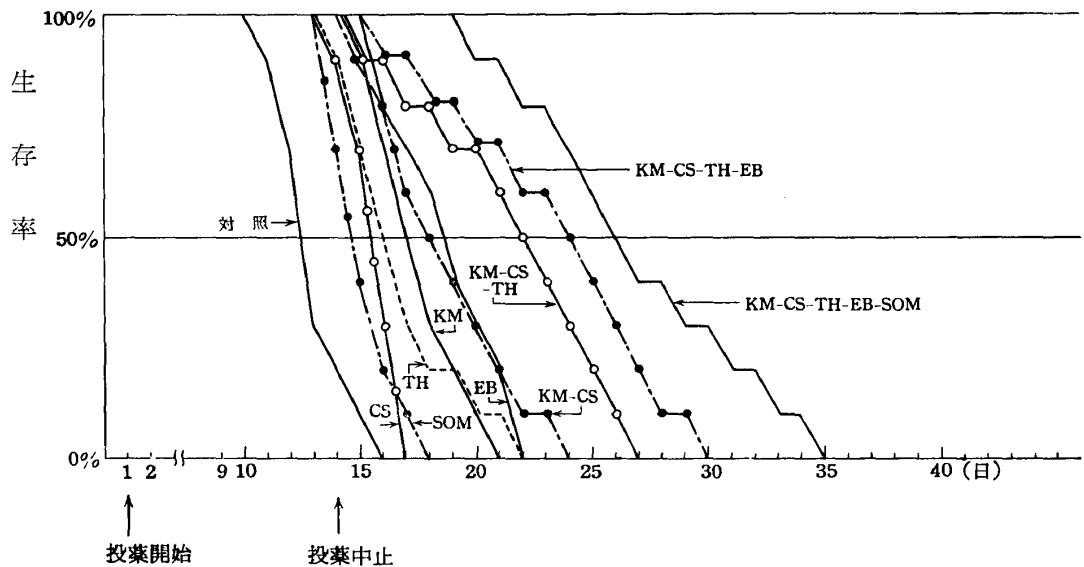
2. 実験成績

表5の平均生存日数、及び図3の生存率曲線に示す如く、KM・CS 併用が KM 単独より優れ、KM・CS・TH 併用が KM・CS 併用より高性能であるのは明らかである。KM・CS・TH の3剤に EB を併用し、更に、SOM を加えると、次第に優れた治療効果を示し、5剤併用時には、KM・CS・TH 3剤併用時に比べて、平均生存日数が 5.3日の延長を示した。即ち、併用薬剤数の増加と共に、治療効果の増強が認められた。

第4章 総括並びに考按

KM, TH, SOM, EB, 及び CS 併用時の試験管内併用効果の検討に際し、その併用比を臨床

図 3 結核マウスの生存日数による KM, CS, TH, EB, SOM 5 剤併用時の治療効果



投与量比とした。所で、人体内では、血行を介して薬剤が病巣に達する場合に於て、病巣の性状により、そこに作用する薬剤の濃度が相違するし、人体自体個人差があるので、人体に於ける薬剤の併用効果を単一の併用比による試験管内実験によって、いかように窺い得るかは問題となる所であろう。

かかる意味から、各種濃度組合わせによる併用効果の検討が望ましいのであるが、多剤併用に於ては、実験方法的に不可能であり、又、臨床的に病巣内に於ける薬剤濃度が、投与量の割合に比較的近い濃度比で分布しているであろうとも考えられるので、臨床投与量比により併用効果を窺った次第である。

まず、KM, TH, SOM, EB, 及び CS 併用時の併用制菌効果を、KM を中心として検討したが、KM の MIC は併用薬剤数の増加と共に次第に低下し、5 剤併用時には KM 単独の $1/4$ となった。

この事は、殺菌力の検討に於て一層顕著に示された。即ち、KM の MSC は、単独の $5.0\gamma/\text{ml}$ から、併用薬剤数の増加と共に $1/2$ ずつ低下し、5 剤併用時には単独の $1/16$ となった。

KM, CS, TH, SOM, 及び EB の各薬剤中、CS, 及び SOM は特に耐性上昇が緩徐である⁹⁾。そこで、CS, 及び SOM を除く、KM, TH, 及び EB について、その 5 剤併用時における耐性上昇形式を増量的継代法により検討した。その

併用濃度は MIC の $1/10$ 程度としたが、これは、併用濃度が低濃度に過ぎれば併用薬剤の影響が現われにくく、さりとて、あまりに高濃度であっても、併用薬剤の為に結核菌の発育が阻止されるので、一般に用いられているように、併用濃度を MIC の $1/10$ 程度とした次第である。

さて、KM の耐性上昇は、薬剤の併用により、多少共遅延せられたが、併用薬剤数の増加による影響は著明なものでなかった。

TH, 及び EB の耐性上昇は薬剤併用によりかなり遅延せられ、特に、EB については、併用薬剤数の増加と共に耐性上昇遅延効果が増強し、EB に 4 剤を併用した際には、殆んど耐性上昇を認めなかった。

所で、5 剤併用時に於ける KM, TH, 及び EB の第 4 代の耐性値を比較すると、KM 単独の $62.5\gamma/\text{ml}$ が、KM に 1 剤併用時には、 $15.6\gamma/\text{ml}$ 、2 剤併用で、 $7.8\gamma/\text{ml}$ 、3 剤及び 4 剤併用時は、 $3.9\gamma/\text{ml}$ と $1/16$ を示した。同様に、TH は、単独の $15.6\gamma/\text{ml}$ が、TH に 4 剤を併用すると、 $1/40$ の $0.39\gamma/\text{ml}$ の値をとり、EB の耐性値は、EB に 4 剤を併用すると、単独の $1/32$ の $0.195\gamma/\text{ml}$ の値を示した。

即ち、5 剤併用時には、耐性上昇遅延効果の僅かな KM に於ても、併用制菌効果により、単独に比して耐性値のかかりの低下が認められた。又、耐性上昇遅延が著明に示された TH, 及び EB に於ては、単独と 5 剤併用時の耐性値

は、更に顕著な相違を示した。この事は、多剤併用による化学療法強化術式の成果に大いに希望を託してよい事実の一つであろう。

KM, CS, TH, EB 及び SOM 併用時の家兎血清制菌力持続時間を50%血清加キルヒナー液体培地に於て検討し、その平均血清制菌力持続時間が併用薬剤数の増加と共に僅かながら延長する傾向にあるのを認めた。

さて、本篇に於ける程度の投与量で、然も、50%血清加キルヒナー液体培地に於ては、CS, TH, 及び SOM の各単独投与では、その血清制菌力は認められぬか、認められても、持続時間はごく僅かである⁶⁷⁾。もとより、EB については、血清制菌力は期待出来ない¹⁴⁾。然るに、平均血清制菌力持続時間が、KM 単独の2時間より、5剤併用時の3.2時間へと延長を認めたのは、生体における多剤併用による抗菌力の増強という点から興味深いものがある。

そこで、結核マウスの生存日数を指標とせる5剤併用時の治療効果の検討を行なったが、KM 単独から、KM・CS, KM・CS・TH, KM・CS・TH・EB, 及び KM・CS・TH・EB・SOM 併用へと、併用薬剤数の増加と共に、次第に優れた治療効果を示した。

久世⁶⁾は、マウスの実験的結核症に対する治療効果を検討し、KM・CS・TH 3剤併用が、KM・CS 2剤併用より優れた成績を認め、川合⁷⁾は、モルモット前眼部結核症に対する KM, CS, 及び TH の治療効果を検討し、これら薬剤の単独療法より併用療法、殊に、KM・CS・TH の3剤併用療法が最も優れた治療効果を示したという。

著者の結核マウスの治療実験に於ては、5剤併用時には、KM・CS・TH 3剤併用に比較して、明らかに優れた治療成績を得た。

以上を要するに、KM, CS, TH, EB, 及び SOM の5剤併用時には、試験管内併用制菌効果、及び併用殺菌効果、耐性上昇阻止効果のみならず、血清制菌力持続時間、並びに結核マウスの治療実験に於ても優秀な成績を得た。

薬剤の長期服用を必要とする肺結核患者に対しては、副作用の点から、より少数の薬剤による治療が望ましいのであるが、現在の時点に於

ては、過渡的な試みではあるが、多剤併用も再化学療法強化の一方方向ではないかと考えられ、KM, CS, TH, EB, 及び SOM の5剤併用療法は、臨床的に検討するに価するものと思われる。

第5章 結 論

KM, CS, TH, 及び SOM に EB を加えた5剤併用時に於ける試験管内併用効果及び耐性上昇阻止効果、家兎血清制菌力持続時間、並びに結核マウスの治療効果の検討を行ない、次の結論を得た。

1. KM, TH, CS, EB, 及び SOM の5剤を併用すると、併用数の増加に伴って、制菌力及び殺菌力が強化される。

2. KM, CS, TH, EB, 及び SOM の5剤併用時には、KM の耐性上昇は僅かながら遅延され、TH 及び EB の耐性上昇は著明に遅延される。同時に、併用制菌効果と相俟って、KM, TH, 及び EB それぞれ4代後の耐性値は単独に比してかなりの低下が認められる。

3. 家兎を対象として、KM, CS, TH, EB, 及び SOM の5剤を投与すると、併用薬剤数の増加に伴って、平均血清制菌力持続時間の延長傾向を認める。

4. 結核マウスの平均生存日数は、KM, CS, TH, EB, 及び SOM の5剤を投与すると、併用剤の増加と共にかなり延長する。

(攔筆に際し、御指導を賜わった前川暢夫助教授、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甚の謝意を捧げます。)

文 献

- 1) 堂野前維摩郷他：日本医事新報，1953：9，1961
- 2) 熊谷岱蔵他：日本医事新報，1953：3，1961
- 3) 河田利延：京結紀要，7(3)増刊2号：31，1959
- 4) 国枝義治：京結紀要，7(3)：60，1959
- 5) 田中健一：京結紀要，13：13，1964
- 6) 久世文幸：京結紀要，13：60，1964
- 7) 川合満：京結紀要，13：184，1965
- 8) 杉山栄一：胸部疾患，4：440，1960
- 9) 池田宣昭：京結紀要，12：21，1963
- 10) 中井準：京結紀要，13：153，1965
- 11) 東向一郎：京結紀要，7(3)増刊1号：461，1959
- 12) 東向一郎：京結紀要，7(3)増刊2号：22，1959
- 13) 恒村俊郎：京結紀要，7(3)増刊3号：338，1959
- 14) 岩井嘉一：本論文第1篇