

Chamber 法による各種抗結核剤の検討

〔第1篇〕 静菌作用について

京都大学結核研究所病態生理学部（主任 教授 辻 周介）

伊 藤 澄 子

（受付 昭和33年12月13日）

第I章 緒 言

抗結核剤の生体内での作用機序を推定する一つの方法として、多くの研究者により、投与された薬剤の流血中濃度の消長を全血又は血清を用い *in vitro* に於て研究し報告されている。この様な実験方法は、動物のみでなく人体に於ても容易に、危険や苦痛なく行い得る方法であり、従つて動物実験の結果と臨牀的結果を対比させることが容易であり応用価値が大きい。

然しながら一方、結核症に於て真に問題となるのは流血中に於ける薬剤濃度というよりも、結核菌が実際に生存している局所に於けるそれである。かかる意味に於て、組織液が薬剤投与によつて結核菌の発育に対して如何なる影響を持つ様になるかの研究が重要である。

組織液中の薬剤はもともと流血中より補給せられるのであるから、結局流血中の薬剤濃度と深い関係のあることは当然であろうが、その画く消長曲線は時間的にも量的にも必ずしも同一のものとは考えられない。

又、薬剤の結核菌に対する働き方も生体内に於ては PH やガス分圧等を考えても、*in vitro* に取り出した血液のそれとは当然異つた点があるであろう。

私は薬剤を投与した家兎の、病巣又はその周囲組織液の結核菌に対する影響を推測する *in vivo* の方法として Chamber 法¹⁾を応用して実験を行い、この結果を臨牀的な薬剤投与法の研究に資せしめたいと考えた。Chamber 法は体液の結核菌に与える影響を *in vivo* で観察する勝れた方法であるが、然しながら細胞の侵入を

排除する為の濾過膜が必要であり、かかる濾過膜は幾分でも組織液の交流を妨げるものである故、Chamber で観察する体液の態度は病巣周囲というよりむしろ病巣内に侵入する体液の態度により近い傾向があるといえよう。

更に流血中薬剤濃度の測定を Chamber 法と併せ行ひ両者の結果を比較した。かくして人体に於ても流血中の濃度から逆に組織液中の濃度を類推し得ようかと考える。

第II章 実験方法

第1節 Chamber 法による実験

実験方法としては Chamber 法の中 Chamber O¹⁾ 及び R¹⁾ を併せ用いた。

Chamber O は体液の対結核菌作用を研究する基本的な方法であるが、今回の実験は抗結核剤を使用した家兎体液の結核菌発育阻止作用を観察することが主目的であるので、予めキルヒナー培地を満たし、塗抹結核菌の発育に都合の良い様にした Chamber R も併用した。

使用家兎としては 2.5kg 前後の健常家兎を用い、使用する薬剤量は全て動物の体重比で計算し投与した。

投与方法は、週日の午後2時から3時迄の時間に INAH 及び SM は約 0.5cc の蒸留水溶液として筋肉内に注射しピラジナマイド (PZA と略記する) は 2cc の懸濁液として経口的にピペットで投与した。日曜日には原則として投与しなかつた。第1回投与は Chamber 挿入と同時に付た。対照としての薬剤無投与家兎には 0.5cc の食塩水を注射した。然し PZA 投与の場合は対照としての処置は行つていない。Chamber は

通常同一家兎腹腔中に Chamber O 4個, Chamber R 4個計 8個挿入した。挿入期間は大体 1ヶ月とした。

使用菌株はソートン培地に継代培養した人型菌 H37Rv 株, 牛RM株, ミコバクテリウム607号菌を使用した。それ等保存株に対する SM, INAH の発育阻止濃度は第1表の通りである。

(検査は全て薬剤添加キルヒナー培地を用いる SCM によつた)

第 1 表

薬 剤	薬剤濃度	菌 株		
		H37Rv	牛RM	607
	対 照	卅	卅	卅
SM	0.1γ	卅	卅	卅
	0.2γ	卅	卅	卅
	0.5γ	卅	卅	卅
	1.0γ	+	+	+
	5.0γ	—	—	—
	10.0γ	—	—	—
	100.0γ	—	—	—
INAH	0.1γ	卅	卅	卅
	0.2γ	+	卅	卅
	0.5γ	±	卅	+
	1.0γ	—	+	+
	5.0γ	—	—	—
	10.0γ	—	—	—
	100.0γ	—	—	—

PZAに対しては、通常のキルヒナー培地では 100γ/cc 以上の非常に高濃度でも菌は盛んな発育を示した。

第 2 節 流血中薬剤濃度の測定

薬剤使用方法と、使用した保存菌株は Chamber 法に於けると同様である。測定方法は略々志保田²⁾の方法によつた。

即ち、家兎に一定の抗結核剤を一定の方法で投与し、投与前及び投与後30分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 8時間, 12時間, 24時間, 48時間と経時的に心臓穿刺により 1回約 5cc の血液を採取し、直ちに遠心分離した約 2cc 余りの血清を用いて 10%血清加キルヒナー, 50%血清加キルヒナー及び90%血清加キルヒナー各 1cc を作製する。

10%血清加キルヒナーとは通常のキルヒナー

原液 0.9cc に血清 0.1cc を加えたものであり、血清及びそれに含まれている抗結核剤は $\frac{1}{10}$ に希釈されている。

50%血清加キルヒナーとは通常の倍の濃度のキルヒナー原液 0.5cc と血清 0.5cc とを加えたものであり、血清は $\frac{1}{2}$ に希釈されている。

90%血清加キルヒナーとは通常のキルヒナー原液より10倍濃厚なキルヒナー原液 0.1cc と血清 0.9cc と合したもので、血清及びそれに含まれている抗結核剤等は元の血清そのものに比べて $\frac{9}{10}$ の濃度である。各培地の PH は 6.7~6.8 の程度であつた。

時間を追つて採取した血清を用いて作製したかかる培地は、小型試験管に順次分注して最後の血清による培地が出来た迄氷室に保存しておく。其の間所定の株の菌を石油ベンジン法³⁾により数個づつの菌に分離した菌液をスライドガラスの一端に塗抹し、之を上記の各培地に挿入してスライド培養法を行いその発育の有無程度を検査した。

使用菌株は保存菌株 H37Rv のみを用いた。成績判定は投与前の血清中での菌発育程度を (卅) とし、極く僅かではあるが明らかに発育した場合を (+) とし、(卅) よりは劣るが相当の発育を示した場合を (±) とした。(—) は勿論発育の認められなかつたものである。2匹以上の平均を表にする場合、家兎により菌が発育したりしなかつた場合は (±) と表現した。

第III章 実験成績

第 1 節 SM 単独使用に関する実験

A. SM 20mg/kg (慣行の人体使用量) 毎日注射した場合に於ける挿入 Chamber 内塗抹菌の発育

成績は第2表に示す。

尚 Chamber O と R の成績は全実験に於て全く等しかつたので本論文の表中では特に両者の区別をしていない。

家兎第1, 2, 4, 7, 9, 10例等に見られる判定 (±) の Chamber では塗抹時の菌の状態が既に挿入後の発育像と紛らわしいものであつたのか或は真に Chamber 内で極く少し発育

第 2 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv	牛 RM
第 1 例	2.4	— — — — — 土 土 —	
第 2 例	2.6	— — — * — — — 土	— — — * — — — 土
第 3 例	2.5	— — — —	— — — —
第 4 例	2.6	— — 土 土	— — — —
第 5 例	2.4	— — — —	— — — —
第 6 例	2.5	— — — —	— — — —
第 7 例	2.6	— — — —	土 — — —
第 8 例	2.8	— — — —	— — — —
第 9 例	2.7	— — 土 * — — — 弱+	— — — —
第 10 例	2.9	— — — 土 — — — 土	
対 照 無 処 置	2.7	++ ++ + + + + — —	
”	2.6	++ ++ + +	++ ++ ++ —
”	2.8	++ ++ ++ +	++ ++ + +
”	2.6	++ ++ * * ++ ++	++ ++ ++ * ++ ++

* 細胞多数侵入

したものか決定困難なものである。

第 2 表に示した実験結果から SM を 20mg/kg 毎日家兎に注射すると Model 病巣である Chamber O 又は R 中の H37Rv 及び牛 RM 菌は殆ど発育を見ない。其他 Chamber 内に偶然少数又は多数の遊走細胞が侵入した場合にはその細胞体内で少し発育する様な像が見られる場合があるが明らかな発育像とは認め難い。

B. SM 20mg/kg 週 2 回注射した場合に於ける挿入 Chamber 内塗抹菌の発育

通常我国では臨牀的に SM 週 2 回間歇投与法が行われる場合が多いが、この週 2 回法による SM のみの投与によつて影響される病巣内又は病巣周囲の体液に対して結核菌が如何なる態度をとるか実験を行つた。結果は第 3 表に示す。

即ち SM 20mg/kg 週 2 回注射した場合は塗抹菌は極く軽度に発育する場合が多いことが判る。

家兎第 2 例では全ての Chamber に遊走細胞

第 3 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv	牛 RM
第 1 例	3.3	— — — — — 土 土 土	
第 2 例	2.6	* — * — * — 弱+ +	* — * — 土 土 *
第 3 例	2.7	土 土 土 弱+	— — 土 土
第 4 例	2.6	土 土 弱+ 弱+	土 土 土 弱+
対 照 無 処 置	2.8	+ ++ ++ ++	+ + ++ ++
”	2.6	+ + ++ ++	+ ++ ++ ++

が侵入していたが、矢張り H37Rv 菌及び牛 RM 菌共に細胞体内或は細胞の壊れた跡に特に発育したらしい像が認められる。この現象は Mackness⁴⁾, Suter⁵⁾ 又は伊藤⁶⁾ が in vitro の実験で証明した様に in vivo でも SM が細胞体内に侵入し難い為に細胞体内で特に発育が見られるのか、或は細胞が結核菌を貪喰してあたかも細胞体内で発育したかの様に見えるのかはこの段階では断定出来ない。



但し私は in vitro で単に 1 週間位抗結核剤に侵された細胞と、1 ヶ月間薬剤を投与した生体内で新生し発育し生存して来た細胞とは、細胞体内への薬剤の浸透度も自ら異なるのではないかと考えるので in vitro の実験結果はそのまま in vivo に当て嵌まらないのではないかと思います。

C. SM 20mg/kg 単独 1 回使用の場合の血中有効濃度の消長

SM 20mg/kg 1 回単独使用の場合の血中阻止濃度の保持期間は短時間である。但し、10%, 50%, 90% の血清濃度の場合を比較すると、一

第 4 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	—	±	+	+	卅	卅	卅
50 %	卅	—	—	—	—	±	+	+	卅	卅
90 %	卅	—	—	—	—	±	+	+	卅	卅

時的には非常に高濃度に達して急激に下降するものであることがわかる。

第2節 INAH 単独使用に関する実験

A. INAH 6mg/kg (体重 50kg に対し 300 mg の割) を毎日筋肉注射した場合に於ける挿入 Chamber 内塗抹菌の発育成績は第5表に示す。

第 5 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv	牛 RM
第 1 例	3.0	— — — —	— — — —
第 2 例	2.6	— ± ± 弱+	— — — —
第 3 例	3.35	— — — —	— — — —
第 4 例	2.8	— — — ±	— — — —
対 照 無 処 置	2.25	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++
〃	3.0	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++

INAH を 6mg/kg 毎日注射すると, Chamber 内塗抹の H37Rv 菌も牛 RM 菌もその発育を殆ど阻止されるが極く稀に微かな発育を見る事がある。

B. INAH 6mg/kg を 1 回筋肉注射した場合の血中有効濃度の消長

第 6 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	±	±	+	+	卅	卅	卅
50 %	卅	—	—	±	±	+	+	卅	卅	卅
90 %	卅	—	—	—	±	±	+	卅	卅	卅

これで見ても阻止時間は非常に短時間であり, 一時的には非常に高濃度となり急激に下降

する事がわかる。

C. INAH 10mg/kg を毎日筋肉注射した場合に於ける挿入 Chamber 内塗抹菌の発育

INAH は最近単独大量に用いられる傾向にあり, 又前実験により 6mg/kg では時に微かな発育を見たので体重 50kg に対し 1 日量を 500 mg とし 10mg/kg を投与してみた。成績は第7表に示す。

第 7 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv	牛 RM
第 1 例	3.1	— — — —	— — — —
第 2 例	2.8	— — — —	— — — —
第 3 例	2.5	— — — —	— — — —
第 4 例	2.7	— — ± ±	— — — —
第 5 例	2.6	— — — —	— — — —
第 6 例	2.6	— — — —	— — — —
対 照 無 処 置	3.0	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++
〃	3.2	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++

INAH を 10mg/kg 毎日注射すると Chamber 塗抹菌は H37Rv 菌も牛 RM 菌も全て発育しない。家兎第3例に於ては多くの Chamber に多数の遊走細胞の侵入を見たが, 塗抹菌は勿論細胞内でも菌の発育像らしいものは認められず INAH が SM より細胞内に容易に侵入することを物語っている様にも見えるが SM 20mg/kg 毎日注射家兎で Chamber 内に細胞が侵入した場合でも Chamber により同様の像が亦見られるので今の段階では決定的なことは云えない。

D. INAH 25mg/kg を毎日筋肉注射した場合に於ける Chamber 塗抹菌の発育

INAH 大量療法に即応して 25mg/kg 毎日注射した場合であるが第8表に示す如く塗抹菌は全く発育しない。

INAH の血中濃度の消長及び恐らくは体液中濃度の消長には非常に個体差があると云われており⁷⁾, 6mg/kg 投与による実験の場合(第5表)にもその傾向が認められるが, 10mg/kg 或

第 8 表

家 兔	体 重 (kg)	H37Rv				牛 RM			
第 1 例	2.8	—	—	—	—	—	—	—	—
第 2 例	2.6	—	—	—	—	—	—	—	—
第 3 例	2.4	—	—	—	—	—	—	—	—
第 4 例	2.6	—	—	—	—	—	—	—	—
対 照 無 処 置	2.7	+	+	+	+	+	+	+	+
”	3.0	+	+	+	+	+	+	+	+

は 25mg/kg 毎日注射の場合には個体差の影響を越えて全て完全に発育が阻止されることが判る。

E. INAH 60mg/kg を毎日筋肉注射した場合に於ける Chamber 内塗抹菌の発育

第 9 表

家 兔	体 重 (kg)	H37Rv				牛 RM			
注射家兔	2.8	—	—	—	—	—	—	—	—
対 照 無 処 置	3.0	+	+	++	++	+	+	+	++

第 9 表に示す如く 60mg/kg 毎日注射すれば勿論 Chamber 塗抹菌は全然発育しなかつた。又各 Chamber の内容液の蛋白濃度は家兎第 1 2 例共に 3.8 % から 4.2 % の間であつた。最後の注射後 5 時間目に家兎を殺し、取り出した各 8 個の Chamber 内容液を注射器で集めて 0.5cc 及び 0.6cc の液量とし、これを 2 本の小試験管に注入したものに 10 倍濃厚キルヒナー原液を各 1 滴ずつ滴下して H37Rv 菌を用いて SCM を行い、7 日目に判定を行つた。対照としての薬剤無投与家兎に挿入した Chamber から同様に集めた内容液を用いたのでは H37Rv 菌の微かではあるがはつきりした発育が見られたのに反して、60mg/kg 毎日注射した Chamber 内容液では発育が全く見られず Chamber 内に侵入した INAH の抗菌的活性を in vitro でも証明出来た。

F. INAH 10mg/kg 週 2 回筋肉注射した場合に於ける挿入 Chamber 塗抹菌の発育

第 10 表

家 兔	体 重 (kg)	H37Rv				牛 RM			
第 1 例	2.8	—	—	±	±	—	±	±	±
第 2 例	3.0	—	—	—	±	—	—	—	±
対 照 無 処 置	2.5	+	+	+	+	+	+	+	+

例数が少く結論は避けたいが第 10 表に示す如く 10mg/kg 週 2 回でも Chamber 内では相当の阻止力が保たれる様である。

第 3 節 PZA 毎日経口投与に関する実験

臨牀的には PZA は単独で使用することは余りないが、一応単独使用の場合の体液の結核菌発育阻止能力を知つておく目的でこの実験を行つた。

A. PZA 40mg/kg 毎日投与した場合に於ける Chamber 内塗抹菌の発育

第 11 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv			
第 1 例	3.0	+	+	+	+
第 2 例	2.7	+	+	+	+
第 3 例	2.6	+	+	+	+
対 照 無 処 置	3.0	+	+	+	+

牛RM塗抹 Chamber も同時に挿入したが、対照無処置家兎も含めて全例発育しなかつたのでデータより除外した。

第 11 表の如く H37Rv 菌は PZA を 40mg/kg 毎日投与した家兎に於ても、その腹腔中の Chamber では対照無処置家兎と差が見られない程度に良く発育する。

B. PZA 50mg/kg 毎日投与した場合に於ける Chamber 内塗抹菌の発育

第 12 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv				牛 RM			
第 1 例	2.5	—	+	+	+	±	±	+	+
第 2 例	2.8	—	+	+	+	±	+	+	+
対 照 無 処 置	2.6	+	+	+	+	+	+	+	+

第 12 表の如く、対照に比べて少し劣る様であるが殆ど大差なく発育している。

C. PZA 50mg/kg を1回経口投与後の血中有効濃度の消長

第 13 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
50 %	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
90 %	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

第13表に示す如く, in vitro に取り出した血清によつては殆ど阻止能を証明出来なかつた。

D. PZA 500mg/kg 毎日投与した場合に於ける Chamber 内塗抹菌の發育

第 14 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv
第 1 例	3.6	一 士 一 士 一 士
第 2 例	2.7	一 一 士 一 士
対 照 無 処 置	2.8	十 十 十 十 十 十

投与例3例の中1例は初期に死亡し残つた2例では第14表の如く塗抹菌の發育を見なかつた。

以上の実験によると PZA は 60mg/kg 以内の臨牀的な普通使用量では SM 20mg/kg 又は INAH 6mg/kg 等と比較するとその体液に与える結核菌發育阻止力は格段と劣る様である。然し 500mg/kg の大量投与では単独でも或は治療効果が期待出来る様な結果が出た。市川等⁸⁾も家兎の実験的肺結核症に対し PZA 単独投与でも 500mg/kg 程度の大量投与を行うとかなりの良結果が得られたと報告している。然しこの量は人体の到底耐え得ない量であろう。

E. PZA 500mg/kg 1回経口投与の場合の血中有効濃度の消長

第 15 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	卅	十	十	十	卅	卅	卅	卅	卅
50 %	卅	卅	十	十	十	卅	卅	卅	卅	卅
90 %	卅	卅	十	十	十	十	卅	卅	卅	卅

第15表の如く, かかる大量を使用すると血清も結核菌に対する發育阻止能を幾分持つて来る。

第4節 PZA と INAH との併用に関する実験

A. INAH 6mg/kg 毎日筋肉注射 PZA 50mg/kg 毎日経口投与による併用の場合の Chamber 内塗抹菌の發育

第 16 表

家 兎	体 重 (kg)	H37Rv	牛 RM
第 1 例	3.0	— — — —	— — — —
第 2 例	3.2	— — — —	— — — —
第 3 例	2.6	— — — —	— — — —
第 4 例	2.8	— — — —	— — — —
第 5 例	3.0	— — 士 士	— — — —
第 6 例	3.8	— — — —	
第 7 例	2.9	— — 士 士	
対 照 無 処 置	3.0	十 十 十 十	十 十 十 十
〃	2.8	十 十 十 十	十 十 十 十

第16表の如く臨牀的な通常使用量である INAH 6mg/kg PZA 50mg/kg併用により Chamber内塗抹菌はその發育を大体阻止されていた。しかしこの結果は INAH 同量単独の場合と明らかな差は認められない。家兎第7例の様に弱發育を見た例もあるので PZA 50mg/kg の併用は体液内では左程 INAH の抗菌力を助長しているとは考えられない。

B. INAH 6mg/kg 注射と PZA 50mg/kg 経口投与後の血中有効濃度の消長 (H37Rv 菌による)

第 17 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	士	士	十	卅	卅	卅	卅
50 %	卅	—	—	—	士	士	卅	卅	卅	卅
90 %	卅	—	—	—	—	士	十	十	十	卅

第17表に示す如く INAH 単独の場合と大差は認められないが少々阻止時間の延長の傾向がある。

C. INAH 10mg/kg 毎日筋肉注射, PZA 100 mg/kg 毎日経口投与による併用の場合及び INAH 15mg/kg 毎日筋肉注射, PZA 100mg/kg 毎日経口投与による併用の場合

各2例ずつ行つたが何れも完全な菌の發育阻止を認めた。

D. INAH 10mg/kg 筋肉注射と PZA 100mg /kg 経口投与後の血中有効濃度の消長

第 18 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅
50 %	卅	—	—	—	—	—	—	+	+	卅
90 %	卅	—	—	—	—	—	—	+	+	卅

実験 A. 及び C に於ける Chamber 法を用いての実験では体液中に於て PZA が INAH の結核菌發育阻止力を強く助長するという積極的な証拠は得られなかつたが、血清中での抗菌力は PZA の併用により少し増強或は阻止時間が延長される様である。

第5節 PZA と SM との併用に関する実験

A. SM 20mg/kg 筋肉注射と PZA 50mg/kg を併用して毎日投与した場合の Chamber 内塗抹菌の發育

3例の家兎に挿入した Chamber に於て塗抹菌は全く阻止されていた。然し SM 20mg/kg 単独で既に Chamber 塗抹菌の發育を完全に阻止するので PZA による SM の抗菌作用の増強は証明出来なかつた。

第 19 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	—	+	+	+	+	+	卅
50 %	卅	—	—	—	—	—	+	+	+	卅
90 %	卅	—	—	—	—	—	+	+	+	卅

B. SM 20mg/kg 筋肉注射と PZA 50mg/kg 経口投与を行つた場合の血中有効濃度の消長

第19表の如く SM 単独の場合より少し阻止時間の延長の傾向が見られる。

第6節 薬剤連続投与時の阻止力の消長

第1節より第5節迄に記して来た血清の結核菌發育阻止力の保持時間は Chamber 法による結果又は臨牀的な効果をそのまま説明するには余りに短か過ぎる感がある。我々が抗結核剤を使用する場合は勿論1回のみの投薬による効果を期待するのではなくて、少くとも数ヶ月以上の連続使用によつて治療を計るのである。

加藤⁹⁾は全血を用いる SCC 法により SM, PAS, TB_I 等投与後の血液の抗菌力の消長を追求し, SM 及び TB_I は1回投与後に比較して連続投与後は血液の抗菌力の持続時間が著しく延長することを報告している。

今回私は1ヶ月間薬剤を連続投与し, 最後の薬剤投与時からの血清の抗菌能の消長を追求してみた。実験は各1例ずつ行つた。

A. SM 20mg/kg 筋肉注射の場合の血清中有効濃度の消長

第 20 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	—	+	+	+	+	+	卅
50 %	卅	—	—	—	—	—	+	+	+	卅
90 %	卅	—	—	—	—	—	+	+	+	卅

(この場合(+)は發育の有無の判定に迷うもの)

B. INAH 6mg/kg 筋肉注射の場合の血清中有効濃度の消長

第 21 表

経過時間 血清濃度	前	30'	1°	2°	3°	4°	8°	12°	24°	48°
10 %	卅	—	—	+	+	+	+	+	+	卅
50 %	卅	—	—	—	+	+	+	+	+	卅
90 %	卅	—	—	—	—	+	+	+	+	卅

第20及21表に示す如く連続注射後には SM

INAH 共少々阻止時間の延長が見られたが、加藤の云う如く著明なものではない。

第IV章 考 按

経時的に採取した血清による検査では薬剤有効阻止濃度の保持時間が比較的短時間であるにかかわらず Chamber 塗抹の結核菌は、その薬剤のその使用方法による臨牀的な効果を裏書きする様にその発育をよく阻止している。

この現象の説明について私は一応次の様に考えている。血清を2倍又は10倍に希釈した場合にも尚短時間ではあるが菌発育阻止力を保っている事実から、流血中の薬剤有効濃度は一時的には非常に高濃度になる事は明らかである。かかる高濃度の薬剤に短時間でも接触すると菌はその generation circle に於ける lag phase の延長を来し、薬剤濃度が静菌濃度以下になっている期間でも増殖せずに次の薬剤投与を迎え、結果として菌は増殖出来ないであろう。

一方 Buggs¹⁰⁾ 等は SM の効果は、SM が病原体に対して常に一定以上の濃度を保持して始めて有効だとしている。流血中では急激に高上昇し、又急激に低下する抗結核剤の濃度の消長と、Chamber で代表される組織液或は病巣内体液の画く薬剤濃度の消長とは、その画く曲線が必ずしも等しくないであろう。流血中に比べて組織液中では投与された薬剤濃度は比較的緩慢な消長を示し、高濃度には達しない代りに阻止的な濃度はより長く保持されているかもしれない。

又我々は投与された各種の抗結核剤が24時間では必ずしも全量体内から排泄されない事を知っている。例えば Allen¹¹⁾によると人間で PZA を経口投与後12時間では20%排泄されるのみであると云い、又、三宅¹²⁾は家兎で PZA 経口投与後24時間で60~70%排泄されると述べている。これ等によつて考えれば日々投与される薬剤は、病巣や臓器部位によつてはその組織親和性等により或は意外な高濃度を保つて貯溜している可能性も亦あり得るわけである。

其の他伊藤¹³⁾は Chamber 法による実験で、生体はその結核菌に対する抵抗力に応じて体液

性の抵抗力を持ち、結核菌の発育を阻止している事を証明し、これには in vivo に取り出されると容易にその活性を失う様な labil な因子等も関与していることを推定している。この様に Chamber をも含めて生体内は in vitro の培地と異り、種々の面に於て結核菌に対して都合の悪い条件を具えていることは確かである。生体に投与された薬剤はそれ自身の抗菌力の他に生体内に於ける種々の抗菌因子の援助を受けて薄い薬剤濃度で菌の発育を阻止出来ていることが考えられる。

以上種々の仮説の一つ或はそれ等の組み合わせによつてもたらされる条件の下では、病巣内結核菌の態度も流血中薬剤濃度の消長の測定結果をもつて推定出来ないのも当然であろう。

今回の実験では SM, INAH 等は臨牀的に有効と考えられている使用量で組織液中の結核菌が発育を阻止されていることが分つた。

多くの学者は薬剤血中有効濃度の維持時間の短いこととその臨牀的效果の余りに大きな見掛け上の差からこれら薬剤を単に抗菌物質としてのみは取り扱い得ないと考え、結核菌自体に直接働く抗菌作用以外に何等かの生体に及ぼす強い作用を呈言している。即ち尾関¹³⁾は動物実験で SM の注射は抗体産生に好影響を及ぼすことを報告し、又、渡辺¹⁴⁾、奥山¹⁵⁾、佐保¹⁶⁾、Scharnke¹⁷⁾ 等は SM の自律神経への影響を述べている。第6節で述べた加藤⁹⁾も SM 及び TB_I は生体に所謂神経体液性の好影響をも与えると考えている。其他、野中等¹⁸⁾も SM を注射した後に喰細胞の機能の亢進を認め、これが病巣の治癒に関係する一因子だと述べている。

私は之等の研究者の考え方を全く否定するものではないが、今回行つた実験の結果からはその様な生体への影響を考える迄もなく投与された薬剤が直接体内の菌の発育を阻止し得るものと考えていさゝかも矛盾がない。

次に PZA は試験管内では抗菌力が極めて弱いに拘らず生体内での治癒効果が期待されている面白い薬である。この点に関して先づ当然考えられることは、PZA は生体内に入つて後、抗結核菌力の強い物質に変わる可能性であるが、こ

れは **PZA** 投与後採取した血清を用いての実験結果から少くとも急速に生体内で変化することは一応否定出来よう。又 **50mg/kg** 程度投与した場合、1ヶ月後の判定に於て **Chamber** 塗抹菌の発育に对照と比べて認むべき変化のなかつたことから長期間でも生体内で強力に変化することは否定出来る。

次に考えられるのは第15表に示す様に、血中抗菌力は弱いがその割合には他の薬剤に比べて持続時間がやや長いと云う傾向であるが、これも経口投与という投与方法及び非常に大量投与したということにその原因を求めるのが妥当ではなかろうか。

Wasz-Höckert, **McCune**¹⁹⁾ 等は **PZA** が試験管内で低い **PH** では人型菌を強く阻止することから **Dubos** の記載を引用して炎症性壊死巣の **PH** が低いこと又 **Rous**²⁰⁾ や **Sprick**²¹⁾ の研究を引用して単球中の **PH** が低いことを挙げ **PZA** が生体内のこれ等環境に於て抗菌力を増強することが期待出来るとしている。

乾酪巣内 **PH** については **Weiss**²²⁾²³⁾ は **6.3~6.8**, 寺松等は **6.0~7.5** と云い炎症部でも寺松²⁴⁾ 等の測定では **6.0~6.7** であり安平²⁵⁾ も結核性炎症組織に於て中心の乾酪巣は **PH 5.7~6.9**, 浸潤層に於て **6.8~7.1** であると述べている。私の今回行つた **Chamber** 内容液の **PH** は **6.4~6.6** であつた。**PZA** は **PH 6.0~7.0** の間では試験管内に於ける実験でその抗菌力に認むべき変化はないので、病巣内でも **PZA** の抗菌力が特に増強しているとは考え難い。**500mg/kg** 投与の場合の **Chamber** 内結核菌発育阻止現象は例数が少く今後尚検討の必要があるが、通常 **INAH** と併用される **PAS** が慣例使用量の **200mg/kg** で既に流血中でも強い阻止力を持つてゐること²⁶⁾ に比較すれば、**PZA** はその抗菌効果に於て著しく低位にあると云わねばならない。然るに **PZA** が **INAH** 併用剤として **PAS** 以上の治療効果を挙げ得ると仮定するならば **PZA** は生体に用いられた場合他の薬剤と異なる何か特殊な作用機序があると考えざるを得ない。そこで最後に考えられるのは貪喰球中に於ける **PZA** の抗菌態度である。**Sprick**²¹⁾ によると

マウス及びモルモットの単球及び中性球中の結核菌周囲の **PH** は **4.7~5.5** であると云う。この程度の酸性環境では **PZA** は **in vitro** でも非常に強い抗菌力を示している。事実 **Mackanness**²⁷⁾ は単球の組織培養を行い細胞外環境の **PH** が **7.0** であつても **PZA** は単球内の結核菌に強力な抗菌力を発揮することを証明したと云う。一方これに反して吉武²⁸⁾ は同じく単球の組織培養で **PZA** は細胞内結核菌の発育を阻止する作用は全く無く、**INAH** に **PZA** を併用しても細胞内結核菌に対する効果を増強する効果は無いとも云つてゐる。兎に角此の問題の解決は、**in vitro** に於ける細胞の態度を観察する様な方法のみでは不可能であると考えられるので私は今後 **Chamber** 法等に工夫を加えた **in vivo** の実験を行いたいと企図している。

結局私の今回の体液についての実験結果からは、**PZA** の化学療法剤としての特異な作用を見出す事は出来なかつた。併し近来 **PZA**, **INAH** の併用が初回治療の患者に於て特に初期に卓効を現わすという幾多の臨牀報告の結果から考えれば体液ではなく、初期病巣の形成に關与する細胞の環境に於て何等か特異の作用の存在する可能性は残つてゐる。

第V章 結 論

SM 又は **INAH** 投与時の血中濃度は急激に上昇し又下降する。然し家兎腹腔中に挿入した **Model** 病巣としての **Chamber O** 又は **R** 内の塗抹結核菌ではその薬剤のその使用方法に於ける臨牀的な効果と略々平行する様な発育阻止が見られた。

動物を用い **Chamber** 法等を種々に工夫して実験を行い得た結果を分析考按することにより人間の結核症の化学療法にも応用し得る礎地を見出し得るのではないかと考える。

擱筆するに当り終始御指導と御鞭撻を賜りました恩師京都大学結核研究所辻周介教授に深甚の感謝と敬意を捧げます。

文 献

- 1) 伊藤薫；京大結研紀要，第7巻，第1号，35（昭和33年）

- 2) 志保田明；京大結研紀要, 第1巻, 第2号, 140 (昭和28年)
- 3) 山本寿；京大結研紀要, 第3巻, 第1号, 49 (昭和29年)
- 4) Mackaness, G.B. and Smith, N., ; Am. Rev. Tbc. 66, 771, (1952)
- 5) Suter, E. ; Am. Rev. Tbc. 65, 775 (1952)
- 6) 伊藤俊吉郎；京大結研紀要, 第3巻, 第2号, 117 (昭和36年)
- 7) 橋本, 近藤；第3回結核病学会東海地方学会発表 (1952)
- 8) 市川季男他；学会シンポジウム
- 9) 加藤和市；結核, 第30巻, 第8号, 440 (昭和30年)
- 10) Buggs et al ; J. Clin. Invest. ,25, 94 (1946)
- 11) Allen, W.S. et al ; Analy. Chsm., 25, 895 (1953)
- 12) 三宅；第31回結核病学会
- 13) 尾関；結核, 第27巻, 185,219,273,348 (1952)
- 14) 渡辺；結核, 第25巻, 568 (1950)
- 15) 奥山；医療, 第6巻, 154 (1952)
- 16) 佐保；医療, 第6巻, 5 (1952)
- 17) Scharnke, J., ; Tbk. Arzt, 7, 350 (1953)
- 18) 野中宏；日本病理学会誌, 39, 地方会号, 16—7 (1950)
- 19) Wasz-Höckert et al ; Am. Rev. Tbc. 74 572 (1956)
- 20) Rous, P. ; J. Exp. Med. 41, 339 (1952)
- 21) Sprick, M.G. ; Am. Rev. Tbc. 74, 552 (1956)
- 22) Weiss, C. & Boyer, Maustain, M.L. ; Am. Rev. Tbc. 63, 694 (1951)
- 23) Weiss, C.A. & Singer, F.M. ; Arch. Path., 55, 516 (1953)
- 24) 寺松孝, 肺, 第3巻, 207 (昭和31年)
- 25) 安平公夫；日結会誌, 第18巻, 第6号, 24 (昭和30年)
- 26) 太田正久；京大結研紀要, 第3巻, 第2号, 156 (昭和30年)
- 27) Mackaness, G.B. ; Wasz-Höckert より引用
- 28) 吉武；結核, 第31巻, 228 (昭和31年)