

結核化学療法剤の毎日投与法と間歇投与法との 効果比較に関する試験管内実験的研究

第 2 篇 殺 菌 効 果 に つ い て

京都大学結核研究所化学療法部（主任 教授 内藤 益一）

副 手 池 田 宣 昭

（38.9.2 受付）

第 1 章 緒 論

前篇¹⁾ではシリコーン被覆スライド培養法²⁾³⁾を用いて、抗結核化学療法剤中現在最も広く使用されている INH, SM, PAS について、連続投与法と間歇投与法との効果を発育阻止効果の面から比較検討したが、化学療法の理想は生体内に存在する病原菌の一掃であろう。

結核症についても十指に余る抗結核剤が登場するに及んで、かかる理想も決して遠い夢ではなくなりつつある。事実抗結核剤出現以前に比べて切除病巣が無菌化している例が屢々認められる様になった。勿論この現象は必ずしも薬剤の効果のみによるものではないであろうが、少くとも結核化学療法剤の効果が大きくあづかっている事は疑いない事実である。我々は化学療法剤による生体内滅菌療法と云う化学療法の理想像に一步でも近づくために、新しい薬剤の探求と平行して、現在の化学療法剤のより合理的な投与方式の探求に一層の努力を捧げなければならない。しかもこの命題は難治結核症、耐性菌感染症の漸増^{4)~13)}という事実を前にして、現今の結核治療面に於ける最も重要な課題の一つと云っても過言ではなからう。

抗結核剤の試験管内殺菌作用については、我々の研究室でも多数の報告^{14)~17)}があり、所謂消毒剤の如き迅速かつ強力な殺菌作用ではないにしても適当な濃度と十分な時間をかけさえすれば、結核菌の増殖能を失なわせる可能性のある事は確かである。

一方 Hobby¹⁸⁾ 以後の多くの報告^{19)~29)}によれ

ば、薬剤は結核菌の増殖が盛んな時ほど、即ち resting cell よりも growing cell に対して、より強い殺菌効果を発揮すると云う。従って純理論的には薬剤を連続的に作用させるよりも間歇的に作用させる方がより大きい殺菌効果を期待出来る可能性がある。処が抗結核剤の殺菌効果に関する現在迄の報告は殆んどすべて連続作用時についてのみであって、間歇的作用の効果に関する報告は A.R. Armstrong の INH 単独間歇投与による実験³⁰⁾を除けば、著者の渉猟した範囲では、皆無と云って差支えない様である。これは恐らく方法論的困難さにもとづくものと理解される。

一般消毒剤が細菌細胞を物理的もしくは化学的に直接破壊して死滅させるのとは異り、化学療法剤に於いては殆んどの場合細胞の生命に不可欠な代謝を長期にわたって障害して増殖力を奪い、結果として殺菌効果をもたらすと云う間接的な作用であって両者に大きい相違がある。このことは殺菌力検査の方法の上でも大きい相違を来している。まず化学療法剤では一般に発育抑制力が極めて強大であるために殺菌力検査に際してその薬剤の発育抑制作用を何らかの方法で確実にとり除かねばならない。しかし従来の実験方法では大量の検体を処理することは実験労力上極めて困難である。その上長期にわたる結核化学療法剤の作用期間中には当然自然耐性菌の増殖が始まり、結果としては最初の菌の中何%が殺菌されたかと云う如き定量的な判定が著しく困難である。間歇的薬剤投与による殺

菌効果をみる場合は、以上の困難さが更に累積され従来の方法ではもはや不可能と云わざるを得ないのである。

前篇でもふれたように、シリコーン被覆スライド培養法は“スライドに吸着した結核菌及至その集落は普通の細菌学的操作ではほとんど脱落しない”と云う特徴によって、かかる困難を解決し、間歇的作用の殺菌効果の検討を可能ならしめた。即ち本法によれば、スライド上の菌単位数は実験開始から判定まで一定であるため、殺菌効果を定量的に正しく判定でき、又薬剤の除去は菌附着スライドを洗滌水中で洗うことにより極めて容易に遂行出来る。

本篇では INH, SM, PAS の試験管内殺菌効果に及ぼす薬剤濃度、作用時間、薬剤併用の効

果を主として連続的投与方式と間歇的投与方式の観点から検討した成績を報告する。

尚ここで用いる“殺菌”なる語は実験の性質上細菌がその試験管内増殖能を失なうという意味で使用している事を御断りして置く。

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

試験管、シリコーン被覆スライド、菌株、菌液及び菌接種方法、培地、被検薬剤等は全て第1篇と同様である。

第2節 実験条件及び実験方法

実験群の構成は第1篇と全く同様で表1に示す通りである。かかる実験群の構成理由についても第1篇に述べた通りである。

表 1 実験群の構成

作用 期間	薬剤数	薬 剤 名	薬 剤 作 用 方 法	薬 剤 濃 度
1 週 間	単独	INH	① 1 日 2 時間毎日 ② 1 日 4 時間毎日 ③ 1 日 24 時間週 2 日 ④ 1 日 24 時間毎日	第 1 管 1,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管迄
		SM	① 1 日 2 時間毎日 ② 1 日 4 時間週 2 日 ③ 1 日 24 時間週 2 日 ④ 1 日 24 時間毎日	第 1 管 10,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管迄
4 週 間	単独	INH SM PAS	① 1 日 4 時間週 2 日 ② 1 日 24 時間週 2 日 ③ 1 日 24 時間毎日	INH: 第 1 管 1,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管迄 SM, PAS: 第 1 管 10,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管迄
	2 者 併用	INH・PAS SM・PAS	① 1 日 4 時間週 2 日 ② 1 日 24 時間週 2 日 ③ 1 日 24 時間毎日	INH: 第 1 管 1,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管～第22管迄 SM: 第 1 管 10,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管～第22管迄 PAS: 0.1 γ /cc, 1.0 γ /cc, 10.0 γ /cc の 3 種類を固定濃度とし連続作用とした
		INH・SM	① 1 日 4 時間週 2 日 ② 1 日 24 時間週 2 日 ③ INH 1 日 24 時間毎日 SM 1 日 24 時間週 2 日 ④ 1 日 24 時間毎日	INH: 第 1 管 100 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管～第22管迄 SM: 第 1 管 1000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管～第22管迄
	3 者 併用	INH・SM ・PAS	① 1 日 4 時間週 2 日 ② 1 日 24 時間週 2 日 ③ INH 1 日 24 時間毎日 SM 1 日 24 時間週 2 日 ④ 1 日 24 時間毎日	INH: 第 1 管 100 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管～第22管迄 SM: 第 1 管 1,000 γ /cc, 以後倍数希釈法により第19管～第22管迄 PAS: 0.1 γ /cc, 10.0 γ /cc の 2 種類を固定濃度とし連続作用とした

表 2 抗結核化学療法剤の連続作用時並びに間歇作用時に於ける殺菌最低濃度*一覧表 其の1

薬剤作用方法	薬剤作用期間	1 週 間		4 週 間											
	薬 剤 数	単 独		単 独			2 者 併 用						3 者 併 用		
	薬 剤 名	INH	SM	INH	SM	PAS	INH・PAS			SM・PAS			INH・ SM**	INH・SM・PAS**	
							PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc	PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc		PAS 0.1γ/cc	PAS 10.0γ/cc
1 日 2 時 間 毎 日	>1000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 毎 日	>1000	>10000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 週 2 日	—	>10000	>1000	>10000	>5000	>1000	>1000	>10000	>10000	>10000	>10000	>1000	1000		
1 日 2 4 時 間 週 2 日	>1000	>10000	>1000	>10000	>5000	>125	>125	>125	>10000	5000	>10000	125	125		>125
INH 1 日 2 4 時 間 毎 日 SM 1 日 2 4 時 間 週 2 日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	>125	62.5		—
1 日 2 4 時 間 毎 日	>1000	>10000	62.5	10000	5000	>125	>125	9.77	>10000	>10000	>10000	0.98	0.49		125

*：全く菌集落を認めない最低薬剤濃度 **：SM 濃度で示す —：実験せず (表中数字は γ/cc を示す)

表 3 抗結核化学療法剤の連続作用時並びに間歇作用時に於ける殺菌最低濃度*一覧表 其の2

薬剤作用方法	薬剤作用期間	1 週 間		4 週 間												
		単 独		単 独			2 者 併 用						3 者 併 用			
		INH	SM	INH	SM	PAS	INH・PAS			SM・PAS			INH・ SM**	INH・SM・PAS**		
							PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc	PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc		PAS 0.1γ/cc	PAS 10.0γ/cc	
1 日 2 時 間 毎 日		>1000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 毎 日		>1000	>10000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 週 2 日		—	>10000	>1000	>10000	>5000	250	31.25	62.5	>10000	>10000	>10000	>1000	31.25	—	—
1 日 2 4 時 間 週 2 日		>1000	>10000	1.95	10000	>5000	0.12	0.49	1.95	10000	2500	5000	3.91	0.49	0.49	—
INH 1 日 2 4 時 間 毎 日 SM 1 日 2 4 時 間 週 2 日		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.95	0.061	—	—
1 日 2 4 時 間 毎 日		>1000	312.5	0.24	4.88	2500	0.24	0.061	0.12	4.88	625	2500	0.49	0.061	0.12	—

*：菌集落数100迄は殺菌力あり，＋，＋，＋は殺菌力なしとした場合 **：SM 濃度で示す —：実験せず (表中数字は γ/cc を示す)

表 4 抗結核化学療法剤の連続作用時並びに間歇作用時に於ける殺菌最低濃度*一覧表 其の3

薬剤作用期間 薬剤数 薬剤名 薬剤作用方法		4 週 間													
		1 週 間		単 独		2 者 併 用								3 者 併 用	
		INH	SM	INH	SM	PAS	INH・PAS			SM・PAS			INH・ SM**	INH・SM・PAS**	
							PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc	PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc		PAS 0.1γ/cc	PAS 10.0γ/cc
1 日 2 時 間 毎 日		>1000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 毎 日		>1000	>10000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 週 2 日		—	>10000	>1000	>10000	>5000	62.5	0.24	1.95	2500	156.25	156.25	1000	1.95	—
1 日 24 時 間 週 2 日		>1000	>10000	0.24	5000	>5000	0.015	0.061	0.061	39.06	39.06	19.53	1.95	0.24	0.12
INH 1 日 24 時 間 毎 日 SM 1 日 24 時 間 週 2 日		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.12	0.031	—
1 日 24 時 間 毎 日		500	19.53	0.015	4.88	2500	0.015	0.0019	0.031	2.44	4.88	4.88	0.12	0.031	0.061

*：菌集落数100迄及び+は殺菌力あり，++，+++は殺菌力なしとした場合 **：SM 濃度で示す —：実験せず （表中数字は γ/cc を示す）

表 5 抗結核化学療法剤の連続作用時並びに間歇作用時に於ける殺菌最低濃度*一覧表 其の4

薬剤作用期間 薬剤数 薬剤名 薬剤作用方法		4 週 間													
		1 週 間		単 独		2 者 併 用								3 者 併 用	
		INH	SM	INH	SM	PAS	INH・PAS			SM・PAS			INH・ SM**	INH・SM・PAS**	
							PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc	PAS 0.1γ/cc	PAS 1.0γ/cc	PAS 10.0γ/cc		PAS 0.1γ/cc	PAS 10.0γ/cc
1 日 2 時 間 毎 日		0.24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 毎 日		1.95	>10000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 日 4 時 間 週 2 日		—	>10000	>1000	>10000	>5000	7.81	0.12	0.015	250	3.19	0.98	250	0.98	—
1 日 24 時 間 週 2 日		7.81	10000	0.12	312.5	>5000	0.015	0.031	0.0076	1.95	0.98	0.49	0.98	0.12	0.00048>
INH 1 日 24 時 間 毎 日 SM 1 日 24 時 間 週 2 日		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.061	0.031	—
1 日 24 時 間 毎 日		0.015	19.53	0.015	4.88	1.22	0.0038	0.0019	0.0076	0.24	0.12	0.24	0.12	0.031	0.00048>

*：菌集落数100迄，+，++は殺菌力あり，+++は殺菌力なしとした場合 **：SM 濃度で示す —：実験せず （表中数字は γ/cc を示す）

実験操作についても詳細は第1篇に述べたが、大略を記すと次の如くである。即ち、石油ベンゼン菌液へ浸して結核菌を附着させたシリコン被覆スライド（以後 SS と略す）を直ちに試験管に投入し培地 2cc を注入、37°C で培養する。2～3 日後各 SS を薬剤含有培地 3cc を入れた試験管に移し所定の時間 37°C で薬剤を作用させた後、夫々 2 本の試験管に分注した 4cc の生理的食塩水で SS を 2 回洗滌し、それぞれ予定された薬剤非含有培地、又は薬剤含有培地 2cc を入れた試験管に移して培養を続ける。この操作を薬剤作用期間 1 週間群では毎日、薬剤作用期間 4 週間群では週 2 日くりかえすのである。この薬剤作用終了後上述の洗滌操作と同様に試験管に入れた 4cc の生理的食塩水で夫々の SS を 2 回宛洗滌し、2cc の薬剤を含まない培地に入れ 37°C で培養する。

判定方法は薬剤非含有培地に SS を移して 4 週間後、発育抑制効果判定の場合と同様に、SS 上に発育した菌集落を肉眼的に判定し、菌集落が SS 表面の 2/3 以上を覆う時 (卅)、同じく 1/3～2/3 の時 (++)、1/3 以下の時 (+) とした。尚菌集落が 100 以下の場合 (+) とせず大略その数を記入した。

第3章 実験成績及びその比較検討

各作用群に於ける各作用方式の判定成績を総括し γ /cc で示したのが表 2～5 である。

表 2 に示される数字は全く菌集落の発育を認めなかった最低薬剤濃度であり、表 3 に示される数字は 100 以下の菌集落の発育を認めた最低薬剤濃度である。同様に表 4 に示される数字は (+) 以下の菌発育を認めた最低薬剤濃度であり、表 5 に示される数字は (++) 以下の菌発育を認めた最低薬剤濃度である。

この判定成績をいかなる基準で比較検討すべきかは種々の考え方がある。対照と比較すれば (++) の成績も殺菌作用を受けていることを示しており、(+) の成績は更に強い殺菌作用を受けたことを示している。集落数 100 以下の場合は一層強い殺菌作用を受けたことを物語っている。この場合 1 ケの集落も認めない最低薬剤濃度で各作用方式を比較することが考えられるが、後に述べる如く各作用群、各作用方式共に非常に高濃度に達し實際上比較不能となる。集落数 100 以下の成績をもたらす最低薬剤濃度で比較することも考えられるが、集落数の少な

い場合は成績の動揺が比較的大きいので不適当である。成績の動揺も少なく、然かも殺菌作用を強く受けている場所で比較するのが最も妥当であろう。(+) の判定成績はこの意味から最も比較検討に適當している。

従って (+)迄殺菌効果あり、(++) 及び (卅) は殺菌効果なしと仮定して各作用群、各作用方式を比較検討したい。かかる条件で殺菌最低濃度を γ /cc により表示したのが表 6～9 である。

第1節 薬剤作用期間 1 週間の場合

1 INH 単独作用群 (表 6)

1 日 24 時間毎日作用方式 (即ち連続作用方式) 以外の作用方式では 1,000 γ /cc でも殺菌効果を認めなかったが、連続作用方式では 500 γ /cc で殺菌効果を認めた。

2 SM 単独作用群 (表 6)

INH 単独作用群と同様に間歇作用方式では 10,000 γ /cc でも殺菌効果を認めなかった。連続作用方式では間歇作用方式に比較してかなりの殺菌効果を示し殺菌最低濃度は 19.53 γ /cc であった。

表 6 各作用方式に於ける殺菌最低濃度 其の 1

薬剤作用方法	薬剤作用期間	1 週 間	
	薬剤数	単 独	
	薬剤名	INH	SM
1 日 2 時 間 毎 日		>1000	—
1 日 4 時 間 毎 日		>1000	>10000
1 日 4 時 間 週 2 日		—	>5000*
1 日 24 時 間 週 2 日		>1000	>10000
1 日 24 時 間 毎 日		500	19.53

(表中数字は γ /cc を示す)

*: 雑菌汚染の為試験管 1 管の誤差あり。

—: 実験せず

第2節 薬剤作用期間 4 週間の場合

第1項 単独薬剤作用群

1 INH 単独作用群 (表 7)

殺菌最低濃度は 1 日 4 時間週 2 日作用方式では 1,000 γ /cc 以上、1 日 24 時間週 2 日作用方式

では 0.24 γ /cc, 連続作用方式では 0.015 γ /cc であった。従って 1 日 4 時間週 2 日作用方式と 1 日 24 時間週 2 日作用方式との差は 8,192 倍であり, 1 日 24 時間週 2 日作用方式と連続作用方式との差は 16 倍であった。

2 SM 単独作用群 (表 7)

殺菌最低濃度は 1 日 4 時間週 2 日作用方式では 10,000 γ /cc 以上, 1 日 24 時間週 2 日作用方式では 5,000 γ /cc, 連続作用方式では 4.88 γ /cc であった。従って 1 日 4 時間週 2 日作用方式と 1 日 24 時間週 2 日作用方式との差は 4 倍以上, 1 日 24 時間週 2 日作用方式と連続作用方式との差は 1,024 倍であった。

3 PAS 単独作用群 (表 7)

殺菌最低濃度は 1 日 4 時間週 2 日作用方式と 1 日 24 時間週 2 日作用方式では 5,000 γ /cc, 以上連続作用方式では 2,500 γ /cc であった。

以上の薬剤単独作用群の 1 日 4 時間週 2 日作用方式と 1 日 24 時間週 2 日作用方式との差を各

表 7 各作用方式に於ける殺菌最低濃度 其の 2

薬剤作用方法	薬剤作用期間	4 週 間		
	薬剤数	単 独		
	薬剤名	INH	SM	PAS
1 日 4 時 間 週 2 日		>1000	>10000	>5000
1 日 24 時 間 週 2 日		0.24	5000	>5000
1 日 24 時 間 毎 日		0.015	4.88	2500

(表中数字は γ /cc を示す。)

薬剤間に於いて比較すると, 前者の殺菌最低濃度が実験濃度以上であり, その相違は検討不能であった。1 日 24 時間週 2 日作用方式と連続作用方式との差は INH に小さく, SM に大きい。PAS については 1 日 24 時間週 2 日作用方式が実験濃度以上であり差は不明であった。

INH では 1 日 24 時間週 2 日作用方式及び連続作用方式の両者共に, 1 週間薬剤作用群と 4 週間薬剤作用群との間に大きい差を認めるが, SM では連続作用方式に於いてのみ僅か 4 倍の差を認める。

第 2 項 2 者 併 用 群

1 PAS-INH 併用群 (表 8)

併用 PAS 濃度 0.1 γ /cc に於ける INH の殺菌最低濃度は 1 日 4 時間週 2 日作用方式で 62.5 γ /cc, 1 日 24 時間週 2 日作用方式で 0.015 γ /cc, 連続作用方式では 0.015 γ /cc であった。従って 1 日 4 時間週 2 日作用方式と 1 日 24 時間週 2 日作用方式との差は 4,096 倍であり, 1 日 24 時間週 2 日作用方式と連続作用方式との差は認められなかった。併用 PAS 濃度 1.0 γ /cc に於ける INH の殺菌最低濃度は 1 日 4 時間週 2 日作用方式で 0.25 γ /cc 1 日 24 時間週 2 日作用方式で 0.061 γ /cc, 連続作用方式では 0.0019 γ /cc であった。又併用 PAS 濃度 10.0 γ /cc では上述の順序で 3.91 γ /cc, 0.061 γ /cc, 0.031 γ /cc であった。

INH 1 日 4 時間週 2 日作用方式の下に, 併用 PAS 濃度 0.1 γ /cc, 1.0 γ /cc 及び 10.0 γ /cc 各群の成績を比較すると, 0.1 γ /cc 併用時の殺菌力は他の 2 者に明らかに劣るが INH 1 日 24

表 8 各作用方式に於ける殺菌最低濃度 其の 3

薬剤作用方法	薬剤作用期間	4 週 間					
	薬剤数	2 者 併 用					
	薬剤名	INH・PAS			SM・PAS		
		PAS 0.1 γ /cc	PAS 1.0 γ /cc	PAS 10.0 γ /cc	PAS 0.1 γ /cc	PAS 1.0 γ /cc	PAS 10.0 γ /cc
1 日 4 時 間 週 2 日		62.5	0.24	3.91	2500	156.25	156.25
1 日 24 時 間 週 2 日		0.015	0.061	0.061	39.06	39.06*	19.53
1 日 24 時 間 毎 日		0.015	0.0019	0.031	2.44	4.88	4.88

(表中数字は γ /cc を示す)

*: 雑菌汚染の為試験管 1 管の誤差あり

時間週2日作用方式及び連続作用方式の下ではPAS濃度による著差を認めなかった。しかしそれぞれの併用PAS濃度内では作用時間の長いほど殺菌効果も強いという傾向は共通であった。

INH 単独4週間作用群とPAS-INH 併用群とを比較すると、INH 1日4時間週2日作用方式では32~8,192倍PAS併用群が優れており、併用PAS濃度の増加は必ずしも殺菌効果に比例しなかった。1日24時間週2日作用方式でもそれぞれ4~16倍PAS併用群が優っているが併用PAS濃度の増加はINHの殺菌力を強めなかった。INHの連続作用方式では併用PAS濃度の如何にかかわらず殆んどその併用効果を認めなかった。

2 PAS-SM 併用群 (表8)

併用PAS濃度0.1 γ /ccに於けるSMの殺菌最低濃度は、1日4時間週2日作用方式で2,500 γ /cc 1日24時間週2日作用方式で39.06 γ /cc、連続作用方式では2.44 γ /ccであった。従って1日4時間週2日作用方式と1日24時間週2日作用方式との差は64倍であり、1日24時間週2日作用方式と連続作用方式との差は16倍であった。

併用PAS濃度1.0 γ /ccに於けるSMの殺菌最低濃度は、1日4時間週2日作用方式で156.25 γ /cc 1日24時間週2日作用方式で39.06 γ /cc、連続作用方式で4.88 γ /ccであった。

併用PAS濃度10.0 γ /ccでは上述の順序でそれぞれ156.25 γ /cc, 19.53 γ /cc, 4.88 γ /ccであ

った。

SM 1日4時間週2日作用方式に於いて各併用PAS濃度間の差を見ると、0.1 γ /cc併用と1.0 γ /cc併用並びに10.0 γ /cc併用との間に16倍の差を認めるが、その他には殆んど差を認めなかった。即ち併用PAS濃度の増加はSMの殺菌力を必ずしも高めなかった。しかし各併用PAS濃度内ではSMの作用時間の長いほど殺菌効果も強いという傾向が見られた。

SM 単独4週間作用群とPAS-SM 併用群とを比較すると、併用PAS濃度0.1 γ /ccに於いて、SM 1日4時間週2日作用方式では8倍以上、1日24時間週2日作用方式では128倍、連続作用方式では2倍の差でPAS併用群が優れていた。併用PAS濃度1.0 γ /cc及び10.0 γ /ccでも間歇作用方式ではPASの併用効果が認められたが、連続作用方式ではSM単独作用群の成績と全く同様であった。

3 INH-SM 併用群 (表9)

INHとSMの薬剤濃度比は1:10とした。

各作用方式の殺菌最低濃度を見ると、両薬剤共1日4時間週2日作用方式ではSM-1,000 γ /cc, INH-100 γ /cc, 両薬剤共1日24時間週2日作用方式ではSM-1.95 γ /cc INH-0.20 γ /cc INH連続SM 1日24時間週2日作用方式ではSM-0.12 γ /cc, INH-0.012 γ /cc, 両薬剤共連続作用方式でもSM-0.12 γ /cc, INH-0.012 γ /cc, であった。従って両薬剤共1日4時間週2日作用方式と両薬剤共1日24時間週2日作用方式との差は512倍であり、両薬剤共1日24時間週2日作用

表 9 各作用方式に於ける殺菌最低濃度 其の4

薬剤作用方法	薬剤作用期間 薬剤数 薬剤名	4 週 間					
		2 者 併 用		3 者 併 用			
		INH	SM	PAS 0.1 γ /cc		PAS 10 γ /cc	
				INH	SM	INH	SM
INH・SM 共 1日4時間週2日		100	1000	0.20	1.95	—	—
INH・SM 共 1日24時間週2日		0.20	1.95	0.024	0.24	0.012	0.12
INH 1日24時間毎日 SM 1日24時間週2日		0.012	0.12	0.0031	0.031	—	—
INH・SM 共 1日24時間毎日		0.012	0.12	0.0031	0.031	0.0061	0.061

(表中数字は γ /ccを示す) —: 実験せず

方式と INH 連続 SM 1 日24時間週 2 日作用方式との差は16倍であった。又 INH 連続 SM 1 日24時間週 2 日作用方式と両薬剤共連続作用方式との間には差を認めなかった。

この成績を INH 単独 4 週間作用群の成績と比較すると、INH 連続作用方式では SM の併用効果は認められなかったが、他の 2 つの間歇作用方式では SM の併用効果を認めた。

一方この成績を SM 単独 4 週間作用群の成績と比較すると、各作用方式共明らかに優れた成績を示している。これは INH の効果に覆われた為と考えられるが、INH の間歇作用方式に於いて多少共 SM の併用効果が認められることも注目すべきであろう。

第 3 項 3 者併用群 (表 9)

INH と SM の薬剤濃度比は 1 : 10 とした。PAS の濃度は 0.1 γ /cc 及び 10.0 γ /cc の 2 種類とした。

併用 PAS 濃度が 0.1 γ /cc の場合の殺菌最低濃度は INH-SM 1 日 4 時間週 2 日作用方式で SM-1.95 γ /cc, INH-0.20 γ /cc, 同様に両薬剤 1 日 24 時間週 2 日作用方式で SM-0.24 γ /cc, INH-0.024 γ /cc, INH 連続 SM 1 日 24 時間週 2 日作用方式で SM-0.031 γ /cc, INH-0.0031 γ /cc, 両薬剤連続作用方式でも SM-0.031 γ /cc, INH-0.0031 γ /cc, であった。従って両薬剤 1 日 4 時間週 2 日作用方式と両薬剤 1 日 24 時間週 2 日作用方式との差は 8 倍であり、両薬剤 1 日 24 時間週 2 日作用方式と INH 連続 SM 1 日 24 時間週 2 日作用方式との差も 8 倍であった。尚 INH 連続 SM 1 日 24 時間週 2 日作用方式と両薬剤連続作用方式との間には差を認めなかった。

併用 PAS 濃度 10.0 γ /cc の場合の殺菌最低濃度は INH-SM 1 日 24 時間週 2 日作用方式で SM-0.12 γ /cc INH-0.012 γ /cc 両薬剤連続作用方式では SM-0.061 γ /cc INH-0.0061 γ /cc であった。従って両方式間の差は 2 倍であった。

INH-SM 併用群の成績と 3 者併用群の成績とを比較すると、INH-SM 連続作用方式に於いても僅かではあるが PAS の併用効果を認めた。INH-SM の間歇作用方式では、その作用時間の短いほど PAS の併用効果は著明に認め

られた。

第 4 章 考 按

第 1 節 “細菌の発育相と薬剤効果との関係” から見た本実験成績

化学療法剤は Growing cell に対して強い効果を発揮するが resting cell に対してはより弱い効果を発揮するに止まると云う。この事実から、もしも化学療法剤の作用期間、非作用期間及び薬剤濃度の組合せが適当な場合には growing の状態にある菌にのみ薬剤を作用させることが可能となり、その際の耐性上昇が著明でない場合には、間歇作用法が連続作用法に優るとも劣らぬ効果をもたらすかも知れない。

本実験成績をこの考え方から見た場合、上述の可能性に対して否定的なものと云えよう。即ち薬剤の数及び種類に関係なく間歇作用方式は連続作用方式に優ることはなかった。しかしながら検討された間歇作用方式が極めて限られたものである以上、本実験成績が上述の考えを確実に否定するものでないことは当然であろう。

第 2 節 発育阻止最低濃度と殺菌最低濃度との関係について

発育阻止最低濃度と殺菌最低濃度との差を各作用群、各作用方式別に倍数で示したのが表 10 である。従ってその数値の大きいほど発育阻止力に比較して殺菌力が弱いことを示している。この事実は薬剤使用中は菌の増殖を認めなくとも薬剤作用終了後に再び菌増殖が起り易いことを示している。即ち臨床上では再発・悪化という問題と結び付く可能性がある。

この見地から表 10 を見ると 1 週間薬剤作用群では INH は極めて殺菌力が弱いことを示し、SM は INH に比較して発育阻止力に近い殺菌力を有することを示している。又 4 週間薬剤作用群では INH 及び SM 単独、INH-SM 併用、及び 3 者併用の各群中連続作用方式が発育阻止力と同様の殺菌力を示している。従って殺菌効果を期待する場合、これらの作用方法を採用する場合は薬剤作用中の発育阻止効果が直接殺菌効果に近いものを示していると云えよう。しかし表 10 の中、数値の大きい作用法については、

表 10 発育阻止最低濃度と殺菌最低濃度との関係

薬剂作用方法	薬剂作用期間		4 週 間						3 者併用	
	薬剂数		単 独			2 者 併 用				
	薬 剂 名		単 独			INH・PAS PAS 0.1γ/cc				INH・PAS SM 0.1γ/cc
	INH	SM	INH	SM	PAS					
1 日 2 時 間 毎 日	?>32	—	—	—	—	—	—	—	—	
1 日 4 時 間 毎 日	?>32	?	—	—	—	—	—	—	—	
1 日 4 時 間 週 2 日	—	?	?>1	?	?	256	256	1	2	
1 日 24 時 間 週 2 日	?>8192	?>64	2	32	?>2	1	16	4	2	
INH 1 日 24 時 間 毎 日 SM 1 日 24 時 間 週 2 日	—	—	—	—	—	—	—	1	2	
1 日 24 時 間 毎 日	65536	4	1	1	128*	4	?>64	1	1	

表中数字は $\frac{\text{殺菌最低濃度}}{\text{発育阻止最低濃度}}$ を示す *：反復実験では 256～32768 であった。 —：実験せず

殺菌効果と発育阻止効果とを区別して考えなければならぬ。例えば PAS 併用下に於ける SM 連続作用法に見られる様に PAS 0.1γ/cc の併用は SM の発育阻止力を増強するが、その殺菌力を殆んど強めないと云うような場合があるからである。勿論この成績を直ちに臨床に持ち込むことは出来ないが極端な云い方をすれば、SM に PAS を併用することによって SM 単独使用時に比し、臨床的に非常に良好な経過をたどったとしても、著者の実験成績のみから考えれば、薬剤投与中止後に於ける再発・悪化の率は SM 単独の場合と SM-PAS 併用時とで大差がないであろうという予想も可能になる。

第3節 諸家報告との比較考察

A.R. Armstrong の INH 間歇作用実験の報告³⁰⁾によると結核菌 H37Rv 株に対する INH の殺菌効果は 0.25γ/cc～16.0γ/cc の範囲内では全く認められていない。彼の実験に於ける薬剤作用期間は 6 日間であり、作用方式は 1 日 2 時間毎日、1 日 3 時間毎日、1 日 4 時間毎日の 3 種類である。そこで著者の薬剤作用期間 1 週間群の中、INH 単独作用群の成績を見ると 1 日 2 時間毎日及び 1 日 4 時間毎日作用方式に於ける殺菌効果は 1,000γ/cc でも認められていない。従って INH 単独で然も 1 週間の間歇作用

では H37Rv 株は殆んど死滅しないと云って良いであろう。A.R. Armstrong の成績は著者の実験成績から見て当然と云えよう。前篇にも述べた如く彼の報告以外に間歇投与法の殺菌力に関する報告は見られない。

第4節 本実験成績と臨床との関連性

本実験に於いて 1 個の菌集落をも認めなかった薬剤濃度は表 2 に示す γ/cc の数字以上の濃度である。かかる高濃度の薬剤作用にもかかわらず生き延びる菌の存在は現在の临床上及び動物実験上長期の化学療法後に尚結核菌の生存を認めている成績と同様の事実を示していると云えよう。従って現在の抗結核化学療法剤で、然も現在臨床で行なわれている投与法では完全殺菌は極めて望みが少ないことになる。しかし完全殺菌が期待出来ないにしても、より強い殺菌効果を有する投与法を選ぶことは実際上有意義であり、又各薬剤の個性を知することは临床上にも無駄ではなかろう。以下本実験成績のみから各薬剤の特徴及びその差違について考えたい。

INH は 1 週間単独作用では極めて弱い殺菌力を示すが 4 週間単独作用では逆に極めて強力な殺菌力を示す。SM は連続作用方式に於いて、短期間作用でも長期間作用に近い殺菌力を示す。

又 4 週間薬剤作用では、INH は 1 日 24 時間

週2日作用方式と連続作用方式との差が少なく、SMではこの差が大きい。この傾向は発育阻止力の場合に見られたと同様であり、この点から考えれば、もしも何等かの理由で間歇投与法が必要な場合はINHがSMに比し適格者であると云えよう。しかし又SMの週2日投与法から毎日投与法への変更でもたらされる殺菌効果の増強はINHの同様な条件下でもたらされる増強よりも大きい点に留意すべきである。

内藤は4者併用、強力3者併用等³¹⁾と云う名称でSMの毎日投与法を試みているが、本実験の成績から考える場合、極めて当を得たものと云うべきであろう。同時に又長期間毎日投与法を行なわなくても比較的強力な殺菌作用を有する事が本実験成績に示されている。

PASの殺菌力はその作用法の如何によらず極めて弱い。成績の最も優れていた連続作用法に於いても、その殺菌最低濃度は2,500 γ /ccである。従って少くとも0.1 γ /cc~10.0 γ /ccの濃度ではその発育阻止力のみが期待される。それでもPASのINH及びSMに対する併用の場合の内、INH及びSMが間歇作用法の際には併用効果を認める。従って副作用等でSM及びINHを間歇投与法とする場合にはPASの併用は意味がある。その際のPAS濃度は0.1 γ /cc~10.0 γ /ccの範囲では差が少なく、殺菌力を強める目的のみからは、強いてPASの大量を使用する必要はないかも知れない。

以上の実験成績から推定すれば臨床的薬剤投与に当っては薬剤の数並びに種類に関係なく連続投与の方が優れていると考えられる。しかし薬剤の併用数が多くなるにつれて間歇作用法と連続作用法との差は少なくなる。この意味からは、多剤併用の場合、副作用の強い薬剤を間歇的に投与する事も試みるに価する方法と思われる。

第5章 結 語

シリコーン被覆スライド培養法を用いて、殺菌効果の面から薬剤の間歇作用法と連続作用法とを試験管内で比較検討した。

1 本実験の薬剤濃度の範囲では、INH, SM

及びPASの各単独はもとより、併用の場合にも、総ての菌を死滅せしめる事はかなり困難であったが、各作用法の殺菌効果の間には相当の差違が認められた。

2 INH, SM 及び PAS に於いては単独でも併用でも、連続作用法は間歇作用法に劣ることはなかった。

従って理論上間歇作用法が連続作用法に優るかも知れないとの考え方に対しては否定的な成績と云える。しかし検討された間歇作用方式が極めて限られたものである以上、本実験成績が確実な否定を意味しないことは当然であろう。

3 SMは短期間の連続作用でも長期間連続作用時に比較的近い殺菌効果を示すが、INHは短期間連続作用時と長期間連続作用時との殺菌効果の差が大きい。

4 INH 及び SM に対する PAS の連続的併用は、併用 PAS 濃度 0.1 γ /cc~10.0 γ /cc の範囲内では、INH 及び SM の間歇作用時に於いては相当の併用効果を認めるが、その連続作用時には殆んど併用効果を認めない。SM 及び INH の間歇作用法では、併用 PAS 濃度 0.1 γ /cc と 1.0 γ /cc との間に併用効果の点で差を認めるが、1.0 γ /cc と 10.0 γ /cc との間には殆んど差を認めない。SM 及び INH の連続作用法では併用 PAS 濃度差による併用効果の相違は見られなかった。

5 INH-SM 併用時及び3者併用時に於いては、INH 連続作用法が行なわれれば、SM は間歇作用法でも、連続作用法でも、その効果に差を認めなかった。

6 1日24時間 週2日作用法と連続作用法との殺菌効果の差はINH単独作用時に小さく、SM単独作用時に大きい。従ってもしも週2日投与法を行なうとすれば、この成績からはINHが適格者である。又逆に考えれば、SMを週2日投与法から毎日投与法に変更することでもたらされる殺菌効果の増強は、INHの同じ条件下でもたらされる増強よりも大きいことに留意すべきである。

攔筆するに当り、終始御指導を賜った前川助教授、吉田博士、並びに直接研究面で御教導下さった津久間

博士に深甚の謝意を表します。又長期間にわたって御助力いただいた技術員宮崎, 加藤, 矢島, 菅野の4氏に心から感謝の意を表します。

文 献

- 1) 池田: 本論文第1篇
- 2) 東: 京大結研紀要, 7-3, 増刊1号: 461, 昭34
- 3) 東: 京大結研紀要, 7-3, 増刊2号: 22, 昭34
- 4) 内藤他: 京大結研紀要, 9-2: 129, 昭36
- 5) 内藤他: 京大結研紀要, 11-1: 38, 昭37
- 6) 中泉: 結核研究の進歩, 22: 94, 昭33
- 7) 堀越: 臨床内科小児科, 16-8: 929, 昭36
- 8) 療研調査: 日本医事新報, No. 1900: 3, 昭35
- 9) A. D. Chaves et al: Am. Rev. Resp. Dis., 84-5: 649, 1961.
- 10) 療研調査: 日本医事新報, No. 1979: 3, 昭37
- 11) The Public Health Laboratory Service: Tubercle, 42-3: 308, 1961.
- 12) 千葉他: 東鉄保健管理所報, 3: 271, 昭32
- 13) E. Dissman et al: Tbk Arzt, 14-1: 1, 1960.
- 14) 津久間: 京大結研紀要, 4-2: 142, 昭31
- 15) 津久間: 京大結研紀要, 4-2: 177, 昭31
- 16) 伊庭: 京大結研紀要6-1: 18, 昭32
- 17) 伊藤: 京大結研紀要, 7-1: 181, 昭33
- 18) G. L. Hobby: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 50: 281, 1942.
- 19) G. L. Hobby: Am. Rev. Tuberc., 76-6: 1031, 1957.
- 20) D. A. Mitchison et al: Am. Rev. Tuberc., 74-2: 109, 1956.
- 21) 森下: 胸部疾患, 4-6: 585, 昭35
- 22) 稲津: 鹿児島大学医学雑誌, 11-6: 2732, 昭35
- 23) 稲津: 鹿児島大学医学雑誌, 12-2: 161, 昭35
- 24) M. Forbes et al: J. Bact., 84-5: 1099, 1962.
- 25) 鈴木: 結核, 30-10: 567, 昭30
- 26) Z. Horai: Med. J. Osaka Univ., 7-4: 795, 1957.
- 27) K. Kanai: Jap. J. of Med. Science & Biology, 8-1: 63, 1955.
- 28) Ueno: Rep. Med. Res. Probl. Jap. Anti-Tbc. Ass., 3-3: 311, 1955.
- 29) W. H. Wagner: Beitr. Klin. Tub., 110-3: 236, 1953.
- 30) A. R. Armstrong: Am. Rev. Tuberc., 81-4: 498, 1960.
- 31) 内藤: 第38回結核病学会総会発表, 昭38