

結核化学療法に於ける薬剤交互併用療法と同時併用療法との効果比較に関する試験管内実験

第 1 篇 結核菌発育阻止効果

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 中 井 準

昭和40年1月8日受付

（本論文の要旨は昭和37年11月第2回日本胸部疾患学会総会に於て発表した）

第1章 緒 言

長期の化学療法にも拘らず排菌が持続し、症状の好転しない肺結核患者が少なくないことは、周知の事実である。その原因の一つに、結核菌の薬剤に対する耐性獲得という現象が挙げられている。事実、これら患者の多くは、SM, PAS, INH 等の抗結核剤に対する耐性菌を喀出しており¹⁻⁵⁾、この耐性菌の出現は、これら耐性患者の治療に大きな障碍となるのみならず、一方、これら耐性菌によって感染発病した耐性菌感染患者が、年とともに増加の傾向³⁻⁷⁾にあることは、結核の将来に関して楽観を許さない問題である。

耐性患者が蔓延し、今日我々が手にしている抗結核薬がすべて無効になるという様な憂うべき事態に立ち至ることを未然に防ぐには、先ず第一に、既存の抗結核剤と交叉耐性のない新しい強力な抗結核薬を、数多く作り出すことであろう。第二には、既存の抗結核剤を最も効果的に使用して、耐性患者の出現を一人でも少なくすることである。

抗結核剤を2剤、3剤と併用することにより効果を高めることは、既に古くから⁸⁾ 広く行なわれている。我国では、従来 SM, PAS, INH の3者併用が、結核の最も強力な化学療法として使用されて来たが、この3者併用の殆んどに於て、SM は週2回、各 1g の間歇使用であり、

時には INH も週2回の間歇投与が行なわれて来た。内藤らは最近、SM, PAS, INH の3剤とも毎日使用し、更に Sulfisoxazol をも同時に毎日投与する4者併用療法^{9,10)}を行なうて、従来の3者併用以上の好成績を挙げた。即ち、併用薬剤の数と量とを増すことによって効果を更に強め得たのである。

これに対して Tanner¹¹⁾らが提唱した Schaukel Therapie, Carrol ら¹²⁾、Joiner ら¹³⁾の rotating therapy, 砂原ら^{14,15)}及び国立療養所協同研究¹⁶⁾の「クルクル療法」なるものがある。

Tanner らの Schaukel Therapie は、最初の2ヶ月間 SM+PAS を、次の1ヶ月間は INH+PAS を、その次の2ヶ月間はまた SM+PAS を、という様に SM+PAS と INH+PAS とを交互に行なうものであり、Carrol ら、Joiner らの rotating therapy は、最初の4週間は SM+INH を、次の4週間は INH+PAS を、次の4週間は SM+PAS という様に、SM+INH, INH+PAS, SM+PAS の3種の2者併用を順次交代する治療方式である。砂原¹⁵⁾も SM+PAS と INH+PZA とを2週間ずつ交互に用い、Peer¹⁷⁾はこれを1ヶ月ずつ交互に用いて、いずれも見るとべき効果を挙げたと報告している。これらは薬剤の組合せ、交代の期間は種々であるが、いずれも異なった併用を比較的短期間ずつ交代して、効果を強めようという方法である。以下こ

の様な方式を、薬剤交互併用療法という。

砂原¹⁵⁾, Peer¹⁷⁾ によれば、この薬剤交互併用療法の着眼点は、先ず、耐性上昇の阻止にある。つまり、短期間で薬剤を交代するので、耐性を獲得してもその耐性は高度でなく、且つ一部分に留まるであろうし、また、交代した交叉耐性のない薬剤が、この耐性菌の増殖を阻止するであろう。薬剤交代を反復することにより、耐性菌が生じて、その淘汰が繰り返し行なわれ、全体として、通常の併用療法より一層耐性の上昇が阻止されるのではあるまいかという推定が成立するからである。

もう一つの着眼点は、どの薬剤にも休止期間が出来るので、副作用が少ないであろうという利点である。

ところが、これまでに報告された交互併用療法の臨床実験では、その効果を比較すべき対照に十分な考慮が払われていない憾みがある。例えば、上述した如く、Tanner らの Schaukel Therapie¹⁴⁾ は、SM+PAS と INH+PAS との交互併用であるが、これと INH+PAS 併用とを比較しており、これでは交互併用の方が勝るといっても、それは薬剤の交代による効果ではなく、SMが加わったための効果ではなからうかという疑問が生ずるのは当然である。しかも、以上の如き薬剤交互併用療法が、有力であるという推測を裏づける基礎的研究は少なく、in vitro での検討は、まだ発表されたものがない様である。その理由は、主として実験手技の困難さにあると思われる。試験管内で、或る薬剤を作用させた結核菌からその薬剤を取り除いて、新たに他の薬剤を作用させるということは、従来の手段では非常に困難な、且つ煩雑なことであった。

著者らの研究室で考案されたシリコンスライド培養法¹⁸⁻²¹⁾、即ちスライドガラス表面にシリコン被膜を作り、これに結核菌を付着させて培養する方法は、取扱いも簡単で、スライドに付着した結核菌は、通常の実験的操作では殆んど脱落せず、またガラスキャップ付試験管を使用すれば、神田²²⁾が培地置換培養法に応用した如く、多数のシリコンスライド培養の培

地を、比較的短時間で、しかも雑菌汚染の危険も少なく置換出来る。従ってこのシリコンスライド培養法を用いれば、薬剤交互併用療法の試験管内での実験が可能となり、その効果を定量的に検討出来るであろうと推定される。

著者は、このシリコンスライド培養法を用いて、2種類の2者併用を1週間ずつ交代する交互併用方式を4種類行ない、交互併用と同時併用との効果に於て、いずれがすぐれているかを検索し、併せて交互併用間並びに同時併用間の優劣を比較しようと企図した次第である。但し、その「ものさし」としては、上述の試験管内に於ける結核菌に対する発育阻止効果、殺菌効果、耐性上昇阻止効果のそれぞれをとりあげたのである。

本篇に於ては、その試験管内発育阻止効果について述べる。

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

1. 菌株：教室保存の人型結核菌 H37Rv 株を1%小川培地に4週間培養したものを用いた。
2. 培地：10%牛血清加キルヒナー培地（以下培地という）。
3. シリコン被覆スライド（以下 SS という）：当教室の東¹⁹⁾の方法に従って作製した。即ち、スライドガラスを縦に3切したものをクローム硫酸中に24時間浸漬した後、流水で24時間洗滌してから乾燥させ、粘度 350centistokes のジメチルシリコン (DC 200 Fluid) の2% (v/v) クロロフォルム溶液中に瞬時浸漬した後、室温で風乾、300°C 1時間熱処理したものである。
4. 試験管：内径約 1cm、高さ約 12cm のガラスキャップ付小試験管を使用した。
5. 被検薬剤

ストレプトマイシン(以下 SM)：バイアル入りのジヒドロストレプトマイシンを滅菌蒸留水で100mg/mlの溶液とし、更に培地を用いて所要の濃度に希釈して使用した。

パラアミノサリチル酸(以下 PAS) 及びピラジナマイド (以下 PZA)：それぞれ約100mg、及び約300mgを化学天秤で秤量し、70%アルコールで PAS は 10mg/ml、PZA は 30mg/ml の濃度になる様に溶解し、その後は培地を用いて希釈した。

イソニコチン酸ヒドラジッド（以下 INH）及びスルフィソキサゾール（以下 SI）：注射用アンプル入りのものを培地で希釈して使用した。

サイクロセリン（以下 CS）：実験用に調製された滅菌アンプル入り粉末を滅菌蒸留水で溶解して5mg/mlの溶液とし、更に培地で希釈して使用した。

アルファエチルチオイソニコチン酸アミド（以下 TH）：約 10mg を化学天秤で秤量し、プロピレングリコールを用いて 1mg/ml の溶液とし、滅菌のため

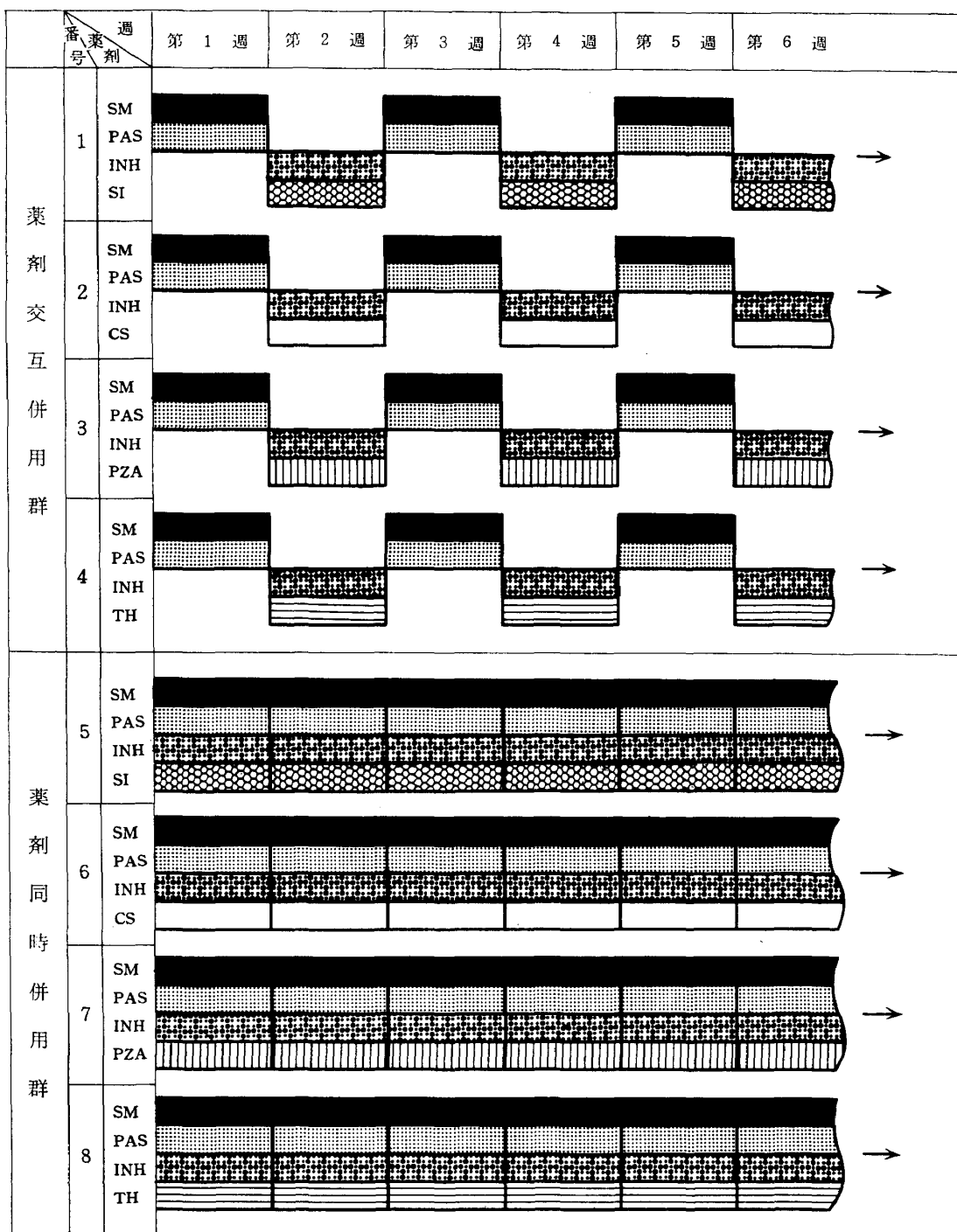
一昼夜放置したものを、培地で希釈して使用した。

第2節 実験方法

実験群の構成：

図1に示した様に、交互併用は、SM・PAS 併用と INH・SI 併用とを交互に行なうもの、SM・PAS 併用と INH・CS 併用とを交互に行なうもの、SM・PAS 併用と INH・PZA 併用とを交互に行なうもの、SM・PAS 併用と INH・TH 併用とを交互に行なうもの、の4種類とし、各併用の交代期間はいずれも1週間とし

図 1



た。これらは臨床的に容易に実施出来る組合せとして取上げたのである。

この交互併用と比較するために、各交互併用に用いられる4種の薬剤の4者同時併用を4種類行なった。

薬剤含有培地の作製：

ガラスキャップ付滅菌小試験管20本を並べ、交互併用群では培地を第1管に4.8ml、第2管以下第20管までは3mlずつ注入し、同時併用群では第1管に3.6ml、第2管以下第20管までは3mlずつ注入した。次に、予め第1管の所定濃度の10倍の濃度に調製した薬剤溶液を、各0.6mlずつ第1管に加えた。交互併用群では薬剤が2種類であるから、1.2mlの薬液が加わり、第1管の培地量が6mlとなる。同様に同時併用群でも4種類の薬液が0.6mlずつ計2.4ml加わり、第1管の培地量が6mlとなる。これをよく攪拌し、その3mlをとって第2管に移し、以下同様の操作で第19管まで倍数希釈を行ない、第20管は薬剤を含まない対照とした。

各第1管の薬剤濃度はSM 16 γ /ml, PAS 160 γ /ml, INH 8 γ /ml, SI 50 γ /ml, CS 8 γ /ml, PZA 30 γ /ml, TH 8 γ /mlとした。これは臨床投与量の比を参考に決定したものである。第2管以下第19管までの各試験管に於ても、各薬剤の濃度の比は一定となる。

実験手技：

1%小川培地に発育したH37Rv株に、約5mlの石油ベンジンを加えて振盪し、数分間静置して粗大菌塊の沈澱をまてから、上部の均等な部分を他の試験管に移し、更に石油ベンジンで適当に希釈して、0.15mg/mlの硫酸バリウム標準液と肉眼的に等しい濁度になる様に調製した。この菌液は約1mg/mlとなるこれにSSを先端から約2cm位まで瞬時浸漬して菌を付着させた。菌を付着させたSSは、直ちにガラスキャップ付小試験管に投入し、培地2mlを注入して、37°Cで2日間培養した。

2日間培養の後、SSを上記の薬剤含有培地系列、即ち交互併用群ではSM・PAS含有培地、同時併用群ではSM・PAS・INHの3剤と、SI, CS, PZA, THのうちのどれか1剤とを含む各4者含有培地の系列に移し、37°Cで1週間薬剤を作用させた。

1週間薬剤作用の後、予め1枚のSSに対して2本の小試験管に、4mlずつ分注した滅菌生理的食塩水を用いて、SSを2回ずつ洗滌し、交互併用では図1に示した様に第2週のINHを含む併用培地へ、同時併用では新しく作製した同じ4者併用の培地へ移して薬剤作用を続けた。第3週以後も同様に洗滌と、新しい

薬剤培地への入れ換えとを繰り返して、4週間及び8週間の薬剤作用を行なったのである。

どの薬剤作用方式に於ても、SSは必ず最初に投入培養した試験管番号と同一番号の試験管に移して薬剤作用を行ない、また、対照の薬剤非含有培地のSSも、毎週同様の洗滌操作を行なった後、新しく作製した薬剤非含有培地に移した。

判定：

薬剤作用期間中、毎週薬剤交代の前に、菌集落の発育状態を肉眼的に判定した。判定基準は、菌集落がSS表面の2/3以上を覆う時(卅)、2/3~1/3の時(++)、1/3以下の時(+)とした。尚、菌集落数が50以下の場合はその数を記録した。

第3章 実験成績

代表として、SM・PAS⇔INH・SI交互併用とSM・PAS・INH・SI4者併用との4週間作用及び8週間作用に於ける発育阻止最低濃度、つまり薬剤希釈列に於て結核菌の発育を阻止した試験管のうち、各薬剤濃度が最小である試験管に含まれていた各薬剤の濃度を表1及び表2に示した。

表1は、菌集落の発育を全く認めなかった最低濃度であり、表2は、菌集落数50以下は発育阻止効果あり、(+)~(卅)は発育阻止効果なしとした場合の発育阻止最低濃度である。同様に菌集落数50以下及び(+)は発育阻止効果あり、(++), (卅)は発育阻止効果なしとした場合、また、菌集落数50以下、(+)及び(++)は発育

表1 SM, PAS, INH, SIの4剤による交互併用及び同時併用の発育阻止最低濃度(γ /ml) その1 (菌集落の発育を全く認めない発育阻止最低濃度)

薬剤作用期間 併用方式 薬剤名		4 週	8 週
SM + PAS ⇔ INH + SI 交互作用	SM	0.125	0.125
	PAS	1.25	1.25
	INH	0.0625	0.0625
	SI	0.39	0.39
SM + PAS + INH + SI 4者同時併用	SM	0.0313	0.0625
	PAS	0.313	0.625
	INH	0.0156	0.0313
	SI	0.098	0.195

表 2 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用及び同時併用の発育阻止最低濃度(γ /ml)
 その2 (菌集落数50までは発育阻止作用あり, (+)~(卅)は発育阻止作用なしとした場合)

薬剤作用期間		4 週	8 週
併用方式	薬剤名		
SM+PAS⇄INH+SI 交互作用	SM	0.125	0.125
	PAS	1.25	1.25
	INH	0.0625	0.0625
	SI	0.93	0.39
SM+PAS+INH+SI 4者同時併用	SM	0.0313	0.0313
	PAS	0.313	0.313
	INH	0.0156	0.0156
	SI	0.098	0.098

阻止効果あり, (卅)は発育阻止効果なしとした場合の各併用方式の発育阻止最低濃度は, 表2と全く同じである。いいかえると, 数えられる集落数の場合と, (卅)との間に一線が画されて, (+), (++)は認められなかったということである。

ここで, どこまでを発育阻止効果ありと考えるのが最も妥当であるかということが問題になる。勿論, 菌集落を全く認めない最低濃度をとれば, 問題がないかの如く思われるが, 著者が本実験を数回反復した成績によると, 極めて少数の集落の発育をみた薬剤濃度に於ては, 実験によっては全く集落の発育を認めなかった場合があり, 従って上述の基準を採用すれば, 成績

の動揺が比較的大きくなる。また, (+), (++)に発育した薬剤濃度まで発育阻止効果ありとすれば, あまりにも弱い効果までとり上げることになる。

そこで菌集落数50以下は発育阻止効果あり, (+), (++)、(卅)は発育阻止効果なしとすれば, 数回の実験成績がよく一致し, 交互併用と同時併用との比較検討に最も適当であろうと考えられた。以下この基準で実験成績を検討するが, この基準による各併用方式の発育阻止最低濃度を, 組合せた薬剤別にして表3~6に示した。

第1節 交互併用と同時併用との発育阻止効果の比較

表3に見られる様に, SM・PAS 併用と INH・SI 併用とを交互に行なう交互併用では, 薬剤作用4週間の発育阻止最低濃度 (minimum inhibitory concentration, 以下 MIC) は, SM 0.125 γ /ml, PAS 1.25 γ /ml, INH 0.0625 γ /ml, SI 0.39 γ /ml であり, 8週後の MIC も4週のそれと同じである。これと同じ薬剤の組合せである SM・PAS・INH・SI の4者同時併用の MIC は4週, 8週ともに, SM 0.0313 γ /ml, PAS 0.313 γ /ml, INH 0.0156 γ /ml, SI 0.098 γ /ml で, 交互併用の MIC の 1/4 となっている。交互併用の MIC を1とした場合の同時併用の MIC の比を, MIC比 として表に示した。MIC比 が1/4 であるということの意味は, 4者同時併用は交互併用の 1/4 の薬剤濃度で, 交互併用と同等の発育阻止効果を表わしたということである。

表 3 交互併用と同時併用との発育阻止最低濃度 (γ /ml)

その1 SM, PAS, INH, SI の4剤による交互併用と同時併用との比較

薬剤作用期間		4 週	8 週
併用方式	薬剤名	発育阻止最低濃度	
		MIC	MIC比
SM+PAS⇄INH+SI 交互併用	SM	0.125	
	PAS	1.25	1
	INH	0.0625	
	SI	0.39	1
SM+PAS+INH+SI 4者同時併用	SM	0.0313	
	PAS	0.313	$\frac{1}{4}$
	INH	0.0156	
	SI	0.098	$\frac{1}{4}$

表 4 交互併用と同時併用との発育阻止最低濃度 (γ/ml)

その2 SM, PAS, INH, CS の4剤による交互併用と同時併用との比較

併用方式	薬剤名	薬剤作用期間 発育阻止最低濃度		4 週		8 週	
		MIC	MIC比	MIC	MIC比	MIC	MIC比
SM+PAS⇄INH+CS 交互併用	SM	0.0625	1	0.125	1	0.125	1
	PAS	0.625		1.25		1.25	
	INH	0.0313		0.0625		0.0625	
	CS	0.0313		0.0625		0.0625	
SM+PAS+INH+CS 4者同時併用	SM	0.0313	$\frac{1}{2}$	0.0313	$\frac{1}{4}$	0.0313	$\frac{1}{4}$
	PAS	0.313		0.313		0.313	
	INH	0.0156		0.0156		0.0156	
	CS	0.0156		0.0156		0.0156	

表 5 交互併用と同時併用との発育阻止最低濃度 (γ/ml)

その3 SM, PAS, INH, PZA の4剤による交互併用と同時併用との比較

併用方式	薬剤名	薬剤作用期間 発育阻止最低濃度		4 週		8 週	
		MIC	MIC比	MIC	MIC比	MIC	MIC比
SM+PAS⇄INH+PZA 交互併用	SM	0.0625	1	0.125	1	0.125	1
	PAS	0.625		1.25		1.25	
	INH	0.0313		0.0625		0.0625	
	PZA	0.117		0.234		0.234	
SM+PAS+INH+PZA 4者同時併用	SM	0.0313	$\frac{1}{2}$	0.0313	$\frac{1}{4}$	0.0313	$\frac{1}{4}$
	PAS	0.313		0.313		0.313	
	INH	0.0156		0.0156		0.0156	
	PZA	0.059		0.059		0.059	

表 6 交互併用と同時併用との発育阻止最低濃度 (γ/ml)

その4 SM, PAS, INH, TH の4剤による交互併用と同時併用との比較

併用方式	薬剤名	薬剤作用期間 発育阻止最低濃度		4 週		8 週	
		MIC	MIC比	MIC	MIC比	MIC	MIC比
SM+PAS⇄INH+TH 交互併用	SM	0.0625	1	0.125	1	0.125	1
	PAS	0.625		1.25		1.25	
	INH	0.0313		0.0625		0.0625	
	TH	0.0313		0.0625		0.0625	
SM+PAS+INH+TH 4者同時併用	SM	0.0313	$\frac{1}{2}$	0.0313	$\frac{1}{4}$	0.0313	$\frac{1}{4}$
	PAS	0.313		0.313		0.313	
	INH	0.0156		0.0156		0.0156	
	TH	0.0156		0.0156		0.0156	

表4は、SM, PAS, INH, CS の4剤による交互併用と同時併用との成績である。交互併用の4週のMICはSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, CS 0.0313 γ /mlであり、同時併用のそれは、それぞれ 0.0313, 0.313, 0.0156, 0.0156 γ /ml となっており、MIC比は1/2である。8週間作用では交互併用のMICはSM 0.125 γ /ml, PAS 1.25 γ /ml, INH 0.0625 γ /ml, CS 0.0625 γ /mlで、4週の成績の2倍になっている。同時併用の8週の成績は4週のそれと同じである。従って8週のMIC比は1/4となる。

表5は、SM, PAS, INH, PZA の4剤の場合の成績である。4週のMICは交互併用ではSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, PZA 0.117 γ /mlであり、4者同時併用ではSM 0.0313 γ /ml, PAS 0.313 γ /ml, INH 0.0156 γ /ml, PZA 0.059 γ /mlでMIC比は1/2である。8週の成績は、交互併用ではSM 0.125 γ /ml, PAS 1.25 γ /ml, INH 0.0625 γ /ml, PZA 0.234 γ /mlで、4者同時併用の方は4週の成績と同じであり、MIC比は1/4であった。

SM, PAS, INH, TH の組合せによる成績を表6に示した。交互併用の4週のMICはSM 0.0625 γ /ml, PAS 0.625 γ /ml, INH 0.0313 γ /ml, TH 0.0313 γ /mlで、4者同時併用のそれはSM 0.0313 γ /ml, PAS 0.313 γ /ml, INH 0.0156 γ /ml, TH 0.0156 γ /mlであり、MIC比は1/2であった。8週の成績は、交互併用ではSM 0.125 γ /ml, PAS 1.25 γ /ml, INH 0.0625 γ /ml, TH 0.0625 γ /mlであり、4者同時併用のそれは、それぞれ 0.0313 γ /ml, 0.313 γ /ml, 0.0156 γ /ml, 0.0156 γ /mlでMIC比は1/4であった。

以上の如く、ここで取り上げた併用方式では、いずれの方式でも、交互併用に含まれる薬剤全部を同時に作用させる同時併用は、4週間作用で交互併用の1/2~1/4、8週間作用では1/4の濃度で同等の発育阻止効果を示した。

第2節 各交互併用間及び各同時併用間での発育阻止効果の比較(表7, 8)

各方式に共通な薬剤であるSM, PAS, INHのMICでみると、4種の交互併用の間では4週間作用の成績でSIを含む交互併用方式が、他の

表7 各交互併用の発育阻止最低濃度 (γ /ml)

薬剤作用期間		4 週	8 週
併用方式	薬剤名		
SM+PAS $\rightleftharpoons$ INH+SI 交互併用	SM	0.125	0.125
	PAS	1.25	1.25
	INH	0.0625	0.0625
	SI	0.39	0.39
SM+PAS $\rightleftharpoons$ INH+CS 交互併用	SM	0.0625	0.125
	PAS	0.625	1.25
	INH	0.0313	0.0625
	CS	0.0313	0.0625
SM+PAS $\rightleftharpoons$ INH+PZA 交互併用	SM	0.0625	0.125
	PAS	0.625	1.25
	INH	0.0313	0.0625
	PZA	0.117	0.234
SM+PAS $\rightleftharpoons$ INH+TH 交互併用	SM	0.0625	0.125
	PAS	0.625	1.25
	INH	0.0313	0.0625
	TH	0.0313	0.0625

表8 各同時併用の発育阻止最低濃度 (γ /ml)

薬剤作用期間		4 週	8 週
併用方式	薬剤名		
SM+PAS+INH+SI 4者同時併用	SM	0.0313	0.0313
	PAS	0.313	0.313
	INH	0.0156	0.0156
	SI	0.098	0.098
SM+PAS+INH+CS 4者同時併用	SM	0.0313	0.0313
	PAS	0.313	0.313
	INH	0.0156	0.0156
	CS	0.0156	0.0156
SM+PAS+INH+PZA 4者同時併用	SM	0.0313	0.0313
	PAS	0.313	0.313
	INH	0.0156	0.0156
	PZA	0.059	0.059
SM+PAS+INH+TH 4者同時併用	SM	0.0313	0.0313
	PAS	0.313	0.313
	INH	0.0156	0.0156
	TH	0.0156	0.0156

交互併用よりやや劣っているが、他の3種の交互併用の間には差がなく、8週間作用では4種の交互併用方式間に差が認められなかった。

各4者同時併用の間では、4週間作用、8週間

間作用ともに差がみられなかった。

第4章 考 按

第1節 実験方法についての考察

本実験は、シリコンスライド培養法¹⁸⁻²¹⁾を用いることによって初めて可能であったといっても過言ではないと思うが、果してシリコンスライド培養法を本実験に使用したことが適当であるかどうかを省察する必要がある。

各 SS に同数の菌が付着しているかどうか、薬剤作用以前に、既に石油ベンジンの作用を受けなかったかどうか、生理食塩水での洗滌及び培地の置換によって、菌が SS から脱落しなかったかどうか、を検討しておかねばならない。

これらの点については、既に内藤²³⁾らの研究があり、付着菌数は浸漬する菌液濃度及び浸漬回数に左右されるが、同一濃度の菌液で、浸漬回数が等しければ、ほぼ同数の菌が付着することが知られている。また菌液作製時から、SS 浸漬までの時間の差による、及びそれまでに浸漬された SS 数の差による付着菌数の変動、即ち多数の SS を次々に浸漬した場合の菌数の差についてみると、次第に付着生菌数は減少するが、本実験に使用した程度の SS 数では、約 1mg/ml の石油ベンジン菌液を用いて浸漬操作を菌液作製後約30分以内に終了すれば、各 SS の付着生菌数の差がほとんどないことが確かめられている。

本実験に於ては、はじめの方に菌付着を行なった SS を4者同時併用に使用し、あとに行なった SS を交互併用に使用したので、上述の付着菌数の差、乃至は石油ベンジンの作用による付着生菌数の差が、実験成績に影響を与えたとしても、それは4者同時併用の効果が交互併用より劣るという方向に現れる筈である。従って4者同時併用の方が勝るという成績を得た場合には、この条件の差を考慮しなくてもよいことになる。

また、菌に対する石油ベンジンの影響を出来るだけ除く意味で、薬剤作用開始前に2日間培養を行なったが、この程度の期間の培養では、その後作用させた薬剤の効果に殆んど影響し

ないことも知られている²⁴⁾。

SS に付着した菌は、洗滌、培地の置換によって容易に脱落しないことは、池田²⁵⁾の報告もあり、本実験でも少数の集落が発育した場合には、各集落が過大となり、時に SS より脱落する場合もあったが、判定成績に影響を及ぼすほどではなかった。

第2節 交互併用と同時併用との発育阻止効果の比較方法についての考察

抗結核剤が十指に余る現在、薬剤の種類、併用薬剤の数、交代する併用の数、一併用の作用期間、などの組合せにより、交互併用方式は無数に考えられるが、著者は臨床的に実施容易な方式として、SM, PAS, INH, SI, CS, PZA, TH の7種の薬剤の組合せによる、2種類の2者併用の交互併用方式をとり上げ、比較すべき対象として、交互併用に用いる全薬剤の同時併用を行なったのである。

著者が本研究で検討したのは交互併用という薬剤投与方式が、試験管内でどの程度有力な方式であるかということ、つまり短期間で薬剤を交代することがどの程度薬剤の効果を高め得るかということである。そこで、この交互併用方式の評価のために、同種薬剤の同時連続作用と比較したのであるが、この両者の効果の比較方法について、著者は次の様に考えたのである。

今、仮に或る数種の抗結核剤の一定量があって、これを使用して結核患者を治療することになったとしよう。勿論、薬剤の種類も、量も、多ければ多いほど有利には違いないがこれに一定の制限が加えられているならば、如何なる投与法によれば最大の効果を挙げ得るかということが課題になる。そこで、全薬剤を同時に用いようという同時併用が先ず考えられるが、緒言に於て述べた様な理由から、与えられた薬剤を2群或は3群に分けて、交互併用を行なおうという考えもあるであろう。この両者の優劣を論ずる場合、全治療期間中の薬剤の、種類と量とが等しくなければ比較にならないことは容易に首肯出来る。勿論、種類、量に於て少ない治療方式の方が、同等乃至は優れた効果を挙げれば問題はないが、その逆の場合は比較にならない。

SM, PAS, INH, SI の4剤の組合せで考えると、著者のとり上げた方式では、交互併用の方で SM と PAS とを投与している1週間に、4者同時併用は SM, PAS, INH, SI の4剤を投与しているのであるから、SM 及び PAS の量が両併用方式で同じなら、この1週間の薬剤の効果に関しては、後者が有利であって当然である。更に次の1週間は、交互併用では INH と SI との2者併用に変るが、同時併用の方は SM, PAS, INH, SI の4者併用を続けているのであるから、やはり後者が有利ということになる。薬剤の拮抗作用によって、4者同時併用の方が2者併用より効果に於て劣るという場合も考え得ることはあるが、その場合は拮抗作用のない薬剤を取り上げて考えればよい。要するに、交互併用と同時併用とで、薬剤の1日の投与量を等しくして比較したならば、同時併用の方がすぐれた効果を示すのが当然で、それは併用方式の相異によるよりは、むしろ併用薬剤の量の問題になる。この比較方法で同時併用の方がすぐれているということはいえないのであり、全治療期間中の薬剤の種類と量とを等しくして比較する必要がある。但し、ここでは、試験管内実験であるので、副作用は全く考慮しないという条件をつけたのである。つまり著者は、薬剤量の大小による効果の差を除いて、薬剤を短期間で交代することの効果だけをとり出して検討したいと考えたのである。

本実験の交互併用は、2種類の2者併用を1週間ずつ行なったのであるから、2週間が一つの単位となり、上述の全治療期間中の各薬剤量が等しくなければならないということは、2週間毎の各薬剤量が等しくなければならないことになる。つまり交互併用の1日の投与量が同時併用のその2倍であれば、2週間毎の両方式の薬剤が質と量との点で等しくなり、全実験期間を2週間の倍数とすれば、全期間の両併用方式の各薬剤量も等しくなる。

以上の考え方から実験成績をみる場合には、交互併用の MIC が、同時併用のその2倍である時に、両方式の効果は等しいということになる。表3～6にあげた MIC比 でいえば、同

時併用の MIC比 が $1/2$ の場合は両者の発育阻止力が等しく、 $1/2$ 以下の場合は同時併用の方がすぐれており、 $1/2$ 以上の場合は交互併用が勝るということになる。

ところが、これまでの交互併用療法の研究¹¹⁻¹⁷⁾では、比較すべき対照にこのような考慮が払われていない。例えば砂原¹⁵⁾は SM・PAS 2者併用と INH・PZA 2者併用とを交代する「クルクル療法」が、SM・PAS・INH 3者併用より勝っていたというが、著者の考え方からすればこの「クルクル療法」を SM・PAS・INH・PZA の4者併用と比較しなければならないことになる。さもないければ、この「クルクル療法」の3者併用に対する優越性は、単に PZA が加わったためであって、「クルクル」即ち薬剤の交代の効果ではないかも知れないからである。

第3節 本実験の交互併用と同時併用との 発育阻止効果の比較考察

SM, PAS, INH, SI の4薬剤の組合せでは、交互併用の MIC は4週間作用、8週間作用ともに4者同時併用のその4倍であった。同時併用の交互併用に対する MIC比 は $1/4$ であり、上述の同一期間中の使用総量の考え方からすると、これら4種薬剤を同時に併用すれば、交互併用の $1/2$ の量で交互併用と等しい結核菌発育阻止効果を示したのであるから、同時併用の方が勝れているといえる。

SM, PAS, INH, CS の4剤の場合は、4週間作用の成績は MIC比 が $1/2$ で、両方式の間に効果の差はないが、8週間作用では MIC比 は $1/4$ で4者同時併用の方がすぐれた成績を示した。

SM, PAS, INH, PZA の4剤、及び SM, PAS, INH, TH の4剤の組合せに於ても、4週間作用の成績はいずれも MIC比 が $1/2$ で交互併用と同時併用との間に差がないが、8週間作用では MIC比 が $1/4$ で4者同時併用の方がすぐれていた。

著者の採用した併用方式では、いずれの交互併用も、結核菌発育阻止力に於て、同時併用を凌ぐ成績は得られなかった。薬剤交互併用療法には、既述の如く無数の組合せがあり、ここに

採用した方式と類似の方式にも、例えば、薬剤の種類と併用期間とは同じで、SM+PAS 併用を先行させる代りに、INH+SI 併用を第1週に作用させる方式も考えられる。この様に、交互併用の順序を入れ換えた方式も含めて、種々の交互併用についても検討しなければ、交互併用が同時併用以上の効果を挙げ得ないと断定することは勿論出来ない。しかし本実験の成績からは、1日の投与量を2倍にしても尚、交互併用は同時併用に及ばなかったのである。但しこれは試験管内実験での成績であって、臨床に於ては当然副作用も考慮されるべきで、副作用の問題をも含めた別の観点から論ずるべきであろう。

第4節 各交互併用間及び各同時併用間の発育阻止効果の比較考察

1. 交互併用間の比較考察

表7に示した通り4週間作用の成績に於てSM+PASとINH+SIとの交互併用が、他の3種の交互併用よりもやや劣る成績であったが、8週間作用の成績は、4種の交互併用の間に差がない。これら4種の交互併用の間ではINHとの併用剤が異なるのみで他の条件は総て等しい。この各交互併用の相違点であるところのSI, CS, PZA, THは、それぞれ単独の結核菌発育阻止効果にはかなりの差があるにも拘らず、この差が交互併用全体としての発育阻止効果に反映されていないのは、次の様に考えられる。即ち、各薬剤の併用比は臨床投与量に準じたのであるが、各薬剤単独の発育阻止効果からみると、PASの量の比重が最も大きくなっており、INHのそれがこれに次いでいる。これに対し、SI, CS, PZA, THの量は、それぞれの発育阻止作用からみて、PAS, INHに比べてかなり少ないといえよう。従ってこれら薬剤の発育阻止作用は、PAS, INH或はSMの作用に覆われ、交互併用全体としての発育阻止効果に及ぼす影響が極めて少なかったのであろう。

2. 同時併用間の比較考察

表8にみる様に、4週間作用、8週間作用ともに、各同時併用の発育阻止効果は差が認められなかった。これも上述した様に、各同時併用に共通のSM, PAS, INHの強力な発育阻止作用のためと推定される。

第5章 結 論

1) 著者の採用した4種の交互併用方式は、いずれもその結核菌に対する発育阻止効果に於て、同種薬剤の同時併用より劣る成績であった。

2) 4種の交互併用の結核菌発育阻止効果はいずれも殆んど同程度の強さであった。

また4種の同時併用の間にも、発育阻止効果の差が認められなかった。

(撰筆に臨み終始御指導を賜った津久間博士に深甚の謝意を表します)

文 献

- 1) 厚生省：結核実態調査, III, 昭和35年
- 2) 厚生省：結核実態調査, IV, 昭和36年
- 3) 療研：日本医事新報, No.1900 : 3, 昭和35年
- 4) 療研：日本医事新報, No.1979 : 3, 昭和37年
- 5) 療研：日本医事新報, No.2064 : 9, 昭和38年
- 6) 内藤他：京大結研紀要, 9 : 129, 昭和36年
- 7) 内藤他：京大結研紀要, 11 : 38, 昭和37年
- 8) Middlebrook, G., and Yegian, D. : Amer. Rev. Tuberc., 54 : 553, 1946.
- 9) 内藤：日本胸部臨床, 21 : 332, 昭和37年
- 10) 内藤他：第37回日本結核病学会総会発表, 昭和37年
- 11) Tanner, E., et al. : Schweiz. Med. Wsch., 83 : 751, 1953.
- 12) Carrol, J.D., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 71 : 302, 1955.
- 13) Joiner, C.L., et al. : Lancet, CCLXXI:165, 1956.
- 14) 砂原：日本の医学の1959年, 第15回日本医学会総会III : 389, 昭和34年
- 15) 砂原：結核研究の進歩, 30号 : 22, 昭和36年
- 16) 国療化研：日本胸部臨床, 23 : 585, 昭和39年
- 17) Peer, E.T. : Am. Rev. Resp. Dis., 81 : 415, 1960.
- 18) 東：京大結研紀要, 7-3増1 : 461, 昭和34年
- 19) 東：京大結研紀要, 7-3増1 : 468, 昭和34年
- 20) 東：京大結研紀要, 7-3増2 : 22, 昭和34年
- 21) Higashi, K., et al. : Am. Rev. Resp. Dis., 85 : 392, 1962.
- 22) 神田：京大結研紀要, 7-3増1 : 328, 昭和34年
- 23) 内藤他：京大結研紀要, 12 : 112, 昭和39年
- 24) 池田：未発表
- 25) 池田：京大結研紀要, 12 : 21, 昭和38年