

# 薬剤耐性結核に対する化学療法に関する研究

## 第 1 編

### INH を主体とする化学療法について

岡山大学医学部平木内科（主任：平木潔教授）

河 西 浩 一

〔昭和40年2月23日受稿〕

## 内 容 目 次

### 第1章 緒 言

### 第2章 実験方法

### 第3章 実験成績

#### 第1節 無処置対照群

- 第1項 感性菌接種群
- 第2項 SM 耐性菌接種群
- 第3項 INH耐性菌接種群
- 第4項 PAS 耐性菌接種群

#### 第2節 SM 治療群

- 第1項 感性菌接種群
- 第2項 SM 耐性菌接種群
- 第3項 INH 耐性菌接種群
- 第4項 PAS 耐性菌接種群

#### 第3節 KM 治療群

- 第1項 感性菌接種群
- 第2項 SM 耐性菌接種群
- 第3項 INH 耐性菌接種群
- 第4項 PAS 耐性菌接種群

#### 第4節 INH 治療群

- 第1項 感性菌接種群
- 第2項 SM 耐性菌接種群
- 第3項 INH 耐性菌接種群
- 第4項 PAS 耐性菌接種群

#### 第5節 Sulfa 剤治療群

- 第1項 感性菌接種群
- 第2項 SM 耐性菌接種群
- 第3項 INH 耐性菌接種群
- 第4項 PAS 耐性菌接種群

#### 第6節 INH+Sulfa 剤治療群

- 第1項 感性菌接種群
- 第2項 SM 耐性菌接種群
- 第3項 INH 耐性菌接種群
- 第4項 PAS 耐性菌接種群

### 第4章 臨床統計的観察

### 第5章 総括ならびに考按

### 第6章 結 論

## 第1章 緒 言

Isonicotinic acid hydrazide (INH) は1952年 Robitzek ら<sup>104)</sup> や Klee ら<sup>85)</sup> によつてすぐれた抗結核作用のあることが報告されて以来多くの基礎的ならびに臨床的研究によつてその卓越した特性が明らかにされている。即ち、感性菌に対する発育阻止濃度は抗結核剤中もつとも低いこと、内服によつてよく吸収され、従つて微量で効き、組織への滲透力が強いこと、比較的毒性が少なく長期の使用に耐えること、病巣中の物質によつてその作用が中和されることのないこと、また獲得された耐性の感性復帰が臨床的に比較的早期に認められることなど多くの利点をそなえている。

更に INH 耐性菌の特性としては Middlebrook ら<sup>92)</sup> は INH 107/cc 耐性の結核菌は通常 モルモットに対する病原性が著しく減弱しており、この毒力低下はそのカタラーゼ活性の減弱に関連があり、INH 大量使用はカタラーゼ陽性で毒力の低下をみない耐性菌の出現を阻止することを明らかにした。即ち、Middlebrook は INH 大量投与により、耐性菌が one step に早く現われ、しかもカタラーゼ陰性のものとなり、普通量では multiple step に現われてカタラーゼ陽性のものも生ずるという。かくして INH 大量療法について基礎的にも臨床的にも多くの検討がなされるに至つた。

更に INH の抗微生物学的活性が検討され<sup>9)16)60)61)</sup>、その活性の大部分は非代謝型、即ち遊離の INH に

よるとみなされている。かかる点より Sulf a 剤を併用することにより活性 INH の血中濃度の上昇、維持を計ることが Bell ら<sup>61)</sup>、今泉ら<sup>13)</sup>によつて言われている。かくして INH+Sulf a 剤併用療法が臨床にも広く応用されている。

かくの如く INH は感性のみならず耐性結核に対しても多くの抗結核剤中、今なおもつとも potent な薬剤であり、INH を中心とした一次抗結核剤の各薬剤との二者あるいは三者併用療法が今日の結核治療の主軸となつてゐる。

かかる観点から私は host-parasite-drug relationship の立場から SM, INH, PAS 耐性結核菌接種モルモットを用いて、これに INH を中心とした治療、即ち INH 普通量、大量投与、Sulf a 剤併用療法を試み、これに SM および KM 投与群と対比しながらその治療効果を検討し、また Sulf a 剤の抗菌力についても観察した。これら一連のモルモット実験的結核症の治療成績にあわせて、INH の諸投与方法によつてもたらされる菌陰性化について臨床的観察を試み SM のそれと比較検討した。

## 第2章 実験方法

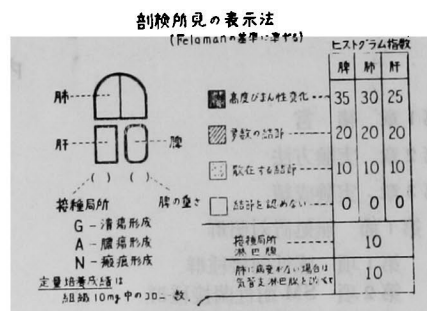
実験に供した結核菌は感性菌（対照）としては H<sub>37</sub>Rv 予研株を使用し、耐性菌としては Population 均一なる H<sub>37</sub>Rv, R-SM 107/cc および 1007/cc 株, H<sub>37</sub>Rv, R-INH 17/cc および 107/cc 株, H<sub>37</sub>Rv, R-PAS 107/cc および 1007/cc 株を使用した。夫々の小川培地に 3 週間培養した發育旺盛な菌をとり水晶球入りコルペンを用い手振法により蒸留水をもつて均等な菌浮游液を作り菌 0.1mg を 0.1cc に含めて調製後直ちに動物に接種した。

実験動物は 350~400g 成熟健康モルモットを用い、予め Römer の法で「ツ」反応陰性を確めた後、上記菌液を夫々右下腹部皮下に注入接種した。接種後 3 週目に「ツ」反応の陽性転化したことを確めると共に一部を剖検して感染を確認し直ちに次の如き治

療を開始した。

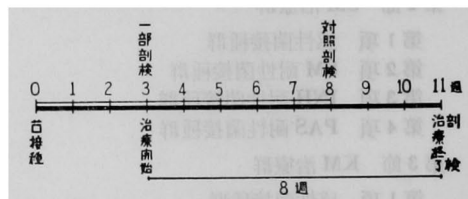
即ち、1) SM 10mg, 2) KM 10mg, 3) INH 5mg, 4) INH 10mg, 5) INH 15mg, 6) Sulfisoxazole (I·X) 40mg, 7) Sulfisomezole (I·M) 30mg, 8) Sulfdimethoxine (D·M) 20mg, 9) INH 5mg+I·X40mg, 10) INH 5mg+D·M 20mg の各治療群に分け、夫々 8 週間連日筋肉内注射した後、翌日全例を屠殺剖検した。なお対照無処置群は菌接種 8 週間後屠殺剖検した。無処置群の動物は 4 頭づつであり、他群は 3 頭づつである。

### 第 1 図



### 第 2 図

動物実験法 (モルモット皮下接種)



剖検動物については菌接種局所、各リンパ腺群内臓々器の肉眼的病変を観察し、脾の重量を測定し、同時に肺、肝、脾より結核菌の定量培養を小川の法に準じて行なつた。実験方法の概略および剖検所見の判定法は第 1 図および第 2 図に示す通りである。

## 第3章 実験成績

### 第 1 節 無処置対照群

#### 第 1 項 感性菌接種群 (第 1 表, 第 3 図)

第 1 表 SM 耐性菌接種一無処置対照群剖検所見

実 験 群	動物 番号	接 種 菌 量	接 種 局 所	リ                      パ                      腺										内                      臓				脾 重 量  (g)
				しつへき		そけい		えきか		後 胸 骨	後 腹 膜	門 脈	気 管	肺	肝	脾	腎	
				左	右	左	右	左	右									
H <sub>37</sub> Rv ・ S  (対                      照)	1	0.1mg	G	—	+++	—	+	—	—	—	++	++	++	++	++	+++	—	3.3
	2		A	—	++	—	+	—	—	—	++	++	+	++	+++	++	—	1.9
	3		A	+	+++	—	++	—	—	+	++	++	++	++	+++	+++	—	3.0
	4		G	—	++	—	+	—	—	—	+	++	++	++	++	++	—	2.1

H <sub>37</sub> Rv • R-SM 10γ	101	0.1mg	A	—	卅	—	+	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	—	1.9
	102		G	—	卅	—	卅	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	2.6
	103		A	—	卅	—	+	—	—	—	卅	+	卅	卅	卅	卅	—	1.7
	104		A	—	卅	—	+	—	—	—	卅	+	卅	卅	卅	卅	—	2.3
H <sub>37</sub> Rv • R-SM 100γ	106	0.1mg	A	—	卅	—	卅	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	—	2.0
	107		A	—	卅	—	卅	—	—	—	+	+	+	卅	卅	卅	—	1.5
	108		A	—	卅	—	+	—	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	—	1.8
	109		G	—	卅	—	+	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	2.4

G—潰瘍形成 A—膿瘍形成 N—癒痕形成

第 3 図

SM耐性菌接種—無処置群

H <sub>37</sub> Rv S (対 照)	G 33	A 19	A 30	G 21
H <sub>37</sub> Rv R SM10γ	A 19	G 26	A 17	A 23
H <sub>37</sub> Rv R SM100γ	A 20	A 15	A 18	G 24

第 4 図

INH耐性菌接種—無処置群

H <sub>37</sub> Rv S (対 照)	G 33	A 19	A 30	G 21
H <sub>37</sub> Rv R INH1γ	A 07	A 10	N 09	
H <sub>37</sub> Rv R INH10γ	N 08	N 06	N 07	N 07

第 5 図

PAS耐性菌接種—無処置群

H <sub>37</sub> Rv S (対 照)	G 33	A 19	A 30	G 21
H <sub>37</sub> Rv R PAS10γ	A 14	A 09	N 08	A 18
H <sub>37</sub> Rv R PAS100γ	A 08	N 12	A 16	N 08

接種局所は小豆大～豌豆大の膿瘍又は潰瘍を形成し、局所リンパ腺を初めそけい腺、後腹膜腺、門脈腺、気管腺は夫々腫脹し、中心が乾酪化したものもあつた。内臓々器も脾、肝、肺に夫々多数の結核結節を形成し、融合した高度の病変を認めた。脾重量も1.9～3.3gを示し明らかに腫大している。臓器定量培養においても平均して肺で350、肝で280、脾で910のコロニー発生をみた。

第 2 表 INH耐性菌接種—無処置対照群剖検所見

実 験 群	動物 番号	接 種 菌 量	接 種 局 所	リ                      ン                      パ                      腺								内                      臓				脾 重 量 (g)			
				しつへき		そけい		えきか		後 胸 骨	後 腹 膜	門 脈	気 管	肺	肝		脾	腎	
				左	右	左	右	左	右										
H <sub>37</sub> Rv ・ S (対                      照)	1	0.1mg	G	—	卅	—	+	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	3.3	
	2		A	—	卅	—	+	—	—	—	卅	卅	+	卅	卅	卅	—	1.9	
	3		A	+	卅	—	卅	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	3.0
	4		G	—	卅	—	+	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	2.1
H <sub>37</sub> Rv ・ R-INH 1γ	201	0.1mg	A	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	卅	—	0.7	
	202		A	—	+	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	卅	—	1.0	
	203		N	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	0.7	
	204		N	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	卅	—	0.9
H <sub>37</sub> Rv ・ R-INH 10γ	206	0.1mg	N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	0.8	
	207		N	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	0.6	
	208		N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	0.7
	209		N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	0.7

G—潰瘍形成 A—膿瘍形成 N—癒痕形成

## 第2項 SM 耐性菌接種群 (第1表, 第3図)

剖検所見は上述の感性菌群とほぼ一致し、高度の病変を認めた。脾重量も1.7~2.6g 平均2g 以上に達している。臓器定量培養成績は肺で150, 肝で280, 脾で920前後のコロニー発生をみた。

又 R•SM 107/cc と 1007/cc との間には剖検所見上ほとんど差をみいだすことができなかった。従つて治療実験にはR•SM107/cc 株接種動物を選ぶこととした。

## 第3項 INH 耐性菌接種群 (第2表, 第4図)

R•INH 17/cc 接種群では接種局所は癒痕化し、あるいは極めて小さい膿瘍の形成をみ、局所リンパ腺も僅かに米粒大の腫脹を認めるのみで他のリンパ腺の変化はほとんど認めなかった。臓器においても肺には全例所見なく、肝に1例微小結節を、又脾に稍多数の結節を認めたが、前述の感性菌群あるいは

R•SM 群と比べ明らかに病変は軽微である。脾重量も1.0g 以下で軽く、臓器定量培養においても肺に1例1ケの、肝に2例数ケの、又脾に全例9~21ケのコロニーをみたに過ぎなかった。

R•INH 107/cc 接種群においてはこれらの所見は更に軽微となり接種局所はすべて癒痕化し、局所リンパ腺も1例にのみ米粒大腫脹をみるだけで他に変化なく、肺、肝に結節をみいだすことはできなかった。しかし脾には僅かに微小結節を認め、定養培養で数ケのコロニーの発生をみたが重量は前者より更に軽く0.6~0.8g とほとんど正常値を示した。即ち、INH 耐性菌の毒力は明らかに減弱しており、且つ、耐性度の高い程顕著であつた。従つて本治療実験においては治療効果を明らかにするためにR•INH 17/cc接種群を選ぶこととした。

## 第4項 PAS 耐性菌接種群 (第3表, 第5図)

第3表 PAS耐性菌接種一無処置対照群剖検所見

実験群	動物 番号	接種 菌量	接種 局所	リ　ン　パ　腺										内　　　臓				脾 重量 (g)	
				しつへき		そけい		えきか		後 胸骨	後 腹膜	門 脈	気 管	肺	肝	脾	腎		
				左	右	左	右	左	右										
H <sub>37</sub> Rv ・ S (対　　照)	1	0.1mg	G	—	卅	—	+	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	3.3	
	2		A	—	卅	—	+	—	—	—	卅	卅	+	卅	卅	卅	—	1.9	
	3		A	+	卅	—	卅	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	3.0
	4		G	—	卅	—	+	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	2.1
H <sub>37</sub> Rv ・ R-PAS 107	302	0.1mg	A	+	卅	—	+	—	—	—	+	—	—	卅	卅	卅	—	1.4	
	303		A	—	卅	—	+	—	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	—	0.9	
	304		N	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	卅	卅	卅	—	0.8
	305		A	—	卅	—	+	—	—	—	+	—	+	卅	卅	卅	卅	—	1.8
H <sub>37</sub> Rv ・ R-PAS 1007	306	0.1mg	A	—	卅	—	+	—	—	—	+	—	—	卅	卅	卅	—	0.8	
	307		N	—	卅	—	+	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅	—	1.2	
	308		A	—	卅	—	卅	—	—	—	+	+	+	卅	卅	卅	卅	—	1.6
	309		N	—	卅	—	—	—	—	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	—	0.8

G—潰瘍形成 A—膿瘍形成 N—癒痕形成

接種局所は癒痕化をみた1例を除いて他はすべて小膿瘍を形成し、局所リンパ腺は腫脹し、又そけい腺、後腹膜腺、気管腺の関与をみたものが約半数にみられた。肺、肝、脾にも夫々散在性ないし集合性の結核結節を認めた。脾重量は0.8~1.4g で中等度の腫脹をみ、臓器定量培養においても肺で15ケ、肝で50ケ、脾で690ケ前後のコロニー発生をみた。かかる所見を前述の各群と比較すると INH 耐性菌群程顕著ではないが、感性菌群、SM 耐性菌群より明

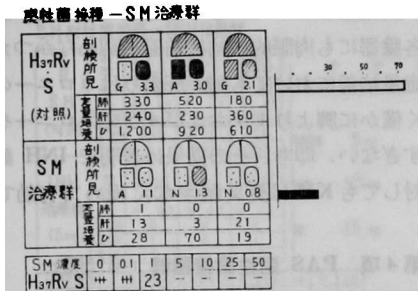
らかに病変は軽く、PAS 耐性菌の毒力はかなり著明に減弱していることを示唆している。又耐性度と毒力との関係を R-PAS 107/cc と 1007/cc について比較したが両者の間に明らかな差が認められなかった。従つて本治療実験では R•PAS 107/cc 接種動物を供試することとした。

## 第2節 SM 治療群

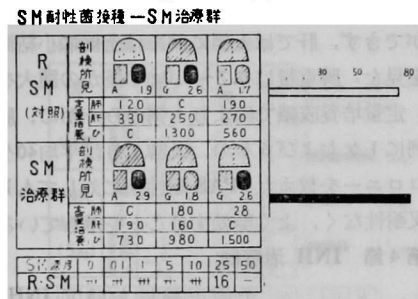
## 第1項 感性菌接種群 (第6図)

接種局所は癒痕化し1例に小膿瘍を残したが局所

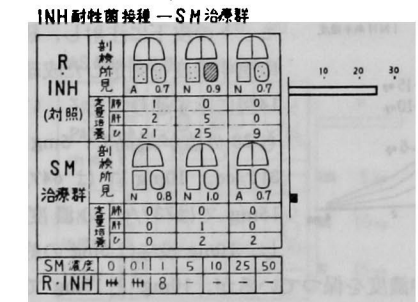
第 6 図



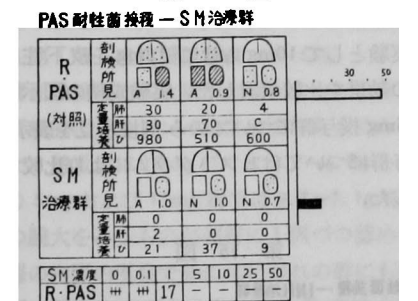
第 7 図



第 8 図



第 9 図



リンパ腺の腫脹はほとんど認められない。臓器所見も脾、肝に散在性の結節を認めたが肺では1例に小結節の散在をみるのみであった。脾重量は0.8~1.3gと腫大は著しくなく、臓器定量培養においても肺で1例にのみ1ケの、肝では平均12ケ、脾では平均39ケのコロニーの発生をみるのみでSM治療は極めて効果的である所見を得た。

## 第2項 SM耐性菌接種群(第7図)

接種局所を初め各リンパ腺、内臓々器に著しい病変を認め臓器定量培養においても極めて多数のコロニーをみ総合的には対照の無治療群よりも却つて高度の所見を呈した。即ち、SM耐性菌に対するSM治療は全く無効に終つた。

## 第3項 INH耐性菌接種群(第8図)

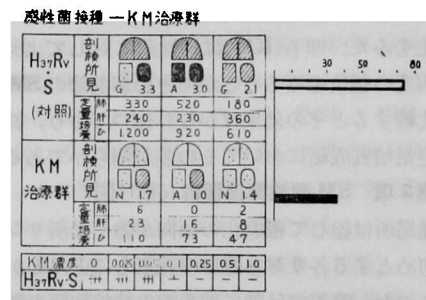
1例に接種局所の小膿瘍形成をみたのみで他はいづれも癒痕化し各リンパ腺群もほとんど変化なく、肺、肝、脾にも結節をみだすことができなかった。脾の腫大もなく臓器定量培養で肺からはコロニーの発生がなく、肝より1例が1ケの、又脾では2例に夫々2ケのコロニーを数えたにすぎず著効を示した。

## 第4項 PAS耐性菌接種群(第9図)

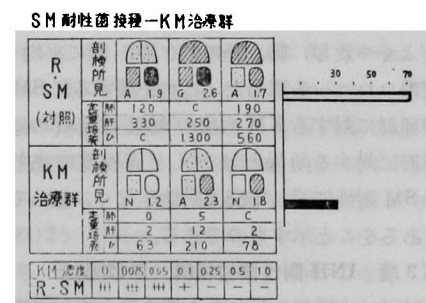
SM治療により対照と比べその所見は更に軽微となり接種局所も癒痕化するものが多く、リンパ腺の関与も少ない。肺および肝には全く病変を認めず、脾に僅かの小結節の散在をみるのみであった。脾重量は略々正常で定量培養成績も剖検所見とよく一致し、肺では菌の発育なく、肝で1例2ケの、脾では平均22ケのコロニーを認めた。即ち、PAS耐性菌に対してSMは交叉耐性がなく明らかに効果的であつた。

## 第3節 KM治療群

第 10 図

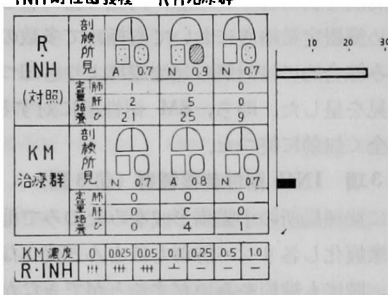


第 11 図



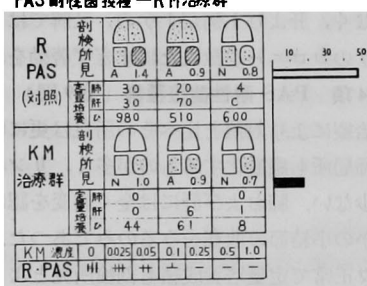
第 12 図

INH 耐性菌接種—KM治療群



第 13 図

PAS 耐性菌接種—KM治療群



## 第 1 項 感性菌接種群 (10図)

接種局所は小膿瘍を残すものもみられるが癒痕化の傾向が強く、局所リンパ腺、後腹膜腺、門脈腺、気管腺に僅かながら軽度の腫脹をみるものがあつた。臓器所見においては脾に稍多数の結核結節を認め、肝には散在性の小結節を認めた。脾重量は1.0～1.7gと軽度の腫大を示し、臓器定量培養で肺に数ケの、肝に平均16ケの又脾では平均80前後のコロニーの発生をみた。即ち KM は感性菌に対してよく奏効し病変の軽快をみることができたが前節の SM 治療と比較するとその効果はかなり劣っており、特に臓器定量培養成績においてその差が明らかである。

## 第 2 項 SM 耐性菌接種群 (第11図)

接種局所は総じて癒痕化の傾向が強く局所リンパ腺を初めとする各リンパ腺群の腫脹もほとんどが軽微であつた。臓器では脾に稍多数の結核結節を認めたが肝、肺の所見は極めて軽く、小結節の散在を認めるものが約半数にみられた。臓器定量培養成績もこれとよく一致し、肺、肝に数ケの、脾に平均100ケ程度のコロニーを認めた。これを要するに SM 耐性菌接種群に対する KM 治療の効果は前項の感性菌接種群に対する効果とほとんど同程度であり、KM は SM 耐性に対して交叉耐性がなく、極めて効果的であることを示すものである。

## 第 3 項 INH 耐性菌接種群 (第12図)

接種局所は小膿瘍を残した1例を除きすべて癒痕

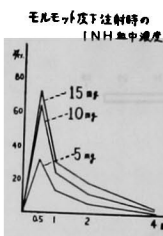
化し、各リンパ腺群の腫脹もほとんど認められなかつた。脾重量は0.7～0.8gで正常域にあり脾、肝、肺の各臓器にも肉眼的に結核結節を認めなかつた。臓器定量培養においても肺、肝よりはコロニーの発生なく僅かに脾より1ケおよび4ケのコロニーをみたにすぎない。即ち、その効果は著明で INH 耐性菌に対しても KM は交叉耐性なく極めて有効であつた。

## 第 4 項 PAS 耐性菌接種群 (第13図)

接種局所各リンパ腺群の所見は前節の実験群と略同様に軽微であつた。肺には全例結核結節を認めることができず、肝では1例に脾では全例に小結節の散在を見た。脾重量は0.7～1.0gで僅かの腫大を認める。定量培養成績で肺より1例のみ1ケの、肝より2例に1ケおよび6ケの、又脾よりは平均40ケ程度のコロニーを数えた。PAS 耐性菌に対しても KM は交叉耐性なく、よく奏効することを示している。

## 第 4 節 INH 治療群

第14図

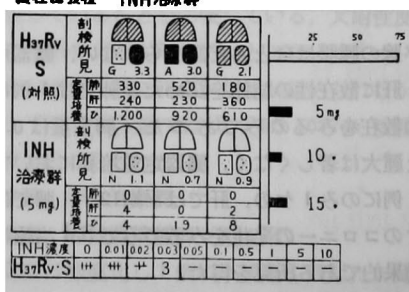


予備実験において INH の 5mg, 10mg, 15mg を夫々モルモットの皮下に注射し、経時的に血中濃度を測定した成績は第14図に示す通りである。いずれも30分値が最高で、5mg では317/cc, 10mg では647/cc, 15mg では737/ccの濃度を示し、10mg 投与は5mg の約2倍

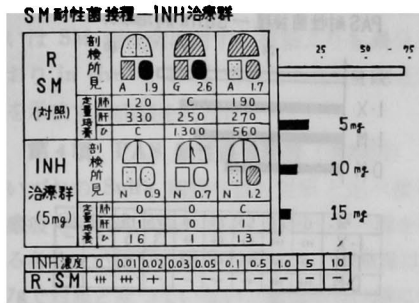
の血中濃度を保っているが、10mg と15mg ではその差は僅かである。本治療実験においては、上述の予備実験成績より普通量投与として5mg を、又大量投与実験として10mg および15mg を皮下注射し、夫々その効果を比較検討した。実験成績の図示に際しては5mg 投与群についてのみ剖検所見を表示し、大量投与群についてはヒストグラムにより比較することとした。

第 15 図

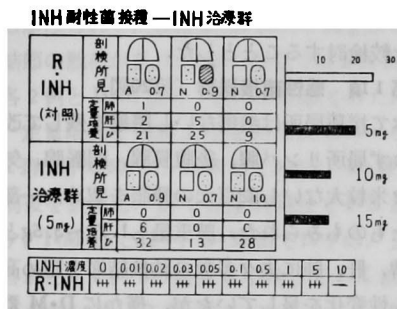
感性菌接種—INH治療群



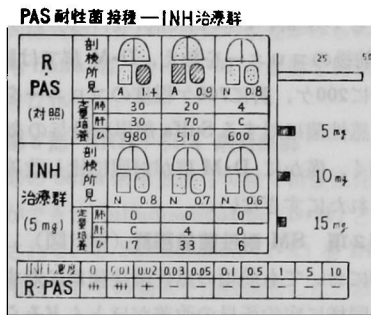
第 16 図



第 17 図



第 18 図



## 第 1 項 感性菌接種群 (第15図)

普通量投与群も大量投与群もすべて接種局所は完全に癒痕化し各リンパ腺群の関与も全くみられなかつた。脾重量は10mg 群では0.7~0.8gと正常域にあり5mg および15mg 群では0.7~1.1gを示し、僅かの腫大をみるものが両群に1例ずつ認められた。臓器の肉眼的所見で肺にはいずれの群にも病変を認めず、肝は5mg 群の1例にのみ散在性小結節を認めた。又脾では5mg のすべてに10mg 群の1例に、15mg 群の2例に小結節を認めた。定量培養においても肺よりは全例コロニーの発生なく、肝より平均2~3ケの、脾より平均10ケ内外のコロニーを認めるにすぎず、なかんづく10mg 群におけるコロニーの発生は僅少であつた。即ち感性菌に対するINHの効果はいずれの投与群においても極めて顕著であ

つた。又投与量との関係を比較すると10mg 群がもっとも効果的であり、15mg 群は5mg より僅かにすぐれており、その効果は投与量と必ずしも相関関係を示さなかつた。

## 第 2 項 SM 耐性菌接種群 (第16図)

前項の感性菌接種群に対する成績と略同程度の所見を呈し極めて顕著な効果を示した。投与量との関係をみると5mg 群では脾に稍多数の結節を認め、重量も1.2gと稍腫大をみた1例があつたが、他は肝、脾に僅かの小結節を形成した例と無所見例であり、10mg 群では肝、脾に小結節の散在をみた1例の他は所見なく、15mg 群では1例にのみ脾に小結節を認めたにすぎない。即ち、INHはSM耐性菌に対しても極めて有効であり、投与量との関係をみると5mg<10mg<15mgと大量投与の方が更に著効を示す結果が得られた。

## 第 3 項 INH 耐性菌接種群 (第17図)

いずれの投与群においても接種局所はほとんどすべて癒痕化し、各リンパ腺群の腫脹を認めなかつた。臓器所見は肺に全例所見なく、肝では5mg 群の2例、10mg、15mg 群の各1例に小結節の形成を認め、又脾では5mg 群の全例に10mg、15mg 群の各2例に小結節の散在をみた。脾重量は各投与群とも0.7~1.0gではほとんど腫大なく、臓器定量培養では肺は全例陰性を示し、肝は各群の1例に夫々数ケの、又脾は全例コロニーの発生をみ、5mg 群では平均24ケ、10mg 群では平均17ケ、15mg 群では平均19ケを数えた。これらの成績を対照のINH耐性菌接種無処置群と比較するとヒストグラムに示すごとく明らかに病変は改善されており、INHはINH耐性菌に対しても有効であることを示す興味ある成績をえた。この際普通量より大量投与の方が更に効果的であつたことも注目すべき知見である。

## 第 4 項 PAS 耐性菌接種群 (第18図)

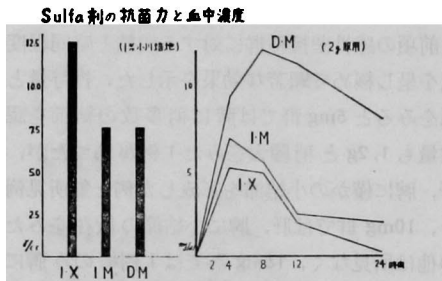
接種局所は全例癒痕化し、各リンパ腺群の腫脹も全く認められなかつた。臓器の肉眼的所見では肺には全例所見が認めず、肝には5mg 群の1例にのみ小結節をみ、脾には5mg 群の2例、10mg、15mg 群の各1例に小結節をみたにすぎない。脾重量も0.6~0.8gで全例腫大なく、定量培養においても肺は全例陰性であり、肝は5mg、10mg 群の各1例に2~4ケの、又脾は5mg 群で平均18ケ、10mg 群で平均13ケ、15mg 群で平均11ケのコロニーを数えた。即ち、PAS耐性菌に対してもINHは極めてよく奏効しており、且つその効果は5mg 群よりも10mg 群、



更に 15mg 群と相関的に大量投与の方が顕著であつた。

### 第5節 Sulfa 剤治療群

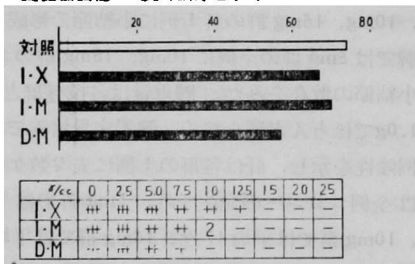
第 19 図



第19図に示すごとく予備実験において in vitro の抗菌力がすぐれ、且つ血中濃度もより高く持続的であつた Sulfisomezole (I・M) と Sulfadimethoxine (D・M) を選び、これと臨床的に広く使用されている Sulfisoxazole (I・X) を比較するために3群に分けて治療実験を行なつた。その成績は以下述べる。

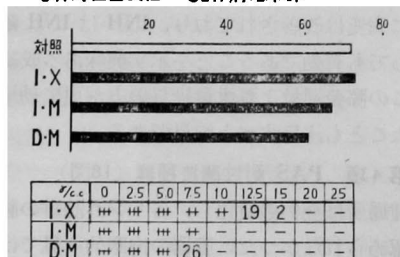
第 20 図

#### 感性菌接種 - Sulfa 剤治療群



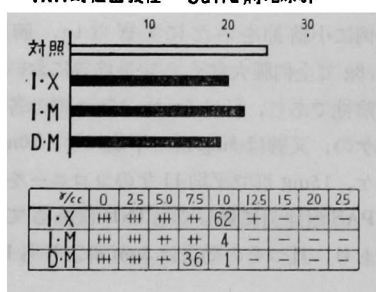
第 21 図

#### SM 耐性菌接種 - Sulfa 剤治療群



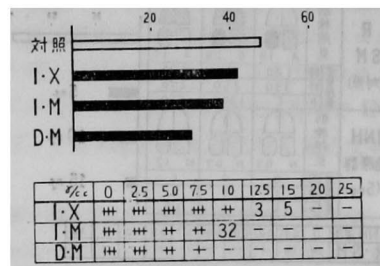
第 22 図

#### INH 耐性菌接種 - Sulfa 剤治療群



第 23 図

#### PAS 耐性菌接種 - Sulfa 剤治療群



とく、いずれの場合も対照群と比し著明な効果を得ることができなかったのでヒストグラフにより図示し、比較検討することとした。

#### 第1項 感性菌接種群 (第20図)

すべて接種局所は潰瘍ないし膿瘍を残して改善はみられず局所リンパ腺、後腹膜腺、門脈腺、気管腺は夫々米粒大ないし豌豆大の腫脹を認め、一部乾酪化したものもみられた。脾重量も1.7g~3.5gと腫大し、脾、肝、肺に夫々多数の結核結節を認め高度のびまん性変化を呈していたが、僅かに D・M 群にその傾向の軽減している所見がみられた。定量培養においても I・X 群、I・M 群で肺、肝に約300ケの、脾に 900前後のコロニーを数え、D・M 群では肺に 240ケ、肝に200ケ、脾に700ケ程度のコロニーを認めた。即ち、感性菌に対する Sulfa 剤単独投与の効果は極めて弱く、僅かに D・M 群が対照に比し改善の傾向がみられたにすぎない。

#### 第2項 SM 耐性菌接種群 (第21図)

本群においても前項の感性菌接種群に対する治療成績と同様に病的所見の改善がほとんどみられず無効に終っている。Sulfa 剤相互の比較では臓器所見特に肝、肺の病変と、臓器定量培養成績において D・M>I・M>I・X の傾向がみられたが有意の差とは言いがたい。

#### 第3項 INH 耐性菌接種群 (第22図)

いずれの群においても大部分が接種局所は癒痕化し、局所リンパ腺の腫脹も極めて軽微である。脾重量も0.8g以下であり、対照にみられる肝、脾の結核結節も微小で更に散在性となり、この傾向は殊に D・M 群に著明であつた。定量培養成績は肺では I・M 群の1例に2ケのコロニーをみたが他群では陰性に終つた。肝では I・X 群の2例に1ケと5ケ、I・M 群の2例に4ケ宛、D・M 群の2例に1ケと3ケのコロニーを、又脾では I・X 群の全例に平均14ケ、I・M 群の全例に平均10ケの、D・M 群の2例に平均14ケ



のコロニーを認めた。即ち、INH 耐性菌に対する Sulfa 剤なかんづく、D・M の投与成績は感性菌あるいは SM 耐性菌に対する成績よりも幾分すぐれており *in vivo* で INH 耐性菌の発育を阻止する傾向を示唆する成績をえた。

#### 第4項 PAS 耐性菌接種群 (第23図)

いつれの Sulfa 剤投与群も対照と比べ接種局所の癰痕化の傾向が幾分強く、局所リンパ腺を初めとする各リンパ腺群の関与も少ない。脾重量は 0.7~1.7g で対照と変っていない。臓器所見は脾に稍多数の結節を I・X 群の 1 例に認めた他は全例散在性の結節しかみられず、肝は D・M 群の 1 例を除いてすべて結節の散在があり、又肺の所見では I・X 群、I・M 群の各 2 例と D・M 群の 1 例に小結節をみたにすぎない。定量培養では脾より全例にコロニーを認め、I・X 群で平均 530 ヶ、I・M 群で 390 ヶ、D・M 群で 415 ヶ前後を数えた。肝でも全例陽性で I・X 群で平均 35 ヶ、I・M 群で 32 ヶ、D・M 群で 19 ヶの、又肺よりは各群とも 2 例づつ陽性で平均して I・X 群で 11 ヶ、I・M 群で 15 ヶ、D・M 群で 4 ヶのコロニー発生をみた。即ち、PAS 耐性菌に対しても INH 耐性菌の場合と同様対照に比べて所見の改差がみられ、弱いながらも Sulfa 剤、特に D・M の影響を無視することができなかつた。

#### 第6節 INH+Sulfa 剤治療群

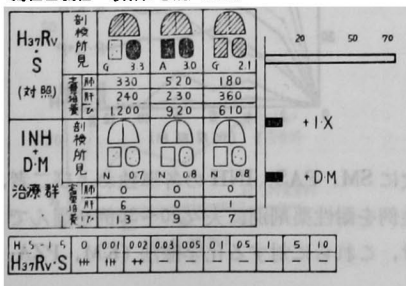
前節の Sulfa 剤単独投与実験で稍優位性を認めることができた Sulfadimethoxine (D・M) と一般的に使用されている Sulfisoxazole (I・X) を INH (5mg) と併用投与しその効果を比較検討した。以下実験成績は INH+D・M 群を主体として述べ INH+I・X 群は総合成績について比較することとした。

#### 第1項 感性菌接種群 (第24図)

すべて接種局所は癰痕化し、局所リンパ腺を初め各リンパ腺群の腫脹も全くみられない。脾重量も 0.7~0.8g で腫大なく、臓器所見も肺に所見なく、

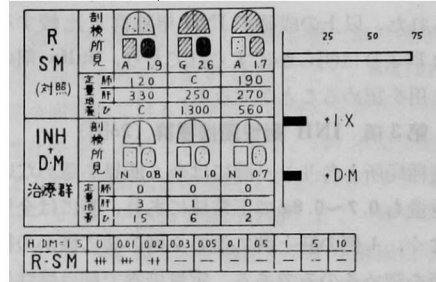
第24図

感性菌接種—(INH+S剤)治療群



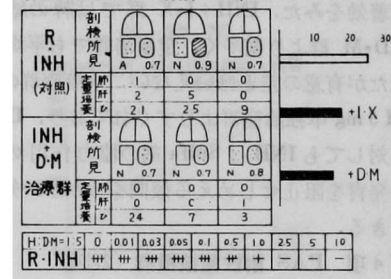
第25図

SM 耐性菌接種—(INH+S剤)治療群



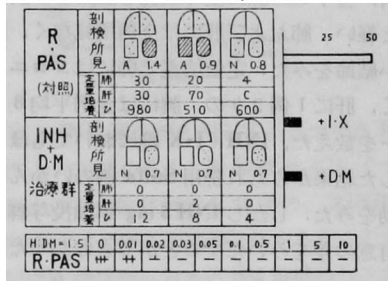
第26図

INH 耐性菌接種—(INH+S剤)治療群



第27図

PAS 耐性菌接種—(INH+S剤)治療群



1 例に肝と脾に、残る 2 例は脾にのみ小結節の散在を認めたにすぎない。定量培養において肺は陰性、肝に 2 例 1 ヶと 6 ヶの脾に全例夫々 13 ヶ、9 ヶ、7 ヶのコロニーをみた。かかる INH+D・M 群の所見は INH+I・X 群においても同程度であり総合的に差はみられなかつた。これらの成績を第4節に述べた INH 単独治療群と比較すると INH 5mg 群よりは幾分すぐれており、10mg 群と略一致する効果をあげた。このことは INH+Sulfa 剤の *in vivo* における協力作用の一端をうかがわしめるものといえよう。

#### 第2項 SM 耐性菌接種群 (第25図)

本群においても前群と同様著効を示し肺には所見を認めず全例の脾と 1 例の肝に散在する結節をみたにすぎない。定量培養成績も肺よりはコロニーの発生をみず、肝に 2 例 3 ヶと 1 ヶの、脾に全例平均 7 ヶのコロニーを認めた。INH+I・X 群の剖検所見は

上述の INH+D・M 群と全く同程度であつたが定量培養成績においてコロニーの発生が幾分多い傾向がみられた。以上の成績を INH 単独群と比較すると 5mg 群よりは明らかにすぐれており、Sulfa 剤の協力作用を認めることができる。

### 第3項 INH 耐性菌接種群 (26図)

接種局所と各リンパ腺には全く所見を認めない。脾重量も 0.7~0.8g で正常域にあり、肺には全然所見なく、1例の肝と脾に他の2例の脾に僅かの微小結節を認めるのみである。定量培養で肺は陰性に終り、肝に1例1ケの、脾に全例平均11ケのコロニーを数え著効をみた。INH+I・X 群では脾の結節が INH+D・M 群より稍多く、定量培養でも平均16ケを数えたが有意の差とはいえない。本治療群の成績も INH 5mg 単独治療群よりすぐれており、INH 耐性菌に対しても INH は Sulfa 剤の協力作用のもとにその發育を阻止せしめる傾向をうかがい知ることができる。

### 第4項 PAS 耐性菌接種群 (27図)

他の耐性菌に対する INH+Sulfa 剤治療と同様接種局所、各リンパ腺に全く所見を認めず、脾重量も 0.7g と軽い。肺および肝には全例所見なく、脾には全例小結節をみた。定量培養で肺にはコロニーの発生なく、肝に1例2ケの、脾には全例平均8ケのコロニーを数えた、INH+I・X 群においてもほとんど一致した結果がみられ併用 Sulfa 剤のいかに問わず著効をみた。しかし INH 5mg 単独投与群との間には有意の差をみいだすことができなかった。

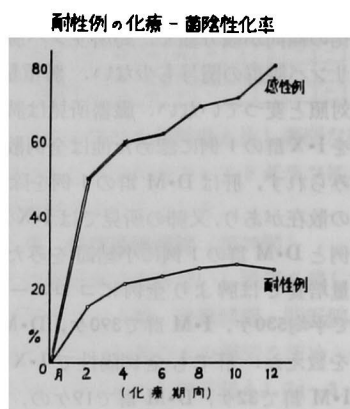
## 第4章 臨床統計的觀察

結核症に対する化学療法の効果左右するものはただ単に耐性だけではなく、抗結核剤の投与量と投与方法、その吸収、排泄、不活性といった host-drug の関係、又病型、病状、病巣の位置等といった host-parasite の関係もその効果を左右する重要な要因であるが耐性という drug-parasite の関係は、たとえ軽度であつても治療上の不利となり、その効果を決定づけるもつとも大きな障壁であるというべきである。

近年増加の傾向をたどりつつある薬剤耐性患者に対する治療は結核臨床家の等しく苦慮する重大問題であるが、かかる耐性の出現を防ぐための努力はいままでもなく、同時に獲得された耐性を克服するための努力が更に払われるべきであることを切に痛感するものである。私はかかる観点より前述のごとき

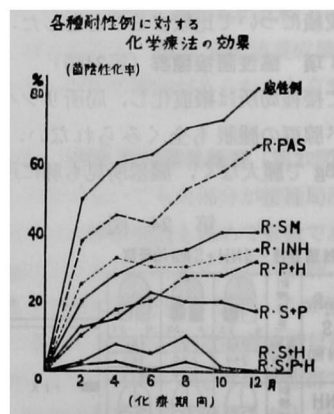
一連の動物実験を行ない、耐性患者に対する化学療法の可能性とその方向を示唆する興味ある知見をうることができたが、臨床的背景のもとでの治療効果を検討するために国立岡山療養所に入所中の結核患者について化学療法による菌の陰性化を觀察し臨床統計的に考察を加えた。

第28図



先づ、直接法、間接法により SM 107, PAS 17, INH 17 以上の夫々に完全耐性を示した症例 70 例を選んで耐性例とし、二次抗結核剤中初期に登場した KM, PZA, Sulfa 剤の 1~2 剤を一次抗結核剤と併用し、12ヶ月にわたつて菌陰性化を觀察した。対照として同数の感性例を選び、SM, PAS, INH の二ないし三者併用療法を行なつた成績と比較すると、第28図のごとく12ヶ月後の感性例の菌陰性化率は 82.8% (58例) であるに対して耐性例では 25.7% (18例) とはるかに低率で、耐性患者に対する化学療法の難治性を如実に示している。

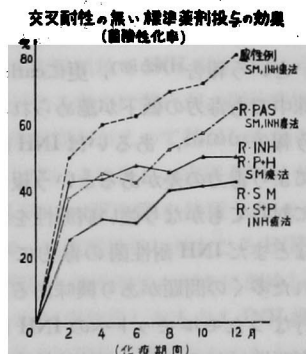
第29図



次に SM, PAS, INH の各単独および二者、三者耐性例を耐性薬剤別に夫々 20~30 例を選んで 7 群に分け、これらに対する化学療法 (KM, PZA, Sulfa

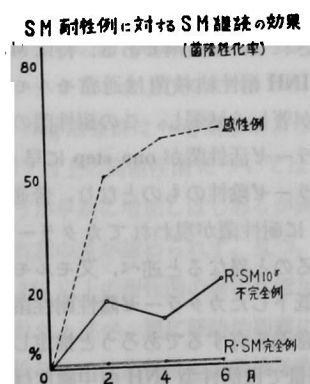
剤を含む)の効果を比較すると第29図のごとくもつとも陰性化率の高いのはPAS耐性例の65%(13/20)であり次いでSM耐性例の40%(8/20), INH耐性例の35%(7/20)であり, PAS・INH二者耐性例では32%(8/25), SM・PAS二者耐性例では16%(4/25), SM・INH二者耐性例およびSM・PAS・INH三者耐性例では経過中に陰性化をみたものもあるが12ヶ月後には再排菌し, 結局陰性化率0に終わっている。即ち, 単独耐性例よりも二者, 三者耐性例の方が菌陰性化率ははるかに低く, 特にSMおよびINHのいずれにも耐性を獲得した症例では個体の病理形態の問題に起因することもさることながら, 化学療法の効果を期待することは極めて困難であることを示唆している。

第30図



更にかかる耐性例に瀕回の耐性検査を行ないいまだ耐性を獲得していない感性薬剤を計画的に投与した症例を選んでその効果をみると, 第30図のごとき菌陰性化をもたらす, これを第29図に示した症例の菌陰性化率と比較すると略10~20%の増加をみている。即ち, 耐性検査によって有効な感性薬剤を選び合理的な投与を行えば耐性患者といえどもこれを

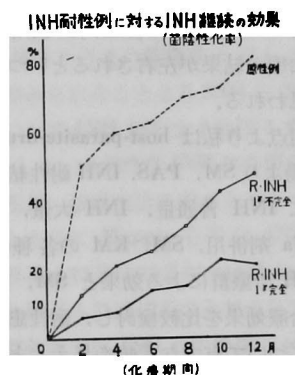
第31図



ある程度克服することの可能性を示すものであり先の動物実験の成績を臨床的に裏づけるものといえよう。

次に, SM耐性例に止むなくSMを更に継続投与した場合の効果を見ると第31図のごとく, SM10%以上の完全耐性例では6ヶ月間の投与にもかかわらず菌陰性化を全くみることができず, 10%不完全耐性例でようやく20%前後の菌陰性化をみたにすぎない。このことは先の動物実験の成績とよく一致するところであり, SM耐性例に慢然とSMを継続投与することは厳にいましむべきであることを教えるものであり, 臨床上注意すべきである。

第32図



これに反しINH耐性例に対して引きつづきINHを継続投与した成績を見ると第32図のごとくで, INH1%以上の完全耐性例でも20%の, 又INH1%不完全耐性例では45%もの菌陰性化をみることができ, 前述のSM耐性例に対するSM継続投与と趣を異にし, 明らかに効果的であつた。この臨床成績は, 先の動物実験の成績をよく裏づけるものであり, INHは強力な抗菌力のもとに交叉耐性のないSM, PAS耐性に対してはいうまでもなく, INH耐性に対しても明らかな効果をみることができ, あらゆる耐性例に対して大きな期待をもつことができるものといえる。

## 第5章 総括ならびに考按

既に緒言において述べたごとく, INHは結核治療に対し, 抗菌力をもつとも大であること, 耐性菌の菌力が著しく低下していること, 獲得された耐性の感性復帰が臨床的に比較的早期に認められること, 内服によつてよく吸収され, 従つて微量で効き, 組織への滲透力が強いこと, 病巣内で変化を受けないこと, 他剤との交叉耐性のないこと, 毒性が少なく

長期の使用に耐えること等のすぐれた特長をもっており、INH 発見後の有効な諸薬剤の出現にもかかわらず結核治療において、感性結核のみならず耐性結核に対してもその主軸をなしている。しかしながら INH 耐性、活性 INH 血中濃度、acetyl 化、他剤耐性結核に対する作用等の種問題について完全に明らかにされたわけでない。

一方、臨床的に SM, PAS, INH 等いわゆる一次抗結核剤に耐性を有する患者は年々増加の一途をたどり、結核治療に一大支障をきたしている。これに対し KM, CS, TH 等有力な二次抗結核剤も発見され、その使用方法も検討されているがいずれも SM, INH に匹敵するだけの抗菌力はなく又毒作用も大きい。従つて INH をいかに合理的に使用するかによつて結核治療の結果が左右されるといつても過言ではないと思われる。

かかる観点より私は host-parasite-drug relationship の立場より SM, PAS, INH 耐性結核菌感染モルモットに INH 普通量、INH 大量、Sulfa 剤、INH+Sulfa 剤併用、SM, KM の各種の治療を試み、各 INH 治療群による効果と SM, KM, Sulfa 剤による治療効果を比較検討し、耐性患者に対する化学療法について有力な示唆を与えんとした。

さて各治療効果について考察を加えるまえに私の<sup>1</sup>無処置対照群の成績より先ず各種耐性菌、特に INH 耐性菌の毒力について簡単に触れたい。SM 耐性菌の毒力については既に諸家<sup>75)(84)(36)(38)</sup>の報告があり、いずれもモルモット実験結核で SM 耐性菌の毒力は感性菌のそれとほぼ一致し、SM 投与で毒力の低下はみられなかった。又 SM 耐性 BCG についても毒力に変化がないことが報告されている<sup>11) 21)</sup>。私は H<sub>37</sub>Rv-R-SM 107/cc および R-SM 1007/cc についてその毒力をモルモットの皮下接種で観察した結果、H<sub>37</sub>Rv 感性株とほぼ同程度の高度の病変を示した。即ち SM 耐性菌の毒力は全く変化なく、また 107/cc と 1007/cc との間にも全く差が認められなかった。更に SM 耐性については、一般の耐性の他にいわゆる依存性 (dependence) の変異現象があることは周知のことで、Miller ら<sup>94)</sup> (髄膜炎菌)、牛場<sup>118)</sup>、高村<sup>48)</sup> (腸炎菌)、橋本<sup>12)</sup> (結核菌) 等により検討されているが依存性変異と毒力との関係はなお今後に残された問題であろう。

PAS 耐性菌の毒力に関してはモルモット実験結核症において毒力の低下を認めている<sup>38)(70)(99)</sup>。私の PAS 107 および 1007 耐性菌を皮下接種したモルモ

ットでの観察でも、感性菌ないし SM 耐性菌のそれに比較しかなり明らかな毒力の低下を示した。又耐性度とも一定の相関関係はなかった。

Middlebrook & Cohn<sup>92)</sup> は in vitro で得た牛型菌の INH 耐性菌も、又患者から分離した INH 耐性菌もモルモットに弱毒であることを報告し、更に Middlebrook<sup>93)</sup> の、INH 感性菌は catalase 陽性であるに反し、INH 耐性株は陰性で、モルモットに対する毒性は高度減毒あるいは無毒であつたという報告以来、INH 耐性菌の毒力に関して内外に多くの報告がみられる。一般に、INH 耐性菌が感性菌に比しモルモットに対し顕著な毒力の低下を示し、耐性度との間に逆相関関係が認められ、且つ catalase 活性も耐性度とよく平行して減弱ないし消失しており、従つて毒力との間にも相関関係を認めうると言われている。一方マウスに対しては毒力の減弱は認められないという報告<sup>67)(82)(107)</sup>、更に catalase 陰性の INH 耐性株中でも毒力の低下が認められないものがあるという報告<sup>22)(45)(47)</sup>、あるいは INH 耐性株の中でも菌株により毒力の差があるという報告<sup>68)</sup>、又モルモットに対してもかなり強い病原性を示したという報告<sup>89)</sup>などまだ INH 耐性菌の毒力についても今後に残された多くの問題があり興味あるところである。私の行なつたモルモットへの INH 耐性菌皮下接種では高耐性になるに従つて結核性病変は軽減していく傾向を示し、107 耐性菌では顕著な減弱ないし無毒化がみられた。

以上のごとく各耐性菌の毒力について夫々特性が認められ、従つて夫々の薬剤の治療効果も幾分異なつた結果を示すことは容易に推測されるところである。

さて、INH は前述のごとく抗菌力、耐性獲得、毒力、血中濃度等他抗結核剤とは異なつた数々の特性をもっており、従つて基礎的にも臨床的にもつとも広く研究されている薬剤である。特に Middlebrook ら一派は INH 耐性結核菌は通常モルモットに対する病原性が著しく減弱し、この耐性菌の毒力低下はそのカタラーゼ活性菌が one step に早く現われ、しかもカタラーゼ陰性のものとなり、普通では multiple step に耐性菌が現われてカタラーゼ陽性のものを生ずるのと異なると述べ、又モルモットに対して毒力の低下したカタラーゼ陰性耐性菌の出現は臨床的にも意義を有するであろうと推定した。更に又 INH 普通量では活性型 INH 血中濃度は非常に低く十分な効果を得ることは疑わしいとして INH を有

効に作用させるために大量の INH を投与すべきであるという報告<sup>91)</sup>以来、INH 大量療法が広く行なわれるようになってきた。

INH が SM および PAS 等と交叉耐性がないことは広く知られており、かかる意味において臨床的にも SM および PAS 耐性結核患者に対し中心的薬剤として用いられているのであるが、耐性結核に対する基礎的研究は数少ない。即ち、馬場<sup>1)</sup>は INH の試験管内実験で SM、PAS 耐性菌に対する抗菌力は H<sub>37</sub>Rv 感性菌同様、20 日間の観察で 0.025~0.17/cc、6 週間では 0.05~0.37/cc であったと述べている。又柳沢<sup>57)</sup>はモルモットの実験耐性結核症に対して SM、PAS、INH、KM 治療を行ない 4 種抗結核剤間に交叉耐性のないことを立証した。INH 耐性実験結核に対する INH 治療については 2、3 の報告がなされているにすぎない。そのうち Mitchison<sup>96)</sup>はモルモット実験結核で INH 耐性が強い菌ほどモルモットに対する毒力は弱い、耐性菌接種例は INH 療法により病変がかえって甚だしくなる例があることを報告しているに反し、吉田ら<sup>58)</sup>はカタラーゼ陰性の INH 107/cc 耐性菌を接種したモルモットに INH を 10~21 週間投与したところ INH 効果はみられたが INH 21 週投与後ただちに剖検したものも、10 週投与後 11 週放置したものも INH 投与前と比較し耐性、毒力に変化を認めなかったという。

INH 大量療法の基礎的研究として前述の Middlebrook らの他に、井上<sup>15)</sup>は 0.17 不完全耐性菌感染モルモットに対して INH 5 mg/kg で著効を現わすが、感性菌に対するほどでなく、0.05~0.17 完全耐性菌感染では INH 40 mg/kg は著効を示すという。又竹腰<sup>49)</sup>は INH 軽度耐性菌接種モルモットの治療実験で INH 10 mg/kg 毎日法は週 2 回よりもすぐれており後者はほとんど無効であったと報告している。更に Canetti<sup>65)</sup>らはマウス実験結核症における INH 治療による肺内の菌 population について詳細な観察を行ない、0.057 および 0.17 の INH 低耐性菌では INH 0.1 mg 治療群は 1 mg 治療群より減少の速度が遅く、17 以上の高耐性菌については 0.1 mg より 1 mg のほうが早期に増加しはじめるが両群とも漸次上昇して有意の差が認められず、且つ、0.1 mg 群においても 257 以上の耐性菌の著明な増加が若干の動物でみられたと述べ、更に経時的観察において大量の INH 投与時の抗菌効果が少量投与時に比し一時的に勝る成績をえ、他の強力な薬剤が併用される場

合にはかかる相違はなくなるものと考えられ、臨床的 INH 大量療法の効果は特殊な条件のもとに限られると述べている。

一方 INH 療法においては臨床的效果はその投与方法よりも血中活性化濃度が問題であり、これが INH 大量療法の一つの重大な根拠ともなっているのであるが、Middlebrook<sup>91)</sup>らは生物学的測定法を考案し、INH 4 mg/kg 服用後の活性型 INH の血中濃度を測定した結果 263 例の患者中 73 例 (28%) が rapid inactivator であり、INH を有効に作用させるためには 0.4 mcg/cc 以上の血中濃度が必要であると述べている<sup>33)</sup>。又 Mitchel ら<sup>95)</sup>も高度進展慢性肺結核における 4 mg/kg の INH を与えたときの活性型 INH 血中濃度と、それらの 5 ヶ月および INH 12 mg/kg 治療 6 ヶ月後の菌陰性化率との間には明らかな関連がみられることより INH 代謝型の個人差を考慮にいれて INH 服用後 2 時間 3.27/ml、6 時間 0.87/ml という活性型 INH 血中濃度を確保できるように用量、併用方法を定めるべきであると言っている。しかるに Happis ら<sup>77)</sup>は INH 4 mg/kg 服用により日系人 25 名中 22 名が rapid inactivator であるに反し欧系人では 12 名のみがそれであり大てい

の日系の結核患者は INH 血中濃度は optimal range 以下と思われ、従って普通使用している INH の量 (毎日 300 mg) では同一の方法で治療した米国人よりも臨床的、細菌学的に効果は劣るものと思われると報告している。その他河盛ら<sup>27)</sup>も同様のことを報告し、目田ら<sup>20)</sup>、古泉ら<sup>7)</sup>が女子に rapid が多いことを指摘したが、男女に差異を認めないという報告<sup>27)64)</sup>もある。

私の行なつた実験モルモット耐性結核症に対する INH 5 mg、10 mg、15 mg の三群における治療成績では、H<sub>37</sub>Rv 感性菌群、SM、PAS 耐性群に対して顕著な効果を示し、又 INH 耐性菌群に対しても無処置対照群よりはある程度治療効果がみられた。しかして 5 mg 群と 10 mg 群間には明らかに治療効果の差があり大量療法のすぐれたことを示しているが、10 mg 群と 15 mg 群間には著しい差はなく、特に INH 耐性菌群に対しては 10 mg 群も 15 mg 群も全く同程度の効果を認めた。即ち、INH を増量していくに従って治療効果も相関的に上昇していくが、ある程度に達すれば INH を増量しても効果の差はでてこないことを示している。INH 各群投与時のモルモットの INH 血中濃度をみるに投与後約 30 分でいづれの量においても最高を示し、1 時間後には著しく濃

度は低下し、以後漸次減少していく。5mg 投与と他二群では顕著な血中濃度の差が現われるが 10mg 群と 15mg 群とでは両者間に著しい差が認められないことは注目すべきことである。これらの成績は INH 血中濃度とその治療効果は相関するものであるという諸家の報告にも一致するところである。

Sulfa 剤が *in vitro* で著明な抗結核菌作用を有することは古くから知られているが *in vivo* ではその抗結核作用は著明でないとされていた<sup>100)</sup>。しかし近年内藤<sup>37)</sup>、斎藤<sup>46)</sup>による Sulfisoxazole を始めとして種々の Sulfa 剤の抗結核剤との併用療法による協力作用および耐性獲得阻止作用等の点から注目され、臨床的にも多くの研究が報告されている。殊に最近少量でしかも血中濃度維持時間の長いいわゆる持続性 Sulfa 剤に関する基礎的ならびに臨床的研究が多くなされ、各薬剤によつて多少程度の差こそあれいづれも有効であると報告されている。

耐性結核菌に対する Sulfa 剤の抗菌作用については小川<sup>39)</sup>は臨床的に Sulfisoxazole は SM, INH 耐性菌のみならず PAS 耐性菌にも抗菌力があると述べている。また伊藤<sup>17)</sup>は PAS および SM 高耐性患者例で Sulfisoxazole 投与によりいづれも感性に復帰したという。一方 *in vitro* では谷脇<sup>50)</sup>は Sulfamethizole は各菌株に対して 40 $\gamma$ /ml で発育を完全阻止し、Sulfisomezole, Sulfadimethoxine は感性株および INH 10 $\gamma$  耐性株に対して 40 $\gamma$ /ml, SM 10 $\gamma$  耐性株に対しては 50 $\gamma$ /ml で完全阻止を認めた。また松下<sup>32)</sup>は Sulfisomezole の *in vitro* の抗結核菌作用は感性菌に対しても、SM, PAS 100 $\gamma$  完全耐性に対しても 10 $\gamma$ /cc で十分であったという。教室大藤<sup>53)</sup>は持続性 Sulfa 剤単独の抗結核作用は Sulfadimethoxine, Sulfisomezole がもつとも強力に Sulfisomedine の 2 倍を示し、Sulfaphenazole がこれに近づき、Sulfamethoxy-pyridazine がもつとも劣っており、いずれの薬剤も INH 耐性菌、感性菌に対する抗菌力には有意の差を示さなかったが、接種菌量の少ない程抗菌力が強く現われたという。動物実験では Osako<sup>101)</sup>は INH 10 $\gamma$  耐性菌感染マウスで Sulfisoxazole 10mg 投与群および 200 $\gamma$  INH + 10mg Sulfisoxazole 投与群が INH 単独投与よりやゝ効果があったと報告している。影浦<sup>19)</sup>は Sulfisomezole, Sulfamethizole ではマウスの実験結核症における INH 耐性菌阻止効果を認めなかった。

私の行った耐性結核菌感染モルモット結核症における Sulfisoxazole と Sulfisomezole および Sulfadi-

methoxine の治療効果の比較では、Sulfisoxazole は感性菌にも SM, PAS, INH 各耐性菌群にも効果はほとんど認められず、又 Sulfisomezole 投与で SM および PAS 耐性菌に対し前者に比しやゝすぐれた効果を示し、Sulfadimethoxine では各菌株に対し他二者に比べより効果的であった。しかしいづれも *in vitro* で認められたごときすぐれた効果は得られなかった。

上記三つの Sulfa 剤の血中活性濃度を比べてみると Sulfadimethoxine はもつとも高く、長く持続的であることよりして Sulfa 剤の投与に際して一つの示唆を与えるものであると思われる。

上述のごとく内藤<sup>37)</sup>、斎藤<sup>46)</sup>によつて Sulfisoxazole を始めとする種々の Sulfa 剤が抗結核菌作用を有し、その抗菌力に加うるに他抗結核剤、特に INH との併用療法による相加あるいは相乗作用があり、また耐性獲得阻止作用が認められ広く臨床的にも INH + Sulfa 剤 (SF) 併用療法が確立したことは周知の通りである。しかして少量でしかも血中濃度維持時間の長い持続性 Sulfa 剤と INH との併用は一層この併用療法を強力ならしめるにいたつた。耐性結核菌に対する INH + SF 併用療法に関しての基礎的実験では伊庭<sup>14)</sup>、内藤<sup>37)</sup>は SM および PAS 耐性菌に対する INH + Sulfisoxazole 併用の試験管内発育阻止作用を観察し SM 耐性は 100 $\gamma$ /cc 不完全、50 $\gamma$ /cc 完全耐性、PAS 耐性は 50 $\gamma$ /cc 不完全、12.5 $\gamma$ /cc 完全耐性を示す耐性菌を阻止し、INH の最低阻止濃度も  $\frac{1}{2}$  ~  $\frac{1}{4}$  に下り併用効果を認めている。又 INH 耐性の上昇も著明に遅延された。大藤<sup>43)</sup>は試験管内で INH 耐性菌に対し、持続性 Sulfa 剤 + INH 併用効果は発育を遅延せしめることを除いて大体 *indeference* であり、また INH 耐性菌に対して INH 単独は無効であるに反し、Sulfadimethoxine + INH 併用は併用効果がみられたと云う。動物実験耐性結核症に関する報告は前述の Osako<sup>101)</sup>以外はみうけられない。私はモルモットに SM, PAS, INH 各高耐性結核菌を接種し、従来の Sulfa 剤でもつとも INH 併用効果の著しい Sulfisoxazole と持続性 Sulfa 剤である Sulfadimethoxine を用いた INH との併用効果を比較検討したわけであるが、いづれも感性菌に対すると同様著効を示し、且つ両 Sulfa 剤併用療法群間にほとんど効果の差をみいだすことはできなかった。又 INH 5 mg, 単独療法群と比べると INH + SF 併用群の方がやゝ効果的であり、生体内における薬剤の協力作用をうかがわしめ

ることができる。更にまた INH 耐性菌群に対しても他耐性菌群に対するよりも若干劣るとはいえかなり有効であり、臨床的にも INH 耐性結核患者に対して試みられるべき一つの療法であると思われる。

SM は結核治療に一大革命をもたらした最初の結核化学療法剤であり、他剤との交叉耐性も認められず、抗結核剤として INH とともに結核治療の主軸をなしていることはいうまでもない。

SM 耐性菌感染動物を用いての治療に関する基礎実験として Feldman ら<sup>79)</sup>はモルモットを用い、国越ら<sup>31)</sup>はマウスを用いて SM 耐性菌 1,000γ 以上に対する INH 治療の著明な治療効果を観察し、また金谷<sup>28)</sup>も SM 耐性モルモット実験結核症に INH および PAS を投与しすぐれた抗菌力を有することをみている。しかし上記いずれの観察においても SM 耐性菌に対する SM 治療は無効に終っている。私の行った実験においても SM 耐性菌に対する SM 治療はすべて例外なく全く無効であつた。しかし PAS 耐性菌群に対しては脾に若干の病変をみるにすぎず、INH 耐性菌群では全く臓器に病変を認めなかつた。定量培養においてもほとんどコロニーの発生を示さなかつた。SM 治療群を INH および INH+SF 併用療法と比較してみると、SM 耐性菌群に対する SM 治療は除外して、PAS 耐性菌群に対してはほぼ同程度の病変改善を示し、INH 耐性菌群に対しては INH 中心治療よりもはるかに著効を示した。かゝる点よりして臨床的に SM は SM 耐性結核患者には無効であるが、PAS 耐性および特に INH 耐性患者には有効な薬剤であることは明らかな事実である。

ついで KM は 1957 年梅沢ら<sup>112)</sup>によつて発見され物理、化学的諸性状、抗菌スペクトルなどについて梅沢らによつて、結核菌に対する生物学的活性は柳沢らによつて夫々詳細な研究報告がなされている。即ち、柳沢ら<sup>55)</sup>はマウスの実験結核症において KM 2~4 mg 治療により著効を示し Dihydrostreptomycin 1 mg 投与と KM 2 mg 投与が略匹敵することを知つた。人型結核菌 H<sub>2</sub> 接種モルモット実験結核症では SM, KM, INH 共に明らかな治療効果を示した。また柳沢ら<sup>56)</sup>および岩崎<sup>10)</sup>は SM, PAS および INH の各耐性菌感染モルモットの実験結核症に対しても KM を投与し感性菌感染の場合と全く同様の効果を示すことができた。私は成熟モルモットに KM 10mg を投与し、その治療効果を観察したが、H<sub>37</sub>RV 感性菌群および各耐性菌群にいずれも顕著な効果を示し、特に SM 耐性菌群は感性菌群とほぼ

同程度の効果をみた。しかし SM 10mg 投与に比しいずれの菌群も幾分治療効果は劣っており、SM と同程度の効果を得るためには約 2 倍の KM が必要でないかと思われる。いずれにせよ KM は SM に若干効果は劣るとはいえ感性菌、SM, PAS, INH 各耐性菌群に対して著しい抗菌力を持ち、なかならず SM および INH 耐性結核に対して欠くことのできない有力な薬剤といえる。

以上の実験成績より各種耐性菌に対する各薬剤の効果を総括した。即ち INH 普通量、INH 大量および INH+SF 併用療法等 INH を含む療法は感性菌および SM, PAS 各耐性菌に対し顕著な効果を示し、特にこれは INH 大量、INH+SF 併用において著しい。INH 耐性菌に対しては他菌群に対するほどの著効は認められなかつたがなお幾分その抗菌作用を示していることは注目さるべきである。一方 SM は感性菌および PAS, INH 耐性群に有効であるが INH 療法に比しやや劣るようである。また KM は SM と同量投与では SM に幾分劣るがいづれの菌群にも有効であり一次抗結核剤耐性結核にとつて有力な薬剤であるといえる。Sulfa 剤はモルモットに対してその抗菌力はほとんど認められない。又交叉耐性のない標準薬剤、即ち、SM および INH による治療効果を夫々の治療群についてみるに、SM は感性菌に対しては云うに及ばず PAS、および INH 耐性菌群など SM 耐性菌を含まない菌群に対しても有効でありいづれの場合にも著効を収めた。又同様に INH も感性菌、SM および PAS 耐性菌など INH 耐性を含まない菌群に対していづれも著効を示し且つ感性菌、PAS 耐性菌には SM よりやや有効であつた。

動物実験をもつて直ちに人結核に応用することは強くいましめなければならないが、しかし臨床的にも当然意義のあることと考えられる。しかして以上の動物実験に対して、SM, PAS, INH 各耐性菌をもつ肺結核患者の菌陰性化について、INH および SM 投与によつてもたらされる変動を臨床的に観察した。

まず、SM, PAS, INH の各薬剤に単独耐性あるいは二者、三者耐性を有する肺結核症例に従来の薬剤を投与した場合は、12ヶ月後に感性例では 82.8% 陰性化しているに反し、耐性例では 25.7% とはるかに低率で、耐性患者に対する化学療法の難治性を示している。更に SM, PAS, INH の各単独および二者、三者耐性例を耐性薬剤別に分け標準 3 薬剤以外



に KM, PZA, Sulfa 剤を含めての化学療法の効果と比較すると PAS 耐性例は 65%, SM 耐性例は 40%, INH 耐性例は 35% の菌陰性率を示し, PAS, INH および SM, PAS 二者耐性例では夫々 32% および 16% を示した。SM, INH 二者耐性例と SM, PAS, INH 三者耐性例はいずれも菌陰性化率 0 に終わった。即ち、単独耐性例よりも二者、三者耐性例の方が菌陰性化率ははるかに低く、特に SM および INH のいずれかに耐性を獲得した症例では個体の病理形態の問題に起因することもさることながら、化学療法の効果を期待することは極めて困難であることを示唆している。かゝる耐性例にまだ耐性を獲得していない感性薬剤を計画的に投与した場合には 10~20% の菌陰性化率の増加を認めた。既に大藤<sup>42)</sup>も耐性獲得者に対する化学療法についての詳細な臨床的観察において指適しているごとく、耐性検査によつて有効な感性薬剤を選び合理的な投与を行えば耐性患者といえどもこれをある程度克服することが可能性を示すものであり先の動物実験の成績を臨床的に裏づけるものといえる。

次に SM 耐性例に SM を更に継続投与した場合の効果を見ると、SM 10γ 以上の完全耐性例では 6 ヶ月の投与にもかかわらず菌陰性化を全くみることができず、10γ 不完全耐性例でようやく 20% 前後の菌陰性化をみたにすぎない。このことは先の動物実験の成績とよく一致するところであり、SM 耐性例に慢然と SM を継続投与することは厳にいましむべきであることを教えるものであり、臨床上注意すべきである。

INH 耐性例に対して引きつづき INH の継続投与を行つた観察について、大藤<sup>42)</sup>は INH 大量および PZA, NMAT, Sulfazine 等の INH 抗菌力増強剤と INH との併用療法を試み、これら投与方式は INH 耐性例にもなお有効性を示したと述べているが、種々の INH 投与法のもとで観察した私の成績では、INH 1γ 以上の完全耐性例でも 20% の、又 INH 1γ 不完全耐性例では 45% もの菌陰性化をみることができ、前述の SM 耐性例に対する SM 継続投与と趣を異にし、明らかに効果的であつた。この臨床成績は先の動物実験の成績をよく裏づけるものであり、INH は強力な抗菌力のもとに交叉耐性のない SM, PAS 耐性に対してはいうまでもなく、INH 耐性に対しても明らかな効果を見ることができ、あらゆる耐性例に対して大きな期待をもつことができるものといえる。

## 第 6 章 結 論

結核に対する化学療法の飛躍的進歩とともに近年薬剤耐性患者の増加が著しく、臨床的にも看過できない重大な問題となつている。これに対し新しい強力な薬剤の発現が望まれるわけであるが、従来使用されてきた INH は薬剤耐性結核にとつてもなお有力な薬剤であり今日の結核治療の主軸をなしている。かゝる観点よりして高耐性結核菌感染モデルモットを用いて INH を中心とする実験結核治療を行い、あわせて INH 投与によつてもたらされる菌陰性化についての変動を観察し次の結論をえた。

1) 実験結核症において SM, PAS 各耐性菌に対し INH 治療は著効を示した。INH 耐性菌群にさらに INH を投与した場合かなり効果的であり明らかに有利であつた。実験結核症に対する INH 大量投与の成績は INH 普通量投与より明らかに効果的であり、INH 耐性に対しても有効性のあることを確認した。しかしさらに大量を投与しても平行的に効果の向上を期待することは困難で大量投与も効果の面から一定の限界のあることを示唆する成績をえた。又 INH 大量投与によつて INH 血中濃度の著しい上昇を見たが、さらに大量投与してもあまり上昇を示さなかつた。

2) Sulfisoxazole と持続性 Sulfa 剤である Sulfisomezole および Sulfadimethoxine を用いての実験結核に対する治療効果では、Sulfa 剤単独投与はいずれも著効を期待することはできず、生体内における Sulfa 剤の抗菌力は極めて微弱であつた。しかし Sulfadimethoxine は他 2 者に比しわずかに有効であり、これは生体内における薬剤の活性濃度が持続的であることによると考えられ、Sulfa 剤の投与にさいして一つの示唆を与えるものというべきである。

3) INH と Sulfisoxazole および Sulfadimethoxine を併用しその効果を検討した結果、いずれも著効を示し、両者の間にほとんど効果の差をみいだすことができなかった。また INH 単独投与群に比べると INH+Sulfa 剤併用群の方がより効果的であり、生体内における協力作用をうかがうことができた。さらにまた INH 耐性に対して有効であり本併用療法は耐性患者に対して広く応用されるべき治療法であると考えられる。

4) SM 耐性菌による実験結核に SM を投与した結果全く例外なく無効であつた。KM はいづれの耐

性菌に対しても交叉耐性は認められず, SM 耐性に対しては極めて著明な効果をあげた,

5) 交叉耐性のない標準抗結核剤による治療については, 耐性を獲得していない薬剤の投与はすべて有効であつた. 臨床的には, 動物実験でみられたごとく, SM は軽度の耐性を生じた場合でも SM を慢然と継続投与することは厳にいましむべきであるに反し, INH 治療は INH 耐性が生じてもお用いてしかるべき一療法と考えられる.

#### 謝 辞

稿を終るに当り終始御懇切なる御指導および御校閲をいただいた恩師平木潔教授ならびに大藤真助教授に心から謝意を表します. なお絶えざる御指導御鞭撻をいただいた国立岡山療養所内科医長沼田尹典博士に深謝します.

(本論文の要旨は日本結核病学会中国四国地方会第11回総会において発表した)

参考文献は第三編末尾に一括掲載する.

## Studies on Chemotherapy in the Antituberculous Drug-resistant Tuberculosis

### Part I. Some Attempts of INH Treatment and Their Comperative Studies with Streptomycin, Kanamycin and Sulfonamide Compounds

by

Koichi KAWANISHI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

Experimental tuberculosis in guinea pigs infected with cultures of H<sub>37</sub>Rv strain exhibiting high degrees of resistance to SM, PAS and INH and subsequently treated with usual dose and large dose of INH, combined administration of INH and sulfonamide compounds, SM and KM was carried out. Also a clinical observation of reversal of infectiousness of the tubercle bacilli in the sputum of the patients with chronic pulmonary tuberculosis was performed by this treatment regime. The results lead to the following conclusions.

In the experimental tuberculosis, administration of the usual dose and large dose of INH and combined administration of INH and sulfonamides revealed remarkable effectiveness to the SM- and PAS-resistant strains and considerable to the INH-resistant strain. Administration of the large dose and combined treatment of INH and sulfonamides were more effective than the usual dose of INH. In clinical observation, these kinds of INH treatment showed same tendency as in the animal experiment. So it is thought that these treatment regime of INH should be tried in the treatment of the patients with INH resistant tuberculosis. However, in this experiment, administration of the further larger dose of INH did not show the more remarkable effectiveness and it may be considered that there is a limit in the effectiveness in the treatment of the large dose of INH.

Administration of SM to the animals with even low degrees of SM resistant strain scarcely showed its effectiveness and it should be warned to administer SM to the patients with SM-resistant tubercle bacilli.

Although KM revealed somewhat lesser effectiveness than SM of the same dose, KM brought marked effectiveness to each resistant strain and showed no cross resistance to SM-, PAS- and INH-resistant respectively.

The sulfonamides revealed low antituberculous effectiveness in the experimental tuberculosis in guinea pigs and it is thought that single administration of the sulfonamides to tuberculosis is unable to be expected their effectiveness. But it is a point of interest that the blood level of sulfadimethoxine was showed to keep a high and long-lasting.

---