

実験的結核症の INAH 誘導体による治療実験

第 二 編

各種抗結核剤のモルモットによる併用投与実験

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

山下 三代 吉

〔昭和 33 年 7 月 26 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言

第 2 章 実験方法

第 1 節 感染方法及び動物群の編成

第 2 節 使用薬剤並びに治療方法

第 3 節 経過の観察

第 4 節 実験成績の判定方法

第 5 節 臓器結核菌定量培養

第 3 章 実験成績

第 1 節 第一実験成績

第 1 項 体重及び栄養状態の推移

第 2 項 感染局所及び所属リンパ腺の変化

第 3 項 Römer 反応の消長

第 4 項 肉眼的剖検所見

第 5 項 臓器結核菌定量培養成績

第 2 節 第二実験成績

第 1 項 体重及び栄養状態の推移

第 2 項 感染局所及び所属リンパ腺の変化

第 3 項 Römer 反応の消長

第 4 項 肉眼的剖検所見

第 5 項 臓器結核菌定量培養成績

第 4 章 総括並びに考按

第 5 章 結 語

文 献

第 1 章 緒 言

1942年 SM の発見以来 Pas, INAH と抗結核剤の発展には目ざましいものがある。しかしこれらの抗結核剤といえども単独では必ずしも充分の治療効果が期待出来るとはいえない。そこで治療効果の向上と一面薬剤耐性防止のために、各種抗結核剤の併用投与の企てに関心が高まつて来た。即ち Smith¹⁾ が SM とズルファミン併用投与に関する実験的研究を行つて以来、併用投与に関する幾多の研究が行われて来た。然しすべての併用投与必ずしも有効でなく、一部研究者に於ては、或る種薬剤の併用は逆に無効であると報告しているものもある。このようにこの種の実験は必ずしも充分まともではおらず、又第一編に於てその単独投与の実験的結核症に対する有効性を報告した処の Isonicotyl hydrazon glycuronolactone (INHG) と他種抗結核剤との組合せによる実験的結核症の治療実験はもとより従来全然見られない処である。そこで私は INHG を中

心として SM, Pas との三者併用、二者併用等、種々の組合せのもとにモルモットの実験的結核症の治療を試み、夫等の相互及び INHG 単独投与との効果の比較を行つた。又私は第一編に於て INAH 系諸薬剤の単独投与の効果のマウスを用いて検討したが、臨床上では普通併用投与であるので、今回は基本併用剤たる Pas 併用の下にモルモットを使用してこれらの薬剤 (INAH, INHG, IHMS) の効力を比較検討した。もとより斯かる治療実験も従来全然行われていない。以上の実験により臨床上薬剤使用法に参考とすべき基礎的知見を得る事が出来たので茲に併せて報告する。

第 2 章 実験方法

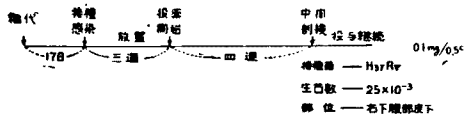
Römer 反応陰性のモルモットに有毒人型結核菌を以て皮下接種により感染せしめ、比較的緩慢なる経過をと実験的結核症を成立させ、感染 2 週後から抗結核剤の種々の組合せにより治療を開始し、4 週、8 週の後には屠殺剖検し、剖検所見を検索し、併せて

各臓器内の結核菌定量培養を行った。

第1節 感染方法及び動物群の編成

人型菌 H37 Rv の小川培地 3 週培養の湿潤菌体を取り、ガラス玉入り硬質コルベンで手振法で 1mg/5 cc の生理的食塩水浮遊液として、その 0.1 mg 菌量をモルモットの右下腹部皮下に接種罹患せしめた。モルモットは体重 350 g 前後の雄性を選び Römer 反応陰性なる事を確認した後、第一実験は INHG を中心として、INHG+SM+Pas 群、INHG+SM 群、INHG+Pas 群、INHG 単独群、対照群に分けた。第二実験は各種 INAH 誘導体と Pas の併用、即ち INHG+Pas 群、INAH+Pas 群、IHMS+Pas 群、INHG 週 2 回+Pas 群、対照群に分けた。なお第一、第二実験とも 1 群 6 匹宛とした。

第 1 図



第 1 表 各実験に於ける群編成

実験	群別
第 1 実験	INHG+SM+Pas 群
	INHG+SM 群
	INHG+Pas 群
	INHG (単独) 群
	対照 群
第 2 実験	INHG+Pas 群
	IHMS+Pas 群
	INAH+Pas 群
	INHG 週 2 回+Pas 群
	対照 群

第 2 節 使用薬剤並びに治療方法

使用薬剤は群別の如く、SM, Pas 及び各種 INAH 誘導体であるが、薬量は両実験とも INHG 20mg/kg, INAH 8mg/kg, IHMS 20 mg/kg, Pas 400 mg/kg,

第 2 表 使用薬剤及び使用量

薬名	方法	プロキロ 当り薬量	1 匹当り 薬量
INHG	皮下	20mg/kg	7mg
IHMS	皮下	20mg/kg	7mg
INAH	皮下	8mg/kg	2.8mg
S. M.	皮下	40mg/kg	14mg
PAS	経口	400mg/kg	140mg

SM 40 mg/kg で、Pas を除いては蒸留水を以て水溶液とし毎日交互に大腿皮下に注射した。Pas は餌料に混じて与えた。

治療に当つては菌感染後 2 週間放置し、治療を始め、4 週及び 8 週の後に夫々半数を屠殺剖検した。

第 3 節 経過の観察

実験開始より毎週 1 回体重の測定、一般状態及び感染局所所見、所属リンパ腺の腫脹の程度を観察した。

第 4 節 実験成績の判定方法

肉眼的剖検所見：感染局所の病変を硬結、膿瘍、潰瘍、痂皮、癬痕化の諸相について観察し。リンパ腺については米粒大を (+)、大豆大を (++)、豌豆大を (+++) とし、所属リンパ腺の鼠蹊腺より順次に両膝髌腺、両側腋窩腺、後腹膜腺、門脈腺、気管腺を観察した。次で諸臓器の結核性変化については、特に肺、肝、脾、腎について観察を行い、変化の程度は岡田¹⁹、柳沢²¹、弓削²⁴、水野⁹ が行ったように結核結節を漸く発見し得るものを (+)、断面に結節 10~20 ヶ程度を (++)、多数を (+++)、極めて多数を (++++) とした。

第 5 節 臓器結核菌定量培養

被検臓器として肺、肝、脾を用い、腎は肉眼的所見で全例に病変を見なかつたので除外した。無菌的に一定量の臓器を採取、秤量の後、4% 苛性ソーダ 5 cc を加え、ガラスホモゲナイザーで乳剤となし、該液並びにその稀釈液を夫々 3 小川¹³⁾¹⁴⁾ 培地に流注し、培養 4 週後の集落数を以て成績とした。

第 3 章 実験成績

第 1 節 第一実験成績

本実験に於ては INHG を中心として SM, Pas で夫々三者、二者併用及び単独と各治療群を作りその効果の優劣を比較した。

第 1 項 体重及び栄養状態の推移

平均体重増加は INHG+SM+Pas 群に於て著しく、対照群は最下位であつた。他の治療群間に於ては取り上げる程の差異は無かつた。

第 2 項 感染局所及び所属リンパ腺の変化

接種感染局所に潰瘍等の病変のあつたのは対照群のみで、治療群は癬痕或は痂皮等で明らかな差異を示した。又各治療群相互間には差はつけ難い。

所属リンパ腺の腫脹並びにその推移は触診により、これを観察したが、治療群は鼠蹊、腋下等殆んど触れ難く、リンパ腺腫脹は一般に著明でなく且つ治療群間に差はつけ得なかつた。なお対照群には腫脹肥

大が認められた。

第3項 Römer 反応の消長

治療開始当初の Römer 反応陽性度は、8週頃には多少にかかわらず増強されて、弱陽性であつたものが、陽性乃至強陽性となり、之は治療群、対照群

とも同様であり、且つ治療群間にも反応に有意の差はなかつた。

第4項 肉眼的剖検所見

1) リンパ腺

4週治療後の腫脹の程度は第3表の如くて乾酪化

第3表 第1実験4週後の剖検所見

群	動物 No.	淋 巴 腺						内 臓			局 所			
		膝		鼠 蹊		腋 下		後 腹 膜	門 脈	気 管		肺	肝	脾
		右	左	右	左	右	左							
INHG + Pas	1	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	痲 皮
	2	±	-	-	-	-	±	-	+	-	-	-	-	無
	3	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
対 照	1	++	+	+	-	+	+	+	+	+	±	-	+	潰瘍瘻孔
	2	++	++	+	±	+	±	++	+	+	+	-	++	潰 瘍
	3	+++	++	+	±	+	+	+	+	+	+	±	+	潰 瘍
INHG + SM + Pas	1	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
	2	-	±	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	痲 痕
	3	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	無
INHG + SM	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
	2	±	+	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	無
	3	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
INHG	1	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
	2	+	-	-	-	-	-	±	-	-	±	-	±	痲 痕
	3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕

乃至腫脹は治療群の相互間では余り大差なく、一般に軽度であるが、唯膝リンパ腺の腫脹は殆んど群に認められた。投薬の最も少い INHG 単独群に於ても対照群に比し可成り病変が少い。

8週治療後の成績は第4表の如くて INHG+SM+Pas 群>INHG+SM 群>INHG+Pas 群=INHG 群>対照群の順にリンパ腺腫脹が少いといえる。要するに各治療群は余り大差なく強いていえば三者併用群、次で SM との併用群、Pas との併用群、次で単独群の順に有効である。

2) 内臓臓器

4週治療群の肉眼的病変は第3表と第4表の如く、各治療群の各臓器に著変を認め難く、8週治療後の INHG+Pas 群の脾に病変を認めたに過ぎない。従つて各治療群間の優劣もつけ難く、且つ一般に病変は軽度であつた。なお対照群には著しい病変を認める事が出来る。

第5項 臓器結核菌定量培養成績

4週、8週の剖検時、肺、肝、脾を小川氏法で行い第5表に示した。全般的に脾に生菌が多い事を示し、次で肺で、肝が一番少なかつた。

4週に於て INHG+SM+Pas 群の内の1匹は肺、肝には集落を見ず、脾に僅かに認められ、他の1匹も非常に少い値を示している。次で INHG+SM 群の両方とも肝には菌発育を見ず、肺にも極めて僅かで、脾に多少認められる。INHG+Pas 群と INHG 群は表でも分かる如く 肺、肝、脾の夫々の集落を比較しても余り差がないようである。

8週に於ける成績では全般的に各治療群の成績が4週のそれより勝つているといえる。INHG+SM+Pas 群は殆んど、どの臓器からも集落の発生を認めず、最も優れた効果を示している。次で INHG+SM 群も1匹の肺に僅かに発育しているのみで殆んど劣らないといえよう。次で INHG+Pas 群が INHG 単独群より多少良好といひ得る。INHG+

第4表 第1実験8週後の剖検所見

群	動物 No.	淋 巴 腺							内 臓			局 所		
		膝		鼠 蹊		腋 下		後 腹 膜	門 脈	気 管	肺		肝	脾
		右	左	右	左	右	左							
INHG ・ Par	1	±	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	瘻 痕
	2	+	+	-	±	-	-	±	-	±	-	-	+	瘻 痕
	3	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無
対 照	1	卅	卅	+	-	+	-	+	-	+	±	-	卅	潰 瘍
	2	卅	卅	+	-	+	+	+	卅	卅	+	卅	+	潰 瘍
	3	卅	卅	-	+	+	-	+	+	+	+	卅	卅	潰 瘍
INHG ・ SM ・ Pas	1	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	無
	2	±	-	-	±	-	-	-	-	+	-	-	-	無
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	瘻 痕
INHG ・ SM	1	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	痂 皮
	2	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	無
	3	-	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	±	瘻 痕
INHG	1	+	-	-	-	-	-	±	-	+	-	-	±	硬 結
	2	±	+	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	無
	3	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	瘻 痕

第5表 第1実験4週8週後の定量培養成績

	対 照			INHG・Pas			INHG・SM・Pas			INHG・SM			INHG		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
4	+	31	+	6	0	21	5	0	12	0	0	2	5	0	13
	83	48	+	7	0	14	3	0	8	3.1	0	1.5	8	2	18
週	+	+	卅	19	2	10	0	0	0	0	0	4	11	0	12
	0	70	卅	雑	3.3	8	0	0	2	0.2	0	4	16	2	14
8	+	9	卅	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	28
	+	15	卅	2	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	20
週	+	38	卅	0.5	0	19	0	0	0	3	0	0	0	2	14
	+	51	卅	1	0	16	0	0	0	4	0	0	6	2	17

Pas 群の肝には集落を見ず、INHG 群の1匹の肝に僅かに見ており、脾の成績も多少劣るようである。要するに定量培養に於ける集落の少い順をいえば、INHG+SM+Pas 群 ≤ INHG+SM 群 < INHG+Pas 群 ≤ INHG 群 < 対照群となる。

第一実験即ち三者併用、二者併用、単独投与の比較に於て、以上の肉眼的所見、臓器結核菌定量培養成績よりすれば、INHG+SM+Pas 群が最も良く、次で INHG+SM 群が少し劣り、次で INHG+Pas 群と、INHG 単独群が殆んど同じ程度の効果を示

した。なお何れの治療群も対照群に比較すると著しい効果を示しているといえる。

第2節 第二実験成績

第1項 体重及び栄養状態の推移

4週及び8週を通じ、平均体重増加は INHG+Pas 群が最高であり、他の治療群相互間には大差なく、又対照群は各種治療群より劣るようであつた。なお投薬による運動不活発、全身衰弱、摂食量の減少等認むべき変化は各治療群に於て無かつた。

第2項 感染局所及び所属リンパ腺の変化

接種感染局所に潰瘍を形成したのは、対照群と INHG 2回/週+Pas 群の内の1匹だけで、他の治療群には認められなかった。

所属リンパ腺の腫脹並びにその推移は触診により之を観察したが、各治療群相互間には認むべき差はなかった。但し、INHG 2回/週+Pas 群の一部には多少増大の傾向が認められ、対照群は他の投与群に比して著しい腫脹傾向を示した。

第3項 Römer 反応の消長

治療開始当初に弱陽性から強陽性の範囲を示していた Römer 反応は8週頃には多少にかかわらず増強され陽性乃至強陽性になり、治療群に於ても対照群と同様であった。又対照群と治療群との間に、反応の差は無いようである。

第4項 肉眼的剖検所見

1) リンパ腺

4週治療後の腫脹の程度は第6表の如くで、腫脹乃至乾酪化の程度は INAH+Pas 群<INMS+Pas 群≤INHG+Pas 群<INHG 2回/週+Pas 群<対照群の順序である。8週治療後の成績は第7表の如くで、INAH+Pas 群<INHG+Pas 群=IHMS+Pas 群≤INHG 2回/週+Pas 群<対照群の順である。従つて4週、8週を通じ要約するならば、

INAH+Pas 群が最も良く、次で INHG+Pas 群と IHMS+Pas 群は殆んど同じであり、INHG 2回/週+Pas 群が多少劣り対照群が、最も悪いといひ得る。

2) 内臓

4週治療後の肉眼的病変は第6表の如く各治療群の殆んど臓器に著変を認めず、僅かに INHG 2回/週+Pas 群の1匹の脾に認めるに過ぎない。対照群は全例に於て明らかな結核結節を認め、治療群と著明な対照をなしている。

8週治療後の剖検所見は第7表の如くで、各治療群の脾に軽度の病変が認められる。而し各治療群間に余り優劣はつけられなかいようである。ただ INHG 2回/週+Pas 群が多少劣るようである。又各治療群の肺、肝には殆んど認むべき病変はない。全般に治療群は対照群に比し、著しい効果を示しているといえよう。

第5項 臓器結核菌定量培養成績

4週、8週剖検時の2匹宛の臓器の結核菌定量培養成績を第8表に示した。一般に臓器内生結核菌の播布度は脾、次で肺、次で肝の順序である。

4週後に於ては INAH+Pas 群、INHG+Pas 群、IHMS+Pas 群は殆んど大差なく、INHG 2回/週+Pas 群は之等3群より劣つている。而し対照非治療

第6表 第2実験4週後の剖検所見

群	動物 No.	淋 巴 腺							内 臓			局 所		
		膝		鼠 蹊		腋 下		後 腹 膜	門 脈	気 管	肺		肝	脾
		右	左	右	左	右	左							
INHG ・ Pas	1	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	痲 皮
	2	±	-	-	-	-	±	-	-	+	-	-	-	無 痕
	3	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
INAH ・ Pas	1	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無 痕
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無 痕
	3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	痲 痕
IHMS ・ Pas	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無 痕
	2	+	-	±	-	-	-	±	-	-	-	-	-	無 痕
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	硬 結
INHG 2回/週 ・ Pas	1	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	硬 結
	2	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	無 痕
	3	+	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	潰 瘍
対 照	1	卅	+	+	-	+	+	+	+	+	±	-	+	潰 瘍 孔
	2	卅	卅	+	±	+	±	卅	+	+	+	-	卅	潰 瘍
	3	卅	卅	+	±	+	+	+	+	+	+	±	+	潰 瘍

第7表 第2実験8週後の剖検所見

群	動物 No.	淋 巴 腺						内 臓			局 所			
		膝		鼠 蹊		腋 下		後 腹 膜	門 脈	氣 管		肺	肝	脾
		右	左	右	左	右	左							
INHG ・ Pas	1	±	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	瘰 痕	
	2	+	+	-	±	-	-	±	-	-	-	+	瘰 痕	
	3	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
INAH ・ Pas	1	+	+	-	-	-	-	±	-	+	-	-	瘰 痕	
	2	±	-	-	±	-	±	-	-	-	-	±	無	
	3	±	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	無	
IHMS ・ Pas	1	±	-	-	-	-	-	+	-	±	-	-	無	
	2	+	±	+	±	±	-	-	±	±	-	-	無	
	3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	無	
INHG 2回/週 ・ Pas	1	+	-	-	-	-	±	-	-	-	-	+	瘰 痕	
	2	+	±	-	-	-	-	-	+	±	-	-	硬 結	
	3	±	-	±	-	-	-	±	-	-	-	-	瘰 痕	
対 照	1	+	+	+	-	+	-	+	±	-	+	+	潰 瘍	
	2	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	腸 瘍	
	3	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	潰 瘍	

第8表 第2実験4週8週後の定量培養成績

	対 照			INHG 2回/週・Pas			INHG・Pas			INAH・Pas			IHMS・Pas		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
4 週	+	31	+	80	12	+	6	0	21	3	0	7	8	2	17
	83	48	+	63	30	+	7	0	14	雑	0	11	10	1.5	21
	+	+	+	+	40	68	15	2	10	7	2	6.4	31	0	14
8 週	+	9	+	21	2	45	0	0	7	0	0	7	0	0	15
	+	15	+	16	8	44	2	0	10	0	0	10	0	0	12
	+	38	+	13	15	30	0.5	0	19	0	0	0	3	0	8
週	+	51	+	10	18	25	1	0	16	2	0	0	4	0.5	8

群よりは多少よい成績を示している。

8週後に於ける成績では INAH+Pas 群の1匹では肺、肝に集落を見ず、又他の1匹では肝、脾に認めずして最も有効な群と心得る。INHG+Pas 群は2匹とも肝に集落の発生を見ず、肺にも極めて僅かであつて、同様に IHMS+Pas 群ではその1匹に肺、肝に集落を見ず、他のモルモットの肺、肝も僅か INHG+Pas 群と IHMS+Pas 群とはほぼ同じ成績である。次に INHG 2回/週+Pas 群は劣り、各臓器に集落を見るも4週の成績よりは頗る

有効で、対照群に比し可成りの治療効果を示している。4週、8週を通じ要するに有効順に並べると INAH+Pas 群> INHG+Pas 群=IHMS+Pas 群>INHG 2回/週+Pas 群である。

以上の INAH, INHG, IHMS 等各種誘導体と Pas との併用実験に於ける諸成績よりすれば INAH+Pas 群が最も有効であり、次で INHG+Pas 群と IHMS+Pas 群ではほぼ差はなく、INHG 2回/週+Pas 群も可成りの効果を示しているが前三者に比するとやや劣る事が明らかとなつた。

第4章 総括並びに考按

一般に新しい結核化学療法剤の出現に際しては、一応単独効果の検討を行つた後、単独投与より一層効果を高め、耐性出現を遅らせる目的で併用療法に関する研究が行われるのが常道である。

Colestos²⁾³⁾ は「抗菌剤の併用は出来るだけ少量で発育阻止作用を得、長期間使用時の副作用を避け、且つ抵抗性の出現を遅らせるか、又妨げる目的をもつ」と述べている。前述の如く Smith¹⁸⁾ に始まる抗結核剤併用の報告は今日まで数多いが、その成績は必ずしも同一ではない。即ち動物の実験的結核症に於ける併用投与成績について見るに、実験条件に従い、且つ効果判定の基準によりそれぞれ区々な、時としては互に相反するような成績が見られている。例えば最近岡田¹⁶⁾ は SM と Pas, TB₁, セファラチンとの併用投与は相当程度有効で、薬剤投与中止後もその効果は長期間持続したと述べ、Dimmling⁴⁾ は TB₁ と SM と併用し、その有効性を認め、水野⁹⁾ は岡田¹⁶⁾ と同様な薬剤で治療し、SM とセファラチン併用が単独投与に比し優れた効果を示したといっているが、一方水之江¹⁰⁾ 等は SM と Pas とは相加或は相乗的に作用するも、SM と INAH とでは斯かる作用は認められないと述べ、又 Vennealand¹⁹⁾ は SM と Pas との併用効果は無かつたと述べている。

このようにこの種の実験は必ずしも充分に纏つていないが、更に INHG と他薬剤との併用治療は従来全然行われていない処である。但しこの INHG と他薬剤との試験管内併用効果については教室吉川²³⁾ が INHG+SM INHG+Pas で実験して、夫々単独の場合より数倍有効であると述べている。そこで私はモルモットを用いてこの INHG を中心とした併用治療効果を検討せんと企て上記の成績を得た。即ち私の第一実験では INHG と SM, Pas について三者、二者投与を行い、それらの相互並びに INHG の単独投与との優劣を検討した。

体重増加の点では SM+INHG+Pas 群の三者併用群が最も優れていた。次に感染局所は各治療群は著変なく、且つ各群相互間にも明らかな差異はなかつた。同様にリンパ腺腫脹も各治療群とも著明でなかつたが、対照群には腫脹肥大が認められている。

次に Römar 反応は 8 週頃には多少にかかわらず陽性度が増強されたが、各治療群間にも有意の差無いようであつた。これは結核アレルギー薬剤の影

響が余り無い事を示しており、従来から種々の説のある処である。

肉眼的剖検所見では、先づリンパ腺の乾酪化乃至腫脹は治療によをためか著明でなく、各治療群間に大差なく、強いていえば SM+INHG+Pas 群（三者併用）、次で SM+INHG 群（二者併用）、次で INHG+Pas 群（二者併用）、次で INHG 群（単独）の順に所見が少い。次に内臓臓器の剖検所見は各治療群の各臓器に著変を認め難く、8 週治療後の INHG+Pas 群の脾に病変を認めたとに過ぎず、従つて相互に優劣もつけ難く、一般に病変は軽度であつた。

次に肺、肝、脾の臓器結核菌定量培養成績は 8 週の方が 4 週より勝つているのは治療期間が長い故であるが、全般にコロニーの発生が少く、臓器 1mg 当り表の如き成績で各群とも著明な治療効果を示しているといえよう。4 週、8 週の成績を要約し有効順に並べるならば、SM+INHG+Pas 群が最も良く、SM+INHG 群はそれと殆んど大差なく、次で INHG+Pas 群となり、それと INHG 群との間にも著明な差はないといえよう。

以上の各所見を総合すると、結局 INHG 単独投与よりは明らかに各種併用投与が優れており、就中 SM+INHG+Pas が最も優れ、次で SM+INHG, INHG+Pas の順に良い事が明らかになつた。

さて臨床実験の面では従来より INAH+Pas, SM+Pas, INAH+SM 等の二者併用が長く行われ最も有効な投与法とされていたが、昭和 30 年熊谷⁷⁾ が SM+INAH+Pas の三者併用が SM+Pas, INAH+Pas に比べて優れている事をレントゲン所見、切除肺の瘻痕化によつて強調して以来、現今日常診療上三者併用は価値が高いものと考えられている。しかし動物の実験的結核症に用いて二者、三者併用の治療効果を基礎的に比較した研究は之迄みられない。私の以上の INHG の成績では三者、二者及び二者の種類の有効性の順位が動物実験のみで得られる明確性を以て現われており、之は単に新抗結核剤 INHG の使用法の基礎データたるのみならず、広い意味での INAH を使用した三者併用の威力を始めて実験的に証明したものといえよう。

さて次に現今臨床上用いられている各種抗結核剤併用投与としては Pas を併用する場合が最も多く、寧ろそれが一つの基本型となつている事は衆知の事実である。之は Pas と他薬剤との併用に併用治療効果が期待されるのみならず、Pas は特に他剤耐性

獲得を遅延せしむる作用が他剤に比して最も強く、更に Pas 自身の耐性獲得は他剤に比して最も遅い事²²⁾²⁰⁾¹⁾が実験的に明白にせられているからである。一方現今に於ては世界各国共に INAH 系薬剤の使用期間が次第に長くなる傾向にある。之はもとより長期投与程臨床及び病理組織の面で有効である事が証明された事によるが、一面薬剤投与中に於ける耐性低下の可能性¹⁷⁾⁶⁾¹²⁾及び耐性菌の毒力低下⁵⁾⁸⁾¹¹⁾という耐性の面での長期投与に対する INAH の有利性が判明して来たからである。

何れにしてもこのようにして INAH の長期投与が常識化して来ると益々その併用薬剤が問題になって来るわけで、現今 INAH の抗菌力を助長する二三の薬剤(ピラチナマイド、スルファイソキサゾール等)の併用が試みられてはいるが、長期になればなる程副作用の面からみても Pas が矢張り最も無難で、結局益々 Pas の基本併用剤たる価値は高いといわねばならない。即ち私の先の実験で、併用治療効果だけからみると少くとも INHG に関しては Pas 併用は劣っていたが、臨床には上記の如く他の面で従来より Pas 併用の価値が高いわけである。私は前編に於て INHG を中心として INAH 系薬剤のマウス実験的結核症に対する治療効果を比較したが、実際の臨床面では併用投与が普通であるから、茲に第二実験としてモルモットを用い、上記理由にて一応基本併用剤としての Pas を併用し、INAH 系三剤の治療効果を比較検討した。即ち INAH (8 mg/kg), INHG (20 mg/kg), IHMS (20 mg/kg) と夫々 Pas (400 mg/kg) との併用実験を試みた。なお INHG のみは週 2 回投与と連日投与を行い、他は総て連日投与を行った。

先づ体重及び栄養の一般的条件では、INHG + Pas 群の体重増加が他の 4 群より優れており、INHG の体重に及ぼす良影響を充分認める事が出来た。次に感染局所については INHG 2 回/週 + Pas 群の中の 1 匹に潰瘍を認め、他の群には潰瘍を認めなかつたので、抗菌力に於て週 2 回投与は毎日投与及び他の群に比し劣るのではないかと思考される。又所属リンパ腺腫脹の点に於ても同様の事が認められ、結局他の投与群より週 2 回投与群は悪い印象を受ける。次に Römer 反応については第一実験同様に薬剤投与の影響を余り認めなかつた。

肉眼的剖検所見として、リンパ腺及び各臓器の病変を要約すれば INAH + Pas 群が最も所見少く、INHG + Pas 群と IHMS + Pas 群は殆んど同程度で

あり、INHG 2 回/週 + Pas 群が劣るようである。勿論非治療対照群よりは優れている。

小川氏法による臓器結核菌定量培養に於て、菌の最も多いのは脾であり、次で肺及び肝に播布している。4 週及び 8 週治療後の培養成績はそれぞれ前記の如くであるが、要約すると INAH + Pas 群が最もコロニーが少なく、INHG + Pas 群と IHMS + Pas 群は大体同程度で何れも前者よりやや劣り、INHG 2 回/週 + Pas 群は更に劣つている。この点は肉眼的剖検所見と一致しており、INAH + Pas が優れている事が分る。なおこの INAH 投与量は INHG, IHMS 投与量中の INAH 含有量とほぼ同量にしてあるので量による成績の違いではない。

即ち以上の第二実験を要約すると、Pas との併用投与では、INAH 使用の場合が INHG, IHMS 使用の場合よりやや良い成績を示した事になり、之は第一編の単独投与の場合とほぼ同様の傾向である。尤も先述の如く本実験に於ても INHG, IHMS 投与量は INAH 含有量に換算して INAH 投与群とほぼ同等量になるので、之等薬剤の毒性の少い事(第一編)から蓋し、之等薬剤については更に大量投与を行えば一層優れた併用効力が期待出来、又換言すれば臨床的にもかなり大量投与を行うことが望ましいとい得る。なお INHG と Pas の併用では INHG の週 2 回投与が連日投与より凡ゆる意味で劣っていた事も今後臨床に注意すべき事と思われる。

以上私は第一実験に於て INHG を中心として種々の併用投与の効果を相互及び INHG の単独投与と比べ、第二実験に於て基本併用剤たる Pas 併用のもとに INAH 系各薬剤の効力比較を試みそれぞれ一定の所見を挙げ得た。なお本考察に於て試験管内併用実験成績に触れついで諸研究者の各抗結核剤の動物併用投与実験を引用したが、私の第一、第二実験の如き治療実験は従来試みられていない処である。私はこれらの実験に於て INHG の併用投与は単独投与より優れている事及び如何なる併用が特によいかを解明し、又従来の臨床に併用療法の基本たる Pas 併用のもとに INAH 系三剤の効力比較を解明し、以て何れも日常臨床に於ける之等薬剤使用法に示唆する処が多かつた。

第 5 章 結 語

INHG を用いた併用投与動物実験は之迄皆無であるのでモルモットを用いて本剤と SM, Pas との

種々の組合せの併用投与の実験を行い、剖検所見、臓器結核菌定量培養の面から、何れの組合せが最も有効であるかを検討し、又従来より臨床上併用投与の基本とされている Pas 併用のもとに、INAH 系三剤 (INAH, INHG, IHMS) の効力を同じくモルモットを用いて検討し次の結論を得た。

1) INHG に対する SM, Pas の併用投与は何れの組合せに於ても INHG 単独投与より有効である。

2) 上記併用の中では、SM+INHG+Pas が最も優れ、SM+INHG がこれに次ぎ、INHG+Pas は更に劣るが INHG 単独よりはやや優れている。

3) Pas 併用のもとでも含有 INAH が同量であれば INHG, IHMS は INAH にやや劣るが、之等薬剤は大量投与が可能であるので、臨床上大量投与によつて更に効果が期待出来るものと思われる。

摺筆するにあたり御指導、御校閲を頂いた恩師平木教授並びに大藤助教に深甚なる感謝の意を表す。

(本論文の要旨は昭和30年10月日本結核病学会中国四国地方会第6回総会に於て発表した)

文 献

- 1) 芦野芳久：抗酸菌病研究雑誌，8，119，昭27.
- 2) Colestos：Revue de la Tbc.，15，957，1951.
- 3) Colestos：Revue de la Tbc.，16，670，1952.
- 4) Dimmling：岡田泰二論文より引用，結核，30，2，72，昭30.
- 5) 平野憲正：東京医事新誌，70，371，昭28.
- 6) 石川哲也：結核，30，183，昭30.
- 7) 熊谷岱藏：日本臨床，11，433，昭27.
- 8) Middlebrook, Cohn：Science，118，297，1953.
- 9) 水野護：結核，28，132，昭28.
- 10) 水之江公英他：日本細菌学会雑誌，8，825，昭28.
- 11) Morse：Am. Rev. Tbc.，69，464，1954.
- 12) 大藤真：結核研究の進歩掲載予定.
- 13) 小川辰次：結核，24，45，昭24.
- 14) 小川辰次：結核，24，403，昭24.
- 15) 岡治道：日本臨床，4，674，昭22.
- 16) 岡田泰二：結核，30，72，昭30.
- 17) 佐藤直行：結核，29，393，昭29.
- 18) Smith：Pub. Health Rep.，60，29，1954.
- 19) Vennesland：岡田泰二論文より引用，結核，30，2，72，昭30.
- 20) Vennesland：細菌の薬剤耐性（小酒井望著，医学書院）より引用，117，昭30.
- 21) 柳沢謙：臨床，5，682，昭27.
- 22) 安田正憲：結核，30，2，89，昭30.
- 23) 吉川潔：岡山医学会雑誌掲載予定.
- 24) 弓削静彦：久留米医学会雑誌，13，347，昭25.

Treatment of Experimental Tuberculosis with INAH Derivatives Part 2. The Effects of Combination Administration of Various Anti-tuberculous Agents on Guinea Pigs

By

Miyokichi YAMASHITA

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

As there is no study on the combination administration of drugs with the use of INHG on animals, the author performed a series of experiments with guinea pigs using this drug in various combinations of SM and PAS, and studied which combination would be most

effective from autopsy findings and culture of tuberculous bacilli in viscera. In addition, the author tried INAH, INHG, or IHMS of the INAH series combined with PAS, most frequently used clinically as basic drug for combination therapy, and studied the effectiveness on guinea pigs. The results are as follows:

1. It has been found that INHG used in combination with SM or PAS is more effective than INHG given singly.

2. Of the combinations mentioned above the combination of SM+INHG+PAS is most effective, followed by the combination of SM+INHG; and although the combination of INHG+PAS is still less effective, it is better than single administration of INHG.

3. Even in the PAS combinations of INHG, IHMS and INAH so long as the content of INAH in each combination is equal, two former ones are slightly less effective than the latter. But clinically these drugs can be given in a large dose, and hence there is a promising future for the effectiveness.
