

実験的結核症の INAH 誘導体による治療実験

第三編

マウスの実験的結核症に対する INAH 及びその 誘導体の大量投与による治療実験

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	大量治療実験
第2章 H ₃₇ R _v 株感染マウス結核症に対する INAH, IHMS, INHG大量治療実験	第1節 実験方法
第1節 実験方法	第2節 実験成績
第2節 実験成績	第1項 一般状態, 死亡数並びに体重の推移
第1項 一般状態, 死亡数並びに体重の推移	第2項 肉眼的剖検所見
第2項 肉眼的剖検所見	第3項 臓器結核菌定量培養成績
第3項 臓器結核菌定量培養成績	第4項 耐性測定成績
第4項 耐性測定成績	第4章 総括並びに考按
第3章 H ₃₇ R _v R-INAH 10 γ 株感染マウス 結核症に対する INAH, IHMS, INHG	第5章 結 語
	文 献

第1章 緒 言

Isonicotinic acid hydrazide (INAH) が抗結核剤として登場してより早くも8年, この間に INAH の結核菌に対する生化学的作用の強大さは, 生体に対する薬理作用の優秀さと相俟つて, 今まで抗結核剤の主役と考えられて来た Streptomycin (SM) の地位を完全に INAH に移してしまった。

又この INAH の抗結核剤としての特性は3~5 mg/kg という少量でも充分の威力を発揮し, 且つ副作用の非常に少い点にある。しかしながら, この INAH にも耐性を示す結核菌の出現してくる事は周知の事実であり, 臨床的にも等耐性菌の出現は治療の大きな障碍となつている。

一方この耐性菌の出現を防止, 或は遅延せしめんとして化学療法剤の併用, 或は間歇療法が工夫され, ある程度の効果が認められている。

しかし之等既知の抗結核剤の併用或は間歇投与に

よつても重症結核症では早晚耐性菌の出現は避けられないが, といつて今日早急に新しい抗結核剤が幾種類も出現する事は期待し難いので, この耐性菌に対するその耐性薬剤の使用法を更に検討し直すのも大いに意義あるものと考ええる。

この耐性菌に対するその耐性薬剤の使用法としては, その抗菌力を増強せしむる他剤（この際交叉耐性のない他の薬剤使用は別問題として）の併用と, 該薬剤の大量投与とが考えられる。

前者については今回はさておき, 後者については第一編で述べた毒性の少い IHMS, INHG の如き INAH 誘導体が登場したので少くとも INAH に関してはその可能性が増して来た。先に沢田教授¹⁷⁾ は INAH 大量投与について, 弱耐性菌に有効であり, 又大量投与により生ずる耐性菌は毒力が特に低いと述べている。周知の如く INAH 耐性菌の毒力の低下（主として海猿は Middlebrook⁷⁾ 以来多くの⁶⁾⁹⁾¹⁵⁾ により認められている。従つて耐性菌

に対する INAH 大量投与が更にその毒力を低下せしめるであろう事は充分想像される。更に又この大量投与による血中濃度及び肺内濃度の上昇が耐性菌の耐性を上廻るならば有効的に働くであろう事も想像される。この点、現在迄 INAH 耐性菌感染による実験的結核症に対して大量投与を行つてゐるのは柳沢²¹⁾の INAH 50 mg/kg 投与がみられるのみで、しかもそれは無効の結果を得ている。

しかしながら INAH 誘導体を用いて更に大量投与を行つた者がないので果して大量療法が耐性菌感染動物に有効なのか無効なのか結論を下す事が出来ない。かかる意味で私は INAH 10 γ 耐性 H₃₇ Rv 感染マウスに対し INAH, IHMS, INHG の大量投与実験を行い、見る可き結果を得たので以下その成績を報告する。なお INAH 感染 H₃₇ Rv 感染マウスに対する同一大量投与実験をも行い比較対照

した。

第2章 H₃₇ Rv 株感染マウス結核症に対する INAH, IHMS, INHG 大量治療実験 (対照実験)

第1節 実験方法

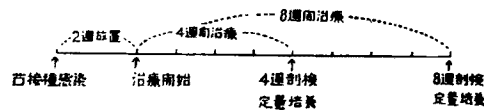
1%小川培地上1週間培養の人型結核菌標準株 H₃₇ Rv を型の如く、生理的食塩水を加え水晶玉入り丸底コルベンにて手振法により 1 mg/cc の平等菌浮遊液を作り、その 0.1 cc を体重 16 g 前後の雄性マウスの尾静脈に接種、2週間放置後治療を開始した。なお生菌数は 10^{4.22} であつた。

群編成は第1表に示した如く4群 (対照群, INAH 治療群, IHMS 治療群, INHG 治療群) に分け、1群10匹あて使用した。薬剤は INAH は臨

第1表 実験動物の編成と薬の種類、用量及び投与方法

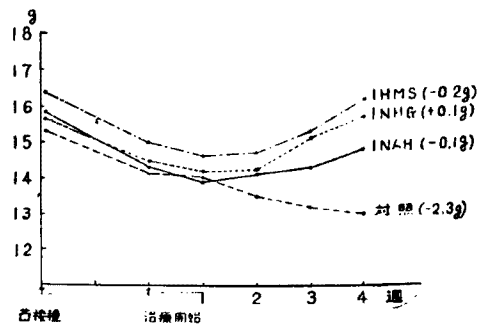
	マウス					抗結核剤		投与方法
	群別	実験開始時	4週剖検時	8週剖検時	死亡数	種類及び用量		
第I実験	1	10匹	5匹	4匹	1匹	INAH	50mg/kg	大腿皮下に注射
	2	10	5	4	1	IHMS	300mg/kg	
	3	10	5	5	0	INHG	500mg/kg	
	4	10	5	3	2	対照群		
第II実験	1	10	5	3	2	INAH	50mg/kg	
	2	10	5	4	1	IHMS	300mg/kg	
	3	10	5	3	2	INHG	500mg/kg	
	4	10	5	3	2	対照群		

図1 動物実験要領



床使用量の10倍、即ち 50 mg/kg を、INHG は第一編にて述べたる如く、その毒性が INAH の 1/6~1/8 なので INAH の10倍 500 mg/kg を、IHMS はその毒性 INAH の 1/5~1/7 なのでその6倍量、即ち 300 mg/kg を使用した。しかも之等大量の薬剤を 0.1 cc に含む水溶液となし、全群とも毎日1回大腿皮下に注射し、しかも図1に示した要領に従い8週間投薬を続け、うち半数を途中4週にて薬剤投与を中止し、その翌日より屠殺し肺、肝、脾の肉

図2 H₃₇ Rv 感染マウスの平均体重の変動



眼的病変の程度及び結核結節の多少を検し、そのうち各群2匹あて肺、肝、脾の臓器内結核菌定量培養

を行い、残りは8週治療後同様な諸検索を行なった。

なお臓器内結核菌定量培養は第一編にて述べたガラスホモゲナイザー法を用い、3%小川培地に接種、週1回取り出して生じた集落数を算定し判定は4週間にて行つた。なお生じた集落については INAH 及び IHMS, INHG に対する耐性測定を行つた。

耐性測定法： INAH, IHMS, INHG を1%小川培地に各薬剤濃度が各々 0, 0.1, 1.0, 10.0, 30.0, 60.0, 100.0 γ /cc になるように加えた耐性培地を作り、定量培養によりマウスより分離した各治療群の菌株を夫々ガラス玉入り硬質コルペンにて手振法により1cc 0.1 mg の平等菌液となし、その0.1 cc を各段階の小川耐性培地に接種、4週後判定した。

第2節 実験成績

第1項 一般状態、死亡数並びに体重の推移

i) 一般状態としては、対照群は週を追つて運動不活発となり4週目頃には立毛し、目を閉じてうずくまり元気を失なつた。之に対し治療群は比較的元気で経過し8週屠殺前には非接種の健康マウスに近くなつた。

ii) 斃死数は対照群に2匹、INAH, IHMS 群に各1匹屠殺前に死亡し、INHG 治療群には死亡例はなかつた。

iii) 体重の推移は第2図に示した如く菌静脈内接種と共に各群とも次第に平均体重は減少し、特に対照群にひどく屠殺時には-2.3 g の減少を示した。之に反し治療群は治療開始3週目頃より次第に体重は増加し始めたが、なお INAH 群は-1.0 g, IHMS 群は-0.2 g の減少を示し、ただ INHG 群のみ僅か 0.1 g の増加を示した。

第2項 肉眼的剖検所見

治療開始4週後に屠殺したマウスの各臓器の剖検肉眼的所見は第2表に示した通りである。

対照群： 肺臓は腫脹し重量も増し、大きな結節が全例に多数認められた。しかし肝臓の結核性病変は余り明確でなく、変化も少なく、2例に軽度の結節らしき所見を認めたのみである。脾臓も全例腫脹重量増加、結節を認めたが肺ほど著明ではなかつた。

INAH 群： 肺臓に5例中2例に明かに結核結節を認め、脾に1例結節らしき所見を見た他、肝には全く所見を認めなかつた。

IHMS 群： 肺臓に1例明らかに結節を、1例に軽度の病変を認めたのみで、肝、脾には全く病的所見はなかつた。

第2表 H₃₇R_v 感染、4週間治療せるマウスの肉眼的剖検所見

マウス	対照群	INAH 群	IHMS 群	INHG 群
	肺 肝 脾	肺 肝 脾	肺 肝 脾	肺 肝 脾
1	卅 ± +	+ - ±	+ - -	- - -
2	+ - ±	+ - -	± - -	± - ±
3	卅 - +	- - -	- - -	- - -
4	+ ± +	- - -	- - -	- - -
5	+ - +	- - -	- - -	- - -

—……外見上正常

±……かすかに病的と思われるもの

+……はつきり病的所見のあるもの

卅……臓器の半分以上病的なもの

卅……臓器の殆んど全部が病的なもの

INHG 群： 肺、脾に各1例軽度の所見を認めたのみである。

次に8週治療後に屠殺したマウスの各臓器の肉眼的剖検所見は第3表の通りである。

第3表 H₃₇R_v 感染、8週間治療せるマウスの肉眼的剖検所見

マウス	対照群	INAH 群	IHMS 群	INHG 群
	肺 肝 脾	肺 肝 脾	肺 肝 脾	肺 肝 脾
1	卅 ± 卅	+ - -	± - -	- - -
2	卅 ± +	- - -	- - -	- - -
3	卅 ± 卅	- - -	- - -	- - -
4	斃 死	- - -	- - -	- - -
5	斃 死	斃 死	斃 死	- - -

対照群： 肺には全例4週剖検時より、なお高度の病変を認めたが、肝臓には4週剖検時同様変化少なく、全例に僅かに腫脹を認めたのみである。脾臓も全例腫脹、重量増加著しく、結節も多数に認められ、4週剖検時より高度であつた。

INAH 群： 4例中肺に1例結節を認めた外、肝、脾には全く所見を認めなかつた。

IHMS 群： 4例中肺に1例結節と思われる軽度の病変を認めた他、肝、脾には全く所見はなかつた。

INHG 群： 全例各臓器全く異常を認めなかつた。

第3項 組織内結核菌定量培養成績

4週治療後の定量培養成績は第4表に示す通りである。

肺臓： 対照群には殆んど数え得ぬ程度菌の発育を見たに反し、INAH 治療群は2例の平均集落数7.3、IHMS 群は11、INHG 群は12.5と約 1/10 以下の菌数を示し大いに有効であった。

肝臓： 対照群の100ヶ以上の集落に対し、INAH 群は7、IHMS 群5.5、INHG 群8とこれ又約 1/15 以下の菌数を示し大いに有効であった。

脾臓： 対照群は培地 2/3 以上に菌の発育を見たに反し INAH 群は19、IHMS 群は16、INHG 群は18とこれ又著効を示した。

8週治療後の定量培養成績は第4表に示した通り

第4表 H₃₇R_v 感染マウスの
臓器定量培養成績

		対照群	INAH 群	1HMS 群	INHG 群
		肺 肝 脾	肺 肝 脾	肺 肝 脾	肺 肝 脾
4週	1	++	8.6 10 25	9 3 16	14 12 28
	2	++	6 4 13	13 8 16	11 4 8
8週	3	+ 36 ++	8 1 7	2 1 5	9 10 7
	4	++ ++ ++	4 2 5	1 0 8	5 6 12

である。

肺臓： 対照群の無数の集落に対し INAH 群は2匹の平均集落数 6、IHMS 群は1.5、INHG 群は7と4週治療以上の効果を示した。

肝臓： 対照群の(++)に対し INAH 群は1.5、INHG 群は8と非常に少く、IHMS 群は1例にのみ1ヶの集落を認めたのみであった。

脾臓： 対照群の(++), (+++)と殆んど培地全面に菌の発育を見たに反し、INAH 群は6、IHMS 群は6.5、INHG 群は9.5と極めて有効であった。

第4項 耐性度測定

治療開始8週後に屠殺したマウスより分離した結核菌について行なつた各治療群の耐性測定成績は第5表に示した通りである。

即ち対照群に於ては 0.1γにてかなり阻止されて

第5表 H₃₇R_v 感染マウスの8週
治療法の耐性検査成績

	対照	0.1	1.0	10	30	60	100γ
対照群	++	+	7	—	—	—	—
INAH 群	++	+	13	6	—	—	—
IHMS 群	++	+	54	29	—	—	—
INHG 群	++	+	83	35	2	—	—

いるも、他の治療群に於ては 1.0γに於てかなり阻止され、なお10γ、30γに発育する別働菌をも認めているが、その Population は極めて僅かであった。即ち対照群に比し別働菌に耐性上昇を認めたが、主働菌は僅かに感受性が鈍くなつてのみで大した変化は認められなかつた。

第3章 H₃₇R_v R-INAH 10γ株
感染マウス結核症に対す
るINAH, IHMS, INHG
大量治療実験

第1節 実験方法

実験的に得られた H₃₇ R_v INAH 10γ 完全耐性株を型の如く手振法にて 1 mg/cc の平等菌液となしその 0.1 cc をマウス尾静脈内に接種、以下第一実験と全く同様の方法にて治療し 4~8 週後諸検査を行なつた。なお生菌数は 10⁴-18 であつた。

第2節 実験成績

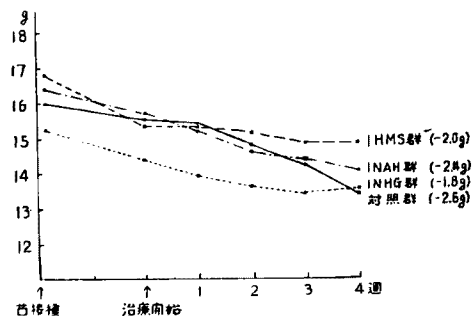
第1項 一般状態、死亡数並びに体重の推移

i) 一般状態： 対照群は週を追つて運動不活澁となり、4週目頃には立毛し、目を閉じてうずくまる。これに対し各治療群はやや元気に経過したが、INAH 感染菌感染マウスの治療群に比し大いに劣り、衰弱の度は次第に加わるようであつた。

ii) 死亡数： 対照群、INAH 群、INHG 群は各2匹、IHMS 群は1匹屠殺前斃死した。

iii) 体重の推移： 第3図に示した如く菌接種

図3 H₃₇ R_v R, INAH 10γ 感染マウスの
平均体重の変動



と共に各群とも次第に平均体重は減少し始め、特に対照群にひどく屠殺時には-2.6 g となり、これに対し INAH 群も -2.4 g と大差なく、IHMS、INHG 群は治療開始2~3週目頃より僅かながら減少の程度が緩やかとなつたが、屠殺時には、なお

夫々 2.0 g, 1.8 g の減少を示した。

第2項 肉眼的剖検所見

治療開始4週後に屠殺したマウスの各臓器の剖検所見は第6表に示した通りである。

第6表 H₃₇RvR, INAH 10 γ 感染
マウスの4週間治療後の肉眼的剖検所見

マウス	対照群		INAH 群		IHMS 群		INHG 群	
	肺	肝脾	肺	肝脾	肺	肝脾	肺	肝脾
1	卅	± 卅	+	- +	+	- +	+	- +
2	卅	± +	+	- +	+	- ±	+	- +
3	卅	- +	+	- ±	±	- -	-	- -
4	+	- +	±	- -	±	- -	-	- ±
5	+	- +	斃	死	-	- -	-	- -

対照群： 肺臓は腫脹し重量増加し、全例に大きな結節を認めた。肝臓は結核性病巣が明確ではなく、変化も少なく5例中2例に軽度の充血腫脹を認めたのみである。脾には全例腫脹重量増加し、多数の結節を認めた。

INAH 群： 全例肺臓は腫脹し4例中3例に結核結節を認めた。脾も同じく軽度腫脹し2例に結節を認めたが、肝には全例全く変化を見なかつた。

IHMS 群： 肺に5例中2例、脾に1例明らかに結節を認め、肺に2例、脾に1例結節と思われる所見を見た。肝には全例全く変化を見なかつた。

INHG 群： 肺、脾とも5例中2例結節を認めたのみである。

治療開始8週後に屠殺したマウスの各臓器の剖検所見は第7表の通りである。

第7表 H₃₇RvR-INAH 10 γ 感染マウスの
8週間治療後の肉眼的剖検所見

マウス	対照群		INAH 群		IHMS 群		INHG 群	
	肺	肝脾	肺	肝脾	肺	肝脾	肺	肝脾
1	卅	± +	卅	± +	+	- +	+	- +
2	卅	- 卅	+	- +	+	- +	+	- ±
3	卅	- 卅	+	- +	+	- ±	±	- -
4	斃	死	+	- -	斃	死	斃	死
5	斃	死	斃	死	斃	死	斃	死

対照群： 4週剖検時より、脾の腫脹、重量増加、結節形成は著しかつたが、肝には1例に結節らしき所見を得たのみである。

INAH 群： 肺には全例腫脹結節を認めたが対照群ほど著明でなく、脾には4例中3例に結節を認

め、肝に1例軽度の病変を認めた。

IHMS 群： 肺、脾に全例結節を認め肝には変化を見なかつた。

INHG 群： 肺に3例中2例、脾に1例結節を認め、肺に1例、脾に1例結節らしき所見を得た。肝には全く変化を見なかつた。

第3項 臓織内結核菌定量培養成績

4週治療後の定量培養成績は第8表に示す通りである。

第8表 H₃₇RvR-INAH 10 γ 感染
マウスの臓器定量培養成績

週	マウス	対照群		INAH 群		IHMS 群		INHG 群	
		肺	肝脾	肺	肝脾	肺	肝脾	肺	肝脾
4週	1	卅	82 卅	25	8 +	18	10 75	24	8 60
	2	+	38 卅	28	14 +	15	7 83	10	6 +
8週	3	+	20 卅	5.0	4 12	9	3 8	14	0.3 21
	4	80	17 卅	12	3 16	15	0 17	17	0 12

肺臓： 対照群の(+), (卅)に対し INAH 治療群は2匹の平均集落数26.5と約1/4以下に菌数は減少するも、なお多く IHMS, INHG 群はそれぞれ16.5, 17と INAH 群に比しやや少ない程度であつた。

肝臓： 対照群は60と多く、INAH 群は12と1/5に減少し、IHMS 群は8.5, INHG 群は7と約1/7~1/8に減少した。

脾臓： 対照群は殆んど培地全面に菌の発育を見た。一方治療群も INAH 群は余り効果なく2例とも集落数100以上であり、IHMS 群も79, INHG 群も1例は100以上、1例は60と、なお多くの菌の発育を見た。

8週治療後の定量培養成績は第8表に示した通りである。

第9表 H₃₇RvR-INAH 10 γ 感染
マウスの8週間治療後の耐性検査成績

群	対照	濃度					
		0.1	1.0	10	30	60	100 γ
対照群	卅	卅	卅	卅	41	-	-
INAH 群	卅	卅	卅	卅	+	61	25
IHMS 群	卅	卅	卅	卅	+	42	2
INHG 群	卅	卅	卅	卅	+	70	13

肺臓： 対照群は1例に80, 1例に100ヶ以上の集落を認めたに反し INAH 群は6.5, IHMS 群は12, INHG 群は15.5とかかなり効果が見られた。

肝臓： 対照群は18.5なるに反し INAH 治療群は1.7と約 $1/10$ 以下に菌数は減少した。IHMS 群は1例にのみ3ケの、INHG 群は1例にのみ1ケの集落を認めたに過ぎなかつた。

脾臓： 対照群は培地 $2/3$ 以上に菌が密生したに反し、INAH 群は14、IHMS 群は18.5、INHG 群は16.5とかなりの効果を認めた。

第4項 耐性度測定

治療開始8週後に行なつたマウスより分離した結核菌について行なつた各治療群の耐性測定成績は第9表に示した通りである。

即ち10 γ 完全耐性菌を以つてマウスを通過させた対照群は依然10 γ にて阻止され主働菌の感受性には変化は見られなかつた。一方 INAH、INHG、IHMS の各群とも30 γ に100ケ以上集落を見、60 γ 、100 γ にも別働菌を認めている点は、それぞれの薬剤に対する感受性の鈍化を示している。

第4章 総括並びに考按

INAH が実験的結核症及び臨床上に極めて有効であるという成績は洋の東西を問わず多数見られるが、SM と同じく多くは耐性獲得が見られると直ちに該薬剤は無効であるとして投与を中止する場合が多い。しかしながら INAH 耐性菌になお INAH の作用する可能性はないであろうか。

この INAH 耐性菌感染動物に対する INAH 治療の効果の有無については Karlson⁴⁾ は INAH 耐性結核菌 H₃₇ R_v の一変異株を静脈接種したマウスの生存日数よりみて、対照群は40日、治療群は44日で死亡し効果のない事を認め、一方 Barnett¹⁾ は低耐性菌 (0.2 γ 完全) 感染マウスに対し20 mg/kg の INAH 投与にて相当生存日数の延長があつたとしている。又 Park¹²⁾ は INAH 100 γ 耐性菌感染モルモットに対し1日 25 mg/kg 投与し全く効果を認めなかつたと述べている。更に Inoze³⁾ はもつとくわしく 0.02 γ 、0.1 γ 、1.0 γ 、20 γ 、100 γ の INAH 耐性菌接種モルモットに対し6 mg/kg にて6週間治療し、1 γ 以下の耐性菌に対する治療は効果的であつて、これ以上の耐性菌に対しては疾患の進行が非治療の対照群に比し遅延する程度であると言つている。又本邦では沢田¹⁶⁾ は INAH 0.1 γ 完全耐性菌接種マウスに対し20 mg/kg では治療効果は期待出来なかつたと報告しており、又柳沢²¹⁾ は H₃₇ R_v 10 γ 耐性菌を用い INAH 50~60 mg/kg の大量投与でも何らの治療効果も及ばないと述べて

いる。なお人体について桜井¹⁴⁾ は耐性出現後も引き続き INAH を投与してその臨床的效果を観察し、殆んど効果は認められなかつたと報告している。

以上の如く耐性度、投薬量、実験動物の種類は一定していないが悲観的な報告が多いようであり、比較的大量投与でも効果が認められていない。そこで私は更に大量投与を以て果して INAH 大量療法は INAH 耐性菌に対して有効なりや無効なりやを確実にせんと企てた。何となればこの事は臨床上一日常耐性獲得患者の治療の指針として極めて重要であるからである。本実験の INAH 大量投与量としては毒性の関係で50 mg/kg に留め、IHMS 300 mg/kg、INHG 500 mg/kg の大量投与を行つた。INAH 耐性菌感染動物に対する之等 INAH 誘導体による大量治療実験はこれ迄全然試みられていない処である。なおこの際、INAH 感性 H₃₇ R_v 感染マウスに対する同一の実験を行い対照として比較観察した。この対照実験の結果は一般状態、剖検所見、臓器結核菌定量培養共に非治療群に比べ極めて良好なる成績を示したが之は投与量からみて誠に当然といえよう。

さて本実験についてみるに、先づ INAH 耐性菌の病原性について Barnett¹⁾、Mitchison⁸⁾、Meisser⁶⁾、Karlson⁴⁾、沢田¹⁶⁾ 等により、INAH 耐性菌はカタラーゼ反応陰性となり、モルモットに対する毒性の減弱がみられ、中には殆んど病変を起さない菌株もあり、又モルモットほど著明ではないが、マウスに対しても毒力の減弱が報告されているが、私の実験では対照群のマウスは2匹が斃死し、他の8匹も体重が4週間に平均2.6 gも減少し、肉眼的剖検所見では臓器の腫脹、重量増加、多数の結核結節をみ、臓器定量培養では肝、脾に無数の集落を認め、明らかに本 INAH 耐性菌のマウスに対する毒力が示れており、対照として充分満足出来た。

之に対し INAH 大量治療群は斃死数は矢張り2、平均体重も菌接種前に比し2.4 gの減少を示したが、対照群に比しかなり元気で経過した。又剖検所見では8週間の治療にて肺は全例、脾は4例中3例に明らかに結核結節を認めたが、対照群に比し数も少なく大きさも小さく非常に軽度であつた。又臓器定量培養成績では対照群に比し集落数は、肺、肝は約 $1/10$ 、脾では $1/20$ にも減少しかなりの効果を認めた。しかしながら $1/10$ ~ $1/20$ に集落数は減少したものの肺、脾にはなお10~20の集落を認め、又先述の INAH 感性菌感染マウスに対する同薬量での集落数0~7と言う治療成績に比し大いに劣つた。

さて次に INMS, INHG 大量投与では、先づ斃死数は IHMS 群 1 匹, INHG 群 2 匹であり、平均体重は前者が菌接種前に比し -2.0 g, 後者が -1.8 g を示し、INAH 群よりやや優れていたのは之等の毒性の少ないためと思われる。肉眼的剖検所見では 8 週治療にて IHMS 群は肺に全例、脾に 2 例、INHG 群は肺に 3 例中 2 例、脾に 1 例結核結節を認めた。しかし之又 INAH 群と同じく対照群に比し数も少なく、大きさも小さく臓器の腫脹、重量増加の程度も軽度であった。又 8 週治療後の定量培養成績では両群とも肺、肝は約 $1/10$ 、脾では $1/20$ に集落数は減少した。即ち INAH 群に比し殆んど差はみられなかつた。又 IHMS, INHG 群の間でも有意の差はみられなかつた。

以上の如く H₃₇ Rv R-INAH 10 γ 株感染マウスに対し 1 日量 50 mg/kg の INAH, 300 mg/kg の IHMS, 500 mg/kg の INHG 投与では対照群に比し平均体重の減少が少く、一般状態も比較的元気に保たれ、肉眼的剖検所見では結核結節を認める例が多かつたがその程度も軽く、又定量培養成績ではかなり有効であつた等の諸点より、INAH 系薬剤大量投与の INAH 耐性菌感染に対するかなりの治療効果を確認出来たわけである。なお IHMS, INHG 群はその毒性の少ない点より INAH 群に勝つていた。

さてこのように私の実験では INAH の 50mg/kg でも耐性菌感染に対してかなり有効であつたが、之は先述の柳沢²¹⁾の報告と反する所である。之は INAH 耐性菌毒力(増殖力)は菌株によつてかなり相違する事があるという北本⁵⁾の報告からみて、両実験に使用した耐性菌株の毒力に相当の開きがあつたためではないかとも考えられる。しかし兎角私の実験では IHMS, INHG でも同様に有効性が証明されており、少くとも INAH 10 γ 耐性菌に対して之等大量投与が或程度有効な事があり得る事は確実である。もとよりこの 1 日投与の INAH 量は人体投与量の約 10 倍、IHMS, INHG 量の約 20 倍となつており、又その他の意味に於てもこの動物実験の成績を直ちに人体に適用するには問題があるが、とにかく一応以上の結果は臨床の面に示唆を与えるものと考えてよいであろう。

次に以上の大量治療有効性の機転は、INAH 耐性菌の大部分は菌力が著しく低下し、INAH 大量投与により更にその毒力(増殖力)が低下するであろうという事、又最初より大量投与を行う事により

その Population は僅かであろうが、INAH 耐性菌中に含まれる INAH 軽度耐性菌の菌力低下が著しいと言う沢田¹⁹⁾の報告、更に試験管内継代培養で INAH 軽度耐性菌を分離する場合、継代する培地の INAH 濃度が比較的高ければ INAH 軽度耐性菌の菌力低下が著しいと言う教室吉川²³⁾の実験、又かかる大量投与は普通投与量に比し 2~3 倍もの高い血中濃度、臓器内濃度を長時間持続せしめ得ると言う教室大藤¹¹⁾の報告等より説明され得ると考えられる。

次に動物実験に於ける耐性獲得に関しては、日比野²⁾はマウスに INAH 0.06 γ で発育を阻止する人型有毒菌を接種、INAH 5 mg/kg 1 ヶ月の治療にて 0.25 γ の耐性を獲得したと述べ、又安田²²⁾は INAH 感性菌接種マウスを用い INAH で 150 日間治療を行つたが耐性の出現はみられず、その後 1 ヶ月毎にマウスの体内を継代しながら治療を行うと、2 代にて早くも 10 γ の耐性菌を認めたと報告している。又坂本¹³⁾は同様マウスに INAH 4 ヶ月間治療を行い幾らかは耐性獲得の傾向を認めたが、完全耐性菌を認めなかつたと述べている。

以上の如く実験的結核症に於て同一動物に長期間薬剤を投与した場合の INAH 耐性菌出現に関する諸家の成績は区々である。なお INAH 耐性菌感染に対する INAH 大量療法について耐性度の測定を行つた者はいない。

私の実験では 10 γ 耐性菌接種マウスに対し INAH 50 mg/kg, IHMS 300 mg/kg, INHG 500 mg/kg と言う大量を 8 週間投与したが、単にマウスを通過せしめた対照群は依然 10 γ の耐性を示し変化なかつたのに比し、治療群は各群とも 30 γ に 100 以上の集落を見、60 γ 、100 γ にも僅かながら別働菌を認めたが、主働菌の感受性には変化は見られなかつた。即ち多少耐性獲得の傾向はあるが、主働菌に変化を認めざる点は上記諸家の報告と一致した。なお先述の感性菌感染に対する対照実験でもほぼ同一の傾向を示している。

このように動物に於ても多少耐性獲得の傾向は認められるも、一般に人間の結核症ほどには著明でなく、その原因については、小川¹⁰⁾は実験動物は感染菌量が 0.1 mg という大量(人に換算すれば 330mg)であつても相当期間生存し得る点から見て結核菌に対して感受性が鈍く、従つて動物に於ける耐性の出方は人の場合と異ると述べており、又 Wolinsky²⁰⁾は感染の重さと言う事を考慮し、更に実験的結核症の

体内には薬物治療期間中高度の耐性菌の出現を予防する或る factor が有るのであらうと述べているが詳細は解明されていない。

何れにしてもたとえ8週間とはいえこのような大量投与にも不効、主働菌の耐性に上昇を来たさなかつた事は INAH 耐性の維持性というよりは、むしろ上記実験動物体内の特殊性に基く面が強いと思われ、従つて之をそのまま臨床上の大量療法に当てはめる事は妥当でない。

第5章 結 語

INAH 10 γ 耐性菌感染マウスに対し INAH, IHMS, INHG 大量療法を行い次の結果を得た。

1) INAH 50 mg/kg 大量療法の効果は肉眼的剖検所見に於て結核結節を認めるも軽度であり、定量培養の集落数は対照群に比し 1/10~1/20 にも減少しかかなりの治療効果を認めた。

2) IHMS 300 mg/kg, INHG 500 mg/kg の大量治療に於てもかなりの治療効果を認めたが、INAH 50 mg/kg 投与の成績とは大差なかつた。

文 献

- 1) Barnett : Lancet, 1, 314, 1953.
- 2) 日比野進 日本臨床結核, 12, 2, 96, 昭28.
- 3) Incze : Dis. of Chest, 26, 2, 133, 1954.
- 4) Karlson : Proc. Mayo. Clin., 27, 373, 1952.
- 5) 北本治 : 第32回結核病学会総会シンポジウム (総会演説抄録) より引用, 昭32.
- 6) Meissner : Beitr. Klin. Tbc., 110, 219, 1953.
- 7) Middlebrook : Science, 118, 297, 1953.
- 8) Mitchison : Brit. Med. J., No. 4854, 128, 1954.
- 9) Morse : Am. Rev. Tbc., 69, 464, 1953.
- 10) 小川辰次 : 結核研究の進歩, 22, 33, 昭33.
- 11) 大藤真 : 結核研究の進歩掲載予定.
- 12) Park : Am. Rev. Tbc., 70, 430, 1954.
- 13) 坂本立身 : 結核, 30, 1, 24, 昭30.
- 14) 桜井宏他 : 日本臨床結核, 16, 281, 昭32.
- 15) Steenken : Am. Rev. Tbc., 68, 548, 1953.
- 16) 沢田藤一郎 : 結核, 31 (増刊号), 56, 昭31.
- 17) 沢田藤一郎他 : 結核, 32, 10, 582, 昭32.
- 18) 沢田藤一郎 : 結核, 32 (増刊号), 19, 昭32.
- 19) 沢田藤一郎 : 日本臨床結核, 16, 8, 586, 昭32.
- 20) Wolinsky : J. Bact., 66, 229, 1953.
- 21) 柳沢謙他 : 結核の化学療法 (医学院発行), 129.
- 22) 安田正憲他 : 結核, 30, 1, 24, 昭30.
- 23) 吉川潔 : 岡山医学会雑誌掲載予定.

しかし斃死数少く、平均体重の減少が INAH 投与に比し軽度である点はその毒性の少ないためと思われる。

3) 以上により INAH 耐性菌感染マウスに対する INAH 系薬物の大量投与はかなり有効であると認められる。

4) 但し以上の成績は INAH 感性菌感染マウスに対する成績よりは相当劣つている。

5) 大量投与による耐性変動としては主働菌の耐性上昇はなく、別働菌に僅かの Population 乍ら上昇を認めたのみである。しかし之は実験動物体内の特殊性によるものと考えられる。

欄筆に臨み御指導、御校閲を賜つた恩師平木教授並びに大藤助教授に衷心より感謝の念を捧げます。

(本論文の要旨は昭和31年5月第31回日本結核病学会総会に於て発表した)

Treatment of Experimental Tuberculosis with INAH Derivatives

Part 3. Treatment of Experimental Tuberculosis in Mice with a Large Amount of INAH and its Derivatives

By

Miyokichi YAMASHITA

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

By administering a large amount of INAH, IHMS, INHG to the mice previously infected with INAH-107-resistant strain bacillus, the author obtained the following results:

1. In the macroscopic examinations at autopsy with respect to the effect of a large dose of INHA to the amount of 50 mg/kg given, although tubercles can be recognized, they are not so numerous. The decrement in the colonies in the tuberculous bacilli culture of the viscera proves to be as low as 1/10—1/20 the control, indicating a fairly good therapeutic effect of the drug.

2. The effect in the case given a large dose of 300 mg/kg IHMS or 500 mg/kg INHG does not differ so greatly from the administration of 50 mg/kg INAH. However, the fact that the mortality rate and the loss in average body weight are less than in the case given INAH seems to prove mild toxicity of these derivatives.

3. From the foregoing findings it is clear that a large dose of drugs in the INAH series administered to the mice previously infected with INAH-resistant strain bacillus is quite effective.

4. However, these results are quite inferior to those obtained in the case of the mice infected with INAH-susceptible strain bacillus.

5. As for the change in drug-resistance of tuberculous bacilli due to a large dose of drug, a rise in resistance was observed in a small portion of population, but on the whole no increase in the resistance could be recognized.
