

SCC法による結核化学療法剤の 併用効果に関する実験的研究

名古屋大学医学部内科第一講座（主任 日比野 進）

松 島 六 郎

（昭和 27 年 8 月 14 日 受付）

緒 言

1945 年 Smith & McCloskey¹⁾ は Streptomycin (S M) と Promin (Pr) の併用に関する研究を実験的にを行い、この両剤に相乗作用があり且つ S M 耐性菌出現防止にも役立つことを報告した。これは S M がしばしば不愉快な副作用を伴い、且つ耐性菌が容易に現われ S M 治療を困難ならしめた為²⁾に始められたものである。

爾来多くの研究者は S M と併用することにより、S M の抗菌効果を高め、且つ耐性菌の出現を防止する目的で、実験的に或いは臨床的に S M, Pr, Promizole, PAS, TBI-698 (TBI) 等相互間の併用に関し研究を行い、その効果のあることを発表しているが、一方には又一部研究者においては或薬剤の併用は上記の諸目的に対しては無効であることを報告している。

わが国においては、この併用に関する研究については系統的な業績が比較的乏しい。私は結核菌の培養に比較的長時間を要し、この間実験中に薬剤効力の変化し易い等の点よりして、Slide cell culture (S C C) 法により、S M, P A S, TBI, Pr, Methylpromizole (M P), C-aminophenol (O M), Isonicotinic acid hydrazide (I N A H) の相互間の併用に関する実験的研究を行い、若干の成績を得たのでここに報告する。

実験材料並びに実験方法

A) 被検抗結核剤について

S M は Dihydro-SM, PAS は PAS-Na 塩, Pr は 30% Protomin 注射液を用い、TBI, M P, I N A H とともにいずれも邦製品で、O M は金沢大学結核研究所の好意により分与されたものを使用す。

S M は 1 gr を滅菌蒸留水 9 ml に溶解、P A S, I N A H は 10 mg を 10 ml の滅菌蒸留水に溶かし、1000 倍稀釈液とし、以下順次滅菌蒸留水で所要の濃度に薄めた。TBI は 10 mg を Propylene Glycol 10 ml に加温溶解、1000 倍稀釈液とし、M P は 0.2 gr を 5 ml の Propylene Glycol で溶かし 25 倍稀釈液とし、これ等を滅菌蒸留水で 10 倍に稀釈、それぞれ 1 万倍、250 倍稀釈液とす。以後 10% Propylene Glycol で倍数稀釈す。Pr は Protomin 注射液を直ちに 10% Propylene Glycol で所要濃度に稀釈す。O M は 70% Alcohol を用い、²⁾

0.5 gr を 10 ml に溶かし、20 倍稀釈液とし、これを滅菌蒸留水で 2000 倍溶液とし、さらに倍数稀釈す。

被検液はいずれもその都度調製し、PAS, M P, TBI, I N A H は最初の溶解時 60°C, 30 分加温滅菌し、以下無菌的に操作す。

2 剤併用に際しては一方の薬剤の稀釈系列に他の非抑制濃度 (non-inhibiting concentration) の薬剤をそれぞれ等量試験直前に混和す。

B) S C C 法

結核菌浮游液の調製

使用菌株は岡・片倉地約 3 週間培養の人型結核菌 Frankfurt 株を用い、生理食塩水を以つて 10 mg/ml の割合で瑪瑙乳鉢で磨碎、浮游液とし、2000 r.p.m. 10 分後その上清液をさらに 5 分遠心沈澱を行い、その上清液中においては菌が単孤なることを鏡検し使用す。

標本作製

前記の菌液 0.05 ml 及び被検薬剤溶液単独及び併用の場合共にそれぞれ 0.05 ml, 並びに Tuberculin 反応陽性の常に同一の健康男子の静脈血 0.4 ml を良く混和し、その 1 滴を載物硝子上の 2 カ所に置き、被覆・封蠟し、かかる標本を数十枚作製し 37°C 孵卵器内に保存、10 日間隔日にその 2 枚以上を取りだし、型の如く溢血・固定、Ziehl-Neelsen 染色鏡検す。

成績判定法

判定基準は戸田³⁾に従い、10 視野中各視野における菌の集落の数を下記の符号を以つて分類・観察し、該当符号の最も多いものを以つて総括的結果とした。すなわち、

- (-) 結核菌が個々に散在し、対照と同様に菌の増殖を認めないもの
- (±) 菌が 2~4 個宛集つて集落をなすもの
- (+) 菌体 5~10 個集つて小集落をなすもの
- (++) 菌体 11~30 個よりなる集落のもの
- (+++) 菌体 31~50 個よりなる集落のもの
- (++++) 菌体 51 個以上の集落のもの

なお Slide cell 内濃度 Propylene Glycol は 1%, Alcohol は 0.07% であり、予備実験でこれらの濃度では菌の発育に影響のないことを確めた。

実験成績

1) SM と他の薬剤との併用効果は第 1 表の如く, SM の稀釈系列に 80 万倍 PAS 溶液 (非抑制濃度, 以下 SM 稀釈系列に併用する抗結核剤の濃度はすべて非抑制濃度である) を併用, 6 日培養迄は増強効果現れず, 8 日培養以後で SM 単独よりも 4 倍の増強を見た。TB1 80 万倍溶液併用の際は 4 日培養で 4 倍以上, 6 日培養で 2.5 倍, 8 日 10 日培養で 4 倍, それぞれ SM 単独より発育阻止作用の増強があつた。Pr 2 万倍溶液併用の場合は 6 日培養迄は併用効果の増強を見ず, 8 日培養で最大の 4 倍増強となり, 10 日培養で 2 倍となつた。MP 2 万倍溶液との併用は Pr の場合と同様 6 日培養迄は効果の増強なく, 8 日培養以後は 4 倍の増強となつている。INAH 2560 万倍溶液併用時は効果著明で培養当初より強く発育を阻害し, SM 単独より 4 日培養では 5 倍以上, 6 日培養で 4 倍, 8 日培養で 10 倍, 10 日培養では 5 倍の阻止力の増強を示した。すなわち SM と他の抗結核剤 (以下単に薬剤と称す) との併用効果はいずれの薬剤とでも増強を示した。すなわち 10 日目の成績では INAH, PAS, TB1, MP の併用効果は大差ないが前述の培養日数別に観察すると INAH 最も効果あり, TB1 これに次ぎ, PAS, MP が同程度で TB1 よりやや併用効果少く, Pr が最も低い。

2) PAS と他の薬剤との併用効果は第 2 表に示す通り, PAS に SM 100 万倍溶液 (以下 PAS 稀釈系列に

第 1 表

日数	SM					対照
	10	20	40	100	200	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	SM + PAS 80 万倍					対照
	10	20	40	100	200	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	SM + TB1 80 万倍					対照
	10	20	40	100	200	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	SM + Pr 2 万倍					対照
	10	20	40	100	200	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	SM + MP 2 万倍					対照
	10	20	40	100	200	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	SM + INAH 2560 万倍					対照
	10	20	50	100	200	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—

--- 単独阻止限界濃度
 - - - 併用阻止限界濃度

併用する抗結核剤は非抑制濃度である) を併用の場合 6 日培養迄は増強なく, 8 日培養以後に 2 倍の効果増強を見た。TB1 80 万倍溶液併用の時は培養全期間を通じ 2 倍の効果増強となつている。Pr 2 万倍溶液併用では 6 日培養迄は併用効果現れず, 8 日培養以後では 2 倍の増強である。MP 2 万倍溶液併用の際は培養期間中併用効果の増強を示さず, 6 日培養では反つて減弱した。INAH 2560 万倍溶液併用の場合は SM に INAH を併用の時より強く阻止効果現われ, 4 日培

養で 8 倍以上, 6 日培養で 4 倍, 8 日培養以後では 8 倍の併用効果の増強を示している。すなわち PAS と他の薬剤との併用効果は MP の場合は現れず, INAH 併用時は最も著しく, その他の薬剤の場合は併用効果は軽度であつた。併用効果の大きいものより挙げると, INAH に次いで TB1 が SM, Pr よりやや効果あり, SM と Pr が同程度でこれに次ぎ, MP の併用では効果の増強を示さなかつた。

第 2 表

日数	PAS					対照
	20	40	80	160	320	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	PAS + SM 100 万倍					対照
	20	40	80	160	320	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	PAS + TB1 80 万倍					対照
	20	40	80	160	320	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	PAS + Pr 2 万倍					対照
	20	40	80	160	320	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	PAS + MP 2 万倍					対照
	20	40	80	160	320	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—
日数	PAS + INAH 2560 万倍					対照
	20	40	80	160	320	
0	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—

3) TB1 と他の薬剤との併用効果は第 3 表に示す如く, SM 100 万倍溶液 (以下 TB1 稀釈系列に併用する抗結核剤は非抑制濃度である) 併用では 6 日培養で TB1 単独より 2 倍の阻止力増強を示すも, それ以後の培養では併用効果は TB1 単独の場合と同程度となつていて増強は見られなかつた。PAS 80 万倍溶液併用では, 4 日培養で阻止力の減弱を示すも, 6 日培養では 2 倍の増強となり, 8 日培養では再び阻止力減弱し, 10 日培養で再び 2 倍の阻止力増強となる如く不定

の経過を示した。Pr 2 万倍溶液併用では 6 日培養以後 2 倍の効果の増強であり, MP 2 万倍溶液併用では 8 日培養迄は MP 単独の阻止力と同じであるが, 10 日培養で 2 倍の効果増強を示した。INAH 2560 万倍溶液の併用では 8 日培養迄は 4 倍, 10 日培養で 8 倍の阻止力増強である。要するに TB1 の効果の増強は INAH の非抑制濃度の併用では効果の増強は大であるが, 他の薬剤との併用では効果は軽度であつた。

4) Pr に対する併用効果は第 4 表の如く, SM 100 万倍溶液 (以下 Pr 稀釈系列に併用する抗結核剤は非抑制濃度である) 併用では 6 日培養迄は Pr 単独の阻止力より 4 倍の増強を示すが, 8 日培養以後は 2 倍以上の効果の増強となつている。PAS 80 万倍溶液の併用では 4 日培養では 4 倍, 6 日培養では 2 倍の阻止力の増強であるが, それ以後の培養では効果の増強は現れていない。TB1 80 万倍溶液併用では 4 日培養で MP 単独の場合

第 3 表

日数	TB1						対照
	20	40	80	160	320	640	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	TB1 + SM 100 万倍						対照
	20	40	80	160	320	640	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	TB1 + PAS 80 万倍						対照
	20	40	80	160	320	640	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	TB1 + Pr 2 万倍						対照
	20	40	80	160	320	640	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	TB1 + MP 2 万倍						対照
	20	40	80	160	320	640	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	TB1 + INAH 2560 万倍						対照
	20	40	80	160	320	640	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-

如く SM 100 万倍溶液 (以下 MP の稀釈系列に併用する抗結核剤は非抑制濃度である) 併用では 4 日培養で 8 倍以上の増強となるが、6 日培養以後では併用効果は認められない。

第 4 表

日数	Pr								対照	
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
日数	Pr + SM 100 万倍								対照	
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
日数	Pr + PAS 80 万倍								対照	
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
日数	Pr + TB1 80 万倍								対照	
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
日数	Pr + MP 2 万倍								対照	
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±

より 64 倍の抗菌力の増強を示すが 6 日培養で 8 倍、8 日培養以後では 8~16 倍の効果の増強となっている。MP 2 万倍併用では 4 日培養で TB1 の場合と同様 64 倍の阻止力増強を示すが 6 日培養で 4 倍、8 日培養以後で 8 倍の効果増強に迄減弱している。結局 Pr に他の薬剤を併用すると菌の発育初期には阻止作用は殊に強いように見られる。併用効果の大きいものより挙げると TB1, MP が著明で SM, PAS は軽度である。

5) MP に対する併用効果は第 5 表の如く SM 100 万倍溶液 (以下 MP の稀釈系列に併用する抗結核剤は非抑制濃度である) 併用では 4 日培養で 8 倍以上の増強となるが、6 日培養以後では併用効果は認められない。PAS 80 万倍溶液併用時の効果の増強は培養期間を通じ全く見られなかつた。TB1 80 万倍溶液併用効果も 4 日培養で 8 倍以上の増強を示すがそれ以後の培養では MP 単独の場合と同程度の阻止力に止つた。Pr 2 万倍溶液の

併用では 4 日培養で 8 倍以上の効果の増強を示すが、6 日培養では Pr 単独の場合と同じ阻止力となり、10 日培養で 2 倍の阻止力増強となつている。要するに MP と他の薬剤との併用効果は Pr の場合の如く、培養初期には発育阻止作用が強く現れるが日数経過とともに減弱し、併用効果は殆んどなくなり、僅かに Pr との併用で軽度の阻止効果の増強が見られたに過ぎない。

第 5 表

日数	MP						対照
	0.5	1	2	4	8	16	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	MP + SM 100 万倍						対照
	0.5	1	2	4	8	16	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	MP + PAS 80 万倍						対照
	0.5	1	2	4	8	16	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	MP + TB1 80 万倍						対照
	0.5	1	2	4	8	16	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±
日数	MP + Pr 2 万倍						対照
	0.5	1	2	4	8	16	
0	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±	±

6) OM に対する併用効果は第 6 表の如く、SM 100 万倍溶液 (以下 OM 稀釈系列に対する抗結核剤は非抑制濃度である) 併用により、6 日 8 日培養で 16 倍以上、10 日培養で 8 倍の併用効果の増強を見た。又 PAS 80 万倍溶液の併用の場合は 4 日培養で反つて阻止力の低下を見たが、6 日培養以後では 2 倍の阻止力の増強であつた。TB1 80 万倍溶液併用の場合は 4 日培養で 2 倍以上、6 日培養では 4 倍、8 日培養以後では 2 倍の阻止力増強を示した。すなわち OM と SM との併用の効果は著明である。

第 6 表

日数	OM					対照
	4	8	16	32	64	
0	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±
日数	OM + SM 100 万倍					対照
	4	8	16	32	64	
0	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±
日数	OM + PAS 80 万倍					対照
	4	8	16	32	64	
0	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±
日数	OM + TB1 80 万倍					対照
	4	8	16	32	64	
0	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
6	-	-	±	±	±	±
8	-	-	±	±	±	±
10	-	-	±	±	±	±

7) INAH に対する併用効果は第 7 表に示す如く、SM 100 万倍溶液 (以下 INAH 稀釈系列に対する抗結核剤は非抑制濃度である) 併用では 8 日培養迄は 2 倍の阻止力増強を認めるも、10 日培養では効果の増強を認めなかつた。PAS 80 万倍溶液との併用では 4 日培養で 4 倍の効果の増強を示したが、その後の培養では 2 倍の増強となつている。TB1 80 万倍溶液との併用で

第 7 表

INAH							抑制
10	128	256	512	1024	2048	4096	+
8	---	---	---	---	---	---	+
6	---	---	---	---	---	---	+
4	---	---	---	---	---	---	+
2	---	---	---	---	---	---	+
0	---	---	---	---	---	---	+
INAH+SM 100 万倍							抑制
10	128	256	512	1024	2048	4096	+
8	---	---	---	---	---	---	+
6	---	---	---	---	---	---	+
4	---	---	---	---	---	---	+
2	---	---	---	---	---	---	+
0	---	---	---	---	---	---	+
INAH+PAS 80 万倍							抑制
10	128	256	512	1024	2048	4096	+
8	---	---	---	---	---	---	+
6	---	---	---	---	---	---	+
4	---	---	---	---	---	---	+
2	---	---	---	---	---	---	+
0	---	---	---	---	---	---	+
INAH+TB1 80 万倍							抑制
10	128	256	512	1024	2048	4096	+
8	---	---	---	---	---	---	+
6	---	---	---	---	---	---	+
4	---	---	---	---	---	---	+
2	---	---	---	---	---	---	+
0	---	---	---	---	---	---	+

は殆んど認めがたい。

考 按

SM と PAS との併用効果については, Vennesland⁴⁾, Karlson⁵⁾, 占部⁶⁾ は管内試験で, Rees⁷⁾, Bloch⁸⁾, 宮本⁹⁾, 詫摩¹⁰⁾ は動物実験により併用効果のあることを報告し, Riggins¹¹⁾, Tucker¹²⁾, Karlson⁵⁾, Dunner¹³⁾, Schwarz¹⁴⁾, Yegian¹⁵⁾, Tempel¹⁶⁾, Fonquet¹⁷⁾, Leltner¹⁸⁾, 田坂¹⁹⁾, 河盛²⁰⁾, 飯塚²¹⁾, 館石²²⁾ は臨床で SM 単独より効果があり, 且つ患者よりの SM 耐性菌の出現は SM と PAS との併用により阻止或いは遷延されるといい, Graessle²³⁾, Lewis²⁴⁾, 吉川²⁵⁾ もこのことを実験的に証明している。一方 Willston²⁶⁾ は動物実験により, 併用効果も SM 耐性菌出現阻止も見られず; Steeken²⁷⁾ は動物実験で SM と PAS の併用で新しい影響は見られないと報告している。

SM と TB1 との併用に関しては Domagk²⁸⁾ は実験的に研究し, 結核菌に対する作用機序が異なるから有効であるといい, Spain²⁹⁾ も動物実験により PAS 併用より TB1 併用の方が有効と報告し, 占部⁶⁾ も SM の抗菌力増強には PAS を以つてするよりも TB1 を以つてする方が有利であると述べている。又岩原³⁰⁾ は臨床的に TB1 単独より SM 併用の方が好結果を得たといい, 飯塚²¹⁾ は作用機転の上から SM と TB1 の併用を奨めている。しかし Moeshlin³¹⁾ は実験的に SM 単独より TB1 併用の方が効果は減弱したと報告している。

つぎに SM と Pr との併用効果について Smith¹⁾ は実験的に相乗作用あり又 SM 耐性菌出現防止も可能であると述べている。また SM と MP の併用については Smith³²⁾, Kolmer³³⁾³⁴⁾ は実験的に, Lincoln³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾, 藤井³⁸⁾, 勝木³⁹⁾ は臨床的に併用効果を認めている。

は 4 日培養で 32 倍以上の阻止力増加であるが, 6 日培養で 16 倍, 8 日培養以後で 2 倍の阻止力の増強に迄減弱している。この INAH の場合も培養初期に阻止作用の強いのが注意をひく。

しかも併用効果に際しては 2560 万倍においては著明であるが 5120 万倍においては TB1 を除いてその効果

私の成績では SM の稀釈系列に非抑制濃度の PAS, TB1 各々 80 万倍, Pr, MP 各々 2 万倍, INAH 2560 万倍溶液を併用することにより, 10 日培養の成績は PAS, TB1, MP の場合は 40 万倍, Pr の場合は 20 万倍, INAH の場合は 50 万倍で阻止し, Pr 以外は大体同程度の併用効果の増強となり且つ PAS, TB1, MP の併用効果は同じであるが, 逐日的に併用効果を観察した結果よりして INAH の場合の併用効果は最も著しく, TB1 の場合は菌発育阻止作用が培養初期には SM 単独より強く現れているに反し, PAS, MP の場合はこのことがなく, Spain²⁹⁾, 占部⁶⁾ の報告に一致する。なお SM と他の薬剤との併用の場合発育阻止は培養初期には比較的弱く, 培養日数の経過とともに漸次強くなる傾向の認められたことは SM の結核菌に対する作用機序に何等かの暗示を与えるものではないかと考え興味を引いた。日比野, 磯江, 石井⁴⁰⁾, 松島⁴⁰⁾, 堂野前⁴²⁾ によれば INAH は実験的に SM 耐性菌に対し感性菌と同じ限界濃度で発育を阻止し, 又日比野等⁴⁰⁾ は臨床的にも SM 耐性菌保有患者に対して有効であると報告していることの他に, 私の SM と INAH 2560 万倍との併用の著明な抑制効果を示す成績よりその臨床的応用に関して示唆するところあるものと考えられ甚だ興味深いところである。

PAS と他の薬剤との併用効果は Domagk⁴³⁾ は動物実験で PAS と TB1 との場合の併用効果は TB1 単独と大差ないと述べ, 一方 Heilmayer⁴⁴⁾⁴⁵⁾ は TB1 単独より臨床的に効果あるといい, 占部⁶⁾ の試験管成績もこれを裏書しているが, 篠井⁴⁶⁾ は PAS と TB1 の併用は SM 単独に及ばないと報告している。私の実験の PAS の稀釈系列に SM 100 万倍, TB1 80 万倍, Pr, MP 各々 2 万倍溶液併用では, 10 日培養の結果は, SM, TB1, Pr 併用の場合は PAS 単独よりいずれも 2 倍の効果増強を示すも, TB1 併用の場合は培養初期より効果の増強あり, 又 MP の場合は PAS 単独と同じ阻止力を示し, 概して PAS の効果増強に他の薬剤の併用は効果が比較的少ない。ただ INAH 2560 万倍溶液併用の際は PAS 単独より 8 倍も阻止力の増強あり, 日比野等⁴⁰⁾ 及び松島⁴¹⁾ は INAH は PAS 耐性菌に対しても感性菌と同じ阻止限界濃度で阻止することを報告し, 前述の SM 耐性菌に対する場合と同様興味あることである。

TB1 と Pr, MP 及び INAH との併用については業績を見ず, 私は TB1 の稀釈系列に前述と同様の非抑制濃度の SM, PAS, Pr, MP, INAH の各溶液を併用して, TB1 の併用効果の如何を見たが, 10 日培養で TB1 単独では 20 万倍で菌の発育を阻止したが, SM との併用の場合は 10 日培養では併用効果の増強はなかつたが 6 日培養で 80 万倍において見られ又 PAS, Pr, MP の場

合はいずれも 10 日培養で 2 倍の阻止力増強で著しいものではなかつた。ただ INAH 2560 万倍溶液を TB1 に併用した場合 TB1 単独の阻止力より 8 倍も併用効果の増強のあつたことは注目に価する。

Pr 及び MP に前述と同じく非抑制濃度の SM, PAS, TB1, MP, Pr 溶液を併用した場合 Pr の併用効果増強は Pr+TB1 及び Pr+MP の場合は 4 日培養で Pr 単独の阻止力よりいずれも 64 倍の増強を示しているが、10 日培養では 8 倍以上の阻止力となつている。MP の併用効果は SM, TB1, PAS を併用した場合 10 日培養でその増強は見られなかつたが、SM, TB1 において 4 日培養で阻止力の増強あるため多少併用効果があると認めらる。Pr の場合は 10 日培養で MP 単独より 2 倍の阻止力増強となつている。すなわち Pr の併用効果増強には TB1, MP を以つてする時著明であり、MP の場合は Pr 併用の場合は効果あるもその他の薬剤としては効果はなきか軽度である。

OM については日置¹⁷⁾は OM 単独より SM+OM の場合最も効果あり、これに次いで OM+PAS がやや効果あり、OM+TB1 の場合は効果なしと報告しているが、私の 10 日培養の成績では OM 単独の阻止力より OM+SM の場合は 8 倍の増強を示しているが OM+PAS 及び OM+TB1 の場合は 2 倍の阻止力増強に過ぎない。すなわち OM に併用して効果の増強を計るには SM を以つてするのが最も著しく、日置¹⁷⁾の成績と一致する。

INAH の稀釈系列に SM 100 万倍, PAS, TB1 各 80 万倍溶液を併用して INAH の併用効果の増強を見ると 8 日培養迄は INAH 単独で 1280 万倍で阻止されたものが SM 併用の場合は 2560 万倍で阻止され 2 倍の阻止力増強となるが 10 日培養では INAH 単独の場合と同じく 1280 万倍の濃度で阻止される。しかし、INAH 2560 万倍の濃度における INAH 単独の場合の菌発育程度は (卍) なるも SM 100 万倍併用の場合は (±) となり併用効果はあるものと認めらる。PAS の場合は 4 日培養で 4 倍、それ以後の培養で 2 倍の阻止力増強を示している。TB1 の場合は 6 日培養迄は 16 倍、8 日培養以後で 2 倍の増強となり、INAH+SM, INAH+PAS に比べ併用効果は大きい。又 INAH+SM, INAH+PAS の場合は 2560 万倍で強く阻止され菌の発育程度は (-)~(±) であるが 5120 万倍以上の低濃度では INAH 単独の場合と同程度の (卍) の菌の発育状態であるに反し、TB1 併用の場合は 5120 万倍以上の低濃度でも INAH 単独に比べ強く阻止されているのは注意をひく。

結 論

1) 私は SM, PAS, TB1, Pr, MP, OM, INAH 中の 2 種をとり、その一方の稀釈系列に他方の非抑制

濃度の溶液を加え、人型結核菌 Frankfurt 株を用い併用効果を SCC 法により培養日数別に検討した。

2) SM の併用効果増強には非抑制濃度のいずれの抗結核剤を併用してもその増強を認めた。SM+INAH の併用効果は大きく、SM+TB1, SM+PAS, SM+MP は 10 日培養でいずれも同程度の効果の増強を認めるも、4 日、6 日培養で SM+PAS, SM+MP には併用効果の増強がなかつたが SM+TB1 にはあつた。SM+Pr の併用効果は最も軽度であつた。

3) PAS の併用効果は PAS+INAH の場合は最も著しく、PAS+TB1, PAS+SM, PAS+Pr の場合は併用効果に大差なきも、PAS+TB1 は培養初期より菌の発育を抑制し、PAS+SM, PAS+Pr は同程度で 8 日培養以後に併用効果現れた。PAS+MP の場合は併用効果の増強はなかつた。

4) TB1 の併用効果は TB1+SM の場合 6 日培養でその効果を認めたがその後の培養では TB1 単独と同じ阻止程度であつた。TB1+PAS, TB1+Pr, TB1+MP の場合の併用効果は軽度であり、TB1+INAH の場合は著明であつた。

5) Pr の併用効果は Pr+PAS の場合は併用効果なく、Pr+SM の場合は軽度であり、Pr+TB1, Pr+MP の場合は大体同程度で著明であつた。

6) MP の併用効果は MP+PAS の場合はなく、MP+SM, MP+TB1 の場合は多少あり、MP+Pr の場合は軽度に認めた。

7) OM の併用効果は OM+SM の場合は併用効果最も著明で、OM+PAS, OM+TB1 の場合はほぼ同程度で軽度の併用効果の増強を認めた。

8) INAH の併用効果は INAH+SM, INAH+PAS, INAH+TB1 のいずれの場合も併用効果を示したが INAH+SM の場合 10 日培養で他の 2 者に比べ併用効果はやや低く、INAH+TB1 の場合は培養初期に強く阻止作用を示した。

(本論文の要旨は昭和 26 年 6 月 日本結核病学会東海地方学会第 2 回総会及び昭和 27 年 6 月同第 3 回総会において発表した)

文 献

- 1) Smith & McCloskey: Pub. Health Rep. 60, 1129, 1945.
- 2) 高森: 金大結研, 第六年報, 137, 昭 22.
- 3) 戸田: 結核菌と BCG, 3 版, 146, 昭 22.
- 4) Venesland, Ebert & Bloch: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 68, 250, 1948.
- 5) Karlson, Pflutz, Carr, Feldmann & Hinshaw: Proc. Staf. Meet. Mayo clin. 24, 85, 1949.
- 6) 占部: 最新医学 6, 870, 昭 26.

- 7) Rees & Robson: *Nature*, 351, Aug. 27, 1949.
- 8) Bloch, Vennessland, Ebert & Gomerii: *Am. Rev. Tbc.* 59, 554, 1949.
- 9) 宮本: *臨床*, 4, 307, 昭 26.
- 10) 詫摩, 藤井: *最新医学*, 6, 73, 昭 26.
- 11) Riggins, Hinshaw: *Am. Rev. Tbc.* 59, 140 1949.
- 12) Tucker: *Am. Rev. Tbc.* 60, 715, 1949.
- 13) Dunner, Brown & Wallage: *Minutes 7th conf. Admin.* April, 1949.
- 14) Schwarz: *J. A. M. A.* 148, 600, 1952.
- 15) Yegian & Vanderlinde: *Am. Rev. Tbc.* 61, 483, 1950.
- 16) Tempel: *Am. Rev. Tbc.* 63, 295, 1951.
- 17) Fonquet, Teyssier & Rist: *Rev. de la Tubercul.* 15, 204, 1951.
- 18) Leitner: *Ztschr. Tbk.* 97, 2, 1951.
- 19) 田坂・松本: *結核*, 25, 590, 昭 25.
- 20) 河盛・松本・弘木: *臨床*, 4, 395, 昭 26.
- 21) 飯塚: *日結*, 10, 599, 昭 26.
- 22) 館石: *医学*, 11, 293, 昭 26.
- 23) Graessle & Pietrowski: *J. Bact.* 57, 459, 1949.
- 24) Lewis, Arany & Johnson: *Dis. of chest.* 19, 566, 1951.
- 25) 吉川: *医療*, 5, 2, 昭 26.
- 26) Willston & Youmans: *Am. Rev. Tbc.* 62, 156, 1950.
- 27) Steeken, Wolinsky & Pratt: *Am. Rev. Tbc.* 64, 87, 1951.
- 28) Domagk: *Chemotherapie d. Tbk. mit d. Thi-osemicarbazone.* 122, 1950.
- 29) Spain & Childress: *Am. Rev. Tbc.* 63, 339, 1951.
- 30) 岩原: *臨床と研究*, 28, 419, 昭 26.
- 31) Moeshlin & Demiral: *Schw. M.W.* 15, 373, 1950.
- 32) Smith, Mc Closky, Emmert: *Proc. Soc. Exp. Biol & Med.* 62, 157, 1946.
- 33) Kolmer: *Am. J. Med: Soc.* 215, 136, 1948.
- 34) Kolmer: *Am. Rev. Tbc.* 64, 102, 1951.
- 35) Lincoln & Kirmse: *Lancet.* 254, 767, 1947.
- 36) Lincoln, Kirmse & Vito: *J.A.M.A.* 136, 593, 1948.
- 37) Lincoln & Kirmse: *Am. Rev. Tbc.* 61, 159, 1950.
- 38) 藤井・矢吹・坂田: *日本臨床*, 8, 272, 昭 25.
- 39) 勝木: *臨床と研究*, 27, 829, 昭 25.
- 40) 日比野・磯江・石井: *臨床*, 5, 553, 昭 27.
- 41) 松島: *名古屋医学*, 66, 117, 昭 27.
- 42) 堂野前・河盛: *臨床*, 5, 460, 昭 27.
- 43) Domagk: *Am. Rev. Tbc.* 61, 8, 1950.
- 44) Heilmayer: *D. M. W.* 75, 473, 1950.
- 45) Heilmayer: *D.M.W.* 2, 220, 1951.
- 46) 篠井・荒川・清水: *日結*, 10, 251, 昭26.
- 47) 日置: *結核*, 25, 388, 昭 25.