

Streptomycin 耐性結核菌に対する抗結核剤

併用効果に関する実験的研究

第2報 Streptomycin 10 γ 耐性人型結核菌による実験モルモット結核に
対する Streptomycin と他の 2, 3 抗結核剤との併用効果について

広島大学医学部細菌学教室 (主任 占部 薫)

岡 田 泰 二

(受付 昭和 29 年 9 月 21 日)

緒 言

先に私¹⁾は同一人型結核菌株より実験的に得られた Streptomycin (以下 SM) 10 γ 耐性株, 同 250 γ 耐性株並びに同 >1,000 γ 耐性株に対する SM と PAS, TB₁, INAH その他 Vitamin K₃ (VK₃) 及び Cepharanthin (CP) との併用効果に関する試験管内実験成績について報告した。今回は更に歩を進め SM 10 γ 耐性株による実験モルモット結核に及ぼす SM と PAS, TB₁, CP 及び VK₃ との併用効果について検討したので報告する。

実験方法

A モルモット群別並びに投薬法人型結核菌 Frankfurt 株より実験的に得られた SM 10 γ 耐性菌株の卵培地上 3 週間培養より法に従つて作った 0.01mg/cc 生塩水均等菌液の 1cc 宛を体重 300~400g の Römer 反応陰性モルモットの左膝べき皮下に接種し, 3 週後に Römer 反応の陽転したことを確かめ得たものを表 1 に示したよ

うに第 I 実験 6 群 (SM 単独群, SM+CP 群, SM+TB₁ 群, CP 群, TB₁ 群, 対照群) 及び第 II 実験 6 群 (SM 単独群, SM+VK₃ 群, SM+PAS 群, VK₃ 群, PAS 群, 対照群) に分け第 1 報に述べたものと同じ SM, PAS, TB₁, CP 及び VK₃ を表 1 に示した組合せ及び投薬の量と投法とに従いしかも図 1 に示した要領に従い 12 週間投薬をつづけ投薬終了後は直ちに各群ともその約半数を屠剖検し, 且つ臓器よりの結核菌の定量培養をも行い, 残

表 1 実験動物の編成と投薬の種類・組合せ用量及び投与方法

実験	モルモット				抗 結 核 剤		
	群別	数			種 類	用 量	投 与 法
		実験開始時	投薬中止直後	後放 5 週後			
I	I	12	5	5	DHSM	毎日 30mg	右大腿筋注
	II	12	5	6	DHSM+CP	DHSM 毎日 30mg CP 週 2 回 3mg	右大腿筋注 右膝べき皮下注
	III	12	5	6	DHSM+TB ₁	DHSM 毎日 30mg TB ₁ 初めの 4 週間 20mg 5 週以後 10mg	右大腿筋注 経口投与
	IV	12	5	6	CP	週 2 回 3mg	右膝べき皮下注
	V	12	5	5	TB ₁	初めの 4 週 20mg 5 週以後 10mg	経口投与
	VI	12	4	4	対 照	0	
II	I	12	5	5	DHSM	毎日 30mg	右大腿筋注
	II	12	5	5	DHSM+VK ₃	DHSM 毎日 30mg VK ₃ 毎日 1.5mg	右大腿筋注 右膝べき皮下注
	III	12	5	5	DHSM+PAS	DHSM 毎日 30mg PAS 毎日 200mg	右大腿筋注 経口投与
	IV	12	4	4	VK ₃	毎日 1.5mg	右膝べき皮下注
	V	12	5	5	PAS	毎日 200mg	経口投与
	VI	12	5	0	対 照	0	

図 1 動物実験要領

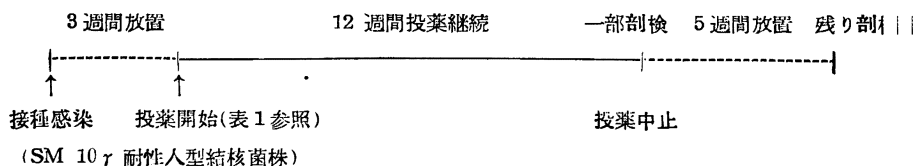
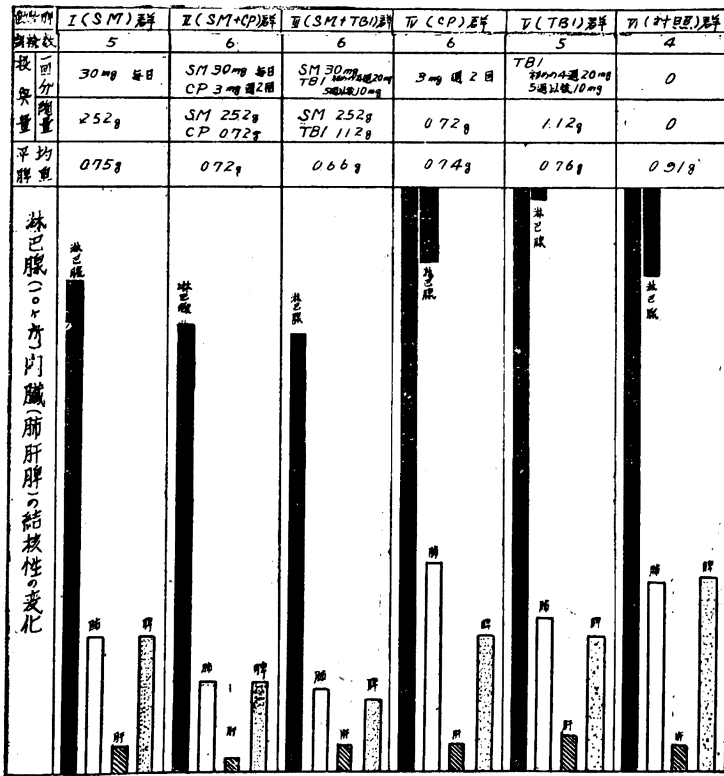


表 4 肉眼的剖検所見 (投薬中止後 5 週放置剖検群)

(第 I 実験)

投薬動物別	I (SM) 群					II (SM+CP) 群					III (SM+TB ₁) 群					IV (CP) 群					V (TB ₁) 群					VI (対照)					
	5					6					6					6					5					4					
生存数	140	140	140	140	140	140	140	140	141	141	141	141	141	141	141	141	142	142	142	142	142	142	142	142	143	143	143	143	143	143	
膝へ鼠の腋か	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
肺門	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
腸骨	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
肺病変度	4.5	5.7	7.3	8.2	8.8	4.5	3.5	2.9	5.4	3.7	4.9	4.5	3.7	3.9	3.7	4.0	4.5	5.9	4.3	4.9	5.7	6.0	5.2	5.8	4.5	4.7	3.9	5.0	5.3	5.5	3.4
肝病変度	21.6	25.4	14.9	21.3	27.7	15.7	16.3	26.7	24.8	21.7	23.7	20.2	26.3	16.9	27.7	24.5	21.5	19.7	4.1	17.3	25.2	28.2	18.0	23.2	27.7	16.0	21.0	27.5	29.4	21.0	
脾病変度	0.55	0.79	0.48	0.71	1.03	0.51	0.57	0.61	0.93	1.15	0.60	0.65	0.70	0.50	0.70	0.75	0.65	0.60	0.65	0.58	1.14	0.65	0.80	0.77	0.75	0.70	0.80	0.76	1.42	0.70	
臓器大きさ mm	23×12	21×12	22×12	23×12	28×14	25×15	25×12	25×12	30×15	28×17	23×14	25×13	30×15	23×12	25×13	23×15	23×15	23×15	25×12	25×14	28×18	22×14	26×12	26×12	30×15	27×12	26×14	23×14	33×7	25×13	
腎病変度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

表 5 肉眼的剖検所見 [投薬中止後 5 週放置剖検群] (表 4 のヒストグラム)



病変度順位 淋巴腺 SM+TB₁ 群 < SM+CP 群 < SM 群 < TB₁ < CP < 対照群
 臓器 SM+TB₁ 群 < SM+CP 群 < SM 群 < TB₁ < CP < 対照群

Ziel-Neelsen 法により染色、鏡検し、結核菌の分布状

態を検索した。

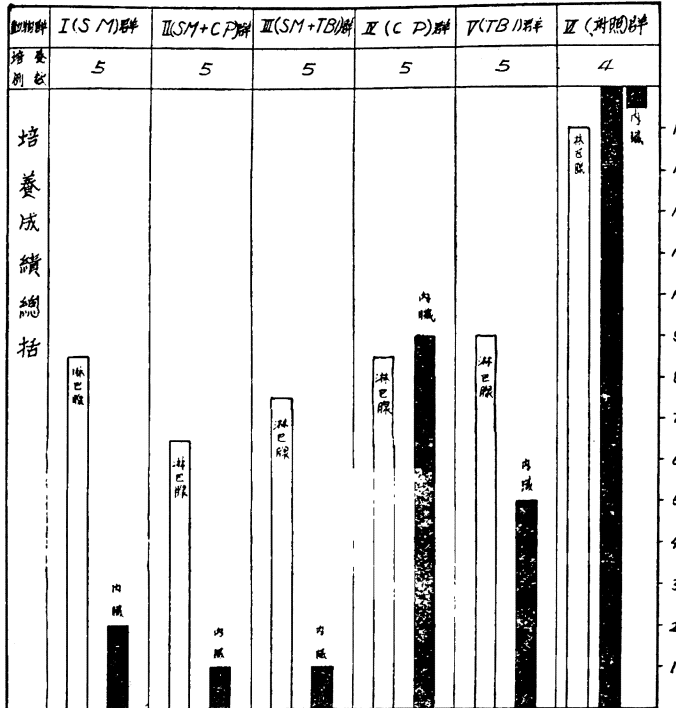
III 臓器内結核菌定量培養検査: 剖検時肺, 肝, 脾及び左膝べき, 左腋窩, 腸骨各淋巴腺より法に従つて岡・片倉培地に定量培養を行い, 8 週間後の集落発生数をよみとり, 組織片 30mg に対する平均集落数を算出しその数に従い + より III 迄の段階を区別して記載した。

実験成績

A. 第 I 実験成績

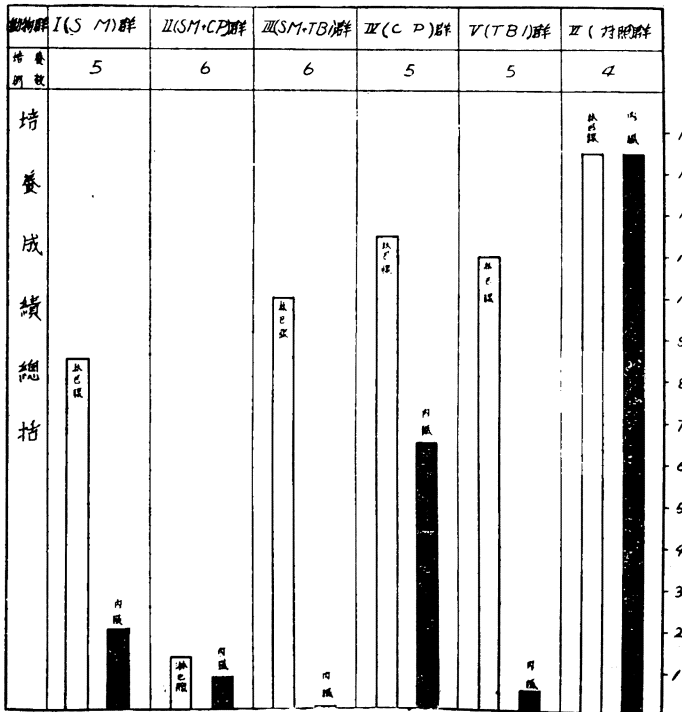
I 体重及び栄養状態の推移 (表略): 平均体重増加は, SM+TB₁ 群が最高位であり, TB₁ 単独投与群においては第 3 週の終り頃より次第に全身衰弱, 運動不活潑となり, 体重の減少が認められたので, 毎日 20 mg 投与を第 5 週より毎日 10 mg に減じたところ第 6 週より次第に体重の増加を見せ, 治療の終り頃には他の群と比較して増加率の差は認められなかつた。なお, SM+TB₁ 群をのぞいてはその他の各治療

表 6 実験 1 における内臓及びリンパ腺よりの結核菌定量培養成績
【投薬中止直後剖検群】



リンパ腺: SM+CP群<SM+TB₁群<SM群≒CP群<TB₁群<対照群, 内臓: SM+CP群≒SM+TB₁群<SM群<TB₁群<CP群<対照群, リンパ腺と内臓との平均: SM+CP群<SM+TB₁群<SM群<TB₁群<CP群<対照群

表 7 実験 1 における内臓及びリンパ腺よりの結核菌定量培養成績
【投薬中止後 5 週放置剖検群】



リンパ腺: SM+CP群<SM群<SM+TB₁群<TB₁群<CP群<対照群, 内臓: SM+TB₁群<TB₁群<SM+CP群<SM群<CP群<対照群, リンパ腺と内臓との平均: SM+CP群<SM+TB₁群<SM群<TB₁群<CP群<対照群

群相互間には大差なく、対照群と治療群間にも差を認められなかつた。

II 感染局所及び所属リンパ腺の変化 (表略): 接種感染局所に潰瘍を形成したものはなかつた。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、SM+TB₁群が他群に比し腫脹の増大が軽微であり、且つ治療第 3 週頃には一時縮小する傾向さえ見られた。SM+CP 群と各単独投薬群との間及び各単独投薬群相互間には認むべき差はなかつた。但し対照群では他の投薬群に比して著しく増大の傾向が認められた。

III Römer 反応の消長 (表略): 投薬開始当初に弱陽性から強陽性の範囲を示していた Römer 反応は各群とも 12 週頃迄は多少にかかわらず増強されたが、投薬中止後 5 週頃、すなわち治療開始後 17 週頃になるとかなり様相が変つて来て各投薬群ともに Römer 反応が減弱の傾向を示し、特に SM+TB₁群にその傾向が顕著であつた。但し対照群では一般にひきつづいての反応増強が見られた。

IV 肉眼的剖検所見 (表 2, 3, 4, 5 参照)

投薬中止後に生残つた動物数は SM 群 10 匹, SM+CP 群 SM+TB₁ 群, CP 群各 11 匹, TB₁ 群 10 匹, 対照群 8 匹であつた。それらの各々約半数即ち各 5~4 匹を投薬中止直後に剖検し更に各々の残余は投薬中止のまま 5 週間放置した後に剖検した。

1. 投薬中止直後の剖検所見 (表 2, 3 参照)

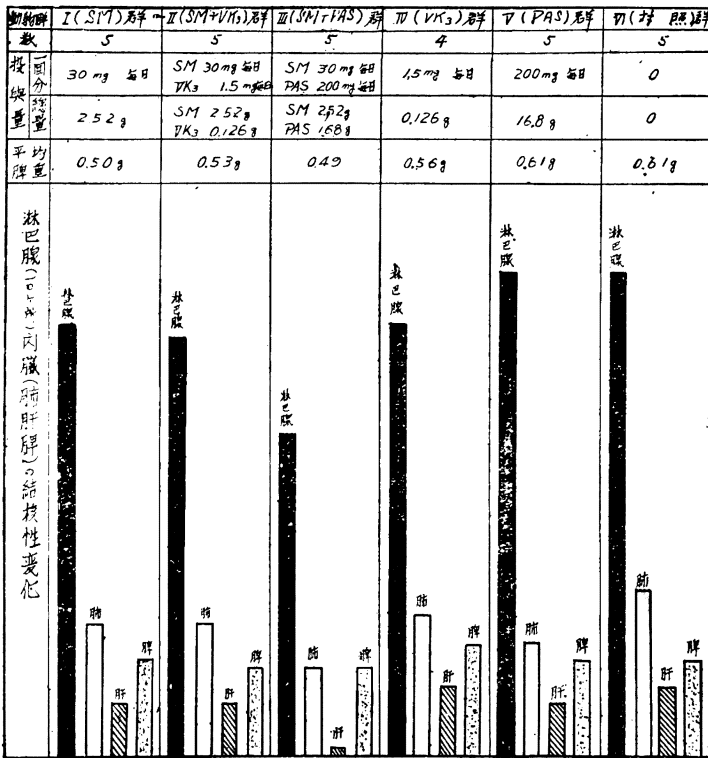
a) リンパ腺—乾酪化乃至腫脹の程度は SM+TB₁群<TB₁群≒SM+CP群<SM群<CP群<対照群の順序であり、SM

表 8 肉眼的剖検所見 (投薬中止直後剖検群)

(第II実験)

投薬動物	I (SM) 群					II (SM+VK ₃) 群					III (SM+PAS) 群					IV (VK ₃) 群				V (PAS) 群				VI (対照) 群										
	5					5					5					4				5				5										
生存数	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	106	106	106	106	106	106	107	107	107	107	107	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108
殺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
膝	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
鼠	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
腋	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肝	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
腸	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肝	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
脾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
腎	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

表 9 肉眼的剖検所見 [投薬中止直後剖検群] [表6のヒストグラム]



各単独群とはかなりの差が認められ、SM+CP 群においても SM 及び CP 各単独群に比して腫脹の程度は軽微であった。なお CP 単独群において特に目立った点は気管淋巴腺の腫大が著しくそれに附随して部分的肺萎縮が全例に認められたことであつた。SM+CP 群においても SM 単独群に比して気管淋巴腺は腫大していたが CP 単独群に見られるような肺萎縮は認められなかつた。

b. 内臓—結核結節の程度より判定すれば、肺では SM+TB₁ 群 < SM+CP 群 < SM 群 < CP 群 < TB₁ 群 < 対照群であり、肝では SM+TB₁ 群 = SM+CP 群 = SM 群 < CP 群 < TB₁ 群 < 対照群、脾でも SM+TB₁ 群 < SM+CP 群 = SM 群 < CP 群 = TB₁ 群 < 対照群 (平均脾重は SM 群 = SM+CP 群 = SM+TB₁ 群 < CP 群 = TB₁ 群 < 対照群) となり、これを通覧すると SM+TB₁ 群 < SM+CP 群 < SM 群 < CP 群 < TB₁ 群 < 対照群

表 10 肉眼的剖検所見〔投薬中止後5週放置群〕

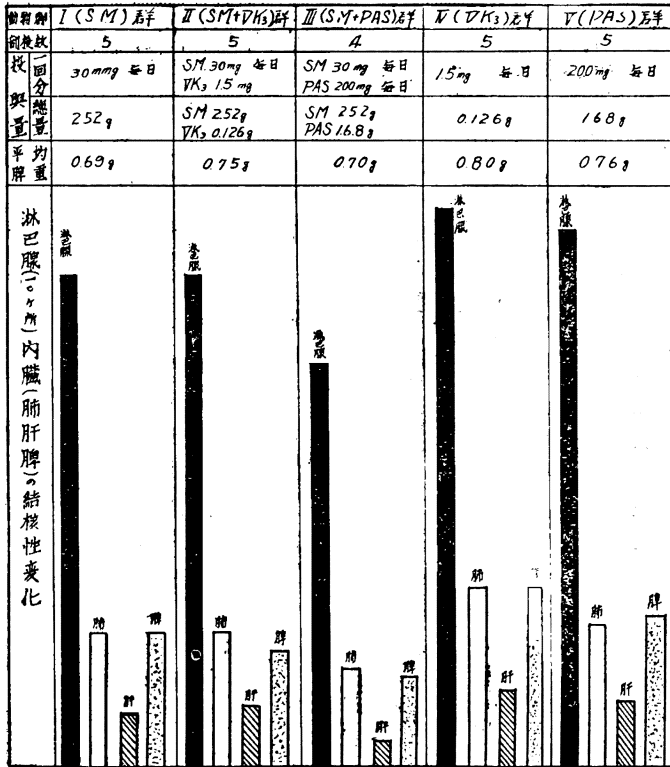
(第II実験)

2. 投薬中止後
5週間放置後の所見(表4, 5参照)

a. リンパ腺—
SM+TB₁群<SM群
+CP群<SM群
<TB₁群<CP群
<対照群の順序で
あり, CP単独群
における気管淋巴
腺の腫大は一層顕
著となり, 且つ又
肺の萎縮も投薬中
止直後のそれより
も更に著しかつ
た。但し, SM+
CP群においては
投薬中止直後剖検
のさいと同様に気
管淋巴腺の腫大は
認められたが肺萎
縮は認められなかつた。

投薬群	薬別	I (SM) 群				II (SM+VK ₃) 群				III (SM+PAS) 群				IV (VK ₃) 群				V (PAS) 群			
		5		5		5		4		5		5		5		5		5			
動物数	生存数	140	140	140	140	140	140	140	140	141	141	141	141	142	142	142	142	142	142	142	142
生	日	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺	殺
淋 巴 腺	膝	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	風	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	けい	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	腋	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	か	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	肺	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	門	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	肝	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	門	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	腸	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
腸	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
内 臓	肺	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	肝	23.2	16.8	25.6	22.5	20.3	18.7	22.0	23.3	21.2	17.3	23.0	27.2	23.0	22.0	26.5	20.5	13.7	21.3	27.5	27.2
	脾	0.75	0.56	0.75	0.72	0.68	0.62	0.92	0.73	0.73	0.63	0.65	0.73	0.71	0.81	0.60	0.70	0.81	0.98	0.71	0.75
	腎	27×14	24×12	27×14	27×13	25×14	25×13	23×13	23×18	27×14	26×13	23×13	25×14	27×13	35×12	25×13	27×13	32×14	23×18	27×13	25×14
	腎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 11 肉眼的剖検所見〔投薬中止後5週放置群〕〔表8のヒストグラム〕



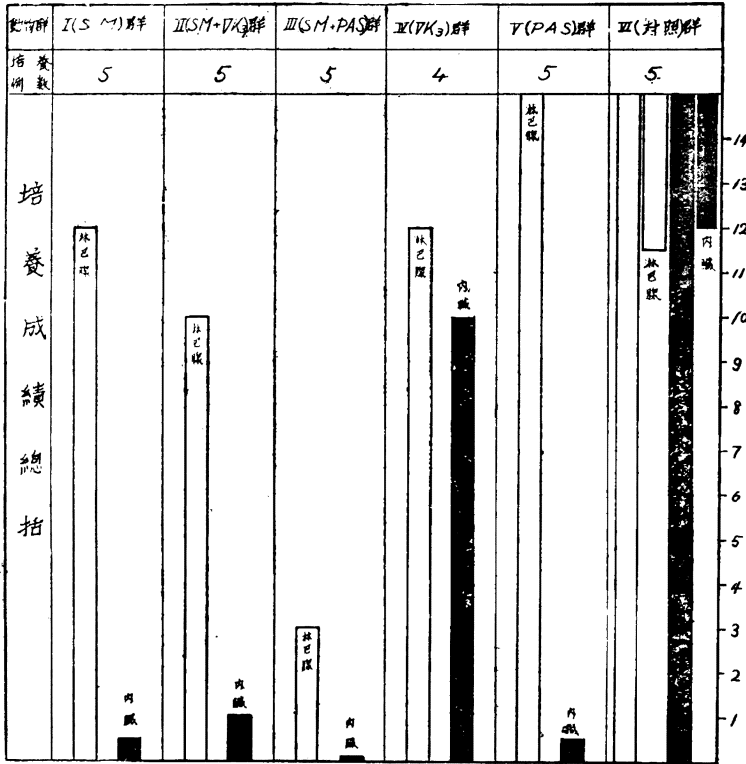
病変度順位 淋巴腺 SM+PAS群<SM+VK₃群=SM群<PAS群<VK₃群
内臓 SM+PAS群<SM+VK₃群<SM群<PAS群<VK₃群
の順序となつた。

つた。

b. 内臓—肺では SM + TB₁ 群
<SM+CP群<SM群<TB₁群<対
照群<CP群, 肝では SM+CP群<
SM群=SM+TB₁群=CP群=対照
群<TB₁群, 脾では SM+TB₁群<
SM+CP群<SM群=CP群=TB₁群
<対照群 (平均脾重は SM+TB₁群
<SM+CP群<CP群=SM群=TB₁
群<対照群) となり, これを通
覧すると SM+TB₁群<SM+CP群
<SM群<TB₁群<CP群<対照群
となつた。なお腎には全例において
病変は認められなかつた。又 CP単
独群においては肺萎縮と同時に6例
中4例に肺に乾酪変性がみられた。

以上の成績よりすると投薬中止直
後の所見では治療効果の最大であつ
たのは SM+TB₁群であり SM+
CP群がこれに並び SM単独群に
見られた治効を多少とも抜いている
のが見られた。尤も SM+CP群と
SM単独群との間の差は SM+TB₁
群と SM+CP群との間の差程顕著
ではないようであつた。ところが投
薬中止後5週放置群における所見では SM+TB₁群と

表 12 実験 II における内臓及びリンパ腺よりの結核菌定量培養成績
〔投薬中止直後剖検群〕



淋巴腺 SM+PAS 群 < SM+VK₃ 群 < SM 群 = VK₃ 群 < PAS 群 < 対照群
 内臓 SM+PAS 群 < SM 群 = PAS 群 < SM+VK₃ 群 < VK₃ 群 < 対照群
 内臓との平均 SM+PAS 群 < SM+VK₃ 群 < SM 群 < PAS 群 < VK₃ 群 < 対照群

SM+CP 群との差はむしろ微々たる状態となりいずれも SM 単独群とはかなりの差が認められるようになっていた。

Ⅴ 直接鏡検による結核菌の体内分布状況(表略)

表 2 その他にかかげたような 10 個所のリンパ腺及び肺, 肝, 脾よりの塗抹染色標本について直接鏡検を行った結果では各投薬群では無処置対照群に比して一般に結核菌の体内分布が少なかったが更に投薬群相互間についてみるに単独投薬群に比して併用投薬群では何れの組合せでも菌の検出率がより少ないことが認められた。この傾向は特に SM+TB₁ 群に著しく, 投薬中止直後のみならずその後放置したものにおいても同様なことが認められた。なお一般的にいつて塗抹標本における結核菌の分布状態は前述の肉眼的剖検所見の程度とほぼ併行するようであった。

Ⅵ リンパ腺並びに内臓よりの結核菌定量培養成績 (表 6, 7)

感染側の所属淋巴腺すなわち左膝べき腺及び左腋窩腺, 腸骨腺, 肺, 肝, 脾よりの結核菌定量培養成績を表の形で表わすことは割愛してそれを総括してヒストグラムとして示したものが表 6, 7 である。

1. 投薬中止直後剖検群の成績 (表 6): 生結核菌の播布度は淋巴腺では SM+CP 群 < SM+TB₁ 群 < SM 群 = CP 群 < TB₁ 群 < 対照群の順となり, 内臓では SM+CP 群 = SM+TB₁ 群 < SM 群 < TB₁ 群 < CP 群 < 対照群となり両者平均でも SM+CP 群 < SM+TB₁ 群 < SM 群 < TB₁ 群 < CP 群 < 対照群となった。

2. 投薬中止後 5 週放置剖検群の成績 (表 7): 淋巴腺では SM+CP 群 < SM 群 < SM+TB₁ 群 < TB₁ 群 < CP 群 < 対照群, 又内臓では SM+TB₁ 群 < TB₁ 群 < SM+CP 群 < SM 群 < CP 群 < 対照群となり両者平均では SM+CP 群 < SM+TB₁ 群 < SM 群 < TB₁ 群 < CP 群 < 対照群 となつて投薬中止直後のものと順位は全く一致した。

B. 第 II 実験成績

I 体重及び栄養状態の推移 (表略): 平均体重増加は SM+PAS 群において著しく, 対照群は最下位であつた。他の治療群間においては特に云うべき差異はなかつた。

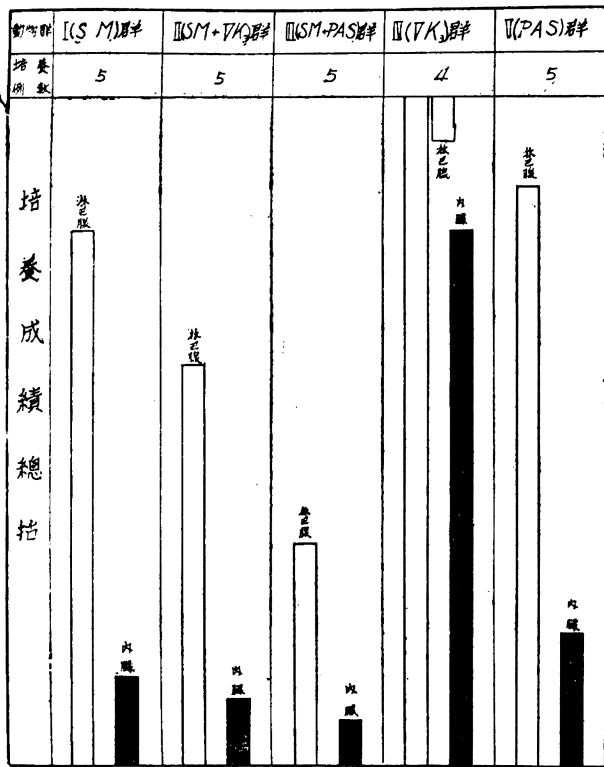
II 感染局所及び所属リンパ腺の変化 (表略): 接種感染局所に潰瘍を形成したものはなかつた。所属淋巴腺の腫脹並びにその推移は第 I 実験と同様に触診によりこれを観察したが, SM+PAS 群において他群に比してその腫脹度がより軽微であり, 且つ治療第 3 週頃には一時縮小する傾向さえ認められその傾向は第 I 実験における SM+TB₁ 群に比してより著しかつた。SM+VK₃ 群と各単独投薬群との間及び各単独投薬群相互間には認むべき差はなかつた。但し対照群ではいずれの投薬群に比しても著しく増大の傾向が認められた。

III Römer 反応の消長 (表略): 投薬開始当初に弱陽性から強陽性の範囲を示していた Römer 反応は各群とも 12 週頃迄は多少にかかわらずさらに増強の傾向を示したが, 投薬中止後 5 週頃, すなわち治療開始後 17 週頃になるとかなり様相が変つて来て各投薬群ともに Römer 反応が減弱の傾向を示し, SM+PAS 群にその傾向が顕著であつた。

但し対照群では一般にひきつづき反応増強の傾向が多少とも見られた。

IV 肉眼的剖検所見 (表 8, 9, 10, 11 参照): 投薬中止の時期迄に生残つた動物数は SM 群, SM+VK₃ 群,

表 13 実験 II におけるリンパ腺並びに臓器よりの定量培養成績
〔投薬中止後 5 週放置剖検群〕



リンパ腺 SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群
 内臓 SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群
 リンパ腺と内臓との平均 SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群

SM+PAS群, PAS群各 10 匹, VK₃群 8 匹及び対照群 10 匹であつた。これらの半数宛を直ちに剖検し残余は更に 5 週間そのまま放置した後に剖検した。ただし放置群においては対照群が剖検期に達しない以前に事故の為全部斃死したので無処置対照群との比較はできなくなり従つて投薬中止後放置群相互間の所見の比較にとどめなければならなかつた。

1. 投薬中止直後の剖検所見 (表 8, 9 参照)

a) リンパ腺—乾酪化乃至腫脹の程度は SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 ≒ VK₃群 < PAS群 ≒ 対照群の順であつた。

b) 内臓—結核性変化度を結節の数によつて判定すれば、肺では SM+PAS群 < PAS群 < SM+VK₃群 ≒ SM群 < VK₃群 < 対照群となり、肝では SM+PAS群 < SM+VK₃群 ≒ SM群 ≒ PAS群 < VK₃群 < 対照群、脾では SM+PAS群 ≒ SM+VK₃群 < SM群 ≒ PAS群 < VK₃群 (平均脾重は SM+PAS群 ≒ SM群 < SM+VK₃群 < VK₃群 < PAS群 ≒ 対照群) となり、之を通覧すると SM+PAS群 < PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < VK₃群 < 対照群の順序となつた。

2. 投薬中止後 5 週間放置後の所見 (表 10, 11 参照)

a) リンパ腺—SM+PAS群 < SM+VK₃群 ≒ SM群 < PAS群 < VK₃群であつた。

b) 内臓—肺では SM+PAS群 < SM+VK₃群 ≒ SM群 < PAS群 < VK₃群の順を示し肝では SM+PAS群 < SM群 < SM+VK₃群 < PAS群 < VK₃群、脾では SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群 (平均脾重は SM群 ≒ SM+PAS群 < SM+VK₃群 < PAS群 < VK₃群) の順をそれぞれ示した。

以上を平均して見ると SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群の順序となつた。

上記IVの1及び2の所見よりして投薬中止直後においてのみならず投薬中止後 5 週間放置群にあつても共に SM+PAS 併用の効果が他に比して特に顕著に現れることがわかつた。

V 直接鏡検による結核菌の体内分布状況 (表略)

第 I 実験におけると同様に 10 個所のリンパ腺及び肺, 肝, 脾, よりの塗抹染色標本について直接鏡検を行つた結果では投薬群のいずれにおいても無処置対照群に比して一般に結核菌の体内分布が少かつたが投薬群相互間の比較では単独投薬群に比して併用投薬群で

はいずれの組合せの場合でも多少にかかわらず結核菌の体内分布がより少いことが認められた。特に SM+PAS 群においてこの傾向が著しく、このことは投薬中止直後のみならず投薬中止後 5 週放置群においても云えるようであつた。なお一般的にいつて塗抹標本における結核菌の分布状態は前述の肉眼的剖検所見の程度とほぼ併行していた。

VI リンパ腺並びに内臓よりの結核菌定量培養成績 (表 12, 13 参照)

1. 投薬中止直後剖検群の成績 (表 12 参照): リンパ腺では SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 ≒ VK₃群 < PAS群 < 対照群, 内臓では SM+PAS群 < SM群 ≒ PAS群 < SM+VK₃群 < VK₃群 < 対照群の順を示し, 両者平均では SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群 < 対照群となつた。

2. 投薬中止後 5 週放置剖検群の成績 (表 13 参照): リンパ腺では SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群, 内臓では SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群となり, 両者平均では SM+PAS群 < SM+VK₃群 < SM群 < PAS群 < VK₃群となつて投

薬中止直後の成績順位と全く同様であつた。

総括並びに考按

管内実験の際の SM 耐性結核菌に対する SM と各種抗結核剤との併用効果については、その成績を既に報告した¹⁾が、それによつてわかつたことは SM+TB₁, CP, PAS, 又は VK₃ との間には交叉耐性は認められず、且つ又 SM 10 γ 耐性菌に対し SM と TB₁, SM と CP, SM と PAS, SM と VK₃ との各併用は何れも SM 単独作用に比して多少にかかわらずより有効であるということなどであつた。この点柳沢⁶⁾⁷⁾の SM と他の一般抗結核剤間には Reticulin 以外には交叉耐性がみられなかつたという報告と一致しているものとする。

次に SM 対性結核菌感染による実験結核症に関する先人の報告をみるに Karlson & Feldman⁸⁾はこれに対して SM 単独投与でも多少は有効であると報告してある。又これとは多少意味がちがうが篠原⁹⁾は SM 耐性菌を喀出する患者に SM を単独投与してもなおかつ有効であつた例を報告している。

ところで私の今回の SM 10 γ 耐性菌感染モルモット結核症を以てする実験成績でも SM 単独投与がやはり多少とも有効であつたように見受けられ上記先人の成績と一致するところがあつたほかに SM 以外の供試抗結核剤の単独投与も亦それぞれ程度の差こそあれいずれも有効であつた。次に SM 耐性菌による実験結核に対する SM と他の結核剤との併用に関しては Vennesland, Ebert & Bloch¹⁰⁾, Bloch, Vennesland & Gomori¹¹⁾は SM と PAS の併用は無効であつたと述べているが、私の実験ではそれらの成績と異なり相当程度有効であり而もその効果は両剤投与中止後もかなり長期間存続したと思われた。

対 SM 自然耐性結核菌及び同獲得耐性結核菌による感染実験結核症に対し Dimmling u. Weichsel¹²⁾は TB₁ と SM とを併用してその有効性を認めているが私の実験でも SM と TB₁ 併用は各単独投与に比して相当優位であり、且つ SM と PAS との併用の場合と同じくその効果は投薬中止後もある程度存続することが認められた。SM 耐性結核菌に対して SM と VK₃ 及び SM と CP との各併用が試験管内で一定度有効であることはすでに水野¹³⁾, 占部¹⁴⁾及び私¹⁾によつて認められている

が生体内においてもまた同様の併用効果の見られることが今回の私の実験によつて明らかにされ、しかもその様相はかつて水野¹³⁾, 占部¹⁴⁾及び弓削⁴⁾によつてみとめられた SM 感受性結核菌感染モルモット結核症に対するそれらの併用成績に一脈通ずるものがあるように見受けられたことは興味がふかい。

結 論

SM 10 γ 耐性人型結核菌感染実験モルモット結核に対して、SM に PAS, TB₁, VK₃ 又は CP を配しての併用投与は SM 感受性結核菌による実験結核に対しての同様の併用投与の場合とほぼ似た傾向において有効であり、そのさい特に SM と PAS 又は SM と TB₁ との併用投与がそれら各薬剤単独投与に比して効果著しく、しかも投薬中止後も相当長期間にわたりその効果が残続するものようであつた。

本論文の要旨は昭和 29 年 4 月 1 日第 29 回日本結核病学会総会において報告した。

欄筆するに当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師占部教授に深甚なる謝意を表す。

文 献

- 1) 岡田：結核，29，47，1954.
- 2) 岡・柳沢：日本臨床，4，674，昭 22.
- 3) 柳沢：日本臨床，6，205，昭 23.
- 4) 弓削：久留米医誌，13，347，昭 25.
- 5) 水野：結核，28，132，昭 28.
- 6) 柳沢：日本医事新報，1487，8，昭 27.
- 7) 柳沢：臨床病理，1，2，昭 28.
- 8) Karlson & Feldman：Am. Rev. Tbc.，66，477，1952.
- 9) 篠原：抗研誌，7，33，1951.
- 10) Vennesland, Ebert & Bloch：Proc. Soc. Exp. Bio. & Med.，68，250，1948.
- 11) Bloch, Vennesland & Gomori：Am. Rev. Tbc.，59，554，1949.
- 12) Dimmling u. Weichsel：Zschr. Tbc.，98，233，1951.
- 13) 水野：結核，27，658，昭 27.
- 14) 占部：最新医学，6，166，昭 26.