

マウス結核症に関する研究

第7報 IHMSの治療効果ならびに耐性

岩 下 一 郎

北里研究所(指導 水之江公英博士)

受付 昭和32年3月27日

緒 言

INAHの誘導体 Sodium Isonicotinyl hydrazide methanesulfonate(以下IHMS)に関してはすでに北本ら¹⁾の報告があり、INAHに比較して極めて毒性が少なく、同量使用では動物実験および臨床成績のいずれにおいてもINAHに匹敵する治療効果を示すと述べている。また阿部²⁾はINAHは各臓器内で高率に分解抱合の変化を受けるが、IHMSはその変化を受けることがないから、in vivoにおいてINAHに比し著効を奏すると報告している。その他の臨床報告^{3)~5)}においても、大量投与も可能で、優れた一抗結核剤であると報告されている。今回著者はIHMSの毒性、治療効果および耐性等に関する実験においてINAHとの比較検討を行い、いささかの知見を得たのでここに報告し、大方のご批判を仰ぎたい。

実験材料および実験方法

1. 実験材料

使用菌株：強毒人型黒野株の10日培養。

使用培地：小川培地。

使用動物：ddN-系雄マウスの14g前後のマウスを用いた。飼育には実験動物中央研究所の固形飼料を使用した。

2. 実験方法

毒性実験：所要量の薬剤が0.2mlに含まれるように蒸溜水に溶解して与えた。経口投与にはゾンデを用いた。連日1回1週間投与して、各マウスの体重を測り、1群5匹中3匹以上において体重の減少を見ない量の $\frac{1}{2}$ 以下を薬剤の投与量とした。

治療実験：所要量の薬剤が0.2mlに含まれるように蒸溜水に溶解して、感染24時間目から連日投与し、一定時期に屠殺して肺および脾の全臓器乳剤の定量培養を行った。斃死マウスは剖検して結核死であることを確認した。

耐性測定：型の如く作った所要濃度の薬剤を含む小川培地を用いた。最初は両者共1 γ 、10 γ 、100 γ の系列を用いたが、後にINAHは10 γ 、50 γ 、100 γ 、IHMSは10 γ 、100 γ 、200の系列を用いた。各系列の培地をいずれも2本ずつ用い、1ヵ月間培養後集落数をかぞえて、耐性分布ならびにIHMSおよびINAHの交叉耐性の有無を見

た。

感性各菌株(黒野、H₃₇Rv, RIRV, 三輪、H₃₇Ra, B C G)に対する薬剤の阻止濃度を見るためには、血清を添加せざるKirchner液体培地5mlにそれぞれ1mg/mlの菌液0.1mlずつ接種して3週間後に成績を判定した。

実験成績

1. 毒性について

1mg投与群は対照群に比して体重の増加はゆるいが、5匹とも増加している。2.5mg投与群では5匹共体重の増減がほとんどみられない。5mg投与群においては5匹全部体重の減少をきたし、10mg投与群においてはさらに著しい体重の減少をきたして、5日目から斃死している。すなわち本実験から投与量は1.25mg以下を用いることとした。経口および皮下投与群の比較では、1mg投与群の経口、皮下いずれの群も対照群と同じく体重の増加を示している。5mg投与では、皮下投与群は対照群と同様体重が増加しているが、経口投与群は著しい体重の減少をきたしている。次に10mg投与群においては、皮下投与群は対照群よりかなり増加の程度が低いが、継続して体重の増加をきたしているのに反し、経口投与群においては顕著に体重が減少し、5日目からマウスが斃死した。以上の成績よりIHMSの対マウス毒性は経口と皮下投与との間に大差があり、皮下投与は経口投与の $\frac{1}{2}$ から $\frac{1}{3}$ の間の毒性を示すにすぎない。

2. IHMSとINAHの治療効果の比較

表1は黒野株10日培養0.15mg尾静脈内感染マウスを連日経口治療後2週目に、各群3匹ずつ屠殺定量培養した時の肺および脾の生菌単位である。IHMS 40投与群は対照群に比し、肺においては約 $\frac{1}{2}$ 、脾においては約 $\frac{1}{3}$ の菌数を示しやや効果を示している。INAH 40投与群はIHMS 40 γ 投与群の肺においては約 $\frac{1}{10}$ 、脾においては約 $\frac{1}{10}$ の菌数を示した。すなわち両剤40 γ 投与ではINAHが優れており、しかも脾におけるよりも肺においてその差異が一層著明であつた。IHMS 250 γ 投与群の肺では 2×10^{-4} においては菌が培養されなかつた。また脾ではINAH 40 γ 群の約 $\frac{1}{2}$ でINAH 40群より増殖阻止が見られる。IHMS 600 γ およびINAH 100 γ 投与群においては、肺および脾の菌数がほぼ等しい。肺の肉眼的所見も

二者ほぼ同等であつた。対照群の斃死日数中央値は19日、IHMS 40 γ 群は43日であつた。

表2の両剤の経口および皮下投与群の比較では、2週目のIHMS 250 γ 投与群はINAH 250 γ およびIHMS 1000 γ 投与群に比し若干劣つているようではあるが、三者の間に大差なく、また経口および皮下投与の間にも差が見受けられない。5週においても経口および皮下投与の間では、治療効果に差が見られないが、IHMS 250 γ の治療効果が悪く他二者の約10倍の菌数を示している。次に2週においては各マウス間にほとんど個体差が見られないが、5週に至ると各マウスに著しい個体差が見られる。これについては耐性の項および考案において言及したい。

3. 耐性について

表3の試験管内阻止濃度では、BCGを除いた他の5菌株はいずれもIHMS 0.125 γ およびINAH 0.0625 γ においてかなり阻止されている。

R₁Rvはこの成績より不明であるが、他の5菌株に対するIHMSの阻止濃度はINAHの約2~4倍程度と思われる。表4は表2の5週各屠殺マウスの肺における耐性分布を見た成績である。治療効果の少なかつたIHMS 250 γ 投与群において最も高度に耐性菌が出現し、7匹中5匹において耐性菌が見られ、このうち4匹はINAH 50 γ 、IHMS 100 γ または200 γ の完全耐性を獲得している。その他の群においてはINAH 250 γ の皮下投与群は7匹中3匹、経口投与群では6匹中2匹に、IHMS 1000 γ 皮下投

表1 IHMS, INAH の治療効果の比較 (2週目屠殺, 定培)

群	マウス	肺		脾	
		菌数	阻率	菌数	阻率
IHMS 40 γ	1	7 $\times 10^6$		46 $\times 10^4$	71 $\times 10^4$
	2	5 $\times 10^6$	12 $\times 10^8$	79 $\times 10^4$	
	3	25 $\times 10^6$		98 $\times 10^4$	
INAH 40 γ	1	15 $\times 10^6$	17 $\times 10^4$	51 $\times 10^3$	65 $\times 10^3$
	2	12 $\times 10^4$		38 $\times 10^3$	
	3	24 $\times 10^4$		100 $\times 10^3$	
IHMS 250 γ	1	0/2 $\times 10^4$	10 $\times >$	25 $\times 10^2$	38 $\times 10^2$
	2	"		55 $\times 10^2$	
	3	"		35 $\times 10^2$	
INAH 100 γ	1	25 $\times 10^2$	28 $\times 10^2$	80 $\times 10^2$	57 $\times 10^2$
	2	30 $\times 10^2$		65 $\times 10^2$	
	3	29 $\times 10^2$		25 $\times 10^2$	
IHMS 600 γ	1	70 $\times 10^2$	55 $\times 10^2$	25 $\times 10^2$	55 $\times 10^2$
	2	47 $\times 10^2$		75 $\times 10^2$	
	3	45 $\times 10^2$		65 $\times 10^2$	
対照	1	6 $\times 10^7$	11 $\times 10^7$	24 $\times 10^5$	37 $\times 10^5$
	2	6 $\times 10^7$		69 $\times 10^5$	
	3	20 $\times 10^7$		19 $\times 10^5$	

表2 IHMS, INAH の経口, 皮下投与の比較 (肺臓の菌数, 定培)

群	マウス	2 週		5 週		斃死日数中央値
		菌数	阻率	菌数	阻率	
対照	1	21 $\times 10^7$	21 $\times 10^7$			19 日
	2	22 $\times 10^7$				
IHMS 250 γ S.C.	1	94 $\times 10^2$	85 $\times 10^2$	1	4 $\times 10^4$	12 $\times 10^4$
	2	76 $\times 10^2$		2	21 $\times 10^4$	
IHMS 250 γ P.O.	1	57 $\times 10^2$	59 $\times 10^2$	1	18 $\times 10^4$	15 $\times 10^4$
	2	77 $\times 10^2$		2	3 $\times 10^4$	
				3	13 $\times 10^4$	
3	45 $\times 10^2$	4	42 $\times 10^4$			
INAH 250 γ S.C.	1	38 $\times 10^2$	35 $\times 10^2$	1	61 $\times 10^2$	24 $\times 10^8$
				2	79 $\times 10^2$	
				3	2 $\times 10^2$	
				4	31 $\times 10^2$	
				5	23 $\times 10^2$	
				6	76 $\times 10^2$	
				7	15 $\times 10^4$	
INAH 250 γ P.O.	1	38 $\times 10^2$	46 $\times 10^2$	1	8 $\times 10^2$	9 $\times 10^8$
				2	1 $\times 10^2$	
				3	95 $\times 10^2$	
				4	4 $\times 10^2$	
				5	7 $\times 10^2$	
				6	5 $\times 10^2$	
				7	5 $\times 10^4$	
IHMS 1000 γ S.C.	1	66 $\times 10^2$	39 $\times 10^2$	1	40 $\times 10^2$	15 $\times 10^8$
				2	18 $\times 10^2$	
				3	15 $\times 10^2$	
				4	6 $\times 10^4$	
IHMS 1000 γ P.O.	1	27 $\times 10^2$	26 $\times 10^2$	1	15 $\times 10^2$	25 $\times 10^8$
				2	7 $\times 10^2$	
				3	3 $\times 10^2$	
				4	4 $\times 10^2$	
				5	13 $\times 10^4$	

表3 各菌株に対するIHMS, INAH の試験管内阻止濃度 (Kirchner 培地)

菌株	IHMS, γ					INAH, γ				
	0	0.125	0.25	0.5	1.0	0	0.062	0.125	0.25	0.5
黒野株	+++	+	±	-	-	+++	±	-	-	-
H ₃₇ Rv株	+++	+	-	-	-	+++	-	-	-	-
R ₁ Rv株	++	-	-	-	-	++	-	-	-	-
三輪株	+++	++	+	±	±	+++	-	-	-	-
H ₃₇ Ra株	+++	++	+	±	±	+++	±	-	-	-
BCG株	+++	+++	+	+	+	+++	+++	+	+	+

与群は4匹中2匹に、また経口投与群では5匹中2匹に耐性菌が見られた。マウスによつて肺における菌数が異なつてはいるが、菌数の多いマウスほど、耐性菌が見られる。経口および皮下投与による耐性菌出現の差は認められない。表5は表1の実験の各群マウスの肺における菌の時期的消長およびその耐性菌の出現ならびにその分布

表4 IHMS, INAH 治療群における耐性菌の出現 (5週目, 定培)

群	培地	肺の全菌数	10 ⁻²				群	培地	肺の全菌数	10 ⁻²			
			I	10	50	100				I	10	50	100
			S	10	100	200				S	10	100	200
IHMS 250 _γ S.C.	I S	4×10 ⁴	-	-	-	INAH 250 _γ P.O.	I S	8×10 ²	0	0	0		
	I S	21×10 ⁴	##	##	-		I S	1×10 ²	-	-	-		
IHMS 250 _γ P.O.	I S	16×10 ⁴	##	##	-	INAH 1000 _γ S.C.	I S	95×10 ²	80	0	0		
	I S	3×10 ⁴	62	21	0		I S	4×10 ²	-	-	-		
P.O.	I S	15×10 ⁴	##	##	-	IHMS 1000 _γ P.O.	I S	7×10 ²	-	-	-		
	I S	7×10 ²	-	-	-		I S	5×10 ²	-	-	-		
INAH 250 _γ S.C.	I S	42×10 ⁴	##	##	-	IHMS 1000 _γ S.C.	I S	6×10 ⁴	##	##	-		
	I S	61×10 ²	-	-	-		I S	40×10 ²	-	-	-		
P.O.	I S	79×10 ²	-	-	-	IHMS 1000 _γ P.O.	I S	18×10 ²	0	0	0		
	I S	15×10 ²	-	-	-		I S	15×10 ²	-	-	-		
P.O.	I S	31×10 ²	16	0	0	IHMS 1000 _γ P.O.	I S	13×10 ⁴	##	##	-		
	I S	25×10 ²	-	-	-		I S	15×10 ⁴	-	-	-		
P.O.	I S	76×10 ²	36	18	0	IHMS 1000 _γ P.O.	I S	7×10 ²	-	-	-		
	I S	15×10 ⁴	##	##	-		I S	3×10 ²	-	-	-		
P.O.	I S	5×10 ⁴	0	0	0	IHMS 1000 _γ P.O.	I S	4×10 ²	1	-	-		
	I S		1	0	0		I S		1	-	-		

I: INAH, S: IHMS

状態を見たものである。5週以後における治療効果を比較して見ると、IHMS 250_γはINAH 100_γよりも良好で、耐性菌が出現したマウスも少ない。IHMS 250_γと600_γとの間には5週以後における治療効果の間にほとんど差がない。ここにおいても肺の菌数に個体差があつて、菌数が多いほど耐性菌が認められ、かつ高度であつた。耐性菌の出現はほぼ3週ごろから始まり、肺における菌数が一定以上になると、投与薬剤量の少ないマウスでは部分耐性が現われ、多いマウスにおいては完全耐性の傾向を示す。例えば6週におけるIHMS 40_γ投与群では肺の全菌数の約%の割合に耐性菌が認められるが、INAH 100_γ, IHMS 250_γおよび600_γ投与群の4週から8週間のマウスの肺において、耐性が出た例はほとんど完全耐性を示した。INAHとIHMSとの間の交叉耐性は表5, 6に示すように、INAHに対して耐性を示すものはIHMSにも耐性を示している。

さらにIHMS 250_γで3カ月間治療した後、3カ月間

表5 治療群における肺の菌数ならびにその耐性

群	週	マウス	肺の全菌数	抵抗性地	10 ⁻²			10 ⁻⁴			
					1 _γ	10	100	1 _γ	10	100	
					IHMS 40 _γ (P.O.)	3	1	##/10 ⁻²	I S	5	1
2	"	I S	12	4			0				
4	1	"	I S	65		48	0				
	2	"	I S	87		36	0				
6	1	3×10 ⁸	I S	45		25	10				
	2	4×10 ⁷	I S	25		20	30				
	3	15×10 ⁷	I S	13		7	2				
	4	7×10 ⁷	I S	5		6	4				
INAH 40 _γ (P.O.)	3.5	1	##/10 ⁻²	I S		11	9	0			
		2	"	I S		14	4	10			
		3	"	I S		12	7	0			
		4	"	I S		10	6	8			
		5	"	I S	45	19	0				
		6	"	I S	50	20	0				
INAH 100 _γ (P.O.)	5	1	24×10 ⁴	I S	1	0	0	15	11	1	
		2	15×10 ⁴	I S	##	-	-	10	0	0	
		3	2×10 ⁴	I S	##	##	##	7	0	7	
		4	##/10 ⁻²	I S	##	##	##	4	3	0	
IHMS 250 _γ (P.O.)	8	1	8×10 ⁴	I S	##	##	-	3	4	0	
		2	6×10 ⁴	I S	##	##	##	4	4	2	
6月	1	9×10 ⁵	I S	##	##	##	18	17	0		
	2	17×10 ⁵	I S	##	##	##	16	18	10		
	3	7×10 ⁵	I S	##	##	##					
IHMS 600 _γ (P.O.)	4	1	##/10 ⁻²	I S	##	##	-				
		2	0/10 ⁻²	I S	-	-	-				
	6	1	4×10 ⁴	I S	2	1	4	4	4	0	
		2	6×10 ²	I S	6	3	0	3	2	1	
	8	1	1×10 ²	I S	-	-	-				
2		14×10 ⁴	I S	##	##	-	6	9	10		
3		1×10 ⁴	I S	##	##	##	3	5	1		

休業したマウスの肺の菌の増殖および抵抗性の変動を表5に示した。屠殺時マウスの体重は平均32g前後でかなり体重の増加をしていたが、肺の肉眼的病変は8週におけるよりも相当進んでいた。肺の定量培養成績では、8週における菌数の約10倍から約1000倍以上菌が増えている。表4および6に見られるように、肺の菌数が 1×10^4 以上の場合、完全耐性に近い耐性分布を示している。ところが3ヵ月休業した群の3匹のマウスにおいては、1および2は肺の全菌数が 9×10^5 および 17×10^5 であるにもかかわらず、 10^{-2} 稀釈で耐性菌が培養されず、また3は肺の全菌数は 7×10^5 で、INAH 10 γ および IHMS 100 γ 耐性菌が 10^{-4} 稀釈でおのおの17個および10個に現われている。すなわち投薬を中止したことによつて耐性菌の減少するのが見られる。ここでもマウス間に相当の個体差があるようにかがえる。両薬剤間の交叉耐性の関係をさらに詳しく知るために、表5の各治療群の同一マウス肺から培養された INAH 10 γ および IHMS 10 γ 耐

考案

毒性について—IHMS の経口1日最大投与量はほぼ1mgと2.5mgの中間の量であつた。同法で行つたINAHの経口1日最大投与量は水之江⁶の報告によれば、約400 γ である。この成績より推定するにIHMSの毒性はINAHの約前後と思われる。次に同じ方法で、経口および皮下投与によるIHMSの毒性を比較すると、皮下投与は経口投与の約1/2から1/3の間の毒性を示した。堂野前ら⁷は12gのマウスにINAHを1日1mgずつ1週間皮下に注射したがなんら障害が見られなかつたと述べている。これを水之江⁶の経口投与成績と比較して見るとINAHにおいても経口と皮下投与との間に毒性の差が見られるのではなからうか。すなわち薬剤の毒性試験においては、動物側の条件をなるべく一定にすることはもちろんであるが、投与量と投与方法との関係も併せて検討すべきであろう。

治療効果について—IHMS 40 γ および INAH 40 γ 経口投与2週目における肺および脾の菌数ではINAHはIHMSよりもかなり優れている。INAH 100 γ , IHMS 250 γ および 600 γ 経口投与群の2週目における肺および脾の菌数にはほとんど差がなく著効を示している。ここで見られるように、薬剤および投与量間の治療効果の差は脾におけるよりも肺において著明に現われている。次に4週から8週までの間に屠殺したマウスの肺における菌数から、INAH 100 γ , IHMS 250 および600 γ 投与群の治療効果を比較して見ると、IHMS 250 γ と600 γ 投与群の間にはほとんど差が見られず、この両者はINAH 100 γ 投与群よりはやや優れているように思われる。すなわち2週においては三者間にほとんど差が見られなかつたのであるが、治療を継続して行くことにより、IHMS 250 γ 投与はINAH 100 γ 投与よりもやや有効であつた。次に250 γ の同量投与で治療を継続して行くことと5週位になつてINAHとIHMSとの間にかんがりの相違ができてくる。また各治療群とも2週においては各マウス間に個体差がほとんど見られないが、5週ころになるとかなりの個体差が見られた。

堂野前ら⁸)および内藤ら⁹の臨床報告によれば、INAHの内服と筋注との間には治療効果の差がないと述べている。本実験においても、薬剤の投与方法による治療効果の差はほとんど見られなかつた。すなわち一定量以下の少量投与では薬剤間の治療効果の差が判然と現われるが、一定量以上の投与量ではその差が出にくい。しかし後者の場合でも2週以上治療を継続することによつて薬剤間または投与量間の治療効果の差が現われてくる。

以上の成績よりマウスを用いて抗結核剤の治療効果を見る際、投与方法、投与薬剤量および観察期間について十分な考慮を払うべきであろう。

抗結核剤の効果判定に加藤ら¹⁰)は脾の菌数を、加藤ら

表6 交叉耐性の検討

群	耐性菌	抵抗性地	10 ⁻²				10 ⁻⁴			
			0 γ	1	10	100	0 γ	1	10	100
IHMS 40 γ	I-10 γ	I S	##	##	##	-	27	24	18	0
	N-10 γ	I S	##	##	##	-	9	5	7	0
"	I-10 γ	I S	##	##	##	-	27	29	30	0
	N-10 γ	I S	##	##	##	-	8	11	13	0
INAH 40 γ	I-10 γ	I S	##	##	##	-	19	19	11	0
	N-10 γ	I S	100	55	50	0	100	100	75	75
INAH 100 γ	I-10 γ	I S	##	##	##	-	33	27	37	0
	N-10 γ	I S	##	##	##	-	3	2.5	2	0
"	I-10 γ	I S	##	##	##	-	50	50	50	0
	N-10 γ	I S	##	##	##	-	4	4	4	0
"	I-10 γ	I S	##	##	##	-	3	3	1	0
	N-10 γ	I S	100	66	56	0	100	100	36	36
"	I-10 γ	I S	50	50	50	0	50	50	50	50
	N-10 γ	I S	##	##	##	-	##	##	##	##

I: INAH, S: IHMS

性培地上の耐性菌をそれぞれ INAH および IHMS 1 γ , 10 γ , 100 γ の系列の2種類の小川抵抗性培地に定量培養して交叉耐性を見た。7匹のマウスのそれぞれ INAH および IHMS 10 γ 抵抗性培地上の菌は表6で見える如くいずれも明らかに交叉耐性を示していて、IHMS 耐性培地と INAH 耐性培地とで比較してみると、後者より前者に1 order 近い高濃度薬剤含有培地まで増殖がみられた。

11) はマウスの全身培養法を提唱している。一方金¹²⁾によれば、強毒結核菌は脾においては急速に増殖して急速に減少して行くが、肺においては減少することなく継続的に増殖すると述べている。またマウスの結核死^{12)~14)}は肺における高度の菌増殖による病変のための窒息死であろうと述べられている。本実験成績から見ても効果の判定は、肺における病変の強弱および菌数の多少に置くのが妥当と考える。

耐性について— INAH耐性菌^{15)~17)}は比較的早期に現われ、薬剤投与中止後は2~3カ月位から耐性減弱が見られ、約半年で大部分が耐性を消失すると述べられている。これは耐性菌の感性復帰によるものと考えられたが、沢田ら⁸⁾によればモルモット体内における INAH耐性の減弱は耐性菌と感性菌の増殖力の差に起因すると報告している。本実験では、すでに3週に相当程度に耐性菌が出現し、4週には INAH 10 γ 、IHMS 100、完全耐性の例も見られる。6週における IHMS 40 γ および INAH 40 γ においては耐性菌が現われたが、なお大部分の菌は感性菌であつて、部分耐性であつた。INAH 100 γ 以上および IHMS 250 γ 以上投与群では50匹中4週以後8週までに耐性菌が認められたマウスは25匹で、その大部分において、完全耐性菌であることが証明された。そして各治療群とも5週以後においてはそれぞれ肺における菌数にマウス間の個体差が著しく、極く少数の例外を除いては肺における菌数の多い場合、すなわちここでは肺の全菌数が10⁴個以上の場合に耐性菌が認められた。牛場ら¹⁹⁾は耐性菌が現われるためには一定数までに菌が増殖する必要があり、マウスとモルモットにおける耐性菌出現の差は両者間における菌の増殖と密接な関係があると述べ、芳賀²⁰⁾および伊藤は排菌量の多いほどまた薬剤使用量の多いほど耐性菌が高率に出ると報告している。本実験成績においては肺における菌数の多いほど耐性菌が現われ易く、一定菌数以上の場合には投与薬剤が少ない場合には部分耐性を示し、多い場合には完全耐性を示しており、薬剤量の多少による耐性度の差は見られない。薬剤の投与量の少ない場合は感染に用いた感性菌の一部のみの増殖を阻止するが、阻止されない菌は増殖を続ける。また一方阻止された中から耐性のある Mutant_Tが現われ、それが増殖してゆくので、感染菌および耐性菌がまじつて部分耐性を示すのであろう。大量投与の場合はほとんどすべての菌が増殖阻止され、その中から現われた Mutantのみが増殖を続けるので完全耐性を示すのであろう。また早期に Mutantの現われたマウスでは、早期から増殖を続けているので臓器中の菌数も多いわけで、これが5週以後のマウスの臓器中の菌数の個体によつて差の現われてくる原因となるのであろう。

感性復帰に関しては IHMS 250 γ 3カ月投与群の3匹のみであるが、薬剤投与中止後3カ月目においてすでに

相当程度の感性復帰が見られる。これら3匹の肺における菌数は、8週において完全耐性を示したマウス肺の菌数の約10倍に増えているが、そのうち2匹が2 \times 10⁻²培養で耐性菌が見られず、1匹においてのみ肺の全菌数の約 $\frac{1}{2}$ の割合に INAH 10 γ 、IHMS 100 γ 耐性菌が見られた。5週または8週では肺における菌数が10⁵個以上の場合には例外なく INAH 10 γ (または50 γ)、IHMS 100 γ (または200 γ)完全耐性であつたことから、休業した3匹のうち2匹はほとんど感性復帰をきたし、他の1匹は復帰しつつあるものと考えられる。この場合にも、耐性獲得の場合と同様個体差がみられる。

次に交叉耐性の問題については北本ら¹⁾および永山ら²⁾も述べているが、私の行つた実験、すなわち保存結核菌6菌株に対する IHMS および INAH の Kirchner 培地による試験管内阻止濃度また IHMS および INAH の治療マウス肺の耐性測定成績から見て、両者の間に交叉耐性が存在すること、そして IHMS の阻止濃度は INAH の約2~4倍位高濃度であることが伺える。両者すなわち INAH C₆H₇ON₃ および IHMS C₇H₈ON₃NaH₂O の分子量は137および271で INAH が IHMS の約 $\frac{1}{2}$ で、INAH そのものが効くとすればその効果も IHMS は INAH の $\frac{1}{2}$ であるのが当然であろう。

結 論

1. IHMS の経口投与による毒性は INAH の約 $\frac{1}{2}$ である。
2. また IHMS の皮下投与による毒性は経口投与の約 $\frac{1}{2}$ から $\frac{1}{3}$ の間にある。
3. IHMS と INAH は経口と皮下投与との間の治療効果に差は認められない。
4. 2mg/kg の同量投与では INAH が IHMS よりもかなり優れており、12.5mg/kg 同量投与では INAH が若干優れている。しかし IHMS 12.5mg/kg と INAH 2mg/kg とでははるかに、また INAH 5mg/kg とでは若干 IHMS が優れている。
5. IHMS および INAH 投与マウスにおいては3週ごろから耐性菌が出現し、菌数の多いほど耐性菌も多く認められた。
6. 一定菌数以上のマウスにおいては、投与薬剤量の少ない場合には部分耐性、多い場合には完全耐性を獲得するが、耐性度には差がない。
7. IHMS と INAH は交叉耐性を示し、IHMS の試験管内阻止濃度は INAH の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ である。

稿を終るに臨み、御校閲を賜つた牛場教授および種々御指導を戴いた水之江博士ならびに金学士に深く感謝す。

文 献

- 1) 北本 治他：結核, 29 (増刊号) : 251, 1954.
- 2) 阿部政次：抗酸菌病研究雑誌, 11 (3), 1955.
- 3) 大平一郎：結核の診療, 7 (4) : 211, 1954.
- 4) 小倉貞雄他：結核, 29 (12) : 531, 1954.
- 5) 前川暢夫他：診断と治療, 42(12) : 1096, 1954.
- 6) 水之江公英他：北里実験医学, 26 (1), 1953.
- 7) 堂野前維摩郷他：モダンテラピー, 臨時増刊号, 9, 1952.
- 8) 堂野前維摩郷他：新薬と臨床, 3(9) : 541, 1954.
- 9) 内藤益一他：日本化学療法学会雑誌, 2(2) : 57, 1954.
- 10) 加藤充彦他：結核, 29 (増刊号) : 260, 1955.
- 11) 加藤充彦他：結核, 30 : 638, 1955. 31 : 158, 1956.
- 12) 金 容鉉：第27回日本細菌学会総会において発表.
- 13) 水之江公英：日本細菌学雑誌, 7(3) : 125, 1952.
- 14) Ratcliffe, H.L. et al.: J. Exper. Med., 97(1) : 61, 1953.
- 15) 小田 稔他：長崎医学会雑誌, 29(7) : 570, 1954.
- 16) 及川芳雄他：抗酸菌病研究雑誌, 9 (3) : 235, 1953.
- 17) 前田甲子郎：結核, 29 (12) : 531, 1954.
- 18) 沢田藤一郎他：結核, 29(増刊号) : 275, 1954.
- 19) 牛場大蔵他：結核, 29 (増刊号) : 132, 1954.
- 20) 芳賀敏彦：日本化学療法学会雑誌, 1 (1) : 36, 1954.
- 21) 永山能馬他：結核, 30 (3) : 160, 1955.