

Slide Cell Culture よりみた結核化学療法剤の効果に関する研究

第2報 種薬剤併用投与後の低3重耐性株に対する全血阻止効果の時間的追跡

小林 和 夫

東京大学伝染病研究所臨床研究部 (部長 北本 治教授)

受付 昭和35年10月17日

緒 言

前報において、INH および各種 INH 誘導体につき薬剤感受性人型結核菌 Frankfurt 株に対する全血の阻止効果を時間的に追跡して、INH および INH 誘導体はいずれも大量投与により阻止効果の増強がみられることを報告したが、今回はとくに併用効果の面からの検討を目的として、単個菌分離培養により得た低3重耐性株すなわち SM, PAS および INH おのおのに対し、1 γ /cc の完全耐性を示す O₁ 株を使用して、種々なる薬剤の組合せと投与量において、全血阻止効果の時間的消長を追跡した。

また、PAS 単独服用後の全血阻止効果の時間的経過をも観察して、併用療法における PAS の役割を Slide Cell Culture (SCC) の面から検討した。

実 験 方 法

健康成人および肺結核患者において、48 時間以上休薬後、食後 30 分に薬剤を投与し、投与前、投与後 1, 2, 4, 6 時間および SM 投与例では、注射後 30 分、さらに 8 時間ないし 10 時間後にも採血し、前報¹⁾に述べたごとく SCC 法に従って培養、鏡検した。

PAS は Ca 塩 (不溶性) 2, 3.3, 4.5 g あるいは Buffered PAS 4 g を用い、2 者併用の場合には PAS-Ca 3.3 g に INH は 0.07 g, IHMS は 0.2, 0.33, 0.5, 1.0 g と漸増し、3 者併用の場合には PA

S-Ca 3.3 g に, IHMS 0.5 ないし 1.0 g, Dihydrostreptomycin (DHSM) を 0.5 または 1.0 g を同時に用いた。PAS 単独服用例の一部においては、Klyne & Newhouse の方法²⁾により血中濃度を測定した。

使用菌株は、感受性株として人型結核菌 Frankfurt (F) 株を、低3重耐性株として O₁ 株を使用し、一部の投与例では No. 358 株 (PAS 10 γ /cc 耐性) および No. 682 株 (INH 50 γ /cc 耐性) をも使用した。

菌液は Dubos Tween-Albumin 培地に 1 週間培養せるものを 0.05 mg/cc に調整し、その 0.05 cc (13~19 \times 10⁵ v.u.) を用いた。

なお薬剤併用投与後の SCC を施行するに先だち、使用菌株のうち、F 株および O₁ 株について、全血中で直接薬剤と接触させた場合の各薬剤に対する感受性を観察した。このさい SM は DHSM を、PAS は PAS-Na を用いた。

実 験 成 績

I. 使用菌株の各薬剤に対する感受性 (全血内および Youmans 培地)

表 1 および 2 に示したごとく、各薬剤の感受性菌 F 株に対する全血内完全阻止濃度は、SM 2.5, PAS 25, INH 0.5 γ /cc であり、3 重耐性菌 O₁ 株に対する阻止濃度は、SM 50, PAS 500, INH 25 γ /cc であつた。

Youmans 培地 (接種菌量 0.01 mg) における F 株

表 1 全血内結核菌 Frankfurt 株に対する阻止効果

菌 株	γ /cc		0	0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	100
	S	M											
F	S	M	■	■	■	■	+	±	-	-	-	-	-
	P	A S	■	■	■	■	■	■	■	■	-	-	-
	I	N H	■	■	■	±	±	-	-	-	-	-	-

の感受性は、増殖せる最高濃度で示すと、SM 0.1, PAS 0.1, INH 0.05 γ /cc であり、O₁ 株では、SM, PAS, INH とともに 1 γ /cc まで増殖を認めた。No. 358 株は PAS 10 γ /cc, No. 682 株は INH

50 γ /cc まで増殖を示したが、いずれも他の 2 剤に対しては感受性を示した。

II. 薬剤併用投与後の全血阻止効果

1. PAS-Ca 3.3 g に INH 0.07 または IHMS

表 2 全血内結核菌 O₁ 株に対する阻止効果

菌 株	γ/cc		0	2.5	5	10	25	50	100	250	500	1,000	1,500
	薬 剤												
O ₁	S	M	卍	卍	卍	卍	+	-	-	-	-		
	P	A S	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	±	±	-
	I	N H	卍	卍	卍	卍	±	-	-	-	-		

表 3 薬剤投与後の全血阻止効果 (その1)

症例	薬剤および 投 与 量	時 間 菌 株	投与 前	1°	2°	4°	6°
1. ■■■	I N H 0.07 g P A S-Ca 3.3	F	卍		±	-	±
		O ₁ 682	卍		卍	卍	卍
2. ■■■	I H M S 0.2 P A S-Ca 3.3	F	卍	-	-	-	+
		O ₁	卍	卍	卍	卍	卍
3. ■■■	I H M S 0.33 P A S-Ca 3.3	F	卍	-	-	-	±
		O ₁	卍	卍	卍	卍	卍
4. ■■■	I H M S 0.33 P A S-Ca 3.3	F	卍		-	-	-
		O ₁ 682	卍		卍	卍	卍
5. ■■■	I H M S 0.33 P A S-Ca 3.3	F	卍	-	-	-	±
		O ₁	卍	卍	-	卍	卍

0.2 g 投与例 (表 3)

F 株に対しては投与後 2~6 時間あるいは 1~4 時間にわたって完全阻止効果がみられたが、O₁ 株に対しては阻止効果がみられなかった。No. 682 株に対しては、F 株に対すると同様の阻止効果がみられた。

2. P A S-Ca 3.3 g に I H M S 0.33 g 投与例 (表 3)

F 株と No. 682 株に対しては、投与後 2~6 時間にわたって完全阻止効果がみられたが、O₁ 株では症例 3 において 4 時間後に中等度の阻止効果が、また症例 5 においては 2 時間後に完全阻止効果がみられた。

3. P A S-Ca 3.3 g に I H M S 0.5 g または 1.0 g 投与例 (表 4)

F 株に対しては投与後 1~4 時間あるいは 1~6 時間にわたって完全あるいは完全に近い阻止効果があり、O₁ 株に対してはこの 3 症例では阻止効果がみられなかった。

表 4 薬剤投与後の全血阻止効果 (その2)

症 例	薬剤および投与量	時 間 菌 株	投与前	30'	1°	2°	4°	6°	8°	10°
6. ■■■	I H M S 0.5 g P A S-Ca 3.3	F	卍		-	-	+	卍		
		O ₁	卍		卍	卍	卍	卍		
7. ■■■	I H M S 0.5 P A S-Ca 3.3	F	卍		-	-	-	±		
		O ₁	卍		卍	卍	卍	卍		
8. ■■■	I H M S 1.0 P A S-Ca 3.3	F	卍		-	-	-	+		
		O ₁	卍		卍	卍	卍	卍		
9. ■■■	D H S M 0.5 P A S-Ca 3.3	F	卍		-	-	-	-		
		O ₁	卍		卍	卍	卍	卍		
10. ■■■	D H S M 1.0 I H M S 0.5 P A S-Ca 3.3	F	卍	-	-	-	-	-	-	-
		O ₁	卍	卍	+	+	卍	卍	卍	卍
11. ■■■	D H S M 1.0 P A S-Ca 3.3 I H M S 1.0	F	卍	-	-	-	-	-	-	-
		O ₁	卍	-	-	±	卍	卍	卍	

4. S M, P A S 併用例および S M, P A S, I H M S 併用例 (表 4)

P A S-Ca 3.3 g に S M 0.5 g 併用例および S M

1.0 g, P A S-Ca 3.3 g に I H M S を 0.5 または 1.0 g の 3 剤併用例では、F 株に対してはすべて投与後 1~6~10 時間にいたるまで完全阻止効果あり、かつ O₁

株に対しても、症例 9, 10 では中等度の阻止効果を示し、症例 11 では 30 分～2 時間にわたって完全阻止効果を示した。

Ⅲ. PAS 投与後の全血阻止効果

1. PAS-Ca 2 g または 3.3 g 投与例 (表 5)

PAS-Ca 2 g 投与例では、F 株に対し 1～2 時間後において短時間の完全阻止効果を示し、3.3 g 投与例では、F 株および No. 682 株に対し、1～6 時間あるいは 2～4 時間にわたって阻止効果を示した。O₁ 株に対しては、1 例に軽度の阻止効果があったにすぎなかった。

2. PAS-Ca 4.5 g あるいは Buffered PAS 4 g 投与例 (表 6)

PAS-Ca 4.5 g 投与例では、F 株に対し、1～4 時間にわたる完全阻止効果を示し、Buffered PAS 4 g 投与例でも 1～6 時間にわたって完全阻止効果を示し

た。No. 358 株に対してはいずれも中等度の阻止効果がみられたにすぎなかった。

表 5 PAS-Ca 投与後の全血阻止効果(その1)

投与量	症 例	時間 菌株	投与 前	1°	2°	4°	6°
				2 g	12. ■■■	F	■
	13. ■■■	■	-	-	+		■
	14. ■■■	■	+	-	+		■
3.3 g	15. ■■■	F O ₁	■ ■	- ■	- ■	- ■	■ ■
	16. ■■■	F O ₁	■ ■	- ■	- ■	- ■	- ■
	17. ■■■	F O ₁ 682	■ ■ ■	- ■ -	± ■ -	■ ■ ±	■ ■ ■

表 6 PAS 投与後の全血阻止効果と血中濃度 (その 2)

薬剤投与量	症 例	時間 菌株	投 与 前	1°	2°	4°	6°	8°
				PAS-Ca 4.5 g	18. ■■■	F 358	■ ■	± ■
	血 中 濃 度	mg/dl		8.2	7.1	5.4	2.6	3.1
Buffered PAS 4 g	19. ■■■	F 358	■ ■	± ■	± ■	± +	± ■	■ ■
	血 中 濃 度	mg/dl		12.4	7.4	8.4	5.4	2.6
	20. ■■■	F 358	■ ■	± ■	± ■	± ■	± ■	■ ■
	血 中 濃 度	mg/dl		8.1	7.6	7.1	6.5	4.6

血中濃度は PAS-Ca 4.5 g 投与例では最高 8.2 mg/dl を、8 時間後に 3.1 mg/dl を示し、Buffered PAS 例では最高 12.4～8.1 mg/dl を、8 時間後 4.6～2.6 mg/dl を示した。阻止効果および血中濃度は、Buffered PAS 例において、より長時間持続する傾向を認めた。阻止効果と血中濃度との関係については、F 株に対し、5.4 mg/dl 以上において完全阻止効果があり、4.6 mg/dl 以下では阻止効果がみられなかった。

総括ならびに考案

結核化学療法において、2 者併用 ないし 3 者併用が施行されることは、現今普遍化されているが最近 SM PAS, INH の 2 者あるいは 3 者に耐性を示す症例が増加の傾向を示しており、これらに対して薬剤の併用効果の限界の検討を要することが指摘されてきた^{3)~7)}。

2 種ないし 3 種の薬剤を併用投与したさいは、血中にはそれら 2 種ないし 3 種の薬剤が混在しているはずである。したがって、2 種ないし 3 種の薬剤を同時に投与してその後時間的経過を追って採血し、その血液と菌を接触させて SCC 法により培養して 2 者ないし 3 者耐性菌に対する阻止効果を、感受性菌に対する阻止効果と比較すれば、いくらか生体内に近い併用効果が観察できる。

私は前報においては INH および INH 誘導体の単独投与の場合の全血の感受性菌 F 株に対する阻止効果の時間的消長を観察して、それらを大量投与すると少量投与の場合に比し阻止効果の増強および延長がみられることを報告したが、今回は併用効果の面から低 3 重耐性株および感受性株に対する全血の時間的阻止効果を追跡した。

先に北本教授⁴⁾は、2～3 者に耐性の菌株に対し、該

薬剤の併用効果が *in vitro* で認められる場合があり、これに対してはその菌株中に含まれる種々の耐性度の菌の Population の側からある程度説明ができることを報告しているが、この点からみると、その菌株がある耐性度以上の 2~3 重耐性菌ばかりで占められるようになると併用効果が期待できなくなる。

この観点より、今回の実験には耐性度のはつきりしたしかも均一なものばかりで占められていると思われる低 3 重耐性株一すなわち、単個菌分離により得られた SM, PAS, INH おおのに 1 γ /cc 完全耐性を示す O₁ 株を使用し、各薬剤の種々なる濃度および組合せて併用投与後の時間的阻止状況を観察した。

なお、われわれの常用している Youmans 培地を使用した場合の感受性試験と全血中で薬剤と菌を混じて培養した場合の感受性試験の成績にはことに PAS の場合にある程度の差異がみとめられ、また PAS の治療効果や投与量が最近問題になっているので、SCC からみた単独投与の場合の PAS の阻止作用の時間的経過についても追求した。

1. 全血中で薬剤と結核菌を直接接触させた場合の薬剤単独の阻止効果

全血中では感受性菌 F 株に対しては、SM 2.5, PAS 25, INH 0.5 γ /cc で完全増殖阻止を示し、また低 3 重耐性 O₁ 株に対する完全阻止濃度は、SM 50, PAS 500, INH 25 γ /cc であつた。すなわち全血中では Youmans 培地の場合に比し薬剤の阻止力が弱く現われ、ことに PAS において顕著であつた。術式が多少異なるが、SCC において、加藤⁸⁾は SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 0.5 γ /cc, 松島⁹⁾は SM 10 万倍, PAS 20~15 万倍, INH 1,200~1,280 万倍溶液, 小野塚¹⁰⁾は SM 5 γ /cc, PAS 50 γ /cc, 芦野¹¹⁾は SM 5 γ /cc, INH 0.5 γ /cc, 堂野前¹²⁾は SM 10 γ /cc が完全阻止濃度と述べており、私の成績と大体一致しているが、私の成績では SM はこれらの報告よりは強力であつた。いずれの成績でも試験管内阻止濃度に比し高濃度を要している。この傾向は細胞内結核菌に及ぼす SM, PAS の阻止作用でもみられ、感性株に対し、SM では 5¹³⁾, 10¹⁴⁾, 100 γ /cc^{15)~17)}, PAS では 100¹³⁾, >100¹⁴⁾ 17), >1,000 γ /cc¹⁶⁾ で阻止され、これは薬剤の細胞内への透過性が弱いためである^{13) 7)} とされている。SCC にあつてはさらに前報にも述べたごとく判定法の違いを考え、また PAS では血清-Albumin との結合¹⁸⁾ も考慮しなければならぬ。

2. PAS 投与後の全血阻止効果

従来 PAS は併用剤として用いられ、その服用量からみた効果の比較については、INH 0.3 g に併用した場合、PAS 5~6 g は 10~12 g より効果が劣り¹⁹⁾,

SM との併用でも PAS 10~12 g はより少量の PAS 併用時より勝り²⁰⁾, また PAS 5~10 g 併用では 20 g 併用と X 線所見では同効果なるも、SM 耐性出現は 20 g の方が少ない²¹⁾などと検討されてきた。近時 Bowerman²²⁾は PAS 1 日 5~6 g は SM との併用の場合、X 線像改善および菌陰性化とも PAS 10~12 g に比し多少劣り、INH との併用では菌陰性化の面では少量投与の方が多少劣るが、X 線像改善ではほとんど同じであり、また PAS を 1/2 量にすることにより PAS に耐えられぬ者は 1/2 に減ると述べている。中院²³⁾も試験管内および動物実験において、耐性出現と治療効果を検討し、INH, PAS 併用では PAS 減量は可能であり、SM, PAS 併用でも耐性出現防止の目的のためなら PAS 減量は可能であると報じている。

私の行つた SCC からの追跡では、PAS-Ca 単独 2 g 投与の場合、1 時間ないし 2 時間後に完全阻止効果あり、その持続は 1~2 時間にすぎない。PAS-Ca 3.3 g 投与例では 1~4 時間ないし 1~6 時間にわたる完全阻止が観察され、INH にのみ 50 γ /cc 耐性を示す No. 682 株に対しても感性株と同様の阻止効果がみられた。加藤⁸⁾は PAS-Ca 3 g 投与 1 時間後または 3 時間後に完全阻止を認め、2 g 投与では完全阻止を認めずと報じ、小野塚¹⁰⁾も同様の成績を報告している。本岡の成績²⁴⁾でも 2.5 g 投与でかなりの抑制効果あるも完全阻止ではないようで、私の成績と相まつて、SCC の面からは PAS 単独投与では 1 回 2 g より 3 g 以上の方が望ましい成績を示した。一方北野²⁵⁾は PAS 2 g 投与にて 1~2 時間まで相当の抑制効果があると述べている。

次に PAS-Ca 4.5 g 1 回投与時では 1~4 時間にわたり完全阻止効果を示し、同時に測定した血中濃度は最高 8.2 mg/dl を示し、8 時間後も 3.1 mg/dl を示した。徳島²⁶⁾は PAS-Ca 4.7 g 服用後 1~2 時間で最高血中濃度 5.3~7.1 mg/dl (Klyne & Newhouse 法) を示すとし、山田²⁷⁾は 4 g 投与で 10.9~3.9 mg/dl, 五味²⁸⁾は 3.4 g 投与にて 3.65~2.1 mg/dl, 牧田²⁹⁾は 3.3 g 投与で 4.2~12 (平均 6.9) mg/dl, 4 g では 4~9 (平均 6.2) mg/dl の最高血中濃度を示すとしている。90% 血清加キルヒナー培地での PAS-Ca 4.7 g 投与後の血中静菌効果は 1~5 時間にわたつて持続すると報告され³⁰⁾, 大体私の実験成績と同様であつた。

Buffered PAS については、Deeb³¹⁾は 4 g 服用後 2~3 時間で最高血中濃度 4.0~6.4 mg/dl を示し、6 時間でも有効血中濃度と考えられる平均 2.6 mg/dl を示すとし、さらに 4 g 1 日 3 回服用例では、第 2 回服用後 4 時間では同モルの PAS-Na 服用時の

3倍の濃度 (4.0 mg/dl) を保っている」と述べている。牧田²⁹⁾は4g服用で3時間後最高濃度8~9 mg/dl, 9時間後も2~6 mg/dlを示し, またPAS-Ca 4g相当量のBuffered PAS服用例ではPAS-Ca服用時より血中濃度が低いようであると述べている。また谷³²⁾は90%血清加キルヒナー培地での阻止効果はPAS含有量を同一にするとPAS-Caと同じであると述べている。私の行った2例では血中濃度は8.1~12.4 mg/dlの最高血中濃度を示し, 8時間後でも2.6~4.6 mg/dlを示し, 全血阻止効果は1~6時間完全阻止を示し, 諸報告と同様の成績であった。PAS-Ca例と比べBuffered PAS例では, PAS含有量が幾分多いのであるが, 血中濃度は高く, 持続も長いようで, SCCでも完全阻止時間の延長がみられた。

PAS服用後のSCC法による阻止効果と血中濃度との関係については, Buffered PASおよびPAS-Ca服用例でF株に対しては5.4 mg/dl以上において完全阻止効果を示し, 4.6 mg/dl以下では阻止効果はみられなかった。PAS 10 γ /cc耐性のNo. 358株に対しては12.4 mg/dlでも阻止効果はみられなかった。Deebら³¹⁾は血漿中の阻止濃度は1.5 mg/dlといい, Nilson³³⁾は有効濃度は2 mg/dl以上と, また前原ら³⁴⁾はSCC法とWay法による血中濃度測定から2 mg/dlと述べており, 私の成績より低濃度を有効濃度としている。一方Durouxら³⁵⁾は6 mg/dlとしている。

これらについては術式の差異, 判定法などを考慮してさらに検討しなければならないが, 私のPAS単独投与の場合の成績を要約すればPAS-Ca 2g 1回投与でも1時間にわたる完全阻止がみられ, 1回投与を3.3gに増量すればその効果はさらに増強し, また血中濃度との関係では, 5.4 mg/dl以上において完全阻止がみられるという成績である。また低3重耐性O₁株にはPAS増量による効果はみられなかった。

3. 薬剤併用投与後の阻止効果

SM, PASおよびINHの常用量の1回量を同時に投与してO₁株に対する阻止効果を観察した。

PAS-Ca 3.3gにINH 0.07, IHMS 0.2あるいは0.33g投与例においては, F株およびNo. 682株に対しては1~6時間にわたって完全阻止効果がみられた。F株に対する阻止効果をPAS単独例および前報のINH誘導体服用例¹⁾と比較するといずれも阻止効果の持続延長が認められた。O₁株に対してはF株に対するよりはるかに阻止効果弱く, 1例(症例5)において2時間後に完全阻止効果がみられたにすぎなかった。本岡²⁴⁾は感性株につきPAS 2.5g宛4回, INH 0.2/3g宛3回併用投与時のSCCを行い, おのおの単独投与時にみられた次回投与前の阻止力の減

弱が併用時ではみられず, 1日の大部分にわたって持続的に阻止力が維持されることを観察し, 併用効果ありとしている。90%血清加キルヒナー培地を用いた大田の実験³⁶⁾でも, PAS 5g, INH 0.1g併用で9時間まで阻止効果を示し, 相乗作用ありとしている。

PAS-Ca 3.3gにIHMS 0.5gまたは1.0g併用例においても, IHMS 0.33gの併用時と同様, F株には完全阻止効果を示したが, O₁株に対してはIHMS増量による阻止効果の増強は認めなかった。

IHMS, PASにさらにSM 1gを同時に用いた3剤併用例では, F株に対して30分後より10時間後もなお完全阻止効果を示し, 低3重耐性O₁株に対しても症例11では30分~2時間にわたる完全阻止効果をもとめ, IHMS, PAS併用例と比較すると, 一層強い阻止効果とその持続延長が認められた。

SM単独使用時の全血阻止効果については, 加藤⁸⁾は1g筋注時30分~8時間, 0.5gでは6時間後まで阻止効果ありとし, 日比野¹⁷⁾は1gで6時間, 0.5gで3~6時間, 小野塚¹⁰⁾は1gで6時間, 0.5gおよび0.25gで3時間まで阻止効果ありと述べている。本岡²⁴⁾は0.5g筋注で2~3時間後まで強力な阻止効果あり, SM, PAS併用時はINH, PAS併用時と同様, それぞれ単独投与では得られない持続的な阻止力が得られたと報じている。大田³⁶⁾はSM 1/3, PAS 10/3, INH 0.2/3g同時投与時の阻止力を90%血清加キルヒナー培地で測り, 9時間まで阻止作用を認め, 3剤の相乗効果があると述べている。私の実験ではIHMS, PASにSM 1.0gを併用投与することにより低3重耐性O₁株はある程度阻止されたが, その併用効果は感受性F株におけるほど顕著ではなかった。この低3重耐性O₁株はSMには1 γ /cc耐性のものである。すなわち, 薬剤の血中濃度からみると, 1 γ /cc程度のSM耐性度のもので, 十分阻止されてよいはずであるが, 感受性菌に対する場合と比べると効力が明らかに弱いという成績であった。

以上の薬剤併用投与時の阻止効果を通覧すると, SM, PAS, INHの3者にそれぞれ1 γ /ccの耐性を示す低3重耐性株に対しては, 日常使用量の1回量を同時に投与しても, 感受性株に対する場合に比べ著しく阻止効果が弱い成績であった。小酒井ら⁸⁾も, SM, PASあるいはINH, PASの2剤併用およびSM, PAS, INHの3剤併用の場合, SM 10 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 1 γ /ccに耐性の場合, いずれも臨床効果が期待できないと報告しているが, SCCによる私の実験成績から, 化学療法施行中の患者が1 γ /cc程度の2者ないし3者耐性となった場合は臨床的耐性の警戒点に達したものとして一応注意すべきであるように思われる。

なお全血阻止効果の個人差は多少認められたが、INH および INH 誘導体投与時にみられたほど著しくはなかつた。

結 論

単個菌分離培養により得た SM, PAS および INH にそれぞれ 1 γ /cc 耐性を示す低 3 重耐性 O₁ 株を使用して、SCC 法により、1) 全血中における各薬剤の阻止効果の比較、2) 種々なる投与量および組合せて薬剤を併用投与した場合、および 3) PAS を単独投与した場合の全血阻止効果の時間的経過を検討した。

1. 全血中において薬剤と結核菌を直接接触させた場合の感受性 F 株に対する完全阻止濃度は、SM 2.5, PAS 25, INH 0.5 γ /cc で、また O₁ 株に対しては、SM 50, PAS 500, INH 25 γ /cc で、いずれも Youmans 培地の場合よりも阻止力が弱く現われた。ことに PAS の場合に顕著であつた。

2. SM, PAS および INH の常用量において、2 剤および 3 剤を併用投与して時間的経過を追つて採血し、その血液につき SCC を施行した場合は、感受性株に対しては単独投与時に比し阻止効果の増強とその持続延長をきたしたが、O₁ 株に対しては阻止効果は弱かつた。

3. すなわち、SCC の面から検討すると、化学療法施行中の患者が各薬剤に 1 γ /cc 程度の 2 者または 3 者耐性となつたときは、臨床的耐性の警戒点に達したものと注意すべきであると考えられる。

4. PAS-Ca 単独 2 g を 1 回投与した場合の全血の阻止効果の持続は約 1~2 時間であるが、これを 3.3 g に増量すると 4~6 時間にわたり、阻止効果の増強および延長がみられる。すなわち、SCC の面からみると、PAS-Ca は 1 回 3 g 以上の投与が望ましい。

SCC において感受性菌に対し、完全阻止をうるためには PAS 血中濃度として、5.4 mg/dl 以上を要する。

稿を終るに臨み、御懇切なる御指導と御校閲を賜つた北本教授に深謝し、御援助、御協力を戴いた福原博士、ならびに研究室諸兄に感謝の意を表す。

本論文の要旨は昭和 32 年 5 月、第 5 回日本化学療法学会総会および昭和 33 年 5 月、第 33 回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 小林：結核，34：73，昭34.
- 2) Klyne, W., et al. : Lancet, II : 611, 1948.
- 3) 北本：第2回日本化学療法学会東日本支部総会発表，昭30.
- 4) 北本：結核，32 (増刊号) : 51, 昭32.
- 5) 北本 他：第33回日本結核病学会総会発表，昭33.
- 6) 小川：臨床病理，4 : 341, 昭31.
- 7) 小酒井：結核，32 (増刊号) : 65, 昭32.
- 8) 加藤：結核，30 : 390, 昭30.
- 9) 松島：結核，28 : 86, 793, 昭28.
- 10) 小野塚：抗酸菌病研究雑誌，7 : 19, 昭26.
- 11) 芦野：抗酸菌病研究雑誌，8 : 176, 昭28.
- 12) 堂野前 他：臨床，5 : 460, 昭27.
- 13) 小野：呼吸器診療，13 (8) : 掲載予定.
- 14) Mackaness, G.B., et al. : Am. Rev. Tuberc., 66 : 125, 1952.
- 15) Suter, E. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 775, 1952.
- 16) 川守田：抗酸菌病研究雑誌，11 : 76, 昭30.
- 17) 吉武：結核，31 : 228, 昭31.
- 18) 五味：結核，32 (増刊号) : 1, 昭32.
- 19) Mitchell, R.S. : Am. Rev. Tuberc., 76 : 491, 1957.
- 20) Warner, O.M. : Tr. Eighth Conf. Chemoth. Tuberc., V.A., A.N. : 112, 1949.
- 21) Daniels, M., et al. : Brit. Med. J., 1 : 1162, 1952.
- 22) Bowerman, E. : Tr. 16th Conf. Chemoth. Tuberc., V.A., A.F. : 71, 1957.
- 23) 中院 他：第33回日本結核病学会総会発表，昭33.
- 24) 本岡：九大結研紀要，1 : 138, 昭29.
- 25) 北野：日本内科学会雑誌，40 : 103, 昭26.
- 26) 徳島：京大結研紀要，3 : 99, 昭29.
- 27) 山田 他：綜合臨牀，2 (12) : 昭28.
- 28) 五味 他：新薬と臨牀，5 : 304, 昭31.
- 29) 牧田：通信医学，8 : 916, 昭31.
- 30) 北川：京大結研紀要，5 : 49, 昭31.
- 31) Deeb, E.N., et al. : Am. Rev. Tuberc., 72 : 543, 1955.
- 32) 谷 : 京大結研紀要，5 : 93, 昭31.
- 33) Nilson, H. : Tubercle, 34 : 100, 1953.
- 34) 前原 他：第33回日本結核病学会総会発表，昭33.
- 35) Duroux, A., et al. : Presse méd., 60 : 1236, 1952.
- 36) 大田：京大結研紀要，3 : 167, 172, 昭30.
- 37) 日比野：結核研究の進歩，-1, 158, 昭28.
- 38) 小酒井 他：最新医学，12 : 2991, 昭32.