

# 結核症のINH治療に関する実験的研究

## 〔I〕 INH の投与量に関する研究

松 崎 芳 郎

結核予防会結核研究所 (所長 隈部英雄)

受付 昭和35年12月1日

### I 結 言

結核症の化学療法剤として INH がもつともすぐれた薬剤であることは多くの学者が認めていることであるが、その薬用量についてはいろいろの試みがなされている。発見の当初米国では 2~4 mg/kg が普通の 1 日量であつた。日本でもこれに従つて治療が行われた。当時ドイツでは 10~15 mg/kg を 1 日量として用いた報告が少なくなかつた。米国の Public Health Service<sup>2)</sup> では PAS 毎日と併用して INH 3 mg/kg および 10 mg/kg の各治療ならびに SM 週 2 回 PAS 毎日と併用して同じく INH 3 mg/kg および 10 mg/kg の各治療を肺結核症に対して実験する共同研究を行い、3 mg と 10 mg との間に治療効果のうえに差のないことを認めた。その後 Middlebrook<sup>3)</sup> により INH 耐性、Catalase (+) 菌の出現に関する実験的研究から INH の大量投与の必要性が強調され、8 mg/kg 以上の投与が多く行われるようになった。しかし大量投与の治療効果は必ずしも一定したすぐれた成績をあげるには限らなかつた。これは INH の有効血中濃度には個人差があり、大量投与が必ずしもその実をあらわさぬということもあるが、また一方人の肺結核症で治療効果を比較する場合には血中濃度のほかにも条件を一定にすることの困難さがあり、これらが重複して明らかな結果を示さぬということも考えられる。

これらの点にかんがみ著者はモルモットにおける実験的結核症について INH の血中有効濃度を考慮しながら、INH の投与量の問題を研究した。

### II 実験方法

モルモットに INH の各種の量を 1 回に投与し、血液中の生物学的に活性の INH 濃度を測定する目的で、成熟健康モルモット 48 匹を 4 群に分ち第 1 群の動物には INH 4 mg/kg、第 2 群には同 10 mg、第 3 群には 15 mg、第 4 群には 20 mg を皮下に注射し、注射後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間に各群各時間におのおの 3 匹ずつの動物の心臓から 4.5 cc の血液を採取した。血液は 10 % の割合に 10 % 拘核酸ソ

ーダを混じり血漿を分離した。この血清中の生物学的活性 INH 濃度を小川の拡散法により測定した。試験管中に一定の厚さに 1 % 小川培地を流した培地を用意し、この培地の表面には検査の前日 INH 感性の H<sub>37</sub>Rv ソートン 10 日培養の菌 0.01 mg を平等に流し適度に乾燥せしめておいた。この試験管を直立し、その底に上記血清 1 cc を注入し、10 日ないし 2 週間培養して、発育阻止帯の長さを測定し、血中の有効な INH 含有量を測定した。各サンプルについて 2 本の検査を行い成績の差異を確かめた。

次に実験的結核症に対して INH の上記各投与量がいかなる治療効果を現わすかを確かめるために以下の方法によつて実験を行つた。

すなわち健康成熟モルモット 40 匹に 100 倍旧ツベルクリン 0.1 cc をもつて皮内反応を行い、反応陰性であることを確かめたのち、人型強毒結核菌清 H<sub>1</sub> 株 0.01 mg を 0.5 cc の生理的食塩水に浮遊させ右側腹部皮下に接種、感染 7 週後病変が進展したことを確かめ、動物を次の 5 群に分けて治療した。

第 I 群 INH 1 日 1 回 4 mg/kg 毎日皮下注射  
… 8 匹

第 II 群 INH 1 日 1 回 10 mg/kg 毎日皮下注射  
… 8 匹

第 III 群 INH 1 日 1 回 15 mg/kg 毎日皮下注射  
… 8 匹

第 IV 群 INH 1 日 1 回 20 mg/kg 毎日皮下注射  
… 8 匹

第 V 群 対照群… 8 匹

INH 注射薬は武田薬品製ハイコジッド注射液を使用した。治療は感染第 8 週からはじめて 6 週間行つた。治療終了の翌日、無処置の動物を含めて全動物を剖検し、肉眼的に病変を検査し同時に肺、肝または感染局所のリンパ腺の一部を無菌的に切除秤量したのち磨砕し 1 % NaOH 液をもつて適宜に稀釈し、1 % 小川培地上に定量的な結核菌培養を行つた。また各臓器組織をフォルマリン固定、パラフィン包埋して組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、Van Gieson 染色、鍍銀染色を行つて組織学的に検索した。

なお感染より剖検まで動物の状態に注意し、毎週体重

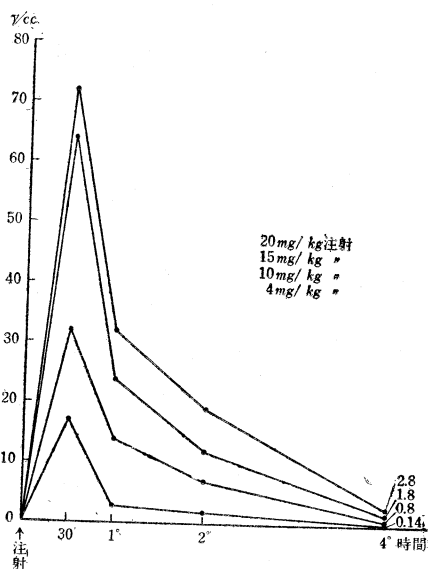
測定、感染局所ならびに所属リンパ腺の変化を観察した。

### Ⅲ 実験成績

#### A) INHの血中有効濃度について

各群の同一投与量同一経過時間の3匹のモルモットのINH血中有効濃度には多少の差異はあったが、同一動物の同一時間の2本の培地の検査成績にはほとんど差がなかった。各群各時間の3匹の動物の血中有効濃度の平均値を図1に示した。INHの投与量が多いほど血中有効濃度の最高値が高かつ有効濃度が長く維持されることが明らかである。しかし各投与量の最高値間の比率は投与量の比率とは一致せず15mg群と20mg群の最高値間の差は4mg群と10mg群間に比較すれば小さい差を示し、かつ15mg群の最高値は10mg群の最高値を大きくぬいて20mg群の最高値に接近している。また有効濃度の持続時間に関しては注射後4時間において2.8γ/cc, 1.8γ/cc, 0.8γ/cc, 0.14γ/ccにまで下り4mg群の血中有効INHはこの時間にはすでに著明な減少を示している。

図1 血中有効濃度推移



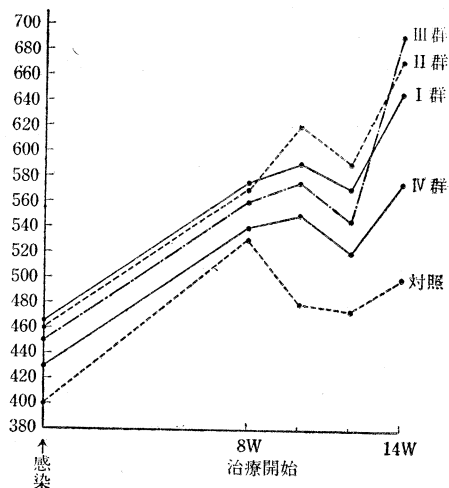
#### B) INH 各種投与量の実験的結核症に及ぼす治療効果について

##### 1) 治療中の経過

体重：各群とも感染後8週まではほぼ同様の傾向をもつて体重は増加したが、対照群においては第8週から減少の傾向があらわれた。

治療群はすべて8週をすぎても増加し第12週にはじめて減少を示したがその後また著明な増加を示した。ただ第IV群では最後の増加傾向が他群に比してやや劣った。最後の体重増加のもつとも著明であつたのは第III群

図2 各群体重推移

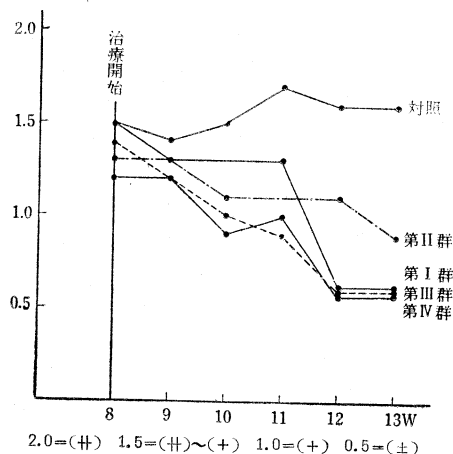


であつた。

感染局所潰瘍：感染が少し皮下深かつたため潰瘍の形成率が少なくその経過を比較追求することはできなかった。

感染局所所属リンパ結節：外部から触知して腫脹の大きさを小豆大(+), えんどう大(++), そらまめ大(+++), 指頭大(++)に区別した。各群の各週における腫脹の平均は図3に示したごとく、第8週以後対照群ではわずかではあるが腫脹が増大しているが、第II, 第III, 第IV群は治療開始第2週から明らかに縮小の傾向を示し、以後第III群と第IV群ではさらに縮小をつづけたが、第II群ではその後の縮小は軽度であつた。第I群では治療3週からはじめて縮小があらわれその後は急に小さくなった。

図3 感染局所所属リンパ結節腫脹の推移



##### 2) 剖検所見

感染局所：表1に示したごとく対照群では全例が膿瘍または潰瘍を残す。第I群, 第II群, 第III群では癰疽化したもの2例, 第IV群では2例以外はすべて癰疽化している。

表1 剖検時肉眼の所見ならびに脾重量

| 実験群   | 海狸番号 | 局所潰瘍 | リンパ腺 |      |      |      |      |      |      |      |     |     | 内臓 |    |    |      |    |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|----|----|----|------|----|
|       |      |      | 左膝腓腺 | 左鼠蹊腺 | 右膝腓腺 | 右鼠蹊腺 | 左腋窩腺 | 右腋窩腺 | 後胸骨腺 | 後腹膜腺 | 門脈腺 | 気管腺 | 肺臓 | 肝臓 | 脾臓 | 脾臓重量 | 腎臓 |
| 対照群   | 29   | A    | -    | -    | -    | +    | -    | -    | +    | +    | +   | +   | +  | +  | +  | 1.5  | -  |
|       | 25   | A    | +    | -    | ⊕    | ⊕    | -    | ⊕    | +    | +    | ⊕   | ⊕   | ⊕  | +  | ⊕  | 5.7  | -  |
|       | 50   | A    | -    | -    | -    | ⊕    | -    | -    | ⊕    | ⊕    | ⊕   | ⊕   | ⊕  | +  | +  | 1.3  | -  |
|       | 30   | A    | -    | +    | -    | +    | -    | +    | +    | +    | ⊕   | +   | +  | +  | ⊕  | 3.5  | -  |
|       | 11   | A    | +    | -    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +   | ⊕   | ⊕  | +  | ⊕  | 8.6  | -  |
|       | 26   | A    | -    | +    | +    | +    | -    | -    | +    | -    | +   | ⊕   | +  | ⊕  | ⊕  | -    | -  |
|       | 39   | G    | -    | -    | ⊕    | -    | +    | -    | +    | +    | +   | +   | ⊕  | +  | +  | 1.5  | -  |
|       | 49   | A    | -    | -    | +    | +    | -    | +    | ⊕    | +    | +   | +   | ⊕  | +  | ⊕  | 8.8  | -  |
| 第I群   | 5    | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | +   | +   | -  | +  | -  | 1.5  | -  |
|       | 20   | A    | -    | -    | -    | -    | ⊕    | -    | +    | +    | +   | +   | +  | +  | +  | 1.1  | -  |
|       | 2    | K    | +    | -    | +    | -    | -    | -    | -    | -    | +   | +   | -  | +  | ⊕  | 1.6  | -  |
|       | 3    | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | ⊕   | +   | +  | +  | +  | 1.0  | -  |
|       | 32   | A    | -    | -    | +    | -    | -    | -    | +    | -    | -   | -   | +  | +  | -  | 1.4  | -  |
|       | 16   | N    | ⊕    | -    | ⊕    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | +   | -  | -  | -  | 1.0  | -  |
|       | 4    | N    | +    | -    | ⊕    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | +  | -  | -  | 1.2  | -  |
|       | 35   | A    | -    | -    | -    | +    | -    | -    | -    | +    | -   | +   | +  | +  | ⊕  | 1.3  | -  |
| 第II群  | 19   | N    | -    | -    | ⊕    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | +   | +  | -  | +  | 1.2  | -  |
|       | 8    | A    | ⊕    | ⊕    | ⊕    | -    | -    | -    | ⊕    | -    | ⊕   | +   | -  | -  | ⊕  | 2.0  | -  |
|       | 6    | A    | +    | -    | +    | +    | -    | -    | -    | +    | -   | -   | +  | -  | -  | 1.6  | -  |
|       | 7    | N    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | +   | -  | -  | -  | 0.8  | -  |
|       | 33   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | -    | +   | -   | -  | -  | -  | 1.4  | -  |
|       | 24   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | -   | -   | ⊕  | +  | ⊕  | 1.5  | -  |
|       | 42   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +   | +   | +  | -  | +  | 1.9  | -  |
| 第III群 | 37   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | +  | -  | -  | 1.2  | -  |
|       | 12   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +   | +   | +  | -  | -  | 0.9  | -  |
|       | 2    | N    | -    | -    | +    | -    | -    | -    | -    | -    | +   | +   | +  | +  | -  | 1.2  | -  |
|       | 34   | K    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | -   | -   | +  | -  | +  | 1.4  | -  |
|       | 27   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | +   | +   | +  | -  | -  | 0.8  | -  |
|       | 18   | N    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | +    | -    | ⊕   | +   | -  | -  | -  | 1.2  | -  |
|       | 15   | A    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | +  | -  | +  | 0.8  | -  |
| 第IV群  | 10   | N    | -    | -    | +    | -    | -    | -    | ⊕    | -    | -   | -   | +  | +  | -  | 0.7  | -  |
|       | 28   | K    | -    | -    | +    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | +   | -  | -  | -  | 1.1  | -  |
|       | 31   | N    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | ⊕  | +  | -  | 1.2  | -  |
|       | 36   | N    | -    | -    | +    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | -  | -  | -  | 1.4  | -  |
|       | 22   | N    | -    | -    | +    | -    | -    | ⊕    | ⊕    | +    | ⊕   | ⊕   | -  | +  | ⊕  | 1.4  | -  |
|       | 48   | N    | ⊕    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | ⊕   | -  | -  | -  | 1.1  | -  |
|       | 45   | N    | -    | -    | ⊕    | -    | -    | ⊕    | -    | -    | +   | +   | -  | -  | +  | 0.8  | -  |
|       | 23   | A    | -    | -    | ⊕    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -   | -  | -  | -  | 0.9  | -  |

G : 潰瘍  
A : 膿瘍  
K : 痂皮  
N : 縦痕  
⊕ : 壊死の存在を示す

感染局所所属リンパ腺ならびに他の体壁リンパ腺：表 1 に示したように対照群の感染局所所属リンパ腺はえんどう大以上、ときにそらまめ大に腫脹するものが多く、他の体壁リンパ腺も多数腫脹し、しばしば壊死に陥つた部分を有する。治療群においては一般に感染局所所属のリンパ腺の腫脹は少なく、ことに第Ⅲ群においては変化軽度で、その他の体壁リンパ腺の変化もわずかに認められる程度であり、かつ壊死が存在するものはほとんどない。第Ⅰ群、第Ⅱ群、第Ⅳ群は第Ⅲ群に比較すると幾分変化が強かつた。

内臓に所属するリンパ腺：門脈腺ならびに気管腺は対照群においては著明に腫脹しそらまめ大に達するものが多く、かつ壊死巣もみられた。第Ⅲ群、第Ⅳ群においてもつとも変化が少なくえんどう大に達するものが少数にあるのみであるが、第Ⅰ群では大半のものがえんどう大の腫脹を示し、第Ⅱ群はその中間であつた。

内臓病変：対照群の肺および脾臓は高度の病変を示し、20 コ以上の結核結節を形成するものが多く、しばしば中心部に壊死を伴っていた。脾重量は平均 5.6 g に達し著明な肥大であつた。肝にはいずれの例も明らかに結節が認められたが数はあまり多くなかつた。治療群中第Ⅰ群においては肺、脾とも結核結節は大体 10 数コ以下であつて壊死を伴うものは少ない。脾重量の平均は 1.2 g であつた。肝にはほとんどすべての例に少数のきわめて小さい結節を認めた。第Ⅲ群の肺にはわずかに数コの結節をみるのみであり脾および肝においては病変を認めないものが大部分であつた。壊死を伴つた病変はみられず脾の平均重量は 1.1 g 弱であつた。第Ⅳ群でも内臓病変は第Ⅲ群とほぼ同様であつたが、まれに壊死を

伴うものがあつた。脾重量の平均は 1.1 g 弱を示した。第Ⅱ群の病変は第Ⅰ群より軽度であるが、第Ⅲ群、第Ⅳ群より強かつた。脾の平均重量は 1.5 g を示した。

各群の肉眼的病変を Histogram によつて示すと図 4 のごとくであり、また各群の平均は第Ⅲ群および第Ⅳ群はほとんど同様にもつとも病変が少なく、第Ⅱ群これに

#### 臓器内結核菌の定量培養成績

対照群においては肺および肝について結核菌の定量培養を行つた。治療群についても両臓器について同様に培養を行う予定であつたが肝の病変が各群ともきわめて軽度で各群間の差を見出しがたいと考え、方針を変更して感染局所リンパ腺の定量培養を行つた。その成績は表 2 に示すごとく、肺においては臓器 10 mg 中 100 くらい以上のコロニーが対照群では検出されたが、第Ⅰ群は 10 くらいのもものが多く、また第Ⅱ群、第Ⅲ群、第Ⅳ群では大体 1 くらいあるいは陰性であつた。また治療群の感染局所所属リンパ腺では第Ⅰ群と第Ⅱ群の差は少ないが、第Ⅲ群においてはコロニー数はかなり少なく、第Ⅳ群ではさらに少なくなつてゐる。

すなわち臓器内結核菌の定量培養成績からみると治療効果は第Ⅰ群、第Ⅱ群、第Ⅲ群、第Ⅳ群の順序に増加しているといふことができる。

#### 組織学的所見

脾：対照群においては脾髄およびリンパ濾胞にわたり類上皮細胞の広汎な繁殖がある例が多く、その病巣の中に不規則な壊死巣が多数認められ、ある場合には軟化が起つてゐる。

変化があまり強くない例においても、わずかに格子線維増殖を伴うが、主として繁殖性のかかなり大きな類上皮細胞結節または集合結節が多数存在し、それら結節の中心部には不規則な壊死を伴うことが多い。治療群の脾病変はどの群も対照群の病変よりも軽度である。

ことに第Ⅲ群においてはリンパ濾胞中にきわめて小さい類上皮細胞結節と周囲にわずかの類上皮細胞繁殖を伴つた小石灰化巣とがみられるのみで、類上皮細胞は原形質少なくしばしば離ればなれに排列している。第Ⅳ群の脾もほぼ同様の所見であるが類上皮細胞結節中に新しい壊死の認められたものがある。第Ⅰ群の病変は少し強く、類上皮細胞結節は第Ⅲ群、第Ⅳ群に比較すれば大きく中心部に壊死を伴うものもあり、また石灰化巣周囲の類上皮細胞層は厚い。第Ⅱ群では石灰化巣周囲の類上皮細胞層は第Ⅰ群に類似するがその他の病変は第Ⅰ群より軽度である。

肺：対照群の肺には大きな境界明確な主として類上皮細胞からなる結節が多く、中心部にはしばしば壊死を伴い、類上皮細胞層にはかなりの格子線維増殖がみられた。また類上皮細胞の小集団が小円形細胞と混じた大き

図 4 剖検所見の Histogram

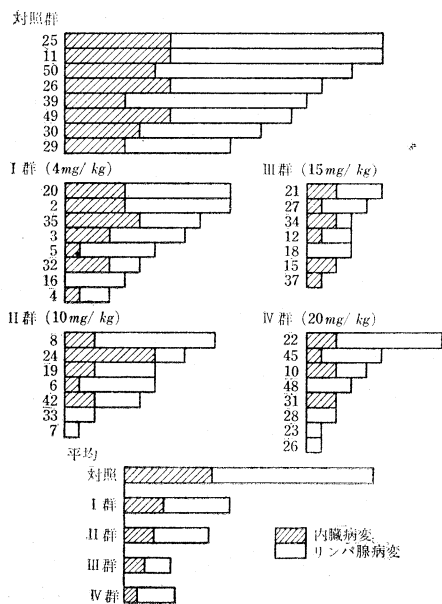


表 2 臓器培養成績

| 対 照 |       |     | I 群 |     |      | II 群 |     |      | III 群 |     |      | IV 群 |     |      |
|-----|-------|-----|-----|-----|------|------|-----|------|-------|-----|------|------|-----|------|
| 番号  | 肺     | 肝   | 番号  | 肺   | リンパ腺 | 番号   | 肺   | リンパ腺 | 番号    | 肺   | リンパ腺 | 番号   | 肺   | リンパ腺 |
| 11  | 600   | 24  | 5   | 0   | 1/3  | 6    | 0   | 8    | 12    | 2/3 | 18   | 10   | 0   | 1/3  |
| 25  | 400   | 58  | 4   | 35  | 1/3  | 7    | 0   | 0    | 18    | 5   | 13   | 22   | 34  | 9    |
| 26  | 380   | 141 | 2   | 59  | 350  | 8    | 14  | 350  | 15    | 2   | 6    | 23   | 0   | 1/3  |
| 29  | 110   | 9   | 3   | 450 | 13   | 19   | 0   | 98   | 21    | 2/3 | 24   | 28   | 0   | 0    |
| 30  | 19    | 6   | 16  | 96  | 0    | 24   | 8   | 97   | 27    | 0   | 47   | 31   | 1/3 |      |
| 39  | 1,300 | 2   | 20  | 3   | 28   | 33   | 1   | 19   | 34    | 5   | 22   | 36   | 0   | 0    |
| 49  | 2,400 | 800 | 32  | 336 | 0    | 42   | 2/3 | 15   | 37    | 0   | 5    | 45   | 0   | 3    |
| 50  | 200   | 31  | 35  | 350 | 2/3  |      |     |      |       |     |      | 48   | 0   | 0    |

臓器 10 mg 中のコロニー数 培養 5 本の平均値

な浸潤巣もある。この病変の周辺部は肺胞隔壁の小円形細胞浸潤につづき健康部に移行している。このほかそれぞれ上記 2 種類の性状の小さい病巣が散在している。治療群では対照群にみられたような類上皮細胞結節はほとんどみられない。肺胞隔壁の小円形細胞の小浸潤巣がわずかに散在するか、あるいはそのような病変の中心部が一塊となり非特異的細胞の中に混じてわずかの類上皮細胞が存在するときものが少数にみられるのみである。各治療群間に病変の性状の差はほとんどみられない。

肝：対照群では細葉内に中等大の類上皮細胞結節が散在するがその数はあまり多くない。

また Glisson 氏鞘中にはしばしばやや大きな増殖性の結核結節が存在し、中心部に壊死を伴うものもみられた。治療群のうち第Ⅲ群では変化がきわめて軽度で肝細葉内にはまれに小さい萎縮性の類上皮細胞結節や小円形細胞のみの小浸潤巣がみられるのみであり、Glisson 氏鞘の結節はきわめてまれに見出されるにすぎず、これは小円形細胞を主としわずかに類上皮細胞を混じったものや膠原化傾向を示した小結節であつた。第Ⅱ群、第Ⅳ群の変化はほぼ第Ⅲ群と等しく、第Ⅰ群においては肝細葉内結節は小さいが数はやや多い。また Glisson 氏鞘にも第Ⅲ群よりも多く結節が認められた。

門脈腺ならびに気管腺：この両リンパ節の病変はどの群でも変化の状況がほとんど同様であるので一括して所見をのべる。対照群においては健康なリンパ組織をほとんど残さぬ程度に結核性病変が拡がっている。すなわち腫脹したリンパ結節のほとんど全部が著明に線維増殖を伴った結核結節の集合で埋められている。そしてそのような結節の中に不規則な壊死を伴っており、ときに膿瘍が形成されている。

またリンパ結節周囲の膠原線維増殖が著明なことが多い。治療群中第Ⅳ群ではリンパ結節全体が病変で埋められているようなものはなく、リンパ節それ自身はあまり

腫脹していないにもかかわらずなおかつ健康組織を多く残り、結核性変化は一部に限局してみられるのみであつた。個々の結節は小さく、その周辺は硝子化あるいは膠原化傾向が強くなり、中心部は萎縮性細胞がみられた。このような結節が小集団を作っている場合もある。膿瘍がある例ではその壁は類上皮細胞が粗な細網状にならんだ薄い層よりなっている。第Ⅲ群でも第Ⅳ群と大体同様であるが、各結節の硝子化傾向は第Ⅳ群より少なく、また集合結節もやや大きい。またときに円形の類上皮細胞と小円形細胞とが混じり合い、中心部にきわめてわずかの類壊死を示したやや大きな病変があつた。自然経過で膿瘍に陥るべき病変が治療により、それを免れたがごとく観を呈している。第Ⅱ群において第Ⅲ群、第Ⅳ群ととくに異なる点是小膿瘍が多くの例にみられ、その壁はやや厚い少しく増殖性の類上皮細胞肉芽からできていることである。第Ⅰ群では対照群に比すれば病変ははるかに少ないが、上記 3 群に比較すれば強く、増殖性結節のかなり大きな集合結節がみられ、膿瘍壁は第Ⅱ群に類していた。

腎：対照群および各治療群中腎に結核性病変を認めたものは 1 例もなかつた。

対照群を含めて各群の細尿管主部は管腔がやや広く管腔内に無形の円柱をみる場合が多かつたが、第Ⅳ群を除きとくに異常所見としてとりあげる程度のものではなかつた。第Ⅳ群の細尿管主部の管腔は一般にとくに拡大し、上皮細胞は扁平のものが混じりしばしば核の濃縮が見られた。

#### IV 総 括

モルモットに強毒結核菌を皮下接種し感染第 8 週から INH の各種の量を毎日 1 回皮下注射して、量的差異に伴う治療効果の相違を研究した。治療中の経過からは各治療群の間にあまり著明な差異はみられなかつた。しかし INH 15 mg/kg および 20 mg/kg 群で

は感染局所リンパ結節の腫脹の減少が早くかつ著明にあらわれた。体重の増加は 20 mg 群よりも 15 mg 群の方が著しく、そのみではなく 20 mg 群は 10 mg 群および 4 mg 群よりもやや劣るようであった。

6 週間の治療を行ったのち、剖検した肉眼的所見から判断すると 15 mg 群と 20 mg 群とはほぼ同様の病変でもつとも著明な治療効果を示していた。10 mg 群がそれに続き 4 mg 群はもつとも劣っていた。しかし 4 mg 群においても対照群と比較すれば相当の治療効果を示していた。肺ならびに感染局所所属リンパ節の結核菌定量培養の成績からみると、20 mg 群がもつとも治療効果があがっているようである。しかし 15 mg 群もそれに近く、10 mg 群ことに 4 mg 群はかなり劣っている。

ただし、組織学的検査成績からみると肺の変化のごとく 4 群の間にほとんど差がない場合もあるけれども、他の臓器では対照群でもつとも病変の強かつた脾臓の病変を治療群間で比較すると、15 mg 群がもつとも軽度で、20 mg 群は幾分劣る程度である。次が 10 mg 群で、4 mg 群の病変は量的、質的にもつとも強かつた。門脈リンパ節および気管リンパ節の病変は各群の病変の質的相違をもつともよくあらわしている。すなわち対照群では大きく腫脹したこれらリンパ節にはほとんど正常なリンパ組織を残さぬほどに結核病変が拡がり、著明な増殖性の反応を示した結核結節の集合よりなり、その間に不規則な壊死があり、また膿瘍も形成されていた。20 mg 群では病変はもつとも少なく結核結節の周辺部には硝子化の傾向がみられるが、15 mg では病変は少ないが 20 mg 群のごとく硝子化傾向はあまりみられない。しかし両群とも結節の中心部は類上皮細胞の萎縮化が著しく、周辺は 15 mg 群で膠原化傾向が強かつた。10 mg 群では結核結節の状況は 15 mg 群とあまり変りはなかつたが、小膿瘍を有する例が多く、4 mg 群では対照群と比較すれば変化ははるかに少ないが、他の治療群よりも大きな集合結節が多く、個々の結節の性状は対照群のそれに類似していた。以上のごとき結核結節の性状の差はすべてが I NH の投与量の差に原因し投与量に上記のごとき差があれば常に同様に現われるとはいえない。そのことは岩崎<sup>4)</sup> がすでに指摘したごとく、化学療法によって生ずる病変の性状は、治療開始当初の病変の性状、菌の毒力および投与薬剤の効果の強さとの相関によつて決定されるからである。

しかし I NH 投与量の差が治療効果のうえに相違を生ぜしめることはこの実験によつて明らかである。すなわち治療効果は I NH 20 mg/kg 毎日投与がもつともすぐれ、15 mg/kg 毎日投与、10 mg/kg 毎日投与、4 mg/kg 毎日投与の順序に並ぶのである。しかし 20 mg/kg と 15 mg/kg の差は少ない。一方 20 mg 投与群

では腎の細尿管主部に多少とも退行変性がみられ、また体重の増し方が病変の程度に比して少なく幾分なりとも I NH の慢性中毒の現象があるように思われる。

そのような点から薬用量には限界が生じ、15 mg/kg くらいが最高の投与量ではないかと考えられる。もつともこれは血中の遊離 I NH の濃度に関係することである。

さて上記のごとき I NH の各量を投与した場合に血中の遊離 I NH 濃度、正しくは結核菌の発育阻止に活性な I NH の血中濃度を測定すべく、小川の拡散法により生物学的測定を行った。活性 I NH 血中濃度は投与量が多いほど高く、また有効濃度が長く持続することが明らかにされた。この点と治療効果とをあわせ考えると有効濃度が高かつ長く持続することが治療効果を高めることになるように思われる。

3 mg/kg と 10 mg/kg の I NH を PAS と併用し肺結核に対する臨床的な治療効果を追求した Public Health Service<sup>2)</sup> の共同研究によればこの 2 つの投与量の間に差がないという結果となつた。人の肺結核症における各種の治療の効果の比較においては微妙な効果の差をだしにくいことが少なくない。それは岩崎<sup>4)</sup> が指摘したように実験的結核症で強毒菌を感染して進行性の病変を作りこれに対する I NH の毎日治療と週 2 回治療とを実施すれば前者の方がずっと治療効果がすぐれているにかかわらず、弱毒菌を感染してきわめて緩慢に経過する結核症を起しこれに同様の 2 種の治療を行った場合には治療効果に差が現われないという事実が考慮されるべき問題である。人の肺結核症においても適度に進行性の強い結核症のみを対象として実験を行えば 3 mg/kg と 10 mg/kg の効果の差が現われたかもしれない。

いずれにしてもこの実験的研究において I NH の投与量が多くなるに従つて治療効果が増すことは事実であり、そのような差がまた血中 I NH 有効濃度と関係するものと思われるが、それは最高濃度の差によるものか、あるいはまた有効濃度の持続時間の差によるのかはさらに検討を要する問題である。

## V 結 論

モルモットに I NH 4 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg および 20 mg/kg をそれぞれ皮下注射し、その生物学的に活性な血中 I NH 濃度を時間的に測定して推移経過を検べ、投与量が増加するに従つて最高濃度が高く現われかつ有効濃度が長く維持されることを認めた。

ついでモルモットに重篤な実験的結核症を惹起せしめ、上記各種の I NH 投与量による治療効果を比較検討した。感染局所潰瘍の経過、剖検時の肉眼的所見、結核菌定量培養成績および組織学的所見よりみて、治療効果は 20 mg/kg がもつともすぐれ、ついで 15 mg/kg,

10 mg/kg, 4 mg/kg の順に劣っていた。しかし 20 mg と 15mg の効果の差はきわめて少なく、かつ 20mg 投与動物には I N H の慢性中毒の傾向が認められた。

#### 文 献

- 1) Domagk, G., Offe, H. A., Siefken, W. : Deut. Med. Woch., 77 : 573, 1952.

- 2) U.S. Public Health Service Cooperative Investigation of Antimicrobial Therapy of Tuberculosis : Am. Rev. Tuberc., 69 : 1, 1954.
- 3) Middlebrook, G., Cohn, M.L., & Saefer, W.B. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 852, 1954.
- 4) 岩崎龍郎 : 結核, 30 (増刊号) : 1~12, 昭30.