

## 結核菌の発育に不適當な条件と化学療法

## I. 培養温度と化学療法剤の効果

前川 暢夫・中西 通泰・川合 満  
池田 宜昭・中井 準

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1

受付 昭和 46 年 2 月 29 日

THE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY  
IN VITRO UNDER VARIOUS CONDITIONS INADEQUATE  
FOR THE GROWTH OF TUBERCLE BACILLI\*

I. Incubating Temperature and Chemotherapeutic Effect

Nobuo MAEKAWA, Michiyasu NAKANISHI, Mitsuru KAWAI,  
Nobuaki IKEDA and Hitoshi NAKAI

(Received for publication February 29, 1971)

Chemotherapeutic effects of INH alone and four-drug regimen of SM-INH-PAS-EB to *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv were evaluated *in vitro* by changing the incubating temperature at 37°C, 25°C and 4°C.

Comparing the results obtained at 25°C and 4°C with those at 37°C, the chemotherapeutic effects were remarkably lowered in the latter even in the four-drug regimen and the development of drug-resistance to INH was not observed in such an inadequate condition for the growth of tubercle bacilli.

According to these results, it is almost impossible to intensify the antituberculosis chemotherapeutic effect under the condition inadequate for the growth of tubercle bacilli *in vitro*.

[A] 緒 論

われわれ結核化学療法を志す者にとつて、最終の目標は生体内結核菌の絶滅にある。生体内の結核菌と試験管内の結核菌とでは、種々の面から相違点は多いとしても、生体内の結核菌を絶滅させるためには、まず実験的に、いかなる環境の結核菌をも死滅させるような化学療法に一步でも近づかねばならない。そこで、結核菌の発育に不適當と思われる種々の環境を作りこれらをモデルとして実験を行なうことを思い立つた。

われわれは今日まで試験管内実験的研究において、薬

剤作用温度は 37°C を常用してきた。この薬剤作用温度を変化させると化学療法の効果はどうなるであろうか。すでに動物実験的にはストレプトマイシン (SM) 依存株<sup>1)</sup> を使用し、発育に不適當な環境では、化学療法の効果が激減することが知られ、また試験管内実験的にも同様の傾向のあることが認められている<sup>2)~4)</sup>。そこで薬剤作用温度を発育に不適當なまでに低下させることで同様な現象が認められるものかどうか。またそのさいの耐性獲得はどうなるであろうか。さらにそのような環境で化学療法を強化する可能性はあるであろうか。以上のような諸点に関する検討を意図してまず培養温度を 25°C お

\* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.



し 37°C で 4 週間培養後とした。

### (2) 実験成績

成績は表 1 に示す通りであった。これを概括すると薬剤作用温度が 25°C および 4°C では 37°C に比較して化学療法の効果が非常に減弱される。すなわち 37°C で薬剤を作用させた場合と 4°C で薬剤を作用させた場合とでは、INH 単独ならびに INH・SM・EB・PAS 4 者併用いずれの場合も、その殺菌効果の点で、試験管にして 15 管前後（薬剤濃度にして 2<sup>18</sup> 前後）の著明な差が認められる。25°C で薬剤を作用させた場合も 4°C の場合に近い成績である。

## [C] 薬剤作用温度と耐性上昇

### (1) 実験方法

[B] 項の薬剤効果判定後（実験開始 8 週間後）、SS に付着した集落を集めて 1% 小川培地上に移し 3 週間増菌し、固形培地を用いて INH の耐性検査を行なった。INH の検査濃度は 0.1 mcg/ml, 1 mcg/ml, 5 mcg/ml の 3 段階である。検査方法および判定は衛生検査指針<sup>9)</sup> に従った。

### (2) 実験成績

表 2 に示す通り、耐性上昇は作用温度が 37°C でしかも INH 単独作用群の一部にのみ認められた。4°C, 25°C の場合は INH 単独作用群も INH・SM・EB・PAS 4 者併用群にも INH 耐性上昇は認められなかった。

## [D] 総括および考案

以上の実験成績から明らかなのは、① 結核菌の発育に不適当な温度で薬剤を作用させた場合、化学療法剤の効果は非常に減弱されること、② その状態では耐性も上昇しにくいこと、および③ その状態で単に化学療法剤の種類と量を増加しても、化学療法の強化はあまり期待できそうもないことなどである。

われわれは現在までに臨床的には主として薬剤の作用方法すなわち併用薬剤の種類と組合せ、薬剤の投与量、

投与の時間的間隔等の面から副作用の発現をできるだけ抑制しながら薬剤効果の上昇をはかることに努力してきた。そして事実結核化学療法強化にある程度成功してきたと考えているが、それにもかかわらず化学療法の限界を感じずにはいられない。これは生体内での薬剤の濃度は別としても、当然のことながら Host の防御力も含めて結核菌の生存する環境の多様性が薬剤効果に非常な差を生じさせていることの一つの重要な因子ではなからうかと考えられる。今後この壁を破ることができるならば化学療法を一段と強化することが可能であろうと考えられるので、この方面からも化学療法の強化に向かつてさらに研究を進めて行きたい。

## [E] 結 論

試験管内で結核菌 H37Rv 株に薬剤を作用させる場合、その作用温度を 25°C, 4°C とすると、37°C の場合に比較して、薬剤効果は非常に減弱された。そのさいの INH 耐性上昇は認めなかった。またその状態で薬剤の種類と量を増加させても効果はあまり上昇しなかった。

結核菌の発育に不適当な条件下では、抗結核薬の効果は十分には発揮されず、術式強化の可能性も少ないようである。

ここに報告した実験成績の一部は共同研究者の 1 人である前川により、第 44 回日本結核病学会総会のシンポジウム III において発表された。

## 文 献

- 1) 橋本達一郎：結核，30：707，昭 30.
- 2) 金井興美：医学と生物学，64(5)：147，昭 37.
- 3) 金井興美：医学と生物学，65(4)：70，昭 37.
- 4) 太田令子：未発表.
- 5) 東向一郎：京大結研紀要，7(3) 増刊 1 号：461，昭 34.
- 6) 結核菌検査指針(1964)，日本公衆衛生協会.