

原 著

抗結核剤投与効果に関する実験的研究

II. 薬剤交替と併用間欠投与による長期治療実験

近藤 瑩子・金井 興美

国立予防衛生研究所結核部・細菌第1部

受付 昭和52年1月26日

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECTIVE REGIMENS OF ANTITUBERCULOUS DRUGS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

II. Long-term Chemotherapy in Mice by Daily and Intermittent Administration with Changing Drug Combination

Eiko KONDO* and Koomi KANAI

(Received for publication January 26, 1977)

On the basis of the observations reported in our preceding paper, further experiments were conducted to see therapeutic effects of long-term intermittent administration of combined antituberculous drugs. Particular concern was associated with the use of rifampicin and ethambutol.

The results indicated that daily or intermittent chemotherapy with rifampicin in combination with ethambutol administered twice weekly is a highly effective regimen in the treatment of experimental tuberculosis.

はじめに

前報告¹⁾において私たちは、抗結核剤の間欠投与効果についてマウスで検討し、1回投与量を増量し、適当な薬剤組合せを用いることによつて、連日投与に匹敵する治療効果を挙げうる可能性を示唆した。ことに私たちは、RFPとEBについては臨床上的高い評価^{2)~9)}とも関連して強い関心をもち、これら2剤の併用、あるいはINHを加えた3剤の併用を検討して、顕著な治療効果を確認した。しかし、その観察期間は、モデル実験とはいえ、4~8週の短期であつたので、その後更に長期の実験をくみ、その間、薬剤交替をも加えて観察を重ねた。RFP、EBの優れた治療効果についてはすでに報告^{2)~9)}が蓄積しているが、それらの報告と私たちの実験成績の結果とを対比し、望ましいregimenについて考案するのが本論文の目的である。

実験材料と方法

これまでの報告¹⁰⁾と基本的には同じである。

実験成績

実験1. 単独薬剤交替の効果: 128匹のマウスを用意し、*M. bovis* (Ravenel R-KM) の0.005 mgで一様に静注感染した。感染当日3匹を殺して肺・脾における定着生菌数を測定し、残りの動物を25匹ずつの5群に分けた。うち1群を非治療対照群とし、他の4群に対してはTable 1に示したようなregimenによつて、感染翌日より薬剤投与を開始した。使用薬剤はINH、EB、RFPであり、それぞれ1回投与量を0.2 mg, 1 mg, 1.5 mgとして週2回の間欠投与とした。投与経路はINH、EBは腹腔内注射、RFPは経口投与とした。第1群、第2群はそれぞれINH、EBを用いて全実験期間中投与を継

* From the Department of Tuberculosis and the 1st Department of Bacteriology, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

Table 1. Design of Experiment (Exp. 1)

Mouse group	Drug administration (single dose, mg) during infection	
	0 4 15 weeks	weeks weeks
1	INH (0.2)	INH (0.2)
2	EB (1.0)	EB (1.0)
3	INH (0.2)	RFP (1.5)
4	EB (1.0)	RFP (1.5)
5	Untreated control	

Infection : 0.005 mg *M. bovis* (Ravenel R-KM), intravenously
 Initiation of treatment : One day after infection
 Regimens : Intermittent administration (twice weekly) and change of drugs as above
 Route of administration : INH.....i.p., EB.....i.p., RFP.....p.o.

続したが、第3群は感染4週後に INH より RFP に、第4群は EB より RFP に投与薬剤を変更した。この間ほぼ2週おきに各群より3~4匹のマウスをサンプリングし、肺・脾における感染菌数を定量的な培養法によって検査した。15週間にわたる各群の感染菌数の消長を Fig. 1, Fig. 2 に図示した。

Fig. 1 をみると、INH の効果はかなり顕著であり、肺においては、対照群での感染菌増殖がピークを形成した4週時に、その1/100以下の菌数に抑えている。しかし、感染菌が“persist”の時期に入った6週以後においては、INH 投与群での菌数消長もそれと平行的なカーブを示し、菌数減少の傾向はみられない。一方、4週時に RFP に薬剤を変更した群においては、その治療効果が次第に発揮され、10週以後においてこの群の菌数レベルは INH 継続群の下を終始した。このような菌数消長の傾向は、脾においてもほぼ同様であった。したがって、INH から RFP への薬剤交替は、“persist”の菌数レベルをおとすという意味で効果的であるように思われる。

Fig. 2 は EB と RFP との場合であるが、EB の感染菌数減少効果は感染早期には顕著であったが、その菌数消長曲線は感染後期において次第に対照群のそれに近づき、5倍の投与量にもかかわらず、Fig. 1 で示された INH の効果には及ばなかつた。これに対し、4週時に RFP に薬剤変更した場合には、2週後に歴然とした効果があらわれ、菌数レベルが急激に1/100ほどに低下した。このような傾向は肺においても脾においてもほぼ同一であった。

しかし、Fig. 1, Fig. 2 のいずれにおいても明らかのように、persisters に対する RFP の減少効果も永続的なものでなく、やがて再び残存菌の持続状態が招来されている。マウスにおける感染菌の“eradication”が、いかに困難であるかを示す1例といえよう。

Fig. 1. Therapeutic Effects of Intermittent Administration of Isoniazid (INH) Succeeded by the Later Change into Rifampicin (RFP) on Experimental Mouse Tuberculous Infection

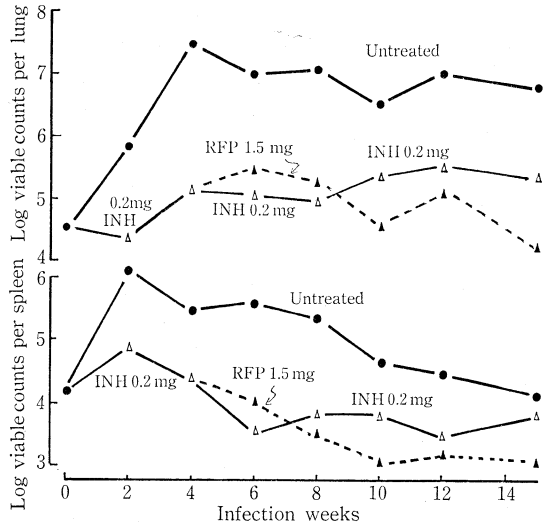
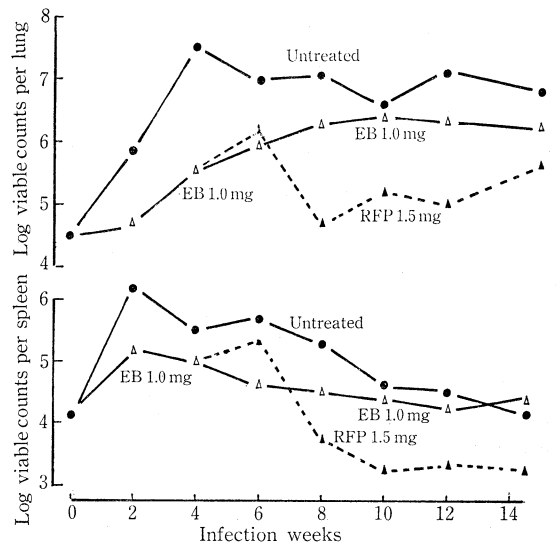


Fig. 2. Therapeutic Effects of Intermittent Administration of Ethambutol (EB) Succeeded by the Later Change into Rifampicin (RFP) on Experimental Mouse Tuberculous Infection



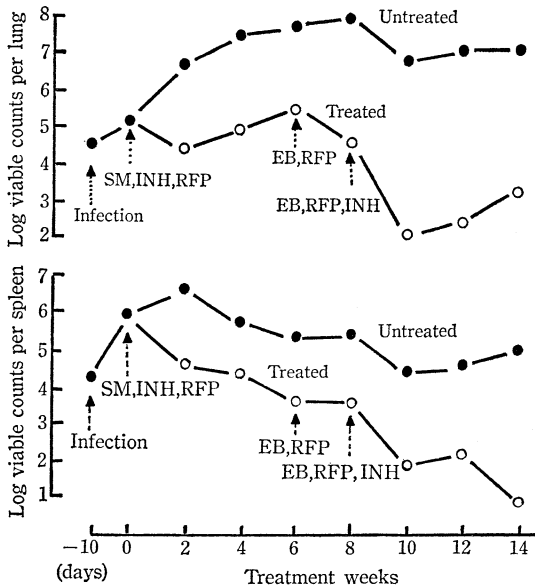
実験2. 薬剤併用による長期治療実験 : 100匹のマウスを *M. bovis* (Ravenel R-KM) の 0.01 mg で一様に静注感染した。感染当日3匹を殺して肺・脾における定着生菌数を測定し、残りを47匹と50匹の2群に分けた。感染10日後より、後者の群に対して、薬剤併用、薬剤交替、連日ならびに間欠投与をまじえた Table 2 に示す regimen によって治療を開始した。この間2週ごとに3~4匹のマウスをサンプリングし、肺・脾の感染菌数を測定して14週に及んだ。これら2つの群における感染菌

Table 2. Design of Experiment (Exp. 2)

Mouse group	Drug (daily dose, mg) administration during infection		
	0.....6 weeks.....	8 weeks.....	14 weeks
1	SM 1 mg(2/w) INH 0.1 mg(6/w) RFP 0.5 mg(7/w)	EB 1.5 mg(2/w) RFP 1.5 mg(2/w)	RFP 0.5 mg(7/w) INH 0.3 mg(2/w) EB 1.5 mg(2/w)
2	Untreated control		

Infection : 0.01 mg *M. bovis* (Raveael R-KM), intravenously
 Initiation of treatment : 10 days after infection
 Regimens : 1. Combined use of drugs
 2. Daily and intermittent administration
 3. Change of drugs

Fig. 3. Therapeutic Effects of Daily and Intermittent Administration of Combined Drugs on Experimental Mouse Tuberculous Infection



数の消長を Fig. 3 に示した。

この実験は感染の程度が重く、8週前後において対照群の動物のうち8匹が斃死したが、治療効果は顕著で、ことに EB と RFP の併用された6週以後において、肺感染菌数は対照群の1/10,000から1/100,000にも減少した。脾においても治療によって継続的な菌数減少が示され、感染14週時には対照群の1/10,000にも減少したが、これは肺に比べて治療効果のでにくい脾においては、注目に値する。いずれにせよ、単独薬剤使用の実験1の場合に比べて、併用効果の優秀性は明瞭にあらわれている。しかし、感染初期における SM・INH・RFP の3者併用による治療効果が期待したほどでなかつたが、その理由の一つは、これまでの私たちの経験からして INH の投与量がマウスにとつて不十分であつたためと考えられる。

考 察

実験1において、感染4週時に INH, EB を RFP に変えた理由は、私たちのこれまでの報告¹¹⁾によつて RFP が persisters にも有効であろうという経験があつたからである。Fig. 1, Fig. 2 の成績はこの期待がある程度達成されたことを示しているが、しかし、そうした効果が継続して菌が根絶されるまでに至らず、RFP 投与下でも再度菌の生残持続の状態が招来された。このことが、耐性菌の発生によるものでないことは、感染後期における分離菌の薬剤感受性試験によつて明瞭であつた。この辺に単一薬剤使用による化学療法の限界があるのかもしれない。したがつて、persisters そのものに対する努力も必要であるが、感染初期にできるだけ強力な化学療法を施行して、persisters の絶対数をできるだけ低く抑えておくのも重要な点であろう。そこで、結核化学療法の理想は感染菌の根絶“eradication”にあるべきだが、それが望むべくして実現不可能だとすれば、それに準ずる目標は、上述のごとく persisters の数をできるだけ抑えて再発をなくしうる regimen の開発にあるだろう。そうした臨床上の努力が、今日、初期強化とそれに続く間欠療法といった方式に定着しつつあることは一般的に認められている¹²⁾。

初期強化療法に用いられる薬剤として、SM・INH・RFP¹³⁾¹⁴⁾ 併用が推奨されているので私たちはこれを選び、それにひき続く間欠療法に EB・RFP の組合せを採用した。また、実験的には RFP は間欠投与に適切な薬剤とされている¹⁵⁾¹⁶⁾が、わが国の臨床成績⁵⁾⁶⁾は、連日投与を無難としているようであり、更に前報告¹⁾での成績のように、RFP・INH・EB の組合せの顕著な治療効果にかんがみて、私たちは Table 2 のような regimen に決定したわけである。

私たちのはじめの期待としては、初期強化療法を志向した以上、感染6週までの菌数消長にもつと著明な減少を求めたのであつたが、成績は満足すべき結果となつていない。しかし、Fig. 2 に示した結果からすれば、投与

量の問題もあるが、かえつて RFP・EB・INH の組合せで初期強化で実施するのも一方策ではなからうか。私たちの次の研究目標としては、菌の生残持続しやすいマウスにおいて、初期強化療法によつてはじめにできうるかぎり感染菌数を減少せしめ、その成果と、薬剤投与中止後の菌再増殖とがどのような関係になるかを検討することである。この報告における実験は、そうした方向への一つの出発点となるものと自ら評価している。第1報¹⁾の緒言で述べたように、臨床経験での成果を、実験的に裏づけてつづきの中で、確認と、新しい発見があるものと信ずるからである。

文 献

- 1) 近藤瑩子・金井興美：結核，52：339，1977.
- 2) Konno, K. et al.: Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. -C, 19：68，1972.
- 3) Oka, S. et al.: Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. -C, 19：84，1972.
- 4) 療研（五味二郎他）：結核，48：135，1973.
- 5) 療研（五味二郎他）：結核，47：457，1972.
- 6) 山本正彦他：結核，48：197，1973.
- 7) Freerksen, E. et al.: Beit. Klin. Tbk., 141：273，1970.
- 8) 浦上栄一・長沢誠司：結核，48：411，1973.
- 9) 亀田和彦他：結核，50：185，1975.
- 10) 近藤瑩子・金井興美：結核，45：159，1977.
- 11) 近藤瑩子・金井興美：結核，52：161，1977.
- 12) 砂原茂一：結核，51：123，1976.
- 13) 2nd East African/B.M.R.C.: Amer. Rev. Resp. Dis., 114：471，1976.
- 14) 木野智慧光：結核，49：279，1974.
- 15) Dickinson, J. M. and Mitchison, D. A.: Tubercle, 51：82，1970.
- 16) 前川暢夫他：結核，47：418，1972.

