

原 著

## マウス実験結核症を用いた強化化学療法の研究

馬 淵 尚 克

京都大学結核胸部疾患研究所内科1 (指導: 前川暢夫教授)

受付 昭和 56 年 7 月 15 日

STUDIES ON THE INTENSIFICATION OF CHEMOTHERAPEUTIC  
REGIMEN IN EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

Hisakatsu MABUCHI\*

(Received for publication July 15, 1981)

Mice were infected intravenously with *Mycobacterium tuberculosis*, and all the mice were observed without any treatment for one week to ensure the formation of suitable chronic lesions.

As the anti-tuberculous drugs, isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and pyrazinamide (PZA) were employed in this experiment.

The mice were divided into five groups according to the regimen of chemotherapy. The first group was treated with INH·RFP·EB, the second one with INH·RFP·PZA, the third one with INH·PZA, the fourth one with INH alone and the fifth one remained untreated as the control.

After giving chemotherapy for eight weeks, viable count of tubercle bacilli recovered from the lungs and spleens of the treated mice were recorded and compared with those of the untreated mice. It was confirmed that the chemotherapy with the combination of INH·RFP·EB or INH·RFP·PZA was more effective than that with INH alone or INH·PZA. Although the population of tubercle bacilli recovered from the lungs and spleens of the treated mice has been reduced significantly, tubercle bacilli could not be eradicated by the doses and period of chemotherapy used in this experiment. Number of bacilli in bacteriologically relapsed cases especially treated by regimens containing RFP was smaller than the untreated control. The sensitivity test revealed no emergence of drug resistance to INH, RFP and EB.

## I. 緒 言

結核化学療法は最近10年間に大きく変遷している。結核化学療法の最終の目標は化学療法剤による生体内殺菌であることは、いうまでもない。マウス実験結核症において McCune<sup>1)2)</sup>や McDermott<sup>3)</sup>などが長期間化学療法を施行してなお生残する菌が存在するという microbial persistence の問題を提起して以来同様の論文も数多く発表されている。長期間強力な化学療法を行なうことに

より根絶成績<sup>4)5)</sup>も得られるようになったが、臨床的にはできるかぎり短期間に治療の状態に近づけ、できるだけ早く社会復帰を期したいということも、今や世界的な趨勢<sup>6)~8)</sup>といえる。このことは、結核化学療法の強化を背景として、その治療期間が短縮されつつあることを示し、特にリファンピシン(RFP)やエタンブトール(EB)を加えた初期強化による化学療法の成績が注目されている。

すでに著者<sup>9)</sup>は、マウス実験結核症に対して、ストレ

\* From the Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyō-ku, Kyoto 606 Japan.

プトマイシン (SM), イソニアジド (INH), パラアミノサリチル酸 (PAS), エチオナミド (TH), エタンブトール (EB) を用い短期 (2 カ月) および長期 (8 カ月) の化学療法を行ない生体内滅菌に近い効果を得るための条件を検討した。その結果, 2 カ月間の化学療法では, 治療終了 3 日後より, 肺および脾内生菌の再増殖をみたが, 8 カ月間の治療では INH 単独による治療群で治療終了後 3 日で肺内生菌の再増殖がみられたが, 3 者 (SM・INH・PAS) および 5 者 (SM・INH・PAS・TH・EB) の多剤併用化学療法群については肺内生菌の再増殖をみなかった。著者は今回, 強力な抗結核性を示し, 特に殺菌力の面でも優れていることが知られている RFP を加え, 2 カ月間 INH・RFP・EB・PZA などの強力と考えられる組み合わせでの実験を行なった。投与量は臨床投与量に比較すれば, かなり大量を使用することにより, 化学療法強化を目的とする実験を行ない, 一定の成績を収めたので, ここにその概要を報告する。

## II. 実験材料ならびに方法

実験動物としては, 均一系マウス dd 系の雌を用い, 体重 10 g 前後のマウスを室温 (約 23°C) の恒温動物室にて固型飼料と水を用いて飼育し, 実験開始時において体重が平均約 25 g 程度になるようにした。

感染菌株としては, 結核菌黒野株を 3~4 週間グリセリン・ブイヨン培地で表面培養し, その菌膜を釣取使用した。

接種方法は菌膜を釣取して滅菌濾紙で水分を除去した後秤量して, めのうの乳鉢で磨砕し適量の生理的食塩水を加えて結核菌浮遊液を作製し 0.0001 mg/mouse をマウスの尾静脈内に接種した。接種生菌数については別に小川培地へ順次 10 倍希釈した菌液を接種培養して, コロニー数より算定した。今回の実験での接種生菌数は 4.0

$\times 10^5$  生菌単位であつた。

薬剤投与は, 感染処置の終わつたマウスを, 1 週間の放置期間をおいた後に, 対照群を除いて, 体重に比例した投与量の抗結核薬を 1 日 1 回, すべて水溶液または懸濁液として, 胃ゾンデを用い直接マウスの胃内に注入した。なお非治療対照群には治療各群と同様の方法で生理的食塩水を同量投与した。

抗結核薬の種類ならびに投与量については表 1 に示す。すなわちマウスは 122 匹を 5 群に分けた。第 I 群より第 IV 群までを治療群として各 20 匹, 第 V 群は対照群として 42 匹とした。投与量は INH 30 $\mu$ g/g, EB 50 $\mu$ g/g, RFP 30 $\mu$ g/g, PZA 100 $\mu$ g/g とした。

実験計画は図 1 に示す。各群とも 3 匹ずつ屠殺した。感染後に対照群を 3 日および 7 日後に屠殺し, 感染 1 週後に治療を開始した。8 週間の化学療法を施行した後に投薬を中止した。治療終了後, 3 日, 1 週, 2 週, 4 週, 6 週, 8 週の放置期間において各群 3 匹ずつ屠殺し, 体重, 肺および脾の重量を測定したのち, 肺および脾内生菌数の経時的推移を検討した。

## III. 実験成績

肺内生菌数分布 (図 2) については, 化学療法を 8 週間施行し, 治療終了後 3 日および 1 週に剖検培養したものでは, 各群とも肺内生菌は全く認めなかつた。すなわち治療終了直後の時点では治療を行なった全群に

表 1 抗結核薬の種類ならびに投与量

第 I 群	INH (30 $\mu$ g/g) + RFP (30 $\mu$ g/g) + EB (50 $\mu$ g/g)
第 II 群	INH (30 $\mu$ g/g) + RFP (30 $\mu$ g/g) + PZA (100 $\mu$ g/g)
第 III 群	INH (30 $\mu$ g/g) + PZA (100 $\mu$ g/g)
第 IV 群	INH (30 $\mu$ g/g)
第 V 群	対照群

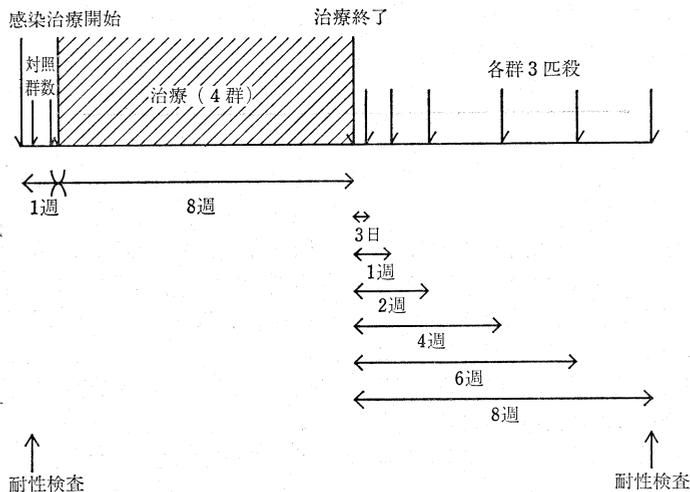


図 1 実験計画

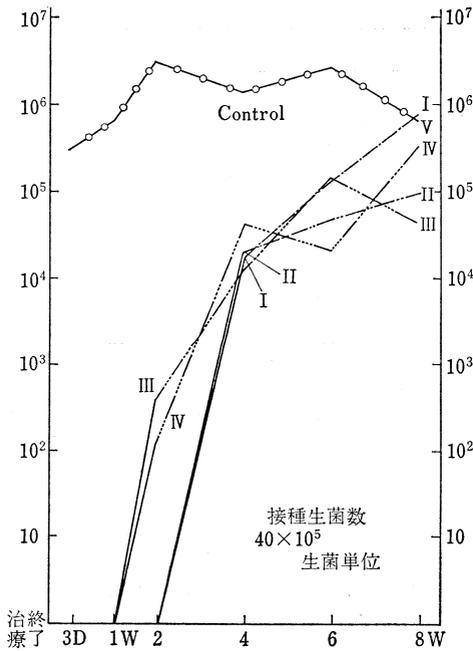


図2 肺生菌数の経時的推移

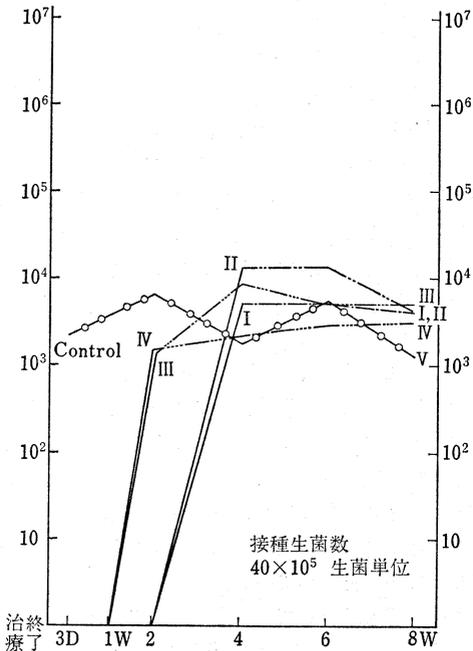


図3 脾生菌数の経時的推移

菌発育は見られなかつた。治療終了後2週では第Ⅲ群 (INH・PZA) で  $10^2$  程度、第Ⅳ群 (INH) でも  $10^2$  程度の肺内生菌をそれぞれ認めたのに対して、RFP を含む第Ⅰ群 (INH・RFP・EB) および第Ⅱ群 (INH・RFP・PZA) ではこの時点でも肺内生菌は検出されなかつた。治療終

了後4週では治療各群とも  $10^4$  程度の増殖を認めた。この4週後では治療各群と対照群との間では  $10^2$  程度の肺内生菌数の差を認めた。治療終了後6週では各治療群とも  $10^5$ 、8週では  $10^5 \sim 10^6$  の肺内生菌を認め、対照群との差はほとんど認めなくなっている。

強力な化学療法でも治療期間が8週間では肺内生菌の再増殖を認めたが、RFP を含む第Ⅰ群、第Ⅱ群と RFP を含まない第Ⅲ群、第Ⅳ群との間で明らかに差が認められた。すなわちⅠ、Ⅱ群とⅢ、Ⅳ群との間の明らかな差は RFP の優れた抗結核性を示すもので、Ⅰ群とⅡ群との間にはほとんど差がないのでこの実験では EB と PZA の性能の差を論ずることはできない。同様にⅢ群とⅣ群の間にも有意差を認めないので INH に PZA を併用することによる殺菌性の増強は観察されていない。

脾内生菌数分布 (図3) においても、治療終了後3日および1週では、治療各群とも脾内生菌数は検出限界以下であつた。治療終了後2週では、Ⅲ群およびⅣ群では  $10^3$  程度の脾内生菌を認めた。RFP を含むⅠ群およびⅡ群では、治療終了後2週でも脾内生菌を認めなかつた。治療終了後4週では治療各群とも  $10^4$  程度の脾内生菌を認めたが、これは対照群とほぼ同程度の発育であつた。治療終了後4週では治療各群の間においてもまた対照群を含めて脾内生菌数は有意の差を認めず、以後治療終了後6週、8週でもこのような傾向は変わらなかつた。したがつて、脾内生菌数から判断してもやはり INH 単独、INH・PZA に比較して INH・RFP・EB および INH・RFP・PZA の併用の治療群はより有効であつた。

平均ルート比肺重およびルート脾指数 (表2) を検討すると治療各群と対照群の間では明らかな差を認めた。治療各群においてルート比肺重で10.0に達するのは第Ⅲ群の接種後70日後のものだけで、他の群はすべて10.0以下の値を示した。これに対して対照群では、接種後66日以降すべて10.0を超えた値を示した。またルート脾指数を検討すると治療群では0.71を超える値はないが、対照群では接種後66日以後すべて0.86を超えた値を示し、接種後91日および105日ではそれぞれ1.09、1.07と高い値を示した。

耐性検査については、接種時生菌および、実験計画 (図1) に示したように、治療前の肺および脾内生菌、最終剖検で得た治療各群、対照群の肺および脾内生菌についてそれぞれ耐性検査を施行した。これらはまとめて表3に示した。薬剤濃度は第1管が  $100 \mu\text{g/ml}$ 、以後倍数希釈法によつて施行した。判定は4週後に行なつた。INH、RFP および EB の耐性については、全く耐性上昇は認めなかつた。この成績を見ると、実験に使用した菌株は薬剤感受性であり化学療法を終了した後に発育した結核菌についても耐性上昇を認めていないので、この菌は化学療法導入後発育停止状態に陥つて抗結核薬の影響を

表 2 Root Indices of Lung and Spleen

	Index	Days after inoculation							
		3	7	66	70	77	91	105	119
I	Lung			9.2	9.5	8.3	8.5	8.9	9.3
	Spleen			0.61	0.69	0.63	0.67	0.62	0.66
II	Lung			9.0	9.5	8.1	9.0	9.0	9.0
	Spleen			0.53	0.64	0.59	0.56	0.62	0.64
III	Lung			8.8	10.0	9.0	9.2	8.9	9.5
	Spleen			0.61	0.69	0.56	0.66	0.71	0.67
IV	Lung			7.9	9.1	8.5	8.8	9.1	9.3
	Spleen			0.58	0.71	0.52	0.66	0.66	0.67
Cont.	Lung	8.7	9.2	14.0	12.8	15.4	17.3	19.6	18.6
	Spleen	0.56	0.63	0.86	0.88	0.94	1.09	1.07	0.96

受けずに経過したものと考えられ、その意味から *persisters* の存在を確認したことになる。Fox ら<sup>10)</sup> の言う短期化学療法終了後比較的早い時期にごく低率に見られる再排菌について、これらの菌はそれまでに使用された抗結核薬に対して感受性であるから再治療が容易であるとしていることと軌を一にしている。いずれにしても今後は発育停止状態にある結核菌に対して有効な攻撃手段を追求する必要がある。

#### IV. 考 案

実験的マウス結核症において、主として肺および脾内感染菌数の消長を観察することにより、感染菌の根絶を試みる実験は McCune<sup>11)</sup> などにより発表された。その後も McDermott<sup>3)</sup>、金井<sup>12)</sup>、太田<sup>12)</sup> らも同様の実験成績を報告している。これらの研究で *microbial persistence* が問題になったが、近年 RFP の登場により、その解決が大いに期待されている。金井<sup>13)</sup> らは *persisters* と比較的類似した状態をつくり出すと考えられる SM 依存株を検討することにより、INH は発育増殖中の菌にのみ顕著な殺菌力を示し、EB は静菌的であり RFP は発育中の菌ならびに発育休止菌の両者に殺菌的に働くことと述べている。このような現象を考慮すると RFP を含む長期の化学療法によれば、結核菌の滅菌の問題はほぼ解決されつつあると考えられる。RFP を含まない治療法でも殺菌作用を持つと考えられるいくつかの抗結核薬をたくみに組み合わせて長期間使用することにより、肺および脾内生菌を認めず、滅菌に近い状態が得られることがわかっている<sup>9)</sup>。

RFP の登場は、臨床的見地からも重要視され、Fox ら<sup>10)14)</sup> はこの薬剤が滅菌作用という点では特別な働きをもっていると考え、短期化学療法を検討した。短期化学療法の問題は、本邦においても、日本結核病学会総会で

要望課題や特別講演としてとりあげられ、今や世界的に重要な課題となつている。

結核に関する基礎的な研究分野でも、初期強化療法が注目をあびているが、マウス動物実験においても、その目的の一つは治療終了時の *persisters* の数をできるだけ少なくすることにあると考えられている<sup>15)</sup>。

今回、我々は強い滅菌効果を発揮することが知られている INH と RFP を使用し、合わせて特に細胞内の結核菌に対して強い作用をもつとされている PZA をも加えて、臨床投与量からみても、比較的大量と考えられる投与量で短期間の化学療法実験を試みた。

近藤ら<sup>15)</sup> は、マウス実験結核症において INH 0.5 mg, RFP 0.75 mg, SM 1.0 mg, EB 1.5 mg を連日投与して短期強力療法の基礎実験を発表している。豊原<sup>16)</sup> も SM 1.0 mg, INH 0.3 mg, RFP 0.3 mg, PZA 2.0 mg を使用して同様にマウスによる短期化学療法を検討している。この結果、SM・INH・RFP 併用群で4週間の化学療法では菌陰性化率は0であつたという。また8週投与によつて、肺内生菌数を0にすることができたが投与中止後4週でやはり菌の再出現をみている。小田<sup>17)</sup> も SM 1 mg, INH 0.4 mg, RFP 0.4 mg, EB 0.8 mg による短期療法モデル実験により RFP と INH の併用が効果的であると述べている。

我々も予備実験として、人型結核菌黒野株 0.001 mg/mouse 接種し、その後、2週後より治療を INH (10 $\mu$ g/g), EB (20 $\mu$ g/g), PZA (30 $\mu$ g/g), RFP (10 $\mu$ g/g) で4週間治療したが、肺内生菌の陰性化は招来できず、生存曲線を得るにとどまつた<sup>18)</sup>。同様に 0.0001 mg/mouse 接種した実験においてもマウスの死亡は認めなかつたが、やはり菌陰性化は望めなかつた。

本実験では 0.0001 mg/mouse の接種で、感染より1週後から治療を開始した。投与量についても比較的大量

表 3

群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
治療前 (肺)	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	2	7	18	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
治療前 (脾)	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	—	2	10	1(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
第1群 (肺)	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3	5	20	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
第1群 (脾)	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	—	1	4	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
第2群 (肺)	INH	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	2	4	11	30	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
第2群 (脾)	INH	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	—	3	7	7	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
第3群 (肺)	INH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	3	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
第3群 (脾)	INH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	1	—	—	8	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
第4群 (肺)	INH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	5	9	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
第4群 (脾)	INH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
対照群 (肺)	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	—	4	15	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
対照群 (脾)	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	—	2	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
接種時 生菌	INH	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)
	RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)

薬剤濃度 第1管 100μg/ml, 以後倍數希釈法による。判定は4週後。

と考えられ、表1に示すように INH (30 $\mu$ g/g), EB (50 $\mu$ g/g), RFP (30 $\mu$ g/g), PZA (100 $\mu$ g/g) と飛躍的に増加したうえに治療期間も8週としたが、やはり肺内生菌は RFP を含む各群でも治療終了4週後に、脾内生菌も治療終了4週後に再増殖が認められた。

しかしながら RFP を含む INH-RFP-EB と INH-RFP-PZA 各群と RFP を含まない INH-PZA と INH 単独の各群を比較すれば、RFP を含む各群の治療効果は強力であつた。

著者は、すでに慢性結核症に対する化学療法強化の限界に関する実験的研究でも述べたように、0.01 mg/mouse 接種後、約2カ月の放置期間をおき、約2カ月間の治療を施行した実験では、やや実験条件が異なるが、治療終了後3日で INH 単独 (10 $\mu$ g/g, 20 $\mu$ g/g) 群で肺内生菌の再増殖を認めた。SM-INH-PAS と INH-SM-PAS-EB-TH および INH-SM-PAS-EB-TH の各治療群でも1週後にそれぞれ  $10^5$  程度の肺内生菌を認めている。脾内生菌についても、治療終了後3日で各治療群とも再増殖を認めた。

接種菌量については、予備実験を含めて、黒野株を 0.01 mg/mouse, 0.001mg/mouse, 0.0001mg/mouse と種々行なつた。本実験の接種量 0.0001 mg/mouse はもつとも適切な感染状態が得られたものとする。

放置期間についても、2カ月、4週間、2週間、1週間と種々検討したが、本実験では1週間とした。

治療期間については、長期間強力な化学療法を施行すれば、肺内生菌を0にできるが、本実験のように8週では、比較的大量の投与でも菌陰性は望めなかつた。ただし、RFP を含む治療群では、治療期間が8週でも相当の効果があつたので、短期強化療法には RFP は必要と考えられる。RFP は滅菌的であり、数多くの研究で長い間注目されている persisters に対しても有効とされていることとも矛盾しない。RFP が短期強化療法において、大きな役割を果たしていることは、明らかであるが、更に大量に投与することができるのであれば長期間使用したときと同様に肺内生菌を滅菌に近い状態を期待できるのであろうか。本実験に使用した投与量でも、他の抗結核薬の群 (INH 単独および INH-PZA) と比較すれば効果はあつたが、肺内生菌陰性は認められず、この投与量ならびに投与期間では滅菌的とは言えなかつたので、更に検討が必要と思われる。

耐性上昇の有無について検討したが前回の著者<sup>9)</sup>の実験と同様にその上昇を認めなかつた。Fox<sup>14)</sup> は短期化学療法における殺菌作用と滅菌作用は古典的療法における耐性発現阻止とは全く異なる考え方であることを強調しているが、興味ある問題である。しかしながら本実験において治療終了後再増殖した菌はいずれも使用薬剤に対して感受性を示したことは、術式を強化すると、そ

れにつれて relapse の菌数が少なくなることを考え合わせ、非常に興味のある事実で、今後とも“eradication”を目標とする研究において、検討の余地が残されているものと考えられる。

本実験のみではやや不十分な面もあるが、この投与量と治療期間では RFP を含めた化学療法であるのにもかかわらず、肺内生菌滅菌を完全に達成することはできなかった。

臨床的にみても、結核化学療法の初期強化における RFP の意義は大きい、これのみをもつて直ちに滅菌療法 (eradicated therapy) が成立するとは考えられないので、臨床的には SM-INH-RFP を中心として、しかも症例の背景因子を充分考慮した個別的な治療期間を設定する必要がある。

PZA の役割については、基礎的にも、臨床的にも今後の検討を要する。

化学療法の術式が強化されることに伴つて治療期間が短縮されることは感染症一般についてあてはまると考えられるが、結核症においては特に結核菌のもつている特殊な抵抗性と長い life cycle とを考慮に入れて、病態に応じた個別的な治療計画が必要であらう。

また、いわゆる persisters について、これを如何にして攻撃し、殺菌するかについての研究が進められなければならないと考える。

## V. 結 論

マウス実験結核症による短期強化療法の実験を行ない次の結果を得た。

1. INH 単独と INH-PZA 併用群の間には差を認めなかつた。
2. RFP を含む群と RFP を含まない群の間に明らかに差が認められ、RFP を含む群の方が強力であつた。
3. EB を含む群と PZA を含む群の間にも差を認めなかつた。
4. 術式を強化すると、それにつれて relapse の菌数が少なくなつた。
5. 治療終了後再増殖した菌はいずれも使用薬剤に対して感受性を示した。

稿を終るにあたり、終始ご指導いただいた前川暢夫教授に深謝するとともに、ご鞭撻いただいた京大胸部研講師川合満博士、国療南京都病院副院長池田宣昭博士に感謝の意を捧げる。

## 文 献

- 1) McCune, R. M. and Tompsett, R.: Fate of mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique, J Exptl Med, 104: 737, 1956.

- 2) McCune, R. M. et al.: The fate of mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique, *J Exptl Med*, 104: 763, 1956.
- 3) McDermott, W.: Microbial persistence, *Yale J Biol and Med*, 30: 257, 1958.
- 4) Battern, J.: Rifampicin in the treatment of experimental tuberculosis in mice: Sterilization of tubercle bacilli in the tissues, *Tubercle*, 51: 95, 1970.
- 5) Lefford, M. J. and McGregor, D. D.: Immunological memory in tuberculosis, *Cellular Immunol*, 14: 417, 1974.
- 6) 島村喜久治(座長): シンポジウムⅡ, 肺結核の短期化学療法, 53: 174, 1978.
- 7) 山本和男: 総説, 肺結核の短期化学療法, 結核, 53: 401, 1978.
- 8) 山崎正保(座長): 第54回日本結核病学会総会要望課題Ⅳ. 短期化学療法の遠隔成績, 結核, 54: 179, 1979.
- 9) 馬淵尚克: 慢性結核症に対する化学療法強化の限界に関する実験的研究, 京大胸部研紀要, 13: 25, 1980.
- 10) Fox, W. and Mitchison, D. A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Amer Rev Resp Dis*, 111: 325, 1975.
- 11) 金井興美他: マウス実験結核症における“Host-Parasite-Drug Relation”について, 39: 537, 1964.
- 12) 太田令子: Streptomycin 依存性結核菌を用いた増殖休止菌に対する抗結核剤の効果に関する研究. 第2編, 動物実験, 結核, 46: 493, 1971.
- 13) 金井興美: 分裂休止結核菌に対する RFP の試験管内殺菌効果, 結核, 54: 89, 1979.
- 14) Fox, W.: 第53回日本結核病学会総会招請講演. 短期化学療法の現状, 特に処方と機序に関連して, 結核, 53: 503, 1978.
- 15) 近藤瑩子他: 短期強化化学療法の検討を目的とするマウス結核症の治療実験(I), 結核, 53: 295, 1979.
- 16) 豊原希一: マウス実験結核症による短期化学療法のモデル実験, 結核, 54: 369, 1979.
- 17) 小田敏郎: 肺結核の短期化学療法. 第2報 実験結核症による短期療法モデル実験の成績, 結核, 56: 17, 1980.
- 18) 馬淵尚克他: 未発表.