

原 著

## 抗結核剤投与効果に関する実験的研究

## I. 単独あるいは併用による間欠投与

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

## I. Intermittent Drug Administration with Single or Combined Drugs

Eiko KONDO\* and Koomi KANAI

(Received for publication January 26, 1977)

Therapeutic effects of intermittent drug administration in various regimens were compared by the time-course observation of the altered fate of tissue viable counts in experimental mouse tuberculosis.

It was shown that intermittent chemotherapy with increased single dose of ethambutol (EB) or rifampicin (RFP) can gain the therapeutic effect almost comparable, if not superior, to that achieved by daily administration with divided dose of those drugs.

The effect was greatly enhanced when intermittent chemotherapy, even once a week regimen, was conducted with the combinations of isoniazid (INH) plus RFP, EB plus RFP, or INH plus EB plus RFP, but not so with INH plus EB.

## はじめに

新抗結核剤の開発にあたって、動物実験が臨床試験に先行することは自明の理であるが、すでに臨床に用いられている薬剤について、そのもつとも有効な regimen を探索する研究は、本来、臨床経験そのものによつてなされるべきであろう。

動物実験によつて検討しうる可能性はあるにしても、臨床的観察に対して一つの裏づけとなつた場合にのみ、相互に説得力がたかまるものと理解される。この表題のような研究における私たちの目的も、それによつて臨床を先導するというよりは、むしろ得られた成績に臨床所見を支持する点があるとするれば、それによつて後者に実

験的根拠を与えたいからである。

このような立場にたつて私たちがはじめにとりあげたのは、薬剤の間欠投与の問題であつた。結核治療の上で間欠療法が必要視されたのは、開発途上国における外来治療の便宜のためであるという<sup>1)</sup>。しかし、そうした結核医療の現場における現実的要因は別の次元のこととし、私たちはさしあつて Dickinson と Mitchison, その他<sup>2)-6)</sup>によつてなされた実験的研究をふまえ、マウス結核症において間欠投与に関する自らの観察を試みた。

## 実験材料と方法

実験動物、感染および感染菌の分離についての基本的な点についてはこれまでの報告<sup>7)</sup>と全くかわりがない。

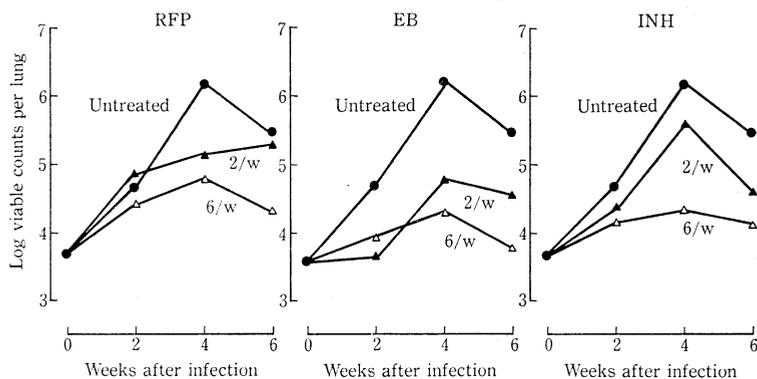
\* From the Department of Tuberculosis and the 1st Department of Bacteriology, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiyosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

Table 1. Design of Experiment (Exp.1)

Mouse group	Drug	Single dose mg	Times of drug administration per week	Administration route
1	RFP	0.5	6	p. o.
2	RFP	0.5	2	p. o.
3	EB	0.5	6	i. p.
4	EB	0.5	2	i. p.
5	INH	0.05	6	i. p.
6	INH	0.05	2	i. p.
7	Untreated			

Infection : 0.001 mg *M. bovis* (Ravenel R-KM), intravenously  
 Initiation of treatment : One day after infection  
 Regimens : As above

Fig. 1. Comparison of the Effectiveness of Daily (6/w) and Intermittent (2/w) Administration of a Constant Dose of Antituberculous Drugs on Mouse Tuberculosis



### 実験成績

実験1. 1回投与量を同一にした場合の連日投与と間欠投与の治療効果の比較: 73匹のマウスに牛型結核菌 (Ravenel R-KM) 株の0.001 mgを一様に静注感染した。その当日3匹を殺して肺, 脾における定着生菌数を測定し, 残り70匹を10匹ずつの7群に分けた。感染翌日より Table 1 に示すような regimen で治療を開始し, 2週ごとに各群より3~4匹をサンプリングし, 肺, 脾における感染菌数を測定した。肺における6週間の菌数の消長を各薬剤ごとに Fig. 1 に示し, 治療効果比較の資料とした。

図にみるように, 1回の投与量を一定不変とした場合, 週2回の間欠投与より, 週6回の連日投与の効果の方が, いずれの薬剤についても明らかに有効であった。総投与量において後者が前者の3倍であるという単純な計算からのみすれば, 当然の結果であるが, Mitchison<sup>9)</sup>の論ずるように, 薬剤の生体内での濃度維持の問題と, 更に菌に対する各薬剤の効果の継続 (有効濃度以下になつたあとの菌の分裂増殖の停止期間) の問題とがからんだ場合, 各薬剤についてもつと複雑な状況があるかもしれない。

い。しかしいづれにせよ, 結果としては連日投与がより有効であつたということであろう。脾における成績は省略したが, 肺と全く同じ傾向であり, ただ, これまでの報告<sup>7)10)</sup>でも観察されたように, 菌数減少度からみた薬剤効果は, 肺におけるよりも劣つていた。

実験2. 総投与量を一定にした場合の, 連日ならびに間欠投与効果の比較: 133匹のマウスに牛型結核菌 (Ravenel R-KM) の0.01 mgを一様に静注感染した。当日3匹を殺し, 定量的培養法によつて肺・脾の定着生菌数を測定した。残り130匹を10匹ずつの13群に分ち, 翌日より Table 2 に示したような regimen によつて治療を開始した。SM, EB, RFP, INH についてそれぞれ総投与量を一定にし, 週1回, 2回の間欠, あるいは6日連日の投与を実施し, この間, 毎週3~4匹サンプリングし, 肺・脾における生菌数を測定した。肺における3週間の菌数消長曲線を Fig. 2 に示した。

この成績を全般的にみるかぎり, 総投与量を一定にしてもやはり連日投与の方が有効であるという傾向がでてくる。しかし, EB についてみれば連日投与も間欠投与もほとんどその効果に違いがなく, また RFP についても, 週2回間欠と連日との間にそれほどひらきがあ

Table 2. Design of Experiment (Exp. 2)

Mouse group	Drug	Single dose mg	Times of drug administration per week	Administration route	
1	a	SM	0.5	6	i. p.
	b	EB	0.5	6	i. p.
	c	RFP	0.5	6	p. o.
	d	INH	0.05	6	i. p.
2	a	SM	1.5	2	i. p.
	b	EB	1.5	2	i. p.
	c	RFP	1.5	2	p. o.
	d	INH	0.15	2	i. p.
3	a	SM	3.0	1	i. p.
	b	EB	3.0	1	i. p.
	c	RFP	3.0	1	p. o.
	d	INH	0.3	1	i. p.
4	Untreated				

Infection : 0.01 mg *M. bovis*(Ravenel R-KM), intravenously  
 Initiation of treatment : One day after infection  
 Regimens : As above

Fig. 2. Comparison of the Effectiveness of Daily (6/w) and Intermittent (2/w or 1/w) Administration of Divided Dose of Antituberculous Drug on Experimental Mouse Tuberculosis

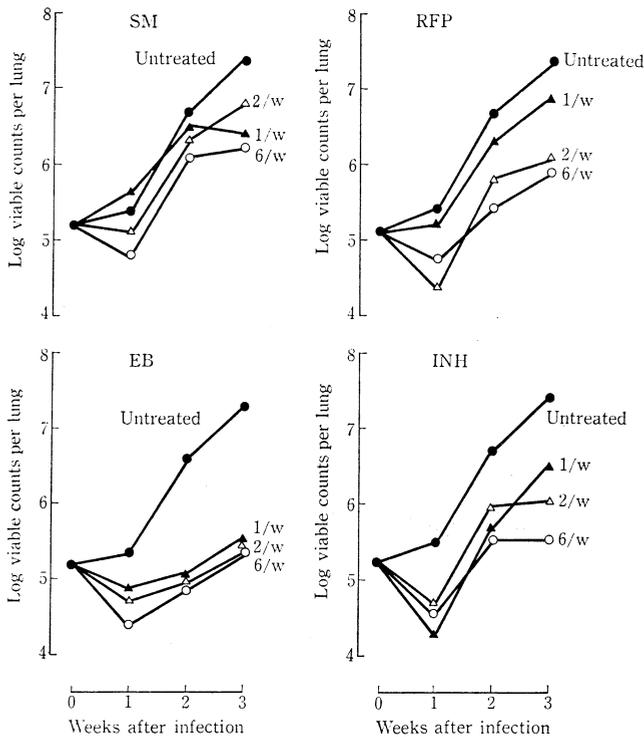


Table 3. Design of Experiment (Exp. 3)

Mouse group	Drugs combined	Single dose mg	Administration route
1	EB	3	i. p.
	RFP	3	p. o.
	INH	0.3	i. p.
2	EB	3	i. p.
	RFP	3	p. o.
3	EB	3	i. p.
	INH	0.3	i. p.
4	RFP	3	p. o.
	INH	0.3	i. p.
5	Untreated		

Infection : 0.005 mg *M. bovis*(Ravenel R-KM), intravenously  
 Initiation of treatment : One day after infection  
 Regimens : As above and once weekly

るわけではない。脾の成績は図を省略したが、EBとINHについては連日と週2回の効果は四散し、RFPでは各投与法間のひらきはごくわずかであった。

これらの成績から考えると、間欠投与にすることからくる大きなメリットが他にもあるとすれば、総投与量に変化を示さないかぎり、週2回の間欠療法は考慮に値するものといえよう。

実験3. 間欠併用療法に関する治療実験: 78匹のマウスを用意し、牛型結核菌 (Ravenel R-KM) の0.005 mgで一様に静注感染した。当日3匹を殺し定量的培養法で肺・脾における定着生菌数を測定した。翌日、残りの動物を15匹ずつの5群に分ち、Table 3に示すようなRFP, EB, INHの3剤に関する四つの組合せをつ

くり、併用による週1回の間欠療法を開始した。2週ごとに3~4匹の動物を各群よりサンプリングし、型のごとく肺・脾の培養によつて感染菌数の消長を追求した。成績を Fig. 3 に示した。

肺においては、薬剤非投与対象群の感染菌数は4週後に定着菌数の1,000倍に増加しているが、これに対してEB, INH, RFPの3者併用は、週1回の投与にもかかわらず極めて顕著な効果を発揮し、対照群のほぼ1/10,000の感染菌数におさえている。EB, RFPの2者併用もこれにかなり近い効果を示し、この成績からすれば、これらの二つの薬剤を二次抗結核剤に分類するのに疑問が生ずるほどである。これに反してINHとEBの2者併用の効果は悪く、INHとRFPとの組合せはそれらの中間に位置している。

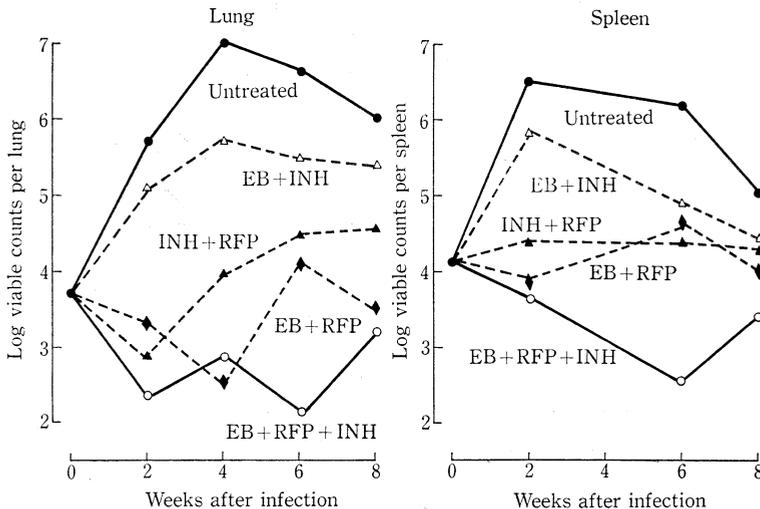
脾における成績も肺とほぼ同一傾向であつて、INHとEBの組合せの効果は一番悪く、INHとRFP, EBとRFPの組合せはほぼ同一で、3者併用の効果に次ぐものであつた。

このような実験結果は、適当な薬剤の組合せと投与量とを考慮するならば、週1回の間欠投与でもかなりの治療効果をあげうることを示唆していると思う。

考 察

私たちはこれまでの報告<sup>10)</sup>において、感染菌の増殖度と抗結核剤投与効果について関心をむけてきたが、間欠投与の論理的背景にもこの問題がある。一つの菌集団が抗結核剤の殺菌作用をうけた場合、一部の菌が殺され、残りの多くが静菌作用をうけて、ある期間分裂を停止するとすれば、その期間 (lag) が過ぎて菌が再び増殖を開始するとき、次の薬剤投与を実施するのがむしろ効果的と考えられる。間欠投与が連日投与に勝る場合

Fig. 3. Comparison of the Effectiveness of Once Weekly Regimens of the Combined Use of Various Antituberculous Drugs on Experimental Mouse Tuberculosis



があるとすれば、このような論理が一番妥当であるように思われる。

しかしながら、実験1で示されたように、RFP, EB, INH といった強力な薬剤においても、1回投与量を一定不変にした場合、間欠投与が連日投与に勝る傾向は得られなかつた。Mitchison<sup>8)</sup>が *in vitro* の実験において示したような菌が一定濃度の薬剤に何時間接触すると、そのあとどれほどの期間分裂停止がくるかといった点は、*in vivo* の感染菌については予測がはなはだ難しい。そしてまた、*in vivo* における菌がすべて足並をそろえて同じ増殖サイクルである保証がないとすれば、有効濃度がより確実に保たれるという意味で、連日投与の方が現実的な治療法であろう。とすれば、あえて間欠投与を採用する必要があるときには、1回投与量を増加すべきである。このことは、Mitchison<sup>8)</sup>が間欠投与を主張する場合の第1原則にもなっている。私たちの実験2においては総投与量を一定にしてあるが、この場合も間欠投与が連日投与に勝るといふことにはならなかつた。しかし、EB, RFP などは、週2回投与と週6回投与との間に、治療効果にそれほどの差異はなかつた。したがって間欠投与が、結核治療の社会的現場において大きな便宜をもつならば、間欠投与は総合的見地から支持されるべきと考えられる。Dickinson と Mitchison<sup>3)</sup> のモルモットにおける実験では、RFP の同量毎日法よりもむしろ増量間欠法の方が優れており、それは後者の方が血中濃度がより高く、より長期間維持されることによつて説明された。前川ら<sup>9)</sup>の *in vitro* の実験も、RFP の強い殺菌力と間欠投与の適性を示した。

実験3では、抗結核薬の原則である薬剤併用を実施したが、その場合週1回の間欠投与も極めて顕著な成果を挙げうることを示した。

以上三つの実験を総合するならば、薬剤投与量とその組合せを考慮することによつて、間欠投与は満足すべき効果を挙げうるものと考えられる。その際、RFP と EB の二つの薬剤は極めて有力な組合せであり、INH に加えてこれら二つの薬剤の出現は、一つの飛躍的発展を結核治療にもたらしたと評価できよう。事実、Freerksen ら<sup>11)</sup>、Konno ら<sup>12)</sup>、Oka ら<sup>13)</sup>の臨床成績は、INH・RFP・EB の3剤併用が、SM・PAS・INH に比べて遜色のないことを示した。その他の臨床的研究<sup>14)~20)</sup>も、RFP, EB を加えた間欠併用療法の優れた効果を支

持するものが多い。

この報告における私たちの実験は、比較的短期間の観察であるので、更に長期的な実験を試みた上で、臨床報告と対応した考察が必要であろう。

## ま と め

マウス実験結核症において、抗結核薬の間欠投与効果を感じ菌消長に及ぼす変化によつて観察した。

EB, RFP は1回投与量を増量することによつてその間欠投与も同量毎日法に近い効果を挙げることが示された。また抗結核薬使用の原則である併用によつて、INH・RFP, EB・RFP ことに INH・EB・RFP は週1回の間欠投与によつてすら極めて著明な効果を發揮することが示された。

## 文 献

- 1) 砂原茂一: 結核, 51: 123, 1976.
- 2) Dickinson, J. M., Ellard, G. A. and Mitchison, D. A.: Tubercle, 49: 351, 1968.
- 3) Dickinson, J. M. and Mitchison, D. A.: Tubercle, 51: 82, 1970.
- 4) Dickinson, J. M., Aber, V. P. and Mitchison, D. A.: Tubercle, 54: 211, 1973.
- 5) 豊原希一: 結核, 46: 19, 1971.
- 6) 鈴木敏弘: 結核, 46: 153, 1971.
- 7) 近藤瑩子・金井興美: 結核, 45: 159, 1970.
- 8) Mitchison, D. A.: Bull. Intern. Union against Tuberc., 43: 322, 1970.
- 9) 前川暢夫他: 結核, 47: 418, 1972.
- 10) 近藤瑩子・金井興美: 結核, 44: 379, 1969.
- 11) Freerksen, E. et al.: Beitr. klin. Tbk., 141: 273, 1970.
- 12) Konno, K. et al.: Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.-C, 19: 68, 1972.
- 13) Oka, S. et al.: Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.-C, 19: 84, 1972.
- 14) 山本正彦他: 結核, 47: 393, 1972.
- 15) 癌研: 結核, 47: 457, 1972.
- 16) 山本和男他: 結核, 47: 467, 1972.
- 17) 亀田和彦他: 結核, 50: 185, 1972.
- 18) A Comparative Tuberc. Chemotherapy Study in Poland: Tubercle, 56: 1, 1975.
- 19) Hong Kong Tuberc. Treat. Services/Brompton Hospital/B. M. R. C.: Tubercle, 56: 179, 1975.
- 20) Albert, R. K. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 114: 699, 1976.