

京 都 大 学

## 結 核 研 究 所 紀 要

第 11 卷 第 2 号

原 著

### 持続性サルファ剤の抗結核作用特に INH との併用効果

第 3 編 INH・持続性サルファ剤併用投与時の血中  
INH 濃度に就いて

京都大学結核研究所化学療法部 (主任教授 内藤 益一)

副 手 清 水 明

#### 内 容 抄 録

健康男女 5 人に経口投与によって、持続性サルファ剤 4 種と INH との併用投与時の血中活性 INH 濃度を、INH 単独、INH・SI 併用投与を対照として、山下の方法により、100 $\gamma$ /cc PABA 加 50% 血清加 Kirchner 培地を用いて生物学的に測定した。

その結果、投与後 2 時間後の血中活性 INH 濃度は、SI 併用投与時が最もすぐれ、以下 SMP MS-53, SP, SDM の順で、いずれの場合も INH 単独時の血中活性 INH 濃度よりも高かった。然し投与 4 時間後の血中活性 INH 濃度は、SI 併用投与時のみが著明に高く、他は INH 単独時と殆んど差を認めなかった。

#### 第 1 章 緒 論

サルファ剤は近年めざましい進歩を示しているが、最近諸種の持続性サルファ剤が合成され、これらは従来のサルファ剤より血中有効濃度の持続時間が延長し、且つ投与量が  $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$  に、更に投与回数が 1 日 1~2 回となり、副作用がより少いと云われている。即ち Sulfaphenazole (以下 SP と略記)、Sulfathiomethylpyri-

dazine (以下 SY-1 と略記) Sulfisomezale (以下 MS-53 と略記) Sulfamethoxypridazine (以下 SMP と略記) Sulfadimethoxine (以下 SDM と略記) 及び Sulfamethomidine (以下 SMM と略記) 等である。

一方 1952 年<sup>1)</sup> 以来著者の研究室では、INH と Sulfisoxazole (以下 SI と略記) との併用に関する種々の基礎的、臨床的実験が行われて来たが、これらの中で吉田<sup>2)</sup> は Scatt の化学的測定法<sup>3)</sup> により、又山下<sup>4)</sup> は中西の方法<sup>5)</sup> を応用した生物学的方法で共に血中活性 INH 濃度を測定し、INH・SI 併用時の血中活性 INH 濃度が、INH 単独時のそれよりも高く現れる事を認めている。著者は第 1 編<sup>6)</sup> に於て INH と持続性サルファ剤との試験管内協力作用を検討し、SI に近い効果を挙げるものとして SP 及び SY-1 を認め、続いて MS-53 及び SDM が位し、SMP 及び SMM が最下位を占めるが、その差異は僅少であると云う事を報告した。更に第 2 編<sup>7)</sup> に於て、INH と持続性サルファ剤とを併用投与した時の血中制菌力の消長を、家兎を用いて検討した結果、SI, SDM, MS-53, SMP, SMM, SP の順にいずれの持続性サルファ剤も INH との間

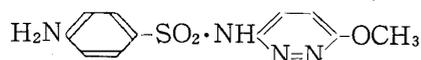
に併用効果を認め得る事を明かにした。

既に Mandel<sup>9)</sup>, Morse<sup>9),10)</sup> 等は INH と PAS とを同時に併用すると血清中活性 INH 濃度が著明に増加すると述べ, Johnson<sup>11)</sup> は(化学的測定法により) INH と PAS 或は Sulfanilamide とを家兎に併用投与すると INH の Acetylation が拮抗的に阻碍され, 血清中 free-INH 濃度が高くなる事を認めた。又 Bell<sup>12)</sup> は生物学的測定法——特に活性 INH 濃度のみを測定するために, PABA を添加する事により PAS 等の併用剤自体の制菌作用を除外している。——により INH と PAS, Sulfadiazin, Sulfanilamide を人体に併用投与すると血清中活性 INH 濃度が増加すると報告し, 更に当教室に於ても吉田<sup>2)</sup> が化学的測定法に依り, 山下<sup>3)</sup> が生物学的測定法により, 同様な成績を報告している。

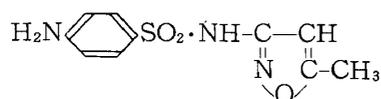
しかしながら, 持続性サルファ剤が「持続性」であるのは, Acetylation されにくい事が一つのよりどころになっている。従って先に第2編の成績の如く, INH と持続性サルファ剤併用投与時の血中制菌力持続時間が延長する事は, 果して INH とサルファ剤の直接的な作用効果によるものか, 或いは従来のサルファ剤の如く INH の Acetylation 阻碍作用も関係しているのが一つの問題となろう。

そこで次の4種の持続性サルファ剤を用いて, これらの持続性サルファ剤が血中活性 INH 濃度にかなる影響を与えるかを比較検討した次第である。

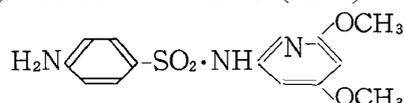
- 1) Sulfamethoxypyridazine (SMP)



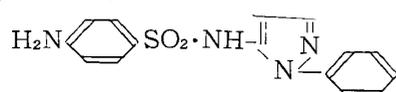
- 2) Sulfisomezole (MS-53)



- 3) Sulfadimethoxine (SDM)



- 4) Sulfaphenazole (SP)



## 第2章 実験材料及び実験方法

### I) 実験材料

#### a) 使用培地

基礎培地として2倍濃厚 Kirchner 培地原液を作成し, 100cc 宛無菌コルベンに分注後 100°C 30分間3回間歇滅菌を行い, フラン器中で48時間以上雑菌試験を行った後使用した。尚実験の際には 山下<sup>4)</sup> の実験成績より此の培地に PABA を 200γ/cc の割合に添加し, 50%血清加培地に於ける PABA の濃度が 100γ/cc となる如くした。

#### b) 結核菌浮遊液

Dubos 培地に人型結核菌 H<sub>37</sub> R<sub>v</sub> 株を1週間均等培養したものを, 約 0.01mg/cc の菌液になる如く基礎培地を用いて稀釈して実験に供した。

#### c) 実験対象

本実験の対象には, 薬剤の代謝に対する影響をより少なくする為に, 肝, 腎等に障害のない20才~36才の健康人5例をえらんだ。

第1表 2倍濃厚 Kirchner 培地原液の組成

第2 磷酸リーダ	3.0g
第1 磷酸カリ	4.0g
硫酸マグネシア	0.6g
クエン酸ソーダ	2.5g
アスパラギン	5.0g
グリセリン	20.0cc
蒸溜水	500.0cc

### II) 実験方法

#### a) 薬剤投与方法及び投与量

薬剤投与は実験条件を可及的一定にする為に, 通常早朝空腹時に1回内服とし, 実験終了迄食事を与えなかった。

薬剤投与量は下記の如くである。

- 1) INH 4mg/kg
- 2) INH 4mg/kg + SI 40mg/kg
- 3) INH 4mg/kg + SMP 6.8mg/kg
- 4) INH 4mg/kg + SDM 6.8mg/kg
- 5) INH 4mg/kg + MS-53 28mg/kg
- 6) INH 4mg/kg + SP 13.2mg/kg

上記薬剤投与量はいずれも臨床投与量の割合で決定した。同一人について, 1~2週間間隔にて1)より6)までの組合せ順に 山下<sup>4)</sup> の方法により実験を行った。

#### b) 採血並びに血清分離方法

採血は、薬剤投与後2時間、4時間の2回肘静脈より無菌的に約5ccを滅菌スピッツグラス管に採取し、1時間フラン器中(37°C)に放置した後、3000γ・p・mにて20分間遠沈し、分離せる血清を実験に供した。

c) 実験方法

併列せる10本の滅菌小試験管の内、第1管には200γ/ccのPABAを加えた2倍濃厚Kirchner培地原液を2.0cc、第2管目以下には1.0ccを入れ、更に第1管には先に採取せる被検血清を2.0cc注加する。次いで第2管目より第10管目までそれぞれ予かじめ別に準備した牛血清を1.0cc宛注加し、第1管の内容をよく混和した後、その2.0ccを第2管に移し、以下同様の2倍稀釈操作を第9管まで行い、第10管は被検血清を全く含まぬ対照培地とし、各管に前述の結核菌浮遊液を1滴宛滴下してフラン器に納めた。

別に50%血清がKirchner培地(100γ/cc PABAを含む)を用いて、INH 1.0γ/ccより0.0039γ/ccに至る倍数稀釈列を作り、これに上記同様結核菌を接種した後培養してINHの発育阻止最小濃度を判定する実験を同時に行なった。

d) 判定及び血清中濃度の計算

判定は2週間後に肉眼的に行なった。血清中INH濃度の計算は、被検血清の稀釈列と既知濃度のINHを含む対照列を比較し、同様に菌発育が完全に阻止されている試験管では略同濃度のINHが含有されているものとみなして、対照列からその試験管のINH濃度を読み、被検列からその試験管の血清稀釈倍数を計算して、この2つの積を求め血清中の有効INH濃度を算出した。

第3章 実験成績

INH 4mg/kg + SMP 6.8mg/kg, INH 4mg/kg + SDM 6.8mg/kg, INH 4mg/kg + MS-53 28mg/kg, INH 4mg/kg + SP 13.2mg/kg 及び対照としてINH4mg/kg, INH4mg/kg + SI 40mg/kgを健康成人に経口投与した場合の、投薬2時間後及び4時間後の血清中INH活性濃度を表示すれば、第2表、第3表の如くである。

1) 薬剤投与後2時間後の血清中活性INH濃度

対照のINH単独では、実験例5例中3例が

第2表 実験成績(1) [投薬後2時間値]

被検者名	投与量		INH4mg/kg 単独	INH 4mg/kg + SI 40mg/kg 併用	INH 4mg/kg + SMP 6.8mg/kg 併用	INH 4mg/kg + SDM 6.8mg/kg 併用	INH 4mg/kg + MS-53 28mg/kg 併用	INH 4mg/kg + SP 13.2mg/kg 併用
	性別	年齢	投与比	1:10	1:1.7	1:1.7	1:7	1:3.3
N・Y	♂	36	1.0γ/cc	2.0γ/cc	2.0γ/cc	1.0γ/cc	2.0γ/cc	1.0γ/cc
Y・Y	♀	31	1.0γ/cc	2.0γ/cc	2.0γ/cc	1.0γ/cc	1.0γ/cc	1.0γ/cc
F・M	♂	26	0.5γ/cc	2.0γ/cc	1.0γ/cc	1.0γ/cc	0.5γ/cc	1.0γ/cc
T・H	♀	23	1.0γ/cc	2.0γ/cc	2.0γ/cc	1.0γ/cc	2.0γ/cc	2.0γ/cc
K・H	♀	20	0.5γ/cc	2.0γ/cc	1.0γ/cc	1.0γ/cc	1.0γ/cc	1.0γ/cc
平均値	／	／	0.8γ/cc	2.0γ/cc	1.6γ/cc	1.0γ/cc	1.3γ/cc	1.2γ/cc

第3表 実験成績(2) [投薬後4時間値]

被検者名	投与量		INH4mg/kg 単独	INH 4mg/kg + SI 40mg/kg 併用	INH 4mg/kg + SMP 6.8mg/kg 併用	INH 4mg/kg + SDM 6.8mg/kg 併用	INH 4mg/kg + MS-53 28mg/kg 併用	INH 4mg/kg + SP 13.2mg/kg 併用
	性別	年齢	投与比	1:10	1:1.7	1:1.7	1:7	1:3.3
N・Y	♂	36	0.5 γ/cc	1.0γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc	0.5γ/cc	0.5 γ/cc
Y・Y	♀	31	0.5 γ/cc	1.0γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc
F・M	♂	26	0.25γ/cc	0.5γ/cc	0.25γ/cc	0.25γ/cc	0.25γ/cc	0.5 γ/cc
T・H	♀	23	0.25γ/cc	1.0γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc	0.5 γ/cc
K・H	♀	20	0.25γ/cc	1.0γ/cc	0.25γ/cc	0.25γ/cc	0.25γ/cc	0.25γ/cc
平均値	／	／	0.35γ/cc	0.9γ/cc	0.4γ/cc	0.4γ/cc	0.4γ/cc	0.4γ/cc

1.0 $\gamma$ /cc を、残り2例が 0.5 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.8 $\gamma$ /cc であった。INH・SI 併用では、実験例5例全てが 2.0 $\gamma$ /cc を示し、平均値も2.0 $\gamma$ /cc を認めた。一方 INH・SP 併用では、実験例5例中3例が 2.0 $\gamma$ /cc を、残りの2例が 1.0 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 1.6 $\gamma$ /cc であった。INH・SDM 併用では、実験例5例全例が 1.0 $\gamma$ /cc を示し、平均値も 1.0 $\gamma$ /cc、INH・MS-53 併用では、実験例5例中2例が 2.0 $\gamma$ /cc を、2例が 1.0 $\gamma$ /cc を、残り1例が 0.5 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 1.3 $\gamma$ /cc であった。INH・SP 併用では、実験例5例中1例が 2.0 $\gamma$ /cc を、残り1例が 1.0 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 1.2 $\gamma$ /cc であった。

2) 薬剤投与後4時間後の血清中活性 INH 濃度

対照の INH 単独では、実験例5例中2例が 0.5 $\gamma$ /cc を、残り3例が 0.25 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.35 $\gamma$ /cc であった。INH・SI 併用では、実験例5例中4例が 1.0 $\gamma$ /cc、残り1例が 0.5 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.9 $\gamma$ /cc を認めた。一方 INH・SMP 併用では、実験例5例中3例が 0.5 $\gamma$ /cc を、残り2例が 0.25 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.4 $\gamma$ /cc、INH・SDM 併用では、実験例5例中3例

が 0.5 $\gamma$ /cc を、2例が 0.25 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.4 $\gamma$ /cc、INH・MS-53 併用では、実験例5例中3例が 0.5 $\gamma$ /cc、残り2例が 0.25 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.4 $\gamma$ /cc であった。最後に INH・SP 併用では、実験例5例中4例が 0.5 $\gamma$ /cc、残り1例が 0.25 $\gamma$ /cc を示し、平均値は 0.45 $\gamma$ /cc を示した。

第4章 総括並びに考按

著者は健康成人男女5人に INH と4種の持続性サルファ剤を併用経口投与して、投与後2時間及び4時間後の血清中の活性 INH 濃度を測定し、対照の INH 単独、INH・SI 併用投与時のそれと比較した。その成績は第3章に於て述べた如くであるが、これらの成績を一括して図示すれば第1図の如くで、これは INH に4種の持続性サルファ剤を併用した場合—対照として INH 単独及び INH・SI 併用投与した場合—被検例5例の投与後2時間及び4時間後に於ける血清中活性 INH 濃度の平均値を、各投与薬剤別に、対照の INH 単独投与時の平均値を1として示したものである。

各薬剤の経口投与後2時間後に於ける血清中

第1図 血清中活性濃度平均値比

投与薬剤量	採血時間	2時間			4時間		
		1	2	3	1	2	3
INH4mg/kg	単独	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
INH4mg/kg+SI 40mg/kg		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
INH4mg/kg+SMP 6.8mg/kg		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
INH4mg/kg+SDM 6.8mg/kg		1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
INH4mg/kg+MS-53 28mg/kg		1.61	1.61	1.61	1.61	1.61	1.61
INH4mg/kg+SP 13.2mg/kg		1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

活性 INH 濃度の平均値は、INH 単独を基準として INH・SI 併用は2.5倍、INH・SMP 併用は2倍、INH・SDM 併用は 1.25 倍、INH・MS-53 併用は 1.61倍、INH・SP 併用は 1.5倍となり、血清中活性 INH 濃度が最も高く表れたのは SI であり、SMP が之に次ぎ、MS-53 及び SP の

2者が僅かに劣り、SDM は最下位を占めたが、いずれの持続性サルファ剤も INH 単独時より多少とも高く血中活性 INH 濃度を示した。

次に各薬剤投与後4時間後に於ける血清中活性 INH 濃度の平均値は、INH 単独を基準として、INH・SI 併用は 2.8倍、INH・SMP、INH・

SDM, 及び INH・MS-53 の 3 者は 1.14 倍, INH・SP 併用は 1.28 倍を示し, 血清中活性 INH 濃度に於ては SI が群をぬいて最も高く, 以下 SP, SMP, SDM, MS-53 の 4 者が略同様の成績であったが, 何れの持続性サルファ剤も INH 単独投与時と血清中活性 INH 濃度に於て殆んど差を認めない程度であった。

以上の事より INH と併用投与時に血清中活性 INH 濃度が最も著明に現れたのが SI であり, 次で SMP, MS-53, SP, SDM の順と云えよう。この成績は著者が先に第 1 編<sup>6)</sup>, 第 2 編<sup>7)</sup>に於て述べた序列とは必ずしも同一でない。

生体内に於ける INH とサルファ剤との併用効果の機序は, 結核菌に対する制菌作用に於ける協力と, INH の Acetylation を阻碍する事によって血清中活性 INH 濃度を高めると云う二つより成る。持続性サルファ剤に於ては, 結核菌制菌に於ける併用効果は第 1 編<sup>6)</sup>の *in vitro* の成績よりして SI と殆んど同等か, 又は僅かに劣る程度である事を認めた。今一つの機序が本編にとりあげた INH の Acetylation 阻碍作用である。

さて持続性サルファ剤が「持続性」と名付けられている機序は, 生体内に於て Acetylation されにくい事によるとされている。更に又その投与量が臨床投与量にならった為に区々であり, SI の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 量と少くなった事等によって, INH の Acetylation の肩代りを十分にせず, 為に INH が生体内にて早く Acetyl 化され, その結果血清中の活性 INH 濃度が SI の場合程高く上らなかつたものと思惟される。

INH・持続性サルファ剤併用投与時の血清中活性 INH 濃度を著者と同じく, PABA を加えてサルファ剤の制菌作用を除外した生物学的な方法で活性 INH 濃度を測定したものに次の如きものがある。小川等<sup>13)</sup>の報告では直立拡散法により INH・MS-53 併用時に血清中活性 INH 濃度は 2 時間で INH 単独より僅かによく, 4 時間では INH 単独と変わらない成績であり, 杉本等<sup>14)</sup>は INH・MS-53 併用時血清中活性 INH 濃度は上昇すると述べて居り, 貝田等<sup>15)</sup>は INH・MS-53 併用投与時血清中活性 INH 濃度は,

投与後 2 時間で INH 単独時の 1.2 倍, 4 時間で 1.4 倍を認めたと報告され, 塩田等<sup>16)</sup>は INH と MS-53, SP, SDM, SMP を併用時血清中活性 INH が高くなるも SI 併用時よりもやや劣ると述べているが, 之等の報告と今回の著者の実験成績とはほぼ同様の傾向を認め得たと考えられる。

## 第 5 章 結 論

健康成人男女 5 人を選んで, INH・SMP 併用, INH・SDM 併用, INH・MS-53 併用, INH・SP 併用, 及び対照として INH 単独, INH・SI 併用投与時の血清中活性 INH 濃度を生物学的に測定した結果

1) 投与 2 時間後の血清中活性 INH 濃度 ; SI が最も高く, 次で SMP 以下 MS-53, SP, SDM 順であり, いずれの場合も INH 単独時よりも血清中活性 INH 濃度は高かつた。

2) 投与 4 時間後の血清中活性 INH 濃度 SI がやはり最も高く, INH 単独時の 2.6 倍であったが, いずれの持続性サルファ剤併用投与時も INH 単独時と殆んど差を認めなかつた。

擧筆するに当り, 終始御懇切なる御指導と御援助を賜った吉田敏郎・津久間俊次・山下直二郎各博士並びに研究室諸氏に深甚なる謝意を捧げます。

## 文 献

- 1) 内藤 益一 : 日本臨床結核, 15;674 (1956)
- 2) 吉田 敏郎 : 京大結研紀要, 6; 288 (1957)
- 3) Scott, P.G.W : J. Pharm. & Pharmacol., 4; 689 (1952)
- 4) 山下直二郎 : 京大結研紀要, 8; 610 (1959)
- 5) 中西 通泰 : 京大結研紀要, 7; 3増Ⅲ22 (1959)
- 6) 清水 明 : 京大結研紀要, 11; 75 (1962)
- 7) 清水 明 : 京大結研紀要, 11; 81 (1962)
- 8) Mandel, W., et al : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 91; 409 (1956)
- 9) Morse, W.C., et al : Am. Proct., 7; 1900 (1956)
- 10) Morse, W.C., et al : Tr. Fifteenth Conf. on the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army & Navy, 283 (1956)
- 11) Johnson, W.J. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 92; 446 (1956)
- 12) Bell, J.C., et al : Amer. Rev. Tuberc., 76; 152 (1957)
- 13) 小川政敏他 : 結核, 37-5; 243 (1962)
- 14) 杉本一 他 : 胸部外科, 14-11; 941 (1957)
- 15) 貝田勝美他 : 最新医学, 15-5; 1338 (1960)
- 16) 塩田憲三他 : 結核, 36-2; 106 (1961)