

# 結核化学療法に於ける INH 及び其の誘導体に対する Sulfisomidin の併用効果に関する基礎的並びに臨床的研究

〔第 2 篇〕 IHMS を人体に投与せる際、血中に表われる抗結核菌作用に対する Sulfisomidin 併用投与の影響

京都大学結核研究所化学療法部（主任 教授 内藤益一）

浜 口 精 一

## 【内 容 抄 録】

前篇に於いて Sulfisomidin (SIM) を INH・Methansulfonate (IHMS) と併用せる際に結核菌発育阻止作用並びに IHMS の耐性獲得に及ぼす影響を検討した。本篇に於いては此の作用の効果如何を成る可く生体内に近い状態に於いて把握せんが為めに高濃度血清加 Kirchner 培地を応用して、健常人体に薬剤を投与し、血中に現われる抗結核菌併用の持続時間を調べた結果、IHMS と SIM とを併用した場合 IHMS 単独投与時より若干長く持続するのを認めた。

## 第 1 章 緒 言

新しい抗結核剤或いは其れ等の新しい併用組合せの効果如何を探求する実験方法の 1 つとして著者等の教室に於いては数年前より試験管内菌発育阻止実験と動物治療実験との間を縫うとも云い得る新しい方法が試みられている。即ち薬剤を生体に投与して時間的に採血し、その流血血清中に現われる抗結核菌力の消長を調べるという方法であるから、試験管内ではあるが、比較的体内に近い状態に於いて検討し得る訳である。之れは教室の志保田<sup>1)</sup>が考案した高濃度血清加 Kirchner 培地を応用する方法である。既に教室の太田<sup>2)</sup>、北川<sup>3)</sup>、谷<sup>4)</sup>、河崎<sup>5)</sup>、細木<sup>6)</sup>、吉村<sup>7)</sup>、藤井<sup>8)</sup>等が此の方法により詳細なる研究を遂げている。特に北川<sup>3)</sup>は人体に INH と Sulfisoxazole (以下 SI) を併用投与した場合、其の血中抗菌作用は INH 単独投与の時に比し

て著明に長く持続する事を報告し、吉村<sup>7)</sup>は同様の実験に於いて INA・PZA 併用の効果よりも INH・SI 併用の効果が明らかに優れている事も確認している。

著者は前篇に於いて IHMS の試験管内結核菌発育阻止作用に対して Sulfisomidin (SIM) が併用効果を発揮する事を認めたので、本篇に於いては北川<sup>3)</sup>、吉村<sup>7)</sup>の実験に倣つて IHMS 単独投与及び IHMS・SIM 併用の差違を血中抗菌力の面から検索した次第である。

## 第 2 章 実験材料並びに実験方法

### I) 実験材料

#### (a) 結核菌浮游液

10%血清加 Kirchner 培地に於いて発育旺盛なる時期にある（通常移殖後 10 日位）人型結核菌 H37Rv 株を白金耳にて採取し、これを無菌的に乾燥秤量後小川式肉厚コルベンに入れ、次いで滅菌生理的食塩水を漸次注加しつゝ振盪して菌量 0.5mg/cc なる如く可及的均等性の菌液浮游液を調製し、これを実験に供した。

#### (b) 使用培地

Kirchner 原液の蒸溜水の量のみを変えて、3 種の基本培地を調製して型の如く 3 回に亘つて間歇的蒸気滅菌を施した後、孵卵器中に 48 時間放置して無菌的な事を確め、後に述べる如き術式により血清を加えて実験に供した。基本培地の組成を表示すれば第 1 表の如くである。

#### (c) 実験対象

第1表 基本培地

Kirchner 原液	2倍濃厚K原液	10倍濃厚K原液
Aq. dest. 1000.0cc	Aq. dest. 500.0cc	Aq. dest. 100.0cc
Dinatrium phosphat		3.0g
Monokalium phosphat		4.0g
Magnesium sulfat		0.6g
Natrium citrat		2.5g
Asparagin		5.0g
Glycerin		20.0g

何れも pH 6.7~6.8

但しKは Kirchner の畧

本実験に際しては全く臨床的健康人を選んだ。これは患者を対象とする場合に比して動揺が少ないであろう事を期待した為である。尚例数は通常1検体に就き3名或いは5名とした。

(II) 実験方法

(a) 薬剤投与量及び方法

実験に際しては被検薬剤は早朝空腹時に内服投与する事に条件を一定した。詳細は下記の如くである。

IHMS+SIM

- IHMS0.5 + SIM1.5 (IHMS に対し3倍量のSIM 併用)
- SIM IHMS0.5+SIM3.0 (〃 6倍量 〃)
- IHMS0.5+SIM5.0 (〃 10倍量 〃)

IHMS 単独 0.5

之等の薬剤投与量は INH の臨床的投与量0.3に基づいて処方したものである。尚実験成績を確認するため、又被検者の個体差による誤差を少なくするために同じ実験を併用群、単独群を入れ換え繰返して行つた。

(b) 採血並びに血清分離方法

採血は検体投与前及び投与後1時間より2時間間隔に肘静脈より無菌的に約5ccの血液を採取し、滅菌試験管に夫々斜面にて固め24時間放置し、析出せる血清を分離して次に述べる如き術式により実験に供した。

(c) 実験術式

3列に並べた滅菌小試験管に先に分離した血清を採血時間毎に夫々0.1cc, 0.5cc, 0.9cc 採り

其の上に前述の基本培地即ち Kirchner 原液 0.9 cc, 2倍濃厚原液 0.5 cc, 10倍濃厚原液 0.1 cc の順に加え各管何れも 1.0cc とする。

次にこれを 56.0°C の温浴中に30分加温滅菌して冷却後予かじめ調製した結核菌浮游液を各1滴宛滴下し、ガラスキャップを施して孵卵器中に入れ、4週間後菌の発育状態を判定した。尚対照として検体投与前の人体血清に就いて同様操作を行つた。以上の術式を表示すれば第2表の如くである。

第2表 実験術式

培地血清濃度	血清量	使用原液及び量	計	菌浮遊液
90%	0.9cc	10倍濃厚K原液 0.1 cc	1.0cc	1滴
50%	0.5cc	2倍濃厚K原液 0.5 cc	1.0cc	1滴
10%	0.1cc	K原液 0.9 cc	1.0cc	1滴

(d) 成績判定

原則として培養4週間に行つた。成績判定に際しては対照とした投与前の血清加培地と比較しつゝ各試験管に於ける菌の発育如何を観察した。判定基準は菌発育を全く認めないものを完全阻止とし、対照よりも弱い発育のものを比較的阻止とし、対照と同程度の菌発育せるものを阻止力認めずとした。之は試験管内に於ける菌発育を肉眼的に観察し得た結果を示したもので、必要によつては塗抹標本を作り、鏡検の上確認した事もある。

第3章 実験成績

(1) 第1回実験

IHMS 単独と IHMS 3倍量・SIM 併用の比較

被検者3名を1群とし、2群を編成して1群を単独投与、他群を併用投与として4日以上を隔て、単独群と併用群とを入れ換えて再度実験した。其の2回の実験成績を1括表示したのが第3表である。

即ち90%血清培地の成績をみるに菌発育完全阻止時間は IHMS 単独群では5時間1例3時間3例、1時間2例であるのに対して併用群では7時間2例、5時間4例である。また50%血清培地の成績をみると単独群では5時間1例、

第3表 IHMS 単独, IHMS 3倍量 SIM 併用の比較

投与物質	投与量	被検者名	90%血清培地	50%血清培地	10%血清培地
IHMS + SIM (3倍量)	0.5 + 1.5	茨 ○	5(7)	3(5)	1(5)
		○ 田	7(9)	5(7)	1(5)
		浜 ○	5(7)	5(7)	1(5)
		○ 原	5(7)	3(7)	3(5)
		角 ○	5(7)	3(7)	3(5)
		○ 倉	7(9)	5(7)	3(5)
IHMS (単独)	0.5	茨 ○	1(7)	1(5)	①(3)
		○ 田	3(7)	5(7)	1(3)
		浜 ○	3(5)	3(5)	1(3)
		○ 原	5(7)	1(5)	1(5)
		角 ○	1(3)	1(3)	①(1)
		○ 倉	3(5)	1(5)	①(1)

(備考)

- ① 表中の数字は検体投与後の血清中で菌発育の完全阻止を認める事の出来た時間を表わし、( )内の数字は比較的阻止時間を示す。
- ② 表中①は1時間後血清中にて既に菌発育を認めた事を示す。

3時間1例, 1時間4例であるに対し, 併用群では5時間3例, 3時間3例である。10%血清培地に於いては単独投与時1時間例, 1時間に3して既に菌発育を認めたもの3例に対して併用時では3時間3例, 1時間3例である。即ちIHMS 単独投与時に較べてこれに3倍量のSIMを併用投与する場合血中抗菌作用は著明に高く, 且つ長く保持されるのである。

(2) 第2回実験

IHMS 単独と IHMS・6倍量 SIM 併用の比較

IHMS に6倍量 SIM を併用し, 前実験と同じく1群を3例として2群に於いて比較し, その逆の投与方法で再度実験を試みた。これを一括したのが第4表である。

この表で明かな如く90%血清培地に於ける成績をみるに IHMS 単独時は5時間3例, 3時間3例であるのに対し, SIM 併用時は7時間2例, 5時間4例となつている。50%血清培地並びに10%血清培地に於ても同様の傾向を示し, 第1回実験と同様に単独投与時に較べて併用投与時の血中抗菌作用は著明に高く, 且つ長く保持されている事を知るのである。

(3) 第3回実験

第4表 IHMS 単独, IHMS・6倍量 SIM 併用の比較

投与物質	投与量	被検者名	90%血清培地	50%血清培地	10%血清培地
IHMS + SIM (6倍量)	0.5 + 3.0	茨 ○	5(7)	3(7)	1(5)
		○ 田	7(9)	5(7)	3(7)
		浜 ○	5(7)	3(7)	1(5)
		○ 原	5(7)	5(7)	1(5)
		角 ○	7(9)	5(7)	5(7)
		○ 松	5(7)	3(7)	3(5)
IHMS (単独)	0.5	茨 ○	5(7)	3(7)	1(5)
		○ 田	3(5)	1(5)	①(3)
		浜 ○	5(7)	1(5)	1(5)
		○ 原	3(7)	1(5)	1(5)
		角 ○	3(5)	1(3)	①(3)
		○ 松	5(7)	①(1)	①(3)

備考 前表と同じ

第5表 IHMS 単独, IHMS・10倍量 SIM 併用の比較

投与物質	投与量	被検者名	90%血清培地	50%血清培地	10%血清培地
IHMS + SIM (10倍量)	0.5 + 5.0	乾 ♂	7	5(7)	1(3)
		乾 ♀	3(5)	3(5)	①(1)
		柄 ○	5	3(5)	3
		○ 口	5(7)	5	1(3)
		○ 広	5(7)	3(5)	1(3)
		○ 田	7(9)	5(7)	3
IHMS (単独)	0.5	乾 ♂	3(5)	1(3)	①(1)
		乾 ♀	5(7)	5	3
		柄 ○	3	1(3)	①
		○ 口	3(7)	1(3)	①
		○ 広	3	1(3)	①
		○ 田	5(7)	3(5)	①(1)

備考 前表と同じ

IHMS 単独と IHMS・10倍量 SIM 併用との比較

前回実験と同じく, 被検者3名を1群とし2群を編成し, 1群を単独投与, 他群を併用投与として実験を行ない, 次に両者を入れ換えて再度実験した。その成績を一括したのが第5表である。

即ち90%血清培地に於いては単独投与時3時間4例, 5時間2例, 併用投与時には3時間1例5時間3例, 7時間2例で50%血清培地では単独時1時間4例, 3時間1例, 5時間1例, 併用時には3時間3例, 5時間3例で10%血清培地に於いては単独時では1時間で既に菌発育を

認められたもの5例，3時間1例，併用時には1時間3例，3時間2例，1時間にして既に菌発育を認められたもの1例であつた。即ちこの場合も併用投与を行なつた方が単独投与時よりも血中抗菌力が高く，且つ長く保持された。

(4) 第4回実験

90%培地を使用して第3回実験と同様の10倍量 SIM 併用効果を再検討した結果を示すのが第6表である。

第6表 IHMS 単独，IHMS・10倍量 SIM 併用比較 (再実験)

	被 検 者 名	90%血清培地
IHMS0.5+SIM5.0	浜 ○	7 (5)
	○ 辺	7 (5)
	乾 ♂	5 (3)
	乾 ♀	5
IHMS0.5	浜 ○	5 (3)
	○ 辺	3
	乾 ♂	5 (3)
	乾 ♀	7 (3)

即ち単独投与時は5時間2例，3時間1例，7時間1例で併用投与時は5時間2例，7時間2例であつた。

第4章 総括並びに考按

IHMS を単独投与した場合と IHMS・SIM を併用投与した場合とに就いて人体の血中抗菌作用の消長も可及的生体内条件に近い状態で観察するために高濃度血清加 Kirchner 培地を応用して実験を試みた所，その結果は先づ IHMS・SIM 併用は SIM 併用量が IHMS の3倍量，

6倍量，10倍量何れの場合にも IHMS 単独に比して血中抗菌力は高く，且つ持続は約2時間延長を認めている。就中10倍量併用時に於いてその差が一層大であつた。そこで前篇の試験管内発育阻止実験の成績を併せ考えるならば10倍量併用が最も有利かと思われるが，然しこれは SIM の臨床的投与量を上廻つた量であるから，この点長期に亘つて人体に投与する事は少々困難であると思考する。

其れはともかくとして，先に北川<sup>3)</sup>，吉村<sup>7)</sup>が INH・SI 併用投与に関して行なつた実験の成績と同じく IHMS・SIM の間の併用効果が血中抗菌作用の高さ及び持続の面に於いても確認された訳である。

第5章 結 論

IHMS に対する SIM 併用の効果を人体の血中抗菌作用の消長により検索した結果，IHMS 単独投与時に較べ，併用投与時には血中抗菌作用が高まり且つ長く持続される事を確認した。

(擧筆に当り当教室渡辺林造博士の御指導に対し深甚なる謝意を捧げる次第である。)

主 要 文 献

- 1) 志保田：京都大学結核研究所紀要1，2，140 (昭28，3)
- 2) 太田：同上3，2，149 (昭30，3)
- 3) 北川：同上5，1，49 (昭31，9)
- 4) 谷：同上5，1，83 (昭31，9)
- 5) 河崎：同上5，1，119 (昭31，9)
- 6) 細木：同上6，1，37 (昭32，9)
- 7) 吉村：未発表
- 8) 藤井：未発表