

INH に対する併用剤としての Sulfisoxazole 並に Pyrazinamide の試験管内効果の検討

〔第6編〕 INH・Sulfisoxazole 併用, INH・Pyrazinamide 併用, 及び
INH・Pyrazinamide・Sulfisoxazole 併用時に於ける血中抗菌
力に就いて

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤益一)

吉 村 百 助

(受付昭和33年12月20日)

〔内 容 抄 録〕

生体内実験と試験管内実験の間を行く実験方法として高濃度血清加 Kirchner 培地を応用して生体に薬物を投与した際の血中抗菌力の消長を窺わんとした。即ち健常人に臨床的投与量に基づき INH・10 倍量 Sulfisoxazole 併用は INH 0.1 gr と Sulfisoxazole 1.0gr とし, INH・5 倍量 Pyrazinamide 5 倍量 Sulfisoxazole 併用は INH 0.1 gr と Pyrazinamide 及び Sulfisoxazole 夫々 0.5 gr として投与した結果, 高濃度血清加 Kirchner 培地に於て結核菌の発育完全阻止時間は, INH・10 倍量 Sulfisoxazole 併用の方が INH・5 倍量 Pyrazinamide・5 倍量 Sulfisoxazole 併用よりも長かつた。

第1章 緒 言

Isonicotinic Acid Hydrazide(以下 INH)の協力物質を数年来探究しつつあつた我々の教室では非結核性化学療法剤である Sulfisoxazole (以下 SI) に於て, p-Aminosalicylic Acid (以下 PAS) に勝るとも劣らぬ協力作用がある事を先ず基礎的実験に於て発見しその後之を臨床的に応用して有意義なる事を立証した。茲に於て INH・SI 併用は我邦の結核化学療法に於ける新しい一治療方式として確立せられるに至つた。この間教室同僚諸氏の多数の研究報告¹⁾がなされた事は言うまでもない。

そこで著者は今一つ INH の新しい併用薬剤と言われている Pyrazinamide (以下 PZA) に注目しあたかも Streptomycin・PAS・INH 3 剤併用の如く 3 剤併用は意義あるものか否かを追求せんとした。既に前篇に於て著者は試験管

内阻止効果並びに耐性獲得の見地より実験を行つた結果, INH・SI 併用は INH・PZA・SI 併用に勝るといふ成績, 即ち INH・SI 併用に PZA を加えても有意義でない事を指摘した。しかしながら之はあくまで試験管内実験の成績であるから更に確認する意味に於て生体に投与してその血液の抗菌作用をうかがわんとした。

教室の志保田²⁾ は試験管内抗菌力実験によく使用されている 10% 血清加 Kirchner 培地の血清濃度を 90% に迄上げ残りの 10% の原液の濃度を 10 倍に濃くした高濃度 Kirchner 培地の用うるに足る事を発見した。この培地を応用して太田³⁾, 徳島⁴⁾, 北川⁵⁾, 谷⁶⁾, 細木⁷⁾ 等は薬剤を生体に投与してその血中抗菌力の消長に関し詳細な研究を遂げている。著者も又主題の研究に當つて本法をとり上げて実験を試みた次第である。

第2章 実験方法

I) 実験対象

本実験に際しては全く臨床的健常人を選出した。患者を対象とする場合に比較して実験成績の動揺がより少ないであろう事を期待した故である。健常人 3 人を 1 群となし 1 回の実験に 2 群を使用した。

II) 実験方法

a) 薬剤投与の量及び方法

1) INH・10 倍量 SI (以下 INH・10 SI) :
INH 0.1gr と SI 1gr を混じて 1 群に早朝空

腹時、水にて内服せしめた。

2) INH・5倍量 PZA・5 倍量 SI (以下 INH・5 PZA・5 SI) : INH 0.1gr と PZA, SI 夫々 0.5gr を混じて他の 1 群に早朝空腹時、水にて内服せしめた。

この 2 種の薬剤投与に際しては第 1 表の如く同じ実験を群を変えて繰り返し行う方法をとつた。即ち表に示す如く実験を 2 回に亘つて行う事になる。この意味は個体差による実験誤差を少くせんとしたものである。

第 1 表 投与方法

投与物質	第 1 回実験	第 2 回実験
INH・10 SI	A	B
INH・5 PZA・5 SI	B	A

但し A, B は健常人群を表わす。

b) 採血並びに血清分離方法

採血は薬剤投与前を対照とし、投与後は時間的に無菌採血約 5.0cc を行い血液を滅菌スピッツ管に採取し室温に 1 昼夜放置して血清を分離した後、56°C 30 分間非動化して実験に供した。

c) 培養基

Kirchner 原液の濃度を 10 倍に濃くした。その組成は次の通りである。即ち

Dinatrium phosphat	3.0gr	pH 6.7~ 6.8
Monokarium phosphat	4.0gr	
Magnesium sulfat	0.6gr	
Natrium zitrat	2.5gr	
Asparagin	5.0gr	
Glycerin	20.0gr	
Aq. dest.	100.0cc	

以上の基本培地を型の如く滅菌し、孵卵器内に 48 時間放置して無菌的なる事を確かめて後実験に供した。

d) 結核菌浮游液

10% 血清加 Kirchner 培地に於て發育旺盛な時期にある (通常移植後 10 日位) 人型結核菌 H₃₇Rv を無菌的に採取、乾燥秤量後小川氏肉厚コルバンに入れ、次いで滅菌生理的食塩水を漸

次注加しつつ振盪し、菌量 1 mg/cc となる如く可及的均等性の菌浮游液を調製し之を実験に供した。

e) 実験術式

滅菌試験管を横列し第 1 試験管は対照とする検体投与前の血清を、第 2 試験管以後は検体投与後時間的に採取せる各時間の血清を夫々 0.9 cc 宛注加した。次いで各試験管に前項の 10 倍濃厚 Kirchner 原液を 0.1 cc 宛加え、先に調製した結核菌浮游液を 1 滴宛加え孵卵器に納めた。

f) 成績判定

原則として培養第 4 週後に行つた。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つ各試験管に於ける菌の發育如何を観察した。判定規準は下の表に示す通りであるが、之は試験管内に於ける菌の發育を肉眼的に観察し得た結果を示したもので、必要に依つては塗抹標本を作り鏡検の上確認した事もある。

(-)	は菌發育を全く認めざるもの
(+)	は管底にのみ菌發育を認めたもの
(++)	は液面まで菌膜の發育を認めたもの
(###)	はその上管壁にまで増殖進展をみたもの

尙 (-) を以つて完全阻止とし、対照より弱い發育のものを比較的阻止とした。

第 3 章 実験成績

INH (0.1 gr)・SI(1.0 gr) 及び同時に行つた INH(0.1gr)・PZA(0.5gr)・SI(0.5 gr) 内服の血中抗菌力の消長は第 2 表の如くである。

之に依れば INH・10 SI では 1 時間目は全例に菌の發育完全阻止を認めたのに、INH・5PZA・5SI は 3 例中 1 例に既に 1 時間目に於て菌發育を認めた。次いで内服後 3 時間目の血清加培地中の菌の發育は後の方が前者より幾分旺盛である事から、血中抗菌力は後の方がやや弱い傾向を示した。5 時間以後の血清には両者共に

第 2 表

検 体	経過時間		内服前	1時間	3時間	5時間	7時間	9時間
	氏名	氏名						
INH・10 SI	吉	○	卍	—	—	卍	卍	卍
	○	本	卍	—	+	卍	卍	卍
	山	○	卍	—	+	卍	卍	卍
INH・5PZA・5 SI	奥	○	卍	—	—	卍	卍	卍
	島	○	卍	+	卍	卍	卍	卍
	○	見	卍	—	卍	卍	卍	卍

抗菌力を認める事が出来なかつた。

以上の事を確認すべく繰り返し群を変えて第2回実験を行つた。

第 3 表

検 体	経過時間		内服前	1時間	3時間	5時間	7時間	9時間
	氏名	氏名						
INH・10 SI	奥	○	卍	—	—	—	+	卍
	島	○	卍	—	—	+	卍	卍
	○	見	卍	—	—	+	+	卍
INH・5 PZA・5 SI	吉	○	卍	—	—	+	卍	卍
	○	本	卍	—	+	卍	卍	卍
	山	○	卍	—	+	卍	卍	卍

実験成績(第3表)をみるに内服後1時間目の血中抗菌力は両者共に保持せられたが3時間目血清ではINH・5PZA・5SIの方では3例中2例にわたつて菌発育を認めたのに対してINH・10SIでは全例共菌発育陰性であつた。この繰り返し行つた第2回実験の成績からも第1回実験成績と同じ傾向がうかがわれた。即ちINH・10SIの血中抗菌力の持続時間がINH・5PZA・5SIのそれよりも長い事を知つた。

第4章 考 按

著者等の教室では薬剤の臨床的效果を検討するのに最も適合せる基礎的実験の一つとして、作用物質を生体に投与した後血中に現われる抗菌作用の持続を調べる事にしており、此の事に関しては既に緒言に於て述べた如くである。そ

こで本編に於ける実験はINH・SI併用とINH・SI・PZA併用時の血中抗菌力の消長を比較追求したものであるが、此の場合INHに対するSI及びPZAの併用量を各々INHの10倍量とする事は臨床の實際に於て、副作用の点で不安があるので後の2者を5倍量即ちINH・5PZA・5SIとして実験を試みた次第である。

所で実験成績によれば、最も生体内条件に近いと考えられる90%血清加Kirchner培地に於ける血中抗菌力の持続時間に於てINH・10SIが明らかにINH・5PZA・5SIより長い、即ちINHにSIを10倍量併用した方がSI5倍量・PZA5倍量の3剤併用よりも優る事が2回の実験によつて確認されたのである。結局SI併用量を10倍にする事が著者の実験に於ては重大な役割を演じているものと考えられる。従つて前編迄の併用阻止効果、耐性獲得に関する試験管内実験成績と共に血中抗菌力の見地より考えてもINH・10SIは最も有効なるものと判断する次第である。

第5章 結 論

INH・SI 2剤併用とINH・PZA・SI 3剤併用の効果を比較すべく併用剤投与量を臨床的見地に基づきINH・10SIとINH・5PZA・5SIとして夫々健康人体に投与し、高濃度血清加Kirchner培地を応用して血中に現われる抗菌力持続時間を調べた結果、INH・10SI併用時は6例中3例に投与後3時間目迄認めたとのに対しINH・5PZA・5SI併用時は6例中1例にのみ投与後3時間目迄認め、明らかに前者の方が持続時間が長かつた。

(欄筆するに当り御援助を賜つた渡辺林造博士に深甚の謝意を捧げます。)

文 献

- 1) 内藤益一：日本臨床結核 15, 674 (昭31. 10)
- 2) 志保田明：京大結研紀要, 1, 143 (昭28)
- 3) 太田正久：同 上 3, 162 (昭30. 3)
- 4) 徳島 馨：同 上 2, 153 (昭28. 7)
- 5) 北川良治：同 上 5, 49 (昭31. 9)
- 6) 谷 辰二：同 上 5, 83 (昭31. 9)
- 7) 細木清文：同 上 6, 37 (昭32. 9)