

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

〔第2編〕 INH・Pyrazinamide・Sulfisoxazole 3者併用の試験管内実験

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〕

前編に於けると同一実験条件を以て INH・PZA 併用, INH・Sulfisoxazole 併用の2剤併用並びに3剤併用時に於ける INH の結核菌発育阻止最低濃度を比較検討した結果, INH・Sulfisoxazole 併用が優れ, INH・PZA・Sulfisoxazole 3剤併用でも大差無く, INH・PZA 2剤併用は最も劣った。結局之によつてINH・Sulfisoxazole 併用に PZAを加えて3剤併用としても余り有利な事ではないと推定された。

第1章 緒 言

前編に於て著者は Isonicotinic Acid Hydrazide (以下 INH)・Pyrazinamide (以下PZA) 及び INH・Sulfisoxazole (以下 SI) を試験管内で夫々併用しその効果を比較した結果, 結核菌液 1mg/cc 前後のものを接種せる際にはINH・SI併用の効果を認めたのに対し, INH・PZA 併用の方は菌量の如何に関わらず効果僅少である事を述べた¹⁾。

扱て INH に対する新しい併用剤が2種 (PZA 及び SI)出現して来ると, 著者等臨床家は次の様な事を考え度くなる。即ち, 「Streptomycin (以下 SM), para-Aminosalicylic Acid (以下 PAS) に次いで INH が出現した当初は未だ之等の2剤併用(SM・PAS, INH・PAS)が化学療法の大部分を占めていたが, 程なく3剤併用 (SM・PAS・INH)の研究が行なわれる様になりその効果の優秀なる事が指摘された^{2) 3) 4) 5)}。

之と同じ様な考の下に INH・PZA・SI の3剤併用効果をも追求して見たい」という事である。

斯様な2剤併用3剤併用の何れが有利である

かを検討するには結局臨床実験に俟たねばならない事ではあるけれども, 其には対象患者の病状を略々等しくして多数例に就いての比較検討を必要とするので, それに先立つて比較的条件を一定になし得る試験管内実験を企図した次第である。

以下これに関する成績を述べたい。

第2章 実 験 方 法

1) 培養基

第1編第2章参照。

2) 被検薬物溶液

先ず INH 単独被検液の調製は第1編第2章に同じ。

INH・PZA・SI 3者併用の被検液調製は予かじめINH を所定量秤量したる後, この量に対する10倍量の PZA を秤量混和し蒸留水にて溶解, 滅菌を行う。次いで SI も PZA 同様 INH の10倍量となる如く前編同様にその10%注射液を所定量無菌的に注加した。

以上2種の被検液に於ける INH 濃度は500倍稀釈溶液となる如く調製されている事を附記する。

3) 結核菌浮游液

第1編第2章参照。

4) 実験術式

本編に於ける第1第2及び第3実験の術式は夫々前編に於ける該番号実験の術式に同じ。

5) 成績判定

第1編第2章に同じ。

第3章 実 験 成 績

酸性、中性及び塩基性の10%血清加Kirchner 培地に於ける INH・10 倍量 PZA・10 倍量 SI (以下 I+10P+10SI, 或いは単に併用) 時の INH 結核菌発育完全阻止濃度 (以下MIC) と INH 単独時の MIC とを比較した成績と、之の接種菌量による変動は以下に述べる通りである。

所で菌量 に関して前編 同様先ず 0.1~0.001 mg/cc の範囲を追求し (第1実験) 次いで 10~0.01mg/ccの範囲を (第2実験), その後に 5~0.5mg/cc の範囲に於て (第3実験) 実験を行つた。

実験成績は以下の表に示す如くである。但し第1編に於ける成績の一部を引用した。

第 1 表

被 検 薬 物	接種菌液菌量		0.1 mg/cc	0.01 mg/cc	0.001 mg/cc
	培地	pH			
INH	酸	性	0.1	0.005	0.005
	中	性	0.01	0.005	0.01
	塩	基 性	0.01	0.02	0.005
I+10P	酸	性	0.01	0.005	0.005
	中	性	0.01	0.005	0.005
	塩	基 性	0.1	0.1	0.02
I+10SI	酸	性	0.01	0.005	0.0025
	中	性	0.01	0.01	0.005
	塩	基 性	0.01	0.005	0.005
I+10P+10SI	酸	性	0.01	0.01	0.005
	中	性	0.02	0.005	0.005
	塩	基 性	0.01	0.01	0.005

備考：数字は INH の MIC (γ /cc) を示す。

第1表の結果によると接種菌量小なるにつれて全般の MIC は低濃度となる傾向を示すが、I+10P+10SI 時の INH-MIC は各 pH 培地を通じ表の菌量範囲に於ては (0.1~0.001mg/cc) INH 単独時 MIC と比べて殆んど差は認め難い。唯接種菌量が多くなるに従つてどちらかと云えば併用の阻止力が単独のそれを僅かに上廻る傾向を示して来る。一方 pH 培地による各 MIC の変動は此の菌量の範囲では殆んど認められない。

そこで著者は本編にても中性培地を用いて

MIC を追求する事にし、同時に菌量も 0.1mg/cc を上廻つた範囲にて実験を行つた。(第2表)

第 2 表

接種菌液菌量 被検薬物	10mg/cc	1mg/cc	0.1 mg/cc	0.01 mg/cc
INH	1.0	0.1	0.005	0.005
I+10P	0.1	0.1	0.02	0.005
I+10SI	0.1	0.02	0.005	0.005
I+10P+10SI	0.1	0.02	0.01	0.01

備考：表中数字は INH の MIC (γ /cc) を示す。

即ち菌量 10mg/cc では INH 単独時の INH-MIC が 1 γ /cc であるに対し I+10P+10SI の INH-MIC は 0.1 γ /cc である。菌量 1mg/cc では前者は 1 γ /cc であるが後者は 0.02 γ /cc で明らかな差が認められる。所が菌量 0.1mg/cc 以下になるに従い両者の間に於ける実験差は寧ろ逆に現われている。

そこで菌量 1mg/cc を中心とした前後の菌量を以て実験した成績は第3表に示す如くである。

第 3 表

被 検 薬 物	接種菌液菌量		5 mg/cc	1 mg/cc	0.5 mg/cc
	培地	pH			
INH	酸	性	0.12	0.12	0.06
	中	性	0.25	0.25	0.12
	塩	基 性	10.0	1.0	1.0
I+10P+10SI	酸	性	0.03	0.03	0.016
	中	性	0.12	0.12	0.06
	塩	基 性	0.5	0.5	0.5

備考：表中数字は INH の MIC (γ /cc) を示す。

此の実験成績をみるに全般の MIC は菌量の如何を問わず塩基性培地では弱く酸性培地では強い傾向が窺われる。

次に併用と単独の MIC を比較するとこの 5~0.5mg/cc 接種菌量範囲では何れも併用が単独に勝つという結果を得た。之に関する詳細なる検討は次章に於て述べる。

第4章 考 按

実験成績を総括すれば 2 剤併用 (INH・PZA, INH・SI) に於けると同様培地内接種菌量 1mg/cc 前後の量でこの 3 剤併用でも効果が現われている。亦培地 pH の影響も酸性側に於て抗菌力が強く現われている。

所で問題となるのは 3 剤併用時の INH・MIC と 2 剤併用時の INH・MIC との比較である。即ち第一は I+10P+10SI と I+10SI の比較, 第二は I+10P+10SI と I+10P の比較である。ここで第 1 表及び第 2 表に於ける実験成績を考慮するならば当然第一の場合に重点が向けられる訳である。そこで菌量 5mg/cc, 1mg/cc, 0.5 mg/cc を接種せる場合の両者の INH の MIC を表示すれば次の如くなる。

第 4 表

被検薬物	接種菌液菌量		
	5mg/cc	1mg/cc	0.5 mg/cc
I+10SI (2 者)	0.12	0.06	0.06
INH 単独	0.25	0.12	0.12
I+10P+10SI (3 者)	0.12	0.12	0.06
INH 単独	0.25	0.25	0.12

備考：表中数字は中性培地に於ける INH の MIC (γ/cc) を示す。

之れによれば INH・SI 併用と之れに PZA を加えて 3 剤併用とした場合を比べると両者略々同等と言う結果になる。

次に第二の場合である INH・PZA 併用と之れに SI を加えて 3 剤併用とした場合を比べると, INH・SI 併用の場合と異なり 3 剤併用の方が勝るという傾向を示す。

結局これらを総合すれば INH・SI 併用がすぐ

れ, INH・PZA・SI 併用でも大差無く, INH・PZA 併用は最も劣るという事になる。

以上の実験成績を考按すれば INH との併用には PZA よりも SI を加えた方が有利ではないかという事, 亦この場合単に INH・SI 2 剤併用のみでよく敢てこの上に PZA を加えて 3 剤併用としても余り有利でないという事になる。然しこの試験管内実験成績をそのまま臨床に移す事は妥当ではないが, 前編に於て述べた如き肺結核殊に空洞治療等の臨床的応用に対して或る程度の有力なる示唆を与えるものと思考する。

第 5 章 結 論

10%血清加 Kirchner 培地, 人型結核菌 H₃₇Rv 株を以て行つた試験管内実験により 3 剤併用, 2 剤併用の併用効果を比較検討した結果, INH・PZA・SI の 3 剤併用は INH・PZA 2 剤併用より勝るが, INH・SI 2 剤併用と比べると略々同等である事がわかつた。即ち INH・SI 併用が最も勝っており之に PZA を加えて 3 剤併用としても余り有利ではないと思考する。

(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) 吉村百助：第 1 篇参照
- 2) Ch. Gernez-Rieux et al: Rev. de la Tub., 18, 1, 1924
- 3) 熊谷岱藏・大森懋太：日本医事新報 1607, 719, (昭 30. 2)
- 4) 中村善紀：結核診療, 9, 439, (昭 30. 7)
- 5) 熊谷岱藏・大森懋太：日本医事新報, 1691, 3, (昭 31. 9)