

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3編〕 INH に対する PZA の併用量とその効果

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〕

PZA は抗結核剤の中では試験管内阻止力が最も弱いものの一つであるに関わらず生体内に於ける相当の効果が期待され、殊に INH との併用が注目されているので、著者はこの PZA の INH に対する併用量を種々の割合に変えて試験管内実験を試みた。即ち PZA を INH の10倍量、30倍量、60倍量として追求した。然し上述の併用量の間では併用効果に差違を認める事は出来なかつた。

第1章 結 言

元来 Pyrazinamide（以下 PZA）は現在用いられている抗結核剤の中では試験管内抗結核菌力が最も弱いものの一つであるに関わらず、生体内では相当の治療効果があると言われ、殊に他の抗結核剤就中 Isonicotinic Acid Hydrazide（以下 INH）との併用が臨床的に有効なるものとされ、現在慣用されるに至つたという点で甚だ興味深い薬剤である。

然し乍ら我国に於ける INH・PZA 併用実験成績では長沢¹⁾等、須子田⁴⁾等は寧ろ逆の成績を報告している。教室の神頭²⁾の成績でも僅かな併用効果が認められるのである。又著者が行なつた試験管内実験（INH に対し10倍量の PZA 併用）ではさほど著明な効果を認めず殊に我が教室にて発見された INH・Sulfisoxazole（以下 SI）2剤併用とすれば明らかに劣り、その上この INH・SI 併用に PZA を加えて3剤併用としても効果増強を認めなかつた。この他教室の谷³⁾、北川⁶⁾、等は生体に INH・PZA を併用投与した際の血中抗菌力を検して、INH 単独の成績と余り大きな差異を認めて居ない。僅かに谷は INH に対する PZA の併用量を2倍量

、5倍量及び10倍量の3種を試みこの中10倍量では稍々併用効果を認めたと述べている。

以上の実験報告に立脚して、著者は INH に対する PZA の併用量を種々に変え、且接種菌量を色々にして、試験管内併用効果を再検討せんとした。即ち INH に対する PZA 併用は10倍量以上を追求する事を考えてみた次第である。勿論この様な臨床的投与量の割合を遙かに上廻つた大量の PZA 併用は特に関節痛や肝機能障碍等の副作用⁷⁾⁸⁾⁹⁾、の為生体に適用する事は困難かと思考するが、少くとも著者は前述の INH・PZA 併用に関する疑点を解明すべき手段として試験管内に於て INH 効果増強の最高度に達する PZA 併用量の存否を確認すべく企図した次第である。

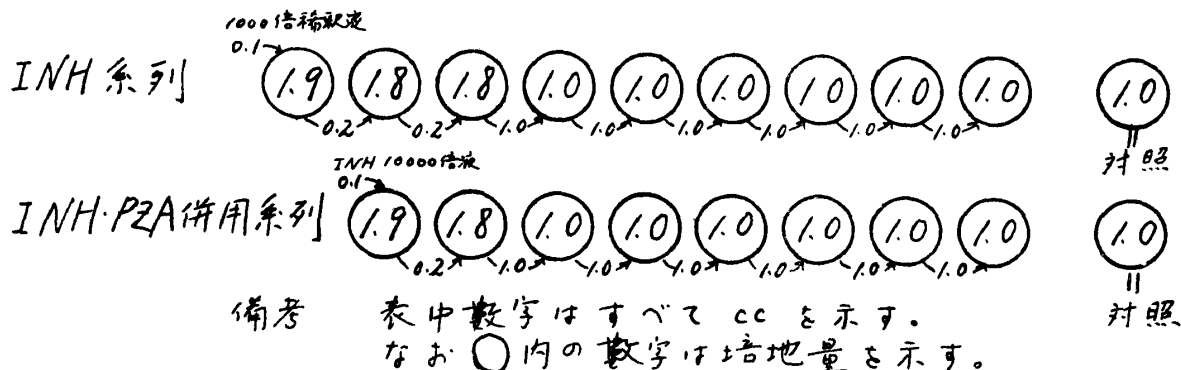
第2章 実験方法

1) 培 養 基

第1編第2章参照。但し本編に於ては中性培地のみを使用した。

2) 被検薬物溶液

先ず INH 単独被検液の調製は第1編第2章に記載せる如くである。INH・PZA 併用の被検液調製は予かじめINHを10mg 秤量し之に蒸溜水 10cc を加えて INH 溶液を作る。一方 PZA を 10mg、30mg 及び 60mg の3種秤量し9cc の蒸溜水を加え溶解する。次いで両者共蒸気滅菌を施した。そこでこの INH 溶液 1cc を3種の PZA 溶液中に各々無菌的に注加する事により INH・10倍量 PZA 併用（以下 I+10P）、INH・30倍量 PZA 併用（以下 I+30P）及び INH・60倍量 PZA 併用（以下 I+60P）の被



検溶液を得る。従つてこの溶液に於ける INH の濃度は 1 万倍溶液である。

3) 結核菌浮游液

第 1 編第 2 章参照。但し本編に於ては 5mg/cc, 1mg/cc 及び 0.5mg/cc の 3 種の菌液を使用した。

4) 実験術式

第 1 編第 2 章に略々同様であるが、稀釈倍数は上図の如くである。

之に依れば第 1 試験管中に於ける INH 濃度は INH 系列にては 50 r/cc, 併用系列にては 5r/cc である。

5) 成績判定

第 1 編第 2 章参照。

第 3 章 実験成績

INH に対し I+10P, I+30P, 及び I+60P 併用時の INH の結核菌發育完全阻止最低濃度 (以下 MIC) と INH 単独時の MIC を比較した成績と、之れの接種菌量による変動は第 1 表に

第 1 表

被検薬物	接種菌液菌量		
	5 mg/cc	1 mg/cc	0.5 mg/cc
INH	0.25	0.06	0.06
I+10P	0.12	0.12	0.12
I+30P	0.25	0.12	0.06
I+60P	0.12	0.06	0.06

備考：表中の数字は INH の MIC を示す。

示す通りである。

先ず I+10P 時の INH の MIC は 5mg/cc, 1mg/cc, 及び 0.5 mg/cc の接種菌液の菌量多寡によつて影響を認めないが、其他の INH 単独, I+30P, 及び I+60P は菌量小なるに従い全般に MIC は低濃度となる傾向を示す。

次に問題の INH 単独時と INH-PZA 併用時とを比較するに I+10P 時では 5mg/cc 菌液にて併用は単独に稍々優るが、1 mg/cc 及び 0.5 mg/cc の菌液では逆に劣る。I+30P 時では 1mg/cc の菌液にて寧ろ併用は単独に劣り、5 mg/cc 及び 0.5 mg/cc の菌液は全く兩者同等である。I+60 P 時では 5mg/cc 菌液にて併用が単独に稍々優るが、1 mg/cc 及び 0.5 mg/cc の菌液では全く同等という成績になつて居る。結局 INH-PZA 併用は PZA の上記何れの併用量にても 5mg/cc の菌液を 1 滴/cc 接種せる時にのみ僅かに併用効果を現わし、1 mg/cc 以下の菌液では何れの併用量でも INH 単独を上廻つた成績を得なかつたのである。

第 4 章 考 按

PZA と INH との併用は各方面から注目を浴びているが、この問題に関する試験管内実験では Streptomycin, p-Aminosalicylic Acid 併用等とは異なり若干疑念も抱かれておりこの事は既に一部緒言にても述べた。所で現在迄に行われた数多くの INH-PZA 併用に関する研究の中で INH に対する PZA 併用は総て 10 倍量を最高とし寧ろそれ以下の量^{10) 11) 12)}を企図しているので著者は試験管内実験に於て PZA 併用量を 10 倍以上に増量した範囲を追求した訳で

ある。

然し本実験成績に依れば INH に対する PZA 併用量は10倍量, 30倍量及び60倍量何れにても大量の菌を接種した時は僅かながら併用効果を認め, 少量の菌では何れの併用量でも特にINHの試験管内阻止力を増強するという結果を得なかつた。つまり60倍迄に上げた PZA 併用範囲にても INH 効果増強に対する至適量は存しないものの如くであつた。

第5章 結 論

10%血清加 Kirchner 培地, 人型結核菌H₃₇-Rv 株を以て行つた試験管内実験に於て INH に対する PZA 併用量を10倍, 30倍及び60倍として併用効果を検討した結果, 上述の併用量の間に差違を認めなかつた。即ち INH 効果増強に対する PZA の併用至適量を見出す事は出来なかつた。

(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) 長沢潤他: 最新医学, **10**, 894 (昭30)
- 2) 須子田キヨ: 東京女子医科大学雑誌, **26**, 529 (昭31)
- 3) 神頭勝太: 胸部疾患, **1**, 198 (昭32)
- 4) 吉村百助: 本研究前編
- 5) 谷辰二: 京都大学結核研究所紀要, **5**, 83 (昭31)
- 6) 北川良治: 同上 **5**, 79 (昭31)
- 7) McDermott et al: Am. Rev. Tuberc., **69**, 319, 1954
- 8) Phillips et. al: ibid. **69**, 443, 1954
- 9) 長村重之他: 新薬と臨床5—2, 23 (昭31)
- 10) C. Muschenheim et al: Am. Rev. Tuberc., **72**, 851, 1955
- 11) Stanton T. Allison: ibid., **74**, 400, 1956
- 12) 田坂定孝他: 臨床内科小児科 11—10, 719 (昭31)