

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5編〕 INH・Sulfisoxazole 併用, INH・Pyrazinamide 併用並びに
INH・Pyrazinamide・Sulfisoxazole 併用時の試験管内殺菌作
用に就いて

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

(昭和33年12月20日受付)

〔内 容 抄 録〕

前編迄に INH・PZA 併用, INH・Sulfisoxazole 併用及び INH・PZA・Sulfisoxazole 併用時に於ける結核菌の発育阻止並びに耐性発現に関する実験を行つた。本編に於ては上記薬剤併用時に於ける殺菌作用を検討する一手段として10%血清加 Kirchner 培地に24時間及び1ヶ月間, 夫々薬剤に浸漬したる後, 岡片倉培地を使用して結核菌の発育能力停止作用を検したる処, INH・Sulfisoxazole 併用がその効果最も優れ, 次いで INH・PZA・Sulfisoxazole 併用であり, INH・PZA 併用が最も劣つて居た。

第1章 緒 言

著者は前編迄に Pyrazinamide (以下 PZA) 及び Sulfisoxazole (以下 SI) を Isonicotinic Acid Hydrazide (以下 INH) に対し2者或いは3者の形として併用した場合の試験管内結核菌発育阻止実験及び試験管内耐性獲得実験を行つた結果, INH・SI 併用が最も勝れ殊に INH・PZA・SI 3者併用に勝る事を立証した。次に残された問題の一つは試験管内結核菌殺菌作用に関する同様の検討である。

元来 INH は他の抗結核剤よりも結核菌に対する殺菌効果が強い事は既に従来文献に¹⁾²⁾³⁾屢々報告されている処であるが之に SI を加えた場合に殺菌作用が如何に変動するかは我々の教室で検索された結果併用によつて之が増強される事を発見した⁴⁾。

そこで著者は前編と同様な意図を以て上述主題の殺菌効果の比較を試みた次第である。

処で単に試験管内殺菌効果を検する実験とい

つても種々な実験条件が介在するので以下に述べる殺菌なる言葉は絶対的な殺菌作用を意味するのではなく培養基中に於て菌の発育を認めない即ち菌の発育能力停止を目標としたものである事を予め断つておく。

第2章 実験方法

1) 結核菌浮游液

第1編第2章3)に同じなるも菌液は1mg/cc とした。

2) 被検検体及び使用(浸漬)培地

被検検体は INH 単独, INH・10 倍量 SI (以下 10SI) 併用, INH・10 倍量 PZA (以下 10PZA) 併用及び INH・10PZA・10SI 併用の4種で, 菌浸漬に使用した培地は24時間浸漬, 1ヶ月間浸漬何れの場合に於ても中性 10%血清加 Kirchner 培地である。即ち之を使用して夫々の検体に就き24時間及び1ヶ月間浸漬の2つの稀釈列を作る。次に菌液を培地に就き1滴宛滴加し孵卵器に納める。

3) 判定方法

前述の浸漬培地をとり出し3000回転, 15分間遠沈し, 上清を捨て, 生理的食塩水を加えて沈渣を洗滌し再び遠沈, 以上の洗滌操作を4回繰返えし, 最後に残つた沈渣を少量の生理的食塩水(約 0.1 cc)にてピペットにより充分混和し, それを2本の岡片倉培地に分注, 次いで 37°C 孵卵器に培養, 4週後に取り出して菌の発育如何を判定した。

第3章 実験成績

I) 24時間浸漬後の殺菌効果

24時間浸漬による殺菌効果第1回実験の結果は第1表の如くである。

第1表 24時間浸漬時殺菌最低濃度

被検薬物	INH単独	INH・10PZA	INH・10SI	INH・10PZA・10SI
INH 濃度 γ/cc	>200	>200	100(-) 50(+)	100(-) 50(+)

備考：表中(-)は該濃度で殺菌されている事を示す。

之に依れば INH 単独及び INH・10PZA 併用では殺菌最低濃度 (INH 濃度で示す。以下同じ) は >200r であり、之に SI の入った2種の系列、即ち INH・10SI 併用及び INH・10PZA・10SI 併用の場合は 100r と 50r との間にあつた。

次に前2者の上限界を追求すべく第2回実験を行つた。(第2表)。この時には INH 単独

の殺菌最低濃度は 400r と 200r との間にあり INH・10PZA 併用及び INH・10PZA・10SI 併用では 200r と 100r との間にあり、INH・10SI 併用は 100r と 50r との間にあつた。

第2表 24時間浸漬時殺菌最低濃度

被検薬物	INH単独	INH・10PZA	INH・10SI	INH・10PZA・10SI
INH 濃度 γ/cc	400(-) 200(+)	200(-) 100(+)	100(-) 50(+)	200(-) 100(+)

備考：表中(-)は該濃度で殺菌されている事を示す。

II) 1ヶ月浸漬後の殺菌効果

実験の結果は第3表に示す如く INH の殺菌最低濃度は 6.25r と 3.13r の間にあり、INH・10PZA 併用及び INH・10PZA・10SI 併用のそれは 3.13r と 1.56r の間にあり、INH・10SI 併用は 0.78r と 0.39r の間にある。従つて INH・10PZA 併用と INH・10PZA・10SI 併用との間にはさほど差が認められない。

第3表 1ヶ月間浸漬時殺菌効果

培地濃度(γ/cc)	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.19	0(対照)
被検薬物										
INH	(-)	(-)	(-)	(-)	+ < 1 1	++ < 25 40	+++ < 78 92	+++ < 95 無数	+++ < 無数 無数	+++ < 無数 無数
INH・10PZA	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+ < 20 25	++ < 35 47	+++ < 68 74	+++ < 無数 無数	+++ < 無数 無数
INH・10SI	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+ < 14 15	++ < 34 50	+++ < 無数 無数
INH・10PZA・10SI	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	++ < 34 50	+++ < 69 雑菌	+++ < 47 69	+++ < 無数 無数	+++ < 無数 無数

備考：表中数字は2本の岡・片倉培地に發育せるコロニー数を別々に示したもの。

第4章 考 按

既に緒言に於ても述べた如く、著者の研究目標は INH・PZA, INH・SI, INH・PZA・SI 各併用時に於て何れが最も結核菌發育能力停止作用が強いのかという事を追求したものであるが、実験成績により INH・SI 併用が最も勝れ、次に INH・PZA・SI 併用、最後に INH・PZA 併用という実験成績を得ている。所で前編迄に著者が行つた試験管内結核菌發育阻止並びに耐性獲得の成績と併せ考えるならば、勿論これらの事

実を直ちに臨床に結びつける訳にはいかぬとしても、生体に応用する場合は INH・SI の2剤併用のみでよく特に PZA を加えて3剤併用にする方が可なりという基礎的根拠を発見する事が出来なかつたのである。

尙 INH・PZA 併用は eradicated therapy と迄唱えた McCune & Tompsett⁶⁾ の説に對し著者は反対意見を述べるものではないが、INH・SI 併用の組合せは少くとも之に劣るものではない事を以上の実験成績より更に確証された様に思考する。

第5章 結 論

試験管内実験に於ける結核菌発育能力停止作用に於て INH・SI 併用は PZA を加えた 3 剤併用及び INH・PZA 併用よりも優れている事を認めた。殊に 1 ヶ月間浸漬に於て INH・PZA・SI 併用及び INH・PZA 併用では結核菌発育能力停止を示す INH 最低濃度は共に $1.56 r$ と $3.13 r$ の間にあつたのに対し INH・SI 併用のそれは $0.78 r$ と $0.39 r$ の間に増強された。以上より INH・SI 併用は生体内結核菌殺菌効果の可能性が最も強いと考える。

(謄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) G. Middlebrook : Am. Rev. Tbc., **65**, 765, (1952)
- 2) E. Dissmann et al : Beitr. Klin. Tbc., **109**, 8, (1953)
- 3) 上野高正 : 日本細菌学雑誌, **9**, 499
- 4) 伊庭一男 : 京都大学結核研究所紀要, **6**, 18 (昭32)
- 5) Mc Cune & Tompsett, R : Transaction of the 13th conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Area Medical Office, Feb, 1954