

# 抗結核剤の SCC 法による血中抗菌力と試験管内測定値との比較検討

第2報 INH, PAS, CS, TB-1, 1314 TH, PZA, EB, DAT について

永田 彰・松本 光雄・間瀬 南

県立愛知病院 (院長 永坂三夫)

受付 昭和 40 年 2 月 10 日

## ACTIVITIES IN BLOOD OF SEVERAL ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS DETERMINED BY THE SLIDE CELL CULTURE METHOD AS COMPARED WITH IN VITRO ACTIVITIES\*

Part 2. Concerning INH, PAS, CS, TB-1, 1314 TH, PZA, EB and DAT

Akira NAGATA, Mitsuo MATSUMOTO and Minami MASE

(Received for publication February 10, 1965)

### Introduction

The antibacterial activities of antimycobacterial drugs against tubercle bacilli can be determined by using various nutrient media. The activities of the drugs evaluated by such media, however, do not always represent the activities in blood. This time, antimycobacterial activities in blood of INH, PAS, CS, TB-1, 1314 TH, PZA, EB and DAT were determined by means of the slide cell culture method (SCC method), and they were compared with in vitro activities of these drugs.

### Material and method

1) Antimycobacterial activities of these drugs were determined by culturing tubercle bacilli ( $H_{37}Rv$  and Frankfurt strain) in Kirchner's liquid media or in 1% Ogawa's egg media containing these drugs. In the SCC method, the drugs were added in various concentration to the healthy human blood and the antimycobacterial activities in blood were measured by using Frankfurt strain and compared with those in Kirchner's liquid media and in 1% Ogawa's egg media.

2) After oral administration of the drug to a healthy person, the blood was taken out at regular intervals and the change of its antimycobacterial activity was observed following the lapse of time.

### Result

In the SCC method, the each limit of concentration which showed almost complete inhibition was 0.3 mcg/ml (INH), 10 mcg/ml (PAS), 30 mcg/ml (CS), 3 mcg/ml (TB-1), 10 mcg/ml (1314 TH), 10 mcg/ml (EB) and 100 mcg/ml (DAT), but any growth inhibition in PZA could not be recognized even in 100 mcg/ml concentration.

Antimycobacterial activity of PAS determined by means of the SCC method, when compared with those obtained in Kirchner's liquid media and 1% Ogawa's egg media, was observed to diminish markedly. Also with INH, a considerable diminution was observed, but with CS, TB-1, 1314 TH and EB, diminutions of activities were not observed. Activities of TB-1 and 1314 TH in 1% Ogawa's egg media were expressed lower than those by the SCC method.

About the change of antimycobacterial activities in blood with the lapse of time after the

\* From Aichi Prefectural Hospital, Aza-Kuriyado, Kakemachi, Okazaki-city, Aich-prefecture, Japan.

oral administration of the drugs to the healthy human subject, INH (0.3 g) and TB-1 (0.06 g) kept complete inhibition for 6 hours, EB (1.5 g) kept complete inhibition for 4 hours, showing almost complete inhibition for 6 hours after the administration, PAS-Ca (4.0 g) kept almost complete inhibition for 2 hours, CS (0.5 g) kept very intense inhibition for 2 hours, 1314 TH (0.5 g enteric coating) did not reveal any inhibition after 1 or 2 hours, but showed very intense inhibition after 4 hours and little inhibition after 6 hours. But PZA (1.0 g) and DAT (6.0 g) did not reveal any inhibition at all.

#### Conclusion

1) Antimycobacterial activities in blood of the drugs determined by means of the SCC method in the present experiment did not necessarily agree with those evaluated in Kirchner's liquid media and in 1% Ogawa's egg media.

2) In the SCC method, the antimycobacterial activity was the highest in INH, and next in TB-1, EB, 1314 TH, PAS, CS and DAT followed in this order; the lowest was that of PZA.

3) When by means of the SCC method, antimycobacterial activities of these drugs were evaluated in blood after oral administration of the drugs to healthy human subject, the activities of INH, TB-1, EB, PAS, CS and 1314 TH were observed, but those of DAT and PAZ could not be recognized at all.

#### 緒 言

前回<sup>1)</sup> SM ならびにその類似の抗結核剤について、Slide Cell Culture 法 (SCC 法) を中心として、それらの結核菌に対する抗菌力について報告した。今回は主として内服により投与される抗結核剤、INH, PAS, CS, TB-1, 1314 TH, PZA, Ethambutol (EB), Isoxyl (DAT) について前回と同様の実験を行なったので報告する。

#### 実験方法

実験方法および判定方法は前回<sup>1)</sup>と同様であるが、次のごとき項目について実験を行なった。

##### 1) SCC 法による抗菌力

採血した血液に既知濃度の薬剤および菌液 (Frankfurt 株) を混じて行なった。

##### 2) Kirchner 液体培地による抗菌力

10% アルブミン加 Kirchner 液体培地を用い、人型結核菌 Frankfurt 株 (以下 Fr 株) および H<sub>37</sub>Rv 株 (以下 Rv 株) について行なう。接種菌量 10<sup>-1</sup> mg。

##### 3) 1% 小川培地による抗菌力

この場合使用菌株は Rv 株のみで、接種菌量は 10<sup>-1</sup> mg および 10<sup>-5</sup> mg の 2 通り行なった。

##### 4) 薬剤投与後の血中抗菌力

人体に薬剤投与後、時間的経過を追って採血し、SCC 法による血中抗菌力の時間的消長を検討した。

薬剤の溶解は PAS (PAS-Na), CS, PZA, EB (D 体) は滅菌蒸留水に、1314 TH, TB-1 は Propylen Glycol

に、DAT は 90% エタノールにそれぞれ溶解し、これらをさらに滅菌蒸留水で所定の濃度に稀釈して使用した。ただし DAT のみは稀釈後は懸濁液となるが、そのまま使用した。

なお阻止力の表現については、SCC 法、Kirchner 液体培地、1% 小川培地の大量菌接種の場合は、いずれも対照が 卍 なので、これに対し卍 はほとんど差がない。卍 はやや阻止、+ はかなり強く阻止、± はきわめて強い阻止、— は完全阻止と表現した。ただし以上の表現は対照 卍 の場合に限る。また小川培地の場合 + はコロニー数を数える場合 (200 コ以下) に当たる。

#### 実験成績

##### 1) SCC 法による抗菌力 (表 1)

INH は 0.3 mcg/ml で完全阻止。PAS は 10 mcg/ml できわめて強い阻止、30 mcg/ml で完全阻止。CS は 10 mcg/ml でやや阻止力を示し、30 mcg/ml で完全阻止。TB-1 は 1 mcg/ml でやや阻止、3 mcg/ml で完全阻止。1314 TH は 3 mcg/ml でかなり強く阻止、10 mcg/ml で完全阻止。PZA は 100 mcg/ml でもまったく阻止力は示さず。EB は 3 mcg/ml でかなり強く阻止し、10 mcg/ml で完全阻止を示す。DAT は 30 mcg/ml で稍阻止力を認め、100 mcg/ml できわめて強い阻止力を示した。SCC 法による抗菌力からすれば、INH がもつとも強く、次が TB-1 で、ついで EB, 1314 TH がほぼ同じでこれに次ぎ、ついで PAS, CS, DAT, PZA の順である。

##### 2) Kirchner 液体培地による抗菌力 (表 2)

接種菌量は 10<sup>-1</sup> mg なので大量接種である。Rv 株、

Table 1. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Frankfurt Strain Determined by Means of the SCC Method

Drug	Drug concentration (mcg/ml)									
	0	0.03	0.1	0.3	1	3	10	30	100	
INH	⦿	⦿	⦿	—	—	—	—	—	—	—
PAS	⦿				⦿	⦿	±	—	—	
CS	⦿				⦿	⦿	⦿	—	—	
TB-1	⦿			⦿	⦿	—	—	—	—	
1314 TH	⦿				⦿	+	—	—	—	
PZA	⦿				⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	
EB	⦿				⦿	+	—	—	—	
DAT	⦿				⦿	⦿	⦿	⦿	±	

After 8 days' incubation

Note: Multiplication of tubercle bacilli in culture was evaluated using following symbols.

- : No multiplication of tubercle bacilli.
- ±: Bacilli of 2 to 4 multiplication dominating.
- +: Bacilli of 5 to 10 multiplication dominating.
- ⦿: Bacilli of 11 to 30 multiplication dominating.
- ⦿: Bacilli of 31 to 50 multiplication dominating.
- ⦿: Bacilli of over 51 multiplication dominating.

Table 2. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Tubercle Bacilli in Kirchner's Liquid Media. Size of Inoculum: 10<sup>-1</sup> mg (Frankfurt and H<sub>97</sub>Rv. Strain)

Drug	Strain	Drug concentration (mcg/ml)									
		0	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	30	100
INH	Rv.	⦿	⦿	⦿	—	—	—	—	—	—	—
	Fr.	⦿	⦿	⦿	±	—	—	—	—	—	—
PAS	Rv.	⦿				+	+	+	±	±	
	Fr.	⦿				+	+	+	±	±	
CS	Rv.	⦿					⦿	⦿	⦿	—	—
	Fr.	⦿					⦿	⦿	+	—	—
TB-1	Rv.	⦿				⦿	+	+	+		
	Fr.	⦿				⦿	+	+	+		
1314 TH	Rv.	⦿				⦿	⦿	+	—	—	—
	Fr.	⦿				⦿	⦿	+	—	—	—
PZA	Rv.	⦿				⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
	Fr.	⦿				⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
EB	Rv.	⦿					⦿	⦿	+	—	—
	Fr.	⦿					⦿	⦿	+	—	—
DAT	Rv.	⦿					⦿	⦿	+	+	±
	Fr.	⦿					⦿	⦿	⦿	+	±

After 2 weeks' incubation

Note: Growth of tubercle bacilli in culture was evaluated using following symbols.

- : The same as control (resting).
- ±: Slight increase of sediment observed on shaking the test tube in comparison with control (resting).
- +: Growth observed only at the bottom of test tube.
- ⦿: The above mentioned plus growth observed on the top of medium but not covering entire surface of the top.
- ⦿: Essentially the same as ⦿ but growth covering whole surface of the top.
- ⦿: Growth covering not only the whole surface but also climbing on adjacent walls of test tube.

Fr 株について行なつたが両者の間にはなほだしい差はなかつた。

INH は Rv 株では 0.03 mcg/ml でやや強く、0.1 mcg/ml で完全阻止、Fr 株には 0.1 mcg/ml できわめて強く、0.3 mcg/ml で完全阻止と、両株の間に若干の差が認められた。PAS では両株ともに 0.3 mcg/ml より 3 mcg/ml までかなり強い阻止力を示し、10 および 30 mcg/ml できわめて強い阻止力を認めたが、この濃度では完全阻止は示さなかつた。CS は Rv 株では 10 mcg/ml にやや強く、30 mcg/ml で完全阻止、Fr 株では 10 mcg/ml でかなり強く、30 mcg/ml で完全阻止を示し、両株間に感受性の差はほとんどなかつた。TB-1 は両株とも、1 mcg/ml より 10 mcg/ml までいずれもかなり強い阻止力を示したが、検査した範囲の濃度では完全阻止は示さなかつた。1314 TH は Rv 株に対しては 1 mcg/ml でやや阻止し、3 mcg/ml でかなり強く、10 mcg/ml で完全阻止であるが、Fr 株には 1 mcg/ml でほとんど対照と差なく、3 mcg/ml でかなり強く、10 mcg/ml で完全阻止を示した。PZA は両株ともに 100 mcg/ml でもまったく阻止力は認められず。EB は両株ともに 10 mcg/ml よりかなり強く阻止し、30 mcg/ml で完全阻止を示した。DAT は Rv 株には 10 および 30 mcg/ml にかかなり強い阻止力を示し、100 mcg/ml できわめて強い阻止力を示したが、Fr 株には 30 mcg/ml でかなり強い阻止で、100 mcg/ml できわめて強い阻止力を認めた。

Kirchner 液体培地による抗菌力は、やはり INH がもつとも勝り、ついで PAS, TB-1, 1314 TH, EB, CS, DAT, PZA の順である。

3) 1% 小川培地による抗菌力 (表 3, 4)

Rv 株と Fr 株の間に、Kirchner 液体培地の成績で感受性にあまり著明な差がないので、1% 小川培地の場合は Rv 株についてのみ実施した。この場合接種菌量によつて完全阻止限界に若干の差があるが、10<sup>-1</sup> mg 接種の場合、10<sup>-5</sup> mg 接種に比較して、接種菌量が著しく多いので、より高濃度に発育を認めるようになるため、抗菌力が弱く表現された。

10<sup>-1</sup> mg 接種の場合、表 3 のごとく INH では 0.1 mcg/ml でほぼ完全阻止に近く、0.3 mcg/ml で完全阻止。PAS では 0.3 mcg/ml でやや強く、1 mcg/ml できわめて強く、3 mcg/ml で完全阻止であつた。CS は 30 mcg/ml で完全阻止を示した。TB-1 は 10 mcg/ml までしか検査しなかつたが、3 および 10 mcg/ml にやや阻止力を認めたが、それ以上は検査しなかつたのでこの接種菌量での完全阻止限界は不明

Table 3. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Tubercle Bacilli in 1% Ogawa's Egg Media. Size of Inoculum : 10<sup>-1</sup> mg and 10<sup>-5</sup> mg (H<sub>37</sub>Rv Strain)

Drug	Size of inoculum	Drug concentration (mcg/ml)									
		0	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	30	100
INH	10 <sup>-1</sup> mg	###	###	###	1.5	—	—				
	10 <sup>-5</sup> mg	121	108.5	5.5	—	—	—				
PAS	10 <sup>-1</sup> mg	###				++	43.5	—	—	—	—
	10 <sup>-5</sup> mg	108				—	—	—	—	—	—
CS	10 <sup>-1</sup> mg	###					###	###	###	—	—
	10 <sup>-5</sup> mg	121					117.5	82.5	44.5	—	—
TB-1	10 <sup>-1</sup> mg	###				###	##	++	++		
	10 <sup>-5</sup> mg	108				80	4	0.5	—		
1314 TH	10 <sup>-1</sup> mg	###				###	###	###	###	++	—
	10 <sup>-5</sup> mg	108				96.5	42.5	53.5	8.5	—	—
PZA	10 <sup>-1</sup> mg	###					###	###	###	###	###
	10 <sup>-5</sup> mg	108					67	110.5	63.5	59	33.5
EB	10 <sup>-1</sup> mg	###					###	###	109	—	—
	10 <sup>-5</sup> mg	127					125.5	108	—	—	—
DAT	10 <sup>-1</sup> mg	###					###	###	###	###	—
	10 <sup>-5</sup> mg	127					158	131.5	167.5	129.5	—

After 3 weeks' incubation

Note: Growth of tubercle bacilli in culture was evaluated using following symbols.

Number: Average counts of colonies (200 or less).

+: Colonies innumerable but almost distinct (more than 200).

#: Moderately confluent growth.

###: Completely confluent growth.

であった。

10<sup>-5</sup> mg 接種の場合表4のごとく完全阻止限界はINHは0.1 mcg/ml, PASは0.3 mcg/ml以下, CSは30 mcg/ml, TB-1は10 mcg/ml, 1314 THは30 mcg/ml, PZAは100 mcg/ml以上, EBは10 mcg/ml, DATは

100 mcg/ml であった。

以上の実験では, CS, DAT では10<sup>-1</sup> mgと10<sup>-5</sup> mg 接種の間に阻止限界に差を示さなかつたが, 1段階(約3倍)の差を示したのは, INH, 1314 TH, EBで, それ以上の差を認めたのはPASであった。TB-1は30 mcg/ml以上の検査を行なわなかつたが, もし行なえば大量菌, 少量菌接種による阻止限界の差は著明と思われる。PZAは阻止力がきわめて弱いため, 100 mcg/mlでも阻止力を示さず, 比較ができなかつた。

1%小川培地の場合, 10<sup>-1</sup> mg, 10<sup>-5</sup> mg 接種の場合を総合して, やはりINHがもつとも優れ, ついでPAS, TH-1, EB, TH, CS, DATの順で, PZAの阻止力はきわめて弱かつた。

4) 各薬剤内服後の全血の抗菌力の時間的経過(表4) INH 0.3 g内服1時間後より6時間まで完全阻止を示し, 8時間後よりほぼ抗菌力は消失。PAS-Ca 4.0 g内服では1~2時間後にきわめて強い阻止力を示したが完全阻止にいたらず, 4時間後にやや強く阻止し, 6時間後よりほぼ阻止力は消失した。CS 0.5 g内服では1~2時間にかなり強い阻止力をみたが, PASより若干劣り, 4時間以後はPASとほぼ同様であった。TB-1 0.06 g内服では1~6時間に完全阻止を示し, 8時間後もやや

Table 4. Changes with Time of Antimycobacterial Activities in Blood against Frankfurt Strain, Determined by the SCC Method, after Oral Administration of the Drugs

Drug (g)	Be-fore	After administration (hour)							
		1	2	4	6	8	10	12	
INH (0.3)	###	—	—	—	—	###	###	###	###
PAS-Ca. (4.0)	###	±	±	++	###	###	###	###	###
CS (0.5)	###	+	+	++	###	###	###	###	###
TB-1 (0.06)	###	—	—	—	—	++	###	###	###
1314 TH (0.5)	###	###	###	±	++	###	###	###	###
PZA (1.0)	###	###	###	###	###	###	###	###	###
EB (1.5)	###	—	—	—	±	+	++	++	++
DAT (6.0)	###	###	###	###	###	###	###	###	###

After 8 days' incubation

Subject: Age 41. Male. Body weight 54 kg.

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 1.

Table 5. The Minimal Inhibitory Concentration (M. I. C.) of the Drugs Compared Among the Different Types of Media Employed

Strain	Media	Size of inoculum	M. I. C. (mcg/ml)							
			INH	PAS	CS	TB-1	1314 TH	PZA	EB	DAT
H <sub>37</sub> Rv	Kirchner	10 <sup>-1</sup> mg	0.1	10 (0.3)	30	10< (1)	10 (3)	100<	30 (10)	100 (10)
	1% Ogawa	10 <sup>-1</sup> mg	0.1	1	30	10<	100	100<	30 (10)	100
		10 <sup>-5</sup> mg	0.1	0.3	30	10 (3)	30	100<	10	100
Frankfurt	Kirchner	10 <sup>-1</sup> mg	0.1	10 (0.3)	30 (10)	10< (1)	10 (3)	100<	30 (10)	100 (30)
	SCC		0.3	10	30	3	10	100<	10	100

Note: M. I. C. is approximately the same as inhibitory concentration.

Numbers in parentheses are signified as remarkably inhibitory concentration next to M. I. C.

阻止力を認めたので、阻止時間の長さの面からのみ比較すれば、INH 0.3 g よりもむしろ優れている。1314 TH は腸溶錠を用いたためもあり、0.5 g 内服であるにもかかわらず、1~2 時間にまったく阻止力なく、4 時間後にきわめて強い阻止力を示し、6 時間後もやや阻止力を認めたに止まった。PZA は内服後、まったく血中に抗菌力を認めなかつた。EB (D 体) 1.5 g 内服は 1~4 時間後に完全阻止で、6 時間後にきわめて強い阻止力を示し、12 時間後もなお若干の阻止力を維持しており、他の薬剤に比較して相当長時間血中に保持されるようである。DAT は 6.0 g 内服であるにもかかわらず、まったく血中抗菌力を示さなかつた。

#### 総括ならびに考察

各種薬剤の SCC 法で得られた抗菌力と 10% アルブミン加 Kirchner 液体培地、1% 小川培地で得られた成績と比較すると表5のごとくである。INH は Kirchner および 1% 小川培地で得られる抗菌力に比較して、SCC 法での抗菌力は減弱される。PAS も 1% 小川培地の値に比較して、SCC 法の値ははなはだしく差があり減弱は著しい。Kirchner 培地での PAS の阻止限界は 10 mcg/ml で、SCC 法と同じであるが、これは接種菌量が大量であるためと思われるので、強い阻止を示す濃度は 0.3 mcg/ml である点を考慮すれば、SCC 法の値に比較してははなはだしい差があるといえる。CS は SCC 法、Kirchner 培地、1% 小川培地の間に著明な差は認められなかつた。TB-1 は 1% 小川培地において接種菌量が多いと抗菌力は弱く表現される傾向にあるが、SCC 法と 1% 小川培地の小量菌接種の間では著しい差はない。1314 TH では小川培地での抗菌力は SCC 法よりむしろ弱く出るが、SCC 法と Kirchner 培地では、ほぼ同じ成績を得た。EB も Kirchner および 1% 小川培地の大量菌接種の場合にやや阻止力は弱く表現されたが、1% 小川培地の小量菌接種と SCC 法での抗菌力はほぼ一致し

た。DAT、PZA とともに阻止力は各培地ともにはなはだしく弱い。

これらの薬剤は人体における投与量も異なり、したがって血中濃度も異なってくる。また PAS のごとく血中における抗菌力の減弱の度のはなはだしいのもあるので、単に試験管内抗菌力のみからその優劣は論ぜられない。実際に投与した場合の血中抗菌力がかなり重要な問題となる。以下各薬剤を人体に投与して得られる血中抗菌力を SCC 法により得られた結果を中心に述べてみる。

INH の化学的測定による血中濃度は、勝沼<sup>2)</sup>は Pro kg 4 mg 内服で Kelly Poet 法によると、6 時間後 1.4 mcg/ml、9 時間後 1.0 mcg/ml と述べている。沼田<sup>3)</sup>は INH を投与して、血中 INH を Rubin 法による化学的測定をする一方、SCC 法による抗菌力を調べ、Rubin 法で 1 mcg/ml のときが SCC 法による完全阻止の限界である。しかるに血液に INH を直接加えた SCC 法では 0.25~0.5 mcg/ml に完全阻止限界があり、したがって INH 服用のさいの血中遊離 INH は Rubin 法による化学的測定値の 1/2~1/3 に相当すると述べている。河盛<sup>4)</sup>らは結核菌の抗酸性を利用した生物学的測定によると、200 mg を投与した場合、4 時間後の血中濃度は 0.8~0.4 mcg/ml を示す例が 40% を占め、8 時間後は 0.1 mcg/ml またはそれ以下になると述べている。以上の結果より INH の血中濃度は化学的測定では高く出て、生物学的測定は低く出る傾向を示す。私の実験では血液に INH を混じて行なつた SCC 法による抗菌力では 0.25 mcg/ml で完全阻止である。0.3 g INH 内服後 6 時間後まで SCC 法で完全阻止を認めたので、0.25 mcg/ml 以上の血中濃度があり、8 時間後は抗菌力は消失したのでそれ以下の濃度になつたと思われ、河盛の生物学的測定の成績とよく一致した。

PAS の血中濃度は、化学的測定では日比野<sup>5)</sup>によると PAS 3.75 g 内服では 2~4 時間にかけて 100 mcg/ml

前後の血中濃度を示す。Fisher<sup>5)</sup>は4g内服1時間後91 mcg/ml, 4時間後30 mcg/ml, 徳島<sup>7)</sup>は4.0g静注1時間後に65~195 mcg/mlと述べている。北本<sup>8)</sup>は3g内服1時間後68 mcg/ml, 3時間後19 mcg/mlの成績を出している。私の行なつた血液にPASを混じて行なつたSCC法による抗菌力は、10 mcg/mlできわめて強い阻止力を示し、30 mcg/mlで完全阻止であつた。加藤<sup>9)</sup>も同様のSCC法で5 mcg/mlでかなり強く、10 mcg/mlで完全阻止と述べ、小林<sup>10)</sup>も同様のSCC法で10 mcg/mlでやや阻止、25 mcg/mlで完全阻止と述べており、私の成績は小林の報告と一致する。実際にPASを投与した場合、前記の化学的測定による成績のごとき血中濃度を得られるなら、SCC法でも数時間にわたり完全阻止を認めてもよいはずであるにもかかわらず、実際にははるかに弱い抗菌力を示すにすぎない。このことは加藤<sup>9)</sup>、小林<sup>10)</sup>もすでに述べており、また私の成績もそれをうかがわせる。INHにおけると同様にPASも化学的測定した値とSCC法による抗菌力とは一致しない。PASのSCC法による抗菌力は、1%小川培地、Kirchner液体培地のそれに比較してはなはだしく弱く表現される。しかもPAS投与後に化学的測定した血中濃度から期待される抗菌力より、生物学的測定法であるSCC法により得られた抗菌力は低く表現される。したがつて試験管内抗菌力と化学的測定の血中濃度より想像した血中抗菌力は、実際の血中抗菌力とまったくかけ離れたものとなる。このことはPASが1%小川培地、Kirchner培地で得られた抗菌力はきわめて強く、SMを上回るものであり、しかもPAS 4.0g内服後の化学的測定による血中濃度はSM 1.0g筋注の血中濃度をはるかに上回るにもかかわらず、臨床的にPASはSMまたはINHより効果が劣る印象を与える事実を裏書きしている。

CSは1%小川培地、Kirchner液体培地、SCC法での抗菌力測定では著明な差はない。この事實はPASとまったく異なる。したがつて1%小川培地、Kirchner培地の抗菌力は、ほぼそのまま血中であてはまることになる。血中濃度はNair<sup>11)</sup>は0.5g内服2時間後平均28.5 mcg/ml, 加藤<sup>12)</sup>は0.5g内服で1時間以内に最高に達し、1~4時間にわたり30 mcg/ml以上の濃度を維持している成績を出している。私の実験ではこれらの成績をほぼ裏書きする成績を得た。CSは試験管内抗菌力はPASのそれに比較してはなはだしく弱くにかかわらず、血中においても試験管内とほぼ同じ抗菌力を現わし、それに反しPASは血中において抗菌力がはなはだしく減弱されるので、PAS 4.0g内服とCS 0.5g内服の場合、SCC法による血中抗菌力検査はほぼ同じ成績を得たのであろう。

TB-1は接種菌量によつて抗菌力の判定にはなはだしい差を生じる。大量菌接種の場合は、1%小川培地の場

合にむしろSCC法より抗菌力が弱く表現される。TB-1の化学的測定による血中濃度は、Heilmeyer<sup>13)</sup>は300 mg 1回投与で4~6時間後最高の3~6 mcg/ml, 楠<sup>14)</sup>は200 mg投与で3~4時間後最高4~5 mcg/ml, 木下<sup>15)</sup>は200 mg投与で6時間後最高9~13.9 mcg/ml, 日比野<sup>5)</sup>も健康人に200 mg投与6時間後に9~13 mcg/mlで、患者に対し60 mg投与で4.6~9.1 mcg/mlと報告している。私の実験では血液に薬液を混じて行なつたSCC法による抗菌力は3 mcg/mlなので、60 mg内服で1時間後より6時間後まで完全阻止を示した成績と一致する。

1314 THはSCC法とKirchner液体培地の感受性はほぼ一致する。1%小川培地ではKirchner液体培地、SCC法よりは抗菌力は弱く現われる。1314 THは現在人体に腸溶錠を投与するので、4~6時間後に血中濃度が最高に達するのが多く、北本<sup>16)</sup>は0.5g内服で5~8 mcg/ml, 大貫<sup>17)</sup>らは0.5g内服で4~6時間後がピークで、大部分は6~12.5 mcg/mlの範囲であると述べている。私の血液に薬液を混じて行なつたSCC法による抗菌力では、1314 THは3 mcg/mlでかなり強く、10 mcg/mlで完全阻止であり、0.5g腸溶錠内服後の血中抗菌力をSCC法でみると、1~2時間後に阻止力なく、4時間後にきわめて強く、以後再び弱くなり6時間後ではやや阻止力を認めるに止まつた。すなわち報告されている血中濃度とはほぼ一致する値である。

PZAについては培地のpHを他の薬剤と同一にしたためもあるが、Kirchner液体培地、1%小川培地いずれも100 mcg/mlでほとんど阻止力を認めなかつた。SCC法でも100 mcg/mlでまったく阻止力を認めず。また1.0g内服してもSCC法で血中にまったく阻止力は認めなかつた。

EBの抗菌力はKirchner液体培地、1%小川培地の間にあまり顕著な差はなかつた。SCC法による抗菌力は1314 THと同じく3 mcg/mlで強い阻止力を示し、10 mcg/mlで完全阻止である。堂野前<sup>18)</sup>はH<sub>7</sub>株を用いた生物学的血中濃度測定によると、25 mg/kg内服2時間後は4~7.8 mcg/ml, 河盛<sup>19)</sup>は同じくH<sub>7</sub>株を用いた生物学的方法で25 mcg/ml内服4時間後に最高を示すのが多く、2時間後2~5 mcg/ml, 4時間後2~6 mcg/mlと報告しており、血中濃度は比較的長時間有効濃度を保つようである。私の実験では25 mcg/kg以上の投与量になつたが、4時間後まで完全阻止で6時間後もなおきわめて強い阻止力を示したのは、その間3 mcg/ml以上の血中濃度を保持したものと考えられ、河盛の成績と一致する。

DATは水に難溶性のためか阻止力は弱く、ことに鶏卵培地での阻止力は弱い。SCC法でも30 mcg/mlでやや阻止力あり100 mcg/mlで強い阻止力を示す程度であ

る。しかも人体に投与された大部分は糞便中に排泄され、吸収はきわめてわずかで血中抗菌力は認めないと報告されているが<sup>20),21)</sup>、私の SCC 法による実験でも 6.0 g の大量の内服にもかかわらずまったく血中抗菌力を認めなかつた。

以上各薬剤を人体に投与した場合の血中抗菌力を、血中濃度と SCC 法による抗菌力の関係を中心に論じてきた。しかしこれら薬剤は投与量も異なり、体内への吸収の状態も排泄の状態も異なるので、その優劣を論ずるのは困難である。

血液に既知濃度の薬剤を混じて行なつた SCC 法による抗菌力の比較からすれば、INH がもつとも優れ、ついで TB-1, EB, 1314 TH, PAS, CS の順で、DAT は抗菌力はきわめて弱く、PZA はまったく問題外である。この結果は Kirchner 液体培地もしくは 1% 小川培地の成績と必ずしも一致しない。

しかし実際に人体に投与して血中抗菌力を SCC 法で見ると、各薬剤間で投与量は異なり、また同一薬剤でも投与量が変われば当然血中濃度も異なってくるので、その優劣は決めにくい。今回の実験の限りでは TB-1 0.06 g, INH 0.3 g がもつとも優れ、ついで EB 1.5 g である。以上 3 剤はいずれも投与後数時間にわたり完全阻止を示した。ついで PAS 4.0 g, 1314 TH 0.5 g, CS 0.5 g で、これらはかなり強い阻止力を示したが、前の 3 剤の場合に比較して弱い。PZA, DAT はまったく阻止力は示さなかつた。

#### 結 論

1) 各薬剤の Kirchner 液体培地、1% 小川培地により得られた抗菌力と、SCC 法で得られた血中における抗菌力とは必ずしも一致しない。

2) Kirchner 液体培地、1% 小川培地で得られた成績に比較して、SCC 法による抗菌力は PAS でははなはだしく減弱される。INH もかなり減弱されるが、CS, TB-1, 1314 TH, EB 等は減弱されない。TB-1, 1314 TH はむしろ 1% 小川培地の成績が SCC 法より弱く表

現された。

3) 血液に薬剤を混じて行なつた SCC 法による抗菌力検査では INH がもつとも優れ、次が TB-1 で、ついで EB, 1314 TH がほぼ同じでこれに続き、ついで PAS, CS, DAT, PZA の順であつた。

4) 臨床的投与量で内服による場合、SCC 法により血中に抗菌力の発現をみたものは INH, TB-1, EB, PAS, CS, TH で、まったく認めなかつたのは PZA, DAT であつた。

本論文の要旨は、第 37 回および第 39 回日本結核病学会総会で発表した。

終りに臨み、ご指導、ご校閲を賜つた院長永坂三夫博士、ご校閲を賜つた名古屋大学医学部日比野進教授に厚くお礼申しあげます。

#### 引 用 文 献

- 1) 永田彰他：結核，40：6，1965.
- 2) 勝沼六朗：結核研究の進歩，1：51，1953.
- 3) 沼田至：結核研究の進歩，24：130，1959.
- 4) 河盛勇造他：結核研究の進歩，24：51，1959.
- 5) 日比野進：結核研究の進歩，1：158，1953.
- 6) Fischer B. M. et al.: Am. Rev. Tuberc., 64：557，1951.
- 7) 徳島馨：京大結核研究所紀要，2：148，1954.
- 8) 北本治：臨床，3：223，1950.
- 9) 加藤和市：結核，30：390，1955.
- 10) 小林和夫：結核，34：139，1959.
- 11) Nair K. G. S., et al.: Antibiot. Ann., 136, 1955.
- 12) 加藤隆：名古屋医学，79：865，1959.
- 13) Heilmeyer L.: Klin. Wschr., 27：790，1949.
- 14) 楠五郎雄：最新医学，6：913，1951.
- 15) 木下弥兵衛他：結核，27：190，1952.
- 16) 北本治他：最新医学，15：2988，1960.
- 17) 大貫稔他：日本胸部臨床，20：881，1961.
- 18) 堂野前維摩他：日結研報告：1964.
- 19) 河盛勇造他：日結研報告：1964.
- 20) 砂原茂一：胸部疾患，8：1089，1964.
- 21) 河盛勇造他：日本胸部臨床，24：1，1965.