

結核菌の発育に不適当な条件と化学療法

III. PAS 前処理と INH・PAS 併用効果

前 川 暢 夫・中 西 通 泰・川 合 満
中 井 準・池 田 宜 昭

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1

受付 昭和 46 年 8 月 14 日

THE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY *IN VITRO*
UNDER VARIOUS CONDITIONS INADEQUATE FOR
THE GROWTH OF TUBERCLE BACILLI*

III. Antituberculosis Activity of INH in Combination
with PAS *in vitro* after Exposure to PAS

Nobuo MAEKAWA, Michiyasu NAKANISHI, Mitsuru KAWAI,
Hitoshi NAKAI and Nobuaki IKEDA

(Received for publication August 14, 1971)

For the purpose of evaluating the bactericidal activity of INH in combination with PAS against tubercle bacilli (H37Rv) *in vitro* under the inadequate condition for the growth of tubercle bacilli, the experiment was made by exposing tubercle bacilli to PAS under the concentration of 1 mcg/ml and 10 mcg/ml before testing the bactericidal activity of INH and PAS.

According to the results obtained, the bactericidal activity of INH and PAS is remarkably lowered after exposure to PAS.

A. 緒 論

われわれは前報で PAS 前処理が INH 非交換群で INH の殺菌効果を減弱させることを知った。この点に関連して、PAS 前処理は同様に行ない、前処理後も結核菌を発育に不適当な環境において、しかも元来殺菌効果の弱い PAS が各種の濃度で引き続いて存在する場合、INH の殺菌力はどのような影響を受けるであろうかということが 1 つの問題となると思われる。第 1 報で述べたごとく低温という結核菌の発育に不適当な環境では INH の殺菌力は非常に減弱されることが認められたのであるが、PAS という薬剤を用いて作り出した結核菌の発育に不適当な環境でも INH の殺菌力は同様な影響を受けるのであろうか。この問題についての実験的検討を行な

つたので以下にその成績の概略を報告する。

B. 実験方法

前報とほとんど同様な操作で行なつた。すなわち実験には Silicone-Coated Slide Culture 法 (SSC 法)¹⁾を用いた。使用菌株は H37Rv で、1% 小川培地に発育した集落よりベンジン菌液を作製し Silicone-Coated Slide (SS) に付着させた。培地は 10% 牛血清加キルヒナー培地を使用した。前処理に使用した PAS の濃度は 1 mcg/ml および 10 mcg/ml とし、前処理後に INH に併用した PAS の濃度も同様に 1 mcg/ml, 10 mcg/ml の 2 種類とした。前処理の期間は 1 週間とした。実験順序は PAS による前処理後、37°C で 4 週間 INH・PAS を併用して作用させた後、生理的食塩水で 3 回ずつ SS

* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, 53, Shogoin-Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

Table 1. Bactericidal Effects of INH in Combination with PAS after Exposure to PAS (1 mcg)

tt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
INH alone, 4W	—	—	—	—	3*	50	100	100	+	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++
PAS 1mcg 1W →INH alone 4W	—	—	—	++	+	+	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PAS 1mcg 1W →PAS 1mcg →INH 4W	—	—	—	+	+	+	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PAS 1mcg 4W INH	—	—	—	—	—	—	—	1	2	4	30	30	+	+	+	+	++	++	++	++

* Figures in the table show the countable colonies.

Table 2. Bactericidal Effects of INH in Combination with PAS after Exposure to PAS (10 mcg)

tt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
INH alone, 4W	—	—	—	—	—	—	50*	20	+	+	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++
PAS 10mcg 1W →INH alone 4W	—	—	—	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PAS 10mcg 4W →PAS 10 mcg →INH 4W	—	—	—	30	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PAS 10mcg 4W INH	—	—	—	—	—	—	2	1	4	10	20	20	20	+	**S	+	+	+	+	++

* Figures in the table show the countable colonies. ** S means the saprophytic contamination.

を洗浄し、薬剤を含まない培地でさらに4週間培養した後に肉眼的に判定を行なった。したがって前報と異なるところは、PAS 前処理後に作用させた INH に前処理に使用した PAS をそのまま併用したことである。実験群としては、当然のことながら PAS による前処理の操作を含まない対照群を加えた。なお、今回の実験では薬剤を途中で交換する操作は行なわなかった。この意味については第2報を参照されたい。また INH の濃度は第1管を 1,000 mcg/ml とし以後倍数希釈法により第19管までを検討した。

C. 実験成績

PAS の濃度が 1 mcg/ml の場合は表1に示すごとく、PAS 前処理群は非前処理群に比し、その殺菌効果は相当減弱されている。また表2に示すごとく PAS の濃度が 10 mcg/ml の場合は、殺菌効果の減弱の程度が少なくなる傾向にあるが、非前処理群に比較するとやはり殺菌効果は対照群に比べて相当減弱されているのが認められる。

D. 総括および考察

実験成績にみられるごとく、PAS による前処理は INH 単独作用の場合と同様に、INH・PAS 併用の場合でもその殺菌効果を減弱させる。低温下での薬剤作用ほどの効

果減弱は認めないにしても同様の傾向があることは前報でみられた INH 単独作用時の結果と同様である。PAS による前処理を行なわないで INH と PAS の使用を同時に開始する場合の殺菌効果については次報で検討するが、静菌力が強く殺菌力の弱い化学療法剤を併用する場合、一応これらの事実を念頭におく必要があるのではなからうか。それと同時に、発育に不適当な環境にある結核菌の絶滅が非常に困難であることが、ひいては臨床病巣の結核菌絶滅をほとんど不可能としている大きな原因の1つとも考えられる。今までの化学療法の研究が主として結核菌の発育に好都合な環境でのみ行なわれていたきらいがあると考えるので、われわれはこのような結核菌の発育に不利な条件下での化学療法の強化について今後も研究を進めたい。

E. 結 論

1 mcg/ml および 10 mcg/ml の PAS で結核菌を前処理すると、その後作用させた INH・PAS の殺菌効果が、そうでない場合に比べてかなり減弱されることを認めた。

文 献

- 1) 東向一郎：京大結研紀要，7（増刊1号）：461，昭34。