

結核菌の発育に不適當な条件と化学療法

IV. INH と PAS の併用効果

前川 暢夫・中西 通泰・川合 満
中井 準・池田 宣昭

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

岩井 嘉一

済生会茨木病院内科

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*

IV. The Bactericidal Activity of INH in Combination with PAS

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

(Received for publication August 14, 1971)

The bactericidal activity of INH in combination with PAS was evaluated *in vitro* by means of silicone-coated slide culture method.

According to the results of the experiment reported here, the bactericidal activity of INH is slightly lowered under the presence of relatively high concentration of PAS such as 1,000 mcg/ml.

[A] 緒 論

われわれは第1報で低温下に薬剤作用を行なつた場合、第2報でPAS前処理後にINHを作用させた場合、第3報ではPAS前処理後にINH・PASを併用した場合のそれぞれについて殺菌効果の面から検討してきた。これらの検討の結果明らかになつたことは、結核菌の発育に不適當な条件下で薬剤を作用させ、または薬剤作用を開始すると、その殺菌効果が減弱される場合があるということである。これらの成績からわれわれが日常の臨床で繁用し、静菌力は強いが殺菌力の弱い性質が知られているPASについて、その併用効果を殺菌力の面から改めて再検討することも全く無意味とはいえないであらう。また静菌力は強いが殺菌力の弱いという意味で同じ

傾向を示すPAS以外の薬剤についても同様の意味で検討されてもよいと思われる。著者らは化学療法一般についてもそうであるが、とくに結核症のような慢性に経過する感染症の治療にさいしては、できるだけ副作用が少なく、殺菌効果の強い薬剤を組み合わせるべきであらうと考えているからである。そこで今回はPASをINHに同時併用した場合について検討した。

[B] 実験方法

前各報と同様にSilicone-Coated Slide Culture法(SSC法)¹⁾を使用した。薬剤濃度は表1に示すごとく薬剤週1回交換群では、INHは第1管100 mcg/ml以後倍数希釈法で第9管まで、PASは第1管10,000 mcg/ml以後倍数希釈法により第19管までとし、この各濃

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

Table 1. Bactericidal Effect of INH Combined with PAS
(Culture-media were replaced once a week)

INH(mcg/ml) \ PAS (mcg/ml)	PAS (mcg/ml)																			K
	10,000	5,000	2,500	1,250	625	313	156	78	39	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	C ₁	—	—	C ₂	—	C ₁	C ₂	C ₂	—	C ₂
50	—	—	—	C ₁	C ₁₇	C ₂	—	—	—	—	—	C ₁	C ₁	C ₁	—	—	—	C ₂	—	—
25	—	—	—	C ₈	C ₁₃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	S	—	—	—	C ₁	C ₆
12.5	—	—	C ₂	C ₈	C ₁₁	C ₆	—	C ₁	—	—	—	C ₂	C ₁	S	—	C ₃	—	C ₇	—	C ₁₆
6.25	—	—	C ₅₀	C ₂₀	C ₁₅	C ₄	—	C ₁	—	—	C ₂	C ₂	C ₂	C ₁	C ₂	C ₃	C ₂	C ₃	—	+
3.13	—	—	+	C ₂₄	C ₄	C ₅	C ₂	—	C ₁	—	—	—	C ₁	—	C ₁	C ₄	—	C ₂₁	C ₃₀	C ₁₁
1.56	—	C ₂	+	C ₃₀	C ₂₄	C ₅	C ₆	C ₁	C ₃	—	—	C ₅	—	C ₁	C ₃	C ₃	C ₅	C ₆	C ₁₀	+
0.78	—	—	+	+	C ₇	C ₇	C ₁₃	C ₂	C ₂	C ₂	C ₅	—	C ₇	C ₆	C ₈	C ₅	C ₉	C ₁₁	C ₉	+
0.39	—	—	+	+	C ₃₀	C ₅	—	—	—	—	C ₁	C ₁	C ₂	C ₃	C ₃₅	C ₃	S	C ₁₀	+	C ₄₀
K	—	C ₂	+	+	+	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Inoculum size : ca 10⁶ V. U. Reading : Four weeks after washing.

Table 2. Bactericidal Effects of INH Combined with PAS
(Culture media were not replaced)

INH (mcg/ml) \ PAS (mcg/ml)	PAS (mcg/ml)																			K
	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.20	0.10	0.05	0.025	0.0125	0.00625	0.00313	0.00156	0.00078	0.00039	
10 ⁴	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10 ³	—	—	—	—	C ₅	—	C ₁	C ₁₀	C ₁	C ₁₁	C ₁	C ₁₀	C ₁₂	+	+	+	+	+	+	+
10 ²	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	C ₁₀	C ₂₅	C ₁	+	+	+	+
10	—	—	—	—	C ₁	—	—	C ₁	C ₈	C ₃	C ₁	C ₅	+	+	+	+	+	+	+	+
1	—	—	—	—	C ₅	C ₇	C ₈	C ₂₄	C ₄₀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.1	C ₁₅	C ₃	—	C ₁₀	C ₈	C ₃₄	+	+	+	+	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+
K	—	—	—	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Inoculum size : ca 10⁶ V. U. Reading : Four weeks after washing.

度をいわゆるクロス法により組み合わせたものである。また表 2 に示すごとく薬剤非交換群では、INH は第 1 管 100 mcg/ml 以後倍数希釈法で第 19 管まで、PAS は 10⁴, 10³, 10², 10, 1, 0.1 mcg/ml の 6 種類をいわゆるクロス法により組み合わせたものとした。

実験操作, 判定時期, 判定方法等については前各報と全く同様である。

[C] 実験成績

(1) 薬剤週 1 回交換群

表 1 に示す通り特徴的なことは PAS 濃度 625~1,250 ~2,500 mcg/ml の範囲で INH の殺菌効果が減弱される傾向を認める。

(2) 薬剤非交換群

表 2 に示す通り PAS 濃度 100 mcg/ml に比し, 1,000 mcg/ml でむしろ INH の殺菌効果が減弱されている。

すなわち薬剤交換群, 非交換群いずれの場合でも, PAS がかなり高い濃度で存在すると INH の殺菌効果が弱められるという成績である。

[D] 総括および考察

薬剤週 1 回交換群でも非交換群でもいずれも PAS が

1,000 mcg/ml 前後の濃度になると, それ以下の濃度ではどちらかといえば併用結果があつたものが, 何か INH の殺菌力を弱めているような印象を受ける。なぜこのような成績になるのかは著者らにも現在のところ明確な説明は不可能である。また生体内でこのような高濃度に PAS が存在しうるとは考えがたいのでこの実験成績からただちに現在臨床で行なわれている INH・PAS 併用療法の意味を論じようとするつもりは毛頭ないが, PAS という薬剤が INH の殺菌効果に及ぼす影響を考えると, 一般に数種の薬剤の併用療法を行なう場合には発育阻止力の面からのみではなくて殺菌力の面からも薬剤相互間の interaction について慎重な検討が必要であると考える。

[E] 結論

INH・PAS 併用試験管内実験で, 薬剤週 1 回交換群, 薬剤非交換群ともに PAS 濃度 1,000 mcg/ml 前後で, 100 mcg/ml に比し INH の殺菌効果が減弱する傾向を認めた。

文 献

- 1) 東向一郎: 京大結研紀要, 7(増刊 1 号): 461, 昭34