

アミドが還元されて第2の波形が得られるものと考えられ尚追求中である。一方アセチル化物では第1の還元が行われず抗菌力のある化合物では還元が行われるのは、INAHの作用機序の説明に興味ある所見と考えられる。次に之等の混合物のポーラログラフの各々の拡散電流値は充分定量に用い得る。従つて吾々は上述の如き還元波の性質を利用してその代謝産物の第1波高よりINAH及び抗菌力を有する物質、第2波高は之にアセチル化物が加つたもの、第3波高をイソニコチン酸の3群に分けそれぞれの拡散電流値を求め定量を行なつた。この方法による分別定量の精度は検体濃度  $10^{-4}M$  で3群相互の濃度倍数が10倍以下の場合約土6%であり濃度倍数が10倍以上の場合は誤差が大となり定量困難となる。

#### 実験方法

体重 2.5 kg の家兎を使用 50 mg/kg 筋注、経口投与後 1°, 2°, 4°, 6°, 8°, 12°, 24° に採尿、原尿を濃度により 10~100 倍に (濃度を 10~100 mcg/cc にする) pH 1.17 の緩衝液で稀釈支持塩として 0.1 N KCl を使用した。

成績：

筋注例：抗菌力を示す部分は INAH, IHMS 共に 4 時間尿が最高を示す。INHG は排泄が早く 2 時間尿が最高を示す。アセチル化及びイソニコチン酸分解は INAH に比して IHMS, INHG は遙かに少い。

経口例：排泄は INAH, INHG は共に 4 時間尿が最高値を示し IHMS は前二者と異り 8 時間尿に最高値を示す。之は吾々が先に KELLY & POET 法を用いて血中濃度を測定した結果と一致する。アセチル化は筋注例よりも多く INAH, IHMS, INHG の順に少くなるのは筋注例と同様である。然るにイソニコチン酸の分解率を見ると INAH が最も多く IHMS 及び INHG はほぼ同率を示す。

次に投与量に対する排泄率は INAH 57.4% ついで IHMS 32.8% INHG 31.2% となる。

ペーパークロマトグラフによる同定：上昇法により展開溶媒は *n*-Butanol. Ethanol. 水 = 2 : 2 : 1, 展開は 12~14 時間で呈色は BrCN を使用し各スポット同定には紫外部吸収曲線を併用した。3者共にほぼ同一の Spot が得られ誘導体の中変化を受ける部分は一旦 INAH に分解して後に INAH と同様の代謝過程を営むものと考えられる。

今回の吾々の成績と先に (第 29 回薬学会総会昭和 31 年) 報告した抱合体と INAH の生体に及ぼす影響—生体内核酸代謝, ビタミン代謝—, 試験管内抗菌力, 実験動物治療成績, 今回のポーラログラフによる還元の状態, ペーパークロマトグラフによる同定等から家兎体内で INAH 誘導体の抗結核作用の一部は遊離した INAH に

よることは考えられるが、然しこの事実のみではポーラログラフで得られた抗菌力を有する部分の説明が困難で誘導体そのものの作用を認めなくてはならない。

### (118) 諸種抗結核剤の全血及び細胞内結核菌に対する阻止効果の研究 (殊に INH 誘導体の阻止効果)

北本 治・福原徳光・小林和夫

小野みどり・芦荻宏彰

東大伝研臨床研究部

SM, PAS 及び INH 誘導体の人型結核菌薬剤耐性株及び感受性株に対する阻止効果を種々なる条件下で検討する目的で、細胞内及び全血内結核菌に対する阻止効果を検し、Youmans 培地使用の試験管内実験成績と比較検討した。

I. 細胞内結核菌に対する阻止効果は、モルモット腹腔内より型の如く取り出した単球に喰菌させ、これに各薬剤を作用させ 7 日間培養後判定した。菌液は何れの実験に於ても単個菌分離した菌株を Dubos Tween-Albumin 培地で均等培養して用いた。

(1) 単球内結核菌 (F 株) に対する SM, PAS 及び INH の阻止効果：

INH では 0.1 mcg/cc まで増殖, 0.5 mcg/cc で阻止

SM では 1.0 mcg/cc まで増殖, 5 mcg/cc で阻止

PAS では 10 mcg/cc まで顕著な増殖を認めた。

即ち細胞内結核菌に対する阻止効果は INH > SM > PAS の順で、SM, PAS 殊に PAS では Youmans 培地の場合より阻止効果の減弱が顕著であつた。

(2) 単球内結核菌 (F 株) に対する INH 誘導体の阻止効果

IHMS, IHMS-Ca, IP-Na, INHG-Na に就いて、分子量を考慮して比較すると、何れも 0.1 mcg/cc の INH 相当量まで増殖が見られ、各薬剤の間に差が認められなかつた。

(3) 単球内 INH 耐性結核菌 (INH 1 mcg 耐性株) に対する INH 誘導体の阻止効果：

各誘導体とも Youmans 培地使用の場合よりも高濃度を要したが、阻止力に差は認められなかつた。

INH 25 mcg 耐性株の場合でも、細胞内結核菌は 50 mcg/cc にても増殖し、その阻止濃度は Youmans 培地の場合より高濃度を要した。

II. 全血内結核菌に対する INH 誘導体の阻止効果は SCC 法により、血液はツ反応陽性の健康成人のものを用い、菌 (F 株)・薬液を混合して 1 週間培養後判定した。

INH では 0.1 mcg/cc で軽度の阻止効果が見られ、0.5 mcg/cc で完全阻止、IP, IHMS, INHG-Na ではと

もに 5 mcg/cc, IHMS-Ca では 10 mcg/cc で完全阻止が見られた。即ち INH が最も低い濃度で阻止効果を示し、IP-Na, IHMS, INHG-Naの間には顕著な差は見られなかつた。この成績を Youmans 培地使用の場合と比較すると、全血培養では何れの誘導体でもその阻止に対し、より高濃度を要するようである。この傾向は例数が少ないが、SM, PAS 及び INH の耐性株に対する各薬剤使用の場合にも観察できた。

Ⅲ. INH 誘導体服用後の血中濃度と全血阻止効果は、健康成人 3 名について、各誘導体の 1 回常用量を服用させ、その後時間的に採血して測定した。血中濃度の測定は掛見氏変法によつた。

INH 0.1 g 服用例では 1~2 時間後血中濃度は最高となつたが、全血阻止力が著明な例はなく、0.2 g 服用で血中濃度は何れの例でも、より高濃度を示し、4.6 mcg/cc を示した 1 例では著しい全血阻止効果が見られた。

IHMS 0.3 g 服用例では血中濃度は 2.6 mcg/cc を示した例もあつたが全血阻止効果は見られず、0.5 g 服用により全例血中濃度は高まり、阻止効果も 2~6 時間に亘つて見られた。

IHMS-Ca 服用例では 0.3 g 服用にて血中濃度の高い 1 例で 4 時間後に阻止効果が見られ、0.5 g 服用では 2 例に 2~6 時間に亘つて著明な阻止効果が見られた。

INHG-Na 0.3 g 服用では中等度の阻止効果を示した例があり、0.5 g 服用で血中濃度の上昇とともに阻止効果も増強した。

IP-Na 0.3 g 服用例では、血中濃度が 2 mcg/cc で中等度の阻止効果が認められ、0.5 g 服用では血中濃度の上昇するもの或は不変のものもあつたが、全例阻止効果の増強を示し、殊に 2 例では 1~4 時間に亘つて著明な阻止効果を示した。(IP の血中濃度測定法については現在検討中である)。

即ち今回の私どもの実験条件では、全般的に、INH 及び INH 誘導体服用後の全血阻止力が弱いようであるが阻止力の弱い例でも服用量の増量によつて血中濃度の上昇とともに全血阻止効果の増強が見られた。

Ⅳ. PAS 服用後の血中濃度と全血阻止効果は肺結核患者について、Buffered PAS 或は PAS-Ca を服用させ、その後時間的に採血して測定した。血中濃度は KLYNE & NEWHAUSE の方法で測定した。

Buffered PAS 4 g 服用の 2 例では F 株に対して、1~6 時間に亘つて血中濃度の上昇とともに全血阻止効果がみられ、54 mcg/cc 以上の血中濃度に於て完全阻止がみられたが、46 mcg/cc 以下では阻止効果がみられなかつた。PAS 10 mcg 耐性株では血中濃度が 124 mcg/cc でも阻止効果はみられなかつた。

PAS-Ca 4.5 g 服用でも F 株では 54 mcg/cc 以上の血中濃度に於て阻止効果がみられ、PAS 10 mcg 耐性株では 4 時間後に軽度の阻止効果がみられたに過ぎなかつた。

即ち PAS 服用後の全血の阻止効果をその際の血中濃度と比較検討すると、全血中では通常の *in vitro* の阻止濃度よりも更に高濃度を要する成績であつた。

## (119) Streptohydrazid の抗結核作用の機序について

伊藤文雄・野村四郎

阪大第 3 内科

那須義則

大阪府立羽曳野病院

さきに我々は Azotometry により INH 及びその誘導体の尿中排泄状況を検し、INMS を除く他の誘導体は皮下注射されれば、そのままの形で尿中に排泄されるに対し、経口投与すればおそらく胃液の酸度により INH となつて吸収されるものと報告した。一方、マウスの実験的結核症に対する治療実験の結果は、生体内における INH の生成率と極めてよく平行する。即ち誘導体そのままの形で尿中に排泄されると考えられる場合には、極めて効果は少なく、INH になると考えられる場合にはよく奏効する。これらの事実から、我々は少なくとも *in vivo* では INH のみが有効型で、Acetyl 化物はもとより、試験管で有効な各種の Hydrazone 型代謝産物或いはその他の誘導体もそのままの形では無効であると結論した。

そこで Streptomycin (SM) の -CHO 基と INH とが Hydrazone 型に結合した Streptohydrazid (Inamycin を使用、以下 SH と略) の生体内運命と化学療法効果とを同様に比較検討した。

SH は Azotometry 原法ではフェリチアンカリ Azotometry, 重クロム酸カリ Azotometry 共に殆んど  $N_2$  を発生しないが、我々の酸処理 Azotometry を行なえば両 Azotometry でほぼ理論値どおりの  $N_2$  を発生するようになる。そこで健康人に SH 1 g を筋注して、その尿につき酸処理 Azotometry を行なうと、一部 Acetyl-INH の排泄を認めるが、多くの部分はそのまま排泄されていると考えられ、また経口投与すると酸処理 Azotometry を行なうまでもなく、INH 投与の際と同様の排泄状況を認めた。以上の事実から、SH は筋内注射すれば一部は体内で INH になるが多くの部分はそのままの形で排泄されるに対し、内服すれば消化管内で INH を遊離するものと考えられる。

一方、マウスに人型結核菌黒野株を静脈内感染させ、これに対する治療実験を行なつた成績では SH は皮下注射よりも、経口投与の方が遙かに奏効する。この効果は遊離した INH によるものと考えられる。また、肺炎双球菌、肺炎桿菌によるマウス感染症に対する感染防禦実験では SH の皮下投与は SM のそれより劣る。

以上の実験成績から、SH はそのままの形では SM 及び INH は効果を発揮し難く、SM 及び INH の両者に解離してはじめて化学療法の効果を発揮するものと考えられる。

## (120) 実験的膝関節結核に対する Marsilid の成績

伊丹康人・山中英夫・原田雅弘

立石正治・金仁洙

慈大整形外科

Marsilid に就いては従来種々の報告がなされておるが、内科領域では副作用の点で臨床適用上疑義が持たれている様である。一方骨関節結核に就いては、その後 DAVID M. BOSWORTH 等により十分効果的である事が発表されて居る。

我々は BOSWORTH 氏の好意により Marsilid を直接入手し得たので、海狸の実験的膝関節結核に使用し、その効果を SM, INAH 治療群と比較検討した。

実験方法：結核反応陰性、体重 300 g 前後の健康海狸に人工膝関節結核を起し、結核菌接種後 5 週の始めから Marsilid, INAH 及び SM の単独投与を開始した。実験群は 4 群である。

(1) 対照群は菌接種のみで無治療、(2) Marsilid 群は Marsilid を毎日 7 mg 経口投与、(3) SM 群は SM を 9 mg 連日注射、(4) INAH 群は INAH を 7 mg 連日注射して何れも結核菌接種後 34 週まで経過を観察した。検査法は結核菌接種後毎週、体重、関節及びリンパ腺の腫脹、膿瘍の消長等の一般状態を観察すると共に、14 週、24 週、34 週で各群 5 匹剖検し、罹患関節、所属リンパ腺、主要な内臓器について病理組織学的、細菌学的の検索を行なつた。

一般状態は各実験群の間に明らかな差を認めなかつた。次に罹患関節内の結核菌の消長をみるに大略の所 14 週で Marsilid 群と INAH 群が略同程度に低率を示すが、SM 群は少々高い陽性率である。然し 24 週では各群共全て陰性化している。所が 34 週では Marsilid 群と SM 群が再び陽性を示しておるが、これは化学療法では処理しきれなかつた膿瘍を持つ実験動物が剖検例の中にあつたためと思われる。次に内臓器内結核菌は 14 週

では培養法で INAH 群が最も低率で Marsilid 群がこれに次ぎ SM 群が最も高い陽性率を示す。24 週、34 週では各群すべて陰性化している。この関係は螢光法検査に於いても略同じである。以上の細菌学的所見からみると Marsilid と INAH が SM より早期に効果を現わす傾向が窺われる。次に内臓器への転移巣の状況を見ると、24 週では SM 群は全例に転移巣を認めないが、INAH, Marsilid 群では僅かにみられる。然し 34 週になると Marsilid 群に転移巣を認めた 1 例があるのみで 3 群とも殆んど所見がなかつた。

次に関節の病理組織学的所見では、対照群の 14 週では関節腔内には結核性の肉芽が充満し、脂肪体から筋層にかけて高度の細胞浸潤を見る。また、大なる膿瘍が散見され、大腿骨の骨端骨髄中にかなり広範囲な病巣があつて骨梁を破壊している。脛骨々端部にも大小の地図状の病巣があり、骨幹骨髄にも血行性撒布巣と思われる地図状の病巣を見る。34 週になると病巣は少々限局化して、膠原線維の増殖も比較的良好であるが大腿骨、脛骨ともに骨端部に相当度の破壊をみる。然し肉芽は一般に充血性で骨梁は可成り肥厚している。次に Marsilid では 30 週間の投与で滑液膜は結合織性に肥厚し脂肪体にも軽度の結合織の増殖をみる。細胞浸潤も甚だ軽度で骨端や骨幹部には殆んど病巣をみない。然し関節後側の脂肪組織内に濃縮状の乾酪様物をもつ膿瘍が残存している。

INAH 例に於ては滑液膜に軽度の線維性肥厚をみるのみで、骨端や骨幹部には全く病変をみない。然し Marsilid 例と同様に脛骨後側に中等大の膿瘍が残存している。SM 投与例においては滑液膜の線維性肥厚と極く僅かな細胞浸潤をみるのみで、この点は Marsilid 群の所見に類似している。但し、関節後側の脂肪織内に極く小さいリンパ球の浸潤の多い膿瘍の遺残がみられる。

以上の所見を総括してみると、海狸の実験的膝関節結核に対して、Marsilid は SM や INAH と殆んど相似た結核病変の抑制力を示すと思う。但し Marsilid は投与を開始した初期に於て明らかに SM より効果的に働くとと思われる点もあるが 10 週から 20 週、更に 30 週間の長期投与後になると、3 者間には殆んど差を認め得なくなる。

然し、海狸に於ては副作用等の点が明らかでないから臨床応用に際しては慎重でなければならぬと考えている。次に以上のように SM, INAH, Marsilid は何れも著明な結核病巣の抑制を示すが 30 週と云う長期投与においても膿瘍の処理が充分でなかつたと云う点は注目すべきことと思う。

## (121) INHG 及び INHG-Na の臨床成績

藤岡万雄・吉田文香・杉本 裕・甲斐義宏  
杉浦 昭・西山寛吉・河西健夫・岡田周子  
平島信子・杉浦宏政

埼玉県立小原療養所

今回、私達は INH のグルクロノラクトン誘導体、即ちグルクロノラクトン・イソニコチニールヒドラゾン (INHG) 及びグルクロン酸ナトリウム・イソニコチニールヒドラゾン (INHG-Na) の臨床効果、副作用、耐性を検討した。

症例は埼玉県立小原療養所入所中の患者 47 名で、うち INHG 30 名 (IVA 12, IVB 13, VI 2, VII 3; 軽症 8, 中等症 19, 重症 3) INHG-Na 17 名 (IVA 8, IVB 2, V 2, VII 5; 軽症 4, 中等症 9, 重症 4) で 47 名中男 37 名, 女 10 名, 年齢は 20 代 30 代が 36 名であった。

投与方法は INHG は 1 日 1.5g, INHG-Na は 1 日 2.0g 単独毎日投与を原則とした。INHG も初め 2.0g 投与を試みたが、副作用が多く、1.5g に減量して投与した。観察期間は 3 カ月と 6 カ月であった。

臨床成績は厚生省療研の「肺結核の症状の軽快及び増悪並びに転帰の判定基準」に従って判定した。

体温は何れも初めより平熱のものが多く、INHG 例では異常値のものは著明に改善されたが、INHG-Na 例では重症例が多かったためか、尚微熱をつづけた不変例が 40% もあった。体重では INHG, INHG-Na の例共に 6 カ月で約 45% の症例に増加を見、後述の如く胃腸症状を呈したものの中でも減少したものは 1 例もなかった。

咳嗽、喀痰は INHG 例では始よりないものが INHG-Na 例より多かつたが、共に消失例はなく 7~27% に於て却つて増加をみた。

赤沈は INHG, INHG-Na 例共に始めより正常値のものが約半数あつたが、異常値を示すものの中では約 50% が改善された。

喀痰中の結核菌では鏡検培養共に治療前より陰性のものが INHG, INHG-Na の例共に約半数を占めていたが、INHG 例では症例の関係もあつて 6 カ月で約 45%, INHG-Na 例では 1 例に陰性化を見た。一方、INHG 例では重症で 1 例, 中等症で 2 例, INHG-Na 例では中等症で 1 例喀痰中結核菌の増加を見た。

X線像では INHG 例では軽快 I が 3 カ月で約 7%, 6 カ月で約 55%, 軽快 II が 3 カ月で約 57%, 6 カ月で約 22% に見られた。INHG-Na 例では軽快 I が 3 カ月

で約 18%, 6 カ月で約 36% 軽快 II が 3 カ月で約 35%, 6 カ月で約 55% に見られた。但し INHG 例は INHG-Na 例に較べて軽症, 未治療例が多かつたため, 両者を比較することは出来なかつたが, いずれも 3 カ月より 6 カ月投与の方が良い結果を得た。尚, 著効の認められた結核腫の 1 例を示した。又, シューブと思われたものが INHG 投与 3 カ月に 1 例, INHG-Na 投与 2 カ月に 1 例あつた。尚, 喀痰量及び喀痰中の結核量の増加した症例中でも, X線写真上の陰影に好転を認めたものがあつた。

副作用: 血液, 尿所見, 腎機能には全例とも大した異常は認められなかつた。唯, INHG-Na 2.0g 投与例中 BSP (30 分値) が 7.5% 以上となつたものが 2 例あつたが, 他の肝機能検査所見では正常であつた。しかし, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 腹痛, 腹部膨満感などの胃腸症状は INHG 例では 30 例中 13 例 (43.3%), INHG-Na 例では 17 例中 3 例 (17.6%) に見られた。その他, 不眠, 頭痛を訴えたものが INHG 例では 30 例中 4 例あつた。これらの胃腸症状及び不眠などは毎日 1g 投与例では投与開始後約 2 カ月目頃より現れたが, 2g 投与例では, 投与開始後約 1 カ月目頃より現れた。これらの副作用は投薬を 2~3 日中止するか, 又は減量すると直ちに消失した。このように INHG-Na は胃腸症状その他の副作用の点では INHG よりやや少いよう服用し易いと思われた。又, INHG-Na 投与例で喀血死を起した 1 例があつたが, その病型は重症の VII 型であつた。尚, INHG-Na の 1 例で神経症と思われる症状を呈したものがあつたが, 投薬 6 カ月後 SM, PAS 併用に切りかえて間もなく, 正常に復した。

INH 耐性菌の出現: INHG, INHG-Na 例共に経過中必ずしも結核菌が常に陽性でなく, 従つて耐性を追求出来るものが少く又 INHG, INHG-Na 使用前に既に INH 耐性を示していたものもあつたので, 耐性の推移に関しては結論は保留するが, INHG 例では 3 カ月後 5 mcg 完全耐性菌の出現を見たものが 1 例あり, 使用前より INH 5 mcg と 1 mcg 完全耐性の例は夫々 3 カ月後に於てもその耐性に変化はなかつた。INHG-Na 例では同じく 3 カ月後菌陽性の 7 例中 5 mcg 完全耐性が 1 例あり, 6 カ月後菌陽性の 4 例中 1 mcg 完全耐性が 2 例あつた。

以上, INHG, INHG-Na の単独投与例について報告したが, INHG-Na に於て副作用が少く, 従つて大量使用に耐え, 効果も期待出来るものと思われた。

終りに種々御指導下さつた伝研病院長 北本教授, 福原博士に謝意を表す。

(122) INAH並びにその誘導体の大量  
投与による副作用に対するVit.  
B<sub>6</sub>の効果

熊谷 敬・三井寛道

国立神奈川療養所

最近 INAH 及びその誘導体の大量投与が結核症治療に用いられる傾向にあり、その副作用の発現に対して Vit. B<sub>6</sub> の有効なることが報告されておる。我々はその基礎的実験として Vit. B<sub>6</sub> 欠乏基礎食にて飼育した白鼠を用い、INAH 及びその誘導体の副作用発現に対する Vit. B<sub>6</sub> の作用を検討したのでここに報告する。

実験方法

第1に薬物の急性中毒に対する影響観察のため各量の薬物を注射により与え、血糖値の変化、痙攣の発現及び発現迄の時間を測定、第2に薬物の長期経口投与による影響を観察、実験期間中 Vit. B<sub>6</sub> 欠乏症状の発現、1週2度血糖値を測定又尿中 Xanthuren 酸の測定を行ない1週1度体重の変化を測定した(血糖値は Kingsley-Remhold の変法を用い、Xanthuren 酸の排出は Tryptophane 一定量投与後の24時間尿の一部について Glazer の方法について行なつた)。

実験成績を述べると、

各薬物注射投与による影響

INAH 200 mg/kg 群に於て血糖値は 24 時間後著明な降下を認め、その 40% に激しい痙攣を認めその発現迄の時間は 65 分を示した。同一群について 48 時間後更に INAH 同量を再注射したが血糖値は同様な変化を示し、痙攣も 100% に認められその発現迄の時間も 46 分と短縮した。然るに INAH 同量に投与前4日間 Vit. B<sub>6</sub> 500 mcg 毎日注射前処置後の動物は血糖は殆んど有意の変動を示さず、痙攣の発現率も 20% と減少傾向を認めた。又発現迄の時間も 70 分と少々延長した。更に同一群に再度 INAH 同量を注射したが痙攣発現率 40% で、未処置 INAH 再注射に比して著明な減少を示しその発現迄の時間も 70 分と延長を示した。

各薬物経口投与による観察

体重、血糖の変化、Tryptophane 投与後の Xanthuren 酸の排泄、実験終了迄の動物の死亡率を見ると、Vit. B<sub>6</sub> 欠乏基礎食のみで飼育した白鼠及び INAH 100 mg/kg + Vit. B<sub>6</sub> 100 mcg 毎日投与の白鼠はそのいずれも本質的に有意の変化を示していない。ところが INAH 100 mg/kg 投与白鼠は体重減少、高度血糖降下著明 Xanthuren 酸の排泄増加を示し、2 週間頃より死亡続出したので Vit. B<sub>6</sub> を途中より与え残りの動物の死亡率を減少させた。INAH 30 mg INHG 200 mg/kg 投与動物は同一程

度の一般状態の障害を示した。

Xanthuren 酸の排泄を INAH 30 mg/kg, INAH 100 mg/kg, INAH 100 mg/kg + Vit. B<sub>6</sub> 100 mcg, IHMS 200 mg/kg, INHG 200 mg/kg, Vit. B<sub>6</sub> 欠乏食のみの順にノルモグラムとして示した(図、略)。

上より INAH 100 mg/kg, INAH 30 mg/kg, INAH 100 mg/kg + Vit. B<sub>6</sub> 100 mcg 投与順の血糖の変化を示す(図、略)。

IHMS 200 mg/kg, INHG 200 mg/kg, Vit. B<sub>6</sub> 欠乏食のみの何れも有意の血糖の変動を示さない(図、略)。

各種薬物投与による Xanthuren 酸の排泄が日により順次増加し、著しく排泄増加を示すのは INAH 100 mg/kg 投与群で、これが途中より Vit. B<sub>6</sub> の投与により著明に減少を示す(図、略)。

結 論

Vit. B<sub>6</sub> 欠乏基礎食飼育白鼠に INAH, IHMS, INHG を種々の量に皮下注射及び経口投与し、次の結論を得た。

1) INAH 大量投与の痙攣発現及びその発現迄の時間に対して Vit. B<sub>6</sub> の予備的大量投与は痙攣発現率の減少、発現開始時間の延長を認める。

2) INAH, Vit. B<sub>6</sub> 併用投与動物は成長の阻害作用は殆んど認められない。

3) INAH 投与により血糖の降下が認められ、本作用は Vit. B<sub>6</sub> により或程度拮抗される。

4) INAH 投与により Tryptophane 投与後の尿中 Xanthuren 酸の排泄増加が認められ、本現象は Vit. B<sub>6</sub> 投与により著明に拮抗される。IHMS, INHG に於ても INAH に対しその量的差を有しつつ排泄増加を認める。

以上の成績より INAH の副作用の発現に対して Vit. B<sub>6</sub> の大量投与が有意義と思う。

(123) 2, 3 の結核化学療法剤に関する  
研究

石井 亨・蜂矢敬彦・大島謙一

船員保険東京中央病院

長 沢 潤・本間日臣

東京大学冲中内科

彦 坂 亮 一

東京大学冲中内科及船員保険芝浦診療所

加藤 和 市・及川達郎

船員保険横浜病院

肺結核症に於ける INH 単独毎日投与方法が最近再び注目されて来たので、私共も 21 例の肺結核患者に INHG 毎日単独投与を中心とする化学療法を行ない、その臨床効果を検討した。一部の症例には INHG 毎日投与に

PAS を併用したものもあるが、その他はすべて INHG 1~1.5g を連日単独投与した。その結果では体温、体重、食欲、咳嗽、喀痰、血沈等、主要症状に就いて、約 1/3 に良好な影響が見られ、喀痰中結核菌は約半数が陰性化し、胸部 X 線所見も約 2/3 に軽快を示して居る。更にこれらの症例の X 線写真の中には結核腫の内容融解排出による病影の縮小を示したのもや、軽快後悪化再び軽快等の複雑な所見を示したのもあつた。INHG 使用による耐性菌発現の状態は測定し得た 16 例中 4 例に 1 mcg 以上の完全耐性を認めたのみである。

次に独国で PAS 及び INH 耐性菌に効果があるという点で注目されている GEWO 339 に就いては、試験管内実験では PAS, INH に対する夫々の耐性菌にも相当に期待出来る成績が得られた。ついで PAS 及び INH 耐性菌を有する 7 例の患者に使用した所、自覚症状の軽快、体重の増加とか、排菌量の減少或は陰性化等も見られたが何れも一時的で再び使用前の状態に戻つたものが大部分であつた。副作用は現在の処あまり顕著のものは認められない。

最後に INH 及びピラジナマイドの併用療法の効果を検討した。先づ既往に於て虚脱療法や諸種化学療法を行なつた陳旧例にあつては 5 例の内 1 例は X 線像では著明な改善は認められなかつたが、ガフキ-5 号でストマイ、PAS 何れも耐性 100 mcg, INH には耐性のない症例で排菌量漸次減少し、6 カ月頃より菌陰性化し、約 1 年間で治療中止後 5 カ月になるが未だ塗抹培養共に陰性で自覚的にも他覚的にも相当な効果を認めた。他の 3 例は使用中であるが 1 例は菌陰性化し、1 例は排菌量減少、1 例は認むべき効果がなかつた。尚残りの 1 例は両側気胸の結果広範強厚な腫脹化した肋膜癒着があり、肺活量も 650 cc となり、その為の慢性的酸素欠乏及び肺性心によつて死亡したと考えられる症例でマイシン耐性菌を有し約 8 カ月間 INH・ピラジナマイド併用療法を行なつてあつたが、その剖検所見では肺臓の空洞壁に無数の菌を有する厚い壊死物質を残して居るが、周囲の線維化は著明で一部に毛細血管の増殖が認められた。

初回治療例では 6 例の内 1 例は肝機能障碍の為治療を中止し、3 例は切除 (右 S<sub>2</sub> 及び S<sub>6</sub>, 左 S<sub>1+2</sub>, 右 S<sub>1</sub> 及び S<sub>2</sub>) を行ない、1 例は切除予定、1 例は X 線像軽快の為手術の必要もなくなつた。尚切除肺標本の組織所見は一般に治癒傾向が強く、小乾酪巣は全く線維化したものが多く、やや大きなものでも周囲に相当強い線維性の被包を形成して居り、気管支周囲の線維化も目立つて居る。最も長期 (254 日) に用いた例で未だ中心部に核破片を多数残し、まわりの細胞浸潤も強く乾酪物質中に結核菌も染出し得た病巣もあつた。他の 2 例では (179 日及び

198 日間使用) 空洞壁の静浄化も進み、菌も組織内では見出し得なかつた。又 3 例中 2 例では肋膜の広範な線維性癒着が認められた。尚この 3 例中 1 例 (198 日の例) は術後 7 時間に死亡し、剖検により胸腺遺残、心筋發育不全を認めた。

先の例と共にその他の剖検所見に就いては省略する。

## (124) Sodium Glucuronate Isonicotinyl Hydrazone に関する研究

徳久梯次郎・菅田文夫

国立療養所清瀬病院

われわれは INAH とグルクロン酸の縮合物である Glucuronolactone Isonicotinyl Hydrazone (INHG), 及び Sodium Glucuronate Isonicotinyl Hydrazone (INHG-Na) につき、下記の如き基礎並に臨床的研究を行なつた。

### 1) 試験管内抗菌力

強毒人型菌清 H<sub>1</sub> 株、弱毒人型菌陰 F 株の各 12/mg/cc 含有の菌液夫々 0.1 cc を INAH, INHG, INHG-Na の各種濃度含有の 1% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 小川培地に培養し、4 週間後にその成績を判定すると、INAH, INHG, INHG-Na は夫々 0.05 mcg/cc, 0.1 mcg/cc, 0.3 mcg/cc の濃度で両菌株の發育を阻止した。これは INHG, INHG-Na 中の INAH の含有量の減少に反比例して、その最低發育阻止濃度が上昇したことを示すものと思われる。

### 2) INHG-Na 非経口投与の抗結核作用の有無について (動物実験)

マウスの尾静脈に清 H<sub>1</sub> 株を接種し、翌日より INAH 5 mg/kg, 及び毎日調剤した INHG-Na の INAH としての 5 mg/kg, 即ち INHG 13.5 mg/kg を皮下注射し、3 週間後に解剖し、肺、肝、脾、腎の一部を型の如くに 3% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 小川培地に定量培養し、4 週間後にその成績を判定すると、INAH 投与群では各臓器とも著明に集落発生数が少いのに対し、INHG-Na 投与群では対照群と殆ど差異が認められなかつた。これは INHG-Na が、そのままの形では抗結核作用を有せず、INAH となつて始めて抗結核作用を示すものと考えられる。

### 3) 臨床成績 (厚生省療研判定基準による)

#### (1) INHG

INHG 1 日 1g, 2~3 回分服, PAS 1 日 10g, 3 回分服, 毎日併用, 6 カ月後にその成績を判定した。14 例につき行なつたが、内 1 例は PAS アレルギーのため中止し、又他の 1 例は始めより PAS 耐性を有する例であつたが、4 カ月後に INAH 耐性が出現し、臨床効果が認められなかつたので中止し、結局 12 例につき行なつたが、この内抗結核剤未使用例は 10 例であつた。臨床

成績は、体温では有熱例はいつでも平熱化し、体重では不変1例を除き、他はすべて2.5 kg以上増加し、食欲では治療前食欲不振を訴えた例では、いつでも食欲亢進し、一時食欲減退を訴えた例もあつたが、そのため投薬の中止を必要とした例はなく、咳嗽、喀痰では始めよりない1例を除き、11例中不変2例で他はすべて減少、或は消失し、赤沈も始めより正常なる例を除き、他はいつでも遅延し、この内正常値とならなかつた例は1例にすぎなかつた。喀痰中結核菌は治療前陽性の9例中8例は陰性化し、治療前 INAH 耐性を有していた1例のみ一時陰性化した。再び陽性となつたにすぎず、レ線所見では12例中8例は好転し、不変例は治療前より硬化型のレ線像を示したものであり、悪化例は前記 INAH 耐性菌排出例であつた。以上の成績を総合すれば、その転帰は14例中軽快9例、不変3例、中止2例であつた。

## (2) INHG-Na

INHG-Na 1日1g、2回分服、PAS 1日10g 3回分服、PZA 1日2g、2~3回分服、毎日併用、6ヵ月後にその成績を判定した。合計23例につき行なつたが、この内、INHG-Na 単独投与1例、PAS 併用17例、PZA 併用5例であり、又抗結核剤未使用例は13例であつた。臨床成績は、体温では有熱例中37°Cの1例のみが不変であつた他はすべて平熱化し、体重では23例中15例が2.5 kg以上増加し、食欲では治療前食欲の減退していた例では、いつでも増加し、特に食欲不振を訴えた例はなく、咳嗽、喀痰では治療前よりない6例を除き、耐性出現の1例が一時減少したが、再び増加した以外はすべて減少、或は消失し、赤沈では亢進していた例はいつでも遅延し、喀痰中結核菌では、治療前陽性の14例中、1例が一時陰性化した。再び陽性化し、INHG-Na、PAS に耐性を示し、他の1例で菌量減少し、微量排菌程度になつた以外はすべて陰性化し、レ線所見では、不変の6例を除き他はいつでも改善がみられ、悪化例は認められなかつた。これ等の成績を総合すると、その転帰は23例中軽快16例、不変7例となり、この不変例中5例は軽症で、これは抗結核剤に対し治療前より効果あまり期待されなかつた例であつた。

なお副作用は INHG、INHG-Na とも、殆ど認められなかつた。

以上を総合すると、INHG、INHG-Na とも肺結核症に対し INAH と同程度の効果を示すものと思われ、夫の1g程度の投与量では特に副作用は認められない。

## (125) 実験的マウス結核症に於ける Isoniazid と Sulfonamide 剤との併用効果について

西村治雄・中島 清・岡本三郎・島岡 登  
塩野義製薬研究所

検討したS剤は Sulfaisoxazole (Si)、Sulfamerazine (Sm)、Sulfadiazine (Sd) と Sulfathiazole (St) の4種である。In vitro の成績では人型菌、H37Rv に対して10% 人血漿加 Kirchner 培地を用い、深部培養法で3週間培養後の各ス剤の単独に於ける抗菌力は最も強い St でも完全阻止の最小阻止濃度は100 mcg/ml と云う非常に低位なものであつたが、他のス剤との順位を求めると  $St > Sd > Si = Sm$  となり、INAH との種々な濃度の組合せによつて示した併用効果は  $St > Si = Sm > Sd$  となつた。いずれにせよ、単独、併用共に in vitro では St が最も優れていることは先人の業跡と一致する。しかるに、人型菌・黒野株による実験的マウス結核症を用いて in vivo の検討ではス剤単独投与(500 mcg/g を14日間経口投与)では著明な感染防禦力は示さないが、軽度な延命効果が認められ  $SD_{50}$  の延長は Sm は3、他のス剤は2を示し、明に抗結核作用のあることが認められ、その順位は  $Sm = Si > Sd = St$  となつた。この程度の感染防止力を示す各ス剤と  $SD_{50} = 1$  を示す INAH 0.5 mcg/g と同時併用の成績は明に各日数の生存率も高くなり、生存日数も延長し、同時に  $SD_{50}$  の延長も単独よりは大となり、総て7となり明に併用効果が認められる。この際、 $SD_{50}$  の延長では各ス剤間の差はないが、各日数に於ける生存率及び生存日数には明に差が認められ、 $Si = Sm > Sd = St$  の順位となつた。しかし、併用効果の最も良好な Si と Sm の場合でも、INAH の1 mcg/g 即ち、この併用に用いた INAH の2倍量より遙かに低位であつて、併用効果は相乗的な強い効果とは云えない。

そこで、併用効果の解明の1つとして、INAH のアセチル化防止が一応問題となるので、私等は JOHNSON 等が用いた SCOTT の Chlordinitrobenzene 法を応用して free の INAH の測定を、家兎について行なつた。投与量は INAH は 50 mg/kg、各ス剤は 500 mg/kg の経口投与で行ない、それぞれ対応する家兎について1週間の間隔をおいて、単独並に併用投与とについて血中濃度を測定した。この結果、明に各ス剤はすべて併用時は free の INAH の定量値が高く出て、アセチル化の防止が認められた。しかし、どのス剤が最もアセチル化防止に優秀かは求めることが出来なかつた。故に、単にアセチル化防止のみでは併用効果の解明にはならず、ス剤の有する抗結核作用が INAH と相加的になつて併用効果を示すと云うことも十分考えられる。この際、ス剤によつて併用効果の差があることは、ス剤の血中濃度に關係すると考え、血中濃度を測定したところ従来その特長とされている如く、Sm と Si とは血中濃度の維持力が優

秀で、下降も緩慢で、St はこれと反対に維持力に劣り、急速に下降し、Sd はこれ等の中間の血中濃度を示した。この様な吸収後の血中濃度の態度も併用効果の優劣に1つの役割をなすものと考える。

尚、INAH と併用した場合、家兎血中濃度に於ける各ス剤の free の価が単独より常に高い価を示した。この事は、ス剤のアセチル化防止のせり合いが同時に又、INAH のアセチル化阻止となつていることを示し、この点に関しては次の機会で報告する。

## (126) INAH・サルフィソキサゾール 併用療法知見補遺

内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・石山敏幸  
京大結研第3部

サルファ剤、例えばサルフィソキサゾールが、INAH の効果を増強する事を私共が報告し始めてから3年余になるが、今回は最近の知見を追加する。

第1は動物実験に於て INAH の量を種々に変えて見た成績である。要するに INAH の量が小さ過ぎても亦大き過ぎても本併用の効果は僅少となるのではないかと言ふ想定の下に実験したのであるが、其結果は INAH 1 mg/kg に於て併用効果が最も著明で、0.5 mg/kg 以下及び 5 mg/kg 以上では INAH 単独との差違が比較的小さくなる事が解つた。此の事は海猿の前眼部結核症を対象としても認められるが、マウスの生存日数による実験では一層はつきりと出た。

肺結核症に対する本併用法の効果が大体 SM・PAS 法を凌駕する事に就ては既に発表したが、今回 SM・PAS 療法が相当期間続けられた後の肺結核患者に就て INAH 週2日 PAS 毎日法 40 例と INAH 毎日サルフィソキサゾール毎日併用 42 例とを比較して見た。其結果後者の方が明かに勝れて居る事が解つたのである。

次に INAH を始めて使う場合、サルフィソキサゾールを併用すると、INAH の耐性発現が如何に変るかと言ふ問題を追求して居るが、現在の段階では INAH 単独使用時に比して INAH の耐性発現が遅延される様に見受けられる。

最後に INAH とサルフィソキサゾールとの相乗作用が如何なる機転で起るかと言ふ問題である。勿論今の処殆んど何も解つて居ないが、サルフィソキサゾールの静菌作用が、INAH 感受性菌に対するよりも INAH 耐性菌に対しての方が数倍著明であると言ふ事が判明した。しかも其差違が PABA 或は炭酸で抹消されると言ふ事実が解つたのである。此処に本問題解明の鍵の一つがひそんで居るのではないかと考える。

發 言 伊丹康人(慈大整形外科)

INAH+サルフィソキサゾール療法の使用機序については、これら併用剤自体の抗結核剤としての効果ももちろん考えられるが、片山教授の骨関節結核混合感染に対する Pc 療法の成績並びに教室の高山・三好等の成績から混合感染に対するサルフィソキサゾールの効果も見逃し得ないと思う。

回 答 内 藤 益 一

私共も最初 INAH とサルファ剤とを併用した時は雑菌感染の治療のつもりであつたが、喀痰中結核菌の消失率が高いように感じて結核菌を対象として INAH・サルファ剤併用の研究を開始した次第である。

## (127) 肺結核の Sulfathiazol-INAH 併用療法

牛 尾 耕 一

関東労災病院 東大田坂内科

S. T. に抗結核作用の著しいことは既に先人の報告があるが、私も標準株(4)及び患者よりの分離株(17)に就て Kirchner 培地を用いて検し、孰れも 10 mcg/ml 前後で発育阻止がみられた。日置教授等の所謂活性 S. T. (夫々賦活方法を異にする) 14 種と Lot を異にする局方 S. T. 13 種、計 27 種の S. T. の抗菌力を H<sub>37</sub>Rv 株を用いて検した処、孰れも 5~10 mcg/ml の完全発育阻止濃度を示し差異を認めないので以後は主に局方 S. T. を用いることにした。次に S. T. は SM 高度耐性菌及び (1,000~10,000 mcg/ml) 及び INAH 100 mcg 耐性菌を 10 mcg/ml で完全に発育阻止を来すが PAS 100 mcg 耐性菌は 20 mcg/ml で阻止する。この成績と PAS 及び S. T. が PABA に強く拮抗される点とから PAS と S. T. とは作用機序の上で相似たものがある様に思われるが非病原性抗酸菌 28 株に対しては著しい差があり、その発育阻止濃度は S. T. では 0.125~0.5 mcg/ml なるに反し PAS は1株を除いて 10 mcg/ml 以上である。本成績より更に S. T. の血中濃度を Grass 株により生物学的に定量する方法の可能性を知り、之を検して化学的定量法による成績と略々一致することを確めた。次に S. T. 投与後の血中濃度並に尿中排泄及び酢化率の消長を化学的に追求した。2g 内服後2時間で血中濃度は最高に達し(2~6 mg/dl)、8時間で1.5~2.3 mg/dl に下降する。尿中へは24時間で全量の60%が排泄される。酢化率は血中で8時間が最高となり(25~14%)、尿では1日量で12~22%を示した。更に S. T. と SM, PAS, INAH との併用効果を試験管内で検した処、INAH との併用に協力作用がみられた。

以上より S. T. と INAH との併用療法を肺結核患者 24 例に試みた。病型(岡氏分類)は IVA 14, IVB 5,

VII 型5で化学療法未治療(15)ないし1カ月未満のもの(2)は17例である。INAHの他にS.M.をも加えたもの(週2回法)9例で使用期間は6カ月未満11, 6~15カ月13例である。尚 INAH は毎日0.3, S.T. は2gを分3で投与した。本療法の体温, 体重, 食欲, 咳痰, 血沈に対する効果は孰れも良好で, 排菌に対しては塗抹(+)8例中3, 培養(+)10例中3例夫々陰転した。但し薬剤投与期間中一旦消失していた菌が再陽転したものが2例ある。内, 1例は5カ月後空洞の再拡大に一致して出現したもので之は化学療法の限界を示す例であろう。他の1例は病巣融解により一過性に再出現した塗抹(+)培養(-)例である。別に本療法開始4カ月後に始めて塗抹(+)となつたものがある(但し培養(-))。レ線像では60%の好転を, 空洞(13例)では消失~縮小が6例46%あつた。総合判定としては軽快17例(70例)を示し悪化例は各項目共1例もなかつた。効果と既往の化学療法との関係は未治療ないし1カ月未満群(17)では15例88%の軽快をみたのに反し既治療群7例では1例の軽快をみたに過ぎない。病型に於てもⅣ型(19)は15例79%に改善をみたがⅦ型5例では1例の改善をみたに留まる。S.T.+INAHの他にSMを併用した方がいいとの成績は得られなかつた。但しSMの併用により食欲不振の好転した例はある。副作用は食思不振の重症例1と発疹発熱の1例とでは休薬するに至つた。他に副作用のために休薬を必要とするに至つたものはない。血液像にも著しい変化はない。又, PAS-Allergieの2例に用いたところ1例はS.T.によく耐えた。更に菌の感受性の推移を検した(9例)がINAHの耐性の出現をみていない。

以上よりS.M. INAH併用療法は未治療者に用いれば効果は著しく, 且, S.T. はINAHの耐性出現を抑制する如くである。

### (128) Pyrazinamide の *in vitro* における抗結核菌作用に関する知見補遺

佐藤直行・柳沢謙  
国立予防衛生研究所結核部

Pyrazinamide (PZA) の *in vitro* における抗結核菌作用は, 人型結核菌のみに対し, pH 5.5 以下に調製された培地上で特異的に認められるとされ, 同培地上でPZA耐性とみられる結核菌が, マウス体内から分離されたことも報告されている。

この酸性培地をPZA感受性試験に利用するとき, 全結核菌群がすべて発育しうるかということが問題となる。この点については, 小川(辰)らによつて, 酸性培

地上では普通培地上にくらべて, 発育集落数が少ないことが指摘されている。

ここでは, 酸性培地に継代した結核菌群のPZA感受性の推移をとりあげてみた。

実験方法。高圧滅菌前に基礎培地のpHを5.2~5.4に調製したDubos Tween Albumin培地, 又は0.1%の寒天を加えたDubos Tween Albumin半流動寒天を使用した。

使用菌液は, 初代を除いてDubos培地深部均等培養菌をそのまま, ないし稀釈して用いた。

実験成績。まずpH6.6とpH5.2に調製したDubos半流動寒天培地上で, PZA感受性を比較試験した。pH6.6の培地では, 接種菌等の多少にかかわらず, 人型, 牛型結核菌ともPZA500mcg/ccまで発育菌をみた。これに対し, pH5.2の培地では,  $10^{-1}$ mg接種のときH<sub>2</sub>, H37Rv株は10mcg/ccの培地に発育菌をみた。Ravenel株は500mcg/ccまで, BCGは50mcg/ccまで顆粒状の発育をみた。しかし $10^{-3}$ mg以下接種の場合には, 4株とも対照培地上に全く菌の発育がなかつた。

したがつて, この成績のみで結核菌のPZA感受性を考察することは不十分であると考えた。

次に第1実験の酸性対照培地内の発育菌4株と, H<sub>2</sub>, H37Rv株のPZA10mcg/cc培地内発育菌計6株をとり, 酸性Dubos培地に2代継代し, これら6株のPZA感受性試験を行なつた。

37°C 2週間培養後の判定では, 大量接種の場合H<sub>2</sub>, H37Rv株は50mcg/ccまで発育があり, 10mcg/ccからとつた2株はともに100mcg/ccまで発育があつた。少量接種の場合には, 3週後には4株とも50mcg/ccまで発育をみた。

BCGは大量接種のとき, 500mcg/ccまで発育をみたが, 少量接種では対照培地内にも発育がなかつた。又, Ravenel株はpH6.6のDubos培地には十分発育したが, pH5.4の培地には全く発育がみられなかつた。

さらに, 第2実験の対照培地とPZA10mcg/cc培地内の2週間培養菌をとり, 酸性Dubos半流動寒天を用いて再度PZA感受性試験を行なつた。

37°C 2週間培養後の判定では, 酸性培地に継代したH<sub>2</sub>, H37Rv株は, 大量接種のとき200mcg/ccまで, 少量接種のとき50mcg/ccまで発育があつた。3週後には後者も100~200mcg/ccまで発育をみた。PZA10mcg/ccの培地からとつた2株では, 大量接種のときともに500mcg/ccまで, 少量接種のとき200mcg/ccまで発育があつた。

INH耐性H37Rv株は, 大量接種のとき200mcg/ccまで, 少量接種のとき50mcg/ccまで発育を認めた。