

第3表 同上(3) 非病原性抗酸菌
1.0% 小川培地使用 接種菌量 0.01 mg

菌株	判定	1314 Th 濃度 mcg/cc						
		0	5	10	20	40	100	1000
モルモット	7日	卅	卅	卅	卅	卅	1	—
木戸白	"	卅	卅	卅	+	34	—	—
慈尿 8	"	+	+	+	+	+	+	+
Sputa 23	"	卅	卅	卅	—	—	—	—
28±	"	卅	卅	卅	卅	卅	—	—
Smegma (3)	"	卅	卅	卅	卅	卅	—	—
Smegma X	"	+	+	+	+	+	+	+
Smegma 66	"	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
Duval	"	+	+	+	2	—	—	—

の阻止濃度には菌株により明らかな差異が認められる。

II. 1314 Th+各種抗結核剤共存時の H₃₇R_v に対する試験管内抗菌作用

1. 実験方法：

1314 Th は H₃₇R_v に対し 10% Albumin 加 KIRCHNER 培地に於て 5 mcg/cc で発育阻止が認められるが、之と各種抗結核剤が試験管内に於て如何なる濃度で協力作用を呈するかを判定するために、1314 Th と SM, PAS, Sulfisoxazol(Sulfazin), Sulfisomezol(Sinomin), Pyrazinamide, Kanamycin 及び Cycloserine の各種濃度含有の共存 10% Albumin 加 KIRCHNER 培地を作製し、薬剤感受性 H₃₇R_v 10⁻² mg を接種し、2週後に判定した。

結果：第 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 表に示す如く、

第4表 1314 Th+各種抗結核剤共存時の H₃₇R_v に対する試験管内抗菌作用

(1) Streptomycin
10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

判定	SM 濃度 mcg/cc	SM 濃度 mcg/cc							
		0	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2 W	卅	卅	卅	卅	卅	+	—
	0.1	"	卅	卅	卅	卅	卅	±	—
	0.5	"	卅	+	+	+	+	±	—
	1	"	卅	+	+	+	—	—	—
	5	"	—	—	—	—	—	—	—
	10	"	—	—	—	—	—	—	—
	50	"	—	—	—	—	—	—	—

判定基準

- 卅：菌塊が表面に及んでいる場合
- 卅：菌塊が底面に稍多くある場合
- ±： " 少量ある場合

第5表 同上
(2) Para-amino-benzoic acid
10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

判定	PAS 濃度 mcg/cc	PAS 濃度 mcg/cc							
		0	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2 W	卅	卅	卅	+	+	+	—
	0.1	"	卅	卅	+	—	—	—	—
	0.5	"	卅	卅	+	—	—	—	—
	1	"	卅	卅	—	—	—	—	—
	5	"	—	—	—	—	—	—	—
	10	"	—	—	—	—	—	—	—
	50	"	—	—	—	—	—	—	—

第6表 同上
(3) Sulfisoxazole (Sulfazin)
10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

判定	Sulfazin 濃度 mcg/cc	Sulfazin 濃度 mcg/cc							
		0	0.1	0.5	1	5	10	50	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2 W	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—
	0.1	"	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—
	0.5	"	卅	卅	+	+	+	+	—
	1	"	卅	卅	卅	+	—	—	—
	5	"	—	—	—	—	—	—	—
	10	"	—	—	—	—	—	—	—
	50	"	—	—	—	—	—	—	—

第7表 同上
(4) Sulfisomezole (Sinomin)
10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

判定	Sinomin 濃度 mcg/cc	Sinomin 濃度 mcg/cc							
		0	0.1	0.5	1	5	10	50	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2 W	卅	卅	卅	卅	卅	—	—
	0.1	"	卅	卅	卅	卅	+	—	—
	0.5	"	卅	卅	卅	卅	—	—	—
	1	"	卅	+	+	+	—	—	—
	5	"	—	—	—	—	—	—	—
	10	"	—	—	—	—	—	—	—
	50	"	—	—	—	—	—	—	—

(1) SM SM 単独時では 5 mcg/cc でその発育が阻止されるが、1314 Th 共存時では SM 0.5 mcg/cc, 1314 Th 1 mcg/cc で阻止される。

(2) PAS PAS 単独時では 1 mcg/cc で阻止されるが、1314 Th 共存時では PAS 0.05 mcg/cc, 1314 Th

1 mcg/cc で阻止される。

(3) Sulfisoxazol Sulfisoxazol 単独時では 50 mcg/cc で阻止されるが, 1314 Th 共存時では Sul. 5 mcg/cc, 1314 Th 0.5 mcg/cc で阻止される。

(4) Sulfisomezol Sulfisomezol 単独時では 10 mcg/cc で阻止されるが, 1314 Th 共存時では Sul. 5 mcg/cc

第 8 表 同 上
(5) Pyrazinamide

10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

	判定	PZA 濃度 mcg/cc						
		0	1	5	10	50	100	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2W	++	++	++	++	++	-
	0.1	"	++	++	++	++	++	-
	0.5	"	++	++	++	++	++	-
	1	"	++	++	++	++	++	-
	5	"	-	-	-	-	-	-
	10	"	-	-	-	-	-	-
	50	"	-	-	-	-	-	-

第 9 表 同 上
(6) Kanamycin

10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

	判定	KM 濃度 mcg/cc							
		0	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2W	++	++	++	+	-	-	-
	0.1	"	++	++	++	-	-	-	-
	0.5	"	++	++	++	-	-	-	-
	1	"	++	++	++	-	-	-	-
	5	"	-	-	-	-	-	-	-
	10	"	-	-	-	-	-	-	-
	50	"	-	-	-	-	-	-	-

第 10 表 同 上
(7) Cycloserine

10% Albumin 加 KIRCHNER 培地使用 接種菌量 0.01 mg

	判定	CS 濃度 mcg/cc							
		0	0.1	0.5	1	5	10	50	
1314 Th 濃度 mcg/cc	0	2W	++	++	++	+	+	+	-
	0.1	"	++	++	++	++	++	-	-
	0.5	"	++	++	++	+	+	-	-
	1	"	++	++	++	+	+	-	-
	5	"	-	+	+	-	-	-	-
	10	"	-	-	-	-	-	-	-
	50	"	-	-	-	-	-	-	-

第 11 表 1314 Th+2 者又は 3 者抗結核剤共存時の H₃₇Rv に対する抗菌作用
10% Albumin 加 KIRCHNER 培地 接種菌量 0.01 mg

		判定		判定
{	1314 Th 0.1	2W	±	-
	PAS 0.1			
	Sin 5			
{	1314 Th 0.1	"	+	"
	PAS 0.01			
	Sin 5			
{	1314 Th 0.1	"	++	"
	CS 25			
	INH 0.01			
{	1314 Th 0.1	"	++	"
	CS 10			
	INH 0.01			
{	1314 Th 0.1	"	±	"
	PZA 50			
	INH 0.01			

cc, 1314 Th 0.5 mcg/cc で阻止される。

(5) Pyrazinamide PZA 単独時では 100 mcg/cc, 1314 Th 共存時も PZA 100 mcg/cc, 1314 Th 5 mcg/cc で, 併用効果は認められない (培地 pH 6.0)。

(6) Kanamycin KM 単独時では 0.5 mcg/cc で阻止されるが, 1314 Th 共存時では KM 0.1 mcg/cc, 1314 Th 0.1 mcg/cc で阻止される。

(7) Cycloserine CS 単独時では 50 mcg/cc, で阻止されるが, 1314 Th 共存時では CS 10 mcg/cc 1314 Th 0.1 mcg/cc で阻止される。

2. 実験方法:

1314 Th と 2 者又は 3 者抗結核剤共存培地を作製し, H₃₇Rv に対する抗菌作用を比較検討した。

即ち, 1314 Th 0.1 mcg/cc と PAS・Sulfisomezol, CS・INH, PAS・CS・INH, PZA・INH の組合せにて実施した。

結果: 第 11 表に示す如く, 1314 Th 0.1 mcg/cc, PAS 0.01 mcg/cc, Sulfisomezol 5 mcg/cc では 2 週後 (+) であるが, その中 PAS 濃度を 0.1 mcg/cc とすると (+) が (±) になり, 1314 Th 0.1 mcg/cc, PAS 0.01 mcg/cc, CS 25 mcg/cc, INH 0.01 mcg/cc では (+) が, その中 PAS 0.01 mcg/cc を 0.1 mcg/cc とすると完全に抑制, 阻止効果が認められ(-) となり, 又, 1314 Th 0.1 mcg/cc, PZA 50 mcg/cc, INH 0.01 mcg/cc では PZA 単独, 1314 Th 共存時も前記の如くその阻止濃度は PZA 100 mcg/cc で 50 mcg/cc では (++) が 3 者併用共存時では (±) の成績を示した。

III. 結核菌発育抑制作用

実験方法:

1314 Th 未使用患者 3 症例に, 1314 Th 750 mg 内服

時と、INH 300 mg 内服時の H₃₇Rv に対する発育抑制作用を Slide cell culture 法を用いて比較検討した。

結果：

1314 Th の H₃₇Rv 発育抑制は第 12 表に示す如く、1, 2, 4, 6 及び 8 時間後に於て夫々 61%, 47%, 50%, 35% 及び 19% を呈し、特に 1~4 時間後にその作用は強く出現するが、INH の 1, 2, 4, 6 及び 8 時間後の夫々 56%, 42%, 42%, 31% 及び 22% に比較すると、少々強い様に思われる。

第 12 表 SCC 法による結核菌発育抑制作用
(1) 1314 Th 750 mg 内服時 判定 1 週後

時間 症例	前	1 時間後	2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後
1.	5.5	2.0	4.0	3.5	4.1	4.5
2.	6.0	1.7	4.4	1.3	2.5	3.3
3.	6.0	3.1	1.0	4.1	4.8	5.2
平均	5.8	2.3	3.1	2.9	3.8	4.7

(2) INH 300 mg 内服時 判定 1 週後

時間 症例	前	1 時間後	2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後
1.	8.0	3.3	6.0	4.6	3.6	5.1
2.	7.7	2.5	2.5	2.6	5.0	5.6
3.	8.8	5.0	5.5	7.0	8.3	8.5
平均	8.1	3.6	4.7	4.7	5.6	6.4

IV. 浸漬実験

実験方法：

結核菌発育阻止実験として 1314 Th 15 mcg/cc 含有 10% Albumin 加 KIRCHNER 培地に H₃₇Rv 10⁻² mg を接種し、30 分、1, 2, 3, 4, 6, 24 時間後の浸漬効果を 1% 小川培地を用いて検討した。

第 13 表 浸漬実験
10% Albumin 加 KIRCHNER 培地 接種菌量 0.01 mg 判定 1% 小川培地使用

時間	判定 菌量	判定				
		10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
前		+	44	21	—	—
30 分後		+	90	29	—	—
1 時間後		+	79	19	—	—
2 "		+	80	14	—	—
3 "		+	53	18	—	—
4 "		+	56	15	—	—
6 "		+	55	7	—	—
24 "		+	—	—	—	—

結果：

第 13 表に示す如く、実験前では 21×10⁻⁵ で、30 分後 29×10⁻⁵、1 時間後 19×10⁻⁵、以後、時間の経過と共に減少し、6 時間後では 7×10⁻⁵ であり、24 時間後には完全に阻止されることが認められた。

V. 1314 Th 内服時の胃液酸度に及ぼす影響

実験方法：

1314 Th 未使用患者 5 症例に 1314 Th 粉末 250 mg を水 200 cc に溶解飲用 (3 例)、1314 Th 錠剤 1 錠 (250 mg 含有) を水 200 cc と同時に内服飲用 (2 例) し、対照として水 200 cc 飲用時との胃液酸度の変動を 30 分、60 分、90 分及び 120 分後に於て比較した。

結果：

第 14 表に示す如く、第 5 症例に於て、60 分後に酸度の上昇を認めた以外には、粉末、錠剤服用時とも、著明な酸度の変動は認められない。

第 14 表 1314 Th 内服の胃液酸度に及ぼす影響

姓 性 年 令		前	30分後	60分後	90分後	120分後
		遊離酸度 ～総酸度	遊離酸度 ～総酸度	遊離酸度 ～総酸度	遊離酸度 ～総酸度	遊離酸度 ～総酸度
1. ♂ 17才	1314 Th 錠剤	45~67	25~43	29~50	40~65	38~63
	水	45~67		37~52		40~63
2. ♂ 21才	1314 Th 粉末	13~25	10~21	15~30	13~27	17~30
	水	13~25		17~26		19~29
3. ♂ 20才	1314 Th 粉末	20~34	12~27	8~20	14~25	12~25
	水	20~34		12~20		17~28
4. ♂ 26才	1314 Th 粉末	24~32	20~32	12~22	24~33	27~37
	水	24~32		21~30		28~39
5. ♀ 31才	1314 Th 錠剤	-1~9	-4~6	30~47	17~30	2~13
	水	-1~9		5~15		4~12

総括並びに結語

1314 Th の試験管内抗菌作用は薬剤感性結核菌では 1% 小川培地では陸 F の 40 mcg/cc を除き大体 15~20 mcg/cc でその発育阻止が認められるが (10% Albumin 加 KIRCHNER 培地では 5 mcg/cc)、之は吾々の実験の SM の 5 mcg/cc、PAS の 1 mcg/cc、Sulfisomezol の 10 mcg/cc とは大差は培地の関係から著明にはみられず、Kanamycin の 0.5 mcg/cc、INH 0.02 mcg/cc よりも弱い様に思われる。

患者分離菌では SM、PAS 0.1 mcg/cc、INH 0.02 mcg/cc も、SM、PAS、INH 10 mcg/cc の耐性菌株も同じ

20 mcg/cc で発育阻止がみられたが非病原性抗酸菌では菌株により発育阻止濃度に著明な差異が認められた。

W. STEENKEN ら²⁾は H₃₇Rv の発育阻止濃度は Tween-Albumin 培地では 1.6 mcg/ml, 10% 馬血清加 PROSKAUER-BECK 培地では 12.5 mcg/ml といい, 石田ら³⁾は DUBOS-Albumin 培地で, H₃₇Rv 株に対し 3.1 mcg, INH 100 mcg 耐性 H₃₇Rv 株で 6.25 mcg といい, 又, 堂野前ら⁴⁾は牛血清 Albumin 加 DUBOS 培地では 1~5 mcg/ml, 小川培地では 10~25 mcg/ml で結核菌の発育阻止が認められると報告しているが, 試験管内の発育阻止濃度は使用培地や菌株によつても多少の差異が認められる様である。1314 Th, 各種抗結核剤共存培地に於ての H₃₇Rv に対する抗菌作用については, 例えば, SM 単独時 5 mcg/cc, 1314 Th 単独時 5 mcg/cc であるが, SM, 1314 Th 共存時では SM 0.5 mcg/cc, 1314 Th 1 mcg/cc の発育阻止濃度が認められ, その試験管内協力効果が明瞭であり, 以下同様に PAS, Sulfisoxazol, Sulfisomezol, Kanamycin 及び Cycloserine にも認められるが, Pyrazinamide では pH の関係からか, 併用効果はみられなかつた。又 1314 Th と 2 者又は 3 者共存時には 1314 Th 0.1 mcg/cc, PAS 0.01 mcg/cc, CS 25 mcg/cc, INH 0.01 mcg/cc では (+) であるのが, その中で PAS 濃度を 0.1 mcg/cc にすると, 阻止効果が完全に認められるが, 向後その限界を追求する意図である。

SCC 法による結核菌発育抑制作用では 1314 Th 750 mg 内服例では少数例ではあるが, 平均値は 1 時間後に 61% の抑制率を示し, 4 時間後も 50% で INH 300 mg 内服例よりも僅かながら優つていると思われる。

浸漬実験では 1314 Th 15 mcg/cc では 6 時間後に実験前の 1/3 に及ぶ抑制作用が現われ, 24 時間後では完

全に阻止効果が認められた。

胃液酸度に及ぼす影響は, BROUET らが症例の 12% に胃障害が発症し, ために治療の中止をしたと報告しているの, 5 症例に於て測定してみたが, 1 回投与のためか, 著明な酸度の変動はなく, ただ 1 例に 60 分後に酸度上昇を認めたのみである。

(1) 1314 Th の試験管内抗菌作用は, 結核菌では 15~40 mcg/cc, 患者分離菌では 10~20 mcg/cc で, その発育を阻止するが, 非病原性抗酸菌では菌株により差異があり一定ではない。

(2) 1314 Th+各種抗結核剤共存時の H₃₇Rv に対する試験管内抗菌作用については, 1314 Th は PZA を除き, 単独時に比較してその併用効果が認められる。

(3) SCC 法では, 1314 Th 750 mg 内服例は INH 300 mg 内服時よりもその抑制作用は, 僅かにまさつていと思われる。

(4) 浸漬実験では時間の経過と共にその効果は認められる。

(5) 胃液酸度は 1 回内服例では著明な変動は認められない。

本研究の要旨は, 日本化学療法学会第 8 回総会にて発表した。

参 考 文 献

- 1) D. LIEBERMANN, M. MOYEUX, N. RIST & F. GRUMBACK : C. R. Acad. Sci., 242, 409, 1956
- 2) W. STEENKEN, Jr. & V. MONTALBINE : Am. Rev. Resp. Dis., 81, 761, 1960
- 3) 石田二郎, ら : Chemotherapy. Vol. 8, No. 5, 463, 1960
- 4) 堂野前維摩郷, ら : 日本医事新報, 第 1897 号, 昭 35