

細菌の薬剤耐性に関する研究

第 13 報

結核菌に対する Isonicotinic acid hydrazide

またはその誘導体と Pyrazinamide

の併用効果に関する研究

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

| | | | |
|---|---|---|---|
| 村 | 上 | 康 | 正 |
| 高 | 岡 | | 裕 |
| 中 | 口 | | 彰 |
| 古 | 本 | 節 | 夫 |

（受付：昭和34年8月19日）

緒 言

Isonicotinic acid hydrazide およびその誘導体は現在結核化学療法剤としてほとんどゆるぎなき地歩を占めているが、なお、それらの効果拡大および菌の耐性化防止を計つて他の抗結核剤との併用が試みられている。なかんずく Pyrazinamide との併用は Schwarzら¹⁾ および McDermott ら²⁾ の臨床実験ならびに動物実験における優秀な成績の報告以来脚光を浴びるに至つた。しかして管内試験では Solotorovsky ら³⁾ 染谷ら⁴⁾ 高階ら⁵⁾ 高橋ら⁶⁾ および杉谷ら⁷⁾

の併用効果を認めるとする報告がある一方、今井¹⁰⁾ および秋去¹¹⁾ らのごとくこれらを否定する成績を発表しているものもある現況である。加うるに Pyrazinamide は培地 pH のいかんによつて抗菌力に著しい変動が認められるとする報告⁴⁾ もあるので、私らはこの点も考慮しつつ Isonicotinic acid hydrazide およびその誘導体と Pyrazinamide との併用効果について検討を行つた。以下はその成績の概要である。

実 験 方 法

1. 供 試 薬 剤

Isonicotinic acid hydrazide (INAH) 田辺製薬

Isonicotinyl hydrazide methansulfonate (IHMS) 第一製薬

Sodium glucuronate isonicotinyl hydrazide (INHG-Na) 中外製薬

Isonicotinyl hydrazino pyruvinate (IPN) 田辺製薬

Pyrazinamide (PZA) 三 共

INAH, IHMS, INHG-Na および IPN はおのおの 10 mg を 10 ml の滅菌蒸留水に溶解(1,000 倍希釈液)して原液とし、PZA は 1.0 gm を 125 ml の Kirchner 培地原液に溶解した。

2. 供試菌株および菌液

ヒト型 H₂ 結核菌株を 1.0 mg/ml の割に生理的食塩水に浮遊し、硝子玉数個を入れた試験管中でおおよそ均等になるまで（この間20分前後）振とうした後約30分間垂直に静置し、その上清液の毛細管ピペット 1 滴

(菌量約 0.05 mg) を使用した。

3. 供試培地ならびに培養法

培地は10%ウシ血清加 Kirchner 培地 (pH 6.0および pH 7.0) を使用した。

Kirchner 培地 2 ml をもつて主剤 (INAH, IHMS, INHG-Na または IPN) を倍々希釈した数系列を作り, 第1の系列に併用剤 (PZA) の一定量を加え以下の系列にはそれぞれの倍々希釈量を加え各種濃度の薬剤併用培地を整えた。更に対照としては主剤および併用剤単独希釈の系列を作った。これら培地に前記菌液を滴加した後管口を封蠟し 37°C に培養し, 4週間後に菌

の発育度を肉眼的観察により, 一, 土, +, 卍, 卍²⁾ に区別した。

なお薬剤併用が菌の薬剤耐性化に及ぼす影響を検討するため主剤ならびに併用剤の可及的高濃度の組合せに発育した試験管より継代株を選んで薬剤併用培地および主剤ならびに併用剤単独の系列に継代し, 菌の薬剤に対する感受性の変化が薬剤併用培地に継代した場合と, それぞれ単独系列に継代培養した場合とで差があるかいなかを比較するとともに各継代における薬剤併用の菌発育阻止に及ぼす協力作用の有無についても検討を加えた。

実 験 成 績

菌の発育状況は第1表および第2表に表示した。ここで黒太線で囲まれた部分が協力作用の認められた範囲を示している。

[I] pH 6.0 および pH 7.0 Kirchner 培地における菌の発育に及ぼす PZA と INAH 誘導体との併用効果について:

pH 6.0 培地における各薬剤単独の菌に対する最小発育阻止濃度は INAH 256万倍, IHMS 256万倍, INHG-Na 128万倍, IPN 128万倍, PZA 1,000倍で, pH 7.0培地においては初代では INAH 128万倍, IHMS 128万倍, INHG-Na 128万倍, IPN 128万倍, PZA 1,000倍で pH 域の相異による発育阻止力には明らかな差を認めることはできなかつた。また PZA と各 INAH 誘導体のすべての組合せについてもかなり有効な協力作用が認められるが, この範囲の pH 域の相異では併用効果に著しい差は認められなかつた。

[II] 薬剤耐性化に及ぼす併用効果について:

PZA および INAH 誘導体を含有する pH 7.0 Kirchner 培地に 6回継代培養して菌の薬剤耐性化の推移を検討した結果を第2表 (1~6) に

示した。これらの表から明らかなように各継代のいずれの組合せの場合にもかなりの協力作用は認められたが, 継代ごとに主剤ならびに併用剤単独系列に分離した菌の薬剤耐性化をそれぞれの薬剤単独系列に継代培養した菌の薬剤耐性化と比較検討すると各継代ごとにほとんど差は認められなかつた。すなわち 6代で INAH 単独および INAH-PZA 併用系列に継代培養の場合ともに INAH に対し 2万倍耐性, IHMS 単独および IHMS-PZA 併用系列に継代培養の場合は IHMS に対しそれぞれ 2万倍および 4万倍耐性, INHG-Na 単独および INHG-Na-PZA 系列に継代培養の場合ともに INHG-Na に対し 4万倍耐性, IPN 単独および IPN-PZA 併用系列に継代培養の場合ともに IPN に対し 2万倍耐性となり, 一方 PZA 単独系列に継代培養の場合も, PZA と INAH またはその誘導体との併用の場合も PZA に対し 250倍耐性となつた。また以上の成績よりわかるように菌の INAH, IHMS, INHG-Na および IPN に対する耐性化の間にも著明な相異が認められずほぼ同様であつた。

考 案

PZA は種々の実験条件によつて菌発育阻止

力が異なるといわれている³⁾ので結核菌に対

する試験管内の INAH-PZA 併用効果を論ずるに当つてはまずこの点を検討しておく必要がある。文献によると McDermott ら⁴⁾は H₃₇Rv 株を用い tween-albumin 培地および oleic acid albumin 培地での PZA の最小発育阻止濃度を検討した結果、pH 7.5, 7.0 および 6.5 ではいずれも 250γ/ml, pH 6.0 では 125γ/ml, pH 5.5 では 16γ/ml であつたと報告し、高橋ら⁵⁾も 10%ウマ血清加 Kirchner 培地を用いての実験で pH 6.8 では 2,000γ/ml を含有せしめても菌は発育するが pH 5.5 では 25~6.2γ/ml で完全に阻止されるのを認めたといつている、しかるに本実験における pH 6.0 と pH 7.0 の両 Kirchner 培地では菌に対する PZA の最小発育濃度に差違は認められず、またこの両 pH 域における INAH およびその誘導体と PZA の併用効果の間にも明らかな相異を認めることができなかつた。

ここにおいて私は INAH およびその誘導体と PZA を同時に含有する pH 7.0 の Kirchner 培地に菌を継代培養し薬剤の併用が菌の薬剤耐性化にいかなる影響を及ぼすかについて研究の

歩を進めた。さて Solotorovsky⁶⁾は試験管内で PZA 併用によつて結核菌の INAH 耐性化を著明に阻止できると報告し、染谷ら⁷⁾、高階ら⁸⁾、高橋ら⁵⁾、および杉谷⁹⁾も PZA の INAH 耐性化阻止効果を認めているが、今井¹⁰⁾および秋去¹¹⁾らはそのような耐性化抑制効果は認められなかつたといつている。私は本実験において各継代株ごとに INAH およびその誘導体と PZA に対する感受性を測定し、これを各薬剤単独系列に継代培養した場合の感受性と比較したがほとんど差違は認められず、PZA と INAH, IHMS, INHG-Na または IPN との併用は菌のこれら各薬剤に対する耐性化を抑制する効果を示さなかつた。

しかしながら、これら 4 つの組合わせの各代にみられるかなり著明な協力作用は注目に価するもので現行行われている INAH またはその誘導体と PZA の併用療法はこの意味においてきわめてすぐれた治療法であると考えられるもので Schwarz ら¹²⁾や McDermott ら³⁾の臨床実験ならびに動物実験の成績は明快にこのことを実証しているものといえよう。

結

10%ウシ血清加 Kirchner 培地を用い、2 つの異なつた pH 域 (6.0 および 7.0) において INAH, IHMS, INHG-Na または IPN と PZA を併用した場合の感受性ヒト型結核菌 H₂ 株に対する菌発育阻止力をそれぞれの薬剤単独の場合と比較し、次いで pH 7.0 の上記 4 種併用培地にそれぞれ 6 回継代して菌の耐性化の面から薬剤併用効果を観察し次の成績を得た。

1. 各薬剤単独の菌発育阻止力は培地 pH が

論

6.0 あるいは 7.0 であつても同一であつた。またこの両 pH 培地の間では薬剤の併用効果にも明らかな相異が認められなかつた。

2. いずれの薬剤併用群においても継代培養の全経過を通じてかなり有効な協力作用が認められたが、薬剤併用による菌の主剤および併用剤に対する薬剤耐性化抑制効果は認められなかつた。

文

- 1) Schwarz, W.S. & Moyer, R.E. : 12th Conf. Veterans Administration, 1953.
- 2) Schwarz, W.S. & Moyer, R.E. : Am. Rev. Tbc., 70, 413, 1954.
- 3) McDermott,

献

- W., et al. : Am. Rev. Tbc., 69, 317, 1954.
- 4) McDermott, W. & Tompsett, R. : Am. Rev. Tbc., 70, 743, 1954.
- 5) 高橋欽一, 他 : 日本臨床結核, 14(11), 910, 1955.

6) Solotorovsky, M., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 79, 563, 1952. 7) 染谷四郎, 他 : 日本細菌学雑誌, 11(11), 985, 1956. 8) 高階二郎, 他 : 綜合医学, 12(9), 631, 1955. 9) 杉谷榮助 : 千葉

医学会雑誌, 33(2), 425, 1957. 10) 今井節朗 : 胸部疾患, 1(5), 214, 1957. 11) 秋去正豊, 他 : 化学療法研究所彙報, 10(1/2, 3/4), 7, 1956.

第1表 INAH またはその誘導体と PZA の併用効果 (pH 6.0)

a. INAH-PZA 併用

| INAH \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1: 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 512 | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 1: 1,024 | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 2,048 | - | - | - | - | - | - | + | + | ++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ |

b. IHMS-PZA 併用

| IHMS \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1: 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| 1: 512 | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 1,024 | - | - | - | - | - | - | + | + | ++ |
| 1: 2,048 | - | - | - | - | - | + | + | ++ | ++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ |

c. INHG-Na-PZA 併用

| INHNG-Na \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|----------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1: 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 1: 512 | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 1,024 | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 2,048 | - | - | - | - | - | + | + | + | ++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ |

d. IPN-PZA 併用

| IPN \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|-----------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1: 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| 1: 512 | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1: 1,024 | - | - | - | - | - | ± | + | + | ++ |
| 1: 2,048 | - | - | - | - | - | + | ++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ |

第2表 薬剤単独培地継代培養による菌の薬剤耐性化と薬剤併用の菌発育に対する協力作用 (pH7.0)

1. 初 代

a. INAH-PZA 併用

| INAH \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1 : 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 1 : 512 | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1 : 1,024 | - | - | - | - | - | ± | + | + | ++ |
| 1 : 2,048 | - | - | - | - | ± | + | ++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ |

b. IHMS-PZA 併用

| IHMS \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1 : 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 1 : 512 | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1 : 1,024 | - | - | - | - | - | + | ++ | +++ | +++ |
| 1 : 2,048 | - | - | - | - | ± | ++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ |

c. INHG-Na-PZA 併用

| INHG-Na \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|---------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1 : 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 256 | - | - | - | - | - | - | - | ± | + |
| 1 : 512 | - | - | - | - | - | - | - | + | ++ |
| 1 : 1,024 | - | - | - | - | - | - | ± | + | +++ |
| 1 : 2,048 | - | - | - | - | + | + | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ |

d. IPN-PZA 併用

| IPN \ PZA | PZA | | | | | | | | cont. |
|-----------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | |
| 1 : 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 128 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 : 256 | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 1 : 512 | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1 : 1,024 | - | - | - | - | - | + | + | ++ | +++ |
| 1 : 2,048 | - | - | - | - | + | + | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ |

2. 2 代

a. INAH-PZA 併用

| INAH \ PZA | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | cont. | INAH単独 |
|------------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|--------|
| | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | INAH単独 |
| 1: 1/4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | ± | + |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 1: 256 | - | - | - | + | + | + | + | + | ++ | ++ |
| 1: 512 | - | - | + | + | + | + | + | ++ | ++ | +++ |
| 1: 1,024 | - | - | + | + | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 2,048 | - | - | + | + | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | + | + | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

b. IHMS-PZA 併用

| IHMS \ PZA | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | cont. | IHMS単独 |
|------------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|--------|
| | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | IHMS単独 |
| 1: 1/4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | ± | + | + | + | + |
| 1: 128 | - | - | - | + | + | + | + | + | ++ | ++ |
| 1: 256 | - | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 512 | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 1,024 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 2,048 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | - | - | + | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

c. INHG-Na-PZA 併用

| INHG-Na | PZA | | | | | | | | cont. | INHG-Na 単独 |
|----------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|---------------|
| | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | | |
| 1: 1/4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | + | + | + | ++ | ++ |
| 1: 256 | - | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 512 | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 1,024 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 2,048 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

d. IPN-PZA 併用

| PZA | IPN | | | | | | | | cont. | IPN 単独 |
|----------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|-----------|
| | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | | |
| 1: 1/4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 128 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | ++ |
| 1: 256 | - | - | - | ± | ± | + | + | + | ++ | +++ |
| 1: 512 | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 1,024 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 2,048 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

3. 3 代

a. INAH-PZA 併用

| INAH \ PZA | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | cont. | INAH单独 |
|------------------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|--------|
| | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | INAH单独 |
| 1: $\frac{1}{4}$ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1: 64 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1: 128 | - | - | - | + | + | + | + | + | + | ++ |
| 1: 256 | - | - | + | + | + | + | + | + | + | ++ |
| 1: 512 | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 1,024 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 2,048 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| cont. | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| PZA单独 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | |

b. IHMS-PZA 併用

| IHMS \ PZA | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | cont. | IHMS单独 |
|------------------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|--------|
| | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | IHMS单独 |
| 1: $\frac{1}{4}$ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 32 | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 1: 64 | - | - | - | - | + | + | + | + | ++ | ++ |
| 1: 128 | - | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 256 | - | - | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 512 | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 1,024 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 2,048 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| cont. | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| PZA单独 | - | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | |

c. INHG-Na-PZA 併用

| INHG -Na | PZA | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | INHG-Na 単独 |
|-------------|-----|--------|--------|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|------------|---------------|
| | | 1: 1/4 | 1: 1/8 | 1: 1/16 | 1: 1/32 | 1: 1/64 | 1: 1/128 | 1: 1/256 | 1: 1/512 | 1: 1/1,024 | |
| 1: 1/4 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 1/8 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 1/16 | | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 1/32 | | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 1: 1/64 | | - | - | - | - | - | + | + | + | ++ | ++ |
| 1: 1/128 | | - | - | - | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 1: 1/256 | | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 1/512 | | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 1/1,024 | | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 1/2,048 | | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | | - | - | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | | - | - | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

d. IPN-PZA 併用

| IPN | PZA | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | IPN 単独 |
|------------|-----|--------|--------|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|------------|-----------|
| | | 1: 1/4 | 1: 1/8 | 1: 1/16 | 1: 1/32 | 1: 1/64 | 1: 1/128 | 1: 1/256 | 1: 1/512 | 1: 1/1,024 | |
| 1: 1/4 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 1/8 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 1/16 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 1: 1/32 | | - | - | - | - | - | - | - | - | + | ++ |
| 1: 1/64 | | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 1: 1/128 | | - | - | - | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 1: 1/256 | | - | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 1/512 | | - | - | - | + | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 1/1,024 | | - | - | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 1/2,048 | | - | - | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | | - | - | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | | - | - | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

c. INHG-Na-PZA 併用

| INHG-Na \ PZA | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | cont. | INHG-Na 単独 |
|---------------|------|------|------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|------------|
| | 1: 1 | 1: 1 | 1: 1 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | INHG-Na 単独 |
| 1: 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | + | + | + | ++ | ++ |
| 1: 32 | - | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 64 | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 128 | - | - | + | + | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 256 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 512 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | - | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

d. IPN-PZA 併用

| IPN \ PZA | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 2,000 | 4,000 | 8,000 | 16,000 | cont. | IPN単独 |
|-----------|------|------|------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|-------|
| | 1: 1 | 1: 1 | 1: 1 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | IPN単独 |
| 1: 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 16 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| 1: 32 | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| 1: 64 | - | - | + | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 1: 128 | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 1: 256 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1: 512 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| cont. | - | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| PZA単独 | - | + | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |

c. INHG-Na-PZA 併用

| INHG-Na | PZA | | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|------------|
| | 1: 1 ^万 | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | INHG-Na 単独 |
| 1: 1 ^万 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| 1: 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | ± | + | + | + | + | + |
| 1: 16 | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | ++ |
| 1: 32 | - | - | + | + | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 1: 64 | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 128 | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 256 | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 512 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| cont. | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| PZA 単独 | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | |

d. IPN-PZA 併用

| IPN | PZA | | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|--------|
| | 1: 1 ^万 | 1: 125 | 1: 250 | 1: 500 | 1: 1,000 | 1: 2,000 | 1: 4,000 | 1: 8,000 | 1: 16,000 | cont. | IPN 単独 |
| 1: 1 ^万 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1: 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 1: 4 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 1: 8 | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| 1: 16 | - | - | + | + | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 1: 32 | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 64 | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 128 | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 256 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 1: 512 | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| cont. | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| PZA 単独 | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | |

注) 一 : 菌の発育が完全阻止されたもの ± : 発育微弱で第3週以後増殖せぬもの
 + : 管底に軽度発育したもの ++ : 管底に中等度発育したもの
 卍 : 菌膜を形成し発育著明なもの 卍 : すみやかに菌膜を形成し発育きわめて著明なもの