

# 結核化学療法剤としての オルトアミノフェノール・ メタンスルホン酸ソーダ(SOM)に関する生体実験

## 〔第3篇〕 結核マウスの生存日数を対象とせる SOM の治療効果について

京都大学結核研究所内科学第1 (教授 内藤 益一)

副手 久 世 文 幸

(昭和39年8月3日受付)

### 第1章 結 言

既に、当研究室の田中<sup>1,2,3)</sup>が報告した如く、  
オルトアミノフェノール・メタンスルホン酸  
ソーダ(SOM)は、試験管内実験に於てかなり  
勝れた抗結核菌作用を示し、抗結核薬としてか  
なり有望な薬剤の一つであることが明らかにな  
ったので、著者は更に SOM の生体実験を志し、  
第1篇<sup>4)</sup>に於て、SOM の単独及び他剤との併  
用投与時の血中制菌力の消長を検討し、SOM  
100mg/kg の単独投与で、1時間乃至2時間の  
血中制菌力の持続を認め、更に KM や CS と  
SOM を併用投与することにより、それらの血  
中制菌力の持続時間を延長させることが出来るこ  
とを明らかにした。次いで、第2篇<sup>5)</sup>では、マ  
ウスを用いて SOM の急性毒性を検討し、その  
毒性は極めて弱く 5000~7000mg/kg (LD<sub>50</sub>)で  
あることを明らかにした。

そこで著者は、SOM の治療実験を、マウス、  
海猿及び家兎を用いて行ったのであるが、本篇  
では、最も簡易な screening test として著者  
の研究室で従来行われている、結核マウスの生  
存率曲線及び平均生存日数を対象とする治療実  
験<sup>6)</sup>の結果を報告する。

### 第2章 実験材料及び実験方法

#### 1) 実験動物

均一系 dd 雌性マウスを用い、生後4週間体重15  
g 前後のマウスを予め室温 20°C 前後にて約3~4週間

飼育し、体重が20g 前後になるのを待って実験に供し  
た。飼料は固型飼料を用いた。

#### 2) 接種結核菌株

当研究室に於て継代培養して保存している有毒性人  
型結核菌黒野株を3~4週間グリセリンブイヨン培地に  
培養し、其の菌膜を釣取使用した。

#### 3) 実験方法

接種方法：前述せる黒野株の菌膜を釣取し滅菌濾紙  
で水分を除去した後、秤量して瑪瑙の乳鉢で磨砕し、  
約倍量の乾燥人血漿を加え再びよく磨砕した後、之に  
適当量の滅菌生理的食塩水を加え 1cc 中に約 5mg の  
菌量が浮遊する様に調整し、その 0.1cc を実験用マウ  
スの尾静脈内に注射した。

供試検体投与方法：供試検体投与は上記尾静脈内菌接  
種の翌日より開始した。供試験体はすべて実験開始直  
前の平均体重に比例した投与量を1日1回経口又は皮  
下注射によって投与した。経口、注射の両法共マウス  
1匹当りの投与薬液量は 0.2~0.4cc である。経口投  
与では 1cc 「ツベルクリン」用注射器にマウス用ゾン  
デを着用し、胃内に所定量の検体を注入した。皮下  
注射は同じく 1cc の「ツベルクリン」用注射器で背部  
皮下に行なった。なお供試検体は全て水溶液とし、水  
溶性でないものはアラビアゴムで懸濁液として投与し  
た。SOM は純末を水溶液にして投与した。なお供試  
検体の投与は治療群中のいずれか1群の半数が死亡す  
る迄行った。

治療効果の判定：治療効果の判定は生存率曲線と平  
均生存日数との総合判定によった。観察期間は全実験  
マウスの死亡迄とした。

### 第3章 実験成績

**実験1 SOM 単独投与の治療効果**

第2章に於て述べた方法で予め調整した黒野株の生理的食塩水菌浮游液 (5mg/cc) を 0.1cc (菌量0.5mg) 宛, 既に述べた実験条件にて飼育した体重20g 前後のマウスの尾静脈内に接種した。各10匹を1群として8群を編成し, 第1群は SOM 50 $\gamma$ /g, 第2群は SOM 100 $\gamma$ /g, 第3群は SOM 150 $\gamma$ /g, 第4群は SOM 200 $\gamma$ /g, 第5群は PAS-Na 100 $\gamma$ /g, 第6群は PAS-Na 200 $\gamma$ /g, 第7群は PAS-Na 300 $\gamma$ /g のいずれも毎日経口投与群とし, 残りの第8群は非治療対照群とした。SOM は純末を, PAS-Na は「パスナール」を生理的食塩水に溶解し, マウス1匹当りの投

与量を 0.2cc になる如くにして使用した。実験群を表示すれば表1の通りである。

生存率曲線は図1に示したが, SOM 50 $\gamma$ /g, 100 $\gamma$ /g, 150 $\gamma$ /g 及び 200 $\gamma$ /g 毎日経口投与による延命効果は極めて弱く, PAS-Na 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与の延命効果よりも劣っていた。表2の平均生存日数からみても, SOM 投与群は, いずれも対照と比べてその差は1日以内であり, 対照に比べて有意の差を示しているとは云えない。PAS-Na 100 $\gamma$ /g 投与群ではじめて軽度の延命効果が認められている。結局マウスの生存日数を対象とせる本実験では, SOM 50 $\gamma$ /g から 200 $\gamma$ /g の経口投与では明らかな治療効果が得られなかった。

表1 実験群の編成

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第1群	10	SOM 50 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第2群	10	SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第3群	10	SOM 150 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第4群	10	SOM 200 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第5群	10	PAS-Na 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第6群	10	PAS-Na 200 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第7群	10	PAS-Na 300 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第8群	10	非治療対照

表2 平均生存日数

治療の種類	平均生存日数(日)
SOM 50 $\gamma$ /g	15.2
SOM 100 $\gamma$ /g	14.9
SOM 150 $\gamma$ /g	15.2
SOM 200 $\gamma$ /g	15.4
PAS-Na 100 $\gamma$ /g	16.0
PAS-Na 200 $\gamma$ /g	16.7
PAS-Na 300 $\gamma$ /g	18.5
対照	14.4

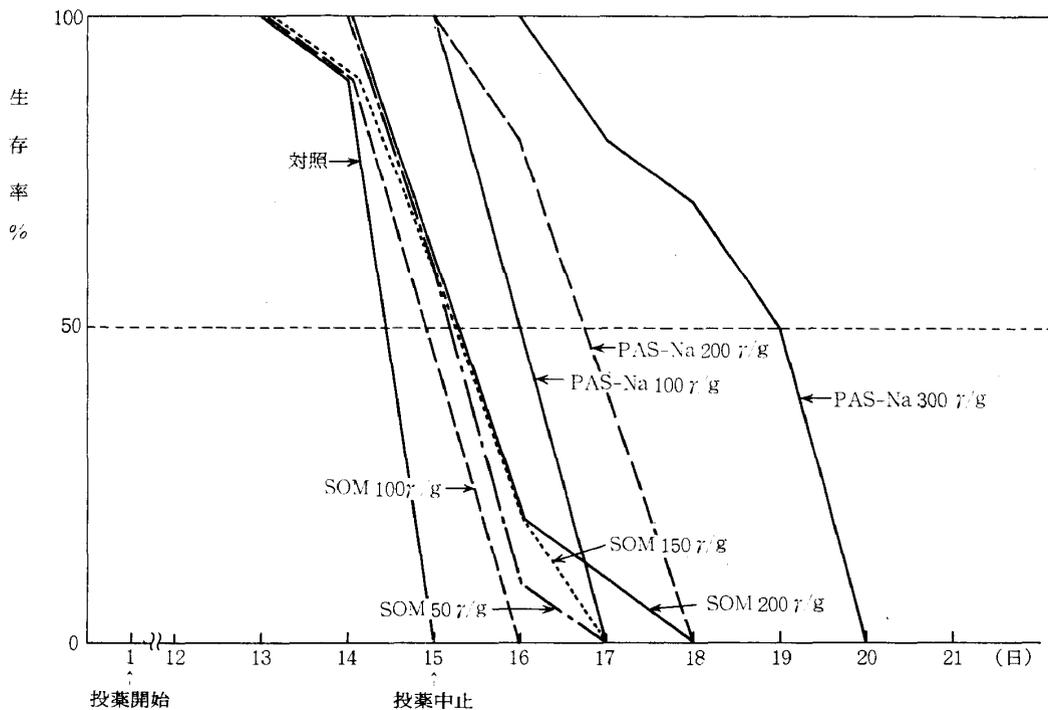


図1 SOM 単独投与の治療効果

**実験2 SOM 大量投与の治療効果**

実験1で SOM 200 $\gamma$ /g 以下の単独経口投与では明らかな治療効果を認めなかったため、本実験では SOM の投与量を 300 $\gamma$ /g, 400 $\gamma$ /g 更に 500 $\gamma$ /g と増量して SOM の単独治療効果が認められるかどうかを検討した。投与方法は実験1と同様経口投与である。各10匹を1群として5群を編成し、第1群は SOM 300 $\gamma$ /g, 第2群は SOM 400 $\gamma$ /g, 第3群は SOM 500 $\gamma$ /g のいずれも毎日経口投与を行ない、第4群は比較の意味で INH 2.0 $\gamma$ /g 経口投与群とし、残りの第5群は非治療対照群とした。SOM は純末を、又 INH は2%注射液「ハイコジッド」を使用し、マウス1匹の投与量が 0.2cc 乃至 0.4cc になる如くに生理的食塩水で溶解希釈して使用した。実験群を表示すれば表3の通りである。図2に生存率曲線を示したが、SOM 300 $\gamma$ /g, SOM 400 $\gamma$ /g 更に SOM 500 $\gamma$ /g と投与量を増しても、延命効果はそれだけ優れる訳ではなく、表4に示す平均生存日数から検討すると、SOM 300 $\gamma$ /g 投与群に約2日の延命がみられ、ごく軽度の治療効果を示しているが、SOM 投与量 400 $\gamma$ /g 及び 500 $\gamma$ /g のものでは治療効果が殆ど認めら

**表3 実験群の編成**

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第1群	10	SOM 300 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第2群	10	SOM 400 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第3群	10	SOM 500 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第4群	10	INH 2.0 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第5群	10	非治療対照

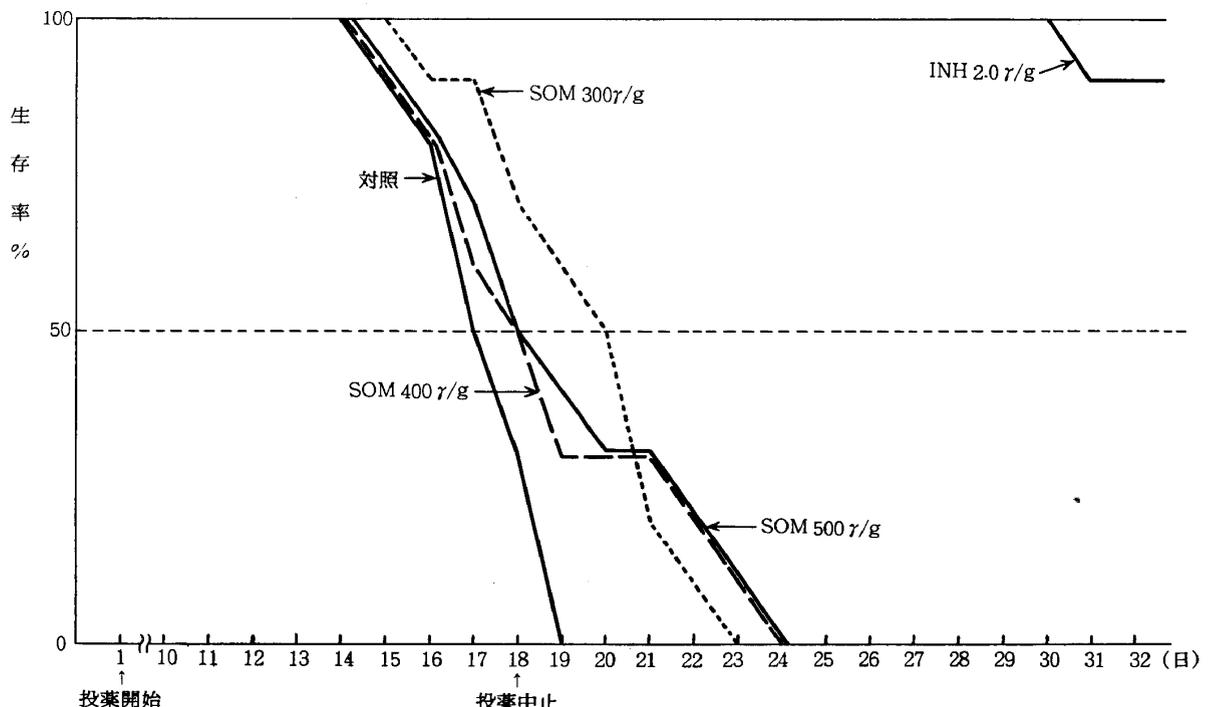
**表4 平均生存日数**

治療の種類	平均生存日数 (日)
SOM 300 $\gamma$ /g	19.4
SOM 400 $\gamma$ /g	18.5
SOM 500 $\gamma$ /g	18.7
INH 2.0 $\gamma$ /g	観察終了日(32日目)9匹生存
対照	

れないという状態である。即ち投与量を増加しても治療効果が高まる様な傾向は認められなかった。なお同時に検討した INH 2.0 $\gamma$ /g 経口投与群は、SOM 投与群に比べ遙かに優れた治療効果を表わし、SOM 投与群及び対照群が全て死亡した後も、殆どのマウスが生存していた。

**実験3 SOM と他剤との併用治療効果 (1)**

実験1及び実験2の成績から、結核マウスの



**図2 SOM 大量投与の治療効果**

生存日数を対象とした場合、SOM の単独経口投与では認むべき治療効果の得られないことが明らかになった。そこで本実験では、SOM と他の抗結核薬とを併用した場合の治療効果を検討した。併用する抗結核薬としては、今回は KM と CS とを取り上げた。即ち各10匹を1群として7群を編成し、第1群は SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与、第2群は CS 10 $\gamma$ /g 毎日経口投与、第3群は KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射、第4群は CS 10 $\gamma$ /g 毎日経口投与に加うるに SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与、第5群は KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射に加うるに SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与、第6群は KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射と SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与に更に CS 10 $\gamma$ /g 毎日経口投与を加えた3者併用、最後の第7群は非治療対照群である。

実験群を表示すれば表5の通りである。

生存率曲線は図3に示したが、先づ単独投与群では、CS 10 $\gamma$ /g 投与群も SOM 100 $\gamma$ /g 投与群も両者共延命効果は殆どなく、KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射群にかなりの延命効果が得られている。次で KM 及び CS にそれぞれ SOM を併用した、KM・SOM 2者併用群及び CS・SOM 2者併用群では SOM の併用治療効果を殆ど認め

表5 実験群の編成

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第1群	10	SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第2群	10	CS 10 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第3群	10	KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射
第4群	10	CS 10 $\gamma$ /g 毎日経口投与 SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第5群	10	KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射 SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第6群	10	KM 40 $\gamma$ /g 週2回皮下注射 CS 10 $\gamma$ /g 毎日経口投与 SOM 100 $\gamma$ /g 毎日経口投与
第7群	10	非治療対照

表6 平均生存日数

治療の種類	平均生存日数 (日)
SOM 単独	14.4
CS 単独	13.9
KM 単独	17.3
CS・SOM 2者併用	14.8
KM・SOM 2者併用	16.8
KM・CS・SOM 3者併用	18.1
対照	13.7

ることが出来ず、ただ第6群の KM・CS・SOM 3者併用群の成績が KM 単独投与群の成績よりは幾分すぐれているのみであった。表6に示し

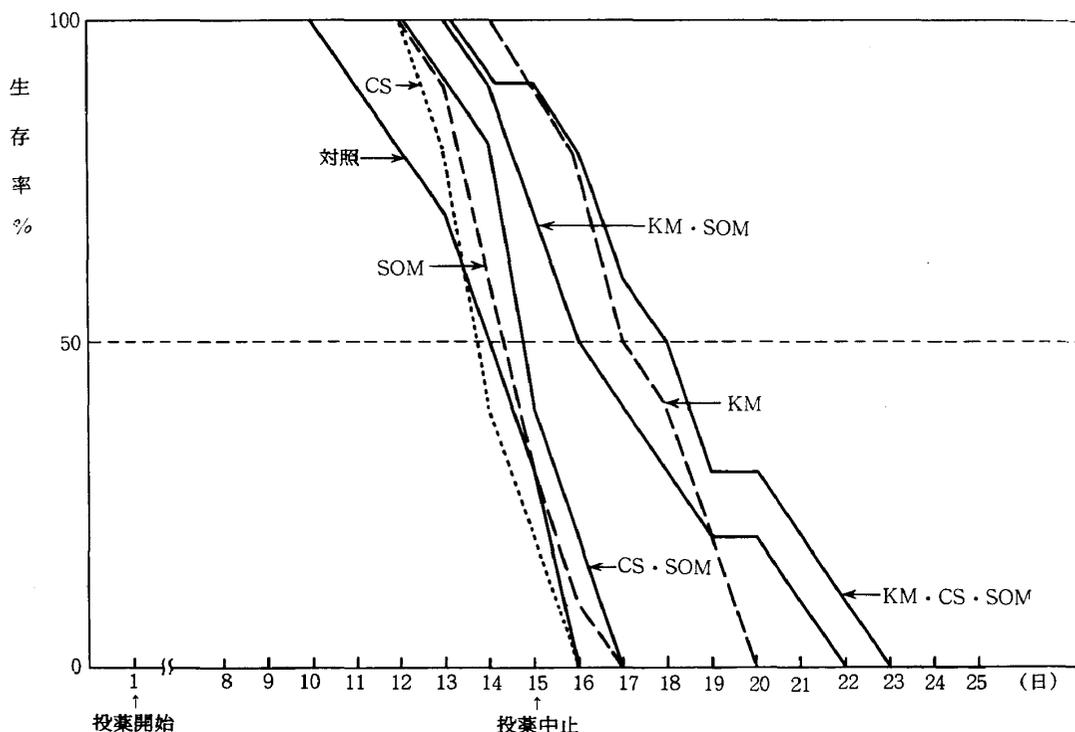


図3 SOM と他剤との併用治療効果 (1)

た平均生存日数を検討しても対照と比べて明らかに延命効果の認められるものは、KM 単独投与群と KM・SOM 2 者併用群及び KM・CS・SOM 3 者併用群の 3 治療群のみであり、このうち KM・SOM 2 者併用群の延命日数は KM 単独投与群の延命日数と殆ど変わらず、SOM の併用効果は殆ど認められないので、結局 KM と CS を同時に使用している治療群に於てのみ SOM が幾許かの併用効果を発揮している如くである。

**実験 4 SOM と他剤との併用治療効果 (2)**

実験 3 に於て、わずかながらも SOM の併用効果が認められた KM・CS・SOM 3 者併用方式について、SOM の役割をより明らかにする目的で、KM・CS 2 者併用群及び KM・CS・TH 3 者併用群と上記 KM・CS・SOM 3 者併用群の間で治療効果を比較したのが本実験である。即ち各10匹を 1 群として 4 群を編成し、第 1 群は (KM 20γ/g 週 3 回皮下注射 + CS 10γ/g 毎日経口投与)、第 2 群は (KM 20γ/g 週 3 回皮下注射 + CS 10γ/g 毎日経口投与 + SOM 100γ/g 毎日経口投与)、第 3 群は (KM 20γ/g 週 3 回皮下注射 + CS 10γ/g 毎日経口投与 + TH 10γ/g 毎日経口投与) とし、残りの第 4 群は非治療対照群とした。実験群を表示すれば表 7 の通りである。

表 7 実験群の編成

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第 1 群	10	KM 20γ/g 週 3 回皮下注射 CS 10γ/g 毎日経口投与
第 2 群	10	KM 20γ/g 週 3 回皮下注射 CS 10γ/g 毎日経口投与 SOM 100γ/g 毎日経口投与
第 3 群	10	KM 20γ/g 週 3 回皮下注射 CS 10γ/g 毎日経口投与 TH 10γ/g 毎日経口投与
第 4 群	10	非治療対照

表 8 平均生存日数

治療の種類	平均生存日数 (日)
KM・CS 2 者併用	20.1
KM・CS・SOM 3 者併用	22.1
KM・CS・TH 3 者併用	25.8
対照	17.0

生存率曲線は図 4 に示した如く、KM・CS・SOM 3 者併用は KM・CS 2 者併用に比べわずかに優れているが、KM・CS・TH 3 者併用の治療効果には及ばなかった。各群の平均生存日数は表 8 に示した如くであるが、KM・CS・SOM 3 者併用治療群の平均生存日数は KM・CS 2 者併用治療群の平均生存日数に比べて 2 日の延長を示し、有意の差を認めることが出来るが、KM・

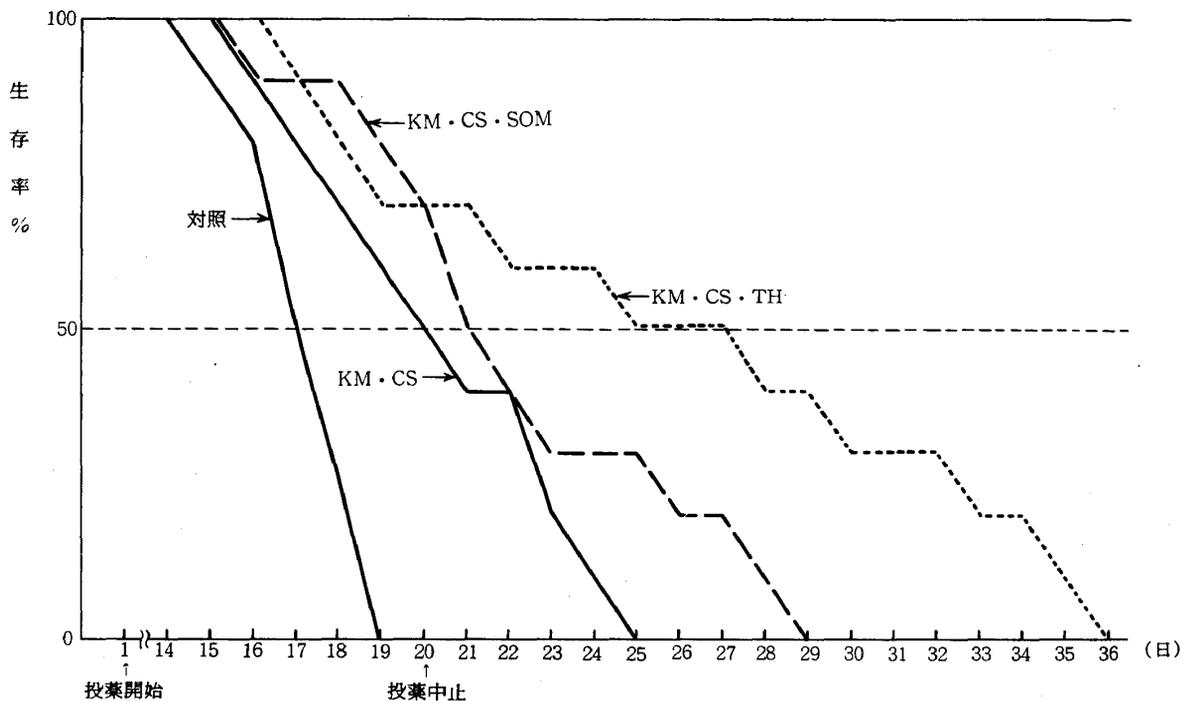


図 4 SOM と他剤との併用治療効果 (2)

CS・TH 3者併用治療群はこれを更に上まわって約3日の延長を示している。即ち KM・CS・SOM 3者併用は KM・CS 2者併用に比べてわずかに優れているが、KM・CS・TH 3者併用にはかなり劣っていた。

#### 第4章 総括及び考按

本篇では結核マウスの生存率曲線及び平均生存日数を対象として、SOMの単独治療効果及び他種抗結核薬との併用治療効果を検討した。その成績を要約すると、SOM単独経口投与では、50 $\gamma$ /g、100 $\gamma$ /g、150 $\gamma$ /g及び200 $\gamma$ /gでは明らかな治療効果はなく、いずれもPAS-Na 100 $\gamma$ /gの治療効果に劣り、又、投与量を更に300 $\gamma$ /g、400 $\gamma$ /g及び500 $\gamma$ /gと増量しても認むべき治療効果は得られなかった。一方SOMと他種抗結核薬との併用投与では、KM・SOM 2者併用とCS・SOM 2者併用にはいずれもSOMの併用効果は認められず、ただKM・CS・SOM 3者併用がKM・CS 2者併用に比べてやや優れた治療効果を示した。しかしこの治療効果もKM・CS・TH 3者併用に比べるとかなり劣っていた。

なお同時に検討したCS 10 $\gamma$ /g毎日経口投与には全く治療効果を認めず、これは浜田<sup>7)</sup>の成績と一致している。又、KM 40 $\gamma$ /g週2回皮下注射群は対照に比べて3.6日の延命効果がみられ、これは浜田<sup>8)</sup>のKM 30 $\gamma$ /g週2回皮下注射の成績より少し優れていた。

上述の如く、SOMはマウス結核に対して単独では殆ど治療効果を示さず、SOMが抗結核薬の中で主剤たり得る可能性は殆どないと思われる。SOMの単独治療効果については更に詳

細に他の実験方法でも検討する筈である。SOMは他剤の併用補助剤として検討すべきものと思われるが、其にしてもマウス結核に関する限り其の性能は低いものである。

#### 第5章 結 論

マウスの実験的結核症を対象として、SOM単独の治療効果並びにSOMと他剤との併用治療効果を検討した所、SOM単独投与では殆ど治療効果を認めず、他剤との併用投与では、KM・CS・SOM 3者併用方式が、KM・CS 2者併用方式よりわずかに優れ、SOMの併用効果のあることを示しているのみで、KM・SOM又はCS・SOM等の2者併用方式にはSOMの併用効果は認められなかった。

又、KM・CS・SOM 3者併用方式は、KM・CS・TH 3者併用方式にかなり劣っていた。

欄筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたしますと共に、薬剤の合成を受け持たれた京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、並びに本研究に御協力下さいました住友化学工業株式会社の方々に深甚の謝意を捧げます。

#### 文 献

- 1) 田中：京大結研紀要, 13(1)：13, 昭和39年
- 2) 田中：京大結研紀要, 13(1)：20, 昭和39年
- 3) 田中：京大結研紀要, 13(1)：35, 昭和39年
- 4) 久世：京大結研紀要, 13(1)：60, 昭和39年
- 5) 久世：京大結研紀要, 13(1)：69, 昭和39年
- 6) 浜田：京大結研紀要, 7(2)増刊号：315, 昭和34年
- 7) 浜田：京大結研紀要, 7(2)増刊号：326, 昭和34年
- 8) 浜田：京大結研紀要, 7(2)増刊号：322, 昭和34年