

## 海猿の結核性皮膚潰瘍を対象とする化学療法実験

〔第5篇〕 Kanamycin と数種の他の薬剤との併用効果について

京都大学結核研究所化学療法部（主任教授 内藤益一）

松 田 好 和

### 第1章 緒 論

近年結核の化学療法は長足の進歩を来たし、夫々の病型に応じて種々の組合せによる併用療法が実施されているが、充分の効果を期待するには長期に亘り強力なる結核化学療法が必要である。然し現存する程度の薬剤と其の数とでは、其の全部を使い果して然も尚充分な治癒に到達し得ない症例が少なくないのは否定し得ざる事実である。其の原因の一半は、何れの薬剤にも早晚結核菌が耐性を獲得すると言う宿命的な性格にある。1957年梅沢<sup>1)</sup>によつて新抗生物質 Kanamycin（以下 KM）が発見され、柳沢<sup>2)</sup>によれば *in vitro* に於いては KM は Streptomycin（以下 SM）に比較すれば、やゝ弱い、相当著明な結核菌発育阻止作用を示し、又 *in vitro* の実験に於いてはハツカネズミの実験的結核症に対しては、KM 2mg と SM 1mg の投与とが、ほぼ匹敵する治療効果を示したと報告しており、現在臨床実験の段階に至っている。即ち此処に我々は有力な新手の武器を手に入れた訳で、結核化学療法は一段と強力になつた次第であるが、他の薬剤についての経験から見て、KM 単独使用の効果には相当の不安が伴うのである。即ち KM を抗結核剤として臨床的に用う場合、KM との併用剤として何れの薬剤を用うれば最も併用効果があるかと言う問題に関しては残された最も大きな課題であり、然も其の薬剤は SM, Para-aminosalicylic Acid（以下 PAS）、或は Isonicotinic Acid Hydrazide（以下 INH）とは別のものが望ましい。斯様な併用剤を見出して一つの新しい併用療法を確立する事が抗結核剤としての KM の発見を真に価値あらしめる道であろうと考えられるのである。

然し此点の研究は未だ比較的少ない様である。

即ち初回治療の場合は別として、すでに SM, INH, PAS 3者併用, SM, PAS 併用, INH, PAS 併用等現在利用されている併用療法による治療を受けた症例に於ては夫々の薬剤に対して大なり小なり耐性が出来ていると考えねばならず、KM との併用剤を選択する場合に種々の制限をうけるのであつて、例えば SM との併用剤として既に定評のある PAS を KM との併用に再び使用する事は PAS の効果はかなり落ちていられる点から大きな期待を持ち得ないと想像されるのである。もつと異なつた抗結核剤との併用法を見出す事が、臨床的にも大切な事と考えられるのである。

そこで著者の属する研究室では、此の目標に向つて研究が進められて居るのであるが、河田<sup>3)</sup>は KM と SM, PAS, INH, TB1 Viomycin（以下 VM）等の主要抗結核剤の他に、最近結核化学療法剤として登場して来た Cyanacetic Acid Hydrazide（以下 CAH）、Cycloserine（以下 CS）、Tetracycline（以下 TC）、Sulfisoxazole（以下 SI）、Pyrazinamide（以下 PZA）、を臨床投与量で発育阻止最低濃度の割合で併用した場合の併用効果を接種菌量及び培地 pH をかえて詳細に検討し、何れも実験時接種菌量の多い時には併用効果を認めるが、とくに TC には明らかな併用効果を認めた。

又恒村<sup>4)</sup>は家兎を用いて、KM に種々の抗結核剤を併用して、薬剤投与後の血中抗菌力を検べた結果、SI, PAS, TC、の何れに於いても或る程度の併用効果を認めたのである。

著者は本論文第4篇<sup>5)</sup>に於いて KM と SM との夫々の単独に於ける治療効果を同様の方法で検討したのであるが、本篇に於いては KM との併用剤を見出す目的で海猿の実験的結核性皮

膚潰瘍を対象として PAS, CAH, 及び SI との併用実験を行つたので茲に報告する。

## 第2章 実験方法

### 1. 実験材料

#### A. 実験動物

体重 500g 前後の白色赤眼の成熟せる健康なる雄性海猿で Römer 反応陰性のものを選び、一定期間実験条件に飼育後供試した。

#### B. 接種結核菌液

第2篇<sup>6)</sup>にのべたと同様、当教室に継代保存している人型結核菌黒野株を Sauton 培地に移し、約3週間目の發育良好なる菌苔を使用した。

### 2. 実験方法

#### A. 皮膚病変の作成

#### B. 観察方法

何れも本論文第2篇<sup>6)</sup>にのべたと同様な材料及び手技によつて行なつた。

#### C. 薬剤の投与方法

は KM は大腿部皮下に週2回皮下注射し、

第1表 実験方法及び編成

実験群	治療の種類及び投与量	使用動物数
第1群	KM 30mg/kg+SI 90mg/kg	4
第2群	KM 30mg/kg+PAS 300mg/kg	4
第3群	KM 30mg/kg+CAH 15mg/kg	4
第4群	KM 30mg	4
第5群	無処置(対照)	4

他の薬剤は所定の薬剤溶液或は懸濁液を経口投与した。

## 第3章 実験成績

### 1. 実験群の編成

実験群の編成は第1表に示す如く実験群に適した海猿20匹を選び各群4匹宛の5群に分ち、1群を無処置対照群とし残りの4群を KM 30mg/kg+SI 90mg/kg 併用群、第2群は KM 30mg/kg+PAS 300mg/kg 併用群、第3群は KM 30mg/kg + CAH 15mg/kg 併用群、第4群は KM 30mg/kg 単独投与群とし、5群を無処置の対照群とした。KM の投与量は著者の第4篇

<sup>5)</sup>の KM 単独投与の成績を参照し、他の薬剤は夫々臨床投与量と著者の教室における既往の実験成績とを勘案して決定したものである。

### 2. 実験成績

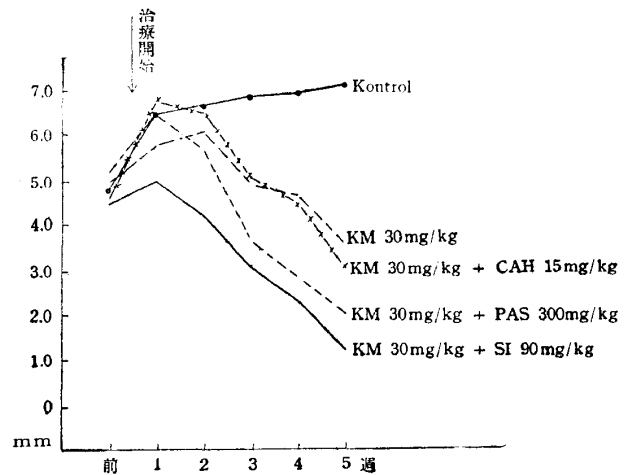
#### 1. 実験的皮膚潰瘍の経過

各実験群の平均結核性皮膚病変の数値の経過は第2表及び第1図に示す如くで対照群に於ては5週間の観察で全然治癒の傾向を示さず次第に悪化を示したが、治療を行なつた各群では何れも治療開始後18日目頃より病変の進行抑制乃

第2表 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)

群	治療の種類	週					
		前	1	2	3	4	5
1	KM 30mg/kg SI 90mg/kg	4.5	5.0	4.2	3.1	2.3	1.2
2	KM 30mg/kg PAS 300mg/kg	5.2	6.5	5.7	3.7	2.9	2.0
3	KM 30mg/kg CAH 15mg/kg	4.6	6.8	6.5	5.1	4.5	3.1
4	KM 30mg/kg	5.0	5.8	6.1	5.0	4.7	3.6
5	対照群	4.7	6.5	6.7	6.9	7.0	7.2

第1図 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均)

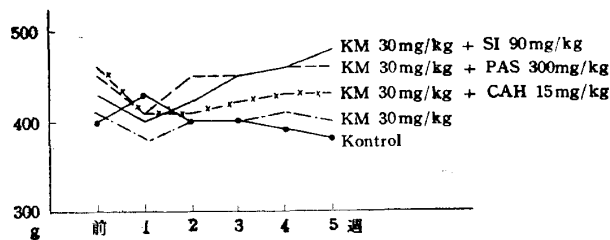


至治癒傾向が認められた。之等治療各群の内1群即ち KM・SI 併用群と第2群即ち KM・PAS 併用群が最も治療効果が勝り、治療開始後3週目にして痂皮の平均直径が KM・SI 併用群では 3.1mm で、KM・PAS 併用群では 3.7mm で対照群の平均直径 6.9mm の $\frac{1}{2}$ となり、Rubbo<sup>7)</sup>の言う HR50 (50 percent healing response) に達し、5週に於ては KM・SI 併用群が平均値 1.2 mm に達し、KM・PAS 併用群では 2.0 mm であつた。第3群即ち KM・CAH 併用群では

4.5~5週にてHR 50に達し、5週で平均直径が3.1mmであつた。第4群即ちKM 30mg/kg単独治療群もKM・CAH併用群の経過とはほぼ同程度で5週にて平均直径が3.6mmであつた。

以上の成績を小括すると各治療群間の効果の比較では、第1群即ちKM・SI併用群が最も著明な治療成績を示し、次でKM・PAS併用群、KM・CAH併用群、KM単独群の順であり、KM単独群も無処置対照群に比してかなりの治療効果を示した。

第2図 体重の経過 (各群平均)



第3表 体重の経過 (各群平均, 単位g)

群		前	1	2	3	4	5
1	KM 30mg/kg SI 90mg/kg	430	400	420	450	460	480
2	KM 30mg/kg PAS 300mg/kg	450	410	450	450	460	460
3	KM 30mg/kg CAH 15mg/kg	460	410	410	420	430	430
4	KM 30mg/kg	410	380	400	400	410	400
5	対 照 群	400	430	400	400	390	380

## 2. 体重経過

実験期間を通じての各群の体重経過は第3表、第2図に示す如く、各治療群の間では明らかな差を認めなかつたが、KM・SI併用群、KM・PAS併用群ではマ々増加しており、KM・CAH併用群、KM単独群はやゝ減少の傾向を示した。無処置対照群でも減少が見られた。

## 3. 各臓器の肉眼的結核性病変並に結核菌定量培養成績

5週に亘り結核性皮膚病変の経過を観察した後、1週間薬剤投与を中止して放置した上で各群より2匹を任意に選び一斉に剖検して肺、肝、脾、淋巴腺等各臓器について肉眼的結核性病変を検索した。又観察後柳沢氏法により臓器内結核菌定量培養を行った。この成績は第4表に示す如くである。即ち対照群に於ては肺、肝、脾、淋巴腺共に病変が高度であるが、一方治療群では各群共非常に軽度にしか認められず、殊にKM・SI併用群、KM・PAS併用群は両者共肝、脾に結節を認めるのみで肺、淋巴腺には全然病変は認められなかつた。KM・CAH併用群及びKM単独群では肺に軽度の小結節を認めたが、対照群に比すれば非常に軽度であつた。又臓器内結核菌定量培養成績ではKM・SI併用群とKM・PAS併用群の間では効果の差違は認める事は出来ない様である。KM・CAH併用群、KM単独群では脾、肝共に菌発育が見られるが、対照群に比して軽度である。

第4表 各臓器の肉眼的及び結核菌定量培養成績

群	動物番号	肺			脾			肝			淋 巴 腺 (剖 見)				
		右	左	培 養	重 量	剖 検	培 養	重 量	剖 検	培 養	右 腋 窩	右 鼠 蹊	左 腋 窩	左 鼠 蹊	
1	KM 30mg/kg +S.I. 90mg/kg	76	—	—	—	1.8	+	+	12.0	±	±	—	—	—	—
	74	—	—	—	—	1.8	±	—	15.0	+	+	—	—	—	—
2	KM 30mg/kg PAS 300mg/kg	91	—	—	—	1.6	—	—	18.0	+	+	—	—	—	—
	100	—	—	—	—	1.5	—	—	14.0	+	+	—	—	—	—
3	KM 30mg/kg CAH 15mg/kg	83	—	—	—	3.0	+	+	23.5	+	+	—	—	—	—
	89	±	±	±	±	2.5	+	+	16.0	+	+	—	—	—	—
4	KM 30mg/kg	88	±	±	±	4.0	+	+	21.0	+	+	—	—	—	+
		99	—	—	—	2.0	+	+	18.5	+	+	—	—	—	—
5	対 照 群	72	+	+	+	3.0	+	+	28.0	+	+	+	—	+	—
		71	+	+	+	2.5	+	+	25.0	+	+	—	+	—	+

#### 第4章 総括並びに考按

以上著者は海狸の実験的結核性皮膚潰瘍を対象として、KM 単独投与時及び KM に SI, PAS, CAH 等の各薬剤を併用した時の効果を検索し、併せて各臓器の剖見所見と結核菌定量培養成績を検索したのであるが、KM 単独群及び併用群共に明らかな治療効果を示したが、KM に SI を併用した群が最も治療効果が勝り、KM に PAS を併用せる群も SI を併用した群と有意の差を認めない程の治療効果を示した。即ち両群共に 3～4 週目において HR50 に達し、KM・SI 併用群では 5 週後に平均直径が 1.2mm に達し、一方 KM・PAS 併用群では 2.0 mm であつた。次で KM・CAH 併用群が良効を示し、5 週後の平均直径は 3.1mm であり、次で KM 単独治療群であるが、無処置対照群に比べると著明な治療効果を示した。

一方各臓器の肉眼的結核性病変並に結核菌定量培養成績では、結核性皮膚病変の治療効果の順位とは同様の結果を示し、各治療群共に対照群に比し良好な成績を示した。この成績から考えて、KM と SI との併用は KM・PAS の併用と同様にすぐれた併用効果を示すが、KM・CAH の併用は KM 単独と余り変わらない治効で明らかな併用効果は認められない様である。PAS は SM の併用剤として、又 SI は INH の併用剤として広く使用される可能性のある薬剤であるため KM の併用剤としては更に他の薬剤について検討する事がのぞましいと考えられる。実はその意味で KM と TC との併用効果を検討する実験を、本実験と同時に並行して行つたのであるが、TC 投与海狸の全部が 3 週間以内に死亡したので効果を判定することが出来なかつたのは残念である。

これは KM 単独群にも他剤との併用群にも

1 匹も死亡を見なかつた点から恐らく TC は連続投与による菌交替症か或は TC 自体の海狸に対する毒性かの何れかに原因するものと考えられる。TC に就ては浜田<sup>8)</sup>は結核マウスの生存日数を指標として同じ様な検索を行つた結果、或る程度の併用効果を認めている。此の問題については何れ各研究者の業績が集成され、KM に対する併用剤の探求が進められるものと信じているが著者の成績もその一つの資料として加えられれば幸いである。

#### 第5章 結 論

海狸の結核性皮膚病変を対象として、KM 及び KM に 3 倍量の SI を併用せる場合、10 倍量の PAS を併用せる場合、及び半量の CAH を併用せる場合の治療効果を検索し、併せて臓器内肉眼的結核性病変並に結核菌定量培養成績を検索した結果、何れも強い治療効果を認めたが、KM に SI を併用せる群が最も治療効果が著明であり、次で PAS 併用群も SI 併用群と有意の差を認めぬ程度の著明な治療効果を示し、次で CAH 併用群、KM 単独群の順であつた。

(擱筆に臨み終始御援助を賜つた前川助教授に深甚の謝意を捧げる。)

#### 文 献

- 1) 梅沢：カナマイシン，綜合臨床，第14巻，第12号，989頁，1957.
- 2) 柳沢：日本細菌学雑誌，12 (11)，1957.
- 3) 河田：未発表
- 4) 恒村：未発表
- 5) 松田：本論文第4篇
- 6) 松田：本論文第2篇
- 7) Rubbo and Pierson：Am. Rev. Tub., 68, 48, 1953.
- 8) 浜田：未発表