

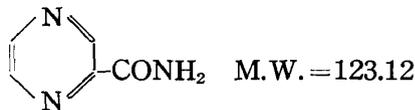
海狸前眼部結核症を対象とせる IHMS・PZA 併用実験

京都大学結核研究所化学療法部 (主任教授 内藤益一)

岡 村 景 隆

第1章 緒 論

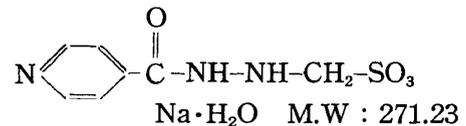
Pyrazinamide (以下 PZA) は周知の如く, Nicotinamide の抗結核作用から出発して, 1952年, Kushner¹⁾ 等により合成された抗結核剤で, 次に見る如き化学構造を有する薬剤である。



然し Yeager, Monroe, Dessau²⁾³⁾ の臨牀実験に於いて, その単独投与による抗結核作用は 6 ~ 8 週の短期間で菌が耐性を獲得するといわれ, 又, McDermott^{4)~6)} によればかなり肝に対して毒性があると言われて, その使用が一時中絶されていたものである。然し乍ら又その後 Schwarz and Moyer⁷⁾⁸⁾, Phillips⁹⁾, Campagna¹⁰⁾, 等も本剤と INH との併用が結核症に対して著効のあることを報告し, 加えて 1954年 McCune and Tompsett¹¹⁾ 等はマウスの実験的結核症に於て, INH と本剤との併用が臓器内結核菌に対して Complete eradication (完全殺菌作用) を有するという画期的な報告を行なった事から, PZA は再び注目され, 時代の脚光を浴びる様になつたのである。以来 Livings¹²⁾, Warner and Kaufmann¹³⁾ 等相次いで本併用療法に就いて報告し, 本法の結核化学療法に於ける最もよい方法の 1 つであると述べている。

本邦に於いても昭和 28 年以来島本¹⁴⁾, 熊谷¹⁵⁾, 高階¹⁶⁾, 高橋¹⁷⁾, 三上¹⁸⁾ 等の臨牀成績或は基礎的研究報告が続々なされている。又厚生省結核療法研究協議会に於ても協同研究を行ない一応の併用効果が承認せられる所となつた。教室の神頭¹⁹⁾ も INH・PZA 併用に関する基礎的並びに臨牀的研究を行なつて略同様な成績を得ている。

以上の如く PZA・INH 併用療法は優れた併用化学療法の一つである事は周知の通りであるが, 著者は INH にかえて, INH よりも毒性が少なく比較的大量を投与出来るとされている INH-Methansulfonate (IHMS) を使用し, 両者の間の併用効果を動物実験に検索しようと企図した次第である。IHMS は第一製薬で合成されたもので次の如き構造式を有している。



北本等²⁰⁾によれば IHMS の毒性は INH の 1/6 ~ 1/4 で大量投与に耐え且 INH に優るとも劣らない効果を有するとされ, 優れた抗結核剤として広く使用されている。又教室の前川²¹⁾, 日根野²²⁾ に依つても本剤の有効性が報告されている。其他数多くの報告がなされているが唯 IHMS と PZA 併用投与に関しては臨牀的研究報告のみにて詳細な実験的報告は見当らない。後藤他²³⁾, 高橋他²⁴⁾, 月居他²⁵⁾ 等は何れも肺結核症に対する臨牀的実験に於いて一応 IHMS・PZA 併用の効果を認めている。又田中他²⁶⁾ は皮膚結核に対し PZA, 2.0 gr, IHMS, 1.0 gr を併用投与し優れた効果を得たと報告している。尚又齋藤他²⁷⁾ は臨牀実験に於いて IHMS・PZA 併用と INH・PZA 併用とを比較し, 一般症状好転, 喀痰中結核菌減少率に於いては IHMS・PZA 併用が INH・PZA 併用に比し優れた結果を得たと報告している。

著者は未だ実験的結核症を対象とする詳細な報告の見当らない IHMS・PZA 併用の効果を検討する目的を以て動物実験を試みたので, その成績を述べたいと思う。尚実験に当つては当研究室でしばしば報告されて居る海狸の前眼部結

核性病変を対象とする方法を利用した。

第2章 実験材料及び実験方法

1. 実験材料

A) 実験動物

白色赤眼の成熟せる健康な海猿で重体 450 g 前後のものを一定期間実験条件に飼育し Römer 反応が陰性であることを確めた上で実験に供した。

B) 接種結核菌株

当教室に於て継代培養して保存している人型結核菌 H37R_v 株を Sauton 培地に培養し植継ぎ後 3 週間目の発育良好な菌苔を使用した。

C) 臓器の定量培養に使用せる培地

治療実験終了後行なつた臓器内結核菌定量培養に使用せる培地は 1% 小川培地である。

2. 実験方法

A) 感作接種

上述の人型結核菌 H37R_v 株を培地より採取し、1.0 cc 中 1.0 mg の乾燥菌量が浮遊する如く調製した菌浮遊液の 0.1 cc 即ち 0.1 mg を海猿の大腿部皮下に感作接種し、3 週後 Römer 反応を行ない、その陽性軟化を確認した後前房内接種を行なつた。

B) 前房内結核菌接種

上述の感作接種後 3 週間にて Römer 反応陽転せる海猿の右眼前房内に新に調製した H37R_v 株浮遊液 0.02 mg/cc の 0.05 cc 即ち菌量凡そ 0.001 mg を接種した。左眼は対照として無処置のままとした。

C) 観察方法

前房内に結核菌を接種された海猿眼は一時急性の反応性炎症を起し、それが数日後次第に消褪し始めると共に徐々に前眼部結核性病変が始まり、次第に悪化するのであるが、著者はその経過を化学療法を行なうと共に内藤式手持角膜細隙灯にて可及的詳細に観察した。観察に当つては先に詳述²⁸⁾した前眼部結核性病変指数を用いた。実験開始時には実験群の各動物の病変指数値の平均が略等しくなる如く実験群を編成し観察を開始した。観察期間は約 10 週で毎週 1 ~ 2 回観察を行ない病変指数を決定し経過を記

録した。又全身状態を窺がう為に週 1 回体重を測定した。

D) 剖検及び臓器内結核菌定量培養

治療実験終了後一斉に剖検し、肺、肝、脾、腋窩部並びに鼠蹊部淋巴腺の肉眼的所見及び眼球肝、脾の結核菌定量培養を併せ行なつた。

第3章 実験成績

実験 I. IHMS, PZA 各の単独及び IMHS-PZA 併用投与の前眼部結核性病変を対象とした第 1 回動物実験、

1) 実験群の編成

前述の実験条件に適した海猿を選び各 7 ~ 8 匹を 1 群として 4 群を編成した。実験群を表示すれば表 1 の通りである。即ち第 I 群 PZA, 200 mg/kg. 第 II 群 IHMS, 50 mg/kg. 第 III 群 IHMS, 50 mg/kg と PZA, 100 mg/kg の併用を毎日経口投与する治療群とし第 IV 群を無処置の対照群とした。尚編成に際しては各群の治療開始時に於ける前眼部病変指数の平均値が可及的近似の値をとる様留意した。

投与量は臨牀投与量 IMHS 成人 1 日 1 g, PZA 1 日 2 g. を基準とし、IHMS : PZA = 1 : 2 の割合で IHMS の投与量を 50 mg/kg とし決定したが、この量については尚検討を要すると思われるので更に後に述べる如く IHMS 20 mg/kg による実験を行なっている。

表 1 実験動物の編成

実験群	治療の種類及び投与量	使用動物数
第 I 群	PZA 200 mg/kg	7
第 II 群	IHMS 50 mg/kg	8
第 III 群	IHMS + PZA 50 mg/kg 100 mg/kg	8
第 IV 群	無処置 (対照)	8

2) 実験成績

A) 前眼部結核性病変の経過

前房内に結核菌を接種して 2 週後より薬剤投与を開始したが、其の時に於ける各群の前眼部病変は前述の病変指数値に従つて略平均 3.5 度であつた。病変の経過を述べると無処置群に於いては病変の悪化の稍緩漫な例も見られたが、

図1 病変指数値の経過 (各群平均)

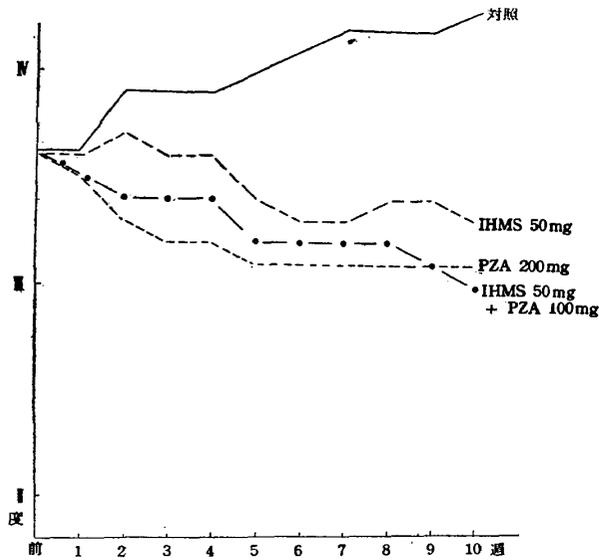


図2 体重経過 (各群平均)

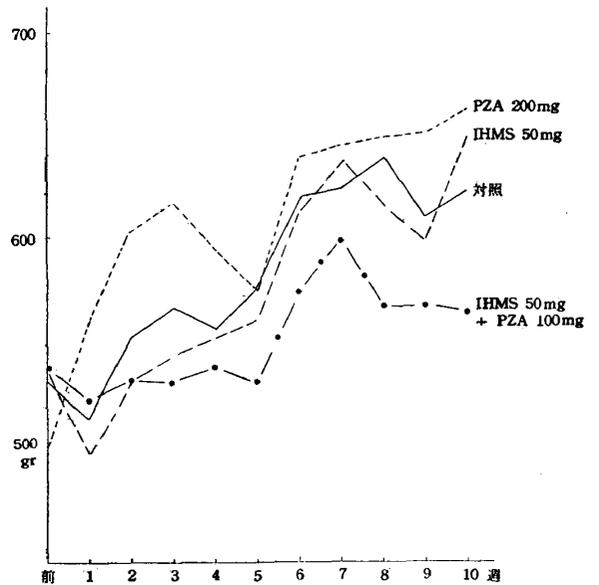


表2 各臓器の肉眼的結核性病変

実験群	動物番号	肺		肝		脾		リンパ腺			
		右	左	重量	剖検	重量	剖検	右腋窩	右鼠蹊	左腋窩	左鼠蹊
PZA 200 mg/kg	97	+	+	27.0	+	1.5	+	—	—	—	—
	12	+	+	39.0	+	2.5	+	—	—	—	—
	155	+	+	35.0	+	2.0	+	—	—	—	—
	60	++	++	31.0	++	5.5	+	—	+	—	—
	145	+	+	27.0	+	1.5	+	—	—	—	—
IHMS 50 mg/kg	93	+	+	85.0	+	4.0	+	—	—	—	—
	122	+	+	27.0	+	1.5	÷	—	—	—	—
	158	++	++	18.0	+	1.0	—	—	—	—	—
	24	+	+	20.0	+	1.0	÷	—	—	—	—
	144	+	+	19.0	+	1.0	—	—	—	—	—
IHMS 50mg/kg +PZA 100mg/kg	30	+	—	23.0	÷	1.0	—	—	+	—	—
	76	+	+	25.5	+	1.5	—	—	—	—	—
	139	+	+	19.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	107	+	+	20.0	+	0.6	—	—	—	—	—
	51	+	+	28.0	+	1.0	—	—	—	—	—
無処置 (対照)	58	+++	+++	26.0	+++	1.0	++	—	—	—	—
	85	+++	+++	32.0	++	1.0	++	—	—	—	—
	81	+++	+++	36.0	+++	1.5	++	—	++	—	+
	70	+++	+++	37.0	+++	2.5	+	—	+	—	—
	64	++	++	30.0	+	1.5	+	—	++	—	—

備考 一：肉眼的に病変のないもの
 ÷：結核性病変と思わすが明瞭でないもの
 +：軽度乍ら明瞭に病変の認められるもの
 ++：可成り広範囲に病変あるもの
 +++：臓器殆んど全部に病変のあるもの
 表中重量の数値は何れも瓦単位である

大半に於ては漸時悪化し眼球癆及び穿孔を来たすに至つた。これに反して治療群は無処置群に比し何れも明らかに結核性病変の進行抑制が認められた。治療効果に於いては IHMS, 50 mg + PZA, 100 mg 群, PZA, 200 mg 群, IHMS, 50 mg 群の順となつたが, 何れも大差は認められなかつた。

以上を図示すると図 1 の如くである。

B) 体重の経過

全身状態を窺う為に観察した体重の経過は図 2 に示す通りである。即ち各群共に動揺を示しつつも増加が認められた。

PZA, 200 mg 群, IHMS, 50 mg 群, 無処置群, IHMS, 50 mg + PZA, 100 mg 群の順となつた。

C) 剖検及び臓器肉眼的所見

10週間にわたる治療終了後 3 日放置した後に各群より任意に選んだ 5 匹宛に就て肺, 肝, 脾及び腋窩部並びに鼠蹊部淋巴腺の肉眼的所見を観察した。その結果は表 2 に示す通りである。即ち無処置群は肺, 肝, 脾に於て高度の結核性病変を認めたのに比し, 各治療群では何れも病変が軽度であつた。各治療群に於いては特に大差は認められなかつたが, 強いて比較すれば IHMS + PZA 併用群が最も病変が軽く, 以下 IHMS 単独群, PZA 単独群の順となつた。

D) 臓器内結核菌定量培養

既述の方法により各実験群より任意に選んだ 3 匹宛に就いて, 眼球, 肝及び脾の定量培養を行ない, 8 週後その結果を判定し, その成績を表 3 に示した。肝に於いては対照群に於て可成り多数の菌発育を認めたのに反し, 治療群では明らかに菌発育が少なかつた。各治療群間では共に大差がなかつた。脾に就いては無処置群, 治療群を問わず各群共に著しい差は認められなかつたが, その中では IHMS・PZA 併用群, IHMS 単独群が僅かに良好な結果を示し, 之等の 2 群の中では IHMS・PZA 併用群が軽度乍ら好い成績を得たと思われる。尚眼球に就いては PZA, 200 mg 群と対照群に最も高度の菌発育を認め, 両者の間には大差が無かつたが, 之等に比べると他の 2 群は良好な成績を示した。IHMS 単独群と IHMS・PZA 併用群間には殆んど差が認めら

表 3 各臓器内結核菌定量培養成績

実験群	動物番号	眼球	肝	脾
PZA 200mg/kg	60	1 卅	— —	卅 卅
	145	20 卅	— —	— —
	97	50 卅	1 —	5 8
IHMS 50 mg/kg	158	+	— —	— —
	144	卅	— —	— —
	122	卅	1 3	4 6
IHMS 50 mg/kg + PZA 100 mg/kg	76	—	+	— —
	51	—	6 +	— —
	107	—	2 —	1 —
無処置 (対照)	81	卅	卅 +	8 1 5
	70	卅	+ 20	20 1 7
	58	卅	卅 +	10 17 +

備考 一：菌発育を認めず
 十：培地 $\frac{1}{4}$ 以内に菌発育を認めるもの
 卅：培地面 $\frac{1}{4}$ 以上 $\frac{1}{2}$ 以内に菌発育を認めるもの
 卅：培地全面に菌発育を認めるもの
 表中の数値は集落数を示す

れなかつたが, 僅か乍ら併用効果を示した。

実験 II. IHMS 単独及び IHMS・PZA 併用投与の前眼部結核性病変を対象とした第 2 回動物実験

1) 実験群の編成

前述の実験に適した海狸を選び各群 10 匹を 1 群とし, 第 I 群 IHMS 20 mg/kg, 第 II 群 IHMS 20 mg/kg と PZA 40 mg/kg を何れも連日経口投与を行う治療群とし, 第 III 群は対照として無処置とした。

以上を表示すると表 4 の如くである。

表 4 実験動物の編成

実験群	治療の種類及び投与量	使用動物数
第 I 群	IHMS 20 mg/kg	10
第 II 群	IHMS + PZA 20 mg/kg 40 mg/kg	10
第 III 群	無処置 (対照)	10

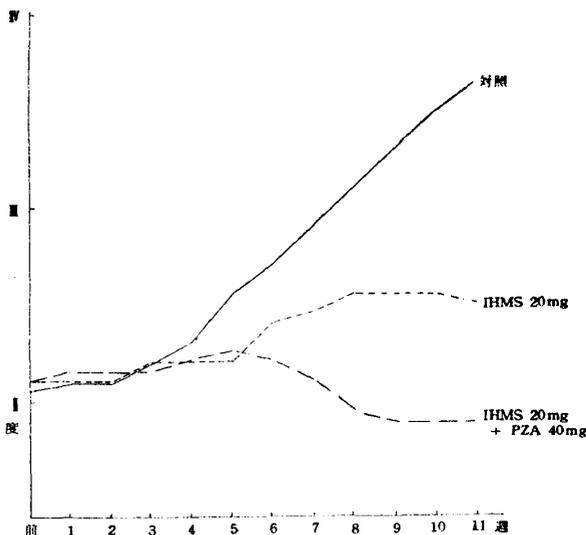
即ち前回の実験に於ける IHMS, 50 mg/kg と PZA, 100 mg/kg の併用投与成績にては単独群に比べて併用効果が顕著でなかつたので, 今回は量を換えて併用効果を検討せんと企てたのである。

A) 2 実験成績前眼部結核性病変の経過

前房内に結核菌接種後10日にて薬剤の投与を開始したが、その時の前眼部病変指数の平均値は各群略2.1度であり、稍軽度の感があつたが、虹彩の紋理不整、充血腫脹、血管拡張が明らかに認められた。之等の病変は無処置群に於いては経過と共に悪化し、治療群と次第に明らかな差異を生じ、漸時病変は進行して遂には高度の結核性実質性角膜炎を来たし、中には壊死、穿孔を来たしたものもある。これに反して治療群は無処置群に比し何れも明らかに結核性病變の進行抑制が認められ、殊に IHMS・PZA 併用群に於いて顕著であつた。

以上を図示すると図3の如くである。

図3 病変指数値の経過 (各群平均)



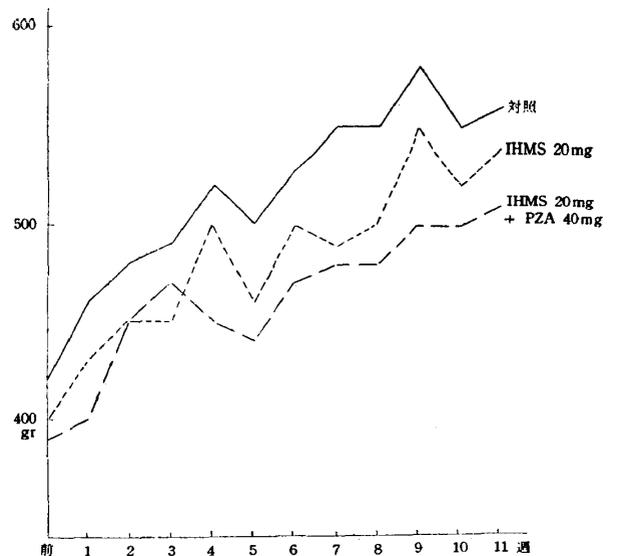
B) 体重の経過

全身状態を窺う為に観察した体重の経過は図4に示す通りである。即ち各群共に動揺を示しつつも増加が認められた。治療群、無処置群の各群間には殆んど差が認められず、同程度の増加を示した。

C) 剖検及び臓器肉眼的所見

11週目の前眼部病変判定、体重測定後3日後に各群より任意に選んだ5匹宛を剖検し、肺、肝、脾、リンパ腺に就て肉眼的所見を可及的詳細に調べた。対照である無処置群は肺、肝、脾に於て結核結節等を伴う可成り高度の結核性病變を認めたとに比し、治療群は何れも明らかに病變が軽度であつた。IHMS 単独、IHMS・PZA

図4 体重経過 (各群平均)



併用の2群に就いて実験成績を比較すると顕著な差は認められないが、肺、肝、脾に於いて共に IHMS・PZA 併用群が僅かに劣つている。リンパ腺に於いては併用群が僅か乍ら良好な成績を得た。

以上の成績を表示すると表5の如くである。

表5 各臓器の肉眼的結核性病變

実験群	動物番号	肺				リンパ腺			
		右	左	肝	脾	右腋窩	右鼠蹊	左腋窩	左鼠蹊
IHMS 20 mg/kg	68	+	+	+	÷	+	-	+	+
	12	+	÷	-	÷	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-
	42	-	-	-	-	-	-	-	-
	78	-	-	-	-	-	-	-	-
IHMS 20 mg/kg +PZA 40 mg/kg	4	+	+	+	+	-	-	-	-
	45	+	+	+	+	-	-	-	-
	37	+	+	-	÷	-	-	-	-
	3	÷	÷	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-	-	-
無処置 (対照)	82	+	+	+	+	+	+	+	+
	14	+	+	+	+	+	+	-	+
	18	+	+	+	+	+	-	-	+
	47	+	+	+	+	-	-	-	-
	31	-	-	-	+	-	-	-	-

D) 臓器内結核菌定量培養

各臓器の肉眼的所見を検した後、眼球、肝及び脾に就いて既述の方法に依り臓器内結核菌定量培養を行ない、8週後その結果を判定した。

その成績は表 6 の如くである。

即ち無処置の対照群に於ては各臓器共可成り著明な結核菌発育を見たのに反し、各治療群は何れも明らかに良好な成績を示した。

IHMS 単独群と IHMS・PZA 併用群とに就いて比較すれば、両者の成績には殆んど差を認める事が出来なかつた。

第 6 表 各臓器内結核菌定量培養成績

実 験 群	動物 番号	眼 球		肝		脾	
IHMS 20 mg/kg	68	+	+	+	-	-	-
	12	-	-	-	-	+	+
	5	-	-	-	-	-	-
	42	-	-	-	-	-	-
	78	-	-	-	-	-	-
IHMS 20 mg/kg + PZA 40 mg/kg	4	+	+	+	-	+	-
	45	1	-	2	-	-	1
	37	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-	-
無処置 (対 照)	82	卅	卅	卅	卅	1	+
	14	卅	卅	卅	8	2	5
	18	卅	80	18	22	6	17
	47	60	卅	3	7	卅	卅
	31	-	+	-	+	+	+

第 4 章 総括及び考按

IHMS・PZA 併用効果を検討する目的を以て前眼部結核性病変を対象として行つた著者の動物実験成績を総括すると、前眼部病変の経過に關しては第 I 実験に於いて IHMS, 50 mg/kg と PZA, 100 mg/kg の併用投与は、IHMS, 50 mg/kg 単独群に比して僅か乍ら併用効果を認めた。次に第 II 実験に於ける比較的少量の IHMS を投与した場合の成績は IHMS, 20 mg/kg 単独群に対して IHMS, 20 mg/kg と PZA 40 mg/kg の併用群が明らかに併用効果が認められた。又臓器の肉眼的剖検所見の成績では IHMS・PZA 併用群と他の治療群との間には何れも大差がなかつた。即ち第 I 実験に於いては IHMS・PZA 併用群が僅かに良好で IHMS 単独群、PZA 単独群が之に次いだ。第 II 実験に於いては肺、肝、脾に於いて IHMS 単独群が IHMS・PZA 併用群より僅かに良好な成績が得られ、又淋巴腺に

於いては併用群が僅か乍ら良好であつた。

臓器内結核菌定量培養の成績に於いても併用群とその他の治療群との間には何れも大差がなかつた。唯第 I 実験では軽度の併用効果を認めた。

又体重の経過を見るに各群何れも同程度の増加を示し併用効果は認められなかつた。IHMS・PZA 併用投与の動物実験の報告としては緒論にも述べた如く著者の探した範囲では見当らないが、臨牀実験の報告として後藤他²³⁾、高橋他²⁴⁾、月居他²⁵⁾、田中他²⁶⁾、斎藤他²⁷⁾等は何れも併用効果を認めている。

著者の動物実験の結果に於いてもあまり顕著ではないが一応の併用効果を期待し得るものと思われるが、今後に残された重大な問題は併用時に於ける各薬剤の適正投与量の決定であると考えられる。即ち第 1 実験に於いて著明には見られなかつた IHMS・PZA の併用効果が第 2 実験に於ては比較的明らかに認められた点からも、Karlson 等²⁹⁾ が INH に關して述べている如き “subeffective dose” を IHMS についても見出して置く事が併用効果を観察する為には大切な事であろう。

第 5 章 結 論

海獺の右眼前房内に人型結核菌 H37R_v 株を接種し徐々に進展する前眼部結核性病変を対象として IHMS・PZA 併用投与の化学療法効果を検討し、剖検後各臓器の肉眼的結核性病変及び臓器内結核菌定量培養を行ない併せて体重の経過を観察して次の結果を得た。即ち IHMS・PZA 併用効果に就いては前眼部結核性病變の経過に於いて IHMS, 50 mg/kg と PZA, 100 mg/kg との併用群の経過は IHMS, 50 mg/kg 単独投与群のそれに比して著明にすぐれているとは言えなかつたが、IHMS, 20 mg/kg と PZA, 40 mg/kg との併用群は IHMS, 20 mg/kg 群よりも明らかに良好な治療効果を示した。

各臓器の肉眼的剖検所見及び定量培養の成績では IHMS・PZA 併用群は何れの投与量の場合も IHMS 単独群と同程度か或は稍良好な成績を認めた。

体重の経過に於ては無処置群も含めて各群共に大差なく、何れも同程度の体重増加を示した。

(擱筆に臨み前川助教授並びに研究員各位の御援助に対し深甚の謝意を表す。)

文 献

- 1) Kushner et al. : J. Am. Chem. Soc., 74, 36 17, 1952.
- 2) Dessau and Yeager : Am. Rev. Tuberc., 65, 519, 1952.
- 3) Yeager, Monroe and Dessau : Amer. Rev. Tub., 65, 523, 1952.
- 4) Mc Dermott and Ormond : Tr. 13th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. p. 170, 1954.
- 5) Mc Dermott et al. : Am. Rev. Tub., 69, 3 19, 1954.
- 6) Muschenheim et al. : Am. Rev. Tub., 70, 743, 1954.
- 7) Schwartz and Moyer : Tr. 12th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. p. 296, 1953.
- 8) Moyer and Schwartz : Tr. 13th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. p. 166, 1954.
- 9) Phillips et al. : Tuberculosis, p. 187, 1954.
- 10) Campagma et al. : Am. Rev. Tub., 69, 334, 1954.
- 11) Mc Cune and Tompsett : Tr. 13th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. p. 168, 1954.

- 12) Livings : Tr. 14th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. p. 71, 1955.
- 13) Wanner and Kaufmann : Schweiz. Med. Wschr., 85, 61, 370, 1955.
- 14) 島本 : 日本医事新報, 1609, 125, 昭30.
島本 : 日本医事新報, 1541, 11, 昭28.
島本 : 最近の臨床, 11, 昭29.
島本 : 最新医学, 10, 115, 昭29.
- 15) 熊谷 : 日結, 14, 15, 昭30.
- 16) 高階 : 綜合医学, 14, 9, 昭30.
- 17) 高橋 : 日結, 14, 11, 昭30.
- 18) 三上他 : 結核診療, 9, 4, 42, 昭30.
- 19) 神頭 : 胸部疾患, 1, 5, 昭32.
神頭 : 胸部疾患, 1, 6, 昭32.
神頭 : 胸部疾患, 1, 9, 昭32.
- 20) 北本他 : 日本化学療法学会雑誌. 1, 1, 36, 昭28.
- 21) 前川他 : 診断と治療, 42, 12, 66, 昭29.
- 22) 日根野 : 京大結研紀要. 4, 1, 昭30.
- 23) 後藤他 : 結核診療, 10, 5, 昭31.
- 24) 高橋他 : 呼吸器診療. 11, 2, 昭31.
- 25) 月居他 : 日本臨牀結核. 16, 5, 昭32.
- 26) 田中他 : 新薬と臨牀, 6, 5, 昭32.
- 27) 齋藤他 : 呼吸器診療. 11, 2, 昭31.
- 28) 岡村 :
- 29) Karlson and Feldman : Am.Rev. Tub., 68, 7 5, 1953.