

INH, INH 誘導体及び之を中心とする併用療法に就 てのマウスの治療実験

[第3篇] マウス結核症に於ける INH・PZA 併用効果

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤益一)

辻 野 博 之

(受付昭和33年12月20日)

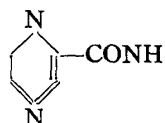
[内 容 抄 録]

実験的マウス結核症の生存日数を指標とする方法によつて、PZA 単独及び PZA を INH に併用した場合の治療効果について、PZA の投与量を 10 γ /g, INH の投与量を 1 γ /g として検討した。

其結果、PZA は単独投与にても若干の治療効果があり、又 INH の抗結核作用を増強せしめる効果がある事が観察された。

第1章 緒 論

Pyrazinamide (以下 PZA) は 1952年 Kuschner¹⁾ 等によつて合成された一種のニコチン酸の類縁化合物であつて、次のような化学構造を有する無臭の白色柱状の結晶で、融点は 188~193°C である。水には僅かに溶けるが、アルコール、エーテル、クロロフォルムには溶解難く、熱、光線に対して安定で水溶液、或は空中に放置しても変化しないが、酸及びアルカリには一般に不安定であるとされている。



分子量 123.12

当時 Malone²⁾, Dessau³⁾ 等がマウス及びモルモットの実験的結核症に対して Para-aminosalicylic acid (以下 PAS) に勝る効果を観察し、Yeager,⁴⁾ Schwartz & Moyer, Phillips 等により臨床実験が行なわれ、肺結核に対して一応の有効性は証明されたが、菌の耐性獲得が速かで無効となる傾向があり、又注意すべき毒性等によつて同じ時期に発見された Isoniazid

(以下 INH) の偉効の蔭にかくれて一時は殆んど顧みられないような状態であつた。しかるに 1953年 Schwarz & Moyer⁷⁾ が臨床的に PZA と Streptomycin (以下 SM), PAS 並に INH との併用効果を検討し、SM, PAS に於いては著明な併用効果は認められないのに反して、INH との併用に於いて予期以上の優れた成績が得られた事を報告し、更に 1954年 McCune 及び Tompsett⁸⁾ がマウスの実験的結核症について INH と PZA との併用効果を検討しその生体内抗菌力が非常に強く脾臓内でも菌を証明し得なくなつたと報じ、これは生体内の結核菌を激減或は絶滅させるいわば滅菌療法 “eradlicative chemotherapy” とも云うべきであるとし、人体に於てもかかる過程の可能性のある事を示唆した為、再び学界の注目を集めるに到つた。

かくて再び本併用療法が臨床面に取り上げられ McDermott,⁹⁾¹⁰⁾ Wanner & Kaufmann,¹¹⁾ Ewart¹²⁾ 等によりその効果が認められている。

我国に於いても島本¹³⁾ が本剤を初めて試用してその効果を認めて以来、多くの研究者によつて基礎的及び臨床的研究が行われ、厚生省結核療法協議研究会 (療研)¹⁴⁾ に於いてもその総合成績が報告されている。

然るに PZA 自体の試験管内抗菌力は、実験条件によつて異なるが、Dessau 等³⁾ は 100~1000 r /cc, Schwartz & Moyer⁷⁾ は 25~1000 r /cc, 我教室の神頭¹⁵⁾ は 25~125 r /cc で菌の

發育を阻止すると述べている。掛見¹⁶⁾によれば PZA が通常の投与量で達しうる血中濃度は20r 程度であると言われるから、相当の大量を投与しない限り治療効果が期待出来ない程度の弱いものであるに関らず、生体内で或程度の効果を有すること、及び INH と併用する事によりかくも治療効果をあげうることは一見して奇異な感じを抱かしめるものがある。之に対し Perry¹⁷⁾ は PZA の INH 耐性菌の發育阻止効果の面より、McDermott¹⁸⁾ は酸性の環境下に於ける抗結核菌作用の点よりその特異性を認めているが、一方之等の性質が INH に対する Sulfisoxazole (以下 SI) の夫と類似している事は興味深く思われる。

PZA に関する動物実験は McCune⁹⁾ 等による INH との併用効果に関する劃期的な発表が行われて以来、多くの研究者により追試が行われているが、著者は第1篇に於いて述べた実験的マウス結核症について生存日数を指標とする方法によつて、著者の実験条件に於ける PZA 単独投与と INH・PZA 併用投与の効果の発現の仕方について検討を行つたのでその成績を報告する。

第2章 実験方法

実験方法は第1編に於いて述べたと同様でマウスの実験的結核症について生存日数を指標として観察する方法を採つた。

1. 実験材料

A. 実験動物

実験動物としては体重17g 前後の dd 系雌マウス生後6週間のものを使用した。予め一定期間実験条件の下に飼育した後実験に供した。

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その菌膜を釣取使用した。

2. 実験術式

A. 接種菌量及び方法

第1編に述べたと同様に、黒野株の菌膜を採

取し 5mg/cc の菌浮遊液を作製し、その0.1cc 即ち菌量 per mouse 0.5mg を実験マウスの尾静脈内に接種した。

B. 供試検体投与方法

水溶液となし、感染翌日から注射針を改造した自家製経口ゾンデを用いて1日1回連日マウスの胃内に注入した。投与薬剤の量は総て体重に比例して与え、又無処置群は対照として水を同じ割合で投与した。週1回体重測定を行い治療開始前の体重と比較して治療効果判定の参考とした。尙、薬剤の投与期間は治療群の中の1群の半数が死亡する迄とした。

C. 判定方法

生存日数について平均生存日数、T50と生存率曲線とより総合判定を行い、体重経過を参考にした。

D. 実験群の編成

第1表に示す如く黒野株を接種したマウスの中より実験条件に適した40匹を選び、各群10匹宛の4群となし、1群を無処置の対照として残る3群を夫々 INH 1r/g 並に PZA 10r/g の単独投与群と INH 1r/g と PZA 10r/g との併用治療群にあて前述の方法で治療を行つた。

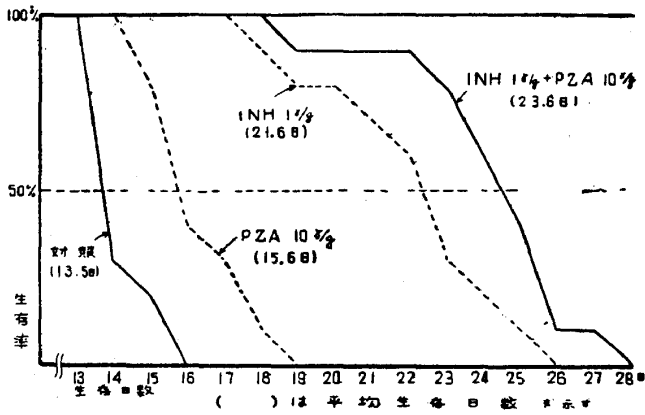
第1表 実験群の編成

実験群	治療方法及び投与量	動物数
I	INH 1r/g 単独	10
II	PZA 10r/g 単独	10
III	INH 1r/g+PZA 10r/g 併用	10
IV	対 照	10

第3章 実験成績

第1図の如く、対照無処置群は何れも16日迄に全数が死亡し、その平均生存日数は13.5日であるが、PZA 10r/g 単独投与群は平均生存日数は15.6日でT50、生存率曲線に於いても対照に稍々勝る成績を観察した。INH 1r/g 単独投与群は21.6日であり対照及び PZA 10r/g 単独投与群に比して著明な延命効果を観察したが、INH 1r/g に PZA 10r/g を併用した群は

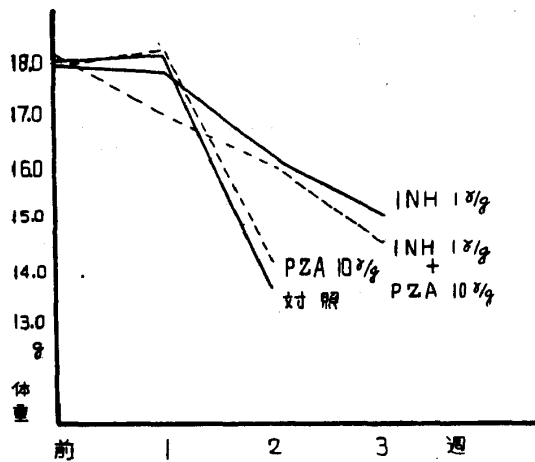
第1図 INH, PZA 投与による結核マウスの生存率



第2図 体重経過 (INH, PZA 併用)

実験群	週	前	1	2	3
I	INH 1 γ /g 単独	18.1	17.0	16.0	14.5
II	PZA 10 γ /g 単独	17.9	18.2	14.1	
III	INH 1 γ /g 併用 PZA 10 γ /g	17.9	17.9	16.3	15.0
IV	対照	18.0	18.1	13.6	

第2図 体重曲線 (INH, PZA 併用)



平均生存日数に於いても23.6日とINH単独投与群に優る効果が観察され、T50及び生存率曲線に於ても INH 単独投与に勝る成績を認めた。

体重経過についても同様に PZA は対照に稍々勝り、又 INH・PZA 併用群は INH 単独に稍々勝る事が観察された。

第4章 総括並に考按

以上の実験成績を総括すると先ず PZA 単独投与の効果に就いては生存日数及び体重経過に

於て PZA 10 γ /g 単独投与は対照に比し軽度ではあるが治療効果が認められ、Malone,²⁾ De-ssau,³⁾ Solotorovsky,¹⁹⁾ Steenken,²⁰⁾ 岩崎²¹⁾ 染谷²²⁾、高階²³⁾、神頭²⁴⁾等の成績と略一致するものと思われる。

次に INH・PZA の併用効果に就いては INH 単独投与に比して INH・PZA 併用投与を行つた場合には或程度の併用効果が認められることも観察した。

INH・PZA 併用の動物実験に就いては前述の McCune & Tompsett⁸⁾ 等の有名な実験があり発表当時は“uniformly or completely eradicated,”なる効果を得たとされたが、その後1955年の Veterans Administration の Conference では必ずしも一様に滅菌的ではないと述べ、1956年には潜伏性感染であると云っているが²⁵⁾、他の化学療法に勝るものである事を強調しているようである。我国に於ける INH・PZA 併用療法の動物実験の追試の成績は染谷²²⁾、岩崎²¹⁾、岡野²⁶⁾、宮本²⁷⁾、高橋²⁸⁾等の如く特に INH 単独投与との間に差を認めていないものと、大藤²⁹⁾、高階²³⁾、佐川³⁰⁾、神頭²⁴⁾等の如く若干の効果を認めているものとあるが何れも McCune 等が強調する程の著明な効果を認めた報告は少い様である。

著者も本実験に於いて黒野株接種結核マウスの生存日数について PZA 単独投与及び INH・PZA 併用投与の治療効果を検討し、比較的少量でも効果がみられる事を経験した。

McCune⁸⁾ はマウスの実験に於て体重 kg 当り 1 g の PZA を INH と併用して毎日経口的に投与し90日間治療をつづける事によつて臓器内結核菌を認めえなかつた事より滅菌的な表現を行つたのであるが、著者の実験目的は併用効果の有無を検討することであり、McCune 等と判定方法も異なつていたので直接比較する事は出来ない。

市川等³¹⁾は家兎の実験的結核症を対象として PZA 単独投与でも 500mg/kg の如く大量を投与すれば臓器の病理組織学的所見に好影響を与える事を観察しているが、著者はこの様な大量の PZA 投与の経験はない。何れにしても Mc-

Cune 等の成績については尙、今後の検討が必要であろう。

第5章 結 語

実験的マウス結核症の生存日数を指標とする方法によつて、PZA 単独及び PZA を INH に併用した場合の治療効果について、PZA の投与量を 10 γ /g, INH の投与量を 1 γ /g として検討した。

其結果、PZA は単独投与にても若干の治療効果があり、又 INH の抗結核作用を増強せしめる効果がある事が観察された。

(本実験の成績は第17回結核病学会近畿地方会に於て発表した。)

(欄筆に臨み終始懇切な御援助を戴いた前川助教授、種々便宜を与えられた済生会中津病院院長間島博士、内科医長籠谷博士、清水博士並に同僚各位、実験推進に御協力を戴いた塩野義研究所西村博士並びに中島清氏に深く感謝する。)

文 献

- 1) S. Kushner et al : Jour. Am. Chem. Soc. 74 : 3617, (1952)
- 2) L. Malone et al : Am. Rev. Tuberc. 65 : 511, (1952)
- 3) F. I. Dessau et al : Am. Rev. Tbc. 65 : 519, (1952)
- 4) R. L. Yeager, Monroe : Am. Rev. Tbc. 65 : 523, (1952)
- 5) W.S. Schwartz & Moyer : Tr. 11th Conf. Chemo. Tuber, Vet. Adm. Jan. 1952, P. 302
- 6) Phillips et al : ibid., Feb. 8-11. 1954, P. 187
- 7) Schwartz & Moyer : Tr. 12th Conf. Tuber. Vet. Adm. Feb. 1953, P. 296
- 8) R. McCune & Tompsett : (1) Tr. 13th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. 1954, P. 168, (2) Tr. 14th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. 1955 P. 66
- 9) McDermott et al : Tr. 13th Conf. Chemo. Tuber. Vet. Adm. Feb. 1954, P. 170
- 10) McDermott et al : Am. Rev. Tbc. 69, 319. (1954)
- 11) G. J. Wanner & Kaufmann : Schweiz. Med. Wschr. 85 : 370, (1955)
- 12) G. E. Ewart et al : Tr. 14th Conf. on the Chemotherapy of Tub, Feb, 1955, P. 78
- 13) 島本多喜雄他 : 最新医学 10 (1) : 115 (昭30)
- 14) 熊谷他 : 日本医事新報 1646, 3, (昭30)
- 15) 神頭 : 胸部疾患 1, 198 (昭32)
- 16) 掛見他 : 薬学雑誌, 76 : 906 (昭31)
- 17) Perry & Morse : Am. Rev. Tbc. 72 : 840 (1955)
- 18) McDermott & Tompsett : Ibid 70 : 748 (1954)
- 19) M. Solotorovsky et al : Proc. Soc. Exper. Biol. & med. 79 : 563, (1952)
- 20) W. Steenken et al : Am. Rev. Tbc. 70 : 367, (1954)
- 21) 岩崎他 : 日結 16-11 821 (昭32)
- 22) 染谷他 : 胸部疾患 1-6, 259 (昭32)
- 23) 高階他 : 総合医学 12, 631 (昭32)
- 24) 神頭 : 胸部疾患 1, 250 (昭32)
- 25) McDermott, McCune & Tompsett : Am. Rev. Tbc. 74 : 100, (1956)
- 26) 岡野他 : 結核の進歩 22, 47 (昭33)
- 27) 宮本他 : 結核 31, 674 (昭31)
- 28) 高橋他 : 呼吸器診療 11, 3, 59 (昭31)
- 29) 大藤他 : 同上 437 (昭31)
- 30) 佐川他 : 結核32特別号 (昭32)
- 31) 市川他 : 結核 33特別号 48 (昭33)