

海狸実験による新結核化学治療剤の探究

第3編 INH, PAS 及び Pyridine 誘導体に就いて

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

Streptomycin, Para-Aminosalicylic acid, Isonicotinic acid hydrazide, 等の抗結核剤が各々すぐれた治療効果を収めて居る事は今更言を要しないが, かつてスルファミン誘導体の中からより優れた化合物が続々と発見されたと同様に各種抗結核剤の誘導体乃至は近縁の化合物の中から更に毒性が少く且つ効力の優れた化合物が出現することを期待し, この様な優れた抗結核剤を見出そうとする試みが各方面に於いて数多く行われている。著者も又同様な意図のもとに Isonicotinic acid hydrazide (INH) の誘導体である Methyl furyl (2)-ketone-isonicotinylhydrazone (No. 916 と呼称) 及び Para-amino-salicylic acid 系誘導体である 3-Amino-4-hydroxy benzoic acid hydrazide (No. 917) 並びに

Pyridine 誘導体である 2-Ethoxymethyl-4-methyl-pyridone (6) (No. 932) の3種薬剤に就て動物実験を行ない, その抗結核性を検討したので, その成績を述べたい。これらの薬剤の試験管内結核菌発育阻止力は川合¹⁾によれば10%血清加 Kirchner 培地で No. 916 は 0.125 γ /cc, No. 917 は 1.25 γ /cc, No. 932 は >50 γ /cc である。実験に当つては第1編に於て詳述した方法即ち Sydney Rubbo 等²⁾, 松本他³⁾等が報告し教室の神頭⁴⁾, 松田⁵⁾に依り追試された海狸の実験的皮膚潰瘍を対象とする方法を利用した。

本編に於いて実験に供した上記薬剤3種は表1の如くである。尚 No. 932 には W. Wenner, J. Plati⁶⁾の合成に関する文献のみがある。No. 917 に関しては上田⁷⁾によつても合成されたという報告があり, 上田は耐性菌株に対する発育

表1 実験に供した薬物

被検薬物名	化学構造式	分子式 分子量	融点 (mp)	毒性 LD50	発育阻止 最低濃度	性 状
Methyl furyl (2)-Ketone-isonicotinyl hydrazone (No. 916)		C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₃ 229.24	201°	430 mg/kg	0.125 γ /cc	無色柱状 水に難溶 アルコール熱時溶解 塩酸溶解
3-Amino-4-hydroxy benzoic acid-hydrazide (No. 917)		C ₇ H ₉ O ₂ N ₃ 167.17	242°~ 243° (dec)	>600 mg/kg	1.25 γ /cc	白色粉末 空气中に放置すると除々淡褐色に着色約80倍の熱湯に溶解 水に難溶, アルコール熱時僅かに溶解, 酸, アルカリ可溶
2-Ethoxymethyl-4-methyl-pyridone (6) (No. 932)		C ₉ H ₁₃ O ₂ N 167.21	138°	2 gr/kg	>50 γ /cc	無色柱状 水に難溶 アルコール熱時溶解 アルカリ可溶

備考: 実験投与時の薬液製法は7%アラビヤゴム液にて Suspension とした。

尚表中の毒性は第一製薬に於て実験されたものである。

阻止力を検し, No. 917 は Para-Aminosalicylic acid の構造異性体でありながら PAS 耐性株に対して発育阻止力を発揮し, 一方 Hydrazide 誘導体であるにも拘らず INH 耐性株に対しても相当の発育阻止力を示したと報告している。又白鴻⁸⁾も同様に No. 917 の実験的 PAS 耐性菌感染に対する治効試験をモルモットに就いて行ない, 良好な成績を得, 少くとも 1 日 20 mg 投与においては INAH 5 mg 投与と同等の治療効果を示したと報告している。

第2章 実験材料及び実験方法

第1編に記載したので省略する。

第3章 実験成績

No. 916, No. 917, No. 932 単独及び No. 932-IHMS 併用投与の効果

1) 実験群の編成

前述の実験条件に適した海狸を選び各動物共に菌量 1.0 mg. 菌液量 0.1 cc の菌液を背部4個所(左右各2個所)に皮内接種して2週後の痂皮が概ね 5 mm 以上の平均直径を示す様になつてから各群 5~6 匹を1群として実験群を編成した。即ち第Ⅰ群 No. 916, 15 mg/kg. 第Ⅱ群 No. 917, 100 mg/kg. 第Ⅲ群 No. 932, 50 mg/kg. 第Ⅳ群 No. 932, 100 mg/kg. 第Ⅴ群, INH, 15 mg/kg. 第Ⅵ群 IHMS, 20 mg/kg. 第Ⅶ群 No.932, 50 mg/kg と IHMS, 20mg/kg を何れも連日経口投与を行なう治療群とし, 第Ⅷ群は対照として無処置とした。以上を表示すれば表2の如くである。群編成に際しては各群の痂皮の平均直径値が可及的近似の値となる様に努力した。尚病変の観察方法は Rubbo 等の方法に依り痂皮のみ測定してその平均直径を算出し, 経過を追つて薬剤投与による影響を追求した。又, 投与した薬剤の量はその薬剤の LD₅₀ 及び, 試験管内抗菌力を参考にして決定したものである。

2) 実験成績

A) 実験的皮膚潰瘍の経過

治療実験は菌接種後3週目より開始したが, 治療群に於いては週を追つて痂皮が小さくなり

表2 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	No. 916 15 mg/kg	5
第Ⅱ群	No. 917 100 mg/kg	5
第Ⅲ群	No. 932 50 mg/kg	5
第Ⅳ群	No. 932 100 mg/kg	5
第Ⅴ群	INAH 15 mg/kg	5
第Ⅵ群	IHMS 20 mg/kg	5
第Ⅶ群	No. 932 +IHMS 50 mg/kg 20 mg/kg	5
第Ⅷ群	無処置 (対 照)	6

且つその周辺より求心性に白色健康上皮が拡大し, 痂皮が甚しく不整形となり小点状となるものも見られた。即ち最も良好な成績を示したものに就いて述べると4週にして INH, 15mg/kg 投与群に於ては20病変中18病変, No. 932, 50 mg/kg と IHMS, 20 mg/kg 併用投与群に於いては20病変中17病変, IHMS, 20 mg/kg 投与群に於いては20病変中16病変, No. 916, 15 mg/kg 投与群に於ては20病変中15病変は直径 1.0mm 程度或いはそれ以下の小点状の痂皮となり, 5週では各々2~6病変にのみ痂皮を認め, その他は桃赤色の肉芽組織となり殆んど全治に至つた。その他の治療群, 即ち No. 917, 100 mg/kg, No. 932, 50 mg/kg, No. 932, 100 mg/kg 投与群に於いても何れも無処置群に比し明らかに結核性病変の抑制が認められた。この3群間では No. 932, 50 mg/kg 群の方が良好であり, No. 932, 100 mg/kg と No. 917, 100 mg/kg 投与群間には大差はなかつた。之等に反して無処置群は治癒傾向が認められず依然として大きな痂皮が続いて観察された。以上の経過を平均直径値を以て示せば図1の如くである。

B) 体重の経過

全身状態を知る為に観察した体重の経過は図2に示す如くである。即ち各群共に次第に体重増加が見られた。中でも各治療群はともに良好な成績を得, 殊に No. 916 投与群, No. 932-IHMS 併用投与群に於いては著明増加が認められた。尚其の他の投与群間には大差は認め得な

表3 各臓器の肉眼的結核性病変

実験群	動物番号	肺		肝		脾		淋 巴 腺			
		右	左	重量	剖検	重量	剖検	右腋窩	右鼠蹊	左腋窩	左鼠蹊
No. 916 15 mg/kg	294	÷	÷	23.0	+	1.0	—	+	—	+	—
	269	÷	÷	26.0	÷	2.5	÷	—	—	—	—
	215	+	+	26.0	+	1.5	—	+	—	+	—
	265	+	+	30.0	+	2.0	÷	—	+	—	—
	161	÷	÷	31.0	+	1.5	—	+	+	+	—
No. 917 100 mg/kg	254	+	+	21.0	卅	4.5	卅	+	+	卅	+
	170	卅	卅	36.0	卅	6.0	卅	+	+	—	—
	290	+	+	31.0	卅	1.5	÷	+	—	+	+
	264	+	+	26.0	卅	10.0	卅	—	+	—	—
	216	+	+	40.0	卅	8.0	卅	—	—	—	—
No. 932 50 mg/kg	192	+	—	23.0	卅	1.5	—	—	+	—	+
	189	+	+	19.0	卅	8.5	卅	—	—	—	+
	177	卅	卅	30.0	卅	4.5	卅	卅	+	+	—
	286	卅	卅	32.0	卅	5.5	卅	+	+	+	+
	231	÷	÷	27.0	卅	2.0	+	+	—	+	+
No. 932 100 mg/kg	266	卅	卅	29.0	+	4.0	卅	—	—	—	+
	193	+	+	33.0	卅	6.0	卅	—	+	+	+
	213	+	+	33.0	卅	5.0	卅	+	—	+	+
	212	卅	卅	18.0	卅	2.0	—	+	+	+	+
	194	卅	卅	37.0	卅	4.0	÷	—	—	—	+
INH 15 mg/kg	190	—	—	18.0	—	1.3	+	—	—	—	—
	240	÷	—	23.0	—	1.0	+	—	—	—	—
	252	+	+	17.0	—	0.7	—	—	—	—	—
	184	+	+	23.0	—	1.0	÷	—	—	—	—
	241	—	柱	22.0	+	1.2	÷	—	—	—	—
IHMS 20 mg/kg	198	+	÷	18.0	+	0.7	—	—	—	—	—
	239	+	+	21.0	+	1.0	+	—	—	—	—
	183	÷	—	19.0	÷	1.3	—	—	—	—	—
	243	÷	÷	21.0	+	1.1	—	—	—	—	—
	287	—	—	23.0	+	1.3	+	+	—	—	—
No. 932 20 mg/kg +IHMS 20 mg/kg	179	—	—	25.5	+	1.5	—	—	—	+	—
	262	÷	÷	25.0	÷	2.0	÷	+	+	+	+
	162	—	+	30.0	—	1.5	—	—	—	—	—
	228	+	+	25.0	—	1.0	—	—	—	—	—
	279	+	—	26.0	+	1.2	—	+	+	—	—
無処置 (対 照)	236	卅	卅	30.0	卅	6.0	卅	+	卅	+	卅
	178	卅	卅	38.0	卅	13.0	卅	卅	+	卅	+
	307	卅	卅	36.0	卅	10.0	卅	卅	卅	+	卅
	296	卅	卅	35.0	卅	9.0	卅	卅	+	卅	+
	209	卅	卅	30.0	卅	2.0	÷	+	卅	卅	卅

備考一：肉眼的に病変のないも

÷：結核性病変に思われるが明瞭でないもの

+：軽度乍ら明瞭に病変のあるもの

卅：可成り広範囲に病変のあるもの

卅：臓器殆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

図1 実験的皮膚病変の経過 (痂皮の平均直径値)

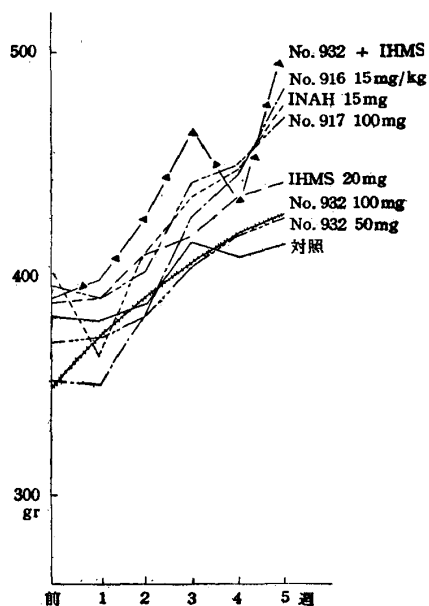
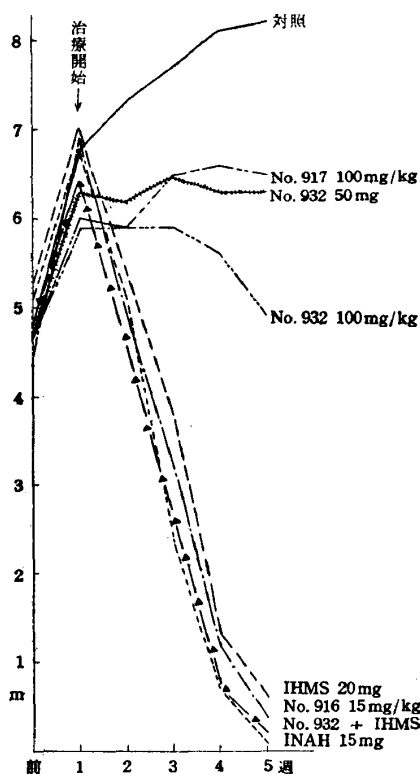


図2 体重経過 (各群平均)



かった。

C) 剖検及び臓器肉眼的所見

5週の治療終了後4日目に各群一斉に剖検し、肝、脾の重量測定とともに肺、肝、脾及び腋窩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3に示す如くである。即ち無処置群は肺、肝、脾、淋巴腺に於いて極めて高度の結核性病変を認めた。治療群に於いてはINH,

IHMS, No. 916 単独投与群, No. 932・IHMS 併用投与群が何れも良好な成績を示し、その他の投与群間には大差なきも、何れも無処置群に比較すれば明らかに良好な成績を示している。

第4章 総括及び考按

以上の実験を総括するに、先づ実験に供した前述3種の誘導体薬剤の単独投与の効果に就いて述べると、No. 916, 15mg/kg 群, No. 917, 100mg/kg 群, No. 932, 50mg/kg 群及び100mg/kg 群は実験的皮膚潰瘍の病変経過、臓器の肉眼的剖検所見の成績に於いて、共にINH, 15mg/kg 群, IHMS, 20mg/kg 群及びNo. 932, 50mg/kg とIHMS, 20mg/kg との併用投与群には劣るが無処置の対照群に比して明らかに一応の治療効果を認めた。中でもNo. 916, 15mg/kg 群は極めて良好な効果を示した。又No. 932 単独投与の2群間では皮膚病変の経過に於いてNo. 932, 50mg/kg No. 932, 100mg/kg 群が良好な効果を示し、No. 917, 100mg/kg 2群間には大差がなかった。

次にIHMS・No. 932 併用投与の効果に就いて述べると、皮膚病変所見、剖検所見何れに關しても著明な併用効果は認め得なかつた。

尚体重の経過に於いてはNo. 916, 15mg/kg 単独投与群, No. 932, 50mg/kg とIHMS, 20mg/kg 併用投与群が極めて良好な経過を示し、その他の各群間には大差がなく、何れも良好な経過を示した。尚No. 917 に関しては緒論に於いてふれた上田⁷⁾、白鴻⁸⁾の報告があるが、これは耐性菌株に対する実験であつて、著者の行なつた本実験との比較は不可能と思われる。要するに以上の実験結果より考察し、之等薬剤は一応の抗菌性を期待し得るものと思われるが、これ等の薬剤の作用機序及び臨牀的副作用の探究と共に其等の適当な投与量の決定並びに耐性菌株に対する感受性等が今後に残された重大な問題と考えられる。

第5章 結 論

海狸の実験的皮膚潰瘍病変を対象として前述のINH, PAS, Pyridine 系誘導体3種薬剤即

ち No. 916, No. 917, No. 932 の各単独投与並びに No. 932・IHMS 併用投与の化学療法効果を検索し,併せて体重測定,剖検による臓器肉眼的結核性病変の観察を行なった結果,先づ単独投与に於いては No. 916, 15mg/kg 群が皮膚病変経過及び臓器剖検所見の成績に於いて極めて良好な効果を示した。No. 932 の投与量をかえた 2 群間では 50mg/kg 群が皮膚病変の経過に於いては良好な効果を示し, No. 932, 100mg/kg, No. 917, 100mg/kg 2 群間には大差がなかった。又これ等 No. 932, 投与並びに No. 917 投与の両群間の臓器剖検所見の成績に於いては大差がなかった。次に No. 932, 50mg/kg と IHMS, 20 mg/kg との併用投与に於ける成績は良好であったが, 著明な併用効果は認め得なかった。

体重の経過は No. 916, 15 mg/kg 群及び No. 932, 50 mg/kg・IHMS, 20 mg/kg 併用群に体重

増加が著明で, その他の各群間には大差なく, 何れも良好な経過を示した。尚実験期間中明らかに毒性に依ると思われる死亡例は見なかった。

(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る。尚被検薬物は第一製薬より提供をうけた。)

文 献

- 1) 川合：未発表
- 2) Rubbo and Pierson : Am. Rev. Tub., 68, 48, 1953.
- 3) 松本他：天理大結研紀要, 7, 1, 28, 昭31.
- 4) 神頭：胸部疾患, 1, 7, 昭32.
- 5) 松田：京大研究紀要
- 6) W. Wenner, J. Org. Chem., 11, 751, 1946.
- 7) 上田：十全医学会雑誌, 58, 5, 昭31.
- 8) 白鴻：十全医学会雑誌. 58, 5, 昭31.