

海獺の結核性皮膚潰瘍を対象とする化学療法実験

〔第4篇〕 Kanamycin 単独投与による治療効果について

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

1957年梅沢¹⁾によつて *Streptomyces kanamyceticus* から試験管内で強い抗結核菌作用を示し、かつかなり毒性の低い一物質が発見され Kanamycin と命名された。この物質は動物実験においても、相当の抗結核作用のある事が認められ、現在臨床実験の段階に到つている。

さて、Kanamycin（以下 KM）の試験管内結核菌発育阻止作用は、梅沢¹⁾、内藤²⁾等によつて報告されているが、梅沢¹⁾は KM と Streptomycin（以下 SM）との結核菌に対する発育阻止力を比較し、Dubos 培地では KM が 0.5 γ /cc の時、Dihydrostreptomycin（以下 DHSM）は 0.05 γ /cc であり、Kirchner 培地内では KM 2 γ /cc のとき、DHSM 1 γ /cc であつて、KM の *in vivo* における抗結核菌作用は、SM 程強くないが、かなり強い抗結核菌作用があるとしている。内藤³⁾の報告によると Kirchner 培地を用いて同様の実験を試みた結果、KM が 1.25 γ /cc のとき、DHSM は 0.625 γ /cc であり、Dubos 培地を用いた場合には KM が 1.25 γ /cc の時、DHSM は 0.156 γ /cc であると報告している。一方動物実験に於いては、柳沢等³⁾は有毒人型結核菌（H₂ 株）の 26×10^4 生菌単位数をモルモットに感染させ、各 5 匹宛を KM 投与群、SM 投与群、対照群の 3 群に分ち、KM は 10 mg/kg を腋窩部皮下に朝夕分注し、SM は同じく 10mg/kg を 1 日 1 回注射し、5 週間毎日投与を行つて、肉眼的病変の観察と、肺、肝、脾の臓器より分離定量培養を行つている。其の結果、対照群では各臓器共に無数の粟粒結節を認めるに反し、薬剤投与群では何れも極めて軽度の病症を認めるのみである。但し SM 投与群

では、2 匹の脾に結節を認めるのみであり、KM 群も脾のみに結節を認めたが、SM 群より其数は多かつたと言う。又定量培養成績でも KM は SM に劣る様である。

著者は海獺の実験的皮膚潰瘍を対象として、本論文第 2⁴⁾及び第 3 篇において SM, Isonicotinic Acid Hydrazide（以下 INH）、及び INH + Sulfisoxazole（以下 SI）併用療法等の *in vivo* における抗結核作用を検討して来たのであるが、本篇においては同様の実験条件で SM と KM の治療効果を比較検討したので茲に報告する。

第2章 実験方法

実験方法は第 2 篇⁴⁾において述べたと同様に、海獺の結核性皮膚潰瘍を対象として、薬剤を投与しつゝ病変の経過を生きて居るまゝに観察記録する方法を採つた。

1. 実験材料

A. 実験動物

体重 500~600g の健康な白色赤眼の雄性の成熟海獺で、Römer 反応陰性のものを選び、実験に供した。

B. 接種結核菌

第 2 篇⁴⁾に於て述べたと同様に当教室に継代保存している人型結核菌黒野株を Sauton 培地に培養し、移植後 3 週間目の発育良好な菌集落を釣取し、化学天秤にてその乾燥菌量を秤量せる後、小川氏硝子玉入コルベンに移して充分菌塊を磨碎し、生理的食塩水を加えて攪拌混和し所要の濃度とした。

2. 実験方法

A. 皮膚病変の作成

B. 観察方法

何れも第2篇⁴⁾にのべたと同様な材料及び手技によつて行つたもので、成る可く今迄の実験と差が少ない様に心掛けた。然し乍ら結核菌発育の程度、動物の個体差、結核菌苔の乾燥条件其の他による接種菌量の調整困難な因子が種々存在する事は言う迄もない。

C. 薬剤の投与方法

薬剤の投与方法は SM, KM 共に大腿部皮下に連日投与した。

第3章 実験成績

1. 実験群の編成

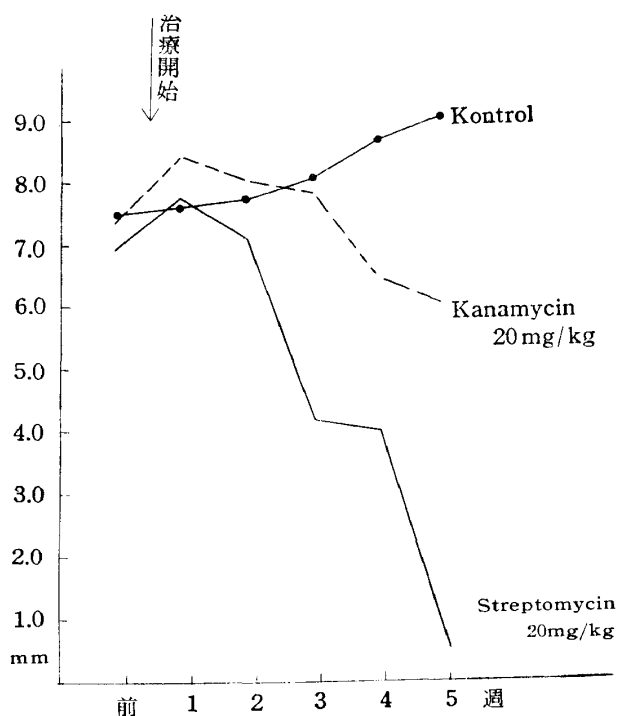
前述の実験条件に適した12匹の海猿を選び各4匹を1群として3群を編成し、第1群は KM 20 mg/kg 群、第2群は SM 20 mg/kg 群、第3群は無処置群とした。編成に際しては治療開

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 20mg/kg	4
第2群	SM 20mg/kg	4
第3群	無処置(対照)	4

始時に於ける皮膚病変の指数値が可及的近似の値を取る様留意した。実験群を表示すれば第1表の如くである。

第1図 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)



第2表 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)

		前	1	2	3	4	5
1	KM 20mg/kg	7.4	8.4	8.0	7.8	6.5	6.0
2	SM 20mg/kg	6.9	7.7	7.1	4.1	4.0	0.5
3	Kontrol	7.5	7.6	7.7	8.0	8.6	9.0

2. 実験成績

1. 実験的皮膚潰瘍病変経過

治療実験は菌接種後1週目より開始したが、第1図及び第2表に示した如く無処置対照群に於いては痂皮が次第に大きくなり全然治癒の傾向を示さなかつたのに比して、治療群では次第に痂皮が小さくなり、又不整形となつた。即ち SM 20 mg/kg 群に於いては3～4週に於いて16病変中半数は直径3mm程度の痂皮となり、5週に於いては16病変の平均直径が0.5 mm となつた。KM 20mg/kg 群に於いては3～4週に於いて16病変中8病変が5.5mm程度となり、5週に於いては16病変の平均直径が6.0mm となつた。

以上 SM 20mg/kg 群が最もすぐれた治療効果を示し、KM 20mg/kg 群の治療は SM 治療群に比し劣る成績であるが、無処置対照群に比しては明らかな治療効果を示した。

2. 体重経過

実験期間を通じての各群の体重経過は第3表及び第2図に示す如く、無処置群に於ては減少の傾向を示したが、治療群に於いては夫々体重の増加を認めた。治療を加えた群の間では、明らかな差を認めなかつたが、増加の程度は SM

第3表 体重の経過(各群平均, 単位g)

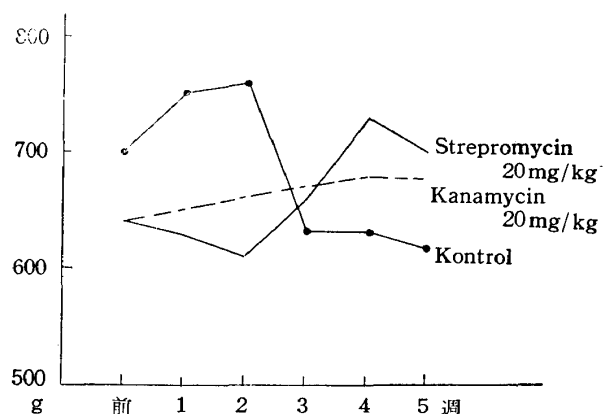
		前	1	2	3	4	5
1	KM 20mg/kg	640	650	660	670	680	680
2	SM 20mg/kg	640	630	610	660	730	700
3	Kontrol	700	750	760	630	630	620

治療群が KM 治療群よりすぐれている。

3. 各臓器の肉眼的結核性病変並び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

第2図 体重の経過各群 (平均, 単位 g)



後, 1週間薬剤投与を中止して放置した上で, 各群より2匹を任意に選り一斉に剖検して肺, 肝, 脾, 淋巴腺について可及的詳細に肉眼的結核性病変並びに結核菌定量培養を検索した。其の成績は第4表に示すが, 対照群に於いては肺, 肝, 脾, 淋巴腺等各臓器共に病変が高度であるが, 一方治療群では病変は著明に軽度である。SM治療群では肝及び脾に結節を認める程度であり, KM治療群では肝及び脾の結節がSM群より少々多く, 一部淋巴腺に僅かに結節を認めた。又菌の定量培養成績でもKM群は無処置群よりは良好ではあるが, SM群よりは劣る様である。

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及びSMの効果を検討したのであるが, SM 20mg/kg投与群及びKM 20mg/kg投与群の何れに於いても対照群に比して明らかな治療効果を示す事が判った。然しSM投与群とKM投与群と比較して見ると,

SM投与群では治療日数の進むにつれて痂皮の平均直径が著しく小さくなり, 第5週後には0.5mmになるに反して, KM投与群では其の痂皮の平均直径に於いてSM投与群に比して治療効果はかなり劣る様である。一方各臓器の肉眼的結核性病変並びに結核菌定量培養成績では, SM投与群, KM投与群共に肝及脾に殊にめており, 肺には両群共に全然病変が認められ病変を認めず, しかもKM群はSM群に劣る様である。この成績は柳沢³⁾の報告と一致している。

ひるがえつて *in vitro* に於ける抗結核菌作用を見ると, 梅沢¹⁾, 内藤²⁾によつて報告されている如く, KMの抗結核菌作用はSMに比して $\frac{1}{4}$ 乃至 $\frac{1}{2}$ であつて, この事から考えると, 著者の行なつた海狸の実験的結核性皮膚潰瘍を対象とした成績において, KMの治療効果がSMに比して或る程度劣る事は当然と考えられる。従つてKMの抗結核菌作用より考へてKMの投与量を増して, SMの2倍乃至10倍の量を用いてSMと比較してみる事も今後の問題と考えられる。勿論, その成績がSMに比べて著明にすぐれたものであつても, 臨床的に言われる如くSMと同じ様な副作用があるとすればその副作用の面で投与量が相当制限される事を考へておかねばなるまい。何れにしてもこの様に耐性を共通にしない, すぐれた抗結核性を有する薬剤が次々と見出される事は非常に喜ばしい事であるが, 更にKMに対する適当な併用剤が研究されて, 従来の方法と重複しない一つの新しい併用療法が打ち立てられたならばKMの価値は一段と増すであろう。著者は既知の数種の抗結核剤とKMとの併用効果を同様な方法

第4表 各臓器の肉眼的及び結核菌定量培養成績

		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 20mg/kg	12	—	—	—	2.5	+	+	15.0	+	+	—	—	—	—
		17	—	—	—	2.7	+	+	12.5	+	+	—	—	—	+
2	SM 20mg/kg	8	—	—	—	1.6	+	+	10.0	—	—	—	—	—	—
		15	—	—	—	1.0	—	—	12.0	+	+	—	—	—	—
3	対 照	10	++	++	++	2.6	++	+	16.5	++	++	+	+	+	+
		20	++	++	++	2.0	+	+	20.5	++	++	—	—	+	+

で検討したので次篇にその成績をのべてこの方面の研究に関する一つの資料にしたいと考えている。

第5章 結 論

海猿の結核性皮膚病変を対照として、同量の SM 及び KM 投与による治療効果を検索し、併せて臓器内肉眼的結核性病変並びに結核菌定量培養成績を検索した結果、対照群に比して何れも強い治療効果を示したが、両者を比較すると SM 治療群は KM 治療群に比してかなりすぐれた効果を示した。

(擱筆に臨み前川助教授の御援助に深甚の謝意を捧げる。)

文 献

- 1) Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Kondo, S., Yagishita, K., Osato, T., Takeuchi, T. and O., Kami, Y.: Production and Isolation of a New Antibiotic, Kanamycin. J. Antibiotics, Ser. A. 10(A), 107 (1957)
- 2) 内藤益一：文部省科学研究費結核研究班報告 (昭和33年)
- 3) 柳沢謙, 佐藤直行：日本細菌学雑誌, 12. 857 ~861 (1957)
- 4) 松田：本論文第2篇
- 5) 松田：本論文第3篇