

海猿の結核性皮膚潰瘍を対象とする化学療法実験

〔第3篇〕 INH の量を種々に変えた場合の INH・Sulfisoxazole

併用の効果

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

1953年 Domagk 等に依つて細菌性疾患に対する化学療法剤として華々しく登場した Sulfa 剤も、抗結核剤としては永く未知数の段階にあつた。即ち *in vitro* の実験に於いては多くの研究者¹⁾²⁾³⁾に依つて或る程度の効果が認められているが、*in vivo* の実験に於ては或は効果のあるとするものもあればないとするものもあつて、其の成績はまちまちである。Sulfa 剤を動物実験的に結核症に対して検討を加えた最初の報告は恐らく Rich 等⁴⁾であろう。彼等は人型結核菌を接種した海猿に Sulfanilamide 300 mg を毎日投与し、約 6 週間後に剖検して動物の内臓に於ける肉眼的結核性病変を、薬剤を投与しない対照群に比較した結果治療群では結核症の進行を完全に抑制したと報告している。Ballon 等⁵⁾はこれを追試して Rich の成績を承認して居るが、Buttle⁶⁾、Kolmer⁷⁾等は同様の実験を行い Rich 等の云う様な治療効果は認めなかつたと述べて居る。然し乍ら現在の所 Sulfa 剤を単独で抗結核剤として使用する事は動物実験に於て効果を認めている Ballon⁸⁾すら批判的であつて一般には認められていない事は勿論である。一方1952年 Domagk⁹⁾、Grunberg¹⁰⁾等によつて略々同時に Isonicotinic Acid Hydrazide (以下 INH と記す) が抗結核剤としてすぐれた効果のある事が報告された後、内藤¹¹⁾は肺結核症の混合感染に対する治療と言う意味で Sulfa 剤を併用して居る内に INH と Sulfa 剤との併用が結核症其者の治療に意味を持つのではないかとの疑を抱いたのであつた。

そして、従来単独では抗結核剤として認めら

れて居ない Sulfa 剤を INH に対する併用剤として採り上げ試験管内抗菌力試験、血清中抗菌力試験、動物実験更に進んでは臨床試験に於いても INH と Sulfa 剤の併用が INH 単独の効果を著明に増強する事を認め、Sulfa 剤の内では Sulfisoxazole(以下 SI) が併用効果の点で成績が安定し、臨床的にも副作用が少ないので併用剤として適当であるとしている。即ち教室の伊庭¹²⁾によると *in vitro* に於ては INH・SI 併用は INH 単独に比してすぐれた抗結核菌作用を示し、且つ SI との併用は INH に対する耐性の獲得を明らかに抑制すると報告して居る。又久保¹³⁾によると *in vitro* に於いて海猿の前眼部結核症を対象として観察する方法で検討した結果 INH・SI 併用療法は INH 単独に比して優れた効果があると報告し、辻野¹⁴⁾はマウスの尾静脈内に結核菌を注射し、其の延命効果を検討した結果同様の成績を得て居り、更に臨床成績に就いては其の併用効果のある事が吉田¹⁵⁾によつて報告されている。

著者は海猿の実験的皮膚潰瘍を用いて INH・SI 併用療法を追試すると同時に、体重経過並びに死後内臓剖見所見とも比較検討したので本篇に於て其の成績を述べる。

第2章 実験方法

A. 実験動物

体重 500g 前後の白色赤眼の成熟せる健康な雄性海猿で Römer 反応陰性のものを選んで、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、化学天秤にて其の乾燥菌量を秤量せる後、小川氏玉入コルペンに移して十分菌塊を磨砕し、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

何れも本論文第2編¹⁶⁾に述べたと同様な材料及び手技に依つて行なつた。

C. 薬剤の投与方法

所定の薬剤溶液或は懸濁液を何れも経口投与した。

第3章 実験成績

1. 実験群の編成

実験群の編成は第1表に示す如く実験に適した海猿36匹を用い、各群4匹宛の9群に分ち1群を無処置の対照群とし残りの8群を INAH

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	INH 15mg/kg	4
第2群	INH 5mg/kg	4
第3群	INH 1mg/kg	4
第4群	INH 0.2mg/kg	4
第5群	INH 15mg/kg+SI 150mg/kg	4
第6群	INH 5mg/kg+SI 50mg/kg	4
第7群	INH 1mg/kg+SI 10mg/kg	4
第8群	INH 0.2mg/kg+SI 2mg/kg	4
第9群	無処置(対照)	4

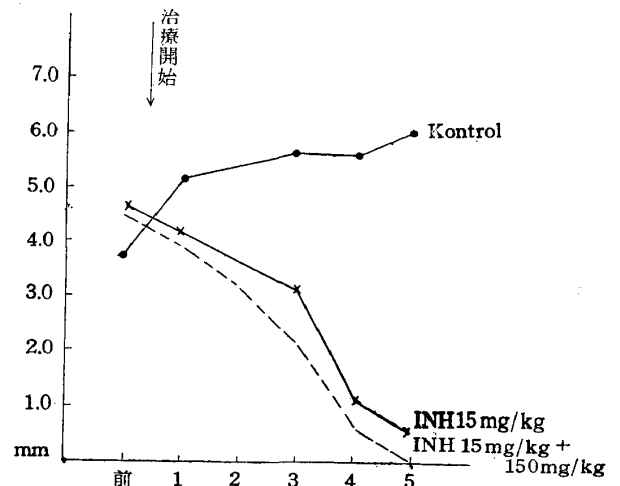
15 mg/kg, INAH 5 mg/kg, INAH 1 mg/kg, INAH 0.2mg/kg, を単独で投与する群と夫々10倍量の SI を併用する群にあて、接種後1週目より治療を開始し併用効果の現われ方を比較検討した。従つて第1表中の1群と5群, 2群と6群, 3群と7群, 4群と8群が夫々対応する訳になる。

2. 実験成績

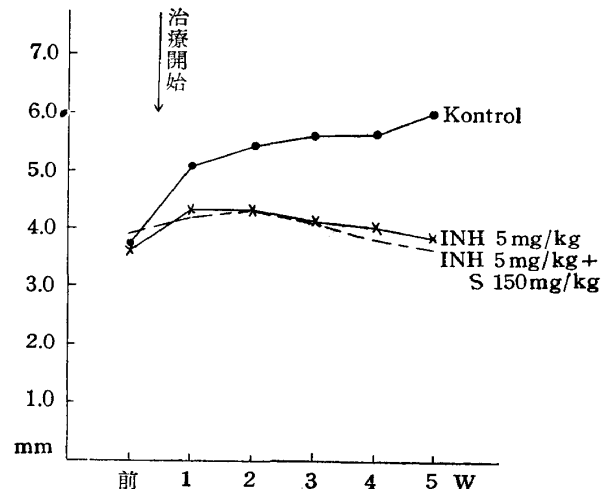
1. 実験的皮膚潰瘍病変経過

対応する群に就て比較する為各対応群別に図示すると第1図乃至第4図の如くである。尚各図毎に比較を便にする為対応群の経過を対照の

第1図 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)



第2図 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)



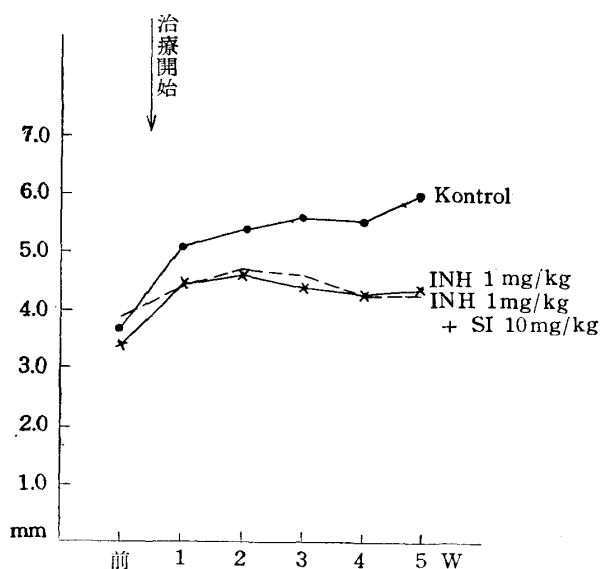
それと共に記入してあるが、第1図に就て見ると INH 15mg/kg 単独と 150mg/kg の SI を併用せる場合とを比較すると併用群は単独群より強い治療効果を示して居り明らかに併用効果が観察されて居る。

第2図は第2群と第6群との比較であるが INH 5mg/kg の投与量では単独投与でも治療効果は現われて居るが尚 50mg/kg の SI を併用した方が少々すぐれた効果が見られる成績である。

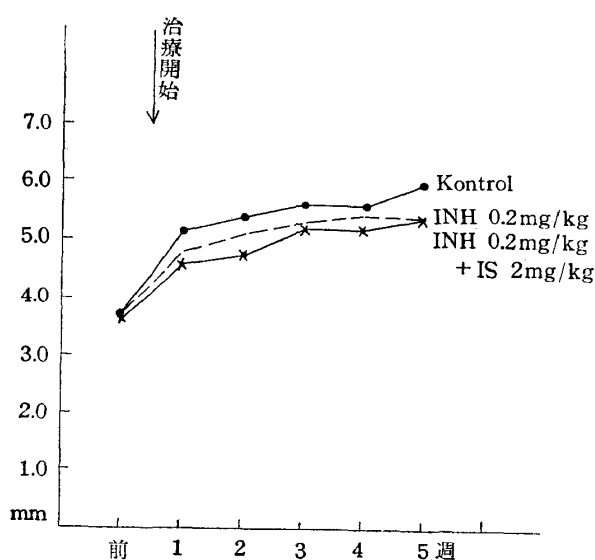
第3図は第3群と第7群との比較であるが、INH 1mg/kg 単独でも尚治療効果は現われるが SI 10mg/kg を併用せる群に比して治療効果は僅かに劣る成績であり SI を併用する事により INH の効果の少々増強されている成績が認められて居る。

第4図に示す成績は第4群と第8群の成績

第3図 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)



第4図 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)



で, INH 0.2mg/kg 単独投与の場合とこれに 2.0mg/kg の SI を併用せる場合との比較であるが, 此の場合には対照群と治療群との病変経過の差も少なく, 単独群と併用群との病変経過の差も著明でない。各群皮膚潰瘍の平均値を表示すると第2表の如くである。

以上の実験成績を小括すると INH の量が 15mg/kg, 5mg/kg の方が此の実験では SI を併用せる場合の併用効果が著明に現われ, INH の量が減少するにつれて治療効果も下り併用効果も僅か乍ら認められはするが, 現われ方が少なくなると言える。

2. 体重の経過

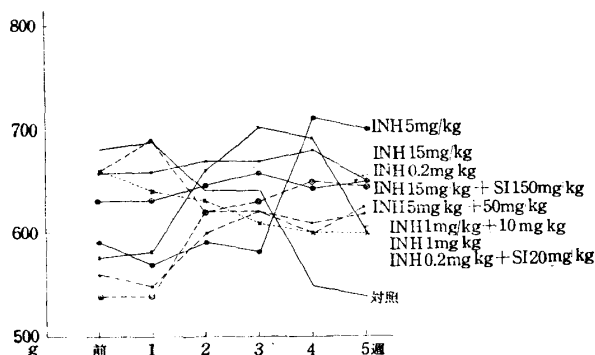
第2表 実験的皮膚潰瘍病変経過(各群平均, 単位mm)

治療実験群		治療期間					
		前	1	2	3	4	5
1	INH 15mg/kg	4.6	4.1	3.6	3.1	1.1	0.6
2	INH 5mg/kg	3.6	4.3	4.3	4.1	4.0	3.8
3	INH 1mg/kg	3.4	4.4	4.6	4.4	4.3	4.4
4	INH 0.2mg/kg	3.6	4.6	4.8	5.2	5.2	5.4
5	INH SI 15mg/kg 150mg/kg	4.5	3.9	3.2	2.1	0.7	0
6	INH SI 5mg/kg 50mg/kg	3.9	4.2	4.3	4.1	3.8	3.6
7	INH SI 1mg/kg 10mg/kg	3.9	4.4	4.6	4.3	4.3	3.7
8	INH SI 0.2mg/kg 2mg/kg	3.7	4.8	5.1	5.3	5.4	5.4
9	対 照	3.7	5.1	5.4	5.6	5.6	6.0

第3表 体重の経過 (各群平均, 単位g)

		週					
		前	1	2	3	4	5
1	INH 15mg/kg	630	630	646	658	643	650
2	INH 5mg/kg	590	570	590	680	710	700
3	INH 1mg/kg	575	580	660	700	690	600
4	INH 0.2mg/kg	665	660	670	670	680	650
5	INH SI 15mg/kg 150mg/kg	660	680	620	640	650	648
6	INH SI 5mg/kg 50mg/kg	540	540	620	620	600	626
7	INH SI 1mg/kg 10mg/kg	560	550	600	620	610	620
8	INH SI 0.2mg/kg 2mg/kg	665	640	630	610	600	600
9	対 照	680	685	640	640	550	540

第5図 体重の経過 (各群平均)



実験期間を通じての各群平均の体重経過は第3表及び第5図に示す如くであつて, SIを併用したために特に体重に影響があつたとは考えら

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			肝			脾			淋 巴 腺 (剖見)			
			左	右	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	INH 15mg/kg	C 45	+	-	-	22.1	+	+	1.0	+	+	-	-	-	-
		C 47	-	-	-	12.0	-	-	0.9	-	-	-	-	-	-
2	INH 5mg/kg	C 62	-	-	-	13.5	±	-	1.0	+	+	-	-	-	-
		C 40	+	+	+	14.3	+	+	0.5	-	-	-	-	-	-
3	INH 1mg/kg	B 47	+	+	+	17.5	+	+	0.8	+	+	+	+	-	-
		B 58	-	-	+	22.0	+	+	0.4	-	-	-	-	-	-
4	INH 0.2mg/kg	B 100	+	+	+	20.0	++	++	1.5	++	++	+	-	+	-
		C 69	+	+	+	18.0	+	+	0.9	+	+	+	+	+	-
5	INH 15mg/kg + SI 150mg/kg	C 49	-	-	-	13.5	-	-	0.4	-	-	-	-	-	-
		C 50	-	-	-	15.0	+	+	0.8	+	+	-	-	-	-
6	INH 5mg/kg + SI 50mg/kg	C 82	+	+	+	14.6	+	+	1.2	+	+	+	-	-	+
		C 71	-	-	-	13.5	-	-	0.4	-	-	-	-	-	-
7	INH 1mg/kg + SI 10mg/kg	C 75	-	-	-	13.0	-	-	1.0	+	+	+	+	-	-
		D 54	-	-	-	15.0	+	-	0.6	-	-	-	-	-	-
8	INH 0.2mg/kg + SI 2mg/kg	B 54	-	-	+	22.0	+	++	1.3	++	++	+	+	-	-
		C 81	+	+	+	21.0	++	++	1.4	+	+	+	-	-	-
9	対 照	C 92	+	+	+	23.0	++	++	1.6	+	+	+	+	+	+
		C 77	++	++	++	22.0	++	++	1.8	++	++	+	-	+	+

れない。又治療効果とも余り関係がない様であった。此の実験に於ける SI の量では海狸に対して余り有毒に作用して居ないと考えられる。

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週間薬剤を中止して放置した後各群より2匹を任意に選び一斉に剖検し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の定量培養を行つた成績は第4表に示す如くであり、剖見所見では対照群に病変が高度である以外、INH の量が多い程病変が少い傾向を認めたが、皮膚病変に見る様な単独と併用との差違は観察出来なかつた。

又臓器内結核菌定量培養成績では INH 15mg/kg, INH 5mg/kg 群では単独群, 併用群の間に効果の差違は認める事は出来ない様である。INH の量が 1mg/kg になると肺, 肝, 脾共に夫々相当の菌発育が見られているが、これ

に 10mg/kg の SI を併用した群では菌発育が少なく、単独群との差に就いて言えば、INH 15mg/kg 群, INH 5mg/kg 群の場合よりも併用効果は著明に見られる様である。INH 0.2mg/kg を単独投与した群と、其れに 2mg/kg の SI を併用した群との成績を見ると何れも対照群に比較して何れも大差のない程の菌発育を認めて居り、両群共に殆んど併用効果の發揮されてない様に見える。

第4章 総括並びに考按

海狸に於ける結核性皮膚病変を対象として INH に SI を併用した場合の併用効果に就て INH の量を変えた場合にどの様な現われ方をするかを検討したのが本篇に於ける実験の主な目的であるが、実験成績を総括すると INH の量が 1mg/kg の量或はそれ以上の量の場合に SI を併用せる場合に併用効果が現われ、INH の量が 0.2mg/kg の程度に少くなると

INH による治療効果は殆んど認められず、併用効果も観察出来なかつた。一方内臓の結核性病変検査に於いては併用効果が認められず、臓器内結核菌の定量培養に於いては皮膚潰瘍の場合と異なり INH の量が 15mg/kg, 5mg/kg の場合に於いては何れも併用効果は認められないが、INH 1mg/kg の場合にのみ著明に併用効果が現われる様である。海狸の前眼部結核症を対象とする方法で久保¹³⁾並びにマウスを使つた辻野¹⁴⁾によりすでに報告されて居る如く INH の様に単独で強い抗菌力を有する薬剤に、特に抗菌作用の強くない薬剤を併用する場合、実験的結核症に於いては余り大量の INH を用いる時には併用効果が認め難い場合が多いと云う成績に一致する様である。唯、本実験成績の中で、実験的皮膚潰瘍の経過のみに就いて言うと一定量以上の INH を投与した場合には略々同じ程度の併用効果が認められた次第であるが、此の場合にも、INH の量をもつと増せば、併用効果が認められなくなるのではないかと想像される。つまり本併用の最も著明に発揮される INH 濃度は病変の性質によつて相当変るものと考えられるのである。

第5章 結 論

INH にSI を併用した場合の併用効果の現われ方を、海狸の実験的結核性皮膚病変を対象として種々の INH の量に夫々の10倍量の SI を併用した場合に就いて検討し併せて剖見所見並に臓器内定量培養成績をも比較考察した結果次の如き結論を得た。

1) 海狸の結核性皮膚潰瘍の経過について言えば INH の量が 1 mg/kg 以上の場合、SI との併用によりすぐれた併用効果が認められるが、0.2 mg/kg では INH 単独の効果のみな

らず併用効果も認め難い。

2) 皮膚潰瘍実験終了後における夫々の剖見所見では併用効果が明かでなく、臓器内定量培養所見に於ては皮膚潰瘍実験成績と異なり、一定の INH 使用量（本実験では 1.0 mg/kg）の場合のみ併用効果が認められ、其れより大量或は小量でも併用効果は認められない。

（欄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) 三浦：薬学2, 59 (1948)
- 2) Northey, E. H. The Sulfonamide Allied Compounds, Reinhold Publ. Corp., New York (1948)
- 3) 宮崎：結核化学療法剤に関する最近の海外文献紹介；最新医学, 4 ; 735 (1949)
- 4) Rich and Follis : Bull. Johns-Hopkins Hosp., 62 ; 77 (1938)
- 5) Ballon and Guernon : T. Thorac. Surg. 8 ; 188 (1938)
- 6) Buttle, G.A.H., and Paish, H.J. : Brit. Med. J., 15 ; 776 (1938)
- 7) Kolmer, Raiziss and Rule : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 39 ; 22 (1938)
- 8) Ballon, H.G., and Guernon, A., J. : Thorac. Surg., 8 ; 184 (1938)
- 9) Domagk et al : Dtsch Med. Wschr. 77 ; 573 (1952)
- 10) Grunberg et al : Auart. Bull. Sea View Hosp, 13 ; 3 (1952)
- 11) 内藤也：綜合臨床3巻4号（昭和29年）
- 12) 伊庭：京大結研紀要6；4（昭和32年）
- 13) 久保：京大結研紀要6；240（昭和33年）
- 14) 辻野：未発表
- 15) 吉田：京大結研紀要6；259（昭和33年）
- 16) 松田：本論文第2篇