

結核化学療法剤としての オルトアミノフェノール・ メタンスルホン酸ソーダ(SOM)に関する生体実験

〔第4篇〕 海猿の実験的前眼部結核症を対象とせる SOM の治療効果について

京都大学結核研究所内科学第1 (教授 内藤 益一)

副 手 久 世 文 幸

(昭和39年8月3日受付)

第1章 緒 言

オルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ(SOM)の抗結核性については、当研究室の田中^{1,2,3)}が試験管内実験の成績を、又、生体実験の一部もすでに著者^{4,5,6)}が報告している。

前篇⁶⁾で報告した、結核マウスの生存日数を対象とした SOM の治療実験では、SOM の単独投与では殆ど治療効果が得られず、他種抗結核薬との併用投与で、KM・CS・SOM 3 者併用投与のみにわづかに SOM の併用効果が認められたにすぎなかった。

さて、抗結核薬の治療効果を判定する動物実験法としては、著者の研究室では従来、上記の結核マウスの生存日数を対象とする方法の他に、海猿並びに家兎の前眼部結核症を対象として、生態のままで病変の経過を観察する方法⁷⁻¹¹⁾を採用している。

第3篇⁶⁾に引続き、本篇では、SOM の治療効果を海猿の実験的前眼部結核症を対象として検討した。

第2章 実験材料及び実験方法

1. 実験材料

A) 実験動物

体重 500g 前後の健康な成熟海猿で Römer 反応陰性なるものを選び、一定期間一定条件で飼育した後実験に供した。

B) 接種結核菌株

当研究室に於て継代培養して保存している人型結核菌 H37Rv 株を 1% 小川培地に培養し、植継後 3 週間目の発育良好な菌集塊を釣取使用した。

2. 実験方法

A) 感作接種

前述せる H37Rv 株の菌塊を釣取し、これを滅菌硝子玉入り小川氏肉厚丸底コルベンに移し、約 1 分間菌塊を振盪磨砕し、滅菌生理的食塩水を加えて 1.0mg/cc の菌液を作成した。かくして作成した菌液を海猿 1 匹当り 0.1cc 即ち 0.1mg を右大腿外側皮下に感作接種し、凡そ 3 週後 Römer 反応陽転を確かめた後に、次に述べる如くにして海猿前眼房内に結核菌接種を行った。

B) 前眼房内結核菌接種

前述の如くに処置した実験海猿の右眼前房内に、同じ H37Rv 株を 0.02mg/cc となる如く調製した生理的食塩水菌浮游液の 0.05cc 即ち菌量にして凡そ 0.001mg を接種し、左眼は対照の為無処置とした。此際筒型の固定器に海猿を固定し、右眼を最大限に開瞼して 0.3%「テーカイン」液を点眼して局所麻酔を行った後、眼球固定用鑷子で眼球を固定し、予め菌浮游液を吸引した「ツベルクリン」用注射器(mantoux 針着用)にて成る可く角膜輪部に近い部位で、眼軸に直角の方向に角膜を穿刺し、菌浮游液 0.05cc を注入した。

C) 薬剤投与方法

KM は滅菌蒸溜水にて、1cc に 20mg を含有する様にして所定量を左大腿皮下に注射した。PAS-Na は「パスナール」の水溶液を、CS は 250mg 入りのカプセルの内容物をアラビアゴムを用いて懸濁液にした

ものを、又、SOM は1錠 250mg 含有の錠剤を乳鉢で磨砕し水に懸濁させたものを使用した。

なお経口投与の場合は、海猿1匹当りの投与量は薬液 0.5cc 乃至 1.0cc とした。

D) 観察方法

前眼房内に結核菌を接種された海猿の眼は一時急性の反応性炎症を起し、これが数日にして消退すると共に真の結核性病変の経過観察が可能になる。観察には内藤式手持角膜細隙灯を用い、病変の程度判定には、Steenken, Wolinsky 及び Heise¹²⁾, 又, Bietti¹³⁾ が用いた前眼部結核性病変指数を当研究室の河崎¹⁴⁾, 神頭¹⁰⁾が修正した指数を用いた。(表1) 即ち、前眼房内結核菌接種約1週後、病変指数が約3度に達した時に、各実験群の指数の平均値が略等しくなる如く実験群を編成し治療を開始した。観察期間は5~8週で、毎週一回観察を行い病変指数を記載し、各実験群内の動物の病変指数値の算術平均値を其の群の其時に於ける病変指数とした。

E) 剖検及び臓器の結核菌定量培養

治療実験終了後、実験動物を一定の日数無処置にて放置し、然る後各群共屠殺し剖検にて肺、肝、脾及び腋窩部並びに鼠蹊部淋巴腺を摘出してその肉眼的結核性病変を観察した。次で眼球及び肝、脾の一組織片(約0.5g)を滅菌せる乳鉢内で磨砕し2%苛性ソーダ液を加え充分混和して作成せる臓器の10倍稀釈液の0.1ccを1%小川培地に各2本宛注ぎ、37°Cの孵卵器に納め8週後その結核菌の発育状態を肉眼的に観察して成績を判定した。

第3章 実験成績

1. SOM 単独投与の治療効果

表2に示した如く、PAS-Na 300mg/kg 毎日経口投与を含めた4つの実験群を編成した。即ち、SOM 50mg/kg 毎日経口投与、SOM 160mg/kg 毎日経口投与、PAS-Na 300mg/kg 毎日経口投与及び非治療対照群の4群である。なお1群中の動物数は対照群のみ6匹で他の3群は7匹

表1 前眼部結核性病変指数(神頭)

病 変 指 数		1	2	3	4	5	6
病 的 所 見							
結 膜	毛 様 充 血	÷	+	++	+++	+++	
	浮 腫	—	—	÷	+	++	
角 膜	膨 隆	—	—	—	—	—	
	混 濁	—	÷	+	++	+++	
	血 管 新 生	—	÷	+	++	+++	
前 房	深 浅 度	正	種 々	種 々	種 々	不 明	眼 球 穿 孔 又 は 眼 球 癆
	混 濁	—	÷	+	++	+++	
	濃 性 物	—	÷	+	++	+++	
虹 彩	紋 理 不 整	+	++	+++	+++	不	
	充 血・腫 脹	+	++	+++	+++	不	
	血 管 拡 張	—	+	++	+++	不	
瞳 孔	結 節	—	軽 度 種 々	数え得る 種 々	無 数 種 々	明	
	形 状	ほぼ円	種 々	種 々	種 々	不	
	結 節 反 応	— 正	種 々 種 々	種 々 種 々	種 々 種 々	明	
備 考		極めて僅かの病変	軽度の病変	中等度の病変	高度の病変 (虹彩透見) 不能	極めて高度の病変 (虹彩透見) 不能	

備 考 — : 所見なし
÷ : 極めて軽度の病変
+ : 軽度の病変

++ : 中等度の病変
+++ : 高度の病変
+++ : 極めて高度の病変

表2 実験動物の編成

実験群	治療の種類および投与量	使用動物数
第1群	SOM 50mg/kg 毎日経口投与	7
第2群	SOM 160mg/kg 毎日経口投与	7
第3群	PAS-Na 300mg/kg 毎日経口投与	7
第4群	対 照 (無処置)	6

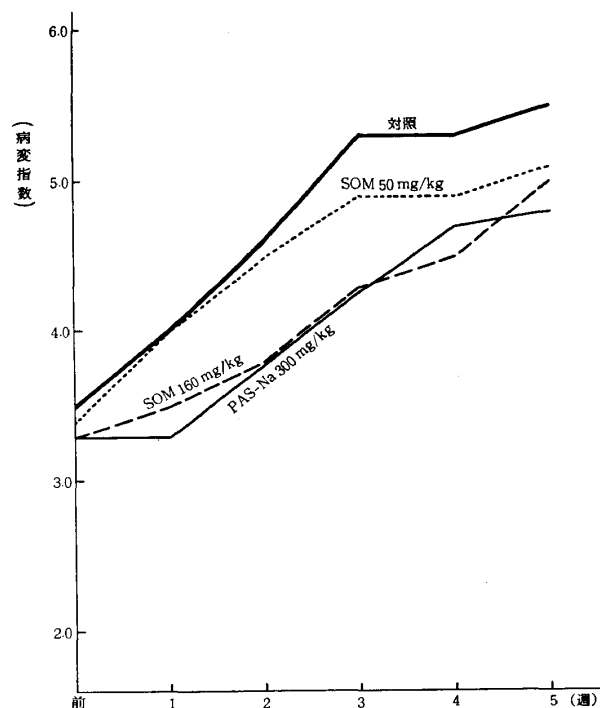


図1 前眼部病変指数の経過 (各群平均)

を用いた。

前眼部結核性病変は治療開始後5週間観察した。各群別の病変指数値の経過を示したのが表3及び図1である。これによると治療群はいずれも非治療群と大差なく、SOM 160mg/kg 経口投与群にわづかに治療効果がみられる様である

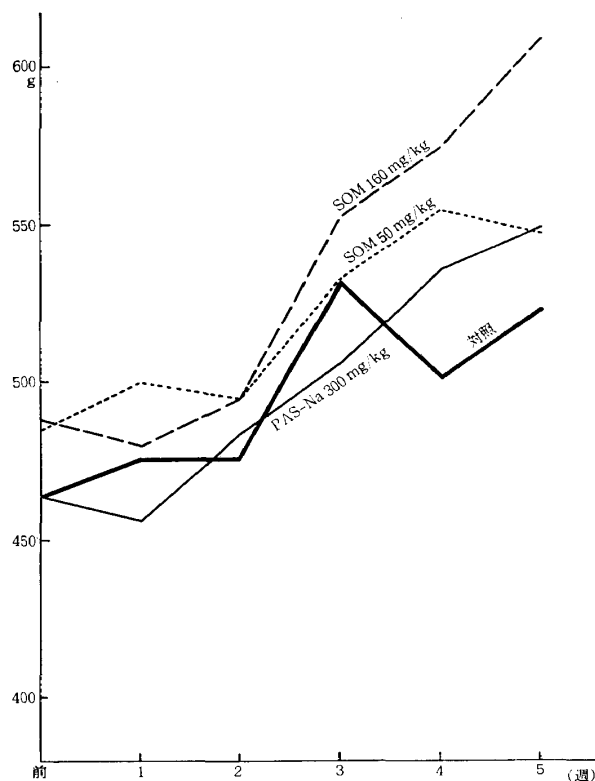


図2 体 重 経 過 (各群平均)

表3 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治療期間(週)	前	1	2	3	4	5
治療実験群						
第1群 SOM 50mg/kg	3.4	4.0	4.5	4.9	4.9	5.1
第2群 SOM 160mg/kg	3.3	3.5	3.8	4.3	4.5	5.0
第3群 PAS-Na 300mg/kg	3.3	3.3	3.8	4.3	4.7	4.8
第4群 対 照	3.5	4.0	4.6	5.3	5.3	5.5

表4 体 重 経 過 (各群平均, 単位g)

治療期間(週)	前	1	2	3	4	5
治療実験群						
第1群 SOM 50mg/kg	485	500	495	533	555	548
第2群 SOM 160mg/kg	488	480	495	553	575	610
第3群 PAS-Na 300mg/kg	464	456	484	506	536	550
第4群 対 照	464	476	476	532	502	524

が著明なものではない。PAS-Na 300mg/kg 毎日経口投与群も SOM 160mg/kg 毎日経口投与群とほぼ同程度の治療効果を示したにすぎなかった。体重経過は表4及び図2に示したが、

SOM 160mg/kg 経口投与群では体重増加がかなりいちぢるしいのが注目された。表5及び表6には、剖検時の肉眼的結核性病変及び各臓器内結核菌の定量培養成績を示した。各臓器の肉

表5 各臓器の肉眼的結核性病変

実験群	動物番号	肺病変		肝		脾		リンパ腺			
		右	左	重量(g)	病変	重量(g)	病変	右腋下	右鼠蹊	左腋下	左鼠蹊
第1群 SOM 50mg/kg	B 92	+++	+++	50.0	+++	5.0	+++	+	+	+	+
	B 66	÷	÷	40.0	++	1.5	+	++	+	+	+
	B 54	÷	÷	33.0	+	1.0	+	—	+	—	—
第2群 SOM 160mg/kg	A 74	+	+	39.5	+	2.0	++	+	+	+	+
	B 74	+	+	32.0	+	1.0	÷	—	+	—	—
	B 64	÷	÷	42.0	++	5.5	+++	++	++	—	—
第3群 PAS-Na 300mg/kg	B 83	++	++	38.0	+++	4.0	++	—	—	—	—
	B 99	+	+	32.0	+	2.5	+	+	+	—	—
	B 56	+++	+++	38.0	+++	9.5	+++	—	++	—	—
第4群 対 照	B 73	+++	+++	33.0	++	4.0	+++	+	++	+	—
	B 94	÷	÷	33.0	++	1.5	++	—	—	—	—
	B 63	++	++	30.0	++	2.5	++	+	+	+	—

注：—：肉眼的に病変のないもの

÷：結核性病変と思われるが明瞭でないもの

＋：軽度ながら病変の明瞭に認められるもの

++：かなり広範囲に病変のあるもの

+++：臓器のほとんど全部に病変のあるもの

表6 各臓器内結核菌定量培養成績

実験群	動物番号	眼 球		肝		脾	
第1群 SOM 50mg/kg	B 92	+++	+++	+	+	++	++
	B 66	+++	C 6	C 2	C 2	C 4	—
	B 54	+++	+++	—	—	C 1	—
第2群 SOM 160mg/kg	A 74	+++	+++	++	C 2	—	—
	B 74	+++	++	C 3	C 1	—	C 1
	B 64	+++	+++	C 2	C 6	+	+
第3群 PAS-Na 300mg/kg	B 83	++	++	—	—	+	+
	B 99	+++	—	—	—	—	—
	B 56	—	—	++	—	—	—
第4群 対 照	B 73	++	++	+	+	+	+
	B 94	+++	C 8	C 1	—	C 2	—
	B 63	++	+	+	C 3	+	+

注：—：菌発育を認めず

＋：培地 1/4 以内に菌発育を認めるもの

++：培地 1/4 以上 1/2 以内に菌発育を認めるもの

+++：培地 1/2 以上に菌発育を認めるもの

表中の数値は集落数を示す。

眼的結核性病変は比較的高度であったが、各治療群の間に大差なく、又臓器内結核菌定量培養の成績では、PAS-Na 300mg/kg 投与群に結核菌集落の発生が少なかったが、他の治療群では対照群と大差はなかった。

2. SOM 単独大量投与の治療効果

前項に述べた如く、SOM 単独投与の治療実験では 160mg/kg 毎日経口投与にわずかながら治療効果がみられたので、SOM の投与量を更に増して SOM の単独治療効果を追加検討したのが本実験である。

表 7 に示す如く、実験群は SOM 200mg/kg 毎日経口投与、SOM 400mg/kg 毎日経口投与、

表 7 実験動物の編成

実験群	治療の種類および投与量	使用動物数
第1群	SOM 200mg/kg 毎日経口投与	8
第2群	SOM 400mg/kg 毎日経口投与	8
第3群	SOM 600mg/kg 毎日経口投与	8
第4群	対 照 (無処置)	8

表 8 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治療期間 (週)	前	1	2	3	4	5	6	7	8
治療実験群									
第1群 SOM 200mg/kg	3.4	3.3	3.3	3.4	3.7	4.1	4.2	4.8	4.8
第2群 SOM 400mg/kg	3.4	3.4	3.5	3.5	3.3	3.5	3.6	3.8	4.1
第3群 SOM 600mg/kg	3.4	3.4	3.6	3.7	3.8	4.5	4.5	4.6	4.6
第4群 対 照	3.3	3.5	3.6	3.8	3.8	4.0	4.1	4.1	4.4

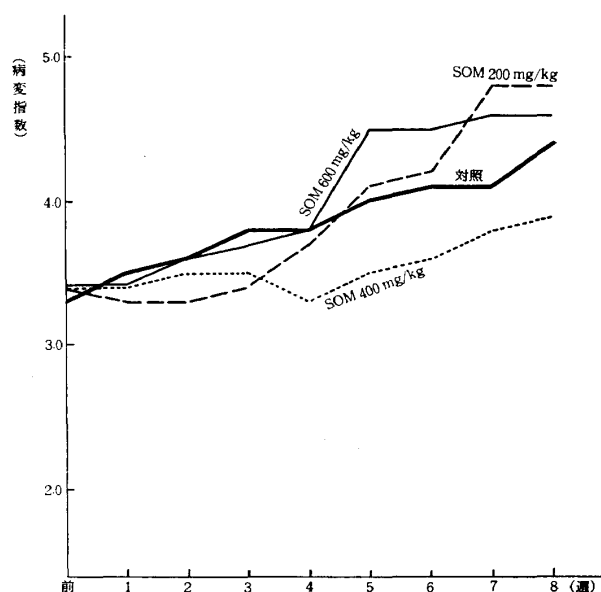


図 3 前眼部病変指数の経過 (各群平均)

SOM 600mg/kg 毎日経口投与 及び 非治療対照群の 4 群とした。

表 8 及び図 3 に各群別の病変指数値の経過を示したが、これによれば SOM の投与量を増加してもその治療効果は増すとは云えず、SOM 400 mg/kg 毎日経口投与以外では、非治療対照群よりもわずかではあるが病変の進行が速かった。

3. SOM と他剤との併用治療効果 (1)

前述せる如く、海狸の前眼部結核性病変の治療効果を対象とした場合、SOM の単独投与では見るべき治療効果が得られないことが明らかになったので、次いで SOM と他種抗結核薬との併用治療効果を検討したのが本実験である。新しい抗結核薬の使用目的の大部分は所謂一次薬耐性結核患者の治療にあるので、SOM との併用治療効果を検討する抗結核薬としては、現在主として一次薬耐性結核患者に使用されていると考えられる KM と CS とを取り上げた。

実験群は表 9 に示す如く、SOM 単独群、KM

表 9 実験群の編成

実験群	治療の種類および投与量	使用動物数
第1群	SOM 100mg/kg 毎日経口投与	7
第2群	KM 40mg/kg 週2回皮下注射	7
第3群	CS 10mg/kg 毎日経口投与	7
第4群	CS 10mg/kg 毎日経口投与 SOM 100mg/kg 毎日経口投与	6
第5群	KM 40mg/kg 週2回皮下注射 SOM 100mg/kg 毎日経口投与	6
第6群	KM 40mg/kg 週2回皮下注射 CS 10mg/kg 毎日経口投与 SOM 100mg/kg 毎日経口投与	7
第7群	対 照 (無処置)	6

表 10 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治療期間 (週)			前	1	2	3	4	5	6	7	8
治療実験群											
第1群	SOM	単 独	3.1	3.3	3.4	4.3	4.6	4.9	5.1	5.1	5.1
第2群	KM	単 独	3.1	3.2	3.2	4.1	4.6	4.9	4.9	5.1	5.1
第3群	CS	単 独	3.1	3.5	3.7	4.6	4.8	5.1	5.3	5.3	5.4
第4群	CS・SOM	併 用	3.1	3.0	3.4	3.6	3.6	4.1	4.6	4.6	4.9
第5群	KM・SOM	併 用	3.2	2.8	2.8	3.5	4.1	4.6	5.0	5.0	5.2
第6群	KM・CS・SOM	併用	3.1	2.9	3.0	3.4	3.5	3.9	4.3	4.7	4.7
第7群	対 照		3.3	3.3	3.8	4.3	4.8	4.8	4.9	5.2	5.4

単独群, CS 単独群, CS・SOM 2 者併用群, KM・SOM 2 者併用群, KM・CS・SOM 3 者併用群及び非治療対照群の 7 群を作成した。1 群中の動物数は 6 匹乃至 7 匹である。

前眼部結核性病変は治療開始後 8 週間観察した。各群別の病変指数値の経過は表10及び図 4 に示した。上記治療群中, SOM 単独, KM 単独

及び CS 単独の 3 治療群では対照群と比べて明らかな差は認められなかった。2 者併用群を見ると, KM・SOM 2 者併用群ではごくわずかの併

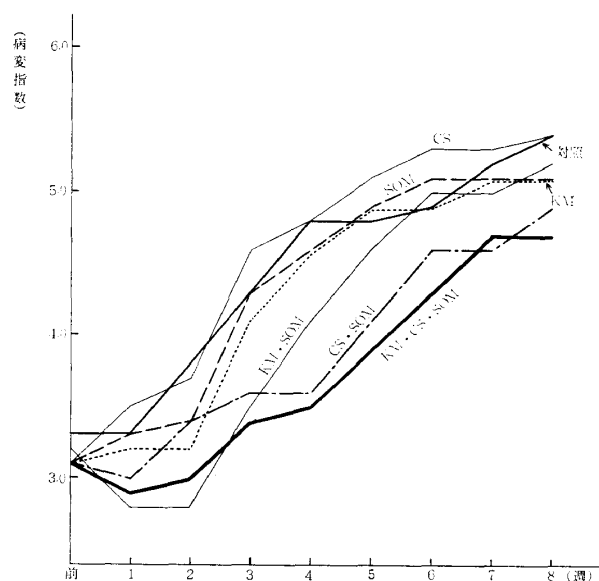


図 4 前眼部病変指数の経過 (各群平均)

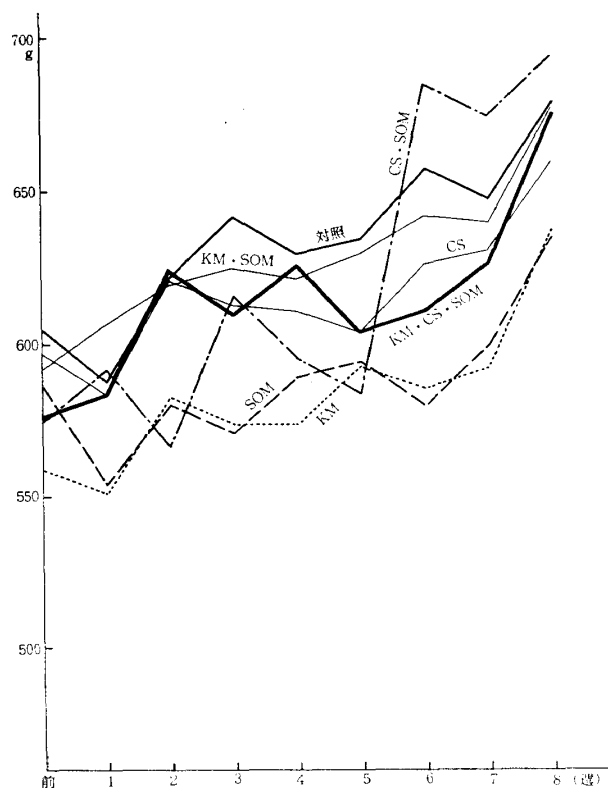


図 5 体重経過 (各群平均)

表 11 体 重 経 過 (各群平均, 単位g)

治療期間 (週)			前	1	2	3	4	5	6	7	8
治療実験群											
第1群	SOM	単 独	586	554	580	571	589	594	580	600	636
第2群	KM	単 独	559	551	583	574	574	593	586	593	637
第3群	CS	単 独	597	584	621	613	611	604	626	631	660
第4群	CS・SOM	併 用	575	592	567	616	596	584	685	675	695
第5群	KM・SOM	併 用	592	607	620	625	622	630	642	640	678
第6群	KM・CS・SOM	併用	576	584	624	610	626	604	611	627	676
第7群	対 照		605	588	622	642	630	635	657	648	680

表 12 各臓器の肉眼的結核性病変

実 験 群	動物番号	肺 病 変		肝		脾		リ ン パ 腺			
		右	左	重量(g)	病変	重量(g)	病変	右腋下	右鼠蹊	左腋下	左鼠蹊
第1群 SOM 単 独	14	÷	÷	29.0	÷	1.5	+	—	—	—	—
	5	÷	÷	35.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	40	÷	÷	34.9	÷	1.4	÷	—	—	—	—
	13	÷	÷	31.5	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	10	+	+	34.5	+	2.5	+	—	—	—	—
	35	÷	÷	25.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	36	÷	÷	22.0	÷	1.9	÷	—	—	—	—
第2群 KM 単 独	15	÷	÷	31.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	8	÷	÷	42.0	÷	2.0	++	—	—	—	—
	4	÷	÷	26.5	÷	1.0	÷	—	—	—	—
	1	÷	÷	31.0	÷	2.0	+	—	+	—	—
	31	÷	÷	39.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	3	÷	÷	31.7	÷	1.7	÷	—	—	—	—
	37	÷	÷	38.5	++	3.8	+	—	—	—	—
第3群 CS 単 独	43	÷	÷	28.5	÷	2.0	++	—	—	—	—
	50	÷	÷	30.0	÷	1.5	÷	—	++	—	—
	49	÷	÷	31.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	23	÷	÷	35.0	÷	2.0	÷	—	++	—	—
	44	÷	÷	30.0	÷	1.3	÷	—	—	—	—
	24	÷	÷	41.5	÷	2.0	+	—	+	—	—
	30	÷	÷	43.3	+	3.3	+++	—	—	—	—
第4群 CS・SOM 併 用	45	÷	÷	35.0	+++	1.9	÷	—	—	—	—
	59	÷	÷	38.0	÷	2.0	÷	—	—	—	—
	48	÷	÷	33.0	÷	1.5	÷	—	+++	—	—
	21	+	+	31.0	÷	6.5	+++	—	—	—	—
第5群 KM・SOM 併 用	22	÷	÷	35.0	÷	1.6	÷	—	—	—	—
	2	÷	÷	35.0	÷	1.3	÷	—	—	—	—
	12	÷	÷	37.5	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	7	÷	÷	27.5	÷	1.8	+	—	—	—	—
	33	÷	÷	40.0	÷	1.7	÷	—	—	—	—
	38	÷	÷	43.5	÷	1.5	÷	—	—	—	—
第6群 KM・CS・SOM 併用	42	÷	÷	30.0	÷	1.7	÷	—	—	—	—
	41	÷	÷	33.5	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	56	÷	÷	32.3	÷	1.4	÷	—	—	—	—
	54	÷	÷	35.5	÷	1.7	÷	—	—	—	—
	34	÷	÷	28.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	20	÷	÷	30.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	58	÷	÷	30.0	÷	1.3	÷	—	—	—	—
第7群 対 照	60	+	+	45.0	÷	4.0	+++	—	++	—	—
	25	+	+	52.0	÷	1.0	÷	—	—	—	—
	39	÷	÷	35.0	÷	2.5	+	—	+++	—	—
	28	+	+	38.5	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	32	÷	÷	37.0	÷	1.5	+	—	—	—	—
	11	÷	÷	24.0	÷	2.0	+	—	—	—	—

用治療効果を示したのみであったが、CS・SOM 2者併用群はかなり著明な治療効果を示しており、海猿に於てはCSとSOMとの間の併用効果があることを示唆している。

しかし上に述べたいずれの治療群の成績もKM・CS・SOM 3者併用治療群の成績には及ばなかった。体重経過は表11及び図5に示した。これによればCS・SOM 2者併用群にかなりはげしい体重変動がみられるが、これは治療開始後

6週目に比較的体重の少い海猿が1匹事故死を遂げたことによる平均体重の急激な増加が主な原因と思われる。従ってこのことを考慮すれば体重経過については特記すべきことはない。なお剖検時の肉眼的結核性病変と各臓器内結核菌定量培養の成績は表12及び表13に示した。非治療対照群は肉眼的病変も高度であり定量培養の集落発生も多かったが、各治療群の成績についてはそれらの間に一定の傾向を求めることは困

表 13 各 臓 器 内 結 核 菌 定 量 培 養 成 績

実 験 群	動物番号	眼	球	肝	脾
第1群 SOM 単独	14	C 2	—	—	—
	40	C 1	C 5	—	—
	13	C 1	—	—	—
第2群 KM 単独	15	C 10	C 6	—	—
	8	—	—	—	—
	3	—	C 6	—	—
第3群 CS 単独	50	++	++	—	—
	49	++	++	—	—
	24	++	++	—	—
第4群 CS・SOM 併用	45	C 50	+	—	—
	59	—	—	—	—
	21	C 5	C 30	—	C 20 C 8
第5群 KM・SOM 併用	22	++	++	—	—
	7	+	++	—	—
	38	++	++	—	—
第6群 KM・CS・SOM 併用	42	+	+	—	—
	41	—	—	—	—
	56	—	—	—	—
第7群 対 照	60	++	++	—	—
	25	C 50	++	—	—
	28	++	++	—	—

表14 実 験 群 の 編 成

実験群	治療の種類および投与量	使 用 動物数
第1群	KM 14mg/kg 毎日皮下注射	11
	CS 10mg/kg 毎日経口投与	
第2群	KM 14mg/kg 毎日皮下注射	13
	CS 10mg/kg 毎日経口投与	
	SOM 60mg/kg 毎日経口投与	
第3群	対 照 (無処置)	13

難であった。

4. SOM と他剤との併用治療効果 (2)

前の実験成績で、2者併用方式ではCS・SOM 2者併用方式が夫々の単独治療方式をしのいでかなり良好な成績を示し、KM・CS・SOM 3者併用方式は更にこれを上回る治療効果を示した。本実験ではKM・CS・SOM 3者併用方式に於てSOMの役割をより明らかにする目的で、KM・CS 2者併用群とKM・CS・SOM 3者併用群並び

に对照群の3群について検討を加えた。実験群の編成並びに治療薬投与量は一括して表14に示した。

各治療群別の病変指数値の経過は表15及び図6に示した。これによると KM・CS・SOM 3者併用治療群は KM・CS 2者併用治療群に比べて明らかにすぐれた成績を示した。

体重経過は表16及び図7に示したが、对照群に比べて明らかな差はなかった。

剖検時の肉眼的結核性病変は、表17に示す如く、いずれの治療群でも病変が軽く、对照群が治療群に比べて病変がやや高度であった他は治療群相互の間には明らかな差は認めなかった。

各臓器内の結核菌定量培養成績でも、表18の如く对照群では明らかに発生集落が多かったが、治療群相互の間ではその成績に明らかな差はなかった。

第4章 総括及び考按

以上、海狸の実験的前眼部結核症を対象として SOM の単独治療効果及び他剤との併用治療効果の検討を行った。

著者⁶⁾は先に結核マウスの生存日数を対象として、同じく SOM の単独治療効果及び他剤との併用治療効果を検討しその成績を報告したが、それによると SOM は単独投与では明らかな

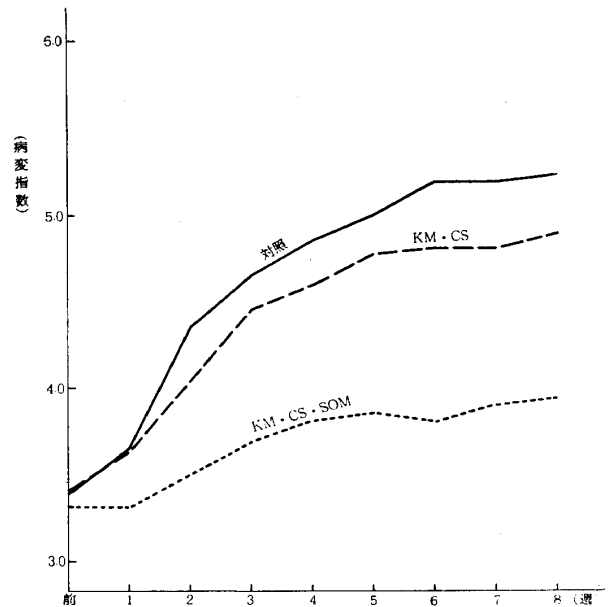


図6 前眼部病変指数の経過 (各群平均)

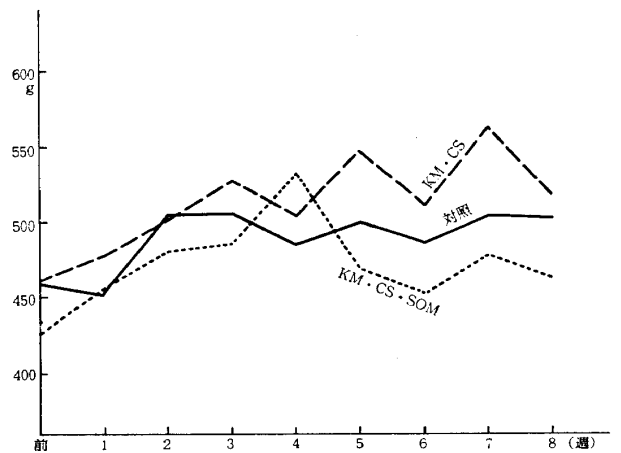


図7 体重経過 (各群平均)

表15 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治療期間 (週)		前	1	2	3	4	5	6	7	8
治療実験群										
第1群	KM・CS 併用	3.41	3.64	4.05	4.45	4.59	4.77	4.82	4.82	4.86
第2群	KM・CS・SOM併用	3.31	3.31	3.50	3.69	3.81	3.85	3.81	3.88	3.92
第3群	対 照	3.38	3.65	4.35	4.65	4.85	5.00	5.19	5.19	5.23

表16 体 重 経 過 (各群平均, 単位g)

治療期間 (週)		前	1	2	3	4	5	6	7	8
治療実験群										
第1群	KM・CS 併用	461	478	502	527	508	547	511	552	517
第2群	KM・CS・SOM併用	427	455	481	486	532	469	452	478	462
第3群	対 照	458	452	505	505	485	500	486	504	502

表 17 各臓器の肉眼的結核性病変

実 験 群	動物番号	肺 病 変		肝		脾		リ ン パ 腺			
		右	左	重量 (g)	病変	重量 (g)	病変	右腋下	右鼠蹊	左腋下	左鼠蹊
第1群 KM・CS 併用	T118	÷	÷	24.5	÷	2.0	÷	—	—	—	—
	53	÷	÷	29.0	+	1.5	÷	—	—	—	—
	48	÷	÷	24.0	+	2.0	÷	—	—	—	—
	22	÷	÷	31.0	÷	2.6	÷	—	—	—	—
	72	÷	÷	25.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	30	+	+	37.0	÷	1.5	+	—	—	—	—
	87	÷	÷	16.0	÷	1.2	÷	—	—	—	—
	78	+	+	13.0	÷	1.0	÷	—	—	—	—
	70	÷	÷	20.0	÷	1.0	÷	—	—	—	—
第2群 KM・CS・SOM 併用	29	÷	÷	23.3	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	6	÷	÷	14.4	÷	1.0	÷	—	+	—	—
	92	÷	÷	19.0	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	88	÷	÷	24.5	+	1.4	÷	—	—	—	—
	18	÷	÷	20.0	÷	2.0	÷	—	—	—	—
	50	÷	÷	22.5	÷	1.3	÷	—	+	—	—
	82	÷	÷	15.0	÷	1.6	÷	—	—	—	—
	98	÷	÷	24.0	+	2.2	÷	—	—	—	—
	65	÷	÷	25.0	÷	2.1	+	—	—	—	—
	3	÷	÷	11.5	÷	1.2	÷	—	—	—	—
第3群 対 照	40	÷	÷	19.0	÷	1.0	+	—	—	—	—
	19	+	+	15.0	+	1.7	++	—	—	—	—
	79	+	+	15.2	+	1.0	+	—	+	—	—
	28	÷	÷	16.7	÷	1.0	÷	—	—	—	—
	93	÷	÷	14.0	÷	1.0	÷	—	—	—	—
	81	+	+	17.0	+	1.0	÷	—	—	—	—

表 18 各臓器内結核菌定量培養成績

実 験 群	動物番号	眼 球		肝		脾	
第1群 KM・CS 併用	T118	++	++	—	—	—	C 1
	53	C 30	C 20	—	C 1	C 1	C 1
	48	+	+	—	—	C 22	C 10
	72	++	++	C 20	—	—	—
	30	C 10	C 6	—	—	—	—
第2群 KM・CS・SOM 併用	18	++	+	—	C 1	—	—
	50	+	+	C 1	—	C 1	—
	82	C 10	C 8	—	—	—	—
	98	C 9	C 7	—	—	—	—
	65	+	+	—	—	—	—
第3群 対 照	40	++	++	—	—	—	C 1
	19	++	++	C 7	C 12	C 20	C 25
	79	++	++	C 2	C 5	—	—
	28	++	++	C 8	C 10	C 2	C 1
	93	++	++	—	C 5	C 1	C 15

治療効果を示さず、又、他剤との併用治療方式では KM・CS・SOM 3 者併用方式のみにわづかに SOM の併用効果がみられたにすぎなかった。

海狸の実験的前眼部結核症を対象とした実験でも SOM の単独投与の治療効果は明らかなものではなく、実験によっては時に対照に比べて軽度の治療効果が認められたに過ぎなかった。又、SOM の投与量を増量してもこの治療効果は高めることが出来ず、結局 SOM の単独投与では余り治療効果を期待出来ないことが明らかになった。一方 SOM と他剤との併用治療実験では、KM・CS・SOM 3 者併用方式が、KM・CS 2 者併用方式に比べて明らかにすぐれていることが判明した他に、KM・SOM 2 者併用方式及び CS・SOM 2 者併用方式がいずれもそれぞれの単独治療に比べて優れていることが明らかになった。中でも CS・SOM 2 者併用方式の治療効果はかなり期待出来るものである。

マウス及び海狸を用いた実験成績を比較するに、同じ治療方式を用いても、その治療成績にはかなりの差が認められることは注目すべきことである。人体の結核に対する治療効果を推し測るにいずれの実験成績をもってすべきかということは、慎重に考慮すべき問題であるが、現在の状態に於ては出来るだけ多角的な screening test を行うのが無難であろう。

第5章 結 論

海狸の実験的前眼部結核症を対象とし SOM

の単独治療効果及び他剤との併用治療効果を検討した所、SOM 単独投与ではごくわづかの治療効果をみたに止ったが、他剤との併用方式では KM・SOM 2 者併用方式にごくわづかの併用治療効果を認め、CS・SOM 2 者併用方式及び KM・CS・SOM 3 者併用方式にはかなり著明な併用治療効果がみられた。

欄筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたしますと共に、薬剤の合成を受け持たれた京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、並びに本研究に御協力下さいました住友化学工業株式会社の方々に深甚の謝意を捧げます。

文 献

- 1) 田中：京大結研紀要，13 (1)：13，昭和39年
- 2) 田中：京大結研紀要，13 (1)：20，昭和39年
- 3) 田中：京大結研紀要，13 (1)：35，昭和39年
- 4) 久世：京大結研紀要，13 (1)：60，昭和39年
- 5) 久世：京大結研紀要，13 (1)：69，昭和39年
- 6) 久世：京大結研紀要，13 (1)：74，昭和39年
- 7) 内藤他：京大結研年報，2：1，昭和26年
- 8) 前川：京大結研紀要，1 (1)：29，昭和28年
- 9) 日根野：京大結研紀要，4 (1)：130，昭和30年
- 10) 神頭：胸部疾患，1：250，昭和32年
- 11) 小沢：未発表
- 12) Steenken, Wolinsky and Heise : Amer. Rev. Tuberc., 53 : 175, 1946
- 13) G. B. Bietti : Arch. Oph., 43 : 431, 1950
- 14) 河崎：京大結研紀要，5 (2)：129，昭和32年