

実験結核症にあらわれる病理学的基本形態と化学療法による修飾

第3報 諸種化学療法剤および数種の Benzothiazole

誘導体の抗結核作用について (その三)

佐々木正道

神戸医科大学病理学第一講座 (指導 家森武夫教授)

受付 昭和31年10月24日

1. 緒言

第3実験の結果BT-bにもある程度の治療効果のあることがわかったが、菌の毒性が弱かったため、全般的に病変が軽くて、その効果の程度をはつきりと判定することができず、そのままSMやBT-aの効果と比較することも不適当と思われたので、今度は毒性の高い菌で強力に感染させ、しかも治療日数も半分に短縮して実験を行った。こうすれば、おそらく著効を有する薬品と、効果はあつても余り著明でない薬品との差が非常に強調されて表われてくると思つたからである。なお既存の薬品で、結核菌発育抑制力がBT-a, BT-bに比較的近いPASとTB-1を新しく実験に加えた。

2. 第4実験 2-Allylmercapto-6-aminobenzothiazole (BT-a), 2-Allylmercapto-6-acetaminobenzothiazole (BT-b), p-Aminosalicylic acid (PAS), p-Acetylaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone (TB-1) および Streptomycin (SM) の結核感染海狸に対する治療実験

(1) 実験方法

ほぼ第1実験と同様である。

使用結核菌は同じ Frankfurt株であるが、海狸を通過して毒力の増加したものを、前実験の倍量すなわち0.1 mg 接種した。

投与薬品量は、SMの6 mg 皮下投与以外は全部一様に50 mg 経口投与とした。なおPAS, TB-1のLD₅₀はそれぞれ3750 mg/kg および825 mg/kg である⁶⁾。

実験各群動物数は11匹ずつで、実験中に、SM群4匹、TB-1群3匹、PAS群2匹、BT-a群3匹、BT-b群1匹、対照群5匹が死亡した。このうち結核病変が非常に強く、それが死因と思われるものは対照群に4匹、BT-a群、PAS群、TB-1群にそれぞれ1匹ずつあつた。他の死因は非結核性の肺炎か、誤つて薬品を肺臓に注入した場合か、原因がはつきりしない場合かである。

薬品投与期間は5週間で、しかも最後の1週間は投与を隔日に行つた。

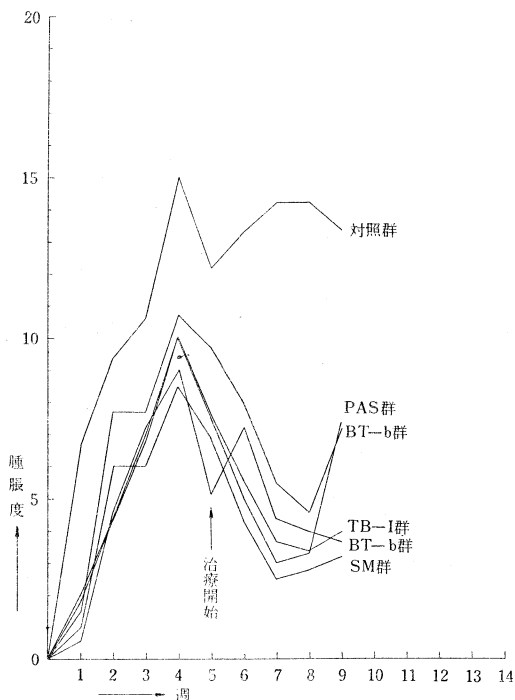
(2) 実験結果

(a) 体重の変動は各群とも大差がなかった。

(b) 初感染群リンパ腺腫脹の変遷

前実験と同様図1にグラフで示す。

図1 第4実験 初感染群リンパ腺腫脹の変遷



対照群に比し、他の5群はいずれも大なり小なり治療傾向が認められる。特にSM, BT-a, TB-1の3群が著明で、BT-bはややおとる。興味のある点は、最後の1週間で、治療群ではBT-a群以外はいずれも悪化しており、PAS群においてそれが特に目立つことである。すなわちPAS群では治療4週目までは比較的順調に治療に向つていたものが、最後の週で急激に悪化して、治療群ではもつとも高い腫脹度を示している。

(c) 剖検時肉眼的所見について

表1にその結果を示す。

全般的に見て、前3回の実験より病変が高度であることがわかる。リンパ腺以外の臓器にもかなり強く病変が現われている。ただし腎臓にはやはり病巣が見られな

表1 第4実験 各臓器の肉眼的所見

S M 群								
臓器	動物番号	125	127	129	130	131	132	134
鼠 径 部 リンパ 腺		-	+	+	+	±	±	+
腸 骨 部 リンパ 腺		+	±	+	-	+	+	+
門 脈 部 リンパ 腺		±	-	+	±	-	-	+
右気管分岐部リンパ腺		++	+	++	++	++	++	++
左気管分岐部リンパ腺		+	±	+	+	+	-	+
脾	臓	+	-	+	-	-	-	-
肝	臓	-	-	±	-	±	-	±
肺	臓	+	-	+	±	-	+	+

TB-1 群									
動物番号	136	137	138	141	143	144	145	146	
臓器									
鼠 径 部 リンパ 腺	—	+	++	—	—	±	+	+	
腸 骨 部 リンパ 腺	++	±	±	—	++	±	±	±	
門 脈 部 リンパ 腺	+	±	冊	—	—	—	++	++	
右気管分岐部リンパ腺	+	++	++	++	冊	++	++	++	
左気管分岐部リンパ腺	—	++	++	±	±	±	±	++	
脾	—	—	—	—	—	—	±	+	
肝	冊	+	+	++	—	—	+	冊	
肺	—	+	—	+	+	—	+	+	

PAS群										
動物番号	147	148	149	151	152	153	155	156	157	
臓器										
鼠 径 部 リ ン パ 腺	+	++	++	+	+++	+++	±	++	-	
腸 骨 部 リ ン パ 腺	±	+	±	+	++	+++	++	++	-	
門 脈 部 リ ン パ 腺	+	++	++	+	++	+++	++	+++	+	
右気管分岐部リンパ腺	++	+++	+	++	+++	+++	++	+++	++	
左気管分岐部リンパ腺	+	+	±	++	++	++	++	+	±	
脾	臓	-	+++	+++	-	±	+++	+++	+++	-
肝	臓	+	++	++	-	±	+++	+	++	±
肺	臓	+	+	+	+	+	++	+++	++	+

BT-a 群									
臓器	動物番号	158	159	161	162	164	165	166	167
鼠 径 部	リンパ腺	±	冊	±	±	+	+	±	+
腸 骨 部	リンパ腺	+	†	—	—	†	+	†	†
門 脈 部	リンパ腺	+	†	—	+	冊	+	±	冊
右気管分岐部	リンパ腺	+	冊	+	†	±	+	†	†
左気管分岐部	リンパ腺	±	†	±	+	—	±	±	冊
脾	臓	—	±	±	†	冊	+	†	冊
肝	臓	+	±	—	†	冊	冊	†	冊
肺	臓	+	+	+	+	+	+	—	+

BT-b 群											
動物番号	169	171	172	173	174	175	176	177	178	179	
臓器											
鼠 径 部 リ ン パ 腺	卅	+	卅	卅	+	-	卅	卅	+	卅	
腸 骨 部 リ ン パ 腺	卅	+	±	卅	+	卅	+	卅	卅	卅	
門 脈 部 リ ン パ 腺	+	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	卅	+	
右気管分岐部リンパ腺	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	+	
左気管分岐部リンパ腺	卅	卅	卅	卅	±	+	+	+	+	+	
脾	臓	-	-	卅	卅	卅	-	+	卅	+	
肝	臓	±	±	卅	卅	±	±	卅	卅	卅	
肺	臓	+	+	卅	卅	-	-	+	+	卅	

対 照 群							
臓器	動物番号	181	185	186	188	189	190
鼠 径 部 リンパ 腺		+++	+	++	++	+++	+
腸 骨 部 リンパ 腺		++	++	+	++	++	+
門 脈 部 リンパ 腺		+++	++	+++	+++	+++	++
右気管分岐部リンパ腺		+++	+++	++	++	+++	+++
左気管分岐部リンパ腺		++	+++	±	++	+++	+
脾	臓	+++	+++	+++	+++	++	+
肝	臓	++	++	-	-	-	++
肺	臓	+++	+++	+	+	+++	-

つた。

SMはもつとも病変が少なく、TB-1がこれにつぐが、後者は、例えば136, 137, 138, 146のように+++程度病変が点在している。PASは対照群と大差ない位強い病変が見られた。BT-a, BT-bはこれより病変が少ないが、リンパ腺の壊死病巣が肉眼的にも比較的多く見られた。

(d) 脾臓からの結核菌定量培養について

表2 第4実験 脾臓よりの菌培養成績

S M 群							
動物番号	125	127	129	130	131	132	134
試験管							
I	0	0	12	0	0	0	0
II	0	0	8	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	0	0	0	0	0
脾 臓 重 量	500	540	600	700	350	300	460

TB-1 群									
動物番号		136	137	138	141	143	144	145	146
試験管									
I		0	0	0	0	0	0	3	0
II		0	0	0	0	0	0	0	0
III		0	11	0	0	0	0	0	3
IV		0	8	0	1	0	0	0	0
脾 臓 重 量		350	390	500	600	790	450	800	980

PAS群									
動物番号	147	148	149	151	152	153	155	156	
試験管									
I	0	151	13	0	0	150	200	300	
II	0	140	13	0	11	10	6	300	
III	0	179	19	0	6	30	110	10	
IV	0	100	5	0	0	250	100	300	
脾 臓 重 量	440	1150	1000	520	700	1400	900	2400	

BT-a 群									
動物番号		158	159	161	162	164	165	166	167
試験管									
I		0	0	0	50	57	混	混	30
II		0	0	1	0	81	合	合	50
III		0	4	0	11	10	感	感	15
IV		0	5	0	25	90	染	染	0
脾 臓 重 量		500	690	550	350	1400	550	350	1000

BT-b 群											
動物番号		169	171	172	175	174	175	176	177	178	179
試験管											
I		6	0	53	122	45	0	3	5	0	1
II		10	0	152	119	37	0	0	0	0	1
III		12	0	110	53	3	0	3	95	15	1
IV		6	0	42	87	41	0	0	0	16	0
脾 臓 重 量		500	400	1900	900	580	380	700	1500	1050	600

対 照 群						
動物番号	181	185	186	188	189	190
試験管						
I	8	50	110	10	0	0
II	0	250	200	28	0	35
III	5	300	17	42	15	51
IV	0	175	13	12	15	28
脾 臓 重 量	850	1950	1000	1000	1550	600

その成績は表2の通りである。

SM群についてTB-1群が非常に陽性度が低い。他の4群はいずれも高い陽性度を示しており、各群の平均集落数は、SM群2.5、TB-1群3.3、BT-a群71.5、BT-b群103.8、PAS群325.4、対照群242.3である。次に脾臓の平均重量を見るとSM群492.9mg、TB-1群607.5mg、BT-a群672.5mg、BT-b群857.0mg、PAS群1070.0mg、対照群1150mgで、平均集落数の増加と平均重量の増加が平行しているが、第1、第2実験と比較して見ると、陽性度が高い割に重量は軽いようである。これは菌の毒力および実験方式が異なるためと思われる、第4実験では菌の毒力ないし生活力が強く、かつ菌数が肉眼的に表現された腫脹ないし病変度を上まわっているためではなかろうか。

(e) 病理組織学的所見について

病変像の基本形式は前3回の実験と特別差異はないが、ただ壊死巣がSM群をも含めて相当多数見られたのが印象的であつた。それは特にリンパ腺に多く、脾臓がこれについてだが、肝臓、肺臓はほとんど見られなかつた。SM群以外の大きなリンパ腺には、同一標本内に治癒性の病巣と悪化傾向のある病巣とが混在している像が見られた。繁殖型組織反応と硝子様化病巣も今度の実験でもつとも多く見られたが、その著明なものは前者はBT-a、BT-b、TB-1の各群に、後者はSM群に多かつた。

肝臓の病変は大抵類上皮細胞を主とした病巣で軽度に線維反応が見られたが、Glisson氏鞘内の病巣は線維反応が強かつた。SM群の肝臓に見られる病巣は線維を伴わないごく小数の類上皮細胞とLanghans氏巨細胞とからなる小病巣がほとんどであつた。なお肝臓の壊死巣はBT-a群の164に見られたのみであつた。

肺臓は肉眼的に結核病巣と見えたものが、顕微鏡的には、白血球を主とした炎症巣で、結核に特異な組織像は見られず、結核菌も検出されないものが多かつたが、全く非特異的な炎症か、結核と関係のある病巣か、判定し難かつた。

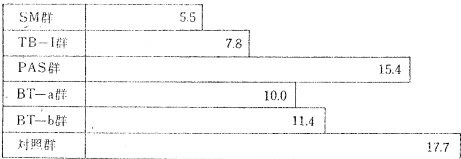
脾臓の病巣は大抵濾胞に一致した類上皮細胞結節で、肉眼的に病変度の高かつたものには乾酪性壊死も見られたが、必ずしも培養の陽性度と一致していない。しかし、組織内結核菌は乾酪性壊死巣に多く検出された。なお膠原線維反応は余り見られなかつた。

腎臓には結核性変化を認めえなかつた。

(3) 小括

まず、肉眼的病変度のヒストグラムを図2に示す。

図2 第4実験 各群病変度の比較



もつとも病変の少ないSM群も、もつとも病変の多い対照群も、いずれも前3回の実験より高い値を示している。また実験中に7匹が結核のために死亡している。これらの事実から、動物の罹患状態は、実験頭初の目的どおり、かなり強かつたことが想像できる。実験結果を見ると、図1では対照群にはほとんど治癒傾向がみられないうが、他の治療群はすべて多少の差はあつても一応治癒経過をたどっている。しかし、最後の週にいたつて、PAS群とBT-b群に急激なリンパ腺腫脹の増大がみられる。この週は薬品の投与を隔日におこなつたためにこのような結果が生じたものと思われるが、この両薬品は、血中濃度を常に高く維持しなければ治療効果が非常に悪くなるものらしい。組織学的にも、この両群の鼠蹊部リ

ンパ腺には、再悪化したと思われる壊死巣が多かった。次に培養結果を見ると、SM群、TB-1群以外は非常に高い陽性度を示している。図8によれば、やはりSM群がもつとも治癒状態がよく、以下TB-1群、BT-a群、BT-b群、PAS群、対照群の順となるが、SM群とBT-a群、BT-b群をみると、その差が非常にひらいている。このように大きな差は第1実験、第3実験ではみられなかったもので、病勢の強い場合にはBT-a、BT-bはSMの治療効果に遠くおよばなくなることを物語っている。組織学的には、壊死巣も、繁殖型組織反応も硝子様化病巣も、今度の実験動物にもつとも多くみられたが、これらの事項については第4報以下で詳しく検討する。

3. 第1, 第2, 第3, 第4実験の総括的考案

Benzothiazoleの誘導体5種について、結核感染動物に対する治療効果を知るために、既存の抗結核薬と比較しつつ、4回にわたって実験を行ったが、BT-aとBT-bとはある程度治療効果を認めてよいと思う。しかし、BT-aは第1実験において、またBT-bは第3実験において、SMにかなり接近した治療効果を示したにもかかわらず、第4実験においては、SMとの間に大きな差がみられた。これはBT-aとBT-bは比較的軽い結核には効果的であるが、病勢の強いものには余り効果がないことを意味している。BT-aとBT-bを比較してみると、第4実験の結果が示すように、BT-aの方がやや良いようである。特に初感染群リンパ腺腫脹の経過をみた場合、前述のように、BT-bは治療第5週目で急激に悪化しているが、BT-aにはそのような変化がみられないことから推察できる。DABTとCABTとはFreedlauderらの報告に反して、余り治療効果が認められなかった。第1実験と第2実験とは、ほぼ同時期に同じ菌を用いて、同じ環境の下で行ったものであり、無処置対照群を比較してみても、大体同程度の病変を示しているので、(第1報、第2報による)両実験の結果をそのまま比較しても、大きな誤りは生じないと思うが、それによると、BT-aはDA BTの約2倍の治療効果がみられることになる。INAH、SMは予想通り非常に高い治療効果を示したが、TB-1とPASは同量50mgでは、前者の方がよほど優れていた。ただし、それぞれ臨床投薬量の約50倍と1/4量である。David M. Spain¹⁾は、TB-1 50mgとSM 10mgがほぼ匹敵すると言っており、青木²⁾ TB-1 100mgがSM 50mgと同程度という結果を出しているが、前者は私の成績と大体一致する。PASはBT-a、BT-bよりも成績が悪く、ほとんどみるべき治療効果はなかったと言つてよい。(もちろん臨床的效果より考えて、量を増せば、かなり好転するものと思われる。)

次に表1により、各薬品の菌発育抑制力と治療効果との関係を見ると、INAHとSMはこの面でも断然群を抜

いており、治療効果と平行しているが、BT-aとBT-bとは、後者がやや成績が良いにもかかわらず、動物実験では前者の方が良い。同様な関係がDABTとCABTとの間にもみられ、さらにTB-1とPASとの間にもみられる。またBT-a、BT-bは菌発育抑制力でははるかにPASより低い、動物実験では逆の結果となつている。このような一見矛盾している結果の生ずる原因は種々複雑であろうが、経口投与の場合には、腸粘膜からの吸収の問題、生体内での分解の問題、腎臓からの排泄の問題等の諸因子が関与しているものと思われる。これらのうち、生体内での変化の問題を解明する一助として、家兎血液におけるBT-a、BT-bおよびPAS、TB-1の抗菌力を高濃度血清加Kirchner培地を用いて測定してみたが、思わしい結果を得なかつた³⁾。しかし試験管内実験の成績のみで新薬品の良否を決定することは有効なものをみのがす危険が多分にあることを強調しておきたい。いずれにしろ、TB-1、PASまたBT-a、BT-b等は、治療効果があるとしても余り著明なものでない、その効果を発揮するためにはできるだけ多量を与えることが必要であり、したがってその毒性の多少が重要な問題となつてくる。次に各薬品のLD₅₀を表記すると表3の通りである。

表3 諸種薬品のLD₅₀

薬品	BT-a	DABT	CABT	INAH	SM	TB-1	PAS
LD ₅₀ mg/kg	1067	810	1660	203	970	825	3750

PASは比較的治疗効果が少ないにもかかわらず、大量投与により臨床的に有意義であることがこの数字からも明らかである。BT-a、BT-bがPASと同じ位の量を入間に連続投与してなんらの副作用も起らないようであれば、臨床的にも有用であると思うが、そのためには、今後人間を対象として、種々な面での毒性の研究を続ける必要があるだろう。

4. 第1, 第2, 第3, 第4実験の総括的結論

私は、京大医学部薬学科高橋教室岡田の合成になる5種のBenzothiazole誘導体について、動物に対する抗結核作用を吟味して次の結果を得た。

1) 2-allylmercapto-6-aminobenzothiazole (BT-a) および 2-allylmercapto-6-acetamino-benzothiazole (BT-b) は結核感染動物に対して、ある程度治療効果を有する。

2) その治療効果は、INAH、SM、TB-1よりおとるが、PASのそれよりすぐれている。

3) 病勢の弱い場合にはSMに近い効果がみられるが、強い場合にはSMよりはるかにおとり、余り効果がみられなくなる。

- 4) BT-aはBT-bよりややすぐれている。
- 5) 2-6-Diamino-benzothiazole(DABT)と 2-Chlor-6-amino-benzothiazole (CABT) の治療効果は Freedlander の報告より大分悪い。これは実験方法の差異に基づくものと思われる。
- 6) BT-a は DABT, CABT よりも治療効果がすぐれている。
- 7) 2-allylmercapto-(0-oxybenzylidenamino)benzothiazole (BT-c) には全く治療効果が認められない。
- 8) 同量では、TB-1 の方がPASより有効である。

9) PASは海狸に対し、50mg ではほとんど治療効果を示さない。

10) 試験管内菌発育抑制力と感染動物に対する抗結核作用とは必ずしも平行しない。

文 献

- 1) D.M. Spain : Am. Rev. Tbc., 62: 144, 1952.
- 2) 青木: 日病誌, 41(総): 297, 1952.
- 3) 稲葉・佐々木: 京大結研紀要, 2: 90, 昭28.