

実験的マウス結核症に対する Cycloserine の効果

伊藤文雄・下村康夫

那須義則・青木隆一

井上幾之進

大阪大学医学部第三内科学教室 (主任 堂野前維摩郷教授)

受付 昭和 32 年 2 月 8 日

緒言

広スペクトル抗生物質の1つとして報告された Cycloserine (CS) はやや弱いながら、試験管内において結核菌発育阻止作用を示し、臨床的にも人結核症に対し有効なことが認められた。

一方動物の実験的結核症に対しては、ほとんど効果を認めない場合の多いことが報告されている。すなわち、Welch ら¹ および Cuckler ら² はマウスの実験的結核症に対し、CS 単独投与では無効であるが、Cuckler らはさらに Dihydrostreptomycin と併用すれば、その効果は著しく増強されることを認めた。

また Patnode ら^{3,4} は海狸の実験的結核症における治療実験で、CS はほとんど効果を示さぬことを報告したが、Karlson⁵ は同様海狸を用い、Cycloserine が有効であり、分離した菌から耐性菌を証明しえなかつたと報じている。

われわれもマウスの実験的結核症に対する CS および Dihydrostreptomycin, Isonicotinic acid hydrazide の併用効果につき検討したので、その成績を報告する。

実験材料および方法

使用に供した薬剤は次の如くである。

Dihydrostreptomycin sulfate (SM)

Isonicotinic acid hydrazide (INH)

Cycloserine (CS)

マウスは NA₂-Nishida 系の体重 16~18gm のものを用い、1 群 10 匹とし、これに人型結核菌黒野株グリセリン・ブイヨン 2~3 週間培養の菌浮遊液 (湿菌量 5mg/ml) 0.1ml を尾静脈内に注射感染せしめ、感染翌日より 1 週 6 日間薬剤を投与し、死亡時まで継続した。生存マウスは 5 週間観察後屠殺した。死亡または屠殺マウスはその都度剖検し、肺病変の程度を肉眼的に観察するとともに、一部のマウスについては肺、脾、肝組織につき定量培養を行った。各薬剤の投与量はマウス体重 gm ずつの γ 数をもつて表わした。なお CS は経口投与、INH および SM は皮下注射を行った。

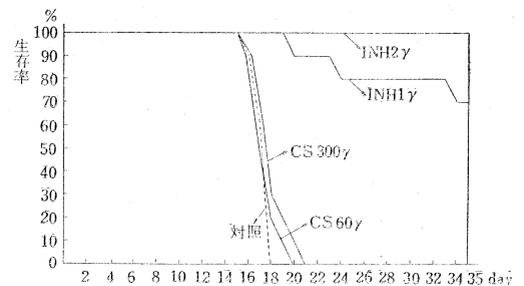
肝病変の程度は肉眼的に次の如く分類した。

- 0: 肺に結核結節を全く認めないもの
- 1: 全肺に 1~数コの結核結節のあるもの
- 2: 全肺に 10 数コの結核結節のあるもの
- 3: 全肺の $\frac{1}{2}$ 以下に結核結節のあるもの
- 4: 全肺の大部分に結核結節のあるもの

実験成績

図 1 は CS 単独経口投与の成績である。非治療対照群

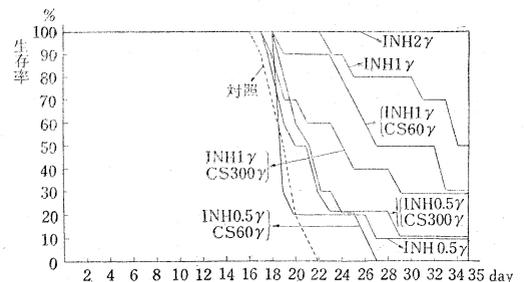
図 1 CS による実験的マウス結核症に対する治療実験



は 16~18 日で全例死亡した。対照として行つた INH 治療群は、 $1\gamma/gm$ 投与ですすでに著明な生存期間の延長をきたし、 $2\gamma/gm$ では全例観察期間生存したが、CS 投与群は 60 および $300\gamma/gm$ 共に全く効果を認めえなかつた。

図 2 は INH 0.5γ , $1\gamma/gm$ のおのおのに、CS 60γ ,

図 2 CS と INH 併用による実験的マウス結核症に対する治療実験

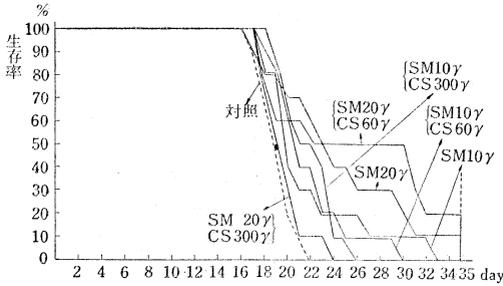


$300\gamma/gm$ を併用投与した成績であるが、INH $0.5\gamma/gm$ 単独投与群に比し、CS 60γ , $300\gamma/gm$ を併用しても

効果の増強は認められなかった。一方INH 1γ/gmにCS 60γ, 300γ/gmを併用しても、INH 1γ/gm単独投与群に比し、効果は増強されず、反対に幾分生存期間短縮の傾向が認められた。

図3はSM 10γ, 20γ/gmのおのおのにCS 60γ, 300γ/gmを併用した成績であるが、SM 10γ, 20γ/gmの

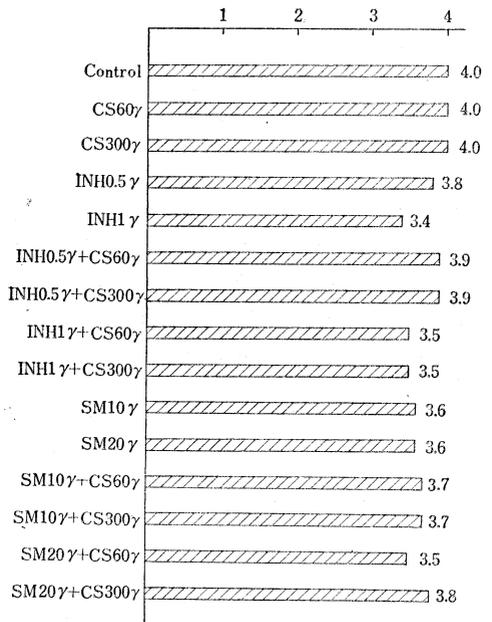
図3 CSとSM併用による実験的マウス結核症に対する治療実験



それぞれ単独投与群の場合に比し、CSを60γ, 300γ/gmを併用しても、併用効果は全く認められなかった。

次に死亡または屠殺したマウスの肉眼的肺病変の程度を前述の如く分類し、各群における病変の平均値をヒストグラムで示すと図4の如くである。非治療対照群では全肺野の大部分に結核結節を認め、CS単独治療群にお

図4 実験マウス各群の肉眼的肺病変ヒストグラム



いても非治療対照群と大差はなかった。これに対し、INH単独治療群ではわずかながら病変は少なかったが、これにCSを併用治療した場合にも、INH単独治療群と大差なく、CS併用による治療効果の増強は認められなかった。SMの場合も同様で、SM単独群に比

し、SM, CS併用群でも病変の減少は全く認められなかった。

次に定量培養の成績を表1に示した。すなわち、各群10匹の死亡または屠殺マウスより任意に選んだ2匹であ

表1 実験マウスの肺, 脾, 肝の定量培養成績

群別	マウス No.	生存日数	肺	脾	肝
CS 60γ	515	20	∞	∞	200
	515	17	∞	∞	150
CS 300γ	522	21	∞	∞	200
	528	17	∞	∞	150
INH 0.5γ	533	20	∞	∞	180
	539	屠殺	∞	∞	100
INH 1γ	242	屠殺	∞	100	12
	248	25	∞	∞	150
INH 0.5γ CS 60γ	541	22	∞	∞	200
	545	27	∞	∞	150
INH 0.5γ CS 300γ	553	29	∞	∞	150
	559	25	∞	∞	200
INH 1γ CS 60γ	563	27	∞	∞	200
	568	屠殺	∞	∞	100
INH 1γ CS 300γ	578	屠殺	∞	∞	150
	579	29	∞	∞	200
SM 10γ	584	35	∞	∞	150
	588	27	∞	∞	150
SM 20γ	592	31	∞	∞	200
	596	26	∞	∞	100
SM 10γ CS 60γ	604	25	∞	∞	200
	609	30	∞	∞	150
SM 10γ CS 300γ	612	26	∞	∞	200
	616	21	∞	∞	200
SM 20γ CS 60γ	622	22	∞	∞	100
	625	屠殺	∞	∞	100
SM 20γ CS 300γ	634	24	∞	∞	200
	638	21	∞	∞	200
非治療群	255	22	∞	∞	200
	237	20	∞	∞	180

の肺, 脾, 肝, 各臓器の10mg/mlのホモジェネイトを作り、これらにつき1% KH₂PO₄培地を用いて定量培養し、8週後判定した。表示した如く、定量培養の成績も生存率、肺病変の程度と同様、併用効果を認めなかった。

考 案

以上われわれの実験においても、CSはマウスの実験的結核症に対し、全く効果を示さず、SMまたはINHと併用しても、それらの治療効果を増強せしめえなかった。

Patnode ら^{3,4)}はCSが動物実験で無効である理由として、(1) 尿中への排泄の早いこと、(2) 体内での無効物質への変化、(3) 注射部位からの吸収の遅いこと、(4) 耐性菌の出現が極端に早いこと等の可能性をあげているが、これらの理由は必ずしも妥当であるとは思われない。

われわれはこれに対し、実験動物の種類、感染菌株および菌量、感染方法等が問題であろうと考えている。INHの如く強力な抗結核剤は別として、作用の弱い薬剤は大量菌による急性の血行性感染等に対しては、病勢に押されてその効を發揮し難いものであり、もつと慢性の経過をとる実験方法を用うれば、ある程度の効果を認めうるのではないかと考えている。このことは今後新抗結核剤を探求していく上にも注意を要する点であろうと思われる。

結 論

Cycloserine はマウスの強毒人型菌の大量血行感染による実験的結核症に対し、治療効果を示さず、また Di-

hydrostreptomycin および Isonicotinic acid hydrazide の治療効果をも増強せしめえなかつた。

御指導、御校閲を賜わつた堂野前教授および河盛助教授に深謝す。

文 献

- 1) H. Welch, L.E. Putnam and W.A. Randell : *Antibiot. Med.*, 1: 72, 1955.
- 2) A.C. Cuckler, B.M. Eroost, L. McClelland and M. Solotorovsky : *Antibiot. & Chemoth.*, 4: 191, 1955.
- 3) R.A. Patnode, P.C. Hudgins and M.M. Cummings : *Am. Rev. Tbc.*, 72: 117, 1955.
- 4) R.A. Patnode, P.C. Hudgins and M.M. Cummings : *Am. Rev. Tbc.*, 72: 856, 1955.
- 5) A.G. Karlson : *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 31: 531, 1956.