

マウスおよびモルモットの実験的結核症に対する Kanamycin と 他の抗結核剤との併用効果

桜井 宏・下村 康夫・井上 幾之進・後藤 英雄

伊藤 文雄・越智 規夫

大阪府立羽曳野病院 (院長山本和男博士)

大阪大学医学部第三内科教室 (主任 堂野前維摩郷教授)

受付 昭和 35 年 8 月 27 日

緒 言

新しい抗結核剤として登場した Kanamycin (KM) は試験管内および動物実験で結核に対する有効性が認められ^{1)~10)}, 臨床的^{11)~14)}にも優秀な治療効果が報告されている。われわれはマウスおよびモルモットの実験的結核症に対する KM の治療効果とくに他の抗結核剤との併用効果について検討したので報告する。

実験方法および成績

1. マウスの実験的結核症に対する治療効果

実験方法

体重 16~18 g の NA_2 -Nishida 系のマウスを用い、人型強毒菌黒野株のグリセリンゾイオン 2~3 週間培養の菌を湿菌量 0.5 mg 宛尾静脈内に注射感染せしめ、各群 10 匹として感染翌日より連日薬剤を投与し、無処置対照群の半数が死亡した日をもって治療を中止したのち、引き続き感染後 35 日まで各群の生存状態を観察し、

各治療群のマウスの生存率をもつて治療効果を比較検討した。

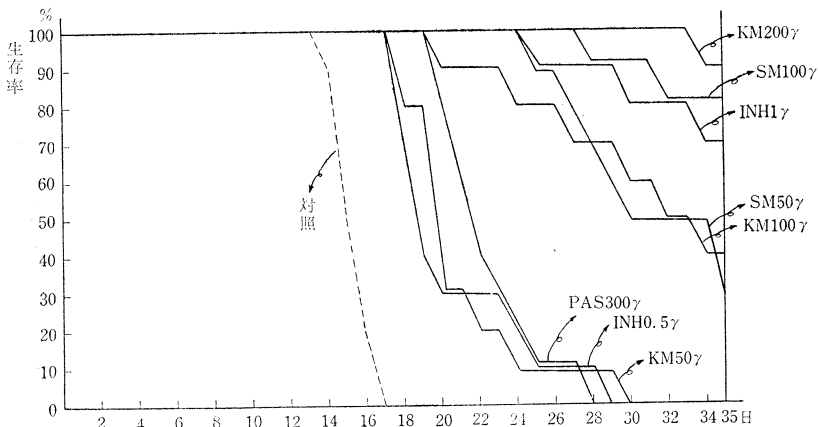
実験成績

1) KM, INH, PAS の単独および併用効果

治療法により、①対照非治療群、②SM 50 γ 、③SM 100 γ 、④INH 0.5 γ 、⑤INH 1.0 γ 、⑥PAS 300 γ 、⑦KM 50 γ 、⑧KM 100 γ 、⑨KM 200 γ 、⑩KM 50 γ + PAS 300 γ 、⑪KM 100 γ + PAS 300 γ 、⑫KM 200 γ + PAS 300 γ 、⑬KM 50 γ + INH 0.5 γ 、⑭KM 100 γ + INH 0.5 γ 、⑮KM 200 γ + INH 0.5 γ (数字はマウス体重 g 当りの薬剤投与量を示す) の 15 群に分ち、PAS は経口投与、他は皮下注射を行つた。

各薬剤単独治療の成績は図 1 に示すごとく、無処置対照群が 13~17 日で全例死亡したのに対し、KM50 γ 、PAS 300 γ 、INH 0.5 γ 投与群ではほぼ同程度の生存期間の延長がみられ、KM 100 γ ではさらに生存期間は延長し SM 50 γ とほぼ等しく、KM 200 γ 投

図 1 KM, INH, PAS 単独治療の効果



与群ではほとんどのマウスが生存した。

KM・PAS の併用治療の成績は図 2 に、KM・INH 併用治療の成績は図 3 に示すごとく、いずれも各単

独投与に比較して著明な生存期間の延長が認められた。

2) KM, SM, Cycloserine (CS), Sulfisoxazole (SI), Pyrazinamide (PZA) の単独および併用効

図2 KM・PAS 併用治療の効果

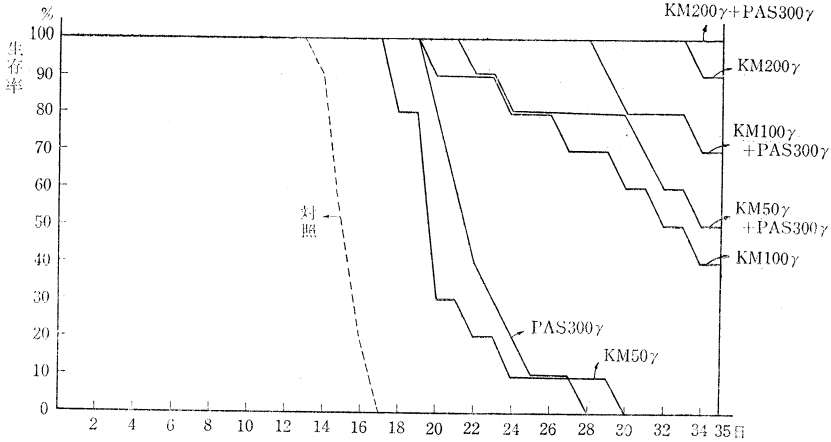
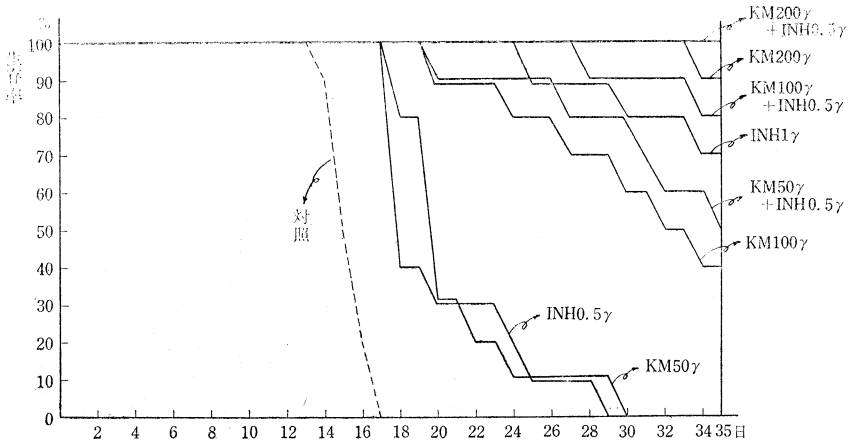


図3 KM・INH 併用治療の効果



果

治療法により、①無処置対照群、②INH 1γ、③INH 2γ、④KM 50γ、⑤SM 25γ、⑥SM 25γ + KM 50γ、⑦CS 300γ、⑧CS 300γ + KM 50γ、⑨SI 500γ、⑩SI 500γ + KM 50γ、⑪PZA 100γ、⑫PZA 100γ + KM 50γの12群に分ち、KM、SMは皮下注射、CS、SI、PZAは経口投与を行つた。

その成績は図4、5に示すごとく、無処置対照群では14~17日で全例死亡した。SI 500γ、PZA 100γ、CS 300γ各単独投与群ではその生存日数は対照群とほとんど変わらず、SM 25γ投与群ではわずかな延長が認められた。また併用療法ではKM・SM併用群に各単独投与群に比してわずかな生存期間の延長がみられたが、KMとSI、PZAまたはCSとの併用効果はほとんど認めえなかつた。

II. モルモットの実験的結核症に対する治療効果

体重300g前後の雄常モルモットの大腿皮下に人型結核菌 H₂ 株の乾燥菌体 0.1 mg を接種感染せしめ、

2ヵ月後より2ヵ月間連日薬剤投与を行つたのち剖検し、肺、肝、脾より菌の定量培養を行い、併わせて分離した菌についてKMに対する耐性を検討した。治療法は①無処置対照群、②KM 10mg、③SM 5mg、④INH 1mg、⑤PAS 100mg、⑥KM 10mg + INH 1mg、⑦KM 10mg + PAS 100mg(数字はモルモット1匹当りの薬剤投与量を示す)の7種類とし試験9匹ずつをもつて1群とした。なお薬剤投与はすべて皮下注射により行つた。

実験成績

剖検時の肉眼的所見は次のごとく分類した。

リンパ腺病変：0.無変化、1.米粒大の腫脹硬結、2.小豆大の腫脹硬結、3.豌豆大の腫脹硬結、4.蚕豆大の腫脹硬結。

内臓病変：0.無変化、1.きわめてわずかな結節、2.結節散在するも10コ以内のもの、3.結節かなり多数、4.結節きわめて多数で臓器全般をおおうもの。

以上の分類に従つて各治療群の病変をヒストグラムで示すと図6のごとくである。すなわちPAS単独治

図4 KM, SI, PZA 単独および併用治療の効果

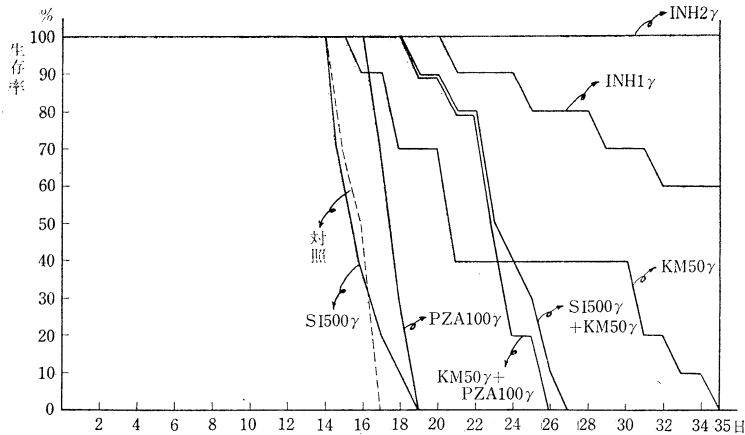


図5 KM, SM, CS 単独および併用治療の効果

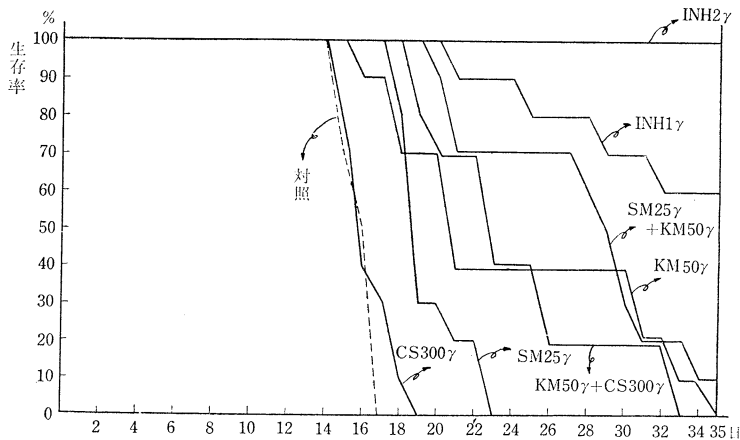
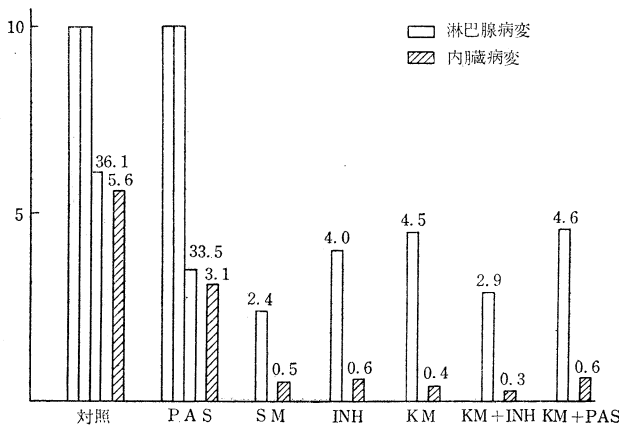


図6 モルモットの実験的結核症に対するKM, SM, PAS, INH の治療効果



療群の病変はかなり著しく対照とほとんど差が認められないのに対し、KM, SM, INH 各単独治療群の病変はいずれもきわめて軽度であり、KM と INH 投与群の間にはほとんど差が認められない。

KM と INH および PAS との併用効果は、本実験においては各単独投与の効果に著しいため、その判定は困難であつたが、KM・INH 併用群の病変は各単独投与群に比してわずかに軽度であつた。

各治療群中より任意に選んで 4~5 匹の試験の肺、肝、脾よりの結核菌定量培養の成績は、表 1 に示すごとく、各臓器 10 mg 中の生菌数は SM, INH の各単独群および KM・INH 併用群ではいずれも全例陰性であり、KM 単独および KM・PAS 併用群では一部の試験の肝および脾よりきわめて少数の菌を証明した。

これらの分離した菌について、KM に対する耐性を検討した。すなわち稀釈法により $10^{-2}mg/cc$ の菌液をつくり、その 0.1 cc を KM 0.1, 0.5, 1, 5, 10 γ を含有せしめた Dubos 寒天培地に培養し、3 週後判定した。なお対照として無処置対照群より分離した菌 2 株を用いた。その成績は表 2 に示すこ

表1 臓器よりの定量培養成績

治療法	動物番号	肺	肝	脾
対照	1	90 110	150 150	380 220
	5	180 270	50 10	60 65
	6	120 150	30 45	120 170
	7	250 230	20 15	120 180
PAS 単独	37	0 0	30 10	10 20
	39	20 40	20 70	90 140
	43	20 30	0 0	40 35
	44	30 60	30 35	150 120
KM 単独	10	0 0	0 0	3 2
	11	0 0	0 0	0 0
	13	0 0	1 0	0 0
	15	0 0	0 0	3 4
KM + PAS 併用	57	0 0	1 1	0 0
	59	0 0	1 0	2 3
	60	0 0	0 0	0 0
	61	0 0	0 0	0 0
KM+INH SM 単独 INH 単独	63	0 0	0 0	0 0
	全例陰性			

注：数字はコロニー数を示す

とく、対照群よりの分離菌は 1γ 完全耐性で、5γ では軽度の部分耐性を示したが、KM 単独投与群では 1γ 完全耐性で、5γ 加培地でも多数の集落が認められ、10γ 加培地においても少数の集落が認められた。これに対し KM・PAS 併用群ではいずれも 5γ 部分耐性を示し、対照群と同程度の耐性を示した。

なお同時に行つた SM に対する耐性は各群の間に著差を認めなかつた。

総括ならびに考案

さきに柳沢らはマウスの実験的結核症に対しては、1日量 KM 2 mg の投与はほぼ DHSM 1 mg に匹敵すること^{1)~3)}、モルモットの実験的結核症に対しては、1日量 10 mg の投与はほぼ同量の SM 投与に匹敵すること^{3)~7)}を報告した。われわれのマウスの延命効果からみた成績も、KM 100 γ/g の投与は SM 50 γ/g のそれに匹敵する成績を示し、柳沢らの結果とほぼ一致している。

また KM に INH あるいは PAS を併用すれば、効果の増強をみたことは、臨床的見地からみても興味ある事実であると考えられる。しかし SM, PZA, SI 等には、われわれの実験条件下においては、かかる作用は認めなかつた。

表2 KM および SM に対する耐性検査成績

治療法	動物番号	臓器	C	KM					SM				
				0.1γ	0.5γ	1γ	5γ	10γ	0.1γ	0.5γ	1γ	5γ	10γ
対照	1	肝	+	+	+	+	20	0	+	0	0	0	0
	5	肺	+	+	+	50	0	-	20	0	0	0	0
KM 単独	10	脾	+	+	+	+	120	+	+	0	0	0	0
	18	脾	+	+	+	+	40	+	150	2	0	0	0
	13	肝	+	+	+	+	30	+	50	5	0	0	0
	15	脾	+	+	+	+	3	+	60	1	0	0	0
KM+PAS	57	肝	+	+	+	160	30	0	+	4	0	0	0
	59	肝	+	+	+	20	0	60	2	0	0	0	
	59	脾	+	+	+	20	0	+	3	0	0	0	

モルモットの実験的結核症に対しても、柳沢らと同様 KM 1日 10 mg を皮下注射したが、われわれの実験条件では KM 単独にても強力な治療効果を示したため、INH あるいは PAS との併用効果を見ることはできなかつた。しかし KM 1日 10 mg の投与は SM 5 mg または INH 1 mg の投与にほぼ匹敵することを認めた。

なお臓器定量培養で陽性であつた菌株を用いて耐性検査を行つたが、無処置対照群からの菌は 5γ 一部耐性であつたが、KM 単独治療群からのそれは 10γ 一部

耐性を示し、KM・PAS 併用群のそれは 5γ 一部耐性で、無処置対照群の場合と同様であつた。本実験成績は使用動物数も少なく、さらに分離した菌株も少ないので、ただちに結論を下すことは危険であるが、モルモットにおける耐性上昇の可能性と PAS 併用による耐性上昇阻止を示唆するものとして興味深い。この点については、なお詳細な検討を行う予定である。

結 論

1) マウスの実験的結核症に対して KM は、半量

の SM に匹敵する効果を示す。

2) マウスの実験的結核症に対する KM の効果は INH あるいは PAS を併用することにより著明に増強される。しかし SM, PZA, SI にはかかる作用は明らかでない。

3) モルモットの実験的結核症に対しても, KM は半量の SM 投与にほぼ匹敵する効果を示す。

終始御指導を戴き、御校閤を賜わつた恩師堂野前教授に深謝する。

文 献

- 1) K. Yanagisawa & N. Sato : J. Antibiot., 10 : 233, 1957.
- 2) 柳沢・佐藤 : 日本細菌学雑誌, 12 : 857, 昭32.
- 3) 柳沢 : 内科, 1 : 412, 昭33.
- 4) K. Yanagisawa, K. Kanai & T. Tachibana : J. Antibiot., 10 : 236, 1957.
- 5) 柳沢・金井・立花 : 日本細菌学雑誌, 12 : 919, 昭32.
- 6) K. Kanai & K. Yanagisawa : Ann. Rep. Jap. Assoc. Tuberc., 3 : 72, 1958.
- 7) 金井・柳沢 : 日本細菌学雑誌, 13 : 1, 昭33.
- 8) K. Yanagisawa, K. Kanai & T. Iwasaki : Ann. Rep. Jap. Assoc. Tuberc., 3 : 82, 1958.
- 9) 柳沢・金井 : 日本細菌学雑誌, 13 : 95, 昭33.
- 10) 柳沢 : 日本医師会雑誌, 39 : 719, 昭33.
- 11) 市川 : 日本医師会雑誌, 39 : 730, 昭33.
- 12) 市川・堀内・新島・清島・西浦・西村 : 第6回日本化学療法学会総会, 昭33.
- 13) 堂野前 : 日本医師会雑誌, 39 : 734, 昭33.
- 14) 堂野前他 : 日本臨牀結核, 17 : 525, 昭33.