

各種サルファ剤の抗結核作用に関する実験的研究

杉 浦 宏 政

東京大学伝染病研究所臨床研究部内科 (部長 北本治教授)

受付 昭和 35 年 6 月 15 日

第 I 章 緒 言

サルファ剤の抗結核作用は Sulfisoxazole⁷⁾~20), Sulfisomidine²¹⁾~22) においてすでに認められており、基礎的および臨床的に多くの報告がある。とくに INH との併用による抗結核剤としての役割は近年高く評価されており臨床的にも広く用いられる段階に達した。しかし最近登場した持続性サルファ剤を中心とする誘導体についてはまだ明らかでない。著者はこれら新サルファ剤の抗結核作用を比較し、その *in vitro* の抗菌作用、INH との併用効果、INH 耐性上昇抑制効果、単独投与時および INH との併用投与時の全血阻止効果などについて検索し日本化学療法学会等において発表してきたが、ここにその成績をまとめて報告する。使用サルファ剤は図 1 に構造式を示す 7 種で Sulfisoxazole, Sulfisomidine は対照の意味をも含め実験に加えた。これに新サルファ剤として Sulfamethizole, Sulfisomezole, Sulfaphenazole, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxy-pyridazine の 5 種について実験を行なった。

第 II 章 実 験 成 績

(I) 各種サルファ剤単独の抗菌作用に関する実験
新サルファ剤単独の結核菌阻止作用を従来の Sulfathiazole, Sulfisoxazole などと比較して差があるか否かを Youmans-Sy-Ser 培地を使用して検索した。

実験方法：10% 血清加 Youmans 培地 (pH 6.8) を使用これに所定濃度に稀釈した各サルファ剤溶液を加え最終濃度を 0, 3.1, 6.2, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 γ /cc とした。サルファ剤溶液は少量の 1% 炭酸ソーダにて加温溶解後蒸留水にて稀釈したものを用いた。

使用菌株は人型結核菌 H₂ 株, Frankfurt (F) 株, H₃₇Rv 株, および単個菌分離培養より得た低 3 重耐性 O₁ 株 (SM 1 γ , PAS 1 γ , INH 1 γ 各完全耐性) の 4 種で, Dubos, Tween-Albumin 培地で均等培養したものを適宜稀釈して菌量として 0.01 mg を接種した。菌増殖度の判定は 0 から 10+ までの 10 段階で示す方法をとつた。

実験成績：菌接種 3 週後の判定成績は表 1, 2, 3 のごとくである。表 1 に示した Sulfamethizole, Sulfisomezole, Sulfisomidine, Sulfisoxazole, Sulfathiazole

の 5 種の薬剤を用いて行なつた第 I 実験では F 株, H₃₇Rv 株, O₁ 株 に対してはほぼ同様の阻止パターンを示し, H₂ 株に対してはパターンがやや異なっているが大体において 25 γ /cc で完全ないしそれに近い阻止

図 1 の 1

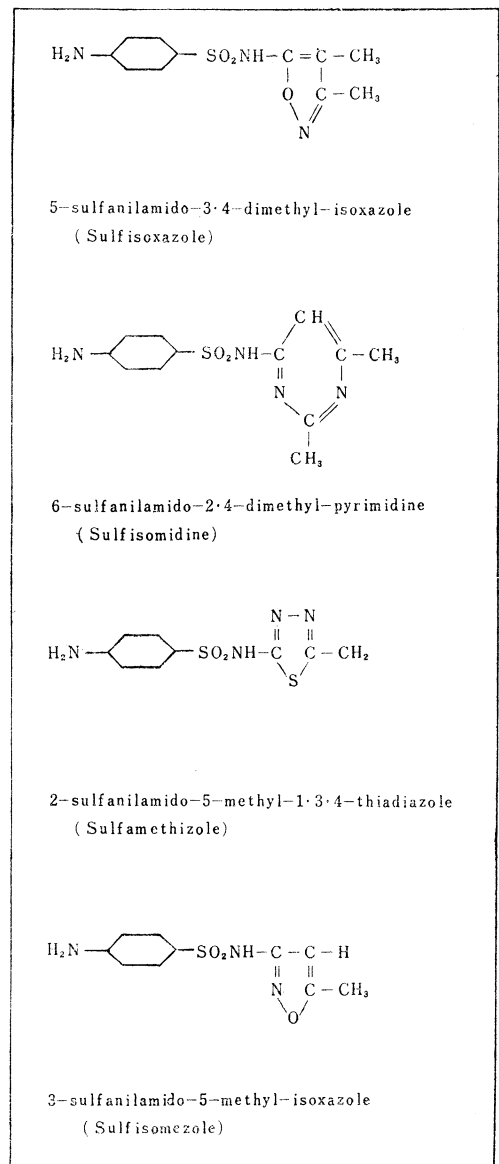
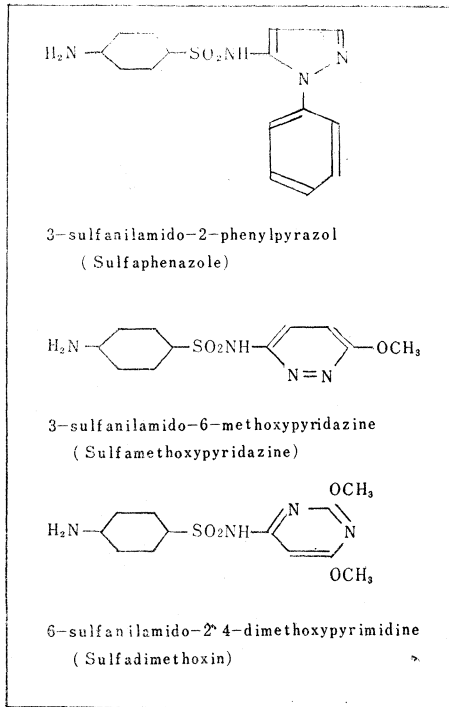


図 1 の 2



がみられた。

Sulfisoxazole に比較して Sulfamethizole と Sulfisomezole はやや強い阻止を, Sulfisomidine はやや弱い阻止を示している。表2は Sulfamethoxy pyridazine, Sulfadimethoxin, Sulfaphenazole, Sulfisoxazole の4種のサルファ剤について行なつた実験成績であり第I実験と同様に各サルファ剤とも大体 25 γ で発育阻止を示している。Sulfisoxazole と比較して Sulfamethoxy pyridazine と Sulfaphenazole は同程度に Sulfadimethoxin はやや強く阻止している傾向が認められる。

小括: Youmans 培地における各種新サルファ剤の人間型結核菌に対する完全阻止濃度は 25 γ/cc 前後である。今回の実験条件では薬剤間に多少の変動がみられ Sulfisoxazole と比較すると Sulfadimethoxin, Sulfisomezole, Sulfamethizole はこれよりやや強く, Sulfaphenazole, Sulfamethoxy pyridazine は同程度, Sulfisomidine はやや弱い阻止力を示した。菌株による差異は著明でなく, SM・INH・PAS 低3重耐性株に対しても同様の阻止効果が観察された。

(II) INH と各種サルファ剤の併用効果に関する実験 (in vitro)

in vitro で INH と各種サルファ剤を併用した場合, 結核菌に対する INH の阻止効果をこれらサルファ剤が増強するか否かを前回と同様 Youmans 培地を用いて検討した。

実験方法: 10% 血清加 Youmans 培地 (pH 6.8)

に最終濃度が 0, 0.004, 0.008, 0.015, 0.031, 0.062, 0.125, 0.25, 0.5 γ/cc になるように INH 稀釈溶液を加え, さらに INH の5倍, 10倍, 20倍濃度のサルファ剤稀釈溶液を加えた。使用菌株は人間型結核菌 H₂ 株で前実験と同様 Dubos 培地で均等培養したものの 0.01 mg を接種した。

実験成績: 菌接種 3 週後の判定成績を示すと, まず Sulfamethizole, Sulfisomezole, Sulfisomidine, Sulfisoxazole で行なつた実験は表4のごとくであり, 次に Sulfamethoxy pyridazine, Sulfadimethoxin, Sulfaphenazole, Sulfisoxazole で行なつた実験は表5のごとくである。この実験では INH のみを作用させた場合は 0.062 γ のところまで対照培地と同程度の菌増殖が認められる。すなわち INH の最少阻止濃度は 0.125 γ を示している。これにサルファ剤を併用すると最少阻止濃度が 1 段階低いところにみられる。この様相は各種サルファ剤の間にほとんど同程度に観察される。

小括: 各種サルファ剤を単独では全然阻止がみられない濃度のところで INH と併用した場合, いずれも INH の阻止効果を増強する傾向がみられた。

(III) INH 耐性獲得に対する各種サルファ剤の抑制効果に関する実験 (in vitro)

INH 含有培地に比較的大量の菌を接種して継代を重ね INH 耐性菌の出現状況を観察するとともに, これに各種サルファ剤を併用した場合に INH 耐性上昇が抑制されるか否かを検討した。

実験方法: Dubos Tween-Albumin 培地を使用, これに INH 0.5 γ/cc, および INH 0.5 γ/cc に各サルファ剤を INH の5倍, 10倍, 20倍, 40倍量加えたものをそれぞれ作製した。これに H₂ 株を大量 0.2 mg 接種し 2 週間隔で継代薬剤接触を行ない, またその都度 Dubos 培地に増殖したものを適宜稀釈してその 10⁻⁴ mg を INH 含有 3% 小川培地に移植 INH 耐性菌の出現状況を観察した。小川培地における INH の稀釈系列は 0, 0.5 γ/cc, 1 γ/cc, 5 γ/cc, 10 γ/cc とした。

実験成績: 4代継代後の成績は表6のごとくである。数字はコロニー数を示す。

各サルファ剤の添加が 2.5 γ/cc, 5 γ/cc の場合は, INH 0.5 γ/cc 単独の場合に比し大差なくかなりの耐性菌の出現がみられるが, サルファ剤の添加が 10 γ/cc, 20 γ/cc の場合は明らかに耐性菌の出現が阻害されている成績を示している。この様相は各サルファ剤の間にほとんど同程度に観察される。

小括: 実験に供したサルファ剤はすべて同等に in vitro である程度の耐性上昇抑制効果を有することが認められた。

(IV) 各種サルファ剤単独投与後の全血阻止効果に関

表 1 各種サルファ剤の結核菌発育阻止作用 (1)

		γ/cc	0	3.1	6.2	12.5	25	50	100	200	400
H ₂ 株	Sulfamethizole	9(+)	9(+)	8(+)	5(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisomezole	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	7(+)	0	0	0	0	0
	Sulfisomidine	9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	7(+)	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	5(+)	4(+)	3(+)	1(+)	0	0
	Sulfathiazole	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	5(+)	3(+)	1(+)	0	0	0
F 株	Sulfamethizole	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	Gr3	0	0	0	0	0
	Sulfisomezole	9(+)	8(+)	8(+)	7(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisomidine	9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	4(+)	0	0	0	0	0
	Sulfathiazole	9(+)	9(+)	9(+)	7(+)	0	0	0	0	0	0
H ₃₇ Rv 株	Sulfamethizole	10(+)	10(+)	9(+)	2(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisomezole	10(+)	10(+)	9(+)	7(+)	5(+)	0	0	0	0	0
	Sulfisomidine	10(+)	10(+)	10(+)	9(+)	8(+)	5(+)	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	10(+)	10(+)	10(+)	7(+)	Gr2	0	0	0	0	0
	Sulfathiazole	10(+)	9(+)	7(+)	0	0	0	0	0	0	0
O ₁ 株	Sulfamethizole	9(+)	9(+)	8(+)	3(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisomezole	9(+)	9(+)	8(+)	5(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisomidine	9(+)	8(+)	8(+)	8(+)	8(+)	4(+)	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	3(+)	0	0	0	0	0
	Sulfathiazole	9(+)	9(+)	8(+)	4(+)	0	0	0	0	0	0

Younans 培地 (pH 6.8), 3 W 判定

表 2 各種サルファ剤の結核菌発育阻止作用 (2)

		γ/cc	0	3.1	6.2	12.5	25	50	100	200	400
H ₂ 株	Sulfamethoxy pyridazine	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	1(+)	0	0	0	0	0
	Sulfadimethoxin	9(+)	8(+)	8(+)	1(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfaphenazole	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	1(+)	0	0	0	0	0
F 株	Sulfamethoxy pyridazine	9(+)	8(+)	8(+)	7(+)	7(+)	0	0	0	0	0
	Sulfadimethoxin	9(+)	8(+)	8(+)	0	0	0	0	0	0	0
	Sulfaphenazole	9(+)	8(+)	8(+)	2(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	0	0	0	0	0	0
H ₃₇ Rv 株	Sulfamethoxy pyridazine	9(+)	8(+)	8(+)	5(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfadimethoxin	9(+)	7(+)	7(+)	5(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfaphenazole	9(+)	8(+)	8(+)	7(+)	2(+)	0	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	1(+)	0	0	0	0	0
O ₁ 株	Sulfamethoxy pyridazine	9(+)	8(+)	8(+)	5(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfadimethoxin	9(+)	8(+)	8(+)	3(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfaphenazole	9(+)	8(+)	8(+)	3(+)	0	0	0	0	0	0
	Sulfisoxazole	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	0	0	0	0	0	0

Yeumans 培地 (pH 6.8), 3 W 判定

する実験

各種サルファ剤を単独で経口投与したさいに、時間的に経過を追って採血した全血に結核菌阻止作用が認めら

れるか否か、その状況を検討した。

実験方法：入院軽症肺結核患者にて 48 時間以上休薬後、食後 30 分に各サルファ剤 1 g を経口投与しその

表3 各種サルファ剤の最少阻止濃度 (表1および2のまとめ)

サルファ剤		菌株	H ₂	F	H ₃₇ Rv	O ₁
第I 実験	Sulfamethizole		25 (12.5)	25	25 (12.5)	25 (12.5)
	Sulfisomezole		50	25	50 (25)	25 (12.5)
	Sulfisomidine		100	100	100 (50)	100 (50)
	Sulfisoxazole		(25)	50 (25)	25	50 (25)
	Sulfathiazole		(25)	25	12.5	25 (12.5)
第II 実験	Sulfamethoxypridazine		25	50	25 (12.5)	25 (12.5)
	Sulfadimethoxin		12.5	12.5	25 (12.5)	25 (12.5)
	Sulfaphenazole		25	25 (12.5)	50 (25)	25 (12.5)
	Sulfisoxazole		25	25	25	25

太数字：完全阻止またはそれに近い阻止濃度
() 内：不完全阻止 (50% 以上阻止) 濃度

表4 I NH と各種サルファ剤併用による抗菌作用 (1)

γ/cc		0	0.004	0.008	0.015	0.031	0.062	0.125	0.250	0.500
I NH のみ		9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	8(+)	Gr3	0	0
I NH + Sulfamethizole	5×	9(+)	10(+)	10(+)	9(+)	8(+)	0	0	0	0
	10×	9(+)	10(+)	9(+)	8(+)	8(+)	0	0	0	0
	20×	9(+)	10(+)	10(+)	9(+)	9(+)	3(+)	0	0	0
I NH + Sulfisomezole	5×	10(+)	10(+)	10(+)	10(+)	9(+)	2(+)	0	0	0
	10×	9(+)	10(+)	10(+)	9(+)	8(+)	1(+)	0	0	0
	20×	10(+)	10(+)	10(+)	10(+)	8(+)	1(+)	0	0	0
I NH + Sulfisomidine	5×	9(+)	9(+)	—	8(+)	6(+)	2(+)	0	0	0
	10×	9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	1(+)	0	0	0
	20×	9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	0	0	0	0
I NH + Sulfisoxazole	5×	10(+)	10(+)	10(+)	10(+)	8(+)	2(+)	1(+)	0	0
	10×	10(+)	10(+)	10(+)	10(+)	8(+)	1(+)	0	0	0
	20×	10(+)	10(+)	10(+)	10(+)	9(+)	1(+)	0	0	0

H₂ 株, Youmans 培地, 3W 判定

全血阻止効果の時間的消長を SCC 法にて検査した。SCC 法は小林の方法²⁶⁾に従い、H₂ 株を Dubos Tween-Albumin 培地に 1 週間均等培養後、3,000 r. p.m. 10 分遠沈しその上清液を菌液として用いた。菌液 0.05 cc と被検血液 0.4 cc を毛细管ピペットで混和、厚さ 0.07 mm の紙片を両端に付した滅菌載ガラス上の 2 カ所に滴下し、他の 1 枚の載ガラスでこれを被い、パラフィンで封じ 37°C 孵卵器に 7 日間培養後型のごとく固定、染色、鏡検した。血中濃度の測定は全血を用い、Bratton-Marshall 法²⁷⁾に従い測定した。

実験成績：成績は表 7 のごとくである。試験管内実験と同様 I NH のごとき強力な阻止効果は得られず、全般的に各サルファ剤とも弱い。しかし投与前の全血の阻止力に比してある程度の阻止効果がみられるものがある。とくに Sulfamethoxypridazine, Sulfadimethoxin, Sulfaphenazole 服用後 6 時間の成績でもつともよく阻

止効果がみられている。血中濃度の化学的測定値と全血阻止効果に対比すると個々の場合必ずしも一致をしていないが、全般的に観察すると血中濃度曲線とほぼ一致して全血阻止効果も消長している傾向がみられる。

小括：各種サルファ剤を単独で 1 g 経口投与した場合に、全般的に弱いが、しかし明らかに全血結核菌阻止効果の認められたものがあつた。

(V) I NH と各種サルファ剤併用投与後の全血阻止効果に関する実験

一般に I NH を経口投与して時間的に経過を追つて SCC を施行すると、投与後 2~3 時間で強力な全血阻止効果がみられる。しからば、I NH に各種サルファ剤を併用投与した場合は、この I NH の阻止効果が増強されるであろうかどうか、その状況を検討した。

実験方法：前の実験と同様にして入院肺結核患者に I NH 0.3 g 単独または I NH 0.3 g + サルフ

表 5 I NH と各種サルファ剤併用による抗菌作用 (2)

		γ/cc	0	0.004	0.008	0.015	0.031	0.062	0.125	0.250	0.500
I NH のみ			9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	8(+)	8(+)	0	0	0
I NH + Sulfamethoxy-pyridazine	5 ×		9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	0	0	0	0	0
	10 ×		9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	3(+)	0	0	0	0
	20 ×		9(+)	9(+)	9(+)	5(+)	5(+)	0	0	0	0
I NH + Sulfadimethoxin	5 ×		9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	7(+)	0	0	0	0
	10 ×		9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	6(+)	1(+)	0	0	0
	20 ×		9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	7(+)	1(+)	0	0	0
I NH + Sulfaphenazole	5 ×		9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	8(+)	1(+)	0	0	0
	10 ×		9(+)	9(+)	9(+)	6(+)	8(+)	2(+)	0	0	0
	20 ×		9(+)	9(+)	8(+)	8(+)	6(+)	0	0	0	0
I NH + Sulfisoxazole	5 ×		9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	2(+)	0	0	0
	10 ×		9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	1(+)	0	0	0
	20 ×		9(+)	9(+)	9(+)	9(+)	8(+)	0	0	0	0

H₂ 株, Youmans 培地, 3W 判

剤 1.0 g を与え, その全血阻止効果の時間的消長を SCC 法により検査した。

実験成績: 成績は表 8 に示すごとくである。単独に I NH 服用の場合に比しサルファ剤とくに Sulfadimethoxin, Sulfamethoxy-pyridazine, Sulfaphenazole を併用した場合は 5~7 時間後の成績において明らかに阻止効果の増強および延長がみられている。

小括: 各種サルファ剤を I NH と併用投与した場合に, 明らかに I NH の全血阻止効果を増強するものがあつた。

第 III 章 総括ならびに考案

Sulfonamide 剤は従来の研究によれば試験管内実験では結核菌の発育を阻止するが動物実験ではその抗結核作用は顕著ではないとされていた^{1) 2)}。近年内藤⁸⁾, 斎藤⁹⁾らにより Sulfisoxazole を中心として研究がすすめられた結果, サルファ剤の抗結核作用が改めて認識され, 最近では SM・I NH・PAS の 3 大化学療法剤を助ける併用薬剤として Sulfisoxazole, Sulfisomidine が広く用いられるようになった。とくにこれらと I NH との併用療法は I NH との協力作用および I NH 耐性阻止作用があるという点から注目され, 臨床的にも多くの研究が報告されている。ここにおいて著者は最近登場した新しいサルファ剤の誘導体について Sulfisoxazole を対照として主として I NH との併用効果という観点からそれらの in vitro の抗菌作用, I NH との併用効果, I NH 耐性上昇抑制効果, 単独投与时および I NH との併用投与时の全血阻止効果などの問題について実験を施行した。以下諸成績を総括しながら考察を加える。

Sulfisoxazole の結核菌発育阻止濃度については培地, 菌株その他の実験条件の相違から研究者間^{7)~12)}に若干の差異があるが大体 20 γ あたりであるとされている。Youmans 培地を使用した著者の実験においても菌株により多少の変動がみられるが Sulfisoxazole は 25~50 γ にて完全発育阻止を示している。Sulfadimethoxin, Sulfisomezole, Sulfamethizole がこれよりやや優れ, Sulfaphenazole, Sulfamethoxy-pyridazine はほとんど同等, Sulfisomidine がやや劣る成績を示した。菌株による差異は著明ではなくとくに他剤耐性株についても感受性株と同様の発育阻止作用がみられたことは牛場⁷⁾, 伊藤¹¹⁾, 中川¹⁸⁾らの報告と一致する。Sulfisoxazole はその作用機作の点から SM・I NH・PAS に交叉耐性は存在しないとされているが, 新サルファ剤も SM・I NH・PAS 耐性菌に対して Sulfisoxazole と同様の阻止作用をもつものと考えてよい成績が得られた。

Sulfisoxazole と I NH との協力については内藤による動物実験および血中抗菌力についての実験, 斎藤⁹⁾, 小酒井¹⁰⁾, 小川¹²⁾らの試験管内実験があり, I NH との協力作用が認められている。しかし I NH 耐性菌の場合にはこの関係がみられていなかったり⁹⁾, I NH・SM 2 重耐性菌では併用効果が認められなかったりしている¹²⁾ こともある。H₂ 株を使用した著者の実験ではサルファ剤の添加により I NH の発育阻止濃度が低下する成績が得られた。この併用効果は各種新サルファ剤ほとんど同程度に観察された。

Sulfonamides の薬剤耐性発現阻止作用についてはすでに Klein³⁾, 日置⁴⁾, 若野⁵⁾, 東村⁶⁾らの報告があり, Sulfisoxazole に関しても内藤⁸⁾, 斎藤⁹⁾, 小酒

表6 INH 耐性獲得に対する各種サルファ剤の影響 (H₂株)

INH耐性		0	0.5γ	1γ	5γ	10γ
INH 0.5γ のみ		73	18	15	5	7
INH 0.5γ + Sulfa- methoxy- pyridazine	2.5γ	+	15	40	5	8
	5γ	+	10	7	9	1
	10γ	+	10	0	6	0
	20γ	+	2	0	0	0
INH 0.5γ + Sulfa- dimethoxin	2.5γ	29	9	18	13	1
	5γ	+	1	5	4	4
	10γ	10	6	0	0	0
	20γ	27	0	0	1	0
INH 0.5γ + Sulfa- phenazole	2.5γ	12	13	15	10	0
	5γ	24	8	3	1	5
	10γ	14	0	0	0	0
	20γ	17	2	0	0	1
INH 0.5γ + Sulf- isomezole	2.5γ	10	25	16	19	16
	5γ	28	11	14	13	17
	10γ	+	2	0	7	4
	20γ	17	2	0	0	0
INH 0.5γ + Sulfa- methizole	2.5γ	14	0	12	2	4
	5γ	18	7	0	5	2
	10γ	32	2	5	0	0
	20γ	23	0	0	0	0
INH 0.5γ + Sulf- isomidine	2.5γ	14	4	4	1	0
	5γ	20	5	3	5	5
	10γ	70	0	2	1	2
	20γ	12	0	0	0	0
INH 0.5γ + Sulf- isoxazole	2.5γ	24	13	7	5	6
	5γ	23	8	5	7	3
	10γ	29	4	2	1	0
	20γ	23	1	0	0	0

Dubos 培地 2 週間隔 4 代継代後 INH 耐性小川培地移植

井¹⁰⁾、伊庭¹³⁾、村田¹⁹⁾らの基礎的実験ならびに小川(辰)¹⁵⁾、馬場¹⁶⁾、池田¹⁷⁾らの臨床報告がある。小川(政)¹²⁾のごとく固型培地による継代実験では INH 耐性上昇を阻止しないと報告もあるが、内藤⁹⁾、伊庭¹³⁾によると Sulfisoxazole を加えた場合には増量的継代法でも恒量的継代法でも INH 耐性の遅延が認められている。著者は Dubos 培地中で放置する村田¹⁷⁾の方法に準じて INH 0.5γ の環境にて薬剤接触後の耐性出現を検討したが、各サルファ剤とも INH の 20 倍、40 倍すなわち 10γ、20γ を添加した場合に INH 耐性菌の出現を阻止している成績を得た。これは東村⁶⁾が Sulfonamides 各自の単独作用の部分阻止濃度を添加したときのみ耐性阻止作用がみられ、単独での無影

響濃度の添加は無効であるとしている報告に照らすと、ほぼこれと一致した成績を示している。この INH 耐性上昇抑制効果は各種新サルファ剤間にほとんど差がみられなかった。

SCC 法による全血阻止効果の観察からサルファ剤の服用とくに INH との併用は有効であるとの印象を受けた。この効果は新サルファ剤中では Sulfadimethoxin, Sulfamethoxypyridazine, Sulfaphenazole にとくに顕著に認められた。

薬剤服用後の SCC 法による阻止作用には薬剤の直接の静菌作用のほか薬剤の刺激による生体防御機構および個体の免疫効果、薬剤の血液成分による吸着などの種々の因子の影響が考慮されるのでその成績は試験管内の実験成績に比し複雑な内容を有しているが生体内に近いものとして有意義である。サルファ剤単独服用後の成績において全血阻止効果が血中濃度の化学的測定値と必ずしも一致しない場合があるのもこのような要素が関係しているのではないかと考えられる。また、北本²⁸⁾は Shigella EW 40 株を用いてサルファ剤の生物学的血中濃度測定を行ない化学的測定と対比して、両者の間にはかなりのズレがあることを指摘したが、著者の SCC の成績からみた場合も各種サルファ剤とも化学的測定値のわりに抑制が弱い傾向を有していた。サルファ剤の臨床使用上興味ある問題と考える。各種サルファ剤間の抗結核剤としての優劣に関する断定は著者の今回の実験成績からは困難である。著者の実験条件では Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxin, Sulfaphenazole がやや強力であったが、今後さらに検討を要する問題と思われる。また従来の Sulfisoxazole と新サルファ剤の抗結核剤としての比較に関してもその批判には慎重を要する。新しいサルファ剤誘導体は抗菌力、溶解度、血中濃度およびその持続時間、病巣内移行、体内アセチル化などの点において従来のものより優れた特性を有するといわれている。これら薬剤については多方面よりの研究が実施されつつあるが真下²³⁾はその総合的な研究においてこれら新サルファ剤は従来のものに比べて飛躍的なものではないと述べている。また結核に対する役割についても検討するべき問題として言及している。新サルファ剤の抗結核剤としての使用は影浦²⁴⁾、小川²⁵⁾の発表がありさらに多くの研究機関においてすでに臨床実験がすすめられている。著者の実験より新サルファ剤は Sulfisoxazole 同様に抗結核剤として有効であることが想定できるが、汎用にはなおこれら臨床実験の結果をまたなければならぬと考える。

結 語

新サルファ剤の抗結核作用を Sulfisoxazole を対照とし INH との併用を主として基礎的実験により検索し

表7 各種サルファ剤投与後の全血阻止効果と血中濃度

例	薬剤および投与量	投与前	2°	3°	4°	6°	10°	20°
1	Sulfamethoxypyridazine 1.0g	冊	冊 11	／	冊 39	+ 46	冊 45	冊 56
2	Sulfadimethoxin 1.0	冊	冊 15	／	冊 24	+ 35	冊 31	冊 21
3	Sulfaphenazole 1.0	冊	冊 31	／	冊 41	± 41	冊 33	冊 25
4	Sulfisomezole 1.0	冊	冊 35	／	冊 35	冊 29	冊 25	冊 9
5	Sulfamethizole 1.0	冊	冊 48	冊 48	冊 37	冊 32	／	／
6	Sulfisomidine 1.0	冊	冊 16	冊 40	冊 47	冊 41	／	／
7	Sulfisoxazole 1.0	冊	冊 21	冊 25	冊 13	冊 5	／	／

全血阻止効果：SCC 法 判定 1 集落の平均菌数 (-) 単個菌存在, (±) 2~4 コ, (+) 5~10 コ
 使用菌株 H₂ (冊) 11~30 コ, (冊) 31~50 コ, (冊) 51 コ以上
 血中濃度 : Bratton-Marshall 法, 数字は γ/cc

表8 I NH と各種サルファ剤投与後の全血阻止効果

例	薬剤および投与量	投与前	2°	3°	5°	7°
1	I NH 0.3 g	冊	-	-	冊	冊
2	I NH 0.3 g	冊	-	-	±	冊
3	I NH 0.3	冊	-	-	±	-
4	Sulfadimethoxin 1.0	冊	-	-	-	-
5	I NH 0.3	冊	-	+	-	-
6	Sulfamethoxypyridazine 1.0	冊	-	-	-	冊
7	I NH 0.3	冊	-	-	±	±
8	Sulfaphenazole 1.0	冊	-	-	+	±
9	I NH 0.3	冊	-	-	±	冊
10	Sulfisomezole 1.0	冊	-	-	冊	冊
11	I NH 0.3	冊	-	冊	冊	冊
12	Sulfamethizole 1.0	冊	-	-	冊	冊
13	I NH 0.3	冊	±	-	±	±
14	Sulfisoxazole 1.0	冊	-	-	+	冊

SCC 法：使用菌株 H₂

I NH 耐性上昇抑制効果を有することが認められた。

4) 各種サルファ剤を単独で 1 g 経口投与した場合に、全般的に弱いが明らかに全血結核菌阻止効果の認められたものがあつた。

5) 各種サルファ剤を I NH と併用投与した場合に、明らかに I NH の全血阻止効果を増強するものがあつた。

6) SCC の面からは Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxin, Sulfaphenazole がやや強い阻止効果を示した。

以上新サルファ剤が抗結核剤として有効であることが想定されたが、臨床上 Sulfisoxazole との優劣、および新サルファ剤間の優劣があるか否か、その程度はどうか等に関しては今後なお検索を要するものと考えらる。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜つた北本教授に深謝し終始御懇切な御援助を頂いた福原博士ならびに研究室諸先輩に感謝の意を表します。

本論文の要旨は昭和 34 年 10 月日本化学療法学会東日本支部第 6 回総会において発表した。

文 献

- 1) 中村敬三・秋葉朝一郎：細菌学各論 I, 南山堂, 457, 昭29.
- 2) 北本治：坂口, 青柳編, 肺結核, 診断と治療社, 330, 昭25.
- 3) Klein, M. & Kimmelman, L.J.: J. Bact., 54: 363, 1947.
- 4) 日置陸奥夫：結核, 25: 338, 昭25.
- 5) 君野徹三：J. Antibiotics, Ser. B, 7: 154, 1954.
- 6) 東村道雄：J. Antibiotics, Ser. B, 8: 409, 1955.
- 7) 牛場大蔵：日結, 15: 664, 昭31.
- 8) 内藤益一：日結, 15: 674, 昭31.
- 9) 斎藤紀仁：日結, 15: 694, 昭31.

た。

1) Youmans 培地における各種新サルファ剤の人型結核菌に対する完全阻止濃度は 25 γ/cc 前後である。今回の実験条件では薬剤間に多少の差異がみられ、Sulfisoxazole と比較すると Sulfadimethoxin, Sulfisomezole, Sulfamethizole はこれよりやや強く、Sulfaphenazole, Sulfamethoxypyridazine は同程度、Sulfisomidine はやや弱い阻止力を示した。菌株による差異は明らかでなく、SM・I NH・PAS 低 3 重耐性株に対しても同様の阻止効果が観察された。

2) 各種サルファ剤を単独では全然阻止がみられない濃度のところで I NH と併用した場合、いずれも I NH の阻止効果を増強する傾向がみられる。

3) 各種サルファ剤は同等に in vitro である程度

- 10) 小酒井望：日結，15：770，昭31.
- 11) 伊藤善朗：日結，15：775，昭31.
- 12) 小川政敏：日結，15：778，昭31.
- 13) 伊庭一男：京大結研紀要，6：13，昭32.
- 14) 勝田信彦：新薬と治療，34：11，昭32.
- 15) 小川辰次：最新医学，12：39，昭32.
- 16) 馬場治賢：呼吸器診療，12：76，昭32.
- 17) 池田弘：呼吸器診療，12：80，昭32.
- 18) 中川保男：新薬と治療，6：43，昭32.
- 19) 村田昭平：胸部疾患，3：635，昭34.
- 20) 山田生郷・松岡茂：Chemotherapy，7：344，昭34.
- 21) 中川保男：呼吸器診療，13：954，昭33.
- 22) 杉浦宏政：呼吸器診療，13：958，昭33.
- 23) 真下啓明：綜合臨牀，3：1632，昭34.
- 24) 影浦正輝：Chemotherapy，7：202，昭34.
- 25) 小川政敏 他：Chemotherapy，7：202，昭34.
- 26) 小林和夫：結核，34：73，昭34.
- 27) 吉川春寿：臨床医化学 I 実験編，協同医書出版社，407，昭30.
- 28) 北本治：化学療法と内科臨牀，第57回日本内科学会総会シンポジウム講演，昭35.