

マウス実験的結核症に対する Sulfamethylthiadiazole の影響について

高橋 智 廣・足 立 達・岡 井 隆

小 川 辰 次・大 谷 典 子

北里研究所付属病院 (院長 宗武藤)

受付 昭和 35 年 10 月 17 日

I 研究 目的

(1) *in vitro* で結核菌に対して強力ではないが抗菌力があり, (2) INAH のアセチル化阻止力も強いといわれている Sulfamethylthiadiazole (Urocydal)¹⁾ を用い, またこれと INAH を併用して *in vivo* の抗結核剤としての効果如何を知ろうとして次のような実験を行なった。

II 研究 方法

動物はマウス (ddN 系): 体重約 16~18 g の♂。飼育は固形飼料 (オリエンタル K.K) で飼育し, 16 週後には約 27~30 g となつた。

感染方法: H₂ 株 (Viable unit/mg 2 × 10⁶)。0.1 mg を生食水 0.2 cc に浮遊させ尾静脈から接種した。

治療方法: 結核菌接種 3 日後から Urocydal 1 mg/0.1 cc, INAH 0.05 mg/0.1 cc を皮下注射した。

実験群 (各群 20 匹)

- (1) 非結核: Urocydal 投与群
- (2) 結核: 対照
- (3) ♀: Urocydal 投与群
- (4) ♀: INAH 投与群
- (5) ♀: INAH-Urocydal 併用群

剖検ならびに諸検査: 治療開始後 4~8~12~16 週目にクロロフォルムで麻醉死させ剖検。肉眼的ならびに組織学的検索と同時に肺, 脾の一部を切除し, 小川の方法²⁾ で臓器培養を行なった。すなわち検体を 1% NaOH で 10 倍宛に 2 ないし 3 段階に稀釈し, その各段階のもの 0.1 cc 宛 1% 小川培地に接種して, 4 週目に判定, 菌集落を数えた。また 16 週目に血液像を検査した。

なお本実験に用いた Urocydal あるいは INAH の投与量を人間 (50kg) に対する治療普通量 (前者 2 g/日, 後 0.2~0.5 g/日) と比較すると Urocydal (0.4 g/kg) はほぼ等しく, INAH (2 mg/kg) は少なく, 1/2~1/5 量に相当している。INAH の量を少なくした理由は INAH による治療効果を減少させようという意図からである。

III 成 績

① 実験過程で死亡したものは対照 1; Uro. 群 4; I N 群 2; I N-Uro. 群 3 であつた。

② 臓器内結核菌の定量 培養成績: 小川の方法で脾ならびに肺の臓器培養を行なった。肺は 10⁻¹ mg 中の, 脾は 1.0 mg 中の集落数を数えた。その結果は図 1~2 に示すように 4 週剖検時の Uro. 群の脾のコロニー数は対照のそれに比してきわめて少ない。

I N 群, I N-Uro. 併用群では脾, 肺とも培養結果はほとんどすべて陰性に終わっている。

8~12~16 週の成績は対照と Uro. 群の間に大差なく, I N 群と I N-Uro. 群の間にも大差がみられなかつた。

脾臓の重量は対照群で治療 4~8 週目には約 0.2 g。Uro. 群で 8 週目に 0.2 g であつた。他の群ならびに週ではすべて 0.1 g 前後であつてその差はきわめてわずかにすぎない。

③ 組織学的所見: 各臓器にできた結核性病変を表 1 のように分けて観察し, それによつて主として量的差を比較した (図 3~5)。病変は各群とも質的にはほとんど同様であつた。

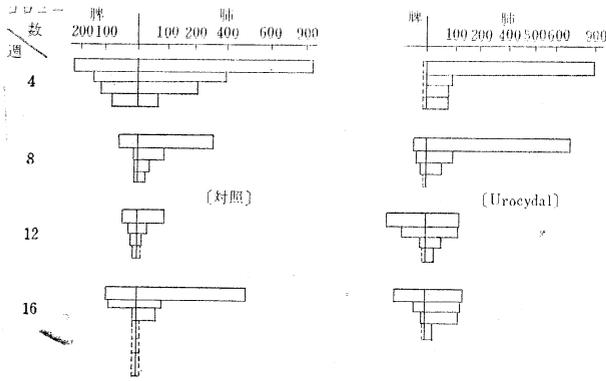
(A) 肺 (図 3)

4 週目: 対照群では類上皮細胞の集合とその周囲に小円形細胞の浸潤を伴つた像で, これに対して Uro. 群のそれはやや定型的な類上皮細胞結節である。間質性肺炎像は両群の間にあまり差がない。対照群では結核菌が類上皮細胞体内に孤立性に桿状菌としてみられるものとやや短い形で 2~3~5~10 コが集合した像としてみられるが Uro. 群にみられる菌は集合像のものはない。しかし臓器培養成績では両者の間に差がない。組織学的にみられる細胞反応としては Uro. 群のほうが対照群よりもむしろ強い。

I N ならびに I N-Uro. 群ではきわめて少数の類上皮細胞結節が散見されるだけである。

8 週目: 対照群では類上皮細胞結節と間質性肺炎がみられ, 肺胞内に軽い滲出を伴つたもの (# 83) もある。Uro. 群の反応が対照に比してやや強いものもあり, 部

図1 肺, 脾の臓器培養成績 (集落数)



注: 点線はコロニー 10 以下のもの。

図2

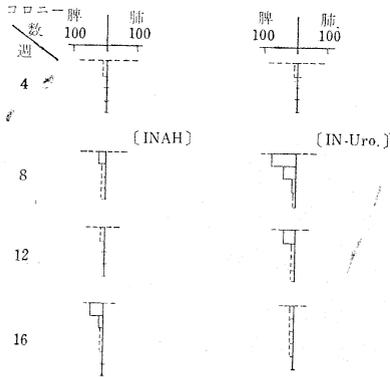


表1 結核性病変の組織像

	千	十	十	十	十
肺, 脾, 肝					
1) 類上皮細胞集合	1~2	-5-	-10-	-20-	20→
2) 結核結節	"	"	"	"	"
肺 間質肺炎		狭い		広い	

注: 拡大 10×5 倍で観察, 10 視野所見

分的な肋膜炎を併発した例もある (# 94)。

組織学的な結核菌所見は両群の間に差がない。結節内、時に類上皮細胞体内に 1~数コの小さい桿菌としてみられる。

IN ならびに IN-Uro. 群で結核性変化はみられない。

12 週以後は対照, Uro. 両群ともに結核性変化は弱くかつ軽度となる。対照ではきわめて小さい類上皮細胞結節が少数散見されるか、あるいは肺胞内に組織球性結節がみられ、16 週では類上皮細胞性のもより組織球性あるいは小円形細胞性の反応となつている。

Uro. 群では類上皮細胞あるいは組織球のきわめて小さい集合像が主で 12 週ではまれに極小 (Mikromiliar)

結節がみられるが 16 週では結節像はみられない。

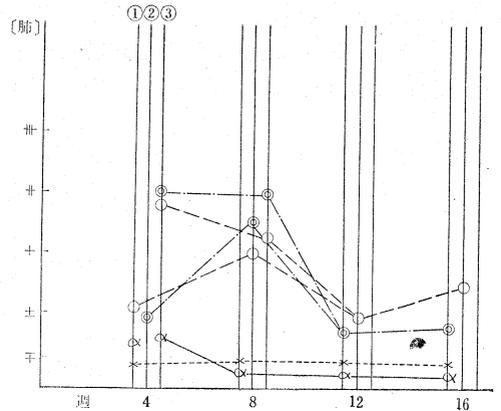
IN と IN-Uro. 併用群: IN 群 12 週目の 1 例 (# 115) に類上皮細胞集合像がみられただけで 12~16 週目にはそれ以外、両群とも結核性変化はみられなかつた。

(B) 脾 (図4)

4 週目: 対照群では若い類上皮細胞集合像と臚胞ならびに髄に巨細胞がみられ、反応の強い例 (# 82 など) もある。

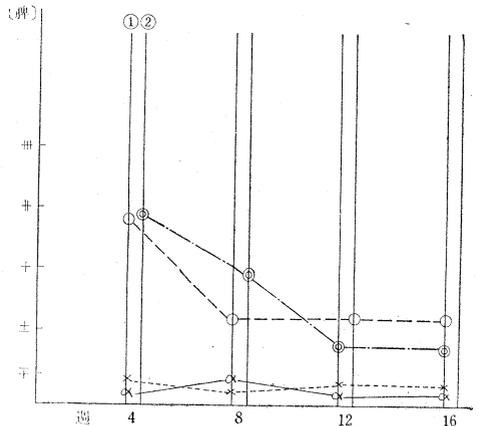
Uro. 群ではきわめて小さい萎縮した境界不分明な結核結節が対照とほぼ同じ数くらい多くみられる。組織学的に前者の結節内の結核菌は短い桿菌 1~2 コであるが、後者では時に (# 101) 短桿菌の集合像もみられる。しかもこの Uro. 群の脾の臓器培養で生えてくる菌集落は対照に比較してきわめて少ない (図1 参照)。

図3



注 ○ 対照 × INAH 群 ① 類上皮細胞集合
● Uro. 群 α Uro.-IN 群 ② 結核結節 ③ 肺 間質肺炎

図4



I N, I N-Uro. 併用両群ともきわめてまれに(#111)萎縮した類上皮細胞集合がみられるがその他は臙胞の軽度の萎縮以外病的変化はみられない。

8 週目：対照, Uro. 両群とも類上皮細胞集合あるいは結節がみられるが Uro. 群のほうが対照群よりも細胞反応やや強い傾向がある。

結核菌は短桿状あるいは点状のもので、その 1~2 コか結節内にみられる。この所見ならびに臓器培養の成績は両群とも同様で差は認められない。

I N ならびに I N-Uro. 併用群ではほとんど結核性変化がみられない。

12 週以後類上皮細胞の集合^{*}あるいは結核結節もきわめて小さくなり、その数も減少してくる。

(C) 肝 (図 5)

4 週目、対照群では小円形細胞と多核白血球の集合像と類上皮細胞集合像とがみられ、結核性変化の初期像を示し、撒布数も比較的多い。Uro. 群は対照群とほとんど同じくらいの変化を呈している。結節内に小桿菌 1~2 コがみられる。I N あるいは I N-Uro. 併用群では小円形細胞集合像が少数みられるだけである。

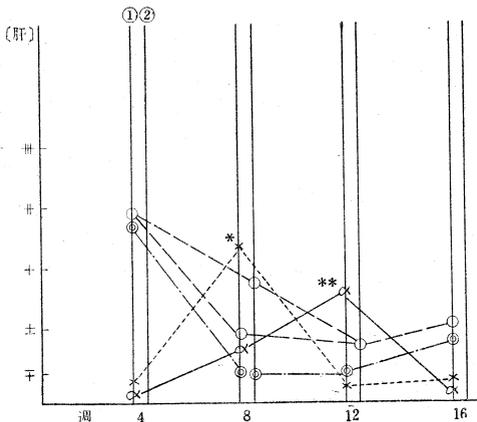
8 週目：対照, Uro. 両群ともに小円形細胞集合が少数と極小類上皮細胞結節が 1~2 コみられ Uro. 群のほうが少ない。

I N 群で極小 (Mikromiliar) 結節が比較的多くみられる例 (# 114, # 124) もあるが組織学的には結核菌はみられない。

I N-Uro. 併用群では小円形細胞あるいは萎縮した類上皮細胞の集合がわずかにみられる。

12 週目では各群とも小円形細胞集合像だけである。16 週では対照群, Uro. 群に極小類上皮細胞集合像がわずかにみられ I N あるいは I N-Uro. 併用群では小円形細胞集合像がきわめて少数みられるに止まる。

図 5



注：* 組織学的に結節内に結核菌みつからない。
** 萎縮著明

(D) 血液像について (May-Giemsa 染色)

16 週目剖検時に尾根部から採血し、血液像を検索した (表 2)。

表 2 16 週目の血液像 (尾根部採血)

	健康マウス 生後 80 日 *	結核 対照	Uro- cy.	INAH	I N- Uro.	非結核 Uro- cy.
塩基性好酸球	2.97	0.2	0.2	0.1	0.2	0.6
桿状核	12.9	2.7	2.0	1.2	3.5	5.7
二核		9.0	6.7	4.5	13.2	9.6
三核		16.7	10.5	12.2	16.0	9.1
四核		4.7	2.5	7.2	3.2	2.3
五核		0.7	0.2	1.5	0.2	0.3
リンパ球	70.7	63.2	74.2	69.5	65.5	65.6
大リンパ球			1.5	0.5	1.7	
大単核	0.46	2.5	2.5	2.5	1.2	3.2
変性	12.9					

* 文献 3)

1 群 4~5 匹の平均 % で比較した数字では各群の間に差はみられないと同時に病的細胞所見もない。

IV 総 括

1) 組織学的所見では対照, Uro. 群間, I N, I N-Uro. 併用両群間に大きな差は認められなかつた。すなわち Urocydal の効果を明らかにしえなかつた。

2) また 12 週以後の対照群の肺, 脾, 肝などの臓器の結核性変化は漸次消退する像を示した。感染が弱かつたため自然治癒の傾向を示したものと考えられる。

3) 臓器培養の成績では Uro. 治療 4 週目の脾の成績以外は対照との間にほとんど差がみられなかつた。

Uro. 4 週治療群の結核結節内には組織学的には対照群と同程度に多くの結核菌がみられるにかかわらず、その臓器培養の集落数は対照のそれに比してはるかに少なかつた。

結核感染のきわめて初期には Uro. が結核菌を培地上の発育に都合の悪いような状態にするものとも考えられる結果を得た。しかし、この点に関しては、ただ 1 回だけの実験からでは、はつきりした結論を下すわけにはいかない。

4) 従来市販雑種と dd 系で血液像を比較し、dd 系ならよいが市販雑種は血液像の検索には不適当であるという成績³⁾がある。この点本実験では dd 系が使われているので検索には適当していたと考えられる。

また従来の健康マウスの血液像^{3) 4)}とわれわれの成績を比較すると好酸球がやや少なく、大単核球がやや多い。Hirschfeld から研究者の成績と比較しても大差はない。

い。したがって Uro. の 16 週投与はマウスの血液像に病的変動を起こさないといえよう。

感染に使った H₂ 株は国立予防衛生研究所結核部(部長室橋豊穂博士)から分与を受けた。厚く感謝の意を述べる。

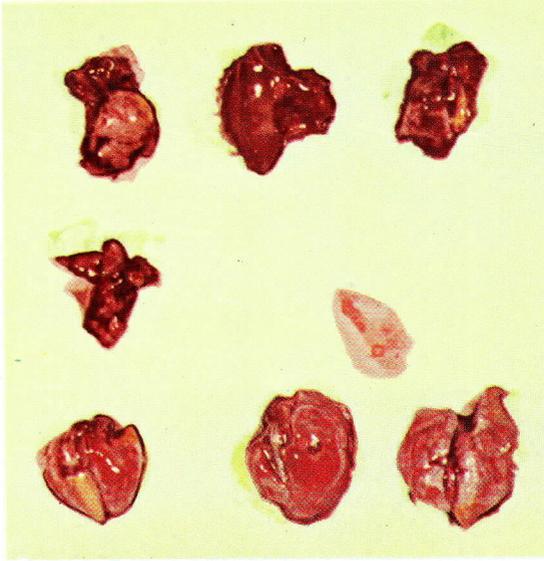
また本研究はエーザイ株式会社の援助を受けた。ここに謝意を表す。

文 献

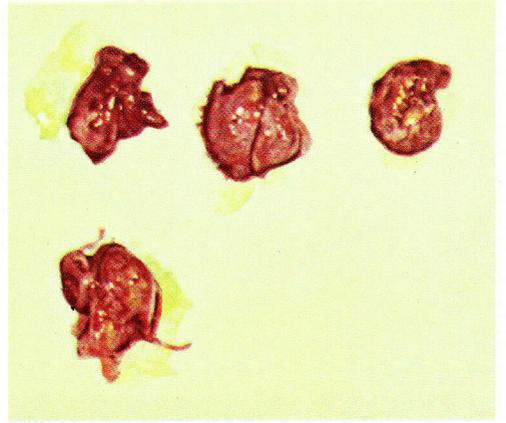
- 1) 渡辺誠三他：呼吸器診療, 14:928, 昭34.
- 2) (a) 小川辰次：結核, 24:19, 昭24.
(b) 小川辰次他：結核, 25:647, 昭25.
- 3) 安東洪次ら編著：医学研究動物実験法, 朝倉書店, 昭31.
- 4) Cohrs, P. et al. : Pathologie der Laboratoriumstiere, Bd. 1, 1959.

16週目の肺臓の病変

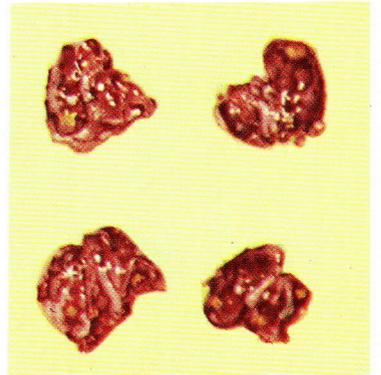
コントロール



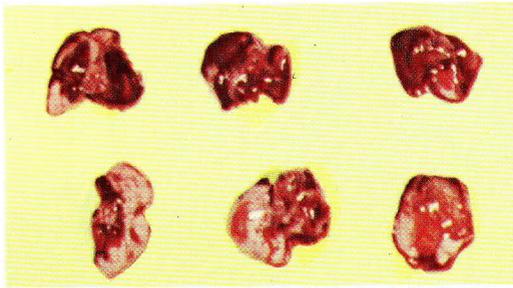
ウロサイダル投与群



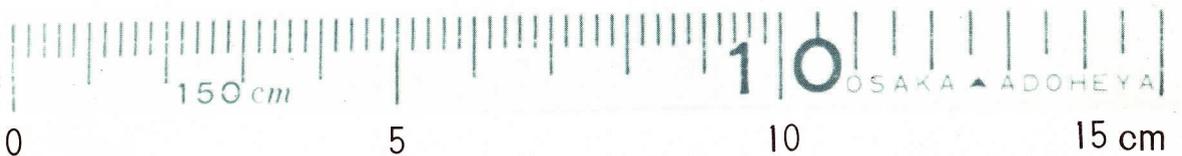
ウロサイダル投与群



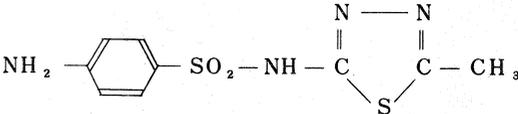
INAH投与群



ウロサイダル INAH投与群



スルファメチゾール (ウロサイダル) の物理化学的性質

一般名	Sulfamethizole (N. N. D)
化学名	2-Sulfanilamido-5-methyl-1,3,4-thiadiazole 又は N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-sulfanilamide
分子式	$C_9 H_{10} O_2 N_4 S_2$
	
分子量	270.3
融点	204° ~ 207°
溶解度	PH 5.5の緩衝溶液に於いて 168mg/100 ml PH 7.0の緩衝溶液に於いて 6540mg/100 ml 25部のアルコール, 3,000部のエーテル, 2,500部のクロロホルム, 15部のアセトンに溶け, 鉍酸, 苛性液に易溶である。但し常水には難溶性である。
外見	本品は白色又はわずかに桃色を帯びた結晶性粉末で, 空气中で安定であるが, 光によって徐々に暗褐色を呈する。