

## マウスの実験的結核に対する SM, INH, Sulfisoxazole

## 併用療法の治療効果

東 村 道 雄

国立療養所大府荘

受付昭和36年1月17日

## I 緒 言

サルファ剤がモルモットの実験的結核に効果があるという報告は Rich & Follis (1938) 以来頻々主張されたが実際に治療に用いられるにはいたらなかつた (Kolmer<sup>1)</sup> (1948), Northey<sup>2)</sup> (1948), 三浦<sup>3)</sup> (1948) の総説参照)。それが Streptomycin (SM) の登場とともに再び抗結核剤との併用剤としてとりあげられた。まず Smith & McClosky<sup>4)</sup> (1945) は SM と sulfadiazine 併用が動物の結核に有効であると報告し, Middlebrook & Yegian<sup>5)</sup> (1946) は SM と Sulfathiazole が in vitro で併用効果を示す (2 剤併用のほうが 1 剤単独より効果が大いとの意) と述べ, Sasano<sup>6)</sup> (1949) も SM と sulfathiazole および Sulfaguanidine の in vitro 併用効果を報告している。日置<sup>7)</sup> (1950) は SM と sulzolin (sulfathiazole の異性体という) の in vitro 併用効果および実物実験を報告している。君野<sup>8)9)</sup> (1954) は sulfathiazole が in vitro で SM または INH 耐性を阻止することを報告した。東村ら<sup>10)~12)</sup> (1955) は当時出現した新サルファ剤をも含めて比較的系統的な一連の研究を行ない, サルファ剤 (sulfathiazole, sulfisoxazole, sulfisomidine, sulfamerazine, sulfaguanidine, sulfanilamide) の中で sulfathiazole および sulfisoxazole がもつとも in vitro 抗結核菌作用が強く, かつ SM および INH 耐性阻止作用も強いことを報告した。またサルファ剤の抗結核菌作用は共通の基盤をもち, サルファ剤の種類によつて異なるのは, その作用の強さだけであると述べた (基礎的研究については著者<sup>13)</sup> (1960) の総説参照)。

抗結核剤としてのサルファ剤の臨床的応用は勝沼ら<sup>14)</sup> (1953) により INH-sulfathiazole 併用療法が, 内藤<sup>15)16)</sup> (1955) により INH-sulfisoxazole 併用療法がとりあげられ, とくに内藤およびその協同研究者の系統的な基礎的ならびに臨床的研究によつて今日の INH-サルファ剤併用療法が確立したのは周知のとおりである。

抗結核剤としてのサルファ剤に関する向後の問題点

は, 現在までの研究が INH-サルファ剤併用に限られたことにかんがみ, 第1に SM とサルファ剤併用または SM-INH-サルファ剤併用の検討を行なうことであり, 第2の問題点は持続性サルファ剤の検討であり, 第3の問題点は PAS との優劣の再検討であろう。本報では以上のうち, 第1の問題をとりあげた。

## II 研究目的

内藤<sup>15)16)</sup> および斉藤ら<sup>17)</sup> (1956) により臨床的応用の道が開かれた INH-sulfisoxazole 併用療法の主眼点は sulfisoxazole (SI) を PAS の代りに使うことである。それでは現在わが国で最大の治療効果が確かめられた SM-PAS-INH 3者併用療法 (国立療養所化学療法研究班<sup>18)</sup> (1960)) に代えて SM-INH-SI 3者併用を用いえないかということは誰しも考えることである。しかるに SM-INH-SI 3者併用に関する基礎実験は小酒井ら<sup>19)</sup> (1956) の in vitro 実験があるのみで動物実験すらまだ行なわれていない。著者は SM-INH-SI 3者併用療法に関する基礎実験としてマウスによる実物実験を行なつた。

## III 実験材料および方法

被検株は人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を用いた。マウスは dd 系 (山之内製薬学術課の好意により中央動物研究所より入手した) で平均体重 15 g のものを用いた。

H<sub>37</sub>Rv 株は 1% 小川培地 4 週培養のものを用い, ガラス玉と振盪して均一化し, マウス尾根部筋肉内に注射した。注射直後にマウス全身ホモゲナイズ法によつて測定した生菌単位は 1 匹当り  $7.95 \times 10^7$  である。

菌接種の翌日から治療を開始し, 1 週ごとにマウス全身ホモゲナイズ法 (加藤ら<sup>20)</sup> (1955)) によつてマウス 1 匹当りの生菌単位を測定した。1 回の測定にはマウス 3 匹を使用した。マウスを秤量したのち, ホモゲナイザーで均一化し, 体重 (g 数) の 0.5 倍の 20% NaOH と 8.5 倍の水を加えて混和し, 10 分間放置したのち, 生理食塩水で  $10^0$ ,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  稀釈液を作り, おのおのの 0.02 ml ずつを渦巻白金耳で

1% 小川培地に接種し、37°C 4週培養後に集落数を算えた。生菌単位算定には培地当り 50 集落に近い稀釈度を計算の基礎とし、数値は培地 10 本の平均値をとった。マウス 1 匹当たりの生菌単位は次のごとく計算される。

$$x \times 10^n \times 500 \times (\text{マウス平均体重})$$

$x$  は集落数平均値、 $10^n$  は  $x$  を得た稀釈度の逆数、500 はマウスを 10 倍に稀釈し、さらに 0.02 ml を接種したために乗じる。

検討した治療方法は次のとおりである。

(1) 対照 (生理食塩水 0.2 ml を毎日皮下注射)

(2) SM 群 (SM 2 mg = 2 万  $\gamma$ /ml  $\times$  0.1 ml を毎日皮下注射) (SM は dihydrostreptomycin sulfate 明治製薬)

(3) sulfisoxazole (SI) 群 (SI 10 mg = 100 mg/ml  $\times$  0.1 ml を毎日皮下注射) (SI は山之内製薬サイアジン)

(4) INH 群 (INH 50  $\gamma$  = 500  $\gamma$ /ml  $\times$  0.1 ml を毎日皮下注射) (INH は山之内製薬製)

(5) SM+SI 群 (SM 2 mg + SI 10 mg を毎日皮下注射)

(6) INH+SI 群 (INH 50  $\gamma$  + SI 10 mg を毎日皮下注射)

(7) SM+INH+SI 群 (SM 2 mg + INH 50  $\gamma$  + SI 10 mg を毎日皮下注射)

#### IV 実験成績

成績は図に一括した。目的は SM と SI との併用効果および SM-INH-SI 3 者併用効果の観察にあつたので、3 者併用時に菌が消滅することのないように INH の投与量を減じたため、単独投与時の効果は SM または SI よりやや劣る結果となつた。併用効果の観察には濃度関係によつて多少成績を異にする可能性があるが、被検条件下では次の結果が得られた。

SM-SI 併用群でも INH-SI 併用群でも各薬剤単独群より治療効果 (マウス当りの結核菌数の消長を通してみた治療効果) が勝つた。しかし明らかにもつとも優れた効果を発揮したのは SM-INH-SI 3 者併用であつた。以上のごとく、SM-SI 併用および SM-INH-SI 3 者併用に明らかな陽性の併用効果 (1 剤単独よりも 2 剤併用時に大きい効果がみられること、または 1 剤または 2 剤併用時よりも 3 剤併用時に大きい効果がみられること) がみられたことは注目すべき結果であつた。この結果は SM と SI との併用、または SM-INH-SI 3 者併用が臨床的試用の価値があることを示すものと思われる。

#### V 考 察

SM とサルファ剤の併用に関する文献をみれば、既

述のごとく sulfathiazole 以前のサルファ剤と SM との併用効果の報告は、Smith & McClosky<sup>4)</sup>、Middlebrook<sup>5)</sup>、Sasano<sup>6)</sup>、日置<sup>7)</sup>、君野<sup>8)</sup>、東村<sup>10)~12)</sup>などがすべて陽性の併用効果を報告している。しかし SM と SI との併用効果については若干の異論があつた。はじめ東村<sup>12)</sup> (1955) は SM と SI との間に協力作用があると報告したが、内藤<sup>16)</sup> (1956)、斉藤ら<sup>17)</sup> (1956) および小川ら<sup>21)</sup> (1956) はある濃度域では SM と SI とが拮抗的であると報告した。SI の臨床的応用の推進力となつた内藤や斉藤が INH-SI 併用のみを試みて、SM-SI 併用や SM-INH-SI 併用に手をそめなかつたのはおそらくはこの所見に基づいたのかもしれない。一方、小酒井ら<sup>19)</sup> (1956) は著者<sup>12)</sup>と同じく SM と SI の間には協力ないし相加作用を認めている。著者はこれらの併用効果に関する実験結果のくい違いの原因が併用効果の定義や実験条件の不確かさに基づくものと考えて、その後併用効果の成立に関する理論的な考え——生菌数および発育速度の面からみた「かけあわせ理論」<sup>22)~26)</sup> (1958~1960)——を述べて、併用効果を協力作用 (synergism)、不関性 (indifference) および拮抗 (antagonism) に分けることを提唱した。ここにいる indifference とは各薬剤が併用時にも独立的に作用していると認むべき状態である。したがつて indifference および synergism (indifference 以上の効果) の場合には薬剤の併用によつて単独以上の効果が得られるゆえ、積極的に併用をすすめよいことになる。換言すれば indifference と synergism を陽性の併用効果としてもよい。(注 1: indifference という語は作用機構の説明上適当な言葉であると思われるが、この言葉が「併用しても無駄」という印象を与えることがあれば、相加 (addition) という語でおきかえてもよい。臨床的用語としてはこのほうがよいかもしれないが、作用機構を考えるうえには相加という考えをいれると理論的不統一が生じる<sup>25)</sup>。) (注 2: 著者の併用効果の理論的考えに対しては今のところ有力な反対意見はないように思われる。ただ最近、近藤<sup>27)</sup> (1960) は喀痰中結核菌に対する併用培地耐性検査を間接法で行なつて、大抵の場合かけあわせ理論が成立しなかつたと述べているので以下に釈明しておきたい。著者が生菌数の面からみても大抵の場合かけあわせが成立するとしたのは直接法の場合であるから、同氏が行なつた間接法では当然違つた結果がでてよいと思われる (文献 23 p.173 注参照)。しかし同氏の試験では、かけあわせの適用を生菌数に関してのみ行なつていたので、かけあわせの不成立をただちに synergism の存在とはいえない。著者のいう indifference とは生菌数と発育速度の両面からみた「かけあわせ」の成立範囲をいつているので (東村<sup>23)</sup> (1959)), 同氏の場合さらに発育速度の面を考慮する必



- 5) Middlebrook, G. & Yegian, D. : Am. Rev. Tuberc., 54 : 553, 1946.
- 6) Sasano, K. T. : Am. Rev. Tuberc., 59 : 461, 1949.
- 7) 日置陸奥夫 : 結核, 25 (特) : 1, 昭25.
- 8) 君野徹三 : J. Antibiotics, B, 7 : 154, 1954.
- 9) 君野徹三 : J. Antibiotics, B, 7 : 159, 1954.
- 10) 東村道雄 : Chemotherapy, 3 : 187, 1955.
- 11) 東村道雄・鈴木録三郎・君野徹三 : J. Antibiotics, B, 8 : 409, 1955.
- 12) 東村道雄 : J. Antibiotics, B, 8 : 180, 1955.
- 13) 東村道雄 : サイアジンの抗結核作用, 第11集 : 19, 昭35.
- 14) 勝沼六朗 : 結核の化学療法 (北本, 藤田編), 医学書院, 東京, 263, 昭28.
- 15) 内藤益一 : 結核の臨床, 3 : 458, 昭30.
- 16) 内藤益一 : 日結, 15 : 674, 昭31.
- 17) 齊藤紀仁・中嶋三郎・篠原舜二・芦野芳久・小西忠正 : 日結, 15 : 694, 昭31.
- 18) 国立療養所化学療法共同研究班 (班長 砂原茂一) : 結研進歩, 28 : 1, 昭35.
- 19) 小酒井望・飯村利子 : 日結, 15 : 770, 昭31.
- 20) 加藤允彦・三木勝治・松永清輝 : 結核, 30 : 638, 昭30.
- 21) 小川政敏・芳賀敏彦・今泉真澄 : 日結, 15 : 778, 昭36.
- 22) Tsukamura, M., & Noda, Y. : Am. Rev. Tuberc., 78 : 121, 1958.
- 23) 東村道雄 : 日結, 18 : 170, 昭34.
- 24) Tsukamura, M., & Noda, Y. : J. Antibiotics, A, 11 : 156, 1958.
- 25) 東村道雄 : 日結, 19 : 342, 昭35.
- 26) 東村道雄・野田用 : Chemotherapy, 8 : 265, 1960.
- 27) 近藤弘 : 結核, 35 : 634, 昭35.
- 28) 東村道雄・野田用・安保孝 : 日本細菌学雑誌, 12 : 987, 昭32.