

抗結核剤としての Sulfamethizole について

小川 政 敏・漆 崎 一 朗
浦 野 元 孝

国立東京療養所内科（医長 小川政敏）

受 付 昭 和 37 年 3 月 26 日

は じ め に

Sulfa 剤の抗結核剤としての臨床的応用については、Baumann¹⁾ の Sulfathiazole についての報告がみられるし、わが国でも日置²⁾ の Salsohin や勝沼³⁾ の Sulfathiazole の研究がある。

とくに斉藤⁴⁾ および内藤⁵⁾ による Sulfisoxazole の報告が端緒となつて、各種の Sulfa 剤が臨床実験に用いられるようになった。今日ではすでに、Sulfa 剤の抗結核剤としての評価は確立されたかのごとくにみられる。むしろその効果を過大に評価することの危険を反省する時期になつたといえよう（砂原⁶⁾）。結核菌に対する Sulfa 剤の抗菌力は試験管内実験においても SM, INH などに比較してはるかに弱く、抗結核剤としては第一級としてでなく、第二陣あるいは併用剤としての意義が認

められるだろう。Sulfa 剤を INH と併用した場合の作用機序として興味があるのは、INH-acetylation を阻止する作用である。

とくに Johnson et Corte により Sulfamethizol（以下 SMZ と略記する）が INH 不活化の主な因子である INH-acetylation 阻止作用が注目されており、人体内の SMZ 応用として INH と SMZ 併用は興味深い。

実 験 1

試験管内実験：諸種 Sulfa 剤と SMZ の in vitro における発育阻止作用の比較（表 1-1）

試験菌株として標準人型結核菌 H₃₇Rv 株、0.001 mg を培養し、2 週後に判定した。

培地：1 % KH₂PO₄（小川）培地

Table 1-1. The Antimicrobial Potency of Various Sulfonamide Derivatives Against Human Tubercle Bacilli (Diffusion method)

Drugs	Bacteriostatic concentration (mcg/ml)		y-log C		y ² -log C	
	Incomplete inhibition of bacterial multiplication	Complete inhibition of bacterial multiplication	Incomplete inhibition of bacterial multiplication	Complete inhibition of bacterial multiplication	Incomplete inhibition of bacterial multiplication	Complete inhibition of bacterial multiplication
Sulfisoxazole (Thiasin)	7.7	14	10±3	18±6		
Sulfamethizole (Urocydal)	7.4	10.5	10±3	15±5		
Sulfisomezole (Sinomin)	10	22	15±5	26±9		
Sulfaphenasol (Olisul)	10	28	12±4	30±10		
Sulfamethoxypyridazine (Lederkyn)	19	25	18±6	44±14		
Diaminodiphenyl sulfphone (D.D.S.)	44	84	22±7	37±12		
Sulfisomidine (Domian)		50~125				
Promin	100	< 500				
5-Bromo-salicylamide		< 500				
D-4-Amino-3-Isoxazolidinone (Cycloserine)		20		24±8		
Sulfamethomidine (Methofadin)	5	10	7.5±2.5	26±9		

Test organism: H₃₇Rv Strain, 0.001 mg 14 days culture
Culture media: 1 % KH₂PO₄ Ogawa's Media

Masatoshi OGAWA, Ichiro URUSHIZAKI and Mototaka URANO (The Tokyo National Sanatorium, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan): Effects of Sulfamethizole for Tuberculosis—Kekkaku, 37 (5): 243~247, 1962.

Table 1-2. The Antimicrobial Potency of Various Sulfonamide Derivatives Against Human Tubercle Bacilli (Dilution method)

Drugs	Concentration(γ / ml)	Control	2.5	5	10	20	40
Sulfamethizole (Urocydal)		+++	+++	++	+	—	—
Sulfisoxazole (Thiasin)		+++	+++	++	+	—	—
Sulfamethomidine (Methofadin)		+++	+++	++	+	±	—
Sulfisomidine (Domian)		+++	+++	+++	+++	+++	—

Test organism: H₃₇Rv Strain, 0.001 mg 14 days culture
Culture media: 1 % Ogawa's Media

薬液はそれぞれ注射用薬液を所要濃度に希釈した。測定方法は、希釈法（倍数希釈，薬液を培地に混合後加熱滅菌凝固した），および直立拡散法（拡散培地に菌を培養後，薬液を倍数希釈したものを1 ml 宛管底に注加し，直立拡散させながら2週間培養し，薬液面から菌発育前線までの長さを測定した。対照培地と同様の発育を示した個所までの長さを不完全発育阻止帯の長さ，菌発育前線（薬液を認める最前線）までの阻止帯の長さを完全発育阻止帯の長さとして便宜上判定した）によった。

in vitro では Sulfamethizole, Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfamethomidine などが抗菌力が強く持続性高級サルファ剤は若干これらに劣るようである。また拡散法によると培地（鶏卵）への拡散速度も持続性サルファ剤に比較すると優れており，人体の組織，病巣へ滲透しやすいと想像される。

実 験 2

Sulfa 剤の活性 INH 血中濃度に及ぼす影響について

Sulfa 剤の抗結核菌作用としての効果のほかに，INH 併用剤として Sulfa 剤を用いた場合には，INH 不活性化阻止作用があげられる。Johnson らは Sulfanilamide につき，INH の acetyl 化阻止作用を鳩の肝臓エキスの酵素を用いて検討した結果，Sulfamethylthiodiazol（すなわち Sulfamethizole）が予期以上に INH の acetyl 化を防止する効果があり，阻止率はむしろ PAS（2-Hydroxy-4-amino-benzoic acid）や PABA（4-Amino-benzoic acid）などより高率で 54 % に達していることを報告している。そこで人体に INH と Sulfamethizole その他の Sulfa 剤を併用した場合

に，活性 INH 血中濃度の上昇をはたして期待しうるかを検討した。

方法：（1）まず INH を pro kg 4 mg 単独に1回服用させ，ついで，投与後2, 4, 6時間目の血漿を採取し，さらに2日後に INH 0.2 g（pro kg 4 mg），同時に Sulfamethizole 1.0 g，あるいは INH と PAS 2.5 g，INH と Sulfisoxazole 1.0 g，

INH と Sulfisomezole 1.0 g を経口投与して，2, 4, 6 時間後に血漿を採取して，直立拡散法により，INH 血中濃度を測定した。試験菌株には，H₃₇Rv 株を用い，3 %KH₂PO₄ 培地に 50 γ per ml の濃度に PABA（Para-amino-benzoic acid）を加えて，PAS あるいは Sulfa 剤の抗菌作用に拮抗させた。（表2-1）

（2）ついで，INH 0.1 g（Pro kg 2 mg）を単独投与して，1 および 4 時間後の血中濃度を測定し，2 日後，INH 0.1 g と Sulfamethizole 1.0 g，あるいは INH と 5-Bromo-Salicylhydroxamic acid 0.1 g，あるいは INH と Sulfisomezole 1.0 g を併用して，2, 4 時間後の血中活性 INH 濃度を測定した。（表2-2）

以上の実験は（1），（2）いずれも cross over test によったものである。

結果は実験（1）の INH pro kg 4 mg 投与群では6時間値の活性 INH 血中濃度は，単独例に比較して，PAS Sulfamethizole, Sulfisoxazole 併用値では，ほぼ2～3倍（平均値）に上昇している。また4時間値，

Table 2-1. The Effect of the Drugs Combined on the Serum Concentration of INH
(Difference in the serum concentration of INH with the single administration (4 mg/kg body weight) and with the combined administration with other agents)

Agents combined with INH		No. of cases	2 hrs	4 hrs	6 hrs
P A S	INH, single	13	2.02	0.55	0.13
	Combined, 2.5 g		2.42	0.68	0.40
Urocydal	INH, single	10	1.94	0.45	0.15
	Combined, 1.0 g		2.28	0.86	0.39
Sulfisoxazole	INH, single	7	1.72	0.53	0.18
	Combined, 1.0 g		1.86	0.64	0.53
Sulfisomezole	INH, single	5	2.96	0.50	0.21
	Combined, 1.0 g		2.74	0.49	0.17
Glucosamin	INH, single	8	0.96	0.34	—
	Combined, 1.0 g		1.16	0.47	—

Table 2-2. The Effect of 5-Bromo-salicylhydroxamic acid, Urocydal and Glucosamine on the Serum Concentration of INH
(The comparison of the mean serum concentrations of INH when administered 0.1 gm. singly and when administered in combination with 1.0 gm. of other agents)

Administration	2 hrs	4 hrs	No. of cases
INH, single	0.59	0.08	6
INH & 5-Bromo-salicylhydroxamic acid, 0.1 g	0.42	0.10	
INH, single	0.58	0.08	6
INH & Urocydal, 1.0 g	0.44	0.21	
INH, single	0.40	0.17	8
INH & Sinomin, 1.0 g	0.46	0.14	

2 時間値も 10~20 % くらい単独投与時に比べて上昇している。Glucosamin および 5-Bromo-salicylhydroxamic acid 併用例では前者に比べて活性 INH 濃度の上昇は顕著ではなかった。

血中の活性 INH 濃度の低下は、単独に INH-Acetylation による機序とのみ割りきることは正當ではないが、有力なる因子と考えられ Johnson, Corte の試験管内実験の結果は人体内においても著者の成績を説明するのに好都合である。

すなわち INH 併用剤として Sulfamethizole その他の Sulfa 剤は INH 不活性化阻止剤の役割をも考慮するに値すると思われる。

実 験 3

INH 併用剤としての Sulfamethizole の長期投与と臨床的副作用について

INH の併用剤としての Sulfa 剤ことに Sulfisoxazole については著者⁹⁾もすでに用うべきことを報告した。前述の試験管内抗菌力および活性 INH 血中濃度の維持の見地から、Sulfamethizole が INH 併用剤として有望であると考えられたので、INH および Sulfamethizole の長期併用投与を実施し、とくに副作用や臨床効果を検討した。

方法：東京療養所入所患者の初回治療後 11 例について、INH 0.2~0.3 g 1日量分 2, Sulfamethizole 1日量 2.0 g 分 2 を併用、経口投与し、治療前および毎月 1 回ずつ、血液所見（血球数、血液像）、肝機能検査（BSP 排泄、尿中ウロビリゲン、ウロビリノーゲン）を検査した。投与期間は 6 カ月~1 年である。

結果：症例 11 例中 2 例（No. 8, 10）に副作用を認めた。投与を中止したものは 1 例（No. 8）にすぎない。注：No. 11（食欲不振、嘔気）、No. 8（食欲不振、全身倦怠、白血球減少）。（表 3 参照）

以上のごとく、6 カ月以内の期間では副作用はほとんど問題とならず、わずかに 10 カ月、11 カ月目に 2 例の副作用の出現を認めた。6 カ月以上 1 年間にわたる Sulfamethizole の長期投与の臨床報告はほとんど見出だせず、この結果は興味深い。臨床効果は少数例であるため他の抗菌剤との比較が困難であるが、おおむね良好な経過をとっており、No. 3 のごとく重症例にもかかわらず 1 年間の Sulfamethizole 併用で著明に軽快したものがみられた。

考察および結論

結核治療薬として Sulfa 剤が登場して、わが国で実際に使用されてから 10 年近くもたつた。最近ようやくその位置づけについての反省と他の抗結核剤たとえば PAS との比較についての輪郭が判明しつつあるように思われる。試験管内抗菌力については Sulfa 剤は強力とはいえないし、Sulfamethizole も同様に明らかに PAS に比べて劣っているが、他方副作用ことに胃腸障害については PAS よりはるかに少ないし、また過敏反応も少ない。抗菌スペクトルが広いという長所を備えている。

Sulfamethizole は in vitro で結核菌に対して Sulfisoxazole に劣らない程度に制菌力がみられる。また透過性も優れている。また INH と併用して活性 INH 血中濃度の維持に有効であるので、従来の Sulfa 剤に比べて劣らない第一級の併用剤として有望である。1 年に及ぶ長期の連用にも副作用の発現は僅少であることは興味がある。

文 献

- 1) Baumann : Gesundheitswesen, 3 : 609, 1948.
- 2) 日置 : 結核, 25 : 588, 昭25.
- 3) 勝沼 : 結核の化学療法, 単行本, 昭28.
- 4) 齊藤 : 結核, 29 : 284, 昭29.
- 5) 内藤 : 結核の臨床, 3 : 458, 昭30.
- 6) 砂原 : 呼吸器診療, 16 : 391, 昭36.
- 7) Johnson W. et Corte, G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92 : 446, 1956.
- 8) 小川(政) : Chemotherapy, 7 : 202, 昭34.
- 9) 小川(政) : 日本臨床結核, 15 : 694, 昭32.
- 10) 熊谷・大森・岡 : 日本医事新報, 1945 : 3, 昭36.
- 11) 渡辺他 : 呼吸器診療, 14 : 1928, 昭34.

Table 3. Over All Results of INH and Sulfamethizole Combination Therapy

No. of case	Name of case	Period of sulfamizole administration	Sex	Age	Dosage	Chest X-ray findings before the treatment		X-ray picture			Tuberculosis bacilli in sputum			Clinical symptoms						Evaluation of the results*	Side effects	Note
						NTA Classification	Gakken Classification	Basic pathological change	Vamimecine	Tuberculo-ma	Smear	Culture	resistance	Temperature	Weight	Sedimentation test	Cough	Sputum	Appetite			
1	■	1 year	Female	21	INH 0.2 SMZ3.0→2.0	M. A.	A ₂	2 a	0		1	1		1	3	0	1	2	0	III	none	
2	■	1 year	Male	19	INH 0.2 SMZ 3.0	M. A.	B ₁ Kb ₁	2 b	2 a		1	1		0	2	1	0	0	0	II	none	
3	■	1 year	Male	20	INH 0.2 SMZ 2.0	F. A.	B ₃ Kc ₃	1	2 a		0	1		1	1	1	3	3	1	I	none	
4	■	1 year	Female	20	INH 0.2 SMZ 3.0	M. A.	B ₂	2 a	0		0	1		1	1	1	1	1	1	II	none	
5	■	9 Months	Male	24	INH 0.2 SMZ 3.0	Mi n	B ₂	4	4 a		0	0		0	3	3	3	0	0	V	none	
6	■	6 Months	Female	23	INH 0.5 SMZ 2.0	M. A.	B ₂ Kb ₁	2 b	0		0	0		0	0	0	0	1	1	III	none	During the continuous administration of sinomin, the patient developed ber-patis which became better by changing the drug from sinomin to sulfamethizole.
7	■	9 Months	Female	21	INH 0.4 SMZ 2.0	M. A.	B ₁ Kb ₁	2 b	2 a		1	1		1	1	1	1	1	0	II	none	
8	■	11 Months	Male	27	INH 0.4 SMZ 2.0	M. A.	B ₂ Kb ₁	2 a	1		1	1		0	0	0	1	1	2	II	The drug was stopped because of anorexia, easy fatiguability and leopenia.	
9	■	4 Months	Male	28	INH 0.4 SMZ 2.0	F. A.	B ₂ KX ₃	3	2 b		3	3	INH 0.5	3	3	2	3	3	1	IV	The drug was changed because INH developed resistance.	
10	■	6 Months	Female	32	INH 0.4 SMZ 2.0	F. A.	B ₂ Kb ₂	2 b	2 b		1	1		3	3	0	3	3	2	III		After 10 months of the administration, the patient developed nausea and lathergy, but all the symptoms disappeared by continuous administration of sulfame thizole.
11	■	1 year	Male	24	INH 0.4 SMZ 2.0	M. A.	B ₂ Kb ₁	2 a	2 a		1	1		0	0	0	1	1	3	III		

Note: 1) Case No. 8: After 11 months of INH and sulfamethizole administration, the patient developed anorexia, easy fatiguability and leucopenia. No improvement occurred by changing the drug from sulfamethizole to sulfisoxazole and only INH was given.
2) Case No. 11: After 10 months of INH and sulfamethizole administration, the patient developed lathergy and nausea. White blood cell count was 6,900 at the beginning of the treatment which became 4,700. Liver functions were all normal. (At the beginning of the treatment BSP 5 percent→7.5 percent). All the symptoms disappeared by continuous administration of Urocydal.
* According to Gakken's classification.

12) 高橋他：結核，36：115，昭36.

13) 杉浦：結核，35：688，昭35.

14) 伊藤他：日胸，36：2，127，昭36.

Effects of Sulfamethizole for Tuberculosis.

It has been almost ten years since the sulfonamide derivatives were introduced to the clinical medicine as antituberculous agents. However, the therapeutic value of sulfonamides in tuberculosis, particularly in comparison with the other agent such as PAS, has not been appreciated at all until very recently.

Sulfonamides are not especially potent against tubercle bacilli in vitro. The antituberculous activity of sulfamethizole is obviously not as potent as that of PAS in vitro. However, on the other hand, it exerts less severe side effects: For example, unlike PAS, sulfamethizole rarely causes gastrointestinal disturbances or hypersen-

sitivity reaction. Furthermore, it possesses a broadspectrum antimicrobial activity. The antibacterial activity of sulfamethizole against the acid-fast bacilli is equivalent to that of sulfisoxazole in vitro. The permeability of sulfamethizole is outstanding. It is also effective in the maintenance of an effective serum concentration of the active INH when administered in combination with INH. Therefore, sulfamethizole may be considered as potent as any other sulfonamide derivative, in the combination therapy for tuberculosis.

No appreciable side effect of sulfamethizole was observed, even though it had been given continuously for one year.