



Title	Sulfa剤の抗結核作用及び抗結核剤との併用に関する基礎的研究：第一報
Author(s)	谷脇, 舜; TANIWAKI, Shun
Description	
Citation	結核の研究, 11, 15-23
Issue Date	1959-10
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26673
Type	departmental bulletin paper
File Information	11_P15-23.pdf



Sulfa 剤の抗結核作用及び抗結核剤との併用に 関する基礎的研究

(第一報)

谷 脇 舜

(北海道大学結核研究所予防部 主任 高橋義夫教授)

(国家公務員共済組合連合会幌南病院 院長 小野純一博士)

(昭和 34 年 5 月 1 日受付)

結 論

Prontosil が Domagk¹⁾ により溶連菌に著効があることが認められて以来、Sulfa 剤は多くの誘導体が合成され、感染症の治療は飛躍的進歩を遂げた。

確実な治療法のなかつた結核症にも当然 Sulfa 剤が注目され、Rich and Follis²⁾ は Sulfanilamide を実験的豚鼠結核症に用いて、結核症の進展を抑制しえたと発表した。これには賛否両論があつたが、それ以来 Sulfa 剤の抗結核作用についての実験的研究が数多く報告されている³⁾⁴⁾。その後、Feldman and Hinshaw⁵⁾ により、Sulfon 系化合物である Promin が合成され人体実験に迄到達したが、動物実験程の効果を挙げえず、且副作用として可逆性の溶血性貧血を来すこともあり、必ずしも好ましい薬剤でないことが結論された。

その後も各種の Sulfa 剤の結核に対する実効は続行されたが、*in vitro* では有効であつても、それらの多くは *in vivo* では効果が認められず⁶⁾、実験的研究の域を脱しなかつた。

しかし、Domagk⁷⁾ は Sulfathiazole 及び Sulfathio-diazole の結核菌に対する特異的効果から、Thiazole 環を開環した TB₁ に着目し、試験管内及び動物実験に著効を挙げた。この成果は更に INAH へと発展し、遂に SM, PAS と共に結核症の治療に一大改革をもたらした。

以上のように Sulfa 剤そのものは、臨牀的には実用されなかつたが、本邦に於て齊藤⁸⁾⁹⁾が、SM, PAS, INAH に耐性を得た肺結核患者の外科的療法の補助手段として Sulfisoxazole を用い、又内藤¹⁰⁾¹¹⁾が INAH, PAS が結核菌以外の雑菌に効かないことから、雑菌処理の目的で INAH との併用に Sulfisoxazole を用い、夫々独立して

臨牀的に効果を挙げたことを報告した。

それ以来 Sulfisoxazole の抗結核作用、就中、INAH との併用効果に関して数多くの報告がある¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。又最近 Sulfisomidine についても基礎及び臨牀的実験が報告され¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、その臨牀的価値が認められ、Sulfa 剤の抗結核作用が改めて注目されるようになった。

以上のことから、本実験においては 7 種類の Sulfa 剤を撰び、その抗結核作用を検討した。今回はその第一段階として試験管内に於ける抗菌力及び抗結核剤 (SM, INAH) との併用効果について報告する。

実験材料ならびに方法

(i) 使用薬剤：

(a) Sulfa 剤：() 内は略号

- 1) Homosulfamine. (HO) (武田薬品)
- 2) Sulfisomidine. (SI) (第一製薬)
- 3) Sulfamethoxypyridazine. (SP) (Lederle 社)
- 4) Sulfathiazole. (ST) (吉富製薬)
- 5) Sulfadiazine. (SD) (中外製薬)
- 6) Sulfisoxazole. (SZ) (山之内製薬)
- 7) Sulfanilylxylamide. (SX) (藤沢薬品)

(b) 抗結核剤：INAH (第一製薬) 及び Dihydro-SM (科研)

(ii) 菌株：患者より分離した薬剤感性株、SM 10 γ 耐性株及び INAH 10 γ 耐性株の 3 株

(iii) 培地：1% 小川培地

(iv) 培養方法：小川培地で 3 週培養の集落より水晶球入コルペンによる手振り法で 1 mg/ml の菌浮游液を作り、これを 10⁻¹~10⁻⁵ に稀釈し、其の 0.1 ml ずつ接種、37°C に培養し、6 週後に集落数を算定した。

実験ならびに成績

実験 I. Sulfa 剤の試験管内抗菌力、培地中の Sulfa 剤の濃度は、5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 γ/ml の7段階とした。実験は技術的誤差を考慮して2回繰り返したが、この2回の実験にかけ離れた差異はみられなかつたので、成績は各段階の最高値をとり、その耐性分布曲線を描いた。

実験成績 (図 1~7)

Homosulfamine (図 1) については全く菌の発育阻止作用は認められなかつたが、Sulfathiazole (図 4) 及び Sulfisoxazole (図 6) は菌発育を 10~20 γ/ml で部分的に阻止し、各菌株共に 40 γ/ml で完全阻止し、Sulfisomidine (図 2) は 10~20 γ/ml で部分的発育阻止、50 γ/ml で各菌株に対して完全発育阻止を認めた。

又 Sulfamethoxypyridazine (図 3) 及び Sulfadiazine (図 5) は 20~30 γ/ml で部分的に菌発育を阻止し、70 γ/ml で各菌株に対して発育を完全に阻止した。Sulfa-

nilylxlamide (図 7) の抗菌力は比較的弱く、70 γ/ml でも完全発育阻止は認められなかつた。

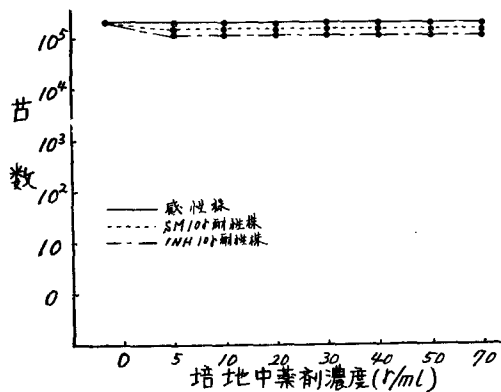


図 1 Homosulfamine.

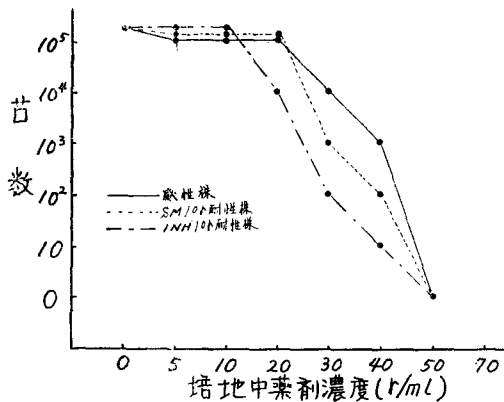


図 2 Sulfisomidine.

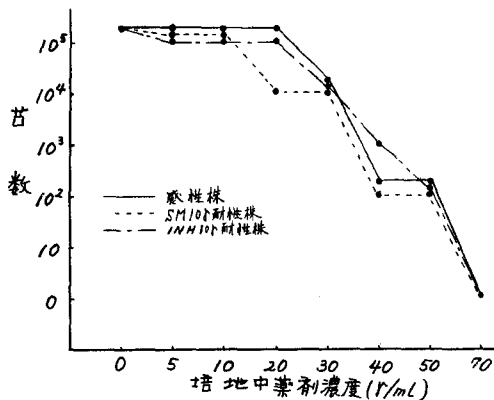


図 3 Sulfamethoxypyridazine.

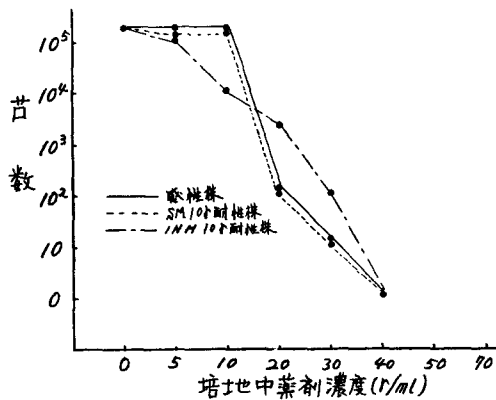


図 4 Sulfathiazole.

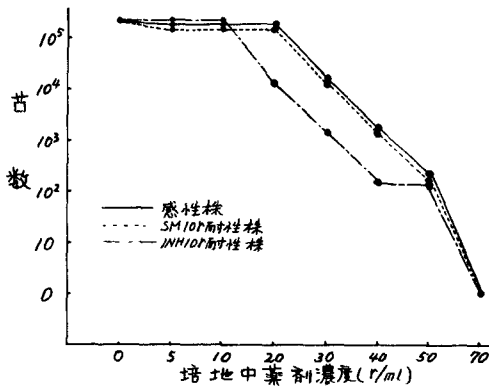


図 5 Sulfadiazine.

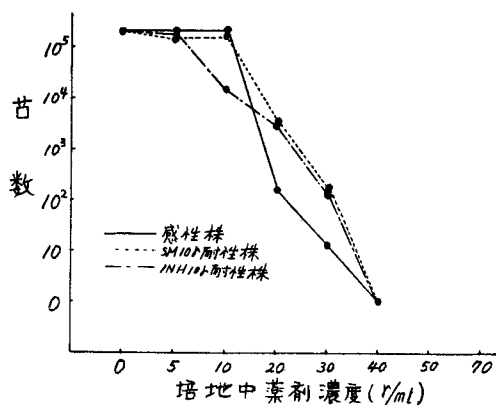


図 6 Sulfisoxazole.

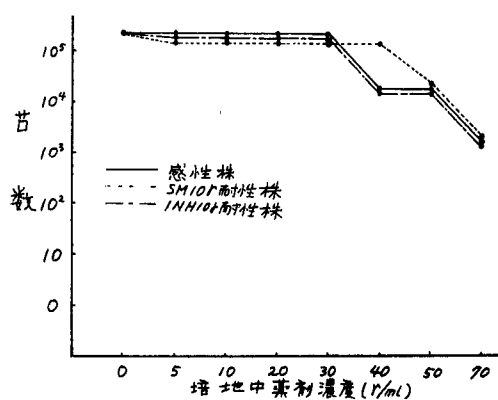


図 7 Sulfanilylxylamide.

以上のように実験に用いた Sulfa 剤は, Hosulfamine 及び Sulfanilylxylamide を除いては, SM 又は INAH に感受性であると耐性であるとを問わず, 40~70 γ /ml で完全に菌の発育を阻止した。又抗菌力の強さは ST=SZ>SI>SP=SD>IR>HO の順であった。

実験 II. Sulfa 剤と SM 及び INAH との試験管内に於ける併用効果。

実験 I に於て, 各 Sulfa 剤の完全発育阻止濃度を知つたので, これに近い 2 段階の濃度を SM 及び INAH に加えて試験管内に於ける併用効果を観察した。

培地中の SM 及び INAH の濃度は, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 5, 10, 100 γ /ml の 9 段階とし, これに併用した Sulfa 剤の濃度及び組合せは表 1 にしめた。猶, Irgafen 及び Hosulfamine は完全阻止濃度が得られなかつたが, 一応表にしめた濃度で実験を行った。

実験成績

感性株に対して: 併用効果を相加, 無関心, 拮抗に分

表 1 Sulfa 剤の使用濃度及び抗結核剤との組合せ

Sulfa 剤	Sulfa の濃度 及び抗結核剤 との組合せ	使用菌株		
		感性株	SM 10 γ 耐性株	INAH 10 γ 群性株
ST	20 γ +SM 30 γ +SM 20 γ +INAH 30 γ +INAH	8	9	10
SZ	20 γ +SM 30 γ +SM 20 γ +INAH 30 γ +INAH	11	12	13
SI	30 γ +SM 40 γ +SM 30 γ +INAH 40 γ +INAH	14	15	16
SP	40 γ +SM 50 γ +SM 40 γ +INAH 50 γ +INAH	17	18	19
SD	40 γ +SM 50 γ +SM 40 γ +INAH 50 γ +INAH	20	21	22
IR	50 γ +SM 70 γ +SM 50 γ +INAH 70 γ +INAH	23	24	25
HO	100 γ +SM 100 γ +INAH	26	27	28

[註] 表中の数字は図の番号をしめす。

けてみると, 各 Sulfa 剤ともに SM との併用は全く無関心で相加作用は認められなかつた。(図 8, 11, 14, 17, 2, 23, 26) これに対して INAH との併用は, Hosulfamine (図 26) 及び Sulfanilylxylamide (図 23) を除いては, 明らかに相加が認められた。

SM 10 γ 耐性株に対して: INAH との併用試験に於ては, 感性株に対すると同様に Hosulfamine (図 27) 及び Sulfanilylxylamide (図 24) を除いては相加が認められた。(図 9, 12, 15, 18, 21) SM との併用は無関心で Sulfa 剤の一方的作用のみであった。

INAH 10 γ 耐性株に対して: SM との併用及び INAH との併用は共に無関心で, Sulfa 剤の一方的作用であった。只, Sulfisoxazole (図 13) 及び Sulfamethoxyypyridazine (図 19) の 30 γ 添加, 又 Sulfisomidine (図 16) の 20 γ 添加に於て, SM 併用の場合の菌発育阻止力は, INAH 併用の場合よりも若干低下していた。

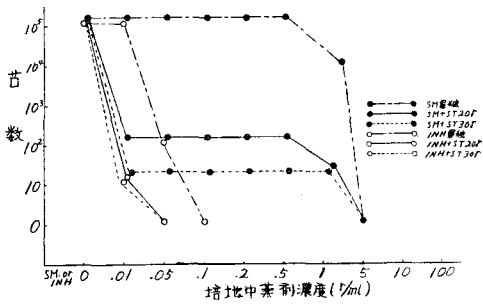


图 8 Sulfathiazole. (ST)
感性株接種

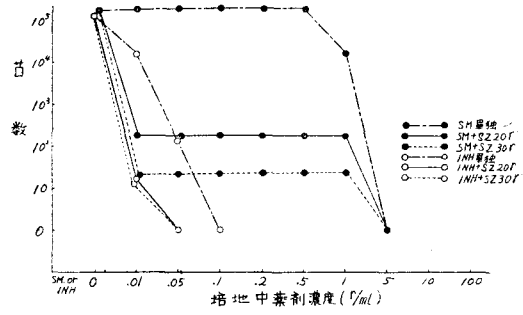


图 11 Sulfisoxazole. (SZ)
感性株接種

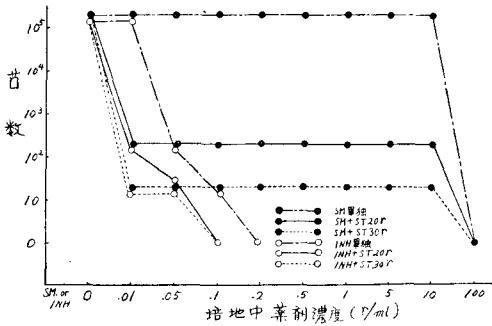


图 9 Sulfathiazole. (ST)
SM 10 γ 耐性株接種

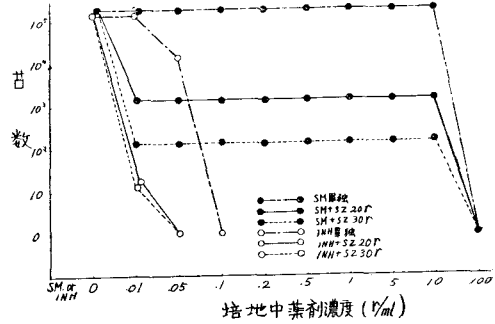


图 12 Sulfisoxazole. (SZ)
SM 10 γ 耐性株接種

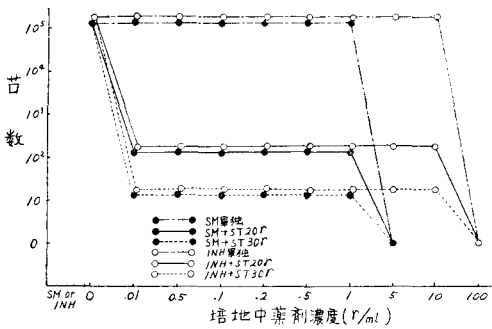


图 10 Sulfathiazole. (ST)
INH 10 γ 耐性株接種

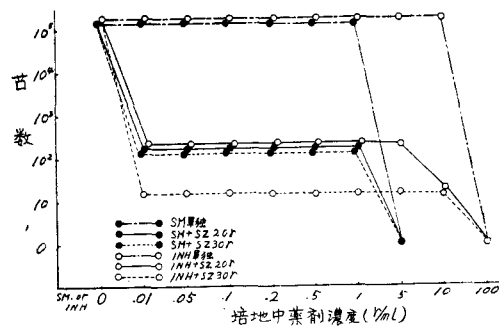


图 13 Sulfisoxazole. (SZ)
INH 10 γ 耐性株接種

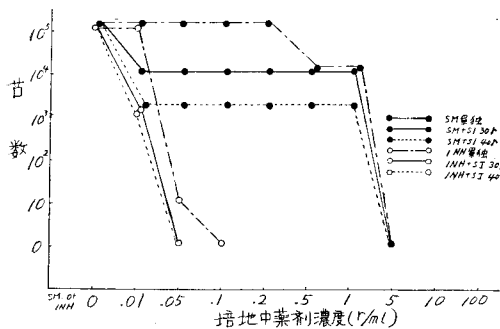


图 14 Sulfisomidine. (SI)
感性株接種

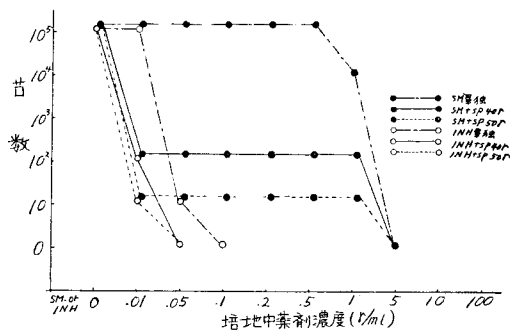


图 17 Sulfamethoxyridazine. (SP)
感性株接種

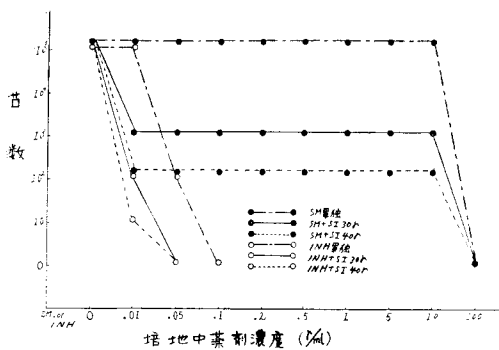


图 15 Sulfisomidine. (SI)
SM 10 γ 耐性株接種

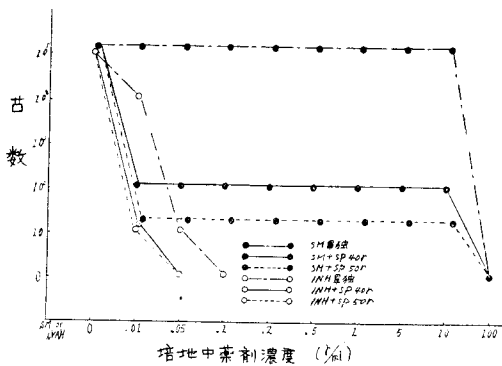


图 18 Sulfamethoxypridazine. (SP)
SM 10 γ 耐性株接種

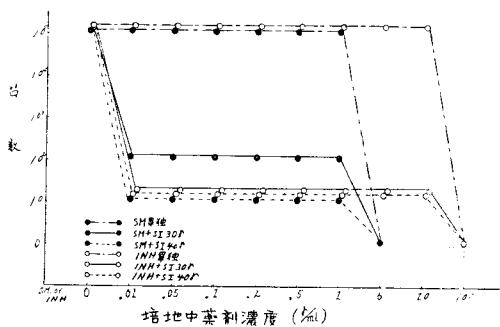


图 16 Sulfisomidine. (SI)
INH 10 γ 耐性株接種

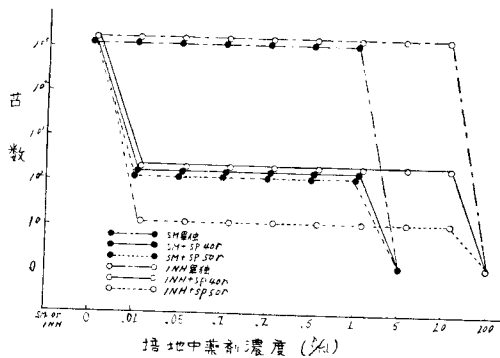


图 19 Sulfamethoxypridazine. (SP)
INH 10 γ 耐性株接種

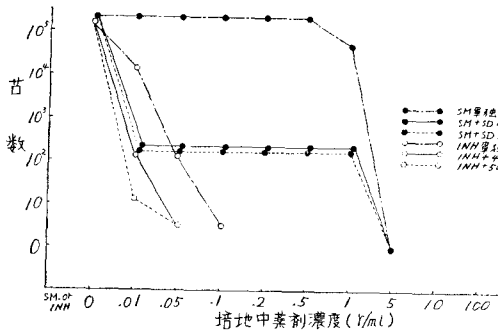


图 20 Sulfadiazine. (SD)
感性株接種

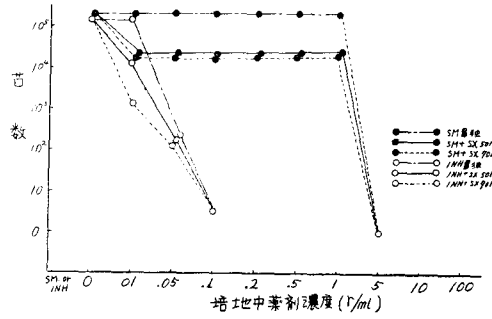


图 23 Sulfanilylxylamide. (SX)
感性株接種

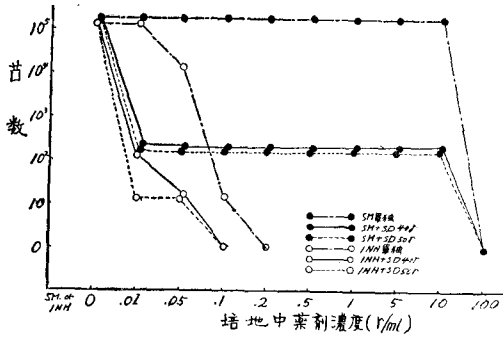


图 21 Sulfadiazine. (SD)
SM 10% 耐性株接種

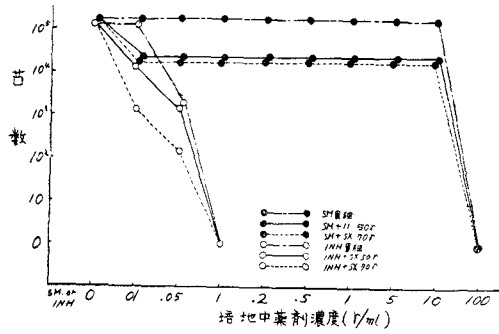


图 24 Sulfanilylxylamide. (SX)
SM 10% 耐性株接種

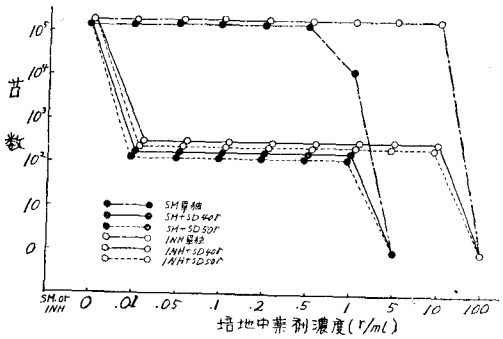


图 22 Sulfadiazine. (SD)
INN 10% 耐性株接種

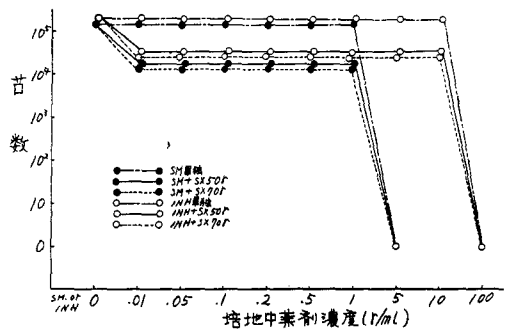


图 25 Sulfanilylxylamide. (SX)
INN 10% 耐性株接種

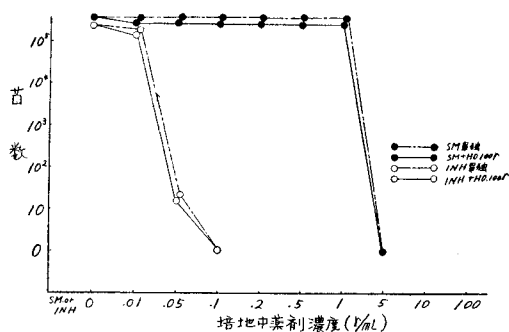


図 26 Homosulfamine. (HO)
感性株接種

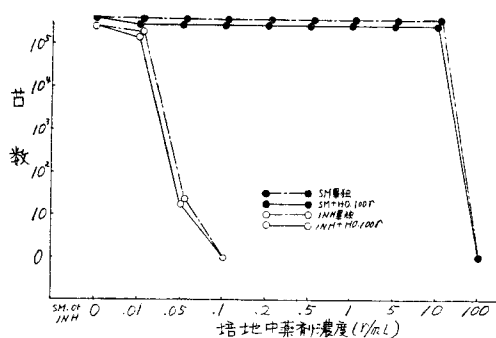


図 27 Homosulfamine. (HO)
SM 10γ 耐性株接種

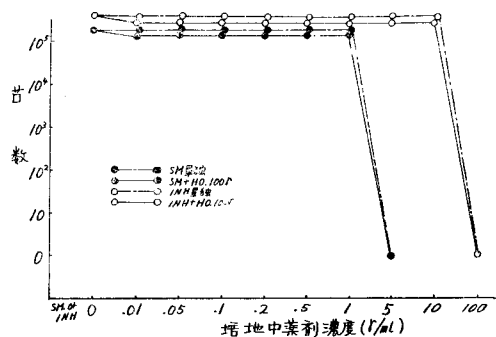


図 28 Homosulfamine. (HO)
INH 10γ 耐性株接種

考 按

Sulfa 剤の試験管内抗菌力について、東村¹⁷⁾は Frankfurt 株及び青山 B 株を用いて、50 μg を 1% 小川培地に接種し、Sulfisoxazole は F 株 100 γ/ml、青山株 50 γ/ml、Sulfathiazole は F 株 50 γ/ml、青山株 100 γ/ml、Sulfisomidine は両株とも 100 γ/ml で完全に発育を阻

止したと報告し、東海林¹⁸⁾は H37Rv 株 0.1 mg を Dubos 培地に接種し、Sulfathiazole, Sulfisomidine, Sulfisoxazole, Sulfamethoxypridazine はともに 40~80 γ/ml の間に有効濃度を認めたと述べている。又現在最も多く報告されている Sulfisoxazole の試験管内抗菌力について、齊藤⁹⁾は H37Rv 株 0.1 mg を小川培地に接種し、3~10 γ/ml、Kirchner 培地でも 10 γ/ml で完全に阻止、牛場¹¹⁾は H37Rv 株を Dubos 培地に接種して 20 γ/ml 部分阻止、50 γ/ml 完全阻止、小川¹²⁾は H37Rv 株 0.001 mg を小川培地に接種し 25 γ/ml で完全阻止、伊藤¹³⁾は患者喀出菌を小川培地に接種して 10 γ/ml で完全阻止したと述べているように、菌株、接種菌量、培地の種類により成績が異なり、更に内藤¹⁰⁾、東海林¹⁵⁾は培地の pH によつても抗菌力が変動すること報告している。何れにしても Sulfa 剤単独の抗菌力は、SM, PAS, INAH の抗菌力に比較して大きく劣っている。しかし今回行った実験に於て、Sulfathiazole, Sulfisoxazole, Sulfisomidine, Sulfamethoxypridazine, Sulfadiadine は程度の差はあるが、SM 及び INAH に耐性であるとなしにかかわらず、菌発育を 40~50 γ/ml で完全に阻止した。更に内藤¹⁰⁾、齊藤⁹⁾、牛場¹¹⁾等は PAS 耐性株に対しても、Sulfisoxazole はその発育を感性株同様に阻止したと報告している。斯様に Sulfa 剤が抗結核作用をしめすことは、最近副作用が少なく、且血中濃度が高度に持続する新しい Sulfa 剤が合成されている現在、又 SM, PAS, INAH に耐性を獲得した患者が増加している現状から、更に多種の Sulfa 剤について抗結核作用を追求することが望ましく思われる。

Sulfa 剤と SM との併用効果は拮抗的に作用するという報告⁸⁾¹⁰⁾と相加的に作用するという報告¹⁹⁾があるが、今回の実験に於ては各菌株に対して無関心であつた。しかし、INAH 耐性菌に対して、Sulfisoxazole と Sulfamethoxypridazine の 30 γ/ml 添加、及び Sulfisomidine の 20 γ/ml 添加に於て、SM 併用時の菌発育阻止力は INAH 併用時よりも若干低下していた。このことは SM との併用が拮抗作用の傾向を意味するのかも知れない。又は技術的誤差から生じた成績かも知れない。何れにしても併用効果は認められなかつた。この成績から SM と Sulfa 剤との併用は臨牀的にも意味がないものと思われる。

つぎに INAH と Sulfa 剤の併用試験に於て、INAH 耐性菌に対しては効果が認められなかつた。この成績から、齊藤⁹⁾の報告に反して INAH 高度耐性菌喀出患者の治療に、Sulfa 剤と INAH との併用は期待出来ないように思われる。しかし、Sulfathiazole, Sulfisoxazole,







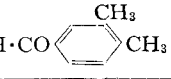

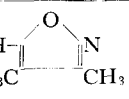

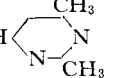

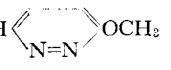
Sulfisomidine, Sulfamethoxyypyridazine, Sulfadiazine は、感性株のみならず SM 耐性株に対しても明らかに併用効果を認めた。このことは臨牀的にも大きな意義を有するものと思われる。

INAH と Sulfisoxazole 又は Sulfisomidine との併用効果に関しては多く報告されているが、東海林¹⁹⁾によれば、INAH に対する Sulfa 剤の併用効果は Sulfa 剤自身の抗結核作用よりも、Sulfa 剤の併用により INAH のアセチル化を遅延させ、INAH の血中濃度を高く、且長維持させる為と結論している。

これに関連して考えられるものに PZA がある。即ち PZA 単独では結核菌に対する試験管内発育阻止作用は弱いが、INAH と併用した場合其の抗菌力が著しく増強され、生体内実験に於ても同様なことが証明される。この機序は明らかでないが、PZA が INAH のアセチル化を阻止する為と云う²⁰⁾。しかし INAH 耐性菌には臨牀上効果がないと報告されている²¹⁾。

以上のことから、生体内で Sulfa 剤と INAH を併用して効果を期待するには、矢張り試験管内実験に於ても INAH と併用効果を有するものが望ましく、従つて今回の実験に於て、Sulfathiazole, Sulfisoxazole, Sulfisomidine, Sulfamethoxyypyridazine, Sulfadiazine の5種が考えられ、更に結核症の治療上、長期連用の必要性から考えると、副作用の比較的小さい Sulfisoxazole, Sulfisomidine, Sulfamethoxyypyridazine に限定される様に思われる。特に Sulfamethoxyypyridazine は、その血中濃度が長時間保たれ、臨牀的には使用量が少量で済むことが認められているので、以上の点から興味ある薬剤と思われる。然し Sulfamethoxyypyridazine と INH 併用に関する臨牀成績は現在のところ皆無であるから、果して本剤が Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine のように臨牀的に確実に併用効果があるかどうかは現在のところ明かでない。将来の研究に俟たねばならない。

表 2 各種サルファ剤の化学構造と抗結核作用

薬品名	化学構造	抗結核菌作用	INAH との併用効果 (in vitro)
Homosulfamin	$\text{H}_2\text{N}\cdot\text{H}_2\text{C}$  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}_2$	無	無
Sulfathiazole	H_2N  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}$ 	部分：10~20 γ /ml 完全：40 γ	有
Sulfadiazine	H_2N  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}$ 	部分：20~30 γ /ml 完全：70 γ	有
Sulfanilylxylamide	H_2N  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}$ 	部分：70 γ /ml 完全：>70 γ	無
Sulfisoxazole	H_2N  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}$ 	部分：10~20 γ /ml 完全：40 γ	有
Sulfisomidine	H_2N  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}$ 	部分：10~20 γ /ml 完全：50 γ	有
Sulfamethoxyypyridazine	H_2N  $\text{SO}_2\cdot\text{NH}$ 	部分：20~30 γ /ml 完全：70 γ	有

最後に、本実験に使用した Sulfa 剤の結核菌に対する抗菌力をその化学構造式の上からながめて見ると興味ある事実がうかがわれる。即ち表 2 に示されているように、Homosulfamin には全く抗菌力がないことからみると、各種 sulfa 剤の抗菌力に関しては、各 sulfa 剤がも

つている sulfanyl 基は無関係であつて、sulfa 剤の抗菌力は sulfanyl 基に結合されている他の薬剤によつて決定される事が大体想像される。しかも抗菌力の点からのみ見ると (吸収のよしあし、血中濃度及び毒性は別として)、結合薬剤としては 6 環のものより 5 環のもの

(sulfaziazole, sulfisoxazole)の方がよいように思われる。この事は Sulfa 剤の抗結核作用を考察する上に重要な問題であるから、今後追求して行きたいと思う。

結 論

7種の Sulfa 剤について、薬剤感性株、SM 耐性株及び INAH 耐性株に対する抗菌力、及び抗結核剤 (SM, INAH) との併用効果を試験管内に於て検討した。

1) 試験管内抗菌力

各菌株ともに、Sulfathiazole 及び Sulfisoxazole は $40 \gamma/ml$, Sulfisomidine は $50 \gamma/ml$, Sulfamethoxyypyridazine 及び Sulfadiazine は $70 \gamma/ml$ で完全に発育を阻止した。而し Sulfanilylxylamide は $70 \gamma/ml$ で部分阻止にとどまり、Homosulfamine には抗菌力が認められなかつた。

2) Sulfa 剤と SM 及び INAH との併用効果

i) 各菌株ともに SM との併用は無関心であつた。

ii) INAH との併用は、感性株及び SM 耐性株に対しては、Homosulfamin, Sulfanilylxylamide を除き明らかに相加作用が認められた。而し、INAH 耐性菌に対しては、Sulfa 剤の一方的作用であつた。

擧筆に当り、御指導及び御校閲を戴いた高橋教授に感謝すると共に、研究に御援助戴いた小野院長に感謝する。

文 献

- 1) Domagk.: Deutsch. Med. Wschr., 61, 250, 1935.
- 2) Rich & Follis: Johns-Hopkins Hosp. 62, 77, 1938.
- 3) 三浦: 薬学, 2, 59, 1948.
- 4) 結核化学療法に於ける最近の海外文献, 最新医学, 4, 735, 1949.
- 5) Feldman & Hinshow: Am. Rev. Tuberc., 41, 732, 1940.
- 6) Domagk: Am. Rev. Tuberc., 61, 8, 1950.
- 7) 齋藤: 日本臨牀外科医会誌, 15, 147, 1954.
- 8) 齋藤: 日本臨牀結核, 15, 694, 昭 31.
- 9) 内藤: 綜合臨牀, 3-4, 1954.
- 10) 内藤: 日本臨牀結核, 15, 674, 昭 31.
- 11) 牛場: 日本臨牀結核, 15, 664, 昭 31.
- 12) 小川: 日本臨牀結核, 15, 694, 昭 31.
- 13) 伊藤: 日本臨牀結核, 15, 776, 昭 31.
- 14) 砂原: サイアジンの抗結核作用, 第9集, 1958.
- 15) 坂本: 呼吸器診療, 13-7, 1958.
- 16) 桑田: 呼吸器診療, 13-9, 1958.
- 17) 東村: 日本化学療法会雑誌, 3, 187, 1955.
- 18) 東海林: 結核の研究, 9, 12, 1958.
- 19) 小酒井: 日本臨牀結核, 15, 770, 昭 31.
- 20) 日本結核全書, 6, 360, 昭 32.
- 21) 厚生省結核療法研究協議会: 日本医事新報, 1646号, 昭 30.