

# 結核の化学療法研究

## 第 130 報

### 3-Amino-4-hydroxybenzoic Acid Hydrazide の実験的 PAS 耐性菌感染に対する治効試験

金沢大学医学部第二内科教室(主任 日置教授)

白 鴻 鍵

(昭和31年4月30日受附)

Chemotherapeutic Studies in Tuberculosis.

Report 130.

Therapeutic Effects of 3-Amino-4-hydroxybenzoic Acid Hydrazide in Experimental Tuberculosis, Infected with PAS-Resistant Strain.

Hong-geon Paik

2nd Medical Clinic, School of Medicine,  
Kanazawa University.

(Director ; Prof. Dr. M. Heki)

## 緒 論

抗結核剤たる streptomycin<sup>1)</sup> (STM), p-aminosalicylic acid<sup>2)</sup> (PAS), Isonicotinic acid hydrazide<sup>3)</sup> (INAH) 等の出現により, 結核に対する化学治療は長足の進歩を遂げたとはいえ, それらの薬品に対して耐性を獲得した菌が漸次増加しつつあることは周知の事実である。

これがために既成抗結核剤の併用等による使用方法の研究により耐性菌の出現を可及的に抑え, その間に治療目的を達成せんとするが如き試みも重要であるが, 新しい抗結核剤の研究並びに, 耐性獲得機構の解明はより一層有意義なことであるは論を俟たぬ。

吾々教室にあつては年来結核の化学療法研究を続行しているが, その一部として, 先きに夙くも p-aminosalicylic acid hydrazide (PASAH) の合成<sup>4)</sup> を行い, これが管内結核菌発育阻止試験<sup>5)</sup>, 結核菌の保存呼吸に及ぼす影響<sup>6)</sup>, Slide-cell-culture<sup>7)</sup> 試験成績, 動物実験等<sup>7), 8)</sup> を実施,

その適量を使用すれば INAH に匹敵する結果を得ることを示した。

しかし略々同等の成績を収めんがために前者は後者の約4倍量を必要とするものの如く, 又 PASAH は化学構造上類似する PAS の性質を同時に有し, 一時に血中の level が高くなるが, 排泄も頗る迅速で, 加うるに PAS 耐性菌は本剤に対しても感受性を知っていることが吾教室坂井<sup>9)</sup>, 又他では鈴木<sup>10)</sup>等により確認せられた。

これを要するに, PASAH は結核菌に対する発育阻止力は hydrazide 化合物であるに PAS よりは一応強力なるものを示したが, INAH そのものを凌駕し得ず, 特に取立てて特徴とすべきものもなかつた。外に最近宮武<sup>11)</sup>は PASAH の hydroxy 基を halogen 基並びに ester 基に, 又 amino 基を nitro 基で置換したが抗菌力の減弱又は消失を来したのみだと報告したが, 蓋しこれは従来のこの種研究成績から見て当然の結

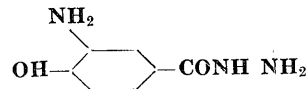
果でもあろう。

然るに著者は PASAH の構造異性体を創製して、その管内結核菌発育阻止試験を次々試みている中 3-amino-4-hydroxybenzoic acid hydrazide (MAPOBAH) は PAS と略さ 同様に 17/ml ( $H_{37}$ -Rv 株, Kirchner 培地, 4 週間培養) の抗菌力を示したが、同僚上田の研究によるに、STM 耐性菌に対して、將亦 PAS 耐性菌に対しても、更には INAH 耐性菌に対しても何ら効力の減退を見ないという経験が得られた。

斯る事実は頗る珍重すべきで、尤も MAPOBAH 耐性菌としその出現は遂には避け得ないであろうが、以上の意味で本剤は新剤であることは疑う余地がない。又 PASAH の原物質たる PAS は相当の抗菌力を有するのに反し、本剤の

原物質たる “Orthoform” には何ら斯る作用の保有せられていないことは銘記すべきで、言換えれば “Orthoform” に抗菌力が全然認められていない丈に、これが hydrazide を作製しても余り期待をかけない筈であつたのに、斯る特性を生じたことは実に奇異である。

因みに MAPOBAH は溶融点  $244^{\circ}\text{C}$  の白色針狀結晶で、3-amino-4-hydroxybenzoic acid methylester と hydrazine hydrate を水溶上で加温反応せしめたものである。



3-amino-4-hydroxybenzoic acid hydrazide  
(略 MAPOBAH)

## 実

## 験

### 実験方法

#### 1. 試験

4 週間管理飼育せる体重 350g 前後の健常雄性海狼 48 頭を試験に供した。なおこれらのものについては予め Römer 氏反応陰性なることが確認せられた。

#### 2. 供試菌株及び菌液の調製

供試菌は教室研蔵の PAS 耐性 ( $100\gamma/\text{ml}$ ) 人型結核菌  $H_{37}$  RV で、即ち本菌を岡・片倉培地に約 4 週間培養、発育良好なる菌苔を鈎菌し、乾燥滅菌せる濾紙間に挟み樹ね水分を除去したる後秤量、直ちに消毒拭拭せる環型鉢に移し、滅菌生理的食塩水を滴下し乍ら 30 分間細かく磨碎して、最後に同食塩水 1.0cc 中菌量 0.04mg を含有せるよう「エムルジオン」を作製した。

#### 3. 接種方法

上記「エムルジオン」を振盪しつつ注射器に採り、その 0.5cc (菌量 0.02mg) を各海狼右後鼠蹊部皮下に注射した。

#### 4. 薬物投与

菌接種後 4 週を経たる後、試験を 8 群に分ち、本物質 (以後 MAPOBAH と略称す) 及び、これと比較検討するため p-aminosalicylic acid hydrazide (PASAH と略称す) Isonicotinic acid hydrazide (INAH) 及び Sodium p-aminosalicylic acid (PAS) を下記の量において投与した。この量は孰れも 1 日投与量である。

第 1 群 8 頭 MAPOBAH 20mg

第 2 群	8 頭	MAPOBAH	10mg
第 3 群	8 頭	INAH	5mg
第 4 群	8 頭	PASAH	20mg
第 5 群	8 頭	PAS	100mg
第 6 群	8 頭	対 照	無処置

なお薬剤は次の如き処方により練り合せ、截丸器を用いて丸剤となし、搦子を用いて海狼の口中深く挿入確認した。

第 1 群用	
MAPOBAH	0.3g
小麦粉	1.5g
乳 糖	0.3g

以上 30 丸となし、1 日 2 回、朝夕 1 丸宛を服用せしめる。

第 2 群用	
MAPOBAH	0.15mg
小麦粉	1.6g
乳 糖	0.5g

以上 30 丸となし、1 日 2 回、朝夕 1 丸宛を服用せしめる。

第 3 群用	
INAH	0.075g
小麦粉	1.7g
乳 糖	0.5g

以上 30 丸となし、1 日 2 回、朝夕 1 丸宛を服用せし

める。

#### 第4群用

PASAH	0.3g
小麦	1.5g
粉乳	0.5g

以上30丸となし、1日2回、朝夕1丸宛を服用せしめる。日光により淡光色に変色するので嚴重に遮光貯蔵した。

#### 第5群用

PAH	1.5g
小麦粉	2.0g
乳糖	1.0g

以上30丸となし、1日2回、朝夕2丸宛を服用せしめる。

かくて1週1日の休薬日を除き連日投与すること8週間に及び、投与50日に至つて一応終了せるものとした。

### 5. 経過観察並びに諸検査

薬物投与開始に先立ち（菌接種4週後）接種側鼠蹊腺の腫脹を検し、各群とも全頭米粒大より小豆大に腫脹せるを確認した。又対照動物の中3頭をその時撲殺剖検し、脾臓にも結核病変の既に認められることを確認した。実験期間中常に試獣の一般状態に注意を払うと共に週1回体重測定を行い、又鼠蹊淋巴腺を触知してその腫脹度を次の如き記号を用いて記録した。

淋巴腺の腫脹度

- 一 全く正常にして腫脹を触知し難きもの
- ± 高々米粒大のもの
- 十 米粒大より大きく、小豆大迄のもの
- 卅 小豆大より大きく、大豆大迄のもの
- 卅 大豆大より大きく、豌豆大迄のもの
- 卅 蚕豆大及びそれ以上のもの

次いで薬物の投与終了後10日を経て一斉に撲殺剖検に付し、次の諸検査に従事した。

#### 1) 肉眼的並びに組織学的検査

先ず初感染巣を検し、次いで腸間淋巴腺、肺門部淋巴腺の大きさ、軟化の如何、更に肺、肝、脾、腎についてその結核結節形成の模様を肉眼的に観察し、結核病変に罹患の度を次の如き記号で表わす。

結核結節形成の度

- 一 結核結節の全く認められないもの
- ± 結節の極めて少数なるもの
- 十 結節の少数なるもの

卅 中等大の結核結節を認めるもの

卅 明らかに相当高度の病変を有するもの

卅 病変の甚だ高度のもの

次いで肝、脾、肺、鼠蹊淋巴腺を10%ホルマリン液（原液を10倍に希釈する）中に固定、パラフィン封埋法により切片となし、ヘマトキシリン・エオジンにより重複染色、ワンギーソン氏結締組織染色並びに組織内結核菌染色（Ziehl-Neelsen 氏法）を施し、顕微鏡検査に供した。

#### 2) 脾及び鼠蹊淋巴腺の重量測定

剖検直後濾紙を用いて大体の水分を去りたる後、これを秤量した。

#### 3) 臓器内結核菌の定量培養

剖検時特に肝、脾、肺の切片夫々0.1g及び接種側鼠蹊腺の一部を無菌的に採り、これを滅菌乳鉢内に細挫、4%苛性ソーダを等量加えて懸濁液となしその全量の1/8宛を小川培地3本に夫々流注し、24時間傾斜静置したる後、37°Cに培養、8週後の集落数を算えた。

### 実験成績

#### 1) 死亡

INAH群中の1頭は菌接種後78日（投薬後41日）、PASAH群中の1頭は菌接種後87日（投薬後50日）対照群中の1頭は菌接種後93日にして何れも下痢にて斃死したが、その他の試獣並びにMAPOBAH群、PAS群の全頭は何れも全試験期間、即ち菌接種後97日間よく生存に堪えた。

#### 2) 薬物による副作用

薬物による副作用として特に認むべきものはなかつた。

#### 3) 試獣の一般状態

飼料の攝取状態、挙動の活発さ、体を把握せる際の充実感、発育状態等を観察するに、最も良好なるはINAH群、MAPOBAH 20mg群、同10mg群であり、実験末期になるにつれて漸次衰弱を来せる対照群、PAS群及びPASAH群に属した。

#### 4) 体重の変化（第1表参照）

薬物投与開始直後と剖検直前との体重を比較するに、その増加はMAPOBAH 20mg群にお

いて最高 200g, 最低 110g, 平均増加 137g, MAPOBAH 10mg 群においては最高 150g, 最低 100g, 平均増加 130g, INAH 群においては最高 190g, 最低 100g, 平均増加 139g, (斃死せる 1 頭を除く) PASAH 群において最高 160g, 最低 90g, 平均増加 120g (斃死せる 1 頭を除く), PAS 群において最高 180g, 最低 80g, 平均増加

121g, 対照群は最高 150g, 最低 60g, 平均増加 115g で, その最も増加を示せるは INAH 群, MAPOBAH 20mg 群, 次いで MAPOBAH 10mg 群, 更に PASAH 群, PAS 群, 対照群の順になる.

5) 接種側鼠蹊淋巴腺の変化 (第 2 表参照)  
治療開始時, 即ち菌接種後 4 週目に米粒大よ

Table 1. The Effect of MAPOBAH, INAH,

Drugs		MAPOBAH (20mg)		MAPOBAH (10mg)															
Guinea Pigs	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18		
Living Days		97	"	"	"	"	"	"	"	97	"	"	"	"	"	"	"	"	
Days of treatment		50	"	"	"	"	"	"	"	50	"	"	"	"	"	"	"	"	
Pathological Findings at Autopsy	Spleen	—	±	±	—	±	—	±	—	—	±	±	+	+	+	±	±		
	Liver	—	—	±	—	±	—	—	—	—	—	±	±	—	—	—	±		
	Lung	—	—	—	—	±	—	—	±	±	—	±	±	—	—	—	—		
	Kidney	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Mesenterial Lymphnode	±	±	+	—	±	±	+	±	+	+	±	+	+	+	+	+		
	Tracheal Lymphnode	±	±	±	+	±	—	+	±	+	+	+	+	+	+	±	+		
Inguinal Lymphnode		+	+	+	±	±	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+		
Weight of Spleen (g)		0.6	0.8	1.0	0.7	0.5	0.7	0.8	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.6		
Average Weight of Spleen (g)		0.7									0.8								
Weight of Ing. Lymphnode (g)		0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2		
Average Weight of Lymphnode (g)		0.1									0.2								
Weight of Animal before Treatment (10g)		37	35	39	34	42	35	42	45	41	35	37	36	41	41	42	33		
Weight of Animal before Autopsy (10g)		48	49	59	47	55	47	56	57	54	50	51	49	56	53	54	43		
Average Gain of Weight (g)		137									130								

Table 2. Changes of

Drugs		MAPOBAH (20mg)								MAPOBAH (10mg)								INAH (5mg)							
No.		1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18	21	22	23	24	25	26	27	28
Week	1	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	±	+	+	±	+	+	+	+	±	+
	2	+	±	±	±	±	±	+	±	±	+	+	+	±	+	+	±	+	+	±	+	±	±	±	±
	3	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±
	4	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	5	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	6	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	±
	7	+	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	8	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	9	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	+	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	10	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	+	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

り小豆大迄に腫脹せるを認めた各海狗鼠腺淋巴腺は、投与開始後3週を経る迄は各群ともむしろより腫大するか、若くは現状維持で、INAH群においても8頭中1頭を除く他は何ら縮小するものを認めなかつた。4週に入つてINAH群に更に1頭縮小せるものを認めるのみであつたが、5週に入るや MAPOBAH 20mg 群に8頭

中6頭, INAH 群に8頭中4頭(即ち全部で8頭中6頭)に縮小傾向を認めた。更に6週に入り INAH 群は8頭中1頭米粒大を除き, その他全部小豆大に迄縮小し, MAPOBAH 20mg 群も全頭小豆大迄になったが, MAPOBAH 10mg群は漸く8頭中3頭に縮小傾向を示せるのみ, PASAH 群, PAS 群には何らの縮小を認めしめ

## PASAH and PAS in Tuberculosis of Guinea Pigs.

INAH (5mg)								PASAH (20mg)								PAS (100mg)								Control							
21	22	23	24	25	26	27	28	31	32	33	34	35	36	37	38	41	42	43	44	45	46	47	48	51	52	53	54	55	56	57	58
97	〃	〃	〃	〃	〃	〃	78	97	87	97	〃	〃	〃	〃	〃	97	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	97	〃	〃	〃	〃	〃	〃	93
50	〃	〃	〃	〃	〃	〃	41	50	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	50	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃								
— ± — ± — ± — (—)								+(†)± ± + ± + †								± † + † ± ± ± †								‡ † † † † † † † (‡)							
— — — ± — ± — (—)								± (±)± ± + ± ± ±								± ± + + ± ± ± +								† † † † † + † † +(†)							
— — — ± — — — (—)								± (±)± — ± ± ± +								± ± ± ± ± ± ± +								† † † — — — — — (‡)							
— — — + — — — (—)								— (—)— — — — —								— — — — — — — —								— — — — — — — (—)							
+ ± + + ± + + (—)								+(±)+ + + † † † †								+ + † + + + ± +								† † † † † † † † (†)							
+ ± ± + ± ± + (—)								+(†)† + † † † † † †								+ + † † † † † + + †								† † † † † † † † (†)							
± ± ± ± ± ± + (±)								+(†)† † † † † † †								‡ † † † † † † †								† † † † † † † † (†)							
0.5 0.8 0.7 0.8 0.7 0.8 0.6 0.5								0.6 1.4 1.0 0.6 1.0 1.0 1.0 1.2								0.8 0.9 0.8 1.1 0.9 0.8 0.7 1.3							1.4 1.3 1.8 1.2 1.3 2.0 1.8 6.5								
0.7								0.9								0.9															
0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1								0.1 0.2 0.2 0.2 0.3 0.2 0.4 0.6								0.4 0.3 0.5 0.5 0.3 0.5 0.2 0.2								0.1 0.7 0.2 0.6 0.3 0.4 0.3 0.2							
0.1								0.3								0.4															
31 45 38 43 32 35 39 38								44 38 40 34 40 37 39 40								29 45 35 45 37 41 39 40								40 36 37 39 36 36 40 32							
41 56 51 55 50 54 54 46								53 48 51 49 51 47 50 56								47 56 49 52 49 56 51 48								52 44 46 54 47 46 54 39							
139								120								121															

## Regional Lymphatic Gland.

[illegible]

なかつた。次いで8週に至るや、INAH 群、MAPOBAH 20mg 群は全頭高々米粒大に触知せられるに過ぎず、MAPOBAH 10mg 群において8頭中5頭が小豆大に、3頭が米粒大に縮小したが、PASAH 群においては8頭中1頭が小豆大に止まりたる他全頭なお大豆大より豌豆大

の腫脹を示し、腫大するとも縮小する傾向が全く認められなかつた。対照群では無論、経過の進むに従つて漸次腫脹の度を増し8頭中1頭が蚕豆大、4頭が豌豆大、3頭が大豆大に達した。而してこの状態が最後まで続いた。

これを要するに、鼠蹊淋巴腺の縮小傾向の最

Table 3 Histological Findings of Spleen of Animals,

Drugs		No.	MAPOBAH (20mg)								MAPOBAH (10mg)									
Guinea	Pigs		1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18		
Inflammatory Nodule	Necrosis		—	—	±	—	±	—	—	—	—	—	±	±	±	±	—	—	—	
	Epithelioid Cells	in Follicle	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±		
		in Perifollicle	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	±	±	—	±	—
		in Pulp	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—
	Giant Cells		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—		
	Lymphoid Cells		++	++	++	++	++	++	++	++	±	+	++	++	++	++	++	+	+	
Proliferation of Connective Tissue			±	—	—	—	—	—	—	±	±	—	—	—	—	—	±	±		
Congestion			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++	+	+	+	+	
Tubercle Bacilli			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	

Table 4 Histological Findings of Liver of Animals,

Drugs			MAPOBAH (20mg)								MAPOBAH (10mg)								
Guinea Pigs			No.																
			1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18	
Liver Cells	Cloudy Swelling		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	Vacuolar Degeneration	Center of Lobule	—	—	—	—	—	—	±	—	±	—	—	±	—	—	—	±	
		Periphery of Lobule	—	—	±	—	—	—	±	—	±	—	—	±	—	—	—	±	
	Necrosis	Center of Lobule	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Intermediary Zone		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Periphery of Lobule		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Glisson's Sheath	Inflammatory Nodule	Necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Infiltration of Epithelioid Cells	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	±	+	—	++	—	±
		Invasion of Epithelioid Cells towards	Center of Lobule	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—
			Intermediary Zone	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	±	—	+	—
	Periphery of Lobule	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	++	—	—	
	Giant Cells	Lymphoid Cells	±	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	±	—	—	—	—
		Proliferation of Connective Tissue	±	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	±	—	±	—	±
		Congestion	±	+	+	±	±	±	±	+	+	+	+	±	±	+	+	±	++
		Edema	±	—	±	—	—	—	—	—	—	±	—	—	+	±	±	—	±
		Proliferation of Biliary Tract	±	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	±	—	±	—	—
Tubercle Bacilli		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	

a. 肉眼的所見 (第 1 表 附圖 1 ~ 3 参照)

i) 脾臓：結核結節形成の度について INAH 群，MAPOBAH 20mg 群の両群が最も軽度であつて，殆んど同程度と見られた．INAH 群の 8 頭中 3 頭，MAPOBAH 群の 8 頭中 4 頭に軽少の病変を認めた．その平均重量は両群とも 0.7g でこれ亦同等であつたが MAPOBAH 20

INAH (5mg)								PASAH (20mg)								PAS (100mg)								Control							
21	22	23	24	25	26	27	28	31	32	33	34	35	36	37	38	41	42	43	44	45	46	47	48	51	52	53	54	55	56	57	58
—	—	—	±	—	—	—	—	±	+	±	±	+	±	+	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	+	±
—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
—	—	—	±	—	—	—	—	+	±	±	+	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±
—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	±	+	±	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	+	+	+	±	+	—
—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	±	±	+	±	+	+	±	+	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	+	+	±	±
±	±	±	±	—	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	—	—	—	—	—	—	±	±	±	±	±	±	±	±
—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	+	+	±	±	±	+	±	±	±	±	+	+	+	+	±	+	+	±
±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	±	+	+	±
—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

INAH (5mg)								PASAII (20mg)								PAS (100mg)								Cotrol							
21	22	23	24	25	26	27	28	31	32	33	34	35	36	37	38	41	42	43	44	45	46	47	48	51	52	53	54	55	56	57	58
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
-	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	±
-	-	-	-	±	-	±	±	±	±	-	-	-	-	±	±	±	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-	±
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	++
-	-	-	-	-	-	±	-	+	+	±	±	±	±	+	+	±	±	±	+	±	+	±	±	±	++	+	++	+	++	++	+++
-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	-	-	±	±	±	-	±	-	±	±	±	+	±	+	-	+	+	++
-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	++	±	++	±	++	++	+++
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	-	±	±	+	+	±	±	±	+	±	+	±	±	±	++	+	++	+	++	++	+++
-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	-	±	±	-	-	-	-	+	-	+	±	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	-	±	-	±	-	-	±	±	±	±	±	±	+	±
-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	-	±	-	±	-	±	-	+	±	+	±	+	+	++
+	±	±	±	±	±	+	+	±	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	±	-	±	-	±	±	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	-	±	-	±	-	±	-	+	±	+	±	+	+	++
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++

mg 群中の 1 頭は 1.0g で他に比し稍々腫脹の度が強かつた。

次いで MAPOBAH 10mg 群脾の平均重量は 0.8g を示し、前両群におけるよりも稍々増量、結核結節はこれを少数に認めるもの 8 頭中 3 頭、PASAH、PAS 群においては結節の稍々多きもの前群に 8 頭中 2 頭、後群に 8 頭中 3 頭を算したが、INAH、MAPOBAH 両群に比し病変はより高度なものを認めざるを得ない。而うして対照群では実験途中で斃死せる脾重量 6.5g を算せる 1 頭を除き、他は平均重量 1.5g に達したが、無論これは試験群より腫脹度大なるを意味し、事実又全頭に中等度以上の病変を認めしめた。なお乾酪性病変の特に強度のものを PAS 群、PASAH 群中各 2 頭を認め、対照群は

全頭これに属したが、INAH 群及び MAPOBAH 両群にはかかるものが 1 例も認められなかつた。

ii) 肝臓：肝にありても INAH 群及び MAP OBAH 20mg 投与群は夫々 8 頭中 2 頭に結核結節形成の軽度なるを認めしのみ、MAPOBAH 10mg 投与群にありても 8 頭中 3 頭に認めたに過ぎず、残余の全頭は少なくとも肉眼的に何ら所見を呈せざるものに属した。

然るに PAS 群においては 8 頭中 3 頭に少数の結節を、残りの全頭にも極めて少数乍ら同じく結節を認めしめた。

又 PASAH 群にあつては中等度の病変を示せるもの 8 頭中 1 頭あり、残り 7 頭も全く軽度乍ら病変を認めしめた。

Table 5 Histological Findings of Lung of Animals,

Drugs Guinea Pigs	No.	MAPOBAH (20mg)								MAPOBAH (10mg)							
		1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18
Inflammatory Nodule	Necrosis	—	—	±	—	—	—	—	—	±	±	±	—	—	±	—	—
	Epithelioid Cells	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—
	Giant Cells	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Lymphoid Cells	±	±	±	—	±	±	—	—	±	+	—	—	±	+	—	±
Proliferation of Connective Tissue		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	—	±	±	±	±	±
Bronchiolitis		±	±	±	—	—	±	—	—	—	±	—	±	±	±	±	±
Alveolitis		±	±	—	—	—	±	—	—	—	—	—	±	±	±	±	±
Congestion		++	++	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++
Hemorrhage		+	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tubercle Bacilli		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Table 6 Histological Findings of Inguinal Lymphnodes of

Drugs		MAPOBAH (20mg)								MAPOBAH (10mg)							
Guinea Pigs	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18
Necrosis		±	—	±	—	—	—	±	—	±	+	±	±	+	—	±	±
Fragments of Nuclei		±	—	—	—	—	—	+	—	±	+	—	—	+	—	—	±
Epithelioid Cells		+	±	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Giant Cells		±	—	+	±	±	—	+	+	+	±	+	+	+	±	+	+
Lymphoid Cells		+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	±
Proliferation of Connective Tissue		±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
Destruction of Tissue		+	±	+	+	+	+	+	+	+	++	+	++	++	++	+	++
Tubercule Bacilli		—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—	—



これに対し対照群においては8頭中6頭に中等度以上の病変を認め、その中2頭に乾酪性病変の著しいものがあつた。而うして残る2頭にも軽度とはいえ結節の存在を認められないでもなかつた。

iii) 肺臓: INAH, MAPOBAH 20mg 両群において結核結節形成が最も少なく, MAPOBAH 10mg 群にありてはこれに次ぎ, PASAH 群, PAS 群, 対照群という順に次第に多くの結節形成を見た。即ち INAH 群には8頭中1頭, MAPOBAH 20mg 群には8頭中2頭は極めて軽度の結核結節を見た上で, 残りの夫々7頭, 6頭に殆んど結核結節を見ざりしに反し, PASAH 群では全く結節を認めざりしもの僅かに8頭中1頭, 他の7頭には軽度乍ら結節形成がすべて

明らかに認められた。

次に PAS 群では8頭中7頭に軽度の結核結節を, 残り1頭には稍々高度の病変形成を見た。

而うして対照群では8頭中1頭に高度, 2頭に中等度の結核結節形成を, 残余の5頭にすべて軽度の結節形成を見た。即ちこの群では侵されなかつたものが皆無であつた訳である。

iv) 腎臓: 試験各群, 対照群共に結核性病変を1例も認めなかつた。

v) 淋巴腺: 鼠蹊腺については生存時週に1回体重測定の度毎にこれを触診し, その変化を記録したが, (第2表参照)剖検所見は勿論これと大差なく, INAH, MAPOBAH 20mg 両群が縮小最も著しく次いで MAPOBAH 10mg 群,

Treated with MAPOBAH, INAH, PASAH and PAS.

INAH (5mg)								PASAH (20mg)								PAS (100mg)								Control							
21	22	23	24	25	26	27	28	31	32	33	34	35	36	37	38	41	42	43	44	45	46	47	48	51	52	53	54	55	56	57	58
—	—	—	±	—	—	—	—	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
—	—	—	±	—	±	—	—	+	±	±	±	+	+	+	±	±	±	+	+	—	±	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	±	—	—	—	—	±	+	±	+	+	±	±	±	+	+	±	+	+	+	+	+	+
+	±	±	—	+	±	—	—	+	±	±	+	+	+	+	+	—	—	—	±	—	+	+	—	+	+	±	+	+	±	+	+
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	—	±	+	±	+	+
—	±	±	—	—	±	±	±	±	±	—	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	+	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±
—	+	—	—	—	+	±	—	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	±	±	±	±
—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±
—	+	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+

Animals, Treated with MAPOBAH, INAH, PASAH and PAS.

INAH (5mg)								PASAH (20mg)								PAS (100mg)								Control							
21	22	23	24	25	26	27	28	31	32	33	34	35	36	37	38	41	42	43	44	45	46	47	48	51	52	53	54	55	56	57	58
±	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	±	—	—	±	±	±	±	±	±	—	—	±	±	—	—	+	+	+	+	+	+	+
±	—	±	—	—	—	±	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
—	—	—	±	—	—	—	—	±	+	+	±	+	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	±	+	±	—	—	—	±	—	±	±	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—
±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
±	—	±	—	±	—	—	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

PASAH, PAS, 対照群の順に同傾向が薄れた。又これを重量について見るに, MAPOBAH 20mg 群鼠蹊腺の重量がすべて 0.1g 以下, INAH 群も亦 0.1g で, 両者の腫大は略々等しかった。

然るに MAPOBAH 10mg 群においては平均重量 0.2g を算し, 8 頭中 4 頭は大豆大, 残り 4 頭は小豆大に腫脹せるを見た。又 PASAH 群にありては平均 0.3g, PAS 群にありては平均 0.4g, 対照群平均 0.4g であつたが, 対照群中の最大なるもの 0.7g に達した。

なお鼠蹊淋巴腺に割を入れてその軟化の如何と, その程度を観察せるに, INAH, MAPOBAH 20mg 両群に軟化せるものを認めず, MAPOBAH 10mg 群 8 頭中 2 頭にこれを証明したが, 後者といえども軟化巢は極めて局限した部位に限られた。

処が PASAH 群では 8 頭中 4 頭, PAS 群では 8 頭中 5 頭に軟化の著しいものを認め, 対照群では 8 頭中 6 頭に同じく高度なるものを認めた。

気管腺について変化の軽微なるは MAPOBAH 20mg 群, INAH 群, MAPOBAH 10mg 群の順序であり, 気管腺の小豆大に腫脹せるものは MAPOBAH 20mg 群 8 頭中 2 頭に, INAH 群 8 頭中 3 頭に認められたが, 残余のものは米粒大にも達しなかつた。MAPOBAH 10mg 群においては米粒大腫脹のもの 8 頭中 1 頭, 残りの 7 頭は何れも小豆大に達し, PASAH 群では 8 頭中 2 頭, PAS 群において 8 頭中 4 頭, 小豆大に達せるものあり, 残余のものはこれより腫脹が甚だしかった。

対照群の気管腺は何れも大豆大前後に腫脹す。

終りに腸間膜腺にありても INAH, MAPOBAH 20mg 両群は最も軽微な変化を示し, 高々米粒大の腫脹を見るに過ぎず, MAPOBAH 10mg, PAS, PASAH 群の順に漸次腫脹, 対照群に至つては全頭小豆大より大豆大に腫脹せるを認めた。

#### b. 組織学的所見 (第 3 ~ 6 表参照)

i) 脾臓: INAH, MAPOBAH, 20mg 両群においては極めて軽度の壊死を認めしめるもの前者に 8 頭中 2 頭, 後者に 8 頭中 1 頭あるのみで, 他に殆んど病変なく, MAPOBAH 10mg 群といえども 8 頭中 4 頭に極く軽度の病変を認めるに過ぎない。INAH, MAPOBAH 20mg 群には組織内に結核菌 (Ziehl-Neelsen 氏染色) を証明出来なかつたが, MAPOBAH 10mg 群では 8 頭中 2 頭に少数乍らこれを認めた。

PASAH, PAS 両群は軽度の差こそあれ全頭可成りの病変を有し, 殊に甚だしいものを PASAH 群に 8 頭中に 1 頭, PAS 群に 8 頭中 2 頭認めた。又両群全頭に組織内結核菌を確認した。

ii) 肝臓: 他の臓器即ち脾, 肺並びに鼠蹊淋巴腺に比較して全群共病変が軽度であつたが, 上皮様細胞の浸潤の甚だしかったのは矢張り PASAH, PAS 群であり, 組織内結核菌は極めて少数乍らこれらの群には全頭認めた。

これに反し MAPOBAH 20mg, INAH 群では見るべき病変なく, 組織内結核菌も証明されなかつた。

MAPOBAH 10mg 群は 8 頭中 2 頭に結核菌を認め INAH, MAPOBAH 20mg 群に比して軽度の病変あるを確めた。

iii) 肺臓: 極めて軽度の壊死を MAPOBAH 20mg, INAH 両群共 8 頭中 1 頭, MAPOBAH 10mg 群 8 頭中 4 頭に認めたに過ぎない。これに対し PASAH, PAS 両群には中等度或いはそれ以上の病変を認めた。組織内結核菌は, MAPOBAH 20mg, INAH, MAPOBAH 10mg 群には認めず, PASAH 群には 8 頭中 3 頭, PAS 群には 8 頭中 4 頭に少数宛これを認めた。

iv) 鼠蹊淋巴腺: 壊死, 上皮様細胞, 巨態細胞浸潤の増大度は INAH, MAPOBAH 20mg, MAPOBAH 10mg, の順であつたが, 以上各群共第 6 表に見る如く PASAH, PAS 群に比較すれば甚だ軽度である。

組織内結核菌は MAPOBAH 20mg, INAH 両群には認められず, MAPOBAH 10mg 群には 8 頭中 3 頭に極く少数, PASAH 群には 8 頭

中1頭を除き全頭、PAS 群には全頭結核菌を少数、又は中等度認めた。

#### 7) 組織定量培養成績 (第7表参照)

小川培地3本宛に脾、肝、肺の0.1g宛、鼠蹊淋巴腺の一部を8週間培養し、その平均集落数を一括して第7表に掲げた (小数点以下四捨五入)。即ち最も集落数の少なかったのは INAH、MAPOBAH 20mg 両群で、INAH 群に8頭中

2頭に集落発生を認めたに過ぎず、中1頭は脾、肺に他の1頭は肝に1~2個を算せしのみ、MAPOBAH 20mg 群においても1~2個乍ら集落発生を認めたるは8頭中3頭であつた。

然るに MAPOBAH 10mg 群では8頭中1頭を除き全頭に1~13個迄の集落を鼠蹊腺、脾、肝、肺の順に認め、発生した臓器の種類及び発

Table 7 Culture of Tubercle Bacilli in Organs of Animals, Treated with MAPOBAH, INAH, PASAH and PAS.

Guinea Pigs No.		1	2	3	4	5	6	7	8
MAPOBAH (20mg)	Spleen	0	0	1	0	1	0	0	0
	Liver	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lung	0	0	1	0	0	0	0	0
	Ing. lymphnode	0	0	0	0	0	2	0	0
Guinea Pigs No.		11	12	13	14	15	16	17	18
MAPOBAH (10mg)	Spleen	0	2	5	9	1	0	0	0
	Liver	0	4	2	1	0	0	0	1
	Lung	1	0	3	0	0	1	0	0
	Ing. lymphnode	7	0	12	0	13	0	0	0
Guinea Pigs No.		21	22	23	24	25	26	27	28
INAH (5mg)	Spleen	0	0	0	1	0	0	0	0
	Liver	0	0	0	0	0	2	0	0
	Lung	0	0	0	1	0	0	0	0
	Ing. lymphnode	0	0	0	0	0	0	0	0
Guinea Pigs No.		31	32	33	34	35	36	37	38
PASAH (20mg)	Spleen	43	∞	3	25	∞	14	66	∞
	Liver	10	23	22	4	28	3	36	∞
	Lung	13	38	1	0	8	8	6	31
	Ing. lymphnode	76	∞	68	∞	54	38	41	∞
Guinea Pigs No.		41	42	43	44	45	46	47	48
PAS (100mg)	Spleen	34	∞	∞	∞	43	15	30	∞
	Liver	54	18	37	22	26	12	30	19
	Lung	32	11	18	21	16	8	6	11
	Ing. lymphnode	∞	∞	29	∞	∞	∞	50	33
Guinea Pigs No.		51	52	53	54	55	56	57	58
Control	Spleen	∞	∞	46	∞	57	∞	32	∞
	Liver	86	72	27	20	73	25	51	53
	Lung	38	31	80	50	39	66	45	∞
	Ing. lymphnode	67	∞	72	∞	∞	∞	∞	31

生集落数において共に前二者を凌ぐものがあつた。PASA H, PAS 両群においてはこれより遙

か集落発生が多かつた。

### 総括及び考按

以上本研究は PAS 耐性株 (1007/ml) 接種モデルモットに対し PAS, PASA H, INA H, MAP OBA H の効力を比較したものだが、先ず PAS は接種菌が PAS に対し相当の耐性があつたにも拘わらず、肉眼的には割合に病変が弱かつた。

しかし薬剤投与終了後の臓器定量培養に見るように流石に有毒菌の臓器中保有は甚だ多く、いずれ更に時を経れば漸次高度なる病変を呈したに相違ない。

この点は PAS 耐性菌に対して同様に感受するが鈍いことが知られている PASA H についても同様であつたが、MAPOBA H はよくその

効力を発揮し、少なくとも 1 日 20mg 使用において INA H 5mg 使用と同等の効果を発揮した。

この際使用量の増加を必要とし、それ丈に後者程の強力さを有しないといえ、それ迄であるが先にも述べた如く、一方に INA H 耐性菌に対し本剤が別種の化学構造を有する訳で、又感受性を発揮することが事実とすれば本剤の特徴は十分に認められて然るべきだと思われる。

即ち推論を遡うれば今日 PAS, INA H を専ら使用しつつある現状において、本剤の臨床的価値が若干期待されているように思われる。

### 結 論

著者は本文において特に PAS 耐性菌を接種せる海狸に対して 3-amino-4-hydroxybenzoic acid hydrozide (MAPOBA H) の有効性を確認し、特色ある新抗結核剤としてこれの将来に若干期待をかける。

撰筆するに当り終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜わりし恩師日置教授に深甚なる謝意を表する。なお組織学的検索につき御協力を頂きました教室西野講師に深謝する。

### 文 献

- 1) Hinshaw & Feldmann : J. Am. Med. A. s. 132, 778, 1946.      Schatz, Bugic & Waksman : Proc. Soc. Exp. & Biol. Med. 55, 66, 1944.
- 2) Lehman : Lancet, 250, 15, 1946. C. A., 40, 7300, 1946.
- 3) J. Bernstein, W. A. Lott : Am. Rev. Tub., 65, 357, 1952.
- 4) 白 : 十全医学会雑誌, 59, 552, 1955.
- 5) 三崎・坂

- 井 : 医学と生物学, 25, 38, 1952.      6)
- 細川・辻 : 金大結核研究所年報, 11, 59, 1953.
- 7) 安井 : 十全医学会雑誌, 55, 532, 1953.
- 8) 竹内 : 十全医学会雑誌, 56, 166, 1954.
- 9) 坂井 : 十全医学会雑誌, 56, 23, 1954.
- 10) 鈴木 : 日本薬学会雑誌, 74, 703, 1954.
- 11) 宮武 : 日本薬学会雑誌, 75, 1066, 1955.

白 論 文 附 図 ( 1 )

Fig. 1



白 論 文 附 図 ( 2 )

Fig. 2

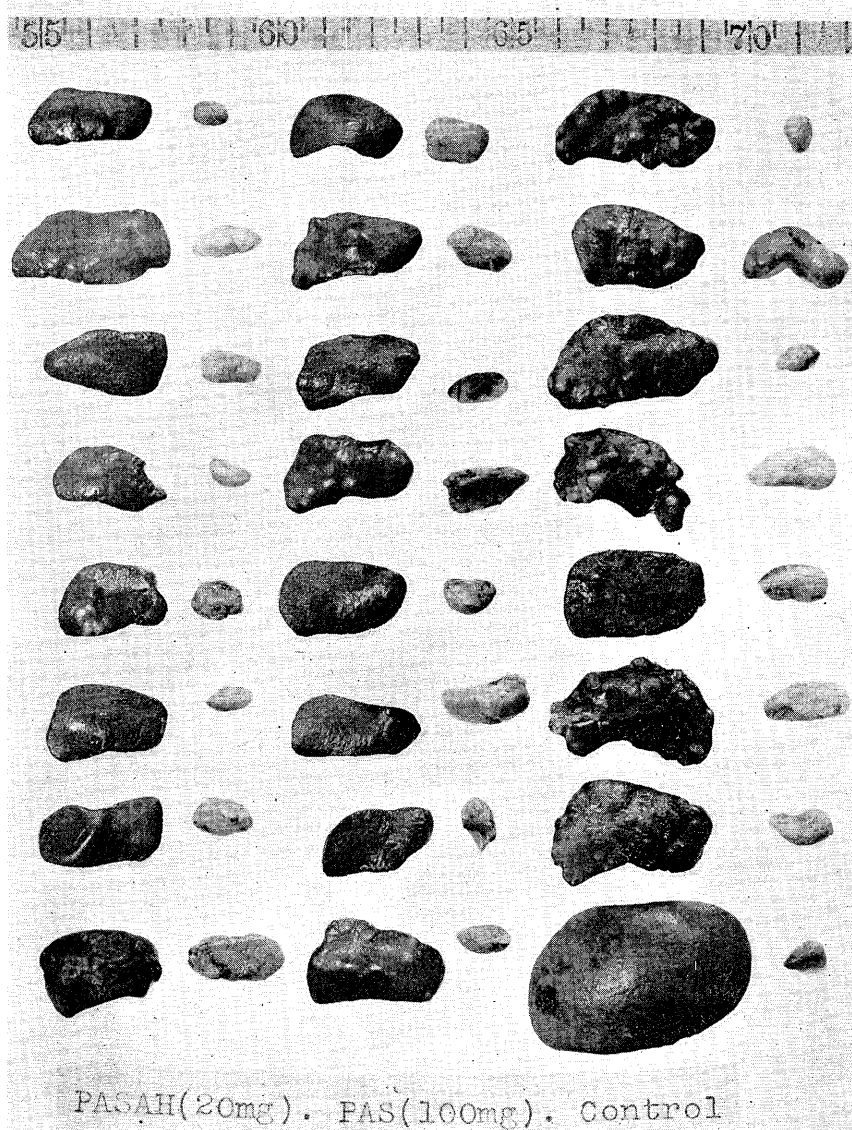


Fig. 3.

