

# 嫌気性菌感染に対する実験治療学的研究

## 第3報 *Cl. novyi*, *Cl. septicum* 感染に対する Sulzolin と Sulfathiazol との治効作用の相違について

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

上 田 忠 良

*Tadayoshi Ueda.*

(昭和28年8月19日受附)

### 緒 言

著者は前報において諸種の嫌気性菌感染に際し最も有効なるものとしてはやはり抗生物質に指を屈しなければならず、これより先に提唱せられた「スルフェミン剤は稍々これより劣らざるを得ないことを経験した。

しかし乍ら場合によつては「スルフェミン剤の中にも抗生物質の力に殆んど接せんばかりの成績を示すものもあり、又実地診療上、吾々は屢々抗生物質と「スルフェミン剤を併用することにより、より良き成績を獲得することをも経験している。斯くて「スルフェミン剤の研究が既に盡くされたるが如き観ある今日において

も、なおこれが検討を怠り得ない理由をここに発見する。

然るに、先に著者研究室において Sulfathiazol より Sulzolin なる薬物が誘導せられ<sup>1)</sup>、最近松永<sup>2)</sup>は種々の化膿菌感染において後者の Sulfathiazol に稍々優る成績を得ている。ここにおいて著者は一般嫌気性菌感染に際し Sulzolin が如何なる態度を採るかを、従来嫌気性菌に対し比較的効力あるとされている Marfanil, Sulfamerazin と対照し、且つは Sulfaisoxazol, Sulfathiazol を考慮に入れて、その効力を詳細に比較検討せんと欲した。今その成績を次に録する。

### 実 験

#### A) 管内実験

##### 実験材料及び実験方法

1) 菌株： *Cl. novyi* は北里研究所より分与せられたる“140”を用い、*Cl. septicum* は伝染病研究所より分与せられたる“44”を用いた。

2) 菌液： 夫々の菌の肝片加肝臓ブイヨン<sup>3)</sup>24時間培養液を用いた。

3) 発育阻止試験用培養基： 肝片加肝臓ブイヨン<sup>3)</sup>、詳細は本研究の第1報に報告せるが如くである。

#### 4) 被検薬物

- i) Sulfathiazol
- ii) Sulzolin

iii) Sulfamerazin (p-Aminobenzenesulfonamido-4-methylpyrimidin)

iv) Sulfaisoxazol (3,4-Dimethyl-5-sulfanyl-amidoisoxazol)

v) Marfanil (4-Aminomethylbenzenesulfonamid)

5) 薬物の調製： Marfanil は滅菌蒸水に、他はすべて当量の苛性ソーダ<sup>4)</sup>に溶解し10倍稀釈水溶液を製し、これを原液とした。尚 Sulzolin は「エチルアルコール」に溶解した場合と、当量の苛性ソーダに溶解した場合と成績の上で大差がなかつたので、実験成績の項では苛性ソーダに溶解した場合の成績のみ記す。

6) 実験方法 ; 各薬物の上記原液 1c.c. に 4c.c. の肝臓「ブイオン」を注加し、よく混和し、その 2c.c. を前記肝片加肝臓「ブイオン」を収めた試験管列の第 1 管に注加した後、その 2c.c. を第 2 管に移して混和する。以下同様にして 2 倍づつ減滅希釈を行い、各管に前記菌液各 1 白金耳づつを混ずる。詳細は第 1 報参照。

7) 判定 ; 発育阻止作用は培養 72 時間後菌の発育による瓦斯産生或は瓦期産生と同時に濁度の有無を見て判定す。なお、殺菌作用を見るために、72 時間後に発育阻止を示した培養基より更に 1 白金耳宛を新たな培養液 2c.c. 中に移し、37°C の孵卵器内に納め、72 時間後における菌発育の有無を検した。

註 ; 殺菌作用とは、本研究の第 1 報において述べたように強力な発育阻止作用を指す。

#### 実験成績 (第 I 表参照)

Sulzolin は *Cl. novyi* に対して発育阻止力は 100 倍・殺菌力は 100 倍以下の値を示し、*Cl. septicum* に対して発育阻止力 400 倍・殺菌力は 200 倍の値を示す。この値は Sulfathiazol の *Cl. novyi* に対して発育阻止力、殺菌力共に 100 倍以下、*Cl. septicum* に対して発育阻止力 400 倍・殺菌力 100 倍の値を上廻り、明らかに Sulzolin が Sulfathiazol より強力なことを示している。

第 I 表 発育阻止並びに殺菌作用

薬 物	<i>Cl. novyi</i>		<i>Cl. septicum</i>	
	発育阻止力	殺菌力	発育阻止力	殺菌力
Sulfathiazol	<100	<100	400	100
Sulzolin	100	<100	400	200
Sulfamerazin	100	<100	10,000	10,000
Sulfaisoxazol	600	300	4,000	1,000
Marfanil	51,600	25,800	16,000	8,000

註. 数字は発育阻止又は殺菌最大稀釈倍数を示す。

なお第 1 報において述べたように Sulfamerazin は他の Sulfamin 誘導体より比較的強力な発育阻止力を *Cl. septicum* に対し示したが、*Cl. novyi* に対しては 100 倍しか発育阻止力を示すことが出来ず、従つて本物質は *Cl. septicum* に比較的特異的に強力な作用をもつてることが知られる。

これに反し Sulfaisoxazol は *Cl. septicum* に対し Sulfamerazin には及ばないが、なお比較的強力に作用すると同時に、*Cl. novyi* に対しても良く作用し、その力は Sulfamerazin に遙かに勝れた。

しかし管内実験で一番強力な力を示すものはやはり Marfanil で、*Cl. septicum* に対して発育阻止力 16,000・殺菌力 8,000 倍の値を、*Cl. novyi* に対して発育阻止力 51,600・殺菌力 25,800 倍の値を示した。

#### B) 動物実験

##### 実験材料及び実験方法

1) 実験動物 ; 体重 15~20 瓦の成熟マウスを用いた。

2) 菌株 ; 管内実験の場合と同じ。

3) 接種方法

*Cl. novyi* の肝片加肝臓「ブイオン」 $10^{-3}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ c.c. に含まれる芽胞を 3 回滅菌生理食塩水で洗い、これを 3% 滅菌塩化カルシウム液 0.2c.c. に浮遊せしめて、試獣の脊部皮下に注射す。

*Cl. septicum* の場合も同様の方法であるが、唯接種菌量を  $10^{-1}$ 、 $10^{-2}$ 、 $10^{-3}$  の三段階に分けて行つた。

4) 被検薬物及びその投与方法 ; 被検薬物の種類は管内実験の場合と同じ、薬物は菌接種後直ちに所要量を 10% アラビアゴム漿 0.1c.c. に混じ経口的に投与され、1 日 1 回 5 日間行われた。

5) 効果判定 ; 効果の判定は観察期間を 20 日と定め、試獣の生存率を以てこれを計つた。なお実験の途中において斃れたものについては剖検的所見と、感染局所並びにその周囲より肝片加肝臓「ブイオン」培養基を以てする該菌の検出如何に依つてその感染死たことを確めた。

#### 実験成績

I) *Cl. novyi* 感染に対して

1) 菌量  $10^{-3}$  を接種した場合 (第 II 表参照) Sulzolin、Sulfamerazin、Sulfaisoxazol は夫々  $\frac{3}{4}$  (分子は生存頭数、分母は使用頭数、以下同じ)、 $\frac{1}{4}$ 、 $\frac{1}{4}$  の生存率を示したが、Sulfathiazol、Marfanil 投与群では全頭死亡した。

2) 菌量  $10^{-1}$  を接種した場合 (第 III 表参照) Sulzolin、Sulfamerazin、Sulfaisoxazol 三者共

第 II 表 接種量  $10^{-3}$  (Cl. novyi)

投与薬剤	1日投与量 (mg)	経過日数別死亡マウス数						生存率
		1	2	3	4	5-10	11-20	
Sulfathiazol	20	3	1	—	—	—	—	0/4
Sulzolin	20	0	2	0	0	0	0	2/4
Sulfamerazin	20	1	2	0	0	0	0	1/4
Sulfaisoxazol	20	2	1	0	0	0	0	1/4
Marfanil	20	2	1	0	0	1	—	0/4
対 照		2	2	—	—	—	—	0/4

第 III 表 接種量  $10^{-4}$  (Cl. novyi)

投与薬剤	1日投与量 (mg)	経過日数別死亡マウス数						生存率
		1	2	3	4	5-10	11-20	
Sulfathiazol	20	2	2	—	—	—	—	0/4
Sulzolin	20	1	1	0	0	0	0	2/4
Sulfamerazin	20	0	2	0	0	0	0	2/4
Sulfaisoxazol	20	0	2	0	0	0	0	2/4
Marfanil	20	1	2	0	0	0	0	1/4
対 照		1	3	—	—	—	—	0/4

第 IV 表 接種量  $10^{-5}$  (Cl. novyi)

投与薬剤	1日投与量 (mg)	経過日数別死亡マウス数						生存率
		1	2	3	4	5-10	11-20	
Sulfathiazol	20	0	3	0	0	0	0	1/4
Sulzolin	20	0	1	0	0	0	0	3/4
Sulfamerazin	20	2	0	0	0	0	0	2/4
Sulfaisoxazol	20	2	0	0	0	0	0	2/4
Marfanil	20	1	1	0	0	0	0	2/4
対 照		0	4	—	—	—	—	0/4

註. 生存率の項の分子は生存頭数; 分母は使用頭数を示す.

第 V 表 接種量  $10^{-4}$  (Cl. septicum)

投与薬剤	1日投与量 (mg)	経過日数別死亡マウス数						生存率
		1	2	3	4	5-10	11-20	
Sulfathiazol	20	0	2	2	—	—	—	0/4
Sulzolin	20	0	0	2	0	0	0	2/4
Sulfamerazin	20	0	1	0	0	0	0	3/4
Sulfaisoxazol	20	0	3	0	0	1	—	0/4
Marfanil	20	2	0	2	—	—	—	0/4
対 照		4	—	—	—	—	—	0/4

$\frac{3}{4}$  の生存率を, Marfanil は  $\frac{1}{4}$  の生存率を示したが, Sulfathiazol 投与群では全頭死亡した.

3) 菌量  $10^{-5}$  を接種した場合 (第 IV 表参照)

Sulzolin, Sulfamerazin, Sulfaisoxazol, Marfanil, Sulfathiazol は夫々  $\frac{3}{4}$ ,  $\frac{3}{4}$ ,  $\frac{3}{4}$ ,  $\frac{3}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$  の生存率を示した.

II) Cl. septicum 感染に対して

1) 菌量  $10^{-4}$  を接種した場合 (第 V 表参照)

Sulfamerazin, Sulzolin は夫々  $\frac{3}{4}$ ,  $\frac{3}{4}$  の生存率を示したが, 他の三つの薬物投与群では全頭死亡した.

2) 菌量  $10^{-5}$  を接種した場合 (第 VI 表参照)

Sulfamerazin では全頭を救うことが出来た. Sulzolin 及び Sulfaisoxazol は  $\frac{3}{4}$  の生存率を示したが, Sulfathiazol 及び Marfanil は  $\frac{3}{4}$  の生存率を示した.

3) 菌量  $10^{-6}$  を接種した場合 (第 VII 表参照)

Sulfamerazin, Sulzolin では全頭を救うことが出来たが, Sulfaisoxazol, Sulfathiazol, Marfanil では共に  $\frac{3}{4}$  の生存率を示した.

### 考 按

以上の成績において 5-Sulfamin の治効力を比較するに, 夫々特徴を有し, Cl. septicum には比較的大量の菌接種時において, Sulfamerazin が最も有力である. しかし同菌感染に際しこれに次ぐものとして Sulzolin を挙げる事が出来る. Sulfaisoxazol, Marfanil は比較的微弱力である. Sulfathiazol に至つては最も採るに足らない.

然るに Cl. novyi に対しては, 強力感染時既に Sulzolin が頭角を現わし, Sulf-

第 VI 表 接種量  $10^{-5}$  (Cl. septicum)

投 与 薬 剤	1 日 投 与 量 (mg)	経過日数別死亡マウス数						生存率
		1	2	3	4	5-10	11-20	
Sulfathiazol	20	2	1	0	0	0	0	1/4
Sulzolin	20	0	0	0	0	1	0	3/4
SSulfamerazin	20	0	0	0	0	0	0	4/4
Sulfaisoxazol	20	0	0	1	0	0	0	3/4
Marfanil	20	3	0	0	0	0	0	1/4
対 照		4	—	—	—	—	—	0/4

第 VII 表 接種量  $10^{-1}$  (Cl. septicum)

投 与 薬 剤	1 日 投 与 量 (mg)	経過日数別死亡マウス数						生存率
		1	2	3	4	5-10	11-20	
Sulfathiazol	20	0	0	1	1	0	0	2/4
Sulzolin	20	0	0	0	0	0	0	4/4
Sulfamerazin	20	0	0	0	0	0	0	4/4
Sulfaisoxazol	20	0	2	0	0	0	0	2/4
Marfanil	20	1	1	0	0	0	0	2/4
対 照		3	1	—	—	—	—	0/4

soxazol, Sulfamerazin, Marfanil がこれに続くが、これ亦 Sulfathiazol においては甚だ微力である。

著者等の前報において Cl. septicum 感染に関しては Marfanil と Sulfamerazin と同等の効力を有すること、Cl. novyi に対しては Sulfamin 剤中余り有効なものを見出し得なかつたことが述べられた。本報においては Marfanil が余り顕著な治効作用を示さなかつたが、これは前報においては皮下注射により投与され、本報においては経口的に投与されたためによるものと思われる。Marfanil は吸収排泄が速かなこと、pH

により治効力に左程差が認められないこと等々の理由により感染局所に用いられた方が効果が数等優るものと思われる。

斯くて等しく Sulfamin 剤とても夫々特徴を有するが故に Domagk は嫌気性菌感染に対し合剤 Supronal〔(Marfanil+4-Aminobenzol-sulfathioharnstoff)+Sulfamerazin〕を最後に推奨したのであろう。

以上実験において吾々もこれを認むるに決して吝かでないが、著者はここに新たな事実として少なくとも Cl. novyi 感染に対して Sulzolin が Sulfamerazin に優る成績を示すことを見出したのである。

Sulzolin は Sulfathiazol より誘導せられ、Thiazolin-(2)-sulfanylamide を比較的少量に有するものとせられるが、それ自身全く無能に近い Sulfathiazol が有効な物質に変わるということは生物学的又化

学的に興味ある事実として記憶さるべきであると信ずる。

なお本実験においてこれら「スルファミン剤」の菌に対する管内発育阻止作用乃至殺菌力と動物実験成績とが必ずしも相伴わないことは、これら薬剤の治効作用が必ずしも菌に対する直接作用のみではなく、例えば菌の発育増進物質に対する拮抗作用、薬剤の吸収排泄の遅速等々その他において観察すべきものを幾多藏しているものと思われる。而も吾々の最も期待する所のものは結局薬物の感染に対する防禦作用そのものに外ならない。

## 結 論

Sulfathiazol, Sulzolin, Sulfamerazin, Sulfaisoxazol, Marfanil の Cl. novyi 及び Cl. septicum 感染に対する管内発育阻止試験及び治効試験を行つた結果、次の成績を得た。

1) Cl. novyi 感染に対しては Sulzolin が最も強力で、Sulfamerazin, Sulfaisoxazol, Marfanil

がこれに次ぎ、Sulfathiazol が一番微力であつた。

2) Cl. septicum 感染に対しては Sulfamerazin が最も強力であつたが、これに次ぐものとして Sulzolin を挙げる事が出来、Sulfaisoxazol, Marfanil は漸くこれに従つた。

3) 以上被檢 スルファミン 剤の菌に対する管内発育阻止作用・殺菌作用は動物実験成績と並行しない。これは作用機序においてより複雑なる因子の存在を示すものである。

著者は本研究において嫌気性菌感染に対し

「スルファミン剤を使用せんとする場合, Sulzolin において注目すべき結果を得たことを重ねて強調する。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲の労を賜つた恩師日置内科に満腔の謝意を捧ぐ。

### 主 要 文 献

1) 田村 : 金大結研年報, 8 II, 18, 1950.

2) 松永 : 十全医学会雑誌, 55, 619, 1953.