STUDIES ON THE INFLUENCES OF HYALURONIDASE AND DESOXYCORTICOSTERONE ACETATE TO RAT LEPROSY

— STUDIES ON THE RAT LEPROSY (21) —

Ushio. Kiichi

Hiramoto Tuneki.

Department of Bacteriology, Hiroshima Medical College (Director : Prof. K. Urabe)

There had been examined the influences of hyaluronidase and desoxycorticosterone acetate to rat leprosy.

As the results, it was revealed that hyaluronidase accelerated the dissemination of rat leprosy bacilli and promoted the rat leprosy glanuloma, but not desoxycorticosterone acetate, compared with the controls. (Authors's abstract)

ラット鼠癩に及ぼす Hyaluronidase 及び Desoxycorticosterone Acetate の影響

— 鼠 癩 研 究 (21) —

広島医科大学細菌学教室 (主任教授 占部 薫)

牛 尾 喜 一
平 本 恒 喜

(この研究は文部省科学研究費によつた。なおこの要旨は昭和26年11月11日日本細菌学会第4回中国四国地方会において報告した。)

緒 言

著者の1人牛尾①は先にマウスを用いて Hyaluronidase (以下Hと略記) の鼠癩発症に対する影響を観察し、Hは鼠癩菌の体内播布を促進し且H注射回数と諸臓器への菌播布度とはほぼ平行することを述べた。

今回は鼠癩菌に対し、マウスに比してより強い感受性をもつラットを用い高単位のHのしかも連続注射がその鼠癩発症に如何なる影響を及ぼすかについて観察し、併せて最近副腎皮質ホルモンの1種である Cortisone が結核病変を悪化させるという Hart and Riss② および Spain and Molomut③ の報告があり、他方 Desoxycorticosterone Acetate (以下 DOCA と略記) を Vitamine C と併用すると関節ロイマチスに対し Cortisone と同様な効果を示すという Lewin and Wassen④の報

告があることに示唆を得て、今回は DOCA を単独に与えてこれがラット鼠癩発症に及ぼす影響についても観察したので以下結果を報告する。

実験材料及び方法

鼠癩久留米42号株23代の皮下膿性肉芽腫 (菌接種後4ヵ月) よりの約20倍生塩水乳剤 0.5cc 宛を20匹のラット (体重100g内外) の右側膝蓋部皮下に接種した後次のように群別した。

動物群別 : H群—6匹, DOCA群—7匹, 生塩水注射対照群—7匹。

供試薬品 : Hは持田製薬の Sprase を、また DOCA は武田薬工の Syncorta を使用した。

投薬の量と方法 : 鼠癩菌接種感染翌日より各群とも投

薬乃至注射を開始し、H投与群では毎日1回0.2cc (100単位) ずつ9週にわたり連続的に左側腹壁皮下に注射しDOCA群では1回0.2cc (1mg) ずつを隔週連続毎日左右兩大腿部の筋肉内に交互に注射し、また対照群では毎日1回生理食塩水0.2cc ずつを9週にわたり連続的に左側腹壁部皮下に注射した。

成績観察：注射9週間以後は各群とも3週間放置した後、屠殺剖検し、菌接種箇所、各淋巴腺および内臓の肉眼的剖検所見並にそれらよりの Ziehl-Neelsen 染色標本について鼠癩菌の播布度を追究し、更に各群よりの鼠癩菌についてその菌長、抗煮沸性、顆粒および被染性を夫々検索した。

なおラッテ生存中は各週末に各動物の体重および外表の変化を観察した。

成績判定基準：肉眼的所見では皮下癩性肉芽はその縦径、横径および重量を測定した。顕微鏡的所見では分布菌数およびグロービー数を Gaffky の表に倣つてつくつた表1に示す判定基準により数値をもつて示したが、このうちグロービーの判定には、その大きさ並にそれに含まれる菌数の多少により数値を変更した場合もあつた。

表1 鼠癩菌の分布度判定表

散 在 菌 の 場 合		
所 見	判 定 値	
標 本 全 体	1～4コ	1
数 視 野 中	1 コ	2
1 視 野 中	1 コ	3
ク	2～5コ	4
ク	5～10コ	5
ク	10～20コ	6
ク	20～50コ	7
ク	50～100コ	8
ク	100～200コ	9
ク	200コ以上	10

グ ロ ー ビ ー の 場 合			
所 見	判 定 値	判 定	
		記 号	値
標 本 全 体	1～4コ	+	3
5～6 視野中	1 コ	+	5
2～3 ク	1 コ	卅	7
1 ク	1 コ	卅	9
1 ク	2～5コ	卅	10

實 験 成 績

実験成績の詳細については一括して表2に示した。

肉眼的所見：H群では皮下癩性肉芽腫の重量は最小0.3瓦、最大1.2瓦でその平均重量は他の2群のそれと比較して約2.5倍も大であつた。DOCA群では腹壁皮下に密着した瀰漫性、すう疎な結合組織様の浸潤を示し、或は癩性肉芽結節を形成したもので、その重量、大きさ共に対照群のそれと比較すると僅かながら小さかつた。各群とも左右兩膝腓、腋窩並に腸骨各淋巴腺は過半例において米粒大乃至扁豆大に腫大しており、その他の淋巴腺にも稍腫大が見られる場合もあつた。そして一般にいつて淋巴腺の腫大はH群において最も強く次いで対照群、DOCA群の順のように見うけられた。但し淋巴腺の腫大程度とそれにおける鼠癩菌数との間には平行関係は認め難かつた。

肺、肝、脾、腎、副腎、睪丸(卵巣)、副睪丸においては各群共肉眼的変化は認めなかつた。

顕微鏡的所見：菌の形態的所見では、菌長はH群が平均1.82μ、DOCA群は1.81μ、対照群は1.77μであり、顆粒数はH群では平均2.5個、DOCA群では2.8個、対照群では2.6個を示し、抗煮沸性はH群では平均52秒、DOCA群では50秒、対照群では51秒であつた。即ち菌長、顆粒数並に抗煮沸性においては各群を通じて特記すべき著明な差異は認められなかつた。

なお皮下癩性肉芽腫、各淋巴腺および諸内臓における鼠癩菌の播布程度は既に表2に詳示したが、この所見を総括してヒストグラムに示すと図1のようになる。

即ち鼠癩菌の体内播布程度はH群において他の2群に比し各浅在性並に深在性淋巴腺および内臓ともに高度であつた。これに反しDOCA群では対照群より稍低い菌播布程度を示した。

なお前述の各群を通じてその皮下癩性肉芽腫の大きさと菌播布程度との間に平行関係のみられなかつたことはこの図1によつても窺える。

以上の成績より鼠癩の発症程度を総括すると、H群>対照群>DOCA群の順となる。

一般症状：DOCA群は注射第4日頃より殆んど全例顔面浮腫状を呈し、元気を失い食欲も不振となり、この症状は約1週間継続したが、その後漸次回復し、実験第3週の始め頃からは浮腫消失し元気も回復した。体表に癩性変化の出現は各群ともに見られなかつた。

体重の推移は一括して図2に示した。

図2に見るようにDOCA群は他の2群に比較して特に第1週における増加が著明で、第4週より第6週にか

表 2

実験群	番号	死時 経過	乾 癆	性 別	生存 日数	局所腫		分 布														数					値		
						大 さ (mm)	重 さ (g)	古 数 値	淋 巴 腺														肺	肝	腎	副 腎	脾	腎 丸 集	副 丸
									膝 右	壁 左	腋 右	窩 左	単 右	蹠 左	頸 部	氣 管	肝 門	腸 間 葉	後 右	腹 左	腸 骨								
H 群	44	115	殺	♀	84	8x5	0.3	10/++	8/8+	9/1+	7/7	6/6	8/1	X	0	1	1	2	0	0	2/1	0	1	1	2	2	1		
	45	77	♀	♀	♀	10x10	0.5	10/++	5/4+	1/1	2/2	2/2	6/4+	2	1	0	0	1	1	1	2	0	1	1	1	3	0		
	46	101	♀	♂	♀	12x6	0.35	10/+++	8/8+	5/5	2/2	1/1	4/1	1	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	2	1	1	1	
	47	98	♀	♂	♀	15x10	0.42	10/++	9/9+	8/8	2/2	2/2	4/X	1	4	X	0	3	1	1	3	1	2	2	0	3	4		
	48	149	♀	♀	♀	20x10	0.7	10/++	10/+++	6/6+	2/2	1/1	10/1+	3	1	1	0	0	2	1	5	1	1	0	2	1	1		
D O C A 群	49	93	♀	♀	♀	18x10	1.2	10/+++	10/+++	7/7	0/0	0/0	7/X	1	1	0	0	1	0	1	0	0	2	2	1	2			
	50	123	♀	♂	♀	5x3	D	9/1	7/4+	2/2	2/2	2/2	3/2	2	2	1	1	0	0	3	1	2	1	3	1	2	0		
	52	113	♀	♂	♀	10x6	D	10/+++	7/7+	2/2	2/2	3/3	X/X	4	2	X	0	X	1	1	1	0	2	1	1	1	2		
	53	131	♀	♀	♀	10x5	0.25	10/+++	9/9+	4/4	2/2	2/2	3/X	2	1	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0	1		
	54	84	♀	♂	♀	7x3	0.2	9/+	6/6+	2/2	1/1	1/1	2/1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	
対 照 群	55	79	死	♂	43	6x4	0.1	10/++	6/6	2/2	5/5	1/X	X	0	0	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	56	153	殺	♂	84	6x5	0.2	10/+++	7/7+	3/3	2/2	1/1	6/X	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	1		
	57	140	♀	♂	♀	6x4	0.1	10/++	9/9+	5/5+	6/6	3/3	6/X	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	58	134	♀	♂	♀	10x5	0.25	8/++	7/7+	3/3+	1/1	1/1	8/1	1	0	0	0	1	0	0	2	1	1	1	2	0	0	1	
	59	99	♀	♀	♀	8x3	0.1	10/++	7/7+	7/7	4/4	4/4	10/1+	3	2	2	X	2	2	2	1	2	0	4	2	0	0		
群	60	123	♀	♂	♀	10x5	0.25	10/+++	7/7+	4/4	3/3	2/X	X	2	1	X	0	1	0	3/1	1	0	1	1	0	3	4		
	61	121	♀	♂	♀	7x6	0.15	10/+++	3/3	2/2	1/1	0/0	1/0	0	0	X	0	1	0	3	0	1	1	0	0	0	0	0	
	62	119	♀	♂	♀	9x4	0.2	10/+++	10/+++	3/3	2/2	1/1	2/X	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	
	63	113	♀	♂	♀	肉眼 見	的所 なし	10/++	4/4	2/2	1/1	0/0	2/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

(1) 古数値の分母は「ロービ」分子は分布古数値 (4) 淋巴腺腫大度 (5) D印は慢性浸潤を示す
 註 (2) ※印は淋巴腺が「Leprom」に隣接するを示す
 (3) ×印は淋巴腺が発見出来なかつたもの示す
 ○ 半米粒大, △ 扁豆大
 ○○ 米粒大,
 ○○○ 米粒大より大きく扁豆大より小

図 1

各 群 別 淋 巴 腺 古 掲 布 状 態 (その2)

図2 各群体重曲線

けて減少し、第7週は再び増加を示したが、その後は他の2群とほぼ類似の曲線を示した。H群は対照群によく似た体重増減を示した。

總括並に考按

前回①マウスを用いてのHの鼠癩に及ぼす影響についての成績ではH注射群では放置対照群に比して鼠癩菌の播布度が大であり、H注射群の各々においてはH注射回数増加につれて菌接種部皮下における菌数に減少が見られるに反し、各淋巴腺、諸内臓への菌播布度は増加することが認められた。それはそれとして他方 Corper and Cohn⑤によるとHの皮下注射は結核動物に対して何等の影響を及ぼさず、その稍高単位の連続注射も淋巴腺腫脹を僅かに強めるのみで動物の全身結核に対しては特別の影響を与えなかつたと報告しているが、今回著者等の行った鼠癩に関する実験のもたらした成績について考察してみるに、鼠癩菌接種部と反対側の腹壁皮下に連続9週毎日100単位のHを注射した場合にはその皮下癩性肉芽腫の発現は対照群に比較して促進されており、体内の菌播布度もより高度であつたことよりすれば実験鼠癩においてはHの長期間高単位皮下投与はその発症を

著しく促進するものと考えてよからう。

次に Spain and Molomut③は実験結核に対し Cortisone が病巣の悪化と進展の促進とをもたらすことを認め、また Hart and Ress②も実験マウス結核に対し Cortisone がその病変の激化と死亡率の増加とを招来することを認めたが、今回著者等はDOCAと Vitamine Cの併用が Cortisone と同じ効果を示すことおよびそれが実験結核を悪化させるという報告に基づき、DOCAを単独に鼠癩実験に用いてみたがその結果には DOCA 単独では鼠癩の発症を少くとも促進するようなことはなく、むしろ却つてそれを多少にかゝらず抑制するようにさえ思われる成績に接し得た。

結 論

本実験および前回マウス使用の実験①よりして、Hは鼠癩発症を促進するものと考えられる。

DOCA の単独投与は鼠膜発症をむしろ多少とも抑制するようである。

主 要 文 献

- 1) 牛尾：レブラ，21巻，3号，昭和27年5月
- 2) Hart and Ress：Lancet, II, p.391, 1950
- 3) Spain and Molomut：Am. Rev. Tbc., Vol.62, P.337, 1950
- 4) Lewin and Wassen：Lancet, II, P.933, 1949
- 5) Corper and Cohn：Am. Rev. Tbc., Vol.63, P.108, 1951