STUDIES ON THE CHEMOTHERAPEUTIC EFFECT ON THE RAT-LEPROSY

Part 1. On the Preventive and Therapeutic Effects of Promacetin, Proethyl and Cepharanthin, especially of their Combinations on the Rat-Leprosy.

— STUDIES ON THE RAT-LEPROSY (23) —

YASUSHI NOBIRA

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

The present paper is a report on the preventive and therapeutic actions of the newer chemotherapeutics, Promacetin and Proethyl, and, especially, on their combined effects with Cepharanthin on the development of the experimental rat-leprosy.

The results were as follows:

(1) Promacetin and Proethyl apparently possessed the preventive and therapeutic properties against the rat-leprosy, and the improvement noted in the animals treated with Promacetin was certainly more striking and rapid than that observed in those treated with Proethyl.

(2) So far as the present combined dosage of Cepharanthin, it did not potentiate the action of Promacetin or Proethyl, and appeared rather to be antagonistic against that.

(3) Although the therapeutic effect of Cepharanthin on the rat-leprosy is much or less able to be expected, the further trials are required as to its dosage.

(Author's abstract)

鼠癩の化学療法に関する研究(第1報)

Promacetin, Proethyl 及び Cepharanthin の
単独並にそれ等の併用投与の鼠癩に対する発症
阻止並に治療効果について

— 鼠癩の研究(23) —

広島医科大学細菌学教室 (主任 占部教授)

野 平 靖

(昭和28年6月29日受稿)

(この研究の1部は文部省科学研究費によつた。占部)

緒 言

近時、わが国に於ても 4,4— Diaminodiphenylsulfone 誘導体である Fromin, Diasone, Promizole の人癩に対する見るべき治効が林¹⁾、神宮²⁾、矢島³⁾、上川⁴⁾、宮崎⁵⁾、桜井⁶⁾、橋本⁷⁾、志水⁸⁾ その他によつて認めら

れているが、人癩に酷似する鼠癩に及ぼす Promin の効果については中村⁹⁾、河野・藤山¹⁰⁾はこれを認めているが、人癩に対するほどの有効性は認められないとするものも少くない様である^{11) 12) 13) 14)}。

他方1種の抗結核剤として緒方¹⁵⁾、高橋・雨宮・宮沢・佐竹・渡辺¹⁶⁾、東風¹⁷⁾、児島¹⁸⁾、山口¹⁹⁾等によつてそ

の有効性が認められたことのある Cepharanthin も治癒剤として、その有効性が吉田²⁰⁾、光田²¹⁾、山内²²⁾、橋本・古見・赤崎・小山・田中・木根・明石・足立・飯野・佐藤・矢島・長谷川・武田²³⁾等によつて報告されたが、反面このものの人類に対する無効を報告した業績も少ない^{24) 25)}。そしてこのものの鼠癩に対する効果についても戸田²⁶⁾、佐藤²⁷⁾、柳²⁸⁾、柳井²⁹⁾、神原³⁰⁾、安元・高山³¹⁾等によつて研究されたが、その有効性を認めたものに柳²⁸⁾があり、その他^{26) 27) 29) 30) 31)}はそれの無効を述べている。

さて、私は近時米国に於て治癒効果があるとして注目されるようになった2種のスルフォン剤誘導体の各単独投与、両者の併用投与、並にそれらと Cepharanthin との併用投与が鼠癩に対して如何なる影響を及ぼすかについて実験したので以下報告する。

第1章 実験法

I 供用鼠癩菌液：鼠癩久留米42号株24代白鼠癩性肉芽（菌接種後4カ月）の重量40倍生塩水稀釈乳剤。

II 供試薬品：吉富製薬の好意による Promaceticin (4,4'-Diaminodiphenylsulfone—2—acetylsulfonamide なる組成を有する白色結晶性粉末で水に易溶、以下PMと略す)及び Proethyl (4—Amino—4'— β —hydroxyethylaminodiphenylsulfone なる組成を有する白色結晶性粉末で水に殆んど不溶、以下PEと略す)並に化研生薬の好意による Cepharanthin (以下CPと略す)を使用した。

III 実験方法：①動物群一体重60～132gの健康白鼠98匹を体重の大小分布がほぼ各群に平均するように留意しつつ15群にわけ、このうち1群～4群までを発症阻止実験群に、また6群～15群までを治療実験群に用い、5群は無処置対照群とし、それらの編成は、1群 (PM投与) 9匹、2群 (PE投与) 4匹、3群 (PM投与) 10匹、4群 (PE投与) 5匹、5群 (対照) 6匹、6群 (PM投与) 10匹、7群 (PE投与) 5匹、8群 (CP投与) 10匹、9群 (CP+PM併用投与) 10匹、10群 (CP+PE併用投与) 5匹、11群 (PM投与) 8匹、12群 (PE投与) 5匹、13群 (CP投与) 3匹、14群 (CP+PM併用投与) 5匹並に15群 (CP+PE併用投与) 3匹とした。

②接種感染法—上記の鼠癩菌液の0.5cc宛を全白鼠の右側膝べき部皮下に接種した。

③薬剤投与期間—鼠癩菌接種感染直後から毎日経口的にPM又はPEを1、2群には8週間、3、4群には11週間に亘り連続投与し（以上発症阻止実験）、6群より15群までは鼠癩菌接種感染3週後から薬剤投与を始め、6

7、8、9、10群にはPM、PE、CPの各単独、PMとCPの併用並にPEとCPの併用の各投与を8週間に亘り続け、11～15群には同様のPM、PE、CPの各単独並に併用投与を12週に亘り連続した（以上治療実験）。そして屠殺剖検は全群いづれも投与中止後直ちに実施した。

④薬剤投与の量と方法—PM及びPEはともに最初の2週間は毎日2.5mgずつを経口投与し、次の2週間は毎日5.0mgに増量し、その後は毎日7.5mgの投与を最後まで続けた。CPは毎週2回1.0mgずつを左側膝べき皮下に注射した。尚、薬剤併用の場合は上記のPM又はPEの1日量に毎週2回1.0mgずつのCP皮下注射を併用した。

以上の如くにして各薬剤の投与総量は、1群と6群ではPM315mg、2群と7群ではPE315mg、3群ではPM472.5mg、4群ではPE472.5mg、8群ではCP16mg、9群ではPM315mg+CP16mg、10群ではPE315mg+CP16mg、11群ではPM525mg、12群ではPE525mg、13群ではCF24mg、14群ではPM525mg+CP24mg、15群ではPE525mg+CF24mgとなつた。

⑤観察事項—実験開始後毎日動物の一般状態を観察するほかに毎週体重を測定しその推移を読みとつた。剖検に当つては先ず体表の変化の有無を観察した後開屍し、肉眼的には鼠癩菌接種局所皮下については慢性浸潤の拡がり方、厚さ、重量を測定し、左右膝べき、同鼠蹊、同腋窩、腸骨及び腸間膜の各淋巴腺の大きさをも測定し、肺、肝、脾、腎に於ける肉眼的病変の有無についても観察した後に、鏡検によつて慢性浸潤及び上記の各淋巴腺、内臓に於ける鼠癩菌の播布度を追究し更にそれら各所の鼠癩菌の形態、被染性などについても観察し、又各部位の病理組織学的所見についてもヘマトキシリン・エオジン染色によつて検討した。

第2章 実験成績

実験成績の詳細についての表は余りにも長大になるので割愛して、一括したヒストグラム（図2及び図5）によつて示すこととした。

A. 発症阻止実験成績—感染直後よりPM及びPEの投薬開始群（1～4群）について

1. 生存期間（＝投薬期間）：1群 (PM単独、9匹) と2群 (PE単独、4匹) とは56日（殺）、3群 (PM単独、10匹)、4群 (PE単独、5匹) 及び5群 (対照、6匹) はいずれも77日（殺）であつた。

II 一般状態：1～5群凡て体表変化陰性。食慾は1～4群に於て投薬開始当初並に投薬量を増量した数日間は減退したが間もなく食慾となり元気を回復した。糞便並

に尿の色調においても異常は認められなかつた。

Ⅲ 体重の推移：幼若鼠の多い群では体重の増加率は大きく、成鼠に近いものが多い群ほど増加率は少い為め、一概にこれらを比較することは当を得ないものではある

が図1に示したようにPM又は投与群では無処置対照群に比して少くとも体重の減少するようなことはなく、むしろその増加率はより大きい傾向さえ見られた。

Ⅳ. 肉眼的剖検所見 (図2参照)：①鼠頸菌接種部皮*

図1 PM及びPE投与白鼠の体重の推移

*下—1, 2群ともに所謂鼠腫といった状態のものではなくて、腹壁皮下に密着した菲薄慢性脆弱、すう疎な結合組織様の浸潤がみられた。そして其の発現程度には両群の間に明確な差異は認められなかつたといへ、仔細に観察した結果よりすればPM群はPE群に比してより軽度であつた。3群では10匹中4匹に、又4群では5匹ともにそれぞれ僅かに肥厚した肉芽がみられ、その程度は、1, 2群に比して僅かに高度であり、この両群に於ても亦PM群<PE群の順が見られた。なお、3, 4群と同期間放置生存しめた対照(5群)では6匹中6匹ともに肥厚した肉芽結節の形成が見られその程度は3, 4両群のそれらに比してかなり高度であつた。

② 淋巴腺腫(これは鼠頸以外の原因によつても引き起されることもあり得るのであるが、ここには、之についてはいさばく論外として述べることにする。)一左右膝べき、同腋窩、同鼠蹊、腸骨並に腸間の各淋巴腺は殆んど凡ての白鼠に於て、けし粒大から小豆大に腫大していたが、その程度に於ても亦PM群<PE群<対照の傾向があつた。

③肺、肝、脾、腎—1~5群共に肉眼的変化はなかつた。

Ⅴ. 細菌学的所見(図2参照)：菌の形態的所見では特にいふべき変化乃至差は認められなかつたが、皮下膿性肉芽腫、各淋巴腺及び諸内臓に於ける鼠頸菌の播布程度は図2のように、1群と2群とでは2群の方が、又3

群と4群と5群とでは5群に垂いで4群の方が即ちPM群に比してPE群の方が又PE群に比して対照群の方がそれぞれより大であつた。

Ⅵ. 病理組織学的所見：(第2報)によつて報告の予定。

B 治療実験成績—感染3週後よりPM, PE及びCPを単独並に各併用投与した場合(6~15群)について

I 生存期間：5群(無処置放置対照, 6匹), 6群(PM単独, 10匹), 7群(PE単独, 5匹), 8群(CP単独, 10匹), 9群(CPとPM併用, 10匹)及び10群(CPとPE併用, 5匹)は凡て接種感染後77日(投薬期間は56日)後に屠殺した。又11群(PM単独, 8匹), 12群(PE単独, 5匹), 13群(CP単独, 3匹), 14群(CPとPM併用, 5匹)及び15群(CPとPE併用, 3匹)はいずれも接種感染後105日(投薬期間は84日)後に屠殺した。

Ⅱ—般状態：各群とも体表に変化なく、食慾、尿の色調並に糞便については前出のAの場合と大差なかつた。

Ⅲ 体重の推移：図3及び図4に示したようにPM, PEのいずれの単独投与も白鼠の体重の推移に悪影響を与えることはなかつたようであつたが、ただCPのみは今回の投与量では幾分過量であつたためか、それ単独投与の際には少々著明に、又PM或はPEと併用したときにはそれら各々の単独投与の場合に比して多少ともいずれも体重の増加率が低下したようであつた。

図2 PM, PE 及び CP の単独並にそれ等の併用投与白鼠の肉眼的剖検所見並に鼠癩菌播布度

図3 PM, PE 及び CP の単独並にそれ等の併用投与 (56日間) 白鼠の体重の推移

図4 PM, PE 及び CP の単独並にそれ等の併用投与 (84日間) 白鼠の体重の推移

IV. 肉眼的剖検所見(図5参照): ①鼠癩菌接種部皮下—まず, 投薬期間8週の6—10群についてみるに, 6群では瀰漫性菲薄結合組織浸潤が, 7群では5匹中4匹までに僅かに肥厚した肉芽結節が, 8群では10匹中9匹迄に肥厚した肉芽が, 9群では10匹中2匹以外のものに僅かな肥厚が, 10群では2匹に菲薄な浸潤が又残余の3

匹には肥厚した肉芽がそれぞれ認められ, 対照である5群には凡べて肥厚した肉芽結節がみられ, うち1匹には其の中に乾酪様変性に陥つた淋巴腺が包まれていた。

以上の所見より総括するに図5でも判るように各群の癰腫の大きさの順はPM群<PE群<CP+PM群<CP+PE群<CP群<対照となつた。

図5 PM及びPE投与白鼠の肉眼的剖検所見並に鼠癩菌播布度

次に, 投薬期間12週の11—15群についてみるに, 11群では8匹中2匹に肥厚があり6匹には軽度の浸潤があつた。12群では5匹中2匹に僅かの肥厚が又1匹には可なりの肥厚があつた。13群には何れも肥厚があり, 14群で

は5匹中1匹に淋巴腺の乾酪様変性があり, 残余の4匹には軽度の肥厚があつた。15群では1匹に肥厚肉芽の形成があり, 残余の2匹には一般に菲薄瀰漫性の浸潤が見られた。

以上の所見より総括的に11~15群の癰腫の程度を見るに、PM群<CP+PM群<CP+PE群≒PE群<CP群の順になることが分つた。

②各淋巴腺腫の程度—5群~10群ではPM群<CP+PM群<PE群≒CP+PE群<CP群<対照群の順になり、11群~15群ではPM群<CP+PM群<CP+PE群≒PE群<CP群の順となつた。

③肺、肝、脾及び腎—各群共に肉眼的変化はなかつた。

V. 細菌学的所見：鼠癰菌の形態、被染性についてはいずれの群に於ても特にいふべき程の変化は認められなかつたが、PM群及びPE群では他の各群に較べて菌長の短いものが多い様であつた。

鼠癰菌の播布程度は図5に示すように、5群~10群間ではPM群<PE群<CP群+PM群<CP+PE群<CP群<対照群の順であり、11群~15群間ではPM群<CP+PM群≒PE群<CP群<CP+PE群の順であつた。

VI. 病理組織学的所見：（第2報）によつて報告の予定。

総括並に考按

以上の成績を総括するに、PMを用いて Johansen 等³²⁾が人類に於てあげ得た程の治効を、私の場合鼠癰に於ても顕現し得たかどうかについては対比考察するに由もないが、兎にも角にも今回の私の実験にもたらした限りの成績から考察するに、このPMは抗結核剤としてのM. I. Smith 等³³⁾並に占部・松尾³⁴⁾の実験に於て好結果の収められたというPEと共に、鼠癰に対しても亦可成りの治効乃至発症阻止効果を示すもののように思われる。

即ち、実験成績はA項に述べたところはPM及びPEの鼠癰発症阻止作用如何の検討成績であるが、これで見られるようにPM又はPEの投与群と無処置対照群との間には皮下鼠癰腫形成程度並に体内の鼠癰菌播布程度において相当の開があり、更にそれらの所見を総合すれば鼠癰発症阻止能に於てPMがPEに多少ともまさることが判つた。

次に、同B項に於ける記述は、PM、PE及びCPの鼠癰に対する治療効果について物語るものであるが、之によつて判るように、PM又はPEの単独投与はそれらとCPとの併用投与の場合及びCP単独投与の際に比して治効がより大であつたが、CP単独投与群も対照群に比すれば所見がより軽微であつたからPM及びPEには劣るとしても多少とも治効はあるものといつてよからう。尤もCP単独投与群（7群）では体重の増加程度が他のいずれの群のそれよりも不良であつた（図3）とところより見

ると今回のCPの投与量が多きに失したのではないかと考えられその量を今少し減少してみれば或はより著明な治効も期待できるのではないかと思ひ、CPのより微量投与実験を目下改めて実施中である。なお、PMとPEの鼠癰に対する治効は、上述の発症阻止能の場合と同様PEに比してPMの方がより大であつた。そしてCPは今回の投与量に於てはPM又はPEの鼠癰に対する治効にむしろ拮抗するのではないかと思われたがこの点に関しても更に目下改めて追究中である。

教室の占部・松尾³⁴⁾は結核菌に対してのPM並にPEの試験管内抗菌作用を検討した際に、これら両剤が結核菌の形態並に被染性に著変を与えることを認めているが、私の今回の実験に於ては、生体内であるという相違の爲か鼠癰菌にはそのようなことは殆ど見られなかつた。併し乍らPM並にPEによる治療群においては鼠癰菌の菌長が対照群のそれに比してより短縮している傾向にあることが確認されたことは興味がある。

最後に供試PM、PE及びCPの毒性についてであるが、今回の使用量の限りではPM及びPEには白鼠に対して何等認むべき毒性は示さず、只投薬開始直後並にその増量直後に際し一過性の食欲減退に伴う体重の減少を見たが、その後は以前にまさる元気の回復を見、体重も上昇を示したのに反してCPにあつては過量であつたためか白鼠の食欲減退し従つて体重の増加率も最も不良であつた。従つてCPの投与量に関しては再検討の要あるものと考えられる。

結 論

1. PM並にPEは鼠癰に対して、その発症阻止の上からも、その治療の上からも見る可き効果を示すものであり、それらの作用はPEに比して多少ともPMがまさつてゐる。

2. PM並にPEにCPを併用することは今回のCP使用量の限りでは鼠癰治効上CPがむしろPM並にPEに対して多少とも拮抗的に作用するようになるものようである。

3. CPにも鼠癰に対してある程度の治効は期待できるが、その投与量に関しては今後の慎重なる検討が望まれる。

終りに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を忝うした恩師占部教授に対して深甚の謝意を表す。また本研究を援助して頂いた安元氏を始め教職員各位に深謝す。

主要文献

- 1) 林：第22回日本癰学会演説抄録，昭25

- 2) 神宮: 同 上
- 3) 矢島: 同 上
- 4) 上川: 同 上
- 5) 宮崎: 同 上
- 6) 桜井: 同 上
- 7) 橋本: 同 上
- 8) 志水: 同 上
- 9) 谷村・西村・河野・本多・野島・守屋・青山: 第21回日本薬学会報告, 昭24
- 10) 佐藤・真山・荒喜: 同 上
- 11) 北村・谷奥: 同 上
- 12) 神原: レブラ, 17, (4), 65, 昭23
- 13) 中村: レブラ, 19, (5), 21, 昭25
- 14) 河野・蔭山: 第23回日本薬学会報告, 昭26
- 15) 緒方: 化学療法研究所彙報, 1, (1), 4, 昭21
- 16) 高橋・雨宮・宮沢・佐竹・渡辺: 同上誌1, (1), 36, 昭21
- 17) 東風: 同上誌, 1, (2), 85, 昭22
- 18) 児島: 同上誌, 1, (2), 90, 昭22
- 19) 山口: 同上誌, 3, (1~4), 41, 昭24
- 20) 吉田: レブラ, 16, (3), 34, 昭22
- 21) 光田: 日本医学, (3389), 10, 昭19
- 22) 山内: 皮膚科性病科雑誌, 56, (2), 15, 昭21
- 23) 橋本・古見・赤崎・小山・田中・木根・明石・足立・飯野・佐藤・矢島・長谷川・武田: 日本医学, (3383), 11, 昭19,
- 24) 佐谷・谷村: レブラ, 15, (4), 289, 昭19
- 25) 海老名・菅野・山崎: 抗酸菌病研究雑誌, 1, (1), 1, 昭21
- 26) 戸田: 臨床と研究, 24, (4), 141, 昭22
- 27) 佐藤: レブラ, 18, (特別号), 29, 昭24
- 28) 柳: 医学研究, 21, (8), 104, 昭26
- 29) 柳井: レブラ, 20, (1), 22, 昭26
- 30) 神原: レブラ, 17, (4), 65, 昭23
- 31) 安元・高山: レブラ, 投稿中
- 32) F. A. Johansen, P. T. Erickson, R. R. Wolcott, W. H. Meyer, H. H. Gray, B. M. Prejean, and S. H. Ross : Promacetin in Treatment of Leprosy. Pub. Health Rep. , 65 ,(7), 195~207, 1950
- 33) M. I. Smith, E. L. Jackson, J. M. Junge, and B. K. Bhattachar : The Pharmacologic and Chemotherapeutic Action of Some New Sulfone & Streptomycin in Experimental Tuberculosis, Am. Rev. Tbc. , 60, (1), 62~77, 1949
- 34) 占部・松尾: Hiroshima J. Med. Sci. , 1, (4), 1953 掲載予定