ON THE EFFECT OF ISONICOTIC ACID HYDRAZIDE UPON MURINE LEPROSY

SHINJI NISHIMURA and MICHYUKI KONO

(Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University)

TARO MASUDA

(Department of Dermatology, Osaka University Medical School)

The treatment and inhibitory effects of INAH upon rat leprosy are as following:

- 1) The administration of 1mg. per day, six days in a week, was continued for five months. As the results, leprosy ulcer was healed, leproma resorbed. The lepromas enveloped with thick connective tissue can not be easily resorbed, but they became harder and smaller in size.
- 2) Histological examination revealed strong proliferation of connective tissue in the lesions of local skin and regional lymph nodes. There was no appreciable lesion in the internal organs.
- 3) The longer the administration was continued, the more markedly disformed, granular murine leprosy bacilli were observed. But still they kept surviving force after each administration of 50 mg, 90 mg and 134 mg. There results were ascertained from the successive inoculation with the treated leprosy.
- 4) In the untreated control animals the cases of healing ulcers were observed, but in no case the leprosy was completely resorbed, and bacilli and lesions were found in the viscera.
- 5) The animals which received treatment from the next day of inoculation produced no onset of the disease. But those which were inoculated with 20 thick bacilli suspension showed a slight difference from the untreated control animals.

To summarize the results, INAH is quite effective upon the murine leprosy. Though promin and tibione are favorable upon human leprosy and not upon murine leprosy, INAH produces better effect upon murine leprosy than human leprosy. From these facts, chemical agents useful to human leprosy are different from those favorable to murine leprosy. Therefore, animal experiments of leprosy treatment can not be applied to the research for a new drug, but to the explanation of the bacteriostatic mechanism of the drugs against the murine leprosy bacilli.

癩の化学療法に関する研究(第11報)

鼠癩に対するイソニコチン酸ヒドラジドの影響

大阪大学微生物病研究所癩治療研究部(主任 谷村教授)

大阪大学医学部皮膚科教室(主任 谷村教授)

西村 真二 河野 通之 増田 太郎

(昭和28年7月10日受稿)

(この研究は文部省科学研究費に負う処である 谷村)

はしがき

さきにわれわれは、ヒドラジドが発症鼠癩に対して治療的に可成り優れた効果を現わしたことを中間報告と

して発表し、併せて鼠癩化学療法に対する若干の考察を試みた。

本篇では治療実験の其の後の経過及び解剖所見と菌の体内分布状態、還元接種の成績等を述べ、次に鼠癩菌接

種と同時に本治療剤を投与したものを、即ち未発症鼠癰に対する発症阻止作用について所見を述べようと思う。

A 治療実験其の後の成績

1) 実験材料及実験方法

前報記載の通りであるが簡単に再述すると、試験は鼠癰菌態本株又は福岡株接種後177日～355日を経過して、局所に小指頭大から拊指頭大の癰腫を作つたもの15匹を選び、体重140～265g、平均200gに対しINAH（ツペロン）を乳糖又は澱粉で賦形し特別の匙で3mg（重量1mg）づつ1日1回1週6日連続5ヶ月間経口投与した。この量は人体のプロキロ4mgに相当する。

2) 実験成績（附図第1参照）

病症観察：投与前の癰腫は小さいもので13×15mm、大きい例で30×25mm、多くは脱毛し、中には大きい潰瘍を生じたもの、中心の自壊点に痂皮を被つたものがあつた。淋巴腺もまた癰腫の大きさに応じて腫大していた。

約1ヶ月後（20～28mg）症状に著しい変りがない。却つて潰瘍を生じたものが多かつた。

約2ヶ月後（44～51mg）急速に軽快し12例中癰腫縮小、或は潰瘍治癒して癰痕形成したもの例に達し3例は現状維持、1例は稍々増大した。

約3・5ヶ月後（82～91mg）残存9例中殆ど治癒して毛を生じ、外観上癰腫を触知し得ない程度のもの5例、潰瘍治癒しても尙明らかに癰腫の残つているもの1例、治療前と殆ど変りないもの3例。

約5ヶ月後（123～134mg）最初から癰腫の外観に殆ど変りを見なかつた3例（No2, No10, No15）も僅か

に縮小し且硬化し、一旦潰瘍を生じ後に治癒した例では殆んど癰腫を手に触れないようになった。

上記の症状観察においてはレブロームがよく発育して中心壊死に陥り自壊後潰瘍を形成したものは癰痕形成、毛生の順序で比較的速かに治癒したが、自壊せずに硬い結合織につつまれたままのものは、吸収が困難であつた。われわれの経験では薬剤を投与せざる例においても、自潰したものでは癰痕形成によつて一見自然治癒したかの如き状態を屢々見受けているが、この場合には深部に残存せるレブロームの消失を見るまでにはとてもいれない。

然るにヒドラジッドを投与しても治癒した例ではその多くがレブロームをも触知し得ない程度にまで治癒したことは判定上注目すべき点であると思う。

菌の体内分布並びに形態1ヶ月目に斃死した3例および2, 3, 4, 5ヶ月と順を追つて解剖した所見では、局所に残存せる少量の癰腫中には勿論のこと、新生結合織中にも尙多数の菌を認めることができた。ただしその形態は甚だ特異で殊に新生結合織中のものは正形が極めて少く、大部分は菌体の染色不同で顆粒のみ強い暗赤色に染み一見して崩壊菌の感じを与えたものが多かつた。しかも菌の充満した生鮮な鼠癰細胞を見なかつた。体表淋巴腺には各例とも多数の菌を証明したが、これも治療日数の進むに従つて遞減した。しかし5ヶ月では全く消滅しなかつた。各臓器の菌分布も、接種後の経過の長い割合に菌少数であつた。

病理組織標本所見 癰腫が殆ど手に触れないまでに治癒した例について言うと、表皮新生、真皮層には結合織の増生強く、太い線維が幾層にも交錯し、その間隙には未分化な細胞と走しな細胞形の鼠癰細胞が横位をとつて残存

し、淋巴球もその間に浸潤している。菌も顆粒状のものが集団して見られた。

淋巴腺特に鼠蹊、腋窩の両腺では初めのうちは腺組織荒廃、中心壊死巣は周囲より新生結合組織線維が入り込み修復機転が現われていたが、ここにはなお多数の顆粒状菌を証した。ケ月を経過した例ではもはや壊死巣を見ること少く、小結節が全体に亘つて点在ここに少数の菌を認めた。又内臓も少数例に極めて軽微な病変を認めた程度であつた。

次代接種 病巣部に残存する鼠蹊菌が果して生活力を保持しているかどうかは、再発や抵抗菌の問題に関連して重要であるから、これを白鼠へ次代接種することによって試してみた。

試獣No13, 約2ヶ月後(44mg投与)の局所新生組織と淋巴腺を乳剤として白鼠5匹へ接種したところ、3ヶ月後5匹に発症した。

試獣No8, 約2ヶ月後(44mg投与)局所に残存する稍々硬い癰腫を乳剤として白鼠5匹へ皮下注射した。6ヶ月後1匹に発症した。

試獣No1, 約3ヶ月後(91mg投与)治癒した局所の新生結合組織と淋巴腺を乳剤として白鼠へ接種した。3ヶ月後には発症を見なかつたが、5ヶ月後には発症した。

試獣No10, 約5ヶ月後(124mg投与)結合組織に強く包まれた癰腫と淋巴腺を乳剤として白鼠へ接種したに3ヶ月後に発症した。

試獣No12, 本例は134mg投与で癰腫が全く吸収されて後6ヶ月を経過するも局所に再発を見なかつたものである。解剖所見では治癒部皮下組織には結合組織増生、淡黄色肉芽極めて少量あり、鼠蹊腺、腋窩腺、顎下腺は帯黄色稍々腫大硬化し、殊に腋窩腺は被膜の肥厚を見る。鏡検では局所及び鼠蹊腺、腋窩腺、顎下腺に稍々多数の菌を認めた。これらの淋巴腺左右側のものを合せて(0.05g)を乳剤とし100倍、500倍、1,000倍液として白鼠3匹づつ皮下接種した。5ヶ月後には100倍及び500倍液接種のものは漸く触知し得る程度に発症したが、1,000倍液では発症を見なかつた。

これによつてみると3～5ヶ月間に44～134mgを投与した試獣で癰腫が吸収され外観治癒したかの如く見えたものにも、残存する癰腫或は新生結合組織、淋巴腺中の菌には尚生存力を保つてゐるものがあることが明らかになつた。但しこの場合濃厚乳剤接種例にのみ発症せるとは注目を要することである。

B 発症阻止実験

1) 実験方法

試獣 体重80～100gの若い白鼠を選び鼠蹊菌熊本株癰腫を20倍、200倍、1,000倍、10,000倍、100,000倍に稀釈乳剤とし、0.5ccを各群5匹づつ皮下注射した。このように接種菌量に大小の段階を設けたわけは、濃厚な菌乳剤では往々にして薬剤の微細な効果を判定出来難い場合があるからである。

薬剤はハイコジット(武田)を用いた治療実験の場合と同量を同じ方法で投与した。

1万倍	卅					○
	++			○	○○	○
	+			○	○	
	±		○	○		
	—	○○●●	○○●●	●●	●●	●●
		1月	2	3	4	5

10万 倍	卅					
	卅					○○ ○○
	+			○○ ○○	○○ ○○ ○○ ○○	○○ ○○
	±			○		
	—	○○○○ ○○○○ ○○○○	○○○○● ○○○○● ○○○○●	○○○● ○○○● ○○○●	●● ●●	●● ●●
	1月	2	3	4	5	6

注

註

○ 対照

● ヒドラジット投与

± 癰腫漸く手に触れる程度

十 米粒大～黍粒大

++ 小豆大～小指頭大

卅 示指頭大～拇指頭大

イソニコチン酸ヒドラジッドによる 発症阻止成績

20 倍	++			○	○	○
	++		○	○		○
	+	○ ●	○○ ●	○○ ●	○○ ●	○
	±	○○ ●	○ ●	●	●	● ●
	—	○ ●	●			
		1月	2	3	4	5

200 倍	++			○	○○	○○
	++			○○	○○	○○
	+		○○			
	±	○ ●	○○			
	—	○○ ●	● ●	● ●	● ●	● ●
		1月	2	3	4	5

1000 倍	++					○
	++			○○	○○	○
	+		○	○		○
	±		○			
	—	○○ ●	○○ ●	●	●	●
		1月	2	3	4	5

対照は各稀釈群10匹づつを無処置のまま放置した。

2) 実験成績

癰腫発生状況(附図第2参照) 20倍液接種群では1ヶ月目に投与群(●印), 対照群(○)印の間に著しい差異を認めないが, 2ヶ月目では無処置群に比し投与群は癰腫の発育悪く, 更に3~4ヶ月経過して僅かに米粒大に発育したものがあつたが5ヶ月後にはまたやつと触知し得る程度に縮少した。然るに無処置群では小豆大から拇指頭大に発育した。

200倍乳剤以上稀釈せる各群はいずれも本剤投与の白鼠には発症を見ず, 完全に抑制されたが, 対照の各群ではいずれも癰腫を発生した。

5ヶ月後投与中止のまま更に5ヶ月間観察を続けたに, 20倍液注射群のNo. 101に於て癰腫の増大を認めたが, 他の群には全く変化なく完全に発生を見なかつた。

解剖所見と菌分布(第1表参照)

試験25匹のうち投与5ヶ月で確実に判定できたもの16匹, 投与中止後更に5ヶ月間飼育して再発の有無を確かめたもの14匹であつた。肉眼的所見についていうに癰腫の倍濃厚乳剤接種群では, 本剤投与133mgによつていずれも(±)程度で抑制されていることは間違いないが, 投与を中止して5ヶ月後には(++)又は(+)程度の発症を見ている。菌は1例にのみ局所の肉芽中に無数に存在したが, 淋巴腺には少数を認めたに過ぎない, 臓器としては脾に極めて少数あつた。これは無処置の鼠に較べて著しく抑制されていると見てよいようである。200倍乃至10万倍接種群では癰腫を全く認めず, 従つて接種部からは菌を検出できなかつたが淋巴腺ごとに鼠喉腺及び腋窩腺には少数の菌が見られた。ただし標本中の菌は細胞中にあつても著しい増殖像を示してはいなかつた。

むすび

以上の治療実験及び発症阻止実験の成績をまとめると次のようである。

1) 発症鼠癰に対しヒドラジッドを1日1mg 1週6日5ヶ月間連続投与すると, 癰性潰瘍は治癒し, 癰腫も殆んど吸収された。潰瘍を作らず厚い結合織で包まれたものは吸収困難であつた。そしてこの場合菌の体内分布は長期投与の例程病変も軽く, 菌の検出も少かつた。

2) 組織標本では治癒した局所に結合織の増生が著しく淋巴腺の壊死巣には明らかに修復機転が見られた。

3) ヒドラジッド投与量では一旦治癒した新生組織にも尙鼠癰菌を認め, この中に生存菌のあることは次代接

イソニコチン酸ヒドラジッドによる治療成績

[illegible]

註　○は *Leprom* の大さ。◐は潰瘍。—は瘢痕。◌は毛生。を示す。

一～Ⅲは塗抹標本鏡検、Ⅳ～Ⅵは組織標本所見を示す。

種の結果に徴して確実である。

4) 菌の形態は長期投与の例ほど変形して顆粒状を呈するもの多く、淋巴腺組織内にも菌の充満したラングハンス型巨細胞をみることが多い。

5) 菌接種の翌日から本剤を投与したものでは確実に発症を抑制した。ただし20倍乳剤等の濃厚菌液を注射したものでは対照群に比し僅かに抑制作用を認めた程度である。

6) 133mg投与後投薬を中止し5ヶ月間観察したに再発しなかつた、但し20倍濃厚乳剤接種群では癰腫を発生

したものがあつた。

7) 発症阻止実験では淋巴腺及び内臓の菌分布も極めて少く、増殖の像を認めた例は殆どない。

以上によつてヒドラジッドは、われわれが鼠癩に対して試みた化学療法剤中最も効果の優れたものであると思つてよいように思う。

文 献

西村真二、河野通之：ヒドラジッドによる鼠癩の治療実験（癩の化学療法に関する研究 第10報）最新医学第7巻11号97頁

附表 ヒドラジッドによる鼠癩発症阻止実験の菌体内分布

試験 No	性	菌 接 種 量	癰 腫		5 ケ 月 後 解 剖 所 見	菌 の 体 内 分 布											
			投与 5ヶ月 133mg	中止後 5ヶ月		局 所	鼠 蹊 腺	腋 窩 腺	頰 下 腺	気 管 支 腺	網 膜 腺	腰 部 腺	肺	肝	脾	腎	
101	♂	×20 0.5cc	±	+	癰腫 0.5g 少々硬く 鼠蹊腋窩腺通常	∞	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	
102	♂		±														
104	♂		±	+	局所限局性硬い結合繊維肥 厚あり、他は変化なし	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
111	♀	×200 0.5cc	-	-	局所及び淋巴腺変化なし	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
112	♀		-	-	同 上	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
113	♀		-	-	同 上	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
114	♀		-														
115	♂		-	-	局所及び淋巴腺変化なし	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
121	♂	×1000 0.5cc	-	-	局所及び淋巴腺変化なし	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
131	♀	×1万 0.5cc	-	-	局所及び淋巴腺変化なし	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
132	♀		-	-	同 上	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
133	♀		-	-	同 上	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
134	♀		-	-	同 上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
142	♀	×10万 0.5cc	-	-	局所及び淋巴腺変化なし	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
143	♀		-	-	同 上	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
145	♀		-	-	同 上	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	