結 論

実験ハムスター鼠癩に対して、INAH は肉芽の大きさ及び鼠癩菌体内分布度の2点を鼠癩罹患度の判定規準として判断する場合には明らかに発症阻止並びに治療上多少にかかわらず見るべき効果がある。

撰筆するに当り御懇切な御指導と御校閲をいただいた恩師占部教授に感謝の意を表します。

主要文献

- 1) 光田・他14名 : 第26回日本癩学会演説抄録, 昭28
- 2) 林・他7名 : 〃 〃
- 3) 上川・馬島 : 〃 〃
- 4) 大西・他6名 : 〃 〃
- 5) 谷村・他2名 : 〃 〃
- 6) 重松・藤原 : 〃 〃

- 7) 市原・藤田 : 〃 〃
- 8) 谷村・他3名 : 〃 〃
- 9) 安田・他5名 : 神戸医科大学紀要, 4(1), 70, 昭28
- 10) 野島・他2名 : 第1回日本癩学会西部地方会演説抄録 昭27
- 11) 西村・河野 : 最新医学, 7 (11), 98, 昭27
- 12) 柳沢・他3名 : 結核研究の進歩, 1, 42, 昭28
(結核文献の抄録速報 4 (4), 21, 昭28より引用)
- 13) 高山・安元 : レブラ, 22(1), 18, 昭28
- 14) P. J. Colestos : Rev. de la Tuberc. 16(7.8), 670 1952
(結核文献の抄録速報, 3(12)50, 昭27より引用)
- 15) Bernard Rubin, G. Lee Hassert, Jr., Bernard G. H. Thomas, and John C. Burke : Am. Rev. Tbc., 65(4), 392, 1952
- 16) 高山 : 「レブラ」, 22巻へ近く掲載予定

EFFECT OF ANTIBIOTICS ON MURINE LEPROSY

SHINJI NISHIMURA and MICHYUKI KONO

(Leprosy Section, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University.)

TARO MASUDA

(Department of Dermatology, Osaka University, Medical School.)

Experimental studies were carried out on the inhibitory action of antibiotics on development of murine leprosy. Those antibiotics, Acidomycin (AM) (Thiazolidone Antibiotics of McLamor et al.), Streptomycin (SM) and Aureomycin (AUM) were studied and the results are presented below.

1. Acidomycin does not have an inhibitory action on the development of murine leprosy. (Fig. 1, 3 and 4)
2. Streptomycin has a moderate inhibitory effect on the development of murine leprosy. (Fig. 2, 3 and 4)
3. Aureomycin possesses no inhibitory action on the development of murine leprosy. (Fig. 5)

From these results and the results of previous studies chemotherapeutic agents, it is believed that antibiotics which are ineffective in experimental tuberculosis are also ineffective in preventing development of murine leprosy.

癩の化学療法に関する研究 (第13報)

— 鼠癩に対する抗生物質の影響 —

大阪大学微生物病研究所癩研究部 (主任 谷村教授)

西 村 真 二 河 野 通 之

大阪大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 谷村教授）

増 田 太 郎

（本研究の一部は昭和28年4月第26回日本薬学会総会に於て報告した。）

緒 言

さきにわれわれは、類化学療法に関する一連の研究として、鼠類に対する諸種化学療法剤の作用を検討したが、抗生物質についてはいまだ手を染めずにいた。然るに最近日本及びアメリカで期せずして同時に発見された一抗生物質の類に対する実験を依頼されたのを機会に、他の抗生物質として Streptomycin 及び Aureomycin をも選り、先ずこれ等を鼠類に用いて、その影響を調べることにした。

さてこの新しい抗生物質とは1952年武田薬品工業¹⁾で放線菌の1種 *Streptomyces acidomyceticus* の培養液から抽出精製された白色結晶で“Acidomycin”と名付けられた抗結核菌物質である。その化学構造式はアメリカ Pfizer 社に Mc Lamor 等²⁾によつて報告された下記の Thiazolidone Antibiotics と全く同一のものである。

そしてこのものは予研梅毒研究室³⁾においても殆ど同時期に見出されたものであり、アメリカに於ては、Pfizer 社の外に Abbot 社、Lederle 社の各研究室でも手がけていたことがあとになつてわかつて来た。ところが実験の進むにつれてこの物質は *in vitro* では人型結核菌に対して Streptomycin に数倍する抗菌力を有し、動物に対する毒性も極めて低いものであつたが、残念ながら *in vivo* の実験結核では全く効果のないことが明かになつた。しかしわれわれがこれを鼠類に試みた時期では、まだ結核動物での実験結果が充分明かにされていなかったものである。

次に Streptomycin の結核症に対する優れた治効については多くを述べるまでもない。そして既に類に用いた成績も Faget,⁵⁾ Erickson,⁶⁾ 岸川⁷⁾ によつて稍々見るべき効果のあることが報ぜられ、又鼠類には Crunberg⁸⁾, Levaditi⁹⁾, 佐藤¹⁰⁾, 北村¹¹⁾, 安元¹²⁾, 高山¹³⁾, Chang¹⁴⁾ 等によつて僅かに奏効することが報ぜられている。

Aureomycin はリケツチ及び一部のウイルス、グラム陽性及び陰性桿菌にも作用するものであるが、結核菌

に対しては殆んど効力を示さないといわれている¹⁵⁾。而して類と鼠類に対しては全く未知の状態にある。われわれが敢てこれを実験に加えた理由は、類菌、鼠類菌の発育増殖が生体の特殊細胞内に限られている事実と、リケツチア、ウイルスの増殖が全く同様の関係にあるところから、或はリケツチア等に対する Aureomycin の作用機転が鼠類菌にも同様の影響を与え得るものではなからうかと想像したことによる。

以上のようにわれわれは、放線菌の生産する抗生物質、特に結核菌に強く作用する Streptomycin、全く作用しないといわれる Aureomycin、及び未知（実験当時）の Acidomycin の3種を以て先ず鼠類に対する発症阻止実験を試みた。以下その所見を述べたい。

実 験 方 法

試験、使用菌株及び接種量：

体重 100g 内外の雄性白鼠を選び鼠類菌熊本株の類腫生塩水乳剤を20倍、200倍、 10^3 倍、 10^4 倍に稀釈したもの、それぞれ 0.5 cc を各組25匹づつ計 125 匹に皮下注射した。このように接種菌量に段階をもうけたことは、従来の実験報告にも述べた通り濃厚菌乳剤接種では僅微な薬剤効果を確実に判定出来ないからである。そして各組25匹のうち10匹を Acidomycin（以下 AM）、5 匹を Streptomycin（以下 SM）実験群とし、残りの10匹は無処置対照群とした。Aureomycin（以下 AUM）の実験には AM 及び SM 実験の成績にかんがみ熊本株類腫の200倍及び 10^4 倍乳剤の段階とし、その 0.5 cc を15匹づつ計30匹に皮下注射し、各組とも10匹に AUM を投与し、5 匹は無処置対照群とした。

薬剤投与量

AM：菌接種後5日目から本剤を滅菌蒸留水に溶解し、1日5mgを1週6日連用、1日休止の法で150日間皮下注射した。

SM：ジヒドロストربتマイシン（武田）を用い AM と同様の方法で5mgを皮下注射した。

AUM：接種翌日より可溶性結晶塩酸オーレオマイシン錠（レダリー）を磨砕し、1日量 pro kg 12.5 mg を1週6日連用、1日休止の法で経口投与した。本錠剤は最初滅菌蒸留水に溶解、分割注射する計画であつたが、注射後の局所炎症性浮腫強く、試験が著しく衰弱した、

めに経口投与を行つた。又本剤を連日投与するときは投薬開始後3週目頃より試験は軟便を排泄し、衰弱甚しきために3週間投与後1週間の休薬を設けて反復投与した。

成績判定法：

癰腫判定標準を以下の如く定め、30日毎に触診によつてその発症程度の平均値をとつた。

- ±…触診上浸潤の疑あるもの…………… 0.5
- +…米粒大乃至黍粒大の肉芽腫…………… 1.0
- ++…小豆大乃至大豆大の肉芽腫…………… 2.0
- +++…小指頭大の肉芽腫…………… 3.0
- ++++…拇指頭大の肉芽腫…………… 4.0
- +++++…鳩卵大以上の肉芽腫…………… 5.0

右端の数値は発症程度を表現する便宜上これを設けたものである。

AM 及び SM 実験群は 280 日迄、AUM 群は 150 日迄観察して剖検に附し、癰腫重量を秤量してその平均値をとつた。

又各淋巴腺及び内臓に於ける鼠癰菌の分布はチール・ネールセン染色塗抹標本作製、鏡検の上、次の如き標準で成績を表示し、その平均値をとつた。(対物レンズ10×、対眼レンズ10×による拡大による)

- +…菌をもつた巨細胞が標本面に1ヶ認められるもの
- +…平均数視野乃至1視野に1ヶ認められるもの…2.0
- ++…1視野に乃至数ヶ認められるもの……………3.0
- +++…1視野に数ヶ以上認められるもの……………4.0
- ∞…1視野に数えきれないもの……………5.0

右端の数値は菌の分布程度を表現する便宜上これを設けたものである。

実験成績

I Acidomycin の発症阻止作用

癰腫発症経過 (触診による)：(Fig.1, Fig. 3参照)

先ず20倍菌乳剤接種組についてその注射群、対照群各10匹づつについて癰腫発育の平均値をみるに、両群とも接種15日目頃から軽い浸潤を認め、その後日の経つにつれて癰腫は逐次増大し、121～150日目では AM 注射群の方が対照群よりも却つて大きく、注射中止後30～60日即ち実験開始後180～210日目では AM 群は対照に比し稍々大きく240～280日目に至り略々同様になっている。即ち210日目頃までは AM 注射群が却つて稍々強く発症したが、この程度では他群の例から見ても注射のためとは考えられない。即ちこれでは両群間に大差がなく AM

注射の影響がみられない。次に200倍、 10^3 倍、 10^4 倍、 10^5 倍菌乳剤接種の各組について、それぞれ対照群と比較してみると、接種菌量の減少につれて発症時期が次第に遅延し 10^5 倍組では90日後に漸く癰腫を触れ得た程であるが、何れの組も AM 群と無処置群との間に大差はなく、時期によつては双方に多少の違いを認めたが、略々平行して発症している。これによると甚だ濃厚な20倍菌乳剤を接種したものにも或は極めて稀薄な 10^4 ～ 10^5 倍菌乳剤を接種した白鼠にも AM の影響は全く見られなかつたといつてよい。

剖検時における癰腫重量：(Fig. 4 参照)

20、 10^3 倍組では AM 群の平均重量は対照群より大であり、200倍、 10^4 倍、 10^5 倍組では AM 群が対照に比し稍々小ではあるが、何れの組に於ても両群間に大差はない。即ちこの所見は前の触診による判定成績と概ね一致している。

各淋巴腺及び内臓に於ける菌分布：(Fig. 4 参照) 表在淋巴腺に於ては AM 群は各組を通じて対照群に比し菌分布上大差はない。内臓に於ても接種菌量の多い20倍組では AM 群に菌を多く認めているが、200倍組以下では AM 群の方が対照よりも菌は少い。何れにしても両群間に著しい差は認められない。

以上菌分布についてみて両群間に略々平行して菌が認められるし、処によつては AM 群の方に多く菌を認めた処もある。

II Streptomycin の発症阻止作用

癰腫発症経過 (触診による)：(Fig. 2, 3 参照)

先ず20倍菌乳剤接種組の注射群5匹、対照群10匹づつの成績をみるに両群とも接種30日目から浸潤を認め、その後日の経つにつれて両群とも逐次癰腫は増大しているが150日目の注射中止までは SM 群の方が対照群よりもずつと抑制されている。然るに中止後1ヶ月の180日目頃よりSM群の方が遙かに増大し210～280日目では対照群を凌駕している。次に200倍菌乳剤接種組以下の各組について両群を比較すると SM 群は対照群より発症時期が平均して約1ヶ月おくれ、且その発症程度も甚だ軽く、明かに抑制されていることがわかる。そしてこれらの場合150日目注射中止後も発症は極めて徐々で、200倍、 10^3 倍、 10^4 倍接種では280日で漸く大豆大に達したが 10^5 倍のものでは漸く米粒大に発育したに過ぎなかつた。このような現象は濃厚乳剤中に含まれた多数の鼠癰菌中には SM の作用によく耐えて生き残つたものが尙可成り多数あつたために注射中止後急速に増殖して癰腫の増大を惹き起したもので、稀釈倍数の多いもの即ち菌数の少

い組程注射中止後における再発の困難なことも、この間の事情を物語っているものと思う。

以上要するに甚だ濃厚な菌乳剤を接種したものも SM の作用によつて注射期間中は一様に発症が甚だわるい。しかし一旦注射を中止すると接種菌量の多い20倍菌乳剤組では急速に増大し210日以降では無処置群よりも却つ

て強く発症した程である。然し200倍以下の各組に於ては再発も極めて緩徐で、 10^5 特に倍稀釈組では倍菌乳剤の SM 群及び 10^5 倍無処置群に比して顕著な差を示している。

剖検時に於ける癰腫重量: (Fig. 4 参照)

20倍組では SM 群の平均重量が対照群のそれより僅か

Fig. 1 Inhibitory Action of Acidomycin on Development of Murine Leprosy.

↑
Cessation of injection
Average of 10 rats for each dilution

Fig. 2 Inhibitory Action of Streptomycin on Development of Murine Leprosy.

↑
Cessation of injection
Average of 5 rats for each dilution

Fig. 3 Development in Control Group.

Average of 10 rats for each dilution

Fig. 4
Weight of Leproma

Distribution of Bacilli

AM SM Control

に大であるが、200 倍組以下の各組に於ては何れも SM 群の方が小さい。そして 10^3 倍、 10^4 倍、 10^5 倍と漸次接種菌量の稀薄になるにつれてその差は大となつている。

各淋巴腺及び内臓に於ける菌分布：(Fig 4 参照) 表在淋巴腺に於ては SM 群も菌を認めてはいるが、対照群に比して少く、殊に接種菌量の稀薄な 10^4 、 10^5 倍各組に於ては対照群に比して著しく少い。内臓淋巴腺に於ては対照群では各組に於て相当数の菌を認めているにかかわら

ず SM 群は 20 、 10^3 倍の各組に少数の菌を認めたのみで、他の組ではこれを見出してない。内臓に於ても対照群では菌を認めているが、SM 群では 10^5 倍組に於て極少数認めたのみで他の組では認めていない。以上菌分布についてみても両群間には著しい差を認め、SM 注射群では明かに発症が抑制されている。

III Aureomycin の発症阻止作用

癰腫発展経過 (触診による)：(Fig. 5 参照)

Fig. 5

Inhibitory Action of Aureomycin on Development of Murine Leprosy

Average of 10 rats for each dilution (treated group)

Average of 5 rats for each dilution (control group)

Weight of Leproma

Distribution of Bacilli

先ず 200 倍接種組の投与群10匹, 対照群 5 匹づつの成績をみるに両群とも接種30日目より浸潤を認め, その後日の経つにつれて膿腫は増大して殆んど平行して発症している。又 10^4 倍接種組の両群についてみても 200 倍組より発症がやや遅延し, 両群ともに60日目より発症し90日目では投与群の方が発症度は大であるが, その後 150 日目迄の発症度は両群ともに略々平行している。

以上のように菌量の可成り多い 200 倍乳剤接種組と, 菌量の甚だ少ない 10^4 倍乳剤接種組について AUM 群と対照群を比較してみても殆んど平行して発症し著しい相違がない。即ち AUM, 投与の影響は何等認められない。

剖検時に於ける膿腫重量: (Fig. 5 参照)

200 倍接種組では投与群の平均重量が対照群よりも小ではあるが, 10^4 倍組では両群相等しい結果となつている。

各淋巴腺及び内臓に於ける菌分布: (Fig. 5 参照) 表在淋巴腺に於ては 200, 10^4 倍両組とも投与群の方が対照群に比して菌数は多いが, 内臓淋巴腺に於ては両組とも投与群の方が対照に比して菌数が僅に少い。内臓では 200 倍組の投与群の脾に極少数認めただのみで, 他には菌を認めていない。

なお菌分布についてみても投与, 対照両群間に著しい差を認めず, むしろ投与群に於て菌を多く認めたものがあつた。

以上 3 種の抗生物質を通じて菌形に影響を与えたものは SM 注射群のみで, 病巣内の菌の多くは崩壊に傾き顆粒形のものを多く認め, 且被染性も弱かつた。AM, AUM 実験群では菌は概して正常の形のものが多く, 被染性も対照に比して大差がなかつた。

又薬剤の体重に及ぼした影響は, AM, SM では試験は順調に体重を増加し, われわれの用いた量では毒性を認めなかつた。AUM では投与 3 週間に亘るときは試験の体重は減少したので 1 週間休薬して又投薬を繰返したことは前にも述べた通りである。

総括並に考按

われわれは 3 種の抗生物質即ち結核菌に対して強く作用する Streptomycin と, 結核菌には作用しないがリケツチアに強い影響を与える Aureomycin 及び結核菌には試験管内で SM 以上に抗菌力を現わしたが生体内では効果のない Acidomycin について, 鼠癩を対象とした発症阻止実験を行つて, 大体次のような事実を知ることが出来た。

1. Acidomycin は鼠癩の発症を全く阻止し得ない。

2. Streptomycin は鼠癩の発症を可成り阻止し得る。

3. Aureomycin は鼠癩の発症を全く阻止し得ない。

以上の事実について考察するに, 先ず注目すべきことは, 鼠癩に対するこれら抗生物質の効果が結核症に対する効果とはほぼ一致していることである。即ち試験管内で最も強い抗結核菌作用を発揮した AM が, 生体内結核菌には無効に終つているのと同様に, 鼠癩に対しても全く効果を現していない。AM が生体内ではなぜこのように無力化するかについて, 梅沢⁴⁾ は du Vigneau の説を引用して, このものは試験管内では結核菌の発育に必要な Biotin (下表) の形成を阻害することによって抗菌作用を発揮するが, 生体内では, 生体自身の作る Biotin のために最早やこの作用は失われるのであると解説してい

る。又川島, 藤井等¹⁷⁾の研究では AM 注射家兎は尿と共に Biotin が多量に排泄されるというから, 両者の構造式から考えて生体内へ入つた AM がそのまま Biotin 化して終うということも想像されないこともない。兎も角上述の所見からこれを裏返していえば, 鼠癩菌も亦発育に必要な物質として Biotin を要求するものであると考えるとよいように思われる。

SM の作用機転についてはいまだ明かではないが, このものが, われわれの実験で鼠癩に可成り有力に作用し又諸家の実験でも癩及び鼠癩に略々同様の所見を認めている点からして本剤の結核に対する作用機転と癩, 鼠癩に対する作用機転とは共通したところがあると考えてよいのではないだろうか。

AUM のリケツチアに対する作用機転も今日なお詳かではないが, 鼠癩菌の発育条件がリケツチアのそれと相似しているところから, これを試みたのであつたが, 予期に反して鼠癩菌には全く作用しなかつた。これによると, 単に発育条件が似ているというだけでは同一効果を求めることがむづかしく, やはり菌体そのものの類似性ということに, より一層重要な意義があるように思われる。即ち結核菌—鼠癩菌—癩菌は共に抗酸性桿菌として, 全体的ではないが, 一部に共通した代謝機能が営まれているものと考えてよいように思う。

結 論

著者等は Acidomycin, Streptomycin, Aureomycin の三種抗生物質を用いて鼠癩の発症阻止実験を行い、SM は発症を可成り抑制したが、他の2つは抑制し得なかつた。

そしてこのような事実にもとづいて考按を試み、実験結核に有効でない抗生物質は鼠癩の発症阻止にも役立たない。癩—鼠癩の治療剤は、強力な抗結核剤のうちから見出されるであろうという従来のわれわれの考えを一層強くすることが出来た。

撰筆するにあたり、この研究の御指導と御鞭撻をいただいた名誉教授佐谷有吉先生に厚く御礼申し上げます。

本研究は科学研究費並に大阪結核研究会の援助によるところ大である。(谷村)

文 献

- 1) Akira Miyake, Akira Morimoto, Tomoji Kinoshita : Pharmaceutical Bulletin. Vol. 1. No. 1 p. 84. (1953)
- 2) Akira Miyake, Akira Morimoto, Tomoji Kinoshita : Pharmaceutical Bulletin. Vol. 1. No. 1 p. 8 (1953)
- 3) Mc Lamor, W. D. Celmer, V. C. Bogert, F. C. Penington, I. A. Solomon : J. A. C. S. Vol. 74

- p. 2946~7 & 2947~8 (1952)
- 4) 梅沢浜夫：自然8巻2号35頁 1953.
- 5) Faget, Erickson : Intern. J. Leprosy Vol. 15 p. 146~153 (1947)
- 6) Erickson : Intern. J. Leprosy Vol. 19 p. 144 (1951)
- 7) 犀川一夫：医療7巻4号1頁 (1951)
- 8) Grunberg, Schnitzer : Intern. J. Leprosy Vol. 19, p. 520 (1951) より引用。
- 9) Levaditi, Chaigneau-Erhard : Intern. J. Leprosy Vol. 20 p. 299 (1952) より引用。
- 10) 佐藤三郎, 真山旭：レブラ20巻54頁 (1951)
- 11) 北村包彦, 谷奥喜平：レブラ20巻55頁 (1951)
- 12) 安元健児：レブラ21巻23頁 (1951)
- 13) 高山保郎, 安元健児：レブラ22巻18頁 (1953)
- 14) Chang : Intern. J. Leprosy Vol. 21, No. 1 p. 47, & 57. (1953)
- 15) 柳沢文徳：最新医学5巻5号 (1950)
- 16) 梅沢純夫：抗菌性物質 (1954)
- 17) Kawashima Minoru, Fujii Shizuko : Pharmaceutical Bulletin Vol. 1. No. 4. p. 328~331 (1953)

THE THERAPEUTIC EFFECTS OF PROETHYL ON THE RAT LEPROSY

HAJIME NAKASHIMA

Department of Dermatology and Urology, School of Medicine, Kurume University
(Director: Prof. S. Shigematsu)

I have studied on the therapeutic effects of proethyl in relation to the development of rat leprosy. The results were as follows.

- 1) The mortal dose of proethyl is DL 50—93. 64mg/10gr by subcutaneous injection of this drug and DL 50—142.5mg/10gr by its internal dosage.
- 2) The density of proethyl in blood was appeared the highest after the internal dosage during 2 hours, and half degrees after 5 hours. This density of proethyl could be measured by 24 hours.
- 3) The therapeutic effectiveness of this drug on rat leprosy was based upon the degree of the enlargement of leproma and the dissemination of lepra bacilli into tissues. It was appeared a little effect on rat leprosy.

プロエチールの鼠癩治療効果に就て

久留米大学医学部皮膚科泌尿器科学教室 (主任 重松 教授)

助 手 中 島 一

(昭和28年12月28日受稿)