TREATMENT OF LEPROSY WITH P₅₄L (MORINAGA)

Dr. HIROSHI HAYATA (M. D.)

Leprosium Minobu Jinkyoen

In 1950, P₅₄ was for the first time administered orally to 9 cases of lepra tuberosa and as the result of which an obvious degeneration of the lepra bacilli of the modules was observed. However, in approximately 4 months some started complaining of anorexia with occasional hearttap and the treatment was discontinued. In an effort to remedy these by-effects, 30 mg of P₅₄ was suspended in 1 cc refined Chaulmoogra Oil, and 1 cc of this was injected to 4 rabbits, each weighing approximately 3,000 g, six times weekly for 4 weeks consecutively with the intention of observing changes in their weight, appetite and induration of the injected parts. The following was observed: appetite unchanged; one rabbit showed a weight decrease; no case of incuration indicating that absorption was good. Therefore, in April 1951 it was decided to adopt this injection for the treatment of lepra patients.

The formula of P₅₄ is as follows:

It is in the form of brilliant white crystal with melting point at 132°C. It does not melt easily in water, however, it is soluble in acetone, propylglycol, chloroform, ether and alcohol. P₅₄L is liquidized at 25°C and when injected intramuscularly, it is painless and does not form induration even when administered consecutively.

Dosage is: start with 0.5 cc 3 times weekly, increasing gradually up to 3 cc. Simultaneous administration of 2.5 cc—5 cc of Promin by intravenous injection every other day will be excellent, and the usual by-effect of Promin, i. e. anaemia and general weakness, do not occur.

Starting in April 1951, 59 patients (4 cases of lepra maculosa, 15 lepra nervosa and 40 lepra tuberosa) were treated with P₅₄L alone or together with Promin for 2 to 34 months. As for the lepra maculosa cases, generally speaking, in about one year resorption of macula was observed and in 2 years sense of the affected area was restored and an investigation of the histopathological tissues of skin proved it cured. However, the thickening of ulnar nerve was not completely resorbed.

In the cases of lepra nervosa, no remarkable results were obtained, except for the restoration of sense, increase of perspiration area, cure of malum perforans pedis, and restoration of motorial paralysis where hyaluronidase was given simultaneously.

In the cases of lepra tuberosa, in approximately six months, absorption of nodule became obvious, together with degeneration of leprosy bacteria and in about 2 years leprosy bacteria were negative. The Mitsuda-Skin-Test turns positive approximately 6 months before leprosy bacteria prove negative. Hair and eye-brows start growing; no infiltration in the histopathological tissues of skin is observed; vegetation of connective tissue was noticed and in some cases lepro bacteria were completely negative. In such cases no erythema nodosum leprosa was observed. Cure of ulcer was also seen and there were hardly any violent complaints of leprosy neuralgia. It results in considerably less erythema nodosum leprosa than where other antileprotics are used. It is believed that simultaneous administration of Metionin will prevent such growth to a considerable extent. As a toxic manifestation, 2 cases developed jaundice but whether or not such was caused by P₅₄L is not known. However, there was no case of albuminuria, anaemia or leucopenia.

Bacteriostatic action upon tubercle bacilli (Typus humanus H37RV) of $P_{54}L$ is 30 times as strong as that of P_{54} alone. Blood concentration is highest on the 2nd day and it is proved that it remains in a human body for 5 days, and consequently it can be said that even a small dose is effective.

$P_{54}L$ is one of the drugs to be used for the treatment of leprosy.

$P_{54}L$ による治癒効果

身延深敬園 医学博士 早 田 皓

(昭和29年4月15日受稿特掲)

緒 言

1954年 Faget による癩のプロミン療法発表以来、種々の化合物が合成され治療成績は劃期的の進歩を来し、1953年2月第5回国際癩学会に於て Leper の用語を廢止して Leprosy patient の術語を使用する様に決議され、宿命的の癩者の語は辞書から影を消すこととなつた。癩も他の疾病と同様に全治の可能性のあることを無言の裡に認められたものであり御同慶にたえない。

最初抗結核剤として登場したプロミンは種々の副作用のため其の目的を達せず、其後に表れたストマイ、パスの出現はプロミン系の薬剤の追求の必要がない迄に好影響を与えたが、一方逆に癩に対してはストマイ、パスは余り著効を示さず、同じ抗酸性菌でも、癩と結核とは其の影響する薬剤にはつきり一線を劃して居ることを示して居る。

1946年以来 Domagk により提唱された一連のチオセミカルバゾーンのアロマチツクアルデヒド化合物は抗結核剤として新しく登場し、其内特にパラアセチルアミノバンゾアルデヒドチオセミカルバゾーン (Tibion) とパラエチルスルフォニールベンツアルデヒドチオセミカルバゾーン (P_{54}) 即ち $C_6H_5 \cdot SO_2 \left\langle \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right\rangle \text{CH} \cdot \text{N} \cdot \text{N} \cdot \text{H} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ の両者の優秀性が認められ、前者は広く抗結核剤として応用されつつあるが、後者は英国学派により研究がつけられ Spinks, Martin, Story, Young 及び Hoggarth 等の実験により試験管内の抗菌力より、生体内の抗菌力は遙に優れて居り、其の原因は本剤のみの特長である血中濃度の超持続性に歸して居る。

余は1950年夏以来本剤を入手することを得て、重症結核患者の数例に投与し、パスと其の効果を比較せんとしたが、当時の製剤の不良も重大な原因ではあつたが、心慄充進が甚しくなり、或者は食思不振となり、到底連用

は困難となり中止した。其の折の副作用の状況が Feldman のプロミンを結核に試みて失敗した経験の記録と非常に似ているのに気が付き、或は之を癩に応用したら意外の効果を見るのではなからうかと考えて、自発的に申し出た9例の結節癩患者に試み、1950年12月初の投薬を開始した。光田氏反応を検し、皮疹のスメーヤを作り癩菌の変化を追求することとした。この9例の患者は既に2ケ年間プロミン治療をつづけた例が多く然し皮疹の癩菌は2例を除いて全部陽性であつた。内服をつづけさせる裡2ケ月目に光田氏反応が陽転したり、急速に皮疹の菌の消失を見たものもあり一時は驚喜したが、副作用として食思不振の訴が強くなり連用に困難ならしめた。

其処に於て P_{54} を大風子油に懸濁して筋注すれば、其の絶対投与量を減じ得るし、大風子油との相乗作用によつて薬効を倍加し得るのではなからうかと想像したので懸濁液を作ることとした。当時大風子油の新しい手持品がなく約5年以上経過した酸度の高いものであつたので、之を精製した処注射時完全に無痛であつた。最初 P_{54} 30mg pro 1c.c. としたが其後水溶性 P_{54} 其他エチルエステル懸濁液等十数種の製品を試作して試みたが完全に失敗し、最初の $P_{54}L$ (30mg pro 1c.c.) が最良のものであることも確認し得た。臨床実験については1951年4月第24回日本癩学会に最初の報告を行い、其後追加報告をつづけたが、現在迄最長 34ケ月、斑紋型4例、神経型15例結節型40例について、 $P_{54}L$ 単独又はプロミンとの併用による治験例を得たので、此処に一括して報告し、諸家の叱正を俟つものである。

実験方法

最初試みた症例は第4表結節癩に示す No. 1 より No. 9 まででありプロミン注射2ケ年以上を施行して無菌とならなかつた7例及び皮疹の菌検出不能の2例であり、特に之等の患者は向後好転するであらうとの予想の許に

でなく、患者の自由意志によつたので予め作意して行わなかつた。

始めは内服によつた、一日量 25mg 頓服 1 回宛 4 日間連用、副作用がなければ 50mg に増量して 2 日間投与、更に副作用がなければ 1 日量 100mg として 3 回に分服させた。No. 1 はよくたへて 5 ケ月間に全量 8.45g を服用して何等支障はなかつたが、其他の例に於ては食思不振、倦怠感、胃炎等の訴をなすものがあつた。当時使用した P_{54} は可成不純で、純度 85% 位であることが後に判明したが、原因は其の爲であるかは不明である。然し臨床的には皮疹のスメーヤでは癩菌は可成急速に変性を見せはじめたので有力な治癩効果を有することは間違なく、且抗酸性菌の特性として、如何なる有力な抗菌性物質が現れたとしても、そのみによつて全治するものでは決してなく、身体内の自然治癒力との協力によるものであり、此の意味では漸次的に癩菌の發育を疎止すべきで余り急激の効果を期待することは適當でなく、其のためには少く薬剤を数年は作用させ得て且つ毒性を示さないことを必要とする。その目的のために

1. P_{54} は血中濃度の持続時間が長いので、之を連用した場合は其の使用量が可なり減量可能であらう。
2. 療養所の入園患者に対する心理的影響からも注

射薬とする。但し静注等注射法が困難であつてはならない。皮乃至筋注を適當とする。

3. 注射による硬結、化膿、疼痛等を皆無にする必要がある。

之の考え方から、油性ペニシリンと同様に P_{54} を油に懸濁して筋注して見たらと溶媒に適当な油を考えて見た。落花生油はかつて戦時中大風子油の輸入が杜絶しかつた時、代用品になるだろうとの予想の許に結節癩の患者に注射して急性浸潤をおこさせて面目を失した苦い経験があるので、油性ペニシリンの溶媒である落花生油は最初から敬遠した。結局相乗作用もある筈であるからと大風子油を溶媒に定めて懸濁液を作ることとした。 P_{54} は内服の場合の $\frac{1}{3}$ 量 30mg、且油の懸濁により恐らく血中濃度を延長されるから隔日注射で可能であり大風子油 1 c.c. に対して P_{54} 30mg の懸濁液の使用で充分であらうと考えた。

当時大風子油は戦時中入手したものしかなく、5 年以上経過し酸度が高く到底使用にたえなくなつたので之を精製した処、非常に粘度の少い良い油を得られ、之を溶媒として使用した。次に之を家兎臀筋内同一部位に週六回四週間 1 c.c. 宛連続注射し硬結、疼痛其他の副作用を観察した。

第1表 P_{54} L 注射家兎体重の変化

家兎番号	P_{54} 注射量	注射期間	家兎体重の変化						P_{54} Pro kilo
			最初	第一週	第二週	第三週	第四週	第五週	
1	0.72g	28日	3175	3180	3175	3170	3170	3170	9.5mg
2	0.72g	28日	2775	2560	2570	2545	2535	2695	10.1mg
3	0.72g	28日	3125	3140	3240	3150	3070	3160	10.0mg
4	0.72g	28日	3000	2890	3010	3020	2935	2900	10.0mg

表に示す通り第2例が急速に体重減少を見多少食欲が減じた外は殆んど支障なく、局所の硬結は全然なく吸収極めて可良で人体に応用しても何等危険のないことも確められたので1951年2月第3表結節癩の第2,4,6 3例の患者に始めて臀筋に 1 c.c. 宛注射した。溶媒が大風子油であるから、注射時も、注射後も可成疼痛があるであろうと覚悟した期待は裏切られ、全然無痛であるので一同啞然とした。注射後も硬結、疼痛は全然なく第2及び第3の目的は完全に達せられた。此の無痛の原因は大風子油の精製によるか、 P_{54} を懸濁したためであるか疑問であつたので、精製大風子油を臀筋に注射して見たら矢張り無痛で何等硬結を残さなかつた(自家実験)で、此の精製法により大風子油は完全に無痛になることを確め得た。

無痛注射液が得られたため其後症例の追加には極めて好都合であつたが、僅に P_{54} 30mg 週 90mg の投与量で果して何程の治癩効果が得られるか疑問であり、大風子油の演ずる役割が高いのではないかと考えられたが、皮疹のスメーヤの結果は従来大風子油単独療法の場合を遙に超えて居た。 P_{54} による効果であることを実証するためには血中濃度の測定を第一条件とするが Beckmann の Electro-Spectro Photometer を使用しなければ不可能なので、之を実験することが出来なかつた。こんな理由で大風子油以外の溶媒を是非欲しかつたのでアルミニウム、モノステアレートを加えた水性懸濁液、ゼラチン懸濁液、其他の油を使用したもの等10数種の製剤を試みたが全部成功しなかつた。別の意味から大風子油エチル

エステル懸濁液を試作したが、之についても所期の成績は得られず、結局最初の P_{54} 以上の製剤は作り得なかつた。其後連用するに及んで貧血、白血球減少、尿中異常物質の排泄、倦怠感等本剤によると思われる副作用は絶無であつたので P_{54} の絶対量の増加を考え 1 c.c. 60mg 並に 1 c.c. 100mg の懸濁液を作つた。此の頃は P_{54} の精製法も非常に進歩し純度も 100% に近いものが得られたので懸濁法に対して特種の装作を加えたから、最初は失敗した 1 c.c. 60mg の懸濁液は連用によつても何等硬結疼痛なく成功し、現在は強力 $P_{54}L$ として使用して居る。100mg 懸濁液は個人差が強く、全然無痛で連用可能な例もあるし、又多少硬結を残し、注射後翌日中疼痛を訴える例もあり目下一般には使用出来ない状況にある。

本実験に当り大多数の患者の病年は10年以上であり、大風子油、プロミン等の影響を受けて居り、発病直ちに本剤のみによつて治療した例は極めて僅しかない。然し療養所に於ける経験上、最初新薬が発表されると好奇心から其の治療を希望する者が表れるが、其の効果は可成正確に批判されて、有効である場合は希望者は次々に増加して来るものである。本剤も最初製剤入手難から数を可成制限して居たが、次第に希望者が増えて来て中止する例は極めて少かつたので可成有効であることが裏書された。其後谷奥助教授により、結核菌による發育阻止試験により大風子油との相乗作用が確認され、谷奥助教授、岡本学士により待望の血中濃度、尿中排出試験の成績を得られたので其の効果を確認することが出来た。

現在に於ける使用法は本剤単独の場合は、0.5 c.c. 乃至 1 c.c. 週三回臀筋注射を行ひ次第に増量して 3 c.c.

に及ぶか、又は強力 $P_{54}L$ 2 c.c. 迄にする。

プロミンとの併用の場合は、 $P_{54}L$ を前述の如く注射し、プロミン 2.5 c.c. 乃至 5 c.c. を週三回静注する。

結節癩の場合は、癩性結節性紅斑発生予防のためメチオニン製剤であるバンチオニンを併用することもあるが、熱瘤発生の場合は転化糖其他を主剤とする 1M を静注し、消褪まで本剤の治療は中止する。

神経癩に於ては特性として貧血が多いが、ザーリー 60% に低下した場合はマスタゲン B_{12} を併用する。

局所に対してはスプレーゼ（持田）又はハロターゼ（武田）を持田単位 500 乃至 2000 を直接 $P_{54}L$ 0.25 乃至 0.5 c.c. に溶解して、結節の場合は結節内に、尺骨神経痛等の訴の強い場合は肘部神経幹附近に深く注射する。腓骨神経麻痺の場合は脛骨角へ深く注射する。回数は週 1 回とする。其の場合は全身療法は平常の如く行う。

臨床成績

1. 斑紋癩

第2表に示す通りであるが、第1例は本剤単独注射を行い右耳殻のみに急性増悪様斑紋を生じて居たが連用30ヶ月で知覚脱も恢復し完全に皮疹は消褪し僅に尺骨神経の肥厚が残る丈で治癒と判定し得る。第2例は病年も長く最初他の療養所で治療を受けて可成好転して居たが知覚脱のみは治癒しなかつたが、本剤14ヶ月の単独療法で恢復皮疹の切片標本により治癒を確認した。第3例は発病直ちに入院し（写真第1号参照）ヒドラジット3ヶ月投与悪化、本剤単独療法経過順調である。第4例は妊娠出産後増悪したもので（写真第2号参照）プロミンとの併用療法により12ヶ月で急速の治癒を見せて居る。

第2表 斑 紋 癩

番号	氏名性	年令	初発年	$P_{54}L$		プロミン		治療経過	副作用
				期間	回数	期間	回数		
1	O. K ♀	23	20	3	26年4月 30ヶ月	278	—	—	斑紋消褪知覚脱恢復全治
2	K. Y ♂	32	24	9	26年5月 14ヶ月	134	—	—	27年7月全治退院 知覚脱恢復切片検査により皮疹に癩の痕跡消失す
3	M. T ♂	56	55	1	27年7月 14ヶ月	132	—	—	ヒドラジット3ヶ月投与悪化 本剤にかえて知覚脱恢復神経肥厚消褪斑紋消褪す
4	H. K ♀	28	22	6	27年10月 12ヶ月	142	27年10月 12ヶ月	132	斑紋浮腫消褪し僅に白斑を残し知覚脱を僅に認められる神経肥厚のみ残る

2. 神経癩

第3表に示す通りであるが、第2例はスプレーゼ併用により右脛骨に腓骨神経麻痺治療の目的で局所注射を行

つて居るが、最初は何等疼痛がなかつたが、次第に注射時下肢に電撃性の疼痛を訴える様になり、知覚脱の恢復並に運動麻痺の輕快を示した。第6例は右尺骨神経麻痺

で握力右17左20であつたものがスプレーゼ併用局所注射33回で、右21左20と正常に恢復し、環指小指の屈曲も治り肘部知覚脱を併つた皮疹の組織切片により浸潤其他の像が消退し、治癒と認められたので退院させた。本例はプロミンにもよく耐えた。第11例は両側腓骨神経麻痺があり右側に鶏卵大に近い足穿孔症があつて、プロミン治療では治癒しなかつたが、ギプス装着し、本剤単独治療約4ヶ月後完全に治癒し其後は再発を見ない。発汗部位が増大したので夏季は可成過し良くなつた由である。第

12例は右第1掌骨間筋の萎縮が著明であるが、スプレーゼの併用による局所注射により握力増加、筋萎縮の恢復著明で全治したかと思われたが28年9月全身に激しい神経痛が発生した。然し2ヶ月後には殆んど治癒し、今迄の例なら、こんな激しい神経痛の場合は必ず猿手又は鷲爪手となるか、腓骨神経麻痺を残すかであるが、本例の場合は治癒後何等神経障害は来さなかつた。第13例も局所注射30回で腓骨神経麻痺の軽快した例である。

第3表 神 經 癩

番号	氏名性	年令	初発	病年	P ₅₄ L		プロミン		治療経過	副作用
					期間	回数	期間	回数		
1	S. Y ♂	38	16	29	26年4月 29ヶ月	348	24年10月 48ヶ月	23	知覚脱恢復発汗部位の増大を見る スプレーゼ併用右下腿注射著効なし	貧血其他なし
2	I. K ♂	28	23	5	同上 29ヶ月	317	23年11月 58ヶ月	170	知覚脱恢復スプレーゼ併用により右趾の覚上は出来ぬが下には動かし得る様になる	貧血其他なし
3	O. Y ♀	69	23	46	26年5月 28ヶ月	95	26年5月 28ヶ月	30	変化は認められぬ	胃腸障碍の訴あり
4	Y. F ♀	41	17	24	26年4月 22ヶ月	256	23年11月 58ヶ月	428	知覚脱多少恢復	最初倦怠感後治る 貧血あり B ₁₂ 注射で治る
5	F. H ♂	35	28	7	同上 4ヶ月	25	24年11月 46ヶ月	138	著効を見ず	な し
6	A. K ♂	16	11	5	同上 23ヶ月	192	24年6月 57ヶ月	710	知覚脱殆んど回復スプレーゼ併用により握力次第に増加28年3月組織切片検査により変化なくなり全治退院	なし
7	S. T ♀	25	19	6	同上 29ヶ月	304	27年11月 58ヶ月	582	スプレーゼ併用により鷲爪手の軽度の回復を見る	28年5月シゾフレニーにて電撃5回ペンタゾール5回注射で寛解其他変りなし
8	S. T ♀	57	7	50	同上 29ヶ月	285	25年5月 40ヶ月	261	著効なきも悪化せず	蕁麻疹の発生を見ることがあるが治癒する
9	M. U ♂	60	30	30	同上 29ヶ月	344	24年11月 46ヶ月	342	背部頸部に時々斑紋発生又自然に治癒する其他変化なし	高血圧あるも本剤との関係はない様である
10	Y. M ♀	42	27	15	同上 29ヶ月	115	25年5月 40ヶ月	220	著変なし	なし
11	I. D ♂	52	35	17	同上 29ヶ月	145	25年4月 39ヶ月	204	発汗部位増大知覚脱回復足穿孔症鶏卵大ギプス装著の併用により6ヶ月で全治	28年7月右肺上葉浸潤 28年10月殆んど治癒貧血も認められない
12	S. M ♂	25	18	7	同上 29ヶ月	295	26年8月 35ヶ月	154	スプレーゼ併用により握力正常となり知覚脱も回復殆んど全治と思われたが28年9月より甚しい両側尺骨神経痛10月には殆んど回復	貧血其他なし
13	Y. Y ♂	43	28	15	26年4月 29ヶ月	332	24年10月 40ヶ月	210	スプレーゼの併用により腓骨神経麻痺の回復が認められた発汗部位増大	多少貧血があり B ₁₂ に注射で恢復
14	K. S ♂	67	7	60	27年7月 14ヶ月	198	27年7月 14ヶ月	173	変化を認められない	なし
15	T. E ♂	51	51	6	27年9月 12ヶ月	116	27年9月 12ヶ月	69	著変なし	なし

以上の如く、神経癲の場合はスブラーゼの併用による局所注射が、可成成績を挙げており、一般状態としては発汗部位の増大が認められる。何れの薬剤でも同じ様に、神経癲に対する効果は余り著明でない。足穿孔症が有窓ギプス装置と本剤注射のみで相当大きなものが割合短時間に治癒した経験は、万年傷として患者を多年苦しめて来たもの丈に非常に興味深い、従前万年傷治療の目的でプロミンを再三動脈注射して成功しなかつた経験から本剤は特に支配神経に作用して其の治癒を促進させるものであるまいかと思はれる。

3. 結節癲

第1例は23年11月以来2ヶ年間にプロミン497回注射したが、皮疹の菌は陽性であり、光田氏反応も陰性であったが、 P_{54} の内服によくたえて4ヶ月で8.45gを服用し、其の後は注射を行つたが、8ヶ月で皮疹の菌陰性となり10ヶ月目に光田反応は陽性になつたが、癩性パンプスは消褪しない。第2例は2ヶ年間にプロミン439回の注射を行つたが皮疹の菌 $\pm$ 、其後 $P_{54}L$ 及び内服により4ヶ月目に光田反応 $\pm$ 、然し皮疹からは菌が認められたが11ヶ月目に菌陰性となつた。内服2ヶ月間3.35gを投与したが副作用のために連用不能となつた。第3例は入院後6ヶ月間にプロミン204回注射、皮疹の菌 $\pm$ 、 P_{54} 内服4.0gで光田氏反応—皮疹の菌は $\pm$ 、其後は $P_{54}L$ 注射のみで26年3月光田反応 $\pm$ 、皮疹の菌は28年2月陰性となる。(写真第3参照)第4例は2年間のプロミン注射でも菌陰性とならなかつたが、 $P_{54}L$ の注射(内服 P_{54} 3.4g)4ヶ月で光田氏反応陽転3ヶ年後菌陰性となり、頭髮眉毛も再生を見せつつある。(写真第4号)第8例2ヶ年間にプロミン455回注射を行つたが、菌は陽性、其後プロミンを中止し、本剤の内服其後注射に切りかへ、光田反応は10ヶ月目に陽転、其間急性浸潤が主として顔面に発生したが、間もなく消褪し1ヶ年4ヶ月で菌陰性となり、2年目皮疹の切片標本で治癒を確認した。眉毛は完全に脱落していたが、可成著明に再生を認められた。(写真第5号)。第12例はプロミンも良く耐えて2ヶ年間に838回(一日二回注射の場合もある)注射したが菌は陰性とならず $P_{54}L$ 注射にかえて1ヶ年後菌陰性、光田氏反応も陽転した。此の例では $P_{54}L$ 60mg pro 1 c.c. から100mg pro 1 c.c. を使用し、一日量200mg(P_{54})に及んだが著明の副作用を認めなかつた。第17例は $P_{54}L$ 注射開始後約1ヶ年で菌は陰性になつたが、一般症状も良く、結節性紅斑の発生も1ヶ年以上見ないにもかかわらず光田氏反応は1ヶ年以上皮疹の菌を認めないのに陽転しない。第19例は異常体質がある様でプロミン5 c.c. の

静注は出来ず2.5 c.c. に20%葡萄糖を加えて極めて除々に注射して辛うじて耐えられるが、 $P_{54}L$ の場合も1 c.c. の注射により、心悸亢進があり一回0.25 c.c. でやつと連用が出来た例であるが、皮疹の菌は増加したり、減少したり、再び増加したりして効果は認められぬ、然るに光田氏反応は $P_{54}L$ 注射開始後5ヶ月目で陽転しかかつた珍しい例である。第20例は斑紋で初発し爾来決して治療を行わず、漁業に従事していたが、急速に悪化して結節が発生し、潰瘍となり入院治療をやつと肯んじたが $P_{54}L$ でのみ治療し、潰瘍の治癒も著明で、皮疹の菌も可成退行変性を示して来た其の間僅に49回(4ヶ月間)の注射を行つた丈である。其後家庭の事情で逃走した。

(写真第6号)第21例はプロミンにより菌陰性となつたが、光田氏反応は陽転せず、 $P_{54}L$ 併用により直ちに陽転し、其後眉毛の再生著明で殆んど正常に恢復した。此の例は魚鱗癬を併発して居つたので、牛脳下垂体埋没療法を三回(冷凍法)行ひ、魚鱗癬は軽快して居るが此の影響により眉毛の再生が著明である様である。第24例は12年前初発し、大風子油注射で結節は完全に吸収したものが3年前より再発した例で最初 $P_{54}L$ のみで治療し、著明に結節の低下吸収を認め、局所にはスブラーゼ併用による注射を行つた。一ヶ年後約2ヶ月間一時帰省し増悪して帰園したが、此の時背部の局所注射を行つた結節のみは再発を見ず吸収した儘であり、他の部分は全部悪化して居た。其後プロミンとの併用により、次第に軽快し光田氏反応も1ヶ年後には陽転し結節も殆んど吸収し、皮疹の菌は殆んど認められない。(写真第7号)第25例はプロミンとの併用療法であるが、2ヶ年で菌陰性、光田氏反応も陽転したが、腎炎を併発した主としてビタミンB 50mg乃至100mgの皮注により可成重症であつた本症を治癒し得た。眉毛再生著明であり、其後従前通りプロミン併用注射を半ヶ年以上もつづけて居るが腎炎の発生は見ない。第28例は極めて軽度の浸潤型であり自宅で大風子油の内服をつづけて居つた丈で皮疹の菌は認められない状態で、眉毛脱落を主訴として入院した例であるが、 $P_{54}L$ 単独療法14ヶ月其後プロミン併用療法により眉毛の再生は著明である其の間下垂体埋没を行つた。28年10月頃より顔面に癩性黄色腫を発生後癩菌の完全な脂肪変性が認められる。第29例は12年前初発一時軽快したが3年前より再発悪化したもので、最初プロミン併用療法を行つたが副作用のため中止 $P_{54}L$ 単独療法で、結節吸収も著明、皮疹の菌は退行変性を示して居る。第29例は初発当時大風子油注射で一応治癒し其後再発した

ものである。33ヶ月間に $P_{54}L$ 147本、プロミンは副作用で28本注射し其後中止したが結節の吸収は著明である。(写真第8号) 第31例はプロミンにも $P_{54}L$ にもよくたえて15ヶ月間の注射で皮疹の菌は陰性となり、目下時々熱瘤の発生を見つある。(写真第9号) 第33例は眉毛の脱落を見ない結節癩であり、皮疹の菌は強陽性であった。オーストリアで発病し、内地に送還されたものである。プロミンは殆んど併用せず、 $P_{54}L$ のみで治療を行った。約1ケ年で皮疹の菌陰性となり、結節の吸収著明、知覚脱の恢復も著しい。(写真第10号) 第34例は六年前初発、信仰によつて全然治療せず、入園時熱瘤を発生して居た例であるが、 $P_{54}L$ 17ヶ月間に127回最初1 c.c. より3 c.c. 迄に増量した。プロミンは副作用により殆んど注射せず、経過を観察したが、結節吸収、潰瘍の治癒は著明である。(写真第11号) 第35例は娘が癩で逆伝染である。4年前初発、顔面頸部等の浸潤部スプレー併用の局所注射を週一回宛行つて皮疹の消褪は可成著明となり、菌も8ヶ月間で可成退行変性を見せて、皮疹からは殆んど見出せぬ程に軽快して居る。プロミン併用療法を行つて居る。(写真第12号) 第36例はプロミンで菌の陰転を見せなかつたが $P_{54}L$ 2ヶ月注射で皮疹の菌は甚しい減少を認めた(写真第13号) 第38例は24年前の初発で眉毛脱落し、顔面其他に浸潤がある。プロミンにも $P_{54}L$ に

も可成過敏で入院後強力な治療が行えなかつたが、3ヶ月後球麻痺発生、嚥下困難を訴えたので、 $P_{54}L$ 1 c.c. プロミン 5 c.c. を20%葡萄糖を加えて静注をつづけたらよくたえて次第に軽快しつつある。光田氏反応を検すると強陽性であり、皮疹の菌は陰性であった。

以上の如く結節癩に於ては早い場合は1ケ年遅くても大体2ケ年で菌は陰性となり、プロミンの併用の場合は、急性の症状を呈して居るものでは効果は著明であるが、慢性の状況を呈して居るものでは、プロミンの影響は余り認められない。光田氏反応は陽転しても皮疹の菌の証明される例もあるが、遠からず皮疹の菌は見出されなくなる。菌陰性となつても熱瘤の発生を時々見るが1ケ年程すると熱瘤も全然発生しなくなり、顔面に著明な、癩性黄色腫の発生を見る。眉毛の再生する例もあるが、余り著明に再生しないものもある。何れにしても眉毛の発生は可成に認められる。知覚脱の恢復其他も明である。プロミン例用によつても格別に貧血をおこさない。同時に割合にプロミンによる倦怠感、脱力感がないので日常の労働には殆んど影響はない。神経痛の訴はプロミン単独療法時代よりも激減して居る。副作用として腎炎を1例に見、2例に黄胆の発生を見たがはたして、本療法に原因するかは不明である。

第4表 結 節 癩

番号	氏名	年初病 令発年	$P_{54}L$		プロミン		治 療 経 過			副作用	備考
			期 間	回数	期 間	回数	菌	光田氏反応	症 状 の 変 化		
1	M. N ♂	35 14 21	25年11月 34ヶ月	345	23年11月 58ヶ月	671	25年11月 26年7月	25年12月 26年6月	眉毛の再生を見る眼の パニヌスは治らない	な し	内服102回 8.45g
2	K. M ♀	30 17 13	25年12月 33ヶ月	348	23年11月 58ヶ月	447	25年12月 26年10月	25年12月 26年3月	眉毛再生士	蕁麻疹	内服47回 3.35g
3	H. T ♀	38 28 12	25年12月 33ヶ月	389	25年7月 38ヶ月	225	25年11月 28年2月	25年12月 27年3月	結節吸収視力恢復 知覚恢復	多少貧血と 下痢	内服56回 4.0g
4	K. E ♂	50 37 13	25年12月 33ヶ月	403	23年11月 58ヶ月	268	25年11月 28年9月	25年11月 26年3月	眉毛頭髮再生士 知覚脱恢復結節吸収 著明	な し	内服42回 3.4g
5	S. G ♂	28 18 10	25年12月 13ヶ月	78	—	—	25年12月	25年12月 26年3月	27年2月退院 眉毛再生知覚脱恢復	な し	内服52回 4.8g
6	S. S ♂	22 14 8	25年11月 26ヶ月	110	23年11月 50ヶ月	312	25年12月 26年3月	25年12月	28年2月退院 頭髮眉毛再生結節吸 収	な し	内服84回 5.5g
7	U. R ♀	34 28 6	26年11月 34ヶ月	354	23年11月 58ヶ月	574	25年12月 27年3月	25年12月 26年3月	眉毛再生+知覚脱恢 復	な し	内服119回 6.55g
8	S. S ♂	60 50 10	25年12月 33ヶ月	335	23年11月 58ヶ月	614	25年12月 27年3月	25年11月 26年9月	眉毛再生+知覚恢復 結節吸収 28年1月切片菌陰性	な し	内服57回 2.85g

9	U.F ♀	48	28	20	26年1月 10ヶ月	47	—	—	25年12月卅 26年3月+		26年10月退院 結節吸収著明	な し	内服63回 4.9g
10	S.T ♂	50	27	23	26年5月 15ヶ月	51	—	—	26年5月卅 26年9月+		結節低下眉毛再生+	な し	
11	K.T ♂	32	17	15	27年5月 16ヶ月	204	23年11月 58ヶ月	260	26年5月± 27年12月-	27年5月- 27年12月卅	眉毛再生+結節吸収 尺骨神経麻痺増大	多少貧血を 来す	
12	T.S ♂	47	35	13	27年5月 17ヶ月	296	23年11月 58ヶ月	961	27年5月卅 28年10月-	27年5月- 28年12月卅	結節吸収著明卅	28年4月甚し いE.N.L発生 治療中止によ り軽快	
13	K.B ♂	56	24	32	26年7月 26ヶ月	237	26年3月 30ヶ月	255			眉毛再生知覚脱復恢 卅	軽度の貧血	
14	T.M ♂	28	10	18	26年4月 29ヶ月	42	25年5月 40ヶ月	178			変化なし	な し	
15	S.Y ♂	41	34	7	26年4月 49ヶ月	252	24年8月 49ヶ月	268			27年7月退院 結節低下著明	な し	
16	O.S ♀	29	19	10	26年4月 29ヶ月	119	23年11月 58ヶ月	272	26年4月卅 28年3月-		結節吸収卅28年7月 以後E.N.Lの発生な し	な し	
17	O.M ♂	34	24	10	26年4月 29ヶ月	281	25年1月 44ヶ月	314	26年4月卅 28年3月-		眉毛再生卅結節完全 に吸収知覚脱復恢 卅	な し	
18	K.K ♀	25	18	7	26年7月 4ヶ月	26	—	—	26年6月卅		結節吸収卅	26年10月 黄疸にて死亡	
19	O.M ♂	26	22	4	26年4月 30ヶ月	213	25年5月 41ヶ月	213	26年4月卅 28年9月卅	26年9月+	知覚脱復恢結節吸収 せるも再発	心悸亢進あり 注射量は1/3乃至 1/2量	
20	M.G ♂	39	32	7	26年5月 4ヶ月	49	—	—	26年5月卅 26年9月+		27年7月退院 結節吸収潰瘍治癒	な し	
21	I.H ♂	28	18	10	26年5月 27ヶ月	306	24年6月 52ヶ年	848	24年6月卅 28年3月-	26年4月- 26年5月卅	結節吸収卅 眉毛再生著明卅	な し	
22	A.T ♀	31	12	19	26年4月 30ヶ月	316	23年11月 58ヶ月	619	26年4月-	26年4月+ 26年7月卅	眉毛再生卅	な し	
23	O.K ♂	54	40	14	26年4月 9ヶ月	93	—	—	27年6月卅 26年9月±	27年6月-	結節吸収潰瘍治癒	な し	
24	O.T ♂	57	45	12	26年8月 24ヶ月	279	26年8月 24ヶ月	230	26年8月卅 28年9月±	26年8月- 28年12月卅	結節低下著明眉毛再 生+	な し	
25	I.C ♂	40	30	10	26年4月 30ヶ月	234	24年6月 52ヶ月	229	26年4月卅 28年3月-	26年3月- 27年9月卅	眉毛再生卅知覚脱復恢 28年5月以後E.L.N発 生せず	腎炎 28年3月	
26	K.T ♂	38	19	17	26年4月 36ヶ月	126	24年9月 36ヶ月	381			27年8月退院 眉毛再生+	な し	
27	U.G ♂	33	13	20	26年4月 2ヶ月	28	—	—			26年8月退院 変化なし	な し	
28	Y.Y ♂	28	23	5	26年12月 22ヶ月	198	27年3月 18ヶ月	166	26年12月- 27年3月-		眉毛再生著明眼瞼に 黄色腫発生(28年10月)	な し	
29	K.N ♀	25	13	12	26年1月 33ヶ月	147	27年5月 15ヶ月	28	26年1月卅 28年9月±		結節吸収著明	な し	
30	K.I ♂	66	64	1	27年6月 12ヶ月	101	27年6月 12ヶ月	165			28年10月退院 変化なし	な し	

31	A.T	♂	31	19	12	27年7月 14ヶ月	168	27年7月 14ヶ月	169	27年7月卅 28年10月一		結節吸収卅	多少貧血	
32	S.T	♂	20	17	3	27年4月 17ヶ月	168	27年4月 17ヶ月	168			浸潤消褪眉毛再生卅	なし	
33	H.Y	♂	22	21	1	27年7月 14ヶ月	157	27年7月 14ヶ月	32	27年7月卅 28年9月一		結節吸収卅 知覚脱恢復卅	なし	
34	S.J	♂	27	31	6	27年7月 14ヶ月	127	27年7月 14ヶ月	47	27年7月卅 25年9月卅		結節吸収卅	なし	
35	O.H	♂	68	64	4	28年2月 8ヶ月	85	28年2月 8ヶ月	67	28年2月卅 28年12月土		結節吸収卅 スプラージェ併用	なし	
36	E.S	♂	29	18	11	28年7月 2ヶ月	25	28年7月 2ヶ月	18	28年7月卅 28年11月土		結節多少吸収	なし	
37	K.K	♂	24	19	5	28年6月 3ヶ月	42	—	—			浸潤消褪著明	なし	
38	K.H	♂	37	13	24	28年4月 5ヶ月	50	28年4月 5ヶ月	24		28年12月卅	28年8月より球麻痺 をおこす強力に注射 しはじめたら軽快	なし	
39	M.K	♂	50	15	35	27年3月 18ヶ月	216	27年3月 18ヶ月	151	27年3月一		浸潤吸収を見る	なし	
40	M.Y	♂	27	15	11	28年4月 5ヶ月	45	—	—	28年3月卅 28年11月土		注射一月後関節炎で 二月以来浸潤消褪し はじめる	なし	

考 按

$P_{54}L$ の治効機転に関しては、津田氏試薬により血中濃度、臓器濃度を検することが出来ず、Beckman の Spector Photo meter を使用しなければ解らないので此の点実験に困難を来したが谷奥助教並に岡木学士の協同研究により Spinks の発表した文献と大体一致した結果を得た。又一方谷奥助教は人型並島型結核菌に於て $P_{54}L$ 単独より $P_{54}L$ は約30倍の抗菌力を有することを実証した。田尻博士は、 $P_{54}L$ 単独治療 10ヶ月の結節癰の皮疹の菌を螢光顕微鏡で追求し、癰菌の退行変性を来すことを実証した。Francis 及び Spinks はテイビオンと $P_{54}L$ の血中濃度並に臓器濃度を比較検討して遙に後者は前者に優り、吸収は稍遅れるが、吸収は完全であり且遙に持続的なことを実証して居る。

以上の結果から見て $P_{54}L$ の注射は毎日の必要はなく隔日又は毎三日で有効であり、特に増量しても、比例的に血中濃度は上昇しないので1回最大 3 c.c. を限度にすべきであろう。

プロミン併用により著効を見せた例を経験したが、過去三ヶ年間プロミン単独療法時代の毎日静注法はやめて、隔日に静注して居る。プロミンの急速な血中濃度上昇による病巣の刺戟療法の効果を期待したもので、之は目的を達して居ると思われる。結核に於いてパスとスト

マイの併用療法を行つたに等しいのではあるまいか。ストマイの連用による抵抗菌の発生及び其他の副作用も、間歇的にパスとの併用によつて、長期連用が可能になる。併用療法こそ慢性疾患を治療に導く最良の方法と思われる。即ち $P_{54}L$ とプロミンの隔日使用により、プロミン単独治療時代に生じた貧血、脱力感其他の支障を殆んど認めず、治効速度も遙に早い。（之は皮疹の菌の追求で実証せられる。）

最近ヒアルロニダーゼの製剤スプラージェ又はハロターゼを $P_{54}L$ に直接溶解して 0.25 乃至 0.5 c.c. 宛を尺骨神経の附近に注射して神経肥厚の消褪を見つゝある。之により持続的に苦しんだ神経痛の全治した例もある。又運動麻痺の恢復した例もある。本剤が特に神経親和性を有するかは不明であるが、一般にプロミン単独治療時代よりも神経痛の訴のなくなつたことは特筆すべき事実である。之等の点に関して臓器濃度測定の問題が解決出来れば良いが、目下の状況では殆んど不可能であろう。

ヒアルロニダーゼとの併用により結節の吸収も著明に認められて居り、局所に直接有効に作用することは明である。

貧血、倦怠感、胃腸障害、腎炎、肝炎其他考えられる副作用に就てはたえず注意して、観察したが著しいものは見られなかつた。

結 語

1. 1950年12月以来現在迄最初は $P_{54}L$ の内服, 1951年3月以後は $P_{54}L$ の注射により, 斑紋型4例, 神経型15例, 結節型40例の癩患者に応用して其の結果を報告した。(プロミン併用例も含む)
2. 斑紋型に於ては大異1ケ年で著明に斑紋の消褪を認められ, 知覚脱の恢復も認められた。
3. 神経型に於ては著効を認め難いが, ヒアルロニダーゼの併用により運動麻痺の恢復した例もあり, ギプス併用により足穿孔症の完全に治癒した例がある。
4. 結節型に於ては皮疹の癩菌の消褪は可成著明であり, 菌の退行変性を見, 皮疹に癩性黄色腫を発生し, 光田氏反応は陽転し, 遂には熱瘡の発生を全然見なくな

る。眉毛, 頭髮の再生も可成著明な例もあるが, 全例に於て眉毛の再生は認められた。

5. 副作用は殆んど認められぬ。
6. $P_{54}L$ 週三回, プロミン週三回の併用療法は, プロミンの副作用を防止し, 結核に於けるパス, ストマイ併用療法に匹敵する効果を挙げ得る様である。
7. 詳細な治効機転は $P_{54}L$ の血中濃度, 臓器濃度の測定が非常に困難なので判明しない。

文献省略

(本研究に対して, P_{54} 並に $P_{54}L$ 製剤については森永薬品白川支配人, 比良野薬学博士, 岡木学士の援助による処が多く, 種々助言を賜つた谷奥助教授並に進んで人体実験を引き受けて頂いた身延深敬園入園者諸君に深く謝意を表する。)

早田論文附図(1)

PLATE 1

斑紋型第3例

(27. 8. 27)

(23. 6. 26)

PLATE 2

斑紋型第4例

(27. 10. 15)

(28. 10. 27)

PLATE 3

結節型第3例

(26. 5. 21)

(27. 1. 27)

早 田 論 文 附 図 (2)

PLATE 4

結 節 型 第 4 例

(26. 5. 21)

(28. 6. 29)

PLATE 5

結 節 型 第 8 例

(26. 5. 21)

(28. 10. 27)

早 田 論 文 附 図 (3)

PLATE 6

結 節 型 第 19 例

(26. 5. 21)

(26. 8. 1)

PLATE 7

結 節 型 第 24 例

(26. 8. 17)

(28. 6. 29)

早田論文附図(4)

PLATE 8

結節型第29例

(27. 3. 8)

(28. 10. 27)

PLATE 9

結節型第31例

(27. 8. 27)

(28. 2. 4)

早 田 論 文 附 図 (5)

PLATE 10

結 節 型 第 33 例

(27. 8. 27)

(28. 6. 29)

PLATE 11

結 節 型 第 34 例

(27. 8. 27)

(28. 6. 29)

早 田 論 文 附 図 (6)

PLATE 12 結 節 型 第 35 例

(28. 2. 18)

(28. 11. 25)

PLATE 13 結 節 型 第 36 例

(28. 8. 5)

(28. 11. 25)