ON THE INFLUENCE ON MURINE LEPROSY OF DDS AND PROMIN

The Study on the Chemotherapy of Murine Leprosy (Report III)

National Leprosarium Kikuchikeifuen (Director M. Miyazaki)

Toshio Yoshinaga

DDS prevent tolerably the development of Murine Leprosy.

The effect of DDS upon murine leprosy is almost the same as that of promin, in case of Usmy same dose of free DDS and DDS which is contained in Promin.

DDS 及び PROMIN の鼠癩発症に及ぼす影響

鼠癩の化学療法に関する研究 第3報

国立療養所 菊池恵楓園 (園長 宮崎松記)

吉 永 敏 夫

(昭和31年1月30日受稿)

(本論文の要旨は昭和30年10月20日第4回日本癩学会西部地方会に於て発表した)

緒 言

戦後治癩薬として登場した Promin は従来の大風子油に比し相当顕著な効果を示し、現在では治癩薬として最も主要な地位を占めている。

然るに最近に至つて Promin の原形物質である DDS が注目されつつあるが、そもそも DDS は Promin の構成分子であり、又その Promin の治癩効果がこの DDS に由来することが認められている今日では、Promin に代つて DDS が登場し来るとは至極当然のことであると考えられる。

さて DDS を構造上から考察するに、之は Diamino-diphenylsulfon であつて、2個の Amino-基と2個の Phenyl-基を有するサルファ剤であつて、Promin はこの DDS を基本とし之に2分子の葡萄糖、並びに $-SO_3Na$ 基が結合し構成されたものである。Promin の有効性がこの DDS に由来するとせば、この DDS そのものを取り出し之によつて治癩効果を期待することが出来るわけであつて、私は DDS が鼠癩発症に如何なる影響を及ぼすか、その発症阻止作用如何という点に主眼を置いて研

究を行つた。

DDS を使用して動物実験を試みるに当つて、この DDS が水に対して難溶であるという事は非常な障碍となつており、経口投与では正確な投与量が望めず、又体内への吸収など代謝関係からも期待が持てない。然るに最近吉富製薬から筋注用 DDS 注射液の提供を得たので之を用いて本実験に着手した。この DDS 注射液は特殊の方法によつて DDS を水溶性としたものであつて、その2cc 中 100mg の DDS を含むものである。

さて次に Promin については従来多くの報告によれば人癩に対しては周知の通り顕著な治療効果を示すに拘らず、鼠癩に対してはあまり効果を認め難いとされている。私は DDS の効果を追求する実験を行うに際して、之と比較するため Promin についても同様な実験を併せ行ひ彼我対照して観察した。そのために Promin は Protomin 注射液(吉富製薬)を用い、その中に含まれている DDS の分子量を計算し、はじめ私が DDS の鼠癩発症に及ぼす影響について実験を行つた際使用した DDS と同量の DDS に相当する Promin 量をとつて鼠癩発症に及ぼす影響を観察した。

実 験

I 実験材料

(1) DDS, 吉富製薬の提供により筋注用 DDS 注射液を使用した。本品は同社工場の研究により特殊の方法により DDS を水溶液としたもので 2cc 中 100mg を含有する。私は癩鼠に筋注を行うに際しては局方注射用蒸溜水を以て 100 倍乃至 1,000 倍稀釈を行いその 1cc, 即ち DDS 実量 0.5 乃至 0.05mg を 1 回量として使用した。

(実験方法参照)

(2) Promin, 吉富製薬の Protomin 注射液を使用した。その使用量は緒言にても述べた様にその構成分子として含有されている DDS の量が相等しくなる量をとつた。即ち Promin の分子量を 988.89, DDS の分子量を 250.31 として計算し, DDS 注射液 100 倍稀釈液 1cc (DDS 実量 0.5mg) に相当する Promin として Protomin 注射液 (30%) を 100 倍稀釈しその 0.7cc (Promin 実量 2.0mg, DDS 実量 0.5mg) をとつた。

(3) 実験動物 健康白鼠体重 70 乃至 80g のもの 40 匹 (動物番号 No. 41—80) を用意し, はじめ約 1 ヶ月動物室に飼育し環境に順応するを待つて之を 4 群に分ち, 鼠癩株を接種したが鼠癩株は久留米医大中村教授より分譲を受けた熊本株 7 代であつた。常法により肉芽腫を 20 倍乳剤としその 1cc 宛を白鼠左側下腹部に注射した。

II 実験方法

鼠液を接種した白鼠 40 匹を 4 群に分ち各群 10 匹を以て実験を開始した。

第 1 群 DDS 注射群 (DDS 0.5mg)

第 2 群 DDS 注射群 (DDS 0.05mg)

第 3 群 Promin 注射群 (DDS 0.5mg 相当)

第 4 群 対照群

即ち第 1 群に於ては鼠癩接種後約 1 週間を経たる後, 爾後 1 週間乃至 10 日間の間隔を置き, DDS 0.5mg を 1 回量として白鼠左側筋内に注射し, この操作を約 4 ヶ月間継続した。

因みに DDS 0.5mg を人体の場合に換算するに白鼠の体重を約 100g, 人体の重量を約 50kg とすれば人体の場合 500mg に該当するものである。

第 2 群は鼠癩発症に及ぼす薬剤の影響を検するに当りその投与量がある程度の影響を与えるべきことを考慮し, 第 1 群を大量の DDS 投与群と看做し, この第 2 群を DDS 少量投与群として対照として設けたものである。この群には DDS 0.05mg を注射した。この量は上記の通り DDS 注射液の稀釈には注射用蒸溜水を以て

し, 又この量を人体に換算すれば 50mg に相当するものである。

第 3 群は Promin を使用して DDS と比較して観察したもので, Promin の量は実験材料の条にて述べた通り DDS 実量を計算しとつたもので, 前述の通り 30% Protomin 注射液 100 倍稀釈液 0.7cc をとつた。即ち DDS 0.5mg に相等し第 1 群の対照である。

第 4 群は上記第 1 乃至第 3 群の対照実験あつて, DDS, Promin の何れをも使用せず。

かくして本試験に於ける DDS, 並びに Protomin の注射回数 10 回, 実験開始当初より約 4 ヶ月を経過し, 鼠癩の発症が肉眼的に認められるに至り, 剖見し肉眼的所見と顕微鏡所見とをまとめて実験成績を比較検討した。

III 実験成績

実験成績は当初鼠癩を接種し分類した各群各 10 匹中, 実験中途にして斃死するもの, 或は鼠癩の発症に甚だしい動揺を示し集約するに妥当を欠くと思われるものを除き各群につき 4—6 匹を得た。

このものにつき肉眼的並びに顕微鏡的に観察し, その鼠癩発症の程度によつて DDS, 並びに Promin のその発症に及ぼす影響を観察した。

先づ DDS が鼠癩発症に及ぼす影響については第 1 表に示す通りである。

鼠癩の発症程度を知るためには前述の如く肉眼的所見と顕微鏡的所見に依つたが, そもそもその鼠癩発症の程度を表示するに特定の方法がなく常に研究者の困難を覚えるものである。私は先づ肉眼的所見については (1) 体重を測定し, (2) 局所体表の状態を観察し, 又 (3) 剖見して肉芽腫を剝離しその重量を秤量した。この表中にはこの癩腫の重量を示した。本実験 6 例の平均 1.3g であつた。

次に顕微鏡的所見に於ては癩鼠を剖見し, 肉芽腫, 淋巴腺, 及び臓器について塗抹標本をつくり顕微鏡的に鼠癩菌を観察し, その多少によつて土, +, ++, 及び 〇 の 5 段階に分けて表記した。而して鼠癩罹患の程度を罹患係数を以て示したがこの場合, 土=0.5, +=1, ++=2, +++=3 と係数をつくり各癩鼠毎に合計して 1 匹の罹患係数を出した。本実験 6 例の罹患係数は平均 12.8 であつた。

次に DDS 少量投与群の実験成績は第 2 表に示す通りである。

第I表 DDS (1) 0.5mg 注射群

ラ ッ テ 番 号	性 別	局所所見		顯 微 鏡 的 検 査														効 果	
				腫 瘍	淋 巴 腺								臓 器						罹 患 係 数
		浸 潤	癰 腫		顎 右	下 左	腋 右	窩 左	膝 右	壁 左	鼠 右	蹊 左	腸 骨	肺 臓	肝 臓	脾 臓	腎 臓		
No. 41	♂	卅	1.2	∞	—	+	+	—	+	卅	+	卅	—	卅	卅	+	—	13.0	卅
42	♀	卅	1.5	∞	+	卅	+	+	—	+	+	卅	+	+	+	+	—	14.0	
43	♀	卅	1.0	∞	—	+	+	+	+	卅	+	卅	—	+	+	—	—	11.0	
45	♀	卅	1.3	∞	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	+	—	—	+	—	13.0	
47	♀	卅	1.8	∞	+	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	±	—	—	+	±	16.0	
50	♀	卅	0.9	∞	+	—	—	—	—	卅	卅	卅	+	+	+	—	—	10.0	
平均			1.3															12.8	

第II表 DDS (2) 0.05mg 注射群

ラッ テ 番 号	性 別	局所所見		顕 微 鏡 的 検 査														効 果
				癰 腫	淋 巴 腺								臓 器					
		浸 潤	癰 腫		顎 下		腋 窩		膝 壁		鼠 蹊		腸 骨	肺 臓	肝 臓	脾 臓	腎 臓	
				腫	右	左	右	左	右	左	右	左						
71	♂	卅	1.0	∞	+	-	+	-	卅	卅	卅	卅	-	-	+	+	-	13.0
73	♀	卅	1.6	∞	+	-	+	+	卅	卅	卅	卅	-	-	+	+	-	16.0
75	♀	卅	1.1	∞	-	-	+	+	卅	卅	卅	卅	-	-	±	+	-	11.5
77	♀	卅	1.6	∞	-	-	-	-	+	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-	13.0
78	♀	卅	1.3	∞	+	-	+	+	卅	卅	卅	卅	+	-	±	-	-	14.5
平均			1.3															13.6

この表を見るに 癰腫の重量5例の平均 1.3g, 罹患係数 13.6 であつて対照 (第4表, 後出) に比較すれば軽少の効果を認めるに過ぎず, 又 DDS 多量使用群たる第1表に比較するも聊か効果が劣る。

次に DDS の対照として行つた Promin の鼠癰発症に及ぼす影響について得た実験成績は第3表に示す通りである。

第III表 PROMIN

ラッ テ 番 号	性 別	局所所見		顕 微 鏡 的 検 査														効 果	
				癰 腫	淋 巴 腺								臓 器				罹 患 係 数		
		顎 下			腋 窩		膝 壁		鼠 蹊		腸	肺	肝	脾	腎				
		右	左		右	左	右	左	右	左	骨	臓	臓	臓	臓				
No. 51	♂	卅	1.5	∞	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	+	—	+	+	—	15.0	卅
54	♀	卅	1.3	∞	+	+	+	卅		卅	卅	—	+	+	+	—	17.0		

57	〳	卅	0.8	∞	—	—	卅	卅	—	+	卅	—	—	+	+	—	10.0	
59	〳	卅	1.3	∞	—	+	+	+	卅	卅	卅	+	—	—	—	卅	—	12.0
平均			1.2														13.5	

Promin の場合は緒言にても述べたる如く鼠癩に対してはその治療試験の場合、人類に於けるように顕著な効果は認め難いとされており、又鼠癩発症抑制試験に於ても略同様のことがいわれている。私の実験は鼠癩発症抑制試験であつて、この結果も著明な効果を示していない。が尙軽度の効果を示すものである。

又興味ある事実は DDS と Promin と比較した場合で

あつて、本実験によつて得た癩腫の平均重量 1.2g、罹患係数 13.5 は DDS の癩腫平均重量 1.3g、罹患係数 12.8 と大同少異であつて、この両者が略同程度の鼠癩発症抑制作用を示したことである。

終りに第1乃至第3表に対する対照実験の成績は第4表の通りであつた。

第IV表 対 照 試 験

ラッ テ 番 号	性 別	局所所見		癩 腫	顯 微 鏡 的 檢 査												効 果		
					淋 巴 腺								臓 器					罹 患 係 数	
		浸 潤	癩 腫		顎 下		腋 窩		膝 壁		鼠 蹊		腸 骨	肺 臓	肝 臓	脾 臓			腎 臓
					右	左	右	左	右	左	右	左							
No. 63	♂	卅	1.2	∞	±	+	+	-	+	卅	卅	卅	±	-	卅	卅	-	14.0	-
65	♀	卅	1.2	∞	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	-	-	19.0	
66	♀	卅	1.6	∞	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	-	-	-	+	-	13.0	
67	♀	卅	1.6	∞	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅	+	-	-	+	-	16.0	
69	♀	卅	1.9	∞	+	+	+	卅	-	+	卅	卅	+	+	+	+	-	18.0	
70	♀	卅	2.0	∞	+	卅	+	+	卅	卅	卅	卅	+	-	-	+	-	17.0	
平均			1.6															16.2	

総括及び考察

Promin は治癩薬として一応優れた効果を示し、特に結節癩に顕著な効果が認められている。DDS は Promin の構成分子であり、その Promin の効果が DDS に由来することも判つて来た今日、DDS そのものを治癩薬としてとり上げる趨勢にある事は極めて当然なことであろう。然るときは DDS につき治癩試験、鼠癩治療試験、乃至鼠癩発症抑制作用を検討することは今日緊急の要事であると思えるので、茲に DDS が鼠癩発症に及ぼす影響につきささやかな実験を試みた訳である。Promin は前述の様に人癩、特に結節癩に顕著な効果を現すに反し、鼠癩治療試験ではそれ程でもないとされ、又鼠癩発症阻止作用についても略同様なことが言われているが、この事実は人癩と鼠癩の相違について考えさせるものを含ん

でいる。

兎に角 DDS が人類に使用される前提として幾何かの参考に資せんとし、私は本研究を行つたが、DDS は鼠癩発症に軽度ながら抑制効果を認める事が出来た。

次に DDS と比較する意味で Promin について実験を行い、この際 Promin はその構成分子として含有される DDS の実量が相等しくなるよう計算により割り出した Promin 量をとつて、DDS の場合と同じ条件にて並行的に実験を企てた。その結果は既に Promin について認められている如く鼠癩に対しては大きな効果は認め得なかつたが、尙かつ若干の効果は挙げ得たと思う。

茲で興味ある事実は DDS と Promin とが略同程度の鼠癩発症阻止作用を示した事である。

以上の事実から推して DDS も亦 Promin と同様に人癩への使用が期待出来るものと思われる。

結 論

1. DDS は鼠癩発症に対し軽少ながら抑制作用を示した。
2. 対照として行つた Promin についても僅少度の効果を認めた。
3. DDS の鼠癩発症抑制に対する効果は Promin と略同程度である。

文 献

- 1) 吉永敏夫, 加来天民; レブラ, 第23巻, 第2号,

昭和29年。

- 2) 中村昌弘, 新宮正久; レブラ, 第20巻, 第4号, 昭和26年。

- 3) 今枝 保; レブラ, 第23巻, 第6号, 昭和29年。

- 4) 原田禹雄; レブラ, 第23巻, 第6号, 昭和29年。

- 5) James A. Doull, M. D.; International Journal of Leprosy, Vol. 22, No. 4, 1954.

- 6) John Lowe; Leprosy Review, Vol. XXIII, No. 1 1952.