THE SIGNIFICANCE OF EXPERIMENTAL MURINE LEPROSY AND SCREENING TEST IN STUDIES ON CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS FOR LEPROSY

(Abstract of Special Discourse Presented at the 29th General Meeting of
the Japanese Leprosy Association)

Assist. Prof. **Shinji NISHIMURA**

The Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

There are two routes by which now therapeutics for leprosy may be discovered. One is the application of chemotherapeutic agents for tuberculosis in clinical use at the present to leprosy and the other is the experimental use of murine leprosy.

I have conducted studies on chemotherapeutics for leprosy since 1942, using murine leprosy. At first, it was believed that agents which were effective in murine leprosy would also have an effect in leprosy as in the case of chaulmoogra oil which is quite effective in both human and murine leprosy. Recently it has become more and more clear, however, that this does not necessarily hold true and agents may differ in their action between human and murine leprosy. Studies on other aspects, especially the biological reactions have also revealed many points of differences between human and murine leprosy. It has become apparent that to conduct murine leprosy experiments for the purpose of seeking an analogy with leprosy is mistaken.

A review of the studies of other investigators fails to show an agent with a superior effect in both human and murine leprosy and even in regards to the same agent the results are contradictory, some investigators reporting satisfactory effects while others report that it is ineffective and it is difficult to decide which is correct. Detailed studies have not been conducted on clinical value in regards to the experimental data obtained in murine leprosy, in the chemotherapy of leprosy and as cultivation and inoculation in animals of the leprosy bacillus are not yet possible, the majority of the investigators merely resort to making suggestions as to the possible effect of these methods.

Some investigators state that if the chemotherapeutics for murine leprosy cannot be directly tied to and applied in leprosy, this experiment would be useless to pursue but I believe that if an agent can be discovered which is effective in both murine and human leprosy, this can serve as a basis for investigating the mechanism of the drug, make possible other related experiments indirectly and otherwise open the way for clinical utilization.

In order to utilize murine leprosy for the discovery of chemotherapeutic agents for leprosy, the first problem is to find chemotherapeutics which would have an effect both in murine and human leprosy. It is therefore necessary to collect as many agents as possible which are effective towards murine leprosy. A screening method was devised according to a set standard in order to classify the various agents which have been synthesized or extracted by the chemists in a short time as possible.

The above is a rough outline of the investigation and the procedures and speculations are

presented in the following order.

- I. Bacteriological aspect of murine and human leprosy
- II. Difference between murine and human leprosy from the viewpoint of biological reaction
- III. Effect of chemotherapeutics in murine leprosy
- IV. Relationship between tuberculosis, human leprosy and murine leprosy from the standpoint of effect of therapeutic agents
- V. The role of murine leprosy in the chemotherapy of leprosy
- VI. Standard for the screening test

癩化学療法剤の研究における 鼠癩実験の意義とスクリーニングテストについて

(第29回日本癩学会特別講演要旨)

助 教 授 西 村 真 二

(大阪大学微生物病研究所)

目 次

はじめに

- I 細菌学的方面における癩と鼠癩
- II 生体反応の上から見た両者の異同
- III 鼠癩に対する薬剤の効果
- IV 治療剤の効果から見た結核と癩と鼠癩の関係
- V 癩の化学療法と鼠癩実験の役割
- VI スクリーニング法基準の考案

む す び

は し が き

癩の化学療法剤を発見する方法としては、凡そ2つのルートが考えられる。その1つは既に臨床的に使用されている結核化学療法剤を、そのまま癩へ試みることであり、いま1つの方法は、鼠癩を実験に利用することである。

私どもは1942年以来、鼠癩を用いて癩化学療法剤の研究を進めて来た、ところが最初、癩にかなりよく作用する大風子油が、鼠癩にも相当効いたので、化学療法剤の鼠癩実験も、その成績をそつくりそのまま癩へあてはめることが出来るであろうと考えたが、研究が進むにつれて、癩に効く薬剤と、鼠癩に作用する薬剤が異なっていることが次第に明かになり、又他の方面の研究特に生体反応の上においても癩と鼠癩の異なつた点があつたりするにつれて、単に癩へのアナロジーを求めるという意味で鼠癩実験を行うことは間違いであることに気付いた。

また他の研究者が試みた数々の実験報告を検討してみても、癩と鼠癩に共通して勝れた効果ある薬剤はまだ発見されていないし、同一種類の薬剤といえども、研究者によつて或は有効に或は無効と発表され、そのいずれを信すべきか、はたと困惑する場合がしばしばある。そしてこれら実験データの癩化学療法に対する利用価値については深い思索を試みたものがなく、癩菌培養も、動物

接種も不可能なために、止むを得ざる方法として、この実験が幾何かの暗示を与えてくれるであろうという漠然たる考えで利用している人が多いようである。

研究者の中には、鼠癩での化学療法剤の実験成績が、直接に癩へ結びついて役立たなければ、この実験は利用の価値なし、というように割切つて考える人もあるであろうが、しかし私は、若しも癩と鼠癩に共通して効果ある薬剤を見出すことができれば、その事実を橋渡しとして、薬剤のメカニズム追求とか、その他間接的に役立ついろいろな実験を行うことができて、大いに利用の道が開けると思うのである。

このように、鼠癩を利用する癩化学療法剤発見のルートでは、先ず癩と鼠癩に共通して効果ある化学療法剤を見出すことが先決問題であるから、その第1段の実験として鼠癩に有効な物質を一種類でも多く集めることが当然要求されるわけである。ここにおいて私どもは、化学者が合成或は抽出した薬剤の効果を、一定の基準に拠つて出来るだけ短時間に撰別することを目的として、1つのスクリーニング法を考案したのである。

以上がこの論文のあらすじで、ここに至る思索と実験のすじみちを、目次の順序で述べることにしたい。

I 細菌学的方面における癩と鼠癩

癩菌と鼠癩菌は *Mycobacterium* としてその形態ばかりでなく、現在もお試験管内培養不能の点までよく似ている。細胞内における菌の配列に多少異なつたところはあるが、その1個ずつを光学顕微鏡で調べても両者の相違をつかみ難いし、Bishop and Suhrland²⁾ は電子顕微鏡によつて、微細構造の上から、癩菌と他の培養抗酸菌との間には相違を認めたが、癩菌と鼠癩菌は共に相似た所見を呈したと述べている。

菌体成分については殆ど未踏のままであつたが最近 Nakamura⁴⁾ はクロロホルム集菌法で集めた鼠癩菌の化学的成分について発表している。しかしまだ癩菌の成分については報告がないので両者を比較することはできな

い。寺田⁹¹⁾は、免疫学的な抗原構造の上から、癩菌、鼠癩菌、結核菌、非病原抗酸菌の関係を第1図のようなシエーマで現わしている。即ち鼠癩菌は蛋白抗原で特異相

第1図 抗酸性菌抗原構造模型図 (寺田)

を示し、リポイド抗原では癩菌、結核菌と僅かに類属相を、非病原抗酸菌とは強い類属相を示している。癩菌は蛋白抗原で結核菌、非病原抗酸菌と強い類属相を現わした。

菌のメタボリズムについては殆ど知られていないが、Hanks²¹⁾²²⁾、Gray¹⁷⁾等は、レブローマからとりだした生の鼠癩菌を、warburg 検圧計によつてH T Cを測定し、極めて緩徐ではあるが、確実に内部代謝の行われていることを証明している。しかし癩菌についてはいまだこのような方法によつて内部代謝が測定されていない。

次に私^{57) 64) 60)} どもの実験では、鼠癩菌が結核菌と同様に、イソニコチン酸ヒドラジッドに対し抵抗性のできることを証明した(第2.3図)。それ故にこの菌が結核菌などと同様生活環境への適応性を備えていることは想像に難くない。けれども癩菌の薬剤抵抗性については、まだ確かな証拠は挙げられていない。

以上のように細菌学的な面、殊に発育に関係ある物質代謝では、癩菌も鼠癩菌も全く暗黒の中におかれている

第2図 ヒドラジッド感受性鼠癩菌の発症抑制成績

↑ 投薬中止

第3図 ヒドラジッド抵抗性鼠癩菌の発症抑制成績

↑ 投薬中止

が、ただ形態上非常によく似ていることと、宿主の一定細胞内においてのみ増殖するという生活環境の類似性からみて、或は代謝の面にも一部に共通したところがあるのではないだろうか、と想像して見たくなる。

II 生体反応の上から見た癩と鼠癩

これについては私どもの多数の研究がある。その業績から主重要な点を拾い上げて見ると、病理組織学的に⁵⁰⁾⁸¹⁾⁸⁹⁾ 癩と鼠癩が最もよく似た点は、どちらも菌を充満した癩細胞が或は鼠癩細胞が中核となつて癩性肉芽即ち癩腫 (Leproma) を形成していることである。しかしこれを細かく観察すると異つた点も甚だ多い。最も重要な相違点は、癩では必ず末梢神経に病変を起すが、鼠癩は末梢神経に病変を見ない。又各臓器における病像を総括的に比較するに、癩菌は中胚葉系細胞のみならず外胚葉系の細胞にも寄生増殖してここに病変を起すが、鼠癩菌は中胚葉の間葉細胞にのみ寄生して病変を起す。其の他人の結節癩では血管炎、結合組織増生、癩細胞以外の円形細胞浸潤があるに反し、鼠癩病巣にはこのような変化はなく、たとえあつても甚だ軽い、そして癩細胞は脂肪化が極めて顕著であるに反し、鼠癩細胞の脂肪化は常に軽微で却つて壊死が速かに現われる。

癩と鼠癩を血清蛋白組成³⁷⁾⁵²⁾⁵³⁾ の上からみると第4図の如く、Tiselius 電気泳動において、結節癩血清中の蛋白分割は、健康人に比してグロブリンが増量しアルブミンの減少が目立つが、鼠癩では、重症例においても健康鼠との間に何等の変動が見られない。

カルデオライピンケファリン抗原による癩の血清反応²⁶⁾ では凝集反応、補体結合反応ともに結節癩では第1表の如く可成り高率に反応するが、鼠癩では重症例といえども全く反応がない。

第4図 癩の血清蛋白分層

第5図 鼠癩の血清蛋白分層

第1表 カルジオライピソ、ケファリン抗元による
の血清反応

	結節癩	鼠 癩
補体結合反応	+	—
凝集反応	+	—

このように生体反応ではレブローマ形成という共通点を除いては、相似点よりも寧ろ、異なった点が多い。これは癩菌、鼠癩菌という寄生体の相違と、人間と鼠という宿主の違い、この2つの因子に関係あることと思うがともかく Brinckerhoff³⁾や川村³³⁾が言つたような、癩と、鼠癩が、恰も人結核に対する牛結核のような近い間柄でないことは事実である。そしてこのような生体反応の面で相違のあるものが、果して化学療法剤に対して同様の効果を期待し得るであろうか、殊に癩病理の特徴ともいふべき、癩菌による末梢神経炎の存在は、鼠癩実験によつて癩治療の上に何かを得ようとする場合、最も考慮すべき点であるように思う。

Ⅲ 鼠癩に対する薬剤の効果

わが研究室において1942年以来今日まで引続いて研究している鼠癩を対象とした癩化学療法剤の実験成績並びに発表された諸家の成績を顧みることにしたい。

1) 大風子油 (1942~1945⁷³⁾)

発症抑制実験：ラットを用い鼠癩菌接種後ヒダステリン1四当 0.04cc 週1回、11~25回、3~8カ月に亘つて注射したものでは有効であつた。又大風子油を 0.025cc~0.05cc ずつ週1回、11~28回、4~9カ月間注射した場合も有効に作用した。

諸家の研究では河村・内田³²⁾、柿原⁷⁵⁾、佐藤(勇)⁷⁷⁾、佐藤(勝)⁷⁶⁾、戸田⁹²⁾、等も亦有効と報じている。

治療実験では F・koch³⁵⁾ は有効といつたが、Markianos⁴¹⁾ は無効と報じている。

2) セファランチン (1945~46⁷⁴⁾)

ラットにおける抑制実験：0.01~0.5cc 1週1回、20~30回、6~8カ月注射では無効であつた。

発症ラットにおける治療：0.01~0.5cc 1週2回、15~55回、5~12カ月注射は無効であつた。

諸家の実験中有効と報じたものに、野平¹⁰²⁾ があるも、柳⁹⁶⁾、佐藤(三)⁷⁸⁾、柳井⁹⁵⁾、安元・高山⁹⁹⁾ は抑制作用なしと言つておる。

3) 虹波 (1947~48⁷⁰⁾)

発症ラットに対し 0.01~0.1mg 週1回、10カ月に40回注射したが無効であつた。

4) プロミン (1947~49⁵¹⁾ 86) 87)

発症ラットに対する治療：ラットに対し 40% 0.1cc 1週2回、5カ月間に33回皮下注射したが無効、又30%、0.1~0.3cc 週3~6回、5カ月間に33回皮下注射したがこれも無効であつた。

諸家の抑制実験では、Grunberg¹⁸⁾、中村・新宮⁴⁸⁾、谷奥⁸⁵⁾、中村⁴⁷⁾、大國⁷¹⁾ Carpenter⁴⁾、占部・高山⁹⁴⁾、Hobby・Hanks²⁵⁾、が有効と報じ、佐藤・真山等⁷⁹⁾ が無効とした、又治療実験では Gomes¹⁶⁾、Cowdry¹²⁾、は有効としたが、佐藤・真山等並に Carpenter は効なしとした。

5) ダイアゾーン

発症抑制実験：大國⁷¹⁾、Chang⁶⁾ 等はこれを有効としたが、北村・谷奥他、³⁴⁾、佐藤・真山⁷⁹⁾、Grunberg・Schnitzer¹⁸⁾、Carpenter⁴⁾ は効果を見なかつたと。

6) プロミゾール

発症抑制実験：谷奥⁸⁵⁾ は有効であつたというが、佐藤・真山等⁷⁹⁾ は無効という。

7) DDS (1955⁶³⁾ 65)

発症抑制実験：マウスに対し、27mg/kg を1週6日3カ月間経口投与した結果は僅かに有効であつた。諸家の成績では有効と報告したものに Hobby・Hanks²⁵⁾、Lvaditi・Chaigean-Erharb³⁸⁾、Mauri-Hadler⁴⁶⁾、高山⁸³⁾、吉永¹⁰⁰⁾ があり、無効と発表せるものに Grunberg・Schni

tzer¹⁸⁾, Chang⁶⁾⁷⁾, Barnett・Bushby¹⁾, 佐藤・真山⁸⁰⁾ がある。

8) D H D S (1954⁵⁹⁾)

発症抑制実験：マウスに対し 50mg/kg を週6回, 3 カ月間経口投与したが無効であった。

9) P A S (1955⁵⁹⁾)

発症抑制実験：ラットに対し 25mg/kg 週6回, 5 カ月間 I N A H 或は S M と共に経口投与したが, 本剤の影響を認めなかつた。又治療実験においても同様であった。

諸家のうち安元⁹⁷⁾, 吉永・加来¹⁰¹⁾ は有効と報じているが, Grunberg・Schnitzer¹⁸⁾, Levaditi et al³⁸⁾, Chang⁸⁾, 佐藤・真山⁷⁹⁾, 多賀⁸⁴⁾ は無効といつておる。

10) チビオン (1950~51⁵⁴⁾)

発症抑制実験：ラットに対しエチレンジクロール溶液として1日 0.1~0.2 mg 週6日, 7~8 カ月皮下注射したが無効であった。

Grunberg・Schnitzer¹⁸⁾, Hobby・Hanks²⁵⁾, Barnett・Bushby¹⁾, 安元⁹⁷⁾ 等は有効であつたといい, 多賀⁸⁴⁾, Chang⁸⁾ 等は無効という。

治療実験：われわれがラットに対しエチレンジクロール溶液として1日 0.1~0.2mg を週6回, 38~81回, 4~8 カ月に亘つて注射した成績は無効であつた。然るに安元・平本⁹⁸⁾, は多少とも有効であつたという。

11) ストレプトマイシン (1954⁵⁸⁾)

発症抑制実験：ラットに対し, 1日 5 mg 週6回, 5 カ月間皮下注射は可なり強く抑制した。マウスに対し 0.5mg 週6回, 5 カ月間注射した場合も同様に有効であつた。

諸家のうち有効と発表しているのは佐藤・真山⁸⁰⁾, 北村・谷奥等³⁴⁾, 多賀⁸⁴⁾, Hobby・Hanks²⁵⁾, Chang⁶⁾, Levaditi等³⁸⁾, Barnett・Bushby¹⁾, で, 無効と報じているのは Grunberg・Schnitzer¹⁸⁾, Carpenter⁴⁾, Chaussinand⁹⁾ である。安元・平本⁹⁸⁾ は治療でも僅かに有効という。

12) 抗生物質

オーレオマイシン：西村・河野・増田⁵⁸⁾, Chang⁸⁾, 等が無効と報じた。

バイオマイシン：Hobby・Hanks²⁵⁾, 占部・野平⁹⁴⁾, 等が有効と発表。

カルボマイシン：Hobby・Hanks²⁵⁾, は無効という。

テラマイシン：Chang⁸⁾ は無効と発表。

クロロマイセチン：西村・河野・増田⁵⁸⁾, Chang⁸⁾ によつて無効と報告された。

アシドマイシン：西村・増田⁵⁸⁾ は無効と報告

13) イソニコチン酸ヒドラジッド (1052~54⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁶⁰⁾ (61)63)64)

発症抑制実験：ラット及びマウスに対し 4 mg/kg を週6回, 5 カ月間経口投与は, 強力に抑制した。本剤の有効性を報告せるものには Hobby・Hanks²⁵⁾, Chang⁶⁾, Grunberg・Titsworth¹⁹⁾, Mudrow-Reichenow⁴⁵⁾, Chaussinand・Viette¹⁰⁾, Cruckshank¹¹⁾, Levaditi・Vaisman³⁹⁾, Barnett・Bushby¹⁾, Lew・Carpenter⁴⁰⁾, Fegeler¹⁴⁾, Goulding¹⁰³⁾ 市原・藤田²⁷⁾, 高山⁸²⁾, 多賀⁸⁴⁾, 川口³¹⁾等で, 無効を報告したものは一人もない。

治療実験ではラットに対し 4 mg/kg 週6回, 5 カ月間で著しく病症を改善した。高山⁸²⁾ も有効と報じている。

14) 化学療法剤の併用⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶²⁾

INAH+SM は, 発症抑制及び治療共に極めて有効であつたが, 作用の程度は INAH 単独投与に比して大差なかつた。しかしこの併用によつて INAH 耐性の防止に役立った。

INAH+PASは, 発症抑制には僅かに作用したが治療に対しては無効であつた。即ち PAS の併用は INAH 単独に比して却つて効果の減退を見た。

INAH+TB-1 は, 発症抑制には INAH 単独投与と殆んど同一程度の効果が見られた。

INAH+Prominは, 発症抑制には INAH 単独投与と同一程度の効果を見た。

SM+PAS は, 発症抑制, 治療共に顕著ではないがあ

第6図 化学療法剤による鼠類に対する効果の治療抑制実験の成績一覧

報告者 薬剤	西村			他家の成績		
	治	抑	治	治	抑	効
大風子油	○	○	●	○	○	○
セファラン	●	●	●	○	●	●
チン				○	●	●
虹波(2号)	●					
プロミン	●		○	○	○	○
ダイアゾン				○	○	○
プロミゾール				○	○	
DDS	●	○		○	○	○
DHDS		●				
TB-1	●	●	○	○	○	○
PAS	●	●	●	○	○	○
SM		○	○	○	○	○
INAH	○	○	○	○	○	○

○は有効(僅かに有効も含む)

●は無効を報告した例

る程度有効であつた。又吉永・加来¹⁰¹⁾は、パスとヒドラジットの化合物たるパシドラジットを用い鼠癩発症を抑制したという。

以上の成績を総括したものが第6図である。

この表で注目すべきは、鼠癩に対するヒドラジットの有効性が抑制にも、治療的にも全実験者によつて認められ無効を唱えたものは一人もないこと、他の薬剤では其の成績が甚だ不定で効力の低いもの程成績が一致し難く、そのうちにも大風子油、ストレプトマイシン、プロミン、DDSなどは有効と報じたものが多いことである。

更に重要なことはこのような薬剤のうち、いわゆる化学療法剤に属するものでは、癩に有効な薬剤と、鼠癩によく作用する薬剤が一致していないことである。

さて同一種類の薬剤においてさえこのよう鼠癩に対して成績の不一致があるわけは、各研究者の行つた実験方法、例えば投薬量、投与方法は勿論のこと、動物、菌接種部位、菌量、観察期間、判定方法などに一定の基準がなく、各人別々の方法が採用されているところに最も大きい原因があると思う。第2表は最近の報告に見られた実験方法の一覧である。

第2表 諸家の実験法一覧

著 者	年 代	動 物	接種部	菌 量	期 間	判 定 法
Carpenter 外	1949	マウス	皮下	1: 5 0.2cc	6 M.	Leproma, 菌分布
Grunberg 外	1951	マウス	腹腔	1: 10 0.5cc	4 W.	肝, 脾, 菌 分 布
安 元 健 児	"	ラット	皮下	1: 20 0.5cc	8 W.	Leproma, 菌分布
中 村 昌 弘	"	ラット	皮下	1: 10 0.3cc	4 M.	Leproma 菌分布
大 国 音 三 郎	1952	ラット	皮下	1: 20 0.5cc	3-7 M.	Leproma 菌分布
Levaditi	"	マウス	脳膜下	濃 厚	11 W.	菌 検 出, 組織変化
西 村 真 二 外	1953	ラット	皮下	10 ² -10 ⁴ 0.5cc	4 M.	Leproma, 菌分布
Chang	"	マウス	腹腔	1: 30 0.5cc	3-4 M.	淋巴腺臓器の I C E
Barnett 外	"	マウス	静 脈	5000万個 0.5cc	6 M.	脾の面積と菌分布
Goulding	"	マウス	角 膜	高 濃 度	4 M.	内臓病変, 組織変化
野 平 靖	"	ラット	皮下	1: 40 0.5cc	11 W.	Leproma, 菌分布
多 賀 泰 雄	1954	ラット マウス	前眼房	濃 厚 液	3 W.	虹 彩 小 結 節
Hobby 外	"	マウス	腹腔	1: 50 0.4cc	6 W.	脾 菌 数 計 算
Mudrow 外	"	ラット	鼻粘膜	濃 厚 液	6 W.	脾 菌 増 殖 度
Chaussinand	"	ラット	皮下	濃 厚 液	6 M.	Leproma, 分布菌
Levaditi 外	"	ラット	筋肉内	濃 厚 液	12-18 W.	菌 の 体 内 分 布
吉 永・加 来	"	ラット	皮下	1: 20 0.5cc	3-4 M.	Leproma, 菌分布
高 山 保 郎	"	ラット	皮下	1: 50 0.5cc	4 M.	Leproma, 菌分布
中 島 一	"	マウス	皮下	1: 20 0.2cc	2 M.	菌 分 布
市 原・藤 田	1955	ラット	皮下	0.5% レシチンと 同一濃度 0.5cc	5 M.	Leproma, 菌分布

IV 治療剤の効果から見た結核と鼠癩の関係

現在用いられている癩治療剤の大部分が、抗結核剤と関連したものであり、又結核菌の物質代謝に関する知見が、培養不可能な癩菌、鼠癩菌の代謝機能を推測する上に若干の暗示を与えているという点から、結核及び癩に対する化学療法剤の臨床的效果と、これ等薬剤の鼠癩実験増殖を照し合せてここに治療剤の効果の面から結核、癩、鼠癩の関係を考察して見たい。

この第3表に掲げた薬剤は癩治療剤及び抗結核剤として過去或は現在使用されているものである。考察の便宜上3群に分けた。

I 群: 大風子油のように作用機転はいまなお明かにされていないが、癩菌よりも寧ろ生体に作用(上川³⁰⁾して抗菌力を高めると、一般に考えられている薬剤では、癩は勿論のこと結核(宮川⁴³⁾にも或程度の効果を認めており、又鼠癩にも効果を示している。セファランチンの作用機作については最初菌体への影響(長谷川²³⁾と考えられたがこれはまだ決定的ではなく、寧ろ生体反応力の変化であるとの考えを抱ける人が多いようである。

虹波も亦一時結核(今永²⁸⁾に用いられ、癩(宮崎⁴⁴⁾にも試みられたが引續いてよい結果を得ていない。

第3表 治療剤の効果から見た結核と癩と鼠癩の関係

群	薬 剤	結 核	癩	鼠 癩
I	大 風 子 油	±	±	±
	Cepharanthin	±	—	—
	虹 波 (2号)	—	—	—
II	Promin	—	+	—
	Diazone	—	+	—
	Promizol	—	+	—
	D D S	—	+	—
	Proethyl	—	+	—
	D H D S	—	+	—
III	P A S	+	—	—
	T B — I	+	+	—
	S M	+	±	±
	I N A H	+	±	+
	Neiscotin	+	?	+
	Marsilid	+	?	+

—……無効 ±……或る程度有効 +……有効

以上の各薬剤では、結核と癩及び鼠癩の間に略々一致した成績を現わしていると見てよいようである。

II群：ジアミノ・ジフェニールスルホンを骨幹とした一連のスルホン剤では、いずれも癩にはよく作用しているが、結核には大して効果がない、ただし実験的モルモット結核には有効との報告が多数ある¹⁵⁾²⁴⁾²⁹⁾。然るに鼠癩には殆んど作用を示さないことは既に述べた通りである。

III群：このグループは現在結核治療剤として臨床的に使用されている化学療法剤であるが、このうちPASは、癩及び鼠癩に有効との報告がない、TB-1は癩⁵⁸⁾に作用するが鼠癩には無効、SMは癩⁷²⁾にも鼠癩にも或る程度奏効するが、結核に対するほど有効ではない。ヒドラジッドは結核同様鼠癩にも強く作用するが癩⁴²⁾には一時的に少効を見るのみ、其の他のヒドラジッド誘導体で抗結核作用の強いものは鼠癩にも亦効力を現わしている。

これを構造式からながめると、 NH_2 - - SO_2 - - NH_2 を骨幹とする諸種のスルホン剤と、 CH_3 - - CONH - - $\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ が癩によく作用し、鼠癩では とその誘導体のみが特によく作用している。結核では上記の TB-1, INAH の他に NH_2 - - COOH 、及び SM などがある。このように

結核化学療法剤の構造が多種類に亘り癩の特効薬に比して極めて幅の広いということは、それだけこの菌の代謝作用が旺盛で機構が複雑なために、代謝阻害を受ける面も多いのではないかと予想される。しかし又別の面から言つて、この表に掲げた薬剤はもともと結核を対象とした実験で見出されたものであるから、結核に作用するものが多いのは当然で、若し将来鼠癩実験によつて選び出された薬剤を以て癩と結核への作用を比較すれば、そこに又異つた成績が生れて来るであろう。

以上の所見から一つのシエーマを描いて見た。

主として生体側に作用して抗病力を高めると考えられる薬剤では第7図A)の如く結核も癩も、鼠癩もほぼ共通であるように思えるが菌の代謝阻害を作用機作とする化学療法剤では、3つの疾患に対する効果が一致し難い。そのうちにもB)のように TB-1は結核と癩に共通、ヒドラジッドでは結核と鼠癩に共通しているので、見方によつては、これらの薬剤によつて阻害される物質代謝の一駒が両者に共存しているからではなからうかと想像したくなる。そして癩と鼠癩の間にはまだ共通の阻害物質は見出されていない。

V 癩化学療法の研究における鼠癩実験の役割

ここで一先ず鼠癩実験が、癩化学療法研究の上に果し得る役割について述べようと思うが、その前にこれについて、研究者が述べている主だった意見を紹介しておきたい。

Chang⁵⁾によれば、Domagk¹³⁾は鼠癩によつて人類治療に有用な物質を見出せないと述べていると言うが、彼自身の考え方は明かでない。Grunberg等¹⁸⁾は、新たな抗マラリア剤が、鳥型マラリアの実験によつて見出されたように、鼠癩の利用によつて厄介な癩治療研究の出発点となし得るであろうと述べている。Barnett・Bushby¹¹⁾も亦化学療法剤が鼠癩菌に対して示すところの有効性は、人類菌に対しても適用できると卒直に述べておる。然し Hobby, Hanks 等²⁵⁾はマウスやラットの鼠癩で観

察された効果を人癩で再現することはむづかしいが、癩菌と同じように、細胞内で増殖する鼠癩菌を以て罹患せしめた動物に対する薬剤の実験成績は、臨床的な癩治療の発展を助けるであろうと婉曲にその有用性を説いている。Hadler and Maury²⁰⁾ は、鼠癩に関する多くの知見にもとずいて、鼠癩治療実験の結果はその一部分だけしか癩へ適用できないであろうが、といつて新たな抗癩剤の試験方法としての、この方法の利用価値を抹殺することとはできないと。又戸田⁹²⁾⁹³⁾ は、かつて大風子油の鼠癩実験において癩と同様の好成績を得たことから、癩化学剤の実験に鼠癩を用うべきことを提唱したが、其の後西村等がスルホン剤と INAH の効果が癩と鼠癩でく違っていることを指摘したことから、鼠癩実験の今後の研究に警告を与えている。

さて著者は、さきに述べた化学療法剤の鼠癩実験成績並に細菌学的、病理学的な知見を総合して、次のような考えを抱くようになった。

鼠癩実験は、生体の抗病力を高める性質の薬剤では、癩治療の予備実験としてこれを利用することが可能であろう。しかし菌の物質代謝阻害を主な作用機転とする化学療法剤では、たとい鼠癩に有効な物質を見出したとしてもこれをそのまま癩に期待することはできない。しかればこの鼠癩実験は無意義かというに、しかし決してそうは思わない。これについて具体的な例を挙げて見よう。

私どもがさきに鼠癩有効薬剤として見出したヒドラジッドは、人癩にはさほど顕著な効果を現わさないが、しかし鼠癩に著しく有効なところから、鼠癩菌のヒドラジッド耐性獲得並にその防止の実験、各種のヒドラジッド誘導体による作用基の追求、他の化学療法剤との併用実験を行うことができて、その成績が間接的ではあるが、癩治療の上に示唆するところ少くなかつたと思う。そしてこのような間接的な応用のほかに、一層重要なことは、癩と鼠癩に効果の共通した化学療法剤を探し出し、その橋渡しの事実の上に、癩菌に対する薬剤の作用基団を追求して、新たな抗癩物質の創造に確固とした指針を与えたいことである。このような研究の進め方は癩菌培養や癩菌の動物接種が不可能な現在、癩化学療法の実験的研究方法として開かれている唯一の系統的な道順であり、ここに今後の鼠癩実験に負わされた最も重要な使命が潜んでいるのではなからうかと私は考える。

VI スクリーニング法基準の考案

この基準を考案するに至つた第1の動機は、癩と鼠癩

に共通して有効な薬剤を1種類でも多く見出すことに関連して、化学者が、新たな薬剤を合成又は抽出しても動物実験が手間取つては、研究が渋滞するばかりであるので、効果判定をできるだけ短期間に行ふ必要のあることと、いま一つは、これまでの実験方法はその評価に一定の基準が設けられてなかつたので、同一種類の薬剤でも実験者によつてその成績が違つていて、評価の混乱が研究の前進を阻んでいるようにさえ感じたからである。そこでスクリーニング法の考案に当つては次のような条件を目標にした。

1. 判定期間の短縮
2. 手技簡単、判定に客観性を持たせる
3. 少量の標品にてテスト可能
4. 他のラボラトリーでも再現容易
5. 経済的負担の軽減

この条件を満たすため、基礎実験として、先ず菌株の選択、接種部位、接種菌量、判定方法の簡易化、マウス系統の選択を行つて1つのスクリーニング法基準を考案し、これを現在アメリカ方面にて多く行われているマウス腹腔内注射法、特に Chang 法⁵⁾ と比較して見ることにした。

1) 菌株の選択

最も強力な菌株を選ぶため、現在日本で一般に用いられている熊本株(太田原・市原)、福岡株(戸田・占部)警視庁株(内田三千太郎)の3つと、アメリカ方面にて多く用いられているハワイ株(Havard Medical School Hanks 氏より)の4株について、Virulence の比較実験を行つた。詳細は文献⁶⁾に譲り、その結果を掲げると、

第8図 菌株の発症力比較 (10⁻⁴ 0.2cc 皮下接種)

第8図のように、2回に亘る実験とも熊本、ハワイ、警視庁の3株の間には著しい差を見ず、略々同一程度に発症したが、福岡株は少々劣つていた。それで3株のうちいずれを採用してもよいわけであるが、国際性のあるハワイ株をとり上げることにした。

2) 接種部位と菌量

自然鼠癩で病巣の最も頻発するのは皮下の鬆疎結合組織とリンパ節で内臓では網状内皮系を富有する脾、肝である。従つてかような組織へ適量の菌を定着せしむることが発症を早めるに最適であろう。ところが諸家の実験では第2表にも示したように皮下、腹腔、睪丸、静脈、筋肉、前眼房、角膜、脳膜下、鼻腔など甚だ多くの部位が選ばれておる。しかし著者等は前記の理由と手技が簡単な点で皮下接種、腹腔接種、静脈内接種の3つの方法を選び、発症が早く、判定が確実且つ容易であることを目標としてマウスによつて比較を行うことにした。

実験の詳細は文献⁶⁶⁾に譲りここには第4表について要領を比較するに止める。

第4表 マウスにおける実験要領の比較

接種部位	皮 下	腹 腔	静 脈
菌 量	10^{-2} — 10^4 0.2ml	1:50— 10^{-2} 0.2ml	10^{-2} 0.2ml
発症までの日数	10^{-2} 1—2 M. 10^{-4} 3 M.	1:50..... 3 M. 10^{-2} 4 M.	(10^{-2} 3—4 M.
病 巣	局所 100%	大網 約50%	肝 約30%
菌の体内分布	局所及びリンパ腺	大網、気管枝腺、脾、肝に多し	脾、肝に多し
判 定 法	局所の Leprom	大網、脾、肝の病変菌の分布	脾、肝の病変と菌分布

皮下接種： 10^{-2} 菌液（癩腫乳剤）0.2ml では1—2ヵ月後に、 10^{-4} 菌液では3ヵ月目に局所に癩腫を必発し、肉眼的、臨床的に判定ができる。菌は体表リンパ節に多く分布する。

腹腔接種法： 10^{-2} 菌液 0.2ml で約4ヵ月、50倍菌液では3ヵ月目で内臓に病巣を発生し、このうち大網に最も強く現われるが、それでも肉眼的に病変を判定できるのは約50%に過ぎず、肝、脾も不定である。従つて判定には臓器病変の程度のみを基準にすることはむづかしいから、菌分布との総合判定にまづほかない。

静脈内接種法：この場合あまり濃厚な菌液は用いられないので 10^{-2} のものを0.2cc接種した。3—4ヵ月で主として、肝、脾に病巣が生じた。しかしこれも全部ではない、肉眼的に確実に病変が見られたのは全例の約30%であつた。それ故に判定は臓器の菌分布について顕微鏡的に調べる要がある。

以上のように、少量の菌で最も速かに確実に発症するのは皮下接種で、この方法によるときは、接種局所の一点に肉眼的に注意を集中すればよいので、判定も他の方法に較べて簡便である。特に下腹部皮下接種が好都合であつた。

3) 皮下接種法における成績判定法の簡易化

鼠癩化学療法剤の実験で、われわれ並びに諸家が従来行つて来た判定法の要領は、局所の癩腫の大きさ（面積と重量）、リンパ腺及び内臓病変の程度とその組織学的変化、菌の体内分布度などについて総合的に評価していたのである。ところがこのような精密な判定手技は甚だ長い期間と大きい労力を要し、最初の目標に掲げた最短期間のスクリーニングという条件を到底満たし得ないので一応上記の判定方法相互の関連性について検討し、1,2の最重要な点を観察すれば、他の個所はこれを省略しても全体の成績判定を誤らしむることのない、最大公約数的な判定規準なるものを考案しようとした。

実験の詳細は文献⁶⁷⁾に譲りその要点を記述すると、

a) 皮下局所に生じた癩腫の拡がり、第9図のように癩腫の重量と関連している。そして菌分布指数とも関連があると見てよいから、これらのうち、拡がりのみを基準として採用しても評価に大きい誤りを来すようなことは先ずないであろう。殊にマウスでは癩腫の軟化が早い、これを摘出秤量することが困難な場合が多いので、重量を基準に採択することは実際問題として困難である。

第9図 癩腫の拡がりとその重量、菌分布指数との関係

b) リンパ腺、内臓病変の程度を客観的な指数によつて表示することは至難であり、又接種菌液が稀薄（ 10^{-4} ）でかつ経過が短い場合にはリンパ腺及び内臓にまで病変

を見ることが極めて少いから、この場合内臓病変による評価法は殆んど考慮の余地がない。

c) 脾の重量は、脾腫並に菌分布指数と相関せず評価の基準として用いる価値がない。

以上のような所見から、結局スクリーニングテストにおける最大公約数的な判定基準としては、局所の脾腫の大きさ、特にその拡がりを経時的に測定することが最も合理的であることを知った。

d) マウスの系統選択

ラット及びマウスは、その系統により、鼠類菌感受性にかかなり相違のあること、又同一系統といえども個体によつて発症程度に差のあることは、屢々経験するところである。ここではスクリーニングテストに最適のマウスを次のような条件を目安として選択した。

- (1) 鼠類菌感受性が強く短期間に顕著な病巣を作るもの
- (2) 個体差が少く齊一に発症するもの
- (3) 他の疾患に抵抗して長期の実験に耐え得るもの
- (4) 産仔率良好で大量供給可能なもの

そしてこの実験に供した系統は、NA1, NA2, S₄₁₇ (大阪純系動物研究所) ddT (武田薬品工業K.K.), dbr, DB A, S (国立遺伝学研究所) B (名大農学部家畜種学教室) SM (東京実験動物中央研究所) であつた。

実験成績の詳細は文献^{67) 69)} に譲りここに要点のみを掲げると、第10図のように感受性が強く個体差の少ない点からは、B系、dbr系、S系などが最も勝れているが、死亡率少く長期実験に耐え得ると云う条件では ddT系 SM系、NA1系、NA2系などが好適であつた。又大量供給の面から云えば、大阪地方では NA1, NA2系が適格である。これまでわれわれが無頓着に使用していた雑系マウスは総ての条件において上記の均一系マウス (Uniform Strain) に劣るものであつた。

第10図 マウスの系統と発症度 (10⁻⁴, 0.2cc 3ヶ月)

さて上記の系統の範囲では最初に掲げた全部の条件を満たし得るものは見出せなかつたが、B系マウス (名大農学部近藤博士⁶⁶⁾) によつて、日本在来種から分離された。黒色、体重16—17g、産仔率5,6、育仔率74%) は最も有望な系統として将来の増産を期待するものである。

5) われ等の皮下接種法と Chang 氏腹腔接種法との比較

先づ上述の基礎実験によつてわれ等が考案した方法⁶⁸⁾ と、Chang 法⁵⁾ を次に掲げる。

第5表A われ等の方法と Chang's 法との比較

	西村, 岩佐 (皮下接種法)	Chang (腹腔接種法)
接種法	ハワイ株 10 ⁻² ~10 ⁻⁴ 生塩水 乳剤 0.2cc	ハワイ株 3: 10 生塩水乳剤 0.5cc
動物	マウスNAI又は2系♀ 15g、下腹部皮下, 1群10匹	マウス一般使用系統 ♀ 20g、腹腔内, 1群10~20匹
投薬	匙にて投与 1週6日又は皮下注 (L ₅₀ の1/30)	食餌混与又は週6日皮下注
実験期間	3ヶ月	3ヶ月
判定法	Lepromaの拡がり 測定 毎15日 指数 0~4 (下図)	解剖による 内臓リンパ腺病変の程度判定 指数 0~28を用い下式によつて

第5表B 西村, 岩佐の Lepromaの拡がりによる判定基準

ゲージによつて縦長と横長を測定 mm² を基準とする

mm ²	触診	記号	指数
1—10	痕跡~粟粒大	+	1
11—30	半米粒大	+	2
31—70	米粒大	++	3
71以上	小豆大	+++	4

第5表C Chang 氏有効指数 (ICE) の求め方

病変指数	
接種部	0~2
大網	0~6
脂肪葉	0~4
淋巴腺(肝門, 脊椎, 気管支)	0~2
脾臓	0~4
肝臓	0~4
その他 (肺, 腎, 横隔膜, 心臓, 胸背部, 胸腺)	0~6
Total	0~28
対照群指数 / 処置群指数 = ICE	

この2つの方法を応用して (但し両方ともマウスは NA1 を用い投薬法は匙にて経口的に行つた。) INAH (投与量 4 mg/k), ピラジナマイド (投与量 133 mg/k)

DDS (投与量 27 mg/k), SM (投与量 7.5mg/k) の抑制作用を実験し、その結果を初めに掲げた5つの条件に照して利用価値を比較して見た。(第12図)

第11図 西村・岩佐の判定法による成績

第12図 Chang 氏効果指数 (ICE) で現われた成績

この2つの図に示されたところによると、われ等の方法も、Chang の方法もともに3カ月で INAH が漸然強い効果を示し SM がこれに次いでいる。このように両者の所見は一応一致しているが、しかし其の間における技術的な長短について検討してみても次のようなことが云える。

(1) 時間的な面から見ると、両方とも同様に3カ月で判定できるが、皮下接種法では 10^{-2} と 10^{-4} の中間菌量即ち 10^{-3} 稀薄乳剤を将来使用することによって、実験を一層短期化する可能性がある。

(2) 皮下接種法では評価の目標が、接種局所の一点に集約され、それが皮膚面でゲージによつて正確に、しかも経時的に数回測定しヒストグラムに表現したものであるから、ただ1回の肉眼的観察よりも判定誤差が小さいと思われる。一方腹腔内接種法では、解剖によつて病変を検索し、数個のリンパ節及び臓器の結節病変を肉眼的に評価して、各部における指数の総和を更に ICE (Index of chemotherapeutic effect) によつて再評価するので、指数の格差が甚だ大となり実際の効力差が誇張して表現される危険が伴い易い。

(3) 菌の濃厚液と稀薄液の2つの組合せを用いた皮下接種法は、既に知られた INAH, SM, DDS などの発症阻止作用の効力の限界を見事に示した。例えば INAH は 10^{-2} 菌液接種では不完全抑制であるが、 10^{-4} 菌液接種では完全抑制というように。然るに1:30 濃厚菌液ただ一種の腹腔接種では効力の限界を知ることがむづかしく、又効力の比較的弱い薬剤ではその影響を知ることが一層困難である。

(4) 皮下接種法では、判定はゲージによつて測定できるから技術的にそれほど熟練を要しない。ただ最初に菌液の菌数を一定に保てるよう十分注意すれば、再現は極めて容易である。Chang 氏腹腔法では、その評価が複雑で、毎常変化の強く現われる大綱に0~6の指数を与えているので、何等の基準もなく、ただ肉眼的病変の程度でのみ、このような幅の広い指数を評定することはなかなかむづかしく、従つてこの方法は、よほど手技に熟達しない限り再現は容易でない。

(5) 合成或は抽出された多種類の薬品、しかもその試料が極めて少量のものをスクリーニングする場合、1:30 乳剤のような濃厚菌液腹腔内注射よりも、稀薄な 10^{-4} 菌液 0.2ml を皮下接種した試獣について投薬を行う方が判定に有利である。

要するにわれ等の皮下接種法は、簡単正確で再現容易且つ少量の標品によつても判定可能である点に Chang 氏腹腔接種法よりも一日の長があるように思う。

む す び

以上を要約すると、鼠癩を類化学療法剤の研究に役立てるには、治療或は抑制効果を、そのまま直接に癩へ移して利用するのではなく、薬剤のメカニズムを追求して、新たな類化学療法剤を創造して行く上に理論的な指針を与えることでなければならぬと思う。けれどもそれはあくまでも癩と、鼠癩に共通の有効物質を見出した上でのことであつて、現在のところ、まだそのような

学療法剤は見出されていないので、いわばこれは1つのイメージともいべきものであろう。

しかし私は、癩菌と鼠癩菌は、別個のものではあるが、諸種の知見を総合して両者の間には、代謝作用のどこかにおいて相通ずる点があるにちがいないと考えるので、このイメージは実現の可能性がある信じ、実現を促進する1つの手段としてスクリーニング法を考案したのである。

そしてわれ等が考案したこのスクリーニング法は、その型が漸く出来上つたばかりであつて、これから実際に応用しているうちに不備の点も現われて来ると思うがそれは今後の改善に俟ちたい。

終りに特別講演の機会を与えて下さった会長上川豊園長に謝意を表すると共に、私の鼠癩研究に対し永年御指導をいただいた阪大名誉教授佐谷有吉先生、同谷村忠保先生に謹んで厚く御礼を申し上げ、多くの協同研究者に深甚の感謝を捧げる次第である。

引用文献

- 1) Barnett, M. and Bushby, S. R. M.: The activity of iso-nicotinic acid hydrazine in murine leprosy, *Leprosy Rev.* **24** (1953) 19—26
- 2) Bishop, F. W. and L. G. Suhrland: A comparative study by electoren microscopy of the morphology of *Mycobacterium leprae* and cultivable species of *Mycobacteria*, *Internat. J. Leprosy* **16** (1948) 361—366.
- 3) Brinckerhoff, W. R.: Rat Leprosy. United States Pub. Health Bull. No. 30, (1910).
- 4) Carpenter, C. M., Stokinger, H. E. et al: Chemotherapy of murine leprosy, *Amer. Rev. Tuberc.* **60** (1949) 359—365.
- 5) Chang, Y. T.: Chemotherapy of murine leprosy. I. The use of mouse leprosy as the chemotherapeutic test, *Internat. J. Leprosy* **21** (1953) 47—56.
- 6) Chang, Y. T.: Chemotherapy of murine leprosy. II. The effects of streptomycin, sulfones and isonicotinylhydrazines on mouse leprosy, *Internat. J. Leprosy* **21** (1953) 57—71.
- 7) Chang, Y. T.: Chemotherapy of murine leprosy. III. The effects of nicotinamide and pyrazinamide on mouse leprosy, *Internat. J. Leprosy* **22** (1954) 331—346.
- 8) Chang, Y. T.: Chemotherapy of murine leprosy. IV. The effects of amithiazone (T. B.-1/698), P-Aminosalicylic Acid (PAS), B 283 (A Phenazine Pigment), Five Antibiotics and three Diphenylthiourea compounds on mouse leprosy, *Internat. J. Leprosy* **23** (1955) 167—179.
- 9) Chaussinand, R., Paris, C. et al: Essais de traitement par la streptomycin de l'infection murine due au bacille de Stefansky. *Ann. Inst. Pasteur* **75** (1948) 92—94. (*Internat. J. Leprosy* **17** (1949) 171—Abs).
- 10) Chaussinand, R., Viette, M. and O. Krug: Action de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur le rat infecte par le bacille de Stefansky, *Ann. Inst. Pasteur* **84** (1954) 431—434. (*Internat. J. Leprosy* **22** (1954) 253—Abs).
- 11) Cruickshank, J. C.: A trial of isoniazid in rat leprosy, *Lancet* (1953) 642 (Mar. 38) (*Internat. J. Leprosy* **22** (1954) 373—Abs.).
- 12) Cowdry, E. V. and C. Ruangsiri: Influence of promin, starch and heptaldehyde on experimental leprosy in rats, *Arch. Path.* **32** (1941) 632—640.
- 13) Domagk, G.: The Chemotherapy of tuberculosis with thiosemicarbazones. Colloquium on the chemotherapy of tuberculosis. Medical Research Council of Ireland, Dublin, (1951) 136.
- 14) Fegeler, F.: Experimental investigations in the treatment of rat leprosy, (6th international congress of leprosy, read by title. *Internat. J. Leprosy* **21** (1953) 573.
- 15) Fritz, F. and T. Callomon: New derivatives of diaminodiphenylsulfone. Their therapeutic effect in experimental tuberculosis of guinea pigs, *Amer. Rev. Tuberc.* **47** (1943) 97—106.
- 16) Gomes, J. M.: Acao do promin sobre a mycobacterium de Stefansky; estude morfologico. *Internat. J. Leprosy* **16** (1948) 298—Abs.
- 17) Gray, C. T.: The respiratory metabolism of murine leprosy bacilli, *J. Bact.* **64** (1952) 305—315.
- 18) Grunberg, E. and R. J. Schnitzer: Chemotherapy of murine leprosy, *Ann. New York Acad. Sci.* **54** (1951) 107—114.
- 19) Grunberg, E. and E. H. Titsworth: Preliminary note on the effect of isoniazid and iproniazid in

- murine leprosy, *Amer. Rev. Tuberc.* **67** (1953) 674—675.
- 20) Hadler, W. A. and A. C. Mauri: Murine leprosy. I. A study of its pathogenesis and evolution in rat inoculated by the peritoneal route. II. Experimental chemotherapy of leprosy: The use of murine leprosy for the experimental testing of chemotherapeutic compounds: Description of a technique, *Internat. J. Leprosy* **16** (1950) 67—77.
- 21) Hanks, J. H.: The biological significance of the Hydrogen transfer capacity of murine leprosy bacilli, *J. Bact.* **62** (1951) 529—537.
- 22) Hanks, J. H. and C. T. Gray: The application of metabolic studies to leprosy research, *Internat. J. Leprosy* **22** (1954) 147—160.
- 23) 長谷川秀治: 結核の化学療法に関する研究特に「ビスコクラウリン」型塩基の結核に及ぼす影響(第1報) 昭和17年モノグラフ(セファランチン)
- 24) Hinshaw, H. C. and W. H. Feldman: Treatment of tuberculosis, Use of sodium P. P'-diaminodiphenylsulfone N. N'-didextrose sulfonate (promin) with notes on some toxic effects observed in man, *J. Amer. Med. Associ.* **117** (1941) 1066—1068.
- 25) Hobby, G. L., Hanks, J. H. et al: An evolution of chemotherapeutic agents in the control of experimental infections due to *Mycobacterium*, *Amer. Rev. Tuberc.* **16** (1954) 173—191.
- 26) 本多 一 他: カルジオライピンケファリン抗原による癩血清反応について(Ⅱ), (Ⅲ), (Ⅳ) レブラ **21** (昭27) 120—124, **22** (昭28), 128—130, **23** (昭29) 18—22.
- 27) 市原, 藤田 他: 鼠癩の治療に関する研究(第2報) イソニコチン酸ヒドラジッド単独並にストレプトマイシンの併用による鼠癩の発症阻止並に治療実験 レブラ **24** (昭30) 33—39.
- 28) 今永 一: 外科的疾患に対する虹波(赤外感光色素)の治療 日本医事新報 1194 (昭21) 315—316.
- 29) 今村, 堀, 広田: 結核化学療法の実験的研究(101, 102) 1. Prominの経口投与による海狸結核の治療実験 2. Prominの皮下注射による海狸結核の治療実験 大坂医学会雑誌 **43** (昭19) 782—793 803—809.
- 30) 上川 豊: 癩治療法の現況(第13回日本癩学会特別講演) レブラ **11** (1940) 1—30.
- 31) 川口陽一郎: 鼠癩に対するイソニコチン酸ヒドラジッドの影響 第1報, 第2報 レブラ **22** (昭28) 51, 212 (学会抄)
- 32) 河村正之, 内田 守: 大風子油及び其の製剤並に他の油剤の鼠癩に及ぼす影響に就て レブラ **5** (昭9) 365—373.
- 33) 川村六郎: 鼠癩の研究 東京医学会雑誌 **29** No. 12 (大正4) 1—20.
- 34) 北村, 谷奥, 藤田: 各種化学療法剤の鼠癩に対する効果 レブラ **20** (昭26) 55 (学会抄)
- 35) Koch, F.: Die Rattenlepra und ihre Bedeutung für Klinik, Pathogenese und Therapie der menschlichen Lepra, *Zbl. Haut und Geschl.* **40** (1932) 433—444.
- 36) 近藤, 姫野, 生駒, 葛城: マウスの育種について 農業技術研究所報告(畜産) 第7号 (昭28) 9—27
- 37) 河野, 津上, 桜井: 癩性結節性紅斑の血清蛋白組成並に白血球百分比に就て レブラ **21** (昭27) 98—102.
- 38) Levaditi, C. and Chaignean-Erhard: Antibacterial action of streptomycin, PAS and DDS in mice infected with the Stefansky bacillus, *Compt. rend. Soc. Biol.* **145** (1951) 328—330. (*Internat. J. Leprosy* **20** (1952) 299—Abs.)
- 39) Levaditi, C., Vaisman, A. and H. Chaignean-Erhard: Activite therapeutique de l'isonicotin hydrazide (INH) dans la lepre murine, *Compt. rend. Acad. Sci.* **236** (1953) 549—551. (*Internat. J. Leprosy* **22** (1954) 373—Abs.)
- 40) Lew, J. and C. M. Carpenter: The suppressive effect of isoniazid in murine leprosy, (6th international congress of leprosy, read by title, *Internat. J. Leprosy* **21** (1953) 571)
- 41) Markianos, J.: Essai de traitement de la lepre murine, *Bull. Soc. Path. Exot.* **22** (1930) 268—272.
- 42) 光田健輔他: 癩に対するヒドラジッド療法 レブラ **22** (昭28) 262—269.
- 43) 宮川米次 他: 脂肪並に脂肪酸による結核の療法に関する研究(第1報) 大風子油の結核菌に対する抗菌性並にその静脈内注射による肺結核の治療法 日本医事新報 **1643** (昭30, 10) 3—10.
- 44) 宮崎松記: 感光色素(虹波)による癩治療の現況 医学 **1** (昭21, 11) No. 6

- 45) Mudrow-Reichenow, L.: Die Wirkung von Neoteben (Isonicotinraure hydrazid) auf den Erreger der Rattenlepra, Ztsch. Trop, **5** (1954) 218 (Internat. J. Leprosy **22** (1954) 253—Abs.)
- 46) Mauri, A. C., Hadler, W. A. and C. M. Carvalho: Quimioterapia da lepra. I. Acao do 4-4'-diaminodiphenil-sulfone na lepra murina, Rev. brasileira Leprol. **19** (1951) 85—116 (Internat. J. Leprosy **21** (1953) 129—Abs.).
- 47) 中村昌弘: プロトミン及びビタミンの鼠癩発症に及ぼす影響 レブラ **19** (昭 25) 5号 21—23.
- 48) 中村, 新宮: プロトミンの皮下及び静脈投与の鼠癩発症に及ぼす影響 レブラ **20** (昭 26) 109—112
- 49) Nakamura, Masahiro: Attempts to approach to the clarification of chemical composition of *Mycobacterium leprae murium*. I and II, Kurume Medical Journal **2** (1955) 110—116, **3** (1956) 29—33
- 50) 西村真二: 実験的鼠癩における内臓の病理組織学的研究 (I), (II), (III), (IV), (V). レブラ **13** (昭 17) 209—231, **13** (昭 17) 371—394, **13** (昭 17) 600—624, **14** (昭 18) 14—32, **14** (昭 18) 119—139.
- 51) 西村, 河野 他: 癩の化学療法に関する研究 (第6報) 癩及び鼠癩に対するプロミンの効果とその作用機転の追究 レブラ **19** (昭 25) 22—23.
- 52) 西村, 河野: 鼠癩の血清蛋白組成について レブラ **21** (昭 27) 103—107.
- 53) Nishimura, S. and M. Kono: Studies on serum protein components of murine leprosy, Med. J. Osaka Univ. **5** (1954) 645—651.
- 54) 西村, 河野, 青山, 高橋: 癩の化学療法に関する研究 (第9報) 鼠癩に対する邦製チビオンの効果 レブラ **21** (昭 27) 26—29.
- 55) 西村, 河野: 同 上 (第10報) ヒドラジットの鼠癩に対する効果 最新医学 **7** (昭 27) 1202—1207
- 56) 西村, 河野, 増田: 同 上 (第11報) 鼠癩に対するイソニコチン酸ヒドラジットの影響 レブラ **22** (昭 28) 250—255.
- 57) 西村, 増田: 同 上 (第12報) イソニコチン酸ヒドラジットに対する耐性獲得について レブラ **23** (昭 29) 23—28.
- 58) 西村, 河野, 増田: 同 上 (第13報) 鼠癩に対する抗生物質の影響 レブラ **23** (昭 29) 74—80.
- 59) 西村, 増田: 同 上 (第14報) 鼠癩に対する諸種化学療法剤併用の影響 レブラ **23** (昭 29) 124—133.
- 60) Nishimura, S. and T. Masuda: Studies on the chemotherapy of leprosy. On the resistance of the murine leprosy bacillus againsts INAH and prevention of INAH resistance by the combination INAH and SM, La Lepro **24** (1955) Selected articles 1—7.
- 61) 西村, 河野, 増田他: 同 上 (第15報) イソニコチン酸ヒドラジッド誘導体の鼠癩発症阻止作用 レブラ **23** (昭 29) 287—291.
- 62) 西村, 増田: 同 上 (第16報) 鼠癩菌のストマイ耐性と化学療法剤併用投与による I N A H耐性防止について レブラ **23** (昭 29) 345—348.
- 63) 西村, 増田他: 同 上 (第17報) I N A H及びD D Sの鼠癩治療実験, 特に大量投与試験 レブラ **24** (昭 30) 7—9.
- 64) 西村, 増田 他: 同 上 (第18報) イソニコチン酸ヒドラジット投与量と鼠癩菌の耐性との関係について レブラ **24** (昭 30) 402—404.
- 65) 西村, 増田, 岩佐: われ等のスクリーニング法による諸種抗菌剤の抗鼠癩作用 レブラ **24** (昭 30) 432 (学会抄)
- 66) 西村, 岩佐: 鼠癩化学療法のスクリーニングテストに関する研究 (其の 1) 鼠癩菌株の選択並に接種部位と菌量の検討 レブラ **24** (昭 30) 156—165.
- 67) 西村, 岩佐: 同 上 (其の 2) 皮下接種における成績判定方法の簡易化と使用マウスの系統について レブラ **24** (昭 30) 405—415.
- 68) 西村, 岩佐: 同 上 (其の 3) 余等の皮下接種法と Chang 氏腹腔内接種法の比較実験並に討論 レブラ **25** (昭 31) 1—14.
- 69) 西村, 中尾, 岩佐: 鼠癩実験とマウスの系統 実験動物集報 **4** (1955) 27—28.
- 70) 西 村: 治療剤の上から見た結核と癩と鼠癩の関係 レブラ **25** (昭31) 115 (第23会瀬戸内集談会抄)
- 71) 大國音三郎: 実験鼠癩並に結核の化学療法に関する研究 医学研究 **21** (昭 26) 974—984.
- 72) 犀川一夫: 癩の化学療法に関する研究 癩に対するストレプトマイシン療法 医療 **7** (昭 28) 213—217.
- 73) 佐谷, 谷村, 西村他: 癩の化学療法に関する研究 (第1報) 鼠癩に対する大風子油の治効 レブラ **15** (昭 19) 289—292.

- 74) 佐谷, 谷村, 西村他: 癩の化学療法に関する研究 (第2報) セフアラチンの鼠癩に対する効果 レブラ **16** (昭 22) 11—12.
- 75) 榎原五百枝: 大風子油有効成分の研究 (第2報) 大風子 2, 3 成分の鼠癩に対する効果 レブラ **5** (昭 9) 354 (学会抄)
- 76) 佐藤 (勝), 佐藤 (勇): 鼠癩と治療薬 レブラ **6** (昭 10) 119—120 (学会抄)
- 77) 佐藤勇蔵: 諸種治療薬の鼠癩に及ぼす影響に就て 皮膚科泌尿器科雑誌 **43** (昭 13) 315—321.
- 78) 佐藤三郎: セファランチンを以てせる人癩, 鼠癩の治療経験 レブラ **18** (昭 24) 特別号 29 (学会抄)
- 79) 佐藤, 真山他: 癩の化学療法 レブラ **19** (昭25) 1号 35 (学会抄)
- 80) 佐藤, 真山: 癩の化学療法に関する研究 (続報) レブラ **20** (昭 26) 54 学会抄
- 81) 志水靖博: 癩と鼠癩の異同に関する病理組織学的研究 阪大医誌 **6** (昭 28) 85—94.
- 82) 高山保郎: I N A H投与の鼠癩の発症阻止並びに治療効果について レブラ **23** (昭 29) 71—73.
- 83) 高山保郎: 筋注用 DDS 及び Promin 投与の鼠癩発症並に治療効果について レブラ **6** (昭 30) 432 (学会抄)
- 84) 多賀泰雄: 鼠癩における治療剤の効果測定法について レブラ **22** (昭 28) 211 学会抄
- 85) 谷奥喜平: (特講) プロミン並に類似化合物による癩治療の共同研究 レブラ **19** (昭 25) 5号, 21—23.
- 86) 谷村, 西村, 神原他: プロミンの鼠癩に対するわれわれの実験成績 化学療法とホルモン療法 **2** (昭 24) 98—101.
- 87) 谷村, 西村, 河野他: 再びプロミンの鼠癩に対するわれわれの実験成績 東京医事新誌 **67** (昭 25) No. 2, 3—4.
- 88) 谷村, 志水他: TB-1 の癩に対する治療効果 レブラ **20** (昭 26) 203—206.
- 89) Tanimura, T. and S. Nishimura: Studies on the pathology of murine leprosy, Internat. J. Leprosy **20** (1952) 83—94.
- 90) Tanimura, T. and H. Honda et al: Studies on serum reaction in leprosy (Part 5) (will be published in Internat. J. Leprosy).
- 91) 寺田正中: 抗酸性菌の抗原分析と其の免疫学的鑑別診断 レブラ **15** (1944) 12—53.
- 92) 戸田忠雄: 癩の実験的研究 (其の 2) 癩の化学療法の研究に鼠癩を応用することを提唱す 日本医学及び健康保険 **3318** (昭 18) 203—205.
- 93) 戸田忠雄: 第26回日本癩学会討論 レブラ **22** (昭 28) 214. (学会抄)
- 94) 占部 他: 鼠癩の化学療法に関する研究 癩研究班協議会報告 (昭 30, 10, 16)
- 95) 柳井正記: 癩の化学療法に関する実験的研究 第2編 数種化学物質の鼠癩に及ぼす影響 レブラ **20** (昭 26) 70—93.
- 96) 柳 駿: 癩の実験的研究 (その 4) 鼠癩に及ぼす植物油, T. R. 及びセファランチンの影響 医学研究 **21** (昭 26) 104—106.
- 97) 安元健児: PAS 並に Tibion の鼠癩発症並に管内鼠癩菌に及ぼす影響 レブラ **20** (昭 26) 106—108
- 98) 安元, 平本: チビオン, パス, ストレプトマイシンの単独並にそれらの併用投与の鼠癩治療効果について レブラ **21** (昭 27) 23—25.
- 99) 安元, 高山: ストマイ, パス, チビオン, プロミン及びセファランチンの単独並にそれ等の併用投与の鼠癩治療効果 レブラ **22** (昭 28) 18—22.
- 100) 吉永敏夫: DDS 及び Promin の鼠癩発症に及ぼす影響 レブラ **24** (昭 30) 432 (学会抄)
- 101) 吉永, 加来: PAS hydrazide の合成並びにその鼠癩発症に及ぼす影響 レブラ **23** (昭 29) 68—71.
- 102) 野平 靖: 鼠癩の化学療法に関する研究 (第1報) プロマセチン, プロエチール及びセファランチンの単独並にそれ等の併用投与の鼠癩発症阻止並に治療効果について レブラ **22** (昭 28) 236—242.
- 103) Goulding, R., Robson, J. M. and Rees, R. J. W.: Intracorneal murine leprosy and its response to isoniazid, Lancet **I** (1953) 423—424 (Internat. J. leprosy **22** (1954) 37—Abs)