INHIBITORY AND TREATMENT EFFECTS OF INTRAMUSCULAR DDS AND PROMIN USED UPON MURINE LEPROSY

Yasuro TAKAYAMA

Department of Bacteriology, Faculty of Medicine,
Hiroshima University (Director: Prof. K. Urabe)

25 of female white rats were divided in 5 groups. Group I was used as DDS inhibitory group, Group II DDS treatment, Group III Promin inhibitory, Group IV Promin treatment and Group V the control. In inhibitory experiments, from the next day of inoculation DDS of 0.1 mg. was injected 6 days in a week to the 7th week and 0.2 mg. to the 13th week and 0.4 mg. to the 22th week. By administration of Promin, since the next day 45 mg. was injected through the tail vein twice a week to the 22th week. With the treatment experiment, 4 weeks after inoculation elapsed and then animals received the DDS and Promin in the same manner as the inhibitory experiments.

As the results, intramuscular DDS seems to be inferior to Promin both in the administration method and doses used in this experiments.

筋注用 DDS 及び Promin の鼠癩に対する 発症阻止並びに治療効果について

高山 保 郎

(昭和32年1月4日受稿)

広島大学医学部細菌学教室 (主任 占部 薫教授)

——本論文の要旨は日本癩学会西部地方会第4回総会(昭和30年10月, 長崎)に於て発表した——

緒 言

われわれ¹⁾²⁾は既に Streptomycin, PAS, Tibione, Promin, Cepharanthin, INAH の鼠癩に対する治療効果について検討するところがあつたが, 今回は筋注用 DDS^S 及び Promin の鼠癩に対する発症阻止並びに治療効果について追究したので以下報告する。

I 実験方法

a) 供試獣: 体重 95~150 g の雌性白鼠 25 匹。

b) 供試菌: 鼠癩菌熊本株に感染させた白鼠の癩性肉芽(接種後 284 日目)よりの生塩水による 1,000 倍乳剤の 1,000 r.p.m. 5 分間遠沈後の上清菌液 0.5 cc 宛を白鼠の右側側腹部皮下に接種した。

c) 供試薬品及び白鼠群別: 筋注用 0.1% DDS 及び 30% Protomin (何れも吉富製薬)を供試し, 第1群を

DDS 発症阻止群, 第2群を同治療群, 第3群を Promin 発症阻止群, 第4群を同治療群及び第5群を対照群として各5匹宛供試した。

b) 投薬方法: まず発症阻止群に於ては DDS は接種翌日より7週迄は1回 0.1 mg, 7週より13週迄は 0.2 mg, 13週より22週迄は 0.4 mg をいずれも週6回宛筋注した。又 Promin は接種翌日より22週迄1回 45 mg 宛を週2回尾静脈内に注射した。

次に治療群に於ては鼠癩菌を接種後4週間放置して以後は発症阻止群と同様に各々注射した。

このようにして各群投薬の結果の総投薬量は第1群 DDS 33 mg, 第2群同 23.4 mg, 第3群 Promin 1.98 g 第4群同 1.62 g となつた。

e) 観察: 週1回体重の測定並びに体表変化の検査を行い, 菌接種後22週目に剖検した。剖検時に於ては癩性肉芽の大きさ並びに重量, 淋巴腺(左右膝べき, 鼠

蹊、腋窩、頸部及び腸骨、腸間膜、後腹壁)の腫大度及び変化並びに諸内臓(肺、肝、脾、腎、副腎、卵巢、骨盤脂肪組織)の変化及びこれらよりの塗抹標本による鼠癩菌の体内播布度を追究して各薬剤の効果判定の規準とした。

II 実験成績

a) 一般状態並びに体表所見: 第1群の No. 1 は菌接

種 70 日後に斃死したが、その他の試獣は概して活気があり、体重も各群漸増の傾向を示した。

体表変化は表1に示したように第4群 No. 16 に於て菌接種局所に一致して帽針頭大の瘻孔形成が認められたほかには何れの試獣にも異常は認められなかつた。

d) 肉眼的剖検所見: 癩性肉芽、淋巴腺及び内臓の肉眼的剖検所見もまとめて表1に示したが、まず癩性肉芽に於ては第1群 No. 1 を除き全試獣に菌接種局所に相当

表1 肉眼的剖検所見の総括

群別	No.	生存日数	生死	体重(g)		体表変化	癩性肉芽			淋巴腺		諸内臓の変化
				開始時	剖検時		面積(cm)	重量(g)	重量平均(g)	腫大度	変化	
DDS 発症阻止群	1	70	死	100	85	(-)	不明	不明	0.85 (4匹)	1.7	(-)	(-)
	2	154	殺	100	135	(-)	2.4×1.8	0.6		1.6	(-)	(-)
	3	154	殺	130	145	(-)	1.7×2.0	1.2		2.0	(-)	(-)
	4	154	殺	120	145	(-)	2.0×2.5	1.0		2.2	(-)	(-)
	5	154	殺	110	145	(-)	2.0×2.1	0.6		2.3	(-)	(-)
DDS 治療群	6	154	殺	110	155	(-)	2.0×2.1	0.9	0.84	2.1	(-)	(-)
	7	154	殺	140	150	(-)	2.0×2.3	0.8		2.0	(-)	(-)
	8	154	殺	115	135	(-)	2.8×1.5	0.8		1.7	(-)	(-)
	9	154	殺	120	150	(-)	1.9×3.7	0.8		1.5	(-)	(-)
	10	154	殺	100	135	(-)	2.4×1.5	0.9		1.9	(-)	(-)
Promin 発症阻止群	11	154	殺	140	170	(-)	1.8×1.2	0.8	0.60	2.0	(-)	(-)
	12	154	殺	150	135	(-)	2.8×0.9	0.3		2.1	(-)	(-)
	13	154	殺	110	165	(-)	2.2×3.0	0.6		2.1	(-)	(-)
	14	154	殺	120	150	(-)	1.8×0.7	0.7		2.2	(-)	(-)
	15	154	殺	125	165	(-)	1.5×1.3	0.6		2.2	(-)	(-)
Promin 治療群	16	154	殺	95	145	F	2.5×1.5	3.2	0.87	2.5	右側膝ベキ腺K	(-)
	17	154	殺	125	150	(-)	1.8×1.3	0.3		1.6	(-)	(-)
	18	154	殺	135	160	(-)	1.2×0.8	0.1		1.7	(-)	(-)
	19	154	殺	115	165	(-)	2.8×1.4	0.7		2.0	(-)	(-)
	20	154	殺	100	145	(-)	0.3×1.0	0.1<		2.1	(-)	(-)
対照群	21	154	殺	115	155	(-)	2.4×1.3	0.9	1.04	2.0	(-)	(-)
	22	154	殺	130	195	(-)	4.0×2.6	2.5		1.8	(-)	(-)
	23	154	殺	140	135	(-)	3.0×2.1	0.9		1.7	(-)	(-)
	24	154	殺	140	165	(-)	2.4×1.6	0.6		2.0	(-)	左腎白色結節1コ
	25	154	殺	130	170	(-)	2.0×1.0	0.3		2.0	(-)	(-)

注: 淋巴腺腫大度=左右膝ベキ、鼠蹊、腋窩、頸部及び腸骨、腸間膜、後腹壁各淋巴腺のゲシ粒大を1、半米粒大を2、米粒大を3及び小豆大を4とし、その合計数の平均値

F 瘻孔形成, K 乾酪様変性

して菲膜状のうすい肉芽組織から腫瘤状のものに至る種々の程度のものがみられその中特に第4群 No. 16 及び第5群 No. 22 に於ては 3.2g 及び 2.5g の大肉芽組織の形成が証明された。

なお、癩性肉芽の平均重量では第3群 (Promin 発症阻止群) が最も小さく、第1群 (DDS 発症阻止群)、第2群 (DDS 治療群)、第4群 (Promin 治療群) は略同程度であり第5群 (対照群) は最も大であつた。

次に淋巴腺に於ては第4群 No. 16 の左側膝べき淋巴腺に乾酪様変化が認められた他には各試獣間に腫大度に於ける著差は求められなかつた。

内臓に於ては第5群 No. 24 の左腎に小豆大の白色結

節が1コ認められたほかにはその他の試獣にはいほどの見所はなかつた。

c) 顕微鏡の所見：鼠癩菌の体内播布度は一括して図1にヒストグラムとして示した。

図1 鼠癩菌の体内播布相

即ち、これで判るように鼠癩菌の体内播布の程度は3群<4群<2群<1群≒対照群の順となつた。なお、検出菌の菌長、顆粒数及び被染性については特に各群相互間に差は認められなかつた。

総括並びに考按

DDSの鼠癩に対する治効に関しては、Hobby ら³⁾、西村ら⁴⁾⁵⁾は否定しており、Chang⁶⁾⁷⁾⁸⁾、吉永⁹⁾はこれを認めている。又 Promin の鼠癩に対する効果については、Hobby ら³⁾、中村¹⁰⁾、谷奥¹¹⁾、大國¹²⁾及び高山ら¹⁾により程度の差こそあれいずれもこれを認めているが他方西村ら¹³⁾は否定的な報告をしている。

ところで今回の私の実験では、DDS投与量は人体経口投与量を参考にして最初0.1 mg 宛、7週後0.2 mg 宛、更に13週後0.4 mg 宛に増量しつつ週6回の割合で22週後迄投与し、Promin は前報¹⁾の毎回30 mg よりも増加して毎回宛投与としたのであるが、その結果によると癩性肉芽の増生度は Promin 発症阻止群<DDS 発症阻止群≒同治療群≒Promin 治療群<対照群の順となり、又菌の体内播布度に於ては Promin 発症阻止群<同治療群<DDS 治療群<同発症阻止群≒対照群の順となつた。

従来、Promin、Diasone などの誘導体の治癩作用機転としては主として血中の游離DDSによるものであるとされており、従つてこれら誘導体によつて与えられる

僅かなDDSによるよりはDDS自体を直接投与することが効果的であろうことは当然考えられるところである。但しこの場合とてもその投与量乃至投与方法のいかによつてはその効果に多かれ少かれ差異の生ずることはこれ亦当然想像されるところであり、中村ら¹⁴⁾は Promin についてその皮下投与よりは 静脈内投与の方がより有効であつたと報告し、又 Chang⁶⁾ は 0.01% DDS の経口投与よりは 0.1% DDS 投与の方がより効果的であつたと報告している。

ところで今回の私の如上の実験の限りに於ては筋注用 DDSは Promin に比して鼠癩の発症阻止、治療のいずれに於ても多少とも劣つていような所見がえられたが、これは西村ら⁴⁾がDDSはその大量を経口投与しても鼠癩に対して無効であつたといふほどでないにしても Promin 及びDDSは鼠癩白鼠に対して同等の効果を認めたといふ吉永⁹⁾の報告とはやや趣を異にするものである。

結 論

筋注用DDSの鼠癩の発症阻止効果並びに治療効果は今回のその投与法並びに投与量の限りに於ては Promin に劣るようである。

(擱筆するに当り御懇篤な御指導並びに御校閲をいただいた恩師占部教授並びに薬品を分与して戴いた吉富製薬に対して感謝する。)

主 要 文 献

- 1) 高山・安元: レブラ, 22(1), 18, 昭28
- 2) 高山: レブラ, 23(2), 71, 昭29
- 3) Hobby, G. L. and Hanks J. H.: Am. Rev. Tuberc., 16, 173, 1954
- 4) 西村・増田他2名: レブラ, 24(5), 283, 昭30
- 5) 西村・岩佐: レブラ, 25(1), 1, 昭31
- 6) Chang, Y. T.: Internat. J. Leprosy, 21(1), 57, 1953
- 7) Chang, Y. T.: Internat. J. Leprosy, 22(3), 331, 1954
- 8) Chang, Y. T.: Internat. J. Leprosy, 23(2), 167, 1955
- 9) 吉永: レブラ, 25(1), 31, 昭31
- 10) 中村: レブラ, 19(5), 21, 昭25
- 11) 谷奥: レブラ, 20(6), 173, 昭26
- 12) 大国: 医学研究, 21(8), 72, 昭26
- 13) 西村・河野・本多: レブラ, 19(6), 22, 昭25
- 14) 中村・新宮: レブラ, 20(4), 109, 昭26