THE EFFECT OF CYCLOSERINE IN MURINE LFPROSY

Shinji NISHIMURA and Kenji KOSAKA

(Research Institute for Microbial Diseases of Osaka University)

Tadao YASUKAWA

(Department of Dermatology, Medical School of Osaka University)

Cycloserine was administered in a dose of 1.0 mg daily, 6 days a week for 120 days in mice inoculated with a small quantity or large quantity of murine leprosy bacilli and the effect compared to that in the untreated control.

No effect was noted in the groups inoculated with either the small or large quantity of bacteria and no difference due to the dose of cycloserine was found. In other words, there was no difference between the treated group and the untreated control. From the results, it is believed that this agent has no effect in murine leprosy.

The results differ from those of Chang, but this may be attributed to the difference in experimental methods. A universal standard screening method should be set up as soon as possible.

Cycloserine の鼠癩発症抑制効果

西村 真二・高坂 健二

大阪大学微生物病研究所癩研究部

安川 忠雄

大阪大学医学部皮膚科教室

(1958 年 12 月 2 日 受稿)

サイクロセリンを癩治療に応用した人はいまだ尠く、その期間も短い、効果は決して否定的ではない。Almeida Neto, Silva¹⁾ は 3 例の癩腫癩患者に日量 550~750mg を 2 カ月間使用した成績を予報し、臨床的改善は見られず、癩反応を伴わなかった。然しこの効果の判定には更に長い期間の観察を要するとのべている。Alonso²⁾ は、5 例の癩腫癩と 1 例の不定型癩にこれを用い、総ての症例において、スルホン剤や T B I を以てするよりも短期間に症状は軽快した。然し細菌学的には総ての症例において依然として陽性であつたと報告し、又 Bertaccini³⁾ は 4 例の癩腫癩と、2 例の結核様癩に日量 250~750 mg 投与、2~6 カ月後の結果として、1 例の癩腫癩と、1 例の結核様癩には極めて顕著な効果を認め、他の 3 例で

は或る程度の効果を認めながら副作用のため中止のやむなきに至り、他の 1 例はいまだ短期間のため判定は出来ないと発表している。

第 7 回国際癩学会議における癩治療部門の委員会においては本剤について次のように結論した、即ち、諸家の中間報告は、この抗生物質日量 250~750 mg の使用による癩治療の可能性を暗示するものであるが、然し実際問題として高価な点で使用を制限されるから、この点の研究が先決問題であると。

一方鼠癩に対するこれが効果は Chang⁴⁾ によつて報告されている。彼は既に発表せる多くの化学療法剤について実験したと同様のスクリーニング法を応用し、本剤の最小投与量として飼料に 0.2 % 含有せしめた場合は中

等度の効果を示し、更に大量0.5~1.0%含有せしめた場合にはほぼストレプトマイシンと同一程度の効果を認めた。しかしINHには到底及ばなかったと述べている。

われわれは1958年2月塩野義製薬より本剤の提供を受けたので、これが鼠癩の発症抑制効果を試みるため1958年3月より8月に亘つて実験を行ったのでここにその所見を報告する。

実験方法

動物: ddO 系マウス ♀, 15g ± 1g,

鼠癩菌: マウスへ継代せるハワイ株の癩腫を生理的食塩水にて乳剤とし、4層の滅菌ガーゼで濾過、大きい組織片を除去したのち、 10^{-3} 、 10^{-4} に稀釈して、その0.2ccを西村一岩佐のスクリーニング法に従つて下腹部へ皮下注射した。接種時の菌数は 10^{-3} 液0.2cc=270万個、 10^{-4} 液0.2cc=24万個であつた。

サイクロセリンの投与:

- A 菌液 10^{-3} 0.2ccを接種した15匹には0.1mg投与
B 同上 15匹に 1.0mg 〳
C 菌液 10^{-4} 0.2ccを接種した15匹に 0.1mg 〳
D 同上 15匹に 1.0mg 〳

対照群

- E 菌液 10^{-3} 0.2cc接種した20匹は無処置
F 同上 10^{-4} 0.2cc接種した20匹 無処置

このように接種菌量に1: $\frac{1}{10}$ の差をつけたものと、投薬量にも1: $\frac{1}{10}$ の差をつけたA, B, C, Dの4群と、対照のE, F2群を加え、計6群に分けて投薬観察を行った。投薬は澱粉で賦形したものを、特別の匙にて直接経口投与し、120日に亘り1週6日1日休薬の方法をとつた。

観察法: 接種局所に発生する癩腫がどの程度抑制されるかにポイントをおいて、15日毎に局所を観察ノギスにてその大きさを測定し、その平均値を以てこれを無処置対照群の平均値と比較した。

測定の方法並に指数えの換算はすべて西村一岩佐³⁾の標準に従つた。

実験成績

鼠癩菌 10^{-3} 0.2ccを接種したマウス: この組では、無処置の場合、接種後30~60日の間に指数が略々2.0程度に癩腫の発症を見ている。0.1mg投薬した群ではやや発症がおくれ45~60日の間に指数1.7を示し、1.0mg投薬群では無処置群と略々同様の発症を見た。そして各

群とも75~90日では指数3.0~3.5にまで発展し、120日では無処置群3.8, 0.1mg投与群, 3.4, 1.0mg投与群4.0を示し、投与中止後更に1カ月の観察においても略同様の状態であつた。

鼠癩菌 10^{-4} 0.2ccを接種したマウス: この組では無処置の群が30~60日の間に指数0.1~1.0までに発症した。これに対し、0.1mgを投与した群では40~60日で0.3を示し、1.0mg投与群では45~60日で0.6であつた。そして各群とも75~90日目には2.7~2.8と略々同一程度に発症し、120日においては無処置群3.5, 0.1mg投与3.3, 1.0mg投与3.4を示し、投薬中止後1カ月の観察では何れも指数4.0以上に及んだ。

The Effect of Cycloserine in Murine Leprosy

以上のように、比較的少量の鼠癩菌を接種したマウスにおいては、多量の菌を接種したマウスに較べて発症の時期は幾分おそかつたが、然し120日を経過すると殆んど大差を認めぬ位に発展した。これに対し、投薬群は1匹当り1.0mgを与えたものも、その10分の1量を与えた群も発症度には変りがなく、 10^{-4} 0.2ccという少量の菌を接種した群に対しても120日間投与で殆んど影響なく、抑制的作用を認めなかつた。

総括並に考案

サイクロセリンが鼠癩の発症を抑制するかどうかを見るために、100匹のddOマウスを使用し、鼠癩菌を大量接種と、少量接種の2組に分け、それぞれに大量投与と少量投与、無処置対照群を作り、計6群について120日間投薬し、西村一岩佐のスクリーニング法を応用して成績を判定した。その結果は、無処置対照群との間に差を認めず、本剤に鼠癩発症抑制作用のないことが明かになつた。

この成績はChangの報告とくい違っているが、これはわれ等とChangの実験方式並にその判定方法の相違から来たものであろう。同一薬剤におけるかようなデータの相違は、単にサイクロセリンの場合のみならず、他の実験、例えば、DDS, TBI, PAS, SMを使用

した諸家の間にも見られるので、さきに西村⁶⁾は、スクリーニング法の国際的基準協定の必要を提唱したのであるが、今回の実験によつて一層その感を深くした次第である。

文 献

- 1) Almeida Neto, E., D. P. Silva: Resultados preliminares do emprês da D-4 amino-3 Isoxazolidinone no tratamento de três casos lepromatosos. *Revista Brasileira Leprologia* **25**, 127-130 (1958)
- 2) Alanso, A. M.: Cycloserine in Leprosy Therapy. VII International Congress of Leprology, Abstracts of Papers 149 (1958)
- 3) Bertaccini, G.: Cycloserine in the Treatment of Leprosy (Preliminary Report) VII International Congress of Leprology, Abstracts of Papers 155 (1958)
- 4) Chang, Y. T.: Chemotherapy of Murine Leprosy. VII the Effect of Cycloserine on Mouse Leprosy. *Internat. J. Leprosy*, **25**, 257-264 (1957)
- 5) 西村真二・岩佐賢二: 鼠類化学療法剤のスクリーニングテストに関する基礎的実験(其2)皮下接種における成績判定法の簡易化とマウスの系統撰択について *レブラ* **24**, 405-415 (1955)
- 6) Nishimura, S.: Screening Test of Chemotherapeutics for Leprosy Using Murine Leprosy. VII International Congress of Leprology, Abstracts of Papers 182 (1958)