するふあみん劑ノ鼠咬症すびろへーた ニ對スル治効力並豫防力ニ就テ

京都帝國大學醫學部微生物學教室 (主任 木村教授)

新 美 修

Osamu Niimi

(昭和16年4月21日受付)

【内 容 抄 録】

するふあみん劑ノ内 Prontosil, Aktisol, Diseptal ノ3種ヲ選ビ之等ノ鼠咬症すびろへーたニ對スル治効力並ニ豫防力ヲ檢シタルニ Prontosil 及ビ Diseptal ノ一定量以上ハ顯著ナル効果ヲ有スル事ヲ認メタリ。

目 次

第1章 緒 言	第1節 治療効果
第2章 實驗材料及實驗方法	第2節 豫防効果
第1節 實驗材料	第4章 總括及考按
第2節 實驗方法	第5章 結 論
第3章 實驗成績	

第1章 緒 言

1935年 Domagk ハ Mietsch 及ビ Klarer 等ノ合成セル1群ノ Azo 化合物ニ就キ系統的の研究ヲ重ネシ結果、溶血性連鎖狀球菌ニ對シ 選擇の效果ヲ發揮スル化合物 4-Sulfamid-2, 4-diaminoazobenzol ヲ發見セリ。之レ Bayer ノ赤色 Prontosil (Prontosil rubrum) ナリ。次デ赤色 Prontosil ノ難溶性ナルニ鑑ミ更ニ研究ノ結果、水ニ4%溶解シ毒性前者ノ $\frac{1}{4}$ ニシテ且ツ治療の效果優レル物質ヲ發見セリ、之レ 4'-Sulfamid-phenyl-7-Acetylamino-1-oxynaphthalin-3, 6-disulfonsäure ノ Na 鹽ニシテ、Prontosil soluble 即チ所謂注射用 Prontosil ナリ。更ニ Trefouel ハ Azo 化合物中ニテモ Benzol 核ニ Sulfonamid 基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)ヲ有セザルモノハ効果無ク、Prontosil ハ體內ニテ破壊セラレ p-Aminobenzol-sulfonamid トナリ作用スルナラント想像シ此ノ物質ノ動物試験ヲ行ヒシ結果、Prontosil ニ優レル効果ヲ有スル事ヲ發見セリ。之レ p-Aminobenzolsulfonamid (Prontosil album) ニシテ本劑ハ既ニ Azo 化合物ニ非ズ。斯ク Aminobenzolsulfonamid ノ著効ニ強ク刺戟セラレ、諸家研究ノ方向ハ Azo

色素ヲ離レ一路 Sulfonamid 化合物ノ検討ニ傾注セラレ、吾ガ國ニ於テモ Sulfonamid 製劑ハ枚舉ニ遑無ク簇出セル現狀ニアリ。

本劑ノ奏効機序ニ關シテハ創製者 *Domagk* 以來諸家ノ見解紛々トシテ底止スルトコロナク今尙未決ノ問題ナリ。サレド是ヲ要約センカ其ノ係争ノ論點ハ本劑ガ直接病原體ニ作用シ殲滅的効果ヲ發揮スルモノナルカ、將又生體ノ協力ヲ俟チ殺菌作用ヲ完遂スルモノナルカノ2點ニ存ス。*Domagk* ハ本劑ノ作用ヲ以テ彼ノ刺戟療法ノ如ク網狀織内被細胞系統ニ對スル *Aktivierung* ノ如キ非特異的間接的ナルモノニ非ズ、唯本劑ノ有スル特異固有ノ細菌侵害作用ガ菌ノ發育ヲ直接阻害シ、以テ生體自己ガ是等病原體ヲ容易ニ傷害シ得ル如ク變化セシムルナラント解セリ、即チ換言セバ本劑ノ作用機轉ハ流血中ノ白血球並ニ組織球ヲシテ完全ナル喰菌作用ヲ遂ゲシムル如ク作用スルモノナラント。サレド *Domagk* ノ此ノ所説モ今日猶一般ニ承認セラルルニ至ラズ。*Spiethoff* ハ此ノ間ニアリ從來多數學者ノ所説ヲ次ノ4項ニ分類概括セリ。

- 1) 直接殺菌作用(*Domagk, Bürgers*)
- 2) 細菌毒素中和作用(*Levaditi u. Vaismann*)
- 3) 生體內ニ於ケル細菌被膜形成阻止作用(*Levaditi u. Vaismann*)
- 4) 生體防禦作用ノ増加、例ヘバ Opsonin, Alexin, Bakteriotropin 等ノ増加(*Domagk, Bürgers*)

是等各項ノ精細ナル研究闡明ハ將來本劑ノ作用機轉ニ明快ナル解答ヲ齎ス契機ナラン。

元來本劑ハ *Domagk* ガ唱導セルガ加ク溶血性連鎖狀球菌ニ選擇的ニ作用スルノミナラズ。葡萄狀球菌、大腸菌、肺炎菌、淋菌等ノ疾患ニモ治療的効果ヲ發揮スル事ハ一般ニ承認セラルトコロナリ。一方づいゝるすニ因ル疾患中第4性病ニハ效果的ニシテ特ニ Azo 色素ノ化合セラレザルモノ、ヨリ有効ナルモノノ如シ。其他痘瘡、帶狀皰疹、傳染性軟疣腫等ノ諸疾患ニモ應用セラレタル報告アリ。青木ハ *Prontosil* ヲ *Weil* 氏病ニ應用シ日本黃疸出血性すびろへーニモ奏効スルガ如シト發表シ、石井、清水、津田ハ *Sulfapyridin* ハ實驗的回歸熱ニ對シ強大顯著ナル治療効果ヲ有スル事ヲ報告シ、吉田之レヲ追試シ同一効果ヲ收メタリ。

余ハ1基製劑 *Prontosil*、同國產品 *Aktisol* 及ビ2基製劑 *Disseptal* ノ3種ヲ選ビ鼠咬症すびろへーた感染もうすニ對スル治効力、並ニ其ノ豫防力ヲ實驗シ興味アル成績ヲ得タレバ茲ニ其ノ結果ヲ報告セントス。

第2章 實驗材料及實驗方法

第1節 實驗材料

第1項 鼠咬症すびろへーた

鼠咬症すびろへーた(以下す。ト略ス)ハ著者が當教室構内及ビ教室附近ニ於テ捕獲セル家鼠中, *Rattus norvegicus* ヨリ分離シ3代まうすヲ經過セルモノナリ。

第2項 實驗動物及感染方法

實驗動物トシテハ健康ふらんすまうす, 體重15g乃至20gノモノヲ選擇セリ。感染方法ハす。感染まうす極期心血(接種後10—14日)ヲ1%ちとらーと生理的食鹽水ヲ以テ2倍ニ稀釋シ, 充分混和センメ其ノ0.2cc宛ヲまうす腹腔内ニ接種セリ。

第3項 するふあみん劑

1. 5%赤色 Prontosil (以下P.ト略ス)
2. 2.5% Aktisol (以下A.ト略ス)
3. 1% Disseptal (以下D.ト略ス)

第2節 實驗方法

第1項 治療

上記方法ニ依リ接種感染センメ7日後感染ヲ確認セルふらんすまうす3匹宛ヲ1群トシ, 3日後(す。接種まうすハ接種後10—14日ニシテ血中す。極期ニ達スルヲ以テ其ノ期ヲ選ビタリ)一齊ニ前記するふあみん劑ノ0.1—0.2—0.3ccヲ1日1回3日間連續シテ腹腔内ニ注入シ, 治療完了翌日ヨリ15日間毎日尾端血液中す。ノ有無ヲ40視野以上暗視野ニテ精査シ, 此ノ際無治療まうす群ヲ對照トシテ比較セリ。

第2項 豫防

前記するふあみん劑ノ各0.1—0.3—0.5ccヲ1回腹腔内ニ注入シ, 注射後1時間ニシテ上記方法ニ依リ接種感染センメ, 7日目ヨリ15日間毎日尾端血液中ニ於ケルす。ヲ暗視野ヲ以テ40視野以上精査シ, 其ノ出現ノ有無, 血中出現時ヲ無豫防まうすと對照比較セリ。

第3章 實驗成績

第1節 治療効果

實驗第1; 接種7日後感染ヲ確認セル1群ノまうすニ3日後夫々P. 0.1—0.2—0.3cc宛ヲ3日

間連續注射シ翌日ヨリ検査セリ.

第1表ニ示セルガ如ク P.0.1cc3回注射ハス。ニ對シ何等治療的價値ヲ認メズ、全檢索期間ヲ通ジテ、陽性ナリ。0.2cc3回注射ヲ行ヘルようすハ注射後3—4日ニシテ、0.3cc3回治療ヲ行ヘルモノハ3日後ヨリ流血中ス。完全ニ陰性ニシテ全檢索期間中ス。ヲ認メズ。

第 1 表

[illegible]

實驗第2; A.ヲ用ヒテノ同様實驗ナリ.

第 2 表

[illegible]

第2表ニ見ルガ如クAハす。ニ對シ全ク治効力ヲ認メズ全檢索期間ヲ通ジす。陽性ナリ。但シNo.13, No.23ハ夫々14日後12日後斃死セリ。

實驗第3; D.ヲ用ヒテノ治療成績ナリ。

第3表ニ見ルガ如クD.0.1cc3回注射ヲ行ヘルまうすハ15日間何レモす。陽性ナリ但シNo.26ハ9日目ニ斃死セリ。0.2cc3回注射ヲ行ヘルまうすハ6—10日後ヨリ, 0.3cc3回注射セル1群ハ2—3日後ヨリ流血中ニす。ヲ認メズ以後全檢索期間ヲ通ジ陰性ニ終リ。

第 3 表

注射藥	注射量	まうす 番 號	體重 (g)	治 療 完 了 後 經 過 日 數														
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ぢ せ ふ た ゐ る	0.1cc 3 回	25	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		26	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	死					
		27	17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.2cc 3 回	28	14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
		29	16	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		30	15	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.3cc 3 回	31	15	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		32	18	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		33	17	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
對 照		34	16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		35	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		36	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

第 2 節 豫 防 効 果

實驗第1; 1群ノまうすニ夫々P.0.1—0.3—0.5cc宛注射後1時間ニテす。ヲ接種シ7日後ヨリ檢索セリ。

第4表ニ示セルガ如ク無豫防す。接種まうすハ7日以後全部す。陽性ナルモ, P.o.1cc注射豫防まうす群ハ接種後10日乃至11日ニシテ始メテす。ヲ證明シ以後檢索期間全部陽性ヲ呈セリ, 但シNo.37ハ15日目ニ斃死セリ。0.3cc, 0.5cc注射豫防まうす群ハ15日間遂ニ1匹モす。ヲ檢出スルヲ得ザリキ。

實驗第2; 同様A.ヲ用ヒテノ豫防力實驗ナリ。

第5表ニ見ルガ如クA.注射豫防全まうすハ注射量ノ多少ニ拘ラズ無豫防まうすと同一經過ヲ辿リ檢索全期間ヲ通ジす。陽性ナリ, 但シNo.55, No.59ハ夫々10日後, 16日後斃死セリ

第 4 表

注射薬	注射量	まうす 番號	體重 (g)	接 種	接 種 後 經 過 日 數														
					7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
ぶろんとじーる	0.1cc	37	17	鼠咬症すびろへいた	-	-	-	-	+	+	+	+	死						
		38	15		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		36	16		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.3cc	40	14		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		41	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		42	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.5cc	43	17		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		44	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		45	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
對 照		46	15		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		47	18		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		48	16		+	+	+	+	死										

第 5 表

注射薬	注射量	まうす 番號	體重 (g)	接 種	接 種 後 經 過 日 數														
					7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
あくちぞーる	0.1cc	49	15	鼠咬症すびろへいた	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		50	14		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		51	15		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.3cc	52	16		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		53	16		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		54	17		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.5cc	55	16		+	+	+	死											
		56	15		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		57	15		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
對 照		58	17		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		59	15		+	+	+	+	+	+	+	+	+	死					
		60	18		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

實驗第3；前實驗同様D.ノ豫防力實驗ナリ。

第6表ニ示セルガ如クD.0.1cc0.3cc注射豫防群ハ對照ニ比シ何レモ2—3日間す。潜伏期ヲ延長セシムルモ、0.5cc注射豫防群中2匹ハ全檢索期間ヲ通ジす。ヲ證明セズ、1匹ハ接種後16日ニシテす。陽性ヲ呈シ潜伏期ノ著明ナル延長ヲ認メタリ。

第 6 表

注射薬	注射量	まうす番號	體重(g)	接種種	接種後經過日數														
					7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
ちせふたゝる	0.1cc	61	16	鼠咬症すびろへーた	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		62	15		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	死	+	+
		63	18		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.3cc	64	17		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		65	16		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		66	16		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.5cc	67	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		68	17		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		69	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
對 照		70	17		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		71	17		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		72	15		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

第 4 章 總 括 及 考 按

Prontosil 及ビ Aktisol ノ如キ1基ノするふあみん劑及ビ2基するふあみん劑中 Disseptal ヲ選ビす。ニ對スル治効力及ビ豫防力ヲ檢査セリ。

治効力檢査ハす。腹腔内接種10日後流血中す。極期ニ達セル時上記製劑ノ各 0.1-0.2-0.3cc 宛ヲ1日1回連續シテ3回腹腔内ニ注射シ、治療完了翌日ヨリ15日間毎日尾端血液中す。ヲ檢索セリ。P.0.1cc3回注射ハ全ク治効力ヲ認メズ、P.0.2cc3回注射ハ3—4日後ヨリ、P.0.3cc3回注射ハ3日後ヨリ治効力ヲ發揮シ檢査期間中す。ヲ認メザリキ。A.0.1—0.2—0.3cc各3回注射ハ全然治効力ヲ認メズ全檢査期間中す。陽性ヲ示セリ。D.0.1cc3回注射ハ治効力ヲ認ムル能ハザレド0.2cc3回注射ニアリテハ6—10日後ヨリ、0.3cc3回注射ニアリテハ2—3日後ヨリ檢査期間中流血中ニ全クす。ヲ證明セザリキ。

豫防力檢査ハ前記各製劑ノ0.1—0.3—0.5cc宛ヲ1回腹腔内ニ注射後1時間ニシテす。ヲ腹腔内ニ接種シ、接種7日後ヨリ15日間血中す。ヲ檢索セリ。P.0.1cc豫防群ハ對照ニ比シ4—5日潜伏期ヲ延長セシムルモ以後全ク無効ニ終レリ。P.0.3cc及ビ0.5cc注射豫防群ハ何レモ全檢査期間中完全ナル豫防力ヲ發揮シ全まうすニす。ヲ證明スル能ハザリキ。A.0.1—0.3—0.5cc注射群ハ何レモ豫防力ヲ認ムル能ハズ、全まうす檢査期間ヲ通ジす。陽性ナリ。D.0.1cc及ビ0.3cc注射豫防群ハ對照ニ比シ潜伏期ヲ3—4日延長セシムルモ以後何レモ流血中す。ヲ證明セリ。D.0.5cc注射群中1匹ハ16日後ヨリす。ヲ證明セシモ他ノ2匹ハ全期間ヲ通ジす 全ク陰性ニ終レリ。

第 5 章 結 論

以上實驗成績ノ範圍ニ於テ結論ヲ試ムレバ、

1) **Prontosil** 0.2cc 以上連續3回注射ハ鼠咬症スビロヘーニ感染マウスニ對シ完全ナル治効力ヲ有シ、又0.3cc以上1回注射ニ依リ完全ナル豫防力ヲ發揮ス。

2) **Aktisol** 0.3cc 以下連續3回注射ハス。感染マウスニ對シ全然治効力ナク、0.5cc以下1回注射ニ於テハ豫防力ヲ認ムル能ハズ。

3) **Disseptal** 0.2cc以上連續3回注射ハス。感染マウスニ對シ完全ナル治効力ヲ有シ、0.5cc以上1回注射ハ潜伏期ヲ延長センメ且ツ豫防力ヲ有ス。

擧筆ニ臨ミ恩師木村教授ノ御懇篤ナル御導指ト御校閲ニ對シ深厚ナル謝意ヲ表ス。

文 献

- 1) **Domagk** ; Klin. Wschr. Nr 44, S. 1585, 1936.
- 2) **市川** ; 治療及處方, 21卷, 第1冊, 頁122, 昭和15年.
- 3) **大矢** ; 治療及處方, 21卷, 第1冊, 頁266, 昭和15年.
- 4) **木場** ; 治療及處方, 21卷, 第1冊, 頁133, 昭和15年.
- 5) **赤須** ; 治療及處方, 21卷, 第1冊, 頁207, 昭和15年.
- 6) **新川, 片岡** ; 日微生物誌, 33卷, 頁744, 昭和14年.
- 7) **青木** ; 治療及處方, 19卷, 224號, 頁1923, 昭和13年.
- 8) **松村** ; 日微生物誌, 34卷, 4號, 頁368, 昭和15年.
- 9) **Kolle u. Kraus u. Uhlenhuth** ; Handbuch d. Path. Mikro. Bd. VII 2, S. 892.
- 10) **金澤** ; 日微生物誌, 35卷, 3號, 頁242, 昭和16年.
- 11) **高見** ; 皮膚科紀要, 20卷, 3號, 頁197, 昭和7年.
- 12) **石井, 清水, 津田** ; 東京醫事新誌, 第3143號, 頁1893, 昭和14年.
- 13) **吉田** ; するふあびりぢん療法, 田邊五兵衛商店發行, 頁153.
- 14) **矢田, 富田** ; 東京醫事新誌, 第3166號, 頁3174, 昭和14年.