實驗鼻疽ノ化學療法ニ關スル研究 I.

岩 森 秀 夫

(岐阜農林專門學校)

(昭和 22 年 10 月 27 日受附)

I. 緒 言

長谷川、篠塚ハ全血液内培養法ニ依リ鼻疽菌ニ對スル各種化學療法劑ノ殺菌又ハ發育阻止作用ニ就テ精細ナル實驗ル行ヒタリ(未發表) 氏等ノ使用セル化學療法劑ハびすこくらうりん型あるかろいど 10 種、色素劑 9 種、するふぉんあみど劑 8 種、あぞ色素系統ノモノ 2 種合計 29 種ニ及ベリ 而シテ其ノ實驗結果ヲ通覽スルニ鼻疽菌ニ對シ相當ノ作用アリト認メラル、化學療法劑ハびすこくらうりん型あるかろいど中おきしあかんちん、せふぁらんちんノ 2 種、するふぉんあみど劑中さるふぁびりちんタルあちぷろん、とりあのんノ 2 種及あせとするふぁみんタルねおげりぞんノ 1 種合計 5 種ニシテ就中さるふぁびりちんニ屬スル 2 種ノ藥劑ハ鼻疽菌ニ對スル作用ホゞ同様ニシテとりあのんニ於テハ 8 萬倍ノ稀釋ニ於テ尙鼻疽菌ノ發育ヲ阻止スルノ作用アルヲ認メタリ

昭和 17 年 6 月長谷川秀治博士ハ上記全血液内培養法ニ依ル成績ヨリ余ニ對シ動物實驗ヲ試ミンコトヲ慫慂セラレタリ 爾末余ハ慎重ナル實驗準備ヲ進メ昭和 18 年 5 月 10 日實驗ニ着手シ上記藥品中最モ効果アリト認メラルさるふぁびりちん(田邊製とりあのん)ヲ用ヒ昭和 19 年 3 月迄ノ期間ニ於テ、ヤ見ルベキ成績ヲ得タレバ此處ニ之ヲ報告セントス

II. 實驗材料及方法

1. 實 驗 動 物

雄性海狸ニシテ毎回菌接種以前少クトモ 1 ヶ月間研究室ニ飼育スルト共ニ其ノ間體溫、體重ノ測定及習性ノ觀察ヲ續行記録シ菌接種前ノ體重 600g 以上ニシテ全ク異常ヲ認メザルモノヲ使用スルコトトセリ

〔日本獸醫學雜誌, 第 10 卷, 第 3.4 號, 昭和 23 年〕

實驗動物ハ可及的各頭別ニ飼育シ狂騷ニ依ル體溫變動、群居ニ依リ感染ヲ防禦シ成績ノ正確ヲ期シタリ

2. 使用菌株並ニ藥劑

使用菌株ハ北里研究所ヨリ分譲セラレタル禮海株及ビ農林省獸疫調査所ヨリ分譲セラレタル 71 號株ニシテ此等該 2 株ノ生物學的性狀ハ定型的鼻疽菌ノソレニ一致セリ 菌液調製ニ當リテハ 4% ぐりせん加斜面寒天培地 (pH 6.5) ニ通過培養セルモノヲ使用セリ 菌株ヲ本培地ニ 24 時間培養シタル後ソノ 1 白金耳ヲ 3.8% 枸橼酸曹達液ヲ 2% ノ割ニ加ヘタル家兎血液ノ 2 cc ニ移植培養セルニ約 16 時間 (翌朝) ニシテ培地ハ暗赤色葡萄酒様ヲ呈セリ 是ニ於テ該培養血液ノ 1 白金耳ヲ再ビ 4% ぐりせりん斜面寒天培地ニ塗布培養シ 48 時間ノ後變異型集落ノ發育ナキヲ確認シタル上生理的食鹽水ニ浮游シ生菌液トシテ使用ニ供セリ 使用藥劑ハ田邊製トリあのん (さるふぁびりちん) 10% 溶液ナリ

3. 注射及觀察方法

菌液ヲ雄性海獺ノ腹腔内ニ接種シ感染セシメタリ 治療藥劑モ亦腹腔内注射ニ依レリ

觀察ノ方法トシテハ本菌腹腔内接種後數日以内ニ現ハル、睪丸部ノ發赤、腫脹及ビ硬結等所謂すとらうす氏反應 (以下すとらうす氏反應ト略稱) ノ肉眼的觀察ト之ニ伴フ體溫、体重ノ變化ヲ確認シタル後動物ヲ 2 群ニ分チ 1 群ニハ藥劑ノ腹腔内注射ヲ施シ他ハ無處置對照群トナシテ爾後ノ變化ニツキ兩群ノ比較觀察ヲナセリ

斃死又ハ殺處分後ハ解剖スルト同時ニ重要臟器ヨリノ菌分離 (ぐりせりん寒天斜面培養基及ビまらかいとぐりん寒天平板培養基ヲ用ヒ) ヲ行フハ勿論切片ノ顯微鏡的檢索ヲモ行ヒタリ (本結果ノ詳細ニ就テハ之ヲ將來一括發表スル豫定ナリ)

斯クテ實驗開始ヨリ 5 回ニ亘リ合計 47 頭ノ海獺ニ就キテ觀察セルヲモツテ以下其ノ實驗成績ヲ述ベルコト、ス

III. 實驗成績

1. 第 I 回實驗成績 (附表 I)

附表 I ノ如ク海狸 5 頭ヲ使用シ内 2 頭ヲ對照トシ他 3 頭ヲ治療實驗ニ供セリ 而シテ之等ノ海狸ニ對シ前述ノ如ク調製セル禮海株菌ヲ夫々對照 1 號 = 0.005mg, 2 號 = 0.001mg, 治療 1 號 = 0.005mg, 2 號 = 0.0025mg, 3 號 = 0.001mg, ヲ接種セルニ接種後第 2 日ニ於テ治療 2 號ヲ除キ他ノ 4 頭ハ體溫ノ急騰ヲ來スト共ニ睪丸部ノ發赤, 腫脹ヲ認メ明ニす氏反應陽性ト認メラレタリ 治療 2 號ニ於テハ著シキ體溫ノ上昇ヲ示サズ第 2 日睪丸部ニ輕度ノ腫脹ヲ認ム 依ツテ Sp (とりあのんノ略稱) ヲ治療 1, 2 號ニ夫々 0.5cc, 3 號 = 2.0cc (10% 溶液) 注射セルニ其翌日既ニ治療 2 號ヲ除キ他ノ 2 頭ハ體溫ノ著シキ下降ト共ニ睪丸部ノ腫脹, 硬結減退シ波動ヲスラ觸知シ得ルニ至リ驚異ノ感ニ打タレタリ 治療 2 號ハ前述ノ如ク體溫ノ上昇著明ナラズ症狀モ輕微ニシテ Sp 注射ニ依リ症狀簡單ニ消散スルヲ認メ得タリ

爾後體溫上昇, 睪丸部ノ變狀, 元氣, 食慾等一般狀況ヲ參酌勘案シ Sp 量ヲ増減シツ、(10% 溶液 0.5~3.0cc) 注射ヲ續行シタルニ (附表 I 參照) 症狀ノ輕減ヲ見タリ 然ルニ藥劑ノ注射停止後睪丸部ノ腫脹又ハ體溫ノ上昇セントスル傾向ヲ認メタレバ其都度 Sp 衝擊的注射ヲ施シタルニ大約 3 週日以後ハ體溫ノ飛越ナク一般症狀モ全ク異常ヲ認メズ體重モ増加ノ傾向ヲ示スニ至リタリ 但シ治療 3 號ノミハ菌液注射後 8 日目ニ發シタル重篤ナル下痢持續シ漸次衰弱ノ度ヲ加ヘ病勢惡化シ遂ニ死ノ轉歸ヲトルニ至レリ 而シテ本例ノ主要臟器ヨリ菌ヲ分離セルニ睪丸ニ於テノミ陽性ニシテ他ハ悉ク陰性ナリ 治療 1, 2 號ハ爾後ノ觀察ニ於テ何等ノ變化ヲ示サズ體溫平常ニシテ體溫ハ増加ノ一途ヲ辿リタレバ 62 日ニシテ觀察ヲ打切りタリ 然ル後約 5ヶ月ヲ經テ此等ノ海狸ヲ等 IV 回實驗ニ移シ再ビ禮海株生菌 0.005 mg ヲ腹腔内ニ接種セルニ何レモ發症シ定型的す氏反應ヲ呈セル後斃死セリ

釀ツテ對照海狸群ヲ見ルニ何レモ附表 I ノ如キ病勢ニ依リ 10日以内ニ斃死シ治療海狸群トノ差異實ニ瞭然タリキ

2. 第 II 及 III 回實驗成績

上記第 I 回實驗ニ引續キ第 II 回 8 頭, 第 III 回 10 頭ノ雄性海狸ヲ用キ之ガ追試ヲ重ネタリ 其ノ結果ヲ概觀スルニ實驗ノ時期恰モ初夏ヨリ盛夏初秋ニ亘リ而モ密閉セル小實驗室内ニ於テ實驗ヲ行フヲ餘儀ナクセシメラルル事等ノ惡條件ニ依リ動物ヲ治療ノ中途ニ於テ斃死セシメ又藥劑注射ヲ重ヌル内誤ツテ腸ヲ穿刺シ爲ニ腹膜炎ヲ併發致死セシムル等思ハザル失敗ノ爲ニ満足スベキ實驗結果ニ到達シ能ハザリキ 然シ乍ラ斯ル中ニアリテモ藥劑ノ効果ニ就テハ第 I 回實驗ニ於テ認メ得タルト毫末モ異ルコトナク寧ロ此等 2 回ノ實驗ニ依リ一層ノ確信ヲ得ルニ至レリ

3. 第 IV 回實驗成績 (附表 II)

本實驗ニ於テ使用セル海狸ノ數ハ 13 頭ニシテ禮海株ヲ接種セリ

接種菌量ハ體重 800g 以上ノモノ 2 頭 (對照 1 號及治療 1 號) ニハ生菌 0.01mg, 他ハ 0.005mg ヲ接種セリ

使用藥劑ハ前回ト同様 Sp ニシテ 1 回ノ使用量ハ總テ 10% 溶液 2.0cc トセリ

接種海狸 13 頭ハ對照例 7 頭, 治療例 6 頭ニ分ツ

先ツ對照群ノ經過ヲ見ルニ注射後早キハ第 2 日遅クトモ第 5 日ニハ何レモ體溫ノ急騰 (40°C), 體重ノ激減ヲ認メ定型的す氏反應ヲ呈シ症狀漸次増惡, 8~10 日ニシテ斃死セリ 但シ 4 號ノミ 22 日間生存セリ 菌分離培養悉ク陽性ナリ

治療群ニ於テハす氏反應陽性ナルヲ確カムルヤ直チニ Sp 注射ヲ開始セリ

治 1 號 第 2 日睪丸部ノ腫脹ヲ認メ第 3 日ニ至リ高度ニ腫脹, 輕度ノ硬結アリ體溫 40°C ヲ越エタレバ直チニ Sp 注射ヲナセリ 1 日オキテ更ニ連日 5 回注射ヲ繰返スコトニヨリ漸次症狀消散, 爾後何等ノ變狀ヲ認ムルコトナク 86 日間觀察セル後藥殺ス 剖檢スルニ兩肺中葉部ニ點狀出血斑ヲ認ムルノミニシテ其他特ニ記スベキ著變ナシ 培養陰性ナリ

治 2 號 本例モ治 1 號ト殆ンド同様ナル經過ヲトリタル治モ療後間歇的ニ體溫ノ上昇ヲ認メタレバ其都度 Sp 注射ヲ行ヒタリ 然ルニ第 43 日ニ於テ

左鼠蹊上部ニ鳩卵大ノ腫脹、硬結アルヲ認メ Sp 注射ヲ開始セルニ第 46 日ニ排膿シ患部漸次縮小、第 54 日（注射開始ヨリ 12 日目）ニ於テ此部ノ變狀全ク消散セリ 爾後認ムベキ變狀ナク第 89 日藥殺ス 剖檢スルニ特記スベキ變狀ナク培養モ亦陰性ナリキ

治 3 號 經過治 1 號ト略々同様ニシテ良ク治癒シ第 88 日ニ藥殺ス 剖檢上著變ナク培養陰性ナリ

治 4 號 本例モ前記例ト殆ンド同様ナル經過ヲトレリ 但シ觀察中時々體溫ノ上昇ヲ認メ其都度 Sp ノ注射ヲ行ヒタリ 90 日間觀察後藥殺ス 剖檢スルニ左肺上葉部ニ針頭大黑色斑點存ス 培養陰性ナリ

治 5 號 本例モ治 1 號ト同様第 2 日ニシテ睪丸部ノ發赤、腫脹ヲ認メ體溫上昇ス 上記各例ガ發症最高度ニ達シタリト認ムルヤ直チニ治療ヲ開始セルニ對シ本例ニ於テハ其時期ヲ看過シ約 4 日遅レテ（菌接種ヨリ第 7 日目）開始ス 症狀漸次輕減ニ傾キシモ其程度甚ダ緩慢ナリ サレド注射回數ヲ重ヌルニ從ヒ漸次睪丸部縮少シ體溫モ亦平常ニ復シ來リタレド衰弱加ハリ遂ニ第 50 日ニシテ斃死セリ 剖檢スルニ左睪丸部ト莖膜ニ高度ノ癒着アリ左睪丸ハ完全ニ膿瘍化セリ 但シ培養陰性ニシテ膿ヨリ菌ノ出現ヲ見ズ

治 6 號 治 1 號～治 4 號ト略々同様ナル經過ヲトリ第 9 日全ク症狀消散セリ 然ルニ其後 4 日ヲ經テ右方睪丸部再ビ腫脹シ硬結セルヲ認メ直チニ Sp 注射ヲ行フ 第 16 日突如虛脱狀態トナリ依ツテ葡萄糖液（20%）5cc、ビタミン B₁ 注射液（1mg）1cc ヲ腹腔内ニ注射セルニ翌日恢復、局所ノ症狀モ漸次減退シ遂ニ消散セリ 然ルニ第 23 日再ビ同一局所腫脹、硬結セルヲ以テ Sp ノ注射ヲ行ヒタルニ第 34 日恢復セリ 爾後認ムベキ症狀ナク第 94 日藥殺解剖ス 睪丸部莖膜ニ癒着アルヲ認ムルモ他ニ特記スベキ臟器ノ變狀ナク培養陰性ナリ

4. 第 V 回實驗成績（附表 III）

雄性海獺 11 頭ヲ選ビ 71 號株ヲ接種セリ 接種菌量ハ 0.005mg ニシテ使用藥劑並ニ使用量ハ第 IV 回實驗ニ於ケルト全ク同様ナリ

本群ハ對照例 5 頭、治療例 6 頭ヨリナル

對照群＝於テハ禮海株接種群ト其ノ發症ノ狀況甚ダ良ク一致シ何レモ定型的す氏反應ヲ呈シ斃死セリ 但シ茲＝特筆スベキハ禮海株ト同一菌量ヲ接種セルニモ拘ラズ其ノ死期遙＝延長シ最短 20 日長キハ 42 日間生存セルコトナリ (對照 12 號) 菌分離培養悉ク陽性ナリ

治療群ヲ觀察セルニ次ノ如キ成績ヲ得タリ

治 1 號 菌接種ノ翌日已ニ睪丸部ノ腫脹ヲ認メ第 2 日定型的す氏反應ヲ呈シタレバ直チニ治療ヲ開始ス 第 11 日ニシテ殆ンド症狀ヲ認メザルニ至レルモ第 23 日右睪丸部硬結ス 再ビ治療ヲ行ヒタルニ第 34 日症狀消散セリ 爾後體溫他ニ比シテ高ク且弛張セルモ他ニ認ムベキ症狀ナカリシカバ第 95 日藥殺セリ 剖檢スルニ睪丸ノ莢膜愈着ヲ認ムルノ外特記スベキ變狀ナク培養亦陰性ナリ

治 2 號 經過甚ダ良好ナリ 治 1 號ト同様ナル治療法ニヨリ治癒後體溫ノ變動ナク再發ヲ認メズ第 86 日藥殺ス 剖檢スルニ臟器ニ特記スベキ變狀ナク培養陰性ナリ

治 3 號 本例＝於テハ發症並ニ體溫ノ上昇共ニ稍々遅レタルモ他ハ治 2 號ト同ジク同一ノ經過ヲトリ良ク治癒セリ

治 4 號 治 3 號ト甚ダ良ク一致セル經過ヲトリ治癒セルモ體溫稍々高ク第 82 日突如斃死セリ 剖檢スルニ小腸ノ一部ニ誤ツテ Sp ヲ注入セルモノノ如ク該部ニ小指頭大ノ壞死病竈ヲ作り黒紫色ニ硬結シ其ノ中心部破裂シ腸内容腹腔内ニ漏出シ之ガ壞ニ腹膜炎ヲ併發セシモノト推察サル 培養陰性ナリ

治 5 號 治 3 號ト極メテ良ク似タル經過ヲトリタルモ第 23 日突如斃死セリ 剖檢スルニ 4 號ト同様大腸ヲ注射針ニテ穿刺セル爲カ腸内容多量ニ腹腔内ニ漏出シ高度ノ腹膜炎ヲ認メタリ 培養陰性ナリ

5. 考 察

第 IV 及 V 回實驗ノ成績ヲ按ズルニ供試 24 頭海蜃ハ悉ク定型的す氏反應ヲ呈シ禮海株接種對照群ハ 1 頭ヲ除キ大體 10 日以内ニ斃死セリ 71 號株接種對照群ハ禮海株接種群ノソレニ此シ死期甚ダ延長シ早キモノニテ 21

日、遅キハ 43 日間生存セルモノアリタリ 然レドモ之ヲ症狀ヨリ見レバ早キハ菌接種後 2 日、遅クトモ第 4 日ニ睪丸部ノ腫脹シ來ルヲ認メ體溫亦 40°C ノ線ニ上昇ス 而シテ睪丸部ノ變狀日々増惡シ腫脹、硬結最高度ニ達スルヤ長ク其狀態ヲ續ケ時ニ陰囊ニ小潰瘍ヲ生ジ排膿スルコトアルモ其變狀毫末モ消退セズ體溫モ亦 40°C ノ線ヲ上下シソノ下降ヲ始ムルヤ早晚死ノ轉歸ヲトルニ至ル

鬪ツテ治療群ニ於テハ Sp 注射後ニ現ハルハ症狀ノ變化ハ體溫ノ降下ニシテ早キハ第 1 回注射ノ翌日、遅クモ 3 日後ニハ平常ニ復シ其他ノ症狀モ亦早キハ注射後 2 日、遅クトモ 4 日後ニハ睪丸部腫脹ノ停止、消散ヲ認ム而シテ注射回数ヲ重ヌルニ從ヒ全ク症狀ヲ認メザルニ至リ一時減少セル體重モ再ビ増加ヲ示ス スカル狀態ヲ續ケ 3 ヶ月間ノ長期觀察中何等ノ症狀ヲ認メザル場合ト再ビ睪丸部或ハ其他ノ部分ニ再發ヲ認ムル場合トアルモ其都度 Sp 注射ヲ行ヒテ治療シ遂ニ再ビ症狀ヲ認メザルニ至ル 只 71 號株接種治 4 及治 5 號ノ 2 頭ハ治癒ニ向ヒツ、アル途次藥液注射ニ際シ腸ヲ損傷シ之ガ原因トナリ高度ノ腹膜炎ヲ惹起シ斃死セルハ甚ダ遺憾ナリキ

禮海株接種治療 5 號ハ一般ノ治療方法トハ趣ヲ異ニシ既ニ數日ヲ出デズシテ死ノ轉歸ヲトルモノト豫想サル、病ノ最高度ニ達シタル時期ニ於テ治療ヲ開始セルモノナルガ藥液注射ニ依リ症狀ノ減退、體溫ノ下降等ハ明カニ之ヲ認メ得タルモ遂ニ第 50 日ニ斃死セリ 本例ハ症狀發現後一定ノ間隔ヲオイテ治療ヲ開始スルコトノ不利ナルヲ暗示セルモノニシテ向後スカル實驗を詳細反復スル必要アルコトヲ示唆スルモノナリ

IV. 總括及結論

(1) 體重 600g 内外ノ雄性海獺ニ對シ鼻疽菌禮海株及ビ 71 號株ノ 0.005mg ヲ腹腔内ニ接種スルコトニ依リ定型的す氏反應ヲ惹起シ得タリ 而シテ一旦現ハレタルす氏反應ハ接種海獺ノ斃死ニ至ル迄消滅スルコトナシ

(2) スカル發症ノ初期其ノ症狀ニ依リ連續的ニ或ハ間歇的ニとりあのんの 10% 溶液 2cc 宛ヲ腹腔内ニ注射スルトキハ早キハ第 1 回注射ノ翌日す氏反應ノ頓挫並ニ一般症狀ノ著シク輕減スルヲ認メ遂ニハ反應ノ消退、體重ノ

増加或ハ健常體溫線ヘノ復歸等之ヲ治癒ニ迄導クヲ得セシム

(3) 藥液注射ノ中止ニ依リ再發ヲ見ル場合ハ其都度本劑ノ衝擊的注射ヲ行フコトニ依リ容易ニ之ヲ恢復セシメ得

(4) 發症後時日ヲ經過シテ治療ヲ開始セル場合モ同様ノ治療効果ヲ認メ得ルモ種々ナル障礙現ハレ完全治療甚ダ困難トナル

(5) 之ヲ要スルニさるふゝびりちん(とりあのん)ハ適期ヲ選ビ慎重ナル治療ヲ行フニ於テハ海癩鼻疽ノ症狀ヲ著シク輕快セシメ更ニ完全ナル治癒ヲモ招來シ得ルコトヲ確信シ得タリ

稿ヲ終ルニ臨ミ本研究ハ文部省自然科學研究費並ニ財團法人化學療法研究會研究費ニ依ルモノナルコトヲ附記シ茲ニ關係各位ノ御援助ヲ深謝ス

尙本研究實施中終始御指導ト御援助ヲ賜ハリシ財團法人化學療法研究會研究所長長谷川秀治博士並ニ同所々員篠塚徹氏ニ深甚ナル敬意ト感謝ノ誠ヲ捧グ 又御校閱ノ勞ヲ賜ハリシ恩師北里研究所部長葛西勝彌博士及終始研究ノ便宜ト御鞭撻ヲ賜ハリシ元岐阜農林專門學校長故小瀬伊俊博士ニ感謝シ、更ニ本研究ニ對シ絶大ナル御後援並ニ御懇篤ナル御校閱ヲ賜ハリシ北海道大學教授山極三郎博士ニ謹ミ鳴謝ス

最後ニ實驗開始ヨリ御援助賜ハリシ現愛知縣血清製造所技師横森由伸氏、助手大洞英子氏、同ジク梅村月江氏等ノ熱誠ナル御支援ニ俟ツ事大ナリ 記シテ以テ感謝ノ意ヲ表ス

STUDIES ON THE CHEMOTHERAPY OF EXPERIMENTAL GLANDERS. I

H. IWAMORI

(From the Gifu College of Agriculture, Gifu)

(Received for publication Oct. 27, 1947)

* Prof. H. Hasegawa, Director of the Institute of the Research Society of Chemotherapy, and his assistant Dr. T. Shinozuka carried out an experiment to seek chemicals, which would display a sterilizing or bacteriostatic action on the glanders bacillus. Employing more than 30 kinds of drugs, by the slide-cell culture method, they found that, among these drugs, only "Trianon" (TANABE's sulfapyridine) can destroy the present bacillus even in dilution of 1:80,000. Hereupon Dr. Hasegawa recommended that I ascertain, whether such a result would also be brought about through animal experimentation. I, therefore, during the period extending from June 1942 to March 1944, executed five experiments, and obtained the following results.

(1) Forty seven male guinea-pigs weighing 600 g were used for the present experiments. All animals, when intraperitoneally inoculated with the glanders bacillus (0.005 mg), reveal a typical Straus' reaction and do not fail to succumb.

(2) If 2cc of Trianon solution in 1:10 is intraperitoneally injected into the inoculated guinea-pig repeatedly from the onset of illness onwards, Straus' reaction and other symptoms rapidly subside, and the animal recovers.

(3) The recidivation of disease caused by an early suspension of the treatment, can also be readily cured by resumption of the treatment.

(4) Late commencement of therapy delays the course markedly, and accordingly renders a complete recovery difficult.

(5) From the results stated above, it is believed that, if sulfapyridine is adequately administered to the glandered guinea-pigs, the disease is decidedly ameliorated, and finally a complete cure can be obtained. Therefore it may be recommended to tentatively administer sulfanilamide compounds such as sulfapyridine, even for cases of human and equine glanders.