

の出現時刻は午前中に多く、且6ヶ月以内死亡の重症患者にも健康者に次いで多く出現する様である。

2) 常温で Aldehyd 反応を與える物質と加熱してはじめて反応を與える物質とは別個のものと考えられる。

3) 常温陰性であつても加熱して強陽性 ($1/2 \times 10^{-4}$ サフラニン水溶液以上)の赤色度を示すものは健康者に比して入院患者に著しく多く、病的状態を示すものと考えられる。

4) 常温にて反応を與える物質のみが存在し、加熱してはじめて反応を與える物質を殆んど伴わないと思われる例が4例あつた。

終に御指導並に御校閲を給つた 恩師勝沼精藏教授並に院長勝沼六郎博士、御助言を給つた日比野助教並に芳賀圭五博士に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) Fr. Müller, (1.c.2) Jahresber. d. Schles. Gesellsch. f. Vaterl. Kultur., 15, 1, 1892.
- 2) Hildebrandt, Zeitschr. f. Klin. Med., 59, 351, 1906.
- 3) Elman & McMaster, J. Exp. Med., 41, 503, 1925; 42, 99, 1925.
- 4) Mac Munn, (1.c. 2)) Proc. roy. Soc., 31, 26, 1881.
- 5) Meyer u. Heinelt Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 142, 94, 1923.
- 6) Bargellini (1.c. 2))
- 7) Fr. Schmidt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 56, 130, 1927.
- 8) 西川義方、内科診療の實際 1092 頁
- 9) Hári, Biochem. Zeit., 117, 41, 1921.
- 10) Elman and McMaster, Jour. Exp. Med., 42, 99, 1925; 42, 619, 1925.
- 11) Meyer-Betz, Ergeb. inn. Med., 12, 734, 1913
- 12) Adler, Deutsch. Arch. Klin. Med., 140, 302, 1922.
- 13) Kornrumpf, Med. Klinik., 17, 324, 1921.
- 14) Clemens, Deutsch. Arch. Klin. Med., 71, 168 1901.
- 15) Koziczowsky, Berl. Klin. Woch., 39, 1029, 1902,
- 16) 江口、黒澤、北海道醫學雜誌、15卷 3135、(昭12)
- 17) 大島、日本内科學會雜誌、18、1004、(昭5)
- 18) A. Ellinger u. a. Analyse des Harns (11te Aufl) 1913.
- 19) Wells and Long. The Chemistry of Tuberculosis, Second Edition, 1932.

結核化學治療薬の screening test としての廿日鼠 實驗的結核症に就て

結核豫防會結核研究所(所長 隈部英雄)

岩 崎 龍 郎 . 小 川 辰 次

結核の化學治療剤を人體に試用するに先立つて嚴密な動物實驗を行い、色々な觀點から検討しなければならぬことは云うまでもないことであるが、その實驗のやり方について昭和 21 年結核病學會總會での(1)岡教授の發表がある。その方法は(2)Feldman と Hinshow 等が全く別個に、同じ目的をもつて發表した動物實驗の規準と多くの點で符號していることは興味深い。然し嚴密な動物實驗をする前に生體內の効果を大まかな篩にかける實驗、即ち screening test が必要である。試

驗管内で結核菌の發育阻止作用を著明にあらわす物質が必ずしも生体内で、即ち實驗的結核症に効果があるとは限らない。否却つてその反對のことの方が多かつた。ある藥物によつて起る結核菌への障害がどんな機轉によるのであるかと云う研究は現在色々な方面から行われている。譬えば菌の呼吸に及ぼす影響や、酵素作用の障害や、或は又物質代謝の變化とかの研究である。この研究が精細になり、且つ藥物の生体内に於ける變化の狀況が判明するならば試験管内實驗のみで有效なもの

無効なものの判別が可能になるであろうが、現在では色々な理論的根據から造られた藥物でも、或は根氣よく探し求めて試験管内でよい成績を得た物質でも、生体内で有効かどうかは一つ一つ動物實驗をやつて見なければ全く見當がつかぬと云う状況である。

その意味の screening test として Feldman Hinshow 等は天竺鼠 6~10 匹を用いた Prophylactic Chemotherapy をしている。即ち感染前 2~4 日から藥物投與を始めて 60 日後剖検する方法である。動物の單價、飼料及び飼育設備を考えると現在の日本で天竺鼠の實驗は何處でも出来ると云うわけにはいかない。その上試験しようとする藥物を 10 匹の天竺鼠に 60 日間も投與し続けられる程充分に造ることは困難な場合が多い。その意味で哺乳動物で最も小さい廿日鼠が試験動物にならぬかとは誰しも考えることであろう。同じ様な見地から (3) Youmans 等も廿日鼠の實驗をとり上げている。

廿日鼠の實驗的結核症

(4) Releigh Youmans が今迄の廿日鼠の實驗的結核症の文獻をまとめて發表している。病變は肺に最も著明にあらわれることは一致する所見であるが、組織學的所見の報告には色々な不一致がある。然し乾酪化、纖維増殖及び巨細胞の形成が起り難いことがうかがわれる。

吾々は體重 15g 内外の白色廿日鼠に人型結核菌陸 F.T.P. 株を 1cc 中に菌 1mg を含む様に 5% グラテン生理的食鹽水中に均等な浮游液とし、その 0.1cc 即ち 0.1mg の菌を尾靜脈から注射し 1 群を 5 匹づつとしてその経過を觀察した。動物は一般状況には變化を認められず徐々に體重を増して行く。感染後 1 週、3 週、6 週、10 週に各群を剖検して見ると 1 週では脾臓はやゝ腫脹しているが、その他には肉眼的には肺肝と共に殆んど變化を認めない。3 週には脾臓は著明に腫脹し、肺には多數の點狀の微細な黄白色の結節が見える。6 週には脾臓の腫脹は減じ、只肺にのみ結節は著明となり、蟲ピンの頭位の結節を混する様になる。10 週では脾臓の腫脹は著しく減じ、反對に

肺の結節は融合して米粒大にもなる。この様な變化は各群とも殆んど個體差を認めぬ程平等である。(第 1 表)

第 1 表

Weight of spleen in each animal in gram.

1week	3week	6week	10week
0.04	0.15	0.2	0.15
0.05	0.27	0.25	0.15
0.05	0.3	0.25	0.2
0.06	0.4	0.3	0.24
0.15	0.4	0.3	

組織學的に檢すると、脾の髓索の細胞及び肝の星芒細胞の中に結核菌を貪食して、腫脹しているものがある。又原形質の廣い核色質の纖細な比較的大きい細胞が數個集つた小さい細胞集團が脾髓索及び肝細葉中に見られる。肺胞壁にも極く僅な細胞浸潤があることがあつて、その中にも稀に結核菌が證明される。3 週では脾及び肝に多數の類上皮細胞結節が現れる。結節の中には僅ではあるが多核白血球のあることもあり、結核菌は細胞内に容易に見出される。肺では肺胞隔壁及び血管周圍等に小さい類上皮細胞結節が多數に出現する。6 週では肝脾の類上皮細胞結節はやゝ小さくなり結核菌も少くなるが、肺では類上皮細胞は増殖して肺胞を壓し、或は又結節周邊部に所謂 foam cell と云われる空胞を多數にもち核のやゝ濃縮した大きい細胞が現れる。10 週では肺の foam cell は益々増加し、或るものは崩潰して呼吸細氣管支腔内に見られる場合がある。勿論 foam cell を有しない類上皮細胞のみの結節も存在する。foam cell 中にも類上皮細胞中にも多數の結核菌が證明される。併し肝脾の結節は著しく少く又その大きさも小さく萎縮した類上皮細胞數個の集合にすぎなくなり、結核菌も稀にしか發見されない。全経過を通じて乾酪化も纖維増殖も起らず巨細胞の形成もなかつた。(5) 小川の方法によつて臓器内結核菌を定量的に培養すると第 1 圖の如き成績となる。即ち脾及び肝では 1 週以後兩者歩調を合せて減少して行くが、肺では反對に次第に増加する。この様に廿日鼠では結核菌に対する反應が比較的單純で、且又脾、肝と肺との病變が時期を異にし

て進展することは化学治療剤の screening test の動物として好都合の様に思われる。

感染量を 1mg, 0.1mg 及び 0.01mg と変えると病變の様もそれに伴つて 1mg 感染群は強く、0.01mg 群は弱い。臓器内の結核菌は第2表の様に感染量に正比例している。1mg 群では動物

第2表

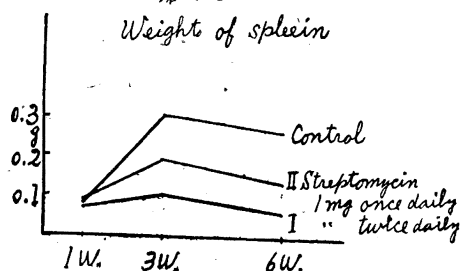
dosage of infection	Number of Tbc. bacillus colony in 0.1mg of organs			
	3 week		6 week	
	lung	liver	lung	liver
1mg	2330	1895	2763	1543
0.1mg	262	209	327	50
0.01mg	112	98	112	4

はやい衰える。そして臓器内結核菌の定量的培養によつて得た菌の集落数を試験管培養器斜面に於て算えるには困難なほど多すぎる。0.01mg 感染では反対に罹患が弱すぎる。治療効果を判定するには 0.1mg 感染が適當と思われる。

薬物投與實驗

(實驗1) Streptomycin 投與、體重 15g 内外の廿日鼠に人型菌陸 FTP 株 0.1mg を静脈内に注射し翌日から第1群(15匹)には Streptomycin 1回 1mg を毎日2回皮下注射。第二群(15匹)同じく 1mg 毎日1回皮下注射、第三群(15匹)對照

第1圖

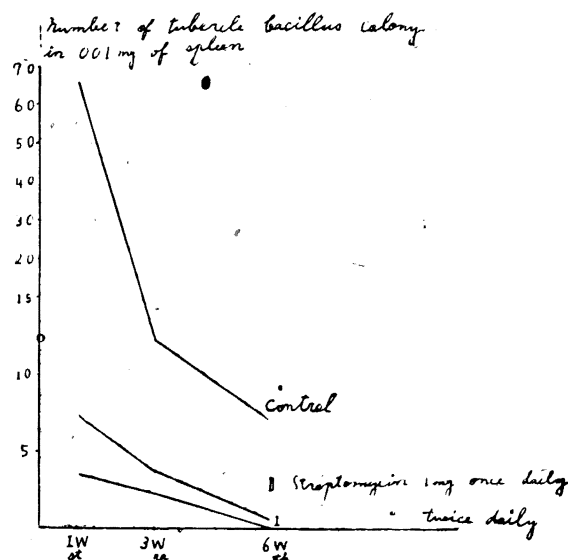


をわいた。Streptomycin 投與後から1週、3週及び6週に各群の動物5匹ずつを剖検病理組織學的並に脾、肝、肺から臓器内の結核菌を定量的に培養した。

第一群及び第二群の病變は對照群に比して著し

く少い。脾の重量は第1圖に示す様に第1群では殆んど増加が認められぬ程であり、第二群では輕

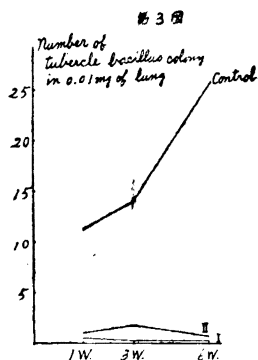
第2圖



度の腫脹があるけれども、對照に比較すればその程度の少いことは一目でわかる。肺の結核節は對照群では第3週に點狀のものが多数に認められ、第6週には蠅ビンの頭ほどになつてゐるが、第一群では第3週には勿論第6週にも殆んど結節は生じない。組織學的検査によつても第一群各週の肺には殆んど結核性變化がないことがわかつた。脾肝には極く僅に非常に小さい類上皮細胞結節があるのみである。第二群6週の肺には僅であるが小さい類上皮細胞結節がある。肝脾の結節は第一群のものよりやや大きいが對照群の如く大きく且つ多数にある様なことはない。脾及び肺の結核菌を定量的に培養した成績を第2圖第3圖に示した。臓器内の結核菌の数は實驗群に於て極めて少く、しかもその数は Streptomycin 投與量と正比例している。又肺内の菌が時間の経過と共に次第に増加せず、却つて減少していることは藥物の効果判定の一つの規準となると思われる。

(實驗 II) Promin, Promizole, Diasone 及び Rosa Hefe 投與實驗、實驗1と同様に廿日鼠に人型結核菌を感染し、その翌日から Promin, Prom-

izole, Diasone 及び Rosa Hefe の中性脂肪を大豆油に混和し、小麦をあらゆる砕いた餌量によく混ぜて投与した。大豆油の量は小麦に対して5%の割合である。対照群には只5%に大豆油を混じた飼



料のみを與えた。1群の動物に一定量の飼料を與え、翌日残した量を測り、新に一定量の飼料を與えることを繰返して、一匹が一日に攝取する薬物量を測ると第3表の如くなる。

第3表

daily doses of drugs	Promin	Promizole	Diasone	Rosa Hefe
foregoing 26 days	6mg	3.9mg	7.5mg	9.5mg
following 18 days	12mg	10.4mg	16mg	20mg
total doses	372mg	289mg	483mg	607mg

投与開始から3週及び6週(44日)後に各群4匹乃至8匹を剖検し、病理組織學的検査並に臓器内結核菌の定量的培養を行つた。第4表の如く脾臓の腫脹は薬物投与群で一般に強く、只 Promizole 群は6週に於て著明に小さくなつてゐる。そして脾臓は褐色調を帯び、組織學的検査によつて可成に強いヘモデリン沈着を認めた。6週の脾の類上皮細胞結節は Rosa Hefe 群には非常に多いが他の群は對照に比して著明な差はない。肺では Promizole 群の變化がやゝ少い。ことに foam cell が少いが、その傾向は promin 群にも見られる。然し Promizole 群肺の個々の結節内には Promin 群より多くの結核菌が證明される。臓器内結核菌の定量培養成績は第4表に示した様に、Promin 群では脾の菌量も少し肺の菌が6週で減少していることは他の群と異つた所見である。

肺の菌数は Promizole と Diasone 投与群では他の群より6個に於ける増量の傾向が少い。最も

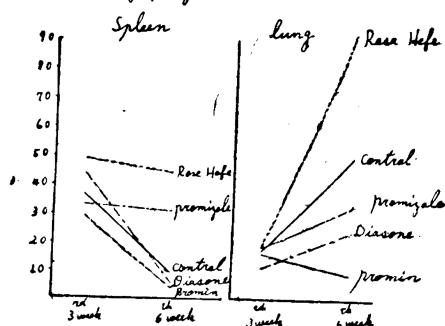
第4表

Weight of Spleen

	Promin	Promizole	Diasone	Rosa Hefe	Control
After 3 weeks	0.56g	0.55g	0.34g	0.29g	0.38g
" 6 weeks	0.4g	0.12g	0.3g	0.26g	0.21g

増量の著しいのは Rosa Hefe 群である。(第4圖) Rosa Hefe は Calocoinoid を產生する一種の Hefe であつて、このものから抽出した中性脂肪は試験管内で 50 萬倍で人型結核菌の發育を阻止する性質がある。併しこの廿日鼠の實驗に先立つて行つた天竺鼠の實驗では第5圖に示したように全く、治療効果は見られず、この點廿日鼠の實驗と符合する。

第4圖



第5圖

Average tuberculous lesion of each group of guinea pig.

Average weight of spleen

1.3g

1.3g

0.95g

0.7g

I Promin group 10mg twice daily subcutaneously.

II Promin group 10mg once daily subcutaneously.

III Rosa Hefe group 10mg once daily subcutaneously.

IV Control group

Infection: 0.1 mg of human typh. bacillus.
Drug injection began 1 week after infection and continued for 10 weeks.

Promin, Promizole 及び Diasone 等の Sulfon 系の薬物では天竺鼠の結核症に對して米國ではよい効果を上げてゐる。その點廿日鼠の實驗とは大部相異がある。併し吾々が Rosa Hefe と並行して行つた天竺鼠の實驗では Promin 投与がよい成績をあげてゐない。尤もこの實驗では投与量が少な

すぎたきらいがあるので Promin は天竺鼠の實驗的結核症に效かぬとは云えない。

總 括

(6) Smith によれば結核の化學療法の研究に廿日鼠を使用したのは 1939 年 Thomas 及び Dessau が初めてだと云う。その後 2~3 の人によつて廿日鼠を試驗動物として實驗が行われたが、

(7) Youmans 等は Streptomycin の實驗に於て著明な効果をあげ、廿日鼠を用いることは空間と時間並に試驗藥の經濟になつて良いと述べた。これに對して Smith は天竺鼠の結核に有效だつた藥物も廿日鼠には無效の場合があり、廿日鼠の結核の生化學は天竺鼠の夫とは根本的に異なるのであつて、その意味で廿日鼠をこの様な實驗に用いることは經濟的ではあろうが問題であると述べている。併しこの問題は動物の實驗的結核症と人間の結核症とが根本的に異つていゝることも聯關してゐるものであつて、天竺鼠の結核症自身のみならず、天竺鼠の體內に起る生化學的現象も人間の場合と異なる點が多々あることは明かである。promin が天竺鼠の結核症に著明な効果があるのに人間には殆んど効果が認められぬことも、この點から理解出来る。廿日鼠の實驗で promin, promizole 及び Diasone が幾分かは効果があつた様でもあるが、從來の天竺鼠の實驗ほど顯著でない點は、廿日鼠の方が人間の成績に近いと見ることも出来る。Streptomycin が天竺鼠でも廿日鼠でも同じ様に非常によい成績を示し、Rosa Hefe はどちらでも無効である。従つて廿日鼠が化學治療の試驗動物として使用出来ぬと云うことはない。(3) Youmans は成績判定の規準として組織學的所見を重視している。併し廿日鼠の結核菌に對する組織反應は比較的單純で、その所見から藥物の効果を比較することは困難である。化學治療藥が有效であるならば臓器内の結核菌は減少するにちがいない。そして廿日鼠では結核感染後脾肝の病變が初めに現れ、數週後これが減退するにつれ、今度は肺の病變が著明になる。肺内結核菌の推移を定量的に測定すれば藥物の効果が良く判定出来ると思えられる。

實驗方法は次の如くである。

- 1) 成熟廿日鼠に培養 3 週の人型結核菌の均等な浮游液菌量 0.1mg を靜脈内に感染
- 2) 翌日から試用藥物投與
- 3) 3 週後及び 6 週後に剖檢、脾或は肝のいずれか一方並びに肺から小川の方法によつて定量的な結核菌培養を行う

對照群に比して結核菌結節の形成が少く且つ脾或は肝の結核菌數が少く、又肺の結核菌が 6 週に於て増量の傾向がないか、或は對照に比して明に少なければ試驗藥物は廿日鼠結核症に一應有效であると判定を下す。

藥物投與は中毒症狀を起さぬ範圍でなるべく大量を與えることが化學療法 of 趣旨にかなつてゐる。併し經口的に藥物を與える場合、餌料に混合すると動物は一時餌を餘り食べなくなり衰えることがある。その場合には結核症の経過にも影響を及ぼすので、初めは少量を混じ、次第に増量して 1 週後に所期の量にする様にした方が具合がよい。藥物になれると相當量混じてもよく攝取するものである。

(この研究に用いた Streptomycin は G.H.Q サムス準將の好意によつて惠與されたものであり、Promin, Promizole 及び Diasone は東大醫學部藥學科の石館教授から、又 Rosa Hefe の中性脂肪は同じく柴田助教授からいただいた。又藥理研究會からは研究費の補助を受けた。誌上を借りて感謝を捧げる次第である。)

文 獻

- (1) 岡治道他：日本臨床結核 7, 47, 1943.
- (2) Feldman, W. H., & Hinshaw, H. C.: Amer. Rev. Tbc. 51, 582, 1945
- (3) Youmans, G. P., & Raleigh, G. W., J. Inf. Dis. 82, No. 3. 1948
- (4) Raleigh, G. W., & Youmans, G. P.: J. Inf. Dis. 82, No. 3 1948
- (5) 小川辰次他：結核 24, 97, 1949
- (6) Smith, M. I.: Amer. Rev. Tbc. 56, 377, 1947
- (7) Youmans, G. P., & McCarter, J. C.: Amer. Rev. Tbc. 52, 432, 1945