

核結節治癒の第二の形式で、定型的結核結節の治癒過程は主にこの方法による。ストマイ治療を受けた粟粒結核結節の治癒過程は実験的にも又病理解剖学的にもこの2つの形式をとり、その遅速を修飾するに止る。即ち乾酪化以前に治癒したもので、結合織の限局性肥厚を残すのみとなり、定型的結核結節は最後に乾酪巣とそれを囲む増殖した結合織におきかわり、乾酪巣はしばしば硝子様化する。ストマイ治療例ではしばしば淋巴球の浸潤が強し淋巴組織様像を呈するのは、緩慢な刺戟が長く続いた事、換言すれば結核結節の悪化が阻止され、治癒傾向をもちつゝ遷延している事を示すに他ならない。又乾酪化傾向を阻止する事も見のがされない効果の一つであろう。

結核結節が粟粒結節より更に大となつてもこの基本形式に従つてストマイの作用を受ける事は当然である。(3)、肋膜炎は著しく纖維化して厚い肝臓を作るが、之に対してストマイ治療の影響がどの程度加わっているかはにわかには結論を下し難い。又淋巴腺についても、多くの場合強く乾酪化を起してからストマイ治療を受ける事

になるので、ストマイの影響をはつきりつかむ事が出来ない。以上の如く肺結核にはある型のを除きストマイ治療は有効で殊に重症でない粟粒結核に対しては極めて有効であると考えられるが、なおストマイの根本的欠陥として粟粒結核の治療中乃至は治療後にしばしば脳膜炎を起し肺病変は治癒したに拘らず、結局脳膜炎で死亡した例がかなりの数に剖検され、新しい化学療法剤の出現がこの点からも望まれる。

第4章 結 論

(1)、肺結核に対するストマイ治療の効果は乾酪性肺炎の如き或る型のを除いて見るべきものがあり、殊に早期の滲出炎、粟粒結核結節に対しては極めて有力である。(2)ストマイによる結核結節の治癒過程は自然治癒の形式に従い、只その遅速を修飾するのみでストマイ治療例に特有な変化は認められなかつた。(3)肺結核殊に粟粒結核でストマイ治療実施中乃至は後にしばしば脳膜炎の併発が見られ、之はストマイの本質的欠陥であると考えられる。

Promin とその類似物質の実験的結核に及ぼす影響に就て(第4報)

Diaminodiphenylsulfone の実験的結核に及ぼす影響に就て

東京大学伝染病研究所第3研究部(部長、教授 武田徳晴)

岡 野 光 雄

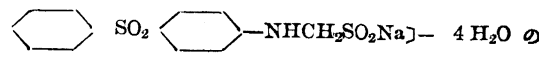
緒 言

さきに Promin の実験的結核に及ぼす影響に就て私は3回にわたつてその成績を報告した。

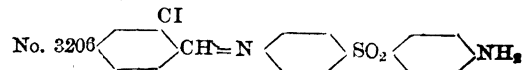
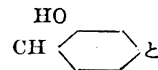
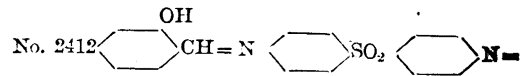
即ち Promin の1週2回皮下注射の成績では実験群と対照群との間に殆んど差異を認めず僅かに肺のみ結核形成阻止を認めた¹⁾。

次に投与量を増量する為、隔日に投与した実験に於ては皮下注射に依る場合²⁾、腹腔内注射に依る場合³⁾共に或る程度の結核形成阻止を認めた。然しこのような効果を挙げる程度に投与量を増すと、一種の副作用として軽度の貧血を惹起することを報告した。

扱て、Promin の類似物質である Diaminodiphenylsulfone の誘導体の結核の化学療法に関する研究として主なるものは

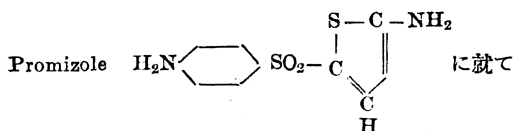
Fritz & Calloman⁴⁾ は Diasone $[\text{NaSO}_2-\text{CH}_2\text{NH}$

 $]-4\text{H}_2\text{O}$ の
 効果を調べ Promin と同程度の阻止作用を認めたと報告している。

又 Calloman & Raiziss⁵⁾ は2つの新物質



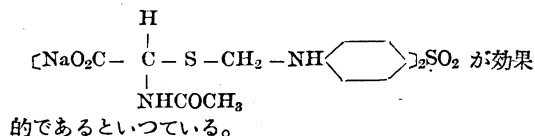
を Diasone と比較してその成績を述べているが、No. 3206 より有効で Diasone と同程度に有効であつたと報告している。

又 Feldman, Hinshow & Mann⁶⁾ は

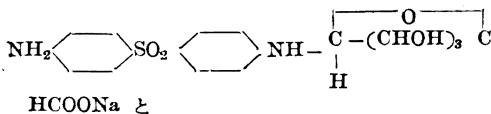


調べ Promin の成績には僅かに及ばなかつたと報告し、Hinshow⁷⁾ も亦 Promizole は人体に対する毒性が少いという利益は認めているが臨床的効果は否定している。

Sweany, Sher & Klock⁸⁾ は Diaminodiphenylsulfone の誘導体の効果を述べ No. 1048 即ち



1947 年 Smith, Meelosky & Jackson⁹⁾ 等は



Streptomycin とを併用し治療した実験群において治癒傾向が見られたと述べている。

なお外に本邦では

日置・中源¹⁰⁾、中源¹¹⁾、加納¹²⁾、中野¹³⁾、岡本¹⁴⁾等浅野¹⁵⁾、日置・小坂等¹⁶⁾の研究があるがその最も顕著なる成績を示し且つ喧伝されたものが Promin であつた。

しかし私の成績では諸家の報告に比して特筆すべき効果を認めず、軽度の結核形成阻止を認めたに過ぎないことは、すでに報告した通りである。

ここに於て私は基礎的物質である Diaminodiphenylsulfone の実験的結核に及ぼす影響を検し Promin 及び Sulfone 誘導体の作用機序の問題に資せんとして本実験を始めた。

なお文献による本物質の実験的結核に対する報告は、Feldman, Hinshow & Moses¹⁷⁾; Feldman, Hinshow & Mann 及び Smith, Meelosky¹⁸⁾ 等があるが何れもその毒性の強いことを述べて、ある程度の一定した効果があることを認めている。

実 験

1. 毒力試験

先ず実験の順序として「マウス」に対する致死量を検した。「マウス」は 10g 前後のものを選び、物質の投与は経口の投与の方法を以てした。

即ち本物質の所要量を乳鉢内にとり之を細砕し澱粉を

生理的食塩水にて加熱泥状としたものを 0.5 cc だけ加えてよく混和して金属小「カテーテル」に注射器を連結し、之を「マウス」の胃内に挿入しその致死量を調べた結果は次の如くである。即ち

投与量	致死数 (分母は実験動物数 分子は致死数)
20 mg	3/3
15 "	3/3
10 mg	1/3
8 mg	0/3

で本物質の最少致死量は 10~15 mg である。

2. 実験的結核動物に対する成績

以上のように Diaminodiphenylsulfone の毒性はかなり強く且つ物質は難溶の為「モルモット」にも経口の投与の方法を以てした。

投与量は「モルモット」の体重毎匹 0.15 g を基準として毎週 2 回投与した。即ち第 1 週は、20 mg, 30 mg、第 2 週は 50 mg、2 回とし以後実験期間中、適時赤血球数、Hemoglobin 量を測定し且つ体重を秤量してその動揺により投与量を増減し極力実験動物の衰弱に留意して斃死しないように注意して実験を進めた。全期間、10 週中 20 回 1 頭宛総量 0.7g を経口投与した。

1) 体重の変化

本物質の毒性に依る実験群の動物には衰弱は見られず実験・対照両群共に体重の増加を認めたが実験群に 4 頭の斃死を見た。

2) 血球の変化

表 1

動物番号	実体 前(g)	実時 最重 終(g)	赤血球数(万)並びに Hemoglobin 量		
			実験前	実験第 V 週	実験第 X 週
91	300	400	552 85	378 60	470 69
92	320	335	548 84	415 66	485 72
95	315	340	532 85	386 62	472 70
96	320	310	556 86	482 73	514 78
97	300	480	541 85	496 75	526 82
99	345	480	568 87	428 66	535 85

註 欄中、上段は赤血球数、下段は Hemoglobin 量を示す。

表 I に示すように実験動物の赤血球数及び Hemoglobin 量は本物質の毒性がかなり強いので投与量を増減して極力貧血を惹起しないように留意したが、実験第 V 週に於て赤血球数は減少し、生存した実験動物 6 頭に就てみると赤血球数は大多数例に於て 150 万前後の減少が見られ、Hemoglobin 量に就てもこれに相当して 10% 乃至 25% の減少が見られる。

しかしこれは次第に恢復して第 X 週に於てはすでに実験前のそれに近づいて、僅かに 15 万或は 30 万程度の減少に過ぎないものもあり、或は 40 万、60 万程度の減少のもの、甚しいものでは 30 万、100 万程度の減少と

なつている。

これに相当して Hemoglobin 量でも 2% 乃至 16% 減少となつている。

3) 解剖成績

実験の途中において斃死したものがあつて、実験群では最終まで残存したものが 10 頭中 6 頭であり、対照群では 10 頭の中 8 頭となつている。実験第 VII 週以前に斃死したものは実験記録から除いてある。

解剖成績は前 3 回の方法に従つて記録してある。即ち淋巴腺では表 II に示すように局所の淋巴腺を始め全体の淋巴腺を通じて結核性腫大病変は対照に比して稍々軽度

表 II

	動物番号	局所濃瘍(cm)	淋 巴 結 節									内 臓					
			右膝腺	右ソケイ腺	左膝腺	左ソケイ腺	右腋下腺	左腋下腺	後髓膜腺	門脈腺	気管支腺	肺	肝	脾	脾重量(g)	腎	
実験群	91	0.5 × 0.5	冊	冊	冊	+	+	+	冊	冊	+	冊	+	冊	1.5	-	
	92		冊	冊	+	+	+	冊	冊	冊	-	+	+	1.2	-		
	95		冊	冊	+	+	冊	+	冊	冊	+	+	+	冊	1.3	-	
	96		+	-	+	-	-	+	+	冊	冊	+	-	+	+	0.6	-
	97		冊	+	冊	-	+	+	冊	冊	冊	+	-	-	+	0.6	-
	99		冊	+	+	+	+	+	+	冊	冊	冊	-	-	冊	1.0	-
平均															1.1		
対照群	101	1.0 × 0.7	冊	冊	+	+	冊	+	冊	冊	冊	冊	冊	冊	0.9	-	
	103		冊	冊	冊	+	+	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	1.0	-	
	104		冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	0.8	-
	105		冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	1.3	-
	107		冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	2.4	-
	108		冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	1.7	-
	109		冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	0.5	-
	110		冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	0.3	-
平均															1.2		

註 淋 巴 腺 の 部 (ソラ豆大結核性腫大 (冊)
 碗豆大 " (冊)
 大豆大乃至小豆大" (冊)
 の 米粒大乃至粟粒大" (冊)
 部 結核性腫大を認めないもの (-)

(冊) 内 結核結節甚だ多数 (冊)
 (冊) " " 多数 (冊)
 (冊) の " " 稍々多数 (冊)
 (+) 部 " " 少数 (+)
 (-) 肉眼的に認めないもの (-)

である。

内臓臓器の結核病変はかなりの差異が認められる。肺

の結核病変は実験群に於て結核少く 6 頭の内 4 頭は結核を認めず、これに相当して気管支腺の結核性腫大が小さ

いことは注目される。又肝・脾に於ても結核節の形成阻止が認められ特に脾に於て対照群との差はやゝ著明である。そして脾の肥大がやゝ認められるが高度ではない。

要するに本実験に於ては結核病変は一般に良好なる影響を与え、殊に内臓臓器の結核形成阻止が比較的著明であるが、軽度の貧血は避け得られない。

考 按

緒言に於て述べたように Diaminodiphenylsulfone が Promin の基本体であるので Promin の作用基を追求するために Diaminodiphenylsulfone の結核動物に及ぼす影響を調べたが、本物質の実験報告は何れもその毒性の強いことを述べ、或る程度の結核形成阻止力を認めている。私の本実験の成績に於ても対照群に比してかなりの結核形成阻止が特に内臓臓器に著明に認められる。

しかしながら本物質の毒性の中毒作用として貧血作用が惹起されるのでこの貧血を軽度(赤血球数大約 450 万程度)維持するために「モルモット」に毎回体重毎珎 0.15 g 即ち大約 1 頭宛 50 mg を越えないように常に留意して実験を進めた結果、前述のようにかなりの結核形成阻止を認めた。本実験の貧血程度は Promin の実験の場合と略々同様である。

この Diaminodiphenylsulfone の毒性を減じ且つ水可溶性とした Promin は結核動物に対し注射法により実験を行つたもので 1 頭宛総量 5.25g を与えたが、分子量 (mol) を考慮に入れると Promin は Diaminodiphenylsulfone の大約 3 倍であることを考えれば Diaminodiphenylsulfone が少量(1 頭宛 0.7g) の投与でかなりの結核形成阻止が認められ、Promin が軽度の貧血を惹起させるような中毒量を注射しなければ或る程度の結核形成阻止が認められないことは NH_2 基を Glucose を以て閉じたことが影響を与えたもので恐らく毒性の減少に伴う抗菌性の減少に由来するものと考察される。

さきに武田等¹⁹⁾はこの Diaminodiphenylsulfone の Amino 基を Hydrazine とした Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone の実験的結核に及ぼす影響を報告した。即ち Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone の「マウス」に対する致死量は経口的投与により 25 mg であるのに対し、Diaminodiphenylsulfone は 10~15 mg であり、前者は後者の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ に当つている。そして結核動物に対する成績は「モルモット」に対する投与量を両者略々同一量を投与した場合 Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone の結核形成阻止が Diaminodiphenylsulfone のそれよりも勝つている結果となつている。

即ちこのことは Diaminodiphenylsulfone の Amino

基を Hydrazine (NH_2NH) としたために抗菌性の増強に由来することが一応考えられるので、Promin, Diaminodiphenylsulfone 及び Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone の三者の試験管内における抗菌性の比較が重要となるので目下実験中である。

結 論

1. Diaminodiphenylsulfone の毒性を「マウス」に対する経口的投与に依り致死量を調べたが、その量は 10~15 mg である。

2. 実験的結核動物に及ぼす影響は軽度の貧血を起す程度の投与では、淋巴腺・内臓共に特に内臓に於ては、かなりの結核形成阻止を認める。

稿を了るに臨み本実験に当り御懇切なる御指導と御鞭達を賜つた恩師武田教授に深甚なる感謝の意を表すると共に、種々御援助を受けた教室の諸兄に謝意を表する。

文 献

- 1) 岡野光雄 医学と生物学 11 : (5) 320 1947
- 2) 同 上 日本細菌学雑誌 3 : (2) 49 1948
- 3) 同 上 同 上 4 : (1) 43 1949
- 4) Fritz & Calloman Ame. Rev. The. 47 : 97 1943
- 5) Calloman & Raiziss 同 上 53 : 324 1946
- 6) Feldman, Hinshow & Mann 同 上 50 : 413 1944
- 7) Hinshow. Ann. inter. med. 22 : 696 1945
- 8) Sweany, Sher & Klock Ame. Rev The. 53 : 254 1946
- 9) Smith, McClosky & Jackson 同 上 55 : 366 1947
- 10) 日置・中源 金沢医大結研年報(第3年) 17, 107 1945
- 11) 中源作太郎 同 上(同上) 121 1945
- 12) 加納正 同 上(同上) 145 1945
- 13) 中野保二 同 上(同上) 179 1945
- 14) 岡本・松田・国保等 同 上(同上) 251 1945
- 15) 浅野文月 同 上(第4年) 17 1946
- 16) 日置・小坂 同 上(同上) 43 1946
- 17) Feldman, Hinshow & Moses. Ame. J. med. Sc. 207 : 290 1944
- 18) Smith & McClosky Ame. Rev. The. 52 1945
- 19) 武田・岡野・服部・前島・三浦 「結核」 昭26年 3月号