

## ジフテリアの実験治療学的研究 (12報)

ジフテリア菌感染海猿に対する抗生物質  
解毒剤の併用効果について

金沢大学医学部第二内科教室(主任 日置教授)

松 永 勇

(昭和32年2月22日受付)

## Experimental Studies in the Therapy of Diphtheria Infection

Report 12. The Combinative Effect of an Antibiotic (Aureomycin)  
and an Antidote (Thiosalicylic Acid) against the Infection of  
Guinea Pigs with Corynebacterium Diphtheriae

Isamu Matsunaga

*The Second Medical Clinic, School of Medicine, Kanazawa University**(Director : Prof. Dr. M. Heiki)*

## 緒 言

著者は前報<sup>1)</sup>においてジフテリア毒素の解毒に関し、数種の含硫化合物の効力を検討し、被検物質中 thiosalicylic acid の優れた効果を始めて見出した。この種研究としては従来、ascorbic acid<sup>2) 3)</sup>, glycyrrhizine<sup>4) 5)</sup> について同様解毒効果を認めた報告があるが、上記物質の効果は glycyrrhizine のそれに遙か優り、ascorbic acid の成績をも凌駕することが出来たことは甚だ注目し値した。

そこで今回は、ジフテリア菌接種海猿に対し、抗菌剤としては Aureomycin-HCl を選定し、これと前記

解毒剤たる thiosalicylic acid との併用効果を検討することにした。蓋し Aureomycin-HCl を使用せるは、先に教室の中村<sup>6)</sup>が同じくジフテリア菌接種海猿に対し、数種の抗菌剤の治効力を比較してその優秀性を認め得たるによるものである。

但し人のジフテリア感染に対して従来知られたる如何なる抗菌剤と雖も、そのみを以てして充分な効果を得しめないことは既に人の知るところで、ここに治療法の向上を目指してなお研究の余地が残されている現状である。

## 実 験

## 実験材料並びに実験方法

1) 実験動物 供試動物として 260g 前後の健康雄性海猿をこれに宛てた。

2) 接種材料 本学細菌学教室より分譲を受けた Park Williams No. 8 (Toronto 株) を使用した。

3) 菌液の調製 血液寒天斜面培地に 37°C, 72時間培養した菌苔を秤量し、生理食塩水に懸濁せしめ、その 1cc 中に 4mg を含有するが如くした。

4) 注射菌量及び接種方法 予備実験として海猿15

頭を3頭宛の5群に分ち、夫々菌量 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg を背部皮下に注射し、必要とする毒量を検定した。この際菌の毒力は第1表にこれを示すが如くであつた。

即ち菌量 2mg 接種群においては全頭生存し、3mg 群にあつてはなお1頭の生存を示したが、4mg 以上の接種群は4日以内にすべて死亡した。しかし本菌の毒力は恒に一定しているとは限らず、培養によつて多少の動揺を示し、これに対して薬物の併用効果を検する

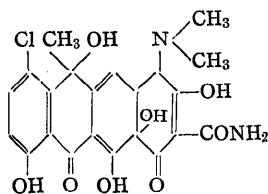
第1表 使用ジフテリア菌株の毒力

菌量	体重 g	経過日数											生存率	
		1	2	3	4	5	6	7	8	...	...	14		
2mg	260	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{3}{3}$
	250	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	250	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
3mg	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{1}{3}$
	260	○	○	○	○	○	○	死						
	250	○	○	○	死									
4mg	260	○	○	○	死									$\frac{0}{3}$
	260	○	○	死										
	250	○	死											
5mg	260	○	○	死										$\frac{0}{3}$
	250	○	死											
	250	○	死											
6mg	270	○	死											$\frac{0}{3}$
	260	○	死											
	250	○	死											

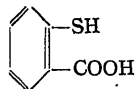
に、夫々幾許量使用すれば適当であるかを知ることが必ずしも容易でなかつたために、以下成績を得る迄に必要以上の努力を要したことは止むを得なかつた。

#### 5) 供試薬物及び薬液の調製

##### 1. Aureomycin-HCl (Lederlé 社 純品)



##### 2. Thiosalicylic acid (教室製造, 融点 162°C)



### 実験成績

#### 1) 菌量 6mg を接種した場合

a) 菌のこの量を以てして毒力の強力であつたことは対照獣の48時間以内に全頭死亡していることで明らかである。これに対して薬物の使用量を如何にせば併用効果を知るに便であつたか、最初のことで見当がつかなかつたため試みに Aureomycin-HCl 2.5mg

両製剤共これを水に溶解せしめるに際して、弱苛性ソーダ液を用いて溶解、PH を略々中性ならしめた後、菌接種直後同側の皮下(但し部位を異にして)これを注射した。使用量は夫々後段にこれを記す。

6) 効果判定 感染後の観察期間を14日間と定め、供試全頭数に対する生存頭数を以て効果判定の基準とし、併せてその生存日数を参考した。

斃死せるものは無論、観察期間を経過してよく生存し得たるものもこれに致死せしめて組織学的検索を行い、ジフテリア死によれることを確認した。

thiosalicylic acid 15mg を使用したところ、両剤個別使用においては勿論、これを併用しても試獣を死から救い得なかつた。但し併用群にあつて生存日数が僅か1日乍ら延長を見たことは、併用効果の皆無でないことを知らしめるものがあつた。

b) 同じく菌量 6mg を接種した。但し Aureomy-

第2表 菌量 6mg 接種海獺に対する効果

菌 量 6mg	体重 g	経 過 日 数							生 存 率
		1	2	3	4	...	14		
Aureomycin-HCl 2.5mg Thiosalicylic acid 15mg	260	○	○	死					$\frac{0}{3}$
	260	○	○	死					
	250	○	○	死					
Aureomycin-HCl 2.5mg	270	○	死						$\frac{0}{3}$
	260	○	死						
	260	○	死						
Thiosalicylic acid 15mg	260	○	死						$\frac{0}{3}$
	260	○	死						
	250	○	死						
対 照 群	270	○	死						$\frac{0}{3}$
	260	○	死						
	260	○	死						

cin-HCl を 4mg に増量し, t hiosalicylic acid を初回に 15mg, 4 時間後さらに 10mg を追加注射することにした。

その結果は第3表成績の示す如く, 対照獣においては第2日に2頭, 第3日に1頭が夫々死亡し, 単独群

では両者共に1頭のみが第2日に死亡し, 残り2頭は第3日迄生存したが, 薬効は余り認め難い。これに反し thiosalicylic acid 併用群では第3日と第5日に夫々1頭宛死亡し残り1頭は良く生存し得たので, 薬物の併用効果はここに明らかに認められた訳である。

第3表 菌量 6mg 接種した場合の併用効果

菌 量 6mg	体重 g	経 過 日 数										生 存 率
		1	2	3	4	5	6	...	...	14		
Aureomycin-HCl 4mg Thiosalicylic acid 25mg	260	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{1}{3}$
	260	○	○	○	○	死						
	250	○	○	死								
Aureomycin-HCl 4mg	270	○	○	死							$\frac{0}{3}$	
	260	○	○	死								
	250	○	死									
Thiosalicylic acid 25mg	270	○	○	死							$\frac{0}{3}$	
	260	○	○	死								
	250	○	死									
対 照 群	270	○	○	死							$\frac{0}{3}$	
	260	○	死									
	260	○	死									

2) 菌量 5mg を接種した場合

a) 今回は菌量を 5mg に減じ, これに対し Aureomycin-HCl を 5mg thiosalicylic acid を 15mg 使用してその結果如何を見ることにした。

即ち第4表に示された如く, 対照群は第3日以内に全頭死亡したが, Aureomycin-HCl 単独群及び併用群共に2頭の生存を認めしめたので, これを以てその併用効果を判ずるに難かつた。これは Aureomycin-

HCl の使用量が過ぎたことを示すと共に、菌量を 5 mg に減じて *thiosalicylic acid* 15mg 単独使用のみでは試験獣を死より救い得ないことを示すものであつた。

第 4 表 菌量 5mg を接種した場合の併用効果

菌 量 5mg	体重 g	経 過 日 数										生 存 率
		1	2	3	4	5	6	...	...	14		
Aureomycin-HCl 5mg <i>Thiosalicylic acid</i> 15mg	260	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{2}{3}$
	260	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	250	○	○	○	死							
Aureomycin-HCl 5mg	260	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{2}{3}$
	250	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	250	○	○	死								
<i>Thiosalicylic acid</i> 15mg	270	○	○	○	死							$\frac{0}{3}$
	260	○	○	死								
	250	○	○	死								
対 照 群	260	○	○	死								$\frac{0}{3}$
	260	○	死									
	260	○	死									

## b) 同じく菌量 5mg を接種した場合

今回の実験にあつては第 4 回の実験に得られた成績に鑑み、菌量 5mg 使用に対し、Aureomycin-HCl を 1mg 減量して 4mg とし、他方 *thiosalicylic acid* を 15mg 宛 4 時間毎に 3 回、計 45mg に増量して併用効果の如何を検討せんとした。即ち Aureomycin-HCl

単独群においては、1 頭の生存を得たに止まつたが、*thiosalicylic acid* との併用において 2 頭の生存を認めしめ、期待する併用効果の存することが知られた。なお *thiosalicylic acid* をこの量使用せる場合には若干の死期延長が認められたが、遂に試験獣を死から救い得なかつた。

第 5 表 菌量 5mg を接種した場合の併用効果

菌 量 5mg	体重 g	経 過 日 数										生 存 率
		1	2	3	4	5	6	...	...	14		
Aureomycin-HCl 4mg <i>Thiosalicylic acid</i> 45mg	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{2}{3}$
	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	260	○	○	○	死							
Aureomycin-HCl 4mg	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{1}{3}$
	265	○	○	○	○	死						
	260	○	○	○	死							
<i>Thiosalicylic acid</i> 45mg	270	○	○	○	○	○	死					$\frac{0}{3}$
	265	○	○	○	死							
	260	○	○	死								
対 照 群	265	○	○	死								$\frac{0}{3}$
	260	○	○	死								
	260	○	死									

5) 菌量 4mg 接種海獺に対する効果

第5回実験において更に成績の向上を期待して菌量を 4mg に減量した。但し Aureomycin-HCl の使用量は 4mg に据え置き thiosalicylic acid は前回試験における如く 15mg 宛 4 時間毎に 3 回、計 45mg 使

用することとした。その成績は第6表に示された如く Aureomycin-HCl 単独群においては 1 頭の死亡を見たに反し、併用群において全頭生存し得た。而うして thiosalicylic acid 単独使用群では稍々 死期の延長を認めしむるのみであつた。

第6表 菌量 4mg を接種した場合の併用効果

菌 量 4mg	体重 g	経 過 日 数											生 存 率
		1	2	3	4	5	6	...	...	14			
Aureomycin-HCl 4mg Thiosalicylic acid 45mg	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{3}{3}$
	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	265	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Aureomycin-HCl 4mg	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	$\frac{2}{3}$	
	270	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	260	○	○	○	○	死							
Thiosalicylic acid 45mg	270	○	○	○	○	死						$\frac{0}{3}$	
	260	○	○	○	○	死							
	260	○	○	死									
対 照 群	270	○	○	○	死							$\frac{0}{3}$	
	270	○	○	死									
	260	○	死										

考 按

この種実験を施行するに際し、吾々の場合には種々困難を伴つた。

第一に試験たる海獺を一気に多数頭重量を揃えて飼育することに恵まれなかつた。一方菌の毒力は大凡そは一定していたが、培養毎に若干宛相違するものがあり、これに薬物の適当なる量を配しなければならなかつたので、それらの併用効果を知るために間々失敗を繰返さざるを得なかつた。

しかし、幸いに幾度かの予備実験の後兎も角も薬物併用の夫々単独使用に優る効果を実証し得た。

thiosalicylic acid にある程度強力にジフテリア菌毒素を中和し得ることは前報にこれを示した如くであるが、かかる解毒物質のみを以てして少なくともこの量の菌接種による感染から動物を免がれしめることは出来ない。

これに反し Aureomycin-HCl はかかる条件の下にこれを単独注射して、その量さえ多ければ試験を感染

死から救い得るのであるが、その薬効量以下を用いた場合、これに thiosalicylic acid を配して試験を全頭死から救つたことは前者の補助剤としての効果を認めしめるに充分であらう。

先にも触れたように、人のジフテリア感染を治療するには Aureomycin-HCl の使用量を如何に増量しても充分でないことは臨床的に既定の事実である。今や thiosalicylic acid がこれに配すべき有力な補助剤であるとすれば、臨床上吾々の期待するところは甚だ大なるべきであるが、遺憾乍らそれ自身の毒性（体重18~20g のマウスの最小致死量 5mg）の聊か大なるために、本剤を臨床に直ちに使用せんとする吾々の意欲を阻むものがある。とはいいい乍ら、このようにしてジフテリア毒素を可成り強力に中和するに足る物質の存在が知られ、実験的に治療上の補助効果が実証されたとすれば、これを基礎として研究が更に進めらるべきは勿論である。

## 結 論

海猿のジフテリア菌感染に対し一定量の抗菌物質が効果を示すことは先に知られているが、著者は抗菌剤として Aureomycin-HCl を使用すると共に、これに配するに著者の始めて見出した同毒素強力中和剤 thiosalicylic acid を以てし、実験的にその治果療効

を増進せしめ得るものがあることを述べた。

拙筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師日置教授並びに菌株を御分譲下された本学細菌学教室に深甚の謝意を表します。

## 文 献

- 1) 松永勇： 十全医学会雑誌，57，1353，1955.
- 2) 横山： 細菌学雑誌，508，395，1948.
- 3) 渭東： 日本微生物学病理学雑誌，32，625，1938.
- 4) 市川・斎藤： 医学と微生物

- 学，14，268，1949.
- 5) 野田・原： 日新医学，25，1094，1936.
- 6) 中村： 十全医学会雑誌，55，479，1953.