

輸血梅毒の防止に関する実験的研究

第1報 *Borrelia duttonii* 及び *Trypanosoma gambiense*, *Spirochaeta morsus muris* についての実験的研究

金沢大学医学部微生物学教室(主任: 谷教授)

専攻生 高野 宗一

(昭和32年9月12日受付)

Experimental Studies on the Prevention of Transfusion Syphilis

Report 1. Prevention of Infection by *Borrelia duttonii*, *Trypanosoma* *Gambiense* and *Spirochaeta Morsus Muris*

SŌICHI TAKANO

Department of Microbiology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. Dr. Tomoji Tani)

(本論文の要旨は第10回日本細菌学会北陸地方支部会において報告した)

I. 緒 言

Fordyce¹⁸⁾ (1915) による輸血梅毒の最初の報告以来、本邦にても欧米にても数多くの感染例が報告されている。これに加うるに Uhlenhuth⁵⁰⁾ (1913) が家兎実験梅毒により、第1期梅毒患者の血液19例中16例(84.2%)に感染の成立せることを証明し、その中4例はワッセルマン反応陰性であつたと報告すること、及び Berm⁷⁾, Levy & Ginsburg³⁸⁾, Feldman¹⁴⁾, Mc. Cluckie³⁵⁾ 等が所謂 “Syphilis déblée” として下疳前期又はワッセルマン反応陰性の給血者よりの梅毒感染例を記載すること等により、益々輸血による梅毒感染防止方法の重要性が認識せられ、既に多くの研究者により実験的及び臨床的に研究が続けられて来ている。

チトラート加保存血液中の *Treponema pallidum* (以下 Tp と略) の感染能力期間については、Ackermann³⁾ は *Malaria plasmodium* は8日、Tp は5日間の保存で破壊が起きるとし、Kolmer³¹⁾ は 4°~6°C で24時間保存で感染せずといい、Bloch⁸⁾ はチトラート加血液内の Tp は 5°C 保存で72時間でも生き残り、96時間では感染を見なかつたから、96時間又はそれ以上の保存で輸血梅毒の防止が可能となることが推論さ

れるといっている。しかし Turner⁴⁹⁾ は更に又詳細なる研究の結果、Tp を加え 2°C に保存した血液は48時間では感染するが、72時間では感染せず、梅毒家兎血液を同様に使用した場合には48時間でも感染を見なかつたと報告している。以上の実験成績の不定の因子として種々のものが挙げられるであろうが、その最も重要なものとしては接種 Tp の菌量の問題であろう。特にこの種の実験や、薬剤の效力比較の実験においては、接種菌量が成績に大きな影響を及ぼすものであるから、^{34), 37), 54), 64), 65), 69), 70), 72), 77), 78)} その定量使用が強く要求される。

緊急に新鮮血液の輸血の必要がある場合には、給血者の梅毒反応の如何に拘らず血液に薬剤の添加又は予防的治療を受血者に加えることが理想的である。この方面の研究で現在臨床的应用が可能であると思われるものは、砒素剤と抗生物質の使用に大別される。Kast²⁹⁾ (1939) 及び Eichenlaub¹³⁾ (1941), 陳⁷⁴⁾ (1950), Schmidt⁴⁰⁾ (1953) 等は Neoarsphenamine 又は Mapharsen, Mapharsol を新鮮血に15分間作用せしめることを推賞し、中尾⁶⁷⁾ (1954) は抗生物質中、特に Penicillin の予防的治療法を優れたものとしてい

る。

従つて砒素剤と抗生物質の *Spirochaeta* 及び原虫に対する感染防禦力を比較検討することは必要なことであるが、未だこれに関する報告がない。私はまず各薬剤の *Borrelia duttonii* 及び *Trypanosoma gambiense*, *Spirochaeta morsus muris* に対する予防力の

研究を本題の予備実験として行つたのであるが、全実験を通じて感染病原体数、薬剤の作用時間、温度等の条件を一定にするようにして、砒素剤及び抗生物質の7種薬剤について予防効果の比較を試み、知見を得たのでここに報告する。

II. *Borrelia duttonii* に対する感染予防実験

Borrelia recurrentis (以下 *Bor* と略) に対する薬剤の効果に関する諸家の研究を見ると、Prowazek³⁹⁾ は10%サポニンを作用させて完全に不動になることを認め、保科⁵⁸⁾ は満洲系 *Bor* にコカイン、トロパコカイン、アコイン等を作用させて運動及び感染能力を観察し、稍々効果のあることを報告し、山中・里見・松尾⁸⁰⁾ は常用色素の極量を *Bor* 感染マウスに静脈注射して、30分後に予防力を発揮したものに *Gentiana-violett*, *Methylenblau*, *Hamatoxilin* があつたが、ごとく化学療法として成功をおさめることは困難であつたといひ、平石⁵⁹⁾ は *Bor. duttonii* の感染実験で、トリパフラビンの0.01%含有血液の場合には、保存時日4日迄感染し、塩酸キニーネ0.1%の場合には3日迄、氷室保存では最大25日保存迄感染したといつてゐる。Ackermann & Salkind³⁾ は Ackermann & Filatov¹⁾ の保存血液中における *Malaria plasmodium* に対する *Chinin* の効果に関する一連の実験より、保存血液中の *Bor* は *Chinin* の3日間の作用で殺され、*Chinin-Trypaflavin* では24時間であり、薬剤の混入なき保存血液中では抵抗が甚だ強く、113日後でもなお生存し病原性があつたといつてゐる。北川・陳⁶²⁾ は水銀製剤中、マーセタート、マーゾニン、マーキロクロームは食塩水又はブドウ糖中では *Bor. duttonii* に対する殺 *Bor* 力は強力であるが、血中では殆んど作用しないことを認め、アクリジン系色素剤のイスラビンも同様であり、リバノール、塩酸キニーネは食塩水中では殺 *Bor* 力なく、*Salvarsan* より *Mapharsol* の方が効果のあることを報告している。金製剤では、Feldt¹⁵⁾ は *Bor* 感染マウスに13の金剤を使用して効果を認め、Steiner⁴⁴⁾、戸田⁷⁵⁾、山本⁷⁹⁾ は実験 *Bor* で *Solganal* の効果は *Neosalvarsan* より優れているといひ、広木⁵⁷⁾ は両剤の併用治療の方が効果のあることを証明している。石井⁵⁹⁾、⁶⁰⁾ 等は *Sulfonamid* 剤の中で *Sulfapyrimidine* 及び *Sulfathiazole* が *Bor* 感染マウスに経口的に治療効果があ

ることを認めている。砒素剤が *Bor* の治療面において有効なことは、Ehrlich¹²⁾ により *Salvarsan* の発見当初より明らかなことであるが、その予防面より観察すると、Ackermann & Prostasov²⁾ は1,000倍 *Neosalvarsan* 加及び1,000倍塩酸キニーネ加 *Bor* 保存血液を海鼠に接種した場合、前者では50%に、後者では完全に陰性であつたといひ、陳⁷⁴⁾ は *Bor. duttonii* を用いて *Neosalvarsan* は血液内で効力が低下し、15分間作用2,500倍の濃度でも殺 *Bor* 力がなく、*Mapharsol* は12,500倍で殺 *Bor* 力を発揮することを述べ、吉田⁸¹⁾ は陳の追試を行つてこれを認めている。抗生物質の *Bor* に対する治療効果については、*Penicillin* は *Nearsphenamine* より有効²⁴⁾ ともいわれ、又実験的には *Aureomycin*, *Chloramphenicol*, *Terramycin* がよく効くが、*Aureomycin* の臨床結果がよいといわれている²¹⁾、²⁷⁾。Thompson⁴⁷⁾ は *Bor. novyi* 感染マウスで *Chloramphenicol* は有効であるが、*Penicillin G* より治療面では劣るといひ、小森谷⁶³⁾ は *Penicillin G*, *Streptomycin*, *Terramycin*, *Aureomycin*, *Chloromycetin* が *Bor. duttonii* の運動、形態の変化、感染能力等に及ぼす影響を研究し、それぞれ効果のあることを認め、花岡⁵⁴⁾ は *Bor. duttonii* には *Aureomycin*, *Terramycin*, *Penicillin*, *Streptomycin* の順に有効であつたが、あとの2者は前2者に比し遙かに治療効果が劣るといつている。樋口⁵⁵⁾ は *Bor. duttonii* に対しては、*Aureomycin*, *Terramycin*, *Chloromycetin* の順に治療効果があると述べているが、これに続く予防面においては、中尾⁶⁷⁾ は *Bor. duttonii* 含有血液に *Penicillin G* 及び *Aureomycin*, *Terramycin*, *Chloromycetin*, *Streptomycin* をそれぞれ混合してマウスに接種した場合、混合直後よりも一定時間放置した方が予防効果のあることを実験的に示し、あらかじめ油性 *Penicillin* を注射する感染防止方法も試みている。

以上の諸研究の中で、*Bor. duttonii* の治療に有効

と思われるものは金製剤と Sulfamin 剤、砒素剤、抗生物質であるが、この中で広く感染予防に使用し得るものは砒素剤と抗生物質であろう。私は従つて 2 種類の砒素剤と 5 種類の抗生物質を使用して予防実験を行ったが、薬剤の予防実験を行う前に使用菌量を一定にする必要があるので、最小感染量に関する実験を全実験を通じて行つた。

第 1 節 *Borrelia duttonii* の最小

感染量に関する実験

接種菌量の多少により、発病率及び死亡率、潜伏期等に影響を及ぼし、ひいては実験成績に差異を生ずるため、*in vitro* に増菌の困難なる菌に対しての菌数測定は早くより研究されて来ている。即ち、子安⁶⁴⁾は血球計算器を用いて測定し、野平⁷⁰⁾は毛細管ピペットを用いて一定の検液を多数の標本に分割して測定し、Tomas⁴⁶⁾は顕微鏡下に *Spirochaeta* を捕捉出来るような特殊装置を使用し、谷⁷³⁾、泉⁶¹⁾、Magnuson³⁴⁾、Morgan³⁷⁾は顕微鏡 レンズの倍率を基とした計算により測定を可能ならしめている。

Bor の最小感染量については、子安⁶⁵⁾、野平⁷⁰⁾はマウスについて、杉本⁷²⁾は海狸について、山本⁷⁸⁾はラットについて報告しているが、何れも 1 条で感染し得たものはない。

実験材料及び方法

使用 Bor 株： 広く病原性を有し、一般実験に使用されている *Borrelia duttonii* (以下 Bor. d. と略) 株で、これは当教室にてマウスにより継代保存している株であるが、詳細に観察すると、その毒力に稍々強弱の波があるように感じられるので、毒力の強い時期を選んで使用した。

使用動物： 市販雑系マウスで、入手後 1 週間以上飼育し、その中体重凡そ 15gr のものを実験に供した。

Bor の計算方法： 谷⁷³⁾法によつた。即ちマウスの発病最盛期において、心臓より約 0.4cc を採血し、これを B-N 液 (ブイヨン 1 分、生理食塩水 4 分の混合液) にて約 100 倍前後に希釈し原液とした。夏期のごとく温度の高い時には、Bor は速かに自発凝集を起し計算に支障をきたすため、そのような危険が予知される場合には原液及び希釈液は実験中でも冷却使用し、速かなる実験の進行を計つた。次に原液の 0.005 cc をマイクロピペットで正しく計り、のせガラスに置いて、これを 20×30mm のふたガラスで一様に延ばして蓋い、接眼 3、対物 $\times 12$ 、筒長 140 (Leitz) の条

件で 60 暗視野中の Bor 数を算した。視野半径 8/100 mm、視野面積 0.02mm² となり、ふたガラス面積 20×30mm² であるから、

被検液 1cc 中の菌数＝

各視野の平均菌数 × 600/0.02 × 1/0.005

即ち 60 視野中の総 Bor 数に 10⁵ を乗ずれば原液 1cc 中の Bor 数が判明する。

希釈及び接種部位： 原液を B-N 液により希釈し、0.5cc 当り 10⁷、10³、10²、10、1 条の Bor を含むような菌液を作り、その 0.5cc 宛をマウスの腹腔内に注射した。1 群を 5 匹宛とし、同様な実験を 2 回行つた。

観察方法： Bor 接種翌日より 17 日間毎日一定時にマウス尾端よりの血液を暗視野下で観察し、Bor の発現状況を視野中の Bor 数で記録し、40 視野以上を観察しても Bor を認め得ないものを陰性とした。観察第 14 日目迄血中に Bor を認め得ないマウスには、Bor の再接種を行い、その発現状況により感染の有無を検討した。

実験成績

同じ条件で同様な実験を 2 回繰り返して、実験の誤差をも検討してみたが、殆んど同様な成績を示し、最小感染 Bor 数のほかは差が認められなかつた。(第 1 表)

第 1 表 接種 Bor 数と感染との関係

接種 Bor 数	発病マウス	
	使用マウス	
	第 1 実験	第 2 実験
10 ⁷	5/5	5/5
10 ³	5/5	5/5
10 ²	5/5	5/5
10	4/5	4/5
1	0/5	1/5

従つて 2 回の実験結果を総合してみると (第 2 表)、それぞれ 0.5cc 当りに含有する Bor 数を 0.5cc マウスに接種した場合には、10⁷~10² 条では使用マウス 10 匹全部が感染し、10 条では 8 匹が、1 条では 1 匹が感染した。即ち 1D₁₀₀ (100%感染量) は 100 条であり、1D₉₀ (90%感染量) は 31.6 条で、1D₅₀ (50%感染量) は 3.7 条で、最小感染量は 1 条である。

次に潜伏期と接種量との関係をみると、10⁷ 条を接種した場合には 24 時間後には殆んどすべてのマウスに

第2表 感染率及び潜伏期(2実験の計)

接種 Bor 数	発病マ ウス / 使用 マウス	感染 率 %	平均潜伏日数
10 ⁷	10/10	100	1.1±0.3
10 ³	10/10	100	3.5±0.7
10 ²	10/10	100	3.8±0.6
10	8/10	80	4.4±0.5
1	1/10	10	5.0

Bor を認め、平均潜伏日数は 1.1 ± 0.3 日となつたが、10³ 条及びそれ以下のものでは接種 Bor 数の減少と共に潜伏期の延長を認め、1 条接種での感染例は唯 1 例であるが、5 日間の潜伏期を要した。

第2節 *Borrelia duttonii* に対する 各薬剤の予防効果に関する実験

Bor の最小感染量に関する実験を予備実験として一応の知見を得たので、Bor の一定量と、一般に安易に入手使用しうる砒素剤及び抗生物質の一定量とを混じ、一定時間後の予防効果を知るための実験を行った。

実験材料及び方法

使用 Bor 数 : Bor. d. の 1D₅₀ の約 10⁵ 倍の量が薬剤の作用を受けて注射さるる如くにした。即ち最小感染量の実験における同様に Bor. d. 含有血液を谷法により算定し、0.25cc 当り 5×10^5 条の Bor. d. を含む如くに B-N 液にて希釈したるものを作製し菌液とした。

使用薬剤 :

- (1) Mapharsol (ML と略)
Mapharsemin (第一製薬)
- (2) Arsenobenzolnatrium (Sal と略)
Neo-Neo-Arsemin (第一製薬)
- (3) Penicillin (P と略)
Penicillin G Natrium 結晶 (台糖)
- (4) Tetracycline (AM と略)
Achromycin (静注用) (武田薬品)
- (5) Oxytetracycline (TM と略)
Terramycin (静注用) (台糖)
- (6) Chloramphenicol (CM と略)
Chloromycetin (純末) (三共製薬)
- (7) Streptomycin (SM と略)
硫酸 Dihydrostreptomycin (塩野義製薬)

以上の砒素剤 2 種、抗生物質 5 種を使用した。

薬剤の希釈は使用最高濃度迄は滅菌蒸溜水にて、それ以下の使用濃度迄の希釈は 0.85% 生理食塩水にて行つた。但し CM においては常温では溶解困難であるので、加温してその最高溶解濃度の 8mg/cc を使用最高濃度として使用した。

薬剤の作用時間 :

輸血の実験面において、薬剤混合後 15 分間放置くらいが時間的に適当と思われ、又試みに P を用いて 15 分、30 分、1 時間作用後の PD₅₀ (50% 予防量) を求め比較検討したところ、その差は全くみられなかつたこと等により、薬剤の作用時間は一律に 15 分と限定した。

実験方法 :

所要最高濃度の薬剤をそれぞれ生理食塩水にて段階的に希釈し、その 0.25cc と、菌液 0.25cc (5×10^5 条) とを混じ、23°C の浴槽中に 15 分間放置せる後、1 群 5 匹のマウスの腹腔内に混合液 0.5cc 宛を注射した。対照にも 5 匹のマウスを用い、菌液と生理食塩水を 0.25cc 宛加え、15 分後に同様腹腔内に注射した。

観察 : Bor. d. の最小感染量に関する実験と同様に行つた。即ち観察期間は 17 日とし、連日一定時にマウスの尾端血液を暗視野にて 40 視野宛を観察し、14 日目に至るも未だ Bor を認めないものには、Bor の再接種をした。本実験においては観察途中 Bor の発現前に斃死せるもの、及び再接種後も Bor を認め得ないものがあつたので、これらは実験成績より除外した。

実験成績

(1) ML : Bor 菌液 0.25cc と ML 希釈液の 0.25cc 当り 250γ より 6.25γ 迄を含むもの 0.25cc を混合し、15 分間放置せるものをマウスの腹腔内に注射せる場合、即ち 0.5cc 当り 250γ より 6.25γ 迄を含むものを 0.5cc 注射せる場合には、50γ 迄は全例に Bor の発現を認め、予防効果は全く認められないが、100γ では 4 匹中 1 匹のみが発病し、250γ では 4 匹とも発病が防止された。

この場合の 100% 予防量 (以下 PD₁₀₀ と略) は 0.5cc 当り 250γ で、90% 予防量 (以下 PD₉₀ と略) は 173γ、50% 予防量 (以下 PD₅₀ と略) は 79γ で最大無効果量 (maximum non-protective dose, 以下 MNPD と略) は 50γ である。

注射後 Bor 発見迄の日数は ML の濃度と比例して延長し、対照は 1.4 ± 0.5 日であるのに、6.25γ では

5.2±1.4 日を要し、それより濃いものでは順次に延長し、100γ では 8 日を要した。(第 3 表)

第 3 表 ML の予防成績
ML 0.25cc に菌液 0.25cc を加え
15分後マウスに注射せる場合

γ/0.5cc	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.4±0.5
6.25γ	5/5	0	5.2±1.4
12.5γ	5/5	0	6.0±1.1
25γ	4/4	0	6.3±0.8
50γ	4/4	0	8.0±1.2
100γ	1/4	75	8.0
250γ	0/4	100	

第 4 表 Sal の予防成績
Sal 0.25cc に菌液 0.25cc を加え
15分後マウスに注射せる場合

γ/0.5cc	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.2±0.4
62.5γ	5/5	0	6.0±0.6
125γ	4/4	0	6.0±0.7
250γ	3/3	0	8.3±2.0
500γ	1/3	66	8.0
1,000γ	0/3	100	
2,500γ	0/4	100	

(2) Sal : 0.5cc 当り 2,500γ より 62.5γ迄を含むものでは、62.5γ より 250γ迄は全く予防力は認められないが、500γ では 3 匹中 1 匹が発病し、1,000γ 以上から完全な予防効果が得られた。従つて PD₁₀₀ は 1,000γ となり、PD₉₀ は 812γ, PD₅₀ は 422γ, MNPD は 250γ となる。(第 4 表)

Sal 濃度と平均潜伏日数は大体において比例し、62.5γ では 6.0±0.6 日で、250γ では 8.3±2.0 日を要し、500γ では 1 例のみで 8 日を要した。

(3) P : 抗生物質は主として殺菌的作用¹¹⁾を有するものと、発育抑制的作用を有するものとに大別され、P は前者に属するといわれるが^{22), 27)}, Bor に対しても P が殺 Sp 作用を示すか、又は発育抑制作用の傾向が強いかなをも併せ知るために、P の作用時間を 15分、30分及び 1 時間とする実験を行った。

第 1 実験を 15分放置と 30分放置とし、第 2 実験を 15分放置と 1 時間放置として行つたところ、第 1 実験では 15分、30分放置共に 0.5cc 当り 500u から 10,000u 迄は全く予防力がなく、僅かに平均潜伏日数の延長によつてその効力が推定され、20,000u では共に 4 匹中 1 匹の発病を見、50,000u で共に完全な予防効果を認めた。第 2 実験では 15分、1 時間放置共に稍強く予防効果が現われ、15分放置では 5,000u より、1 時間放置では 10,000u より効果がみえ始めたが、完全な予防効果は共に 50,000u において期待し得られた。(第 5 及び 6 表)

しかし 15分放置 (2 実験の計) 及び 30分、1 時間放置の予防力を比較してみると第 7 表のごとく、0.5cc 当りの P の予防力は、PD₁₀₀ は 3 者共に 50,000u で

第 5 表 P 15 分 放 置

u/0.5cc	第 1 実 験			第 2 実 験			計	
	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.6±0.8	5/5	0	1.0	0	1.3±0.6
500u	5/5	0	2.6±0.8	5/5	0	2.0	0	2.3±0.6
1,000u	5/5	0	2.0	5/5	0	2.6±0.5	0	2.3±0.5
2,000u	5/5	0	2.8±0.7	5/5	0	2.8±0.7	0	2.8±0.7
5,000u	5/5	0	4.2±2.0	4/5	20	6.8±1.3	10	5.3±2.2
10,000u	3/3	0	5.3±2.5	3/5	40	6.7±0.5	25	6.0±1.9
20,000u	1/4	75	11.0	1/4	75	10.0	75	10.5±0.5
50,000u	0/4	100		0/5	100		100	

第 6 表 P 30 分及び 1 時間放置

u/0.5cc	30 分 放 置			1 時 間 放 置		
	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.6±0.5	5/5	0	1.0
500u	4/4	0	2.0	5/5	0	2.0
1,000u	5/5	0	2.6±1.2	5/5	0	2.2±0.4
2,000u	4/4	0	3.0±0.7	4/4	0	2.8±1.3
5,000u	5/5	0	2.4±0.5	5/5	0	5.4±1.7
10,000u	4/4	0	7.3±1.5	3/4	25	6.3±0.5
20,000u	1/4	75	7.0	3/5	40	7.5±1.5
50,000u	0/4	100		0/5	100	

あるが、PD₉₀、PD₅₀、MNPД においては逆に放置時間の増加と共に予防に要するP 量が多くなるか、又は不定の結果となつて現われた。これは Bor の毒力又は使用マウスの個体差によるものであらうが、1 時間以内のP の作用では予防力の増加は特に認められないものと推定される。従つて Bor. d. に対しては 50,000 u/0.5cc 以上では殺菌的に、それ以下では發育抑制的に作用するものと思考される。

第 7 表 P の予防力 (u/0.5cc)

放置時間 予防力	15 分	30 分	1 時間
PD ₁₀₀	50,000u	50,000u	50,000u
PD ₉₀	34,700u	34,700u	42,900u
PD ₅₀	14,200u	15,800u	23,300u
MNPД	2,000u	10,000u	5,000u

〔註〕 PD₁₀₀ は完全予防量
PD₉₀ は90%予防量
PD₅₀ は50%予防量
MNPД は最大無効果量
15分放置の成績は 2 実験の計

(4) AM : 0.5cc 当り 1γ より 10,000γ 迄を含むものを作用させた。潜伏期より推定しても 10γ 迄は対照と同じく 1 日で、殆んど予防効果は認められないように思われるが、100γ に至つて完全な予防効果を示した。10,000γ で AM の毒性のために注射後24時間以内に 5 匹中 3 匹が死亡した。PD₁₀₀ は 100γ で、PD₉₀ は 79γ、PD₅₀ は 32γ、MNPД は 10γ である。(第 8 表)

(5) TM : AM と同様に 0.5cc 当り 1γ より 10,

第 8 表 AM の予防成績

γ/0.5cc	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.0
1γ	5/5	0	1.0
10γ	5/5	0	1.0
100γ	0/5	100	
1,000γ	0/5	100	
10,000γ	0/2	100	

000γ 迄を含むものを作用させた。10γ 迄は全く予防効果は認められず、100γ で完全な効果を發揮した。10,000γ ではその毒性のために24時間以内に使用マウスの 5 匹全部が死亡した。(第 9 表) PD₁₀₀ は 100γ、PD₉₀ は 79γ、PD₅₀ は 32γ、MNPД は 10γ である。

第 9 表 TM の予防成績

γ/0.5cc	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.0
1γ	5/5	0	1.0
10γ	5/5	0	1.0
100γ	0/3	100	
1,000γ	0/4	100	
10,000γ	0/0		

(6) CM : 0.5cc 当り 10γ より 2,000γ 迄を含むものを使用した。CM は 8,000γ/cc 以上は温湯中に

でも溶解せざるため、 $2,000\gamma/0.25\text{cc}$ が使用可能の最高濃度のものである。予防効果は菌液 0.25cc を混じた 0.5cc 当り $2,000\gamma$ のものでも認められず全例発病し、唯僅かに $1,000\gamma$ 以上において潜伏期の延長により、その効果が覗い知られる。(第10表) 従つて PD_{100} , PD_{90} , PD_{50} , MNPD は共に $2,000\gamma$ 以上である。

第10表 CM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.0
10 γ	5/5	0	1.0
100 γ	5/5	0	1.0
1,000 γ	5/5	0	2.8 ± 0.7
2,000 γ	4/4	0	6.0 ± 1.4

(7) SM : 0.5cc 当り 100γ より $20,000\gamma$ 迄のものを使用した。 100γ では5匹共発病し、全く効果は認められないが、それ以上では潜伏期も7日と延長し、発病を抑制されたものもあつて、少々効果がある

ように見受けられるが、 $20,000\gamma$ でも完全に予防せず、5匹中1匹が注射後24時間以内に死亡した。(第11表) PD_{100} 及び PD_{90} は $20,000\gamma$ 以上であり、 PD_{50} は $3,310\gamma$, MNPD は 100γ である。

第11表 SM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.2 ± 0.4
100 γ	5/5	0	1.4 ± 0.5
1,000 γ	2/3	33	7.0
10,000 γ	1/4	75	7.0
20,000 γ	1/3	66	7.0

以上7種薬剤の Bor. d. に対する15分放置の予防成績を一括すると第12の如くなる。P の $1,420\text{u}$ を 1mg ⁶⁸⁾ として PD_{50} において量的に少量で予防する順に並べてみると、AM と TM は最小量で予防し、次は ML, Sal, SM, P の順に多量となり、CM は有効量不明である。

第12表 各薬剤の Bor に対する予防成績

γ 又は $\text{u}/0.5\text{cc}$	ML	Sal	P	AM	TM	CM	SM
PD_{100}	250 γ	1,000 γ	50,000 u	100 γ	100 γ	$> 2,000\gamma$	$> 20,000\gamma$
PD_{90}	173 γ	812 γ	34,700 u	79 γ	79 γ	$> 2,000\gamma$	$> 20,000\gamma$
PD_{50}	79 γ	422 γ	14,200 u	32 γ	32 γ	$> 2,000\gamma$	3,310 γ
MNPD	50 γ	250 γ	2,000 u	10 γ	10 γ	$> 2,000\gamma$	100 γ

〔註〕 Bor. duttonii の感染量 : 5×10^8 Bor/ 0.5cc ($\text{ID}_{50} \times 10^6$)

$> 2,000\gamma$ は $2,000\gamma$ 以上なることを示す。

PD_{100} — 100%予防量

PD_{90} — 90%予防量

PD_{50} — 50%予防量

MNPD — 最大無効量

第3節 薬剤の毒性に関する実験

以上の実験により各薬剤の予防量を知り得たが、Bor に対する各薬剤の予防力の優劣を比較検討するためには、化学療法係数によらなければならない。

よつて使用薬剤の個々について毒性の測定を行った。

実験方法

各薬剤を滅菌蒸留水にて希釈し、ML は $5\text{mg}/\text{cc}$, Sal は $50\text{mg}/\text{cc}$, AM 及び TM は $10\text{mg}/\text{cc}$, CM は $8\text{mg}/\text{cc}$, SM は $80\text{mg}/\text{cc}$ とし、これを原液とし、原

液を生理食塩水にて所要濃度に希釈し使用した。

マウスは体重 15gr 前後のもので、これより 1gr 以上の差の範囲を出ないものを使用し、ML 及び Sal の実験では1群を6匹宛とし、その他の薬剤の場合では5匹宛とした。

1cc 中に所定薬品量を含ませたものを、マウスの尾静脈より体重 15gr 当り 1cc を1分間で終了するごとく、徐々に注射した。

観察は7日間とし、死亡状況を観察した。

実験成績

(1) ML : 1mg では6匹とも24時間以内に死亡し, 0.66mg では4匹が24時間以内に, 残りは2日目に全例死亡した. 0.55mg では2日目に5匹, 3日目に1匹と全例が死亡した. 0.5mg では2日目及び3日目に各1匹宛死亡し, 他は7日以上生存し, 0.43mg では全例生存した. (第13表)

第13表 ML の 毒 性

mg/15gr	生存マウス
	使用マウス
1.0 mg	0/6
0.66mg	0/6
0.55mg	0/6
0.5 mg	4/6
0.43mg	6/6

(2) Sal : 10mg 及び 7.69mg, 6.66mg のものでは全例が24時間以内に死亡した. 5.88mg では1匹のみ生存し, 他は24時間以内に死亡し, 5mg では1匹が2日目に死亡した. 4.54mg 及び 4mg では全例生存した. (第14表)

第14表 Sal の 毒 性

mg/15gr	生存マウス
	使用マウス
10.0 mg	0/6
7.69mg	0/6
6.66mg	0/6
5.88mg	1/6
5.0 mg	5/6
4.54mg	6/6
4.0 mg	6/6

(3) P : 100,000u では注射終了直後痙攣を發して全例死亡し, 66,666u では4匹が 50,000u では2匹が注射直後1時間以内に痙攣を起して死亡し, この際死ななかつたものは7日間以上生存した. 33,333u では全例生存した. (第15表)

(4) AM : 5mg では全例, 3.5mg では2匹が24時間以内に死亡し, 3.5mg の残り3匹及び 2.5mg のものの全例は7日以上生存した. (第16表)

(5) TM : AM と同様に 5mg では全例死亡し, 3.5mg では3匹が死亡し, 2.5mg では全例生存した. (第17表)

第15表 P の 毒 性

u/15gr	生存マウス
	使用マウス
33,333u	5/5
50,000u	3/5
66,666u	1/5
100,000u	0/5

第16表 AM の 毒 性

mg/15gr	生存マウス
	使用マウス
2.5mg	5/5
3.5mg	3/5
5.0mg	0/5

第17表 TM の 毒 性

mg/15gr	生存マウス
	使用マウス
2.5mg	5/5
3.5mg	2/5
5.0mg	0/5

(6) CM : 6mg では全例が24時間以内に死亡し, 4mg では2匹が死亡し, 2mg では全例生存した. (第18表)

第18表 CM の 毒 性

mg/15gr	生存マウス
	使用マウス
2mg	5/5
4mg	3/5
6mg	0/5

(7) SM : 4mg では24時間以内に全例死亡し, 3mg では4匹が同様に死亡した. 2mg では全例が生存した. (第19表)

第19表 SM の 毒 性

mg/15gr	生存マウス
	使用マウス
2mg	5/5
3mg	1/5
4mg	0/5

これらの結果より 100%致死量 (以下 LD₁₀₀ と略) 及び50%致死量 (以下 LD₅₀ と略), 50% 耐量 (以下 TD₅₀ と略), 最大耐量 (以下 MTD と略) を求めると第20表のごとくなる。この場合 LD₅₀ と TD₅₀ と

は一致する。

P の 1,420u を 1mg として, LD₅₀ の比較をする
と, P, Sal, CM, AM, TM, SM, ML の順序に毒性が
強くなっている。

第20表 薬剤の毒性 (マウスの体重 15gr 当り)

mg又はu/15gr	ML	Sal	P	AM	TM	CM	SM
LD ₁₀₀	0.55mg	6.66mg	100,000u	5.0 mg	5.0 mg	6.0 mg	4.0 mg
LD ₅₀ (TD ₅₀)	0.51mg	5.42mg	53,600u	3.72mg	3.31mg	4.28mg	2.58mg
MTD	0.43mg	4.54mg	33,333u	2.5 mg	2.5 mg	2.0 mg	2.0 mg

〔註〕 LD₁₀₀ — 100%致死量
TD₅₀ — 50%耐量

LD₅₀ — 50%致死量
MTD — 最大耐量

第4節 *Borrelia duttonii* に対する

薬剤の予防力の比較

化学療法係数の $\frac{\text{最大耐量}}{\text{最小治癒量}}$ にならば, 以上の実験
で得られた50%予防量をもつて50%耐量を除した。即
ち $\frac{\text{TD}_{50}}{\text{PD}_{50}}$ により薬剤の予防力に関する係数を求めた。
(第21表) この係数値が大なる程, 予防的に優秀な薬
剤であることを示す。即ち AM, TM, Sal, ML, P の
順序に *Bor. d.* に対する感染予防力が下がることにな
る。今, P を 1 とすれば, AM はその31倍, TM は28
倍となつて同程度の予防力があり, Sal は 3.4倍, ML

は 1.7倍となる。CM 及び SM は使用に適しない。

第5節 小 括

Bor. d. を用いての最小感染量の実験及び7種類の
薬剤についての感染予防実験により, 次の結果を得
た。

(1) マウスに感染を起す *Bor* 数は1条でも成立
する。100%感染量は 100 条で, 50%感染量は 3.7 条
である。

(2) この場合の潜伏日数は接種 *Bor* 数と反比例
する。

(3) ML, Sal, P, AM, TM, CM, SM の稀釈液に
Bor. d. を 500万条混合し, 23°C に15分間放置して,
マウスの腹腔内に注射し, その予防力を化学療法係数
により比較したところ, 予防力において最も優れてい
るものは AM で, TM, Sal, ML, P, CM, SM の順序
に下り, TM は AM と同程度に優れているが, CM
と SM は予防価値がない。

(4) 予防実験の潜伏日数は薬剤の濃度に比例し
た。

(5) 7種使用薬剤中, 毒性の最も少ないのは P
で, 50%致死量では P, Sal, CM, AM, TM, SM, ML
の順序に毒性が強くなる。

第21表 *Bor. d.* に対する化学療法係数

薬 剤	$\frac{\text{TD}_{50}}{\text{PD}_{50}}$
ML	6.5
Sal	12.8
P	3.8
AM	117.2
TM	104.7
CM	< 2.14
SM	0.8

〔註〕 < 2.14 は 2.14 以下
なることを示す。

III. *Trypanosoma gambiense* に対する感染予防実験

Trypanosoma (以下 Try と略) に対し有効な薬剤
として, Ehrlich¹²⁾ 及び Baermann⁶⁾ は砒素剤につい
て詳述しているが, 砒素剤の感染予防に関する報告で
は, Schmidt⁴⁰⁾ は 100,000 倍の Mapharsen の濃度
のものを Try に作用させると 5 分以内にマウスに感

染しなくなるが, *Try. cruzi* のみは 50,000 倍で24時
間後でも感染を起すといひ, 吉田⁸¹⁾ は *Tri. gamb-*
iense 含有血液に Mapharsol を 14,000~10,000 倍
の割に加えたものを混合直後にマウスに注射すると感
染するが, 15分間放置したものは感染しなかつたと報

告している。その他の薬剤では、King³⁰⁾は Synthalin (decamethylendiguandine) が殺 Try 力を有するといひ、Trincio⁴⁸⁾は Puromycin (Stylomycin) が Try. gambiense 及び Try. rhodesiense 感染マウスの発病防止に効果があることを認めている。Volini⁵¹⁾は coco-isothiuronium 誘導体は Try. equiperdum に有効であるとし、山中・里見⁸⁰⁾は常用色素剤の Try. gambiense に対する予防力は Bor より劣り、Methylenblau 及び Toluidinblau が僅かな効果を示すに過ぎなかつたと述べている。

私は前実験に引き続き、Try. gambiense に対する砒素剤と抗性物質の感染予防力を比較検討するために、Bor. d. における実験と同じ要領で行つた。

第1節 Trypanosoma gambiense

の最小感染量に関する実験

Try を用いての最小感染量については、鳥辺⁷⁷⁾が Try. equiperdum を家兎皮内にて行つた報告があるが、私は各病原菌の同一条件下の感染量を知るために、Bor. d. におけると同様な方法により Try. gambiense (以下 Try. g. と略) の最小感染量を測定した。

実験材料及び方法

使用 Try 株は当教室にてマウスにより継代保存してある Try. g. 株で、マウスの腹腔内接種後3日目の極期のものより心血を採取し、B-N 液 (前述) にて約 150 倍に稀釈し、谷法により Try 数を算出し、0.5cc 当り 10^6 , 10^3 , 10^2 , 10. 1 条をそれぞれ含むとき菌液を作製した。その 0.5cc を体重約 15gr のマウスの腹腔内に注射し、マウスは 1 群 5 匹宛とした。

観察は 17 日間とし、注射翌日より連日一定時にマウスの尾端より採取せる血液を暗視野法にて検した。発病マウスは極期において悉く死亡したが、観察途中 Try を認めずして斃死せるものは実験成績より除外した。

実験成績

0.5cc 中に $10^6 \sim 10$ 条の Try を含むものを腹腔内に接種した場合には全例において感染をみた。1 条を含むものにおいては 4 匹中 2 匹が感染した。

潜伏期は Try 数と反比例し、 10^6 条では 24 時間以内に血中に認め得るものもあるが、Try 数の減少と共に潜伏期は延長し、10 条では最長 5 日目に発病した。(第 22 表)

発病より死亡迄の日数は接種 Try 数と関係せず、はじめて血中に Try を発見した日より 3 日目に死亡

せるものが殆んどであつた。

ID₁₀₀ は 10 条で、ID₉₀ は 6.3 条、ID₅₀ は 1 条、最小感染量も 1 条である。

第 22 表 接種 Try 数と感染との関係

接種 Try 数	発病マウス 使用 マウス	感染率 %	平均 潜伏日数
10^6	5/5	100	1.6 ± 0.5
10^3	4/4	100	2.5 ± 0.5
10^2	5/5	100	3.0
10	4/4	100	4.3 ± 0.4
1	2/4	50	4.0

第 2 節 Trypanosoma gambiense に

対する各薬剤の予防効果に関する実験

Try の感染量を知り得たので、Bor における実験と同様な方法にて各種条件を一定にして実験を行つた。

実験材料及び方法

使用 Try 数： Bor における条件と同じくするために、Try の最小感染量の実験で求めた ID₅₀ の 10^6 倍のものが一定量の薬剤の作用を受けるとくにした。即ち 10^6 条が 0.25cc 中に含まれる菌液を作製使用した。

その他の方法は Bor における場合と同様で、各薬剤の段階的稀釈液 0.25cc と菌液 0.25cc (10^6 条) とを混じ、23°C, 15 分放置後 1 群 5 匹宛とした各群のマウスの腹腔内に注射した。対照は薬剤の代りに生理食塩水 0.25cc を用いて同様に行つた。

観察期間は 17 日とし、連日 Try の出現状況を尾端採取血液暗視野検査法により調べ、Try を認めざる間に斃死せるものは成績より除外した。

実験成績

(1) ML : Try 菌液 0.25cc と ML 0.005γ~5γ/0.25cc のもの 0.25cc を混合し、15 分間放置せるものをマウスに注射した場合、即ち 0.005γ~5γ/0.5cc のものを 0.5cc 注射した場合には 0.05γ 迄は全く予防力は認められず、僅かに 0.05γ において潜伏期の延長を認められるに過ぎないが、0.5γ 以上では完全に感染を予防した。(第 23 表) PD₁₀₀ は 0.5γ, PD₉₀ は 0.4γ, PD₅₀ は 0.16γ であり、MNPD は 0.05γ である。

(2) Sal : 0.5cc 当り 0.05γ より 50γ 迄を含むものでは、0.5γ 迄は全く予防力は認められないが、5γ

第23表 ML の 予 防 成 績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス	予防率 %	潜伏日数
	使用マウス		
対 照	5/5	0	1.0
0.005 γ	5/5	0	1.0
0.05 γ	5/5	0	2.0 \pm 0.6
0.5 γ	0/4	100	
2.5 γ	0/3	100	
5 γ	0/5	100	

では5匹中2匹の発病が防止され、他のものも著明な潜伏期の延長を認め、25 γ 以上では完全な予防効果が得られた。この場合の予防成績は PD_{100} は 25 γ で、 PD_{90} は 19.1 γ 、 PD_{50} は 6.5 γ 、MNPД は 0.5 γ である。(第24表)

第24表 Sal の 予 防 成 績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス	予防率 %	潜伏日数
	使用マウス		
対 照	5/5	0	1.0
0.05 γ	5/5	0	1.0
0.5 γ	5/5	0	1.2 \pm 0.4
5 γ	3/5	40	6.3 \pm 0.8
25 γ	0/4	100	
50 γ	0/4	100	

(3) P : 0.5cc 当り 2,000u より 100,000u 迄を含むものにおいては、50,000u 迄全例が発病し、全く効果が認められない。唯 50,000u で潜伏期が僅かに延長したので、或る程度の作用があつたかに推定される。

100,000u では注射後24時間以内に5匹中4匹が死亡し、残り1匹は発病せぬまま3日目に死亡したので全例を成績より除外した。(第25表) 従つて PD_{100} 及び PD_{90} 、 PD_{50} 、MNPД は共に 50,000u 以上である。

(4) AM : 0.5cc 当り 1 γ より 1,000 γ 迄を含むものにおいては、10 γ 迄は全く効果なく、100 γ から完全な予防力を示した。(第26表) PD_{100} は 100 γ 、 PD_{90} は 79.4 γ 、 PD_{50} は 31.6 γ 、MNPД は 10 γ である。

(5) TM : 0.5cc 当り 1 γ より 1,000 γ 迄を含むものでは、1 γ では全く予防力なく、10 γ で5匹中4匹が発病を防止され、100 γ 以上では完全に予防され

第25表 P の 予 防 成 績

u/0.5cc	発病マウス	予防率 %	潜伏日数
	使用マウス		
対 照	5/5	0	1.0
2,000u	5/5	0	1.0
5,000u	5/5	0	1.0
10,000u	5/5	0	1.0
20,000u	5/5	0	1.4 \pm 0.5
50,000u	5/5	0	3.8 \pm 0.8
100,000u			

〔註〕 100,000u は全例死亡

第26表 AM の 予 防 成 績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス	予防率 %	潜伏日数
	使用マウス		
対 照	5/5	0	1.8 \pm 0.8
1 γ	5/5	0	1.0
10 γ	5/5	0	1.0
100 γ	0/5	100	
1,000 γ	0/5	100	

た。(第27表) PD_{100} は 100 γ 、 PD_{90} は 31.6 γ 、 PD_{50} は 4.2 γ 、MNPД は 1 γ である。

第27表 TM の 予 防 成 績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス	予防率 %	潜伏日数
	使用マウス		
対 照	5/5	0	1.8 \pm 0.8
1 γ	5/5	0	1.0
10 γ	1/5	80	2.0
100 γ	0/4	100	
1,000 γ	0/4	100	

(6) CM : 0.5cc 当り 10 γ より 溶解可能の最高濃度の 2,000 γ 迄を含むものでは、全例共に全く予防力なく、潜伏期よりの効果の推定においても対照と大差なく、その効果は認められない。2,000 γ では注射後24時間以内に2匹が死亡した。(第28表) PD_{100} も PD_{90} 、 PD_{50} 、MNPД も共に 2,000 γ 以上である。

(7) SM : 0.5cc 当り 100 γ より 20,000 γ 迄を含むものにおいては、その最高濃度においても全く予防しない。潜伏期よりみてもその効果は認められない。

第28表 CM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.0
10 γ	5/5	0	1.2 \pm 0.4
100 γ	5/5	0	1.2 \pm 0.4
1,000 γ	5/5	0	1.2 \pm 0.4
2,000 γ	3/3	0	1.0

第29表 SM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	1.2 \pm 0.4
100 γ	5/5	0	1.4 \pm 0.5
1,000 γ	5/5	0	1.2 \pm 0.4
10,000 γ	5/5	0	1.6 \pm 0.5
20,000 γ	4/4	0	1.0

20,000 γ では 24 時間以内に 1 匹が死亡した。PD₁₀₀, PD₉₀, PD₅₀, MNPD は共に 20,000 γ 以上である。(第 29 表)

以上の成績を一括すると第30表のごとくなる。

PD₅₀ において量的に少量で予防する薬剤の順にみると、ML が最も少量で予防し、TM, Sal, AM の順に大となる。P 及び CM, SM はこれ以上の大量を要し、量的には不明である。

第30表 各薬剤の Try に対する予防成績

γ 又はu/0.5cc	ML	Sal	P	AM	TM	CM	TM
PD ₁₀₀	0.5 γ	25 γ	> 50,000u	100 γ	100 γ	> 2,000 γ	> 20,000 γ
PD ₉₀	0.39 γ	19.1 γ	> 50,000u	79.4 γ	31.6 γ	> 2,000 γ	> 20,000 γ
PD ₅₀	0.16 γ	6.5 γ	> 50,000u	31.6 γ	4.2 γ	> 2,000 γ	> 20,000 γ
MNPD	0.05 γ	0.5 γ	> 50,000u	10 γ	1 γ	> 2,000 γ	> 20,000 γ

〔註〕 Try. g. の感染量 : 10 γ /0.5cc (ID₅₀ \times 10⁵)

> 50,000u — 50,000u 以上

PD₁₀₀ — 100% 予防量

PD₅₀ — 50% 予防量

PD₉₀ — 90% 予防量

MNPD — 最大無効果量

第3節 Trypanosoma gambiense に 対する薬剤の予防力の比較

TD₅₀ を PD₅₀ にて除し、Try における化学療法係数を求めた。(第31表)

第31表 Try に対する化学療法係数

薬 剤	$\frac{\text{TD}_{50}}{\text{PD}_{50}}$
ML	3,240.5
Sal	828.7
P	< 1.07
AM	117.7
TM	784.3
CM	< 2.14
SM	< 0.12

〔註〕 TD₅₀ — 50% 耐量

PD₅₀ — 50% 予防量

< 1.07 — 1.07 以下

係数は ML が最も大きく、Sal, TM, AM の順に小さくなり、従つてこの順序に Try. g. に対しての感染予防価値が下がることになる。

AM を 1 とすれば、TM はその 6.5 倍、Sal は 7 倍、ML は 27.5 倍優れている。

P, CM, SM においては予防力があるといい難いか、又は全く予防力がない。

第4節 小 括

Bor. d. の実験と同様な方法による Try. g. の実験で次の結果を得た。

(1) マウスに対し Try. g. は 1 条でも感染する。100% 感染量は 10 条で、50% 感染量は 1 条である。

(2) この場合の潜伏期は Try の接種量と反比例する。

(3) 予防効果の比較では、ML が最上、次いで Sal, TM, AM の順序に予防効果が下がり、P, CM, SM は予防力が認められない。

IV. *Spirochaeta morsus muris* に対する感染予防実験

鼠咬症の病原体として *Spirochaeta morsus muris* (*Spirillum minus*, 以下 Sp. m. と略) と *Streptobacillus moniliformis* の 2 つが知られ、後者は通常アメリカでみられ “Haverhill fever” として知られている。Sp. m. による感染症は “Sodoku” と呼ばれ、*Spirochaeta* の名はあるが分類学的には *Spirillum* に属している。しかし現今永続培養不能なる点と、輸血感染の危険を有する点により、実験病原体として撰定した。

Sp. m. の治療には砒素剤、蒼鉛剤、Antimon 剤、Sulfonamid 剤、Penicillin 等が有効とされているが、ここでは砒素剤と Penicillin についての業績をたどつてみると、Sp. m. の感染症に対して最初に Salvarsan の使用を報告した泰²³⁾は完全な治療効果をあげておらず、Schwarzmann⁴²⁾も治療後再発をみているが、Baermann⁹⁾はこれらは不十分な量の Salvarsan を与えたもので、適当量を与えると治癒せしめ得るだろうといっている。Hershfield²⁵⁾等は Sp. m. による発熱療法後の治療に Neosalvarsan を用い、3 回以内の衝撃治療で完全な治癒成績を得て、その効果を認めているが、Akazawa⁴⁾によればその後砒素剤耐性の Sp. m. が出現しているといっている。Penicillin については、Hudemann²⁹⁾は実験的に、Oehme³⁹⁾及び Frank¹⁹⁾は臨床的にそれぞれ Sp. m. に対しての良好なる成績を報告し、斎藤⁷¹⁾は P 及び SM, Aureomycin の実験的效果を認めている。

予防面においては、Sp. m. に対し砒素剤が効くか又は抗生物質がよいかの問題について、いまだその報告をみず、興味のあることであるので、Bor. d. 及び Try. g. におけると同様な方法で実験を行つた。

第1節 *Spirochaeta morsus muris*

の最大感染量に関する実験

Sp. m. の感染量については、西沢⁶⁹⁾が 1 視野 30 条を含む浮游液の 2,000 倍稀釈液でマウスに感染せしめているが、その他菌量に関する適当な報告は見当たらない。

この場合も Bor. d. 又は Try. g. の実験と同様な方法にて最小感染量を求めたが、マウス血中の菌量程度では実験が困難であるので、増菌等の予備操作の後に実験にとりかかった。

実験材料及び方法

使用 Sp. m. 株は当教室にて、マウスにより継代保

存しあるものを用いたが、通常マウスの血中に出現する程度では数が少なく、実験に使用するにはそのままでは困難であるので、福島氏法^{52), 53), 69), 70)}にて増菌し使用した。即ち感染後 10 日目位のもので、血中に Sp. m. を認めたマウスの腹腔内に隔日にクエン酸にて pH 6.0 にせる非動物性家兎血清 0.3~0.5cc を 3 回注射し、腹腔液中に 1 視野数条以上を認めるマウス数匹について、その腹腔内を B-N 液で洗滌した液と、最も多数の Sp. m. を血中に認めたるマウスの心血との混合液を作つた。これを谷法によつて含有 Sp. m. 数の測定をした。

この測定せる Sp. m. 含有液より、Sp. m. を 0.5cc 当り 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 , 10, 1 条を含む液を作り、その 0.5cc を 1 群 5 匹宛のマウスの腹腔内に注射し、1 匹宛隔離して飼育した。観察期間は 30 日とし、連日その出現状態を尾端血液により暗視野法で 1 匹につき 30 視野以上を検査した。但し 20 日以後は尾部が短くなり 30 日迄の採血が困難となつたので、隔日又は 3 日間隔の検査とした。25 日目に至るも未だ血中に Sp. m. を認めざるものについては、腹腔内増菌法をなし、30 日目にその腹腔液をも検し、Sp. m. を認めたものは感染陽性群に加えることとした。観察途中 Sp. m. を認めずして死亡せるものは成績より除外した。

実験成績

10^5 及び 10^4 条では全例に感染を認めたが、 10^3 条では 4 匹中 3 匹に認め、 10^2 条以下では全く感染を認め得なかつた。潜伏期は Sp. m. 数に反比例し、 10^5 条では平均 5 日、 10^4 条では 7 日を要し、 10^3 条では発症せるもの 3 匹中、1 匹は 10 日目に、2 匹は 26 日目に至り漸く血中に認め得た。(第 32 表)

従つて ID_{100} は 10^4 条で、 ID_{90} は 3,980 条、 ID_{50}

第 32 表 接種 Sp. m. 数と感染との関係

接種 Sp. m. 数	発病マウス 使用マウス	感染率 %	平均 潜伏日数
10^5	5/5	100	5.4±0.5
10^4	4/4	100	7.8±0.8
10^3	3/4	75	20.7±7.4
10^2	0/5	0	
10	0/5	0	
1	0/5	0	

は 464 条, 最小感染量は 10^3 条である。

第2節 *Spirochaeta morsus muris* に 対する各薬剤の予防効果に関する実験

Bor 及び Try におけると同様な方法で行ったが, 使用菌量の変更と, 観察期間の延長とはやむを得なかった。

実験材料及び方法

使用 Sp. m. 数 : Sp. m. をマウスに完全に感染せしむるには 0.5cc 当り 10^4 条以上を含む菌液が必要であるが, 高濃度の菌液は使用量が多いために作製が困難であるので, 確実に感染を期待される範囲の最低近く迄稀釈せざるを得なかった。しかし可能な範囲において感染の確実を期するため, 原液は必要以上に稀釈しなかつた。即ち 0.25cc 当り Sp. m. の 12,500~50,000 条を含むもので, ID_{50} の約 20~100 倍の菌液を使用した。

その他の方法は Bor 及び Try の場合と同様に行い, 薬剤の稀釈液 0.25cc と菌液 0.25cc とを混じ, 23°C , 15分放置後 1 群 5 匹宛のマウスの腹腔内に注射し隔離飼育した。対照は薬剤の代りに生理食塩水を用いた。

観察期間は30日とし, 3日目より血中 Sp. m. の検査を始め, 10日以後は検査を隔日に行い尾端の節約を計った。25日目よりの腹腔内増菌法等は最小感染量の実験の場合と同様に行った。

実験成績

(1) ML : 0.5cc 当り 0.005 γ より 2.5 γ 迄を含むものを 12,500 条の Sp. m. に15分間作用させた場合には, 0.05 γ 迄は全く予防せず, 0.05 γ のマウス中に対照及び 0.005 γ のものよりも潜伏期の延長を認めるものがあつたに過ぎなかつた。しかし 0.5 γ 以上においては完全に予防した。(第33表) PD_{100} は 0.5 γ であり, PD_{90} は 0.4 γ , PD_{50} は 0.16 γ , MNPD は 0.05 γ となる。

第33表 ML の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	4/4	0	8.5 \pm 0.5
0.005 γ	4/4	0	8.8 \pm 1.3
0.05 γ	5/5	0	10.2 \pm 2.9
0.5 γ	0/4	100	
2.5 γ	0/4	100	

(2) Sal : 0.5cc 当り 5 γ より 250 γ 迄を含むものを 12,500 条の菌に作用させた場合には, 5 γ では全く作用せず, 25 γ では 5 匹中 4 匹が予防され, 潜伏期も稍々延長した。50 γ 以上のものを作用させると, 全例が完全に予防された。 PD_{100} は 50 γ , PD_{90} は 35.4 γ , PD_{50} は 13.7 γ , MNPD は 5 γ である。(第34表)

第34表 Sal の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	4/4	0	9.3 \pm 2.9
5 γ	5/5	0	11.4 \pm 2.2
25 γ	1/5	80	13.0
50 γ	0/4	100	
250 γ	0/3	100	

(3) P : 0.5cc 当り 100u より 10,000u 迄を含むものを 25,000 条の菌に作用させると, 100u では全く予防効果をみないが, 1,000u 以上では完全に予防した。 PD_{100} は 1,000u, PD_{90} は 794u, PD_{50} は 316u, MNPD は 100u である。(第35表)

第35表 P の予防成績

u/0.5cc	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	4/4	0	8.5 \pm 0.5
100u	4/4	0	10.3 \pm 3.3
1,000u	0/4	100	
5,000u	0/5	100	
10,000u	0/4	100	

(4) AM : 0.5cc 当り 1 γ より 1,000 γ 迄を含むものを 50,000 条の菌に作用させると, 1 γ では全く予防しないが, 10 γ では 5 匹中 1 匹が予防され, 100 γ 以上では完全に予防した。 PD_{100} は 100 γ , PD_{90} は 75 γ , PD_{50} は 23.7 γ , MNPD は 1 γ である。(第36表)

(5) TM : AM と同じ条件で実施した場合, 1 γ で 5 匹中 1 匹が予防され, 10 γ では 4 匹中 1 匹が予防され, 共に潜伏期の延長をみた。100 γ 以上では完全に予防する。 PD_{100} は 100 γ , PD_{90} は 73.5 γ , PD_{50} は 21.5 γ , MNPD は 1 γ 以下である。(第37表)

(6) CM : 0.5cc 当り 10 γ から最大溶解度の 2,000 γ 迄を含むものを 50,000 条の菌に作用させると,

第36表 AM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	9.6 ± 1.1
1 γ	5/5	0	12.2 ± 2.7
10 γ	4/5	20	10.5 ± 0.5
100 γ	0/3	100	
1,000 γ	0/4	100	

第38表 CM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	8.4 ± 0.5
10 γ	5/5	0	8.0 ± 0.6
100 γ	5/5	0	8.6 ± 0.5
1,000 γ	5/5	0	9.2 ± 1.0
2,000 γ	3/4	25	16.3 ± 1.4

第37表 TM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	9.6 ± 1.1
1 γ	4/5	20	10.6 ± 3.2
10 γ	3/4	25	12.3 ± 3.5
100 γ	0/5	100	
1,000 γ	0/4	100	

1,000 γ 迄は全く予防効果を認めず、潜伏期も対照と大差はない。2,000 γ では4匹中1匹が予防され、潜伏期の延長もみたが、実験的にこれ以上の予防量は使用し得られない。PD₁₀₀, PD₉₀, PD₅₀ は共に2,000 γ 以上で、MNPD は1,000 γ である。(第38表)

(7) SM : 0.5cc 当り 0.1 γ から 100 γ 迄を含むものを50,000 条の菌に作用させた場合には、0.1 γ では予防効果はないが、1 γ では5匹中1匹が、10 γ で

は3匹中1匹が予防され、100 γ で完全に予防された。PD₁₀₀ は100 γ , PD₉₀ は70.9 γ , PD₅₀ は17.9 γ , MNPD は0.1 γ である。(第39表)

第39表 SM の予防成績

$\gamma/0.5\text{cc}$	発病マウス 使用マウス	予防率 %	潜伏日数
対 照	5/5	0	8.2 ± 0.8
0.1 γ	4/4	0	11.3 ± 2.5
1 γ	4/5	20	8.8 ± 1.5
10 γ	2/3	33	9.0
100 γ	0/3	100	

Sp. m. における予防成績を一括すると第40表のごとくになる。P の1420u を1mg として、PD₅₀ における予防量を少量で予防する順序にみると、ML, Sal, SM, TM, AM, P, CM の順に大きくなる。

第40表 各薬剤の Sp. m. に対する予防成績

γ 又はu/0.5cc	ML	Sal	P	AM	TM	CM	SM
PD ₁₀₀	0.5 γ	50 γ	1,000u	100 γ	100 γ	> 2,000 γ	100 γ
PD ₉₀	0.4 γ	35.4 γ	794u	75 γ	73.5 γ	> 2,000 γ	70.9 γ
PD ₅₀	0.16 γ	13.7 γ	316u	23.7 γ	21.5 γ	> 2,000 γ	17.9 γ
MNPD	0.05 γ	5 γ	100u	1 γ	< 1 γ	1,000 γ	0.1 γ

〔註〕 Sp. m. の感染量 : 12,500~50,000 Sp. m. /0.5cc (ID₅₀×20~100)

< 1 γ - 1 γ 以下 > 2,000 γ - 2,000 γ 以上

PD₁₀₀ - 100%予防量 PD₉₀ - 90%予防量

PD₅₀ - 50%予防量 MNPD - 最大無効果量

第3節 Spirochaeta morsus muris

に対する薬剤の予防力の比較

Bor 及び Try の場合と同様に TD₅₀ を PD₅₀ にて除し化学療法係数を求めた。(第41表)

係数では ML が Bor. d. の場合と同じ数値で最も大きく、Sal, P, AM, TM, SM, CM の順に小さくなる。即ちこの順序に Sp. m. に対しての感染予防価値が下がることとなる。P, AM, TM, SM は殆んど同じ

第41表 Sp. m. に対する化学療法係数

薬 剤	$\frac{TD_{50}}{PD_{50}}$
ML	3,240.5
Sal	395.6
P	169.6
AM	156.9
TM	153.9
CM	< 2.14
SM	147.4

〔註〕 TD_{50} — 50%耐量
 PD_{50} — 50%予防量
 < 2.14 — 2.14 以下

程度に予防力を有するが、CM は効果が期待出来ない。

TM を1とすれば、ML は21倍、Sal は 2.6 倍の予防力があることになる。

第4節 小 括

Sp. m. を用いて Bor. d. 及び Try. g. の実験に準じての方法で、観察期間を30日、腹腔内増菌等の方法を以ての実験では、次の結果を得た。

(1) Sp. m. のマウスに対する最小感染量は 1,000 条で、100 条以下の数では感染を起さない、10,000 条では 100%に感染を起し、50%感染量は 464 条である。

(2) この場合の潜伏期は Sp. m. の接種量と反比例する。

(3) 薬剤の予防力を比較すると、ML, Sal, P, AM, TM, SM の順に化学療法係数が下がり、CM には予防力は認められない。

V. 総括並びに考案

輸血による梅毒感染防止の基礎実験として、Bor. d., Try. g. 及び Sp. m. を用い、これら病原菌の最小感染量を測定し、砒素剤及び抗生物質 (ML, Sal, P, AM, TM, CM, SM) の感染予防力を比較研究した。その成績を要約し、考案すると次の通りである。

I. 最小感染量について

(1) 溶媒：三木⁶⁰⁾は食塩水は Bor. d. に毒性を有するといひ、保科⁵⁸⁾は満洲系 Bor 含有血液に等量の食塩水を加えた場合には、食塩水を加えなかつたものと殆んどその生活機能に差を認めないが、数倍に希釈した場合には Bor の運動停止を起すことを認めている。

私も最初、溶媒に食塩水を用いて、繰返し行つた Bor. d. の最小感染量に関する実験の平均成績では、最小感染量は 10 条で、その感染率は 32.2%であり、 10^2 条で 37.1%、 10^3 条で 44.4%、 10^4 条で 92.9%となり、 10^5 条以上で 100%の感染率を示した。よつて食塩水の代りにブイオン 1 に生理食塩水 4 を加へたる溶媒に変えて実験を行つたところ、実験成績に示せるごとく 2 回共に良好な成績が得られたので、以後の全実験は 20%ブイオン食塩水を用いた。

三木は食塩水の毒性を Bor. d. の運動停止によつて判定し、少量の血清を加えることにより、食塩水の毒性が低下することを観察しているが、私の場合は動物実験においても食塩水の毒性が認められ、血清の代りにブイオンを加えることにより、Bor. d. に対する毒

性の低下を来たしたごとくに思考される。

(2) 潜伏期：Bor. d. では、三木⁶⁰⁾、花岡⁵⁴⁾は 1 視野数 10 条より 1 条位迄の Bor を含むものをマウスに注射しても、潜伏期には著しい差をみないといつてゐるが、これらの実験は含有菌数が多過ぎる場合のことであつて、それよりも菌数が少ない場合、即ち 1 視野 2 条程度のもの (0.5cc 当り 10^7 条のもの) を希釈しつつマウスの腹腔内に接種して行くと、それに伴つて潜伏期も延長することが知られた。Try. g. ではマウスの腹腔内に接種して翌日血中に菌を認める程度のものが 0.5cc 当り 10^5 条であり、Sp. m. では接種後 5 日目頃血中に認められる程度のものが 0.5cc 当り 10^5 条であるが、これらを希釈しつつ接種した場合も同様に菌数に反比例して潜伏期の延長が認められた。

(3) Bor. d.：谷⁷³⁾法により Bor 数を算定し、0.5cc 当り $10^7 \sim 1$ 条を含むもの 0.5cc をマウスの腹腔内に接種し、感染状況を調べた。 $10^7 \sim 10^3$ 条迄は 100%に感染を起すが、10 条では 80%で、1 条の場合も感染し、感染率は 10%であつた。 ID_{50} (50%感染量) は 3.7 条で、 ID_{100} (100%感染量) は 100 条であつた。

子安⁶⁵⁾は血球計算器測定法により、マウスに対する満洲系 Bor の最小感染量を 5,000 条、 ID_{100} を 15,000 条としており、杉本⁷²⁾は海狼の ID_{100} は 6,000 条、山本⁷⁸⁾はラッテでは 50 条以上でないと感染せず、 ID_{100} は 600 条であるとしている。野平⁷⁰⁾は毛細管

ピペット法により、満洲系 Bor のマウスにおける最小感染量は3条以上で、ID₁₀₀ は100条であつたとし、私の実験に近似した成績を示している。

私の実験で1条の感染に成功したとはいえ、1条の Bor を現認して接種した訳ではなく、あくまで計算上、推定的なもので、誤差は伴い得るものではあるが、別々に行つた2回の最小感染量の実験成績では、1条接種のマウス1匹が感染したこと以外は全く同じ成績を示した。感染因子を大きく支配するものとしては、菌の毒力、溶媒、マウスの個体差、実験手技等が考えられる。

(4) Try. g. : Bor. d. の場合と同様な方法により、10⁶~1条をマウスの腹腔内に接種した。10⁶~10条迄は感染率100%で、1条でも50%の感染をみた。

鳥辺⁷⁷⁾は Try. equinum の家兎皮内における最小感染量は10条で、ID₁₀₀ は50条であり、5条では感染しなかつたといつており、私の成績と比べると、方法は異なるがマウスに対する Try. g. の方が高い感染成績を示すことになる。

(5) Sp. m. : マウスの腹腔内に増菌せる Sp. m. を Bor. d. におけると同様な方法により、10⁵~1条を接種したところ、10⁵ 及び 10⁴ 条では100%に感染したが、10³ 条では75%の感染率となり、10² 条以下では感染しなかつた。

西沢⁶⁰⁾は Sp. m. に対するマウスの感受性は高く、1視野30条を含むものを2,048倍して腹腔内に接種してもなお感染し、これは19条内外で感染したことになるといつているが、私の実験成績では西沢のそれに比し遙かに多量を要した。この原因については、Sp. m. の病原性の変遷か、菌株の差異によるものか、又は稀釈等の操作中の感染能力の喪失によるものか不明である。

Bor. d., Try. g. 及び Sp. m. の3つの菌のマウスに対する感染力を比較すると、Try. g. が最も強く、Bor. d. がこれに次いでいる。

II. 薬剤の予防力について

(1) 砒素剤の予防力：化学療法の創始者 Ehrlich は5価の砒素剤の Atoxyl に着目し、これを還元して遂に Salvarsan の合成に成功した。生体内に注射された Salvarsan は Kritschewski³²⁾, Jungeblut²⁸⁾, Feldt¹⁶⁾ 等によれば網状内被細胞系を破壊したる場合は、Bor 及び Try に薬剤が充分作用しないから、この組織と関係があるといひ、Frei²⁰⁾ は脾臓剔出梅毒家兎と剔出せざるものとに治療効果の差が認められな

いから内被細胞系とは関係がないとしているので、生体内組織と Salvarsan との関係は断定し難いが、Ehrlich が推定しその後実験的に証明されたごとく、砒素剤の作用機転は Arsenoxyd の形で原虫又は Spirochaeta の細胞内 HS 基に結合し、その代謝障礙を起さしめるため⁴³⁾と考えられる。ML は Arsenoxyd 化合物であるから、in vitro ではそれ自体が直ちに作用する筈であり、実験的にも Eagle⁹⁾ は in vitro で Arsenobenzol 体では250,000倍で、Arsenoxyd では1,000,000倍で8時間後に殺Tp力が認められたとしているから、後者は前者の4倍の殺Tp力を有することになる。私の実験においてもPD₅₀において量的にMLとSalの比をみると、SalはBor. d. では5.3倍、Try. g. では41倍、Sp. m. では86倍それぞれMLより多量を要し、MLは少量でよく直接に作用することが分る。

陳⁷⁴⁾はBor. d. 含有血液にML及びSalを混じて15分後にマウスの腹腔内に注射し、予防力を求めているが、これを私の実験成績のごとくに換算すると、MLは0.5cc当り40γで予防するが、Salでは200γでも予防しないことになる。私の成績ではMLは陳の成績より甚だ多量を要し、250γがPD₁₀₀であり、SalのPD₁₀₀は1,000γでMNPD(最大無効果量)は250γとなつている。

即ち結論的にはMLの殺菌力の強いことは認められるが、しかしMLのParasitropが如何に強くともOrganotropのことを考えなければ、本来の化学療剤としての効果は決定し得ない。私の実験でMLとSalの化学療法係数値を比較してみると、Bor. d. ではMLはSalの1/2で、Try. g. ではMLは4倍、Sp. m. では8倍の予防効果を示している。このことは菌種によつて薬剤の予防力に大きな差が認められ、MLの方が如何なる菌に対してもSalより優れているとはいえないことを示すものである。

(2) 抗生物質の予防力：抗生物質の作用は細菌増殖の経過と関係があるが、發育抑制的(bacteriostatic)な場合と、殺菌的(bactericidal)な場合との両面があり、この両者は量的な事柄で区別される。即ちP, SMは主として殺菌的に働き、それが少量の場合には發育抑制的な効果を示し、CM, TM, Aureomycin(Chlortetracyclin)等は主として發育抑制的で、これが非常な高濃度の場合において殺菌的に作用するといわれる。^{11), 22), 27)}又生体内でBor. d. 及びSp. m. に抗生物質を作用させた場合には、生体内の或る抗

Spirochaeta 因子の加わつたところのより強い効果が認められている。^{67), 71)} 私の実験は一定時間内の薬剤の殺菌の効果を試験管内に求め、これを生体内に導入して判定したもので、実験に用いた5種抗生物質の各菌に対する殺菌力を比較すると、PD₅₀ における殺菌力は Bor. d. では AM, TM が同等で最も強く、次に SM, P の順となり、Try. g. では TM が最強で AM がこれに次ぎ、他のものは大量を要し、Sp. m. では SM, TM, AM, P, CM の順となり、この場合も作用力の序列が一定せず、菌種による特異性が認められる。全般的に眺めると AM と TM がよく殺菌的に作用するようである。

中尾⁶⁷⁾ は Bor. d. を用いて抗生物質の予防力をみ

ているが、時間的経過と共に效力を発揮するのは P のみで、他の薬剤と Bor. d. 含有血液混和直後のものと20分後迄のものとは効果に大きな差は認められておらず、私の全使用菌に対して効果の認められなかつた。CM が或る程度の效力を示している。

化学療法係数によつて供試菌に対する薬剤の優劣をみると、AM 及び TM は殆んど同程度に優れており、特に TM では Try. g. において抗生物質中最も良好な成績を示している。P は Try. g. 以外には効果が認められるが、SM は Sp. m. 以外には効果が認められない。CM は全供試菌を通じて予防効果のないものと思われる。

(3) 砒素剤と抗生物質の予防力の比較： 第42表

第42表 Bor. d., Try. g. 及び Sp. m. に対する各薬剤の化学療法係数 (再掲)

$$\left(\frac{TD_{50}}{PD_{50}} \right)$$

薬 剤 菌	ML	Sal	P	AM	TM	CM	SM
Bor. d.	6.5	12.8	3.8	117.2	104.7	< 2.14	0.8
Try. g.	3,240.5	828.7	< 1.07	117.7	784.3	< 2.14	< 0.12
Sp. m.	3,240.5	395.6	169.6	156.9	153.9	< 2.14	147.4

(註) < 2.14 は 2.14 以下なることを示す。

により検討すると、3種供試菌に対して全般的に有効と思われるものは、ML, Sal, AM, TM で、次に P, SM, CM の順となる。なお詳細に検討すると、Bor. d. においては AM 及び TM の方が、Sal 及び ML より優れているが、Try. g. では ML 及び Sal が TM 及び AM より優れている。Sp. m. では ML 及び Sal の方が予防力があり、次に P, AM, TM となつてゐる。

VI. 結

(1) マウスに対する最小感染量は Bor. d. 及び Try. g. では1条で、Sp. m. では1,000条であつた。ID₅₀ は Bor. d. は3.7条、Try. g. は1条、Sp. m. は464条で、ID₁₀₀ は Bor. d. は100条、Try. g. は10条、Sp. m. は10,000条であつた。

潜伏期は接種菌数の少ない程延長した。

(2) 2種の砒素剤と5種の抗生物質にそれぞれ一定の菌量を15分間作用させてマウスの腹腔内に注射した

論

従つて砒素剤と抗生物質では、一般的にどちらの方が優れているかとの断定はなし難く、各菌種によつてそれぞれの予防力が異つてゐる。供試菌を通じて平均的な予防力のあるのは AM で、TM がこれに準じ、砒素剤においては、Bor. d., Try. g., Sp. m. のそれぞれの予防力の比は ML では 1:498:498 で、Sal では 1:65:31 となり、甚だしい予防力の差を示している。

場合、Bor. d., Try. g. 及び Sp. m. に対し、感染予防力の優れているものは ML, Sal, AM, TM で、P は Bor. d. と Sp. m. に、SM は Sp. m. のみに予防効果を認め、CM は予防効果を認めなかつた。

各菌種により薬剤の予防力は異なり、砒素剤と抗生物質の予防効果の優劣は定め難い。

(稿を終るに当り、終始御懇篤なる直接の御指導と御校閲を賜つた恩師谷教授に深謝す。)

文

- 1) Ackermann & Filatov : Dtsch. Z. f. Chir., 242, 27 (1934).
- 2) Ackermann & Prostrasov : Dtsch. Z. f. Chir., 245, 508 (1935).
- 3) Ackermann & Salkind : Zbl. f. Chir., 67, 1123 (1940).
- 4) Akazawa, S. : Zbl. Bakter., I. Orig., 126, 261 (1932).
- 5) Aureomycin : Lederle Laboratories Division (1952).
- 6) Baermann : Kolle-Zieler, Handbuch d. Salvarsantherapie II, 526 & 544 (1925).
- 7) Berm, W. V. : J. A. M. A., 81, 532 (1923).
- 8) Bloch, O. J. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 68, 412 (1941).
- 9) Eagle, H. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 64, 164 (1938).
- 10) Eagle, H. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 66, 436 (1939).
- 11) Eagle, H. & Musselman, A. D. : J. Exper. Med., 88, 99 (1948).
- 12) Ehrlich, P. & Hata, S. : Handb. Die experimentelle Chemotherapie der Spillosen, Berlin (1910).
- 13) Eichenlaub, F. J., Stolar, R. & Wode, A. : Arch. Derm. & Syph., 44, 441 (1941).
- 14) Feldman, V. J. : Arch. Derm. & Syph., 18, 380 (1928).
- 15) Feldt, A. : Klin. Wschr., 5, 299 (1926).
- 16) Feldt, A. & Schott, A. : Z. f. Hyg., 107, 453 (1927).
- 17) Fleming, A. : Brit. J. exper. Path., 10, 226 (1929).
- 18) Fordyce, J. A. : Amer. J. med. Sci., 149, 781 (1915).
- 19) Frank, L. & Perlman, H. H. : Arch. Derm. & Syph., 57, 261 (1948).
- 20) Frei, W. & Fröhlich, H. : Med. Klin., 27, 1571 (1931).
- 21) Gilchrist, W. S. : Lancet, 258, 515. (1950).
- 22) Goodman, L. S. & Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York Macmillan Co. (1955).
- 23) Hata, S. : Münch. med. Wschr., 59, 854 (1912).
- 24) Herrell, W. A. : Penicillin & other Antibiotic Agents, Philadelphia (1946).
- 25) Hershfield, A. S., et al : J. A. M. A., 92, 772 (1929).
- 26) Hudemann & Mücke : Z. f. Hyg., 132, 292 (1951).

献

- 27) Hussar, A. E. & Holly, H. L. : Antibiotics & Antibiotic Therapy (1954).
- 28) Jungeblut, C. W. : Z. f. Hyg., 107, 357 (1927).
- 29) Kast, Peterson & Kolmer : Am. J. Syph. Gono. & Ven. Dis., 23, 150 (1939).
- 30) King, H., Lourie, E. M. & Yorke, W. : Lancet, 233, 1360 (1937).
- 31) Kolmer, J. A. : J. Lab. & Clin. Med., 26, 82 (1940).
- 32) Kritschewski, J. L. : Zbl. Bakter. 1Aht., Orig., 104, 214 (1927).
- 33) Levy, I. & Ginsburg, L. : Am. J. Syph. 11, 447 (1929).
- 34) Magnuson, H. J., et al : Am. J. Syph. Gono. & Ven. Dis. 32, 1(1948).
- 35) MC. Cluskie, J. A. W. : Brit. med. J. 1, 264 (1939).
- 36) Moncorps, C. & Bohnstedt, R. M. : Arch. Derm. & Syph. 17, 0, 26 (1934).
- 37) Morgan, H. G. & Vryonis, G. P. : Am. J. Syph., 22, 462 (1938).
- 38) Oehme, J. : Dtsch. med. Wschr., 75, 1258 (1950).
- 39) Prowazek, S. V. : Zbl. Bakter., 66, 424 (1912).
- 40) Schmidt, K. H. : Z. f. Hyg. 137, 35 (1953).
- 41) Schockaert, J. : Dtsch. med. Wschr., 57, 103, (1931).
- 42) Schwarzmam, L. : Zbl. Bakter., Orig., 112, 60 (1929).
- 43) Staub, H. : Schweiz. Med. Wschr., 73, 19/20, 552 (1943).
- 44) Steiner, G. & Fischl, V. : Klin. Wschr. 8, 528 (1929).
- 45) Tatum, A. L. & Cooper, G. A. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 50, 198 (1934).
- 46) Thomas, C. S. & Morgan, H. G. : J. Exper. Med., 59, 297 (1934).
- 47) Thompson, P. E., Dunn, M. C. & Winder, C. : J. Inf. Dis., 86, 110 (1950).
- 48) Trincão, C., Nogueira, A. & Franco, A. : Antibiotics & Chemotherapy, 5, 505 (1955).
- 49) Turner, T. B. & Diseker, T. H. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 68, 269 (1941).
- 50) Uhlenhuth, P. & Mulzer, P. : Berl. Klin. Wschr. 50, 769 (1913).
- 51)

Volini, M., Stubbs, R. K. & Ercoli, N. :
Antibiotics & Chemotherapy, 6, 603 (1956).

52) 朝倉 : 日本細菌学誌, 7, 567 (1952).

53) 福島 : 木村廉, 細菌学及び免疫学, (7版),
344 (昭. 26).

54) 花岡 : 日本細菌学
誌, 9, 439 (1954); 9, 497 (1954); 9, 705 (19
54).

55) 樋口 : 日本医事新報, 1511,
11 (昭. 28).

56) 平石 : 熊本医会誌,
19, 1475 (昭. 18).

57) 広木 : 日本
微生物病理学誌, 26, 827 (昭. 7).

58) 保科 : ルエス, 6 (2), 168 (昭. 6).

59) 石井・木村 : 実験医学誌, 26, 378 (昭.

17).
60) 石井・清水・津田 : 東京医
事新誌, 63, 1893 (昭. 14).

61) 泉 :
十全会誌, 46 (9), 3016 (1941).

62) 北
川・陳 : 手術, 3 (8), 34 (昭. 24).

63) 小森谷 : J. Antibiotics, 3, 179 (1952).

64) 子安 : ルエス, 4 (1), 165 (昭. 4~5).

65) 子安 : 皮膚科紀要, 16 (1), 1 (昭. 5).

66) 三木 : 福岡医誌, 18, 407 (大. 14).

67) 中尾 : 医学研究, 24 (5), 22 (昭. 29).

68) 日本薬局方註解(第6改正), 南江堂, (1951).

69) 西沢・鯛瀬 : 実験医学誌, 15, 967 (昭.
6).

70) 野平 : 皮膚科紀要, 12 (3),
237 (昭. 3).

71) 斎藤 : 新潟医会
誌, 70, 89 (昭. 31); 71, 428 (昭. 32); 71,
522 (昭. 32).

72) 杉本 : 皮膚科紀
要, 23 (3), 203 (昭. 9).

73) 谷 :
医学微生物学, (5版), 南山堂.

74) 陳 : 日医大誌, 17 (8), 517 (昭. 25).

75) 戸田 : 満洲医学誌, 15, 773 (昭. 6)

76) 渡慶次 : 十全会誌, 58 (1), 1 (昭. 31).

77) 鳥辺 : 皮膚医紀要, 34 (3), 150 (昭. 14).

78) 山本 : 皮膚科紀要, 20 (2), 158 (昭. 7).

79) 山本 : レプラ, 9, 503 (昭. 13).

80) 山中・里見・松尾 : 大阪高医誌, 3, 70 (昭.

10~11). 山中・里見 : 大阪高医誌, 3, 500 (昭.
10~11).

81) 吉田 : 皮膚と泌尿, 12
(1), 19 (昭. 25); 12 (3), 168 (昭. 25).