

5-Nitrofuraldoxim の実験的結核症に及ぼす影響

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

庭 田 清 隆

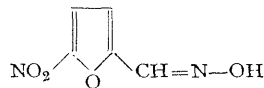
Kiyotaka Niwata

(昭和29年1月20日受附)

緒 言

近時結核に対する化学療法は頗る発展の段階にあり、所謂抗結核剤と称せられるものもその化学構造において各方向に涉つている。しかしフラン誘導體では少なく共未だ充分な臨床的成果を挙げ得たものを見るに至つていない。この時に際し金沢大学三浦教授は上坂らと共に斯る方面の基礎的研究に歩を進め、少なく共管内実験において 5-Nitrofuraldoxim 及び 5-Nitrofurylacroleinoxim が頗る強力な抗結核性発育阻止作用を有することを実証し、一部これら薬物の実験的結核動物に及ぼす影響を先に報じた。然るに未だ充分認むるに足る効果を挙げ得なかつたことは、或いは用量の充分でなかつたため

ではなかつたろうか、斯く考えられたので今回著者は、特にその中でも強力と信ぜられた 5-Nitrofuraldoxim に関し追試検討する所があつた。



5-Nitrofuraldoxim

因に、本物質の管内発育阻止作用はキルヒネル液状培地を使用し、4週間観察において最大有効稀積倍数が 2,048,000 倍であり、毒性はマウスに対する皮下注射において最小致死量が 2mg である。

実 験 方 法

試獣並びに感染

30頭の健康雄性海鼠を、A, B, 及び C (対照) の 3 群に分け、予め 100 倍のツベルクリン液皮内注射により Römer 反応陰性なることを確めた後、各群に一斉に人型結核菌 (H₂ 株) 0.02mg 宛を左下腹部皮下に接種した。

薬物の投与

5-Nitrofuraldoxim 20mg に N/10 NaOH. 1.1cc. 蒸溜水 0.9cc を加えて 100 倍液を作り、更にこれを 1,000 倍稀液とする。

上記薬液を 菌接種後 4 週間に、A 群には 5mg 宛 (0.1%, 5cc). B 群には 3mg 宛 (0.1%. 3cc) 連日 1 回、4 週～6 週に涉つて皮下に注射した。

検 索

各群とも 1 週毎に体重測定を行い、鼠径部淋巴腺の

腫脹を触診した。

而して薬物注射開始 4 週後に各群における半数 (5 頭宛) を、次いで更に 2 週を経て残余のものを一斉に剖検に附した。

即ち各臓器及び所属淋巴腺について仔細に観察記載を行うと同時に、脾の重量を秤量し、なお肝については、時にいささか肉眼的に変性傾向が強いように認められたので、特に之が詳細な組織学的検査に従事した。

又殊に病変を多く認め得た脾及び肺につき夫々その 0.2gr 宛を可及的無菌的に採取して秤量し、その組織片を滅菌乳鉢内で良く摺り潰し、4%硫酸水 10cc を加えて攪拌し、30分間放置後遠心 (5,000 回, 10分間) して上清を去り沈渣に滅菌蒸溜水 5cc を混加、その 0.5cc 宛を 5 本の岡・片倉培地に流し、37°C に 4 週間培養して集落の発生数を算えた。

実験成績

Table 1

Groups	Guineapigs No.	Weight of Animals before the treatment (gr)	Weight of Animals before the Autopsy (gr)
A	1	570	600
	2	530	500
	3	500	530
	4	470	450
	5	580	605
	6	560	590
	7	520	560
	8	490	470
	9	400	430
B	1	580	580
	2	500	540
	3	440	420
	4	440	460
	5	570	605
	6	560	535
	7	540	565
	8	530	525
	9	470	470
C (Control)	1	560	600
	2	550	610
	3	520	570
	4	510	540
	5	600	580
	6	550	600
	7	550	580

全身所見

試獣の全身状態(食欲、運動等)には特に薬物注射による変化らしきものを見ず、又著しい体重の減少を示すものもなかつた。(第1表参照)

生菌接種部位所属リンパ腺の変化第2表に示す如くである。即ちA. B. C各群において腫脹の異なる差違を認めず、又4週治療試験と6週治療試験との間には稍々6週治療試験の方が腫脹が軽いように認められる。

解剖所見

第3表に示す如くである。即ち4週治療試験においてはA. B. C各群の肉眼的結核病変に何らの大いなる差違を認めず、しかし脾の平均重量はA群において最小を示し、(1.7gr) B群, C群がこれに次いだが、6週治療試験でもA. B. C各群において少なく共肉眼的に結核性病変の何ら著明な相違を認めしめないのみならず、一般に病変は4週治療試験におけるよりも更に一層高度なるものがあつ

Table 2 Changes of regional lymphatic glands. (Inguinal nodes)

Groups	Weeks G-P No.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
		A	1	±	+	+	++	++	++	++	++
2	-		+	++	++	++	++	++	++		
3	±		+	+	++	++	++	++	++		
4	-		±	+	+	+	+	++	++		
5	±		+	+	++	++	++	++	++	++	++
6	-		±	+	+	+	++	++	++	++	++
7	-		±	±	±	±	+	+	+	+	+
8	-		±	+	+	+	+	+	+	+	+
9	-		±	±	±	±	±	+	+	+	+

B	1	±	+	+	+	±	±	±	±		
	2	±	+	±	±	±	±	±	±		
	3	-	±	+	+	+	+	+	+		
	4	-	±	+	±	±	±	±	±		
	5	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+
	7	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±
	8	±	+	+	+	+	+	±	±	±	±
	9	±	±	+	+	+	±	±	±	±	±
Control	1	±	+	±	±	±	±	±	±		
	2	-	±	+	+	±	±	±	±		
	3	-	±	±	+	±	±	±	±		
	4	±	+	+	±	±	±	±	±		
	5	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±
	6	-	±	+	+	±	±	±	±	±	±
	7	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±

Table 3

Groups	Dosis of 5-Nitrofuraldoxim	Guineapigs No.	Day of therapy	Autopsy findings							Weight of Spleen (in gr)	Average Weight (in gr)	
				Spleen.	Liver	Lung	Kidney	Mesenterial Nodes	Inguinal Nodes	Hilarlymph Nodes			
A	5mg	1	4w	+	-	±	-	±	±	±	+	1.8	1.7
		2	4w	±k	±	+	-	+	±	±	±	1.5	
		3	4w	±k	±	+	-	±	±	±	±	1.5	
		4	4w	±k	-	±	-	±	±	±	+	2.0	
		5	6w	±k	+	+	-	±	±	±	±	2.4	
		6	6w	±	+	+	-	+	±	±	±	2.3	
		7	6w	+	-	±	-	±	+	+	±	1.3	
		8	6w	±k	±	±	-	±	+	+	±	8.9	
		9	6w	±k	±	±	-	+	+	±	±	3.2	
B	3mg	1	4w	±k	-	±	-	+	±	±	±	1.8	1.9
		2	4w	+	-	-	-	±	±	±	±	1.4	
		3	4w	±	-	±	-	±	+	±	±	2.2	
		4	4w	±k	-	±	-	+	±	±	±	2.3	
		5	6w	±k	±	+	-	±	+	±	±	2.0	
		6	6w	±k	±	±	-	±	+	+	±	3.0	
		7	6w	±	±	±	-	±	±	±	±	1.5	
		8	6w	±	+	±	-	+	±	±	±	2.0	
		9	6w	±	±	+	-	±	±	±	±	13.5	
											4.4		

C (Control)	1	主	±	++	-	+	##	+	2.1	2.0
	2	+k	±	+	-	++	++	++	1.8	
	3	+	-	+	-	+	++	±	2.0	
	4	++k	±	+	-	##	##	++	2.1	
	5	++	++	++	-	+	++	++	1.5	
	6	++	++	+	-	+	++	++	1.2	
	7	##k	+	++	-	##	##	##	3.9	
									2.2	

± : Rice grain size + ; Red bean size
 ++ : Soya bean size ## : Green pea size

Table 4 Bacterial colonies cultivated from Lungs and Spleens.

Groups	Guinea pgs No.	Lung	Spleen
A	1	0	0
	2	0	34
	3	0	20
	4	27	93
	Average	7	37
	5	2	53
	6	4	44
	7	1	46
	8	88	132
	9	11	88
Average	21	72	
B	1	0	24
	2	0	41
	3	12	90
	4	31	34
	Average	11	47
	5	0	96
	6	94	194
	7	0	66
	8	10	33
	9	0	71
Average	21	92	
C Control	1	36	210
	2	2	122
	3	30	92
	4	63	107
	Average	32	133
	5	17	114
	6	1	32
	7	35	150
Average	18	99	

た。

次いで第4表には臓器内菌培養成績を示しているが、4週治療試験に際しては、肺、脾よりの集落発生数が平均的にA群において最小、B群、C群がこれに次ぐ値を示した。

しかし6週治療試験においてはこれらの集落発生数の対照との間における差違が既に余り顯著ではない。これらは組織病変における所見と略々並行する成績である。

最後に肝の病理組織学的検査成績について一言せねばならないが、若干の壊死像とも称すべきものがA群に2例、B群に2例認められた。それは無論6週治療試験の方において4週治療試験におけるよりも稍々著明なるものがあつたが、しかし対照群に比して特に著明な差違があるとも認められなかつた。強いていえばA群、B群において胆管増生が対照群におけるよりも稍々旺盛であるように見受けられた。

それが薬物による直接の影響であるか、治療による間接の結果に基づくか断言することは出来ない。

類上皮細胞浸潤が4週治療試験に比して6週治療試験に著明に見られることはその肉眼的所見に通ずる所である。これを要するに最初懸念された肝の著しい変性は組織学的に予期した程のものでなく、薬物の斯る量では全般的に甚だしい中毒現象を認めしめるものはなかつた。

Table 5

Histological findings		A group					B group					C group (Control)													
		1	3	4	5	6	7	8	9	1	2	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	
Liver																									
Liver cells	Claudy Swelling	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	Vacuolar degenerat.	Center of lobule	-	-	+	±	±	-	±	±	-	-	±	±	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	+
		Periphery of lobule	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	±
	Necrosit	Center of lobule	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Intermediate Zone	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
		Periphery of lobule	-	-	-	+	+	-	-	±	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Glisson's sheath	Inflammstory nodule	Necrosis	-	-	-	+	+	-	-	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Infiltration of epitheloid cells	-	±	-	+	+	+	±	±	±	-	±	±	±	±	+	±	-	±	-	-	-	±	
	Invasion of epitheloid cells toward lob.	Center of lobule	-	-	-	±	±	-	±	±	±	-	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Intermedi. Zone	-	-	-	+	±	-	±	±	+	-	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	±	
		Peripheery of lobule	-	±	-	±	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	-	±	-	-	-	-	±	
	Lymphoid cells	-	-	+	±	±	±	-	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	-	-	-	-	±	±	
Giant cells	-	-	-	±	±	-	-	±	-	-	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Proliferation of Connect tissue	-	±	-	+	±	±	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
Proliferation of biliary tract	-	-	-	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	-	±	±	±	±	±	±	±	±		

結 論

以上著者は 5-Nitrofuraldoxim の管内における強力な発育阻止作用に鑑み、与う限りの範囲において投与量を増加し、実験的動物結核に対する影響を追試したが、遺憾ながら結核性病変に対する同薬物の効果は甚だ少なかった。

稿を終るに際し、御校閲を辱うせる恩師日置教授並びに御鞭撻と御便宜を与え下さつた所長上坂博士に深甚なる感謝の意を捧げる次第である。なおこれらの貴重な薬物は金沢大学薬学部三浦教授より頂いたものでその御好意に深く感謝の意を捧げる。

文 献

1) 上坂竹茂：「フラン誘導体の実験的結核症に及ぼす影響」, 第一報, 「結核」, 28. 1. 15. 1953.

第二報, 「結核」, 28. 2. 47. 1953.