

泉熱の各種抗生物質による治療 効果に関する実験的研究

金沢大学医学部小児科学旧教室員(主任 泉仙助教授)

西 岡 雄 彌

Youya Nishioka

(昭和29年1月21日受附)

緒 言

我々はさきに「マウス」に特有な脾腫を來す、病原「ウィルス」を泉熱患者血液及び尿より分離したことを報告し¹⁾、病理解剖学的に、肝細胞の変性、Kupffer 星細胞の活性化、腎細尿管の壊死崩壊、リンパ腺の細胞の変性、脾の髓質の単核性細胞の浸潤、流血中における Virocyte の出現等の変化を來すことを報告²⁾したが、これらの病変を各種の実験と並行して、病変の推

移を追究して、病原体決定への手段としなければならぬ。

ここに著者は分離「ウィルス」による感染「マウス」の脾腫を主徴として判定することにより、極めて客観的なよりどころにより「ウィルス」について実験をすすめることが可能であることを提唱する。ここには各種抗生物質に対する感受性を検討した結果について報告する。

実験材料及び実験方法

実験動物：「マウス」体重 14g 前後のもの。D T 系、これは西岡³⁾らが核酸の定量実験に用いるために、1949年來近親交配させたものを継代繁殖させているもので、従来まで我々が泉熱の実験に用いているものである。特に脾の重量及び血液像に個体差の少いことを特徴としている。

「ウィルス」は、西岡の分離したものを「マウス」に継代し、その肝及び脾を「ハートレーブイオン」を生理的食塩水で30%の割合にうすめたものに「ペニシリン」、「ストレプトマイシン」を 1000 unit/ml の割合に加えたもので10%乳剤とし、その 0.25cc を「マウス」の腹腔内に注射した。実験には感染後一週間を経

たものを屠殺して肝脾をとり、「ペニシリン」、「ストレプトマイシン」を加えない30%「ハートレーブイオン」で上記の如く10%乳剤となし、これに各種の抗生物質を投与量が夫々表に示した用量になるように加え、マウスの腹腔内に、各群各濃度、5匹ずつ注射した。注射後1週間で屠殺して体重をはかり、剖検、脾の色調の変化及び重量を「トルジオンバランス」により測定、著明な病変を呈しているものの一部は血液寒天及び肝マブイオンに培養して、無菌的であることを確めた。更に脾重×100と体重の比を計算したが1.00以上の値を示すものは、肉眼的にも脾の病変が著明である。

実験結果

(I) 「ペニシリン」、「ストレプトマイシン」は、本「ウィルス」当初の分離過程より菌の発育を抑制するために用いたものであるが、「ペニシリン」は 2500 単位を用いても効力を認めな

いし、「ストレプトマイシン」は 2mg でも無効であつた。

(II) Neomycin も 4mg を用いても効力は認められない結果が得られた。

(III) Chloramphenicol も 4mg を用いても直接本「ウィルス」に対しては何ら作用を示さず、いずれも感染後7日目の剖検所見では著明な発症をみている。

(IV) これに反して、Aureomycin は 0.25mg まで有効であり、0.125mg でも 1/2 発症を阻止した。

(V) Terramycin は、1mg で 1/4、0.5mg で 1/2 発症の阻止が認められ、Aureomycin よりやや大量を必要とするが、直接病原「ウィルス」に作用のあることが判明した。

(VI) Viscosin は G. Groupe, L. Pugh, D. Weiss, M. Kochi 等により infectious bronchitis Virus に対し有効であることが報告されているので、本「ウィルス」に対しても試みてみた。4mg では毒性が強く「マウス」が全部斃死したが、1mg まで完全に発症を阻止、0.5mg では 1/2 阻止した。

(VII) 次に治療実験として、10%乳剤を 0.2 5cc 腹腔内注射により前以て感染させた「マウス」について、先ず「オーレオマイシン」有効量 0.48mg を 2 時間、24 時間及び 72 時間後に夫々 5 匹の「マウス」に注射して、感染後 1 週間目に剖検すると 2 時間及び 24 時間後に治療したものは発症を阻止しているが、72 時間後ではすでに脾腫を防ぐことは出来なかつた。しかし乍らこの場合の変化は、対照群よりいくらか赤味がかつた色で黒褐色の色調は少ない。

「テラマイシン」の有効量 2mg でも同様 24 時間後には著明な治療効果が認められて、完全に発症を阻止した。これに反し Viscosin では同時注射では前にのべたように有効であつたが、24 時間後の注射では発症阻止することは不可能であつた。

(I) ストレプトマイシン及びペニシリン

| 量 | 脾 臓 | | 体 重 (g) | 脾/体 ×100 |
|-----------|-----|----------|---------|----------|
| | 色 | 重 量 (mg) | | |
| ストレプトマイシン | | | | |
| 2(mg) | + | 180 | 11.6 | 1.55 |
| | + | 235 | 12.7 | 1.88 |
| | + | 220 | 13.4 | 1.54 |
| | + | 175 | 13.3 | 1.33 |
| | + | 177 | 13.0 | 1.35 |
| 1 | + | 226 | 12.9 | 1.75 |
| | + | 148 | 13.7 | 1.08 |
| | + | 164 | 13.8 | 1.20 |
| | + | 192 | 13.1 | 1.47 |
| | + | 125 | 12.7 | 0.99 |
| 0.5 | + | 161 | 12.6 | 1.28 |
| | + | 205 | 13.5 | 1.52 |
| | + | 170 | 13.5 | 1.25 |
| | + | 186 | 13.7 | 1.36 |
| | + | 181 | 12.3 | 1.47 |
| ペニシリン | | | | |
| 2500u | + | 225 | 12.3 | 1.86 |
| | + | 175 | 8.2 | 2.16 |
| | + | 176 | 12.0 | 1.47 |
| | + | 176 | 10.9 | 1.61 |

(II) ネオマイシン

| 量 | 脾 臓 | | 体 重 (g) | 脾/体 ×100 |
|--------|-----|----------|---------|----------|
| | 色 | 重 量 (mg) | | |
| 4 (mg) | + | 120 | 10.0 | 1.20 |
| | + | 95 | 9.0 | 1.06 |
| | + | 190 | 9.8 | 1.95 |
| 2 | ± | 70 | 10.1 | 0.69 |
| | + | 98 | 10.1 | 0.99 |
| | + | 195 | 10.3 | 0.89 |
| | + | 132 | 9.6 | 0.38 |
| 1 | + | 175 | 12.5 | 1.40 |
| | + | 77 | 8.0 | 0.96 |
| | + | 112 | 10.5 | 1.69 |
| | + | 155 | 12.0 | 1.29 |
| | + | 161 | 11.5 | 1.40 |

(III) クロラムフェニコール

| 量 | 脾 臓 | | 体 重 <small>さ</small> (g) | 脾/体 ×100 |
|---------|-----|----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 色 | 重 <small>さ</small> (mg) | | |
| 4mg | + | 160 | 11.0 | 1.45 |
| | + | 245 | 13.5 | 1.81 |
| | + | 350 | 13.8 | 2.51 |
| | + | 179 | 10.7 | 1.67 |
| | + | 308 | 14.5 | 2.18 |
| 2mg | + | 226 | 12.5 | 1.89 |
| | + | 105 | 7.0 | 1.25 |
| | + | 237 | 14.8 | 1.56 |
| | + | 210 | 12.5 | 1.59 |
| | + | 172 | 10.3 | 1.67 |
| 1mg | + | 418 | 14.5 | 2.88 |
| | + | 180 | 11.0 | 1.61 |
| | + | 275 | 12.0 | 2.29 |
| | + | 110 | 9.0 | 1.22 |
| | + | 357 | 14.3 | 2.51 |
| 0.5mg | + | 302 | 12.9 | 2.40 |
| | + | 190 | 10.7 | 1.88 |
| | + | 132 | 9.5 | 1.46 |
| | + | 129 | 10.2 | 1.29 |
| | + | 242 | 10.5 | 2.31 |
| 0.25mg | + | 137 | 9.7 | 1.41 |
| | + | 248 | 12.3 | 1.98 |
| | + | 120 | 8.6 | 1.38 |
| | + | 129 | 9.6 | 1.33 |
| | + | 209 | 12.2 | 1.72 |
| 0.125mg | + | 215 | 11.6 | 1.86 |
| | + | 223 | 11.0 | 1.86 |
| | + | 206 | 11.8 | 1.74 |
| | + | 206 | 11.8 | 1.74 |
| | + | 139 | 9.8 | 1.42 |

(IV) オーレオマイシン

| 量 | 脾 臓 | | 体 重 <small>さ</small> (g) | 脾/体 ×100 |
|-------------|-----|----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 色 | 重 <small>さ</small> (mg) | | |
| 0.5 (mg) | - | 55 | 9.3 | 0.59 |
| | - | 82 | 12.6 | 0.65 |
| | - | 50 | 10.9 | 0.46 |
| | - | 44 | 12.3 | 0.35 |
| | - | 62 | 11.5 | 0.60 |
| | - | | | |

| | | | | |
|-------|---|-----|------|------|
| 0.25 | - | 40 | 10.3 | 0.39 |
| | - | 60 | 12.2 | 0.54 |
| | - | 71 | 12.5 | 0.59 |
| | - | 78 | 12.3 | 0.63 |
| | - | 81 | 12.6 | 0.64 |
| 0.125 | - | 61 | 12.1 | 0.51 |
| | - | 55 | 11.3 | 0.49 |
| | + | 231 | 12.9 | 0.79 |
| | + | 130 | 12.5 | 1.02 |
| | + | 124 | 12.1 | 1.01 |
| 0.05 | - | 89 | 10.4 | 0.85 |
| | + | 115 | 11.3 | 1.01 |
| | + | 111 | 10.1 | 1.10 |
| | + | 107 | 10.4 | 1.03 |
| | + | 109 | 10.7 | 1.02 |
| 0.03 | + | 65 | 7.5 | 0.86 |
| | + | 215 | 12.6 | 1.71 |
| | + | 224 | 12.4 | 1.81 |
| | + | 130 | 11.5 | 1.12 |
| | + | 211 | 12.0 | 1.76 |

(V) テラマイシン

| 量 | 脾 臓 | | 体 重 <small>さ</small> (g) | 脾/体 ×100 |
|--------|-----|----------------------------|--------------------------------|-------------|
| | 色 | 重 <small>さ</small> (mg) | | |
| 4 (mg) | - | 55 | 10.0 | 0.55 |
| | - | 55 | 10.0 | 0.55 |
| | - | 33 | 9.1 | 0.33 |
| | - | 75 | 15.1 | 0.49 |
| | - | | | |
| 2 | - | 78 | 13.5 | 0.49 |
| | - | 65 | 10.5 | 0.58 |
| | - | 55 | 9.8 | 0.62 |
| | - | 78 | 10.9 | 0.50 |
| | - | 77 | 7.5 | 0.13 |
| 1 | - | 56 | 10.1 | 0.55 |
| | - | 78 | 13.7 | 0.56 |
| | - | 117 | 14.1 | 0.83 |
| | - | 53 | 10.6 | 0.50 |
| | + | 120 | 10.8 | 1.11 |
| 0.5 | - | 68 | 10.0 | 0.68 |
| | - | 72 | 10.1 | 0.71 |
| | - | 85 | 10.5 | 0.81 |
| | + | 99 | 10.7 | 0.93 |
| | + | 98 | 10.7 | 0.93 |

| | | | | |
|-------|---|-----|------|------|
| 0.25 | + | 98 | 11.2 | 0.87 |
| | + | 139 | 12.0 | 1.16 |
| | + | 140 | 12.2 | 1.14 |
| | + | 176 | 13.6 | 1.39 |
| | + | 131 | 12.1 | 1.81 |
| 0.125 | + | 172 | 11.5 | 1.49 |
| | + | 146 | 11.6 | 1.26 |
| | + | 192 | 11.3 | 1.70 |
| | + | 142 | 11.5 | 1.24 |
| | + | 198 | 10.7 | 1.85 |

(VI) ビスコシン

| 量 | 脾 臓 | | 体 重 (g) | 脾/体 ×100 |
|--------|-----|----------|---------|----------|
| | 色 | 重 さ (mg) | | |
| 4 (mg) | | + | | |
| | | + | | |
| | | + | | |
| | | + | | |
| 2 | - | 45 | 11.0 | 0.41 |
| | - | 77 | 12.0 | 0.54 |
| | - | 58 | 13.0 | 0.45 |
| | - | 69 | 12.0 | 0.57 |
| | - | 72 | 11.0 | 0.65 |
| 1 | - | 52 | 11.0 | 0.47 |
| | - | 58 | 12.0 | 0.48 |
| | - | 51 | 12.5 | 0.42 |
| | - | 73 | 12.1 | 0.51 |
| | - | 56 | 11.3 | 0.49 |
| 0.5 | - | 52 | 8.5 | 0.51 |
| | - | 52 | 9.0 | 0.57 |
| | + | 260 | 15.5 | 1.68 |
| | + | 159 | 10.5 | 1.51 |
| | + | 180 | 8.5 | 2.12 |
| 0.25 | + | 91 | 9.9 | 0.92 |
| | + | 176 | 11.5 | 1.53 |
| | + | 179 | 9.8 | 1.93 |
| | + | 364 | 12.3 | 2.95 |
| | + | 270 | 11.6 | 2.33 |
| 0.125 | + | 211 | 10.6 | 1.99 |
| | + | 145 | 9.5 | 1.52 |
| | + | 402 | 12.3 | 3.25 |
| | + | 380 | 11.6 | 3.26 |
| | + | 256 | 10.5 | 2.45 |

(VII) 治 療 実 験

| 感染後の時間 | 脾 臓 | | 体 重 (g) | 脾/体 ×100 |
|-------------------|-----|----------|---------|----------|
| | 色 | 重 さ (mg) | | |
| オーレオマイシン (0.48mg) | | | | |
| 2 | - | 52 | 10.7 | 0.48 |
| | - | 72 | 13.5 | 0.53 |
| | - | 61 | 12.5 | 0.53 |
| | - | 62 | 12.7 | 0.53 |
| | - | 53 | 12.2 | 0.43 |
| 24 | - | 67 | 10.9 | 0.61 |
| | - | 54 | 10.0 | 0.54 |
| | - | 52 | 10.5 | 0.49 |
| | - | 75 | 10.8 | 0.69 |
| | + | 156 | 15.2 | 1.00 |
| 72 | + | 212 | 15.8 | 1.34 |
| | + | 212 | 10.8 | 1.96 |
| | + | 176 | 12.5 | 1.53 |
| | + | 245 | 12.7 | 1.93 |
| | + | 172 | 15.2 | 1.32 |
| テラマイシン (2mg) | | | | |
| 24 | - | 80 | 14.9 | 0.54 |
| | - | 68 | 14.4 | 0.47 |
| | - | 76 | 16.2 | 0.47 |
| | - | 71 | 14.5 | 0.49 |
| | - | 45 | 12.3 | 0.37 |
| ビスコシン (2mg) | | | | |
| 24 | + | 264 | 15.8 | 1.67 |
| | + | 266 | 15.6 | 1.70 |
| | + | 258 | 15.5 | 1.66 |
| | + | 236 | 14.3 | 1.65 |
| | + | 175 | 14.1 | 1.24 |

以上の実験結果より、西岡の分離した「ウィルス」で、感染「マウス」の脾の腫脹及び色調の変化を発症の指標として実験をすすめたところ、「ペニシリン」「ストレプトマイシン」「ネオマイシン」「クロラムフェニコール」は直接本病原体に対し何らの作用を呈しないが、「オーレオマイシン」及び「テラマイシン」は直接同時注射によつても、又、感染後の実験的治療実験によつても「ウィルス」の発症を阻止することが明らかにされた。なお「ビスコシン」

は、*invitro* では直接「ウィルス」に対して作用するが、治療実験の上からは「オーレオマイシン」「テラマイシン」にみるような著明な治療効果は認められなかつた。

泉熱の臨床所見の上から本疾患に対する治療の問題として、「オーレオマイシン」の治療効果について活潑な討論がなされている。落合⁹⁾はじめて本疾患に「オーレオマイシン」が治療上卓効のあることを報告し、その後柳下¹⁰⁾もこれを認め、我々も、集団発生に際して系統的に13例について治療実験を試みた結果「オーレオマイシン」が卓効のあることを示し、「サルファ剤」、「ペニシリン」「ストレプトマイシン」の無効であることを報告した。

これに対し北岡⁷⁾、前田、木村⁸⁾らは、夫々各自の分離せられた *neurotropic* の「マウス」を斃死させる病毒に対して「オーレオマイシン」が実験的に治療効果を示さなかつた点より、「オーレオマイシン」の治療効果についても肯定的な結論を与えていない。長岐⁹⁾らも自然治療経過との区別が難しいとして、「オーレオマイシン」投与後完全に48時間以内に下熱しなければ有効と判定しないという基準を特に設けて、北岡、木村らの説に賛成している。しかし乍ら、「オーレオマイシン」投与により極めて短時に良効な治癒機転の認められることは、その後も矢沼¹⁰⁾、村上、俵、藤原、大日方¹¹⁾、泉、兼松、吉田、広島、白藤¹²⁾、松村¹³⁾らのひとしく認めるところであり、「オーレオマイシン」の治療上に有効なことを確認している。

北岡、木村、長岐らの論拠とするところは、急速な下熱、全身症状の好転は認めているが、

結 論

我々の分離した「ウィルス」に対して「オーレオマイシン」「テラマイシン」は同時接種及び実験的感染の治療実験の結果ともに *in vitro* でも *in vivo* でも有効であつたが、「オーレオマイシン」の方が $\frac{1}{4}$ 位投与量が少なくても有効で

氏らの分離「ウィルス」に薬剤が作用しない点より、本疾患の二次的侵襲として細菌の存在を想定し、それに「オーレオマイシン」が作用するので、「ウィルス」そのものに作用しないとの説をとつて説明している。一方、「オーレオマイシン」投与後再び発熱することを経験した例をあげて無効説をとつているが、然らばどのような細菌、特に「ストレプトマイシン」「ペニシリン」或いは「サルファ剤」に対して感受性がなく「オーレオマイシン」に感受性のあるどのような種類の細菌の二次感染があるのか、何ら実験的根拠の上に立つて証明されていない。更に治療上、投与薬量その他の点で不十分な治療が行われれば、当然耐性「ウィルス」或いは細菌の二次感染が起り得るから、その結果あらわれるであろう発熱をもつて、「オーレオマイシン」が無効なりとする論拠は治療の面からいっても承服し難い結論である。

我々のここに示した実験の結果は、落合⁹⁾、柳下¹⁰⁾、西岡¹⁴⁾、泉¹²⁾、村上¹¹⁾、松村¹³⁾らの臨床所見上よりの「オーレオマイシン」有効説を直接実験的に証明したものであり、更にこれと近縁関係にある、流行性肝炎における Lentini¹⁵⁾、伝染性単核球症における Aubertin¹⁶⁾ら、急性伝染性リンパ球症における Malhortra¹⁷⁾の「オーレオマイシン」有効なりとの報告に関連して向リンパ性ウィルス 疾患の治療の問題について意義のあるものと考えられる。

「クロラムフェニコール」「テラマイシン」については、臨床上の治療実験の報告が少ないので今後の検討に俟たなければならぬであらう。

ある。Viscosin は *in vitro* においては有効であるが、*in vivo* には無効であり、且つ毒性が強いので、実際の治療には適しないのではないかと考えられる。

「クロラムフェニコール」については有効で

あろうとの臨床上の報告もあるが「ストレプトマイシン」「ペニシリン」「ネオマイシン」と同じように我々の探索した範囲内の投与量では有

効であるとは認められなかつた。

稿を終るに臨み御指導御校閲を賜つた泉教授に深謝する。

文 献

1) 西岡久寿彌 (1953) : Japan J. exp. Med. 23. 147. 2) 草野信男・西岡久寿彌 (1953) : 臨床, 6. 173. 3) 西岡久寿彌・野村達次 (1952) : Japan. J. exp. Med. 22. 157.
 4) **Groupe G, Pugh L. Weiss D. and Kochi M.** (1951) : Proc. Soc. exp. Biol and Med. 78. No. 1 5) 落合国太郎 (1950) : 泉熱研究協議会第一回報告. 6) 柳下徳雄 (1951) : 日本医事新報, 1421. 1981. 7) 北岡正見他五氏 (1952) : 泉熱の病原体に関する研究. 21. 8) 木村光雄 (1952) : 泉熱に関する研究報告. 37. (泉熱研究協議会)
 9) 長岐佐武郎他五氏 (1952) : 同上誌, 73.

10) 矢沼喜八 (1952) : 泉熱, 86. (泉熱研究協議会) 11) 村上栄他三氏 (1952) : 泉熱に関する研究報告. (泉熱研究協議会) 12) 泉仙助他四氏 (1952) : 診療室, 4. 401.
 13) 松村龍雄 (1953) : 治療, 35. 57. 14) 西岡雄彌 (1953) : 十全会雑誌. 55. No. 4.
 15) **Lentini S.** (1950) : Policlinico. 57. 518.
 16) **Aubertin et Rivière** (1950) : Soc. Méd. et Chir. de Bordeaux. 17) **Malhorta. S. L.** (1951) : Lancet. Aug 4. 文献 15).
 16). は **Kiseel et Arnould** : Les maladies a Virus Lymphotrope. G Doin et CIE (1952) による。