

破傷風毒素の含硫化合物による解毒について

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

與 儀 實 治

Saneharu Yōgi

(昭和29年8月23日受附)

緒 論

破傷風に対する治療は今日決してその手段に乏しきを憂えない。生体が損傷を受くるや、組織の損傷そのものが或る程度発病の誘因となることは否み得ないが、或いは異物の存在、或いは好気性菌の共生等がこれを誘発すること甚だ大なるが故に、損傷部位の清浄化を計ること、次いで抗毒素血清を使用すること等が従来治療の根幹を爲し、それと共に近来種々抗生物質の発見を見るに及び菌そのものの増殖阻止を可能とし、これにより治療学上長足の進歩を来すに至つた。なお又本菌の産する痙攣毒に対して種々の痙攣緩解剤を用い、たとひ毒素の既に神経組織に固定せられた後においても頻発せる痙攣を抑制し、従つて痙攣によつて生体組織の被むる直接の損傷を軽減せしめた上回復を待つといつたようなことも治療上意義あることが知られたことは周知の如くである。

斯くて破傷風による死亡は漸減の一途を辿りつつある筈であるが、なおこれを現状に徴するとき、遼烈な中毒症状の下に救助の手の及ばざることあり、抗毒素血清以外に今一つ恰好な解毒剤が見出されるならばと望むことは必ずしも著者一人に限るまいと思われる。

そこで今破傷風毒の解毒に関して文献を繙くと、従来全くその試みが行われなかつた訳ではなかつた。しかし乍らその殆んどは單に毒素そのものの安定さを検することや所謂アナトキシンを生産する目的に終始し、毒素そのものを生体内においてそれ自身無毒な物質により破壊せ

んとするが如き努力は皆無に近かつたといつて宜い。

即ち破傷風毒素に対して解毒作用の確認せられた薬物として Löwenstein¹⁾ はフオルムアルデヒドを挙げ、Roux u. Martin²⁾ はヨード液を報告し、Behring³⁾ 並びにその一派の人達はヨードトリクロリドを有効と認め、北里氏⁴⁾ は酸並びにアルカリに対し本毒素の可成りに高い感受性あることを確認した。Raubitschek u. Russ⁵⁾ は油酸ナトロンの、Löwy⁶⁾ はトリプシン、プチアリン及びアドレナリンの解毒作用を報告し、北里、Brieger 並びに Wassermann⁷⁾ は犢の胸腺の水様性抽出物が、Billard⁸⁾ は自己融解によつて得られた豚の肝臓液が解毒の影響を及ぼすという。又 Siebert⁹⁾ は種々の酸化剤、殊に過酸化カルシウムが、Wesenberg u. Hoffmann¹⁰⁾ はオルテイツオン並びにカルシウム次亜塩素塩酸がこの方向に陽性の成績を与えることを確め、Gildemeister¹¹⁾ はアンチフォルミンが毒素の中でも殊に破傷風毒素を無害ならしめることを見出した。Baumgarten u. Luger¹²⁾ は銅の作用に関して述べ、これによりて強陽性の成績を得、Fermi u. Pernossi¹³⁾ は0.5 アンペアの強さの電流が破傷風毒素を2時間以内に完全に破壊したと報じ、Muttermilch u. Ferroux¹⁴⁾ はラヂウムエマナチオンが同様に強い作用を有つと報告した。

斯かる中であつて独り1937年 Léon Binet, Charles Jaulmes et George Weller¹⁵⁾ 等が破傷風

毒素に対するグルタチオンの影響を検した実験は甚だ注目さるべきであつた。しかし乍らその結果はグルタチオンが特定の条件によつてのみ破傷風毒素の毒性を失わしめるということに遺憾乍ら治療の目的に添うことは望み薄であつた。

而してグルタチオンに関しては Colien¹⁰⁾により Clostridium welchii 毒に対するその解毒試験の行われるものがあつたが、この場合は破傷風毒に対するよりも遙かに良く解毒の目的を達することが出来たということである。この間余等の研究室において先に菌の増殖に対する化学

療法研究に従事し、ウスニン酸の相当見るべき効果を発見し、当時抗生剤としては僅かにペニシリンの一般提供を見たのみなりしを以て多大の寄与を爲し得たと信じたが、その後或いはオーレオマイシン、或いはテラマイシン等相次いで出で、菌の増殖に対する抗生剤乃至化学療法は一応完成の域に達したとも見られたので、ここに方向を転換し本病毒に対する解毒に向つて再び戦を挑むこととなつた。

本報告はこのような研究に関し我々の最初に得た成績の一端を録するものである。

実験材料並びに実験方法

1. 実験動物

体重18~20瓦のマウスを使用した。

2. 破傷風毒素液

本学細菌学教室保存の破傷風菌 T₃ 株を肝片加ブイヨンにて 37°C, 48時間培養せる全培養液をザイツ氏細菌濾過器にて濾過し、該濾液を毒素液として用いた。本菌毒素は通常培養第10日乃至14日前後において最高濃度に達するものと成書に記載せられているが、ここに用いられた T₃ 株においては毒素の生産が甚だ迅速であり、従つて48時間の培養により試用に供し得る十分なる毒素を得ることが出来た。なお Behring によれば破傷風液状毒素は氷室中に3週間保存した場合には、その毒力が3乃至4分の1に減弱するといわれているが、著者が T₃ 株より得た毒素液では1ヵ月間の保存によつて聊かも毒力の減弱化を認めしめなかつた。

3. 稀釈毒素液の調製

上記操作により得られた本菌毒素液のマウスに対する最少致死量は、本毒素液の10万倍稀釈液 0.1cc 乃

至 0.2cc 附近に在ることを知り得た。即ち上記量の注射後3日乃至5日にして試獣は定型的破傷風症状を発現して確実に斃れたが、該量以下では症状を発現せしめ得るも試獣は終に死に至らしめるには足りなかつた。

而して実験に當つては上記最少致死量の10倍乃至100倍量の毒素液、即ち1000倍乃至10000倍毒素液 0.1cc の注射により試獣をして24時間乃至48時間迄に斃し得る濃度に調製してこれを使用した。

4. 使用薬物

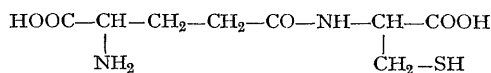
次の10種の含硫化合物を試験に供した。しかしながら1種サリチル酸ソーダを対照に使用した。

上記薬物中チオサルチル酸ソーダを除く10種は何れもマウス1頭(18乃至20瓦)当り10mg迄の皮下注射によつては全く毒性なきことが確かめられたが、獨り Natrium thiosalicylicum ではその5mg注射により試獣が注射30分後全身痙攣の下に斃れるので本剤のみに限り3mg迄を限度として用いた。

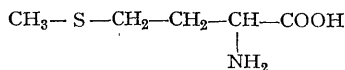
5) 実験及び観察方法

供 試 薬 物

Glutathion Fp 190°-192°



Methionin dl Fp 279°



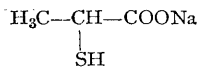
Cystin 製剤 (Panirtin) 武田薬品工業株式会社製品

シスチン	0.5%
チオ硫酸ソーダ	2.0%
組成 磷酸ソーダ	0.5%
炭酸ソーダ	0.2%
亜硫酸ソーダ	0.1%

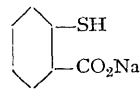
Natrium hyposulfid 純品



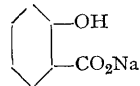
Natrium thiolactat 純品



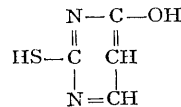
Natrium thiosalicylicum Fp 162° 当教室合成



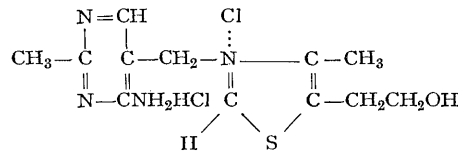
Natrium salicylicum 純品



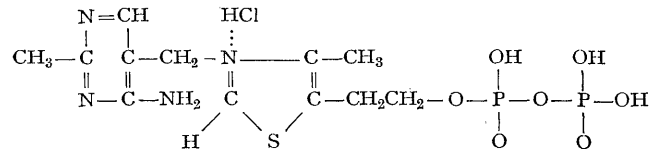
2-Thiol-6-hydroxypyrimidin Fp 307° 当教室合成



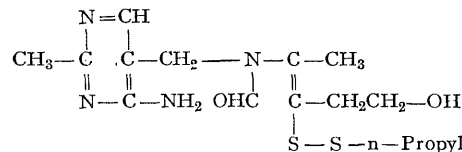
Thiamin hydrochlorid Fp 250° 第一化学薬品株式会社製品



Thiamin pyrophosphat Fp 238--240° 当教室合成



Allythiamin 武田薬品工業株式会社製品



毎回の実験に先立ち、3頭のマウスを使用し、上記濃度毒素液 0.1cc を皮下注射して、注射後24時間乃至48時間迄に確実に試獣を斃し得ることを確かめた上でこれを使用に供した。

観察期間には何等の制限を設けず、若し試獣をして死より免がれしめ得た場合には、その破傷風症状の消失する迄観察を続けた。

薬物は何れも毒素液と混合して 37°C に60分接触せ

しめた後これを注射に供した。

供試薬物の使用量並びに適用の方法については夫々以下成績を述ぶるに際してこれを詳記する。発病の程度を明記するためには教室西川の記載法に従つて+、一の記号をもつてこれを表わした。その意味するところは次の如くである。

(土)……尾根部が僅かに右方に偏倚し、従つて歩行に際し尾部が体正中線よりも右方に転倚し、接種部附近の皮膚に皺縮による2~3条の皺襞形成を認め、尾を把握して持ち挙げると軀幹を右方に屈曲するが如き運動をするもの。

(十)……上記症状が更に進み右下肢に強直性痙攣を来たし、従つて少しく跛行し、両耳翼は少しく後方に翻転、尾は益々右方に転倚す。

(卅)……上記の程度が更に強くなり、右下肢は臛部を下にして強直性に伸展し地に着け得ず、軀幹は僅かに右方に屈曲し、尾も亦尾根部より右方に屈曲してい

る。更に又両耳翼を後方に翻転し、過敏状態となつており、尾を把握して持ち挙げると全身は痙攣を發し軀幹を右方に屈曲する運動をなす。

(卅)……症状が更に進み、右下肢は臛部を上方向に向けて強く強直性伸展を来たし、体を僅かに弓状に反らし、極めて過敏となる。

而してこの上病勢が更に進めば完全に両下肢共伸展を来たし、少しの刺戟によつても全身強直性に痙攣、後弓反張を来たす。これは死直前の症状であつて動物は既早絶対に死より免がれ得ない。

6. 結果の判定

試獸をして破傷風死より免がれしめ得た場合に該薬剤を最も有力なるものと看做すことは論を俟たないが、しからざる場合には生存時間の長短、潜伏期の延長、症状重篤化の遅速等を目標として有効度を判定した。

実 験 成 績

1) 温熱の破傷風毒素に及ぼす影響

薬剤の解毒を論ずるに先立ち、本病毒素の如き甚だ強力なる一面、pH 並びに温熱等に対し相当敏感なるものに対してはこれが影響を些細に予め知ることが必要である。

即ち北里氏によれば、芽胞を含まぬ破傷風毒

素は既に 55°C の温度で減弱し、68°C には5分間の加熱により破壊される如く報告されており、更に又同氏は破傷風毒素がアルカリ並びに種々の酸に対して可成り高い感受性のあることを確認した。従つて余等は実験に先立ち、37°C 並びに 50°C の温熱を毒素液に夫々60分

第 1 表 破傷風毒素に及ぼす温熱の影響についての成績

注射後の経過日数	1 日			2 日		3 日		4 日		5 日		6 日	温熱の影響
	12時間	18時間	24時間	43時間	48時間	65時間	72時間	86時間	96時間	110時間	120時間		
1000倍 稀釈 毒素液 0.1cc 注射	37°C 死	0	0	0	3								(—)
	生	3(+)	3(卅)	3(卅)	0								
	50°C 死	0	0	0	3								
生	3(+)	3(卅)	3(卅)	0									
10000倍 稀釈 毒素液 0.1cc 注射	对照 死	0	0	0	3								(—)
	生	3(+)	3(卅)	3(卅)	0								
	50°C 死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
生	3(—)	3(—)	3(±)	3(卅)	3(卅)	3(卅)	3(卅)	3(卅)	3(卅)	1(卅)	1(卅)	0	
对照 死	0	0	0	3									(—)
	生	3(+)	3(卅)	3(卅)	0								

作用せしめた場合につき検討することから始めた。

その成績は第1表に示された如く、1000倍稀釈毒素液の場合には、37°C 並びに 50°C 加温群共に対照群に比較して潜伏期、症状の経過、生存時間等に全く遅速を認めしめず、10000倍稀釈毒素液の場合には 37°C 加温群では対照群との間に何らの差異が存しなかつたが、50°C 加温群では潜伏期の延長、症状進展の緩慢化並びに62時間乃至87時間の死期遅延を認め、明らかに温熱による影響が観察された。従つて毒素

液と薬物とを接触せしめるに当つてはその温度を室温 (16°-18°C) か、然らずんば 37°C 迄とし、それ以上の温度を避けることとした。

2) pH の本菌毒素に及ぼす影響

次いで毒素液に対する pH の影響を検討した。即ち pH 1 より pH 10 迄の9段階の緩衝液を第2表に示す如く調製してこれら緩衝液の夫々 0.1cc と 1000 倍並びに 10000 倍稀釈毒素液 0.1cc とを混和して室温に60分接触せしめたる後マウス 1 頭当り毒素緩衝混和液 0.2cc を皮下に注射した。

第2表 緩衝液の組成

pH	組 成			
1	$\frac{1}{10}$ N HCl			
2 (1.93)	$\frac{1}{10}$ m glycocoll	5cc :	$\frac{1}{10}$ N HCl	5cc
3 (2.92)	"	8cc :	"	2cc
3.3 (3.34)	"	9cc :	"	1cc
5 (5.29)	$\frac{1}{15}$ m KH_2PO_4	0.75cc :	$\frac{1}{15}$ m Na_2HPO_4	0.25cc
6 (5.91)	"	9cc :	"	1cc
8 (8.04)	"	0.5cc :	"	9.5cc
9 (9.10)	$\frac{1}{10}$ m glycocoll	9cc :	$\frac{1}{10}$ N NaOH	1cc
10 (10.34)	"	6cc :	"	4cc

1000倍稀釈毒素緩衝液注射の成績は第3表に示した如くで、対照群が12時間の潜伏期を経過してより注射後24時間迄に重篤なる破傷風症状を発現して注射後30時間迄に悉く斃死したのに比較して pH 1 群では、試獣は悉く無症状に留

まり毒素の完全なる破壊が認められ、pH 2 群では潜伏期を12時間延長せしめ、その後症状の進展が緩慢であり、対照群に比し3日乃至4日死期を遅らせており、毒力の減弱がなお著明である。pH 3 群では6時間死期を遅らせており

第3表 pH の破傷風毒素に及ぼす影響についての成績
(1000倍稀釈毒素液の場合)

注射後の経過日数		1 日		2 日		3 日	4 日	5 日	6 日	pH の影響
		24時間	30時間	48時間	72時間	96時間	120時間	148時間		
pH 1	死	0	0	0	0	0	0	0	0	(+) (十)
	生	3(-)	3(-)	3(-)	3(-)	3(-)	3(-)	3(-)	3(-)	
pH 2	死	0	0	0	0	0	0	1	2	(+) (十)
	生	3(±)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	2(+++)	0	0	
pH 3	死	0	0	3						(+) (十)
	生	3(+++)	3(+++)	0						

pH 3.3	死 生	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 5	死 生	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 6	死 生	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 8	死 生	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 9	死 生	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 10	死 生	0 3(卅)	3 0						(-)
対照群	死 生	0 3(卅)	3 0						

第4表 pH の破傷風毒素に及ぼす影響についての成績
(10000倍稀釈毒素液の場合)

注射後の経過日数		1 日		2 日		3 日	4 日	5 日	6 日	pH の影響
		24時間	30時間	48時間	72時間	96時間	120時間	148時間		
pH 1	死 生	0 3(-)	0 3(-)	0 3(-)	0 3(-)	0 3(-)	0 3(-)	0 3(-)	0 3(-)	(+)
pH 2	死 生	0 3(-)	0 3(+)	0 3(卅)	0 3(卅)	0 3(卅)	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0	(+)
pH 3	死 生	0 (+)	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0					(+)
pH 3.3	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0					(+)
pH 5	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 6	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 8	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 9	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0						(-)
pH 10	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0						(-)
対照群	死 生	0 3(卅)	0 3(卅)	3 0						

未だ僅か乍ら pH の影響を見逃す訳には行かない。而して pH 3.3 より pH 10迄の各群において初めて発病より死に至る迄の全経過において対照群との間に全く差異を認めしめず、

pH の影響圏外にあることを窺わしめた。

同様な方法により更に 10000 倍稀釈毒素に及ぼす pH の影響について検討するに今回は pH 1 より pH 3.3 迄その影響を被むることを

認めた。

以上の成績よりして薬剤の溶液はその pH を原則として 7 或いはその附近にあらしめるよう調製し、苟も pH 5 より pH 10 迄の範囲を逸脱せしめないようにすることとした。

3) 供試薬物の本菌毒素に及ぼす影響

以上温熱並びに pH の諸制約を考慮しつつ次の 11 種の薬物につき 1000 倍稀釈毒素液に対するそれらの効果を検討し、更に 10000 倍稀釈毒素液に対するこれらの影響について精しい検討を行った。

a, Natrium hyposulfit 並びに Methionin の本菌毒素に及ぼす影響

1) 1000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

Natrium hyposulfit にあつてはその 1mg 並びに 5mg を夫々蒸溜水 0.2cc の割合に溶解して pH 6.6 なる値を得た。従つて pH を修正することなく使用に供した。

即ち濃度を異にする上記薬液の夫々 0.2cc に対して 1000 倍稀釈破傷風毒素液を 0.1cc の割

合に混和して 37°C にて 60 分接触せしめた後、マウスの右腰背部の毛を短く剪除して皮膚をアルコールにて清拭し、1 頭当りその 0.3cc を該部皮下に注射した。

Methionin はその 1mg 並びに 5mg を夫々蒸溜水 0.2cc の割合に溶解し pH 7 なるを得た。而してこれら濃度を異にする溶液の夫々 0.2cc 宛に対し 1000 倍稀釈破傷風毒素液を 0.1cc の割合に混和して同様に 37°C にて 60 分放置後 1 頭当りその 0.3cc 宛を注射した。

而して対照群では毎頭上記毒素液 0.1cc のみの注射を行った。

実験に当つては毎常各群共マウス 3 頭を使用に供した。

注射後の成績を見るに、第 5 表に示される如く、先ず対照群では注射後 14 時間前後より注射側の右下肢に破傷風症状を発現し注射後 18 時間に至つて既に重篤となり、注射後 24 時間迄には 3 頭が悉く斃れた。

而して Natrium hyposulfit にあつては 1mg 群

第 5 表 Natrium hyposulfit 並びに Methionin の 1000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日				2 日				3 日		生存率
		14時間	16時間	18時間	24時間	30時間	36時間	42時間	48時間	53時間	72時間	
Natrium hyposulfit	1mg	死 3(+)	生 3(+)	死 3(##)	生 3(##)	3						0/3
	5mg	死 3(+)	生 3(+)	死 3(##)	生 3(##)	3						0/3
Methionin	1mg	死 3(-)	生 3(+)	死 3(+)	生 3(##)	3(##)	3(##)	0	3			0/3
	5mg	死 3(-)	生 3(-)	死 3(+)	生 3(+)	3(##)	3(##)	3(##)	1	2	0	0/3
対 照 群		死 3(+)	生 3(+)	死 3(##)	生 0							0/3

並びに 5mg 群何れにあつても対照群と全く同様な経過の下に症状が進展して注射後 30 時間迄に相前後して悉く斃れ、対照群に比して死期を僅か 6 時間遅延せしめ得たに過ぎない。

Methionin の 1mg 群では 2 時間の潜伏期延

長を認め、注射後 24 時間に至つて症状は重篤となる。而してその後良く生存し続けたが注射後 42 時間前後に悉く斃れ、対照群に比し 18 時間死期が延長し得た。5mg 群では潜伏期を 4 時間延長せしめており、24 時間に至つてもなお症状

は重くならない。注射後30時間で初めて重症となるも、症状の割に元氣と食思とを良く保持しており、注射後48時間に先ず1頭が斃れ、53時間に他の2頭が斃れた。即ち対照群に比し、24時間乃至29時間死期を遅らせることが出来、潜伏期の遅延と相俟つてその効果には見るべきものがあつた。

2) 10000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

今回の実験においては薬剤の頭当りの注射量等一切について前回の実験の儘を踏襲し、唯異

なる所は毒素液の濃度を更に稀釈して 10000 倍と爲して使用に供したことのみにある。

その成績は第6表に示される如く、対照群では注射後14時間で症状が発現して24時間に至つて重症化し、注射後36時間で3頭が悉く斃れた。

Natrium hyposulfit にあつてはその 1mg 注射群では潜伏期の延長を認めず、発病後における症状の進展速度にも対照群との間に差異を認めしめず、注射後36時間で先ず1頭が、48時間で

第6表 Natrium hyposulfit 並びに Methionin の 10000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日			2 日		3日	5日	7日	8日	生存率
注射後の経過時間		14時間	18時間	24時間	36時間	48時間	72時間	120時間	168時間	192時間	
Natrium hyposulfit	1mg	死生 3(+)	3(+)	3(##)	1 2(##)	2 0					0 3
	5mg	死生 3(+)	3(+)	3(##)	3(##)	0					0 3
Methionin	1mg	死生 3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(##)	3(##)	3			0 3
	5mg	死生 3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(##)	2(##)	1 1(##)	1 0	0 3
対 照 群		死生 3(+)	3(+)	3(##)	3	0					0 3

他の2頭が斃れた。その 5mg 群においても上記 1mg 群の場合と大同小異の経過であり、注射後48時間で3頭が悉く斃れた。

Methionin の 1mg 注射群では潜伏期を4時間延長せしめ、発病後における症状の進展も緩慢で注射後48時間に至つて初めて重症となる。

重症化した後も良く生存して注射後120時間に相前後して3頭が斃れた。対照群に比し死期を84時間遅延せしめ得たことが注目せられる。その 5mg 群では潜伏期を10時間延長せしめ発病後における症状の進展も緩慢、漸く72時間に至つて重症へ転じた。以後も可成り良く耐えて生存したが注射後120時間で先ず1頭が斃れ、更に168時間で他の1頭が、192時間で残りの1頭が斃れた。即ち潜伏期の延長は10時間に及

んでおり、重症化してより斃死する迄の時間は48時間乃至120時間、更に対照群に比し死期を遅らせること84時間乃至156時間に達し、試獸をして破傷風による死より免れしめ得ないといへ、今回の実験成績によりその顕著なる効果を重ねて確認することが出来た。

b. Panirtin 並びに Glutathion の本菌毒素に及ぼす影響

1) 1000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

Panirtin はその 2cc (20mg 含有) 入り注射液では pH 9.7 を示している。今これを $\frac{N}{10}$ HCl により修正して pH 7 と爲し、然る後使用に供した。

斯くて本剤中 1乃至 5mg Cystin を含有する 2 溶液に 1000倍稀釈破傷風毒素液を夫々 0.1cc

の割合に加えて 37°C にて60分接触せしめ、然る後 Cystin 1mg 毒素混和液ではその 0.25cc を、Cystin 5mg 毒素混和液ではその 0.8cc を夫々マウス 1 頭当りの注射量と爲して試獣の右腰背部皮下に注射した。

Glutathion はその 1mg 並びに 5mg を蒸留水 0.2cc の割合で溶解して pH 2 の数値を得たので、これを $\frac{N}{10}$ -NaOH 溶液で修正し pH 7 と爲して使用に供した。

而して pH を修正せる 1mg 含有液ではその

0.25cc に対し 1000 倍稀釈毒素液を 0.1cc の割合に加えてマウス 1 頭当り注射容量を 0.35cc と爲し、5mg 含有液ではその 0.4cc に対して上記毒素液を同様に 0.1cc の割合で混和してその毎頭当り注射容量を 0.5cc と爲して何れも 37°C にて60分、薬剤と毒素液とを接触せしめ然る後に上記量を夫々注射した。

その成績は第 7 表に示される如く、先ず対照群にあつては注射後 14 時間で症状を発現し、16 時間に至つて稍々加わり、18 時間で重症化して

第 7 表 Panirtin 並びに Glutathion の 1000 倍稀釈毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日				2 日				3 日		生存率
注射後の経過時間		14時間	16時間	18時間	24時間	30時間	36時間	42時間	48時間	53時間	72時間	
Panirtin (Cystin として)	1mg	死 生	3(+)	3(+)	3(##)	3(##)	3					$\frac{0}{8}$
	5mg	死 生	3(-)	3(+)	3(+)	3(##)	3(##)	3				$\frac{0}{3}$
Glutathion	1mg	死 生	3(-)	3(+)	3(+)	3(##)	3(##)	3				$\frac{0}{3}$
	5mg	死 生	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(##)	3(##)	3(##)	1	2	$\frac{0}{3}$
対 照 群		死 生	3(+)	3(+)	3(##)	3						$\frac{0}{3}$

注射後 24 時間迄には悉く斃れた。

Panirtin の 1mg (Cystin として) 群では何ら潜伏期の延長を認めしめず、症状進展の速度においても対照群と軌を一にしており、唯死期を 6 時間遅延せしめたのみであつた。

Panirtin 5mg (Cystin として) 群では潜伏期は 2 時間延長しており、注射後 24 時間後には重症となつた。而して注射後 36 時間前後に 3 頭が悉く斃れ、対照群に比し死期が 12 時間遅延したので若干の効果は存したものと認められる。

次いで Glutathion の 1mg 群では潜伏期が 2 時間延長しているが、注射後 18 時間で症状が次第に加わり、24 時間で重症となつた。而して注射後 42 時間に至つて相次いで全部斃れた。対照群に比較して 18 時間死期が遅れており、その

効果は Methionin 1mg のそれに近似している。

次いで 5mg 群では潜伏期を 4 時間延長せしめ、注射後 24 時間迄の症状の進展は緩慢であつたが、30 時間前後に至つて初めて重篤となり、48 時間で先ず 1 頭が斃れた。しかし他の 2 頭は良く 53 時間前後迄生存に耐え、対照群に比較して死期が 24 時間乃至 29 時間遅延した。

即ち本剤はその 1mg 並びに 5mg の使用において何れも Methionin の同量と大凡そ同等の効果発揮することが窺われる。

2) 10000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

毒素液の濃度を更に稀釈して 10000 倍と爲し、これに及ぼす Panirtin 並びに Glutathion の影響について更に検討を進めた。薬剤の注射量その他一切の方法は前回の実験に準じて行つ

たのでその説明はこれを省略する。

その実験成績は第8表に示される如くで、対照群では注射後14時間で症状が現われ、注射後24時間では既に重症となり、36時間迄には悉くが斃れた。

而して Panirtin の 1mg 群では潜伏期の延長が認められず、発病後の経過においても対照群との間に全く差異を認めず、試獣は何れも注射

後36時間迄に斃れた。5mg 群では潜伏期を4時間延ばし、注射後24時間前後においても症状はなお比較的軽く、36時間に至つて初めて重篤となり、その後も良く耐えて72時間前後迄生き延びた。即ち潜伏期の延長はさ程に著明でないが、対照群に比較して生存時間を36時間延長せしめており、若干の効果のあることが認められた。

第8表 Panirtin 並びに Glutathion の 10000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日			2 日		3日	4日	5日	6日	7日	生存率
注射後の経過時間		14時間	18時間	24時間	36時間	48時間	72時間	96時間	120時間	144時間	168時間	
Panirtin (Cystin として)	1mg	死 生				3						0 3
	5mg	死 生	3(+)	3(+)	3(+)	0						0 3
Glutathion	1mg	死 生	3(-)	3(±)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	2 1(+)	1 0		0 3
	5mg	死 生	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	2 1(+)	1 0	0 3
対 照 群		死 生	3(+)	3(+)	3(+)	0						0 3

Glutathion の 1mg 群では潜伏期を4時間延ばし、発病後における症状の進展も極めて緩慢であつたが、注射後48時間に至つて初めて重篤となり、96時間前後に2頭が先ず斃れ、120時間に他の1頭が斃れた。これを対照群に比較するに60時間乃至84時間死期を遅らせており、少なからぬ効果を有することが窺われた。

次にその 5mg 群では潜伏期が10時間延長し症状進展の速度も緩慢であつたが、注射後72時間に至つて重症へ転じて120時間後に2頭が、更に144時間に他の1頭が斃れ、対照群に比して死期の遅延すること84時間より108時間に及んだ。即ち前回における成績同様その効力の著しいことが認められた。

c, Natrium thiolactat, Natrium salicylicum 並びに Natrium thiosalicylicum の本菌毒素に及ぼす影響

1) 1000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

Natrium thiolactat はその 5mg 並びに 1mg を夫々蒸溜水 0.2cc に溶解して pH 6.6 の値を得た。従つて pH の修正を行うことなく、1mg 並びに 5mg の 2 溶液に 1000 倍稀釈破傷風毒素液を夫々 0.1cc の割合に加えて 37°C にて60分間接触せしめたる後、本剤 1mg 並びに 5mg 毒素混和液夫々 0.3cc をマウス 1 頭当りの注射量と爲して注射した。

Natrium salicylicum はこれを蒸溜水に溶解して pH 7 を示すので前記薬剤と全く同様な方法に従つて 1mg~5mg/0.2cc の薬剤と毒素 0.1cc との混和液夫々 0.3cc をマウス 1 頭当り注射量として右腰背部皮下に注射した。

Natrium thiosalicylicum では、既に述べたように、マウス 1 頭当り本剤 5mg を注射した場合にこれを致死せしめたので、3mg 迄を限度

として用いた。而も本剤を蒸溜水に溶解して pH 4 の値を得たのでこれを $\frac{N}{10}$ -NaOH 溶液で pH 7 に修正した。即ち pH を修正せる 1mg 含有液 0.3cc, 3mg 含有液 0.5cc に夫々 1000 倍稀釈毒素液を 0.1cc の割合に加えてその全量をマウス 1 頭当りの注射容量と爲し、何れも予め 37°C にて 1 時間接触せしめたる後これを用いた。

その成績は第 9 表に示されるように、先ず対照群では毒素液 1 頭当り 0.1cc 注射後 14 時間

して症状を現わし、18 時間前後には悉く重症化して 24 時間迄に 3 頭が斃れた。

Natrium thiolactat の 1mg 群では 30 時間前後に 3 頭が相次いで斃れ、対照群に比し、僅かに死期を 6 時間遅延せしめ得たに過ぎない。

その 5mg 群では潜伏期を 2 時間延長せしめ得たが、発病後における症状の進展は比較的迅速で注射後 36 時間に 3 頭が斃れ、対照群に比し 12 時間死期を遅らせ得た。

Natrium salicylicum ではその 1mg 並びに 5

第 9 表 Natrium thiolactat, Natrium salicylicum 並びに Natrium thiosalicylicum の 1000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日				2 日				3 日		生存率	
		14時間	16時間	18時間	24時間	30時間	36時間	42時間	48時間	53時間	72時間		
Natrium thiolactat	1mg	死生				3						$\frac{0}{3}$	
	5mg	死生	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	0				$\frac{0}{3}$	
Natrium salicylicum	1mg	死生	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	0					$\frac{0}{3}$	
	5mg	死生	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	0					$\frac{0}{3}$	
Natrium thiosalicylicum	1mg	死生	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	1	2	$\frac{0}{3}$
	3mg	死生	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3	0	$\frac{0}{3}$
対 照 群		死生			3								$\frac{0}{3}$

mg 群何れにあつても対照群に比して死期を僅かに 6 時間遅延せしめ得たに過ぎず、その効力の少なきを思わしめた。

然るに Natrium thiosalicylicum ではその 1mg 群において潜伏期を 4 時間延長せしめており、発病後における破傷風症状の進展も緩慢で注射後 24 時間に至るも症状はなお重篤とはならず、注射後 30 時間前後に至つて初めて重きを加えた。又重症化する後も試獣はなお良く元気と食思とを保持しており、その儘 48 時間を無事経過したる後、注射後 53 時間で先ず 1 頭が斃れ、72

時間前後で他の 2 頭が相次いで斃れた。3mg 群にあつても同様 6 時間の潜伏期延長を認めしめ、症状の進展速度が緩慢で注射後 30 時間にして重症化することも亦 1mg 群におけると同様であるが、3mg 群では 1mg 群に比して試獣の元気と食思とが稍劣つていたことが注目せられた。これは恐らく本剤の 3mg の投与により漸くその毒性が若干現われるのではないかと疑われる。しかし、とにかく 3mg 群においても試獣は良く菌毒素に耐えて注射後 53 時間迄生存することが出来、1mg 群に多少劣るとはいえ

対照群に比して29時間も生命を延長し得たことは Methionin 並びに Glutathion と共に少なからぬ効力を有することを示すものと思う。

2) 10000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

毒素液の濃度を更に稀釈して 10000 倍と爲し、上記 3 種類の薬剤のこれに及ぼす影響について更に検討を試みた。実験方法はすべて前回のそれに従つて行われたので、一切のこれに関する記述はこれを省略する。

成績は第10表に示されるように、対照群では

毒素液 0.1cc 注射後14時間で症状が発現して18時間に至つて症状稍々加わり、24時間で重篤化して注射後36時間で3頭相前後して斃れた。

Natrium thiolactat ではその 1mg 群において潜伏期の延長せるものを認めず、発病後における症状の進展速度も対照群と同様であり、注射後48時間にして3頭が相次いで斃れた。

5mg 群では潜伏期を4時間延長せしめ、発病後における症状の進展度も緩慢であり、注射後36時間に至つて重症と化し、72時間で2頭

第10表 Natrium thiolactat, Natrium salicylicum 並びに Natrium thiosalicylicum の 10000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日			2 日		3 日		4 日		6 日		8 日		10 日		12 日		13 日		15 日		生存率
		14時間	18時間	24時間	36時間	48時間	60時間	72時間	96時間	144時間	192時間	240時間	288時間	312時間	360時間								
Natrium thiolactat	1mg	死 生3(+)		3(++)	3(++)	3(++)	3																0/3
	5mg	死 生3(-)	3(+)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	2	1														0/3
Natrium salicylicum	1mg	死 生3(+)		3(++)	3(++)	3																	0/3
	5mg	死 生3(+)		3(++)	3(++)	3																	0/3
Natrium thiosalicylicum	1mg	死 生3(-)	3(-)	3(-)	3(-)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(±)	3(-)	3(-)				3/3
	3mg	死 生3(-)	3(-)	3(-)	3(+)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	2	1				0/3
対 照 群		死 生3(+)	3(++)	3(++)	3																		0/3

が、96時間で他の1頭が斃れ、対照群に比し死期を36時間乃至60時間遅らせることが出来、前回の実験成績と共に本剤の有する若干の効果を認めしめた。

Natrium salicylicum では 1mg 並びに 5mg 群共に対照群と全く同様な経過の下に注射後36時間にして試獣は全部斃れ、その効果を認めることは出来なかつた。

Natrium thiosalicylicum の 1mg 群では注射後48時間に至つて初めて軽微なる症状を発現して潜伏期を34時間延長せしめており、それ以後

症状の進展は全く認められず、試獣は注射前と全く異なる元氣と食思とを保持し、注射後312時間、即ち13日後には症状が悉く消退して全く注射以前の状態に還り、その後更に1カ月間に亘つて観察を行いたるも何ら異常を認めず、試獣をして完全な治癒に赴かせることを確認し得た。3mg 群では潜伏期を22時間延長せしめており、症状の進展も著しく緩慢であるが注射後72時間に至つて遂に重症化し、それ以後暫時良く耐えて生存を続けることが出来たが、注射後312時間に至つて2頭が相次いで斃れ、

360 時間に他の 1 頭が斃れた。即ち対照群に比較して死期を 276 時間乃至 324 時間と大幅に遅らせており、試獣をして死より免れしめ得なかつたとはいへ、1mg 群の成績と併せ考えるときは本剤の極めて卓効あることを確認することが出来る。

扱て以上の成績より、破傷風毒素に対して明らかに比較的強力な破壊的作用を有する化学療剤として Methionin, Glutathion 並びに Natrium thiosalicylicum の 3 剤を得たので更めてこれら

につき 1000 倍並びに 10000 倍稀釈毒素液に及ぼす作用の優劣を重ねて次の如く検討した。

d. 再び Methionin, Glutathion 並びに Natrium thiosalicylicum の本菌毒素に及ぼす影響について

1) 1000 倍稀釈毒素に及ぼす影響

今回の実施方法も全く前試験に準ずる。

その成績は第11表に示されるように、対照群では注射後14時間で症状が発現して24時間に至つて悉く斃れた。

第11表 Methionin, Glutathion 並びに Natrium thiosalicylicum の 1000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数		1 日				2 日				3 日		生存率	
注射後の経過時間		14時間	16時間	13時間	24時間	30時間	36時間	42時間	48時間	53時間	72時間		
Methionin	1mg	死 生	3(-)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	2(+++)	0			0/3	
	5mg	死 生	3(-)	3(-)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	0		0/3
Glutathion	1mg	死 生	3(-)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	2(+++)	1(+++)	1	0		0/3
	5mg	死 生	3(-)	3(-)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	2(+++)	1	2		0/3
Natrium thiosalicylicum	1mg	死 生	3(-)	3(-)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	1	1	1	0/3
	3mg	死 生	3(-)	3(-)	3(+)	3(++)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	1	2		0/3
対 照 群		死 生				3							0/3

Methionin の 1mg 群では潜伏期の 2 時間延長を認めしたが、注射後 24 時間で重症化して 42 時間より 48 時間迄に悉く斃れ、対照群に比較して死期を 18 時間乃至 24 時間遅らせた。5mg 群では潜伏期の 4 時間延長を来し、注射後 30 時間前後に至つて初めて重症化して 53 時間迄に 3 頭悉く斃れ、対照群に比較して死期を 29 時間遅延せしめ得た。

Glutathion はその 1mg 群において 2 時間の潜伏期延長を認め、以後症状進展して 24 時間で重症化し注射後 36 時間、42 時間、48 時間に夫々

1 頭が斃れた。即ち対照群に比して死期を 12 時間乃至 24 時間遅延せしめ得た。5mg 群では潜伏期を 4 時間延長せしめ注射後 30 時間で重症化して 42 時間で先ず 1 頭が、更に 53 時間に他の 2 頭が斃れた。対照群に比較して死期を 16 時間乃至 29 時間遅延せしめ得た。

Natrium thiosalicylicum ではその 1mg 並びに 3mg 群共に潜伏期を夫々 4 時間延長せしめ、その後症状の進展速度も歩調を描えて注射後 30 時間に至つて重症化し、48 時間で各群夫々 1 頭が斃れ、53 時間に 1mg 群では 1 頭が、3mg 群

では2頭が斃れ、更に73時間に1mg群の残存せる1頭が斃れた。而して対照群に比し死期を1mg群では24時間乃至48時間、3mg群では24時間乃至29時間遅延せしめることが出来た。

これら3剤の1000倍稀釈毒素液に対する以上の成績は何れも前に実施した同倍稀釈毒素液に対するこれら各薬剤の実験成績と大同小異であり、即ちMethioninとGlutathionとはその効力において略々伯仲しており、Natrium thiosalicylicumでは更に若干強力で殊に1mg群では3mg群に比し優れた成績を示している点なども前回の成績に良く一致している。

2) 10000倍稀釈毒素液に及ぼす影響

その成績は第12表に示される如く対照群では注射後14時間で症状を発現して24時間では重症となり、36時間前後に相次いで悉く斃れた。

Methioninは1mg群において潜伏期を4時間延長し、注射後48時間で重症となり、96時間で3頭が斃れ60時間の死期遅延を来し、5mg群では10時間の潜伏期延長を認め、注射後144時間に先ず1頭が、209時間前後に他の2頭が斃れ、対照群に比し108時間乃至173時間の死期遅延を来した。

Glutathionは1mg群では4時間の潜伏期延長を認め注射後96時間で2頭が斃れ、144時間で残存せる1頭が斃れた。即ち対照群に比して死期を60時間乃至108時間遅延せしめ得た。5mg群では10時間の潜伏期延長を認め、注射後209時間で3頭が相前後して斃れ、対照群に比し死

第12表 Methionin, Glutathion 並びに Natrium thiosalicylicum の 10000 倍稀釈毒素に及ぼす影響についての成績

注射後の経過日数	1日		2日		3日		4日		6日		9日		14日		16日		17日		生存率
	14時間	18時間	24時間	36時間	48時間	60時間	72時間	96時間	144時間	209時間	216時間	336時間	384時間	408時間	→4週				
Methionin	死	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3										0/3
	生								0										0/3
Glutathion	死	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	2	1									0/3
	生								1	0									0/3
Natrium thiosalicylicum	死	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3	3									0/3
	生								0	0									0/3
対照群	死	3(-)	3(-)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3	3									0/3
	生								0	0									0/3

期を遅らせること 173 時間に及んだ。

Natrium thiosalicylicum の 1mg 群では注射後 48 時間に至つて初めて軽微な症状を發現して潜伏期を延長すること 34 時間に及び、発病後における症状の進展は全く認められず、試獣は元氣、食思共に注射前と何ら異なる所なく生存し、注射後 4 週にして破傷風症状は全く消退してここに完全なる治癒に赴くことが出来た。

3mg 群では 10 時間の潜伏期延長を認め、症状は進展するとはいえその速度は Methionin 並びに Glutathion の場合に比較して遙かに緩慢であつて試獣の元氣も良く保持されており、注射後 336 時間に先ず 1 頭が斃れ、更に 384 時間と 408 時間とに夫々 1 頭が斃れた。而して対照群に比較して死期を 300 時間乃至 372 時間遅延せしめており、Methionin 並びに Glutathion の 5mg 群に比較して本剤の 3mg 群では生存時間を延長すること更に 127 時間乃至 200 時間に及んでおり、試獣をして破傷風死より免れしめ得なかつたとはいえ、これらの 2 剤に比し遙かに強力なることをここに再確認することを得た。

e. Thiamin, Thiamin pyrophosphat, Allythiamin 並びに 2-Thiol-6-hydroxypyrimidin の本菌毒素に及ぼす影響

1) 1000 倍稀釈毒素液に及ぼす影響

上記諸剤は何れもその 1mg を用いて実験を行つた。

Thiamin 塩酸塩, Thiamin pyrophosphat は何れも pH 中性とし、1mg 含有水溶液に 1000 倍稀釈毒素液 0.1cc を加えたるものをマウス 1 頭当りの注射全量と爲して 37°C にて 60 分間加温した後これを皮下に注射した。

Allythiamin は武田製注射液を使用した。溶液の pH 4.4 なるを以てこれを $\frac{N}{10}$ -NaOH 溶液で同じく pH 7 に修正して使用に供した。即ち pH を修正せる本剤 1mg 含有の 0.22cc に対して毒素液 0.1cc を加えたるものをマウス 1 頭当りの注射量と爲し、注射前予め 37°C に 60 分間接触せしめた。

2-Thiol-6-hydroxypyrimidin はその 1mg に対し pH 8 の緩衝液 0.1cc の割合に加えて加熱しこれを溶解するを得た。これに毒素液を 0.1cc 加え 37°C に 30 分間接触せしめたるものをマウス 1 頭当りの注射全量とした。

その成績は第 13 表に示した如く、対照群では 12 時間で発病して 18 時間では既に重篤となり、注射後 24 時間迄には悉く斃れた。

Thiamin, Thiamin pyrophosphat 並びに Ally-

第 13 表 Thiamin, Thiamin pyrophosphat, Allythiamin, 2-Thiol-6-hydroxypyrimidin 各 1mg の 1000 倍稀釈破傷風毒素液に及ぼす作用成績

注射後の経過日数		1 日		2 日		生存率
注射後の経過時間		18時間	24時間	40時間	48時間	
Thiamin hydrochlorid	1mg	死 生	3(卅) 3(卅)	3 0		$\frac{0}{3}$
Thiamin pyrophosphat	1mg	死 生	3(卅) 3(卅)	3 0		$\frac{0}{3}$
Allythiamin	1mg	死 生	3(卅) 3(卅)	3 0		$\frac{0}{3}$
2-Thiol-6-hydroxy pyrimidin	1mg	死 生	3(卅) 0	3 0		$\frac{0}{3}$
対 照 群		死 生	3(卅) 0	3 0		$\frac{0}{3}$

thiamin の各 1mg 群にあつては潜伏期の延長を全く認めず、又発病後における症状の進展速度も対照群と軌を一にしており、注射後24時間にして先ず 2-Thiol-6-hydroxypyrimidin 群の3頭が悉く斃れ、他の3剤では何れも注射後40時間前後迄生存したが、結局は死亡した。しかし後三者が対照群に比し16時間死期を遅れさせたことは幾分その有効性を窺わしめるに足るものである。

2) 10000 倍稀釈毒素液に及ぼす影響

上記4剤中対照群との間に全く差異の認められなかつた 2-Thiol-6-hydroxypyrimidin を除いて他の3剤につき更に10000倍稀釈毒素液に対するこれら薬剤の効果を詳しく検討した。試験方法の詳細は前項の如くである。

その成績は第14表に示される如く、対照群では注射後14時間で発病し、24時間で症状稍々加わり、39時間で重篤化して注射後62時間で斃れた。

然るに Thiamin 1mg 注射群では注射後39時間で発病、25時間の潜伏期延長を認め、注射後87時間で症状が稍々出現したが、以後症状の進展は全く停止して注射後288時間、即ち注射後12日目より軽快の傾向を示し、注射後26日迄には全く無症状となり、何らの機能障害を残すことなく治癒に赴いた。

Thiamin pyrophosphat 並びに Allythiamin 各 1mg 群では注射後24時間で発病、10時間の潜伏期延長が認められ、注射後62時間より72時間迄に重篤化して111時間で各群夫々2頭が斃れ、135時間迄には残りの全頭が斃れた。即ちこれら2剤では10時間の潜伏期延長を認め、生存時間を60時間延長せしめ得たとはいうものの、Thiamin の効果には及ばなかつた。

3) 再び Thiamin の本菌毒素に及ぼす影響
斯くて Thiamin に見るべき効果の存することを確認し得たので引き続き Vitamin B₁ 塩酸塩 5mg を蒸溜水 0.1cc に溶解、磷酸緩衝液 0.2cc を加えて薬液の pH を 6 に修正し、これに 1000 倍並びに 10000 倍稀釈毒素液の夫々 0.1cc 宛を

第14表 Thiamin, Thiamin pyrophosphat, Allythiamin 各 1mg の 10000 倍稀釈毒素に及ぼす作用成績

注射後の経過日数	1日		2日		3日		4日		5日		6日		12日		20日		26日		生存率
	死	生	24時間	39時間	48時間	51時間	62時間	72時間	87時間	96時間	111時間	120時間	135時間	148時間	288時間	480時間	624時間	時間	
Thiamin hydrochlorid 1mg	死	生	3(-)	3(±)	3(±)	3(±)	3(+)	3(+)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(++)	3(±)	3(-)		3/3
Thiamin pyrophosphat 1mg	死	生	3(±)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	2	1	1	1	1					0/3
Allythiamin 1mg	死	生	3(±)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	2	1	1	1	1					0/3
対照群	死	生	3(+)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	3(+++)	3										0/3

加えたるものをマウス 1 頭当りの注射全量と爲し、37°C にて 1 時間加温した後皮下に注射した。

1000 倍稀釈毒素液についての成績は第15表の上段に示される如くである。対照群では注射後12時間で発病して14時間では重篤化し、16時

間で先ず 1 頭が斃れ、24時間では他の 2 頭が斃れ、Thiamin 5mg 群では対照群と同様、注射後12時間で発病して16時間では悉く重症となり、注射後20時間で 2 頭が斃れ、36時間で他の 1 頭が斃れ、対照群との間に殆んど差異を認めなかつた。

第15表 Thiamin 5mg の 1000 倍並びに 10000 倍稀釈破傷風毒素に及ぼす作用成績

注射後の経過日数			1 日					2 日		3 日		4 日		生存率
			12時間	14時間	16時間	20時間	24時間	36時間	48時間	60時間	72時間	80時間	96時間	
一 毒 素 液 千 倍 群	Thiamin hydrochlorid	5mg	死 生3(+,+,+)	3(+,+,+)	3(+)	2 1(+)	1 1(+)	0						0 3
	対 照 群		死 生3(+)	3(+)	1 2(+)	2(+)	0							0 3
一 毒 素 液 万 倍 群	Thiamin hydrochlorid	5mg	死 生3(-)	3(-)	3(±)	3(±)	3(±)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	2 1(+)	1 0	0 3
	対 照 群		死 生3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	3(+)	0	3					0 3

10000 倍稀釈毒素液についての成績は第15表の下段にこれを示す如くである。対照群では注射後12時間で発病して16時間で重症となり、注射後36時間で悉く斃れたが、Thiamin 5mg 群では潜伏期を 4 時間延長し、発病後における症状の進展速度は比較的緩慢で、注射後48時間に至つて初めて重症化し、注射後80時間で 2 頭が、96時間で他の 1 頭が斃れた。

前回の実験では本剤の 1mg を以てして 10000 倍稀釈毒素液を良く中和し、試獣を救い得たにも拘わらず今回の実験ではその 5mg を以てしてもなお試獣をして破傷風死より免れしめ能わ

なかつたことは、一見甚だ矛盾するが如き観を与えるのであるが、蓋し稀釈毒素液における破傷風毒素の濃度を厳密な意味において毎常これを一定に調製することが至難であるため同一操作を経て調製せられた同一倍数稀釈の毒素液においても、その毒素含有量にはなお多寡あるを免れず、従つて上記 Thiamin の場合に見られる如く、1mg 使用において 5mg 使用の場合を凌駕する成績を得たとしても亦異とするに足りないであらう。従つて前後 2 回に及ぶ Thiamin の成績を綜合して、本剤にも若干効力のあることはこれを認めて差支えないと思われる。

総 括

以上を総括するに、1000倍毒素液を使用した場合には上記何れの薬剤を以てしても試獣をして破傷風死より免れしめることは出来なかつた。しかし生存時間は幾許か延長を来したのも認められたので、更にこれを詳細に最初の症状発現迄の時間、即ち(1)潜伏期、(2)発病

してより重症化する迄の時間、(3)重症化してより死に至る迄の時間、の 3 時期に分つて検討するに、第16表にこれを示す如く、対照群に比し潜伏期延長の最も著しいものは Natrium thiosalicylicum の 3mg 群並びに 1mg 群の各 4 時間であり、Methionin 並びに Glutathion の

5mg, 1mg の4時間並びに2時間がこれに次ぎ, Panirtin, Natrium thiolactat では5mg 群においてのみ2時間の延長を来し, 残る他の6剤では潜伏期の延長を全く認めない。

発病より症状の重症化する迄の時間では, Natrium thiosalicylicum の1mg, 5mg の各群の12時間を以て筆頭と爲し, Methionin, Glutathion の5mg, 1mg の各群が夫々12時間, 8時間でこれに続き, Panirtin, Natrium thiolactat の夫々5mg, 1mg 群では8時間を示し, Natrium hyposulfit 並びに Natrium salicylicum では全く対照群と共に4時間の経過で重症化しており, Thiamin, Thiamin pyrophosphat, Allythiamin 並びに 2-Thiol-6-hydroxypyrimidin でも亦対照群と同じ経過で重症化している。

重症化してより死に至る迄の時間については, 対照群が6時間であるに比較して Natrium thiosalicylicum 1mg 群の18時間乃至42時間が群を抜いたが, その3mg 群では18時間乃至23時間で1mg 群におけるよりも反つて死を稍速めたる感あることは既に若干その薬剤自身の毒性が現われ始めているためであろうか。

Methionin 並びに Glutathion ではこの場合12時間乃至24時間であり, Thiamin, Thiamin pyrophosphat, Allythiamin では何れも22時間で Natrium thiosalicylicum に劣り, 他の薬剤では対照群との間に6時間の差を見出したに過ぎない。

畢竟生存時間の長短より見て対照群の24時間に比較して, Natrium thiosalicylicum 1mg 群の48時間乃至72時間は前者の2倍乃至3倍の長きに亘るもので, 被検薬物中その主位を占むるのである。

而してこれを10000倍稀釈毒素液に対する成績について正に上記の如く観察するとき, 第17表に示すように各薬剤の効力の差異は前回の実験に比較して愈々鮮明なるものがある。

即ち先ず潜伏期の長短についてこれを見るに Natrium thiosalicylicum の1mg 群が34時間, その3mg 群では22時間の延長を認めて他の追

随を許るさず, Methionin 並びに Glutathion の各5mg 群の10時間がこれに次ぎ, Panirtin, Natrium thiolactat 並びに Thiamin では何れもその5mg 群において4時間の延長を認めており, Natrium hyposulfit 並びに Natrium salicylicum では前回の成績同様全く延長を認めていない。発病より重症化する迄の時間は, Natrium thiosalicylicum ではその1mg 群において極めて軽微な局所症状を発現した儘些かも進展することなく注射後4週迄に悉く消退して試獣を完全なる治癒に赴かしめ得ることが確認された。又同剤の3mg でも症状の進展が極めて緩徐で, 重症化する迄に36時間を要し, Methionin 並びに Glutathion 1mg の群では30時間, それらの5mg 群では48時間で, 何れも対照群に比しその3乃至4.8倍の時間を要していることが窺われ, Thiamin 5mg 群では32時間に及んでおり, Panirtin 並びに Natrium thiolactat の各5mg 群では18時間を要したが, Natrium hyposulfit 並びに Natrium salicylicum では何れも対照群との間に差異が認められない。

重症化してより死に至る迄の時間は, Natrium thiosalicylicum の3mg 群においては対照群の12時間で斃れたるに比して240時間乃至288時間に及んで大きな差を示したことは極めて注目に値すべく, 恐らくこの場合, 試獣をして死へ赴かしめたる原因は破傷風毒素そのものによる中枢性麻痺のためではなく, 腸管麻痺等の残遺による栄養障碍によるものらしく思われた。而して Methionin の1mg 群では72時間で対照群の6倍, その5mg 群では48時間乃至120時間で対照群の4倍乃至10倍に及んでおり, Glutathion ではその1mg 並びに5mg 群において大差なく, 何れにあつても46時間乃至74時間を要し, 対照群の約4倍乃至6倍に及んで可成り長時間死期を遅延せしめていることが知られた。更に Natrium thiolactat の5mg 群では36時間乃至60時間で対照群の3倍乃至5倍, Thiamin 5mg では32時間乃至48時間で対照群の4倍, Panirtin の5mg 群では36時間で対照

群の3倍の所要時間であつたが、残りの2剤では何れも対照群より僅かに遅るのみで死に赴いている。

斯くて全生存時間の長短について見るに、Natrium thiosalicylicum の 1mg 群においては既に述べた如く完全なる治癒に赴いており、その 3mg 群では対照群の36時間のみ生存したるに比較して、その 8.6 倍乃至 10 倍に相当する 312 時間乃至 360 時間に及んでその効力は断然他の群を圧しており、Methionin 並びに Glutathion の各 1mg 注射群では対照群の 2.6 倍乃至 3.3 倍、その 5mg 注射群では 3.3 倍乃至 5.3 倍で、これら 2 剤は大凡同等の効力あることを

窺わしめる。

Natrium thiolactat の 1mg 注射群では対照群の 1.3 倍、その 5mg 群では 2 倍乃至 2.6 倍であり、Thiamin 5mg 群が同じく 2.2 倍乃至 2.6 倍を示し、又その 1mg 宛を使用して試獣を救助し得た成績を得られたが、この場合対照動物の死期が大分遅れているので常よりも弱毒液が使用せられたと解せられる。Panirtin の 5mg 注射群では 2.1 倍を示し、その 1mg 注射群では対照群との間に全く差異を認めていない。

なお対照として使用に供した Natrium salicylicum の 1mg, 5mg は共に対照群との間に何らの差異をも認められず、その効果を認め難い。

結 論

諸種含硫化合物、Glutathion, Methionin, Cystin 製剤 'Panirtin', Natrium hyposulfit, Natrium thiolactat, Natrium thiosalicylicum, 2-Thiol-6-hydroxypyrimidin, Thiamin, Thiamin pyrophosphat, Allythiamin の破傷風毒素に対する作用を動物実験的に検討し、ここに本毒素に対して比較的強力に解毒を営み得る物質として

Thiosalicylsäure の存することを見出し得た。これに次ぐものとして Thiamin (Vitamin B₁), Glutathion, Methionin にも若干の効果は認められないでないが、Thiosalicylsäure には及び得ない。

擧げするに臨み御懇篤な御指導と御校閲とを賜つた恩師日置教授に深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) Löwenstein, E. : Zschr. f. Hyg., 62, 491, 1909.
- 2) Roux u. Martin : Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle, R. Kraus und P. Uhlenhuth, IV, 2, 1038, 1928.
- 3) Behring, E. u. Knorr, A. : Zschr. f. Hyg., 13, 407, 1893.
- 4) Kitasato, S. : Zschr. f. Hyg. 10, 267, 1891.
- 5) Raubitschek, R. u. Russ, V. : Zschr. f. Imm. Forsch., 395, 1909.
- 6) Löwy, O. : Zschr. f. Bakt., 84, 61, 1920.
- 7) Brieger, L., Kitasato, S. u. Wassermann, A. : Zschr. f. Hyg., 12, 148, 1892.
- 8) Billard, G. : C. r. Soc. Biol., 70, 189, 1911.
- 9) Siebert, N. : Z. f. physiol.

- Chem., 32, 573, 1901.
- 10) Wesenberg, G. u. Hoffmann, H. : Zschr. f. Bakt., 94, 416, 1925.
- 11) Gildemeister : Arb. Kais. Ges. A., 38, 162, 1911.
- 12) Baumgarten u. Luger : W. Kl. W., 1259, 1917.
- 13) Fermi Cl. u. Pernossi, L. : Zschr. f. Bakt., 15, 303, 1894.
- 14) Muttermilch, S. et Ferroux, R. : C. r. Soc. Biol., 93, 611, 1925.
- 15) Léon Binet, Charles Jaulmes et George Weller : C. r. Acad. Science, 204, 1761, 1937.
- 16) Colien, F. E. : J. Lab. Clin. Med., 24, 245, 1938.
- 17) 西川 : 十全医学会雑誌, 54, 347, 1953.