

日本脳炎の実験治療学的研究

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

上 田 忠 良

Tadayoshi Ueda

(昭和27年5月15日受附)

緒 言

1935年 Domagk がプロントジルを発見して以来、スルファミン誘導体の広汎なる研究、Fleming のペニシリン、Waksman のストレプトマイシンの発見等々、細菌性疾患の治療は昔日に比し格段の進歩を遂げた。併し一方目をウイルス疾患に転ずるに、オーレオマイシン、クロ、マイセチン等の発見に依り、当初はウイルス疾患の大多数に効果ある如く喧伝されたが、その後多くの人々に依り追試された結果、所謂オーム病-ソケイ淋巴肉芽腫症群 (Psittacosis-lymphogranuloma group) のウイルス——リッケチャに近いウイルス——にのみ効果が見られるという結論に達した様である。

然るに最近 Sanders 等はスルフォンアミド誘導体であるフェノサルファゾール (N-(2-thiazolyl)-phenol-sulfonamide) を脊髄前角炎の治療に用いて可なり有効な成績を得たと報告したが、その後の追試者 (Cox, Lo Grippo, Weil, Francis 等) は無効である事を報告している。

更にウイルス疾患の中最も我々に関聯深いものの一つである日本脳炎に就ては、古く金子¹⁾、林²⁾、矢追³⁾、三田村⁴⁾、北岡⁵⁾等諸氏のキニーネ類、トリパフラビン、ウロテナミン、砒素剤、スルフォンアミド剤、ビタミンB₁、銀コロイド、PABA、ハイボ、ペニシリン等の物質の効果に関する発表その他がある。併し之等の中僅かに矢追氏がビタミンB₁が治療効果のある事を報告している以外、何れも

陰性の結果を示している。尙同疾患に就ては最近に至り後藤氏¹⁰⁾¹¹⁾の広汎な研究、日本脳炎と同じくB型脳炎に含まれるセントルイス脳炎に就ては Schaeffer¹²⁾により組織的な手広い研究が行われているが、後藤氏の実験的日本脳炎治療試験に依れば、マウスに同ウイルスを腹腔内接種せる場合、各種色素類、オキシカンファー類、クロ、マイセチンその他の抗生物質、フェノサルファゾールその他の代表的スルフォンアミド類及び類似化合物、フェナシン系化合物、リバノール、マロニトリル、シアン醋酸アミド、コンムニン、細菌多糖類 (サルギン透折 No. 4) 等中、独りマロニトリルとシアン醋酸アミドがその適量に於て、試獣の生存期間を延長せしめ、細菌多糖類も亦此の程度有効の様にもうけられたと述べている。而して同氏はビタミンB₁の効果に就ては否定的な結果に到達した。

然るに会々当教室に於て合成し、協本が淋菌に就ての試験管内発育阻止試験に於て用いた Oxysulfamine 類の中に Sanders のフェノサルファゾールが有り、著者は之をも含めて約35種の物質に就て実験的日本脳炎感染マウスに対する治療試験を行つた成績を有するので、今之を報告する。尙本実験は昭和24年3月より12月迄の間に行われたが、都合に依り発表が遅れて今日に至つた。

実験材料及実験方法

I. 実験動物 ; 体重10日前後の健康な廿日鼠を用いた。

II. 接種病毒 ; 予防衛生研究所 北岡正見博士より分譲せられた“キ5253”を用いた。

III. 供試薬物

i) Oxysulfamine 系薬物

*1. p-Oxybenzenesulfonamide ¹⁾

*2. p-Oxybenzenesulfonopyrimidylamide ²⁾

*3. p-Oxybenzenesulfone-3-methylpyrimidylamide ³⁾

*4. p-Oxybenzenesulfonethiazolylamide ⁴⁾

ii) Sulfamine 及 Sulfone 系薬物

1. Sulfadiazine

2. Sulfamerazine

3. 2, 4-dimethyl-6-p-aminobenzenesulfonaminopyrimidine

4. Sulzolin

5. Sulfamethylthiodiazole

6. Acetosulfamin

7. Malfanil

8. Promin

9. Diasone

* 10. 4-Methyl-5-nitrothiazolyl (2)-p-acetaminophenylsulfone ⁵⁾

* 11. [4-Laurylamino-diphenylsulfone]-(4'-azo-1) [naphthol(2)-3,6-disulfonic acid sodium salt ⁶⁾

* 附 p-Brom-m'-nitro-p'-laurylamino-diphenyl-ether ⁷⁾

iii) 有機酸系薬物

1. Anthranilic acid.

2. m-Aminobenzoic acid.

3. p-Aminobenzoic acid.

4. p-Oxy-m-aminobenzoic acid.

5. p-Aminosalicylic acid (P.A.S)

6. Sulfanylic acid.

7. Usnic acid.

8. Citronellic acid.

iv) 尿素系薬物

1. Urea

2. Urethan

3. Adalin

4. Brovalin

5. Evipan

6. Dial

v) 抗ヒスタミン系薬物

1. β-Dimethylaminoethylbenzhydrylether ⁸⁾

2. N-(Dimethylaminoethyl)-phenothiazine ⁹⁾

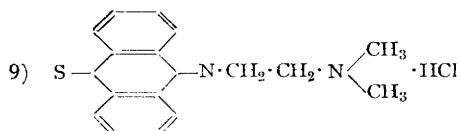
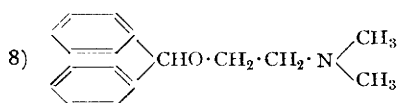
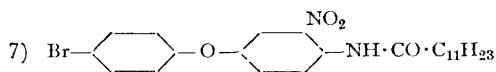
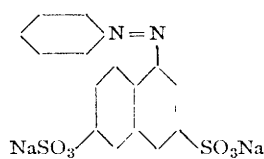
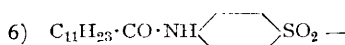
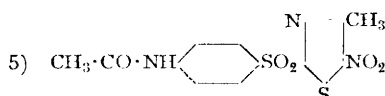
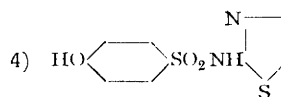
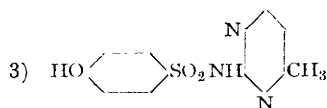
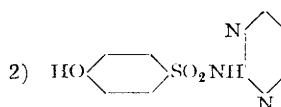
3. Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride ¹⁰⁾

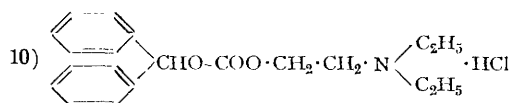
vi) その他

1. Urotropin

2. Guanofuracine

註. * は当教室に於て合成せられたものを示す。





IV. 実験方法

i) 病毒接種；発症した廿日鼠脳，又は之を滅菌50%グリセリン食塩水中に保存したものを秤量し，p.H 7.4 のブイオンを以て10%の乳剤とし，毎分3,000回転にて30分間遠心沈澱した上，その上清を取り，更に10倍稀釈法により適当な毒力迄稀釈し，之を

試験に，脳内の場合は0.02~0.03c.c.，腹腔内の場合には0.3~0.5c.c.を接種した。

ii) 薬剤投与方法：水溶性のものは静脈内或は皮下注射にて，難水溶性のものは所要量を夫々10%ゴム漿0.4c.c.に含有せしめたものを金属性ゾンデを用い経口的に，病毒接種後3時間目より1日1回乃至数回に分ち，試験の運命を知る迄連日投与した。尙夫々の薬物の投与量に関しては実験成績の項に之を記載した。

実験成績

殆んど効果の顯著なものが窺かつたので，詳細な記載を避け，表にて之を示す。

I) 脳内接種試験成績

1. Oxysulfamine 系薬物

表 I (接種量；致死量×100)

薬物	投与方法	1日投与回数	1日量	使用マウス数	生存数	平均生存日数
p-Oxybenzenesulfonamide	静脈内	3	2.5mg	5	0	5.8
p-Oxybenzenesulfonepyrimidylamide	静脈内	3	2.5mg	5	0	5.6
p-Oxybenzenesulfone-3-methylpyrimidylamide	静脈内	3	2.5mg	5	0	5.6
p-Oxybenzenesulfonethiazolylamide	静脈内	3	2.0mg	5	0	5.4
対照				5	0	5.6

表 II (接種量；致死量×10)

薬物	投与方法	1日投与回数	1日量	使用マウス数	生存数	平均生存日数
p-Oxybenzenesulfonamide	静脈内	3	2.5mg	5	0	6
p-Oxybenzenesulfonepyrimidylamide	静脈内	3	2.5mg	5	0	6.6
p-Oxybenzenesulfone-3-methylpyrimidylamide	静脈内	3	2.5mg	5	0	6.2
p-Oxybenzenesulfonethiazolylamide	静脈内	3	2.0mg	5	0	6.4
対照				5	0	6.6

2. Sulfamine 及び Sulfone 系薬物

表 III (接種量；致死量×100)

薬物	投与方法	1日投与回数	1日量	使用マウス数	生存数	平均生存日数
Sulfadiazine	皮下	2	2.5mg	5	0	5.2
Acetosulfamin	皮下	2	2.5mg	5	0	5.0
Malfanil	皮下	2	2.0mg	5	0	5.0

Sulzolin	皮下	2	2.0mg	5	0	5.2
p-Brom-m'-nitro-p'-laurylamino-diphenylether	経口的	1	5.0mg	5	0	5.0
対 照				5	0	5.2

表 IV (接種量；致死量×10)

薬 物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生存数	平 均 生 存 日 数
Sulfamerazine	皮下	2	5.0mg	5	0	7.0
2,4-Dimethyl-6-p-aminobenzene-sulfonaminopyrimidine	経口的	2	20.0mg	5	0	6.8
Sulfamethylthiodiazole	経口的	2	20.0mg	5	0	7.4
Promin	静脈内	2	4.0mg	5	0	7.2
Diasone	静脈内	2	4.0mg	5	0	7.4
対 照				5	0	6.8

3. 有機酸系薬物

表 V (接種量；致死量×100)

薬 物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生存数	平 均 生 存 日 数
Anthr-anilic acid	皮下	1	1.0mg	5	0	5.0
m-Aminobenzoic acid	皮下	1	2.5mg	5	0	5.0
p-Aminobenzoic acid	経口的	1	5.0mg	5	0	5.0
p-Oxy-m-aminobenzoic acid	経口的	1	5.0mg	5	0	5.0
Sulfanylic acid	皮下	1	1.0mg	5	0	5.0
対 照				5	0	5.2

4. 尿素系薬物

表 VI (接種量；致死量×100)

薬 物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生存数	平 均 生 存 日 数
Urea	皮下	1	5.0mg	5	0	5.0
Urethan	静脈内	1	2.5mg	5	0	4.8
Adalin	経口的	1	2.0mg	5	0	5.2
Brovalin	経口的	1	3.0mg	5	0	4.8
Evipan	経口的	1	1.0mg	5	0	5.2
Dial	経口的	1	0.2mg	5	0	5.2
対 照				5	0	5.0

5. その他

表 VII (接種量；致死量×10)

薬物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生 存 数	平 均 生 存 日 数
Urotropin	静脈内	1	20.0mg	5	0	7.0
Guanofuracine	皮下	1	0.5mg	5	0	6.8
Guanofuracine	皮下	1	1.0mg	5	0	7.2
対照				5	0	6.8

II) 腹腔内接種試験成績

1. Sulfone 系薬物

表 VIII (接種量；致死量×10)

薬物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生 存 数	平 均 生 存 日 数
4-Methyl-5-nitrothiazolyl-(2)- p-acetaminophenylsulfone	経口的	1	20.0mg	5	0	9.0
[4-Laurylamino(diphenylsulfon)- (4'-azo-1)-[naphthol(2)]-3,6- diphenylsulfonic acid sodium salt	皮下	1	2.0mg	5	0	8.0
対照				5	0	8.6

2. 有機酸系薬物

表 IX (接種量；致死量×10)

薬物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生 存 数	平 均 生 存 日 数
P. A. S.	経口的	2	4.0mg	5	0	9.2
Usnic acid	皮下	1	0.5mg	5	0	9.0
Citronellic acid	皮下	1	0.001c.c.	5	0	8.6
対照				5	0	8.8

3. 抗ヒスタミン系薬物

表 X (接種量；致死量×10)

薬物	投与方法	1日 投与回数	1日量	使 用 マ ウ ス 数	生 存 数	平 均 生 存 日 数
β-Dimethylaminoethylbenzhydrylether	皮下	1	1.0mg	5	0	8.2
N-(Dimethylaminoethyl)- phenothiazine	皮下	1	0.4mg	5	0	8.4
Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride	皮下	1	0.04mg	5	0	11.4
対照				5	0	8.8

小括：Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride は平均生存日数を対照に比して2日以上延長せしめた。

III) 特にDiethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride に関する詳細な実験

Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride に関しては前述の如き成績を得たの

で、更にその詳細に関して次の如く実験を進めた。先ず本物質に関する毒性を追試した。

1. Diethylaminoethylglycolate hydrochloride の毒性試験

10瓦の廿日鼠に就て、皮下注射法に依り之を投与す。実験は色々重ねられたが、その要点を示すに次の如くなるを得た。

表 XI

投与量	投与方法	成績
0.4mg	皮下	○ ○ ○
0.5mg	皮下	● ● ●

即ち 50mg/kg にて 3 匹共 1 時間以内に死亡した。LD₅₀ は此の間にあるものと認められる。

2. 腹腔内接種試験に於て Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride の投与量を変えた場合

表 XII (接種量 ; 致死量×10)

1 日 量	投与方法	1 日投与回数	使用マウス数	生存数	平均生存日数
0.04mg	皮下	1	5	0	11.4
0.2mg	皮下	1	5	0	9.2
対 照			5	0	8.8

即ち投与量を増しても、対照と何等変りはなかつた。

3. 脳内接種試験に依る Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride の治療試験

腹腔内感染試験に於ては、Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride の適当量 (0.04 mg) を投与した場合に、試獣の平均生存日数

結

35種の薬物の実験的日本脳炎感染動物に対する治療効果に就て検討したが、特別に効果の著明なもの認められなかつた。唯腹腔内感染実験に於て、抗ヒスタミン剤の一種が、その適当量を投与した場合に実験動物の生存期間を稍々

主 要 文 献

- 金子 廉次郎 : 東京医事新誌, 3027号, 1013; 1937.
- 金子 廉次郎 : 日本内科学会雑誌, 26(7), 675; 1938.
- 林 富士郎 : 日本伝染病学会雑誌, 15(9), 836; 1941.
- 林 富士郎 : 日本伝染病学会雑誌, 16(3), 131; 1941.
- 矢追 秀武・荒川 清二 : 実験医学雑誌, 24(12), 1586; 1940.
- 矢追 秀武・荒川 清二 : 実験医学雑誌, 26(6), 491; 1942.
- 長岐 佐武郎・矢追 秀武・前田 道明 : 総合医学, 6(2,3,4), 71, 118, 224; 1949.
- 三田村 篤志郎・北岡

を延長せしめたので、茲には同量を、脳内接種に依り感染せしめた試獣に投与し、その成績を観察した。

表 XIII (接種量 ; 致死量×10)

1 日 量	投与方法	1 日投与回数	使用マウス数	生存数	平均生存日数
0.04mg	皮下	1	5	0	7.4
対 照			5	0	7.0

即ち結果は対照と何等変りがなかつた。

4. 感染防禦試験

1 回注射は病毒接種当日のみ、2 回注射は当日及び前日、3 回注射は当日、前日及び前前日に夫々皮下に 1 日量 0.04mg の Diethylaminoethyl-diphenylglycolate hydrochloride を 1 日 1 回注射した後、致死量の 10 倍の病毒を腹腔内に接種した。その成績を次に掲げる。

表 XIV

	使用マウス数	生存数	平均生存日数
1 回注射	5	0	9.0
2 回注射	5	0	8.8
3 回注射	5	0	8.8
対 照	5	0	8.8

即ち感染防禦作用は認められなかつた。

論

延長せしめた如くである。但し之とても脳内接種に於ては、対照に比し生存期間を延長させる事が出来なかつた。

稱を終るに臨み、御指導、御校閲の勞を賜つた恩師日置教授に満腔の謝意を捧ぐ。