

# 放線状菌病の實驗治療學的研究

## 第2報 放線状菌感染に對する Penicillin, Usninsäure, Trypaflavin, Sulfonamid 劑の治效作用に就て

金澤醫科大學日置内科教室(主任日置教授)

佐 竹 清 隆

*Kiyotaka Satake*

(昭和24年4月27日受附)

### 緒 言

放線状菌病の病的材料を各種實驗動物に接種した報告は、Rivolto<sup>1)</sup> (1875), Iohne<sup>2)</sup> (1880) Ponfic<sup>3)</sup> (1880), Israel, J.<sup>4)</sup> (1883) 其他の諸家に依つて早くから爲されて居る。しかし本菌の純培養を以てせる實驗は Bostroem<sup>5)</sup> (1891) に依つて始めて實施された。即ち氏は好氣性菌株の純培養を犢、豚、家兔、海狸に接種して小變化を惹起せしめ得た。次で Wolff u. Israel<sup>6)</sup> (1891) が嫌氣性菌株の純培養を天竺鼠及家兔の腹腔内に接種して限局性膿瘍を生じ、陽性の結果を得た。爾來 Mertens<sup>7)</sup> (1903), Lieske<sup>8)</sup> (1921), Noeske<sup>9)</sup> (1922) 等幾多の研究が續出した。而うして本邦に於ても宮本<sup>10)</sup> (1898), 中山<sup>11)</sup> (1906), 鹽田<sup>12)</sup> (1909), 桑原<sup>13)</sup> (1931), 藤正, 佐藤<sup>14)</sup> (1936), 長谷川, 宮崎, 中本, 有吉, 秋吉<sup>15)</sup> (1938), 今井<sup>16)</sup> (1939), 藤正, 小山<sup>17)</sup> (1941), 武村<sup>18)</sup> (1942) 等の報告が山積

するのであるが、しかし以上のものは殆んど凡て動物の發病所見に就ての研究であつて、藥劑を以てして感染の治癒狀況を見んとする實驗ではない。僅かに著者の知れる文献では吾邦に於て、武村<sup>18)</sup> が家兔の放線状菌感染に對して Sulfonamid 劑數種を使用した成績を識るのみである。

然るに著者は第1報に於て各種藥物の試験管内に於ける放線状菌發育に及ぼす作用を驗し、Penicillin, Usninsäure, Trypaflavin 等の卓效あるべきを識つた次で本報に於ては更に之に關する動物實驗を施行し、大いに見るべき結果を得たので今之を報告せんとする。傍々 Sulfonamid 劑の感染動物に對する效力を檢し、之等藥物作用の相互比較を行はんとすることは蓋し興味深いものがあると思惟する。

### 實驗材料並に實驗方法

#### 1. 試 獸

360~520瓦の海狸を使用した。

#### 2. 菌株並に菌量

供試菌株は、既述當科入院患者膿汁中より分離培養し得た Wolff-Israel<sup>6)</sup> 型嫌氣性放線状菌である。菌の接種量はその約 30mg を用ひた。文献に依ると更に少量を以て實驗した例もあるが、少量では發生する腫瘤

の大きさが充分でなく且比較的短時日の内に退縮する傾向があるのでこの大量を使用したのである。

#### 3. 菌液の作製及接種

第1報に既述した如く「ビタミンC加肝臟肉汁 (pH = 7.2) を使用し、供試放線状菌の3日間培養を行つた。今豫め本肉汁培地 10cc 内に3日間培養せる聚落の重量を尙濕潤の儘測つた處、約 10mg を算すること

が最も多きを見た。仍て斯るものを毎回3本用意し、各培養管中上清培養液を滅菌駒込ピペット」で管底の菌聚落を崩さぬ様に靜に全部取り捨て、斯くて全管の聚落を約2ccの肝臓肉汁にて集め(菌量約30mg)、之を1匹の海猿の背部皮下に接種した。

今海猿の背部皮下に前記菌量を注射するときは5—6時間後に既に注射部の膨隆が吸収せられ消失するが、約24時間後より次第に該部は再び軽度に膨隆し稍々硬い抵抗を示し始め、第3日頃より更に膨隆の度を増し硬度を加へる。而して第7—8日頃に至つて大いさは最大に達し、硬い腫瘤を形成する。此頃の腫瘤の大きさは著者の計測により縦徑 13~22mm, 横徑 14~23mm を算した。腫瘤は外壁に厚い肉芽組織を有して判然周囲の健康部と區別せられ一つの袋をなして居り、組織學的に明かに多房性を認めしめた。腫瘤の内容は肉眼上恰も白飴状を呈し、之が組織標本を作り鏡檢するに、膿球の集團、菌塊及肉芽組織等よりなつて居る事を知つた。しかし此時期のものには總て未だ顆粒の發生は見られない。腫瘤内容よりは塗抹標本並に培養により本菌の多數存在を確證した。

腫瘤の大きさは其後増大せず、却つて少しづつ縮小する傾向にあるが尠く共20日以上も良く腫瘤形態を保持する事が出来た。實驗之より長期に涉るときは、多數動物中屢々腫瘤部自潰して自然治癒をなしたものがある。仍て實驗上餘り長期に涉る觀察は不可なるを識つた。

又本菌の皮下接種に於ては、上述變化は接種部位皮下に限局し、他に全然異常を見なかつた。接種を受けた海猿は當日は食欲減退し體重の減少を見たが、翌日より次第に食欲を恢復し體重も數日で元に復した。

#### 4. 使用藥物

供試藥物中 Penicillin は明治製, Trypaflavin は Bayer 製のものを滅菌蒸溜水に溶解して使用した。

Usninsäure は松蘿(ざるをかせ) *Usnea longissima* より新に抽出し之を當量の苛性曹達に溶解し次で滅菌蒸溜水で適當に稀釋した。

次で供試せる Sulfonamid 劑を Acetosulfamin, Sulfathiazol, Marfanil, Sulfamerazin の4種とし、Acetosulfamin, Marfanil は滅菌蒸溜水に溶解して、Sulfathiazol, Sulfamerazin は當量の苛性曹達に溶解

して次で滅菌蒸溜水で適當に稀釋して使用した。

#### 5. 實驗及觀察方法

各群3匹の海猿の右側背部皮下に上述方法により菌接種を行ひ、次で1時間後に該動物の左側背部皮下に供試藥物溶液を注射した。別の海猿3匹に同量の菌液のみを接種し對照とし、兩群海猿の皮下に發生する腫瘤の消長を比較觀察して供試藥物の効果を判定した。前述の様に腫瘤の長期觀察は不適當と思惟し、觀察期間を2週間に限定し、此期間中に腫瘤及菌の消失を見れば有效なる物質であると判定した。

皮下腫瘤は前述の様に外壁に厚い肉芽組織を有して健康部と隔離されて居るから、菌液接種後數日を経て相當皮下腫瘤が増大してからは、藥物を反對側の皮下に注射しても之が血液中に吸収されて更に腫瘤中の放線狀菌に作用する事は僅少で、藥物の效力を判定する事は困難である。即可及的早期に藥物を注射する事が必要で、著者は之故に藥物の投與を菌接種後1時間目に開始せんとしたのである。

供試藥物中 Penicillin は1日量(400E., 800E. pro 100g)を3分して8時間毎に、Sulfonamid 劑は1日量(3%溶液 0.8cc pro 100g)を2分して12時間毎に、他は1日量(Usninsäure=1mg, 2mg pro 100g, Trypalfavin=0.5mg pro 100g)を1回に試験動物に注射した。

#### 6. 結果の判定

先づ供試藥物の注射に依り海猿背部皮下に於ける腫瘤の發生阻止如何を見、若し完全に發生阻止の場合には卓效あるものと判定する。

次に完全に發生阻止出来ない場合、菌接種1週間後に於ける腫瘤の大きさ(縦横の直徑)を測定し、對照に比して著しく小にして菌接種2週間後に完全に消失を見る時は極めて有效なるものと判定する。

更に菌接種後1週間後に於て腫瘤の大きさ對照に比して小なるも、2週間後になほ殘存して居る場合はその大きさ(縦横の直徑)を測定し次で之を摘出し、之より塗抹標本(「グラム染色」), 組織標本(「ヘマトキシリン, エオジン染色」)を作製し、更に又培養試験を實施して、藥物に依る腫瘤内に於ける菌の消長を見てその効果を判定する。

## 實 驗 成 績

### 1. Penicillin (第1表)

Penicillin は體重 100g に對し 1日量 400 單位

(0.44mg) の割合で6日間試験動物に注射して其對照と腫瘤の發生狀況に關し比較検討せるに、腫瘤の大きさは對照に比して著しく縮少せるを知り、2週間後には完全に吸収され消失するを見た。仍て更に大量の注射を実施すれば或は最初から全然腫瘤の發生を見ない程度に卓效を示すかもしれぬと推察して、1日量を體重100g

に對し800單位(0.88mg)に増加して實驗を實施した。しかし其結果は豫想程でなかつたが、勿論腫瘤の縮少は前實驗よりも迅速で、2週間後には之も完全に吸収消失するを認めた。以上の結果により Penicillin は極めて有效であると判定し得た。

## 2. Usninsäure (第2表)

### 第 1 表

供試藥物名	動物體重 (g)	菌量 (mg)	體重100gに對する1日投與量	注射日數	7日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤より菌の證明		
							塗抹標本	組織標本	培養試驗
Penicillin (明治) 1mg中に900E.含有	400	30	400E. (0.44mg)	6	5×5	(-)			
	390	30		6	5×7	(-)			
	400	30		6	6×7	(-)			
對 照	420	30			18×18	10×12	(##)	(+)	(+)
	430	30			13×15	7×8	(##)	(+)	(+)
	440	30			12×15	7×7	(##)	(+)	(+)
Penicillin (明治) 1mg中に900E.含有	380	30	800E. (0.88mg)	6	4×5	(-)			
	380	30		6	3×4	(-)			
	370	30		6	3×4	(-)			
對 照	450	30			13×15	8×9	(##)	(+)	(+)
	420	30			15×20	11×12	(##)	(+)	(+)
	420	30			14×19	10×12	(##)	(+)	(+)

### 第 2 表

供試藥物名	動物體重 (g)	菌量 (mg)	體重100gに對する1日投與量 (mg)	注射日數	7日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤より菌の證明		
							塗抹標本	組織標本	培養試驗
Usninsäure	360	30	1	3	9×10	5×6	(+)	(+)	(+)
	370	30	1	3	8×9	4×5	(+)	(+)	(+)
	370	30	1	3	9×11	5×5	(+)	(+)	(+)
對 照	450	30			13×15	8×9	(##)	(+)	(+)
	420	30			15×20	11×12	(##)	(+)	(+)
	420	30			14×19	10×12	(##)	(+)	(+)
Usninsäure	360	30	2	3	5×4	(-)			
	370	30	2	3	3×4	(-)			
	370	30	2	3	2×3	(-)			
對 照	400	30			10×14	7×8	(##)	(+)	(+)
	370	30			12×16	7×9	(##)	(+)	(+)
	370	30			14×16	9×10	(##)	(+)	(+)

備考 Usninsäure の毒性...35mg pro Kg

Usninsäure は始め體重100gに對し1日量1mgの割合で3日間試験動物に注射し對照と比較した結果、腫瘤の大きさは對照に比して相當に縮小せるを見たが2週間後にも尙腫瘤は殘存した。仍て更に1日量を2倍に増加して實驗を實施した結果腫瘤の著しき縮小を見、2週間後には完全に吸收され消失するを見た。仍て Usninsäure

も著效ありと判定した。

### 3. Trypafavin (第3表)

Trypafavin は體重 100g に對し 1日量 0.5mgの割合で3日間試験動物に注射し對照と比較して見たが、腫瘤の大きさは對照に比して幾分縮小を見た程度で2週間後も依然腫瘤の殘存を見た。併し此時期に於ける腫瘤中の菌は對照に比

第 3 表

供試藥物名	動物體重 (g)	菌量 (mg)	體重100gに對する1日投與量 (mg)	注射日數	7日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤より菌の證明		
							塗抹標本	組織標本	培養試驗
Trypofavin	370	30	0.5	3	10×10	6×7	(++)	(+)	(+)
	370	30	0.5	3	14×14	8×8	(++)	(+)	(+)
	370	30	0.5	3	15×15	8×9	(++)	(+)	(+)
對 照	450	30			13×15	8×9	(+++)	(++)	(+)
	420	30			15×20	11×12	(+++)	(++)	(+)
	420	30			14×19	10×12	(+++)	(++)	(+)

して相當減少せるを識つた。

該藥物は毒性強い爲使用量を増加して實驗を實施する事は不可能であつた。

### 4. Sulfonamid 劑 (第4表)

Acetosulfamin, Sulfathiazol, Marfanil, Sulfamererazin 等は孰れも體重 100g に對し 1日量

第 4 表

供試藥物名	動物體重 (g)	菌量 (mg)	體重100gに對する1日投與量 (mg)	注射日數	7日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤の大きさ(直徑) (mm)	14日後の腫瘤より菌の證明		
							塗抹標本	組織標本	培養試驗
Acetosulfamin	460	30	24	6	14×16	10×13	(++)	(+)	(+)
	450	30	24	6	16×16	10×13	(++)	(+)	(+)
	450	30	24	6	16×17	12×13	(++)	(+)	(+)
Sulfathiazol	450	30	24	6	15×15	11×12	(++)	(+)	(+)
	440	30	24	6	15×19	12×14	(++)	(+)	(+)
	430	30	24	6	12×19	9×14	(++)	(+)	(+)
Marfanil	430	30	24	6	14×15	11×12	(+)	(+)	(+)
	410	30	24	6	13×14	9×9	(+)	(+)	(+)
	410	30	24	6	12×13	8×9	(+)	(+)	(+)
Sulfamerazin	410	30	24	6	12×13	8×9	(+)	(+)	(+)
	400	30	24	6	10×10	6×7	(+)	(+)	(+)
	390	30	24	6	12×12	8×8	(+)	(+)	(+)
對 照	520	30			18×18	15×15	(+++)	(++)	(+)
	520	30			18×19	14×16	(+++)	(++)	(+)
	510	30			22×23	18×21	(+++)	(++)	(+)

24mg の割合で 6 日間試験動物に注射し對照動物と比較して見た結果は、腫瘤の大きさが對照に比し幾分縮少を示した程度で、2 週間後にも依然腫瘤の殘存を見た。しかし上記の藥物中、就

中 Sulfamerazin, Marfanil は他の 2 者に比して腫瘤の大きさにして且腫瘤中の菌も相當減少せるを識り、幾分成績が良いと判定した。

### 考

放線状菌が Penicillin 感受性菌に屬する事は既に實驗的に認められて居り、著者も亦第 1 報試験管内發育阻止試験に於て既述した如く同様の結果を認めた。Herrell<sup>19)</sup> は直ちに此結果を臨床に應用し、本病 2 例に對し「ペニシリン療法を行ひ、顔面の放線状菌病には早期は勿論、陳舊性重症例にも満足すべき結果を得たが、腹部放線状菌病では治癒例少く、殊に瘻孔形成の場合には全く不良であると述べた。又本邦に於ても牛込、木村<sup>20)</sup> が本病 2 例に對し「ペニシリン療法を實施し、1 例の顔面放線状菌病には満足すべき結果を得たが、他の 1 例の腹部放線状菌病には全然無効であつたと報告した。著者は今動物實驗に於て正に Penicillin の卓越せる効果を實證するを得たのである。

次で Trypaflavin の臨床的效果に就ては、既述の如く篠塚<sup>21)</sup> の Slide-cell-culture 法によりその強力なることが實證せられて居るに不拘、

### 結

1. 著者は病原性放線状菌に對し Penicillin, Usninsäure, Trypaflavin, Sulfonamid 劑 (4 種) の動物體內に於て之に及ぼす作用を検し、獨り Penicillin, Usninsäure に著效あるを確認した。

2. Sulfonamid 劑の作用は一般に Penicillin, Usninsäure に比して遙に劣つて居る事を識つ

### 按

未だ實地に之を推奨するものあるを聞かない。著者が本物質に就き動物實驗を行つた處では奏效を確認する迄とならない。

Usninsäure の強力な作用に就ては豫て第 1 報に於て余の發見し、之が實地に於ける應用に關し大いに余の期待する處であつたが、動物實驗に於て正に之を裏書し得る結果を得たことは頗る余の欣快とする處である。

更に Sulfonamid 劑は武村<sup>18)</sup> の實驗に依ると可成り効果があると (勿論之は相當大量使用して) 判定されて居たが、著者の實驗によればその極めて大量を使用して居るに不拘、而も其効果は Penicillin, Usninsäure に比し遙に劣つて居ると見なければならぬ。但し Sulfamerazin, Marfanil に於ては若干陽性の成績が得られ、Sulfathiazol, Acetosulfamin は尙之よりも劣つた。

### 論

た。しかし Sulfamerazin, Marfanil は Sulfathiazol, Acetosulfamin に比して稍、其効果を認める事が出来た。

擧筆するに臨み御懇篤な御指導御校閲を賜つた恩師日置教授に深甚の謝意を表する。

### 文

- 1) Rivolta : Virchow's Arch., 88, 389, (1882).  
 2) Iohne : Zbl. f. d. med. Wiss., 881, (1880). 3) Ponfic : Berl. kl. Wochen., 660, (1880). 4) Israel, J. : Zbl. f. d. med. Wiss., 481, (1883). 5) Bostroem :

### 獻


- Ziegler's Beitr., 9, 174, (1819). 6) Wolff u. Israel : Virchow's Arch., 126, 11, (1891). 7) Mertens : Zchr. f. Hyg., 42, 45, (1903). 8) Lieshe : Morphologie u. Biologie d. Strahlenpilze (1921).

9) Noeske : Dtsch. Chir. Lieferung, 10, 1, (1922).  
 10) 宮本 : 東京醫事新誌, 1044, (1898).  
 11) 中山 : Arch. f. Hyg., 58, (1906).  
 12) 鹽田 : Dtsch. Z. f. Chir., 101, 289, (1909).  
 13) 桑原 : 日本耳鼻咽喉科學會會報, 37, 2, (1931).  
 14) 藤正, 佐藤 : 日新醫學, 25, 5, 773, (1936).  
 15) 長谷川, 宮崎, 中本, 有吉, 秋吉 : 實驗醫學雜誌, 21, 1791, (1938).  
 16) 今井 : 第

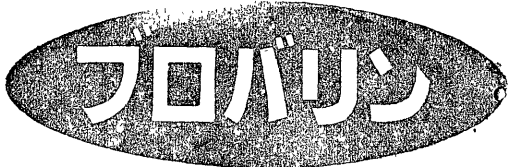
14回聯合微生物學會記錄, 61, (1939). 17)  
 藤正, 小山 : 日新醫學, 30, 167, (1941).  
 18) 武村 : 皮膚科泌尿器科雜誌, 51, 17, (1942).  
 19) Herrell : Penicillin and other antibiotic agents, 239~250, Saunders Company, Philadelphia, (1945).  
 20) 牛込, 本村 : J. of Penicillin, 1, 7, 458, (1948). 21)  
 篠塚 : 口腔病學會雜誌, 17, 227, (1943).

鎮痛劑  
解熱劑  
鎮咳劑

の作用增強に



日本新藥の  
催眠鎮靜劑 (日本藥局方)



**プロバリン**

末・錠 (在庫豊富)  
製造発売元

日本新藥株式會社

京都市中京区壬生下濠町三八