

Trichomycin の実験梅毒兎に対する治療効果について 第1報

細谷省吾・添田百枝・今村 晋・岡田和夫

東京大学伝染病研究所第一研究部

(昭和 30 年 5 月 13 日受付)

(この論文の大意は昭和 28 年 6 月 27 日第 3 回日本細菌学会関東支部例会に於て報告し抄録されている)

緒 言

細谷, 小松, 添田, 山口, 園田<sup>(1)(2)</sup>等によつて見出された抗原性, 抗真菌性抗生物質 Trichomycin(以下Tm と略記)は, *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas faetus*, *Entamoeba histolytica* などの原虫に対し *in vitro*, *in vivo* activity<sup>(7)</sup> 強く, 臨牀的効果の大なることも各方面から承認され *Trypanosoma kurzi* 及び *Leishmania donovani*<sup>(8)</sup> に対し *in vitro* activity 大なる事も証明された。

然らば細菌に近縁性を有し原虫にも亦近いと云われている *Treponema pallidum* (以下“トレ”と略記) に対して如何なる作用を示すであろうかは理論上はもとより, 臨牀の見地から興味ある課題である。

吾々は前報に於て Tm が“トレ” に対し *in vitro* の抗生作用強く重量比から云えば Penicillin G のカリウム塩結晶よりも Tm の方が約 150 倍もより大である事を記載した。

茲には“トレ” の NICHOLS 株によつて感染された実験梅毒兎に対する Tm の連日皮下注射による治療作用に就て記載し批判を乞わんとするものである。

治療実験

[A] Trichomycin による実験梅毒兎の治療

(1) 兎 No. 14, 体重 2.15 kg

*Treponema pallidum* の NICHOLS 株を両側睾丸接種後 37 日目に左右睾丸の硬結著明で典型的症状を示している。此の時に Tm No. 57 (2,560 units/mg) を 1 回 10 mg 宛毎日又は隔日に皮下に注射し (12 日目以後は筋肉内に) 17 日目から 1 日 2 回午前午後 5 mg 宛を毎日注射した。36 日迄に注射を行つた (総量は 195 mg) 睾丸内“トレ” は治療開始後 10 日目に右は每視野 5—10 個, 左は 5—7 個 (運動何れも活潑であつたが 17 日目以後は左睾丸内に“トレ”を見出さず, 右睾丸も 33 日目以後に“トレ”が消失した。睾丸の

硬結は治療開始後 6 日目に右 11×11 mm 左は 7×7 mm であつたが 29 日目には右が 9×10 mm 左は 3×3 mm

表 1. トリコマイシン注射による梅毒兎の治療 No. 14. 36 日間 (195 mg)

治療開始後日	日	体 重	辜 丸 の 所 見				血清反 応 ワ 氏 反 応	反 応 村 田 反 応	接 種 後 の 日 数
			肉 眼 的		暗 視 野				
			右	左	右	左			
		kg							
1	23/2.15	15×15	17×18	5-10/每視野	5-7/每視野			37	
2	24/2.15	13×15	16×15	5-7/每視野	3/每視野			37	
3	25/2.10			3/每視野	3/数視野			38	
4	26/2.10			1/数視野	2-3/数視野			39	
5	27/2.20							40	
6	28/2.15	11×11	7×7	1-3/数視野	1-4/数視野			41	
8	2/3.23	13×13	13×13					42	
9	3/3.15							44	
10	4/3.2.17	11×11	11×11	5-10/每視野	5-7/每視野			45	
11	5/3.2.13			2/数視野	10/数視野			46	
12	6/3.2.18							47	
13	7/3.2.15			1/全視野	5-6/全視野			48	
15	9/3.2.13			1/全視野	3/全視野			49	
17	11/3.2.15			3/全視野	ナン			51	
18	12/3							53	
19	13/3							54	
20	14/3.2.10							55	
22	16/3			1/数視野	ナン			58	
23	17/3.2.13			1/数視野	ナン			59	
24	18/3							60	
25	19/3			1-2/数視野	ナン			61	
26	20/3							62	
27	21/3							63	
29	23/3		9×10 3×3	2-3/数視野	ナン			65	
31	25/3							67	
32	26/3							68	
33	27/3			ナン				69	
34	28/3			ナン				70	
36	30/3			ナン				72	
39	2/4		硬結ナン 同右					75	
43	6/4							79	
55	18/4							91	
73	6/5		小豆大					109	
74	7/5							110	
5.5	30/6							164	
6	14/7							178	
6.5	6/8							201	
7.5	19/9							245	

となり 43 日目には左睾丸の硬結は消失し、右も不明となり以後同様であつたが、注射を暫く休んで 73 日目には右に小豆大の硬結を再び認めた。

血清反応は治療開始後 23 日目村田(卅), 32 日目村田(+), 55 日目に村田(-), WaR(-), 以後 WaR(-)となつたが、74 日目には村田(-), WaR(+)となつた。6 カ月後村田(+), WaR(卅)。

表 2. トリコマイシン注射による梅毒兔の治療  
No. 21. 1 日 10 mg, 26 日間 140 mg

治療 開始 後日	体 重	辜 丸 の 所 見				接 種 後 の 日 数
		肉 眼 的		鏡 見 (暗視野)		
		右	左	右	左	
	kg					
1	3/32.35	14×15	12×13	2-5/每視	7-10/每視	20
2	4/32.32	14×15	12×13	2-5/每視	7-10/每視	20
3	5/32.23			1-3/每視	1-2/每視	21
4	6/32.33	硬結ナシ	ナシ	ナシ	ナシ	22
5	7/32.23			ナシ	ナシ	23
7	9/32.30			ナシ	ナシ	24
9	11/32.23	辜丸摘出	ナシ	ナシ	ナシ	26
10	12/3			ナシ	ナシ	28
11	13/3			ナシ	ナシ	29
12	14/32.25			ナシ	ナシ	30
14	16/3			ナシ	ナシ	31
15	17/32.10			ナシ	ナシ	33
16	18/32.10			ナシ	ナシ	34
17	19/32.11			ナシ	ナシ	35
18	20/3			ナシ	ナシ	36
19	21/3			ナシ	ナシ	37
22	24/3			ナシ	ナシ	38
23	25/3			ナシ	ナシ	41
25	27/3			ナシ	ナシ	42
31	2/4			ナシ	ナシ	44
47	18/4			ナシ	ナシ	50
65	6/5			ナシ	ナシ	66
82	23/5		小豆大	ナシ	ナシ	84
4 月	30/6			ナシ	ナシ	101
4 月	4 5			ナシ	ナシ	115
5 月	14/7			ナシ	ナシ	129
5 月	27/7			ナシ	ナシ	142
6. 5 月	6/8			ナシ	ナシ	152
6 月	19/9			ナシ	ナシ	196

(2) 兎 No. 21, 体重 2.35 kg

“トレ”接種後 20 日目、注射直前に左右睾丸の硬結著明で辜丸内“トレ”は右は每視野 2~5 個、左が 7-10 個(運動何れも活潑)であつたが、之に Trichomycin No. 57(2,560 u/mg) 及び No. 58 A (2,560 u/mg) を 1 日 1 回 10 mg, 2 日目は皮下注射した所 3 日目に両側睾丸の“トレ”は消失し、又それ以後も出現しなかつた。引続き 26 日迄総量 140 mg を注射した(12 日目以後筋肉内注射, 17 日目以後 5 mg 宛午前, 午後注射)。左, 右の辜丸硬結は共に 4 日目には不明瞭となり、以後

同様であつた。左は 82 日目には再び小指頭大の硬結を認めた。右辜丸は治療開始後 9 日目に摘出し暗視野鏡見上“トレ”は陰性、他の家兎の辜丸内に接種したが其の兎は 32 日目迄異常を認めず、41 日目に辜丸に小豆大硬結を認め 56 日目に指頭大となつた。

(3) 兎 No. 30: 体重 (2.5 kg)

後述の (7) の如く接種後 73 日目に Tm 注射を開始して 4 日目に辜丸“トレ”が消失した。

血清反応は治療開始後 9 日目に村田(+), 31 日目村田(+), 47 日目村田(-), WaR(±)となつたが、65 日目に村田(±)又は(-), WaR(卅), 4.5 カ月後には、村田(卅), WaR(卅), 5 カ月後 WaR(卅)であつた。

(4) 兎 No. 22, 体重 2.10 kg

“トレ”接種後 35 日目に治療直前、辜丸内“トレ”は右は 1 視野 1-3 個、左は 1-7 個(運動は何れも活潑)の事を確かめ Tm No. 58-A (2,560 u/mg) を 1 日目 10 mg 筋肉内に注射し 2 日目以後 5 mg 宛を午前午後注射し、4 日目以後は 10 mg 宛毎日又は隔日に注射した(13 日迄に総量 130 mg)。辜丸内の“トレ”は注射開始後 4 日目に左辜丸穿刺液に証明出来ず、右辜丸では 8 日目から消失し、以後出現しなかつた。辜丸内硬結は治療開始後 2 日目に右が 32×24 mm 左が 24×20 mm の大きさであつたが 8 日目には左辜丸硬結は不明瞭となり、右は 15×15 mm であつたが、14 日目には右辜丸内硬結も不明瞭となつた。この家兎は治療開始後 5 日目より下痢が続き以後漸次衰弱して 17 日目に死亡した。剖見上異常なし、又心血からも菌は培養出来なかつた。この当時小動物舎の家兎には下痢症状を現したものが多かつた。

(5) 兎 No. 23, 体重 2.63 kg

“トレ”接種後 40 日目に治療直前辜丸に“トレ”が右に 1 視野 5 個、左は 10 個(運動何れも活潑)である事を確かめてから、Trichomycin No. 58-A, No. 57 を第 1 日目に 5 mg 1 回注射、第 2 日目以後 10 mg 宛毎日又は隔日に筋肉注射し 9 日目に総量 80 mg に及んだ。辜丸穿刺液中の“トレ”は右は注射開始後 2 日目に、最早や証明出来ず、左は 10 日目に消失した。辜丸内硬結は治療開始直前に、右は直径 15×15 mm、左は 30×30 mm であつたのに 4 日目に右は直径 10×10 mm となり、左は 5 日目に 8×8 mm となつた。此の兎も 6 日目から下痢を起し、以後衰弱して 10 日目に死亡したが剖見上何等異常を認めず、心血培養も陰性であつた。村田反応は治療開始後 3 日目には(卅)であつた。

(6) 兎 No. 31, 体重 2.3 kg

トレボネーマ接種後 53 日目に治療直前辜丸穿刺液中

表 3. トリコマイシン注射による梅毒兎の治療  
No. 22. 1日 10mg 13日間 130mg 注射

治療開始後日	日	体 重	睾丸の所見				接種後の日数
			肉眼的		鏡見(暗視野)		
			右	左	右	左	
	18/3	2.10	32×24	25×20	1-3/每視	1-7/每視	35
1	18/3		32×24	24×20	1-3/每視	1-7/每視	35
2	19/3	2.03	32×24	24×20	"	"	36
3	20/3	1.97	27×16	20×17	1/每視	1-2/每視	37
4	21/3	2.00	20×17	17×14	5/数視	ナン	38
5	22/3	2.15					39
6	23/3	2.00	17×16	20×15	2-3/全視		40
7	24/3						41
8	25/3	1.96	15×15		ナン	ナン	42
9	26/3				"	"	43
10	27/3				"	"	44
11	28/3				"	"	45
13	30/3				"	"	46
14	31/3	1.80			"	"	47
17	3/4		死亡				

表 4. トリコマイシン注射による梅毒兎の治療  
No. 23. 9日間 総量 80mg

治療開始後日	日	体 重	睾丸の所見				血清反応 村田反応	接種後
			肉眼的		鏡見(暗視野)			
			右	左	右	左		
	23/3	2.63	15×15	30×30	5/每視	10/每視	40	
1	23/3	2.63	15×15	30×30	"	"	40	
2	24/3	2.53	13×13	11×15	ナン	1/数視	41	
3	25/3	2.38	10×10	10×10	"	5/数視	42	
4	26/3	2.38	10×10	10×10	"	3/数視	43	
5	27/3	2.33	10×10	8×8	"	1/数視	44	
6	28/3				"		45	
7	29/3				"		46	
8	30/3	2.23			"	3/数視	47	
9	31/3				"		48	
10	1/4		死亡		"	ナン		

の“トレ”が1視野に右数十個、左は3個(運動何れも活潑)である事を確かめ、Trichomycin L7 (2,560 u/mg)を毎日 10mg 午前、午後 2 回に分けて注射し、3日目迄に総量 30mg 注射し 4日目には左右穿刺液中の“トレ”が全く証明出来なかつた。

硬結は注射開始後 2 日目に左が 32×20mm だつたのが 4 日目には 15×12mm となつた。この兎は 4 日目に固定台上で事故の為死亡したが解剖上異常を認めなかつ

た。血清反応は治療 15 日前、村田(卅), WaR (卅), 治療直前、村田(卅)。

表 5. トリコマイシン注射による梅毒兎の治療  
No. 31. 1日 10mg, 3日間 総量 30mg

治療開始後日	日	体 重	睾丸の所見				血清反応 村田反応	接種後
			肉眼的		鏡見(暗視野)			
			右	左	右	左		
	7/5		32×32	30×30	数十/每視	3/每視	卅	53
	23/5		32×32	30×30	数十/每視	3/每視		73
	123/5	2.9	22×22	30×20	数十/每視	10/每視		74
	224/5			32×20				75
	325/5	2.75			ナン	ナン		76
	426/5		固定台上死亡	15×12				77

表 6. トリコマイシン注射による梅毒兎の治療  
No. 39. 1日 10mg, 4日間 40mg

治療開始後日	日	体 重	睾丸の所見				血清反応 村田反応	接種後
			肉眼的		鏡見(暗視野)			
			右	左	右	左		
前	30/5		15×13	16×15	5-10/每視	10/每視	50	
	130/5	2.3	15×13 鼻カタル	16×15	"	"	50	
	231/5	2.15	下痢始マル				51	
	3	1/6					52	
	4	2/6	2.15	9×9	12×9	トレボナン	2/全視	53
	5	3/6	2.15	下痢続ク			54	
	6	4/6					55	
	7	5/6		死亡		ナン ナン	56	

(7) 兎 No. 39, 体重 2.5kg

“トレ”接種後 50 日目に治療直前睾丸穿刺液中の“トレ”が 1 視野に左、右共数十個(運動何れも活潑)なる事を確かめ、Tm(2,560 u/mg)を毎日 10mg を 5mg 宛午前、午後 2 回に分けて筋肉内注射し、4 日目迄に総量 40mg を注射した。睾丸穿刺液中の“トレ”は第 4 日目に右では証明出来なくなり、左では全視野に運動性なきもの 2 個を見出したが 7 日目には証明出来なかつた。硬結は治療開始第 1 日に右が 15×13mm、左が 16×15mm であつたが第 4 日目には右が 9×9mm 左が 12×9mm と著しく縮小した。この兎は治療開始後第 2 日目より軽度の下痢と鼻カタル様症状を呈し、第 5 日目には、粘液状の便であつたのが、第 7 日目には死亡した。剖見上虫垂部に約 10cm に亘り腸の充血部位を認

表 7. トリコマイシン注射による梅毒兎の治療  
No. 37. 5 日間 総量 11.5 mg

治療開始 後日	日	体 重	畢 丸 の 所 見				血 清 反 応 村 田 反 応	接 種 後
			肉 眼 的		暗 視 野			
			右	左	右	左		
1	1/62.4	15×15	15×15	数十個/每視	3/每視		52	
2	1/62.4	15×15	15×15	"	"		52	
3	2/62.5	14×15	14×13	1-2/每視	2-7/每視		53	
4	3/62.35						54	
5	4/6						55	
6	5/62.2						56	
7	6/6	14×14	8×8	ナシ	ナシ		57	
14	14/6						65	
21	21/6						72	
23	22/6					+	73	
24	23/6						74	
27	26/6						77	
40	10/7					+	91	
41	11/7						92	
42	12/7						93	
43	13/7						94	
57	27/7					+	108	
	19/9					+	162	

表 8. ペニシリン注射による梅毒兎の治療  
No. 20. 1 日 10 mg, 7 日間 総量 60 mg

治療開始 後日	日	体 重	畢 丸 の 所 見				血 清 反 応 村 田 反 応	接 種 後
			肉 眼 的		鏡 見 (暗視野)			
			右	左	右	左		
1	25/3	2.0	20×18	23×18	5-15/每視	1-2/每視	41	
2	25/3	2.0	23×18	23×18	"	"	41	
3	26/3	1.93	18×17	18×17	1/每視		42	
4	27/3	1.95	16×16	16×16	1/每視	ナシ	43	
5	28/3		14×14	14×14	1/数視	ナシ	44	
6	29/3						45	
7	30/3						46	
8	31/3		10×7	軟カク ナル	ナシ	ナシ	47	
9	1/4						48	
13	2/4						49	
25	6/4						53	
37	18/4						65	
43	30/4		硬結ナ シ	硬結ナ シ			77	
44	6/5						83	
44	7/5						84	
54	17/5						94	
68	31/5						108	
98	30/6						138	
3.5カ月	7/7					++	145	
4カ月	22/7					++	160	

め、そこからブドウ球菌とクレブシエラを培養証明した。この虫垂部の病理組織標本を宮崎教授に依頼した所が肉腫であつた事が判定した。

(8) 兎 No. 37, 体重 240 kg

“トレ” 接種後 52 日目治療直前畢丸内 “トレ” が右は 1 視野数十個, 左は 3 個 (運動何れも活潑) なる事を確め, Trichomycin L 7 (2,560 u/mg) を第 1 及び 2 日目は 2.5 mg 宛, 第 3, 4, 5 日目は 1 mg 宛 1 日 2 回筋肉内注射し, 5 日迄に総量 11.5 mg を注射した。畢丸穿刺液中の “トレ” は 6 日目以後左右共に消失した。血清反応は治療開始後 23 日目に村田反応(+), 40 日目には WaR(+), 村田(+) であつた。そして第 40 日目より, 再び Tm を 1 mg 宛 1 日 2 回 3 日間連続注射を行つた所 57 日目には WaR(±) となつた。

[B] ペニシリンによる梅毒兎の治療

兎 No. 20, 体重 2.0 kg

この兎は Tm 治療の対照としてペニシリウム G-K 塩 (日本化薬) による治療を行つた。“トレ” 接種後 41 日目には治療直前畢丸内 “トレ” が右は 5-10 個, 左は 1-2 個 (運動何れも活潑) な事を確め, 上記ペニシリウム G-K 塩を毎日 1 回 10 mg 宛を含む水溶液を 5 日目を除き, 毎日連続皮下注射し, 7 日目迄に総量 60 mg を注射した。畢丸穿刺液中の “トレ” は 3 日目以後は, 左は陰性, 右は 7 日目以後消失した。畢丸の硬結は注射直前, 右が 20×18 mm 左が 23×18 mm であつたのが注射開始後 7 日目に, 右は 10×9 mm, 左は軟かくなり 43 日以後は不明となつたが, Tm の場合よりも, 硬結の縮小に要する時間が長い様に思われた。血清反応は治療開始後 9 日目に村田反応陰性であつたが 25 日目には村田反応(+), WaR(-) となり, 更に 44 日目は村田(±), WaR(+) となり, 3.5 カ月後には村田(+)WaR(±), 4 カ月目には WaR(±) となつた。

総括と結論

(1) 谷友次教授より分与されたトレボネーマ・パリドウム NICHOLS 株によつて兎 7 匹を実験梅毒に罹患させた後, 吾々が見出した *Streptomyces hachijoensis* の生産する抗生物質トリコマイシンの種々な量を皮下或は筋肉内注射に連用すると, 数日内に畢丸組織内のトレボネーマが消失し畢丸の硬結が速かに縮小する事を確めた。

(2) 対照としてペニシリンGカリウム塩治療により実験梅毒兎1匹を治療し同様に数日以内に辜丸組織内のトレポネーマが消失する事を確めたが、辜丸の硬結の縮小はトリコマイシンの場合よりもやや長期を要する模様であつた。

終りに *Treponema pallidum* NICHOLS 株を御分与下さつた金沢大谷友次教授、北研沼田岳二博士に深謝する。

文 献

- 1) 細谷, 小松, 添田, 山口, 園田: J. Antibiotics, Vol. V. No. 10. P 564-566. (1952)
- 2) S. HOSOYA, N. KOMATSU, M. SOEDA, Y. SO-NODA, Jap. J. Exp. Med. Vol. 22 No. 6 P. 505-509. (1952)
- 3) 細谷, 添田, 今村, 岡田: 第3回日本細菌学会関東支部例会(昭和28年6月27日)に報告
- 4) 細谷, 添田, 今村, 岡田: 第72回日本抗生物質研究会(昭和28年7月24日)に於て発表
- 5) 細谷, 添田, 小松, 岡田, 渡辺, 小野田: 臨床第6巻3号 p. 182.
- 6) S. HOSOYA, M. SOEDA, N. KOMATSU, K. OKADA, S. WATANABE, Y. ONODA: J. Antibiotics, Ser. A Vol. VI-2 P. 92-97.
- 7) 添田百枝, 添田誠: J. Antibiotics, Ser. B. VII-9 347 (194)
- 8) 細谷, 中沢: 第87回日本抗生物質研究会発表29年12月17日