

Acetyl-Spiramycin による家兎実験梅毒の治療成績

善養寺 浩・大久保暢夫・堀 幹 郎

鶴 田 康 子・柴 田 実

東京都立衛生研究所細菌部

(昭和 43 年 8 月 21 日受付)

現在もなお梅毒の抗生物質治療には、過敏症の発現やときには病原体の薬剤耐性などの問題点を蔵しながらも、Penicillin 系薬剤が主流をなしており、すぐれた治療効果を示す Macrolide 系薬剤も Cephaloridine 系薬剤もそれをりようがする域には達していない。もつとも、実際の臨床治療成績は別として、山本^らの家兎実験梅毒に対する Erythromycin の治療成績では、早期に大量投与がなされなければじゆうぶんな効果が期待されないとされ、特に Penicillin 系薬剤よりすぐれているとはいえない。

しかし、Macrolide 系薬剤である Spiramycin は、BELDA^らや皆見^らの臨床的試験例によれば、他の梅毒に有効な抗生物質と同等かそれをりようがする治療効果があるといわれる。

そこで、この Spiramycin をアセチル化することにより、細菌感染症の治療効果が増強されたという Acetyl-Spiramycin⁹⁾ の家兎実験梅毒の治療効果について、Spiramycin, Penicillin-V ならびに Erythromycin と対比させながら、検討を加えた。

実験材料および方法

1. 供試薬剤

実験に供した薬剤とその各々の力価はつぎのとおりである。カッコ内に示した略号により以下の各薬剤名を示す。

Acetyl-Spiramycin(AC-SPM) 1,000 mcg/mg

Spiramycin(SPM) 1,000 mcg/mg

Erythromycin(EM) 668 mcg/mg

Penicillin V(PC-V) 1,005 mcg/mg

2. 実験動物

背皮内および睾丸内感染とも、体重約 3 kg の白色雌性家兎を、1 薬剤感染群ごとおよび対照群ごとにそれぞれ 8 匹あて用いた。これらの家兎は感染前に部分採血し、梅毒に対する自然抗体のないことを確かめた。

3. 感染方法

家兎睾丸に接種、継代感染して保持している *Treponema pallidum* Nichols 株 (以下 Tp と略す) を感染病原とし、富沢⁴⁾の方法にしたがつて調製した Tp 浮遊

液を感染に用いた。この浮遊液中に含まれる Tp 数は $10^6/ml$ である。

背皮内感染実験では、あらかじめ硫化バリウムを塗布して脱毛した背皮膚の 4 カ所に、それぞれ 0.1 ml あての Tp 浮遊液を皮内接種した。

睾丸内感染実験では、両側睾丸実質内に 1.0 ml あての Tp 浮遊液を接種した。

4. 投与薬剤量および方法

1) 背皮内感染治療群

薬剤投与量は成人の梅毒治療に用いられる 1 日あたりの各薬剤の常用量を基準にし、動物体重 1 kg 当りの量に換算して、つぎの量をそれぞれ重量単位で投与した。

なお、Acetyl-Spiramycin は細菌感染症の治療にあつて、Spiramycin の半量でそれと同等の治療効果を示す⁹⁾ ことから、本実験には Acetyl-Spiramycin は Spiramycin の半量を用いた。もちろん、背皮内感染治療による予備実験では、両薬剤を等量投与した場合 Acetyl-Spiramycin のほうが治療効果のすぐれている傾向を認めている。

AC-SPM 治療群 20 mg/kg, SPM 治療群 40 mg/kg, EM 治療群 30 mg/kg, PC-V 治療群 24,000 u/kg。

2) 睾丸内感染治療群

背皮内感染治療群の場合と異なり、睾丸実質への到達薬剤濃度が低いことを予想して、1) の実験群に用いた薬剤量の 3 倍量を投与した。

3) 投与方法

供試薬剤中、PC-V のみは滅菌精製水を用いて、他の 3 剤はあらかじめ少量のエタノールで溶解させたのち滅菌精製水で、それぞれ所定量まで、投与直前に希釈した。各薬剤を 1 日 2 回に分け、感染後 10 日目より連続 10 日間、経口的に投与した。

5. 病理組織学的検討

感染、治療後の所定の日に睾丸を摘出、ホルマリン固定、常法にしたがつて標本作製、ヘマトキシリン・エオジン染色して病変の有無および性状を観察した。

実験成績

1. 感染病像と治療によるその経過

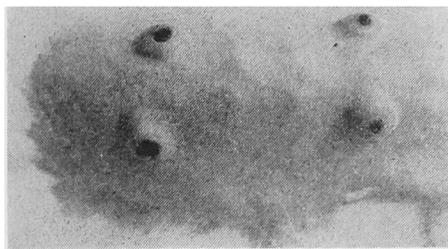


写真 1 感染後 10 日目の所見

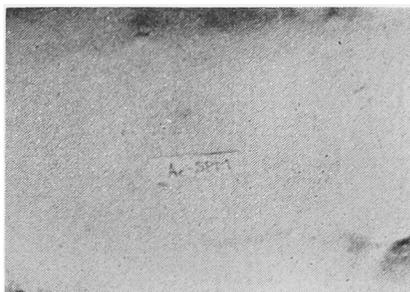


写真 2 AC-SPM 治療 7 日後の所見

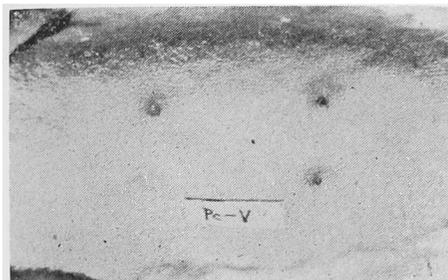


写真 3 PC-V 治療 7 日後の所見

1) 皮内感染病像と治療による変化

Tp 接種後、約 7 日でその局所に小丘疹がではじめ、次第に増強し、写真 1 のとおり、10 日目では丘疹底部直径は平均 15 mm となる。この頃から丘疹中央部は次第に陥凹し、明らかな壊死を生じることなく痂皮形成に移行する。丘疹の硬度は比較的硬く、典型的な梅毒性膿疱疹である。

この丘疹中央部の陥凹は次第に増強し、約 20 日目には周囲の比較的硬い堤防状隆起を残して、中央部は完全に陥凹し、全体が暗赤色の痂皮で被われる。この病像はさらに 5~6 週間つづき、以後次第に消退し、約 7 週後にはほぼ正常に復する。

感染 10 日目より供試薬剤により 10 日間治療すると、治療開始後 7 日で AC-SPM および SPM 治療群では、写真 2 のとおり、病像は急速に改善され、著明に膿疱疹は縮少している。

いつぼう、この時期の PC-V 治療群では、病像の改善が前者よりやや遅れており (写真 3)、また EM 治療群の場合はさらに治療効果は弱く、無処置対照群より病像は改善されているとはいえ、他の 3 剤にくらべてかなりその効果は低い。

これらの病像の回復状況は 10 日間の治療終了後の 2 日目でも同様な傾向を辿っており、AC-SPM と SPM は同等で完全治癒に近く、PC-V が前者とほぼ同程度でこれについている。しかし EM は改善状態がこの時期で

も依然顕著でなかつた。治療終了後 7 日目では EM 以外の 3 剤による治療群はいずれも完全に治癒していた。いつぼう、EM 治療群はなお軽度の病変を残しながら、以後対照群が辿ると同様な自然治癒に向つていつた。

以上の実験の推移は、各実験群とも家兎による個体差によつて特に影響されることはなかつた。

2) 睪丸内感染病像と治療によるその経過

背皮内感染群同様に、Tp 感染約 7 日目より睪丸の腫大がはじまり、軽度の硬結が触知される。睪丸の腫大、硬結は漸次増強し、感染後 10 日目では睪丸の腹腔内還納はまったく不可能となつた。

以上の所見は感染後 30 日以降までつづき、その後次第に萎縮していく。また、感染後 20 日目に摘出した睪丸は硬度は強く、断面は充血顕著であり、腺実質の弾力性はまったくなく、ゴム腫様の病変がみられる。しかし、この時期およびそれ以降、睪丸実質が著るしく退縮して小指頭大となつているものもみられ、また同時に、陰のう内にはゼラチン様物質が充てんされ、多量の漿液性分泌物の貯溜が認められることがある。さらに、退縮睪丸の周囲にフィブリン様物質が凝着し、触知上は睪丸実質の腫大、硬結を思わせるものもある。漿液性分泌物の貯溜の段階では睪丸の退縮の如何にかかわらず、外見上は陰のうは腫大している。しかし、感染 40 日項より貯溜液はじよじよに吸収され、睪丸は退縮したまま、陰のうは縮小して外見的には 60 日前後で正常のごとくみられようになる。

以上の対照群所見に対し治療群ではつぎのような経過をとる。各薬剤を 10 日間連日投与したが、SPM 治療群では腫大睪丸の縮小化が著るしく、5 日間の投薬で明らかに睪丸は縮小しはじめ、10 日間の投薬終了後約 10 日で常態に復した。AC-SPM および PC-V による各治療群では、ともに前者より治療効果が弱く、腫大睪丸の縮小化は治療終了 5 日目ごろより明らかとなり、20 日前後で常態に復している。いつぼう、EM 治療群では治療終了後 20 日ごろから睪丸の軟化縮小がみられはじめ、30 日前後ではほぼ正常となり、対照に比し明らかに治療

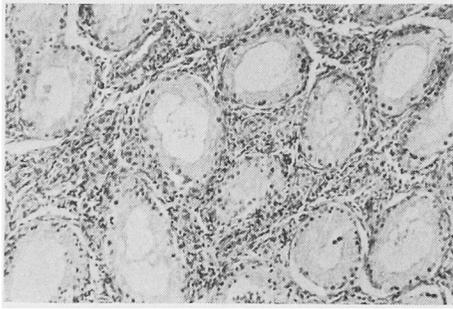


写真 4 AC-SPM 治療 5 日後

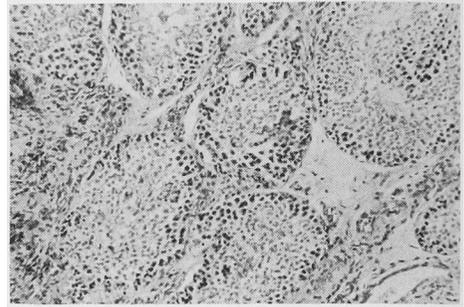


写真 5 SPM 治療 5 日後

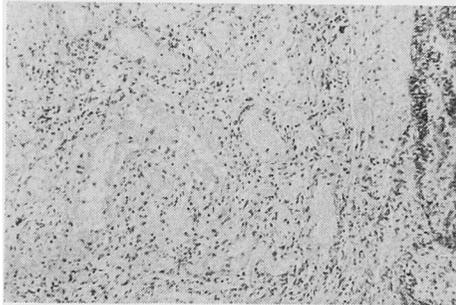


写真 6 EM 治療 10 日後



写真 7 AC-SPM 治療 10 日後

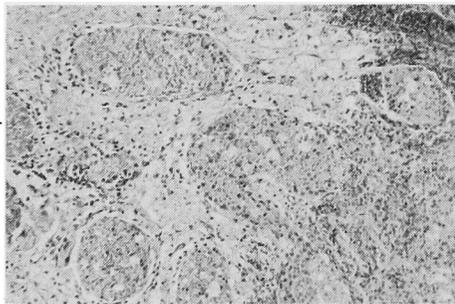


写真 8 感染 35 日後の無処置対照群

効果は認められるにしても、前3剤より効果は劣っている。

2. 病理組織学的所見

肉眼的所見により各薬剤の治療効果の判定は、いちおう可能であつたが、さらに睪丸の器質的、機能的回復に薬剤がどのような効果を与えているかを検討した。

病理組織学的検討のために行なつた睪丸摘出は各薬剤投与群とも、治療開始5日目、治療終了の翌日、治療終了後15日目および30日目であり、対照群では投薬群に相応する日に平行して行なつた。

1) 治療開始5日目の所見

この時期の対照群の病理組織学的所見では、造精細胞、細精管等の破壊荒廃が著しく、間質にはびまん性あるいは限局性に形質細胞およびリンパ球を主体とする

豊富な炎症性細胞浸潤がみられる。

SPMを除く3剤の各治療群とも、この時期の所見では、対照群とはほぼ同様な細精管の荒廃ならびに高度の間質炎が認められた(写真4)。しかしSPM治療群ではすでにこの時期に治療機転が認められ、間質の肥厚はみられるが、細精管の変性は軽度であつた(写真5)。

2) 治療終了後1日目の所見

対照群、PC-VおよびEM各治療群とも1)と同様な高度の間質炎と細精管の荒廃、一部には乾絡様変性も認められ、これら治療群には依然病像改善がみられていない(写真6)。

しかしAC-SPM治療群では間質の軽度の肥厚はみられるが、写真7のとおり、細精管上皮細胞の再生機転が認められはじめている。SPM治療群は1)この病変の程度と同等で、この時期までに特に病変改善が進んではいないが、明らかに供試薬剤中もつともすぐれた治療効果を示している。

3) 治療終了後15日目の所見

対照群の病変はきわめて高度で細精管の荒廃、間質炎のほか一部壊死巣の形成がみられるのに対し(写真8)、HC-SPMおよびPC-Vによる各治療群とも間質の肥厚は残存するが、細精管上皮細胞の再生が明らかに認められている。EM治療群には特に病変の改善はみられず、前項2)の所見と同様である。

いつばう、SPM治療群では顕著な改善が認められ、

組織学的にはほとんど正常像を呈している。

4) 治療終了後30日目の所見

対象群の病変は引き続ききわめて高度で、回復像はまったくみられない。しかし、この時期に到ると各治療群ともほぼ同等に正常像への復帰がみられ、各薬剤ともこの時期の判定ではほぼ同等の効果を示したものと判定される。しかし、それでも多数の標本の中には、AC-SPMおよびEM治療群において、精子形成能の回復がやや遅れている傾向のみられる所見もわずかながらあつた。

考 察

抗生物質による梅毒治療において、使用ひん度こそなお Macrolide 系薬剤は Penicillin 系薬剤の従位にあるとはいえ、臨床的にはすぐれた治療効果を示し、Penicillin 系薬剤と並列的な梅毒治療剤といわれる。中でも Spiramycin は成見ら⁹⁾の臨床成績によると、Penicillin に匹敵し、Erythromycin あるいは Oleandomycin にまさるとも劣るものではないという。

そこで私どもは、梅毒治療評価のすでに安定した Spiramycin に比し、細菌感染症の治療においてはその半量によつて同等の効果を示すという Acetyl-Spiramycin が、梅毒治療に特にすぐれた効果を示すか否かを、Penicillin および Erythromycin をも対照として実験した。もちろん、通常これらの薬剤は経口的に服用されているので、実験は各薬剤とも経口の投与によつて行なつた。

家兎実験梅毒による薬剤の効果判定には、従来から背皮内および睾丸内感染に対する治療効果の有無が用いられており、また、私どもは睾丸感染群については従来から病理組織学的検討もあわせて行なつてきた。この方法は現段階ではもつともすぐれた実験的方法といえるし、その結果は臨床的效果と平行している。

このような実験梅毒の治療において、肉眼的観察のみによつて得られた皮内感染治療成績では、Spiramycin およびその半量を投与した Acetyl-Spiramycin とも Penicillin よりある程度良好な結果を示しており、また、同系の Erythromycin よりも明らかにその効果はすぐれている結果となつた。

また、睾丸感染治療実験においては、Spiramycin がもつとも顕著な治療効果を示し、投薬5日ですでに腫大睾丸の縮小がはじまり、10日間の投薬終了後約10日で外見的には正常に復している。Acetyl-Spiramycin および Penicillin 治療群では正常化はなお前者より10日ほど遅れている。EM治療群はこの実験の範囲内ではさらに10日ほど遅れて正常となり、肉眼的観察ではこのような順で治療効果があるものであろうと判定された。

しかし、睾丸の病理組織学的所見では全体として、外

見的所見と並行し形態的、機能的回復がみられているが、皮内感染をも含めて、肉眼的観察により得られた成績ほど、Acetyl-Spiramycin の効果は顕著ではなく、Spiramycin よりかなり遅れ、Penicillin とほぼ同程度の効果を与えている。なお、その後の効果も顕著ではなく、治療終了後30日目の最終判定では、顕著な治療効果を示した Spiramycin や途中の成績では同等の効果を示してきた Penicillin の各治療群が組織学的には正常像を呈しているのに対して、Erythromycin 同様にきわめて軽微とはいえ、精子形成能の回復が遅れている傾向がうかがえた。

もちろん、本実験では Acetyl-Spiramycin の投与量は Spiramycin の半量であるために、顕著な効果が得られなかつたもので、もし同量が用いられるならば Spiramycin と同等の効果が、肉眼的にも病理組織学的にも、得られることはじゆうぶんに推測される。

いずれにしても、本実験では供試他薬剤の半量で Erythromycin とほぼ同等、Penicillin に近い治療効果が得られている。

このような実験的結果がただちに臨床的效果と平行するとは速断できないし、山本ら⁷⁾がいうごとく、投与量とその方法、期間等により供試薬剤はいずれもすぐれた梅毒治療効果を示すものであろう。ただ、Acetyl-Spiramycin を臨床的に使用するにあつては Spiramycin に近い量を使用することが、この実験結果からすれば、より適切であることが示唆される。

なお梅毒の治療効果の判定には血中抗体価の消長が検討されてきているが、家兎実験梅毒では日常おこなわれているカルジオライピンを用いる反応は治療効果の判定にはさして有効とはいえない効果を得ているので、今回はこの方法はあえておこなわなかつた⁸⁾。

なお、この実験では最近開発された FTA や TPHA などによる抗体価の消長と病理組織学的修復機転との関係を追跡検討していないが、これまでの反応と並行して検討すべきものであると考える。

結 論

実験家兎梅毒によつて、Acetyl-Spiramycin の梅毒治療効果を検討した。対照薬剤には Spiramycin、Penicillin-V および Erythromycin を用い、投与はすべて経口的に行なつた。なお、Acetyl-Spiramycin の投与量は他剤の成人常用投与量から換算して本実験に用いた投与量の半量、すなわち、同系薬剤 Spiramycin の半量を用いた。

治療効果の判定は皮内および睾丸内各感染群の病変の推移を肉眼的観察する方法と感染睾丸の治療による病像の回復を病理組織学的に検討する方法との3法によつた。

以上の方法によつて得られた成績を結論すると、つぎのごとくである。

1. 背皮内感染の治療効果では、Acetyl-Spiramycin は Spiramicin と同程度で、早期に梅毒丘疹の回復がみられ、Penicillin がこれにつき、Erythromycin の効果はかなり遅れていた。

2. 睪丸感染群の治療効果を肉眼的に観察した結果では、皮内感染治療実験同様に、腫大睪丸の正常化は Spiramycin においてもつとも顕著であり、Acetyl-Spiramycin と Penicillin の各治療群が同等でこれにつき、Erythromycin はこれより遅れていた。しかし、これも治療終了後 30 日で正常に復し、治療効果は明らかであった。

3. 病理学的所見では、Spiramycin 治療群が2つの肉眼的所見とまったく平行し、著るしい病像の回復を示した。これにつづいては Penicillin および Acetyl-Spiramycin であるが、最終的には Erythromycin と

もに Acetyl-Spiramycin 各治療群にはごく一部に造精機能の遅れがわずかながらみられた。

参 考 文 献

- 1) 山本忠治郎, ほか: エリスロマイシンの実験家兔梅毒におよぼす影響。日大医誌 16, 3, 232~236, 1957
- 2) BELDA, W., *et al.*: Traitement de la syphilis contagieuse par la spiramycine. Soc. Dermat. & Syphil, 11, 8, 1958
- 3) 皆見紀久男, ほか: 顕症梅毒にたいするスピラマイシンの効果。皮膚と泌尿 27, 3, 351~353, 昭 40
- 4) 富沢孝之: 実験梅毒の免疫に関する研究, 特に T. P. I. 抗体と免疫との関係について。性病 44, 5, 99~112, 1959
- 5) 善養寺浩, ほか: Cephaloridine による家兔実験梅毒の治療成績について。診断と治療 55, 2, 161~166, 昭 42
- 6) 高平汎志, ほか: J. Antibiotics, Ser. B 19(2): 95, 1966

THERAPEUTIC EFFECT OF ACETYL-SPIRAMYCIN ON THE EXPERIMENTAL RABBIT SYPHILIS

HIROSHI ZEN'YOJI, NOBUO OKUBO, MIKIO HORI,
YASUKO TSURUTA and MINORU SHIBATA

Department of Bacteriology, Tokyo-to Laboratories for Medical Sciences

The therapeutic effect of acetyl-spiramycin (AC-SPM) on syphilis was examined and compared with that of control drugs, spiramycin (SPM), penicillin-V (PC-V) and erythromycin (EM), by using the rabbits experimentally infected with *Treponema pallidum*. Every drug was given orally to rabbits. The dosage of AC-SPM in this experiment was calculated from the usual dosage of PC-V for human adult; it was half of that of an analogous drug, SPM. The therapeutic effect was examined by three methods, *i. e.* macroscopic observation of lesions of the intracutaneous as well as the intratesticular infections and histopathological examination of the infected testicles. The results are as follows:

In the rabbits, to the back of which *T. pallidum* was inoculated intracutaneously, AC-SPM exhibited therapeutic effects on syphilis papulosa as remarkable as SPM did, PC-V followed it, and EM had less therapeutic effect than those. In the intratesticular infection group, the same effect as in the intracutaneous infection group was obtained. The normalization of the swelling testicles was most remarkable with SPM, which was followed by AC-SPM and PC-V, and the manifestation of the effect of EM was latest.

The histopathological findings were closely in parallel with the results of macroscopic observations and indicated that the testicular lesion was strikingly improved with SPM, which was followed by AC-SPM and PC-V.