

細菌感染に対する化学療法の寄与

Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infectionen

Domagk G. Deutch Med Wochenschr 61:250-3,1935

これまで、化学療法は原虫感染症にのみ有効と考えられてきた。原虫感染症の領域では、原因療法薬が存在する。例えば、トリパノソーマにはゲルマニン (Germanin)、カラアザールにはネオスチボザン (Neostibosan)、マラリアにはプラズモヒン (Plasmochin)、スピロヘータ感染症、特に梅毒にはサルバルサン (Salvarsan) やその関連薬剤がある。

現在のところ、球菌感染症に多少なりとも有効な化学療法薬は知られていない。原虫、スピロヘータは比較的高度に分化した生物であり、より高度な病源体ほど化学療法の標的になりやすいものと思われる。

モルゲンロート (Morgenroth) は肺炎球菌に対する化学療法を創始したが、オプトヒン (Optochin) は病巣に直接投与した場合にのみ有効で、同じくヒドロキノン誘導体である連鎖球菌感染症におけるフチン (Vuzin) も同様である。我々の動物実験では、全身感染においてはこのいずれも明らかな有効性が認められなかった。さらに、敗血症に推奨されている銀含有化合物も実際的でなく、しばしば病勢の増悪をみることがある。

感染症に対する有効な化学療法物質の発見を目的とするシステムティックな研究には、適切な実験モデルが不可欠である。連鎖球菌を使用することにより、非常に高い再現性をもってマウスに致死感染を惹起することが可能である。我々は、ヒトの連鎖球菌性敗血症の致死例から分離した溶血性連鎖球菌を使用した。

初めて発見した連鎖球菌に有効な物質は一連の金製剤で、動物およびヒトの連鎖球菌感染症に有効であった。しかし金製剤には本質的な欠点がある。すなわち、確実な治療効果が得られる程度に十分な量を投与できないこと、長期間投与できないことである。長期投与すると、皮疹、腎障害など金毒性のリスクがある。このような副作用は、使用を中止すると比較的速やかに消退するが、投与を再開すると再発する。

フェルト (Feldt) は、連鎖球菌感染症および梅毒の金製剤による治療成績を報告しており、金チオグルコースが最も有効としている。

このような欠点に鑑み、我々は金属を含まない純粋な有機化合物に目を転じ、マウスの連鎖球菌感染症において一定の効果を待た。また一連のアゾ化合物、アクリジン化合物による試験管内の消毒実験の結果も、比較的良好であった。しかし動物に注射すると、ほとんど常に無効であった。

アゾ化合物の治療効果は、度々注目されてきた。酸

性アゾ化合物の中では、トリパンプルー (Trypan Blue) がトリパノソーマに有効であることが知られており、癩にもある程度有効と考えられている。中性アゾ化合物では、diacetylaminoazotoluene が創傷の上皮化促進に利用されている。細菌染色に利用される 2,4-diaminoazobenzene は、塩基性アゾ化合物として最も歴史が長い。

1913年にアイゼンベルク (Eisenberg) は、クリソイジン (chrisoidin) の 1,000 倍稀釈液がグラム陰性菌の増殖を、10,000 倍稀釈液がグラム陽性菌の増殖を抑制すると報告している。

1934年、ロケマン (Lockemann) とウルリヒ (Ulrich) も、このような塩基性アゾ化合物の試験管内における殺菌効果を指摘している。

クリソイジンに続く塩基性アゾ化合物のさらなる発展としては、phenylazo-2,6-diaminopyridine (Tschitschibabin & Seide, 1914; Ostromislensky, 1923), 2'-butoxypyridyl 1-5,5'-azo-2,6-diaminopyridine (Dohrn & Diedrich, 1928) がある。

クリソイジンにより近縁の化合物として、4'-ethoxyphenyl-azo-2,4-diaminobenzol (Ostromislensky, 1930) がある。これらの化合物は、尿路感染症に使用されており、一部の製薬会社は淋病にも推奨している。しかし連鎖球菌、ブドウ球菌におけるこれらの物質の有効性を、我々は確認できなかった。

研究終盤になって、アゾ化合物群が、試験管内では連鎖球菌に対する消毒効果を示さないが、マウス実験では明らかに有効であることを発見した。1932年に Mietzsch & Klarer が合成したプロントジル (Prontosil) もこのひとつである。プロントジルは、動物の連鎖球菌感染症において、これまででない化学療法効果を示した。これは 4'-sulfonamido-2,4-diaminoazobenzene の塩酸塩で、赤色粉状結晶、融点 247 ~ 251°C である。水に 0.25% 溶解し、温水ではさらに容易に溶解する。

この無害性は、以下の毒物学的データに示されている。それぞれ下記の経口投与量で無症状であった。

マウス：500mg/ 体重 kg 以下
ウサギ：500mg/ 体重 kg 以下
ネコ：200mg/ 体重 kg 以下
(これ以上の投与量では嘔吐した)

マウスの皮下投与の耐容量は、0.25% 溶液 1 ~ 2cc/ 体重 20g であった。4% 懸濁液 1 ~ 2cc をマウスに皮

下投与しても、皮膚壊死や全身症状は見られなかった。

ウサギの皮下投与あるいは静脈内投与の耐容量は、0.25% 溶液 10cc/ 体重 kg であった。ウサギに 0.1 ~ 0.2g を 14 日間連日経口投与しても、血液、尿組成に変化を来さなかった。色素は一部尿中に排泄され、経口投与後速やか (約 1/2 時間後) に尿が赤黄色になった。プロントジル投与後に、円柱、赤血球、白血球は出現しなかった。動物の体重に変化なく、全身状態も良好であった。

von Weese & Hecht の実験によると、プロントジルは薬理的に著しく不感性の物質である。ネコやウサギに 10mg/kg を急速静注しても、血圧、心機能に影響を及ぼさない。製剤としてあるいは局用しても子宮、大腸、小腸の平滑筋に影響せず、これらの器官の生理機能を変化しない。動物に 1g/kg まで皮下投与しても傷害はなく、経静脈投与でも血栓形成、血管壁傷害はみられない。

化学療法的には、プロントジルはマウスにおいて連鎖球菌に選択的に作用する。

我々は、ヒト連鎖球菌敗血症例から分離した高度病原性の溶血性連鎖球菌を使用した。連鎖球菌は鶏卵培地で培養し、24 時間培養液を 1,000 倍、5,000 倍、10,000 倍、100,000 倍希釈して使用した。24 時間以内にマウスの死亡には、10,000 倍希釈 0.3cc の腹腔内投与で充分であった。この実験では、致死量の 10 倍量を動物に投与したので、無治療対照群は敗血症によって 24 時間以内、遅くとも 48 時間以内に死亡する。投与 1 ~ 2 時間後に、心臓内血液およびほとんどの臓器に溶血性連鎖球菌が証明された。

我々は、皮下投与、経口投与による感染マウスの治療に、0.5% 色素溶液、1 ~ 4% 水性懸濁液を使用した。単回投与治療では、耐容量の 1/50 ~ 1/10 量で明瞭な効果が得られる。さらに 3 ~ 5 日間、耐容量の 1/50 ~ 1/10 量を投与すると、治療しなければ死亡する動物の大部分が治癒する。急性感染ではない場合は、耐容量の 1/500 ~ 1/100 でも明瞭な効果が得られるが、

治療しなければ 24 ~ 48 時間で死亡するような状態であった。

下記の表は、1,000 倍希釈、24 時間培養による感染実験であるが、経過は通常よりもやや緩徐であった。プロントジルの効果は、感染動物の腹膜の塗抹標本で最も良く確認できた。図 1 では、感染 24 時間後の無治療動物において、無数の球菌、多くの変性白血球、単球が認められる。図 2、図 3 は、それぞれプロントジルによる治療 24 時間後、48 時間後の腹膜塗抹標本である。治療 24 時間後では、少数の白血球、いくつかの肥大単球、リンパ球の散在が見られ、球菌や細胞内残渣は認められない。48 時間後には、リンパ球が優位となり、少数の肥大した、貪食作用を示唆する空胞を伴う単球が認められる。

動物はすべて、鶏卵培地で 24 時間培養した連鎖球菌 0.3cc で感染させた。48 時間以上生存した無治療の動物はなかったため、これ以降の対照塗抹標本は得られなかった。図に示した腹腔の塗抹標本は、May-Grünwald-Giemsa 染色である。グラム染色も同様な結果であったが、前者の方が細胞の微細構造がより明瞭にみえる。無治療動物の臓器を調べると、肝、脾、腎、心、その他多くの臓器に典型的な重症感染症の所見が認められる。肝脾の腫大した内皮細胞、腎糸球体、心筋に細菌のコロニーが認められ、様々な臓器に白血球浸潤があり、脾髄には多くの崩壊白血球が認められた。

プロントジルを早期から充分量投与して治療に成功した動物には、このような所見はみられなかった。

また別の例では、既存の組織破壊のさらなる拡大を防ぐことができた。丹毒など別系統の連鎖球菌に感染したマウスも、同様の反応を示した。

さらに、関節腫大やしばしば心内膜炎を伴うウサギの慢性連鎖球菌感染症でも、100 ~ 500mg/kg の大量経口投与により、プロントジルは良く奏効した。るい瘦、化膿性関節炎を認める動物も、数回の投与により回復し、関節腫脹の軽減、体重増加が認められた。

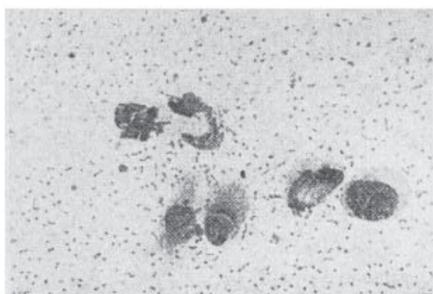


図 1. 連鎖球菌を腹膜感染させた対照マウス。感染 24 時間後の腹腔塗抹標本。無数の球菌、多数の変性細胞、少数の正常単球が認められる。

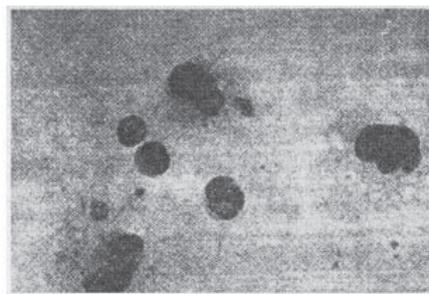


図 2. 連鎖球菌を腹膜感染させ、プロントジル皮下注で治療したマウス。感染 24 時間後の腹腔塗抹標本。腫大した単球、良く保たれた白血球、リンパ球が認められる。遊離球菌、細胞内球菌ともに認められない。

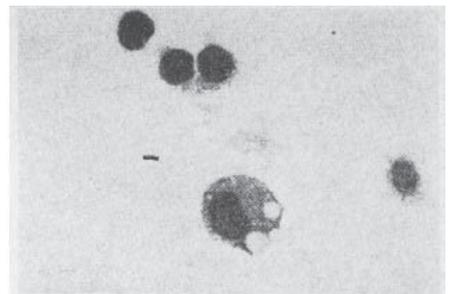


図 3. 連鎖球菌を腹膜感染させ、プロントジル皮下注で治療したマウス。感染 48 時間後の腹腔塗抹標本。リンパ球、細胞質内に貪食活動を示唆する空胞を伴う単球が認められる。球菌は認めない。

表. 1932年12月20日連鎖球菌実験. 感染1.5時間後に, 1,000倍稀釈鶏卵培養液0.3ccを腹腔内投与

	体重 (g)	薬剤			投与法	12月													
		種類	%	投与量		21	22	23	24	25	26	27	28						
201	14	前対照群				m	kr	kr	†										
202	14					m	†												
203	14					m	†												
204	17					m	†												
205	19					m	†												
206	14					m	m	†											
303	18	プロントジル			経口	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m			
304	19					0.01%		0.2	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
305	18							1.0	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
306	14							1.0	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
307	16							0.2	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
308	15					0.1%		0.2	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
309	17							1.0	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
310	17							1.0	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
311	14							0.2	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
312	17					1.0%		0.2	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
313	18							1.0	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
314	14							1.0	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	
315	18								m	kr	†								
316	16					後対照群				m	†								
317	15	m	†																
318	14	m	†																
319	15	m	†																
320	14	m	†																
321	15	m	†																
322	17	m	†																

m = 健常, kr = 有症状, † = 死亡

プロントジルは, ウサギのブドウ球菌感染症にも良好な効果を示した. これは急性進行性腎感染症と心筋膿瘍を伴う症例で, 膿瘍は縮小し, 癥痕を形成して治癒した. 関節腫脹, 膿瘍形成を伴う慢性ブドウ球菌感染症にも奏効した. 連鎖球菌感染症に比べると規則性, 确实性に劣るが, ブドウ球菌に対しても連日の静注, 皮下注, 経口投与で良好な結果が得られた.

我々の実験動物による研究結果は, 臨床でも確認された. プロントジルは「ストレプトゾン」(Streptozone)の名前で臨床に試供されている.

プロントジルが, 感染病源体に直接作用するのか, 間接作用するのかについては, 現在のところ不明である. しかし, 試験管内では, 連鎖球菌, ブドウ球菌いずれにも選択性はない. 生体においてのみ, 真の化学療法剤として作用する. プロントジルは, 肺炎球菌などには有意の効果がみられない. 連鎖球菌に特異的であり, ブドウ球菌にも多少のオーバーラップを示す. この観察結果は, 血管内皮の非特異的賦活化など, プロントジルの宿主臓器への全般的, 間接的作用を否定するものである.

今後, 細菌感染症を扱う医師は, 感染の特異的な正常を迅速に診断することが求められよう. 原虫の化学療法では, 最も効果的な化学療法剤は, 特定の原虫にのみ奏効し, 形態的には区別できないような他の原虫には効果が無いことが以前から知られている.

前述のように細菌感染症の特異的な性質を迅速に知るためには, 臨床医と細菌学者の密接な協力が必要である.

しかし, 理想的な協力態勢であっても常に奏効するとは限らない. 症例によっては, 血液中の原因菌を少なくとも早期には同定できないからである. 例えば心内膜炎では, 血液から連鎖球菌が分離されるのは晩期であり, しばしば死亡直前である.

多くの心内膜炎症例において, 臨床検査で連鎖球菌が陰性であっても, 死後の血液検査ではほとんど常に検出されることが知られている. 従って, 臨床医が連鎖球菌感染, ブドウ球菌感染を早期に診断し, 時機を失することなく有効な化学療法を行えるよう, 感染早期から臨床的, 病理学的に徹底的な検索が必要である. 潰瘍性心内膜炎, 特に遷延性心内膜炎のような晩期慢性症例では, 化学療法も無効な場合がある. 他の細菌感染症においても, 化学療法が奏効するためには早期の病原体決定が必要となるであろう.

これらの問題をすぐに解決することはおそらく不可能であるが, 速やかに関心を払うべきである.

要約

プロントジルは, 連鎖球菌感染動物に, 従前にはない効果を示す. プロントジルの皮下注あるいは経口投与により, 治療しなければ24時間以内に死亡するマウスを救命できた. ウサギの関節腫脹を伴う慢性連鎖球菌感染症においても良好な結果が得られた. 化学療法の観点から, プロントジルはマウスの連鎖球菌感染症に特異的な効果を発揮し, おそらくブドウ球菌感染症にも有効である. 動物実験では, 肺炎球菌, その他の細菌感染症には無効であった.

【参考文献】

Eisenberg: *Zentralblatt für Bakteriologie*, vol 71, 1913.

Feldt: *Klinische Wochenschrift*, vol 5, page 299, 1926; and vol 11, page 1378, 1932.

Lockemann and Ulrich: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, page 395, 1934.

Ostromislensky: *Journal of the American Chemical Society*, vol 56, page 1713, 1934.

Schiemann and Feldt: *Zentralblatt für Hygiene*, vol 106, page 83, 1926.

Tschitschibabin and Seide: *Journal of the Russian Physiological-Chemical Society*, (as quoted in *Chemisches Zentralblatt*, vol 1, page 1064, 1915).

Warner: *Medizinische Welt*, vol 39, page 1398, 1930.