



Title	らいの化学療法に関する研究 : ヌードマウス実験ら いによるらい化学療法剤のスクリーニング法の検討
Author(s)	米田, 一男
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33520
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていない ため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利 用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文につい て 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	よね 米	だ 田	かず 一	お 男
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	5861	号	
学位授与の日付	昭和57年12月21日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	らいの化学療法に関する研究 —ヌードマウス実験らいによるらい化学療法剤のスクリーニング法の検討—			
論文審査委員	(主査) 教授	伊藤利根太郎		
	(副査) 教授	佐野 栄春	教授	山之内孝尚

論文内容の要旨

〔目的〕

1960年、Shepard は正常マウスの足蹠にらい菌の移植実験を試み、治らい薬のスクリーニング法を開発した。この方法は、正常マウス足蹠内に $10^3 \sim 10^4$ 個のらい菌を接種し、それが6～8カ月後 10^6 に達するいわゆる限度内増菌を利用するものであった。私たちの教室では、1976年、先天的胸腺欠損ヌードマウスによる実験的らい症を報告し、その後、継代可能、再現性等も立証し、らいの実験的研究への幅広い有用性を示唆した。本研究は、らい菌の大量接種が可能で、しかも、ヒトのらい腫らいと類似の病変を生ずるヌードマウスが、らい化学療法の研究、とくに治らい薬のスクリーニング法に適するか、Shepard のマウス foot pad 法と対比して検討をおこなった。

〔方法ならびに成績〕

患者由来のらい菌とヌードマウス継代菌を供試菌とし、一方、Rifampicin, Minocycline, Clindamycin, DDS(diamino-diphenyl sulfone) を供試薬として、ヌードマウス足蹠内でのスクリーニング法の検討を行った。まず、ヌードマウス52匹の右後足足蹠にらい菌を接種し、1カ月間接種局所の菌の推移を調べた結果、20～35%の定着率が判明したので、以後、定着率を上廻る菌数が回収された場合に、これを“増菌”と判定した。

1. Rifampicin によるらいの予防および治療

未治療LL患者のらい腫から菌浮遊液を作製し、ヌードマウス右後足足蹠に注射し、無処置対照群、Rifampicin 0.5 mg 1回投薬群、0.2 mg 2週間投薬群の3群に分けた結果、 5.2×10^6 の接種菌に比べて、無処置対照群では経時的な増菌が示されたのに対し、Rifampicin 投薬群は、ともに菌接種後

7～20カ月間全く抗酸菌が検出できなかつた。又、Rifampicin 治療患者4名から分離したらい菌をヌードマウスに接種し、治療前のバイオブシーによる対照群と比較検討したが、5日間および1カ月間の服用はもとより、僅か2日間の服用においても、菌数が経時的に漸次減少し、12カ月後にはもはや菌の検出ができなかつた。

2. Minocycline および Clindamycin による抗らい効果

Minocycline については、Shepard の kinetic method に従い、又 Clindamycin については菌接種翌日から実験終了まで投薬を続けたが、両薬剤ともヌードマウス足蹠における菌の増菌を阻止しえなかつた。

3. ヌードマウス実験らいに対する DDS の態度

0.01 %含有固型飼料 DDS 投与のらい発症抑制実験から、未治療新患材料といえども耐性菌チェックの必要性が示唆され、未治療らい腫 AW株、KN株、OI株についてそれぞれ正常マウスを利用して DDS の耐性菌チェックを行った結果、AW株は耐性菌、KN株およびOI株は感受性菌であった。感受性菌2株について正常マウスでチェックした同じ菌量をヌードマウスに接種したが、0.01% DDS 投薬群は、DDS 投与正常マウスでみた菌の推移と傾向を異にし、増菌を阻止しえなかつた。そこで、正常マウスとヌードマウスの DDS の体内分布を調べたが、両者に違いはみられず Tcell 機能の関与を示唆した。一方、感受性菌を大量にヌードマウスに接種した場合、無処置対照群は明らかな増菌を示したのに対し、0.01 % DDS 投薬群はなんら増菌の徴候はなかつたが、9カ月後も接種菌数とほぼ同程度の菌数が回収された。

〔総括〕

1. Rifampicin 0.2 mg (ヒト相当600 mg) 2週間および0.5 mg (ヒト相当1,500mg) 1回投与はヌードマウス実験らいの発症を完全に抑制した。
2. 日量450mgのRifampicin を2日間服用した患者のらい菌はヌードマウスへの感染性を完全に消失した。
3. Minocycline, Clidamycin 両薬剤とも、ヌードマウス実験らいの発症を阻止しえなかつた。
4. らい菌の大量接種において、DDS の抗らい効果は弱く、本剤が partial effect および resting effect しか示さぬことを確認する一方、少量菌接種においては、ヌードマウスと正常マウスでは抗らい効果が全く相反していることが判明した。
5. DDS に対する primary resistant らい菌による発症患者を検出できた。
6. ヌードマウス足蹠に接種されたらい菌の局所における定着率は、Shepard 法での成績とほぼ同じ20～35%であることが確認された。
7. 以上の結果から、ヌードマウスの利用は、治らい薬の再評価、ならびに新薬の開発にとって勝れた手段になりうるといえよう。

論文の審査結果の要旨

本論文は、らい菌の大量接種が可能で、しかも人のらい腫と類似の病変を生ずる先天性胸腺欠損マウス実験らいを用いて、らい化学療法剤のスクリーニング法を開発したものである。らい菌に対するリファンピシンの著効、クリンダマイシンおよびミノサイクリンの無効を明らかにし、DDSの作用機作に胸腺が関与することを示唆し、新たな課題を提起した。

本研究は従来の方法に比べ、より勝れたしかも確実なものであり、学位論文として価値あることを認める。