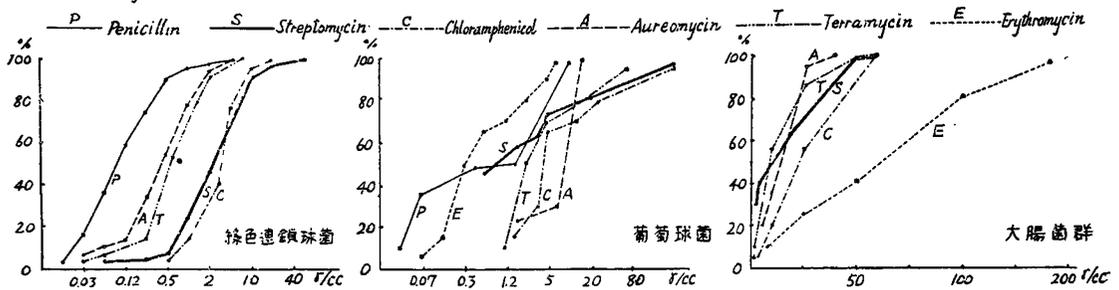


Fig. 1. 各種抗生物質の緑色連鎖球菌 葡萄球菌及び大腸菌発育阻止濃度



球菌株 9 株, 双球菌 1 株で, 尿分離大腸菌 6 株, 葡萄球菌 5 株, 双球菌 1 株である。喀痰分離の株は葡萄球菌 2 株, 双球菌 1 株, 血中からは緑連鎖菌及び連鎖球菌 70 株である。

検出部位による各大腸菌又は葡萄球菌群の感受性は検出部位の如何に拘らず著明な差は認められない。検出前既に、ペニシリンその他の抗生剤を使用した 10 例を認めるが、その感受性にたいした影響はない。各抗生剤の最小発育阻止濃度と各種菌株数との関係は第 1, 第 2, 第 3 図のとおりである。

また、分離株の約 80% の最小発育阻止濃度は緑連鎖菌群ではペニシリン 0.03~0.25 u/cc, ストレプトマイシン 1.2~10 γ/cc, オキシテトラサイクリン(テラマイシン) 0.5~2 γ/cc, クロラムフェニコール 2.5~5 γ/cc, クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン) 0.25~1 γ/cc であり、葡萄球菌群はペニシリン 0.03~4 u/cc, ストレプトマイシン 0.8~6 γ/cc, クロラムフェニコール 1.6~12 γ/cc, オキシテトラサイクリン(テラマイシン) 1.2~10 γ/cc, クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン) 0.5~12 γ/cc, エリスロマイシン 0.07~0.6 γ/cc, 大腸菌群ではストレプトマイシン 25~50 γ/cc, クロラムフェニコール 25~50 γ/cc, オキシテトラサイクリン(テラマイシン) 10~20 γ/cc, , クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン) 12~25 γ/cc, エリスロマイシンは 25~200 γ/cc である。

以上、大腸菌群、葡萄球菌群、緑連鎖菌群の各抗生物質に対する最小発育阻止濃度を求め、各菌株数との関係、大部分の菌株の最小発育阻止濃度を検し、内科疾患の治療に若干の示唆を得た。

(33) 肺炎球菌の各種抗生剤に対する態度(1)

口羽二郎・中山脩郎・長谷川勢・佐々木純郎・上田泰
慈恵医大上田内科

この研究は肺炎球菌の新抗生剤エリスロマイシン(アイロマイシン)(以下 E)に対する抵抗性に関する試験管内実験の成績の一端である。

実験材料: 供試菌は肺炎球菌性肺炎患者の喀痰中から分離した肺炎球菌 9 株, 並に健常者喀痰中から分離の 12 株。対照として葡萄球菌 209 P を使用した。

エリスロマイシン(E)——塩野義製薬から分与のアイロマイシンから析出の結晶粉末を少量のメタノールに溶解したのち蒸留水で稀釈したものを原液とし、以下稀釈には pH 7.8 のブイオンを使用した。

使用培地: 牛肉汁から調製の pH 7.8 の普通寒天培地に脱纖維人血液をもつて 10% の血液寒天培地を使用した。

実験方法: すべて血液寒天平板稀釈法を用いた。

実験成績: 1. 分離肺炎球菌の「E」感性……患者から分離の 9 株は 0.005~0.00075 γ/cc の間にあり、健常者から分離の 17 株は 0.01~0.00075 γ/cc の間にありいずれも極めて敏感である。なお、これらの株のペニシリン(以下 P)に対する感性は 0.016~0.166 u/cc の間にあり、E と P の間には関連性は認められなかつた。

2. 耐性……E 含有血液寒天平板に継代 20 代おこない(培養時間は 37°C 48 時間) 21 株の E 耐性を測定した。継代 20 代で 100 γ/cc に達した株は、21 株中 14 株(66.6%), 5 γ/cc のもの 1 株, 12.5 γ/cc のもの 3 株, 25 γ/cc のもの 2 株, 50 γ/cc のもの 1 株で、大部は急激にしかも高度の耐性を得ている。これは他の抗生剤には認められぬ著しい上昇曲線である。

3. E 耐性の復帰……E 耐性 100 γ/cc まで達した 9 選が復帰状態を観察した。方法は E を含まない血液寒天培地に 15 代継代したものと、E 耐性株をさらに P に対して耐性を得させ 15 代継代したものと 2 つの方法をおこなつた。E 耐性株の P 感性は原株の P 感性と殆んど差異は認められない。即ち、E の交叉抵抗性は認められない。E 耐性株の P 耐性は 15 代で 1.6~4.2 u/cc で原株の約 25~200 倍の耐性を得ているが、E の復帰は両者とも全く認められない。

総括: 1. 肺炎球菌の E 感性は 0.01~0.0075 γ/cc で極めて敏感である。

2 肺炎患者と健常者の喀痰中から分離の肺炎球菌と

の間にはE感性に対しては有意の差は認められない。

3. 肺炎球菌のE及びP感性の間には関連性は認められない。又Eの他の抗生剤Pとの間には交叉抵抗性は認められない。

4. 肺炎球菌のE耐性上昇は極めて急激且つ著明であり、20代継代で21株中14株(66.6%)は100 γ /ccにまで達した。

5. 肺炎球菌のE耐性株は試験管内15代継代では復帰は全く認められない。

6. 肺炎球菌のE耐性株はさらにPに対しても耐性を獲得する。

(34) リンパ腺結核症に対する抗結核剤の臨床成績とその病理組織学的影響

川内正亮

慶応義塾大学医学部外科学教室

私はストレプトマイシン(以下SM)とイソニコチン酸ヒドラジド(以下INAH)をリンパ腺結核に应用したのでその臨床成績と病理組織学的な影響とについて述べる。SMは0.1gを(京大結研)西岡等の方法で毎日又は隔日に皮下注射した。INAHは内服の場合はpro kg 4mgを維持量として服用させ、注射の場合はSMと同様の方法で2.0~2.5%溶液を1日量20~80mgになるように皮下注射した。症例は120例で青年期の女子の頸部に特に多かつた。次に島田・山本の分類による局所病型と治療成績との関係を見ると表のとおりである。

局所病型	治癒	軽快	無効	計
初期腫脹型	11(9)	2(8)		13(17)
硬化型	4	5(4)	5(9)	14(13)
浸潤型	3	4(10)	2(3)	9(13)
膿瘍型	7(1)	7(5)	2(3)	16(9)
潰瘍瘻孔型	4(2)	3(4)	1(2)	8(8)

()内はINAHの成績を示す

即ち、初期腫脹型では著効があるが、硬化型では多少硬さが増し僅かに縮少するのみで治癒軽快の傾向がなく無効と判定した症例がやや多い。浸潤型では孤立性となつて硬化型に移行するものが多い。膿瘍型では穿刺又は切開により排膿し、膿瘍腔内に薬剤を注入するか又は西岡等の方法で皮下注射して良好な成績を得た。潰瘍瘻孔型でも充分な切開掻爬と化学療法をおこない効果を認めた。即ち、SMがINAHよりも一般に効果があり特に膿瘍型や潰瘍瘻孔型ではSMの方が効果的であつた。

次にこれら抗結核剤の治療機軸の一部をしる為治療中の罹患腺50個を剔出して組織学的に検討した。即ちSMで臨床的に著効のあつたものを組織学的にみると一般に類上皮細胞が萎縮して原型質が狭くなり細胞間隙の広くなつているものが多い。これを鍍銀標本でみると乾

酪巢の周辺部では銀線維の増殖が盛で比較的著明な膠原化及び硝子化を認め、乾酪巢内に向つて比較的太い格子線維が増殖している。またINAHで臨床効果の著明であつたものも、類上皮細胞が萎縮しているものが多く乾酪巢周辺部に中等度の膠原化及び硝子化を認めた。またSMとINAHとの組織学的所見は質的には著明な差がないがその所見の程度と濃度が異なるように思われた。即ちSMの方が萎縮性類上皮細胞が著明で幼弱なものはINAHにやや多く認めた。また膠原化はSM例に比較的多いが硝子化は何れも同様で殆んど変りがない。以上のとおり臨床的に著効を認めた症例の組織学的所見は治療しないで剔出した対照群に比較して主として類上皮細胞層に差異が認められた。即ち、これら抗結核剤の投与により結核菌の発育が阻止され、幼弱な類上皮細胞が減少消褪して萎縮性の類上皮細胞に変わり乾酪巢周辺部に線維化が起るといふ変化が、比較的短期間にしかも著明に現われるものと考えられる。

[追加] 山下九三夫(国立東京第1病院外科)

私は3年前からストレプトマイシン、昨年4月からINAHを淋巴腺局所に使用し(雑誌外科、15巻3号、4号参照)その成績を検討中であるが、半年以内の近接成績ではストレプトマイシン100例中92%、INAH50例中90%に良好な成績を示している。治療終了後ストレプトマイシンは1年以上、INAHは半年以上の遠隔成績ではストレプトマイシン25%、INAHは44%に再発を見ている。これはTHOMPSON、井上等の淋巴腺摘出後の再発率の53.2~91%に比較すると良好である。また、この再発は治療不徹底のものに多い点から、淋巴腺縮小し一応成績良好と認められても更に1カ月位は治療継続の要があるのではないかと思う。結核菌の耐性については病巣局所の耐性増加は未だ認めていない。他病巣、殊に肺病巣の結核菌の耐性は淋巴腺結核と開放性の肺結核とを合併する数例の症例で喀痰中の菌の耐性増加はストレプトマイシンでは3カ月、INAHでは1カ月後までに証明されていない。最後に病理所見について一言すると、本療法により特有の病理組織学的変化はないと思うが、乾酪巢または結核結節の中にリンパ球、多核白血球の侵入している像が見られた。この遊走細胞の侵入は局所注入の為か自然治療過程の一部か判断できないが興味ある所見と思う。

(35) 皮膚結核殊に尋常性狼瘡の化学療法成績の臨床的並に組織学的研究

川村太郎

金大皮膚科

皮膚結核中、尋常性狼瘡は最も難治のものとしてされている。近時出現した結核治療剤はこれに用いて一応有効ではあるが、組織学的に根治と判定される状態にまで治癒せしめるにはなお研究を要する。化学療法剤ないし抗生物質をsystemicに用いただけでは、Finsen燈時代の

成績、即ち 50~70% の治癒率を超越するためには相当骨が折れるという印象を受ける。SM にあつては、結核菌に対する抗菌濃度の 1,000 倍以上のものを局所に反復注射しても特別な副作用がない。ストレプトマイシン局注は尋常性狼瘡に対し、たとえ陳旧のものでも見るべき効果がある。比較的新しいものにストレプトマイシン局注を反復、同時に全身的にストレプトマイシン、PAS、VD₂ (チョコラ D) を用いた例では組織学的に治癒と判定された。今後更に症例を追加し効果が確実で、無理のない治療スケジュールを決定したいと考えている。

【追加】 谷 興 喜 平 (東大医学部皮膚科)

局所投与は有効な場合があるが、これも全身投与を併用した場合が更によいことは、抗菌剤の作用機序は局所濃度のみからは説明できないものであると思う。

(36) 組織内菌所見から見た結核性髄膜炎に対するストレプトマイシンの治効

矢崎式螢光顕微鏡による観察

宮川 正 澄・小 林 周
名大第 1 病理
亀 井 一 郎
国 際 天 龍 荘

化学療法の治効の如何を組織内結核菌を考慮に入れて検討すると、従来の形態的变化による判断とは少しく事情が異つて来る。以下 32 例の結核性髄膜炎の材料についてストレプトマイシンと病変及び矢崎式螢光顕微鏡による菌との関係に就いて検討してみる。

表 1 ス剤使用量と脳膜病変

脳膜病変	ス剤使用量			計
	40g 以上	39~20g	19g 以下	
主 増 殖	9	3	0	12
混 合	8	3	1	12
主 滲 出	2	0	6	8

表 2 病日と脳膜病変

脳膜病変 (4カ月以上)	慢性 (3~4カ月)			急性 (2カ月以内)		計
	慢性	亜急性	急性	慢性	急性	
主 増 殖	6	3	3	3	3	12
混 合	5	3	4	4	4	12
主 滲 出	0	2	6	6	2	8

以上を総合すると、主滲出性病変を示すものはス剤使用の少ないもので経過の短いものに多いと云える。ス剤の臨床的効果が現われない中に死に至つたものである。また、主増殖性病変を示すものは、ス剤 20g 以上の使用例で、長い病日を示すものに多く、とにかく生命の延長を来したものである。

表 3 脳膜病変と結核菌量

脳膜病変	結核菌量			計
	++	+	±	
主 増 殖	0	2	10	12
混 合	2	1	9	12
主 滲 出	2	2	5	9

但し、(++) 菌検出高度、(+) 中等度、(±) 少量あるいは至難、混合型中、菌高度検出 2 例の組織内菌の出現状態は増殖滲出の形態的变化にこだわらず、むしろ瀰漫性である。主滲出病変の高度検出例と検出至難例の間に形態的变化は殆ど差異がない。

表 4 ス剤使用量と脳膜結核菌量

ス剤量	結核菌量			計
	++	+	±	
40g 以上	3	2	14	19
39~20g	0	1	4	5
19g 以下	2	2	3	7

ス剤の多量の使用例は確かに組織内菌検出少い例が多いが、なお 3 例の高度検出例がある。然るに少量使用例に菌検出多いと云えないし、3 例に菌検出至難である。即ちス剤の量的要素だけで割り切れないものがある。ここに抵抗菌及び再燃の問題を取上げねばならない。

表 5

症 例	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
年 齢	23	9	44	27
性 別	♀	♂	♂	♂
ス 剤 総 量	47g	40g	40g	10g (不規則)
ス剤 1 日 使用量	筋 1.0 髓 0.05	0.9 0.1	1.0 —	1.0 —
脳 膜 炎 病 日	64 日	130 日	27 日	20 日
発 症 状 況	再燃	再燃	ス剤使用中発病	ス剤使用後発病
脳 膜 病 変	病巣の広さ	狭	広	中
	病巣の厚さ	中	厚	厚
	癍 痕 化	±	+	++
	リンパ浸潤	++	++	++
	上皮様細胞	++	++	+
	乾 酪 化	+	++	+
	単 球	+	+	+
	好 中 球	+	+	+
化	線 維 素	+	++	++
	水 腫	++	++	++
組 織 内 結 核 菌	+++	+++	+++	+++

症例 1. 2. は再燃例で脳膜は混合型を示し、組織内結核菌が瀰漫性に出現している像は、まさにシュープの形態を示すものと見てよい。症例は 3, 4 は菌出現瀰漫性高度で抵抗菌が考慮される。

考 察 及 び 結 論

以上のとおり、臨床上シュープなる概念を形態的に裏付けた例で、一般例に於いても組織内菌の波状的増殖の起る可能性が推理出来る。そしてその菌増殖の源泉は、水ス剤の影響を最受け易いが、菌の波状的増殖を示す炎症腫部に求めるよりは、菌が少ないが他からの影響少い乾酪巣の中央部あるいは癍痕巣の遺残菌に、その根源を求められるだろう。しかして生体の抵抗力の減退の間に於ける組織内菌の根強い波状増殖を、ス剤長期使用によ

り漸次的に防遏しようと思われるもので、シュープ様現象を皆無にするには、薬剤の中断ない規則正しい持久的攻撃が必要である。最後に薬剤効果は生体抵抗力の波状増潮の波につて始めて期待出来るので全身的生物免疫学的背景が必要である。

(37) 骨関節結核手術療法としての化学療法剤の効果

大矢 莞爾・三村 伸
慈大整形外科

骨関節結核に化学療法をおこないつつ関節切除術をおこなった 75 症例に就き、最長 3 カ年間の経過をみた成績と動物実験に就いて述べる。

1) 化学療法の使用法は、ストレプトマイシン 0.5~1.0g を連続投与し、投与総量 20~40g、投与日数は 40 日とする。手術時期は投与開始後 3 週間後とする。ストレプトマイシン投与終了後は引き続き TB 1, PAS あるいは INAH を 3~6 カ月間連続投与する。手術法は常に病巣の完全な除去を原則とし、小児には非定型的、成人には定型的関節切除術を施行する。手術創は 1 次縫合をおこなう。但し、切除面は十分に鈍磨を実施し、関節癒着術をおこなわず、固定包帯を施行する。また、病巣切除による骨欠損は自家骨、アルギン酸カルシウム、髄の煮沸骨、アクリール樹脂製人工骨頭等で補填した。今回は関節切除術だけ、自家骨移植、人工骨頭使用のものに就いて述べる。

1) 関節切除術後の一期癒合は 100% で、その後膿孔形成をみたものあり、遠隔成績は 95.4% の好成績を得た。2) 膿孔の閉鎖成績は、観血的手術をおこなったが化学療法のものより、良好な成績をおさめた。3) レ線像では、化学療法のものより、切除術をおこなったものは、骨硬化の発現時期には大差はないが、その後の改善状態が速かである。4) 切除関節の荷重性はほぼ満足すべきものであり、多少の可動性を遺したものである。但し、不良肢位に固定されたものはなく、認むべき合併症を起したものもない。殊に、人工骨頭を使用したものの約 1 カ年の経過はまだ再発も見ず、或る程度の可動性を示す。このことは骨関節結核に関節機能を遺して治癒させようとする考の治療に、示唆を与えるものと思う。5) 従来我々は化学療法のもとに関節切除術を施行し、血液内結核菌を培養法で検索し、常に陰性の成績を得て安心していたが、螢光法で稀ならず検出し得た。6) 海鯨の人工膝関節結核に於いて、大腿骨下端のみに切除術を実施し、組織学的に骨肉芽が関節腔を充滿し、更に非切除の脛骨にまで侵入増殖するのを認めた。また、切除術を実施した関節内結核菌は、切除をおこなわな

つたものにくらべ軽度発育抑制を見、内臓器転移病巣内結核菌の発現は、化学療法のものに比し、著明な差異は認め得ない。

(38) 骨関節結核に於ける INAH の使用経験

伊 東 泰 也
慈大整形

骨関節結核に対する INAH の臨床効果とその病理組織像に就いて述べる。

INAH の内服は 1 日 2.0mg/kg と 4.0mg/kg の観察群に分け、だいたい 3 カ月以上の経過をみた。膿瘍には内服と共に週 2 回穿刺排膿後に INAH の 1 日量を水溶液として注入した。その治療成績をみると、全身症状は他の結核性疾患に於けると同様に一般に速かな回復をみた。膿孔は内服開始後 3 週頃に縮少し始め、膿汁も稀薄化して 4 週頃に閉鎖するものがふえて来る。然しその後は縮少や閉鎖の傾向は一般に遅滞或は減退する傾向がある。2mg/kg 投与群においては INAH の投与が継続しているにも拘わらず一度閉鎖した膿孔の再開したものがある。然し、4mg/kg 投与群には認められない。このような傾向はストレプトマイシン、PAS、TB 1 にもみられたが、INAH の方がやや強いと思われる。

次に、膿瘍に対する効果をみると、ストレプトマイシンより縮少、硬化する傾向が強いのではないと思われる。この傾向は 4 週頃に著明であるが、時には殆んど影響を受けないものや、INAH の投与中にも拘わらず新しく膿瘍を形成したものさもある。この傾向は 2mg/kg 投与群に多く、4mg/kg 投与群では一般に順調な経過を示した。膿汁は次第に稀薄化すると共に、1~2 週から 33~45% が血性を帯びて来る。この時期には膿瘍を切開し、搔爬して縫合すると大抵は一期癒合を営む。

INAH 投与下の観血的手術は、INAH 投与開始後 1~24 週で関節切除術をおこなうと、90% が一期癒合を営み、44 週までの観察では 90% に良好な経過を示した。従がつて、ストレプトマイシンと同様に INAH もまた観血的手術を成功に導くものである。然しストレプトマイシンに較べると手術後の腫脹が強く、且つ長いところからみて、その効果はストレプトマイシンに劣り PAS、TB 1 に勝る。レ線像では 6 カ月前後の観察では認むべき所見はない。

鎮痛作用や麻痺に対する作用は、投与後 1 週頃から何れも回復の傾向を示すが或る程度改善するとそれ以上は進行せず、どうしても従来の療法が大きな役割をする。

膿内結核菌の消長を培養法(岡・片倉定量培養)によつてみると膿瘍も膿孔もだいたい 2 週で陰性化の傾向を現わし、7 週で全部が陰性となつた。螢光法では 2~5 週

に陰性化が始まる。以上は、内服と注入の間に大差がない。ストレプトマイシンとの比較では大差ないが INAH の方がやや早期に陰性化するのではないと思われる。

病理組織像については膿孔壁 (15 例) 肉芽 (4 例) 膿瘍壁 (4 例) について INAH 投与後 1~7 週のものを見ると、2~3 週でリンパ球、形質細胞の浸潤、毛細血管等の新生、肉芽組織の増生、結核特有像の萎縮、消失、結合織化等により治癒傾向を示すことはストレプトマイシンに類する。然しこのような変化が何処までが INAH による変化か、自然治癒によるものかの区別は困難であるが、ストレプトマイシンや INAH を投与したものでは胞やラ氏巨細胞の萎縮に伴う結節の萎縮が著明に見られ上皮様細ることは、注目すべきである。

結 語

1) INAH を内服あるいは膿瘍内に注入すると、骨関節結核に或る程度有効に作用する。殊に膿を稀薄血性とし、膿瘍の縮少、膿孔の閉鎖に有効に作用する。膿瘍の縮少に際しては他の何れの抗結核剤より硬結を遺す傾向がある。そしてその作用はストレプトマイシンに次ぎ、PAS, TB1 に勝る。そし治療の適応症や他の事項はほぼストレプトマイシンに類する。殊に観血の手術を可能にすることはその作用がストレプトマイシンに余程近いことを意味する。2) INAH を投与すると、臨床所見は次第に改善するが、9 週前後で屢々遅滞或は停滞するものがある。

(39) 骨・関節結核に対する INAH 投与時の結核菌の消長と形態

山 徳 雅 美・高 山 肇
慈 大 整 形
山 崎 和 秀
慈 大 衛 生

INAH を投与 (1 日 2.0 mg/kg) した際の結核菌の消長、形態及び耐性の獲得状況を人体並びに動物実験で追及する。

I. 膿瘍・膿孔膿内結核菌の消長 (INAH 投与 5~10 週)

1. 培養法 (岡・片倉定量培養) 2 週でだいたい陰性化し、7 週で全例に消失。膿瘍膿と膿孔膿に就いてはさほど差がないが、後者の消長度がやや強い。しかし INAH の内服と膿瘍内注入の間にも大差ない。また、SM 投与時の所見とも大差ない。(2) 螢光法陰性化の傾向は 2~5 週に始まる。膿瘍膿と膿孔膿の関係、内服と注入、ストレプトマイシン投与時との比較などはだいたい培養法と大差ないが、INAH に於いてやや早期の陰性化を見る傾向がある。

II. 螢光像 (油浸装置使用 INAH 5~15 週投与)

INAH 投与前の結核菌は 3~4 μ の長さで、両端は鈍円、真直あるいは軽度に彎曲し、強い黄金色の輝きを示す。INAH 投与で当初は先づ螢光を減じ、3~7 週で更に減弱し、黄色から緑黄色となり、菌体は顆粒状の連鎖、強度の彎曲あるいは蛇行状を呈する。菌長にさほどの変化がない。投与の継続で螢光は益々弱く、菌の一端或は両端の膨大、中央部の狭窄、あるいは連鎖状をなすものがある。以上の変化はストレプトマイシン投与時よりもやや早期に出現する。然し INAH, ストレプトマイシンの何れの投与時も、高度の変形や螢光の減弱したものの間に典型的な形態と螢光を放つものの混在は化学療法の在り方に示唆を与えるものである。

III. 雲子顕微鏡像

INAH 投与前の結核菌体 (チール・ネルセン可染) は比較的均等な電子透過性淡影像を呈し、両極に電子不透過性の濃影部を有する桿菌である。INAH で総ての菌が一様の変化を呈するものでは (1) 1 週 菌体は 1.5~ ないから各週毎の変化として多数にみるものを記す。2.0 倍に膨大、両極の電子不透過部が菌体中央部に不均質に延長し、全体に電子不透過部を増す。又菌体周辺に電子透過層をみる。(2) 2 週菌体は殆んど不透過で両極の電子不透過部との区別の不明なものあり、又辺縁が濃厚で縁どつたようになり且つ両極の濃影部が消失して比較的淡影なものもある。(3) 3 週 菌体は 2~3 倍に膨大して更に電子不透過部を増す。(4) 8 週 菌体は 2 倍大に膨大し、周辺に明視し得る透過層を有するが、電子透過部と不透過部の関係には INAH 投与前と極めて類する。この所見は形態的の回復を思わせるが、何を意味するかは明かでない。1~3 週の変化はストレプトマイシン, PAS, TB1 にもみられたが、8 週の変化は最初のものである。

IV. 人工関節結核 (海狸) の INAH 投与時の結核菌の消長

INAH と SM を投与して菌接種後 4, 14, 24 週 (化学療法開始後 10, 20 週) に観察。(1) 対照群, (2) INAH 群: 菌接種後 5 週から 1 日 15.0 mg/kg を 10% 水溶液として注射, (3) ストレプトマイシン群: 同じくストレプトマイシン 1 日 9,000 γ を注射。

(A) 罹患関節内結核菌の消長 (1) 化学療法後 10 週培養法では対照が 100% 陽性、無数の聚落をみ、INAH と SM 群は何れも 60% の平均陽性を示す。聚落は INAH 群の 51.2 個に対し SM 群は 3.4 個に過ぎない。螢光法もほぼ相類する関係を示す。(2) 同 20 週 対照群は 75.0% 陽性、聚落数は 218 個、INAH とストレプトマイシン群は何れも陰性。但し螢光法では対照群が 100% INAH とストレプトマイシン群は共に 4% 陽性。

(B) 内臓器の結核菌の消長 (1) 化学療法後 10 週培養法では対照群が肺・肝・脾・腎・淋巴腺に病変を有し 76% 陽性, INAH 群は肺・肝・脾が陽性で僅かに 12%, ストレプトマイシン群は肺・肝のみで 4% 陽性に過ぎず, また蛍光法では対照群 100%, INAH 群 88%, ストレプトマイシン群 92%, (2) 同 20 週 培養法では対照群の 75% 陽性に対し INAH 群 0%, ストレプトマイシン群 4% に過ぎない。蛍光法は対照群 90%, INAH 群 68%, ストレプトマイシン群 32% を示す。

結語 (1) 冷蔵場と瘻孔の結核菌は INAH 投与により培養では 2 週, 蛍光法では 2~5 週で陰性化の傾向がある。この所見はストレプトマイシン投与時と類するが, INAH はやや早期の感がある。(2) INAH による生体結核菌の蛍光像は当初は蛍光の減弱のみで, 3~7 週後に更に減弱し, 形態変化を起す。以上の変化は INAH よりもストレプトマイシンに早く起る。また, 次の電子顕微鏡像と同じく, これらの変化は一様に起らず, 高度変化とはほぼ投与前の形態が混在する。(3) 電子顕微鏡像は, INAH 投与で既に 1 週から変化を認める。然し 8 週では膨大のみで形態的に投与前と類していた。意味は明かでないが, 抵抗性獲得の時期とはほぼ一致する。(4) 海狸の人工関節結核に INAH とストレプトマイシンを投与すると何れも対照群に比し低い陽性率を示し, 殊に培養法は 20 週で陰性化する。この所見は INAH とストレプトマイシン群の間に大差ないが, INAH 群がやや劣る。又内臓器の結核菌にも INAH, ストレプトマイシン群は著明な抑制を示すが INAH 群がやや勝る。(5) INAH の結核菌に及ぼす作用は陰性化率, 形態変化の上からストレプトマイシンとの間に優劣をつけ難い。

(40) Isonicotinic Acid Hydrazide の結核病巣に及ぼす影響

田島基男・小林周
名大病理
武居正文
国療天竜荘

Isonicotinic Acid Hydrazide (INAH) の結核病巣に及ぼす影響について病理解剖学的に検索した。

1) 純粋例……ここに純粋例というのは厳重な既往調査により INAH 以外の結核化学療法剤を使用していない

ものを言う。第 1 例は 68 歳男性で衰弱死, 使用量 4.5 g, 第 2 例は 53 歳男性喀血死, 55.6 g, いずれも服用中死亡したものである。肺内病巣について観察すると, 大病巣に関しては中に被包化が著明で, 乾酪物の中に膠原線維の一部侵入を思わせるものもあり, 小病巣では中心部の一部を残して膠原化を見るものもある。空洞に於いては内腔清浄化は殆ど見られず, 肉芽形成も一般にさして特色的とは言えない。組織内結核菌は第 2 例に於いて空洞壁は極く少数しか認められなかつたが, 菌出現の消長に関する要約は, 他に幾多の条件があり, これを直ちに INAH の作用なりとは断定し得ない。これは, 被包化に関しても同様である。腸管粘膜に於いては, 一部線維化を認めるものがあつたが, 一般に粘膜病変は甚だ軽度である。次に肝脾の粟粒結節を観察すると, これらは多く晩期播種に際して血行性に成立するものと考えられるが, その変貌像は, 結節周辺に硝子様化を認めるもの, 網眼状に硝子様物が沈着し細胞浸潤を認めるもの, 上皮様細胞を主とするもの, 中心乾酪化を認めるものの 4 型に大略分類出来る。この中, 前 2 者は種々の染色上の所見から治癒の 1 表現と解釈して, それらのものの出現率を数的に取扱つて見ると化学剤を使用しない対照に比して有意の差を見ることが出来た。それらの形態学的特色を強いて列挙すれば, 中心部まで完全に膠原硝子様化するものがなかつたこと及び其部の浸潤細胞の多くは大単核細胞及び好中球であつて, 小円形細胞の少いことである。これら粟粒大の病巣に於いては, 中心乾酪化を示すものに結核菌を認めることが出来るが, その他の型には殆ど菌を見なかつた。第 1 例に於いては副睾丸結核があつたが結核菌の出現がやや少いということ及び一部線維化の像を認めた。

2) 併用例……4 例共, ストレプトマイシン, PAS, TB1 などと併用したものでどの例もストレプトマイシンは使っている。その肝脾粟粒結節を見ると, 治癒と考えられるものの出現率は必ずしも多くはないが, それらは中心部まで完全に硝子様化を示すものがある。それが INAH の量と無関係に見られること, 及びその部の細胞成分がリンパ球と思われる小円形細胞を主体とすることなどから, ストレプトマイシンによる影響と考へ度い。純粋例の所見が重視される所以である。

3) 以上総括して, INAH に治効を認めたがスト

INAH 純粋例肝脾粟粒結節変貌像

年齢, 性	発病→死	使用量	死因	肝					脾				
				実測数	膠	細	上	乾	実測数	膠	細	上	乾
66 歳♂	1 年半	4,450 mg	衰弱	36	11%	31%	44%	14%	24	25%	33%	33%	9
53 歳♂	3 年半	55,650 mg	喀血	10	10%	40%	50%	0	0	0	0	0	0
対照 (化学療法剤不使用)				100	0%	8%	66%	26%	100	1%	3%	72%	24%

膠……膠原硝子様化巣, 細……細胞浸潤網眼様巣, 上……上皮様細胞巣, 乾……乾酪化巣

結節内細胞成分 (治療と認められる)

実測数	淋	プ	好中	血内	赤	単	間	
INAH } 細 100ヶ	1%	2%	38%	6%	0%	33%	24%	
純粹 } 膠 100ヶ	4%	1%	19%	11%	11%	22%	31%	
SM+ INAH 膠	100ヶ	65%	8%	0%	8%	0%	3%	16%

細・細胞浸潤集, 膠・膠原化集, 淋・リンパ球, プ・
 プラズマ細胞, 好中・好中球, 血内・血管皮内, 赤・
 赤血球, 単・大単核細胞, 間・その他の間葉系細胞
 プトマイシンに比すれば, 形態学的にやや不完全の観を
 免れない。以上観察した範囲内に於ける所見を綜合した
 が例数が少ないので結論となすことは差し控え度い。

(41) Isonicotinylhydrazide methansulfonate に関する研究

北本 治・岡田昊昌・福原徳光・高山久郎・
 石井省吾・坂本立身

東京大学学研附属病院

或る種の薬物 (例えばアミノピリン, サルバルサン) にメタン sulfonate を結合させることにより, 副作用を軽減し得る (ノバルギン, ミオサルバルサン) 事実があるが, 私共は, イソニコチン酸ヒドラジド (INAH) にメタン sulfonate を結合させた誘導体, 即ち Isonicotinyl hydrazide methansulfonate (以下 IHMS と略称) につき実験的, 臨牀的研究をおこない, INAH に比し毒性が著減し, 効果も優るとも劣らぬ成績を得た。

I. マウスによる急性毒性試験: 厚生省結核研究協議会の規準に従い施行算定した LD₅₀ 値は 1,106 mg/kg で INAH の約 1/7 の毒性を示した。

II. 試験管内抗菌力: 私共の研究室に於いて常用している法に従い Youmans 培地を使用して実験を施行した。人型結核菌標準株, 即ち, H37 Rv, H₂, Frankfurt 株に対しては INAH と同程度の抗菌力を示した。又, Dihydrostreptomycin (DHSM) 耐性株及び PAS 耐性株に対しても INAH と同程度の抗菌力を示したが, INAH 耐性株は IHMS に対しても同程度の耐性を示した。即ち, *in vitro* の成績では INAH と殆ど類似の作用を示した。

III. 動物実験: 体重約 15g のマウスに就き, 人型結核菌 H37 Rv 株の 0.1 mg を尾静脈に接種し, 2 週後から毎日薬液の皮下注射を施行した。

動物は各群 20 匹として 6 群を編成し注射量は第 I 群 DHSM 50 mg/kg, 第 II 群 INAH 50 mg/kg, 第 III 群 IHMS 50 mg/kg, 第 IV 群 IHMS 100 mg/kg, 第 V 群 IHMS 500 mg/kg, 第 VI 群 (対照群) 無処置とした。

a. 治療 3 週後の剖検成績: 臓器肉眼的病変は対照に次ぎ DHSM 群が最も高度で, INAH 50 mg, IHMS 100 mg 及び 500 mg 群は殆ど病変を認めなかつた。臓器

定量培養成績は対照群に次いで DHSM 群が最も発現集落数が多く, 次いで INAH 50 mg と IHMS 50 mg 群で, IHMS 100 mg 及び 500 mg 群は最も少い結果を得た。

b. 治療 4 カ月後の剖検成績: 臓器肉眼的病変は対照群, DHSM 群, INAH 群の順に顕著で IHMS 群殊に 100 mg 及び 500 mg 群は最も病変が僅少であつた。

臓器乳剤の螢光顕微鏡所見も IHMS 群が顕著に菌数が少く, 殊に IHMS 500 mg 群には全然菌を検出しなかつた。

臓器定量培養成績も, 3 週後の判定では, 対照, SM, INAH 群には顕著な集落の発現を見るに反し, IHMS 群は何れも集落が見られなかつた。

即ち, 以上のマウスによる動物実験成績では INAH に比し, より優秀である治療効果を示した。

IV. 副作用を中心とした臨牀的観察: IHMS 投与 1 カ月以上 26 例, 2 カ月以上 12 例, 3 カ月以上 8 例, 4 カ月以上 2 例, 計 48 例に就き現在までに経験した副作用を見ると, 鼻出血 1 例, 血痰 3 例, 不眠症 2 例, 腹痛 1 例, 腹部膨満感 1 例で, 何れも一過性でこのため投与を中止した例はない。

この副作用を私共が INAH 投与患者に於いて経験した例と比較すると, IHMS の 1 日投与量は 10 乃至 20 mg/kg で INAH の 2 乃至 10 倍の大量に拘らず, その種類及び発現頻度が遙かに僅少である。

治療効果に関しては現在までに確に優秀な成績を取めたと思われる例も 9 例あるが, 例数及び治療日数が少いので, その効果に対する判定ならびに批判は耐性菌出現の問題とともに次の機会に譲る。

(42) 抗結核剤の定量的耐性と臨床

芳 賀 敏 彦

国立東京療養所

患者喀痰中結核菌の抗結核剤耐性を 1% KH₂PO₄ 培地を用い, 定量的に測定した。被験者は薬剤未使用者 121 例, 使用者 SM 213 例, Isoniazid 83 例, PAS 38 例, TB1 15 例, 計 470 例である。総合的にはストレプトマイシン, Isoniazid では高度耐性 (ストレプトマイシン $\geq 100 \gamma/cc$, Isoniazid $\geq 10 \gamma/cc$) を示す者が多く, その量も対照と同程度まで生える者が多い。中等度耐性 (ストレプトマイシン 10 γ , Isoniazid 1 γ), 低度耐性 (ストレプトマイシン 3 γ , Isoniazid 0.25 γ) と次第に低くなるに従いこの割合も少くなつて来る。薬剤を使用しても未だ低度耐性しか示さない群と未使用群を較べると低濃度に於ける菌の発生する割合及び量も前者の方に多い。このことはストレプトマイシン, Isoniazid, PAS

共にある。以上を考えると、ストレプトマイシン、Isoniazid に於いては耐性獲得初期に一応低濃度の耐性を得、次いで高度耐性になると急にその量も増加して来るように思われる。

耐性獲得のもう1つの薬剤の側の影響はその使用量、及び使用方法であるがこれはその量の多い程、耐性は高く、併用例では低い。次は薬を受け入れる個体（人体及び結核菌）の側であるが、病状の悪い程、即ち空洞が大きく、病巣が広く、排菌量の多い程耐性は出易い。また、耐性菌の量が多い者は病状の悪い者に多い。然し minimal case 及び培養で菌が見つかる程度の者にはほとんど耐性出現の危険はない。菌の増減及び臨床効果はいずれも使用後耐性菌の出現を認めた者に悪く、特に高度に然も量が対照と変らぬ程多い者に悪い。然し菌の減少を見ないでも臨床症状の好転した者もかなりある。耐性測定後使用薬の効果はストレプトマイシン $\geq 100\gamma$ 、PAS $\geq 10\gamma$ 、Isoniazid $\geq 10\gamma$ ではほとんど効果を期待し得ない。ストレプトマイシン 10γ で然も菌量の対照より少い者3例にはSM再使用にあたり効果は認められた。1剤に対し耐性があつても他剤の使用に関してはいずれも大体同程度の効果を認めた。耐性の変化については対照集落数が少ない場合はあたかも耐性の減弱を思わせる感があるので、いずれも対照集落の同じものであつたのを比較した。ストレプトマイシンに於いてはIsoniazidの使用により、Isoniazidに於いては薬剤投与中止後約6カ月経過することによつて耐性が減弱したと思われる例があつた。これには耐性菌喀出の場所の違いと云うことも考えられ、私も摘出肺、屍体肺の異つた部分から異つた程度の耐性菌を得たので、このことも確認された。また、2剤以上の抗結核剤を使用した患者から耐性を測定し2剤に対し耐性を示した者がいたが、これは各耐性菌が混在して居るとも考えられるので1つの耐性菌につき他剤の耐性を測定したところ、4例共2剤に対する耐性菌株であつた。即ち、ストレプトマイシン $\geq 1,000\gamma$ で同時にIsoniazid 10γ 1例、Isoniazid 10γ でPAS 10γ 1例、ストレプトマイシン $\geq 1,000\gamma$ でPAS 10γ 1例、Isoniazid 10γ でストレプトマイシン 10γ 1例である。同一株が2剤に対し同時に耐性を有する事は興味深いことであつた。

(43) 肺結核におけるストレプトマイシン、PAS、INAH治療と結核菌の耐性測定成績

金沢 謙・佐藤文男・塚井達治

慶大三方内科

遠 藤 武

慶大細菌

昭和24年9月より昭和28年5月に至る慶応病院入院肺結核患者の喀痰中結核菌について実施したストレプトマイシン、PAS、INAH耐性測定成績に若干の臨床的検討を加えたので報告する。

I. 耐性測定法、判定、症例概観

自昭和24年9月至昭和25年10月は萩原南谷培地直接法、一部 Proskauer & Beck 変法培地間接法にてストレプトマイシン耐性測定54例118件。自昭和25年11月至昭和27年3月はKirchner血清加培地間接法にてストレプトマイシン耐性測定35例88件、PAS耐性測定21例94件。自昭和27年4月至昭和28年5月は3%小川培地直接法並に1%小川培地間接法にてストレプトマイシン耐性測定40例49件、PAS耐性測定35例49件、INAH耐性測定40例72件である。

判定に当つては、すべて0、0.1、1、10、100 γ の10倍希釈濃度における完全発育最高濃度を以つて耐性値として表現し、10 γ 以上に完全発育を認めたものを耐性とした。

II. 耐性測定成績の検討

これらの耐性測定成績を総括して、各単独使用群並びに各併用使用群の薬剤耐性出現度と使用期間、使用方法との関係を検討すると共に、有熱慢性肺結核患者に於ける薬剤耐性と臨床所見を検討した。

1) ストレプトマイシン、PAS、INAH単独使用時の耐性出現度

ストレプトマイシン単独0.5~1.0g、PAS単独8~10g、INAH単独200~300mg連日投与例において、SM並にINAH単独使用では2乃至3カ月使用で約半数以上に耐性獲得を認め、PASは遅く6カ月以後に約半数の耐性例の出現を認める。

殊にストレプトマイシン単独使用においては10乃至20gの少量宛を再使用、再々使用する場合に早期に容易に耐性を獲得することが推測された。

2) 併用療法時の耐性出現度

ストレプトマイシン併用では、ストレプトマイシン毎日法、週2回法ともに明らかにストレプトマイシン耐性獲得の阻止が認められるが、PAS耐性の獲得阻止には影響がない。ストレプトマイシン INAH併用、INAH・PAS併用は少数例にて比較考察し得ないが、ストレプトマイシン、INAH併用にて2カ月以上使用3例中1例にストレプトマイシン 10γ 完全発育例を、9例中1例にINAH 10γ 完全発育例を認め、INAH・PAS併用にて2カ月以上使用7例中2例にINAH 10γ 完全発育例を、8例中3例にPAS 10γ 完全発育例を認めた。

3) 慢性肺結核症における薬剤使用前耐性と臨床所見重症中等症に属する慢性肺結核患者を取上げ、シユー

ブ、肺外転移を予想せしめる有熱患者につき併用療法時の解熱的効果を検討した。即ち2剤以上に感性を示す例では感性薬剤の併用療法により総て平熱化をはかり得るが、2剤以上に耐性を示す例、殊にストレプトマイシン・INAHに高度耐性を示す例では平熱化をはかり難い場合が多い。

以上の耐性測定成績を総括して、耐性獲得の阻止と治療の効果を挙げるためには計画的な長期併用療法の必要性を痛感する。

(44) 結核菌に対する抗結核剤の影響、特に INAH 耐性に就いて

中院孝円・安田 正・長谷川茂・阪本彩児
生駒純一郎・広内 恒
神戸医科大学第1内科学教室

我々は昨年4月以来結核菌に対する抗結核剤の影響、特に耐性に関する実験を進めこれ迄にたびたび発表して来たが、今回はその臨床実験に就いて報告する。

実験は京大山本氏法に準じ、フランシ加 0.5% KOH 処理による S. C. 法でおこない、本年3月よりは3%小川培地法を併用した。また、検索は2~5週毎におこない、本年5月よりは S. C. 法は2週毎、小川氏法は4週毎に実施している。患者を分類して治療をおこない、25週目迄の耐性出現頻度を見ると、INAHは単独使用によつて25週迄に23例中9例、S. M 単独毎日1g注射は15例中9例が15週目迄に耐性出現を見た。INAH、ストレプトマイシン、PAS、3者併用は25週目迄は耐性出現例を認めない。更に26週目よりは、患者を再分類し、治療をおこない、再分類後25週、最初より通算して50週目迄の耐性出現頻度を見た(この場合、治療前というのは患者の再分類当時で既に25週治療後のことである)。即ち INAH、ストレプトマイシン、PAS 3者併用群(V群)、も再分類後5週目、最初から通算して30週目に4例中1例に耐性出現を認めた。INAH 単独投与に比し、ストレプトマイシン、PAS、INAH 3者併用(V群)、INAH、ストレプトマイシン、PAS 交互使用(VI群)、INAH 4週投与、2週休薬(IV群)の3方法は INAH 耐性出現頻度が少く、何れも INAH 単独持続投与の場合の耐性出現率79%に比し、20~28%である。一方、ストレプトマイシン、

PAS の耐性出現を見ると、単独投与時は何れも耐性出現頻度は実験前に既に勝手に使用した関係で明確な数字は挙げ得ないが、少く共ストレプトマイシンは単独使用では15週迄に既に60%に耐性出現を認めたが、INAH、ストレプトマイシン、PAS、の2者又は3者を併用すると、INAHは耐性を生じてもストレプトマイシン、PASには比較的耐性出現が少いようである。即ち、50週迄に於ける耐性出現は3者併用の4例ではストレプトマイシンに1例、PASは0、交互使用9例では25週より50週迄の間にストレプトマイシンには7例中1例、PASには8例中1例に、又 INAH、PAS 併用の3例では PAS 耐性は見られないという結果を得た。結局、以上の各投与方法中 INAH、ストレプトマイシン、PAS 3者併用は3者の何れにも最も耐性出現頻度を少なくする利点を有するようである。現在は更に症例を整理し、新しい投与方法をおこなつて耐性出現頻度を検討中である。耐性出現頻度を INAH に就いて5週毎に計つて見ると10週から15週目位に急激に増加し、その後は比較的緩徐ではあるが更に上昇することは疑う余地がない。次に空洞の有無と耐性出現との関係を見ると、有空洞例35例中27例(77%)に INAH 耐性を認め、また、ストレプトマイシン、PAS 耐性出現例は全て空洞確認例であつた。この事実は両者間に可なり密接な関係があるように思わせる。次に一度出現した耐性は変化するか否かの問題に就いて、3種の抗結核剤の1つ又は全部に耐性を生じた患者15例に就き、薬剤の投与を中止し、耐性の変化を INAH に就いては2週毎に、ストレプトマイシン、PAS に就いては3カ月、6カ月、9カ月、12カ月経過後に検討した。INAH では11例中投与中止後10週目に耐性減弱したもの4例、ストレプトマイシンでは9例中投与中止後6カ月後に1例のみ100γより10γに減弱、PAS では7例中投与中止後6カ月目に3例に於いて耐性が消失し、他の1例は9カ月目に100γより10γに減弱を示した。以上のうち、INAH 耐性減弱例1例、PAS 耐性消失例2例にそれぞれ INAH、PAS を再投与したところ、INAH 及び PAS は共に4週目に、それぞれ耐性再出現を認めた。また、3種薬剤の交叉耐性に就いても検討したが現在では認められない。以上の臨床実験と平行して我々は試験管内実験、動物実験を実施中である。