

する試験管内発育抑制効果

宮本 泰・前田謙二・柳沢 謙

国立予防衛生研究所

Pyridomycin (Py) については先に、日本抗生物質学術協議会に於いて報告された。このものの試験管内に於ける結核菌発育抑制効果と、マウスの実験的結核症に対する治療成績をここに報告する。第1次実験ではマウスに対して H 37 Rv 株を用いて 1 mg (生菌単位 83×10^6 コ) の大量を静脈内に感染させ、翌日から Py 日量 2, 4, 8 mg で 23 日間治療を継続し、その間の生存率を SM 日量 2 mg 投与群並びに無処置対照群のそれと比較した。Py 2, 4 mg では無効であつたが、8 mg 投与群のみは対照群と SM 治療群とのほぼ中間の生存率を示した。肉眼的結核病変の拡がり、脾の結核菌定量培養数値も同様にほぼ中間値を示したが、大量感染のため検出集落数が多すぎて比較の精密を期し難かつた。そのため第2次実験では感染菌量を下げて罹患度を低くし、臓器乳剤の低次の稀釈度に於ける培養集落数の誤差の少い算定を可能にする条件の下に実験をおこなつた。即ち、生後 69 日目の純系 SM-系マウス 40 匹をえらび、人型結核菌 H 37 Rv 株の凍結乾燥菌 Lot No. 21 の 0.001 mg (生菌単位 9,800 コ) を用いて一齊に静脈内に感染をおこない、これを Py, INAH, PAS 及び無処置対照の 4 群に分け、これらの薬剤の効果の比較をもおこなつた。治療群に対しては体重 kg 当り Py 500 mg, INAH 5 mg, PAS 200 mg を用いて翌日から治療を開始した。投薬はすべて経口投与とし、餌に混ぜて与え、4 週間治療の後に剖検し、肺、肝、脾内の結核菌の定量培養をおこなつた。即ち、培地 1 本当りこれらの臓器 1 mg と 0.1 mg の 2 段階の相当量を乳剤の形でそれぞれ 3 本ずつ培養し、検出した集落数を集計し、これら各群の数値間の有意差の検定を要因分析法に基づいておこなつた。即ち、分析をおこなう Factor として治療剤と臓器との 2 種類を考え、2 元配置に繰返しのある場合として分析をおこない、群間の有意差を検した結果、対照群との間に有意差を認めるのは INAH 治療群のみであり、PAS と Pyridomycin はこの実験条件に於いて効果を認めなかつた。

経口投与の様式では本剤の消化管に於ける分解の懸念もあるので、本実験成績にも拘らず、次回には水溶性の塩に変化させた Py を皮下注射の様式で投与して治療をおこなう予定である。

(46) 実験的結核における SM と CM との併用に関する研究

北本 治・岡田昌昌・福原徳光・坂本立身

石井省吾・高尾 泰・鈴木 実・小林和夫
小野みどり・芦刈宏彰

東大伝研附属病院

結核症に対するストレプトマイシン (SM) とクロラソフェーコル (クロロマイセチン (CM)) との併用に関しては殆んどその報告を見ないので、我々の施行した *in vitro* 及び *in vivo* の基礎的実験を報告する。

1) CM 単独の結核菌発育阻止作用:

標準株 H 37 Rv, H₂, F, BCG 及び SM, INAH, PAS 各耐性株に就き、その 0.01 mg を YOUMANS 培地に接種して観察した結果は、総ての菌株が 10 γ/cc の CM 濃度でその発育を阻止されており、SM 耐性 (10,000 γ/cc) 株に就いても主動菌が 5 γ/cc で阻止されており 2.5 γ/cc で増殖を示している。

2) *In vitro* に於ける SM との併用実験:

人型結核菌 H 37 Rv を用い、SM: 0, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, CM: 0, 1, 2.5, 5, 10, 20 γ/cc の各濃度の系列に就き観察したところでは、SM と CM の併用効果は認められず、むしろ CM 1~5 γ/cc の濃度では菌の SM に対する感受性を抑制する傾向がある。この傾向は全血培養 S. C. C に於いても認められた。

IHMS (Isonicotinyl hydrazide methansulfonate) との *in vitro* の協同効果も認められなかつた。

3) マウス実験的結核症に於ける併用実験:

マウスを対照, SM, IHMS, CM, SM+CM, IHMS+CM, の各群 15 匹づつとし、H 37 Rv 0.1 mg を尾静脈から接種し、感染 2 週間後から SM, IHMS 各 100 mg/kg CM 20 mg/kg を毎日皮下注射し 4 カ月間治療を継続、途中 3 週及び 3 カ月目に一部を剖検に付した。

a) 死亡曲線:

20 mg/kg の CM 投与量では毒性は顕著ではなく、CM 単独でも死亡マウス数の著減が認められる。死亡曲線から見ると、併用群のほうが良好な成績を示しているが有意の差は認め難い。

b) 臓器肉眼的所見:

臓器乳剤蛍光顕微鏡所見:

臓器定量培養成績:

治療 3 週, 3 カ月, 4 カ月の剖検成績から見ると、CM 単独群が対照に次ぎ最も病変高度で、SM と CM 併用群は SM 単独群に比しやや優秀かという印象をうけるが顕著な差は認められない。

c) 分離菌の SM 感受性試験:

SM 単独群, CM 併用群とも主動菌に於いて感受性の低下は認められないが SM 単独群には 1~5 γ/cc の別動耐性菌の出現を見るに反し CM 併用群には見ない。

以上の諸成績から、若干の治療効果が認められるよう

であるが CM の抗結核作用は顕著ではない。

(47) 演題取消し

(48) Fradiomycin (Neomycin), Bacitracin 及び Baramycin の再帰熱スピロヘータに対する作用

八木 敬一・尾松徳五郎
京都府立医科大学微生物学教室

Bacitracin, Fradiomycin (Neomycin) 及びそれらの混合物である Baramycin の3者を用いて, *Borrelia duttoni* に対する動物実験をおこなった。

Bacitracin は $PD_{50}=0.464\text{ mg}/20\text{ g/day}$, $CD_{50}=0.3\text{ mg}/20\text{ g/day}$ 。

Baramycin は $PD_{50}=0.173\text{ mg}/20\text{ g/day}$, $CD_{50}=0.3\text{ mg}/20\text{ g/day}$ であつたが, Neomycin は効力が認められなかつた。なお, この結果を他の抗生物質と比較した。しかし Bacitracin と Neomycin の間には *Borrelia duttoni* に対し協力作用が認められた。

(49) Nitrogen Mustard 系化合物の牛痘, 狂犬病, インフルエンザ, 馬脳脊髄炎等のウイルスに対する影響に就て

後 藤 正 勝・大久保新也
東 大 医
石 館 守 三・桜 井 欽 夫
東大医薬品分析教室

Nitrogen Mustard は Urethane, Colchicine と共に Cytotoxicagents である。即ち, X線照射の場合起る Carcinoclastic properties, 細胞分裂の抑制 造血機能の障害に似た生物学的作用をもつ。これは Nitrogen Mustard の active cyclic onium cation が蛋白質, 核酸等の活性H基を填塞することによつて起るものであろう。ウイルス粒子の化学的成分に就いては宿主細胞成分との完全な分離が技術的に困難なため, その成分を正確に知ることは困難であるが, 核蛋白質, 核酸を主成分としていることは間違いないようである。従つてウイルスに対する Mustard の影響を知ることは Viral synthesis の研究上も必要である。幸い石館教授の下で数多くの Nitrogen Mustard 系化合物が合成されているので, 動物ウイルスに対する, これら化合物の抗ウイルス性に対する Screening しているのので, その成績の概要を述べる。茲に報告する成績の或るものは既に日本細菌学会総会, 日本ウイルス学会総会で報告した。

実験に供試した化合物は Monofunctional group (6種), Bifunctional Group (21種), Polyfunctional group (4種) 合計 31種類である。ウイルスの種類は牛痘, 狂犬病, インフルエンザ, 西部馬脳脊髄炎, 日本B型脳炎, 灰白髄炎(実験中)等の6つである。実験は続行中であるが現在までに得た成績からは Nitrogen Mustard は牛痘ウイルス, Benzyl-Nitrogen Mustard は牛痘, 狂犬病, インフルエンザ等のウイルスを Trio-Nitrogen Mustard はインフルエンザウイルスを不活性化化する力が強いようである。同一実験条件下では日本B型脳炎, 西部型馬脳脊髄炎等のウイルスは不活性化されない。これらのウイルスに就いてウイルスの大きさ, 核酸の種類と不活性力と速度を比較してみると大体に於いて $100\text{ m}\mu$ 以上のウイルスで DNA をもっているウイルスは RNA をもっているウイルスより速かに不活性化されるのではなからうかと考えられる成績を得た。このような成績は既に HERRIOTT も述べているところであるが DNA をもつウイルス粒子に就いても DNA の活性H基の填塞はウイルスの活性を障害することは興味あることと思われる。精しく実験した狂犬病ウイルスに対する Benzyl Nitrogen Mustard の影響を述べると, この化合物1回皮下注射による不活性化はウイルスがマウスの皮下に接種された場合はウイルス接種後凡そ8時間までにこの化合物が注射されると供試マウスの約 $1/2$ は感染死を免かれる。また, 時間的にウイルスの脳内での増殖を検べたところ, 化合物注射群では対照群にくらべて増殖は少ないことを認めた。化合物の抗ウイルス性持続時間は凡そ1時間である。また, ウイルスが脳内に接種された場合でも化合物を皮下注射するとウイルス接種と化合物注射の間隔が数時間以内であれば或る数のマウスは感染死を免かれる。この成績は M.L.D. の $10\times$ 程度のウイルス量の場合であつて, 接種されたウイルス量が多い場合は感染死は免れない。これらの事実から知り得ることの一つは, この化合物は速かに全身に分布して抗ウイルス性を発揮することである。しかし, 脳細胞内で増殖過程に至つたウイルスに対して作用を及ぼさない。次に, この種の化合物は細胞属であるので予めこの化合物で数日間処置したマウスに就いてウイルス増殖を検べてみたが狂犬病ウイルスに対しては前処置はウイルス増殖には影響を与えない。以上の実験からこの化合物による抗ウイルス性はウイルスに対する直接作用であろうと考えられる。化学療法的意義をもつものでなく, 化学予防的意義をもつものである。牛痘, インフルエンザ等のウイルスに対する同様な実験に就いては我々の研究室で木村, 鈴野が実験中であるので精しい成績は次の機会に述べたい。

〔質問〕 豊島 滋 (慶大薬化学)

- 1) *In vitro* で有効であるという判定規準は何か。
- 2) Nitrogen mustard 系のものは DNA を多くもつものに有効といわれるけれど、これはウィルス DNA に作用するのか、または再生時の DNA 代謝に作用すると考えられるか。
- 3) S. C 接種より IC 接種のほうが効果が大きいようであるが、これをどう考えるか。

〔解答〕 後藤 正勝 (東大医)

- 1) 我々の場合は Influenza Virus, Vaccinia Virus, Rabies Virus については或る条件下で直接的な不活性化を認めたのであつて、この条件下では日本 B 型脳炎、西部型馬脊髄炎等の Virus について不活性化は認められなかつた。
- 2) Nitrogen Mustard 系化合物は DNA を有する Virus は RNA を有する Virus より、速かに不活性化されるように思われる。
- 3) 狂犬病治療実験の場合、脳内でウイルス接種後 4 時間後治療開始で効果があるのに皮下では 8 時間後迄しかきかないのはおかしい。それはウイルスと薬剤との量の関係が問題になるので、薬剤は脳内、皮下接種の場合共に最大用量を用いているが、ウイルスは脳内で $10^{-6} \sim 10^{-8}$ の 0.03 cc であり皮下では 10^{-1} 0.5 cc を用いており、その間にウイルスの量に非常な差がありまた薬剤の臓器親和性にも関係すると思う。

(50) 栃木ビールス感染マウスに対する抗生物質の影響

藤井良知・南谷幹夫・永松一明
東京大学小児科

昭和 28 年 1 月入院した原発性非定型肺炎患児の有熱期の血清から幼若マウスの累代経鼻接種法で固定分離した病毒の説明をおこなつた。本ビールスは 25 代で無発症マウス数がやや増加したのでハムスターを 1 代通過させ再びマウスに継代した。この小林株の毒性試験及び寒冷凝集価の高い原発性非定型肺炎患者血清による中和試験成績を述べた。即ち、ある程度中和抗体が存するようである。本ビールスを接種した鶏卵の羊水液を噴霧吸入させた健康者では赤血球凝集抑制価は 2 週後に対照に比し著明な上昇を見た。インフルエンザ A, A', B とは関係がないようである。また、健康な各年令の乳幼児について赤血球凝集抑制価を調べると、年令の低いほど価が低く未感染者が多いようである。本ビールスは予研福見研究室で栃木ビールスと同定された。本ビールスはマウスを通過したので果して人体に由来するかどうか疑問があるが、種々の点から栃木ビールスが人体に病原性をもたらるのではないかと想像される。

本ビールス感染マウスに PC, AM, TM, CM, SM

を用いて治療実験をおこなつた成績は対照及び PC 群では 8~13 日で全部死亡したが AM, TM, CM では生存するものが多く有効と考えられた。

病理組織標本を作製して調べたところ、肺臓炎の変化は使用した薬剤量(1匹当り 0.1mg 2日 1mg, 10mg)と無関係であつた。

本ビールス感染マウスに TM を短期、中期または長期間投与して治療すると治療期間の長いほど治療成績が良い。対照の SM 使用群は PC と同様に死亡し無効と考えられた。

治療の途中、前中後期に各々再感染をおこなうと肺炎を発症して死亡するが、治療期間が長いほうが死亡までの日数が延びるようであり、感染 16 日目に再感染をおこなつたものでは死亡をまぬがれたものもあつた。更に AM, TM, CM 治療で症状が全く消失した 18 日目のマウスに再感染をおこなつたところ、1 例を除いて他は生存し、対照群はもちろん無変化に生存した。再感染後 12 日目に屠殺したその病理組織学的検査も 1 例に軽い変化を認めたのみで他はすべて肺臓炎は治癒して再感染の影響を認めなかつた。

以上の所見から、栃木ビールス経鼻感染には AM, TM, CM が治療上有効であり、PC, SM は全く無効で、この点人間の原発性非定型肺炎の臨床成績と似ているのは興味深い。

また、本感染症についてのみ云えることかも知れないが、抗生物質の投与は早期中絶は不可であり、長期投与のほうがよく、また再感染防止が大事であることは一般肺臓感染症についても云えることであろう。

(51) PANS-610 の向神経ウイルス増殖抑制とウイルス増殖曲線との関係について

豊島 滋・谷口三春・中西 功
慶大薬化学 大日本製薬研究所

PANS-610 の日本脳炎ウイルスに対する実験的並びに臨床的効果については既に報告したが、この物質の脳炎ウイルス増殖過程の関連から見た生体内効果について報告する。

先づ PANS-610 がウイルスに対して直接作用を有するかどうかを試験管内効果について検討したところ、ウイルス濃度 10^{-5} 以上では 0.05% 以下の濃度では全然効果を示さないが 0.05% でその効果が認められる。次に生体内効果での PANS-610 の 75 mg/kg 投与の有効時間を見ると、だいたい 84 時間くらいまで効果を認める。この場合ウイルスはマウスに経鼻感染させた。従来ウイルスに対し直接作用を有する物質は生体

内では、感染初期にのみ有効であるとされていたが、PANS-610 で得た結果はウィルス感染後相当時間を経過しても、なおかつ効果を示し得ると考えられる。次にマウスに於ける日本脳炎中山株ウィルスの増殖過程を検討したところ、接種されたウィルスは吸着または侵入する時期、続いて恒常期または潜伏期といわれる時期、次に上昇期及び感染価をもつた新しい粒子が細胞から遊離する時期、というように増殖過程が分れている。この場合、脳内に接種されたウィルスは比較的急速に、経鼻により接種された場合はやや緩やかな増殖過程をたどるようであるが、いつれの場合でもウィルス濃度の高い処では急速なカーブで上昇を示し、稀積度の高い場合は緩いカーブで上昇を示し titer も低い。この増殖曲線から PANS-610 75mg/kg の投与時間による効果を見ると、経鼻感染によるこの物質の効果は接種後 84 時間まで或る程度有効であり、また脳内感染による効果は僅少で LD₅₀ の差は認めることが出来ず、わずかに生存日数の遅延は来たすが完全な発症抑制は期待出来ない。ウィルス脳内接種 24 時間後では 10⁻⁶、10⁻⁷ 共に LD₅₀ 10⁻¹ 以上のウィルス濃度を有するに反し、経鼻感染では 10⁻³ は 72 時間後まで 10⁻⁴ では 96 時間後まで LD₅₀ 10^{-0.5} 濃度に到達しない。従つて投与限界 75mg/kg の PANS-610 を静脈注射してそれから起る細胞内濃度が同一であれば 610 効果は経鼻感染 10⁻³、10⁻⁴ に於いて明らかに現われ、脳内接種の場合は発症の延長にその効果が留まるのである。これらのことから、PANS-610 が経鼻感染 10⁻¹、10⁻² のウィルスに完全な効果を期待し得ぬのも当然であり、610 の効力限界は LD₅₀ 10^{-0.5}~10^{-0.2} 以下の時にあると云える。

PANS-610 の経口投与による予防効果をみた場合、610 投与後短時間内にウィルスを感染させたほうがよいが、投与後 4 日目にウィルスを感染させても或る程度の効果が得られた。

更にウィルスの接種法を変えて、腹腔内、静脈内接種に対しても同様に投与量 75mg/kg 静脈内注射でも、その他の投与方法及び投与量でもその効果は変りないと云える。

〔質問〕(A) 大久保新也(東大)

PANS-610 の日本脳炎ウィルスの治療実験の場合、腹腔感染とか皮下接種のような弱い接種方法を用いるともつとよい成績が出ると思うがどうか。

〔質問〕(B) 渡辺守松(農林省薬事課)

治療試験には先づ発症機転を知る必要を痛感し、脳炎の発症機転を追究して cortisone 或いは hydrocortisone により発病し易くなることを私共は経験し、cortisone 等によつて脳のメタボリズムが脳炎ウイルスを増殖

し易くしたと考察している。それで PANS-610 が脳のメタボリズムを変化して virus の増殖に都合が悪くなると考えられないだろうか。また、そのような考えで試験をおこなわれたらどうか。

〔解答〕 豊島 滋(慶大薬化学)

(A) に対して

1) 効果の順は $iC < iN < iV < iP$ である。

(B) に対して

2) 脳の代謝に対する 610 の作用は検討したいと思う。

3) マウスは生後 35 日のものを使用している。

(52) ドデカノイルアミノ及びドデカノイルスルホンアミドの日本脳炎ウイルスに対する効果について

豊島 滋・清水当尙・大西久美雄
慶大薬化学, 大日本製薬研究所

PANS-610 の作用機序を考察するために、その抗ウィルス性を化学構造の観点から見ると、置換基のあるナフタレン核とラウロイル基とに分けて考えられる。そこでラウリル硫酸そのものについて抗ウィルス性を検討した結果、試験管内に於いては PANS-610 とだいたい同様な結果を示すが、生体内効果では何ら効果を示さなかつた。そこで PANS-610 のナフタレン核をそのままにしておいてアチール基を変化させた場合と、ラウロイル基をそのままにしておいて置換基及び母核を変えた場合とについて各誘導体を合成しその作用を調べた。

先づアチール基をかえた誘導体ではアチール基の変化にともない炭素数 12 のところ、即ちラウロイル基の場合に効果の山を認めることが出来た。

置換基を有する母核を変化させた場合の誘導体では、その試験管内効果は個々の核及び補助基による影響はいくぶん認められるが、だいたい同様な効果を示していると思われる。一方生体内効果をみた場合 PANS-610、クロロベンゼンスルホンアミド誘導体以外は殆んど効力を示さなかつた。即ち、試験管内効果と生体内効果との間には予想され得るような比例関係のようなものは殆んど認めることは出来ない。従つてウィルスそれ自体に作用する試験管内効果とウィルス感染により起るウィルス疾患治療剤としての生体内治療とは明らかに区別して考える必要がある。このことが何に起因するかは色々の因子が考えられるが生体内効果の場合に於いては薬物のウィルス増殖の場への到達性が非常に大きい問題になつて来る。

ウィルス蛋白に作用すると思われるラウロイル基の他に核並びに補助基の作用がこれら生体内効果の因子

をつかさどっていると思われ、PANS-610 のナフタレン核及び補助基がこの役割を果していると考えられる。

(53) 脂肪酸属化合物の抗黴作用

秋葉朝一郎・岩田和夫・牛飼俊博

東京大学医学部微生物学教室

一塩基性脂肪酸の C 数 3 から 24 にいたる各検体につき、*Candida albicans* と *Trichophyton interdigitale* とに対する試験管内発育阻止作用を比較検討した。培地は SAEOURAUD 液状培地 (glucose 1% を使用し、*Candida* は 37°C 24 時間後、*Trichophyton* は 25°C 7 日後の完全発育阻止稀釈倍数で比較した。

Candida に対しては、C 数 3 から 6 まで殆んど全く発育阻止作用を有せず (<2,500×)、ただし C 数 6 でも不飽和の Sorbic acid では認められる。C 数 7 の Heptylic acid より抗 *Candida* 作用が現われ、C 8 (Caprylic acid) 及び C 9 (Nonylic acid) がいくぶん強く、C 11 の Undecylenic acid が最も強い (*Candida* 5,000×、*Trichophyton* 40,000×)。C 14 の Myristic acid より C 18 の Stearic acid には全く抗黴作用は認められない。しかし C 18 でも不飽和の Oleic acid, Ricinoleic acid, Ricinelaiddic acid, Linolic acid にはその作用がある。C 22 の Euric acid, C 24 の Lignoceric acid になると再び抗黴作用を失ってしまう。

同じ C 数でも一般に飽和脂肪酸よりも不飽和脂肪酸のほうが抗黴作用が強く、例えば C 6 では Capronic acid よりも Sorbic acid が、C 11 では Undecylenic acid よりも Undecylenic acid が、C 18 では Stearic acid よりも Oleic acid その他が強い。l 型と d 型とでは、Citronellic acid の場合 差異がなく、cis 型と trans 型とでは、trans 型の Ricinelaiddic acid が Ricinoleic acid よりも強い。

T. interdigitale は *C. albicans* よりも一般に感受性が強く、両者の感受性の間には、ある程度の平行関係が認められる。

以上の脂肪酸属化合物の他に、Naphtoquinone, Hexachlorophene 及びその関連化合物等、若干の検体について、置換基の抗黴作用に及ぼす影響を検討した。

(54) Trichomycin 誘導体による *Candida*, *Trichomonas* の感染防禦並びに治療実験に就て

細谷省吾・添田百枝・中沢昭三

緒方幸雄・浜村憲克

東大伝研

さきに吾々は Trichomycin-Na 塩が *Trichomonas*

vaginalis 及び *Candida albicans* 感染マウスの感染防禦及び治療実験に優れた抗生作用を示すことを度々報告したが、この Tm-Na 塩は溶血及び毒性が強いため、その後吾々はこの毒性の少く、しかも Tm-Na 塩と同様の優れた抗生作用を有する 2, 3 の誘導体を作り、以下のような実験をおこなつた。

(1) Tm-Na 塩と Rivanol-Tm, Homosulfamine-Tm の溶血毒性の比較

(a) 溶血反応 1% 家兎血球浮遊液での 37°C 2 時間目の判定

Tm-Na 塩 (水に易溶) …… 0.48~0.97 u/cc で完全溶血

Rivanol-Tm (水に難溶) …… 40 u/cc

Homosulfamine-Tm (水に難溶) …… 80 u/cc

(b) 毒性 体重 15g の ddD 系マウス使用 i.v 注射

Tm-Na 塩 128 単位で 6 匹中 3 匹死亡

Rivanol-Tm 480 単位 " "

Homosulfamine-Tm 480 単位 " "

腹腔内注射による毒性は静脈注射と殆んど同程度であつた。

(2) *Trichomonas vaginalis* 感染マウスの感染防禦及び治療実験

15g 内外の ddD 系マウス腹腔内に浜田氏 F ブイオン 37°C 20 時間培養の *T. vaginalis* 0.4 cc を注射し感染後 1 時間目或は 24, 48 時間目に今回の Rivanol-Tm, Homosulfamine-Tm の 50γ (320 u), 25γ (160 u), 10γ (80 u) を腹腔内に注射し、以後 3, 6, 24 時間目。次いで 2 3 日目にマウス腹腔液中の *T.v* の所見を調べた結果 対照群のマウスはいずれも感染後 *T.v* は腹腔液中に充満し、4~5 日内外でいずれも斃死するに反し、これら誘導体の 20γ 内外の投与により 6 時間で完全に消失、1 週間目の所見も全く陰性で生存した。

(3) *Candida albicans* 感染マウスの感染防禦及び治療実験

17g 内外の ddD 系マウスの静脈内にサブロー液状培地 37°C 48 時間培養の *Candida albicans* M₁₀, 0.01 cc を注射し感染後 2 時間目及び 24 時間目に各誘導体の 50γ づつを投与し約 20 日間毎日体重を測定観察した結果、対照群のマウスはいずれも 5 日以内で全部体重激減し、逆培養の結果も各臓器いずれも陽性であつたが Rivanol-Tm 投与群に於いては 8 匹中 2 匹は 14~16 日目に於いて死亡、逆培養陽性であつたが残り 6 匹は完全に生存し 20 日目に殺し逆培養の成績は陰性であつた。Homosulfamine-Tm に於いては 7 匹中 7 匹完全に生存 逆培養も陰性であつた。次に感染後 24 時間目から治療を開始した場合は、対照群に比し 5~10 日生存期の

延長は見られるが、完全に感染死を防ぐことはできなかった。

結論：Tm 誘導体は従来の Tm-Na 塩よりは毒性が少なく、且つ *Candida albicans* 及び *Trichomonas vaginalis* に対し治療効果のすぐれていることが立証された。

(55) 入院患者に於ける腸 *Candida* 属の検出率並にその対策

美甘義夫・進藤秀雄・池本秀雄・金児克己・明石哲二

東大病院美甘内科

東大病院美甘内科に入院中の患者について消化管内 *Candida* 属の検出を試みた。対象とした患者は1週間間隔で1ヵ月間検査を反覆できた男 39 名、女 31 名、計 70 名で種々の内科的疾患を有するものである。分離には LITTMAN の培地を用い、42 例 60% に *Candida* 属が検出され、これを分類すると大部分は *C. alb.* が占め 36 例で 85.7%，*C. trop.* が 4 例、*C. krusei*、*C. parakrusei* が各 1 例である。*C. alb.* の検出率は約半数 51% である。経口的に抗生物質使用中の者は Tetracycline (Achromycin) 並びに Chloramphenicol (Chloromycetin) 服用 1 例、Chlortetracycline (Aureomycin) 服用 1 例のみで、共に *C. alb.* が検出された。

こういう消化管内の *C. alb.* に対する薬剤の影響をみるため、陽性例中から *C. alb.* の集落毎回 100 箇以上を数える者を選び、これに試験管内で明らかに *C. alb.* の発育を阻止し且つ経口的に投与し得る薬剤を服用させながら糞便中の *C. alb.* の消長を追跡した。1) トリコマイシン 1 例に 1 日 6 万単位 (約 40 mg) を 3 日間服用させ集落数著明に減少したが全く消失させるに至らなかった。副作用として認めるべきものはない。2) コリスチン 5 例に 900 万単位 (0.3 g) を 3 日間使用しても無効。3) デヒドロ醋酸ソーダ 3 例に 0.6 g 3 日間使用し殆んど影響がない。4) メチルナフトキノン (ビタミン K₃) 3 例に 0.5 g 3 日間使用しても無効。5) パラヒドロオキシ安息香酸ブチルエステル 3 例に 0.9 g 3 日間使用し 1 例に於いて *C. alb.* 全く消失し、2 例に集落数の減少を認めた。6) キノホルム 1.0 g を 3 例に 3 日間用い 1 例に集落数の減少を認めた。

〔追加〕 老木英男 (大阪市立大桃山市民病院)

212 例の小児の糞便について *Candida* 属を検出した結果、

A. M.	を投与した	16 例中	11 例
C. M.	"	15 "	12
T. M.	"	8 "	5

に *Candida* 属

S. M.	"	7 "	5	を認めた。
ゲルマイシン	"	6 "	4	}
ペニシリン	"	45 "	26	
各種抗生物質併用	"	15 "	5	

即ち、抗生物質投与群では 112 例中 68 例に *Candida* 属を認め、検出率は 60.7% であった。

Sulfathiazol の場合	28 例中	16 例 (57.2%)	} の率に <i>Candida</i> 属を認 めた。
下痢症	21 例中	14 例 (66%)	
健常対照	51 例中	17 例 (33%)	

即ち、抗生物質投与群では、対照に比しかなり高率に検出された。Sulfathiazol に於いても検出率は相当高かった。

〔質問〕 吉川 栄 (順天堂産婦人科)

糞便採取方法は自然排便便、採便管採取のいずれか。

〔解答〕 老木英男 (大阪市立大桃山市民病院)

糞便は滅菌シャーレに患者自身のとつたものである。

(56) Sarkomycin の抗腫瘍性について

梅沢浜夫 石山俊次
国立予研 関東通信外科

Sarkomycin は *Streptomyces erythrochromogenes* と同定した菌株によつてつくられる抗腫瘍物質である。溶剤法によつて収率よく抽出することができる。水溶性の 1 種の有機酸である。弱い抗菌作用を呈するので、その力価はブドウ球菌に対する抗菌作用で測り、Lot 1 を標準として、その重量で示す。100 万~1,000 万エーリッヒ癌細胞腹腔内接種後、毎日 2.5 mg (力価) の腹腔または静脈注射は延命及び体重増加を阻止する。経口的には弱いが効果を示す。エーリッヒ癌の皮下腫瘍の発育に阻止的に作用する。抗菌作用で力価を示し、2.5 mg (力価) 腹腔注射でエーリッヒ癌に延命効果を示した材料を臨床実験に供した。マウス静脈 LD₅₀ は 1,600~3,200 mg (力価) で皮下注射では毒性がこれより強い。臨床実験には 2,000~4,000 mg/ml のものを用いた。アルミナクロマトグラフィーで、完全透明阻止円をつくり吉田肉腫細胞の注射後 2~39 時間に Karyolysis を示す分割と、2~4 時間後に Anaphase の異常を示し 24 時間後に著明な Karyolysis を起す 2 分割を得た。前者は 268 μ に後者は 270 μ にエタノール中で最大吸収を示す。Sarkomycin の抗菌作用は磷酸塩の濃度で影響を受ける。その抗菌作用及び毒性は Cysteine, BAL 等 SH-化合物で低下する。Glutathione は大量加えたとき抗菌作用を低下するが、抗菌作用に影響しない添加量で毒性を著しく減弱する。Sarkomycin の吉田肉腫に対する作用には、これまで不定の結果を得たが、それは腹腔内注射による試料の白鼠に対する毒性の相違によると考

えられる。40 mg (力価) 毎日1回の腹腔注射で延命効果を観察した。

〔追加〕 石山俊次 (関東通信病院外科)

Sarkomycin の臨床成績について、4月末までに経験した症例は90例でそのうち臨床症状の改善をみたもの27例で、かつX線腫瘍の消失などの客観的所見でその効果と思われる所見を確認しえたものは5例、その他は無効であった。臨床的に主要な変化は、われわれが神経血管症状群といっているものと組織学的に証明される癌細胞内の出血と壊死である。胃癌肺癌乳癌におけるこの変化としては、胃癌、肺癌、食道癌で経過中に大量の咯血、吐血を見、腹腔内に出血して重篤な Haemato-peritoneum をおこした例がある。

〔追加〕 中塚正行・荒谷春恵・松本順三
(広島大薬理学)

新抗癌性物質 Sarkomycin に就き薬理学的実験を試みたので、その概要を報告する。

Sarkomycin は少量ないし治効量では、なんらの認むべき薬理学的影響を示さないが、大量に於いて以下のような影響を認めた。

1) 摘出養心並びに家兎生体心臓に対する影響をそれぞれ塩谷3法並びに Straub 変法により伺つたところ、概ね摘出養心に対しては1:500~1:200濃度に於いてまた家兎生体心臓に対しては75~100 mg/kg で認むべき抑制を示し始める。

2) 生体大腸管作用を Trendelenburg 法により調べたところ、概ね75~100 mg/kg で軽度の Tonus 並びに Peristaltik の抑制を示し始める。

3) 犬血圧並びに呼吸に対する影響を常法に従つて調べたところ、概ね75~100 mg/kg で血圧の下降並びにそれに伴う一過性の呼吸亢奮を示し始める。

4) 家兎耳殻血管に対する作用を Krawkow-Pissemski 法により調べたところ、概ね1:200の濃度で認むべき拡張作用を示した。

5) 犬に対する利尿作用を輸尿管カテーテル法により調べたところ、概ね100 mg~150 mg/kg で認むべき利尿作用を示した。

なお、以上の薬理学的影響は迷走神経切断、T. E. A. 前処置により殆んど影響を蒙らなかつた。そこで Sarkomycin の大量による叙上の薬理学的所見は主として Sarkomycin の Muscular poison としての作用に起因するものであらうと思考するが、この点に就いては今後追求する予定である。

(57) 新抗腫瘍物質 Carzinophilin の 動物治療実験の研究

秦 藤樹・古賀文若・金森弘吉
星 匡・佐野敬元

北里研究所

演者等は先に土壌から分離した1放線菌の培養濾液が吉田肉腫細胞に作用することを認め、これから得た物質を Carzinophilin と命名し、その菌学的性状、培養精

製法、生物学的並びに物理化学的諸性質及び吉田肉腫、エールリッヒ癌、腹水肝癌に対し腹腔内に注射することにより腫瘍細胞を減少ないし消失させ、動物の生存期間を延長させることを報告した。

今回は吉田肉腫、エールリッヒ癌、腹水肝癌をラツテまたはマウスの腹腔内に接種しその増殖を確認した後、種々の方法で Carzinophilin を注射して、腫瘍細胞の消長、体重の増減及び生存日数を観察して、その効果を研究した。

(A) 吉田肉腫——(1) 40~48 時間培養の Broth が最も有効で24時間または72時間では効果が劣る。(2) 酸性白土で吸着し醋酸ブチルまたはクロロフォルムで抽出すると収率最もよく、以下溶媒法によつて得た Na 塩を用いて実験した。(3) 腹腔内1回注射、100 u/kg では作用なく、200~400 u/kg では軽度、750 u/kg では腫瘍細胞は消失して48日間生存したものと、7日後元に戻つたものとある。(4) 腹腔内注射後3時間から腫瘍細胞は膨大し核は崩壊、有糸分裂像の変化を来し、12時間後には腫瘍細胞は激減する。以後注射量の多少によつて消失または元に戻る。(5) 接種後2日以内なるべく早期に治療開始すると効果は顕著であるが、3日以後では効果が劣る。(6) 腹腔内に反復注射すると1回注射よりも少量で効果あり、500~750 u/kg で1カ月以上生存した。しかし2,000 u/kg 以上注射しても腹腔内の腫瘍細胞は消失するが穿刺部位の腹壁に腫瘍を生じそのために死亡する。(7) 皮下注射によつても1,000~3,000 u/kg 1回で腫瘍細胞は激減または消失する。反復するには最初に大量次いで少量を反復するのがよく、適量は2,500 u/kg 位で、それ以上では毒性のためか却つて死期を早める傾向がある。

(B) 7974 系腹水肝癌——吉田肉腫よりやや大量を要するが、2,000~3,000 u/kg を腹腔内皮下共それぞれ1回または反復注射することにより、腫瘍細胞の激減または消失を来し、著明な延命効果が見られた。

(C) エールリッヒ癌——腹腔内500 u/kg で体重の増加(腹水の滲溜)が遅れ、750~1,500 u/kg で体重は全く増加せず50日以上生存した。皮下または静脈では反復注射を要する。

(D) 孵化雛卵の漿尿膜上に接種した吉田肉腫に対しては180 u/egg, エールリッヒ癌に対しては144 u/egg で完全に発育を阻止した。

以上の実験により、Carzinophilin は各種腫瘍細胞に対して顕著な効果を有するが、実験のため頻回穿刺するために腹壁に腫瘍を生じて死亡したものが多い。しかし臨牀的に使用して興味あるものと思われる。