

近畿支部第2回総会講演要旨

昭和29年11月27日 大阪市立美術館大講堂において

(1) Penicillin の生物学的作用に及ぼす非特異性抗体の影響 (I)

榎原栄一・渋谷正三
大阪学芸大学衛生学研究室

抗生物質化学療法に際し、適応病原菌の耐性及び抗生物質のアレルギーの問題が論ぜられ之が解決策が種々研究せられている。殊に後者は抗生物質が微生物の1抽出成分であるから使用に際して大小にかかわらず抗元的性格を有するためアレルギー性症候を伴うことは必然的であろう。この性格が除去出来ても相剋効果を窺う条件が解明されることは本化学療法に益する所が大であろう。

吾々は非特異性抗原で家兎を免疫し、非特異性抗体を得(凝固蛋白及び無機物を可及的に除去した血清)、本物質の100乃至1,000分1の如き微量を Penicillin に混用することにより、次の如き効果を認めた。

1) 抽出した非特異性抗体の性質

- (1) 100倍液 0.1cc を皮内に注射するに48時間以内に発赤腫脹は現れない。
- (2) 白血球数、殊に中好球及び単球の増加。
- (3) 肝臓内 Glutathione の急増と活性。
- (4) 血中、肝臓内 Choline-esterase の賦活。
- (5) 免疫効果の増強。
- (6) 延命効果の増強。

尙 Penicillin 単独使用は各条強弱は存したが何れも反対の性質であった。

2) Penicillin との併用効果

前項の(2)乃至(6)条の作用に就いて実験し、100乃至1,000倍溶液の0.5~1.0ccを Penicillin (2,500乃至25,000単位)と混用すれば家兎並に均一系マウス(NA2)に就いては Penicillin 単独の減少或は不活化が防止せられるのみならず著しくそれ等の作用が助長せられ、又(6)条の腸チフス菌感染の延命効果は単独で然も450倍0.5ccでよく Penicillin 25,000単位に比適し、混用では顕著なる相剋効果を現した。之を要するに、吾々の抽出した非特異性抗体は明かに Penicillin の欠点を除き、抗元性を緩和し同時に Penicillin の効果を著しく助長せしめることを実験した。

(2) Oxyprocainpenicillin の抗結核作用

河盛勇造・堀本清次郎・岡田静雄・高橋久雄
大阪大学第三内科

NIEMSCHE 等が報告した Oxyprocainpenicillin (以下 Opp) の抗結核作用に就いて追試実験を試みたので、試験管内実験及マウスによるスクリーニング・テストの成績を報告する。尙使用した Opp は武田薬工の合成によるものである。

1) 試験管内結核菌発育阻止力

a) キルヒナー培地深部培養

人型 H₂ 株及 SM 耐性人型吹田株共に 0.5mcg/cc で完全に発育阻止を示し、0.1mcg/cc における発育は対照として用いた INAH 0.1mcg/cc よりも低度であった。

Opp と SM 又は INAH を共存せしめた培地中では共に低度の協力作用を示し、Opp 0.05mcg/cc と INAH 0.05mcg/cc 又は SM 0.1mcg/cc の共存により完全発育阻止を認めた。

b) 小川培地

前実験と同様に2菌株を用い、INAH 及 PAS と比較した結果、Opp は 0.05mcg/cc にて完全発育阻止を呈したが、INAH 及 PAS は共に 0.1mcg/cc であった。

2) PAS との交叉耐性

PAS 耐性 H 37 Rv 株を用い、キルヒナー培地深部培養による Opp の結核菌発育阻止力を検した処、抗菌作用は極めて低く、PAS と Opp の間に交叉耐性の存在を認めた。

3) マウスによるスクリーニング・テスト

均一系 NA 2 株マウスを用い、吹田株 1mg 腹腔内感染翌日より Opp I 及 5mg, INAH 1mg 皮下注射を以て治療し、3週間後屠殺剖検、臓器培養を行つた。その結果、臓器内結核菌の培養成績において PAS 及 Opp は同程度の効果を有し、5mg は極めて少数の菌を証明し得るのみである事を知り得た。

〔質問〕 塩野義研究所 西村治雄
PABA との拮抗はどうか。

〔解答〕 大阪大学三内河盛勇造
私のほうではまだ実験していないが、慶大牛場教授のほうの成績では、拮抗を認めている。

(3) Leocillin の組織濃度に関する2,3の知見

大矢尚史・下山道子
大阪市立医科大学小児科

1) Leocillin を肺炎、慢性気管支炎等の患者に使用、好結果を得た。

2) 健康家兎に対し, Procaine-Penicillin, Leocillin を各々体重 kg あたり 2 万単位づつ筋肉内注射し, 1~2 時間後に屠殺, 肺内濃度を検索したが, 特に Leocillin が肺組織に高濃度にあらわれると云う傾向は認められず,むしろ Procaine-Penicillin 群の方に高濃度を示す場合があつた。

3) 肺炎球菌 (I 型菌), 百日咳菌の 10 mg/cc の菌浮遊液 0.5 cc を気管内に注入, 肺炎を惹起せしめた家兎に対し, 菌注入後 2 日目に Leocillin を 2) と同様投与し, 各肺葉における Penicillin 濃度と病理組織学的変化の強弱との関係を検索したが両者の間に認むべき差はなかつた。

4) 2) 3) の実験に用いた家兎の肺組織の外の臓器における Penicillin 濃度の中特に注目されるのは髄液内における濃度であつて, Procaine-Penicillin 群の髄液には認め得なかつたにも不拘, Leocillin 投与群の全例の髄液に 0.05~0.4 u/cc の値を認めた。

5) 人体においても, ハイネメデン氏病の 2 例において Leocillin 投与後 2 時間の髄液に, 8, 2 u/cc の値を得たが, Procaine-Penicillin 投与では痕跡的に認められたのみであつた。

【質問】 阪大微研 藤野恒三郎

近來, 抗生物質がたくさん用いられるので, 病原菌と推定されるものの分離, 診断ができない症例が多い。それで只今の肺炎 3 症例の喀痰の塗抹標本の所見だけでもお示し願いたい。

【解答】 大阪市立医大小児科 大矢尚史
小児においては菌の検索は困難なためおこなわず, 臨床症状のみによつて診断した。

(4) 予等の教室に於けるペニシリン過敏症の経験

山本俊平・太藤重夫・大桑 祐・渡辺昌平
京大皮膚科

1) 臨床例

最近 3 年間のペニシリンに依り副作用を呈したものは 22 例で種類は次の如くである。紅斑型 9 例, 蕁麻疹型 3 例, 湿疹型 6 例, 紫斑型 1 例, アナフィラキシー様全身症状を呈するもの 2 例, アナフィラキシー様全身症状と紅斑を呈するもの 1 例となつている。湿疹型中 4 例の接触性皮膚炎を除き何れも筋肉内注射により投与されている。年度別には昭和 27 年 2 例, 28 年 7 例, 29 年 (10 月迄) 13 例と増加している。性別は ♂ 8 例, ♀ 14 例, 年齢別には 20 歳台 8 例を占め他は 1~3 例である。皮膚反応として結晶ペニシリン 1 万/cc, ペニシリンゾル

3 万/cc を各 0.1 cc 前膊皮内に注射し (対照として生理的食塩水の等量を注射した), 陽性 8 例, 又結晶ペニシリンワゼリン 1 万/g による貼布反応に依り湿疹型中陽性 3 例を得た。

2) 動物実験

イ) 海狗 2 群 (1 群 5 匹) に対し, 夫々結晶ペニシリン食塩水溶液及び夫に 5% に卵白アルブミンを加えた溶液を, 0.1 cc 宛皮内注射隔日 5 回行つたが, 何れの群もペニシリン食塩水溶液の皮内注射による皮膚反応は変化を認めなかつた。

ロ) 家兎 5 匹に結晶ペニシリン 5% 卵白アルブミン食塩水溶液 (2 万/cc) を隔日 5 cc 5 回静脈注射したが結晶ペニシリンによる皮内反応, 血清沈降反応は共に陰性であつた。

【質問】 大阪女医大内科 大久保 滉

(1) 演者の症例において, アレルギー性疾患の既往症はどうであつたか。

(2) Cortisone 治療後の過敏性反応の変化はどうであつたか。

【解答】 京大皮膚科 渡辺 昌平

(1) 既往症にアレルギー体質の存在するものと, しないものとある。

(2) Cortisone 注射後の皮内反応は前より減弱する。

(5) In vitro に於ける Streptohydrazid 及び Viomycin の結核菌に対する作用

佐川一郎・江見 勇
京都大学結核研究所小児部

我々は Pfizer 社に於て製造され SH 1g と INAH 236 mg とが分子結合していると称せられる Streptohydrazid 及び *Streptomyces puniceus* より分離抽出された Viomycin に就いて結核菌に対する作用を 2, 3 検討した。

実験はすべて SM, INAH 単独及び SM 1g に INAH 236 mg を加えたものとに就いて同時に行つて比較した。その結果, 次の様な結論を得た。

1) Streptohydrazid は INAH 耐性株に対して作用が弱い。

2) Streptohydrazid は SM 1g に INAH 236 mg を加えたものと発育阻止濃度・殺菌力共に差を認められない。

3) SM と INAH との併用効果は SM 1g と INAH 236 mg との量的關係に於ては発育阻止に関しては協同

作用は著明でなく、殺菌作用に関しては協同作用が認められる。

4) Viomycin の発育阻止濃度は Kirchner 培地に於て 1.6 mcg~6.3 mcg/ml で INAH は勿論 SM より弱い。SM-INAH の耐性株と感性株の間に差を認めない。

5) Viomycin の発育阻止濃度は Kirchner 培地と小川培地とでかなりの相違が認められるので喀痰中結核菌の Viomycin 耐性測定に於て直接法で行う場合注意しなければならない。

6) Streptohydrazid, Viomycin 共にかなり早期に耐性が上昇する。

(6) ストレプトマイシンの化学療法的効果に及ぼす旧ツベルクリン併用の影響に関する実験的研究 (第2報)

前川 暢夫・河崎 弘・阪上 喜平
京都大学結核研究所 第3部 (教授 内藤益一)

海溟の実験的前眼部結核症を対象として、Streptomycin を用いて化学療法実験を行い、之れに旧ツベルクリン 100 倍液 0.5 cc 週 2 回併用して其の治療効果に及ぼす影響を 14 週間にわたつて観察したが、前眼部結核病巣の直接観察所見に於て旧ツベルクリンの併用が Streptomycin の治療効果に対して特に好影響を与えると云う成績は得られなかつた。

唯、前眼部結核性病変に関して第 1~2 週間目に旧ツベルクリン併用群の病像が一時増悪した。この事はツベルクリンによる病巣反応が惹起されたものであらうと考えられる。然し乍ら、その後ツベルクリン併用群が Streptomycin 単独群よりも稍良好な治療効果を収めた事に就ては、比較的大量のツベルクリン注射によつて起つたと考えられる脱感作或は其に近い機転が与つて大に、力あるものになつたと考えられる。

尙、今後本実験を手がかりとして旧ツベルクリンの使用量、頻度、組合せて使用する抗結核剤の種類等に就て検討し度いと考へて居る。

(7) Streptomycin 耐性に関する研究

第4報 紫外線変異株

岩崎 旺太郎

広島大学薬理学教室

結核菌に於ける Streptomycin (SM) 耐性の基礎的研究を目下行つて居り、先に耐性及び復版に金属イオン殊に Cu. Co. Cd の適用効果、次いで核酸代謝及びアミ

ノ酸に就いて報告したが、今回は SM とは無関係なる条件、即ち紫外線を用い細菌に変異を誘起し、その際の SM 感受性の消長を窺い、以つて SM 耐性の遺伝学的解釈をなし又耐性及び作用機序解明の一助ならしめんとした次第である。

結核菌の紫外線照射に対する感受性は SM 感性株と SM 耐性株との間にはやや相違があり、感性菌ではやや抵抗性が大である。

SM 耐性は紫外線照射後 10~19 日に、原株に於てやや軽度乍ら認めたが非常に変化し易い程度のものであつた。

この際 RNA は減少の傾向を認め第2報の耐性菌核酸の消長と一致するが、他面 DNA も減少した。この事實は SM 耐性の度が高度でない事及び変化し易い点と併せ考え、SM 耐性は先づ RNA の減少により導かれ、続いて DNA の増加によつて遺伝的にも確定的のものとなる考えを深くした。

〔質問〕 大阪市立医大外科 白羽 彌右衛門
SM 耐性菌と感性菌との紫外線に対する感受性をとくに吟味しておられたら、お教え願いたい。

〔解答〕 広大学部薬理 岩崎 旺太郎
原株及び SM 耐性菌に紫外線を照射すると照射時間に比例して殺菌率は上昇するが、感性菌と耐性菌との間にはかなりの差異があり、耐性菌は紫外線に対して感性菌より抵抗性が強度である結果を得た。

(8) Streptomycin 耐性菌に見出された未知物質に関する知見補遺

田中 伸一・清水 俊雄・山名 弘哉・黒沢 武正
杉林 礼三・伊藤 和彦・山本 正彦・山本 達郎
名大・医学部・日比野内科

Streptomycin (以下 SM と略) 耐性結核菌には、感性菌にない特異な物質の存在する事を見出し、分析の結果その化学的本態はメタ磷酸を含む Olygonucleopolypeptide であらうと考えた。該物質の調製法を、易水分解、2,600 Å の吸収、濾紙電気泳動等より検討したので報告する。

その骨子は水冷 TCA 抽出、pH 4~5 で Ba 塩として捕取、ついで之を水銀塩に置換するものである。その物はイオン交換 Resin Dowex 1 で Adenine, Guanine, Cytosine, Uracil の諸塩基を持つ事を確認、之は RNA の類縁物質であらうと考えている。又之がもつ易水分解が所謂 Energy rich bond であるか否かを検討する為、P³² で mark した該物質を抽出し、之と同一 cpm の無機 P³² と、同一条件で、一応 Cell free に取出した酵

素と反応させ、有機リン化合物に Incorporate するのをしらべた。之によれば無機 P^{32} よりと比較すると、未知物質 P^{32} から数倍 Incorporation の大である事を認めこの易水解燐が、所謂広義の Phosphagen である事を想像せしめる成績を得た。

〔追加〕〔質問〕 阪大微研竹尾 堀 三津夫

(1) SM-sensitive な鳥型菌竹尾株の Resting cell に SM を 3~5 時間作用させた場合に、培養法でこの菌を検査すると、これは SM 耐性にはあられない。

(2) 私共の追試の結果では、鳥型菌竹尾株に *in vitro* で SM を作用させると、作用させないと拘わらず、トリクロール酢酸で抽出され pH 4.5 で Ba 塩をつくり、かつ 2,600 Å に吸収を示す物質は微量に浸出し得る。また、菌をすりつぶしてトリクロール酢酸で抽出すると、これまた *in vitro* で SM を作用させるとさせないと拘わらず、かなりの大量にこのものが得られる。このものは、濾紙電気泳動では 1 spot を示すが、濾紙クロマトグラフで HCl-Buthanol で展開すると 2 spot を示し、これらの spot は SM を作用させたものも作用させないものも同一点にみられる。

SM を作用させた場合にえられたものと、SM を作用させない場合にえられたものが同一物質であるかどうかは、なお検討を要するが、私共は以上の成績から、SM の作用とは無関係に鳥型菌竹尾株の菌体内にこのような物質が存在し、これが SM の作用によつて浸出されやすい状態になつたのではないかという考え方も可能であろう。

〔解答〕 名大日野内科 田中伸一

感性菌に SM を作用させない時、この劃分の 2,600 Å の E 及び $\lambda 7P$ はほとんど見出せないが、SM を働かせると出る筈である。

感性菌に SM を働かせて出る物質と耐性菌のそのの異同は検討中である。

(9) 抗生剤、抗菌剤併存時の耐性に就いて

Neomycin, Streptomycin 及び Neomycin, Chloramphenicol 併存時の赤痢菌、大腸菌の耐性獲得

小林 裕

京大小児科

Neomycin (NM) と Chloramphenicol (CM) 及び NM と Streptomycin (SM) 併存時の耐性獲得速度を検討した。供試菌株は *Sh. flex.* 2a, 3a, *Sh. sonnei*, *E. coli communior* FCR, *E. coli* O₁₁₁ 及び *E. coli* O₅₅ である。実験方法は昨年本会で報告した SM+CM の場合と同様

である。系列は NM+CM では NM を増量しつつ CM を常に 0.4 mcg/cc (2a, 3a) 又は 1.6 mcg/cc (他の菌株) 加えるもの (これを NM+CM 0.4 mcg/cc 又は NM+CM 1.6 mcg/cc で表わす) 及び等量混合, NM+SM では NM+SM 0.4 mcg/cc, SM+NM 0.4 mcg/cc 及び等量混合でこの成績を NM 及び SM 各単独増量継代時と比較した。継代数 25 代, 併存系列継代中 3~5 代毎に各単独に対する分離した感受性を測定した。

(1) NM+CM では CM 一定添加及び等量混合ともに NM-耐性獲得を遅延せしめたが一般に等量混合の方が著明である。CM 一定量添加時には耐性上昇とともに原株では認められなかつた拮抗作用が現われた。

(2) NM+SM では NM-耐性獲得に対しては NM+SM 0.4 mcg/cc では抑制せず、等量混合でも抑制力が弱く、殊に継代数が少なく NM 12.5 mcg/cc 耐性の程度までは殆んど抑制しない。SM+NM 0.4 mcg/cc では 6 株中 4 株において SM-耐性獲得が著明に抑制され、等量混合では全例抑制された。

(3) SM+Guanofuracin で報告した如き見掛け上の耐性獲得抑制現象は認められなかつた。

(4) 以上の成績は NM-耐性株は SM に対しても中等度耐性となつているが、SM-耐性株の NM-感受性は原株と変らないこと及び NM-耐性株が CM に対しやや敏感となることからもつとも説明しやすいが、この点については更に完全交叉耐性のある組合せを用いた成績と比較検討する必要がある。

(10) 抗結核剤の子宮運動に及ぼす影響に関する研究 (第1報)

藤森速水・平井 修

大阪市立医科大学産婦人科学教室

妊産婦の結核性疾患に対し化学療法を施行する際、これ等薬剤の子宮運動に及ぼす影響を知る事は治療上極めて重要である。今回は抗結核剤として D. S. M, PAS, INAH を用いそれ等の子宮運動に及ぼす短時間作用の影響を剔出子宮及び生体子宮に於て検したので報告する。

剔出子宮は magnus 法により主としてマウス子宮を用い各単独作用, 併用効果, 妊娠・非妊及び性周期との関係, 2, 3 の性ホルモン, 自律神経毒との関係に就き検した。3 剤共に子宮運動に抑制的に作用するが D. S. M. 単独では 10^{-4} 以下の濃度では殆ど影響なく 10^{-3} の高濃度では明かな振幅減少, 緊張低下を認めた。PAS 単独では低濃度では影響なく 10^{-3} で軽度抑制を示し, INAH は低濃度では影響なく 10^{-4} では軽度抑制出現し 10^{-3} の高濃度では明かな抑制を認めた。各薬物の併用により抑制効果は増加するが協力作用は認められない。妊娠との