

之より計算するに血清中の PAS は Albumin に殆どすべて結合されて沈澱されていることを示している。

同様の実験を HPP について行つた成績では、HPP は Albumin 分層中には認められず、Glbulin 分層中の中にのみ認められる。

之より計算するに HPP は殆どすべて Glbulin 分層中に残留することを示している。

10 倍容量の磷酸緩衝液で透析実験を行つた成績では、PAS は HPP よりも血清蛋白に結合していることを示している。

家兎に HPP 並に PAS を注射して血中 PAS 濃度を判定したところ、HPP は血中 PAS 濃度が比較的高く、又持続時間も長い。

以上の如く、HPP の抗結核菌作用は試験管内に於てはその構造式中の PAS によるものであり、その作用機序も PAS と同様であると考えられるが、生体内に於ては HPP は PAS とその態度を異にするものと考えられる。

HPP を Penicillin 単位で 40 万単位を 10 人の肺結核患者に筋注した成績では格別な副作用は認め得ない。

以上の基礎実験から HPP の臨床実験は実施する価値のあるものと考えて、目下研究を続行中である。

〔質問〕 上田 泰 (慈大上田内科)

Hydroxyprocaine-Penicillin の臨床応用は実施されているか。その使用方法を御教示願いたい。

〔解答〕 五味 二郎 (慶大内科)

漸く生産量が増加したので、砂原、島村、長沢、久留の諸氏と共に、次のような臨床実験計画を作り、これをくりかえして、臨床実験を行なつている。

第 1 週 HPP (40 万) + DHSM (1g) + INAH 0.3

第 2 週 HPP (40 万) + DHSM (1g)

第 3 週 PAS 10g + INAH 0.3

(34) 数種 INHA 誘導体の基礎的並びに臨床的研究

島村喜久治・国越 宇一・小杉 恵洋

中谷 朝之・宇佐美よし子・川野 益子

中川 保男・工藤 禎

国立療養所清瀬病院

徳久 梯次郎

国立療養所清瀬病院 東大田坂内科

イソニコチン酸ヒドラジッド (INAH) は広く結核の化学療法剤として用いられているが、吾々はその誘導体である、Sodium isonicotinyldiazin methan sulfonate (IHMS) Isonicotinyldiazid vanilid (IN-V)

及び INAH と PAS とのモル：モル塩である。INAH-PAS について、基礎的並びに臨床的研究を行い、若干の知見を得たので報告する。

特にこの IN-V がソ連のフジバジッドと同一のものであるかどうかは断定できないが、結核予防会研究所 島尾氏は同一物質ならんと推定しており、ソ同盟科研化学薬学研究所の発表によれば、イソニコチニールヒドラジンの各種誘導体の研究の中で、IN-V をあげ、INAH に比し耐容量が大であり、結核菌発育阻止濃度は殆ど同様であるとのべている。

実験成績

A. 基礎的研究

1) 構造式：各種 INAH 誘導体の構造式 (略)。

2) 化学的性状：この内 INAH 及び IHMS は白色結晶で水溶性であるが、IN-V 及び INAH-PAS は黄色でいづれも水に不溶性であり、夫々の耐性培地を作成するときには、IN-V では、これにアルコールを加え、加熱して溶解させ、これに水を加えて稀釈したものを用い、アルコールのみを含有するものを対照として、この程度アルコール濃度では結核菌発育に影響のないことを確かめた。INAH-PAS の場合は加熱すれば水に溶解するので、加熱溶解させて用いた。

3) 発育阻止濃度：これには陸 F 株、及清 H₁ 株を用いて、夫々の 1mg/cc の菌浮遊液を作り、予め各種薬剤の種々なる濃度を混入した小川培地にその 0.1cc づつを培養して、4 週間後に判定し、各種薬剤の発育阻止濃度を比較検討した。陸 F 株を用いた場合には、INAH、IHMS、IN-V とも、いづれも 0.1 mcg/cc で完全阻止し、0.05 mcg/cc までコロニー発生をみたが、この濃度ではコロニー発生数は IHMS が一番多く、IN-V これにつき、INAH が一番少なかった。次に清 H₁ 株を用いた場合には、INAH は 0.04 mcg/cc で、IHMS、IN-V、INAH-PAS、及び INAH と PAS を夫々半量づつ等量に混じた場合、即ち INAH+PAS は、いづれも 0.08 mcg/cc で完全阻止し、INAH は 0.02 mcg/cc まで、IHMS、IN-V、INAH-PAS、INAH+PAS はいづれも 0.04 mcg/cc までコロニー発生を認めたが、コロニー数は IHMS がもつとも少く、INAH-PAS、IN-V、INAH+PAS の順であり、INAH-PAS と INAH+PAS とは大体一致した阻止濃度を示し、化学的結合物と物理的等量混合物とは阻止濃度に於て大体かわりなかつた。

4) 動物実験：第 1 に INAH、IHMS、IN-V について Screening Test を行つた。即ち、陸 F 株 1mg/cc の菌浮遊液を 0.1cc づつマウスの尾静脈に注射し、翌日よりこれ等薬剤を経口投与した。これ等薬剤の投与量はプロキロ INAH、IHMS では各々 10mg、IN-V では

1mg, 10mg, 100mg として、各々 6~10 匹を使用し、3 週間治療後に電殺し、脾：体重比を求め、肺及び肝の定量培養を行い、6 週間後にコロニー数を算定すると、IN-V 1mg 群は対照とほぼ同様で治療効果を認めがたく、INAH, IHMS 各 10mg 群、IN-V 10mg, 100mg の各群はいずれも対照群に比し著しい効果を認めたが、INAH 群を除きこれ等実験群相互間には有意の差が認められなかつた。INAH の成績不良の原因はマウスが治療食をあまり食べなかつたためと考えられる。次に第 2 実験として INAH 及び INAH-PAS の Screening Test を行なつた。即ちマウス 4~6 匹を使用し、これに清 H₁ 株菌を第 1 実験と同様に処置し、翌日より INAH, 及び INAH-PAS 各々プロキロ 10mg を毎日皮下注射し、3 週間後に電殺し、脾：体重比を求め、肺及び肝の定量培養を行い、6 週間後にコロニー数を算定すると、両群とも対照群に比し著効を示すが、INAH 及び INAH-PAS 群の間では脾：体重比、コロニー数からみて、やや INAH 群の方がまさっている様であるが、大なる差は認めなかつた。

5) 耐性：INAH, IHMS, IN-V 相互間の耐性については、INAH に耐性を有する株菌は INMS IN-V にも耐性を有し、耐性濃度は大体に於て一致するが、その最高耐性濃度は必ずしも一致せず、INAH はいずれも最も低濃度で阻止し、IHMS, IN-V はそれ以上の濃度でもコロニー発生を見、又コロニー数も異なり、一定の関係を認めなかつた。次に INAH-PAS の耐性をみると、INAH のみ耐性を有する菌株では INAH-PAS, INAH+PAS ではないずれもコロニー発生をみるが、それ以上では阻止されて、これはこの濃度では、PAS の発育阻止濃度に達しないことを示すものと思われ、又 PAS のみの耐性を有する菌株では、いずれも INAH-PAS, INAH+PAS ではコロニー発生をみないが、INAH-PAS 共耐性を有する菌株では INAH-PAS INAH+PAS とも、夫々の INAH 及び PAS の耐性の度に応じてコロニー発生がみられ、INAH 或は PAS の最低発育阻止濃度を含む INAH-PAS INAH+PAS の濃度に於て発育が阻止されるが、INAH-PAS, INAH+PAS 相互間では、その最高濃度発育のコロニー数は INAH-PAS の方がやや少い。又 Streptomycin 耐性と INAH-PAS 耐性との間には一定の関係がみられなかつた。

B. 臨床的研究

臨床成績の効果判定は厚生省結核療協会の判定基準によつたが、いずれも例数少く、特に症例を選たくなかつたので、決定的なことは言えない。ことに IHMS 単独投与例は症例が化学療法に不適當であつた例が多く、ために効果判定上不利な成績が現れた。IN-V 単独

使用例中悪化した 1 例は始めより IN-V 12 0.1mcg/cc の耐性を有した例であり、この薬剤にはこの程度の薬用量では特別の副作用は認められなかつた。INAH-PAS 単独或は INAH-PAS と PAS との併用例は、いずれも INAH PAS 双方とも耐性を有しないか、或はいづれか一方のみ耐性を有する例であり、INAH-PAS 単独投与例中悪化した 1 例は早期に INAH10mcg/cc 耐性を生じた例であり、この他投与 1 ヶ月にして白血球数減少、好中球核右方移動を示し、投与を中止した例がみられた。その他は特別の副作用は認められなかつた。IHMS' 単独投与例では、この内高度の食欲不振、腹部不快感のためプロキロ 4mg 以上の投与にたえなかつた 1 例がみられた。IHMS と PAS この併用例はいずれも化学療法に適当な例でよい成績が得られたが、特別な副作用は現在まで認められない。之を要するに臨床成績は症例の既往の化学療法の有無、多少に大部分左右される様に思われる。

これ等の薬剤の耐性出現状況は目下検査中であり、後日発表の予定である。

〔追加〕 内田 巻 (国立療養所刀根山病院)

我々も INAH の諸種芳香族ベンツアルデヒド誘導体、INMS, INAH-PAS 等につき、特に INAH との交叉耐性に注目しつつ、抗菌力を検査した。その結果、いずれの化合物も INAH と耐性の交叉が認められた。

(35) INHA の Glucuro lactone 及び Cyanessigsäure 誘導体に関する基礎的並に臨牀的研究

北本 治・岡田 昊昌・福原 徳光
坂本 立身・石井 省吾・小林 和夫
高尾 泰・鈴木 実・小野 みどり
東大 伝研

先に私共は INAH に比し毒性の極めて低い Methan-sulfon 酸誘導体 (IHMS) に就て報告したが、今回は Glucuro lactone 誘導体 (INHG) 及び Cyan 酸誘導体 (CEH) の 2 種薬剤につき基礎的実験を施行し IHMS と比較検討したので報告する。

I. INHG :

a) INHG の *in vitro* の成績 :

Youmans 培地を用いて人型結核菌 H₃₇Rv 株及び患者から分離した INAH 耐性株について行いその最小阻止濃度を主動菌、中間菌、別働菌に分類して記載すると、H₃₇Rv 株に対しては INAH と殆ど同程度の抗菌力を示し、又、INAH 耐性株は本薬剤に対しても交叉耐性を示している。

b) 急性毒性試験 :

体重平均 15g 前後の dd 系マウスを用い皮下注射に

よる LD₅₀ 値を算定すると 699.8 mg/kg である。即ち急性毒性の面から見ると INHG は IHMS と INAH の中間に位する。

C) 動物実験:

体重 15g 前後のマウスを SM, IHMS, INHG 及び対照の 4 群に分ち H₃₇Rv 0.1 mg を尾静脈より接種し感染 2 週後から毎日薬液の皮下注射を行った。猶、注射量は体重 1 kg につき SM 100 mg, IHMS 250 mg, INHG 250 mg とした。

i. 3 週治療後の臓器肉眼的所見: 肺臓, 肝臓, 脾臓の肉眼的所見, 即ち腫脹, 結節の点から見れば治療群の間には殆ど差が認められない。

ii. 3 週治療後の臓器定量培養成績: 各臓器乳剤を 1 % NaOH にて 1,000 倍に稀釈し夫々 1 % 小川培地に 0.1 cc 宛移植して培養し発現集落数を示せば, 治療群は略ぼ同等の治療成績で, INHG と IHMS の間には殆ど差を認めない。

iii. 18 週治療後の臓器肉眼的所見: INHG と IHMS の間に差を認めない。

iv. 18 週治療後の臓器定量培養成績: INHG と IHMS の間に差を認めない。

以上 INHG は急性毒性に於ては IHMS よりも強いが, 抗菌力は INAH と同程度で, 又, マウスを用いた実験的結核には IHMS と殆ど同程度の効果を示している。

尚, INAH 400 mg/kg をマウスに皮下注射すると 60 分以内に全部死亡するが, 予めグルクロン酸を 2,240 mg/kg 皮下注射し 30 分後に同量のグルクロン酸と INAH の 400 mg/kg を注射すると死亡迄の時間が著しく延長する。同様に IHMS に就ても 2,000 mg/kg では 80 分以内に全部死亡するが, グルクロン酸と併用すると著しい死亡時間の延長が見られる。即ち, INHG は INAH とグルクロン酸の縮合物であるが, 先に述べた INAH の LD₅₀ 値の延長はグルクロン酸の此の INAH 毒性減弱効果が重要な意義を有するものと考えられる。

II. CEH :

a) CEH の *in vitro* の成績

Youmans 培地を用い H₃₇Rv 株及び患者から分離した SM, PAS, INAH 各耐性株について培養 3 週後の増殖程度をそのまま記載すると, H₃₇Rv 株, SM, PAS 耐性株は CEH 5 乃至 10 mcg/cc 含有の濃度に於ても増殖を示しており, 又 INAH 耐性株 2 株に於ては 50 mcg/cc の濃度に於ても顕著な増殖を示している。即ち, CEH の抗菌力は IHMS 及び INHG よりも劣り, 又 INAH 耐性菌には阻止力が弱い。

此の弱い抗菌力は Slide cell culture に於ても認め

られ CEH は 50 mcg/cc の濃度に於ても菌の増殖が認められる。尚此の実験には Frankfurt 株を使用した。

CEH 300 mg を 1 回に服用して時間的に採血しその血液に就て Slide cell culture を施行して見ても投与後の血液も投与前と同じく著明に菌増殖を示しており静菌作用は認められなかつた。

b) 急性毒性試験

型の如く LD₅₀ 値を求めると 224.5 mg/kg である。即ち, 急性毒性の面から見ると IHMS が最も毒性が弱く, 次に INHG, CEH, INAH の順になる。

c) CEH に関する動物実験 :

CEH 100 mg/kg にて治療して 3 週後に剖検し, 型の如く臓器定量培養を施行し発現集落数を示すと, 他の薬剤 (SM, INAH, GT₃) に比しその効結核作用は非常に微弱であると云う結果を得た。

尚, GT₃ は INAH と水溶性チオセミカルバゾンの縮合物であるが INAH 或は IHMS と同程度の治効作用を示した。

以上, INHG 及び CEH に就て基礎的実験を施行し IHMS と比較検討したが, その臨床成績に関しては次の機会にゆづる。

〔追加〕 内田 誉 (国立療養所刀根山病院)

我々も INAH の Glucuronolactone について同様実験し, 既に本会の前回近畿地方会で発表した。その成績は殆ど同じであるが, ただ, LD₅₀ が我々の成績では 1,000 mg/kg 以上であつた。

(36) *p*-Lauroylaminosalicylic acid Na (Neo-PAS-L) の抗結核作用に就て (抗結核剤の研究 第 17 報)

野津竜三郎・渡辺 熙・桑田 蕃
甲南大学

長石忠三・寺松 孝・横山脩造
京大結研

有馬弘毅
市立京都病院

曩に共同研究者の 1 人渡辺は Alkyl 基を有する化合物の物理化学的性質と, その結核菌に対する抗菌作用との関係を調べ, Alkyl 化合物では Alkyl 基が大きくなるにつれて菌体表面への吸着能が漸次増大する為に抗菌力は次第に増大するが, 一定の極値に達すると, 今度は菌体表面層での透過能が漸減する為に次第に抗菌力は減少し, 而もその極値に於ける抗菌力の大小は Alkyl 化合物の母体の化学構造に依存するという結論を御た。此の説の正否を検討する為に, PAS の Amino 基の代りに Acylamino 基を有する *p*-Acyl-aminosalicylic acid

Na を合成し結核菌に対する抗菌作用を検討した処、予想通りその抗菌力は Acyl 基の炭素数の増加と共に次第に増大し、Acyl 基炭素数 12、即ち Lauryl 基のとき極大となり、それ以上では再び低下するという結果を得た。この極大値の化合物、即ち P-Lauroylaminosalicylic acid Na (以下 N.P.L. と略称) の抗結核剤としての諸性質について種々検討しつつあるので、現在までに得た成績の一端を報告する。

N.P.L. は水に可溶性白色の粉末でその水溶液は起泡性の著しい石鹼液の如きものである。N.P.L. の人型結核菌に対する試験管内実験の結果は Kirchner 氏培地による倍数稀釈法により検討した所、PAS の発育阻止力よりも、若干強力な作用を有する事が判明した。又葡萄球菌大腸菌及び連鎖球菌に対する抗菌作用をブイオン培地又は血清ブイオン培地による倍数稀釈法により検討した結果は球菌類、殊に葡萄球菌に対しては、相当強力な発育阻止作用を認めた。

以上の如く、試験管内実験では人型結核菌及び球菌類、殊に葡萄球菌に対して相当強力な発育阻止作用を有する事が認められた。以上の結果を得たので更にマウスに対する毒性を調べる為に LD₅₀ 値を検討した処、4g/kg 以上で毒性は殆どない事が判明した。亦海濱静脈注射時に於ける各臓器よりの N.P.L. 抽出液の結核菌発育阻止力を調べた所、血清、肝、腎に於ては完全に発育を阻止して居り脳に於ては高度、肺に於ては中等度、脾に於ては軽度の発育阻止を認めた。本剤は一種の表面活性剤であるから、清浄化作用が強いと考えられ、且つ結核菌の他に病原性を有する球菌類にも発育阻止力を有するので肺結核の外科手術中及術後の局所療法に使用する事を試みた。その対象とした症例別の治療成績を述べると結核性膿胸 5 例中、好転 3 例、不変 2 例、空洞切開排膿療法 6 例中、好転 4 例、不変 2 例、空洞閉鎖術施行後の混合感染 2 例中、好転 2 例で、全例を通じ悪化例は 1 例もなく可成り希望のもてる結果を得た。更に種々の観点から局所使用を行つてみる予定である。

この様に、外科的局所使用によつて可成り良い成績を得たので内科的にも使用出来るのではないかと考え、その効果を検討する為、先づ京都病院に入院中の患者 25 名に内服治療を行つた。対象とした症例は軽症 1 例、中等症 13 例、重症 11 例である。投与方法は 1 日量 0.3 g より漸増し、1g を最大量として 3~4 カ月間継続した。その結果をレ線所見、喀痰中結核菌の変動、体温、咳嗽、喀痰、体重、赤沈の各項目について検討した所、総括的に少々好転と判断された者 2 例で他の 23 例は不変であつた。増悪例はなく、又認む可き副作用はなかつた。以上の如く、内服による治療効果は殆ど認められな

かつたが、使用方法、使用量につき更に検討を要するものとする。

〔追加〕 島本多喜雄、前沢秀憲 (東京医歯大)

Pyrazinamide 50 mg/kg, INAH 5 mg/kg を併用して諸検査を系統的に実施している。症例は 18 例で、SM, PAS, INAH による強力な化学療法を行いつつも排菌の続いていた例を主なる対象としている。

効果の点では一般所見、レ線所見の改善の著明な点及び喀痰中の菌の陰転が投与後 8 日乃至 10 週間にすでにみとめられた。

我々が特に研究している副作用、ことに肝障害作用については、諸種検査で何らかの機能障害を示した 4 例及びその他の例で、多少とも改善の徴候こそあれ、少くとも悪影響はみとめられない。米国の少数例の報告によると黄疸の出現は 1~3%, またその 10% 前後に肝機能障害をみたとする人もあるが、我々の場合には使用中に一過性に多少の肝機能成績不良を示した 2 例があるが、服薬を中絶することなく正常化し、明らかな肝毒性は立証されていない。又一面かゝる差異は日本人の食事の面で米人に較べて著しく脂肪量が少いことも一つの問題と考えている処である。なお既往に薬物による顆粒細胞減少症を有する 2 例に本療法を実施しているが、全く悪影響がない。

我々の 18 例についての本併用療法の経験では効果の著しいことと共に何ら特記すべき副作用を認めないものと考えられる。

最近サイクロセリンについて新聞報道も行われているが、米国でその効果が殆んど問題にされていない現状にあり、その意味でも PZA+INAH 療法の研究の重要性があろう。

〔追加への質問〕 三上次郎 (国立東京第 1 病院内科)

1) INAH 耐性菌証明患者に対しても、INAH と PZA を併用する根拠は何であるか。また、INAH 未使用者に対しては INAH と PZA 併用により PZA の効果の判定はどうしているか。

2) 我々も 10 数例につき 2 カ月近く治療しているが、3 例に関節痛、関節腫脹をみ、1 例は投与中止に至っている。

〔追加への質問〕 横山脩造 (京大結核外科療法)

1) Pylazinamide と INAH との併用は、動物実験では臓器滅菌が可能といわれるが、そうか。

2) 臨床的にはアメリカの文献と同様の良好果を得たか。

〔解答〕 前沢秀憲 (東京医歯大島本研)

(三上へ)

1) INAH 抵抗菌を有する症例にも有効なことには、まだ具体的なメカニズムの説明がない。

2) 関節痛は 18 例中 1 例に認めたが、投与を中絶することなしに約 10 日で消滅した。

(横山へ)

- 1) 動物実験はしていない。
- 2) 効果の点では米国における発表と同様に著しいものと思うが、米国の報告に比して肝毒性の少いことは食事の脂肪量の差も関係すると考えられる。

(37) 抗結核剤使用患者に於ける菌塗 抹陽性培養陰性例の検討

亀山 禧・石川 哲也・小酒井 望
国立東京第一病院

結核病巣から得た材料について、塗抹では抗酸性菌を認めるにも拘らず之を培養及び動物接種を行つても陰性の場合があることは、以前から知られていたが、1948年 D'ESOFI 等の研究によつて抗結核剤使用患者から得た結核病巣の菌検出率にかかる成績が多いことが提唱せられて以来、此の問題が論議されるようになった。

我々は当院に於いて、肺結核又はその疑いのある患者の同一喀痰について、螢光法と培養の両者を併せて行つた。検査総数 500 例中、塗抹陽性培養陰性例 36 例である。これら 36 例は、検査施行当時、人工気胸施行中のもの 4 例、抗結核剤使用中のもの 31 例、不明 1 例で、抗結核剤の投与と関係をもつものではないかと考えた。

そこで当院内科に入院中の患者について治療の経過を追つて検索を続けた内、抗結核剤の効果が臨床的に認められ、喀痰中の結核菌喀出総数が減少した時期に、18 名について塗抹と培養の両者を併せて頻回行つた。

検査方法は、塗抹は螢光顕微鏡研究協議会で決められた螢光法により、その 10 視野中の菌数を算定し、培養は 6~8% 苛性ソーダ溶液を量加えてよく混和し、その 0.1 cc 宛を 2本の小川培地に接種して 37°C におき 40 日、50 日、60 日後まで観察した。

18 名の使用薬剤は PAS+SM 9 名、PAS+SM+INAH 3 名、PAS+INAH 2 名、INAH-MS 3 名、SM-INAH 1 名で、検査施行総回数は 485 回、内、塗抹陽性培養陰性 123 回、塗抹陰性培養陽性 42 回、他は両者共陽性又は陰性であつた。

各症例の菌検出傾向をみると、培養陽性率が高いものと、塗抹陽性培養陰性の場合が屢々みられるものがある。今、これらの代表的な症例、第 4 例と第 17 例を比較すると、螢光法による 10 視野中の菌数は、培養陽性率の高い第 4 例では 1~10 個を、培養陰性率の高い第 17 例では 10~100 個で前者に較べて却つて多く認めた。

かかる現象はどのように説明すればよいのであろうか。

先づ第 1 に培養の前処置に用いる少量の苛性ソーダが菌の増殖を不能にすること。第 2 に塗抹陽性とはいへ

痰中の菌数が少いこと。第 3 に喀痰中に含有される抗結核剤のために菌の発育が阻止されること。第 4 に菌の生活力が低下していること等が考えられる。

第 1 の問題は各例共に苛性ソーダで同じ前処置を行つて、第 2 の菌数については、少数であつた第 4 例に却つて培養陽性率が高いので此の点を此処では一応除外し、第 3、第 4 の事項について以下の検討を行つた。

喀痰中に含有される薬剤濃度を PAS は津田試薬を用いる比色法により、INAH は、KELLY, POET 氏法により測定した。PAS は 12 名 31 回の測定中 7 回に 12~150 mcg/cc を証明し、INAH は 8 名 35 回の内 33 回は 0.5~2.2 mcg/cc を証明した。これによつて喀痰中は抗結核剤がかなり多量に含まれていることがわかる。小川法による培養では材料中の薬剤が培地に接種せられ菌の発育を阻止する可能性が考えられるので喀痰中のこれら薬剤を次の如く不活性化した。即ち INAH は次亜ブロム酸ソーダを用いたが此の方法では同時に PAS が不活性化される。PAS は別に 100 mcg/cc の割合にパラアミノ安息香酸を入れた 3% 第一磷酸カリ培地で不活性化した。SM は 50 mcg/cc の割合に Cystein を入れた 3% 第一磷酸カリ培地を用いた。

PAS 不活性化した 2 例についてみると、不活性化しなかつた場合は喀痰 20 倍稀釈で菌が発育し、不活性化した場合は 2 倍稀釈で菌の発育をみた。即ち PAS 不活性化の影響を認めた例である。

INAH, PAS と同時に SM を不活性化した場合は、不活性化しない時は 2 倍稀釈では陰性であつたが、INAH, PAS を不活性化した場合は陽性、SM は不活性化の影響をみとめず、3 者を同時に不活性化した時は陽性であつた。

以上の諸成績から、喀痰中に含有される薬剤濃度、就中 PAS 乃至は INAH が菌の発育阻止作用に関与する場面があるのである。

扱つて第 4 例と第 17 例では共に薬剤不活性化の影響を認めなかつた。

最後に残された菌増殖力の減退については、抗結核剤の投与を中止した症例(第 3 例)について、中止前後の菌検出成績をみると、投与中は塗抹陽性培養陰性を認めたが、中止後は認めなかつた。此の例について薬剤不活性化の関係を認めない。即ち抗結核剤の含有が多少関係しているとしても菌自体の生活力、増殖力が治療中に減退し、中止後に復帰したと考えられないであらうか。

更に、肺葉切除、区域切除を行つた 59 名 117 病葉について夫々塗抹と培養を行つた。培養は材料を乳鉢で摩砕し 8% 苛性ソーダを等量加え、必要な時は更に 4% 苛性ソーダで稀釈し、3% 第一磷酸カリ培地に接種し、各

種薬剤の耐性検査を行いつつ対照培地を 60 日目迄観察した。

之等の内には塗抹陽性培養陰性のものが 25 名 35 病巣あり、それらの菌の形態は多くは短桿状或は顆粒状を呈していた。

喀痰中の菌の形態も治療の経過と共に変化し短少或は顆粒状となり染色力が低下するものがあること等から菌の生活力、増殖力が減退していると考えられないであろうか。

少くとも菌の生活力の変化がかかる現象に大きな因子であることは事実であろう。

考按並びに結語：

我々が行つた喀痰中の結核菌検索に際して 500 例中 36 例 7.2% が塗抹陽性培養陰性で、内 31 例が抗結核剤使用中のものであつた。そこで喀痰中の投与薬剤濃度をはかり、PAS, INAH がかなりの量に含まれていることを知つた。小川法では之等が材料と共に培地に接種されるために菌の発育を阻止する可能性があるため、薬剤の不活性化を行つた結果、菌の増殖力の変化が化学療法にのみ原因するのではないのであろうが、なお化学療法

が菌増殖力の喪失に対して何らかの役割を演じているものであろうと考えられる。

勿論、現在我々が螢光顕微鏡下に認める抗酸性物質、殊に染色力が低下した短桿状或は顆粒状のものがすべて結核菌であるか否かは疑わしいが、之等が治療の経過と共に認められることから、その多くは結核菌乃至は菌の退行変性或は崩解したものであろうと推察する。そして之等が総て死菌であるか或は現在行われている培養法の限界の外にある生活力が非常に低下した生菌であるのかは不明であるが、之等の中にはたしかに喀痰中に含まれるかなり多量の薬剤のために発育を阻止されているものと、薬剤の影響のないものがある。

又喀痰中の菌数が減少した時期では、最も投菌作用が弱いといわれる苛性ソーダによる前処置を行つても YEGIAN, GRAY 等の報告の如き、80% が死滅するならば培養は陰性となることが多いであろう。

我々が治療の経過をおつて菌の消長を追求した 18 例の内、第 4 例、第 17 例に於ける如き事實は、菌の増殖力とその主な相違であらうと考える。