

〔考 察〕

ペニシリンによるアナフィラキシーショック症例の報告は 1945 年 CORMIA に始まり年々増加の傾向を見、1947 年 TEMPLETON, 1949 年 WALDBOTT のショック死亡例を契機として、その関心は急激にたかまり、我が国に於ても昭和 27 年石山氏の報告以来、諸氏の報告が相つぎ、就中本年 4 月の本学会総会に於ては鳥居氏の詳細な宿題報告がなされている。我々も一昨年より内科的方面から之等症例を集計し、昨年及本年その一部を報告したが、本年に入つて今日までに既に 10 例を経験し、然もその何れも極めて重症なショック症状を呈した。このことは同剤の副作用が年々飛躍的な増加をたどりつつあることを想像せしめる。

従来報告の中にはトローチによるショック例は殆ど見当らず、1952 年 KUTSCHER が各種抗生剤の副作用の頻度をトローチを用いて調査した外、錠剤服用による数例のアレルギー反応症例をみるのみである (MAYER, FARRINGTON 等)。前述の我々の症例は本邦に於ては恐らく嚆矢とするものであろう。本例の患者は其の後診察の機会を得ず、過敏症反応を行い得ずに居るが、この点は極めて遺憾である。

ペニシリンによるアナフィラキシーショック例の死後剖検の所見は、直接の死因を急激なる循環障害によるショック死とする点で諸家の報告は全く一致し、本例の場合に於ても同様各臓器内の著明な出血・充血・鬱血が認められる。特に心内膜下の出血の著しかつたことは冠不全の徴候として心電図所見上に一致して現れた所である。各臓器の変化が比較的進行していないのは極めて急激な循環障害の為に、ひき続いて起るべき病理解剖学上の著明な変化を呈するに至らぬ中に死に至つたものと考えられる。昨年我々が報告した剖検例に於ては副腎・脳下垂体・甲状腺・卵巣等内分泌臓器の出血性変化が著明であつたが、本例ではかかる所見は左程著しくなかつた。

(11) 化学療法を中心とした Waterhouse Friederichsen 症候群の経過に就いて

昭和医大小児科 中沢 進・沼尾欣一

1938 年 GLANZMAN は流行性髄膜炎菌による劇症敗血症の経過中に全身に亘る著明な出血斑、並にショック症状による循環障害を来し電撃的な経過をとつて死に終る事の多い病型を WATERHOUSE FRIDERICHSEN Symptomen Komplex と命名した。欧米では古くから報告せられその文献も豊富であるに比し本邦での報告は水野、宮崎、草野、三方、島本氏等の剖検例にすぎず、その報告せられた症例は極めて稀である。吾々は最近 1

例の本症候群と思われる症例を経験し従来の抗ショック療法に加うるに Broad spectrum の antibiotic と言われている Chloramphenicol と Cortisone とを比較的大量に使用して約 80 病日にして軽快退院し得た 1 例に遭遇したので此処に報告する。患児は 7 才 8 カ月の男児、家族歴、及び既往歴に於いて特記すべき事を認めない。

現病歴 今年 6 月 22 日午後、学校から帰り、全身倦怠感と両肘関節の疼痛、及び咽頭痛を訴えた。併し発熱は認めず。翌 23 日に至り発熱 39°C。開業医にて扁桃腺炎と言われペニシリンの注射及びダイアジンの投与等を受くるも解熱せず。同時に麻疹様の発疹が認められる様になり、口内炎をも併発して来たので、再び某医の往診を依頼した。今度は麻疹らしいとオキシテトラサイクリン(テラマイシン)等の投与を受く。それにも拘らず、翌 25 日に至るも解熱せず、四肢の発疹も時間の経過と共に広まり、悪化の一途をたどり、午後に至つて意識稍々濁濁状態を呈して来たので本院に送院されて来た。

入院時所見 体格、栄養、共に中等度、顔貌は稍々無慾状を呈し紅潮、湿潤し意識稍濁濁、体温 39.5°C、脉搏数 150 緊張弱く、呼吸数毎分 35 稍々喘鳴が認められる。胸部所見では心音、及び濁音界、共に正常、肺は全野に亘り中等大の湿性ラ音を聴取、腹部はやや陥凹し、肝・脾は触れず、眼瞼結膜は浮腫状を呈し所々、充血、出血が見られ羞明を訴う。口唇はチアノーゼを呈し、口内炎甚だしく、ここにも出血が認められた。両顎下リンパ腺及び口蓋扁桃腺の発赤、腫脹あり、又頰部及び頸部にも粟粒大の暗紅色の出血斑が稍々密生して見られた。下肢は動かすと疼痛を訴え、上肢下肢共に粟粒大乃至米粒大の暗紅色の出血斑と所々に、小水疱が認められた、特にそれは伸側に甚だし。胸部、腹部にも同大の出血斑の散在が認められたが前者程著明ではなかつた。項部強直、ケルニッヒ氏徴候等の脳膜刺激症状はなかつた。

入院後の経過及び治療 入院後、直ちに血液、その他の一般検査を施行したが、それ等の成績は省略する。吾々は早速、敗血症を疑い血液の深部培養を施行せるに、その結果は陰性の成績を示した。之は入院前、開業医のもとでペニシリンやオキシテトラサイクリン(テラマイシン)等の抗生剤の投与を受けて居る結果のためと思う。併し、口腔粘液及び糞便の培養の結果、純培養の如くに *Neisseria* 属の球菌が認められ、之の分離同定の結果 *Meningococcus* なる事が判明し、之を原因菌として著明な出血斑とショック症状等の電撃的な経過から見て、一応 WATERHOUSE FRIDERICHSEN Symptomen Komplex と診断し治療を開始した。始め水性ペニシリン 60 万単位を 2 日間使用せるに反応なく意識も昏睡状態となり、出血斑も増加する一方であつたため、各種の輸液、輸

血、強心剤の投与の外、(注射用) Chloramphenicol を1日1g筋注約16日間継続し、以後0.5gを約20日間使用(総計27g)、又 Cortisone を1日50mg 13日間継続、以後1日量25mgを約32日間、総計1,400mgを併用した。その結果、之等の薬の使用開始後間もなく出血斑上の小水疱は著しく乾燥し始め、以後、新しい出血斑の出現も認めず、使用約2~3日目で意識は明瞭となり、2日目より解熱、3日目より食欲好転し、手掌足趾は全般的に水疱形成したが、之等も約1ヵ月後には乾燥、落屑状に皮膚脱落し、下層に健康皮膚面が形成せられていた。口内炎はむしろ悪化し相当長く続いたが退院時には殆んど健康組織におきかえられるに至つた。入院当初より血尿はあつたが、入院10日目頃には甚だしくなり、尿量も減少し、腹水も著明となつて来た。その他口唇、鼻腔からの出血も甚だしくなつて来たので、早速止血剤 Adrenochrommonssemicarbazone を1日2回1回量5mg注射を開始した。約2週間治療する内に血尿殆んど認められなくなった。併し入院2週間目頃より黄疸の出現を見、肝も一横指半程触知せらるるに至り、20日目頃から不明の発熱をも伴つて来た。その間も Chloramphenicol, Cortisone の投与を施行せるに解熱せず一応肺膿瘍を疑い、Tetracycline (Achromycin) 1日100mg 静注を約17日間使用せるに使用後、約3日目で平熱に復し、軽快退院時まで発熱等もなく肝臓も殆んど触知し得ぬ程度となり順調な経過をたどり退院した。

(結論) 過去に於いて治癒の絶望視されていた WALTERHAUSE FRIDERICHSEN Symptomen komplex のある重症小児感染症が輸液、輸血、抗ショック療法並に強力な抗生剤療法に伴う Cortisone の応用によつて治癒にまで導きうる様になつた事は、抗生剤と Cortisone 併用の臨床的応用分野に於ける輝かしい成果であり、我々のささやかな経験例を紹介する一方、諸賢の御追試、御批判を願う次第である。

(12) ペニシリン・アレルギーの研究

(殊に皮膚反応と血清反応に就いて)

東京大学療内科教室(主任 大島良雄教授)

洲之内倭雄・下条 順

吉田 赴夫・鳥居 敏雄

近年抗生物質殊にペニシリンではその濫用的使用に依つてか、国の内外を問わず各種の副作用が報告され、時にはアナフィラキシー様ショックに陥り死亡する事もある。我々は今春京都に於ける医学総会に特別講演としてペニシリン(以下「ペ」と省略する)自体が主として抗原作用を有する事実を指摘したが、その後引き続き皮内反応、白血球溶解現象及び更に赤血球凝集反応に依つて鏡

意検索を行い注目すべき2,3の知見を得たのでこの機会に報告する。

結晶ペ・Gに依る皮内反応

所謂貼布試験(patch-test)では前回発表せる如く陽性率が極めて低いので、今度は皮内反応に就いてのみ実施した。即ち、結晶「ペ」Gの500単位/ccの生理的食塩水液0.05cc前膊部皮内に接種した。

第1表(略)は迅速反応の成績で、15分及び30分での紅斑の平均値である。

「ペ」工場の従業員中、症候的に「ペ」過敏症と考え得る61名の第1群、赤線区域の接客婦で「ペ」を大量に使用し約1割余に症状的に過敏症を見た160名の第2群、及び某石油会社の研究所員で「ペ」は殆んど用いないか又は僅か注射した丈の第3群たる101名との3グループに区分して実施した。

「ペ」工場の患者には、紅斑0~9mmは35名、10~19mm迄は9名、20~29mm6名でその中3名は毒麻疹様丘疹が注射部に形成、30mm以上の紅斑者は11名で更には丘疹形成者はその中の10名であつた。それに対し、接客婦の群では、0~9mmは109名でその中9名は「ペ」過敏症者、10~19mmは46名で「ペ」過敏症者は9名、20~29mmは3名でその中丘疹形成者2名、「ペ」アレルギー有症状者1名、60mmが2名で両者共丘疹形成を見、且症状的にも「ペ」過敏症であつた。

研究所員には症候的にも「ペ」過敏症者はいないが、紅斑0~9mm迄94名、10~19mmは7名で20mm以上乃至丘疹形成者は全くなかつた。

「ペ」工場の群でも接客婦の群でも皮内反応の強陽性の者の中には、全身への併発症状が強く危険を予想する場合、抗ヒスタミン剤及び強心血管剤を準備して置いた。

第2表(略)は皮内反応で24時間後の遅発反応で、「ペ」工場の54例中0~9mm39名、10~19mm11名、20mm以上4名であつたし、接客婦160名中0~9mmは157名でその中21名は「ペ」過敏症者、10mmは以上3名でその中、有症状者は1名であつた。

研究所員101名の群に於ては、紅斑10mm以上を示す者は皆無であつた。

かくの如く「ペ」を大量に使用するに従い、症候的に過敏症を呈したり、皮内反応も強く出るのが多くなる様に思われる。

赤血球凝集反応に依る血中抗体の証明

第3表(略)はその実験方法を示した。

第1に「ヒト」のO型感作血球浮遊液を調製する。

先づ血沈の要領で採血し、直ちに生理的食塩水で3回約40cc内容の遠心管を使用して洗滌、その沈澱血球0.2ccを10万単位の結晶Gペニシリン5cc液に浮遊

させ均等に混合して 37°C の温水に 2 時間保存 (その間 15 分毎に軽く振盪混和)。これで「べ」分子が O 型血球表面に附着したと考えられる。猶実際に附着すると言う実験報告もある。これを「べ」感作 O 型血球と呼ぶ事にする。これを前述の如く食塩水で必ず 3 回洗滌し最後の遠心沈澱血球に (上清を除去後) 9.8 cc の食塩水を加えると「べ」感作 O 型血球の 2% 浮遊液を調製したことになる。

対照として「べ」を感作せず食塩水と同様に処置した 2% O 型浮遊液を被検血清試験管に滴下したものと、「べ」感作血球浮遊液 1 滴を食塩水 0.5 cc の試験管に滴下したものとを置く。前者は各例毎に行い、後者は全例を通して 1 回行えばよい訳。

我々の例では前者は全例に於て陰性であり後者は 2 時間の判定では陰性であった。但し 1 昼夜放置すると (夏季) + 程度凝集した。

他方、被検血清を 30 分間 56°C に加温して非働化し、0.5 cc 宛の稀釈系列を作りそれに前述 2% 感作血球液の 1 滴 (約 0.025 cc) 宛を滴下、振盪 37°C に保温、15 分毎の振盪等型の如くし 2 時間後判読する。凝集度に依り最強、膠着様の最強度 (卅) より順次 (+), (土), (-) を区別した。

第 4, 5 表 (略) はかくして検査し得た物療内科入院患者の成績を示した。

症例 1. は血小板減少性紫斑病で脾臓摘出術を受けたが入院中「べ」2,000 万単位筋注され最近「べ」30 万筋注後 3 回連続して悪心、嘔吐、胸内苦悶感あり、凝集価は 320 倍。

症例 2. は遷延性心内膜炎治療のため、約 4,000 万単位使用後 1 カ月を経過したもので凝集価は 200 倍稀釈血清迄陽性で「べ」注射に依り今後如何なる症状を呈するか未知のもの。

症例 3. は以前「べ」を使用して無症状なれど最近注射後全身に蕁麻疹の現われる患者で凝集価は 400 倍 (+), 600 倍 (土) になる者。

症例 4. はメチオニン、又は B₁ 注射で、ショックを生ずる看護婦、注射は「べ」3 回なれど毎日の様に「べ」に接触して来た。注意されると、そのためにか皮膚癢痒感や、蕁麻疹が絶えなかつたと言う。凝集価は 320 倍で陽性を示す。

はその後数回に亘り凝集反応を実施したが、毎回同様の結果を記録した。それに対し、

症例 5. は「べ」使用経験 3 回で肝硬変症血中 γ グロブリンの増加を確認しているが、凝集価は 2.5 倍液でも陰性。これは注目すべきである。

症例 6. は貧血症で「べ」は未使用、凝集反応は陰性。

症例 7. は急性腎炎、「べ」使用は軟膏の回数

凝集反応は 2.5 倍では (土) で以下陰性。

(症例は以下省略した。)

第 6 表 (略) は前述せる接客婦の一部 28 名に凝集反応を試みた。凝集価を示すと、5 倍 3 名、10 倍 5 名、20 倍 7 名、40 倍 6 名、80 倍 5 名で、160 倍の血清稀釈液では 2 名が陽性であった。全員が軽度～中等度陽性で「べ」アレルギーの有症状者は 2 名。この場合には対照として第 4, 5 表 (略) での強陽性者及び陰性者血清を用いた。接客婦には再度、検査し同様の成績であった。

第 7 表 (略) は、凝集反応に対する抑制試験である。抑制反応では強陽性者を利用し 3 回行つたがやはり毎回同程度に陰性化した。

抑制反応の実施法は、非働化血清に一定量の「べ」G 液 (この場合 0.05 cc 1,000 単位を用いた) を滴下、30 分 37°C 保温後に感作血球浮遊液を追加した。この場合血中抗体量と抗原たる「べ」G の量如何に依つて抑制の様相が変動するのを見た。

従来「べ」を用いて沈降反応、補体結合反応等が陰性であり、又「べ」や「べ」と蛋白質混合物等に依り実験的に古典的血清学的抗体を産生し得ない現在、我々は今の所、「べ」を半附着体 (Semihapten) と考えている。

第 8 表 (略) は、凝集反応陽性者と皮内反応との相関表である。迅速反応では特に密接な関係はない様であった。検査して母集団相関係数が零でないとは言えなかつた。

第 9 表 (略) は凝集反応と遅発反応とであるが、紅斑が殆んど消滅するし例数もさして多くないので相関を見るのは困難であった。

第 10 表 (略) は、凝集反応と白血球溶解現象とを少数実施した。目下症例を集聚しつつある現状である。

結 語

以上「べ」感作血球浮遊液を使用して行える赤血球凝集反応で「べ」を大量に使用された人の血中に、明らかに「べ」抗体が出来ているのではないかと思われる結果を得たので報告する。*In vitro* ではかくの如く抗体の存在を考えたが、*in vivo* では数多、複雑な因子が加わるので、アレルギー症状発現が一樣ではなくなるものと考えられる。

(13) 赤痢菌に対するストレプトマイシン・オキシテトラサイクリンの併用効果

横浜警友病院小児科

岡 越男・葛西健二・柚木 正

一昨年来我々は TM 及び SM の併用間歇経口投与が細菌性赤痢の保菌者に対し非常に優秀である事、また急性期の赤痢に対しても TM 及び SM の単独経口投与例或は CM 単独投与例に比し、排菌停止が速く、再排菌のない点及び再発再燃のない点等に於て著明な好成績を

おさめ得た事を小児科学会或は医事新報誌上に度々報告した。抗生物質の併用については1952年 JAWETZがその抗菌性から、殺菌作用を主とするものと阻止作用を主とするものをそれぞれ1群及び2群とし、同じ群に属するものの併用は協力的で1群と2群との併用は拮抗的であり、又1群の無効な場合2群との併用は協力的であると述べられ、我国に於ても石山・草間氏は黄色葡萄球菌209Pに対し各種抗生物質の併用実験を行い、TMとSMの併用は低濃度では協力的、高濃度では平均作用があると述べておる。また、花房氏は*in vitro*及び*in vivo*の実験に於てTMとSMの併用は明らかに相加作用があると認めておる。赤痢菌に対しては、御籠納・小諸氏によりTM、SMの併用は相加作用があると報告されている。

我々は前述のTM、SM併用経口投与が細菌性赤痢の治療に非常に優秀である事の一つの理由として、マーシャルの言の腸管内に於ける抗生物質の赤痢菌に対する直接作用が有意義と考えられたので、この両者の腸管内に於ての赤痢菌に対する併用実験を試みる事を意図し、先づこれら両者を単独に経口投与した場合、腸管内に排泄される各々の量を鳥居川上氏重層法をもつて測定してみた。体重15mg/kg 1回経口投与後、その糞便に排泄される量は、SMは腸管から殆んど吸収されないためTMより遙かに多量に排泄されておる。この成績から、これらの濃度でもつて試験管内の実験を試みた。実験の手始めとして、腸管内の状態と近い状態に於て実験を行うため、正常糞便1gを100ccの生理食塩液にて水様とし、この糞便液中に赤痢菌Ew 9, 16株18時間培養のものを約0.5ccの割になる様に加えたものに対し、SM・TMの併用実験を試みた。方法はSS培地にその糞便の一定量を時間を追うて平板培養し、赤痢菌の消長を観察したところ、TM 800mcg/cc, SM 2,500mcg/cc 併用では各各単独と併用は3者略同様の成績を示したが、SM 2,500mcg/ccとTM 250mcg/ccでは石山氏のいわれる平均効果を示した。次に同様糞便液をザイツの濾過器で濾過し、ブイヨン18~20時間培養の赤痢菌に対し、この濾過液を加えた場合とブイヨンを加えた場合をTM 500mcg/ccについて混釈平板培養法により実験を行つたところ、糞便濾過液を加えた場合はブイヨンによつた場合よりかえつて菌の減り方が少い様な成績を得た。この事から糞便液を使用する実験とブイヨンでの実験とでは多少の相違は認めると思われるが、糞便液を多量に濾過する事は非常に困難なので以後すべてブイヨンで実験した。先づSM 1,000mcg/ccに対し、TMを種々の濃度に併用し実験したところ、TMを500mcg/cc以上の高濃度併用すると、始めの6時間では併用はSM単独に劣るが、24時

間では併用は各単独より少くも劣らぬ成績であつた。これはJAWETZ, GUNNISON及びSPEEK等の又ELECT, HELSON等のCM・SMを併用した場合の成績と似ておる。しかしそれ以下の濃度のTM併用では、石山氏のいわれる平均効果であつた。但しTMを5mcg/cc以下とすると、24時間ではSM単独に近付く様に思われた。次にSMを2,500mcg/ccとした場合にも、前述の場合とやや近似の成績を得た。これらはすべてSMとTMを同時に併用した場合であるが、この両者を同時に併用した場合とSM或はTMを始め単独に作用させ、後併用した場合を比較してみると、TMを500mcg/ccにした場合でも、或は100mcg/ccにした場合でも始めの6~12時間では、同時併用は他の両者より良い様であるが、24時間後ではSMを始めに作用させた場合は同時併用と全く同様の成績であつた。以上、我々はTM及びSMの極期定常期の赤痢菌に対する併用を各々の経口投与時腸管内に排泄される濃度で試験管内実験をおこなつたが、併用は500mcg/cc以上の高濃度のTMを併用した場合、24時間作用後には、各単独使用に優る結果を得、又これらを同時に併用した場合は継時的に併用した場合、殊にTMを始めに単独に作用させた場合より優る結果を得た。猶今後は有効血中濃度に於ける併用について実験を行うつもりである。

(14) 人工接種発疹熱に対する抗生剤投与の経験

新潟大学医学部桂内科(主任;桂重鴻)

桂重鴻・勝田和夫・野瀬弘一
 玉木明・篠川和夫・井上実
 板谷啓司

私共は *Rickettsia mooseri* (Wilmington) を接種後6日間培養した受精卵々黄囊の10~50倍懸濁液を入院患者24名、35例の大腿内側皮内に0.1cc接種し、13例の人工接種発疹熱を観察治療した。潜伏期は発症例13例中6日のもの5例、7日7例、8日1例で7日のものが最も多く見られ、自然経過観察例では37°C~40.2°Cの弛張熱が9日から15日間持続後解熱治療、抗生剤投与例では発症より投与迄の有熱期間の長短に不拘投与後3~4日目は解熱治療に向い以後再燃をみる事なく経過した。

8例のChlortetracycline投与群では5例にAureomycin(AM)を3例にCycloride(cyc)を用いた。AM投与の5例には夫々、12時間毎125mg6日間計1,500mg, 125mg宛4日間計1,000mg, 50mg宛3日, 25mg宛7日計10日間に650mg, 50mg宛5日間計450mg, 50mg宛2日, 25mg宛4日間計6日間に400mgの投

与法を実施した。Cyc 投与の3例には夫々12時間毎100 mg 5日計1,000 mg, 100 mg 宛4日計800 mg, 50 mg 宛3日間25 mg 宛2日計5日間に400 mg の3法を行い、発症より投与迄の期間は1, 3, 4, 5日の4群に分けて見たが、投与より解熱迄に要する日数は3日6例, 4日2例で、投与量の大小, 期間の長短にも差違を認めず、此等投与群では恙虫病が大量短期間或は不十分な量を投与する事により再燃を見た如き傾向は認められず、有効量を投与して解熱せしめれば再燃する事なく自然経過例に比し有熱期を短縮し順調に経過する事が明らかに認められ、副作用と思われる症状は全く見られなかつた。

此等投与群と自然経過群の間に WEIL-FELIX 反応, WRIGHT 氏のオプソニン係数, 及び大谷氏改法クエン酸ソーダ加血液喰菌現象検査等に特別の差違を認めず、その他臨床所見にも特異な差は認めなかつた。

検査成績の一部として、発症例13例の白血球数は発症前或は治癒後5,800~7,700を算えたものが、発症時3,000台を示したもの7例, 4,000台1例, 5,000台4例, 不変1例で半数に明らかな減少を認めた。WEIL-FELIX 反応は全例OX19, OXKについて実施したが、OX19では発症後2~3週に最高を示すものが多く、160倍1例, 320~640倍6例, 1,280倍2例, 2,560倍1例で他は何れも上昇を認めない。OXKでは全例上昇を認めなかつた。OX19菌を用いて、WRIGHT 氏のオプソニン検査, 大谷氏改法クエン酸ソーダ加血液喰菌現象検査を夫々27例, 33例に就いて実施した。クエン酸ソーダ加血液喰菌現象検査では発症例9例中6例に陽性化を認め、非発症例7例では1例しか陽性化を見なかつた。この現象は発疹熱の免疫と直接関連性があると考えられる。恙虫病との免疫に関する考慮から、以前に人工接種恙虫病を経過した8例に *R. moos.* を接種観察した中4例に定型的発症を認めた。非発症4例中3例は接種材料の不適當であつた事が考えられ、他の1例は軽度の発熱を認めたが定型的経過を認め得なかつた。

以上13例の人工接種発疹熱の中8例の治療群では何れも投与後3~4日で解熱し、再燃をみる事なく治癒する事を知り、自然経過例が9~15日の有熱期を有するのに較べ、早期に最小有効量を投与すれば、再燃を起す事なしに経過を1/2或は1/3に短縮し得るのでないかと思われ、更に例を重ねてこの点を確定し度いと考へて居る。

(15) クロールテトラサイクリン微量長期投与の乳幼児の發育に及ぼす影響

東大小児科 藤井良知・鬼沢仁一

Lederle 本社より特に小児發育促進用に作製された Chlortetracycline troches (AM と略す) の乳幼児発

育促進効果を見た。

幼児は動物性蛋白に乏しい食餌をとつている某施設収容児22名につき3カ月間2.5~5 mg/kg を服用させ対照18名と比較したが、体重, 身長, 胸囲, 上肢囲, 皮下脂肪厚度の計測値に有意義の好ましい影響を見ることは出来なかつた。

乳児は都内4乳児院の2~8カ月乳児17例に一率に3 mg/kg を原則として3カ月間投与した。月令別の生理的1日体重増加曲線に対する実験期間中の変動を対数グラフに記入すると投与前と比較し投与中増加を来すものが47.1%, 減少は35.3%で減少は年長乳児に多い。即ちある程度好影響を見るものがあるが、投与中, 投与後の比較ではAM中止後反つて増加するものか54.5%あり、長期投与はむしろ好ましくない形響を与える場合が多い。又AM投与開始前後2週間の比較では体重増加を63.6%示しAM投与は初期により影響があると考えられる。腸内菌叢の変化は大腸菌, 葡萄菌は1カ月後には減少し2カ月後には旧に復する点より, AM微量長期投与は1カ月間は無害につづけられると思われる。生化学的には中性脂肪, 含水炭素, 蛋白質共1カ月目に排泄が減じ吸収沈着がよいが2カ月目には此の傾向がうすれ旧にもどる傾向を示す結果を得た。

インフルエンザ, MJV ウイルスワクチン, チフス, 百日咳ワクチンを接種して血中抗体上昇に差があるか否かを見たが, AM投与は影響を示さなかつた。副作用は乳幼児を通じ全く経験されず, 挿間性疾患は対照群に化膿性疾患発生が少いが, ウイルス性感染症の発生頻度とその症状経過には差がなかつた。

要するに, AM微量長期投与は幼児には影響ないが乳児では幼若例であるほど当初2週間~1カ月の投与は体重増加に有意義の場合が多いが, 長期に至ると反つて逆効果となる傾向を得た。尚, 生化学的, 細菌学的検索も1カ月までは有意義の変化があり2カ月となるとその影響がうすれる様であつた。

(16) CM と SM, 及び CM と SA 合剤による臨床効果

東京大学美甘内科 金児克己・明石哲二

CM, SM 合剤については, 第1回支部会の統報としてのべる。

CM, SA 合剤については, PRICE 等は CM と SA の併用について, 試験管内では, 相加的であり, 感染防禦実験では, 相乗作用があると報告し, RHOADS 等は試験管内で拮抗作用があり, 臨床的には単独使用より良好であると報告し, 且我々は, 最近, CM, SA 合剤を入手し, 臨床及び試験管内実験をおこなつたので, その結果

をのべる。

CM, SA 合剤は毎6時間4錠づつ使用した。臨床上8例に使用し、著効、無効相半ばした。平均使用日数は11日であつた。著効例の中には発熱を伴う胆石症が2例、CM, SM, Mycillin 各々単独、Mycillin, SA 併用のいづれも無効の例に、著効をおさめた。急性腎盂膀胱炎にも著効をえた。

次に CM, SM 合剤の続効であるが、臨床的に、急性大腸炎(赤痢疑)の1例、潰瘍性大腸炎1例、急性大腸炎8例に奏効し、下痢、発熱を伴う黄痘1例、更に下痢1例の2例には無効であつた。

試験管内実験で、CM, SA の試験には合成培地を用いた。2剤混合のあらゆる組合わせをして、4株の大腸菌の感受性を測定した。1株に於ては、単独の場合のCMの1/16, SA の1/8の併用で菌を抑制した。他の2株に於て相乗的であり、更に1株に於て、相加的効果であつた。

次に CM, SM の試験では、28株の菌で、横軸にCMの感受性、縦軸にSMの感受性をとり、点グラフをかくと、相関なく、散在した。次に前回の発表以後併用の感受性を約20株について測定したが、その中代表的な2株を示す。

結論として、我々は、両合剤について、臨床的には予想に近い効果をもとめ、試験管内では、決して拮抗作用をみなかつた。

(17) 細菌性赤痢に対する抗生物質の小量投与について

新潟大学医学部桂内科教室(主任 桂重鴻教授)

篠川 和 夫

細菌性赤痢に対する抗生物質の小量投与については、1954年より御藤納、堀田、浅野、遠城寺、岡、川口、長岐氏等が試み、我々も昨年以来、桂内科入院患者、新潟県下の赤痢患者及び排菌者に、抗生物質の小量投与を行つたので、非小量投与と比較しながら現在迄に判明せる成績を報告する。

実験方法及成績

投与法は、小量投与群を5群に分け、第VI群を従来の非小量投与群とした。即ち、I II III IV群は年令別に、第V群は体重より割出した。第III群は第II群と比較する意味で第II群の2日分の量を1日量として投与した。従つて投与日数は3日となる。何れも1日3回分服せしめた。之等を体重50kgの成人に換算した総量は夫々0.8, 0.6, 0.6, 0.5, 4.0g となる。

対称例数は之を症状を有する患者と症状を有しない排菌者とに分け全例数259名である。

各群中症状を有する患者の解熱に要した日数は、各群ともその平均日数は2日以内でその間に差は見られなかつた。

次に便性状の正常化、回数の恢復に要した日数は、第II, III, IV群の例数が少く、比較に困難ではあるが、第II, III, V群が2日以内であり、第I, IV, IV群に比して若干勝つていると思われる。

又排菌停止迄の日数を見ると、第IV群が、その平均日数が2.0日であり、他の2.9, 2.7, 2.9, 2.5, 3.3日に比して稍優つている。

この排菌停止迄の日数と、各種抗生物質の関係を、第I, II, III, IV, V群を一括して小量投与群として、非小量投与の第VI群と比較するに、第VI群のTC, CPが平均日数夫々4.0, 4.3日ではあつたが、抗生物質相互間に特に優劣の差は認められなかつた。

抗生物質投与に当つては、その投与法の如何に拘らず急速な臨床症状の改善と排菌停止が見られるが、往々にして再排菌と言う事実と遭遇する。従つて、菌の長期に亘る検索が必要であり、殊に小量投与に当つてはこの長期観察なくしては、治療の完璧を期し難いと考え、排菌停止後の再排菌の状態を追究した。

菌の検索には排菌停止後、1カ月、2カ月、3カ月後に夫々2回づつ培養し、大体3カ月後迄追求している。これによると第I群では、3カ月後に13例中1例、V群では1カ月後50例中1例、VI群では1カ月以内20例中1例、1カ月後42例中1例が陽性であつた。I群の1例は再び小量投与を行い以後3カ月後迄陰性であり、V群の1例は治療せず観察し1週後より自然に排菌が停止し、1カ月後迄陰性である。非小量投与のVI群の2例はI群の法を行い共に3カ月後迄陰性であつた。表の空欄は未だ日浅くして検査日に達して居らず、又他群とは非小量投与によつたものであるが、I~IV群以外の数カ所の資料を参考にしたもので、投与量、期間は一定していない。

次に検定菌に2b標準株を用いての血中濃度では、OTC, CTC, CP 夫々100mg, 50mg 1回内服、2時間後の濃度は測定出来る濃度に達しなかつた。

考按及び結語

細菌性赤痢に対して、抗生物質の小量投与を行つたが、以上の成績より、小量、非小量投与の間に特に差を認めず、又抗生剤の種類、再排菌の状態にも優劣の差が見られなかつた。

以上の事から、従来の細菌性赤痢に対する抗生剤の投与法は、菌の長期に亘る検索と相俟つて改善されなければならぬと考える。

(19) 抗癌物質 Gancidin のエールリヒマウス癌並にマウス肉腫に対する抑制効果

千葉大学腐敗研究所 相磯和嘉・新井 正
鈴木正巳・高見沢裕

Gancidin とは、私共が1放線菌の培養から抽出した抗腫瘍物質である。Gancidin を産生する放線菌は *S. rutgersensis* 或は *S. halstedii* に近い株であるが、それらのいづれとも異なる新菌種と思われるが未だ命名してなく、AA-K-84 株と言つておる。

培養濾液に産生される抗ガン物質は *Staphylococcus* 209 P 株に対する抗菌物質と関連する物質として常に平行的にある様に思われるので、209 P に対する抗菌作用を check して抽出精製を行つている。

即ち、濾液を pH 8.0 にして炭末に吸着、50% 酸性アセトンで溶出、pH 6 に修正して 1/2 に濃縮し、また pH 8 に直し、chloroform で抽出すると大部分が chloroform に移る。これを少量の酸性水に転溶させて凍結乾燥して黄色のシラップとして得られる。この 209 P に対する抗菌物質は sarkomycin と異つて炭末から酸性アセトンで溶出される塩基性物質の様である。

このシラップをブタノール 1 : サクエチ 2 : 磷酸カン衡液、pH 8.0 の溶媒系で 25 本の counter current にかけると、更に黄色の色素が除去されて精製される。このものは mg 当り 5~10 万 d.u. を有し、紫外部の吸収は 270m μ に少し肩がある外は特異の吸収の山はない。尙このものは単一のものではなく、この中から油状の微黄色物質の外に抗癌性を有し抗菌力の殆んどない m. p. 110~113°C、白色の結晶が得られている。が、まだ両者の関係が明にならないので、ここでは、この counter current 法で得たものを Gancidin として実験を進めた。

エールリヒ癌を接種した DD マウスの腹腔内に 1 日 1 回、7~10 日この物質を各濃度に注射して、腹水の貯溜阻止と、延命効果を見た。これは chloroform 抽出物の粗物質であるが、最初いづれも体重が減少するが、3、4 日で恢復し、520 d.u.、260 d.u.、120 d.u.、60 d.u. まで延命効果があり、腹水の貯溜も阻止されている。Counter current で精製したものは 500 d.u. で、いづれも有効である。

次に solid の Tumor を作るマウス肉腫に対する効果を見た。用いた腫瘍はマウス果糖肉腫 S-2 と呼ばれているが、滝沢教授が昭和 24 年に雑系マウスを用いて作ったもので、高張果糖液の反覆注射によつてマウスの皮下に発生した Fibrosarcoma である。移植後 10 日前後の Tumor の粟粒大に細切したもの 3~4 コを皮下に注射

すると、数日で小指頭大、10~14 日で拇指頭大になる。最初移植率 64% と報告されていたが、現在殆んど 100% である。193 代のものを分与されて実験を行つた。雑系マウス腫瘍に接種して、3、4 時間たつてから、腹腔に Gancidin を 1 日 1 回、10 日注射して、撲殺して Tumor を取り出して重量を秤る。500 d.u.、250 d.u.、125 d.u. まで著明な効果がみられる。

次に本腫瘍は D-D 系マウスにもよく移植できるので D-D 系マウスでやつてみた。500 d.u. で、このときはあまり成績がよくないが、それでも腫瘍の大きさは対照の 64% に止つている。1,000 d.u. で、対照 1.18 g に対し 0.36 g で 1/3.3、2,000 d.u. で 0.38 g で矢張り 1/3 程度に止つていた。

即ち、Gancidin はエールリヒマウス癌ばかりでなく、腫瘍を作るマウスの果糖肉腫にも有効であることがわかつた。

尙本物質の毒性はまだ単一のものでないので、正確には測定していないが、マウスの腹腔内注射で 25 万 d.u./kg 静脈で 2~5 万 d.u./kg 程度、家兎で 10 日連続注射で筋肉注射で 3 万 d.u./kg 静脈で 15,000 d.u./kg に耐えられる。又、本物質は筋肉注射で注射部位にネクローゼ、硬結等を残すことなく、又筋肉内で吸収されて血中に早く出現する。

(20) 抗腫瘍剤の PC, SM 耐性に及ぼす影響について

東大田坂内科 真下 啓明・古賀 久治
黒田 善雄・清水喜八郎
大河内一雄

われわれは、各私抗腫瘍性物質が耐性獲得に如何なる影響をあたえるかをみるために、抗腫瘍性物質、即ち Nitromin, Sarkomycin, Azan, Actinomycin J の試験管内における大腸菌の SM に対する耐性、葡萄球菌の PC に対する耐性に及ぼす影響についてしらべた。

実験材料

PC 供試菌株としては、209 P, SM 供試菌株としては *E. coli communis* を使用し、培地は普通ブイヨン pH 7 を使用した。

なお各抗腫瘍剤は、いずれもアンブル入の注射液を使用した。

実験方法

まず抗腫瘍剤各々の抗菌力について、普通ブイヨン希釈法にてしらべた所、*E. coli communis* に対しては、各抗腫瘍剤は殆んど抗菌力を認めず、SM は 6.3 mcg/ml で感性であつた。209 P に対しては、Actinomycin J が 0.8 mcg/ml 感性で、他はいづれも殆んど抗菌力を