

Candida の増殖傾向が現われるが、投薬中止後 4~5 日目になると増殖傾向は各材料ともに低下してくる。Tetracycline の静注, SM, PE, Sulfa 剤投与群では殆んど増加の傾向はない。増加する *Candida* の種属は, *C. albicans* のことが多かった (64.7%)。

2) *Candida* の増殖と免疫体産生との関係

抗生剤投与により起つた *Candida* の増殖によつては免疫体産生に影響することは認められなかつた (凝集反応, 沈降反応, 皮内反応による)。

3) Broad spectrum antibiotics 長期服用者 (2 週間以上) では各材料中に *Candida* が著明に増殖し, 何等かの軽症 *Candida* 症 (口腕粘膜の変化) を伴つてくることが多いが, 深在性 *Candida* 症を誘発してくることは非常に少い。

4) 次に *Candida* が異常に腸管内に於いて増殖した状態に於いて以後の抗生剤の投与が, *Candida* の感染に如何に影響するかを動物実験によつて検討してみた。

イ) “マウス” 海猿に *C. albicans* を経口感染させ, 以後毎日 Chlortetracycline, Chloramphenicol を連続投与してみると, *C. albicans* の敗血症を起して死亡する動物が出て来る。

ロ) 海猿の盲腸内に *C. albicans* と Chlortetracycline

を同時に接種し, 糞便中の *Candida* を追日培養してゆくと 2~3 日目頃から他の常在腸内細菌に代つて *Candida* の増殖して来る傾向が現われ, やがて敗血症を起して死亡するものが出て来る。ところで死亡した海猿の *Candida* と Chlortetracycline を接種した部位の腸粘膜を組織学的に検査してみると, *Candida* の浸入を許すと考えられる病理的变化を認める事が出来た。

以上の成績から腸管内に *Candida* が大量に存在している場合, 更に大量の Chlortetracycline の投与は *Candida* の増殖をうなをし, 薬物によると思われる腸壁の変化は *Candida* の全身感染を誘発せしめる因子を呈供するように思われる。

5) PE, SM, Chlortetracycline, Tetracycline の大量投与は “マウス”, 腹腔液細胞の喰 *Candida* 現象を低下せしめ, この傾向は後 2 者に強く, 更に身体防禦能減弱状態に於いて著明であつた。

6) Broad spectrum antibiotics 投与中に各種抗生剤抵抗性葡萄球菌の異常増殖によつて (この際 *Candida* 属は増殖しない) 各種の重症々候群 (例えば発疹を伴う胃腸炎等) を誘発することがあり, 其等の病型並に分離葡萄球菌の各種抗生剤に対する, 感染態度及びその治療法に就いても述べておいた。

シンポジウム (2) 結核菌薬剤耐性

(1) 結核菌の薬剤耐性 (基礎)

慶大細菌 牛 場 大 蔵

問題の広範性からみて, すべての重要な事柄をカバーすることは到底不可能なので, 以下 2, 3 の題目を抽出して, 討議の目標とした。

I. 薬剤耐性獲得機序の研究, 特に遺伝学的研究 (耐性菌の起源)

これについては従来の諸説を簡単に紹介し, 特に薬剤そのものの mutagenic effect を認める, いわゆる誘導説の批判として, “resting cells” (休止菌) を用いて薬剤と接触せしめる実験成績を述べた。即ち *Mycobacterium* 607 の休止菌を種々濃度の SM または INAH と 4°C 及び 37°C で接触せしめ, その耐性分布を追求すると, SM においてのみ高度耐性菌の出現を認めた。しかしその際には, 必ず生菌数の減少が伴い, かつ 37°C においてのみ出現することから, 元来存在した耐性菌が死菌栄養素を消費して選択的に増殖したという可能性を否定できなかった。そこで極めて大量の菌を薬剤含有寒天及びグリセリンブイヨンに移植して, single step による耐性分布を見ると, SM においてのみ 10,000 mcg/cc 以上の高度耐性分布を認めたが, INAH では 1,000

mcg/cc 以下であつた。また INAH との接触で休止菌の生菌数減少は著しくなつた等のことから, 上記の成績は SM 耐性菌の選択的増殖で説明されるべく, 薬剤の誘導作用の証明は得られない。

つぎに LEDERBERG の replica 法を M. 607 に応用して, 中間耐性菌を採取した実験を述べた。即ち 1mcg/cc SM を含む Tween—アルブミン培地 (DUBOS 培地 “栄研”) を用いて数回の濃縮操作により, 1mcg/cc SM 耐性菌を純粋の clone として採取し得たが, これは中間耐性菌 (後述のわれわれの “resistant”) を replica で採取した始めてであり, また *mycobacteria* の耐性菌を replica で採つた最初の実験であると考ええる。

以上のようなことからわれわれは, SM 耐性においても自然突然変異—選択説を支持したいが, しばしばこの説への反対理由となる “non-selective” と思われる少量薬剤の存在下に高度耐性菌の出現する説明としては, “relative inhibition” 及び “relative selection” の考えを導入することによつて, さして無理なく説明し得るであろうモデル図を提示した。即ち従来は “線” で考えられていた薬剤の作用を, 巾をもつた “面” として考え, たとえ “non-selective” と思われる低濃度でも, 菌集団の耐性分布に影響を与え得るものと推定した。な

おこの考えは、腸内細菌を用いた渡辺等の実験によつて、ある程度の裏づけを持つものである。

II. 薬剤耐性上昇 pattern(形式)の問題(特に SM と INHA との比較)

M. 607 の恒量継代(最少阻止濃度の 1/2)において SM に対しては速やかに高度完全耐性を示すが、INAH では 30 代に到るも中間耐性菌の増加しか示さない。また同菌の増量継代によつても、SM に対しては時として高度耐性菌の出現を突然に認めるが、INAH に対してはそのような現象が見られない。さらに H 37 Rv, FRANKFURT 等の人型結核菌株を用いた増量継代において、SM 耐性は高度まで容易に達せられるが、INAH 耐性は早く中等度まで上昇しても、その後はそのまま経過すること等が見られた。

これらの成績を前述の single step の耐性分布成績と思い合して、SM 耐性上昇は、INAH のそれと、pattern が根本的に異なり得る可能性を推定し、これについての文献的考察を簡単に行つた。しかし両者の耐性上昇 pattern が遺伝学的にはつきり異なるか否かについては、実験方法その他についてなお検討すべき点が多く残されているために、その結論は保留された。

ついで特殊と思われる SM 耐性上昇に関しわれわれが腸炎菌その他で行つてきた実験から類推して、一つのモデル図を示した。それは SM 耐性現象を単に一つの範疇に限らず、single step で高度完全耐性となる菌を“indifferent”(不関性)とし、これに対し中間耐性を経て連続的に上昇する菌を“resistant”(狭義の耐性)となすにある。この両者はおそらく遺伝学的に異なるものであろうとの考えは、原株→“indifferent”, “resistant”→“indifferent”の両者の変異率が極めて近似すること、また肺炎球菌による実験で“ind.”の DNA は transformation を起し得るが、“resist.”からの DNA はそれを起し得ないこと等から、ある程度裏書きされている。しかし“resist.”の本態その他について、なお多くの未解決の点が残されている。

III. 薬剤耐性上昇阻止の問題

これについては時間の関係上、人型結核菌の 2 種薬剤併用継代実験に省略したが、M. 607 で SM+INHA の恒量継代実験において、INAH の少量添加は SM の高度耐性菌出現をよく抑えるが、中間耐性菌出現は必ずしも抑えないこと、逆に SM 少量添加は INAH の中間耐性菌出現(前述のように、INAH に高度耐性菌は出現しない)を殆んど抑えないこと(CdSO₄ による影響も同様)を示した。また SIH (Streptohydrazide) 0.5 γ/cc 恒量継代においても、SM に対する中間耐性は出現しても高度耐性菌は抑制される等のことから、併用による耐性阻

止現象についても、前述の“ind.”と“resist.”は異なるものではないかとの考えを述べた。

個々の題目については大体以上のことが述べられたが全般的にいつて薬剤耐性研究には、特に結核菌を用いる場合には方法的に検討すべき点が多く、それらの成績判定には慎重であらねばならないこと、*in vitro-in vivo* 間の不用意な類推もまた多くの危険性を含んでいること等が強調された。特に人体結核症病巣の特殊性を考えるときには、臨床実験成績が重視されねばならず、基礎、臨床間の直結した研究こそが本問題の発展に資し得てであろう。

(2) 追加 1. 日常の臨床面より見たる結核菌薬剤耐性の一考察

黒部厚生病院 徳島 馨

喀痰中常にガフキー 3~5 号陽性の有空洞肺結核患者に就て、耐性検査を実施した各症例に就て簡単に述べ御参考に供し度いと思う。耐性検査方法は小川氏法直接培養に依り 6 週間判定とした。

1. スライド第 1 表(略)に於て 29 年 9 月 24 日より INAH 30 g, PAS 2,000 g の併用療法実施したる処 PAS は 1 カ月で 10 mcg/ml 完全耐性となり爾後 10 mcg/ml 持続、INAH は耐性上昇なく、SM 耐性は減弱するのを認めた。

2. スライド第 2 表(略)、29 年 5 月 17 日より SM 20 g, PAS 800 g の併用療法実施したる処、8 日 9 日には SM 1 mcg/ml 完全耐性、5.10 mcg/ml 不完全耐性、PAS 10 mcg/ml 完全耐性、100 mcg/ml 不完全耐性となつた。6 月 3 日より INAH 空洞内注入実施したる処 INAH は 10 mcg/ml 迄完全耐性となつた。更に 9 月 27 日より SM 20 g, PAS 800 g の併用を実施したる処、SM 耐性 5 mcg/ml 迄上昇、PAS 耐性は 100 mcg/ml 迄上昇した。2, 3, 4 月の測定では PAS 100 mcg/ml 完全耐性を続け、SM は 1 mcg/ml 又はなし、INAH 耐性は段々減弱している。30 年 5 月 13 日より SM 20 g, PAS 800 g の併用療法を実施したる処、8 月 9 日の測定では、SM 10 mcg/ml 完全耐性、PAS 10 mcg/ml 完全耐性、100 mcg/ml 不完全耐性、INAH 1 mcg/ml 不完全耐性を示した。

3. スライド第 3 表(略)、29 年 5 月 18 日より SM 20 g, PAS 600 g 併用し 7 月 26 日より 30 年 5 月 30 日迄 INAH 30 g, PAS 3,000 g 併用した。INAH, PAS 併用と共に SM 100 mcg/ml 完全耐性は減弱を示した。

4. スライド第 4 表、29 年 8 月 28 日より INAH 20 g, PAS 1,800 g 併用し 30 年 4 月の耐性検査で PAS 10 mcg/ml, INAH 1 mcg/ml 完全耐性であり、30 年 5

月 16 日より SM 20 g, PAS 800 g 併用した処 8 月 18 日には SM 10 mcg/ml 完全耐性, PAS 10 mcg/ml 完全耐性, 100 mcg/ml 不完全耐性となつた。INAH は 5 mcg/ml 耐性となつたが其の後上昇を認めなかつた。

考察並総括

第 I 表から PAS 10 mcg/ml 完全耐性を生じているにも関わらず INAH の耐性上昇を来していない。(勿論此の PAS 耐性菌には交叉耐性は認めず)之は第 2 表の SM 耐性にも或程度言い得ることであり、即ち PAS は PAS 耐性菌に関係なく INAH, SM に対しその耐性発現に抑制作用を有するのではないかと疑われるが、然し第 2, 4 表より PAS 耐性菌が高度となつてはじめて SM 10 mcg/ml 耐性を生じて来て居り、PAS 耐性菌が高度となると他の薬剤の耐性発現に重大なる影響を及ぼすという事である。INAH, PAS 及 SM, PAS の 2 剤以上の併用療法の場合に PAS は他の薬剤 INAH, SM 耐性に極めて重大なる意義をもつものである。

第 1 表では SM, 第 2 表では INAH, 第 3, 4 表では SM の耐性減弱、乃至感性復帰が認められる。SM に対しては INAH, INAH に対しては SM の使用により耐性減弱乃至感性復帰の傾向にある様に感ぜられる。

(3) 追加 2. 抗結核剤に対する二重耐性菌の試験管内阻止実験について

国立東京療養所 小 川 政 敏

結核患者の抗結核剤に対する耐性出現の頻度は軽視できないものがある。東京療養所においては、昭和 25~30 年に検査延 1,463 人中耐性をみとめたものが 26.6% でそのうち二重耐性 7.8%, 三重耐性 3.4%, 四重耐性 1.1% となつている。この様な患者の治療の打開を図る目的で、二重耐性をみとめた患者の耐性菌に対し、2 種以上の抗結核剤を同時に加えた培地を用いて、薬剤併用による試験管内の阻止実験を行った。

実験方法： SM, INAH, PAS, TB₁ を各々単独に各濃度 (1, 10, 100, 1,000 mcg/ml) に入れた 1% KH₂PO₄ 培地及び之らの薬剤を色々の割合に混合した 2 剤, 3 剤, 4 剤同時混合培地 (主に SM 100 mcg/ml, PAS 10 mcg/ml, INAH 10 mcg/ml, TB₁ 10 mcg/ml) に直接痰から定量培養し、又この対照薬剤非混合培地に生えた分離菌から、間接法で更に耐性菌の population を定量培養により計算した。6 週間目に集落数を数えて判定した。

結果： (表 1, 略)

(1) , この患者の結核菌は SM, PAS, INAH, TB₁ の全薬剤に対し夫々単独培地で耐性となつている。又、薬剤同時混合培地では、S+I₁₀P+I₁₀, I+T, 更に

S+P+I, S+P+T, P+I+T, S+P+I+T の併用では協力作用がみられる。この分離菌 (対照培地に生えた苗) を用い間接法で耐性菌の population を数えると、直接法の結果とは完全な一致はみられなかつたが、S+I, I+T, S+I+T では同様に協力作用があることが確められた。(表 2, 略) に示す様に同様にして、

(2) では 4 剤のすべてに耐性があり、2, 3 剤のみならず 4 剤併用でも多数の菌が生え併用による協力作用が殆どみられなかつた。しかし分離菌から間接法により population をしらべると S+P, P+I, P+T の 2 剤併用では阻止作用は殆どみられなかつたにもかかわらず、S+P+I+T の 4 剤では完全に阻止されている。

(3) では直接法で I (1 mcg/ml) に不完全耐性。で他の 3 剤にも耐性があるにかかわらず、併用培地では協力作用は確認できなかつた。之に反し間接法では協力作用が若干みとめられた。

(4) では直接法で S+I, P+I, I+T, S+P+I, S+P+T, S+I+T, P+I+T, S+P+I+T に対し協力作用があるが S+T, P+T では認められない。

(5) は、S 及び T の何れにもかなり阻止されているにかかわらず S+T では却つて単独よりよく生えている。

(6) は S (100 mcg/ml) 単独で生えないが S+I, S+I+T では却つて阻止されない。

即ち (5) (6) の 2 例は拮抗的に薬剤が作用したかに見える。しかし (6) では間接法ではこの様な拮抗作用はみられなかつた。

以上の成績から、高度の多重耐性菌や拮抗作用をうける如き菌は可成不安定で分離培養や継代培養を行うと耐性の变化や減弱がおこるおそれが多いのではないかと想像される。従つて測定に当つては注意を要し、慎重に取扱わねばならないと思われる。

考按及び結論 (表 3, 略)

上述の 6 例に更に 9 例を加えた 15 例の成績は表 3 のごとく、直接法による成績によつて判定すると、

a) 薬剤の併用による協力作用をみとめないもの 9 例： このうち薬剤の組合せ如何により共同作用をみとめたものや、3 剤以上の組合せると協力作用をみとめるものがあつた。この間には特別の法則を見出し難い。

b) 協力作用をみとめるもの 8 例： 不完全耐性におこりやすい。しかし完全耐性でも併用効果の可成顕著なものもある。

c) 拮抗作用をみとめるもの 2 例 このうち 1 例は分離菌による間接法では拮抗作用を確認できなかつた。

要約すると多重耐性結核菌に対しては薬剤併用をした場合、決定的阻止効果を望むことは困難であるに

でも、組合せを検討すれば比較的有効に使用しうる希望がもてる。又却つて単独使用の場合よりも菌の発育が促

進した例もあるから一応の注意が必要で、投薬前に薬剤組合せ培地を用い阻止実験を行うことが望ましい。

質問、回答、および追加

(1) の追加 島田 信勝 (慶大外科)
かつて虹波を研究した経験から気のついた2つのことを申し上げたい。

1. 生体内では網内皮系を刺激する作用がかなり強いので、化学療法剤との併用は或意味での抗菌作用の増強は考えられると思う。

2. 結核患者は虹波を比較的長く使用すると、病巣が増悪することがあるので、抗結核剤との併用は臨床に注意が必要と思う。

(4) への質問 上田 泰 (慈大)
百日咳、肺炎などに対してその臨床効果の判定を有効に割り切っているが、実際問題としてなかなか判定の困難な場合があると思う。演者は有効、無効の判定の根拠を何によつてされたか御教示願いたい。

(4) の回答 岩波 文門 (東京医歯)
本来は効果判定は更に精細に分類して、全治、症状軽快の種々の程度について示すべきであるが、今回は各種製剤の比較と言う総括的な報告なので、臨牀症状の良転したものとは全く見るべき影響のなかつたものの2つに大別して有効及び無効と分類し繁雑を避けた。

(7) の追加 中沢 進 (昭大小児)
次の材料から分離して菌に就て、各種抗生剤に対する感性試験を血液寒天平板法を使用して行つた。

(材料)

- 1) 発疹と下痢を併う菌胃腸炎患者
- 2) 同患者入院病院他種患者
- 3) 健康小児

1) の菌の大半は Pe, Cm, Am, Tm, Sm に高度耐性であり、2) では Pe にのみ高度耐性株が多く、他の Broad spectrum antibiotics に対して軽度耐性の株が存在していた。3) では Pe に対しては高度耐性株が大半であつたが、Broad spectrum antibiotics に対しては感性は高く、Ilotycin, Leucomycin に対しては全株が感性株であつた。

(14) への質問 上田 泰 (慈大)
発病日時と抗生投与日との差異による再発状態は如何であつたか。

(14) の回答 勝田 和夫 (新潟大)
発疹熱に於ける抗生剤投与の時期は、発症時でも有熱期 2~5 日の何れの時期でも 3~4 日で解熱し再燃をみなかつた。症例を重ねる必要があるが、現在迄のところでは投与時期と発熱期間の間に、恙虫病にみられるよ

うな関係はない様に考えられる。

(16) の追加
岡 越男・葛西健二 (横浜警友病院小児科)
広岡 義郎 (川崎市立病院小児科)
柚木 正・黒川光一 (慶応大学小児科教室)

我々は細菌性赤痢に CM と SM を併用し、CM 及び SM 単独のいずれよりも、優つてゐる事を本年 7 月に日本小児科学会東京地方会に発表してきた。

投与法は CM 10 mcg/kg, SM 10 mcg/kg を混合し、経口的に 1 日 1 回 3 日間投与した。対照の単独群は各々 10 mcg/kg で比較した。例数は併用が 30 例、CM 単独 64 例、SM 単独が 24 例である。

臨床効果では併用は、CM 単独に全く遜色なく、SM よりは遙かに優り、排菌停止及び再発では単独群に較べて、併用は著明な効果を示した。

(17) の追加
岡 越男・葛西健二 (横浜警友病院小児科)
広岡義郎 (川崎市立病院小児科)
柚木 正・黒川光一 (慶応大学小児科教室)

我々は昭和 28 年 1 月以来、細菌性赤痢に対し、少量間歇投与を試みているが、1 日 1 回の間歇投与法では、今迄の連続投与法の 1/3 量で充分である事を度々学会に発表してきた。CM の経口投与では 20 mcg/kg, 1 日 1 回 3 日間投与 45 例と、半量の 10 mcg/kg 同投与 64 例を比較すると、臨床的效果の点では大量と少量の間に遜色ないが、排菌停止状況、再発再燃の点では、20 mcg/kg 群が半量群に遙かに優つてゐる。なお、これを 1 日量 7.5 mcg/kg に下げると更に排菌停止は遅れる。又之を筋注でテトラサイクリン 4 mcg/kg 1 日 1 回 3 日群 40 例と 2 mcg/kg 群 8 例を比較すると、前者と同様に 4 mcg 群が 2 mcg 群に優つてゐた点、間歇投与においては臨床効果では少量、大量の間に遜色ないが、排菌再発の点では、大量は少量に遙かに優つてゐた。

(25) への質問 牛場 大蔵 (慶大)
抗血清の種類に差があるか。

両者併用すれば、なお効果があるか。

(25) の回答 福島 孝吉 (東大)
吸収試験で差がある。
実験したいと思う。

(26) の追加 牛場 大蔵 (慶大細菌)
Candida が microflora として存在する以上、多種のものが共存したり、また腸管の固有大腸菌のようなもの

が認められてもよいと思い、われわれも世田谷病院産婦人科で同様の検討を行いつつある。同時に数種の *Candida* を確かに認めるが、その消長を目下追求中である。

(29) への質問 大 藺 卓 (山之内製薬)

ヘモグロビン中に夾雑する Growth factor 特にビタミン B₆ との関係は検討されたか。

(29) の回答 宮 本 泰 (予 研)

INAH 耐性菌に対する Haemoglobin の発育促進効果に関するこの実験データは最近判明したもので、御質問の Vitamin B₆ その他の growth factor 添加の実験は目下施行中で、未だ成績は判明しない。使用した Haemoglobin は3回再結晶した精製品で他の growth factor は含まれていない。Haemoglobin の以上の成績は INAH 耐性菌に対してのみみられるものである。

(31) の追加 菊 地 博 (東芝林間病院)

新化学療法剤 GT 3 はスイスの Prof. Dr. J. HIRSCH によつて合成されたものであり、Nicotinaldehyd-thiosemicarbazon (GT 1) と Isonicotinsäure-hydrazid (I. N. H.) を 1:4 の割合で混合して、1錠 50 mg とした錠剤である。

私はこの新化学療法剤 GT 3 を当院入院の肺結核患者 8 名に 5 mg/kg を 1 日量とし、1 日 3 回毎食後経口的に連続 3 カ月間投与して次の成績を得た。

(1) レントゲン所見に於ては、1 例に不変のものがある外、全例に於ていづれも改善されている。即ち、私の選んだ症例は大部分が増殖性傾向を示す陳旧性の病巣であるが、それでも主病巣の周囲の浸潤は吸収されているし、主病巣も縮小しているものが多い。又、透亮像の縮小もみられ、1 例には透亮像が明瞭且つ縮小したものもあつた。

(2) 一般臨床的效果に於ては、体重 2.5 kg 以上の増加を来したものの 5 例、減少は 1 例であり、体温は初めから平熱のもの 7 例で、1 例は GT 3 使用后 2 週間で平熱化している。咳嗽及び喀痰は始めよりなきもの 3 例にして減少するもの 4 例であるが、1 例に少々増加をみた。食慾は不変が 5 例、増加 1 例、減少 2 例である。結核菌 (喀痰培養) は初めから陰性のもの 7 例であるが、1 例は使用 1 カ月後より陰性化している。赤沈に就ては初めより正常のもの 5 例、不変 1 例、促進 1 例、遅延 1 例であつた。その他、肝機能検査及び白血球数は殆んど正常範囲内であつたし、血液像には全例とも淋巴球、単球の増加をみている。副作用には嘔気及び血痰各 1 例以外には何等憂うべき成績は認められなかつた。

以上の成績判定は厚生省結核療法研究協議会の判定基準に従つた。

(31) の追加

佐藤 実・堀部寿雄他 (健保療養所松嶺荘)

当所に於ても本年 3 月以降現在迄に肺結核患者 70 例に本剤を使用した。その成績は 11 月 13 日の第 7 回健康保険病院医学会に於て発表する予定であるが、現在迄の概略は次の如くである。

体温、血沈、咳嗽、喀痰量、体重等に於て好転を認め肝機能障碍の改善、出血傾向の好転を見た。之に依り、E・K・G に於ても心筋障碍の改善されたものも認められた。

排菌状況は明に好影響を認めたが陰性化例はなく、耐性は INAH 単独に比し少々出現率が少い様である。

病型は滲出性巣に対し最も効果が認められた。本剤の長期使用に依り少数乍ら白血球減少症を来すものを認め又 5 mg/kg を超過して使用すると消化器系の副作用を来し易い如き印象を受ける。

以上に依り相当度に効果があるものの如くに見受けるが、今後も検討を加えて発表する。

(32) の追加 宮 本 泰 (予 研)

In vitro の成績は唯今の成績と一致するが、マウスの治療実験に於て治療 6 週並びに放置後 15 週の 2 回の成績が共に PZA の併用効果を示さなかつた。投与法は皮下注射法で 1 匹当たり 2.5 mg を与えたが、INAH 単独でも充分根絶的に菌を死滅せしめたので協力作用を肯定できなかった。

(32) の追加 綿引 定昭 (国立埼玉療養所)

1) 試験管内実験 培地は 10% に馬血清を加えたキルヒナーを用い、pH の測定にはガラス電極 pH メーターを使用した。菌は H₃₇Rv を使用した。試験管内に於ては MCDERMOT 等の云う如く pH 5.5 では実験の度に多少のづれはあるが 6.5~25 mcg/cc で完全に抑制する。鳥型慈大株及び 607 株に於ては pH 5.5 に於ても 400 mcg/cc 迄抑制作用は見られなかつた。

試験管内併用効果 培地は前と同じくキルヒナーを用い、pH は 5.5 で行つた。PZA と SM、PZA と PAS の併用に於ても幾分併用効果が見られた。INAH との併用に於ても其の効果は前二者とほとんど同様で、PZA と INAH との併用が特に有効であると言う成績は私の此の試験管内実験に於ては得られなかつた。

2) 動物実験 動物には 15~20 g のマウスを使用した。群は PZA 2 mg 単独、PZA 10 mg 単独、INAH 40 mcg 単独、INMS 40 mcg 単独、PZA 1 mg+INAH 20 mcg 併用、PZA 10 mg+INAH 40 mcg 併用、PZA 10 mg+INMS 40 mcg 併用、及び対照群、の 8 群とした。投与は 1 日 1 回ゾンデによる経口投与を行つた。薬剤投与は 6 週間とし、更に 4 週間の中止期間を置いて再燃の有無を観察した。使用菌株は黒野株としその 0.1 mg

を尾静脈よりチャレンジした。チャレンジ当日より治療を開始した。〔生存日数〕照対群及び INAH 40 mcg 単独, INMS 40 mcg 単独群は死亡数多く 6 週間以内ですべて死亡した。其れに反し PZA を使用した群は INAH, INMS の併用の如何にかかわらず相当数のものが 10 週迄生存した。生存平均日数も対照, INAH 40 mcg, INMS 40 mcg 群は 19 日~23 日であるが他の PZA 使用群は 33 日~43 日である。〔臓器中の菌数〕各群 2, 4, 6 週と各 2 匹づつ肺と脾臓の定量培養を行つた。10 週目には生き残つたものをすべて定量培養した。対照に比し INAH 40 mcg, INMS 40 mcg の群は幾分少い様であるがあまりちがわない。此れに反し PZA 10 mg 使用群は併用の有無にかかわらず 6 週迄は非常に少ない。PZA 2 mg, 1 mg 使用の群では其の量に応じて中間的値を示した。4 週放置後 10 週目の再燃を見るとどの群も一様に再燃が見られた。綜括すると INAH, INMS の使用量が少なかつた為か併用効果は特に認められなかつた。PZA 単独でも効果があつた事は演者の実験と一致している。

シンポジウム (1) に対する発言

佐々 貫之 (関東通信病院)

菌交代現象は抗生物質が登場した当初の頃は余り問題として考えなかつたのであるが、今日では化学療法の進歩が生んだ副現象として最も重要な研究課題の一つとなつてきた。今回このテーマがシンポジウムにとり上げられたのは真に時宜をえたもので、4 氏によつて行われた研究発表はそれぞれ異なる立場から本現象について新知見を加えられたもので、私も興味深く聴くことが出来たのである。

菌交代現象は、医学の進歩が人為的に自然界を変貌せしめる点において、意義極めて大である。それ故に、今後基礎的方面にも解明されるべき幾多の問題を提供しているが、実地上にはこの現象を有益に応用すべき方面の研究と共に、菌交代症をどうして防圧するかの研究が緊急事であると思う。

シンポジウム (1) の追加 牛場 大蔵 (慶 大)

演者等も申されたように、菌交代現象と菌交代症とは厳格に区別されねばならないと思う。午前中の演題 (佐々木・木村・足立) にもあつたように、モルモットは PC の投与で著しく腸内菌叢を変化して多くは死亡するが、これは若し菌交代現象が直接の原因であるとすれば、菌交代症を起し易い極端なものであると思う。一方反対の極端としては菌交代によつても何ら症状を現わさない場合も多く見られているのであり、その間には種々の段階が存するであろう。

次に菌交代現象の第 1 次的 (直接) と第 2 次的 (間接)

の影響ということであるが、交代した菌種そのものによる障害が前者とすれば、われわれが現在まで実験的に知り得たように、例えば腸内菌叢の交代によつて 2 次的に外来菌の感染が成立し易くなるような例は後者、即ち間接的の菌交代症ともいえると思う。このように菌交代現象の影響も広く考えて行くべきではなからうか。

最後に、従来はとかく菌交代現象の悪い方面だけが問題とされたが、他方ではその良い面も考えられるべきと思う。例えばクロールテトラサイクリン等で幼若動物の発育が良好となるようなことは、その原因は尙不明のことが多いとはいえ、腸内菌叢の交代による長時日の間の何らかの影響 (例えば微量毒素の消失) が無いとはいえないであろう。このように、菌交代現象の有益ともいふべき面もまた将来追求されれば、興味ある問題であると思う。

シンポジウム (2) に対する追加討論

柳 沢 謙 (予 研)

・第一に私の研究所で行つた薬剤耐性菌に関する遺伝学的な研究結果については、来る細菌学会関東支部総会のシンポジウムの席で、十分意見の交換をはかりたいと思う。

また SM 依存性結核菌については、私の研究所において興味深い成績をえておるので、御参照願いたい。

ところで INAH 耐性結核菌については、研究の進捗とともにその生物学的な特性が大分明かにされて来、北本教授もこの点に言及されている。私はここで私の研究所で行つた INAH 耐性結核菌に関する実験観察の結果を総括的に紹介し、少しく考察してみたいと思う。

すなわち、空洞のある慢性肺結核症患者 5 例について INAH 1 日 200 mg の投与をつづけ、1 年余それら患者の喀痰中の総生菌数の消長と、排出結核菌群の INAH 耐性度の変動を観察した。その結果、5 mcg/cc の INAH 耐性菌は、喀痰中の総生菌数が一度減少して、再び増加したときに一致して分離できたもの 4 例をみた。この 5 mcg/cc の INAH 耐性菌は、出現後一時的に菌数の面においても、また分離結核菌群に対する分布率にも、増加が認められ耐性菌数、分布率の頂点がある。そしてこの頂点の時期をすぎると、5 mcg/cc の耐性菌の分布率は著明に減少するか或は全く分離できなくなる。

このように INAH 耐性菌が出現した後、一時的な増加があつても、その後持続的に喀痰中に排出されず、激減もしくは消失という例に遭遇するということは、INAH 耐性菌に特有な現象である。しかも INAH 耐性菌が激減、消失した後の喀痰中の総生菌数には、全く変化がなく、ほぼ一定数の結核菌の排出がつづいている。そしてその排出結核菌群は 0.05 mcg/cc の INAH 耐性菌か

それ以下の感性菌から成り立っている。それでこれらの患者の場合には、INAH 200 mg の投与によつて、この 0.05 mcg/cc の INAH 耐性菌を抑圧できなかつたのである。

他方、5 mcg/cc の INAH 耐性菌はカタラーゼ反応陰性であり、0.05 mcg/cc の INAH 耐性菌はカタラーゼ反応陽性である。また前者のモルモットおよびマウスに対する菌力（毒力）は治療開始前に分離された菌株にくらべて著しく減弱しており、後者のそれは有毒菌であると評価されている。

以上の実験成績に対して、率直な考察を下すことを許されるならば、私の見解は次のようになる。すなわち、INAH 耐性結核菌は、患者生体内においてもその菌力は相当減弱しているものとみななければならない。したがつて INAH 耐性菌の出現も患者に対する INAH 治療の障碍となるとは思わない。それはこの INAH 耐性菌が、生体内の免疫機構によるかあるいはその他の機構によつて処理されるものと考えるからである。他方 0.05 mcg/cc の INAH 耐性菌の抑圧ということは、排出菌の陰性化を意味することになり、このためには積極的に INAH 投与量の増加を行うことが必要である。

シンポジウム (2) に対する発言

砂原 茂一（東京療養所）

1. 牛場教授は耐性の基礎的諸問題を解明され、北本教授は複雑な臨床の事項を巧みに整理して示されたことを感謝する。

2. 近頃耐性を軽視する風が見られるようであるが、結核の臨床にたづさわるものとして不安を抱かざるを得ない。INAH 耐性菌の毒性が減弱するといわれるが、モ

ルモットについては多くの報告が一致していてもマウスになると必しも減弱するとは言ひ切れないのだから人間について手放しで安心するのは早すぎる。耐性復帰といつても真の back mutation が果してどれほどあるのであろうか。結核は長い経過の病気であるから薬剤耐性については慎重すぎるほど慎重に考える方がいいであろう。

3. 一般的通念としては感性と認められる症例であつても再治療例は初回治療例に比し治療効果が劣ることは私達も早くから報告している（小川）が最近内外にその報告が多い。治療効果は結核菌に関するのみでなく宿主側の条件に強く支配されると思われるから簡単に割り切ることは出来ないが、芳賀は既治療例では感性であるとはいつても例えば SM では 3 mcg/ml、INAH では 0.1 mcg/ml にはえる菌を見出す頻度が初回治療例に比し多いことを報告した。耐性と臨床の問題はこのような再治療、感性例の効果減弱の現象までもその視野におさめて扱われていいのではないか。

4. 耐性発現阻止の研究が強力に進められることが望まれる。現在の結核化学療法の主役は SM、INAH、PAS の 3 者であるから 2 者を組合わすとなるとどうしても一つが共通になる。日本では SM+PAS、INH+PAS ということになるだろうが共通の女房役である PAS 自身の耐性が決して軽視できないものであると私達は考えている。もう一つ有力な薬剤が増えれば結核治療が飛躍的に容易になるであろう。ピラジナマイドは私達は間違いは強力な薬であるとは思わないが PAS 程度の働きが期待でき（そしてつと安価になれば）例えば INH+PZA、SM+PAS という 2 つの組み合わせが可能になるから耐性の点では相当気が楽になるであろう。