

離グルタミン酸の増加を促進するが、一方 Viomycin は之を抑制し、Chloramphenicol は殆ど影響を認めなかつた。

5. 抗カンジダ剤では、Merzone, Trichomycin が著明に抑制し、Propyl-paraben, Vitamin K₃ も夫々中等度抑制作用を有する事を認めた。

(36) *C. alb.* と *Proteus vulgaris* 又は *Pseudomonas aeruginosa* との混合感染

山 林 一

阪大第三内科

実験目的：抗生物質とカンジダ症の発症に関してはその長期使用が発症誘因の一つとして考えられているが我々は抗生物質の非感受菌たる *C. alb.* と *Proteus vulgaris* 又は *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染が如何なる結果を生体に及ぼすかを動物（マウス）を用いて実験した。

実験成績及結論：

1. *C. alb.* の生菌又は死菌をマウスの腹腔内に注射する前処置により *Proteus* 及び *Pseudomonas* に対するマウスの感受性を増大せしめる。

2. 上記感受性増大因子は *C. alb.* の多糖体割分にあると考えられる。

(37) 抗生物質によるカンジダ症発症に関する実験的研究

田中 開・田中 昂

阪大第三内科

目的：抗生物質使用によるカンジダ症の発症につき色々報告され、我々も Tetracycline 系抗生物質が実験的カンジダ症の発症を促進する成績を得ている。その1原因として、抗生物質投与による Vitamin B 群欠乏及びその附隣障碍による生体の抵抗力減退が考えられる。そこで我々は今回、Vitamin B₁, B₂ 及び夫々の磷酸化物である co-carboxylase (co-C と略), 並びに FAD を Tetracycline 系物質と併用使用することにより、そのカンジダ発症促進作用を防止し得るか否かを検討する目的にて以下4実験を行った。

実験方法：菌株は FIA 1001 株使用し、実験群は、

1. 対照。 2. Tetracycline (AcM と略) 群。
3. AcM+VB₁ 群。 4. AcM+VB₂ 群。
5. AcM+co-C 群。 6. AcM+FAD 群。
7. AcM+co-C+FAD 群 に分つた。

(A) 腹腔内感染マウスの死亡率に及ぼす影響 AcM 1.5mg, Vitamin 類夫々 500mcg 腹腔内注射後、菌 50×10⁶ 接種。

(B) 腹腔内感染マウスの腹水中菌数に及ぼす影響

同上注射後、菌 14×10⁶ 接種。24 時間後腹水採取、稀釈後サブロー寒天上培養。

(C) 静脈内感染マウスの腎臓内菌数に及ぼす影響

同上注射後、菌 2×15⁶ 接種、3日後撲殺両側腎臓を磨碎、稀釈後同上培養。

(D) 家兎に Chlortetracycline 250mg 12 日間経口投与同時に Vitamin 類夫々 5mg 皮下注射、薬剤投与後 6 日目に菌 40×10⁶ 皮下接種、一定時間後、皮下結合織の伸展標本を作成、細胞反応及び喰菌率に及ぼす影響につき検討した。

成績 以上4実験成績を総合判定すると、我々の実験条件下では、co-C 併用群が一番効果あり、以て VB₁ 及び FAD 併用群にやや効果認められるも VB₂ 併用群は無効であつた。尚 co-C 及び FAD 2 剤併用効果は明らかでなかつた。

(38) 腸内 *Candida* に対するトリコマイシン錠の効果

鈴木成美・中沢昭三

京都府立医科大学微生物学教室

トリコマイシンが *in vitro*, *in vivo* 共に *Candida* に対して、強力な抗生作用を示す事は今迄に度々報告して来たが、今回、私共は特に実験的に *Candida* を経口投与し、この *Candida* に対するトリコマイシンの効果を検討した結果、

1) 200g のラッテに於ける実験。

200g のラッテに *Candida albicans* M₁₀ を経口投与し次で6時間後に TRM を種々内服投与せしめ糞便 0.1g 中の菌数を調べた、その結果、2~5mg 投与により 24 時間後すでに著しく *Candida* は減少し 24 時間後には全く消失せしめ 0.5~1mg 投与によつてもその効果は著明であつた。

2) 2kg の家兎に於ける実験。

2kg の家兎に同様 *Candida* を内服せしめ3時間後トリコマイシン内服錠を 10 万単位及び 5 万単位投与しその結果 10 万単位では 24 時間後すでに糞便内に全く *Candida* を証明せず、5 万単位投与に於てもその抗生作用は著明であつた。

3) ラッテ及び家兎に於けるトリコマイシン血中及び尿中濃度測定。

今回の実験中に於ける TRM の血中及び尿中濃度測定の結果は総て陰性の成績を示した。この血中、尿中濃度測定に関しては別に発表する。

(39) カンジダ症の治療に関する実験的研究

螺良英郎・河村洋太郎・国府達郎
大阪大学第三内科

実験目的：従来行つて来たカンジダ症の治療に関する実験的研究よりも更に治療効果を適確にみる方法として、臓器培養法によることを試み、又、抗微生物質の経口投与が果して効果があるかどうかを実験的に研究することとした。

実験方法並びに成績：Candida albicans (1001株, Harvard株)の48時間培養菌を90~100万コマウス尾静脈内より接種、マウスはBM系体重20~23g、均一化したものを選んで一群5匹として実験に供した。臓器は乳鉢で十分磨砕後Pc, SM加食塩水で浮遊、稀釈し0.1ccをサブロー寒天培地で48時間培養その集落数を算定した。実験結果は、

1) 臓器培養の目的にはマウス睾丸内接種又は腹腔内接種は不適で静脈内接種法がよく腎の病巣及びその培養集落数が目標となりうる。

2) トリコマイシン(2,500u/mg Al法)10mcg/mouse接種日より8日間腹腔内注射を行った場合、肉眼的に腎病巣は治療群では殆どみられず、腎を始め他臓器の培養集落数も少ない。

3) マーゾニン0.4mcg/mouse8日間腹腔内注射でも各臓器の培養集落数の少ないことを認めたが、0.2mcg/mouse以下では殆ど差を認めない。

4) トリコマイシン(3,000u~5,000u/mg)を60u, 100u, 200u/mouseとして接種日より8~9日間経口投与した場合、投与量によつて多少の差はあるが、いづれも腎培養集落数が治療群において少なかった。

5) マイコスタチン50万u/l錠の内容を磨砕したものを125u/mouse9日間経口的に与えた場合も腎培養集落数の少ないことをみとめた。

6) トリコマイシン、マイコスタチンいづれの経口投与群においても肝、脾の培養集落数には影響がなかった。

7) 肺結核患者で糞便中に毎常多量に酵母を培養証明しうる者に、マイコスタチン1錠(50万u)/日10日前後与えた5例中4例はいづれも2~4日目より糞便中定量培養による酵母集落数の減少をみとめ、6~8日目には著明に減少が認められている。

考按並びに結論

実験的カンジダ症のin vivoにおける治療効果をみる方法として静脈内C. alb.接種マウスの腎病変及び腎臓器培養による方法がよいと思われ、これによつて抗微生物質(トリコマイシン、マイコスタチン)の経口投与で腎培養集落数が少ないことは興味ある点と考える。

(40) 化学療法下における人体内結核菌の生
態に就て

山中太木・田中英世・三浦正夫
大阪医大微生物教室
中野真人
今井晴風園

手術直前の喀痰内結核菌と空洞内結核菌と比較すると前者は鏡検陽性率は低いが、培養は塗抹陽性のもので凡て陽性である。又塗抹陰性のもので培養陽性に成る事があるが之に反して空洞内容では塗抹陽性のものであるが培養は陰性に成るものもある。ある喀痰では塗抹陰性培養陽性であるがその肺空洞内容では塗抹陽性培養陰性となるものもある。之の様な空洞内容菌で塗抹陽性培養陰性となる菌は私達の教室で分類しているII型~III型に属するものが多いと推察するものである。薬剤耐性に就ては今迄の処空洞内容菌の方がSM, PASの耐性獲得に於いては喀痰中の菌よりも一般に空洞内容菌の方が強く耐性を獲得しているものが多い。その他使用抗生物質量との関係等と共に観察した症例に就て一々検討し成績を述べる。

(41) 実験的結核性空洞を有する家兎に於ける
ストレプトマイシン耐性について

内田 誉・山口正民・小川彌栄
遠藤一男・竹内弘之
国立療養所刀根山病院

肺結核の治療に於て最も重要な問題は、空洞を有する肺結核症の治療と、化学療法に伴う耐性菌の出現である。

我々は此の問題を既に発表した実験的結核性空洞を用いて検討した。今回はそのうち家兎の肺臓に於ける実験的結核性空洞とストレプトマイシン(SMと略記)耐性について報告する。

型の如く感作した家兎を4群に分ち、第1群は牛型三輪株生菌1mgを肺内注射と同時にストレプトマイシン20mg/kgを毎日注射したものとし、第2群は生菌1mg肺内注射後、空洞の形成を確認し、その後SM毎日注射群とし、第3群は肺内注射に死菌の5mgを用い、空洞の形成後生菌の0.01mgを耳静脈より注入すると共にSMを以後毎日注射する群とし、第4群は対照群として生菌肺内注射のみとした。

此等の家兎を肺内注射後10週又はSM注射後6週間後より2週間毎に瀉血により屠殺し、無菌的に空洞内容物および空洞壁、または他の肺野細片を採取して定量培養してその耐性の有無を検討した。

何れの群にも耐性は認められず、空洞内容物と他肺野との間にも耐性には有無の差は認められなかつた。

(42) Pyrazinamide の尿中排泄に就いて (第2報)

山本 実・熊沢安正

府立羽曳野病院

伊藤文雄・青木隆一・荒木林三

阪大第三内科

吾々は曩に本年6月の結核病学会近畿地方会に於いて、第1報として発表したが、其後に得た成績を発表する。即ち、Pyrazinamide 内服患者尿を減圧濃縮乾固せしめ、これよりクロロホルムにて抽出して Pyrazinamide 以外の1新結晶を分離した。この結晶(P₁)を東洋濾紙 No. 51, 80% Ethanol にて展開した Paperchromatogram をモール塩溶液にて発色させると、Rf 0.86 に1コの Spot (澄赤色) を認め、これは患者尿を展開した場合の Rf 0.86 の Spot と一致する。この結晶は融点 194~195°C, 元素分析 C 62.95%, H: 6.35%, N: 17.26% (O: 13.44%) で紫外線吸収スペクトルに於て 287mμ にするどい吸収を認めた。又赤外線分析の結晶の詳細は省略するが、-CONH- のあること、Aromatic Ring のある事、 $\begin{matrix} >C-N \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$ の如きものがあること

とが確立され $\begin{matrix} & N & \\ & // & \\ O & -N & \\ & | & \\ & CH_2 & \end{matrix}$ の如き構造を持つもので

はないかと考える。この推定を先の元素分析の成績と比較すると、C及びHの割合がP. Z. A. と比較して相当増加しておるので、Alkyl 基の如きものが側鎖に入っているのではないかと考えておる。

以上我々は P. Z. A. 代謝産物の一つを結晶として分離しその化学的性状の一端を明らかにしたが、まだその化学構造決定に至っていない。今後更に研究を進める予定である。

尙元来分析及び赤外線分析は塩野義研究所の御厚意に依つた。厚く感謝する。

(43) INAH の安定性に関する研究

佐川一郎・江見 勇

京大結研小児部

我々は INAH の安定性に関して諸種の細菌学的操作による影響を検討した。INAH の測定には KELLY and POET 法及び掛見・青木法を用いて化学的に測定すると共に *Mycob.* 607 株を用いて生物学的活性をも

検討して見た。

その結果、次の結論を得た。

1) INAH 水溶液は加熱によつて著明に分解するが濃度が高くなるにつれて分解率は低い。

2) Kirchner 培地で作つた INAH 溶液は加熱しても分解は非常に少ない。

3) 溶液の pH は 5.0~6.0 が最も安定である。

4) 溶媒としてはクエン酸及びその化合物とアミノ酸の入つたもので安定で Tween 80 及び第二磷酸ソーダの入つたものでは非常に分解し易い。

5) Seitz 濾過器で濾過すると相当吸着される。

6) 培地の保存は固型培地の方が安定である。

7) 1% 小川培地の滅菌凝固操作によつて 10mcg/cc のものは 9.25~9.3mcg となり凝固水は 8.2~8.9mcg に低下。

8) 普通に作られた固型培地に INAH 溶液を重ねて1屋夜室温に水平に保持したものの表層1mmの部位の INAH 濃度は表示濃度よりやや高い。

9) 培養前処置によつて INAH は分解されるが苛性ソーダより硫酸の方が強い。

10) 亜硝酸ソーダ法或は次亜ブロム酸ソーダ法によつて水溶液や液体培地内の INAH は分解されるが家兎肝 Homogenate 内のものは分解され難い。

11) 以上の事は *Mycob.* 607 株を用いて生物学的にも裏付ける事が出来たが、一部化学的測定値より想像した程に不活性化していない場合もあつた。

12) V. B₂, V. B₆, Isonicotinic Acid の INAH との拮抗作用を *Mycob.* 607 株によつて検したが、50 mcg, 100 mcg の添加では全く拮抗現象を認めなかつた。

(44) INAH による結核発病防止並に治療 に関する実験的研究

内田 誉・三木勝治・加藤允彦

奥田良雄

国立療養所刀根山病院

結核初感染者の発病防止に化学療法剤を用いて効果があるであろう事は、化学療法剤の探索方法からも明かであり、PAS が有効である事は千葉等により報告された。然し抗菌力、服用の難易、耐性の問題等から考察して INAH が更に適当である事を我々は報告した。今回は INAH の投与量、投与方法及び投与期間に関する実験成績を報告する。

実験法。均一系マウス NA 2 に H37 Rv の冷凍乾燥菌(予研製)を 0.1mg 静脈感染せしめ、翌日より胃内に INAH を投与、一定期間後、脾肺及び全身の定量培養を、脾肺は小川氏 3% KH₂ PO₄ 培地、全身は同一%

培地で行い、0.1mg の接種材料より発育した平均集落数を比較した。

その結果。(1) INAH は 1mg/kg で明かな発病防止作用を示し、2.5~5mg/kg 即ち常用人体治療量では最良の成績を示し、それ以上投薬量の増加によつて成績の向上を認め難い。この点に就ては 1mg 以上の臓器培養により尙比較検討を加えたい。(2) INAH を 5mg/kg 毎日 1 回、2 日に 1 回及び 3 日に 1 回投与し、投与方法の検討を行つた処、毎日法が最も優れ、3 日に 1 回法が最も劣つて居た。この事実は INAH の治療に當つて参考になると考える。(3) 毎日投薬 3 週間の動物の肺及び脾 0.1mg から発育する集落は甚だしく、6 週では殆ど認められないが、3 週間投与後 3 週放置した動物では多数の集落が発育する。これは投薬で減少した菌が投薬中止後再び増殖したものと考えられる。なお長期の投薬を要するものと思われ、長期投与の成績及びそれに伴う耐性菌の出現等に関しては目下実験中で、後報の予定である。

(45) 新抗結核剤の結核に及ぼす影響に関する実験的研究 (第 2 報)

中院孝円・阪本彩児・生駒純一郎
河本和・安井雅典・小武敏郎
今村秀男・稲岡厚徳
神戸医大第一内科

Viomycin (VM), INAH pyrubic acid hydrazon (IP) 及び Pyrazinamide (PZA) に関する基礎実験の結果は第 12 回日本結核病学会近畿地方会で報告した。

その後行つた基礎実験では、PZA 未使用患者喀痰の SC 法による耐性測定では、全例 100mcg/cc で完全に発育を阻止するが、0.1mg 菌接種の 10% 血清加 Kirchner 培地での阻止力は 300mcg/cc であり、同一菌株より作つた INAH 耐性株に対し交叉耐性の様な現象を示した。これに対してはその理由を現在検討中である。IP の血中濃度については 2g 分 3 投与では INAH 及 IHMS より高濃度を長時間持続した。

臨床実験で、まず IP では INAH 未使用の患者 62 例につき下記の如き 3 群に分けて投与した。

- I : IP 単独 1 日 2g 分 3 毎日 (25 例)
II : IP 1 日 2g 分 3 毎日 + SM, 1 日 1g 宛週 2 回 (23 例)
III : IP 1 日 2g 分 3 毎日 + PAS, 1 日 10g 毎日 (14 例)

その成績は、解熱効果、食欲改善、咳嗽及び喀痰量の減少、赤沈値の好転、喀痰中結核菌の減少 (塗抹検査のみ) を認めた。副作用としては軽い胃腸障害が少数に認

められたのみである。

次に PZA+INAH 併用では、全然今迄に化学療法を受けたことのない 20 例に PZA 1 日 1.5g 毎日、INAH 1 日 0.2g 毎日投与を行つたが、早期に体温の好転、食欲の改善、咳嗽及び喀痰量の減少が見られ、且赤沈値の好転及喀痰中結核菌の減少 (塗抹のみ) が著明であつた。副作用としては、現在迄のところ関節痛及血痰が 4 週で夫々 2 例見られたのみである。

「レ」線像、喀痰中結核菌の培養成績等については目下検討中である。

(46) α, β -不飽和カルボン酸アミド型の 4-チアゾリドン誘導体の合成及び抗結核菌作用 (その 1)

谷山兵三・遊佐武彦・田淵鉄司
大阪大学薬学部
内田 蒼
国立療養所刀根山病院

Patulin 及び Penicillic acid が抗菌作用を有するのは、分子中に不飽和ケトン或いはラクトン結合が存在し、細菌の代謝に必須な SH 系酵素群と作用し正常な機能に干渉し菌の発育を抑制するのだと考えられる。又 α, β -不飽和ケトン或いはラクトン原子団を含む種々の化合物の抗菌機構につき検討の結果も、同様に二重結合に SH 基が附加する実験的根拠から、この推論を確認している。演者らが合成した 4-チアゾリドン誘導体の 5 位の活性メチレン基とアルデヒド類の縮合生成物が、その構造に α, β -不飽和ケトン型原子団 >C=C-C=O を有するカルボン酸アミドであることから、上述と同じ抗菌機構で結核菌の発育阻止を行い得るのではなからうかの推定で、しかもチアゾリドン核の 2 位の官能基の影響を考慮におき、チオ、オキソ及びイミノ基を有する種々の 5-arylidene-4-thiazolidone 誘導体を合成し、抗菌試験に供した。その結論はオキソ基を含むのが抗菌力が最強で、チオ基のものはやや劣るがこれに匹敵する。イミノ基は前二者に比し断然弱い結果が出た。先に演者らは 4-チアゾリドン核の基本構造をもつ 2 位の 4 種の置換体のうちで、ヒドラゾノ体が最強で、オキソ及びチオ基であるものがほぼ同じでこれに続き、イミノ基が最弱であることを報告したが、今回もよく似た結果が成立した。しかし被験化合物にはベンゼン核にヒドロキシル基、ニトロ基及びプロムとヒドロキシル基を併有する化合物、並びにこれらの置換基の位置異性体が使用されたが、これら化合物間の抗菌作用に及ぼす影響は一定の規則性が存しないようである。

これら 5-arylidene-e4-thiazolidone 系の諸種化合物

の合成は 2-thio, 2-oxo 又は 2-imino-4-thiazolidone と芳香族アルデヒド類を、濃硫酸とアルコール溶液、塩化アンモニウムとアンモニア水溶液、希水酸化ナトリウム溶液、又は無水酢酸ナトリウムと氷酢酸溶液で縮合を行い目的物質を得た。

(47) S-ethyl-e-Cysteine の効果及び Isoniazid-Pyrazinamide 併用の効果に関する動物実験的研究

内藤益一・前川暢夫・河崎 弘
神頭勝太・久保敏男・阪上喜平
京大結研第三部

S-Ethyl-e-Cysteine 及び Isoniazid と Pyrazinamide (PZA) の併用並に Isopropyl シアン醋酸ヒドライド (ICAH) の効果を検索する為に実験的前眼部結核性病変を起さしめた成熟感作海狸に薬剤を経口投与し、その前眼病変及び体重の経過並に治療終了後眼球、肺、肝、脾等の臓器の剖検所見を観察し併せてその定量培養を行った。投与量は Cysteine 300mg/kg, INAH 8mg/kg, PZA 50mg/kg, ICAH 60mg 及び 30mg/kg で前眼部病変指数は STEENKEN 及び BIETTI の使用せるものを改良した私案の指数を用いた。実験成績は Cysteine は ICAH 60mg 群と共に INAH 群に比して可成り体重低下し、前眼部病変、剖検及び定量培養成績では Cysteine 及び ICAH は特に優れた効果は認められず、特に Cysteine 群の肺の剖検成績は他群よりも不良で SOLOTOROVSKY の報告より稍劣つていると思われる。

INAH と PZA 併用群は体重経過に於ては INAH 群及び無処置群との間には大差なく、前眼部病変の経過に於ては INAH と PZA 併用群の方が却つて INAH 単独群よりも治療効果が劣つていた。臓器の剖検及び定量培養成績では PZA 併用群は INAH 単独群よりも稍良好であつたが PZA 併用群にも菌の発育を見たことは MCCUNE & TOMPSETT の mouse に就て行つた実験報告に多少疑問の抱かれる所と思われる。耐性検査成績は 11 週の投薬後では INAH, PZA 併用群と INAH 単独群との間には大なる相違が見られなかつた。

(48) 肺結核に対するテバフェンの効果に就て

吉田敏郎・北川良治・田井保良
中山建治・徳島馨・中村 彰
谷 辰二・増井一朗・東向一郎
今井節朗・河崎 弘・久保敏男
阪上喜平

京都大学結核研究所第 3 部 (主任教授 内藤益一)

私達はテバフェンの効果について基礎実験として、試

験管内結核菌発育阻止実験及び血中静菌力の消長に関する実験を行つた上、肺結核患者を対象として臨床的な検討を試みた。

テバフェンの一成分であるニコチンアルデヒド・チオセミカルバゾンに 10% 血清加キルヒナー培地に於ける発育阻止最低濃度はチビオンと略々同じく、又同培地に於てアイソニアジッドと併用すると、つまりテバフェンになるが、アイソニアジッドの効果を高め、チビオンとアイソニアジッドとの併用より僅かに勝る。

更に血中静菌力の消長については、志保田の方法によれば、ニコチンアルデヒド・チオセミカルバゾン単独では投与後 3~5 時間の間静菌力を有し、アイソニアジッドとの併用は、即ちテバフェンを投与したことになるが、アイソニアジッド単独より静菌力は長びき、アイソニアジッドとチビオンの併用より僅かに勝る。

以上の基礎実験より、テバフェンの使用は必ずしも無意義ではあるまいと考え、肺結核患者を対象として臨床的検討を試みた所、アイソニアジッド単独使用に比して、微熱及び胸部 X 線像に対する影響は 2 者差なく、体重、咳嗽に対する影響はテバフェンは劣るも、赤沈、喀痰量、喀痰中結核菌に対する影響はアイソニアジッド単独より好成績を示した。自覚的副作用は殆どなく、又肝臓機能及び血液像に対して特に悪い影響を与えていない。

最後に、使用期間が短いので、耐性発現に就いての検索は出来なかつたが、以上の基礎的及び臨床的成績より見てテバフェンの応用はアイソニアジッド単独使用より幾分の長所を持つてゐるのではないかと考えられる。

(49) 肺結核重症患者に対する Isoniazid 単独療法

辻 周介・大島駿作

京大結研第 5 部

日置辰一朗・渡辺晃雄・田中久勝

市立京都病院

平野 実

高雄病院

現在化学療法では 2 種以上の薬剤を使用することが原則となつてゐるが、吾々は Isoniazid が Streptomycin と違つて高度の耐性を得難く、又その耐性菌が毒力の低下している場合もあることを想像して、肺結核重症患者 24 名に夫々 Isoniazid 0.2~0.6g を連日 6 カ月~2 カ年間投与した。その治療効果と耐性上昇の程度を観察すると、Isoniazid 単独療法によつても耐性獲得の程度は予想外に低く、臨床所見も好転乃至不変で、特に注目に値することは常時排菌を伴う患者に於ても転移巣を作らない点で、薬剤の効果が持続していると考えられる。以