

上の理由により重症患者に就ても Isonidzid 単独療法が許されるものと考ええる。

(50) 実験的脳結核症の化学療法

佐川一郎・野上忠孝
京大結研

脳内の神経要素すなわち神経細胞, グリア, 神経線維及び髄鞘等が結核菌の侵襲によつて蒙る影響と, 結核治療過程に於ける其等諸要素に的变化について考察するためこの実験を行つた。

実験は健常天竺ねずみの脳内に 0.01 mg の人型菌 F 株を接種した後, 動物を 3 群に分ち, 対照群と菌接種後 4 日目より治療を開始したもの (第 1 群), 16 日目より開始したもの (第 2 群) に分類した。治療には SM 100 mg/kg, INAH 10 mg/kg を各単独に使用し, 治療開始後 6 週, 12 週に夫々屠殺剖検した。得た材料はフォルマリン固定後, 菌接種部附近で 2 分し, 一方をツェロイジン切片, 他方を凍結切片とし, 普通染色の他に Nissl 氏染色, グリア染色 (辻山氏法, Cajal 金昇汞法, 矢崎氏法等), Bielschowsky 氏神経原線維染色, 八代氏髄鞘染色, マタン III 染色等を併用した。

対照の動物は 18~26 日で全部斃死した。髄膜及び脳

実質に於ける炎症像は治療第 1 群でもかなり強度であるが, 内脳水腫の発現は殆んどない。第 2 群では高度の内脳水腫を示すものもあり, 早いものでは 60 日目頃から発現する。

組織学的には (1) 対照群では強度の結核性髄膜炎の像と脳実質に於ける広範囲の島嶼状の細胞浸潤を認める。神経細胞には単純性萎縮, 急性腫脹, 重篤性変化等を起こしているものが見られる。又マクログリアの活性化が目立ち, ミクログリア・オリゴデンドログリアを遊走細胞に交つて多数出現する。(2) 第 12 週では第 1 群, 第 2 群共に脳内には遊走細胞は殆んど見当らず, 注射部附近に脂肪変性に陥つた壊死巣を見る。周囲はグリアの進行性病変を来し増殖したグリアは周囲から壊死巣に入り込むが, その移行部ではグリアの退行性変化を見る。注射部以外の場所にも限局的にグリアの増殖が認められ, 脳室壁が特に著明で, 髄膜直下の皮質表層ではグリアの反応は割合軽度である。又特別の形として束状の線維性グリア増殖の形も見られる。治療群では神経細胞は壊死巣或いはその周囲, 又グリア増殖部位などではもちろん崩壊脱落しているが, 他の部分はほぼ健全な形態を維持している。

質問, 回答, および追加

(1) への質問 白羽彌右衛門 (大阪市大外科)

実験された患者の既往におけるストレプトマイシン注射の経験はどうか。

(1) の回答 塩田憲三 (大阪市大小田内科)

副作用を呈した患者に, 製品をかえて, これより大量与えても何等の副作用を呈しない場合のあること, また各社製品をかえて使用することによつて副作用があつたりなかつたりするところをみると, この副作用はアレルギー性反応ではなく, 製品に含まれる何か他の不純物の 1 次的作用と考えたい。

(5) への質問 川俣順一 (阪大微研)

1. 耐性復帰実験条件。
2. アミノ酸加培地に於ける発育状態の判定法。
3. アミノ酸はソートン培地に一つ宛加えたか。
4. アミノ酸利用状態の検討法。

(5) の回答 松田健吉

1. 耐性復帰を見た方法は時間的に切らず, Control と比較して発育したものを累代培養して経過を追及して耐性の復帰を見た。

2. アミノ酸は各培地 (Sautón) に単独各種のアミノ酸を加えて培地の管壁に上昇しかかつた頃を十として判定した。ペーパークロマトの際の判定は無菌培地に於いて最初 Rf を調べ, 有菌培地は 2 日毎に発育, スポットの大きさ, 色調等を参考にして無菌培地のものと比較して判定した。

4. アミノ酸の消失の判定はスポットの消失から判定した。

(6) への質問 鈴木成美 (京府大微生)

Tetracycline の再熱スビロヘータに対する抗菌作用は static action であるか, cidal action であるか。

(6) の回答 井口久男 (北野病院皮泌尿)

免疫現象に及ぼす Tetracycline の影響を検討したのであつて, 直接抗菌作用に対する影響を系統的には実験していないが, 試験管内の免疫血清との協力作用の有無を実験した際, cidal action の作用が強いのではないかと考える。

(7) への質問 川俣順一 (阪大微研)

PAS, INAH 結合物が PAS, INAH 耐性菌に対し効

果の劣る点に関する御意見。

窪田 一夫 (大阪細菌)

抗菌価を測定する場合、加熱による影響はないか。

(7) の回答

1. 窪田に対し。——水晶玉入丸コルベン中で磨砕稀釈してから、100°C 15 分間加熱している。この程度の加熱には使用薬剤の分解は起らないと考える。しかし、加熱の影響を詳細に比較検討したことはない。

2. 川俣に対し。——ニトロフラン環と PAS または INAH とが媒液中で分解して、これが個々に効力を発揮しているため、このような現象が起るのではないと考える。別個の機作によるものと思ひ、なお検討中である。

(8) への質問 山中太木 (大阪医大)

カルボニル基よりもメトキシ基のほうが興味があるのではなからうか。

(8) の回答 徳永 徹 (九大細菌)

化合物合成上の過程としてカルボキシル基を検討したが、今後なお種々の化合物についても検討したい。

(11) への質問 榊原 栄一 (大阪学芸大衛生学)

1. ChE の変化と同時に reduced glutathione の状態はどうか。

2. 生体内 As の解毒は G-SH と As がキレート化合物を作ることによって行われるというエグル氏説がある。この現象から G-SH と AM の関係は重要で AM が G-SH の活性を増した結果が、AM が As と単に拮抗したという現象のみを考えられるか。

(11) の回答 荒谷 春恵 (広大薬理)

1. 次期に行なう予定である。

2. AM が生体内機能を介して G-SH を活性化するというのももちろん考えられるが、*in vitro* でも AS と AM が拮抗するので、ChE を中心として As と AM が競り合うと考える。

(15) の追加 天津 正嗣 (大阪細菌研)

空气中及び人唾液から分離したブドウ球菌の抗生物質感受性を実験したが、PN, Ilo に対しては空气中から分離したものは唾液からのものより感受性が高いという成績を得ている。

(15) への質問 青阿 憲次 (京府大婦人科)

葡萄球菌の coagulase 反応陽、陰性による感受性の差異を認められたか。

(15) の回答 星崎 東明

検討していない。

(17) への質問 山中太木 (大阪医大)

只今供覧された像から直ぐ菌体表面構造の問題のみに限定できるか。例えば、グルコース加と非添加の場合に Ionic activity 等も他の 1 つとして菌体配列を左右する

因子として考えられないか。

(17) の回答 岸田綱太郎 (府立医大微生物)

菌が硬く結合してカートリッジ状になることに大きい特徴があるので表面構造の問題が先に対象となつたが、もちろん表面構造が変れば透過性も変ると考えて次の問題にしたいと思う。

(20) への質問 小林 裕 (京大小児)

使用培地の pH, および判定時間。

(20) の回答 荒井 英 (大阪市大白羽外科)

pH7, 判定時間 18 時間。

(21) の追加 徳永 徹 (九大細菌)

教室の太田によると、209P を用いて SM と有効濃度以下の AS, PN および Furacin を併用した場合、SM 耐性菌数の出現が前 2 者と Furacin との間で異なるという類似した事実を得ている。

(21) への質問 下平正文

1. ブドウ球菌 9 株について erythromycin-chlor-tetracycline 等量混合による耐性上昇を検討したが、このうち 3 株について演者の述べられたと同様な見掛けの耐性上昇を Erythromycin において認めた。このように菌株が異なつただけで見掛け上の耐性上昇を認める場合と、そうでない場合の 2 つがある。これらの菌株原株中の population の抵抗性を検討してみたが、なんらの変化はなく、ただ単独薬剤の恒量培養によつて耐性上昇する菌株の中にこのような現象を認めることができただけで、その他の原因は全く不明であつた。この点に関して他に何か知見があれば、御教示を乞う。

2. 継代接種菌量と population の分布を検討された菌量との関係。

(21) の回答 小林 裕 (京大小児科)

1. 恒量継代で耐性を獲得するかどうかについては菌株により差が認められるから、「見掛け上の耐性獲得抑制現象」が菌株によつて現われる時と現われない時があるのは当然と考える。演者の場合は同一菌株で組合せる薬剤により差を見たところに意義を認めた。

2. 接種菌量は 1 回ごとに測定していないが、だいたい $10^4 \sim 10^5$ /cc である。Survival curve の場合は 10^8 以上を接種しても 1.0 mcg/cc 以上に発育する集落は認められなかつた。

(23) の追加 藤井 武彦 (阪大微研病院外科)

Actinomycin の血管透過性に関する実験の一部として、家兎を使用、赤血球数、Ht 値、血液、血漿比重、血漿蛋白量を Actinomycin 200 mcg/kg 1 回投与後、18 時間まで検査したが、この実験の範囲では Actinomycin 投与により、特に血漿および血液水分の脱出により血液が濃縮するものと考えられない。

白羽彌右衛門（大阪市大外科）

1. ザルコマイシンによつて腫瘍組織間質の血管透過性が強められたり弱められたりすることを本年度化学療法学会で報告したが、演者の所見上血管透過性が抑制されたものはないか。

2. 追加者の検査は正常な生体での体液のうごきをみられたものゆえ、腫瘍の間質組織の血管のみを選択的にみているわけではない。それで結果がちがうのではないか。

(26) への質問 榊原栄一（大阪学芸大衛生学）

1. Co⁶⁰ 照射単独の作用は。

2. Azan は静注か皮注か。動物実験では静注で大変効果あるように思う。

3. Co²⁺ の形で Azan と混用するだけでも、御説のような有効傾向が観察された。

4. Co²⁺ のキレート化合物に Azan を convalent した形がいつそう有効のように感じられる。

(26) の回答 坂口治男（大阪市大婦人科）

1. Co⁶⁰ 単独照射の場合に、我々が演題で発表したとおり、AZM との併用群では投与照射後 10 日間発育抑制作用があるのが興味あることと思うが、単独照射の場合にも 10 日間の腫瘍発育抑制作用が見られるが、その抑制度は低い。また、エールリッヒ腹水癌においても検討し、すでに日本産科婦人科学会に発表した。

2. 実験動物として NA₂ 系均一マウスを用いておるが、AZM の抗腫瘍態度を見るためにその推移を比較検討した。

(26) への質問 白羽彌右衛門（大阪市大外科）

1. AZM を用いられた試験の剖検で肺その他の実質臓器に出血をみたものはないか。

2. 宮地教授が御出席ですが、抗腫瘍剤による悪性腫瘍の変性と他の原因によるものとを形態学的に区別するには、どうしておられるか。

(26) の回答 宮地 徹（阪大医学部）

腫瘍細胞の変性を主として観察した場合には、自然におこる変性と薬剤によるものとを区別することは、量的にはともかく質的には困難であると考えられる。しかし、もし薬剤が核分裂に影響を及ぼすのであれば、かなりよく区別しうる。

(26) の回答 藤森速水（大阪市大産婦人科）

コバルトと AZM との併用という意味は放射性コバルト C⁶⁰ と AZM との併用であつて、放射線の作用と制癌剤の作用との併用を観察したのである。

また、AZM の制癌作用は只今の報告のとおり、副作用は少ないが制癌作用は緩徐ながら認められたのであり、臨床的にも我々は制癌剤を用いる場合、性急に治療

効果をねらうことなく、緩徐ながら副作用を少くしながら治療効果を期待するほうがよからうと思う。

(26) の追加 川井 昭（阪大微研外科）

エールリッヒ腹水癌の増殖様式は使用マウスの系統によつてさうとう差異があるように思われる。この点抗腫瘍性有無の判定には充分慎重な検討が望ましい。

(26) の追加 芝 茂（阪大微研）

1. 細網細胞の増殖を見たことがないかということについては、或いは投与量によりそのような現象が起るか、或いはこの場合は質問者の云われる Sarkomycin とは違うのでそんなことが起らないのか、今お答えできぬ。

2. 同じ唾液腺でありながら阻止帯にさうとうの差のあること等は目下検討中である。

(26) の追加 玉城勝己

1. 死後全例に剖検したが、臓器に出血、癒着等を認めなかつた。

2. 静脈内投与においては、動物実験では行なつていないが、臨床的に 8-Azaguanine を静注群、筋注群、動注群とに分けて投与しているが、静注群は最も副作用つよく、出血傾向があるようである。また静注群と筋注群では現在のところ、効果の点に変わりないように思う。

(28) の追加 藤田 恵三（高松市立旭ヶ丘病院）

我々は本年度、本院に入院した日本脳炎様症状を呈した四国の奇病 2 名にマイアネシン（ミオセロール）を使用し奏効したと思われるので追加報告する。

第 1 例 6 才男子。7 月 4 日 39.5°C の発熱あり。翌 5 日意識濁濁、8 日日脳診断のもとに本院に入院。入院時顔貌やや浮腫状、無慾状、強度の頭痛を訴え、体温 38.5°C、頸部強直中等度、ケルニッヒ陽性。髄液は出血の為検査不能であつたが、翌 9 日からマイアネシン 10cc を 3 日間静注。初回注射翌日、体温は 37.4°C に下降、以後平常に復した。

第 2 例 16 才女子。8 月 12 日から頭痛、14 日意識濁濁、15 日体温 40°C、19 日日脳診断のもとに本院に入院。当時体温 37.5°C、顔貌無慾状、瞳孔、咽頭、胸腹部著変なく、頸部強直中等度、ケルニッヒ陽性。髄液所見は、水様透明、僅かに Sonnenstäubchen を認め、液圧 165 mmHg、パンデイ陽性、糖 88 mg/dl で軽度増加、細胞数 19/3。本例に対しマイアネシン 20cc を毎日、1 週間静注、同時にクロルテトラサイクリン（オーレオマイシン）1g を毎日投与。初回注射翌日、体温 37°C に下降、以後平熱となり、再び 5 日間微熱を継続、入院後約 7 日で意識は平常となり、多少言語障害を残したまま治癒した。

以上、日脳様奇病患者に対しマイアネシンを投与、本疾患を頓座させたとと思われる 2 症例を報告した。

(30) の追加

藤森 彬・辻岡俊明

(大阪市大臼羽外科)

私どもは筋注用テトラサイクリンを臨床に応用し、さらに血中濃度を測定し検討している。この製品はスライド(1)(略)のようである。まず50mg 1回筋注すると、つぎのスライド(2)(略)のように、1時間後に0.95~1.15mcg/mlであつた。その後10時間目には血中に殆んど証明しえない。つぎに50mg ずつ2回6時間毎に反覆筋注すると、つぎのスライド(3)(略)のような血中濃度がえられる。100mg 筋注では、つぎのスライド(4)(略)のように、30分後に2.7mcg/mlのピークを示し、また12時間後においても、血中に0.28mcg/mlのテトラサイクリンを測定できる。12時間後までの尿中排泄量は投与量の約55%であつた。つぎに100mg ずつ6時間毎2回筋注すると、つぎのスライド(5)(略)のような血中濃度がえられ、14時間後までの尿中排泄量は投与量の平均65%であつた。さらに100mg ずつ8時間ごと2回筋注すると、つぎのスライド(6)(略)のような血中濃度を示し、16時間後までの尿中排泄量は総投与量の平均52%であつた。200mgを1回筋注すると、つぎのスライド(7)(略)のような、血中濃度を示し、12時間後の尿中排泄量は投与量の平均55%であつた。さらに私どもは、壞疽性虫垂炎、虫垂炎穿孔性汎腹膜炎、および術後尿路感染症などの6例に対して、それぞれ100mgを8時間毎に筋注したところ、いずれも良果をえた。副作用は少く、また注射部位での疼痛がやや強いのが欠点である。

(31) の追加

梅原千治(東京医大内科)

マイアネシン或いはクロトルプロマジンはいずれも神経親和性の化学物質であり、これに対するウイルス効果があることは興味深い。なお、マイアネシンによる動物実験では臨床効果と逆の関係にあることも私達の発表成績の中にある。人と動物の差がみられることは、薬剤の対ウイルス効果を論ずるとき注意すべきことであろう。

西村治雄(塩野義研)

クロトルプロマジンはブドウ球菌、枯草菌、*lutea*, 溶連菌、デフテリヤ菌等では100mcg~50mcgで阻止するが、グラム陰性菌には100mcg以上でも抗菌力を認めず、ブドウ球菌でみたところでは、このものは殺菌の効果が著るしく、この殺菌効果はレチチンおよび血清(家兎)等によつて拮抗される。人型結核菌H₃₇Rvには12.5mcgまで抗菌力を示す。*In vitro*で演者のように併用効果が認められ、私等の成績ではstreptomycin, penicillinとは相加または相乗的、erythromycinとは相加的、chlortetracycline, tetracycline, chloramphenicolとは併用効果が認められない。一方、PAS, Isoniazid, Streptomycinとも弱度ながら、結核菌に対して併用効果が認められるが、*in vivo*のマウス実験的結核感染症にはなら認められるような併用成績は得られなかつた。

(38) の追加

大和人士(済生会岡山病院)

臨床他抗生物質が無効で、トリコマイシンのみが劇的に奏効した肺気管支カンディダ症のあることから、血中、尿中にトリコマイシンを証明し難いとする動物実験ではあるが、少くとも人体では有効なことから、本剤が結晶形で得られぬことと併せ考え、血中における状態が一種独得なのではないかと考えられる。

(41) の追加

鈴木修(三内)

体重2.5kgの家兎に予め強毒人型結核菌戸田株5mgで感作した後、同株25mgを10~10%ゼラチン液に浮遊し側胸壁を通じ肺内に注入、菌の肺注後約50日結核性肺空洞の形成を待つてSM1日量50mg或いはINAH1日量10mgを連日筋注したところ、SM使用群では60日投与後、またINAH使用群では55日投与後、それらの臓器からはそれぞれ使用薬剤を10mcg/ccを含む培地上においても多数の結核菌集落の発生を見、これは空洞内容物ならびに壁において著明であり、明らかに薬剤非使用群との間に著明な差を示した。

(第1回の本学会、第29回結核病学会総会等に発表、Chemotherapy 3巻5号に掲載)