

## 東日本支部第3回総会講演要旨

昭和 31 年 10 月 7 日 新潟大学医学部本館講堂に於いて

## (1) 直立拡散法による結核菌耐性測定法及び薬剤併用効果測定法

国立東京療養所 小川 政 敏

一般細菌の薬剤感受性測定法として拡散法が常用され、又薬剤の併用効果を判定する方法として最近 STREITFELD 等は平板培養による Strip-Gradient 法を案出し薬剤併用効果を簡単に判定できると報告している。私は第 2 回学会において結核菌の二重耐性と薬剤の併用効果に関して一定の法則は定め難く個々の菌について検討すべきことを述べた。

然るに結核菌の耐性測定には鶏卵培地による段階稀釈法が常用されているが、耐性度を連続的に測定できないこと、多数の試験管を要し殊に 2 剤以上の併用効果判定には各段階の濃度比を組合せた培地が多数に必要なため日常の検査に用いられない憾がある。私はこの問題を解決するため次の如き方法を試みたので報告する。

## I. 直立拡散法による薬剤耐性測定

中等大の試験管の側面を平坦にし、一定の大きさの特殊の形態の試験管を試作し、1% KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 鶏卵培地を作製する。この際培地は一定の厚さで水平に静置できることが必要である。普通の方法で被検材料を Alkali 処理して定量培養を行い、概ね凝固水が乾いてから試験管を直立させて、薬剤水溶液 0.5 ml を培地面にふれぬ様に注入する。ポリエチレン膜で管口を被つて、垂直に保つて薬剤を培地内に拡散させ乍ら、3~6 週間好気性培養を行う。判定には薬液上面から菌発育前線迄の阻止帯の長さを測定する。

上述の直立拡散法による耐性測定例を次に述べる。

## (1) SM 耐性測定

(i) 感性菌 H<sub>37</sub>Rv 株 0.01 mg/0.1 ml 接種

	SM 直立拡散法	SM 加熱凝固耐性培地
薬液 mcg/ml	400 mcg/0.5 ml	0 0.25 0.5 1
阻止帯長(cm)	6.0 5.9 5.8 平均値 5.9	卅 卅 卅 一 5 週判定

## (ii) SM 耐性菌 (痰より直接法で測定)

	直立拡散法 (400 mcg/0.5 ml)	普通耐性培地 0 3 10 100mcg/ml
阻止帯長 (cm)	2.9 3.0 3.0 平均 3.0	卅 卅 卅 一
菌発育状態	卅 卅 卅	卅 卅 卅 一

即ち、阻止帯の長さはよく揃い、耐性菌は感性菌より阻止帯が短い。

## (2) INH 耐性菌 (痰より直接法で測定)

	直立拡散法 (20 mcg/0.5 ml)	普通耐性培地 0 0.1 1 10mcg/ml
阻止帯長(cm)	卅 4.3 4.2 4.2	卅 卅 卅 一
菌発育状態	卅 2.9 3.0 3.0	

H<sub>37</sub>Rv 株では INH 20 mcg/0.5 ml 拡散培地に菌は発育しない。即ち、拡散法で培地上端は INH は 0.1~0.2 mcg/ml である。

## (3) PAS 耐性菌 (痰より直接法で測定)

	直立拡散法 (50 mcg/0.5 ml)	普通耐性培地 1 10 100mcg/ml
阻止帯長(cm)	卅 2.5 2.6 2.6	卅 卅 一
菌発育状態	卅 1.1 1.1 1.2	

即ち、3 例共、阻止帯の長さはよく一致している。

上の様に直立拡散法による培地内の薬剤濃度分布は、培地、薬剤濃度、判定時間等の諸条件を一定にするときは常に一定しており阻止帯の長さにより耐性度の測定が可能であると思われる。

## II. 薬剤併用効果の判定

直立拡散培地による併用効果の判定は次の 2 つの方法に大別できる。

(1) 混合拡散法： 2 剤以上の薬剤を 1 つの試験管で拡散させる。

(2) 稀釈・拡散併用法： 先づ段階稀釈の薬剤含有培地を作り、更にこの培地に他の薬剤を注加し、直立して拡散させる。

## 実施例

(1) SM・PAS 併用効果の判定 (H<sub>37</sub>Rv 株 0.01 mg/0.1 ml 接種)

予め平底試験管に段階稀釈に混じた PAS 耐性培地を作製し、菌を定量培養後、直立して SM 水溶液を注加し、直立拡散させ乍ら培養すると、SM 単独拡散培地が最も阻止帯短く、PAS 濃度が高くなるに従い阻止帯が長い (稀釈拡散併用法)。

菌を定量培養後、SM・PAS 混合水溶液を注入して直立拡散培養を行うと、SM、PAS 単独拡散法より著しく阻止帯は長い (混合拡散法)。

即ち、2法とも SM, PAS の H<sub>37</sub>Rv 株に対する協同作用は明らかである。

PAS 階段稀釈法 PAS 濃度 mcg/ml

	0	0.1	0.25	0.5	1.0	混合拡散法
SM 拡散法	400 mcg/0.5 ml					SM 400mcg/0.5ml PAS 50mcg/0.5ml
阻止帯の長さ(cm)	5.9	7.0	7.4	9.8	—	9.4
平均値	卅	卅	卅	+	—	卅

### (2) SM, INH の併用効果の判定 (H<sub>37</sub>Rv 株接種)

INH 稀釈, SM 拡散併用法では, SM 単独拡散法が阻止帯は最も短く, INH の濃度が高くなる菌苗発育も悪く阻止帯も長い。即ち, 協力作用がみられる。然るに之に反して SM, INH 混合拡散法では, SM 単独拡散法よりも阻止帯短く, 却つて拮抗作用がみられる。

この様に方法によつて相異なる結果を得たのは, 菌発育の時期 (growth phase) と薬剤作用の時期, 薬剤の濃度比などの組合せなどにより拮抗或は協力作用がおこつたものと考えられる。

INH 階段稀釈法 濃度 mcg/ml	0	0.05	0.1	0.25	混合拡散法
SM 拡散法	400 mcg/0.5 ml				SM 400mcg/0.5ml INH 20mcg/0.5ml
阻止帯長(cm)	5.9	6.6	7.5	—	5.5
平均値	卅	+	+	—	卅

### (3) INH·PAS·SM の併用効果

混合拡散法で判定すると [H<sub>37</sub>Rv 株 (0.001 mg/0.1 ml) 1% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地使用, 5週判定],

薬 剤	I.	P.	S.	1+P	1+S	S+P	1+S+P
濃 度 (mcg/0.5ml)	2	25	200	2+25	2+200	200+25	2+200+25
阻止帯長 (cm) (平均値)	7.5	6.5	4.0	8.0	7.4	7.6	8.4

即ち, 1+P, S+P は協力作用を認めるが, 1+S は前例と同様に I 単独より阻止帯短く, 拮抗作用の傾向をみる。1+P+S の3者併用が阻止帯が最も長く阻止効果が著しい。

### 結 論

特殊平底試験管を用いて培地条件を一定にして直立拡散法により, 菌発育阻止帯の長さを測定することにより, 薬剤耐性を測定できる。又薬剤混合拡散法や階段稀釈・拡散併用法によつて薬剤の各濃度比の組合せ培地を作製して, 薬剤併用効果を簡単に測定することが出来る。菌発育の時期と薬剤作用との関係, 種々の条件下にあら

われる阻止帯長の誤差等の基礎的な問題に関しては多数例につき現在検討中である。

### (2) INH 耐性結核菌の毒力に関する研究

(特に単個菌分離培養株を使用した成績)

東京大学附属伝染病研究所臨床研究部

北 本 治・岡田 吳昌・福原 徳光  
柴田 一郎・石井 省吾・高尾 泰  
小林 和夫・鈴木 実・小野みどり  
森 毅・芦刈 宏彰・知久 祝康  
早川 道夫

INH 耐性結核菌の毒力については, 当初 KARLSON & IKEMI, GOULDING, *et al.*, BARNETT, *et al.* 等によつて感性菌と大差ないものとされていたが, 1953 年 STEEKEN & WOLINSKY, MIDDLEBROOK & COHN, 平野及舟橋等によつて毒力の低下を見るのではないかと注目され始めた。現在迄に既に多くの報告があり, これらの報告を概括すれば, モルモットに対しては皮下接種法により毒力の減弱を認め, マウスに対しては静脈接種法により弱さを認めないという成績が多い。それらの成績を通覧して見ると一口に耐性菌と云つても, それが果してどの程度感受性菌の混入を除外していたかと云うことに若干の難点があると考え。我々はこの問題は臨床との関係が密接な重要事と考え, 可及的完全と思われる方法で実験を行い, モルモットに対する毒力は無毒ではないが著明に減弱していることを認め, 昨年 10 月本学会東日本支部第 2 回総会に於て発表した。今回は更に完全な実験を行いたいと考え, さきに我々が第 31 回日本結核病学会総会に発表した方法により, INH 耐性患者株よりマイクロマニプラトルにより単個菌分離培養した INH 耐性純系株を用いて, マウス並にモルモットにつき実験を行つたのでその結果を報告する。

#### 1) 実験方法

使用菌株としては 3 例の患者から分離した INAH 耐性株 3 株より, 既に我々が発表せる方法により単個菌分離培養を行い, 1% 小川培地に発生した集落から DUBOS 培地に 1~8 代移植継代したものにつき, YOUMANS 培地による耐性測定を行うと同時に, INH 10 mcg/cc 含有の DUBOS 培地中に増菌せしめ, 1 週後のものを適宜稀釈し, これを菌液として使用した。3 株の薬剤耐性は INH に関しては G 株 10 mcg, M 株 5 mcg, R 株 10 mcg/cc 主動耐性であつた。之等の菌株は何れもカタラーゼ陰性の菌である。又対照としては予研結核部より譲渡せられた凍結乾燥保存の H<sub>2</sub> 株 (v. u. 16×10<sup>6</sup>/mg) を使用した。

モルモットは体重 350~450 g のもの 28 匹を 7 匹づ

つの4群に、マウスは dd マウス 39 匹を4群 (R 群のみ9匹) とし、菌接種はモルモットにては右下腹部皮下に菌量 0.1mg 宛接種し、マウスには尾静脈内に同量を注入した。又モルモットでは、接種直前並に3週後、7週後の2回に亘り RÖMER 反応を行い、モルモット、マウス共に毎週1回体重測定の上、接種局所並に所属リンパ腺を観察し、3週後及7週後の2回に亘り半数宛剖検し、臓器の肉眼的所見を記載の上、肺、肝、脾の重量を測定し、その後各臓器を定量培養に対し、その際同時に直接法による耐性測定を施行した。

## 2) 実験成績

### i) マウス

マウスに対する死亡率は、H<sub>2</sub> 株接種群の死亡率最も高く、G 株は之に次ぎ、M、R の2株接種群では死亡率は甚少い。

臓器定量培養成績は全般的に3週群よりも7週群は著明に菌数は減少して居るが、G 群は H<sub>2</sub> に比し同等乃至より高度の菌増殖を示し、M 群は H<sub>2</sub> より稍々菌数は少く、R 群は最も菌数少く、臓器によつて僅かの菌を証明するのみであつた。即ち、我々が使用した3種の INH 耐性株については、G の如き強毒の株もあるが、R の如く弱毒化著明の株もあり結局マウスに対する毒力も菌株により種々のものが存在することを認めた。

### ii) モルモット

モルモットは菌接種直前全例 RÖMER 反応陰性であつたが、3週屠殺直前には H<sub>2</sub>、G、M 群に夫々2、3及1頭の疑陽性があり、他は全例陽性で、R 群は7頭中疑陽性3頭、陰性4頭であつたので、3週には H<sub>2</sub>、G、M 群は陽性のみ3頭づつ、R 群のみは疑陽性のもののみ3頭を屠殺した。7週屠殺直前には全例とも陽性となつた。4群の平均体重は、H<sub>2</sub> 群のみは如何なる理由によるか不明であるが、後半体重増加が著明で、他はマウスに対する毒力と並行して、G の体重増加最も少く、M 之に並ぎ、R では体重増加はかなり顯著である。

次にモルモットの臓器肉眼的所見は、マウスの場合と同様3週群に比し7週群では病変の程度が弱く、G 群は H<sub>2</sub> 群に比し寧ろ高度の病変を認め、M、R の2群では僅かの病変を見るのみであり、所属リンパ腺の変化を除けば、7週群では殆んど肉眼的病変は問題にならない位軽微である。

臓器定量培養成績を検討すると、やはり全般的に3週群よりも7週群の方が明らかに菌数は少ない。G 群はここでも最も顯著な菌増殖を認め、その程度は H<sub>2</sub> 群より遙かに高度である。M 群では1頭を除き、僅かの菌増殖を認めるのみで、R 群は全例培養陰性であつた。

H<sub>2</sub> 群の変化が期待よりも軽度であつたが、之は如何

なる理由によるか不明である。然し G 株は強毒菌と云うべく、M 株は著明に弱毒化せるものの如く、R 群に至つてはモルモットに対しては無毒であると云つてよいであろう。

尙接種局所には特に各群に有意の変化は認められなかつた。又今回使用したモルモット全例につき、S. C. C. を施行し全血阻止力を比較検討したが、モルモット間の個体差は認められなかつた。

定量培養と同時に付いた耐性測定は、H<sub>2</sub> は 0 mcg、G 及び M は何れも 50 mcg/cc 主動耐性であり、又動物通過後の各菌株につき発泡法でカタラーゼ反応を検したが、H<sub>2</sub> のみ陽性で他の3株は何れも陰性であつた。すなわち動物通過後も菌の性状は殆ど不変であつた。

以上、我々の付いた実験は単個菌より得た菌株を使用したので、若干の back mutant は存在するであろうが、最も純粋な INH 耐性株を用いたものとする。そして一口に耐性菌と云つてもその動物に対する毒力は種々の程度のものであり、株によつてはモルモットのみではなく、マウスにも毒力の減弱が証せられ、且つ毒力とカタラーゼ反応とは必ずしも並行しないと云うことを確認した。その毒力の相違は何故故生じて来るかと云う問題は今後検討して行きたいと考える。

### 〔追加〕 塚原 観 (新大細菌)

我々も鳥型菌につき、人工的に耐性を附与した菌株を用いて、次の所見を得ている。

動物接種法 供試動物、マウス、家兎、鶏。

- 1) 生存日数 INAH 耐性菌株に生存日数の延長を認める。
- 2) 剖検所見 粟粒結節の形成を主変とした、いわゆる Villemin 型の病変で、朝川によれば弱毒株に特有の病変である。厚株は Sepsis を主変とした Yersin 型の病像を示した。
- 3) 臓器からの抗酸菌の定量培養 INAH 耐性株、原株ともに多数の臓器から接種菌を証明しているが、耐性菌において特に少ないという所見は得ていない。

### 試験管内毒力判定試験

どの程度の信頼性があるかは疑問である。

- 1) DUBOS 中性紅反応
  - 2) DESBORDES Nil 青反応
- 1), 2) の反応では原株と INAH 耐性株との間に著差を認め難い。
- 3) WILSON の Potentiometric-reading-curve INAH 耐性株において WILSON の示した減毒株曲線に酷似した curve を得ている。

(3) サイクロセリンに関する基礎的研究

慶応義塾大学医学部内科

五味 二郎・伊藤 信也・栗田 棟夫  
青柳 昭雄・井上礼太郎

我々はサイクロセリンの毒性、試験管内抗菌力、試験管内に於ける DHSM との併用効果、マウス実験の結核症に対する治療効果に就て実験を行なつたので、ここに報告する。

我々の使用した薬剤はサイクロセリンの Ca 塩である。

1. 急性毒性

16g 前後のマウスを使用し、静脈注射、皮下注射の際の急性毒性に就て実験を行なつた結果は表の如くである。

表1 静脈内

mg/kg	400	500	600	700
死亡率				
死亡数/使用マウス	0/10	1/10	8/10	10/10
LD <sub>50</sub>	560 mg/kg			

表2 皮下

mg/kg	1,000	1,500	2,000	2,500	3,000
死亡率					
死亡数/使用マウス	0/5	4/5	4/5	5/5	5/5
LD <sub>50</sub>	約 1,400 mg/kg				

2. 試験管内抗菌力

菌株は H<sub>37</sub>Rv を使用し、培地は DUBOS Tween-Albumin 培地、菌量は DUBOS 培地 10 日培養液 0.1 cc で 3 週に於て判定した。その結果は、表 3 の如くである。

表 3

mg/cc	薬剤	Cycloserine	DHSM
100.0		—	—
50.0		—	—
25.0		—	—
12.5		+	—
6.25		++	—
3.12		+++	—
1.56		+++	—
0.78		+++	±
0.39		+++	+++
対 照		+++	

即ち、サイクロセリンの最低発育阻止濃度は 25 mcg/cc であり、DHSM は 1.5 mcg/cc であつた。

3. 試験管内に於けるサイクロセリンと DHSM との併用効果

表 4 に示す如く、サイクロセリンと DHSM は試験管

表 4 試験管内に於ける CS と DHSM の併用効果

DHSM \ CS	12.5 mcg/cc	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0
	mg/cc	mg/cc	mg/cc	mg/cc	mg/cc	mg/cc	mg/cc
1 mg/cc	—	—	—	—	—	—	—
0.5	—	—	+	+	+	+	+
0.25	±	+	+	+	+	+	+
0.125	+	+	+	+	+	+	+
0.06	+	+	+	+	+	+	+
0.03	+	+	+	+	+	+	+
0	+	+	+	+	+	+	+

内に於て軽度の併用効果を示すが、併し著明な相乗の効果とはいえない。

4. マウス実験の結核症に対する治療効果

マウスは d-d 系統系生後 5 週 17g 前後の雌を使用した。感染は強毒人型株黒野株の 1mg/cc 菌液を 0.1 cc マウス尾静脈より静脈内感染させ感染翌日より治療を開始した。サイクロセリン及び INH は全て経口投与し、SM は皮下投与、治療は 1 日 1 回 3 週間継続した。

治療群は 8 群に分ち、1 群 10 匹、無処置群は 15 匹のマウスを使用、各群共 2 週、4 週に各 3 匹を屠殺、8 週迄生き残つたマウスは全て 8 週に於て屠殺し、体重、生存日数、肺肉眼的所見、肺脾重量、臓器定量培養に就て検討した。

(1) 体重

サイクロセリン単独 1mg 群、3mg 群、並びに対照群は 3 週に於て体重減少を示し、他の群は何れも 3 週に於て体重増加を示した。

8 週に於てはサイクロセリン 1mg+DHSM 0.5mg 群並びに DHSM 単独 0.5mg 群の体重増加は最も劣る。

(2) 生存日数

平均生存日数に就ては表 5 に示す如くである。

表 5 生存日数

No.	マウス群	平均生存日数	備考
1	CS 1mg 群	26.0日	
2	CS 3mg 群	30.4日	
3	CS 1mg+DHSM 0.5mg 群	54.3日	
4	CS 3mg+DHSM 0.5mg 群	8週以上	33日目に死亡した1例は除外す
5	DHSM 1.5mg 群	8週以上	
6	DHSM 0.5mg 群	47.0日	
7	CS 1mg+INH 0.1mg 群	8週以上	
8	INH 0.1mg 群	8週以上	
9	感染対照群	23.0日	

(3) 肺の肉眼的所見

2 週に於てはサイクロセリン (CS) 単独 1mg 群、同じく 3mg 群に軽度の病変を認めた。

4週に於ては病変の少きものは INH 0.1mg 群, CS 1mg+INH 0.1mg 群, DHSM 1.5mg 群で, 次いで CS 1mg+DHSM 0.5mg 群, CS 3mg+DHSM 0.5mg 群であり, CS 1mg 群, CS 3mg 群, DHSM 0.5mg 群は対照群と差を認めなかつた。

8週に於ては INH 0.1mg 群及び CS 1mg+DHSM 0.5mg 群にやや病変が少なかつた。

表6 肺の肉眼的所見

No.	マウス群	2週	4週	8週
1	CS 1mg 群	±	卅	
2	CS 3mg 群	±	卅	
3	CS 1mg+DHSM 0.5mg 群	—	+	卅
4	CS 3mg+DHSM 0.5mg 群	—	卅	卅
5	DHSM 1.5mg 群	—	±	卅
6	DHSM 0.5mg 群	—	卅	卅
7	CS 1mg+INH 0.1mg 群	—	±	卅
8	INH 0.1mg 群	—	—	卅
9	感染対照群	卅	卅	

— 変化認めざるもの

± 病変があるが疑わしいもの

+

卅 半分以下位の肺野に Tuberkel 存在するもの

卅 卅 以上のもの

#### (4) 肺重量

2週に於ては CS 1mg 群及び CS 3mg 群は, 対照群よりやや小さい程度であり, 他の群はほぼ正常値を示した。

4週に於ては, CS 1mg+INH 0.1mg 群及び INH 0.1mg 群はほぼ正常値に近い重量を示し, 次いで DHSM 1.5mg 群が比較的少い値を示した。他の群では, 対照群と同じく増加が著明である。

8週に於ては, 4週に於て良い値を示した群も増加傾向は著明である。

#### (5) 脾重量

2週に於て脾重量の増加の著明なものは対照群, CS 1mg 群, CS 3mg 群, CS 1mg+DHSM 0.5mg 群, CS 3mg+DHSM 0.5mg 群, DHSM 0.5mg 群であつた。

4週に於ては, 対照群, CS 1mg 群, CS 3mg は脾重量は却つて減少した。

#### (6) 肺定量培養集落数

4週に於て, CS 1mg 群, CS 3mg 群が対照群と同様に無数の集落を証明したが, INH 0.1mg 群, CS 1mg+INH 0.1mg 群は集落数極めて少く, 他の群では DHSM 1.5mg 群がこれに次いで集落数少く, DHSM 0.5mg 群と DHSM 0.5mg に CS を併用した群とを

表7 肺・脾重量 (mg)

No.	マウス群	脾			肺		
		2週	4週	8週	2週	4週	8週
1	CS 1mg 群	263	137		295	712	
2	CS 3mg 群	363	185		323	859	
3	CS 1mg+DHSM 0.5mg 群	283	440	343	176	557	673
4	CS 3mg+DHSM 0.5mg 群	288	320	425	186	610	610
5	DHSM 1.5mg 群	188	577	352	182	360	490
6	DHSM 0.5mg 群	290	430	436	217	609	710
7	CS 1mg+INH 0.1mg 群	143	265	260	165	165	410
8	INH 0.1mg 群	117	267	373	163	198	423
9	感染対照群	339	197		366	893	

比較するに, 後者の方がやや集落数が少く, この傾向は2週後の定量培養成績にも見られた。

#### (7) 脾定量培養集落数

4週培養に於て, CS 1mg 群, CS 3mg 群が対照と同様に無数の集落を証明したが, INH 0.1mg 群, CS 1mg+INH 0.1mg 群は集落数極めて少なく, 他の群では DHSM 1.5mg 群がこれに次いで集落数少く, DHSM 0.5mg 群と DHSM 0.5mg 群に CS を併用した群とを比較するに, 後者の方がやや集落数が少く, 此の傾向は2週後の定量培養成績にも見られた。

以上の成績は, 肺定量培養の成績と全く一致する。

表8 肺・脾定量培養集落数

No.	マウス群	脾			肺		
		2週 10× 稀釈	4週 10× 稀釈	8週 10× 稀釈	2週 100× 稀釈	4週 100× 稀釈	8週 100× 稀釈
1	CS 1mg 群	90	∞		121	∞	
2	CS 3mg 群	53	∞		85	∞	
3	CS 1mg+ DHSM 0.5mg 群	17	42	∞	23	160	∞
4	CS 3mg+ DHSM 0.5mg 群	17	52	97	17	103	271
5	DHSM 1.5mg 群	4	29	3.1	25	66	76
6	DHSM 0.5mg 群	84	115	40	166	182	283
7	CS 1mg+ INH 0.1mg 群	1	2.4	86	2	1.4	33
8	INH 0.1mg 群	0.5	1.2	6.6	0.7	0.3	23.4
9	感染対照群	87	∞		∞	∞	

#### 結 論

我々は CS (Ca 塩) の試験管内実験並びに動物実験を行つた。

1. 急性毒性は静脈内 LD<sub>50</sub> 560 mg/kg, 皮下約 1,400 mg/kg である。

2. 試験管内抗菌力は H 37 Rv 株に対し 25 mcg/cc である。

3. 試験管内に於て CS と DHSM は軽度の併用効果を認めた。

4. 実験的結核症に対する治療効果を体重増加、生存日数、肺並びに脾定量培養成績からみると、CS 単独では殆んど効果が見られなかつたが、併し DHSM と併用した場合には DHSM 単独の場合よりも優れた効果を示した。CS と INH との併用の場合は、DHSM との併用よりも優れているが、INH 単独の場合よりも特にすぐれた効果は得られなかつた。

尚お現在 14 例の肺結核患者を CS で 1~3 カ月治療中であるが、臨床成績は他日発表する予定である。

#### (4) Pyrazinamide-INAH 併用療法、殊に切除例の検討

慶大三方内科

三方 一沢・勝 正孝・増井 準治  
佐伯 孝男

慶大 外科 石原 恒夫・池田 茂人

我々は昭和 30 年 3 月以降現在迄 1 年 6 カ月に亘り 19 例につき、PAZ-INAH 併用療法を行い、その臨床効果については既に報告を行つたが、切除例 4 例を得たので、そのうち 3 例の検索結果と経過の概要を報告する。

中等症 3 例は 1~12 カ月使用後、空洞消失、陰影縮小、排菌停止、その他一般状態が好転したので退院し復職準備中であり、他の中等症 7 例も経過順調である。巨大空洞を有した重症例は臨床症状の多少の改善と共に撒布薬の吸収の他には排菌状態に著変が認められない。1 例は 6 カ月後対側に Schub を来した。

切除例の概要及び切除肺の病理組織学的所見：

第 1 例、31 才、男子、左  $S_{1+2}$ 、 $S_{3c}$ 、 $S_{6a}$  区域切除施行、既往の化学療法は昭和 24 年に SM、PAS を約 3 カ月併用したのみで当時左人工気胸を 6 カ月行つた。昭和 30 年 8 月以降 SM、PAS、PZA、INAH 4 者併用を約 11 カ月間行つて切除、排菌状態は昭和 30 年 6 月化学療法施行前のみ塗抹・培養共に陽性、その時の薬剤抵抗性は SM にのみ 10 mcg の不完全耐性を示した。胸部レントゲン写真は断層写真共に 9 カ月後においては著明な陰影の縮小が認められた。

切除肺の病理学的所見は中等度に肥厚した肋膜の直下に小指頭大の被包乾酪巣と稍離れた部位に示指頭大の被包乾酪巣が認められた。

前者は崩壊は極めて軽微であつたが、被膜には尙特殊性変化が残存し灌注気管支には乾酪性気管支炎が認められた。後者は中等度の軟化、崩壊が認められたが被膜の線維化は可成りよく進んでいた。

第 2 例、20 才、女子、左上葉切除、昭和 29 年 2 月

より約 1 カ年 SM、PAS 併用後、昭和 30 年 3 月より PZA-INAH を 8 カ月使用後切除、本例は時々排菌し、PZA-INAH 使用前より各種薬剤に対し何れも 10 mcg 不完全耐性を示している。胸部レ線像においては PZA-INAH 併用 8 カ月後病影の縮小が認められた。

切除肺の病理組織学的所見は  $S_1$  に鶏卵大の硬性空洞が認められた。この空洞は多量の乾酪化組織を有し一部には白血球の浸潤も強く著明な崩壊像及び乾酪化組織内に可成りの量の血液が認められた。被膜は厚く、巨細胞類上皮細胞は少く、幼弱な肉芽形成が極めて著明で肉芽層内に白血球の浸潤が見られた。その外層は線維の増生が顯著で、種々の血管変化、即ち閉塞性終末動脈炎及び血管周囲結合組織増生等や淋巴球集簇等も認められた。又  $S_3$  に細葉性結節性病巣と癥痕化した空洞が認められた。本例は発見後直ちに化学療法が行われているが、治療開始時既に比較的高度の軟化及び洞化を示していたものか、或は化学療法中に増悪乃至洞化が進行していたものか何れかであり、過去における病変の激しさを物語るものである。

第 3 例、29 才、男子、右上葉切除、昭和 27 年より 28 年にかけて SM、PAS 併用、昭和 30 年 3 月より 9 カ月間 PZA-INAH 併用を行つたが発疹、頭痛のため中止、この際肝機能検査は特に異常値を示さなかつた。爾後 3 カ月間 SM、PZA 併用を行つて切除を行つた。排菌状態は PZA-INAH 4 カ月使用後より螢光顕微鏡法のみ陽性、然し 6 カ月後はすべて陰性、薬剤抵抗性は 4 カ月後 SM 10 mcg~100 mcg、INAH は 1 mcg へと上昇。胸部レ線像は 9 カ月後著明な陰影の縮小が認められ、断層写真においては中等大の空洞の消失が認められた。

切除肺の病理組織学的所見は  $S_2$  に拇指頭大の被包乾酪巣、 $S_1$  に拇指頭大の浄化空洞。 $S_{1, 2, 4, 5}$  における小被包乾酪巣、 $B_2$  の拡張性変化が認められた。 $S_2$  の拇指頭大の被包乾酪巣が一部軟化融解していたが、壁はやや薄くよく線維化していた。 $S_1$  の空洞の空腔内面は線維性で、一部にはフィブリンの膜が薄く附着しており、その下層には巨細胞、類上皮細胞が認められた。乾酪物質は既に完全に排除されており、結核性空洞の開放性治癒像を示していた。本例では壁の比較的薄い浄化空洞や被包乾酪巣と共に著明な間質の増生や肋膜の肥厚が認められた。これらは発病後約 1 年間不規則不十分な化学療法を行つた後約 1 年半不処置に過したものであり、おそらく PZA-INAH 使用前既に病巣の進展と軽快が繰返し行われたものに化学療法が行われた為と思われる。

以上の 3 例は術後何らの合併症もなく経過極めて良好である。

これら 3 例の中には空洞の開放性治癒及び癥痕化した

像も認められるが、又何れも線維化の傾向が強い。之等は化学療法開始時の病期或は病変の程度にも依るものであり、直ちに使用薬剤の特殊な効果にむすびつけるわけにはゆかないと思う。

### (5) ピラマイドによる尿路結核の治療

東京大学泌尿器科教室

市川 篤二・堀内 誠三

#### 症 例

尿路結核 37 例に PZA の単独及び INAH との併用療法を施行した。

患者の性別、年齢別及び患側別を第 1, 2 表 (略) に表示する。

37 例の腎結核に対して施行した PZA 単独及び INAH との併用投与を行つた。投与方法と症例数、その治療中に腎切除或は部分的腎切除術を施行した症例数を第 3 表 (略) に示す。

投与方法としては、PZA 3g 単独治療を A 群、PZA 1.5g 単独治療を B 群、PZA 3g と INAH 0.3g 併用治療を C 群、PZA 1.5g と INAH 0.3g 併用治療を D 群として観察した。

#### 1. 尿所見の変化

尿中蛋白、尿中白血球及び尿中結核菌の消長を A, B, C, D 群に分けて、その投与期間との関係をしらべた (第 4 表, 略)。

A 群では 1 カ月で一部に尿中蛋白及び尿中白血球の減少を認める例があるが、多くの症例は不変であり、効果は認められない。尿中結核菌についても消失した例は 2 例であり、2 例は一時陰性化を示したが、再び陽性化している。

B 群では 2 カ月以上使用の 1 例に稍尿所見の改善を認めた他は殆んど影響をあたえていない。

C 群は 1 例を除いて、総てが尿中蛋白の減少或は消失を来した。又同時に尿中白血球も著明に好転し、尿中結核菌も 2 カ月以上の使用例は全症例陰性となつた。

D 群も C 群と同様尿所見が著明に好転しているが 6 カ月以上の使用例 1 例に結核菌の再陽性化を見た。この症例は INAH 耐性菌を培養し得た例である。

#### 2. 膀胱症状の変化

自覚症状のうち頻尿及び排尿痛について検索した結果は第 5 表 (略) に示す通りである。

A 群に於いても、一部の症例を除いて 1 カ月内外で頻尿も排尿痛も消失或は軽快し、2 カ月をすぎると全症例とも自覚症状が消失している。

B 群も A 群と同様に 2 カ月以上の治療例は症状が消失している。

C 群、D 群は自覚症状は更に著明な改善を見ており、消失している症例が多い。

#### 3. 膀胱容量及び膀胱粘膜の変化

治療中に膀胱鏡検査を施行して、膀胱容量の変化、膀胱粘膜の結核性変化の消長を観察した (第 5 表, 略)。

A 群のうち半数は 2 カ月以内に膀胱容量が増加し、粘膜の結核性変化も 1 カ月で全治した症例がある。

B 群は 2 カ月で結核性変化が癒痕治療した例もあり、PZA の単独治療も膀胱の粘膜結核に効果を示す。

C 群及び D 群では特殊の症例を除いて、著明に効果を示し、膀胱容量は増加し、膀胱粘膜の結核性変化は治療に向つている。

#### 4. 長期併用治療例

両側腎結核の患者に PZA と INAH の併用療法を施行した。

症例 某 18 才、診断 両側腎結核兼膀胱結核、初診昭和 29 年 5 月 6 日。

尿中に結核菌を認め、膀胱鏡的に膀胱三角部上方に定型的結核性潰瘍を認めた。15 日静脈性腎盂撮影法により上記診断す。逆行性腎盂撮影は左側挿入不能であつた。16 日より PZA 3g と INAH 0.3g 併用療法を施行し、尿所見は漸時好転し、現在に到る。途中昭和 31 年 5 月 10 日より PZA 1.5g とした。次にその尿所見の変化を表示する (第 6 表, 略)。尿中蛋白は 3 カ月目より減少しはじめ 8 カ月より痕跡程度となり、11 カ月にして全く陰性化する。白血球は 1 カ月目より減少し 4 カ月目で更に減少、11 カ月目より殆んど陰性化した。結核菌は 3 カ月目より陰性化し、培養は 1 カ月目より陰性化した。このように併用療法は著明に尿所見を改善する例もある。次に本症例の腎盂像について考察して見よう。治療開始前は静脈性腎盂像 (I. P.) 20 分にて、右腎杯は全体に拡張し、特に不腎杯は円形に拡張している。左腎は中及び下腎杯は殆んど正常であるが上腎杯は不鮮明で破壊像を認める (写真 1, 略)。4 カ月の I. P. 20 分では右腎は殆んど腎盂像に変化なく、左側の中、下腎杯は正常上腎杯の形がやや鮮明に成つたかと思われる程度である (写真 2, 略)。7 カ月目の I. P. は右腎は殆んど変化なく、左腎は圧迫帯が不十分なるため不鮮明ではあるが上腎杯の形が稍規則正しく成つたかと思われる程度である (写真 3, 略)。次に 11 カ月後の I. P. は右腎著変なく、左腎は全体に型が規則正しく成つている (写真 4, 略)。その時の逆行性腎盂像は写真 5 (略) に示す通りである。

以上の例は PZA と INAH 併用による両側腎結核の長期治療を観察した 1 例である。

#### 5. 剔除腎空洞内結核菌とその組織像について

12例に腎剔除術及び1例に部分的腎剔除術を施行した。その化学療法の間、薬剤の総量、剔除腎の重量、手術前のI.P. 20分の排泄、尿所見、空洞内の結核菌、組織像について検索した結果を表示する(第7表、略)。

#### (イ) 空洞内結核菌

A群の3例は空洞内に結核菌を鏡検にて認め且つ培養に成功した。これ等はいづれもI.P. 20分像による腎機能検査で良好でないため、効果が不十分であるのかも知れない。

B群の1例はINAH 100日30.0g使用後にPZA 1.5g単独治療したものであるが、機能も一部保持されていた為か、空洞内に結核菌を認め得ず、培養も陰性であった。

C群の5例中鏡検培養陽性例2例で、他の3例は鏡検、培養共に陰性であった。この陰性3例中2例は腎機能が比較的良好であり、他の1例はPZA使用前にSM, PAS, INAHを使用していたためであろう。

D群の4例中腎機能が比較的良好に保持された1例を除いて、他の3例は鏡検及び培養により結核菌が陽性であった。

以上のことより、併用療法も腎機能が充分保持されていない症例には効果が少ないものと考えられる。

#### (ロ) 剔除腎組織に及ぼす影響

PZA単独使用群： 空洞壁に於ける結核性の病変はいづれの例に於ても進行を停止していない部分が認められ、急性病変の認められる場所も存在する。空洞壁の清浄化は極めて少いが、一部に上皮の再生を認める。空洞壁の結核性肉芽は一般に厚く密で、萎縮は少い。巨細胞も変化は余り認められず、実質内の小結節の類上皮細胞も著明な影響を認めない。

PZA・INAH併用群 一部を除いて空洞壁の結核性病変は進行を停止して居り、空洞壁も清浄化が起り、上皮再生も著明な例がある。又類上皮細胞は萎縮し、巨細胞の萎縮も認められる。腎実質内の結核結節は類上皮細胞の萎縮も著明である。以上の併用例では主としてINAHの影響と考えられるものである。

組織写真1(略)： A群104日使用例で空洞壁には乾酪物質が厚く、清浄化は起っていない。

同上2(略)： C群120日使用例で空洞壁の清浄化と類上皮細胞層の萎縮を認める。

同上3(略)： 同上患者の腎実質内の結核結節の萎縮。

同上4(略)： D群240日併用例、空洞壁が清浄化を示していない。

同上5(略)： 同上腎実質内結核結節の萎縮。

#### 6. 空洞内結核菌の耐性

併用治療を行って剔除した腎空洞内より結核菌を培養

し得た5例につきINAHの耐性を測定した。第8表(略)は治療前と空洞内結核菌について行った結果である。1例240日使用例は治療後1時陰性を示し、6カ月目より陽性化して剔除した例でINAH 10mcg迄耐性が出現していた。

腎結核患者でINAHの単独治療は、耐性の出現が早いので危険とされて居り、2~8週間で耐性が出現すると云われているが、現在迄に施行した症例では本例のみが耐性と成つたものである。

#### 7. 副作用

副作用については第9表(略)に示した通りである。

A群11例中5例に黄疸が発現した。このうち22才の女子の症例は治療後34日目に来院し黄疸を認め、直ちにPZAを中止、黄疸の治療を行うも、翌日より昏睡状態に成り3日目に死亡した。

B, C, D群では特に危険な副作用はなかつた。

以上の副作用のうちPZA 3g単独症例11例中5例に黄疸が出現したことは注目すべきことであり、PZAとINAHの併用例に黄疸を認めないことはINAHの使用が何等かの影響をあたえているのかも知れない。又肺結核患者に単独使用した報告に比して黄疸が多いことは、腎結核患者の外来治療にはPZA 3gは危険であるのかも知れぬ。しかしPZA 1.5gでは副作用は認められないので、腎結核患者にはPZA 1.5gが適当であろう。

#### 総括並に考按

37例の尿路結核に対するPZAの治療成績をのべた。

腎結核に対してPZA単独治療は、その尿所見、剔除腎の空洞内結核菌及び組織学的検索により、効果は期待し難い。PZAとINAHの併用療法では尿所見の改善は認められたが、剔除腎の空洞内結核菌の検索により、腎機能が良好なる症例を除いては、結核菌が生存していた。5例の空洞内結核菌についてINAHの耐性を測定して1例に10mcg耐性菌を認めた。腎組織像ではその影響は主としてINAH単独と同様の所見を示していた。化学療法の腎組織に及ぼす影響としてDICK等はSM+PASではSMの影響が主と成り、SM+INAHではINAHの影響が主であるという報告があるが、この場合もそれと同様にINAH単独と同一の影響を示すものと考えられる。

膀胱結核に対しては、PZA単独治療も、その自覚症状を消失せしめ、膀胱容量を増加し、粘膜結核を治癒、軽快せしめるけれども、併用治療群はそれ等の効果が更に著明であり早期に起つている。

副作用については、腎結核患者に外来的にPZA 3gを使用するのは危険がともない、1.5gが適当であろう。



## 結 論

- (1) 尿路結核 37 例に PZA の治療成績をのべた。  
 (2) 腎結核に対して、腎病変の高度の症例は PZA と INAH の併用療法も奏功しがたい。  
 (3) 膀胱結核に対して PZA 単独治療も効果を示した。  
 (4) 腎機能の良好な症例は空洞内に結核菌を認め得ず、培養不成功に終つたが、これは他の形式の併用療法と同様である。  
 (5) 腎組織に及ぼす影響としては PZA と INAH 併用例は主として INAH の影響と同様であつた。  
 (6) 副作用は PZA 3g を腎結核の外來治療に使用するには肝障害が多く危険であり、PZA 1.5g は副作用が殆んどなく適当である。

## (6) 肺結核症に対する INAH-PZA 併用療法

新潟県立三条結核病院

高橋 文雄・清水 佐・植木 一義

高橋 昭二・岩井 昭一・高館 考司

PZA の肺結核症に対する治療成績は我が国に於ても多くの報告があるが、私共も三共株式会社の提供をえて実験を行つたので報告する。

〔治療対象〕 入院中の肺結核患者 11 名に就て試みた。之等の治療前病状の概要を述べると、既往の治療としては PAS, SM, INAH が 3 例, PAS, SM が 6 例, 未施行の者が 2 例, 胸部 X 線所見はアメリカ結核協会の分類に依つた。即、軽症 3 例, 中等症 9 例, 重症 2 例, 空洞 6 例, 喀痰中結核菌は塗抹培養共に陽性 8 例, 塗抹陰性培養陽性 2 例で 1 例は夫れも陰性であつた。

〔治療方法〕 PZA 及び INAH 共に連日服用で投与量は PZA 1 日 2.0g, INAH 1 日 0.2g を毎食後同時に服用させた。

〔治療成績〕 臨床症状の軽快の判定を厚生省結核協議会の“肺結核の病状の判定基準”に依つて考察すると、次の如くなる。

〔体温〕 下熱して平熱 2 例, 不変 1 例, 他は始より平熱であつた。〔食欲〕 増加 4 例, 不変 1 例, 他は始より良好又は普通であつた。

〔体重〕 増加 5 例, 他は不変であつた。尚体重増加例の月毎の経過を示す。

〔咳嗽〕 消失 3 例, 減少 1 例, 不変 3 例, 他は始より欠如。〔喀痰〕 消失 2 例, 減少 3 例, 不変 5 例, 他は始より欠如して居つた。

〔赤沈〕 遅延 4 例, 不変 2 例, 他は始より正常であつた。尚遅延例の月毎の経過を示す。

〔喀痰中結核菌〕 1 週 2 回の塗抹検査で陰性化 6 例, 減少 1 例, 不変 1 例, 他は始より陰性であつた。又 1 週 1 回の培養検査では陰性化 7 例, 減少 3 例, 他は始より陰性であつた。

〔耐性検査〕 之は菌陰性化例が多く充分な検査は出来なかつたが 4 例のみに就て検査した所 4 例の INAH 耐性上昇は見られなかつた。PZA の耐性検査としては培地 (3% 小川磷酸加里培地) に 0.1 mcg, 1.0 mcg, 10 mcg, 100 mcg, 500 mcg, 1,000 mcg となる如く PZA を含有させ、之を用い 100 mcg を以て耐性菌とした。その成績は 1 例は治療前 100 mcg 耐性, 治療後は 1,000 mcg 耐性に上昇他の 3 例は治療前夫々 10mcg 治療後は夫々 500 mcg, 1,000 mcg, 1,000 mcg 耐性に上昇した。

〔胸部 X 線所見〕 軽快 I 6 例, 軽快 II 3 例, 不変 2 例, 空洞は 6 例中, 消失 1 例, 縮小 2 例, 他は不変であつた。之等の X 線所見の中著明に軽快せる数例を示す。

〔副作用〕 11 例中 7 例見られた。即、頭痛 1 例, 血痰 3 例, 関節 2 例, 心悸亢進 1 例を認めたが薬剤投与を中止する事なく対照療法で症状は 1~2 週間で消失した。

〔肝機能検査〕 尿では、蛋白, ウロビリノ, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 血液では、モイレングラハト, ヘパトサルファレイン, グロスの諸検査を 2 週 1 回施行したが 1 例も異常は認められなかつた。

〔転帰〕 6 カ月後の判定を厚生省結核協議会の“判定基準”によつてみると、略治 1 例, 軽快 8 例, 不変 2 例であつた。

〔結論〕 (1) 重症 2 例, 中等症 6 例, 軽症 3 例, 計 11 例の結核患者に PZA 1 日 2.0g, INAH 1 日 0.2g を 6 カ月間連日投与した。(2) 臨床症状, 即体温, 食欲, 体重, 咳嗽, 喀痰, 赤沈等の好転せるもの過半数で殊に菌陰性化は塗抹で 8 例中 6 例, 培養では 10 例中 7 例を示した。胸部 X 線所見は 11 例中軽快 9 例, 空洞は 6 例中, 1 例消失, 2 例縮小した。(3) 副作用としては若干のものを認めたが, 薬剤投与を中止する要はなかつた。肝機能検査では異常は認められなかつた。(4) 併用に依る INAH 耐性上昇は 4 例中 1 例も認められなかつたが, PZA は 4 例中 4 例とも上昇した。

## (7) 実験的関節結核(海猿)に於ける SM, PAS, INAH, Marsilid 及び PZA と其等併用法の効果比較

慈大整形外科

高山 瑩・佐藤 二郎・大戸 輝也

三好 邦達・井上 仁

吾が教室では SM が発見されて以来、主な抗結核剤を海猿の人工膝関節結核に用い、その効果を検討して来

たが、今回は9種の動物実験で、抗結核剤の種類、その投与法、並に之等の併用法につき詳細な比較検討を試みた。即ち、単独投与群は(1) SM 間歇群 (SM 1回 9,000 mcg, 週2回), (2) SM 連日群 (SM 1日 9,000 mcg, 連日), (3) INAH 連日群 (INAH 1日 7 mg, 連日), (4) Marsilid 連日群 (Marsilid 1日 7 mg, 連日), (5) PZA 連日群 (PZA 1日 175 mg, 連日), 等5群とした。併用群は、(6) SM+PAS 群 (SM 1回 9,000 mcg, 週2回+PAS 1日 200 mg, 連日), (7) INAH+PAS 群 (INAH 1回 7 mg 週2回+PAS 1日 200 mg, 連日), (8) PZA+INAH 群 (PZA 1日 175 mg, INAH 1回 7 mg, 共に連日), (9) SM+INAH+PAS 群, 即ち3者併用群 (SM 1回 9,000 mcg, 週2回+INAH 1回 7 mg 週2回+PAS 1日 200 mg, 連日) 等4群とし、結核菌接種後5週の始めより化学療法を開始した。又対照として非化学療法群を設けた。各群共、各週毎に一般状態、体重、局所々見をみ、更に結核菌接種後4週よりツ反応と、レ線撮影を施行した。而、結核菌接種後4, 14, 24 週に各々5頭宛剖検し、肉眼的、細菌学的、及び病理組織学的所見を検索した。但し、今回は細菌学的所見のみを報告する。以上の各群の罹患関節、及び肺、肝、脾、腎、及び所属リンパ腺等につき、教室の方法によつて、被検材料の2白金耳宛をスライドグラス2枚に塗抹し、Rhodamin-Auramin 重複染色法を行い、全視野を螢光法で検鏡した。又、培養法は1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地を使い、8週で判定した。

実験成績：罹患関節に結核菌の螢光法の陽性率は、単独群に於ては何れの実験群も結核菌の陰性化の傾向をみたが、SM 連日群の成績が最もよく、SM 間歇群は最も悪く、20週間の化学療法に依るも、尙、50%の陽性率を示した。次で併用群では3者併用群が最もよく、次にPZA+INAH 群であり、SM+PAS 群と INAH+PAS 群は少々高い陽性率であつた。然し、之等も週を追つて、PZA+INAH 群と略々相類する陰性化をみた。

次に之を培養法でみると螢光法と相類する陰性化の傾向を示した。即ち、SM 連日群と SM 間歇群では投与後10週で SM 間歇群が高い陽性率を示したが、20週では同様に陰性化した。尙、PZA+INAH 群は結核菌接種後14週迄の成績では他の群に較べて優れていた。内臓器内転移病巣の結核菌は、単独群では各群共、略々同じ様な傾向で、化学療法開始後10週で既に低い陽性率を示し、次第に陰性化の傾向を示した。但し、SM 連日群と間歇群を比較すると、SM 連日投与の方が少々優れていると思われる。併用群の成績は単独群と大差はない成績であつたが、10週では INAH+PAS 群が少々高い陽性率であつた。次に、培養法では単独群、及び併用

群共に20週ですべて陰性化しているが、併用群の中では INAH+PAS 群は螢光法の成績と同様に少々高い陽性率を示した。以上の如く単独群では SM 連日群と間歇群との間に、わずかの差こそあれ、長期投与により殆んど大差なく、又、INAH と Marsilid の間では、その優劣をきめ難く、同じ傾向を以て陰性化を示した。次に PZA 群は SM, INAH 群に匹敵するものである。尙、併用群の内では SM+PAS 群は INAH+PAS 群よりも、螢光法、培養法共に優れている。PZA+INAH 群は培養法では10週の成績であるので、他の抗結核剤と比較するには早計であるが、SM+PAS 群よりも少々優れ、且つ3者併用群に匹敵し得るものと考えられる。更に、単独群と併用群とを比較してみると、単独群に較べ併用群の方が効果的と思われる。即ち、併用群は3者併用群、PZA+INAH 群、SM+PAS 群、INAH+PAS 群の順に効果的であり、且つ、SM 連日群は SM+PAS 群と略々匹敵するものと思われる。次で、INAH 週2回投与の INAH+PAS 群では INAH 連日の単独群、及び PZA+INAH 群に較べ少々高い陽性率であつた。以上を総括すると、強力な抗結核剤の連日投与か、或は3者併用群の如く週4回投与の方が早期に陰性化の傾向を示す。然し20週の投与になると間歇群に於ても略々同様になる点より考えると、吾が教室で強調して来た長期、且つ強力な化学療法の施行の必要性を痛感する。

#### 結 語

- (1) SM 連日群は SM 間歇群に較べ、少々勝つてはいるが、長期投与になると、その差はわずかなものである。
- (2) SM, INAH, Marsilid, PZA 単独投与の成績は相似のものであつた。
- (3) 併用群では、3者併用群が最も効果的で、次が PZA+INAH 群であり、其他の併用群の間には大差をみながつたが、INAH+PAS 群は罹患関節、及び内臓器に就いても化学療法10週で SM+PAS 群よりも劣つてはいる。
- (4) 強力な抗結核剤の連日投与は間歇投与に較べ菌が早く陰性化した。20週の投与では略々同様の成績を示した。

#### (8) 結核の Pyrazinamide-INH 併用療法に関する研究 (第9報)

特に肝機能について

東京医科歯科大学

島本多喜雄・前沢 秀憲・名島啓太郎

Pyrazinamide と INH との併用療法の有用性は、過去約2カ年間に於ける略々1,000例の治療経験によつてみとめられ、Pyrazinamide の出現によつて従来の SM,

PAS, INH による結核治療はより有力となっている。

われわれは当初より、その肝毒性の検討を主眼とし、研究を進めて来たのであるが、ここにその興味ある知見を第9報として報告する。

#### 1. 観察対象

男 37, 女 34, 合計 71 例の肺結核患者に本療法を実施しているが、その重症度をみると、4/5 は中等症及び重症であり、既往の療法をみるとすでに SM, PAS, INH 併用をうけたものが過半数を占める。

#### 2. 治療効果

本報では治療効果の詳細についての報告は省略するが、全例について総括すると、治療前抗菌陽性例の 55% はすでに 2 カ月の治療で陰性となっている。その後一応陰性化しても再陽性化する例があるので、治療 1 カ年における陰性例は 40% となっている。他方、活動性病変を有する例についての胸部レ線像では観察期間の延長と共に著明改善をみるものが増加し、1 カ年では約 50% に達している。これが先に示した如く、半数以上に SM, PAS, INH の奏効しなかつた治療対象であることを考慮すれば、極めて優秀な成績と云わねばならない。

#### 3. 本療法中における肝機能異常例の推移

黄疸指数 10 以上, BSP 試験 (45 分) 値 10% 以上の症例数を各月毎に百分率で示すと、黄疸指数では不規則な変動は示すが、本療法前より 1 カ年まで有意の増加をみない。又 BSP 試験では漸減しつつ 1 カ年に至っている。

これに反して蛋白代謝に関係した CCF の + 以上 TTT の 6 以上, 塩化コバルト反応 R<sub>6</sub> 以上の症例をみると、その百分率は CCF, 塩化コバルト反応では夫々治療前の 25 及び 17% から 2~3 カ月の治療で一過性に減少するが、その後何れの検査でも 4~5 カ月を peak として異常例が一過性に増加し、CCF で 21%, TTT で 25%, 塩化コバルト反応で 15% となり以後次第に減少して TTT 及び塩化コバルト反応では 0, CCF では 8% となり、何れも治療前以下になっている。かかる血清反応にみる治療初期の変動は、治療を中絶することなく正常化しており、Pyrazinamide の肝毒性とみなすことは困難である。

#### 4. 本療法中における血清蛋白像の推移

日立蛋白汁による総蛋白濃度、濾紙泳動法による各成分の推移を図示する。総蛋白濃度, A:G 比, Albumin,  $\gamma$ -Globulin は 12 カ月までの治療期間中には有意の変動を示さない。このことは先に述べた血清反応の一過性異常化の機序が、血清蛋白像に影響する如き持久的なものではないことを示す。

#### 5. 肝機能異常例に本療法を実施した場合の成績

何れかの検査において肝機能異常を示す 12 例に本療法を実施したが、その成績をみると、治療中有意の変動を示さない 1 例を除いては何れも 1~2 カ月以内に正常化し、その後異常化をみたものは皆無である。

本療法が結核治療に採用された当初、肝機能異常例には Pyrazinamide を投与すべきではないとする見解があり、米国研究班の方針でもあつたが、われわれは当初よりこの成績に疑義を抱き、敢えてかかる観察を行つたものである。而してその誤謬を立証しえたもので、Pyrazinamide の肝毒性を評価する際に重要な知見と考える。

#### 6. 黄疸発生と薬物に対する特異反応の既往との関係

われわれは先に Pyrazinamide-INH 療法を行つた際に薬物に対する特異反応の既往を有する 5 例中 3 例のみに黄疸が発生し、かかる既往のない 81 例には全くみられないことを報告した。

ここにかかる異常な既往を有する 5 例の黄疸指数の経過を報告する。即ち黄疸発生をみた 3 例は何れもそれ以前の肝機能検査で全く異常なく経過したものであることは注目される。

特に BSP により悪心、嘔吐、皮膚発赤、静脈炎などの異常反応を示す 3 例の経過をみると、その 1 例は 6 カ月目に BSP 注射後発熱と共に黄疸をみとめ、他の 2 例では定期的な BSP 試験により次第に黄疸指数が増加し、5 カ月より BSP 注射を中止してからは正常化したものである。今日では BSP 試験は肝機能検査のうちで最も一般化したものの一つであり、かかる症例のありうることは充分注意すべきものであろう。

#### 7. 結 び

Pyrazinamide-INH 併用療法の研究から主として肝毒性検討についての成績を報告した。

治療初期に蛋白代謝に関係した血清反応に一過性異常化がみられるが、血清蛋白像には有意の変動がなく、その詳細は今後検討を要するが、かかる一過性の異常化により直ちに本療法を中止することは意味ないことと思われる。

肝機能異常例に本療法を実施して何ら増悪をみないのみか殆んどすべての症例で迅速な正常化をみたに反し、薬物に対する異常反応の既往を有する例では治療中肝機能正常であつたものに突然黄疸の発生した事実を示した。即ち、われわれの成績では本療法の肝毒性は特異例を除いては何ら憂慮すべきでないことを主張したい。而して特異例の発見には、既往歴の詳細な検討が有力な手段であると考えらる。

## (9) オリエントマイシンの臨床的研究

東京医科歯科大学医学部臨床生理学教室  
島木多喜雄・仙波 義夫

## I. 緒 言

Orientomycin (以下 OM と略す) は、黒屋教授により仙台市の土壌から分離された放線菌、K-300 より精製結晶化された抗生物質で、無色針状の結晶は水に溶け易く、弱アルカリ性に於ては比較的安定である。又グラム陽性菌、グラム陰性菌及び結核菌にも働く広範囲の抗菌スペクトルを有し、米国で ROGER, HARNED, 及び ELENOAR, KLOPP によつて発見された Cycloserine と近似した物質であると云われている。

我々は最近 OM を用いて肺結核患者 7 例に臨床実験を行い、1 例は 5 カ月、他の例は 2 カ月連用した。その結果をここに報告する。

## II. 症例及び投与方法

(1) 症例 重症 4 例、中等症 3 例である。既往の化学療法は中等症の 1 例を除いて、SM, PAS, INH を相当量受けている。

(2) 投与方法：全例とも、OM 0.5g を 1 日 1 回就寝時に服用させ、そのうち 3 例は単独使用、他の重症 4 例は PZA, INH 併用療法施行中、更に本剤を併用させたものである。

## III. 治療成績

(1) 体温：7 例中、6 例は投与前 38.0°C 前後の発熱があつたが、下熱して平熱となつたもの 2 例、微熱 1 例、不変 3 例である。

(2) 体重：増加 3 例、不変 3 例、減少 1 例である。

(3) 食慾 OM 服用により食慾は障害されなかつた。増加 4 例、不変 3 例である。

(4) 咳嗽、喀痰：消失 1 例、減少 3 例、不変 3 例である。

減少例では、服用 3 日目頃より膿性痰の減少がみられた。

(5) 血沈 全例共投与前促進していたが、正常化したもの 2 例、遅延 4 例、不変 1 例である。

(6) 喀痰中結核菌：塗抹培養共に陰性 1 例、塗抹のみ陰性 2 例、不変 3 例で、他の 1 例は始めより陰性である。

(7) X線所見 中等症 3 例はいづれも、X線所見の好転が起り、特に新鮮例では、陰影の縮小、空洞の消失がみとめられた。重症 4 例は不変である。

## IV. 副作用

PZA, INH, OM の 3 者併用を行つた 4 例中、2 例に関節痛が起つたが、PZA によるものと思われる。其の

他に一過性軽度体温上昇 3 例、不安神経症 1 例、一過性眩暈 1 例、貧血 1 例を経験したが、本剤によるものであるか否かは不明である。

尿肝機能検査では、特別異常なく、眩暈を訴えた 1 例は脳波の検査を行つたが、異常波の出現はみられなかつた。

## V. 総括及び結論

我々の研究対象となつた 7 例は、1 例を除き既往に SM, PAS, INH を相当量使用し、且つ之等の薬剤に抵抗した症例であり、全例に好結果を得られなかつた。しかし中等症では臨床所見、特に X線所見の好転がみられた。副作用は一過性体温上昇、不安神経症、眩暈、貧血をみとめたが本剤によるものであるかは不明である。

以上、我々の治療成績は症例の数、及び観察期間も短い。しかし OM 0.5g 1 日 1 回服用により、一般及び X線所見の好転をみとめたことは、今直ちに OM の抗結核性化学療法剤としての効果に帰せしめることは出来ないが、少くとも今後検討の価値あるものと認めた。

## (10) 呼吸器系疾患における各種細菌の対投生剤動態 (第 II 報)

ブドウ球菌について

慈恵医大上田内科

上田 泰・口羽 二郎・長谷川 勢  
中山 脩郎・矢崎 博通

呼吸器系疾患々者の喀痰、鼻咽腔粘膜より分離した黄色ブドウ球菌について前回に引続き次の 2, 3 の実験を行つたので報告する。

## (1) サルファ剤に対する感性

東京都心病院、郊外病院、都内会社診療所の 3 カ所の患者及従業員の喀痰、鼻咽腔から分離したブドウ球菌についてサルファイソキサゾール並びにサルファダイアジンに対する感性を試験管内に於て測定した。その結果はペニシリン等の各抗生剤におけると全く同様に、都心病院及都内会社診療所のものは極めて高い抵抗性を示し、郊外病院よりの分離菌では耐性株は比較的少く感受性のある傾向がみられる。

なおこの中サルファイソキサゾールに耐性菌株は殆ど全部サルファダイアジンにも抵抗性を有し、両剤間の感性の相違は殆ど認められない。

## (2) 各種抗生剤に対する感性態度

上述の分離菌の各々についてペニシリン、ストレプトマイシン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ロイコマイシンに対する感性を測定し各剤間の関係を検討した。このうち、ペニシリンに対する感受性を高度耐性、比較的耐性、比較的感性、