

梅毒家兎骨髓炎に対するペニシリン療法の実験的研究

常 田 健 一

横浜市厚生病院

(昭和 27 年 4 月 15 日受付)

急性化膿性骨髓炎は改めて述べるまでもなく、かつては全身感染症を誘発して生命に対する予後不良のみでなく、殆んどすべての症例が続発性慢性症に移行して治療困難な瘻孔や関節機能障害を屢々後遺し、外科方面ではむしろ嫌悪されていた疾患の一であつた。而るに Penicillin (Pc) の登場により、早期に適当な治療を加えれば殆んど慢性症に移行することなく、比較的短日時に完全治癒を営むいわば予後良好な疾患とまで了解されるに至つた。

然しながら古来如何なる理想的な療法と雖も、或る程度の例外はつきものであり、本症の Pc 療法にもその一面を把握することが出来る。即ち、慶大外科 川内⁴²⁾の述べる如く、血液ワ氏反応陽性者の急性化膿性骨髓炎に対する Pc 療法の効果は、ワ氏反応陰性者の骨髓炎に対する効果とは異り、屢々慢性症に移行して後日腐骨剔出術を必要とする場合が多い。梅毒スピロヘータが Pc に極めて感受性であることを考えると、この事実は一見不可思議にも思われるのであるが、著者もかかる数例を経験している。

そこで著者は何故にかかる結果を招来するかという原因を究明するため、家兎に梅毒スピロヘータを接種し、更に実験的骨髓炎を惹起させ、Pc 療法を系統的に行つて全身状態、血液所見、レ線所見並びに病理組織学的所見を検索して、若干の成績を得たので報告する次第である。

実験材料並びに実験方法

1) 実験動物。約 2 kg 内外の雄性白色家兎を使用し、実験前血液ワ氏反応を検査し、陽性を呈したものは除外した。

2) 実験的梅毒接種法。梅毒スピロヘータは北里研究所で家兎の睾丸に継代接種したものをを用い、罹患睾丸のエムルデオンを家兎の両側睾丸内に確実に注射接種し、3 週～1 カ月を経て睾丸の腫脹、硬結更に一部潰瘍を形成し、睾丸内容より確実にスピロヘータを証明したものを実験梅毒家兎とし、凡そ梅毒接種後約 3～4 カ月目の家兎を実験に用いた。その際血液検査は殆んどがワ氏反応は強陽性沈降反応(北研法、村田法)は陽性であつた。

3) 実験的骨髓炎惹起法。川内氏法⁴³⁾に従つて家兎の脛骨に実験的骨髓炎を発生させた。即ち、家兎の脛骨骨

幹上部に約 2.5 cm の間隔に骨錐で 2 個の小孔を作り、電気装置に連結した 2 本の銅線の先端をその骨孔より骨髓迄挿入し、交流 50 V, 22 MA を 8 分間通電した。その後寒天培地に 24 時間培養した黄色葡萄球菌 209 P 株の浮游液(滅菌生理的食塩水 1.0 cc に菌 4 mg)を 0.25 cc づつ上下孔より密に骨髓内に注入し、皮膚縫合を行つた。尚使用した菌の Pc 感受性は 0.01 u/cc である。

4) Pc 投与法(表 1)。Pc は結晶 Pc-G-Na 塩を使用し、溶解濃度を 10,000 u/cc とした。1 日投与量を 6,000 u/kg と 10,000 u/kg の 2 種類とし、夫々 1 日 2 回 10 時間毎に大腿筋肉内に分割注射した。注射開始は骨髓炎発生後 2 日目(48 時間)、4 日目、7 日目に、継続日数を 3 週間とした。これにより無処置群を A 群、Pc 6,000 u/kg 7 日目開始群を B 群、4 日目開始群を C 群、2 日目開始群を D 群、Pc 10,000 u/kg 2 日目開始群を E 群とし、梅毒家兎と対照家兎(各群の非梅毒家兎)を比較観察した。

表 1 実 験 群

実験群	ペニシリン 当 kg 1 日単位	開始日	梅毒例	対照例
A	—	—	8 例	5 例
B	6,000 u	7 日	3 例	2 例
C	6,000 u	4 日	1 例	1 例
D	6,000 u	2 日	3 例	2 例
E	10,000 u	2 日	6 例	3 例

5) 血清及び骨髓内の Pc 濃度測定。予防衛生研究所製標準結晶 Pc-G-Na 塩を滅菌蒸留水に 10,000 u/cc の割合に溶解したものを 5,000 u/kg 家兎の大腿筋肉内に注射し、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間目に耳静脈より採血し、血清を分離し直ちに測定に供した。骨髓内容は脛骨骨幹部で骨髓に穿孔し、注射器を以て密に静かに吸引、採取した。Pc 濃度測定は鳥居氏重層法或は鳥居氏毛細管法を用いて行つた。尚実験的骨髓炎発生後 2 日(48 時間)目の家兎に就いては Pc 注射後 30 分、1 時間、3 時間目に測定を行つた。

6) 一般所見並びに血液所見。一般所見としては体重の増減と体温を測定し、血液では白血球数、赤血球沈降速度及び白血球百分率(偽エオジン嗜好白血球の%)を観察した。以上の諸検査は実験日と、術後 2 日目、4 日

目, 7 日目, 2 週目, 3 週目, 1 カ月目及び 2 カ月目に行つた。

7) レ線学的検査。レ線撮影は実験的骨髓炎発生後 1 週目, 2 週目, 3 週目, 1 カ月目及び 2 カ月目に行つた。動脈撮影は股動脈に 70% ウロコリンを急速に注入撮影し, 骨髓炎を起さない場合と, 骨髓炎発生後 2 日目のものに就いて観察した。

8) 病理組織学的検査。実験的骨髓炎 1 カ月目及び 2 カ月目(死亡例は各当日)の家兎に就いて, 各例とも心, 肝, 腎, 脾, 肺等の主要臓器及び実験脛骨の骨, 骨髓組織を型の如く標本に作製し, ヘマトキシリン, エオジン染色, マロリー染色を行い鏡検した。脱灰には蟻酸を用いた。

実験成績

骨髓炎発生家兎 45 例中 5 例は実験脛骨骨髓内及び心臓血より培養により黄色葡萄球菌を証明し, 菌血症のため斃死した。何れも Pc 療法を行わなかつたものである。梅毒家兎は 13 例中 4 例, 約 30% に, 対照家兎は 8 例中 1 例, 約 13% に菌血症による死亡を認めた。

A 一般所見並びに血液所見

1) 体重。平均体重は梅毒家兎 2.78 kg, 非梅毒家兎 1.802 kg で, 体重の増減は対照では実験的骨髓炎発生後 2 日目, 4 日目と減少し, 大体 7 日目に減少の頂点を示し, 2 週目も略々同等の減少値を示した。3 週目には体重減少は軽減し, 1 カ月目に凡そ旧位に復し, 2 カ月目には増加を認めた。梅毒家兎では各日軽度ながら稍々減少度が多く, 1 カ月目にも尚減少を示していた。各 Pc 治療群に於いても概して以上と同様な体重の増減過程を示し, 一般に梅毒家兎の減少程度が稍々多かつた。

2) 体温。実験前梅毒家兎及び非梅毒家兎共に体温の平均値は 39.2°C で, 全例中 38.8~39.6°C 間にあるものが 89% であつた。骨髓炎発生後 2 日目, 4 日目には梅毒家兎, 対照家兎共に軽度の発熱を認めたが, 7 日目には平温に復し, 特に両者間に差は認められない。Pc 治療群では可成り効果があつたと思われる D 群の対照と, C 群に於いて 4 日目既に平温値を示していた。

3) 白血球数。実験前梅毒家兎及び非梅毒家兎共にその 90% の白血球数は 5,000~12,000 の間にあつた。骨髓炎発生後 4 日目, 7 日目は両者共に平均値は正常域にあつたが, 僅かに上昇の傾向を示すようである。しかし Pc 治療各群では白血球のピークは一定せず, 変動著明で, 病変度との関係を認め難い。

4) 赤血球沈降速度。実験前梅毒家兎, 非梅毒家兎を問わず殆んどが 0.5~1.0 の数値を示した。実験後 2 日目軽度の促進を認め, 4 日目, 7 日目にピークを示し, 中等度の促進を認めた。梅毒家兎では対照に比して稍々促

進度高く, 3 週目尚半数近くが軽度促進を示したが, 対照では 3 週目正常値に復していた。Pc 治療群では症状の軽い D 群の対照家兎と E 群との血沈速度はおそく, 一層病状の軽微であつた E 群の対照例では 7 日目既に正常値近く下降していた。

5) 白血球百分率。実験前その平均値は梅毒家兎では 28.6%, 非梅毒家兎は 31.6% で両者間に特に差は認められない。全例の 88% は白血球百分率が 15~45% 間にあつた。実験後対照家兎では 4 日目, 7 日目, 2 週間目と増多の傾向を示したが, 3 週目には正常域に下降した。梅毒家兎は前者より幾分増多の傾向は高く, 2 カ月目に正常値を示した。このような関係は Pc 治療を行つた B 群, C 群でも認められたが, D 群では梅毒例が 3 週目に正常値を示したにも拘らず, 対照例では 1 カ月目尚増多を示し, 病状経過と相反する数値を認めた。B 群では両者共何れの時期の数値も正常域にあつた。

B レ線学的所見

レ線学的所見は骨膜, 骨質肥厚の極めて軽度であるか又はその骨穿孔部のみに限局して認められる程度のものを(±), 更に骨質の消耗, 稀薄化, 骨髓の濃化像, 軽度の雲架状, 斑状変化の認められる程度のものを(+), 一層此等の病変が強く更に骨質侵蝕像, 膿瘍像を軽度に認める程度のものを(++) 以上の病変像が極めて高度の場合を(+++), 更に病変は著明で腐骨形成を認めるものを(++++)で表わした。実験的骨髓炎発生後 1 週目の写真では殆んど変化は認められず, レ線所見は実際の骨髓炎の化膿性炎症より遅れて現われるが, 1 カ月目には大体一定した病変度を表わし, 2 カ月目も概して 1 カ月目の所見と相似た病変を示している場合が多い。一部 2 カ月目に病変度が増強した例がみられたが, Pc 治療群では 2 カ月目に一部修復過程が認められ, 病像が軽快する例が見られた。そこで骨髓炎発生後 1 カ月及び 2 カ月目のレ線所見を各実験群に就いて比較検討した(表 2, 3)。

a) A 群。実験 1 カ月目のレ線像では梅毒家兎 8 例中高度の病変を認めたものが 3 例, 中等度のものが 3 例, 軽度のものが 2 例であつた。対照家兎では 5 例中 1 例は著明な病変を認め, 腐骨形成を示し, その外中等度病変が 2 例, 軽度のものが 2 例であつた。2 カ月目の所見では梅毒家兎(写真 1)の 2 例は高度, 1 例は中等度の病変を示したが, 対照家兎(写真 2)では中等度の病変を示した。前者の中 2 例は 1 カ月目の病像より増強した病変を認めた。全般的に観察した場合両者何れも一定した病変像を示さず, かなり不定な所見を認めたが, 梅毒家兎に高度の病変を認める場合が多い。

b) B 群。梅毒家兎, 対照家兎共に高度の病変を認め, 2 カ月目では何れも腐骨形成を示し, 両者間に差異は認

められない。

c) C群。梅毒家兎，対照家兎共に中等度の病変を認め，両者間に相異は認められない。

d) D群。梅毒家兎（写真3）では何れも腐骨形成を示し，著明な病変像を認めたが，対照家兎（写真4）では軽度乃至中等度の病変を示し，両者間に明かに相違を認めた。2カ月目の所見では梅毒家兎の1例で腐骨形成像が消失した。

e) E群。梅毒家兎では大部分が軽度の病変を示したが，中等度の変化を認めたものが1例，軽微の病変のものが1例あつた。一方対照では極めて軽度の病変を示したものが2例，変化の認められなかつたものが1例あつた。2カ月目の所見では梅毒例（写真5）の2例は軽度，1例は軽微の病変を示したが，対照（写真6）では2例共陰性であつた。本実験群では一般的に両者共病変像は軽く，対照例では甚だ僅少の所見を認めるか又は陰

表 2 各 実 験 例 の レ 線 像

家 兎 番 号	ワ 氏 反 応	ペニシリン		2 週					3 週					1 カ 月					2 カ 月						
		1 日 単位	当 k g	開 始 日	骨 肥 厚	骨 質 消 稀	侵 蝕 像	骨 濃 化	雲 斑 状	膿 瘍 像	腐 骨 像	骨 肥 厚	骨 質 消 稀	侵 蝕 像	骨 濃 化	雲 斑 状	膿 瘍 像	腐 骨 像	骨 肥 厚	骨 質 消 稀	侵 蝕 像	骨 濃 化	雲 斑 状	膿 瘍 像	腐 骨 像
83	—				+	—	—	—	—	—	+	—	—	+	±	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
46	—				±	±	—	±	±	—	+	+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	±	—	
59	—				±	—	—	±	—	—	±	—	—	+	±	—	—	+	+	+	+	+	+	—	
10	—				+	—	—	±	—	—	+	+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	—	
21	—				+	—	—	+	±	—	±	±	±	±	±	—	—	±	+						
85	+				±	—	—	±	±	—	+	—	—	±	±	—	—	+	±	—	+	+	+	—	
98	+				±	—	—	—	—	—	±	—	—	±	±	—	—	+	+	+	+	+	±	—	
50	+				±	—	—	—	—	—	+	+	±	+	+	—	—	±	—	±				—	
82	+				+	—	—	±	±	—	+	+	+	+	±	—	—	±	—	±				—	
84	+				±	—	—	±	±	—	+	—	—	+	+	—	—	+	±	—	+	+	—	—	
95	+				+	±	±	+	+	—	+	±	±	+	±	—	—	+	+	±	±	±	+	—	
13	+				±	—	—	+	±	—	+	+	±	+	+	—	—	+	+	+	±	+	+	—	
14	+				+	—	—	+	±	—	±	±	±	+	±	—	—	±	±	±	+	+	—	—	
68 B	—	6,000	7		±	—	—	—	—	—	+	+	±	±	±	—	—	+	+	+	+	+	—	—	
94	—	6,000	7		±	—	—	+	±	—	±	+	+	+	+	±	—	±	+	±	±	±	+	+	
90	+	6,000	7		+	—	—	±	—	—	+	—	—	±	—	—	—	+	+	±	+	+	—	—	
43	+	6,000	7		+	+	±	+	+	—	±	+	+	+	±	+	±	±	±	±	±	+	±	—	
106	+	6,000	7		—	—	—	—	—	—	+	+	±	+	+	—	—	+	+	±	+	+	—	—	
98 B	—	6,000	4		+	—	—	±	±	—	+	+	+	+	+	—	—	+	+	±	±	±	—	—	
96	+	6,000	4		±	—	—	—	—	—	±	—	—	±	±	—	—	+	+	+	+	+	—	—	
1	—	6,000	2		±	+	±	±	+	—	+	±	±	+	±	—	—	+	+	±	+	+	+	—	
8	—	6,000	2		±	+	±	±	±	—	+	+	±	+	+	—	—	+	+	±	+	+	—	—	
69	+	6,000	2		+	—	—	+	±	—	+	+	+	+	±	—	—	±	±	±	+	±	±	—	
105	+	6,000	2		+	—	—	+	±	—	+	+	+	+	+	±	—	±	±	±	+	±	±	—	
93	+	6,000	2		+	±	—	+	+	—	±	+	+	+	±	—	—	±	+	±	+	±	+	—	
11	—	10,000	2		+	—	—	—	—	—	±	±	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	
5	—	10,000	2		+	—	—	—	—	—	+	—	—	±	±	—	—	+	—	—	±	±	—	—	
18	—	10,000	2		+	—	—	+	±	—	+	±	—	+	±	—	—	+	±	—	+	±	—	—	
2	+	10,000	2		+	—	—	±	±	—	+	±	±	±	±	—	—	+	±	±	+	—	—	—	
65	+	10,000	2		+	±	±	±	±	—	+	+	+	+	+	—	—	+	+	±	+	+	—	—	
3	+	10,000	2		+	—	—	—	—	—	+	—	—	±	±	+	—	+	±	—	+	+	—	—	
15	+	10,000	2		±	—	—	±	±	—	+	±	—	+	±	—	—	±	±	—	+	+	—	—	
6	+	10,000	2		+	—	—	±	—	—	+	±	±	+	±	—	—	+	±	—	+	±	—	—	
7	+	10,000	2		±	—	—	+	±	—	+	—	—	+	±	—	—	+	±	—	+	±	—	—	

表 3 各実験例に於けるレ線の所見強度

家兎番号	梅毒 反応	ペニシリン		レ線の病変度	
		開始	1日量単位	1ヵ月	2ヵ月
38	—			+	
46	—			++	++
59	—			+	
10	—			++	
21	—			+++	
85	+			+	++
98	+			++	+++
50	+			+++	+++
82	+			+++	
84	+			+	
95	+			+++	
13	+			++	
14	+			++	
68	—	7日	6,000u	+	
94	—	7日	6,000u	+++	+++
90	+	7日	6,000u	+	
43	+	7日	6,000u	+++	+++
106	+	7日	6,000u	+	
98 B	—	4日	6,000u	++	
96	+	4日	6,000u	++	
1	—	2日	6,000u	++	++
8	—	2日	6,000u	+	
69	+	2日	6,000u	+++	+++
105	+	2日	6,000u	+++	+++
93	+	2日	6,000u	+++	
11	—	2日	10,000u	—	—
5	—	2日	10,000u	±	—
18	—	2日	10,000u	±	
2	+	2日	10,000u	+	+
65	+	2日	10,000u	+	±
3	+	2日	10,000u	+	+
15	+	2日	10,000u	++	
6	+	2日	10,000u	±	
7	+	2日	10,000u	+	

性であつたが、梅毒例では軽度ながら病変像を明かに認めることが多い。

f) 動脈撮影像。下腿で認められる動脈影は梅毒家兎、非梅毒家兎間に特に相異は認められない。骨髓炎発生後2日目に撮影した例の血管像(写真7, 8)は何れも少々拡張し、樹枝状分枝が一層多く微細に認められるようであるが、両者間に差異は認められない。

C 病理組織学的所見

a) A群。対照例(写真9)では一般に骨膜は軽度に肥厚するが細胞浸潤は認められず、骨の新生並びに破壊

もみられない。骨髓組織は一般に充血性であるが、瀰漫性の炎症像は存在せず、わずかに一部局限して極めて狭い範囲にわたる白血球の浸潤集がみとめられるにすぎない。これに反して梅毒例(写真10)では、骨髓は一般に充血、水腫が著明で細胞成分に富み、白血球を主とする細胞浸潤がみとめられ、一部は膿瘍を形成し、その部には骨の破壊が明瞭にみられる。又例によつては骨髓が全体として線維性となり本来の骨髓の像を全く呈さず、所々に膿瘍及び骨の破壊が混在し、対照に比してかなり高度の炎症性病変を示していることが証明される。

b) B群。対照例、梅毒例共に組織学的にA群と著明な差異は発見出来ない。

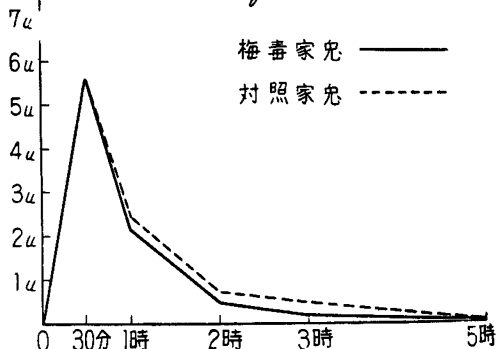
c) C群。対照例、梅毒例いづれも骨髓組織の一部は水腫性、線維性で、白血球の浸潤も比較的著明であるが両者間及びA群との間に特記すべき差異は認められない。

d) D群。対照例(写真11)の骨髓は細胞成分に乏しく少々充血性であるにすぎない。梅毒例(写真12)では細胞成分にとみ、白血球浸潤が著明で一部に膿瘍形成が認められ、両者の間には明瞭な差異がみられる。

e) E群。対照例では骨髓は一部水腫性のほか殆んど著変をみとめないが、梅毒例では白血球の浸潤が少々著しい所見を呈している。

D Pcの血液及び骨髓中濃度

梅毒家兎、非梅毒家兎の血液中濃度推移をPc注射後測定したが、30分値が最大で、1時間、2時間と漸減した。個々のPc濃度はかなり高低差がみられたが、梅毒例6例と対照8例の平均値を比較した場合略々一致したPc濃度を認め、両者間に差異を認めない(図1)。

図1 PC 5,000 γ g注射後血中濃度推移

尚骨髓内(主として血液)Pc濃度は梅毒家兎、非梅毒家兎それぞれ3例について両者を対比してみたが、1時間値では対照例が高値を示しているが、そのほかの時間では略々同様な数値を示し、且つ血液中和骨髓中Pc濃度は大体同数値を示していた。又実験的骨髓炎発生後2日目に於て骨髓内容(主として血液)の採取は無処置



写真 1 非注射 2 ヲ月目 (梅毒) 右



写真 2 非注射 2 ヲ月目 (对照) 右



写真 3 Pc 6,000 u/kg 2 日開始
2 ヲ月目 (梅毒) 右



写真 4 Pc 6,000 u/kg 2 日開始
2 ヲ月目 (对照) 右

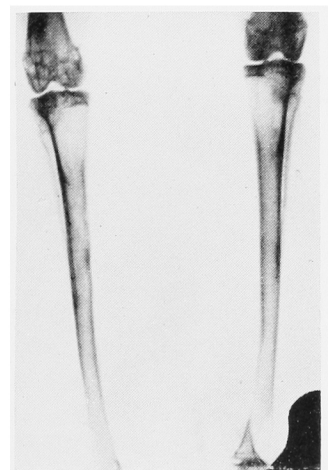


写真 5 Pc 10,000 u/kg 2 日開始
2 ヲ月目 (梅毒) 右

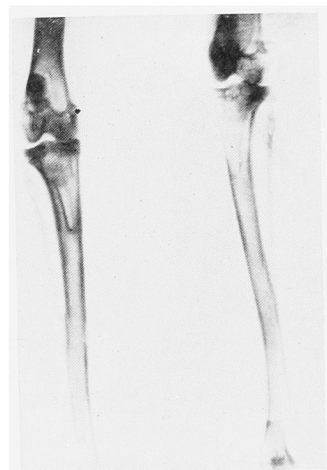


写真 6 Pc 10,000 u/kg 2 日開始
2 ヲ月目 (对照) 右



写真 7 股動脈撮影実験 2 日目 (梅毒)



写真 8 股動脈撮影実験 2 日目 (对照)

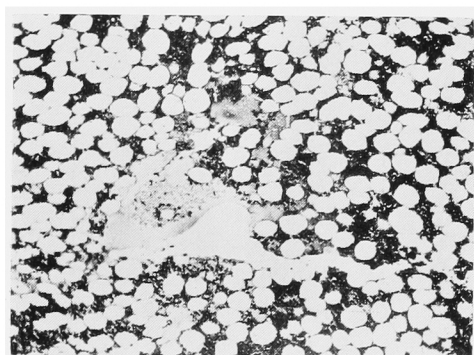


写真 9 非 注 射 (对照)



写真 10 非 注 射 (梅毒)

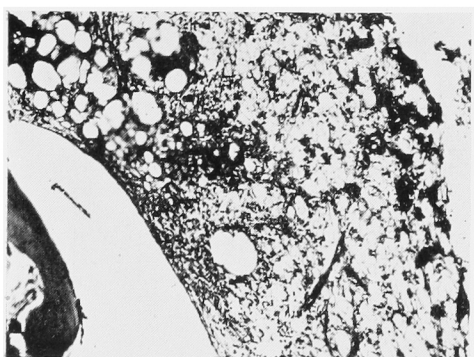
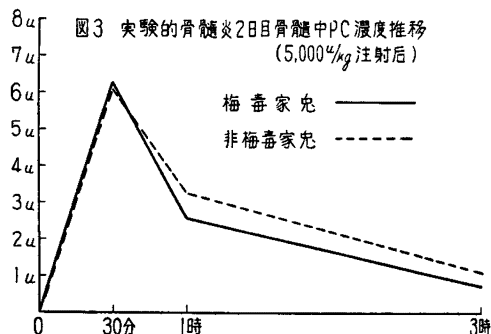
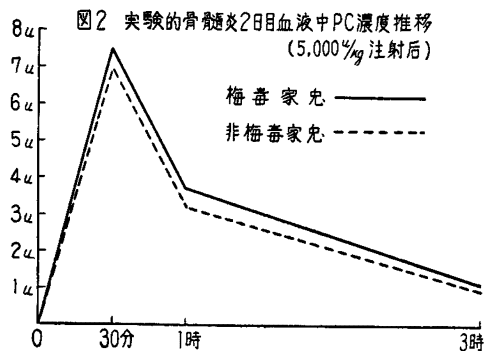


写真 11 Pc 6,000 u/kg 2 日目開始 (对照)



写真 12 Pc 6,000 u/kg 2 日目開始 (梅毒)

例に比して甚だ少量であつた。特に梅毒家兎（4例中3例）に於て困難で、2, 3滴に過ぎなかつた。測定の結果は、各4例の平均値で、図2, 3の如くである。



E 梅毒血清反応推移

梅毒スピロヘータを接種した後3~4カ月を経過し、梅毒血清反応強陽性を示した家兎に実験的骨髄炎を起させ、更にPc治療を3週間行い、実験後1カ月目、一部は2カ月目に血清梅毒反応を検査した(表4)。1日6,000 μ gの注射を行つた例では何れも1カ月、2カ月目の血清ワ氏反応、沈降反応に於いてはその減弱は認められなかつた。10,000 μ g注射例ではワ氏反応強陽性の4例中、1カ月目3例は中等陽性となり、1例はワ氏反応疑陽性、沈降反応疑陽性であつた。他の1例は実験前ワ氏反応中

表4 実験家兎梅毒反応推移

家兎	実験日		ペニシリン		1日使用単位(u)	1カ月		2カ月	
	ワ氏反応	沈降反応	開始	持続		ワ氏反応	沈降反応	ワ氏反応	沈降反応
43	+++	—	7日	21日	6,000	+++	+	+++	+
106	+++	—	7日	21日	6,000	+++	+	+++	+
96	+++	—	4日	21日	6,000	+++	+		
93	+++	—	2日	21日	6,000	+++	+		
2	+++	—	2日	21日	10,000	±	±	—	—
65	+++	—	2日	21日	10,000	++	+	—	+
3	+++	—	2日	21日	10,000	++	+	++	+
6	++	—	2日	21日	10,000	+	—		
7	+++	—	2日	21日	10,000	++	+		

等度陽性であつたが、1カ月目軽度陽性となつた。2カ月目に於いて3例中1例はワ氏反応中等度陽性であつたが、2例はワ氏反応陰性となり、その中1例は沈降反応も陰性であつた。

考 按

急性化膿性骨髄炎のPc療法はSir HOWARD and Lady FLOREY (1943) 以来 ALTEMEIER^{1,3,4)} 其の他多数の人々の報告があり、いづれもPcが劃期的治療効果を示すことを述べている。然し年月の経過と共にPc療法に対する批判的な発表も少なからずみられる。一方、KEMPE and HERRICH³⁷⁾, GRAFF, SCHMIDT and DIENER¹⁸⁾, 川内⁴⁾, 疋田^{25,26)}, 石田³⁹⁾, 武山^{72,78)} 等の実験では系統的或は局所的Pc療法の確立或いは急性骨髄炎の発生機序について研究された。

他方、川内⁴²⁾は30例の急性化膿性骨髄炎患者にPc療法を行い、5例には十分な効果を認めず、その中1例はPc投与量が不充分であつたが、残りの4例中3例は血液ワ氏反応が陽性であつたことに注目し、十分なPc療法によつても全身並びに局所症状の軽快しない場合には一応血液ワ氏反応を検査する必要があることを述べている。

そこで私は梅毒家兎の骨髄炎について検討を試みた。川内法に従つて実験を行うと確実に化膿性骨髄炎が発生するが、各例に一定したレ線学的病変を認めることが出来ず、かなり不定な病変を示した。これは家兎の個体差や実験的操作の僅少な差異によつて、惹起される骨髄炎は種々影響されるためと思われる。然し惹起操作後1カ月目には病変は明瞭となり、2カ月目には病変の一部は軽快、修復過程の認められるものと、進行し病像の一層明瞭となるものがある。即ち、実験後1カ月、2カ月目には略々一定したレ線像を示したので、この病変の状態を各実験群について比較した。尙家兎梅毒はスピロヘータ接種後3~4カ月経過したもので、大体人の後期梅毒に相当する。

梅毒家兎では対照に比して骨髄炎の病変は一般に強い場合が多く、Pc療法を行つた場合でも、7日及び4日目より治療開始した例では特に効果は認められず、両者間に特に相違がない。Pc 6,000 μ g 2日目開始群では梅毒家兎は殆んど効果がなく、高度の病変を示したが対照ではそれに較べて遙かに軽度であつた。Pc 10,000 μ g 2日目開始群では梅毒、対照家兎共に病変は軽度で著明な治療効果を認めたが、両者を比較すれば梅毒例では軽度ながら病変は明瞭であり、対照には全く病変を認めないものがあつた。尙動脈撮影では川内が実験的に認めたと同様に骨髄炎局所に於いて小動脈管の拡張を思惟せたが、両者間に特別な相違がなく、病巣部の状態を何うこ

とは出来なかつた。

病理組織学的所見をみると、対照では一般に軽度で骨髓に瀰漫性の炎症はみられず、わずかに一部限局した極めて小範囲の白血球浸潤巣を認めるにすぎない。これに反し梅毒例ではかなり高度の炎症性病変を示し、膿瘍及び骨の破壊を認める場合が多く、レ線学的所見よりも両者間に多くの差異が認められた。

Pc 治療群では実験7日及び4日目開始例には非治療群と較べて特記すべき差異はないが、Pc 6,000 u/kg 2日目開始の場合の対照例骨髓の病変は軽度であるが、梅毒例では白血球浸潤が著明で一部に膿瘍を形成し、両者間に明瞭な差異がある。Pc 10,000 u/kg 2日目開始群では対照骨髓は一部水腫性のほか殆んど著変をみとめないが、梅毒例は白血球の浸潤が少々著しい所見を呈している。

以上の如く、病理所見は概してレ線所見を裏付ける変化を示し、非治療群に於いて既に梅毒家兎の骨髓炎は対照に較べて一般に高度である。更に早期 Pc 療法を行つても 6,000 u/kg の場合には一般の場合と同様に対照では効果を認めたが、梅毒例では不十分であり、10,000 u/kg の場合でも、非梅毒家兎骨髓炎は殆んど全治の所見が得られたにもかかわらず、梅毒例には尙不十分な Pc 量である事を示している。即ち、臨床に於ける梅毒の Pc 治療には1日60万単位以上で、通常の化膿菌に使用するより大量が必要であることと同様であり、化膿の起炎菌を対象とするよりも、先づ梅毒を対象とした Pc 療法を行う必要のある事を示唆するものと考ええる。又早期に Pc 療法を開始した場合はいつれの例に於いても治療成績の良好なことは従来の研究者の所見と同様であるが、高単位早期投与でも梅毒家兎の治療成績の不十分なことは、早期の骨髓破壊所見より考えると或いは系統的 Pc 療法の限界を示しているとも考えられる。

Pc 療法の根本である有効濃度の病巣移行については、川内は家兎の実験的骨髓炎に Pc 療法を行つて局所への Pc の出現を調査し、局所に血行のある間は血中の Pc 濃度と同一であるが、濃汁又は肉芽が骨髓内腔を塞いで血流の止つた場合は Pc の血流による局所移行は停止し、単に拡散によつてのみ罹患部位に達することになると記述している。臨床的には片山²⁸⁾、石山^{29,32)}等による急性骨髓炎の骨髓腔における Pc 濃度に関する報告があり、石山によれば発病数日後には系統的投与では局所の有効濃度は得られないことが多いといっている。実験的炎症巣への Pc 移行に関しては石井³¹⁾、羽鳥^{22,21)}、黄⁴⁵⁾、大谷⁵⁵⁾の報告があり、いずれも経過に従つて病巣内 Pc 濃度の減少或いは変動を認めている。これらの成績より考察すれば、急性骨髓炎の極く初期には血流は保たれ、

炎症性刺激のため反つて充血を来し、毛細管の透過性の増加と共に血流量の増加が推定され、従つて Pc 濃度は血中濃度に匹敵する程度の値を示すことは容易に納得される。然し化膿性炎症が進行し骨髓に壊死を生じ、骨内毛細管は栓塞し、更に骨膜剝離、骨質壊死をみる様になると病巣への Pc 移行は停止し、拡散による透過による僅少な移行が考えられるだけである。石田³⁴⁾は局所注入した Pc の血中移行と病変度について研究し、障害度によつて移行に変動のあることを認めている。私の場合では骨髓炎のない場合には梅毒家兎及び非梅毒家兎の Pc 血中濃度及び骨髓内濃度は略々同様な経過を示し、両者間に相違が認められなかつたが、骨髓炎発生後 48 時間の成績では梅毒家兎血中濃度は対照に較べて少々高い値を示しているにもかかわらず、骨髓内濃度は対照より低くなつてゐる。且つ両者共に血中濃度より骨髓内濃度は一般に低い。このことは前述諸家の成績よりみても経過と共に著明となるものと考えられ、障害度の高い梅毒家兎に於ては早期に大量の Pc 療法を行つても移行は少ない場合が多く、系統的 Pc 療法の効果が一層減殺されることは推察に難くない。

然し3週間の Pc 投与による梅毒家兎の血清ワ氏反応の経過をみると、Pc 1日6,000 u/kg 注射群では何れも治療前と同様強反応を呈し減弱は認められなかつたが、Pc 10,000 u/kg 注射群では何れも血液ワ氏反応の減弱を認め、2ヵ月目には更に一層の弱化を示した。この結果は梅毒群の骨髓炎が Pc 6,000 u/kg 治療では効果が認められなかつたにも拘らず、Pc 10,000 u/kg 治療ではより効果が認められたことと照合して興味ある成績で、本疾患に対してはより大量を長期間投与する必要があることを示している。

家兎の正常血液像は系統、年齢、性別、飼育、環境、気候及び採血法等によつてかなりの個体差が現われ、一定の数値を得ることは難しく、且つ病的変化に反応する態度も一層動揺が甚しく、不定で、病変程度に相応した数値を示さないことが少くない。然し私の成績では、骨髓炎の化膿性炎症過程を急性期の初期に於いて比較的正しく示しているのは赤血球沈降速度であり、梅毒家兎では対照より赤沈値の促進するものが多く且つ3週後にも尙正常値に復さない。又体重の減少度も対照より少々多く、対照が体重の回復した1ヵ月後に於ても梅毒家兎では尙減少を続け全身的障害の多い事を示している。

尙実験的骨髓炎症例中5例が菌血症のため早期に死亡した。何れも Pc 投与を行わなかつた例で、その治療効果が認められるが、死亡率は梅毒家兎が非梅毒家兎に比して約2.3倍も高く、骨髓炎症状が一層激甚であることが了解される。これらの点よりみても梅毒の先行する急

性化膿性骨髓炎の治療の困難性は局所並びに全身性にあることが伺える。

総て化学療法の効果発揮には薬剤、起炎菌並びに生体の3者が密接不離の關係に立つている。従つて生体組織に充分な受入体力のあることが必要で、若し体力の低下した状態では、全身防衛機能（例えば白血球貪喰作用、網内系作用、免疫産生能或いは局所免疫作用等）の減弱或いは欠除を來たし、薬剤の充分な効力を期待することが不可能となる。本実験に於ても梅毒に罹患した家兎は各病毒に対する生体防禦機能が弱いと考えられる。更に淋巴腺、睪丸、脾と共に最もスピロヘータの潜伏場所と目されている骨髓組織は硬固な骨質により取り囲まれ、容易に循環障礙を生じ、骨組織の壊死を來し易い構造を有している為に全身防禦機能の低下と相まつて、細菌感染によつて一層高度の化膿性炎症を生ずることは首肯し得られ、Pcの局所病巣への移行は悪く、治療効果を充分に期待し得られないことが了解される。

以上の事より梅毒家兎では、極めて早期（2日以内）に対照家兎に較べて一層強力なPc療法、即ち全身的並びに局所的治療を行う必要があり、又臨床的に川内によつて注目されたPc療法に抵抗するワ氏反応陽性の急性化膿性骨髓炎の存在を肯定する実験の結果と考えられる。

結 論

実験梅毒家兎に急性化膿性骨髓炎を実験的に惹起させ、系統的にPc投与をおこなつて次の結果を得た。

1) 梅毒家兎の実験的骨髓炎は非梅毒家兎に比して一般に炎症過程は一層高度な所見を示し、Pc療法をおこなつてもその効果が劣ることが認められた。従つて梅毒家兎の骨髓炎に対しては極めて早期（2日以内）に、一層強力なPc療法をおこなう必要がある。

2) 実験的骨髓炎に於て、レ線像は急性早期（1週目）には変化を認めないが、1カ月、2カ月目には炎症病変度に応じた一定の所見を示し、病理組織学的にも略々同様な病変を示していた。血液所見では、血沈が骨髓炎の炎症過程を急性期に比較的正しく示し、白血球百分率も略々病変度の推移傾向を現わし、体温は発病数日間化膿性炎症に反応して上昇を認めた。体重は梅毒群の減少が多く且つ恢復傾向を認めなかつた。

3) 梅毒家兎及び非梅毒家兎のPc血中及び骨髓内濃度は著明な差異はない。これに化膿性骨髓炎を惹起させた場合には梅毒家兎の血中濃度は対照に較べて高いにもかかわらず、骨髓腔内濃度は対照より低い。

4) 梅毒家兎に於て、Pc 1日 6,000 u/kg 3週間継続投与群では1カ月、2カ月目血清ワ氏反応の軽快は認められなかつたが、Pc 10,000 u/kg 治療群では1カ月

目ワ氏反応の軽快を認め、2カ月目一層の減弱をみた。

（本文要旨の一部は日本化学療法学会第4回総会席上で発表した。）

擱筆に當り、御指導、御校閲を賜つた慶大外科 島田教授、石井講師に深謝すると同時に、御教示、御協力を賜つた北研 水ノ江博士、慶大 渡辺裕講師に謝意を表する。

文 献

- 1) ALTEMEIER, W. A. and HELMSWORTH, J. A.: Surg. Gynae. Obst. 81: 138, 1945.
- 2) ALTEMEIER, W. A. and WADSWORTH, C. L.: Surg. Gynae. Obst. 84: 540, 1947.
- 3) ALTEMEIER, W. A. and WADSWORTH, C. L.: J. Bone Joint Surg. 30: 657, 1948.
- 4) ALTEMEIER, W. A. and LARGEN, T.: J. A. M. A. 150: 1462, 1952.
- 5) AGERHOLM, M. and TRUETA, J.: Lancet, London, 1: 877, 1946.
- 6) ALTEMEIER, W. A. and REINECK, H. G.: Am. J. Roent. Rad. Th. 54: 437, 1945.
- 7) 相沢八郎: 日整外会誌, 24: 220, 昭 25.
- 8) 相沢八郎: 医療, 4: 37, 昭 25.
- 9) BEERMAN, C. A.: J. Pediat. 33: 578, 1948.
- 10) COMPERE, E. L., SCHNUTE, W. J. and CATTEL, L. M.: Ann. Surg. 122: 954, 1945.
- 11) CORKLE MC, HENRY SILVANI, W. D., STERN and WARMER, H.: Surg. Gynae. Obst. 84: 269, 1947.
- 12) DICKSON, F. D.: J. A. M. A. 127: 212, 1945.
- 13) DICKSON, F. D.: Arch. Surg. 66: 60, 1953.
- 14) DOMANIG, E.: J. A. M. A. 136: 904, 1948.
- 15) FILAND, M. and HAIGHT, T. H.: Arch. Int. Med. 91: 143, 1953.
- 16) GRUNDMANN: J. A. M. A. 154: 452, 1954.
- 17) GRACE, E. J. and BRYSON, V.: J. A. M. A. 130: 841, 1946.
- 18) GRAFF, U., SCHMIDT, B. and DIENER, A.: Brun's Beitr. kl. Chir. 189: 265, 1954.
- 19) HAMILTON, J. E., PRADONI, A. G., EVANS, J. M. and ROMANSKY, M. J.: Surg. 19: 186, 1946.
- 20) HAMILTON, J. F. and BOYD, H. B.: J. A. M. A. 132: 744, 1946.
- 21) 福島伴次: 臨牀医学, 28, 11: 72, 昭 15.
- 22) 羽鳥俊郎: 日外会誌, 54: 999, 昭 29.
- 23) 羽鳥俊郎: 日外会誌, 54: 1117, 昭 29.
- 24) 日比野進, 外: 診断と治療, 40, 5: 1, 昭 27.
- 25) 疋田達雄: Chemotherapy, 5: 303, 昭 27.
- 26) 疋田達雄: Chemotherapy, 5: 603, 昭 27.
- 27) 原義雄, 外: 最新医学, 7, 6: 113, 昭 27.
- 28) 五十嵐虎夫: 北海道医誌, 22: 442, 昭 19.
- 29) 石山俊次: 日医会誌, 26: 199, 昭 26.
- 30) 石山俊次: 臨牀外科, 8: 255, 昭 28.

- 31) 石井良治 : 臨牀外科, 8:248, 昭 28.
- 32) 石山俊次, 外 : 外科, 12:141, 昭 25.
- 33) 石山俊次 : 治療, 34, 11:1, 昭 27.
- 34) 石田忠一 : Chemotherapy, 2:25, 昭 28.
- 35) JUCK, E.: J. A. M. A. 152:560, 1953.
- 36) KEY, J. A.: Bul. New York Acad. Med. 21:87, 1945.
- 37) KEMPE, J. E. and HERRICK, J. A.: Proc. Soc. Bio. Med. 58:100, 1945.
- 38) 片山良亮 化学療法とホルモン療法, 2, 2:58, 昭 24.
- 39) 久米利郎 : 日外会誌, 51:506, 昭 25.
- 40) 河村謙二 : 臨牀医学, 31:42, 昭 18.
- 41) 片山良亮 : 外科, 12:6, 昭 25.
- 42) 川内拓郎 Chemotherapy, 3:685, 昭 25.
- 43) 川内拓郎 Chemotherapy, 4:4, 昭 25.
- 44) 小久保祐, 外 日整会誌, 総会誌, 7, 昭 31.
- 45) 黄煥堂 Chemotherapy, 2:32, 昭 29.
- 46) LEXER, E.. Arch. kl. Chir. 48:181, 1894.
- 47) LYON, C.: J. A. M. A. 123:1007, 1943.
- 48) LOCKWOOD, J. S.. J. A. M. A. 135:747, 1947.
- 49) MÜLLER, W.. Zbl. f. Chir. 50:3132, 1930.
- 50) 宮崎五郎, 浜田青志 : 外科, 11:250, 昭 24.
- 51) 松井権平 臨牀医学, 29, 9:20, 昭 16.
- 52) 宮川米次 : 日本臨牀, 5, 10:1, 昭 22.
- 53) 松野清, 島田洋治 外科, 12:455, 昭 25.
- 54) 並木重郎 日医新報, 1402:3, 昭 26.
- 55) 大谷三良 : 日外会誌, 54:687, 昭 29.
- 56) RÖHLING, A.. Dtsch. Med. Wochschr. 78:701, 1953.
- 57) SCHLEINZER, A.: Brun's Beitr. 182:246, 1951.
- 58) 穴戸仙太郎 : 手術, 5:57, 1951.
- 59) 島田信勝 : 臨牀外科, 4:1, 昭 24.
- 60) 左奈田幸夫 手術, 5, 2:36, 1951.
- 61) 穴戸仙太郎 : 臨牀外科, 6:555, 昭 26.
- 62) 穴戸仙太郎 日医新報, 1316:8, 昭 24.
- 63) 左奈田幸夫 : 臨牀外科, 5:515, 昭 25.
- 64) 清水正章 : 日整会誌, 総会誌, 8, 昭 31.
- 65) 位藤弘隆 : 東北医誌, 44:158, 昭 25.
- 66) 瀬田孝一, 中野克彦 医学, 13:31, 昭 27.
- 67) TUCKER, F. R. and HOLLENBERG, C.. Lancet, London, 17:701, 1948.
- 68) 谷友次 : 臨牀, 3, 10:30, 昭 25.
- 69) 土屋文雄, 外 : 日医会誌, 31:161, 昭 29.
- 70) 津下健哉, 外 : 日整会誌, 総会誌, 82, 昭 29.
- 71) 津下健哉 : 整形外科, 5:23, 昭 29.
- 72) 武山仁 : 日外会誌, 55:60, 昭 29.
- 73) 武山仁 : 日外会誌, 55:192, 昭 29.
- 74) 高瀬武平, 外 : 日整会誌, 総会誌, 115, 昭 31.
- 75) WASKÖNIG, H.: Deut. Med. Wochschr. 78:327, 1953.
- 76) WILFLINGSIEDER, P.: J. A. M. A. 137:1493, 1948.