

我々はリウマチ性疾患と溶連菌との関係を検討する目的で昭和 31 年 6 月より本年 5 月に至る迄の間主としてリウマチ性疾患を中心とし同時期に於ける腎炎並びに健康例につき連鎖球菌のみを対象として咽頭培養を行ないその菌型分類, 抗生物質に対する態度等につき検索した。

実験方法

A) 分離培地 栄研の普通寒天培地に健康人の脱線雑血を 10%, 且つ雑菌発育防止の目的でクリスタルヴァイオレット溶液を 1% に加え平板とし之を分離培地とした。

B) 培養方法 白金耳で直接患者咽頭を擦過し, 前述の培地に塗抹培養後, 更に純培養を行なつて検索した。

C) 菌型分類 次に之等連鎖球菌の分類を SWIFT の表に従い LANCEFIELD の分類法を行つた。

成績

16例のリウマチ性疾患から検出された溶連菌は凡て A 群のみであつたが, 腎炎の際の溶連菌は A 群の他に C 及び G 群が夫々 1 株づつ証明された。次に咽頭溶連菌の検出率は, リウマチ性疾患では 50% に, 腎炎 (21例) では 52.3%, 健康例 (21例) では 9.5% であつた。

更にリウマチ性疾患をニューヨークリウマチ協会の分類に従つてリウマチ熱, リウマチ様関節炎, 変形性関節症に分類して見るとリウマチ熱 (4例) で 75%, リウマチ様関節炎 (10例) では 45.5% であつたが, 変形性関節症 (2例) では溶連菌は見られなかつた。又, 腎炎では急性腎炎 (14例) で 71.4%, 慢性腎炎 (7例) で 14.3% に検出した。

次に経過を追つて連鎖球菌の培養を行なつて見ると腎炎の場合は毎常連続的に溶連菌の検出される例が多いのに反し, リウマチ性疾患ではその疾患の種類に如何に拘らず, その検出率の恒常性は不定である。尚 1 例のリウマチ熱では溶連菌検出時には関節痛, 関節腫脹, ムコ蛋白の増量等の臨床症状増悪が見られるかの様に思われたが症例が少ないので今後の検討にまちなたい。

次に以上の患者並びに健康人より検出した溶連菌 21 株, 緑連菌 20 株に就て栄研の感受性ディスクを使用して之等連鎖球菌の感受性を測定した。6 種抗生剤について型の如く実施し, 栄研の感受性ディスク判定基準に従い, 判定した。結果は溶連菌, 緑連菌共ペニシリン, オキシテトラサイクリン, クロラムフェニコール, クロールテトラサイクリンには全例最感受性を示すが, ストレプトマイシン及びスルファミン剤に対しては比較的感受性, 乃至抵抗性を示すものが多い。

ストマイに対する抵抗性菌は認められないが, スルファミン剤に対しては, 比較的抵抗性, 又は抵抗性菌が見られ, 中でもリウマチ性疾患由来の溶連菌のうち 25% に

抵抗性菌が認められた。次に溶連菌, 又は緑連菌を連続的に検出せる腎炎及びリウマチ患者につきサイアヂン 1 日 4g を 6 時間毎に投与し, 連日咽頭培養を行つたが感受性菌であつた為か投与 3 日目より全例消失した。又, 検出各菌について感受性も測定したがサイアヂン投与による影響は余り認められなかつた。

綜括並びに考按

1) 約 1 年間リウマチ性疾患腎炎健康例につき咽頭培養による溶連菌の検出率を観察した所, 急性腎炎では 71.4% で従来の報告と大体同様の成績を得た。

2) リウマチ性疾患ではその 50% に溶連菌を検出し, そのうち, リウマチ熱では急性腎炎と略々同率の 75% にリウマチ様関節炎で 45% と何れも健康人の 9.5% より高率であり, 而も全例 A 群であつたと言う事は血清学的の検索は全く行なつていないが, リウマチの原因菌としての従来の成績を支持するものであると考えたい。

3) 1 例のリウマチ熱経過中, 溶連菌検出時は臨床症状が増悪したと思われる場合であつた事は例数が少ないが興味ある事と考える。

4) 之等溶連菌の抗生剤に対する態度はスルファミン剤に対し, 抵抗性のもがあり, 特にリウマチ性疾患由来の溶連菌に或る程度見られた事は, リウマチ熱予防の意味でのスルファミン剤服用に対して ALTON 等も言つて居る如く慎重な観察を要する。

(13) 感冒患児より分離した *Streptococcus MG* の各種抗生物質に対する感受性について

藤井良知・市橋治雄・石橋智子

東大分院小児科

Streptococcus MG は THOMAS, MIRICK 等が原発性非定型肺炎 (以下 P. A. P.) で死亡した 2 例の肺組織から分離した非溶血性連鎖状球菌の 1 種であり, P. A. P. の際に, 屢々血清 MG 凝集価の上昇がみれる事から, その診断に応用されている。然し血清 MG 価の上昇が *Str. MG* 感染と関係あるかどうか, 又それが P. A. P. に果して特異的であるかは明らかではなかつたが, 私達の研究により, 血清 MG 価の上昇は, 上気道に於ける *Str. MG* の存在と密接な関係があり, 必ずしも P. A. P. に特異的ではない事が明らかになつた。この事は, すでに小児科学会及びウイルス学会総会で, その一部を発表した。又 *Str. MG* の抗生物質に対する感受性試験は, MIRICK 等の Sulfapyridine に耐性, Pc に感受性を示すと言う成績が発表されているのみである。そこで, 今回は昨年の夏かぜ小児 154 例中 18 例の咽頭から分離した *Str. MG* のうち 13 株について各種抗生物質の感受

性試験について報告する。

Str. MG の分離方法は, THOMAS, MIRICK 等の方法で, 滅菌綿棒で咽頭を擦り分泌物をとり, これを窒化ソーダ (NaN_3), Sulfapyridine を含む半選択培地に入れよくかきまぜ, これを 37°C , 72 時間培養する。半選択培地には BTB 加えてあるので, *Str. MG* が増殖すると黄変, 濁濁を生ずる。これを血液寒天に 1öse とり, 24 時間培養して, グラム陽性, 非溶血の連鎖状球菌を分離し, これを一応保存株とした。この保存株について, *Str. MG* で免疫した家兎の抗血清を使用して, 凝集反応及び莢膜膨脹試験をしらべ, 紫外線下で 5% 蔗糖寒天平板培地上の集落の示す性状, イヌリン非分解, 45°C での発育の無いことにより, *Str. salivarius*, *Str. mitis* を除外した。

感受性試験には稀釈法と Difco の Bacto-Unidisks を用い, Pc, Leucomycin, TC, SM, CP, コリスチン, サルファ剤について両者を比較した。

Unidisks はペトリーのシャーレと同じ直径で, CP, Chlortetracycline, Dihydrostreptomycin, Erythromycin, Pc, TC, Oxytetracycline, triple Sulfa の 8 種類を一度にしらべられる。之には low, medium, high の 3 種類があり, その組合せにより, Very sensitive, sensitive, slightly sensitive, resistant の 4 段階にわけるように記載され, 従来の Bacto-sensitivity disk 法を唯簡単にしたものである。私達はその中間の medium の Unidisks 1 種類のみで実用に適するかどうかをしらべた。

稀釈法では, Pc に対して, 0.5 mcg/cc では全株共, 0.25 mcg/cc では約 60% に感受性がある。MIRICK 等の成績は 0.1 mcg/cc で感受性がみられたのに較べて全株共やや感受性がにぶくなっている。Unidisks に現れた阻止帯の半径は必ずしも之に平行していない。

Leucomycin には全株共 0.2 mcg/cc 迄感受性がみられた。之以下の濃度では行なわなかつた。

Tetracycline は株によつて多少の差がみられたが, 総て 3.4 mcg/cc 以下であり, 4 株を除いた約 70% は 0.4 mcg/cc 迄感受性があつた。Unidisks では Pc に於けると同様平行関係はみられない。

Chloramphenicol では, すべて 6.5 mcg/cc 以下であるが, 約 70% に 3 mcg/cc 迄感受性を証明し, 0.8 mcg/cc では全株共耐性を示した。Unidisks に現われた阻止帯半径は, 1 部にやや稀釈法と平行関係を思惟せたが, 有意義ではない。

SM は 1 株を除いて, 8 mcg/cc に感受性がある。Unidisks では前 3 者に比し, 感度がにぶく, 阻止帯半径が小で, 稀釈法とも平行していなかつた。

コリスチンは全株共 50 mcg/cc 以上耐性があり, それ以上は調べなかつた。

Thiasin に対しても 12.5 mcg/cc の感受性を示した 1 株を除いて, すべて 25 mcg/cc 以上耐性である。勿論 Unidisks には阻止帯がみられなかつた。即ち Unidisks の阻止帯と稀釈法を比較すると, CP, TC はやや平行関係も思惟せるが, 何れも有意義ではない。

以上の成績より, *Str. MG* は Leucomycin, TC には感受性があり, 次いで Pc, CP 更に SM は之に劣る。コリスチン, Sulfa 剤に対しては全株共著しい耐性を示した。又 Difco の Unidisks は 8 種類の抗生物質を 1 枚の平板で調べる事が出来るので, 手数がかからず便利であるが, 濃度の異なる 3 種類の Unidisks を併用する事は臨床的に又費用の点で困難である。そこで 1 種類を使用するには, 私達の用いた medium でも大体的見当はつくが, 抗生物質の最適度をきめるには, low を用いた方が安全ではないかと思う。

(14) 嫌気性菌に対する抗生物質の作用

網野栄作・高瀬善次郎・天本四郎

日本医科大学真柄産婦人科教室

産婦人科領域の感染症に重要な意義を有する 5 種の嫌気性菌, 即ち, *Str. anaerobius*, *Staph. anaerobius*, *Bacillus ramosus*, *Clostr. perfringens*, *Clostr. tatani* を供試菌として, これらに対する各種抗生物質の試験管内に於ける効果を検した結果, 単独では Erythromycin, Tetracyclin 系抗生物質, Bacitracin, Penicillin, Chloramphenicol, Leucomycin 等の効果は顕著であつて, 実験的には微量の濃度に於いて菌の発育を阻止するものである。

次に所謂第 1 群抗生物質, 第 2 群抗生物質及びサルファ剤等を使用し, これらの薬剤の間に於ける併用効果を検したところ, 第 1 群抗生物質を併用した場合には一般に協力的に作用するものであつて, 特に Penicillin と Streptomycin 併用群では夫々単独の場合に比して, 各菌種に対する著明な効力の増強が認められた。第 2 群抗生物質の併用によつては相加作用が見られたに過ぎない。また第 1 群及び第 2 群抗生物質の併用効果に就いて検したが, これらの間に拮抗作用を示すものはなく, 軽度ながら協力作用が認められ, 更に Homosulfamin と抗生物質とを併用した場合にも軽度の協力作用が認められた。

次に 5 種の嫌気性菌を試用して, Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Terramycin 等に対する試験管内での耐性獲得状態を増量法によつて検した結果

Penicillin では9代継代後に於いて初代の4~16倍、Streptomycin では9代後、何れも512倍以上の耐性の獲得が認められた。また、Chloramphenicol では15代後4~16倍、Terramycin では13代後に於いて32~128倍の濃度に耐え得るようになる。

これら耐性菌の交叉耐性を調べた結果、一般に著明なる交叉耐性の認められたものではなく、特にStreptomycin耐性菌のように、Streptomycin に対して高度の耐性を獲得しているにも拘らず、他の抗生物質に対しては強い感受性を維持するものであつて、32~64倍の耐性を示すものもあるが、多くのものでは初代の感受性に近いか、或は却つて感受性の高まつているものも認められた。

次に患者から分離し、同定した種々の嫌気性菌51株に就いて、Disk法によりPenicillin, Streptomycin, Terramycin, Chloramphenicol等に対する感受性を検した結果、グラム陽性桿菌群の中にはPenicillin, 特にStreptomycinに対して軽度の耐性を示すものもあるが、他の多くの菌では何れの抗生物質に対しても、強い感受性を示すものであることを知つた。

(15) マウスに於けるリケツチアの抗生物質耐性獲得について

葛西喜寿雄

新潟大学医学部桂内科
(主任 桂 重鴻教授)

リケツチオジスに於ける抗生物質の少量長期投与法が試みられ、逐次その成績をあげつつあるのであるが、この方法はW-F値、抗生物質の臓器組織濃度、或は食菌率等の点から合目的的であると考えられる。3週間にわたつて抗生物質を投与する治療模型が考えられているが、澎湖島株Rをマウスに接種し、1群にはCTCを負荷継代し、他の1群には負荷せず、各々のR乳剤を新しいマウスに接種して夫々2群となし、その1群には新たにCTCを経口投与し、他の1群は対照として生存日数、或は毎日のLD₅₀を比較し、Rの抗生物質耐性獲得に就いて検討した。

〔成績1〕 CTC 0.1 mg 4日, 0.05 mg 4日, 0.05 mg 7日経口負荷3代継代株R接種マウスに於けるCTC 0.5 mg 2日投与成績は、接種第30日に於ける残存マウスは5~6匹、平均生存日数は20.2~21.7で、対照の20.0に比して略々同様であり、3代継代21日の経過では、CTCに対する耐性を獲得したと思える成績を得ることが出来なかつた。

〔成績2〕 次に同様に CTC 0.1 mg 3日, 0.05 mg 3日, 0.05 mg 7日負荷3代継代株の10⁻¹~10⁻⁷R乳剤を接種したマウスについて、各1群にCTC 0.1 mg 2日投

与し、他の1群を対照としてLD₅₀を算出するとCTC投与群のLD₅₀は各対照群よりも略々同率に低く、耐性を獲得したと思われる成績を得なかつた。

〔成績3〕 又同様にCTC 0.025 mg 7日負荷5代継代群に於いては、接種第15日まではCTC投与群のLD₅₀は対照非投与群のLD₅₀より低く、それ以後は、CTC負荷継代群及び非負荷継代群の各対照LD₅₀に著しい差を見ないにも拘らず、若干のLD₅₀値の増高を示し、恰も耐性を獲得し始めて治療成績が低下したかの如き所見を得た。

〔成績4〕 CTC 0.05 mg 4日負荷7代継代群及び0.05 mg 7日負荷7代継代群の接種第30日に於ける平均生存日数は、種々のCTC投与法に於いて、明らかに非負荷継代群に劣り、Rの耐性獲得を認めた。しかも7日負荷継代群は4日負荷継代群に比し、著しく治療成績の劣ることが示された。

〔成績5〕 次にこの耐性を獲得したと思われる株を用いて、同時にTC, LM, CAの投与成績を比較すると、TC投与群はCTC投与群と同様に平均生存日数の短縮を見、LM, CA投与群に於いてはCTC負荷或非負荷継代群とも略々同一で、このことからCTCに対する耐性を獲得したRは、TCにも交叉耐性を獲得するものと考えられる。

〔成績6〕 耐性株をそのまま更に12代を継代し、マウスに接種してLD₅₀を算出すると、CTC 0.1 mg 2日の投与では、LD₅₀は対照非投与群に比し殆んど差がなく、感受性復帰を認めなかつた。又、耐性株を更にCTC負荷14代継代するも同様に耐性を認め、CTC 0.1 mg 2日投与によつても、LD₅₀は対照非投与群に比して殆んど差がなかつた。

〔成績7〕 以上の実験を通じて見られた如く、CTC負荷継代株と非負荷継代株の毒性は、同時に行われた平均生存日数及びLD₅₀をもつてする範囲に於いて比較すると、マウスの感受性の差異及び実験手技、四季等の許容さるべき影響に於いて、著しい変化はなかつたのではないかと考えられる。又、CTC負荷継代耐性株及び非負荷感性株接種マウスに於けるLM, CAの投与成績は略々同一で、これら抗生物質に対する交叉耐性がないと同時に、両者の毒性の強さには大差ないものと考えることが出来る。

〔総括〕 以上澎湖島株リケツチアの抗生物質に対する耐性獲得の有無を検すべく、抗生物質として最も普通に用いられるCTCを選び、マウス生体内に於けるRのCTCに対する態度を追及した。RはCTC経口負荷3代21日の経過に於いては耐性を獲得せず、7代49日の経過に於いては耐性を獲得したと考えられ、TCにも

交叉耐性を有すると思われる。耐性株及び感性株の毒性比較では著しい差が認められず、耐性株の自然感性復帰は困難である様に思われる。

(16) 抗生物質の力価に及ぼす性Hormoneの影響について(第2報)

吉田正身

広島大学医学部薬理学教室

正常並びに去勢家兎に於ける Penicillin (P), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (Chloromycetin) (CM), Chlortetracycline (Aureomycin) (AM), Tetracycline (Achromycin) (ACM), の血中濃度に及ぼす性 Hormone (H) (Testosteron 及び Estradiol) の影響及び *in vitro* の実験を行い、次の結果を得た。

1) 正常家兎に同性 H 1 回適用群に於ては、何れも対照に比し著明な変化を認めない。5 回連続適用群に於ては、P では好性 H 適用群は共に対照に比し減少し、SM, CM 及び AM では、逆に増加の傾向を示し、ACM では、殆ど変化ない。

2) 去勢家兎(1~5週)に於ては、P 及び AM では対照に比し減少し、SM, CM 及び ACM では増加の傾向を示す。かかる去勢家兎に同性 H 5 回連続適用群に於ては、P では減少し、SM, CM, AM 及び ACM では何れも増加の傾向を示す。その際の力価増減の度は概して正常家兎に比し大である。

3) 正常家兎に異性 H 5 回連続適用群では、P では減少し、SM, CM, AM 及び ACM では何れも増加の傾向を示す。以上の成績に於て家兎の雌雄の性差に於ては概して著明な差は認めない。

4) *In vitro* に於ける性 H と抗生物質との直接作用は P, SM 及び ACM に於ては殆ど影響をみないが、CM 及び AM では夫々両性 H (CM) 或は女性 H (AM) により力価がわずかに増加する。

5) *In vitro* に於て性 H 及び抗生物質の肝臓接触実験では、SM の場合両性 H 共に対照に比し、殆ど変化を認めないが、P では両性 H 共に減少、AM では女性 H が稍増加、ACM では女性 H が稍減少の傾向を示す。

以上 P 他 4 種類の抗生物質の血中濃度に対し、性 H は夫々興味深い影響を与える事を窺い得た。その本態解明の一端として、肝臓に於ける抗生物質と性 H との相互関係を験したが、尿中排泄或は副腎機能等もこの両者の関係とは密接な関係があるものと思われ、引続き検討中である。

(17) Chloramphenicol の殺菌作用に関する知見

宮村定男・伊藤泰一

新潟大学医学部細菌学教室

抗生物質の殺菌作用は従来比濁法及び plate count 法により測定されているが、前者は死滅菌の混入、後者は該物質の発育阻止作用の影響を全く無視することができない。私は既に濾紙電気泳動法を利用した 1 方法、即ち通電により含有抗生物質を除去した後培養するという方法による殺菌作用測定法を報告したが、今回同法により殺菌作用微弱と考えられている Chloramphenicol について大腸菌を対象として実験した。

実験方法：普通寒天培地 24 時間培養大腸菌の洗滌浮遊液を、M/15 磷酸緩衝寒天 (pH 7.2) に 2×10^6 個 per ml の割合に混じて寒天平板を作った後、キルクポーターで、直径 7 mm、厚さ 1.5 mm の agar disk を作成、これを各種 Chloramphenicol 溶液に沈め、一定時間、一定温度で作用させる。しかる後 agar disk を電気泳動変法装置で処置し(緩衝液 pH 6.0, 500 V. 1 mA/25 cm, 2 時間)、ブイヨン 15 cc 中に培養、生存菌により形成された集落を印画紙に拡大転写。別に調製したスケールと比較することにより、集落数を計測する。

実験成績：M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.2) 中の Chloramphenicol は低温においては 1,000 mcg/ml 以下で殆んど殺菌作用が認められないが、37°C 20 時間では 50 mcg/ml 以上の濃度で集落の発生を見ない。

以下 M/15 磷酸緩衝液を基礎溶液として、各種物質の添加の影響を、37°C 20 時間作用において検したが、Broth, Peptone, Serum, Albumin, Hemoglobin, Casein, Glutathione, Asparagin 等では Chloramphenicol の殺菌作用は著明に阻止せられ、500 mcg/ml の濃度で集落の発生を見た。次に硫酸安門、尿素、各種糖類、高級アルコール、配糖体等について実験したが、殆んど基礎溶液の場合と差なく、Glucose, Lactose, Mannitol では反対に稍々殺菌作用を促進した成績を示した。よつて阻止作用には主に蛋白が関係する如く考えられたので、更に各種アミノ酸について実験したところ Cysteine, Lysine, Valine 等にその作用を見なかつた以外、Glycine, Alanine, Serine, Threonine, Norvaline, Leucine, Isoleucine, Aspartic acid, Glutamic acid, Arginine, Methionine, Phenylalanine, Tyrosine, Histidine, Proline, Tryptophan 等において何れも 1 mg/ml の濃度で高濃度 Chloramphenicol の殺菌作用を阻止することを知つた。

次に Peptone について、その濃度を種々変じて実験した結果は 0.01 mg/ml の濃度で既に阻止作用を示した。なお集落数から見ると Peptone の存在した場合、基礎溶液で認められなかつた低濃度 Chloramphenicol

の殺菌作用が幾分か認められた。

以上により Chloramphenicol も無機物、炭水化物等の溶液中では他種抗生物質に匹敵する殺菌濃度を有するが、蛋白質、アミノ酸の添加でその作用を弱める。本所見は Chloramphenicol の作用機転が、微生物の蛋白代謝過程の阻害であるとする WISSEMAN 等の考えを支持するもので、Chloramphenicol と蛋白の存在が、適応酵素の作用を促し、該作用を弱めたものと推定される。なお Peptone 存在下の低濃度 Chloramphenicol の殺菌作用の出現は、Peptone という培地のもとで細菌の分裂が行われた結果と説明したい。

(18) 家兎による Penicillin shock の研究

戸木田菊次・西牟田祐昭・宮本なを
河崎良徳・中村直義・前川平

東邦大学医学部薬理学教室

Urethane 1g/kg 麻酔家兎に Procaine Penicillin (P.P.) 10,000 u/kg を静注しても血圧呼吸に変化がなく 31 例 100 回に亘る血圧下降平均は -5.4 mmHg である。50 万倍 ACh 液を持続注入すると Adr. や Digitalis の徐脈反射は著明に過敏になるにかかわらず、P.P. 10,000 u/kg 静注では何等反応を示さない。

反対に交感神経緊張状態として 10 万倍 Adr. 液持続注入の時、P.P. 10,000 u/kg 静注によつて 20 例 26 回に平均 -22.77 mmHg の著明な血圧下降を示した。Adr. 液注入中止後は P.P. により血圧下降は見られない。

感作家兎は P.P. 静注で正常兎より著明に血圧下降するものが多かつた。感作家兎に Adr. 液持続注入を行うと、前同様 P.P. により著しい血圧下降を見る。24 例 41 回平均 -25.2 mmHg の下降。

P.P. とそれに結合している Procaine HCl (P.HCl) とでは、正常兎の Adr. 液持続注入時には P.HCl の方が P.P. の静注時よりも強く血圧下降が見られる例が多数あつた。

6 社の P.P. について調査した製品の相違による差異はなかつた。

両側副腎摘出家兎では P.P. 静注の血圧下降は 4 例 8 回平均 -0.37 mmHg で殆んど変化がないが、その副摘家兎も Adr. 液を持続注入しながら P.P. を静注すれば 3 例 9 回 -24.5 mmHg 平均の下降があり、他の家兎と同様である。即ち P.P. による血圧下降は副腎そのものと言うよりむしろ血中の Adr. 過剰に関係あるものと思われる。副腎ホルモンを過剰に注射した家兎では、P.P. による血圧下降は他の正常家兎よりも著明。(7 例 10 回平均 -10.6 mmHg) 更にこの兎に Adr. 液を持続注入

すると前と同じく P.P. 静注で 3 例 3 回 -29.3 mmHg の血圧下降がある。

水溶性 Penicillin GK (P.G.K) は 10,000 u/kg 静注で正常家兎の 16 例 22 回で平均 -1.1 mmHg、感作家兎で 21 例 51 回平均 -5.10 mmHg の血圧下降があつた。副腎摘出家兎で、7 例 7 回平均 -0.43 mmHg。Adr. 液持続注入家兎は P.G.K 静注で比較的著明な下降 9 例 36 回平均 -5.49 mmHg を示した。

Adr. 液持続注入時 P.P. 静注の血圧下降機転を知り又 P. shock 対策の 1 部にも為すべく次の実験を行つた。即ち Atropine 1 mg/kg, C_6 2.5~5 mg/kg, TEA 10 mg, Restamin, Hiberna 等 0.1 cc の静注前後に於て P.P. 10,000 u/kg 静注による血圧下降様相を比較したが、何れの場合も P.P. 血圧下降を阻止出来なかつた。此の際の血圧下降は副感神経末梢及び交感神経節には何等関係がないことがわかる。

次に Adr. 液持続注入家兎に Contomin 0.5 mg/kg 静注すると、それ自身で著明に血圧は下降するが、この時 P.P. 静注しても Adr. 液持続注入中であるに拘らず血圧に何等変化を及ぼさない。Contomin の作用が消退して血圧が旧に復するに従つて 30~60 分後には P.P. による血圧下降はだんだん現われて来るようになる。

以上の実験結果から Adr., Contomin 及び P.P. の 3 者には何か密接な関係があることが伺える。更に P.P. と Adr. の関係は、正常家兎の場合は Adr. による血圧上昇作用は P.P. で抑制、P.HCl で促進される。又正常家兎に P.P. 溶液 4,000 u/1 cc を持続注入中には Adr. 15 mcg/kg による血圧上昇は抑制、P.HCl 溶液持続注入では対照に比し著明に促進。Adr. 20~60 mcg/kg + P.P. 5,000 u/kg を適量混注すると何等の変化も見られない。更に BaCl₂ 溶液の持続注入、Atonin 溶液の持続注入の場合も血圧は注入開始前よりも著明に上昇しているにかかわらず、P.P. 静注によつて血圧は下降しない。

之等の実験事実(1) P.P. と Adr. とが適量に結合して血中の Adr. 量が減少して血圧を下降せしめるか、(2) Adr. の作用する血管壁か或は交感神経末梢に作用して Adr. の作用を無力化せしめるか、(3) P.P. が酵素的に血中 Adr. の作用を阻害するののか、の何れかで、之等については目下血中 Adr. の定性定量等で検討中である。

P. shock を起してからの対策は、P.P. と Adr. は上記のように作用が相殺されるのであるから、Adr. の一定濃度持続注入をして下降した血圧を上昇させるよう努めることが、1 つの方法である。目下 20 数例の実験 data があるが更に例を増して報告の予定である。

(19) マウスによる Penicillin shock の研究

戸木田菊次・深瀬 京・関 一子
今里和代

東邦大学医学部薬理学教室

Bioassay の常道としてマウスの LD に及ぼす諸外的条件(系統, 季節, 体重, 室温, 飼育期間等)を検討したが, 入荷後飼育期間が多少影響した他は著明な影響は見られなかつた。健常マウス(20g 前後の体重, 室温 15°~20°C) 3,000 u/10g 腹注で 0/50, 5,000 u/10g で 47/90 52% の LD を示した。Litchfield 法 LD₅₀ は腹注で 5,000 u。

我々の結果によると, Procaine Penicillin(P. P.)LD を強める条件は感作と素質変革の2つの問題である。1回 2,000 u/10g 感作によりその残存障壁は24時間以後は消失し, 5日目頃から感受性が昂まる。連日投与マウスでも感受性は増大した。即ち 5,000 u/10g 腹注では25例 92% 死亡, 3,000 u/10g で37例 13% が死亡した。此の感受性の増大は P. P. 1,000~2,000 u/10g 1回投与では脱感作されないが, 連日少量 200 u/10g から増量腹注すると数日後脱感作される。

更に P. HCl と P. P. との関係は, P. P. 感作マウスに対して P. HCl の LD は正常時の値と変わらず, P. HCl 連日投与のマウスは P. P. 及び P. HCl に対し少しも感受性が昂まつていない。即ち P. HCl は P. P. の感作には無関係である。

次にマウス素質変革実験として, ACh, Eserine 等の前処置を行つたが, P. P. の毒性や LD は正常と変わらず, Adr., Cortisone, Syncorta 及び ACTH の前処置はどの場合も P. P. に対する感受性は増大した。殊に Cortisone 7.5 mg + Adr. 10 mcg 或は Syncorta 2 mg + Adr. 10 mcg では最強を示した。即ち Cortisone + Adr. 投与マウスの P. P. LD₅₀ は, 皮下投与で対照が, 32,000 u/10g であるが, この前処置マウスでは 8,800 u である。又腹腔内投与では対照例が 5,000 u であるが前処置マウスは 1,850 u の LD₅₀ を示した。P. HCl の LD も Cortisone + Adr. の前処置によつて強められるが, P. P. 程強く現われない。Digitalis 及び Vitacampher の LD には影響はない。即ち副腎ホルモン前処置の影響は P. P. 及び P. HCl に対して特有である。

更に副腎摘出マウスの腹注 P. P. LD は 3,000 u/10g で 0/11 の死亡を示し大して強化されていないが, Digitalis の LD は 1/4 量に強化される。此の副摘マウスに Cortisone + Adr. 前処置を施すと, 正常マウスの時と同

じく LD は著明に強化され 500 u/10g で死亡する。副腎ホルモン前処置の影響は副腎そのものによるのではなく血中の副腎ホルモンの濃度過剰に関係することを知る。此の際 P. P. LD を弱化する対策は, 多くの薬物について検討しているが, 多少でも LD を僅少にする薬物は Contomin の予防的投与以外は目下の所何等見出しえなかつた。

血中副腎ホルモン増量を期待される前処置として, 寒冷処置(0°~3°C, 1~3時間放置)及び水中遊泳(1時間)を行つたマウスで P. P. の LD を測定した所, 前者では 3,000 u/10g で 22/40, 5,000 u/10g で 13/15 の死亡を示し, 後者では 3,000 u/10g ; 4/15, 5,000 u/10g ; 10/15 で著明な LD 強化を見た。対照実験として寒冷処置マウスの Pyrabital LD を測つたが寒冷処置のない対照との間に差はなかつた。

投与法の相違では, 皮下投与は P. P. 懸濁液そのまま投与で 50,000 u/10g では死亡しないが, 10倍稀釈液では LD₅₀ は 3,200 u/10g。Cortisone + Adr. 前処置マウスの 10倍稀釈 P. P. 皮下 LD₅₀ は 8,800 u/10g で著明な吸収良化を見た。

Penicillin G. K. の静注 LD は副腎ホルモン前処置マウスでは正常マウスより多少強くなる。対照マウスの P. G. K. 1,000 u/10g 静注と比較して Cortisone + Adr. 前処置マウス 1,000 u/10g 静注の場合は, 死亡はしないが虚脱様になり立毛や背を丸くして踞まる。P. P. 200 u/10g 腹注時も死亡しないが同様の症状を呈する(対照マウスの 200~1,000 u/10g 腹注の時も何等症状を示さない)。

(20) 反射と素質に関する実験的研究

戸木田菊次・西牟田祐昭・河崎良徳

東邦大学医学部薬理学教室

Urethane 麻醉家兎(1g/kg)に Digitalis の中毒量を静注する時は人間同様著明な徐脈反射が発現するが(我々の研究によれば Adrenaline, Digitalis, BaCl₂ 徐脈反射は Sympathico-vagal-reflex により, Veratrine 徐脈反射は Vago-vagal-reflex による), 此の徐脈は Vagus を切断すると完全に発現しない(53例全例)。Pace maker に於ける素質的な変革を来さしめる意味をもつて, 50万倍 ACh 液を持続注入しながら, Digitalis 中毒量を静注する時には, 非常に少量(1/5)で徐脈が発現し, 又 Vagus を切断した場合でも 40~70% の徐脈 12例中 75% において発現した。更に Adrenaline 徐脈反射の場合も同様であつて, 15 mcg/kg を静注する時には 49例中 10~70% 徐脈が 98% の著明な徐脈が発現するが, 此の家兎の Vagus を切断して Adr.

15mcg/kg 静注すると徐脈は完全に消する(54例中全例)。更にこの兎に50万倍ACh液を2cc/min.の速度で持続注入し乍ら30~60分後にAdr. 15mcg/kgを静注すれば30~70%の徐脈が22例26%中において発現する。又Vagusを切断しない兎でACh液を持続注入する時は正常状態では徐脈が発現しない少量のAdr. (5mcg/kg) 静注によつてもたやすく徐脈が発現する。即ちACh液持続注入はDigitalis及びAdr.の徐脈反射を非常に容易にすることが考えられる。

以上実験成績から 刺戟→反射弓→反射反応 なる正常行程の外に 刺戟→反射弓→反射素質の蓄積→反射反応の行程及び更に第3の行程 刺戟→反射素質の変革→反射反応 も存在すると見るべきである。

吾々はPenicillin shockを此の考え方の軌道に載せてみた。臨床上のPenicillin shockの事実を見るに、反射によることは確実である。而して最も注目すべき点は感作現象も含めた反射素質の変革であることが推定される。

よつて上記の如くACh液の持続注入を行いながら、Procaine Penicillinの静注を行つたが、正常状態における同じく何等の反応も示さなかつた。10万倍Adr.液を2cc/min.の速度で持続注入しながらProcaine Penicillin 1万単位/kg 静注する時は著明に血圧が下降することを発見した。吾々はこの著明な事実を根拠にして家兎のみならずマウスを用いて実験を展開しPenicillin shockが容易に発現する条件と機構並びに対策について或る結論を得た。

黒屋・谷奥・鳥居・島本氏への回答 戸木田菊次

Adr. 持続注入時のP. P. 静注による血圧下降が人間のP. shockと同じかどうかは、御説の通り非常に疑問であるが、すべて薬理の実験は臨床の裏付けがない以上は意味のないものである事は私も平素から強調している次第である。P. shockの場合人間との比較がそう簡単に行われ得ない現在に於ては他のマウス等の実験事実等と対照して総合的に考察判断して行く必要があると思う。尚、Serum shock, 蛋白 shockなどに就いて兎で実験しているが対照家兎は馬血清及び卵白静注により何等の影響がないが、感作家兎は血圧が著明に降下する実験も平行的に実施しておるので、P. P. による血圧降下は人間に於けるP. shockに対する1つの手がかりになるのではないかと思う。

P. G. K 水溶性については本文に述べたが、感作に関する要因は、Penicillinが持つて居り更にPenicillinはProcaine HClのshock作用を増強する方向に役割を演じていると思われる。

Adr. と P. shock 時に使用する点は私の実験で P. P.

とAdr.は適当量に於ては完全に拮抗すると言う事実から、shock時には血中Adr.量は激減しているか、血中Adr.作用が充分でない事は確実であるのでshock時にAdr.の一定濃度液を持続注入して血圧をたえず上昇させようとする事が有力な方法であると考ええる。尚私共の本日述べた実験はP. shockを起す為の条件として血中のAdr.過剰を必要とする事を強調したのでありshockを起してからの処置は自から別であると思う。

抗原抗体反応の点については私共の実験では何等のデータも持つていない。然し副腎ホルモンの過剰という面の素質に関しては抗原抗体反応は関与していない。感受性の増強と言う面に於ては、実験データはないが、関与しているかも知れないと思う。然しSerum shock, 卵白shockに於ても抗原抗体反応とshockとの間には、Histamineが増すとかAChが増すとかの事実が判明しているだけでその間の機序や因果関係についての詳細は未だ不明である。今日Penicillinの研究の現状から見て、抗原抗体反応とP. shockとの関係の解明はもつと困難な事と思うが、然し之等の解明の為には当然自律神経系の面からもメスが加えられなければならない問題だと思ふ。

Shockの種類に就いては血中Adr.の作用を無力化せしめると言う実験から麻痺型であると思ふ。

(22) ペニシリンアレルギーに於ける Leukozytolysis

塩田憲三・大貝嘉弘

大阪市立大学医学部小田内科

Penicillin-allergyに於ける白血球融解現象の意義に就ては種々の異論があるが、私達はこの白血球融解現象とBerdel-Wiedmannの所謂Cytolysenquotient(CQ)との関係を検討した。

実験方法；白血球融解現象は、3.8%のクエン酸ソーダで凝固を阻止した血液に就いて直接法で37°C 3時間後に判定した。CQに就いてはBerdel-Wiedemannの原法に従がつた。

実験対象；人体実験としてはショックを含むPc-allergy 17例、Pc経験者17例、Pc未経験者6例、合計40例である。

動物実験としてはモルモットを使用し種々な方法でPcを感作し、感作終了4週後に検査した。

感作方法としては

1群は5例で水性Pc-G 6,000 u/kgを2~3日間隔で腹部皮内に5回注射した。

2群は5例で209Pブドウ球菌2mg/cc生理的食塩水浮遊液に石英砂0.5gを混じり0.2ccを皮内に注射

し、翌日水性 Pc-G 500 u/匹皮内注射を2~3日置きに5回施行した。

3群は5匹で市販コムニン 0.5 cc 皮下注射し同時に水性 Pc-G 500 u/匹皮内注射を2~3日置きに5回施行した。

4群は5匹で2群と同じく菌感染し 6,000 u/kg の水性 Pc-G を皮内注射し2~3日置きに5回施行した。

5群は10匹で同様菌感染し 1,000 u/匹水性 Pc-G を皮内注射し、2~3日置きに5回施行した。

6群は9匹でオムナシリン (Pc-1,000 u/匹) を2~3日置きに5回皮内注射した。

7群は未処置モルモット5匹を使用し対照とした。

成績

1. 人体の成績

Pc-allergy の17例の成績では、白血球融解現象は17例中3例を除いて10%以上の減少を示す。これは次の Non-allergy 及び Pc 未経験者の成績と比較すると明らかに白血球融解現象がおこると言えると思われる。しかしショックと見做される4例中ショックの翌日検査した No.7 及び6カ月後検査の No.12 に於いては白血球融解現象が陰性であり、他方15日後の No.3 及び6日後の No.14 では白血球融解現象が陽性であるところを見ると、急性症状の重篤性及び症状発現後検査迄の期間との間の関連性はうかがえなかつた。本群の CQ は No.14 及び No.16 の2例が有意義な変動を示すが、之は他の群の成績から比較して必しも意義をつける事は困難である。

Pc 経験者の17例の成績で白血球融解現象は最高一6.8% で全例白血球融解現象陰性と思われる。又 CQ もいずれも略1に近く特異な傾向は見られなかつた。

Pc 未経験者の成績では、白血球融解現象はいずれも0に近く、又 CQ も略1であつた。

2. 動物に於ける成績

対照5匹の成績はいずれも白血球融解現象は0に近く CQ も略1に等しかつた。之に反して種々な方法で Pc で感作した6群の中第1群では2/5例、2群では3/5例、3群では2/5例、4群では2/5例、5群では2/10例が白血球融解現象が10%以上の減少を示し白血球融解現象陽性と思われるが6群では全く陽性例を認め得なかつた。

CQ に就いてはいずれも特異な点は認められなかつた。

以上を総括すると、人に於ては Pc-allergy では白血球融解現象は高率に陽性であり動物に於ても Pc 前処置のものはオムナシリン前処置群を除いて少数例に白血球融解現象陽性を認めた。しかし人体に於ても動物に於て

も白血球融解現象と CQ の間には明らかな関連性は見られなかつた。

(23) ペニシリンアレルギーの研究

堀 正雄・池部一郎・祖父江真

昭和医大第1内科

ペニシリンを始め抗生物質に対するアレルギー様反応の出現機転に就いては、抗原抗体反応に基づくと考えた所説の外に所謂 Mental factor の役割を重視する研究者が尠くない事は周知の通りである。我々は此の問題をとり上げ、抗生物質異常反応の出現機構の究明を目的として、先ず抗生物質異常反応と自律神経失調状態との関連性を臨床統計的に検討し一部の症例に2, 3の自律神経機能試験を実施した所、興味ある知見を得たので、ここに報告する。

研究方法は、本年2月、3月、及び5月初旬の当科一般、外来初診患者全例に、「アンケート」を問診した。即ち、(1)神経循環無力性症状として、「ためいき」「疲労感」「動悸」「息切れ」「心臓部痛」「頭重頭痛」「めまい」「立ちくらみ」「血圧」「顔面色調の変化」等の11要素に就いて問診し、(2)アレルギーに対しては「蕁麻疹」「喘息」「薬疹」「ウルシカブレ」「皮膚炎」等の各要素及び(3)脚気症状を問診し、次に(4)抗生物質使用の有無、並に異常反応が起つたかどうかを詳細に問診した。其の他、血圧を測定し此れ等の成績に就いて統計的検討を加えた。

更に其の中の抗生物質異常反応者、アレルギー性体質者と他の外来及び入院患者、学生、某会社員等の抗生物質異常反応者、アレルギー性体質者について寒冷昇圧試験並に T E A B 静注試験を実施した。

前述の一般、外来初診者は、男子85名、女子124名、計209名で年齢は18才から72才に及ぶ。

此の中、抗生物質異常反応者は、男子3例、女子4例、計7例、4.5% であり、ペニシリンによる者3例、「SM」による者4例である。之れらは、いずれも「アレルギー様反応」であり、ショック例は認められなかつた。

次に初診時、血圧(坐位)と抗生物質異常反応との関係は、抗生物質異常反応陽性者全例が最大血圧110 mm 水銀柱以下を示した事は、例数が少いのであるが興味ある事と思われる。尚、本外来患者統計以外に検査した抗生物質異常反応者13例についても低血圧を呈する者が多い傾向を示す。

問診による神経循環無力症状とアレルギー性体質との関係は、神経循環無力症状が4要素以上の場合に、アレルギー性体質者が多い傾向が認められるが、統計的には有意ではない。亦、神経循環無力症状と抗生物質異常反