

しかし、本実験に用いた5株を定量培養すると、酸性半流動培地上では小川培地上の1/2~1/5の集落数しか数えられなかつた。

以上の population variance と PZA 感受性との関連性をみるため、第3実験の酸性対照培地と、PZA 200 mcg/cc 培地内の発育菌をとつて、pH 6.4 と pH 5.3 の Dubos 培地に移した。2代目7日培養菌について、酸性培地上で PZA 感受性試験を行なつた。

その結果、pH 5.3の培地にさらに2代うえつたH₂, H37Rv 株は、それぞれ100 mcg/cc, 200 mcg/cc まで発育をみたが、対照培地内の発育量に比較すると相当差があつた。他方、200 mcg/cc からとつたH₂, H37Rv 株は、それぞれ200 mcg/cc, 400 mcg/cc まで発育をみたが、濁度の推移は親株とくらべて著しい差がなかつた。

また pH 6.6 の培地に2代うえつた4株のPZA感受性も、pH 5.3の培地にうえつたものとほとんど差がなかつた。

そして本実験に用いた8菌群中の結核菌は、すべて酸性培地に、ほぼ発育できるものと認められた。すなわち酸性培地に継代培養して来たH₂, H37Rv 株のPZA感受性は、普通培地(pH 6.4)に移しても変化なく維持されていた。

結論。結核菌の全菌群が酸性培地上で発育できるとみられるとき、人型結核菌H₂, H37RvのPZA感受性は、100~200 mcg/cc まで発育可能となることを示した。しかもこの菌群を、pH 6.4の培地に移しても、PZA感受性には変化が認められなかつた。牛型結核菌の酸性培地上での発育とPZA感受性は、人型結核菌と異なるものがあるようである。

(129) ピラマイドによる尿路結核の治療(第2報)

市川 篤二・堀内 誠三
東京大学医学部泌尿器科教室

尿路結核40例についてPZA単独及びINAHとの併用療法を施行した結果について報告する。

PZAの投与方法により4群に分けて観察した。PZA単独3g及び1.5gをA及びB群としPZA 3g, PZA 1.5gにそれぞれINAH 0.3gを併用したものをC及びD群にした。

1. 尿所見の変化

単独のA群及びB群は一部尿所見の改善を見る例があるが、4カ月以上使用しても殆んど効果は認められない。

併用C群及びD群では大部分の症例が尿中蛋白、白血球の減少を認め結核菌の消失を認める。しかし腎杯或は尿管の狭窄又は閉塞を認めた4例がある故注意しなければ

ならない。4カ月以上の治療で腎杯、尿管の閉塞がなく、蛋白、白血球の消失した例は一応臨床的に効果があつたものと考えられる。

2. 膀胱症状

単独治療でも膀胱の自覚症状は軽快・消失する。C及びD群では更に著明な改善を認める。

3. 膀胱容量及び膀胱粘膜の変化

治療中膀胱鏡検査を施行して観察した所では、A群、B群共に膀胱容量の増加と、膀胱粘膜の結核性変化の改善、治癒を認めた。

併用C及びD群は更に効果が著明である。

4. 剔除腎組織に及ぼす影響

A群3例では腎機能が比較的保持されている症例も腎組織に及ぼす影響は殆んどない。又この3例とも空洞内結核菌は培養陽性であつた。

C群4例はいずれも4カ月以上使用の症例であるが、腎機能の良好な症例は腎空洞壁の乾酪物質の剝脱、清浄化が起り、上皮再生、類上皮細胞層の萎縮、巨細胞の萎縮、変形を認め、腎実質内の結核結節(類上皮細胞、巨細胞)も著明に萎縮している。しかし5カ月以上の使用例も腎病変が高度の症例は腎組織に影響が認められず、且つ空洞内結核菌は培養陽性であつた。

D群11例中7例は2カ月以内の治療例であるが、第7例は著明な効果を示し、腎空洞内結核菌は認められず、培養も陰性であつた。この症例は尿管閉塞のため腎剔除術を施行したものである。

第9、10例も同様に腎機能の良好な症例で組織学的効果は著明である。第11例は8カ月の併用療法後のものであるが、腎空洞壁は清浄化を認め、上皮再生、類上皮細胞萎縮を認める部分もあるが、一部の空洞は尚病変の進行を認める部分が存在する。しかし腎実質内の結核結節は殆んど著明な萎縮を示している。

DICKはSM, INAHの耐性出現例は空洞壁に急性病変の再燃を認めるが、腎実質内の結核結節は長期使用の症例ほど効果が著しいといっている。第11例はこのような症例であるのかも知れない。

5. 空洞内結核菌

剔除腎内の結核菌は18例中12例に培養陽性であつた。このうちINAH併用群15例中9例は培養陽性であり、1例のみINAH 10 mcg 耐性菌を認めた。陰性例6例は比較的腎機能が良好な症例と他の化学療法と併用した1例である。

結 論

(1) 尿路結核40例のPZA治療成績をのべた。

(2) 腎結核にはPZA単独4カ月以上の治療も、尿所見の著明な改善はない。併用治療群中4例に腎杯或は

尿管の閉塞を認めた。しかし4ヵ月以上の使用例で上記の閉塞又は INAH 耐性菌の出現を認めない症例は尿所見の改善が著しい例が多い。

(3) 剔除腎の組織学的検索により、PZA 単独治療は殆んど効果を示していない。PZA と INAH 併用例中腎機能の良好な症例には著明な効果を示す。

(4) 腎の高度病変ある症例は4ヵ月以上の併用療法も組織学的に効果は少く、空洞内の結核菌は培養陽性である。

(5) 腎機能の良好な症例は PZA・INAH 併用長期療法で著効を期待し得るが、INAH 耐性菌の出現例は効果を期待し得ない。

(130) Pyrazinamide の体内分布に関する研究 (第3報)

Pyrazinamide 分解酵素について

三宅 尉 進

広島大学医学部薬理学教室 国立広島療養所

先に Pyrazinamide(PZA) の体内分布に就て ALLEN 氏の変法により窺い、肝臓及び尿中には Pyrazinoic acid (PZA-Acid) が PZA に較べ圧倒的に多い事を報告した。続いて PZA の体内に於ける分解に就て主として肝臓を中心に実験を行ない、次の如き成績を得た。

家兎肝臓 Homogenate (25%) 1 cc を pH 7.2 (磷酸 Buffer), 基質 PZA 1,000 mcg, 37°C に於て120分に於ける分解は30%である。この際も PZA-Acid は ALLEN 氏変法により行なつた。かかる肝臓に於ける PZA 分解酵素は熱に極めて不安定で120分では1°C で64 mcg, 10°C で101 mcg, 及び37°C で298.7 mcg と PZA-Acid に分解する。従つて肝臓 Homogenate を取扱う操作は低温時に短時間に行なう事とした。各臓器に於ける PZA 分解能は肝臓で30%, 腎臓では2.6%であり、脳、肺臓、血清及び血球では殆ど認められない。

PZA 50 mg/kg 投与時の PZA 分解能並びに PZA-Acid 量は、肝臓では1日一分解能28.9%, PZA-Acid 5.6 mcg/g, 3日一分解能18.7%, PZA-Acid 6.0 mcg/g, 5日一分解能17.9%, PZA-Acid 8.0 mcg/g, 11日一分解能16.3%, PZA-Acid 8.8 mcg/g であり、腎臓では、1日一分解能2.4%, PZA-Acid 8.8 mcg/g, 3日一分解能2.3%, PZA-Acid 9.7 mcg/g, 5日一分解能2.1%, PZA-Acid 10.3 mcg/g, 11日一分解能1.3%, PZA-Acid 13.1 mcg/g であり、肝臓並びに腎臓に於ける PZA 分解能は PZA 投与後には正常家兎のそれに較べやや低下の傾向を示し、又その際の PZA-Acid 量は幾分増加の傾向が認められる。

以上の事実より生体内に於て PZA は肝臓でその大部

分が分解され、腎臓でも僅か乍ら分解されるが、PZA 連続適用によりその分解能はやや低下するが、PZA の抗菌作用と思ひ併せきわめて興味深く観察された。

(131) Pyrazinamide の作用機序に関する研究

五味二郎・伊藤信也・青柳昭雄・栗田棟夫
井上礼太郎・長谷川篤平・小原正夫・熊谷敬

慶応義塾大学医学部内科

PZA と INH の併用療法は、臨床的に効果が認められておるので、現在広く使用される傾向にあるが、その作用機序に関しては全く明らかにされていない。

PZA の試験管内抗菌力をみると、pH 7.0, pH 8.0 では完全発育阻止濃度が125 mcg/cc にすぎず、pH 6.0 では31 mcg/cc であつた。即ち、その抗菌力は極めて弱く、臨床的使用量では全く有効血中濃度に達し得ないと推定される。斯かる薬剤が何故に臨床的に有効であるかを解明すべく実験を行なつた。

INH が人体に於て動物の実験的結核症に対する程劇的な効果を見出し得ない原因は、INH の大部分がアセチル化されて無効の形となるためである。そこで我々は先ず PZA が INH のアセチル化に如何なる影響を与えるかについて検討した。

即ち、肝ホモジネート系及び Co-A 系を用いて PZA 及びその他の薬剤の INH のアセチル化阻止作用を試験管内に於て検討すると、肝ホモジネート系に於ては低濃度に於て PZA が最も強く、Co-A 系を用いても PZA は PAS よりも強い抑制値を示した。次に、人体に就て各種薬剤を INH 0.3 g と同時に経口投与して尿中 INH のアセチル化率を、ナフトヒノン法により測定すると、4時間尿に於て PZA が最もすぐれた抑制効果を示した。

PZA が INH のアセチル化を阻止するとすれば遊離 INH の血中濃度は上昇しその血清抗菌力は増強される筈である。この事実を証明するために我々は、スライドカルチャー法により血清抗菌力を検討した。即ち、PZA 2 g 食後投与時のスライドカルチャー法による血清抗菌力の成績であるが、1時間後血清は全く抗菌力を示さなかつたが、4時間後血清に於てはやや抗菌力が認められる。即ち、INH と PZA とを同時に経口投与の際の血清は、INH 単独及び INH と PAS 同時投与の際の血清よりも、優れた抗菌力を示した。

以上の実験成績は PZA が INH のアセチル化を抑制することにより INH の作用を増強しより優れた治療効果を見出し得る事実を証明するものである。

以上の様に pH 6.0 の培地中で抗菌力の増強が見られ、スライドカルチャーに於ても4時間後血清に於て1時間

後血清に優れた抗菌力を示した事は PZA が生体内で変化して効力を表わすのではないかと推定されるので、我々はマウス結核症に対して PZA を経口及び皮下投与の治療効果の差異を比較検討した。

PZA 5 mg, 1 mg を夫々経口、皮下投与した成績を見ると、経口 5 mg 群は 8 週以上全て生存し、皮下 5 mg 群の平均死亡日数は 47.5 日であつた。1 mg に於ても経口群は皮下群よりも優れた成績を示した。肺、脾定量に於ても経口群は皮下群よりも優れており、肺、脾定量培養成績に於ても同様の成績を示した。尚お同量では、はるかに強い試験管内抗菌力を示す PAS よりも強い抗結核作用を示してゐる。

以上の実験成績は PZA が生体内で変化し何等かの有効な型になるとの考え方を更に裏付けるものである。我々はそこでこの事実を直接証明するため実験を試みた。

即ち、pH 1.6, 3.2, 5.2, 7.0 の Dubos 培地に PZA を混入し 1 週間放置後その抗菌作用を測定したが、何れも抗菌力の上昇は見られなかつた。又 PZA が生体内に於て INH に変化するのではないかと推測し、上述の酸性処理後の Dubos 培地、及び人体 2 g 経口投与後尿に於てペーパークロマトグラフィー及びナフトヒノン法により INH の証明を試みたが全て陰性であつた。PZA 1 g 人体に投与後の尿は又マウス実験の結核症に対して殆んど効果を示していない。

以上の如く PZA が生体内に於て有効なる物質に変化するのではないかと考え種々実験を行なつたが之を証明し得なかつたが、此の問題に関しては更に研究を進めるべきものであると考え目下検討中である。

(132) INAH と Pyrazinamide との併用による実験的結核の治療実験 (第 2 報)

須子田キヨ

東京女子医科大学細菌学教室

Pyrazinamide (PZA) の INAH に対する併用効果は臨床的にはすでに決定的に有効であるとされているが、実験的研究においてはそれ程顕著な効果を認められていない。

私はすでに試験管内抗菌作用、及びマウスの実験的結核症に対して、皮下注射による治療実験を行ない、その結果について、いずれも PZA の INAH に対する併用効果の増強は認められない事を報告した。

その後モルモットを用いて同様の実験を行なつたところ、前実験と異り、明らかに PZA の併用効果をみとめたので報告する。

実験方法：

H37Rv の 2 週間培養菌 0.01 mg をモルモットの腹部皮下に接種し (生菌数 17×10^5 , 及び 15×10^5) 7 週、及び 6 週経つてから治療を開始した。INAH 単独群において 0.01 g を、併用群では INAH 0.01 g と PZA はその 10 倍量 0.1 g を投与した。投与法は INAH はいずれも皮下注射により、PZA は経口投与を行なつた。投与後、2 週及び 4 週で投与を中止し、それぞれ 1 週間を経過してから剖検し、肝臓、脾臓、リンパ腺、接種部位より結核菌の培養を行なつた。同様な実験は 2 回行われた。その結果は次に示す如くである。

体重の変化は第 1 回目の実験においては薬剤投与後、併用群の方がやや体重の増加が多いようであつたが、第 2 回目の実験においては殆ど差が認められなかつた。

各モルモットの剖検所見は治療 2 週、剖検 3 週目では INAH 単独と INAH+PZA との間にあまり差が認められなかつたが、治療 4 週、剖検 5 週では、PZA 併用群では脾臓、及び肝臓に肉眼的変化が認められなかつた。第 2 回目の実験においても大体同様の成績が得られた。

次は各臓器よりの培養成績であつて、第 1 回目の実験では 2 週治療したものでは両群に差が認められなかつたが、4 週間治療したものでは併用群では脾臓に全例において集落をみとめず、肝臓においては 1 例にごく少数認められたが、接種部位、リンパ腺においても、非常に僅少であつた。第 2 回目の実験においても同様に剖検 5 週目の併用群は全例に肝臓、脾臓に集落を認めなかつた。接種部位、リンパ腺においても少数であつた。

これらの成績を先のマウスを用いた実験と比較してみると、前実験においては、マウスは皮下注射により、本実験ではモルモットに PZA を経口的に投与して治療を行なつたものである。マウスにおいても経口的に投与すれば PZA の併用効果が認められるかどうかは判らないが、本実験においては、明らかに併用効果が認められた。初めの実験において併用効果が認められないで、今回の実験においてはその効果が認められたのは、実験動物の差異によるものか、投与法の差によるものかは判らないが、その原因を確める事は、今後結核の治療剤のスクリーニングに必要であると考えられる。

追 加 高山 肇 (慈大整形外科)

海狸の人工膝関節結核 (F 株使用) の結核菌接種後 5 週の始めから、次の 9 群の化学療法を 34 週まで施行し、PZA と PZA+INAH 及び他の抗結核剤とその効果を細菌学的 (螢光法、培養法) に比較検討した。

- 単独群 1) SM 連日群 2) SM 間歇群 3) INAH 群 4) Marsilid 群 5) PZA 群
併用群 6) SM+PAS 群 7) INAH+PAS 群
8) PZA+INAH 群 9) 3 者併用群 (SM +

INAH+PAS)

対照群として非化学療法群を設けた。

PZA 単独群は SM 間歇群よりも優るが、SM 連日、INAH 群よりやや劣る。また併用群では、PZA+INAH 群は 3 者併用にほぼ匹敵する効果を示し、かつ INAH 単独群に比して併用効果を認めた。

(133) PZA-INH 長期併用療法 特に その著効例及び無効例の検討

三方一沢・長谷川弥人・勝正孝・増井準治
佐伯孝男・吉川達男・片山常男

慶大三方内科

我々は 30 年 4 月以降 PZA-INH 併用療法を行ないその臨床効果について数回に亘り報告を行なつてきたが、1 年ないし 2 カ年に亘り症例 16 (中著効例 7, 有効例 5, 無効例 4) について経過観察を行ない得たのでその著効例及び無効例について報告する。

著効例の症例概要

症例 1. 28 才男子。既往の化学療法未施行。PZA-INH 併用期間は 16 カ月で菌は使用後陰転。現在は退院後勤務。胸部レ線写真で右肺尖部に比較的増殖傾向の強い化学療法の効き難いと思われた症例であるが治療により軽快した。

症例 2. 26 才男子。既往に INH 未使用。PZA-INH 併用期間は 14 カ月で菌は治療開始後陰転。胸部レ線写真、空洞を有する滲出性病変で治療後断層で壁の薄い空洞を認めるが或は浄化空洞かも知れない。

症例 3. 23 才女子。既往の化学療法の効果不明であるが INH は未使用。12 カ月使用後退院し現在勤務。胸部レ線写真：右 S₆ に空洞を有する比較的古い撒布巣を伴った症例で使用後空洞の消失が認められる。

症例 4. 26 才男子。化学療法未施行。12 カ月使用後肝障害を認めたが病状好転のため退院し現在勤務。胸部レ線写真、右上葉に空洞を含む滲出性陰影を認めるが併用後消失。

症例 5. 21 才男子。化学療法未施行。左肺門部に空洞を認めたが 16 カ月併用後消失。

症例 6. 30 才男子。化学療法未施行。右肺尖部に増殖傾向の強い化学療法の効き難いと思われた症例であるが 18 カ月併用後陰影縮小した。

症例 7. 25 才男子。化学療法未施行。左中肺野に滲出性病変を認め 6 カ月使用後肝障害を来したが病状好転のため退院。

無効例の概要

症例 1. 55 才女子。既往に化学療法を長時間行なつたが効果著明でなく、INH は 1 mcg で尙感性を示し 6 カ

月使用後 10 mcg 不完全耐性へと上昇している。これは喀血のため中止したが、排菌状態及び胸部レ線写真は全く不変である。

症例 2. 35 才男子。INH は未使用であるが 10 mcg 不完全耐性を示し 14 カ月併用後 100 mcg 耐性へと上昇、胸部レ線写真は不変で時々喀血を来し併用後胸廓成形術を行なつた。

症例 3. 40 才男子。INH 未使用。その感受性は 19 カ月使用後も耐性の上昇は認められない。排菌状態は不変で胸部レ線写真も多少萎縮の傾向は認められるが著変なく胸廓成形術を行なつた。

症例 4. 54 才男子。化学療法を長期間行なつたが効果著明でなく INH は感性を示し 13 カ月併用後も耐性の上昇がない。排菌状態及び胸部レ線写真も不変である。

以上、著効例 7、無効例 4 を述べた。著効を奏した例は 3 カ月～6 カ月後一般状態の改善、排菌の停止、胸部レ線写真上陰影の縮小ないし殆んど消失または空洞の消失等効果著明で既往に化学療法未施行例が多い。中 5 例は比較的新しい滲出性の病巣を有する症例で 1 例は比較的増殖性の強い限局性の病巣である。他の 1 例は多少古い経過の空洞例である。

無効例は巨大空洞を有する排菌量の多い既往に化学療法を長期間使用しても無効な症例が多くしかも興味あることは INH に対し使用前感性を示し長期間使用しても耐性上昇が起らないのに排菌状態も不変で胸部レ線写真にも著変がないことである。

即ち、化学療法未施行の滲出性変化の強い症例には極めて有効であり中には増殖性変化の比較的強い症例にも有効である。しかし巨大空洞を有する排菌量の多い既往に化学療法を長期間行なつても無効な症例には矢張無効でしかも INH の感性の如何にかかわらない。この無効例として述べた症例 1 及び 3 にみられる如く壁の厚い周囲と癒着した病像に対しては恐らく現在の化学療法の限界を越えたものと思われる。

本療法は従来の化学療法と比較して略同等のものと思われ、化学療法が長期に亘り始めて効果を現わす性質より考え過大或は過小評価は慎むべきものと考えらる。

(134) Cycloserine の作用機序に関する実験的研究 (第 3 報)

Glutamic-Aspartic Transamination

に及ぼす影響について

伊藤文雄・青木隆一・鳥井 寛・刀禰健治

大阪大学医学部第 3 内科

抗生物質 Cycloserine (CS) が VB₆ 酵素系を強力に阻害することを見出し、そのうち Glutamic acid de-

carboxylation 並びに Tryptophanase に及ぼす CS の影響については既に結核病学会においてそれぞれ発表した。今回は同じ VB₆ 酵素系のうち Glutamic-aspartic transamination に及ぼす CS の影響を結核菌（鳥型、BCG 各竹尾株）大腸菌 K-12 株の各生菌液、同アセトン乾燥菌並びに抽出粗酵素液を用いて検討したので報告する。

実験方法 Thunberg 管を用い、基質として 50 μ m の L-アスパラギン酸及び α -ケト-グルタル酸を上記酵素材料及び所定最終濃度の CS を最終 M/20 磷酸緩衝液 (pH 7.8) に加え、吸引器で脱気した後、30 分間 Preincubate し副室より基質の α -ケト-グルタル酸を附加して 30~60 分間反応させた。氷水中で冷却して反応を止め、遠心上清 1.0 cc をワーブルヒ検圧装置に移して Ostern のアニリン-クエン酸法により生成酢酸量を定量、その反応残液につき 2 次的生成物焦性葡萄糖量を Friedemann & Haugen 氏法により定量した。

実験成績及び総括

鳥型結核菌、BCG 並びに大腸菌の各生菌液、同アセトン乾燥菌及び抽出粗酵素液を用いた場合、Glutamic-aspartic transamination は CS 最終 10^{-2} M で約 70~90%、 10^{-3} M も約 30~50% の強力なる阻害を認めた。

(135) Cycloserine に関する実験的研究 (第 3 報)

山本 実・溝端久夫・下村康夫・熊沢安正

大阪府立羽曳野病院

伊藤 文雄・青木 隆一

阪大第 3 内科

昨年春及び秋の結核病学会近畿地方会において結核菌及び *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* に対する Cycloserine (CS) の発育阻止力が、一定濃度範囲内において α -Alanine により明かに減弱せしめられることを報告し、この作用機作を研究中、Hydroxylamine (HOA) について 2, 3 の知見を得たのでその一部を報告する。

CS を加水分解すると HOA と D-Serine がその主分解産物であることは既に HARNED 及び BUHS 等により報告されているが、その構造式よりみると HOA を遊離すれば、残りは α -Alanine であるので、この点より CS と Alanine の拮抗を解明出来ないかと考えて、研究をすすめた。HOA の微量検出には BLOM の報告に従い、Jod にて HOA を亜硝酸に変じてのち、Sulfanil 酸と α -Naphthylamine により赤く発色する方法及び PRODINGER の報告による 8-Oxychinoline による緑色色素を形成する反応を行なった。今 CS 1 mg/cc の水溶液について本反応を行なうと、既に陽性に出るのみなら

ず、この溶液を 1 晩室温に放置しておくとも HOA 反応がさらに増強するのを認めた。この事より CS は容易に HOA を遊離するものと考え、次に培地内における HOA を検するため、CS を含む Kirchner 液体培地にて人型菌を培養、1 か月を経たものについて直接 Blom の HOA 反応を行なつてみた所、CS 10 mcg/cc にて菌の発育が阻止されている場合には、明かに陽性を呈し、同量の CS があつても、Alanine の存在により拮抗されて菌が良く増殖している場合には陰性であつた。ここにおいて CS よりむしろ HOA が抗菌力を持つのではないかと考え、先ず *in vitro* の抗菌力を検してみた。即ち、HOA 塩酸塩を使用、5% Albumin 加 Dubos 培地にて H₃₇Rv 株を用いた所、1 mcg/cc 程度で発育阻止を認めた。そこで次に *in vivo* の抗菌力を検した。即ち、NA₂ 西田系マウス、体重 16~18 g に人型結核菌黒野株グリセリンブイヨン 2 週培養のもの、湿菌量 5 mg/cc の菌液 0.1 cc を尾静脈より注射感染せしめ、翌日より治療を開始、毎日死亡時まで継続した。無処置対照群は 15~18 日で全例死亡し、INAH 1 mcg/g 及び 2 mcg/g では著明な効果を認めたが、HOA はマウス 1 匹につき 0.2 mg 注射及び 0.2 mg, 0.5 mg 内服では無処置群と差を認め得なかつた。なお 1 mg 内服及び 0.5 mg の注射では毒性強く、対照より早く死亡した。次に HOA の一つの誘導体と考えられる Oxim 類について *in vitro* の抗菌力を検してみた所、Salicyl-aldoxim が 1 mcg/cc 程度であつたが、他に有望なものは認め得なかつた。なお HOA は Kirchner 培地の場合、1~5 mcg/cc 程度であつた。次に CS の分解を定量的に調べてみた。100°C に加熱した場合で、CS は JONES の方法、HOA 及び亜硝酸は NOVAK and WILSON の方法にて定量した。HOA は塩酸ヒドロキシラミン、亜硝酸は Na 塩の mcg/ml で表わした。CS の減少とともに HOA は増量、10 分後より亜硝酸も証明した。しかしながら 90 分後においても CS の減少量に比し、HOA 及び亜硝酸の量は少なく、分子量より計算して大略 15% 程度であつた。

次は 37°C に放置した場合の成績である。CS 水溶液そのまま pH 5.8 及び NaOH にて pH 7.0 にしたものの両者について CS の濃度が大体 10 mcg/cc, 100 mcg/cc, 1,000 mcg/cc の 3 種について、直後、24 時間、6 日、16 日と定量した。CS 10 mcg/cc 程度では HOA を定量し得なかつたが、100 mcg/cc では 6 日以後に HOA を証明し、1,000 mcg/cc のものでは日数の増加とともに著明に HOA を増加し、さらには亜硝酸も証明し得た。次に、5% Albumin 加 Kirchner 液体培地内における成績で、蛋白体が本定量を障碍するため、HOA の場合は Cd⁺⁺ を用いる Fujita-Iwatake の方法、亜硝酸の場合

は酢酸ウラニウムにて除蛋白して定量した。対照, CS 10 mcg, CS 10 mcg + Alanine CS 100 mcg, CS 100 mcg + Alanine, CS 1,000 mcg をみると, 前の水溶液のみの場合に比して HOA 及び亜硝酸の生成が多い様である。次に前者と同じ培地に BCG を培養したもので, 例えば上から, 5.5 段目は CS 約 100 mcg で菌の発育を認めないが, 次の段では Alanine の存在でよく菌が増殖している。しかしながらこの両者において CS の分解と HOA 及び亜硝酸の量は殆んど同じであつた。次にイソキサゾール核をもつ数種の物質を塩野義製薬研究所よりいただいて抗菌力を検した。I の 4 は検の C と N の所で切れた様なもので相当の抗菌力がある様であるが, 油性のもので確定的な成績を得なかつた。なおこのものは HOA 反応強陽性である。又 I の 5 は JONES の方法で CS と同じ藍色を呈した。

考按並びに結語

我々は CS が容易に分解し, HOA を生ずることより CS の作用において HOA が何等かの役割を演じるのではないかと考え実験を行なつてきたが, 現在の所 CS の抗菌力を HOA でもつて説明することは困難であり, 又 CS と Alanine の拮抗機作を説明することも不成功に終つた。しかしながら HOA が強い VB₆ 系酵素阻害剤である点より考えて実験を行なつた結果, CS も又 VB₆ 系酵素阻害作用をもつことが明らかになり, 既に先の学会で発表した, HOA は他に脱水素酵素, カタラーゼ等種々酵素活性を阻害する作用を持つており, CS の作用機作を考える上において, HOA は一つの指針を与えるものではないかと考える。

(136) サイクロセリンの基礎的実験および臨床成績 (第 1 報)

内藤比天夫・古賀久治・清水直容・本田西男
高橋健一・国井乙彦・丹羽寛文・堺 隆弘
真下啓明・花岡和一郎・黒田善雄・清水喜八郎・原田敏雄・大河内一雄・畠山正己・大塚恭男

茨城県立友部療養所内科 東京大学田坂内科

久保泰平・磯野健太郎

茨城県立友部療養所外科

諏訪紀夫・渡辺豊輔・関口恒夫

茨城県立友部療養所病理

新抗結核剤 Cycloserine (以下 CS と略す) を入手する機会を得て我々も 2, 3 の基礎的実験を行ない, 肺結核症に対する臨床成績を得たので報告する。

【I】基礎的実験

1) 結核菌に対する抗菌力

使用菌株は H₃₇Rv 感受性株, H₃₇RvSM 1,000 mcg 耐性株, BCG 感受性株, BCG, SM 100 mcg 耐性株, および患者より分離した 3 株, 計 7 株で接種菌量は 0.1 mg とし, 培地は Dubos 液体培地及び小川氏固形培地で前者は 2 週, 後者は 4 週で最低阻止濃度を測定した。その結果, 10~25~50 mcg/cc で SM, PAS, INH 耐性の有無とはあまり関係がない様に考えられる。なお小川培地では高濃度に出ているが 37°C では CS の効力が 2 週以後速かに減少する為と考えられるので以後の実験は Dubos 液体培地を使用した。CS と INH の混合培地で 2 週判定を行なつたが, H₃₇Rv 感受性株では CS 15 mcg/cc + INH 0.1 mcg/cc で, H₃₇Rv SM 1,000 mcg 耐性株では CS 25 mcg/cc + INH 0.1 mcg/cc で阻止されたが何れの場合も CS と INH の著明な協力作用は認められない。

2) CS 耐性獲得試験

H₃₇Rv 感受性株, H₃₇Rv SM 1,000 mcg 耐性株, BCG 感受性株, BCG, SM 100 mcg 耐性株, 桜井株の 5 株について Dubos 培地を用い, 2 週毎に試験管内継代培養を行ない CS 耐性出現の有無を検討したが, 漸次耐性獲得の傾向が認められたが飛躍的に高耐性菌の出現は現在のところ認められない。

【II】肺結核症に対する臨床成績

(治療対象) 入院中の肺結核患者 8 名で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 SM, PAS, INH が 3 例, SM, PAS が 1 例, SM, INH 1 例, 未施行の者が 3 例。胸部 X 線所見は岡氏の分類に依つた。すなわち NA 型 3 例, VI 型 3 例, VII + VIII B 型 2 例で全例空洞を有し, 喀痰中結核菌は塗抹培養共に陽性 6 例。塗抹陰性培養陽性 1 例。1 例は治療開始前 7 カ月は塗抹培養共に陰性であつた。

(治療方法) 対象患者を 2 群に分けて, 第 1 群 3 例は CS 1 日 1g 毎日単独経口投与。第 2 群 5 例は CS 1g および INH 0.3g 毎日併用とし各々投与期間は 4 カ月とした。

(治療成績) 臨床症状の判定は厚生省結核協議会の“肺結核の病状の判定規準”に依つて考察すると次の如くなる。

(体温) 単独例: 下熱して平熱 2 例。不変 1 例。
併用例: 下熱して平熱 1 例。下降 2 例。
初めより平熱 2 例。

(体重) 単独例: 増加 2 例。初めより肥満 1 例。
併用例: 増加 4 例。不変 1 例。

(食欲) 単独例: 初めより正常 3 例。
併用例: 増加 1 例。初めより正常 4 例。

(咳嗽) 単独例: 減少 2 例。不変 1 例。

併用例: 全く消失 1 例。減少 2 例。不変 1 例。
初めよりなし 1 例。

(喀痰) 単独例: 減少 2 例。不変 1 例。

併用例: 減少 4 例。不変 1 例。

(血沈) 単独例: 正常値以下となつたもの 3 例。

併用例: 正常値以下となつたもの 1 例。遅延
2 例。不変 1 例。初めより正常値 1
例。

以上のうち全体を通じて悪化したものは 1 例もなく、こ
とに体温、血沈は 2~4 週の短期間で著明な改善が認め
られた。

(喀痰及び胃液中の結核菌)

週 1 回の塗抹検査では

単独例: 減少 1 例。不変 1 例。初めより陰性 1 例。

併用例: 陰性化 2 例。減少 1 例。不変 1 例。初めより
陰性 1 例。

培養検査では

単独例: 減少 1 例。不変 2 例。

併用例: 陰性化 1 例。減少 1 例。不変 2 例。初めより
陰性 1 例。

以上増加を来したものは 1 例もなく、大部分は減少ない
し不変で塗抹培養共に陰性化したものが少く 1 例のみで
あつた。

(耐性検査)

INH に対する耐性: 併用例 1 例に治療前 1 mcg 不
完全耐性を示したのが治療後 100 mcg 不完全耐性にな
つたものがあるほかはすべて不変ないし低下で、上昇の
傾向は認めなかつた。

CS に対する耐性: Dubos 培地に CS を 1 mcg, 5
mcg, 10 mcg, 25 mcg, 50 mcg, 100 mcg となる如く
含有させ最低阻止濃度を測定したが、治療前 1 mcg, 1
例。5 mcg, 3 例。25 mcg, 3 例であつたのが治療後は 10
mcg, 1 例。25 mcg, 5 例。50 mcg 1 例で両群ともに上
昇の傾向を認めた。なお 1 例は菌陰性のため検査不能で
あつた。

(胸部 X 線写真所見)

単独例: 軽快 I 1 例。軽快 II 2 例。

併用例: 軽快 II 2 例。不変 1 例。悪化 1 例。
空洞は 8 例中消失 1 例。縮小 4 例。他は不変。

(血中濃度及び尿中排泄)

JONES の方法によつて 1 g 分 3 経口投与 2 例 0.5 g
分 3 経口投与 2 例に就いて測定した。血中濃度は前者で
は 17~25 mcg/cc に達し後者では 7~8 mcg/cc に達し
た。連日投与では漸次上昇するものと考えられる。尿中
排泄量は両群共 24 時間で約 200 mg に達した。

(副作用)

投与を中止すべき程の高度のものは認めなかつたが例
数は少いが注意して観察すれば精神神経症状を主とした
次の如き副作用を認めた。すなわち、頭重感 5 例。しび
れ感 4 例。頭痛 4 例。眩暈 4 例。記憶力減退 3 例。不眠
4 例。関節痛 2 例。眩暈 1 例。手の振顫 1 例。思考困難
1 例。耳鳴 2 例。酩酊感 1 例。顔面の硬ばつた感じ 3 例。
下肢脱力感 2 例。全身倦怠感 2 例。腹痛 3 例。下痢 3 例。
便秘 3 例。腹鳴 1 例。血痰 4 例。脱毛 3 例。発熱 1 例。
大多数は投与を続けているうちに消失した。既に注意さ
れている顔面様痙攣発作はみなかつた。一寸変つたもの
としては眉毛の脱毛が 1 例にみられた。ほかにもふだん
より脱毛が多いと訴えたものが 2 例あつた。

血算、検尿、B. S. P. 心電図心音図等の検査で特に悪
影響はなかつた。特に我々は心電図、心音図の同時描写
を行なつて Hegglin Syndrom に注意して調べたが Q-
第 2 音と Q-T の関係が病巣の改善と共に改善されて来
ることを認めた。このことは CS に特有なことか或は肺
病巣の改善に伴つた 2 次的な変化なのかは例数を増して
検討したい。

(切除肺の病理組織学的所見) 3 例をあげるが、単独
例 2 例は右上葉切除を行ない併用例 1 例は左上葉切除を
行なつた。3 例共切除標本については臨床的に見られた
空洞は数個所の割面に於ては肉眼的にこれを認めること
が出来なかつた。空洞がどの様な形態学的像になつてい
るかは目下検討中である。なお 3 例とも被包された乾酪
巣を多数認めるほか組織学的にまだ細胞の増殖傾向の
著しい比較的新しい結核結節を認める。そしてこれは第
2 例の INH との併用例では最も軽度で大部分の結核性
肉芽組織は線維化の傾向が強かつた。

[Ⅲ] 総 括

(1) CS の結核菌に対する試験管内最低阻止濃度は
SM, PAS, INH の耐性の有無にあまり関係なく 10~25
~50 mcg/cc である。

(2) *In vitro* で CS と INH の協力作用はあまり著
明ではない。

(3) *In vitro* で継代培養を行なつた場合 CS に対す
る耐性獲得の傾向が認められる。

(4) 臨床的には全身症状の改善と共に 8 例中 5 例に
空洞の消失~縮小を認めた。

(5) 結核菌の培養陰性化が少く、CS に対しては耐
性上昇の傾向を認めたが、INH と併用した場合でも INH
に対しては耐性上昇少くむしろ低下する傾向を認めた。

(6) 1 g 経口投与、0.5 g 経口投与の場合について
血中濃度及び尿中排泄量を測定した。

(7) 種々の副作用を認めるがいずれも軽度であつ

た。眉毛の脱毛例 1 例を認めた。なお病巣の改善と共に Hegglin Syndrom の改善を認めた。血液、心、腎、肝、等に悪影響を認めなかった。

(8) 切除肺について病理組織学的検討を加えたが、なお一部の点については目下検討中である。

(9) 以上例数少く且つ治療期間も短く今後検討を加えるべき点が多いが副作用、投与方法、投与期間等の点を考慮して使用すれば CS は他剤耐性の肺結核症にも用うべき抗結核剤の 1 つであろうと考える。

(137) 化学療法後、切除肺病巣の細菌学のおよび病理学的知見 (第 1 報)

内藤比天夫・古賀久治・高橋健一・国井乙彦
丹羽寛文・清水直容・真下啓明・大河内一雄
茨城県立友部療養所、東京大学田坂内科

久保泰平・磯野健太郎
茨城県立友部療養所外科

諏訪紀夫・渡辺豊輔・関口恒夫
茨城県立友部療養所病理

1948 年に、D'ESOP, RYAN, MEDLER 等が切除病巣内に、塗抹陽性培養陰性を示す抗酸性菌の存在を指摘して以来、切除病巣の細菌学的、病理学のおよび生化学的研究が数多くなされてきた。我々も化学療法および外科的療法の適応限界および依存菌の検討のため、切除肺病巣をとりあげ検索したので報告する。

[I] 研究対象

当所にて、昭和 31 年 6 月より、昭和 32 年 3 月迄に肺切除術を施行せる 39 名の肺結核患者より得られた 108 個の病巣を対象とした。手術術式は、肺全摘出術 1 例、肺葉切除術 22 例、区域および部分切除術 15 例、空洞切開術 1 例である。

[II] 検査術式

切除肺の結核性病巣を無菌的に取出し、まず塗抹標本をつくり、次で乳鉢中にて均等化し滅菌蒸留水を加え、懸濁液とし、之を培養に供した。塗抹は Ziehl-Neelsen 染色法、培養は小川固形培地、および 0.5% アルブミン加 Dubos 液体培地を使用し、耐性、依存株等の検索のため各種抗結核剤を含む小川固形培地、Dubos 液体培地も使用した。培養成績の判定は 8 週又はそれ以上の長期観察を続けている。

[III] 検査成績

(イ) 病巣性状と塗抹培養との関係は、病巣 108 個中塗抹陽性 77 (71.3%) 培養陽性 34 (31.5%) である。その内訳は、空洞 17 個中塗抹陽性 15 (88.2%)、培養

陽性 11 (64.7%)、濃縮空洞 4 個中、塗抹陽性 4 (100%)、培養陽性 1 (25.0%)、乾酪巣 87 中、塗抹陽性 55 (66.7%)、培養陽性 22 (25.3%) となつて居り、塗抹陽性培養陰性例は、空洞の 29.4% に比し、乾酪巣では 51.7% の多きを数える。

(ロ) 術前の排菌状態と切除病巣中の結核菌との関係は、術前排菌あり、切除病巣よりも培養陽性結核菌を示すものは、合計 17 例あり、その中 11 例は空洞を伴う者、4 例は空洞濃縮過程にあり、化学療法使用 12 カ月未満のもの、1 名は destroyed lung、1 名は微量排菌者であつた。術前排菌を認めたにも拘らず、切除病巣より結核菌を培養出来なかつた例は 3 名あり、その内訳は、1 例は空洞を伴うが微量排菌者であり、他の 2 例は、術前 12 カ月前に排菌あり、此後全く排菌を認めなかつた例である。術前排菌なく、切除病巣より結核菌を培養出来た例は 2 名で、その内訳は、1 名は巨大結核腫 (42×25 mm) を主病巣とし、術前 12 カ月間排菌を認めぬ例であり、他の 1 例は、術前 14 カ月前に排菌あり、此後全く排菌を認めなかつた例である。術前排菌を認めず、切除病巣よりも結核菌を培養出来なかつた者 16 例であり、かかる例でも、病巣内結核菌の塗抹陽性を示す者は 14 例 (87.5%) であつた。

(ハ) 化学療法使用期間と切除病巣内結核菌との関係は、切除病巣より結核菌を培養することの出来た 19 例の中、化学療法使用期間により之を分けると、12 カ月未満の者 10 名、12 カ月以上の者 9 名となり大差を認めぬが、之は後者ではほぼ全例が空洞を伴う関係上比較は困難であるが、切除病巣より菌を培養することの出来なかつた 19 例を、化学療法使用期間により之を分けると、12 カ月未満の者 4 例、12 カ月以上の者 15 例となり、化学療法 12 カ月以上使用例に切除病巣より菌を培養出来ぬ例の著明に増加する傾向がうかがわれる。

(ニ) 耐性および依存株

切除病巣より、抗結核剤の何れか 1 つに、10—mcg 以上の耐性株を有する者は 10 例あるが、その中 9 例が空洞をもつ者で、空洞保有者に耐性発現の多いことを示している。術前の喀痰中結核菌と、切除病巣内のそれとの耐性の比較では、差異あるも 10 倍以内であり不変というべきであろう。抗結核剤使用量と耐性発現とは必ずしも並行していないと思われる。又依存株は 1 例も認めなかつた。

[IV] 切除病巣の組織学的所見と菌培養成績との比較を行うと、一般的にみて、菌培養陰性例では、結核病巣は線維性組織により被包され、結核結節は癒着化して居り、新しい結核結節等の新しい結核性の病変を認めないのが原則である。しかし時には培養成績陰性であり

ながら組織像の上では新しい結核結節を少数ながら認める例もある。この様な点から見て、培養成績は必ずしも絶対的のものではなく、またその信頼度は一方では組織学的検査により補う必要があると考えられる。

[V] 考察

1) 術前排菌陰性期間が 12 カ月以上の例でも、切除病巣より培養陽性結核菌を証明出来る例がある。

2) 化学療法使用期間 12 カ月以上の者に、切除病巣中結核菌培養陰性例が著明に増加している。

3) 培養成績のみならず、組織学的検査により補う必要がある。

4) 依存株を認めなかつた。

(138) 骨関節結核における各抗結核剤の検討

高山 瑩・佐藤二郎・大戸暉也

三好邦達・小泉 格・井上 仁

慈大整形外科

最近各種の抗結核剤の出現と共に、その都度実験成績が各方面から発表されているが、吾が教室に於ても骨関節結核について SM 以来殆んどすべての抗結核剤を実験的に又臨床的に研究して来た。扱て現今の様に数多くの薬剤が単独或は併用で用いられ、色々複雑に使用されるようになり、その検査は非常に困難になつてきた。以下吾教室で骨関節結核に使用した場合の各薬剤の所感を報告する。

検査対象は膿瘍或は膿孔を有する骨関節結核に対して臨床症状、血液、肝、尿所見、膿瘍と膿孔の性状、冷膿の理学的所見、並びに冷膿内結核菌の陽性率について比較検討した。尚各抗結核剤の投与法は次の如くである。即ち 1) SM (1 日 0.5~1.0 g 連日) 2) INAH (1 日 4 mg/kg 連日) 3) PZA (1 日 50 mg/kg 連日) 4) Marsilid (1 日 3 mg/kg 連日) 5) VM (1 回 1.0 g 週 2 回) 6) IHMS (1 日 20 mg/kg 連日) 等単独投与とし次に 7) PZA (1 日 50 mg/kg 連日) + INAH (1 日 4 mg/kg 連日) 8) Sulfisoxazol (1 日 3.0 g 連日) + INAH (1 日 4 mg/kg 連日) 9) SM (1 回 1.0 g 週 2 回) + INAH (1 日 4 mg/kg 連日) + PAS (1 日 10 g 連日) 等併用投与した。

冷膿内の結核菌の消長 : IHMS と PZA を単独に投与した場合の成績は SM や INAH と略々相類するものであつた。然し VM と Marsilid の単独投与ではその成績は著しく劣る。特に VM は 5 週まで全く陰性化の傾向を示さない。培養法では螢光法よりも早期に陰性化する傾向にある。次に併用例の成績は PZA + INAH, Sulfisoxazol + INAH 例及び 3 者併用例は何れも相似た

曲線を以て週を追ひ、陽性率の低下を示し、その間に大きな差を認めない。以上を総括すると冷膿内の結核菌については SM と INAH の成績が甚だ良く、且つ両者間に左程の差を認めないが、VM と Marsilid の両者は劣る。

膿瘍に対する成績 膿瘍が硬化する時期は大略のところ 4 週頃より始まる。中でも Sulfisoxazol + INAH の併用例及び Marsilid の投与例が良く、3 週頃より始まる。冷膿の固形物率の変動 略々基準を一定にして比較検討すると Marsilid の投与例、VM の投与例及び Sulfisoxazol + INAH 併用例等は 1 週頃に著明に下降を示した。尚投与中止後に膿瘍の剔出を施行するに、Marsilid 例では何れも膿瘍壁に結核性肉芽や乾酪様物を殆ど認めず非常にきれいになつていた。従つて Marsilid が乾酪様物や肉芽を軟化融解する力が他の抗結核剤の何れよりも強いのではないと思われる。膿孔に対する効果 : SM は投与開始後 12 週で 47.4% に、INAH では同期間に 50% の閉鎖をみている。これは従来の経験からみて顕著な効果と思う。次に他の薬剤の膿孔の大きさや閉鎖状況をみるに、VM や PZA の単独投与例では投与中でも膿孔を新生したものがあり、この 2 剤の効果は他の薬剤よりも可成劣ると思われる。

副作用 : SM, PAS, INAH については従来種々論議されているが、吾々の症例でも少数例に極く軽度のものをみた。また IHMS, VM にも問題とする程のものはなかつた。次に PZA + INAH 併用例では 2 例に投与後 6~7 週で肝機能障害と黄疸の発現をみた。また Marsilid の 1 例は投与後 5 週で腱反射の亢進をみたので投与量を半減した。その他の 2 例は夜間に顔面から頸部にかけて発汗をみた。また Sulfisoxazol + INAH 併用例では 7 週頃より 4 例に白血球の減少をみ、投与を一時中止した例もあつた。

結語 : 骨関節結核に就いて各種抗結核剤の治療効果を比較検討して次の成績を得た。

1) 膿内結核菌の消長をみるに、SM と INAH は略々相似た良い成績を示し、且つ両者の治療成績に大きな差を認めない。これに対し、VM, Marsilid の成績は劣る。

2) 膿瘍に対する効果をみるに Sulfisoxazol + INAH の併用例は他の薬剤に較べて膿瘍の硬化の時期が早い様に思う。

3) 膿孔に対する効果は VM と PZA の単独投与例が他の薬剤に比しやや劣ると思われる。

5) 副作用は Marsilid 例に腱反射の亢進と発汗を PZA + INAH の併用例に肝機能障害を、Sulfisoxazol + INAH 併用例に白血球の減少を少数例にみた。以上の成

續からみて、各抗結核剤の特徴を十分に生かして応用するならば、骨関節結核に対しては何れの薬剤も相当にその効果を期待し得るものと思う。

(139) 皮膚結核の化学療法 (続報)

三浦 祐 晶・小野塚 仁

北大皮膚科

各種皮膚結核に対してピラジナマイド(PZA)とINAHの併用療法並びにグルクロン酸ナトリウム イソニコチニールヒドラゾン (INHG) 療法を行い、その治療効果を観察した。

PZA はピラマイド (三共) を1日量 2.0 g, INAH は 300 mg (時に 200 mg) を連日服用させた。局所療法としては通常の軟膏療法の外、一部の例には紫外線照射を併用した。

経過を観察する事の出来たのは6例で、その内訳は真正皮膚結核が2例、結核疹が4例である。又5例は以前に化学療法を受けていない例である。

投与総量は、PZA は 38 g から 100 g, INAH は 5.7 g から 19.2 g, 治療観察期間は2~5ヵ月である。

治療効果は、6例の内著効を奏して臨床的には殆ど全治に至つたものが2例、有効が3例で、1例はやや軽快を見たのみであつた。

病型に対する効果は概して結核疹より真正皮膚結核に於て著しく、又滲出性、潰瘍性の病巣に対してINAH単独の場合よりも速かに且顕著な効果を発揮する傾向が見られた。

臨床検査成績では血沈は3例に著明な遅延を認め、病的値よりはほぼ正常値に復した。血液像には特別な変動は認められなかつた。

副作用で最も問題になるのは肝障害である。我々の6例では1例が治療前に肝機能障害があり、治療経過中にやや高度となり、悪心、食慾減退も見られたので、一時治療中止の止むなきに至つた。しかしその後肝疵護剤の併用により治療を再開し得たが、約半年後に肝疾患にて死亡したとの通知を受けた。副作用と云うべき症状が見られたのはこの1例だけであつたが、肝障害の存在する場合は特に慎重に治療を行う必要があると考えられる。

次に INHG はヒドロサン (中外) を、始め1日量 0.5 g を投与し、次で 1.0~1.2 g に増量して之を継続服用せしめた。

2ヵ月以上経過を観察し得たのは10例で、その内訳は真正皮膚結核7例、結核疹が3例である。之等の内5

例は既往に抗結核剤の治療を受けたが効果が不充分であるか又は再発を見たものである。

INHG の投与総量は 23 g~110 g であるが、2~5ヵ月の観察期間中に3例が著明な軽快を示して全治に近い状態となり、4例は認むべき症状の改善を示し、他の3例にも効果が見られた。病型に対する効果は INAH と同様に真正皮膚結核に対して著効を奏するが、結核疹にもかなり有効であり、又再発疹に対しても効果を發揮した。

血沈は5例に著明な遅延を見、著しく促進していた例ほどこの傾向は顕著であつた。肝機能は、治療開始前尿ウロビリノーゲン陽性であつたものが2例あるが、1例は治療中消失した。他の1例は治療中やや増強したのでB. S. P. 並びに Kunkel 法を施行した処、正常範囲内であつた。しかし尿ウロビリノーゲンは結局治療全経過を通じて陽性であつた。副作用とも云うべきはこれだけで、他は全く副作用が認められなかつた。

皮膚結核は諸種結核治療剤に比較的速かに且よく反応するが、全治を決定づけることが困難であり、経過中に又は治療中止後再発を繰り返すことも稀ではない。従つて治療剤の効果判定には長期の観察が必要であつて、我々もその点充分留意して今後とも遠隔成績を追求する積りである。

追 加 谷奥喜平 (信州大学皮膚科)

ピラマイド1日 3.0 g の単独療法を尋常性狼瘡2、皮膚疣状結核2の計4例に3~5ヵ月間行つた所、INAH 単独療法には劣るが、著効2、有効2例の成績を得た。皮膚結核15例に対し、ピラマイド-INAH 併用療法 (ピラマイド 1.5~3.0 g, INAH 0.3 g) を行つた結果はINAH 単独療法より有効であり、特に INAH の無効例の多い顔面播種状粟粒性狼瘡によく奏効した。副作用としてはピラマイド 3.0 g 使用時には肝障害を見るが、1.5 g 投与では肝障害を発生しなかつた。皮膚結核では難治の顔面播種状粟粒性狼瘡にはピラマイド+INAH 併用療法を推奨するものである。次にピラマイドの作用機序を考えてみよう。ピラマイド単独投与で有効である点、ピラマイドの *in vitro* の抗結核菌作用が 100 mcg/cc 以上であるのに対し、ピラマイド 1.0 g 回投与後の血中最高濃度が 40 mcg/cc 以下である点、更に皮膚炎症に対し消炎作用があることを証明した点を総合すると、ピラマイドの皮膚結核に対する作用機序は、ピラマイドが *le terrain* としての皮膚の代謝の変化を招来して抗炎症性に作用すると云う非特異的作用に存すると思う。