

# 東日本支部第5回総会講演要旨

昭和33年9月14日・15日 金沢市北国講堂において

## 第1日

### (1) 外科的各種疾患に於ける腸内細菌叢について

戸田 繁久  
市立川崎病院外科

いわゆる腸内細菌叢の研究は、従来主に糞便を材料として行なわれているが、これでは消化管各部位の菌叢を明らかにすることが出来ず、外科的に術後感染症の予防や治療の目的には手術部位の菌叢が問題となるので、私は胆嚢を含めて胃から結腸までの消化管各部位の菌叢を追求した。実験材料は CREGAN の方法に従い、開腹手術時に直接採取した消化管内容を用い、血液平板と BTB または遠藤平板に好気性培養した。

先ず術前に抗生物質を何も用いていない各種外科的疾患 65 例についての成績を示す。

(1) 慢性胃炎 12 例では、グラム陰性桿菌は上位消化管には少く下位になるに従いが漸次増加の傾向が見られ、グラム陽性球菌は逆に上位消化管に多く下位に行くに従いが減少していた。

(2) 胃十二指腸潰瘍 19 例ではグ(一)桿菌は慢性胃炎の場合とはほぼ同様であるが、グ(十)球菌は消化管各部位から中等度に検出された。

(3) 胃癌 17 例では様相が全く異なり、上位消化管からもグ(一)桿菌が多数に認められ、グ(十)球菌は各部位に中等度に認められた。

(4) 胆嚢症 7 例も胃癌の場合と同様、グ(一)桿菌が上位消化管に高率に検出された。グ(十)球菌は不定であった。

(5) その他、膵臓炎、パンチ氏病、イレウス、ヘルニア等 9 例ではグ(一)桿菌は上位消化管に少く、下位になるに従いが増加し、グ(十)球菌は不定であった。

なお、その他の菌種は僅少で、分布状態にも著しい傾向は見られなかった。

以上の成績から、胃癌、胆嚢症の場合にグ(一)桿菌が上位消化管にも多数検出出来たということが、慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、その他の疾患に比較して非常に特長的であった。この事実は、胃癌、胆嚢症の場合に胃液酸度が低いということから、酸度との関係が考えられるが、実際に用いた材料の pH と菌叢とを比較すると、必ずしも酸度のみが原因とは言えないようである。

次にこの実験からの分離菌 315 株の各種抗生物質感受性を、固形培地上での発育により検討した。

感受性を高度耐性 (1,000 mcg/ml 以上)、耐性 (999~10 mcg/ml)、比較的感受性 (9~1 mcg/ml) 及び感受性 (0.9 mcg/ml 以下) に分けると、グ(一)桿菌は Pc, Bacitracin, Sulfa 剤に耐性で、SM, CM, AM に感受性であった。グ(十)桿菌もグ(一)桿菌とはほぼ同様。グ(十)球菌は Sulfa 剤を除く他の薬剤にだいたい感受性。グ(一)球菌はグ(十)球菌とはほぼ同様。酵母類は各薬剤に高い耐性を示した。

術後感染症の予防、治療には、手術部位がその疾患ではどの様な菌叢であるかということと、その菌叢の抗生物質感受性が問題になるが、以上の成績は、こういう場合の参考にならうと思われる。

次に術前に予め各種抗生剤を経口または注射投与しておいた 44 例について、前と同様の方法で菌叢の変動を追求した。

(1) SM 投与：1日1g 2日間筋注例及び1g 経口投与例では、上位消化管にグ(一)桿菌の存在を予想される疾患からは尚それを検出したので、薬剤の影響があまり及ばないものと思う。2g 以上の経口投与で、グ(一)桿菌は下位腸管に限局して検出したが、菌種は *Escherichia* が大部分で *Pseudomonas* を少々認めたが、*Proteus* は1例からも検出しなかつた。グ(十)球菌は検出症例数は多いが量は減少し、殊にブドウ球菌の増加は見られなかつた。酵母類はやや増加の傾向が見られた。

(2) CM 投与：1日2g 経口投与で、2~3g では下位腸管に多数の *Escherichia* を認めた。4g 以上の投与で菌叢への影響が認められ、上位消化管にグ(一)桿菌の存在を予想される症例からもそれを検出せず、下位腸管から検出したグ(一)桿菌は *Escherichia* が多く、少数の *Pseudomonas* と1例から *Proteus* を認めた。グ(十)球菌は量的に減少していた。酵母類は長期間使用例で著明な増加が見られた。

(3) Tetracycline 剤投与：1日2g 経口投与で2g に於て既に著明な菌叢変動が認められ、グ(一)桿菌は消化管各部位から検出出来ず、少数のグ(十)球菌と多数の酵母類を認めた。4g 投与で下位腸管からグ(一)桿菌が認められたが、殆んど *Proteus* で、大腸菌群は殆んど認められず、6g 以上投与で検出したグ(一)桿菌は、全部 *Proteus* であった。グ(十)球菌はやはり

減少していた。酵母類は検出頻度は少ないが、検出する際は多数検出された。

その他 Erythromycin 経口投与では (一)桿菌にあまり変動がなく、グ (十) 球菌には著明な減少が見られた。又 Pc 1 日 120 万単位 20 日間筋注例ではグ (一) 桿菌に全く変動は見られなかった。

即ち、抗生物質のある有効量を投与すると、初めの実験に見られたような疾患固有の菌叢が失われ、投与した抗生物質特有な菌叢に変動し、CM, Tetracycline 剤投与の時には、いわゆる菌交代現象が見られた。このことも感染症治療に際し充分留意しなければならぬ。

以上、抗生物質投与と投与の疾患について、腸管各部位の菌叢を追及し、術後感染症の予防、治療に当つて使用すべき抗生物質選択の参考とするものである。

## (2) SZYBALSKI 傾斜平板法による細菌感性検査

川上保雄・大竹喜彦・村山藤助

東大医学部物療内科

SZYBALSKI が 1952 年に報告した Gradient plate method, 即ち傾斜平板法は、抽菌の抗生物質耐性についての研究のために、人工的耐性株を得る目的で考案されたものであるが、同時に寒天拡散法による細菌感性検査法としても利用し得るものである。

その方法を簡単に説明すると、原法では濃度の異なる抗生物質を含む各 10 cc づつの上下 2 層の寒天培地層よりなる寒天平板を、10 CM ペトリ皿を作る。下層はペトリ皿底の端 (H) を辛うじておおう程度にペトリ皿を傾斜させて流し固め、次で上層はペトリ皿を水平にして流し固める。この際上層には検査すべき薬剤を 10 a の濃度に、下層には a の濃度に含ませるか、または全く含ませない。即ち全体として見れば等しい厚さの寒天層よりなる寒天平板であるが、最大傾斜の方向にとつた直径で、寒天表面に垂直な断面について考えると、寒天層の厚みのうちで、上下各層のしめる割合は、1 端 H では上層のみが厚みの全部をしめるが、他端 L に向かつて距離に対して直線的に激減し、下層は反対に激増し、(L) では下層が厚みの全部をしめることになる。

次で最大傾斜の方向に平板表面に菌を均等に接種・培養すると、もしその菌の最小阻止濃度が 10 a と a との間にあるならば、低濃度端 L より高濃度端 H に向かつて菌苔を生ずる。その長さ d によりその菌の感度を表(略)に示すような計算で決めている。

実例により説明すると、例えば上下各層の濃度をそれぞれ 10 及び 1 mcg/cc とし、内径 9 cm のペトリ皿で

菌苔の長さが 6 cm あつたとすると、最小阻止濃度は 7 mcg/cc ということになる。

これを解析すると、これにより算出される最小阻止濃度は、菌苔の発育が阻止された部分の上下の厚みの比によつて決まり、しかもその間の拡散が完全に終了した場合の濃度に等しいということになる。即ち、一端 L から他端 H の間の寒天表面には、濃度 a から 10 a に至る距離に対し直線的な濃度勾配が生ずるとしているのである。

この理論は、(1) 薬剤の拡散が垂直方向にのみ行なわれ、水平方向には起らず、(2) 垂直方向の拡散は接種した細菌の発育誘導期の終りまでに完了し、更にその濃度勾配を維持するという 2 つの仮定の上に立っている。

ところが実際に拡散が起る方向は、少くともはじめには両層の接触面に垂直な管であり、従つて垂直方向の拡散のみとは限らず、また垂直方向の拡散の終る時間は、薬剤の拡散速度、両層の濃度の差、全体の寒天の厚み、及び両層の厚みの比によつて長短があり、また誘導期の長さも菌の種類により異なるのである。これらの条件は本法の結果に種々影響を与えるものと思われる。以上のような理由で本法の信頼度を 2 つの方法により検討して見た。

先ず寒天表面の薬剤濃度を実測した。内径 85 mm の通称 3 寸ペトリ皿に平板を作り室温に放置し、1, 2, 4, 8, 24 時間の 5 回に亘つて、濃度勾配軸の 1 端 L より平板直径の 1/10, 3/10, 5/10, 7/10, 9/10 の距離の部分の濃度を測定した。径 6.5 mm の滅菌濾紙円板を時間毎に寒天表面に置き、20 分間放置し、その部分の寒天表面から水分を吸収させた後にはがし、それに含まれた薬剤の濃度をディスクー平板法により測定した。その場合に、試験菌は枯草菌 PCI 219 を用い、既知濃度の薬剤を含む寒天平板上に同時に放置した濾紙円板をスタンダードとして相対測定を行なつた。

ペニシリンについて行なつた実験の結果を述べると、ペニシリン濃度を上層は 10 u/cc, 下層は 0 とし、それぞれ 10 cc づつにより平板を作つた時には、前述の仮定が正しいならば拡散開始後数時間内に各点の濃度はそれぞれ 1, 3, 5, 7, 9 u/cc となる筈である。ところが各時間の実測値を平板上の場所を横軸にとり、濃度を縦軸にとつてみると、1 時間値は薬剤の下方への拡散が不十分のためにいずれの点でも、鎖線で表してある理論値よりも濃度が高いが、2 時間以後はだいたい理論値に近く、この傾向は 24 時間迄続く。同一の濃度で、寒天の量をそれぞれ 20 cc づつとした場合には、1, 2, 4 時間で理論値よりも高く、8 時間から 24 時間にかけて理論値に近い値をとる。

上下層の濃度を全く逆にして見ると、拡散後短時間では理論値よりも低く、各層が 10 cc の時には 2~4 時間で、20 cc の場合には 8~24 時間で理論値に近い値をとる。

各層のペニシリン濃度をそれぞれ 100 u/cc 及び 0 とした場合には理論値と実測値との関係は、10 u/cc 及び 0 とした場合と同じ傾向がある。即ち濃度が異なつても同じ関係が見られるのである。

ペニシリンに比して拡散速度のおそいストレプトマイシンでもペニシリンと同じ関係が見られるが、各点の濃度が理論値に近づくに要する時間がペニシリンに比して長い。

次に本法によつて得た最少阻止濃度の値を稀釈法による値と比較して見た。薬剤はペニシリン、菌はブドウ球菌約 30 株を用い、本法は上層及び下層をそれぞれ濃度を 10 a, a, 寒天量を 10 cc とし、稀釈法は寒天で等差級数的稀釈系列 (1 a, 2 a, 3 a, ..., 9 a, 10 a) とし、縦軸には稀釈法による最少阻止濃度を、横軸には Gadiant plate による最少阻止濃度をとり、a を適当にとつて測定した結果を図に示すと、だいたいにおいて両者は一致するが、この方法によつて得た値は、実際の最少阻止濃度よりも多少低く出る傾向がある。つまり菌苔の長さが、予想されるよりは短いわけである。

これは濃度実測値が、理論値よりも高い値をとる a と符合するわけである。また、誘導期の終りまでに表面濃度が理論値に等しくなつたとしても当初に最少阻止濃度以上の濃度の抗生物質に接触していたということが、その後の発育に関係すると思われる。

最後に各層の寒天量を 10, 20, 30, 40 cc と変え、また、上下の濃度を逆にした場合に、菌苔の長さはどう変わるかを見た。SZYBALSKI も述べたとおり、この理論が正しいならば、上下の濃度を逆にした場合でも菌苔の長さは全く等しい筈である。ブドウ球菌の 1 株について見た結果を表に示すと、ペニシリンで上層を 0.1 u/cc, 下層を 0.01 u/cc とした場合には、各層の寒天量を増すと、菌苔の長さが短くなり、濃度を上下逆にした時には反対に菌苔が長くなる。しかし、20 cc 以下では長さにあまり変りなく、また、同じ寒天量ならば濃度を上下逆にしても変りない。

このように拡散が水平方向にも行なわれるということは、寒天の直径と厚さとの比が、寒天が 10 cc の時には 24:1, 20 cc の時には 12:1 であるので殆んど無視し得る。実測によつては平板作成後比較的短時間に垂直方向の拡散が終りに近づくのであるが、稀釈法との比較では多少のくい違いが見られる。

各寒天層の厚みは 10 cc~20 cc がよく、5 cc 以下では

傾斜平板がうまく作れず、又 30 cc 以上では、拡散終了までに時間がかかるので、この理論は満足出来ない。

実際には、底の平らなペトリ皿を用い、下層は計算により正確に求めた傾斜角度で、また上層は正確に水平にして作成することが大切で、これに注意すれば同一の菌株を、等しく作つた何枚かの平板で検した場合、各平板の菌苔の長さのちがいは僅少である。

以上、SZYBALSKI 傾斜平板法は寒天表面濃度の実測によつても、また稀釈法との比較によつても、その理論には著しい誤りはないものと思われる。

### (3) 病原大腸菌に対する抗生物質の影響 (第2報)

木村三生夫・池田 宏  
慶大 小児科

我々は病原大腸菌性下痢症治療並びに予防の基礎実験として、種々抗生物質の試験管内作用効果について実験を行ないつつあり、既にそのいくつかは報告したところである。前報に於いては病原大腸菌に対して colistin と fradiomycin (neomycin) が特に感受性があり、特に他の抗生物質に比して殺菌作用が著しいことを認め、この両者は併用によつて相乗的になることを報告した。

今回はこの各々の薬剤と、chloramphenicol, tetracycline との併用効果について実験を行なつたのでその結果を報告する。

併用効果判定の指標としては殺菌率の時間的推移を用いたが、更に殺菌率を指標とするいくつかの平板上の判定法についても比較検討を行なつた。

試験菌は KAUFFMAN より分与を受けた O-111 の標準株を使用した。

#### (1) 殺菌率による判定

肉水ブイヨンにて抗生物質の種々組合せの稀釈系列を作り、18 時間培養の菌液原液または  $10^{-1}$  稀釈 0.1 cc を接種し、一定時間の間隔を置いてその 0.1 cc を採り生残菌数を測定して殺菌率の曲線を作つた。

NM, CM の組合せでは、ある濃度の組合せでは拮抗的に作用する。即ち、NM の殺菌率は CM の比較的無効な濃度によつて抑制されるが両者の比較的無効な濃度の組合せでは協力的に作用することも認められる。

NM, TC の併用も同じような傾向を示すが、拮抗作用はそれほど著明ではなく、一時的な殺菌速度の遅延を見る程度であり、一方協力作用も認められる。

Co と CM, 或いは Co と TC との併用では協力的に作用するが、種々組合せについて実験を行なつても拮抗作用は認められなかつた。

これらの成績は JAWETZ 等が抗生物質を 2 群に分け、NM を第 1 群に属する薬剤とした点と一致している。一方、Co は第 1 群に属すると断定は出来ないが、Co は Polymixin B と類似する薬剤であり、JAWETZ は Polymixin B が第 1 群にも第 2 群にも属しないと述べた点と関連して興味がある。

#### (2) Strip-gradient 法による判定

SZYBALSKI の傾斜平板法を応用した方法である。即ち、第 1 の薬剤を含む寒天をシャーレ中で傾斜して固まらせ、その上に薬剤を含まない寒天培地を流し、固ませた後、その表面に 18 時間培養の菌液 0.1 cc をコンラージで塗抹し、更にその上に第 2 の薬剤をひたした濾紙テープを傾斜の方向に置き、培養後、発育阻止を示した部分の形状から併用効果を判定する。この方法で培養一定時間後にビロードの布によつて表面の菌を、薬剤を含まない別の培地にスタンプすることによつて（レプリカ法）殺菌率の状態も検し得る方法である。レプリカを行なう時間については予備的に検討を加えたが、大腸菌の発育速度が早いためか、比較的早期に行なうほうが明瞭な結果が出易いことが認められたので、培養 4 時間後にこれを行なつた。

Co と他の薬剤の併用では相乗作用が一般に認められるが、明らかにこれを認め難いこともある。NM, TC の併用では培養 4 時間後の判定では特別な関係は認め難いが、4 時間目にレプリカを行なうと拮抗作用が認められる。しかし、24 時間培養の成績では拮抗作用が認められることも、相乗作用が認められることもあり一定しない。NM, CM の併用では常に拮抗作用が認められるが、これはレプリカ法による場合が最も明瞭に認められる。

#### (3) 濾紙円板を用いる方法

異なる薬剤を含む 2 つの濾紙円板を近接させて両者の阻止円の干渉を見る方法があり、本会に於いても報告されているのでこれを試みた。更に本法に於いても培養 4 時間目にレプリカ法を施行した。また、ELEK はやはり円板を用いレプリカ法を用いて拮抗作用、相乗作用を決定する方法を報告しているのでこれも同時に実施した。

これらの方法による成績では、strip-gradient 法と比較して見ると一般に相乗作用が認め難い。NM, CM の併用では ELEK 法、円板法両者ともレプリカ法では拮抗作用が認められるが、静菌的判定では 4 時間、24 時間ともに拮抗作用は著明ではない。

#### (4) 濾紙テープ法による判定

薬剤を浸した濾紙を直角に置き、両者の阻止帯の干渉を見る方法は以前演者が報告したところであるが、この方法にレプリカをも加えて調査した。

NM と CM の併用は 4 時間後の判定では軽度の拮抗

現象が認められるが 24 時間を経過すると明瞭でなくなる。しかし 4 時間目のレプリカ法によると明瞭な拮抗現象を認めることが出来る。NM, TC ではレプリカ法のみによつて拮抗現象を認めることが出来るが、静菌的判定では時に僅かの相乗作用を認める。Co と他の薬剤の併用では明らかな相乗作用は認められない。本法では一般に拮抗作用は認め易いが、相乗作用が認め難い傾向がある。

平板によるこれら種々判定法と菌数計算による方法とを比較するにあつて、殺菌率を比較するために各々のレプリカ法との比較を行なつて見ると、一番一致点の多いのは strip-gradient 法のレプリカ法である。判定の難易という点から言えば strip-gradient 法は併用効果出現の場が広いこと、判定が容易であるという点からも最もすぐれているようである。濾紙テープ法はこれに次いで判定し易いが、相乗作用が認め難い短所がある。濾紙円板を用いる方法は認め難い短所がある。濾紙円板を用いる方法は以上の二者よりやや判定し難いように思われた。

また、いずれの方法でも単に静菌的な阻止帯の判定のみを行なうよりはレプリカ法を用いたほうが明瞭な成績が出る傾向があり、発育阻止のみではいずれとも判定がつかないような場合でもレプリカ法により相乗、拮抗作用が認められるようになる場合が存在する。

実施法の難易から言えば濾紙円板、或いは濾紙テープ法に較べて strip-gradient 法はやや面倒ではあるが、寒天層に含有させる抗生物質の濃度の決定がやや問題となる程度である。レプリカ法に於いては特に問題はなく容易に実施可能である。

### (4) Cycloserine の抗菌作用と 2,3 の実験に就て

大平一郎・遠藤次夫

東京慈恵会医科大学林内科教室

#### I. 緒 言

Cycloserine (CS と省略) は種々の *Streptomyces* から分離された比較的分子量の広スペクトル抗生物質で、HARRIS, CUCKLER, WELCH, *et al.* によれば広く Gram 陽性及び陰性菌に有効であり、1955 年 EPSTEIN, *et al.* が肺結核に有効であると報告して以来、内外各国ともに基礎及び臨床成績が発表され、抗結核剤として特に INH 併用に於て著効ありとして注目をあびている。

我々は CS の一般細菌、真菌類、非病原性抗酸菌、結核菌に対する試験管内抗菌力、結核菌の試験管内耐性獲得試験、結核菌の Slide cell culture 法による発育抑制作用並びに胃液に及ぼす影響等に就ての実験を行な

い、茲にその成績を報告する。

## II. CS の試験管内抗菌力

### 1. 一般細菌

使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209P, *B. coli communis* 梅沢, *E. coli communior* C<sub>50</sub>, *Diplococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus haemolyticus* の合計 6 株で、接種菌量は  $10^{-8}$ mg であり、培地は前 3 株はブイヨン及び普通寒天培地、後 3 株は血液寒天培地を使用し、それぞれ CS を 0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100 mcg/cc 含有するように作成し 37°C 24 時間培養した。その抗菌力は一般に著明に強くはなく、*Staphylo. aur.* 209P, *E. coli comm.* C<sub>50</sub> では 10 mcg/cc, *B. coli comm.* 梅沢では 5~10 mcg/cc であり、*C. diph.* は 1 mcg/cc, *Diplo. pneum.* では 10 mcg/cc, *Strepto. haem.* では 10~50 mcg/cc の抗菌力を示した。

### 2. 真菌類

*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parakrusei*, *C. krusei*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis* の合計 6 株で、接種菌量は  $10^{-8}$ mg でサブロー寒天培地中に一定濃度の CS を含有させ 37°C, 48 時間培養した結果、その抗菌力は甚だ弱く、いずれも 1,000 mcg/cc でも対照と同様に菌の発育をみた。

### 3. 非病原性抗酸菌

木戸黄, Kedrowsky, Elly の 3 株で菌量 0.1 mg, 1% 小川培地に CS を含有させ、37°C, 7 日間培養したが、木戸黄 5 mcg/cc, Kedrowsky 10 mcg/cc に対して、Elly では 500 mcg/cc と菌株によつてその抗菌力には差のあることが認められた。

### 4. 結核菌

H<sub>37</sub>Rv, Frankfurt, 陸 F, 青山 B, 三田, 三輪, H<sub>2</sub>, BCG, トリの合計 9 株を使用し、接種菌量は 0.1 mg で 1% 小川培地に一定濃度の CS を含有させ、37°C, 3 週間培養したが、その抗菌力は

Frankfurt, 陸 F, 青山 B では	1~5 mcg/cc,
三田, 三輪, トリでは	5 mcg/cc,
H <sub>37</sub> Rv では	5~10 mcg/cc,
H <sub>2</sub> , BCG では	10 mcg/cc

であり、一般に 10 mcg/cc 或はそれ以下である。

H<sub>37</sub>Rv, BCG の 10% 血清アルブミン加 KIRCHNER 培地での抗菌力は H<sub>37</sub>Rv 5 mcg/cc, BCG 10 mcg/cc であつた。

## III. 結核菌の CS 耐性獲得試験

使用菌株は H<sub>37</sub>Rv, BCG で、それぞれ CS 1 mcg/cc, CS 1 mcg/cc+INH 0.02 mcg/cc, INH 0.02 mcg/cc 含有 1% 小川培地を使用し、恒量継代培養法により、3

週間を 1 代とし、2 代継代後にそれぞれの耐性検査を行ない、以後 10 代までの耐性値を比較検討した。H<sub>37</sub>Rv の CS 感性は 5~10 mcg/cc であるが、CS 1 mcg/cc 含有小川培地での継代培養では、2, 4, 6, 8, 10 代に至るも耐性値は変化せず、5~10 mcg/cc であり、INH 0.02 mcg/cc 併用によつても、H<sub>37</sub>Rv の CS に対する耐性値の変動は認められない。BCG に於ても H<sub>37</sub>Rv 同様で、感性は 10 mcg/cc であるが、10 代に至つても、耐性値の変動はなく INH 併用によつても同様である。

## IV. CS の結核菌発育抑制作用

### Slide Cell Culture 法

CS 及び INH 併用。服用後の患者血液がどんな程度に人型結核菌の発育を抑制するかを当教室の S.C.C. 法で検討した。

対象は 9 例で、全て結核性疾患の患者であり実験前 48 時間、抗結核剤投与を中止させた。

即ち、CS 250 mg, CS 500 mg, CS 250 mg+INH 300 mg の服用前及び服用 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間後の血液と人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株 3 週間小川培地培養の菌浮游液の 1 白金耳量の菌液を使用して、S.C.C. 法を実施した。

菌の発育増殖の判定は、標本中の 50 菌群の菌の平均発育数をもつてあらわした。

CS の結核菌発育抑制作用は長時間にわたりみられ、その服用前に対する結核菌発育抑制の割合は 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間後に於て

(1) CS 250 mg 服用時	41%	56%	57%	60%	39%	26%
(2) CS 500 mg 服用時	74%	76%	76%	69%	56%	52%
(3) CS 250 mg+INH 300 mg 服用時	82%	83%	75%	75%	68%	25%

を示し、特に 1~4 時間後に顕著で、又この 3 者の中、CS+INH が最も抑制作用が強くあらわれているようである。

## V. CS 服用時の患者胃液に及ぼす影響

CS はその内服量及び方法によつて精神神経症状が副作用として出現するが、時には食欲不振、胃腸障害が現れることが報告されている。この意味に於て、CS 服用患者の胃液酸度の変動の状態を検討した。

使用症例は総数 7 例で、結核性心のう炎 1 例で他は全て肺結核患者である。

本実験施行 1 日前より一切の薬剤投与を中止し早朝空腹時に検査を行なつた。即ち、CS 250 mg を水 300 cc に溶解し頓用させ、対照としては KATSCH-KALK 氏法を実施した。

胃液分割採取法により、空腹時及び服用 30, 60, 90,

120 分後に胃液を採取し、各々の採取液につき胃液の総酸度、遊離塩酸度を測定した。

7 例中 2 例に CS 服用時軽度の酸度上昇傾向を認め、1 例に減少傾向があつたが、他は不変であつた。

#### VI. 総括並びに結論

CS の結核菌に対する試験管内抗菌力は、液体培地を使用した場合に、その最低阻止濃度は COMMING, *et al.* 10~20 mcg/cc, CUCKLER, *et al.* 5~10 mcg/cc, BARCLEY, *et al.* SM-R 5~10 mcg/cc, BCG 10~20 mcg/cc, 海老名らは 10 mcg/cc 前後、堂野前らは H<sub>37</sub>Rv 10 mcg/ml, BCG 10~50 mcg/ml, H<sub>2</sub> 10 mcg/ml, SM, INH-R 10 mcg/ml, 田坂らは 10~25 mcg/cc と報告し、小川培地使用では堂野前らは 50 mcg/ml, 田坂らは 25~50 mcg/cc で、最少発育阻止濃度は液体培地よりもやや弱い。

我々の成績でも KIRCHNER 培地で H<sub>37</sub>Rv 5 mcg/cc, BCG 10 mcg/cc であるが、1% 小川培地を使用した結核菌株の試験管抗菌力も、いずれも、だいたい 10 mcg/cc か或いはそれ以下で、諸家の成績とはほぼ一致する。

グラム陽性及び陰性菌を用いた一般細菌に対する抗菌力は結核菌同様、一般に著明には強くなく、10 mcg/cc 前後である。

非病原性抗酸菌では菌株により差があり、真菌類に於いては 1,000 mcg/cc 以上と非常に弱い。

CS の試験管内耐性獲得試験は、海老名らは KIRCHNER 培地継代で 4 代目から耐性出現し、7 代目に 50 mcg/cc を示し、田坂らは DUBOS 培地継代で早いものは 2 代目より出現し 6 代目で 25 mcg/cc まで上昇し、あるものは 50 mcg/cc でも少ないながら生えるが迅速な飛躍的な高度耐性菌の出現はないと述べているが、堂野前らは、CS 50 mcg/ml 以上の耐性菌は容易に出現しないと報告している。

我々の H<sub>37</sub>Rv, BCG の 1% 小川培地での恒量継代培養成績では、10 代に至るも 50 mcg/cc 以上の耐性菌は出現せず、耐性値の上昇は認められない。

結核菌発育抑制作用に於ては、CS 250 mg+INH 300 mg 併用にて著明な抑制作用を呈し、CS 500 mg 内服よりまさり、臨床的に CS+INH 併用の有効なことが認められる。

胃液酸度の変動に於ては、著明なる上昇、減少は認められない。

### (5) 乳幼児室小児における常在性病原ブドウ球菌の抗生物質耐性とファージ型の推移について

舟橋と志子  
国立東一

抗生物質の普及にとともに、その耐性菌の問題は重要な意義をおびて来つつあるが、殊に病原ブドウ球菌の耐性株の増加については、その感染症の増加と共に最近特に注目されている。中でも病院内に耐性菌の多いことは内外の文献に多くみられる所である。

私は、1957 年 7 月から、当院乳児室小児における鼻前庭、咽頭、直腸の常在性病原ブドウ球菌について、その抗生物質感受性と、ファージ型の推移について観察し、興味ある結果を得たので報告する。

研究対象は、1957 年 7 月から 1 年間、当院幼児室入院中の小児約 171 人における鼻前庭、咽頭、直腸の 3 部位である。

研究方法。分離は毎月 1 回 3 部位より定期的に行なつた。分離培地は、*Staphylococcus* Medium No. 110 を用い、常に同一部位より数株ずつ鈎菌し、生物学的性状を検査し、Coagulase 陽性株のもののみを用いた。全菌株数は 974 株である。抗生物質感受性測定は、Pc, SM, TC, CM, EM の 5 種類について寒天稀釈法により行ない、常に対照として 209P を用いた。

ファージ型は、型別研究会の方法に従つて行なつた。成績。月別に各耐性株の比率をみると、次のようであつた。Pc 耐性株は、全期間を通じて 1 u/cc 以上で常に 50% 以上をしめ、特に夏は 90% をしめていた。

SM は、1957 年は 10 mcg/cc 以上の耐性株が 50% 以上をしめていたが、58 年から減少し始め、20% 内外にとどまるようになった。

次に TC 耐性株についてみると、7, 8, 9 の 3 カ月は、30 mcg/cc 以上の耐性株が 80% 以上をしめていたが、10 月より急に減少、58 年 4 月には 27% となつた。

また、CM 耐性株は、57 年 11 月までは、全く耐性株はみられなかつたが、12 月から約 20% 出現し漸次増加の傾向にある。EM 耐性株は未だみられなかつた。

比較的多くみられた 3 重耐性株についてみると、Pc, SM, TC 耐性株は、57 年 7, 8, 9 月には 90~70% を占めていたが、58 年には 20% 内外に減少した。Pc, TC, CM 耐性株は、12 月から出現、CM 耐性株の増加にとともに漸次増加し、6 月は 30% をしめるに至つた。

即ち、1957 年 7 月から 1 年の間に、SM 耐性株、TC 耐性株、Pc, TC, SM 耐性株は減少、逆に CM 耐性株、

Pc, TC, CM, 耐性株は増加した。

このような変化について、同病棟内における抗生物質の使用状態について調査したところ、次のとおりであった。

Pc は、全検査期間を通じて月平均 1,500 万単位内外で変化なく、SM は殆んど使用されてない。

しかし、TC と CM は、かなりの変化がみられ、Pc は 7 月より次第に下り、11 月以降は全く使用されてない。逆に CM は 11 月から急に増加 12 月は最高を示した。

又この検査期間入院中の小児の個々の例について観察したものうち、数例をあげると次のようである。

第 1 例。11 月入院。生後入院まで抗生物質は用いてない乳児である。入院時、及び 12 月は 3 部位とも陰性であった。1 月、CM 耐性のファージ型 3 群のブドウ球菌を認め、その後更に TC 耐性株、及び TC, CM 耐性株が常に多数みとめられた。

第 2 例。4 月 1 日入院。入院時 3 部位とも感受性株で、ファージ型は鼻前庭 2 群、咽頭 2 及び 3 群、直腸 2, 3 群及び型別不能株と、種々な型がみられた。入院後、抗生物質は用いられてなかつたが、5 月に入ると 3 部位とも TC 耐性となり、3 群及び型別不能株と変化した。

第 3 例。入院時ブドウ球菌陰性であり、3 月 23 日に鼻前庭、直腸とも TC 耐性株のみ見られた。4 月 1 日頭部膿瘍を認め、膿より Pc, SM, TC 耐性及び感受性のいずれもファージ型別不能株が検出された。CM を 1 週間使用、5 日目の培養で、鼻前庭、直腸ともに CM 耐性ファージ 3 群が多数みられ、膿からも前回の Pc, SM, TC 耐性株と同時に CM 耐性 3 群がみられた。

第 4 例。12 月 31 日当院産科で誕生し、1 月 10 日小児科転科した乳児である。2 月 21 日膿瘍が認められ、膿から CM 耐性及び感受性の型別不能株、鼻前庭から感受性型別不能株と、感受性 2 群、及び Pc, TC, CM 群性混合群、咽頭から感受性 2 群と Pc, TC, CM 耐性混合群、直腸から Pc, TC 耐性型別不能株がみられた。CM を使用し、1 週間後の培養において、膿及び 3 部位とも Pc, TC, CM 耐性株が多数をしめ、感受性株、TC 耐性株はみとめられなかつた。

以上の病室内耐性株の変化について、1 番注目されるのは同病棟で使用した抗生物質の変化である。1857 年 8 月を境として TC と CM の使用が入れ代つており、それによつて TC 耐性株は 90% から 27% に減少、逆に CM は 0 から 40% に増加している。又耐性株の減少は、TC 耐性株のみでなく、使用薬剤と関係のない SM 耐性株の減少がみられ、更に Pc, SM, TC 3 重耐性株の減少をもたらしている。

これら耐性株のファージ型について検討すると、Pc,

SM, TC 耐性株、及び TC 耐性株は、その 75% が型別不能であり、これに反し CM 耐性株はその 97% が 3 群又は混合群であつた。

即ち、以上の変化は、同病棟で使用した抗生物質の変化にともなう Pc, SM, TC 耐性株と、CM 耐性株の交代菌現象と考えられる。

個々の例においても、第 1 例は、生後抗生物質の使用経験なく、入院により各種抗生物質耐性株を長期間保菌するようになった例であり、第 2 例は入院時感受性株を保菌しており、入院後抗生物質を用いないのに TC 耐性株に置換した例である。第 3, 4 例は、ブドウ球菌化膿症に CM を用いたため、従来保菌していた感受性株、TC 耐性株が淘汰され、CM 及び TC, CM 耐性株が定着したものである。

以上の 4 例からも、同病室内における病原ブドウ球菌の変動の一端が窺われるのであるが、同 1 人において、その同 1 部位から同時に採取した多数株は、必ずしも同耐性、同ファージ型ではなく、種々な菌が多くみられた。このような複雑な状態におけるブドウ球菌の変動、定着については、なお多くの不明な因子があるように思われた。

〔質疑〕 永井吉造（東大清水外科）

- 1) 新生児室の収容人員は。
- 2) 年齢は何才までか。
- 3) 看護人等の接触はどうか。
- 4) ブドウ球菌感染症のときは特に隔離するか。

〔応答〕 舟橋と志子（国立東京第一病院）

- 1) 約 15 ベッド。
- 2) 3 才位まで。
- 3) 完全看護で附添はつけない。面会は時間を定め、できるだけ窓ガラス越しにする。
- 4) フルンケルの程度は隔離しない。

〔追加〕 ファージの応用による菌交代性ブドウ球菌腸炎の感染様式の検討

齋藤 誠（都立荏原病院）

昭 29 年を初発とし昭 32 年 10 月までに発生した 59 例の細菌性赤痢の抗生物質療法によつて誘発された菌交代性ブドウ球菌腸炎を経験し、昭 30 年 3 月までの発生病例（46 例）の大部分は、SM, CP, TC 高度耐性の 52/155/166 t のファージ型を示すものであり、昭 31 年以降における発生病例は CM 感受性、SM, TC 耐性の 42 B/29 t のファージ型を示すブドウ球菌であつた。この結果が示唆する点は、菌交代性腸炎はファージ型、抗生物質に対する態度が同一のブドウ球菌によつて発生するものであること、すなわち交叉感染が主要な素因であることを指摘している。

この関係を明にする目的で、外来患者(180株)、入院患者(597株)、病室勤務者(196株)、その他(315株)等から分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌のファージ型別を行ない、交叉感染の実態を追求した。その結果、病室勤務者、入院患者の相互にはファージ型並に抗生物質に対する態度が一致するブドウ球菌が少からずみられたが、これに反し外来患者と前記両群の間には一致するブドウ球菌は殆んどみられなかつた。特に菌交代性腸炎の起因菌である 42B/29t のファージ型を示すブドウ球菌が、赤痢患者由来の株に 14.3%、病室勤務者由来の株に 11.2% にみられたことは、菌交代性腸炎が交叉感染に由来することを如実に指摘している。

以上のように、交叉感染が菌交代性腸炎発生素因の重要な条件であることが明瞭となつたが、他に広域性抗生物質を普遍的に使用する病室患者から分離されるブドウ球菌の抗生物質耐性度が高いことも、その1因となりうる。すなわち、赤痢患者由来のブドウ球菌は、Pcに72.9%、SMに38.7%、CMに7.7%、TCに45.1%の耐性率を示し、代膿巢、外来患者由来のものにくらべ、明に耐性率が高い。しかし病室勤務者由来のものは、Pcに80.1%、SMに17.3%、CM0、TCに36%の耐性率を示し、一般外来人にくらべ高い耐性度のブドウ球菌が分離される。

こういう耐性度と不離不即の関係で、赤痢患者、病室勤務者の菌保有率が問題となるが、両検査群を通じ鼻前庭のブドウ球菌保有率は20~25%であるほかに、赤痢患者群では尿の保有率が11%と他よりいくぶん高く、病室勤務群では夏期患者の多くなる時期に一致して鼻前庭菌保有率が40%前後、咽頭が15~20%に上昇することは注目を要すると思われる。

以上、要約すると菌交代性ブドウ球菌腸炎の発生要因は、広域性抗生物質を使用する機会の多い病院では、必然的に耐性菌の分布度が高くなり、その中に腸炎を発呈させる強毒力株が院内の患者、勤務者に定着すると、広域性抗生物質の投与によつて菌交代性腸炎が発生する。その感染様式はすべて交叉感染によると思われる。

## (6) 眼領域ブドウ球菌の Sigmamycin に対する感受性検査成績

三国政吉・川林茂孝・石田恒雄

新潟大学眼科教室

Sigmamycin は併用効果を目的として Chas. Pfizer 社で作られたもので、tetracycline 67%、Oleandomycin

33% の割合に混合されておる。

私共はさきに外眼部化膿性疾患から分離したブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性に就て報告したが、今回はこれらブドウ球菌に対する Sigmamycin の効果に就て実験、検討する機会を得たので、その成績を報告する。

実験に用いたブドウ球菌は睫毛性潰瘍性眼瞼縁炎並びに麦粒腫患者から分離した 119 株で、大部分は 1~数種の抗生物質に耐性である。その諸種抗生物質耐性の割合は Penicillin 耐性株 85.6%、Streptomycin 64.7%、Fardiomycin (Neomycin) 16.8%、Chloramphenicol (Chloromycetin) 37.8%、Tetracycline 系 5%、Ilotycin 1.7% 及び Oleandomycin 耐性株が 2.5% 含まれ、供試全抗生物質に感受性株 2 株、全部に耐性のもの 1 株が含まれておる。

使用した Sigmamycin は 1 パイアル中 Tetracycline 塩酸塩 13.2 mg、Oleandomycin 磷酸塩 6.64 mg を含有する diagnostic Sigmamycin である。

濾紙を用いた寒天平板稀釈法により最小発育阻止濃度を測定した成績は、感受性株 2 株では 0.78~1 mcg/cc、PC, SM, NM, CM 等の中 1~数種に耐性で Tetracycline 及び Oleandomycin に感受性の 110 株に就ては 0.13~3.13 mcg/cc、Tetracycline 耐性で Oleandomycin 感受性 4 株は 0.5~1.56 mcg/cc、Tetracycline 感受性で Oleandomycin 耐性 1 株は 0.78 mcg/cc で、いずれも感受性は高い成績であるが、Tetracycline 及び Oleandomycin 両剤に耐性の 2 株は 50~>100 mcg/cc で感受性は低い成績である。

従つてこの成績から Sigmamycin は抗生物質感受性株だけでなく、Tetracycline 及び Oleandomycin のどちらか一方を含む抗生物質耐性菌株による感染症にも臨床使用効果は大きいと考えられるが、両者に同時に耐性の株の感染症に対しては無効と言うことになる。

次にこれら 119 株に対する抗菌力の併用効果に就て検討してみた。

併用効果の評価には殺菌作用による方法と発育阻止作用を指標とする方法があるが、既に JAWITZ 等や石山等の報告のとおり、*in vitro* では実験濃度の高低により併用効果が相異なるものであるから殺菌濃度と静菌濃度間の差の大きい抗生物質では、2つの評価方法のいずれをとるかにより成績も異なつてくると思う。

しかし、Tetracycline も Oleandomycin も共に静菌群に属する抗生剤で、私共の M-A 菌及びブドウ球菌を用いた実験では両剤とも殺菌濃度は甚だ高いので、併用効果は発育阻止濃度によつて評価した。

併用効果の判定規準も、報告者により実験方法の如何



で異なるが、私共は大体 JAWITZ の分類に従がい、次のように判定した。即ち、combination の抗菌作用が増加も減少もしない場合を無影響 indifference、いずれの単独の効果よりも劣っている場合を拮抗作用 antagonism とし、combination の抗菌力が優位抗生物質単独の効果に等しい場合を相加作用 addition、いずれの単独の効果よりもまさっている場合を協力作用 synergism とした。

119 株のうち協力作用は 19 株に見られたが、その大部分を占める 16 株は軽度の作用増強で他の 3 株は 3~7 倍の作用増強が認められた。その他 28 株が相加、72 株約 60% は無影響と言う成績であつたが拮抗作用はみられなかつた。

SOUTHALL は種々の耐性菌 165 株に就て最小発育阻止濃度を測定し、synergism 44 株、additive 65 株、interference 56 株の成績で synergism の大部分及び interference の株はいずれも Sigmamycin と優位抗生物質間の差は稀釈 1 段階か或いは 2 倍程度で協力、拮抗ともに疑わしいと報告しておる。

私共の 119 株のブドー球菌に於ける成績もほぼこれに似て無影響か軽度協力の成績であつたが拮抗作用は認められなかつた。この成績は、静菌的に作用する抗生物質同志の併用は相乗でも拮抗でもなく時に相加的であると言う、いわゆる併用効果に関する JAWITZ 理論とも一致するものである。

これら菌株の Tetracycline 及び Oleandomycin 感受性と併用効果の関係をみると、これら両剤に感受性の株は 112 株で協力 16 株、相加 25 株及び無影響 17 株で、Tetracycline 耐性—Oleandomycin 感受性 4 株は協力 3 株、相加 1 株、Tetracycline 感受性—Oleandomycin 耐性 1 株は相加、両剤に耐性 2 株は相加及び無影響それぞれ 1 株となり、耐性株と感受性株の併用効果に特別な差異を認めることは出来なかつた。

以上、外眼化膿症 119 例から分離したブドー球菌に就て Sigmamycin 感受性を検査した成績を要約すると、Sigmamycin は Tetracycline, Oleandomycin 両剤に感受性株だけでなく、どちらか一方に耐性の菌株も感受性高く、臨床使用価値は大であると考えられる。Tetracycline, Oleandomycin 両剤に同時に耐性の菌株に感受性は低いかれどもこのようなものは幸い今日甚だ稀である。

Sigmamycin に於ける Tetracycline と Oleandomycin 併用の抗菌作用増加に就ては 3~7 倍と言うように強い協力を示したのものもあるが、多くは無影響または相加ないし軽度協力の成績であつた。しかし拮抗は 1 例も見られなかつた。耐性株と感受性株で併用効果に特別な差異を認めることはなかつた。

## (7) 嫌気性菌に対する抗生物質の作用

真柄正直・高瀬善次郎

日本医科大学付属医院真柄産婦人科教室

私達は以前から、産婦人科領域の感染症に於ける起炎菌の中、主として嫌気性菌を対象として、これの病原的意義、或いは諸種抗生物質の効果等に就いて種々検討して来たのであつて、特に抗生物質の嫌気性菌に対する効果に就いての基礎的研究、即ち、試験管内での個々の各種抗生物質の効果や、その併用効果、或いは実験的耐性獲得の程度、及び、交叉耐性等について、既に屢々発表して来たので、今回はその後の実験結果について報告する。

先ず、試験管内での抗菌作用は、私達が従来から、起炎菌として重要な意義を有する 5 種嫌気性菌の同一菌株を用いて検した 14 種の抗生物質に加えて、新たに Oleandomycin, Triacetyl-Oleandomycin, 及び Kanamycin の 3 種類について試験管内での効果を調べ、更に、Kanamycin については、連鎖球菌類に対しての効果が劣るとの報告もあるので、特に 5 種の嫌気性連鎖球菌に対する効果を検した。

Penicillin, Tetracycline 系抗生物質, Bacitracin, Chloramphenicol, Erythromycin, Leucomycin 等は菌株によつて多少の差異はみられるが、これらは一般に強力な効果を有するものである。これらに比較すると、Oleandomycin, 及び Triacetyl-Oleandomycin の効果は多少劣るものであり、また、Kanamycin の効力は、使用した 5 種の嫌気性球菌、並びに桿菌に対しては、Oleandomycin, Triacetyl-Oleandomycin よりも明らかに弱いものである。

また、Oleandomycin と Triacetyl-Oleandomycin との間では、試験管内に於ける阻止濃度は、菌種により多少の差異のあるものもあるが、ほぼ同様の結果を得た。

次に、Kanamycin は一般に連鎖球菌類に対して効力が弱いものであるとされているので、私達が 5 種類の嫌気性連鎖球菌の各 1 株に就いて検した結果は、発育阻止濃度は、*Str. anaerobius*, *Str. foetidus*, *Str. lanceolatus* ではそれぞれ 1,000 mcg/cc, *Str. micros* では 250 mcg/cc, *Str. putridus* では 125 mcg/cc, *Str. intermedius* では 62.5 mcg/cc であつた。即ち、嫌気性連鎖球菌でも、これの菌種別によつて阻止濃度にやや差異のあることを知つた。

次に、新たに患者の腔内から分離した嫌気性菌が、各

種抗生物質に対してどのような感受性を示すものであるかを、ROSENTHALの平板培養法を応用して、Disk法によつて検した。

球菌類 104 株、桿菌類 17 株を検した結果では、嫌気性菌は強い感受性を有するものであり、一般に球菌類では比較的抵抗性、比較的感受性の菌は少いのであるが、Penicillin や Streptomycin、及び Oleandomycin には、他の抗生物質に比して、比較的抵抗性菌、比較的感受性菌が多く認められた。

桿菌類では、グラム陰性菌は 3 株にすぎないが、いずれの抗生物質に対しても比較的強い感受性を示すものであつた。グラム陽性菌は 14 株であり、これらは Penicillin や Streptomycin に対して比較的抵抗性、比較的感受性菌がやや多く認められた。しかし、球菌でも桿菌でも円盤法によつて形成する阻止帯に大小の差は見られたが、Chloramphenicol や Tetracycline 等には、いずれの菌株も強い感受性を有するものである。

また、有熱褥婦から分離した 13 株の嫌気性菌の抗生物質に対する感受性を検した結果は、Chloramphenicol や Tetracycline に対しては、いずれも強い感受性を有し、また、Penicillin に対しても強い感受性を有する。しかし Streptomycin に対しては比較的感受性の減弱しているものが認められた。

次に少数例についてはあるが、抗生物質の局所的、並びに全身的に投与した場合、抗生物質の使用に伴つて、菌の感受性が変異するものであるかどうかについて観察した。抗生物質投与前後に同一菌種が検出された 7 例であり、葡萄球菌の 3 株、及び連鎖球菌の 1 株のように、使用の前後において感受性にやや差異が認められ、軽度ではあるが、Penicillin、Streptomycin 及び Oleandomycin に対して感受性の低下が認められたものもあるが、他の双球菌、葡萄球菌、及び連鎖球菌の各 1 株では、抗生剤使用前後の感受性は全く同一であつた。

抗生物質の投与前後にそれぞれ異なつた菌が検出されたものは 6 例であり、Streptococcus 2 株、Staphylococcus 2 株、Diplococcus 2 株の感受性は共に類似し、抗生物質の投与によつてこれらの菌は消失したが、治療終了後に異なつた種類の感受性菌の交代出現が認められた。

抗生剤を全身的に投与した症例の中で、抗生物質投与前には嫌気性菌が検出されず、投与後に於いてのみ嫌気性菌の検出されたものであり、少数例ではあるが、Penicillin や Streptomycin に比較的抵抗性菌、比較的感受性菌の認められたものもあつた。

症例 21 は、手術によつて摘出した化膿性卵巣嚢腫から検出された菌で、手術前、Chloramphenicol 15g、Leucomycin 2g 使用したものである。検出された

Diploc. は、Penicillin、Streptomycin に耐性、Tetracycline に比較的抵抗性、Chloramphenicol に比較的感受性を有するものであつた。

また、症例 22 は、同じく摘出卵管溜膿腫から検出された菌で、手術前 Penicillin 480 万、Tetrex 9g 投与したものである。検出された Streptococcus は Oleandomycin 耐性、Penicillin、Streptomycin に比較的抵抗性、Tetracycline に比較的感受性、Chloramphenicol に強い感受性を有するものであつた。

#### 結 語

1) 産婦人科領域に於ける感染症に主要なる意義を有する 5 種の嫌気性菌に対する試験管内での、Oleandomycin、Triacetyl-Oleandomycin 及び Kanamycin の効果を検した結果では、Oleandomycin、Triacetyl-Oleandomycin は、従来の Penicillin、Tetracycline 系抗生物質、Bacitracin、Chloramphenicol、Erythromycin、Leucomycin に比較して、その効果はやや劣り、Kanamycin の効果は更に劣る。

また、Kanamycin は、一般に連鎖球菌類に対して効力が弱いものとされておるが、嫌気性連鎖球菌類でも、これの菌種別により差異があつた。

2) 新たに患者から分離した菌の感受性を調べた結果では、嫌気性菌は一般に強い感受性を有するものであるが、Penicillin、Streptomycin、及び Oleandomycin は他の抗生物質に比して、比較的抵抗性、比較的感受性菌が多く認められた。

3) 抗生物質を局所的、全身的、或いは両者を併用して投与した前後に検出された菌の各種抗生物質に対する感受性を検したところ、軽度ではあるが、感受性の低下する傾向のみられたものもあつた。

また、少数例ではあるが、抗生物質投与に伴つて、嫌気性菌の交代出現の認められたものがあつた。

### (8) ペニシリンアレルギーに関する研究 第 6 報

堀内淑彦・谷本普一・高橋研二

島倉 洋・櫛引昭市・北山重弘

河島 孝・渡辺喜久雄

北大医学部鳥居内科 (主任 鳥居敏雄教授)

ペニシリン(以下、Pc と略)が血清アルブミン(以下、Al と略)と結合することは早くから知られている。Pc のような小さな分子量の化合物が感作能力を持つには生体内の蛋白と結合することが必要である。それ故、生体内で Pc と蛋白が結合するように工夫するのが最も自然感作に近いが、既に発表したようにこの試みは失敗した。

そのため *in vitro* で蛋白と Pc を結合させ、モルモットを感作したところ、相当高率に感作出来ることが分つた。自然感作では Pc は組織蛋白か或いは血清蛋白かに結合する可能性があるが、私達は取扱い易く且つ性質が比較的明らかな蛋白、殊にモルモット血清 Al を用いた。多くの薬剤、殊にアレルギーを起し易い薬剤が血清 Al と結合し易い事実から、私達の実験は今まで未知の領域であつた薬剤アレルギーの感作機序の解明の1つの手掛りとなるだろうと考える。今回は私達は、(1) モルモット血清 Al+Pc 感作による SCHULTZ-DALE 反応、(2) その陽性腸管についての Pc 及び Pc 分解物による SCHULTZ-DALE 反応抑制試験、(3) 同じ感作による全身性アナフィラキシーシク誘発試験、(4) 卵白 Al+Pc 感作群の SCHULTZ-DALE 反応陽性率の季節的変動、などについて実験を行なつた。

#### 実験動物

動物として浜松産白雄モルモット及び小樽産ブチ雄モルモットを用いた。

#### 感作方法及び誘発方法

Pc と結合させる蛋白として卵白 Al は COLE の方法で、馬血清 Al, モルモット血清 Al は ADAIR-ROBINSON 法で2回再結晶して用いた。この食塩水による 1% Al 溶液 1 cc と結晶 Pc G Na 100,000 u/cc 1 cc とを混和し、37°C 24 時間放置すると大量の沈澱物が生じる。これを遠沈した沈澱を 2 cc の食塩水で再溶解し、N/10 NaOH で pH 7.4~7.8 に調整し、この 0.1 cc を1匹1回の感作量として週2回計 10 回を皮下注射する。誘発抗原としては、卵白 Al+Pc 感作群に対して馬血清ないしモルモット血清 Al+Pc を、モルモット血清 Al+Pc 感作群に対してモルモット血清 Al+Pc を 0.2 cc 宛用いた。

#### 実験結果

(1) モルモット血清 Al+Pc 10 回感作群の SCHULTZ-DALE 反応

3月の実験では10匹中5匹陽性であつたが、6月には12匹中7匹陽性であつた。前者では陽性例でも使用腸管に対する陽性腸管の率が極めて低く、後者のほうが使用腸管に対する陽性率は大部分 100% に近く遙かに高い。両者共浜松産白モルモットを用いたが、この差は季節または食飼のためかと思われる。

(2) 同上陽性腸管に於ける Pc 及びその分解物による SCHULTZ-DALE 反応抑制試験

実験(1)のモルモット血清 Al+Pc 10 回感作の6月に誘発した群の中、100% に腸管収縮陽性の3匹のモルモット腸管を用いて SCHULTZ-DALE 反応抑制試験を行なつた。先ずモルモット血清 Al+Pc で収縮させた腸管を

充分 Tyrode 液で洗滌し、更に同一抗原を加えると全く収縮せずモルモット血清 Al+Pc 抗原では 10 分以内に完全に脱感作が成立する。次に予め Pc G Na 10,000 u/cc に約 20 分漬けた腸管を Tyrode 液で洗い、モルモット血清 Al を加えると収縮が起り、定性的には Pc による脱感作は成立しないようにみえる。次に Pc 液に浸す時間を 90 分に延長すると、抗原を加えても収縮が僅かか殆んど起らなくなる。この際の腸管の Histamine に対する反応力も弱まつているので、脱感作の有無を定量化するために、各腸管毎に Histamine の倍数稀釈に対する収縮の標準曲線を出し、脱感作の腸と無処置の腸に対するモルモット血清 Al+Pc の収縮力を Histamine 濃度で表現し比較した。ペニシレン酸は 60 分漬けても全く脱感作されず、ペニル酸も平均 0.85 mcg/cc Histamine 濃度に相当する収縮をみせ、対照の 9 mcg/cc と差はなく、脱感作は疑わしい。Pc 及びペニシレン酸 120 分では、対照が 1.2 mcg/cc Histamine 濃度に対し、いずれも < 0.3 mcg/cc で明らかに脱感作されている。しかしペニル酸、ペニシレン酸も 120 分漬けると脱感作は成立するかもしれず、今後の実験によつて明らかにするつもりであり、現在はまだ決定群は明らかにし得なかつた。

(3) モルモット血清 Al+Pc 10 回感作群のアナフィラキシー誘発試験

誘発抗原としてモルモット血清 Al+Pc 0.4 cc を食塩水による 5 倍稀釈 2 cc として静注した。3匹中2匹に重篤なショック症状を来したが死亡しなかつた。Pc 単独 10,000 u/cc 2 cc 及び対照のモルモット血清 Al 2 mg/cc 2 cc の静注では何等症状を呈しなかつた。

(4) 卵白 Al+Pc 感作群の SCHULTZ-DALE 反応の季節的変動

1957 年 9 月の 5 回感作群では 4 匹中 4 匹陽性(浜松産白緑草飼育)。同 9 月の 10 回感作群では 4 匹中 4 匹陽性(浜松産白緑草飼育)。同 10 月の 10 回感作群では 5 匹中 3 匹アナフィラキシーショック陽性(2 匹死亡)(浜松産白緑草飼育)。同 11 月の 10 回感作群では 4 匹中 3 匹陽性(浜松産白主として緑草飼育)。1958 年 2 月の 17 回感作群では 8 匹中 1 匹陽性(浜松産白燕麦人参飼育)。同 3 月の 7 回感作群では Freund's Adjuvant 使用にも拘らず、5 匹全例陰性(浜松産白燕麦人参飼育)。同 5 月の 12 回感作群では 13 匹中 2 匹陽性(浜松産白燕麦人参飼育)、同 5 月の 10 回感作群では 14 匹中 2 匹陽性(小樽産ぶち燕麦おから人参飼育)。同 8 月の 10 回感作群では 11 匹全例陰性(小樽産ぶち緑草飼育)。感作期間中の食飼は 8 月から 11 月までは新鮮な緑草のみで飼育し、12 月から 5 月までは主として燕麦、人参により飼育している。緑草期間は概して感作