の探求に充分補助的 Screening のとして役立ち得ることを示すものと考える。

(19) 白血球減少防止に関する研究 第1報

抗腫瘍剤使用による家兎の白血球減少並びに実験腫瘍に対する発育抑制効果

島田信勝・石井良治・佐藤雄次郎
北条重久・張　逸朗・原田　種一
慶応義塾大学医学部外科学教室

悪性腫瘍に対して化学療法を行なう場合，その副作用の中で最も注意すべきものは白血球の減少である。制癌剤が著効を示した場合でも，白血球が高度に減少し，顆粒細胞減少症のため死亡した数例を経験したことは，このことを裏書きするものである。

我々が臨床的にカルチノフイリンを使用して，大体1クール或いはそれ以上使用し得た104例について4週間以内のものと8週間以内のものとを比較すると，静注局所併用し4週間で注射し終つたものの白血球減少率は45%，8週間のものは28%となり，静注のみで10万単位前後使用したものでは，夫々26%及び19%となつている。局所使用を併用して，多量使用し得たものの白血球減少率が，静注単独使用よりも多いことは当然であるが，静注のみの使用でも，一定量を短期間に使用した場合，即ち1回の使用量が多い方が，少量を長期に使用した場合より白血球減少率が著明である。

カルチノフイリンを使用する際，現在のところ局所その他を併用し，多量使用した方が臨床的にも有効例が多く，術後再発防止のためにも多量使用が望まれる。カルチノフイリンばかりでなく制癌剤を有効に使用するためには，副作用を防止しつつ有効量を使用し得るようにすることが必要である。制癌剤による白血球減少防止の目的で，今回はカルチノフイリンを使用して次の実験を行なつた。

白血球減少実験には2kg以上の家兎を用い，カルチノフイリン1,000u/kg，500u/kg，250u/kg，100u/kg，50u/kgを毎日連続静注し，1週間，2週間及び4週間注射で経過を観察した。

家兎の白血球数は比較的動揺が多いため，約1週間測定し，略々一定値となつたところで実験を開始した。1,000u/kgを2週間静注すると7日目前後で白血球数は最低値となり，そのまま14日位まで続いて死亡する。500u/kgでは1,000u/kgよりも血球球減少の曲線がやや緩やかで，7日以上経過したころから低値をとり，1,000u/kgより白血球数が少し多い状態が継続するが，死亡しない。

250u/kg，100u/kg，50u/kgでは対照例に較べて実験開始時期よりはやや減少を見る程度である。

カルチノフイリン注射を1週間で中止すると，何れの場合も注射中止直後から白血球数は回復し，中止後ほぼ1週間後に実験開始時の値近くまで増加する。

500u/kgを2週間注射したものと，続けて4週間注射したものとを比較すると，2週間注射後の白血球数は直ちに回復せず，約1週間は減少値のままで継続しその後の1週間位でもとの値に回復する。4週間注射したものは減少値のままで継続し死亡しない。

この実験の各時期に於ける組織の変化として第1に骨髄についてみると，1,000u/kg，14日目では，骨髄組織は全くもとの構造がみられず，すべて結合織性の組織と変り，骨髄性細胞も全く認めない。7日目ではかなり骨髄の破壊がみられるが，なお骨髄細胞が散在性に残存し，骨髄巨細胞も空胞形成を伴つて変性に陥りながら少数認めることが出来る。この場合の骨髄性細胞は分葉核を示す成熟型と，円形の核を示す幼弱型に分けてみると，成熟型は非常に少なくなり，散在性に残存しているのは幼弱型の骨髄細胞が主である。このように家兎では少しでも骨髄性細胞の残存するものには，なお自然に回復する能力があるものと思われるが，同様に回復能力ある500u/kg，14日目の骨髄をみると，幼弱型骨髄細胞のみが散在性に残存し，成熟型白血球は殆んど認めない。この状態で白血球数の回復に約1週間を要しているが，成熟型の白血球が新生する時期に相当するものと思われる。

骨髄以外の臓器として，脾では500u/kg，1,000u/kgの場合7日目から14日目に向つて濾胞がかなり萎縮する。又1,000u/kg，14日目では高度のヘモジデローゼが認められる。ただ初期は血管充盈が著明であるが，高単位で日数の経過したものは，却つて充盈像が少ない。

肝では比較的変化は少ないが，7日目のグリコーゲンについてみると，使用単位に従つて減少し，500u/kgではかなり存在するグリコーゲンが1,000u/kgになるとグリソン周辺部から消失していく像がみられ，或いは全く消失しているものもある。

このようにカルチノフイリンを各単位別に静注し，白血球数及び組織に及ぼす影響についてみたが，この成績を注射方法を変えて検討した。即ち，注射総量が前回と同様になる様にして，注射回数を少なく，1週間の全量を2週に分割静注した。1,000u/kgに相当するものは3,500u/kgを週2回，以下1,750u/kg，875u/kg，350u/kg，175u/kgを夫々週2回分割注射した。

白血球数の減少曲線は連続注射と似ているが，250u/kgの場合だけやや減少する傾向がある。今1,000u/kgの場合を連続注射と比較してみると略々同様であり，

500 u/kg の場合も減少の傾向はよく似ている。この場合臓器の病変も連続注射と著明な差異は認められない。

カルチノフイリン連続及び分割注射が白血球数に及ぼす影響と，家兎の臓器に於ける病変を検索すると同時に，実験腫瘍に対する影響を吉田肉腫，エールリッヒ癌，Sarcoma 180 について検討した。

吉田肉腫結節型では，1,000u/kg のみが対照に較べて縮小しているのは，前回報告した遠隔部皮下注射実験の成績と同様であるが，この場合 1,000 u/kg では分割注射がやや縮少している。

エールリッヒ癌腹水型に於ける細胞密度をみると，1,000 u/kg，500 u/kg で 1 週間後に腫瘍細胞数を半減せしめ，何れも対照に比しやや減少を認めるが，分割注射と較べると，1,000 u/kg 及び 500 u/kg では共に分割の方が減少し，250 u/kg のように少量になると連続注射の方が減少している。結節型では吉田肉腫結節型と同様 1,000 u/kg が僅かに縮少しているのみで，分割注射との差は 500 u/kg にややみられるのみである。

Sarcoma 180 をみると，カルチノフイリンに対しても反応があり，1,000 u/kg では（＋）の程度，500 u/kg，250 u/kg では（±）の程度に腫瘤が縮少する。注射方法でみると，1,000 u/kg では連続注射，500 u/kg 及び 250 u/kg では分割注射の方がやや縮少する傾向を認める。

更にカルチノフイリン静注による延命効果をエールリッヒ癌腹水型についてみると，1,000 u/kg では対照と大差なく，500 u/kg では週 2 回分注がよい様に思われるが，250 u/kg では又対照と差異が少くなつている。

結節型への延命効果と病理組織学的変化については検討中である。

以上，カルチノフイリンを連続及び分割静注し家兎の白血球に及ぼす影響と臓器の変化を追及し，併せて使用法の差異による実験腫瘍発育抑制効果をも検討した。現在なお実験継続中であり，更に検討して報告する。

(20) マイトマイシンCの臨床効果

宮城島明男・草間　悟・永井　吉造
浅野　哲・新井　正美・吉田　耕
宇多小路正・佐藤　文明
東京大学清水外科

悪性腫瘍患者 15 例にマイトマイシン C（以下，MC と略す）の静脈内投与を行なつて，臨床効果と副作用を検討し，併せて MC を静脈内投与した時の血中濃度と尿中排泄量を重層法で測定したので，報告する。

1) 臨床効果と副作用。臨床例は，胃癌 5 例，脳腫瘍，神経芽細胞腫，細網肉腫各々 2 例，骨肉腫，直腸癌，乳癌，巨濾胞性淋巴腫　各々 1 例で，MC の 1 日投与量は 1～4 mg で総計 108 mg が最高使用量であつた。効果の判定は主に他覚的所見に基ずいて行ない，次の 3 例に効果が認められた。

第 1 例　53 才，男。胸椎転移と肝臓転移を伴なう胃癌患者，昭和 33 年 3 月から左側の胸腹部の疼痛，腹部膨満感，体重減少が起り，6 月 26 日入院し，その時，上腹部に大人手拳大の腫瘤を，又，臍上部に拇指頭大の固い腫瘤を触れた。前記の大きな腫瘤はX線で見ると幽門部に相当していた。肝腫脹は 4 横指で凹凸があつて固い。又，X線上，第 6 及び第 7 胸椎椎体の骨破壊像が認められた。そこで，MC 日 1 量 2 mg の静脈内投与を始め，合計 38 mg を使用して，上腹部の大きな腫瘤の縮小，臍上部の少さな腫瘤の消失，胸椎転移に依る左胸腹部疼痛の著明な軽減，食欲増進，軽度の体重増加が認められ，又，肝腫脹は 2 横指に減少した。以後，増悪するとこなく総計 62 mg まで使用し，この時，白血球数は 65% 減少したが，血色素量，BSP，尿所見は投与前と著変なく，白血球数減少以外の副作用はなかつた。

第 2 例　47 才，女。乳癌再発，昭和 27 年 2 月に左乳房切断術を受け，昭和 32 年 12 月から激しい咳が起り，昭和 33 年 3 月から頸部，胸部，背部の皮膚に米粒大ないし拇指頭大の転移腫瘤 30 余箇を生じて来た。7 月 14 日に入院し，その時，前記腫瘤の他に，X線上，左胸腔に癌性胸膜炎と思われる貯溜液が認められた。そこで，MC 1 日量 2 mg を始め，合計 40 mg の使用で，皮膚転移腫瘤の縮小，胸腔貯溜液の減少，咳の著明な軽減が認められた。この時，白血球数は 56% 減少したが，赤血球数は変らず，その他の副作用もなかつた。

第 3 例　72 才，女。頸部細網肉腫，本年 3 月に左側頸部の腫瘤を発見し，腫瘤はその後，急速に増大して，嚥下困難，咳，嗄声，体重減少が起つて来た。7 月 4 日の入院時に，左頸部に大人手拳大の固く，又，底部との移動性のない腫瘤を認め，食道及び気管への圧迫浸潤症状が強かつた。そこで，MC 1 日量 2 mg を始め，合計 40 mg を使用して，腫瘤は軽度縮少し，又，軟化して，咳も減少した。総計 68 mg を使用した時，注射部位の静脈炎を合併した為に投与を中止した。この時，白血球数は 50% 減少し，又，赤色球数及び体重も軽度に減少した。BSP 及び尿所見は投与前と変らなかつた。この患者の MC 投与前の病理組織標本では，細網系の腫瘍細胞が皮下の脂肪組織の中に浸潤し，腫瘍細胞は Pleomorphismus を認め，Mitose も散見される。一部では，破壊された核の間に，好中球の浸潤がある。銀染色では，Gitterfaser が増生し，腫瘍細胞に纏絡しているが，膠原繊維の増生は少い。これに比して，MC 68 mg 投与後の

標本では，腫瘍細胞の核は大部分，濃く塩基性に染まり，濃縮して不規則な形をとり，更に，壊死に陥つている。銀染色では，Gitterfaser の網が疎になり，Faser の肥厚があり，一方では，膠原化が軽度に認められる。

副作用については，MC 投与に依る白血球数の変化を，投与前の白血球数を 100% として数例について表わして見ると，合計 30 mg を投与した時に，白血球数が略 30% 減少しているが，1 日 1 mg，合計 14 mg の投与で 60% 及び 68% 白血球数が減少した 2 つの例もあり，個人差が相当強く，更に多数の例について検討する必要がある。減少した白血球数は投与を止めると 1～2 週間で回復し 2 回目の投与を始めると再び減少する。白血球百分率及び血小板数には一定した傾向が見られず，又，血色素量の減少は，悪性腫瘍が可成り進行していた患者にのみ認められた。黄疸，浮腫，消化器障碍，出血傾向等は認められず，注射部位の静脈炎を前記の 1 例に認めた。

2) 血中濃度及び尿中排泄量。測定の為の実験材料として，寺島株以外の葡萄状球菌は中央検査室で，その他の菌株は東大細菌学教室及び家畜衛生試験場で分与されたものを使用した。先ず，重層法に使用する菌株を決定する為に 30 の菌株を用いて，MC の抗菌力試験を行なつた。測定法は寒天稀釈法で，0.2 mcg/cc から 0.006 mcg/cc までの MC 稀釈系列を作り，これに各菌株を接種して阻止濃度を観察した。この結果に依ると，肺炎桿菌 0.02 mcg/cc, 枯草菌 0.03 mcg/cc, 変形菌 0.05 mcg/cc で可成り低濃度で発育が阻止されるが，重層法に使用すると阻止境界が不鮮明で判読が困難な為，阻止濃度 0.1 mcg/cc の黄色葡萄状球菌，寺島株を使用した。我々の用いた重層法は，寺島株の BHI 24 時間培養液を普通寒天培地で 1,000 倍に稀釈して試験管に分注し，これに生理食塩水，血清及び 10 倍稀釈尿で作つた各濃度系列の MC 溶液を重層して 37°C 16 時間で阻止帯の長さを読んで標準カーブを作り，これに依つて，MC の血中及び尿中濃度を測定した。10 mcg/cc 以下の濃度では，尿中及び血清稀釈の方が生理食塩水稀釈より軽度に阻止帯が延長する様である。

血中濃度は，3 例の患者について MC 10 mg を 20 cc の生理食塩水にとかして，急速に静脈内注射を行なつた時，注射終了後 1 分では，1.4～1.5 mcg/cc であるが，5 分後には 0.3～0.38 mcg/cc, 15 分後には 0.18～0.27 mcg/cc, 30 分後には 0.12～0.13 mcg/cc と急速に下降して，1 時間後には 0.1 mcg/cc となり，測定不能となる。

尿中排泄量は血中濃度と同時に測定し，注射後 1 時間で 780～1,290 mcg2, 時間までの合計 1,020～1,530 mcg, 4 時間までの合計 1,110～1,720 mcg で，4 時間以上後の尿では測定不能であつた。

3) 結語。悪性腫瘍の患者 15 例に MC を使用し，主に他覚的所見に基ずいて効果を判定し，胃癌，乳癌，細網肉腫の 3 例に効果を認めた。効果は MC を合計 38～40 mg 以上を使用して表われたもので，効果の判定には約 40 mg 以上の投与が必要と思われる。副作用は白血球数減少の他には極めて少く，我々は 1 人の患者について最高 108 mg を使用したが，更に多くの投与が可能であり，効果が期待されるのではないかと思う。MC 10 mg を静脈内注射した時，血中濃度は，1 分後の 1.4～1.5 mcg/cc から急速に下降して，1 時間後には測定不能となり，尿中排泄量は，注射後 4 時間の総計 1,110～1,720 mcg で，以後，測定不能となり，投与量に比して，比較的少いと思われる。

(21) 細網肉腫症の 1 例

片 桐 正 三
新潟大学医学部桂内科

Thio-TEPA は CROOSBY, SPARKS, SUGIURA らの実験的白血病及び腫瘍に対する効果を基とし，1953 年 SHAY らによつて初めて，臨床的に急性，慢性骨髄性白血病，ホジキン氏病，淋巴肉腫及び種々の癌性疾患に用いられ，特に慢性白血病に有効であることが報告されたが，わが国でも日比野，木村，小山，山口，塚本らによつて，白血病の悪性腫瘍に有効であることが述べられている。

私は最近組織学的に細網肉腫症と診断された 1 例に Thio-TEPA を使用し，組織学的ならびに臨床的に著明な改善がみられたので，その経過の概要について報告する。

症　例。48 才の男子。

家族歴。既往歴には特記すべきものはない。

現病歴。本年 2 月上旬風邪気味で咳嗽，喀痰あり，両側頸部淋巴腺が多数腫脹し，頸の回転に際し軽い疼痛があり，また左腋下と左ソケイ淋巴腺のクルミ大の腫脹に気付いたが，疼痛はなかつた。某医から感冒として治療をうけたが，淋巴腺は縮少しなかつた。しかし 1 週間で下熱し，自覚的にも軽快したので，勤務に復したが，淋巴腺の腫脹は以前と同程度のまま，自覚的には異常なく過した。しかるに 5 月 3 日咽頭痛あり，嗄声を来したので，耳鼻科を受診し，左扁桃腺の腫大を発見され，本学耳鼻科に紹介さた。細網肉腫と診断された。同月 15 日突然 38°C の発熱あり，某医より肝臓疾患として治療されたが下熱せず，19 日から咳嗽，喀痰が現われ，胸部 X 線撮影の結果肺炎と診断され，治療により漸次下熱し，24 日には平熱となつた。しかし咳嗽，喀痰消失せず，

翌 25 日桂内科に入院した。

入院時所見。体温 37°C, 栄養やや不良。頸部淋巴腺は両側とも米粒大ないし小豆大のもの多数, 特に左側に小指頭大のもの2コを触れ, 左腋下と左ソケイ淋巴腺はそれぞれクルミ大に腫脹。また左扁桃腺はクルミ大に発赤腫大, 胸部は理学的に右全面濁音, 小水泡音が多数聴取され, 胸部X線写真では右上中野に境界不鮮明な滲出性, ビマン性の陰影が認められた。

血液所見。赤血球数 387 万, 血色素 78%, 白血球数 9,300, 分類に異常なく, 血小板数 15 万 5 千, 骨髄像では赤血球系細胞の減少が認められた。血沈 1 時間値 80 mm, 2 時間値 96 mm。肝, 脾は触れず, 肝機能はほぼ正常。喀痰中結核菌は塗抹, 培養共に陰性。一般菌の培養では白色葡萄球菌, ナイセリアが少数認められたにすぎない。

入院後の経過。入院後はポリタミンの静注など一般療法を行ないながら, 喀痰中腫瘍細胞の検索を行ない, また左頸部淋巴腺の試験切片を病理組織学的に検査した結果, 核小体を有する円い大きい細胞がビマン性に増殖し, 細網肉腫症と診断された。試験切片採取後 3 日間ドミアンを投与したところ, 喀痰は間もなく消失した。6 月 19 日より Thio-TEPA を経口的に 1 日 1 回, 最初 1 日量 4 mg から始め, 漸次増量して 1 日量 10 mg を投与した。使用 10 日目 60 mg の頃より淋巴腺, 扁桃腺は著明に縮少しはじめ, 15日目頃には淋巴腺は左腋下, 左ソケイ部を除いて殆んど触れなくなり, 扁桃腺の腫大は全く消失した。しかし Thio-TEPA 投与と共に白血球は漸減し, 25 日目 200 mg で 3,500 となつた。しかし臨床症状も好転しておつたので, 27 日間総計 214 mg の使用で中止した。中止後大豆大に縮少した左ソケイ淋巴腺から試験切片をとり, 組織学的に検査したところ, 細網細胞の壊死, 消失と間質に著明な線維化が認められた。使用 12 日目に撮影した胸部X線写真では滲出性陰影の著明な吸収がみられ, その後 43 日目の胸部X線写真では殆んど陰影は吸収されておる。一方, 血沈値も好転し, 体重は使用中止時 3.5 kg 増加し, 自覚的にも食欲の亢進など一般状態の著明な改善がみられた。Thio-TEPA 中止後は新鮮血 1,800 g, パニールチン注を続けたところ, 白血球は漸増し, 中止後約 40 日で正常値になつた。淋巴腺, 扁桃腺は Thio-TEPA 中止後も縮少を続け, 体重は更に増加し, 一般状態極めて良好, 在院 100 日で退院した。

考按。Thio-TEPA は新しいエチレンイミン系物質で, 水に溶け易く, 安定性を有し, 筋肉内, 静脈内, 動脈内, 体腔内, 腫瘍内にも用いられ, また経口投与も可能である。

私は細網肉腫症の 1 例に経口投与法により, 27 日間に総計 214 mg を使用したところ, 食欲不振, 全身倦怠などの自覚症状の改善は勿論, また淋巴腺, 扁桃腺の腫大は上述の如く極めて著明に改善された。SHAY らの報告をはじめ, 多くの報告では, 慢性ないし亜急性骨髄性白血病, 慢性リンパ性白血病には有効であり, 急性ならびに単球性白血病には無効, ホジキン氏病, 多発性骨髄腫にも有効であるが, リンパ肉腫や網状内皮細胞腫に対しては, 報告者により効果に差があり, SHAY らのリンパ肉腫 3 例では無効, SMITH らのリンパ肉腫 5 例中 2 例に有効であつたと報告しておる。私の細網肉腫症の例では血沈値の好転, 体重の増加, 胸部X線写真で滲出性陰影の吸収, 投与後の病理組織学的検査で, 腫瘍組織の壊死と間質の線維化がみられ, また淋巴腺の著明な縮少ないし消失などは, Thio-TEPA が極めて有効であつたと判断してよいと思う。Thio-TEPA の副作用としては, 従来この種の薬剤にみられた食欲不振, 悪心, 嘔吐等の胃腸障碍はみられなかつたが, 白血球が漸減する。私の例も同様で, 輸血などによつて, 中止後 40 日で正常値に復した。一般に Thio-TEPA 治療による症状改善の持続期間は比較的短く 3 カ月内外とされておる。本例では今後もなお引続き観察を続けてゆく予定であるが, 治療後 2 カ月を経過した今日, 再発の徴候はみられない。

結語。Thio-TEPA を経口的に 214 mg 投与し, 組織学的にも臨床的にも極めて有効であつた細網肉腫症の 1 例を報告した。

(22) 滲出性肋膜炎に対する抗結核剤と副腎ステロイドの併用療法

教 授 三 方 一 沢
講 師 勝 正 孝
助 手 増井準治・佐伯孝男・三木数三
松井孝治・田中剛二・荒井和彦
野添 昇・城野 智・朝倉 宏
慶応大学三方内科

滲出性肋膜炎に対して各種抗結核剤と副腎ステロイドを併用する事によりすぐれた治療効果の得られる事は既に報告されておる所であるが, 我々も 24 例の滲出性肋膜炎に副腎ステロイドを使用し見るべき成果を得たので報告する。

I. 症 例

全 24 例中男 16 名女 8 名で, 急性滲出性肋膜炎が 12 例, 亜急性滲出性肋膜炎が 12 例である。又 24 例中随伴性肋膜炎が 9 例含まれている。

II. 副腎ステロイドの投与方法

我々が使つたのは Cortisone 及び Prednisolone で,

11 例に Cortisone を，13 例に Prednisolone を使つた。Cortisone の場合は 200 mg 又は 100 mg より始めて漸次減量して 25 mg を維持量として総量 300 mg から 2,300 mg を投与し，胸腔内注入を行なつた 3 例では 1 日 100 mg を 3 日間注入した。Prednisolone は 20 mg 又は 10 mg から始めて漸次減量し 5 mg 又は 2.5 mg を維持量とし総量 85 mg から 480 mg を投与した。抗結核剤は SM, PAS, INAH を単独又は種々の併用で用いた。

Ⅲ. 成 績

1) 綜合成績

自覚症として咳嗽，胸痛，胸部圧迫感，呼吸困難，頭痛，食慾不振等が見られたが 21 例で副腎ステロイド投与後 1 週以内にその消失を見た。残り 3 例中 1 例は肺結核のシューブを伴えるもので咳嗽が相当長期間続き，他の 1 例は投与後 1 カ月以上に亘つて胸水消褪の見られなかつた例で，胸痛が長期間存続した。熱は副腎ステロイド使用時既に平熱であつたものが 5 例で，残り有熱 19 例中 1 日以内に平熱化せるもの 6 例，5 日以内に平熱化せるもの 6 例で計 12 例 64% に平熱化を見ている。平熱化したが副腎ステロイドの投与中止後再び発熱せるもの 2 例（うち 1 例は再投与で平熱化している），残り 5 例は投与前よりは下降せるも猶微熱の継続した例で，5 例中 3 例は胸水消褪の遅延した例であつた。赤沈は 24 例中副腎ステロイド投与前に正常であつたもの 1 例で，残り 23 例中投与後正常化したもの 13 例（そのうち 3 例は投与中止後軽度の促進が見られた），遅延 7 例，不変 2 例，促進 1 例で，不変，促進の症例は副腎ステロイド投与後も 1 カ月以上に亘つて胸水消褪の見られなかつた症例であつた。又 24 例中胸膜癒着，胼胝形成のなかつたもの 10 例，軽度であつたもの 7 例で相当範囲の癒着を残せるもの 5 例，2 カ月に亘つて胸水消褪の見られなかつたもの 2 例であつた。以上の成績を綜合判定すると，全 24 例中著効 6 例 25%，有効 15 例 62%，無効 3 例 13% であつた。

2) 副腎ステロイドの併用の時期と治療成績

全 24 例を発病後 30 日以内に治療開始した早期治療例 12 例と 30 日以上を経て治療を開始した治療開始遅延例 12 例に分けその治療成績を比較すると，解熱効果，赤沈の改善，胸膜癒着，胼胝形成阻止のいずれの点においても早期治療例がすぐれ，特に赤沈においては正常化 10 例，遅延 2 例で不変又は促進せるものなく全 12 例にその改善が見られた。又自覚症においても早期治療例では急性期に見られる呼吸困難，胸痛，胸部圧迫感，咳嗽，食慾不振等が投与後劇的に消失或は改善を示した。

3) 自他覚的所見の重症中等症軽症と治療成績

24 例を自他覚的所見により重症，中等症，軽症に分けその治療成績を見ると重症例の治療成績が最もすぐれている。即，解熱効果，赤沈の改善，胸膜癒着，胼胝形成の阻止のいずれの点においても重症例の治療効果は中等症，軽症にすぐれ，特に赤沈では全例が正常化或は遅延し不変促進せる例はなかつた。又自覚症の改善も中等症，軽症に比し顕著であつた。

4) 随伴性肋膜炎の治療成績

随伴性肋膜炎と特発性肋膜炎の治療成績を比較すると自覚症の改善，解熱効果，赤沈の改善，胸膜癒着，胼胝形成の阻止のいずれの点においても，差は認められなかつた。合併せる肺結核を学研の分類により分けると浸潤乾酪型 4 例（うち 3 例に空洞が見られた），線維乾酪型 2 例，硬化型 3 例であり，空洞のある肺結核に合併せる症例も副腎ステロイドにより著明な改善が見られた。又副腎ステロイド投与による肺病巣の悪化或は喀痰中の菌陽性化の見られた症例はなく，副腎ステロイド投与中 1 例に空洞の濃縮化が見られた（この症例は Prednisolone 72 日間 485 mg を使つている）。

5) 尿量と胸水の消褪

尿量を調べ得たのは 12 例で（この 12 例は全例がステロイド投与後早期に胸水の消褪を見た例である），12 例中副腎ステロイド投与後尿量の増加したものは 2 例，軽度増加せるもの 6 例，不変 2 例であつた。早期に胸水消褪せる症例においてこの様に尿量増加せる症例が少く増加しても軽度であつた事はこれらの症例の殆んどが下熱した症例である事を考慮に入れて，副腎ステロイド投与による胸水の早期消褪の機転は吸収の促進よりもむしろ滲出の抑制が主である様に考えられる。

6) 血液所見

血液所見を調べ得た 11 例についてその経過を見ると著効，有効例において副腎ステロイドの投与後 1 週から 2 週で赤血球，血色素値の増加が多く見られた。即，著効 3 例中増加 2 例，不変 1 例，有効 6 例中増加 4 例，不変 2 例で無効 2 例では不変のみであつた。

7) 副腎機能

8 例に 17 ケトステロイド，ソーンテストを行ない，2 例に副腎機能不全が見られたが他の症例と治療効果に変りなく，副腎ステロイドにより著明な改善が見られた。副腎機能不全のみられた症例の少い事は滲出性肋膜炎に対する副腎ステロイドの治療効果は補充療法としての意味よりも抗炎症作用，抗アレルギー作用，抗線維形成作用などの積極的な薬理作用によるものであろうと考えられる。

Ⅳ. 結 語

1) 24 例の滲出性肋膜炎に抗結核剤と副腎ステロイ

ドの併用を行ない著効6例，有効 15 例，無効3例の治療成績を得た。

2) 急性期に使用せる例に自他覚的所見の著明な改善が見られた。

3) 自他覚的所見の重症例は中軽症例に比し改善が顕著であつた。

4) 随伴性肋膜炎の治療成績は特発性肋膜炎と差なく，胸膜癒着は2例に見られたにすぎなかつた。又肺結核の増悪せる症例はなかつた。

5) 尿量の増加は多くの例で軽度であり，副腎ステロイドによる胸水の早期消褪の機転は吸収の促進よりも滲出の抑制であろうと考えられる。

6) 著効，有効例に副腎ステロイド投与後1週から2週で赤血球，血色素値の増加が多く見られた。

7) 副腎機能不全を示せる症例は2例でその治療成績は他の症例と差はなかつた。

(23) 結核性漿膜炎に対する下垂体副腎皮質系ホルモンの併用療法

中川 圭一・小林 伝
東京大学分院内科

臨床的症状については滲出液の著明な減退，中毒症状の好転，肋膜肥厚の軽度等が注目される。これらに関連して検索せる結果の一部を述べる。

I．滲出抑制作用

1) 0.5% エバンスブリュー 5cc 静注後 1 週間の血中及び滲出液中の濃度を比較した。対照及びステロイド使用前の滲出期には 5～7 日で血中の平衡を保つように出現し，吸収期には滲出液中への出現の程度は低い。滲出期にステロイドを併用すると略吸収期と同様な移行曲線を示し，明らかに移行抑制を認めた。

2) 人血清アルブミン I^{131} 静注により同様に移行をみると，ステロイド併用により更に著明な抑制を認めた。

3) ロダンソーダ法によりステロイド併用前と併用 2～3 日後の移行率を比較すると，やはりロダン移行抑制を認めた。

II．血漿並に滲出液蛋白像の変動

中等症の対照例では血漿滲出液共に滲出期でアルブミンの減少，吸収期で増加を示し，A/G も増加する。吸収末期の滲出液の A/G の著明増加が特徴的である。

ステロイド使用により臨床的には吸収末期と見られる時期にもA増加せず A/G も上昇しない。ステロイド中止により急激に対照の像を現すようになる。ステロイドの効果著明でない例では併用経続するにも拘らず，対照の如きAの動きを認めた。即ち，併用により血中より液中への特にアルブミンの移行が抑制されると見られる。

III．副腎皮質機能

使用前の機能と治療効果との関連は，全身中毒症状を指標とすれば使用前機能低下例で稍々勝る効果を認めるが，滲出液減退を指標とすれば一定の関係はなく，機能良好例でも著効を奏する例が多い。

IV．結　　語

1) 皮質ステロイドは血漿より滲出液への水分及び蛋白成分，就中アルブミンの移行を抑制して，滲出液の減退をもたらすと推定され，滲出液アルブミン濃度の推移は滲出抑制の指標として，投与量決定の参考になり得ると予想される。

2) 本療法の効果は補償的と云うよりは，より直接的な薬理作用による滲出抑制と考えたい。

(24) 皮膚結核の化学療法の経験

川村太郎・西原勝雄・田上三雄
金沢大学皮膚科

金大皮膚科において過去8年間に行なつた皮膚結核症に対する各種の化学療法の成績につき報告する。

対象とした症例は治療期間 50 日以上のもので所謂真性皮膚結核 25 例，結核疹 52 例，合計 72 例である。実施した化学療法は9種類，効果の判定は全治又は略治の状態に至つたものを(卅)，略治に近い状態に至つたものを（廿），稍々改善されたものを（＋），不変のものを（－）とした。

I．治療法別効果

症例数の少いものが多く，各々を比較することは難しいが一応成績を例挙する。

1) TB_1：総数 25 例。真性結核 10 例中 1 例（卅），結核疹 15 例中 4 例（卅），この 4 例は全部硬結性紅斑。（－）例は 6 例あり全体としてあまりよい成績ではない。

2) INAH：総数 15 例。真性結核 1 例中 1 例（卅），結核疹 14 例中 6 例（卅）。（－）例は 1 例で可成り良い成績である。

3) INAH+PAS：総数 5 例。真性結核 1 例（卅），結核疹は（卅）及び（廿）例 0。2) と較べて優れているとは云い難い。PAS は 7 g/日以上になると胃腸障害を起すことが多く，抵抗性菌株出現予防の意義は別として，強いて併用する必要はないと思われる。

4) INAH+Gantrisin．これは 1 例しか試みていない（真性結核（卅））。

5) INAH+PZA：真性結核 2 例，結核疹 4 例の全例が（卅）。しかも平均治療日数が前者は 91 日，後者は 75 日で非常な短期間に著効を奏し，最良の成績であつた。

但し1例に重篤な肝障害を起した。

6) IHMS：(卅)は真性結核2例中0，結核疹7例中2例。

7) IHMS+PAS：結核疹のみ，4例中3例(卅)

8) IHMS+Gantrisin：(卅)は真性結核1例中0，結核疹5例中2例。

9) SM 局所注射： 7例中6例が(卅)。SM 1.0gを1% プロカイン 5cc に溶解，2～7日に1回注射。ビタミン D_2 60万単位/週注射併用。SM 注射間隔は短い程よい。(卄)の1例は長期に亘つて治療し(55回/484日)，一応略治したかに見えたが，終了後1月で再発したもの。SM の耐性発現を考え，成可く短期間に終了すべきであろう。

II. 病型別効果比較

次の4群に分けてまとめた。

1) 真性皮膚結核：何の治療法でも治療日数，即ち薬剤投与量が大となる程全治に近ずく。(+)及び(−)の例があるのは TB_1 と IHMS とであるが，平均治療日数が小である。然しそれを考慮に入れても TB_1 は効果が稍々劣る。

2) バザン硬結性紅斑及び結節性結核性静脈炎：この病型は化学療法によく反応する。無効の4例の治療日数は小。本病型は下肢に好発するので寧ろ安静度の方がより効果との関係が深い。入院又はそれに準じた治療例では14例中13例が(卅)で，(−)例は2例とも非安静例であり，その群では(卅)例は6例中1例しかない。

3) 顔面播種状粟粒性狼瘡：結核疹のうち本型のみ有効率が低い。可成りの日数をかけているにも拘らず(卅)は0である。他の病型に最も優秀な効果を示した INAH·PZA 療法を行なつた症例はないが，本病型は化学療法に抵抗すると云えよう。森岡等(臨皮泌 12：825 昭33)も本型に INAH·PZA の奏効し難いことを述べている。

4) その他の結核疹：可成りよい結果が得られた。11例中(卅)2，(卄)5，(+)4，(−)0である。治療日数と効果とは平行し，(卅)の平均治療日数は150日。

III. 総　　括

従来難治であつた真性皮膚結核は化学療法の出現によつて寧ろ治り易く，却つて結核疹が治癒困難となつた感がある。殊に顔面播種状粟粒性狼瘡は治療が難しい。元来結核疹は結核アレルギーによつて結核様組織構造を示す疾患である故，化学療法単独では治療困難の筈である。従つて該病型においては抗アレルギー性乃至抗炎症性治療を必ず併せ行なうべきであると考える。

演者等の成績では INAH·PZA 療法が最高，TB_1 療法が最低の値を示した。SM 局所注射はその実施可能な病型，即ち真性皮膚結核のみ適応であるに過ぎないが，良い治療法と云えよう。また一般に INAH 乃至 IHMS は副作用も少く良い結果が得られる。

(25) 結核の PZA-INH 併用療法に関する研究 第16報

PZA 及び INH 耐性の推移

島本多喜雄・前沢 秀憲
平敷 安正・井上 博夫
東京医歯大臨床生理教室

肺結核患者に PZA-INH 療法を実施した場合には，治療早期より排菌の陰性化するものが多く，諸家の研究にも拘わらず，喀痰中結核菌の薬剤耐照に関しては知るところが少ない。われわれは特に陳旧重症例中，PZA 及び INH を併用しても排菌陰性化が期待されない41症例をえらび，本療法中における INH 耐性及び PZA 耐性の推移を観察しえたので報告する。

1) PZA-INH 療法中における INH 耐性：本療法前の喀痰中結核菌は，INH 感性6例，0.1 mcg/cc 耐性21例，1 mcg/cc 耐性10例，10 mcg/cc 耐性4例であるが，1日量として PZA 1.5g，INH 0.2g を連日内服せしめた後の INH 耐性菌の出現頻度をみると，次の如くである。各月0～12% に排菌陰性化例があるが，その他の排菌について INH 感性菌は次第に減少し，7カ月以後はみとめられなかつた。これに対して 0.1 mcg/cg 耐性菌出現は次第に少しく増加の傾向を示したが，推計学的に有意とはいえない。1 mcg/cc 耐性及び 10 mcg/cc 耐性苗の出現頻度には特記すべき変化をみとめなかつた。

本療法前の INH 耐性について感性，0.1 mcg/cc 耐性，1 mcg/cc 耐性，10 mcg/cc 耐性の3群にわけて INH 耐性の推移をみると，INH 感性菌排出の6例中5例では開始後1カ月より耐性上昇し，他の1例では不規則な変動を示した。0.1 mcg/cc 耐性菌排出の21例では12カ月までの経過中上昇2例，低下1例であり，他の17例中9例で一過性上昇，6例で一過性低下をみとめた。1 mcg/cc 耐性菌排出の10例では上昇1例，低下7例であつた。10 mcg/cc 耐性菌排出の4例中には上昇なく，低下1例をみた。しかして4～15カ月の治療では低下8例(19.5%)，上昇8例(19.5%)，不変25例(61.0%)であつた。

2) PZA-INH 療法中における PZA 耐性：PZA 耐性の測定は酸性培地(pH 5.5)及び中性培地(pH 6.8)を使用した。

結核菌は PZA 未使用時にも自然耐性を有することが多い。われわれの成績では，PZA 自然耐性で中性培地についてみると 50 mcg/cc 以上であり7例で 2,000 mcg/

cc 以上であつた。酸性培地についての耐性は 200 mcg/cc 以上 2 例，50 mcg/cc 4 例，20 mcg/cc 7 例，10 mcg/cc 3 例，感性 2 例であつた。

以上の 18 例に 1 日量として PZA 1.5 g，INH 0.2 g を併用したが，PZA 耐性の推移は次の如くである。中性培地では治療開始 3 カ月以後何れも耐性上昇し，500 mcg/cc の 2 例を除いて他は何れも 1,000 mcg/cc 以上となつた。酸性培地でも 3 カ月以後全例に耐性上昇をみとめ，6 カ月以後 50 mcg/cc 以上であつた。

治療月数別に各耐性菌の出現頻度をみると，中性培地では 500 mcg/cc 以下の耐性菌は治療 3 カ月以後 10% 以下となり，大多数の排菌が 1,000 及び 2,000 mcg/cc 以上の耐性菌であつた。酸性培地では 50 mcg/cc 以下の耐性菌は治療 3 カ月以後発生なく，100～1,000 mcg/cc 耐性菌が大部分をしめた。

なお酸性培地及び中性培地における PZA 耐性，また PZA 耐性と INH 耐性との間には特記すべき相関関係をみとめなかつた。

要約：陳旧重症肺結核患者 41 例について，PZA-INH 併用療法中の INH 耐性及び PZA 耐性の推移を観察し，本療法中 INH 耐性の上昇は 8 例 (19.5%) に過ぎず，25 例 (61.0%) では不変，8 例 (19.5%) は低下せることを報告した。

酸性培地及び中性培地により PZA 耐性の推移を観察し，全例で治療 3 カ月以後耐性上昇をみとめた。

(27) カナマイシン投与患者の 1 日喀出総菌数の変動と耐性検査成績

福原徳光・小林和夫・芦苅宏彰・早川道夫
松村一雄・柴田一郎・知久祝康・北本　治
東大伝研附属病院

Kanamycin (KM) のチフス性疾患，赤痢等に対する臨床成績及び肝・腎・造血器に対する影響に就ては既に昨年の本学会東日本支部会に於て報告した。

肺結核症に対する臨床治療効果については大阪大学堂野前維摩郷教授を班長とする文部省科学研究費「化学療法による結核治癒機転」班により協同研究が施行され，その現況はカナマイシンシンポジアム及び第 5 回国際胸部医学会議に於て最近報告された。

今回は KM 投与患者に於ける 1 日喀出総菌数の変動と現在迄の耐性検査成績に就て報告する。

KM 使用患者につき 1～2 週毎に 24 時間蓄痰させ塗抹及び培養から 1 日喀出総菌数を求め，その経過を追求中であるが，空洞を有し而も既往の化学療法に余り反応しなかつた比較的重症例 11 例（実線）及び喀出菌数の多い初回治療の比較的重症例 3 例（点線）に就ての塗抹総菌数の変動からみた現在迄の成績を示す。このほかにも初回治療例で 1 カ月以内に急激な菌陰性化をみた例も経験しているが，既往の化学療法に不応の比較的重症例では矢張り急激な菌陰性化は望めないようである。13週以後に陰性化した症例は術後排菌に対して KM を使用した例，又，19 週以後に陰性化した症例は SM, PAS, INH に各々 1 mcg/cc 完全耐性を示し既往に仲々菌の陰性化を来さなかつたものである。

試験管内においては KM の耐性上昇は SM とほぼ同様に急速な上昇現象がみられることは既に報告されているが，私共はマウス実験的結核症に対し KM を 3～6 週間毎日皮下注射し，それより分離した菌につき KM 感受性をしらべた。実験には小川等の報告を参考にして人型結核菌黒野株を使用した。耐性測定は分離菌を Dubos 培地で均等培養したものを適宜稀釈して 0.01 mg を Youmans 培地に接種し 4 週後判定した。成績は，特に顕著な耐性上昇は認められず中間ないし別動耐性菌の出現状況も SM の場合（これは直接法による成績であるが）とほぼ同様な傾向であつた。

臨床上の KM 耐性上昇に関しては堂野前教授により第 5 回国際胸部医学会議で報告されているが，私共のところで KM 投与患者から分離した菌株の現在迄の耐性検査成績を述べる。

KM 使用前の菌株の KM 感受性を Youmans 培地を使用した場合に就てみると，23 株中 0 mcg/cc 18 株，1 mcg/cc 3 株，5 mcg/cc 2 株であつた。

KM 使用後の耐性の推移をみると，未だ使用期間が短く症例数も必ずしも多くないが，100 mcg/cc に上昇したもの 5 カ月後及び 9 カ月後に各々 1 例を，又 5 mcg/cc より 2 カ月後 10 mcg/cc に上昇したもの 1 例を経験した。この化学療法前 5 mcg/cc で 2 カ月後 10 mcg/cc の症例は既往の化学療法に殆ど不応で，SM 100 mcg/cc, PAS 10 mcg/cc, INH 1 mcg/cc 各々完全耐性を示したものであるが，その後の KM 投与によりX線所見上著効が認められている。而し 1 日喀出総菌数からみると現在迄殆ど不変である。

以下 2～3 の症例のX線写真並に経過表を供覧する。

(28) 産婦人科領域（特に性器結核）に於けるカナマイシンの使用経験

中島　精・野嶽幸雄・浜田　宏
鈴木　孝・筒井章夫・竹村敏朗
慶応義塾大学医学部産婦人科教室

産婦人科領域に於ける現在迄の我々のカナマイシンの

使用成績に就いて報告する。症例は性器結核8例，その他の感染症は 15 例である。

性器結核に就て：我が教室では年間約1,000例の不妊症患者に就て，routine test として月経前期に子宮内膜 Biopsy を行ない，その約 5% に結核性子宮内膜炎を発見している。従来性器結核に対してはストレプトマイシンを主とし，パス又は INAH を併用する治療方法を行なつて来たが，最近結核性子宮内膜炎及び結核性と思われる炎症性附属器腫瘤に対してカナマイシンを使用し著効を認めた。

カナマイシンの使用方法は，原則として1週2回 1g 宛の単独投与を行ない，投与開始後次回又は次々回月経前期に再び内膜 Biopsy を行なつて治療経過を観察した。未だ短期間ではあるが，現在迄に成績を判定し得る8例についてここに報告する。

第1例，第2例は子宮内膜 Biopsy によつて結核病巣を発見したが，Biopsy 後に結核性と思われる附属器腫瘤を併発した症例である。第 1 例では Biopsy 後約 10 目目に発熱，下腹痛と共に鶏卵大の左附属器腫瘤を生じ，マイシリン注射，パス内服，ザルブロ注射等により腫瘤は消失したが，これ等の治療を行なつた後にも子宮内膜結核病巣は残存し，その後カナマイシン 13g の投与によつて始めて病巣の消失を見たものである。尚第 2 回 Biopsy 後にも前回と同様の附属器腫瘤を生じたが，第 3 回，即ち結核病巣消失後の Biopsy では附属器腫瘤の発生を認めなかつた。

第2例では Biopsy 後約2週間目に発熱，下腹痛と共に右附属器に超鶏卵大の腫瘤を生じ，マイシリン，ストマイ，ザルブロ等を注射するも全く効果なく，カナマイシンの注射を行なつた所腫瘤は急速に縮小し，カナマイシン 10g 投与後腫瘤は拇指頭大となつた。またその間に子宮内膜結核病巣の消失も確認され，第2回 Biopsy 後には附属器腫瘤の発生を認めなかつた。即ち，第1例では特に結核性子宮内膜炎に対し，第2例では結核性と思われる炎症性附属器腫瘤に対してカナマイシンが有効であつたことが明らかである。

第3例より第8例までは不妊を訴える他には自覚的障碍なく，他覚的にも子宮内膜 Biopsy によつて結核性変化を認めた以外には全く所見のない症例である。

第3例はストマイの注射後，副作用のために 3g で中止しカナマイシンを使用した例であるが，カナマイシン 7g 注射後，尚子宮内膜に結核病巣の残存を認め，更に 8g 注射，即ち合計 15g 投与後 Biopsy により結核病巣の消失を確認した。

第4例，第5例は夫々カナマイシン 8g，6g 投与後 Biopsy により病巣の消失を確認した。

第6例ではカナマイシン 5g 投与後尚結核病巣の残存を認めたが，更に 7g の注射，即ち合計 12g の投与により結核病巣は消失している。

第7例，第8例では夫々 12g の投与後組織検査を行ない，結核病巣の消失を確認した。

以上，少数例ではあるが，子宮内膜 Biopsy によつて検討した範囲では，結核性子宮内膜炎の発見後，カナマイシン 6～15g の投与によつて全例で結核病巣の消失を確認している。当教室の村越の研究によればストマイ，パスを併用せる結核性子宮内膜炎の治療経過中，ストマイ 10g 注射後 Biopsy を行なつた7例中2例にのみ結核病巣の消失を認め，20g 注射後 11 例中2例に結核病巣の残存を認めている。一般には少くも，ストマイ 30g，パス 1,000g を必須とし，ストマイ 60～80g 投与が普通に行なわれる。これに比較しカナマイシン 6～15g 単独使用で8例の全例に於て子宮内膜結核病巣の消失を見た成績はストマイ，パス併用に遙かに優ると考えられる。尚8例のカナマイシン投与例では結核病巣の消失を確認した後にも更に1週2回 1g 宛の注射を続け，投与総量は 16g から 40g に及んでいるが，現在までに自覚的或は他覚的の副作用を1例も認めていない。投与総量 30g 以上の2例については Audiometer による検査を行なつたが，何等の聴力障碍も認められなかつた。

我々は今後更に例数を加え，使用方法，使用量と治療成績，副作用等について検討し，次の機会に報告する所存である。

一般感染症について：その他の感染症については，次の如き成績である。症例 No. 1 両側卵管溜水腫，No. 2 卵巣嚢腫の2例は手術後，No. 1 はクロマイ 6g，No. 2 はマイシリン7筒使用せるも両者とも発熱，術創化膿を来しカナマイシンを使用するに急速なる下熱と排膿の減少を認めた。

No. 1，No. 2 はクロマイ抵抗性，ストマイ感受性の大腸菌を証明している。

No. 3 は高度の発熱，下腹痛を主訴として入院せる子宮旁結合織炎の例でカナマイシン使用3日にして下熱，主訴の改善を見，経過良好であつた。分離菌は白色ブドウ球菌で，ペニシリン，ストマイ，クロマイに感受性，テラマイ，オーレオマイシンに抵抗性であつた。No. 4，No. 5 は子宮癌根治手術後，深部治療中発生せる子宮旁結合織炎の例であるが，ストマイ無効例でカナマイシン投与 4～5 日で下熱し経過良好であつた。

No. 6 陳旧性腹膜炎，腹腔内膿瘍，No. 7 前期破水，バセドー氏病，No. 8 卵巣嚢腫，No. 9 卵管溜水腫，No. 10 子宮内膜症の 5 例は術後感染予防の目的にカナマイシン 1 日 1g 3～4 日日間投与し術後感染予防の目的が