

治療薬剤としてはペニシリン、ストレプトマイシン、クロランフェニコル(クロロマイセチン)、アクロマイシン、テトラサイクリン(テラマイシン)等を使用した。ペニシリンは全例に水溶性を使用、4~6時間間隔で筋肉内に注射した。ペニシリン単独使用例は11例で、その1日量は大多数に於て120万~240万単位を使用した。その他入院当初60万単位を使用しその後240万単位に増量したもの及び初め120万単位を用いその後360万単位に増量したものが各1例ある。これ等ペニシリン単独使用例は1例を除き他の10例に於て何れも有効であった。総量は3,360~5,160万4例、6,000~7,200万4例、10,000~14,160万3例である。クロロマイセチン使用は4例で1日量1~3gを用い、いずれも有効であった。総量は22~31.5gである。第38例ではペニシリンが無効でストマイが有効、第40例では入院当初結核性腹膜炎を疑つてストマイを使用したが無効で、その後クロロマイセチンを用い有効であった。第42例ではテラマイシン及びクロロマイセチンを用いて治癒、第45例ではクロロマイセチン、ペニシリン、アクロマイシンいずれも無効で未治のまま退院した。第48例ではペニシリンが著効なく、クロロマイセチン及びアクロマイシンが有効であった。

治癒退院したものの入院期間は最短23日、最長98日である。すでに述べた様に1例が未治のまま退院、1例は死亡した。死亡例は7才の男子で、先天性心臓病を合併しており、心不全症状が強くペニシリンによる治療を強力に行なつたが無効であった。また第47例は昭和29年5月敗血症として当内科に入院し、ペニシリンによる治療が奏効して退院したが、今回再発したものである。前回に比して心不全症状が強く経過も遷延したが、強力なペニシリン療法が奏効して治癒せしめ得た。

第2日

(16) 各種結核化学療法剤の他剤耐性菌に対する静菌作用

内藤益一・津久間俊次・神尾 彰
京都大学結核研究化学療法部

抗結核剤併用による治療効果の増強或いは耐性化遅延の1因子として1剤に耐性化した菌の発育を、併用している他剤がより強く抑える場合も考えられるのではあるまいかと想像し、H₃₇Rv感受性菌より11種の抗結核剤に対する耐性菌を作成し、pH 6.5の10%牛血清加キルヒナー培地を使用し、接種菌量0.01mg/ccの条件で諸種抗結核剤に対する感受性を原株と比較検討し、次の結果を得た。

1) SM耐性菌(16,000倍以上)はKMに対し多少とも感受性増加の傾向を認めた。

2) KM耐性菌(8,000倍以上)はTB1に対し多少とも感受性低下の傾向を認めた。

3) INAH耐性Catalase(-)菌はPZA, SI, KMに対し多少とも感受性が增強したが、SM, CAH, VM, CSに対し多少共感受性低下の傾向を示した。

4) INAH耐性Catalase(+)菌はPASに対し感受性がやや高まる傾向を示したが、SMに対しては陰性菌同様感受性低下の傾向を示した。

5) CAH耐性菌はINAHに対し感受性低下の傾向を示した。

6) その他の7種の耐性菌については原株と感受性の差を認めなかつた。

(17) 本年京都市内並びに東京都内より分離した赤痢菌の薬剤耐性について

中沢昭三・岸 紀江

京都薬大微生物

山本 郁夫

東大伝研

吉田 孝人

東大伝研・東京都衛研

昭和33年京都市内分離の赤痢菌113株、東京都内分離96株、計209株に就いて、Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CM), Oxytetracycline (OTC), Chlortetracycline (Cl-TC), Kanamycin (KM), 及び新サルファ剤MS-53に対する薬剤耐性を調査した結果、

a) SM: 東京分離株に耐性菌が多く認められた。

b) CM: やや東京分離株に耐性化が見られた。

c) OTC, ClTC: SM, CMの場合と逆に京都分離株の方が著明に耐性化を示した。

d) KM: 東京分離株96株に就いて調べたが全株1.25~10mcg/ccの標準株の範囲内に在つた。

e) MS-53: 標準株の感受性は0.625mcg/ccであるが東京分離株96株中100mcg/cc以上の感受性のものが62株(65%)、100mcg/ccが8株(8%)、50mcg/ccが16株(17%)で50mcg/cc以上は計86株(約90%)となり殆んど赤痢に関しては無効と思われる。

交叉耐性に関して調べたが、OTCとClTCの間には完全な交叉耐性を示しSMとCMに関しては交叉を示すものは認められなかつた。

(18) 諸種化膿竈より分離した葡萄球菌の薬剤耐性について

中沢昭三・岸紀江

京都薬大微生物

小松信彦・吉田孝人

東大伝研第5研究部

東京都内の外科，耳鼻科医院の外来患者より 59 株の病原ブドウ球菌を分離し，これらの分類並びに Hemolysis, Coagulase, Penicillinase, マニット分解能等の生化学的検査を行ない，次で Penicillin (PC), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CM), Tetracycline (TC), Erythromycin (EM), Leucomycin (LM), Oleandomycin (OM), Novobiocin (Novo), Kanamycin (KM), 新サルファ剤 MS-53, 計 10 種の化学療法剤に対する薬剤耐性を調査した。

Penicillin に関しては 1u/cc 以上の耐性株は約 80% を示し，もはや病原ブドウ球菌症に対する PC の効果は望めない現状であった。SM に関しては 5 mcg/cc 以上が約 30% 存在し耐性株と思われた。次で TC は 5 mcg/cc 以上が約 40% 存在し，これらの中で 800 mcg/cc という高度な株が 5% 存在した事は注目すべきである。CM, EM, OM, LM, KM に対しては全株標準株と同一感受性を示し特に Novobiocin は全株 0.125 mcg/cc の感受性を示したのは興味深い。次に MS-53 に対しては 59 株中 11 株 (約 20%) は 400 mcg/cc 以上の高度耐性であり，この 11 株に就て更に他のサルファ剤との交叉耐性を調べたところ，Sul. thiazol. Sul. diazine, Sul. isoxazole, Sul. isomidine, MS-53, Sul. methoxypridazine 何れとも完全な交叉耐性を認めた。この点に関しては後程追加する。

(19) Oleandomycin 並びに Triacetyloleandomycin 耐性に関する研究

荒谷春恵・大前友枝

広島大学医学部薬理学教室

Penicillin 耐性菌等に有効な抗生物質として治療界に登場した Oleandomycin 並びにその誘導体である Triacetyloleandomycin 耐性菌について，1, 2 の研究を行ない，つぎの如き成績を得た。Oleandomycin (OM) 及び Triacetyloleandomycin (TAO) は黄色葡萄球菌 209-P (黄葡萄菌) に対し，きわめて低濃度でその発育を阻止するが，大腸菌では比較的高濃度で発育を阻止する

に過ぎない。また，pH 8.0~6.0 における抗菌作用は，いずれもアルカリ側において大であった。OM 及び TAO に対する耐性獲得及び復帰状態はおおむね同一傾向をみとめた。すなわち，黄葡萄菌では OM-9 代，TAO-7 代までは耐性獲得の度はきわめて緩徐であり，その後，急速に耐性の度は増加し，それぞれ 400 mcg/cc 耐性菌を得た。これに反し，大腸菌では急速に耐性を獲得した。しかしながら，現在までのところ耐性復帰はきわめて緩徐である。

OM 及び TAO 耐性菌の各種抗生物質感受性は，Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Chlorotetracycline, Tetracycline, Oxytetracycline 及び Novobiocin 感受性には殆ど変化はないが，OM と TAO との間には交叉耐性がみとめられた。

以上の如き耐性菌の耐性機序解明の一助として，磷酸代謝をうかがった。

酸溶性劃分の無機磷，有機磷及び ATP 群は OM, TAO 耐性菌ではあきらかに誘導期及び対数期における増加が抑制される。また，核酸劃分では OM 耐性菌で RNA 及び DNA の増加はあきらかに抑制されるが，これに反し，TAO 耐性菌では RNA はむしろ増加した。

なお，黄葡萄菌と大腸菌はおおむね同一傾向の成績を得た。以上の如く，抗菌像，耐性獲得，復帰状態及び交叉耐性の諸点において，OM と TAO とは大略同一傾向を示し，また，Energy 代謝を抑制する点も一致するが，核酸，とくに，RNA 代謝において OM 及び TAO の間には相異がみとめられた。

このような事実が，OM 及び TAO 耐性機序に如何なる役割を演じているか，今後更に研究を重ねる予定である。

(20) Erythromycin 耐性菌の Carbomycin, Oleandomycin 及び Leucomycin に対する交叉耐性について

秋葉朝一郎

東京大学医学部細菌学教室

小山恒太郎

東京大学医学部臨床検査部

Erythromycin (EM), Carbomycin (CM) および Oleandomycin (OM) の交叉耐性については SOBIN および ENGLISH は交叉耐性のあることを報じ，ROSS および谷奥，徳田等は，そのないことを報告している。

我々は EM の筋肉注射使用総量 750 mg の患者の咽

頭および内服使用総量 5.5g の患者の化膿病巣から、EM 1,000 mcg/ml 以上に完全耐性を有する *Staphylococcus aureus* の感受性株と共に分離した。この 2 株の EM 耐性株は CM, OM および Leucomycin (LM) に対しても 1,000 mcg/ml 以上に完全耐性を示すが、中間の耐性菌はなかつた。また、この EM 耐性菌を subculture することにより得られたその復帰株は、CM, OM および LM に対しても耐性を完全に失っている。

更に、*in vitro* において EM に対して耐性を獲得させた *Staph. aur.* 209 P 株の EM 耐性株は、CM, OM および LM に対しても耐性を示す。

また感染病巣から分離した EM 1 mcg/ml 以下に感受性を示す 200 株の *Staph. aur.* は、Penicillin に対し 90%、Streptomycin に対し 32%、Chloramphenicol に対し 32%、Tetracycline に対し 35% の耐性をそれぞれ示すが、CM, OM, LM に対しては全株 1 mcg/ml 以下に感受性を示す。

以上の結果から、EM, CM, OM 及び LM のそれぞれの耐性株は完全交叉耐性を有し、従つてそれらの抗生物質は生体内において作用機作を同じくする同一系統の物質と推察される。

(21) エールリツヒ腹水癌の酸素消費量におよぼす抗腫瘍剤の影響について

高 昌 稔 雄

大阪市大学医学部白羽外科

エールリツヒ腹水癌の酸素消費量におよぼす抗腫瘍剤の影響をワールブルグ検圧法により検索を試みた。

すなわち、主室にエールリツヒ腹水癌接種後 7 日目の血性をおびていないか、あるいは極く軽度の血性をおびた程度までの腹水 0.4 cc と、0.2% ブドウ糖加リンゲル液 1.4 cc を入れ、37.5°C の恒温槽で 50 分間活栓を開いたまま振盪し、不応期の終るのを待つてから、予め副室内に入れておいた濃度の異なる各種抗腫瘍剤溶液を 0.2 cc 主室内にそそぎ、さらに 10 分間平衡せしめ、活栓を閉じ以後 10 分毎に測定した。

実験成績を腹水 1 cc 当りの作用濃度で示すと、

Nitramin は 0:025 mg/cc では増加、0.25 mg/cc では不変、0.625 mg/cc 以上で抑制。

Sarkomycin は 0.25 mg/cc では増加、2.5 mg/cc では不変、0.25 mg/cc 以上で抑制。

TESPA は 1.25 mg/cc で増加、2.5 mg/cc では不変、5 mg/cc 以上で抑制。

Mitomycin C は 0.025 mg/cc では増加、0.125 mg/

cc 以上で抑制。

Carzinophilin は 62.5 u/cc では増加、125 u/cc では不変、250 u/cc 以上で抑制される。

本実験による酸素消費量は殆んどが癌細胞自体の呼吸ならびに解糖作用によるものと解釈しうることより、この酸素消費量の減少は癌細胞の生活力の抑制を示すものと考えられる。

(22) アクチノマイシンの作用機序に関する研究

川俣順一・佐柳太郎・中川 博

今西正雄・上田真澄

阪大微研化学療法部

1) アクチノマイシンは枯草菌 B-558 の増殖に対しては特異な形式にて抑制する。又静止期に添加したアクチノマイシンの作用は可逆的であるか増殖期に作用した時は不可逆的である。

2) 枯草菌 B-558 の基質呼吸は強く抑制するが、*E. coli* B のそれは抑制しない。又不活性化したアクチノマイシンは枯草菌 B-558 の呼吸は最早抑制しない。

3) *E. coli* B の適応的 β -Galactosidase の形成は強く抑制する。

4) 核酸代謝に対しては DNA の相対的増加が認められ蛋白合成が著明に抑制されるという結果を得たが、今後これらの点に関して尙詳細に検討したい。

(23) Mitomycin C の臨床的及び実験的研究

田口鉄男・芝 茂・伊藤一二

寺脇朝治・紺谷日出男

大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

私共は Mitomycin C (以下、MC) の作用機作に関する研究を行つて、さきに、MC が大腸菌 B 株の呼吸、並びに蛋白質、RNA の生合成を阻害しない濃度範囲で DNA の生合成のみを選択的に阻害することを報告した。

その後、この MC の DNA 合成阻害は洗滌によつては回復しない irreversible のものであること、培地に Yeast Extract 或いはチミンを添加しておくこと DNA 合成の阻害は回復すること、さらに大腸菌のチミン要求菌株に於ては DNA 合成は阻害されないこと等を明らかにした。

これらの際における菌の形態学的観察の結果、MC を作用せしめると菌は細長く伸び細胞分裂はおこらないことを確認した。

これらの成績から MC が大腸菌の増殖を阻止せしめるのは、その DNA 生合成を選択的に阻害するために菌は不均衡な発育を行ない、やがて死に導かれてしまう結果であろうと考える。その詳細なる機構はなお不明ではあるが、恐らく DNA specific な Pyrimidine 核の合成阻害ではないかと思う。

しかし、勿論この大腸菌で得た事実がそのまま癌細胞にあてはまるとは考えない。そこで、私共は本剤の臨床応用への基礎的実験を行ない比較的容易に臨床に應用し得る確信を得たので本年 9 月末までに 59 例の悪性腫瘍患者に應用を試みた。

報告例数も少なく観察期間も短いのでその臨床効果等の決論的なことは、いまだ言えないのであるが今回は治療終了短時日後の患者病状の変化について観察し得た成績を述べた。他覚的な病状改善として腫瘍の縮小、腹水の減少及び組織像の改善を認め得たものは 47 例の中 32 例にあり、自覚的に食欲増進、疼痛の寛解等の症状改善を認めたものは 47 例中 29 例である。

抗癌剤の効果判定は極めて峻厳であるべきことをのべ他覚的なものは一応問題外であるとしても、自覚的なものについては、とかく医師の主観、患者の心理的なものが含れる危険があるので可及的にそれらの事を具体的に把握し数値的に表現したい希望をのべた。

その 1 つの試みとして癌悪液質の際、尿中に増量するアセトン体及び減少を示す血清鉄を指標として MC 治療による自覚的症状改善との関係を追究したが、MC 治療により病状の改善をみた患者においては尿中アセトン体量は減少し、血清鉄は増加を示した。そして再び病状悪化した場合はそれらのものが夫々増量或いは減少を示し、患者の病状経過とよく一致することを知つたのである。

そこで、このことは癌化学療法時の効果判定の場合に行なうべき 1 つの試みとして極めて興味ある事であると述べた。

このような考えのもとで治療短時日後の成績では MC により何ら効果を示すことなく死亡したものが 15 例あり、又一時病状の軽快を認めたものでも再発死亡したものがすでに 10 例ある。しかし、相当数の症例においてはすでに数カ月の間（最長 6 カ月）の病状の寛解を示している。

一時的にもせよ相当数の症例に病状の寛解を認め得たことは、今後、癌化学療法にある程度の期待をいだかせるものとする。ただ、この状態が患者の今後にどのよ

うな影響を与えて行くかは不明である。

副作用については相当詳しく検索を加えたが、特に大きな副作用は認めなかつた。ただ 70 mg 以上多量投与になると白血球減少の他に血小板減少を認めることがあるので、出血との関係を思い合せ注意すべきことだと考える。

投与方法は静脈内注射の場合は 1 日量 2~4 mg、総量 50~70 mg が適当ではないかと思う。

(24) フェニールチオ尿素金属キレート化合物の抗腫瘍性に関する実験的研究

湯井健次郎・榊原栄一

大阪学芸大学衛生学研究室

我々は数回にわたり発表して来たように、Chelate 化合物の配位競合性を利用して実験的抗悪性腫瘍剤のスクリーニングを試みて来たが、今回は Cobaltous bis-cysteine chelate compound (以下、CCC) を担体とし、Phenylthiourea (以下、Pt) を配位子とした場合の抗腫瘍性について報告する。その組成は Cysteine : Co^{2+} : Pt = 2 : 1 : 1 の割合で Phenylthiourea carrying cobaltous bis-cysteine chelate compound (以下、Pt-CCC) である。これが化学的性状については省略する。

1) Pt-CCC の M/100 溶液 0.1 ml を Ehrlich 腫瘍マウスの尾静脈に注射したところ、対照に比して著明な延命効果を認め、30 日後においても 40% 死を免れた。

2) Pt-CCC の網内系親和性をコンゴロー赤法で調べて見ると、Pt 単独に較べて親和性が極めて少なく、Pt-CCC は網内系に何等影響を与えないことを知つた。

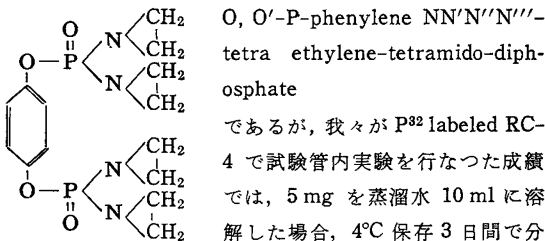
3) マウス肝細胞呼吸に対する Pt-CCC の影響を Succinoxidation を指標として *in vitro* で検索したところ、正常マウス及び担癌マウス肝細胞の呼吸に対しては直接的な影響を与えなかつた。又担癌マウスに Pt-CCC を連続注射して、その肝の Succinoxidation の変化を観察したところ、接種後 20 日を過ぎて約 40% の活性低下を見たが、心、腎では低下を認めなかつた。

4) 直接 Pt-CCC の抗腫瘍性ことに Cartinolytic な作用を検討するため腫瘍細胞や Hela 細胞を粗酵素として Succinatecytochrom 系の Oxidation を調べたところ、Pt-CCC はこれら細胞の Cytochrome oxidase に阻害点を有し KCN 同様の作用を発揮した。

(25) 抗腫瘍剤 RC-4 の臨床成績 特 に外科領域に於けるその効果的 使用法について

北川司良・岡本良平・川口 力・山下圭司
三浦玄洋・谷向 光・安住修三・好地 衛
神山敏男・金田悌二郎・矢野想之輔
京都府立医科大学河村外科教室

RC-4 (p-phenylene diphosphoric acid tetra ethylene imid) は昭和 31 年三共株式会社砂川研究室で合成され、その構造式は



であるが、我々が P^{32} labeled RC-4 で試験管内実験を行なつた成績では、5 mg を蒸溜水 10 ml に溶解した場合、 4°C 保存 3 日間

分解率 0.27% に過ぎず、比較的安定である。

マウスに於ける LD_{50} は 200 mg/kg 前後であるが、我々が家兎を用いて行なつた呼吸、血圧、心電図に関する生理学的実験では 800 mg/kg 静注の場合にもそれ程大した変化を見ていない。

本剤は Ehrlich 腹水癌、ハツカネズミ乳癌などに対して制癌作用が認められているが、吉田肉腫で移植抑制実験を行なうと、最低 1 mg/kg 混合注入の場合、既にその 80% に抑制効果が現れている。又移植部位の病理組織学的所見は対照に較べて、腫瘍細胞の崩壊や結合織増殖が著明に見られる。

我々は昭和 32 年 9 月より本年 10 月 31 日迄の約 1 か年間に 50 例の臨床実験を行なつたが、初めは末期のものに試み、ほぼ薬剤の性格が明らかになつてからは胃癌に多く使用している。使用法としては 1 日 50 mg 10 日間連続静注が最も多く用いられているが、之は本年 4 月迄の症例に現われた副作用を検討した結果、一応使用基準として採用したもので、今日でも適当な方法と考えている。

臨床的效果としては一般に自覚症の著明な改善が見られ、疼痛軽減や催眠効果は甚だ顕著である。他覚的には腫瘤の縮小したもの 6 例の他、全身状態の好転を見たものが多いが、手術に併用したのもあり、正確な数値は示し難い。

副作用の中、自覚的な症候を呈するものは極めて少く、制癌剤としては使い易い薬であるという事が出来る。

赤白血球、Hb. Ht 値はそれ程変化しないが、白血球にはやはり相当の影響を与え、又使用量が特に多い場合は出血傾向を呈する事がある。

臨床例の病理組織学的所見を RC-4 使用前後について比較すると、セミノームの再発と考えられる後腹膜腫瘍の場合、RC-4 950 mg 投与により一時軽快したが、投与中止後 20 日目に死亡、剖検により採取した腫瘍組織には使用前に較べ著明な腫瘍細胞の崩壊と間質の増殖が認められた。

又、乳癌で乳房切断術後に再発した皮膚癌転移巣に対し、RC-4 800 mg を主として局所に使用した後之を剔出した所、その組織像には癌細胞の萎縮と著しい結合織増殖が認められた。

次に癌性腹膜炎にて腹水貯溜の甚だしいものにポリエチレンチューブを腹腔に留置し、腹水排除と共に RC-4 計 500 mg を注入、同時に 500 mg の全身の投与を行なつた所、腹水中の腫瘍細胞は著明に減少した。

肺転移巣に対して RC-4 を使用した症例では、レ線像で左下肺の陰影が幾分明るくなつたと思われるものがある。しかし、この様な臨床的效果の一面、制癌剤に共通な白血球減少は避け難い副作用であるが、毎日 50 mg 静注 10 日間連続使用法の場合は減少度が最も小さいのみならず、多くの症例は 3 週間ではほぼ元の値に復帰する。

白血球分類百分率に於ける桿状好中球の増加状況から見ても、この使用法の適当な事が背かれる。

唯、副作用として出血傾向が現われるのは、特に大量——例えば 200 mg——を連続投与した症例に限られ、この場合は血小板及び血清 Ca 量の減少がその原因と考えられる。

本剤の溶血作用は Carinophilin とほぼ同程度で血球に対して特に毒性を呈するとは考えられない。

外科領域に於ては手術と併行して局所的投与を行なう事により、制癌剤の副作用を軽減し、その効果を増大する事が可能と考えられるが、RC-4 に関しては未だ少数例にしか試みていない。

この目的で我々が従来から行なつている方法は、先程述べたポリエチレン管による腹腔内連続注入の他、胃癌手術に際して胃壁リンパ管に制癌剤を注入し、或は右胃大網動脈から逆行性に動脈注射を行なう事などによつて、腫瘍並びに所属リンパ腺に高濃度の薬剤を直接作用せしめると共に、造血臓器に対する副作用を可及的に小ならしめようとするものである。今、実験的に P^{32} で label した RC-4 を同様に胃の局所動脈に注入してみると、24 時間後に於ても胃壁の RSA は静注の場合に較べて約 20 倍の値を示し、之は本法の効果を裏書きするものと考えられる。

尚、映画により胃大網動脈よりポリエチレン管を挿入、予め色素にてその流入範囲を確かめた上、任意の部に位RC-4を注入する方法を供覧した。

(26) カンジダ性胆嚢炎の1例について

秋葉朝一郎・岩田和夫

東大細菌

井上捨己

東京都立駒込病院

Candida 症、就中深在性の *Candida* 症に対しては従来信用するに足る免疫学的診断法がなかつた。この点に関し演者等は *C. albicans* より抽出した多糖体分割を抗

原として、カンジダ症患者に、皮内反応及び沈降反応を検して、その診断的価値の低からざる事を知り報出して来た。

今回の症例は胆嚢炎治療中、胆汁より *Candida* が多数証明され、Trichomycin 及び Nystatin 投与により臨床床状も軽快し、菌も証明されなくなつた例である。

この経過中 *C. albicans* より抽出した多糖体分割による皮内反応、沈降反応及び *C. albicans* 菌体による凝集反応を追求したところ、その陰性化は臨床経過、菌の出現消失と並行することが認められた。

なお胆汁中より証明された *Candida* は、生物学的性状その他から *C. albicans* と同定された。