〔日本化学療法学会近畿支部第6回総会シンポジウム〕

併用のシンポジウム（座長：川　俣　順　一）

（1） 新抗生物質 Sigmamycin に関する研究

中　沢　昭　三
東京大学伝研第5研究部
京都薬科大学微生物学

Sigmamycin (SiM) は，Pfizer によつて完成され，Tetracycline (TC) 2 と Oleandomycin (OM) 1 の比で混合した配合剤である。私共は昨年秋から，SiM が併用効果としての次の各項をどの程度に満足させ得るかについて，細菌学的に検討を加えた。

a） 抗菌スペクトラムの拡大
b） 一方の抗生物質に耐性化した場合にも有効
c） 抗菌作用の相剰的増強
d） 耐性化の防止
e） 副作用の軽減

その結果，SiM は *in vitro* で著明な相剰的抗菌力の増強をみとめ，更に TC 系抗生物質耐性菌，また OM 系抗生物質耐性菌に対しても交叉耐性を示さず有効である。次に，*in vivo* で相剰的効果を求めたが著明な成績は得られなかつた。耐性獲得に関しては著明な抑制効果はみとめられなかつた。マウスによる急性毒性実験では，SiM は TC, OM の中間に位した。

今後，血中濃度，臓器内分布，尿中排泄等に関して研究を続行したい。

〔質　問〕　高　橋　久　雄（阪大堂野前内科）

Sigmamycin は，なるほど TC に対する耐性抑制効果はあるかもしれないが，TC, OM 両者の 2 重耐性菌には効果がないとすれば，臨床的に TC, OM どちらかに感性を示す起炎菌に対しては特に Sigmamycin を用いる必要はなく，むしろ両者に対する耐性菌の出現の可能性が考えられ，濫用は慎しむべきであると考える。

〔回　答〕　中　沢　昭　三

私共のこの耐性の実験は *in vitro* での結果であり，更に *in vivo* および臨床的な検討を要する。

〔追加〕 Sigmamycin による混合感染治療成績

青　河　寛　次（京都府医産婦人科）

Oleandomycin と Tetracycline の併用効果を臨床上追求する目的で，両者の合剤たる Sigmamycin を産婦人科領域の混合感染症に応用してみた。即ち，膀胱麻痺を伴う尿路感染5例，骨盤腹膜炎・子宮旁結合織炎3例，妊娠時の上部尿路感染1例，単純性下部尿路感染4例，計 13 例に経口投与したところ，この中の9例に有効であつた。そして，これら症例中 5 例は，本剤投与前に Oleandomycin 又は Tetracycline の投与が無効ないし効果不確実だつた例であり，その2例が併用時有効となつた。

（2） グラミシジン J と既知抗生物質との試験管内併用効果

須貝哲郎・大谷象平
大阪市立大学医学部生化学教室

抗生物質の併用効果については California Medical Center の JAWETZ らが詳細な実験を行ない，明解なシエーマを報告している。演者らは当教室で永野，斎藤及び大谷が *B. brevis*（永野株）から分離し，その構造を決定した Gramicidin J と他の臨床に用いられている代表的抗生物質との試験管内併用効果を検討し，新しい知見をうると共に，JAWETZ のシエーマでは解釈しえない事実を発見したので，そのシエーマを修正敷衍して，抗生物質の併用効果に関する新しいシエーマを報告したいと思う。

抗生物質の併用効果に関する定義はすべて JAWETZ に従つた。被験菌は *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*（209 P 株）及び *Escherichia coli communis*（伝研株）を用い，抗生物質と被験菌とを培地中で 37°C 16 時間接触させた時の生菌数を BURNELL 及び KIRBY の生菌数比濁定量法で測定し，JAWETZ のいう初期殺菌比を算出して効果を定めた。

JAWETZ は抗生物質を2群に分け，それぞれ第 I 群は殺菌性，第II群は静菌性を特徴とすると述べ，Polymyxin B のみは何れの抗生物質とも無関係なので別に扱つている。I 群同志では相互協同又は無関係，II 群同志では相加又は無関係，I 群と II 群とでは I 群抗生物質に対する被験菌の感受性によつて拮抗又は一方的協同を示し，又は無関係であると述べている。

私達の行なつた実験の中で興味あるもののみに触れると，I 群抗生物質と Gramicidin J との併用効果では，まづ Dihydrostreptomycin との併用成績を述べねばならぬ。両被験菌に対して相互協同を示すが，興味あることは同時に明瞭な拮抗作用域をも有することである。即ち，高殺菌濃度の Dihydrostreptomycin を発育刺戟濃

度ないし静菌濃度の Gramicidin J が妨害することである。之は JAWETZ のシエーマないし学説では解釈しえない新しい事実であり，JAWETZ の観点に立てば，Gramicidin J は協同作用域では I 群として，又拮抗作用域ではII群として作用していることになる。

Fradiomycim (Neomycin) との併用効果は *Staphylococcus* に対しては相互協同のみを示すが，*E. coli* に対しては相互協同と共に Dihydrostreptomycin の時とほぼ同様な拮抗をも示す。

次に *Staphylococcus* に対する Bacitracin との併用効果も同様に相互協同作用域と拮抗作用域とを有したが，この場合の拮抗は逆で，静菌濃度から高殺菌濃度に至る Gramicidin J に発育刺戟濃度の Bacitracin が併存すれば生ずる。即ち，Gramicidin J の殺菌作用を Bacitracin が妨害する。故に JAWETZ の観点に立てば，Gramicidin J はI群として働き，Bacitracin が相互協同作用域ではI群，拮抗域ではII群として働くことになる。Bacitracin が Gramicidin J と同様に細菌原性の Polypeptide 抗生物質である点で，この事実は興味深いことと思われる。Tyrocidine との *Staphylococcus* に対する併用効果は最も広汎且つ強力な相互協同作用を示した。しかるに斎藤堯起と共に行なつた Gramicidin J と Tyrocidine との交叉耐性試験では，両者は完全に交叉耐性を示した。この矛盾の解釈に通常の抗生作用，即ち被験菌の蛋白合成径路の何処かを block する作用のみを考えていては困難である。各耐性菌が共に両抗生剤の菌体内侵入を阻止しうるように変化したか。或は菌体への吸着ないし結合を阻害しうるように変化したかの何れかであろうと思われる。両抗生剤の化学構造の類似，Detergent としての性質を考慮すると，細菌表面の機構が耐性菌では変化して比較的高分子の両抗生剤を受入れなくなつたと推察するのが妥当のようである。

E. coli に対しては Polymyxin B 及び Colistin との併用効果が最も広汎な相互協同作用域を有した。特に Polymyxin は JAWETZ らが静菌濃度域の極めて狭いために，他の抗生物質との協同ないし拮抗が認められないと結論し，別群に扱つているものである。演者らの実験では，単独作用時に低殺菌濃度域を示さず，静菌濃度域から直ちに高殺菌濃度域に移行したが，Gramicidin J との併用時には静菌濃度域附近に著明な協同作用域を示した。殊に Gramicidin J が単独では無効果な 0.4～0.6 mcg/cc まで協同作用を示したことはこの濃度がグラム陽性菌の最少発育阻止濃度に相当するので興味深い。

Gramicidin J とII群抗生物質との併用効果の中 Chloramphenicol との併用効果は最も広汎且つ強い協同作用を両被験菌に対して示した。

Tetracycline との *Staphylococcus* に対する併用効果は一方的協同作用を示したが，*E. coli* に対しては事実上相加作用のみで，JAWETZ のシエーマからは Gramicidin J がII群抗生物質として働いていることになる。

実験した併用効果の成績を総括し，協同作用域の広さ，協同作用の強さ及び最高殺菌比の大さなどを考慮して，*Staphylococcus* に対しては Tyrocidine, Bacitracin, Chloramphenicol 及び Erythromycin との併用が適当と思われ，*E. coli* に対しては Polymyxin B, Colistin 及び Chloramphenicol との併用がすぐれていると思われる。従つて両被験菌に対して Gramicicin J とすぐれた併用効果を示すのは Chloramphenicol であり，又 Tyrocidine は Gramicidin J と完全交叉耐性を有するので，之を Bacitracin にかえ，Gramicidin J, Bacitracin 及び Polymyxin B の 3 者併用も優秀ではないかと思う。この3抗生物質は現在何れも局所療法にのみ用いられているので，大いにこの方面に活用すべきであると考える。

演者らは実験成績中に JAWETZ のシエーマで解釈しえない現象に遭遇したので，JAWETZ のシエーマを修正敷衍して，抗生物質の併用効果に関する新しいシエーマを作成した。Gramicidin J は前述の如く，JAWETZ のいうI群及びII群の性質を兼ね備えているので，かかる性質を有する抗生物質をIII群抗生物質と命名して別に分類した。III群中には Gramicidin J 及び Bacitracin の外に，演者らの実験では認めえなかつたが，恐らく細菌原性の Polypeptide 抗生物質が含まれるのではないかと推察する。之らは通常の抗生物質の作用の外に Detergent としての活性を有するので，この性質が恐らく JAWETZ のシエーマで解釈しえない併用効果を表わしたのであろう。III群との併用効果は，I群とでは相互協同作用，時に拮抗作用併存，或は無関係。II群とでは一方的協同作用，時に拮抗作用併存，相加作用又は無関係。III群同志では相互協同作用，時に拮抗作用併存，又は無関係となる。

〔追　加〕　岸田綱太郎・上田富美子（府医微生）

Erythromycin (E) と Penicillin (P) の拮抗現象について，私達は *Proteus* とアノイリナーゼ I 型菌について形態学的に追試を行なつた。その結果，P 20 u で球状崩壊する *Peteus* は E 50～1,000 mcg で崩壊が阻止され，ほとんど正常の形態を示す。アノイリナーゼ菌 (*B. thiaminolyticus*) は P 0.025～0.05 u で著明に延長するが，E 0.025～0.05 mcg を加えれば殆んど正常な状態で増殖する。更にクロマイ (C) でも *Proteus* でEと同様Pの拮抗性を示す。以上から，EやCはPよりも Cell wall の表層で作用すると思われる。

(3) Kanamycin と Streptomycin との伍用作用

荒谷春恵・富永睦子
広島大学医学部薬理学教室

Kanamycin (KM) と Streptomycin (SM) との伍用作用については，既に 1,2 先人により報告されているが，われわれも *in vitro* 及び *in vivo* において実験を行ない，また，これら薬物が，それ自体副腎機能を亢進する点にかんがみ，副腎皮質関連 Hormone との併用を試み，つぎの如き成績を得た。

重層法並びに Cup 法（枯草菌）による KM 0.78～100 mcg/cc と SM 0.5～50 mcg/cc の伍用効果は，KM 低濃度では阻止帯は増大し，KM 高濃度では SM 高濃度との伍用例で阻止帯は増大するが，SM 低濃度ではむしろ減少した。

つぎに，液体培地における発育曲線を中心とした伍用作用は，各高濃度伍用例で協力的効果をみとめた。

以上の如く，*in vitro* における KM と SM との伍用効果は著明ではないがみとめられ，とくに各高濃度における効果が大であつた。つづいて，実験的大腸菌感染マウスの死亡率を中心に KM と SM の伍用作用をうかがつた。

大腸菌は 18 h Bouillon 培養菌液を用い，生塩水で洗滌後，乾燥重量約 5.0 mg 相当量を腹腔内に注射し，2 h 後に薬物治療を開始した。薬物はすべて 1 日 1 回脊部皮下に適用した。

感染マウスは 24 h 後に大部分が死亡し，生存率 25 %，5 日後には全例死亡した。

これに KM 200 及び 100 mcg/cc 単独適用群では生存率は 24 h 後 40%，25% 及び 5 日後 20% であり，また，SM 20～400 mcg/cc 単独適用群では 24 h 後 35～100% 及び 5 日後 0～40% であり，いずれも延命効果をみとめた。

つぎに，KM, SM 各 10～200 mcg/cc 伍用群では 24 h～5 日後の生存率は各単独適用群に較べ，あきらかに大となり，伍用効果をみとめた。なお，かかる伍用効果は *in vitro* のそれに較べ大であつた。

Cortisone 及び DOCA は感染マウスの死亡率を増加するが，KM 及び SM の単独及び伍用のいずれの適用群に併用する場合にも多くの場合延命効果はさらに増加した。その際，伍用薬物の適用量と Hormone の併用効果の間には密接な関係があり，また，DOCA 併用群は Cort isone に較べ，伍用効果は大であつた。

以上の如く，KM と SM とは抗菌作用を中心に，*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても伍用効果がみとめられ，*in vivo* ではその作用が大であつた。

(4) INH 及び IHMS に対する Sulfisoxazole (SI) 及び Sulfisomidine (SIM) の併用効果に関する動物実験

内藤益一・前川暢夫・浜田浩司
辻野博之・蓑谷健比古・近藤迪夫
京都大学結核研究所化学療法部

INH 及び IHMS に対して Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine を併用した場合の併用効果を，モルモットの前眼部結核症を対象として病変経過を観察する方法と，結核マウスの生存日数を指標として観察する方法との 2 つの動物実験によつて検討した。その成績はモルモットの前眼部結核症の経過に於いては INH 及び IHMS に対する SI 及び SIM の併用効果は大差なく，dd 系 ♀ マウス（17 g 前後）の生存日数を検討した成績では INH 及び IHMS に対して SIM を併用した場合よりは SI を併用した場合の方がすぐれた効果が得られる事を認めた。この点に関しては臨床的な検討の成績が最終的な発言力を有するものと考えられるし，現在私共もその方面の検討を行なつているので，近い将来に発表したい。

〔追　加〕　西　村　治　雄（塩野義研）

私等もこの問題について検討し既に発表した。たしかに併用効果は認められるが，その作用機序として JOHNSON 等の云つた INAH とス剤とのせり合い的アセチル化防止の点を考え，SCOTT の法で血中の free の INAH および free のス剤の定量を検討したところ，特に Sulfisoxazole が INAH のアセチル化防止に優るという成果は出なかつた。

〔追　加〕　内　田　　誉（国療刀根山病院）

一昨年の本会総会で，マウスの臓器内結核菌定量培養法によれば，INAH 5 mg/kg に SI 50 mg/kg を併用した場合，3 週投与時は併用群のほうが悪い成績が出たと報告したが，6 週では少くとも両治療群間に差がない。

(5) 抗生物質の併用に関する研究

木下哲次・木本晴夫
大阪赤十字病院小児科（医長　高谷淳博士）

1. 大腸菌 4 株，Paracolon 2 株，赤痢菌 4 株，変形菌 3 株，黄色葡萄球菌 5 株の 5 種 18 株を対象として，Streptomycin と Chloramphenicol (Chloromycetin) と

の併用効果を試験管内で主にブイヨン稀釈法による細菌の発育抑制効果を，一部，生菌数を時間的に追及した。又黄色葡萄球菌6株を用いて同様な方法によりPenicillinとChloromycetinとの併用効果を試験管内で検討し相対的にPn又はSMに感受性高くCMに感受性の低い細菌に一部濃度の組合せに拮抗現象が見られた。そして両者に対する感受性のバランスのとれている細菌や相対的にPn又はCMに感受性低くCMに感受性の高い細菌では協同的に作用した。

2. Pn又はSMとCMの併用をどちらか一方を6時間ずらして併用を行なつた。

3. 拮抗現象の現われる濃度の組合せと時間的経過による拮抗現象の変化を追及した。

(6) 感染に対する化学療法剤とガンマーグロブリンとの併用効果に関する研究 I

マウスの肺炎双球菌感染に対するサルファダイアジンと邦製ヒト，ガンマー．グロブリンとの併用効果について

大山昭夫・栗村 徹・堀田 進
神戸医科大学微生物学教室

近時に於ける化学療法の発展はめざましいが，感染病の治癒という点からみると別の面からの考慮，例えば特異的或は非特異的な免疫療法ないし刺激療法という様なこともなおざりに出来ないと思われる。特に化学療法剤の生体濃度が多くの場合，bacteriocidalの域に達することなくbacteriostaticの程度に止ることを考えるならば，このことは一層理解出来るであろう。最近FISCHERらは2，3の細菌性感染に対し化学療法剤とガンマー グロブリン(γG)との併用が優秀な活療効果を収めることを発表した。我々も上述の見地から若干の研究を試みたので玆にその概要を発表する次第である。

供試肺炎双球菌としてはI型及びIII型を用い，いずれも15%緬羊血清ブイヨンに培養したものである。実験に先立ちマウス腹腔内通過を数回繰返えし，高度のしかも安定した毒力のある菌を得て之を使用した。マウスは体重10～13gの白色マウスを用いた。感染方法としては上記肺炎双球菌を緬羊血清ブイヨンに37°C，48時間培養し，均等に溷濁したものを出発材料とし，血清ブイヨンにて10倍階段稀釈を行ない、適宜濃度の0.1mlをマウス腹腔内に接種した。同時に接種菌液の0.1mlを脱繊維素緬羊血液寒天10mlに混じて平板とし，37°C，24～48時間培養後に発生した菌集落を数えて生菌数を測定した。これらの結果，供試I型菌のLD_{50}は$10^{-6.5}$前後で，$1\times LD_{50}$中には1～3個の生菌が含まれた。同様にIII型菌のLD_{50}は約10^{-3}であり，$1\times LD_{50}$中に含まれる生菌数は概ね300～400個であつた。

サルファダイアジン(SD)は第一製薬製テラジアジン，γGは日本ブラッドバンク製のものである。γGとしては2種類のものが用いられた。その1種類は市販品蛋白安定剤としてグリココール，防腐剤としてマーゾニンを含んであり，他の1種類は特に本実験のために供与せられたもので上記安定剤，防腐剤を含まないものである。然し後に示す実験成績によつても明らかな通り，この2種類のγGの間に本質的な差異は認められなかつた。

SDは所要量を澱粉に混合し10mlの常水を以て懸濁液を作りその0.05～0.1mlをゾンデを以て経口的に与えた。

γGは原液或は生理的食塩水で適宜に稀釈したものの0.1mlを大腿筋肉内に注射した。通常の場合，菌接種後約1時間以内にSD及びγGの投与を完了する様にした。

(1) 先ずSDの治療効果を予備的に検討した。その結果，供試I型菌に対しては$30\sim50\times LD_{50}$(生菌数にして大約50個)を接種した時の50%治効量(CD_{50})は約10mgであつた。同様にIII型菌については，約$260\times LD_{50}$(生菌数として約84,000個)の感染に対するCD_{50}は同じく約10mgであつた。

(2) 菌接種後，γGの5倍，10倍，50倍，100倍，500倍，1,000倍，5,000倍，10,000倍の生理的食塩水稀釈液0.1mlをそれぞれ注射した処，γG単独でも或程度の感染阻止作用のあることを認めた。

(3) I型菌の300個及び3個を接種した実験群それぞれにSD及びγGを単独に或いは併用して投与した結果，併用投与群，単独投与群，対照無処置群の順に死亡率の低いことが認められた。而もこの作用は正常人血清によつては見られなかつた。又γGに含まれているマーゾニンとも無関係であつた。即ち正常人血清或いは生理的食塩水に0.01%の割合にマーゾニンを加えて同様の実験を行なつたが，上記の効果は認められなかつた。従つてγGのかような作用はその中に含まれる特殊な物質によるものであろうと推定せられる。

(4) 菌の接種量を種々に変えて，菌液の10^{-1}から10^{-5}までの各稀釈液を接種した各群にSDとγGとを併用した。併用群は対照無処置群に比較して約300～1,000倍程度の菌の攻撃に耐えたことが認められた。

(5) 次にこれをもう少し詳細に検討する為に統計学的な考察を加えた。たとえばSD 10mg経口投与，γG

10 倍稀釈液 0.1 ml 筋肉内注射によつて，対照無処置群に比較しては勿論のこと，SD 10 mg 単独経口投与のものに比較しても遙かに優秀な治療結果が得られ，これは統計学的に 95～99% の信頼度を以て有意と認められた。

（6） 以上の結果から，SD 及び γG の併用がそれぞれの単独使用よりも優秀な治療効果のあることを認めたが，その作用が所謂相乗的であるか，或は相加的であるかを検討するために次の如き実験を行なつた。即ち原則的に言えば，SD x mg，γG y 稀釈液 0.1 ml 併用投与群，SD 2x mg 単独投与群，並びに γG 1/2 y 稀釈液 0.1 ml 単独投与群の 3 者の成績を比較した。たとえば SD 1 mg，γG 1,000 倍 0.1 ml 併用投与群，SD 2 mg 単独投与群，γG 500 倍 0.1 ml 単独投与群の 3 者につき，又同様にして，SD 10 mg γG 10 倍 0.1 ml 併用投与群，SD 20 mg 単独投与群，γG 5 倍 0.1 ml 単独投与群の 3 者に付きそれぞれ比較検討した。その成績によればⅠ型菌，Ⅲ型のいずれについても，かかる併用効果は相乗的なものであろうと考えられる。但しこの相乗作用は SD 及 γG の各々が一定量以上投与されることが必要であるものの如く思われる。たとえば，SD 0.1 mg 経口投与，γG 10,000 倍 0.1 ml 筋肉内注射の如き条件においては対照に較べて著明な差を示さなかつたのである。

要するに，γG と SD とは，或一定の条件の下でマウスの肺炎双球菌感染に対し相乗的な治療効果を発揮することを認めた。その機序を究明する目的を以て次の実験を行なつた。

（a） 先ず組織培養法によつて γG の毒性を検査した。即ち鶏胎児心組織をカレル瓶法に従つて培養し，その発育に及ぼす影響を発育面積測定法により検討した。γG の 10 倍稀釈液添加によつて培養組織の著明な発育阻止が認められたが，100 倍又はそれ以上の稀釈液では著しい影響は認められなかつた。

（b） 次に γG に接触した肺炎双球菌の形態学的な所見を染色標本，位相差顕微鏡標本，電子顕微鏡標本の 3 者について平行的に観察した。対照としては，正常緬羊血清に接触させられた菌，並びに抗肺炎双球菌ウサギ免疫血清に接触させられた菌につき同様の検査を行なつた。本実験はなお続行中であるが，現在の処得られた成績は次の通りである。即ち一般に，正常緬羊血清に接触した菌は特別な形態学的変化を呈しなかつた。ウサギ免疫血清に接触した菌では，従来の諸家の成績と一致して，莢膜の膨化が認められた。しかるに γG に接触させられた菌に於いては現在迄の処特異的な異常所見は認められていない。たとえば莢膜膨化現象の如きは特に認められず，唯強いて言えば菌体表面が僅かに粗になつているのではなかろうかと思われる所見が認められたに過ぎなかつた。然しこの点の詳細については将来の検討を待つた上で結論を下したいと思う。もし果して γG に接触した肺炎双球菌が特に著明な形態学的変化を呈ないとするならば，上述の如き化学療法剤との相乗的併用効果については，他の面からの検討を必要とするのではないかと考えられる。

以上報告した点については今後他の種類の菌についても研究を進める予定である。

〔附 議〕 須 貝 哲 郎（大阪市大皮泌科）

1） 日本血液銀行市販の γ-Globulin は濾紙電気泳動法による定量では 97.1% であつた。

2） 或る種の皮膚疾患々者に γ-Globulin を投与した結果では，γ-Globulin 投与中（腎筋内注射），血清中総蛋白量および γ-Globulin はかえつて低下し，治療中止後 2 週間でほぼ旧に復した。

3） 従がつて γ-Globulin を直ちに免疫抗体と結付けるので疑問であり，また人 γ-Globulin を人に与える場合でも，何らかの変性のために異種蛋白投与の形をとるように思われる。

4） まして人 γ-Globulin を実験動物に投与する場合には一層その感が強い。

〔回 答〕 大 山 昭 夫

その作用機作については現在検討中であり，必ずしもそれを γ-Globulin 中の抗体に求めているものではない。

〔質 問〕 榊 原 栄 一（大阪学大衛生）

1） スルアアダイアジンのマウスに対する LD_{50} とそれに及ぼす γ-グロブリン効果。

2） 肺炎菌で攻撃する場合に羊の脱センイ血清を使われているが，これの免疫学的な影響。

〔回 答〕 掘 田 進

1） サルフアダイアジンのマウスに対する LD_{50}，ならびにそれに及ぼす γ-グロブリンの効果については調べていない。

2） 供試肺炎菌の稀釈に用いた緬羊血清が当該菌に対し何か阻止的に作用する可能性はないかという質問と理解するが，この点については，毎回の実験に無処置の対照をおき，対照群の動物が例外なく感染死することを確かめているから，問題はないと思う。

（7） 結核に対する化学療法と副腎皮質ホルモンの併用療法に関する基礎的並びに臨床的研究

田中伸一・小池 亘・山田雄三・島 正吾
名古屋大学医学部日比野内科

（1） Cortisone の生体反応の抑圧と，抵抗力の減弱という表裏一体をなす生理作用の基礎的研究，並びにその消炎効果を結核の治療に広用した臨床成績を報告する。

（2） 正常モルモット及び $H_{37}Rv$ 感作モルモットの腹腔内に，$H_{37}Rv$ 死菌 10 mg を注入し，その腹腔細胞の増加の Pattern，喰菌状態を日をおうて追究し，Cortisone 投与の影響をしらべた。そして Cortisone は或る適当濃度において，生体反応の抑圧と共に，防衛力の低下を招来することが分つた。

（3） モルモット腹腔単核細核を2重リング法で組織培養し *in vitro* で結核生菌を challenge すると，菌は正常単核細胞内ではよく増殖するが，BCG 又は $H_{37}Rv$ 死菌感作モルモットの腹腔単核細胞内では，増殖出来ない。しかし之を Cortisone 処理をするとツベルクリン反応の陰性化と共に，この一旦獲得された抵抗性の減弱を来し単核細胞内で結核菌が増殖する。

（4） 結核菌 $H_{37}Rv$ より分離した多糖体及び Lipoid 劃分による発熱を Cortisone は防止する。

（5） 牛型結核菌に感染したマウス（SM 系）の肝における，ATP の P^{32} の搬入は，正常マウスの其れに比し著しく低い。Cortisone 投与マウス肝の ATP への P^{32} の搬入も正常に比し低い。しかし牛型結核菌感染マウスに Cortisone を投与すると，ATP への P^{32} の搬入は正常値近く復元する。

（6） 肝・脾による RNA，DNA への P^{32} の搬入や，C^{14}-Glycine の蛋白への搬入，及び Succinate を基質として Oxidative phosphorylation を検討して下の様な成績を得た。

	結核感染	＋Cortisone
肝のエネルギー効率，ATP の廻転，酸化的燐酸化	下降	回　復
脾の DNA 合成，脾の蛋白合成	上昇	回　復
肝の RNA 合成，肝蛋白合成	下降	回　復

（7） 63 例の結核症に副腎皮質ホルモンと化学療法を併用した。

5 例の髄膜炎では何れも経過がよい。30 例の肋膜炎でも，下熱，尿量増加，血沈好転，浸出液吸収等諸症状の速かな寛解をみた。

（8） 乾酪巣の軟化排出を Cortisone が促進するとか，空洞壁の線維性硬化を防いで治療効果を上げるという成績は，臨状的に結論づけ得ない。

（9） Cortisone の中止に際しては Rebound 現象を配慮し，ACTH の試用，或いは徐々に薬を切ることが必要である。

〔附　議〕　大久保　滉（関西医大内科）

結核性髄膜炎，滲出性肋膜炎，膿胸にプレドニゾロンの局所注入を試み，往々著効を認めている。殊に滲出性肋膜炎によいようである。

〔質　問〕　西村治雄（塩野義研）

INAH resistant の結核菌と Cross resistant を示すか。

〔回　答〕　内田　誉（　　）

Cystine-INAH 縮合体の最小発育阻止濃度は，感性菌では 0.1～0.2 mcg/cc，INAH 10 mcg/cc 耐性菌では 100 mcg/cc であつて，INAH との間には明らかに耐性の交叉が認められる。

（8） ナイトロミン・プレドニンの併用療法にて著効を収めた淋巴肉腫症の1例

星崎東明
大阪赤十字病院内科

患者は，61 才の男子で白血性淋巴肉腫病である。全身の淋巴腺が，拇指頭大より，鶏卵大まで多数腫脹しているのが認められた。先づ，プレドニンを投与した処，発熱等去り，臨床的改善はみとめられたが，淋巴腺腫に対しては，著効を示さなかつた。次で，ナイトロミシン単独を投与した処，淋巴腺腫は次第に縮小してゆくのがみられたが，発熱持続し，一般状態の改善が認められなかつた。それで，プレドニンを，これに併用した処，まもなく発熱去り，一般状態良好となり，又，淋巴腺腫も，より一層縮小してゆく傾向が認められた。最初より，ナイトロミン，プレドニンを併用すれば，もつと顕著な効果を得たと思われる。

その後，本患者は，元気であつたが，治療中止後1カ月たつて，淋巴肉腫の皮膚転移を起した。これに，Thio-TEPA（テスパミン）を投与した処，転移巣が殆んど消失，治癒し得た。しかしながら，テスパミン投与中止後，まもなく，再び多くの皮膚転移を来した。

〔追加〕 悪性淋巴肉芽腫症（Hodgkin）に対する Predonine，Nitromin 使用例

横尾定美（京都府医大第1内科）

第1例　64 才，♀

主訴はリンパ腺腫脹，四肢疼痛及び発熱。リンパ腺は頸部，腋窩，肘関節，鼠蹊部等に於てクルミ大から豌豆大に腫脹し，レントゲンで肺門リンパ腺の腫脹著明。リンパ腺摘出組織学的に Hodgkin 氏病と診定。先づ Nitromin 1 日 50 mg 投与を開始，800 mg に及んだところ，リンパ腺腫脹は著明に縮少し，従つて四肢の疼痛

も減退したが嘔吐のため中止，Predonine 療法を開始，計 385 mg を使用。リンパ腺は更に縮少し四肢疼痛は全く消失，退院した。その後約1カ月で再び Pel-Ebstien 型の発熱，リンパ腺腫脹，四肢疼痛を訴え再度入院した。今度は Nitromin 1 日 25 mg と Predonine 1 日 10 mg の併用療法を施行したが，白血球減少著明のため断続的に使用したが，前回同様リンパ腺は著明に縮少，疼痛減退，気分良好となつたが，発熱に全く影響なく，約1カ月後再悪化，3カ月後死亡した。

第2例，34 才，♂

リンパ腺腫脹，歩行障碍，四肢疼痛を主訴として入院した例である。ミエログラフイーの結果，第Ⅰ，Ⅹ，Ⅺ胸髄に腫瘍転移を認めた稀有の1例。之にカルチノフイリンを用いたが効果を得ず，次いでナイトロミン 50 mg/day 単独 16 日間使用せるところ，リンパ腺軽度縮少，疼痛，咳嗽も著明に減退したが白血球が 1,200 迄減少したので中止，プレドニン 1 日 15 mg に切替え，その後白血球の回復をまつて再びナイトロミシと併用したところ，リンパ腺は著明に縮少，咳嗽，疼痛も殆ど消失，熱もやや低下したが歩行障碍は回復しなかつた。

以上の2例より，ナイトロミシ，プレドニンの夫々単独ないし併用療法が本症に著明な寛解を来たすことを認めた。

〔質　問〕　　芝　　茂（阪大微研）

リンパ肉腫の転移という言葉があつたが，このようなリンパ系組織に発生する腫瘍は転移によつて蔓延するのではなくて，元来，多中心性に発生，蔓延するものと考える。従がつて，そのような治療は化学療法に重点をおくべきであると思う。

〔回　答〕　　星　崎　東　明

患者は，ナイトロミン，プレドニン併用終了後1カ月程して皮膚淋巴肉腫形成を来したが，これが転移であるかどうか検討していない。

(9) 抗炎性ホルモンとトリコマイシンの併用により治癒せしめ得たカンジダ敗血症の1例

岡　本　緩　子
関西医大大久保内科

抗生物質の使用が広く行われる様になつてからカンジダ症が注目を浴び，中でも汎発性のものは従来予後不良で，治癒困難な疾患とされている。

私は昨年の日本化学療法学会総会に於て，トリコマイシンによつて治癒させ得た汎発性カンジダ症の1例を報告したが，その後更に別の1例をトリコマインンと抗炎性ホルモンとの併用により治癒せしめ得たので報告する。尚，この症例は本年春の総会に於て大久保が簡単に追加として述べたものである。

患者は 38 才の家婦で，若年の頃より，しばしば頭部湿疹を来し，又オイキニン及びスルピリン等の薬剤に過敏な所謂アレルギー性体質者で，しかも感冒や歯齦炎等で抗生物質を使用する機会が多かつたという。

昨年 12 月 9 日，軽度の悪感を以て 37°0 台に発熱し，強度の咳嗽，咽頭痛を来し，スルフイソミデイン及びアミノピリンを使用するも症状は漸次悪化し，1週後には高熱となり，病日 10 日目より諸種抗生物質を使用するも軽快せず，発病約1カ月目に本院に入院した。

入院時，肺のX線写真で右中野に胡桃大の淡い陰影を認め，肝脾触知せず，ツベルクリン反応は 2,000～1,000 倍で陰性，白血球数は 17,200，尿には軽度腎炎の所見が見られた。一応肺結核或は敗血症を疑つたが，喀痰，静脈血，動脈血，糞便及び尿の塗抹並に培養より，多数のカンジダを証明し，患者血清凝集反応も 1,024 倍陽性を示したので，トリコマイシン 1 日 12 万単位を使用し，漸次快方に向つていたが，悪心，嘔吐のため，計 312 万単位で中止した途端に発熱を見，又この時患者より分離したカンジダの 4,400/cmm 菌数のワクチン 0.1 cc で皮内反応を行なつた所，局所の強度の発赤，膿疱形成，全身猩紅熱様発疹，関節痛，頸腺腫脹，肝脾腫，舌潰瘍，下痢，血尿等の重篤な全身症状を示したので，コーチゾン 1 日 75 mg より 25 mg と漸次減量し，次で ACTH-Z 1 日 20 単位～10 単位を使用し，一方トリコマイシンの注腸を行ない，悪心消失と共に内服トリコマイシンに切りかえ，経過良好であつたが，下腹痛のため，トリコマイシンを中止した所，又もや発熱を見たので，プレドニゾロン 1 日 15 mg，トリコマイシン 1 日 15 万単位を使用し，以後プレドニゾロン計 109.5 mg，トリコマイシン計 380 万単位にて中止し，その後何ら症状なく，現在では普通生活を営むに至つた。

尚患者より分離したカンジダは普通の *C. albicans* と稍々異る様に思われたので，阪大微研藤野研究室の赤木氏に同定をお願いした所，Chlamydospore を作る傾向は少いが，糖醗酵試験，栄養要求などからやはり *C. albicans* に属するものと決定された。

私は，高熱，咳嗽，咽頭痛を来し，肺結核，或は敗血症を疑つた患者の喀痰，血液，糞便及び尿の塗抹並に培養よりカンジダを証明し，カンジダ敗血症と診断し，はじめはトリコマイシンのみを試み，或程度の効果を収めたが治癒するに至らず，中止すれば，又発熱するという状態であつた。副腎皮質ホルモンの使用は真菌症発症を促進するという実験或は臨床例の報告もあるが，本症は

病原カンジダに対するアレルギー反応が強く，重篤な症状を呈したので思い切つて抗炎性ホルモンとトリコマイシンの併用を試みた所，成功し，重篤のカンジダ敗血症を治癒させることができた。

この治験例は感染性患者の中毒症状或はアレルギー反応が強い場合には化学療法と抗炎性ホルモンとの併用が有効であると云うことを証明するものと考える。

〔追　加〕　赤　木　正　志（阪大微研）

分離菌は *C. albicans* と同定し，strain name "IK-23" として微研保存株として保存している。

従来，確実に *Candida* 症と診断し得る症例は少なかつたが，本症は血中から *C. alb.* を証明することができたので，*Candida* 性敗血症と診断てしよい。

(10) Actinomycin と X 線照射の併用療法に関する実験的研究

山下永策・芝　茂・松為　実
大阪大学微生物病研究所臨床研究部外科

私共は細網肉腫の治療中，Actinomycin で前治療を行ない，その後X線照射を行なつた場合，比較的少い線量で，高度に腺腫が縮小する事があるので，この様な事実より，その本態を追究したいと考え実験に移して見た。

マウスに Sarcoma 180 腹水型を移植し，Actinomycin 1048 A（以下，ACM と略称）腹腔内投与と，X線全身照射の併用療法を行ない，その平均生存日数，腹水量の変化，分裂細胞数百分率の変動，総細胞数の変化，細胞の形態学的変化について実験を行なつた。

平均生存日数は対照では大約 16～17 日で，ACM 投与群の最長平均生存日数は，0.5 mcg/マウス 3 回で 20.4 日，X線照射群の最長平均生存日数は 50 mcg 3 回全身照射で 26.8 日，併用群の ACM 0.5 mcg，X線 50 γ 各連続 3 回治療群では 31.6 日，又有効量より一段階下の 0.25 mcg，25 mcg の場合は 31.0 日と著明な延長を認めた。併し乍ら ACM と X線の順序を変えて，X線前照射，ACM 後療法の場合 50 mcg，0.5 mcg で 21.1 日で，単独治療群と大差なかつた。

腹水量の変化については全般的には死亡前になつて急激に増加する様であり，対照の場合は，移植後 3 日目頃から急激に増加し単独投与群は 10 日目前後から，併用療法群では 20 日目前後から増加を示す。

分裂細胞数百分率の変動は ACM 投与群では対照と大差なく，X線照射群では照射後 12 時間目まで低下し，併用療法群では対照にくらべて明らかに減少を示し，特に ACM 0.5 mcg，X 線 50 γ の場合は時間の経過に併い低下し，治療後 48 時間まで観察したがその期間では上昇の傾向は見られなかつた。

総細胞数の変化では，対照群では移植後 2 日目より 6 日目まで急激に減少し，それ以後はあまり変動なく，ACM 投与群では投与中より減少の傾向を示し，9 日から 10 日目に一時測定不能に陥り，其の後増加する。X線照射群は照射終了時より減少するが，ACM 投与群程著明ではない。併用療法群では，ACM 投与後急激に減少し，X線照射終了時には測定不能となり，この様な状態は約 5 日間続き其の後急激に増加する。

細胞の形態学的な変化については，未だ確実なことはいえないが，ACM 投与群に於ては細胞質に変化のあるものが多い様に思われ，X線照射群では核に変化のあるものが多い様に思われた。併用群にあつては，細胞質，核共に変化を起し，崩壊した細胞が多く見られた。

以上の実験事実は，併用療法が単独療法に勝ると云う大きな理由の 1 つに考えられると思う。

現在 ACM 投与後，X 線照射までの時間的関係，更に細胞化学的な面の変化についても検討中である。

〔追　加〕　芝　茂（阪大微研外科）

堀野は心筋，肝，脾等の臓器 homogenate を用いて実験して，Actinomycin は succin oxydase system の活性を低下させることを証明した。しかも，この場合，succinic dehydrogenase の活性にはほとんど変化を与えず，cytochrome system の阻害，特に cytochrome C 以下に阻害を示すことを知つた。

一方，大向は，ハツカネズミならびにダイコクネズミの脾マルピギー小体を観察の対象として，Actinomycin の作用を組織化学的に観察して，Actinomycin は，残存する細網細胞の DNA には著明な変化を与えないが，細胞質および核小体の RNA の減少，ならびに細胞質に PAS 陽性顆粒の増加を惹起することを知つた。

このような 2 つだけの実験成績からみると，Actinomycin は mitochondria に多くある cytochrome system の活性を低下したり，microsom に多くある RNA を減少させまた異常な多糖類を細胞質に形成することになるので，Actinomycin は，何か細胞質の方に変化を与える物質だと考えられる。

このようなことから，私は分裂期にある核に特に作用するX線との併用に，特別の意味があるように思う。

〔附　議〕　大　谷　象　平（大阪市大生化学）

Gramicidin J をラッテ肝 mitochondria に作用させると，構造に特異的な形態変化があらわれる。Actinomycin も peptide であるから，mitochondria に作用するとの考えは興味ぶかい。