

6週に行なつた。6週目の成績を見ると、一般に珪肺結核群は単純結核群に比して聚落数が増加しているが、KM+IMS併用群のみは両者共聚落数は僅少で差を認めない。又薬剤投与別にこれを見るとKM単独群とKM+SM併用群とは聚落数に余り差がないが、KM+IMS併用群は前2群に較べて聚落数が僅少であつた。

3) 組織所見

肺臓では、全般的に乾酪化滲出性変化は見られなかつたが、治癒初期では類上皮細胞・淋巴球による結核結節及びそれらの集簇が部分的に見られた。治療期間が長くなるに従つて、増殖性変化も少くなり、45日目の組織像は殆ど正常で結核性変化に乏しかつた。

個々の群に分けて見ると、珪肺結核群は一般に単純結核群に比して組織変化は大きかつたが、45日目群では結核性変化に殆ど差を認めなかつた。薬剤投与別では、KM単独群に前記結節及び集簇が他群に比して比較的多く認めたが、治療日数が進むにつれて他群の治療効果に近づいた。KM+SM併用群、KM+IMS併用群では著明な差は認められなかつた。

考 按

1) カナマイシンを中心とした化学療法の効果は、いずれの群も一般に単純結核群が珪肺結核群に較べて大きかつた。

2) 薬剤投与別による各群の治療効果では、カマイシン ヒドラジット併用投与群が他群に較べて明かに大きいことを認めた。

(21) 各種抗結核化学療法剤投与時の肝所見について

伊丹康人・原田雅弘・立石正治
岡崎 亨・吉川定雄・室田景久
名倉弓雄・太田富士夫

慈恵医大整形外科

結核症における肝障害と抗結核剤投与による影響に就いては、従来数多くの報告がなされている。吾々は、骨関節結核を治癒に導くためには、抗結核剤の強力且つ長期の投与が必要である事を繰返し強調して来たのであるが、斯かる場合の副作用の出現に就いては充分考慮を払うべきである。従来、吾が教室に於ては、各種抗結核剤の肝臓に及ぼす影響に就いて実験的、臨床的に種々な面から検討して来た。今回はSM, INAH, INPH, PZA等を中心として、その結果を簡単に報告する。先ず、動物実験に就いて述べる。吾が教室の方法により海獺に実験的膝関節結核を起し、之を(1)対照群:無治療、(2)SM群: SM 9mg 連日注射、(3) INAH 群: INAH 7mg

連日注射、(4) INPH 群: INPH 7mg 連日経口投与、(5) PZA 群: PZA 175mg 連日経口投与、(6) PZA+INAH 群: PZA 175mg 連日経口投与と INAH 7mg 連日注射を併用の6群に分けた。治療群は菌接種後5週の始めから化学療法を開始し、夫々菌接種後4, 14, 24, 34週に5匹宛剖検し、その肝臓に就いて病理組織学的に(1)鬱血、(2)肝索萎縮、(6)肝細胞解離、(4)リポフスチン沈着、(5)ヘモジデリン沈着、(6)混濁腫脹、(7)空胞変性、(8)アミロイド変性、(9)壊死巣、(10)変性々脂肪浸潤、(11)脂肪滴崩壊、(12)クッペル氏細胞脂肪滴沈着、(13)結核性病変、(14)病巣の器質化、の14項目に就いて検索した。対照群では菌接種後4週でクッペル氏星細胞の集簇性増殖と上皮様細胞の発現、時に巨細胞を有する定型的結核結節の形成をみる。これらの病巣は、菌接種後14週から24週にかけて、その数、広さともに増加するが、24週を頂点として34週になると病巣は稍萎縮状を呈し、器質化も著明となる。肝細胞の脂肪変性は大体病変の多寡とその経過に応じて消長する。即ち、初期病変には比較的大きな脂肪滴が病巣内或は周囲に認められるものが多く、また結核病変の進展につれて脂肪の発現は増加してくる。菌接種後24週では過半数に高度の変性性脂肪浸潤を散見するが、34週では病巣の器質化の進展につれ、稍減少の傾向を示している。また、病巣拡大の著明なものでは、周囲の肝細胞は圧迫萎縮の状を呈し、高度の脂肪変性をみるものがある。その他の所謂退行変性等の所見には特記すべきものはなかつた。次に、INPH群では治療開始後10週で星細胞の限局性の増加と単核球の小集簇を有するものが1例ある。この病巣周囲の肝細胞に軽度の脂肪沈着を認めた。SM, INAH群も略々同様で、化学療法によつて劇的に結核病変が抑制され、それにつれて脂肪浸潤、壊死等の変化も著しく改善されている。ところが、PZA群では他群に比して結核病変の抑制は左程著明ではなく、病巣周囲に中等度の脂肪変性をみるものがある。且つ、肝細胞の混濁腫脹の発現は軽度であるが、比較的多く、PZAの肝臓に及ぼす影響に就いては一応注意すべきものがあるのではないかと考える。PZA+INAH群では、PZA群に較べて病変の改善が著明で、PZA単独投与にみられた様な影響は全くみられない。

次に、臨床成績に就いて述べる。検査対象は骨関節結核患者で冷膿或は瘻孔を有するもの20例である。投与別に分類すると次のとおりである。

(1) 3者併用: SM 週2回1回1g, PAS 10g 連日, INAH 4mg/kg 週2回, 7例, (2) INPH: 3mg/kg 連日, 3例, (3) PZA: 50mg/kg 連日, 3例, (4) PZA+INAH: PZA 50mg/kg 連日, INAH 4mg/kg 連日, 7

例。検査項目は(1)赤沈値、(2)血色素量、(3)赤血球数、(4)白血球数、(5)ヘモグラム、(6)血清総蛋白濃度、(7)血清蛋白分割、(8)尿所見、(9)膿所見、(10)結核菌検索(螢光法及び培養法)、(11)肝機能所見(ヘパトサルファレン法、血清高田反応、尿中ウロビリノーゲン)に就いて行なつた。3者併用例では全経過中1例に一過性に軽度の肝障害を認めた。INPHは全例全経過中、肝機能に著変を認めない。PZA投与例では、1例のみに投与開始後間もなく一過性に肝機能の軽度の増悪をみたが、他の2例には著変を認めない。尚、この軽度に増悪した例もヘパトサルファレン5%以上を示さず、ウロビリノーゲンも(+)に止まつた。PZAとINAHの併用例のうち3例に、6週頃より肝障害を認めた。このうち1例は投与前より既に軽度の肝障害を有していたものである。次に、黄疸を招来したPZAとINAH併用の1例に就いてその臨床経過を述べる。膿の性状、排膿量、結核菌の陰性化等の所見は6~9週から著しく好転したが、6週頃より貧血が僅かにみられ、また、著明な肝機能障害を認め、A/G比は黄疸の発現した9週より著しく増悪した。以上の様に、動物実験と臨床成績からみると、各種抗結核剤のうち、PZAを投与した例に肝障害を認めたものがあつたが、動物実験ではPZAとINAH併用例に著変なく、また臨床例では、PZA単独投与例に何等の障害をみなかつた事などから、これを以て直ちにPZAによる直接の副作用と考えるのは早計であろう。その他、3者併用、即ちSM、PAS、INAH或はINPHでは臨床的にも、実験的にも投与初期に一過性の肝障害を認めるものもあつたが、何れも投与の継続により改善され、薬剤による特別な障害を認めなかつた。

(22) 抗生物質 Sigmamycin に関する研究補遺

中沢昭三・岸 紀江・浜口定彦

東大伝研、京都薬大

(1) 細菌の発育曲線に及ぼす影響より、TCに耐性化せる溶血性連鎖球菌に対して Sigmamycinは有効である。

(2) 動物感染防禦実験(in vivo)より検討して、未だ充分な相剋的效果は認めていないが、延命効果より判定すれば、それはTC単独の場合よりも有効であつた。

(23) 子宮癌手術後の腎盂感染症に於ける耐性菌

加藤 辰 吉

日本医大真柄産婦人科教室

子宮癌の場合は、周知のように、癌病巣は勿論、骨盤内リンパ節等にも、好気、嫌気両様の細菌が侵入しているために、術後これによつて、骨盤死腔炎等の合併症の惹起されることが多かつたのであるが、近年、抗生物質療法の普及に伴つて、これらの合併症は、漸次減少してきたが、これに代つて、術後一定の期間を経た症例に於いて、尿路感染症を併発することが比較的多く、子宮癌の術後の合併症として重要視されている。

私は、昭和31年9月以来、真柄産婦人科教室に於ける、子宮癌患者138例中124例に就いて、術前、術後の尿中の細菌に就いて種々検索したので、その結果について報告する。

実験成績

1) 124例の中、培養によつて菌の検出されたものは51例で、この中、18例は無熱的に経過した。分離された菌種は144株であつて、桿菌類は、厚生省衛生検査指針に従つて、分類した結果は、次のようであつた。

<i>Escherichia</i>	82株	<i>Proteus</i>	21株
<i>Klebsiella</i>	11株	<i>Cloaca</i>	8株
<i>Alcaligenes</i>	2株	<i>Staphylococcus</i>	7株
<i>Streptococcus</i>	2株	<i>Diplococcus</i>	3株
<i>Pyocyaneus</i>	4株	<i>Candida albicans</i>	4株

2) 次に *Escherichia* の中40株に就いて、KAUFFMAN等の方法によつて、O-Serotypeを検索した結果は、決定されたものは18株、決定されなかつたものは22株であつた。即ち、決定された18株ではO-2 O-6を示すものが多く、夫々4株、O-16 O-22が夫々2株、O-1 O-4 O-5 O-7 O-13 O-25が夫々1株でつた。

3) これらの菌の感受性を、栄研感受性ディスクを使用して、検した。結果は、*Escherichia*では約半数に於いて、Chloramphenicol、Oxytetracycline、Chlortetracyclineに対して強い感受性を有し、最も有効であるが、これに比較すると、Streptomycin、サルファ剤等は遙かに劣る。

また、*Proteus*の21株ではChloramphenicolに感受性を有するものは、7株であつた。しかし他の抗生物質に対しては、殆んど感受性を示さない。

Klebsiella 11株では、*Escherichia*とほぼ同様で、Chloramphenicolに感受性を示すものが最も多く、次いでOxytetracycline、Chlortetracycline、Streptomycinの順である。

<i>Cloaca</i>	8株	<i>Pyocyaneus</i>	4株
<i>Alcaligenes</i>	2株	<i>Staphylococcus</i>	7株
<i>Streptococcus</i>	2株	<i>Diplococcus</i>	3株

の感受性は、多くはChloramphenicol、Oxytetracycline、

Chlortetracycline に感受性を有し、何れの菌種も、Chloramphenicol に対しては強い感受性を有しているのが多い。

結 論

子宮癌患者 124 例中、尿中に菌の検出された 51 例から、分離された 144 株の細菌を同定し、その感受性を調べた結果、多くは *Escherichia* であつて、これに次いで *Proteus*, *Klebsiella*, *Cloaca* 等が比較的多く検出され、球菌類の検出される事は比較的小数であつた。検出し得た菌の抗生物質に対する、感受性を調べた結果、何れの菌種でも、Chloramphenicol に対して、強い感受性を有するものが多く、従つて、尿路感染症の治療にあつては、Chloramphenicol を主剤として、これに他の新抗生物質やサルファ剤を併用すべきであると考え。

(24) 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 第 2 報

併用効果の機序に関する考察

大山昭夫・栗村 徹・堀田 進
神戸医科大学微生物学教室

我々はマウスの肺炎双球菌感染に対しサルファダイアジン (SD) とヒト・ガンマー グロブリン (γ G) とが相乗的な併用効果を示すことを知つて、その成績の要約はすでに報告した (昭和 33 年度日本化学療法学会近畿支部総会における講演並びに近刊の Chemotherapy に掲載予定)。今回はその機序を考察するために若干の実験を試みたので、その成績を述べることにする。

供試肺炎双球菌は前報に述べた通りのものであつて、依然として高度かつ安定した毒力を保持するものである。培養方法及びマウス接種方法も前報と同様である。

γ G も前報と同様のものである。 γ G の対照として次のものが用いられた。(1) 抗肺炎双球菌性ウサギ免疫血清 (RIS): 健康成熟雄ウサギにホルマリンで処理された上記肺炎双球菌浮游液を 7 日間隔で 4 回静脈内注射し最終注射の 7 日後に全採血により採取した血液より法の如く血清を分離した。本免疫血清は 56°C, 30 分加温して非働化した後 -25°C に凍結保存された。(2) 正常ヒト血清 (NHS): 健康成人 3 名の血清を混合したものが用いられた。これは非働化することなく、採血後 1 週間以内に使用された。(3) ポリビニール・ピロリドン (PVP): これは高分子化合物という意味の対照であつて、平均分子量 12,000, 24,000, 700,000 の 3 種の標品を供試した。

化学療法剤としては上記 SD の外にペニシリン (Pc),

ストレプトマイシン (SM), アクロマイシン (AM), クロロマイセチン (CM), カナマイシン (KM) が用いられた。いずれも筋注用の標品をマウスの筋肉内に注射した。注射量は成人平均体重 50 kg の 1 日量を標準とし供試動物の体重に応じて適宜に定めた。

供試動物は前報に同じく体重 10~13 g の雑系白色マウスである。

得たる成績は次の通りである。

(1) RIS の投与によつてマウスの肺炎双球菌感染を或る程度阻止し得た。又 RIS と SD, 又は CM の併用投与によつて各々の単独投与よりもすぐれた治療効果を発揮することが知られた。しかしながら RIS+SD 又は RIS+CM の併用効果は γ G とこれら薬剤の併用効果よりも弱いことが知られた。

(2) PVP は SD と併用投与しても平均分子量の如何にかかわらずなんらの治療効果の増強をももたらさなかつた。且し PVP と CM との併用投与によつて若干の治療効果の増強が認められ、しかもその増強作用は PVP の分子量の大きい程より著明であつた。しかしながら PVP は γ G 或は RIS に認められた様な相乗作用は示さなかつた。

(3) Pc, SM, AM, CM, KM のそれぞれについて γ G との併用効果を検した処、この内 γ G+CM の効果が最も著しいことを知つた。この事実は γ G と CM を別個に投与しても、或いは γ G と CM の混合物を投与しても同様に認められた。特に γ G と CM とを混合して凍結乾燥を施し用に臨んで蒸留水で溶解したものはその効力の安定性も大であつて優秀であると認められた。成績の 1 例をあげれば次の通りである。肺炎双球菌 I 型 (接種菌量: 大約 $70 \times LD_{50}$) を接種したマウスの各群 20 匹について、その死亡率並びに死亡マウスの平均生存日数は γ G+CM 群 9/20 (2.8 日), CM 単独群 20/20 (2.0 日), γ G 単独群 14/20 (2.6 日), 対照無処置群 20/20 (1.4 日) となつた。Pc, SM, AM, KM の各々と γ G との併用効果はいずれも CM と γ G との併用効果に及ばなかつた。

(4) 以上の実験及び前回の成績を通じて、 γ G が抗菌性物質と併用投与される場合に特殊の相乗的作用を示すことが明らかになつたので、 γ G 単独の試験管内作用について検討した。

(a) 凝集反応: γ G, RIS, NHS の 3 者について型の如く凝集反応を行なつた処、1 例を挙げればその凝集素価は γ G = $\times 15$, RIS = $\times 240$, NHS = $\times 2$ であつた。即ち、 γ G が特に大量の抗肺炎双球菌凝集素を含むものとは認められなかつた。

(b) オプソニン: ヒト白血球を用いて型の如くオプ

ソニン効果を測定した。100 個の白血球を数えて白血球 1 個当りに喰食された菌の数の平均値をもつてオブソニン価とした。4 回の測定の平均値をあげれば、 γ G 原液 = 0.40, γ G 30 倍稀釈液 = 0.31, RIS = 7.06, NHS = 0.25 であった。即ち供試 γ G は特に著明なオブソニン効果を有するものとは認められなかった。

(c) 肺炎双球菌浮游液に一定の割合に γ G, RIS, NHS のいずれかを加え 20°C に保ち一定時間毎に 0.1 ml 宛を取り出しこれを 10 ml の血液寒天に加えて平板に固め 37°C に 24 時間培養して発生した集落数を数えた。供試肺炎菌は γ G, RIS, NHS のいずれかに 6~96 時間接触することによつて著しい集落数の減少を来した。この場合集落数減少の程度は RIS によるものが最も著しく次に γ G, NHS の順であった。即ち供試肺炎双球菌は γ G によつて試験管内で或程度の抑制的影響を蒙ることが知られたけれどもその程度は RIS に由る場合に比較して少なかった。

以上、要するに γ G は諸種の抗菌性物質、特にクロロマイセチンと併用投与される場合にマウスの肺炎双球菌感染に対し相乗的な治療効果を示すことが確実となつた。しかしその作用の本態についてはその一部分は抗体（たとえば殺菌素の如きもの）が関与していることが推察されるが、そのみによつて説明することは困難である。又 γ G のもつ高分子性のみによつても完全に説明出来ない様に思われる。或いは γ G と抗菌性物質とが特殊の結合を営む可能性も考えられるかも知れない。これらの点については将来検討すべき価値があると考えられる。

(25) 抗生剤と γ -Globulin の併用効果 第 3 報

上 田 泰・長谷川 勢・矢崎 博 通

慈恵医大上田内科

昨年の本学会東日本支部総会以来、われわれは γ -Globulin（以下、 γ -G と略記）と抗生剤との併用効果について種々実験を重ねて来たが、今回は γ -G がブドウ球菌の発育に如何に影響を及ぼすかを時間おきの菌数算定によつて検討し、又ブドウ球菌感染症を起こせしめたマウスを用いて抗生剤と γ -G との併用治療効果について検討を加えた。

黄色ブドウ球菌 209P 株及び高耐性の病原性ブドウ球菌をブイヨン培養し、又別にこれらの菌を 1,000 mcg/cc の γ -G 1 cc を加えたブイヨン培地に培養して、菌接種直後、及び 1, 2, 3, 6, 8, 12, 18, 24, 48 時間後におけるそれぞれの菌数を算定し比較した。その結果は、まず 209P

株のブイヨン単独培養に比して γ -G を加えたブイヨン培養では菌の増殖が少く、この傾向は試みにグラフの座標を移動させて両者の起点を一致させてみると更に明瞭に認められる。病原性を有する高耐性ブ菌においてはこの傾向が更に著しく、ブイヨン単独培地に比して γ -G 加ブイヨン培地では 12 時間以後、18 時間、24 時間と時間を経るに従つて菌数はむしろ減少し、あたかもその増殖が阻止されるかの如くである。前例と同じく座標をずらせて両者の起点を一致せしめたグラフにあらわせば、この差は極めて明瞭である。

次に体重 15~18 g のマウスの尾静脈より 18 時間ブイヨン培養せる 209P 株の 3 回洗滌浮游液 0.1 cc を 1 回注射し、その翌日 A 群には Pc 1,000 単位を 1 回皮下注射、B 群には γ -G 10 mg を 1 回皮下注射、C 群には Pc 1,000 単位と共に γ -G 10 mg をそれぞれ 1 回皮下注射して、各群 10 匹づつについて 1 週間経過を観察した。Pc 単独 1 回注射群においては 1 週間内に 3 匹、 γ -G 1 回注射群においては 1 匹が死亡し、併用群に於ては全く死亡をみなかった。第 2 に、病原性の高耐性ブ菌の 18 時間ブイヨン培養、3 回洗滌浮游液 0.1 cc を同様マウスの尾静脈より注射し、各群を同じく 10 匹として、感染翌日より D 群には Pc 1,000 単位づつ 7 日間皮下注射、E 群には γ -G 10 mg づつ 7 日間皮下注射、F 群は Pc 1,000 単位及び γ -G 10 mg づつ 7 日間併用皮下注射、G 群は全く治療を行わず対照群とし、7 日間の経過を観察した。Pc 単独治療群では対照群と同じく 9 匹が死亡し、 γ -G 単独治療群、及び Pc、 γ -G 併用治療群では 5 匹が死亡した。第 3 に、前述と同じ高耐性ブ菌を同様の操作によつてマウスに感染せしめ、各群（各 10 匹）に次の如き治療を行なつた。すなわち、感染翌日より H 群には CM 1.0 mg づつ 7 日間皮下注射、I 群には CM 1.0 mg 及び γ -G 10 mg を併用 7 日間皮下注射、J 群にはブ菌を感染せしめる前日に γ -G 10 mg を 1 回皮下注射し、感染翌日から CM 1.0 mg づつ 7 日間皮下注射した。K 群は治療を行わず対照とし各群 7 日間の経過を観察した。CM 単独治療群においては 3 匹が死亡し、 γ -G 前処置後の CM 単独治療群も 3 匹が死したが、CM、 γ -G 併用治療群においては全く死亡例がみられなかった。以上の病原性ブ菌感染マウスの治療効果をまとめてみると、Pc 単独治療群は対照群と同じく、90% の高い死亡率を示し、Pc、 γ -G 併用治療群と γ -G 単独治療群がこれに次いで 50% の死亡率を示し、次いで CM 単独治療群及び γ -G 前処置後の CM 単独治療群が共に死亡率 30%、換言すれば 70% の生存率を示す。これに比して CM と γ -G の併用効果は著しく優れ、100% の生存率を示した。

〔追加〕 須貝 哲郎（大阪市大皮泌科）

1) γ -G と CM との併用効果が相乗的であり、 γ -G 中の抗体によることは、既に MANNING 女史および FISHER の報告がある。

2) 私達は带状疱疹に対して、 γ -G およびエメチンが著効を有するという報告を追試して、その事実を確めると共に、更に両者の併用投与により、重症例に卓効を認めた。すなわち、著しい治癒日数の短縮と鎮痛効果が観察され、且つ後遺症も軽度であつた。既に本年皮膚科学会にその一部を発表したが、後日総括して発表の予定である。

3) 尋常性天疱瘡 3 例、落葉性天疱瘡 1 例に γ -G 投与を試み、無効であつたが、Sulfamethoxypyridazine (Lederkyn) との併用により各 1 例の略治をみた。

〔追加〕 大山 昭夫（神戸医大微生物）

肺炎双球菌浮游液に一定の割合に γ -G, RIS, NHS のいずれかを加え 20°C に保ち一定時間毎に 0.1 ml づつ取り出し、これを 10 ml の血液寒天に加えて平板に固め 37°C に 24 時間培養して発生した集落数を数えた。供試肺炎双球菌は γ G, RIS, NHS のいずれかに 6~96 時間接触することによつて著しい集落数の減少を来し、この場合、集落数減少の程度は、RIS によるものが最も著しく、次に γ G, NHS の順であつた。すなわち、供試肺炎双球菌および γ G によつて試験管内で或る程度の抑制的影響を蒙ることが知られたけれども、その程度および RIS による場合に比較して少なかつた。

(26) 所謂家兎皮内肺炎の抗生剤治療に及ぼす副腎 Steroid の影響について（第 3 報）

三方一沢・長谷川弥人・勝 正孝・大貫寿衛
水谷亦男・滝 島 慧・蔵原惟恭・吉川達男
道川健一・柳 沢 松 男・松尾澄男・福庭 亮
榎本新一・野 村 清 道・大久保宏

慶応大学三方内科

我々は感染症に Steroid hormone の及ぼす影響及び抗生剤と Steroid hormone の併用療法に就き家兎肺炎球菌皮内感染症、則ち家兎皮内肺炎において研究を続けているが、今回病理組織学的検索を実施したので、ここに報告する。

方 法

GOODNER の方法に依り、約 2 kg の白色健常家兎 3 の腹壁に、肺炎球菌 1 型 100 A 株の $1 \sim 6 \times 10^6 / \text{cc}$ の 0.1 cc を皮内に接種し、次の様な操作を施行した。

A) 菌単独接種

B) 菌接種 2 時間後、プロカイン、ペニシリン（以下、PPC と略す）5 万単位投与

C) 菌接種 2 時間前コルチゾン（以下、Cs と略す）25 mg 投与

D) 菌接種 2 時間後 Cs 25 mg 投与

E) 菌接種 2 時間前 Cs 25 mg 及び菌接種 2 時間後 PPC 5 万単位投与

F) 菌接種 2 時間後 Cs 25 mg, PPC 5 万単位併用投与の 6 群の実験を行ない、各群において、2 時間、5 時間、12 時間、24 時間、48 時間、96 時間に屠殺し、各時間毎 4~5 羽計 154 羽の病変部位の皮膚を剔出し、ツエロイジン・パラフィン包埋を行ない、ヘマトキシリン・エオジン、Mallory 及び Gram 菌染色を行ない、検討した。

成 績

時間の経過に依る皮膚組織の炎症性病変は、細胞浸潤は、Cs+菌、菌+Cs 群では、菌のみの群に比し、各時間を通じて軽度であるが、病巣は蜂窩織炎様にびまん性、広汎に拡がる傾向が見られ、Cs+菌群は 5 時間後に菌のみ、菌+Cs 群、菌+PPC 群より細胞浸潤が軽度に見られた。壊死は菌のみの群は 48, 96 時間で高度に見られ、壊死巣を中心とする炎症巣は周囲と膿原膜にて限局され、膿瘍を形成する像が見られたが、Cs+菌、菌+Cs 群では皮下組織の深部、則ち、筋層に接した部位に、滲出した細胞の壊死が一層に層状となつて認められ、Cs+菌群は菌+Cs 群より、若干壊死の程度が強かつた。

充出血は Cs+菌、菌+Cs 群は、菌のみの群に比し、初期には軽度であるが、48, 96 時間になり、充血が顕著に出現するのが見られた。皮下組織の炎症性水腫による膠原線維の疎開は、菌のみの群に比し、Cs+菌群は認められず、菌+Cs 群は初期にごく軽度に認められるのみだつた。

菌+PPC 群では、細胞浸潤は 96 時間には、軽快するが、Cs+菌+PPC、菌+Cs+PPC 併用群は、24 時間で最高となり、以後軽度に見られるのみであつた。壊死は菌+PPC 群は 48, 96 時間では小壊死巣が点在性に存在する傾向が見られたが Cs+菌+PPC、菌+Cs+PPC 群は皮膚全層を通じて、壊死は認められなかつた。

菌+PPC 群では、充血は 24 時間で最高になり 96 時間でも依然と存在するが、同時間の Cs+菌+PPC、菌+Cs+PPC 併用群では殆んど認められなかつた。皮下組織の膠原線維の疎開は Cs+菌+PPC、菌+Cs+PPC 併用群では全く認められなかつた。

各操作群 4 日目の組織所見は、菌単独群では、表層に於いて充出血が高度で、変性壊死が高度に見られ、皮下組織の細胞浸潤は大部分小円形細胞より成り、炎症巣の

周辺部には組織球，線維芽細胞が出現し，線維化の傾向が見られ，壊死巣を中心とする炎症巣は限局化し，膿瘍を形成し，筋層にも高度の細胞浸潤も認められ筋細胞の萎縮，壊死，線維化が見られた。

Cs 単独使用群では，皮下組織の膠原線維の疎開が少なく，壊死巣は一層の層状に広く見られ充血が所々に見られた。筋層の細胞浸潤も菌群の如く範囲が広くなく，線維化もな少い様に思われる。表層における病変も菌群に比し軽度で壊死は認められず，皮膚全層の厚さは菌単独群に比して菲薄であつた。

PC 単独使用群では，同操作の 48 時間群に比して細胞浸潤は遙かに少くなり，小壊死巣が点在性に見られ，筋層への細胞浸潤は軽度に認められる。

Cs, PPC 併用群では皮下組織には殆んど病変を認められぬが，ごく軽度の細胞浸潤が見られる。充出血及び筋層の細胞浸潤も見られず，膠原線維も正常に良く保たれて居る。

組織の菌染色の所見は，各時間とも Cs 単独使用群は菌のみの群より多く認められ，菌のみの群が皮下組織に限局して見られるのに対し，Cs 単独使用群は，表皮，皮下組織，筋層に迄びまん性に撒布される像が見られた。PPC 単独使用群，Cs, PPC 併用群では早期より陰性となり，有意な差は認められなかつた。

結 論

1. 菌のみ，菌+Cs，Cs+菌の 3 群を比較して，Cs 使用群は細胞浸潤，膠原線維の疎開が少ないが，炎症は限局性でなく，蜂窩織炎様に拡がり，Cs 前投与群は其の傾向がより強く，菌染色では，Cs 使用群に菌が多く認められ，皮膚全層に撒布性に見られた。

2. Cs, PPC 併用群は PPC 単独使用群に比して，炎症反応は，極めて軽微で，壊死は全く認められず，菌も PPC 単独群と同様早期に陰性になるのが認められた。

則ち，本実験の成績から見ると，家兎皮内肺炎では Cs と大量の PPC を併用した際は，PPC 単独群より病理組織学的に炎症反応を抑制し，菌の発育を抑え，従つて治癒傾向が良好であると思われる。

(27) 最近東京都内より分離された赤痢菌の薬剤耐性について

吉田孝人・吉津 暁
橋本真寿男・辺野喜正夫
東京都立衛生研究所微生物科

昨年に引き続き私共は本年（昭 34 年）1 月より 4 月迄に東京都内より分離された赤痢菌，計 100 株について各種薬剤に対する感受性をしらべたのでここに報告する。

尚，地域的差を検討する意味で同時期京都市内より分離された赤痢菌計 100 株について京都薬科大学微生物学教室で行なつた成績と比較する。

1) SM：東京，京都共，特に高度耐性株が現れて来て居りこれらは皆，他の薬剤と交叉している。東京では 1,250 mcg/cc (*Sh. flexneri* 2b 3 株，*Sh. flexneri* 3a 1 株) という高度耐性株を 4 株認めた。

2) CM：東京は昨年の調査で 100 株中 3 株耐性株の出現を見ているが今年も同様 100 mcg/cc 1 株 (*Sh. flexneri* 2b)，160 mcg/cc 2 株 (*Sh. flexneri* 2b) 310 mcg/cc (*Sh. flexneri* 3a) という高度耐性株の出現を見ている。京都では過去 8 年間見られなかつたが今年は高度耐性株が出現している。

3) TC：CM 同様の傾向を示し，東京では 100 mcg/cc 1 株 (*Sh. flexneri* 3a) 160 mcg/cc 4 株 (*Sh. flexneri* 2b 2 株，*Sh. flexneri* 3a 2 株) 310 mcg/cc 1 株 (*Sh. flexneri* 3a) といったところであつた。

4) KM：耐性の兆しがかがわれる。

5) CoM：CoM と非常に似ているといわれて居る Polymyxin B と同様，標準株と殆んど同様の感受性を示した。

6) サルファ剤：サルファ剤の代表的なものである Sulfisomezole (塩野義) を使用しての結果，標準株と同程度感受性のものがあると思うと非常に高度耐性 (>1,000 mcg/cc) のものの出現が認められた。

7) 交叉耐性：一応サルファ剤はのぞいて考えても，

(1) CM 単独耐性株は未だに見ることが出来なかつた。

(2) SM, TC；SM, CM 2 者耐性，SM, TC, CM 3 者耐性が認められ，これらは昨年に比し，株数の増加と耐性度が全般に高くなつて来たという事が言える。

(3) これらの交叉耐性株，耐性株に対して CoM, Polymyxin B, KM の 3 者は殆んど標準株と同程度の感受性を示して居り交叉を示さなかつた。

(28) 抗生物質高度耐性赤痢菌の細菌学的研究

吉田孝人・橋本真寿男・吉津 暁・辺野喜正夫
東京都立衛生研究所微生物科

中沢昭三・浜田 雅・山本郁夫
東大伝研第 5 細菌研究部

私共は近頃，各薬剤に対して高度耐性赤痢菌に遭遇する機会が多くなつて来て居り，疫学的見地から又予防の立場より大きな問題を投げている。今度，伊豆地方の某幼児施設の赤痢菌集団発生より分離された，*Sh. sonnei*

が各薬剤に対して高度耐性であつた上に、同一菌の集団発生を示したこと、昨年の化学療法学会総会及び抗生物質研究会で共同研究者の中沢博士等の TC 高度耐性赤痢菌の細菌学的研究の報告をあわせて見て、特にその菌の細菌学的興味から従来の検査方法を施行して見たところ、次の様な結果を得たので報告する。

1) 電子顕微鏡の所見：標準株に比して膨化膨大が明らかに認められた。

2) 薬剤に対する態度

SM : 310 mcg/cc TC : 310 mcg/cc CM : 620 mcg/cc
KM : 5~10 mcg/cc CoM : 5~10 mcg/cc Polymyxin
B : 1.6 mcg/cc Sulfisomezole : 71,000 mcg/cc

3) プイオン、普通寒天斜面培地上に 30 代継代したが、各薬剤に対する感受性の変化は認められなかつた。

4) 比色計を使用して発育曲線を描いたところ、標準株と差を認めることが出来なかつた。

5) 生化学的性状（糖分解、一般性状）：我々の方法では取り立てて問題視する点は認められなかつた。

6) 血清学的比較：耐性株、I 相、II 相菌に対する家兎免疫血清をもちいての交叉吸収試験に於て、耐性株家兎免疫血清は I 相、II 相の標準菌にて吸収しきれなかつた。

7) マウスに対する毒力：マウス腹腔内攻撃に於て標準株の I、II 相菌と差を認めることが出来なかつた。

8) 石炭酸、クレゾール 2 種の消毒剤に対しての態度に差を見出し得なかつた。

9) 耐熱試験。50°C、60°C では差を認めることが出来なかつたが、55°C に於て標準株の I 相菌は 15 分で(－)(12.5 分(+))、II 相菌は 30 分で(－)(20分(+))、耐性株は 60 分で(－)(57.5 分(+))という標準株に比して耐熱性を示した。

総括して見ると、標準菌に比して形態的に電子顕微鏡で膨化膨大を認め、更に耐熱性であつた。このことは Cell wall の構造上の問題と同時に Protein の性質上の変化を含んでいると思われる。

(28 追加) 耐性赤痢菌による某幼児施設内流行

半 場 久 也

慶大小児科

幼児 100 名職員 24 名の施設内で昭和 33 年 12 月から本年 4 月にかけて、当初爆発的以後散発的な耐性ソネ菌による赤痢の流行を観察した。患者実数は 79 名、罹患率は 63.6% で、真性患者は 29 名であつた。

症状は全般的に軽く、下痢・血便・発熱・腹痛の 4 症

状の全部を認めたものは 3 例であつた。治療としてはテトラサイクリン及びクロラムフェニコールに耐性を示した結果、1 月以後は主としてカナマイシン及びコリスチン S を使用した。

(29) 細菌性赤痢に対する各種抗生物質の少量長期投与法

桂 重鴻・青木忠夫・堀川隆助

大沢源吾・近藤有好

新潟大学医学部桂内科

高橋英雄・荻原敬三

新潟市立北浜病院

私共は細菌性赤痢に対する抗生物質少量長期投与法の成績をしばしば報告してきたが、今回は昭和 33 年度、新潟市立北浜病院に隔離した赤痢患者 71 例と保菌者 71 例、計 142 例に対して行なつた本法の成績を報告する。

抗生物質は Chloramphenicol, Chlorostrep, Tetracycline, Tetracycline with sodium metaphosphate, Tetracycline with sodium citrate, Tetracycline with glucosamine の 6 種で、投与方法は総量 500~600 mg を 6 又は 9 日間に 1 日 3 分服させた第 I 群と、総量 600 mg を 6 日間に 1 日 2 分服させた第 II 群の 2 群を少量投与群とし、対照には従来の投与方法である 30 mg/kg の量を 2~4 日間投与させた第 III 群とを作つて比較した。

有症状者 71 例の菌型は、B 群 2a の 29 例が最も多く、次で D 群の 14 例、B 群 3a の 12 例、他に B 群 1b, 2b, 6 型、V-Y が少数例づつであつた。但し之等は、いずれも薬剤感受性株で、耐性株については最後に述べる。71 例の排菌停止迄に要した日数は、第 I、II、III 群共に大部分は 2~3 日間であつて大差はなかつた。ただ第 III 群の中、CA を用いた 2 例が再治療を要したため、平均日数が 5.0 日となつた。又、排便回数、便性の恢復に要した日数は、3 群とも 2~4 日で大差なく、有熱者の解熱に要した日数も 1~3 日で大差はなかつた。

次に保菌者 71 例の菌型は、D 群が 37 例、B 群 2a が 26 例、B 群 3a の 7 例、B 群 6 型の 1 例となつている。排菌停止までの日数は、3 群とも 2~3 日で大差はなかつたが、CA 大量群に 1 例、CA の第 2 クールを要したものがあつた。遠隔成績として 1 カ月後に再排菌の有無を検討したが、142 例中 1 例も再排菌者を認めなかつた。以上の成績から、細菌性赤痢に対する少量抗生物質投与方法が優れた療法であり、且つ 1 日 2 回分服法は 3 回分服法に比して劣らないことがわかる。

次に耐性菌株を分離した 6 例中、2 例は耐性抗生物質

の少量投与で菌消失をみず、感受性抗生物質の少量投与法で菌消失をみた。他の4例は、耐性抗生物質の少量投与法で菌消失をみた。耐性菌に対する少量抗生物質療法の新潟県各地の症例27例については、先日日本伝染病学会東日本支部会で発表したからここでは省略する。

(30) Kanamycin の細菌性赤痢に対する使用経験とその腸管内分布

新家 満・小林 祥男

京大小児科

Kanamycin (以下、KM)は種々の細菌感染症、殊に結核症に有効であり、現在多くの研究者達の報告をみるが、私達は KM を細菌性赤痢に使用してその効果をみ、併せて血中濃度、赤痢菌の感受性、耐性獲得、及び他の抗生剤との交叉耐性を検討し、又、白鼠について内服時の消化管内の分布を調べたので、ここにそれらの結果を報告する。

京大病院小児科隔離病舎に入院した15名の細菌性赤痢及び疑似赤痢(内2名は成人)の患者に KM sulfate を1日量体重30~60 mg/kg を6~8時間毎に投与し、4~6日間使用して全例に有効な結果を得た。ただ、前に私達の報告した TC, CP 製剤に較べて便性の回復は1~2日おくれた。副作用と考えられるものは、全例に於て見られなかつた。

上述の量の経口投与では血清内に殆ど移行せず、2例において3時間後に痕跡程度にみられた。又、別に13.8~24 mg/kg の KM を筋注した時の血清内濃度を測定したが、peak は1時間後に30~62 mcg/cc を示し、比較的速かに下降し、6時間後は3.2~13 mcg/cc であつた。

又、当教室で分離した赤痢菌の31株について平板希釈法に依つて最高発育濃度をみたが、結果は0.2~6.3 mcg/cc でその内80%は0.8~3.2 mcg/cc であり、中央値は1.6 mcg/cc であつた。

赤痢菌の KM に対する耐性獲得実験を行なつたが、KM は CP 及び TC とほぼ同様で、階段的に上昇し、13~16代の継代によつて原株の16~32倍の耐性株が得られた。これに依つて得た耐性株の他の抗生剤に対する感受性をみ、他の抗生剤の耐性株の KM に対する感受性をみたが、KM は SM, TC, 及び CP の何れとも交叉耐性はみられなかつた。

次にC系近交系18~19代の白鼠に、200 mg/kg の KM を経口的に投与し、逐次的に胃、小腸、大腸及びその内容、及び全血、肝、腎について濃度を測定したが、その結果は次の如くであつた。

全血では全般的に中等度の高さで、peak は4時間後に18 mcg/cc を示し、24時間後でも4 mcg/cc の濃度を保つていた。

肝も中等度の高さを有し、peak は4時間後56 mcg/g、腎は一般に低く、24時間後最高となり、20 mcg/g であつた。

腸管の内容は一般に高く、特に小腸の1~4時間後、大腸の4~8時間後は極めて高濃度を示した。内容の peak は胃で1時間後、小腸で4時間、大腸では8時間後であつた。

消化管壁の濃度も中等度にみられ、内容に比して低い値を示したが、各部分の態度は大体において内容と同様な推移を示すようである。

以上の結果を、先に報告した SM, CP, TC のそれと比較すると、血中濃度では他の3者より peak がおそく4時間後にみられる。肝内は CP に次ぎ他の SM, TC より高く、腎では TC とほぼ同等で、CP より低く SM より高い値を示す。消化管内では、初めは SM と同様内容に高く、壁は内容に比して低濃度であつたが、4時間以後は CP と TC の中間的な態度をとる。即ち、KM は腸管壁内においても中等度の濃度を示すようである。

KM の細菌性赤痢の使用経験について、長岐、深谷、北川、藤井などの報告がみられるが、使用量、治療成績については必ずしも一致した結果を得ていないようである。

これらの報告を私達の得た結果に比較すると、投与量においては私達の量は少いようであり、菌消失、急性症状の見解に関してはほぼ同様の結果を得ている事から今迄の試験的投与量より少くてよいようであり、藤井も言う如く、50 mg/kg 前後の投与量でよく、期間も5日位が適当と考える。

以上、私達は KM に就いて動物実験による腸管内分布及び細菌性赤痢に対する臨床試験を行ない、その結果を報告したが、KM はいずれにしても経口投与によつて、CP, TC group に次いで細菌性赤痢に対し有効な抗生剤であると考えられる。

(31) 人羊水の抗菌作用及び各種抗生剤の羊水移行について

安室 孫芳

日本医科大学真柄産婦人科教室

私は、羊水の殺菌力及びこれの抗生物質を投与した場合の変化等を、S.C.C. 法によつて検したので、その概要について報告する。

供試菌としては、溶血性連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、