

# 東日本支部第6回総会講演要旨

昭和 34 年 10 月 17・18 日 福島市教育会館

## 第 1 日

### (1) 抗結核剤の眼組織内移行

松浦 みわ子

東北大眼科

従来、眼科領域の薬物療法は局所投与に主眼がおかれ、全身投与時の眼組織内濃度の研究は極めて少い。殊に抗結核剤では PAS について、1955 年 KÜCHLE の詳細な報告以外、本邦でも皆無である。私は抗結核剤中 PAS, INAH を種々の条件で全身投与した場合の眼各組織内分布と消長を、2, 3 の身体他組織内濃度と比較検討し、眼組織に於ける薬物摂取の特異性を追及し、又抗結核剤の眼科的適用の基準を明らかにするため、次の実験を行なった。

実験方法は、家兎に PAS(0.125~1g/kg) 及び INAH(0.1~0.2g/kg) 経口、静注、皮注等により全身投与し、以後逐時眼球及び肺、脳、脊髄液を採取し、眼組織は各各分離、秤量し、PAS は KLYNE 法、INAH は SCHORT 法に準じて発色させ遊離濃度を測定した。唯眼組織が局所的な器官であるため、全身投与時の薬物の移行が僅微であり、殊に 1 眼単位で、眼各組織の分離定量を行なう場合は、検体が極めて少いので大量投与によらねばならなかった。

#### 1. PAS の眼組織内移行について

0.5g/kg PAS-Na 静注後 15 分から 5 時間迄の各組織濃度を高い順にあげると、血中濃度は投与後 5 分で最高 (60 mcg/0.1 cc) となり、以後 30 分、1 時間と移行量は略半減しつつ 2 時間後には結膜、角膜、鞏膜、肺組織内濃度以下となる。

結膜、結膜下組織は 15 分で既に高濃度に移行し、30 分で最高 (30.6 mcg/0.1 g) となり、以後 1~2 時間の減少は著しいが 2 時間以後漸減して、眼組織中最高濃度を維持する。鞏膜も之と殆んど全く同様の消長で 30 分最高 (18.8 mcg/0.1 g) となるが、以後の減少は結膜、結膜下組織に比して多少緩徐である。肺組織も又 15~30 分に最高 (26.6 mcg/0.1 g) となり其の後の減少も結膜、結膜下組織と同様である。

虹彩毛様体では 15 分で最高 (7.2 mcg/0.1 g) となり、網脈絡膜では 30 分最高 (12.8 mcg/0.1 g) で、その移行は虹彩毛様体が網脈絡膜に先行するが、量的には網脈絡膜が略 2 倍の濃度を示した。

角膜、房水では共に 15 分では未だ低く、30 分で最高となり、各々 7.1 mcg/0.1 g~6.3 mcg/0.1 cc であるが、以後の消長は緩慢であり、更に脳組織では 30 分~1 時間が最高で僅かに 2.6 mcg/0.1 g、脊髄液も 1 時間最高 1.5 mcg/0.1 cc、硝子体は 2~3 時間で最高 3.8 mcg/0.1 cc となり、眼組織中最も低く極めて緩慢な消長を示す。以上の成績から、移行形式は、濃度順に次の如く分類される。

1) 結膜、結膜下組織、鞏膜は肺、筋肉等と略同濃度に移行し、短時間に最高に達し急激に減少するいわゆる有血管組織型の移行を示す。

2) 網脈絡膜、虹彩毛様体は、1) と角膜、房水等の移行との中間に位するが両者間には、かなり濃度の相違が認められ、虹彩毛様体はむしろ房水濃度に近く、網脈絡膜は 1) に傾く。

3) 角膜、房水等の無血管組織では吸収排泄が緩慢で低く、眼組織の特異性による滞留性が認められ、硝子体ではそれが尙著明である。又脳、脊髄液への移行は最低であつた。

静注 30 分~1 時間の血液、組織率は主なものをあげると、肺：74~87%、結膜・結膜下組織：86~81%、虹彩毛様体：19~27%、網脈絡膜：36~43%、房水：18~34% であり、KÜCHLE の血液、葡萄糖率 (90%) との間に著差が認められた。

0.5g/kg 経口投与でも移行形式は変らないが、投与後 1 時間より 4 時間迄最高濃度に近い移行の持続が認められた。移行量は投与後 1 時間で静注濃度の肺：61%、結膜、結膜下組織：70%、鞏膜：42%、虹彩毛様体：64%、網脈絡膜：46%、房水：37% で眼組織平均では 53% である。又その 2~4 時間の血液・組織率は肺：49~96%、結膜・結膜下組織：54~90%、虹彩毛様体：16~34.5%、網脈絡膜：24~49%、房水：23~43% で、経口投与では吸収分布排泄が緩慢で、衝撃的な移行は望めぬにしても長時間滞留の点ですぐれている。

PAS-Na の経口投与では投与量の増大 (250 mg/kg~1 g/kg 迄) に伴つて眼各組織共、略比例的に濃度の上昇が認められ、静注では投与量の増大 (125~500 mg/kg 迄) に伴い、比例的ないしそれ以上 (500 mg/kg 投与群) の増加が見られた。

実験的結核眼 (殊に葡萄糖膜系) では炎症部位及び炎症の強さに応じて移行量の増加が見られ、葡萄糖膜組織 (虹彩毛様体：2~0.9 倍、網脈絡膜：1.8~1.1 倍)、房水

(1.7~1.2 倍) に多いが最高健眼の 2 倍程度であつた。之は緩徐な炎症及びその時期と、前房接種によらない発症法も影響していると思われる。

## 2. INAH の眼組織内移行について

イスコチン 0.2 g/kg 皮注後 30 分~3 時間迄の各組織内濃度は 30 分で既に高濃度となるが、殆んどすべて最高 2 時間迄上昇する。しかし血漿、肺、結膜・結膜下組織では既に 30 分(血漿: 11.7 mcg/0.1 g, 肺: 7.6 mcg/0.1 g, 結膜, 結膜下組織: 5.3 mcg/0.1 g) で最高濃度と同じか殆んど接近しているに反し、脳(最高 8.9 mcg/0.1 g) 及び眼内組織ではその 2 時間値が(鞏膜: 9.8 mcg/0.1 g, 網脈絡膜: 7.3 mcg/0.1 g, 虹彩毛様体: 6 mcg/0.1 g, 角膜: 6.7 mcg/0.1 g, 房水: 7 mcg/0.1 g, 硝子体: 6.3 mcg/0.1 g, 水晶体: 3.3 mcg/0.1 g) 30 分値に比してかなりの上昇を認め、やはり肺、結膜・結膜下組織等よりピークが遅れる。しかし投与後 1.5~3 時間では眼各組織ともすべて一様に移行浸透し、濃度が極めて接近している。

INAH の移行形式は濃度順に 大体次の如く 分類される。

I { 1' : 血液  
1 : 肺, 脳, 脊髄液, 鞏膜, 結膜・結膜下組織,  
(網脈絡膜)

II : 網脈絡膜, 虹彩毛様体, 房水, (角膜)

III : 角膜, 硝子体

IV : 水晶体

即ち、大体一定の形式が見出され、PAS の場合と本質的に同じであるが、最も特徴的な相違は INAH が PAS に比して脳、脊髄液内移行が極めて高い事と、眼組織中網脈絡膜に或る程度の組織親和性を有し、更に房水、硝子体、水晶体等、いわゆる後眼部組織に移行が良好な点である。

同量の皮注、静注、経口投与後約 1 時間の主なる血液・組織率は肺では静注 103%, 皮注 74%, 経口 79%, 脳は静注 95.5%, 皮注 81%, 経口 53%, 脊髄液では皮注 79%, 経口 52%, 結膜, 結膜下組織では静注 76%, 皮注 58.5%, 経口 54%, 虹彩毛様体では静注, 皮注共に 51%, 経口 41%, 網脈絡膜では静注 83.5%, 皮注 54%, 経口 46%, 房水では静注 71%, 皮注 50%, 経口 31%, 硝子体は静注 53%, 皮注 39%, 経口 26.5%, 水晶体では静注 27%, 皮注 14%, 経口 13% で眼組織平均では静注 63.5% > 皮注 47% > 経口 37% の順となるが、静注による著しい移行増加は認められなかつた。唯静注ないし皮注で良好な移行を示した脳、脊髄液、房水、硝子体、水晶体への移行は経口投与時遅延低下が認められた。

0.2 g/kg 皮注と同時に又は前後して 3% 食塩水の眼注及び球後注射、前房穿刺等の眼局所刺激を加えた場合、直接刺激部位に刺激直後より最も濃度の上昇が認められるが、増加の程度は正常眼の 2 倍に達せず著しいものではなかつた。

極めて重篤なる実験的結核発症眼に於ける INAH の移行は、眼各組織とも正常眼と略同程度ないむしろ低下が認められた。之は実験動物が重篤なる全身状態及び眼球瘻の如き所見を呈したためと考えられる。

INAH の局所投与、即ち 2.5~5% INAH 溶液の点眼では房水 (5.8~12.6 mcg/cc), 角膜 (4.1~9.9 mcg/0.1 g) に最も移行がよく後眼部組織は低濃度を示し、眼注 0.5 cc でも角膜 (3.9~18.2 mcg/0.1 g) への移行は良好であるが、点眼時に比して鞏膜 (3.9~17.8 mcg/0.1 g), 網脈絡膜 (2.7~8.4 mcg/0.1 g) への移行が良い。5% 溶液 0.5 cc の球後注射では鞏膜 (4.5 mcg/0.1 g), 硝子体 (0.2 mcg/0.1 cc) に良好な移行が認められたが、眼各組織とも一般に低濃度であつた。

以上の成績を総括すると、全身投与の際、経口、静注何れの場合も INAH は PAS の略 2 倍の比率で眼組織移行が可能であり、之は眼組織に於ても INAH の吸収が早く、組織浸透性が大きく且つ比較的長時間高濃度を維持するためと考えられる。

投与方法では全身投与、殊に静注時、眼組織では先ず主として、1) 有血管組織に血行性に短時間衝撃的な移行がおこり、それから 2 次的に 2) 眼球無血管組織ないし隣接組織へ拡散浸透によつて移行するので、絶対移行量の少い眼組織では静注等により、1) の作用を強化する事が必要であり、初回又は間歇的に静注投与を行なう方が良い。

之等 2 剤の眼科的適用に当つては、INAH は 1 日量 2~5 mg/kg, PAS は成人最低 1 日量 10 g 以上は確保すべきであり、静注では経口投与量の 1/3~1/2 で良い。

## (2) 骨関節結核長期化学療法時の病理組織学的所見

伊丹康人・山中英夫・原田雅弘

慈恵医大整形外科

骨関節結核を治療に導くために、長期且つ強力なる抗結核化学療法の必要である事は、かねてより恩師 片山教授の強調されている所であつて、我々は昭和 21 年以来、臨床的、実験的にこの方面の研究を重ね、その都度報告して来たが、今回は長期に亘る化学療法を行なつた症例について、手術時、骨及び軟部の病巣を剔出し、病理組織学的に検索した結果について報告する。

本研究の対象となつた骨関節結核の手術例は119例である。即ち、非化学療法例8例、1週～5週の化学療法を行なつたもの16例、6週～6カ月のもの43例、6カ月～1年のもの22例、1年～3年2カ月に亘る長期の化学療法を行なつたもの30例である。化学療法は主として、SM, PAS, INAHの何れか2者併用を行なつたものが殆んどで、一部3者併用、或いは或る時期にSMやINAH単独療法を行なつた症例も含まれている。以上の如き症例について、手術時病巣を剔出し、病理組織学的並びに細菌学的に検索した。以下、化学的療法各時期の組織標本について、その所見を述べ、化学療法に対する骨病巣の態度に言及する。まず化学療法以前の骨結核病巣の治癒過程を簡単に述べる。標本1: 非化学療法例(膝関節結核の骨病巣)、本例では残存した骨梁を取り囲んで著明な瘢痕組織があり、一部に全く結合織に被包された結節を見る。この部よりやや離れた部分の肉芽には、円形細胞の浸潤と中等度の線維化を見る。浸潤細胞はプラズマ細胞を主とし、少量のリンパ球、白血球を認め、又充血した毛細血管に富む。標本2: 化学療法1週(膝関節結核)、化学療法の影響を殆んど受けていないと思われる例であるが、滑液膜は著明に線維性に肥厚増殖し、結核結節は結合織に被包され瘢痕化を示す。骨病巣には融解状を呈する乾酪様物を取り囲んで著明な瘢痕化が見られるが、この結合織層の乾酪様物の間には、多数のプラズマ細胞、少数の単核球、リンパ球を有する非特異性の肉芽の増殖を認める。又他の部では乾酪様物は殆んど吸収され、厚い結合織性の壁を有する空洞を形成する。而して結合織層の中には萎縮結節が包埋されており、又結合織に接して著明な骨梁の肥厚と増殖を認める。標本3: 化学療法1週(股関節結核の骨病巣)、本例では、乾酪様物の周囲に中等度のリンパ球浸潤があり、その間に萎縮病巣を有する肉芽が増殖しその周囲に著明な骨の増殖を認める。この肉芽には、新生骨梁の間に充血した毛細血管の新生を認め、全く萎縮した結節を2, 3散見する。

以上の例は、殆んど化学療法の影響を受けていない骨病巣の瘢痕治癒の状態を示したものであるが、結核肉芽は毛細血管の新生、リンパ球、プラズマ細胞或いは白血球等の多量の滲出により、次第に非特異性炎性肉芽と化し結合織の増殖により結核結節は次第に萎縮の状態を示すが、この時期になると周囲の骨梁に肥厚が現われ、更に進んで著明な骨新生がみられ、次第に病巣の瘢痕化が営まれて来る。一方大きな乾酪巣を有する部分では、乾酪巣周囲の肉芽の非特異性炎性肉芽化につれ、軟化融解が起り、次第に結合織の厚い壁を有する空洞が形成されて来る。その結合織内に前述の骨化生による骨梁形成が次第に進行して来るのである。上記の経過により結核性骨

病巣は萎縮瘢痕化し、更に骨梁の新生、増殖により次第に治癒の過程を辿つて来る。斯様な経過を辿る結核性骨病巣に対して化学療法を行なつた場合、学者によつては化学療法剤による特殊な治癒形式をとりあげるものもあり、或いは、上記の様な自然治癒と変る所はなく、単に治癒過程の期間が短縮されるに過ぎないと言うものもある。

我々が上記の様に多数の骨病巣を剔出して検索した所では、長期の化学療法を行なつたもの程、結核肉芽の萎縮は高度となり、又病巣の結合織化が現われて来る事により、治癒傾向の進展がうかがわれる。所が乾酪巣の所見は化学療法の期間に関係なく、1年以上の長期化学療法を行なつたものの中にも、乾酪巣を有する症例が多数存在している。更に、組織学的に乾酪巣の有無によつて分けて観察すると、結核病巣の萎縮や結合織化は、乾酪巣を認めない症例では長期の化学療法を行なつたもの程明瞭となり治癒傾向が進展し、化学療法の効果を如実に示しているが、組織学的に乾酪巣を認める症例では、長期化学療法の効果も甚だ心もとない成績を示している。又乾酪巣の高度のものは周囲の結核病変も遺残しているものが多い。

次に2, 3の長期化学療法の組織標本を提示する。

標本4: 化学療法5カ月(膝関節結核の骨病巣) 本例では骨髓内の結節は萎縮し、高度のリンパ球浸潤が見られるが、結合織化、骨の増殖等は殆んど認められない。標本5: 化学療法7カ月(足関節結核の骨病巣)、本例では結核病巣は萎縮性であるが、殆んど結合織性の被包を認めない。標本6: 化学療法3年(足関節結核の骨病巣)、本例では、毛細血管に富んだ円形細胞浸潤の著明な肉芽があり、プラズマ細胞、リンパ球、多形核白血球、組織球の浸潤が著明で、結核性肉芽としての特長が非常に乏しい。標本7: 化学療法1年(股関節結核の骨病巣)、以上の症例は殆んど乾酪化のない場合であるが、本例の様に多量の壊死骨を有するものでは、かかる長期の化学療法を行なつても、壊死骨の処理は殆んど行なわれず、乾酪化の傾向を有する稍滲出性の肉芽が存在している。標本8, 9: 化学療法2年(大転子結核)と化学療法3年2カ月(足関節結核)、これらの症例は共に甚だ長期の化学療法を施行したものであるが何れも乾酪様物の処理は殆んど行なわれず、周囲に萎縮した結核病巣を有する薄い結合織層が発育しているに過ぎない。

以上の如く化学療法を行なうと、結核病巣の萎縮に伴う円形細胞浸潤、毛細血管新生等により、特殊性炎としての像が漸減するが、一般に自然治癒に較べ、瘢痕化の傾向少く、2～3年に亘る長期の化学療法を行なつても、結節の遺残があり、結合織性の被包は殆んどなく、骨髓

内に病巣が開放している様なものが見られる。又、非化学療法例或いは化学療法短期のものには、腐骨の吸収傾向の旺盛なものが多いが、長期化学療法例には、乾酪様物と共に腐骨が処理されないで遺残しているものが多い。

以上から考えると、結核菌の菌力の低下に伴って現れる病巣に対する生体の反応治癒機転と言うものは、抗生物質による病巣の萎縮に伴って行かないと言う感が深い。我々がこれらの症例について結核菌を検査するに、1年以上の長期化学療法を行なつたものの中で、培養陰性の24例を蛍光法で検索すると、29.2%の陽性率を示し、又動物接種では15.4%の発病能力を持つたものがあるのである。

以上の様に、長期に亘る化学療法を行なつても、尙全く被包されない骨病巣が遺残し、更に発病能力を有する菌が存在していると言う事、そしてこれらの中に、臨床的、レ線学的には、治癒とみなされるものがあると言う事を考えると、斯様な症例で、この様な遺残病巣が化学療法を中止した場合、再発源となる事は明かであり、又更に化学療法により生じた耐性菌の発現を考えると、その後の化学療法の困難さもうかがわれ、化学療法を過信する事は甚だ危険であると言う他はない。又骨病巣は肺などの病巣と異なり、乾酪様物の排泄が困難で又瘢痕収縮により治癒すると云う事が不可能な事があり、之は病巣が半永久的に遺残し得ることを意味するものであつて骨関節結核では、なるべく化学療法下に手術的の病巣除去を徹底的に行なうことが現在の段階では理想的な方法であると思われる。

### (3) 骨関節結核に於ける KM 投与の際の血中ビタミン及び血液理化学的性状の変動について

小泉 格・大畠 襄・吉川定雄  
本多量一・朝日弘正・小沼三郎  
慈大整形 (主任 片山良亮教授)

骨関節結核に対する Kanamycin の臨床経験については第7回東日本臨床整形外科学会で発表したが、今回は Kanamycin 投与時のビタミン及び血液理化学的性状の動向を調べると共に近時抗生物質とビタミンとの関係が種々論ぜられているので、Kanamycin においても骨関節結核の場合、ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> が如何なる推移をとるかを研究した。

#### 検査対象と投与法

##### 1) 連日投与群: KM 1 日 1g 連日

症例 1 45 才♂ 仙腸関節結核兼膿瘍

症例 2 21 才♂ 胸腰椎カリエス兼膿瘍

症例 3 32 才♀ 腰椎カリエス兼膿瘍

##### 2) 隔日投与群: KM 1 日 1g 隔日

症例 4 27 才♀ 腰仙椎カリエス兼膿瘍

症例 5 27 才♂ 腰椎カリエス

症例 6 29 才♀ 胸椎カリエス

検査対象は骨関節結核で膿瘍を有するものに限り KM 単独の作用を明らかにするため、KM を連日投与した群と隔日に投与した群に限定し、12 週間観察した。

検査法は次の様であるが、ビタミン及び血液所見は投与前と投与開始後第 1, 3, 5 日目, 第 1 週目, 其の後は隔週に検索した。

#### 検 査 項 目

##### A. 一般状態

- 1) 体重, 体温
- 2) 赤 沈
- 3) 血液所見: 赤血球数, 白血球数, 白血球百分率, 血色素量, 血清蛋白分劃
- 4) 血中ビタミン B<sub>1</sub> 並 B<sub>2</sub> 量
- 5) 血清総 Ca, P, Al-Pase
- 6) 肝機能検査: B・S・P, 尿中ウロビリノーゲン, ビルビリソ
- 7) 尿検査: 蛋白, 糖, 定性

##### B. 副作用

##### C. 局所所見

- 1) 膿瘍の大きさ, 硬さ
- 2) 膿の性状: 採取量, 比重, 固形物率, pH
- 3) 冷膿内結核菌: 蛍光法, 培養法

##### D. 手術時所見と採取材料の細菌並病理組織所見

尚, 血中ビタミン B<sub>1</sub> 量はチオクローム蛍光法, 藤原氏法, ビタミン B<sub>2</sub> 量はルミフラビン蛍光法, 藤田, 松浦氏法により測定した。

#### 検 査 成 績

ビタミン B<sub>1</sub> 及び B<sub>2</sub> を各症例についてみると、症例 1 ではビタミン B<sub>1</sub> は投与前より健康人平均値よりも高値をとり、4 週以後は稍々減少したが、全経過を通じ、ほぼ正常域にあつた。ビタミン B<sub>2</sub> は投与直後一時好転し 6 週以後は著明に増加した。これは KM 投与直後の赤沈及び肝機能の改善、5 週以後膿瘍が採取不能となつた事から、ビタミン B<sub>2</sub> は KM 投与により症状の好転と共に次第に増加して来たものと思われる。然しビタミン B<sub>1</sub> は症状の好転に拘らず減少しているが、投与前値が高値で且変動も正常域にあり、これをもつて KM によるビタミン B<sub>1</sub> の減少傾向と断ずることは出来ない。

症例 2 では、ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 共に投与直後に一時増加したが、8 週で再び著明な増加を示した。以後 12 週



まで少々減少したが、投与前値よりもかなり高値となった。この症例では投与後 1~2 週より赤沈、肝機能の改善を示し、6 週頃よりリンパ球漸増をみ、更に 4 週以後採取不能となつた膿瘍よりみて、KM 投与による症状の好転と共にビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> が共に増加したと思われるが、8 週以後の漸減の理由については明らかではない。

症例 3 では、ビタミン B<sub>1</sub> は投与後 1 週迄増加したが、以後漸減して 10 週で投与前値に復した。以後再び増加の傾向をみている。ビタミン B<sub>2</sub> は投与直後一過性に増加したが、経過と共に漸増して 8 週で最も高値を示した。投与後直ちに肝機能は好転し、赤沈の改善及びリンパ球の増加が 4 週以後にみられ、更に、膿瘍も右側は 8 週で採取不能となつたが、左側は全経過を通じ残存した。しかし、膿量は相当に減少した。即ちビタミン B<sub>1</sub> は病勢の変化と余り関係なく変動した様であるが、ビタミン B<sub>2</sub> は症状の改善と共に次第に増加した。

以上 3 例は KM 連日投与群であるが、以下の 3 例は KM 隔日投与群である。

症例 4 は、ビタミン B<sub>1</sub> は投与開始後 6 週まで漸減し再び増加したが投与前値には達しなかつた。ビタミン B<sub>2</sub> は 2 週で最高値を示し、4 週以後変動がないが投与前よりはかなり高値を示した。赤沈は 4 週より肝機能は 6 週より改善したが、膿瘍は 12 週を通じ消失せず少々減量を示した。

症例 5 については、ビタミン B<sub>1</sub> は投与後 3 日で一時増加を示したが著変なく、ビタミン B<sub>2</sub> も投与直後激減し次第に増加して、4 週で最高値をとつたが 12 週ではほぼ投与前と変りなかつた。赤沈は著変なく、肝機能も 8 週で好転したが軽度であつた。固形物率は少々減少したが膿量は却つて増加した時もあった。

症例 6 は、ビタミン B<sub>1</sub> は 6 週で一時増加したが、12 週で著変ない。ビタミン B<sub>2</sub> は投与後 1 週で最も高値をとり、以後少々減少したが投与前よりは高値であつた。肝機能は投与後より著明に改善され、8 週以後には赤沈、白血球数並びに白血球百分率の改善が著明にみられた。固形物率も次第に低下し、膿は 12 週で採取不能となつた。

#### 総括と考案

ビタミン B<sub>1</sub> は投与前高値を示した 1 例を除き投与後一過性に増加した。連日投与群では 1 例は 8 週で高値を示したが、隔日投与群では 12 週で投与前と著変がない。即ち、ビタミン B<sub>1</sub> 量は連日投与は隔日投与に比して増加の傾向が少々強い様である。次にビタミン B<sub>2</sub> 量も、隔日投与の 1 例を除き投与直後一過性に高値をとり、その後増加の傾向をみる。特に連日投与群は次第に増量し、8~12 週で最高値となつたが、隔日投与群では 1~

4 週で最高値をとつてから以後 12 週まで次第に減少傾向をとるが、投与前値よりも何れも高値をとつている。即ち、ビタミン B<sub>2</sub> 量は連日投与、隔日投与とも増加の傾向にある。隔日投与群が次第に減少気味にあるのは 12 週の短期間であり以後の経過を追究しなければ速断は出来ない。臨床経過をみると赤沈等の血液一般所見も連日投与では 4 週より改善され、肝機能も投与直後より好転した。之に対し隔日投与では赤沈の遅延の傾向はみえるが、動揺が強い様であり、肝機能の投与直後より好転したものも 1 例であつた。就中膿瘍は連日投与群のうち 3 例中 2 例が採取不能となつたが、隔日投与では 1 例がようやく 12 週で採取不能となつたに過ぎない。これらの所見からみると、前述した両群のビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> の変動に症状の好転、殊に膿瘍の減少、肝機能の好転が影響する事大なるものと思われる。併し、ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> が隔日投与より連日投与群で寧ろ増加して居る事から KM 自体のビタミン B<sub>1</sub> の抑制はないものと思われる。即ち、KM 自体は直接にビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> の代謝に関係しないと推察されるが、12 週の短期間であり、尙検討を要する所である。血清 Ca は全例とも症状に関係なく漸減傾向をとつていたが、KM の影響によるものか否かは長期の観察の必要があると思われる。血清無機磷、アルカリ性フォスファターゼも多少増加した症例もみられたが、凡て正常範囲にとどまつた。これらカルシウム、磷アルカリ性フォスファターゼ値とビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> の間には特別な関係を見出し得なかつた。

尙、副作用として連日投与 2 例に投与直後、及び 6 週に一時的に軽度の眩暈を訴え、其の際血中ビタミン B<sub>1</sub> 量の減少を認めた。

#### 結 語

我々は骨関節結核に膿瘍を合併した症例に KM を投与した際のビタミン及び血液理化学的変動を検査し、12 週間の短期間であつたが、いささかの知見を得たので、ここに報告した。

#### (4) INH 誘導体 (IHMS) 大量投与-PAS 併用による浸潤型肺結核症の初回治療成績

大 里 敏 雄

結核予防会渋谷診療所

肺結核症に対する INH-PAS 併用療法の場合に、INH の大量を投与することが普通量の投与よりもすぐれた効果をあげうるかどうかについては未だ結論がえられていない。治療法の優劣を決定するには、化学療法に反応しやすい病型で、しかも初回治療例の成績を比較するのが

最も適当であることは一般に認められているところである。

以上の見地から、化学療法の既往のない学研病型B型をえらび、INH誘導体であるIHMSの大量を投与し、PAS併用による治療効果を他の治療法の成績と比較し、その優秀性を認めたので報告する次第である。

またINH血中濃度を測定した例について、血中濃度と治療効果についても検討したので、併せて報告する。

#### 研究対象

昭和32年9月以降に発見した化学療法の既往のない浸潤型、肺結核症51例である。

これを治療前のX線所見により純粹なB型と、BとCの移行型あるいはBとCの混在するCB型に分けると、B型32例、CB型19例である。

対象の性別は、男20例、女31例で、年齢分布は10才代23例、20才代18例、30才代6例、40才代2例、50才代2例である。

#### 治療法および治療期間

IHMSの投与量は1gと2gの両群があるが、何れもPAS8~10gと毎日併用した。両群の内訳は、1g投与30例、2g投与21例である。

治療はすべて外来治療であり、初めより普通生活のままのもの24例、治療開始後3~6ヵ月あるいは9ヵ月の自宅安静を行なったもの27例である。

治療期間は3~23ヵ月、平均11ヵ月である。

#### 諸検査の内容と間隔

直接撮影は毎月、断層撮影は3ヵ月毎（必要に応じ毎月）行ない、菌検査は毎月1回以上培養を行なった。また肝機能検査としてBSPを3ヵ月毎に行ない、白血球数の算定も3ヵ月に1度施行した。

#### 成績

##### X線所見の推移

X線所見の経過は学研のX線経過判定基準により判定した。

その結果、B型で中等度以上の改善を示したものの率は、3ヵ月で37.5%、6ヵ月で57.8%、9ヵ月で86.9%、12ヵ月で88%である。CB型では各時期、それぞれ5.3%、7.1%、30.0%、22.2%で、B型に比しはるかに劣る成績をえた。

このB型の成績は、当予防会化学療法研究班で発表したINH毎日(0.3g)+PAS、3者併用、INH毎日による3者併用、PZA+INHなどの治療法によるB型の初回治療成績と比較してみると、INH・PAS併用よりは明かにすぐれた成績を示しており、他治療法に比してもまさるとも劣ることなく、常によりすぐれた改善率を示している。

つぎにB型の治療成績をIHMSの投与量により1g群と2g群に分けて比較すると、中等度以上の改善を示したものの率は、常に2g投与群がまさっていたが、有意差があるとはいえない。

#### 菌所見の経過

治療前に菌を検出したものは10例、19.6%（B型6例、CB型4例）であるが、うち6例は2ヵ月以降陰性化し、1例は1ヵ月以降陰性となつたが6ヵ月で再陽性となつた。また2例は3ヵ月以降の成績が未だ不明であり、残りの1例はSM、PAS、INHの3重耐性菌による感染例であるが、これは排菌量は減少しているが4ヵ月まで菌陽性を持続している（本例の治療前の菌の耐性はSM 10mcg 完全、100mcg 不完全、PAS 1mcg 完全、10mcg 不完全、INH 1mcg 完全耐性で、治療開始1ヵ月の菌は、INH 10mcg にも不完全耐性を示した）。

#### 治療中の悪化

X線上の悪化は4例5回で、person month にすると0.89である。うちB型は2例3回0.79 person monthであり、先述の化学療法研究班の他治療法の場合の悪化の頻度に比し著明な差はない。B型の悪化例のうち、2回の悪化を起した例は、治療前の菌がSM 10mcg 不完全、PAS 1mcg 不完全、INH 0.1mcg 不完全耐性を示し、耐性菌感染の可能性の考えられる例である。

細菌学的悪化は2例で、1例は初め菌陰性であつたが4ヵ月で排菌が起つた。しかし以後陰性であり、他の1例は6ヵ月で再陽性となり同時にX線上の悪化も認めた。

#### 副作用

INHの大量投与の場合に起りうる副作用を懸念してIHMSを使用したのであるが、本治療法では、PASによる胃症状を除けば、特に認むべき自覚的訴えはなかつた。またBSP値も10ヵ月および19ヵ月で12.5%を示したものが2例あつた他には悪化例なく、白血球数は治療開始後3~6ヵ月で減少傾向を示したものが5例あつたが、何れも間もなく正常に復した。

#### INH血中濃度とX線所見の経過

INHの血中濃度は朝食後IHMSの1日量を分3、PASは3~4分して服用させ、服薬後2、4、6時間の3回採血して血清を分離し、小川氏直立拡散法により測定した。

検査例はB型21例、CB型6例の計27例である。

この27例を6時間後の血中濃度によつて0.25mcg/cc以下、0.25mcg/cc以上、0.5mcg/cc以上の3群に分けると、0.25mcg/cc以上の濃度を保持するものが22例を占め、高い率を示した。さらに、0.25mcg/cc以上を示したものの率は、IHMS 1g投与群よりも2g投与

群の方が高率であつたが、この例数では有意差があるとはいえない。

つぎに、血中濃度とX線像の改善の関係をB型の21例についてみたのであるが、治療開始後6ヵ月でも9ヵ月の時期でも、中等以上改善例の率と血中濃度とは相関々係は認められなかつた。河盛等は、4時間値0.8mcg以上のものは0.2mcg以下のものに比し改善が良好であつたというが、今回の症例では4時間値が0.2mcg/cc以下を示したものはなかつたので分析出来なかつた。

#### 総括ならびに結論

以上、浸潤型肺結核症一学研B型一に対するIHMS大量投与の成績がすぐれていることをのべたのであるが、INHそのものの大量投与でも同じことがいえるものと思われる。

INHあるいはその誘導体の大量投与がすぐれているとすれば、これはINHの有効血中濃度を長く持続出来る例が多くなることによるものと思われる。INH 0.3g分3, PAS併用例で測定した服薬後6時間後の血中濃度はすべて0.25mcg/cc以下で、しかもその多くは0.125mcg/cc以下ないしは検出出来ない程度のものであつたという成績に比較すると、今回のIHMS大量投与例はより長くより高濃度を維持させることが出来たことが明かである。したがつて、INH大量投与の利点は、いわゆるrapid inactivatorの大多数に有効濃度を保持させることが出来、これがX線所見の改善率を上昇させたのではないかと考える。したがつて、血中濃度は高い程効果があるのではなく、低くても有効な濃度を持続することが必要と思われる。

### (5) 結核の化学療法と刺戟療法の併用(第3報)

川上保雄・新谷博一・西野入尙一  
高橋昭三・野口英世・歌橋昭和  
大原将男・松園 裕・成沢達郎  
堀 正雄・井上康平・高島盛輝  
里見智正・松原 寛・坂本孝雄  
河野 徹・黒牧武夫・中川良平  
立花祺朗・高崎康弘・谷江澄子  
宮下幸夫・中島康次

昭和医大第一内科

吾々は以前に結核の化学療法と種々の刺戟療法との併用の意義を検討する目的で動物実験並びに臨床実験を行ない、その成績を本学会に於て報告した。

その結果を要約すると、動物実験上化学療法とツベル

クリンないしBCGこの併用効果が認められた。その際Middle-brook抗体は上昇し、ツベルクリン反応の減退が見られた。そこでツベルクリン療法と化学療法を行ないつつある結核患者に併用して見たところ、併用群は対照群に比し改善率が高かつた。同時にその際併用群ではMiddle-brook価の上昇するものが多く、特に改善者に力価上昇するものが多かつた。又ツベルクリン反応も症状改善者に減退するものが多かつた。

刺戟療法と下垂体副腎系にはかなりの関係があるものと思われるので、今回吾々はステロイド、ホルモンと化学療法との併用を試みた。

下垂体副腎皮質系ホルモン研究の最近における著しい進歩に伴い、この系統に属する各種ホルモンが広く臨床に応用せられている事は衆知のことである。

1958年Dexamethasoneの出現はHydrocortisonの190倍の抗炎症性作用を持ち、それに反し糖新生の面に於ては17倍に過ぎずと云われている。

結核症に対するこれ等ステロイドホルモンの使用は米国学派の慎重論に対し、ヨーロッパ学派に於ては、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎のみならず肺結核症全般に亘つて、積極的に抗結核剤との併用を行わんとする気運が見られる。我が国に於ても砂原等の研究、学研「副腎ホルモン」班の報告等、数多くの併用好結果例の報告が見られる。然しながら長期大量投与による生体防衛反応の阻害、抗体産生抑制、副腎皮質機能不全の招来等は危険な副作用として等閑視されて居ない。吾々は結核の化学療法と刺戟療法との併用の一連の研究として、各種抗結核剤使用患者にDexamethasoneを併用し、その病状経過を観察した。

#### 実験対象及び方法

治療対象は入院肺結核患者10名、年令は17~53才、男7名、女3名、内症例1, 3, 4, 7, 8は既往に於てSM, PAS, INAH等による標準的化学療法を半年以上の期間受け、化学療法に対する反応の不良例である。

抗結核剤としては4名にSM, PAS, INAHによる3者併用、2名にSM, PAS, 4名にPZA, INAHの併用療法を行なつた。

使用ホルモン、使用量及び使用期間は症例1より4迄オルガドロン、1日2mg、4週間、症例5より10迄、オルガドロン0.5mg、4週間、症例10は18日間使用した。

Dexamethasone投与前後に胸部X写、赤沈、血圧、ツベルクリン反応、喀痰中結核菌及び血中Na, K, Ca, Clを検査し、一部症例に赤血球凝集反応及びFavour型白血球溶解反応を検した。

代表的な症例を2, 3述べて見ると、はじめに症例は

肺結核症兼膿胸例で Dexamethasone 投与前 SM 100 mcg, PAS 10 mcg に耐性を示し, PZA, INAH 実施中であるが, 病状不変状態で毎日 38°C 前後の発熱あり赤沈高度促進し, ガフキー V 号, 隔日の胸腔穿刺により平均 80 cc の膿様滲出液を採取した患者である。

Dexamethasone 投与翌日より解熱, 胸腔滲出液は漸次減少し, 投与 1 週にして赤沈 1 時間値 22 mm と好転し, 一般状態も軽快なかでも食慾は著明に好転した。

投与経過中 2 日づつ 2 度の投薬中止により直ちに 39°C の発熱を見た。

以上, 体温, 食慾, 胸腔内滲出液には劇的な好転が見られたが, 赤沈は 4 週にして元に戻り, 胸部 X 線像に改善は見られず, 反つて胸部ラ音は増加した。

次は症例 3 で右上肺野に多房様の空洞あり Dexamethasone 投与により, 投与 2 日目より食慾好転し, 1 週目より咳嗽, 喀痰減少し, 一般状態の好転を思わしめたが, 赤沈は少しく促進し, 胸部ラ音は漸次増加, 喀痰中結核菌も ガフキー I 号より III 号となり, 投薬中止後 17 日目に大咯血が見られた。

次は症例 8 で右上肺野に空洞を有する浸潤あり, Dexamethasone 投与により食慾は好転し, 一般状態の好転が見られたが特に赤沈は 1 時間値, 使用前 100 mm 投与 1 週間 20 mm, 2 週間 7 mm, 3 週間 7 mm, 終了時 4 mm と改善が見られ, 喀痰中結核菌はガフキー V 号より陰性化した。

次に Dexamethasone 使用による経過を諸検査別に見ると, 赤沈の変動は好転 4 例(症例 7, 8, 9, 10), 悪化 1 例(症例 4), 不変 5 例この内には途中一時促進例も含まれる。

悪化の 1 例は Dexamethasone 投与により食慾は改善されたが, 胸部ラ音の増加した例であつた。

喀痰中結核菌は好転 2 例(症例 7, 8), ガフキー増加 3 例(症例 1, 3, 10), 不変 5 例。

菌の陽性化した 1 例は滲出性肋膜炎兼肺結核症の患者であり, 滲出液は急速に消失したが菌が陽化した。この例は中止後再びガフキー陰性化した。

ツ反応の変動に就いて見ると完全に陰性化したものはなく, 1 例(症例 2)に著明な減弱が見られた。この例は Dexamethasone 投与により一般状態著明に好転したものである。

他は殆んど変化なく, 投与量による差も見られなかつた。赤血球凝集反応は 1 例を除き全例に凝集価の増加が見られた。

白血球溶解反応は大むね大差はなかつたが若干溶解率の増加したのが見られた。

胸部 X 写所見は症例 7 の重症混合型及び症例 10 の滲

出性肋膜炎の 2 例に著明な改善が見られたが, 他 8 例はいずれも不変像を示した。自覚症に就いて見ると, 食慾は 10 例中 8 例(症例 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10)に改善が見られ, その他の 2 例は Dexamethasone 投与以前より食慾良好で投与中も良好を持続した。

咳嗽, 喀痰は症例 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 の 7 例に減少が認められた。

Dexamethasone 投与による無機質代謝に及ぼす影響は, 使用前, 使用後を比較し 1 日 0.5 mg 及び 2 mg の服用量では測定された無機物質の血清中濃度に一定した変化は認められなかつた。血圧に及ぼす影響は全例に血圧の上昇は認められなかつた。

### 考 按

ステロイドホルモンの炎症反応抑制は主として滲出抑制作用, 抗アレルギー作用, 抗毒素作用, 下熱作用によりなり, その滲出抑制作用は血管透過性の変化と考えられているが, 真下等はこの事は又抗結核剤の炎症部位到達を妨害していると考えて居る。振り返つて上述の成績より考察するに, 吾々の症例は今泉等の報告の如き急性中毒症状高度な患者は少く, 多く既往に於いて抗結核剤の投与を受け, 薬剤耐性を示すものも多く, 悪く安定した状態であつたためか食慾及び一般状態の好転は見られたが, X 写所見での著明好転は認められなかつた。

肋膜炎に対する治療を適応とすることは多くの研究者の一致した見解と云つて良く, 吾々の症例でも症例 1, 10, 特に症例 10 では滲出液の減少は急速且著明であつた。

すなわち適応の面から見ると, ステロイドホルモンと抗結核剤との併用の有効症例は肺結核症のうちでも急性型のもの, 慢性結核の急性悪化例や結核アレルギー異常亢進状態に属する限られた症例に対して頓挫療法として有効最小限の期間行なうべきで, 重症混合型や巨大空洞などの従来の諸処置に抵抗するものには多くの期待が持てないと考える。

1 日使用量についても上述成績より見て 2 mg 投与例には他覚所見の悪化を思わしめるものがあつたが, 0.5 mg 使用例では大体に於て良好な結果が認められた。

副作用の面に於てはアルカリ金属出納の失調は認められず, 又アルカリ金属に対し不都合な作用がない為に浮腫及び高血圧の発生も認められなかつた。

自覚的副作用としては, moon face, 不眠, 発疹は認められず, 1 例に当初上腹部不快感を訴えたのみであつた。

然し上述の如く自覚症状の改善にも拘らず過量投与によつて他覚症状の悪化を来すものがあるので充分の注意が必要であると考えた。

## (6) 肺結核症の抗結核剤と副腎皮質 ホルモンとの併用療法に於ける INH 血中濃度の変動に就いて

内藤比天夫・古賀久治・服部伴一郎  
里中道子・風間睦美・大島大知  
茨城県立中央病院

真下啓明・小笠原道夫・田寺 守  
加藤達雄・国井乙彦  
東京大学田坂内科

私達は肺結核入院患者 21 名に対し INH とブレドニ  
ソロン、トリアムシノロンの内服、ハイドロコチゾン  
の胸腔内注入、スルキシン、グルコサミン等と併用し、  
INH 血中濃度への影響と併せてツ反、血沈、MDR 電解  
質、尿-17-KS、血清蛋白分割に及ぼす影響を観察し、  
知見を得たので報告する。

症例は学研分類による B 型 5, C 型 11, D 型 1, F  
型 1, Ple 1, T 1, Plr. 1, 計 21 例である。

測定方法: Kelly-Poet 法による総 INH 量と微生物  
学的方法による遊離 INH 量とを比較した。採血前 24  
時間抗結核剤の投薬を中止し採血日には午前 9 時に試験  
薬剤 (INH 0.2 g) を内服させ 2 時間, 4 時間, 6 時間  
後に夫々無菌的に採血し実験に供した。なお INH 以外  
の併用薬剤の影響を抑制するために PABA 10 mcg/cc  
を培地中に混入した。血沈, ツ反, MDR 等については  
副腎皮質ホルモン使用開始前と開始後 2 週間毎に測定追  
求した。

### I. INH 血中濃度について

#### (A) 遊離 INH 量

(1) INH 単独の場合: 2 時間値の平均値は 2.45  
mcg/cc, 6 時間値は 0.6 mcg/cc である。これを男女別  
に比較すると, 男子では 2 時間値 2.4 mcg/cc, 6 時間  
値 0.67 mcg/cc で女子では 2 時間値 1.76 mcg/cc, 6 時  
間値 0.24 mcg/cc で女子は男子に比し 2 時間値も 6 時  
間値も共に低い。

(2) INH とバス併用の場合: 2 時間値の平均値は  
2.1 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 0.65 mcg/cc である。  
これを男女別に比較すると男子は 2 時間値 2.1 mcg/cc,  
6 時間値 0.5 mcg/cc, 女子は 2 時間値 2.12 mcg/cc,  
6 時間値 0.8 mcg/cc で男女の差は認められない。

(3) INH とブレドニソロン併用の場合: 2 時間値  
の平均値は 2.3 mcg/cc, 6 時間値は 0.44 mcg/cc であ  
る。これを男女別に比較すると, 男子は 2 時間値 2.1  
mcg/cc, 6 時間値 0.4 mcg/cc, 女子では 2 時間値 2 mcg/

cc, 6 時間値 0.6 mcg/cc で男女の差は少ない。すなわち,  
INH 単独とブレドニソロン併用の場合とは有意の差は  
認めない。

(4) INH とグルコサミン併用の場合: 2 時間値の  
平均値は 2.6 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 0.75 mcg/cc  
である。これを男女別に比較すると, 男子は 2 時間値の平  
均 2.9 mcg/cc, 6 時間値の平均 0.88 mcg/cc で女子で  
は 2 時間の平均値 2 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 0.9  
mcg/cc で男子の方が INH 単独と比して少々高い様に  
思われる。

(5) INH とスルキシン併用の場合: 2 時間値の平  
均値は 2.2 mcg/cc, 6 時間値の平均は 0.62 mcg/cc で,  
INH 単独とスルキシン併用の場合と有意の差を認めな  
かった。

#### (B) 総 INH 量

(1) INH 単独の場合: 2 時間値の平均値は 5.08  
mcg/cc, 6 時間値の平均値は 3.87 mcg/cc である。こ  
れを男女別に見ると, 男子では 2 時間値の平均は 5.38  
mcg/cc, 6 時間値の平均は 3.05 mcg/cc で, 女子は男  
子に比し低い様に思われる。

(2) INH とバス併用の場合: 2 時間値の平均値は  
4.84 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 3.46 mcg/cc である。  
これを男女別に見ると, 男子では 2 時間値の平均値は  
6.0 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 4 mcg/cc, 女子では  
2 時間 4.35 mcg/cc, 6 時間 3.3 mcg/cc で女子は男子  
に比し低い様に思われる。

(3) INH とブレドニソロン併用の場合: 2 時間値  
の平均値は 4.6 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 3.2 mcg/cc  
である。これを男女別に比較すると, 男子では 2 時間  
5.07 mcg/cc, 6 時間 2.98 mcg/cc で, 女子では 2 時間  
値の平均値 5.25 mcg/cc, 6 時間で 4.15 mcg である。  
INH 単独とブレドニソロン併用の場合とは有意の差は  
ない様に思う。

(4) INH とグルコサミン併用の場合: 2 時間値の  
平均値は 5.27 mcg/cc, 6 時間値の平均値 4.8 mcg/cc  
である。これを男女別に比較すると, 男子では 2 時間の  
平均値 5.67 mcg/cc, 6 時間の平均値 5.52 mcg/cc で  
女子では 2 時間 3.35 mcg/cc, 6 時間 3.8 mcg/cc で  
女子は男子に比し低い。

(5) INH とスルキシン併用の場合: 2 時間値の平  
均値は 5.3 mcg/cc, 6 時間値の平均値は 4.86 mcg/cc  
で INH 単独と併用の場合有意の差は認められない。

以上を総括すると, Kelly-Poet 法にて測定した総 INH  
量の 2 時間値は 3.5~6.5 mcg/cc で生物学的方法で測  
定した遊離 INH 量 1.6~3.2 mcg/cc に比し, かなり  
高値を示す。この両者の差は血中に於ける抱合型または

結合型と考えられる。すなわち INH を経口投与した場合血中に出現する INH は遊離型のみならず諸種の代謝型も存在するものと考えられる。次に病型による血中濃度の差は D 型、F 型が低い様に思われる。血沈 (1 時間値) との関係は、初めより正常範囲のものが多く 10 mm 以内の者では 2 時間 3.2~1.6 mcg/cc, 6 時間後で 1.6~0 mcg/cc 内にあつた。副腎皮質ホルモン又はスルキシン併用の場合は遊離 INH, 総 INH 共に併用による著明な影響は認めなかつた。グルコサミンによる影響は濃度の急速低下を阻止し血中総 INH 量の上昇持続を認める。

## II. 副腎皮質ホルモンの血清蛋白分劃に及ぼす影響

副腎皮質ホルモン使用開始前に観察し得た 10 例で TP に就いて見ると、6.2~7.1 の間にあり、その経過を見ると症状の改善と相俟つて TP は上昇し正常値に近づいている。 $\alpha$ -G1 は一定の傾向を有せず、 $\beta$ -G1 は一旦上昇後、漸次低下する。 $\gamma$ -G1 は略々正常値に近い者 2 例、23.4% 迄の軽症例と目される者が 5 例、30% 前後の中等症の者が 2 例で其の経過を見ると使用中稍々低下し終了後再び上昇の形をとる。

## III. 副腎皮質ホルモンの血清電解質に及ぼす影響

肺結核症では血清 Na と Cl が低下するといわれるが副腎皮質ホルモン併用前後の電解質の変動は使用前 Na は 140 mEq/L 以下の低い者 3 例、その他の 6 例は正常値にあり Cl では 100 mEq/L 前後の正常の者多く 115 mEq/L 以上の高い者 1 例、K は大凡正常で低値を示す者もあつた。電解質の変動の経過を見ると Na は低い者も使用開始と共に漸次上昇、正常値に近づく傾向にあり K は稍々上昇変動少いものが多く Cl は一定の傾向を示さない。

## IV. 副腎皮質ホルモン併用時の尿-17-KS に就いて

一般に尿-17-KS はプレドニソロン併用前からその値は正常値より低く 1.44~6.57 mg/day で 3~4 mg/day の者が多かつた。その併用開始後一旦下降し途中上昇再び下降するものが多かつた。

## V. 副腎皮質ホルモン併用時のツ反応

ツ反応はプレドニソロン併用開始後は減弱ないし不変を示した。

## VI. 副腎皮質ホルモンと MDR の関係

MDR はプレドニソロン併用者では使用開始後、上昇不変の者もあるが終了後、上昇を見たものが多く 1 例終始 (一) の者があつた。化学療法のための者では漸減又は不変の傾向を示した。

## VII. 考 察

INH の測定方法として化学的方法と生物学的方法の何れの方法によるも INH は生体内で比較的速かに非活性化され Hydrazon 型と Acetyl 型に変化し、遊離の

INH 及び Hydrazon 型のみを目標とする生物学的方法と化学的方法を用いてその間の消息を見た。INH を経口的に投与すると 1~2 時間で最高となり 4 時間で下降する者と 2~4 時間で差のないものが多い様に考えられる。INH 単独及び併用共に著しい個人差があり併用薬剤の差による影響は著しくなかつた。

## VIII. 結 語

INH 単独では 2 時間 0.4~3.2 mcg, 6 時間 0~0.4 mcg の者が多く、バス併用では 2 時間 0.8~3.2 mcg, 6 時間 0.4~1.6 mcg/cc, グルコサミンでは 2 時間 0.8~3.2 mcg, 6 時間 0.4~1.6 mcg/cc で総 INH 量は著明に増加する。スルキシンでは 2 時間 1.6~3.2 mcg, 6 時間 0.4~0.8 mcg/cc に分布している。INH 単独及び併用共著しい個人差あり病型間による血中濃度には大差がなかつた。尿-17-KS はプレドニソロン併用開始後下降上昇下降と波を描く者が多かつた。MDR も非併用者に比し上昇を見た。

## (7) 家兎実験的結核症に及ぼす副腎ステロイドの影響

(結核菌血症及び臓器病変について)

三方一 沢・長谷川 弥人・勝 正 孝  
佐伯 孝男・荒井 和彦・萩原 節雄  
朝 倉 宏・野 添 昇

慶応義塾大学医学部三方内科

実験的結核症に及ぼす副腎ステロイドの影響については、各種実験が行なわれているが、我々は主として、その菌血症に対する影響と臓器病変について観察した。

〔実験動物〕 ツ反陰性の 2.5 kg 前後の雄性家兎 21 羽を使用した。

〔菌株〕 Kirchner 培地 2 週培養の牛型 Ravenel 株の 0.5 mg を 1 cc の生食水に均等浮游液とせる菌液を耳静脈より接種。

〔副腎ステロイド〕 コーチゾンアセテート (以下、「コ」と略す) 筋注法を用いた。

〔実験方法〕

すべての家兎につき、菌接種後 4 時間、24 時間、以後毎日 2 cc 採血培養した。一部は菌接種 4 時間後迄 30 分置きに採血培養した。家兎を 3 群に分け A 群は菌接種 5 日前より、「コ」1 日 10 mg を 10 日間使用し、4 週後屠殺剖検した。B 群は菌接種 5 日前より同様「コ」1 日 10 mg を 10 死亡迄使用し、この群は第 3 週目に相次いで死亡した。C 群は菌接種のみの対照とし、A に揃え 4 週で剖検する C<sub>1</sub> と B に揃え 3 週にて剖検する C<sub>2</sub> に分けた。