

日本化学療法学会第9回総会一般講演要旨

昭和 36 年 6 月 2 日 (第 1 日)

(1) フリードレンデル桿菌性肺炎に 関する研究 第 1 報

臨床例ならびに感染実験

村上精次・塩川優一・池本秀雄

寺田文夫・中沢信八

順天堂大学第 1 内科

近來化学療法の発達と共に肺炎の治療は目覚ましい進歩をとげたがフリードレンデル桿菌性肺炎(以下「フ菌肺炎」と略す)は症例は少いとはいえ、なお経過は短く、激烈な症状を呈し、高い死亡率を示している。本邦における本症の報告は意外に少く、戦前は僅か数例で戦後も熊谷氏等の報告を除いては 1 例報告が数氏によつてなされているにすぎない。このうち急性型でしかも剖検を行なつたものは更に少い。我々は最近貴重な症例を経験しそれに基づいて 2, 3 の実験を行なつたので報告する。症例は剖検時純培養の如くフ菌を証明した 2 例, うち 1 例は生前に診断をなし得たものであり、第 3 例は本症の疑いにて目下なお検索中のものである。

〔現病歴〕 第 1 例は 30 才男、靴修理工、生来扁桃腺腫大があつたが、急に発熱呼吸困難を来し、耳鼻科へ急患にて来院、気管切開を行なわんとしたところ胸部レ線で肺炎の像を認めたので即日当内科へ転科した。第 2 例は 65 才女、九州より東京の旅行中に突然胸痛、次いで漸次呼吸困難を訴える様になり入院。第 3 例は 63 才男、カメラ材料卸、粘稠な喀痰と呼吸困難を主訴として入院した。経過は 3 例共短かく殊に第 1 例、第 2 例は入院後 3 日以内に死亡している。胸部レ線は第 1 例、第 2 例は右肺上、中野に亘つて濃厚な陰影を示す大葉性肺炎の像で、第 3 例では両肺の中及び下野に陰影を示す気管支肺炎の像を認めた。第 1 例では生前喀痰中よりフ菌を培養にて検出した。

〔剖検所見〕 第 1 例は全肺、第 2 例は両側共下葉の一部を除く全肺野に灰白肝変期肺炎の像を呈している。脾臓は第 1, 2 例共軽度の伝染脾、肝は 2 例共軽度の濁潤腫脹、うつ血。腎にても同様の所見を認めた。なお第 1 例では右側頸部に扁桃腺に関係なく鳩卵大の血管に富む神経線維腫を認めた。組織学的には第 1 例では肺胞壁毛細管には高度の充血、出血があり、肺胞には線維素の滲出はごく少く白血球の滲出はむしろ多いのが認められ

た。第 2 例ではその他に肺胞内はフ菌を食食せる HENKE のいう、いわゆる große blasige Zellen (大泡状細胞) によつて充されている。

〔実験〕 東京国立第 2 病院 土屋氏より分与されたフ菌を含み 6 株のフ菌に就いてデイスクスによる感受性試験を行なつたが、その成績は有効とされているストレプトマイシンは長尾株を除いて無効で、カナマイシンは全例に、テトラサイクリンは岡部株を除いて甚だ有効であり、クロランフェエコールは太田株、90 株、長尾株、馬場株に有効で、サルファ剤は太田株、90 株に有効であり、ポリミキシン B は長尾、馬場株に甚だ有効であつた。4 株に就いて 10^{-2} mg/cc, 10^{-4} mg/cc の菌浮遊液 0.25 cc を腹腔内注射して毒力試験を行なつた結果 90 株、太田株に強い毒性のあることが判明した。次いで我々はエーテルで麻酔した 13 g 雄性マウスの胃内に異なる菌株を用い種々の菌量を注入した所、太田株では高い死亡率を示し開胸の結果肺に膿瘍の形成をみ、逆培養にて莢膜を有するフ菌を多数検出した。次いで毒力の最も強い太田株 3 mg/cc の菌浮遊液 0.25 cc を各群 6 匹のマウスを用いて胃内に注入し 2 時間後、6 時間後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、96 時間後、168 時間後と時間を追つて殺りくし、開胸後胸膜腔、肺の肉眼的病変を検索し、次いで培養を行ない、併せて心血の培養も行なつた。その結果 48 時間後に著しい変化がみられ、肺膿瘍が認められたものは 6 匹中 3 匹、72 時間後 6 匹中 1 匹で他には認められず、胸膜腔、肺に肉眼的変化のあつたものにては胸膜腔、肺臓は勿論のこと心血の培養も陽性であつた。

我々の胃内注入法による感染実験は経鼻接種や、EPS-TEIN の口腔内気管注入などに比すれば感染率は少いが肺炎の形成がゆるやかで自然感染に近い印象を受け実験の目的によつては推奨されうものと思う。なお時間的に殺りくしたマウスの組織標本を検査してこの点を再検討したいと考えている。

本菌はいわゆる弱毒菌であるとされているにも拘らず肺炎の臨床像は激烈で且つ速かであるという点も検討する必要がある。更に試験管内で有効な薬剤が多いにも拘らず、今日なお非常に高い死亡率を示していることについては病気にみられる濃厚且つ粘着な滲出物が薬剤の浸透を妨げていることが重要な原因と思われるがこれ等の対策についても検討すべきものと考えている。

(2) 感染巣内における細菌の動態

上田 泰・長谷川勢・田所博之
松本文夫・中村 昇・斎藤 篤
酒井 紀

東京慈恵会医科大学上田内科

組織内細菌、特に病原性球菌に関して螢光顕微鏡法で深く追究した研究は殆んどない。我々はさきに本法を用いて感染巣組織内細菌の検索をおこなった結果、脳、心、肺、肝、腎、腸等の臓器組織内に細菌と思われる黄色の美しい螢光を発する微小体を証明した。そこでさらに進んで実験的肺感染症マウスを用いて病原性ブドウ球菌(真中株)の感染巣内における動態及び抗生剤、ステロイド使用による細菌の態度について検討を加えたところ、興味ある所見を得いのでここに報告する。

実験動物: 近交系マウス dd

感染菌: ブドウ球菌(真中株)

実験方法: 経鼻感染

治療薬剤: Penicillin (以下、Pc と略す)

Dimethoxyphenyl Penicillin (DMP-Pc)

Dexamethazon

細菌の動態:

大部分の細菌は細気管支より組織内に入るが一部はいつたん血管内に入りさらに組織に侵入する。ごく少数の菌だけが肺胞まで達する。気管支、血管、肺胞内に認められる細菌は必ずしもブドウの房状を呈せず、むしろ双球状、桿菌状、連鎖状を呈するものが多い。細菌は組織内に入ると集合した形態をとるようになる。この時組織では必ずしも細胞浸潤等の反応は起つておらず、あつても軽度である。これからさき細菌の形態は3つの型をとる様に観察された。第1の型は細菌の増殖が強く、細菌は大きな集合体を形成し周囲は細胞浸潤で厚く囲まれている。この状態までのものはステロイド併用例の初期にみられる場合が多い。しかもこれ等の集合体は1~2コぐらいしかない場合が普通である。これに反し死亡例(Pc 単独使用例)ではさらに進行して大小様々の集合体が組織内に散在している。

第2の型は円形細胞と細菌が混然と存在しており、細菌は集合体を形成せず、螢光も弱く、黄緑色、緑色を呈するものが多い。これらがさらに進むと細胞浸潤のみとなり細菌はほとんどみられなくなる様である。第3の型は細菌は小さな集合体を形成し血管、気管支周囲、間質に散在してみられ、多くの場合周囲の組織には著明な変化を認めない。集合体は約10~20コの細菌よりなり個々の菌体を判別することは必ずしも容易でない。この様

な型はステロイド併用例のおそい時期、その他の例では炎症の進行が止つたと考えられる時期に多く認められた。

組織所見と抗生剤との関係

無処置群では組織変化は初めそれほど著明ではないが次第に強い変化を示す様になつた。Pc, DMP-Pc 治療群では初め著明な変化を示し、経過するにつれて軽減していつた。Pc と Dexamethazon 併用群では初めかなり著明な変化を示すが次第に改善され、Pc 単独治療群よりな常に変化が少なくなつた。DMP-Pc と Dexamethazon 併用群では初めから軽度の変化しか示さなかつた。本実験ではPc 群で4例、DMP-Pc 群で1例死亡している。

考察及び結論

我々は以上の結果より体組織内に入つた細菌は一定の段階までは同一の発育、形態を示すがそれ以後は組織の反応、薬剤等の使用により様々の形態をとり最後に前に述べた3つの型に夫々到達するのではないかと推察される。抗生剤の使用については細菌に感受性のある薬剤の場合ステロイドを併用するのが最も有効であることが組織所見及び細菌の動態においても実証された。抗生剤単独使用の例で初期においては無処置群にくらべ著明な組織変化を示し、経過と共に使用例では軽減し、無処置群では次第に増悪していつた。これは非常に興味ある所見であるのでさらに追究をかさね報告したいと考える。

(3) 呼吸器アスペルギルス症よりの分離菌について

上田 英雄・福島 孝吉

佐々隆之・大塚 恭生

東大上田内科

玉置昭英・増田真一郎・福村 豊

三井厚生病院内科

昭和32年より昭和35年までに東大医学部第二内科及び三井厚生病院内科に入院した呼吸器アスペルギルス症の患者より分離した菌種は *Aspergillus fumigatus* 5種、*Aspergillus restrictus* 1種及び *Aspergillus flavus* 1種であつた。

各菌種の生体内に於ける形態は、先づ体外に排泄された菌塊から観察する事が出来る。

Aspergillus flavus は褐色米粒大の菌塊として喀出され、その組織像は緻密に織られた菌糸よりなり、一部にしゃもじ型で胞子の大きい脂肪頭を認めた。

Aspergillus restrictus も褐色の菌塊として喀出され、その組織像に胞子頭を認めた。

Aspergillus fumigatus による胸腔よりの菌苔は矢張り褐色で、その組織像は緻密に織られた菌糸よりなっていた。

Aspergillus 各菌種の培地上に於ける形態を巨大培養及びスライド培養から観察した。

サブロー-寒天平板培地上で *Aspergillus flavus* は黄緑色を帯び Zonation と Sectering を見た。スライド培養では特有な大型の胞子頭を見た。同様に *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus fumigatus* についても観察した。

次に *Aspergillus* 5 株の菌力をマウスの生存率で比較した。*Aspergillus fumigatus* 千吉良株、富本株及び *Aspergillus restrictus* 小野株の菌力が稍々強く、*Aspergillus flavus* 金森株及び *Aspergillus fumigatus* 木村株が稍々弱い菌力であつた。

各種抗真菌剤に対する感性を測定すると、各菌株とも略々似た成績が得られた。即ち Amphotericin B は 1.5 mcg/cc ~ 8.0 mcg/cc, Nystatin は 50 ~ 250 mcg/cc, Trichomycin 25 ~ 500 mcg/cc, Variotin 0.63 ~ 40 u/cc であつた。

又 *Aspergillus fumigatus* 及び *Aspergillus flavus* で Amphotericin B の恒量継代培養を繰返したところ、急激な耐性の上昇を認めた。

動物実験に於いても Amphotericin B 投与量の増加と共に急速な耐性の上昇と同時に Nystatin, Trichomycin にも交叉耐性を認めた。臨床例に於いても Amphotericin B による治療の継続と共に急速に耐性の上昇を認めた。

(4) 組織培養によるクリプトコッカスの発育に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響

上塚 昭・杉本 裕・日高 治

田中静司・奥山 司・北本 治

東京大学伝染病研究所

岩 田 和 夫

東京大学細菌学教室

副腎皮質ホルモンの投与後に真菌症が発症し悪化する症例は、最近しばしば報告され、動物実験によつても死亡率の上昇、病理組織学的変化が著明となるといわれるが、試験管内の実験、とくに組織培養法によるクリプトコッカスの細胞内および組織培養液中の発育に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響については実験が少い。

われわれは HeLa 細胞およびサル腎上皮細胞の組織培養を行ない、*C. neoformans* を接種し、同時に Hydrocortisone sodium succinate の種々の濃度を添加し、一

定時間後に細胞内および組織培養液中の生菌数をサブロー-寒天平板培養法により測定すると、HeLa 細胞内の生菌数は Hydrocortisone 25 ~ 200 mcg/ml の濃度において、対照よりはるかに多く、400 mcg/ml 以上では細胞脱落のためやや少い。組織培養液中の生菌数は、200 mcg/ml 以上で増加の傾向がみられた。同様の実験をタンザク培養による染色標本によつて *C. neoformans* の発育程度をみても著明な差を認めた。

次にサブロー培地を用い、*C. neoformans* のしんとろ培養を行ない、種々の濃度の Hydrocortisone が発育度に及ぼす影響および Trichomycin と Hydrocortisone 併用の場合の発育度を吸光度によつてみると、Hydrocortisone のみによつても軽度の発育促進作用がみられるが、Trichomycin 0.25 ~ 1.0 mcg/ml との併用では、明かに抗かび作用の低下がみられた。Hydrocortisone と Trichomycin 併用の場合、HeLa 細胞内の *C. neoformans* 生菌数を接種後 5 日目に測定すると、Trichomycin 単独 0.12 ~ 1.0 mcg/ml の濃度における生菌数にくらべて、Hydrocortisone 200 mcg/ml を加えると明かに増加するのを認めた。組織培養液中の場合にも Hydrocortisone により、著るしい抗かび作用の低下がみられた。また Hydrocortisone を *C. neoformans* 接種前 24 時間に添加すると、接種と同時に添加の場合に比して細胞内生菌数が多く、接種後 24 時間に Hydrocortisone を添加した場合には、同時添加の場合に較べて組織培養中の生菌数は少なかつた。他のポリエン系抗かび剤 Amphotericin B においても同様の実験を行ない、同じ結果をえた。

以上のごとく Hydrocortisone を添加することにより、細胞内の *C. neoformans* 生菌数は増加し、ポリエン系抗かび剤の抗かび作用が低下する傾向が認められた。

(5) 副腎ステロイド療法の感染誘発例について

三方一沢・長谷川弥人・勝 正孝

柳沢松男・榎 本 新 市・野村清通

大久保 宏・中山昇二・武田 宏

入交昭一郎

慶大三方内科

我々は各種疾患 348 例に副腎ステロイド(「副ス」)療法を行ない、113 例に種々なる副作用を認めた。今回は特に重視すべき副作用の 1 つである感染誘発例について報告する。

症例は 12 例 (3.4%) で、菌血症 3 例、結核の増悪 5 例、髄膜炎、皮下膿瘍、顎骨骨膜炎、歯銀炎各 1 例であつた。原因菌はブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌その

他であり、一般に耐性菌の傾向があつた。症状は全般にやや軽く、その発見には特に注意が必要であつた。つぎに 2, 3 の症例について述べる。

第 1 例は 37 才の男子。亜急性細菌性心内膜炎の疑いで入院し、数回動静脈血培養で陰性であつたが、抗生剤と「副ス」併用に際し、菌誘発の目的でデキサメサゾン を 3 日間先行せしめて、その間特に血液培養を入念に実施したところ、「副ス」投与後 2 日目の動静脈血からミクロコッカスを検出した例である。

第 2 例は 51 才の男子。肺結核に全身中毒疹を合併して入院し、中毒疹に対してデキサメサゾン 2mg より漸減し、同時にクロランフェニコール、オレアンドマイシンを併用したところ、20 日後に他側にシュエプをきたし、また後頭部にペニシリン、クロランフェニコール、エリスロマイシンに耐性のブドウ球菌による膿瘍が発生した。そこでストレプトマイシン 1 日 1g、ディメトキシフェニールペニシリン 1 日 3g の投与によりそれぞれ治癒せしめ得た例である。

第 3 例は 28 才の女子。紅斑性狼瘡で長期間「副ス」と経口ペニシリンを併用し、経過良好であつたが、胸内苦悶、嘔気等の自覚症の関係上、メチルプレドニソロンをデキサメサゾンに変更したところ、2 日目より高熱とともにペニシリン耐性の腸球菌による劇烈なる下顎骨骨膜炎を誘発した例で、クロランフェニコール、オレアンドマイシン、ストレプトマイシン各 1 日 1g の強力なる化学療法を実施し、同時にメチルプレドニソロンを増量して使用したところ、急速に好転した例である。

以上 12 例を通覧し、感染症の誘発上特に注意すべきことは、(1)「副ス」による症状隠い作用のあるため発見が遅れることがある。(2)「副ス」の投与期間については、長期使用例に多くみられたが比較的早期にもみられる(12 例中、3 例は 1 週以内、2 例は 2 週以内)。(3)「副ス」に抗生剤を併用している際でも、その抗生剤に無効或いは耐性菌等による感染がおこる。(4)感染症を誘発した際には、直ちに強力なる化学療法を実施するとともに、「副ス」の急激なる中止は急性副腎不全をきたす危険があるのでむしろ増量もしくは新規併用の必要がある。

(6) トリコマイシンの毒性に関する実験的研究

鈴木成美・中谷俊介・重松保弘

鈴木能孝・小上沢彰敏

京都府立医科大学微生物学教室

われわれはトリコマイシン (Tm) の毒性に関する組

織学的研究を行ない次の結果を得た。

1) 先ず成熟家兎耳静脈内に Tm 食塩水溶液の大量 (2,000 u/kg) を毎日 1 回 10 日間連続注射せる家兎は 9 匹中 6 匹の死亡を、Tm 1,000 u/kg を毎日 1 回 10 日間静注せる家兎は 7 匹中 2 匹の死亡を認めた。

2) 病理組織学的検査の結果では Tm 中毒死家兎の脳、肺臓、肝臓、脾臓および腎臓では強い血管の鬱血、脳細胞、腎細尿管上皮細胞、肝細胞などでは軽度の変性像を認め、肝臓および脾臓には多量のヘモグデリン沈着があり、脳に強い浮腫を認めた。

3) これら内臓組織の超薄切片標本の電顕所見では脾臓細胞に空胞形成、糸粒体の変性を認め、肝実質細胞に著明な空胞化ならびに変性像が見られ、腎上皮細胞の細胞質は崩壊著しく、空胞形成も著明で、肺上皮細胞では著明な鬱血の結果、多数の赤血球ならびに白血球の切片像が認められた。

(7) 結核菌に対する INH の作用機序

今野 淳・長山英男・岡 捨己

東北大学抗酸菌病研究所

イソニコチン酸ヒドラジッドが抗結核剤として発見されて以来数多くの研究がなされて来たが、未だその作用機序は解明されていない。われわれは C^{14} INH を用いて人型結核菌の C^{14} INH のとりこみを測定し、更に菌体内のどの部分に入つたかを追求した。方法としては人型結核菌 H₃₇RaINH 感性菌及び耐性菌をソートン培地に 2 週間表面培養し、それに C^{14} INH (カルボニールラベル, 1.29 mc/m mol) を 1 mcg/ml になるように培地に無菌的に入れ、更に 5 日間培養した。5 日後菌を濾過し 0.2 % Tween 80 水溶液で菌を約 10 回洗滌する。菌は 60 °C 1 時間滅菌した後更に乾燥し、放射能を Gas flow counter で測定した。更に菌体に 10 倍量の水を加え 80 °C 20 分間抽出し、その抽出液をエタノール酢酸及びブタノール、メタノール、水を展開剤としてペーパークロマトグラフィーを行なつた。菌体の DPN ニコチン酸、ニコチンアミドの証明法として *Lactobacillus arabinosus* を用いて Bioautography を行なつた。更にペーパークロマトグラフィーで展開したものについて Gas flow counter でどの R_f 位に放射能が存在するかを見た。対照として DPN のニコチンアミドを C^{14} INH で exchange せしめた D- C^{14} INH-N を酵素学的に合成して同じようにペーパークロマトグラフィーを行なつて比較した。D- C^{14} INH-N は豚脳 DPNase により多量の DPN と C^{14} INH を反応させて合成した。又 DPN の構

成分である隣とリボースも夫々ペーパー上で定性した。その結果 INH 感性菌の C^{14} INH のとりこみは乾燥菌 10 mg に対し 639 cpm で耐性菌は 54 cpm にすぎなかつた。感性菌の抽出液では Bioautogram によりエタノール醋酸では R_f 0.45, ブタノール, メタノール, 水では R_f 0 に DPN が検出され, 同時に放射能もその部分にある事が Gas flow counter で確かめられた。DPN に相当する部分以外には放射能は認められなかつた。コントロールとしての合成 $D-C^{14}$ INH を同じようにペーパークロマトグラフィーを行なうとやはりエタノール醋酸では R_f 0.45 にブタノール, メタノール, 水では R_f 0 に放射能が検出された。又合成 $D-C^{14}$ INH-N を塩酸で加水分解して INH を分離しエタノール, 醋酸で展開すると, INH の場所, 即ち R_f 0.75 に count が検出される。菌の抽出液を加水分解して同じように処理するとやはり R_f 0.75 に count が検出される。DPN の構成部分である隣及びリボースも同じようにエタノール醋酸で展開したものには R_f 0.45 に存在する事が確認された。以上の事より結核菌に INH を作用させると結核菌の DPN のニコチンアミドが INH と exchange して D -INH-N が生成される事が証明された。

(8) 尿中 INH 及びその代謝物質に就いて

津野田 誠・上野 直昭
熊本大学河盛内科

私共は結核患者について, 内服された INH 及びその代謝物質の尿への排泄状況を検討した結果, 1, 2 の知見を得たので報告する。

方法は患者原尿につきペーパークロマトグラフ法を用いた。即ちペーパーは東洋濾紙 No. 50 を用い, 溶媒は 1 次元展開では酢酸, n -ブタノール, 水 (4:1:5) を, 2 次元展開では 10% アンモニア, n -ブタノール (2:10) を使用し, 上昇法を行なつた。発色試薬は主としてエールリッヒの p -demethylaminobenzaldehyde 試薬を用い, その他にアンモニア性硝酸銀, トリクロールベンゼン等の試薬を必要に応じて用い, 一方螢光観察も併せて行なつた。又 INH のスポットの検討には 2 次元展開法, 高圧濾紙電気泳動法, スポットの抽出液による結核菌に対する抗菌力の検討等を併せ行なつた。患者尿は原尿 0.01 cc を原点に着けた。

薬剤内服の方法は, INH は 0.6 g を 3×1 とし, PAS は 10 g を 4×1 , S.I. は 2 g を 2×1 , A.A. は 0.2 g を 2×1 として夫々内服させた。薬剤併用は INH-PAS 群 6 例, INH-S.I. 群 6 例, INH-A.A. 群 5 例の 3 群と

し, 各群につき INH 単独投与及び併用の実験を行なつた。その採尿期間は内服中止後 6 日間で, 早朝尿を採り実験に供した。

実験成績について述べると, ペーパー上にはエールリッヒの試薬により, 常に 4~10 コ以上のスポットを得るが, INH, Ac-INH, GI-INH の試料を尿に加え, 展開して得られる各々のスポットの R_f は INH 0.56, Ac-INH 0.61, GI-INH 0.31 となる。

さて実際に患者に就いて見ると, INH 単独及び他薬剤併用の何れの場合にも, 内服中止後 24~48 時間以上にわたり, INH の排泄が認められる例が相当例あるので, 今回は主にこの INH のスポットと考えられるものを検討してみた。まず, 2 次元展開を行なうと, このスポットは R_f で単一のスポットを与える。更にこのスポットを抽出して, 高圧濾紙電気泳動を行なつても, 他の成分の分離は認めず, 同様な抽出物について直立拡散法により結核菌 ($H_{37}R_v$) に対する抗菌力を調べた所, 0.125 mcg/cc 以下ではあるが, 対照に比しては明かに阻止帯の拡大を認めた。又 INH 内服患者尿につき, INH を加え同様な検討を行なつたが, 矛盾しない結果を得たので, INH 内服中止後の尿より得たこのスポットは, INH によるものと考えられる。この様に INH 内服中止後も, 尚 INH が尿中にかなりの間排泄されるので, その排泄延長に対して, PAS, S.I., A.A. の併用が, どのような影響を与えるかを薬剤別にみて見ると次の様になる。

(1) PAS の場合は 6 例につき観察した。即ち鳥〇に於てのみ, 単独と併用との間に差を見ないが, 小〇田では単独の場合は容器破損のため第 1, 2 日は不明であるが第 3 日以後 (一) であるのに対し, 併用では 5 日目まで (±) 程の排泄を認める。以下同様に, 症例の順に見ると単独で 3 日間認めたものが, 併用で 4 日間となり, 2 日間のものが 5 日間, 2 日間のものが 4 日間, 2 日間のものが同様に 4 日間と夫々排泄の延長を認める。

(2) 次に S.I. 併用例では, 単独と併用の間に差が認められない。

(3) A.A. 併用の場合は, PAS 程著明な排泄延長は認めないが, 個々の例についてみると 1~2 日の延長が認められるので, A.A. も延長せしめる傾向がある様に思われる。

尚, 本実験中, エールリッヒ試薬による INH の発色は型の如く行なつた後, 日数と共に徐々に増加し約 3~4 週で最もよく呈色することを観察したので併せて報告する。

以上の成績より内服された INH は, その大部分が比較的速かに尿中に排泄されるに致らず, その一部が体内

に蓄積せられ、徐々に体内で遊離し、尿中へ排泄せられる事が考えられるが、その機構に就いては、私共はまだ知見を得て居ないので、今後検討したい。

(9) 非病原性抗酸性菌を検定菌とする寒天平板拡散法による INH 活性濃度測定法ならびに測定成績 (第3報)

金 沢 裕・倉 又 利 夫

新潟鉄道病院

私どもは昨年の本学会総会で、非病原性抗酸性菌 *M. Grass* 株を検定菌として、市販の粉末寒天培地を用い、薄層カップ法を応用し、2 日以内に完了し得る INH 生物学的活性濃度測定法を考案し、その実験条件、実験誤差及び INH 不活性化型式の判定に役立つことを報告した。

今回はさらに 2, 3 の実験条件について検査し、測定精度を上げることが出来たので報告する。

1) 培地は KIRCHNER 寒天培地、DUBOS 寒天培地、私どもの処方した感性ディスク用培地が用いられ、普通寒天培地は不適であること、グリセリン 2% 含有、pH 7.8 程度で精度の良いことを確認した。

2) 接種法としてはガラス玉を用いる表面接種法を行なっていたが、さらに次の様な方法が好適なことを知った。あらかじめ分注した 4 ml の寒天平板上に、接種寒天 2~3 ml を注加し全面にゆきわたらせ、直ちにシャーレを立てて余分の寒天をそぎ出し、又はピペットで吸い出し、Base Layer 上に薄く菌を均等接種し、阻止円の鮮明度を増すことが出来た。

私どもは本法を、フィルム接種薄層カップ法とよんでいるが、これは他の抗生剤の微量測定に有用な方法であると考えられ、私どもの報告したサルファ剤の体液中活性濃度測定にも応用し、精度をよくすることが出来た。

また本法の INH 測定可能域は 0.3 mcg/ml であるので、あらかじめ被検剤に 0.15 mcg/ml の INH を加えて実施すれば、0.15 mcg/ml 程度まで常に測定可能であった。

本法は従来の人型結核菌を用いる方法に比し、短時日で判定し得るので、測定時の試験管内変化をある程度除外し得ると考えられるが、INH 及びその誘導体、IHMS, INHG, IPC の DUBOS 培地中の活性力価の変化を追求してみたところ、INH 0.3 mcg/ml 及びそれにほぼ相当する各誘導体は、それ自身抗菌価を示すが、37°C では比較的早く力価が低下し、14 日以内にいずれも 0.2 mcg/ml 以下になることが判明した。

本法では被検体はカップ内にあり、阻止円と直接接していないので無菌的でない検体、たとえば喀痰、尿、組織液、臓器内の INH 活性力価の濃度測定に役立つことも確かめており、一部これらの検査を行なっているが、その成績は次回に報告したい。

(10) INH 誘導体 IPC による就労下結核患者の治療成績

清水 寛・飯塚義彦・大里敏雄

菊池誠作・小山幸男・佐伯多恵子

斎藤敏子・佐藤 智・高井貞子

正岡 和・八尾 猛・山口智道

肺疾患研究会

INH 誘導体 IPC (ビボナイブレン) を、初回治療として外来結核患者 114 例に、PAS と共に投与し、6 か月以上の経過を観察し得たので、その成績を報告する。

症例は男 64 例、女 50 例で、その 21% は 40 才以上、他は 39 才以下の成人で、全例の 90% は就労下にあつた。

病型から見ると、空洞のないもの 81 例中、学研分類 B 型 24 例、B 型の要素を含む C 型 (CB 型) 41 例、E 型 1 例、CC 型および OT 型 15 例、また空洞のあるもの 33 例中、非硬化壁空洞 25 例、硬化壁空洞 8 例である。病変の拡がりは軽度のもの 90%、中等度のもの 10%、最大病巣の 2 cm 以上のものは 40%、最大空洞の大きさ 4 cm 以上のものが 40% に上っている。SM, INH, PAS の 3 者について治療前に耐性検査を行ない (菌陽性 27 例)、何れか 1 剤にでも耐性があつたものは対象としなかつた。

治療中は全症例について毎月 1 回 X 線撮影ならびに喀痰培養を、3 か月毎に断層撮影を実施し、判定は全員の共同読影によつた。

菌陽性例 27 例中、6 か月以上陰性を持続したものは 22 例 (81%) であつた。

X 線像の改善は、当然ではあるが学研 B 型に著明で、12 か月目で中等度以上の改善 70%、軽度以上の改善は 85% となつており、慣用量による INH 毎日、PAS 毎日の 2 剤併用の成績と同程度である。

非硬化壁空洞では同じく 12 か月目で中等度以上の改善は 50% に達し、空洞閉鎖率は 60% であつた。

CB 型における X 線像の改善は、中等度以上改善 15%、軽度以上改善は 50% で、B 型に比し改善率は低い。

次に B 型、非硬化壁空洞型の症例において IPC 1 g 投与群と 2 g 投与群とを比較すると、ともに 2 g 投与群の成績がすぐれていた。