

の検出菌中で緑膿菌の占める位置をしらべ、緑膿菌性中耳炎に対し抗生剤の局所治療と局所治療に全身治療併用の2群を比較し、又各種抗生剤をマウスに投与してその効果を検討した。

研究方法：(1) 局所治療 a) 抗生剤は硫酸コリスチン(CO-S) 1~10 mg/ml, メタンサルフォン酸コリスチンナトリウム(CO-M) 10 mg/ml, 硫酸カスガマイシン(KSM) 10% 液を用い各溶液を耳浴、ポリツェル球にて圧入し中耳、耳管、鼻咽頭への流下を確認。b) 鼓膜から鼓室内へ注射して同様に流下を確認した。

(2) 全身治療：抗生剤(CO-M 200 万単位, KSM 1g)を1種類づつ1日1~2回筋注した。

(3) 動物実験：伝研田所氏らがブドウ球菌にて行なっている如き方法でDDD 4 W マウス右背部皮下に緑膿菌 No. 12 の $10^8 \times 0.2$ ml および $10^7 \times 0.2$ ml を接種し直後に左後肢大腿部にCO-S, COM, KSM の各種濃度を筋注した。なおKSMのみは12時間後に再び同一量を筋注した。48時間後にその生死を観察し、生存マウスは背部を開き皮下膿瘍形成の有無とその膿瘍径を計測し、薬剤非投与群と比較した。

研究成績：緑膿菌性中耳炎に対しては局所治療が有効であり、これに全身治療を併用すれば治療効果は10%内外の上昇をみる。各薬剤の効果はCO-Sが最もよく、ついでCO-M, KSMの順である。

動物実験で $10^8 \times 0.2$ ml の菌数の接種で対照群はすべて敗血症死するが、薬剤投与群ではCO-Sに比してCO-Mは敗血症死を防ぐと云う点での効果は判然としない。KSMは大量($32 \text{ mg} \times 2$ 回)投与で有効である。

$10^7 \times 0.2$ ml の菌数を接種し48時間後に皮下の膿瘍を計測すると $10^8 \times 0.2$ ml の時より効果が強くみられ敗血症死を全く防ぎ得ない様な少量の投与でも膿瘍径の縮小がある。CO-Mはこの菌数では膿瘍径の縮小あるいは膿瘍形成を全く阻止する効果は強い。KSMも敗血症死を防ぎ得ない量($8 \text{ mg} \times 2$ 回)で膿瘍形成を阻止する。CO-Sは少量(0.12 mg)で効果が強く現われるが、その毒性も3者中で最も強く、選択毒性と云う点で問題を残す。

結論：(1) 当科の昭和38~40年の中耳性耳漏よりの検出菌804例中で緑膿菌は186例(23%)で第2位を占めた。

(2) 緑膿菌性中耳炎には局所治療に全身治療を併用するものが効果がある。各薬剤ではCO-SがよくCO-M, KSMの順である。

(3) マウスの緑膿菌性皮下膿瘍形成阻止の最少有効量では各抗生剤の効果はCO-Sが最もよく、ついでCO-M, KSMの順であつた。

(4) 各抗生剤の毒性について云えばCO-Sが最もよく、ついでCO-M, KSMの順であつた。

(50) 緑膿菌感染第3度火傷に対するカスガマイシン使用経験ならびに緑膿菌のカスガマイシン感受性について

朝田 康夫・中井 悠斉

関西医科大学皮膚科

広汎な火傷の治療中に、しばしば緑膿菌の2次感染が起り、その予防と治療は重大な問題であるにもかかわらず、特効的薬剤に乏しい現状である。今回我々は、火傷に合併した緑膿菌感染症に対してカスガマイシンの注射及び軟膏の外用を行なつた経験について報告すると共に、126株の緑膿菌のカスガマイシン感受性を検した成績を報告する。

第1例は37才♀、熱湯で上半身に約34%の火傷を受け入院、第3病日より緑膿菌感染を来し、第11病日より朝夕1g宛1日2gのカスガマイシン筋注を続け8日間で総量15gを使用した。緑色膿の色調は漸次軽減し、21病日には、その色調殆んど消失するも培養により尚緑膿菌を証明した。

第2例は18才♂、自動車修理工で仕事で作業衣に引火し上半身に約33%の火傷を受け入院、本例も第3病日に緑膿菌の感染を来した。第6病日よりカスガマイシンの筋注1日2gを続け11日後即ち総量22gのカスガマイシンを用いて第16病日において緑色調やや改善されたように思われたが、その後もかなり長期間、緑膿菌感染が残り結局、植皮術を行なうことによつて治癒した。

第2例は58才♀、下腿の火傷で受傷15日後入院、入院5日後緑膿菌感染を来し、カーボワックス基剤5%カスガマイシン軟膏のみを用い、8日後には緑色膿の減少、創面の乾燥を来したが、尚培養により緑膿菌を証明した。

第4例は78才♀、外陰部から下肢にかけての火傷で受傷1週後入院、すでにその時、緑膿菌の感染を認めた。本例もカーボワックス基剤の5%カスガマイシン軟膏を、同じカーボワックス基剤のサルファジアジン軟膏を対照として用い、1週後、本剤使用部は、対照部に比して乾燥し、緑色膿も減少した。

以上4例のうち副作用としては、第2例に白血球減少と好中球に中毒性顆粒の出現をみたが、本剤中止により、10日後には、回復した。

次ぎに126株の緑膿菌についてペプトン寒天平板稀釈

法を用いてカスガマイシンの最少発育阻止濃度を測定した結果を報告する。>100 mcg/ml 16 株, 100 mcg/ml 49 株, 50 mcg/ml 50 株, 25 mcg/ml 8 株, 12.5 mcg/ml 3 株であつた。>100 mcg/ml の 16 株についてみると火傷, 外傷などの 2 次感染病巣からの分離株が多かつた。

〔追加〕 立花暉夫, 秋田芳弥 (大阪府立病院)

患者分離緑膿菌株 49 株の CL 感受性は 卅 7 株, 卅 25 株, + 7 株, - 10 株である。KSM 感受性 (0.5% peptone agar 系列稀釈法) は 12.5 mcg/ml 以下 6 株, 25 - 50 mcg/ml 34 株, 100 mcg/ml 7 株, 100 mcg/ml 以上 2 株であつた。そのうち, KSM 使用患者分離株については, CL 感受性は 卅 2 株, 卅 11 株, + 4 株, - 6 株であり, KSM 感受性を治療効果と関連してのべると 12.5 mcg/ml 以下 1 (1/1 有効), 25~50 mcg/ml 18 株 (15/18 有効), 100 mcg/ml 4 株 (4/4 有効) であつた。

(51) 同一慢性感染性呼吸器疾患患者の 喀痰より分離されたグラム陰性桿 菌の薬剤耐性相関と, 呼吸器由来 同菌の耐性の関係について

中村 隆・松本慶蔵・斎藤順治
東北大学中村内科

慢性肺気腫 5, 気管支拡張症 2, 感染性喘息 4, 計 11 症例の非結核性慢性感染性呼吸器疾患と肺結核 30 症例 (両者共中村内科昭和 40 年 12 月入院例) について, 喀痰内細菌叢の定量的観察並びに喀痰より 10^5 /ml 以上分離されたグラム陰性桿菌の薬剤 (Pc-G, SM, CM, TC, KM, AB-Pc, CER, NA, CoM) に対する感受性の変動と相関につき検討した。細菌叢の定量的観察は病原菌の決定に重要な方法である事は幾度か発表したところである。

喀痰のグラム染色を行ない, その所見と培養所見が平行する事が最も重大な事であるのに今日まで比較的等閑に付されている場合が多い。

我々は両所見の相違には培養の際グラム陰性細菌, 殊に陽内細菌属が他細菌の発育を抑制する事の多い点に着目し, 1 年前より喀痰内に Colistin 100 mcg/ml を当量加えてから培養ないし定量培養する事がグラム染色所見と極めて一致せる培養成績を得る事を見出した。その有用性につき CPE 7, 喘息 1 の喀痰につき代表的例証を示した。

次に上記分離のグラム陰性桿菌の感受性分布とその経時的相関を検討した目的は, 同一症例につき検討する事により *in vitro* で証明されている耐性遺伝の成績が気

道系でも証明出来るかと云う事とグラム陰性桿菌による弱毒感染が推定されるとの我々の既報の成績よりその正しい化学療法に役立てる事の 2 点にあつた。前回の化学療法学会に於いても分離大腸菌が所謂 3 剤耐性菌が多く感受性の場合でもその耐性パターンは *in vitro* の成績とも一致した事を報告し, 肺炎桿菌, クロアカは同一症例で大腸菌の耐性パターンと一致する事から大腸菌→肺炎桿菌, グロアカ耐性遺伝の式がやはり成立する事を報じた。今回の報告も前回の報告症例と異なる症例につき報告しているが慢性肺気腫症例では殊に前回の成績と同様の成績であつた。但し緑膿菌, サイトロバクターが独自の耐性パターンをとっている。感受性変動に及ぼす因子として, 抗生剤の変更, 副腎皮質ホルモンの投与を考へて検討したが今回の成績では明瞭なものは得られなかつた。今回の成績で知り得た結論では, グラム陰性桿菌は KM, Colistin, NA に感受性がありこれら薬剤の使用された場合でも感受性変動が少かつた。これは上記の疾患に薬剤が気道内に浸入困難の故とも推定される。

CER はその構造上 Pc-G, AB-Pc との交叉耐性が問題とされているが, グラム陰性桿菌ではその傾向が可成りに明らかに出来る事, 殊にクロアカでは Pc-G との相関が高く, AB-Pc がやや低い事が知られた。肺炎桿菌, 大腸菌ではこの点クロアカより不明瞭であつた。

気道グラム陰性桿菌と糞便内同菌の同時期での比較を大腸菌につき行なつたところ 3 剤耐性率は喀痰内 52% で糞便内非結核性・結核性共約 30% であつた。KM 耐性は大腸菌につき結核性糞便内 4%, 非結核性喀痰内 4%, 糞便内 0% であつた。意義は尚今後の検討を要する。

(52) Gram 陰性桿菌感染症にかんする 研究 続報

—化学療法の検討—

上田 泰・松本文夫・中村 昇
斎藤 篤・野田一雄・大森雅久
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

私達は内科系諸感染症のうち, 腎盂腎炎, 呼吸器感染症および胆嚢炎を対象にこれらの化学療法に関連する諸事項について検討したので報告する。

前述の内科系諸感染症における Gram 陰性桿菌の分離頻度は腎盂腎炎では急性性 17 例中 14 例が *E. coli* を原因菌とし, 慢性症では 44 例中 24 例から *E. coli* を分離し, *E. coli* がもつとも多く, ついで *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* の順となつている。

胆嚢炎では原因菌を検出し得た 15 例中 9 例が Gram 陰性桿菌であり、Gram 陰性菌を原因菌とする症例が過半数を占めている。

これに対して呼吸器感染症では肺化膿症、気管支感染症、細菌性肺炎など合計 85 例中 7 例に Gram 陰性桿菌を検出し、この検出率は腎盂腎炎、胆嚢炎と比較してはるかに低率である。

Gram 陰性桿菌感染症の臨床特異性を発熱、白血球、赤沈など 3 項目について検討すると、発熱はほとんどの症例が 37°C 以上で、*E. coli* を原因菌とする急性腎盂腎炎、胆嚢炎において 39°C 以上の発熱を呈する症例が多く認められた。

白血球数は *E. coli* を原因菌とする胆嚢炎を除き 10,000 以上の症例は少く、約半数が 7,000~10,000 である。

赤沈値は大多数の症例で亢進を示し、1 時間値 50 mm 以上の高度亢進例が諸感染症別、原因菌別とも多数認められた。

各種抗生剤に対する Gram 陰性桿菌諸菌の感受性を、主として腎・尿路感染症より分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* について検討すると、*E. coli* は GM, CER, Nalidixic acid, CL, KM に、*Klebsiella* は GM, CET, CER, Nalidixic acid, CL, KM に、*Pseudomonas* は GM, CL に、*Proteus* は GM, CL, KM に好感受性を示している。以上の成績からこれらの抗生剤は *in vitro* の感受性から考慮するならば現状では Gram 陰性桿菌感染症に対する第 1 選択薬剤になりうるものとする。

つぎに私達の経験した Gram 陰性桿菌感染症に対する化学療法の臨床効果を原因菌別、使用薬剤別に検討すると、原因菌別では *E. coli* を原因菌とする Gram 陰性桿菌感染症においては化学療法によく反応する症例が多く認められた。また、薬剤別では KM, Nalidixic acid, CER, KSM などに有効例が多い傾向がみられた。

再発例、無効例について検討すると、再発例は諸感染症とも臨床効果 (+) に多く、無効例は大多数が尿流障害、循環器障害、脱水症、胆石などの合併症を有する症例であつた。

以上の成績から内科系 Gram 陰性桿菌感染症では *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* などを原因菌とする場合は薬剤選択は慎重に行なう必要があり、また臨床効果判定には十分な検討が必要である。

(53) 緑膿菌感染気管支拡張症

福島孝吉・福村 豊・西川雅美
千葉直彦・小田切繁樹・伊藤 章
山部快太郎・長谷川英之・小原侃市
栗原牧夫

横浜市立大学第 1 内科

昭和 21 年以来肺化膿症及び気管支拡張症の気管内注入療法を行なっている。気管支拡張症例は 33 例で菌陰性例 8 例 (24.2%) と最も多く次いで球菌群単独感染例と球菌群と大腸菌群の混合感染例が共に 6 例 (17.1%) ずつある。緑膿菌感染例は単独感染 3 例 (8.6%)、緑膿菌と大腸菌と球菌との混合感染 4 例 (12.1%)、合計 7 例 (20.7%) ある。一方、肺化膿症 64 例では菌陰性例 24% (37.5%) 球菌群 19 例 (29.7%) と気管支拡張症例よりはるかに多く緑膿菌は単独感染例はなく混合感染例は 3 例 (4.7%) で少い。緑膿菌感染気管支拡張症 2 例に 6 カ月にわたって PC, TC, CER, LCM, TP, PL-B, GM, KSM 等を気管内及び全身的に使用したが終始緑膿菌及び連鎖球菌のみを単独或いは混合して検出した。前述 2 症例からの検出緑膿菌は両例共常用抗生剤に耐性を示すが GM, PL-B, TC に対しては感性があり又 PL-B に対しては耐性上昇が著しい。気管支拡張症患者 5 例からの分離緑膿菌 25 株の各種抗生剤に対する最低阻止濃度は KSM, SM, KM, CP, TP, EM, PC, LCM, CER, CET, OM には 12.5 mcg/ml 以下の感性株はなく TC, PL-B にはかなり感性株があり GM では 84% が感性株である。一方、分離大腸菌 15 株では 12.5 mcg/ml 以下の感性株は GM, TC, SM, KM, CP, EM, PC 等で全株の 36% を占める。気管支拡張症患者分離 58 菌株の常用抗生剤に対する感性は球菌は PC, CP, EM に感性があり桿菌は TC, CP, KM, EM に比較的感性があるが同時代の肺化膿症分離菌 49 株とくらべると球菌桿菌共どの抗生剤に対しても気管支拡張症分離菌の方が肺化膿症分離菌より耐性が高い。気管支拡張症で気管支拡張症程度の強い例は菌陰性例+球菌例で 45.5% 大腸菌例で 57.2% であるが緑膿菌例では 80% と高い。肺化膿症で空洞又は拡張のいずれかを認める症例は菌陰性例と球菌例共に約 75% であるが桿菌例では約 90% と高くうち緑膿菌例では全例に認められる。発病より治癒までの期間は気管支拡張症では 10 年以上の陳旧例は菌陰性+桿菌例で 37.5% 大腸菌例 42.8% であるが緑膿菌例は 60% と高い。肺化膿症では 6 カ月以上の陳旧例は菌陰性例 8.3%, 球菌例 14.3% であるが桿菌例は 47.4% と多くうち緑膿菌 3 例は全例陳旧例である。病原菌種と治療成績は気管支拡張症では著効例は菌陰性例で 62.5%, 球菌例 37.5%, 大腸菌例 50

%であるが緑膿菌例は7例中0である。肺炎膿症の治療率は菌陰性例が87.5%で最もよく球菌例と大腸菌例が略75%でこれに次ぎ緑膿菌例は33.3%と悪い。全例の治療成績は、気管支拡張症の方が39.4%で肺炎膿症の78.1%より劣る。嫌気的には気管支拡張症では無孢子グラム陽性桿菌、*Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*を検出し、肺炎膿症では *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, 無孢+グラム陽性桿菌を検しこれらの菌の常用抗生剤に対する感性はよい。

以上、緑膿菌は気管支拡張症の20.7%に単独あるいは他菌と混合して感染し、組織破壊の強い陳旧例に多く、各種抗生剤に対し著しい耐性を示し、化学療法を困難としている。

(54) 外科領域に於けるグラム陰性桿菌感染症について 第3報

柴田清人・由良二郎・加藤剛美
斎藤道夫・深見武志・藤井修照
奥田泰夫

名市大第一外科

本教室に於ける術後感染症患者より分離せる起炎菌について、G(+)菌と(-)桿菌との割合を年次的に見ると1963年を境としブドウ球菌が急激に減少し、これに変つてG(-)桿菌が大きくクローズアップされて来た。そこで手術終了時の創面及び腸管吻合部の汚染状態を調べると、無菌手術78例の創面より汚染細菌が検出されたものは実に53.8%あり、準無菌手術99例の創面及び腸管吻合部より汚染細菌が検出されたものは75.8%及び74.7%であつた。次に手術終了時に手術野より検出される汚染菌について、G(+)菌及びG(-)桿菌の検出状態を比較すると、G(+)菌に関しては無菌手術の創面、並びに準無菌手術の創面や腸管吻合部からの検出率にはほとんど差が認められなかつた。一方、G(-)桿菌に関しては無菌手術創面よりの検出率は10.3%にすぎないが、準無菌手術の創面及び腸管吻合部からの検出率は48.5%及び51.5%であり、無菌手術に比し著名に高く、検出されるG(-)桿菌の大部分が消化管由来であることを示している。次に以上の点について観察を行なつた無菌及び準無菌手術例177例のうち術後創感染例について、その起炎菌と創面汚染菌の関係を検討すると、術後創感染例は4.5%で、その起炎菌はいずれもG(-)桿菌であつた。更にこの起炎菌と創面汚染菌とが一致したもの75%であつた。以上の諸点より手術終了時の創面汚染は或る程度さけられないこと、術後創感染の起炎菌の殆んどが創面汚染菌と一致すること等が分

つた。次に1964年9月より1966年4月の期間内に本院外科入院患者病巣(主として膿汁中)より分離したG(-)桿菌160株を菌種別、分離病巣別にみると、大腸菌は70株で最も多いが、次いで緑膿菌が44株と多く、更に緑膿菌の多くが消化管手術後等の創感染等より分離され、本菌が多くの抗生剤に自然耐性を有している事から、病棟内に於ける本菌の動態を重要視し、入院患者病巣分離緑膿菌35株の血清学的な分類を行なつた。その結果分類可能であつたのは31株(88.6%)で、これらは10種類にも型別された。更に菌分離時期をこれに照らし合せると、本菌の感染経路は院内感染であるよりも、むしろ散発的な感染例では自己発生的なものである事が分つた。尚症例中には同一患者病巣の同一材料より日を追つて緑膿菌を検出しているうちに、分離される緑膿菌の血清型が変つた者や、同一患者の同一場所であつても菌分離材料により菌型を異にする者があつた。最後に外科病巣分離大腸菌70株、肺炎桿菌11株、緑膿菌44株、変形菌23株の各種抗生剤に対する感受性を調べると、前2者にはGentamicinを始め有効な抗生剤が比較的多い。又緑膿菌に対してもGentamicinが非常に有効で、今後臨床面に応用された場合、その効果が期待される。

〔質問〕 岩室島男(大阪船員保険病院)

緑膿菌を始めとするGram(-)菌が多数検出されるようであるが、これは手術創よりとのことであるが、貴院の手術室内の無菌的設備について一寸参考までに教えて下さい。

次に貴院では手術室内の落下細菌に対する汚染度試験は定期的を実施しておられるか。

〔答え〕 斎藤道夫(名市大1外)

本病院では手術室に於ける特別な設備、例えば空気清浄装置や無菌灯等は使用していない。但し手術創より分離したG(-)桿菌については、手術室の落下細菌であるよりも、生体自身に由来するものと考え。

(55) 外科領域における緑膿菌感染症に対するポリミキシンBの局所療法について

中尾純一・酒井克治・田中公一郎
奥山宣夫・岡本源八

大阪市立大学医学部第2外科学教室
(主任:白羽弥右衛門教授)

抗菌性化学療法剤の発達・普及に伴い、外科領域の術後感染症はいちじるしく変貌した。従来、外科領域における主な感染菌はブドウ球菌であつたが、数年来、グラ

4 陰性桿菌感染が増加の傾向を示して来ている。

われわれが、臨床材料中から分離された緑膿菌 71 株の対抗生剤感性をしらべたところ、Streptomycin, Chloramphenicol, Kanamycin および Nalidixic acid に対してはわずかに 18~25% の菌株が感性を示すのみで、大部分の菌株は耐性であった。しかし、緑膿菌 71 株中 54 株 (76.0%) が Polymyxin B (以下 PoB と略す) 12.5 mcg/ml 以下の濃度でその発育が阻止され、16 株 (22.5%) は PoB 100 mcg/ml 以上によつてもその発育が阻止されなかつた。

临床上、薬剤選択の目的から、起因菌の感受性をしらべるには、ふつう、ディスク法が広くもちいられている。寒天平板希釈法とディスク法 (Difco) とをもちいて緑膿菌 17 株の PoB 感性を比較検討したところ、これら 2 つの方法による感受性検査の成績はよく一致した。

元来、緑膿菌は常在性細菌であり、細菌に対する抵抗力の減弱している患者にしばしば感染を惹起する。また、緑膿菌による術後感染創は、比較的表在性のものが多く、致死の感染症にまで発展することがなく、創を難治、慢性化する。

JAWETZ によると、PoB 全身投与後の最高血中濃度はわずかに 0.1~5 mcg/ml であり、これを大量投与すると、腎機能障害などの副作用が発現し、PoB 常用量を 6 日間以上連用投与しても、神経障害があらわれるという。

そこで、われわれは、病巣内の PoB 濃度を安全にかめるために、これを局所性に使用した。

すなわち、術後緑膿菌感染症 10 例中 9 例には PoB を局所性に投与し、1 例には筋肉内に投与した。PoB の局所性投与には、PoB 50 mg を注射用蒸留水で溶解し、1 mg/ml の PoB 溶液をつくり、これをもちいて感染創腔を 1 日 1 回洗条するか、あるいは肉芽創内の壊死物質や分泌物を清拭したのち、PoB 溶液をガーゼに漬して創面を湿布した。

治療効果の判定には、PoB 投与後 7 日以内に感染創中の緑膿菌が消失したものを有効と判定し、7 日以后にもなお創液中に緑膿菌が検出されたものを無効と判定した。その結果、局所療法が行なわれた 9 例中 7 例が有効、2 例が無効と判定された。

PoB を局所性にもちいた場合、局所性刺激はなく、また、局所からの吸収もみられないので、薬剤の蓄積作用による腎障害その他の副作用は、まったくみられなかつた。

〔質問〕 大越正秋 (慶大泌尿器科)

創面の感染菌に対し局所的に抗生剤を用いる場合、薬

剤が表面的に作用するのか、一部は肉芽面に吸収されて作用するのか、抗生剤の作用機序をおききたい。

〔答え〕 中尾純一 (阪市大 2 外)

局所性に Polymyxin B を投与した場合の血中濃度を測定したが、ほとんどが測定不能であつた。この点から、局所に投与された Polymyxin B は、血中に入ることなく、使用局所において病巣内の緑膿菌に作用すると考えている。

〔答え〕 白羽弥右衛門 (阪市大 2 外)

肉芽組織の第 2 層までに病源菌が定在しておるが、局所性に投与された薬剤は拡散によつて、この層に到達し、菌免除に作用することがわかっている。

主題 5 結 核

(56) 2 次抗結核剤の併用療法に関する実験的研究

立花 暉 夫

大阪府立病院内科

目的: Capreomycin (CM)・Ethambutol (EMB)・INH 併用および Viomycin (VM)・EMB・INH 併用療法の基礎実験として *in vitro* 併用効果および CM, VM に対する *in vitro* 耐性獲得について検討した。

方法: (1) CM・EMB・INH および VM・EMB・INH のうちの 2 剤ないし 3 剤併用せる 10% 血清アルブミン加 DUBOS 液体培地を調製し、H 37 Rv 株 0.1 mg を接種し、37°C 3 週培養後判定して、*in vitro* 併用効果の有無を検討した (薬剤濃度としては、CM, EMB は、0.25, 0.5 mcg/ml を、INH は 0.025, 0.05 mcg/ml を VM は 0.5, 1.25, 2.5 mcg/ml を用いた)。(2) DUBOS 液体培地を用い、H 37 Rv 株を接種し増量継代法により、CM, VM 耐性を獲得せしめその際それぞれ sublethal な濃度の EMB, INH, EMB+INH 併用による耐性獲得遅延効果を検討した。なお CM を含む組合せについては、H 37 Rv SM 耐性株、同 INH 耐性株についても検討した。VM を含む組合せについては、H 37 Rv KM 耐性株 (VM 2.5 mcg/ml 感性) についても検討した (何れの場合も、併用薬剤濃度として、EMB は 0.25 mcg/ml, INH は 0.025 mcg/ml を用いた。また増量継代に当つては薬剤非含有培地と同程度の発育を示す薬剤濃度より次代に継代した)。

結果: (1) *In vitro* 併用効果は、EMB+INH, CM+INH, CM+EMB, CM+EMB+INH, VM+INH, VM+EMB, VM+EMB+INH のどの組合せでも著明ではなかつた。(2)(a) H 37 Rv 株の CM 耐性獲得遅延効果は、INH, INH+EMB 併用にて著明に認められ、

CM 単独では、8代継代後 100 mcg/ml 耐性となつたのに INH 併用では 3.12 mcg/ml, INH+EMB 併用では 1.56 mcg/ml にとどまつた。EMB 併用にては 12.5 mcg/ml 耐性となり或る程度の耐性獲得遅延効果を示した。H37 Rv SM 耐性株についても大体同様で、CM 単独では 9代継代後 100 mcg/ml 耐性となつたのに、INH 併用では 6.25 mcg/ml, INH+EMB 併用では 3.12 mcg/ml にとどまつた。EMB 併用にては 25 mcg/ml となつた。H37 Rv INH 耐性株についても同様で、CM 単独では 8代継代後 100 mcg/ml 耐性となつたのに、EMB, EMB+INH 併用では 25 mcg/ml にとどまつた。(b) H37 Rv 株の VM 耐性獲得遅延効果は EMB+INH 併用で著明に認められ、VM 単独では 11代で 100 mcg/ml 耐性となつたのに、EMB+INH 併用では 6.25 mcg/ml にとどまつた。EMB, INH 併用では 12.5 mcg/ml となり或る程度の耐性獲得遅延効果を示した。H37 Rv KM 耐性株については、VM 単独では 9代継代後 100 mcg/ml 耐性となり、感性株に比してやや耐性獲得はすみやかであつた。EMB, INH, EMB+INH 併用により何れも 25 mcg/ml 耐性となり或る程度の耐性獲得遅延効果を経験した。

断案：以上の *in vitro* の実験成績によると、耐性獲得遅延効果よりみて、CM・EMB・INH, VM・EMB・INH 併用は有効な組合せであると考えられる。

(57) Capreomycin の抗結核作用に関する基礎的検討、特に Kanamycin 及び Viomycin との交叉耐性に関する研究 (第1報)

内藤 益一・前川 暢夫・吉田敏郎
津久間俊次・川合 満・中井 準
田中 健一・雑賀宣二郎

京都大学結核研究所内科学第1

黒野株より KIRCHNER 寒天培地を用いて CM 10 mcg, CM 100 mcg, KM 1,000 mcg, VM 10 mcg, VM 100 mcg の5種類の耐性株を分離し、KIRCHNER 液体培地を用いて3薬剤相互間の交叉耐性を検討した。10 mcg 前後の耐性値を軽度耐性、100 mcg 以上の耐性値を高度耐性とよぶと次の結論が得られる。

1. CM 10 mcg, CM 100 mcg 耐性菌は KM, VM に軽度耐性であつた。
2. KM 1,000 mcg 耐性菌は VM 感受性であるが、CM に軽度耐性を示した。
3. VM 10 mcg 耐性菌は KM に感受性であるが、CM に軽度耐性を示した。

4. VM 100 mcg 耐性菌は CM, KM に高度耐性を示した。

〔質問〕 和田退蔵 (熊大河盛内科)

Capreomycin と Kanamycin, Capreomycin と Viomycin の交叉性について、この *in vitro* の実験で、どういう性質があると考えていられるか。

〔答え〕 田中 健一 (京都大学結核研究所内科学第1)

CM, KM, VM 相互間の交叉耐性に関しては耐性の程度によって交叉耐性の性状が異なっている。CM 耐性菌は KM, VM に軽度耐性であり、VM 10 mcg 耐性菌は CM 軽度耐性、KM 感受性、VM 100 mcg 耐性菌は CM, KM 高度耐性、KM 1,000 mcg 耐性菌は CM 軽度耐性、VM 感受性という成績が得られた。

(58) Ethambutol を含む結核化学療法の研究

副島林造・長尾 忠・窪田 陽
熊本大学河盛内科

1次抗結核剤耐性肺結核に対する Ethambutol の効果、特に他剤との併用効果については、第40回日本結核病学会総会に於て報告したが、更に同一症例の1年後の経過について検討した。

研究方法及び成績：SM 10 mcg, INH 0.1 mcg 以上完全耐性で硬化壁空洞を有し、且つ KM, TH, CS 及び EMB 未使用の肺結核患者 48 名を対象として、26 名には KM, TH, CS を、22 名には KM, TH, EMB を6ヵ月間投与し、菌陰転した例は原則として9ヵ月迄投与を継続した後、1次抗結核剤を含む治療方式に切りかえて1年後迄経過を観察した。

喀痰中結核菌に対する効果は、KM, TH, CS 同時併用群では12例中8例 (66.6%)、異時併用群では8例中6例 (75.0%)、KM, TH, EMB 同時併用群では11例中7例 (63.6%)、異時併用群では8例中4例 (50.0%) に菌陰性持続が認められた。6ヵ月後菌陰転の認められた29例中9ヵ月迄同一投与方式を継続した19例は全例1年後も菌陰性持続が認められたが、6ヵ月後直ちに治療方式を変更した6例中2例に再陽転が認められた。基本病変の変化では KM, TH, CS 異時併用群で1年後に中等度改善、悪化各1例が認められた外は6ヵ月以後変化は全く認められず、空洞の変化も KM, TH, EMB 同時併用群で9ヵ月後に硬化巣中輪状空洞1コが中等度改善を認めたにすぎない。

次に INH 0.1 mcg 以上完全耐性の肺結核患者 26 名を対象として、病型及び INH 耐性度の類似した症例を

1組にして、各々 EMB 1g 単独及び EMB と INH 0.6g 併用群にわけて1年迄経過を観察したが、喀痰中結核菌に対する効果は単独投与群では13例中3例(23.1%)、INH 併用群では12例中4例(33.3%)に菌陰性持続が認められたにすぎず、単独投与と INH 併用群との間に有意の差は認められなかった。又 EMB 単独、INH 併用群ともに KM, TH 併用の場合と異なり菌陰転率は3カ月を頂点として、以後著明に減少し半数以上に菌再陽転が認められた。基本病変の変化は殆んど不変ないし軽度改善であり、空洞の変化は INH 併用群に僅かに多い傾向が認められた。1年後菌陽性の21例の EMB 耐性成績は18例(85.7%)が5mcg/ml以上、その中8例(38.1%)が10mcg/ml以上の耐性を示した。EMB 使用例の中副作用の為投与中止した例は48例中6例(12.5%)で、発熱の食欲不振各1例、全身倦怠感及び盗汗2例、複視・視力障害各1例であり、眼症状を呈した2例には他覚的所見を認めず、危惧すべき副作用はみられなかった。

考按: EMB と KM, TH の併用では EMB 単独に比し、1年後菌陰転率が高く、且つ后者では3カ月以後の再陽転例が半数以上に認められており、他剤との併用が望ましいと考えた。陰転後9カ月迄同一投与方式を継続した例では1例も再陽転は認められず、6カ月で治療を変更した例に再陽転が認められており、菌陰転した場合少くとも9カ月は同一治療を継続する方が望ましいと考えられる。

(59) Cephaloridine 及び各種 Penicillin と抗結核剤との併用効果

副島 林 造・長 尾 忠

熊本大学河盛内科

目的: 結核菌に対する Cephaloridine (CER) 及び各種 PC と抗結核剤との併用効果を *in vitro* 並びに *in vivo* において検討した。

方法並びに成績: DUBOS 液体培地を用い、H 37 Rv 株、患者分離株について CER と抗結核剤との試験管内併用実験を行なった。その結果 INH, PAS, CS との併用では全く併用効果が認められず、Ethambutol (EMB) との併用では H 37 Rv 株については EMB 0.625 mcg/ml, CER 0.625 mcg/ml で発育阻止が認められ、又患者分離株についてもほぼ同様の著明な併用効果が認められた。TH と CER との併用でも H 37 Rv 株、患者分離株についての試験管内併用実験で軽度の併用効果が認められた。又 PC-G, MPI-PC, MCI-PC と EMB との試験管内併用実験では H 37 Rv 株、及び患者分離株とも EMB 1.25 mcg/ml, PC-G 6.25 mcg/ml で発育が阻止され併

用効果が認められたが、MPI-PC, MCI-PC では殆んど併用効果は認められなかった。

次に試験管内併用実験で効果が認められた EMB と CER とについてその血清抗菌力を検討した。即ち CER 500 mg 単独投与後の血清抗菌力は30分後では9例中2例、60分後では9例中1例に4倍で発育阻止が認められたにすぎず、EMB 25 mg/kg 単独投与2時間後の血清抗菌力も4倍で発育阻止の認められたものは10例中2例にすぎなかったが、CER 500 mg と EMB 25 mg/kg を併用投与した場合の血清抗菌力は30分で8倍以上の抗菌力を示したものは10例中9例に認められ、うち4例は16倍で発育阻止が認められた。又60分後でも10例中9例、120分後でも10例中8例に8倍以上の抗菌力が認められ明らかに併用により血清抗菌力の増強が認められた。次に dd 系雄性マウスを用い CER と EMB, CER と TH の併用による治療実験を行なった。H 37 Rv 株で感染し翌日から CER 0.5 mg 朝昼2回、EMB 1 mg, CER 0.5 mg 朝昼2回と EMB 1 mg, TH 1 mg, CER 0.5 mg 朝昼2回と TH 1 mg、無治療の6群に分け3週間治療後屠殺して肺、脾の生残菌数を算定して治療効果を検討した。しかし CER と EMB 併用群は EMB 単独群に比較してわずかながら生残菌数が少ない傾向が認められたが有意の差は認められなかった。TM と CER 併用群では全く併用効果は認められなかった。

総括: CER 投与後の血中濃度及び試験管内抗菌力を考慮すれば軽度ではあるが2次抗結核剤として用いられる可能性が考えられたので他種結核剤との試験管内併用効果を検討した結果、EMB との併用で著明な併用効果が認められ、血清抗菌力も増強が認められた。又 TH と CER との併用及び PC-G と EMB との併用でもある程度の併用効果が認められた。しかしマウス実験の結核症に対する併用効果は現在迄行なつた治療実験では殆んど無効でありその原因は実験方法によるものか、或は試験管内と生体内における何らかの相異によるものか更に今後検討を加えたい。

(60) Cycloserine による精神障害と患者の年令並に体重との関係

内 藤 益 一・前川暢夫・吉田敏郎

津久間俊次・岩井嘉一・蒲田迪子

太 田 令 子・馬淵尚克

京都大学結研第一内科

主として肺結核の再化学療法に広く使用されている Cycloserine (CS) は、症例によつて種々の副作用を示す場合があるが、その多くは発生後に投薬を中止すること

により軽快すると言われている。その副作用の1つである精神障害も、同様に一過性で、中止すればいつかは恢復するものが多いが、その間にも精神障害なるが故に、自傷、他傷その他種々の事故を惹起する可能性があるので、最初からその副作用の発生を出来るだけ防止する事が大切であると考えて、先ず次の如き検討を試みた。

私共の臨床例のうち CS 1 日量 0.5 g 2 回分服の投与例約 500 名について、併用した他の薬剤の影響を無視して、6 カ月以内の精神障害発生の頻度と患者の性、年齢並に体重との関係を調査した。

この様な CS 投与患者 544 名について、性、年齢並に体重別に精神障害発生頻度の分布を検討した結果、性については明らかな差異は認められなかったが、年齢別では 50 才を、体重では 40 kg を境界としてその上下に有意と思われる頻度の差を認めた。即ち、年齢 51 才以上で体重 50 kg 以下の群では 10.1%、体重 51 kg 以下の群でも 9.1% の精神障害発生を認めた。50 才以下の症例について、体重 50 kg、45 kg 及び 40 kg の3段階の境界を設けて精神障害の発生率を比較したところ、体重 50 kg を境としてみると、50 kg 以下の群では 8.2%、51 kg 以上の群では 2.9% を示した。又、体重 45 kg を境とした場合は、45 kg 以下の群では 8.4%、46 kg 以上の群では 4.3% であった。体重 40 kg を境としてみるとこの差は更に著明で、40 kg 以下の群では 13.5% の精神障害発生を示したのに対し、41 kg 以上のものでは 4.2% であった。

以上の成績をまとめると、51 才以上の老年者の場合には、体重の如何にかかわらず 10% 前後の精神障害発生を認めた。又、50 才以下のものでも体重 40 kg 以下の者でも 10% 以上の発生率を認めたのに対し、それ以外のものでは約 4% 程度の発生率にとどまった。

以上の成績より見ると、老年者と体重の少い者に於ては、CS の副作用の頻度が明らかに高い点から、この様な症例に対する投与量については慎重な配慮を要するのではないかと考える。

私共は現在のところ CS の 0.125 g のカプセルを使用することにより、患者によつては投与量を 3 カプセル、即ち 0.375 g にとどめることを試みているが、これによつて副作用の頻度がどうなるかについてはまだわかっていない。将来経験を重ねて報告したいと思つている。

(61) 抗結核剤 DHSM の母児に及ぼす影響

藤森 速水・山田 文夫

洪 川 登・篠崎 輝男

大阪市立大学産婦人科

胎生期の環境障害に関する研究の1つとして DHSM による実験的聴力障害の研究を行ない、すでに第1報に於いて我々は、胎生期に母ラットに投与した SM が仔の聴力障害を起すという実験成績を報告した。今回は前回の実験に用いた仔ラットの聴器の病理組織学的検索を行なつて若干の知見を得たので報告する。

実験動物はブライエル氏耳介反射正常な体重 150 g 前後の成熟 Wistar 系雌性ラットを用いた。

DHSM を体重 kg 当たり 50, 200, 300, 500 mg の4群に分け、妊娠第5日目より 15 日間連続ラット背筋内に注射した。而して生後 30 日目聴力検査後、仔ラットを非選択的に選び、生体固定、断頭、WITMACK 氏液固定、脱灰、ツエロイジン包埋等の操作を経て 20~25 μ の連続切片を作製、染色は主としてヘマトキシリン・エオジン重染色一部ニッスル染色、髓鞘染色を行なった。先ず内耳螺旋器に就いては、血管帯、コルチ氏器に於いて対照群と実験群と比較して有意な所見は認められず、所謂一般の SM 難聴時に呈する内外有毛細胞等の変性所見は全く認められなかった。しかし実験群に於いては程度の差はあるが、全例に前庭階或いは鼓室階に雲架状物質が認められ、又前庭膜の膨大が認められた。これは蝸牛殻管内リンパ液腔の圧の上昇或いは外リンパ液腔であるところの前庭階の圧の低下を示す所見であり、いずれも聴力に何等かの影響を与えるものと考えられる。

次に螺旋神経節細胞に就いてであるが、300, 500 mg/kg 投与群に各 1 例づつ細胞の排列の乱れ、Piknotisch な核が認められた。その他膨大部、迷路等には有意な所見は認められなかった。

次に従来 SM 難聴に関しては余り問題にされていなかった中耳に関して検索した結果、実験群に於いて耳小骨特に鐮骨 (Stapes) 周囲に雲架状乃至粘液状物質が認められた。此の所見も聴力に何等かの関係があることは考えられるが、此の物質の本体、成因等に関しては不明で今後の研究に待たねばならない。

以上ラットに於いて胎生期に、母体に SM を投与した場合、その仔にも聴力障害が出現することがあるという実験成績及び第1報に於いてすでに報告した様に ATP, アリナミン、コンドロイチンを併用して難聴の予防的効果のあることは、SM を妊婦に使用するに当たり1つの