

て、肺炎球菌 LD₅₀ 腹腔内接種後の生存率を、抗炎症剤非投与群における成績と比較し、大差を認めない成績を得た。

6) 前記と同様の抗炎症剤前処置マウスに肺炎球菌 LD_{50×50} を腹腔内接種し、同時に PC-G 2,000 u を投与し、PC-G の延命効果を抗炎症剤非投与対照群と比較した結果、BCP 投与群で死亡率の軽度増加を認めた以外、大差を認めない成績を得た。

7) OPB 50 mg および 100 mg/kg 各 1 週間投与マウス背部皮下に *Staphyloc. aureus* (Smith 株) を接種し、膿瘍形成の程度およびそれに対する PC-G の効果を OPB 非投与対照群の成績と比較した結果、PC-G 投与、非投与両群とも OPB 投与により、炎症反応を抑制する傾向を認めた。

第 11 群 副 作 用

(223) Enduracidin の抗原性に関する研究

中沢昭三・小野尚子・磯部吉章
住広和子・長瀬和子

京都薬科大学微生物学教室
宮田貞雄・金谷和子
京都薬科大学薬理学教室

ペプチド抗生物質 Enduracidin(EDC) の基礎ならびに臨床面での効果については昨年 10 月札幌で開催された第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会における“シンポジウム”としてその大要が明らかにされたが、この席上 EDC の抗原性についてはかなり重要な問題となり注目された。今回私どもは EDC 単独および EDC を FREUND's Complete Adjuvant と混合してモルモットや家兎を感作しそのアナフィラキシー・ショックおよび SCHULTZ-DALE 反応などについて、またいつばう血中抗体の証明のためゲル内沈降反応や感作血球凝集反応、さらに PCA 反応を実施して追求した結果、次の如き成績が得られた。

1) 家兎の感作実験

EDC 2~20 mg/kg×5 回(週 2 回)皮下注にて感作した群とこれらに Adjuvant 混合して同様感作した計 4 群について最後の感作終了後 3 週目の抗血清を用いたゲル内沈降反応、B. D. B. 処理感作血球凝集反応およびモルモット皮膚を用いた PCA 反応を実施したが、いずれも対照(感作前血清)と比較して全く陰性の成績が得られた。

2) モルモットの感作実験

家兎と全く同量、同方法により感作し同時期の抗血清

についてゲル内沈降反応、タンニン酸処理感作血球凝集反応また PCA 反応を実施したが全群陰性であった。しかしながら Anaphylaxis ショック実験では Adjuvant 感作群に定型的なショック死を示したモルモット或いは耐過したがかなり著明なショック症状が見られたものがあり、いつばうモルモット回腸、子宮を用いた SCHULTZ-DALE 反応でも Adjuvant 感作群 (20 mg/kg) 全群に著明な陽性反応が認められた。

(224) ポリペプチド性抗生物質の抗原性に関する研究

前田克孝・後藤 晋・川上保雄
昭和大学川上内科

ポリペプチド性抗生物質はその分子量が比較的大きいことから、生体に対して或る程度の抗原性を有することが想像され、ひいては重症即時型の過敏反応を起す可能性を有すると思われる。そこで我々はポリペプチド性抗生物質として Enduracidin, Colimycin, Vancomycin の 3 種の抗生物質をとりあげ、これらの薬剤について抗原性の有無に関して *in vivo*, *in vitro* にて検討を行なった。方法はこれらの薬剤で FREUND Complete Adjuvant とともに家兎を免疫し、その感作血清について沈降性抗体の有無を検討した。免疫反応として BDB 処理血球凝集反応、免疫拡散法、PCA 反応を行なった。その結果、Enduracidin, Vancomycin には 3 反応とも陽性を示し、沈降性抗体を産生し得ることが明らかとなった。しかし Colimycin についてはこれらの免疫反応はすべて陰性であった。次に Enduracidin, Vancomycin に対する感作家兎血清について、これらの沈降性抗体が抗菌力に及ぼす影響について検討したが、抗菌力にはなんら影響を与えなかつた。

また Enduracidin, Colimycin, Vancomycin をもつて、FREUND Complete Adjuvant とともにモルモットを免疫し、感作モルモットについて、アナフィラキシーショック誘発試験、および感作モルモット腸管を用いた SCHULTZ-DALE 反応を施行したが、結果はすべて陽性であった。次に感作血清を用いてモルモットを *passive* に感作し、同様にアナフィラキシーショック誘発試験、SCHULTZ-DALE 反応を行なったが、これらもすべて陰性を示した。以上の結果から、産生された沈降性抗体はアナフィラキシーショックとは直接関係しないものであると思われるが、これらの薬剤をハプテンとみなした場合、体内蛋白と結合して抗原性を有することも考えられ、分解産物アルブミン複合体についての検討が必要であろうと思われる。

(225) スルフォニアミド剤の生体の細胞及び組織に与える影響

石田 竹 二
東京医科歯科大学
医学部皮膚科学教室
歯学部薬理学教室
小 椋 秀 亮
歯学部薬理学教室

スルフォニアミド剤ははじめ化学療法剤として出現し、人に対する細菌感染の予防、或いは治療剤として高く評価され、以来約 50 年臨床的に多くの成果をあげている。臨床的適用の主な根拠は、スルフォニアミド剤の抗菌力によるもので、従がつて、研究は微生物に対する作用機構が主体となり、生体に対する影響は、副作用の有無に終始し、投与後の血中濃度、排泄時間等についての知見が主たるものである。我々は生体に投与されたスルフォニアミド剤は、生体の細胞および組織に対しても影響を与えるものと考え、生体の細胞および組織に対する作用機構の解明について実験を行なっている。

前回までに、スルフォニアミド剤の投与によつて、実験家兎の正常体温が著明に降下すること、*in vitro* の実験で組織呼吸は抑制すること、家兎象牙質の形成抑制、石灰化阻害等について報告した。これらの実験結果はスルフォニアミド剤には、細胞の機能障害作用があることを示唆している。

今回の実験は、生体に投与されたスルフォニアミド剤の細胞内取込の問題、細胞に対する直接の作用について検討を加えることを主体とし、酵素学的に組織化学の面から追求し、細胞内取込については、ミトコンドリアを分離して、この中へのスルフォニアミド剤の取込みを追求した。

実験は正常家兎に Sulfadimethoxine 1g/kg を皮下に投与し、3時間後、皮膚、心筋、肝および腎組織の琥珀酸脱水素酵素、D. P. N. Diaphorase 活性を正常家兎の各々と比較検討した。また同時に心筋および肝組織より、ミトコンドリアを分離し、これについて Sulfadimethoxine の定量を行なつた。

実験の成績は、琥珀酸脱水素酵素に対するものは、皮膚においては、基底細胞層と毛根部に一致して、実験群は明らかに正常群に較べて活性が低下し、心筋線維、肝細胞および尿管上皮についても、皮膚におけると同様に、実験群は正常群に較べて明らかに酵素活性が低下していることを認めた。D. P. N. Diaphorase に対する実験成績は、皮膚においては基底細胞と毛根部において、心

筋線維、肝細胞および尿管上皮においては、それぞれ酵素活性の低下を認めた。

心筋および肝細胞から分離したミトコンドリアについては、Sulfadimethoxine の取込みのあることを津田氏変法による分析法で、薬物の投与後 3 時間において確かめた。

時間の経過による取込量の変動については続いて検索中である。

以上の実験成績より、投与された Sulfadimethoxine は確かに細胞内に入り、組織細胞の呼吸代謝に影響を与えることが判かつた。この代謝過程の検索はさらに続けられなければならないが、スルフォニアミド剤の作用は PABA に関連したもの以外に実験に使用された投与量では生体に影響を与えることが示された。このことは持続性サルファ剤を臨床的に使用する際に蓄積作用を考えると一考を要するものではないかと考える。

(226) 抗生剤の腎毒性に関する研究
Kanamycin の腎毒性発現に
関与する薬剤の検討 (第 2 報)

木下康民・山作房之輔・三上朝芳
森田 俊・和田 十次・江部達夫
武田 元

新潟大学木下内科

私共は昨年化学療法東日本地方会において KM と Supamin plus No. 2 とを家兎に併用することにより、KM 単独注射群および Supamin 単独注射群よりも腎傷害が増強されることを報告したが、さらに Supamin の 1 組成である Sodium alginate と KM とを併用することにより、腎傷害が増強されるかどうかを検討するために家兎を用いて実験を行なつた。

実験方法は Sodium alginate 100 mg/kg 単独群、KM 300 mg/kg, Sodium alginate 100 mg/kg 併用群、Supamin 50 ml 単独群、KM 300 mg/kg, Supamin 50 ml 併用群、KM 300 mg/kg 単独群の 5 群に分け、尿所見、NPN, KM 血中濃度、Sodium alginate 血中濃度、腎組織像について比較検討した。尿所見：Sodium alginate 単独群は注射後 2 日目より一部に蛋白、血尿が出現したが、Supamin 単独群ではほとんど蛋白、血尿が出現しなかつた。Sodium alginate, KM 併用群では注射後 2 日目よりほとんど全例に蛋白が出現し、Supamin, KM 併用群と同様の所見であつた。血尿については Sodium alginate, KM 併用群が Supamin, KM 併用群よりも多く出現する傾向にあつた。KM 単独群では注射後 4 日目より蛋白、血尿が出現した。NPN；各単独群で

は上昇はほとんど認めなかつたが、併用群では全例に上昇を認め、とくに Sodium alginate, KM 併用群で著明であつた。KM 血中濃度：とくに Sodium alginate, KM 併用群で著明な上昇を示し、Supamin, KM 併用群より高度の蓄積を認めた。Sodium alginate 血中濃度：Sodium alginate, KM 併用群でわずかに多く蓄積を認めた。腎組織の光顕像：Sodium alginate 単独群で著明なのは尿細管の変化で、近位尿細管はところどころ硝子滴変性や壊死に陥つている。遠位尿細管も上皮が変性、萎縮して管腔は一般に拡張しており、硝子様または顆粒状の円柱や細胞崩壊物などを容れたところがある。糸球体には、4, 5 個までの偽好酸球が浸潤し、ところにより小さな硝子様血栓が形成されている。Sodium alginate, KM 併用群では腎全体に高度の変化があり、上述のネフロンの変化に加えて、近位尿細管は著明な水腫様変性に陥り、尿細管の腔内にヘマトキシリンに淡染する PAS 染色陽性の物質を容れている。また糸球体の変化は増強し、偽好酸球が 10 個以上も浸潤したところがある。電顕像：Sodium alginate, KM 併用群では総ての部位の尿細管上皮に変化が認められるが、とくに近位尿細管上皮の変化が著明であり、細胞質基質は不均一となり、細胞質中に多数の電子密度の高いリング状構造物が集塊をなしており、その各々の集塊は細胞質と一重の限界膜で境されている。これは Supamin, KM 併用群に見られた変化と同一のものである。

以上、KM と Sodium alginate が併用されることにより、Supamin 併用時と同様の腎傷害が生ずることから、KM, Supamin 併用時の急性腎不全は Supamin の 1 組成である Sodium alginate によるものと考えられる。

(227) 血漿増量剤と化学療法剤投与による術後腎不全の発生について

加藤繁次・神野 一・宇都宮利善

東京歯科大学外科

山村 武夫

病理

我々は昭和 37 年以来、術後創化膿予防対策を本学会で逐次報告し、昨年本学会総会のシンポジウムでも述べたが、その対策として抗生物質の術前、術中投与を行なつておる。ところが昭和 41 年に化学療法剤の術前術中投与に、術中アミノ酸加アルギン酸ソーダを点滴投与し、術後急性腎不全を 5 例に発生し、その中 2 例が死亡する結果となつた。そこでこれを投与せる抗生物質別に分けて検討してみると、種々の多数の併用投与例中、ア

ミノ酸加アルギン酸ソーダを術中点滴し、術前テトラサイクリン 1.0 g 3 日間投与、カナマイシンを加刀 1 時間前に 1 回 1.0 g 筋注、閉創時創面にカナマイシン 1.0 g を注入せる症例 9 例中 5 例の高率に術後急性腎不全が発生し、その中の 2 例が死亡していることが判明した。その腎組織所見は、尿細管上皮の水腫性変性或いは壊死および腔内への脱落、尿細管腔の拡張、腔内の顆粒状円柱、尿細管上皮の扁平化もみられたが、これが如何なる薬剤との組合せで発生したのかを追求するため、ほぼ同じ条件下に実験を行なつた。テトラサイクリンを術前 3 日間投与し、カナマイシンを 100 mg/kg 1 回筋注、1 側腎を剔出、術中アミノ酸加アルギン酸ソーダ、50 cc/kg と、クロマイサクシネート 100 mg/kg を点滴投与せる例では、尿素窒素、残余窒素の著明な上昇を認め、4 日目の腎組織所見では、尿細管腔の拡張、尿細管上皮の壊死および腔内への脱落、上皮の扁平化、尿細管腔の顆粒状円柱、ボーマン氏嚢内蛋白様物質の出現等を認め、同例の糸球体の電顕像では、基底膜の輪廓の不明瞭化および黒色顆粒の沈着があり、内皮下腔に amorphus な物質の沈着が認められ、日数とともに、顆粒状円柱を中心とした異物肉芽が形成し 3 ヶ月後には顆粒状円柱周囲の間質に線維化が認められる。そこでこれらの投与せる薬剤中、何が最も大きく作用しているかを確かめるため、種々の組合せを行なつてみた。その結果、カナマイシン投与にアルギン酸ソーダを点滴、1 側腎剔出例では、尿素窒素、残余窒素の上昇を認め、組織所見も急性尿細管壊死の像を認め、いつばう他の血漿増量剤について追求せるところ、同条件下にアミノ酸加デキストランを投与した例では、尿素窒素の上昇を認め、しかもその組織所見では、アルギン酸ソーダの場合よりは軽度であるが、同様の組織所見があり、電顕像でも変化を認めた。またデキストラン、ヘマセルでもアミノ酸加デキストランほどではないが、尿素窒素、残余窒素の軽度の上昇があり、腎組織所見でも殆んど同様の所見を軽度に認めている。以上の臨床例と実験例から術中アミノ酸加アルギン酸ソーダの点滴と、カナマイシンの併用投与は、術後急性腎不全の発生の危険があり、他の血漿増量剤もカナマイシンとの併用には慎重を期する必要があると考える。

[追加 (226), (227)]

血漿増量剤 (スーバミンプラス) と抗生剤 (カナマイシン) により生じたと思われる術後尿毒症の 6 例

山崎俊幸 (国家公務員共済組合連合会稲田登戸病院 内科)

昭和 39 年 11 月から 42 年 10 月までに当院外科に於て手術後急性腎不全による尿毒症を 6 例経験し内科医の立場からこれを分析、治療を行なつた結果、血漿増量

剤のスーパーミンプラス（以下「ス」）と抗生剤のカナマイシン（以下「K」）が原因と考えられ、手術直後に使用したステロイド（以下「S」）がこれを助長していると考えられるに至つたので追加する。症例はいずれも肺結核症外科手術後 3~5 日で発症し初発症状は悪心、嘔吐、乏尿である。最高時の残余窒素は 139~367 mg/dl、血清 K は 4.7~7.8 mEq/l で腹膜灌流を 1~4 クール行ない、1 例死亡した他、5 例は臨床的治癒に至つた。同期間の胸部外科手術 120 例についてみると SM 使用 67 例では 1 例も異常なく、「K」使用群の尿毒症は 6/45(13.3%) 「ス」群 6/47(12.8%)、「S」群 6/55(10.9%) で「ス」「K」では 6/19(31.6%) 「ス」「S」は 6/24(25.0%)、「S」「K」は 6/26(23.1%) となり更に「ス」「K」「S」では 6/13(46.1%) の発生率となる。しかしながら SM 「ス」26 例、「K」と「ス」以外の血漿増量剤使用 26 例、さらにそれに「S」を使用した 7 例ではいずれも腎不全は認められず、また同期間の内科「K」使用 125 例、「ス」使用一般外科手術 222 例でも 1 例も認められなかつた。手術麻酔時間の長短、輸血量とは絶対的の相関はなかつた。以上のことから「ス」と「K」の併用が腎不全の主因子で「S」が助長因子と想像される。

〔追加 (227)〕 前田外喜男（警友綜合病院外科）

昨年補液製剤としてのアミノ酸加アルギン酸ソーダとカナマイシン併用を術後に行なつたところ、術後急性腎不全症の 2 例を経験したので報告する。

症例 1 26 才、女子、左第三肋骨骨腫

左第 3 肋骨骨腫切除を行なつた後に第 4 病日より無尿となり第 11 病日に死亡した。

症例 2 44 才、男子、胃潰瘍

胃切除第 3 病日より無尿となり以後人工腎臓使用により 23 日間に亘る無尿期を過ぎて腎機能回復をみた。

以上 2 例についてみると、術当日に於ける補液は 5% ブドウ糖、モリアミン O₂、ソリタ使用を行ない、第 1 病日、第 2 病日両日に 5% ブドウ糖、スーパーアミンプラス 2 号（アミノ酸加アルギン酸ソーダ）、ソリタを使用し、それ以後に急性腎不全を惹起している。この間に抗生剤としカナマイシン 1g 毎 12 時間使用を行なつた。発生メカニズムは検討しておらず不明であるが、薬剤使用には注意を要する。

(228) 化学療法剤による肝障害例の臨床的観察

副島林造・上野直昭・藤本孝一

熊本大学徳臣内科

近年薬物による肝障害が注目されて来ているが、その発生頻度も必ずしも少なくないようである。我々は当内科における最近 5 年間の抗生物質および抗結核剤による肝障害例について検討を加えた。最近 7 年間における肝胆道疾患による入院 352 例中中毒性肝炎は 14 例、うち抗生剤による黄疸発現例は 5 例であつた。

Erythromycin estolate によるもの 2 例、Tetracyclin + Triacetyl oleandomycin 2 例、Chloramphenicol + Triacetyl oleandomycin 1 例で、他疾患治療中に発熱、発疹、じんましん、蛋白尿等の allergy 反応を思わせる症状とともに黄疸を認めている。肝機能検査では、Al-P の上昇を全例に認めた他は血清ビリルビン、GOT、GPT は軽度ないし高度の上昇をみるものもあり、一見急性肝炎様或いは閉塞性黄疸様と多様で、診断にあつては好酸球増多（3 例）を含めて、初期の臨床症状が薬物中毒性を疑う根拠となつている。組織学的変化は胆栓、胆汁色素沈着、好酸球滲潤、一部に円形細胞滲潤、肝細胞変性等を認めた。

抗結核剤による肝障害は、潜在性のものが多く、黄疸出現例は PAS、TH の各 1 例にすぎなかつたが、肝障害の基準を、入院時肝機能に全く異常を認めず、治療後 BSP 10% 以上、GOT、GPT とともに 60 以上 2 週間以上にわたつて異常を観察し得たものとして、PAS 使用群 228 例中 8 例、3.5%、TH 使用群 55 例中 12 例、21.8%、PZA 使用群 8 例中 1 例、EB 使用群 23 例中 1 例に肝障害を認めた。原因薬剤の推定は併用薬剤変更前後の肝機能を参考として決定した。

TH による肝障害は投与開始後 1~2 ヶ月以内に認められたもの 5 例、5 ヶ月以上投与後中止したもの 7 例で、GOT、GPT の軽度上昇を認める症例にさらに投与すれば殆んど全例上昇し、中止後他剤変更により、大多数は肝機能の正常化を 1~2 ヶ月以内に認めた。一部症例は TH 中止後 6 ヶ月以上にわたつて GOT、GPT、BSP の異常を持続し、TH 投与により、再悪化、中止により改善を認めるものがあつた。GOT、GPT 500 以上に達したものの 4 例を認めたが、1 例をのぞいて速やかに中止後改善した。

TH による肝障害の組織像は脂肪変性が主病像で、軽度の非特異的肝細胞変性も認めた。また TH による急性肝不全による死亡例および慢性肝障害後の硬変は経

験していないが、死亡例は報告されており、GOT, GPT の高値を示すものの多いことから、TH 投与中は充分な肝機能の経過観察が必要と考える。

(229) 抗生物質の副作用 (第3報)

KM, TC の大量投与の肝腎におよぼす影響について

由良二郎・木村章二・犬飼昭夫
名古屋市立大学第一外科

正常成熟家兎および硝酸ウラン腎障害作製後 KM sulf. 100 mg/kg/day または OTC 30 mg/kg/day を3週間連続筋注し、sGOT, sGPT, ACP, BUN, 尿蛋白, 尿糖, 投与4時間後の血中濃度の測定を行なった結果、腎障害群でBUNの著明な上昇、尿蛋白、尿糖の出現、血中濃度の高濃度蓄積傾向を認め、とくにOTC投与群に程度が強かった。これにH-E染色による組織学的検討を加えてみたところ、非腎障害群でもKM3週間投与群のものに近位尿管の変性と円柱を認めるようになり、OTC投与群ではこの変化を投与1週目より軽度ながら認めた。腎障害後投与群ではこの変化はさらに強く生化学的にBUNが処置前に戻った2~3週目のKM投与群でも腎の組織変化は強まり肝の変性も見られるようになった。OTC投与群では特にその変性強く肝腎とも一部壊死を含むようになった。ついで生後2週目の乳児期家兎を48時間絶食後KM sulf. 60 mg/kg またはPGM-TC 600 mg/kg を1回投与したところ、PGM-TC投与群にBUNの有意の上昇を認めたが、肝腎の組織検査では症例全部に臓器未熟性が存在したのみで、これからBUN上昇機序を見ることは出来なかつた。

(230) 1314 TH の副作用軽減の工夫、特に持効性カプセルの使用について

内藤益一・前川暢夫・川合 満
蒲田迪子・太田令子・馬淵尚克
武田貞夫・山田栄一・岩田猛邦
梅田文一

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

1314 TH (以下 TH と略す) は確かに有用な抗結核剤ではあるが、副作用、ことに胃障害の強いことが大きな難点で、その ethyl 基を propyl 基に置換した 1321 TH が抗結核性ではやや劣るようであるが副作用の少ない点から臨床的に検討されていることは周知の如くである。

結核化学療法強化を主な研究課題の1つとしている演者等は、投与薬剤の種類を多くしたり、量を増したり

することによって殆んど不可避免的に増加する副作用について深い関心を払わざるを得ず、この TH の副作用の防止策についても種々の工夫を加え臨床的にも2, 3の経験を得てその成績の一部はすでに本学会の席上報告した。

すなわち、TH-methansulfonate の点滴静注によってもかなりの程度に胃障害を来すことを認めた点から、TH の内服による胃障害は直接作用が全く無いとは言えぬとしても、主として吸収されてからのものではなかるうかと考えられるに至った。

また、最近の国産の TH 腸溶錠ではやや胃障害が減少したようではあるが、一部の患者に錠剤がそのまま便中に排出されることを時に経験しているので、試みに非腸溶性 TH の1回 25~50 mg の少量頻回分割投与を行なって見たところ、かなり高率に継続可能であることを認めた。しかしながらこのような投与方式では当然その治療効果について多少の不安があるために、実験的結核症について1日の投与量を少量頻回に分割することの意義を検討した結果、このような投与方式は効果の上では必ずしも有利とは言えないことを認めたので、この成績が直ちに臨床にあてはまるかどうかは別として今回は非腸溶性 TH の1日の投与量 (0.5~0.3) の出来るだけ大部分を就寝前1回に服用させ、残りの量を昼間に分服させる方式に変更して見たところ、211例、6ヵ月間の観察で約90%に副作用なく TH の服用が可能であることを知った。演者等の従来の経験から見て、この服用法でもかなり副作用が軽減されるようである。中止例の頻度を施設別に見ても大きな差はなく、全体で肝機能低下を認めたものは5例であつた。

さらに TH の剤型を変えて腸溶錠ではなくスパンセル製剤による持効性カプセル (以下 Sustained TH と言う) として使用しては如何かと考えて臨床試験を行なった。現段階では最初からこの剤型で投与した26例では全例に副作用なく服用を続けることが出来ているし、従来の剤型で副作用の見られた69例に Sustained TH を服用させると約90%に副作用なく継続服用が可能であることを認めている。この成績は従来の剤型にくらべて Sustained TH がかなり副作用の上で有利なものであることを示しているが、やはり先に述べた非腸溶性 TH の少量頻回分割投与の際と同様に治療効果の点で多少の不利があるのではないかも知れぬ。この点の検索は実験的結核症においてはなかなか困難な面があり、まして臨床的には簡単に結論が出せるとは思われぬが、この剤型の TH を投与した症例について例数を増し出来るだけ長期間治療経過を観察してその印象をまとめたといっている。