
 特 別 講 演

I 「オルトアミノフェノール」を中心として 展開した結核に対する化学療法的並びに 免疫化学的研究

金沢大学結核研究所 岡 本 肇

ON THE TUBERCULOSTATIC ACTIVITY OF O-AMINOPHENOL AND RELATED COMPOUNDS, AND SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF O-AMINOPHENOL AZO-PROTEIN (INCLUDING TUBERCULIN) DERIVATIVES : RESEARCH DURING PAST NINE YEARS.

By Hajime Okamoto

(The Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University, Japan)

(紙面の都合上大部分の図表を省き、講演内容の敘述も簡単にした。)

昭和 16 年 1 月結核化学療法の研究を開始するに当つて、私はまず基礎物質の選定を以て最緊要事であると考えた。そして種々考查尋究の結果、昭和 18 年甚だ簡単な化学構造の物質オルトアミノフェノール (o-Aminophenol) が結核菌に対し断然卓絶した特異的侵襲性を具有する物質であるという知見を開発することが出来、茲にこの基礎的事象の発見を契機として研究は急進展し、今日遂にその第一所産としてオルトアミノフェノールを基体とした結核化学療法剤 “303” を創製するに至ると共に、その動向する処遂にオルトアミノフェノール系アゾ蛋白誘導體 (ツベルクリンを含む) の研究に迄波及し、茲に亦新たに免疫化学的色彩を帯びた方向にその打開路を見出し得る事となつた (H. Okamoto; 岡本)。

以下現在迄に得られた基礎的並びに臨床的研究の成果に就いてその要点を記述することとする。

(I) オルトアミノフェノールに 結核に対する化学療法的物 質としての特性があると言 う事の実験的根拠

A. 生物学的方面からの検討

(1) 10%家兎 (又は人) 血清加キルヒネル培地をメジウムとする試験管内菌発育阻止試験に於いて o-Aminophenol (以下 OM とも略記) が結核菌に対し 1:256,000~4,096,000 の高稀积液迄菌発育阻止の効力を示す (石炭酸の効力限界は僅々 1:2,000 程度に過ぎない) (岡本、松田、國保、林、岡見、相良等)。OM のこの抗菌性はメジウムに於ける血清の含量 (5—20%) 及び反應の相異 (pH=6.6~7.4) 等の條件の変異によつて大した影響を受けることなく、又人型結核菌に対する OM の作用力には菌株による差異が認められない (岡本・松田)。なお Dubos 培地内においても OM は卓絶した抗結核菌性効力 (菌発育阻止限界

濃度1:20 Million) を發揮する。(岡本、相良、藤田)。

(2) OM の抗結核菌性は極めて選択的であつ

て、本物質は第1表に示す如く肺炎双球菌、溶連菌、葡萄球菌、淋菌、大腸菌、デフテリヤ菌等諸多の病原菌には効果が無い(岡本、松田、吉村)。

第 1 表

菌 種		菌発育阻止限界濃度		メ ジ ウ ム
		o-Aminopbenol	石 炭 酸	
グ ラ ム 陽 性 菌	炭 疽 菌 (満洲株)	1:16,000	(1:400)	10%家兔血清加 ブイオン (pH=7.4)
	脳脊髄膜炎菌 (傳研株)	1:32,000	1:32,000	
	ウェルシコ菌 (細川株)	1:2,000	1: 800	1%葡萄糖寒天 (3%)
	肺炎双球菌 (I 型)	1:8,000	1: 1,000	10%家兔血清加 ブイオン (pH=7.4)
	溶血性連鎖状球菌 (S 株)	1:1,000	1: 500	
	黄色葡萄状球菌 (寺島株)	1:8,000	(1:1,000)**	
	淋 菌	(1:500)	•	腹水—ブイオン
	デフテリー菌	1:8,000	(1:1,000)	10%家兔血清加 グリセリンブイオン (pH=7.4)
	結 核 菌 (人 型)	1:1,024,000*	1: 2,000	10%家兔血清加 キルヒネル培地
グ ラ ム 陰 性 菌	志 賀 菌 (花房株)	(1:2,000)	1: 400	10%家兔血清加 ブイオン (pH=7.4)
	緑 膿 菌	(1:2,000)	1: 400	
	コレラ菌 (柳原株)	(1:2,000)	1: 400	
	チ フ ス 菌 (901株)	(1:2,000)	1: 400	
	百日咳菌	1:4,000	1, 800	
	普通大腸菌	1:1,000	(1:1,000)	

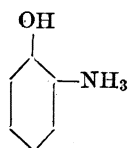
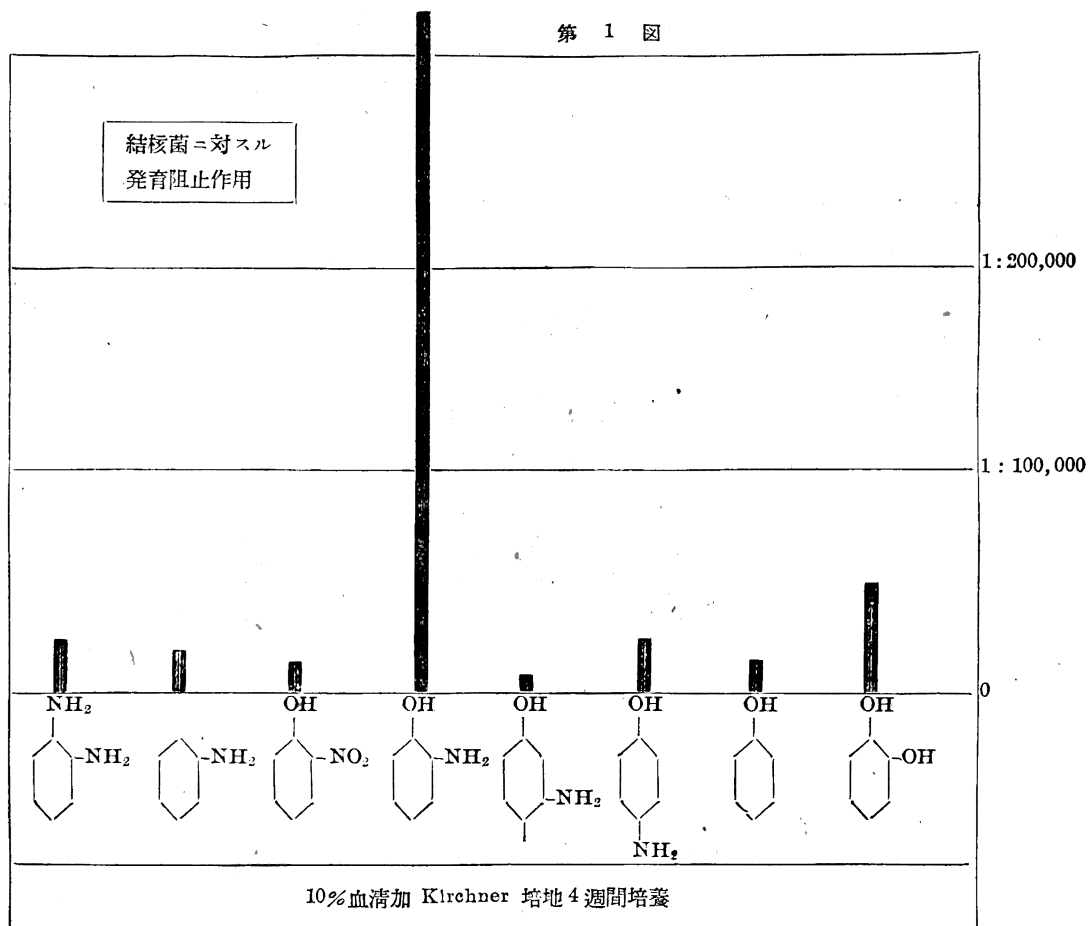
* 抗菌成績の動搖範囲は 1:256,000~4,096,000 であるが、1:253,000 の成績は寧ろ例外的である。

** (1:1,000) は 1:1,000 液で無効なることを意味する。

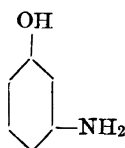
(3) o-, m- 及び p-Aminophenol の3異性体中抗結核菌性効果を發揮するはただ ortho- 体

に限り、meta- 及び para- 体は何れも無効である(岡本、松田、高森)。(第I図参照)

第 1 図



o-Aminophenol
[1:1,000,000]



m-Aminophenol
[1:1,000]



p-Aminophenol
[1:1,000]

[] = 10%血清加キルヒネル培地に於ける菌發育阻止限界濃度を示す。

(4) OM の動物に対する毒性は至微である。即ち海猿 (体重 300 g) に対する塩酸オルトアミノフェノールの皮下投與に於ける最少致死量は大体 400~500 mg である (岡本、松田等)。

(5) 致死量以下の OM (80~300 mg 又は“303”—製剤) を皮下投與した海猿に就いて、そ

の血液の抗菌性の有無を Slide Cell Culture 法又は 10% 血清加 Kirchner 培地内抗菌試験法の適用によつて逐時的に検査した実験に於て 流血が一定時間著大な抗菌力を保有していることが立証せられ、しかもこの場合流血の呈する抗菌効果は OM の用量に比例する (高森、洲崎、蓮谷等)。

しかして流血に於けるかかる顕著な抗菌効果は Streptomycin 及び p-Aminosalicyclic acid の外は、現在迄私等の研究室で試験した他の何れの物質を以てしてもこれを期待し得なかつた処である。即ち今試験管内抗菌試験で比較的強力作用の成績を示した 8-Oxyquinoline, Acriflavine 及び Amethyst Violet の3物質に就て見ても、8-Oxyquinoline は——10% 血清加キルヒネル培地中で OM 程度の抗菌成績を示す物質であるが——その最大耐量或は致死量を以てするもなお流血に抗菌効果を招致せしめ得ない。しかして Acriflavine では——たとえその試験管内菌発育阻止力 [1:128,000] は如何あるとも——その致死量以下の用量を以てしては絶対に流血に抗菌効果を期待し得ず、又 Amethyst Violet [1:512,000~] では最大耐量程度の用量 (20 mg) を以て流血に於ける抗菌性を期待し得る処はあるが、本物資では致死量と抗菌性発現量とが密に接近していて、この点有効量範囲の廣大なる OM には到底比肩し得し得べくもないと言う有様である。

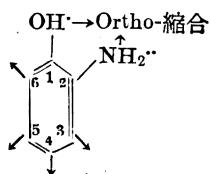
(6) 実験的結核海狸に対し OM 薬用量 ("303" も亦同様) の皮下注射は病変の進行に対し抑制的効果を示す (岡本、その他)。

(7) OM は相当強力な解熱性をも兼備している (國保)。

B. 化学構造と抗菌作用との関係

OM を中心に見て合成した化合物の内、現在迄抗菌試験を行つた物質の数は 500 種以上に及ぶが、いまだ抗菌結核剤たるの基本性質に於いて

OM に優る物質には遭遇しない。しかして化学構造と抗菌性との関係に就いて開発し得た知見は次の如くである。

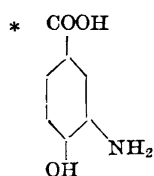


(1) OM の強大なる抗結核菌性は遊離状態に於ける -NH₂ 基と -OH 基との共存によつて附與せられ、この側鎖に対し——その何れたるとを問はず——合成的操作を施す時は効力の著減を來す。勿論、OM の ortho- 縮合体は何れも効力に於て微弱であるか又は全然無効である (岡本、松田、林、越村、國保)。

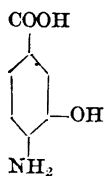
(2) OM 分子に於て -NH₂ 基及び -OH 基は抗菌性の発現上他の何れの殘基を以ても代うべからざる重要意義を有し (岡本、松田、林、岡見)、又 -OH 基或は -NH₂ 基がこれ以上の数に及ぶこと (即ち Polyaminopolyoxy- 誘導体となる事) は却つて不利である (松田、國保)。

(3) OM のベンゼン核に対し Halogene 又はその他の側鎖 (-CH₃, -COOH*, -SO₃H, -O·C₂O₅, -CH₂-CH(NH₂)-COOH 等) を導入した物質は何れも微力であつた (國保、岡見)。

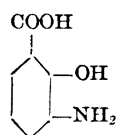
(4) Thymol, Naphthol, Borneol, Oxy-naphthoquinone 等では其の -OH 基の ortho- 位に -NH₂ 基を導入したものは何れも微力である (岡本、松田、國保、山田、林)。



3-Amino-4-hydroxybenzoic acid
[1:2,000]

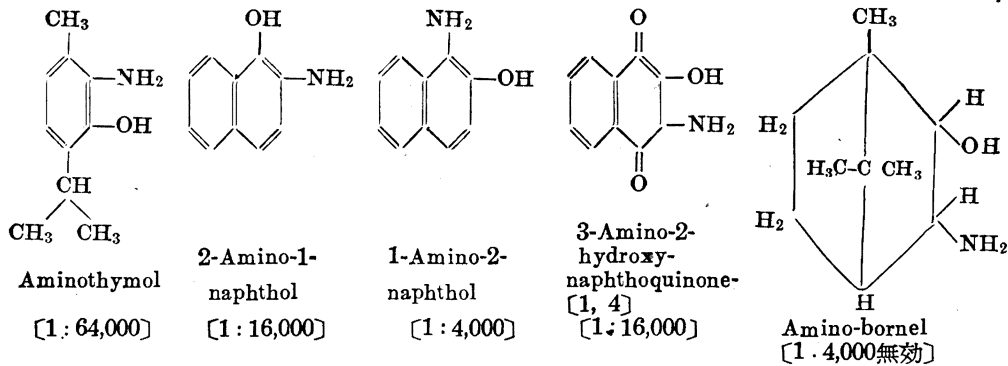


4-Amino-3-hydroxybenzoic acid
[1:32,000]



3-Amino-salicyclic acid
[1:4,000]

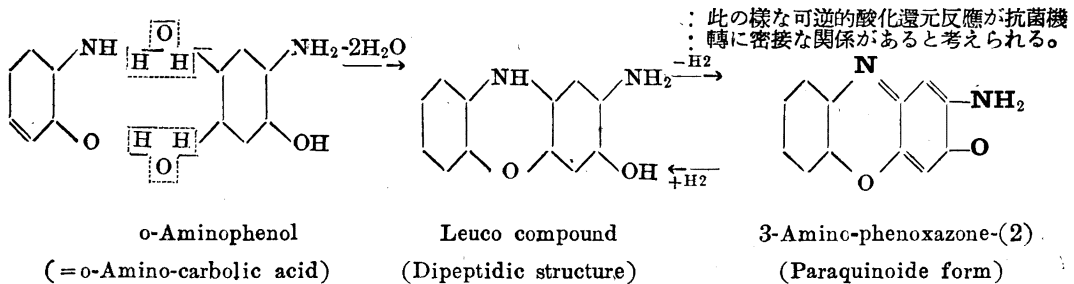
即ち OM の -COOH 誘導体の抗菌力は極めて微弱である。しかして m-Aminophenol 自体が微力である処から、私等はこれが -COOH 誘導体に対しては全然考查の手をのばさなかつたのであるが、後述の如くこの種誘導体の一つである p-Amino-salicyclic acid が強力な抗結核菌性を有することが Lehmann(1946) によつて発見せられたのである。



(5) Sulfanilamide 或は 4, 4'-Dihydroxy-diphenylsulfone に対し OM 型の構造を附與したものは無効(越村(林、岡本等))。*

(6) OM 適用("303"も同様)による著大な抗結核菌性効果は本物質自体の直接的影響によ

るものではなく、寧ろ二次的に其の酸化によつて生成する Phenoxazone 系物質 (3-Amino-phenoxazone-(2), 3-Oxy-phenoxazone-(2) 等) に基因するものかと思考せられる処である。(下掲の反應過程参照)(岡本、松田、岡見等)。



然し 3-Amino-phenoxazone-(2) は抗菌力に於て OM に倍するも、動物に対する毒性は大なる上に難溶性であるため、それ自体としては実用價值は尠い。

OM の酸化産物中に強力物質 (即ち試験標本の No. 303 の位置に挿入すべき未知物質) の存在を想定して種々考査しているのであるが、未だその実体は把握せられるに至っていない。

(7) 又他方 OM 自体より直接その酸化成績として化成する Phenoxazone 系物質以外の、吾々が所謂核合成的方途によつて得られる Phenox-

azone—並びに Phenoxazine—系物質並びに Monomolecular paraquinoide 型構造の物質の多数に就いても抗菌試験を行つたのであるが、現在迄の処 OM 或はその酸化産物の一つである 3-Amino-phenoxazone-(2) よりも強い抗菌力を呈する物質には遭遇していない (國保、林、岡見、越村、越浦、相良)。

C. o-Aminophenol を基体とした "303" —製剤について—

"303"—製剤とは 1 cc 中に主成分として特殊保護操作のもとに o-Aminophenol 50 mg. (即ち5

* *

4: 4'-Diaminodiphenylsulfone...[1: 32,000]

Promin.....[1: 4,000で無効]

Diazone.....[1: 4,000で無効]

Promizole.....[1: 4,000で無効]

Sulfathiazol[1: 16,000]

近時抗結核性効果があると報告せられている之等の物質では、その試験管内抗菌試験の成績から結核動物に対する有効性を説明し得ない処がある。

%)を包有せしめた淡黄色乃至微黄色の溶液である。

1945年と言えは終戦の年であるが、私はそれ迄開発し得た基礎的研究の成果から「先ず以てOMに就いてその結核性疾患に対する効果如何を試験する必要がある」との考えを持つに至つていた。それで当時結核問題が重大化し、結核治療に対する要望の余りに切なるものがあつた処から、OMに対し人体に注射可能の形態——尤も現在ではOMの経口的投與も亦効果的であるべきことが*立証せられているのであるが——を附與したものを提供し、以て結核対策に於ける一助たらしめんとした。しかしてこのOM自体の製剤に対しNo.を冠せず單に“303”——製剤と呼称した訳は將來OM系物質中から更に優秀な物質が発見せられた場合之に対して供試標本番号のNo. 303なる位置をとらしめるべく用意したからである。

“303”——製剤の肺結核に対する影響に関しては当研究所診療部鈴木教授等の過去5ヶ年に亘る詳細なる臨床実験**によつて「本剤はこれを肺結核症に対し投與するに於いては病機靜止、治療促進の効驗を期待し得る処がある」と言う判断が得られ、他方金沢國立病院西部、中松、宮森諸学士並びに金沢大学医学部理診科笹島学士によつても亦“303”の好影響に関する臨床実験の成績が報告せられたのであるが、然し反対に“303”——治療は陰性成績であつたと言う報告(佐藤、足立、岩崎等)もある。

—基礎的研究方面を担当している私としては之等の報告は夫々専門的立場から慎重に行われた臨床觀察に於ける純性判断の結果であると信するより外なく、亦生と死の間の彷徨する病態を対象とし

ている以上、適應症の選択、治療方式の如何によつて治療薬の効果に関し陰・陽両様の成績報告が現われても何等不思議とすべき処はないと存じている次第であるが、敘上の基礎的研究に於けるデータの外になお臨床実験の方では亦

- 1) “303”——投與の人体(動物も同様)に於て抗菌物質が速かに流血中に現われ、しかも時間の経過と共に漸次流血を去つて尿、胆汁、腦髄液腸液中に現われて来る有様がSlide Cell Culture法或は試験管内抗菌試験法の適用のもとに整然追求し得、しかしこの場合投與薬用量と血液内有効物質濃度との間には並行的關係が存在する(小林、高森、洲崎、蓮谷)。
- 2) 喀痰中結核菌陽性の患者に対し“303”の衝撃的巨大量投與(1回 10 cc. 宛——葡萄糖液と混同——を3時間間隔を以て3——4——5回靜脈内に注射し、この処置を4——5日間に亘つて続ける；多数の空洞を有する末期患者は論外)を行つと喀痰中の結核菌が卒然消失或は激減し、たとえ以後時日の経過するに従つて漸次再現するに至るようなことがあつてもその都度衝撃的投與によつてこれを抑圧し得る。

と言う二つの純客観的判断を可能ならしめる重要な実証が齎らされていることから“既に修復力を喪失した重症患者を治療の対象とするようなことさえしなければ、勿論理想薬ではないにしても、“303”——治療の結核患者に於ては必ずや良好に影響する処が見られるべき筈である”との見解のもとに目下臨床実験例の集積するのを待つてゐる次第である。

以上各項に亘つて縷説して來た処を綜合すると

*実験的結核海狸に対しOMの経口的投與を行つた治療試験では陰性成績が得られたのであるが(これは恐らくOMが肝臓に於いて捕捉せられ、無効物質に轉化せられる爲か)、其の後OMを経口的に投與した動物並びに人体に就いて、その心血の抗結核菌性効力を追究した実験では抗菌物質が確に流血中に出現して來ることが觀察せられたのである。

**現在迄に“303”——治療を施した肺結核患者の数は約

500人に及ぶのであるが、未だ本剤が直接臓器毒として影響したと思维せられるような症例には遭遇してゐない。只本製剤ではその唯一の難点として注射局処に於ける刺戟性即ち筋肉内注射に際しての軽度の疼痛、頻回の靜脈内注射に際しての局処靜脈の硬結等が挙げられるのであるが、この問題は間もなく解消せしめ得る見込みである。

OM を中心とする結核化学療法の研究に於いては (1) 血清加 Kirchner 培地 (或は Dubos 培地) に於ける抗菌試験、(2) 流血の S. C. C. — 或は試験管内抗菌 — 試験、(3) 実験的結核動物に於ける実験、(4) 臨床実験等各実験成績の間には並行的関係が存在しており、しかも各細部の研究成果は何れもこれを全体に投與せしめて考察しても無理がなく、茲には多角的判断の渾然たる調和が見られるのであつて、之等吟味試験の成果から OM は結核化学療法剤たるの特性を具備している物質であると断じて先ず間違ひはないと信ずるに至つた次第である。しかも最近機動・秋山等によつて “303” (或は OM 溶液) 自体に対し一定量の X-線照射 (4th Class X-Ray Apparatus: 80 Kv., 3 ma., No Filter, 20 cm. Distance, 40 minutes が好適) を行う時は、茲に得られた溶液は外観上何等差異する処がないにも不拘、試験管内抗菌性に於いて、非照射のものよりも 10~100 倍も効果的であり、しかもこの “303” に対する X-線照射の影響は亦実験的結核海鯨に於ける治療試験の成績にも或程度反映する処があると言う事が実証されるに至つて、茲に OM を以てする結核化学療法研究は愈々以て興味深く且つ將來性のあるものとなつて來たのである。

(II) Streptomycin (STM), o-Aminophenol (OM) 及 p-Aminosalicylic acid (PAS) との比較 (第Ⅱ表参照)

OM はこれを Streptomycin 及び PAS に対比せしめたならば、その抗結核菌効力の関係はどうであろうか？ この問題に対する検討は最も重要且つ興味あるところであるが、幸い 1948 年 4 月アメリカの研究者から OM との比較試験用として Streptomycin を恵與せられ、他方私等の研究室に於ける PAS の合成も成功するに至つたので、ここに新意、異体しかも國を異にして発見せられた之等三つの物質に就いて、其の抗菌性関係を同時に而も同一條件下で比較し得ることになつたのである。第Ⅱ表は現在迄に得られた成績を総括したものであるが、之を一目して各物質間に於

ける差異関係が瞭然たるところであるが (相良、高森、伊藤；相良、高森、伊藤、越村、越浦：相良)、茲にはなお

(1) STM では——試験管内菌生育阻止能に於いて OM 或は PAS に劣る処あるに不拘——その血液内抗菌力存続時間が OM 或は PAS よりも長いことは分子量が大きく (約 5 倍) 従つて排泄がより緩徐であることに起因してゐるものであろう。しかし反面にはそれだけ OM 又は PAS の方が STM よりも組織細胞内への滲透傾向が大であるとも推察せられるが、要するに分子が大である故に、従つて血液内有効濃度保持時間が長きが故に動物実験的には STM 治療が OM — 或は PAS — 治療よりも明確な成績を與えると考察されること。

(2) OM では PAS に於けると同様結核菌が抵抗性を獲得しないに對し、STM では結核菌が容易に抵抗性を得るに至ること。

(3) パラアミノ安息香酸によつて PAS は拮抗 (即ち抗菌効果の消滅) されるが、OM は STM と同様全然拮抗せられぬこと。

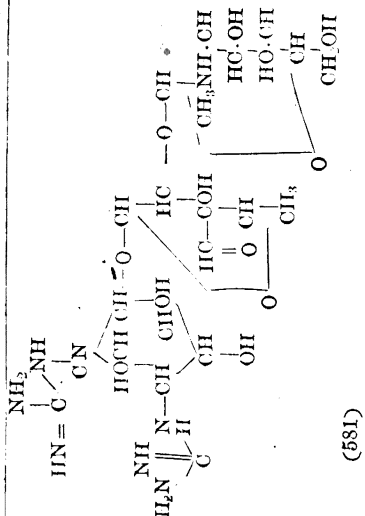
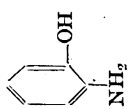
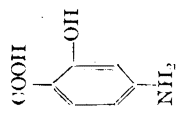
(4) PAS がアルカリ性溶液中では極めて耐熱性であるが、酸性溶液中では加熱に依つて容易に無効物質に変化することは、單に工業的生産の技術面に限らず実地臨床上の應用に際してもその品質の吟味並びに取扱いには極めて慎重であらねばならぬところがあること。

(5) 生物学的には OM も PAS も共に結核菌に対してのみ選択的に抗菌力を發揮する点に於いて一致していること。

(6) しかも PAS にあつては $-NH_2$ 基に対する meta- 位と para- 位に夫々 $-OH$ 基と $-COOH$ 基の二つの酸性根があるのであるから、この両側鎖共存の影響力は、OM に於いてその NH_2 基に對し ortho- 位に存するただ一つの $-OH$ 基に依つて代行せられてゐると解するに於いては OM 及び PAS なる二つの Aminophenol 属物質が結核菌に対する態度に於いて相類似していることも亦故なきにあらずと言うべく、従つて

(7) PAS に結核化学療法剤としての効用價値があるならば OM も亦同様の目的に利用して

第 II 表

物質名 (略称)	Streptomycin (S. T. M)	O-Aminophenol (O. M.)	P-Aminosalicylic Acid (P. A. S)	備考
発見	Waksman (1944)	Okamoto & Matsuda (1943)	Lehmann (1946)	岡本肇・松田研吉：金沢医科大学 学術研究所年報 I, 121 (194 3), // II, 93(1944)Waksman et. al.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 55, 66 (1944) Lehmann: Lancet, 250, 15 (1946); Chem. Abstr., 40, 7300(1946).
構造式 (分子量)	 (581)	 (109)	 (153)	
出産源	Streptomycetes griseus の代謝産物	合成品	合成品	O. M. に比し P. A. S の合成過 程は遙かに複雑であり、収得率 も小である。
10%血清加 Kirchner 培地内に於ける菌発育 阻止阻果濃度	1 : 1,280,000	1 : 2,560,000 (~4,096,000)	1 : 5,120,000 (~10,240,000)	血清含有量が5%~20%範囲の 変化では、三物質共、その抗菌 効果には殆ど影響がなく、又抗 菌力は「メジウム」のpHが6.6 ~7.4の範囲では認むべき程の 変動を示さなかつた。
血液流管内に於ける抗 結核菌性能力の有無時 同の比較関係	2~25	1	1	被験物質の一定量を皮下注射し てから発時的に心血の抗菌力の 有無強弱如何を、S. C. C. 法適 用のもとに試験する。

水溶液を 100°C に加熱した場合に於ける抗菌力の変化関係	100°C.60' で効力の減退が見られる	100°C.240' の処置でも、抗菌効力に些かの变化をも来さない。	P. A. S. Na 溶液又はアルカリ性溶液は、極めて耐熱性であるが、PAS 自体又はその塩の溶液又は酸性溶液では、不安定で 100°C.20' の処置により殆ど完全に抗菌力を喪失す。	被験物質の原液の調製には、溶媒として、非加熱の場合には 70% Alcohol を、又加熱の場合には 70% Alcohol 又は蒸留水を使用す。
抗菌物質に対する結核菌の抵抗性獲得の有(+)、無(-)。	+	-	-	人体並びに動物試験及び実験管内抗菌試験で実証 OM は STIM 阻性となつた結核菌に對しても強力な抗菌効力を発揮する。
パラアミノ安息香酸による抗菌効力の消滅【即ち拮抗現象の有(+)、無(-)】	-	-	+	パラアミノ安息香酸 1/40,000 濃度の存在によつて PAS の抗菌性は完全に消滅する。
海馬(体重 300 g 皮下注射)に對する最少致死量(毒性の比較関係)	製品の鹽として MERCK の場合は 250 mg, ABBOTT の場合は 500 mg. (Base 基準とすると 150~200 mg.) (2.5)	HCl 塩として 400~500mg. (1)	HCl 塩として 400~500 mg. (1)	O. M. 及び P. A. S. は何れも塩酸塩溶液を注射したもので Na 塩溶液の場合は或は多少異つた成績となるかも知れぬ。Streptomycin 標本ではその毒性が O. M. 或は P. A. S. より 2 倍程度大であると云ふ成績であるが、このことが眞実 S. T. M. Base 自体の毒性によるか或は夾雜物によるかは不明である。
諸他病原体に対する抗菌関係	結核菌 [その他に <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus proteus</i> , <i>B. pyocyaneus</i> , <i>Aerobacter aerogenes</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Friedländer's bacillus</i> , <i>Brucella</i> 等にも作用す]	結核菌に對してのみ特異的に作用す	結核菌に對してのみ特異的に作用す	

〔結〕 Streptomycin Sulphate “ABBOTT” 及び Streptomycin Hydrochloride “MERCK” の二製品を使用、何れも Streptomycin Base の重量を基準として実験を行う。即ち供試した ABBOTT 製品一瓶中の全内容は 2.6 g で、その内の Streptomycin Base は 10 g. であつたから製品 26 mg. が Streptomycin Base 10 mg. に該当す、又 MERCK 製品は一瓶中の全内容が 1.6 mg. であり、その内の Streptomycin Base が 1 g. であつたから製品 13 mg. を秤取すれば、Streptomycin Base の 10 mg. に相当することとなる。

〔 〕 = 外國文献による。

効驗を期待し得べき筈であり、更には又

(8) やがては結核化学療法研究の焦点は之等 Aminophenol 系物質を基体とする方に推移するだろうこと。

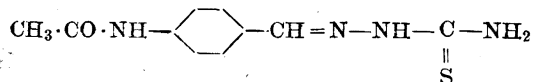
(9) OM は極めて簡単且安價に合成し得るに對し、PAS の製造工程は錯雜している上に收得率が悪いこと。

等の諸事項を註記して置く必要があるかと存する。

しかして比較考査が大体茲迄進んだ時 Domagk による TBI 発見 (1947—9) の報に接し、結核化学療法の研究には今や一日の遅怠もあつてはならないことを痛感している次第である。TBI も亦次式の如くその化学構造は簡單であり、合成も容易である処から早速追試にとりかかつたのであるが、現在迄に確め得たことは (1) 10% 血清加

Kirchner 培地をメジウムとした抗菌試験では TBI は抗菌力に於いて OM に劣る処があること、(2) TBI はパラアミノ安息香酸によつて拮抗されぬことの二つに過ぎず、従つて STM, OM,

PAS との比較關係に就いてはこれ以上言及し得ないのであるが、外國文献によつても TBI にもなお一長一短のあることが明かであるから、以上四つの抗菌物質中最初に発見せられながら其の實際化が最も遅れている OM は結核に対する化学療法的物質として依然重要視すべき一つであることには變りはないのである。



4-Acetylaminobenzaldehyde, thiosemicarbazone
(TB I/698, Conteben, Tibione)

Domagk et al. 1947—9 (Amer. Rev. Tbc.,

61, 1950)

10% 血清加 Kirchner 培地内に於ける結核菌発育阻止限界濃度

{1: 1,024,000 (培養 1 週後)
{1: 80,000 (培養 3 週後)

(III) o-Aminophenol Azo-Protein Derivatives の溶血性獲得現象の發見と o-Aminophenol Azo-Tuberculin Derivative の分離に就いて*

1946 年計劃せられ難航を續けて來た OM をアゾ化し、これを蛋白体にカップリングせしめて得られるオルトアミノフェノール系アゾ蛋白誘導体 (これを O. A. Azo-Protein と呼稱す) に関する研究の方では 1947 年に至り伊藤・越村兩助教授によつて “蛋白体は総てこれに對し o-Aminophenol diazonium chloride によるカップリングを行う時は溶血性を獲得し (p-Aminophenol, Sulfanilic acid, Anthranilic acid 等によるアゾ化では蛋白体の溶血性獲得現象は起らない)、しかもこの場合 O. A. Azo-蛋白の呈する溶血力はアゾ化程度の増大と共に、強大となり、遂に最大值 (即ち溶血性獲得の限界点で、人、家兎、海狸の赤血球に対する溶血限界濃度は 1: 20,000~50,000) を示すに至る” と言う事象の存在が発見せられ、又同時にアゾ化の対象として精製ツベルクリン (Maschmann) を選ぶ時は茲に得られる o-Aminophenol Azo-Tuberculin Derivative では結核海狸に対する皮膚反應性が依然強力に保有せられているに不拘、致死毒性が極度に減殺せられていることが実証**せられた。同氏等はこの二新事実を

* 本研究では Azo-Protein 自体の呈する藥理學的性質 (即ち溶血性、ツベルクリン反應性) が考査の對照となつて對し、彼の Landsteiner 一派の Azo-Protein に関する研究では、周知の如く Azo-Protein と此を抗原として動物を処置して得た血清との間に於ける抗原-抗体反應の特異的關係が精査せられているのである。しかし Landsteiner 以來 ortho-Aminophenol を所謂決定群 (Determinant group) とし

て使用した Azo-Protein に関する研究報告は見当らず、又 O. A. Azo-Protein が溶血性を具有していることは從來全然留意せられなかつた処である。

** この実証は吾人に対し “無毒化ツベルクリンによる皮膚反應試験の可能なこと” を教示しているのであるが、原料として精製 T. を使用するのでは單なる理論的興味を有するに過ぎない訳である。

基礎に更に考査研究を進めて遂に人型結核菌の Sauton 培養液に対し直接 α -Aminophenol diazonium chloride を注加反應せしめることによつて極めて簡単にしかも好収量を以て高度純化の α -Aminophenol Azo-Tuberculin Derivative (O. A. Azo-T.) を分離し得る方法を確立することに成功するに至つたのである。即ち O. A. Azo-T. の分離過程は第Ⅲ表提示の如く至極経済的であつて、その原理としている処は Sauton 培養液 (SO T=Sauton's Synthetic-Medium Old Tuberculin) に対し O. A. diazonium chloride を作用せしめると培養液中に溶存するツベルクリン (T.) 活性因子にアゾ化が起るから、茲に生成せられた O. A. Azo-T. をその等電点 (pH=4.8-5.0) で沈澱せしめ、更にこれが等電点の截然たることを利用して精製操作を反覆する点にあるのであるが、この場合第Ⅳ表に明かな如く Lot が異なつても常に同一力價でしかも N-含有率* に於いても一致している O. A. Azo-T. 標本** が得られるのである。

O. A. Azo-T. の人体に於ける皮膚反應實驗 (0.1 cc. 皮内注射) は先ず柿下教授、由利等によつて系統的に行われた：

- (a) 成人では O. A. Azo-T. 0.000,05 mg. は標準旧ツベルクリン (OT: 結核予防会製) 1/2,000 液 0.1 cc. (=0.05 "mg.") と皮膚反應惹起力に於いて相匹敵し、しかも P. P. D. (Seibert) との比較では O. A. Azo-T. 0.000,05 mg. は P. P. D.

0.000,05 mg. と効力に於いて同等 (か或は稍々勝る) と言う結果が得られた。***

- (b) 学童 (BCG未接種者) にあつては OT 0.05 "mg." で陽性の者には O. A. Azo-T. 0.000,05 mg. でも陽性、OT 陰性者は O. A. Azo-T. にも陰性。

- (c) T. 反應陰性 BCG 接種学童では、

- (i) OT 0.05 "mg." で陽性反應を呈した者は、下記 (ii) の少数の例外者を除き、O. A. Azo-T. 0.000,05 mg. に対し全然陰性の態度を示し、この場合 O. A. Azo-T. を以て陽性反應を惹起せしめるには少くとも 0.005 mg. を要した。しかし、

- (ii) BCG 接種者の内で OT 0.05 "mg." 及び O. A. Azo-T. 0.000,05 mg. の両者に対して共に陽性反應を示した少数の学童では精密検診で何れも結核感染が証明せられた (これは BCG 接種後自然感染を受け、爲に OT 0.05 "mg." に対しては素より O. A. Azo-T. 0.000,05 mg. に対しても亦陽性反應を呈するに至つたと解すべきである)。

斯くの如く人体實驗の結果としては O. A. Azo-T. 自然感染に対するツベルクリン反應檢出上その効用價値の甚だ大なるものがあると言う以外になお O. A. Azo-T. と OT とを以ての並用試験を行うに於いては自然感染と BCG 感染との鑑別並びに BCG 接種後に於ける自然感染の時期探知も亦可能——尤もこの可能性の限界に就いては更に

* SOT 中に溶存する T. 活性因子に導入せられる

 N=N- 基の数を如何なる程度に調製し、化成せられる O. A. Azo-T. の組成並びに力價の一定を図るべきかと言う問題に対して、蛋白体の OM を以てする Azo- 化による溶血性獲得の限界点の理論が適用せられており、原培地 1/7 の濃縮の Sauton 培養液 100 cc. に対し OM 1 g. を以て Azo- 化を行うことによつて丁度溶血限界濃度=1:20,000~50,000 の O. A. Azo-T. が收得されるのである。

* O. A. Azo-T. 標本に対し $\text{SnCl}_2 + \text{HCl}$ による還元分解の操作を施し、茲に游離せられる α -Aminophenol 量を Indophenol 反應を應用して比色定量した

實驗では、O. A. Azo-T. ではその重量基準の 5% 程

度が  N=N- 基で占められていると言う結果が得られた。

*** この成績と予防衛生研究所柳沢・浅見両博士の實驗成績とから得られた P. P. D., O. A. Azo-T. 及び OT. の自然感染者に於ける力價關係は次の如くである。

P. P. D. (Seibert) 0.000,1~0.000,05 mg.

O. A. Azo-T. (From SOT) $\parallel$ 0.000,1~0.000,05 mg.
 $\parallel$

OT. (日本) 0.05 "mg." (1/2,000 液 0.1 cc.)

第 III 表

伊藤・越村による o-Aminophenol Azo-Tuberculin Derivative の製法

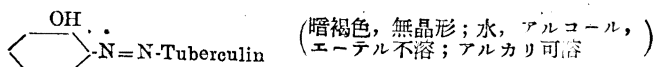
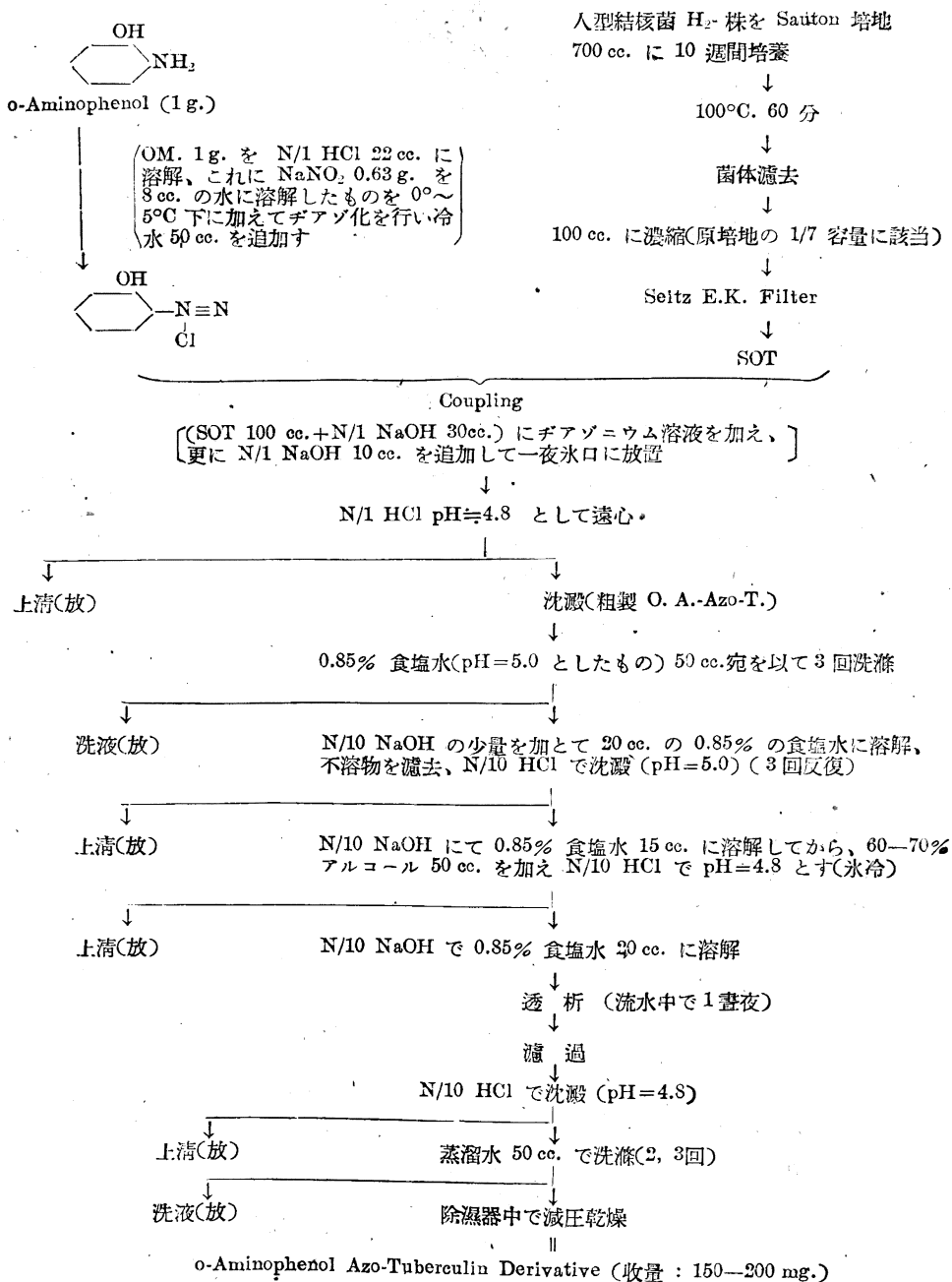


TABLE V
COMPARISON OF THE RELATIVE QUANTITY AND POTENCY OF THE O-AMINOPHENOL AZO-
TUBERCULIN DERIVATIVES PREPARED FROM SEVEN DIFFERENT LOTS OF THE
CULTURE FLUIDS OF THE "H." STRAIN OF THE HUMAN TYPE OF
TUBERCLE BACILLUS GROWN ON SAUTON'S SYNTHETIC MEDIUM

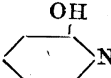
No. OF LOT	Volumes Santon's Syn- thetic Medi- um used for Culture (in cc.)	Age of Culture (in day) (Date of Isolation Experiment)	Dry Weight of Tubercle Bacilli (in gm.) (Grams Bacteria per Liter Orig- inal Medium)	Total Yield Milligrams of O.A.-Azo-T. Derivative (in mg.)	O.A.-Azo-T. Derivative obtained per Liter Original Medium	Skin Reacting Potency: 0.000,05 mg. by weight, of O.A.- Azo-T. is equiva- lent in skin-react- ing potency to	Growth of Tubercle Bacillus	Nitrogen Content by Weight of Sample (in %)
1	2,000	70 (18/V, '49)	not weighed	111	56	0.05 "mg." OT*	Scant	
2	1,750	82 (24/V, '49)	not weighed	399	228	0.05 "mg." OT	Luxuriant	10.60
3	2,000	79 (31/V, '49)	not weighed	429	215	0.05 "mg." OT	Luxuriant	10.16
4	1,800	68 (13/VII, '49)	not weighed	330	185	0.05 "mg." OT; 0.000,05 mg. P. P. D.	Luxuriant	9.943
5	2,600	80 (19/VII, '49)	22.5 (8.7)	744	286	0.05 "mg." OT; 0.000,05 mg. P. P. D.	Luxuriant	10.96
6	1,500	63 (27/VII, '49)	10.8 (7.2)	391	200	0.05 "mg." OT; 0.000,05 mg. P. P. D.	Luxuriant	9.768
7	1,950	73 (11/VIII, '49)	14.1 (7.2)	513	263	0.05 "mg." OT	Luxuriant	

* The sample of Old Tuberculin that is now being widely used in Japan was employed as a standard of comparison. 0.05 "mg." = 1/2,000, 0.1 cc.

** Nitrogen was estimated by the micro-Dumas' method.

攻究を要することであろうが——であると推想せられるに至り、目下当研究所では O. A. Azo-T. の生物学的性状に関して凡ゆる方面からの吟味検討が行われている処である。しかも他方 O. A. Azo- 蛋白の溶血性獲得現象に対しての分析的研究所の部面では既に

- (1) O. A. Azo- 蛋白の溶血効果の発現は少くともその分子中に於ける O. A. Azo-Histidine 及び O. A. Azo-Tyrosine の存在に基因するものなるべきこと、
- (2) 溶血性獲得の限界点に到達した O. A. Azo- 蛋白では、その分子中に於ける Histidine,

Tyrosine の殆んど全部に  N=N 基が導入せられているも、未だ Proline, Tryptophane 等迄には Azo- 化が及んでいないものだろうこと

等が推定せられるに至つており、目下本現象に対してはこれが蛋白分子に於ける微細構造の究明並びに免疫化学研究の分野に利用し得る処があると見て愈々精密考査が行われている処である。

因に最近柿下・鈴木両研究室に於いて BCG 潰瘍 OM- 軟膏 (5% に o-Aminophenol を含む Vaseline) の貼布によつて迅速に治癒することが人体実験に於いて観察せられたのであるが、BCG 接種法の実施せられている現在この OM 軟膏と言い、前述の O. A. Azo-T. と言いそれぞれ實際應用上の価値があるものならば望外の幸いと存じている次第である。

撰筆するに当り本研究は当研究所員一同の熱心なる協力のもとに遂行せられている事、過去3ヶ年間アメリカの研究者から数々の支援を賜つたこと及び文部省科学研究費の補助を受けたことを記して感謝の意を表する次第である。

研究報告

1 基礎的研究の部

- 1) 岡本・松田：第1報、o-Aminophenol の結核菌に対する特異的消毒作用に就いて 金沢医科大学結核研究所年報 第2年 93頁 (1944)
- 2) 松田：第2報、o-Aminophenol 系誘導体の

結核菌に対する消毒作用に就いての検索、同誌 第3年 1頁 (1945)

- 3) 國保：第3報、o-Aminophenol の薬理学的研究、同誌 第3年 57頁 (1945)
- 4) 越村：第4報、Anilin の ortho- 置換物質と p-Aminobenzol-Sulfonsäure の縮合体に就いて、同誌 第3年 97頁 (1945)
- 5) 國保：第5報、Aminophenol-, Phenoxazon- 及び Chinon- 系諸誘導体の結核菌に対する消毒作用に就いての検索 同誌 第3年 81頁 (1945)
- 6) 岡本・松田・國保・越村・山田・林・松井：第6報、o-Aminophenol-, Sulfanilamid- 及び Dioxydiphenylsulfon- 系諸誘導体の実験的結核海狸に対する影響に就いての検索 同誌 第3年 251頁 (1945)
- 7) 越村：第7報、Sulfanilamid 並びに Sulfonsäureester 系属の o-Aminophenol 誘導体の合成に就いて 同誌 第4年 83頁 (1946)
- 8) 越村、林：第8報、o-Aminophenol の sulfanilamid 並びに 4,4'-Dioxy-diphenylsulfon 型誘導体の結核菌に対する試験管内消毒作用に就いての検索、同誌 第4年 94頁 (1946)
- 9) 山田・林：第9報、テルペン系物質の並びに有機水銀化合物の結核菌に対する消毒作用に就いての検索 同誌 第3年 103頁 (1946)
- 10) 林：第10報、o-Aminophenol-, Phenoxazon-, Benzophenoxazon- 及び Chinon- 系諸誘導体の結核菌に対する消毒作用に就いての検索 同誌第4年 111頁 (1946)
- 11) 岡見：第11報、para- (或は ortho-) quinoid型構造を具有する諸化合物の結核菌に対する菌発育阻止作用に就いての検索 同誌 第5年 79頁 (1947)
- 12) 林：第12報、Quinone-dichloro-diimide 及び 2, 3 の o-Aminophenol 系誘導体の実験的結核海狸に対する影響に就いての検索 同誌 第5年 73頁 (1947)
- 13) 高森：第13報、健康海狸血液を「メジウム」とする全血培養法 (Slide-Cell-Culture Test) による o-Aminophenol 並びに類似化合物の結核菌発育阻止効力に就いての検索 同誌 第6年 137頁

- (1948)
- 14) 高森 : 第14報, o-Aminophenol 並びに諸他化学物質の皮下注射海狸血液に就いての全血法による結核菌発育阻止試験
同誌 第6年 149頁(1948)
 - 15) 小林 : 第15報, “303” 製剤大量筋肉内注射の影響に就いて
同誌 第6年 161頁(1948)
 - 16) 越村 : 第16報, Aminophenol 類就中 o-Aminophenol の β -glycoside の合成(其の1) 同誌 第6年 173頁(1948)
 - 17) 岡見 : 第17報, o-Aminophenol 系誘導体並びに諸他有機化合物の結核菌の発育に対する影響関係に就いての検索
同誌 第6年 219頁(1948)
 - 18) 越村・越浦 : 第18報, Phenoxazine 系誘導体の合成
同誌 第7年 上巻 19頁(1948)
 - 19) 高森・洲崎・蓮谷 : 第19報, “303” 製剤を皮下注射した海狸の血清に就いての結核菌発育阻止力の測定試験 同誌 第3年 上巻 63頁(1948)
 - 20) 高森・小林 : 第20報, Aminophenol 溶液を注射した海狸血液の結核菌発育阻止作用に就いての検索
同誌 第7年 上巻 69頁(1948)
 - 21) 越村 : 第21報, Protein o-diazophenol- β -d-glycosides の合成に就いて 同誌 第7年 上巻 59頁(1948)
 - 22) 相良 : 第22報, o-Aminophenol 系誘導体並びに諸他化合物の結核菌に対する試験管内菌発育阻止作用に就いての検索
同誌 第7年 下巻 1頁(1949)
 - 23) 洲崎 : 第23報, “303” 製剤を皮下注射した海狸胆汁の結核菌発育阻止作用についての検索
同誌 第7年 上巻 121頁(1948)
 - 24) 相良・藤田・越村・越浦 : 第24報, Phenoxazine 系誘導体の結核菌に対する菌発育阻止作用に就いての検索 同誌 第7年 下巻 7頁(1949)
 - 25) 洲崎 : 第25報, “303” 製剤を皮下注射した家兎の腸内液に就いての結核菌発育阻止力試験 同誌 第7年 下巻 81頁(1949)
 - 26) 洲崎 : 第26報, “303” 製剤を皮下注射した家兎の尿に就いての結核菌発育阻止力試験 同誌 第7年 下巻 109頁(1949)
 - 27) 越村・越浦 : 第27報, 体液中の o-Aminophenol の検出並びに測定に関する研究, Indophenol 反應用による比色法
同誌 第7年 下巻 135頁(1949)
 - 28) 相良 : 第28報, Streptomycin, o-Aminophenol 並びに p-Aminosalicylic acid の結核菌に対する菌発育阻止力の比較研究
同誌 第8年 上巻 33頁(1949)
 - 29) 吉村 : 第29報, o-Aminophenol の各種細菌に対する試験管内菌発育阻止作用試験
同誌 第8年 上巻 107頁(1949)
 - 30) 岡本・相良・藤田 : デュボー培地に於けるオルトアミノフェノール並びに類似化合物の結核菌に対する菌発育阻止力試験
基礎と臨床 第3巻 107~110頁(1949)
 - 31) 岡本 : オルトアミノフェノールを中心とする結核化学療法研究の現況化学療法とホルモン療法 第1巻 第8号 297頁(1948)
 - 32) Okamoto, H. : Experimental studies in chemotherapy of tuberculosis. Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa Medical University.
Vol. IV. 1946 and Vol. V. 1948, Part I and Part II.
 - 33) Okamoto, H. : Experiments on the chemotherapeutic effect of o-Aminophenol upon tubercle bacilli.
Japan. Med. J. 1, No. 5, 422 (1948).
 - 34) Sagara, S., Takamori, M., and Ito, R. : Some comparative experiments on the effect of streptomycin and o-Aminophenol upon the tubercle bacillus.
Japan. Med. J. (in press)
 - 35) Sagara, S., Takamori, M., Ito, R., Koshimura, S. and Koshiura, R. : A comparative tuberculo-bacteriostatic study of o-aminophenol, p-aminosalicylic acid and 5-aminosalicylic acid.
Japan. Med. J. (in press)
- II “303” - 製剤の臨床的研究の部
- A) 結核化学療法の臨床的研究 :
- 第1報 (鈴木・高森・小林・石田・機動・白崎・松田・杉本)
- 結核化学療法剤 “303” - 製剤の肺結核に対す

る治療成績

金沢医科大学結核研究所年報 第5年 95頁
(1947)

第2報 (鈴木・高森・小林・洲崎・蓮谷・機動・
白崎)

肺結核(外來患者)に対する“303”製剤の治療
成績

同誌 第7年、下巻、113頁(1949)

第3報 (高森・小林・洲崎・東野)

肺結核に対する“303”-製剤の衝撃的治療法に
就いて

同誌 第7年、下巻、123頁(1949)

B) 鈴木其の他 : 結核第23回日本結核病学会講演要
旨 昭和23年

C) 鈴木 : 肺結核に対する“303”-治療に就いて、
日本臨床結核 昭和23年

D) 鈴木其の他 : 肺結核に対する“303”-製剤の衝
撃的療法に就いて

十全医学会雑誌、51巻 7, 8, 9 合併号 224頁
昭和24年

E) 鈴木・小林・洲崎・寺・吉川・東野 : 肺結核に
対する“303”-製剤の静脈内持続的点滴注入療法
と衝撃的療法に就いて

十全医学会、第4回集會に於いて発表-昭和25
年2月18日。

F) 西部・中松・宮森 : “303”-製剤の肺結核に対す
る治療成績

治療 30巻 10号 35 9頁、昭和23年

G) 笹島 : 結核性疾患に対する“303”-製剤の臨床
実験

金沢医科大学結核研究所年報 第6年(1949)

H) 佐藤・織田 : 肺結核症に対する“303”-製剤療
法の研究(臨床的觀察)

結核、第24巻、第11号 409頁(1949)

I) 足立・日置・小方・岩崎 : 肺結核に対する
“303”-製剤療法の研究

結核・第25巻、第1号(1950)

J) 機動・秋山 : 「レ」線照射を行える“303”-製剤
及びオルトアミノフェノールの細菌に対する作
用に就いて(第1報)

十全医学会 第3回集會 昭和24年10月1日

III アゾ蛋白(或はツベルクリン)誘導体の部

a) Ito, R. and Koshimura, S. :

Experimental study on the influence of azo-
tuberculin upon guinea-pigs infected with
tubercle bacilli. (preliminary report) Japan.
Med. J. 1. No. 5. 427. 1948.

b) Ito, R. and Koshimura, S. :

Experimental study on the influence of
azo-tuberculin upon guinea-pigs infected with
tubercle bacilli. Part II. Isolation of o-Amino-
phenol azo-tuberculin derivative from Sauton's
synthetic-medium Old Tuberculin. Japan.
Med. J. (in press)

c) Ito, R., Koshimura, S. and Fujita, S. :

On the hemolytic action of o-aminophenol
azo-protein derivatives. Japan. Med. J. (in
press)

d) Okamoto, H. : The manufacture and propert-
ies of the o-aminophenol azo-tuberculin deri-
vative. Japan. Med. J. (in press)

e) 由利 : o-Aminophenol Azo-Tuberculin と
Old Tuberculin の人体に於ける皮膚反應に關す
る比較実験

金沢大学結核研究所年報第8年 上巻 85頁(1949)

f) 藤田 : o-Aminophenol Azo-Tuberculin Deriv-
ative の藥理学的研究

同誌 第8年、上巻、73頁(1949)

g) 岡本 : オルトアミノフェノールアゾツベルク
リンに就いて

医学通信 第4年 177号 3頁(1949)

特 別 講 演

II 結核を中心とする化学療法並びに抗生物質療法研究

金沢大学医学部教授 日 置 陸 奥 夫
内 科 学 教 室

首題の下に晩近に於ける結核に対する実験治療学的研究の発達に伍して年來主として吾々の行つて來た業績を述べ、併せて世界に於ける本領域の研究段階を些か批判して見たいと思う。

第 1 部

Tuberflavin に関する研究

Tuberflavin は 3,6-Diamino-acridinum-10-methyljodid の言いであつて、これが結核性瘻孔乃至寒性膿瘍に対して良好なる影響を及ぼすと云う着想は演者達に創まるものである。しかしこの事實は約 2 ケ年に渉る日置・國部の執拗な検証に依つて確認せられるに至り第 19 回の本会席上に於いて発表せられた。

本業績はこれより先協力者上坂の「ヒニン系アルカロイド」及び「アクリチン」誘導体の結核菌増殖に及ぼす影響なる論著に溯るものであつて、被檢藥物中最も強力に發育阻止力を有するものとして注目せられたのが本剤であつたのであるが、続いて行われた本剤の実験的結核に及ぼす効果は否定的結果に終つた。

斯くて演者は 1936 年に外遊し、結核に関する研究より全く遠去かつたのであつたが、折柄日華事変となり、帰朝後間も無く演者をして傷痍兵士の結核治療に従事せしめることとなつた。多数の還送せられた結核性疾患患者の中に所謂外科的結核に属するものも寡くなかつたのは無論である。この時想起したのが前年吾々が知つた 3,6-Diamino-acridinum-10-methyljodid の寒性膿瘍への應用であつた。

多数の痔瘻、胸膜周囲膿瘍、流注膿瘍、関節結核患者はこれに依つて治せられ、或は全く治せざる迄も彼難治なる潰瘍は本剤の貼用に依つて大いに肉芽新生を促進せしめられ、寒性膿瘍はこれに割を加えてその閉鎖に從來に於けるが如き憂を胎

す要を認めなくなつた。

症例の詳細は既に報告済みであるので茲には再びこれを繰返さない。

斯くて Tuberflavin と命名された本剤は続いて畏友久留教授指導の下に同教室で行われた関節結核に対する動脈注射に依り幾多症例中甚だ屢々奇効を奏するものがあることが知られるに至り、又教室川口は之を B. C. G. 潰瘍に用いても著効を認めた。

最近には北大耳鼻咽喉科教室猿渡教授の下に於いて平野・富田・高橋氏の報告は喉頭結核患者に対する動注を行つて本剤の効果を認め、又新潟大学耳鼻咽喉科教室鳥居教授もこれに賛意を表せられた。

余は然し徒らに之等紹介を以て本剤の用うべきことを衆に強いんとするものではない。ただ余等が推敲を重ねた上での発表であつたに不拘、漸くこれが一般に提供せられるに至る迄研究開始來実に 10 年を閑したのであつて、その間戦争の介在があつたにせよ、近くは Promin, Diasone, 又は Streptomycin その他所謂抗結核剤の出現を見るに至る迄如何に人々が藥劑を以てする結核療法に懷疑的であつたか、その傾向の一端を知るに足りると思う。

然らば今日各種の抗結核剤の登場に依つて Tuberflavin の占むる位置がどうなるかと云うことに一言触れて置きたい。尠く共外用、注入にはその藥劑の pH その他諸性質が関與するのであつて孰れの抗結核剤を以てしてもこれを代用し得ると云う訳に行かない。加うるに傷面の肉芽新生を促進するが如き所見は本剤に特異の点かと思われる。

なお結核に対する殺菌作用と云うことから云えばこれを各種抗結核剤と組合せると表(略)に示すように一層強力となるので今後適當の組合せに於いてより強烈な効果を収め得ることは蓋し推測に難くないものがある。

附爾余の異項環式化合物と抗結核作用(略)

第 2 部

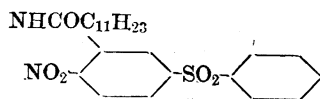
Diphenylsulfon 誘導体の研究

Sulfonamid に属する抗結核剤として 1940 年 Climenko & Schmidt の発表になる *N'*-Dodecanoylsulfanil-amid は一應人の注目を惹いたが、吾吾をも含め多くの追試者の是認する処とならなかつた。

これより曩 Diaminodiphenylsulfon に関する研究は愈々活潑に行われており (Fourneau et al 1937, Buttle et al 1937)、吾が教室に於ては前記 Climenko の考えを直ちに Diphenylsulfon に遷して 4-Amino-4'-dodecanoylaminodiphenylsulfon の合成及びその抗結核作用検討に取掛つた。

しかうして吾々の予期は幸いにその期待を全然裏切るものではなかつた。多少共対照動物と懸隔する成績を収めることが出来たのであつた。

吾々は更に多数の誘導体を検討し、導入すべき脂肪酸も Laurinsäure迄の分子数であれば総じて抗結核作用を呈することを承知し、又各種構造異性体を作製して類似の抗結核作用が 4-Nitro-3-dodecanoylaminodiphenylsulfon に於いても認められ得ることを知つた。



4-Nitro-3-dodecanoyldiphenylsulfon

併し一面よりすれば之等成績と雖も余をして盡く満足せしむるには余りに程遠い隔りを示すものであつた。

なお之等のものと同時に余等は 4,4'-Diaminodiphenylsulfonrhamnosid を作製したが、何等効果を見ることがなかつたので、Hinshaw & Feldman の Promin, Diasone の報告が出ても余り之を信するを得なかつたのである。併し吾々もその報

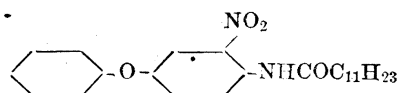
告に基いてこれを作製し、動物実験を試みて矢張り相当の効果を見ることが出来た。

しかもこの程度の成績を以てしては今日類に於いて相当の成績を挙げ得る と言 う ことは別として、結核に於いては誰しもがその優秀性を認める訳に行かないことは周知の如くである。

吾々の研究は次に Diphenylsulfon に出発して Diphenyläther 誘導体への検討へと進展した。

又井出は Phenylpyridyläther, Phenylpyrimidyläther の合成に協力した。Sulfon 体に於いても Phenylpyridylsulfon, Phenylpyrimidylsulfon の或種のものを手懸けた。

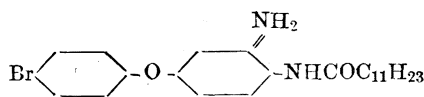
斯くて多数の合成物中 3-Nitro-4-dodecanoylaminodiphenylether に於て動物の実験的結核感染に対する若干の効果を認め得たことは曩に Sulfon



3-Nitro-4-dodecanoylaminodiphenylether

体中有効であつた物質とその化学構造式を比較するとき、物質が有効であるためには茲にも一定の化学構造上の規則が存することを示して尠からざる興味を喚起せずにはないものがある。

又之等の中では 4-Amino-3-brom-4'-acetylaminodiphenyläther の興味ある作用にも遭遇するに至つた。夫は実験的結核には見るべき影響を、用量では達し得なかつたが、独り結核菌に対してかなり特異的に作用してその發育を妨げしむるものがあるのである。



しかるに文献に依れば最近類似した研究が英國辺りにも現われているのを知るのである。

3,4,6-Trichlor-4'-aminodiphenyläther (Barry, O' Rourke & Twomey)。

しかし依然として之等の結果は學術的興味に止まるものであつて、實際に活用し得べきものは未だ知ることが出来ない。

更にその後教室岡崎は Phenylthiazolylsulfon 体の合成の研究に歩を進める処があり、斯くて多

数の化合物は吾々の手に於いても合成せられ検討せられたに不拘、尠くとも吾々の斯方面に関する研究は孰れも言わば凡べて徒勞に終らざるを得なかつたのである。

しかも敢えて話を茲に進めた所以のものは凡そ軌近の結核化学療法の發展を語るに際して戦時中泰西の研究と並び進んで吾々もこの方面に努力を続けて來たことを更めて披露せんと欲したからに外ならない。

然り、しかうして吾々は斯方面に関する諸研究は遂に全く実を結ぶことなく終らねばならなかつたであらうか。処が Sulfamin 化学に一脈の未練を残しつつ研究を続けている中に遂に吾々が些か意外とする一新事実に遭遇するに至つた顛末に就ては項を改めてこれを説くこととする。

第3部 抗生物質と結核、並びに 汎く自然界に於ける有効 物質の探求

所謂狹義の化学療法研究の遅々たる歩みに恰も終止符を打つが如き感を與えしめたものは 1944 年末に行われた Streptomycin (以下 STM) に関する Waksman 教授等の報告であつた。

しかるにその後邦人医師が米産の STM を入手し得るようになり経験を増すにつれ今更ながらその強大な力に讃歎の辞を惜しまざるものがあると共に、既に米國に於ける豊富な経験がこれを教えるようにいろいろの問題が生じてこれを以て能事終れりとするにはなお遠いものがあることを自ら知るようになった。

STM に関する詳細に就いて演者がこれを紹介する要はないが、吾々の研究と種々關係する処が尠くないので、これに就いても後刻更めて触れることとする。しかうしてこれより先終戦直後、又は STM の報道を耳にせる後も暫くは未だ Penicillium 属や Aspergillus 属代謝産物中に承知の抗結核性物質に遭遇することがないかと云う疑問を以て吾々が教室に於ては川口、倉金等がその方面の研究に従事したが、甚だ多い勞作であつたにも不拘、その得た結果は甚だ貧弱なものに過ぎなかつた。多数の株に就いて培養濾液を得、その抗菌

質を検する中稍々効力を示すものもないではなかつたが、その本態を追及して見ると案外平凡な物質で Citrinin, Koji säure (Kojic acid)、と言つたようなものであつた。しかし之等のものが比較的特異に結核菌に作用するものであると云うことは之等の研究に依つて漸く判明した次第である。

斯かる折しも Stoll が癭苔類 Usnea より抽出せられる Usninsäure に人型結核菌に対する in vitro での強い抑制作用を認めて一般の注目を惹くに至つた。又本酸及びその誘導体の抗菌性に対し柴田・浮田・三浦・田村諸氏の研究発表を見たのであつたが、寡くとも結核菌乃至結核に対しては本酸の作用は余等も之を試みて見て採るに足りるものを認めることが出来なかつた。

しかるに偶々余等の研究室に於て本酸が放線菌病の治療に意外の効果を發揮し得ることを発見し得たので暫く之に就いて述べることとする。

附 放線菌病の Usnin 酸に依る治療(佐竹)

先吾々は約 82 種に及ぶ藥物を肝臓ブイヨン (pH=7.2) に仕込み、病原性放線菌の發育に及ぼす作用を検して、發育阻止力 10 万倍稀釈以上に達するものとして次の如きものを得た。

Penicillin 1 : 46,000,000 Usninsäure 1 : 256,000

Trypaflavin 1 : 32,000 Tuberflavin 1 : 160,000
Gyrophorsäure 1 : 128,000 Erythrin 1 : 128,000

Diamlid der, Phenyltetroncarbonsäure 1 : 12,800

次に各種藥物を海綿皮下に病原性放線菌を接種し、その1時間後に第1回注射を、引続き1日1回6日間に涉つて治療し、その後の腫瘍の吸収経過を観察した処 Penicillin と本酸注射に於いて腫瘍が2週後に全く消失することを認めた。

其処で著者達は今日迄3例の腹部放線菌病に就いて Usninsäure 療法を試みたのであるが、幸にも何れも本酸の局所乃至筋肉注射に依つて比較的急速に萎縮、吸収せらるるに至つた。

(詳細別報)

本酸使用の方法は大体 0.1% カリ、又はソーダ溶液を1日 5.0 cc 局所部位に浸漬せしむるか、又

は同時にそのもの2%溶液を10cc連日臀筋に注射するのである。

由來放線菌病の予後はその発生部位に依つて異なるが、腹部放線菌病の如きはその治療に困難を極めるものが存する。近時 Penicillin 使用の報告も見受けられるが、例えば Herrell は12例の同患者に対して Penicillin を使用し、顎部放線菌病は盡くこれを治癒せしめ得たに不拘、腹部放線菌病に於いて不成功なりし旨を報じ、牛込・木村氏も亦 Penicillin を使用し、2例の顎部放線菌病を治癒し得たが、1例の腹部放線菌病を治療せしめ得なかつたことを記した。

以て Usnin 酸が本疾患に対して特効的に作用することが知られると思う。

附 2. Usnin 酸とデフテリー(佐々木)

Usnin 酸に就ては今一つ知見を紹介する。夫は Usnin 酸の早期注射が動物をその実験的感染から救命し得ることが明かにされたことで、しかも Usnin 酸がデフテリー毒素と結合することが知られたことは大変に興味深い。

(詳細別報)

これが今一步進んで毒素が生体内で急速に中和乃至破壊されて行くと言うことであれば大したことになるのだが、これは証明されない。併し兎に角デフテリーとの関聯に於いて本酸が異色ある態度を出すと言うことは面白い事実であると思う。

なお余事に涉るかも知れないが、デフテリーに対して Penicillin が奏効せねばならぬように思われているが、モルモットに於ける実験ではなかなか思わしい成績が得られない(小林)。

寧ろ STM が美事に動物を感染死から免れしめる。

第4部 再び狹義の化学療法に就いて特にSulzolinの発見

Diphenylsulfon, Diphenyläther 系化合物に関しては先述したが、Phenol に属し、最近化学療剤として登場したものに o-Aminophenol, PAS 共に人型結核菌に対する發育阻止能の強大なことに於いて双壁とも称し得べきであるが、物は一方的にのみ見る訳に行かない。

例えば次表は人型結核菌 H₂ 株に対する諸種藥劑の殺菌力を示したものであるが、菌を48時間藥液の中に浸漬せる後その活力に就き検査した処では5mg%に於て殺菌作用を呈するものとして STM, 8-Oxychinolin, PAS を挙げるのが出来、10mg%に於て同作用を示すものとして Tuberflavin, O-Aminophenol, 2-Methyl-1-4-naphthochinon 等を見出すのである。(尤も被檢菌体が異うと成績も亦自ら異なるものがあるから一概には言われぬ。) Slide cell culture 法で検討すると今度は吾々の成績では PAS も o-Aminophenol も余り違わない結果を示した。しかも Streptomycin はこの表では断然他を圧し、先の試験管内殺菌試験でも最も優れ、流石に臨床に吾々が屢々接するその奇効の依つて來る所以を説明して余あるものがあるように見える。S.C.C. に依る naphthochinon の成績は余り良くない。此のもの、結核菌發育阻止力の相当に大なることは吾々も田村の成績を通じて夙に知つていたし、昨年本学会に於いても諸家の報告に接するのであるが、斯様な点や本物質そのものの毒性が強いと云うことで吾々は本物質に多くの期待をかけていないのである。況んや本物質の亞硫酸ソーダ付加物や naphthohydrochinon diacetate ともなると毒性は減じてもその結核菌阻止力はこれよりも遙かに低下している。

次いで Tibion に関しては、吾々は先その人型結核菌發育阻止力、殺菌力の比較的微弱なるに拍子抜けせざるを得ない。しかし Tibion も S.C.C. 法で検すれば流石に PAS にかなり接近した

強力さを示すのである。

演者は併し今これ以上詳細に PAS, o-Aminophenol, Tibion に就いて触れる意志はない。之等に関する研究は原著者並びに他の研究者に依つて活潑に報告されつつある。即ちこれが検討は暫く控えて偶然の機会から Sulfamin 剤たる Sulzolin に於いて注目に値すべき抗結核作用を見出したことに就いて述べなければならぬ。

著者達が Sulfamin, Sulfon, Ether 諸誘導体その外の物質に関する検討の比較的永い遍歴の後漸く或事実を見出すに至つたと云うことは実にこ

第 1. 表 人型結核菌 H₂ 株に対する各薬物の試験管内殺菌作用

薬 物	濃 度 mg %	薬剤の溶液中に浸漬せしめた時間			
		12時	24時	36時	48時
Streptomycin-HCl	20	+	—	—	—
	10	+	—	—	—
	5	+	—	—	—
	2.5	+	±	±	±
8-Oxychinolin	20	+	+	—	—
	10	+	+	+	—
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+
Tuberflavin	20	+	+	—	—
	10	+	+	+	—
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+
o-Aminophenol	20	+	—	—	—
	10	+	+	+	—
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+
p-Aminosalicylsäure	20	+	+	—	—
	10	+	+	+	—
	5	+	+	+	—
	2.5	+	+	+	+
2-Methyl-1.4-naphthochinon	20	+	—	—	—
	10	+	+	+	—
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+
Sulzolin	20	+	+	+	±
	10	+	+	+	+
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+

Sulzolin glucosid	20	+	+	-	-
	10	+	+	-	-
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+
Tiblon	20	+	+	+	+
	10	+	+	+	+
	5	+	+	+	+
	2.5	+	+	+	+

第 2 表 各種治療剤による Slide cell culture 第 7 日成績

物 質	20 mg%	10 mg%	5 mg%	2 mg%	1 mg%	0.5 mg%	0.2 mg%	0.1 mg%	対 照
2-Methyl, 1,4-naphthochinon		4	5	6					10.
o-Aminophenol	0	1	1	2					
PAS	1	1	1	2					
Streptomycin	0	0	0	0	0	1	1	4	

備考 上記の発育号数を示す数字は次の如くである

- 1 : 1 ヶの菌体 2 : 2 ~ 4 ヶの菌体 3 : 4 ~ 6 ヶの菌体
 4 : 6 ~ 10 ヶの菌体 5 : 10 ~ 15 ヶの菌体 6 : 15 ~ 20 ヶの菌体
 7 : 20 ~ 25 ヶの菌体 8 : 25 ~ 30 ヶの菌体 9 : 30 ~ 40 ヶの菌体
 10 : 40 ヶ以上の菌体

第 3 表 PAS, Tiblon に依る Slide cell culture 第 7 日成績比較

薬 物	発育 号数 濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	20 mg%	6	6	2	0	0	0	0	0	0	0
PAS	10	84	14	2	0	0	0	0	0	0	0
	2	76	22	2	0	0	0	0	0	0	0
	1	74	24	2	0	0	0	0	0	0	0
	0.1		4	0	14	24	14	10	8	10	16

Tibion	20	90	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	80	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	68	32	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	52	26	8	10	4	0	0	0	0	0
	0.1			0	0	6	16	26	22	18	12
対 照					2	8	10	20	14	24	22

の事に外ならない。

Sulzolin

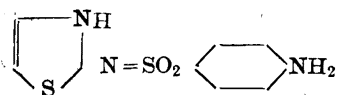
Sulzolin は吾々に依つて発見せられた。夫は現在の処、Sulfathiazol の互変異性体であると考えられる。

実に Sulzolin の人型結核菌 H₂ 株に対する発育阻止力は稀釈法に依り 1:1,000,000 と云う高い値を示したのである。但し Na₂ 塩として使用すると弱かつたのであるが、これは間もなくその塩類加熱しなければ余程之の阻止力を恢復すること、又適当に「レ」線照射を施すことに依りこの阻止力を獲得し得ることが明かになった。

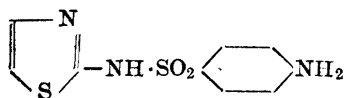
Sulzolin の本態、Sulzolin の元素分析値は何等 Sulfathiazol と異なる処がない。

紫外線吸収スペクトルムの状況も亦両者に於いて殆んど相違しない。

然るに由來市販の Sulfathiazol に同質異像体があり、又は互変異性体が存することが漸次明白になつていたので、試みに Sulfathiazol と Sulzolin とに就いて異性体の比を求めた処に依ると市販の Sulfathiazol (imino 型、amino 型=4:6)Sulzolin imino 型:amino 型=8:2)と言う結果を得た。



imino 型



amino 型

これから推せば imino 型が効果があると云わねばならない。

果してこれは真か否か、両者を分離し得れば証明が可能なのであるが、それは今の処成功していない。処がその誘導体ならば両者の分離が可能であるので、元より斯様なものでは力も異なる訳であるが、その両者の作用を比較すれば間接に imino 型化合物が矢張り強いのであるということ を類推し得ぬでもない。即ちこの両者に更に methyl 基の入つたものに就いて人型結核菌発育阻止力を検討せるに imino 型と amino 型の効力が前者は 1:1,6000、後者 1:4,000 型 4:1 の比になつている。

直接の証明には、どうも imino の Sulfathiazol が活性なのであるまいかと察せられるのである。

Sulzolin 作用の特異性 次に Sulzolin の特異性に就き検討した処に依れば尠くともブドー状球菌・連鎖状球菌・肺炎菌・赤痢菌・チフス菌・大腸菌・デフテリー菌等に対しては何等の阻止作用を呈することなく、独り結核菌のみに對してこの特異作用を示すことを知り得た。

Sulzolin の各種結核菌に対する作用

Sulzolin の上記人型結核菌発育阻止力は独り H₂ 株に就いてのみ検査せられた成績で、他の諸菌種に對して果して同様の力を示すかどうか。先 STM 耐性株に就いてであるが、H₂ 株より得た同耐性株に對しては非抵抗性株に對すると略同様に強力な作用を示すことが知られたが、次に H₂ 株以外の結核菌諸菌株に對しては Sulzolin Na 溶液を用い

での試験に依れば意外にも 1:320,000 から 1:40,000 と云う低い値が得られたのである。Tibion に比すれば遙かに強力ではあつたが、PAS o-Aminophenol, STM には及びもつかぬ弱力であつた。

斯くて当初の期待にも不拘之等成績は吾々をして失望せしむるものであつたが、吾々は間もなく一、二の作用上の特徴を捉えることが出来た。

その一は本剤に対する結核菌の耐性如何の問題であつたが、面白いことに本剤に対して結核菌は代を重ねるに従つて抵抗が弱まることが知られるに至つた。例えば吾々は(次の如く)始め漸く 1:160,000 稀釈に於いて發育を阻止し得る結核菌を用いて継代之を Sulzolin 含有培地に移し、第三代に於いて 1:1,024,000 稀釈に於てすらその

發育を阻止し得る程弱力ならしむることが出来た。之は最初あれ程強大な効果を示す STM に対して結核菌が容易に抵抗性を獲得する事実と対照をなすものであつて、仮令 Sulzolin の見掛けの力は STM に遙かに劣るものがあつても抗結核作用上の意義は頗る特異なものがあるとしなければならぬ。

而うして更に本剤の特長としてはこれを他の抗結核諸剤と併用せる場合に現われるものがあるのであつて、これに就いては後に筆を改めて説くこととする。

なお又次のような事実も認められた。それは S. C. C. 法に於て Sulzolin は爾余の抗結核剤程強力な成績が得られないのであるが、次の表に示すように PAS に於ける成績と異なり、一視野中菌塊

第 4 表 Sulzolin 添加 1 週間培養 S. C. C. 試験成績

号数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10—	集落平均数 毎視野
対 照				5	15	10	18	13	13	26	3.3
Sulzolin × 5,000	74	26									1.6
× 10,000	60	12	16	8	4						1.8
× 50,000	23	36	18	10	6	4					1.9
× 100,000	26	18	22	14	2	2					2.0
× 1,000,000			2	6	4	4	16	16	16	36	2.2

の数が、対照標本に於けるよりも著しく寡いことが氣付かれた。之等も他の抗結核剤では認められない都合の良い方の特徴である。

第 5 部 所謂併用療法の概念、特に Penicillin 作用の他薬剤に依る増強

附 肺膿瘍、肺壞疽の治療

附 敗血症、亜急性心内膜炎の治療

附 黄疸出血性スピロヘータ症の実験
治療学的研究

省略す。

第 6 部 Streptomycin 併用療法

Streptomycin に配するに何れの物質の併用が

宜しいかと言うことは各方面から検討しなくてはならぬ複雑な問題であるが、仮りに人型結核菌 H₂ 株の試験管内殺菌力に就いて教室北川をして行わしめた成績を次に掲げて以て参考に資する。

即ち此の表は STM 1 mg % 溶液(此の濃度は結核菌を致死せしむるに充分でない。)に種々の濃度に各種物質を添加して何時間目に結核菌が死滅するかを見たのであるが、これで見ると就中強いのは STM+PAS, STM+2-Methyl-1-4-naphthochinon とすることになり、これに次いで STM+o-Aminophenol, STM+Tuberflavin, STM+Sulzolin とする一應順になる。しかし感染獣に対する実効は藥物の毒性、体内維持濃度の高低、長短等いろいろの関係があるからこの表のみでは判定が不可能である。

現に naphthochinon の如きこの優秀な成績を示しながら全血内での結核菌発育阻止能は弱く、

毒性も強いので先にも触れたようにこれは余り問題に出来ないようである。

第 5 表 人型結核菌 H₂ 株に対する Streptomycin と各種薬剤併用の殺菌効果

薬 物		濃 度 mg %	薬 液 に 浸 漬 せ し 時 間			
			12時	24時	36時	48時
	Tuberflavin	10	+	+	////-////	-
		5	+	+	////-////	////-////
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
(10 u/oo)	o-Aminophenol	10	+	+	////-////	-
		5	+	+	////-////	////-////
		2.5	+	+	+	////-////
		1.25	+	+	+	+
1 mg %	p-Aminosalicylsäure	10	+	////-////	////-////	-
		5	+	+	////-////	-
		2.5	+	+	////-////	////-////
		1.25	+	+	+	+
Streptomycin	2-Methyl-4-4-naphtho- chinon	10	+	////-////	////-////	-
		5	+	////-////	////-////	////-////
		2.5	+	+	////-////	////-////
		1.25	+	+	+	+
	Sulzolin	10	+	+	////-////	////-////
		5	+	+	+	////-////
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	Sulzolinglucosid	10	+	+	////-////	-
		5	+	+		////-////
		2.5	+	+		+
		1.25	+	+		+

註 (-)印で斜線を引かない部分は STM と併用せる薬物そのものの殺菌作用を示し、斜の部分は併用に依つて其処迄力の増大せることを示せるもの。

STM と PAS との併用に就いては動物実験で頗る良い成績が Am, Rev, Tuberc などにも出

ているのでこれは文献に譲り、茲には未だ報告されたことのない STM, と Sulzolin との併用成

積を掲げて大方の参考に資したい。

STM と Sulzolin 併用(田村担当)

この試験は2回に行われたが、大体同一の傾向を示す結果に終つた。実験の→を次に掲げる。薬

物は感染後1週に投與せられ、表掲の量を1日に2回分割して與えた。Sulzolin はソーダ塩として水に溶解し注射せられた。注射回数は35回終了後1週間を経て剖見に附せられた。

第6表 STM, Sulzolin 併用療法動物実験成績

群	治 療		試 驗 番 号	生 存 日 数	注 射 日 数	剖 検 所 見						脾 重 量 (g)	同 平 均 重 量 (g)
	Streptomycin u. per day	Sulzolin mg per day				脾 臓	肝 臓	肺 臓	腎 臓	腸 間 膜 淋 巴 腺	鼠 絛 腺		
A	6000 u.	20 mg	1	63	35	—	±	—	—	+	+	0.5	0.65
			2	〃	〃	±	+	—	—	+	+	1.1	
			3	〃	〃	—	±	—	—	—	+	0.3	
			4	〃	〃	+	—	—	—	—	+	0.5	
			5	〃	〃	±	±	—	—	—	+	0.5	
			6	〃	〃	+	+	—	—	±	+	1.0	
			7	〃	〃	+	±	—	—	+	+	0.7	
B	6000 u.	20 mg	1	〃	〃	+	±	—	—	+	+	0.6	0.67
			2	〃	〃	+	±	—	—	—	+	0.7	
			3	〃	〃	±	+	—	—	+	+	0.4	
			4	〃	〃	+	+	+	—	+	+	0.9	
			5	〃	〃	+	+	+	—	+	+	1.0	
			6	〃	〃	±	+	—	—	—	+	0.5	
			7	〃	〃	+	+	—	—	—	+	0.6	
C	20 mg	20 mg	1	42	32	+	—	—	—	—	+	1.0	1.10
			2	63	35	+	+	—	—	+	+	1.1	
			3	〃	〃	+	+	—	—	+	+	1.4	
			4	〃	〃	+	+	—	—	+	+	0.9	
D	対 照	20 mg	1	52	〃	+	±	—	—	+	+	1.0	1.9
			2	63	〃	+	+	+	+	+	+	2.4	
			3	〃	〃	+	+	+	—	+	+	1.8	
			4	〃	〃	+	+	+	—	+	+	1.8	
			5	〃	〃	+	+	+	—	+	+	2.0	
			6	〃	〃	+	+	+	—	+	+	0.9	
			7	〃	〃	+	+	+	—	+	+	3.4	

STM, Sulzolin 併用群は病変が最も軽微で、それだけ注射を止めてからも体重の増加が著しかった。それと茲で注目すべきものは Sulzolin だけ

でもかなり対照と差を示したことで、この場合対照群に認められた貧血の増進は存しなかつたのである。

第 7 表 同上赤血球、血色素値並平均体重増量

処 置	試験頭数	赤 血 球 数 1cmm 中 (万)		血 色 素 %		平均体重増 (g)
		最大—最小	平 均	最大—最小	平 均	
STM+Sulzolin	7	554—446	490	105—84	97	+150
Streptomycin	7	497—425	470	98—88	93	+106
Sulzolin	3	451—421	436	95—86	91	+121
対 照	6	497—325	410	86—68	77	+66.4

斯くて如上の併用療法も亦成績は STM 単独使用にも増してよいようである。

次に上記併用試験の好結果が一は Sulzolin に依つて菌の STM 抵抗獲得性が失われることに依ると言う重要な事実に基づいて述べる。

先試験管内に於いて Sulzolin を Kirchner 培地に 100 万倍稀釈に含有せしめて置いてこの培地中で STM が人型結核菌に対し如何なる發育阻止力力を示すかを継代培養に依つて檢した。第 1 代

に STM 高稀釈の処で生えた菌を用いて、同様條件の下に第 II 代培養を行う。菌は平常ならば STM 抵抗性を獲得して 1 本 1 本 STM の菌に対する力が低下する筈であるのに斯かることを見ないのである。今の処同様な成績は Tibion でも得られているが、副作用の少い点で、両者若し同様の斯る力を有すると言うことであれば Sulzolin に分があるようにも考えられる。

しかしてこの事実は更に次の STM 耐性株感染

第 8 表 Sulzolin 100 万倍稀釈添加 Kirchner 培地中 Streptomycin の人型結核菌 H₂ 株に対する發育阻止力

稀 釈	160,000	320,000	640,000	1,280,000	2,560,000	5,120,000	10,240,000	20,480,000	対 照
第 1 代	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅
第 2 代	—	—	—	—	—	—	+	卅	卅
第 3 代	—	—	—	—	—	—	—	+	卅

菌に対する STM と Sulzolin 併用の効果に依つても略裏書せられた。

STM 耐性結核菌感染獣に対する

STMSulzolin 併用効果(西野)

この目的のために使用せる結核菌は人型 H₂ 株を STM 培地に継代培養し抵抗株となしたもので、菌感染 1 週間後より薬物投與を開始した。投與量は夫々表掲の如くであり、STM は 1 日 4,000 n を Sulzolin は 20 mg のゴム油懸濁液を夫々 2

分し、朝夕 2 回、35 日間連用し、菌感染後 49 日目に致死剖見に附した。結果は何分抵抗株のこととして STM 自身では病変の差異が対照動物との間に甚だ僅かしか認められなかつたが STM, Sulzolin 併用群では頗る病変の軽度なことが認められている。添加せる Sulzolin 自身の力に依るものでないことは Sulzolin のみを與えた場合に比して明かに差異を認められたことで分明する。

STM に Sulzolin を併用して STM の効果を

第 9 表 STM 耐性菌感染獣に対する STM, Sulzolin 併用動物実験成績

群	治 療		試 獸 番 号	生 存 日 数	注 射 日 数	剖 見 所 見						脾 重 量 (g)	同 平 均 重 量 (g)
	Streptomycin u. per day	Sulzolin mg per day				脾 臥	肝 臓	肺 臓	腎 臓	腸 間 膜 淋 巴 腺	鼠 径 腺		
A	4,000 u.	20 mg	1	49	35	±	-	-	-	+	+	0.7	0.77
			2	"	"	±	±	-	-	+	+	0.7	
			3	"	"	+	+	+	-	+	+	0.7	
			4	"	"	+	+	±	-	+	+	0.9	
			5	"	"	±	±	-	-	+	+	0.6	
			6	"	"	+	±	±	-	+	+	0.8	
			7	"	"	±	±	-	-	+	+	0.5	
			8	"	"	+	+	-	-	+	+	1.3	
B		20 mg	1	"	"	+	±	-	-	+	+	0.6	1.08
			2	"	"	+	+	+	-	+	+	1.9	
			3	"	"	+	±	±	-	+	+	0.9	
			4	"	"	+	+	±	-	+	+	1.9	
			5	"	"	+	+	+	-	+	+	1.2	
			6	"	"	+	±	+	-	+	+	0.7	
			7	"	"	+	±	±	-	+	+	0.9	
			8	40	33	+	±	-	-	+	+	0.6	
C	4,000 u.		1	49	35	+	+	±	-	+	+	0.8	1.40
			2	"	"	+	+	+	-	+	+	1.6	
			3	"	"	+	+	+	-	+	+	1.4	
			4	"	"	+	+	+	-	+	+	1.1	
			5	"	"	+	+	+	-	+	+	1.7	
			6	"	"	+	+	+	-	+	+	2.2	
			7	"	"	+	+	+	-	+	+	1.0	
D	対 照		1	49		+	+	+	-	+	+	1.4	2.16 (1.83)
			2	"		+	+	+	-	+	+	1.5	
			3	"		+	+	+	-	+	+	1.4	
			4	"		+	+	+	-	+	+	2.3	
			5	"		+	+	+	-	+	+	4.2	
			6	35		+	+	+	-	+	+	(1.2)	
			7	35		+	+	+	-	+	+	(0.8)	

復帰したかの如き成績は次の血液像を示した第9 表にも明かに現われている。

第10表 同上実験に於ける脾の組織像

薬 物		Mycin (4000 u.)							Mycin (4000 u.)+Sulzolin 20 mg							
試 獣 番 号		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8
結 核 節	乾 酪 化	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	±	-	-	+
	上皮様細胞増殖	+	+	+	+	+	+	+	±	-	+	+	+	+	±	+
	濾 胞 内	+	+	+	+	+	+	+	±	-	+	+	+	+	±	+
	濾 胞 周 囲	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	±	+	-	+
	髓 質 内	+	+	+	+	+	+	-	-	-	±	-	-	-	-	+
	巨 大 細 胞	+	+	+	+	+	±	+	-	-	±	-	+	-	-	+
	結 締 織 増 殖	+	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±
節	結 核 菌	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	±	-	-	+

第11表 同上実験に於ける赤血球数血色素値、並びに平均体重増量

処 置	試 獣 頭 数	赤 血 球 数 万/1 cmm		血 色 素 %		平 体 重 均 増 (g)
		最大—最小	平 均	最大—最小	平 均	
St+Sulzolin	8	456—373	413	90—75	83.1	+78.7
Sulzolin	8	461—343	377	86—72	77.1	+98.5
Streptomycin	7	394—330	354	76—68	71.8	+63.6
Control	7	371—303	345	74—64	69.2	+61.3

以上実験では病変を全く終熄せしめておらず、鼠径腺の腫脹も尙相当であるのは遺憾である。これは STM の使用量を今少し増量したならば更に良い成績を得たであろうが、併用成績との差異を見出さんがため故意に比較的低い量を用いたのである。

Streptomycin と他抗生剤との併用

以上 STM と他化学療法剤との併用に就いて述べたが、薬剤併用の他の型式に抗生剤に配するに抗生剤を以てする方法も存する。

これに就いて吾教室に於ける甚だ興味深い腸チフス症に対する実験治療学的研究に就いて結核に就いてもその可能性がないではないと言う例照を次に掲げる。

附 腸チフ菌に対する実験治療学的研究

(丹保担当)

著者達の茲に使用せんとする抗生物質 No. 4 製剤は *Act. griseoflavus* の1株から得られたもので、Streptothricin 系物質であり、その毒力は STM に約倍する。

次に強力な腸チフ菌を以てマウスを感染せしめ、STM, No. 4 製剤夫に Penicillin のこれに対する効果を検討した処、結局前二者を夫々單獨で用いるのでは効なく、Penicillin の高位を以てのみ全頭を感染死から防禦し得たのである。

しかし吾々はその斃死動物の臓器から菌検出を試みている中或事実に着目した。それは相当量の No. 4 製剤を使用した際には菌は盡く死滅していたのである。言わば疾病は治つてしかも薬剤の毒力のために仆れたのである。Penicillin では感染

死から脱れても菌は猶証し得る。

其処で若し No. 4 製剤のこの不利を STM で補い得ればと言うので両者を併用し、遂に No. 4 製剤 320 T.u. STM 320 T.u. に依つて 15 g のマウスをチフス菌感染死から 100% に救い得ることが分明した。

しかも臓器内チフス菌は前者の併用方法に依り寡くとも接種 7—10 日には殆ど死滅し、No. 4 製剤 + Penicillin では尙その生存するを知つたのである。

(詳細別掲)

今日腸チフス症に対し既に Chloromycetin の有効なことが報告されている以上著者達の労作なるこの報告も強いて要をなさぬかと思われるが余等が Chloromycetin を用いての動物実験では演者達の方法が遙かにこれより強力である。

第 7 部 PAZOL 療法の基礎的研究

前述せる処に依つて吾々は曩に Sulzolin が結核菌の STM の耐性獲得を阻止し得ると言う所見を得、又併用療法の単独療法に事実勝る成績を獲得したのであつたが、若しも斯かる容易に耐性を惹起せしめるような抗生剤を用いることなく簡単な化合物の組合せに依つて同一の結果を得ること

がないであらうか。若しそれが可能であるならばその及ぼす処の影響は蓋し頗る甚大なるべきである。斯様な考えの下に既知の一通りの結核剤で如何なる組合せが最も有効であるか、先ずこれを知らんと欲して各種抗結核に就きいろいろの組合せに於いて結核菌に対する試験管内殺菌力を調査した。調査の方法は Kirchner 培地に A, B 両剤を適当に溶解し置き、これに多量の菌エムルジョンを加え一定時間浸漬せる後、その 1—2 白金耳を新たな Kirchner 培地に投じ、約 5 週間集落形成如何を観察した。

即ち次表に依ると尤も強力に作用すべき併用剤としては o-Aminophenol, 2-Methyl-1-4-naphthochinon の組合せ、PAS と Sulzolinglucosid の組合せが採上られる。然るに 2-Methyl-1-4-naphthochinon は先述の如くかなり毒性が強いし S.

C. C. 法では余り効を示さない処から今前者の組合せは暫く考えたくない。其処で結局第 2 の組合せである PAS と Sulzolin との合剤 (PAZOL) に就いて更に検討を進めることとなつた。実に第 12 表以下に示される両剤のこの効果は STM 1 mg % と PAS との併用成績にも略々比肩し得べき強力を示しているのである。

PAS と Sulzolin が協力して人型結核菌に對

第 12 表 藥物併用の人型結核菌 H₂ 株に対する殺菌效果

藥 物		濃 度 mg %	藥 劑 溶 液 中 浸 漬 時 間 (時)			
			12	24	36	48
o-Aminophenol 2 mg %	Tuberflavin	10	+	+	////-////	-
		5	+	+	////-////	-
		2.5	+	+	+	////-////
		1.25	+	+	+	+
	PAS	10	+	////-////	////-////	-
		5	+	+	+	-
		2.5	+	+	+	////-////
		1.25	+	+	+	+

PAS 2mg %	2-Methyl-1-4-naphthoquinone	10	+	////-////-////-////	-
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	////-////-////-////
		1.25	+	+	+
	Sulzolin glucoside	10	+	+	-
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	±
		1.25	+	+	+
	Tuberflavin	10	+	////-////-////-////	-
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	+
		1.25	+	+	+
	o-Aminophenol	10	+	+	////-////-////-////
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	+
		1.25	+	+	+
	2-Methyl-1-4-Naphthoquinone	10	+	////-////-////-////	-
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	±
		1.25	+	+	+
	Sulzolin	10	+	////-////-////-////	-
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	+
		1.25	+	+	+
	Sulzolin glucoside	10	+	////-////-////-////	-
		5	+	+	////-////-////-////
		2.5	+	+	////-////-////-////
		1.25	+	+	+

第 13 表 同(続)

薬 物	濃 度 mg %	薬 剤 溶 液 中 浸 漬 時 間 (時間)			
		12	24	36	48
o-Aminophenol	10	+	////-////-////-////	-	-
	5	+	+	////-////-////-////	-

Tuberflavin 2 mg %		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	P A S	10	+	////-////-////	-	
		5	+	+	////-////	-
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	2-Methyl-1-4-naphthoquinone	10	+	////-////-////	-	
		5	+	////-////-////-////-////	-	
2.5		+	+	+	+	
1.25		+	+	+	+	
Sulzolin glucoside	10	+	////-////	-	-	
	5	+	+	////-////-////-////	-	
	2.5	+	+	+	+	
	1.25	+	+	+	+	
Tibione 2 mg %	Tuberflavin	10	+	+	+	-
		5	+	+	+	////-////
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	P A S	10	+	////-////-////-////	-	
		5	+	+	////-////	-
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	o-Aminophenol	10	+	+	+	-
		5	+	+	+	+
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	2-Methyl-1-4-naphthoquinone	10	+	+	////-////	-
		5	+	+	////-////-////-////	-
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+
	Sulzolin glucoside	10	+	+	+	-
		5	+	+	+	////-////
		2.5	+	+	+	+
		1.25	+	+	+	+

第 14 表 二剤併用の 2 の組合せに依る結核殺菌力

薬 物	添加薬物濃度 mg %	薬 剤 溶 液 中 に 浸 漬 せ る 時 間 (時)			
		12	24	36	48
PAS 2 mg% +Sulzolin glucoside	10	+	////-////	-	-
	5	+	+	////-////	////-////
	2.5	+	+	////-////	////-////
	1.25	+	+	+	+
Streptomycin 1 mg%+PAS	10	+	////-////	////-////	-
	5	+	+	////-////	-
	2.5	+	+	////-////	////-////
	1.25	+	+	+	+

し相乗作用を営むことは今一つ次のような試験でも裏書せられた。

即ち Sulzolin 加 Kirchner 培地に 3 代位継代培養して Sulzolin の呈する発育阻止力が約 64 万倍位の結核菌 H_2 株に対する Tibion や o-Aminophenol や PAS の発育阻止力を檢した成績に於いて Tibion は 32,000 倍と云う價で H_2 株原株に対すると同價の阻止力を示し、o-Aminophenol は 640,000 でこれ亦 H_2 株原株に対すると同價であつた。しかるに PAS Na は 2,000—4,000 は万倍稀釈に於いてもなお抗酸性菌集落の発生を認めしめなかつたので、これで見ると一旦 Sulzolin で相当影響を被つた菌に対しては殊に PAS が随分強く影響するらしい。

PASとSulzolinの併用(PAZOL)(寺内)

人型結核菌 H_2 株を型の如く海獺の鼠徑部皮下に接種して 1 週間後より連続 PAS, Sulzolin, PAS+Sulzolin の投與を行つた。PAS, Na 塩として 1 日 100 mg, Sulzolin は 20 mg をゴマ油エムルジョンとして何れも 2 回に分割、朝夕皮下注射した。PAS と併用せしめるには Sulzolinglucosid の方が宜しい訳であるが、後者に関してはなお投與上検討を行う要があり、茲には取敢えず Sulzolin として而も生体内に於て徐々に排泄せられるやうこの型式を採つて試験を行つたのであ

る。注射日数は 30 日、接種後 45 日にして屠殺した。

この間鼠徑腺の増大を不断に檢したが、その腫脹は併用群に於てその度最も少く、7 頭中 2 頭に小豆大に腫脹したに止り、内臓の病度も甚だ僅少で驚く許りであつた。第 15 表に特に PAS 單獨使用群と PAS, Sulzolin 併用群の脾臓の組織学的所見の比較を参考迄に挙げる。

なお又本試験に於いて造血器官に対する防禦も PAS, Sulzolin 併用群に於いて最もよく行われ、対照群の血色素平均% 61 なるに対し、PAS 單獨使用群 71, Sulzolin 單獨作用群 75、併用群 80 と言う数字を示し、後者に於いて最も勝れた。

更に PAS Sulzolin 併用群の血液プロトロビン指数に及ぼす影響もかなりに顕著なものがあつた。併しこれは PAS 單獨、Sulzolin 單獨でも相当の價を保持せしめ得るので果して併用の効果が著しく優れているかどうかは暫く語るを控えねばならぬ。

Streptomycin 抵抗株に対する

PAZOL 作用(西野)

いろいろの菌株に対する Sulzolin, PAS 併用療法の効果を確認するために次に Mycinfest の菌株に対する作用を檢した。

動物実験の施行法は大体前回試験同様で菌の

第 15 表 PAS, Sulzolin 併用による動物実験成績

治 療	試 獣 番 号	生 存 日 数	注 射 日 数	肝 臓	肺 臓	腎 臓	脾 臓	脾 重 量 (g)	腸 間 膜 淋 巴 腺	氣 管 支 腺	鼠 徑 腺	鼠 徑 腺 重 量 (g)
PAS 100 mg + Sulzolin 20 mg	1	21	14									
	2	45	30	-	-	-	-	0.5	米 ₂	米	米	0.1
	3	〃	〃	-	-	-	(±)	0.6	米 ₃	米	米 ₂	0.2
	4	〃	〃	±	-	-	±	0.7	小豆、米	米	小豆	0.3
	5	〃	〃	-	-	-	-	0.6	米 ₂	米	米 ₂	0.05
	6	〃	〃	-	-	-	-	0.5	米 ₂	米	小豆	0.2
	7	〃	〃	±	±	-	-	0.9	米 ₃	米	米 ₃	0.1
Sulzolin 20 mg	1	18	11									
	2	32	25	±	±	-	冊	0.5	-	-	米	0.5
	3	45	30	冊	±	-	冊	1.3	小豆、米 ₃	小豆	小豆、米 ₃	0.3
	4	〃	〃	冊↑	±↓	-	冊	1.5	小豆、米	小豆	大豆	0.6
	5	〃	〃	冊↑	±↑	-	冊↓	3.0	大豆、小豆	小豆	大豆、小豆	0.6
	6	〃	〃	±↑	±	-	冊	1.2	小豆、米 ₂	小豆	小豆、小豆	0.4
	7	〃	〃	±	-	-	冊	2.0	小豆、米 ₂	小豆	豌豆、小豆	1.1
PAS 100 mg	1	45	30	(+)	±	-	冊	0.9	小豆 ₂	小豆	小豆	0.4
	2	〃	〃	(+)	+	-	±	0.6	米 ₃	米	米 ₂	0.2
	3	〃	〃	±	(±)	-	±	0.8	小豆、米	小豆	小豆、米	0.4
	4	〃	〃	+	(±)	-	±	0.5	米 ₂	米	小豆	0.2
	5	〃	〃	±	+	-	+	1.0	大、小豆	米	豌豆	0.6
	6	〃	〃	+	+	-	冊	0.9	大豆、米 ₂	小豆	小豆	0.2
	7	〃	〃	±	±	-	±	0.6	米 ₃	米	小豆	0.1
対 照	1	45	30	冊	+	-	±	2.0	小豆	大豆	母	2.6
	2	〃	〃	冊	冊	-	√	2.4	大、小豆 ₂	大豆	母	2.1
	3	〃	〃	冊	+	-	√	2.4	豌豆、小豆	大豆	豌豆、大豆	2.0
	4	〃	〃	冊	+	-	√	3.3	大、小豆	大豆	母	2.0
	5	〃	〃	冊	+	-	冊	1.1	大、小豆	大豆	母	2.3
	6	〃	〃	冊	+	-	冊	1.2	大、小豆	大豆	豌豆、小豆	1.0

第 16 表 同上実験に於ける脾の組織像

薬 物		PAS (100 mg)							PAS (100 mg)+Sulzolin (20 mg)					
動物 No.		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6
結 核 節	乾 酪 化	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
	上皮様細胞 増殖	+	+	+	±	+	+	±	-	+	+	-	-	-
	濾 胞 内	+	+	+	±	+	+	±	-	±	+	-	-	-
	濾胞周囲	+	-	±	-	±	-	-	-	+	±	-	-	-
	髓 質 内	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	巨大細胞	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結締組織増殖	±	±	±	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±
	結 核 菌	±	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

第 17 表 赤血球数、血色素値、平均体重増加量

処 置	試 獣 頭 数	赤 血 球 数 1 cm mm中 (万)			血 色 素 1 cm mm中 %			平均 体重増加 (g)
		最大	最小	平均	最大	最小	平均	
PAS+Sulzolin	6	418	391	404	82	78	80	+116
Sulzolin	5	413	344	383	80	65	75	+ 87
P A S	7	459	341	394	78	64	71	+114
対 照	6	521	332	407	68	54	61	+ 16

0.02 mg を大腿皮下に接種、1 週後より連日 PAS Na, Sulzolin-öl-emulsion の皮下注射を行った。
PAS Na の 1 日用量 100 mg, Sulzolin 20 mg で、朝夕 2 回に 2 分して注射を行うこと 35 日、接種後 49 日目に致死剖見に付した。(表掲)PAS は夫自身でも、Sulzolin 自身でも効果がないことはないが、併用せるものに於いて最も病変が少

いことは明かに認められる。

PAZOL 処置群は結核病変に依り造血臓器の侵されることも寡く、赤血球数の低下も尠かつたが、血色素含量も断然多い。

プトロンビン指数の測定も行われているが、これは PAS 丈でも Sulzolin 処置だけでも対照に於けるよりは高い値を示しており、PAZOL 特

第 18 表 STM 耐性菌感染獣に対する PAS, Sulzolin 併用動物実験成績

群	治 療		試 獣 番 号	生 存 日 数	注 射 日 数	剖 検 所 見						脾 重 量 (g)	同 平 均 重 量
	PAS	Sulzolin				脾 臟	肝 臟	肺 臟	腎 臟	腸 間 膜 淋 巴 腺	風 徑 腺		
A	100 mg	20 mg	1	49	35	±	+	-	-	±	±	1.1	0.75
			2	"	"	±	-	-	-	+	+	0.6	
			3	"	"	-	±	±	-	+	+	0.5	
			4	"	"	±	±	±	-	+	±	0.9	
			5	"	"	±	±	-	-	±	±	0.7	
			6	"	"	-	-	±	-	+	+	0.5	
			7	"	"	+	+	-	-	+	+	0.9	
			8	44	"	±	-	-	-	±	±	0.4	
B	100 mg		1	49	35	+	+	±	-	+	±	1.1	1.05
			2	"	"	+	+	-	-	+	±	0.8	
			3	"	"	+	±	-	-	±	±	0.7	
			4	"	"	±	±	-	-	+	±	0.6	
			5	"	"	±	±	+	-	±	±	1.6	
			6	"	"	+	+	+	-	±	±	1.1	
			7	"	"	±	+	-	-	+	±	1.3	
			8	"	"	+	±	±	-	±	±	1.2	
C		20 mg	1	49	35	+	±	-	-	±	±	0.6	2.16 (1.83)
			2	"	"	±	±	+	-	±	±	1.9	
			3	"	"	+	±	±	-	±	±	0.9	
			4	"	"	±	+	±	-	±	±	1.9	
			5	"	"	+	+	+	-	±	±	1.2	
			6	"	"	+	±	+	-	±	+	0.7	
			7	"	"	±	±	±	-	±	±	0.9	
			8	40	"	+	±	-	-	+	±	0.6	
D	Control		1	49		±	±	+	-	±	±	1.4	
			2	"		±	±	+	-	±	±	1.5	
			3	"		±	±	±	-	±	±	1.4	
			4	"		±	±	±	-	±	±	2.3	
			5	"		±	±	+	-	±	±	4.2	
			6	35		±	±	+	-	±	±	(1.2)	
			7	"		+	+	+	-	+	±	(0.8)	

第 19 表 赤血球数、血色素値、平均体重増加

処 置	試験頭数	赤 血 球 数 万 / 1 cmm		血 色 素 %			平均増加 体重 (g)
		最大	最小	平均	最大	最小	
PAS+Sulzolin	8	442	366	394	88	74	+107.0
P A S	8	416	350	377	85	70	+ 75.4
Sulzolin	8	461	343	377	86	72	+ 98.5
Control	7	371	308	345	74	64	+ 61.3

殊の作用とのみは言うことは出来ない。何れにしても悪くはない影響である。

斯くて上記の成績が示す如く吾々は PAZOL 治療に依つて STM 単独成績以上若しくは STM Sulzolin 併用成績に劣らぬ良好な成績を収め得るものがあることを知り得た。STM と PAS 併用成績と比較した訳では未だないが、容易に抵抗性を獲得せしめ得べき STM を列外に置くことが出来るとすれば、その意義は甚だ尠くはない。(尤も夫であるからと言つて STM を全面的に否定し得る訳でなく、mycin には mycin の恰好の適應症が存するのであるから、今 PAZOL 療法が如何程これに取つて代え得るかは將來の問題として残される訳である。)

なお PAS に於てその欠点とせられる点、乃ち PABA の同時存在に依つて PAS の効がなくなると言う事実に対しては、斯かる薬剤の投與、又は含有物の攝取を控えれば止むことであつて、現に動物実験でも特に食餌に考慮を拂つた訳でないがよく効いているから、私は余り治療を進める上に意を介していない。

第 8 部 結核化学療法攻上今後 に残る問題結核菌変異に 就いて

今日最も強力な抗結核併用療法として以上の如く考察して STM と PAS の併用、STM と Sulzolin の併用、PAS と Sulzolin の併用 (PAZO L) 等を挙げることが出来る。

併し今日この優秀な抗結核剤を以てするもなお

余をして言わしむればその実験的研究に於いて全く満足せしめ得ぬものがある。

それは鼠徑腺に於いて対照動物のそれとは無論雲泥の差ありと言え僅かなりともな乾酪巣を認めしむるものがあることである。治療中にも少々宛その腫脹を増大することである。これでは結核菌が殲滅されたりとなすことが出来ない。乃ちより強力な抗結核剤の発見は愈々今後に残された問題であるが、これと関聯して今一つの方面からは非考察すべき重要な問題が存すると演者は信ずるものである。

それは菌の変異の問題であつて、演者が今までその論をなすに当つて凡て普通に見る抗酸性菌集落発生そのものを対照としてのみ菌の發育阻止能を論じ、殺菌能を考察して來たのである。

然るに試験管内發育阻止試験を仔細に観察していると甚だ屢々抗酸性菌集落の外に少量ながら之等療剤に作用されない別種の絲状菌塊の浮游を認める。之に就いていろいろの問題が生起する。

先ず第一に斯かるものが原の結核菌集落中に混在していたのではなかつたかと云うことである。とすると今日結核菌の培養と称せられているのに疑義が存する。しかしこれを生ずる結核菌株は著者の有する特定④株にのみ限られている訳でない。しかもこの発生 STM は勿論 PAS, o-Aminophenol, Tibion, Sulzolin 孰れを使用しても止むことがないのである。

無論これが眞実であるとしたらその病原性、純培養、抗酸性への可逆性等菌学的にも更に深く追及すべきことは論を俟たないが、本菌種が諸種の

所謂抗結核剤に対して抵抗性を示すと云う所に化学療法の攻究上重要な鍵が一つ横たわっているように思うのである。

結 論

偕て以上言々述べて来たが、私の演説に最終的結論はない。近來の進歩せる療剤の登場後と雖も結核に対しなお検討すべき問題は山積しており、吾々自身の手に於いても次々新たに考案が廻されつつあるからである。

しかし若し演説の内容を要約する必要があるとするならば凡そ次の如く言うことが出来る。

1. 演者達はその結核研究の第一歩に於いて Tuberflavin の外科的結核に用いて得べきものがあると云う業績を過去に贏ち得た。

2. かなり永年に渉る化学療法剤探求の研究遍

歴の結果演者達は更に今一つ抗結核剤として Sulzolin を発見することが出来た。種々の特徴を有し、或は STM と併用してその力を増強するのみならず、STM 耐性株感染獣に対しても再び STM の効果を發揮せしめ得又 PAS と組合せて品名 PAZOL)、STM療法に勝る効果を得じめた。

3. 無論結核の療法は今日如何なる方法を以てするも未だ完全と言う訳でない。

演者は本報告中今後の研究動向に関しその構想の一端に触れる処があつた。

4. なお演者達は之等結核研究の副産物として諸種疾患の治療に関し新知見を加えることが出来たが、就中收獲の最も大なるものを放線菌の特殊治療となし、腹部放線菌症例を Usnin 酸注射を以て治せしむることが出来た。

交 見 演 説

第 1 席…………ストレプトマイシンの臨床

(SM 治療下結核性髄膜炎の臨床)

東大医学部教授 佐 々 貫 之

発 辞

結核の SM 治療に関しては、勿論その治療法の確立が急務であつて、その研究は現在強力に推進されているが、これが根底をなす理論の方面に於いては幾多重要な研究領域が残されている。演者は主として過去の 1 年に於ける経験と研究の中から、特に結核性髄膜炎を対象とし、(1) SM 治療下結核性髄膜炎の臨床像、(2) SM の単独蜘蛛網下腔内注入療法について、観察し得た成績を演述する。(1)については、SM 治療の創始によつて慢性に経過する髄膜炎が発生し、これは従来知られなかつた新しい病氣であるだけに、その病態を鮮明ならしめることは學術的に意義があり又興味も深い。少くも今迄これに関する詳細な記載をなす文献に接しない。(2)についても、今日なお少数の報告あるのみである。現在結核性髄膜炎は SM 治療の第一の適應症とされているに拘らず、窮極之を治癒せしめることは寧ろ例外であり、しかも全身及び局所に併用する正規的な療法によつては相当大量の SM 使用を必要とする。然るに若し少量で事足りる単独局所療法によつて充分な治療的效果を収めうるならば、我が國現在の狀勢から見て一應この治療法を確立するべきであると思ふ。

症例・治療法・副作用

今日迄 SM 治療を実施した結核性髄膜炎は 23 例、その中比較的長期間経過を観察し得たものは 13 例である。演者等は粟粒結核を伴うものには当初だけは SM の全身及び局所に併用療法を、純粹

な結核性髄膜炎には主として単独局所療法を実施した。後の場合、6 例には脳槽内に、7 例には腰椎穿刺によつて注入、多くは 1 日 1 回 100 mg、一部は 1 回 50 mg を用い、時に隔日投與したものもある。使用期間は又例によつて異なるが、多くは長期に亘つて局所療法を継続し、輕快して中止したものでは再び病狀悪化するに従い再三治療を再開した。

かくて演者等が結核性髄膜炎病初に於て脳槽内に 100 mg 注入後 24 時間に亘つて髄液及び血清中の SM 濃度を測定した結果では、腰椎、脳槽穿刺液にも共に相当高い有効濃度が保持される。これに対し腰椎内に注入して同様に検査した場合にも脳槽内に SM を証明するに至るが、この濃度は比較的 low 且つ一定時後には之を認め得ない。然るに長期間に亘り毎日 1 回腰椎又は後頭骨下穿刺により注入する時は、その何れの場合にも注入 24 時間後両穿刺液共かなり高濃度に SM が存在する。この結果より、病初には脳槽内注入が合理的に思われるが、後に至つて連日蜘蛛網膜下腔内注入による SM 療法は、腰椎内なると脳槽内なるとを問はず、結核性髄膜炎治療の目的を充分達しうるものと考えられる。

SM の局所注入療法に際して起る副作用には非特異性のものと特異性のものとがあり、脳槽内注入の場合には屢々見られる。非特異性副作用としては一過性の悪心、嘔吐が最も普通に現われ、これは注入量及び速度に関係するが、回を重ねるに従い次第に輕減又は消失する。尙注入中だけ頭部灼熱感を訴えるものが多く、眩暈・眼球振盪症の発現も少くない。一部症例には頭痛・顔面痛・耳

痛等を発し、これ等は比較的長く持続する。その他副作用もあるが、演者等の経験に関する限り治療を中絶せねばならぬ程の憂慮すべきものは殆んど見られていない。特異的副作用としては屢々聴力障害が認められ、前庭機障害も多く例に於いて出現した。

SM 治療下の一般経過

従来結核性髄膜炎は SM 治療の導入以来患者の生命は著しく延長されうるために、茲に慢性に経過する極めて特徴的な髄膜炎像を見ることが出来るに至つた。演者等が本療法を実施して SM がその経過に著明な影響を與えたものについて治療開始後の経過を見るに、(1) 略々停止状、(2) 漸次軽快又は一旦軽快した後停止状、(3) 一旦軽快した後増悪、(4) 軽快と増悪の反復するもの等がある。特に増悪には (a) 急激増悪、(b) 漸次増悪を区別しうる。

軽快する場合、治療開始と共に直接髄膜炎に属する各症状 (一次的症状) 即ち (1) 発熱・頭痛・嘔吐・徐脈・刺戟及び興奮性・意識障害その他精神症状・睡眠障害等の一般症状、(2) 項強直・反弓緊張・ケルニツヒ症状等の運動機症状、(3) 視覚過敏・聴覚過敏・皮膚過敏・筋及び神経幹の圧痛等の知覚及び感覚機症状、(4) 髄液所見は時を異にして改善するを認める。増悪する場合は上記症状 (一次的症状) の増強の他に脳脊髄実質症状 (二次的症狀) の発現があり、後者に属するものには後述する如き甚だ特有な精神症状・筋緊張状態等が含まれる。増悪については別報 (菅等) 詳述するが、演者等の症例に於て経過中著明な増悪を示したものは 7 例 (10 回) あり、その中治療休止中に起つたものが 7 回、治療中に起つたものが 3 回で、必ずしも治療により増悪を中止し得ない事実は注目し得る。

SM 治療下各症状

便宜上次ぎの諸症状群に分けて述べる。

1) **精神症状**：治療に対し反應の比較的少なかつたものでは治療前にあつた刺戟性・興奮性・譫妄を伴うことある意識障害等は余り影響されず、

治療中も存続した。治療に應じてよく軽快したものでは、これ等症状は一應軽減又は消失して慢性期に移行したが、この場合に於ける精神状態は殆んど正常と見られるものから高度に侵されたものの間に種々の段階がある。慢性期に於て精神症状の顯著なものでは顔貌が無慾状、周囲に対し興味が薄く、自発性が減退し、表情運動・意志運動少く、意欲表示に乏しい。感情の発露も減退するが、中には情緒失禁を呈し、軽微な刺戟に対し直ちに涕泣するものがある。これ等の場合智能は一般に低下し、指南力・記憶力は衰え、殊に理解力・計算力・思考力・判断力等が侵され、これに應じて種々な程度に意識水準の減退がある。最も高度な精神障害を示した症例は完全な痴呆に陥れるとも見られ、この状態は極めて特有である。即ち患者は覚醒状態にあつて、眼を開き周囲を見る如きもこれを認識せるとは思われず、全く発語することなく、被動的臥位にあつて後述する如き特有な体姿をとつたまま殆んど自発運動を行わず、ただ時々発作性に一種の表情運動 (しかめ顔乃至涕泣表情) と共に軽微な上肢運動・溜息様発声をなすに過ぎない。演者等は本例に於いて吸引反射、咬筋痙攣反射、偽把握反射その他今迄明かに記載されていない各種の反射の存在に注目した。

2) **その他一般症状**：発熱は一般に治療と共に比較的速かに反應しうるも、下熱は極めて徐々に、最初に弛張が著明となるも、無熱となるには通常長期間を要する。頭痛・嘔吐等も速かに軽快又は消失するに至るが特に頭痛は慢性状態に移行してから軽度ながら存することが多い。食慾は病症改善と共に増進して來たり、ために一旦衰弱に陥つても次第に栄養を恢復しうる。脈搏は徐脈より頻脈に移行し発熱に比して頻数である。不眠も恢復してくるが、屢々一定期間睡眠轉換を來たし、又後に至つて睡眠過多 (嗜眠) を呈するものがある。

3) **運動機症状**：髄膜炎症状に属する項強直、その他の筋緊張状態は治療と共に容易に軽快又は消失するも最後迄残るものは通常軽度のケルニツヒ症状である。この際股関節を直角に曲げた位置で下腿を大腿に対し完全に伸し得ない角度を計測す

ることは髄膜炎症状の程度を他覚的に表現し、病症の消長を知るに便宜な方法である。以上髄膜炎症状とは明かに区別しうべき二次的に発現する筋緊張状態が存し、少なくとも演者等の3例では慢性期に移行してから新たに発展してきた。これは筋硬直に最も近似し、特に最高度の精神障害ある1例では筋緊張亢進極めて高度にして、上肢は屈位に下肢は伸位に固定せられた姿勢を保持した。腱反射は当初亢進するもの多く、治療後の慢性期に於ては亢進又は減退するものがある。皮膚反射は多くの例に於いて著明な変化が認められない。病的反射では特にバビンスキー現象が大多数に証明された。なお各種の運動刺激症状、脱落症状を呈したのものもあるが省略する。

4) **知覚及感覚障害**：病初に於ける知覚及感覚過敏症状は治療開始と共に容易に軽快又は消失する。一般に皮膚過敏は最も早く、筋の圧痛はこれに次ぎ、神経幹の圧痛が最終に消失し、その際撓骨神経及び脛骨神経の圧痛が最も長く証明される。この関係より、神経幹の圧痛も髄膜炎の程度を現わす尺度となすことが出来る。その他知覚麻痺を起したのものもある。

5) **自律神経症状**：系統的に各種詳細な検査を行つたが、特に髄膜炎症状として見られる反射性絞扼症（反射性紅斑）を追求し、この際反射性紅斑の強度（幅員）と共に潜伏期間・持続時間を測定観察した。この結果によれば病症軽快と共に反射性紅斑は次第に微弱となり遂に消失し、異常に延長せる潜伏時間は早くも正常値に戻る。しかし経過中髄膜炎症状増悪する時はそれに應じて逆戻りし、特に早期死亡例では急激な変動を見る。

6) **髄液所見**：髄液はSM治療によつて著明な変化をうけるが、その詳細は別報する。治療前高度に上昇せる髄液圧は治療開始と共に一過性に下降の傾向を示して再び上昇するもの少からず、その後の経過に於いては甚だしき動搖を示しながらも次第に下降する。細胞数は治療と共に却つて増加するを常とし、細胞種類に於ては多形核白血球が増数し、当初大多数を占めたリンパ球の百分比は低下し病症著しく軽快してから後徐々に復旧する。クロール及び糖含量は軽快するにつれて次第

に増量し、治療中早くも正常値を示すものあり、蛋白含量は却つて増加し來たり、他の髄液所見よりも遙かに遅れて初めて減少に向う。腰椎液と脳槽液とでは屢々著しい所見の差異がある。

総 括 的 考 察

以上は演者等の得た成績の概要であるが、之に對し少しく考察を加える。

結核性髄膜炎がSM治療によつて軽快或は増悪してくる場合、個々症状がうける影響はその程度・時期・方向に於て著しい差異があつて、それ等の相互関係はかなり密接であるが、又複雑である。何故かは夫々の發生機轉とその條件の差異に他ならないが、この際髄膜炎そのものによる症状（一次的症状）とそれに続発する二次的症状を區別して考えるべきであると思う。蓋し後者に属する多くの症状は本來の髄膜炎症状ではなく、寧ろ中枢神経系の傷害に基く後遺症と見られるものが多いからである。従つて髄膜炎自体の軽快、増悪は一次的症状のみを以て全体的に判定すべきであるが、病症を全体的に論ずるにはこれ等二次的症状をも同時に考慮に入れねばならぬ。演者等はかかる二次的症状として特に精神症状と筋硬直症状に注目し、両症状が密接な関連にあり、後者は主として錐体外路性起因なりと見られ、前者即ち慢性期に於ける精神症状は最高級な大脳機能の低下したものと解せらる。特に1例に見られた高度の障害はかかる機能が廣汎に腐絶した状態で、今迄「大脳なき人」・「中脳人」として記載されたもの、就中 Kretschmer (1940) の所謂「失脳外套症候群」Apallisches Syndrom に該当する。この場合比較的原始的な動物神経及び植物神経機能即ち筋トーン状態、反射機能、自律神経機能はなおよく保存せられるのみならず、これ等は却つて亢進し乃至は顯著な変化をうけていることは演者等の観察した所でも明らかである。これは高級な精神作用の脱落により除抑制作用乃至除制動作用の結果と説明されよ。

最後にSMの單獨蜘蛛網膜下腔内注入療法の價值如何について考察する。今迄の少数の報告又演者等の経験でも、この單獨療法によつて慢性に経過

する髄膜炎に移行せしめうることは明かであり、又理論的に治療効果を十分に期待しうることも既述の通りである。但し本法が正規的全身及び局所併用療法による効果とどの程度異なるかは明言出来ない。恐らく病初には併用療法を行うべきであり、慢性症に移行した後は単独局所療法だけでも充分治療の目的を達しうるのではないかと想像せられる。

結 辞

冒頭に述べたように、本研究の主要な目的は二つある。その一つは、SM 療法によつて慢性に経

過する結核性髄膜炎は如何なる病態であるかを知るにあり、演者等の観察した範囲に於てもその病状・経過に甚だ特徴的のものあるを見る。これについては今後一層の研究が要望せられ、その解明はやがて中枢神経系の生理及び病理、更に SM の作用機序についても寄與する所が少なくないであろう。第二の目的は、本症を SM の単独局所療法によつて充分治療の目的を達しうるやを知るにあつて、演者等の現在迄の経験からでも相当の効果あることは確実である。この療法の完成は少くも現状の日本にとつては意義があらう。

第 2 席…………肺結核に対するストレプトマイシンの肺内注射法

阪大医学部教授 堂 野 前 維 摩 郷

I 緒 言

私共は昨年肺結核患者の一部に対しストレプトマイシン（以下ストマイと略記）の肺内注射（以下肺注と記す）を試みて來た。本剤の入手が制限されている關係上、例数がなお少く、観察期間も短いのであるが、これを補う意味で行つた動物実験の結果をも参照し、肺注法の意義に就き一應の見透しを得たと信ずるので、茲にその成績の概要を報告する次第である。

文献によれば、肺注は既に 1923 年高田耕安氏を初め、今村、Roberts, Hunter, 小野、三上、Malluche 氏等により種々の薬剤を用いて試みられている。之等諸家の行つた肺注は、その注射目標から見て、空洞内、気管支内及び肺実質内注射の 3 種に區別される。私共今回の試みに当つては、空洞内及び気管支内注射を避け、専ら今村教授が 1933 年最初に提唱した肺実質内注射法を行つたのである。かかる方法によりストマイ注射を行つた報告は内外文献中には未だ見当たらないよう

である。

II 動物 実 験

1) 肺注後注射液の拡がり ストマイを用いて直接これを追究することは困難であるから、我々は 2 種の色素即ち 5%ウラニン及び 0.5%トリパンブラウの一定量を家兎及び海猿の右上葉内に注射してその拡散状況を観察した。その結果によれば、肺内に注射された色素液は廣くその部の肺胞及び小気管支を充すと共に、速かにその周囲に拡散して時としては他側肺に及び一方、血行を合して全身諸臓器に達し、一部は胆汁及び尿中に排泄されるを認めた。

2) ストマイ肺注による肺組織の傷害 ストマイ 3 mg を 0.1 cc の水に溶かしたものを、毎日 1 回、28 日間に亘り海猿の右肺上葉に注射した後、屠殺剖検した所、注射部の肺組織標本に於いては、所々に肺胞上皮の増殖と円形細胞及び細網細胞の浸潤が見られたが、一般にその変化が極めて軽度であつて殆んど問題にならない程度のものであつた。

3) 結核海狸に対するストマイ肺注の効果 海狸を強毒人型菌高垣株の靜注により感染せしめた後 18 日目よりストマイ 3mg を 0.1 cc の水に溶かし、これを毎日 1 回右肺上葉内に注射し、28—53 回注射後屠殺剖検して、これと同じ条件下にストマイを筋注せる動物群及び対照処置群に於ける所見と比較して見た。

その結果によれば、肺の結核結節は、肺内注射群に於いては対照処置群に比しては勿論のこと、筋注群に比べてもその形が遙かに小さく、又その数も格段に少い。殊に興味に値するは、かかる肺注群に於ける結核性病変の阻止はストマイ注射側の肺のみならず、反対側の肺にも相当著明に認められたことである。

肺の組織学的所見及び小川氏法による肺組織中の結核菌定量培養の成績も亦上述の肉眼的所見によく一致し、肺の結核性病変に対するストマイ肺注の効果が筋注のそれに比し遙かに優れることを示した。

なお以上 3 動物群の肺組織中から分離した結核菌に就きストマイ抵抗性を検査したが、その何れに於いても、10 u/cc 以上のスイマイに対し抵抗性を示したものはなかつた。

III 臨床実験

1) 治療対象 我々がストマイの肺内注射を行つたものは今迄の所 35 例であるが、総べて肋膜癒着のため人工氣胸術の実施不能な開放性肺結核患者である。その主病巣は一側肺の余り廣くない範圍に限局したものが多く、又病型は主増殖型を選ん

だが、何れも多少とも滲出性又は硬化性病変が混在していた。又空洞は約 $\frac{2}{3}$ の症例に認められた。

なお症例中の 10 例は最初から肺注のみを行つたが、残りの 25 例では先ずストマイの筋注を行い、効果が少いので、引続き又は暫く間隔を置いた後に肺注を行つたものである。後者は両注射法の優劣を比較するには甚だ都合な例である。

2) 実施方法 予め詳細な X 線検査により、病巣の位置、廣さ、空洞の有無及び性状等を精査し、又人工氣胸器により肋膜癒着の存在を確めた後、病巣に達するに最も都合のよい胸壁部を選んで法の如く消毒及び局所麻酔を行い、腰椎穿刺針様の稍太い注射針を用いて皮膚に直角に病巣に刺入してストマイ溶液を注射する。その際注射液の内約 5 cc を残して置き、徐々に針を抜きながら注射して、針による途中組織の感染を予防するよう努めた。なお注射を急激に行うと、咳嗽、血痰等を起すことがあるから、20 cc の注射には 3 分、40 cc では 5 分以上の時間をかけて徐々に行うことが大切である。ストマイ用量は 1 回通例 0.5 g としたが、時には 0.25 又は 1.0 g を用いた例もある。多くの場合蒸留水に溶かしたが、最近 3% のパス溶液に加えて注射することも試みている。注射液量は 10~40 cc とした。注射は毎日 1 回を原則とし、各例に於ける総回数は 10~137 回、平均 46 回、ストマイ総量は 3~52 g、平均 22.5 g である。

3) ストマイ肺注後の血中及び喀痰中濃度 かなりの個人差があるが、ここには多数例で測定した平均値、及び同一例に於ける肺注及び筋注後の

第 1 表 「ストマイ」 0.5 g 注射後の血中及び喀痰中濃度(実験者・高橋)

		血 中 濃 度(u/c.c.)					喀 痰 中 濃 度 (u/c.c.)				
		1 時	3 時	6 時	12 時	24 時	1 時	3 時	6 時	12 時	24 時
平均値	筋肉内注射 16 例	29.5	15.1	6.1	2.1	0.3	0.7	1.5	0.7	0.7	0.1
	肺内注射 30 例	13.0	11.8	4.0	1.4	0.5	1194.0	2866.6	88.0	12.9	3.3
同一症例	筋肉内注射時	42.9	10.4	4.6	0.9	0.1	0.3	2.4	0.3	0.1	0.2
	肺内注射時	4.0	1.4	0.6	0.3	0	500.0	48.2	5.7	5.1	5.9

測定成績を第1表に示した。之によると、肺注後のストマイ血中濃度は筋注後に比し可なり低値を示すが、喀痰中の濃度は著しく高く且つその持続が長い。之等の結果より見て、肺内に注射されたストマイの一部は直ちに血中及び喀痰中に入るが、他の一部はかなり長時間に亘り高い濃度で病巣に滞留し、徐々に喀痰中に排出されるものと推定される。

4) ストマイ肺注法の効果、特に筋注法との比較 ストマイ約 0.5g を肺注した我々の主増殖型肺結核 35 例に於ける注射開始より終了後1週に至る間の各臨床及びX線所見の推移を観察し、又これが対照としてストマイ研究中央協議会中間報告に記載されたストマイ、1.0g を毎日筋注せる滲出型以外の肺結核 47 例に於けるそれとを比較した。他方同一例で先ずストマイの筋注を行い、後肺注に轉じた我々の 25 例に就き、筋注時と肺注時の経過を比較して見た。

以上の如く二通りの比較を行つた結果によると、肺注群に於いては筋注群に比し喀痰の減少及びX線所見の好轉を見るものが遙かに多く、又体温の下降、赤沈の遅延を來すものも稍と多いが、食欲の増加率は稍と劣り、体重の増加率は両者間に大差を認めない。

最も重要なのは喀痰中結核菌の消長である。筋注群（ストマイ研究中央協議会の報告には喀痰培養成績の記載がないので、我々の内科でストマイ筋注を行つた滲出型を含む肺結核 78 例を調査対象とした）に於いては、塗沫のみ陰轉 24%、培養陰轉は僅かに 13% であるに対し、肺注群に於いては塗沫のみ陰轉 20%、培養も陰性となつたものの 40% に上り、その陰轉率は筋注群に比し遙かに高い。更に同一人に就き行つた筋注及び肺注の成績を比較すると、筋注時に培養陰性となつたものが1例もなかつたのに対し、肺注後にはその内約 $\frac{1}{3}$ の症例が培養陰性となり、肺注の喀痰中結核菌に対する偉効を明瞭に示している。なお喀痰中の結核菌陰轉は塗沫鏡檢上には比較的早期に起るが、培養陰性に至る迄は相当の時日を要することが多く、時としては治療終了後月余にして初めて陰轉を見ることもある。

以上述べた所を総括して、ストマイ肺内注射後の近接効果を判定した結果は第2表に示す如くである。即ち肺注群と筋注群とを比較しても、又同

第2表 肺内注射法の近接効果総括(35例)
(調査者、三宮)

効 果	著効	有効	稍有効	無効
判定基準	臨床所見	良	良	良 不變
	喀痰中 檢 鏡	—	—	減少 不變
	結核菌 培養	—	+	+
肺内注射例		14 (40%)	7 (20%)	5 (14%) 9 (26%)
内筋注より肺注に轉じた例	筋注時	0	0	5 (20%) 20 (80%)
	肺注時	8 (32%)	7 (28%)	5 (20%) 5 (20%)
筋肉内注射例 (阪大第三内科)		10 (13%)	19 (24%)	12 (15%) 37 (48%)

一人に就き筋注時と肺注時とを比較しても、ストマイ肺注の効果が筋注のそれに比し断然優秀なることは一目瞭然であるといえる。

5) 肺注終了後の経過 本療法終了後 3~6 ヶ月以上の経過を観察し得た5箇中3例は依然良好な状態を続けているが、2例は約3ヶ月後何れも運動過度のため一時的に所見の逆轉を見た。即ちその1例は小咯血を來したが、再度のストマイ肺注により旧狀に復した。他の1例は單に喀痰中の培養陽性になつただけであつて、適度の安靜を守らすことにより直ちに消失した。そこで結局現在に於いては5例共殆んど臨床的治癒に近い良好な状態を続けている。例数が少ないが、私共はこの経験から、本療法に於いても他の場合と同様に後療法の如何に大切であるかを痛感すると共に、この

第3表 肺内注射法の適應症

肋膜癒着のため人工氣胸不能の開放性肺結核症		
病 集	位置	肺尖、上野
	廣さ	3 肋間以下
	病型	硬化性病變の混在高度ならざる主増殖型
空 洞	位置	肺尖、第一肋間
	大さ	直径 4 cm 以下
	壁	余りに厚からざるもの

点に注意すればその効果が永続し得るものと考えている。

6) 適應症 我々の肺注 35 例に就き、種々なる角度から本法の效果に關係ある諸條件を検討した結果を基礎として、一應本法の理想的適應症を考えて見ると第 3 表の如くである。これはかなり厳格な適應症であつて、我々の肺注例の内この標準に合致するものは 14 例に過ぎない。その代り效果に於いては無効 1 例を除き他は総て著効又は有効という良好な成績が期待される訳である。

7) 副作用 ストマイに共通な副作用の頻度は肺注群、筋注群の間に大差はない。肺注自体による特有な副作用としては、多い順にいつて、注射後の血痰、咳嗽、一過性発熱、注射部の圧迫感、肩凝り、喀血 (20 cc 以下)、皮下氣腫等があるが、注射を徐々に行えば或程度これを避け得る。今迄肺注により化膿したものは 1 例もない。これを要するに、肺注の副作用としては何等危険なものはないといえる。

8) 結核菌のストマイ抵抗性の問題 ストマイの肺内注射のみを行つた 6 例中には、その喀痰中の結核菌が 10 u/cc 以上のストマイに抵抗性を示したものは 1 例もなかつた。ただ筋注より肺注に轉じた 17 例中長期間に亘りストマイを使用した 3 例 (18%) に於てのみ抵抗性菌を証明した。一方筋注のみを行つた 38 例中 12 例 (32%) に於いて抵抗性結核菌の出現を認めた。以上の結果から見て、ストマイ肺注による抵抗性菌の出現頻度は、筋注によるそれに比し寧ろ低くはあつても決

して高くはないと思われる。

IV 結 辞

慢性肺結核に対しストマイ筋注の効果が少い原因の一つは、旧い病巣には屢々空洞が存在することの他に、血管が少いため藥物が血行を介しては充分病巣に達し難いことにあると思われるのであつて、我々がストマイ筋注後の喀痰中濃度を測定した成績もこの考えをうなづかしめる。かかる障礙を打破する一方法として、今回私共の試みたストマイ肺実質内注射法は、まだその價值を最終的に決定する段階には達しないとはいえ、少くとも今迄得た成績から見て、主増殖型肺結核の適当な例を選んでこれを行えば、その効果は筋注のそれに比し遙かに優秀であると思われるのであつて、動物実験の結果も亦これを裏書きするものがある。しかも本法は、その副作用や結核菌ストマイ抵抗性等から見ても何等危惧すべき例がないのであるから、適應ある症例に対しては一應これを試みる價值のある方法であると思う。

私共は今後も症例を加えて觀察を続行すると共に、一方実施方法の改善、他の化学療法剤との併用等により、更に一層の効果と適應症の拡大を期したいと考える次第である。

終りに、この報告の機会を與えられた日置本會會長に深甚なる敬意を表する。又この研究に対し懇篤なる示唆と激勵を頂いた今村阪大學長に深謝し、協同研究者河盛助教授を初め教室員諸君の勞を感謝する。

第 3 席……………「ストレプトマイシン」の臨牀

東北大抗酸菌病研究所 海 老 名 敏 明

Waksman 等に依り発見された「ストレプトマイシン」(以後 S. M. と略す) が肺結核治療剤として Feldman Hinshaw 等に依り推奨されてから既に久しく我が國に於いても無数の論文が発表されている。自分も亦私共と直接間接種々の關係ある宮城、秋田、玉浦の國立療養所、東北大学医学

部の内科、小兒科教室、左沢光風園、國立宮城病院等の御援助を頂き「S. M.」の臨床上の諸問題を研究した事を此の学会の交見演説として御話申し上げる。

§ S. M. の結核菌殺菌作用

S. M. の外に「パラミノサルチール酸」「オル

トアミノフェノール」「ビタミンK」「プロミン」等の結核菌殺菌作用を検査したところ S. M. は他の薬品に比し殺菌力は非常に弱い。

S. M. の結核菌発育阻止作用

- (i) 液体培地 (Lockeman 変法) 面上での菌の発育状態を見たが S. M. は百万倍, P. A. S. 303 は五十万倍, V. K. は一万倍プロミン一千倍で発育を阻止する。
- (ii) S. C. C. 法では S. M. は五万倍 (5 ug/cc) で発育を阻止する他の薬品も亦大体同じ濃度で阻止する。

即ち S. M. は結核菌の殺菌作用は無いが発育阻止作用がある。

S. M. の酵素に及ぼす影響

化学療法剤の作用と酵素との関係は興味ある問題である。BCG に S. M. を種々な濃度に加えて各種酵素を検しても大した変化を見られないが 37°C 24 時間放置後「ウレアーゼ」「カタラーゼ」「脱水素酵素」「硝酸塩還元酵素」「呼吸作用」を検する一方菌を培養して見ると S. M. 10 ug/cc 以上では酵素の減少度が生菌の減少度より著明である。

S. M. の結核菌脱水素酵素に及ぼす影響

S. M., P. A. S. 303, V. K., プロミン等の人型青山菌の脱水素酵素に及ぼす影響を 37°C 24 時間之等の薬液は混ぜた後検した。S. M. は百、二百倍では酵素も生菌数も減するが千、二千倍では殆んど影響ない。反之其の他の薬剤では生菌数の減少よりも酵素の減少の方が遙かに著明である。

S. M. の白血球喰菌作用への影響

S. M. を患者に注射しても大谷法に依る白血球の結核菌喰菌作用は変化がない。動物実験でも同一の事が証された。

§ S. M. 血中濃度と結核菌発育阻止作用

S. M. を筋注し血中濃度 (重層法) と結核菌発育阻止作用を同時に見る S. C. C. 法での阻止作用は 1~10 ug/cc で 1~0.5 g, S. M. 筋注では 6 時間 0.25 g では 3 時間すら認められた。

S. M. 体内分布

S. M. を筋注する場合は血中濃度が 1 時間で最高に達する 1 g, 0.5 g 0.25 g, 注射 12 時間後では

夫々 2.8, 1.5, 0.5 ug を証する。24 時間後でも多少は証明される。S. M. を「ゲラチン」又は「オリーブ」油に混じて注射しても大体同じように血中濃度は持続する。尿中でも注射 1 時間後に最高濃度で 1 日中では 33~86% 排泄される。筋注の際は其の他の体液即ち肋水、腹水、脳脊髄液中にも S. M. は相当量証され、9 時間以後は血液濃度より高い。喀痰中又空洞内膿汁中にも 2 ug/cc 以上証されるが胃液には極めて少く唾液糞便中には証されない。内腹煙霧空洞内、気管内、髄腔内、肋腔内に注入した場合は概して血清中、尿中には微量証されるに過ぎない。

臓器中の S. M. の濃度

兎に体重 1 斑に就き二万単位を注射した際、腎、肺、副睪丸、心筋に S. M. 多く、肝脾筋肉に少く脳には証されぬ。臓器中の S. M. 量は血中濃度と平行して増減するが、血清、胆汁腎では 12 時間、肺は 6 時間、其の他の臓器では 3 時間にて S. M. を証す。人体に死亡 6~12 時間前 0.5 g S. M. を筋注する場合も大体同様である。

臨床例: S. M. 療法を受け結核患者 284 名に就いて報告する内肺結核 91, 腸結核を合併した者 61 脳膜炎 36 名が主なるものである。

治療後の経過は 1 ヶ月で良好な者 54.9 % で此の % は 3 ヶ月、6 ヶ月後も大体変らない。

疾病別に見ると腸、喉頭結核を合併した者、結核性脳膜炎が良好に影響されるが肺結核は我々が使用し得た程度の量では治療終了後の経過を好轉させ得た例は比較的少い。特に空洞性肺結核では少い。

S. M. 使用量と予後並びにPASの併用例

比較的同一条件下の患者 105 例で薬量と予後との関係を見ると 15 g 以下では 34.6% 15~35 g では 41.3%, 35 g 以上では 57.6% が良好な影響を受けている。即ち量の多い程有効である P. A.

S. と併用した者 19 名いるが之等では S. M. 単独例よりは必ずしも有効であるとはいえない。

S. M. の諸症状に及ぼす影響

体温は約半数で治療中降下するが終了後降下する者もある。体重赤血球沈降速度に就いても同様な事がいわれる。「ツ」アレルギーにも亦多くは好

影響を與え陰性アネルギー並びに疑陽性者各2名が何れも陽性になった。これは一般状態の改善に依る結果と思われる。

血液像は血色素量、全血比重、血清比重、好酸性球、淋球は何れも増加し白血球数特に好中性球が減ずる。之等の変化は腸結核を合併する時特に著しい。

喀痰は排菌数の多い患者では一般に S. M. では20日前後に最小となり、又増加する。少い排菌者では一度減するが急に増加する。喀痰中蛋白質に就いても亦同様である。喀痰中結核菌数は排菌数の多い者では注射後数日で菌数が減じ、其の後治療中は余り変化無い者が多いが僅小排菌者では菌数の減ずる者は少い。

S. M. 治療終了後も喀痰中結核菌の増減を見ると半数は減少状態を継続し半数は再び増加した前者からの死亡者は後者のその1/3に過ぎなかつた。

喀痰中結核菌の培養と塗抹との比較

S. M. を0.5~1. g 筋注した10例に就て両法に依る菌数を比較した処10日頃では培養菌数は塗抹菌数の50%, 20日以後は40%弱となつた。即ちS. M. に依り繁殖力を失う菌があるのがわかる。

血清成分の変動

電気泳動像を見るに S. M. で好轉した例では γ グロブリンは減少し「アルブミン」は増加する。又余り有効で無い例では此の変化は見られない。

結核菌の抵抗性の問題：S. C. C. 法に依ると多くは S. M. 治療前は1.0 ug/cc まで発育を認めるに過ぎぬが治療終了後は50~100 ug/cc までの抵抗性を得たものが出来て來た。抵抗性菌の排出の持続期間に関しては未だ研究不充分であるが半年継続する者数名あつた。又菌排出の減じた者に抵抗性を得ぬ者が多い。又40 g 以上注射した者では総べて抵抗性が高くなつたが20~40 g では約半数20 g 以下では1/3で抵抗性を得たに過ぎない。又 S. M. Herrold 培地を用いて S. M. 抵抗性菌の増減状況を見ると1日に1 g づつ注射後30日近くなると10 ug/cc に対しての抵抗性菌が現われ次第に其数を増し中には100 ug/cc に抵抗する

菌も現われるのが多い。しかしながら総ての菌が抵抗を得るので無く其の一部が得るに過ぎない。

Dubos の培地の「アルブミン」の代りに血清、消化カゼインの代りに「ペプトン」を用いたが注射終了後は殆んど全例に抵抗性が增加して來た。空洞内注射例は総て1000 ug/cc までの抵抗性を得た。尚 S. M. 治療前の結核菌の感受性は S. C. C. では1.0~5.0 ug/cc Herrold は1 ug, Dubos 培地では0.3 ug/cc である。

S. M. 抵抗菌出現の臨牀的意義：私共の例では初回治療例では肺結核の予後と抵抗性菌出現との間には大した関係が無いようである。腸結核、喉頭結核は抵抗菌が喀痰中に喀出されても症状は改善されている。反之再治療例では総べてに抵抗性を得たが腸、喉頭結核を合併した例では認むべき効果を挙げ得た。即ち S. M. 抵抗性の出現は S. M. 治療効果を減するが其爲に疾病を悪化させる訳では無い。

結核性脳膜炎：小兒20人、大人12名の結核性脳膜炎患者に S. M. を用いたが、小兒では治療中死亡した者なく、良好不変者10名であるが、治療終了後死亡した者11名である。治療終了後6ヶ月以上の者では死亡3名、生存5名で、内2名は血行撒布症で S. M. の療法を受けている内脳膜炎を併発した者である。反之大人の結核性脳膜炎の患者は治療に依り幾分輕快した者5名あつたが治療終了後全部死亡し、わずかに1名生存しているに過ぎない。又小兒1脳膜炎患者の予後と S. M. 療法開始時期、治療法等には一定の関係が見られなかつた。治療終了後1ヶ年前後生存し、現在何等の症状を呈しない3名は何れも100~150 g 以上の大量の S. M. を筋注したが腰椎内に2~5 g を長期間にわたつて注射したに過ぎなかつた。

咽喉頭結核

i) 喉頭入口部に病巣ある14例で、輕症の者では発赤腫張は10 g 内外の S. M. でも消退するが、高度の発赤腫張、潰瘍のある者では40 g 使用しても余りよくならない。然し疼痛はよくなる。

(ii) 喉頭内部に病巣がある例16の内、輕症では発赤腫脹輕快し、嚥声は輕快したが重症では潰瘍面清淨となつただけで嚥声は不変であつた。

即ち S. M. は喉頭入口部の結核に最も有効である。

腸結核患者 29 名に就いて S. M. 療法を施したが 24 名は好轉し、3 名不変、2 名は悪化した。腹痛は概ね消失し下痢、不規則便は消失した。「トリブレー」反應は陽性から陰性に轉じた者は極めて少数で、X 線像が多少好轉した者もあるが大半は著変が無い。即ち S. M. に依り腸結核の症状は著しく改善される事を知る。

空洞内に直接 S. M. を注入した 14 例では全例で菌は減少するが後又増加する空洞も一度は縮小するが後大くなる。最も空洞が縮小した時に虚脱療法を行うのがよい抵抗性菌が喀出されるようになる事が欠点である。

S. M. の外科療法への併用

肺結核が滲出性の場合、腸喉頭結核の合併症ある場合等に先ず S. M. を與え外科療法に耐え得るようにする。又術後の撒布再燃防止肺切除後の合併防止に役立つ。

副作用：S. M. 療法を受けた 262 名中 66 名が副

作用を見たが其の内 50% は前庭機能障害 23% が皮膚炎発疹 18.6% 嘔吐であつた。

副作用出現と使用量との間には必ずしも一定の関係が無いようである。

S. M. の諸臓器に及ぼす影響：S. M. 療法を受けた者で死後剖検した者 8 例に過ぎぬが何れの場合も組織化傾向が著明であつた。

結論：S. M. は腸喉頭結核、結核性脳膜炎初期の滲出性肺結核に有効に働くが結核を阻止するに過ぎない。従つて結核の治療には従來行われた総べての治療を併用すべきである。S. M. の効果を充分發揮し得ぬ理由の主なる者は抵抗性菌の發生を促す事にある。他の薬剤との合併療法又は間歇投與法は此の欠点を補い得るものと想像されるが、今後充分な材料が入手出来、自由に研究が出来る機を待つて此の問題を攻究したい。

本講演を課せられた日置会頭に敬意を表すると共に材料の調査を託された東北大学医学部の内科、小兒科教室、国立宮城、秋田、玉浦療養所、国立宮城病院、左沢光風園其の他の病院の方々に謝意を表す。