

日本化学療法学会第2回総会一般講演要旨 II

昭和29年5月29日(第2日)

大阪大学医学部大会堂において

(58) 諸種新抗生物質の生物学的定量法に就て

大竹喜彦・村山蒔助・三沢幸福

東大物療内科

1) テトラサイクリン：試験菌としては、*Staph. aureus* 寺島株、*B. cereus*、枯草菌 P.C.I. 219 が適当と思われる。指示薬なしでは阻止帯前線がきれいに出来ないで、寺島株、*B. cereus* ではメチレンブルーを指示薬として用い、*B. cereus* ではブイオン 24 時間培養したものを 10 倍し、その 0.1cc を寒天 10cc に加えた。他の菌種の菌量は従来報告のとおりである。培地及び重層液 pH の影響をみると共に酸性側に於いて阻止帯が長く、共に pH 6.0 で一番長く出る。測定可能の限界は 0.025~0.1γ/cc である。血清、尿の影響は共に生理食塩水に比較して長く出る。血清を 10 倍稀釈しても影響は充分にとれないが、寺島株では尿を 20 倍すれば殆んどその影響を除きうる。

2) フラジオマイシン(ネオマイシン) 試験菌は枯草菌 K, *Staph. aureus* 寺島株がよく、指示薬を用いる必要はない。培地 重層液共に pH がアルカリ側で阻止帯が長く、pH 8.0 で普通培地を用い、0.04γ/cc まで測定可能である。血清、尿共に阻止帯が長く、それぞれ 10 倍、及び 50 倍すればその影響は除きうる。

3) ヴァイオマイシン：試験菌として枯草菌 P.C.I. 219 及び K がよく、培地 pH が低くでは高濃度しか測定できない。無食塩培地、重層液の pH を共に 8.0 附近にすれば最も低濃度まで測定可能であるが、この場合でも限界は 0.2γ/cc にすぎない。普通培地の pH を 8.0 にした場合は、3.12γ/cc までしか測定出来なかつた。血清、尿の影響。血清は対照に比して高濃度では低く、低濃度では阻止帯が長く、5 倍稀釈では、影響は除くことが出来ない。尿では対照に比し短く、50 倍すれば殆んど影響を除きうる。

4) ザルコマイシン

普通培地を用いては重層法では 500~600γ/cc までしか測定出来なかつた。種々の合成培地を用い、試験菌として *E. coli communior* を使用したが、重層法では 100γ/cc 前後、稀釈法では 150γ/cc 前後しか測定出来なかつた。重層法を用いた場合の阻止帯の出方から、より嫌気

的条件下に於いて効果的に作用するように考えられるので、 KH_2PO_4 、 MgSO_4 、味の素、Glucose、NaCl を含む 1.5% 寒天培地 10cc に、0.2% メチレンブルーを 0.1cc の割合に加え、更に重層液 (pH 6.0、磷酸緩衝液) 2cc に 0.5% KCN を 1 滴の割合に加えて測定すると、他の測定法に比して、遙かに低濃度まで測定出来た(43~21.6γ/cc)。但し、時により KCN の影響が強く現われるので、更に KCN の稀い濃度に就いて検討したい。寒天稀釈法を用いると、15γ/cc まで測定出来た。しかし、実際に血清、尿などの被検体に就いて測定していないので、以上の各測定法の良否については今後検討の上報告したい。

【追加】 鳥居敏雄(東大物療内科)

尿、血清、胆汁、その他臓器エマルション中の抗生物質を寒天拡散法で測定する時、常にそれら生物学的溶液の試験菌の阻止が抗生物質の吸着、拡散に対する影響を考えなければならない。従つて実施に際してはこの影響を除くため充分に稀釈するか、抗生物質の濃度がひくくて稀釈が出来ない場合には、抗生物質を含まない同一溶液で、標準抗生物質稀釈系列をつくつて比較定量すべきである。

(59) フラジオマイシン(ネオマイシン)、パシトラシンの帯培養法による定量、細菌のそれに対する感受性並びに耐性獲得に就て

星崎東明・大久保 晃

京都大学第二内科(菊池武彦教授)

フラジオマイシン(ネオマイシン)の定量には枯草菌 P.C.I. 219 株を用い、パシトラシンは黄色葡萄球菌 F.D.A. 株を用いた。いずれも帯培養法により定量した。細菌感受性検査は稀釈法によつた。耐性獲得方法はブイオンを用い、最高濃度に発育したものから 1 白金耳づつ次代に継代した。

実験成績

(1) フラジオマイシン定量：培地 pH はアルカリ性のほうに最も阻止帯が長い。溶液 pH も同様アルカリ性のほうに阻止帯が長い。菌量は少いほど阻止帯は長い。血清、尿いずれも生理食塩水に比し阻止帯がやや長くなる。本法により最低 0.3mcg/cc まで測定可能であ

る。温度に対しては比較的安定で、煮沸 60 分により約 10% の効力低下がみられる程度であつた。

(2) パシトラシン定量：培地 pH は酸性のほうに阻止帯が長い。溶液 pH も酸性のほうにやや阻止帯が長い。血清、尿いづれも生食水に比し阻止帯が長くなる。本法により最低 0.25 mcg/cc まで測定可能である。温度に対しては比較的不安定で煮沸 60 分により約半分以下の効力低下がみられた。

(3) 血中濃度 (人体)：フラジオマイシンについてのみおこなつた。筋肉注射では 1.0 g を投与し 1~2 時間で 30~40 mcg/cc に達する。これに対し内服の場合は血中濃度極めて低く、1.0 g 投与で最高 1.5 mcg/cc であつた。

(4) 細菌感受性検査：主として腸内細菌について感受性を検査したが、フラジオマイシン、パシトラシンに比し両者の合剤であるパラマイシンは抗菌力が大であり併用効果が著明に認められた。

(5) 耐性獲得：大腸菌、黄色葡萄球菌につきおこなつたが、パラマイシンが最も耐性獲得遅く、即ちフラジオマイシン、パシトラシン併用による耐性獲得抑制が認められた。

(60) 各種抗生物質の赤血球に対する吸着に就て

田坂定孝・真下啓明・黒田善雄

東京大学田坂内科

I) 目的：各種抗生物質 AM, CM, EM, PC, SM, TM の体内における分布、作用機序を究明するため、基礎的実験として人赤血球に対する吸着について試験管内実験をおこなつた。

II) 実験方法：濃厚な健康人赤血球生理食塩水浮遊液を作り、これを用いて各試験管内液量が 1 cc となるように 5 段階の赤血球稀釈系列を 3 列作り、これに 3 段階の濃度の薬剤溶液をそれぞれ 0.5 cc づつ加えた。十分振盪混和した後、遠心し、その上清中薬剤濃度を SM は枯草菌を、他の抗生物質は溶連菌 COOK 株を用い鳥居氏重層法により測定した。さきに用いた濃厚赤血球浮遊原液のヘマトクリット値から各試験管内赤血球容積を計算、さらに上清容積、赤血球内薬剤濃度を算出し、また標準液 (赤血球濃度 0 の試験管) の薬剤濃度を 1 とした場合の赤血球内濃度を赤血球吸着率として求めた。

III) 実験成績：

(1) AM：上清薬剤濃度は赤血球濃度に反比例し、赤血球濃度が大になるに従い薬剤濃度は低下する。赤血球内薬剤濃度は上清中濃度よりいづれも極めて高かつた。赤血球吸着率は赤血球濃度、薬剤濃度に関せずい

れも 1.3~2.5 であり、赤血球濃度の小さいほど吸着率は大であり、薬剤濃度の大きいほうが吸着率もやや大であつた。

(2) CM：AM とほぼ同じ結果を示した。

(3) TM：上清中薬剤濃度の赤血球濃度による変化は著明でない。赤血球内薬剤濃度はいづれも上清薬剤濃度より高かつた。しかし吸着率は 1.2~1.3 で比較的 low、赤血球濃度、薬剤濃度による変化はほとんど見られなかつた。

(4) PC：上清薬剤濃度は赤血球濃度が大きくなるに従い著明に高くなる。赤血球内薬剤濃度はいづれも上清薬剤濃度より低く 0 に近い。赤血球吸着率はいづれも 1 以下であり、赤血球濃度、薬剤濃度による影響は余り認められなかつた。

(5) SM：PC とほとんど同様であつた。

(6) EM：上清薬剤濃度、赤血球内薬剤濃度はそれぞれほぼ同値を示し、かつ赤血球濃度による変化も認められなかつた。赤血球吸着率はだいたい 1 であつた。

IV) 考按ならびに結論：

(1) AM, CM, TM は赤血球内薬剤濃度が上清薬剤濃度より高く、相当度の赤血球に対する吸着を認め、SM, PC では赤血球内濃度が上清濃度より低くほとんど吸着を認めなかつた。EM はこの関係が両群の中間に位した。

(2) AT, CM の赤血球吸着率は赤血球濃度が小なるほうが高くなる傾向がある。TM では赤血球濃度による吸着率の変化は認められなかつた。

(3) 各抗生物質とも薬剤濃度による赤血球吸着率の変化はほとんど認められなかつた。

(61) イソニコチン酸ヒドラジッドの組織浸透性について

佐川一郎・伊藤俊吉郎

京大結研

天竺ネズミの腹水中から分離した喰細胞に結核菌を喰させ、浸透圧を調節した。組成のやや異なつた 2 種の培養液中に 4 日間培養し、塗抹、染色、標本所見から各培地例で INAH が DSM より低濃度で細胞内菌の発育を阻止することを認めた。同時に同組成の培地 5 cc に湿量 1 mg の菌を接種し、2 週後の発育阻止濃度値を、細胞内発育阻止濃度値と比較した。各培地で INAH 10~25 倍、DSM 16~20 倍で両者の間に特に著明な差が得られなかつた。INAH が DSM に比し低濃度で細胞内菌の発育を阻止するが、試験管内実験による発育阻止濃度の比や培養操作中の物理的、化学的条件を考慮すればこの方法では INAH の細胞膜透過性の難易から組織浸

透性の様相を決定することは困難で組織培養に待たねばならない点が残されていると考えられる。

(62) ストレプトマイシンの臓器親和性について

大村 順一・小松須賀男

廣大泌尿科

偏側腎結核患者に DHSM 0.5g 筋注後、患腎摘出をおこない、その空洞内容物、及び皮質、髓質における SM 濃度を測定したところ、空洞内容物には SM は非常に乏しく、腎実質にはかなりの SM 滲透を認めるが、皮質、髓質に濃度差がみられた。そこでこういう相違を来す因子及び SM の滲透と腎組織との関係を知るために *in vitro* の実験をおこなった。偏側腎結核患者の摘出腎について、比較的健康な部分を皮質、髓質にわけて無菌的に採取し、これに 10× 量の生塩水を加えて乳剤を作り、その上清について (I) これに SM を加えて培地に重層したもの、及び (II) これを培地に加え、その上に SM を重層したものの 2 種類の実験であるが、実験法は鳥居 川上による重層法、使用菌は枯草菌 P. C.I. 219 株。対照として、乳剤を用いず、培地に SM を重層したものをとり、阻止帯の長さを 0.1mm まで測定、その対照との差をみた。各 3 例についての、対照との差の平均値をみると、Mark のほうが Rinde よりやや阻止帯長く、また (I) 乳剤作製直後、(II) 37°C 3 時間放置、室温 24 時間及び氷室 24 時間放置の 4 条件の中、24 時間放置で阻止帯やや延長。

次に海鼠、その各臓器に就いても同様実験を各 3 例づつ、計 6 例についておこなったが、SM+organ Emulsion を培地に重層した場合は organ による大差なく、organ Emulsion + 培地に SM を重層した場合では、脳、眼球、睪丸、精囊が他の organ に比し阻止帯長く、肝臓はつねに著しく短い。これらのことから、organ によつて、SM が培地へ滲透することを助長する因子、或いは枯草菌の発育を抑制する因子、また SM を不活性化する因子等の存在することが考えられる。

(63) 細胞内薬物濃度の意義について

豊島 滋・加納晴三郎

慶大薬化研・大日本製薬研

薬物の病源体に対する効果を考えるとき、薬物の細胞内濃度及びその薬物の細胞内に於ける分布状態を知ること、ウィルスのような細胞内増殖病原体に対する効果を考えるときには特に大切なことである。私共は抗ウィルス剤の研究に於いて出来る限り薬物の細胞内濃度を高めてその効果を期待し、その薬物の細胞構成成分の分割部

に於ける薬物濃度を測定した。始めに細胞膜透過性の主要な支配因子である A.T. Pase. ChE-ase の阻害剤並びにリポイド親和性物質を検索し、細胞膜に対する透過性を赤血球の溶血をモデルとして研究をおこない、Formoguanamin, Natrium azid, Prostigmin, Eserin, Desoxycholic Acid 等を見出すことが出来た。これらの透過性増強剤を配合し私共の日本脳炎罹患マウスについて抗ウィルス剤を投与したところ、あまりよい結果を期待することは出来なかつた。現在未だ私共の抗ウィルス剤は微量定量法が完全ではないので微量定量の可能な砒素化合物をえらび、この薬物による透過性の変化を追求した。正常マウスでは透過性増強剤を用いると明らかに砒素剤の脳内移行量の増大がみられる。次に日本脳炎罹患マウスでは日数の経過と共に透過性がまして、砒素の移行量が増加して行くのがみられた。そこで、高速遠沈器を用い、細胞の各構成成分に分割し、各々に於ける砒素量を定量するとミトコンドリア、核、ミクロゾーム等に砒素を検出出来なかつた。このことは砒素と抗ウィルス剤と同一に考えられないにしても抗ウィルス剤が有効でなかつたのは主要なウィルス増殖の場であると考えられるミトコンドリア、ミクロゾーム等への沈着がみられないためではなからうか。

(64) Benzyl Penicillin β -Diethylaminoethyl Ester Hydriodide (Leocillin) の臓器内分布

上田 泰・口羽二郎・中山脩郎・長谷川勢

慈大 上田内科

佐 野 新

慈大 神経科

Benzyl penicillin β -diethyl-aminoethylester hydriodide (Leocillin) について、次の諸事項を調べたので報告する。

(1) 血中濃度

6 名について 50 万単位を筋注して観察した。血中濃度の上昇はかなりの個人差が認められる。Peak は 1~2 時間目に見られるものが多いが、2~4 時間に見られるものもある。

(2) 喀痰中濃度

5 名について血中濃度との比較をおこなった。5 名中 4 名に於いて喀痰中濃度のほうが血中濃度より高い値を示した。最も濃度差の著しい例では血中濃度の 2 倍に達した。喀痰中濃度の Peak は血中濃度の Peak より早期に現われる傾向を認めた。

(3) マウスに於ける肺組織内濃度と血中濃度

マウスに Leocillin 5,000 単位を注射し、3匹を1群として時間おきに両者の濃度を比較検討した。肺組織内濃度は血中濃度に比べ1時間で約2倍の上昇を示し、健康と思われるマウスに於いても血中濃度以上の肺組織内濃度の上昇が見られた。

(4) 肺動脈血中濃度と上腕動脈血中濃度の比較

Leocillin の肺組織への移行の実態を知る1手段として我々は静脈カテーテル法を応用して肺動脈血液を採取、Leocillin 濃度を測定、末梢動脈血との比較を4名についておこなった。その結果、両者の間には著しい濃度差を認めなかつた。

(5) 脳組織内濃度

脳組織内への Leocillin の移行状況を、Prefrontal lobotomy を実施した際、採取の脳組織を用いて測定した。我々の測定した症例では脳組織内濃度は注射3時間後に於いて血中濃度に比し約2倍の高値を示した。

(6) 脊髄液内濃度

Leocillin の脊髄液内移行度は他の Penicillin 製剤よりも著しく良好であるとの SCHIMMEL 等の報告もあるが、我々の成績では人に於いては濃度は低く血中濃度に較べてもかなりの低値を示している。

(7) 犬に於ける脳組織、脊髄液及び血中濃度の比較

この3者の比較では脳組織に於いて最も高く、血液、脊髄液濃度の約2倍の濃度を示した。この際の血中濃度、脊髄液内濃度はほぼ等しい値であつた。

〔追加〕 藤本安男(京大菊池内科)

ラッテを用い、15,000 u/kg 与えた。PcG に比べ Leocillin は確かに肺内濃度が2~3倍高いが、脳内濃度は高くない。

〔追加〕 羽鳥俊郎(慶大内科)

我々も家兎に於いて Leocillin の臓器内分布濃度を検討し併せて結晶 G-Penicillin と比較したところ、2,500 u/kg では両者殆んど同様で肺組織でも、有意な差なく投与後3時間ではすでに認められず、時間的延長がなかつた。10,000 u/kg 以上にしたときにはとくに肺組織には高濃度に認められ時間的延長も認めた。我々は高濃度に Leocillin を投与した時に肺組織に親和性が生ずるものであると考える。

(65) 抗生物質の臓器内分布(第7報)

テトラサイクリン(アクロマイシン)

大久保渥・藤本安男・星崎東明

京大第2内科(菊池武彦教授)

Lederle 社製の結晶塩酸テトラサイクリン(アクロマイシン、以下 TC と略)を使用し、その諸臓器内濃度並

びに胆汁内排泄濃度を測定し、特にクロールテトラサイクリン(オーレオマイシン、以下 AM)、オキシテトラサイクリン(テラマイシン、以下 TM)と比較した。

I. 基礎的実験 (1) 濃度測定に関する諸条件の影響: 余等が創案し実用している帯培養法(試験菌-枯草菌 P.C.I. 219 株)を用いて TC 濃度の測定をおこなう場合、阻止帯の長さは菌量が少いほうが長く、溶液の pH は 6~8 の範囲では大した影響はなく、培地の pH は 6>7>8 の順に酸性側が著明に長くなる。血清、尿を溶媒とすると若干短縮し、測定可能最低限界は 0.05~0.1 mcg/cc である。

(2) 熱に対する安定性: 50 mcg/cc 以下の低濃度水溶液(pH 7 の緩衝液)は 100°C、30 分で若干活性が低下するが AM, TM より安定である。

II. 臓器内分布: 白鼠に 1 mg/g を筋注して後逐時的に瀉血致死させ、既報の方法により全血並びに諸臓器内の濃度を測定した。予め回収実験により臓器乳剤の影響を補正した(回収実験では肝、脳乳剤による活性度の低下がかなり著しいが、その程度は AM より少く TM に近い)。

血中濃度は 15' 後既に 11 mcg/g で以後 24' まで 10 mcg/g 程度を維持する。臓器では腎に終始最も多く、肝は遅れて上昇し 6' 以後はほぼ腎に一致し、肺はほぼ全血に近く、脾、筋はこれよりやや低い。諸臓器内濃度は一般に 24' まで低下しない。この成績を既報の AM, TM のそれと比較すると濃度の高さは一般的に TM>TC>AM であるが、その上昇は TC が最も速かである。諸臓器の濃度順位は3者類似している。

III. 胆汁内排泄: 50 mg を静注した家兎の総胆管から胆汁を時間的に採取し濃度を測定した。予め胆汁による回収実験をおこない、補正した(胆汁による活性の低下度は TM より強く AM に近い)。TC は 10~30' 後から胆汁中に現われ、急激に上昇し、1' 前後に 17~37 mcg/cc となり、以後も比較的高濃度を持続する。即ち TC は AM, TM より速かに高濃度で排泄される。

以上のとおり、TC は、これと類似の化学構造を持つ AM, TM に較べて、諸臓器内濃度の上昇速度が速く、また、胆汁内排泄も速かである。

(66) 人体に於ける抗生物質の胆汁内排泄

藤本安男・大久保渥

京都大学第2内科(菊池教授)

実験方法: 1例の胆汁嚢の患者に於ける以外は十二指腸ゾンデを用い、Pc, SM では先ずゾンデを嚥下させ、胆汁が出始めてから筋注し、其他は予め抗生物質を内服

させ、5~6 時間後にゾンデを嚥下させ、硫苦を注入して胆汁を採取した。測定法は枯草菌を用いる帯培養法によつたが、胆汁及び硫苦のみでも阻止帯が約 10 mm 位出るので、Pc, SM 例及び胆汁瘻 (CM) は投与前の胆汁を対照とし、其他の場合は阻止帯が 10 mm 以下の時は抗生物質の濃度を零とした。なお同時に肝臓機能検査を併せ実施した。

実験結果：(1) Pc—第 1 例は肝炎で複合水性 40 万注射後 40 分から血中から高濃度に出た。肝機能は炎症反応がある。第 2 例は胆嚢炎で水溶性 10 万筋注後 55 分から血中濃度より高く、肝機能は正常である。両者とも胆汁流出状態は正常である。(2) SM—第 1 例は肝膿瘍で肝機能は強い炎症反応があり、毎 12 時 1 g 筋注し、第 2 例は胆嚢炎で肝機能はほぼ正常で、0.5 g 筋注した。両者共胆汁中濃度は血中に較べて極めて低かつた。第 3 例は肝炎で 1 g 筋注後 50 分に一過性に血中から高濃度に証明した。3 例とも胆汁流出状態は正常であつた。

(3) AM—胆石症に 2 回実験した。0.5 g 服用後 4~6 時間にわたり共に血中濃度より低かつた。肝機能、胆汁流出状態はほぼ正常であつた。第 3 例は胆石兼敗血症で、肝機能は強い炎症反応を呈し、胆汁は B 胆汁が出ない。0.5 g 服用後 10 時間目の A 胆汁には血中から遙に高濃度に証明した。

(4) TM—第 1 例は肝デストマ症で肝機能著変なく、0.5 g 服用後数時間血中から高濃度に排泄された。第 2 例は胆石症で、0.5 g 服用後 6 時間目位には血中から高値を示した。肝機能、胆汁流出状態は正常であつた。

(5) CM—第 1 例は胆汁瘻の患者で 1 g 服用後常に血中から高濃度に出た。第 2 例は肝デストマ症で、0.75 g 服用後、B 胆汁では血中より高く、其他は大体血中濃度位であつた。肝機能、胆汁流出状態は正常。(6) EM—3 例共胆石症で胆汁中に極めて高濃度に証明した。肝機能、胆汁流出状態は正常。(7) MM—2 例とも胆石症で胆汁中に極めて高濃度に証明した。肝機能、胆汁流出状態は正常。

考按並びに結論：既に報告した様に吾々の家兎に於ける実験で、Pc, CM は若干濃縮されて排泄され、SM は非常に低濃度であり、AM, TM は初期は低いが漸次血中濃度に近づき血中濃度前後の値をとる。EM, MM は非常に高濃度に排泄されたが、今回の人体実験の結果もよく之に一致し、又諸家の報告とも大体一致する。即ち、Pc は若干血中濃度よりおくれるが濃縮されて排泄し、CM も血中より高濃度に出る。SM は一般に血中より遙に低濃度である。AM は 1 例のみ血中より高濃度に証明したが、他の 2 例は低かつた。TM は血中濃度より高い。CM, MM は共に血中濃度に較べて極めて高濃度に証明された。

(67) 抗生剤の腎排泄に関する研究 (続報)

上田 泰・口羽二郎・中山脩郎・長谷川勢

慈大 上田内科

抗生剤の腎排泄に関して今回は次の二つの事項を報告する。

(1) 新 Penicillin 製剤の腎臓からの排泄抑制

Penicillin の腎臓排泄様式は p-アミノ馬尿酸に酷似しており大部分は尿細管から排泄される。Carinamide (4'-Carboxyphenylmethane sulfonanilide), Benemid (p-(di-n-propylsulfanyl) benzoic acid) 等の尿細管排泄抑制剤使用による結晶 Penicillin G の排泄抑制の実態は既に報告したが、今回は N, N'-Dibenzylethylene-diamine dipenicillin G (Bicillin) 及び Benzyl penicillin β -diethylaminoethyl ester hydriodide (Leocillin) について Carinamide, Benemid の作用状態を検討した。

まず対照として結晶 Penicillin G について見ると、Benemid 使用例は非使用例に較べ血中濃度の上昇、Clearance 値の著るしい低下が見られる。この現象は Carinamide に関しても全く同様である。

Bicillin の Oral suspension を使用してこれに Carinamide を用い、非使用時の場合とを比較すると、使用例に於いて著しい血中濃度の上昇を認めその最高値は非使用時に比して 2~3 倍に達し、かつ長時間かなりの高濃度を維持した。Leocillin はその尿中排泄が他の Penicillin 製剤に比して低いと云われている。我々は Benemid を使用してその排泄抑制状況を観察した。同一症例に於て Benemid 使用時の血中濃度は非使用時の対照に較べて注射 1~2 時間後から著しい高値を示し、6 時間後に於てもなお高い血中濃度を現わし、著明な排泄抑制のあることを認めた。

以上の成績から、新しい Penicillin 製剤である Bicillin, Leocillin の腎排泄様式は結晶 Penicillin G と同様であり、Carinamide, Benemid により排泄を抑制し確実に血中濃度を上昇させることができ、本剤の特長を更に進展させることも可能であると思われる。

(2) 各種抗生剤の Clearance 値

Clearance 値は Oxytetracycline (Terramycin) 及び Tetracycline (Achromycin) について測定した。被検者はすべて健康成人で測定方法は前回同様点滴静注法により実施した。

Terramycin の Clearance 値は 59.3 cc/min, Achromycin は 25.8~34.2 cc/min の値を得た。

今日迄に我々が測定した主な抗生剤について Clearance 値の大きなものからその平均値を挙げれば次の如くなる。

Penicillin 636.0 cc/min, Streptomycin 65.6 cc/min, Terramycin 59.3 cc/min, Achromycin 30.0 cc/min.

(68) イソニコチン酸ヒドラジドの吸収, 排泄, 分布並にその消長に関する研究 (続報)

松 田 光 義

大阪市立医科大学 石井内科教室

昭和 28 年 7 月 5 日, 本学会第 1 回総会に於いて, イソニコチン酸ヒドラジド投与後の血液, 腎臓液中濃度, 尿中排泄及び家兎臓器内濃度の消長について報告したが, 今回は胸腔及び腹腔内滲出液, 濾出液中濃度及び家兎胆汁内濃度の消長について, 前回と同じく RUBIN 等のブroomチアン法により測定し血中濃度と比較した結果を報告する。

1) INAH 200 mg 経口の投与後 1~2 時間で滲出液, 濾出液とも最高値に達し, 滲出液では 7.1 γ , 濾出液では 3.1 γ の値を得たが時間の経過につれ徐々に減少し 12 時間後には殆んど認められなかつた。両者とも血中濃度に比較すると低い値を示したが, 滲出液中濃度と濾出液中濃度の平均値を比較すると滲出液中濃度のほうが遙かに高い値を得た。

2) 胆汁内排泄実験は, 家兎を用い輸胆管に, ビニール管を挿入し, 胆汁を自然に流出させ, 各時間内に於ける胆汁 1 cc 中濃度及び排泄量を測定した。

INAH 30 mg/kg を家兎に皮下注射後, 各時間内に排泄された胆汁 1 cc 中濃度は, 2 時間以内に最も高い値を示し, 7.9~15 γ でその後時間の経過につれて, 次第に減少し 12 時間後には, 1 γ 前後まで減少した。

12 時間内に胆汁中に排泄された INAH の量は, 0.357~0.205 mg で, 投与量の 0.47~0.27% であった。

血中濃度との比較は, 胆汁内濃度は早期に於て, 血中濃度より僅かに高い値を示しその後血中濃度と同程度の濃度で徐々に減少するのを認め, INAH は若干濃縮されて胆汁中に排泄されるものと思われる。

(69) Thiobarbituric acid test による混合 Sulfa 剤の吸収及び排泄に関する研究

李 建 星

慶応義塾大学医学部外科教室 (島田教授)

Sulfadiazine を Thiobarbituric acid で特異的に定量し, 之を指標として混合 Sulfa 剤の吸収及び排泄について調べた結果を結論的に述べる。基礎的事項について, (1) LAMBERT の法則。0.5~8.0 mg/dl が直線を示し, LAMBERT の法則に従う。(2) 濃度の時間的変動。1~4 mg/dl が時間的に最も安定している。(3) pH と時間の相関。pH 1.3 以下は完全に反応するまでに時間を要し, pH 1.7 以上では反応後の拡散, 退色が著明である。反応度合は pH 1 から pH 2.5 までは次第に強くなり, pH 2.5 以上では再び弱くなる。pH 及び時間の変動に対して最も安定で比色定量に適した pH は 1.4~1.6 である。(4) 鋭敏度。0.001 mg/dl の吸光係数は 0.005 以下で之は photometer の許容変動範囲であるから誤差問題を考慮に入れないければ 0.02 mg/dl 程度が定量し得る最低濃度である。(5) 血清操作。除蛋白による稀釈を出来るだけさけるため, 血清 1 cc に 15% トリクロール醋酸 1 cc を加えて行う。後 2,500 回転, 7 分間, 遠心沈澱し, 上澄液 1 cc を採り, 1N HCl 1 cc, Thiobarbituric acid 8 cc を加え, 熱湯で 60 分加熱する。加熱後室温で 30 分間放冷し, この間に蒸留水で 10 cc に補正後, 遠心沈澱 (2,500 $\times$ 回転, 5 分間) して析出した結晶を除去し, Filt. No. 52 にて比色定量する。之の操作で最終 pH は 1.5 前後となる。(6) 尿の場合は尿 1 cc に蒸留水 8 cc, 15% トリクロール醋酸 1 cc を加えて, 稀釈, 除蛋白, pH を調製した後, その 1 cc を用いて血清の場合と同様に処理する。正常尿では呈色反応しないが, Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen, acetone 等による着色が本 Test を妨害する。尿中濃度が高い場合は尿 0.5 cc を用いて稀釈度を高くして 0.5~8.0 mg/dl になるようにする。斯様に操作して比色定量すると, 同一試料では Diazo 化法の総濃度によく一致する。特定な体内代謝をする場合が時にあるが之は尿を 1 週間位室温で放置還元すればよい。次いで混合 Sulfa 剤としてよく用いられる Sulfamerazine, 溶解度の極めて高い Isoxazin 及び特殊混合成分として Marbadal の各 2 g を Sulfadiazine 2 g に混合内服させ, Thiobarbituric acid test で Sulfadiazine のみを特異的に定量して Sulfadiazine 2 g 単独内服時と比較すると, Sulfadiazine の血清中濃度は Peak に達する時間は変化しないか, 又はおくれるが速くなることはない。吸収量は増加, 不変, 減少する場合があるが時間的にも吸収量に於ても共に変化しない例はない。即ち何等かの形で影響をうけると考えられる。且つ溶解度の高い Isoxazin 混合が時間的ずれも著明で吸収量も常に Sulfamerazine 混合に比して高く, Sulfadiazine のうける影響が混合する Sulfa 剤の溶解度に関係があるように