

略す)及びイソニコチンヒドラジッド(以下 INAH と略す)の併用療法は、諸家によりその優秀性を認められているが、吾々は SM 1g, INAH 236 mg の化合物アイナマイシン(科研製)を週 2 回の筋注で、軽症の肺結核症 10 例を外来で治療し、未だ使用期間は短いがかなりの効果を認めたので、ここに中間報告する。

1) 血中濃度 上記の量の本剤を 1 本筋注した時の SM 及び INAH の血中濃度を 5 例について測定したが、SM は 1~2 時間で最高となり、その濃度は 12.58 γ ~40 γ /cc で、24 時間まで 0.3 γ /cc~0.9 γ /cc 認められ、INAH は 1~2 時間で最高となり、その濃度は平均 3.15 γ /cc で、1 例にのみ 24 時間後に於ても 0.2 γ /cc を証明した。

以上の結果は、SM, INAH をそれぞれ単独に注射した時の諸家の成績と略々同じであった。又 1 例ではあるが同一例に於てアイナマイシン筋注と INAH 0.2 g 服用時の INAH 血中濃度を比較したが、前者のほうが高濃度で長時間持続した。

2) 臨床成績 レントゲン所見で改善したものは 7 例、不変 3 例であるが、その中 2 例は治療開始前に化学療法的好適例とは思えなかつたものであつた。喀痰培養陽性例は 2 例で何れも 2 カ月以内に陰性化した。体重及び食欲については改善したものは半数に及ばなかつたが、1 例に於て体重の著しい添加を認めた。赤沈は治療前促進していたものはすべて速かに正常化した。ツベルクリン反応、肺活量についても治療前と治療中に検したが著変はなかつた。副作用としては自覚的にも殆んど特記すべきものもなく、他覚的に検した血圧、尿に於ても変化を来したのもなく、何れも治療続行中である。

(10) Phenazine 系化合物の結核菌阻止力

東大物療内科 川上保雄
東大薬学科 吉岡一郎

Phenazine 系化合物 36 種の結核菌阻止力を検した。試験菌 H₃₇Rv, 使用培地, 川上半流動寒天培地。結果を要約すると、Phenazine 核の種々の位置に -OH 基を置換したのみでは、1 の位置に -OH のついたものが僅かに阻止力が高いのみで相互に大した阻止力の差が見られない。N の位置に O を結合したものは、mono より di-N-oxide のほうが阻止力強く、di-N-oxide に 1 の位置に更に -OH のついたものは最も強く、0.026 mg/dl で完全阻止を示す。然し -OH が更に他の位置にも置換せられると、その阻止力は反つて低下する。その低下の度合は同一 Benzol 核の置換体、例えば 1.2, 1.3, 1.4, 2.3 等の Dihydroxy 置換体は最も大きく、1.6, 1.7, 1.8 等の -OH 置換体は尙相当の阻止力を示し、特に 1,6 Dihydroxy phenazine-di-N-oxide(Iodinine)は 0.04 mg/dl 程度の阻止力を示す。1-Hydroxy 6,7-benzophenazine の如きものも 0.1 mg/dl 程度の阻止力を示すがこの化合物の di-N-oxid は合成が困難である。CH₃O-置換体は -OH と略同様の力価を示す。

1-Carboxylic acid 置換体又は其の ester や hydrazide はあまり阻止力が強くない。

尙此等化合物は大腸菌に対しては大なる阻止力を示さず何れも 10 万倍以下であるが、1-Hydroxyphenazine-di-N-oxide は *Candida alb.* に対し約 140 万倍(0.07

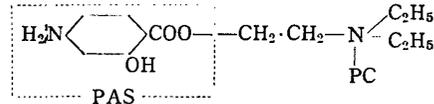
mg/dl), *Staph. aur.* 寺島に対し 50 万倍の阻止力を示す。尙これら菌に対しては上述結核菌に対する構造上の關係は著明でないが、1.7 又は 1.8 Dihydroxy, di-N-oxide 置換体は夫々 100 万~50 万倍で *Staph. aur.* 寺島を阻止した。

1-Hydroxyphenazine-di-N-oxide の毒性は左程大きくはないようで、マウスは 450 mg/kg の経口投与に堪えた。

(11) Hydroxyprocaine-Penicillin の抗結核菌作用

慶大医・細菌 牛場大蔵・阿部逸夫
慶大医・内科 五味二郎・増井準治
佐伯孝男・伊藤信也

Hydroxyprocaine-Penicillin は下の如く、procaine の ortho-位に OH 基がついたもので、ベンゼン核の部分は即ち PAS に他ならない。このものはすでに 1952 年以來ドイツではストレプトマイシン(Sm)と混合して、



“paratebin”なる商品名で市販され(Grünthal 会社)、実験的にも臨床的にも結核症に有効なことが報告されている。

われわれは化学研究所で合成された Hydroxyprocaine-Penicillin-G(HPP)の試験管内抗結核菌を試験した。使用菌株は H₃₇Rv 株、培地は 10%血清加 KIRCHNER 液体培地とし、37°C 2 週間で判定した。薬剤は HPP の外、penicillin を除いた Hydroxyprocaine-HCl(HP)をも用い、何れも濾過滅菌した。

抗菌試験においては、HPP 及び HP 共に 1 mcg/ml で完全発育阻止を示し、これに対し procaine-penicillin-G では 300 mcg/ml でも菌は旺盛に発育した。

ついで PABA との拮抗作用をみた結果、HPP, HP 共にその 100 mcg/ml は PABA 5 mcg/ml によつて、また 10 mcg/ml は PABA 2 mcg/ml によつて拮抗された。この時 PAS は 100 mcg/ml が PABA 20 mcg/ml により、10 mcg/ml が PABA 5 mcg/ml によつてそれぞれ拮抗された。

HPP と Sm との協同作用はかなり著明で、Sm 0.5 mcg/ml の存在においては HPP 0.03 mcg/ml まで完全発育阻止を示した(Sm 単独では 1 mcg/ml で完全発育阻止)。

(12) Proteus 菌による脳静脈洞血栓症の 1 治験例

佐藤達吉・中西良・須知仁
東京都立駒込病院

Proteus 菌の Sepsis を伴う脳静脈洞血栓症に Penicillin を投与し、治療した 1 症例につき報告した。

1) 血流中及び中耳耳漏より *Proteus* 菌 2 株を分離し、生物学的性状により *Proteus mirabilis* であることを認めた。

2) *Proteus* は Chloramphenicol に感受性 25 γ /cc であり、Penicillin には 6.25 u/cc であつた。

3) 臨床的にも Chloramphenicol はで効果を認めず、Penicillin に著効を認めた。

(13) 術後腸球菌性敗血症にアイロタイシンの奏功せる1例について

関根迪式・牛久忠彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

この患者は54歳の男子、当病院外科にて後腹膜腫瘍の診断で入院し、全身麻酔の下に手術を施行し、右腎臓剔除し、盲腸及び上行結腸切除をおこなつて後腹膜腫瘍を剔除し、廻腸、横行結腸を端々吻合して手術を終つた。手術後PCとSMによる化学療法を施行したにもかかわらず、術後7日目より37°C~40°Cに及ぶ弛張熱を繰返し、諸種の検査を反覆したがその熱源が判明せず、術後30日目に到り、動脈血培養により腸球菌を証明し、漸く腸球菌性敗血症の診断が下されたものである。

その間に用いた化学療法は総計PC150万単位、SM14.5g、オキサジン81g、TM22.2gであるが、全然その臨床的効果を認め得なかつた。然るにErythromycin (Ilotycin)を400mg宛6時間毎に経口投与した後はその効果は顕著で、使用後48時間目には体温は37°C以下となり、以後数回にわたる血液培養によつても菌を証明し得なかつた。用いたIlotycinの総量は28日間で44.8gであるが、この間特記すべき副作用は認められなかつた。そもそも腸球菌は各種抗生剤に対して強い抵抗を示し、又腸球菌による敗血症は屢々その再発を来すことがあり、化学療法中止以後にその再発の為に死亡した症例が諸家によつて報告されて居り、その治療は化学療法の発達した今日に於ても困難であるとされている。

EMは各種抗生剤に比し、腸球菌に対し比較的強い抗菌力を示すことが明かにされて居り、その感染症に対しては一応試みるべき薬剤と考えられるが、吾々の症例に於てはIlotycinに対し0.6g/ccでその発育を阻止され、臨床的にも充分その効果を認め得た。吾々は手術前3日間にわたりフタリジン1日10g計30gの内服を施行しているにも拘らず、手術後腸球菌による敗血症を招来したものであるが、手術後の感染予防、特に口腔、腸管及び泌尿生殖器等の手術前には適当なる化学療法剤を投与し、術後感染の危険を未然に防止しなければならぬことを痛感する。以上、吾々は後腹膜腫瘍手術後に腸球菌性敗血症を惹起し、Ilotycinにより治癒せしめた1例を報告した。

(14) ペニシリンによる手術創感染阻止の実験的研究

石井良治

慶応義塾大学医学部外科学教室

富一郎

国立塩原温泉病院

家兎を用いペニシリン(PC)による感染阻止の実験的研究をおこなつた。即ち、成熟家兎の背部に皮切創を作り、慶大外科にて分離した黄金色葡萄球菌(青木株)のブイオン培養菌液を創内に塗布絹糸で縫合して実験的に汚染手術創を作成した。家兎を4群に分け、各群別に1,000u/ccの水溶性PCを1万u/kg(1日1回)、2万

u/kg(1日4回)、5万u/kg(1日1回)、5万u/kg(1日4回)の割合で毎日大腿筋に2日~7日間注射した。

実験の経過中3,5,7日目の3回創内よりの材料をブイオン培養すると日数の経過と共に集落数は減少するが全例より起炎菌を検出し、線維化して治癒の状態にある組織中にも尙菌が存在する。

病理組織学上低単位PC投与の場合は広範囲に蜂窩織炎状となり、限局した場合創底を中心として深く筋層に沿つた膿瘍を形成する。高単位のPCを投与した際はこれに比して浅在性であり、外部と交通性の潰瘍を作る場合もある。一方、新生上皮の完成は内部の限局した病巣の状態と一致せず、内に大膿瘍を形成しながら、上皮の完成している場合もあり、必ずしも上皮の完成が治癒と一致しない。

各群を通じてPC投与5日間を境としてその後の所見と著明な差異があるが、特に高単位のPCを5日以上投与した創は何れも膿瘍を形成せずにする。炎症細胞並びに線維母細胞の消長、間質の炎症浮腫、炎の限局化等の所見より見て、初期に高単位のPCを投与したほうが有効である。換言すれば、PCが特に有効である細菌の増殖期に菌が打撃を受け生体防禦反応の著明な時期に菌が発育増殖しないならば組織は線維化がおこなわれて炎症は治癒機転をとるものであり、術後早期に出来るだけ高単位PCを与え、その後少くとも5日間は引続き高単位のPCを投与する必要がある。これは治癒後の創内より尙菌を証明し得る事や、日常臨床的に低単位PCを連用しても抜糸後並急性に化膿をみる事等によつても推察出来る。

(15) レオシリンその他のペニシリンの眼内移行について

徳田久彌・近藤有文

東大分院眼科

次の4PC製剤について、家兎に体重3万u/kg筋注して前房内移行をみた。

(1) バイシリン・ゾル

注射後24時間迄0.05u/cc前後を維持し、特にピークは認められない。人眼9眼について体重1万u/kg、3万u/kg筋注すると、全例に於て0.1u/cc以上を示さない。

(2) レオシリン

3時間目の0.2u/ccがピークで、9時間で測定不能となる。同時に採つた髄液も各時間共殆ど測定不能で、特に髄液・前房水に移行し易いとは思えない。

(3) 油性ピリミジンPC G2号

油性プロカインPCに比し、ピークは高いが遷延度は僅かにおとつている。

(4) ポリビニールアルコールを分散剤とした油性プロカインPC

濃度はアルミニウムモノステアレートの場合よりやや高いが遷延度は同じである。

即ち、バイシリン・ゾル、レオシリンは前房内移行量が低いため、かなり大量用いるのでなければ、それ自体のみをもつて眼の感染予防や治療に用いることは不安であるが、ピリミジンPC、ポリビニールアルコールを用

いた油性 PC は共に以前の同種の製品に比して少しも遜色なくかえつて優れているとさえ思われる。

(16) ロイコマイシンについて

明石哲二・金児克己・池本秀雄・進藤秀雄
東大美甘内科

ロイコマイシンにつき、本年初頭以来、内服を主とし、静注剤、軟膏、アセチル化された製剤（懸濁用）などにはふれずに、臨床試験した。但し、静注剤を数回使用したが著明な副作用をみていない。

分離直後の菌3種、黄色ブ菌、白色ブ菌、 α 連鎖菌について、ロイコマイシン、PC、それぞれ、0.625, 0.16 u, 10, 100 u, 0.16, 2.5 u の感受性をみた。

今回の濃度測定の一部に、京都第2内科の帯法にヒントを得た測定盤を用いた。定差図を画くに使用した値は、10, 2.5, 0.625, 0.16 に対して、9.125, 4.775, 2.225, 0.5 mm である。誤差範囲は、 $\theta_1(10)$, $\theta_2(2.5)$ がそれぞれ、23.5%, 13.9% でやゝ大きい。しかも、低濃度に於て誤差範囲の小さいのは、我々の常識と矛盾するが、これは、東大物内のペニシリンに於けるものと同一の傾向で、阻止帯測定の際その長さが、小さいもの程端数が省略されるためと思われる。

第1回試作錠剤の尿中排出率は80%, 半割すると15%である。ロイコマイシン錠剤の吸収排泄は尿中排泄率平均2.7%, 血中濃度最高平均0.5 mcg/cc, 尿中平均10 mcg/cc で尿中の菌は別として、不十分である。連続投与すると尿中約50 mcg/cc 迄上り、血中0.9, 排泄率6.6%となるので、或る程度の体内蓄積或は組織への吸着が予想され、静注などの場合副作用は厳格に観察されなければならぬと思う。

ロイコマイシン試作カプセルの吸収排泄は排泄率4.5%で、比較的高く、次の粉末十二指腸注入より高いので、胃液の影響に対する考え方を改めなければならないと思う。

ロイコマイシン塩基粉末の十二指腸注入の排泄率は3例平均0.32%で、血中は唯1回0.35に上つたのみで、上記の何れよりも低い。従つて吸収排泄の悪いのは、ロイコマイシン塩基の本質と考える。ロイコマイシンによるアレルギーの1例（好酸球の増減）以外は、今迄のところ他例に副作用を認めない。ロイコマイシンについては、内服懸濁用その他の誘導体に期待がかけられる。

(17) 新抗生剤ロイコマイシンの臨床使用経験について

三方一沢・勝 正孝・大貫寿衛・佐伯孝男
慶大内外科

北里研究所創製の新抗生剤ロイコマイシンの静脈内注射用製剤及び経口用錠剤を12例の患者に応用した臨床成績について報告する。

患者は亜急性細菌性心内膜炎3例、感染症と思われる発熱患者3例、発熱を伴つて感染を合併した、白血病、再生不良性貧血、肝癌各々1例、胆嚢炎1例、脳出血後の片麻痺に褥創を合併したもの1例である。その他にリウマチスと思われる発熱患者1例にも使用した。

新しい製剤であるので、副作用の発現を恐れて、始め

は1日量200 mgの少量を用い、後400 mg, 600 mgから更に1,600 mg, 1,800 mg等の比較的大量を用いた。投与方法としては、静注、錠剤の経口投与及び両者の併用をおこなつた。

臨床効果は、比較的少量でも有効なものもあり、相当量を用いても効果のないものもあるが、近時抗生剤濫用の傾向と共に入院前に諸種抗生剤による治療を受けて来るものが多く、為に病原菌検出が困難であり、適応の決定が著しく困難となつて居ることから、この点についてのみ判断は慎重を要すると思われる。

副作用が比較的少いことは本剤の特長となると思われ、400 mg 静注の際に、眩暈、頭痛を訴えたものがあつたのみである。

薬剤使用量は以上の症例のみからは決定し難いが、効果、副作用の点から考慮さるべきものであろう。

(18) ロイコマイシンに就いて

清島 茂 寿
東大泌尿器科

ロイコマイシン錠、静注剤及び標準ロイコマイシンを用い、細菌学的、臨床的検索を試み且泌尿器科疾患24例の患者に用いその治効を検した。

細菌学的検索は大腸菌3種、変形菌、緑膿菌及黄色葡萄球菌各1種計6株には稀釈法、コリネバクテリウム4株には平板法を用い、前者に就いては24時間、後者は48時間の判定で次の結果をえた。即ち、大腸菌の1株 (*Esch. coli communis*) は100 γ /cc で10時間迄完全発育阻止を見たが24時間では3株共に阻止作用を見ず、変形菌は100 γ /cc で24時間迄完全発育阻止、緑膿菌は100 γ /cc では発育阻止を見ず、黄色葡萄球菌は1.56 γ /cc で完全阻止、6.25 γ /cc 以上で殺菌的作用を見た。コリネバクテリウムは0.78 γ /cc で3株、3.1 γ /cc で4株が発育を阻止された。

臨床的検索では腸管よりの吸収は良好でなく且尿中出现も僅量にすぎなかつた。血中濃度は錠剤0.5~0.6 g 毎6時間投与で最高2~4 γ /cc 静注剤1 g 投与で7.0 γ /cc に達した。副作用は相当著明で24例中6例に下痢~軟便、1例に皮膚掻痒症を見た。

泌尿器科疾患に対しては、一般に下部尿路感染症には相当有効であり、急性淋疾11例中8例が1日1.2~2.4 g の投与で治癒、非淋菌性尿道炎9例中5例に治癒乃至軽快を見たが、上部尿路感染症には見るべき治験をえなかつた。

ロイコマイシンの投与方法は適応に対しては錠剤0.5~0.6 g 毎6時間投与が適当と考えられるが、非経口剤では症例が1例にすぎないが強い副作用が見られたので尙検討を要するものと考えらる。

(19) ロイコマイシンの臨床的研究(其の2) 臨床的観察並に血中及組織中濃度の消長に就いて

中沢 進・沼尾欣一・小川義市
昭和医大小児科

Streptomyces kitasatoensis Hata の作る純国産 Leucomycin(LM) を使用しての各種の実験並に小児急性感

染症 68 例の治療成績に就て述べる。

1. Penicillin 抵抗性葡萄球菌に対する抗菌性検査成績。18株を使用し、0.1~0.5 γ /cc で発育の阻止をみた。この感性変は Erythromycin (Ilotycin) のそれに類似している成績を得た。

2. 血中濃度の消長。(i), 家兎に LM 酒石酸塩を pro kg 100 mg, 200 mg を服用させ、100 mg では1時間から5時間迄証明され、200 mg では血中濃度は速かに高くなり 22~24 時間には証明されなかつた。(ii), 懸濁 LM を 10 人主に小児に就て夫々 100 mg 200 mg 内服させて、その血中濃度をみた。その結果、平均して 30 分後で 5.75 γ /cc, 3 時間後で 3.59 γ /cc, 4 時間後で 1.83 γ /cc を認めた。即ち、懸濁用 LM を服用しても明かに血中に LM の抗菌価が移行していることがわかる。

3. 組織中濃度の消長。家兎 4 羽を用い、懸濁 LM pro kg 100 mg 300 mg を服用させ 1 及 4 時間後に全採血して、その脳・肺・肝・脾・腎・胆汁・血液・混合唾液を取り、各々に就て定量した。その結果、此の程度の服用量では脳に移行を認め得なかつたが、胆汁には血液に比し非常に多くの移行を認めた。

4. 臨床成績。(i), LM 酒石酸塩錠を 11 の疾患 40 例に就てみた。1 回の使用量 35~300 mg 使用期間 2~10 日総量 350~9600 mg 使用成績は、その 29 例に著効を認めた。(ii), 懸濁用 LM は小児に就て 8 疾患 28 例に使用し 1 回量 50~100 mg, 総量 300~6,400 mg のうち、臨床効果は 25 例に認められた。

以上の各種検査成績並に臨床効果からして、今回新たに作られた LM は小児の急性感染症治療に対して有効な製剤であると思う。

(20) Chlorostrep について

金児克巳・明石哲二・池本秀雄・進藤秀雄
東大附属病院 美甘内科

Chlorostrep (Parke, Davis) は 1 カプセル中 CM 125 mg, DSM 125 mg を混有した製剤で、腸管内に於て CM と SM の相加作用によりその抗菌力をたかめ、各薬剤単独の場合起り得る耐性菌の出現の阻止を企図したものである。

我々は Chlorostrep の臨床的使用に先だつて CM, SM の試験管内併用効果を検討するため、*Coli*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Pyocyanus* を使用し倍數稀釈法により、CM, SM 単独及び併用時の感性を測定した。即ち、*E. coli* は CM 4.8 γ /cc, SM 35 γ /cc の感性を有したが、CM, SM の併用により、夫々遙かに少い濃度の組合せで発育が阻止され、CM, SM は相加的、或いは相乗的に作用することを認めた。又 *E. coli* の SM 耐性菌は SM に 700 γ >350 γ /cd の耐性を有するが CM には 9.3 γ /cc で交叉耐性のないことが認められ、少量の CM の添加により感性濃度以下の SM で発育阻止がみられ、その効果は相加的であつた。又 *E. coli* の CM 耐性株 (CM 500 γ /cc>250 γ /cc, SM 25 γ /cc) に対しては CM, SM の併用効果は余り明らかでなく、その効果は無関係 (indifferent) であつた。又 *Staphylococcus aureus* に対してはその感性 CM 9.4 γ /cc, SM 8.8 γ /cc であり、その併用は若干相乗的、或いは相乗的作用が認められた。*Proteus vul-*

garis (感性 CM 9.4 γ /cc, SM 35 γ /cc) は CM, SM 共に半量の濃度の併用で発育を阻止された。又 *Pseudomonas* に対しては CM 65 γ /cc, SM 50 γ /cc の感性があつたが、その併用効果は余り明瞭でなく、少くとも拮抗的でないといふに止まつた。

CM, SM の併用は菌株により、その作用効果は異なるが、我々の実験範囲では、その効果は相乗的、相加的、或いは無関係であつて、少くとも明瞭な拮抗作用は認められなかつた。

我々は Chlorostrep を 6 例の急性又は潰瘍性大腸炎に 1 回 1~2 カプセル宛 1 日 4 回内服せしめた。下痢は 1~2 日、便性の改善は 1~3 日で起り、その治療効果の顕著なるを認めた。

(21) 新抗生物質 Violacetin の試験管内、生体内作用に就いて (続報)

相磯和嘉・新井 正・栗原弘雄
森田吉郎・鈴木正己
千葉大学腐敗研究所

精製 Violacetin (750~1,000 mcg/mg) の製品を用い、前回の報告に引続き抗菌作用、毒性、薬理作用、吸収、排泄に就いて実験をおこなつた。大腸菌、サルモネラ、シゲラに属する数種の菌株は多くが 0.6~1.25 mcg/ml で阻止され、これは、ブドウ球菌、小球菌、枯草菌等のグラム陽性菌と略同様である。感受性の低い菌種はプロテウス、シュードモナスに属するものである。嫌気性菌も 12~24 mcg/ml で阻止される。抗カビ作用は 25~100 mcg/ml で阻止する程度である。pH 3.0 では加熱に際し頗る安定であるが 6.0 以上では急速に力価の低下を見る。マウスに対する急性毒性は LD₅₀ が静脈 56 mg, 腹腔 192 mg, 皮下 245 mg, 経口 1,750 mg, per kg である。家兎に筋肉内注射した場合、1 時間で血中濃度は最高に達し 60 mg/kg の注射では 40 d.u., 20 mg/kg では 15 d.u. の価が得られた。18 時間で血中に証明出来なくなる。尿中の排泄は急速且つ高濃度であり 60 mg/kg で 1 時間後に 6,400 d.u., 20 mg/kg で 400 d.u. に達する。12 時間で消失する。300 mg/kg 経口投与した場合には血中濃度は検出出来なかつたが、8 時間頃より尿中排泄が初まり 12 時間で最高 23 mcg/ml となる。24 時間後でも 11 mcg/ml 程度に認められる。摘出心臓、摘出腸に対する Violacetin の作用は心臓に対しては亢進的に、腸管に対しては抑制的である。

(22) トリコマイシン内服錠によるトリコモナス膣炎の治療 1 例報告

小野田 洋一
神奈川県立屏風ヶ浦病院

慢性淋疾と診断されこれ迄にペニシリン 660 万単位、マイシリン 26 本、オーレオマイシン 12 caps., ダイアゼン 16 g 等の投与を受け尙黄色帯下を主訴として来院した未亡人について検査をおこなつたところ、淋菌陰性、梅毒及軟性下疳症状もなく、カンディダ陰性であつたが無数のトリコモナスが膣液中に存在していたのでこの原虫による膣炎と診断し治療をおこなつた。