

高度感性の4段階に分け、これら菌株の他剤に対する感受性を都心病院、郊外病院、会社診療所の分離別に比較検討した。即ち、都心病院及会社診療所よりの分離株は大半がペニシリン高耐性株で、これらは又すべてストレプトマイシンにも高耐性を示し、クロルテトラサイクリンには約40%が耐性、テトラサイクリンには57%が耐性を示している。然しエリスロマイシン、ロイコマイシンには殆ど高感受性を持つている。又ペニシリンに対し感受性を有する菌株ではストレプトマイシンにのみは耐性を示すが、そのほかの諸剤には殆ど高感受性を有する。

他方、郊外病院よりの分離株ではペニシリン感受性株が多少多く認められ、又ストレプトマイシンにも感受性を有するものが30%に存し、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンについても感受性株の増加が目立ち、エリスロマイシン、ロイコマイシンには共に極めて高感受性を示す。

以上を総括すると、ペニシリンに高耐性を有する菌株は他の諸剤にも耐性を示し、ペニシリンに感受性あるものは他剤にも感受性を示す傾向がうかがわれ、又エリスロマイシン、ロイコマイシンにはすべての菌株が高感受性を有している如くである。

(3) 感性株と耐性株の耐性獲得状況の差異

上記の分離菌のうち、ペニシリンに対して感性を示す菌株と高度耐性を示す菌株との各々について、試験管内でペニシリンに対する耐性を獲得せしめると、感性株に比し耐性株では極めて早期且高度の耐性を獲得する。即ち、感性株では継代第3代で初めの感性濃度より僅かに4倍の耐性を得るに過ぎないが、耐性株では第3代で既に400倍に達し、第5代では早くも1,000倍に達する。これに較べ感性株では16代継代して漸く800倍の耐性を獲得するに過ぎない。

このことはエリスロマイシンについても同様で、又ストレプトマイシン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンについても程度の差は多少あつても、感性株に比して耐性株は早期に高度の耐性を獲得する傾向が全く同様にみられる。

(4) サルファミン 1,000 mcg/cc を常時培地に加えた際のペニシリン、エリスロマイシン耐性

上記分離菌について、その菌のサイアジン感性濃度1,000 mcg/ccを常に培地中に加えておき、ペニシリンを増量的に継代して前述と同じくその試験管内耐性獲得状況を観察してみると、ペニシリンのみによる耐性獲得の際に比し、その耐性獲得は低く、しかもある程度以上にはなかなか上昇をみない。即ち、サイアジンを培地に加えた際のペニシリン耐性は継代第4代で初めのペニ

シリン感性濃度より8倍の上昇をみるとにとどまるが、ペニシリン単独にては継代4代で20倍に達し、特に継代13代以後は急速に上昇して20代で1,000倍に達する。これに較べサイアジンを加えた際の耐性は継代7代で20倍に達してから以後上昇の傾向がみられていない。

このことはエリスロマイシンを用いて行つた同様の実験についても全く同結果が得られ、この際は特に一時的ながら感性の鋭敏化の傾向さえみられる。

以上のことは少くとも試験管内に於てサルファ剤と抗生剤との併用が極めて有効であることを立証するものと思われ、又この原因はサルファ剤とペニシリンその他の抗生剤との細菌に対する作用機序の相違がかかる効果を生む1つの重要な因子となつていゝものと考えらる。

(11) 細菌性赤痢に対する投生剤小量投与及び最近の赤痢菌抗生剤感受性について

新潟大学医学部桂内科 篠川 和 夫

新潟県下に於て分離せられた1953年以降の各種赤痢菌のChloramphenicol (CA)及びOxytetracycline (OTC)に対する感受性は、何れもわずかながら低下の傾向を示した。殊に1955年度では、CAに対しては3.13 mcg/cc以上が約半数を占め、OTCに比してやや著明であつた。この様に若干ながら感受性が低下して来ていることは、抗生剤投与法に於て、量的及び期間的關係と、更に治療後再排菌の検索が充分であるか否かが大いに関係していることが考えられる。この意味から再排菌の如何に重点を置き、1昨年以来細菌性赤痢患者に対し、種々の抗生剤小量投与法を実施し、総会に於ても報告したが、更に追究し得たので報告する。

対照例数及び菌型は総例数888名であり、その殆どがB群である。

投与型式はI~IV群までは年令別に、V群は3 mg/kgとし何れも1日3回分服6日間投与した。唯III群はII群の2日量を1日量とし投与日数3日間でII群の6日投与と比較した。IV群は従来の非小量投与群とした。これを体重50 kgの成人に換算した総量は夫々0.8, 0.6, 0.6, 0.5, 0.9, 4.0 gとなる。

各群の解熱に要した日数は夫々平均1.7, 1.5, 1.9, 1.7, 2.2, 2.2日であり、排便回数正常化に要した日数は夫々平均2.0, 1.9, 2.1, 2.2, 1.9, 3.2日、便秘恢復に要した日数は夫々平均2.5, 2.1, 1.9, 1.6, 2.1, 2.3日で何れも各群との間に特に差は見られない。

又排菌停止迄の日数は、夫々平均3.1, 2.8, 2.7, 2.9, 2.6, 2.9日、特に意義を見出し得ない。

次に排菌停止迄の日数と抗生剤の種類との關係についても特にその種類により差は見られない。

以上の成績より V 群迄の小量投与は、VI 群の非小量投与群に比し、臨床的には何等劣ることがないと思われ。

又小量投与法に於ける抗生剤の血中及び糞便中濃度は、Tetracycline (TC) 100 mg 1 回の静注では、その血中濃度は 30 分後で 10.0~7.5 mcg/cc を示し、糞便中濃度は 28.5~17.5 mcg/cc であった。又は体重 50 kg の成人に OTC, Chlortetracycline (CTC) TC 1 日量 100 mg、これを 2 回に分服させた 24 時間後の糞便中濃度は、OTC では 42.9~22.8 mcg/cc、CTC では 20.0~15.6 mcg/cc、TC では 20.0~13.6 mcg/cc であり、各時間の血中濃度は測定可能な濃度に達しなかつた。而して小量投与と非小量投与の同程度の臨床成績から考えて、細菌性赤痢に於ては必ずしも高い血中濃度保持を必要としないことが考えられる。

最後に排便停止後に於ける再排便の長期検索では、IV 群を除いて若干の陽性者を発見したが、検索者の割合から見て小量で 3 日間投与の III 群及び非小量で 3~4 日間投与の VI 群が、他の小量 6 日間投与の I, II, IV, V 群に比してやや劣ることを示す。即ち、小量でも長期投与を行えば、その再排便の成績では非小量投与に劣らないか、むしろ勝る成績であった。茲で他群とあるのは非小量投与法によつたものであるが、投与量及び期間は一定していない。

以上、細菌性赤痢に対する抗生剤小量投与法と非小量投与法との成績を比較検討し、更に何れの投与法に於ても、治療上並びに防疫上の立場からしても長期にわたる菌検索が最も重要であることを強調したい。

【質問】 北 本 治 (伝研)

血清の凝集価及び粘液凝集価については、検索しているか。

【回答】

粘液凝集反応については現在行なっていないが、今後追究してみたい。免疫方面については現在、喰菌現象等に手をつけている。

(12) 数種抗生物質の *L. icterohaemorrhagiae* に対する抗 L 作用

新潟大学医学部桂内科教室(指導 桂 重鴻)

吉 田 良 二

七員環化合物の Leptospira (L) に対する抗 L 作用については既に報告したが、これと比較検討する目的で 7 種の抗生物質につき、発育時期の差による抗 L 作用の変動を実験したので、これにつき報告する。

実験方法

1) 使用 L 種

使用した株は *L. icterohaemorrhagiae* で、本学細菌教室より分与を受け教室に累代保存せるものである。

2) 使用培地並びに培養法

培地には 1% 家兔血清加 KORTHOF 培地を用い、此を小型試験管に 2 cc 宛分注し、移植株を毛細管ピペットにて 2 滴宛加えて振盪混和し、35°C 孵卵器 5 日間、以後室温に放置して培養した。

3) 判定方法

所定時間に暗視野装置にて 10 視野の L の平均値を求め、対照の 80% 以下の場合を阻 L 作用とみなし、図(略)には点々を以て表した。又運動性を失うか溶解消失した場合を殺 L 作用とみなし、図(略)には前者を斜線、後者を黒塗で表した。

4) 供試薬剤

実験に供した抗生物質は Penicillin (P), Streptomycin (SM), Chlortetracycline (Aureomycin) (AM), Tetracycline (Achromycin) (ACM), Oxytetracycline (Terramycin) (TM), Leucomycin (LM), Erythromycin (Ilotycin) (LT) の 7 種で、AM, ACM は武田薬品、TM は田辺製薬、LM は東洋醸造より提供せられた Standard、他は市販品を使用した。

本実験

本法に於ける L の発育過程を大別すると、培養後 24 時間までは誘導期、5 日目までは増殖期、5 日以降は定常期となる。この各時期に於いて各薬剤の抗 L 作用を比較検討した。即ち、小型試験管に培地 1.8 cc 宛分注せる a, b, c 3 群の管列を作り、移植株を加え、a 群には培養と同時に(誘導期)、b 群には 3 日後(増殖期)、c 群には 5 日後(定常期)にそれぞれ 20 mcg/cc を出発点とした培数稀釈濃度となるべく、0.2 cc の薬剤溶液を添加し、以後発育 L 数並びに運動性の有無につき 15 日間観察した。

実験成績

15 日判定の殺 L 濃度を強力なるものより順にあげると次の如くなる。

a 群では P, LM, LT 共に 0.16 u/cc または mcg/cc であったが、P は 1 日で同濃度まで運動消失、2 日で溶解消失が認められた。LM, LT は 2 日で 10 mcg/cc まで運動消失、7~10 日で始めて 0.16 mcg/cc までの溶解消失がみられた。次は SM 0.31 mcg/cc で、2 日で同濃度まで運動消失、7 日で溶解消失が認められた。その次は ACM, AM, TM で共に 0.62 mcg/cc を示したが、ACM は 7 日で同濃度まで溶解消失を示したのに対し、AM は 15 日でも溶解消失は 1.25 mcg/cc に止つた。TM は AM に比し若干弱力であった。

b 群では SM 2.5 mcg/cc, ACM 10 mcg/cc, P 及び

LT は共に 20 mg で両者共に同程度の殺L作用を有していたが、他の TM, LM, AM は何れも 20 mcg/cc 以下の濃度では殺L作用はみられなかつた。然し此等の物質は 2~3 日頃までは他の物質より明かに高い阻L作用が認められたが、以後次第に不明瞭となつた。

c 群では殺L作用を示し得たのは SM のみで 2.5 mcg/cc であつたが、他の物質は何れも 2~3 日頃に僅かに阻L作用を示したにすぎなかつた。

総括並びに考按

L に対して抗生物質は、一般に分裂の初期に於いて最も強力なる抗L作用を示し、分裂の進行と共に著しく減弱すると言われているが、私の実験に於いても P, LM, LT は、誘導期には何れも 0.16 mcg/cc の殺L濃度を示し、就中 P は 1 日で同濃度まで運動消失せしめ、実験した抗生物質中では最も強力であつたが、何れも増殖期に於いては極めて弱力となり、定常期では殆んどみるべき作用は認められなかつた。又 ACM, AM, TM も誘導期には共に 0.62 mcg/cc の殺L濃度を示したが、増殖期定常期には前3者と同様極めて微弱なる阻L作用を示したにすぎなかつた。即ち、此等の物質、特に P は、実験した濃度の範囲では、分裂の初期に於いては殺L的に作用するものの如く思われる。然るに SM は誘導期には 0.31 mcg/cc の殺L濃度で、P より低い値を示したが、増殖期定常期には他の物質とは異り、2.5 mcg/cc の殺L濃度を示した。このことは操、北岡、BRUNNER 等が試験管内乃至動物実験に於いて述べている如く、SM は他の抗生物質に比し強力なる殺L作用を有するものと考えられる。

(13) 外科的感染症における *Micrococcus* の検討

特に術後感染について

慶応義塾大学医学部外科教室 児島秀行

外科的感染症における病原性ブドウ球菌の性状については従来各方面から検討されておるが、私は特に術後感染を中心として広義のブドウ球菌、即ち *Micrococcus* を分類し、その分布状態、病原性等について調査したのでその成績を報告する。

Micrococcus の採取は表(略)の如く手術場空中塵埃、手術野、外科的感染症より行い、BERGEY による分類を行なつた。表中 B) に属するものは採取されず、C) に属するものは嫌気性培養を行なわなかつたので、A) に属するものについて調査した。この中でも外科的感染に最も関係の深い第 IV 群の菌に注目し、I, II, III 群は一括して述べる事とし、又第 IV 群中、ゲラチン液化、

マンニット非分解の株は BERGEY に記載されていないが、ここではそのまま表示する事にした。

各採取法別の *Micrococcus* 分布状態は表(略)に示す通りで、I, II, III 群のものについて見ると、手術野に最も高率で 124 株中 79 株をしめており、これは bacterial flora として常時多数が、皮膚に存在するためと思われる。これらは BERGEY によれば非病原性乃至は腐敗性作用をもつ *Micrococcus* であり、全株ともコアグラゼ試験、家兎皮膚病原性はいずれも陰性であつた。次に *M. epidermidis* は全株とも家兎皮膚病原性を有しなかつたが、空中塵埃より分離した 45 株中 3 株にコアグラゼ陽性株が存在し、BERGEY には寄生性と記載されておるが、弱い病原性をもつ可能性も考ええられる。併し乍ら外科的感染症よりの分離は僅か 3 株にすぎず、I, II, III 群が分離された 15 例の場合と同様に炎症々状は非常に弱く、病類別分布の表に示される特殊性、即ち乳腺炎(中でも鬱滞性のもの)、アチローム、ヘマトーム等より分離される率の多い事から、これらは真の起炎菌ではなく壊死組織等に 2 次的に菌の増殖を来したものと考えられる。以上の見地から、I, II, III 群及び *M. epidermidis* が病巣より分離された場合、起炎菌として取扱わず、病原性菌研究の対称から除外するのが妥当と考える。第 IV 群の他の 3 種のものについては、外科的感染症より分離したものの殆んどが、コアグラゼ陽性株であり、炎症々状も強いので完全な病原性 *Micrococcus* と云い得るが、空中塵埃、手術野にはコアグラゼ陰性株が多く、当教室の関根が報告した如く家兎皮膚病原性も弱い事実から、これらの中にも単に寄生的のみに存在する株があるのではないかと思われる。病巣由来の中から前に述べた *M. epidermidis* と同様の方式で 2 次的に増殖し分離された株を選ぶ事は現在明確な極手はないが、コアグラゼ陰性株にその傾向があるのではないかと考える。又病院内感染症に *M. aurantiacus* が比較的高率である事から菌種面より見た術後感染の特殊性が感じられ、空中塵埃に特に高率である事に共に注目される。

次に抗生剤に対する感受性を見ると、PC については表(略)の如く 24 時間最少発育阻止濃度 1.0 u/cc 以上の耐性株は今や 72.3% に達し、高度耐性株が著明に増加しておる。一方、SM, CM, AM に関しては表(略)の如く従来と殆んど変化を示していない。各種採取法別に見た PC 感受性は表(略)の通りで、病院内感染症では病院外に比較して各菌とも耐性株発現が多くなり、ここにも PC 感受性より見た術後感染の特殊性を示しておる。表に示さなかつたが、I, II, III 群に於ては過半数が感受性株であり、*M. epidermidis* も一般に耐性度が低いので、外科的感染症よりこれらを除外したものでは、従

来のブドー球菌 PC 感受性分布は更に耐性側に傾く様になると思われる。又手術場空中塵埃、手術野に於いては病原由来のものに比較して特にゲラチン液化、マンニット非分解の株、及び *M. aurantiacus* に感受性株の多い事から、これらのものでは耐性と病原性の間に相関関係が存在する様に思われる。これは各菌種が全然別個の独立したものとして云える仮説であり、耐性獲得により生物学的性状に変化を来す事も考えねばならないが、この点については明らかではなかつた。一般に寄生性乃至非病原性の *Micrococcus* は PC に対して感受性であり、これらにより構成される皮膚の bacterial flora は PC 大量投与により変動を来し易いものと思われる。皮膚のこれらの bacterial flora の作用については明確な説明を致しかねるが、I, II, III 群のもつ腐敗作用が炎症産物の吸収に関与するとすれば、耐性菌による炎症に対し PC を長期投与する事は、臨床上しばしば見られる化学療法下の炎症治癒遷延の 1 因ともなるのではないかと思われる。

最後に本実験に使用したコアグラゼ陽性の 70 株に対し Phage-typing を行い、25 株を typing できたのでその成績を述べる。Typing できた株はすべて *M. pyogenes* に属するもので、外科的感染症より分離されたコアグラゼ陽性株中 35% が typing された。表(略)によつて明らかな様に、手術場空中塵埃、手術野より分離された *Micrococcus* と病院内感染症より分離された *Micrococcus* の間には共通性がある。これを Phage 型別に見ると、その関係は一そう明らかとなる。即ち、病院外感染症より分離したものは第 1 型、第 2 型に属し、病院内感染症には第 3 型が主役を演じている。一方、手術場空中塵埃、手術野より分離したものはすべて第 3 型に属しており、Phage-typing によつても病院内感染の特殊性が証明された。個々の症例について感染経路の検討は行い得なかつたが、この表(略)と前述の菌種別分布とを併せ考えれば、術後感染に、病院内の病原性 *Micrococcus* の Cross-infection をある程度、うかがい知る事ができる。又ファージ型別に PC 感受性をみると表(略)の如く第 1 型は耐性側に偏し、第 2 型は全株とも感受性、第 3 型はほぼ相なかばしており、各ファージ型別にそれぞれ PC 感受性に対する特性を示している。

結 語

(1) 菌種分類、PC 感受性、Phage-typing の 3 方より術後感染の特殊性を立証した。

(2) 病原性決定には、硝酸塩還元能を有し、磷酸アンモニウムを窒素源として利用しないものの中で、ゲラチン液化能、マンニット分解能の双方はいずれか一方を有するものを選び厳密にはコアグラゼ試験を加味す

べきであると思われる。

(3) ゲラチン液化能、マンニット分解能のいずれか一方を有しない病原性 *Micrococcus* についてはその病原性と PC 感受性との間に、相関性がある様に思われる。

(4) 皮膚における bacterial flora が PC 投与により破壊される可能性から PC 耐性菌炎症に PC を長期投与する事は反つて炎症治癒を遷延せしめ有害であると考えられる。

(5) Phage-typing の結果より、ファージ型と PC 感受性に対する態度との間に一定の関係がある様に思われる。

(14) Penicillin, Chlortetracycline 間の拮抗現象に関する研究

慶応義塾大学小児科 木村三生夫

有効濃度の Pc と無効濃度の CT が併存する時 Pc の作用は CT により抑制され著明な拮抗作用を示すが、その成立は両薬剤の一定濃度の組合せに於て認められることであり、我々はこの事実を肺炎球菌を用いて *in vitro* 並びに *in vivo* の何れに於ても確めることが出来た。又更にマウス生体内に於ける本拮抗現象に及ぼす該菌家兎免疫血清、Isotope Co⁶⁰ 照射の影響を見、拮抗現象成立に対する生体関与の型式を検討し、発表を行つて来た。

今回はマウス肺炎球菌感染症に於ける拮抗現象に関して、薬剤投与の時間的關係を検討したので、その結果を茲に報告する。

生後 5~6 週の SM 均一系、雄のマウスに肺炎球菌 I 型 100 A 株のブイオン 18 時間培養の菌液 10⁻⁶ 稀釈 0.3 cc を腹腔内に注射し、一定時間後 Pc 及び CT を生理食塩水に溶かし、各別々に両側大腿部に筋肉内注射を行つた。

以前報告した如く、かかるマウスに感染 6 時間後 Pc 3,000 u を 1 回筋注することにより 5 匹中 3~4 匹を救助せしめるが、これに殆ど無効濃度の CT、即ち 100 mcg~156 mcg を同時に注射すると死亡するマウスが増加し、拮抗現象が認められているので、今回は Pc 3,000 u を 6 時間目に 1 回投与する点は一定とし、CT の投与時間を種々変更して注射し、1 週間生死観察を行つた。

第 1 表(略)は殆ど無効濃度の CT 25 mcg を感染 4, 5, 6, 7, 8 時間目に投与して Pc と併用した成績である。感染 6 時間目に Pc, CT を同時投与した場合には全例が死亡し、著明な拮抗現象が認められたが、CT の投与時間が Pc と隔たつた時には拮抗現象は軽度となり、CT を 4 時間目或は 8 時間目に与えた時には拮抗現象は認められなかつた。

次いで CT 投与量を増加し、稍生存時間の延長を認め

程度の 100 mcg を与えた場合について見ると (第 2 表, 略), 6 時間目の同時投与では拮抗現象は認められなかったが, CT が 4 時間目或は 5 時間目, 即ち Pc の前に投与せられる時には拮抗現象が認められる様になった。更に CT を Pc の後で与えた時, 即ち CT を 8 時間目に投与した時には全例生存を見たがこれは継時的な投与による効果の増強と考えることが出来よう。

CT 100 mcg を更に早期に与えた場合について見ると (第 3 表, 略), CT が 3 時間目或は 4 時間目に与えられた時には拮抗現象が著明であつたが感染 1 時間目に与えた時には拮抗現象は認められなかった。

これらの事実は, CT を Pc の前に与えた方が拮抗現象が著明になると云う報告と一致するものではあろうが, 実際には拮抗現象を起すに至適な時間的条件があることを示すものであろう。換言すれば, Pc の有効濃度が作用すべき時間に於ける CT の濃度如何が拮抗現象成立に影響を与えるものであり, 両者の一定濃度の比が生体内で達せられることが重要な要素となるものと類推される。

これに反し, CT の濃度を更に増加して, CT 単独でも治療効果が認められる如き量を (CT 500 mcg) Pc と併用する時は (第 4 表, 略) 種々 CT 投与時間を変えても拮抗現象は認められず, 何れの場合も各薬剤単独の効果を上廻っていた。この事は両薬剤の継時的な投与による効果の増大と云う点も考えられるが, 更に, 拮抗的な薬剤組合せに於ても一定範囲内では協力的な作用も認められると云う試験管内成績と一致するものであり, 且つ又, 拮抗的な薬剤組合せを臨床的に使用しても拮抗作用が認められなかったと云う報告の一半の理由を説明するものでもあろう。

肺炎球菌マウス感染症に於て, 略最低有効量の Pc 3,000 u を感染 6 時間後に注射し, これに無効濃度の CT 25 mcg, 生存時間を稍々延長せしめる程度の CT 100 mcg, 単独で治療効果の相当認められる CT 500 mcg, の 3 種類の濃度の CT を種々時間を変えて注射した。その結果, CT 25 mcg では Pc と同時投与した時, 最も拮抗現象が著明であつたが, 100 mcg では Pc の 2~3 時間前に投与した時が最も著明に拮抗現象が認められた。これは両薬剤の至適濃度比が生体内で達せられることが拮抗現象成立に重大な影響を与えるものであろうと推測せしめるものである。これに対して CT 500 mcg との併用では種々投与時間を変えても拮抗現象は認められず協力的な効果が認められたが, これは両薬剤の継時的な投与効果及び, 拮抗的な薬剤組合せに於ても認められる協力作用によるものと考えられる。

(15) Leucomycin, Erythromycin (Ilotycin) 及び Tetracycline (Achromycin) 静注による胆汁中, 血清濃度について

新潟大学医学部桂内科

吉田 良二・貝沼 知男・青木 正作

我々は, 以前, 胆汁中から黄色葡萄球菌を多数検出した慢性胆嚢炎の患者に Leucomycin (LM) を 1 日 400 mg 15 日間, 総量 6 g を静脈内注入により使用し, 臨床症状, 特に胆汁の炎症性所見の好転を認めると同時に, LM の血中及び胆汁中濃度を測定して, 血中濃度はあまり高くないが, 胆汁中濃度は極めて高いことを認め報告したが, 今回更に LM, Erythromycin (Ilotycin) (IT) 及び Tetracycline (Achromycin) (ACM) の静注により, 胆汁中濃度と血中濃度を測定比較した。

実験方法 Cup 法を用いて測定した。枯草菌 PCI 219 を検定菌とし, 検定用培地は, LM 及び IT の場合は pH 7.8 に, ACM の場合は pH 6.4 に調整した。被検者は早朝 LYON 氏十二脂腸ゾンデを施行し, 前液を採取, 硫苦注入と同時に各薬剤の点滴静注を行った。LM, IT, ACM は何れもその 200 mg を 200 cc の生理食塩水に溶解し, 1 分間約 120 滴の速度で点滴した。その後胆汁及び血液を時間毎に分割採取し, 夫々の濃度を測定した。標準液は緩衝液を用いて LM, IT は pH 7.8 に, ACM は pH 6.4 とし, 夫々の患者の血清及び胆汁で希釈した。Cup を立てた平板は約 10 時間氷室に放置してからフラン器に 6 時間入れた後に判定し, 又同一患者について行う場合には 1 週間以上の間隔をおいた。

実験成績 1) LM を 5 例について行つたが何れも血中濃度は比較的低い, 之に対し胆汁中濃度は, はるかに高い値を示すという傾向が見られた。即ち, 第 1 例では血中濃度は最高 5.0 mcg/cc に対し胆汁中濃度は最高 68.0 mcg/cc, 以下夫々第 2 例では 1.3 mcg/cc に対し 17.0 mcg/cc, 第 3 例 6.3 mcg/cc に対し 27.0 mcg/cc, 第 4 例では 2.0 mcg/cc に対し 15.5 mcg/cc, 第 5 例は 2.0 mcg/cc に対し 110 mcg/cc と, 血中濃度に対し胆汁中濃度ははるかに高く約 7.7 倍から 55 倍の値を示した。

2) IT の場合もやはり血中濃度は比較的低い, それに対し胆汁中濃度ははるかに高い値を示す傾向がみられた。即ち, 第 1 例では, 血中濃度は最高 3.3 mcg/cc に対し, 胆汁中濃度は最高 48.0 mcg/cc, 以下夫々第 2 例では 0.66 mcg/cc に対し 48.0 mcg/cc, 第 3 例では 1.5 mcg/cc に対し 14.0 mcg/cc を示し, 何れも胆汁中濃度は血中濃度よりはるかに高く約 9.3 倍から 72.7 倍である。

3) ACM の場合は, LM を測定したと同一患者につき行つたが, 明かに LM, IT と異り, 血中濃度は比較的高く且つ長時間保つてゐるのに, 胆汁中濃度は血中濃度に比しわずかに高いか又ははるかに低く, 少くとも, LM, IT の如く胆汁中濃度が血中濃度よりも著しく高いという所見はみられなかつた。即ち, 第 1 例では, 血中濃度は最高 16.0 mcg/cc に対し胆汁中濃度は最高 5.2 mcg/cc に過ぎず, 第 2 例は, 血中濃度最高 7.0 mcg/cc, 胆汁中濃度最高 16.0 mcg/cc, 第 3 例では血中濃度最高 6.7 mcg/cc, 胆汁中濃度は最高 5.2 mcg/cc を示した。

以上, 我々は抗生物質静注による胆汁中濃度と血中濃度を比較し, 例数は未だ少例であるが LM, IT は血中濃度が比較的低いのに, 胆汁中濃度ははるかに高い値を示す傾向がうかがわれた。之に反し, ACM は前二者と異り, 血中濃度は比較的高く且つ長期間保つてゐるのに, 胆汁中濃度は比較的低い値を示した。

IT については, 胆汁中濃度の高いことが云われ, 例えば HEILMAN らは, 血中濃度が 4 mcg/cc の時, 胆汁中のそれが 32~256 mcg/cc にまで及んだことを示している。又大久保らは IT の肝内濃度が他の臓器と隔絶した高濃度を示したことを述べている。又 LM について我々は, 以前 LM を静脈内点滴注入により使用し血中濃度はあまり高くないが, 胆汁中濃度は極めて高いことを報じたが, 今回の我々の成績でも, LM は IT の如く比較的低い濃度に比し, 胆汁中濃度の高いことがうかがわれた。今後, 尚症例を重ね検討したい。

(16) Novobiocin (Albamycin) の基礎的 並びに臨床的研究

慶大三方内科

三方 一沢・長谷川弥人・勝 正 孝
海 渡 裕・大貫 寿衛・水谷 亦男
蔵原 惟恭・吉川 達男

Novobiocin (Albamycin) は *Streptomyces niveus* より作られた新抗生剤であるが, 我々は今回之に就き種々の基礎的研究を行ない, 更に亜急性細菌性心内膜炎等の疾患に之を使用したのその結果に就き報告する。

先ず Albamycin の各菌種に対する感受性を pH 7.6 の Heart infusion agar を用いて平板希釈法により調べると, 第 1 表(略)及び第 2 表(略)の如くである。ブドウ球菌, レンサ球菌, 緑連鎖菌等のグラム陽性球菌の中で最も感性的高いものはブドウ球菌であるが, 之をペニシリン等の他の抗生剤のそれと比較するとペニシリンに次いで, エリスロマイシンと略々同等の感受性を認めた。

然もペニシリンの感受性とは無関係でペニシリン感性株(0.08 u/cc)と耐性株(100 u/cc 以上)の間には Alba-

mycin の感受性は殆んど差異が認められない。次に大腸菌, 肺炎桿菌, 变形菌等のグラム陰性桿菌に就いては大半が 100 mcg/cc 以上で感性が殆んど認められない。

次に黄色ブドウ球菌 209 P を用いて Albamycin の殺菌作用と静菌作用との関係を試験管内で調べると 10 mcg/cc 以上の濃度では 24 時間で菌が陰性となり, 殺菌作用の濃度は静菌作用のその約 10 倍である様に思われた。尚 Albamycin の耐性の問題に関してはペニシリンと同様に stepwise に耐性度が上昇するとの報告があるが, 我々は SZYBALSKI の所謂 gradient plate を用いて黄色ブドウ球菌の Albamycin に対する耐性獲得の可否を検し, 更に得られた耐性株に就きペニシリン, エリスロマイシン, ロイコマイシンに対し交叉耐性の有無を併せ検討した。Gradient plate の継代培養によりブドウ球菌は徐々に耐性度が上昇し, 約 10 代の継代培養により原株の耐性度 (0.25 mcg/cc) の約 200 倍の耐性度 (50 mcg/cc) の株を得た。然しこの得られた耐性株はペニシリン, エリスロマイシン, ロイコマイシンに対し交叉耐性の傾向は全く認められなかつた。

次に Albamycin の生物学的定量法に就ては黄色ブドウ球菌 209 P を用い, 直径 6 mm 厚さ 1 mm の大きさの Disc を使用して測定した。即ち, pH 7.8 1/10 M の Phosphate buffer を溶媒として Albamycin の各濃度の阻止帯の長さを計り, その標準曲線を作製すると 2.5 mcg/cc 迄は略々一線をなして測定可能であるが 0.625 mcg/cc 以下は測定不能であつた。そこでこの方法で種種の溶媒に就きその阻止帯の長さを比較すると, pH 7.8 の 1/10 M Phosphate buffer のが最も長く生理的食塩水, 蒸留水によるものは阻止帯が短くなる。胆汁及び血清の影響を検すると, 胆汁による影響は比較的少ないが, Phosphate buffer に 5%, 10% に血清を加えたものは 10 mcg/cc 以上の濃度の所は大した影響はないが, 5 mcg/cc 以下では阻止帯が短くなり 2.5 mcg/cc 以下は測定不能であつた。

次に Albamycin の血中濃度を入院患者及び健康者計 7 名につき Disc 法により測定した。

入院患者 3 名と健康者 4 名を 1 g 服用群と 0.5 g 服用群の 2 群に分け経時的に濃度を測定したが, 1 g 服用では何れも 3~4 時間目に 20 mcg/cc 以上の相当高い濃度を認めた。0.5 g 服用群でも 10 mcg/cc 内外の Peak を認めた。

次に少数例であるが Albamycin を使用した臨床例に就き述べる。

第 I 例は *Str. sanguis* による亜急性細菌性心内膜炎の症例で Albamycin を 1 g 次いで 1.5 g, 2 g と漸次増量し計 24.5 g 服用せしめたが, 発熱がやや軽減した

のみで自覚的、他覚的に改善を認めないので投与を中止し、ペニシリンに変更した。尙お最初に検出した Albamycin の感受性は 10 mcg/cc、ペニシリンの感受性は 0.01 u/cc であったが、Albamycin 服用後は菌陰性となった。副作用は全経過中全く認めなかった。

第 II 例も亜急性細菌性心内膜炎の症例で Albamycin 服用により発熱は次第に下降し服用 3 日目には平熱となりそれにつれ一般状態も改善されて来たが計 15 g 服用の際に発熱と共に全身に尋麻疹様の発疹が出現したので服用を中止した。然し服用中止後発熱、発疹は比較的速かに消退した。

第 III 例は原因菌不明の敗血症患者でペニシリン、ストレプトマイシン、エリスロマイシン等の種々抗生剤を使用し全く効果がなかった例であるが、Albamycin 1 日 2 g を開始した所発熱は次第に下降し効果ある様に思われたが、服用 20 日目頃より黄疸と共に再び発熱あり一般状態も悪化して来たので合計 24 g で投与を中止した。

尙お Albamycin の腸内細菌叢に及ぼす影響を第 1 例及び第 2 例にて観察したが、殆んど変動なく真菌類の出現は認められなかった。

以上、僅か 3 例の少数例で効果の点に関しては現在の所結論は得られないが、向後益々症例を加えて検討したい。

〔質問〕 細谷 省吾 (抗生物質研)

1) *Streptococcus viridans* のすべての species に対する Albamycin の *in vitro* activity を定めたか。

2) 御説明の症例は一番効いているようであるが、病原菌の血液内存否を追求したのなら、教示されたい。心内膜 (亜急性細菌性) に対して本抗生物質は治療上有効と考えられるか。

〔回答〕

1) 臨床例第 2 は亜急性細菌性心内膜炎であるが、原因菌は終始検出されなかった。

2) アルバマイシン感受性を調べた *Str. viridans* の Subtype は *Str. sanguis* と *Str. mitis* のみである。

(17) ノボビオシン (アルバマイシン) に関する基礎的ならびに臨床的研究

東京大学田坂内科

真下 啓明・古賀 久治・黒田 善雄
原田 敏雄・清水喜八郎・大河内一雄
大塚 恭雄

新抗生物質 Novobiocin (Albamycin: Upjohn) を入手する機会をえたので、基礎的ならびに臨床的検討を行った。なお基礎的実験には Novobiocin acid sodium 塩

を用いた。

(1) 本剤の濃度測定にブドウ球菌 209 P を用いて Cup 法を行つたが、この場合試料 pH の阻止帯径に影響を及ぼす点を吟味したが、酸性に傾くほど阻止帯径は長くなることを認めた。

(2) 血清により本剤の抗菌力は著明に低下し、2.5% 血清添加で抗菌力は 1/4 に、10% 血清添加では 1/100 に低下する。

(3) この血清による不活化は血清蛋白ないし血清アルブミンによる結合によると考えられるが、透析法による結合度の測定結果では既知諸抗生物質中もつとも高度に結合することが明かになった。

(4) 血清濃度測定には上述の点からそのままでは総量を計りえないので酢酸エチルによる抽出を行い、これを 50°C で窒素ガスで蒸発せしめ、食塩水磷酸緩衝液 (pH 7.0) に溶解し、測定に供したが、なお回収率は不良であつたが、食塩水磷酸緩衝液でつくつた標準液を同様処理すれば血清の場合と略々同様の回収率であつたので、これをもつて標準曲線とした。

(5) 健康人 3 名につき 0.5 g 内服後の血中濃度は区画であり、最高濃度到達時間も 2~6 時間、最高濃度は 10~30 mcg/cc で血中濃度は比較的長く維持される。尿中へは 1~2 時間後より認められ最高濃度 8.8~59.0 mcg/cc であり、8 時間以内に 0.7~8.8 mg が排泄された。

(6) 前学会において報告したと同様の方法による胆嚢切除犬について 25 mg/kg 静注後の血中および胆汁内濃度を比較すると胆汁内にきわめて高濃度に排泄され血中濃度の数倍に達し、本剤は胆汁内に多量に排泄せられるものと考ええる。CCl₄ 障碍犬では胆汁内への排泄は低下する。

(7) 試験管内においてブドウ球菌 209 P に対する Penicillin, Erythromycin との併用効果を検討したが何れも協力作用を認めた。同じく大腸菌に対する Chloramphenicol および Tetracycline との併用効果は前者では協力的であつたが後者では軽度の拮抗作用を認めた。

(8) 臨床的に尿路および胆道の感染症を主とする 14 例について効果を検討したが、1 日投与量 1.5~2.0 g、平均投与日数 5.74 日、平均投与総量 9.26 g であるが、その成績は比較的優秀で臨床的ならびに細菌学的に効果を認めものが多かつた。ことに尿路および胆道のグラム陰性桿菌による感染症の場合に感受性試験成績が 100 mcg/cc 以上の耐性菌の場合にも細菌学的に効果を認めたことは本剤の薬理学的性質と考え合せ興味がある。なお症例中チフス菌による胆嚢炎に対しても一時的

に下熱、排菌の減少を認めた。

(9) 臨床的副作用として 14 例中 2 例に発熱、痒感を伴う、麻疹ないし麻疹様機疹を来したが投薬中止後 2~3 日で諸症消失した。他に胸やけ 1 名、悪心・嘔吐 1 名を認めた。なお数例に血清黄疸指数の上昇をみたが、投薬中止後急速に正常に復し、またビリルビン定量値および BSP その他の肝機能検査成績から必ずしも肝障害によるものと断定し難く、本剤の代謝物質によるとも考えられるがなお検討したい。

以上、本剤はグラム陽性球菌(ことにブドウ球菌)、プロテウス菌に対する効果が報告されているが、尿路、胆道のグラム陰性杆菌感染症にもある程度の効果が期待でき、また胆汁内に高濃度となること、血清蛋白との結合の強い点は特徴的であると考ええる。

〔追加〕 徳田 安章 (信大皮泌科)

1) 泌尿器科領域における Novobiocin 治療

a. Pc, SM, Ery, OTC, CTC, TC, Leuco 耐性白色菌による膀胱炎に 3.25 g の Novobiocin 投与により全治した。なお、Novobiocin 感受性は 2 mcg/cc であった。

b. 淋疾 4 例に 2~5 g 投与により全治した。しかし、他の抗生物質に比較して決して勝る成績ではない。副作用は 5 例中 1 例に一過性の胃腸障害、頭重を認めた。

2) 膿皮症より得たブ菌の試験管内耐性測定 (31 株)

プレート希釈法により Pc 耐性株は 41%, SM 13%, Ch 0, TC 6%, CTC 6%, Ery 6%, Leuco 6%, Gr J 6% で、Novobiocin 耐性株はやり 6% であった。重耐性では、5 重耐性株、7 重耐性株があった。

〔追加〕 宮村 定男 (新大細菌)

私共の教室でも Novobiocin 投与に際し、その血中濃度をブドウ球菌 209P を検定菌とし薄層カップ法で 3 例につき測定したが、250 mg 経口投与後、およそ 2 時間で最高となり 8~20 mcg/cc を示した。*Proteus* を証明した膀胱炎患者 3 例について 1 日 1 g の投与を行ない、尿所見の若干の好転を見たが、該 *Proteus* の感受性は 200~>1,000 mcg/cc で、なお同時に *Proteus vulgaris* 49 株について検した完全最小発育阻止濃度は過半数が >1,000 mcg/cc であった。

(18) ロイコマイシン、エリスロマイシン群 抗生物質の化学的定量とその臨床応用 (第 1 報)

東大 美甘内科

美甘 義夫・明石 哲二・福島 孝吉
金児 克己・池本 秀雄・進藤 秀雄

研究の一部は、3 回にわたり発表したが、今回は文部

省試験研究の一環として出発したので、その一部を発表する。

従来ロイコマイシン、エリスロマイシン群抗生物質の化学的定量法として硫酸法があるが、最近東大薬局の堀岡により、色素法が考案された。色素法とは、BPB, BCG, BCP, BTB の如きハロゲン入ったスルホフタレイン系色素を塩基性物質と Salt をつくらせて、比色定量する方法で、生体内における薬物の動向を探る方法として既に 1942 年 LEHMAN により塩酸ベチジン、1948 年 CRONHEIM により塩酸 Methadone、1951 年 WOODS により Cocain, Mescaline 等についておこなわれているが、東大薬局 堀岡は、この方法の再検討をおこない、ロイコマイシンを含む多くの塩基性物質について本法が応用可能なるを確認した。本法の概要は第 1 表(略)の通りである。

第 2 表(略)は生物学的検定法と本法及び硫酸法の比較であるが、今回は重層法その他の精密な生物検定が成功しなかつたので、簡単な方法との比較がしてある。一般に化学的定量の方が価が高く、不活性部分あるいは他の成分をも測定しているようである。本法の特長としては、検体が硫酸法の 1/4 で済むが、血清を測定するためには、やや必要量が多すぎる。硫酸法よりは、生物学的測定値にやや近い。成績をうる迄の所用時間が、硫酸法と同様短時間で済む。なお硫酸法よりも鋭敏である。

なおこの表で、200 mg 静注 30 分後の価が低いのであるが、これは 1953 年 GRIGSBY 等及び 1954~5 年の Antibiotics Annual 中の LOPEZ-BELIO, LEE, ENGLISH の Erythromycin の価も低く、後述するように、ロイコマイシンの蓄積の問題と関連するものである。

第 3 表(略)はロイコマイシン塩基錠を 3 錠 300 mg を 1 回に経口投与したときの、色素法、生物学的検定法の比較である。生物学的検定法としては帯法を採用してある。この表の特長は尿中濃度が比較的低いことで、これから予想される血中濃度は決して高いものでない。このことについては後で触れる。更に色素法と生物検定法とが相当開きがある。従つてこのままでは実用にはならず、適当な補正をしなければならないが、そのためには精密な比較検討を要するので第 2 報にゆずる。次の特長は排泄率が極めて悪く、2% 位にすぎないことであるが、LOPEZ-BELIO 等の Erythromycin における 0.8% に較べればむしろよいのである。このことについては後に触れる。

第 4 表(略)はロイコマイシン、ステアリン酸塩錠 3 錠 300 mg 1 回投与の成績であるが、塩基錠の場合よりも悪く、これは、ステアリン錠が臨床的に無効であったのとよく一致している。

化学的定量の臨床応用もこの程度であるならば、硫酸法で充分であるが、しかも、色素法が他の方面に発展する可能性がある。

ロイコマイシン、エリスロマイシン群抗生物質が、諸臓の器官において組織濃度が高いのは内外諸家により既に有名である。さてこのような抗生物質は例が少いのであるが、特殊な例ではあるがレオシリンを例にとると、組織濃度は高く、血中濃度は比較的低い。しかもその効果は一般ペニシリンに劣らない。一般に抗生物質療法においては、血中濃度が非常に重視されており、また排泄率のよい程、蓄積が少く副作用がないものとみなされていたのである。この点レオシリンは例外である。ロイコマイシンに蓄積の疑があることは、第1回支部会で述べたが、エリスロマイシンと共に組織濃度が高いことは、一種の蓄積であるといえよう。しかもこの程度では副作用がない。しかし、組織濃度が高いことが、病原に抗生物質が高濃度に移行することを直に意味するとは限らないので、我々はロイコ、エリスロ群物質は、臨床効果をまたなければ、その効果の判定は困難であるとした。しかし勿論極めて感受性の高い菌には現在の血中濃度の解釈で充分ではあるが、実用的ではない。

なお今回の錠剤は前回回の錠剤と全く趣を異にしており、従来は、胃の酸度を恐れて、腸での吸収をはかつたのであるが、十二指腸瘻による犬の実験で、腸のアルカリ性では沈澱して吸収されない可能性が多く、秦研究室の成績では、胃中で酸による不活化がおこる前に、15分という短時間に相当吸収がおこなわれることが判明したので、可能的速かに崩壊する錠剤を採用してある。我々の成績では、静注の際の24時間の排泄率は11.1%で、これは諸家の成績とともに、蓄積を暗示するものである。

さて、第5表(略)はこの意味で、ロイコマイシン錠が果して有効であるかどうかを試みた表であつて、陳旧な例よりも、外来的な新鮮な例に使用してある。我々は明らかに効果をみとめた。しかし、血中濃度が低くとも効果があるとの考は、更に検討しなければならないことは勿論であるので、軽症において確実に効果をみとめてから、今後重症に使用する考えである。基本的には、エリスロマイシンも同様であると思う。

今回は静注治療と化学的定量との関係はみなかつたが、参考迄に治療成績を発表する。2例の副作用とは、頭痛、食欲不振、悪心などがある。

第7表(略)は診断名から疑がもたれ、温度表からは、あいまいであるが、我々が検討した結果では、内服錠剤が著効を呈した1例である。

第8表(略)は静注により効果のあつた例で、この温度

表のあとも、2回に亘りロイコ静注の連続治療をおこなつたもので、著効例である。

結論としては、今回は第1報であつて、不完全ではあるが、色素法が現在の化学的定量法では最もよいことを紹介し、2種の錠剤の優劣を、生物検定、硫酸法、臨床結果とともに判定して、一種の臨床応用をした次第である。分光光度計は高価ではあるが、最近普及しはじめているようであるから、一応試みて興味ある方法である。勿論今後検討すべきことが多い。

本研究は文部省科学試験研究費の補助による東洋醸造、昭和医大小児科、東大薬局、東大美甘内科の協同研究の一部である。

〔質 問〕 秦 藤 樹 (北里研)

ロイコマイシンの色素定量法は硫酸法と比較して、ロイコマイシンの分解物に対し、どちらが誤差が多いか。

〔回 答〕

質問の要旨は、実は本研究の目的の一部であり、結論は出ていないが、硫酸法よりも生物検定に近いので、不活性部分は硫酸法より少く測定していると思う。

(20) Mitomycin の実験的感染症に対する治療の研究

北 里 研 究 所

秦 藤 樹・松前 昭広・大和田 寛
佐野 敬元

本年3月の抗生物質協議会研究会で新抗生物質 Mitomycin について報告した。この物質は新放線菌 *S. caespitosus* の培養によつて生産され、少くも数種の物質が含まれているが、その内結晶状に得られた A, B について述べた。

Mitomycin は抗腫瘍力を有する他にその抗菌スペクトルからグラム陽性陰性の種々の細菌類に対して強い抗菌力を示し、特にAはBに比較して10~100倍以上の抗菌力を示したので、諸種の細菌類の感染に対して治療効果が期待された。

処が現在協和醸酵株式会社に培養して常時得られる物質はAとBに近似しているが、異つた性質を有するC(別名X)が得られているのでこの両物質を用いて肺炎双球菌、ゲルトネル菌、ワイル病スピロヘータ、恙虫リケッチア、山羊非細菌性伝染性肺炎ビールス(大型ビールス)、トキソプラズマ、インフルエンザビールス、ニューキャッスル病ビールス、日本脳炎ビールス等に対する動物の治療実験を行つたのでその成績を報告する。

実験 1 Mitomycin の抗菌スペクトル

現在得られるA及びCのサンプルの抗菌スペクトルは附表(略)の如く、Aはグラム陽性及び陰性細菌類に対して0.6~0.00125 mcgの範囲で完全に発育を阻止するが、

かび酵母類には 5 mcg 以上でないと阻止しない。C は稍 A に劣るがこれとても 0.8~0.005 mcg の為に最少有効濃度があり、かび酵母類には 25 mcg 迄無効であつた。因みにマイトマイシンの LD₅₀ は A は 1.5 mg/kg, C は 7.5 mg/kg IV で抗菌力は強いが相当毒性が強い物質である。

実験 2 肺炎双球菌感染治療

肺炎球菌 1 型 (100 A 株) のブイヨン培養液 0.5 cc ($1 \cdot 10^{-7}$) をマウス腹腔内に接種し 1 時間後より 1 日 4 回 3 日間治療を行い接種 9 日間観察した処、対照は接種 1 日以内にすべて死亡した。又 A は 1 日後にすべて死亡したが C では 1 日量 1.7 mg/kg では IV, S. C 共に全部死を免れ 0.3 mg/kg では IV, IP, SC で夫々 1/5, 4/5, 3/5 が死を免れた。即ち、一定量では C は肺炎双球菌の感染に有効である事を知つた。

実験 3 マウスチフス症

Sal. enteritidis No. 11 株 18 時間培養食塩水浮游液 10^{-6} mg/0.5 cc をマウス腹腔内に接種し翌日より 1 日 1 回 5 日間治療を行い 22 日間観察した。この間死亡したもの及び残存したマウスの諸臓器をとり培養し菌の有無をしらべ該菌を臓器中に証明出来ず死亡したものは事故死として除外して成績をしらべた処、対照は 7/10 死亡し、いずれも多数のゲルトネル菌を証明したが、C では 1 日量 2 mg/kg で大部分のものの感染症によつて死亡したものは I. V. で 1/9, S. C. では 0/10 又 1 日 1 mg/kg では I. V. では 2/9, S. C. では 5/10 であつた。従つて C はマウスチフス感染致死を或る程度防止する事を知つた。

実験 4 リケッチアツツガムシ

新潟系大関株を孵化鶏卵培養しその卵黄囊ブイヨン乳剤をマウス腹腔内に 0.5 cc 宛接種し 24 時間後から 1 日 1 回 3 日間治療を行い 3 週間観察した処、対照は接種 6~7 日目にすべて死亡したが A は 1 日 500 mg/kg の筋注で全部生存 (10/10), 250 mg/kg で 9/10, 60 mg/kg で 7/10 死を免れた。又 C は 1.5 mg/kg で全部生存し 380 mg/kg で 7/10, 95 mg/kg で 6/10 が死を免れた。即ち A 及び C は共に治療効果顯著で致死量の 1/2 ~ 1/10 量で大部分のマウスを治癒せしむる事が出来た。

実験 5 トキソプラスマ

近年小児科及び動物方面で問題となつて来た Toxoplasma の実験を試みた。Toxoplasma 虫体数 50×10^4 (0.5 cc) をマウス腹腔内に接種し 3 時間後より 1 日 1 回 1, 3, 5 日間治療を行い 10 日間観察した処、対照マウスは 5 日~6 日目に全部死亡したが A は 1 日量 0.3 mg/kg, C は 2 mg/kg の腹腔注射でいずれも死期の延長を来し 1 日より 3 日更に 5 日間注射により死期が一

層延長したがいずれも 10 日後には死亡した。即ち、Mitomycin により死期の延長が認められた。

実験 6 山羊非細菌性伝染性肺炎 (大型ビールス)

感染山羊肺乳剤 0.04 cc をマウス鼻腔内に吸入せしめ翌日より 1 日 1 回 5 日間治療を行い 7 日目に殺して肺の変化をしらべた処、対照に較べて A は効果は少いが C は 1 日 2.5 mcg/マウス 肺に殆んど所見が認められず又半量でも効果が認められた。即ち、大型ビールスに対して有効な事が認められた。

実験 7 New Castle ビールス

1 cc ハンクス培地を入れた中試験管に 12 日卵の漿膜細片を入れ可検液 0.1 を加え直ちに New-Castle ビールス 10^{-3} 稀釈液 0.1 cc を加え 35°C, 3 日間振盪培養して Hemoagglutination test で Titer をしらべた処、培養 Broth では 10 倍稀釈液迄又精製粉末では 10 倍迄 H. A. T. は 10 倍以下でビールスの発育を阻止したかに見えたが、一方 Chick embryo の heart muscle を plasma clot 法で Tissue culture した処、上記 Broth 粉末で有効濃度の処では細胞の Outgrowth が認められなかつた。即ち、Mitomycin はビールスに作用するよりも組織細胞に作用する事がわかつた。

実験 8 Influenza ビールス, 日本脳炎ビールス

FLD ビールス (FM 1 strain) $10^{-2} \times 5$ 菌液に C 500 mcg/cc を加えて氷室内で 4 時間作用せしめ之をマウス鼻腔内に吸入せしめた処、ビールス濃度 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} 濃度では対照に比較して 2~4 日の死期延長が見られたので次に予めマウス鼻腔内にビールスを吸入せしめ 1 日 1.5 mg/kg の C を 6 日間 I. P. に注射したが、対照に較べて死期の延長が認められなかつた。

次に日本脳炎ビールス中山株 64 代脳内感染発症マウスの脳を集めホモジナイザーで乳剤を作り 10% 卵黄磷酸 Buffer 食塩水で 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} に稀釈しその 0.2 ml をマウス腹腔内に接種し翌日より 3 日間 A は 1 日 0.25 mg/kg, C は 1.5 mg/kg を腹腔注射したがいずれも死期の延長が認められなかつた。以上の成績から本物質は小型ビールスには無効である事を認めた。

本研究は別に慶大寄生虫学教室及び北研ウイルス部、細菌部の各位の御援助を得た。

(21) *Candida albicans* の抗原構造に関する研究 (続報)

東京大学

美甘 義夫・福島 孝吉・金児 克己
明石 哲二・池本 秀雄・進藤 秀雄
佐々 隆元

前回は、*C. albicans* の同一株をサブロー寒天培地及