

ミヂン・ペニシリソV, ペニシリソVカルシウム及びピリミヂンペニシリソG, 即ち2-アミノ, 4-メチル, 6-メトキシピリミヂンペニシリソGの5種である。

経口投与では個体差が大きく、製剤の比較検討にはこの点注意しなければならないので、すべての場合に同一人を用いて比較測定を行つた。又投与時間は条件を一定にする為、午前7時に軽食を摂らしめ、約2時間半経過後各製剤を投与し、その後は激動を避けしめて一定時間毎に採血、採尿を行つた。又他種の製剤は前のものの投与後24~48時間をおいて投与し、前回の投与の影響をさける様にした。

最初にV及びトリメチルPyr Vのバルクを同一健康人10例に投与した所、トリメチルPyr塩の方がVより個体差少く且つ血中濃度も若干高い結果が得られたので、これらの錠剤を20万単位宛を5例に投与した。又ピリミヂンペニシリソG錠及び散についても同一被検者に投与し測定した。ピリペニ散及び錠では相当個体差が大きい。V及びトリメチルPyr Vでは前2者に比し個体差は少くなっている。この同一被検者5例の平均値では最高血中濃度はVが最も高く、投与後2時間後0.385u/ccで、トリメチルPyrがこれに次ぎ0.198u/cc、ピリペニ錠では0.13u/ccで多少低く、同じく散では最高は3時間後0.179u/ccであつたが、曲線がより平坦で、多少遷延的で4時間後も尚0.094u/ccの高さであつた。この傾向は連続投与でも観察されるが、このことは注目すべきことである。以上4種の製剤につき尿中排泄量を見ると、V、トリメチルPyr V、ピリペニ散、錠の順に少く、13.4, 12.9, 9.3, 6.0%であつた。

次にメトキシPyr V, V-Caについては、健康人15例を対象とし、これを3群に分ち、各群に3回、3種の製剤即ちV、メトキシPyr V、V-Caの40万単位を各1回宛日をちがえて単独投与し測定した。その結果Vでは最高血中濃度は1時間後0.611u/ccで、その後漸次低下し6時間後は0.023u/ccであつた。メトキシPyr Vでは2時間後に最高で0.63u/ccとなり、その後漸次低下6時間後は0.028u/ccであつた。V-Caでは最高は1時間後で0.345u/cc、その後低下するが、6時間後にも尚0.069u/ccの高さであつた。

これら3種を比較して見ると、VとメトキシPyr Vの最高血中濃度の高さは有意の差はなかつたが、最高に達する時間はメトキシPyr Vが少し遅れる様であつた。V-Caはこの2者に比し最高血中濃度は低かつたが、以後の血中濃度の低下度が少く、全体としてより平坦な曲線を画き、6時間後も前2者に比し高濃度を保つていることがわかつた。

尿中排泄量は6時間で、Vは19.6、メトキシPyr V

14.4、V-Caは12.4%であつた。Vについて20万単位投与の場合と比較すると、40万単位投与の場合の方が尿中排泄量が相対的に増加している。これは投与量によつて胃腸管における分解、吸収に差があるものと考えられる。能率をよくする為には多量を投与した方がよい様に思われるが、これについては更に検討したい。

追加 黒屋政彦(東北大)

各種のグラム陰性菌の多糖体にAdrenalin sensitizerのあることを伺つたが、百日咳菌のワクチンは著しく高いHistamin sensitizerがあり、且つこのものの毒素の皮内注射による出血反応はAdrenalinの皮内注射により著しく強められるものであることを追加する。

#### (34) Penicillin V の外科的臨床成績

児島秀行

慶應義塾大学医学部外科学教室

内服用PC-Vを外科臨床に使用した成績について報告する。使用したPC-VはM社、T社のfree baseのものと、S社のCa塩であり、使用目的としては術後感染予防と外科的感染症治療とに分け、前者では血中濃度に、後者では起炎菌のPC感受性と使用効果に注目してその成績を観察した。

術後感染予防に使用する場合、内服という点で相当の制約をうけるが、ここでは手術侵襲を併せ観察するため腰麻による手術後や、虫垂炎の如き腸管侵襲のあるものにも使用してみた。投与方法は20万単位4時間毎、40万単位、60万単位各6時間毎内服とし、その血中濃度を鳥居氏重層法によつて測定した。各投与量別の血中濃度をみると、20万単位内服では最高血中濃度は0.3u/cc程度で4時間後には各例とも測定可能濃度を維持していない。40万投与では最高血中濃度は多少高くなり、維持時間も延長し、4時間後でも完全に測定可能濃度が保たれている。60万単位内服では最高血中濃度は0.6u/ccで比較的高い血中濃度を維持しつつ6時間後まで測定可能濃度が維持されている。これらの中で術後感染のあつたものは60万単位内服例の1例のみで、本例はPC-Vの吸収が非常に悪い例で、血中濃度は著明に低く、しかも感染起炎菌はPC感受性のブドー球菌であつた。他の例を健康人の血中濃度と比較してみると殆んど差異がなく、この程度の手術侵襲はPC-Vの吸収に殆んど影響を与えないものと思われる。併し乍ら術後感染の起炎菌となる病原性ブ菌のPC-Gに対する感受性をみると、78.8%は耐性株であり、所謂Cross-infectionによるPc耐性菌の術後感染に対してはPC-Gと同様に意義を認め難い。一方入院直後の患者皮膚におけるbacterial flora中の病原性ブ菌に於てはその61.1%が感受性株である。

本投与群に於ては Cross-infection による *Pc* 耐性菌の術後感染をみとめなかつたので、大部分は防止し得ているが、L 例の如く個人差による血中濃度の相違により、理論的に *Pc*-G 注射により感染を防止し得たと思われるものに感染を起した例もあり、確実な血中濃度が得られないという点で *Pc*-G 注射に劣るものがあると考える。但し予期通りの血中濃度が得られる場合は、60万単位 6 時間毎投与で十分効果が期待できると思われる。

次に外科の感染症治療成績について述べる。その前に *Pc*-V と *Pc*-G の感受性比較を教室保存の病原性 $\beta$ 菌に行つてみる。即ち *Pc*-G の感受性既知の株を各段階 2 株づつとり、各株の *Pc*-V に対する感受性を比較してみると多少の変動はあるが、ほぼ平行しており同様の態度をとるものと考えてよい。外科の感染症の中で病院内感染症、即ち術後感染における病原性 $\beta$ 菌の *Pc* 感受性は、78.8% は耐性を示すが、病院外感染症ではなお 36% に感受性株が存在する。そこでここでは治療の対称を病院外感染症におき、しかも今迄に *Pc* 治療をうけていない新鮮感染症に対して *Pc*-V を使用した。投与量は症状に応じて 20 万単位、40 万単位、60 万単位を、患者の便宜上 6~8 時間毎連続投与として内服せしめた。効果の判定は *Pc*-V 投与のみで治癒したものを著効とし、他の補助的手段を要したもの及び多少とも症状改善をみとめたものを有効とした。投与量別にみると 20 万内服例では 4 例中 1 例、40 万単位内服例では 10 例中 4 例、60 万単位内服例では 13 例中 5 例に著効例があり、全症例 27 例中 10 例 37% が *Pc*-V のみによる完全治癒例で、*Pc* 感受性株の存在率にはほぼ一致する。本成績にみる如き著効率は現下における *Pc* 治療効果の限界であるので、各投与量の成績をみても、20 万単位使用では不十分であるが、40 万単位、60 万単位使用の場合 6~8 時間毎の連続投与で十分実用に堪えうるものと考える。

次に *Pc*-V の吸収に対する個人差について、一般患者と胃切除後約 10 日後の患者の *Pc*-V 40 万単位内服時の血中濃度を比較してみると、後者では一般に低い血中濃度を示している。これは *Pc*-V の吸収に関して 1 つの問題を与えるものと考え目下検討を加えているが、*Pc*-V の臨床使用上最大の難点は個人差により予期した血中濃度を得られない場合のある事である。今回の症例についてみると、20 万内服の症例 4 は *Pc*-V 感受性 0.78 u/cc の $\beta$ 菌が起炎菌であり、投与量よりみて不十分であるにも拘らず著効を奏しているが、症例 19、症例 21 の如き 60 万単位投与で効果を期待し得る例にも拘らず全然効果が認められていない。これらはいずれも *Pc*-V の吸収不良によるものと想像される。

以上 *Pc*-V の臨床成績について述べたが、使用上特に

注意すべき点は、症例の選択は勿論であるが、個人差による *Pc*-V の吸収の問題にあると考える。

### (35) 内服ペニシリンの剤型と血中濃度

隅田正一・武田盛雄・水谷嘉夫

関東通信病院外科

各種の内服ペニシリン剤 11 種類 (A~K 社) を用いてその血中濃度曲線を測定、比較検討してみると、最高血中濃度到達時間、最高血中濃度、有効濃度の持続、測定可能濃度の持続並に尿中回収率等の諸成績が区々であり、相当の差異特徴が見られた。之等の成績は夫々治療の対象となる疾患によつて適否があるわけである。

外科外来疾患 45 症例に対して *Pc*-V 錠を投与した成績をみると、*Pc*-V 単独投与の成績と Benecid 併用の成績の何れの場合でも無効例は各 30% であるが、残りの 70% 近くの有効例では *Pc*-V 単独投与の場合の著効例 11% に対して、Benecid 併用例では著効を示したものは 28% であった。

この様に *Pc*-V に有効な疾患に対しては Benecid を併用して血中濃度を高めた方が、きれいな治癒が見られた。この成績は起炎菌そのものの感受性に関する事は勿論であるが、内服後の血中濃度により一層関係あると思われる。

そこで製剤の消化管中での状態が問題であるので、各製剤に就いて、その胃腸管中での崩壊度を測定し、血中濃度との関係を検討してみた。

各製剤の最高血中濃度到達時間を見ると、30 分に於て既に達するものから、7 時間にてようやくピークに達するものまで区々であり、最高血中濃度は最低 0.057 u/cc から高いものは 1.3 u/cc であった。

さてこの各々の製剤に就いて崩壊度を、測定器中にて 37°C、pH 1.4 の人工胃液及び pH 7.2 の人工腸液中に於て測定すると、胃液中に於ける崩壊度と腸液中に於けるそれとの間には大なる差異は認められなかつたが、個々の内服ペニシリン剤間には非常な差異が認められた。即ち 20 秒にて既に完全に崩壊するものから、甚しいものでは 1 時間時に於て尚原型を保つものまで様々であり、崩壊度の良いものは早くピークに達し、血中濃度の差異特徴はその剤型が支配的であるかの感がある。

例えば E 社の *Pc*-V カルシウム塩錠 40 万単位投与は 1 時間にて最高血中濃度 0.69 u/cc に達し、濃度持続時間 12 時間であるが、その崩壊完了時間は胃液中に於て 45 秒、腸液中に於て 25 秒であった。

しかるに胃液中に於ても腸液中に於ても 1 時間時尚原型を保つて居る Bicillin V 錠は 1 時間でようやく血中

にペニシリソ濃度が証明せられ、7時間にて 0.49 u/cc の最高濃度に達する。

そこで前に挙げた崩壊度の良い E 社の PCV 錠を粉末状に碎いて投与すると、その血中濃度曲線は錠剤型のままで投与した場合より、早くしかも高いピークを示した。

又崩壊度の悪い Bicillin V 錠に就いて同様の実験を行うと、やはり同様の結果が得られた。

更に同じ実験を家兎に於て行つても結果は同様であつた。

以上の如く錠剤型を粉末状にして投与すると、最高血中濃度に早く達し、しかも高い濃度に達するが、濃度持続時間は短縮した。

結語：1) 我々は各種の内服ペニシリソ製剤の剤型と血中濃度の関係を、製剤の消化管中での崩壊度により比較検討した。

2) その結果内服ペニシリソの血中濃度は素材ペニシリソ化学的性状の他に剤型により夫々特徴を示すことが判明した。

3) 従つて製品にはその化学的成分の他に少くともその崩壊度が明示されれば臨床上好都合である。

追加 皮膚科領域に於ける Penicillin V の臨牀成績

樋口謙太郎・坪井 尚・皆見紀久男・江口昭二

(九大皮膚科)

急性淋疾 28 例に Penicillin V Ca 塩(1錠 30 万単位)を使用し、全治 13 例、軽快 9 例、計 22 例に効果を認めた。使用量としては 1 日量 60 万より 300 万に及び 2~5 日間服用せしめた。次に、膿皮症 27 例に 1 日 90 万服用せしめ、いずれも 1 週間内外で全治した。なお、ペニシリソアレルギー患者 2 例に服用せしめ、1 例はアレルギー状態を呈し、他の 1 例はショック症状を來した。ペニシリソ・アレルギーの予防として Penicillin V が有効とは考えない。Penicillin V の血中濃度は、空腹時には 30~60 分で最高、満腹時には 1~2 時間が最高の値を示した。

### (36) 内服 Penicillin に関する臨牀的研究(其の1)各種内服 Penicillin の臓器内濃度について

内村良二・中沢 進・竹内方志  
関 秀・林 春松

昭和医大小兒科

藤井吉助・張 南薰  
昭和医大産婦人科

1) PCV free acid と PCV Ca との血中濃度比較  
同一人に就いて国産同一社の PCV free acid と Ca

塩を投与して同時に血中濃度を測定してみると、一般的に Ca 塩の血中濃度が高くなり、家兎に於ても同様の傾向が得られる。

2) PCV free acid と PCV Ca の大腸からの吸収比較

家兎に就いての実験からではあるが Ca 塩の吸収が宜しい結果が得られる。

3) PCV-Bicillin 錠服用後に於ける血中濃度 PCV と Bicillin との等量合剤であるが、毎 4 時間、40 万単位の連続投与によつて血中濃度からみて蓄積作用が現われてくるが、20 万単位の連続投与ではこの種傾向は明かでない。

4) 各種内服 PCV と Benecid 併用

Probencid 0.5 g 服用後 30 分~1 時間目に PCV, PCG Bicillin, Pyrimidine PC を投与した症例では、各種 PC 単独服用時に比較して一般的に血中濃度は高くなり、又 Ratte に就いての結果ではあるが諸臓器内濃度も高くなる。

5) 各種条件の PCV 内服後の血中濃度に及ぼす影響(家兎に就いて)

幼弱家兎では成熟家兎に比較して peak が低く、Nitromin 静注による全身衰弱家兎では成熟家兎と略々同様の血中濃度を示めますが、四塩化炭素による肝機能障害時には初期の吸収がおくれ、豚コレラ、感染による敗血症時には血中濃度は著しく上昇し、Chlorpromazine の投与によつて初期の吸収が悪くなり、群脈麻醉、抗ヒスタミン剤、cortisone の投与によつて吸収が著しく低下する傾向が窺われる。

6) 各種内服 PC 投与後に於ける諸臓器内 PC 含有量に就いて

Ratte に各種内服 50,000 u を投与し、30 分、2 時間、4 時間に全採血後、腎、肺、脾、肝、脳に就いて PC 含有量を測定してみると、PCV free acid 並に pyrimidine PC では血中濃度は相等度に上昇するが、諸臓器内含有量は意外に低い、PCV Ca 塩では以上の 2 者に比較して血中濃度は遙かに上昇するとともに、これに平行して諸臓器内濃度も上昇し 1/5 量の、procaine PC sol. 注射時のそれに近くなる。

次に肺炎菌 I 型の敗血症誘発時の Ratte に PCV free acid 並に pyrimidine PC 散を投与して同様の検査を行つてみると、健康時に比較して諸臓器内濃度が著しく高くなる。

7) 人体内諸臓器中の含有量の一部を知るために PCV ca. 60 万単位服用後人工流産によつて摘出して絨毛組織中の含有量と血中濃度を比較してみると、血中濃度の約 1/20~1/3 量を証明することが出来た。

## (35) (36) の追加

谷奥喜平・徳田安章（信州大学皮膚科）

1) V 遊離酸, V Ca 塩の本邦各種製剤内服後の血中濃度を測定した。有効濃度の維持は殆ど同程度であつたが、最高濃度は Ca 塩の方が高く、ピーク出現時間も、Ca 塩の方が早かつた。

2) 次ぎに日本の V 遊離酸製剤各種とドイツバイエル社の PcV 遊離酸製剤とを比較したが、血中濃度は殆ど同様のカーブを示した。

3) 更に賦形剤の影響を除くために同一ロットの PcV 遊離酸結晶と V Ca 塩結晶とを同一人に内服させて血中濃度を比較したが、殆んど差は認められなかつた。

以上の事実から、賦形剤、剤型の影響が相当大きいものと考える。

詳細は「総合臨床」近刊号に発表する。

## (36) の追加

谷奥喜平・徳田安章（信州大学皮膚科）

PcV 遊離酸、V Ca 塩の経口投与及び 1/3 量の PC G K 塩、1/3 量の G sol. 筋注後の家兎臓器内濃度を逐時的に測定した。

Pc 濃度の上昇は GK 塩、G sol. の順で、V はそれより少なく V 遊離酸と V Ca 塩とでは明らかな差は認められなかつたが、ピークの出現は Ca 塩の方が早く出現した。

臓器内濃度は腎、腸が高く次いで皮膚、肝、肺、心、脾、腎の順であつた。

詳細は「総合臨床」近刊号に発表する。

## (37) 内服 Penicillin に関する臨牀的研究(其の 2) 内服 Penicillin による長間隔投与法に就いて

内村良二・中沢 進・竹内方志

関 秀・林 春松

昭和医大小児科

藤井吉助・張 南薰

昭和医大産婦人科

1) 肺炎菌 I 型腹腔内感染マウスの各種内服 Pc による治療成績。

## イ) 感染後早期に投与の場合

肺炎菌 I 型  $10^{-3}$  感染後 2, 4, 6 時間目に各々 1,000 単位、計 3,000 単位投与した場合の Pc V free acid, Ca 塩, pyrimidine Pc ともにその発症致死率に於いて無処置対照と比較して格段の差があり、何れの Pc にも著明な治療効果がみられた。

ロ) 次に完全発症後の 16 時間目から Pc V free

acid, Ca 塩, pyrimidine Pc を毎 2 時間に 3 回、計 3,000 単位投与する一方 Pc V Ca 塩、並に pyrimidine Pc 3,000 単位 1 回のみ投与した群の発症致死率は略々同様であり、この事実は内服による大量長間隔投与法の可能性を物語る成績であると思う。

2) 次に小児に Pc V Ca 塩と pyrimidine Pc 散 1 回 100 万単位を 1 回に投与すると次の如き高い血中濃度が得られる。

Pc V Ca 30 分 (9.1), 1 時間 (6.4), 6 時間 (1.84)

8 時間 (0.52), 10 時間 (0.043)

Pyrimidine Pc 1 時間 (5.05), 3 時間 (2.4), 6 時間 (0.82), 8 時間 (0.04)

既に報告してある Ratte を使用しての実験成績から血中濃度の上昇と諸臓器内濃度が平行することを認めているので、Pc V Bicillin 錠並に pyrimidine Pc 散による長間隔大量投与法を小児の急性気管支炎並に肺炎に行つてみた。

3) その前に Pc V. free acid 間歇投与による気管支肺炎の経過(熱型)に就いて述べると、一般に内服 Pc の投与法は 1 回 20~40 万単位毎 4~6 時間間隔で投与する間歇投与法が行われているが今以上の方法で私等の手元で治療した小児気管支肺炎の平均使用日数は 6, 7 日、1 日の使用総量 85.4 万単位、使用総量平均 540 万単位、37.2~3°C 近に下熱するのに約 7 日間を要している。

※ Pc V Ca による Broncho-P の治療状況 (Slide)

4) Pc V-Bicillin 錠による長間隔投与法による気管支炎、気管支肺炎の熱型。

1 日 1 回 80~100 万単位、平均使用日数 3.8 日、1 日の使用総量平均 84 万単位、平均使用総量 324 万単位、平均 3 日間で平温に復している。

5) Pyrimidine Pc 散長間隔投与による気管支炎、気管支肺炎の治療成績。

平均使用日数 5.1 日、1 日の使用総量平均 84.4 万単位、使用総量 437 万、使用開始後 4 日間で平温に復している。

以上の実験並に臨床的治療成績から各種内服 Pc による長間隔大量投与法の可能性に就いて報告した。

## (38) 経口ペニシリン剤に関する研究

(続報)

上田 泰・長谷川勢・矢崎博通

中山脩郎

慈恵医大上田内科

前回は主に経口 Penicillin V の血中濃度について報告したが、今回は Pc 経口剤 5 種について血中濃度を測

定してその推移を観察し、また内科感染症中比較的重症のものに、これらの経口剤を使用して内科領域における経口 **Pc** 剤の限界についても検討を行つた。

使用 **Pc** 剤は、緩衝結晶ピリミジン **Pc G** 散、**Pc-V Ca** 塩（国産、デンマーク製）、**Pc-V** 顆粒、**Bicillin V** の 5 種類で、被検者は何れも腎障礙なき健康者（25名）を選び、投与は朝食後 2 時間目に第1回の投与を行い、第2回の投与は第1回の投与に引きつづいて行つた。採血は投与後 1 時間目より 1 時間毎に行い、6 時間まで実施した。朝食後の食事は全採血終了迄行わしめなかつた。

### 実験成績

#### I. 血中濃度について

##### (1) 緩衝結晶ピリミジン **Pc G** 散

40万u、60万u、100万uを各1回服用したところ、最高血中濃度は60万u、100万uの内服では何れも高い血中濃度が得られたが、40万uでは、前者に較べ血中濃度は低い。最高血中濃度に到達する時間は、100万uでは1~2時間目、60万uでは1時間であつた。また40万u、60万u群に較べ、100万u投与の特徴は2~3時間目の濃度の高いことである。**Benecid**の併用は、他の**Pc**剤同様高い血中濃度が得られた。同一人について本剤と**Pc V**との併用は、同量の単独使用と殆ど同じ血中濃度が得られた。

##### II. **Pc-V Ca** 塩

国産の**Pc-V Ca** 塩について40万u、60万uを使用したところ、何れも1時間値で最高に達したが、40万u群の平均0.7u/ccに較べ60万u群では平均1.0u/cc以上の値が得られ、また最高血中濃度は第1回より第2回の服用の方が何れも高い値を得た。デンマーク製の**Pc-VC a** 塩たる **Calcipen-Leo** の60万u服用群では、その平均値は第1回、第2回の服用とも1.0u/ccの値が得られ、また国産**PC-V Ca** 塩よりも少し高い値が得られた。

##### (iii) **Pc-V** 顆粒

**Pc-V** 顆粒の60万u服用では前述の他の**Pc-V**剤と異り、3例とも血中濃度はやや低く、平均値の最高濃度は第1回は服用後2時間目、第2回は服用後1時間後であつて、その値は0.54u/cc程度であつた。

##### (iv) **Bicillin-V**

**Bicillin V** の服用では最高血中濃度は第1回、第2回とも2時間目またはそれ以上であつて、血中濃度は他の**Pc-V** 剤より遅れて上昇する傾向にある。最高血中濃度は第1回、第2回とも平均値はほぼ1.2u/ccであつた。

以上の成績から血中濃度より見た5種の経口 **Pc** 剤は60万uの服用によつて、**Pc-V** 顆粒以外はいずれも1回の使用で、1.0u/cc以上の値が得られた。最高血中濃度

はピリミジン **Pc** 散、**Pc-V Ca** 塩（国産、デンマーク製）。**Pc V** 顆粒では1時間で、**Bicillin V** では2時間またはその後で得られた。

### II. 臨床成績

内科等感染症における経口 **Pc** 剤の結果を見る目的で比較的重い疾患9例に使用した。細菌性肺炎6例中有効5例、無効1例で注射剤に劣らない効果を示した。また重症の線窩性扁桃腺炎、猩紅熱の各1例にも使用したが何れも有効であつた。亜急性細菌性心内膜炎の1例では1,920万u使用するも全く無効であつた。即ち内科系の重い感染症9例に経口 **Pc** 剤を使用したところ、7例に有効、2例に無効の成績が得られた。恶心、嘔吐などの副作用を呈したもののが2例に認められたが、うち1例は副作用のため使用を中止した。

### (39) 経口ペニシリンに関する研究

#### (第2報)

加藤康道・芝本秀俊

北海道大学鳥居内科

昨年私達は各種の経口ペニシリン製剤間の能率を定量的に比較せんとして、数種のPに就いて最高血中濃度、血中濃度面積、尿中回収率及び体内遷延度等を測定して、その結果を発表したが、今回は更に各々につき例数を増し又ペニシリンV (P.V) にプロペネシド (PB) を併用した場合に就いても検討した結果、前回のそれと大凡一致する成績が得られたのでここに発表する。

被検者には、健康なる成人男子10人を選びPV錠、緩衝ペニシリンG錠(PG)、緩衝ピリミジン錠(Py-P)及びバイシリン錠(Be-P)を各40万単位宛経口投与し、更にPV投与1時間前にPB 2gを内服した場合の5通の方法を行つて血中濃度及び尿中排泄量を1時間毎に測定した。猶、溶連菌を用いる重層法により各濃度を計つた。

1) PV錠40万単位投与の場合は、血中濃度は投与後2~4時間迄0.4~0.8u/ccのレベルを維持している。

2) PV錠40万単位内服1時間前にPB 2g投与した場合は、血清濃度のピークは2~3時間後に出現し、その前後3時間に亘つて0.5~1.3u/ccの高濃度を維持している。しかし、尿中総排泄量は逆に低下している。

3) PG錠では、投与後1時間目に既にピークに達し、持続時間は短かい。

4) Py-Pでは、一般に血中への出現時間が、他剤より遅いが、最高濃度は0.4~0.8u/ccで下降も緩慢である。

5) Be-Pでは、2時間後に他製剤よりはやや低いピークが現れ、比較的長く血中にとどまつてゐる。尿中排

泄量の大部分は、以上4者の単独投与の場合では大凡大差なく7~8時間に排泄されている。

猶、之ら5種の投与形式に於けるペニシリンの腎クリアランス値を計算すると、600~900 cc/min.で、各製剤間に大差はないが、PBを併用した場合はPV単独の場合の1/5~1/6に低下する。

以上より各製剤間の能率を分析すると

1) 最高血中濃度では、PB併用例ではPV単独投与の場合の約2倍で最も高く、次でPV, PG, Py-P, Be-Pの順となつてゐる。

2) 血中濃度面積は、PB使用例が矢張り最大で、次でPV, Be-P, PG, Py-Pの順になつてゐる。

3) 尿中総排泄量を定差図又は逆定差図を用いて求め、尿中回収率を比較した処、PV単独の場合が他剤より非常に多く26%を示し、他剤の2~3倍となつてゐる。他剤及びPB併用例の間には有意の差は認められない。

4) 半量排泄時間(T50%)を求めて体内遷延度を比較すると、PV+PBが最も長くPV単独が之に次ぎ、Py-P, Bcの順となり、PGが最も短い。

以上、各種経口P剤の能率を種々の方面から比較検討した結果、単独投与ではPVが最高濃度、血中濃度面積、尿中回収率更に体内遷延度の何れもが勝つてゐると思われる。PG緩衝錠では最高血中濃度はPVのそれに匹敵するが、尿中回収率、体内遷延度は低く、有効血中濃度持続時間はおそらく最短と考えられる。Py-Pの血中出現時間或は、ピークの位置の不定な事はおそらく他剤よりも食餌摂取その他の条件に影響され易いものと想像されるので、此の点に関しては更に検討の要があると思われる。Be-Pの有効濃度持続はPVに近い値であるが、尿中回収率、血中最高濃度は低い。

PVにPBを併用すると、PV単独使用の場合に較べ、腎クリアランス値が1/5~1/6になつてゐるにも拘らず最高血中濃度が2倍にしか上つてない。その原因をよく検討してみると、尿中回収量がPBを使用しない場合の約1/3に低下している為で、之は恐らく腸管に於ける吸収の低下によるものであろうと考え、筋注の場合と比較してみた。結晶PG-Naを筋注した場合には、最高血中濃度はPB併用すると3~4倍の高値を示し且つ血中濃度が長く遷延するにもかかわらず、尿中回収量はPB使用により低下しない。この事から恐らくProbenecidは腎細尿管機能を阻害してPの排泄を妨げると共に、おそらくは腸管壁からのPenicillinの吸収をも阻げるのではないかと考えている。

#### (40) 経口ペニシリソルに関する研究

中川圭一・山下弘夫・竹内馬左也  
菊池長徳・牛山弘文

東大分院内科

経口Pc製剤であるPyrimid. Pc, Pc V及びその塩類を人及び犬に種々の量を投与した場合の血中濃度、腹水及び髄液への移行、胃液中における安定性について検したのでここに報告し、併せて臨床成績について述べる。

#### 1. 経口Pc 1回投与の血中濃度

Pyrimid. Pc 30万単位1回投与例5例について見ると、その平均は1時間後0.592 u/cc, 2時間後0.639 u/ccで6時間後0.085 u/ccを示し、V ca, Methoxy Vを各々1, 2例に30万単位投与した結果では後者が高値を示し、3例の平均では2時間値0.67 u/ccでPyrimid. Pcより稍高値を示した。V, Methoxy V, V caを各々1, 2, 2例に40万単位投与した結果では3者間に大きな差は認められずそのPeakは2時間値で30万単位投与群より高値を示した。V及びPyrimid. Pcを各々100万宛投与した各8例の平均について見るとVのPeakは2, 3時間で0.551 u/cc, Pyrimid. Pcは3時間で0.22 u/ccで30万或は40万のそれよりは低かつたが6時間後に於てはVの40万投与より高値を示した。

#### 2. 犬に50万単位1回投与した場合

22kgの犬にV, V ca, Methoxy Vを各1回宛投与した成績ではV caが30分で1.0 u/ccのPeakを示し持続も長かつたが、Pyrimid. PcのPeakはV ca及びVより低く、その持続はMethoxy Vと同程度であつた。G Naは1時間後で4.0 u/ccの高値を示したが、その持続は短かく6時間後でTraceであつた。又Be-necid 0.25 g + Pyrimid. Pc 50万単位の同時投与ではPeakはPyrimid. Pcのみの4倍を示し、その持続も優れていた。

#### 3. 経口Pcの胃液中濃度及び血中濃度

正常酸度、過酸症の各1例にPyrimid. Pc 100万単位、無酸症の1例にV ca 100万単位経口投与し15分毎に2時間まで胃液を採取し胃液中のPc濃度を測定し併せて血中濃度をも測定した。過酸症の方が胃液中のPc濃度の低下は速かであり正常酸度、無酸症の方が緩慢であつた。胃液中濃度と血中濃度との間には相関関係は認められなかつた。

#### 4. 人工胃液中におけるPcの安定性

pH 1.15の人工胃液20cc中に4万単位を溶解し37°Cに保ち30分、1時間、2時間後までのPc濃度を測定したところV, V Ca, V K, V Naの順に安定でPyrimid. PcはV Naと同程度であつた。30分後においてはV及びその塩では平均90.5%, 1時間後81.8%, 2時間後

に於ては 70% に低下した。Pyriimid. Pc は 30 分 83 %, 2 時間後 56 % で V の類より安定性は稍々劣つた。又 GK は 30 分後で 0 となり酸には全く不安定であることを示した。

#### 5. 胃液における Pc の安定性

7 例の患者より採取した胃液 20 cc に Pyrimid. Pc 或は Methoxy V を 5 万単位溶解せしめ 37°C に保ち、1, 2, 3 時間後まで胃液中の Pc 濃度を測定したところ 2 時間後においては 72~100%, 3 時間後では 50% 低下したものは両者の群にそれぞれ 1 例あつた。少数例のため pH と Pc 濃度低下との相関は判然としなかつた。

#### 6. Pc 経口投与と十二指腸へ直接注入した場合の血中濃度の比較

2 例の患者に Methoxy V, V Ca 40 万単位をそれぞれ投与し、経口と十二指腸ゾンデによる直接注入とを比較したところ、十二指腸注入の方が経口より Peak が早くなるだけで両者の血中濃度間には大差は認められなかつた。

#### 7. 経口 Pc の髄液への移行

22 kg, 12.5 kg の犬に V 100 万単位投与し血中濃度及び髄液中濃度を調べたところ、小犬において 3 時間後に 0.26 u/cc を検出したが若干血液を混じたので真の値は稍々低いと思われる。次に 1 例の神経症に V 100 万を投与し 3 時間後に髄液中の Pc 濃度を測定したが検出出来なかつた。

#### 8. 経口 Pc の腹水への移行

癌性腹膜炎、結核性腹膜炎、肝硬変症に V 或は Pyrimid. Pc 100 万投与し腹水中への移行を見たところ、腹膜透過性の正常のものにおいても容易に腹水中に Pc の比較的高濃度の移行を見、腹膜透過性の亢進している肝硬変症の 1 例では血中濃度の Peak 0.73 u/cc (3 時間後)、腹水の Peak 0.625 u/cc (2, 3 時間後) を示した。

#### 9. 臨床成績

29 例の諸種疾患に使用したが Pc 適応症にはすべて著効或は有効をおさめた。Pc 使用量は 1 日量 60 万~120 万単位が大部分で中等症乃至重症には 1 日 80~120 万、軽症には 60 万~80 万を用い、1 日 3~4 回に分服し、使用期間は 3~7 日で、急性肺炎の重症例には 21 日間使用した。これらの症例の大部分は投与前に口内テスト錠 (GK 或は Pyrimid. Pc 25 単位含有) で検査し陰性のもののみに投与した。猩紅熱の 1 例は口内錠で無反応で、V 5 万単位内服でも無反応であつたので 20 万単位を 6 時間毎に投与したところ毎回投与後 1 時間に熱感、全身違和感を訴えたので 240 万単位で中止した。

以上の実験成績から、経口 Pc 中 V 及びその塩類間に

おいては優劣の差は認め難く、Pyrimid. Pc は V の類より稍々血中濃度は低値を示すが、何れも 1 回投与 30 万~40 万単位にて 6 時間までは有効濃度を維持し得る。又 100 万単位投与例においては 30, 40 万単位よりむしろ低い Peak を示したことは消化管よりの吸収速度には或程度の限界があるものと思われる。

次に経口 Pc は胃液中においては速かに Pc 濃度の低下を見るが、胃液中において Pc が崩壊するのではなく速かに十二指腸に排泄されることがその主因であろうと思われる。胃粘膜よりの吸収については今後検討する予定である。

髄液には髄膜透過性の正常なものでは 100 万単位 1 回投与では移行し難く、腹水には容易に移行した。

臨床成績は Pc 適応症にはすべて著効或は良効をおさめ、Pc ショックの前歴のあるもの 1 例にのみアレルギー性の副作用があつたのみで他は投与を中止する程の副作用はなかつた。

#### (40) の追加

国立病院に於けるペニシリン・テストの研究 ——ペニシリン・テスト施行者にペニシリンを投与した場合の副作用に就て——

左奈田幸夫・小出亮 (国立病院抗生物質副作用共同研究班・国立世田谷病院)

ペニシリン (P) の副作用を予知する目的で、P 投与を行なう前に、皮膚反応及び味覚反応に基づく処置を施し、これを P テストと呼んで、そのテスト施行後に P を各種方法で投与してみた。約 18 施設 (国立病院及び療養所) からの報告例 (昭和 31 年 10 月~昭和 32 年 1 月) を集めたので発表する。

皮膚反応テストの判定上の問題としては、約 200 単位の P 水溶液 1 滴を搔痕として発赤を出現させるのであるが、乱刺法は一定の範囲内に多刺するので確実性がある上に、テストそのものによる副作用が全然ないので、1 回のみの単刺法は除外して差支えない。

副作用の発生頻度からみて、投与数は少いが、乱刺法の発赤「9~15」例では 21 例中 1 例の副作用が見られ他例と比較して高率であるので、発赤の大きさは考慮すべき反応結果を示すものである。口内法は患者の主観や暗示等の条件が関係するので、実際には判定困難な場合もあるが、試みるべき方法と思う。

皮膚及び味覚反応結果を投与判定の基準として選択的に P を使用したが、重症ショック及び死亡例は全くなかった。投与形態としては経口投与が副作用を 1 例も見ていない。

結論。以上の結果からみて、我々がテストと呼んでいる方法は、単独ではテストの意義を満足していない。し

かし推測可能な域にあるので、今後は現在行ないつつある対照との関連性に転じて更に確実性を得たいと考える。口内法は例数を重ねるに従がつて、期待できる成績が発表できるものと思う。

御協力下さつた各国立病院、療養所の諸先生に感謝の意を表すると共に、今後一層の御支援をお願いする次第である。

#### (41) 経口ペニシリンによる小児感染症の治療

藤井良知・市橋治雄・南谷幹夫  
屋成徹・石橋智子

東大分院小児科

昨年度の本学会で Phenoxyethylpenicillin free acid の血中・臓器内濃度・臨床効果・皮内反応成績につき述べ小児科組織で用うるに足ることを述べたが、今回は種々の *Pc V* 剤についての比較検討成績を述べる。

先ず小児 40 例につき早朝空腹時投与と条件を一定にして血中濃度を測定した成績を示した。*Pc V* 遊離酸、*PcV* カリウム塩、*Pc V+Bicillin* 合剤各 40 万単位 1 回投与では 1 時間目に peak があり *Pc V+Bicillin* が稍優れた成績である。

遊離酸、K 塩、*Bicillin V*、*ピリミジンペニシリン* 各 20 万単位 1 回投与では最後のもののみやや血中濃度が低いが他はほぼ同様の成績である。しかし前 2 者が対象が幼児であつたのに較べ *Bicillin V* は年長児であつた点を考慮するとこのものが稍優ると考えられる。

更に *Pc V Ca* 塩は 1 回 30 万単位投与ではあるが平均 peak 値は最も高く成績も良い。

即ち *Ca* 塩、*Bicillin V*、*Bicillin+Pc V* 3 者の成績が良い様である。

最低有効血中濃度、即ち 0.02 mcg/cc 以上を示した百分率を各時間についてみると、30分～2 時間までは各製剤共すべて 100% に証明されている。4 時間になると証明されないものもあり、6 時間では 40 万投与の際、あるいは *Ca* 塩、*ピリミジン塩* 等に証明されるのみとなる。

今後投与すれば *Ca* 塩で 8 時間目もかなり証明された例があるが、空腹時では 0.02 mcg/cc 以上示すものはない。

遊離酸 40 万単位毎 6 時間投与した際 48 時間目まで毎投与直前の血中に証明出来ず、即ち蓄積はなかつたのであるが、*Pc V+Bicillin* あるいは *Bicillin V* を 20 万単位毎 8 時間投与した 11 例の成績では最初の 8 時間目はすべて見出されないが以後蓄積され最後には 0.4～0.5 mcg/cc 程度の蓄積が証明されている。即ち最低濃

度としてこれだけが保証されるのであって両剤共安全に使用出来ると考えられる。*Pc V Ca* 塩については見てないが、前述の血中濃度の測定結果より当然蓄積されるものと思われる。

次は国産 *Pc V Ca* 塩 (M 社製品) と輸入品である Leo 社製品とを比較してみると、血中濃度同様に全く差を認めない。即ち国産 *Ca* 塩も輸入品同様に使用し得ると考えられる。

なお *Pc* 血中濃度の測定に 209 P を使用し鳥居重層法によつたが、種々の因子に影響をうけ易いものであるので条件を一定する様努力し又同一人に反覆する様に努めた。

食事の影響を *Pc V Ca* 塩を用いて見たが、早朝空腹時 5 例と食後 1 時間の 8 例を比較すると、空腹時投与では peak が高いが、6 時間までに消失するに反して食後では peak はやや低くかわりに持続延長が認められたのである。

臨床効果に関しては 209 例の小児急性感染症について検討した。

猩紅熱、急性扁桃腺炎、同咽頭炎、同気管支炎、気管支肺炎、ウイルス肺炎、溶連菌保菌者、急性リンパ腺炎、膜皮症、其の他に分けたが其の他には先天梅毒、ジフテリア等の適応感染症や感染予防に用いた例が入つている。

急性気道感染症所謂 ARD は一応細菌学的検査を行い、溶連菌はじめ病原菌の咽頭細菌叢を認めるものもあるがウイルス性のものもかなりあると思う。

原発性非定型肺炎は *Pc* の適応外のものであるが 11 例すべて無効であつた。猩紅熱の 21 例は 1 例を除きすべて有効である。その無効 1 例も菌は消失したが、中毒性症状がとれず prednisone で頗座的に好転した例であつた。

*Free acid 76.5%, K 塩 71.7%, Ca 塩 78.8%, Bicillin V 82.6%, Bicillin+Pc V 71.4%, ピリミジンペニシリン 76.1%* でほとんど差がない。

Mild より moderate までの適応感染症には一応どれでも使用し得るのではないかと思う。

使用量を検討したが、有効例の大部分を含む最少使用量は *Pc V Ca* の乳児、幼児、児童又 30 万、60 万、60 万単位を最小量として他のものは乳児 40～80 万、幼児 60～80 万、学童 60～120 万単位となる。

まず 40 万、80 万、80 万を標準として良いと思う。

以上の経口剤のうち安全性より云えば、*Ca* 塩、*Bicillin V*、*Bicillin+Pc V* の 3 剤がやや優れていると言えよう。

なお副作用は 209 例中 5 例、即ち 2.1% に下痢、軟便等の胃腸等副作用をみたにとどまつた。

(42) *Candida* の螢光顕微鏡的研究  
(第 1 報)

*Candida albicans* の物理的化学的影響

大平一郎・大橋栄・岩崎富士弥

慈惠医大林内科教室

1940 年 STRUGGER 等が螢光顕微鏡を用い、螢光色素 Acridinorange (AO と省略) を以て菌の染色を実施し、その赤色光を呈するものは死滅せる菌であり、緑色光を呈するものは生存せる菌であると報告しているが、吾々は螢光法が *Candida albicans* (*C. alb.* と省略) に於ても、STRUGGER 等の報告の如く、その螢光色調により菌の生死鑑別が果して可能であるか否か茲に諸実験を施し、次の成績を得た。

先ず実験に當り、菌は *C. alb.*、培地はサブロー寒天培地、色素は AO、螢光顕微鏡は矢崎氏 Winkel-Zeiss 製簡易型、接眼フィルターは矢崎、津金氏による特殊フィルターを使用した。次に AO を以て生菌を処理する場合、本法は色素の濃度、菌量、処理時間、処理温度、鏡検時間等の種々の条件により螢光像特に螢光色調が変化するので、この好条件の色調を得るには之等の条件を如何にすべきか、予め之等の好条件を検討し、次の成績を得た。

1) 菌の生死の如何に拘らず、AO は 5,000 倍以下の高濃度では染色菌の色調は赤褐色を呈し、20,000 倍以上の低濃度では緑黄色を呈すので、菌の生死を実際に色調で判定する場合は AO の濃度は 10,000 倍内外が適當である。この事実は菌の培養によつて明かに証明された。

2) この程度の AO 自体の濃度では *C. alb.* に対し、その毒性を考慮する必要がない。

3) 螢光色調は AO の処理温度、処理時間、菌量等によつて変化するが、之等の条件を常に一定にすれば、その成績に差異を生じないが、吾々の実験成績では、処理温度は室温、処理時間は 15 分以内、菌量は 1 cc に 1 白金耳菌浮遊で適當であると思う。

4) 菌を加温 (乾熱或は湿熱) し、次第に高熱を加え或は加温を持続し、菌に対し致死的操作を行えば、その螢光色調は次第に緑色より黄色、褐色に変じ、遂に赤色を呈するに至り、培養も次第に陰性となる。

5) Streptomycin 10~10,000 mcg/cc の各濃度の蒸溜水溶液を作り、之に一定量の *C. alb.* を加え、その螢光色調と培養状況を観察するに、48 時間に至るまで菌は緑色光を呈し、著明な変化はなく、その培養も亦陽性である。

6) Trichomycin 0.1~10 mcg/cc の各濃度の蒸溜水溶液を作り、之に一定量の *C. alb.* を加え、その螢光色調と培養状況を観察するに、24 時間で、1~10 mcg/cc

で螢光色調に於て赤色光菌の増加を認め、且つ 10 mcg/cc では菌の発育を認めなかつた。48 時間では 1~10 mcg/cc で著明に輝く赤色光菌ばかりを認め、而もその培養は陰性であつた。かく Trichomycin は Streptomycin と異り、*C. alb.* に対し発育阻止作用のみならず、或る程度の殺菌作用の存することが推察される。

(43) *Candida* 各菌種間の交叉反応  
について

初田毅也

京都府立医科大学微生物学教室 (主任 鈴木教授)

*Candida* 属の免疫及び血清学的研究は相当早くからなされて來たが、*Candida* 属の菌種間及び他の真菌類等の間にも抗原的に共通性が認められ、血清学的相違を充分に示す事が出来なかつた。我々は先に *Candida albicans* の菌体より多糖類及び蛋白質分離を抽出し沈降反応感作血球凝集反応及び皮内反応等によりその抗原性及び、特異性について検討した。

今回は更に *Candida albicans* 及び *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. guilliermondii*, *C. stellatoidea* の 7 種より夫々多糖類分離を抽出精製し、各々の抗家兔免疫血清との間の交叉反応 (沈降反応及び感作血球凝集反応) を行つたので、その結果を報告する。

多糖類分離の抽出精製

使用した菌株は武田醣酵研究所より分与されたものである。先ずサブローのブドウ糖培地に 37 °C, 48 時間~72 時間培養せる菌苔を集め生理的食塩水にて 3 回洗滌し菌体の約 5 倍量の磷酸緩衝液 (pH 6.0) を加え 100 °C 30 分間加熱抽出を行ない。菌体と抽出液とを分け、菌体にもう 1 度磷酸緩衝液を加え加熱抽出を行ない同様に菌体と抽出液とに分け、更にもう 1 度同じ操作を繰返し抽出残査菌体と抽出液とに分けた。

これらの抽出液を合併し、これに 0.5% の割に醋酸メーダを溶かしエタノール 3 倍量を加え冷蔵 1 夜して生じた沈澱を蒸溜水に溶かし、これに三塩化醋酸を pH 3.0 になる迄加え冷蔵 1 夜放置して後に沈澱を除去し、その上清に 20% の割にエタノールを加え、生じた沈澱を除去し、更にその上清に 3 倍量のエタノールを加え沈澱させこれを再び蒸溜水に溶かし透析 1 夜の後にエタノールにて再沈澱し、これを乾燥し白色の粉末を得た。

上述の如くして得た粉末は水に易容にして、1 mg/cc の水溶液は Biuret, Xanthoprotein, Millon, Ninhydrin, Sulfa 等の蛋白反応は陰性で Molisch 反応及び Bial 反応は陽性であつた。

沈降反応 (寒天拡散法による)

OUDIN, MUNOZ 等の術式を少し改良した方法で行なつた。即ちなるべく透明な寒天を 1% の割合に磷酸緩衝液又は生理的食塩水に煮沸溶解せしめ、凝固せぬ間に遠沈して不溶解物を沈澱せしめ透明な上層部を使用する。この透明な寒天を試験管に一定量分注し、凝固せぬ様に 56°C の湯槽に浸し、これに一方 56°C に加熱せる倍数稀釈した非働化可検血清を等量加えよく混和し、これを村田氏反応用小試験管にピペットにて分注する。この血清寒天の上に抗原の倍数稀釈液を重層し 37°C の孵卵器に入れ一定時間後に抗原と血清寒天との境界面に寒天の方へ現われる白濁帯の有無及び長さを読みとる。

#### 感作血球反応

MIDDLEBROOK 及び DUBO の方法に準じて実施した。血球は人の 0 型血球及び綿羊血球を使用し、感作は抗原 1 mg/cc の割合に生理的食塩水に溶解し、その 6 cc に洗滌血球 0.1 cc を加え、37°C で 2 時間感作後生理的食塩水 20 cc に浮遊し 0.5% の感作血球液としてこれを抗原とした。

使用被検血清はあらかじめ 56°C、30 分間に非働化し、血清 1.0 cc に対し洗滌綿羊血球 0.2 cc を加え 37°C、30 分間放置し正常凝集素の吸収を行なつた。可検血清を 0.5 cc づつ倍数稀釈し各々に上述の感作血球液を 0.5 cc づつ加えよく混和し 37°C 2 時間孵卵器に入れ 1 夜放置後結果を判定した。

#### 実験成績

沈降反応、感作反応共に 2~3 の菌種間に於て交叉反応が認められた。なかでも *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea* との間には比較的強い交叉反応を示した。しかしながら一般的にこれらの反応に於て各菌種間には明瞭な差異が認められた。

又この *Candida albicans* の多糖類分離を抗原とし健常人血清 30 例について感作血球凝集反応を行なつた結果は殆んど陰性を示した。10 倍以上の陽性は 1 例に過ぎなかつた。

以上の成績よりこれらの多糖類分離は *Candida* 属の各菌種間の分類鑑別に役立ち、かつ又 *Candida* 症の血清学的診断に相当価値あるものと考えられる。

#### (44) 実験的カンジダ症及びクリプトコッカス症に対する化学療法

螺良英郎・田中 開・平尾文男  
高橋 久雄

大阪大学第 3 内科

カンジダ症の治療に関しては従来の報告に加えて、Amphotericin を始め数種の新しい抗真菌剤について試験管内発育阻止及び実験的カンジダ症に対する治療効果

の検討を行なつた。又近年増加の傾向にあるクリプトコッカス症に就ては実験的クリプトコッカス症に対する考察を行なうと共に抗真菌剤の試験管内 *Cryptococcus neoformans* 発育阻止濃度を検した。

#### 〔実験方法及び結果〕

1. 試験管内発育阻止濃度の測定は Sabouraud dextrose broth を用い倍数稀釈法によつた。その結果は、*C. alb.* に対しては Unamycin B (昭和薬品) 2.5 µg/ml (以下同じ), Toyamycin (協和酵素) 0.31~0.62, M-1 (協和酵素) 0.31, Amphotericin A (Squibb) 10, Amphotericin B 2.5~0.6, 合成剤として No. 356 及びその関連物質 (協和酵素) は 5~10 であつた。

*Cryptococcus neoformans* に対しては Trichomycin 0.15, Nystatin 0.62, Toyamycin 0.31~0.62, Unamycin B 0.31, Amphotericin A >10, 同 B 1.25~2.5 であつた。

尚 Amphotericin A, B を生理的食塩水で浮遊マウス腹腔内注射した結果、130 mg/kg, 65 mg/kg 以下ではそれぞれ急性毒性を示さなかつた。

2. *C. alb.* 1038 株  $1.5 \times 10^6$  静脈内接種マウスに、Trichomycin, Nystatin, Unamycin B をそれぞれ 10 µg/mouse 7 日間、又、Datemyycin 2 mg/mouse 7 日間、腹腔内治療し 10 日間観察後、屠殺、解剖し、肉眼的所見及び臓器 (腎) の定量培養を比較した結果、Trichomycin 治療群に最も強い効果がみられ、ついで Nystatin 治療群にも効果がみられたが、Unamycin B, Datemyycin 治療群では対照群との間に著しい差をみなかつた。

*C. alb.* 1040 株  $1.7 \times 10^6$  静脈内接種マウスに Amphotericin B の生理的食塩水浮遊液を 100 µg, 300 µg, 1,000 µg/mouse あて接種日より 5 日間腹腔内治療を行なつた結果、死亡率の上では対照群が 69% に比し、治療群は 10% 以下であり、肉眼的所見の上でも対照群では 100% に且つ高度にみられたのに比して、治療群では 40% 以下で且つ病変は軽度であつた。更に腎の定量的培養で比較した結果も治療量に応じて対照群との間に差がみられた。

#### 3. 実験的クリプトコッカス症として

*Cryptococcus neoformans* 竹尾株 (患者より分離せる株) をマウス静脈内に  $10 \sim 0.5 \times 10^6$  の各濃度で接種観察した結果、 $3 \times 10^6$  以上では 6~8 日目に 80~100% 致死し、肺に充血、及び散在性小結節の病巣を認め、Indian-Ink 法で各臓器に厚い被膜をもつた大小不全の *C. neoformans* を検出しえた。

マウス腹腔内接種では  $6 \times 10^7$  以上で 3~8 日目で、100% の致死をみた。

又 *C. neoformans*  $6 \times 10^7$  を家兎(1.5 kg)気管内接種では3週間の観察では肺に明らかな病巣の形成を認めなかつた。

*C. neoformans*  $1.5 \times 10^6$  静脈内接種マウスを接種後1群5匹あて、1, 3, 6, 10, 15日目に屠殺、脳、肝、脾、腎、肺の各臓器の定量培養及び Hematoxylin-Eosin, P.A.S 両染色法による病理組織学的検索を行なつた結果、脳、肝、腎、肺、殊に脳においては6日目以降において培養集落の数増加を来し、病理組織学的にも最初、各臓器に塞栓せられていた *C. neoformans* が、6日目以降において主として脳、肺において囊腫様の集団としてみられるが、その周辺部の組織反応は弱い様であつた。

#### 〔考 按〕

1. *C. alb.* 及び *Cryptococcus neoformans* に対しては抗真菌性抗生物質中 Trichomycin が *in vitro* において発育阻止濃度がもつとも大きい。

2. 新たに供試をうけた Toyamycin, M-1, Amphotericin B は *C. alb.* に対する最少発育阻止濃度は 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であり、殊に Amphotericin B は他の抗真菌性抗生物質に比し毒性も極めて低く、且つ、今までわれわれの行い得た治療実験の結果から有望な抗カンジダ剤と考えられる。

2. *C. neoformans* 接種マウスの経時的観察では  $3 \times 10^6/\text{mouse}$  以上では肺炎型で死亡をみ、 $1.5 \times 10^6/\text{mouse}$  では6日目以降に、組織反応の少ない *C. neoformans* の集団からなる囊腫を主として、脳、肺にみとめた。

これら *C. neoformans* 接種マウスに対する各種抗真菌剤の治療に関する研究は目下実施中である。

#### (45) Datemycin に関する研究

千葉輝男・中島庄蔵  
東北大細菌

Datemycin は枯草菌様桿菌の產生する *C. albicans* を低濃度に於て阻止する無毒の polypeptid 様抗生物質である。

DM の抗菌性と SH 化合物との関連に就いて、(1)第一にこのものの *C. albicans* に対する阻止作用は Cystein の存在に依り著しく阻害せられる。

(2) *Candida* を平板並に沈降培養する時に、Datemycin 対して、様々な影響が見られる。

イ. 沈降培養 *Candida* は DM に対し、著しく一般に Sensitive である。

ロ. Strain 並 Species に依り、DM 感受性に著しい差がある。

ハ. 沈降培養の方が平板に比し、菌種による感受性の差がなくなる。

以上の如き現象は菌体内 SH 基の量と相関関係にあることが示された。即ち、FLESCH 等の method に依り、SH 基の定量を行なうと DM 感受性菌は菌体内 SH が少く DM 抵抗性菌は SH 量が多いことが認められた。

更に BENNET 等の方法に従がい、1(4-Chloromercuri-phenylazo) naphtol 2 を使用して *Candida cell* 染色を行なうと、Datemycin 抵抗菌は濃く、感受性菌は淡く、平板培養菌は濃く沈降培養菌は一般に淡く菌種間の差は著明ではなかつた。

以上の事は DM が菌種により阻止力に著しい差違を示すこと、表面培養と沈降培養との間に差のあること、Cystein による不活化の現象は一応菌体内 SH 基と相関関係にある如く思われる。

#### (46) 放線菌 E-212 株の產生する抗生物質に関する研究補遺(第2報)

主として Niger factor に就て

佐藤孝三郎・片桐謙

塩野義製薬研究所

放線菌 E-212 株は *Streptomyces albus* に類似する菌株であり、Myxoviromycin を初めとして Toyocamycin, Actinoflocin, Fungicidin, Fungicidin 様物質、Lutea factor、及び Niger factor の 7つの抗生物質を產生することは先に報告したが、今回は抗黴抗酵母作用を有する Niger factor に就て報告する。

##### 1) Colony selection

E-212 株は Niger factor の產生能は弱いので、高単位產生株を選ぶために colony selection を行なつた。常法に従がい、original 株から Niger factor 高単位產生株と Myxoviromycin 高単位產生株の 2 株を選び更にこの株に就て single spore isolation を行ない、そなづらつきを Niger factor に就て agar disc 法にて夫々検討したところ、Niger factor 產生株は全ての菌(170 株)が Niger factor を產生していたが、Myxoviromycin 產生株は 19% だけが Niger factor を產生していた。更に此の分離株の中から 17 株だけを選び、振盪培養を行ない、各抗生物質の消長を追求したところ、Niger factor 產生株は 17 株とも Niger factor を產生して居り、Myxoviromycin の產生度は約半分の 8 株だけが、又 Lutea factor は 5 株だけ產生していた。

一方 Myxoviromycin 產生株に就てみると、Niger factor は 5 株だけ產生していたが、Myxoviromycin は 16 株も產生し、Lutea factor は全然產生していなかつた。尚、Toyocamycin, Actinoflocin はいずれの株でも產生していた。此の結果から Niger factor 產生株として選出した菌株は、一応安定した株と思われる。