

薬剤は一般に結グ酸の増加を抑制するが、Asg 附加時に較べ CySH 附加時の増加を一層顕著に抑制する。

以上、各種薬剤の結グ酸の増加に及ぼす影響を述べたが、興味ある点は、Tetracycline 系の薬剤の影響である。すでに GALE & PAINE は、1951年に同様な実験を *Staphylococcus aureus* を用いて行ない、Aureomycin は阻害剤や他の抗生物質と同様に結グ酸の増加を抑制すると述べているが、*Candida albicans* では Asg 附加時の結グ酸の増加を促進しており、Candidiasis の発症がこれら薬剤の投与により促される事実と考え合せ興味ある点と思われる。又抗カンジダ剤が結グ酸の増加を抑制するが、この抑制作用はこれら薬剤の抗カンジダ作用の一端と考えられる。又 Asg 附加時及び CySH 附加時の増加に対する薬剤の影響の間にみられる差異は、夫々の増加の本態の相異によるものと思われるが、菌体内の結グ酸量は、アミノ酸の摂取、結グ酸の形成及び代謝やエネルギー代謝などの複雑な機序の総括的結果であつて本実験成績から各種薬剤がどのような作用機序にもとづき上述の如き影響を及ぼすかについては未だ言及し得ない所である。

(56) テトラサイクリン系抗生物質の カンジダ症発症に及ぼす影響

(Ⅲ)

抗菌力及び毒性と感染発症促進作用との関係について

田中 開・田中 昂・中神一雄

大阪大学第三内科

諸種抗生物質中、Tetracycline (以下 TC) 系物質がカンジダ症の発症を促進するが、この TC 系物質の作用と、該物質の抗菌力及び毒性との関係を検討するため、Chlortetracycline (Aureomycin) (以下 AM) と、その誘導体である塩酸処理による Anhydro-AM (以下 AH-AM) 及びアルカリ処理による Iso-AM を用い実験を行なつた。

(1) 抗菌力及び毒性

AH-AM, Iso-AM 共に抗菌力は、AM より明らかに低下しているが、毒性は AH-AM は AM の約 4 倍に増加を示したが、Iso-AM は著明に低下しておつた。

(2) 実験的カンジダ症発症に及ぼす影響

C. alb. 腹腔内感染マウスの死亡率及び腹水中 C. alb. 菌数の消長に与える影響を観察したが、AH-AM は AM の 1/4 量の注射によつても死亡率の上昇及び腹水中菌数の増加を AM と同様に示したが、Iso-AM では、その作用は消失していた。

(3) 生体機能に与える影響

AH-AM 100 mg 及び Iso-AM, AM 250 mg 5 日間内腹せしめた家兎の網内系機能(家鶏血球消失時間にて検査)並びに同家兎の皮下結合繊維伸展標本での(超生体染色による)単球、組織球の C. alb. に対する食菌能に及ぼす影響、更に *in vitro* における白鼠肝臓の酸化的燐酸化に及ぼす影響につき比較検討したが、AH-AM は AM と同様、又はそれ以上に網内系機能及び食菌能の障害、及び酸化的燐酸化の障害を示した。

以上の実験より、AM の誘導体である毒性の強い Anhydro-AM は、抗菌力は低下しているが、AM と同様、実験的カンジダ症の発症を促進し、又生体機能に与える悪影響も強いが、毒性の著明に低下している Iso-AM では、この様な現象の認められなかつたことから考えて、Aureomycin のカンジダ症発症促進作用は、その抗菌力よりも、むしろ毒性と深い関係があると思われる。

(57) 腸管カンジダ症続発性腎臓カンジダ症の 1 治験例及び分離せる *Candida albicans* の病原性について

大久保新也・一宮勝実

徳島市大久保病院

最近深部カンジダ症についての報告が多くなつてきたが腸管に病変の主座を持つ腸管カンジダ症に関する報告は比較的少く、特にその原発性のものに関しては極めて稀れなものとされている。

我々は昭和 31 年 10 月下旬原発性腸管カンジダ症及び同一患者に続発せる腎臓カンジダ症の 1 例に遭遇したのでその治験例を報告する。

1. 患者は 6 才の少女で虚弱体質であり、偏食があり又しばしば下痢を繰り返えし起し何ら治療も加えずにそのまま治癒していた。

2. 昭和 31 年 10 月下旬突然嘔吐、胃痛、食思欠損、腹部膨満(疼痛はないが極めて苦しいと云う)、全身倦怠、不眠を以て発病し第 4 病日に我々の処を訪れた。

3. 発病前後に抗生物質は全く使用していないので本例は所謂菌交代症に依るものではない。

4. 初診時 2 万を超える白血球数増多があつたが好酸球の増多は認められなかつた。又発熱も 37°C を少し超える程度で血沈値も 2 時間平均 2 mm であつた。

5. 第 5 病日より下痢、下血あり非常に強い、魚のはらわたの腐つた様な悪臭のあるチョコレート色の下痢便が 1 日数回あり SS 培地では病原性菌は全て培養陰性であつた。

6. 第 14 病日に真菌培養を行つた処極めて多数の

Candida 属を口腔、糞便中より検出したが血液、尿中よりは検出されなかつた。

7. 検出された *Candida* 属は菌膜形成ガス発生試験、菌糸厚膜胞子形成試験、成熟集落の観察、糖酸酵試験、子嚢発生試験、動物実験等により *Candida albicans* と同定された。

8. 第 18 病日に施行された *C. albicans* 菌体抽出多糖体分割を抗原とした沈降反応は 6.25 mcg/cc 迄陽性を示し、皮内反応は 5 mcg/cc にて陽性であつた。又患者血清による凝集反応は 80 倍迄陽性を示した。

9. 動物実験にてはマウスに対し強度の病原性を示し 1 mm³ 中 35,400 の菌数の菌液 0.5 cc の腹腔内接種により全てのマウスを斃死せしめ肝、脾、腎、心、腸間膜等に顕著な病変を作り、又微量の経鼻接種によつても肺に著明な膿瘍を形成せしめることができた。これらは全て逆培養陽性で病理組織学的にもその病変が確認された。

10. 第 23 病日に糞便溶血反応陰性化し、尿中インジカン消失し第 27 病日に白血球数が正常に恢復すると共に突如として尿中に多量の蛋白と多数の赤血球、上皮細胞が出現し急性腎臓炎の像を呈し次第に尿量減少し全身浮腫が著明となり尿中にカンジダ細胞が出現する様になつた。

11. その後漸次尿量も正常に復し浮腫も消褪し始めたが第 70 病日頃より 2~3~4 日の間隔を以て起る所謂特発性腎臓出血と思われる血尿がみられ又その血尿出現前日には非常に多数のカンジダ細胞が尿中に認められた。之は腎臓カンジダ症が顆粒性腎盂炎や壊死性乳頭炎の形をとつたものと思われる。

12. 又腎臓に病変が移行した頃心電図上著明な T_{II}, T_{III}, T_{aVL}, T_{v3-4-5-6} の低下乃至陰性化がみられ心筋障碍の像を呈したが漸次正常化しつつある。

13. 治療としてはトリコマイシン内服錠を最初 1 日 3 万単位 (3 錠) より始め次第に増量し現在 1 日 15 万単位を投与しているが尿中のカンジダ細胞は漸次減少し最近では陰性の日が多い状態である。

14. 現在他の一般状態は良好で至極元気であるが尙著明な貧血が残っている。

15. 尙分離した *Candida albicans* は発病当初のものが 3 代 Sabouraud 培地継代にも拘らず、本年 3 月以降新しく同一患者より分離した菌株に比しマウスに対し比較にならない強力な毒力を有することが判明した。

16. 本患者より分離した *Candida albicans* は他の非病原性の菌株 (例えば Duke 株) 等に比し熱、酸、アルカリ、トリコマイシン等に対して耐性が大であつた。

尙本研究に使用した *C. alb.* 菌体抽出多糖体は東大細菌学教室より分与を賜つたものであり、又病理組織学的

検索は徳大病院 緒方教授の御協力によるものであり共に深甚の謝意を表する。

(58) 急性汎発性カンジダ症の 1 例

岡本 緩子

関西医大久保内科

玉井 昌士

京都大学第二内科

近時、抗生物質が広く使用される様になつてからカンジダ症が注目を浴びている事は周知の通りであるが、私共は最近、高熱・肝脾腫・白血球減少を来し、腸チフス或は敗血症を疑われた患者が、汎発性カンジダ症であることを診断し、トリコマイシン (以下 Tm) により治癒せしめ得た 1 例を経験したので報告する。

患者は 54 才の家婦で、幼少の頃よりの慢性副鼻腔炎の他、著患を知らなかつたが、本年 2 月 8 日悪感を以て 39°C 台に発熱、感冒としてクロラムフェニコール 1 日 1 g 及びストレプトマイシン注射を受けたが無効で、第 4 病日より激しい粘液性下痢を来し、7 日目に当内科を訪れた。

入院時所見：胸部著変を認めず、肝及び脾各々 1 横指触知、ツベルクリン反応陰性、ウイダール氏反応は 80 倍陽性、白血球数は 6,000、尿には腎炎の所見が見られた。

一応、ペニシリン・ストレプトマイシン・フラジオマイシンの投与を行つたが下熱せず、白血球及び粒球著しく減少し、貧血も増強した。肺の X 写真では右下野に胡桃大の淡い陰影が出現した。糞便・尿・喀痰から塗抹及び培養により *C. albicans* を証明したが、更に末梢血及び骨髓液からも塗抹染色及び培養により *C. albicans* を多数証明した。其際、骨髓液からは末梢血よりも遙かに多数の集落を証明する事が出来た。

患者血清のそれに対する凝集反応は 2,400 倍陽性を示したので Tm 錠経口投与 (1 日 12 万単位) を開始した所、翌日より急速に下熱し、腸症状・肝脾腫も著しく軽快し、肺部陰影も消失した (計 168 万単位)。 *Candida* の培養も糞便・尿・血液の順に消失した。Tm 投与 14 日で悪心嘔吐の為中止し、その後経過良好であつたが、中止後 5 週目、鼻根部の疼痛、腫脹を来し、鼻汁よりも多数の *Candida* を証明したので、再び Tm を投与し (1 日 12 万単位、計 180 万単位) 15 日で症状は消失した。その後第 5 週になるが、何ら症状なく一応治癒したものと考えられる。

肝臓生検も施行したが Tm 使用中であつたためか、*Candida* を認め得なかつた。

末梢血液像は、赤血球・粒球・殊に白血球の減少は漸

次強度となり、第3週には白血球1,300となつたが、Tm使用により急速に恢復し、使用後2週目には白血球5,200となつた。再発時には白血球は10,000以上に増加し、再びTm使用により正常値に復した。

骨髓像は、極期には有核細胞数・骨髓球の減少、桿核球の増加を見、軽快時には有核細胞数並びに骨髓球の増加を認めた。

患者血清の *Candida* に対する凝集反応は、極期に2,400倍陽性であつたが経過と共に低下し、128倍となつた。対照健康者では0~4倍である。但し、喀痰中に *Candida* を認めた肺結核患者では256倍の陽性例があつた。

考按並びに結論

以上の様に本例は高熱・白血球減少・肝脾腫を来し、腸チフス或は敗血症を疑つたが、クロラムフェニコール等の抗生物質療法に全く反応せず、且早期から糞便・尿・喀痰はもとより、末梢血及び骨髓液よりも多数の *Candida* を塗抹及び培養で証明したので、おそらくは原発性と考えられる急性汎発性カンジダ症である。

症状としては最初から腸症状が最も顕著であつたので多分最初腸カンジダ症であつたものが間もなく汎発性となり、骨髓に迄及んだ為、骨髓造血障害を来したものと考えられ、興味ある症例と思われる。又Tm経口投与により腸症状の軽快に次で、血液・骨髓液中の *Candida* も消失し、同時に骨髓機能も急速に恢復し、治癒せしめ得たことは注目すべき事実であつて、経口投与したTmが幾分かでも吸収されて効果を発揮したのか、或は原病巣である腸管の *Candida* がTmにより抑えられ、それ以上の *Candida* が体内に侵入することが防がれ、一方生体の抵抗力によつて既に侵入していた *Candida* は殺滅されたものかと考えられる。

質 問 大久保新也(徳島市大久保病院)

凝集反応の価が高いように思うが、自然凝集を防ぐ意味で何か処置をしたか。稀釈に使用した食塩水の%は。菌浮游液に対する処置は。

回 答 岡本綴子

菌液としては生食液10ccに1白金耳、患者からの検出菌浮游液を使用し、特別処理は行なわず、判定は肉眼で行なつたが、自然凝集はみられず、また健康者血清では既述のように2~4倍以下で、全く凝集を認めない例もあり、本患者の極期のみ異常に高い値を見た。

(59) エリスロマイシン・ロイコマイシン群抗生物質の化学的検定法とその臨床的応用(第2報)

美甘義夫・明石哲二・福島孝吉
金児克巳・進藤秀雄・佐々隆之

東大美甘内科

経口投与の臨床成績として、口腔咽頭疾患8例、中耳炎1例、気管支・肺疾患9例、胆嚢炎1例、乳腺炎1例、筋炎1例、皮膚炎2例、癩疽1例、潜伏梅毒2例に用い、著効16、有効7、効果判定不能3を得た。

胃におけるバリウム、ロイコマイシン錠剤の崩壊は人工胃液において、3例4回平均2.5分であつた。その前後のpHは8例中最低1.8、最高7.2、平均3.3であつた。

経口投与400mg6時間迄の尿中排泄は、9例平均10.0mg、それに緩衝剤を加えたものは14例平均7.4mgであつた。

色素法とカップ法の比は1.3:1を得た。しかし、我々は暫定的に色素法の値は力価の約2倍とみなしている。

経口投与において、尿中濃度は日とともに増加し、中止後も2日間持続するのをみた。

家兎の筋肉内注射において、殆んどすべての薬品が、著明な変化をおこすことを観察し、ロイコマイシンもその例にもれないので、現在のところ、筋注は動物実験のみ使用している。

家兎にロイコマイシン100mg筋注12時間後の組織濃度が高いのに対して、尿中濃度は0、血清濃度は0.13mcg/mlであるのをみとめた。

肺濃度に限らず、組織濃度が最高血中濃度より高いことが多い。このような薬物は、組織濃度が高いというよりも、蓄積があるというべきである。

化学的検定法の第3の方法として、UV法がある。その生検との比は1.1:1である。

以上を要するに、組織濃度の高い抗生物質には本群物質の他にPenthamate hydroiodide, Tetracyclineなどがあるが、血中濃度のみをもつては、本群物質の評価をすることができない。

本研究は文部省科学試験研究の補助をうけた。

(60) Leucomycin に関する臨床的研究

内村良二・中沢進・岡秀
林春松・沼尾欣一

昭和医大小児科教室

私等は *Streptomyces kitasatoensis* Hata の作る純邦製抗生物質 Leucomycin (LM) の試作された当初から臨床的研究に従事し、其等の成績に就いては本学会(3, 4回)にも報告して来たが、其の後得られた臨床成績の一部を報告したい。

1) 静注用 LM による化膿性髄膜炎の治療成績

イ) LM 静注後に於ける血中濃度と髄液濃度との関係
小児では 1 回 200 mg の静注によつて 2 時間目迄髄液中に生物学的定量によつて測定可能な含有量を証明することが出来た。

ロ) 化膿性髄膜炎の治療状況

ナイセリア菌属を起原因菌とする 6 年 7 カ月(女), 12 年 3 カ月(女)の化膿性髄膜炎を 1 回 200 mg, 1 日 1~2 回の静注によつて 4~5 日目頃から各種臨床症状が好転し, 治癒せしめることが出来た。

2) 静注用 LM による亜急性細菌性心内膜炎の治療

Corynebacterium を起原因菌とする 9 年 3 カ月男の稀有なる亜急性細菌性心内膜炎を LM 1 回 200 mg 1 日 1~2 回計 12 回 (2,400 mg) の静注によつて治癒せしむることが出来た。

3) 小児咽頭粘液から分離した病原性葡萄球菌に対する感性態度

小児咽頭粘液から分離した溶血性黄色葡萄球菌 120 株に就いて LM に対する感性態度を検査し次の結果が得られた。

0.2 mcg/ml	0.4	0.8	1.9
4	36	25	55
(3%)	(30)	(21)	(46)

4) LM 錠による治療成績

咽頭ジフテリア 5 例, 猩紅熱 4 例, 急性呼吸器疾患 11 例, 麻疹 8 例, インフルエンザ様疾患 20 例, 計 48 例を主として LM 錠を使用して (1 日 400~800 mg) 大半に満足な治療結果が得られた。

(61) Erythromycin の作用機序

(続報)

川俣順一・国田信治・福丸稔一
中川 博・傍土繁松

大阪大学微生物病研究所化学療法研究部

先に報告した如く, Erythromycin (以下 EM と略称) は *Bacillus* 属の呼吸を特異的に阻害する。この阻害の機作を明らかにする目的で実験した結果を報告する。

Glucose を基質とする際の *B. subtilis* NRRL-B-558 の呼吸の阻害効果は, 終末濃度 7 mcg で明瞭で 100 mcg では終末的に呼吸を停止させる。この呼吸阻害効果は, メチレンブルー (Mb と略称) により低濃度では略々完全に回復し, EM 100 mcg 阻害の場合でも回復する。

以上の実験は基質に何を用いても認められたので, 末端酸化酵素系の阻害があるものと考え, 酸化酵素系を抽出して阻害実験を試みた。アセトン処理, Sonic vibra-

tion 等を用いた場合, 本菌の無細胞抽出液は glucose-6-phosphate (G-6-P), 6-phospho-gluconate (6-P-G) を特異的に酸化する酵素系を含んでいたが, それに対して, EM は 200 mcg でも呼吸阻害を示さなかつた。

次に本菌に卵白からとつた結晶 Lysozym を Carbowax medium 中で作用させて, Protoplast となし, 之に対する呼吸を各種基質について検討した。抽出酵素の際と同様に, G-6-P, F-1-6-P 等を酸化したが, その他実験した基質には活性を示さなかつた。

そこで, G-6-P を基質とする Protoplast の酸素消費に及ぼす EM の影響を実験した。生菌よりも高濃度に於て, その阻害効果を明らかに認めた。この阻害もまた Mb により, 或程度回復する。

尚, Protoplast は上述の基質以外にパラフェニルジアミン (P.P.D.) を酸化する酵素系をも有していたが, EM はこの酵素系に対しては, G-6-P の場合と異なり, 何等作用を示さなかつた。

本菌の抽出粗酵素液による G-6-P, 6-P-G の酸化は既に報告したごとく, フラビン酵素を介するものと考えられるが, EM は之に対しては阻害作用なく, 又, 同時に代表的フラビン酵素である D-Amino 酸々化酵素についても何等影響を認めなかつた。従つて酸素に直結するフラビン酵素には, EM の作用はないものと考えられる。しかし生菌及び Protoplast の EM 阻害が Mb により回復することは, その作用機転が, Cytochrom 系に關係することを予想させる。

而して, Protoplast による G-6-P の酸化はシアン sensitive であり, この場合の G-6-P 酸化は抽出粗酵素液による場合とは異なり, Cytochrom 系の関与することは略々明らかである。恐らく EM もかかる Cytochrom 系の阻害に關係するものであると思われる。

次で, 耐性菌を用いても実験した。2,000 mcg 耐性菌でも, 200 mcg の EM により或程度の呼吸阻害が認められる。この際, Mb の添加は対照としての基質酸化をも, この回復と同じ程度に促進することは感受性菌の場合と異なる。

以上の実験から直ちに EM の作用機構が *B. subtilis* の Cytochrom 系の阻害にあるとは結論出来ないが, EM 作用下における呼吸阻害の原因は Cytochrom 系の障礙にあることは, 略々間違いないと考えてよからう。

(62) クロラムフェニコール・モノステアロイルグリコレートの使用成績

渡辺悌吉・藤井絢子
関東通信病院小児科 (部長 中村兼次)

クロラムフェニコールは極めて強い苦味を有する為、普通投与に当つては糖衣錠又はカプセルの製剤が使用されている。小児科領域に於て年長児にあつては錠剤の投与も可能であるが年少児にあつては困難な場合が多い。従つてクロラムフェニコールの持つ2個のOH-基の中1個に高級脂肪酸を結合せしめ、無味の誘導体としたものの製剤が好んで使用されている。

今回我々は、高級脂肪酸に代つて、同じ位置にモノステアロイル・グリコール酸を結合せしめ、無味且つ比較的高い血中濃度を示すという新しい誘導体とその製剤を入手して実験を行い、更にこの種製剤について、2, 3の知見を得たので報告する。

実験方法

実験に用いた薬剤は、(1)クロラムフェニコール・モノステアロイルグリコレート原末結晶、(2)クロラムフェニコール・モノステアロイルグリコレート微結晶、(3)クロラムフェニコール・モノステアロイルグリコレートを懸濁した甘味シロップの3種類で、対照としては遊離のクロラムフェニコール結晶を用いた。

上記4種類を夫々クロラムフェニコール換算量50 mg/kgを健康成人男子に1回投与し、投与前、投与後1時間、2時間、3時間、5時間、8時間の血中濃度を測定した。

定量法は川上・鳥居氏法に準じ、使用した菌株は国家検定に指定されている *E. coli* NIHJ 株である。

実験成績

1) 血中濃度

各種剤型の投与後の血中クロラムフェニコール量は、微結晶、及びシロップは可成り高い値を示し、殆ど遊離に近い値が得られた。

一般にこのようなクロラムフェニコールの無味の誘導体は、そのもの自体では全く抗菌性を欠いており、消化管に於てエステル結合がはずれ、遊離のクロラムフェニコールを生じて始めて臨床的意味を生ずる為に、遊離のものを使用する場合に比較して利用率が低いとされていた。従つて臨床に必要な血中濃度に達する条件として、その製剤の消化管に於ける加水分解の難易、即ち分解速度が大きく関与すると考えられる。

我々の実験からは、尚少数例ではあるが、クロラムフェニコール、モノステアロイルグリコレートは可成り分解速度が速かで、特に微結晶及びシロップは優れていると考えられる。又、実験の成績より考察するに、たとえ同一の化学組成をもつ薬剤であつても、結晶の大小、或いは分解剤の有無によつて、個体差を考慮しても尚可成りの差を示しているのは、このような条件が加水分解速度、換言すれば、血中濃度に大きな影響を有するのでは

ないかと推定される。

従つて、この種の新しい製剤を使用する場合や、血中濃度の比較に際しては、以上の点を充分考慮に入れることが必要と思われる。

2) 臨床成績

当科入院の各種疾患々児 19 名に対し、クロラムフェニコール・モノステアロイルグリコレートをクロラムフェニコール換算量 50 mg/kg/day を 4 回に分けて投与した成績から、一応臨床的に使用し得る薬剤であると考ええる。

追加 鈴木 芳男 (三共高峰研)

Chloramphenicol-palmitate 製剤の血中濃度が Chloramphenicol に比し低いといわれるので検討を加え、従来のもより相当高い値を示す製剤になつた。即ち、イヌに対し CMPA 液を CM 換算 100 mg/kg 1 回投与した 5 例の成績は 2~6 時間後比色法 (総ニトロ体) 50~100 mcg/cc 微生物法 (活性 CM) 20~60 mcg/cc の最高値を示した。また 1 例であるが Chloramphenicol-mono-stearoyl-glycolate (CMSG) の同量投与例で 6~8 時間後に比色法 56.5 mcg/cc 微生物法 30 mcg/cc が最高値であつた。本例における CMPA 液の成績を比較すると 4~6 時間後比色法 100 mcg/cc 微生物法 32 mcg/cc が最高値であり、また投与後 1~3 時間後の値は比色法 31~60 mcg/cc 微生物法 7~26 mcg/cc であつた CMSG は比色法 6.5~12.5 mcg/cc 微生物法 0~5 mcg/cc と血中出現時間がずれる。

回答 藤井 絢子

クロラムフェニコール・パルミテートについて血中濃度を測定した。投与量はクロラムフェニコール換算 50 mg/kg で、その結果はグリコレートの場合と同様で、結晶の大きさ、剤型によりかなりの差がある。またパルミテート、グリコレートを同一人に投与し、血中濃度を比較すると、市販パルミテートは最も低く、次にグリコレート結晶、次にパルミテート液、最高はグリコレートシロップであつた。

(63) 2, 3 のクロラムフェニコール製剤の使用成績

中沢 進・岡 秀・小川義市・林 春松

東京都立荏原病院小児科 昭和医大小児科

最近入手した2つの新しいクロラムフェニコール製剤を使用して実験的並びに臨床的治療効果を得たので茲に報告する。

第1の製剤はクロラムフェニコール・モノステアロイルグリコレート ドライシロップであり、本剤は特に小児用として製造され、消化器内でよく加水分解され遊離のクロラムフェニコールを産生するのが特徴である。

本剤の8例の血中濃度を調べた所、30~50 mg/kg で服用後1時間より8時間迄血中への移行を認めた。ピークは3時間目で最高 6.8 mcg 検出出来た。尿への24時間中の排泄では服用量の5.3~25.4%が認められた。治療成績では小児急性感染症に30 mg/kgを1日3回に分割投与して何れも著効を得る事が出来た。

本剤を小児の急性感染症10種類、計46症例に使用して有効例39例、84.6%の治療効果を得た。副作用としては幼弱小児の4例は服用困難を見たのみであった。

第2の製剤はクロラムフェニコール坐薬で1錠250 mg含有して居り、家兎を使用しての実験により、よく吸収されて血行へ移行するのが認められた。本剤とウレタン、抱水クロラル、牛胆汁の同時注入では、ウレタンの同時注入が最も著明なる血中への移行を認めた。小児に本坐薬を注腸した場合、6時間後にも猶血中への移行を認めている。本剤による治療法は小児に於ては毎回1錠を1日3~4回、必要期間中継続して使用した。何れも著明なる治療効果を得ている。本剤を小児急性感染症8種類、37例について3錠より15錠使用した所、有効例が31例に認められ84%の治療効果を得た。副作用としては、軽度腹痛と排便感を11例に認めたが何れも使用継続は可能であった。

以上、小児用クロラムフェニコール製剤を幼弱小児に使用して、何れも顕著な治療効果を得る事が出来た。

(62) (63) 追加 木村三生夫(慶大小児科)

クロラムフェニコールモノステアロイルグリコレートを小児に25 mg/kg投与した後の血清中濃度を測定すると、1例(8カ月乳児)が比較的低値を示した他は何れも5 mcg/mlに達する。投与量を50 mg/kgにすれば、更に高値が得られた。本剤の血中濃度をクロラムフェニコール錠剤及びパルミテートと比較すると、使用したlot No. では両者の中間にあるようである。

50~100 mg/kgのグリコレートを連続投与するとき、2日目、3日目の血中濃度は高値を示し蓄積作用が認められる。

髄液への移行度を見ると、髄液内濃度は血中濃度の41~87.5%、平均51.4%であり、髄液への移行は良好のようであった。

なおパルミテートの異なるlot No.のものについて測定した成績は、ほぼグリコレートと匹敵する成績が得られた。

追加 藤井良知(東大分院小児科)

CP-glycolateの基礎的、臨床的研究は本年3月の小児科学会で発表し、本剤は小児科領域でとりあげる価値のあることを述べた。

問題はCP-palmitateとCP-glycolateの血中濃度の

比較であるが、健康成人3名につき両者の同量を cross over した成績は、まず等しく、私共は両者同様にあつかつてよいと考える。

なおCP適応感染症34名についてのCP-glycolate投与成績は、28名有効で、従来のCP成績と同様と考えられる。

(64) 急性感染症に対する抗生物質と副腎皮質ホルモンの併用療法に関する実験的研究

中川圭一・佐藤義雄

東大分院内科

細菌感染症に於ける副腎皮質ホルモンの投与は重大な危険を伴う場合のある事は周知の事実である。一方或る限られた急性感染症では抗生物質と副腎皮質ホルモンを併用投与して救命的な治療効果をもたらした臨床例が多く報告されている。

吾々は実験的感染症に於てこの併用療法に関して基礎的研究を行い、興味ある2, 3の所見を得たのでここに報告する。

実験材料並びに実験方法

(1) 感染

肺炎球菌I型 $LD_{50}=10^{-8.5}$ の毒力をもつ。使用の際は動物通達を行なつて毒力を維持させた。本菌のPc感受性は0.03 u/ccであった。菌液は10%血清ブイヨン37°C 18時間培養の原培養液(10°と記す)をそのまま、又原培養液を 10^{-1} ~ 10^{-6} にブイヨンで稀釈して用いた。各稀釈に於ける菌数はかなり動揺があるが 10^{-6} 稀釈0.25 cc中の菌数は2,000~5,000を数えた。マウスは性別をとわず白色DD系廿日鼠15~20gのものを使用した。感染は菌液0.25 ccを腹腔内注射で行ない、実験的菌血症を惹起せしめ実験の対象とした。

(2) 治療

感染後4時間にして治療を開始し、次の方法で行なつた。

1. Pc単独療法 Pcは市販Pc-Gカリウムを所要の単位が0.2~0.4 cc中に含まれるように蒸留水で溶解、毎日1回腹腔内に注射して長期間隔療法を4日間にわたつて行なつた。

2. 副腎皮質ホルモン併用療法 市販の醋酸Cortisone及びHydrocortisoneを所要の量が0.2~0.4 cc中に含まれるように生理的食塩水で稀釈し毎日1回Pc注射後大腿皮下に注射4日間併用した。主としてCortisoneを併用し、Hydrocortisoneは前者との効果の比較の為に用いたのみである。

(3) 観察

マウスは1群5匹として観察した。Pc 単独療法群には無処置対照群を、Pc-Cortisone 併用療法群にはPc 単独療法並びに無処置対照群を必ずおいて実験の正確を期した。観察期間は感染後 10 日間として死亡マウスは心血中の細菌を確認した。10日以上生存したものは一応救命生存とみなした。治療効果の判定は生存と死亡の比、生存率、平均生存日数をその目標とした。

実験成績

(1) 各種感染濃度に於ける Pc 単独療法

$10^0 \sim 10^{-6}$ の各感染濃度に於いて Pc 1 日量 500 u, 300 u, 200 u, 100 u の 4 段階で治療した各群の成績を集計した。その平均生存日数をみると、感染濃度の高い 10^0 , 10^{-1} の群では 300 u, 500 u の Pc 高単位単独治療でも平均生存日数 6.2 日以下、且生存率 40% 以下の低い成績で又 100 u の低単位の治療では救命生存せしめ得ないことが明かである。 10^{-2} 以下の比較的稀薄な感染濃度では Pc 500 u, 300 u の単独治療で平均生存日数 8.6 日以上且生存率 80% 以上の効果がみられ、又 200 u, 100 u の Pc 量でも充分奏効しうる結果となつた。

(2) Pc 単独治療期間の検討

10^{-1} 菌液を感染したマウス 6 群を用いて検討した。対照無処置群は生存無し、平均生存日数は 1.2 日である。治療日数を 1, 2, 3, 4, 5 の 5 日間として 5 群に Pc 1 日量 200 u を注射し、その成績を観察した。治療 3 日以上の群はその効果に有意の差が見られなかつたので Pc 単独療法の期間を 4 日と定めた。

(3) 各種感染濃度に於ける Pc-Cortisone 併用療法

$10^0 \sim 10^{-6}$ の各感染濃度に於いて Pc 1 日量 100 u 及び 200 u に Cortisone 0.025 mg (臨床的に用いられる量に相当するので予備試験としてこれを決めた) の併用治療を行なつた。

1. Pc 200 u-Cortisone 0.025 mg 併用療法

10^0 , 10^{-1} の濃厚感染群では Pc-Cortisone の併用効果が著明で Pc 単独療法では生存せしめ得ないのによく救命生存している。 10^{-3} 以下の感染濃度では併用効果が認められず Pc 単独療法が併用療法より効果が優れている点が注目される。

2. Pc 100 u-Cortisone 0.025 mg 併用療法

感染濃度の如何に拘らず Pc 単独療法が併用に比して平均生存日数が延長して併用効果は全く認められない。以上の成績から按ずるにこの併用効果は濃厚感染群に於いて抗生物質を一定量以上に投与した場合に認められるようである。以下の実験は感染濃度 10^{-1} , 治療 Pc 1 日量 200 u を基本として行なつた。

(4) Cortisone 併用期間の検討

Cortisone 併用日数を 1, 2, 3, 4, 5 の 5 日間として

1 日量 0.025 mg を併用投与した。その結果は、併用 4 日に及べば平均生存日数 8.6 日生存数 3 死亡数 2 となり併用効果が認められる。

(5) 治療開始時間の検討

感染後治療開始までの時間を 2, 4, 6, 8 時の群として併用効果に及ぼす影響を観察したところ、感染後 6 時間の治療開始を境として効果は著明に低下している。本実験では感染後 4 時間治療開始を本旨とした。

(6) 併用 Cortisone 量の検討

前述の実験と同様な感染条件のもとに Pc 1 日量 100 u, 200 u, 300 u の各段階の治療に於いて Cortisone を 0.1, 0.05, 0.025, 0.012 mg を夫々に併用しその成績を検討した。Pc 200 u, 300 u の治療では 0.025 mg の Cortisone の併用が最適と見られ、0.05, 0.1 mg の併用は平均生存日数及び生存率が著しく低下している。

(7) 濃厚感染症に於ける Pc-副腎皮質ホルモン併用効果

感染濃度 10^{-1} , 感染後 4 時間治療開始, Pc 1 日量 200 u, Cortisone 0.025 mg 或は Hydrocortisone 0.025 mg 4 日間併用の条件のもとで Pc 単独療法 15 例, Pc-Cortisone 併用 31 例, Pc-Hydrocortisone 併用療法 11 例について治療効果を比較検討した。Pc-単独法の生存率は 34%, Pc-Cortisone 併用法では 65% で併用法が単独投与の約 2 倍の救命効果を挙げた。Hydrocortisone の併用は生存率 27% で併用効果は認められなかつた。次に Pc 療法の生存日数の分布は 1~5 日にわたつて広く分布しているが併用療法ではその分布の範囲が狭く、大略 2~3 日の間に生死が決定し死亡例は Cortisone 使用後速かに死亡した。

結語

マウスの肺炎球菌 I 型による実験的感染症に於いて、Pc 単独療法と Pc-Cortisone 療法について比較検討し、濃厚感染症の場合に併用効果を認めたのでここに報告した。尚その作用機転に関しては目下実験検討中である。

追加 勝 正孝・水谷亦男 立石圭一

(慶大三方内科)

我々は数年来 *Str. sanguis*, *Streptobacillus moniliformis* を用い実験的心内膜炎の研究を行ない、更に副腎皮質ホルモンの発症阻止及び治療効果に関しても検討を行なつていたので、報告する。

家兎に *Str. sanguis* を燐脂質と共に静注して発症させ、Cortison 5 mg 及び 25 mg と Pc G 30 万の併用治療をおこなつたところ、Cortison 5 mg と Pc 併用群とが最も良好で、25 mg と Pc の併用群は Pc 単独群より不良であつた。発症阻止には燐脂質法の他免疫血清法の発症法をおこない、Cortison の阻止効果を観察した

ところ、磷脂質では 5 mg, 免疫血清法では 2.5 mg が発症を阻止し、また発症注射前から使用した群のみ有効であった。

要するに、適当と思われる Cortison を適当な期間投与すれば発症を阻止し、且つ抗生剤との併用で治療効果を挙げ、過量では却つて悪影響があつた。

追 加 白羽弥右衛門（大阪市大外科）

実験的腹腔内感染に対する抗生物質と副腎下垂体系ホルモンとの併用については、ホルモン投与量とその使用期間が問題で、大量期間投与は感染症を悪化させる。しかし、ホルモンの少量投与は初期においては感染症の経過を好転させるとの結論を得た。

(65) 肺化膿症の化学療法に関する臨床的研究

東京医科大学外科教室 施 山海・寺師英臣
国立相模原病院外科 江本俊秀

最近の肺化膿症は抗生剤の出現以前に較べて強烈な症状や重篤な予後を示すものは少く、病像も慢性又は亜急性型のものが多くなつた。抗生剤出現後の 160 例の主要病原菌の共棲状態と臨床像との関係を見ると、Spirochaeta を含む Sp 群は、含まぬ嫌気性菌群及び球菌群に較べ、あらゆる点で重症のものが多くことが判つた。

扱、本症に対する化学療法は最近の我々の取扱う材料では当初に較べて著しく効果が減少しておる。これは抗生剤の不適切な投与によつて耐性菌が増加しているのではないかと思われ、主要病原菌の感受性を検索すると、Pc に対しては耐性が強く、薬剤の感受性から見ると CM> TM> AM> SM> Pc の順に効果が期待される。然るに最近の症例は殆んどが大量の抗生剤を使用した慢性型が多く、化学療法を施しても全治するものが少なくなつておる。これは耐性菌の発生による為か、或は病巣組織に変化を来しているのではないかと考えられ、これを組織学的に 32 例の切除肺について検討を加えてみた。

先ず本症を病理学的に 5 つの病型に分類して、病巣内細菌の耐性との関係を検討すると、第 1 型の膿瘍空洞例では高度、中等度耐性例が 15 例中 8 例 53% を占め、他の病型より耐性度が高い。第 2 型の慢性化膿性肺炎例では軽度耐性が 7 例中 4 例 57% で、第 3 型の浄化空洞例並びに続発性気管支拡張例では更に耐性度は低下し、第 4 型の気管支異常拡張性疾患に続発した肺化膿症例では経過の長い為総て耐性例である。第 5 型の肺結核と合併した例では中等度、軽度耐性が各々 1 例づつにある。

病巣細菌の耐性を有するものの組織像を各型により検討すると、第 1 型の耐性菌を有する空洞壁は大部分は強い壊死像が認められ、然も耐性度の高い症例程壊死傾向

が強くなつておる。第 2 型の耐性菌を有するものの組織像は第 1 型と同様であるが、壊死性変化よりも間質の増殖性変化が優位を示しておる。第 3 型における組織像は何れも活動的変化が認められず、炎性肉芽は癒痕化し、空洞壁は安定した上皮に被われておる。第 4 型は第 1、第 2 型の耐性菌を有する例と同様な変化が見られる。第 5 型の中、耐性のある 2 例は結核性炎症と非特異性炎症が混在し、非耐性例の 1 例は切除時既に非特異性炎症が全く治癒し、結核性変化のみが認められたものである。

次にこれら病巣の組織細菌の分布をみると、化学療法が十分に行なわれていない新鮮空洞例では、空洞及び空洞壁に多数の細菌を認めるが、増殖性変化の強いものでは病巣内に細菌叢が認められない。然し乍ら耐性例のうち 6 例には *Candida albicans* の Sporen を認めた。

以上の所見から慢性化した肺化膿症に対する根治的療法は肺切除あるのみである。当教室においての肺切除例は既に 71 例になるが、本症に対する肺切除術は肺結核の場合と異り、術後膿胸を併発する場合が多いので、この点につき細菌学的に検討した。即ち膿胸を併発したものは 17 例 24% で、他の疾患に較べて高率である。これは本症では肋膜癒着が強度で、病巣を損傷し易い為であろう。開胸より術後に亘つて滲出液を系統的に検索して見ると、先ず肋膜癒着部には 67% に菌を証明し、淋巴腺並に気管支断端には 100% に見られ、更に術後の胸腔内滲出液にも 48% に菌を認めた。この中の 8 例 67% が膿胸に移行しておる。これらの細菌の種類をみると葡萄菌が最も多く、これら細菌に対する薬剤感受性は CM, TM が高く、Pc は全く感受性が認めない。以上の成績より、本症に対する肺切除術には慎重を要し、殊に術前、術後の適切な化学療法を必要と認める。

(66) 呼吸器感染症に関する研究（第 3 報）

上田 泰・口羽二郎・長谷川勢
矢崎博通

慈恵医大上田内科

我々は各種呼吸器系感染症患者及び健康者の喀痰、鼻咽腔粘膜より分離培養した肺炎球菌及び黄色ブドウ球菌について各種抗生剤に対する感受性を測定し、その年次別の推移を数年にわたり検討して来たが、本年度の分離菌についても同様の実験を行ない、これを従来のもものと比較検討して、次の如き結果を得た。

まず分離肺炎球菌の Pc-G に対する過去 6 年間の感性を比較してみると、本年のものは例年とほぼ同じ感性を示し、ブ菌の場合にみる如き高耐性獲得株は見当らない。この傾向は他剤についても同様で、EM に於てはむ