

しる感性の鋭敏化の傾向さえうかがわれ、その他 LM, SM, AM, Tc についての4年間の比較でも大体同様で、高度の耐性獲得の傾向は全くみられない。

次に新製剤 Pc-V についての本年度分離肺炎球菌の感受性を測定し、これを前述の Pc-G に対する感性和比較すると、両者の間に余り差は認められず、僅かながら Pc-V に対して感受性の鋭敏な結果が得られた。即ち分離 30 株中 19 株 (63.3%) は Pc-V に対して多少とも感受性が鋭敏である。但し Pc-G に対して比較的感性の鈍化しているものは Pc-V に対しても同様に感受性が低下している。この特徴は後述のブドウ球菌の場合でも全く同様である。

次にブドウ球菌の各抗生剤に対する感性を3年間にわたり比較してみると、Pc-G に対しては殆ど前年との差がみられないが、EM, LM, SM, AM, Tc については高度の耐性を示す菌株の出現が目立ち耐性株の増加の傾向がうかがわれる。

本年度の分離ブドウ球菌 27 株について Pc-V に対する感受性を測定し、Pc-G に対する感性和比較し、同時にコアグラゼ試験を行なつて病原性の有無との関係を検討した。前述の肺炎球菌の場合と全く同じく Pc-G に感受性を示す菌株は Pc-V にも感受性を示し、然も Pc-V に対しては感性が僅かながらより鋭敏である。即ち27株中の 15 株 (55.6%) についてこの傾向がみられる。然し肺炎球菌の場合と同様 Pc-G に対し高耐性を獲得している菌株は Pc-V に対しても又同程度の耐性を有しており、この性質はコアグラゼ陽性 22 株中の 14 株 (64%) についてみられた。

次に上記の実験で Pc に対して好感受性を示したブドウ球菌 5 株を選び、試験管内に於て Pc-G 及び Pc-V に対する耐性を増量的継代培養によつて得させ、両者を比較検討した。即ち Pc-G に対しては継代 3~6 代で始めの感性の 10 倍、10~12 代で 1,000 倍の耐性を獲得し、Pc-V に対しては継代 3~5 代で始めの感性の 10 倍、11 代で 1,000 倍の耐性を獲得するに至る。この両者の夫々の平均をとつて一線のグラフにあらわし比較してみると、殆ど同様の耐性上昇態度を示す。

又この実験後の Pc-G 耐性獲得菌と Pc-V 耐性獲得菌を用いて Pc-G と Pc-V との間の交叉抵抗性を検討したところ、両者間に完全なる交叉耐性の成立することを証明した。

なお最近の各種呼吸器系感染症に対する各種抗生剤の臨床効果についてその成績を報告する予定であつたが、省略する。

(67) 胆嚢疾患の化学療法 (第4報)

真下啓明・古賀久治・黒田善雄
清水喜八郎・原田敏雄・大河内一雄

東大田坂内科

われわれはさきに本学会に報告した方法により犬に胆汁攪をつくり、今回は PC, EM, NB, SI につき 209P を用いカップ法により胆汁内濃度及び排泄量を正常犬及び四塩化炭素肝障害犬につき測定した。

前回報告した如く、TC は血中濃度と略同じ、CM は血中濃度よりやや高く、SM は血中濃度より低くでいたが、Pc 43 単位/kg, IT 25 mg/kg, NB 25 mg/kg 静脈内注射後の胆汁内濃度は5時間迄血中濃度より遙かに高くでた。Sulfaisoxazole は正常犬に比して四塩化炭素障害犬において、やや高濃度にでている。これは肝におけるアセチル化の阻害によるものと思われる。次に抗生物質抗菌力におよぼす各種胆汁酸の影響をみた。

即ち、Desoxychol 酸, Chol 酸, Glycochol 酸, Taurochol 酸, Dehydrochol 酸の各 Na 塩

0.001, 0.01, 0.1% の3段階濃度と抗生物質 CM, TC, SM, PC, EM, NB との併用効果についてブイヨン稀釈法にてしらべた。

即ち Desoxychol 酸は 209 P に対し、CM, SM, EM で協力、*E. coli* O-1 に対し CM, SM で拮抗、TC で協力、他は不変。

Chol 酸では、209 P に対し、CM, SM, NB で協力、*E. coli* に対し CM で拮抗、他は不変。

Glycochol 酸では、209 P に対し CM, EM で拮抗、*E. coli* O-1 に対し CM で拮抗、SM は低濃度で拮抗、0.1% では不変であつた。

Taurochol 酸では 209 P に対しては CM で拮抗、*E. coli* O-1 で CM, TC で拮抗、他は不変。

次に Dehydrochol 酸では、209 P に対し SM, EM で協力、NB で拮抗、*E. coli* O-1 に対しては TC, SM で拮抗、他は不変であつた。

以上、*E. coli* に対しては、Desoxychol 酸と TC と協力を示した以外は、不変又は拮抗の傾向を示し、209 P は一定の傾向はみられなかつた。

次に胆嚢疾患と胃無酸症の関連を追求するため、胆嚢に異常のない無酸症 18 例、低酸症 2 例について、十二指腸液を先に報告した如く無菌的に採取細菌学的検索をおこなつた。

菌陽性率は ABC 胆汁各分割について、しらべてみた所、A胆汁では 46.1%、B胆汁では 60%、C胆汁では 84.2%であつた。

次にその分離菌はグラム陰性桿菌、特に *E. coli* の発

見率は少く、*Staphylococcus*, *Neisseria* を多くみとめた。

その菌数は、1 白金耳塗沫培養結果については、いずれも菌数が少く、特に意味をつけがたいが、3 例において各胆汁に多数の菌をみとめた。胆嚢疾患に無酸症が多くみられ、その場合 *E. coli* の分離率は高く、又胆摘後に無酸症のおこることが報告されているが、無酸症の十二指腸上部の菌叢からみると、無酸症が胆嚢炎発生に特に関係ないと思われる。

総括

1) PC, EM, NB, SI の胆汁内濃度及び排泄量についてしらべたが、これらはいずれも、血中濃度より高濃度に胆汁内に排泄された。

2) 抗生物質抗菌力に及ぼす各種胆汁酸の影響は、*E. coli* に対しては、不変又は拮抗の傾向を示し、209 P に対しては一定の傾向がみられなかつた。

3) 胆嚢疾患のない無酸症の症例の十二指腸上部菌叢はグラム陰性桿菌、特に *E. coli* の発見率は少なく、又菌数も少なかつた。

(68) 膿皮症の研究 (続報)

三浦祐晶 - 小野塚 仡
北大皮膚科

皮膚疾患中、かなりの発生頻度を有する膿皮症の治療には各種化学療法剤及び抗生物質が用いられているが、耐性菌の増加という現象が問題となつて来ている。

我々も、各種膿皮症病巣から分離した病原性ブドウ球菌について、感受性試験と栄研及び昭和新ディスクを用いて検し、併せて稀釈法による結果と比較検討した。

実験材料及び実施方法

先ず各種膿皮症病巣よりの膿汁を竹本氏にならつて Salt-Mannite 寒天培地に塗沫し、その中黄色帯を有する集落を分離、グラム染色、色素産生の観察を行なつてから、溶血性試験、コアグラゼ試験を行なつて、その陽性のものを病原性ありとした。

かくて得た病原性ブドウ球菌31株につき、Penicillin, Streptomycin, Oxytetracycline, Chlortetracycline, Chloramphenicol, Sulfisoxazol, Erythromycin, Tetracycline (以下夫々 P, S, O, A, C, Su, E, Tr と略す) に対する感受性を栄研及び昭和新ディスクを用いて検索した。培地は Su 剤のみ Müller-Hinton 培地、他は Heart-Infusion 培地を使用、菌を接種してから、各ディスクを静置し、4°C に6時間放置後、37°C で18時間培養してから判定した。尚比較のために14例について稀釈法を行ない、ディスクによる感性値を検討した。

実験成績

栄研及び昭和新ディスクを用いて得た感受性成績は、

栄研法では抵抗性及び比較性抵抗性のもの、P 61%, S 16%, O 9%, A 10%, C 0%, Su 55%, E 0% となり、昭和新法では P 53%, S 18%, O 12%, A 6%, C 0%, Su 18%, E 0%, T 6% で、その抵抗性の順は栄研法では $P > Su > S > A > O > C = E$ 、昭和新法では $P > Su = S > O > A = T > C = E$ であつた。

次に14例で P, S, O, A, C について稀釈法とディスク法を比較して見ると、栄研ディスクでは S を除いて、稀釈法より高い感性値を示す様である。

昭和新ディスクでは、稀釈法での最小発育阻止濃度と阻止円直径との間には或る関係があり、特に C では阻止円が大きく、P では小さく出る傾向がある。

之を個々の抗生物質について、稀釈法による最小発育阻止濃度と、昭和新ディスク基準による最小発育阻止濃度との関係を見れば、比較的一致しているが、S では相当なばらつきがあり、昭和新ディスクでは感受性がやや低く、C ではやや高く出る様である。

実際に感受性試験を臨床的に応用したその1例をあげる。

25才、♂。毛瘡状湿疹。数年前より鬚髯部に発赤・丘疹・膿疱・癢痒があり、膿疱よりのブドウ球菌について感受性試験を行なつた結果は、C に最も感受性、S, O, A にはかなり感受性、P, Su には抵抗性であつた。

先づ Su 剤を4日間投与したが、全く変化なく、C を投与した処 (2.0g で4日間、1.0g で4日間)、翌日より皮疹の改善を見、8日後には一応治療の状態になつたので一時投与を中止した。しかし、2週間後に再び膿疱が現われて来たので、今後は A を1週間 (2.0g で7日間) 投与したが改善を見ず、再び C にした処、膿疱の消失を見るに至つた。

この例は試験成績と臨床所見がよく一致した例であるが、一般的には必ずしも一致する事なく、この点、今後更に検討を加え、又皮膚科領域で広く使用される抗生物質軟膏について更に研究を進めて行きたい。

追加 谷 奥 喜 平 (信大皮膚科)

抗生物質軟膏療法の適応症である表在性膿皮症から分離培養した菌、連菌のうち Coagulase test 陽性、溶血性+の435例に対し Pc 以下12種類の抗生物質の感受性を検したところ、菌に対しては $EM > FRM > OTC \approx LM > CP > CTC > DASM > BC > TC > GRMN > Pc$ の順に、溶連菌に対しては $EM > OTC > LM > CP > Pc > CTC > BC > DASM > TC > GRMN > FRM$ の順に高くなつてゐる。表在性膿皮症に対しては抗生物質投与以外に膿痂疹では湿度、気温、尋常性癬瘡・尋常性毛瘡では脂漏、化膿性皮膚炎ではアレルギー等の、これら疾患の underlying factors に対する治療を忘れてはならない。

(69) Oxytetracycline 膾坐薬に関する研究

藤井吉助・荏原章悟・張 南薫

昭和医大産婦人科

我々は Oxytetracycline 膾坐薬 (Terramycin Pfizer 膾錠) を使用して基礎的臨床的に検討する機会を得たのでここに発表する。

本錠剤は 1 錠中結晶塩酸テラマイシン 100 mg 硫酸ポリミキシン B 10 万単位、プロピル及びメチルパラベンを含有する。我々は本剤の Lot No. 44042, No. 52135 につき検討した。

臨床成績

実験材料：子宮筋層内膜炎、膾炎、頸管カタル、付属器炎、子宮癌等計 31 例につき TM 坐薬を 1 日 1 錠後膾穹窿に挿入し主要症状の消失を目標として観察した。

実験方法

1) 各種症状中、帯下感、癢痒感、子宮膾部の糜爛、膾壁の発赤を観察した。

2) pH。東洋濾紙 pH 試験紙により膾中央側壁にて測定した。

3) 膾内容清浄度。SCHRÖDER の分類に従い 3 群に分類した。

4) 膾内細菌叢の検索。滅菌綿棒により後膾穹窿より膾内容を採取し、好気性菌のみを対照として血液寒天平板、遠藤培地に培養した。

5) *Candida*。Sabouraud ブドウ糖加寒天培地に膾内容を直接塗抹してその出現を観察した。

成績

1) 帯下。各症例が帯下を訴えて居るが、これに対する平均投与回数 は 3.9 回、平均治療日数は TM 使用前後の処置も含めて 5.0 日である。この中自覚的 he 覚的に帯下が消失したのは 31 例中 26 例 (84%) で、無効例は 5 例である。無効例中 1 例は子宮癌、1 例は子宮溜膿腫、2 例は *Candida* の発生した例でこれらも一次的減少は認めた。

2) 癢痒感の消失。内膜炎の 2 例、外陰癢痒症 1 例に癢痒を訴えたが いづれも 2~3 回にて消失している。

3) 子宮膾部の糜爛。31 例中子宮膾部の発赤糜爛のあるものは 15 例で、この中子宮癌 1 例疑子宮体癌 1 例を除き、全例糜爛の消失を認めた。

4) 膾内容 pH の変化。

pH は 2~3 回投与により改善されたが子宮癌、子宮溜膿腫の各 1 例、子宮筋層内膜炎の 2 例は 5~8 回投与によるも改善をみなかつた。

5) 膾内容清浄度の変化。

清浄度は 2~8 回投与により著しく改善された。

6) 膾内細菌叢の検索。

前記各疾患中 20 例につき坐薬使用前検索し得た好気性菌は、計 30 株で、坐薬 2~8 回投与で 20 例中 16 例は培養陰性となつている。消失をみない 4 例に於ては、計 5 株で、細菌の量的質的減少をみている。消失しない 4 例中 1 例は子宮癌であり、他 2 例は付属器炎であるが癌性帯下に於ては各種細菌の一時的消失をみても、組織破壊、子宮膾内感染の著明な場合は治療の困難なることが想像でき、又付属器炎の如き内性器の炎症による帯下の場合もその無菌化は抗生物質の膾内投与のみでは困難であり、治療中止後再び細菌性帯下の原因となる事も可能であつて、抗生物質の内服療法の併用を必要とする。

トリコモナス。我々はト膾炎の 1 例に坐薬 6 回投与し原虫の消失及び症状の消失をみた。

7) *Candida*。*Candida* を検索した 27 例中 12 例に *Candida* を証明したが、使用前 *Candida* を証明せず、使用后初めて *Candida* が発生したのは 5 例で他 7 例は使用前より *Candida* を証明している。使用后に発生した中、最も早く出現したものは 2 回投与後の 2 例であり、2 例は 3 回投与後、1 例は 4 回投与後である。これら *Candida* の出現は必ずしも本坐薬の頻回投与によるものでなく 6~8 回投与後も発生しない例もあつた。これら症例は治療終了時 he 覚的に白色又は粘液状の膾分泌液を認めたが、自覚的に癢痒、帯下を訴えるものはなかつた。使用前より *Candida* を証明した 7 例中 1 例は使用前既に Pc 坐薬 24 錠、Penicillin Oil 120 万単位使用済みで、これら Pc による *Candida* の出現と考えられる。他例については使用前の薬剤使用は明かでない。

8) 膾粘膜よりの TM の吸収。

TM 坐薬挿入後の TM の血中出現は内服時と異り、一般に個人差が甚しい。又その基剤による溶解性の良否にも左右されることは当然で、24 時間後も膾内に相当残存する場合もあるので、その吸収は甚だ緩慢且つ微量であるか、又は甚だ不規則であることが想像される。又個人的には疾病の種類、部位、合併症、年齢、妊娠等が關係を有するものと考えられる。我々は経験例が少なく、又あまり不規則なので、一般的傾向を断じ難いが TM の血中出現の事実を確認した。

要約

1. 病的細菌性帯下、癢痒に対する TM 坐薬の使用価値は充分認められ、平均 3.9 回の投与で自覚的 he 覚的帯下は殆んど消失した。

2. 膾壁及び子宮膾部の糜爛、発赤等 he 覚的的症状も略消失した。

3. 本剤の局所投与により、pH、清浄度の急激な改善

をみた。

4. 膾内好気性菌叢に対して本剤の2~3回投与で20例中16例に菌の完全消失をみた。無効例は癌患者及び内生殖器炎症であった。

5. トリコモナスに対しても有効である。

6. 本剤も他の抗生物質と同様 *Candida* の発生は免れなかつた。

7. 本剤膾内投与後の血中 TM 出現は個人差が甚く全身投与の如き一定の曲線を示さないが投与後8時間にも検出された。

8. 本剤使用による副作用は認められず、明かな Pc 過敏症の患者に対しても何ら副作用はなかつた。

(70) 八丈島に於ける七島熱患者に対する 抗生剤微量投与の成績

桂 重鴻・勝田和夫・青池 卓
亀山宏平・鶴間美代治

新潟大学医学部桂内科教室
(主任 桂 重鴻 教授)

七島熱患者に対し、抗生剤投与が有効であることは、既に新井、小峰及び上野等により報告されている。併し1日1~1.5g, 2~3日間に総量3~4gを投与する方法では、24時間以内に分利性解熱を見乍ら、多くの例に再燃を認めている。吾々は先に恙虫病に対し考案した、抗生剤微量長期投与法を基礎とし、本症に対する抗生剤微量投与法を試み次の成績を得た。

対象：

昭和31年1月~2月、同年12月、32年1~2月の3時季に八丈島に発生した、男子6名(66才~1才2カ月)、女子3名(39才~5才)の計9名である。

投与方法及び成績：

抗生剤としては、Chlortetracycline (Aureomycin) (CTC), Tetracycline (Achromycin) (TC) を夫々1日100mg (50mg×2或は100mg×1)、解熱後は1日50mg (25mg×2) を、成人に対しては15~7日(平均10.6日)間に計1,000mg~475mg (平均695mg) を、小児に対しては6~4日(平均5日)間に、400mg~300mg (平均350mg) を投与した。

37°C 台に解熱する迄に要する時間は、成人では24時間以内~48時間、小児では12時間~24時間以内で、成人の1例を除いては、概ね分利性解熱を認めた。

発疹は全例に認められたが、投薬後成人では4~8日、小児では3~4日で消褪した。

頭痛、関節痛、食欲不振、小児では不機嫌等の所見は、解熱と共に改善された。

吾々は投薬中止後も、10~14日間検温を続け観察した

が、全例に再燃を認めなかつた。又全例に副作用と思われる所見を見出さず、投薬を中絶することは全くなかつた。

結論：

吾々は八丈島に於ける七島熱患者に対し、吾々が恙虫病患者治療に関し考案した、抗生剤微量投与法を試み、従来の比較的大量投与法に比し、分利性解熱迄に要する時間に殆んど差を認めず、投与日数に関しても、成人2例の15日間投与は初期のもので、その後は7~8日間で終り、小児では4~6日間、平均5日間の投与で、諸症状の改善と共に全く再燃なく、円滑治癒せしめ得た。

従来死亡例をみない疾患ではあるが、自覚症状がかなり長く続き、抗生剤の大量短期投与でしばしば再燃を認めた本症に対し、吾々の投与成績は、臨床的にも、経済的にも有用のものと考えらる。

尚抗生剤 CTC, TC の間に効果の優劣を認め得なかつた。

(71) 発疹チフスリッケツチアの呼吸 に及ぼす化学療法剤の障碍作用

寺田秀夫・玉木 明

新潟大学医学部桂内科

BOVARNICK & SNYDER は *R. prowajeki* と *R. mooseri* がグルタミン酸塩を酸化する事を始めて報告し、KARP & SNYDER は更に Chlortetracycline 及 Oxytetracycline が Chloramphenicol よりも、この酸化作用を強く障碍すると述べておる。吾々も先に *R. mooseri* のグルタミン酸ソーダ酸化に対する抗生剤及び Hinokitiol-Natrium の障碍作用につき報告したが、今回 *R. prowajeki* につき同様の実験を行なつたのでその結果を報告する。

実験方法：*R. prowajeki* (Breinl 株、東芝生物物理化学研究所分与) 感染卵黄囊に S.P.G 液 (BOVARNICK の処方による) を加え2.5倍稀釈均等化し、5,000回転45分冷却遠心器にて遠心、上清を捨て沈渣を原卵黄囊の5%になる如く S.P.G. 液にて稀釈し、之稀釈液1ccにつき1% Trypsin 溶液0.1ccを加え34.5°C 15分間温浴後10,000回転15分遠心し、沈渣を K 7.5 溶液にて原量にもどし均等化し得た乳白色溶液を R 最終懸濁液として Warburg 検圧計を用い R のグルタミン酸ソーダ酸化に際する酸素消費量を測定した。即ち主室に R 最終懸濁液1cc、薬剤0.5cc、副室に20% KOH 0.2cc、側室より基質として0.5ccのグルタミン酸ソーダ溶液を容器内圧及び温度平衡の後に主室に加え全量2.2ccとし34.5°Cにて2時間観察した。なお基質最終濃度は50μM/ccとし、亦非感染卵黄囊より感染卵黄囊と全く

同様の方法で対照を作製した。

供試薬剤： Chlortetracycline(CTC), Oxytetracyclin (OTC), Tetracycline (TC), Leucomycin (LM), Erythromycin (EM), Albamycin (AIM), Mitomycin (MiM) 何れも K 7.5 溶液で最終濃度 200 mcg/cc, 10 mcg/cc に稀釈, Hinokitiol Natrium (HiNa) にては 20 mcg/cc, 1 mcg/cc, 0.1 mcg/cc を用い, 薬剤添加, 非添加例各々の酸素消費量より障害率を計算し比較検討した。

実験成績： 1) R 最終懸濁液のグルタミン酸ソーダ酸化作用。R 最終懸濁液は常に無数の R を検鏡上認め, 対照の酸素消費量は極く軽度であるのに反し R 最終懸濁液は常に著明な酸素消費を認め最終懸濁液 1 cc あたりの酸素消費量 5 回の平均は 60 分で 77.6 cc, 120 分 157.0 cc で *R. prowajeki* 最終懸濁液も *R. mooseri* と同様に明らかにグルタミン酸ソーダ酸化作用を認めた。2) R 最終懸濁液のグルタミン酸ソーダ酸化に及ぼす各種薬剤の影響。R 最終懸濁液のグルタミン酸ソーダ酸化作用を 200 mcg/cc の濃度につき行なつた実験を比較すると Tetracyclin 系抗生剤が強い障害率を示し就中 CTC は 60 分後 81.9%, 120 分後 94.8% を示し, TC, OTC は之れより稍劣る値を示した。即ち 60 分後それぞれ 53.4%, 53.7%, 120 分後 73.9%, 73.7% を示した。之れに反し CA は明らかに Tetracyclin 系物質よりも障害作用は劣り 60 分後 41.0%, 120 分後 63.8% を示したが, LM, EM, AIM, MiM よりは優位を示した。

50 mcg/cc, 10 mcg/cc に就ても障害率は Tetracyclin 系物質に強く現れ 10 mcg/cc 120 分後 CTC 41.3%, TC 36.4%, OTC 44.6%, CA 34.3% を示したが LM, EM, MiM, AIM は殆ど障害作用は認められず, その最低有効濃度は 50 mcg/cc と考えられる。

なお 7 員環化合物の HiNa が甚だ強い障害率を示し, 200 mcg/cc では常に 85% 以上を示し 0.1 mcg/cc に於ても 60% の障害率を示した。

結語： 吾々は先に *R. mooseri* の可及的純粒懸濁液のグルタミン酸ソーダ酸化に及ぼす抗生剤の効果を報告し, Tetracyclin 系物質質に CTC の障害率の強い事及び HiNa の強力な殺 R 作用につき報告したが, 今回の *R. prowajeki* の成績も同様に発疹チフスのグルタミン酸ソーダ酸化に及ぼす抗生剤の障害作用は Tetracyclin 系抗生剤特に CTC が最も有効であつた。亦 7 員環化合物の HiNa が抗生剤よりも強い酸化障害作用を有し 0.1 mcg/cc でも常に 60% 以上の値を示した事実は, 試験管内殺 R 作用に於て, HiNa 及 Tropolon が各種抗生剤に比し強力な殺 R 作用を有する事実と一致し, R のグルタミン酸ソーダ酸化作用に及ぼす各種薬剤の障害作用

は SNYDER の述べた如く殺 R 作用を現すものと考えらる。

(72) 3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyridazine (Lederkyn) の泌尿器科領域に於ける使用経験

谷奥喜平・川住昭夫・三溝清子

信州大学医学部皮膚泌尿器科

増田幸子

吉原厚生診療所

新スルファ剤としての Lederkyn (3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyridazine) は, 其の特長として, 1) 尿への高度の可溶性, 2) 腸管よりの吸収良好, 3) 排泄緩徐, 4) 低アセチル化, 5) 脳への浸透良好, 6) Sulfadiazine と同程度の抗菌性, 等々の個性があげられ, 所謂従来のスルファ剤に勝るものとして報告されている。

吾々は, 最近これを泌尿器科疾患, 主として細菌性膀胱炎の治療に使用する機会を得たので, 其の臨床成績とあわせてこの投与による血中, 尿中濃度及び各臓器に於ける組織濃度を測定したので茲に報告する。

I. 臨床成績

症例として大腸菌性膀胱炎 7 例, 非淋菌性の球菌性膀胱炎 6 例, 淋菌性尿道炎 8 例及び子宮淋 5 例に投与し, 連日或いは隔日に鏡検した。投与方法としては, 原則として初回量 2g 以後 1 日量 1g を 2 回に分服せしめた。而して大腸菌性膀胱炎の全例, 球菌性膀胱炎の 6 例中 4 例に於いて, 3 日即ち総投与量 5g にて完治せしめ得た。淋菌性疾患 13 例に於いて 3 例には前述投与方法を行ない其の 2 例は, 第 3 日に検鏡陰性, 自覚症状消失と共に以後外来を訪れなかつた。1 例に於いては維持量 1.5g 総投与量 11.0g に至るも検鏡陽性。維持量 2.0g の 4 例に於いては 1 例全治。又維持量 3.0g の 5 例に於いては, 総投与量 9.0g にて全例の全治を認めた。これ等全症例に於いて投与中副作用は 1 例も認めなかつた。

II. 血中濃度及び尿中排泄量

2.0g を経口投与し測定時間は, 1, 2, 6, 8, 12 及び 24 時間値を津田氏法により測定した。血中最高濃度は, 血漿に於いては 6 時間値総量 16 mg %, 遊離型 15 mg % を示し, 又全血に於いては, 総量 9.2 mg %, 遊離型 8.3 mg % を示した。Sulfadiazine 同量投与時の血漿濃度とこれを比較すると, Sulfanilmethoxy-pyridazine は明らかに高く又排泄の緩徐なる事を示し, 24 時間にして尚総量 10 mg %, 遊離型 9 mg % を証明した。尚アセチル化に就いては, 最高濃度を示す 6 時間に於いて僅かに 7% であつた。初回投与量 2g 以後 12 時間毎に 0.5g を投与せしめた場合の血中 (血漿) 濃度に於いては,

高度の濃度維持を認めた。

尿中排泄量は、総量に於いて4時間 22.5 mg, 8時間 50 mg, 12時間 148 mg, 18時間 145 mg, 24時間 134 mg, 24時間 総計 500 mg にして投与量の25%であった。

Ⅲ. 各臓器濃度

使用動物は家兎を用い、投与量としては、2 g/3 kg で1, 2, 3, 5, 8, 12 及び 24時間値を測定した。測定臓器は脳、心、肺、肝、脾、腸、腎、筋及び皮膚、又頸動脈血及び胆汁を測定した。測定法としては、臓器は乳鉢にて磨砕し、津田代法により行なつた。心に於いては、5時間にて最高濃度に達し、肺に於いても5時間にて最高濃度を示してゐる。脾に於いては最高濃度は2時間であり、腎に於いては最高濃度 3.9 mg を証明した。之は他の臓器よりも高度であり、又総量に対し遊離型は比較的 low 値を示した。肝に於いては最高濃度は2時間であり、腸管は1時間に於いて最高値を示し漸次減少している事が認められた。筋肉に於ける測定は大臀筋を用いた。皮膚は2時間で最高濃度を示し、大脳は最高濃度に5時間で達している。

血汁及び胆汁は、3～5時間で最高濃度を示し、後者に於いて 76 mg を証明した。

V. 結論

以上、吾々は Sulfanilamido methoxy pyridazine (Lederkyn) を、泌尿器科疾患、主として細菌性膀胱炎(非淋菌性)及び淋菌性疾患に使用した。而して比較的少量投与により、良好の治癒結果を得た。

人体に於ける血中濃度に於いては、6時間にして最高濃度に達し、アセチル化は約7%の低率であり又24時間にして尚相当高値を証明し、あわせて Sulfadiazine 同量投与の場合と比較して見た。連続投与の場合、高度の血中濃度保持を認めた。

尿中への排泄は24時間にして約25%でその排泄緩徐であった。

亦家兎を用いて各臓器に就き組織濃度を測定した。

以上を綜合するに、本剤の純末の入手し得なかつた為抗菌力は測定出来なかつたが文献の如く之が Sulfadiazine と同程度のものとすれば、吸収の良好なる事、血中濃度の高度なる事、排泄緩徐なる事及び臨床成績よりして、泌尿器科領域にて従来使用していたスルファ剤に勝るとも劣らないものであると考える。

(73) 新しいサルファ剤 Kynex の治験

市川篤二・清島茂寿
東大泌尿器科

Kynex (3 Sulfanilamido-6 methoxypyridazine) は微黄色を呈する結晶性粉末で広い pH 領域に於いて溶解性の大きい新サルファ剤である。

抗菌力は略々 Sulfadiazine と等しく、腸管よりの良好なる吸収、緩徐な尿中排泄、尿中高溶解性、脳脊髄への容易な移行及び Acetyl 化傾向の少い事など幾多の卓越せる性質を有するものと言われる。尿中溶解量は緩衝液に於けるより遙に大きく犬では約10倍近い高値がえられた。マウスに対する毒性は静脈性 LD₅₀ は 1,000～2,000 mg/kg, 慢性中毒作用として犬に 10 mg/dl の血中濃度を長期持続せしめると食欲減退、白血球減少、黄疸などを来す。血中濃度は 50～100 mg/kg 経口投与で4時間後に 5～10 mg/dl に達し、24～48時間で半減する。経口投与及び静脈内投与による尿中発現の比較で、腸管よりの吸収は極めて良好であると結論された。その抗菌力は肺炎双球菌、連鎖状球菌及び *Pasteurella* 等による実験的感染症に対し、血中濃度及び投与量の点で、Sulfadiazine に略々等しく、*Krebsiella* 感染症には約1/2の効果を示し、Gantrisin との比較では血中濃度の点で略々等しく、投与量では5～8倍も効果的であると言う。人体に於ては1g1回経口投与で100時間以上に亘り血中にその存在をみとめ、初回2g爾後毎12時間0.5g投与で10～12 mg/dl の血中濃度を持続し何等の副作用を見ないといわれる。

臨床的試用に当り我々は先ず健康成人に対し、1～2gの1回経口投与を行ない、24～72時間の血中濃度及び尿中排泄の推移を観察した。Peak level は何れの場合も3～6時間に夫々10～15 mg/dl, 2g投与では10 mg/dl 以上の血中濃度を12時間迄みとめ、72時間後でも2.7 mg/dl を示した。これらの結果を従来の Sulfa 剤の3g1回投与の場合と対比すると、Kynex 1g投与の peak は Sulfathiazole のそれに、Kynex 2g投与の peak は Sulfamerazine 及び Sulfadiazine の peak に匹敵した。濃度持続の点では Kynex 1g投与24時間値は Sulfathiazole 3g投与の12時間値、Kynex 2g投与の24時間値は Sulfamerazine 投与の12時間値、48時間値は Sulfadiazine 投与の12時間値に、又72時間値は Sulfathiazole 投与の12時間値に匹敵する事が窺われた。Acetyl 化物は Kynex 1及び2g投与で血中では大体遊離形の14～17%であった。尿中排泄は24時間迄に1.5g投与の際に26.5%、2g投与の際に15.4%で、Acetyl 化物は遊離形の約10～20%に過ぎなかつた。

この点 Acetyl 化物が遊離形に比して溶解性が2/5に過ぎないとしても臨床的には問題となるとは思われなかつた。

臨床上に用いた症例は膀胱炎 10, 淋疾 2, 淋疾後尿道炎 1, 腎盂炎 1 の計 14 例である。

膀胱炎の治療：排尿回数増加, 排尿時疼痛～不快感あり且つ尿濁ある症例に対し, 1日 1～2g, 3～6 日間の連続投与を行なつた。投与前膀胱尿鏡検で球菌又は桿菌を認めたもの各 3, 両者を認めた者 2, 無菌のもの 2 例。培養で葡萄球菌 2, Coliform 1, *Proteus* 及び葡萄球菌を見たもの 1 で, 他は菌発育を見なかつた。

膀胱鏡的には粘膜の濾泡形成, 出血, 潰瘍形成などを見た。投与中は他の処置を行なわず, 自覚的症狀の推移を見た。治癒～著しき軽快 3, 一時的軽快 4, 不変及不参 3 で不変の 2 例には膀胱洗滌が極めて有効であつた。

淋疾では 1g の投与後 6 時間で分泌物性状及び分泌物中淋菌は不変, 更に 1g 投与で通算 12 時間後に淋菌の著明な減少を認め, 更に毎 6 時間の 1g 投与を行ない, 通算 24 時間後に始めて淋菌の消失を見た。分泌物中白血球は 48 時間で消失した。2 例とも同様の経過をとつたが, 何れも 4g 2 日投与, 以後尿道洗滌併用で 1 週間の観察中再発を見ず, 非淋菌性尿道炎の症例は尿道不快感を主訴とし, 分泌物中に葡萄球菌発育を見たが 2g 3 日投与後分泌物に殆ど細菌を認めなくなり, 更に 3 日間の投与で自覚症狀も消失した。

腎盂炎症例は脊髓膀胱を基盤として発した両側膿腎症を示すもので尿濁濁つよく, 培養にて *Proteus* 及び *P. aeruginosa* を証明した。1日 2g 6 日間投与で尿性に些かの改善も見られなかつた。

以上 14 例を通じ何等みとむべき副作用を経験しなかつた。

健康人に対する経口投与で, 吸収は Sulfamerazine, Sulfadiazine 及び Sulfathiazole に比し稍々遅い様ではあるが, 血中 Peak level より見て吸収は良好と考えられ, 尿中排泄は 24 時間で投与量の約 20% に過ぎず, 血中濃度持続の長い事と略々一致する。抗菌力は特に検しなかつた。

治療効果は淋疾を含む尿道炎 3 例に対し有効ではあつたが種々の膀胱炎に対しては必ずしも優秀な成績をえなかつた。之は臨床上に膀胱炎と呼ばれるものが種々の原因によつて起りうるもので分離細菌が必ずしも意味をもたない事が多いからである。薬物投与前後に於ける膀胱尿培養検査を比較すると球菌性感染には効果的である事が窺われた(我々の症例中, 桿菌を培養分離した症例には少数例ではあるがすべて効果を見ていない)。

現在泌尿器科的疾患に伴う感染症に対する薬物治療の面で, Sulfa 剤は抗生物質にその主座を譲つたが補助的な意味では尚広汎に用いられている。治効の明にみとめられた淋疾に対してもその程度は PC, SM, TC 類, CM 等に比して甚しく劣つている。Kynex が治効上在来の Sulfa 剤に変わる所がないとすれば, 殊に低 pH 領域に於ける高溶解性, 小量投与による長期間有効性持続及び少い副作用などの点より見て, あく迄補助的な薬剤としてではあるが, 従来の Sulfa 剤に代るべきものであると結論して良いであろう。

追加 樋口謙太郎・占部治邦・植松一男(九大)

Kynex を数種の皮膚疾患, および淋疾に使用し, その臨床成績は次のとおりであつた。

1) 癬 9 例に使用し 8 例に有効であつた。2) 癩 2 例ともに有効, 3) 毛囊炎 1 例, 4) 尋常毛瘡 1 例, 5) 膿痂疹 1 例, 6) 膿疱性瘡瘡 1 例, 7) 化膿性アテローム 1 例に使用し, いずれも有効であつた。その他 8) 水痘 1 例, 9) デューリング疱疹状皮膚炎 1 例に使用したが, これらには無効であつた。

次に 10) 淋疾では 15 例に使用し, 臨床症狀の消失, 淋菌の陰性化したもの 8 例で無効 7 例であつた。

使用方法は皮膚科疾患では成人 1日 1～2g を 3日～10日間で内服せしめたが, 淋疾では 1日 2～6g を 2日～5日間投与した。副作用は全症例 33 例中 2 例に尿蛋白の出現を認めたが, これは投与終了とともにすみやかに消失した。

訂 正

誤 正

間宮利郎：抗生物質耐性葡萄球菌及赤痢菌の他種薬剤に耐する感受性。Chemotherapy Vol. 5 No. 3 (pp. 94～100) May 1957 のうち――

| | | | | |
|-------|------|-----------|---------|---------|
| P. 95 | 右段 | 下から13行目 | 4～3株 | 4—3株 |
| " | " | " 4 " | 感受性 | 感受性菌 |
| P. 96 | " | " 15 " | 合 3 株 | 各 3 株 |
| P. 97 | 表 8 | | 400 mcg | 20 mcg |
| P. 99 | 表 16 | 右下の表 1 段目 | 15 10 | 10 15 |