

年 80 u/cc, 100 u/cc 200 u/cc となり, 1955 年では 80 u/cc, 125 u/cc, 250 u/cc, 1956 年には 100~200 u/cc, 本年には Pe を使用してないにも拘らず 500 u/cc となっている。

我々の行つた Data から見ると, 白色葡萄球菌の耐性は年々増加し, 本年度の如く Pe を使用してないにも拘らず, その発育阻止濃度及び殺菌濃度に減少は見られず, 反つて増加している事を考えると, 昨年度より一般に認められた Pe の使用の減少は何等耐性の復帰に影響を与えなかつた事が考えられる。

(26) 肺化膿症に対するロイコマイシン投与成績

岡嶋 透・米満敬一・家村哲史・宮脇儀盛
熊本大学医学部河盛内科

肺化膿症にロイコマイシンを投与し, 臨床経過を観察した。症例は肺膿瘍 2 例, 気管支拡張症 2 例及び細菌感染を伴つた肺瘻の 1 例, 計 5 例であり, ロイコマイシンは 50~100 mg の気管内注入, 200 mg の 6 時間毎の経口投与或いは 200 mg の静注として投与した。その結果, 原因菌がロイコマイシン感受性であつた肺膿瘍の 1 例に於いては, 内服投与により著明な臨床症状の改善を認めたが, 他の 4 例では著明な改善を認める事は出来なかつた。これ等の症例では原因菌のロイコマイシン感受性の低い事が証明された。副作用は内服及び静注例にはみられなかつたが, 気管内注入 3 例の中 1 例において声帯の腫張による嚔声を認めた。従つて注入に際してはその濃度又は溶媒等につき考慮せねばならぬと思う。

(27) Oleandomycin の血中濃度について

田中 開・螺良英郎・高橋久雄・黒田 稔
大阪大学第三内科

体液中の Oleandomycin (OM) 濃度測定法の検討を行うと共に, OM 内服後の血中濃度推移及び尿中排泄量を測定し, 併せて肺膿瘍患者に長期内服せしめ効果を見た症例について報告した。濃度測定法としては, 鳥居氏重層法を用い, 標準稀釈液には OM 磷酸塩粉末 (709 mcg/mg) を使用した。重層法培地は血液加無食塩 1.5 % 寒天培地に溶連菌を加えたもので, 培地の pH は 7.0~7.5, 菌量は 24 時間培養菌液 0.3 % の割合のものが適当である。菌株としては溶連菌 J-17 A 4 が最も感度が高く, 可成低濃度まで測定可能である。枯草菌 PCI-219 株を使用するときは, 阻止帯は不明瞭で, 1 % メチレン青液を 1 % の割合に加える必要がある。又上述の溶連菌量に対しては, 血液を 6 % に加えるのが最も適当であつた。この条件下で OM 0.1 mcg/ml まで測定し得た。

次に裁検液としては生理的食塩水, 蒸水, 磷酸緩衝液 (pH 7.0) 等で, OM を溶解したものでは阻止帯の長さには大差なく, 尿では僅に長く, 血清, 血漿等では他の抗生物質の場合と異り著しく長くなり, 生理的食塩水稀釈液を標準とすると血清濃度の測定値は理論値の 4~6 倍となる。この現象は被検液中の蛋白含有量に関係があると考えられ, この点につき更に検討したい。以上より, 血中濃度の測定には血清を, 又尿については生理的食塩水を対照溶媒として使用すればよい。次にカプセル入 OM 400 mg 或は 500 mg 1 回投与後の血中濃度推移を見るとピークは 1~3 時間にあつて, 0.4~1.8 mcg/ml を示し, 6 時間後 0.2~0.4, 12 時間では消失或は痕跡程度となる。しかし 6 時間毎 500 mg 2 回投与では, 血中濃度は初回投与の約 2 倍となり有効濃度の持続も長くなり, 更に少量連続内服につき検討中である。最後に各種抗生剤に耐性を示した黄葡萄菌を起炎菌とする肺膿瘍患者に, OM 1 日 1 g を 4 回に分服せしめ, 4 日目には高熱の下降, 喀痰量の減少, 一般症状の改善が見られ, 10 日目には黄葡萄菌も消失し, 特に胸部 X 線所見で, 右下野の空洞並に浸潤影は殆んど消失し著効を認め得た。尚, 軽度の胃部不快感の他特に副作用は認めなかつた。

(28) アクロマイシン V の血中濃度並びに使用経験

塩田憲三・大井安弘・前田泰生・大貝嘉弘
有光克典・稲葉俊雄・山本嘉幸・和田文郎
大阪市立大学医学部小田内科教室

AcM V を健康人に投与した場合の血中濃度, 及び尿中排泄, 並びに 2, 3 の疾患に使用した成績を報告する。健康被検者は成人男子 12 名で, 内 6 名には AcM V 250 mg 又は 500 mg を 1 回に服用させた。

その血中濃度は何れの群に於ても 3 時間目がピークで前者では全例 1. mcg/cc 以上, 後者では 3 mcg/cc 以上であつた。30 分値は殆んど全てに於いて測定不能であつた。尿中排泄量は 6 時間迄で最高 37 % 前後である。250 mg を 6 時間間隔 2 回投与したものでは蓄積効果を認めた。

ノイトラン 2 g 投与 30 分後に AcM V を服用させた場合の血中濃度はノイトランを用いない場合と略等しく, 前日硫マ投与により下痢をしているものでは血中濃度の上昇が悪かつた。

臨床例の第 1 例は肺膿瘍患者で, 喀痰中にテトラサイクリン系, ペニシリン, ストマイに同程度の感受性を示し, スルファチアゾールには耐性をもつ *Streptococcus*. α , β を認め, ペニシリン, クロマイ, カイネックスを使用するも下熱せず, AcM V 1 日 2 g 投与し, 翌日より

解熱し、咳嗽、喀痰の著明減少を見た。

第2例は弛張熱と黄疸を有する胆のう炎患者で、胆汁中より大腸菌を検出、ドミアン投与無効、AcM_V1日2g投与により翌日より高熱は下熱したが、時々37°C代の発熱を見たので胆のう摘出術施行、胆のう炎及び結石を認めた。

第3例は右頬部のフルンケルより敗血症を起し、頬部膿汁及び骨髄中より黄色葡萄状球菌を認め、AcM_V1日2gを投与し翌日より次第に下熱傾向を認めた。1週間で無熱になった。以上3例に於ける本剤の副作用は何等認められなかつた。

(29) 外科領域におけるアクロマイシン V の使用経験

吉田良行・浜垣 仁

京都大学医学部外科第2講座

(指導 青柳安誠教授)

アクロマイシンVとアクロマイシンについて、投与後血中濃度及び尿中排泄量を測定すると共に、臨床的に種種の外科的感染症にアクロマイシンVを使用し、以下述べるような結果を得た。

(1) 血中濃度：250 mg 及び 500 mg の単独投与、250 mg の連続投与を行つた。最高血中濃度は2時間後に現われ、その濃度はいずれもアクロマイシンVはアクロマイシンの約2倍で、長時間より高い血中濃度を維持する。

(2) 尿中排泄量：250 mg 及び 500 mg の単独投与を行つて、投与後6時間、12時間、24時間に分割採取した。いずれも6~12時間の間にその最大量が排泄され、アクロマイシンVの方がアクロマイシンの場合よりも排泄量が多かつた。アクロマイシンVの方が血中濃度が高いこと、又尿中の排泄量が多い事実より、消化管よりの吸収がよく、尿路感染症に対して有効であると思われる。

(3) 臨床成績：急性化膿性炎症の大半及び、混合感染が考えられる2~3の疾患に効果があつた。且つ全症例において何ら副作用をみなかつた。

(30) 女子淋疾の治療効果

三浦 高・碓井博司

広島大医皮泌尿科

業態婦に於ける淋疾患者81例に治療を行い、次の結果を得た。

1) Pc 単独療法に於て60万単位1回注射で過半数(43例中25例58.1%)に淋菌の消失をみた。即ち淋疾治療に当つては依然 Pc が最も有効的であることは否定出来ない。

2) 少数例ではあるがウロサイダル(衛材)単独療法を試み、6.0gまでに淋疾患者11名中8例(72.8%)に淋菌の消失を見、白血球の消失度はPcより稍々劣るが、雑菌の消失が稍々良好で、副作用は全然無く、淋疾治療には相当有効であると思われる。

3) Pcにウロサイダルを併用し比較的難治性と思われたものを含みPc150万単位、ウロサイダル6.0g迄に自覚症も比較的速に改善し、全例に淋菌の消失をみ、又白血球及び雑菌の消失状態も良好で、特に尿道の雑菌消失が著明であつた。

(31) 足菌腫に対する D. D. S. の効果

三浦正伍・大下邦夫

広大皮泌尿科

足菌腫は本邦では稀有な疾患で、われわれは本症より *Actinomyces farcinicus* (*Nocardia asteroides*) を証明し、之に対し治癒薬である D. D. S. を使用した処著効を奏し全治せしめ得た。かかる症例は文献に之を求め得ないのでその経過を述べる。

(32) 諸種 INAH 誘導体の動物実験に於ける経口投与と注射に依る投与の効果の比較

内藤益一・前川暢夫・藁谷健比古・近藤勉夫

京大結研化学療法部

予め感作した海猿の右眼前房内に結核菌 H₃₇R_v 株を接種して生ずる前眼部結核症を対象として、INH, IHMS, NIHG, IPN の薬剤を INH 15 mg/kg を基準として、夫々薬剤の分子量に応じて投薬量を定め、IHMS 30 mg/kg, INHG 40 mg/kg, IPN 35 mg/kg とし、夫々実験海猿に内服投与と注射投与とを行い、その治効を比較検討した。即ち、実験的前眼部結核症の病変の強さを各群夫々近似させて治療群を編成し、治療開始と共に前眼部病変を経過を追つて観察し、併せて体重測定を行い成績判定の一助とした。観察は12週間行い、その後各群一斉に剖検し、各臓器の肉眼的所見を検索し、更に各臓器の結核菌定量培養を行なつた。成績の概略では体重に於ては無処置対照群はやや減少の傾向を示すが、各治療群は内服でも注射でも漸増的であり、両投与群の間の差は各群ともに有意なものはない。前眼部病変の経過に及ぼす影響では、INH, INHG 群では内服と注射群の間に大差なく著効を認め、IHMS, IPN 群では内服群に一段の治効を認めた。剖検所見の成績では各群ともに内服、注射群間に大差なき著効を認めた。定量培養に於ては無処置群では全例中等度以上の結核菌発生が見られたのに較べて内服群では菌集落発生は殆ど見られず、注射群は内服群

より、結核菌の発育を示す例が多く、内服群は各薬剤投与例とも注射群をやや上廻る結核菌発育阻止を示した。以上諸成績を綜合すれば、INH 及びその誘導体の投与に際しては本実験の範囲内では全般を通じて内服投与がやや勝つて居るが、注射投与でも無処置例に比較すれば明らかに良好な治療効果を示した。

(33) INH 投与後の血清中及び喀痰中濃度

河盛勇造・徳臣晴比古・金井次郎・

河村正一・永木譲治・松崎武寿

熊本大学医学部河盛内科

私共は本年9月日本結核病学会九州地方会総会に於て発表した方法(MIDDLEBROOK 氏法変法)を用いて、血清中及び喀痰中 INH 有効濃度の生物学的定量を行った。喀痰中濃度の測定は阪大堂野前内科 船松氏の方法にはほぼ準じた。即ち、Papain 添加による前処置を施し、その上清を滅菌し、以下血清の場合と同様の操作によつて定量した。

先づこの前処置が INH にどの程度の影響を与えるかを検べる目的を以て、種々濃度の INH 水溶液に Papain 消化、加熱を施し、施さない場合と比較したが、全く同程度の抗酸性消失率を示した。又非結核患者の喀痰に INH 水溶液を既知濃度に添加した場合も INH 濃度の低下は見られなかつた。次に 23 例の肺結核患者について INH 200 mg、又は INH 200 mg の分3量を夫々1回、経口的に投与して、4時間後に於ける血清中濃度と2~6時間後に於ける喀痰中濃度とを比較した処、喀痰中濃度は血清中濃度に較べ常に低値を示し、大体 1/2~1/4 の範囲であつた。又 INH 200 mg 分3の1回量投与例に於ては喀痰中濃度は、大多数の例に於て 0.1mcg/cc 以下であつた。尚喀痰中の粘液部分と膿様部分に於ける INH 濃度を比較したが、両者の間には著明なる差異は認められなかつた。

(34) INH 及び誘導体投与後の血清中濃度

河盛勇造・徳臣晴比古・金井次郎

小島武徳・調 政喜

熊本大学医学部河盛内科

MIDDLEBROOK らは結核菌の幼若培養菌に INH を加えた場合、抗酸性の消失を来す現象を応用して血清中 INH 濃度の測定を行つているが、著者らは本年9月、日本結核病学会九州地方会に於て発表した変法を用いて INH 量及びその誘導体投与後の血清中濃度を時間的に測定し、2, 3 の検討を加えた。

使用培地は栄研 Dubos 培地、菌株は H₃₇Rv を用い、実験方法及び判定は既に発表した変法によつた。

研究成績

i) INH 投与量と血清中有効濃度との関係

肺結核患者 36 例に INH 0.2 g 及び 0.2/3g を投与して4時間後の血中 INH 濃度を測定したが、0.2 g 投与患者では 18 例が 0.4 mcg/cc、各 7 例が 0.8 mcg/cc 及び 1.6 mcg/cc を示した。又同じ 36 例中 0.2g/3 投与者 28 例では、0.1 mcg/cc 以下を示したもの 18 例、残り各 5 例が 0.4 mcg/cc、0.2 mcg/cc を示して居り、INH 投与量に比例して血中濃度の低下が認められた。

ii) INH 誘導体投与後の血清中有効濃度

先づ INH と各種誘導体(IHMS, IPC, INH-G) の抗酸性消失率を比較する為、INH と各分子量中の INH を等量ならしめる様に作製した溶液を用いて実験を行つたが、各々の間には差は認め得なかつた。ついで INH と上記誘導体を同一患者に1週間隔で含有 INH 分子量より換算して、夫々1倍、2倍、2.2倍、2.7倍量を経口投与し、内服後 1, 2, 4, 6, 8 時間の血清中濃度の時間的推移をみたが、各例共、INH が 0.2g/1 投与では 1.6 mcg/cc、0.2g/3 投与では 0.8 mcg/cc と、1時間で最高値を示し、経過と共に減少した。又各誘導体では1~2時間と稍々遅れてピークを示したが何れも有効濃度の持続は INH と大差が認められなかつた。

著者らは、誘導体は体内で分解する為とその非活性化が遅れ、有効 INH 濃度の持続が延長するのではないかと予測したが、実験結果では所期の成績は得られなかつた。

誘導体の副作用出現率の低い事実が如何なる機点によるかは今後更に検討の必要ありと思われる。

(35) INH 及び Cycloserine 投与時の尿中 VB₆ の消長について

伊藤文雄・青木隆一・林 昭

阪大第3内科

INH 及びその誘導体並びに Cycloserine(CS) 投与患者尿中の VB₆ 3型総量を ATKIN 等の変法により定量し、それ等の消長について検討したので報告する。

〔実験方法〕

結核にて入院中のこれ等薬剤投与患者の 24 時間尿の一部を最終 0.5 N 塩酸酸性で 6 時間加水分解し、pH5.0 に調整したものを検体とした。Saccharomyces carlsbergensis 4228(ATCC-9080) 0.1 mg/ml 懸濁液を用い、VB₆ 含量が略 0.01 mcg/ml に稀釈した検体を 2 倍濃度の基本培地と共に 100°C 15 分間滅菌したものに接種し、30°C 16 時間培養してフィルター 610 mμ にて比濁し、

同様に処置して得た検量曲線より換算，1日全尿中のVB₆全量を算出した。尚，すべて2～3例の平均値を求め，更に投与前3日間の平均値を算出して，正常値とし各薬剤による影響を検討した。

〔実験成績〕

(1) 予備実験としてSM, INH, CSの *Saccharomyces carlsbergensis* に対する発育阻止作用の有無を検討したが，10 mcg迄殆んど影響を認めなかつた。

(2) INH及び誘導体 (IHMS, INHG) は全てINH換算 10 mg/kg 連日内服により3～5月後には約5倍量にVB₆排泄が増加する。IPCのみ著明な排泄増加を認めない。

(3) CS (0.5) 連日内服例では投与前に比して著明な差異を認めないが，CSを0.8に増量すると約2倍量に，更に1.0に増量すれば投与前の約4～5倍量のVB₆排泄の増加を認めた。CS (1.0) に更にINH (0.2) を負荷しても尿中VB₆排泄量はもはや増量しなかつた。

(4) INH誘導体の内服時と注射時とをINHG及びStretohydrazideを用い，尿中VB₆の消長を検討したが，内服の場合は，注射の場合よりやや増量している傾向が認められたが，期待したような著明な差異は得られなかつた。

(36) Cycloserine の作用機序に関する実験的研究 (第5報)

結核菌の各種基質脱水素反応及び大腸菌のアミノ酸酸化に及ぼす影響について

山本 実・溝端久夫

大阪羽曳野病院

伊藤文雄・青木隆一・荒木林三

阪大医第三内科

吾々は本学会及び結核病学会においてCSに関する研究成績を数回にわたり発表してきたが，今回は脱水素反応及びAlanine酸化に及ぼすCSの影響について報告する。

(実験方法) 脱水素反応はBCG，鳥型結核菌及び大腸菌K-12株の生菌浮游液を酵素材料としツンベルグ管を使用，無気的条件下におけるTTCよりTPFの生成をもつて測定した。又Alanine酸化は大腸菌UKT-B株の生菌浮游液を酵素材料とし，酸素消費はワールブルグ検圧計，アンモニア測定はConwayの微量拡散装置を用いて測定した。

(実験成績) 鳥型結核菌を用いPyruvate, Ethanol, Lactate, Glucoseを基質とする脱水素反応はCS(終濃度M/100)により明らかに阻害される。次にBCGのGlutamate脱水素反応もCSにより阻害され，又大腸

菌のGlutamate及びSuccinate脱水素反応もCSにより阻害されるのを認めた。

次に大腸菌のDL-Alanine酸化に対してCSはその酸素消費，アンモニア産生ともに明らかに阻害するのを認めた。又AlanineのD体及びL体について比較したがD体において阻害が明らかであつた。INHはCSと同じくCatalaseを阻害するがD-Alanine酸化には影響を認め得なかつた。又Pyruvateの酸化に対してはCSの影響を認め得なかつた。D-Alanine酸化に対してPASは極く軽度の阻害を認めたがSMでは影響を認め得なかつた。尚CSの分解産物であるHydroxylamineの阻害についても行つたが終濃度1 mcg/ccにおいても阻害する様であるが更に今後の検討を要するものと考えらる。

(37) 抗結核剤と副腎皮質機能 (続報)

PASの副腎皮質機能に及ぼす影響に就て

国立大阪療養所 高 栄

PAS投与により尿中17-OHCS排泄が減少する事は既に報告した処であるが，今回はその機序につき検討を加えた。

PAS投与下にhydrocortisone 50 mgを内服させた軽症結核患者の尿中17-OHCS排泄量を経時的に見ると，対照例に比し遊離型17-OHCS排泄量は早期に著明に増加するが，結合型17-OHCSに於ては，対照に比し却つて排泄減少する。その結果総17-OHCS排泄遅延がPAS投与群に見られる。この事よりCorticoid代謝がPAS投与により抑制される如き結果を得たので，ラット肝より抽出した酵素を用い *in vitro* でhydrocortisoneの代謝にPASが如何なる影響を及ぼすかを検討した。 Δ^4 -3Ketone部の測定は紫外部240 m μ にて，側鎖部はporter-Silber反応により観察した。代謝反応系は，ラット肝ホモジネートを6,000回転にて遠沈した上清を酵素液とし，補酵素液には，ラット肝ホモジネートを煮沸上清したものを使用した。抽出分離測定は熊谷等の方法に準じた。PAS添加による影響は側鎖部は1時間， Δ^4 -3Ketone部は10分間incubate後に測定した。その結果hydrocortisoneの Δ^4 -3Ketone部還元に及ぼすPASの影響は4 μ M～8 μ Mの濃度では全く見られなかつたが，側鎖部の代謝は同一濃度で著明に抑制する事を認め得た。

PAS連続投与により尿中17-OHCS排泄減少を来す機序としてはPASが肝におけるCorticoid代謝を抑制し，その結果，遊離型17-OHCS levelの上昇を来し，下垂体調節機序によりACTH分泌減少，皮質よりのCorticoid分泌減少を起したものと考えれば尿中17-